

MASARYKOVA UNIVERZITA

Lékařská fakulta

LÉKAŘSKÁ CHEMIE II

Bioorganická chemie

Jiří Dostál
a kolektiv



BRNO 2011

Editor: Doc. RNDr. Jiří Dostál, CSc.
Biochemický ústav LF MU Brno

Spoluautoři: RNDr. Hana Bochořáková
RNDr. Hana Paulová, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Sláma, CSc.
Mgr. Jiří Slanina, Ph.D.
Doc. RNDr. Jaroslava Tallová, CSc.
RNDr. Josef Tomandl, Ph.D.
Mgr. Marie Tomandlová
Biochemický ústav LF MU Brno

Recenze: Prof. RNDr. Zdeněk Glatz, CSc.
Katedra biochemie PŘF MU Brno

Druhý díl učebního textu *Lékařská chemie* obsahuje systematický přehled organické a bioorganické chemie. Výběr a výklad faktů je koncipován zejména s ohledem na přeměny organických sloučenin probíhající v lidském organismu (metabolismus živin, kofaktory enzymů, biotransformace xenobiotik, účinky toxických látek a vybraných léčiv apod.). Učebnice tak tvoří bezprostřední a důležitý podklad pro navazující studium biochemie ve 2. a 4. semestru.

Druhé, podstatně přepracované vydání se liší od prvního řadou změn obsahových, koncepčních i formálních a zejména (pro studenty jistě vítanou) výraznou redukcí počtu stran. Odstavce psané malým písmem (petitem) obsahují doplňkové a rozšiřující informace. Novinkou je také šest příloh na konci a předsádkách. Autoři doufají, že předkládaný učební text bude pro posluchače uživatelsky přívětivý a že se k němu budou vracet i při dalším studiu biochemie.

V Brně, srpen 2005

Obsah

1	Základní pojmy organické chemie	5
2	Struktura a izomerie	9
3	Názvosloví organických sloučenin	14
4	Polarita vazeb a molekul	17
5	Uhlovodíky	19
6	Alkoholy a fenoly	25
7	Etery	31
8	Estery anorganických kyselin	32
9	Organické sloučeniny síry	35
10	Aldehydy a ketony	39
11	Karboxylové kyseliny a jejich deriváty	43
12	Deriváty kyseliny uhličitě	51
13	Substituční deriváty karboxylových kyselin	53
14	Aminy	59
15	Nitrosloučeniny	64
16	Halogenderiváty	65
17	Heterocyklické sloučeniny	68
18	Alkaloidy	78
19	Organické sloučeniny toxikologicky významné	83
20	Monosacharidy	86
21	Disacharidy	95
22	Polysacharidy	97
23	Nukleosidy a nukleotidy	102
24	Nukleové kyseliny	107
25	Lipidy	112
26	Ikosanoidy	122
27	Terpeny	124
28	Steroidy	127
29	Aminokyseliny	133
30	Peptidy	140
31	Proteiny	143
32	Glykoproteiny	151
33	Vitaminy	154
	Přílohy	160
	Rejstřík	164

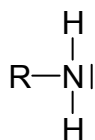
1 Základní pojmy organické chemie

Organická chemie zahrnuje naprostou většinu sloučenin uhlíku s výjimkou několika nejjednodušších jako CO, CO₂, CS₂, HCN, kyanidy, H₂CO₃, uhličitany a hydrogenuhličitany, které jsou tradičně považovány za sloučeniny anorganické. Základním prvkem organických sloučenin je uhlík, který vytváří jejich strukturní kostru. Dále se v organických sloučeninách zpravidla nacházejí atomy vodíku, často kyslíku, dusíku, síry a jiných prvků. Organické sloučeniny rozdělujeme buď podle charakteru uhlíkového skeletu nebo podle funkčních skupin. Podle typu uhlíkového řetězce rozlišujeme různé typy sloučenin; sloučeniny **acyklické (alifatické)** mají řetězec nevětvený nebo větvený, nasycený nebo nenasycený, např. aceton, 2-methylbutan, pent-2-en, citronová kyselina. Sloučeniny **cyklické** mají kruhy pouze z uhlíkových atomů, jsou alicyklické nebo aromatické, např. cyklopentan, naftalen, toluen. Sloučeniny **heterocyklické** obsahují v kruhu nejméně jeden heteroatom (O, S, N), např. pyridin, purin, glukopyranosa, riboflavin. Podle funkčních skupin rozdělujeme organické sloučeniny na uhlovodíky a jejich deriváty obsahující skupiny kyslíkaté, dusíkaté, atomy síry a halogenderiváty. Toto rozdělení je použito ve skriptu.

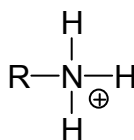
Vaznost prvků je definována jako počet vazeb, kterými se jejich atomy zapojují kovalentními vazbami do molekul. Jsou-li atomy v molekulách vázány tak, že nemají celistvý náboj, mluvíme o jejich normální vaznosti. Typická vaznost některých prvků je uvedena v tabulce.

Prvek	Vaznost	Prvek	Vaznost
Vodík	1	Kyslík	2
Uhlík	4	Síra	2
Dusík	3	Halogeny	1

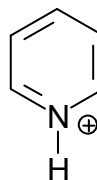
Atomy s volnými elektronovými páry mohou vytvořit koordinačně kovalentní vazbu. Jejich vaznost je pak vyšší než typická a na atomu je celistvý kladný náboj. Příkladem je trojvazný dusík v aminech (typická vaznost) a čtyřvazný dusík v alkylamonném nebo pyridiniovém kationtu.



alkylamin



alkylamonium



pyridinium

Hybridizace uhlíku v organických sloučeninách. Atom uhlíku má v základním stavu elektronovou konfiguraci 1s²2s²2p², má tedy k dispozici čtyři valenční elektrony. V organických sloučeninách z něj vycházejí buď čtyři jednoduché vazby nebo jedna dvojná a dvě jednoduché, případně jedna trojná a jedna jednoduchá vazba. Vznik těchto vazeb, jejich parametry a vazebné úhly vysvětluje kvantová chemie pomocí teorie hybridizace. Hybridní orbitály atomu uhlíku se odvozují na základě energetického sjednocení orbitalu 2s s jedním, dvěma nebo třemi orbitaly 2p za vzniku stejného počtu rovno-

cenných hybridních orbitalů. Ty orbitály 2p, které se podílejí na vzniku násobné vazby, se hybridizace neúčastní.

1s	2s	2p _x	2p _y	2p _z
↑↓	↑↓	↑	↑	

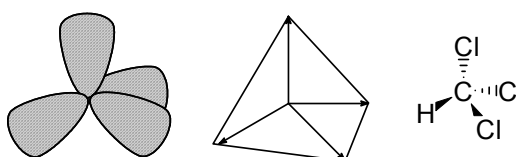
základní stav atomu uhlíku

1s	2s	2p _x	2p _y	2p _z
↑↓	↑	↑	↑	↑

excitovaný stav atomu uhlíku

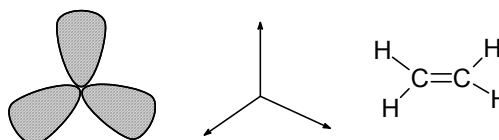
Podle charakteru vazeb mohou nastat tři různé kombinace (hybridizace) orbitalů 2s a 2p. Hybridizací všech tří orbitalů 2p s orbitalem 2s vzniknou čtyři hybridní orbitály sp^3 , které směřují do rohů pravidelného tetraedru (úhel $109^\circ 28'$). Tento typ hybridizace existuje tam, kde atom uhlíku vytváří čtyři jednoduché vazby. Příkladem takové sloučeniny je chloroform $CHCl_3$.

1s	hybridizace sp^3			
↑↓	↑	↑	↑	↑



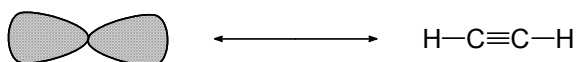
Hybridizací orbitalu 2s se dvěma orbitály 2p ($2p_x$, $2p_y$) vzniknou tři hybridní orbitály sp^2 , které leží v rovině a svírají úhel 120° (trigonální hybridizace). Čtvrtý orbital $2p_z$, který nehybridizuje, vytváří dvojnou vazbu a směřuje kolmo nad a pod rovinu hybridních orbitalů. Tato hybridizace uhlíku se vyskytuje ve sloučeninách s dvojnou vazbou ($C=C$, $C=O$, $C=N$) a u sloučenin s aromatickým kruhem (benzen). Příkladem je ethen $CH_2=CH_2$.

1s	hybridizace sp^2			2p _z
↑↓	↑	↑	↑	↑

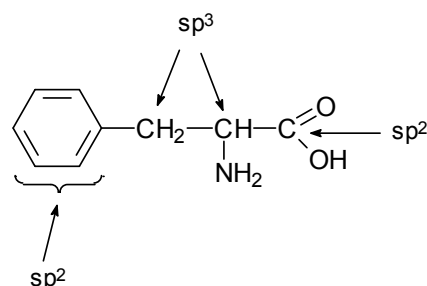


Hybridizací orbitalu 2s a $2p_x$ vzniknou dva orbitály sp , které leží v jedné přímce (lineární hybridizace, úhel 180°). Zbývající dva 2p orbitály se podílejí na vzniku dvou π -vazeb v trojně vazbě. Jsou orientovány kolmo k hybridnímu orbitalu sp a k sobě samým. Příkladem je ethyn (acetylén) $H-C\equiv C-H$.

1s	hybridizace sp		2p _y	2p _z
↑↓	↑	↑	↑	↑



V organických sloučeninách mohou být atomy uhlíku různě hybridizované. Např. aminokyselina fenylalanin má devět uhlíků, dva jsou sp^3 hybridizované, zbývající sp^2 .



Reakce organických sloučenin

U reagujících látek obvykle rozlišujeme substrát a činidlo. Jako *substrát* se označuje větší uhlíkatá molekula, vesměs poskytující uhlíky pro nové vazby. *Činidla* bývají jednodušší, často anorganické povahy. Reakce v organické chemii se nejčastěji rozdělují podle reakčního mechanismu a podle výsledné změny reagující látky. Podle mechanismu existují čtyři základní typy organických reakcí: adice, eliminace, substituce a přesmyk. Při **adici** dochází k zániku násobných vazeb a ke změně hybridního stavu uhlíku ($sp^2 \rightarrow sp^3$). Příklad: $CH_2=CH_2 + Cl_2 \rightarrow CH_2Cl-CH_2Cl$ (chlorace ethenu na 1,2-dichlorethan). Při **eliminaci** vzniká násobná vazba, mění se hybridní stav uhlíku ($sp^3 \rightarrow sp^2$), např. eliminace vody z ethanolu poskytne ethen: $CH_3CH_2OH \rightarrow CH_2=CH_2 + H_2O$. Při **substituci** nedochází ke změně hybridizace. Atom vodíku v molekule je nahrazen jiným atomem (skupinou), např. chlorace methanu poskytne chlormethan: $CH_4 + Cl_2 \rightarrow CH_3Cl + HCl$. Při **molekulárním přesmyku** atomy a skupiny migrují v rámci jedné molekuly, takže výsledkem je změna uhlíkatého řetězce při zachování celkového počtu atomů (např. přesmyk aldiminu na aminoketon při glykaci proteinů, str. 40).

Radikálové reakce jsou reakce s homolytickým štěpením vazeb a koligací. Radikály jsou částice s volným nepárovým elektronem. Jsou většinou velmi reaktivní, nestabilní a rychle napadají jinou vazbu nebo reagují mezi sebou. Tento typ reakcí je charakteristický pro sloučeniny s nepolárními a málo polárními vazbami, reakce se snáze uskutečňují v plynném skupenství nebo v nepolárních rozpouštědlech. Homolytické štěpení vazeb je energeticky značně náročné, reakce probíhají za vyšších teplot, často je iniciuje světelné záření a radikálové činidlo. Příkladem je chlorace alkanů, podrobněji viz kap 5.

Iontové reakce jsou reakce s heterolytickým štěpením vazeb a probíhají buď s nukleofilním nebo elektrofilním činidlem. **Nukleofilní činidla** poskytují do vznikající kovalentní vazby svůj elektronový pár, jsou to anionty nebo neutrální skupiny s volným elektronovým párem, např. X^- (halogen), OH^- , RO^- , $R-NH_2$, $R-OH$. **Elektrofilní činidla** jsou elektronově deficitní částice, účastní se vzniku vazby svým prázdným orbitalem, např. H^+ a různé organické kationty.

Podle výsledné změny substrátu je užitečné rozlišit další typy reakcí jako jsou kondenzace, hydrolýza, redoxní a acidobazické reakce.

Kondenzace je spojení dvou molekul většinou provázené odštěpením menších molekul. Např. reakcí karboxylové kyseliny s alkoholem vznikne ester a voda: $R-COOH + R'-OH \rightarrow R-COOR' + H_2O$.

Hydrolýza je reakce substrátu s vodou. Z molekuly substrátu vzniknou dvě menší molekuly produktů. Hydrolýze podléhají např. estery, amidy, bílkoviny, lipidy, polysacharidy, polynukleotidy apod. Hydrolýza obvykle vyžaduje katalytické množství kyseliny (báze) nebo přítomnost enzymu. Např. hydrolýzou esteru vznikne kyselina a alkohol: $R-COOR' + H_2O \rightarrow R-COOH + R'-OH$.

Redoxní reakce v organické chemii jsou spojeny se změnou oxidačního čísla uhlíku, které může v organických sloučeninách nabývat hodnot zpravidla od -IV do III (většinou se nevyjadřuje). Redoxní přeměny substrátu mohou probíhat v zásadě šesti způsoby (viz tabulka):

Oxidace	Redukce
Ztráta elektronů	Příjem elektronů
Ztráta 2 atomů vodíku (dehydrogenace)	Příjem 2 atomů vodíku (hydrogenace)
Příjem kyslíku (oxygenace)	Ztráta kyslíku (deoxygenace)

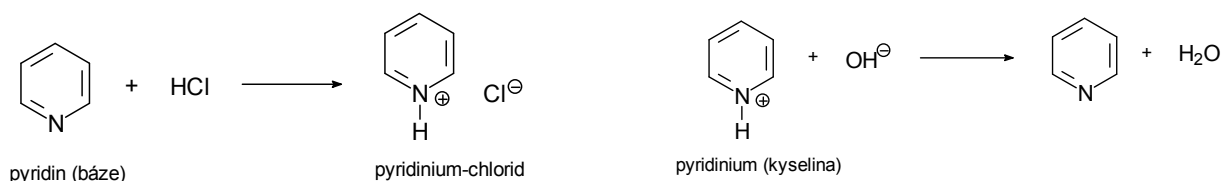
Velmi často, hlavně při biochemických dějích, probíhají oxidace mechanismem **dehydrogenace**. Ze substrátu jsou eliminovány dva atomy vodíku za vzniku dvojné vazby. Příkladem je dehydrogenace jantarové kyseliny na fumarovou kyselinu za účasti koenzymu FAD, který je akceptorem dvou atomů

vodíku: $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH} + \text{FAD} \rightarrow \text{HOOC-CH=CH-COOH} + \text{FADH}_2$. Tabulka uvádí přehled produktů dehydrogenace biochemicky významných substrátů (viz další kapitoly a Příloha 3).

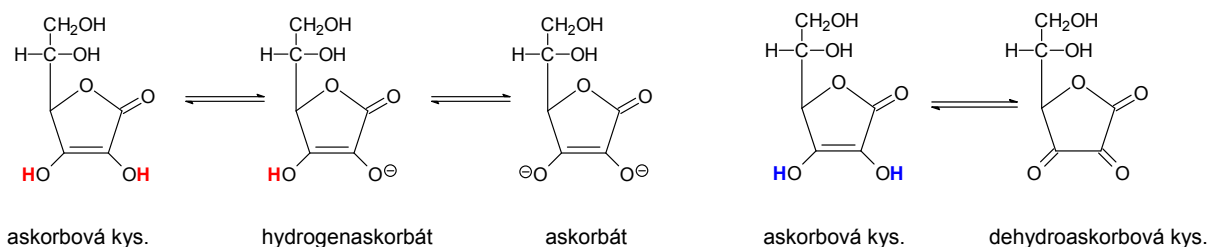
Substrát	Produkt dehydrogenace
Alkan(diiová kys.)	Alken(diiová kys.)
Primární alkohol	Aldehyd
Sekundární alkohol	Keton
Hydroxykyselina	Oxokyselina
Difenol	Chinon
Thiol	Disulfid
Amin	Imin

Oxidace substrátu může probíhat jako **oxygenace** tj. zabudování atomu kyslíku do molekuly. Např. oxidace benzaldehydu kyslíkem poskytne benzoovou kyselinu: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=O} + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{-COOH}$.

Acidobazické reakce jsou reakce mezi kyselinou a bází podle Brønstedovy koncepce (viz I. díl). Jde tedy vždy o transfer protonu z kyseliny na bázi. Např. pyridin má bazické vlastnosti a poskytuje s kyselinou chlorovodíkovou sůl pyridinium-chlorid (protonizace na dusíku). Působením silné báze (hydroxidového aniontu) na konjugovanou kyselinu (pyridinium) je opět uvolněna báze (pyridin). Podobně se chovají aminy, jiné dusíkaté heterocykly (pyrrolidin, imidazol), alkaloidy (viz kap. 14, 17, 18).



Existují také sloučeniny, které mohou podle situace reagovat jak v acidobazických tak v redoxních reakcích. Např. L-askorbová kyselina (vitamin C) je skutečně (slabá dvojsytná) kyselina, tzn. odštěpuje **protony (H⁺)**; pokud však odevzdá **dva atomy vodíku (2H)**, chová se jako redukční činidlo (viz kap. 33). Podobný dualismus vykazuje i močová kyselina: slabá dvojsytná kyselina a současně redukční činidlo (viz kap. 17).



Vitamin C jako dvojsytná kyselina

- dva konjugované páry:
1. askorbová kys. / hydrogenaskorbát
 2. hydrogenaskorbát / askorbát

Vitamin C jako redukční činidlo

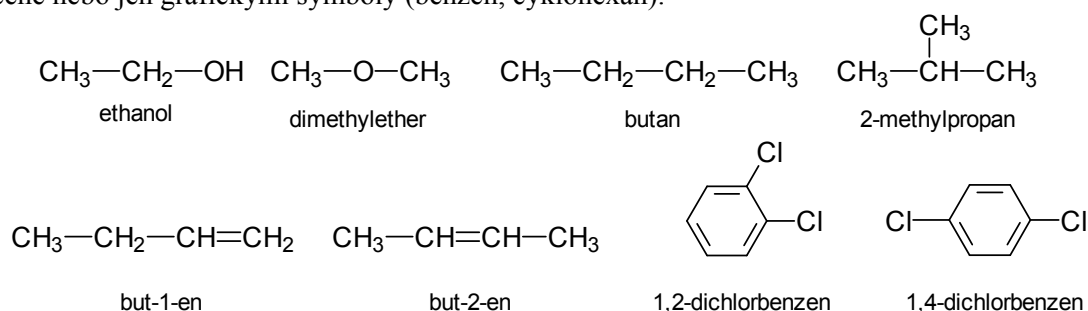
- jeden redoxní pár:
- dehydroaskorbová kys. / askorbová kys.
 (oxidovaná forma) (redukovaná forma)

2 Struktura a izomerie organických sloučenin

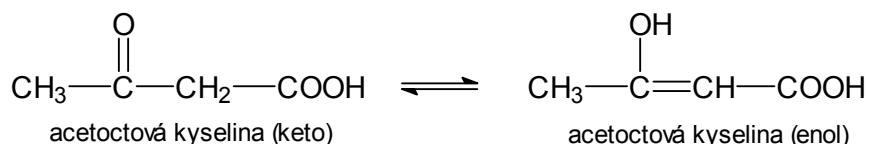
Kvalitativní a kvantitativní složení organické sloučeniny je vyjádřeno molekulovým (sumárním) vzorcem, který udává celkový počet atomů v molekule, např. pro benzen je to C_6H_6 , pro ethanol C_2H_6O . Existuje obrovské množství organických sloučenin s identickým molekulovým vzorcem, ale různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, které jsou důsledkem jejich různé struktury. Tento jev se nazývá **izomerie**. Pojem struktura je třeba chápat jako popis uspořádání atomů a vazeb v molekule. Při popisu struktury rozlišujeme tři úrovně vyjádřené termíny konstituce, konfigurace a konformace.

Konstituce a konstituční izomery

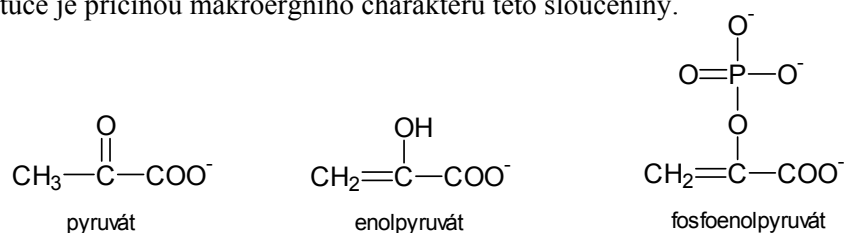
Termín **konstituce** popisuje druh a pořadí atomů i vazeb v molekule bez ohledu na jejich prostorové uspořádání. Izomery, které se liší podle těchto kritérií, nazýváme **konstituční izomery**, např. ethanol × dimethylether. Konstituční izomery se mohou lišit v rozvětvení uhlíkatého řetězce (butan × 2-methylpropan), v poloze násobné vazby (but-1-en × but-2-en) nebo v poloze substituentu (1,2-dichlorbenzen × 1,4-dichlorbenzen). Konstituční vzorce znázorňují většinou opakující se skupiny zkráceně nebo jen grafickými symboly (benzen, cyklohexan).



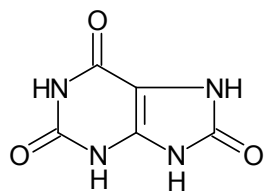
Zvláštním případem dynamické konstituční izomerie je **tautomerie**. U některých látek existuje rovnováha mezi dvěma formami (tautomery), zpravidla výrazně posunutá ve prospěch jedné z nich a to v závislosti na prostředí (rozpouštědlo, pH, apod.). Tautomery vznikají v důsledku současné migrace H-atomu a dvojně vazby. Nelze je oddělit jako chemická individua. Příkladem je **keto-enol tautomerie** u karbonylových sloučenin: acetocetová (3-oxobutanová) kyselina.



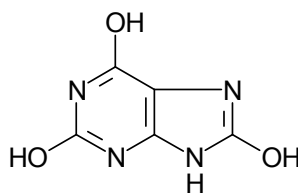
V průběhu metabolického odbourání glukosy vzniká jako meziproduct fosforečný ester enolpyruvátu. Enolová konstituce je příčinou makroergního charakteru této sloučeniny.



Jiný druh tautomerie, **laktam-laktimová tautomerie**, existuje u oxoderivátů dusíkatých heterocyklů, např. u močové kyseliny.



močová kyselina (laktam)

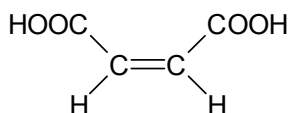
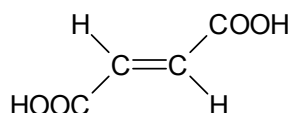


močová kyselina (laktim)

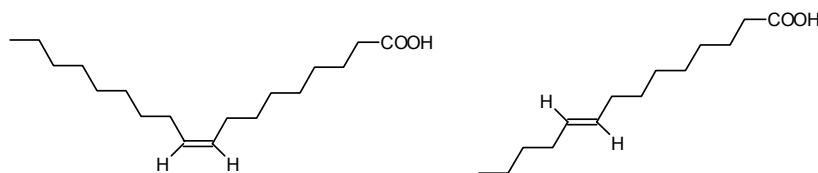
Konfigurace a konfigurační izomery

Termín **konfigurace** vyjadřuje prostorové uspořádání atomů bez ohledu na rotaci kolem jednoduchých vazeb. Konfigurační izomery jsou tedy sloučeniny stejné konstituce, které se liší konfigurací. S konfigurační izomerií se setkáváme na dvojně vazbě (*cis/trans*), cyklických systémech (*cis/trans*) a u chirálních sloučenin (*R/S*, *D/L*).

Izomerie *cis-trans*. Dva různé substituenty jsou ve vzájemné poloze *cis* nebo *trans*, jsou-li na téže nebo opačné straně roviny proložené srovnávanými izomery. U sloučenin s dvojnou vazbou tato rovina prochází dvojně vázanými atomy a je kolmá na rovinu, ve které leží všechny čtyři atomy vázané na dvojnou vazbu. U cyklických sloučenin je touto rovinou rovina kruhu.

*cis*-but-2-endiová kyselina
(maleinová)*trans*-but-2-endiová kyselina
(fumarová)

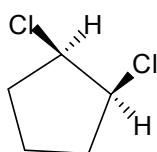
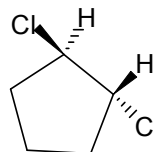
Jako další příklady lze uvést olejovou kyselinu: *cis*-9-oktadecenovou a její *trans*-izomer.



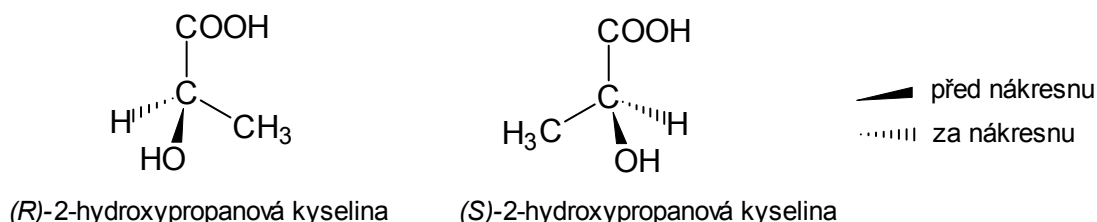
olejová kyselina

elaidová kyselina

Rovněž relativní polohy substituentů na nasycených cyklických systémech se vyznačují pomocí afixů *cis/trans* vzhledem k referenční rovině kruhu.

*cis*-1,2-dichlorocyklopentan*trans*-1,2-dichlorocyklopentan

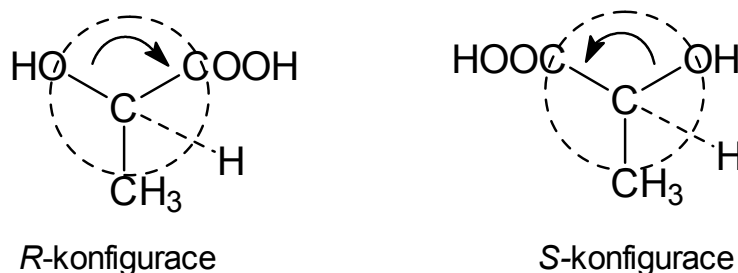
Izomerie na asymetrickém uhlíku (optická izomerie). Molekuly, které nejsou ztotožnitelné se svým zrcadlovým obrazem, podobně jako lidská ruka, se nazývají **chirální** a jsou opticky aktivní, tzn. otáčejí rovinu lineárně polarizovaného světla. Nejčastějším typem chirálních sloučenin jsou látky obsahující jeden nebo více atomů asymetrického uhlíku (C*). Je to atom uhlíku v sp^3 hybridizaci, který má vázány čtyři rozdílné substituenty. Příkladem běžně se vyskytující chirální sloučeniny je mléčná kyselina (2-hydroxypropanová).



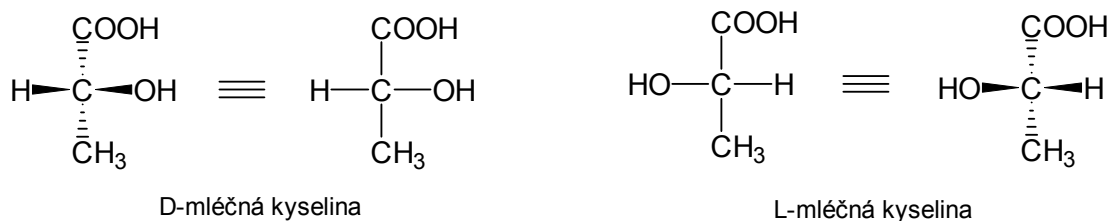
Tyto dva stereoisomery mají rozdílnou konfiguraci na asymetrickém uhlíku C-2 a nazývají se **enantiomery**. Liší se pouze optickou aktivitou, tj. jeden je pravotočivý a druhý levotočivý, ostatní fyzikálně-chemické vlastnosti jsou stejné. Konfiguraci na C* označujeme podle systému *R/S* (Cahn, Ingold, Prelog), u sacharidů a aminokyselin také starším pravidlem *D/L* (Fischer). Při popisu konfigurace na asymetrickém uhlíku (C*abcd) podle konvence *R/S* určíme nejdříve prioritu všech čtyř substituentů ($a > b > c > d$) podle následujících pravidel.

1. Priorita atomů klesá podle klesajících protonových čísel.
2. Jestliže dva atomy mají stejná protonová čísla, o prioritě rozhodují protonová čísla sousedních atomů vázaných v uvažované skupině.
3. Pokud se váže atom dvojnou vazbou, počítáme jako by se vázaly dva atomy.

V případě mléčné kyseliny platí pro $a > b > c > d$ pořadí $\text{OH} > \text{COOH} > \text{CH}_3 > \text{H}$. Při určování konfigurace se díváme na asymetrický uhlík tak, že vazba k substituentu s nejmenší prioritou (d) směřuje od nás jako osa volantu. Zbývající tři substituenty se nacházejí na obvodu volantu. Jestliže pořadí $a \rightarrow b \rightarrow c$ je ve směru pohybu hodinových ručiček, označuje se konfigurace *R*, v opačném směru jde o *S*-konfiguraci.

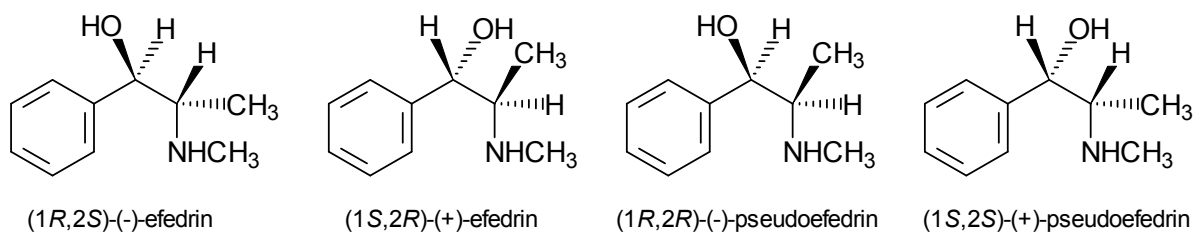


Alternativou při popisu konfigurace na C* je starší Fischerova projekce. Uhlíkatý řetězec se píše svisle, nejvýše oxidovaná skupina je nahoře, atomy jsou číslovány shora. Vodorovné vazby z C* vystupují před rovinu papíru, svislé vazby směřují za rovinu papíru. Je-li při této orientaci -OH skupina vpravo, je to D-enantiomer, OH vlevo znamená L-enantiomer.

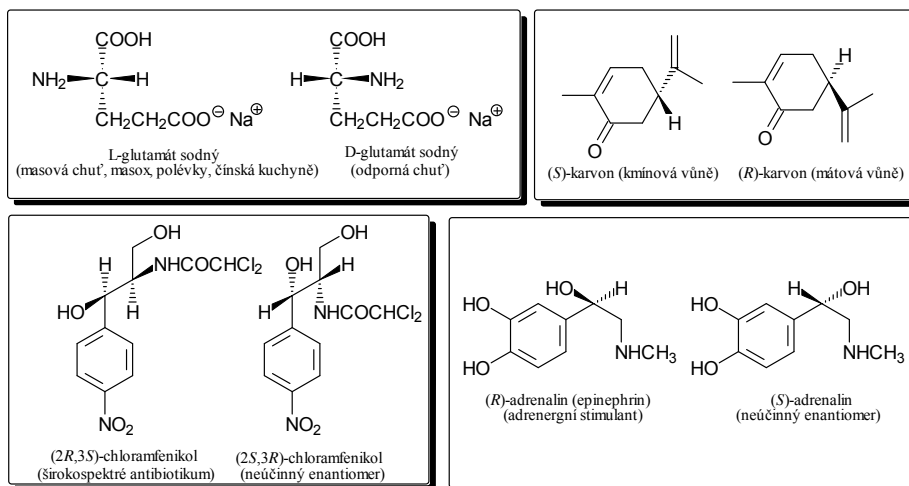


Systém *R/S* a Fischerova konvence D/L jsou dva různé pohledy na tentýž asymetrický uhlík. Platí tedy, že D-mléčná kyselina je (*R*)-2-hydroxypropanová a L-mléčná je *S*-enantiomer. Symboly *R/S* a D/L nemají žádný vztah ke směru optické rotace. D-mléčná kyselina je levotočivá, což se vyjádří v zápisu jako (-)-D-mléčná, pravotočivý enantiomer je pak (+)-L-mléčná. Směs obou enantiomerů v poměru 1:1 je opticky inaktivní **racemát**, který můžeme vyjádřit jako (±)-mléčná nebo D,L-mléčná kyselina.

Je-li v molekule více asymetrických uhlíků, počet stereoizomerů je dán výrazem 2^n , kde *n* je počet C*. Příkladem může být alkaloid efedrin (1-fenyl-2-methylaminopropan-1-ol), adrenergní agonista používaný při léčbě některých alergických stavů včetně astmatu (viz kap. 14). Efedrin má dva asymetrické uhlíky, proto existují čtyři stereoizomery ($2^2 = 4$). Levotočivý a pravotočivý efedrin jsou enantiomery, protože mají na všech chirálních centrech opačnou konfiguraci. Levotočivý efedrin a levotočivý pseudoefedrin se liší pouze v konfiguraci na uhlíku C-2 a označují se jako **diastereomery**. Diastereomery jsou stereoizomery, které se liší v konfiguraci nejméně na jednom (až *n*-1) C* a nejsou tedy zrcadlovými obrazy. Na rozdíl od enantiomerů mají diastereomery odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti (další příklady viz kap. 20).



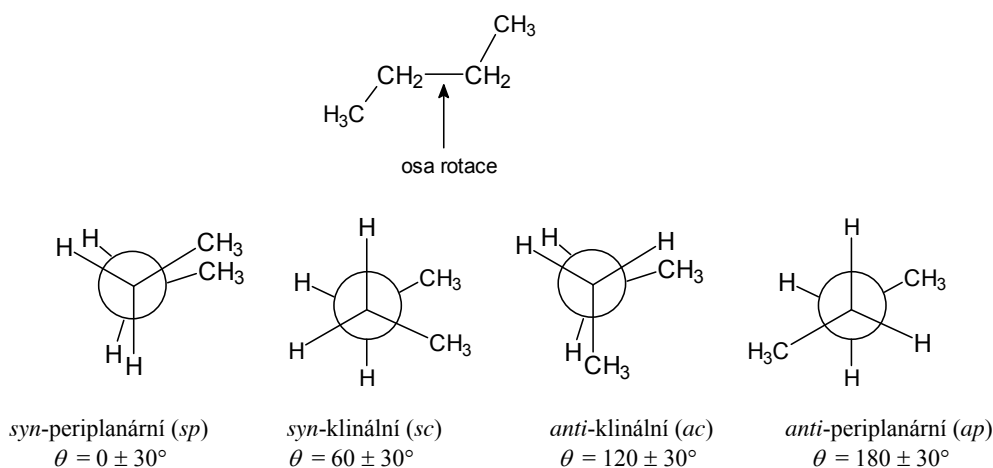
Enantiomery a biologická aktivita. Enantiomery se obecně liší v rychlosti a charakteru interakce s jinými chirálními molekulami či biomolekulami jako jsou enzymy nebo membránové receptory v lidském organismu. Enzymy a receptory často vykazují stereochemickou preferenci pouze jednoho ze dvou enantiomerů. Enantiomery se ve své aktivitě mohou lišit kvantitativně (mírou účinku) nebo kvalitativně (odlišné účinky). Rozdíly v interakcích s biologickými systémy se mohou projevit v senzoričských vlastnostech (vůně, chuť) nebo u léčiv v různé farmakologické aktivitě. Zde je uvedeno několik takových příkladů.



Konformace a konformery

Atomy a skupiny atomů se mohou otáčet kolem jednoduchých vazeb a zaujímat tak různé polohy v prostoru. Tento jev se nazývá **konformace** a jednotlivé útvary takto vznikající jsou konformery. Jednotlivé konformery se liší obsahem energie v důsledku různého odpuzování objemných skupin, které se při rotaci dostanou do blízkosti. Konformery nejsou izomery v pravém smyslu, protože je nelze izolovat jako chemická individua, jedná se jen o různé, energeticky odlišné stavy molekul téže látky. Konformace se znázorňují pomocí Newmanovy projekce: vazba, kolem které probíhá rotace, se promítá kolmo na rovinu nákresny. Bližší atom se znázorní jako bod, vzdálenější jako kružnice. Náзорným příkladem je uhlovodík butan, kde rotací kolem vazby C2-C3 vzniknou čtyři mezní konformery.

Konformace se popisují podle torzních úhlů (θ), které v Newmanově projekci svírají průměty vazeb C2-CH₃ a C3-CH₃. Nevyšší obsah energie má *sp*-konformer, protože obě objemné methylové skupiny jsou si nejbližší. Energeticky nejméně výhodnější je *anti*-periplanární konformace, ve které jsou oba methyly maximálně vzdáleny ($\theta = 180^\circ$).



Konformace cyklohexanu (židlička, vanička) jsou uvedeny v kap. 5.

3 Názvosloví organických sloučenin

Existuje značné množství **triviálních** názvů organických sloučenin, které neobsahují žádnou strukturní informaci, ale jsou v praxi běžně používány. Tyto názvy odrážejí různé historické souvislosti nebo materiál, z něhož byly sloučeniny získány (citronová kyselina, mravenčí kyselina, laktát, kofein, leucin, močovina, purin). **Semisystematické** názvy vyjadřují určité chemické rysy, např. acetón je keton, cholesterol je steroidní alkohol. Úplná strukturní informace je obsažena v názvech **systematických**, které jsou založeny na nomenklaturních principech IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Pro tvorbu názvů existuje šest principů: substituční, radikálově funkční, konjunktivní, aditivní, subtraktivní a záměnný. Nejdůležitější a nejčastěji používaný je substituční princip.

Substituční názvoslovný princip

Při tvorbě názvu podle substitučního principu se vychází z následující zásady: část struktury v molekule se považuje za strukturu základní, zatímco ostatní části molekuly jsou substituenty, které nahrazují některé z vodíkových atomů základní struktury. Základní struktura může být acyklická, cyklická nebo heterocyklická; k atomům řetězce jsou vázány pouze atomy vodíku. **Substituenty** jsou atomy (halogen, =O), charakteristické skupiny (např. -OH, -NH₂, -COOH) nebo jiné zbytky (methyl, fenyl apod.). Míra nenasycenosti základní struktury se vyjadřuje tak, že místo přípony *-an* pro nasycený skelet se použije přípona *-en* pro dvojnou vazbu a *-yn* pro trojnou vazbu. Přítomnost substituentů v základní struktuře se vyjadřuje jednou příponou, jednou nebo více předponami a lokanty.

Přípona je část názvu, která vyjadřuje přítomný substituent s nejvyšší prioritou, který určuje charakter sloučeniny. Pořadí (hierarchie) typů sloučenin pro aplikaci přípony je v tabulce:

1. Oniové kationty	8. Aldehydy
2. Karboxylové kyseliny, sulfonové kyseliny	9. Ketony
3. Anhydridy kyselin	10. Alkoholy, fenoly, thioly
4. Estery	11. Hydroperoxydy, thiohydroperoxydy
5. Halogenidy kyselin	12. Aminy
6. Amidy	13. Etery, sulfidy
7. Nitrily	14. Peroxydy, disulfidy

Ostatní připojené substituenty (s nižší prioritou) se vyjadřují **předponami**. Přítomnost více stejných substituentů na základní struktuře vyjadřují násobící předpony *di-*, *tri-*, *tetra-*, *penta-*, atd.

Lokant je číslice nebo symbol prvku (např. *N-*, *O-*), který určuje polohu substituentu na základní struktuře. Lokanty se v názvu umísťují bezprostředně před tou částí názvu, ke které se přímo vztahují, např. 1,2-dichlorethan, propan-2-ol, but-2-en, cyklohex-2-en-1-ol, *N*-methylbenzamid. Při určování názvu organické sloučeniny ze strukturního vzorce postupujeme podle těchto obecných kroků:

1. určí se základní struktura, hlavní řetězec má nejvíce charakteristických skupin a násobných vazeb
2. určí se, která z charakteristických skupin bude jako hlavní skupina vyjádřena příponou
3. pojmenuje se základní struktura
4. pojmenuje se hlavní skupina příponou
5. určí se ostatní substituenty a pojmenují se předponami
6. přiřadí se lokanty tak, aby hlavní skupina měla nejmenší lokant
7. sestaví se jednotlivé části, předpony jsou řazeny podle abecedy, nerozhoduje první písmeno násobící předpony

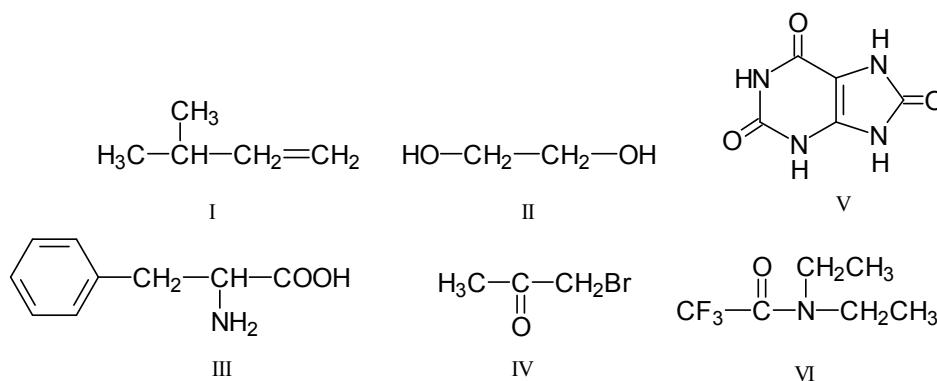
Předpony a přípony pro některé charakteristické skupiny jsou uvedeny v následující tabulce.

Typ sloučeniny	Skupina	Předpona	Přípona
Oniový kation	- ^a	-	-onium
Karboxylové kyseliny	-COOH	karboxy-	-(karboxyl)ová kyselina
Sulfonové kyseliny	-SO ₃ H	sulfo-	-sulfonová kyselina
Soli karbox. kyselin	-COO ⁻	-	-(o)át, -karboxylát
Estery	-COOR	R-oxykarbonyl-	R-(o)át, R-karboxylát
Amidy	-CONH ₂	karbamoyl-	-karboxamid
Nitrily	-C≡N	kyan-	-(karbo)nitril
Aldehydy	-CH=O	formyl-	-al, -karbaldehyd
Ketony	>C=O	oxo-	-on
Alkoholy, fenoly	-OH	hydroxy-	-ol
Thioly	-SH	sulfanyl-	-thiol
Aminy	-NH ₂	amino-	-amin
Etery	-OR	R-oxy-	-ether
Sulfidy ^b	-SR	R-sulfanyl-	-
Halogenderiváty ^b	-F, -Cl, -Br, -I	fluor-, chlor-, brom-, jod-	-
Nitroderiváty ^b	-NO ₂	nitro-	-

^aNapř. RNH₃⁺ alkylamonium, R₄N⁺ tetraalkylamonium, ROH₂⁺ alkyloxonium, R₃S⁺ trialkylsulfonium.

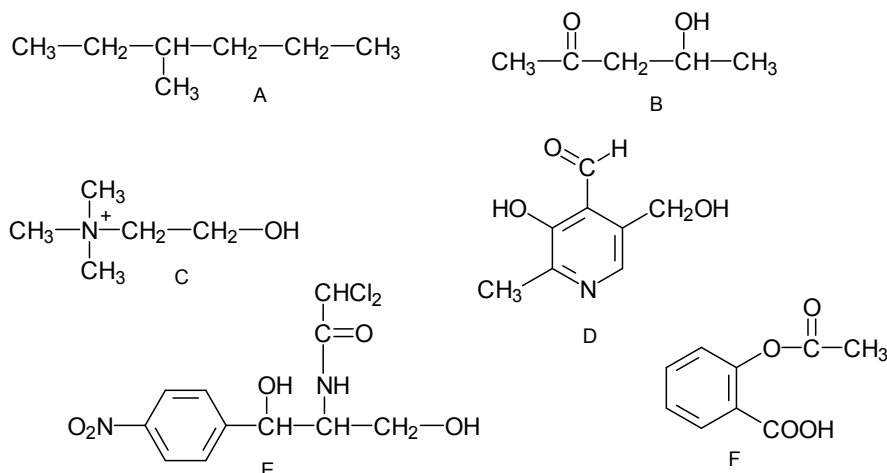
^bVýhradně jako předpony.

Struktura názvů je patrná na následujících příkladech, jednotlivé složky názvů jsou pro názornost rozloženy v tabulce: 3-methylbut-1-en (I), ethan-1,2-diol (II), 2-amino-3-fenylpropanová kyselina (III), brompropanon (IV), 2,6,8-trioxopurin (V), *N,N*-diethyl-2,2,2-trifluoracetamid (VI).



Složka názvu	I	II	III	IV	V	VI
Lokant	3	1, 2	2, 3	-	2, 6, 8	<i>N</i> , 2
Násobící předpona	-	di	-	-	tri	di, tri
Předpona	methyl	-	amino, fenyl	brom	oxo	ethyl, fluor
Základní struktura	but-1-en	ethan	propan	propan	purin	acetamid
Přípona	-	ol	ová kyselina	on	-	-

Komentované příklady



Sloučenina A je 3-methylhexan (nikoliv 2-ethylpentan nebo 4-methylhexan), hlavní řetězec je šestiuhlíkatý, nasycený (hexan), substituent (methyl) má nejmenší lokant.

Sloučenina B je substituovaný keton, 4-hydroxypentan-2-on; nemůže být 4-oxopentan-2-ol, protože ketony mají vyšší prioritu pro tvorbu přípony než alkoholy (viz tabulka na str. 14).

Sloučenina C je cholin, (2-hydroxyethyl)trimethylamonium (nikoliv *N,N,N*-trimethyl-2-aminoethanol), protože oniové kationty mají nejvyšší prioritu při tvorbě názvů.

Sloučenina D, 3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methylpyridin-4-karbaldehyd, je část koenzymu pyridoxalu. Základní struktura je pyridin, číslování začíná na heteroatomu dusíku, hlavní skupina je aldehydová, další substituenty jsou jako předpony řazeny abecedně.

Sloučenina E je antibiotikum chloramfenikol, jde o *N*-substituovaný amid dichloroctové kyseliny. Na dusík se váže propyl uhlíkem C2 (propan-2-yl), který je dále substituován v polohách 1,3.

Název je *N*-[1,3-dihydroxy-1-(4-nitrofenyl)propan-2-yl]dichloracetamid.

Sloučenina F je acetylsalicylová kyselina, systematicky 2-acetoxybenzenkarboxylová kyselina. Hlavní skupina je karboxylová, esterová skupina je vyjádřena předponou acetoxy- (zkráceno z acetyloxy-).

Ostatní názvoslovné principy

Radikálově funkční princip se používá omezeně a jen pro některé typy sloučenin. Názvy jsou vytvářeny z obecného názvu skupiny sloučenin, charakterizovaných společným strukturálním fragmentem (funkcí) a z názvu uhlovodíkových zbytků (radikálů), které jsou k tomuto fragmentu připojeny. Příklady: CH_3COCH_3 dimethylketon, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ethyl(methyl)ether, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ethylalkohol, CH_3Br methylbromid.

Konjunktivní princip vytváří názvy složitějších sloučenin bezprostředním spojením názvů dvou jednodušších složek, jejichž spojením (po ztrátě vodíku z každé složky) formálně vznikly. Např. $(\text{HOOC-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{-COOH)}_2$ ethylendiamintetraoctová kyselina (EDTA), $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ propan-1,3-diamin.

Aditivní princip vytváří názvy jako výsledek formální adice mezi molekulou a atomy vodíku (hydrogenace, předpona *dihydro-*, *tetrahydro-*), případně atomem kyslíku (přípona *-oxid*). Odvozují se nejčastěji z triviálních názvů, např. tetrahydro-naftalen, perhydrofenanthren, styrenoxid.

Subtraktivní princip se používá poměrně zřídka. Předpokládá odejmutí určitých atomů ze základní struktury, používá předponu *de-* (*dehydro-*), např. ribosa × 2-deoxyribosa, askorbová kyselina × dehydroaskorbová kyselina, a předponu *nor-* ve významu *N*-demethyl, často u přírodních látek, např. adrenalin × noradrenalin, kokain × norkokain, nikotin × nornikotin.

Záměnný princip je používán u heterocyklů, v nichž je některý z atomů uhlíku zaměněn dalším heteroatomem (uracil × azauracil). U necyklických sloučenin s heteroatomy v základním řetězci provádí formální záměnu jednoho nebo několika C atomů. Např. aminokyselina cystin obsahující disulfidový můstek $\text{HOOC-CH(NH}_2\text{)-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$ je 2,7-diamino-4,5-dithiaoktan-1,8-diiová kyselina.

4 Polarita vazeb a molekul

Polarita vazeb

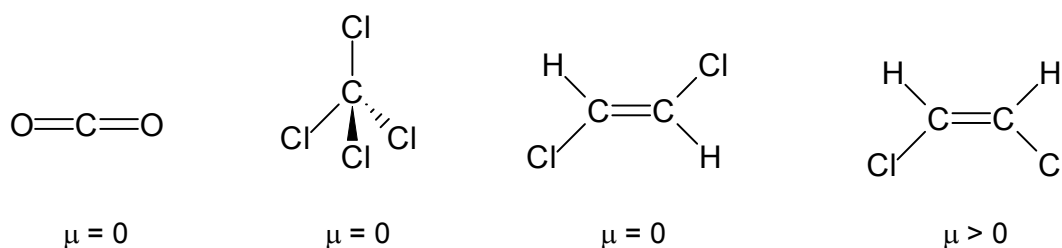
Podmínkou vzniku chemické vazby je efektivní překrytí atomových valenčních orbitalů a vznik vazebného elektronového páru. Sdílení společného elektronového páru dvěma atomy může být zcela rovnoměrné pouze ve vazbě mezi stejnými atomy (např. v molekule O_2 , Cl_2), pak je kovalentní **vazba nepolární**. V jiných případech, zvláště u vazby dvou různých atomů ($C=O$, $H-O$) je sdílení nerovnoměrné. V důsledku nerovnoměrného rozdělení elektronové hustoty vazebných elektronů získává jeden z atomů částečný záporný náboj δ^- , druhý atom stejně velký částečný náboj kladný δ^+ a vazba se označuje jako **polární** kovalentní vazba. Měřítkem polarizace vazby je **dipólový moment vazby**. Mají-li atomy ve vzdálenosti l parciální náboje $+q$ a $-q$, je dipólový moment definován jako součin $\mu = |q| \cdot l$. Základní jednotka je coulombmetr (C.m), ale používá se menší jednotka debye [čti dibaj], $1 D = 3,34 \cdot 10^{-30}$ C.m. Dipólový moment je veličina vektorová, má směr od kladného náboje k zápornému. Určení velikosti parciálních nábojů, zejména u vazeb ve složitějších molekulách, je nesnadné. Afinita atomů k vazebným elektronům se proto obvykle vyjadřuje veličinou zvanou **elektronegativita** prvku. Elektronegativity některých prvků jsou uvedeny v tabulce.

H 2,2	Be 1,6	C 2,5	N 3,1	O 3,5	F 4,0
Li 1,0	Mg 1,2	Si 1,8	P 2,1	S 2,4	Cl 3,0
Na 0,9	Ca 1,0			Se 2,4	Br 2,8
K 0,8					I 2,5

Konvenčně se za nepolární kovalentní vazbu považuje vazba s rozdílem elektronegativit prvků menším než 0,4. U polárních kovalentních vazeb je rozdíl elektronegativit do 1,7. Při větším rozdílu považuje iontový charakter vazby (viz I. díl). Je však nutné si uvědomit, že ve složitějších molekulách může být rozložení hustoty vazebných elektronů v jednotlivých kovalentních vazbách výrazně ovlivněno indukčními nebo mezomerními efekty vyvolanými jinými částmi molekuly.

Polarita molekul

Polarita molekul je podmíněna přítomností polárních vazeb. **Dipólový moment molekuly** je dán vektorovým součtem dipólových momentů všech vazeb v molekule, závisí tedy na geometrii (prostorovém uspořádání, symetrii) vazeb v molekule. Některé sloučeniny, i když obsahují silně polární vazby, mají nulový dipólový moment, protože se jednotlivé vazebné momenty vyruší v důsledku symetrie. Např. středově symetrický tetrachlormethan CCl_4 nebo lineární oxid uhličitý CO_2 jsou molekuly s nulovým dipólovým momentem a tedy nepolární. Názorné je také srovnání *cis*- a *trans*-dichlorethenu.

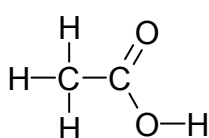


Z organických sloučenin jsou vysloveně **nepolární** všechny uhlovodíky, zvláště nasycené (alkany). Pokud se v molekule jiných sloučenin nacházejí objemnější uhlovodíkové zbytky (delší alkyly nevětvěné nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkyly, aryly), převažuje jejich vliv a molekula jako celek bývá málo polární (hydrofobní, lipofilní). Nositelem **polarity** jsou typická seskupení obsahující atom nebo atomy prvků s vyšší hodnotou elektronegativity, tzv. funkční skupiny - alkoholový nebo fenolový hydroxyl, karbonyl, karboxyl, -SH skupina, aminoskupina, nitroskupina aj. Molekuly, které je obsahují, jeví **permanентní dipólový moment**. Nejvyšší polaritu vykazují ionizované formy organických kyselin a bází. Podle vzrůstající polarity lze z organických sloučenin sestavit přibližnou řadu:

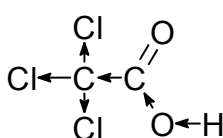
Uhlovodíky - halogenderiváty uhlovodíků - ethery – terc. aminy - nitrosloučeniny - estery karboxylových kyselin - ketony a aldehydy - primární aminy - amidy - alkoholy a fenoly - karboxylové kyseliny - sulfonové kyseliny a tetraalkylamoniové sloučeniny

Záleží ovšem na velikosti (objemu) uhlovodíkového řetězce daného typu sloučeniny, v uvedené řadě se skupiny ve značném rozsahu překrývají; pořadí platí přibližně pro sloučeniny se stejným objemem nepolárního uhlovodíkového řetězce (tj. se stejným počtem atomů uhlíku v molekule).

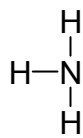
Indukční efekt. Posun vazebných σ elektronů v polární vazbě ovlivňuje také vazby sousední. Větší elektronová hustota v okolí elektronegativnějšího atomu (δ^-) vyvolá mírný posun elektronů i v dalších σ vazbách v molekule. Tento posun σ elektronů v kovalentních vazbách se nazývá indukční efekt. Se zvětšováním vzdálenosti od polární vazby se indukční efekt zeslabuje. Podle směru posunu elektronů rozlišujeme dva typy indukčního efektu. Atomy a skupiny, které vyvolávají posun elektronů směrem k sobě s větší silou než uhlík ve vazbě C-H, jsou elektronakceptorní a způsobují **záporný indukční efekt** (-I). Jsou to např. halogeny, nitroskupina, kyanoskupina nebo kladně nabitě skupiny jako trialkylamonium $-\text{NR}_3^+$. Skupiny, které odpuzují σ vazebné elektrony od sebe jsou elektrondonorní a vyvolávají **kladný indukční efekt** (+I), např. alkyly, rozvětvené alkyly a anionty O^- , S^- . Vliv indukčního efektu je nejlépe patrný na disociačních konstantách kyselin a bází. Např. trichloroctová kyselina je vlivem tří elektronegativních atomů chloru podstatně kyselější než octová kyselina (-I efekt). Podobně vidíme vliv +I efektu alkylových skupin na bazicitu aminů. Methylamin je vlivem +I efektu methylové skupiny bazičtější než amoniak.



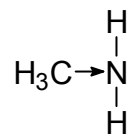
octová kys.
 $\text{p}K_{\text{A}} = 4,76$



trichlorooctová kys.
 $\text{p}K_{\text{A}} = 0,51$

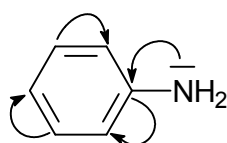


amoniak
 $\text{p}K_{\text{B}} = 4,75$

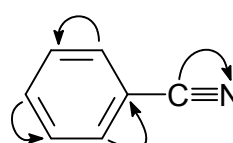


methylamin
 $\text{p}K_{\text{A}} = 3,37$

Mezomerní efekt. Mezomerní efekt (M) je určitá analogie indukčního efektu a nastává tam, kde je k systému π -vazeb připojena skupina s volným elektronovým párem nebo elektronovou mezerou. Volný elektronový pár se zapojuje do konjugace s π -vazbami a dochází k posunu π -elektronů. Výsledkem je nerovnoměrné rozdělení π -elektronové hustoty. Jestliže skupina poskytuje část elektronové hustoty do π -systému, jde o **kladný mezomerní efekt** (+M), při odčerpávání π -elektronů směrem k sobě se jedná o **záporný mezomerní efekt** (-M). Typickým příkladem je substituovaný benzenový kruh. Mezomerní efekt umožňuje pochopit vliv přítomného substituentu na další substituci aromatického jádra. Např. aminoskupina se svým +M efektem je *ortho*- a *para*-dirigující, zatímco kyanoskupina (-M) určuje substituci do *meta*-polohy.



+ M efekt



- M efekt

5 Uhlovodíky

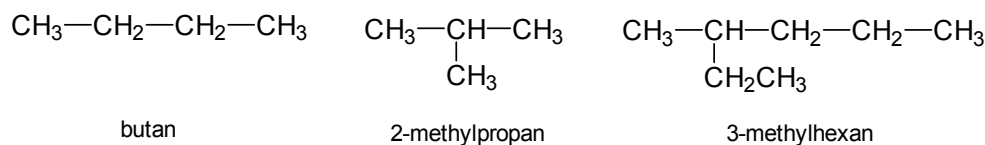
Alkany

Názvosloví. Obecný vzorec alkanů je C_nH_{n+2} . Alkany tvoří homologickou řadu, ve které se jednotlivé členy liší o methylenovou skupinu $-CH_2-$. Odrůžením atomu vodíku z nasyceného uhlovodíku vznikne jednovazný zbytek, který se nazývá **alkyl** a značí se R- (např. CH_3- methyl, CH_3-CH_2- ethyl). V tabulce jsou uvedeny názvy některých nerozvětvených alkanů a od nich odvozených alkylů.

Počet C	Alkan	Alkyl	Počet C	Alkan	Alkyl
1	methan	methyl	8	oktan	oktyl
2	ethan	ethyl	9	nonan	nonyl
3	propan	propyl	10	dekan	decyl*
4	butan	butyl	11	undekan	undecyl*
5	pentan	pentyl	12	dodekan	dodecyl*
6	hexan	hexyl	13	tridekan	tridecyl*
7	heptan	heptyl	20	ikosan	ikosyl

* Písmeno k se mění v písmeno ç, jestliže po něm následuje -y nebo -e.

Alkany od butanu výše mohou mít rozvětvený řetězec. Systematický název takového uhlovodíku se vytvoří tak, že se najde nejdelší uhlíkový řetězec. Atomy se v něm číslují tak, aby atomy uhlíku, na kterých dochází k větvení, měly co nejnižší lokant.



Odrůžením více atomů vodíku vznikají vícevazné zbytky, např.:

$-CH_2-$ methylen, $-CH_2-CH_2-$ ethylen, $=CH-$ methin.

Vlastnosti a reakce. V homologické řadě alkanů (s rostoucí molekulovou hmotností) se zvyšuje teplota tání a teplota varu. Methan až butan jsou za normálních podmínek plyny, alkany C_5-C_{17} jsou kapalné a vyšší alkany jsou pevné látky. Protože vazby C-C a C-H jsou nepolární, všechny uhlovodíky jsou vysloveně **nepolární sloučeniny** nerozpustné ve vodě (hydrofobní charakter). Alkany se získávají ze zemního plynu a ropy. Jsou to látky málo reaktivní, za normální teploty nereagují s běžnými kyselinami a zásadami.

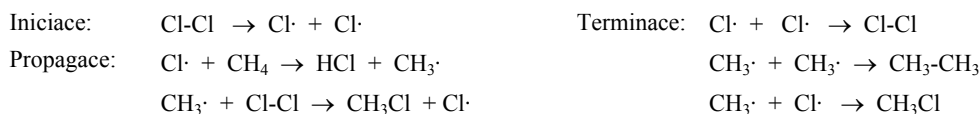
Oxidace (spalování). Při dokonalém spalování alkanů za dostatečného přístupu kyslíku vzniká CO_2 , H_2O a dochází k uvolnění značného množství tepla: $CH_4 + 2 O_2 \rightarrow CO_2 + 2 H_2O + \text{energie}$.

Spalování zemního plynu, který obsahuje 97 % methanu, slouží jako zdroj tepla (plynové kotle na vytápění, sporáky, plynové kahany). Spalování benzínu se používá pro pohon zážehových motorů, motorová nafta pro pohon vznětových motorů a kerosin pro letecké motory. Lehké topné oleje jsou určeny pro vytápění. Jako palivo se používá také směs zkapalněného propanu a butanu. Pro dokonalé spalování alkanů na CO_2 a H_2O je nutná přítomnost katalyzátorů. Rostoucí spalování fosilních paliv zvyšuje koncentraci CO_2 v atmosféře, které se podílí na tzv. **skleníkovém efektu**, kdy CO_2 sice propouští sluneční UV záření, avšak absorbuje infračervené záření vyzářené ze zemského povrchu. Skleníkový efekt může být příčinou vzrůstu teploty oceánů a atmosféry (asi o 0,3-0,6 °C od začátku 20. století) a možných změn klimatu v budoucnu.

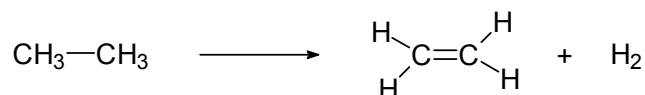
Neúplná oxidace alkanů může vést ke všem typům kyslíkových derivátů uhlovodíků (alkoholy, hydroperoxydy, aldehydy, ketony, karboxylové kyseliny). Při spalování uhlovodíků za nedostatečného přístupu kyslíku dochází pouze k částečné oxidaci na elementární uhlík (saze) a CO (nebezpečí otravy). Nedokonalá oxidace palivových směsí (s určitým obsahem sirných a dusíkatých sloučenin) je příčinou, že výfukové plyny obsahují vedle CO a polykondenzovaných aromatických uhlovodíků také SO_2 a oxidy dusíku (NO_x).

Substituce. Atomy vodíku v molekule alkanu jsou nahrazeny jinými atomy. Reakce probíhá radikálovým mechanismem. Příkladem této reakce je halogenace (např. chlorace) alkanů, kdy výsledkem jsou různé halogenderiváty (chlorderiváty alkanů).

Reakce má tři fáze: iniciaci, propagaci a terminaci, které jsou stejné pro všechny radikálové reakce. Při **iniciaci** dochází k tvorbě radikálů homolýzou kovalentní vazby. K iniciaci dochází vlivem vysoké teploty, světelného záření nebo může být vyvolána chemicky, kdy se na radikály štěpí nestálé sloučeniny (organické peroxidy aj.). Při **propagaci** reaguje reaktivní radikál s alkanem za vzniku alkylového radikálu. Za vhodných podmínek se může propagační cyklus opakovat řádově 1000krát. Každá radikálová reakce je ukončena **terminací**, rekombinací radikálů. Protože při radikálové reakci se může štěpit každá vazba v uhlovodíku, vzniká zpravidla směs produktů.

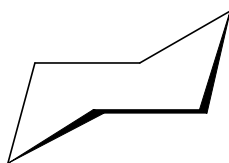


Dehydrogenace. Produktem dehydrogenace alkanů jsou alkeny, např. z ethanu vzniká ethen:

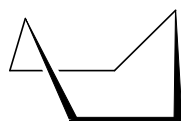


Cykloalkany

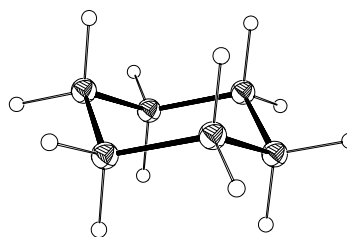
mohou být monocyklické nebo polycyklické. Nejstabilnější jsou pěti- až sedmičlenné kruhy. Cyklopropan a cyklobutan jsou méně stabilní, protože u nich dochází k deformaci valenčních úhlů a k menšímu překryvu vazebných orbitalů. Reaktivita a vlastnosti cykloalkanů jsou podobné jako u alkanů. Cyklopropan je plyn s výraznými anestetickými účinky, v organismu není metabolizován, neúčívá se však z důvodu výbušnosti. **Cyklohexan** vytváří stabilní židličkovou konformaci, ve které je možná rotace kolem C-C vazeb. Cyklohexan může přecházet v méně stabilní vaničkovou konformaci. Židličková konformace cyklohexanu má 6 axiálních (*a*) a 6 ekvatoriálních vodíků (*e*).



židličková konformace
(zjednodušené vzorce bez H atomů)

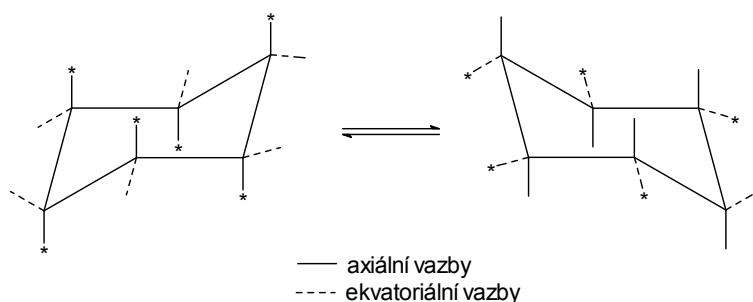


vaničková konformace

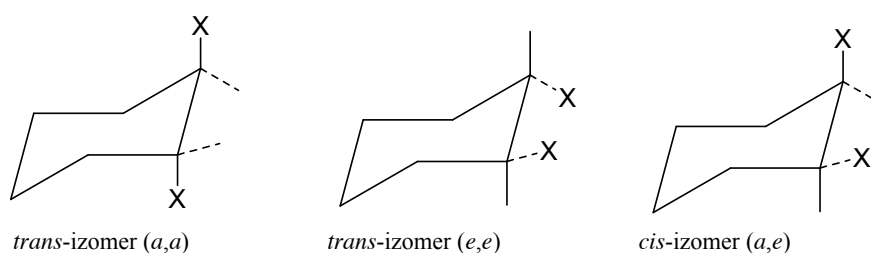


reálná struktura cyklohexanu

Volnou rotací kolem jednoduchých vazeb C-C přechází jedna židlička v druhou, axiální vazby jedné z nich se stanou ekvatoriálními v druhé.

