

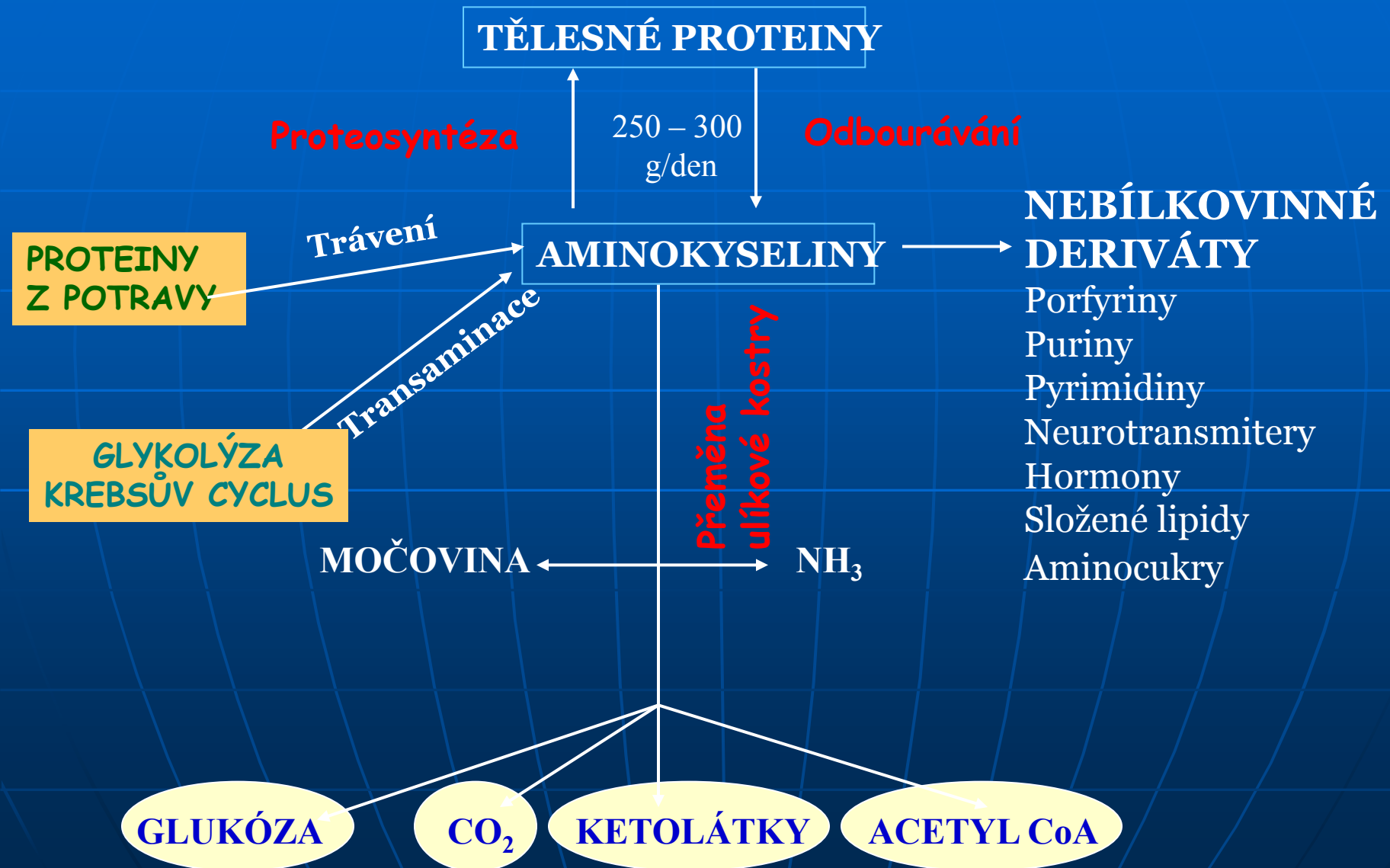
AMINOKYSELINY A BÍLKOVINY

- **Struktura a funkce:**
 1. Aminokyselin
 2. Peptidů
 3. Bílkovin

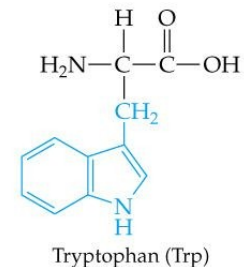
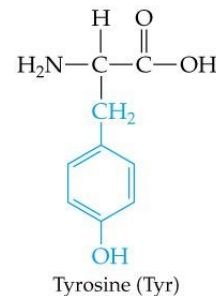
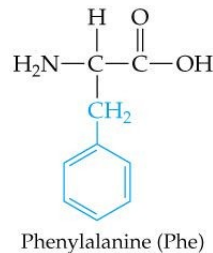
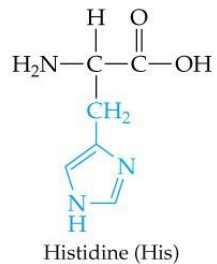
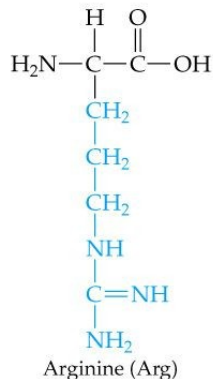
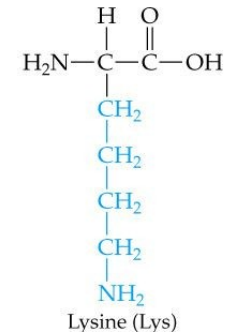
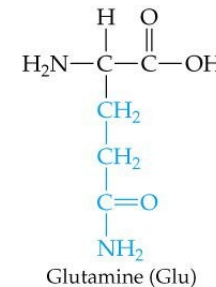
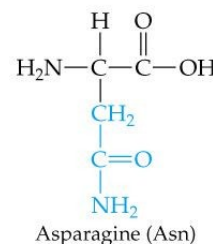
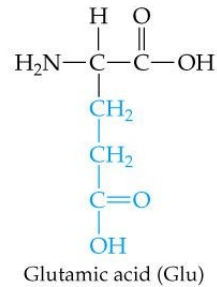
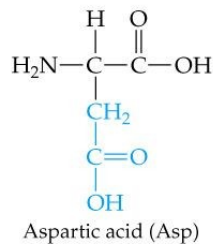
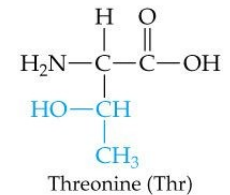
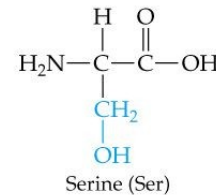
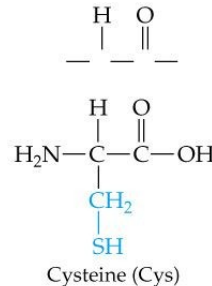
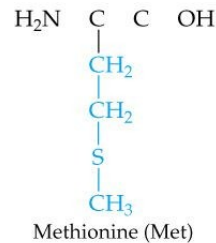
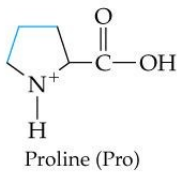
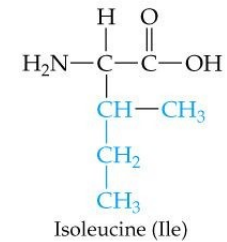
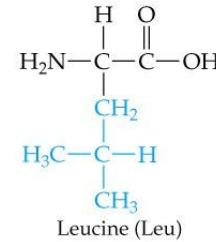
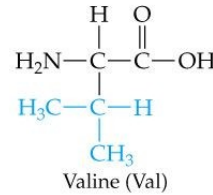
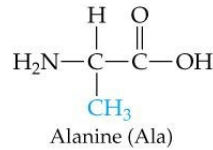
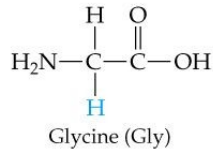
- **Metabolismus:**
 1. Aminokyselin
 2. Bílkovin

- **Plazmatické proteiny, imunoglobuliny**
- **Poruchy metabolismu**

METABOLISMUS AMINOKYSELIN A PROTEINŮ



Dvacet standardních aminokyselin



Neesenciální a esenciální aminokyseliny u člověka

Neesenciální

Esenciální

Semiesenciální*

Alanin

Asparagin

Aspartát

Glutamát

Serin

Fenylalanin

Histidin

Isoleucin

Leucin

Lysin

Methionin

Threonin

Tryptofan

Valin

Arginin

Cystein

Glutamin

Glycin

Prolin

Tyrosin

*pouze v určitém období růstu a během nemoci.