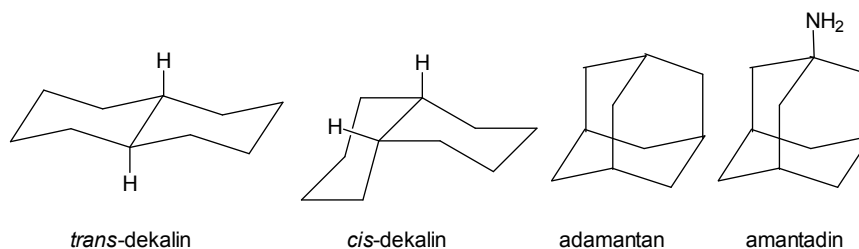


U substituovaného cyklohexanu dávají substituenty, především objemné, přednost ekvatoriálním pozicím, které směřují od sebe, zatímco axiální polohy jsou rovnoběžné. U 1,2-disubstituovaných cyklohexanů existují *cis*- a *trans*-izomery. *Trans*-izomer je rovnovážná směs dvou konformerů - diaxiálního (*a,a*) a diekvatoriálního (*e,e*), který je energeticky výhodnější a převažuje. V obou konformerech je zachována *trans*-konfigurace, substituenty jsou na opačných stranách myšlené roviny kruhu. *Cis*-izomer má jeden substituent axiální a druhý ekvatoriální, oba substituenty jsou na jedné straně myšlené roviny.



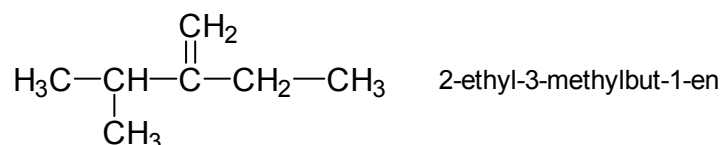
Příkladem polycyklických alkanů je **dekalin** (dekahydronaftalen), spojení obou cyklů může být *cis* nebo *trans*. U *trans*-dekalinu oba H atomy na spojnici kruhů směřují nad a pod myšlenou rovinu, u *cis*-dekalinu jsou na stejné straně. Dekalin je součástí steranu, tetracyklického systému, který je základem steroidů (viz kap. 28).

Cykloalkany mohou mít ještě složitější strukturu jako např. adamantan, poprvé izolovaný roku 1932 z hodonínské ropy. Některé jeho deriváty působí jako antivirotika (amantadin).



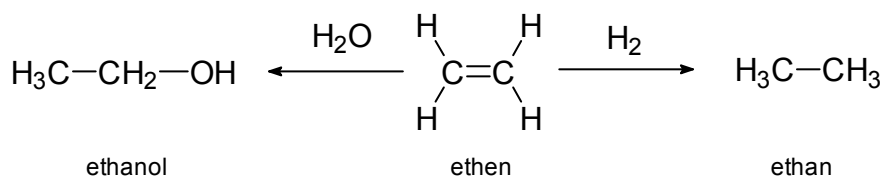
Alkeny

Názvosloví. Alkeny (cykloalkeny) jsou uhlovodíky, které obsahují jednu dvojnou vazbu, alkadieny dvě, alkatrieny tři, atd. Nejjednodušší alken je ethen $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ (triviálně ethylen, POZOR ethylen je současně systematický název pro dvojný zbytek $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Propen $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$ je dalším homologem. Buten tvoří 4 izomery: but-1-en, *cis*-but-2-en, *trans*-but-2-en a 2-methylpropen. Číselné lokanty se umísťují bezprostředně před přípony *-en*, *-dien*, *-trien* apod. U složitějších struktur se při tvorbě systematického názvu vybere nejdelší uhlíkatý řetězec, který obsahuje nejvyšší počet násobných vazeb a očísluje se od konce bližšího násobným vazbám, např.:



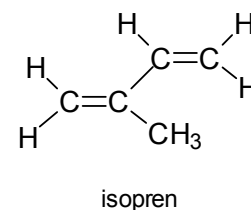
Jednovazný zbytek alkeny se nazývá obecně *alkenyl*. Jednovazný zbytek od ethenu $\text{CH}_2=\text{CH}-$ je *vinyl* (název ethenyl se nepoužívá). Pokud molekula obsahuje dvě nebo více dvojných vazeb (alkadieny, alkatrieny, atd.), jsou dvojně vazby buď izolované nebo vzniká kumulovaný, příp. konjugovaný systém dvojných vazeb. **Kumulované** dvojně vazby leží v těsném sousedství a jsou málo běžné, např. allen $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$. **Konjugované** dvojně vazby jsou odděleny pouze jednou jednoduchou vazbou. U systému s konjugovanými dvojnými vazbami dochází k účinnému překryvu nehybridizujících 2p orbitalů uhlíku a ke vzniku π -elektronového orbitalu, který se rozprostírá přes konjugované dvojně vazby (částečná delokalizace π -elektronů). To vede k nižší energii celého systému, stírá se rozdíl mezi jednoduchou a dvojnou vazbou. Protože rotace kolem takových vazeb je omezena, konjugované systémy jsou rovinné útvary. Konjugované dvojně vazby se vyskytují velmi často u přírodních látek, základní sloučeninou je **isopren** (2-methylbuta-1,3-dien), viz kap. 27. **Izolované** dvojně vazby jsou oddělené dvěma nebo více jednoduchými vazbami. Navzájem se neovlivňují, roviny proložené oběma dvojnými vazbami mohou nezávisle rotovat kolem vazeb jednoduchých. Vyskytují se např. u nenasycených vyšších mastných kyselin (linolová, linolenová, apod., viz kap. 25).

Vlastnosti a reakce. Alkeny jsou fyzikálními vlastnostmi podobné alkanům. Při adiční reakci dochází k zániku dvojně vazby a vzniku nasyceného produktu. Hydrogenací vznikají nasycené uhlovodíky, při hydrataci alkoholy.



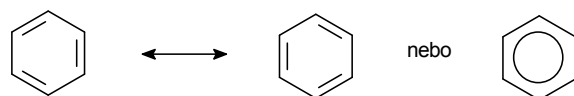
Ethen $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ je plynná látka, důležitá surovina chemického průmyslu. Po vdechnutí vyvolá celkovou anestezii se ztrátou vědomí.

Isopren (2-methylbuta-1,3-dien) je bezbarvá těkavá kapalina (t.v. 35 °C). Je to základní stavební jednotka isoprenoidů, velké skupiny přírodních látek. V lidském organismu vzniká isopren z isopentenyl-difosfátu, meziprojektu při biosyntéze cholesterolu. Nepatrné množství isoprenu lze prokázat ve vydechovaném vzduchu.

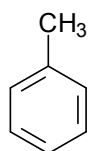


Aromatické uhlovodíky (areny)

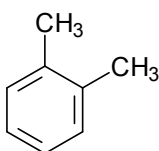
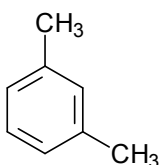
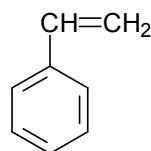
jsou zvláštní skupinou nenasycených cyklických uhlovodíků. Obsahují jeden nebo více benzenových kruhů. Strukturu benzenu vyjádříme dvěma rovnocennými vzorci s konjugovanými vazbami nebo vzorcem s kruhem, který znázorňuje delokalizovaný systém π elektronů:



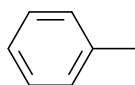
Názvosloví. Názvy arenů jsou velmi často triviální: benzen, toluen (methylbenzen), xyleny (dimethylbenzeny), styren (vinylbenzen). U disubstituovaných benzenů označujeme polohu buď lokanty nebo pomocí předpon: 1,2- (*ortho*-, *o*-), 1,3- (*meta*-, *m*-) nebo 1,4- (*para*-, *p*-). Obecný název jednovazného aromatického zbytku je *aryl* (Ar-), od benzenu *fenyl*, od toluenu *o*-, *m*- nebo *p*-*tolyl*, od naftalenu *1*-*naftyl* nebo *2*-*naftyl*. Dvou vazné zbytky odvozené od benzenu jsou *o*-, *m*- nebo *p*-*fenyleny*. Pokud je volná valence alifatického zbytku v postranním řetězci, jedná se o *fenylalkyl*, od toluenu je to *benzyl* (POZOR podobně znějící benzoyl je acyl benzoové kyseliny).



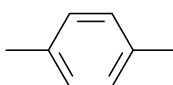
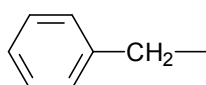
toluen

*o*-xylen*m*-xylen

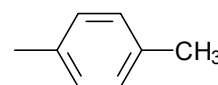
styren



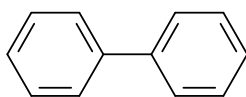
fenyl

*p*-fenylen

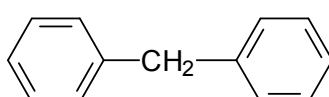
benzyl

*p*-tolyl

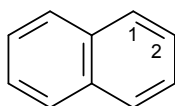
Areny se dvěma a více kruhy mohou mít aromatické kruhy izolované, např. bifenyl, difenylmethan, trifenylmethan, nebo kondenzované (anthracen, pyren apod.).



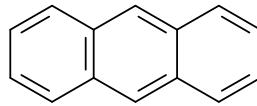
bifenyl



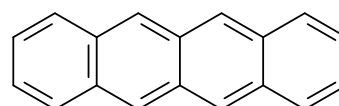
difenylmethan



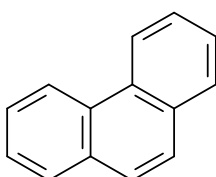
naftalen



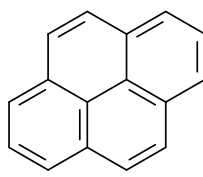
anthracen



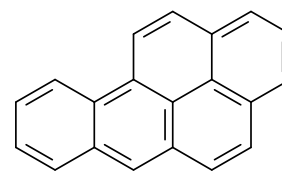
naftacen



fenanthren



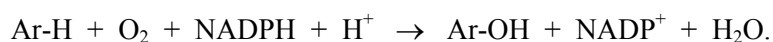
pyren



benzo[a]pyren

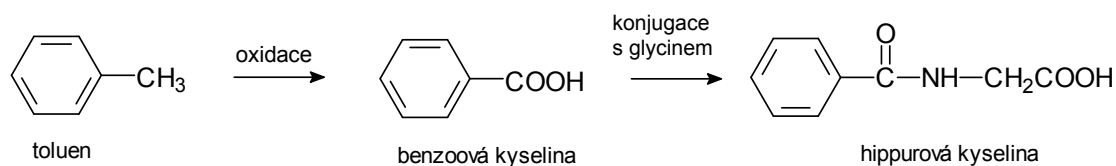
Vlastnosti a reakce. Benzen a toluen jsou nepolární rozpouštědla charakteristického zápachu. Naftalen je bílá krystalická látka, tetracen (naftacen) a výše kondenzované areny absorbují ve viditelné oblasti spektra a jsou to tedy barevné sloučeniny. Chemické přeměny arenů jsou zásadně odlišné od alkenů. Základní reakcí arenů je substituce, adiční reakce probíhají mnohem obtížněji, protože při nich dochází k zániku energeticky výhodného aromatického stavu. Substituce probíhají elektrofilním mechanismem. Benzenové jádro je velmi rezistentní vůči oxidaci. Areny s kondenzovanými aromatickými jádry se oxidují o něco snadněji, protože zde nedochází k tak dokonalé delokalizaci π -elektronů jako je tomu u benzenu. Např. v naftalenu je jeden z kruhů snadno oxidovatelný na naftalen-1,4-chinon nebo se zcela rozštěpí za vzniku ftalové (benzen-1,2-dikarboxylové) kyseliny.

Živočichové nemají schopnost syntetizovat aromatické jádro, aromatické aminokyseliny **fenylalanin** a **tryptofan** jsou proto esenciální (kap. 29). Aromatické uhlovodíky a většina ostatních aromatických sloučenin jsou pro živočichy cizorodými látkami (viz kap. 19). Buňky jsou vybaveny enzymovými systémy, které katalyzují jejich přeměnu na sloučeniny výrazně polárnější a tím usnadní jejich eliminaci z organismu. V první fázi biotransformace arenů probíhá oxygenace za účasti dikyslíku a koenzymu NADPH na fenoly podle obecné rovnice:



Benzen je těkavá (t.v. 80 °C), hořlavá kapalina nepříjemného zápachu. Páry benzenu mají narkotický účinek na CNS. Benzen je značně toxický, při chronickém působení poškozuje krvetvorbu v kostní dřeni (útlum, agranulocytosa, případně její zvrát v leukemii, proto se řadí ke karcinogenům, kap. 19). Důkazem chronické expozice benzenu je zvýšené vylučování fenolu močí. Benzen je sice výborné nepolární rozpouštědlo a ředidlo, pro jeho nebezpečnost je však toto použití benzenu v ČR zakázáno.

Toluen je poněkud méně těkavé (t.v. 110 °C) nepolární rozpouštědlo a surovina k chemickým syntézám. Inhalace par toluenu působí narkoticky. Je méně toxický než benzen, protože se v organismu oxiduje na benzoovou kyselinu. Inhalace par toluenu způsobuje opojení podobné alkoholovému, časté jsou bolesti hlavy, závratě až bezvědomí, hrozí útlum dechového centra a smrt. Opakovaná inhalace může vést k chorobnému návyku, toxikománii (sniffing). V moči čičačů toluenu lze nalézt vyšší koncentrace benzoové a hippurové kyseliny (*N*-benzoylglycin, konjugace s glycinem).



Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH, polynuclear aromatic hydrocarbons) různých typů jsou složkou uhlí a dalších fosilních paliv. Vznikají při nedokonalém spalování organických látek. Nacházejí se v dehtu, sazích, cigaretovém kouři, výfukových plynech motorů (zejména naftových), uzených, déle pečených a připálených potravinách, v přepalovaných rostlinných olejích atd. Některé z těchto PAH jsou nepřímé karcinogeny.

Samy o sobě jsou PAH inertní, ale v organismu (především v játrech) jsou přeměňovány detoxikačními enzymy na reaktivní sloučeniny (epoxydy), které reagují s DNA a mohou poškodit genetický materiál buňky. Nejznámějšími z PAH jsou benzo[*a*]pyren, benz[*a*]anthracen a dibenz[*a,h*]anthracen.

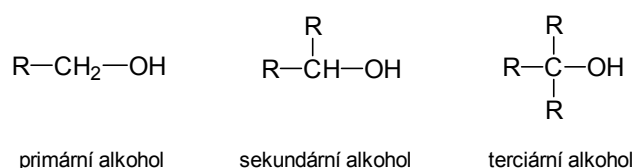
6 Alkoholy a fenoly

Alkoholy se odvozují náhradou jednoho nebo více atomů vodíku (vázaných na různých uhlících) v molekule uhlovodíku hydroxylovou skupinou. Rozlišujeme **alkoholy** (hydroxylová skupina je vázaná na alkyl, uhlík v hybridizaci sp^3) a **fenoly** (hydroxyl vázaný na aromatický kruh, uhlík v hybridizaci sp^2). Zvláštní skupinu tvoří **enoly** s hydroxylem na dvojně vazbě (hybridizace sp^2), která není součástí aromatického kruhu. Enoly jsou nestálé tautomerní formy karbonylových sloučenin. Sloučeniny se dvěma hydroxyly na jednom uhlíku nejsou alkoholy, ale hydráty karbonylových sloučenin (kap. 10).

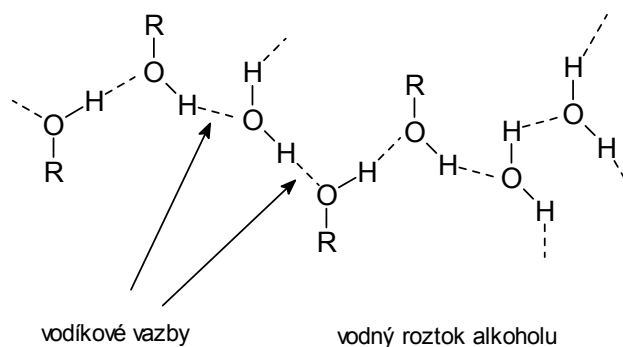
Názvosloví. Substituční názvy alkoholů obsahují příponu *-ol* (*-diol*, *-triole*, atd.) připojenou k názvu základního uhlovodíku spolu s lokantem udávajícím polohu $-OH$ skupiny (butanol, propan-2-ol). Pro skupiny $RO-$ se používá obecný název *alkoxy*, např. CH_3O- methoxy, CH_3CH_2O- ethoxy. Název zbytku typu $-(CH_2)_n-OH$ je hydroxyalkyl, např. $-CH_2OH$ hydroxymethyl, $-CH_2CH_2OH$ 2-hydroxyethyl. Některé jednoduché fenoly se označují triviálními názvy (fenol, pyrokatechol).

Alkoholy

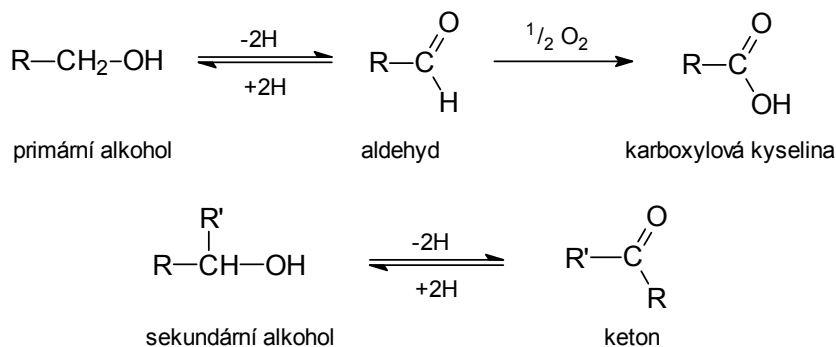
Podle charakteru funkční skupiny dělíme alkoholy na primární, sekundární a terciární. Podle počtu hydroxylových skupin se rozlišují alkoholy jednofunkční (alkanoly), dvojfunkční (alkandiol) atd. Vícesytné alkoholy se čtyřmi a více $-OH$ skupinami (tetroly, pentoly, hexoly atd.) bývají označovány jako alditoly (cukerné alkoholy, viz kap. 20)



Vlastnosti a reakce. Nejnižší jednosytné alkoholy (C_1-C_3) jsou značně polární kapaliny, příjemné vůně, neomezeně mísitelné s vodou, hořlaviny. Alkoholy tvoří vodíkové vazby podobně jako voda. V důsledku této schopnosti mají podstatně vyšší teploty varu i tání než uhlovodíky a ethery s podobnou molekulovou hmotností. S vodíkovými vazbami souvisí rovněž rozpustnost alkoholů ve vodě. Ve vodném roztoku se vodíkové vazby tvoří nejen mezi molekulami alkoholů, ale i mezi alkoholem a vodou. S rostoucím podílem uhlovodíkového zbytku v molekule se rozpustnost alkoholů ve vodě snižuje. Větší počet $-OH$ skupin v molekule rozpustnost ve vodě zvyšuje. Vyšší alkoholy (od C_{12}) jsou již pevné látky, bez zápachu, ve vodě nerozpustné. Ve vodě se alkoholy chovají jako **neelektrolyty** (tj. nedisociují).



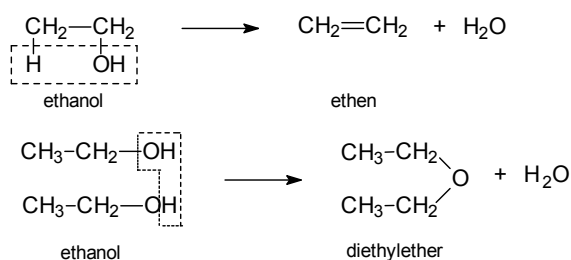
Oxidace (dehydrogenace). Alkoholovou skupinu primárních a sekundárních alkoholů lze oxidovat za vzniku karbonylových sloučenin. Primární alkoholy poskytují aldehydy, sekundární ketony. Oxidace probíhá mechanismem dehydrogenace a je reverzibilní; redukcí (hydrogenací) lze vzniklé karbonylové sloučeniny přeměnit zpět na alkoholy. Vzniklý aldehyd může být oxidován dále až na karboxylovou kyselinu, zatímco keton je vůči mírným oxidačním činidlům stabilní (viz kap. 10, Příloha 3).



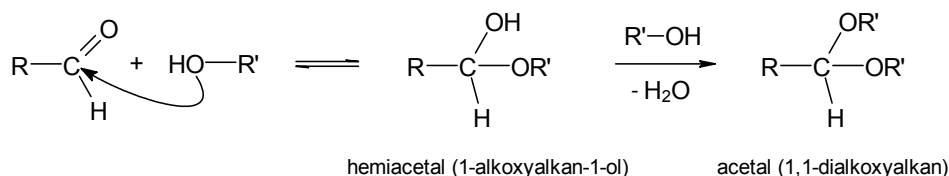
Terciární alkoholy jsou v reakcích s mírnými oxidačními činidly stabilní (nejsou schopny dehydrogenace), silnými činidly se štěpí vazba C–C na terciárním uhlíku za vzniku ketonu a karboxylové kyseliny.

V laboratorních podmínkách lze k oxidaci alkoholů použít běžná oxidační činidla (např. oxidace ethanolu dichromanem draselným v praktickém cvičení). Při biochemických pochodech je dehydrogenace alkoholů katalyzovaná enzymy - dehydrogenasami. Jako akceptor vodíků vystupuje při těchto reakcích kofaktor nikotinamidadenindinukleotid (NAD^+).

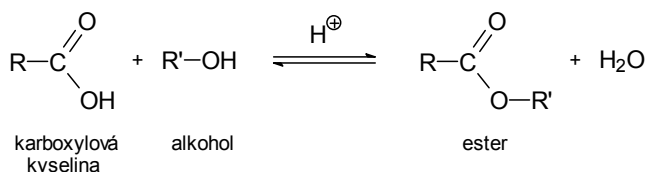
Dehydratace. Eliminací molekuly vody z alkoholů může podle reakčních podmínek vzniknout alken nebo dialkylether. Eliminace vody za vzniku dvojné vazby se také uplatňuje u hydroxykyselin (kap. 13).



Adice na karbonyl. Alkoholy se adují na karbonylovou skupinu, vznikají nestále **poloacetal**y, které mohou reagovat s další molekulou alkoholu za vzniku podstatně stálejších **acetalů** (viz kap. 10).



Esterifikace. Alkoholy reagují s kyselinami za vzniku esterů a vody. Esterifikace je vratná reakce. Zpětnou reakcí - hydrolýzou esteru - vzniká opět alkohol a kyselina. Esterifikační reakce může probíhat s anorganickou kyselinou nebo s karboxylovou kyselinou (kap. 8 a 11).

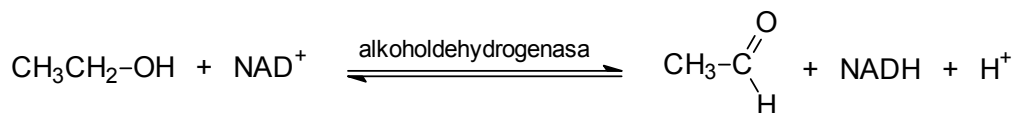


Významné alkoholy

Methanol (methylalkohol) CH_3OH je bezbarvá kapalina typické alkoholové vůně a chuti. Subjektivně je nerozeznatelný od ethanolu, takže snadno dochází k nebezpečným záměnám. Methanol po požití působí podobně jako ethanol, avšak letální dávka je už 30-70 ml čistého methanolu. Je odbouráván podobně jako ethanol oxidací katalyzovanou alkoholdehydrogenasou. Vzniká přitom formaldehyd a z něj mravenčí kyselina, která působí metabolickou acidózou (pokles pH krve) a výrazně poškozuje mozkové nervy. Asi po 12 h se projevuje léze zrakového nervu (poruchy vidění a barvocitu), která může během 14 dnů vyústit až v nevratné oslepnutí.

Při léčení otravy methanolem se používá ethanol, podávaný perorálně nebo v infúzi. Protože afinita ethanolu k alkoholdehydrogenase je výrazně vyšší, je ethanol odbouráván přednostně a dehydrogenace methanolu je zpomalena tak, že větší množství methanolu může být vyloučeno plicemi a do moče. Methanol bývá v malém množství obsažen v alkoholických nápojích získaných zkvašením cukerných roztoků (norma pod 0,1 obj. %, ovocné destiláty mají kolem 0,5 %, slivovice až 1 %).

Ethanol (ethylalkohol, ethanolum) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ je bezbarvá kapalina typické alkoholové vůně. Je neomezeně mísitelný s vodou a je lehčí než voda (hustota ethanolu je 0,8 g/ml). Patří mezi často užívaná rozpouštědla. Ethanol vyvolává vratnou koagulaci proteinů ve vodných roztocích tím, že destabilizuje jejich hydratační obal. Jako dezinfekční prostředek není schválen pro nedostatečnou účinnost. Ethanol vzniká tzv. alkoholovým kvašením cukrů (hexos) za nepřístupu vzduchu především kvasinkami druhu *Saccharomyces cerevisiae* ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \rightarrow 2 \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + 2 \text{CO}_2$). V organismu je přes 90 % požitého ethanolu odbouráno játry. Převážná část alkoholu se oxiduje alkoholdehydrogenasou za účasti koenzymu NAD^+ na acetaldehyd, který je v další reakci oxidován na octovou kyselinu, zbytek ethanolu se vyloučí plicemi a močí.



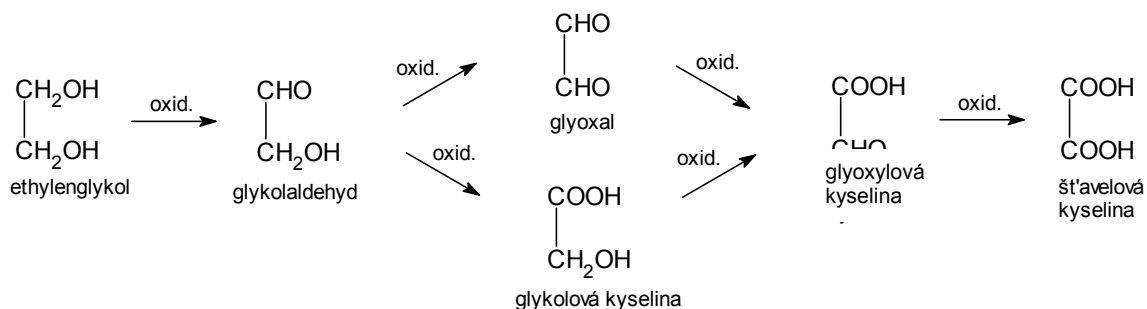
Ethanol je psychotropní látka s narkotickým účinkem a potenciální návyková droga. Z trávicího ústrojí se rychle vstřebává a distribuje do všech tělesných tekutin. Vstřebávání alkoholu urychluje CO_2 (šumivé nápoje), zpomaluje současné požití tuků. Koncentrace alkoholu v krvi po požití nalačno dosahuje maxima za 0,5 - 1 h. Akutní otrava (opilst) v posledním stádiu vede k bezvědomí při koncentraci asi 3 - 4 g/l (3 - 4 ‰), smrtící dávka při jednorázovém požití je pro dospělé 150 - 250 g, u dětí jen 3 g/kg tělesné hmotnosti. Množství ethanolu v krvi lze přibližně vypočítat podle vzorce **alkohol v krvi (%) = m/hf** , kde m je hmotnost požitého alkoholu v gramech, h je tělesná hmotnost v kg, f je faktor 0,67 (muži) a 0,55 (ženy). Průměrná rychlost poklesu koncentrace ethanolu v krvi se řídí kinetikou nultého řádu, tzn. je nezávislá na koncentraci ethanolu a činí asi 0,15 ‰ za 1 h (tj. 7,5 g/h) (viz praktikum, kap. 6.2).

Vícesytné alkoholy

Nižší dvojsytné (alkandioly, glykoly) a trojsytné (alkantrioly) alkoholy jsou v důsledku většího počtu hydroxylových skupin v molekule (tedy i většího počtu vodíkových vazeb) viskózní kapaliny, dobře rozpustné ve vodě, s relativně vysokou teplotou varu, sladké chuti ($\gamma\lambda\upsilon\kappa\omicron\varsigma$ [glykos] = řecky sladký). Dioly a trioly se používají jako polární rozpouštědla v kosmetickém a farmaceutickém průmyslu a jako složky nemrznoucích směsí.

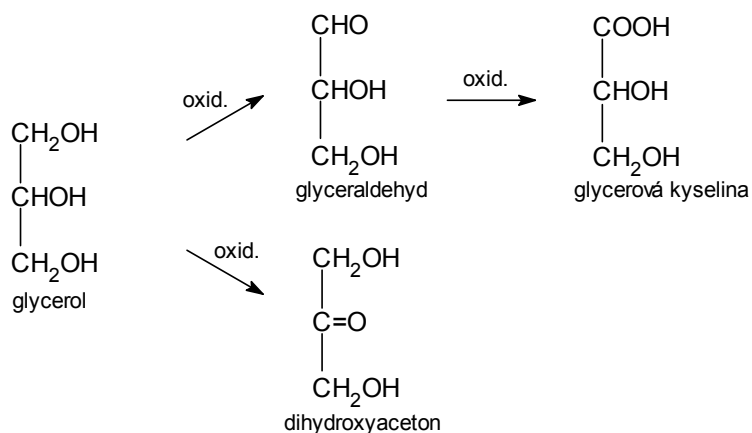
Ethylenglykol (ethan-1,2-diol) $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ bývá běžnou složkou nemrznoucích směsí. Přes svou viskozitu a nasládlou chuť připomíná alkoholické nápoje. Při záměně za ethanol bývá příčinou nebezpečných otrav, smrtelných již při požití méně než 100 ml. Po resorpci je enzymově dehydrogenován (alkoholdehydrogenasa) na kyselá metabolity. Nejdřív rychle na glykolovou kyselinu, která působí

těžkou metabolickou acidózu, a dále postupně až na šťavelovou kyselinu. Močí se vylučuje krystalický oxalát vápenatý, jeho vypadávaní v tubulárních buňkách může způsobit renální selhání. Ethanol je antidotem, podobně jako při otravě methanolem, zpomaluje počáteční dehydrogenaci ethylenglykolu.



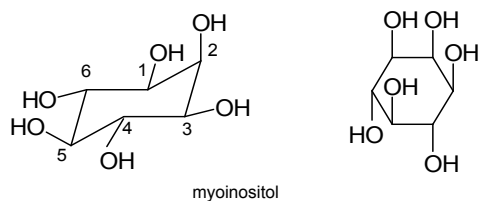
Glycerol (propan-1,2,3-triol, glycerolum, glycerin) je sirupovitá kapalina nasládlé chuti. Je strukturní součástí lipidů (triacylglycerolů) a glycerofosfolipidů, v nichž je esterově vázán s vyššími mastnými kyselinami. Získává se alkalickou hydrolyzou tuků. Při trávení je z tuků uvolňován působením hydrolytických enzymů (lipas). Glycerol je hygroskopický, používá se jako přísada do mýdel a kosmetických přípravků (hydratačních krémů). Glycerinové čípky slouží jako osmoticky působící laxativa.

Při dehydrogenaci primární alkoholové skupiny může z glycerolu vzniknout glyceraldehyd, jehož další oxidací vzniká glycerová kyselina (glycerát). Při oxidaci glycerolu na sekundární alkoholové skupině vzniká dihydroxyaceton. Zmíněné oxidované produkty glycerolu (ve formě esterů s kyselinou fosforečnou) vznikají z glukosy jako meziproducty při glykolýze.

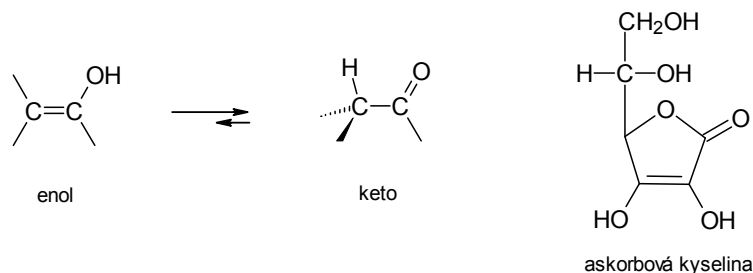


D-glucitol (sorbitol) vzniká redukcí D-glukosy, má sladkou chuť a je obsažen např. v jeřabinách. Užívá se jako jedno z náhradních sladidel pro diabetiky (viz kap. 20, 21).

Inositol (cyklohexan-1,2,3,4,5,6-hexol) se teoreticky vyskytuje v 8 izomerních formách. Biologický význam má pouze jeden stereoisomer, myo-inositol, který je součástí fosfolipidů (fosfatidylinositolů). V rostlinách se vyskytuje volný nebo ve formě hexaesteru s kyselinou fosforečnou (tzv. fytová kyselina).



Enoly mají -OH skupinu vázanou na uhlík, který je se sousedním uhlíkem vázán dvojnou vazbou. Jsou poměrně nestabilní, při svém vzniku, pokud je to možné, tautomerizují na karbonylové sloučeniny (keto-enol tautomerie). Enoly odštěpují protony (H^+) snadněji než voda, enolový hydroxyl je přibližně stejně kyselý jako fenolový. Příkladem je **L-askorbová kyselina**, která obsahuje dva enolové hydroxyly (viz str. 8 a kap. 33).



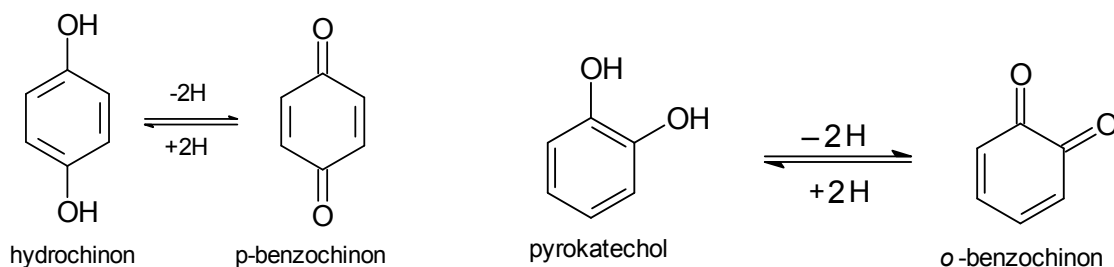
Fenoly

Vlastnosti a reakce. Fenoly jsou sloučeniny s hydroxylovou skupinou vázanou na uhlík aromatického jádra. Fenoly jsou většinou krystalické látky, omezeně rozpustné ve vodě, často charakteristického zápachu. Řada jednoduchých fenolů denaturuje bílkoviny, některé jsou výrazně toxické. Některé reakce jsou shodné s alkoholy: s karboxylovými kyselinami tvoří estery, s karbonylovými sloučeninami mohou vzniknout poloacetal a acetal. Od alkoholů se odlišují především svojí aciditou a oxidačními produkty.

Acidobazické reakce fenolů. Na rozdíl od alkoholů se fenoly chovají ve vodném prostředí jako velmi slabé kyseliny ($\text{p}K_{\text{A}} \sim 10$). Nerozpustné fenoly lze rozpustit ve vodném roztoku silného hydroxidu, protože vzniká fenolátový anion. Kyselost fenolů značně vzrůstá, je-li na aromatický kruh v poloze *ortho* nebo *para* vázán substituent přitahující elektrony, např. 2,4,6-trinitrofenol (pikrová kyselina, viz kap. 15).

Oxidace. Fenoly lze poměrně snadno oxidovat, nevznikají však aldehydy a ketony jako u alkoholů. Oxidací jednosytných fenolů vznikají fenoxylové radikály (stabilizované delokalizací volného elektronu po aromatickém systému), které se přeměňují na produkty s chinoidním uspořádáním vazeb. Např. fenol samotný se na vzduchu pomalu (nevratně) oxiduje na *p*-benzochinon.

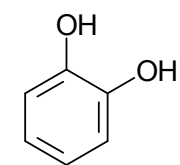
Vícesytné fenoly s -OH skupinami v poloze *ortho* a *para* se snadno reverzibilně dehydrogenují na barevné **chinony**, nenasycené diketony. Při dehydrogenaci zaniká aromatický charakter sloučeniny a vzniká tzv. chinoidní systém (dvě dvojně vazby v kruhu jsou konjugované s dvojnými vazbami oxoskupin). Chinony mají vlastnosti ketonů i nenasycených sloučenin.



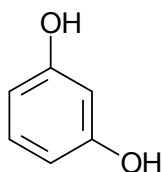
Významné fenoly

Fenol C_6H_5-OH je bezbarvá krystalická látka (t.t. $41\text{ }^\circ\text{C}$). Na vzduchu se pozvolna zbarvuje do růžova, přidavkem malého množství vody se rozplývá na temně rudou kapalinu, omezeně rozpustnou ve vodě. V koncentrovaném stavu je fenol silná žíravina, silně dráždí i vdechnutí par. Náhodné požití těžce leptá hrdlo a horní část trávicího traktu, 10 - 30 g vyvolá smrtelnou otravu. Vodný roztok fenolu (karbolová voda) byl prvním antiseptickým prostředkem zavedeným do chirurgie (Lister, 1865). Dnes se fenol jako antiseptikum používá velmi omezeně, protože má nepříjemné vedlejší účinky.

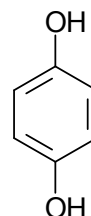
Od benzenu se odvozují tři izomerní difenoly: **pyrokatechol** (benzen-1,2-diol), **resorcinol** (benzen-1,3-diol) a **hydrochinon** (benzen-1,4-diol). Pyrokatechol a hydrochinon našly pro své silné redukční vlastnosti uplatnění ve fotografii jako vývojky. Resorcinol má mírně antiseptické účinky a používá se v kožním lékařství.



pyrokatechol



resorcinol

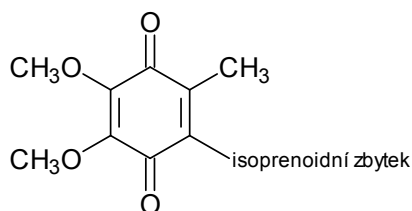


hydrochinon

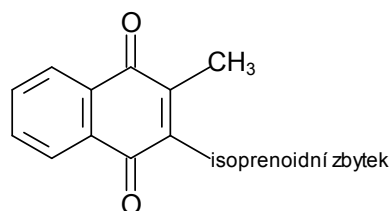
Biochemicky významné chinony

Ubichinon (koenzym Q) je substitučním derivátem 1,4-benzochinonu. Kromě tří jednoduchých skupin na chinonovém kruhu má velmi dlouhý hydrofobní, isoprenoidní řetězec. V živých organismech je velmi rozšířen, v mitochondriích má významnou úlohu při přenosu elektronů v terminálním dýchacím řetězci. Dvěma atomy vodíku se vratně redukuje na difenol **ubichinol**.

2-Methyl-1,4-naftochinon (menadion) a jeho deriváty se označují společným názvem vitamin K. Přírodní deriváty fylochinon a menachinon jsou rozpustné v tucích, syntetický menadiol je rozpustný ve vodě. Jsou nezbytné pro biosyntézu bílkovinných faktorů zajišťujících srážení krve a používají se proto při prevenci a terapii zvýšené krvácivosti (viz kap. 33).



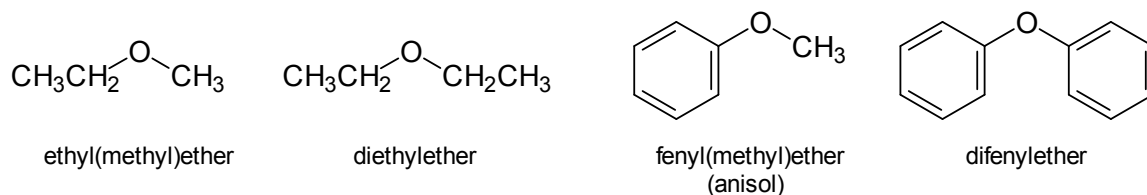
ubichinon



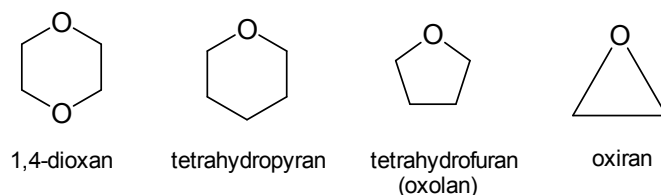
vitamin K (základ)

7 Ethers

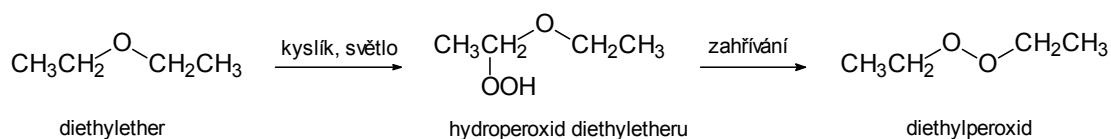
Ethers lze považovat za deriváty alkoholů a fenolů, v nichž byl atom vodíku skupiny -OH nahrazen uhlovodíkovým zbytkem. Uhlovodíkové zbytky v etheru jsou vázány etherovou vazbou R^1-O-R^2 . Názvy jednoduchých etherů se tvoří podle radikálového principu *alkyl¹(alkyl²)ether*, názvy alkylů jsou v abecedním pořadí; u symetrických etherů *dialkylether*. Podle substitučního principu se k názvu hlavního uhlovodíkového řetězce předřazuje název alkoxykupiny RO- (jen pro nesymetrické ethers). U některých etherů se používají i triviální názvy (např. anisol).



Pro cyklické ethers se užívají triviální názvy (např. tetrahydrofuran) nebo názvy odvozené podle názvosloví pro heterocyklické sloučeniny (např. oxolan).



Vlastnosti a reakce. V porovnání s alkoholy jsou ethers těkavější, protože nejsou schopny tvořit vodíkové vazby. Ethers jsou nepolární, ve vodě málo rozpustné sloučeniny. Nejjednodušší ether, dimethylether, je plyn. Vyšší ethers jsou těkavé, příjemně vonící, vysoce hořlavé kapaliny. Ethers jsou poměrně málo reaktivní, používají se jako relativně inertní organická rozpouštědla. Účinkem vzdušného kyslíku a světla probíhá samovolně jejich oxidace (oxygenace) za vzniku hydroperoxidů, ze kterých při odpařování (destilaci) dosucha vznikají nebezpečné explozivní látky. Mají-li ethers sloužit jako rozpouštědla k extrakcím, je třeba z nich před použitím hydroperoxydy odstranit a skladovat je v tmavých, co nejvíce naplněných nádobách.



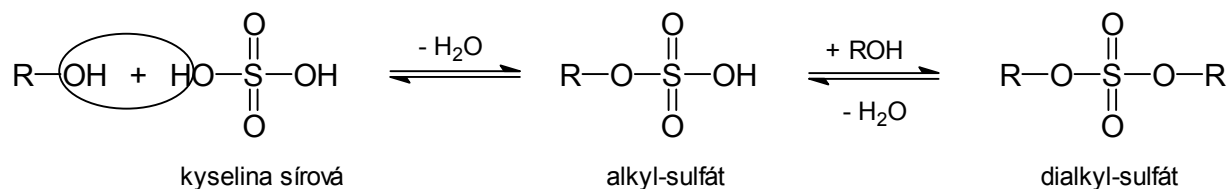
Biologické účinky etherů. Vdechování par těkavých etherů již v nízké koncentraci vyvolává velmi rychle celkovou anestezii, dlouhodobá inhalace vysokých koncentrací však může utlumit životně důležitá centra CNS a být smrtelná.

Diethylether (ether anestheticus, běžně zvaný ether) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ je velmi těkavá kapalina (t.v. 34,5 °C), lehčí než voda, s níž se mísí jen částečně. Diethylether lze připravit dehydratací ethanolu. Páry diethyletheru (těžší než vzduch!) tvoří se vzduchem výbušnou směs. Při práci s etherem nesmí být v místnosti otevřený plamen a musí se zachovávat přísné bezpečnostní podmínky. Diethylether je spolehlivé inhalační anestetikum, v současnosti se ale místo něj používají nehořlavé halogenethery (viz kap. 16).

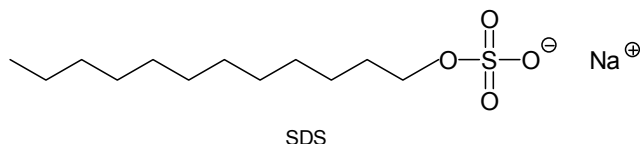
8 Estery anorganických kyselin

Estery kyseliny sírové

Kyselina sírová H_2SO_4 je silná dvojsytná kyselina, která poskytuje dva typy esterů: kyselé alkyl-sulfáty (kyseliny alkylsírové, silné elektrolyty) a dialkyl-sulfáty (neelektrolyty).



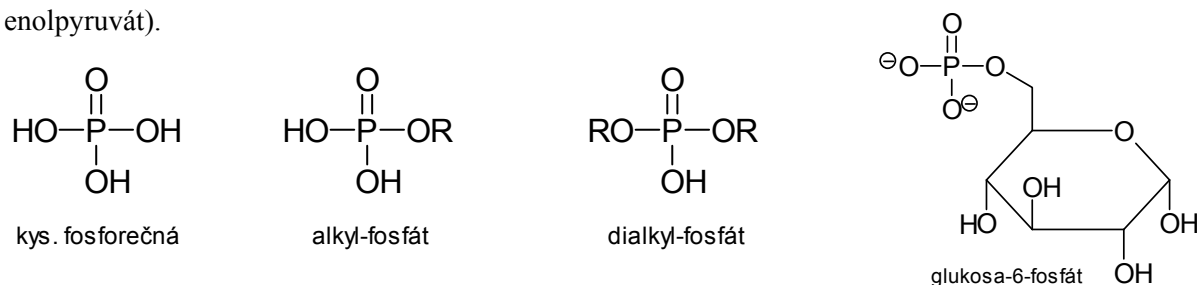
Sodné soli vyšších alkyl-sulfátů (C_{12} - C_{18}) jsou **aniontové tenzidy** účinné i při vysokém obsahu Ca^{2+} a Mg^{2+} ve vodě, např. natrium-dodecyl-sulfát (angl. SDS, sodium dodecyl sulfate). Tyto alkyl-sulfáty mají oproti alkansulfonátům tu výhodu, že se biologicky snadno odbourávají.



Esterově vázaná sulfátová skupina se často vyskytuje v přirozených látkách. V sacharidové složce proteoglykanů pojiva - **glykosaminoglykanech** (kap. 22) jsou některé monosacharidové jednotky v různé míře esterifikované kyselinou sírovou, podobně i v glycidové složce **glykolipidů** (sulfoglykosfingolipidy, kap. 25). Rovněž mnoho fenolů nebo hydrofobních alkoholů endogenních (estrogeny, catecholaminy) nebo exogenních (léčiva) je přeměňováno v játrech na polárnější, z těla snáze vyloučitelné produkty. Jednou z těchto tzv. **konjugačních reakcí** je esterifikace kyselinou sírovou.

Estery kyseliny fosforečné

Estery kyseliny trihydrogenfosforečné H_3PO_4 jsou pro živý organismus velmi významné. Vyskytují se jako **meziproducty** mnoha metabolických drah (např. glukosa-6-fosfát, glyceraldehyd-3-fosfát, fosfoenolpyruvát).

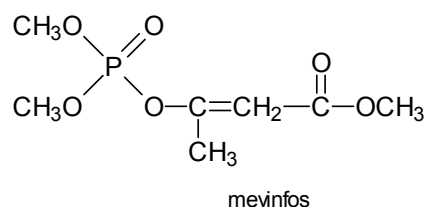
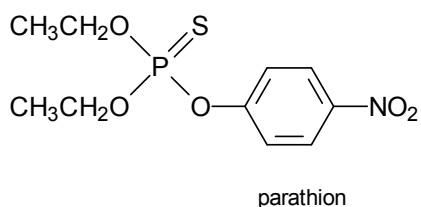
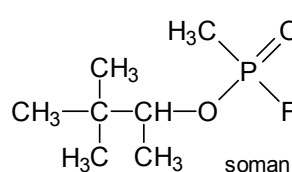
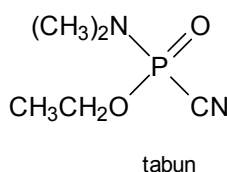
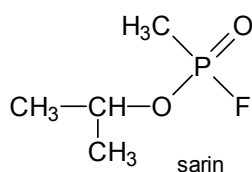


Nukleotidy jsou fosforečné estery nukleosidů (kap. 23), jejich fosfátová skupina umožňuje fosfodiesterovou vazbu a tím vznik polynukleotidů a nukleových kyselin (kap. 24). Ve **fosfolipidech** fosfátová skupina jednak zprostředkuje vazbu mezi dvěma alkoholy, jednak je nositelem záporného náboje, který řadí fosfolipidy mezi přirozené tenzidy (kap. 25). Esterové navázání fosfátů na postranní řetězce aminokyselin serinu, threoninu nebo tyrosinu v proteinech (fosforylace proteinů) mění konformaci

bílkovinné molekuly a je jedním z obecných mechanismů regulace funkce proteinů, u enzymů regulace jejich katalytické aktivity (posttranslační modifikace).

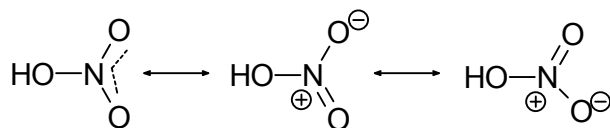
Organofosfáty jsou syntetické estery různě substituované kyseliny fosforečné, thiofosforečné, fluorofosfonové a jiných kyselin fosforu. Z medicinského hlediska mají důležitý společný rys: všechny jsou velmi účinnými nervově paralytickými jedy, které se mohou vstřebávat i kůží. Jejich účinek byl objeven v Německu těsně před 2. světovou válkou, při hledání nových insekticidů mezi estery kyselin fosforu. Po zjištění vysoké toxicity některých organofosfátů, a to nejen pro hmyz, se výzkum zaměřil na ty z nich, které by byly použitelné jako bojové otravné látky, tzn. jako toxická náplň chemických zbraní. Příkladem toxického insekticidu, běžně užívaného v zemědělství (i k ošetření pokojových květin) je **parathion** nebo nejtoxičtější z používaných **mevinfos**. Při práci s nimi je třeba používat ochranné prostředky, které brání vdechnutí aerosolů přípravku, potřísnění povrchu těla a jejich požití. Z nebezpečných bojových otravných látek (BOL) lze uvést **sarin**, **soman**, **tabun**. V tabulce jsou uvedeny chemické názvy uvedených sloučenin. Účinek organofosfátů spočívá v tom, že kovalentně inhibují enzym acetylcholinesterasu, který v synaptické štěrbině cholinergních zakončení katalyzuje hydrolytický rozklad acetylcholinu. Acetylcholin není v dostatečné míře odbouráván, hromadí se a dlouhodobě stimuluje receptory v postsynaptické membráně. Otrava organofosfáty se proto projevuje podobně jako dlouhodobá stimulace nervosvalových plotének motorických nervů (nikotinové účinky - svalová slabost, paralýza, křeče) a stimulace parasympatického vegetativního systému (muskarinové účinky - slinění, pocení, průjem, mióza). U látek, které pronikají hematoencefalickou bariérou, se projevují i účinky centrálně nervové (závratě, poruchy vědomí). Laboratorně lze prokázat pokles cholinesterasy v séru. Lékem první volby je alkaloid atropin (parasympatolytikum, ruší některé účinky acetylcholinu), případně reaktivátory acetylcholinesterasy (pralidoxim, obidoxim, uvolňují organofosfát z vazby na enzym) a lidská plazma s cholinesterasou.

Sloučenina	Chemický název	Význam
Parathion	<i>O,O</i> -diethyl- <i>O</i> -(4-nitrofenyl)thiofosfát	insekticid
Mevinfos	<i>O,O</i> -dimethyl- <i>O</i> -(2-methoxykarbonyl-1-methyl)vinylfosfát	insekticid
Tabun	dimethylamino- <i>O</i> -ethyl-kyanofosfát	BOL
Sarin	<i>O</i> -isopropyl-methylfluorofosfonát	BOL
Soman	<i>O</i> -pinakolyl-methylfluorofosfonát	BOL

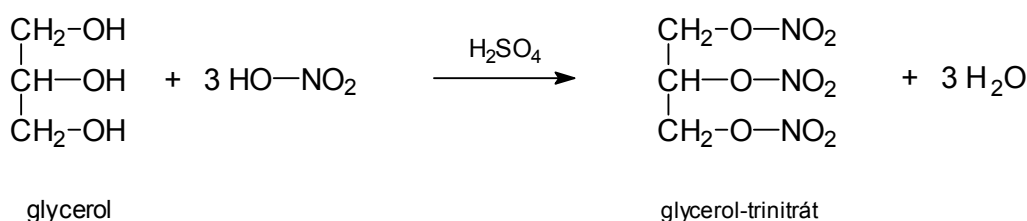


Estery kyseliny dusičné

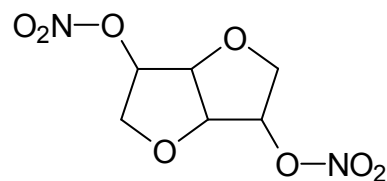
Kyselina dusičná HNO_3 je silná jednosytná kyselina, její estery jsou **alkyl-nitráty** R-O-NO_2 . Strukturální vzorec kyseliny dusičné se vyjadřuje obtížně vzhledem k existujícím rezonančním formám.



Nejznámějším esterem je **glycerol-trinitrát** (glyceroli trinitras, nesprávně „nitroglycerin“). Je to nažloutlá olejovitá kapalina, neobyčejně explozivní, explozi vyvolá i mírný náraz. Adsorpci na inertní materiál se získá relativně bezpečná trhavina (Nobelův dynamit).



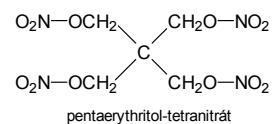
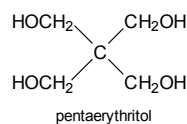
V miligramových dávkách se používá jako rychle působící vazodilatans v terapii a mírnění obtíží při ischemii myokardu. Častěji než glycerol-trinitrát se dnes používají jiné nitráty se stejným účinkem, avšak s delší dobou účinku, např. **isosorbid-dinitrát** (isosorbidi dinitras). Všechny tyto nitráty působí tím, že z nich v buňkách hladkého svalstva arteriol vzniká oxid dusnatý NO.



isosorbid-dinitrát

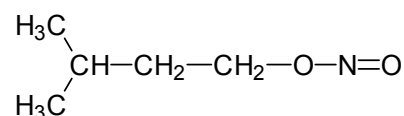
Oxid dusnatý NO (nitrogenii oxidum, nitroxid) je signální molekula, přirozeně vznikající v některých buňkách oxygenací aminokyseliny **argininu**. Vazodilatační nitráty tento proces nahrazují. Hydrolyzou se z nich uvolňuje dusičnanový anion, buněčnými thioley je redukován na dusitan (nitrit), který se rozkládá na nitroxid. Nitroxid zvyšuje aktivitu enzymu katalyzujícího syntézy vlastní vazodilatační látky - cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Na udržení vyšší koncentrace nitroxidu v hladkých svalových buňkách cév corpora cavernosa penis je založen i účinek sildenafilu (Viagra), i když jeho mechanismus je jiný než u nitrátů.

Pentrit (pentaerythritol-tetranitrát) je tetraester kyseliny dusičné a čtyřsytného alkoholu pentaerythritolu, 2,2-bis(hydroxymethyl)propan-1,3-diolu. Má význam pro přípravu vysoce brizantních výbušnin. Pentrit je jednou ze složek originální české plastické trhaviny semtex (složení ze Semtín Explosive), vyráběné od roku 1952 a nechalně známé po celém světě.



Estery kyseliny dusité

Kyselina dusitá H-O-N=O je slabá jednosytná kyselina, estery jsou **alkyl-nitrity** R-O-N=O . **Amyl-nitrit** (amylis nitris) je ester kyseliny dusité a 3-methylbutanolu. Je to velmi těkává kapalina, v současnosti se používá jako inhalační antidotum při otravách kyanidy. Oxiduje hemoglobin na methemoglobin, který s CN^- ionty poskytuje stabilní komplex methemoglobinkyanid.



9 Organické sloučeniny síry

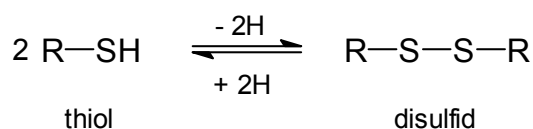
Síra je ve stejné skupině jako kyslík, má podobnou elektronovou konfiguraci a může kyslík v organických sloučeninách zastupovat. Do skupiny organických sloučenin síry jsou zařazeny sloučeniny obsahující kovalentní vazbu C–S. Nepatří sem estery kyseliny sírové (vazba C–O–S, viz kap. 8). V organických sloučeninách se síra může vyskytovat podobně jako kyslík s oxidačním číslem -II (thioly R–SH, disulfidy R–S–S–R, sulfidy R–S–R) a nebo s vyššími oxidačními čísly (sulfonové kyseliny R–SO₃H).

Thioly

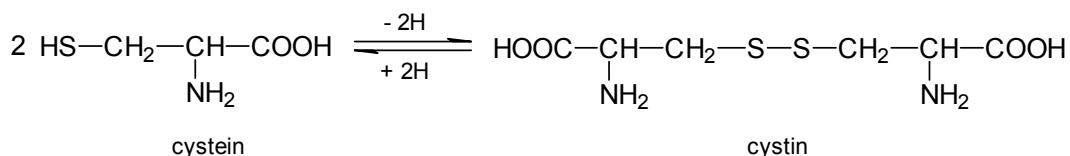
Názvosloví. Thioly jsou sirnou obdobou alkoholů a fenolů, obsahují jednovaznou skupinu -SH. Názvy thiolů se tvoří podobně jako u alkoholů: k názvu základního uhlovodíku se připojí přípona *-thiol* (ethanthiol, butanthiol). Není-li -SH hlavní skupinou, použije se předpona *sulfanyl-* (2-amino-3-sulfanylpropanová kyselina).

Vlastnosti a reakce. Nízkomolekulární thioly jsou těkavější a méně rozpustné ve vodě než obdobné alkoholy. Charakteristickým znakem thiolů je jejich nepříjemný a pronikavý zápach. Např. methanthiol CH₃SH je jednou ze složek střevních plynů, ethanthiol CH₃CH₂SH se používá k odorizaci zemního plynu z bezpečnostních důvodů, propanthiol CH₃CH₂CH₂SH je obsažen v cibuli, hlavními složkami ochranného sekretu tchoře a skunka jsou 3-methylbutanthiol (CH₃)₂CHCH₂CH₂SH a but-2-en-1-thiol CH₃CH=CHCH₂SH. V přírodě vznikají thioly rozkladem sirných aminokyselin cysteinu a methioninu. Thioly poskytují mnohé reakce jako alkoholy: alkylací vznikají dialkylsulfidy, v reakcích s kyselinami a aldehydy tvoří thioestery a thioacetyly. V některých reakcích se thioly od alkoholů odlišují, např. thioly jsou v porovnání s alkoholy kyselejší, podobně jako sulfan H₂S (pK_A = 7,1) je podstatně kyselejší než voda (pK_A = 15,7).

Oxidace. Dalším rozdílem mezi thioly a alkoholy je oxidace, nevzniká obdoba karbonylových sloučenin. Při **mírné oxidaci** thiolů (stačí vzdušný kyslík) nastává dehydrogenace jen na atomech síry a ze dvou molekul thiolů se tvoří **dialkyldisulfidy** R–S–S–R, vzniká kovalentní disulfidová vazba -S–S-. Reakce je reverzibilní, disulfidy lze redukovat poměrně snadno zpět na thioly. Disulfidy jsou však dosti stálé ve srovnání se svou kyslíkatou obdobou (peroxydy).



Přirozené látky s -SH skupinami se uplatňují v biochemických procesech jako **redukční prostředky**, v některých buňkách mají důležitou úlohu (např. v erythrocytech glutathion) při likvidaci reaktivních kyslíkových radikálů. Mimoto tvorba disulfidových vazeb mezi postranními řetězci cysteinu v polypeptidovém řetězci stabilizuje prostorové uspořádání proteinů (jejich terciární strukturu).



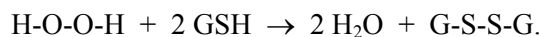
Tohoto jevu se využívá v kadeřnictví. Vlasy obsahují protein keratin, jehož polypeptidový řetězec je stabilizován prostřednictvím relativně velkého množství disulfidových vazeb mezi zbytky cysteinu. Při tvorbě „trvalé“ ondulace jsou vlasy nejdříve vystaveny redukčnímu činidlu (thioglykolová kyselina HS-CH₂-COOH), přičemž disulfidové vazby -S-S- jsou redukovány na skupiny -SH, poté jsou vlasy natočeny do požadovaného tvaru a nakonec pomocí oxidačního činidla jsou utvořeny nové disulfidové vazby v jiných pozicích než byly původní, které udržují vlas v novém tvaru.

Použitím **silných oxidačních** činidel se zvyšuje hodnota oxidačního čísla síry. Z thiolů (S^{-II}) vznikají přes meziprodukty (sulfenové R-S-OH a sulfinové R-SO-OH kyseliny) **sulfonové kyseliny** R-SO₃H (S^{VI}). V lidském těle je konečným produktem metabolismu látek s -SH skupinami anion SO₄²⁻.

Biochemicky významné thioly a disulfidy

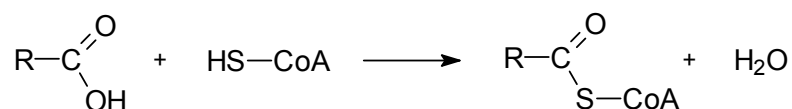
Cystein (2-amino-3-sulfanylpropanová kyselina) patří mezi dvacet kódovaných aminokyselin. Oxidací poskytuje disulfid cystin (viz kap. 29).

Glutathion (γ-glutamylcysteinylglycin, GSH) je tripeptid a uplatňuje se v biochemických redoxních reakcích, např. při redukci peroxidu vodíku na vodu, reakci katalyzuje glutathionperoxidasa:

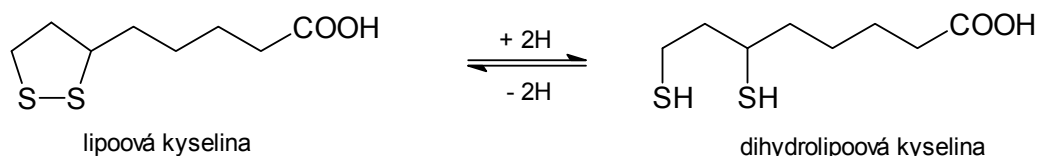


Glutathion je jedna z látek, se kterými se konjugují (biotransformují) některé sloučeniny tělu cizí (xenobiotika, např. halogenderiváty). Vzniklé sulfidy se snadněji vyloučí, R-X + GSH → R-S-G + HX.

Koenzym A (HS-CoA) má zásadní význam při metabolismu živin. Jeho reaktivní skupinou je -SH skupina cysteaminu, který je navázán na pantothenovou kyselinu a adeninový nukleotid (viz kap. 23). V endergonní reakci s karboxylovou kyselinou (za účasti ATP) vzniká **thioesterová** vazba mezi acylem a koenzymem, tj. acylkoenzym A (acyl-S-CoA). Acylkoenzymy A jsou makroergní sloučeniny (aktivované kyseliny), které snáze vstupují do dalších metabolických reakcí.

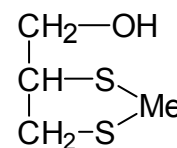


Lipoová kyselina (1,2-dithiolan-3-pentanová kyselina) je cyklický disulfid, oxidovaná forma dihydro-lipoové (6,8-disulfanyloktanové) kyseliny:



Vázaná jako amid (lipoamid) je kofaktorem enzymových komplexů katalyzujících oxidační dekarboxylace α-oxokyselin. Uplatňuje dvě funkce, redoxní a transferovou. Oxidovaná forma v průběhu reakce naváže meziprodukt, oxiduje jej a jako acyl jej přenesne na koenzym A (viz učebnice biochemie). Např. z pyruvátu takto vzniká acetyl-CoA.

Dimerkaprol (2,3-disulfanylpropanol, dimercaprolum) $\text{HS-CH}_2\text{-CH(SH)-CH}_2\text{OH}$ se používá jako antidotum při intoxikaci těžkými kovy (např. sloučeninami Sb, As, Bi, Hg). Ionty kovu jsou vázány pomocí -SH skupin na thiolát, který je v těchto případech rozpustný a vylučuje se z organismu ledvinami. Dimerkaprol byl původně vyvinut jako antidotum proti bojové otravné látce lewisite [čti: lujzit] na bázi arsanu, proto se označoval zkratkou BAL (British Anti Lewisite).

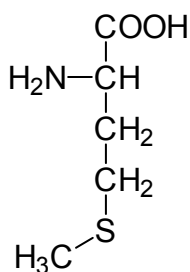


Diallyldisulfid $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, diallyltrisulfid a další podobné látky jsou odpovědné za typický zápach čerstvého česneku (*Allium sativum*) a cibule (*Allium cepa*); odtud pochází triviální název uhlovodíkového zbytku allyl.

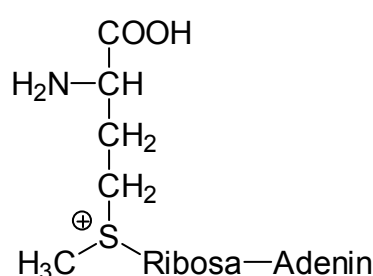
Sulfidy

obecného vzorce $\text{R}^1\text{-S-R}^2$ jsou sirnou obdobou etherů, mohou vznikat alkylací thiolů. Názvy se tvoří analogicky jako názvy etherů. U symetrických nebo jednoduchých sulfidů na principu radikálově funkčním: $\text{CH}_3\text{-S-CH}_3$ dimethylsulfid, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{CH}_3$ ethyl(methyl)sulfid.

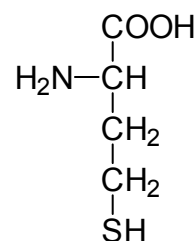
Biologicky nejvýznamnějším sulfidem je **methionin** (2-amino-4-methylsulfanylbutanová kyselina). Její úloha je nezastupitelná v tom, že v organismu je donorem methylové skupiny pro důležité methylační reakce a demetylovaná sloučenina (homocystein) je schopna znovu methylovou skupinu přijmout z jiného zdroje. Je to podmíněno tím, že dialkylsulfidy mohou navázáním dalšího alkylu na atom síry vytvářet reaktivní trialkylsulfoniové soli. V endergonní enzymově katalyzované reakci vzniká z methioninu sulfoniová sůl **S-adenosylmethionin** (SAM, tzv. aktivní methionin), v níž je na atom síry navázán zbytek adenosinu (viz kap. 29).



methionin



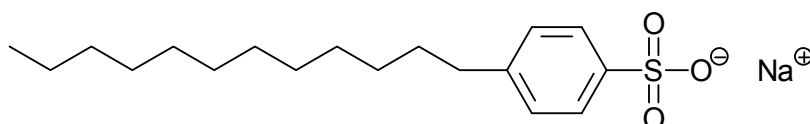
S-adenosylmethionin (SAM)



homocystein

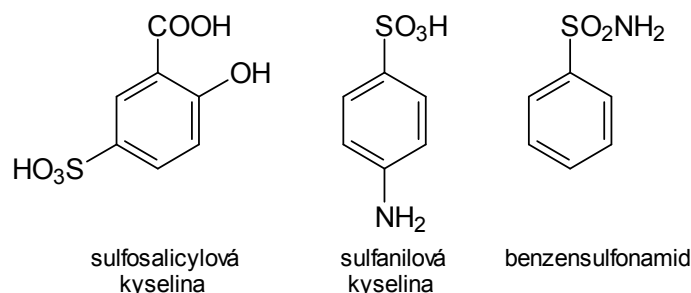
Sulfonové kyseliny

Alkan- a arensulfonové kyseliny obsahují sulfoskupinu $\text{-SO}_3\text{H}$, atom síry je vázán přímo na uhlík. Vznikají oxidací thiolů nebo sulfonací arenů. Svou aciditou se vyrovnají silným minerálním kyselinám. Sulfonové kyseliny a jejich soli sulfonáty jsou většinou dobře rozpustné ve vodě. Pokud je sulfoskupina vázána na objemnější uhlovodíkový zbytek, mají vlastnosti **aniontových tenzidů**. Bývají nezbytnou složkou pracích prostředků (detergentů). Na rozdíl od klasických mýdel se nesrážejí při praní v tvrdé vodě (Mg^{2+} a Ca^{2+} sulfonáty jsou rozpustné). Jejich nevýhodou je, že se v přírodě (na rozdíl od alkylsulfátů) pomalu odbourávají a znečišťují tak vodní toky. Příkladem tenzidu ze skupiny alkylbenzensulfonátů je 4-dodecylbenzensulfonát sodný:



Taurin (2-aminoethansulfonová kyselina) $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$ je přirozeně se vyskytující sulfonová kyselina. Vzniká oxygenací a dekarboxylací cysteinu. Váže se v játrech (stejně jako aminokyselina glycin) amidovou vazbou na karboxyl žlučových kyselin a takto konjugované žlučové kyseliny jsou vylučovány do žluče. V tenkém střevě působí žlučové kyseliny jako hlavní aniontové tenzidy při trávení tuků.

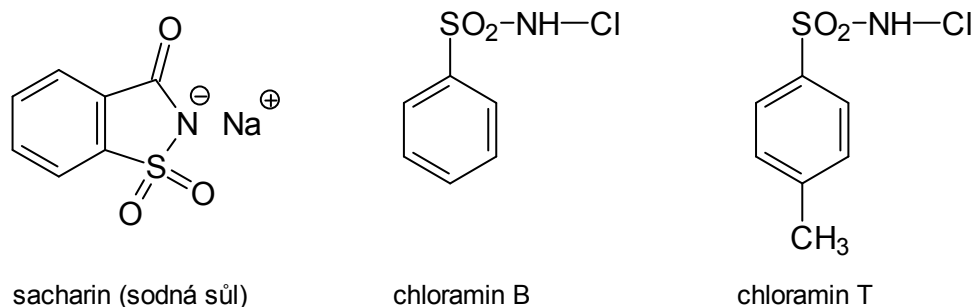
Sulfosalicylová kyselina (2-hydroxy-5-sulfobenzenkarboxylová) velmi účinně sráží z roztoku bílkoviny (viz praktické cvičení). V klinických laboratořích patřil její roztok k základním činidlům na zjištění proteinurie.



Od sulfonových kyselin lze nahrazením -OH ve skupině -SO₂OH dusíkatou skupinou odvodit funkční deriváty amidy. **Sulfonamidy** mají skupinu -SO₂NHR na aromatickém jádře. Je-li v této skupině alespoň jeden vodíkový atom, chovají se (na rozdíl od amidů karboxylových kyselin) jako slabé kyseliny a tvoří soli se silnými hydroxidy. Zvláštní skupinu sulfonamidů tvoří **sulfonamidová chemoterapeutika** s bakteriostatickým účinkem, odvozená od sulfanilové (4-aminobenzensulfonové) kyseliny. Jejich účinek spočívá ve strukturální podobnosti s *p*-aminobenzoovou kyselinou (viz kap. 13).

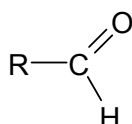
Sacharin je cyklický imid *o*-sulfobenzoové kyseliny. Má asi 500krát sladší chuť než sacharosa a používá se jako umělé sladidlo, které se z organismu vylučuje beze změny a nemá žádnou energetickou hodnotu.

Nahrazením vodíku ve skupině -SO₂NH₂ atomem chloru vznikají monochlorsulfonamidy, zvané běžně **chloraminy**. Ve styku s vodou pomalu uvolňují kyselinu chlornou (silné oxidační činidlo). Od benzensulfonové a *p*-toluensulfonové kyseliny jsou odvozeny chloraminy B a T. Používají se ve formě soli jako dezinfekční a bělicí látky.

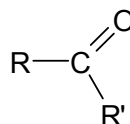


10 Aldehydy a ketony

Aldehydy a ketony obsahují polární a reaktivní **karbonylovou skupinu** $>C=O$. U aldehydů je na karbonylový uhlík vázán vždy atom vodíku a pouze jeden uhlovodíkový zbytek (alkyl nebo aryl), u ketonů jsou navázány dva uhlovodíkové zbytky.



aldehyd

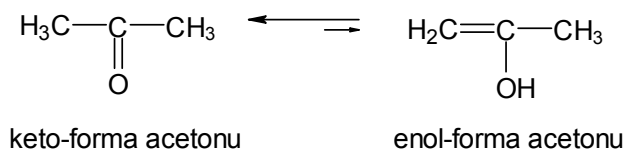


keton

Názvosloví. Systematické názvy aldehydů se tvoří připojením přípony *-al* k názvu základního uhlovodíku (butanal, propandial atd.). U cyklických aldehydů je zakončení *-karbaldehyd* připojeno k názvu kruhového systému (cyklohexankarbaldehyd, naftalenkarbaldehyd). U řady aldehydů jsou používány triviální názvy (formaldehyd, acetaldehyd, benzaldehyd, glyceraldehyd, malondialdehyd, glyoxal). Názvy ketonů tvoříme připojením přípony *-on* k názvu základního uhlovodíku (propanon, cyklohexanon, pentan-2,4-dion). Ve zvláštních případech u chinoidních sloučenin používáme příponu *-chinon* (*p*-benzochinon). U některých ketonů jsou běžně používány triviální názvy, např. aceton $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$, acetofenon $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CH}_3$, benzofenon $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-C}_6\text{H}_5$.

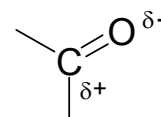
Vlastnosti. Aldehydy a ketony jsou kapalné nebo pevné látky s charakteristickým zápachem, pouze formaldehyd je plyn. Jejich molekuly nemají schopnost asociovat vodíkovými můstky, proto teplota varu je nižší než u odpovídajících alkoholů.

Keto-enol tautomerie. Pokud je na atomu uhlíku sousedícím s karbonylem (na α -uhlíku) vázán vodík, je i tato vazba C-H karbonylem značně polarizována. To umožňuje tautomerizaci: přesunem vodíku z α -uhlíku na kyslíkový atom a současným přesunem dvojně vazby vzniká konstituční izomer – enolforma karbonylové sloučeniny. Mezi oběma tautomery se ustavuje rovnovážný stav, většinou silně posunutý ve prospěch ketoformy.

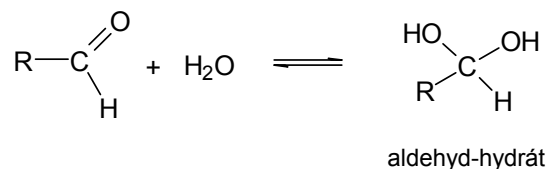


Reakce aldehydů a ketonů

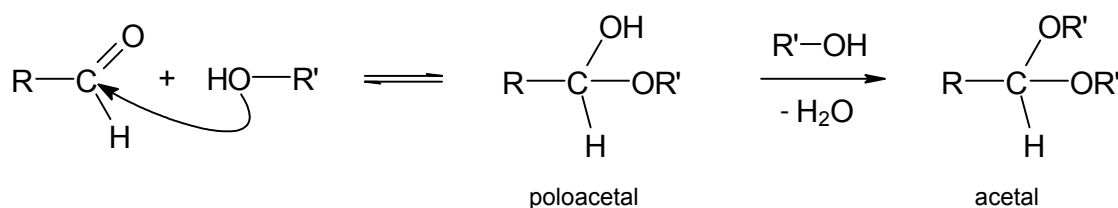
Adice. Kyslíkový atom karbonylové skupiny poutá elektrony silněji než atom uhlíkový a proto je tato vazba silně polarizována. Na uhlíkovém atomu je částečný kladný náboj a na kyslíkovém atomu částečný záporný náboj. Z tohoto elektronového rozdělení vyplývá hlavní reakční přeměna aldehydů a ketonů - **adice nukleofilních činidel** na karbonylový uhlík.



Adicí vody na karbonyl vznikají **aldehyd-hydráty** (ketonhydráty), neobvyklé sloučeniny se dvěma hydroxyly na jednom uhlíku, stále jen ve vodných roztocích.

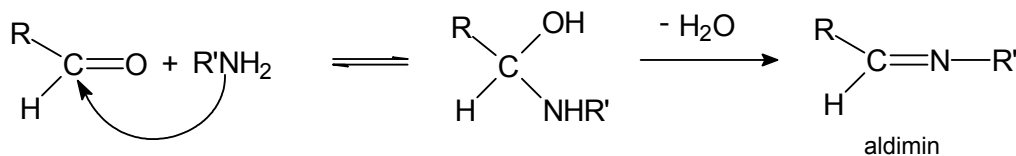


Adicí alkoholu na karbonyl vznikne nestálý **poloacetal** (1-alkoxyalkan-1-ol), který může reagovat s další molekulou alkoholu za vzniku podstatně stálejšího **acetalu** (1,1-dialkoxyalkan). Hydroxylová skupina se může adovat na karbonyl i uvnitř téže molekuly. Vznikají přitom stabilní cyklické poloacetalu.

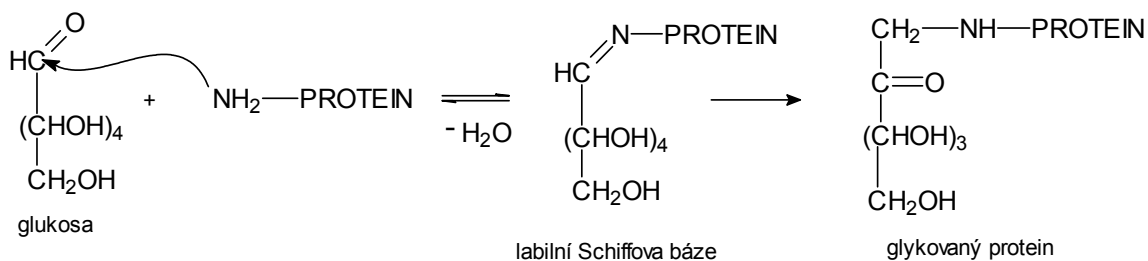


Velmi důležité jsou tyto reakce v chemii sacharidů. Monosacharidy existují vesměs ve svých cyklických poloacetalových formách jako pyranosy nebo furanosy. Poloacetalový hydroxyl podmiňuje vznik acetalů zvaných disacharidy, polysacharidy nebo glykosidy. Acetalová vazba se v těchto sloučeninách nazývá **glykosidová vazba** (viz kap. 20).

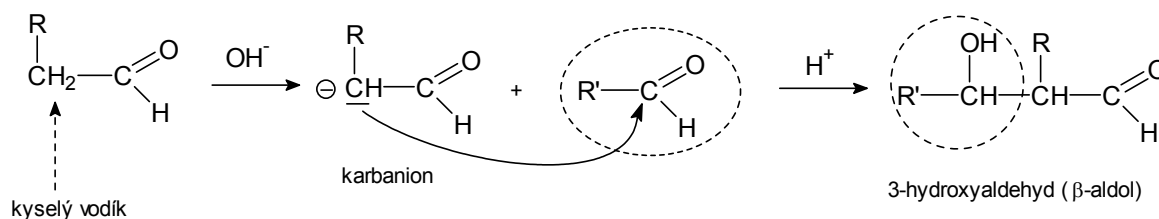
Adicí primárních aminů nebo amoniaku vznikají velmi nestále adukty (aminohydroxysloučeniny), které se stabilizují eliminací vody na **iminosloučeniny** (aldiminy nebo ketiminy, Schiffovy báze).



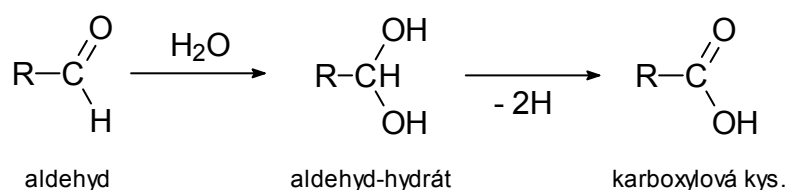
Tyto reakce mají značný biochemický význam, zejména v metabolismu aminokyselin (**transaminace**, reakce aminokyseliny s pyridoxalfosfátem), při **vyzrávání kolagenu** a elastinu (viz dále) nebo při glykaci proteinů. Zvýšená koncentrace glukosy v tělních tekutinách u nedostatečně kompenzovaného diabetu je příčinou vystupňované **neenzymové glykace proteinů**. Glukosa svou aldehydovou skupinou vytvoří s volnými $-\text{NH}_2$ skupinami bílkovin labilní Schiffovy báze, které se přesmykují na stabilní sekundární aminy. Postupem času se reakcemi s jinými skupinami postranních řetězců v bílkovinách formují tzv. pokročilé produkty glykace (AGE, advanced glycation endproducts), které výrazně mění funkci bílkovin a podmiňují rozvoj komplikací diabetu (poruchy cévní, nervové, sítnice, funkce ledvin). Stanovení koncentrace glykovaného hemoglobinu v krvi se používá v diabetologii k posouzení účinnosti léčby nebo dodržování dietního režimu.



Aldolizace (aldolová kondenzace). Karbonylová sloučenina může v alkalickém prostředí z α -uhlíku odštepit proton za vzniku karbaniontu. Adicí karbaniontu na karbonylovou skupinu druhé molekuly aldehydu se utvoří nová vazba C-C a vznikne sloučenina s delším řetězcem, **β -hydroxyaldehyd (aldol)**. Kromě aldolizace jednoho aldehydu je možná i zkřížená aldolizace – reakce dvou různých aldehydů nebo ketonu a aldehydu. Příkladem biochemicky významné aldolizace je reakce dihydroxyacetonfosfátu s glycerinaldehydfosfátem na fruktosa-1,6-bisfosfát v procesu glukoneogeneze (syntézy glukosy).



Redoxní reakce. Aldehydy se **snadno oxidují** na karboxylové kyseliny, oxidace probíhá zpravidla jako dehydrogenace aldehyd-hydrátů (viz schéma).



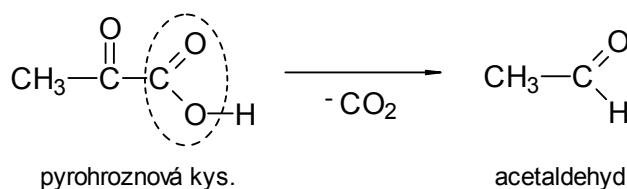
Aldehydy mají proto výrazné redukční vlastnosti. Na důkaz těchto redukčních vlastností jsou založeny analytické reakce s Benedictovým činidlem (redukce Cu^{II} na Cu^{I}) (viz praktická cvičení). Ketony na rozdíl od aldehydů redukční vlastnosti nemají. Silná oxidační činidla štěpí vazbu C-C mezi karbonylovým a α -uhlíkem, produktem jsou dvě molekuly karboxylových kyselin.

Redukce aldehydů a ketonů (hydrogenace, adice vodíku) nastane až účinkem silných redukčních prostředků. Z aldehydů vznikají primární alkoholy, z ketonů sekundární alkoholy.

Významné aldehydy a ketony

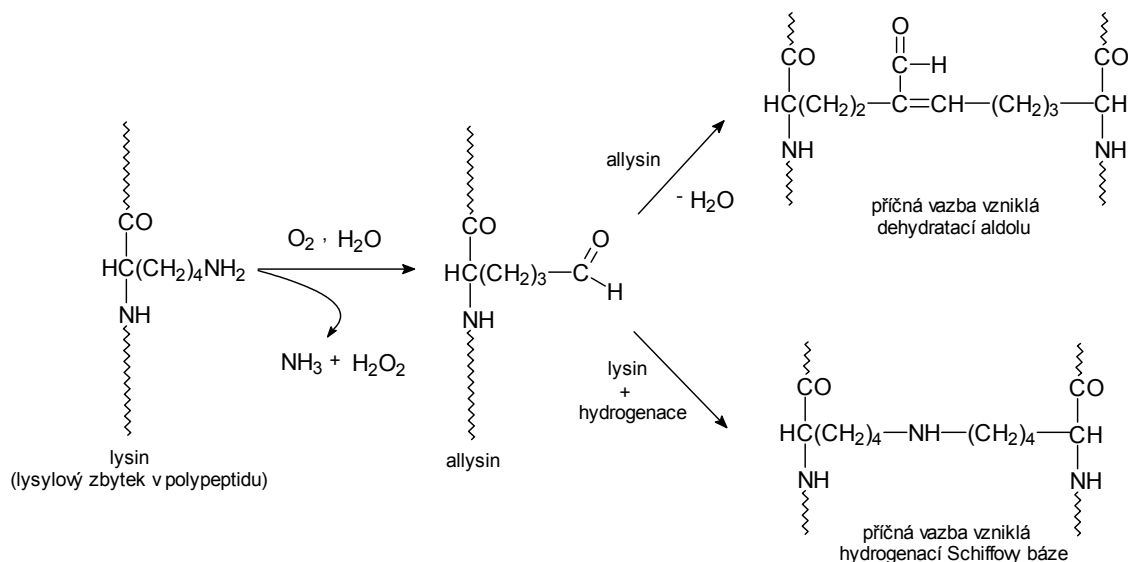
Formaldehyd HCHO (methanal) je bezbarvý dráždivý plyn s dezinfekčními účinky (sráží bílkoviny). Jeho 40% vodný roztok, stabilizovaný methanolem proti polymeraci, se používá ke konzervování anatomických preparátů (formalín).

Acetaldehyd CH_3CHO (ethanal) je ostře páchnoucí, těkavá a hořlavá kapalina. Cyklický tetramer acetaldehydu (metaldehyd) je rovněž hořlavý a používá se jako tzv. pevný líh do jednoduchých vaříčů. Acetaldehyd vzniká oxidací ethanolu a další oxidací poskytuje kyselinu octovou. Acetaldehyd je meziproductem při alkoholovém kvašení, vzniká dekarboxylací pyrohroznové kyseliny.



Glycerinaldehyd $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{O}$ (2,3-dihydroxypropanal) je nejjednodušším cukrem ze skupiny aldosa (triosa). D-Glycerinaldehyd-3-fosfát je důležitým meziproductem přeměny glukosy (kap. 20).

Allysin (2-amino-6-oxohexanová kyselina) je aminokyselina v bílkovinách pojiva kolagenu a elastinu. Vzniká posttranslačně oxidační deaminací ϵ -aminoskupin lysinu. Aldehydové skupiny podmiňují tvorbu příčných kovalentních vazeb (crosslinks) během dozrávání kolagenu a elastinu. Aldolovou kondenzací mezi dvěma zbytky allysinu nebo tvorbou Schiffovy báze mezi zbytkem allysinu a lysinu vznikají příčná spojení mezi peptidovými řetězci. Tyto příčné kovalentní vazby podmiňují základní vlastnosti kolagenu (pevnost) a elastinu (pružnost).



Malondialdehyd $\text{O}=\text{HC}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{O}$ (MDA, propandial) se tvoří vedle dalších produktů během lipoperoxidace, nespecifické neenzymové oxygenace nenasycených mastných kyselin (obsahujících nejméně tři dvojně vazby) vázaných v lipidech. Lipoperoxidace probíhá nejen při žluknutí tuků (in vitro), ale také v organismu (in vivo) účinkem hydroxylového radikálu $\cdot\text{OH}$. Malondialdehyd je vysoce reaktivní sloučenina. Může být příčinou vzniku příčných kovalentních můstků (zesíťování) lipidů v membránách a nežádoucích vazeb mezi molekulami proteinů, nukleových kyselin nebo proteoglykanů. Stanovení koncentrace malondialdehydu v krvi se využívá jako jedna z metod k posouzení úrovně peroxidace lipidů u vyšetřované osoby.

Aceton $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$ (propanon) je bezbarvá, těkává a hořlavá kapalina charakteristické vůně. Je výborným málo polárním rozpouštědlem (odlakovač), přitom se dokonale mísí s vodou. Dráždí kůži a při vdechování par i horní cesty dýchací. V lidském těle vzniká aceton spontánní, neenzymovou dekarboxylací acetoctové (3-oxobutanové) kyseliny. Spolu s 3-hydroxybutyrátem se tyto tři sloučeniny označují jako tzv. ketolátky (viz kap. 13).

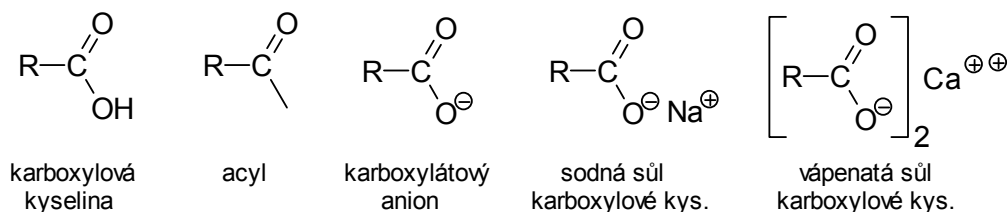
Retinal je diterpenový aldehyd, součást očního purpuru rhodopsinu. Retinal je vázán na protein opsin jako Schiffova báze (viz kap. 27).

Pyridoxal je heterocyklický aldehyd, derivát pyridinu. Ester pyridoxalfosfát je nezbytnou součástí mnohých enzymů katalyzujících přeměny aminokyselin. Pro katalytický mechanismus je rozhodující vznik Schiffovy báze pyridoxalu s $-\text{NH}_2$ skupinou aminokyseliny (viz kap. 17).

Aldosteron je steroidní hormon kůry nadledvin. Patří mezi mineralokortikoidy, stimuluje retenci Na^+ a sekreci K^+ v ledvinách. Na uhlíku C18 má aldehydovou skupinu, která vytváří intramolekulární polo-acetal s prostorově blízkým hydroxylem na C11 (viz kap. 28).

11 Karboxylové kyseliny a jejich funkční deriváty

Charakteristickou skupinou karboxylových kyselin je **karboxylová skupina** -COOH, která představuje nejvyšší oxidační stupeň uhlíku (III) v organických molekulách.



Názvosloví. Názvy karboxylových kyselin se vyjadřují příponou *-ová (-diová) kyselina*, která se připojí k názvu uhlovodíku o stejném počtu C atomů. U cyklických kyselin se k názvu uhlovodíku připojí přípona *-karboxylová kyselina*, např. benzenkarboxylová kyselina (benzoová), stejně se tvoří názvy u tri- a polykarboxylových kyselin (propan-1,2,3-trikarboxylová kyselina). Řada z těchto kyselin má triviální názvy, zejména biochemicky významné kyseliny. Názvy aniontů a solí se odvozují od systematických nebo latinských názvů kyselin příponou *-(o)át*, např. acetát, butanoát (butyrát), hexanoát, butandioát (sukcinát), stearát. Názvy solí mají mezi latinským názvem kationtu a názvem aniontu spojovník: natrium-benzoát (benzoát sodný), kalcium-oxalát (oxalát vápenatý), magnesium-stearát (stearát hořečnatý).

Zbytek karboxylové kyseliny, který vznikne odštěpením hydroxyly R-CO- se nazývá **acyl**. Názvosloví acylů se tvoří ze systematických názvů příponou *-oyl*, některé acyly mají triviální názvy, např. mravenčí kyselina - formyl, octová - acetyl, šřavelová - oxalyl, jantarová - sukcinyl. V tabulkách jsou uvedeny systematické a triviální názvy vybraných kyselin a názvy jejich aniontů a acylů.

Nasycené monokarboxylové kyseliny

Počet C	Vzorec	Kyselina	Anion	Acyl
1	HCOOH	methanová* (mravenčí)	formiát	formyl
2	CH ₃ COOH	ethanová* (octová)	acetát	acetyl
3	CH ₃ CH ₂ COOH	propanová (propionová)	propionát	propionyl
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	butanová (máselná)	butyrát	butyryl
5	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	pentanová (valerová)	pentanoát	pentanoyl
6	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	hexanová (kapronová)	hexanoát	hexanoyl
12	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	dodekanová (laurová)	dodekanoát	dodekanoyl
14	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	tetradekanová (myristová)	tetradekanoát	tetradekanoyl
16	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	hexadekanová (palmitová)	palmitát	palmitoyl
18	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	oktadekanová (stearová)	stearát	stearoyl
20	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	ikosanová (arachidová)	ikosanát	ikosanoyl

* Tyto systematické názvy se v praxi neužívají.

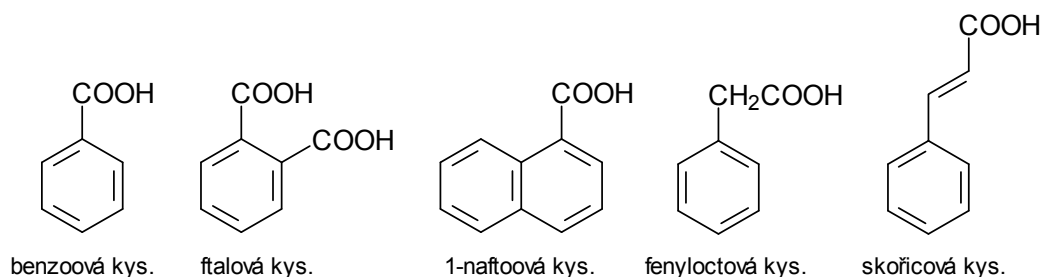
Nenasycené monokarboxylové kyseliny

Počet C	Vzorec	Kyselina	Anion	Acyl
3	CH ₂ =CH-COOH	propenová (akrylová)	akrylát	propenoyl
18	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -oktadec-9-enová (olejová)	oleát	oleoyl

Dikarboxylové kyseliny

2	HOOC-COOH	ethandiová (šřavelová)	oxalát	oxalyl
3	HOOC-CH ₂ -COOH	propandiová (malonová)	malonát	malonyl
4	HOOC-(CH ₂) ₂ -COOH	butandiová (jantarová)	sukcinát	sukcinyl
5	HOOC-(CH ₂) ₃ -COOH	pentandiová (glutarová)	glutarát	glutaryl
6	HOOC-(CH ₂) ₄ -COOH	hexandiová (adipová)	adipát	adipoyl
4	HOOC-CH=CH-COOH	<i>trans</i> -butendiová (fumarová)	fumarát	fumaroyl
4	HOOC-CH=CH-COOH	<i>cis</i> -butendiová (maleinová)	maleinát	maleinyl

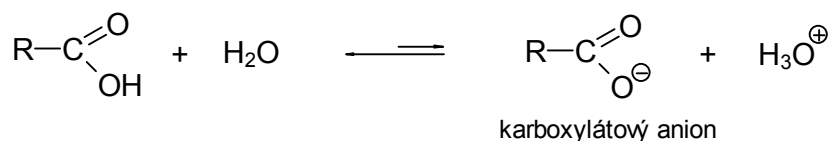
Aromatické karboxylové kyseliny jsou dvojího typu: arenkarboxylové např. benzoová (benzenkarboxylová), ftalová (benzen-1,2-dikarboxylová), 1-naftoová (naftalen-1-karboxylová) nebo arylalkanové např. fenylactová (2-fenylethanová), skořicová (*trans*-3-fenylpropenová).



Vlastnosti. Karboxylová skupina je velmi polární. Výsledná polarita molekul vyplývá jak z počtu karboxylů, tak z délky alifatického řetězce nebo přítomnosti aromatického jádra. Nejnížší tři alifatické monokarboxylové kyseliny jsou kapaliny dobře rozpustné ve vodě (tvorba vodíkových můstků mezi karboxylem a vodou) i v organických rozpouštědlech. Dlouhý alifatický řetězec nebo aromatické kruhy polaritu výrazně snižují. Vyšší alifatické kyseliny jsou podle stupně nasycenosti olejovité kapaliny v chladu tuhnoucí, nebo voskovité tuhé látky (mastné kyseliny, viz kap. 25). Di- a trikarboxylové kyseliny a aromatické kyseliny jsou látky krystalické. Pokud kyseliny nejsou rozpustné ve vodě, rozpouštějí se v roztocích alkalických hydroxidů – silná báze způsobí disociaci karboxylu, získá se roztok soli karboxylové kyseliny.

Reakce karboxylových kyselin

Acidita kyselin. Ve vodných roztocích karboxylové kyseliny částečně disociují:



Při fyziologických hodnotách pH (7,4) jsou karboxylové kyseliny v organismu disociované a vyskytují se ve formě svých aniontů. Proto při popisu metabolických dějů je správnější používat místo názvů kyselin názvy jejich aniontů, např. dehydrogenací sukcinátu vzniká fumarát.

Rovnováha disociace je posunuta doleva, karboxylové kyseliny jsou typické **slabé kyseliny**. Čím delší řetězec, tím slabší kyselina (viz hodnoty pK_A v tabulce).

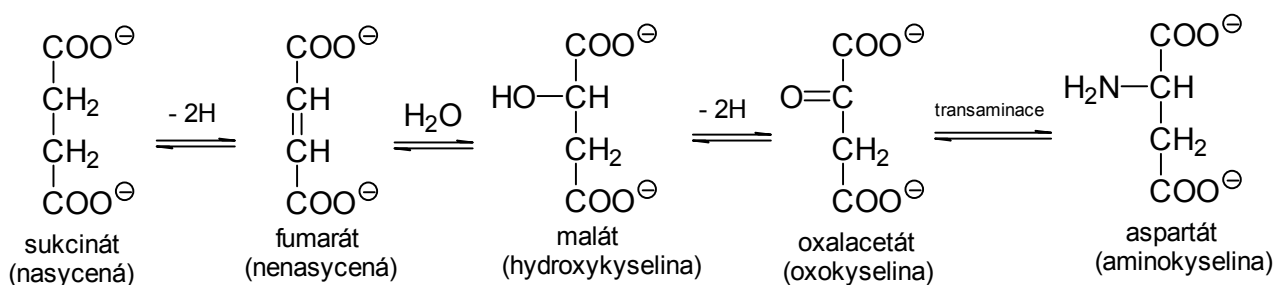
Kyselina	pK_A	Kyselina	pK_A	Kyselina	pK_A
Šťavelová	1,25; 4,29	Benzoová	4,20	Valerová	4,86
Malonová	2,85; 5,67	Jantarová	4,21; 5,64	α -Linolenová	8,28
Fumarová	3,02; 4,40	Octová	4,76	Olejová	9,85
Mravenčí	3,75	Máselná	4,80	Stearová	10,15

Neutralizace. Při reakci s hydroxidy vznikají soli karboxylových kyselin. Soly alkalických kovů jsou zpravidla dobře rozpustné ve vodě, proto se některé ve vodě nerozpustné kyseliny rozpouštějí v roztocích NaOH. Vodné roztoky těchto solí reagují zásaditě (hydrolyza karboxylátového aniontu), okyselení silnou kyselinou opětovně vytěsňuje volnou neionizovanou kyselinu. Alkalické soli vyšších mastných kyselin jsou **mýdla** (aniontové tenzidy, viz kap. 25).

Dekarboxylace. Karboxylová skupina za určitých okolností (zahřívání alkalické soli s hydroxidem i v některých enzymově katalyzovaných reakcích) může podléhat dekarboxylaci, odštěpí se z ní CO_2 . Produkt dekarboxylace má řetězec o jeden uhlík kratší, u alkanových kyselin je to nasycený uhlovlík, u 3-oxokyselin keton (kap. 13), u aminokyselin biogenní amin (kap. 14).

Vznik funkčních derivátů. V řadě chemických reakcí je v karboxylu hydroxylová skupina $-OH$ nahrazena jinou skupinou. Vznikají tak funkční deriváty kyselin (acylhalogenidy, estery, amidy, anhydridy), které již nejsou kyselé.

Přeměny *in vivo*. V metabolických pochodech dochází k přeměnám nasycených karboxylových kyselin na nenasycené a různě substituované kyseliny a naopak. Příkladem je schéma reakcí dikarboxylových kyselin z citrátového cyklu a následné transaminace oxalacetátu.



Některé významné karboxylové kyseliny

Mravenčí kyselina $HCOOH$ (acidum formicum, soli formiáty) je bezbarvá kapalina štiplavého zápachu s leptavými účinky. Nachází se v sekretu jedové žlázy mravenců (*Formica* sp.) nebo v žahavých chlupcích kopřiv. Vzniká oxidací methanolu, i v těle po jeho požití. Acyl mravenčí kyseliny $H-CO-$ **formyl** je důležitou stavební jednotkou v některých biosyntetických pochodech, přenášen je ve vazbě na tetrahydrolistovou kyselinu. Produktem oxidace mravenčí kyseliny je kyselina uhličitá, která se ihned rozkládá na CO_2 a vodu.

Octová kyselina CH_3COOH (acidum aceticum, soli acetáty) vzniká oxidací ethanolu, i v těle po jeho požití. Je obsažena v octu v koncentraci 5-8 %. Acyl octové kyseliny vázaný na -SH skupinu koenzymu A je **acetyl-koenzym A**, který je centrálním meziproduktem metabolismu sacharidů, mastných kyselin a některých aminokyselin.

Propionová kyselina $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ (propanová) je olejovitá kapalina nepříjemného zápachu. Odvozuje se od ní řada biochemicky důležitých kyselin (laktát, pyruvát, alanin). Zbytky propionové kyseliny (vázané třetím uhlíkem na porfyrinový kruh) jsou součástí hemu a žlučových barviv.

Máselná kyselina $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (acidum butyricum, soli butyráty) je nepříjemně zapáchající kapalina. Ve formě esterů s glycerolem je obsažena v mléčném tuku (lat. butyrum = máslo). Hydrolytickým štěpením se z nich uvolňuje, např. ve starých sýrech, žluklém másle apod.

Šťavelová kyselina (acidum oxalicum, soli oxaláty) je krystalická látka, poměrně toxická. Je to nejjednodušší dikarboxylová kyselina, vyskytuje se v některých rostlinách (špenát, šťovík, rebarbora). Oxaláty vznikají i v lidském těle při odbourání některých aminokyselin, po požití nadměrných dávek L-askorbátu, nebo u otravy ethylenglykolem jeho oxidací. Oxalátové anionty ochuzují biologické tekutiny o vápenaté ionty tím, že s nimi tvoří málo rozpustný kalcium-oxalát $(\text{COO})_2\text{Ca}$. Ten bývá často součástí močových kamenů (konkrementů). Oxalát sodný je rozpustná sůl, která se používá jako anti-koagulační činidlo k získání nesrážlivé krve nebo plazmy.

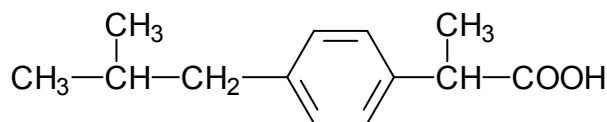
Jantarová kyselina (butandiová, acidum succinicum, soli sukcináty) je jedním z meziproduktů citrátového cyklu.

Fumarová kyselina (*trans*-butendiová) vzniká dehydrogenací ze sukcinátu v citrátovém cyklu. Fumarát železnatý (ferrosi fumaras) se používá při nedostatku železa po větších krevních ztrátách nebo k léčbě některých anemií (Ferronat).

Benzoová kyselina (benzenkarboxylová, acidum benzoicum) je bílá krystalická látka, která má určité antimykotické vlastnosti. Soli benzoáty se nacházejí v mnoha rostlinách. Natrium-benzoát se používá jako konzervační prostředek do některých potravin. Benzoáty jsou vylučovány do moče po vytvoření amidové vazby s aminokyselinou glycinem jako **hippurová kyselina** (benzoylglycin, viz také str. 24).

Fenylactová kyselina a **3-fenylpropionová kyselina** patří mezi přirozené arylalkanové kyseliny. Vznikají v malé míře přeměnou aromatické aminokyseliny fenylalaninu.

Ibuprofen, 2-(4-isobutylfenyl)propanová kyselina, je syntetickým derivátem 2-fenylpropionové kyseliny. Je to v současnosti velmi rozšířené, volně prodejné analgetikum-antipyretikum, ve větší dávce s protizánětlivým účinkem (Ibalgin, Nurofen, Brufen).

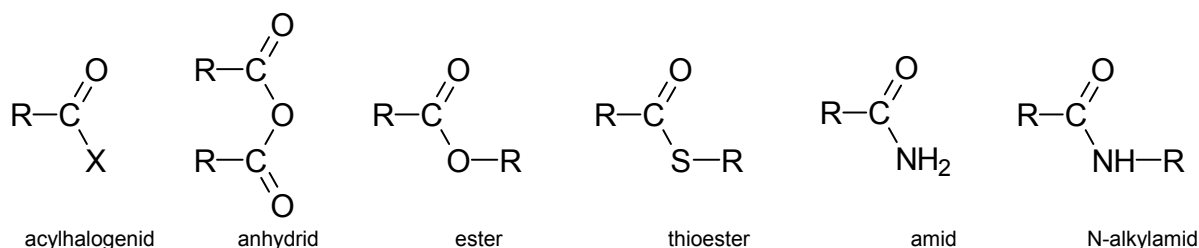


ibuprofen

Skořicová kyselina (*trans*-3-fenylpropenová, soli cinnamáty) je nenasyčená aromatická kyselina. Volná i esterifikovaná se vyskytuje ve skořici (*Cinnamomum zeylanicum*) a jiných rostlinách.

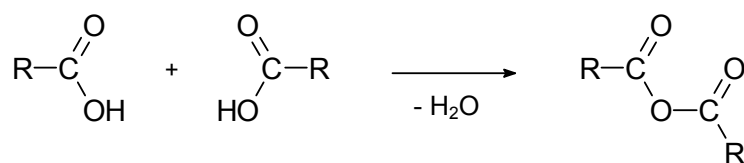
Funkční deriváty karboxylových kyselin

V řadě chemických reakcí karboxylových kyselin je -OH skupina v karboxylu nahrazena jinou funkční skupinou. Vznikají tak funkční deriváty karboxylových kyselin, které už nejsou kyselé (acylhalogenidy, anhydridy, estery, thioestery, amidy). Z těchto derivátů mohou hydrolyzou vznikat zpět výchozí karboxylové kyseliny (viz také Přílohy).

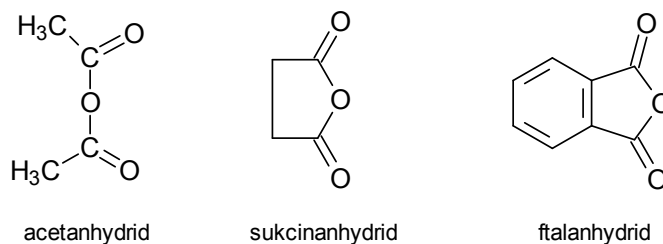


Acylhalogenidy R-CO-X mají -OH skupinu v karboxylu nahrazenou halogenem (X = F, Cl, Br, I). Jedná se o velmi reaktivní sloučeniny, často dráždivé až toxické. V metabolických procesech živých organismů se nevyskytují.

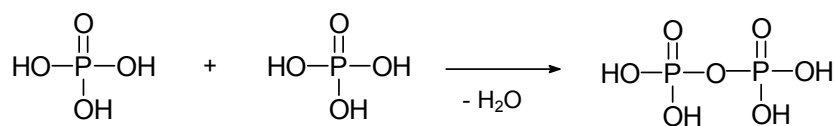
Anhydridy kyselin. Vznikají eliminací vody ze dvou karboxylů dvou molekul kyseliny nebo též dvou různých kyselin. Pro anhydridovou vazbu je charakteristické seskupení atomů R-CO-O-CO-R. Hydrolyzou anhydridů vznikají opět původní kyseliny.



Některé dikarboxylové kyseliny snadno tvoří **intramolekulárně** cyklické anhydridy, např. jantarová - sukcinanhydrid, ftalová - ftalanhydrid. Anhydridy jsou vysoce reaktivní sloučeniny, uplatňují se především jako acylační činidla. Např. acetylaci salicylové kyseliny acetanhydridem se připravuje acetylsalicylová kyselina, acetylací obou hydroxylových skupin v morfinu se nelegálně připravuje heroin (diacetylmorfin).



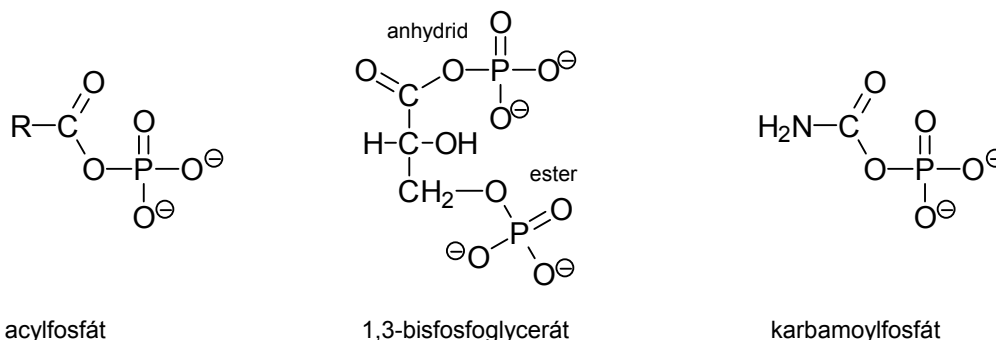
Anhydrid odvozený od kyseliny fosforečné je **kyselina difosforečná** (difosfát), obsažená ve struktuře řady nukleotidů a kofaktorů (viz kap. 23).



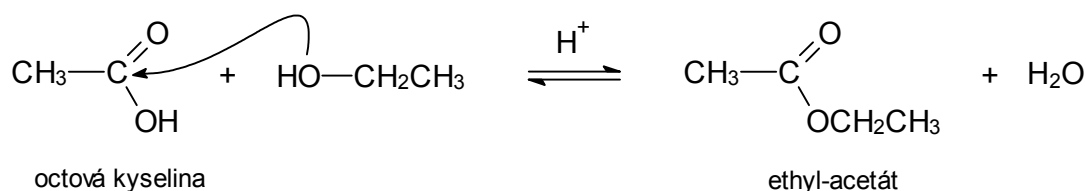
Značný biochemický význam mají **smíšené anhydridy (acylfosfáty)** vzniklé z některých karboxylových kyselin a kyseliny fosforečné $R-CO-O-PO(OH)_2$. Patří mezi makroergní sloučeniny, protože jejich hydrolyza je silně exergonní reakcí.

1,3-Bisfosfoglycerát (3-fosfoglyceroylfosfát) vzniká v průběhu glykolýzy oxidací z glyceraldehyd-3-fosfátu a hydrogenfosfátového aniontu. Na třetím uhlíku je fosfát vázaný esterovou vazbou, na prvním uhlíku je vázán jako anhydrid.

Karbamoylfosfát, smíšený anhydrid karbamové kyseliny a kyseliny fosforečné, je meziproduktem pro syntézu močoviny a pyrimidinových bází.

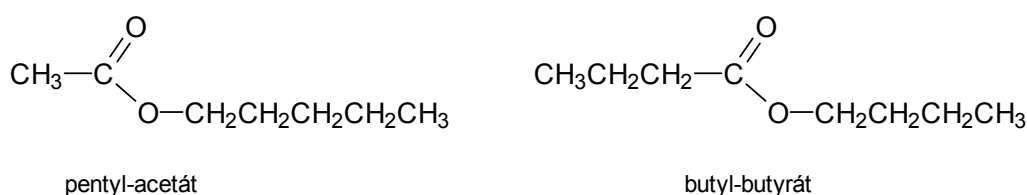


Estery karboxylových kyselin. Patří mezi funkční deriváty karboxylových kyselin, které jsou ve srovnání s acylhalogenidy a anhydridy podstatně stářejší. Jsou to produkty reakce alkoholu a karboxylové kyseliny. Reakce je vratná a vyžaduje přítomnost katalytického množství H^+ iontů. Hydroxylová skupina karboxylu je nahrazena alkoxykupinou alkoholu. Názvy esterů se tvoří stejně jako názvy solí karboxylových kyselin, za názvem alkylu (arylu) je spojovník, např. methyl-salicylát, fenyl-acetát. Cyklické estery, které vznikají intramolekulární esterifikací hydroxykyselin, se nazývají **laktony** (viz kap. 13). Příkladem je esterifikace octové kyseliny ethanolem:

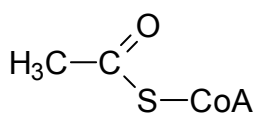


Estery jsou **neelektrolyty**, méně polární než příslušné kyseliny. Jsou to většinou těkavé kapaliny, nerozpustné ve vodě. Hydrolytickým štěpením esterů ve vodném prostředí se získají původní složky, v kyselém prostředí kyselina a alkohol. Alkalická hydrolyza poskytne sůl kyseliny a alkohol. Biochemicky nejdůležitější skupinou esterů jsou **lipidy**, triestery vyšších mastných kyselin a glycerolu (viz kap. 25).

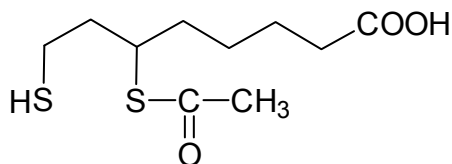
Estery jsou v přírodě velmi rozšířené. Řada z nich má příjemnou vůni a vyskytují se v ovoci a květinách. Používají se také k aromatizaci potravinářských výrobků, např. pentyl-acetát (banán), butyl-butyrát (ananas), oktyl-acetát (pomeranč), isoamyl-acetát (hrušky), ethyl-formiát (rumová esence).



Thioestery R-CO-S-R, sirmé obdoby esterů, jsou reaktivnější než estery. Acyl je v nich navázán na alkylsulfanylovou skupinu -S-R. Thioestery patří mezi energeticky bohaté, tzv. makroergní sloučeniny, které slouží k přenosu acylových skupin při metabolických reakcích. Vytvořením thioesterové vazby je karboxylová kyselina aktivována. Mezi thioestery patří **acetyl-koenzym A**, dalším příkladem je **acetyl-dihydrolipoát**, který přenáší acetyl při aerobní dekarboxylaci pyruvátu.

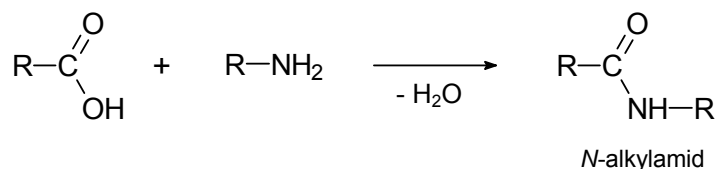


acetylkoenzym A

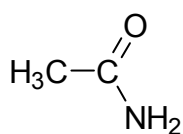


acetyl-dihydrolipoát

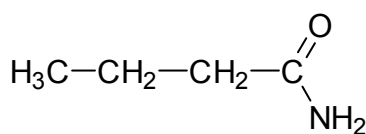
Amidy jsou funkční deriváty karboxylových kyselin, které lze formálně odvodit náhradou -OH skupiny v karboxylu skupinou -NH₂, která může být substituovaná (R-CO-NH₂, R-CO-NHR, R-CO-NR₂). Některé amidy lze připravit zahříváním (kondenzací) karboxylových kyselin s amoniakem nebo aminy.



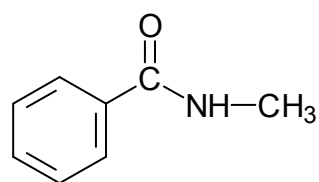
Acidobazickou reakcí mezi kyselinou a aminem vznikne sůl: R-COOH + R-NH₂ → R-COO⁻ + H₃N⁺-R. Názvy amidů se tvoří z názvů karboxylových kyselin příponou *-amid*, např. CH₃CONH₂ acetamid, CH₃CH₂CONH₂ propanamid. Jestliže jsou na dusíkovém atomu navázány alkylové skupiny, jsou uvedeny lokantem *N*, např. CH₃-CO-NH-CH₃ *N*-methylacetamid, CH₃-CO-N(CH₃)₂ *N,N*-dimethylacetamid. Cyklické amidy se nazývají **laktamy** (viz kap. 13).



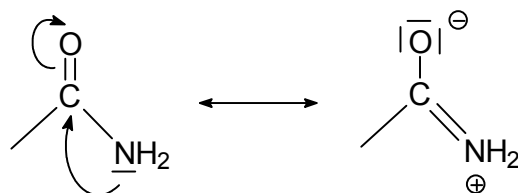
acetamid



butanamid

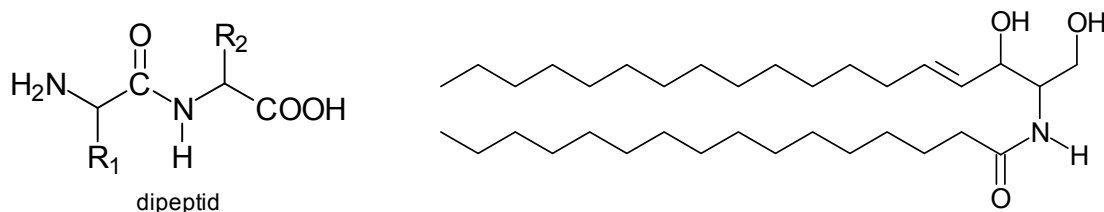
*N*-methylbenzamid

Amidová skupina je velmi polární a na rozdíl od aminů jsou amidy **neelektrolyty** (tzn. ani bazické ani kyselé), protože volný elektronový pár na dusíku je v konjugaci s π-elektrony karbonylové skupiny. Některé amidy se rozpouštějí ve vodě a jsou poměrně málo reaktivní. Kyselou nebo alkalickou hydrolyzou amidů vznikají karboxylové kyseliny a amoniak (amin).



Biochemicky významné amidy

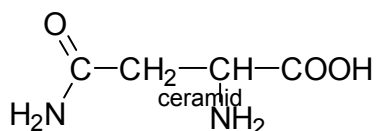
Amidy jsou v přírodě velmi rozšířené, nejvíce jako **peptidy** a **proteiny**. Peptidová vazba je zvláštním případem amidové vazby, kterou je v bílkovinách vázána α -karboxylová skupina jedné aminokyseliny s α -aminoskupinou druhé aminokyseliny (kap. 30). Základní strukturou sfingolipidů jsou **ceramidy** (*N*-acylsfingosiny), vyšší mastná kyselina je v nich vázána amidově na aminoalkohol sfingosin (kap.



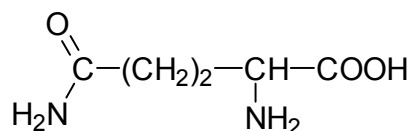
dipeptid

25).

Asparagin (amid asparagové kyseliny) a **glutamin** (amid glutamové kyseliny) patří mezi 20 kódovaných aminokyselin (kap. 29).

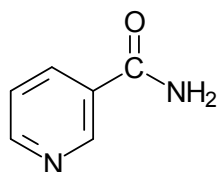


asparagin

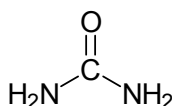


glutamin

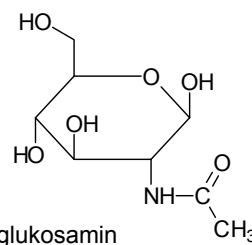
Nikotinamid je součástí NAD^+ (kap. 17, 23, 33); **močovina** je diamid kyseliny uhličité (kap. 12); aminocukry nejsou bazické, protože jsou přeměňovány na neutrální ***N*-acetylované aminocukry** (kap. 20). Amidovou skupinu obsahují také vitaminy **kyselina listová** a **kyselina pantothenová** (kap. 33).



nikotinamid

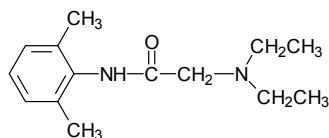


močovina

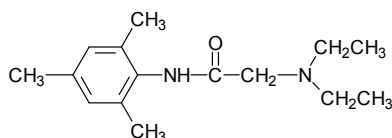
*N*-acetylglukosamin**Farmakologicky významné syntetické amidy**

Paracetamol, *N*-(4-hydroxyfenyl)acetamid je syntetické analgetikum a antipyretikum (např. Paralen, Panadol). Svými účinky je srovnatelný s acetylsalicylovou kyselinou, na rozdíl od ní nepoškozuje žaludeční sliznici, větší dávky ale mohou být hepatotoxické.

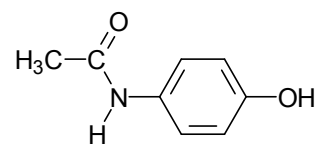
Lidokain, 2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylfenyl)acetamid, a trimethylanalog **trimekain**, jsou lokální anestetika amidového typu, užívaná v chirurgii včetně stomatologie.



lidokain



trimekain

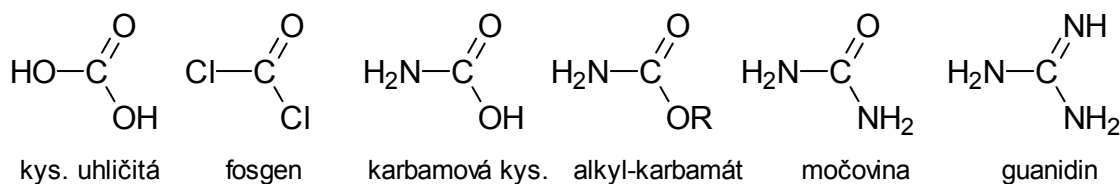


paracetamol

Nitrily jsou sloučeniny, které obsahují kyanoskupinu $\text{-C}\equiv\text{N}$. Mohou být považovány za alkylderiváty kyanovodíku $\text{H-C}\equiv\text{N}$. Vznikají dehydratací nesubstituovaných amidů a hydrolyzou poskytují opět amidy. **Acetonitril** CH_3CN patří mezi běžná rozpouštědla, je však poměrně toxický (viz kap. 19).

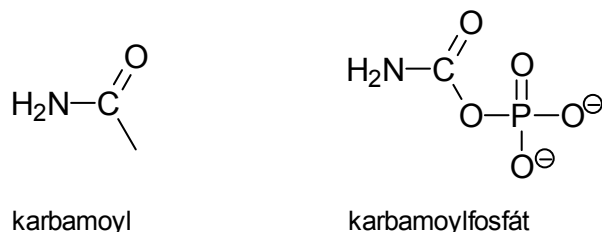
12 Deriváty kyseliny uhličitě

Kyselina uhličitá a její soli (hydrogen)uhličitany se tradičně zahrnují do anorganické chemie. Naproti tomu **funkční deriváty** kyseliny uhličitě patří mezi organické sloučeniny. Kyselina uhličitá, hydrát oxidu uhličitěho, je velmi nestálá sloučenina, nelze ji izolovat. Existuje jen ve vodném roztoku a v nízké koncentraci, převažuje fyzikálně rozpuštěný CO_2 ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$). Kyselina uhličitá může oba hydroxyly uplatnit při tvorbě funkčních derivátů. Obecně platí, že monoderiváty (např. karbamová kyselina) jsou extrémně nestálé, dideriváty jsou podstatně stálejší.



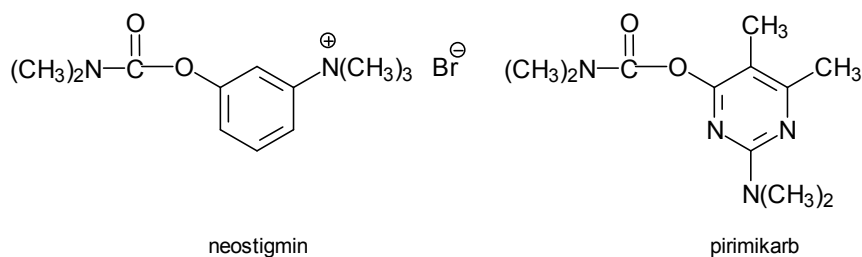
Fosgen COCl_2 (dichlorid kyseliny uhličitě) je bezbarvý, velmi jedovatý plyn, který byl poprvé použit jako bojová otravná látka za I. světové války. Fosgen je sloučenina velmi reaktivní, vodou se okamžitě hydrolyzuje na oxid uhličitý a chlorovodík: $\text{COCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2 \text{HCl}$. Stejná reakce probíhá i v plicích po vdechnutí fosgenu, což má za následek těžké poškození plicní tkáně. Fosgen má význam jako surovina v chemickém průmyslu.

Karbamová kyselina $\text{NH}_2\text{-COOH}$ (monoamid kyseliny uhličitě) existuje jen ve formě solí a esterů. Acyl se nazývá karbamoyl. Smíšený anhydrid karbamové a fosforečné kyseliny **karbamoylfosfát** je makroergní meziprodukt biosyntézy močoviny a pyrimidinových bází v lidském organismu.



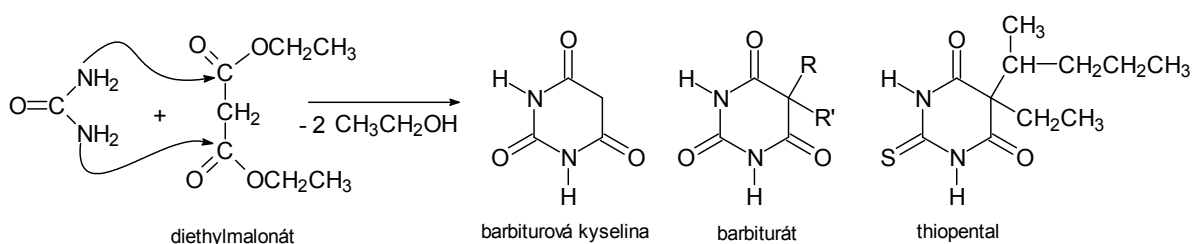
N-Substituované estery karbamové kyseliny, přirozené i syntetické, se označují jako **karbamáty**. Řada z nich inhibuje enzym acetylcholinesterasu, který katalyzuje rychlý rozpad acetylcholinu na nervových zakončeních. Mnoho dalších karbamátů se používá jako insekticidy a herbicidy.

Neostigmin je ester *N*-dimethylkarbamové kyseliny a 3-hydroxyfenyltrimethylamonia. Užívá se jako reverzibilní inhibitor acetylcholinesterasy při pooperační atonii střev, při některých nervosvalových chorobách, též u Alzheimerovy choroby. Příkladem karbamátového insekticidu je **pirimikarb** účinný proti mšicím. Při otravách karbamátovými insekticidy je lékem první volby atropin (antagonista acetylcholinu).

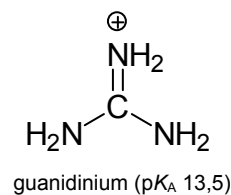


Močovina (urea) NH_2CONH_2 je diamid kyseliny uhličitě. U člověka je konečným produktem odbourávání dusíku proteinů a aminokyselin. Vylučuje se do moče jako odpadní produkt (20-35 g/den) v závislosti na příjmu proteinů v potravě. Močovina je velmi polární látka, dokonale rozpustná ve vodě a snadno difundující biologickými membránami. Močovina je **neelektrolyt**, její vodné roztoky jsou proto neutrální. Infuze hypertonických roztoků močoviny vyvolávají osmotický přesun vody z nitrobuňčného do extracelulárního prostoru, což se využívá např. v léčbě mozkového edému. Hydrolyzou se močovina rozkládá na amoniak a oxid uhličitý ($\text{NH}_2\text{CONH}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{NH}_3 + \text{CO}_2$).

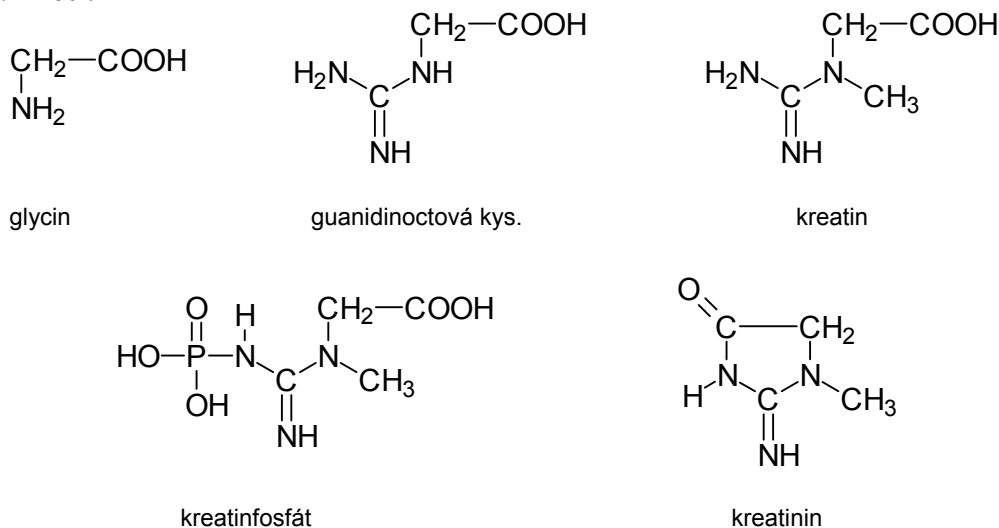
Acylderiváty močoviny analogické amidům se nazývají **ureidy**. Nejvýznamnějším cyklickým ureidem je **barbiturová kyselina** (perhydropyrimidin-2,4,6-trion). Přípravuje se z močoviny a diethylesteru malonové kyseliny. Barbiturová kyselina má charakter slabě jednosytné kyseliny ($\text{p}K_A = 3,98$), protože skupiny $-\text{NH}-\text{CO}-$ snadno tautomerizují a laktimová forma může uvolnit H^+ a vytvořit sůl. Nahrazením obou vodíků methylenové skupiny různými alkyly byly připraveny různé barbituráty, které se dříve používaly jako hypnotika a sedativa. Vzhledem k četným nežádoucím účinkům je dnes použití barbiturátů dosti omezené. Nejznámější je **fenobarbital** (5-fenyl-5-ethylderivát). **Thiopental**, sodná sůl 5-ethyl-5-(2-pentyl)-2-thiobarbiturové kyseliny, je nitrozilní anestetikum s ultrakrátkým účinkem (úvod do anestezie, krátkodobé výkony).



Guanidin (iminomočovina) $(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{NH}$ je dusíkatá obdoba močoviny. Na rozdíl od močoviny je guanidin relativně silnou bází ($\text{p}K_B = 0,5$), protože přijetím protonu na iminový dusík je guanidiniový kation stabilizován mezomerií. Guanidinový zbytek je součástí silně bazické aminokyseliny **argininu**, který je v jaterních buňkách meziproduktem v biosyntéze močoviny (viz kap. 29).



Kreatin (*N*-methylguanidin-*N*-octová kyselina) je dalším biochemicky významným derivátem guanidinu. K biosyntéze kreatinu jsou třeba tři kódované aminokyseliny: glycin (donor základní kostry), arginin (donor $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{NH}$ fragmentu) a methionin (donor methylu). Ve svalové tkáni vzniká z kreatinu fosforečný amid **kreatinfosfát** s neobvyklou vazbou dusík-fosfor, která se velmi snadno hydrolyticky štěpí. Kreatinfosfát patří mezi makroergní sloučeniny, slouží spolu s ATP jako zdroj energie pro svalovou kontrakci. Kreatin je ve svalích pomalu odbouráván na cyklický anhydrid **kreatinin**, který je vylučován močí.

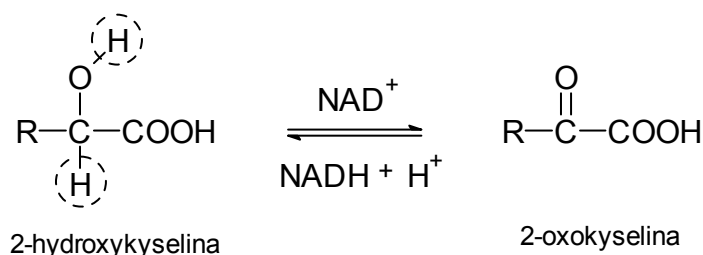


13 Substituční deriváty karboxylových kyselin

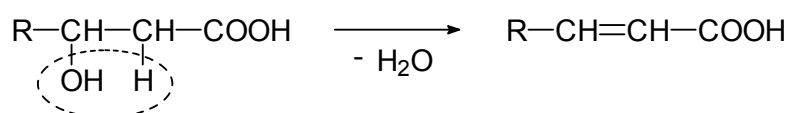
Substituční deriváty karboxylových kyselin mají jeden nebo více vodíků v uhlovodíkovém zbytku kyseliny nahrazen jiným atomem nebo skupinou atomů (hydroxyl, oxoskupina aj.). Karboxyl i jiná funkční skupina si zachovávají své vlastnosti, i když se mohou do určité míry ovlivňovat.

Alifatické hydroxykyseliny

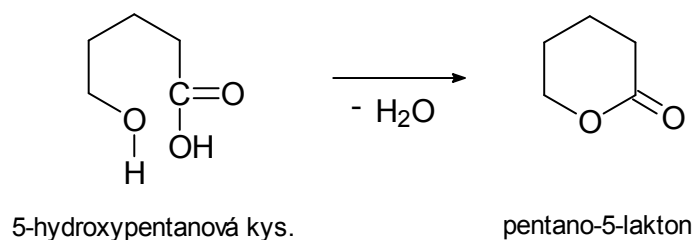
Vlastnosti a reakce. Alifatické hydroxykyseliny jsou většinou krystalické látky chuti příjemně kyselé. Jsou polárnější než srovnatelné alkanové kyseliny, proto jsou dobře rozpustné ve vodě. Mnohé z nich obsahují asymetrický uhlík, a proto jsou opticky aktivní. Značný význam v biochemických pochodech má **dehydrogenace**. Hydroxykyseliny obsahující sekundární alkoholovou skupinu, tedy strukturní fragment $>\text{CH-OH}$, podléhají reverzibilní dehydrogenaci za vzniku příslušných oxokyselin. Dochází k odštěpení atomu vodíku z hydroxylové skupiny a ze sousedního uhlíku. Oxidací primární alkoholové skupiny vzniká aldehydokyselina. Reakci katalyzují dehydrogenasy, které potřebují přítomnost koenzymu NAD^+ jako akceptoru vodíkových atomů. Obecně lze reakci znázornit následujícím schématem.