METABOLISMUS AMINOKYSELIN

1. Dekarboxylace – vznikají aminy



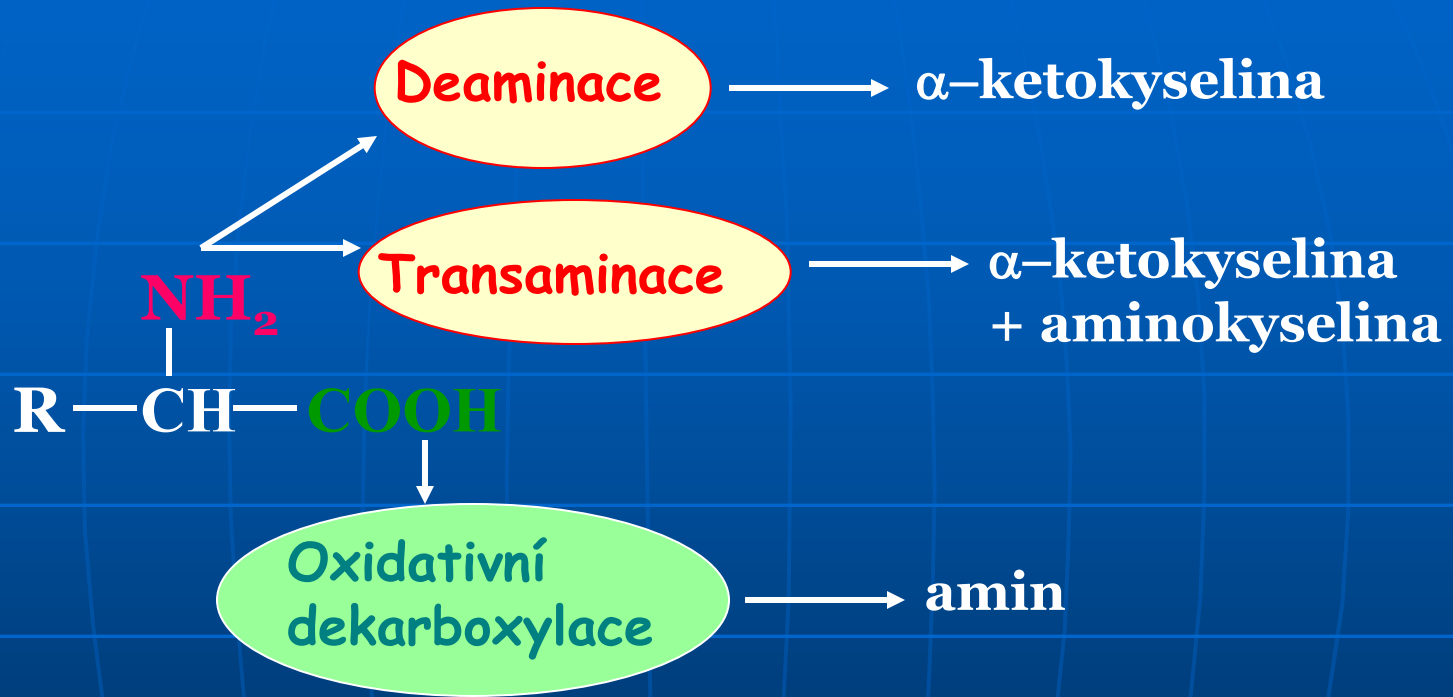
2. Deaminace – vzniká amoniak



3. Transaminace – vznikají oxokyseliny



Katabolismus aminokyselin



Základním předpokladem pro odbourávání aminokyselin je odstranění α -aminoskupiny **transaminací** a **deaminací**. **Dekarboxylací** vznikají biologicky aktivní aminy.

1. Dekarboxylace

- Odstranění CO_2 z $-\text{COOH}$ skupiny
- AA se mění na amin
- Vzniklé aminy jsou biologicky velmi účinné
 - Tyr – katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)
 - Try – serotonin
 - His – histamin
 - Ser - ethanolamin

2. Deaminace

- odstranění $-NH_2$
- probíhá účinkem dehydrogenáz
- vzniká oxosloučenina a amoniak
- toxický amoniak je převeden na močovinu v močovinovém (ornithinovém) cyklu

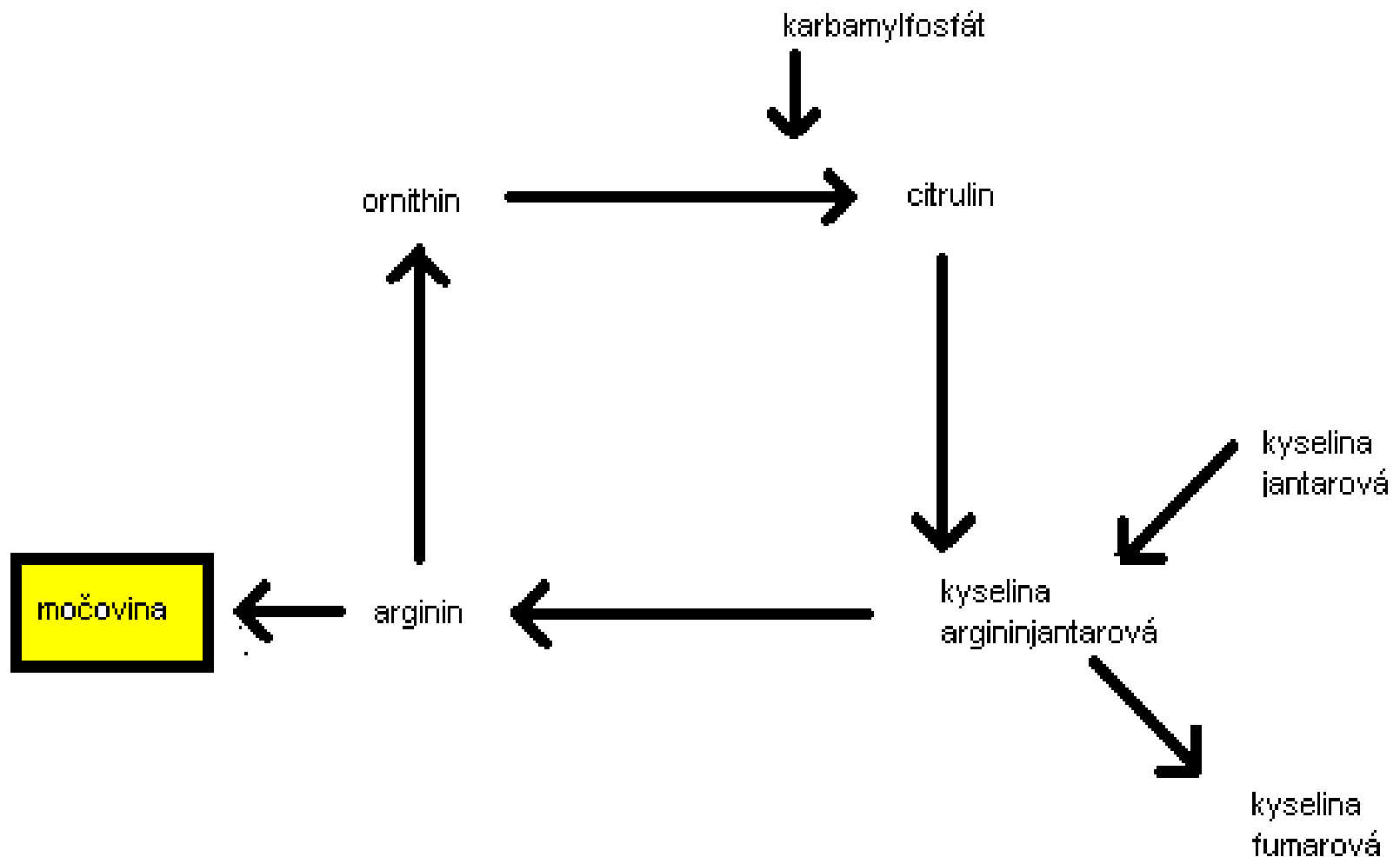
Tvorba močoviny

- amoniak je buněčný jed → přeměna
- amoniak → močovina → ledviny → moč
- močovina vzniká v játrech, v mitochondriích a v cytoplazmě
- reakce je endotermní

Dusíková bilance

- Denně člověk vytvoří **20 - 25 g** močoviny
dusík přijatý potravou
- **Dusíková bilance** = -----
dusík vyloučený močí
- Pozitivní, negativní, vyrovnaná
- Denně se doporučuje **70 - 90 g** bílkovin
- Dobře stravitelné s esenciálními AA
- **Živočišné** bílkoviny jsou plnohodnotné

Ornithinový cyklus



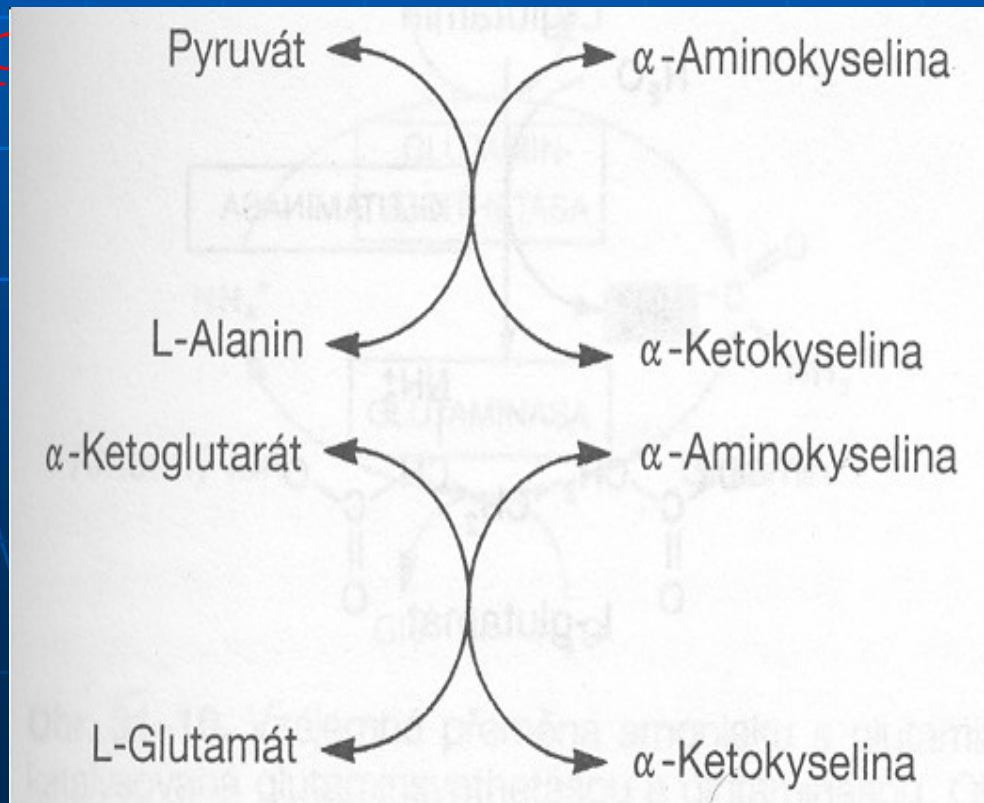
3. TRANSAMINACE

- Především se týká neesenciálních aminokyselin (aspartát, alanin)
- Aminokupina příslušné AA se přenesse na α -oxokyselinu a vzniká jiná AA a oxokyselina
- Děj podmíněn enzymaticky – aminotransferázami
- Aktivita aminotransferáz je významně zvýšená při některých onemocněních