Dehydratace. Alifatické hydroxykyseliny při zahřívání snadno odštěpují vodu. Produkt dehydratace závisí na vzdálenosti hydroxyly od karboxylové skupiny. 3-Hydroxykyseliny při zahřívání přecházejí na **2,3-nenasycené kyseliny**. Stejná reakce probíhá např. na β -hydroxyacylkoenzymu A v průběhu biosyntézy mastných kyselin.



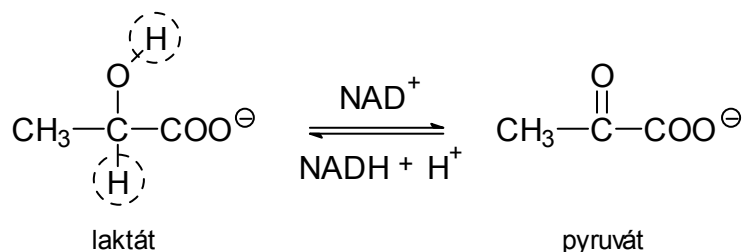
4-Hydroxykyseliny a 5-hydroxykyseliny dehydratují a cyklizují intramolekulárně, vytvářejí cyklické estery zvané **laktony**. Např. z 5-hydroxypentanové kyseliny vzniká pentano-5-lakton (tetrahydropyran-2-on).



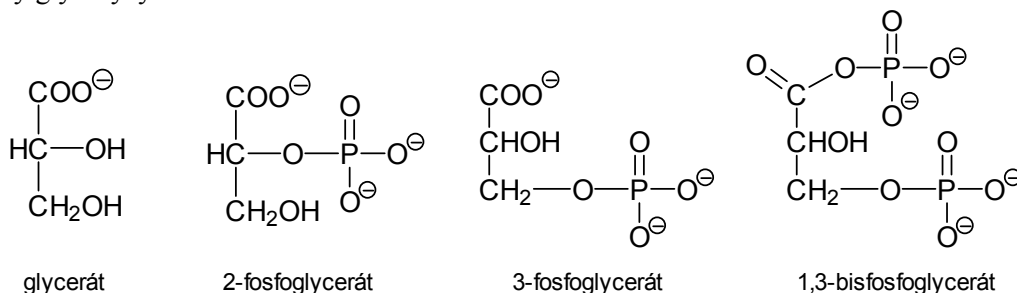
Významné alifatické hydroxykyseliny

Glykolová kyselina $\text{HO-CH}_2\text{-COOH}$ (hydroxyoctová) je nejjednodušší hydroxykyselina. Je příčinou acidemie u otrav ethylenglykolem, vzniká jeho oxidací během přeměny na oxalát (viz kap. 6, str. 28).

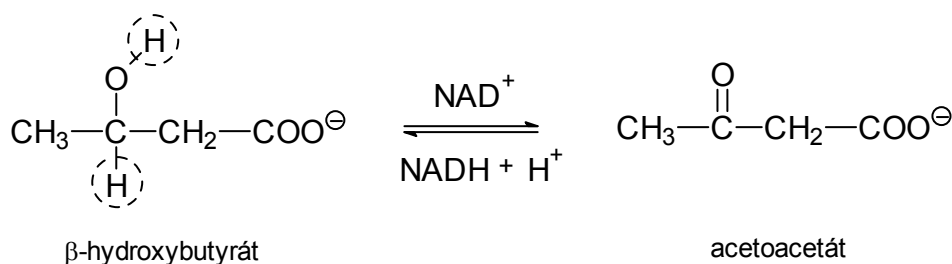
Mléčná kyselina $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-COOH}$ (2-hydroxypropanová, acidum lacticum, $\text{p}K_{\text{A}} = 3,86$, anion laktát) je sirupovitá kapalina. Je chirální, existuje ve dvou enantiomerech (viz kap. 2). L-laktát je konečným produktem glykolýzy za anaerobních podmínek, např. v intenzivně pracujícím svalu. Racemický D,L-laktát vzniká při mléčném kvašení cukrů (jogurty, kefíry, kvašené zelí). Za patologických podmínek (anacidita) je mléčná kyselina přítomna v žaludeční šťávě. Dehydrogenací laktátu vzniká pyruvát, reakce je vratná, katalyzovaná laktátdehydrogenasou.



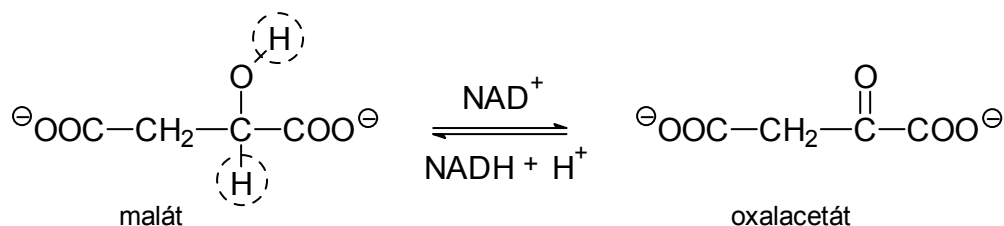
Glycerová kyselina (2,3-dihydroxypropanová, anion glycerát) vzniká oxidací glyceraldehydu. Její estery 3-fosfoglycerát a 2-fosfoglycerát a makroergní smíšený anhydrid 1,3-bisfosfoglycerát jsou meziproducty glykolýzy.



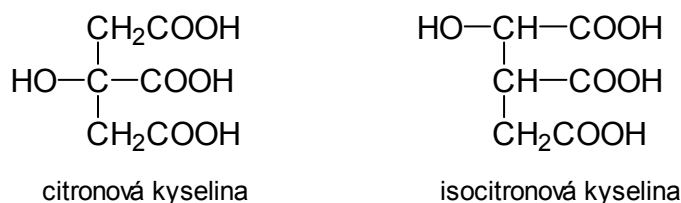
β -Hydroxymáselná kyselina $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-COOH}$ (3-hydroxybutanová, $\text{p}K_{\text{A}} = 4,70$, anion β -hydroxybutyrát). Vzniká hydrogenací acetoctové kyseliny jako jedna ze tří tzv. ketolátek (viz dále). Za patologických stavů se vylučuje ve zvýšeném množství do moče.



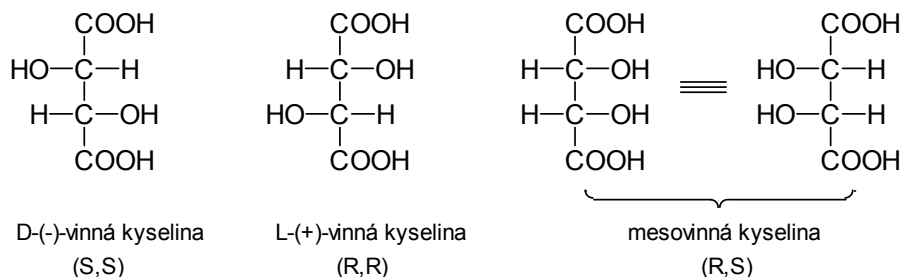
Jablečná kyselina $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH(OH)-COOH}$ (hydroxybutandiová, acidum malicum, soli maláty). Poprvé byla izolována z jablek (lat. *malum*). Je meziproductem citrátového cyklu, kde vzniká hydratací fumarátu. Dehydrogenací malátu vzniká oxalacetát.



Citronová kyselina (2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová, acidum citricum, soli citráty) je trojsytná hydroxykyselina ($pK_{A1} = 3,13$, $pK_{A2} = 4,76$, $pK_{A3} = 6,40$). Hojně se vyskytuje v ovoci, nejvíce v citrusových plodech. V mitochondriích buněk vzniká kondenzací acetylkoenzymu A s oxalacetátem - první reakce citrátového cyklu. Citronová kyselina obsahuje jednu terciární alkoholovou skupinu, a proto nemůže podléhat výše zmíněným dehydrogenacím. V citrátovém cyklu probíhá její izomerace na **isocitronovou kyselinu** (1-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová), která už má sekundární alkoholovou skupinu a dehydrogenací a dekarboxylací poskytuje 2-oxoglutarát (viz dále). Citronová kyselina je produkována biotechnologickými postupy v ohromných množstvích. Nejvíce ji spotřebuje potravinářský průmysl, je např. pravidelnou složkou mnoha nealkoholických nápojů. Roztok trinitrium-citrátu (natrii citras) se používá k získání nesrážlivé krve (krevní konzervy), protože citrát vazbou vápenatých iontů zabraňuje srážení odebrané krve. Perorálně podaný natrium-citrát může sloužit k alkalizaci moče (omezení tvorby urátových konkrementů).

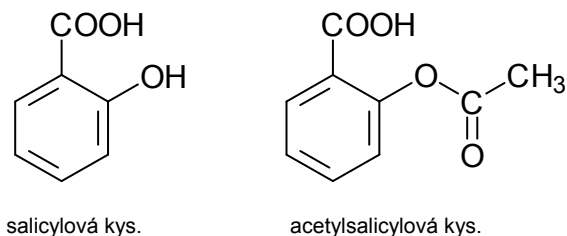


Vinná kyselina HOOC-CH(OH)-CH(OH)-COOH (2,3-dihydroxybutandiová, acidum tartaricum, soli tartaráty) má v molekule dva asymetrické uhlíky. Teoreticky měly by existovat čtyři stereoizomery: (2*S*,3*S*), (2*R*,3*R*), (2*S*,3*R*) a (2*R*,3*S*). Vzhledem k existující rovině symetrie jsou poslední dva isomery identické, představují jednu opticky inaktivní sloučeninu, tzv. *meso*-formu. Otočením zrcadlového obrazu *meso*-formy o 180° získáme identický objekt. Molekula a její zrcadlový obraz jsou ztotožnitelné, nejsou tedy opticky aktivní. V přírodě se v rostlinách vyskytuje jen pravotočivá L-(+)-vinná kyselina.



Aromatické hydroxykyseliny

Salicylová kyselina (2-hydroxybenzoová, acidum salicylicum) byla poprvé izolována z vrby (lat. *salix*). Je to bezbarvá krystalická látka, prakticky nerozpustná ve vodě. Má antiseptické, protisvědivé a protizánětlivé účinky. Používá se zejména v kožním lékařství, v koncentraci do 5 % má keratoplastické vlastnosti, ve vyšších koncentracích působí keratolyticky až keratokausticky. Volně prodejné jsou např. Ondřejova mast (1 %), Kerasal mast (5 %), Saloxyl mast (10 %), Náplast na kuří oka (40 %).



Acetylsalicylová kyselina (2-acetoxybenzenkarboxylová) je významným derivátem. V dávkách kolem 0,5-3 g/den je běžně užívaným analgetikem-antipyretikem (Acylpyrin, Anopyrin, Aspirin). V dávkách řádově 50 mg/den má antiagregační aktivitu (zabraňuje shlukování krevních destiček).

Těmto třem sloučeninám se společným metabolickým původem – acetoctové, β -hydroxymáselné kyseliny a acetonu – je v biochemii vyhrazen název **ketolátky**. U zdravých osob se vyskytují ketolátky v krvi a moči jen v nepatrném množství. Ve zvýšené míře se tvoří, jsou-li buňky nuceny využívat jako hlavní zdroj energie tuky, zejména při nekompenzované cukrovce nebo při dlouhodobém hladovění. V těchto případech se ketolátky vylučují ve značném množství moči, potom a dech je cítit acetonem. V moči se acetoacetát a aceton dokazují barevným testem s nitroprusidem (viz praktické cvičení).

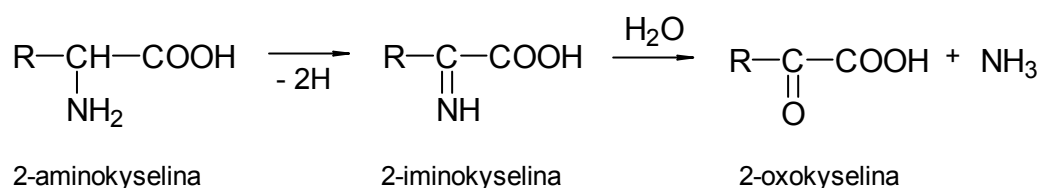
Aminokyseliny

mají v uhlíkatém řetězci některý z vodíků nahrazen aminoskupinou. Naproti tomu v biochemii obvykle chápeme aminokyseliny jako skupinu dvaceti α -aminokyselin (2-aminokyselin), které se účastní proteosyntézy řízené genetickým kódem (viz kapitola 29). Zde budou uvedeny jen společné vlastnosti a reakce aminokyselin a vybrané aminobenzoové kyseliny.

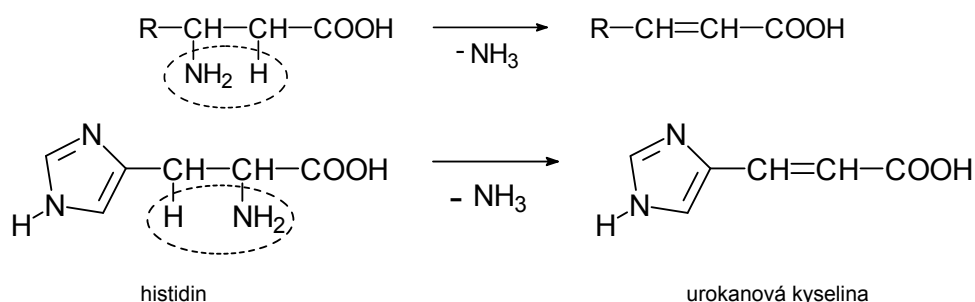
Vlastnosti. Aminokyseliny jsou látky krystalické, většinou dobře rozpustné ve vodě. Mají jako hlavní funkční skupinu karboxyl $-\text{COOH}$ (kyselá skupina) a kromě toho nejméně jednu aminoskupinu $-\text{NH}_2$ (bazická skupina). Aminokyseliny jsou proto amfoterní látky a existují v pevném stavu a neutrálních roztocích jako **amfionty** (obojetné ionty). Všechny aminokyseliny obsažené v bílkovinách (s výjimkou glycinu, který není opticky aktivní) mají výhradně L-konfiguraci.

Deaminace aminokyselin

V metabolismu kódovaných aminokyselin mají mimořádný význam **deaminace** – reakce, v nichž jsou aminokyseliny zbavovány aminoskupin. Nejčastěji je to v reakci s oxokyselinou, při které dojde k výměně aminoskupiny za oxoskupinu za účasti kofaktoru pyridoxalfosfátu (**transaminace**, viz kap. 29). Druhou metabolickou cestou je **oxidační deaminace**: dehydrogenací skupiny $>\text{CH}-\text{HN}_2$ vznikne jako meziprodukt iminokyselina, která hydrolyzuje na amoniak a oxokyselinu. Akceptorem vodíku je většinou flavinový kofaktor (FMN, FAD). Reakci obecně znázorňuje následující schéma.

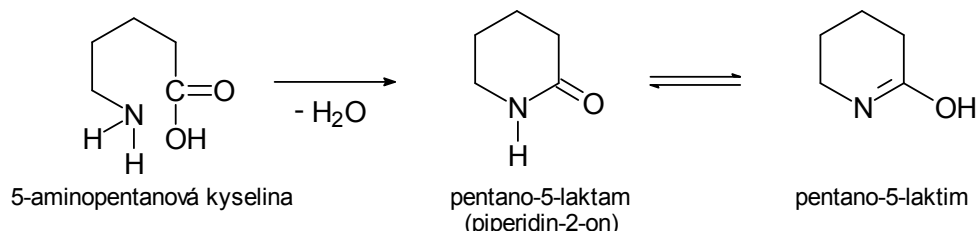


Nekódované 3-aminokyseliny při zahřívání *in vitro* odštěpují amoniak a produktem je 2,3-nenasycená karboxylová kyselina. Reakce se nazývá **desaturační deaminace**. Z kódovaných aminokyselin se podobným způsobem *in vivo* přeměňuje pouze histidin na urokanovou kyselinu.



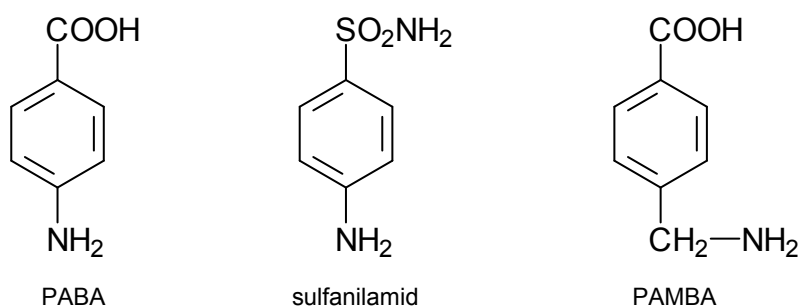
Dehydratace aminokyselin

Při zahřívání *in vitro* poskytují alifatické aminokyseliny různé produkty podle polohy aminoskupiny v uhlíkatém řetězci. Reakce odpovídají dehydratacím analogických hydroxykyselin. **4-Aminokyseliny** a **5-aminokyseliny** při zahřívání vyloučí vodu a tvoří intramolekulární cyklické amidy, zvané **laktamy**. Např. z 5-aminopentanové kyseliny vznikne pentano-5-laktam (piperidin-2-on). U těchto sloučenin existuje laktam-laktimová tautomerie. Laktimová forma s enolovým hydroxylem je méně stabilní.

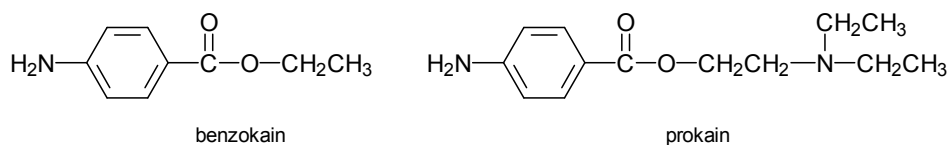


Aminobenzoová kyselina a její deriváty

***p*-Aminobenzoová kyselina** (4-aminobenzenkarboxylová, PABA, *p*-aminobenzoic acid) je růstovým faktorem bakterií. Je nezbytná k syntéze folátu (listové kyseliny). Ve všech živých organismech je tetrahydrofolát kofaktorem transferas přenášejících jednouhlíkaté skupiny (např. formyl) v průběhu biosyntéz. Savci nejsou schopni folát syntetizovat, musí jim být dodán v potravě. Strukturálním analogem *p*-aminobenzoátu je **sulfanilamid** (amid *p*-aminobenzensulfonové kyseliny). Od něj se odvozuje řada dalších derivátů ze skupiny sulfonamidových chemoterapeutik s bakteriostatickým účinkem. Pro svou podobnost s *p*-aminobenzoátem znemožní jeho zapojení do molekuly folátu (kompetitivní inhibice). Omezení syntetických pochodů závislých na tetrahydrofolátu zastaví růst bakterií. Příkladem sulfonamidů je sulfafurazol nebo sulfamethoxazol, podávané perorálně při některých infekčních onemocněních (např. Biseptol). Použití sulfonamidů dnes není tak časté, dostupný je široký výběr antibiotik.



***p*-Aminomethylbenzoová kyselina** (PAMBA) je homologem PABA. Používá se jako antifibrinolytikum k zastavení krvácení zejména v chirurgii, stomatologii a gynekologii. Estery *p*-aminobenzoové kyseliny mají význam jako lokální anestetika esterového typu, např. ethylester (**benzokain**) a 2-(diethylamino)ethylester (**prokain**).

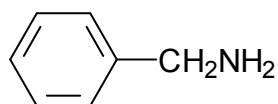


14 Aminy

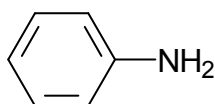
Aminy lze odvodit formální náhradou jednoho nebo více vodíkových atomů v molekule amoniaku alkylovými skupinami (alifatické aminy) nebo arylovými skupinami (aromatické aminy). Aminy lze rozdělit na primární $R-NH_2$, sekundární R^1-NH-R^2 a terciární $R^1R^2R^3N$. Některé sekundární či terciární aminy mohou mít dusík součástí cyklu.

Názvosloví. Názvy primárních aminů jsou tvořeny z názvů alkylů nebo alkanů a přípony *-amin* nebo *-diamin*, např. $CH_3-CH_2-NH_2$ ethylamin (ethanamin), $NH_2-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$ tetramethylendiamin (butan-1,4-diamin). Názvy sekundárních a terciárních aminů se tvoří podle schématu *di(tri)alkylamin*, *alkyl¹(alkyl²)amin*, *alkyl¹(alkyl²)alkyl³amin* nebo jako *N*-substituované primární aminy:

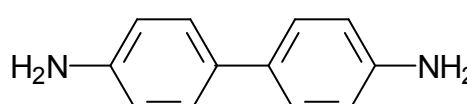
$CH_3-NH-CH_3$ dimethylamin, $(CH_3)_2N-CH_2CH_2CH_3$ dimethyl(propyl)amin (*N,N*-dimethylpropanamin). Některé aromatické aminy mají triviální názvy, např. anilin, benzidin.



benzylamin



anilin



benzidin

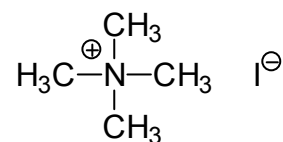
Vlastnosti. Nejnižší aminy jsou plyny se čpavým zápachem, které se ve vodě dobře rozpouštějí. S rostoucí molekulovou hmotností aminů jejich rozpustnost ve vodě klesá.

Bazicitá aminů. Volný elektronový pár na dusíku je příčinou, že aminy jsou slabé báze a mají nukleofilní vlastnosti. Ve vodných roztocích se tedy aminy chovají jako báze a roztoky mají alkalickou reakci ($R-NH_2 + H_2O \rightleftharpoons R-NH_3^+ + OH^-$). Alifatické aminy jsou silnější báze než amoniak. Aromatické aminy, vzhledem ke konjugaci volného elektronového páru dusíku s aromatickým systémem, jsou naopak slabší báze než amoniak. V řadě alifatických aminů je patrný sterický vliv alkylů na zásaditost trialkylaminů. Bazicitá aminů tedy klesá v pořadí: dialkylaminy > alkylaminy > trialkylaminy > NH_3 > arylaminy (srov. indukční efekty, str. 18). V tabulce jsou uvedeny hodnoty pK_B některých aminů.

Amin	pK_B	Amin	pK_B	Amin	pK_B
Pyrrolidin	2,70	Triethylamin	3,36	Benzidin	9,00; 10,10
Diethylamin	2,90	Trimethylamin	4,20	Anilin	9,40
Cyklohexylamin	3,20	Benzylamin	4,67	1-Naftylamin	9,90
Ethylamin	3,27	Amoniak	4,75	Difenyamin	13,21

Reakcí aminů s kyselinami vznikají alkylamonné soli: $R-NH_2 + HCl \rightarrow R-NH_3^+ Cl^-$. Působením bází jsou z těchto solí vytěsněny volné aminy: $R-NH_3^+ Cl^- + NaOH \rightarrow R-NH_2 + H_2O + NaCl$. Alkylamonné ionty ve vodě hydrolyzují ($R-NH_3^+ + H_2O \rightleftharpoons R-NH_2 + H_3O^+$), jejich roztoky proto reagují slabě kyselé.

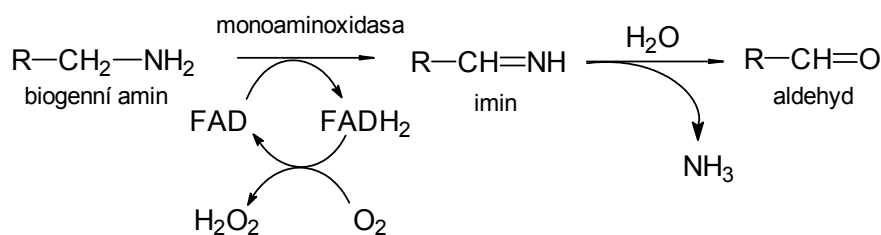
Alkylace aminů. Při alkylationi primárních aminů pomocí alkylačních činidel (jodmethan, dialkyl-sulfáty) vznikají sekundární dialkylaminy, poté terciární trialkylaminy. Další alkylation poskytuje **kvartérní amonné soli** $R_4N^+ X^-$. Čtyřřvazný atom dusiku nemá volný elektronový pár, a není proto bazický. Roztoky tetraalkylamonných solí reagují neutrálně. Tetraalkylamonium-hydroxidy $R_4N^+ OH^-$ jsou naproti tomu silné zásady, které se svojí zásaditostí vyrovnají alkalickým hydroxidům (silnou bází je pouze OH^-).



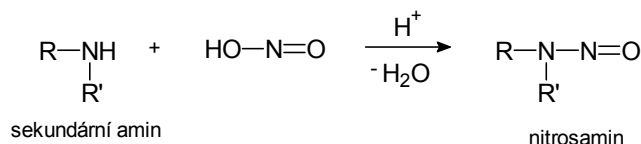
tetramethylamonium-jodid

Reakce s aldehydy a ketony. Při reakci primárních aminů s karbonylovými sloučeninami vznikají nestálé alkylaminohydroxysloučeniny, které se stabilizují odštěpením vody za vzniku *N*-substituovaných iminosloučenin, tzv. Schiffových bází $R-CH=N-R^1$. Aminy reagují s anomerním (poloacetalovým) hydroxylem sacharidů za vzniku *N*-glykosidů (kap. 20).

Oxidace. Některé aminy jsou citlivé vůči působení oxidačních činidel. Mohou vznikat různorodé sloučeniny. Biochemicky významná je **oxidační deaminace** primárních aminů, katalyzovaná monoaminoxidasami, důležitá zejména jako způsob inaktivace některých biogenních aminů. Průběh je podobný jako u deaminace aminokyselin (kap. 13, 29). Dehydrogenací aminu za účasti flavinového kofaktoru vznikne iminosloučenina, která je hydrolyzovaná na amoniak a aldehyd. Vedlejším produktem je peroxid vodíku.

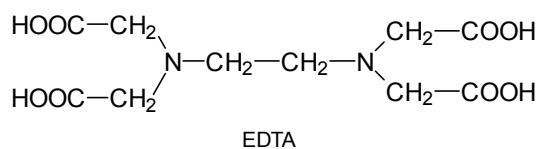


Reakce s kyselinou dusitou. Primární aromatické aminy s kyselinou dusitou (v prostředí silné kyseliny) dávají diazoniové soli, reakce se označuje jako diazotace. Arendiazoniové soli reagují s aromatickými aminy nebo fenoly za vzniku azosloučenin. Sekundární aminy poskytují s kyselinou dusitou **nitrosaminy** $R^1R^2N-N=O$, sloučeniny obsahující nitrososkupinu $-N=O$ vázanou na dusík. Nitrosaminy jsou považovány za karcinogenní, za jejich vznik v lidském těle mohou být zodpovědné i dusitany obsažené v masných výrobcích (uzeniny, paštiky apod., viz také I. díl, Dusík a jeho sloučeniny).



Některé významné aminy

Ethylendiamin $H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$ slouží k výrobě **ethylendiamintetraoctové kyseliny** (EDTA), významného chelatačního činidla, které tvoří cheláty s polyvalentními kationty kovů. Používá se jako přísada do pracích prostředků (změkčuje vodu vazbou Ca^{2+} iontů) a jako činidlo v analytické chemii.

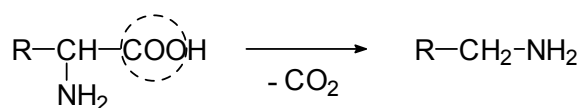


Anilin $C_6H_5-NH_2$ (fenylamin) je olejovitá kapalina, která má význam jako surovina v chemickém a farmaceutickém průmyslu. Anilin je poměrně toxická sloučenina. Je krevním jedem, který vyvolává oxidaci hemoglobinu na methemoglobin a následnou hemolýzu, předčasný zánik červených krvinek.

Benzidin (bifeny-4,4'-diamin) je pevná látka, při opakovaném kontaktu s kůží prokázane karcinogenní (viz kap. 19).

Biogenní aminy

vznikají dekarboxylací kódovaných aminokyselin. Tato reakce vyžaduje enzym (dekarboxylasu) i kofaktor (pyridoxalfosfát). Biogenní aminy zpravidla vykazují řadu fyziologických účinků.

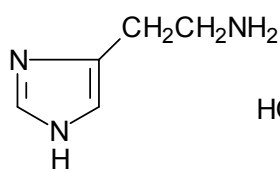


Ethanolamin $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ (2-aminoethanol) vzniká dekarboxylací serinu, patří mezi stavební součásti některých fosfolipidů (fosfatidylethanolamin). Jeho methyloací vzniká cholin (viz dále).

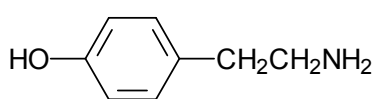
Putrescin $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ (butan-1,4-diamin) a **kadaverin** $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$ (pentan-1,5-diamin) vznikají dekarboxylací ornithinu a lysinu. Byly nalezeny jako jedny z produktů při rozkladu bílkovin. Jsou předstupněm pro vznik polyaminů **spermidinu** $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ a **sperminu** $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, které mají fyziologické účinky (proliferační a růstový vliv).

Histamin, 2-(imidazol-4-yl)ethylamin, je dekarboxylační produkt histidinu. Má významnou úlohu v zánětlivých a alergických reakcích, v centrálním nervovém systému působí jako neurotransmiter.

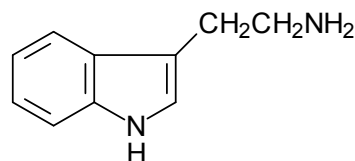
Tyramin a **tryptamin** vznikají dekarboxylací tyrosinu a tryptofanu, jsou významné pro výstavbu hormonů, v rostlinách se z nich odvozuje řada alkaloidů.



histamin



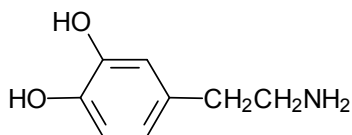
tyramin



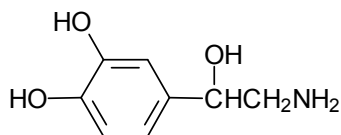
tryptamin

Katecholaminy

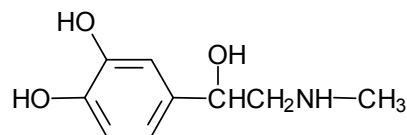
Decarboxylací 3,4-dihydroxyfenylalaninu (DOPA) vzniká **dopamin** (3-hydroxytyramin). Z něj dalšími přeměnami vznikají hormony dřeně nadledvin **noradrenalin** a **adrenalin**. Noradrenalin je kromě toho neuromediátorem na adrenergických synapsích. Uvedené tři látky s výrazným fyziologickým a farmakologickým účinkem se označují společným názvem **katecholaminy**, protože mají strukturu *o*-difenolů stejně jako pyrokatechol (benzen-1,2-diol).



dopamin



noradrenalin



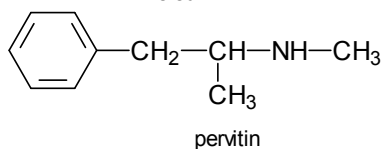
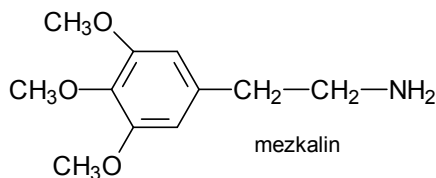
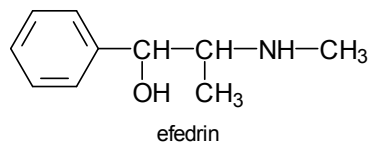
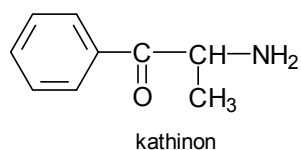
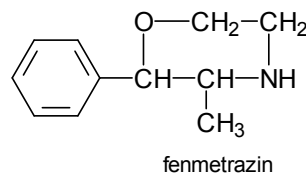
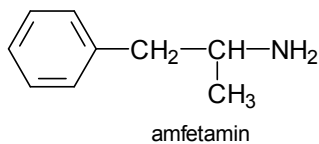
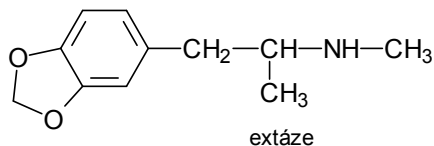
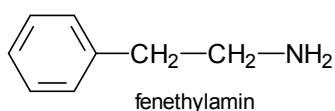
adrenalin

Fenethylaminy

jsou přirozené i syntetické deriváty fenethylaminu (2-fenylethylaminu), který vzniká dekarboxylací fenylalaninu. Jejich společným znakem je výrazný centrálně stimulační účinek a snadný vznik psychické závislosti. **Efedrin** (1-fenyl-2-methylaminopropan-1-ol) patří mezi rostlinné alkaloidy s alifaticky vázaným dusíkem. Vyskytuje se v keři *Ephedra vulgaris*, jeho použití bylo známo již před 2000 lety v Číně. Sůl efedrinu s kyselinou chlorovodíkovou (ephedrini hydrochloridum) se používá celkově

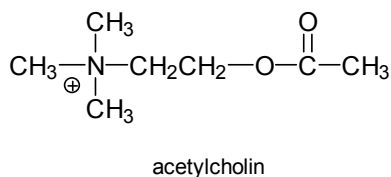
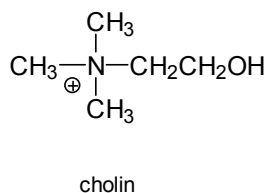
jako bronchodilatans, lokálně pak k dekonstenci nosní sliznice. Má však výrazné psychostimulační účinky, projevuje se riziko lékové závislosti. Molekula efedrinu má dva asymetrické uhlíky, proto existují 4 stereoisomery. Stereoizomerní alkaloid **pseudoefedrin** (viz kap. 2) tvoří součást přípravků proti chřipce a alergické rinitidě (Modafen). Preparáty, které obsahují efedrin nebo pseudoefedrin, jsou na seznamu zakázaných látek pro sportovce (doping).

Amfetamin (1-fenylpropan-2-amin) je syntetická látka, která se u nás vyráběla až do 70. let pod názvem Psychoton (léčba narkolepsie, otrava hypnotiky a oxidem uhelnatým). Vzhledem ke svým silným stimulačním účinkům byl amfetamin často zneužíván. V současné době není amfetamin v ČR registrován. Z efedrinu je nelegálně vyráběn **pervitin** (methamfetamin, *N*-methyl-1-fenylpropan-2-amin). Pervitin je dosti "tvrdá" stimulační droga, dlouhodobé užívání může vést k závažným změnám psychiky (paranoidní syndrom, "stíha"). Další rychle se rozšiřující stimulační droga je syntetický derivát **extáze** (3,4-methylenedioxyamfetamin, MDMA). Navozuje euforii, zvyšuje empatii a bdělost. **Kathinon** (2-amino-1-fenylpropan-1-on) je tzv. rostlinný amfetamin. Je to přirozený alkaloid, který byl objeven v listech rostliny khat (*Catha edulis*). Žvýkání čerstvých listů khatu přináší pocit euforie a je značně rozšířeno na Arabském poloostrově a ve východní Africe. **Fenmetrazin** (2-fenyl-3-methylmorfolin) je syntetický derivát amfetaminu. Je určen k léčbě nepřekonatelného patologického spánku (narkolepsie). Strukturálně patří mezi fenethylaminy také **mezkalin** (3,4,5-trimethoxyfenethylamin) z mexického kaktusu *Lophophora williamsi*. Jeho účinky nejsou stimulační, ale vyvolává halucinace.



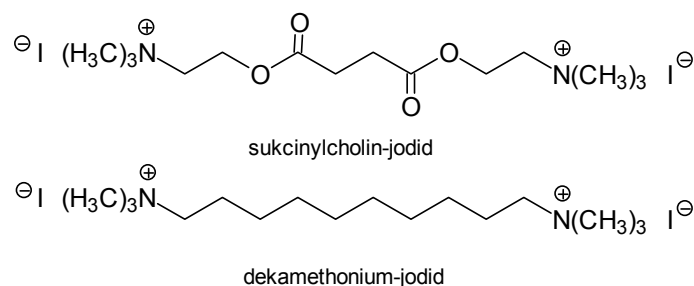
Kvartérní amoniové soli

Cholin, (2-hydroxyethyl)trimethylamonium, tvoří složku fosfatidylcholinů a sfingomyelinů. Kladný náboj na dusíku je kompenzován jakýmkoliv fyziologickým aniontem, nejčastěji chloridovým.

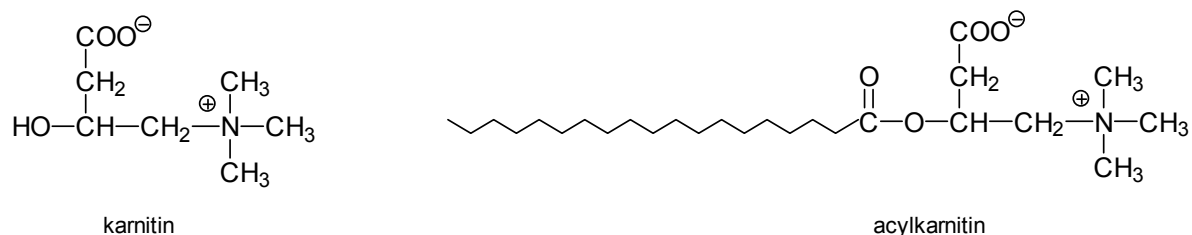


Acetylcholin (ester cholinu a octové kyseliny) se řadí mezi důležité neurotransmitery, je mediátorem v cholinergních synapsích. Podílí se na přenosu nervového vzruchu vazbou acetylcholinu na receptory (nikotinové nebo muskarinové).

Mezi biskvartérní amoniové soli patří významná skupina léčiv - **periferní svalová relaxancia**, zvaná kurarimimetika podle **kurare**, šípového jedu jihoamerických indiánů. Působí na postsynaptické membráně nervosvalových plotének příčně pruhovaných svalů (včetně svalů dýchacích, svalů hrtanu a hlasivek) a navozují jejich relaxaci. Snížení svalového tonu umožní intubaci dýchacích cest a operační výkon. Příkladem je **sukcinylcholin** (diester cholinu a jantarové kyseliny) a **dekamethonium**.



Karnitin, (2-hydroxy-3-karboxypropyl)trimethylamonium, má význam jako přenašeč acylů mastných kyselin přes mitochondriální membránu do matrix, kde probíhá β -oxidace. Mastná kyselina se váže esterově na hydroxylovou skupinu karnitinu.

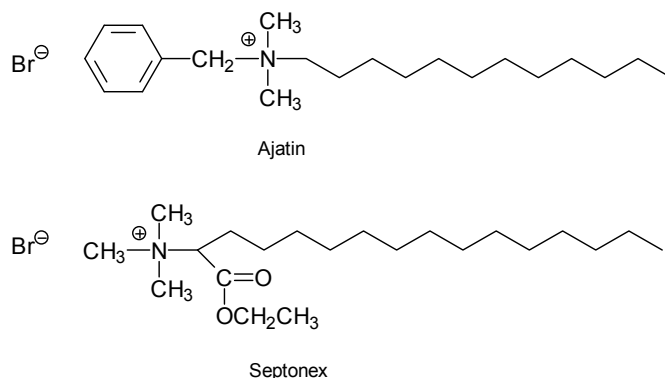


Kationtové tenzidy. Tetraalkylamonné soli s jedním výrazně dlouhým alkylem patří do skupiny kationtových tenzidů (viz I. díl). Dlouhý alkyl (C_{12} - C_{20}) představuje nepolární část molekuly, kladně nabitý amoniový dusík je polární část. Některé soli mají využití jako antiseptika:

benzododecinium-bromid (benzylododecyldimethylamonium-bromid, Ajatin)

karbathopendecinium-bromid, 1-(ethoxykarbonyl)pentadecyltrimethylamonium-bromid (Septonex).

Jiné kationtové tenzidy jsou podstatou avivážních prostředků (antistatický účinek na syntetické tkaniny, změkčení přírodních textilií) a vlasových kondicionerů.



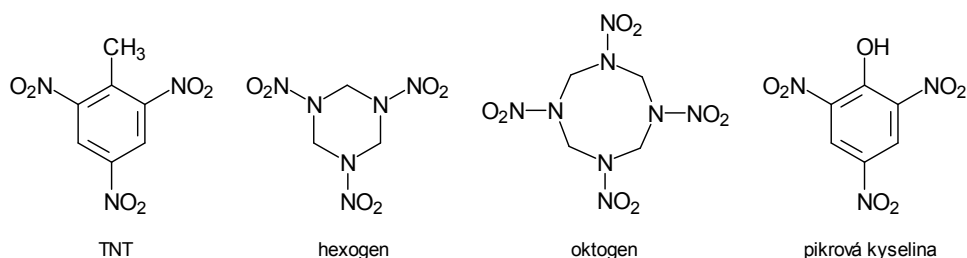
15 Nitrosloučeniny

Nitrosloučeniny obsahují nitroskupinu $-\text{NO}_2$ navázanou na uhlíkový atom alkyly ($\text{R}-\text{NO}_2$, nitroalkany) nebo arylu ($\text{Ar}-\text{NO}_2$, nitroareny). Přítomnost nitroskupiny se vyjadřuje výlučně předponou *nitro-*, např. nitromethan CH_3-NO_2 , nitrobenzen $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NO}_2$. Je třeba upozornit na strukturní podobnost s estery kyseliny dusičné (alkyl-nitráty) $\text{R}-\text{O}-\text{NO}_2$ a estery kyseliny dusité (alkyl-nitrity) $\text{R}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$. Nitrosloučeniny jsou většinou toxické látky, žluté barvy a v naprosté většině syntetického původu. Aromatické nitrosloučeniny se obvykle připravují reakcí uhlovodíku s nitrační směsí (HNO_3 a H_2SO_4). Redukcí aromatických nitroskupin vznikají aromatické aminy.

Nitrobenzen $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NO}_2$ je nažloutlá kapalina hořkomandlového zápachu, nerozpustná ve vodě. Je jedovatý, nebezpečné je vdechování jeho par, při potřísnění se dobře vstřebává kůží. Přeměňuje hemoglobin na methemoglobin (oxiduje Fe^{2+} na Fe^{3+}).

Trinitrotoluen (2,4,6-trinitrotoluen, TNT, tritol) je jednou z nejvýznamnějších výbušnin. I v jiných polynitrosloučeninách mohou nitroskupiny projevit svou oxidační schopnost, příkladem je hlavní složka semtexu **hexogen** (1,3,5-trinitro-1,3,5-triazacyklohexan) nebo homologní derivát **oktogen**. Působením roznětky je i bez přítomnosti kyslíku vyvolána oxidace, sloučenina se explozivně rozkládá na plynné produkty (N_2 , CO_2 a páry H_2O) podmiňující rázovou vlnu s trhavým účinkem.

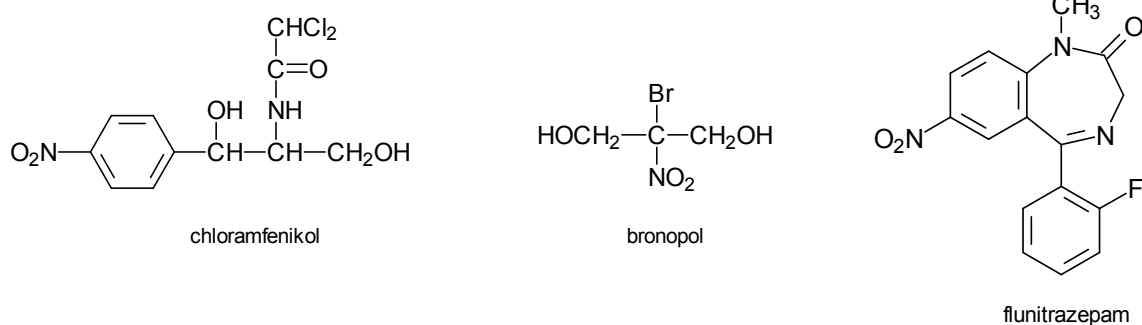
Pikrová kyselina (2,4,6-trinitrofenol) je krystalická látka sytě žluté barvy málo rozpustná ve vodě. Její soli pikráty jsou explozivní, zejména pikráty těžkých kovů. V důsledku záporného mezomerního efektu tří nitroskupin je pikrová kyselina poměrně silnou kyselinou ($\text{p}K_{\text{A}} = 0,40$). Její roztoky denaturují bílkoviny.



Chloramfenikol, *N*-[1,3-dihydroxy-1-(4-nitrofenyl)propan-2-yl]dichloracetamid, je antibiotikum izolované z plísně *Streptomyces venezuelae*. Je to jedna z mála přírodních nitrosloučenin. Obsahuje jednu nitroskupinu vázanou na aromatické jádro. Chloramfenikol je širokospektré, vysoce účinné antibiotikum, má však řadu nežádoucích účinků. Chloramfenikol se v současnosti považuje za rezervní antibiotikum pro léčbu závažných infekcí v případech, kdy není možné použít jiných chemoterapeutik (břišní tyf, paratyf, bakteriální meningitida). Vyrábí se synteticky.

2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol (bronopol) se používá jako antimikrobiální složka do kosmetických výrobků (šampony, tekutá mýdla, sprchové gely, zubní pasty apod.).

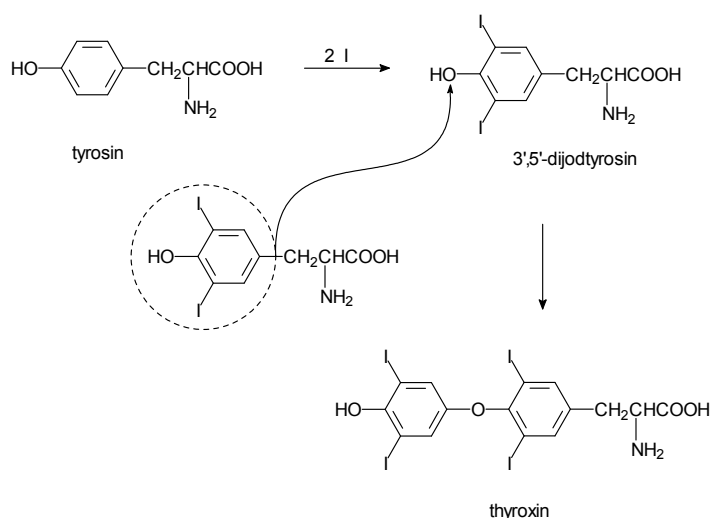
Flunitrazepam patří mezi nitrované benzodiazepiny. Používá se jako rychle nastupující hypnotikum a k premedikaci před celkovou anestézií (Rohypnol). Bývá často zneužíván.



16 Halogenderiváty organických sloučenin

Přírodní halogenderiváty

V lidském těle dochází k selektivní enzymové jodaci aromatického kruhu. Jodace probíhá na fenylové skupině tyrosinu vázaného na bílkovinu thyreoglobulin v buňkách štítné žlázy. Z tyrosinu se tvoří nejdříve **3',5'-dijodtyrosin**, na který se pak přenáší 4-hydroxy-3,5-dijodfenylová skupina a vzniká hormon **thyroxin**, 3-[4-(4-hydroxy-3,5-dijodfenoxy)-3,5-dijodfenyl]-L-alanin, který obsahuje čtyři atomy jodu na dvou aromatických kruzích.



Při rozsáhlých lesních požárech a vulkanické činnosti se za vysokých teplot všudypřítomný chloridový anion zabudovává do organických molekul, do ovzduší tak unikají značná množství **chlormethanu** CH_3Cl . Mořské organismy, hlavně řasy a houby, jsou velkou zásobárnou různě halogenovaných organických sloučenin. Některé plísně jsou zdrojem chlorovaných metabolitů, které mají uplatnění v lékařství jako antibiotika. Např. *Streptomyces aureofaciens* vytváří **chlortetracyklin** s jedním atomem chloru na aromatickém jádře (veterinární léčivo). Patří sem také už zmíněný **chloramfenikol**, derivát dichloroctové kyseliny (kap. 15). Plíseň *Streptomyces orientalis* produkuje **vankomycin**, glykopeptidové antibiotikum s velmi komplexní strukturou obsahující dva atomy chloru na aromatických kruzích. V přírodě zcela unikátní je jihoafrická rostlina *Dichapetalum cymosum*, afrikánský *gifblaar* (jedovatý list), obsahující ve svých zelených listech **fluoroctovou kyselinu** FCH_2COOH . Rostlina je postrachem farmářů, neboť dobytek, který ji požije, hyne do několika hodin bez možnosti záchrany. Fluoroctová kyselina se dostává do buněk, vstupuje do citrátového cyklu, kondenzuje s oxalacetátem na fluorocitrát, který inhibuje enzym akonitázu. Citrátový cyklus se zastaví a dochází k nevratnému poškození buněk, hlavně v CNS (deprese dýchacího centra). Fluoroctová kyselina (a její soli) je jednou z nejnebezpečnějších sloučenin, letální dávka pro člověka je kolem 1 mg/kg.

Syntetické halogenderiváty

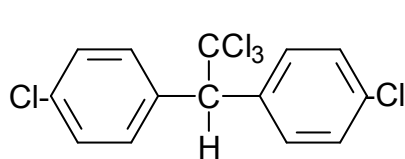
Nepolární rozpouštědla. K technickému odmašťování nebo v chemických čistírnách oděvů se dnes nejčastěji používá **trichlorethen** $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$ a **tetrachlorethen** $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$. Výbornými rozpouštědly jsou i těžké nehořlavé kapaliny **chloroform** (trichlormethan) CHCl_3 a **tetrachlormethan** CCl_4 . Narkotický účinek chloroformu je všeobecně znám. Od jeho užívání k inhalačním narkózám v chirurgii se upustilo před víc jak půl stoletím, byl nahrazen bezpečnějšími látkami. Tetrachlormethan je extrémně hepatotoxický (viz kap. 19). Jako technické rozpouštědlo proto v ČR nesmí být používán, přestal se používat i jako náplň do hasicích přístrojů.

Trichloroctová kyselina CCl_3COOH je silná kyselina a žiravina ($\text{p}K_{\text{A}} = 0,51$), způsobuje denaturaci bílkovin a jejich vysrážení z roztoku. V klinické biochemii se někdy používá k deproteinaci krevního séra (viz praktická cvičení).

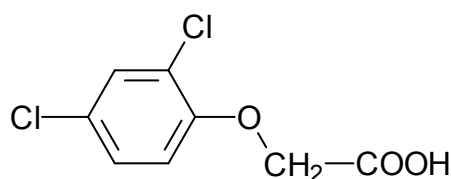
Chladicí média a propelenty. Základními látkami tohoto typu byly dříve **chlorfluoralkany** (freony, CFC z angl. chlorofluorocarbons) např. CFCl_3 , CF_2Cl_2 , CHCl_2F , $\text{ClF}_2\text{C}-\text{CH}_3$. Mnohé jsou snadno zkapalnitelné plyny, nehořlavé, netoxické. Používaly se v chladírenství, klimatizaci a jako hnací plyny ve sprejích. Přestože jsou chemicky neobyčejně stabilní, po vniknutí do stratosféry se fotochemicky štěpí účinkem krátkovlnného UV záření. Uvolněný atomový chlor rozkládá ochrannou ozonovou vrstvu. Celosvětově se výroba freonů omezuje a nahrazuje ekologicky méně škodlivými sloučeninami (ozone-friendly). Jako náhrady se dnes používají fluoralkany (zejména 1,1,1,2-tetrafluorethan $\text{CF}_3-\text{CH}_2\text{F}$) nebo uhlovodíky (isobutan, pentan, cyklopentan). Ozonovou vrstvu nepoškozují, mají však zřejmě negativní vliv z hlediska globálního oteplování a klimatických změn.

Insekticidy a herbicidy. Historicky nejznámější sloučeninou je **DDT**, **dichlordifenyltrichlorethan**, 1,1-bis(4-chlorfenyl)-2,2,2-trichlorethan, který se používal ve 40. a 50. letech na celém světě. V tropických oblastech bylo dosaženo značného úspěchu v hubení komárů přenášejících původce malárie. DDT je v přírodě odbouráván jen velmi pozvolna a nadměrné používání vyvolalo jeho kumulaci v životním prostředí, rezidua DDT byla prokázána v tukové tkáni ryb, ptáků i člověka. Výroba byla podstatně omezena, velkoplošné použití je zakázáno. Příkladem herbicidů, které v poměrně nízkých dávkách ničí širokolisté plevele jsou **2,4-dichlorfenoxycetová kyselina** (2,4-D) a další chlorderiváty fenoxycetové kyseliny. Při jejich výrobě vznikají jako nežádoucí vedlejší produkty stopová množství polychlorovaných dibenzo-*p*-dioxinů.

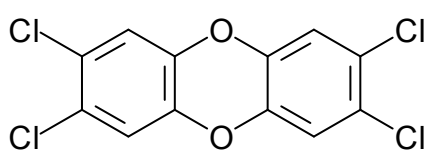
Dioxin (2,3,7,8-tetrachlordibenzo-*p*-dioxin) patří mezi nejedovatější známé látky. Vzniká také při spalování komunálních odpadů a v přírodě při hoření organické hmoty. Odhaduje se, že jenom v Kanadě se při lesních požárech uvolní do ovzduší kolem 60 kg chlorovaných dioxinů ročně. Je silně hepatotoxický, teratogenní a karcinogenní.



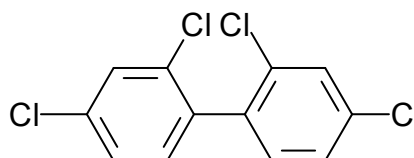
DDT



2,4-dichlorfenoxycetová kyselina



dioxin



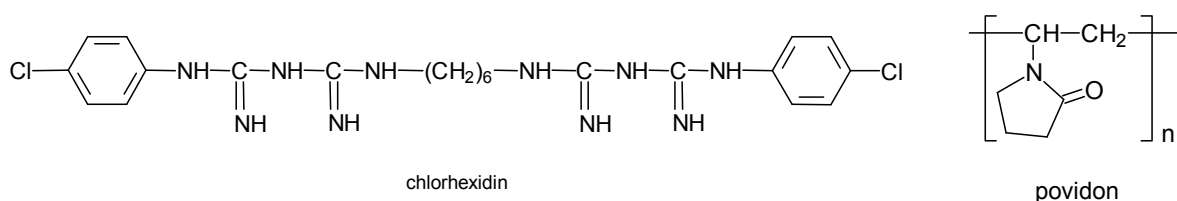
PCB

Polychlorované bifenyly (PCB) mají na bifenylovém jádře 1-10 atomů chloru. PCB jsou látky hydrofobní, rozpustné v org. rozpouštědlech, olejích a tucích, ohnivzdorné a velmi inertní. Byly využívány v mnoha oblastech průmyslu (hydraulické kapaliny, izolátory, protipožární stabilizátory nátěrových hmot). Bylo zjištěno, že se kumulují v životním prostředí, zejména v tukové tkáni vodních živočichů, potravním řetězcem se dostávají do těla člověka. Karcinogenní nebo teratogenní účinek u člověka nebyl prokázán, byly však zjištěny některé změny, které by mohly nepříznivě ovlivňovat obranné schopnosti organismu. Jejich výroba byla už celosvětově zastavena.

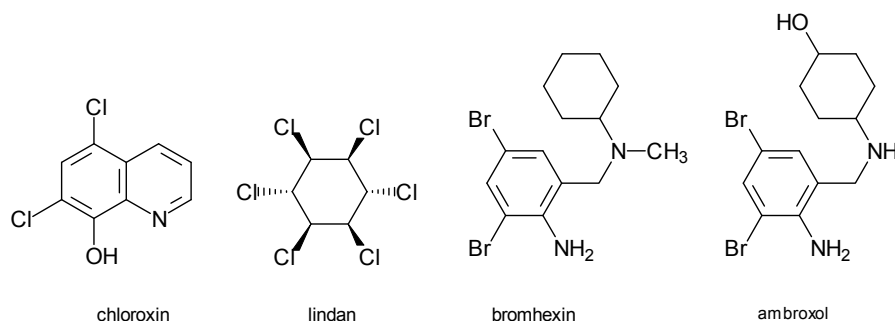
Vybrané halogenderiváty používané v lékařství

Mnoho různých typů syntetických léčiv obsahuje v molekule atom nebo atomy halogenů. Jejich přítomnost někdy intenzivně ovlivňuje biologickou aktivitu sloučeniny.

Antiseptika. **Chlorhexidin**, hexamethylenbis(*p*-chlorfenylbiguanid), je dezinfekční látka s širokým antimikrobiálním a antitumorním spektrem. Užívá se ve formě zředěných roztoků k předoperačnímu mytí rukou, dezinfekci kůže a ran. Pro svůj výrazný antiplakový účinek je přidáván do zubních past a ústních vod. **Chloraminy** (*N*-chlorované amidy sulfonových kyselin) snadno uvolňují aktivní chlor (viz kap. 9). **Jodovaný polyvinylpyrrolidon** (povidonum iodinatum) je komplex jodu (I_2) a syntetického polymeru povidonu (polyvinylpyrrolidonu), který postupně uvolňuje elementární jod. Je součástí komerčních antiseptických přípravků (Jodisol, Betadine, Jox). Jeden ze stereoizomerů hexachlorcyklohexanu, zvaný **lindan**, účinně působí na zákožku svrabovou a vši.



Chemoterapeutika. Mezi důležitá léčiva patří chlorované chinoliny, např. **chlorochin** proti malárii a **chloroxin** (5,7-dichlorochinolin-8-ol) na léčbu infekčních průjmů (Endiaron). Fluorované chinolony, deriváty 4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny, jsou život zachraňující léčiva při závažných systémových infekcích, na která nepůsobí antibiotika (**ofloxacin**, **ciprofloxacin**).



Expektorancia. Mezi syntetická sekretolytika patří **bromhexin** a **ambroxol**. Bromhexin je terciární amin nesoucí methyl, cyklohexyl a substituovaný benzyl. Ambroxol je *N*-demetylovaný a hydroxylovaný metabolit bromhexinu (Mucosolvan, Ambrobene). Obě sloučeniny snižují viskozitu sekretu jeho depolymerací a aktivují sekretomotorické funkce dýchacích cest.

Celková anestetika. Některé těkavé halogenované uhlovodíky nebo ethery jsou používány jako inhalační anestetika. **Halothan** je 1-brom-1-chlor-2,2,2-trifluorethan $CF_3-CHBrCl$. Další anestetika **isofluran** $CF_3-CHCl-O-CHF_2$ a **sevofluran** $(CF_3)_2CH-O-CH_2F$ jsou polyhalogenované ethery. Jejich toxicita je poměrně malá, na rozdíl od diethyletheru a uhlovodíků nejsou hořlavé a výbušné.

Lokální anestetika. **Chlorethan** (ethylchlorid, ethylis chloridum, kelén) CH_3CH_2Cl je velmi těkavá kapalina (teplota varu $12\text{ }^\circ\text{C}$). Při odpařování odnímá teplo svému okolí. Po postříku kůže vyvolává lokální anestezii podchlazením senzitivních nervových zakončení. Používá se někdy při drobných dermatochirurgických zákrocích.

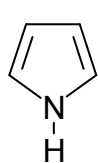
17 Heterocyklické sloučeniny

Heterocyklické sloučeniny mají v kruhu vedle C atomů jeden nebo více atomů jiných prvků (heteroatomů), nejčastěji dusíku, kyslíku a síry. Deriváty heterocyklů jsou v přírodě neobyčejně rozšířené. Nejvíce se vyskytují pěti- a šestičlenné heterocykly, které jsou nejstabilnější. Vazebné úhly v těchto heterocyklech se blíží vazebným úhlům odpovídajícím hybridizaci sp^3 a sp^2 . Nasycené heterocykly mají často vlastnosti podobné alifatickým sloučeninám (cyklické ethery, cyklické sekundární aminy). Maximálně nenasyčené heterocykly jsou podstatně stájejší. Jestliže mají vytvořen π -molekulový orbital se sextetem delokalizovaných elektronů, kruh se stabilitou podobá benzenu a sloučenina vykazuje aromatický charakter.

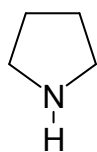
Názvosloví heterocyklů

Systematické názvy vznikají většinou podle systému sestaveného Hantschem a Widmanem. Skládají se z předpony označující heteroatom (kyslík *ox/a*, síra *thi/a*, dusík *az/a*) a přípony vyjadřující velikost kruhu a jeho nasycenost či nenasyčenost. Např. pro zcela nenasyčené pětičlenné *-ol*, šestičlenné *-in*, sedmičlenné *-epin*, pro nasycené pětičlenné *-olan*, šestičlenné *-an* (*-inan*), sedmičlenné *-epan*.

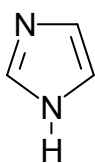
Řada heterocyklických sloučenin má triviální názvy, které se běžně užívají místo názvů systematických. Číslování heterocyklů začíná na heteroatomu, pořadí přednosti je $O > S > N$. Zde je uveden přehled základních heterocyklů a jejich triviálních názvů.



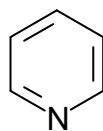
pyrrol



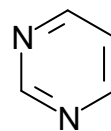
pyrrolidin



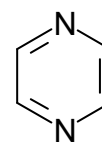
imidazol



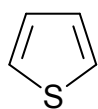
pyridin



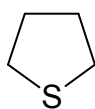
pyrimidin



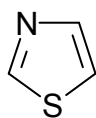
pyrazin



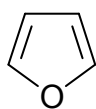
thiofen



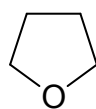
thiolan



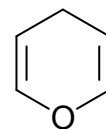
thiazol



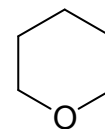
furan



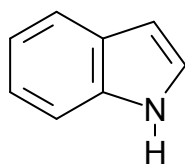
tetrahydrofuran



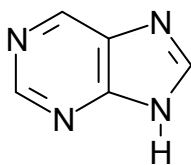
pyran



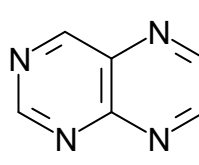
tetrahydropyran



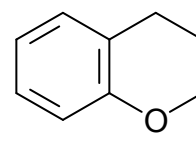
indol



purin



pteridin



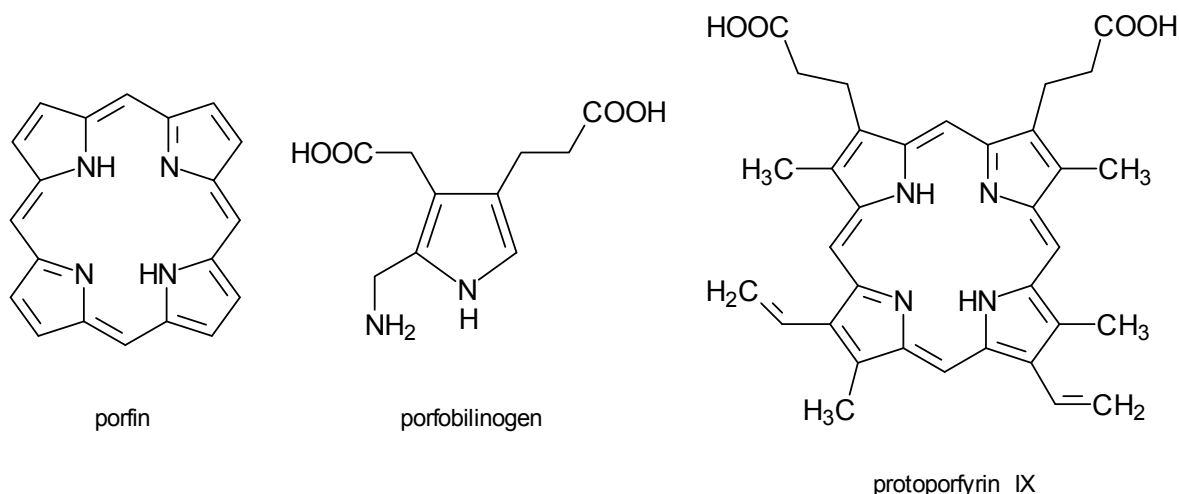
chroman

Dusíkaté heterocykly

Deriváty pyrrolu

Pyrrol je pětičlenný heterocyklus s jedním atomem dusíku. Volný elektronový pár na dusíku je zapojen do konjugace s dvěma dvojnými vazbami. Důsledkem je planarita kruhu, aromatický stav a skutečnost, že heteroatom dusíku prakticky ztratil zásaditost. Biochemicky významnými deriváty pyrrolu jsou **cyklické tetrapyrroly** (červený hem, zelený chlorofyl, růžový kyanokobalamin). Odbouráním hemu vznikají **lineární tetrapyrroly** (zelený biliverdin, oranžový bilirubin, urobilinoidy).

Základní strukturou hemu je cyklický tetrapyrrol **porfin**, ve kterém jsou čtyři pyrrolové kruhy spojena čtyřmi methinovými skupinami =CH– v polohách 2 a 5 (polohách α). Deriváty porfinu, které mají navázány v β -polohách různé substituenty, se nazývají **porfyriny**. Porfin a porfyriny představují planární, dokonale konjugované systémy dvojných vazeb, a proto jsou výrazně zbarvené.

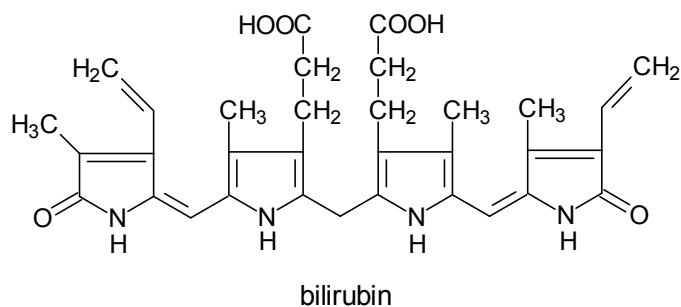


Biosyntéza pyrrolového kruhu v lidském organismu vychází z aminokyseliny glycinu a makroergního meziprojektu citrátového cyklu sukcinylkoenzymu A. Produktem je **porfobilinogen**, pyrrol s navázanou aminomethylskupinou a zbytky octové a propionové kyseliny. Kondenzací čtyř molekul porfobilinogenu vznikají bezbarvé porfyrinogeny, jejich dehydrogenací barevné porfyriny.