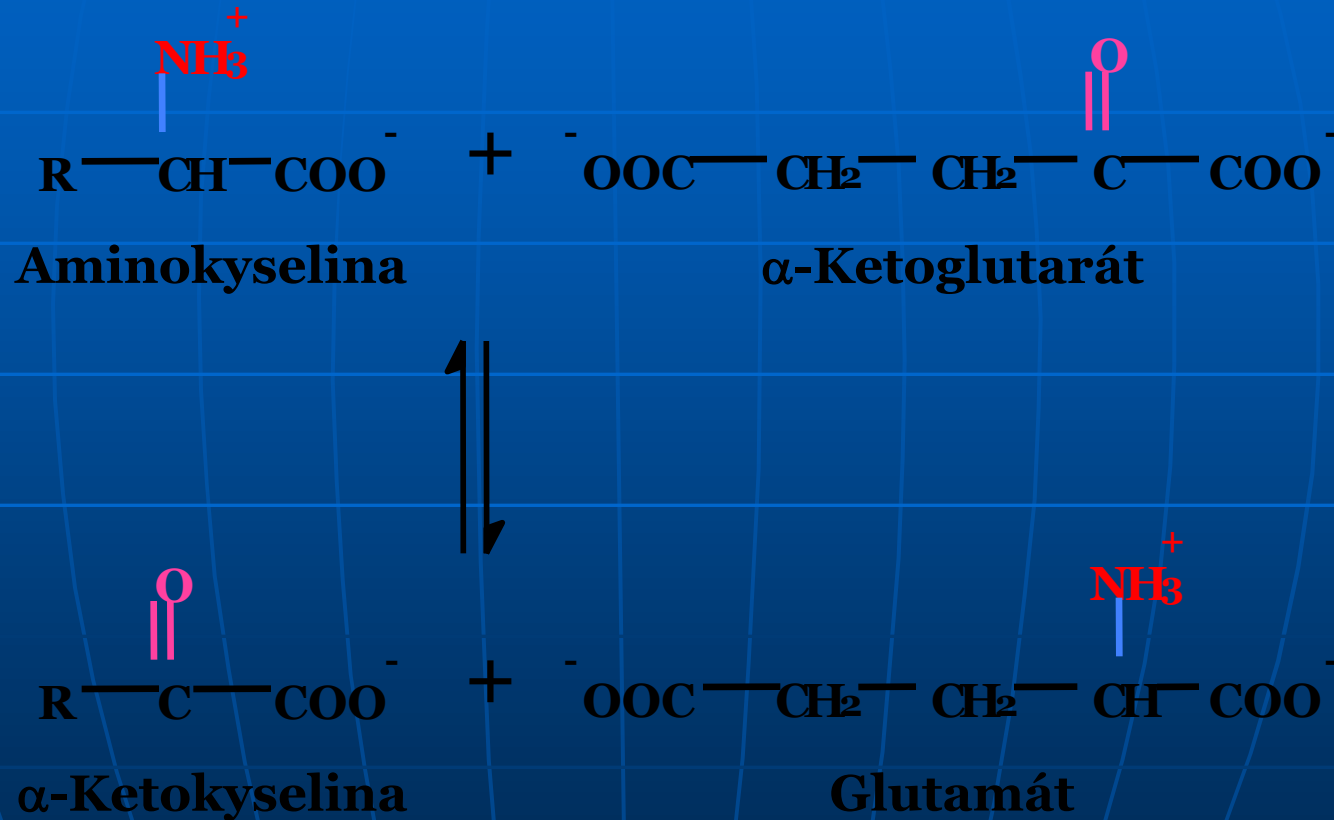
3. TRANSAMINACE

Aminotransferázy (transaminázy) jsou specifické pro jeden pár aminokyseliny s její odpovídající α -ketokyselinou.

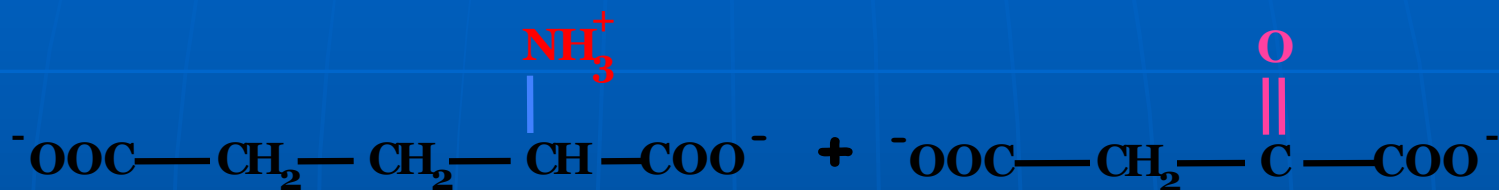
Aminotransferázy mají v aktivním centru prosthetickou skupinu –



Transaminace - přenos aminoskupiny na ketokyselinu



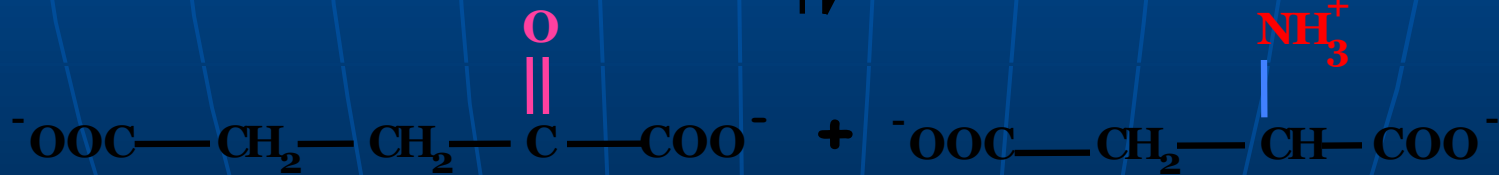
Transaminace - přenos aminoskupiny na ketokyselinu



Glutamát

Oxaloacetát

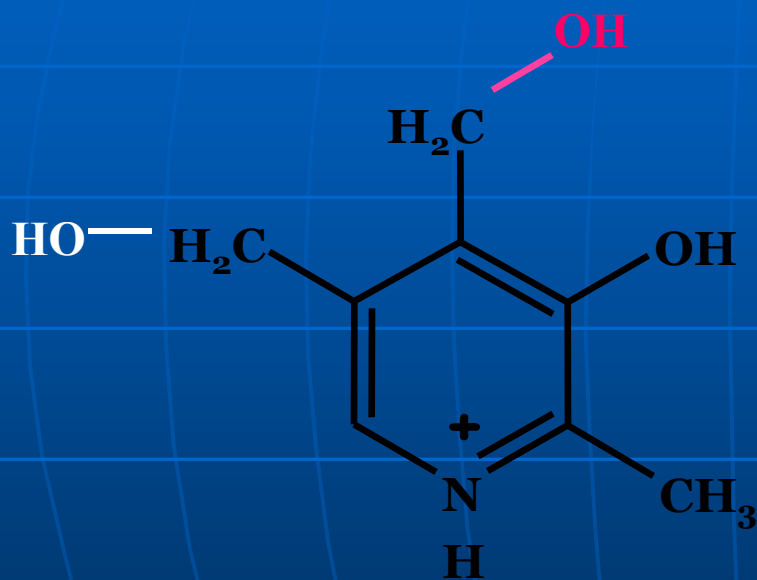
Aspartátaminotransferáza
(AST)



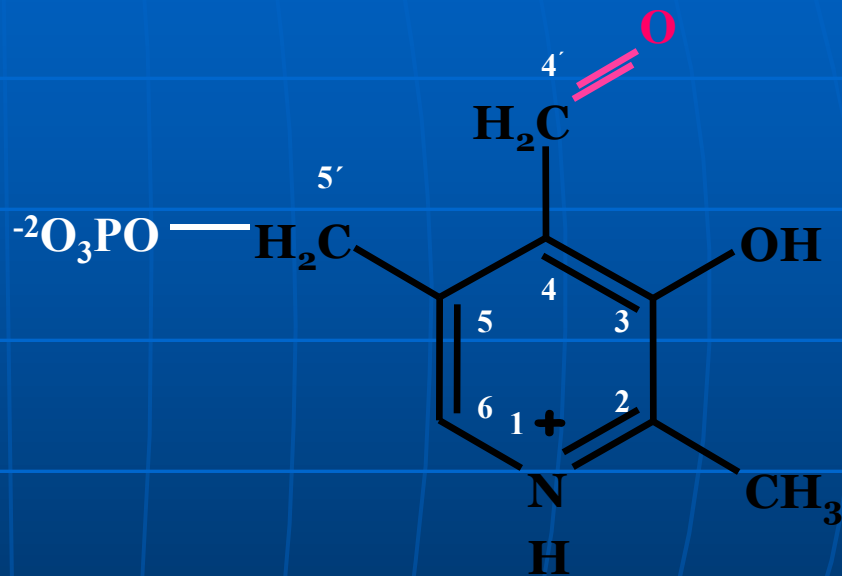
α -Ketoglutarát

Aspartát

Transaminace - aminotransferázy (transaminázy) obsahují koenzymem pyridoxal- 5'-fosfát (PLP)



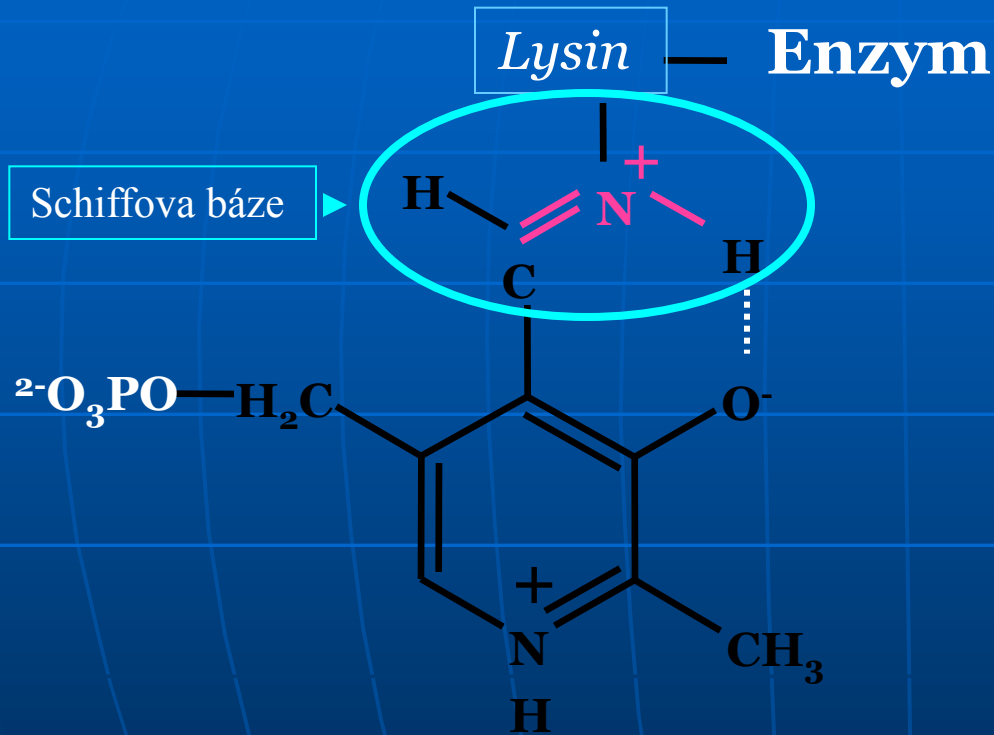
**Pyridoxin
Vitamin B6**



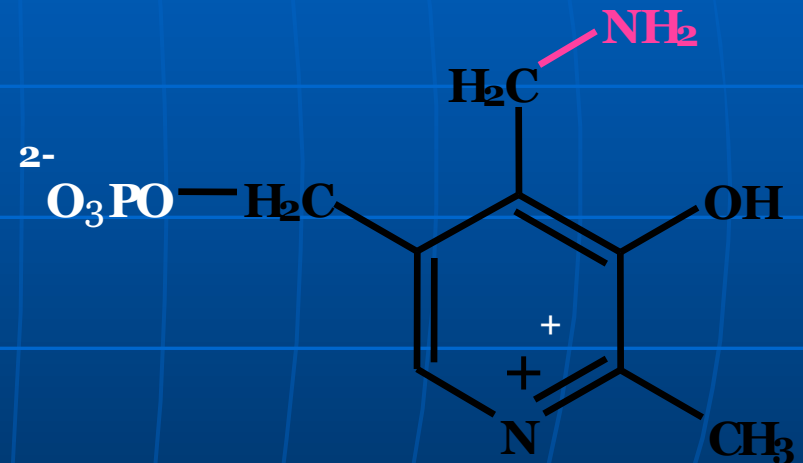
**Pyridoxal-5'-fosfát
(PLP)**

Prekurzorem PLP je pyridoxin, vitamin B6.

PLP je pevně vázán na enzym přes imino vazbu (Schiffova báze) na ϵ -aminoskupinu Lys. Pyridoxamin-5'-fosfát (PMP) přenáší aminoskupinu na α -ketokyselinu.



Pyridoxal-5'-fosfát
navázaný na apoenzym



Pyridoxamin-5'-fosfát
(PMP)

Aminotransferázy

- Substráty většiny aminotransferáz jsou α -ketoglutarát a oxaloacetát
- Aminotransferázové reakce jsou reversibilní a podílí se tak i na syntéze aminokyselin.
- Přítomnosti aminotransferáz ve svalových a jaterních buňkách se využívá k diagnostickým účelům v klinické praxi

Aminotransferázy

- **AST – aspartáttransamináza**
 - aspartát- α -ketoglutaráttransferáza
 - SGOT (**s**erum **g**lutamát**o**xaloacetát**t**ransamináza)
 - klinický ukazatel nevratného poškození myokardu
- **ALT - alanintransamináza**
 - alanin- α -ketoglutaráttransferáza
 - SGPT (**s**erum **g**lutamát**p**yruvát**t**ransamináza)
 - klinický ukazatel nevratného poškození jater

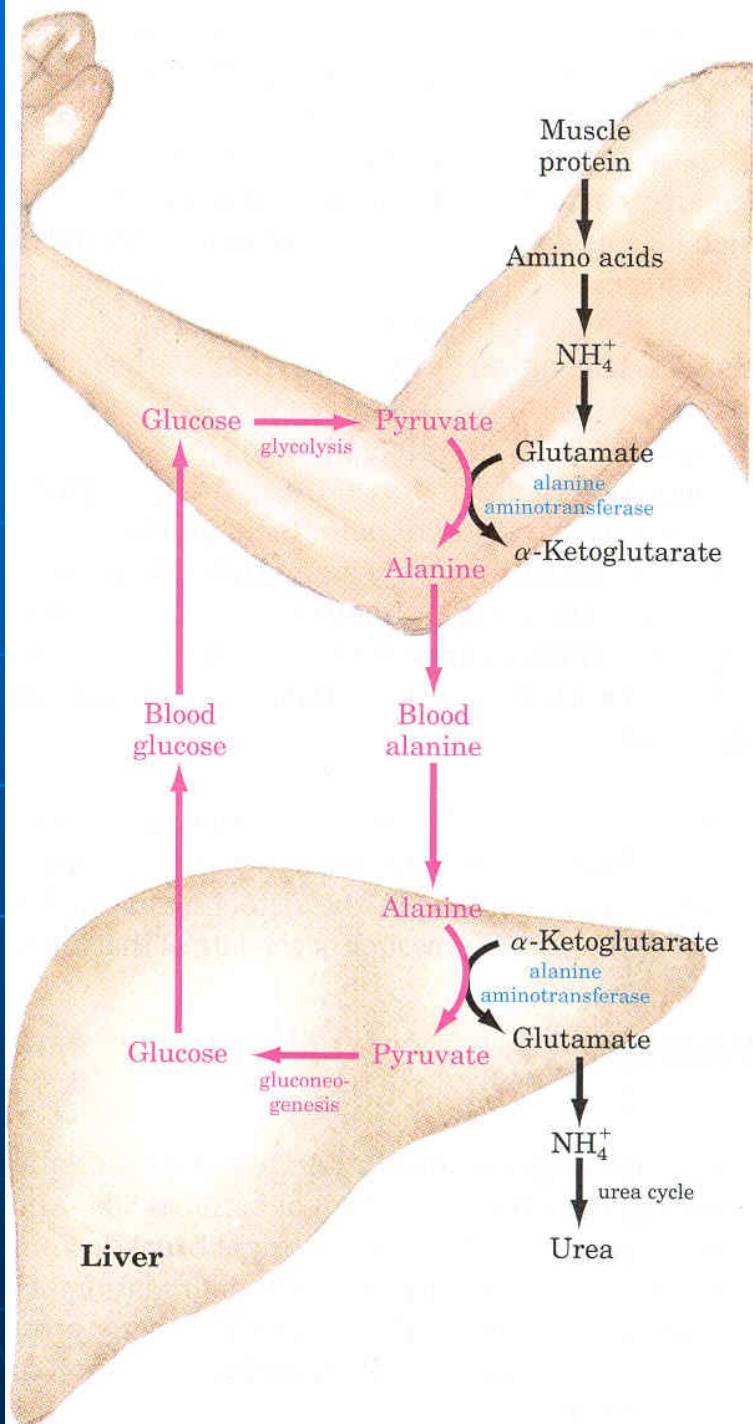
Transport aminodusíku při odbourávání svalových proteinů

Glukózo-alaninový cyklus

Alanin vyplavený ze svalu a periferních tkání, je použit pro **glukoneogenezi** v játrech a glukóza je opětovně vychytávána svalem a periferními tkáněmi, kde z něho vzniká pyruvát. Ten je transaminován na alanin atd.

Aminodusík z alaninu je v játrech použit pro syntézu močoviny.

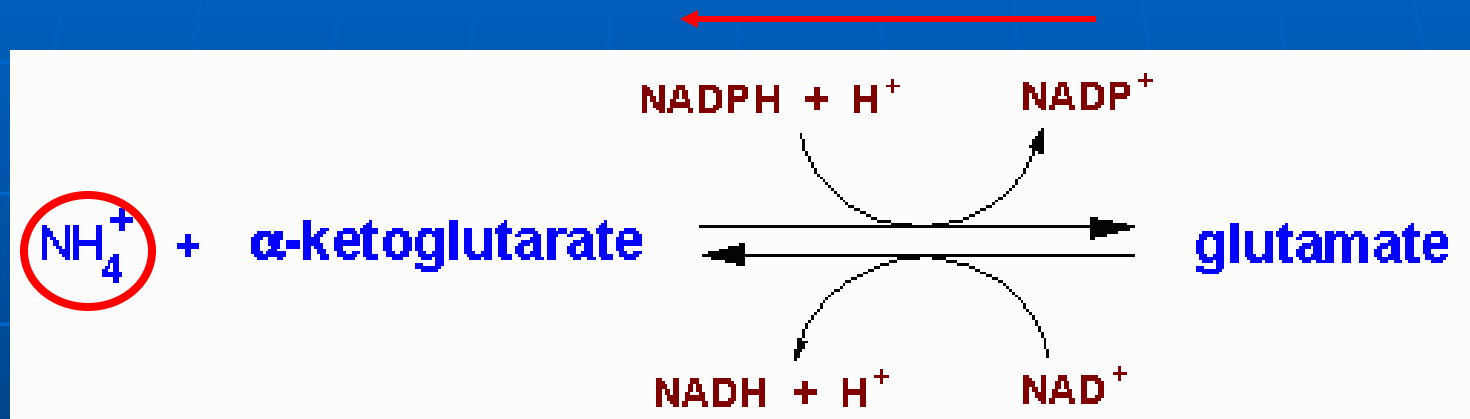
(Obdoba cyklu Coriových).



Glutamát uvolňuje svoji aminoskupinu v játrech jako amoniak

L-Glutamátdehydrogenáza

odstraňuje v játrech aminoskupinu z uhlíkaté kostry glutamátu



- v játrech se hromadí **glutamát** vzniklý transaminací z jiných aminokyselin
- aminoskupina se oxidativní deaminací z glutamátu uvolní **glutamátdehydrogenázovou** reakcí jako **amoniak** (reakce probíhá v mitochondriích)
- glutamátdehydrogenáza je jako jediná z enzymů schopna využívat NAD⁺ i NADP⁺ jako akceptory redukujících ekvivalentů
- kombinované působení aminotransferázy a glutamátdehydrogenázy se nazývá **transdeaminace**.

Glutamin transportuje amoniak z krevního řečiště

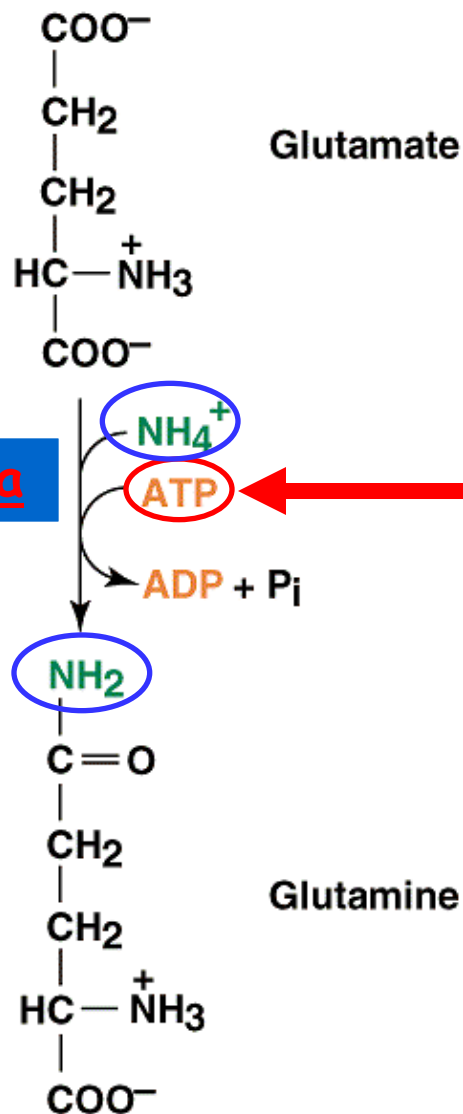
Je nejvýznamnější transportní formou aminodusíku v krvi

Ve své molekule nese hned dvě $-NH_2$ skupiny pocházející z odbourávání AMK.