Na porfinovém skeletu je 8 poloh, na kterých jsou tři různé substituenty. Z více možných izomerů je nejvýznamnější **protoporphyrin IX**, který má čtyři methylové skupiny, dvě vinylové skupiny a dva zbytky propionové kyseliny. **Hem**, barevná prostetická složka hemoglobinu, je chelát protoporphyrinu IX a železnatého kationtu. V hemoglobinu má Fe²⁺ koordinační číslo 5 nebo 6. Čtyřmi kovalentními vazbami se váže na atomy dusíku, pátou vazbou k bílkovinnému řetězci globinu. Šesté koordinační místo je buď volné (deoxyhemoglobin) nebo váže molekulu dikyslíku (oxyhemoglobin), oxidační číslo železa se přitom nezvyšuje. Oxidací Fe²⁺ na Fe³⁺ vznikají heminy, oxidací hemoglobinu hemoglobin (methemoglobin), který ztrácí schopnost vázat dikyslík. Stejný hem je dále obsažen v **myoglobinu** svalových buněk. Dalšími hemoproteiny s podobnými hemy jsou **cytochromy** (redoxní složky dýchacího řetězce) a hemové enzymy **peroxidasa** a **katalasa** (rozkládají peroxid vodíku).

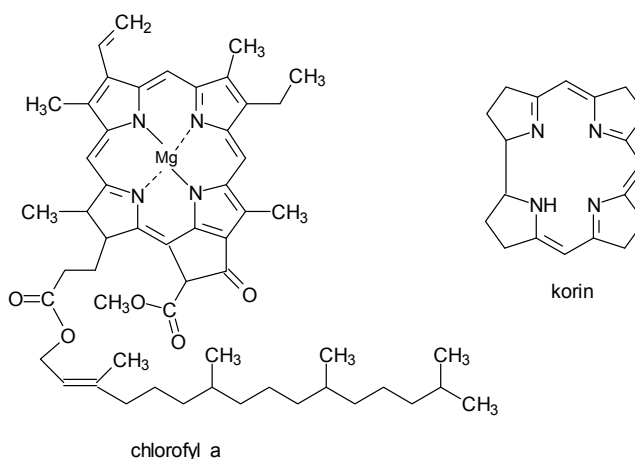
Metabolickým odbouráním hemu vznikají lineární tetrapyrrolová barviva **biliverdin** se třemi methinovými můstky mezi čtyřmi pyrrolovými kruhy a **bilirubin**, který má prostřední =CH– skupinu hydro-

genovanou na methylenovou $-\text{CH}_2-$. Struktura bilirubinu není ve skutečnosti lineární, jak se může zdát z uvedeného vzorce. Centrální methylenový můstek umožňuje volnou rotaci a částečné sklopení molekuly. Vzniklá konformace je stabilizována šesti intramolekulárními vodíkovými vazbami. Všechny polární skupiny bilirubinu ($2 \times \text{COOH}$, $2 \times \text{C}=\text{O}$, $4 \times \text{NH}$) jsou zapojeny do těchto H-vazeb. To je příčinou, že bilirubin je nepolární, ve vodě nerozpustný. V krvi je transportován ve vazbě na albumin.



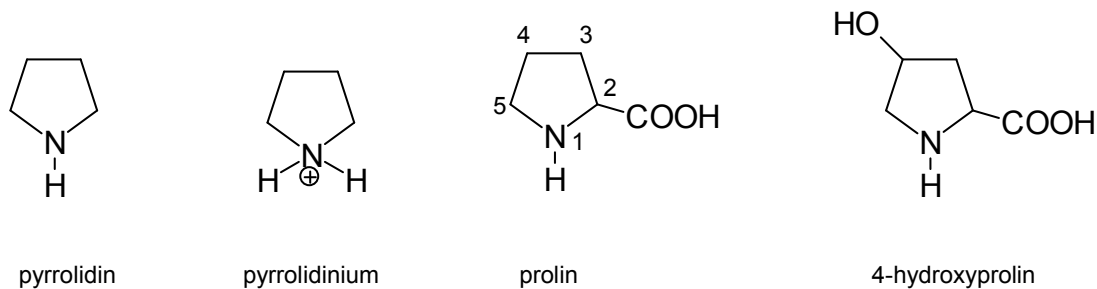
Dalším přírodním pigmentem odvozeným od (modifikovaného) protoporfyrinu IX je **chlorofyl**, zelené barvivo rostlin. Propionová kyselina je esterifikována **fytolem**, C_{20} alkoholem (viz kap. 27). Centrálním kationtem chelátu je hořčík.

Mezi cyklické tetrapyrroly patří také korinoidy. Jejich základní skelet se nazývá **korin**. Má čtyři částečně redukováné pyrrolové kruhy a jen tři methinové můstky. Čtvrté spojení kruhů je kovalentní vazba přímo mezi α -uhlíky. Nejvýznamnější z korinoidů je **kyanokobalamin** (vitamin B_{12}) s centrálním iontem kobaltu (viz kap. 33).



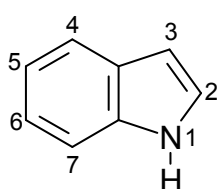
Deriváty pyrrolidinu

Pyrrolidin vzniká úplnou hydrogenací pyrrolu, má vlastnosti sekundárních aminů. Je zřetelně bazický ($\text{p}K_{\text{B}} = 2,7$), protonizací vzniká pyrrolidiniový kation. Mezi jeho deriváty patří aminokyseliny **prolin** (pyrrolidin-2-karboxylová kyselina) a jeho derivát **4-hydroxyprolin**, obě se vyskytují v hlavní bílkovině pojiva kolagenu.

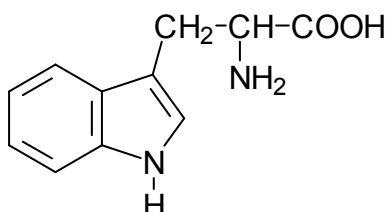


Deriváty indolu

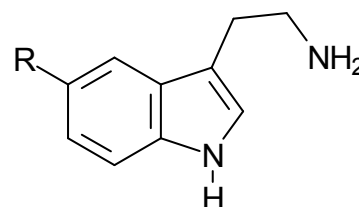
Indol je benzo[*b*]pyrrol, benzenový kruh je připojen na vazbu C2-C3 (*b*) pyrrolu. Podobně jako pyrrol není bazický. Esenciální aminokyselina **tryptofan** je 2-amino-3-(3-indolyl)propanová kyselina. Jejím derivátem je biogenní amin **tryptamin** (viz také str. 61) a **serotonin** (5-hydroxytryptamin), mediátor nervového vzruchu v mozgovém kmeni a v nervových pleteních trávicího traktu. V epifýze ze serotoninu vzniká v závislosti na denním střídání světla a tmy **melatonin** (*N*-acetyl-5-methoxytryptamin). Přisuzuje se mu úloha v regulaci sezónních a denních biorytmů.



indol

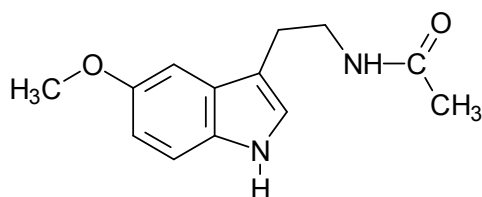


tryptofan

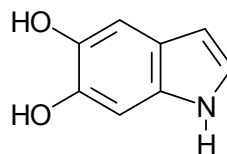


tryptamin (R = H), serotonin (R = OH)

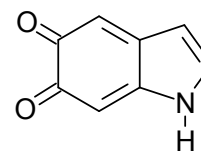
V průběhu biosyntézy kožního barviva melaninu vznikají z tyrosinu hydroxyderiváty indolu, zejména **5,6-dihydroxyindol** a další, které se snadno oxidují na příslušné *o*-chinony a polymerují na černohnědé kožní pigmenty o složité struktuře.



melatonin



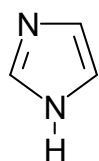
5,6-dihydroxyindol



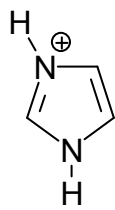
5,6-indolchinon

Deriváty imidazolu

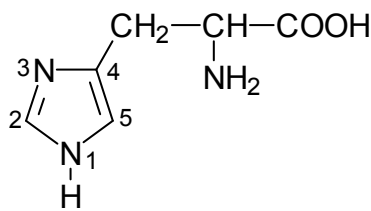
Imidazol je slabě bazický. Atom dusíku N3 může vázat proton za vzniku konjugované kyseliny, imidazoliového kationtu. Dusík N1 bazický není, protože jeho volný elektronový pár je zapojen do konjugace s dvojnými vazbami. Derivátem imidazolu je esenciální aminokyselina **histidin**, 2-amino-3-(4-imidazolyl)propanová kyselina. Protonizovaný imidazol (imidazolium) v histidinu má $pK_A = 6,0$ a jeho acidobazické přeměny jsou podstatou pufručních schopností bílkovin. Dekarboxylací histidinu se tvoří **histamin**, 4-(2-aminoethyl)imidazol, jeden z mediátorů zánětlivé a alergické reakce. Vyvolává dilataci arteriol a kapilár, kontrakci hladkých svalů bronchiálního kmene, stimuluje žaludeční sekreci HCl.



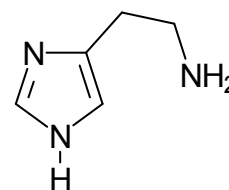
imidazol



imidazolium



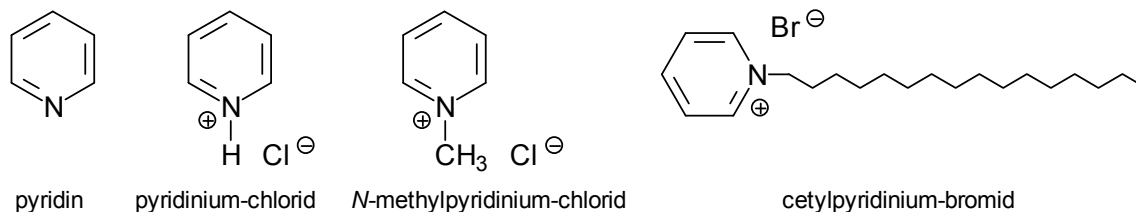
histidin



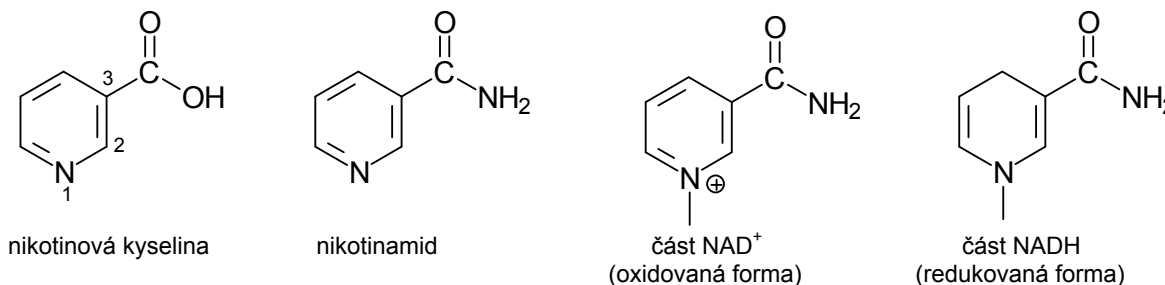
histamin

Deriváty pyridinu

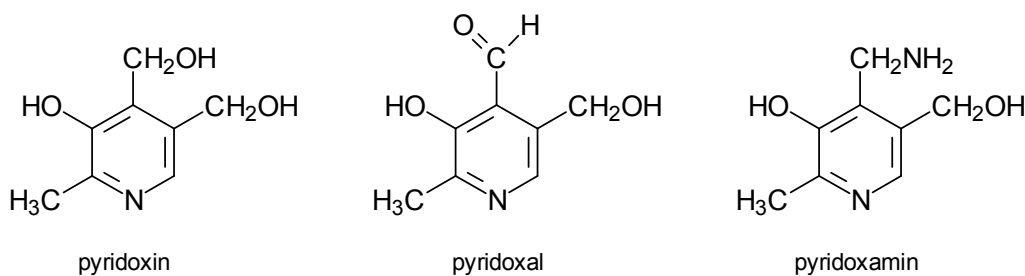
Pyridin samotný nemá biochemický význam, používá se jako rozpouštědlo a chemická surovina. Volný elektronový pár dusíku není zapojen do konjugace na aromatickém kruhu a je k dispozici pro navázání elektrofilní částice. Pyridin je slabě bazický ($pK_B = 8,7$), může se tedy protonizovat na pyridiniový kation nebo alkylovat na *N*-alkylpyridiniové soli. *N*-Hexadecylpyridinium-bromid (**cetylpyridinium**) je kationtový tenzid, antiseptikum s bakteriostatickým a fungistatickým účinkem.



Nikotinová kyselina (pyridin-3-karboxylová) a její amid **nikotinamid** se řadí mezi vitaminy skupiny B. Někdy se označují společným názvem niacin. Nikotinamid je součástí koenzymů čttných dehydrogenas, kofaktorů NAD^+ (nikotinamidadeninindinukleotid) a $NADP^+$ (viz kap. 23). Koenzym NAD^+ obsahuje pyridinový kruh vázaný na uhlík C1 ribosy, atom dusíku je čtyřvázný s kladným nábojem (oxidovaná forma koenzymu). V dehydrogenačních reakcích jsou ze substrátu odejmuty dva atomy vodíku. Jeden se jako hydridový anion H^- váže do polohy 4 pyridiniového jádra za vzniku elektroneutrální redukované formy NADH. Druhý vodík se jako proton H^+ uvolňuje do prostředí.

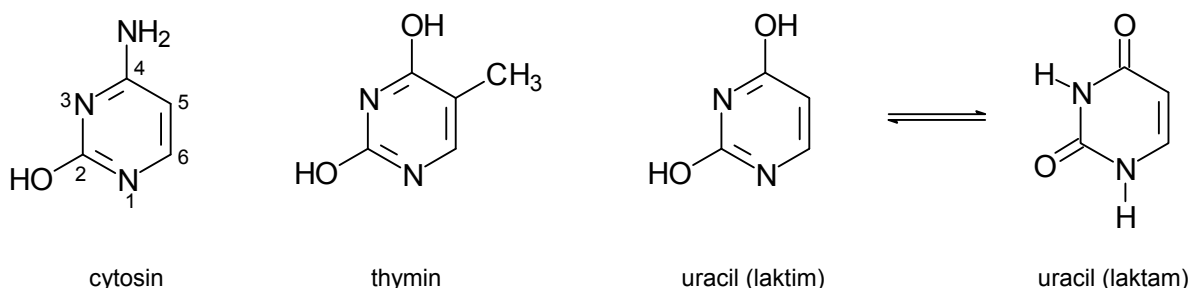


Vitamin B₆ je označení pro tři příbuzné deriváty pyridinu. Základem je 3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methylpyridin. Všechny mají primární alkoholovou skupinu i fenolový hydroxyl a stejnou biologickou účinnost a se vzájemně liší skupinou navázanou v poloze 4. **Pyridoxin** má druhou primární alkoholovou skupinu, **pyridoxal** skupinu aldehydovou a **pyridoxamin** aminomethylovou. Pyridoxal-5-fosfát je koenzymem aminotferas a dekarboxylas v přeměně aminokyselin.



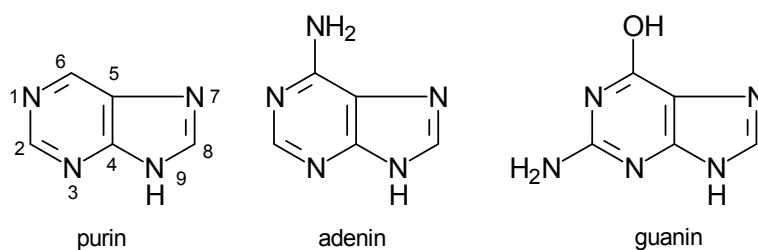
Deriváty pyrimidinu

Tři pyrimidinové báze **cytosin** (2-hydroxy-4-aminopyrimidin), **uracil** (2,4-dihydroxypyrimidin) a **thymin** (2,4-dihydroxy-5-methylpyrimidin) jsou součástí nukleových kyselin a některých významných nukleosidů a nukleotidů. Uvedené sloučeniny existují v různých tautomerních formách. Laktamová je stabilnější a převažuje nad laktimovou s enolovým hydroxylem.

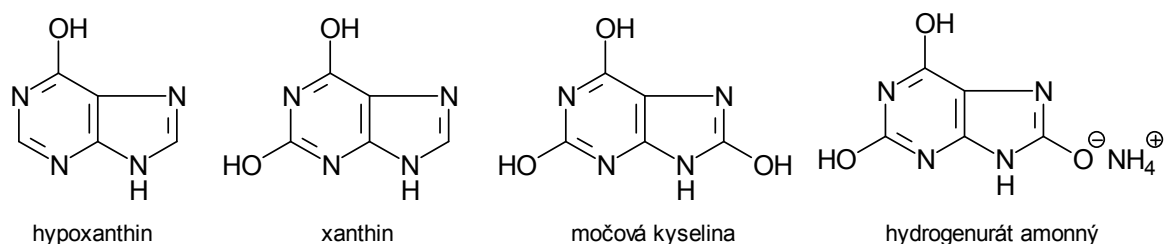


Deriváty purinu

Purin je kondenzovaný systém pyrimidinu a imidazolu. Má speciální číslování. Jeho deriváty jsou purinové báze v nukleových kyselinách a nukleosidech **adenin** (6-aminopurin) a **guanin** (2-amino-6-hydroxypurin). Obě báze jsou vázány *N*-glykosidovou vazbou přes dusík N9 na sacharidovou složku.

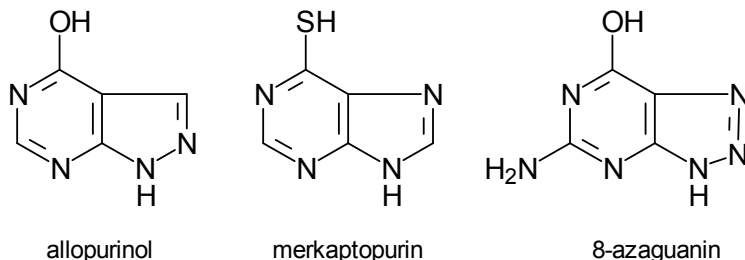


Při odbourání nukleotidů v buňkách vznikají z purinových bází hydroxyderiváty purinu, z adeninu **hypoxanthin** (6-hydroxypurin) a z guaninu **xanthin** (2,6-dihydroxypurin). Obě tyto látky jsou hydroxylovány xanthinoxidasou na močovou kyselinu.



Močová kyselina (2,6,8-trihydroxypurin, acidum uricum, soli uráty) je velmi slabá dvojsytná kyselina ($pK_{A1} = 5,4$; $pK_{A2} = 10,3$) s výraznými redukčními účinky. Patří mezi přirozené antioxidanty odstraňující v těle volné kyslíkové radikály. Je velmi málo rozpustná ve vodě, zejména při $pH < 5,5$. Rozpustnost močové kyseliny se podstatně zvyšuje alkalizací, tvoří se soli hydrogenuráty, v silně alkalickém prostředí i uráty. Močová kyselina i hydrogenuráty se mohou ve vývodných močových cestách vylučovat jako močové konkrementy (urátová urolitiáza). Dospělý člověk vylučuje denně až 1 g močové kyseliny nebo urátů. Za patologických stavů se ukládá do kloubů a tkání (dna).

Některé syntetické analogy pyrimidinových bází jako např. **5-fluoruracil** interferují v buňkách se syntézou DNA. Znemožňují tak replikaci DNA a některé z nich se využívají jako cytostatika v onkologii nebo jako chemoterapeutika s antivirovou aktivitou. **Allopurinol** je syntetický analog hypoxanthinu s jinou polohou jednoho atomu dusíku používaný k léčbě dny. Inhibuje xanthionoxidasu a brání přeměně hypoxanthinu a xanthinu na močovou kyselinu. Hypoxanthin a xanthin jsou rozpustnější než močová kyselina, rychleji se vylučují močí. Některé syntetické purinové analogy jako např. **merkaptopurin** (6-sulfanylpurin) a **8-azaguanin** se uplatňují jako cytostatika v onkologii.

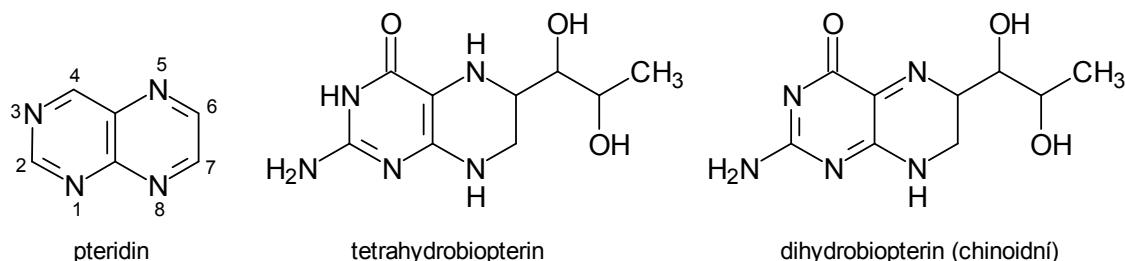


N-Methylderiváty xanthinu jsou velmi známé alkaloidy kofein, theobromin a theofyllin, souhrnně nazývané methylxanthiny (viz kap. 18).

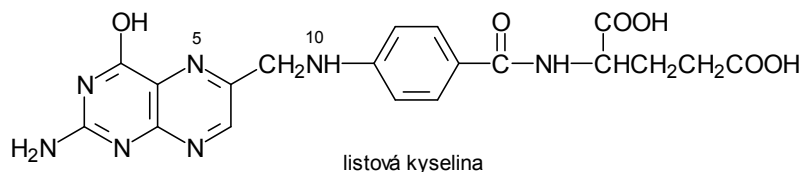
Deriváty pteridinu

Pteridin je kondenzovaný systém pyrimidinu a pyrazinu. Mezi deriváty pteridinu patří kofaktory řady enzymů: pterinové kofaktory, skupina folátů a flavinové koenzymy. **Pteriny** jsou substituční deriváty pteridinu.

Tetrahydrobiopterin je donorem dvou atomů vodíku (z dusíků N3 a N5) při reakcích katalyzovaných monooxygenasami (hydroxylace fenylalaninu na tyrosin, hydroxylace tyrosinu na dihydroxyfenylalanin - DOPA). Oxiduje se přitom na chinoidní dihydrobiopterin. Při hydroxylaci je zdrojem hydroxylové skupiny molekula dikyslíku O₂.



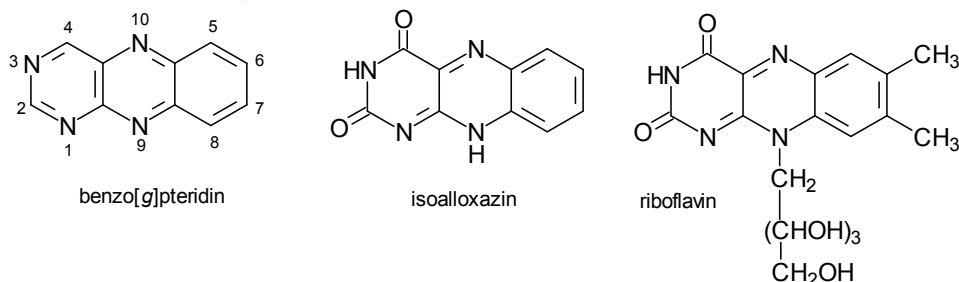
Listová kyselina (pteroylglutamová, acidum folicum, folát) obsahuje trisubstituovaný pteridin, *p*-aminobenzoovou kyselinu, na kterou se amidovou vazbou váže glutamová kyselina. Živočichové ji nedokážou syntetizovat, je důležitým esenciálním faktorem. Její nedostatek v potravě zapříčiňuje chudokrevnost.



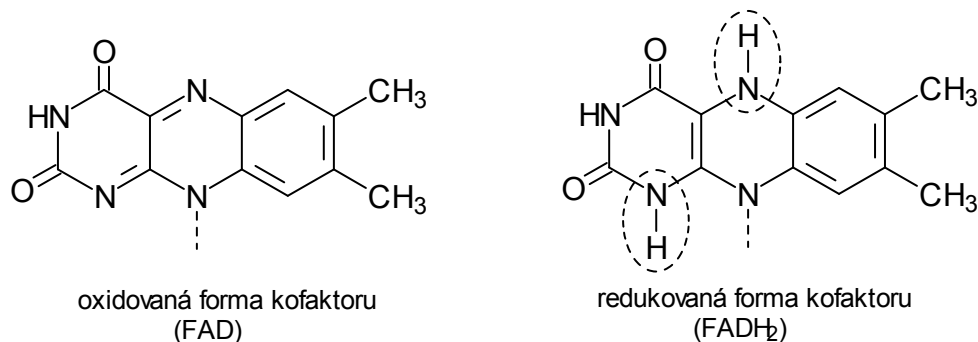
Z listové kyseliny absorbované z potravy vzniká v těle hydrogenací **5,6,7,8-tetrahydrofolát**. Je přenašečem jednouhlíkatých fragmentů (formyl, methyl), které se vážou na atomy N5 nebo N10 (biosyntéza purinových bází, methylace uracilu na thymin).

Některé analogy folátu jako **aminopterin** (4-aminofolát) a **methotrexát** (4-amino-10-methylfolát) inhibují enzymově katalyzovanou redukci dihydrofolátu na tetrahydrofolát, tím i syntézu thyminu a purinových bází a syntézu nukleových kyselin. Tato **antifolátová léčiva** se používají jako cytostatika v onkologii. U bakterií a protozoí inhibuje redukci dihydrofolátu vzdálenější analog dihydrofolátu **trimethoprim** (2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin), užívaný k léčení některých bakteriálních infekcí a malárie. Často se kombinuje se sulfonamidovými chemoterapeutiky, např. **co-trimoxazol** (Biseptol).

Benzopterinid (benzo[*g*]pteridin) má na vazbu *g* (C6-C7) pteridinu přikondenzován benzenový kruh. Jeho 2,4-dioxoderivátem je **isoalloxazin**, od něž se odvozuje vitamin **riboflavin** (6,7-dimethyl-9-ribitylisoalloxazin, vitamin B₂).

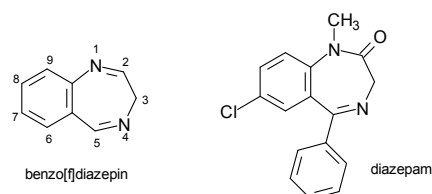


Riboflavin je žlutý vitamin (z lat. flavus), který je součástí kofaktorů FAD (flavinadenindinukleotid) a FMN (flavinmononukleotid) některých dehydrogenas. Jejich funkcí je odejmout dva atomy vodíku z fragmentu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ v molekule substrátu a navázat je na dusíkové atomy kofaktoru. Příkladem je dehydrogenace sukcinátu na fumarát. Oxidovaná forma kofaktoru FAD obsahuje imino-chinoidní uspořádání, redukovaná forma FADH₂ má dva atomy vodíku navázané na atomech dusíku N1 a N10 a přesunutou dvojnou vazbu.



Diazepin je název sedmičlenného heterocyklu se dvěma atomy dusíku v poloze 1,4. Napojením benzenového jádra na vazbu *f* (C6-C7) diazepinu vzniká benzo[*f*]diazepin, základní skelet velké řady syntetických psychofarmak – **anxiolytik**, léčiv k tlumení patologického strachu a úzkosti.

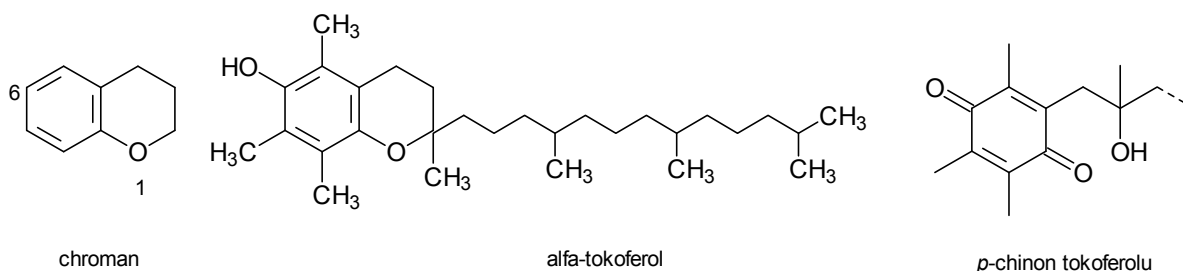
Diazepam je 7-chlor-5-fenyl-1-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on. Strukturálními modifikacemi byla vytvořena další léčiva, např. flunitrazepam (viz kap. 15), oxazepam, bromazepam a další.



Kyslíkaté heterocykly

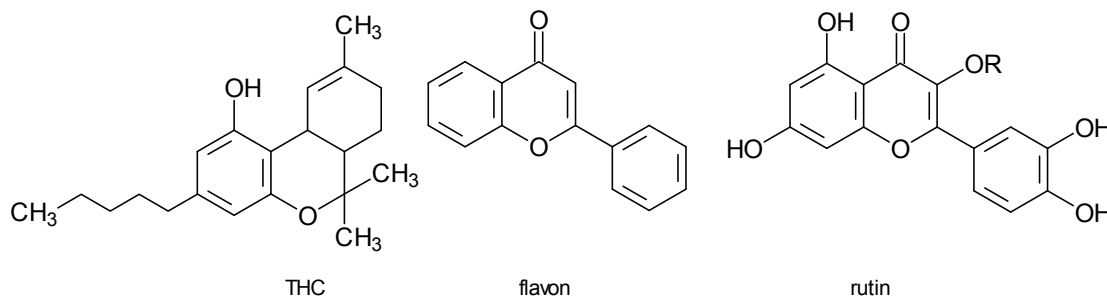
Pětičlenný **furan** nemá biochemický význam. Hydrogenovaný furan je **tetrahydrofuran** a používá se jako rozpouštědlo. Tetrahydrofuranový kruh je základem cyklických forem monosacharidů zvaných **furanosy**, např. ribosa je D-ribofuranosa (viz kap. 20). Šestičlenný **pyran** nemá biochemický význam. Pyranový kruh se vyskytuje v mnoha rostlinných látkách, zejména kondenzovaný s benzenovým kruhem. Nasycený kruh je **tetrahydropyran** a je přítomen v cyklických formách monosacharidů zvaných **pyranosy** (viz kap. 20).

Tokoferol (vitamin E) je směs několika látek odvozených od **chromanu** (nasyčený pyran kondenzovaný k benzenovému kruhu). V poloze 2 je navázaný 16-uhlíkatý isoprenoidní zbytek, který způsobuje lipofilní charakter tokoferolu. Jednotlivé tokoferoly se liší množstvím a polohou methylových skupin na aromatickém kruhu. Pro funkci je rozhodující fenolový hydroxyl v poloze 6, který je v *para*-poloze k heteroatomu kyslíku. Snadno se oxiduje na *p*-chinoidní formu, pyranový kruh se přitom otevírá. Nejvyšší biologickou aktivitu má α -tokoferol (5,7,8-trimethylderivát). Tokoferoly jsou lipofilní antioxidanty, omezují oxidaci membránových lipidů a lipoproteinů.

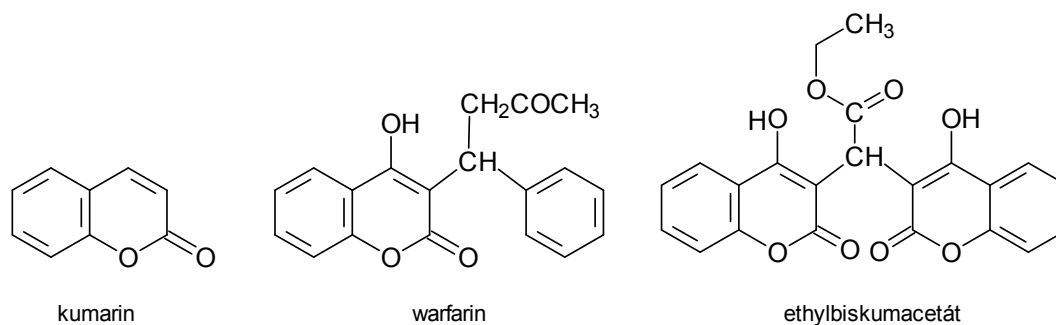


Tetrahydrokannabinol (Δ^9 -tetrahydrokannabinol, THC) je hlavní účinnou látkou konopí setého (*Cannabis sativa*). Je obsažen v drogách **hašiš** (zaschlá pryskyřice) a **marihuana** (sušené listy). Je to tetrahydroderivát dibenzo[*b,d*]pyranu s pentylskupinou na chromanovém kruhu. Kouření marihuany vede ke stavům euforie, značná je inhalace kancerogenů. Dlouhodobé užívání způsobuje poruchy paměti a intelektu, u disponovaných osob může aktivovat duševní poruchu.

Flavonoidy jsou velkou skupinou rostlinných látek odvozených od 2-fenylchromonu (flavonu). Obsahují větší množství hydroxylových skupin (polyfenoly) a v současnosti se považují za významné přírodní antioxidanty. Jejich významným zdrojem jsou čaj (zejména zelený), citrusové plody, víno. **Rutin** má vázanou sacharidovou složku (R = disacharid rutinosa). Využívá se u žilní nedostatečnosti a při zvýšené fragilitě kapilár (Ascorutin).

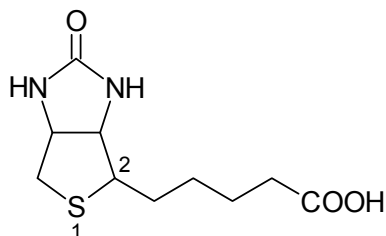


Kumarin (laktón *o*-hydroxyskořicové kyseliny) je oxoderivát benzopyranu. Kumarin sám a některé jeho syntetické deriváty ruší po požití účinek vitamínu K, na kterém závisí jaterní syntéza čtyř faktorů srážení krve. **Warfarin**, 4-hydroxy-3-(1-fenyl-3-oxobutyl)kumarin, a **ethylbiskumacetát**, ethyl-2-bis(4-hydroxy-3-kumarinyl)acetát (přípravek Pelentan), slouží jako anti-koagulancia k léčbě a prevenci tromboembolických chorob. Vysoké dávky těchto látek vyvolávají zvýšenou krvácivost, ohrožující život. Z těchto důvodů se warfarin používá také k hubení potkanů.

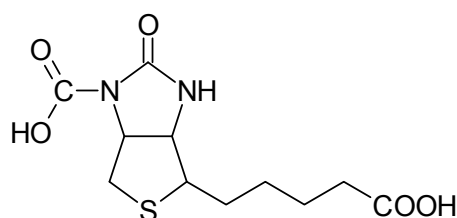


Sírné heterocykly

Thiofen samotný nemá biochemický význam. **Thiolan** (tetrahydrothiofen) je součástí struktury biotinu. V molekule biotinu je pentanová kyselina napojena v poloze 2 na thiolan, který je kondenzovaný na imidazolidinon (hydrogenovaný imidazol s oxoskupinou). Funkce biotinu spočívá v jeho účasti při karboxylačních reakcích, např. karboxylace pyruvátu poskytuje oxalacetát (substrát citrátového cyklu). Karboxybiotin má karboxylovou skupinu vázanou na dusíku.

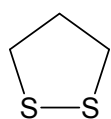


biotin

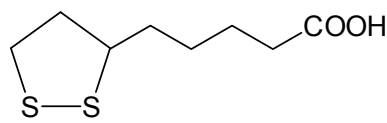


karboxybiotin

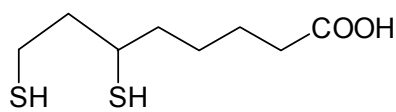
1,2-Dithiolan je pětičlenný nasycený heterocyklus se dvěma atomy síry. Jeho derivátem je lipoová kyselina (thioktová, 1,2-dithiolan-3-pentanová), která se účastní jako kofaktor při oxidační dekarboxylaci pyruvátu a dalších 2-oxokyselin. V redukované formě (dihydrolipoová) má dvě -SH skupiny.



1,2-dithiolan

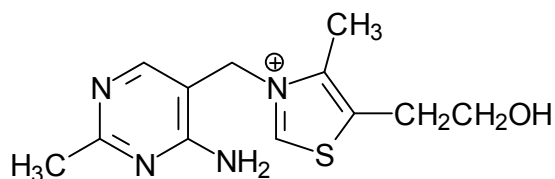


lipoová kyselina



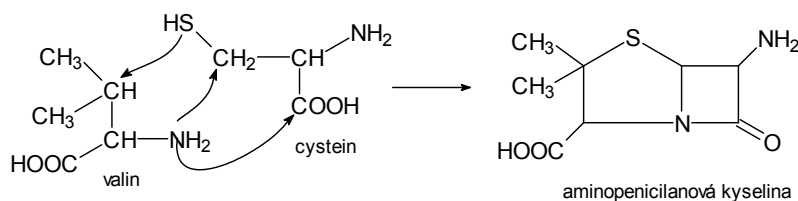
dihydrolipoová kyselina

Thiazol je pětičlenný heterocyklus s atomem dusíku a síry v poloze 1,3. **Thiamin** (vitamin B₁) obsahuje substituovaný pyrimidin spojený methylenovou skupinou na dusík substituovaného thiazolu. Protože je dusík v thiaminu čtyřvázný, má kladný náboj. Thiamindifosfát je kofaktorem přenášejícím uhlíkatý zbytek (tzv. aktivní aldehyd) při oxidační dekarboxylaci pyruvátu a dalších 2-oxokyselin.



thiamin

Hydrogenovaný thiazol se nazývá **thiazolidin** a je součástí struktury penicilinů produkovaných různými plísněmi (*Penicillium*, *Aspergillus*) ze dvou aminokyselin valinu a cysteinu. **Peniciliny** jsou bicycké dipeptidy, na thiazolidinový kruh s karboxylovou skupinou (z valinu) je napojen čtyřčlenný β -laktamový kruh (cyklizuje se β -uhlík) s aminoskupinou (z cysteinu). Podobný laktamový kruh mají také **cefalosporiny**. Peniciliny a cefalosporiny se proto označují jako β -laktamová antibiotika. U různých preparátů penicilinů jsou na aminoskupině aminopenicilanové kyseliny navázány různé acyly či jiné skupiny.



18 Alkaloidy

Alkaloidy jsou sekundární dusíkaté metabolity produkované vyššími rostlinami. Arabsko-řecká složenina *al-kal-oid* znamená doslova *zásadám podobný*. Alkaloidy mají skutečně bazický charakter, výjimkou je malá skupina nebazických alkaloidů s amidovou skupinou (např. kolchicin, taxol) nebo s kvartérním dusíkem (muskarin). V tabulce jsou uvedeny hodnoty pK_B některých alkaloidů.

Alkaloid	pK_B	Alkaloid	pK_B
Atropin	4,35	Nikotin	6,16; 10,96 ^b
Efedrin	4,64	Morfín	6,13
Chinin	5,07; 9,70 ^a	Papaverin	8,00
Kokain	5,59	Kofein	13,40

^aIsochinolinový dusík. ^bPyridinový dusík.

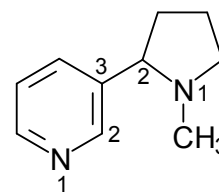
Alkaloidy se vyskytují zvláště v některých čeledích vyšších rostlin např. v makovitých (*Papaveraceae*), lilkovitých (*Solanaceae*) a jiných. Za bazický charakter těchto sloučenin je odpovědný atom dusíku, většinou jako heteroatom. V rostlinných pletivech jsou alkaloidy přítomny ve formě solí s organickými kyselinami (vinná, citronová aj.). Alkalizací těchto solí lze vytěsnit volné báze alkaloidů s trojvazným dusíkovým atomem. Volné báze alkaloidů mají odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti než soli, většinou jsou špatně rozpustné ve vodě a dobře rozpustné v nepolárních organických rozpouštědlech. Vlastnosti obou forem typických alkaloidů jsou srovnány v následující tabulce.

Vlastnost	Sůl alkaloidu	Volná báze
Vaznost dusíku	4	3
Kladný náboj na dusíku	Ano	Ne
Rozpustnost ve vodě	Ano	Ne
Rozpustnost v benzenu	Ne	Ano
Výskyt v rostlinách	Ano	Ne
Použitelnost v medicíně	Ano	Ne

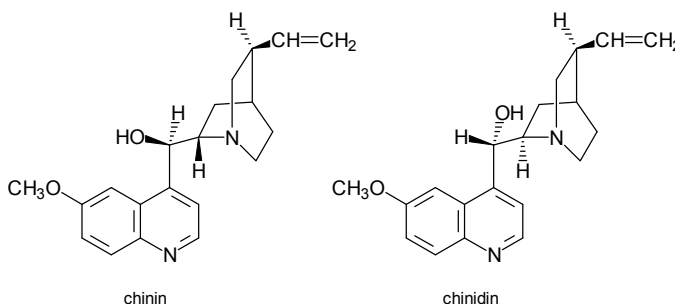
Některé alkaloidy mají výrazné biologické účinky a ve formě solí s anorganickými či organickými kyselinami jsou důležitými léčivy. Triviální názvy alkaloidů jsou většinou odvozeny z latinských názvů rostlinných druhů, v nichž byly poprvé objeveny.

Příklady typických (bazických) alkaloidů

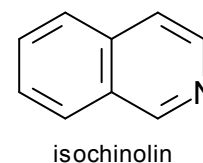
Nikotin je chemicky 3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)pyridin. Je obsažen v listech tabáku (*Nicotiana tabacum*). Průměrný obsah nikotinu v jedné cigaretě je kolem 1 mg. Čistý nikotin je bezbarvá páchnoucí kapalina, velmi jedovatá (smrteľná dávka pro člověka je asi 50 mg). V malých dávkách působí vazokonstrikci, zvyšuje sekreci slin a žaludeční šťávy, zesiluje peristaltiku. V medicíně se jeho účinky nevyužívají. Pouze u kuřáků po zanechání kouření se mohou přechodně aplikovat náplasti nebo žvýkačky s malými dávkami nikotinu pro omezení abstinenčních příznaků (Nicorrete).



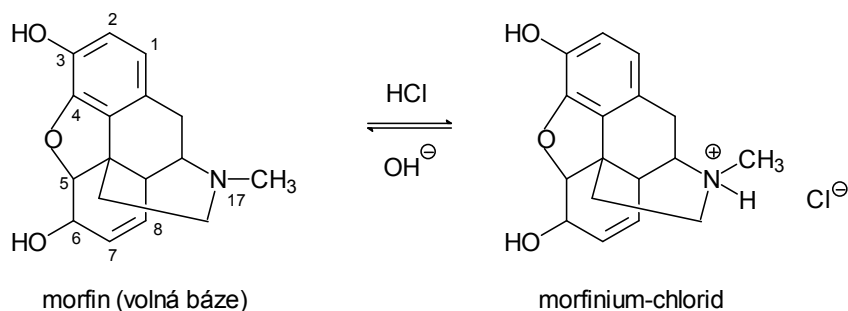
Chinin je alkaloid neobyčejně hořké chuti. Vyskytuje se v kůře stromu *Cinchona officinalis*. Obsahuje 6-methoxychinolin, který je spojený hydroxymethylenovou skupinou s vinylderivátem chinuklidinu. Chinin ve formě soli (quinini hydrochloridum) je dlouho známým lékem proti malárii, působí na některá životní stádia lidských plazmodií, zvláště *Plasmodium falciparum*. Sulfát chininu bývá obsažen v některých tonizujících nápojích (Tonic Water), které pro svou hořkou chuť mají velký osvěžující účinek a dobře tlumí pocit žízně. Koncentrace chininu by neměla přesáhnout 50 mg/l, avšak často není výrobcem uvedena. Tyto nápoje se nedoporučují pro častou konzumaci a jsou zcela nevhodné pro děti a těhotné ženy (chinin stimuluje stahy dělohy). Příbuzným alkaloidem je **chinidin**, stereoizomer (diastereomer) chininu, který má použití jako antiarytmikum.



Isochinolinové alkaloidy opia jsou dvou strukturálních typů: deriváty isochinolinu kondenzované s částečně hydrogenovaným fenanthrenem (morfin, kodein, thebain aj.) a deriváty 1-benzylisochinolinu (např. papaverin, narkotin, narcein). **Opium** je na vzduchu zaschlá mléčná šťáva, získaná nařezáváním nezralých plodů máku setého (*Papaver somniferum*), droga obsahuje asi 25 alkaloidů, některé jejich účinky jsou antagonistické. Nejvýznamnější jsou morfin a kodein, mají výrazný tlumivý účinek na CNS, v některých orgánech mimoto zvyšují tonus hladkého svalstva. Naproti tomu papaverin snižuje tonus hladkého svalstva a účinek na CNS chybí.

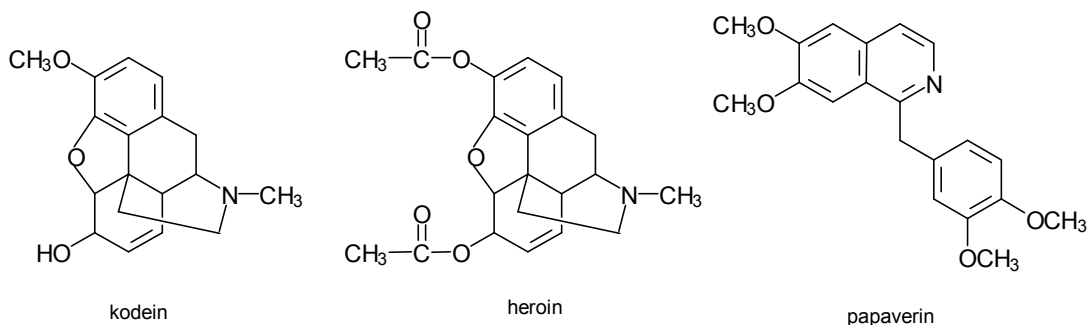


Morfin je hlavním alkaloidem opia. Základní skelet je morfinan, který lze pokládat za částečně hydrogenovaný derivát jak fenanthrenu, tak isochinolinu. Morfin samotný, tedy volná báze, je ve vodě zcela nerozpustný a proto je terapeuticky nepoužitelný. Aplikují se pouze rozpustné soli, např. morfinium-chlorid (morphini hydrochloridum) nebo morfinium-sulfát (morphini sulfas). Morfin a morfinium se liší pouze jedním protonem navázaným na atomu dusíku, jsou tedy příkladem acidobazického konjugovaného páru. Morfin silně tlumí vnímání bolesti. Podává se parenterálně při silné akutní bolesti, také perorálně v dlouhodobém léčení bolestí, zejména u nádorových onemocnění. Vedle silného analgetického účinku výrazně tlumí dechové centrum, omezuje střevní peristaltiku, snižuje bdělost. Je-li opakovaně zneužíván jako omamná droga, vyvolává chorobnou závislost, jak psychickou tak tělesnou. Morfin patří mezi návykové látky, jeho použití v medicíně je řízeno zvláštními předpisy.



Kodein je 3-*O*-methylmorfin, monomethylether morfinu. Kodein ve formě soli (codeini dihydrogenophosphas) výrazně tlumí kašel (antitusikum), jeho analgetický účinek je slabý, ale potencuje účinek jiných analgetik. Při dlouhodobém podávání vzniká riziko lékové závislosti. Toxikomany bývá vyhledáván jako náhradní droga, protože se v těle zčásti demethyluje na morfin.

Heroin je 3,6-diacetylmorfin, tedy diester morfinu. Není to přirozený alkaloid, ale polosyntetický derivát. Je to nejnebezpečnější návyková droga. Příprava acetylací morfinu je protizákonná a v celém světě trestně stíhaná. Obvykle se nelegálně připravená sůl heroinu různé čistoty aplikuje jako roztok, aplikovaný podkožně nebo intravenózně. V lékařství se neužívá, i když je asi 6× účinnější než morfin.

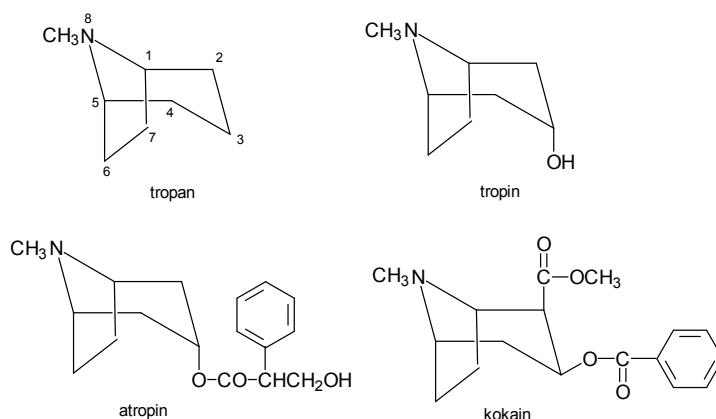


Papaverin je 6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)isochinolin. Podporuje relaxaci hladkého svalstva. Používá se jako spazmolytikum při bolestivých spazmech žlučníku, gastrointestinálního traktu, močových cest, také k terapii erektilní impotence. Účinnou formou je sůl (papaverini hydrochloridum).

Tropanové alkaloidy. Základem jejich struktury je heterocyklický systém zvaný tropan. Lze si jej představit jako cykloheptan překlenutý $\text{CH}_3\text{N}<$ můstkem, takže dusík terciární aminoskupiny a dva uhlíky jsou společně sdíleny kondenzovanými kruhy piperidinovým a pyrrolidinovým.

Atropin je ester cyklického alkoholu tropinu (tropan-3-ol) a tropové kyseliny (2-fenyl-3-hydroxypropanové). Atropin je velmi jedovatý alkaloid rulíku zlomocného (*Atropa belladonna*) a jiných rostlin lilkovitých. Působí parasympatikolyticky tím, že inhibuje muskarinové účinky acetylcholinu, což se projevuje zejména snížením sekrece slinných, potních a jiných žláz, rozšířením zornic, snížením tonu hladkého svalstva a případně zrychlením srdeční činnosti. Ve formě soli (atropini sulfas) je používán jako spasmolytikum, v kardiologii a v anesteziologii k premedikaci pacienta před chirurgickým výkonem. Atropin je lékem (antidotem) první volby při otravách organofosfáty, karbamáty a muskarinovými houbami (strmělky, vláknice, viz dále).

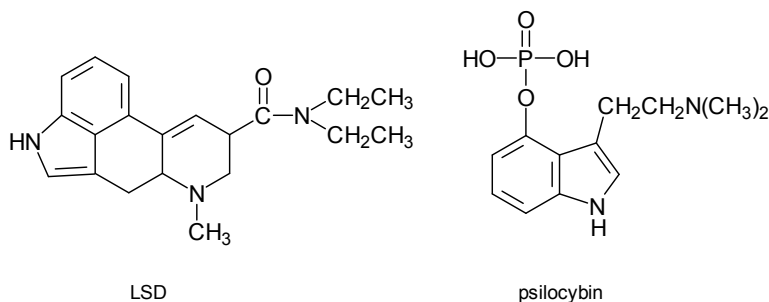
Kokain je (2*R*,3*S*)-2-methoxykarbonyl-3-benzoyloxytropan. Je obsažen v jihoamerickém kokovém keři (*Erythroxylon coca*). Aplikován na sliznice vyvolává jejich znečítlivění, byl však z medicíny zcela vytlačen syntetickými lokálními anestetiky (trimekain, lidokain), má totiž po vstřebání přechodné psychostimulační účinky vyvolávající velmi nebezpečnou závislost. Je zneužíván jako stimulační droga. Kokain ve formě soli (kokainium-chlorid) se obvykle šnupe nebo se injikuje podkožně ve vodném roztoku. Tzv. *crack* je volná báze kokainu, vysrážená z vodného roztoku soli uhličitánem sodným a usušená (krystaly při sušení praskají, angl. crack). Crack kokain je nízkotající látka, nad 90 °C poměrně těkavá, a proto je zneužíván kouřením.



Indolové alkaloidy. Medicinsky nejvýznamnější skupinou jsou námelové alkaloidy a deriváty, které se z nich připravují parciálními syntézami. Jsou obsaženy v námelu, sklerociu (přezimovací formě) houby paličkovice nachové (*Claviceps purpurea*) parazitující na žitě. Jejich prekursorem je **lysergová kyselina** obsahující indolový kruh kondenzovaný s částečně hydrogenovaným chinolinem. Na její karboxyl se váže amidově buď aminoalkohol (ergometrin) nebo tricyklický peptidový zbytek (ergotamin, ergotoxin). Jednotlivé alkaloidy mají dosti rozdílné účinky. **Ergotamin** ve formě soli (ergotamini tartras) zvyšuje tonus hladkého svalstva děložního (uterotonikum) a vyvolává vazokonstrikci, pro kterou se omezeně uplatňuje v léčení migrény. V porodnictví se jako uterotonikum používá spíše **methylergometrin**. Dihydroderiváty námelových alkaloidů na děložní svalstvo téměř nepůsobí. Některé z nich vyvolávají vazokonstrikci (dihydroergotamin), některé vazodilataci (dihydroergotoxin), jiné zasahují do regulačních mechanismů, např. dihydroergokryptin a jeho derivát bromokryptin (léčba Parkinsonovy choroby).

Diethylamid lysergové kyseliny (LSD) je polosyntetická látka s halucinogenními účinky (trip, acid). Jeho požití zpočátku vyvolává pocení a nevolnost, poté působí změněné vnímání barev, prostoru a času, zrakové přeludy až depersonalizaci s nepředvídatelným jednáním.

Psilocybin je fosforečný ester 3-[(2-dimethylamino)ethyl]-4-hydroxyindolu. Psilocybin je halucinogenní droga, obsažena v některých houbách jako např. v lysohlávce české (*Psilocybe bohemica*), účinky jsou podobné LSD.

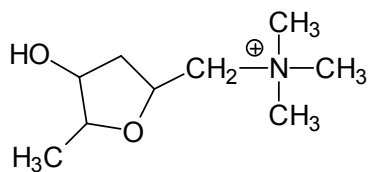


Příklady nebazických alkaloidů

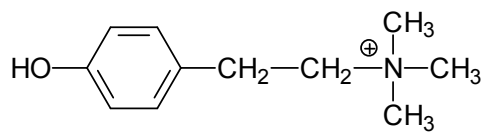
Muskarin je (4-hydroxy-5-methyl-2-tetrahydrofurylmethyl)trimethylamonium. Původně byl izolován z muchomůrky červené (*Amanita muscaria*), kde je ale přítomen v relativně malém množství. Hlavními muskarinovými houbami jsou strmělky (*Clitocybe*) a vláknice (*Inocybe*). Muskarin stimuluje, stejně jako acetylcholin, cholinergní buněčné receptory (zvané proto muskarinové). Otravy muskarinovými houbami se projevují všemi příznaky typickými pro aktivaci parasympatiku - pocení, slzení, zvracení, průjemy, bronchospasmus. Atropin, pokud je podán včas, je suverénním protijedem.

Mezi kvartérní alkaloidy patří účinné složky šípových jedů. Bisbenzylisochinolinový alkaloid **tubokurarin** je hlavní součástí **kurare**, šípového jedu jihoamerických indiánů. Jednodušším derivátem je **kandicin** z některých afrických rostlin (Rwanda,

Tanzanie). Oba alkaloidy vykazují kurarový účinek: nejdříve ochrnují svalstvo hlavy, potom šijové, končetin, břišní a brániční. Smrt nastává zastavením dýchání a udušením.



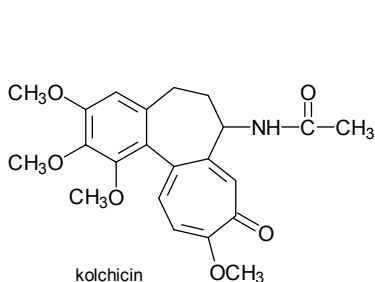
muskarin



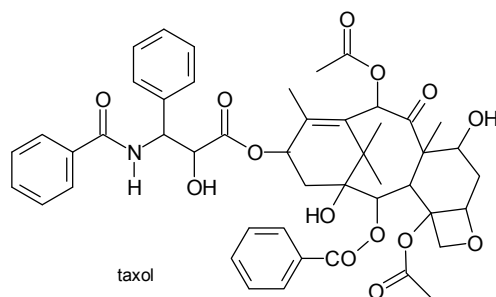
kandicin

Kolchicin je hlavní alkaloid ocúnu jesenního (*Colchicum autumnale*). Obsahuje cyklus tropolonový, složený z jednoho benzenového a dvou sedmičlenných kruhů. Kolchicin má dusík mimo cykly, v amidové skupině, a proto nemá bazické vlastnosti. Na rozdíl od ostatních alkaloidů tedy netvoří soli. Je mitotickým jedem, mikrotubulárním toxinem: tím, že se v buňce váže na nepolymerizovaný tubulin, zabrání tvorbě mitotických vřetének a zastaví mitózu v metafázi. Běžně se toho využívá při zhotovování karyogramů. Je to účinný lék na akutní záchvat dny, rovněž u těžké psoriasis.

Taxol (paclitaxel) je nebazický alkaloid izolovaný z kůry tisu tichomořského (*Taxus brevifolia*). Je to amid benzoové kyseliny substituovaný složitým cyklickým systémem. Ovlivňuje buněčné dělení tím, že vyvolává tvorbu mikrotubulů a inhibuje jejich rozpad. Používá se jako cytostatikum u karcinomu prsu a dalších nádorů.

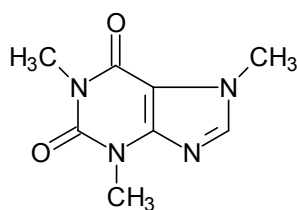


kolchicin

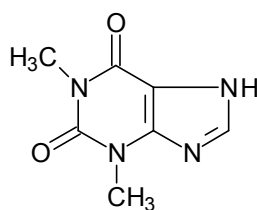


taxol

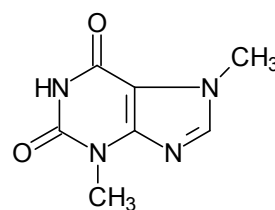
Methylxanthiny. **Kofein** (1,3,7-trimethylxanthin) je obsažen v kávě (*Coffea arabica*), čaji (*Camelia sinensis*), kole (*Cola acuminata*) a guaraně (*Paullinia cupana*). Kofein je extrémně málo bazický ($pK_B = 13,40$). Velmi dobře je znám jeho stimulační účinek na CNS (odstranění pocitu únavy), působí jako slabé diuretikum. Nežádoucí je, že zvyšuje sekreci HCl žaludeční sliznicí. Bývá součástí kompozitních analgetik-antipyretik (Acylcoffin). **Theofylin** (1,3-dimethylxanthin) se nachází v čaji. Pro svůj výrazný relaxační účinek na hladké svaly se užívá při bronchiálním astmatu, zlepšuje též prokrvení mozku. **Theobromin** (3,7-dimethylxanthin) se získává z kakaového prášku (*Theobroma cacao*).



kofein



theofylin



theobromin

19 Organické sloučeniny toxikologicky významné

Člověk je v neustálém kontaktu s velkým počtem organických složek prostředí. Z nich jen některé jsou pro život potřebné, řada sloučenin však může nepříznivě ovlivňovat zdraví člověka. Takové sloučeniny lze označit jako chemické škodliviny nebo jako **cizorodé látky (xenobiotika)**. Některé z nich jsou potřebné (léčiva, plasty, tenzidy, pesticidy atd.), jiné nežádoucí (vedlejší produkty nebo odpady vznikající během výroby). Do organismů mohou vstupovat vdechnutím, požitím nebo proniknutím kůží.

Složení ovzduší je nejvýrazněji narušováno průmyslovými exhalacemi a dopravou (zejména výfukovými plyny spalovacích motorů). Vedle oxidů dusíku, SO₂, CO a sulfanu jsou exhalovány četné organické složky jako např. benzen, toluen, methanol, dichlormethan, styren a polycyklické aromatické uhlovodíky. V případě potřeby požíváme některé cizorodé látky jako léčiva, jiné v nepatrných množstvích s potravou nebo nápoji. V úvahu přicházejí rezidua chemických prostředků používaných k ochraně rostlin v zemědělství (herbicidy, insekticidy), rezidua pesticidů s účinkem fungicidním, regulátorů růstu, nelze vyloučit ani rezidua antibiotik. Cizorodé látky mohou vznikat v potravinách během nevhodného skladování (např. látkové produkty nižších organismů, z nich nejnebezpečnější jsou mykotoxiny) nebo při zpracovávání (např. tepelnou úpravou). Řada dalších látek je záměrně přidávána do potravinářských výrobků k úpravě chuti (umělá sladidla, aromatizační přísady), vzhledu (barviva, čířidla), konzistence (emulgátory) nebo konzervace. Při přímém kontaktu mohou do těla pronikat kůží organické příměsi materiálů používaných k výrobě oděvů, obuvi, lůžkovin a jiných běžných předmětů denní potřeby (zejména z plastických hmot nebo pryže), příměsi z látek použitých k povrchové úpravě těchto předmětů (barviva, impregnace, laky, detergenty) nebo obsažených v prostředcích osobní hygieny (mýdla, šampony, kosmetické přípravky).

Jednoduché vymezení pojmu chemická **škodlivina** nebo **jed** je velmi nesnadné. V nejširším smyslu bychom mohli za škodlivou nebo jedovatou pokládat každou látku, která může poškodit lidské zdraví. Projevuje-li se škodlivý účinek látky ohrožením života organismu, označuje se jako otrava. Zřejmá je závislost na dávce škodliviny, tzn. na množství, které do organismu vniklo, stejně důležitá je závislost na době expozice, tzn. na době, po kterou látka v organismu působí. Biologická účinnost některých škodlivin je vysoká, jsou vysoce toxické v nepatrných dávkách a účinek se projevuje rychle. Některé jiné, i když jsou poměrně málo toxické, zamožují životní prostředí ve velkých množstvích a mohou být odpovědné za rozrušení celých ekologických systémů. Zvláště nebezpečnými škodlivinami jsou ty, které jsou rezistentní vůči biologickému odbourání v přírodě a kumulují se v živých organismech. Legislativa ukládá řadu povinností všem fyzickým a právnickým osobám, které pracují nebo jinak nakládají s chemickými látkami. Současné legislativní normy rozlišují následující kategorie nebezpečných látek:

- látky výbušné a oxidující
- látky extrémně hořlavé, vysoce hořlavé a hořlavé
- látky vysoce toxické, toxické a zdraví škodlivé
- látky žíravé, dráždivé a senzibilizující
- látky karcinogenní, mutagenní a látky toxické pro reprodukci
- látky nebezpečné pro životní prostředí

Látky toxické. V následující tabulce je uveden výběr některých organických jedů. Je vhodné povšimnout si, že některá seskupení atomů jsou v toxických látkách častější (halogeny, aryly, aromatické nitroderiváty a aminy, estery karbamové kyseliny) než jiná, např. karboxyl.

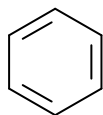
Příklady toxických organických sloučenin

Strukturní typ	Zvláště nebezpečné jedy	Ostatní jedy
Halogenderiváty	fluoroctová kyselina (kap. 16)	tetrachlormethan (kap. 16)
Aromatické nitrosloučeniny	2,4-dinitrofenol ^a	nitrobenzen, pikrová kys. (kap. 15)
Aromatické aminy	benzidin (kap. 14)	anilin (kap. 14)
Kyanidy a nitrily	HCN, kyanidy (I. díl)	acetonitril (kap. 11).
Alkoholy	methanol (kap. 6)	ethylenglykol (kap. 6)
Karbamáty	karbofuran	pirimikarb (kap. 12)
Sírné sloučeniny	yperit ^b	thioglykolová kyselina (kap. 9)
Organofosfáty	parathion (kap. 8)	metathion, formothion
Alkaloidy	strychnin	nikotin (kap. 18)

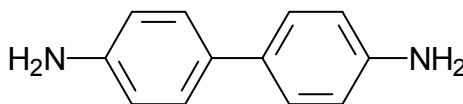
^aRozpojovač dýchacího řetězce a aerobní fosforylace v mitochondriích (viz učebnice biochemie).

^bBis(2-chlorethyl)sulfid Cl-CH₂CH₂-S-CH₂CH₂-Cl, zpuchýřující látka. Byl použit jako chemická zbraň v 1. světové válce. Jméno dostal po městě Ypres [ipr] v západní Belgii, kde byl poprvé použit.

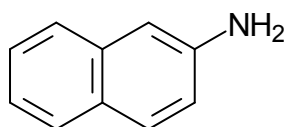
Karcinogenní látky mohou vyvolat nevratnou změnu DNA buňky a rakovinné bujení buď přímým účinkem nebo po biotransformaci v buňce (nepřímě působící karcinogeny - prokarcinogeny, např. polycyklické aromatické uhlovodíky). Jejich struktura je velmi rozmanitá, je mezi nimi mnoho syntetických sloučenin ze skupiny např. aromatických aminů, epoxidů, dialkylsulfátů, halogenalkyletherů. Existují i účinné karcinogeny produkované plísněmi (např. aflatoxiny) a některými rostlinami, nebo karcinogeny, které mohou vznikat pyrolýzou tuků při grilování potravin. Karcinogenní jsou i některé anorganické sloučeniny, např. CrO₃, NiO, As₂O₃, kyselina arseničná a její soli, **asbest** - vláknité odrůdy hořečnatých křemičitanů, např. chrysotil Mg₆Si₄O₁₀(OH)₈. Na to, zda má být určitá látka prohlášena za karcinogen, někdy existují různé názory. Aplikovat na člověka výsledky biologických testů karcinogenní účinnosti na experimentálních zvířatech je nutno velmi opatrně. Spolehlivým důkazem karcinogenního účinku látky na člověka může být jen významně vyšší výskyt určitého typu maligního bujení u velkého souboru lidí, kteří se sledovanou látkou prokazatelně přicházeli do styku. Mezi prokázané organické karcinogeny patří např. **benzen**, **benzidin**, **bis(chlormethyl)ether**, **2-naftylamin**, **černouhelný dehet** (složitá směs polykondenzovaných aromatických uhlovodíků, fenolových sloučenin a aromatických dusíkatých heterocyklů).



benzen

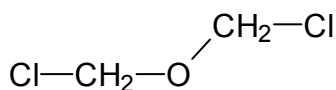


benzidin



Teratogeny

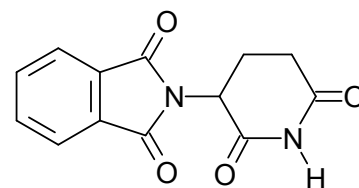
jsou
2-naftylamin



škodliviny životního prostředí
bis(chlormethyl)ether

nebo i některá léčiva, které mohou během prvního trimestru těhotenství ohrozit normální embryonální vývoj a způsobit tak různé vrozené vývojové vady. Jiné látky nebo léčiva mohou ke konci těhotenství nepříznivě ovlivnit životní funkce plodu.