Glutamin je transportován do jater a NH_4 se v mitochondriích hepatocytů uvolní za pomoci **glutaminázy**, glutamin se mění zpět na glutamát.

NH_3 se glutaminázou mění na močovinu.

glutaminsyntetáza



Glukogenní a ketogenní AA

Z AA jsou tvořeny další substráty:

- Glukogenní AA
 - Použity pro výstavbu sacharidů
- Ketogenní AA
 - Přeměněny na ketolátky a různé lipidy

Glukogenní aminokyseliny

Metabolisují se na α -ketoglutarát, pyruvát, oxaloacetát, fumarát nebo sukcinyl CoA

Aspartát

Asparagin

Arginin

Phenylalanin

Tyrosin

Isoleucin

Methionin

Valin

Glutamin

Glutamát

Prolin

Histidin

Alanin

Serin

Cystein

Glycin

Threonin

Tryptofan

Ketogenní a aminokyseliny

Metabolisují se na acetyl CoA nebo acetoacetát

Současně jsou i glukogenní

Metabolisují se na α -ketoglutarát, pyruvát, oxaloacetát, fumarát nebo sukcieryl CoA

Isoleucin
Threonin
Tryptofan

Fenylalanin
Tyrosin

Leucin a Lysin jsou pouze ketogenní

Anabolismus (syntéza) aminokyselin

- Neesenciální AA jsou syntetizovány z:
 - intermediátů glykolýzy
 - intermediátů citrátového cyklu (oxalacetát)
 - glutamátu (Gln, Pro)
- Glu je využíván též jako donor aminoskupiny při transaminacích:
 - pyruvát + Glu \rightarrow Ala + 2-oxoglutarát
 - oxalacetát + Glu \rightarrow Asp + 2-oxoglutarát
- Vznik Glu: $\text{NH}_3 + 2\text{-oxoglutarát} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Glu} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$

Aminokyseliny

- vstřebány z tenkého střeva do krve, kde tvoří část zásoby AK v těle
- játra a ostatní tkáně využívají této zásoby pro syntézu plazmatických a intracelulárních proteinů
- na vzájemné přeměně AK transaminací a na jejich odbourávání deaminací se podílejí játra a ledviny
- výjimečně zdroj energie (hladovění)
- při dostatku jsou odbourány
- vysoké koncentrace AK v krvi – významné vylučování přes ledviny do moči (**aminoacidurie**)
- u zdravých jedinců jsou aminoacidurie spojeny s nadměrným příjmem proteinů ve stravě

Aminokyseliny

Aminoacidurie

1. Overflow (přetečení) – zvýšené vylučování jedné nebo více AK do moči při jejich zvýšené koncentraci v plazmě, která převyšuje ledvinový práh
2. Renální – zvýšené vylučování AK do moči při normální hladině AK v plazmě vlivem snížené kapacity tubulární reabsorpce
3. No treshold (práh) – nastává při dědičných poruchách metabolismu AK, kdy se hromadí AK, která se díky metabolickému bloku nemůže dále přeměňovat (její koncentrace v plazmě je však většinou normální, celý přebytek se vyloučí močí)

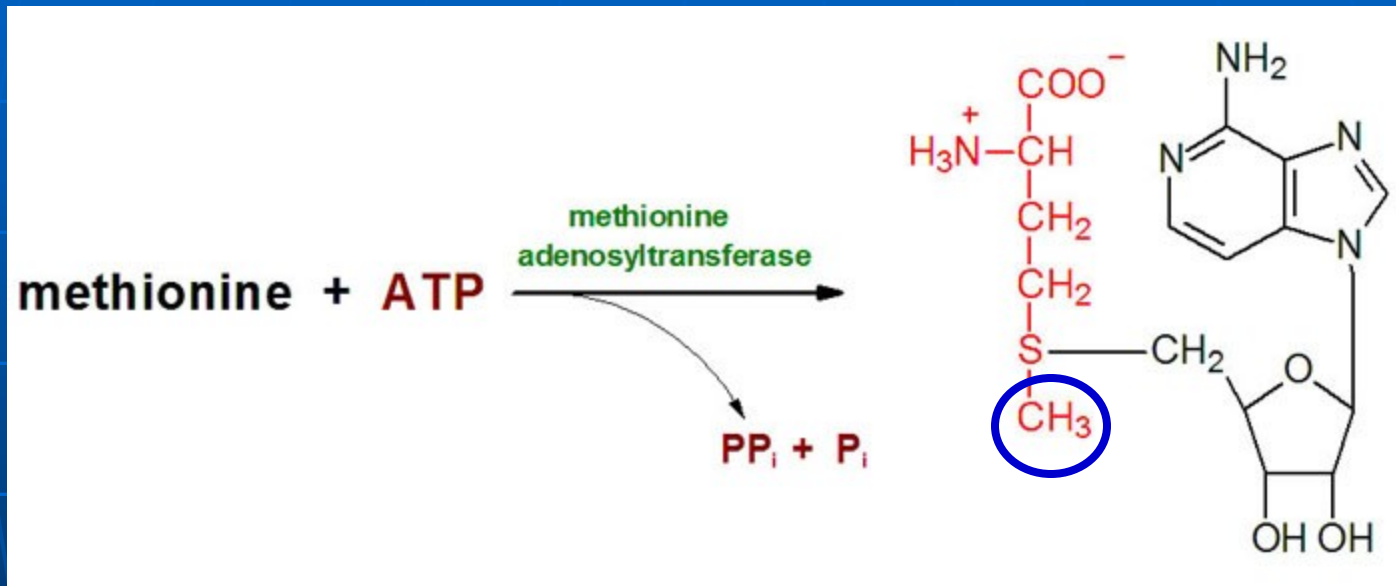
Metabolismus některých aminokyselin a jeho poruchy

Poruchy metabolismu aminokyselin

- Primární aminoacidurie
 - způsobena dědičným defektem (vrozená metabolická porucha)
 - defekt v určitém místě metabolické dráhy
- Sekundární aminoacidurie
 - způsobena onemocněním jater nebo všeobecnou poruchou funkce ledvinových tubulů, případně proteinovou podvýživou

Metabolismus methioninu

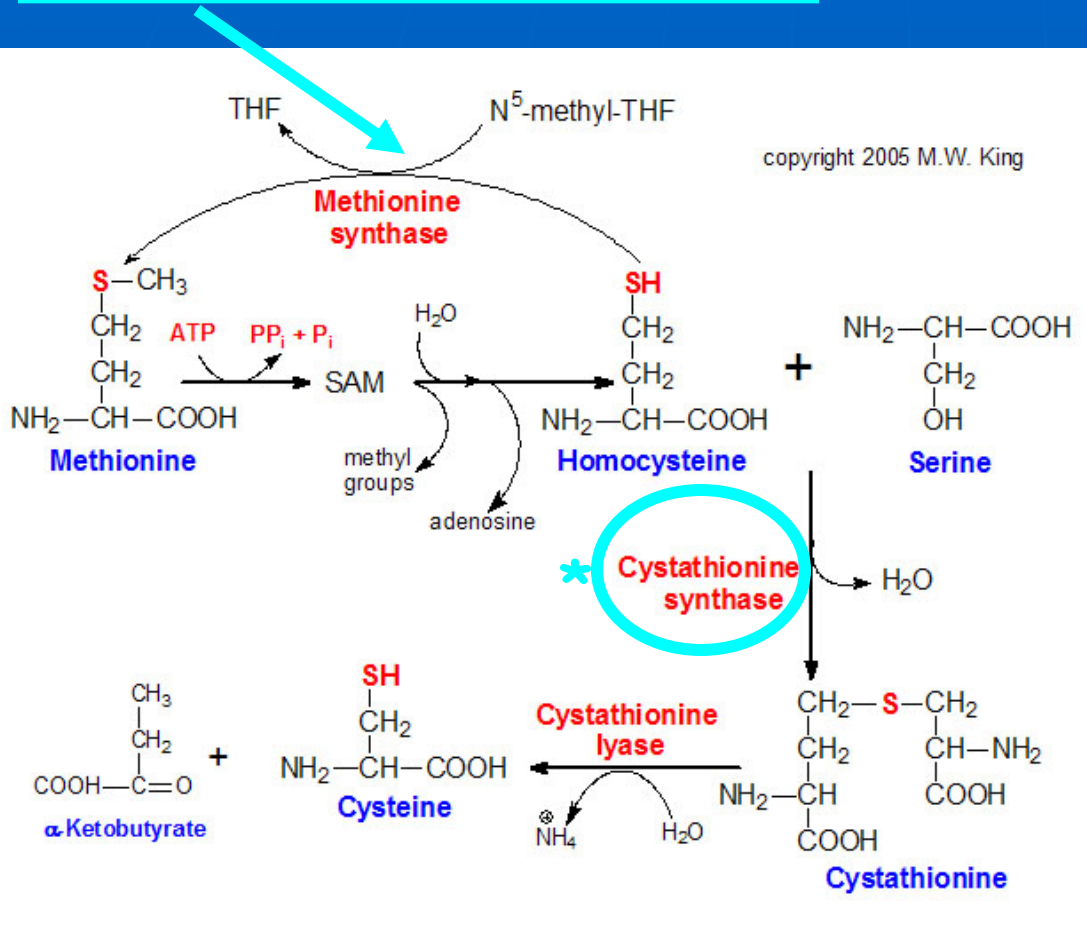
Tvorba aktivovaného methioninu
= **S-adenosylmethionin (SAM)**



SAM slouží jako prekurzor pro řadu methylačních reakcí, např. konverze noradrenlinu na adrenalin. Po ztrátě CH₃ vzniká **S-adenosylhomocystein (SAH)**.

Biosyntéza cysteinu z methioninu

Regenerace Met za přítomnosti N⁵-methyl-tetrahydrofolátu (vitaminy: folát + B12)



1. SAM se přes SAH mění na homocystein.
2. Homocystein (HCY) kondenzuje se serinem na cystathion.
3. Cystathionáza rozštěpí cystathion na cystein a α-ketoglutarát.