Hroživým příkladem účinku teratogenu z minulosti je tzv. thalidomidová aféra: bez dostatečných dlouhodobých testů bylo v roce 1957 uvedeno na trh nové analgetikum thalidomid (přípravek Contergan). Během poměrně krátké doby se ukázalo, že thalidomid (přesněji jeden z jeho stereoizomerů) byl příčinou velmi závažných vývojových vad dětí matek, které v prvních měsících těhotenství toto analgetikum užívaly. Zjištěno bylo několik tisíc vážně postižených. V důsledku toho od šedesátých let podstatně zpřísnily a rozšířily pro všechna nově zaváděná léčiva zákonem požadované zkoušky. Ukázalo se též, že teratogenní účinek mají i některá jiná léčiva, např. určité syntetické deriváty androgenních a estrogenních steroidů, stilbestrol, cytostaticky účinné antimetabolity listové kyseliny (amethopterin) a jiné látky, podezřelá jsou i tetracyklinová antibiotika. Látek, které mohou poškodit životní funkce plodu v posledních týdnech gravidity, je celá řada. Ovlivňují funkce centrálního nervového systému (např. anestetika, opioidy a jiná psychofarmaka, streptomycin), svalstva, jater a jiných tkání plodu.



thalidomid

Návykové látky jsou zvláštní skupinou zdraví škodlivých látek. Jedná se o látky omamné (psychotropní) vyvolávající velmi často závislost. Ovlivňují činnost centrální nervové soustavy tak, že ji utlumují nebo naopak stimulují, a zároveň mění různým, vesměs příjemným způsobem duševní rozpoložení, případně též přechodně vyvolávají halucinace. Opakovaným použitím vzniká nebezpečí návyku a takových psychických změn, které ohrožují nejen osobu uživatele, ale i jeho okolí a společnost.

Závislost lze charakterizovat přítomností několika z následujících znaků:

- výrazná touha nebo puzení psychotropní látku užívat (toxikomanie)
- tolerance k vzrůstajícím dávkám látky
- známky odvykacího stavu po vysazení látky (abstinenční příznaky psychické i tělesné)
- omezené ovládání vlastního jednání
- omezení nebo zanedbávání jiných zájmů a zálib
- pokračování v používání látky i přes znalost škodlivých následků.

Závislost je závažným problémem. Může snadno vést k rozvratu osobnosti toxikomana, k jeho sociální a tělesné degradaci s dalšími nežádoucími společenskými důsledky. Léčení drogově závislých je obtížné a nákladné, výsledek nebývá jistý. Nakládání s návykovými omamnými a psychotropními látkami je omezeno zákonem. Výběr hlavních návykových látek je v následující tabulce.

Příklady návykových látek

Léčiva (analgetika, hypnotika, sedativa)

morfin, kodein, fentanyl, pethidin (Dolsin), fenobarbital, barbital, diazepam, chlordiazepoxid, nitrazepam, oxazepam, flunitrazepam (Rohypnol)

Drogy (rostlinné a syntetické)

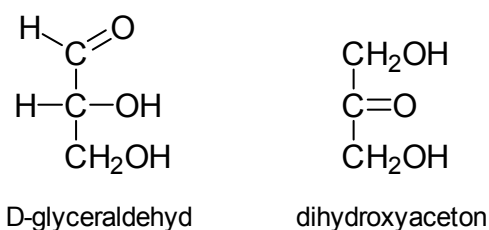
heroin (diacetylmorfin), konopí (marihuana), pryskyřice z konopí (hašiš), kokain, listy koky, amfetamin, metamfetamin (pervitin), methylen-dioxymetamfetamin (extáze), fenmetrazin, dimethoxyamfetamin, katinon, listy khatu, lysergamid (LSD), psilocybin, fencyklidin (PCP, angel dust)

20 Monosacharidy

Sacharidy (glycidy) jsou definovány jako **polyhydroxyaldehydy** a **polyhydroxyketony**; rozdělují se do tří skupin. Monosacharidy (jednoduché cukry) nelze štěpit hydrolýzou na jednodušší sloučeniny; řadí se mezi ně také deoxycukry, aminocukry a uronové kyseliny. Oligosacharidy obsahují 2-10 monosacharidových jednotek spojených glykosidovými vazbami, nejběžnější jsou disacharidy. Polysacharidy obsahují řádově stovky až tisíce monosacharidů.

Sacharidy jsou nejrozšířenějšími organickými sloučeninami v biosféře. Vznikají při fotosyntéze v zelených rostlinách z CO_2 a H_2O , potřebnou energii poskytuje sluneční záření. Sacharidy slouží jako **zdroj energie** pro člověka a mnoho jiných živočichů a mikroorganismů. Velmi rozšířeným pohotovým zdrojem energie je glukosa, běžnými zásobními formami sacharidů je škrob u rostlin a glykogen u živočichů. Sacharidy mají význam jako **strukturní složka** živých organismů. Celulosa je podpůrnou složkou buněčných stěn rostlin. Složkou pojiva vyšších živočichů jsou proteoglykany. Ribosa a deoxyribosa jsou součástí nukleotidů a nukleových kyselin. **Rozlišovací funkce** je uplatňována zejména sacharidovou složkou glykoproteinů vázaných v cytoplazmatických membránách buněk (rozpoznávání buněčných typů, imunogenů, adheze buněk).

Monosacharidy dělíme podle typu karbonylové funkční skupiny na **aldosy** a **ketosy**. Obecné názvy monosacharidů vycházejí z kmene řecké číslovky odpovídající počtu atomů uhlíku v molekule; u aldosa mají zakončení *-osa* (triosa, tetrosy, pentosy, hexosy), obecné názvy ketos mají zakončení *-ulosa* (tetrolusa, pentulosa, hexulosa). Nejjednoduššími monosacharidy jsou **glyceraldehyd** a **dihydroxyaceton**.

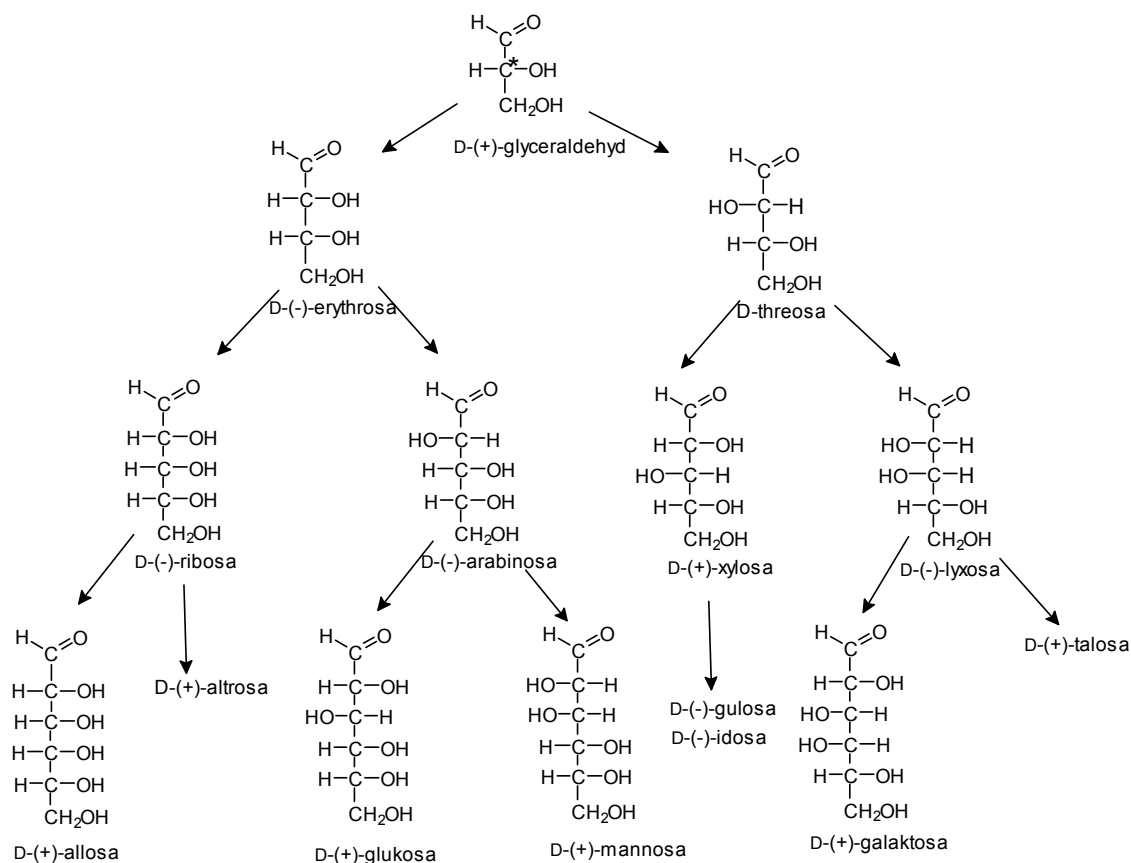


Glyceraldehyd má jeden chirální uhlík (C2), a proto existují dva enantiomery, které jsou neztotožnitelnými zrcadlovými obrazy: D-glyceraldehyd a L-glyceraldehyd (viz také kap. 2). Počet stereoizomerů je roven 2^n , kde n je počet chirálních center.

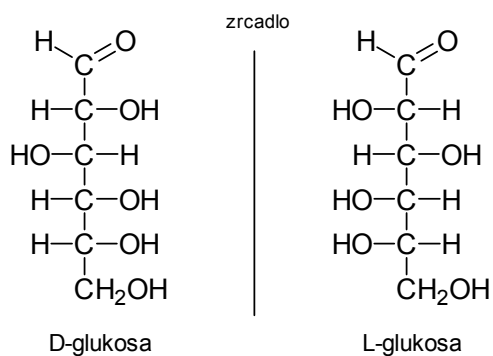
Konfigurace monosacharidů

Konfiguraci na každém chirálním centru lze označit D- nebo L- podle toho, jestli je na posuzovaném atomu ve **Fischerově projekci** hydroxylová skupina vpravo nebo vlevo. Pro existenci velkého počtu stereoizomerů se cukry rozdělují do řady D- a L- podle konfigurace na chirálním atomu uhlíku s nejvyšším pořadovým číslem (tj. nejuvzdálenějším od karbonylové skupiny). Např. u pentos je to uhlík č. 4, u hexos uhlík č. 5. Monosacharidy řadíme k D-řadě, jestliže konfigurace na tomto chirálním uhlíku je stejná jako u D-glyceraldehydu, tj. -OH skupina je vpravo. Monosacharidy L-série mají konfiguraci opačnou, odpovídající L-glyceraldehydu. Příslušnost k D-/L-řadě nemá žádný vztah ke směru optické rotace, některé cukry řady D- jsou pravotočivé (+), jiné levotočivé (-).

Část genetické řady aldós

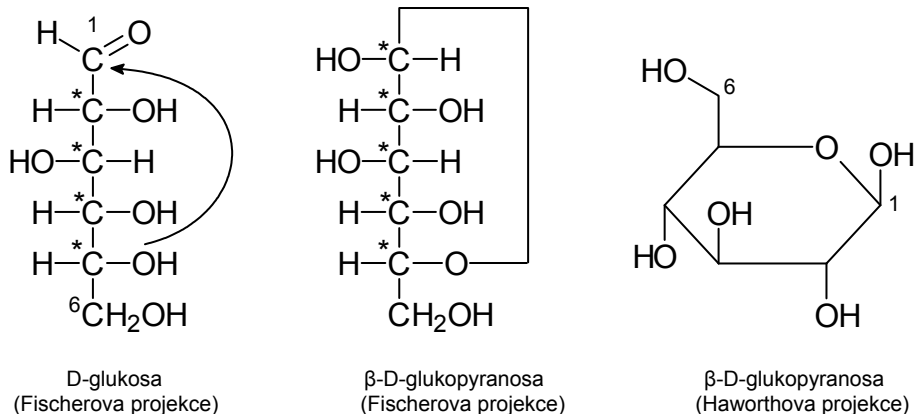


V tzv. genetické řadě se počet stereoizomerů s každým dalším chirálním uhlíkem za funkční skupinou zdvojnásobuje. Z D-glyceraldehydu tak můžeme postupným vkládáním sekundárních hydroxylových skupin >CH-OH mezi první a druhý uhlík odvodit dvě D-tetrosy, z nich dále čtyři stereoizomerní D-pentosy, osm D-hexos atd. **Diastereomery** jsou monosacharidy lišící se konfigurací nejméně na jednom chirálním uhlíku a nejméně na jednom chirálním uhlíku mají konfiguraci shodnou. Pokud se dva diastereoizomery liší konfigurací právě na jediném chirálním uhlíku, označují se jako **epimery**. Např. D-mannosa je 2-epimer D-glukosy. **Enantiomery** jsou dvojice stereoizomerů, které se liší konfigurací na všech chirálních centrech. Otáčejí rovinu polarizovaného světla o stejnou hodnotu, ale s opačným znaménkem. Ze vzorců je zřejmé, že D- a L-glukosa se liší konfigurací na všech čtyřech asymetrických atomech uhlíku. **Racemát** je opticky inaktivní směs dvou enantiomerů v poměru 1:1.



Cyklické formy monosacharidů

Molekuly monosacharidů v roztocích spontánně cyklizují. Nastává intramolekulární adice hydroxylové skupiny na karbonyl za vzniku **cyklických poloacetalů**. Výsledný kyslíkatý heterocyklus je derivátem hydrogenovaného pyranu nebo furanu a je obecně nazýván **pyranosa** (šestičlenný) nebo **furanosa** (pětičlenný). U aldohexos je to zpravidla hydroxyl vázaný na 5. uhlíku, u aldopentos na 4. uhlíku. Cyklické formy v roztocích obvykle zcela převažují nad otevřenou karbonylovou formou.



Cyklizací vzniká v molekule monosacharidů nový chirální uhlík (uhlíkový atom C1 u aldosa, C2 atom u ketosa) zvaný anomerní uhlík. Tam, kde byla dříve dvojná vazba C=O, jsou nyní 4 různé substituenty. Proto jsou možné dva různé izomery, které se označují jako α a β . Tyto dva stereoisomery, které se liší konfigurací na C1 se nazývají **anomery**. Konfiguraci cyklických forem mohou vyjádřit i vzorce Fischerovy (α -anomer má stejnou konfiguraci na C1 a posledním asymetrickém C, β -anomer opačnou), užívanější jsou však Haworthovy projekce.

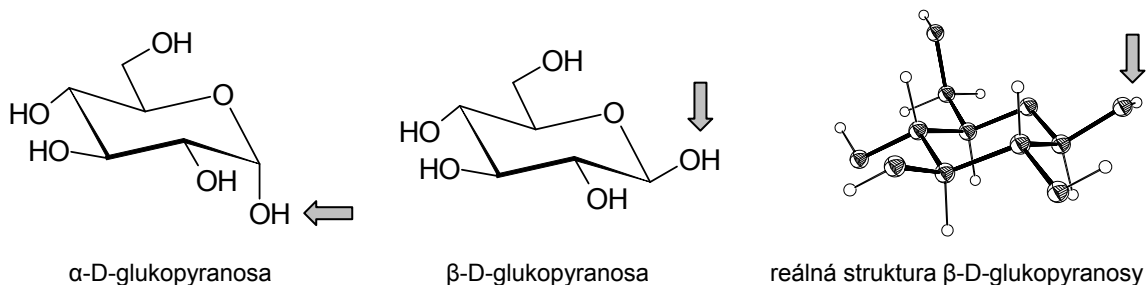
Pravidla pro kreslení Haworthovy projekce

Atomy heterocyklu leží v jedné rovině, kolmé na rovinu papíru, s dolním okrajem kruhu blíže k pozorovateli. Vazby směřující z atomů kruhu vzhůru jsou nad rovinou kruhu, vazby směřující dolů jsou pod ní. Cyklický vzorec je možné znázornit různými způsoby. Z nich se přednostně používá jeden, zvaný základní projekce: anomerní uhlík je umístěn vpravo, heteroatom kyslíku je vzadu (tzn. nahore). Pak je směr číslování atomů v pohledu na rovinu kruhu shora shodný se smyslem rotace hodinových ručiček. Potom platí, že vazby, které jsou ve Fischerově projekci nakresleny *vlevo*, směřují v Haworthově projekci *nad* rovinu kruhu, skupiny ve Fischerově vzorci umístěné *vpravo* směřují v Haworthově vzorci *pod* kruh. V Haworthových projekcích u D-monosacharidů má α -anomer -OH skupinu pod rovinou kruhu, β -anomer nad rovinou. Skupina -CH₂OH směřuje u D-cukrů nahoru. Vodíkové atomy se často pro lepší přehlednost nezobrazují.

V roztocích přecházejí všechny cyklické formy navzájem mezi sebou, přechod probíhá pravděpodobně přes acyklickou formu, která je ovšem v rovnovážném stavu přítomna jen v nepatrné koncentraci. Roztok monosacharidu tak představuje rovnovážnou směs všech možných forem. Z pěti hlavních forem (dvojice anomerů pyranosy, dvojice anomerů furanosy a acyklická forma) v roztoku převládají formy za daných podmínek stabilnější, rozhodující je zejména typ rozpouštědla, teplota a koncentrace cukru. Při 20 °C se např. ve vodném roztoku D-glukosy postupně ustálí rovnovážný stav, ve kterém převládá β -D-glukopyranosa (cca 63 %) nad α -D-glukopyranosou (36 %), přítomen je zlomek procenta β - a α -D-glukofuranosy a nepatrné množství acyklické *al-D*-glukosy. Formy α a β se liší optickou otáčivostí. V tuhém stavu je obvykle zastoupena jen jedna z forem monosacharidu. Tak např. α -D-glukosa otáčí rovinu polarizovaného světla o 112° a β -D-glukosa o 19° doprava. Rozpustí-li se α -D-glukosa ve vodě, počáteční otáčivost +112° se postupně mění, až se ustaví na konečné hodnotě +52°, jež odpovídá rovnovážné směsi obou anomerů. Změna otáčivosti se označuje jako **mutarotace**.

Konformace monosacharidů

V perspektivně kreslených Haworthových vzorcích se znázorňuje pyranosový kruh jako rovinný šestiúhelník. Ve skutečnosti tomu tak není, pyranosy jsou vždy v židličkové konformaci. Ze dvou rovnovážných konformací je vždy stabilnější ta, v níž většina objemných substituentů zaujímá ekvatoriální polohu. V případě β -D-glukopyranosy jsou všechny hydroxylové skupiny a $-\text{CH}_2\text{OH}$ skupina v ekvatoriální poloze, u α -anomeru je poloacetalový hydroxyl v axiální poloze.



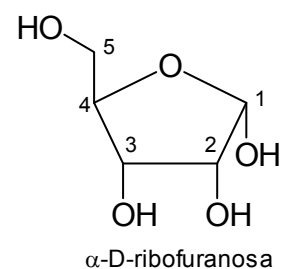
Vlastnosti monosacharidů

Všechny monosacharidy, podobně jako jiné sloučeniny s mnoha hydroxyly, jsou sloučeniny výrazně polární, dobře rozpustné ve vodě a naopak nerozpustné v nepolárních organických rozpouštědlech. Ve vodných roztocích nedisociují, jsou to typické **neelektrolyty**. Většinou chutnají sladce (viz kap. 21).

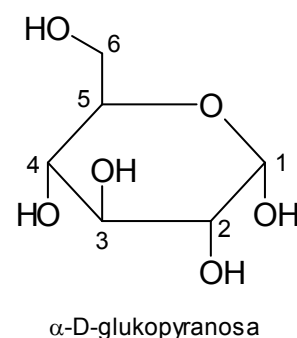
Významné monosacharidy

D-glyceraldehyd (2,3-dihydroxypropanal) a **dihydroxyaceton** jsou nejjednoduššími cukry. Lze je považovat za dehydrogenační produkty glycerolu. Důležité jsou jejich estery s kyselinou fosforečnou jako meziproducty při odbourávání glukosy (glykolýzy).

D-Ribosa a **2-deoxy-D-ribosa** jsou stavebními jednotkami nukleotidů a nukleových kyselin. Oba monosacharidy jsou v nich vázány jako furanosy. Deoxyribosa nemá v poloze 2 hydroxylovou skupinu (viz dále). **Ribulosa** (ketosa odpovídající ribose) a **xylulosa** (3-epimer ribulosity) jsou meziproducty v tzv. pentosovém cyklu.



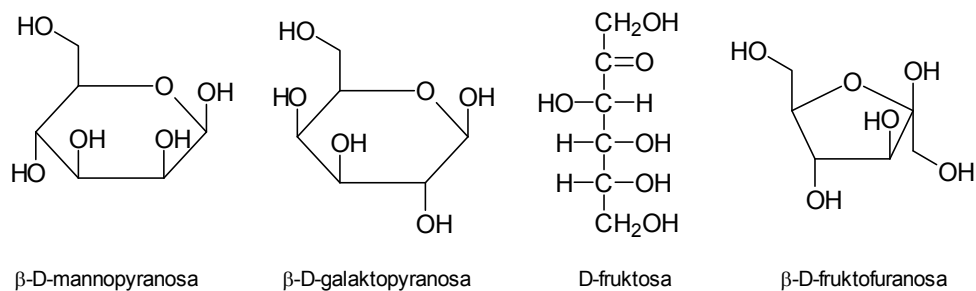
D-Glukosa (glucosum, cukr hroznový) je nejdůležitějším a ve formě polymerů nejrozšířenějším cukrem v přírodě. Volně se glukosa vyskytuje ve sladkém ovoci (1-5 %) a medu (cca 30 %). U člověka je volná glukosa obsažena v krvi (3,3-5,5 mmol/l), v lymfě a mozkomíšním moku, regulována je účinkem hormonů inzulínu a glukagonu. Za některých patologických stavů, např. při cukrovce (diabetes mellitus) se vyskytuje v moči. Po požití se glukosa rychle vstřebává, proto se používá jako pohotovostní zdroj energie, např. Glukopur (100 %). Získává se obvykle kyselou hydrolyzou škrobu. Z fosforečných esterů glukosy je biochemicky důležitý glukosa-1-fosfát vznikající při enzymovém odbourání glykogenu a glukosa-6-fosfát, který se tvoří z glukosy a ATP (kinasová reakce) při prvním kroku glykolýzy. V lékařství jsou roztoky glukosy běžnou součástí nitrožilních infuzí, zejména 5% roztok, izotonický s krevní plazmou, bývá nosným roztokem pro léčiva nebo k úhradě ztrát vody. Hypertonické roztoky (10-60 %) se podávají při umělé výživě nebo v terapii některých závažných stavů (např. plicní nebo mozkový edém).



D-Mannosa je 2-epimerem D-glukosy, tzn. oba cukry se liší pouze konfigurací na druhém atomu uhlíku. Mannosa se vyskytuje v některých rostlinách, např. v polysacharidech lusků svatojánského chleba (karob, *Ceratonia siliqua*). V živočišném organismu tvoří sacharidovou součást glykoproteinů krevní plazmy (viz kap. 32).

D-Galaktosa se od D-glukosy se liší konfigurací na 4. atomu uhlíku, je tedy 4-epimerem glukosy. Je složkou disacharidu laktosy (mléčného cukru) a součástí glycidové složky cerebrosidů a glykoproteinů. V rostlinách je součástí polysacharidů rostlinných gum a slizů. Vedle D-galaktosy se v přírodě vyskytuje rovněž L-galaktosa (polysacharid agar).

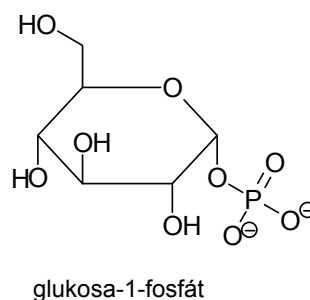
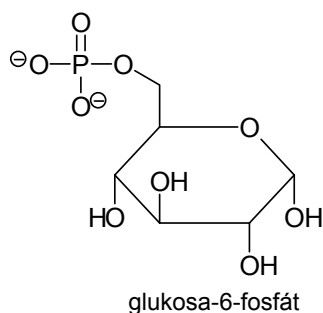
D-Fruktosa (cukr ovocný) je nejrozšířenější ketohexosou. Konfigurace na 3.-5. uhlíku je shodná s D-glukosou. Je rozšířena především v ovoci (3-6 %) a medu (cca 40 %). Volná fruktosa tvoří přednostně pyranosový kruh; fruktofuranosa se vyskytuje pouze v oligosacharidech (sacharosa), polysacharidech (inulin) a fosforečných esterech. Tvoří bezbarvé krystaly silně sladké chuti. Biochemicky významné jsou dva estery: fruktosa-6-fosfát a fruktosa-1,6-bisfosfát, meziproducty odbourávání glukosy (glykolýzy) a glukoneogeneze.



Reakce monosacharidů

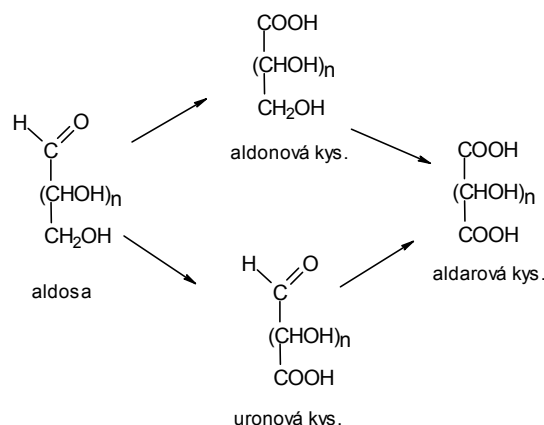
Jednoduché cukry jako polyhydroxyaldehydy mají současně vlastnosti alkoholů i aldehydů, popřípadě poloacetalů. Z přeměn monosacharidů v živých systémech jsou pak zvláště významné tyto reakce: esterifikace, izomerizace, oxidace, redukce, vznik aminocukrů, neenzymová glykace proteinů a vznik glykosidů.

Esterifikace. Alkoholové skupiny mohou být esterifikovány různými kyselinami. V biochemii mají zvláštní význam **estery kyseliny fosforečné**; při metabolických pochodech se přeměňují téměř výhradně fosforylované cukry. Syntézu fosforečných esterů v buňkách katalyzují enzymy obecně zvané kinasy, donorem fosfátové skupiny je ATP. Touto esterifikací se zvýší vnitřní energie sloučenin, lze je považovat za „aktivované“ meziproducty. Fosfátová skupina $-PO(OH)_2$ při fyziologických hodnotách pH disociuje a je nositelem dvou záporných nábojů. Nejčastěji je vázána na primární alkoholové skupině, např. v glukosa-6-fosfátu, fruktosa-1,6-bisfosfátu nebo ribosa-5-fosfátu, který je i stavební složkou nukleotidů. Někdy se fosfát váže i na anomerní hydroxyl (glukosa-1-fosfát, glykosid esterového typu). Estery hexos s **kyselinou sírovou** jsou pravidelnou stavební složkou v mnoha proteoglykanech mezibuněčné hmoty pojiva a některých glykolipidů. Esterově vázaná sulfátová skupina je ve vodném prostředí nositelem jednoho záporného náboje (viz str. 99-100).

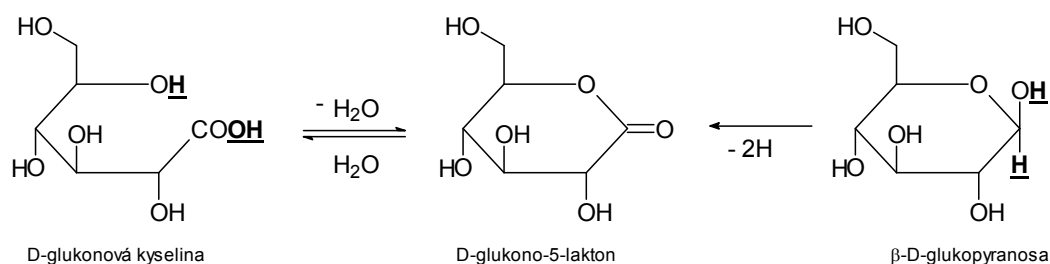


Izomerizace. V buňkách probíhají v enzymových reakcích jak přeměny aldosa na ketosa a naopak, tak různé epimerizace. Reaktanty však obvykle nejsou volné monosacharidy. Buď jsou to jejich fosforečné estery nebo další aktivované formy, v nichž bývá sacharid navázan na nukleosid-difosfát. Např. uridindifosfoglukosa neboli UDP-glukosa se přeměňuje na UDP-galaktosu a naopak. Takto se v těle tvoří (případně odbourává) galaktosa, která je nutná pro syntézu laktosy v laktující mléčné žláze a pro výstavbu glykoproteinů.

Oxidace. Všechny monosacharidy lze poměrně snadno oxidovat, zejména v alkalickém prostředí, vykazují proto výrazné redukční vlastnosti (viz praktická cvičení). Nejsnadněji se oxiduje aldehydová skupina aldosa, vznikají polyhydroxykyseliny zvané **aldonové**. Použitím silnějšího oxidačního činidla se kromě aldehydové skupiny oxiduje i primární alkoholová skupina a získají se dikarboxylové kyseliny zvané **aldarové** (nemají biochemický význam). Ochrání-li se aldehydová skupina před oxidací, oxiduje se pouze primární alkoholová skupina a vznikají aldehydokyseliny zvané **uronové**. Uvedené typy polyhydroxykyselin mohou snadno eliminací vody vytvářet cyklické vnitřní estery, laktony, tak jako γ - a δ -hydroxykyseliny. Oxidace ketos je spojena se štěpením uhlíkatého řetězce.



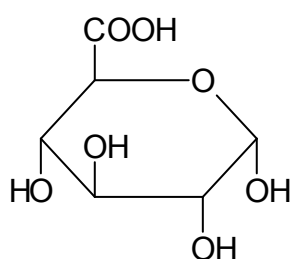
Aldonové kyseliny nemají schopnost tvořit cyklické poloacetal, jsou stále jen ve formě solí. Volné kyseliny snadno odštěpují vodu a přecházejí ve své laktony. Např. **D-glukonová kyselina** tvoří D-glukono-5-lakton, který v alkalickém prostředí hydrolyzuje na sůl D-glukonát. Glukonát vápenatý (calcii gluconas) je jednou z forem, ve které se perorálně nebo intravenózně podává kalcium. Glukono-5-lakton vzniká přímo dehydrogenací C¹H-OH skupiny glukopyranosy. Tato reakce probíhá i v buňce (tzv. pentosový cyklus).



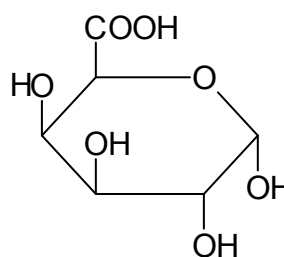
Uronové kyseliny vznikají z cukrů, u nichž se oxidovala pouze primární alkoholová skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$ na karboxylovou; aldehydová skupina zůstává zachována. Na rozdíl od kyselin aldonových lze v laboratoři uronové kyseliny připravit pouze, je-li aldehydová skupina chráněna např. glykosidovou vazbou; v organismu však vznikají snadno.

D-glukuronová kyselina je biochemicky nejdůležitější; je stavební součástí heteropolysacharidů glykosaminoglykanů, cukerné složky proteoglykanů pojiva. Dále vytváří glykosidy s řadou látek, čímž se zvyšuje jejich rozpustnost a vylučování do moče nebo do žluče (konjugační reakce). Ve formě **glukosiduronátů** jsou z těla eliminovány jak některé přirozené látky (bilirubin, estrogeny, katecholaminy aj.) tak mnoho cizorodých sloučenin (léčiva, viz dále str. 94).

D-Galakturonová kyselina přítomná v četných rostlinách a ovoci je základní stavební složkou pektinů a dalších forem vlákniny (viz kap. 22).

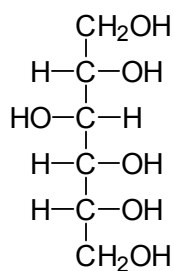


D-glukuronová kyselina

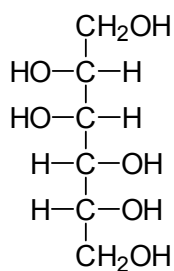


D-galakturonová kyselina

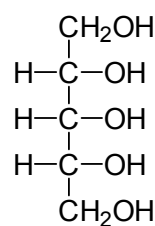
Redukce. Redukcí, tj. hydrogenací karbonylové skupiny aldosa i ketosa vznikají **cukerné alkoholy** (alditoly). Přestože vznikají z cukrů a mají sladkou chuť, skutečnými cukry nejsou; nemají redukční vlastnosti a neposkytují ani jiné reakce podmíněné přítomností karbonylu nebo anomerního hydroxy-lu. Triviální názvy alditolů vystihující jejich konfiguraci se tvoří z názvu příslušné aldosa náhradou přípony *-osa* zakončením *-itol*. Aldosa poskytují redukcí jen jeden cukerný alkohol, např. z D-glukosy vzniká D-glucitol. Redukcí ketosa vznikají dvojice epimerních alditolů, protože uhlík karbonylové skupiny (hybridizace sp^2) se hydrogenací stává chirálním (hybridizace sp^3). Např. D-fruktosa poskytuje směs D-glucitolu a D-mannitolu, které se liší konfigurací na 2. uhlíku.



D-glucitol



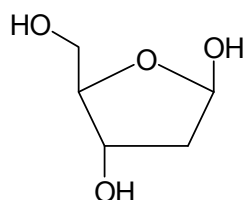
D-mannitol



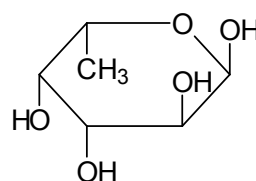
ribitol

D-Glucitol (sorbitol) se používá jako náhradní sladidlo v potravinářských výrobcích pro diabetiky. Glucitol (sorbitoli infusio) se podává v infuzních roztocích k parenterální výživě místo glukosy. **D-Mannitol** je hojně rozšířený v rostlinách. Po požití se dobře vstřebává, neproniká však do buněk a bez jakékoli přeměny je vylučován do moče. Proto se intravenózní infuze hypertonických, až 20% roztoků mannitolu (mannitoli infusio) používají k přesunu vody ze tkání do cévního řečiště, např. u edému mozku nebo k vyvolání osmotické diurézy. **Ribitol** vzniká redukcí ribosy. Je vázán v molekule vitamínu riboflavinu a kofaktoru FAD (kap. 23 a 33).

Deoxycukry jsou produktem složitějšího způsobu redukce - deoxygenace. Z nich největší biologický význam má **2-deoxy-D-ribosa**, součást struktury deoxyribonukleotidů a DNA. V buňkách vznikají 2'-deoxyribonukleosid-difosfáty složitou deoxygenací ribonukleosid-difosfátů. **6-Deoxyhexosy** mají místo primární alkoholové skupiny na 6. uhlíku skupinu methylovou. V přírodě jsou poměrně dosti rozšířené, zejména často tvoří složku rostlinných glykosidů. Jako složka polysacharidů krevních skupin je důležitá **L-fukosa** (6-deoxy-L-galaktosa), je zajímavé, že patří do L-řady.

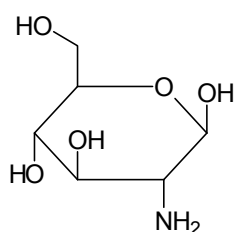


β-D-2-deoxyribosa

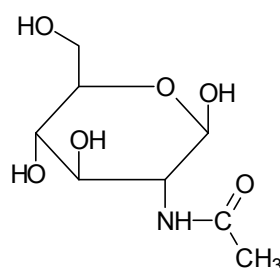


α-L-fukosa

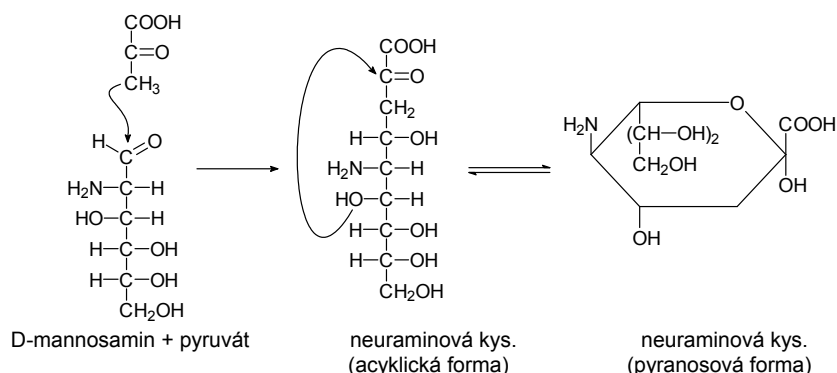
Vznik aminocukrů. V aminocukrech je jeden z hydroxylů nahrazen aminoskupinou $-NH_2$. Nejčastěji je to na 2. uhlíku aldosity, takže se vesměs jedná o 2-amino-2-deoxyaldosy. Např. na karbonyl fruktosa-6-fosfátu je v enzymové reakci přenesena amidová $-NH_2$ skupina z glutaminu a vzniklá iminofruktosa poskytne přesmykem glukosamin (viz Semináře, kap. 11). Aminocukry mají jako všechny primární aminy vlastnosti bází. V živých organismech se nacházejí ve formě nebazických *N*-acetylderivátů, většinou vázaných v heteropolysacharidech. Biochemicky důležité jsou zejména amidy glukosaminu, galaktosaminu a neuraminové kyseliny. *N*-acetylglukosamin a *N*-acetylgalaktosamin existují běžně jako součást glykosaminoglykanů.



β-D-glukosamin

*N*-acetyl-β-D-glukosamin

Neuraminová kyselina je devítiuhlíkatý aminoderivát. Struktura se dá odvodit tak, že se na *D*-mannosamin (2-epimer glukosaminu) naváže aldolovou kondenzací 3. uhlík pyruvátu. Oxoskupina pyruvátu vytváří pyranosový poloacetalový kruh.

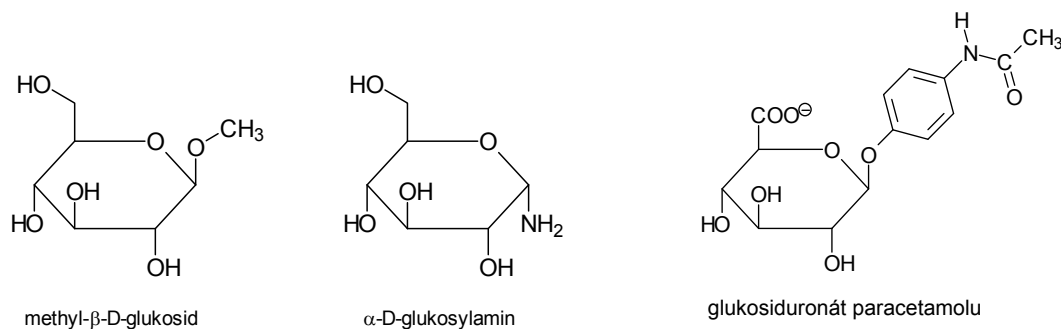


Neuraminová kyselina je poměrně silnou kyselinou o $pK_A = 2,2$. Nevyskytuje se ve volné formě, nýbrž jako *N*-acetyl-, *N*-glykoly- a též *N,O*-diacylneuraminová kyselina. Tyto deriváty neuraminové kyseliny se označují společným názvem **sialové kyseliny**, i když je názvem sialová kyselina obvykle chápána jen ***N*-acetylneuraminová kyselina**. Sialové kyseliny bývají součástí glycidových složek glykoproteinů membrán, krevní plazmy a membránových glykolipidů. Jsou glykosidově vázány v oligo- či polysacharidových řetězcích obvykle na jejich konci (viz kap. 25, str. 121 a kap. 32, str. 152).

Neenzymová glykace proteinů. V prostředí obsahujícím ve vyšší koncentraci volnou glukosu a proteiny, jak je tomu např. v krvi diabetiků, reaguje aldehydová skupina glukosy s volnými skupinami -NH₂ plazmatických i tkáňových proteinů. Produktem je 1-amino-1-deoxyfruktosa (fruktosamin) navázaná prostřednictvím aminoskupiny na uhlík proteinového řetězce. Důsledkem mohou být závažné změny v biologických funkcích proteinu (viz kap. 10, str. 40).

Vznik glykosidů. Glykosidy jsou deriváty cyklických forem sacharidů, které vznikají reakcí anomerního hydroxyly s kyslíkatou či dusíkatou sloučeninou za odštěpení vody. Glykosidy vzniklé reakcí anomerního hydroxyly s hydroxylem alkoholovým, fenolovým, případně i hydroxylem z karboxylové skupiny (zv. glykosidy esterového typu) jsou obecně ***O*-glykosidy**, vazba je *O*-glykosidová. Vážou-li se glykosidově navzájem monosacharidy, vznikají oligosacharidy nebo polysacharidy (viz kap. 21, 22). Nejjednodušším *O*-glykosidem je např. methyl-β-D-glukosid. Glykosidy vzniklé reakcí anomerního hydroxyly s dusíkem aminů, amidů a dusíkatých heterocyklů jsou ***N*-glykosidy**, vazba je *N*-glykosidová (viz kap. 23). Kyselinami se glykosidová vazba hydrolyticky štěpí za uvolnění složek, ze kterých glykosid vznikl, v alkalickém prostředí je glykosidová vazba poměrně odolná. Enzymy katalyzující hydrolýzu glykosidových vazeb (glykosidasy) jsou stereospecifické, katalyzují štěpení buď jen α- nebo β-glykosidových vazeb.

Zbytek cyklické formy monosacharidu po oddělení anomerního hydroxyly se obecně nazývá *glykosyl* (např. glukopyranosyl). Názvy glykosidů je možné tvořit různými způsoby; jestliže je necukerný zbytek (aglykon) jednoduchý, postačí název typu *alkyl-glykosid* nebo *glykosylamin*.



U vyšších živočichů se z jednoduchých glykosidů nejčastěji setkáváme s **glukosiduronáty**. Vytvoření β-glykosidové vazby s glukuronovou kyselinou zvýší polaritu a tím i rozpustnost hydrofobních sloučenin, kterými bývají obvykle fenoly a řada dalších látek s alkoholovými i karboxylovými skupinami. Vazba s glukuronosylem (a stejně tak s několika podobnými polárními zbytky) je obecně charakterizována jako **konjugační reakce**. Značně usnadní vylučování některých přirozených hydrofobních látek (např. bilirubinu do žluče, steroidních hormonů a katecholaminů do moče), u látek biologicky aktivních se konjugací jejich účinek snižuje nebo mizí. Ve formě glykosiduronátů je z těla vylučováno mnoho cizorodých a toxických látek (léčiva, tělem přijaté látky kontaminující životní prostředí, např. fenoly nebo metabolity aromatických uhlovodíků). Obecně jsou různé typy konjugačních reakcí významnou součástí detoxikačních pochodů.

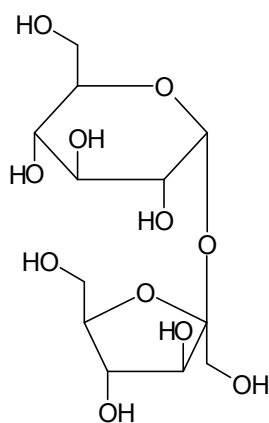
21 Disacharidy

Disacharidy vznikají spojením dvou stejných nebo různých monosacharidů *O*-glykosidovou vazbou. Na anomerní hydroxyl jedné molekuly se může druhá molekula vázat buď některým alkoholovým hydroxylem nebo rovněž anomerním hydroxylem. V prvním případě se jedná o **redukuující disacharid**, který existuje ve dvou anomerních formách a může dále tvořit glykosidy s dalšími sloučeninami. Glykosidovým spojením anomerních hydroxylů obou molekul vznikají cukry **neredujující**, které neredukují Benedictovo činidlo (viz praktikum).

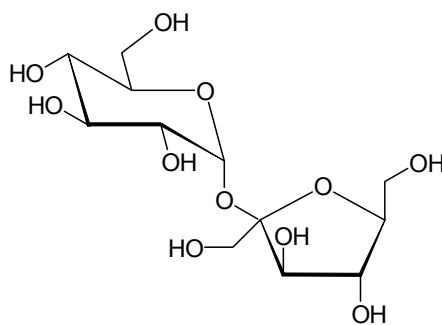
Názvoslovní disacharidů. Mnoho disacharidů má své triviální názvy; podle potřeby se u redukuujících používá symbol anomeru α nebo β . Obecný název redukuujícího disacharidu je *glykosyl-glykosa*, před názvem redukuujícího monosacharidu se uvede pořadové číslo uhlíku, jehož alkoholový hydroxyl se účastní glykosidové vazby. Obecný název neredukujícího disacharidu je *glykosyl-glykosid*, monosacharidové složky jsou řazeny abecedně.

Neredukující disacharidy

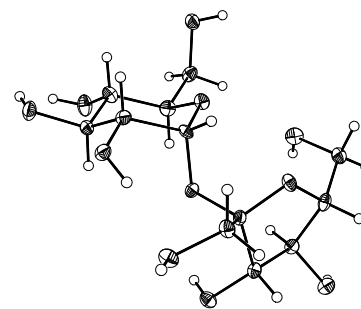
Sacharosa (β -D-fruktofuranosyl- α -D-glukopyranosid, saccharosum, cukr řepný, cukr třtinový) je jednou z mála živin, kterou přijímáme v krystalicky čisté formě. Sacharosa se vyskytuje v řadě rostlinných druhů, průmyslově se využívá cukrová řepa (*Beta vulgaris*) a cukrová třtina (*Saccharum officinarum*). Z chemického hlediska je zajímavé, že fruktosa je vázána ve furanosové, méně stálé cyklické formě.



Haworthův vzorec sacharosy



konformační vzorec sacharosy



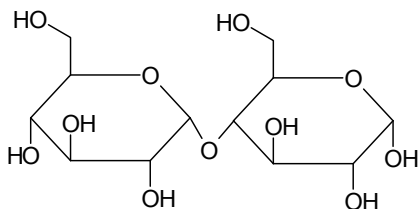
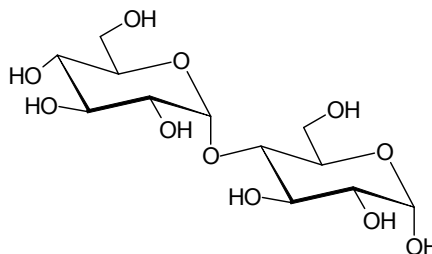
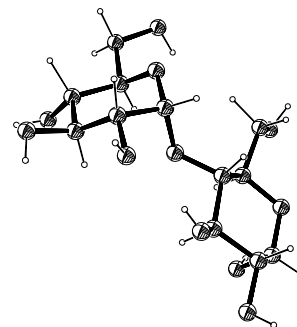
reálná struktura sacharosy

Sacharosa má dokonale sladkou chuť, její senzorycké kvality dosud nebyly žádným sladidlem překonány. Tabulka uvádí relativní sladivost vybraných cukrů a syntetických sladidel vzhledem k sacharose.

Sacharid	Sladivost	Sladidlo	Sladivost	Poznámka
Laktosa	0,3	Glucitol	0,5	viz str. 92
Glukosa	0,5	Aspartam	180	aspartylfenylalanin-methylester (viz str. 142)
Sacharosa	1,0	Sacharin	550	imid 2-sulfobenzoové kyseliny (viz str. 38)
Fruktosa	1,5	Neotam	8000	<i>N</i> -(3,3-dimethylbutyl)aspartylfenylalanin-methylester

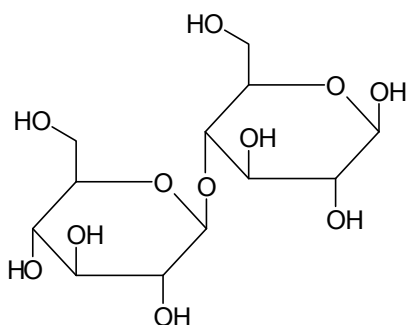
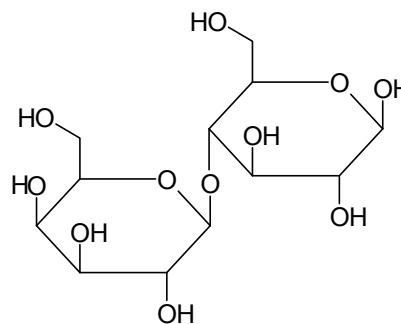
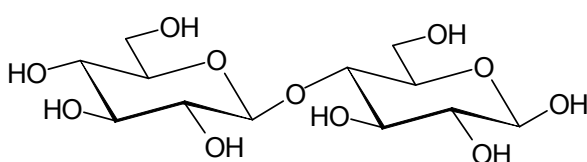
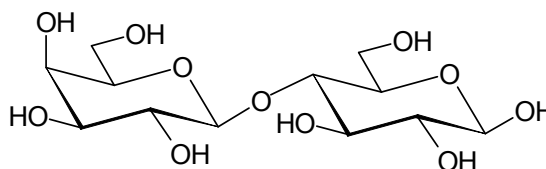
Redukující disacharidy

Maltosa (maltosum, cukr sladový) je 4-*O*-(α -D-glukopyranosyl)-D-glukopyranosa, vzniká při kyselé hydrolýze nebo trávení škrobu a je přítomna ve sladu.

tradiční vzorec α -maltosykonformační vzorec α -maltosyreálná struktura α -maltosy

Cellobiosa, 4-*O*-(β -D-glukopyranosyl)-D-glukopyranosa, má glukosylové zbytky rovněž vázány v poloze 1 \rightarrow 4, avšak vazbou β . Vzniká částečnou hydrolýzou celulosy.

Laktosa (lactosum, cukr mléčný) je 4-*O*-(β -D-galaktopyranosyl)-D-glukopyranosa. Je to nejdůležitější cukr v mléce všech savců; v kravském mléce 4-6 %, v ženském kolem 6 %. Laktosa je podstatně méně sladká než sacharosa.

tradiční vzorec β -cellobiosytradiční vzorec β -laktosykonformační vzorec β -cellobiosykonformační vzorec β -laktosy

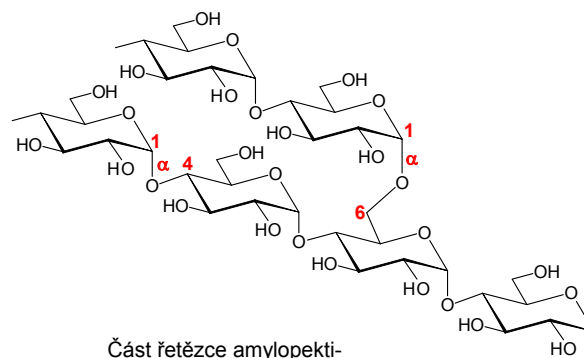
Laktulosa (lactulosum), 4-*O*-(β -D-galaktopyranosyl)-D-fruktofuranosa, je syntetický derivát laktosy. Trávicí enzymy tenkého střeva ji neštěpí, prakticky se nevstřebává, působí podobně jako potravinová vláknina. Sacharolytické bakterie střevní flóry odbourávají laktulosu na organické kyseliny. Její podání podporuje převahu sacharolytických bakterií nad proteolytickými (hnilobnými). Působí proto projímavě a omezuje vznik amoniaku. Uplatňuje se v terapii jaterních onemocnění.

22 Polysacharidy

Polysacharidy (glykany) jsou složené z několika set až tisíců monosacharidových jednotek. Jednotlivé molekuly monosacharidů jsou vázány α - nebo β -*O*-glykosidovými vazbami, nejčastěji 1→4 nebo 1→6. Řetězce polysacharidů mohou být lineární nebo rozvětvené. Na rozdíl od mono/disacharidů jsou polysacharidy ve vodě nerozpustné nebo tvoří koloidní roztoky. Nemají redukční vlastnosti (v molekule mají nejvýše jediný anomerní hydroxyl) a nechutnají sladce. Kyselou hydrolyzou se štěpí na své monosacharidové složky. Podle chemického složení se rozlišují **homopolysacharidy**, které se skládají z molekul pouze jediného monosacharidu, pouze z glukosy jsou vystavěny škrob, glykogen, celulóza a dextran. **Heteropolysacharidy** jsou složené ze dvou či více různých monosacharidů nebo jejich derivátů (např. uronových kyselin, aminocukrů), patří sem glykosaminoglykany, agar a některé složky vlákniny.

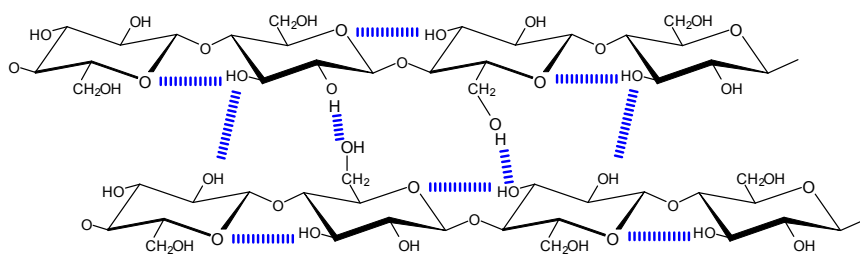
Homopolysacharidy

Škrob (amylum) je rezervní látkou rostlin obsažená zejména v bramborách, obilovinách, rýži. Pudinkový prášek je prakticky čistý škrob. Škrob se v horké vodě rozpouští na koloidní roztok. Škrob není jednotná látka, ale směs amylosy a amylopektinu. **Amylosa** tvoří 20-30 % většiny škrobů a skládá se z 250 až 1000 glukosových zbytků spojených α -1,4-glykosidovými vazbami. Vlivem α -glykosidové vazby nejsou molekuly rozloženy do délky jako u celulósy, ale řetězec je stočen do tvaru šroubovice. Enzym pankreatická amylasa hydrolyticky štěpí amylosu převážně na maltosu. **Amylopektin** je hlavní součástí škrobu (70-80 %). Molekulová hmotnost je obrovská, podle původu až 1 000 000. Skládá se rovněž z glukosových jednotek vázaných α glykosidovou vazbou. Molekula amylopektinu je větvená, na hlavní řetězec 1→4 se navazují vazbou α -1,6 postranní řetězce, na které se mohou navázat další postranní řetězce. K větvení dochází průměrně jednou na každých 20-25 glukosových zbytků. Amylasou se amylopektin hydrolyticky štěpí na maltosu a směs tri- až pentasacharidů zvaných **limitní dextriny**, z nichž některé jsou větvené (amylasa neštěpí vazby 1→6).



Glykogen, zvaný „živočišný škrob“, je rezervní látkou uloženou v játrech (5-10 %) a ve svalech (1%) živočichů. Vzniká syntézou z cukrů přijatých potravou. Slouží jako pohotovostní, ale rychle vyčerpatelný zdroj glukosy, jejímž odbouráním získává organismus energii. Strukturou je velmi podobný amylopektinu, má však kratší postranní řetězce a je více větvený. Na každém 5.-9. glukosovém zbytku hlavního řetězce je připojen vazbou α -1,6 postranní řetězec, který obvykle tvoří 10-14 glukosových jednotek. Molekulová hmotnost je velmi vysoká, u svalového glykogenu kolem 1 000 000, u jaterního 16 000 000 (odpovídá 100 000 glukosových jednotek). Přesto jsou však glykogeny rozpustné ve vodě na koloidní roztok. Enzym fosforylase štěpí glykogen fosforolyticky (tj. působením fosfátu, P_i) na glukosa-1-fosfát.

Celulosa (cellulosum) je nejrozšířenější organickou látkou na Zemi. Téměř čistou celulosou jsou vlákna bavlníku (*Gossypium hirsutum*), technická celulosa se získává ze dřeva. Celulosa tvoří nevětvené řetězce, molekuly glukosy jsou spojeny β -1,4-glykosidovou vazbou. Základním stavebním kamenem je cellobiosa. Vlákenné makromolekuly celulosy jsou několikrát přeloženy a propojeny vodíkovými můstky, celulosa je proto zcela nerozpustná ve vodě. Pro člověka a většinu živočichů je nestravitelná, protože jim chybí enzymy štěpící β -glykosidové vazby; celulosa prochází trávicím traktem jako vláknina (viz dále). Enzymy štěpící celulosu se vyskytují pouze u mikroorganismů. Pokud některým živočichům slouží celulosa jako živina, podílí se na jejím hydrolytickém rozštěpení takřka vždy mikroflóra; např. v bachoru přežvýkavců. Ve zdravotnictví se uplatňuje nejčistší celulosa jako obvazová vata, prášková mikrokrytalická celulosa (cellulosum microcristallinum) zevně k odsávání povrchových exsudátů.



Dva řetězce celulosy s H-vazbami

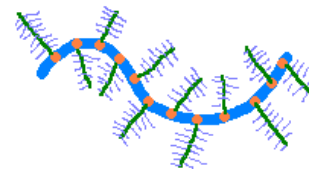
Deriváty celulosy. Alkylací alkoholových skupin glukosových jednotek se získávají polyethery methylcelulosa, hydroxyethylcelulosa a soli karboxymethylcelulosy, používané jako součásti tzv. bobtnajících laxativ. **Karboxymethylcelulosa** se navíc používá k přípravě perorálně podávaných forem některých léčiv nebo jako „slabý“ katex v iontově výměnné chromatografii. Oxidací a degradací celulosy se připravuje **karboxycelulosa** (carboxycellulosum calcicum), sloužící jako zásyp rychle zastavující kapilární nebo parenchymatózní krvácení.

Dextran je polysacharid složený z D-glukosy, glukosové jednotky jsou navzájem spojeny v lineární řetězce vazbami α -1,6, větvení je v polohách 3 a 4. Dextran vzniká ze sacharosy působením bakterie *Leuconostoc mesenteriodes*. Dextran vzniká rovněž v dutině ústní působením bakterie *Streptococcus mutans* a vytváří povlaky (plaky) na nečištěných zubech, které jsou odolné vůči slinné amylase. Molekulová hmotnost nativního dextranu se pohybuje v rozmezí 10 000 - 1 000 000. Koloidní roztoky dextranů se používají v lékařství jako krátkodobé náhražky krevní plazmy při akutním krvácení nebo v terapii popálenin. Pro tento účel se silně viskózní nativní dextran podrobuje hydrolyze na frakce o M_r 40 000 - 70 000 (dextranum 40, 60, 70). Gely připravené ze silně větvených dextranů umělým zesítováním jsou používány jako „molekulová síta“ v laboratořích ke gelovým filtracím nebo chromatografii (Sephadex).

Inulin je fruktan obsažený jako rezervní látka v hlízách topinamburu, slunečnice, čekanky aj. Skládá se z relativně malého množství D-fruktosy (méně než 100) a je proto rozpustný ve vodě. Fruktosové molekuly ve furanosové formě jsou spojeny vazbami β -2,1. Ve fyziologii se používá při určování extracelulárních prostorů (podán intravenózně vstupuje lehce do intersticia, nikoliv však do buněk) a rovněž k vyšetření filtrační funkce ledvin (inulinová clearance).

Heteropolysacharidy

Glykosaminoglykany (starší název mukopolysacharidy) tvoří sacharidovou složku velkých makromolekul **proteoglykanů**. V proteoglykanech jsou na mnoha místech polypeptidového řetězce navázány molekuly různých typů glykosaminoglykanů. Buď *O*-glykosidově na postranních řetězcích serinových nebo threoninových zbytků, nebo na dusík amidové skupiny asparaginových zbytků. Sacharidový podíl vysoko převyšuje podíl proteinový (až 95 %). Proteoglykany mají podpůrnou funkci v extracelulární matrix různých typů pojiva, zaplňují v ní prostor mezi kolagenními a jinými fibrilárními strukturami. Kromě toho se nacházejí v sekretech žláz a sekrečních buněk sliznic.



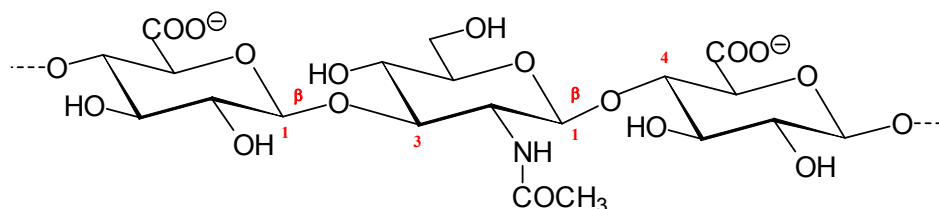
Část molekuly proteoglykanu

Charakteristickým rysem struktury glykosaminoglykanů je, že v řetězcích se střídají *N*-acetylované aminocukry s uronovými kyselinami. Obě tyto stavební jednotky mohou ještě obsahovat různá množství esterově vázaných sulfátových skupin, což jim spolu s karboxyly uronových kyselin dodává **výrazně kyselé vlastnosti**. Za obvyklých hodnot pH jsou tedy ve tkáních zdrojem velkého počtu negativních nábojů. Hlavní typy glykosaminoglykanů a jejich strukturní komponenty uvádí tabulka.

Glykosaminoglykan	Aminocukr	Uronová kys.	Sulfatace	Vazba aminocukru	Vazba kyseliny
Hyaluronová kyselina	GlcNAc	GlcA	-	β -1,4	β -1,3
Chondroitinsulfát	GalNAc	GlcA	GalNAc-4(6)	β -1,4	β -1,3
Keratansulfát	GalNAc	-	GalNAc-6	β -1,3	-
Heparin	GlcNAc	GlcA, L-IdoA	GlcNAc-6(N)	α -1,4	β/α -1,4
Dermatansulfát	GalNAc	GlcA, L-IdoA	GalNAc-4	β -1,4	β/α -1,3

GlcNAc (*N*-acetylglukosamin), GalNAc (*N*-acetylgalaktosamin), GlcA (D-glukuronová kys.), L-IdoA (L-iduronová kys.)

Hyaluronová kyselina je nejjednodušším glykosaminoglykanem, skládá se pouze z glukuronové kyseliny a *N*-acetylglukosaminu. Molekula je nerozvětvená, bez sulfátových skupin.



Hyaluronová kyselina se nachází v různých typech pojivových tkání, v synoviální tekutině a očním sklivci. Je zřejmě jediným z kyselých glykosaminoglykanů, který se vyskytuje i volný, bez kovalentně navázaných proteinů.

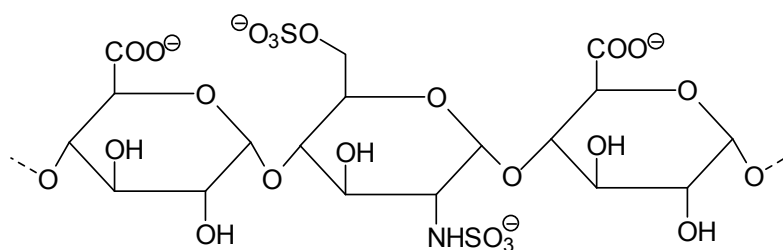
Na řetězec hyaluronátu se však může nekovalentními interakcemi napojovat velký počet polypeptidových řetězců proteoglykanů, čímž vznikají obrovské proteoglykanové komplexy vyplňující mezibuněčné prostory v některých tkáních. Hyaluronová kyselina tvoří velmi vazké (viskózní) roztoky, její přítomnost omezuje průnik mikroorganismů a jiných cizorodých částic extracelulárním prostorem. Vazby aminoglykosylů β -1,4 v hyaluronátu a chondroitinsulfátu hydrolyticky štěpí enzym **hyaluronidasa**, která působí v kůži a v pojivových tkáních jako průnikový faktor (spreading factor). Je-li tento enzym produkován patogenními bakteriemi, mohou snadno proniknout mezibuněčnou hmotou do tkáně a může se tak šířit infekce.

Chondroitinsulfát se podílí na stavbě pojivových tkání společně s hyaluronovou kyselinou; především je na něj bohatá chrupavka. Iontové interakce s mikrofibrilami kolagenu zpevňují strukturu kolagenních fibril.

Dermatansulfát se liší tím, že místo části molekul D-glukuronové kyseliny obsahuje L-iduronovou kyselinu.

Keratansulfáty jsou rovněž složkou proteoglykanů, zejména v chrupavce a rohovce. Od předcházejících struktur se výrazně odlišují tím, že neobsahují uronové kyseliny, místo nich jsou v polysacharidovém řetězci molekuly galaktosy.

Heparin je heteropolysacharid složený ze glukosamin-*N*-sulfátu, glukuronové kyseliny a L-iduronové kyseliny (M_r 17 000 - 20 000). Obsah kyseliny sírové je vysoký, poloha sulfátových skupin je různá. Přírodní heparin se nachází v mnoha tkáních a v bazofilních granulích žírných buněk jako heterogenní směs, jejíž složky se liší molekulovou hmotností. Heparin má antikoagulační účinek (používá se k získávání nesrážlivé krve nebo plazmy). Zabraňuje srážení krve inhibicí přeměny protrombinu na trombin a působení trombinu na fibrinogen. V poslední době je heparin nahrazován tzv. nízkomolekulárními hepariny, frakce o M_r 4 000 - 6 000 mají zachovaný antithrombotický účinek.



Část řetězce heparinu

Agar

je heteropolysacharid vyskytující se v některých mořských řasách. Skládá se z lineární agarosy a větveného agaropektinu. Agarosa je tvořena pravidelně se střídajícími a částečně methylovanými zbytky D- a L-galaktosy spojených převážně vazbou 1→3. Agaropektin je složen z D-galaktosy a D-galakturonové kyseliny zčásti sulfatované. Agar tvoří pevné gely a používá se hojně k přípravě bakteriálních živných půd v mikrobiologii, v laboratořích jsou agarosové gely vhodným nosičem pro elektroforézu makromolekulárních látek.

Vláknina

Potravinová vláknina (angl. dietary fibre) je různorodá směs rostlinných polysacharidů a doprovodných látek, které se neštěpí v trávicím traktu člověka. Podle rozpustnosti ve vodě rozlišujeme vlákninu nerozpustnou (celulosa, hemicelulosa a nesacharidový polymer lignin) a vlákninu rozpustnou (pektin, slizy).

Hemicelulosa doprovázejí v rostlinách celulosu. Tyto heteropolysacharidy obsahují kromě glukosy a mannosy hlavně pentosy, D-xylosu, L-arabinosu, dále kyselinu glukuronovou a galakturonovou. Hemicelulosa obsažená v rostlinné stravě jsou ve výživě velmi žádoucí. Nejvíce hemicelulosa je v celozrnných obilninách, koncentrovaným zdrojem jsou otruby. **Pektiny** tvoří hlavní složku rozpustné vlákniny. Jsou složkou mezibuněčných vrstev vyšších rostlin, ovocných plodů a zeleniny. Nejvíce pektinu obsahují jablka, rybíz, angrešt, rajčata, mrkev. Za základní typ je možné pokládat **pektovou kyselinu**, α -1,4-D-galakturonan; v nevětvených řetězcích je určitý počet karboxylů galakturonové kyseliny esterifikován methanolem. S vodou tvoří koloidní, viskózní roztoky, při vyšší koncentraci a za chladu snadno přecházející v gely (ovocné rosoly, džemy). Trávicí enzymy neštěpí jejich glykosidové vazby, část z nich však podléhá rozkladu působením bakteriální flóry tlustého střeva.

Rostlinné slizy obsahují hexosy, pentosy, uronové kyseliny a používají se hojně jako aditiva v potravinářském průmyslu, některé jako laxativa. Nejběžnějším příkladem jsou slizy **ovesných vloček** zřetelně viditelné při konzumaci ovesné kaše. **Psyllium** je rozpustná vláknina z osemení jitrocele indického, užívá se jako nenávykové laxativum, podobné účinky má také **lněné semínko** (semen lín).

Průměrný obsah celkové vlákniny (%) ve vybraných potravinách

Otruby	44	Rybíz	9	Broskve	5
Sušený kokos	24	Borůvky	8	Švestky	4
Sušené fíky	19	Hrozinky	7	Chléb běžný	4
Mandle	15	Celozrnné pečivo	7	Mrkev	3
Sušené švestky	14	Luštěniny	6	Jablka	2
Ovesné vločky	10	Ořechy	6	Rohlík	1

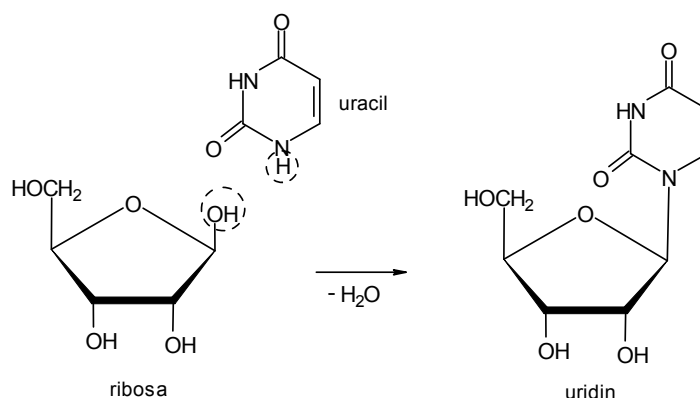
Význam vlákniny

- Hemicelulosa jsou v trávicím traktu vysoce hydratovány. Zvětšení objemu střevní náplně podporuje žádoucím způsobem peristaltiku, zvláště tlustého střeva (prevence a léčba zácpy).
- Vláknina podporuje v mikroflóře tlustého střeva rozmnožení sacharolytických bakterií, odpovědných za kvasné děje (na úkor proteolytických bakterií, vyvolávajících děje hnilobné).
- Složky vlákniny vykazují efekt adsorbentu - sorbují některé nízkomolekulární dusíkaté látky a žlučové kyseliny (nepřímý způsob odstraňování cholesterolu z těla).
- Hmota vlákniny omezuje přístup pankreatických enzymů k substrátům a snižuje tak absorpci živin střevní stěnou. Zpomaluje se vstřebávání glukosy a tím se snižují nároky na sekreci inzulínu, která by jinak byla potřebná k úpravě zvýšené hladiny glukosy v krvi. Byl dokázán i příznivý vliv vlákniny z obilovin na postprandiální zvýšení koncentrace lipoproteinů v krevní plazmě, neefektivnějšími se ukázaly ovesné a rýžové otruby.
- Pektiny jsou zvláště prospěšné tím, že z alkalického střevního obsahu dosti pevně vážou toxické kovové ionty, a to úměrně počtu neesterifikovaných karboxylových skupin.
- Již několik let se sleduje nepřímý vztah obsahu vlákniny v potravě a výskytu zejména kolorektálního karcinomu. Možné antitumorové působení vlákniny je snad způsobeno sníženou aktivací některých přirozených kancerogenů účinkem mikroflóry trávicího traktu.

23 Nukleosidy a nukleotidy

Nukleosidy

jsou sloučeniny, v nichž jsou dusíkatá báze a sacharid spojeny *N*-glykosidovou vazbou, která formálně vzniká odštěpením vody. Sacharidovou složkou je ribosa nebo deoxyribosa, dusíkatými bázemi jsou nejčastěji purinové báze **adenin** a **guanin** nebo pyrimidinové báze **uracil**, **cytosin** a **thymin**. Oba typy bází jeví tautomerii, ovšem v buňkách s hodnotou pH přibližně 7,0 existuje hydroxylová skupina převážně v laktamové (tzn. oxo) formě, aminoskupiny guaninu a cytosinu zůstávají ve formě laktimové.



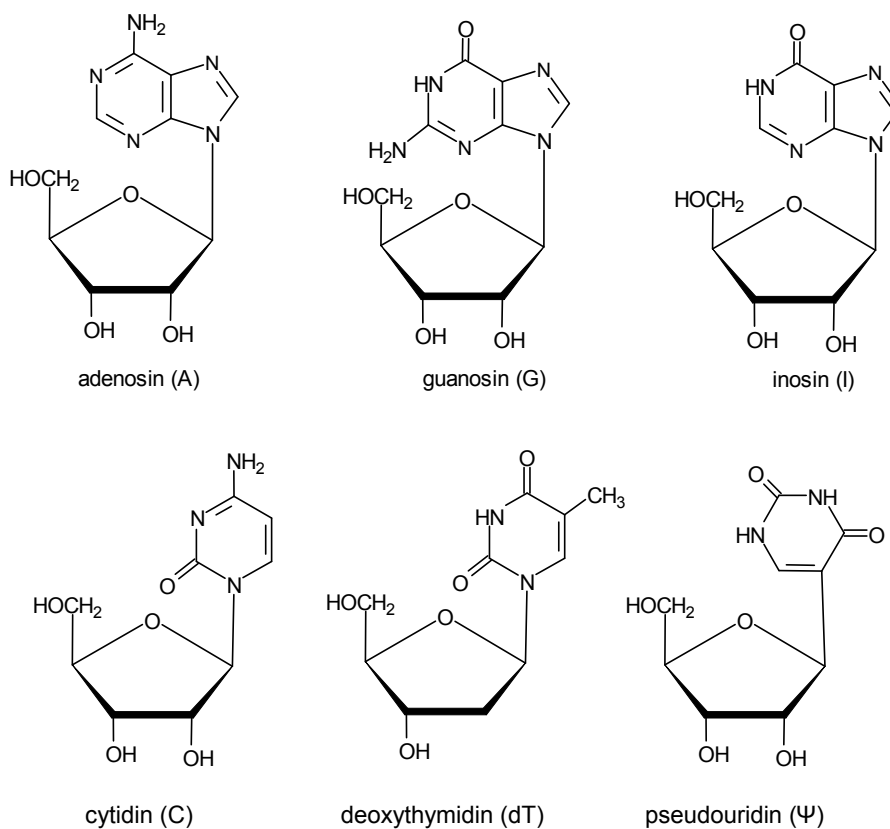
Modifikované purinové nebo pyrimidinové báze vyskytující se v některých nukleových kyselinách se obecně označují jako **minoritní báze**. Jsou to např. N⁶-methyladenin, hypoxanthin, 5-methylcytosin a 5,6-dihydrouracil. Pseudouridin není glykosid, báze je vázána na pentosu atypickým způsobem (vazba C-C).

Nukleosidy mají triviální názvy, které jsou odvozeny od názvů bází (viz tabulka). Názvy purinových nukleosidů končí *-osin* (adenin → adenosin), pyrimidinové nukleosidy mají zakončení *-idin* (uracil → uridin). Uhlíkové atomy pentosy jsou označeny čísly 1'–5', aby byly odlišeny od číslování báze. Chybí-li v názvu nukleosidu přesnější označení, pokládá se za zřejmé, že purinová báze je glykosylována na atomu dusíku N9, pyrimidinová báze glykosylována na atomu N1. *N*-glykosidová vazba má konfiguraci β, glykosylem je tedy β-D-ribofuranosyl.

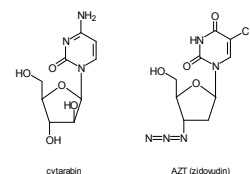
Báze	Nukleosid	Nukleotid
Adenin	adenosin (A)	adenosin-5'-monofosfát (AMP) ^a
Guanin	guanosin (G)	guanosin-5'-monofosfát (GMP)
Hypoxanthin	inosin (I)	inosin-5'-monofosfát (IMP)
Cytosin	cytidin (C)	cytidin-5'-monofosfát (CMP)
Uracil	uridin (U)	uridin-5'-monofosfát (UMP)
Thymin	deoxythymidin (dT)	deoxythymidin-5'-monofosfát (dTMP)

^aAMP je někdy nazýván adenylová kyselina (adenylát).

Nukleosidy jsou dosti polární sloučeniny, rozpustné ve vodě. Jejich *N*-glykosidovou vazbu lze tak jako u jiných glykosidů hydrolyticky rozštěpit zředěnými kyselinami, v alkalickém prostředí je velmi stálá.



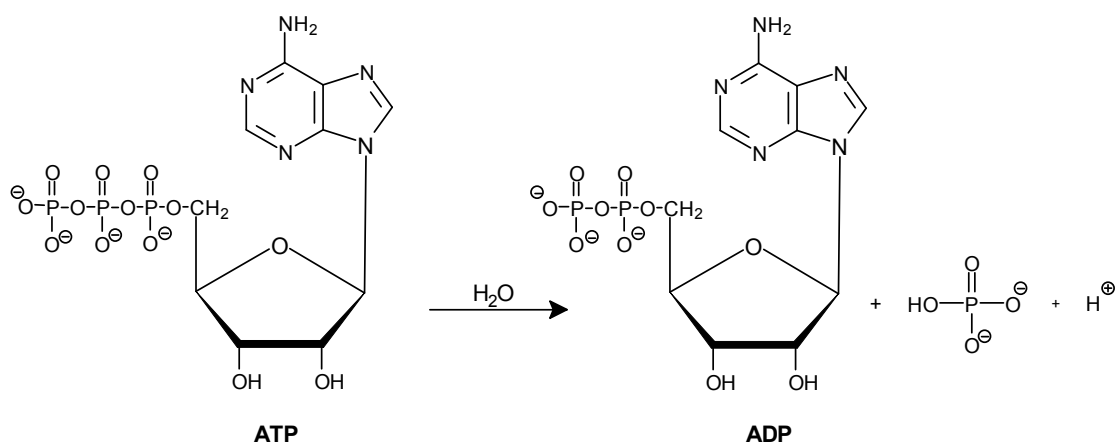
Syntetické nukleosidy. V medicíně se používají i nukleosidy s pozměněnou cukernou složkou. Účinkují jako inhibitory syntézy nukleových kyselin (**cytarabin**, na cytosin je navázán β -D-arabinosyl). **Azidothymidin** (AZT, zidovudinum, s navázanou azidovou skupinou $-N_3$) inhibuje reverzní transkriptasu HIV.



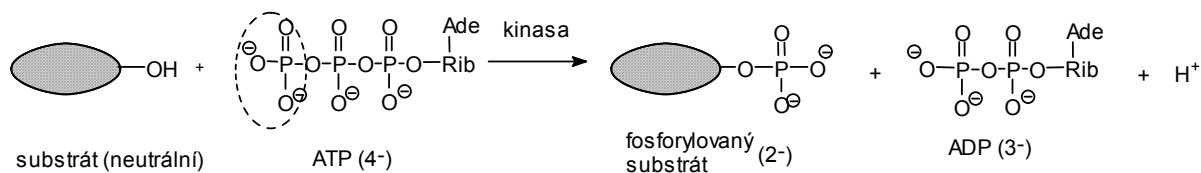
Nukleotidy

jsou deriváty nukleosidů, v nichž se na ribosu váže esterovou vazbou kyselina fosforečná, nejčastěji v pozicích 5' nebo 3'. Obecný název nukleotidu je pak nukleosid-fosfát. U konkrétních názvů se uvádí poloha fosfátové skupiny na ribose, např. adenosin-5'-fosfát. Pokud v některých názvech nebo zkratkách číselný lokant chybí (např. AMP), předpokládá se vazba fosfátové skupiny na hydroxyl pentosy v poloze 5'. Nukleotidy jsou polární sloučeniny, fosfátová skupina jim dodává kyselý charakter. V roztocích při pH 7,0 existují **nukleosid-monofosfáty** převážně jako anionty se dvěma zápornými náboji, jejich esterově navázaný fosfát lze odštěpit. **Nukleosid-difosfáty** a **nukleosid-trifosfáty** mají na hydroxylovou skupinu pentosy (zpravidla v poloze 5') esterově vázaný zbytek kyseliny difosforečné nebo trifosforečné. Vznikají tak, že se na fosfát nukleosid-monofosfátů navazuje **anhydridovou vazbou** další jedna nebo dvě fosfátové skupiny. K vytvoření těchto anhydridových vazeb je zapotřebí značného množství Gibbsovy energie získávané oxidacemi živin, a to nejvíce v dýchacím řetězci. Tento proces syntézy ATP z adenosin-difosfátu (ADP) a anorganického fosfátu (P_i) se nazývá aerobní fosforylace.

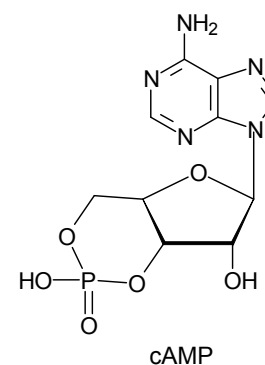
Energie akumulovaná vytvořením dvou anhydridových vazeb činí z nukleosid-trifosfátů **vysokoenergetické (makroergní)** sloučeniny, nejuniverzálnější z nich je **adenosin-5'-trifosfát (ATP)**. Hydrolýza ATP na ADP a fosfát je silně exergonní reakce. Gibbsova energie uvolněná v této reakci je využívána k uskutečnění mnoha biochemických dějů, enzymově katalyzovaných endergonních reakcí, k vytvoření koncentračních gradientů na membránách, ke svalové kontrakci atd. ATP tak v buňkách představuje pohotovou zásobu chemické energie. Jeho koncentrace mají vesměs hodnotu několika málo mmol/l. Není to mnoho, v řadě tkání by postačily krýt energetickou potřebu jen po několik sekund. ATP se však průběžně a neobvykle rychle doplňuje fosforylací ADP, závislou na oxidačním odbourávání živin. Lidské tělo během 24 hodin vyrobí (a zase rozštěpí) kolem 70 kg ATP, tedy přibližně tolik, co samo váží.



Mimořádný význam mají v buňkách přenosy koncové skupiny $-\text{PO}_3^{2-}$ z ATP na jiné sloučeniny. Tyto **fosforylační reakce** katalyzují četné specifické enzymy, obecně zvané **kinasy**. Produktem může být i další makroergní sloučenina, zejména vznikne-li opět vazba **anhydridová** (syntéza nukleosid-trifosfátů vazbou $-\text{PO}_3^{2-}$ na nukleosid-monofosfát, syntéza acylfosfátů přenosem $-\text{PO}_3^{2-}$ na karboxyl kyseliny) nebo **amidová** (syntéza kreatinfosfátu navázáním $-\text{PO}_3^{2-}$ na guanidinovou skupinu kreatinu). Přenosem skupiny $-\text{PO}_3^{2-}$ z ATP na hydroxyl vznikají **fosforečné estery**. Nepatří sice mezi makroergní sloučeniny, bývají však často reaktivními meziprodukty různých metabolických drah. Zvláštní význam v regulaci funkce mnoha proteinů má vratná fosforylace hydroxylových skupin jejich serinových, threoninových nebo i tyrosinových zbytků, katalyzovaná různými typy **proteinkinás**.

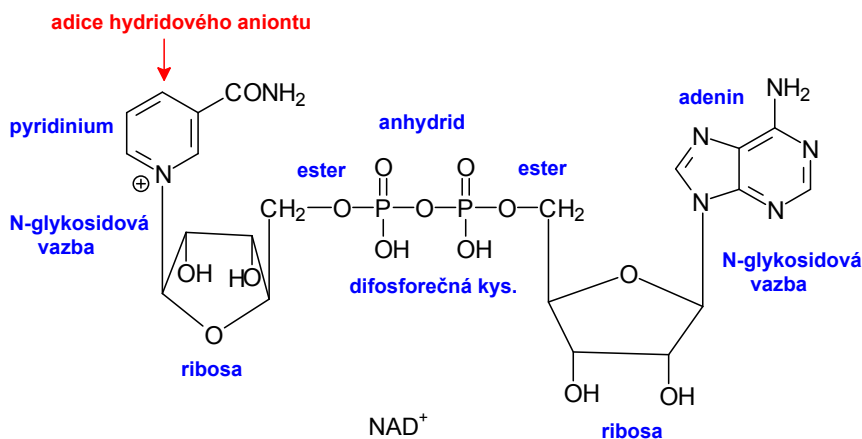


Cyklické nukleotidy představují zvláštní skupinu nukleosid-monofosfátů. Fosfát je v nich vázán diesterově mezi 3'-OH a 5'-OH skupiny ribosy. Cyklický adenosin-3',5'-monofosfát (**cAMP**) vzniká intracelulárně z ATP katalytickým účinkem enzymu adenylátcyklasy. Patří mezi tzv. druhé posly, v buňce zprostředkuje účinek různých hormonů nebo neurotransmiterů, které se navázaly na specifické receptory umístěné na vnější straně cytoplazmatické membrány. Na koncentraci cAMP v buňce pak závisí aktivita určitých typů proteinkinás a buněčná odpověď je vyvolána fosforylací některých proteinů.



Nukleotidové koenzymy

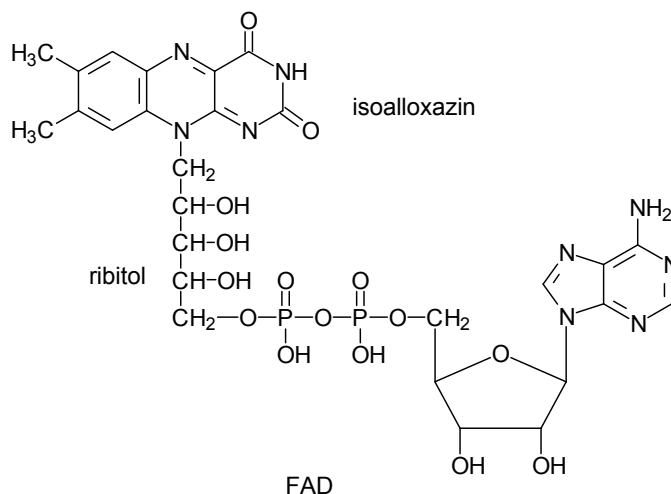
Mezi nukleotidy se strukturně řadí i koenzymy oxidoredukčních reakcí NAD^+ , NADP^+ , FMN a FAD. Jako **pyridinové nukleotidy** se označují koenzymy NAD^+ (nikotinamidadenindinukleotid) a NADP^+ (nikotinamidadenindinukleotid-fosfát). Oba tyto koenzymy dehydrogenas jsou dinukleotidy. Adenosin-fosfát je v nich spojen anhydridovou vazbou s fosfátem druhého nukleotidu, jehož bázi je nikotinamid. NADP^+ obsahuje jednu fosfátovou skupinu navíc, v adenosinové části je na hydroxyly ribosy v poloze 2' navázán zbytek kyseliny fosforečné. Funkce koenzymů již byla vysvětlena (viz kap. 17). Dvěma atomy vodíku, odebranými v dehydrogenační reakci molekule substrátu, se oxidovaná forma NAD^+ redukuje tak, že její pyridiniový kruh přijme hydridový aniontu H^- ($\text{H} + \text{e}^-$), a zbývající H^+ se uvolní do prostředí: $\text{NAD}^+ + 2\text{H} \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$. Dihydropyridinový kruh ztratil aromatický charakter a trojvazný atom dusíku nemá kladný náboj. Analogickým způsobem probíhá také redukce NADP^+ .



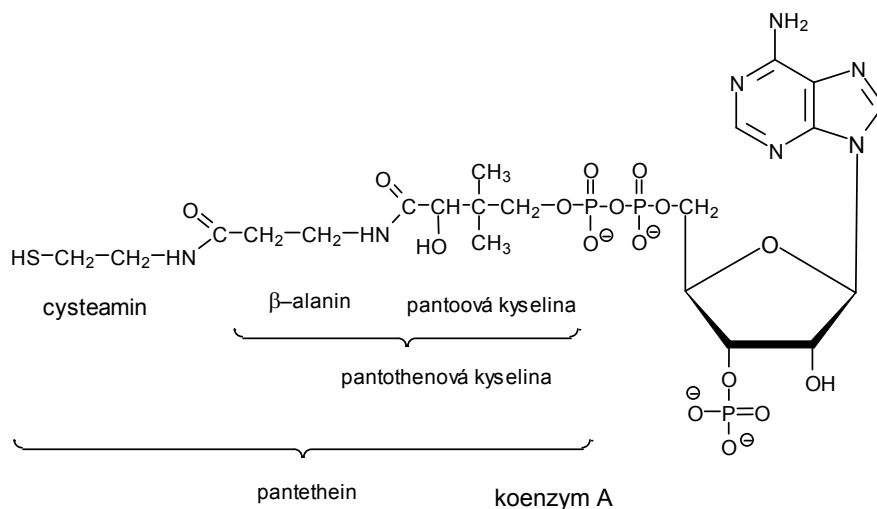
Flavinové nukleotidy jsou prostetickými skupinami flavinových enzymů. Jejich bazickou složkou je substituovaný isoalloxazin, derivát benzopteridinu, na nějž se váže v poloze N9 zbytek pětiuhlíkatého cukerného alkoholu ribitolu. Název této sloučeniny je **riboflavin** (vitamin B_2). Jeho fosforylací vzniká kofaktor riboflavin-5'-fosfát, označovaný jako **FMN** (flavinmonoukleotid). Pojmenování není zcela správné, protože nejde o nukleotid, tj. N-glykosid ribosafosfátu, nýbrž o derivát ribitolu, vazba ribitolu není glykosidová. Toto označení i zkratka se však vžily, jelikož podobnost s nukleotidy je zřejmá. Většina flavoproteinů neobsahuje „mononukleotid“, nýbrž flavinadenindinukleotid, **FAD**. Podobně jako v pyridinových koenzymech je v FAD vázán riboflavin-fosfát a adenosin-fosfát anhydridovou

difosfátovou vazbou. Funkce flavinových kofaktorů v redoxních reakcích katalyzovaných flavinovými dehydrogenasami spočívá v přenosu dvou atomů vodíku (viz kap. 17).

V obou redukovaných formách, označovaných jako FMNH₂ a FADH₂, jsou vodíky navázány v isoalloxazinu na dusíky N1 a N10, místo dvou konjugovaných dvojných vazeb zůstává mezi uhlíky vazba jediná.

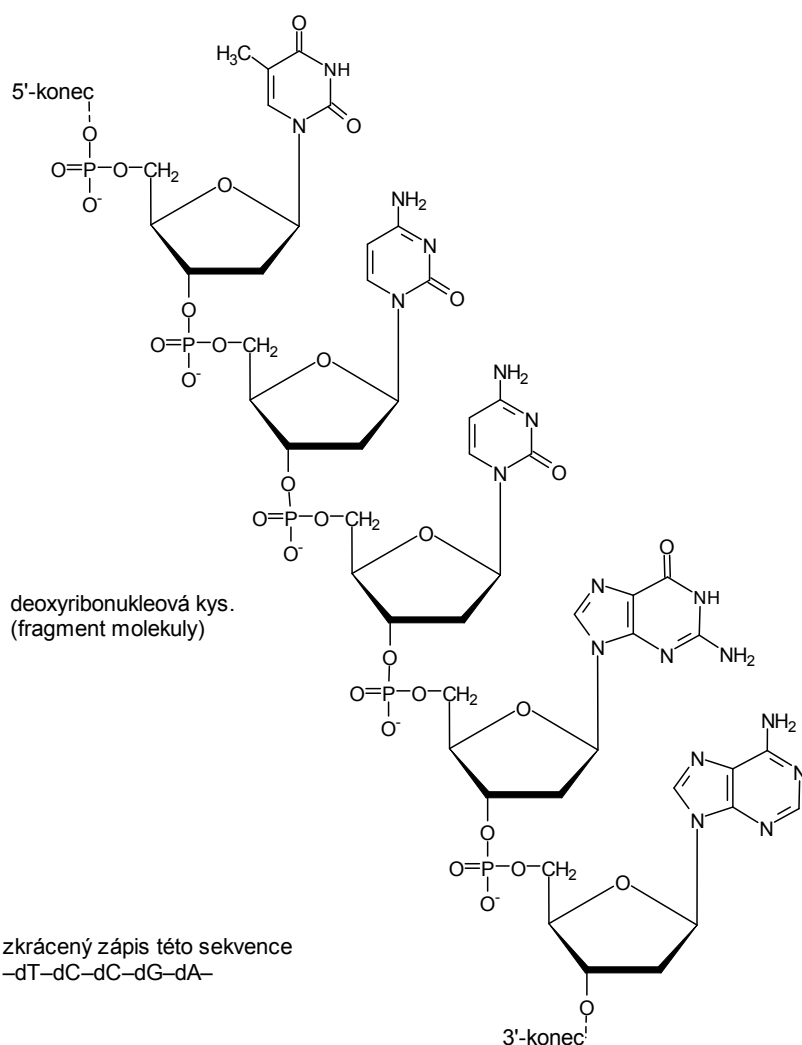


Významnou sloučeninou obsahující adeninový nukleotid je **koenzym A** (CoA, CoA-SH). Označení A se mu dostalo po zjištění, že je nezbytným kofaktorem mnoha enzymově katalyzovaných acetylací; je však téměř univerzálním přenašečem i jiných acylů, např. mastných a žlučových kyselin. Navázáním acylu na -SH skupinu koenzymu A vznikají makroergní thioestery **acyl-koenzymy A**, které představují vysoce aktivované formy příslušných kyselin. Acyly navázané na koenzym A snáze podléhají přeměnám nebo jsou přenášeny na jiné substráty. Mimořádné postavení v metabolismu má **acetyl-CoA** (aktivovaná octová kyselina), jenž je produktem aerobního odbourání sacharidů (vzniká dekarboxylací pyruvátu), β -oxidace mastných kyselin a odbourání některých aminokyselin. Je výchozí látkou biosyntézy mastných kyselin a cholesterolu. Kvantitativně nejdůležitější reakce, na níž se podílí acetylkoenzym A je syntéza citronové kyseliny v citrátovém cyklu. Struktura koenzymu A je komplikovaná. Můžeme si jej rozložit na adenosin-3',5'-difosfát a pantetheinfosfát, které se vážou anhydridově prostřednictvím fosfátových zbytků. Pantethein-fosfát má volnou -SH skupinu, na níž se mohou navázat thioesterově acyly. Kromě toho, že je součástí koenzymu A, je rovněž prostetickou skupinou enzymového komplexu katalyzujícího biosyntézu mastných kyselin. **Pantethein** je růstovým faktorem mnohých mikroorganismů; skládá se z pantoové kyseliny, β -alaninu a thiolu cysteaminu. Sloučenina, která se skládá z pantoové kyseliny (2,4-dihydroxy-3,3-dimethylmáslé) a β -alaninu, je známá jako **pantothénová kyselina**, řazená do vitaminů skupiny B (viz kap. 33).



24 Nukleové kyseliny

Nukleové kyseliny jsou polynukleotidy složené z několika desítek až milionů nukleotidů. Jednotlivé nukleotidy se v nich spojují **3',5'-fosfodiesterovými vazbami**. Na 3'-OH skupinu nukleotidu se váže 5'-fosfátová skupina nukleotidu následujícího. Řetězce všech nukleových kyselin jsou tak složeny z pravidelně se opakující sekvence fosfát-pentosa, k nimž jsou na anomerních uhlících (C1') ribos nebo 2-deoxyribos navázány *N*-β-glykosidovými vazbami purinové nebo pyrimidinové báze. Ve specifickém sledu bází vázaných v polynukleotidovém řetězci je obsažena genetická informace, jejíž uchování a předávání dceřiným buňkám je základní funkcí nukleových kyselin.

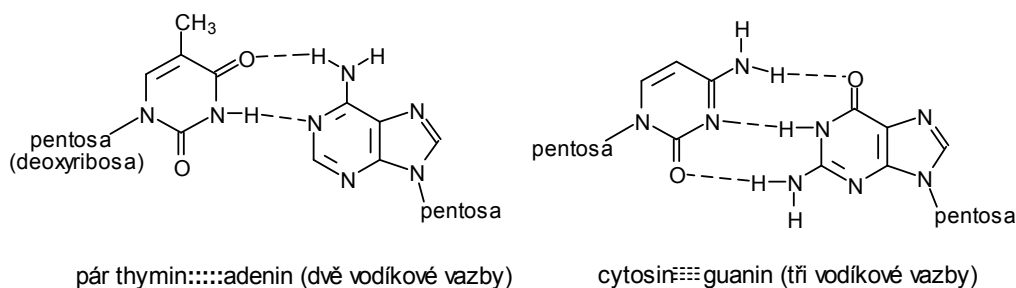


Polynukleotidové řetězce vykazují **polaritu**. Každý řetězec má svůj 5'-konec a 3'-konec; na 5'-konci má nukleotid volnou fosfátovou skupinu na 5. uhlíku pentosy, na opačném konci řetězce je nukleotid s volnou hydroxylovou skupinou na 3. uhlíku pentosy. Sekvence nukleotidů v polynukleotidovém řetězci (primární struktura řetězce) se čte vždy ve směru od 5'- konce k 3'- konci. V buňkách při pH

kolem 7 je ionizován zbytek kyseliny fosforečné v diesterových vazbách, nukleové kyseliny jsou **polyanionty**.

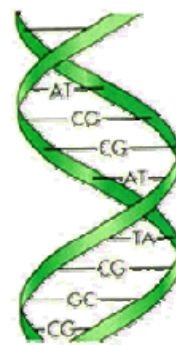
Deoxyribonukleové kyseliny (DNA)

Molekuly DNA jsou nositelem genetické informace, replikované molekuly zajišťují předání genetické informace dalším generacím buněk nebo organismů. Úseky DNA nesoucí informaci o syntéze bílkovin se označují jako **strukturní geny**. Soubor všech genů, které kódují syntézu proteinů nebo jsou přepisovány do struktury RNA nebo mají regulační funkci, se nazývá **genom**. Lidský genom je obsažen v jaderných a v mitochondriálních DNA. DNA jsou extrémně dlouhé polynukleotidy, obsahují vedle deoxyribosy a kyseliny fosforečné purinové báze adenin a guanin a pyrimidinové báze cytosin a thymin. Výskyt thyminu je typický pro deoxyribonukleové kyseliny, ribonukleové obsahují místo něho uracil. Molekuly DNA jsou dvouvláknové (double-stranded, dsDNA), průběh řetězců je antiparalelní, tzn. směr vazeb v jednom řetězci je 5'→3', a ve druhém 3'→5'. Oba polynukleotidové řetězce jsou navzájem **komplementární**, tj. proti sobě umístěné nukleotidy jsou poutány vodíkovými vazbami mezi bázemi. Vodíkové vazby se v DNA vytváří u párů adenin - thymin a guanin - cytosin:



Tím je vždy přítomno stejné množství purinových i pyrimidinových bází. Odlišný však bývá poměr párů adenin-thymin k párům guanin-cytosin, obvykle převažuje počet párů adenin-thymin. Molekuly DNA v jádře lidské buňky jsou mimořádně velké. Každý chromosom z 23 párů v diploidní buňce obsahuje jednu dvouřetězcovou molekulu DNA. Ta se skládá z přibližně sta až tří set milionů nukleotidových párů.

Svazek dvou polynukleotidových řetězců je stočený kolem podélné osy a vytváří **dvoušroubovici** (Watson a Crick 1953, Nobelova cena 1962). Kostru molekuly DNA tvoří diesterově vázané molekuly deoxyribosy a fosfátu. Z povrchu vyčnívají do prostoru fosfátové skupiny se zápornými náboji. Do nitra dvojité šroubovice (helixu) jsou orientovány purinové a pyrimidinové báze. Plocha bází je orientována kolmo k podélné ose molekuly DNA. Plocha deoxyribosy je orientována téměř kolmo k ploše báze (je tedy přibližně paralelní s osou molekuly DNA). Páry bází leží vodorovně, čímž je umožněna interakce jejich π -elektronů. Poloha bází nad sebou (tzv. stohování bází, base-stacking) výrazně přispívá ke konformační stabilitě dvoušroubovice. V buňkách i v roztoku za běžných podmínek (vysoký stupeň hydratace, nízká koncentrace solí) je obvyklá pravotočivá **B-forma** dvoušroubovice, jež má 10 nukleotidových párů na otáčku. Na povrchu B-formy dvoušroubovice jsou mezi řetězci dva podélné žlábký, „mělký“ a „hluboký“.



Dvoušroubovice DNA

boký". Větší z nich umožňuje interakce proteinů se specifickými sekvencemi bází.

Podobně jako při zahřívání bílkovin (denaturace) nezůstává ani dvojřetězcová šroubovice stabilní. Zahříváme-li DNA v roztoku NaCl asi na 80-90 °C, uvolní se vodíkové vazby mezi komplementárními bázemi a DNA se bez porušení kovalentních vazeb rozdělí na dvě samostatná vlákna. Tento jev se označuje jako **teplotní denaturace DNA** a kromě snížení viskozity roztoku se projeví vzrůstem světelné absorpce. Tento rozpad struktury šroubovice se přirovnává k procesu tání, při němž se bortí krystalová mříž a v přeneseném smyslu se mluví o teplotě tání, která je vyšší u DNA s větším obsahem párů guanin-cytosin. Teplotní denaturace DNA je reverzibilní, pozvolným snížením teploty roztoku se navodí renaturace, tzn. obnoví se původní dvoušroubovicová DNA. Prudké zchlazení renaturaci znemožní. Za vhodných podmínek může nastávat **hybridizace** - spojení úplně nebo částečně komplementárních řetězců pocházejících z různých molekul DNA, rovněž i analogická spojení jednovláknové DNA s RNA-řetězcem. Vzniklé hybridy jsou buď dokonalé dvouřetězcové DNA (homoduplexy při úplné komplementaritě), nebo hybridy DNA, v nichž tvoří dvoušroubovici jen části molekuly (heteroduplexy). Podobně spojením komplementárních úseků řetězců DNA a RNA vznikají hybridy RNA-DNA. Hybridní molekuly vznikají *in vivo* (transkripce, reverzní transkripce), navodit je lze *in vitro*.

V jádrech buněk eukaryontů se DNA nachází kondenzovaná ve formě chromatinu, je v něm asociována s bazickými proteiny histony. Při procesu označovaném jako **replikace** se ke každému vlákně DNA vytváří komplementární nové vlákno. Syntézou podle každého z obou řetězců vznikají ze všech DNA dvě totožné dvouřetězcové molekuly DNA.

Mitochondriální DNA determinuje strukturu části bílkovin těchto organel. Představuje pouze malý podíl (cca 1 %) celkového obsahu DNA v buňce. Molekuly těchto mitochondriálních DNA jsou dvoušroubovicové, cirkulární a značně menší, než v případě jaderných DNA. Předpokládá se, že se jedná o pozůstatky genetického aparátu samostatných aerobních mikroorganismů, které se v průběhu dlouhodobé symbiosy a adaptace přeměnily na buněčné organely hostitelských buněk; svědčí pro to i jejich schopnost autonomně se rozmnožovat.

Ribonukleové kyseliny (RNA)

Řetězce RNA jsou podobné řetězcům DNA, 3',5'-fosfodiesterové můstky v nich spojují ribonukleosidy. Namísto thyminu se v ribonukleových kyselinách navazuje uracil, v některých druzích RNA se vyskytují modifikované báze. Molekuly RNA jsou na rozdíl od DNA kratší a v živočišných buňkách pouze jednořetězcové. I v jednořetězcových molekulách však mohou existovat úseky uspořádané do dvoušroubovice - **ramének** (je to tehdy, vyskytují-li se v řetězci RNA sekvence bází v opačné polaritě komplementární).

Syntéza ribonukleových kyselin se uskutečňuje procesem **transkripce**, přepisováním genetické informace z DNA. Nukleotidová sekvence RNA vzniká transkripcí matricového řetězce DNA s opačnou polaritou (řetězce templátového). Sekvence RNA je tedy (až na záměnu uridinu za thymidin) shodná se sekvencí netranskribovaného, kódujícího řetězce DNA. Bezprostředním produktem transkripce jsou **primární transkripty RNA**. Ještě před transportem z buněčného jádra podléhají mnoha posttranskripčním úpravám, nejzásadnější je úprava enzymovým sestřihem, při níž jsou rozsáhlé části řetězců (tzv. introny) vyloučeny a rozloženy. Podle funkce se rozlišují tři druhy ribonukleových kyselin: mediátorová RNA (mRNA, messenger = posel), ribosomová RNA (rRNA) a transferová RNA (tRNA). Liší se velikostí molekuly a složením bází. Všechny se specifickým způsobem uplatňují při syntéze proteinů.

Mediátorové RNA (mRNA) představují jen několik málo procent všech RNA v buňce, jsou však skupinou nesmírně různorodou. Nesou z jádra přepis genetické informace obsažené ve strukturálních genech a na ribosomech slouží jako předloha pro syntézu proteinů. Proto pro každý protein vytvářený

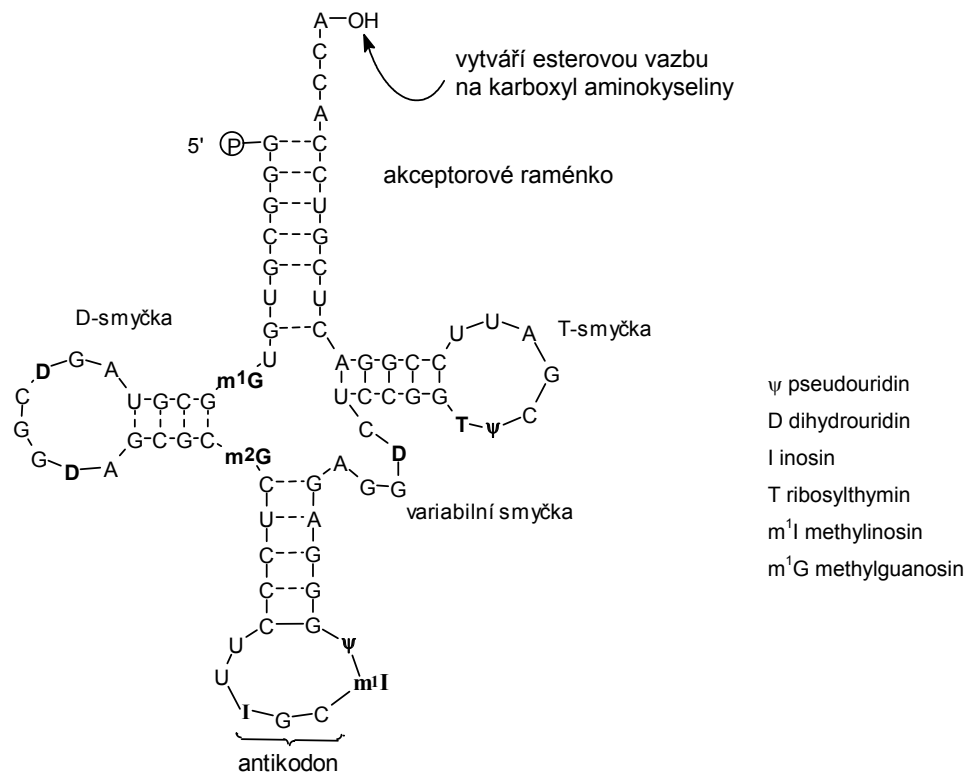
buňkou musí existovat specifická mRNA, která obsahuje transkript jednoho genu. V jeho nukleotidové sekvenci je sledem trojic (tripletů) po sobě následujících bází určena primární struktura jednoho polypeptidového řetězce. Každá z 20 kódovaných aminokyselin je ve struktuře mRNA reprezentována trojicí bází, označovanou jako **kodon**. Kodony signalizují jednak začátek a konec syntézy na ribosomu, jednak pořadí, ve kterém jsou aminokyseliny zařazeny do polypeptidu. Molekulová hmotnost cytoplazmatických mRNA je obvykle řádu $10^5 - 10^6$, avšak je podstatně větší než by odpovídalo úseku kódujícímu protein. Na 5'- a zvláště na 3'-konci jsou dosti dlouhé a často různým způsobem modifikované nekódující sekvence, které se podílejí na stabilitě molekuly a regulaci její funkce. Biologický poločas mRNA v savčích buňkách má hodnotu nejčastěji v rozpětí desítek minut až hodin.

Ribosomové RNA (rRNA) jsou v buňkách nejrozšířenější, představují až 80 % všech buněčných RNA. Vyskytují se v několika typech, které se odlišují velikostí i složením bází a charakterizují se obvykle hodnotou sedimentační konstanty (S). Jsou strukturální součástí podjednotek ribosomů, na jejichž povrchu probíhá translace. V ribosomech vyšších organismů nacházíme čtyři typy rRNA - malá podjednotka obsahuje jednu molekulu 18S-RNA, velká po jedné molekule 5S-, 5,8S- a 28S-rRNA. Jejich molekulová hmotnost odpovídá přibližně 100 - 5000 nukleotidů, v jejich molekulách jsou vytvořena četná raménka a kličky. Ve srovnání s mRNA je jejich biologický poločas velmi dlouhý.

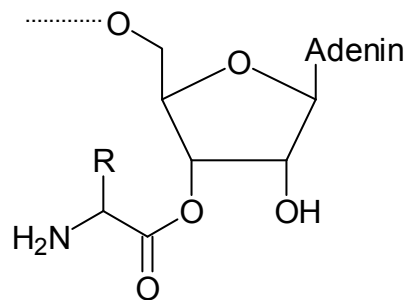
Transferové RNA (tRNA) jsou nejmenším typem ribonukleových kyselin. Vznikají tak jako u jiných typů RNA sestřihem prekursorových tRNA. Skládají se z 60 - 95 nukleotidů. Slouží ke specifickému navázání aminokyseliny, jejímu přenosu na ribosom a zařazení do polypeptidového řetězce. V každé buňce se nachází nejméně 20 různých tRNA, tj. nejméně jedna pro každou z 20 standardních aminokyselin. Známo je podstatně více než sto různých typů tRNA. Odpovídá to jednak celkovému počtu kodonů pro aminokyseliny (61 + 3 kodony terminační), jednak též drobným druhovým rozdílem v jejich struktuře. Ve všech tRNA je přítomen značný podíl atypických, tzv. **minoritních bází**. Jde o báze chemicky modifikované, např. methylací u methylguanosinu, nebo hydrogenací uridinu. Jejich výskyt podmiňuje vznik charakteristické sekundární i terciární struktury tRNA. Předpokládá se, že terciární strukturu stabilizují (činí ji odolnější vůči účinku nukleas), a že mají význam pro rozpoznání kodonu a stabilitu interakce kodon-antikodon. Ve všech druzích tRNA se kromě toho v polynukleotidovém řetězci nacházejí antiparalelně komplementární sekvence, které umožňují vznik obvykle čtyř krátkých dvoušroubovicových úseků (ramének), na jejich koncích - s výjimkou jediného - bývá spojující smyčka z nespárovaných nukleotidů.

Znázorní-li se sekundární struktura tRNA v rovině, připomíná tvarem jetelový trojlístek. Konformace molekuly v prostoru, terciární struktura tRNA, je však kompaktnější, je „sbalena“ do flexibilního útvaru připomínajícího písmeno L. 5'-Koncová sekvence tRNA vytváří s krátkou komplementární sekvencí poblíž 3'-konce **akceptorové raménko**; nespárovaný 3'-konec řetězce tRNA se sekvencí CCA totiž může svou 3'-hydroxylovou skupinou koncového adenosinu **esterově vázat acyl aminokyseliny**, a to pouze té aminokyseliny, jejímuž kodonu odpovídá antikodon tRNA. Navázání na vhodnou tRNA katalyzují specifické enzymy aminoacyl-tRNA-synthetasy. Sledujeme-li řetězec od akceptorového raménka dále ve směru 5'→3', další velmi krátká komplementární sekvence a 8 - 12 nespárovaných bází

tvoří **dihydrouridinové raménko**. Pro jeho smyčku (D-smyčku) je charakteristické, že v různých pozicích obsahuje dva nebo více dihydrouridinových nukleotidů. Následuje **antikodonové raménko** s pěti páry bází a smyčkou, v níž se nachází trojice nukleotidů zvaná **antikodon**. Za ním následující purinová báze je často alkylována (na obr. methylinosin). Při **translaci**, proteosyntéze na ribosomu, se tRNA nesoucí příslušnou aminokyselinu navazuje svým antikodonem na komplementární kodon mRNA. Vodíkové můstky se tvoří mezi řetězci s opačnou polaritou. K úplnému rozpoznání všech 61 kodonů v mRNA pak může postačit jen 32 tRNA. Po antikodonovém raménku následuje malá variabilní smyčka, která někdy chybí. Může být buď nespárovaná skládající se ze 3 - 5 nukleotidů, případně i spárované raménko se smyčkou (do celkem 21 nukleotidů). Čtvrté hlavní rameno je **pseudouridinové raménko** s krátkou stopkou a smyčkou se sedmi nespárovanými bázemi.



Sekundární struktura tRNA



Vazba aminokyseliny na 3'-konec tRNA

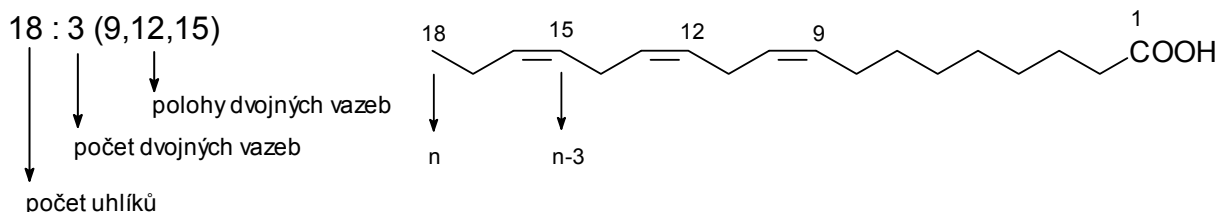
25 Lipidy

Lipidy jsou strukturně a funkčně značně nesourodou skupinou přirozených látek rostlinného nebo živočišného původu. Z chemického hlediska jsou to estery (amidy) mastných kyselin a glycerolu (vyšších alkoholů, sfingosinu). Společným rysem je výrazný hydrofobní charakter, téměř všechny jsou nerozpustné ve vodě a naopak rozpustné v nepolárních organických rozpouštědlech (trichlorethen $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$, chloroform CHCl_3 , tetrachlormethan CCl_4 , sirouhlík CS_2 , nitrobenzen $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NO}_2$). Některé z lipidů, zvané složené lipidy, obsahují navíc další, polární složky; získávají tím polárně-nepolární charakter a jsou významnými přirozenými tenzidy. Rozlišujeme **jednoduché lipidy** (tuky, vosky, ceramidy) a **složené lipidy** (glycerofosfolipidy, sfingofosfolipidy, glykosfingolipidy), viz také Příloha 4.

Lipidy mají řadu biologických funkcí. Fosfolipidy a glykolipidy jsou **strukturním** základem lipidové dvojvrstvy cytoplazmatických membrán i membrán všech buněčných organel. Tuky jsou energeticky nejbohatší **živiny**, jsou též jediným zdrojem esenciálních mastných kyselin a vehikulem umožňujícím příjem a resorpci lipofilních vitaminů. Tuky slouží i jako **energetická rezerva**, uložená v tukové tkáni živočichů nebo olejnatých plodech rostlin. **Ochranná funkce** lipidů spočívá např. v tepelné izolaci živočichů tukovou podkožní tkání, v ochraně neuronů myelinovými pochvami (obsahují až 75 % fosfolipidů).

Mastné kyseliny jako složky lipidů

Mastné kyseliny (zkratka FA, z angl. fatty acids) jsou alifatické monokarboxylové kyseliny, které lze uvolnit z lipidů hydrolýzou. Téměř všechny mají nerozvětvený řetězec se sudým počtem atomů uhlíku, protože jejich biosyntéza vychází z dvojuhlíkatých jednotek acetylkoenzymu A ($\text{CH}_3\text{-CO-S-CoA}$). Podle délky uhlíkatého řetězce se mastné kyseliny klasifikují jako nižší mastné kyseliny, mají-li nejvíce 10 uhlíkových atomů (řetězce s 8-10 C jsou středně dlouhé, MCFA, medium chain FA), nebo jako vyšší mastné, mají-li 12 a více uhlíkových atomů. Podle přítomnosti a počtu dvojných vazeb v uhlíkatém řetězci se rozlišují **nasycené** kyseliny (SAFA, saturated FA), **mononenasycené** (MUFA, monounaturated FA) a **polynenasycené** mastné kyseliny (PUFA, polynaturated FA). Dvojně vazby jsou (na rozdíl od isoprenoidů) izolované, oddělené jednou methylenovou skupinou, konfigurace dvojných vazeb je *cis*. Zkrácený zápis struktury mastné kyseliny obsahuje počet atomů uhlíku, za dvojtečkou následuje počet dvojných vazeb. Poloha dvojných vazeb se vyjádří číselnými lokanty uhlíků, ze kterých dvojně vazby vycházejí, např. u α -linolenové kyseliny 18:3 (9,12,15). Jiný způsob je 18:3 (n-3), kde *n* je poloha koncové methylové skupiny.



Přehled významných mastných kyselin, jejich systematických a triviálních názvů a výskytu uvádějí následující dvě tabulky.

Vybrané nasycené mastné kyseliny (SAFA)

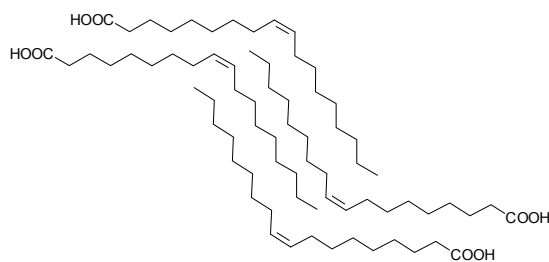
Zkrácený zápis	Triviální název	Systematický název	Výskyt
4:0	máselná	butanová	mléčný tuk
6:0	kapronová	hexanová	mléčný tuk
12:0	laurová	dodekanová	kokosový tuk
14:0	myristová	tetradekanová	kokosový tuk
16:0	palmitová	hexadekanová	většina tuků
18:0	stearová	oktadekanová	většina tuků
20:0	arachidová	ikosanová	většina tuků
24:0	lignocerová	tetrakosanová	sfingolipidy

Vybrané nenasycené mastné kyseliny (MUFA, PUFA)

Zkrácený zápis	Řada	Triviální název	Systematický název ^a	Výskyt
16:1(9)	n-7	palmitolejová	hexadec-9-enová	rostlinné oleje
18:1(9)	n-9	olejová	oktadec-9-enová	rostlinné oleje
18:2(9,12)	n-6	linolová	oktadeka-9,12-dienová	rostlinné oleje
18:3(9,12,15)	n-3	α -linolenová	oktadeka-9,12,15-trienová	rostlinné oleje
18:3(6,9,12)	n-6	γ -linolenová	oktadeka-6,9,12-trienová	rostlinné oleje
20:4(5,8,11,14)	n-6	arachidonová	íkosa-5,8,11,14-tetraenová	fosfolipidy
20:5(5,8,11,14,17)	n-3	EPA ^b	íkosa-5,8,11,14,17-pentaenová	rybí tuk
24:1(15)	n-9	nervonová	tetrakos-15-enová	sfingolipidy

^aKonfigurace všech dvojných vazeb je *cis*. ^bZ angl. *eicosapentaenoic acid*.

Nenasycené mastné kyseliny mají pro fyzikální i chemické vlastnosti lipidů zvláštní význam. Je dobře známo, že se zvyšováním stupně nenasycenosti mastných kyselin lipidů (tj. vzrůstajícím počtem dvojných vazeb v *cis*-konfiguraci) se tekutost lipidů zvyšuje: snižuje se teplota tuhnutí triacylglycerolů. Uhlíkové řetězce nasycených mastných kyselin jsou plně extendované (natažené) a jednotlivé molekuly přiléhají těsně na sebe. Důsledkem takového uspořádání jsou rozsáhlé přitažlivé disperzní interakce mezi molekulami a vyšší teplota tání (tuky s převahou SAFA jsou tuhé). Nenasycené mastné kyseliny mají v důsledku *cis* dvojných vazeb ohnutý tvar, který už nedovoluje tak těsné uložení molekul, disperzní interakce jsou omezené a tuky s převahou MUFA a PUFA jsou proto kapalné.



Uspořádání molekul olejové kyseliny



Uspořádání molekul stearové kyseliny

Naprostá většina nenasycených mastných kyselin v přírodních tucích jsou *cis*-kyseliny, *trans*-izomery jsou výjimečné, např. vakcenová kyselina, 18:1(*trans*-11) v mléčných tucích přežvýkavců. Při donedávna používaném způsobu ztužování rostlinných olejů částečnou katalytickou hydrogenací však margariny obsahovaly i značně více než 20 % vázaných nenasycených kyselin v *trans*-konfiguraci. Izomerizaci způsobil výrobní postup. Po požití těchto tuků jsou *trans*-kyseliny metabolizovány nebo zabudovány do tělesných lipidů. Předpokládají se u nich některé nepříznivé účinky, *trans*-kyseliny se považují za nežádoucí složku stravy. K přípravě ztužených pokrmových tuků se nyní používají jiné postupy (např. transesterifikace rostlinných olejů s tuhými tuky nebo s úplně hydrogenovanými oleji), které výskyt *trans*-izomerů nenasycených kyselin ve výrobku nezvyšují.

Nenasycené mastné kyseliny se mohou účastnit všech chemických reakcí, charakteristických pro dvojnou vazbu mezi uhlíky. Vedle reakcí adičních a polymerizace má zvláštní biologický význam oxidace nenasycených mastných kyselin v místě dvojně vazby. Oxidaci zvláště snadno podléhají polynenasycené mastné kyseliny. Tento proces je nejen hlavní příčinou **žluknutí tuků** v potravinách (autooxidace iniciované světlem nebo stopovým množstvím iontů kovů). Probíhá však též *in vivo* jako tzv. **lipoperoxidace** - oxidační poškození mastných kyselin lipidů, zejména strukturních lipidů biomembrán a lipidů cirkulujících jako složky lipoproteinů. Nejnáchylnější k oxidačnímu poškození jsou polynenasycené mastné kyseliny obsahující nejméně tři dvojně vazby. Proces je iniciován obvykle hydroxylovým radikálem $\cdot\text{OH}$. V průběhu peroxidace se z lipidů mohou utvořit jednak cyklické peroxidy, jednak mnoho různých produktů štěpení hydroperoxidu, např. volné nižší karboxylové kyseliny, uhlovodíky pentan, ethan a různé aldehydy (např. malondialdehyd, MDA, jehož stanovení v krevní plazmě se používá k hodnocení stupně lipoperoxidace a tedy i oxidačního poškození organismu, viz také kap. 10).

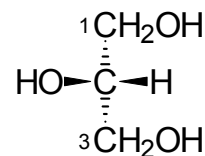
Žluknutí tuků je soubor reakcí vyvolaných oxidací vzdušným kyslíkem, která je iniciována hlavně světelným zářením. Nejsnáze této autooxidaci podléhají polynenasycené mastné kyseliny, nejméně nasyčené. Obsahuje-li potravina tuk i vodu, podílejí se na žluknutí i mikroorganismy, v takových případech nastává i výrazná hydrolyza esterových vazeb. Žluknutí se projevuje nepříjemnou chutí a pachem. Každá potravina obsahující tuk je po zjištění prvých známek žluknutí nepoživatelná a nutno ji likvidovat. Žluknutí tuků se oddálí přechováváním potravin v temnu a chladu s omezením přístupu vzduchu, tepelnou inaktivací enzymů buněk příp. mikroorganismů, odstraněním převážné části vody a vzduchu zahříváním (přepouštěním, škvařením) nebo vysušením ve vakuu. Před žluknutím chrání po jistou dobu přídavek antioxidantů, např. tokoferolů, β -karotenu nebo některých syntetických látek.

Esenciální polynenasycené mastné kyseliny. Nenasycené vyšší mastné kyseliny vznikají z nenasycených mastných kyselin **desaturací**, kterou katalyzují oxygenasy (nikoli dehydrogenasy). Desaturace mastných kyselin v buňkách člověka a jiných vyšších živočichů je možná jen v částech řetězců blízkých karboxylové skupině, ne za 10. atomem uhlíku. Desaturace na kyseliny řady *n*-6 a *n*-3 probíhá pouze v rostlinách. Přitom dvacetihlíkaté polyenové mastné kyseliny těchto řad, arachidonová a ikosapentaenová, jsou nezbytnými výchozími substráty pro biosyntézu **ikosanoidů** (viz kap. 26). Člověk je proto odkázán na příjem nenasycených kyselin řady *n*-6 a *n*-3 potravou. Esenciálními jsou **linolová** a **α -linolenová kyselina**, protože linolová kyselina (*n*-6) může být přeměněna elongací řetězce a dvěma desaturacemi na arachidonovou a analogicky α -linolenová (*n*-3) na ikosapentaenovou kyselinu. Hlavním zdrojem esenciálních mastných kyselin jsou rostlinné oleje, u nás nejvíce sójový, řepkový nebo slunečnicový olej. V olivovém oleji je esenciálních kyselin podstatně méně. Je vhodné připomenout, že oleje s vysokým podílem polynenasycených kyselin by se zásadně neměly používat ke smažení a fritování, jsou velmi málo odolné vůči autooxidaci. Dalším významným zdrojem polynenasycených mastných kyselin, zejména ikosapentaenové, jsou rybí oleje. Po několikaměsíční karenci esenciálních kyselin (např. při dlouhodobé parenterální výživě) se projevuje snížená odolnost k infekcím, zpomalené hojení ran, šupinatost kůže a jiné další poruchy.

Alkoholy jako složky lipidů

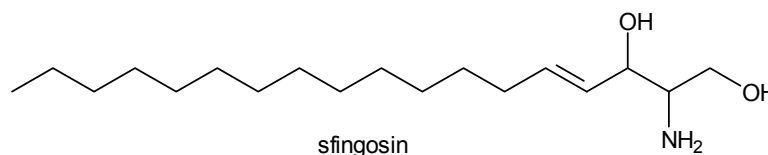
Glycerol (glycerolum, propan-1,2,3-triol) je trojfunkční alkohol, hygroskopická kapalina, neomezeně mísitelná s vodou. Jeho polární charakter je v triacylglycerolech zcela potlačen vytvořením tří esterových vazeb.

V případě, že se na primární alkoholové hydroxyly naváže jedna nebo dvě různé skupiny, je molekula chirální a označení atomů uhlíku glycerolu by mohlo být dvojznačné. V chemii lipidů byl proto zaveden zvláštní způsob číslování uhlíků glycerolu, tzv. stereospecifické číslování (angl. stereospecific numbering, zkratka *sn*). Znázorní-li se glycerol ve Fischerově projekci v L-konfiguraci (uhlíkový řetězec svisle a hydroxylová skupina na druhém uhlíku vlevo), pak je prvním uhlíkovým atomem uhlík horní.



sn-glycerol

Sfingosin (2-aminooktadec-4-en-1,3-diol) je nenasycený 18-uhlíkatý aminoalkohol. Vyšší mastné kyseliny se svým karboxylem vážou amidově na aminoskupinu v poloze 2. Nepolární 16-uhlíkatý řetězec sfingosinu pochází z palmitátu, 1. a 2. atom uhlíku z dekarboxylované aminokyseliny serinu.

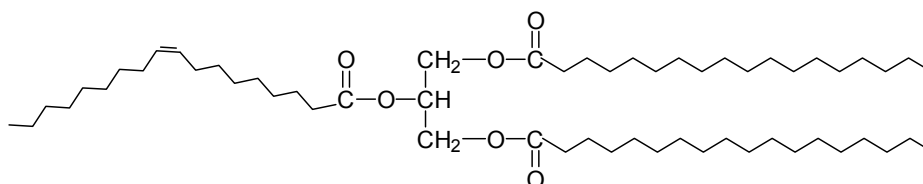


sfingosin

Mastné alkoholy je skupinový název pro primární alkoholy s dlouhým alifatickým, častěji nasyceným řetězcem (sudý počet uhlíků, nejméně 10). Lze je považovat za produkty redukce mastných kyselin, např. dodekanol (redukce laurové kyseliny), oktadekanol (stearová kyselina), hexakosanol (26-uhlíkatá cerotová kyselina). Mastné alkoholy se uplatňují jako **neiontové emulgátory** při přípravě mast'ových a krémových základů v dermatologii a kosmetice, příkladem může být oktadekanol (alcohol stearylicus).

Jednoduché lipidy

se skládají pouze z mastných kyselin a alkoholu. **Triacylglyceroly** jsou estery glycerolu a mastných kyselin, tvoří hlavní složku přírodních tuků a olejů. Jedná se vždy o směs velkého množství různých molekulových typů triacylglycerolů. Esterově navázané acyly nebývají stejné, zpravidla jsou v každé molekule dva nebo tři různé zbytky lišící se délkou řetězce a stupněm nenasycenosti. Jejich poloha není náhodná, na 2. uhlík glycerolu se přednostně váže zbytek nenasycené kyseliny. Při tvorbě názvu se triacylglyceroly se považují za *O*-acylderiváty glycerolu, poloha acylů se vyjadřuje podle stereospecifického číslování.



1,3-distearoyl-2-oleoyl-*sn*-glycerol

Přírodní tuky a oleje obsahují kromě triacylglycerolů jednak malé množství (do 2 %) diacylglycerolů a monoacylglycerolů, jednak příměs různých jiných lipofilních sloučenin (cholesterol nebo další steroly, lipofilní vitaminy, uhlovodíky skvalen, fytan a karoteny).

Potravinářský tuk	SAFA (%)	MUFA (%)	PUFA (%)
Sádlo	50	45	5
Máslo ^a	60 ^b	35 ^b	2 ^b
Kokosový tuk ^c	90	9	1
Emulgované tuky (margariny) ^d	20-30	20-50	20-40
Řepkový olej	10	60	30
Olivový olej	15	75	10
Slunečnicový olej	10	25	65

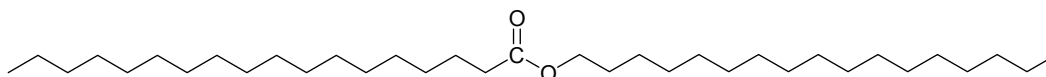
^a Obsahuje 20 % vody. ^b Zbytek do 100 % mastných kyselin tvoří cca 3 % *trans*-mastných kyselin.

^c Výborná surovina na výrobu mýdla. Z hlediska výživy nevhodný; součást mražených krémů, nanuků aj.

^d Obsah vody značně kolísá, klasické margariny 20 %, nízkotučné (light) až 70 %.

Rostlinné oleje mají význam jako zdroj esenciálních mastných kyselin tehdy, jsou-li používány tepelně nezpracované, pro studenou kuchyni. Volbě tuků k úpravám za vysokých teplot (smažení, fritování) je nutné věnovat zvláštní pozornost. Vysoká teplota usnadňuje peroxidaci polynenasycených kyselin za vzniku reaktivních kyslíkových radikálů a dalších škodlivých produktů. Z nenасыcených kyselin je vůči vysoké teplotě poměrně odolná jen olejová kyselina vysoce převažující v olivovém a řepkovém oleji (viz tabulka). Nejvhodnější jsou k těmto účelům ztužené pokrmové tuky. Oleje s vysokým obsahem polynenasycených kyselin (slunečnicový, sójový) jsou ke fritování i smažení zcela nevhodné. Jejich přepalováním vznikají látky s karcinogenním účinkem. Ke fritování proto nutno používat speciální oleje s vyšší oxidační stabilitou, obsahující převážně olejovou kyselinu.

Vosky (ceridy) jsou přirozené směsi esterů vyšších nasycených mastných kyselin a vyšších mastných alkoholů, často je počet uhlíků kyseliny shodný s počtem uhlíků alkoholu. Vosky jsou nejméně polární skupinou lipidů, podstatně hydrofobnější než triacylglyceroly, tuhé při pokojové teplotě.

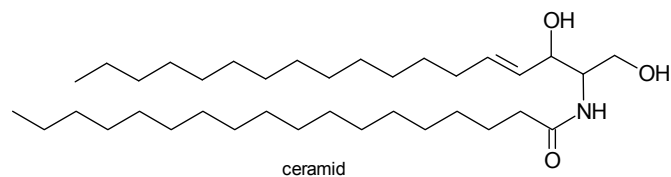


obecná struktura vosku

V přírodě mají vosky funkci ochrannou. U rostlin tvoří tenký povlak na listech nebo plodech, brání nadměrnému odpařování vody. Včely vosky vylučují a užívají k stavbě pláství. U savců jsou vosky složkou olejovitého sekretu mazových žláz, který na vzduchu tuhne. **Tuk ovčí vlny** (cera lanæ) je složením podobný lidskému kožnímu mazu a ušnímu mazu (cerumen). Kromě vosků obsahuje cholesterol, cholesterolestery a volné mastné alkoholy s funkcí emulgátorů. Proto navzdory hydrofobní povaze hlavních složek lze směs rozetít se značným podílem vody za vzniku stabilní husté emulze typu v/o. Používá se v dermatologii pod názvem **lanolin** jako mast'ový a krémový základ.

Tuky v medicíně. Ve zdravotnictví jsou tuky a rostlinné oleje používány jako složky mast'ových a krémových základů, např. vepřové sádlo (adeps suillus), slunečnicový nebo olivový olej (helianthi oleum, olivae oleum), nebo jako základní hmota k výrobě čípků, např. kakaové máslo (cacao oleum). Emulze sójového oleje v izotonickém roztoku je důležitou součástí infuzí v úplné parenterální výživě.

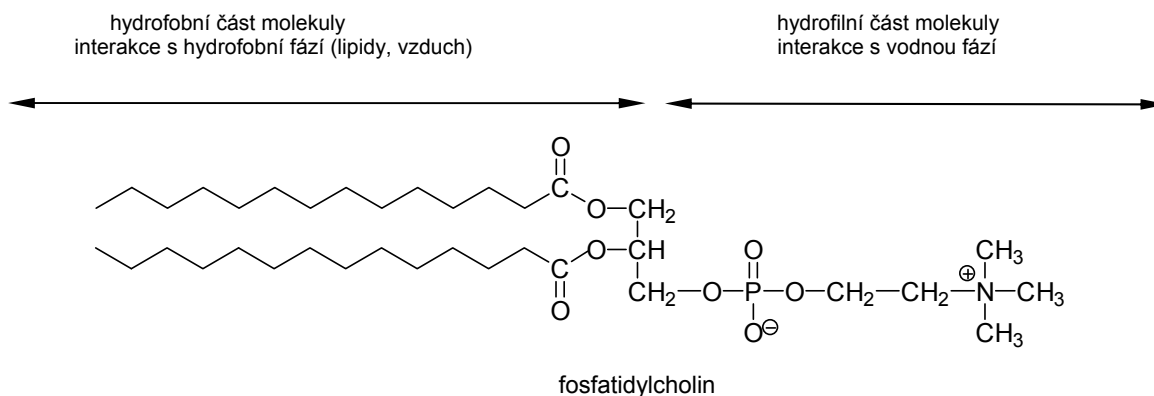
Ceramidy jsou amidy vyšších mastných kyselin a aminoalkoholu sfingosinu, tvoří základní strukturu všech sfingolipidů. Volné ceramidy se v živočišných buňkách nacházejí pouze v nepatrných množstvích jako meziprodukty biosyntézy nebo odbourání sfingofosfolipidů a glykosfingolipidů.