Celá reakce se nazývá **transulfurace**

* nefunkční enzym vede ke vzniku **homocystinurie**.

Homocystinurie

- Skupina poruch charakterizovaná zvýšenými koncentracemi HCY v tělních tekutinách
- Vrozená porucha metabolismu Met, geneticky podmíněná defektem enzymu cystathionin- β -syntázy (přeměňuje HCY na cystathionin)
- V moči je vysoká koncentrace homocysteinu a methioninu
- Příznaky se neprojevují hned po narození, ale vyvíjejí se postupně s věkem
- Nejobecnější příznak – poruchy zraku způsobené atypickým uložením čočky (dislokace oční čočky), výrazná krátkozrakost
- Poruchy na kostře - deformity kostí, osteoporóza, skolióza, patologické zlomeniny

Homocystinurie

- Postižení cévního endotelu: tromboembolické komplikace (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, CMP) – hlavní příčiny úmrtnosti
- Předčasná ateroskleróza
- Postižení CNS: 60% pacientů postihuje opoždění vývoje a mentální retardace (křeče, odchylky na EEG, psychiatrické poruchy)
- Neléčený stav vede k opožděnému mentálnímu vývoji
- Vysoká chemická reaktivita homocysteinu a působení vzniku volných radikálů narušují jiné enzymy a mitochondrie buněk

Homocystinurie

TERAPIE

- Cílem léčby je snížit hladinu celkového homocysteinu
- Velké dávky vitamínu B6 (pyridoxinu) – stovky mg/den
- 5-10 mg/den kyseliny listové
- Nízkobílkovinná dieta se sníženým obsahem methioninu
- Dostupná prenatální diagnostika – časná diagnóza – velký léčebný úspěch

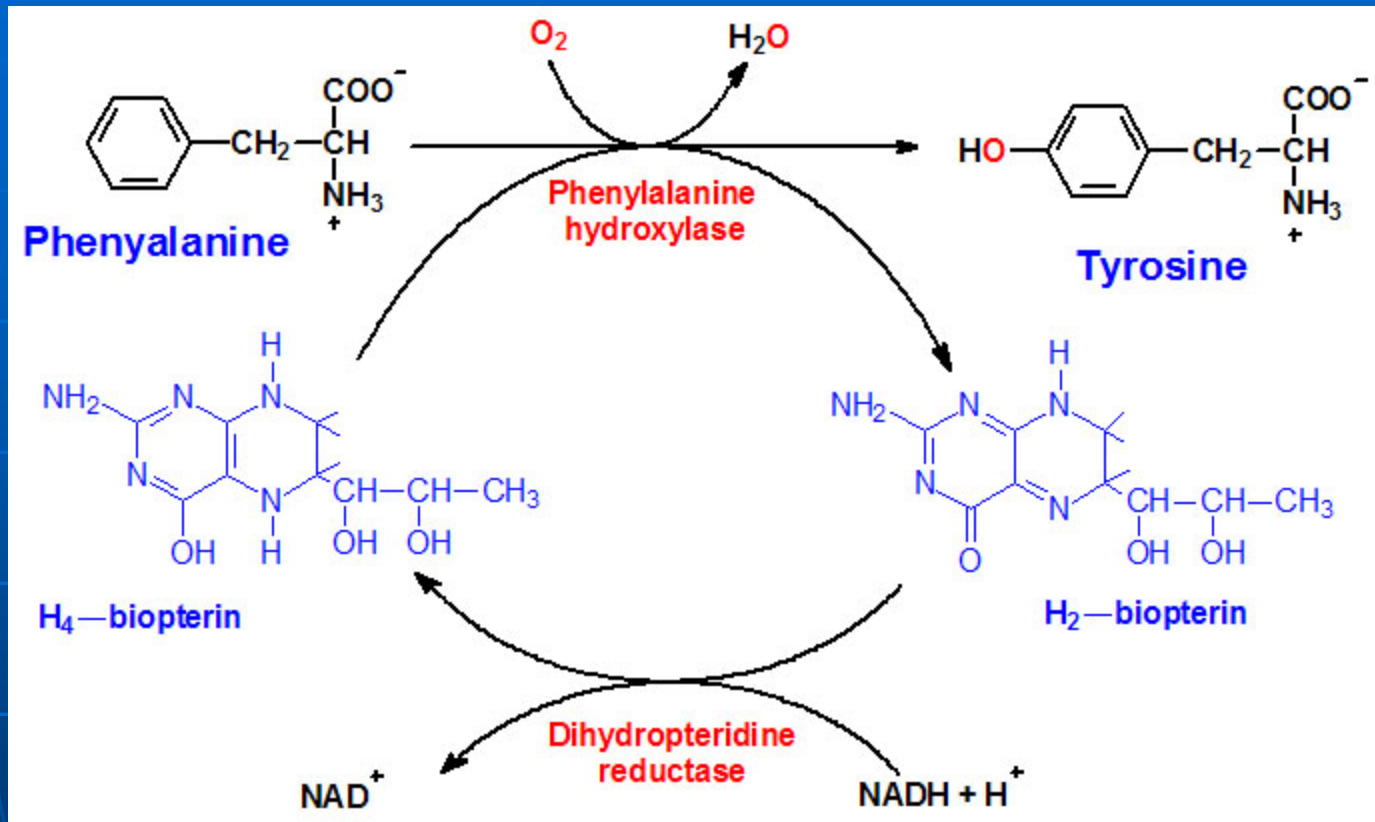
Cystinurie

- Vrozená porucha transportu AK – cystinu, lysinu, argininu a ornitinu v ledvinách
- Defekt ledvinové tubulární reabsorpce – renální aminoacidurie
- Jediným projevem poruchy je tvorba ledvinových kamenů, které se začínají objevovat již v dětství

Cystinóza

- Lyzosomální porucha – která je výsledkem poruchy transportu cystinu přes membránu lyzosomů (dochází k hromadění krystalků cystinu v makrofázích)
- Postiženy jsou různé orgány: slezina, játra, lymfatické uzliny, kostní dřeň a oční rohovka
- Postižené děti mají poruchu růstu, křivici, acidózu a zvýšené vylučování draslíku, glukózy a AK

Bioyntéza tyrosinu z fenylalaninu



Tetrabiopterin redukuje **fenylalaninhydroxylázu** a sám je zpět redukován NADH-dependentní **dihydropteridinreduktázou**.

Chybějící nebo defektní fenylalaninhydroxyláza způsobuje **hyperfenylalaninemie** (koncentrace Phe > 120 μM).

Fenylketonurie - PKU

- Vrozená porucha metabolismu fenylalaninu, geneticky podmíněná defektem enzymu fenylalaninhydroxylázy (přeměna Phe na Tyr)
- Vyznačuje se hromaděním Phe v plazmě a jeho vylučováním do moče spolu s katabolity (fenylpyruvát, fenyllaktát a fenylacetát)

Příznaky:

- Novorozenc při narození normální, postupně se opoždí v psychomotorickém vývoji
- Během 3-4 dnů roste koncentrace Phe v séru (do potu a moči se vylučuje kys. fenylactová – zatuchlý zápach myšiny)
- potíže s krmením, zvracení, hyperaktivita, změny na EEG
- Od 6 měsíce – křeče (nereaguje na antiepileptika)
- Nedostatečná tvorba pigmentu – světlá pleť, oči, vlasy (Phe inhibuje tyrosinazu, která zahajuje tvorbu pigmentu melaninu)

Fenylketonurie PKU

- Neléčený stav vede k mentální retardaci (postižení mozku se projeví do 3-4 měsíců)

- Jedinou účinnou léčbou je přísná nízkobílkovinová a nízkofenylalaninová dieta v dětském věku

Důležitá včasná diagnóza!!!

- Celoplošný novorozenecký screening (kapilární krev z patičky 4-5 den po narození)

Vrozené metabolické poruchy tyrosinu

Tyrosinóza (tyrosinemie I)

- vzácně se vyskytující choroba charakteristická vylučováním hydroxyfenylpyruvátu
- deficit fumarylacetoacetáthydrolasy
- zvýšené koncentrace tyrosinu v krvi a moči
- zvýšená hladina methioninu v krvi
- zvýšená hladina α -fetoproteinu v séru

klinické příznaky: poškození jater a ledvin

- chronické poškození jater vede k cirhóze

terapie:

- dieta bez Tyr, Phe, Met
- transplantace jater

Vrozené metabolické poruchy tyrosinu

Tyrosinemie (tyrosinemie II)

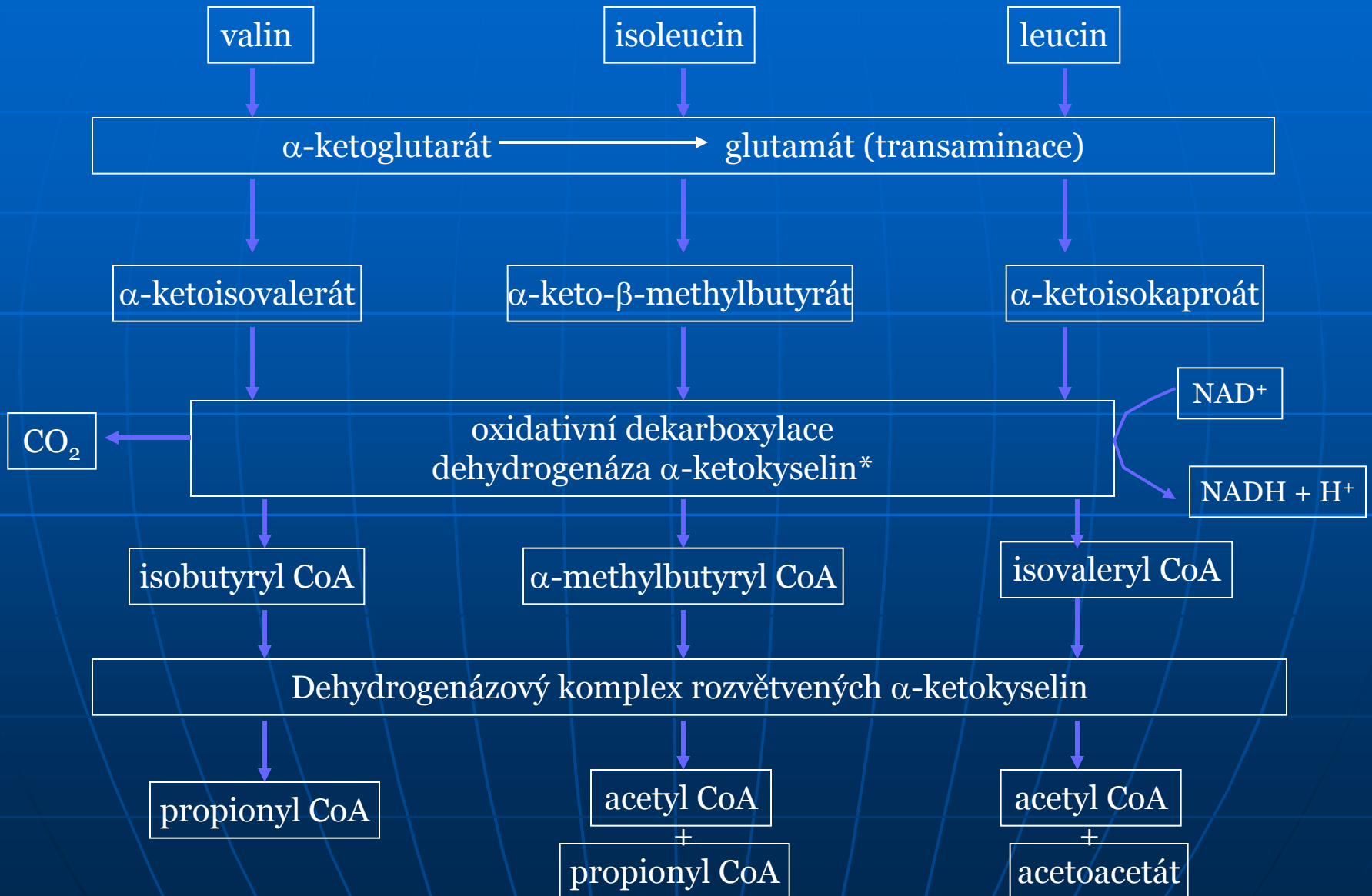
- vzniká při nedostatku jaterního enzymu tyrosinaminotrasferasy
- ukládání krystalků Tyr vede ke vzniku zánětu a k následným lézím v oku a na kůži
- zvýšené koncentrace Tyr v krvi i moči

klinické příznaky: poškození kůže, očí a v některých případech CNS

terapie:

- dieta bez Tyr, Phe

Odbourávání rozvětvených aminokyselin



Leucinóza - nemoc javorového sirupu (aminoacidémie rozvětvených aminokyselin)

- Název podle sladké vůně moče způsobené vysokou koncentrací solí alifatických ketokyselin
- Vrozená genetická porucha metabolismu rozvětvených aminokyselin (Leu, Ile, Val) geneticky podmíněná defektem enzymů (dehydrogenázy)
- Rozvětvené aminokyseliny a jejich α -ketokyseliny se hromadí a vedou k závažné toxicitě
- Exkrece Leu, Ile, Val a jejich α -ketoderivátů do moče
- Mechanismus toxicity není znám

Leucinóza - nemoc javorového sirupu (aminoacidémie rozvětvených aminokyselin)

- Neléčený stav vede k abnormálnímu vývoji mozku a mentální retardaci
- Klasická neléčená forma progreduje do kómatu a úmrtí do jednoho roku

Příznaky:

- při narození normální, klinické příznaky mezi 4-7 dnem života
- hypoglykémie, acidóza, letargie, ztráta chuti k jídlu a zvracení
- Typický zápach moči a potu po javorovém sirupu (karamelu)
- Léčba: dieta se sníženým leucinem a limitovaným valinem a isoleucinem a speciální výživa obsahující aminokyseliny nezbytné pro růst a zdravý vývoj pacienta

Enzymy katalyzující reakce metabolismu aminokyselin obsahují kofaktory

komplex vitaminů B

THIAMIN B₁ (thiamindifosfát)

oxidativní dekarboxylace α -ketokyselin

RIBOFLAVIN B₂ (flavinmononukleotid FMN, flavinadenindinukleotid FAD)

oxidáza α -aminokyselin

NIACIN B₃ – kyselina nikotinová, (nikotinamidadenindinukleotid NAD⁺

Nikotinamidadenindinukleotidfosfát NADP⁺)

dehydrogenázy, reduktázy

PYRIDOXIN B₆ (pyridoxalfosfát)

transaminační reakce a dekarboxylace

KYSELINA LISTOVÁ (tetrahydrofolát)

enzymy metabolismu aminokyselin

KYSELINA ASKORBOVÁ

odbourání tyrosinu

syntéza kolagenu

Přeměna aminokyselin na specialisované produkty

Glycin

hem, purin, konjugace na žlučové kyseliny, kreatin

Histidin

histamin

Ornithin a arginin

kreatin, polyaminy (spermidin, spermin)

Tryptofan

serotonin (melatonin)

Tyrosin

andrenalin a noradrenalin

Kyselina glutamová

g-aminomáselná kyselina (GABA)

Biologicky aktivní aminokyseliny

Neurotransmitery – glycin a kyselina glutamová

METABOLISMUS BÍLKOVIN

- Bílkoviny tvoří cca 20% tělesné hmotnosti
- Poločas odbourávání se liší (insulin minuty, bílkoviny ze svalů 180 dní)
- Odbourávání proteinů – proteolýza

Odbourávání - katabolismus bílkovin

- BÍLKOVINY $\xrightarrow{\text{enzymy}}$ AMINOKYSELINY
- BÍLKOVINY \rightarrow POLYPEPTIDY
- POLYPEPTIDY \rightarrow PEPTIDY
- PEPTIDY \rightarrow AMINOKYSELINY
- denaturované bílkoviny se štěpí snadněji než nativní

Katabolismus - proteolýza bílkovin

- Dělení proteáz:
 - Endopeptidázy – působí uvnitř molekuly
 - Exopeptidázy – působí postupně od konce
 - Karboxypeptidázy - odštěpují AK na karboxylovém konci peptidu
 - Aminopeptidázy - odštěpují AK na aminovém konci peptidového řetězce
 - Dipeptidázy - štěpí dipeptidy

METABOLISMUS BÍLKOVIN

- Endopeptidázy (žaludek a duodenum)
 - pepsin, trypsin, chymotrypsin
- Exopeptidázy (tenké střevo)
 - Pepsin (pH 1.5 – 2.5) – před Tyr, Phe, mezi Leu, Glu
 - Trypsin (pH 7.5 – 8.5) – mezi Lys a Arg
 - Chymotrypsin (pH 7.5 – 8.5) – mezi Phe a Tyr
 - Pankreatická elastáza (pH 7.5 – 8.5) – štěpí peptidovou vazbu za Ala, Gly a Val

METABOLISMUS BÍLKOVIN

Tabulka štěpení bílkovin

Část těla	Enzym	Produkt štěpení
ŽALUDEK	PEPSIN kyselé pH	POLYPEPTIDY
TENKÉ STŘEVO	TRYPSIN zásadité pH	PEPTIDY
TENKÉ STŘEVO	PEPTIDÁZY	AMINOKYSELINY

METABOLISMUS BÍLKOVIN

Pepsin

- Vylučován jako neaktivní pepsinogen
- Vylučuje ho žaludeční sliznice
- Aktivován v žaludku pomocí HCl
- pH = 1 – 2
- Štěpí vazby mezi tyr-asp, phe-glu
- Štěpí 10 % peptidických vazeb
- Bílkoviny štěpí na polypeptidy

METABOLISMUS BÍLKOVIN

Trypsin

- Vylučován jako neaktivní trypsinogen
- Vylučuje ho pankreas
- Aktivován je v tenkém střevě enzymem enteropeptidázou
- pH = 7 – 9
- Štěpí v místě, kde je vázán arg nebo lys
- Štěpí polypeptidy na peptidy

Proteosyntéza bílkovin

- V jádře buňky probíhá transkripce: přepis genetické informace z DNA do (komplementární) mRNA
- Podle mRNA jsou pak na ribozomech syntetizovány proteiny...translace
- Ribosom se skládá z malé a velké podjednotky; ty jsou tvořeny proteiny a ribosomálními RNA (rRNA)
- Pro translaci jsou vedle aminokyselin a mRNA potřeba také:
 - molekuly tRNA (transferová RNA): svým 3' -koncem váže určitou aminokyselinu a antikodonem se páruje s kodonem v mRNA vázané na ribosom...přenos AA na místo proteosyntézy
 - energie ve formě ATP, GTP

Tvorba aminoacyl-tRNA

- Pro každou AA existuje nejméně 1 tRNA, která ji váže a přenáší na ribosom
- Pro každou AA existuje zvláštní enzym, který katalyzuje aktivaci AA, při níž se AA naváže na tRNA

Průběh translace

■ 1) Iniclace:

první tRNA (nesoucí vždy Met) a mRNA se s pomocí iniciačních faktorů (proteiny) naváží na ribosom v tzv. P-místě...vyžaduje hydrolýzu GTP a ATP

■ 2) Elongace:

- aminoacyl-tRNA se s pomocí elongačního faktoru a za hydrolýzy GTP naváže do tzv. A-místa na ribosomu
- peptidyl (v 1. kroku jen Met) vázaný na tRNA v P-místě se naváže peptidovou vazbou na AA-tRNA v A-místě
- hydrolýza GTP umožní translokaci: ribosom se posune po mRNA o 3 báze (1 kodon) dál směrem k jejímu 3'-konci. Peptidyl-tRNA se tak dostává zase do P-místa; A-místo se tak uvolní pro vazbu další AA → opak.

Průběh translace

- 3) Terminace:
v A-místě se objeví stop kodon mRNA (neexistuje tRNA, jejíž antikodon by ho rozeznával) → za pomoci terminačního faktoru a hydrolýzy GTP se polypeptid uvolňuje z tRNA v P-místě

Průběh translace

- Pořadí bází (kodonů) v mRNA tedy určuje pořadí AA v proteinu, tj. jeho primární strukturu
- Ribosom se posunuje po mRNA směrem k jejímu 3' -konci, polypeptid přitom roste od N-konce (methioninu) k C-konci
- Proteiny, které se mají dostat do membrán, lysosomů nebo ven z buňky, nejsou syntetizovány na volných ribosomech v cytoplasmě, nýbrž na ribosomech vázaných na drsné endoplasmatické retikulum
- Mnohé proteiny se ještě před ukončením translace začínají modifikovat (tzv. posttranslační modifikace, viz dále)

Antibiotika a proteosyntéza

- Některá antibiotika fungují tak, že inhibují bakteriální syntézu proteinů
- Využívá se toho, že bakteriální ribosom má jiné složení než eukaryotické ribosomy
⇒ antibiotika interagují s proteiny resp. RNA bakteriálních, nikoli však eukaryotických ribosomů
- Např.: tetracyklin zabraňuje vazbě aminoacyl-tRNA do A-místa

Posttranslační modifikace

- Proteolytické štěpení: odštěpuje se N-koncový Met; u polypeptidů syntetizovaných ve formě neaktivních prekurzorů se odštěpuje i další peptidový fragment (inzulin)
- Tvorba –S–S– můstků v endoplasmatickém retikulu (ER): ovlivňuje konformaci a aktivitu proteinu
- Glykosylace: připojení sacharidového fragmentu na –OH skupinu Ser, Thr (O-glykosidicky) nebo na amidový dusík Asn (N-glykosidicky); probíhá v ER a v Golgiho komplexu
- Fosforylace –OH skupiny Ser, Thr nebo Tyr: v cytoplasmě
- Hydroxylace Pro (v poloze 3 nebo 4) a Lys (v poloze 5) v kolagenech: v ER

Glykace

- Neenzymatická posttranslační modifikace
- Aldosa (monosacharid) reaguje svou aldehydovou skupinou s aminoskupinami proteinů
- Konečné produkty pokročilé glykace (AGEs) jsou považovány za klíčové faktory v patogenezi diabetické nefropatie a jiných diabetických komplikací

Plazmatické proteiny

- plazmatické bílkoviny tvoří asi 7 % plazmy
- albuminy, globuliny (α_1 , α_2 , β , γ) a fibrinogeny

Plazmatické proteiny

Albumin

- vytváří se v játrech
- molekula albuminu je ve srovnání s ostatními bílkoviny krve poměrně malá a proto velmi dobře váže vodu (stěna kapilár je pro bílkoviny většinou nepropustná, takže albuminy v krvi udržují vodu a působí nasávání vody z tkání do krve)
- ztráty albuminu (např. močí při poruchách ledvin) vedou k přestupu vody do tkání (zvláště do podkoží obličeje a končetin) a ke vzniku otoků
- je přenašečem enzymů, léků a kovů. Na albumin se váží i některé hormony, zvláště takové, které je zapotřebí udržet déle v oběhu (pohlavní hormony a hormony štítné žlázy). Vazba těchto látek na albuminy zabraňuje jejich rychlému vyloučení ledvinami a v krvi se tak udržuje jejich stálá hladina.
- je zodpovědný za onkotický tlak krve

Plazmatické proteiny

- Transferin a ferritin
 - nejdůležitější bílkoviny pro metabolismus železa
 - transferin přenáší Fe v krvi
 - ferritin Fe váže a skladuje
- Ceruloplasmin
 - zásobní bílkovina pro měď
- CRP
 - marker zánětu

Plazmatické proteiny

Globuliny

- jsou produktem specializovaných buněk obranného systému organismu - lymfatické (mízní) tkáně. Z hlediska obranných funkcí jsou nejvýznamnější tzv. imunoglobuliny

Fibrinogen

- vzniká podobně jako albuminy v játrech
- uplatňuje se při srážení krve

Imunoglobuliny

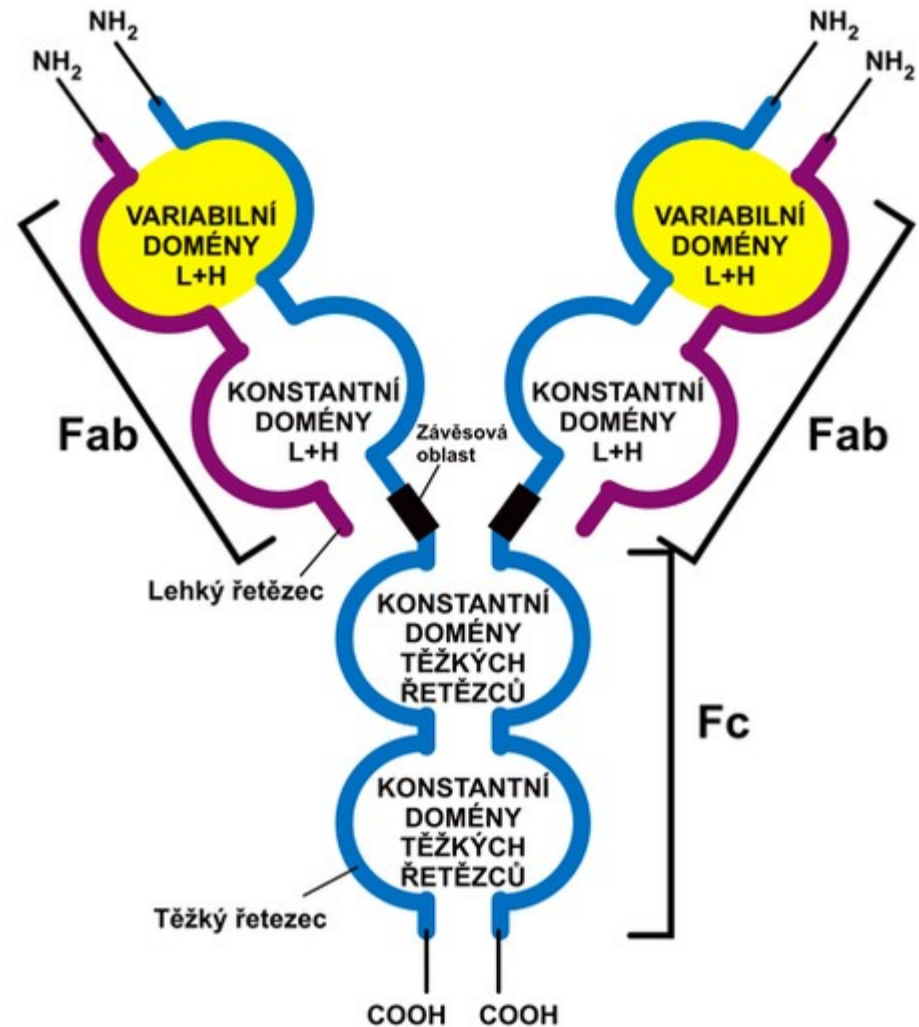
- imunoglobulin (protilátka) je protein, který je schopen jako součást imunitního systému identifikovat a zneškodnit cizí objekty (bakterie a viry) v těle
- protilátky jsou nositeli humorální imunity
- množství imunoglobulinů se při infekčních chorobách zvyšuje

Imunoglobuliny

- Protilátka se specificky váže na antigen
- Každá protilátka je složena ze dvou totožných těžkých a dvou totožných lehkých řetězců
- Lehké a těžké řetězce se liší počtem aminokyselin i molekulovou hmotností
- Řetězce jsou vzájemně svázány kovalentními disulfidickými můstky
- Celá makromolekula má tvar písmene ypsilon s výkyvnými raménky

Imunoglobuliny

■ Struktura Ig



STRUKTURA MONOMERU IMUNOGLOBULINU

Imunoglobuliny

- Podle stavby konstantní části těžkého řetězce dělíme protilátky na třídy: IgG, IgA, IgM, IgE, Ig D
- IgG
 - nejvýznamnější třída protilátek
 - vytváří 4 podtřídy (IgG1-4), které se vzájemně liší svými opsonizačními vlastnostmi, vazbou na komplement a časem, po který jsou aktivní
 - je to jediná třída protilátek schopná procházet placentou (proto jsou u novorozenců stejné hodnoty jako u dospělých)

Imunoglobuliny

■ IgA

- protilátky této třídy jsou nazývány slizniční protilátky.
- jsou produkovány B-lymfocyty, které se vyskytují ve slizničních vrstvách

■ IgM

- monomer IgM je integrální součástí membrány B-lymfocytů
- IgM mají krátký poločas (na rozdíl od IgG přetrvávají v plasmě jen krátce po zlikvidování antigenu)
- celek protilátek IgM tvoří pentamer

Imunoglobuliny

■ IgE

- homocytotropní: brzy se váže na jiné buňky vlastního těla (žírné buňky, bazofily)
- uvolňuje mediátory zánětu (histamin, serotonin)
- ↑ koncentrace při alergických (atopických) reakcích
- úloha v antiparazitární obraně (stimuluje procesy k vypuzení): mediátory, vazodilatace, vykašlání, vykýchání, zvýšení peristaltiky střev, průjem

Imunoglobuliny

■ IgD

- je zastoupen relativně málo
- jeho afinita k antigenům je slabá
- nachází se hlavně *na povrchu B-lymfocytů*, kde má funkci receptoru pro antigen
- vyvolává uvolňování histaminu z mastocytů a bazofilních leukocytů
- po vazbě na antigen se také spolupodílí na rozvoji senné rýmy či alergického astmatu

Koncentrace proteinů a patologické stavy

- zvýšená koncentrace proteinů v séru
 - způsobena dehydratací
 - růstem frakce globulinů
 - syntézou abnormálních proteinů v nádorových buňkách
- snížená koncentrace proteinů v séru
 - odráží ztráty (rakovina žaludku, střev)
 - zvýšenou spotřebu
 - snížený příjem (podvýživa)
 - sníženou rychlost syntézy (choroby jater)

Koncentrace proteinů a patologické stavy

Proteiny (reaktanty) akutní fáze

- specifické proteiny, které přechodně zvyšují svou koncentraci v plazmě při odpovědi na akutní zánět
- jejich syntéza v jaterní tkáni je stimulována tkáňovým poškozením různého původu (infekce, ischemie, maligní nádor, chirurgický zákrok)

Koncentrace proteinů a patologické stavy

- Pozitivní proteiny akutní fáze:
 - I. Skupina (↑ 50%): ceruloplasmin
 - II. Skupina (↑ 2-4x): α1-antitrypsin, orosomukoid, haptoglobin, fibrinogen
 - III. Skupina (↑ 1000x): CRP
- Negativní proteiny akutní fáze: prealbumin, albumin, transferin

Koncentrace proteinů a patologické stavy

Bílkoviny v moči – proteinurie

- zvýšená proteinurie
 - po vysoké tělesné námaze
 - onemocnění ledvin
- fyziologická – 40-60mg/den
- selektivní – ztráty výhradně albuminu
- neselektivní – ztráty albuminu i IgG
- tubulární – ztráty α 1-mikroglobulinu

Koncentrace proteinů a patologické stavy

Bílkoviny v moči – proteinurie

- prerenální proteinurie
 - vysoké koncentrace plazmatických nízkomolekulárních bílkovin
 - nadměrná intravaskulární hemolýza (hemoglobin), crush syndrom (myoglobin)
- renální proteinurie (podle části ledvin, která je zasažena)
 - glomerulární
 - tubulární
 - smíšená
 - postrenální
 - prerenální