Složené lipidy

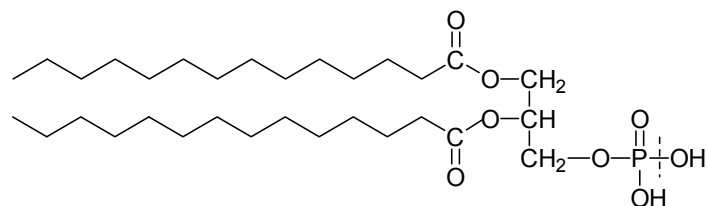
obsahují v molekulách nepolární část tvořenou mastnou kyselinou a alkoholem (1,2-diacylglycerol nebo ceramid), na kterou je navázána další složka, tvořící polární část molekuly. Všechny složené lipidy proto mají **polárně-nepolární** charakter, patří k přirozeným tenzidům. Jejich celková polarita má široké rozpětí, od nejméně polárních neutrálních glykolipidů až po ionizované dipolární a kyselé fosfolipidy a kyselé glykolipidy. V živých organismech mají různé funkce. Nejvýznamnější z nich je ta, že jsou hlavní složkou fosfolipidové dvojvrstvy všech biomembrán.

Fosfolipidy obsahují diesterově vázanou kyselinu fosforečnou; na fosfát se druhou esterovou vazbou váže svým alkoholovým hydroxylem další složka. Fosfátová skupina má za fyziologického pH záporný náboj. Je-li touto komponentou dusíkatá báze, fosfolipid je **dipolární (amfoterní)** – má kladný i záporný náboj. Pokud je složka neutrální nebo kyselá, jedná se o kyselý fosfolipid. Polárně-nepolární charakter fosfolipidů má zásadní význam pro stabilizaci fázových rozhraní a výstavbu biomembrán. Na fázovém rozhraní se molekuly fosfolipidů orientují tak, že se hydrofilní částí zanoří do vodné fáze, zatímco část hydrofobní interaguje s fází nepolární (vzduchem, lipidy nebo jinými nepolárními molekulami).



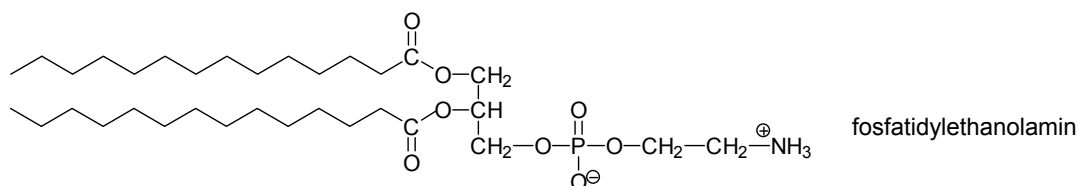
To je příčinou vzniku **monomolekulární vrstvy** fosfolipidů na hladině vodných roztoků, na povrchu alveolárního epitelu (plicní surfaktant), lipoproteinových částic atd. Hydratované fosfolipidy mají v roztocích tendenci vytvářet sférické micely nebo ploché lamely. Za určitých podmínek z nich spontánně vznikají rozsáhlé ploché **dvojvrstvy** - biomembrány.

Glycerofosfolipidy. Základní strukturou běžných typů glycerofosfolipidů je **fosfatidová kyselina** (1,2-diacyl-*sn*-glycerol-3-fosforečná kyselina), tj. fosforečný ester 1,2-diacylglycerolu. V poloze 2 se podobně jako v triacylglycerolech vážou přednostně nenasyčené mastné kyseliny.

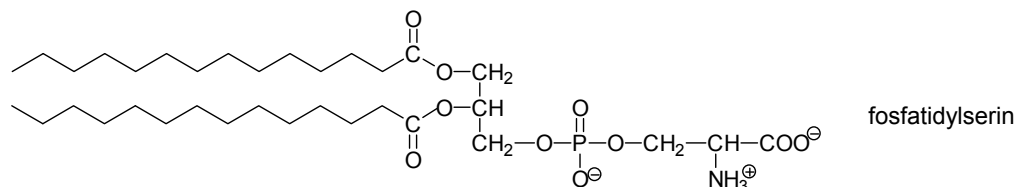


fosfatidová kyselina (naznačený acyl – fosfatidyl)

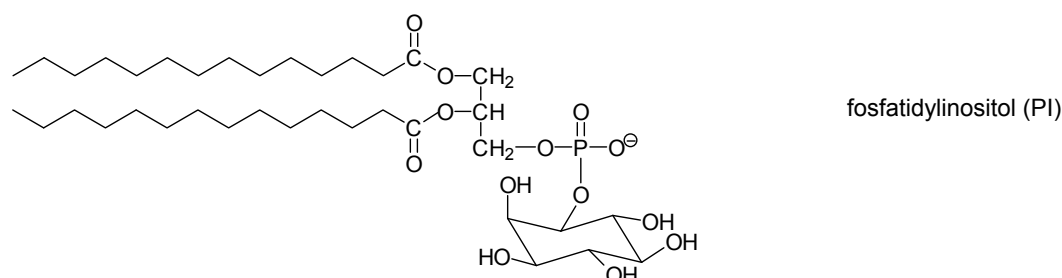
Jednotlivé typy glycerofosfolipidů se vzájemně liší polární sloučeninou, která se svým hydroxylem esterově váže na fosfát v poloze 3. Podle této součásti se glycerofosfolipidy klasifikují jako fosfatidylcholin (lecitiny), fosfatidylethanolaminy, fosfatidylseriny, fosfatidylinositoly a fosfatidylglyceroly. **Fosfatidylcholin** a **fosfatidylethanolamin** jsou dipolární fosfolipidy. Jsou hlavními fosfolipidy plazmatických membrán a membrán buněčných organel. Dipalmitoylfosfatidylcholin je hlavní složkou plicního surfaktantu, vylučovaného epitelovými buňkami plicních alveolů. Zabraňuje kolabování alveolů při výdechu a tak velmi usnadňuje jejich plnění vdechovaným vzduchem. **Fosfatidylseriny** jsou kyselými fosfolipidy, mají dva záporné a jeden kladný náboj. **Fosfatidylinositoly** (PI) obsahují *myo*-inositol, šestifunkční alicyklický alkohol.



fosfatidylethanolamin



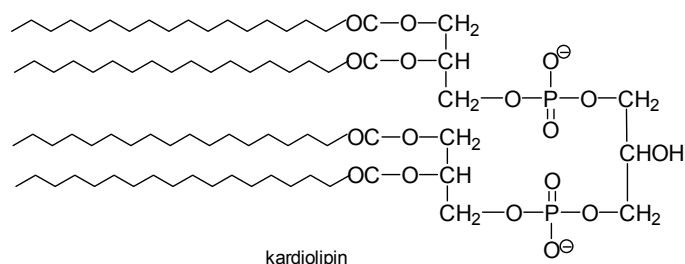
fosfatidylserin



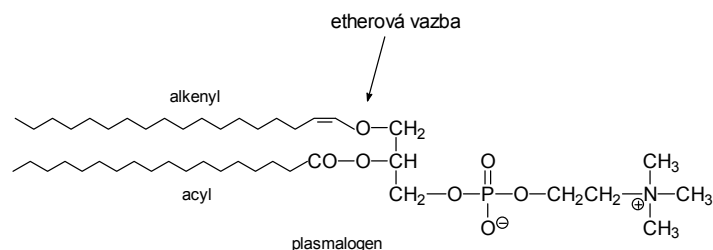
fosfatidylinositol (PI)

V menším množství se fosfatidylinositoly vyskytují se ve všech plazmatických membránách, hojně jsou např. v mozku savců (kolem 3-5 % všech fosfolipidů). Ve značné části, zvl. na vnitřní straně plazmatických membrán, je inositol dále fosforylovaný, přítomny jsou fosfatidylinositol-4-fosfát (PIP) a **fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP₂)**. Hydrolyzou PIP₂ (katalyzovanou fosfolipasou C, která je regulována neurotransmitery nebo hormony), vznikají uvnitř buňky dvě významné signální molekuly: **inositol-1,4,5-trisfosfát (IP₃)** a **diacylglycerol (DAG)**, které kromě jiných účinků regulují nitrobuňčnou koncentraci iontů Ca²⁺ (druzí poslové). Mimoto bývají na zevní straně plazmatických membrán i molekuly fosfatidylinositolů, na jejichž inositol se glykosidově váže cukerný řetězec spojený s proteinem (často se jedná o enzym); glykosylovaný fosfatidylinositol tak představuje „kotvu“, kterou je protein připoután k membráně.

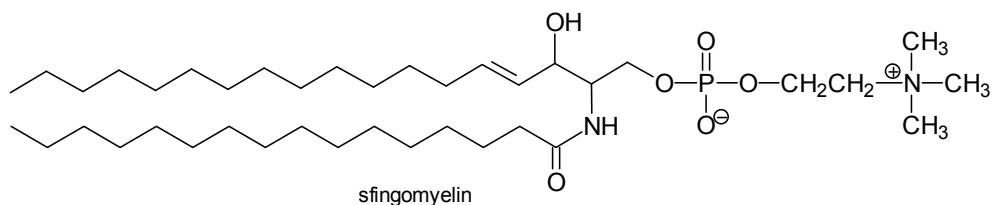
Fosfatidylglyceroly různých typů patří mezi kyselé fosfolipidy, jsou významné spíše pro rostliny. Jeden z těchto typů, charakteristický pro plazmatickou membránu bakterií, se však nachází ve vnitřní mitochondriální membráně všech eukaryontních buněk. Nazývá se **kardiolipin** (1,3-bisfosfatidylglycerol), protože byl poprvé izolován ze srdečního svalu. Vzniká esterovým navázáním další molekuly fosfatidové kyseliny na druhou primárně alkoholovou skupinu fosfatidylglycerolu, je tedy difosfatidylglycerolem. Enzymy, které hydrolyticky štěpí esterové vazby v glycerofosfolipidech, se obecně nazývají **fosfolipasy**.



Zvláštní skupinou glycerofosfolipidů jsou **plasmalogeny**. Místo jednoho esterově vázaného acylu mají etherovou vazbu navázan 1-alkenyl. Hydrolyzou této vazby se uvolňuje enol, který ihned tautomerizuje na aldehyd (zv. plasmal, protože poprvé byl prokázán histochemicky v cytoplazmě; odtud i název celé skupiny plasmalogenů). Neodvozuji se tedy od fosfatidových, ale od plasmenových kyselin, 2-acyl-1-(1-alkenyl)-*sn*-glycerol-3-fosfátů: plasmenylcholinu, plasmenylethanolaminy atd. Jsou jednou z hlavních skupin mitochondriálních lipidů (v mitochondriích buněk srdečního svalu až 50 % všech fosfolipidů), dosti odolnou proti peroxidaci.



Sfingofosfolipidy jsou jednou ze skupin sfingolipidů. Základem jejich struktury jsou ceramidy, *N*-acylsfingosiny. Na primárně alkoholovou skupinu sfingosinu se váže kyselina fosforečná, na ni se v nejběžnějším typu sfingofosfolipidů zvaném **sfingomyelin** váže esterově cholin. Vyšší mastné kyseliny amidově vázané na sfingosin mohou být nasycené i nenasycené, poměrně často to bývají 24-uhlíkaté kyseliny lignocerová (24:0), 2-hydroxylignocerová (cerebronová) a nervonová 24:1(15).

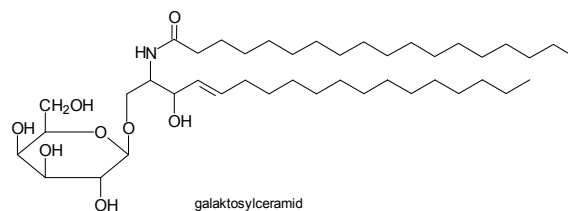


Patří mezi dipolární (amfoterní) fosfolipidy. Přesto, že se strukturou značně liší od glycerofosfolipidů, mají velmi podobný celkový tvar molekuly (počet i délku hydrofobních řetězců, rozložení polárních skupin), a proto i velmi podobné fyzikálně-chemické vlastnosti. Sfingomyeliny jsou hlavním typem fosfolipidů v myelinových pochvách axonů nervových buněk, což vedlo k jejich skupinovému názvu. Jsou však stálou složkou plazmatických membrán téměř všech typů buněk.

Glykosfingolipidy

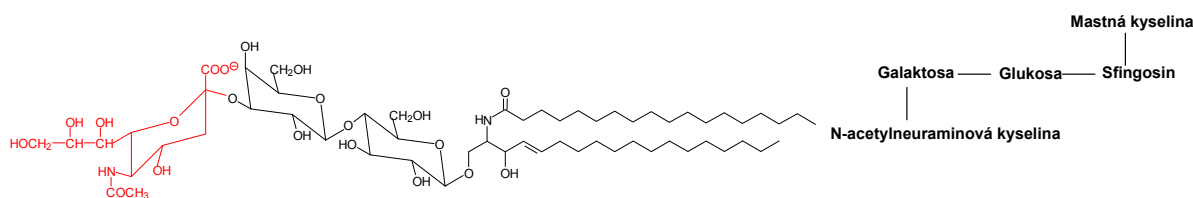
jsou polárně-nepolární složené lipidy. Na nepolární lipidovou složku (ceramid) je glykosidově navázána cukerná složka, monosacharid nebo oligosacharid, který představuje polární část molekuly. Sacharidová složka může obsahovat sialové kyseliny a některé glykosyly mohou být esterifikovány kyselinou sírovou. Glykolipid tím získává kyselé vlastnosti a za fyziologických hodnot pH je nositelem záporného náboje. Proto se glykolipidy rozdělují podle sacharidové složky a přítomnosti kyselých skupin na neutrální cerebrosidy a globosidy a na kyselé sulfoglykosfingolipidy a gangliosidy.

Cerebrosidy jsou monoglykosylceramidy. Cukernou složkou je monosacharid, buď galaktosa (galaktocerebrosidy, hojné v bílé hmotě mozkové, kolem 15 % všech lipidů myelinu), nebo glukosa (glukocerebrosidy jiných tkání). Vyšší mastné kyseliny vázané v jejich cerebrosidech jsou nejrůznějšího typu, poměrně časté jsou opět 24-uhlíkaté kyseliny lignocerová, nervonová a 2-hydroxynervonová. **Globosidy**



je starší název pro neutrální **oligoglykosylceramidy**. Sacharidová složka bývá různě objemná, od disacharidů až k větveným sacharidům skládajícím se i z více než 10 glykosylových jednotek. Pravidelně je mezi nimi přítomen *N*-acetylgalaktosamin. Sacharidová složka bývá i vazebním místem pro různé extracelulární struktury. Např. obsahuje-li cerebrosid nebo globosid v plazmatické membráně epitelálních buněk sliznice tlustého střeva galaktosový zbytek, je místem zachycení bakterií jak normální střevní mikroflóry, tak i patogenních.

Sulfoglykosfingolipidy (sulfatidy) jsou kyselé glykolipidy. Od předcházejících neutrálních typů se odlišují tím, že monosacharidové jednotky jejich glycidové složky jsou na některém z alkoholových hydroxylů (velmi často na 3. uhlíku galaktosy) esterifikovány kyselinou sírovou. **Gangliosidy** (též sialoglykosfingolipidy) jsou kyselé, protože v sacharidové složce jsou vždy vázány sialové kyseliny (*N*- nebo *O*-acylderiváty neuraminové kyseliny). Na ceramid se váže neutrální oligosacharid, obvykle se dvěma až pěti glykosyly (pravidelně Glc, Gal, NAcGal, někdy i fukosa), na které se navazují sialové kyseliny (jedna až pět). Vyskytují se v cytoplazmatické membráně všech typů buněk, zejména neuronů. V šedé hmotě mozku, korové i bazálních ganglií (z nich odvozen název), představují gangliosidy až 6 % membránových lipidů. Všechny typy glykolipidů jsou běžnými složkami vnější části cytoplazmatických membrán živočichů. Jejich sacharidy se spolupodílejí se sacharidy glykoproteinů na struktuře povrchového **glykokalyxu**, zprostředkujícího mj. též mezibuněčný kontakt. Není-li sacharidová složka glykolipidů příliš jednoduchá, může být nositelem mnoha biologických informací.



Strukturní vzorec gangliosidu a schéma jeho složek

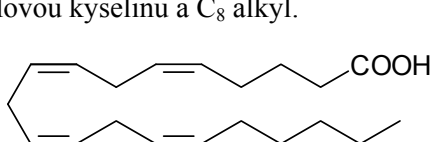
26 Ikosanoidy

Ikosanoidy jsou velmi účinné regulátory buněčných funkcí. Vznikají téměř ve všech typech savčích buněk, zvláště po škodlivých podnětech navozujících zánětlivou reakci. Lze je pokládat za hormony s omezenou působností, po uvolnění z buněk působí v jejich bezprostřední blízkosti nebo zpětně na buňku, ve které vznikly (parakrinní nebo autokrinní účinek). Ikosanoidy vznikají z polynenasycených 20-uhlíkatých mastných kyselin (z řeckého είκοσι [ikosi] dvacet) řady $n-6$ nebo $n-3$. Tabulka uvádí tři hlavní prekurzorové kyseliny ikosanoidů.

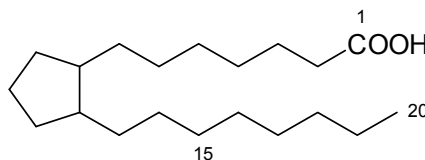
Triviální název	Stručný chemický název	Zkrácený zápis	Typ
Arachidonová	ikosatetraenová	20:4(5,8,11,14)	$n-6$
Dihomo- γ -linolenová	ikosatrienová	20:3(8,11,14)	$n-6$
EPA	ikosapentaenová	20:5(5,8,11,14,17)	$n-3$

Tyto kyseliny jsou esterově vázány v membránových fosfolipidech. Živočišné buňky je nemohou syntetizovat, nejsou-li potravou dodávány esenciální polynenasycené kyseliny linolová a α -linolenová. Podle způsobu, jakým se prekurzorové kyseliny přeměňují na účinné látky, se ikosanoidy rozdělují na tři hlavní skupiny: prostanoidy, leukotrieny a lipoxiny.

Prostanoidy jsou nejvýznamnější skupinou. Patří mezi ně prostaglandiny, prostacykliny a tromboxany. Prostanoidy lze považovat za deriváty nasycené **prostanové kyseliny**, 7-(2-oktylcyklopent-1-yl)heptanové, i když se tato látka v přírodě vůbec nevyskytuje. Střední část jejího C_{20} skeletu tvoří cyklopentanový kruh, k němu jsou připojeny dva alifatické řetězce: 7-uhlíkatý zbytek obsahující karboxylovou kyselinu a C_8 alkyl.

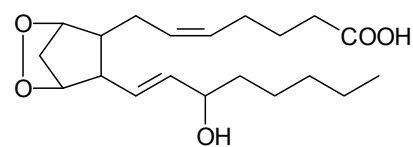


arachidonová kyselina



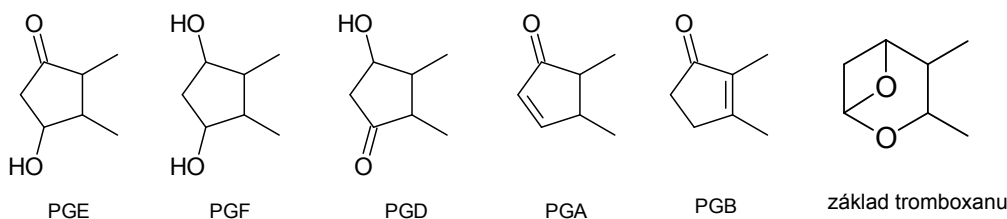
prostanová kyselina

Syntéza prostanoidů v buňkách probíhá tzv. **cyklooxygenasovou** cestou. V komplexní reakci katalyzované enzymem cyklooxygenasou poskytne arachidonová kyselina společný prekurzor, nestálý endoperoxid prostaglandin H_2 (PGH_2). Pro všechny prostanoidy je charakteristický hydroxyl v poloze 15, v uvedeném případě jsou v poloze 5 a 13 celkem dvě dvojně vazby (proto číselný index 2).

prostaglandin PGH_2

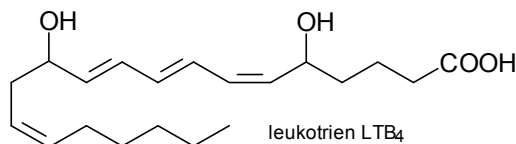
Číselný index u prostanoidů vyjadřuje počet dvojných vazeb v řetězcích navázaných na kruh. Je-li výchozí látkou arachidonová kyselina, vždy mají index 2 (tzv. dienová řada). Prostanoidy vznikající z ikosapentaenové kyseliny mají index 3 (trienová řada), z dihomo- γ -linolenové kyseliny index 1 (monoenoová řada).

Prostaglandiny E, F, D vznikají z endoperoxidu PGH_2 izomerizací, typy PGA nebo PGB následující eliminací vody. Písmeno v názvu nebo zkratce prostaglandinu vyjadřuje substituenty a uspořádání pětičlenného kruhu. Následující částečné vzorce ukazují odlišnosti na pětičlenném kruhu u jednotlivých prostaglandinů.



V jiných enzymově katalyzovaných reakcích je endoperoxid PGH_2 přeměňován na **prostacykliny** (PGI) vytvořením oxolanového kruhu (tetrahydrofuran), nebo v trombocytech na **tromboxany** (TXA).

Leukotrieny. Zcela jiným způsobem přeměny arachidonové kyseliny je oxygenace katalyzovaná enzymy **lipoxygenasami**, v leukocytech nebo žírných buňkách (mastocytech). Produkty reakce nejsou cyklické, vazba hydroxylových skupin v polohách 5 a 12 vyvolá izomerizaci dvojných vazeb. Obsahují-li seskupení tří konjugovaných dvojných vazeb, nazývají se **leukotrieny** (LTA_4 až LTF_4). Třetí písmeno zkratky A a B vyznačuje přítomnost jedné nebo dvou kyslíkatých skupin, C až F případně navázání peptidu; číselný index je 4, pokud jsou v molekule celkem čtyři dvojná vazby. Obsahují-li produkty seskupení čtyř konjugovaných dvojných vazeb a tři hydroxyly, z nich dva jsou v polohách 5 a 15, nazývají se **lipoxiny** (LXA_4 nebo LXB_4).

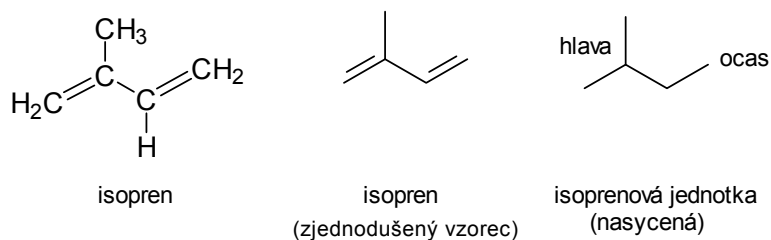


Biologické funkce ikosanoidů. Ikosanoidy jsou účinné v nepatrných koncentracích a mají velmi krátký biologický poločas (minuty nebo desítky sekund). Pomine-li podnět, který vyvolal jejich syntézu, jsou rychle odbourány nebo vyloučeny. Skladovány v organismu nejsou, výjimkou je seminální tekutina. Ikosanoidy mají velmi různorodé, někdy i protichůdné účinky. Mohou být i důsledkem současného působení jiných signálních molekul. Ikosanoidy také modulují (zvyšují nebo snižují) účinek některých hormonů. Charakteristická je jejich účast v **zánětlivé reakci**, ať již ji vyvolává infekční agens, alergen nebo jiné poškození tkáně. Přispívají v ní jak k omezení krevní ztráty v místě poškození, tak k některým průvodním projevům zánětu (bolest, otok ze změny cévní permeability, horečka). Z ostatních účinků je významné působení na hladké svalstvo, zejména dělohy, střev a velkých cév, a na funkci ledvin (podporují exkreci vody a sodných iontů). Leukotrieny, zejména LTC_4 a LTD_4 , mají důležitou úlohu při vzniku bronchiálního astmatu. Konstrikci bronchů a edém bronchiální sliznice vyvolávají v koncentraci přibližně 1000× nižší než histamin. Tabulka uvádí některé údaje o ikosanoidech.

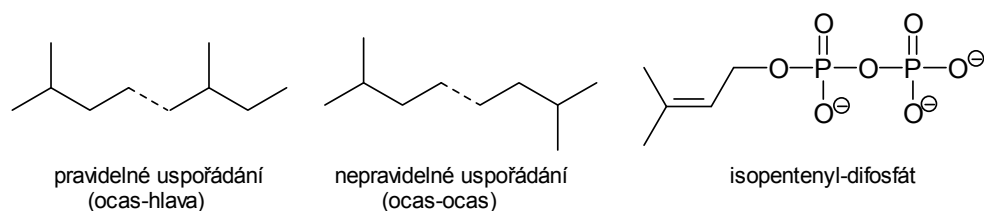
Ikosanoid	Strukturní typ	Místo vzniku	Nejvýznamnější účinek
PGE_2	prostaglandin	téměř všechny buňky	vazodilatace, zánětlivá reakce
$\text{PGF}_{2\alpha}$	prostaglandin	téměř všechny buňky	vazokonstrikce
PGI_2	prostacyklin	endotel, svalové buňky cév	vazodilatace, zábrana agregace trombocytů
TXA_2	tromboxan	trombocyty	agregace trombocytů, vazokonstrikce
LTD_4	leukotrien	leukocyty, mastocyty	konstrikce bronchů, vazokonstrikce
LXA_4	lipoxin	různé typy buněk	konstrikce bronchů, vazodilatace

27 Terpeny

Terpeny (isoprenoidy) jsou rozsáhlou skupinou sloučenin mnoha různých strukturních typů, převážně rostlinného původu. Jejich společným znakem je uhlíkatý skelet molekuly, složený z pětiuhlíkatých (C_5) větvených stavebních jednotek nazývaných **isoprenové jednotky**. Tyto jednotky (nasycené odpovídají isopentanu) nejsou souměrné, jejich rozvětvená část se proto označuje jako „hlava“, zbyváající část jako „ocas“.



Isoprenové jednotky v terpenech k sobě bývají obvykle přiřazeny pravidelně (ocas-hlava), méně časté je spojení ocas-ocas. Při sdružování isoprenových jednotek ve větší celky vždy dochází k zániku a přesunu některých dvojných vazeb.



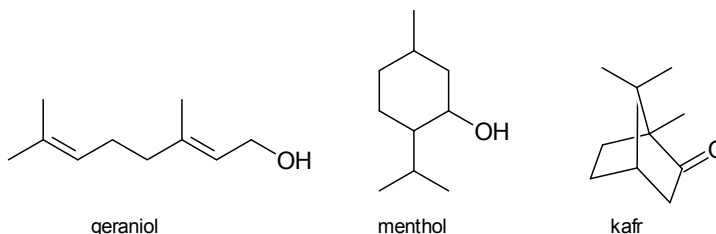
Biosyntéza. Výchozí látkou v biosyntéze isoprenoidů je acetyl-koenzym A, ze kterého se přes řadu meziproductů (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A, HMG-CoA) utvoří **isopentenyl-difosfát** („aktivní isopren“). Z něho pak kondenzační polymerizací vznikají nejrůznější typy isoprenoidů. Volný uhlovodík **isopren** (2-methylbuta-1,3-dien) je velmi těkavý, je vylučován ve stopových množstvích živými organismy (i člověkem), jako produkt rozpadu isopentenyl-difosfátu (str. 22).

V některých biochemicky významných sloučeninách je součástí molekuly isoprenový řetězec různé délky, např. ubichinon (koenzym Q), fylochinon (vitamin K) a tokoferol (vitamin E), viz kap. 6, 33. Isoprenový řetězec jim udílí lipofilní charakter, proto se nacházejí ve fosfolipidové dvojvrstvě biomembrán. Podle charakteru uhlíkového řetězce je možné rozlišovat terpeny alifatické, cyklické, nasycené nebo nenasycené. Mnohé obsahují kyslíkaté funkční skupiny. Podle počtu isoprenových (C_5) jednotek skládajících molekulu se terpeny rozdělují do šesti skupin (viz tabulka).

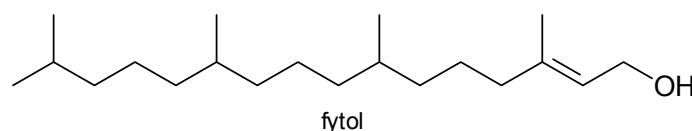
Skupina	Počet C_5	Počet C	Skupina	Počet C_5	Počet C
Monoterpeny	2	10	Triterpeny	6	30
Seskviterpeny	3	15	Tetraterpeny	8	40
Diterpeny	4	20	Polyterpeny	$n > 1000$	$5n$

Vlastnosti. Nižší terpeny (mono- a seskviterpeny) jsou u rostlin součástí silic (éterických olejů). Jsou to značně nepolární kapaliny nebo krystalické látky, dosti těkavé, typických intenzivních vůní. Vyskytují se v různých částech rostlin (květech, plodech, listech).

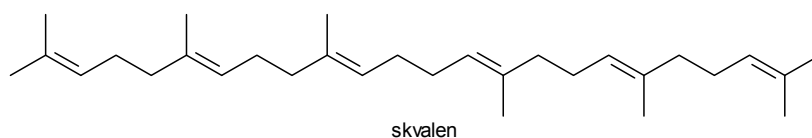
Monoterpeny (C₁₀). V přírodě se vyskytují jako alifatické, monocyklické nebo bicyklické uhlovodíky, alkoholy, aldehydy nebo ketony. Základním představitelem alifatických monoterpenů je alkohol **geraniol**, který je obsažen v růžovém oleji. Jednoduchým monocyklickým monoterpenem je nasycený uhlovodík *p*-menthan. Jeho derivátem je **menthol** (2-isopropyl-5-methylcyklohexanol), hlavní složka silice máty peprné (*Mentha piperita*). Protože na kůži působí protisvědivě a na sliznicích vyvolává pocit chladu, přidává se do tekutých pudrů, mastí a krémů, zubních past, ústních vod apod. Z bicyklických monoterpenů se jako pomocné léčivo uplatňuje keton **kafr** (camphora). Kůži mírně dráždí a vyvolává překrvení, bývá proto častou součástí masážních a jiných přípravků např. v ošetřování otlaků a proleženin.



Diterpeny (C₂₀). Zástupcem alifatických diterpenů je alkohol **fytol**, který je esterově vázán v chlorofylech. Fytylový řetězec též je součástí **fylochinonu** (vitaminu K₁). K diterpenům patří i sloučeniny s biologickou aktivitou vitaminu A zvané retinoidy (viz dále).



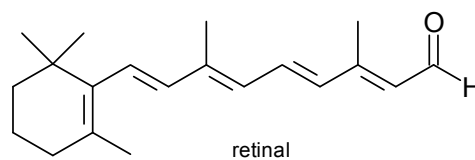
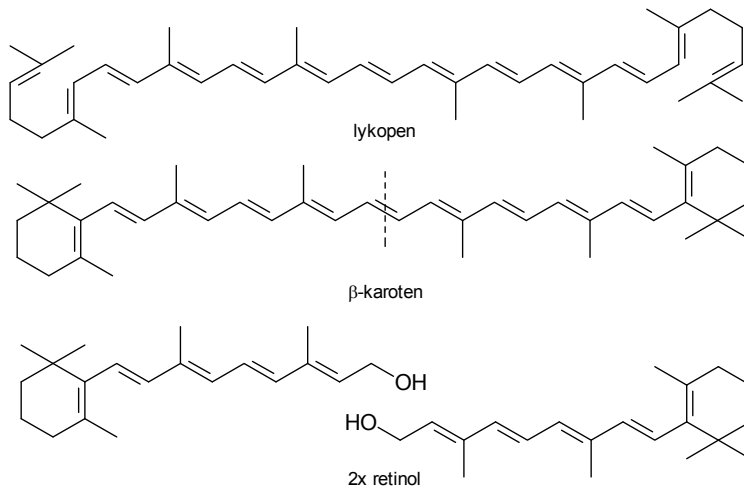
Triterpeny (C₃₀). Reprezentantem triterpenů je uhlovodík **skvalen**, meziprodukt biosyntézy cholesterolu. Nachází se jako součást téměř všech živočišných tuků a olejů. Stojí za zmínku, že poprvé byl izolován z jaterního oleje žraloka (*Squalus*).



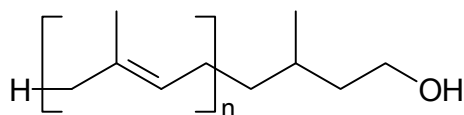
Tetraterpeny (C₄₀). Významnou skupinu tetraterpenů tvoří přirozená barviva **karotenoidy**, složené z osmi isoprenových jednotek. Na rozdíl od jiných terpenů je v jejich molekulách rozsáhlý systém **konjugovaných** dvojných vazeb, čímž je podmíněna jejich barevnost. Karotenoidy se vyskytují v listech všech zelených rostlin, kde v membránách chloroplastů doprovázejí chlorofyl. Zabarvují též např. kořeny mrkve, rajčata, papriky, pomeranče, jeřabiny, kukuřičná zrna. Název karotenoidy získaly tím, že poprvé byly izolovány z mrkve (*Daucus carota*). Všechny karotenoidy jsou velmi nepolární, lipofilní sloučeniny. Rozpuštěny v lipidech způsobují jejich nažloutlé zbarvení, např. vaječný žloutek, máslo, tkáňový tuk, corpus luteum. Karotenoidy jsou buď oranžově až červeně zbarvené uhlovodíky **karoteny**, nebo žlutě zbarvené kyslíkaté deriváty karotenů **xanthofyly** (viz praktikum – chromatografie karotenoidů z červené papriky).

Za základní strukturu karotenoidů lze považovat červený alifatický uhlovodík **lykopen**, přítomný např. v rajčatech a červených paprikách. Uhlovodíky **karoteny** lze formálně odvodit cyklizací jednoho nebo

obou devítiuhlíkatých koncových úseků lykopenu. Nejvýznamnějším je **β -karoten**, který má polyenový řetězec (s *all-trans*-konfigurací na dvojných vazbách) zakončený na obou koncích cyklohexenovým, tzv. β -jononovým kruhem. V organismech živočichů má dvojí funkci. Působí jako přirozený **lipofilní antioxidant** (společně s tokoferoly). Brání spontánní oxidaci lipofilních snadno oxidovatelných látek, ruší rozšíření řetězových reakcí volných radikálů, např. v průběhu peroxidace lipidů. Protože oxidačním štěpením dvojně vazby ležící v ose symetrie molekuly, vzniká retinol, je β -karoten hlavním **provitaminem A**. Jiné karoteny, obsahují-li pouze jeden β -jononový kruh, mají A-provitaminovou aktivitu nižší. Pro diterpeny s β -jononovým kruhem, které vznikají v živočišných tkáních štěpením karotenů, se užívá skupinový označení **retinoidy**. Pokud vykazují biologickou aktivitu, nazývají se vitamin A. Většinu této aktivity představuje **retinol** a dva produkty jeho oxidace, **retinal** a **retinová kyselina** (retinoát). Přeměna retinolu a retinalu katalyzovaná dehydrogenasami je vratná, retinoát již redukován není. Retinal se po izomerizaci na 11-*cis*-retinal stává fotocitlivou složkou zrakového pigmentu rodopsinu. V játrech je uložena zásoba retinolu ve formě jeho esterů. Po hydrolýze esteru je retinol transportován krví vázán na specifický glykoprotein (RBP, **retinol binding protein**, viz kap. 32), retinová kyselina na albumin, ve tkáních pronikají do buněk. Retinol podporuje normální reprodukční funkce, patrně se uplatňuje v kontrole genové exprese. Podobně i retinoát, který podporuje růst mladých jedinců, diferenciaci tkání a podílí se na tvorbě sacharidové složky glykoproteinů.



Polyterpeny. Polyterpeny jsou alifatické vysokomolekulární nenasycené sloučeniny, složené z desítek až několika tisíc isoprenových jednotek. U živočichů i rostlin má velmi důležitou úlohu polyisoprenový alkohol **dolichol**. Je obsažen v lipidové dvojvrstvě membrán endoplazmatického retikula a jeho polární alkoholová skupina se významně podílí na biosyntéze glycidové složky *N*-glykoproteinů.

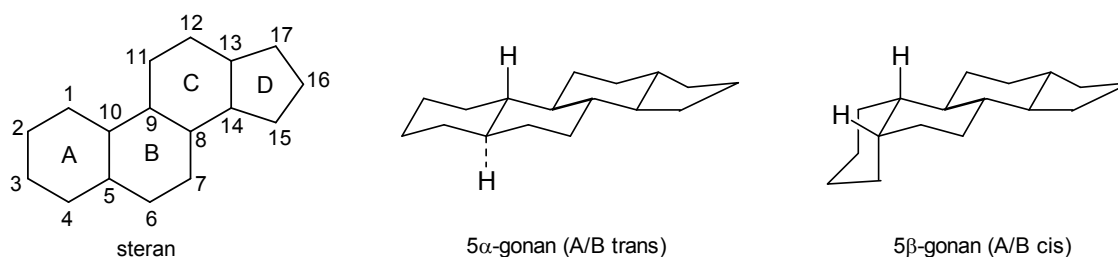


dolichol (u živočichů $n = 17-21$)

Přírodní kaučuk se nachází ve formě koloidní disperze v mléčné šťávě (tzv. latexu) některých rostlin. Dvojně vazby polyenových řetězců v kaučuku mají konfiguraci *cis*. Elastický kaučuk získaný z latexu vytékajícího z poraněných kaučukovníků je nejdůležitější surovinou pro výrobu přírodní pryže (gumy).

28 Steroidy

Steroidy jsou skupinou biologicky mimořádně významných sloučenin, v přírodě velmi rozšířených ve všech eukaryontních buňkách. Steroidy vznikají z isoprenoidů. Jedním z meziproduktů jejich biosyntézy je alifatický triterpen **skvalen**, mezi mnoha dalšími je tetracyklický triterpenový alkohol **lanosterol**. Jsou převážně velmi hydrofobní. Fyzikálně chemickými vlastnostmi se podobají lipidům. Základem jejich molekuly je 17-uhlíkatý skelet uspořádaný do čtyř kondenzovaných alicyklických kruhů, perhydrocyklopenta[*a*]fenanthren, označovaný jako **steran**. Kruhy steroidní kostry se označují písmeny A až D a jejich uhlíky se číslují zvláštním způsobem:

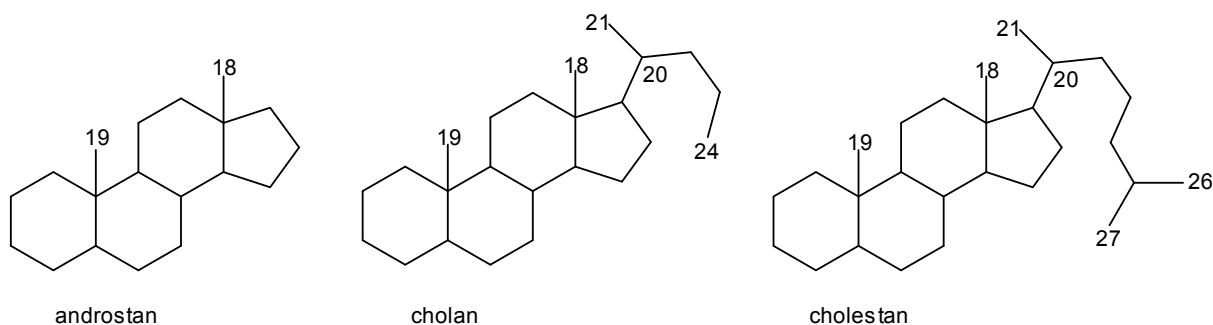


Toto běžné rovinné znázornění poněkud zastírá prostorové uspořádání molekuly. Tři cyklohexanové kruhy zaujímají vždy energeticky výhodnější židličkovou konformaci a ani čtvrtý cyklopentanový kruh není v důsledku deformace valenčních úhlů zcela rovinný. Každé ze tří spojení kruhů může mít, podobně jako dekahydronaftalen (str. 21), konfiguraci *cis* nebo *trans*. V naprosté většině přirozených steroidů má však spojení mezi kruhy B/C a C/D konfiguraci *trans* a vazba z atomu C10 směřuje nad rovinu. Téměř všechny lze proto pokládat za deriváty dvou stereoizomerních uhlovodíků lišících se *cis* nebo *trans* spojením kruhů A/B, které se nazývají **5 α -gonan** a **5 β -gonan**. Leží-li atomy vodíku (nebo substituenty připojené ke skeletu) *nad* rovinou kruhu, zaujímají β -polohu (vazba se kreslí plnou čarou), leží-li *pod* rovinou kruhu, jedná se o α -polohu, vazba se označuje přerušovanou čarou.

Ze 17-uhlíkatého nasyceného uhlovodíku 5 α - nebo 5 β -gonanu lze myšlenou alkylací odvodit další, složitější uhlovodíky. I když se v přírodě nenacházejí, je velmi potřebné jejich strukturu a názvy zvládnout. Z jejich triviálních názvů a struktury je možné poměrně jednoduchými substitucemi a příp. desaturacemi odvodit semisystematické názvy a strukturu všech nejdůležitějších steroidních sloučenin. Všechny uhlovodíky uvedené v následující tabulce existují jako 5 α - a 5 β -stereoizomery.

Triviální název	Počet uhlíků	Angulární substituenty ^a	Substituent v poloze 17 β
Steran	17	-	-
Estran	18	13-methyl	-
Androstan	19	10,13-dimethyl	-
Pregnan	21	10,13-dimethyl	ethyl
Cholan	24	10,13-dimethyl	pentan-2-yl
Cholestan	27	10,13-dimethyl	6-methylheptan-2-yl

^aLokalizované na spojnici dvou kruhů.

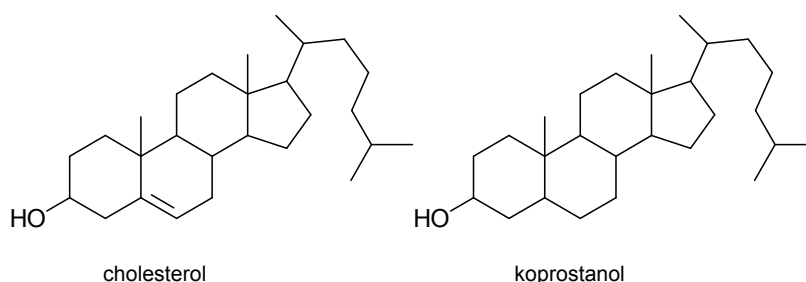


Od těchto uhlovodíků můžeme odvodit základní skupiny steroidů. Jsou uvedeny v opačném pořadí, od složitějších k jednodušším, v souladu s průběhem biosyntézy. Výchozí látkou pro syntézu všech steroidů živočišného původu je 27-uhlíkatý cholesterol. Teprve z něj vznikají postupným odbouráním alkylů vázaných na steroidní skelet a dalšími přeměnami ostatní živočišné steroidy (viz tabulka).

Počet uhlíků	Odpovídající uhlovodík	Skupina steroidů	Hlavní zástupce
27	cholestan	živočišné steroly	cholesterol
27	9,10-sekokocholestan	kalcioly	kalciol
24	cholan	žlučové kyseliny	cholová kyselina
21	pregnan	gestageny	progesteron
21	pregnan	kortikoidy	kortisol, aldosteron
19	androstan	androgeny	testosteron
18	estran	estrogeny	estradiol

Steroly

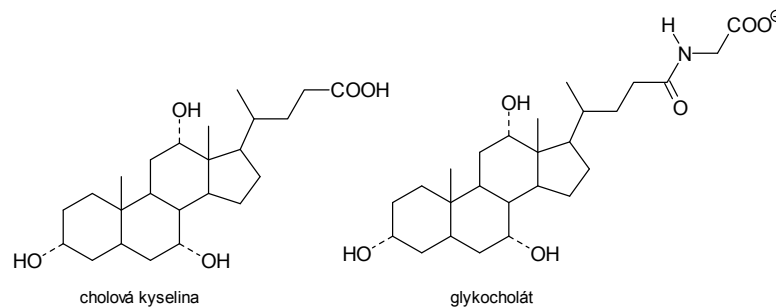
jsou steroidní alkoholy, většinou s charakteristickou sekundární alkoholovou skupinou v poloze 3; často bývají nenasycené, s dvojnou vazbou mezi 5. a 6. uhlíkem v kruhu B. Nejrozšířenějším živočišným sterolem je **cholesterol** (cholest-5-en-3 β -ol). Jako derivát cholestanu má 27 uhlíků, tzn. v poloze 17 β má osmiuhlíkatý větvený alkyl. Ve všech živočišných buňkách je součástí fosfolipidové dvojvrstvy biologických membrán. Nejvíce v cytoplazmatických membránách (někdy až 25 % lipidů), ve



vnitřní mitochondriální membráně téměř chybí. Oblasti membrán, v nichž se vyskytuje hojněji, mají výrazně nižší fluiditu a permeabilitu. V těle dospělého člověka je celkem asi 250 g cholesterolu, z nich se značná část nachází v mozku a míše. I když má jednu hydroxylovou skupinu, je dosti hydrofobní, ve vodě prakticky nerozpustný. V krevní plazmě je transportován spolu s ostatními lipidy jako složka lipoproteinů. Z celkové koncentrace cholesterolu (cca 5 mmol/l) jen část představuje cholesterol volný, většina vytváří s vyššími, zejména nenasycenými mastnými kyselinami velmi hydrofobní estery.

polohou hydroxylových skupin, které jsou téměř vždy v polohách 3 α -, 7 α - a 12 α -. Základními žlučovými kyselinami jsou **cholová** (3 α ,7 α ,12 α -trihydroxycholestanová) a **chenodeoxycholová** (3 α ,7 α -dihydroxy-5 β -cholestanová) kyselina. Do žluči jsou vylučovány jako tzv. **konjugované** žlučové kyseliny, amidy vzniklé navázáním karboxylu na dusík aminokyseliny glycinu nebo taurinu (str. 38). Cholát je tak přeměněn na polárnější a lépe rozpustný glykocholát (*N*-choloylglycin), příp. taurocholát (*N*-choloyltaurin).

Žlučové kyseliny jsou účinné tenzidy, i když je jejich molekula víceméně plochá: na hydrofilní straně plochého steroidního skeletu jsou všechny hydroxyly, atomy amidové vazby a koncová skupina s negativním nábojem, druhá strana s methyly a „nekrytými“ částmi steroidního uhlovodíku je hydrofobní. Žlučové kyseliny tak umožňují jemnou emulgaci tuků do drobných micel jejich resorpci. Aktivují též pankreatickou lipasu, nezbytnou k hydrolytickému štěpení triacylglycerolů. Většina žlučových kyselin je v distální části ilea a v tlustém střevě vstřebána a játry znovu vyloučena do žluči (enterohepatální oběh žlučových kyselin). Dehydroxylací katalyzovanou enzymy mikrobiální flóry v tlustém střevě vznikají z části základních kyselin i **deoxycholová** (3 α ,12 α -dihydroxycholestanová) a **lithocholová** (3 α -hydroxycholestanová) kyselina. Značný význam má i zbytek žlučových kyselin, který se ve střevě neresorbuje: hlavní dva způsoby, jakými se tělo zbavuje steroidních látek, je vyloučení neresorbovaných sterolů a žlučových kyselin stolicí.



Steroidní hormony

Podle hlavního místa produkce se steroidní hormony klasifikují jako hormony kůry nadledvin, **kortikoidy**, a jako **pohlavní hormony**, mužské androgeny a ženské estrogeny a gestageny. Společným prekurzorem všech je cholesterol, ze kterého vznikají 21-uhlíkaté steroidy s kostrou pregnanu (gestagen progesteron a jiné, též s účinkem kortikoidů). Ty se zčásti mění na 19-uhlíkaté steroidy s androgenním účinkem, ze kterých se teprve tvoří 18-uhlíkaté estrogeny (viz schéma v závěru kapitoly). To umožňuje pochopit, proč kůra nadledvin kromě typických kortikoidů produkuje i určité množství pohlavních hormonů a proč v gonádách žen i mužů vzniká určité množství hormonů charakteristických pro opačné pohlaví. Všechny steroidní hormony jsou málo polární látky. Jejich účinek se projevuje až po proniknutí molekul do buňky, v níž po navázání na specifické intracelulární receptory ovlivňují expresi některých genů jaderné DNA. Stojí za povšimnutí, že mnoho steroidních hormonů (ne estrogeny) má v kruhu A stejné seskupení atomů - v poloze 3 je oxo skupina a mezi uhlíky 4 a 5 dvojná vazba.

Kortikoidy

je označení pro dvě hlavní skupiny hormonů vylučovaných kůrou nadledvin, podle účinku pojmenovaných glukokortikoidy a mineralokortikoidy. Jsou to steroidy s 21 uhlíky (deriváty uhlovodíku pregnanu). Od progesteronu, který je meziproduktem při jejich biosyntéze, se odlišují přítomností

hydroxylových skupin - vždy na uhlíku 21, případně dalšími v poloze 11 β nebo i 17 α . Kromě nich vylučuje kůra nadledvin v malém množství tzv. korové androgeny i estrogeny.

Glukokortikoidy jsou hormony, které jsou rozhodující v adaptaci organismu na stav vyvolaný stresovými podněty. **Zvyšují koncentraci glukosy** v krvi tím, že stimulují jaterní glukoneogenezi, syntézu glukosy z některých aminokyselin (zajišťují tak tkáním nejsnadněji využitkovatelnou živinu, odtud název glukokortikoidy). Tyto aminokyseliny pak činí dostupnějšími tak, že tlumí proteosyntézu a podporují odbourávání proteinů např. ve svalech, kostech a buňkách lymforetikulárního systému. Z hlediska metabolismu bílkovin mají tedy katabolický účinek. Důsledkem útlumu proteosyntézy je i potlačení imunitní reakce, syntézy protilátek. Zejména podáním velkých dávek glukokortikoidů lze vyvolat **imunosupresivní** účinek, potřebný např. po transplantacích orgánů. Protože glukokortikoidy tlumí též syntézu některých působků uvolňovaných při zánětlivé reakci (ikosanoidů aj.), hojně se využívají jako antiflogistika, mají účinek **protizánětlivý**. Nejdůležitějším glukokortikoidem u člověka je **kortisol** (11 β ,17 α ,21-trihydroxypregn-4-en-3,20-dion, ve farmakologii nazývaný hydrokortison), produkovaný denně obvykle v množství několika málo desítek miligramů. V krvi je transportován, podobně jako jiné steroidní hormony, ve vazbě na bílkoviny, vazebná bílkovina specifická pro kortisol se jmenuje transkortin. Méně výrazný glukokortikoidní účinek má i **kortikosteron** (od kortisolu se liší nepřítomností 17 α -hydroxyly), vykazuje však současně zřetelný účinek mineralokortikoidů.

Přirozené glukokortikoidy jsou velmi cennými léčivými. Obměnou jejich molekul bylo připraveno mnoho látek, které mají mnohem intenzivnější protizánětlivý účinek, ale téměř zanedbatelnou aktivitu mineralokortikoidní. Jejich typickými představiteli může být **prednisolon** (od kortisolu se liší jen dvojnou vazbou v poloze 1), **dexamethason** (9 α -fluor-16 α -methylderivát prednisolonu) nebo **triamcinolon** (9 α -fluor-16 α -hydroxyderivát prednisolonu).

Mineralokortikoidy mají zásadní význam v hospodaření se sodnými a draselnými ionty a tedy v regulaci osmolality a objemu extracelulární tekutiny. Podporují v ledvinných tubulech zpětnou resorpci iontů Na⁺, tím jejich retenci v těle, a zvýšené vylučování iontů K⁺ močí. Nejúčinnějším hormonem této skupiny je **aldosteron** (11 β ,21-dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-18-al). Je jedinečný v tom, že jeho uhlík 18 (u jiných steroidů je to methyl navázaný v poloze 13) je oxidován na aldehydovou skupinu -CH=O (viz schéma v závěru kapitoly); na tuto aldehydovou skupinu se snadno aduje 11 β -hydroxyl, čímž se vytvoří poloacetalový kruh. Zvláštní je i tím, že vzniká pouze v zevní zóně kůry nadledvin a jeho syntéza a sekrece je rozhodujícím způsobem regulována renin-angiotenzinovým systémem, ne adrenokortikotropním hormonem adenohypofýzy, jako je tomu u ostatních kortikoidů. Sekrece aldosteronu je zpravidla menší než 1 mg/den. Účinnost a fyziologický význam ostatních mineralokortikoidů jsou ve srovnání s aldosteronem zanedbatelné.

Pohlavní hormony

u vyšších živočichů ovlivňují reprodukci a rozvoj sekundárních pohlavních znaků. Většinu těchto hormonů produkují gonády. Stejně jako mnoho jiných steroidů jsou to látky značně hydrofobní, v krvi jsou transportovány pomocí vazebných proteinů. U mužů převládá produkce androgenů, u žen převládají dva typy pohlavních hormonů - estrogeny a gestageny.

Androgeny jsou 19-uhlíkaté pohlavní hormony, deriváty androstanu. U mužů jsou produkovány nejvíce Leydigovými buňkami varlat, u žen vznikají kromě kůry nadledvin i v ovariích, poněkud více jen jako meziprodukty syntézy estrogenů (viz schéma).

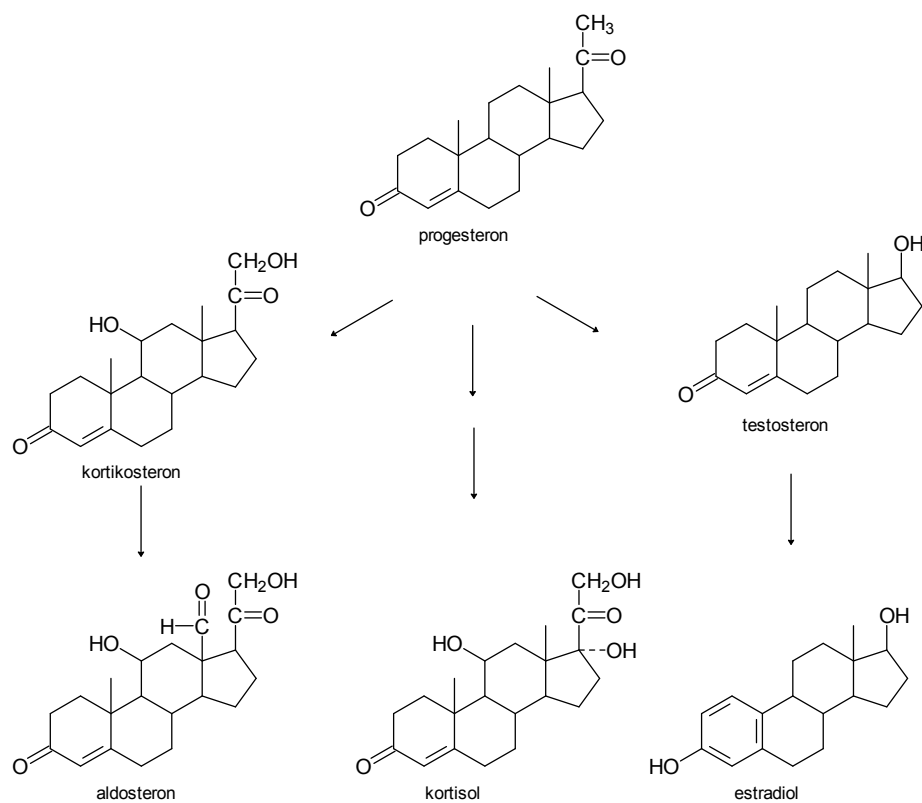
Jejich typickým představitelem je **testosteron** (17 β -hydroxy-4-androsten-3-on). Teprve v cílových orgánech je zčásti přeměňován na hlavní účinnou látku **5 α -dihydrotestosteron**. Androgeny ovlivňují vývoj zevních mužských genitálií a rozvoj sekundárních pohlavních znaků. Jejich metabolický účinek je **obecně anabolický**. Podporují růst, především stimulací proteosyntézy (např. růst svalové hmoty).

Obměnou molekuly androgenů byly připraveny **anabolické steroidy**, sloučeniny s potlačeným androgenním účinkem, avšak výrazným účinkem anabolickým. Očekávalo se od nich příznivé ovlivnění proteosyntézy v různých katabolických, např. pooperačních stavech nebo při osteoporóze. Bývají však spíše zneužívány k nelegálnímu dopingů sportovců, zejména v silových disciplínách. Příkladem anabolik je 19-nortestosteron (17 β -hydroxy-4-estren-3-on, **nandrolon**, jeho ester nandroloni fenylpropionas). Název 19-norsteroidy je používán pro ty, jimž chybí uhlík 19, methylová skupina na uhlíku 10.

Estrogeny jsou 18-uhlíkaté ženské pohlavní hormony vznikající v ovariích. Na rozdíl od jiných steroidů je jejich kruh A aromatický (aromatizace kruhu A je podmíněna odstraněním uhlíku 19, tj. methylu vázaného v poloze 10); jsou též slabě kyselé, protože hydroxyl v poloze 3 se stal fenolovým. Neaktivnější je **estradiol** (estra-1,3,5-trien-3,17 β -diol). Estrogeny iniciují proliferaci děložní sliznice v první polovině menstruačního cyklu, rozvoj ženských sekundárních pohlavních znaků, kromě jiného omezují i růst dlouhých kostí. V menopauze se jejich produkce výrazně snižuje.

Gestageny, deriváty 21-uhlíkatého pregnanu, jsou syntetizovány v corpus luteum a v placentě. Nejvýznamnější z nich je **progesteron** (pregn-4-en-3,20-dion), který je i intermediátem biosyntézy ostatních steroidních hormonů. Přípravuje děložní sliznici k nidaci oplodněného vajíčka ve druhé polovině menstruačního cyklu, zabraňuje další ovulaci. V těhotenství je produkce progesteronu mnohonásobně zvýšena. Přispívá k jeho udržení a vyvolává strukturální změny v mléčné žláze.

Biogenetický vztah mezi klíčovými steroidními hormony ukazuje následující schéma.

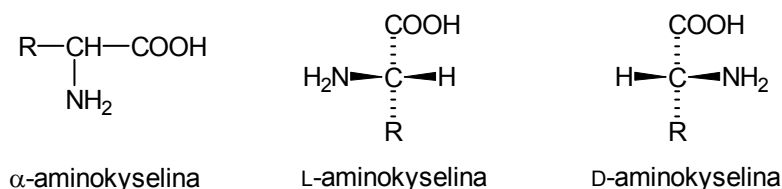


29 Aminokyseliny

Tato kapitola pojednává o skupině dvaceti aminokyselin, ze kterých v buněčné proteosyntéze řízené genetickým kódem vznikají proteiny a které se označují jako **kódované (standardní)** aminokyseliny.

Z biochemického hlediska jsou významné zejména ty aminokyseliny, jejichž uhlíkatou kostru živočišné organismy nejsou schopny syntetizovat. Označují se jako **nepostradatelné (esenciální)** aminokyseliny. Musí být přijímány potravou. Esenciálními jsou aminokyseliny s uhlíkatým řetězcem rozvětveným (valin, leucin, isoleucin) a aromatickým (fenylalanin, tryptofan), dále threonin, methionin a bazické aminokyseliny lysin a histidin. Uhlíkatá kostra ostatních aminokyselin může být syntetizována z meziproduktů odbourání glukosy nebo citrátového cyklu.

Všechny standardní aminokyseliny jsou karboxylové kyseliny s aminoskupinou navázanou na α -uhlíku, tj. uhlíku C2 sousedícím s karboxylem. Výjimkou je prolin, který má sekundární aminoskupinu -NH- jako součást pyrrolidinového kruhu. Kromě glycinu je α -uhlík standardních aminokyselin **chirální**, isoleucin a threonin mají ještě druhé centrum chiralit; aminokyseliny jsou proto opticky aktivní. V proteosyntéze jsou do polypeptidových řetězců vestavovány výhradně aminokyseliny, které mají na α -uhlíku konfiguraci L.



O stereoizomerních D-aminokyselinách se donedávna soudilo, že se vyskytují v přírodě jen v buněčných stěnách některých bakterií a v některých oligopeptidových antibiotikách. Určité množství D-enantiomerních zbytků serinu a dikarboxylových kyselin však bylo prokázáno v různých proteinech savců. Předpokládá se, že vznikají posttranslační enzymově katalyzovanou racemizací, velmi pomalu i spontánně.

Standardní aminokyseliny se vzájemně odlišují jen čtvrtým substituentem na α -uhlíku, označovaným v obecných vzorcích jako -R a nazývaným **postranní řetězec**. Postranní řetězce aminokyselin určují sekundární a terciární strukturu bílkoviny. Podle polarity postranního řetězce a jeho chování za fyziologických hodnot pH (~7,4) se standardní aminokyseliny rozdělují do následujících čtyř skupin:

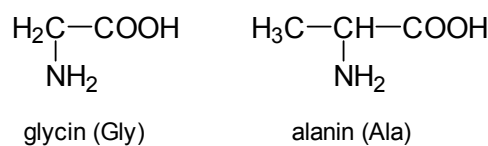
- postranní řetězec je **nepolární**
- postranní řetězec je **polární**
- postranní řetězec je **ionizovaný kladně (bazické aminokyseliny)**
- postranní řetězec je **ionizovaný záporně (kyselé aminokyseliny)**

V bílkovinách jsou nepolární postranní řetězce vzájemně poutány hydrofobními interakcemi, polární skupiny vytvářejí vodíkové můstky, kyselé a bazické skupiny stabilizují terciární nebo kvartérní strukturu bílkovin elektrostatickými interakcemi.

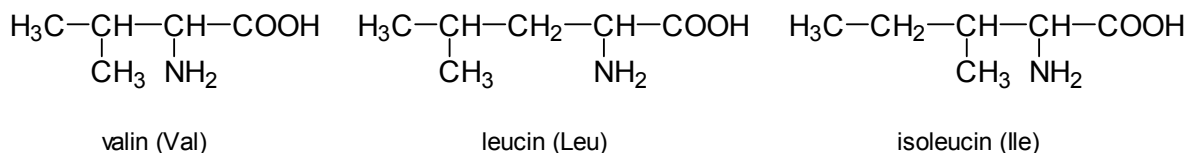
Aminokyseliny s nepolárním postranním řetězcem (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Pro, Trp, Met)

Glycin (aminoctová kyselina) je nejjednodušší aminokyselina a jediná, která není chirální. Glycin je zvláště hojný v kolagenu, hlavní bílkovině pojiva.

Alanin (2-amino-propanová kyselina) má blízký vztah k pyruvátu, vzniká z něj transaminací.



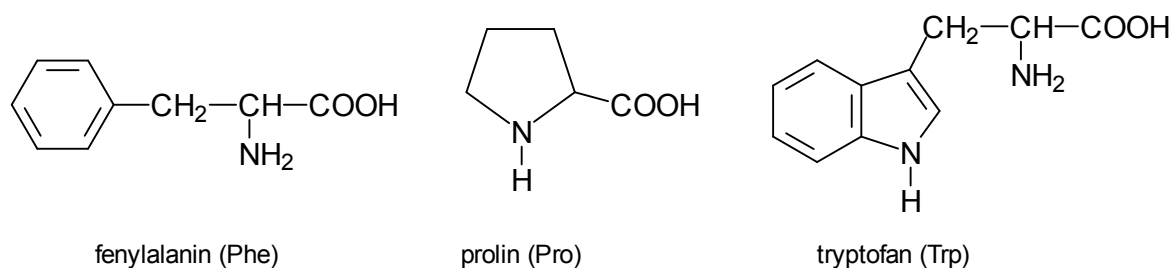
Valin (2-amino-3-methylbutanová kyselina), **leucin** (2-amino-4-methylpentanová kys.) a **isoleucin** (2-amino-3-methylpentanová kyselina) mají dosti podobné vlastnosti, zvláště izomery leucin a isoleucin. Pro živočichy jsou esenciální, protože většina živočichů nedokáže syntetizovat jejich rozvětvený uhlíkatý řetězec.



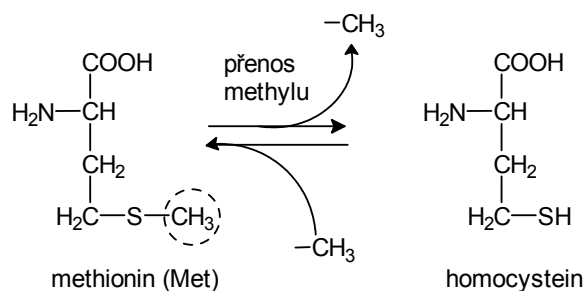
Fenylalanin (2-amino-3-fenylpropanová kyselina) má v postranním řetězci velmi nepolární aromatický zbytek fenyl. Je to esenciální aminokyselina, aromatický kruh nemohou živočišné buňky syntetizovat *de novo*.

Prolin (pyrrolidin-2-karboxylová kys.) je α -aminokyselina velmi zvláštní tím, že na α -uhlíku nemá primární aminoskupinu $-\text{NH}_2$, ale sekundární aminoskupinu $-\text{NH}-$ jako součást pyrrolidinového kruhu. Uhlíkatý řetězec, který uzavírá pětičlenný pyrrolidinový kruh je nepolární. Velké množství prolinu je vázáno v kolagenu, hlavním proteinu pojiva, což je též příčinou zvláštní sekundární struktury tropokolagenových řetězců. Přibližně polovina z prolínových zbytků v kolagenu je posttranslačně hydroxylována na zbytky 4-hydroxyprolinu příp. 3-hydroxyprolinu.

Tryptofan, 2-amino-3-(3-indolyl)propanová kyselina, obsahuje v molekule kondenzovaný aromatický systém indolu (benzopyrrol), heteroatom dusíku není bazický podobně jako v pyrrolu. Tryptofan je pro živočichy nepostradatelný (esenciální), mj. je též prekurzorem neuromediátoru serotoninu, hormonu melatoninu a nikotinamidu (viz kap. 17).

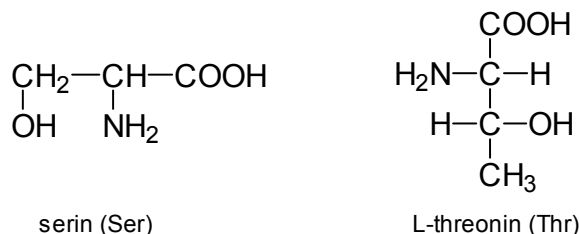


Methionin (2-amino-4-methylsulfanylbutanová kyselina) má v postranním řetězci skupinu $-\text{S}-\text{CH}_3$ (patří mezi dialkylsulfidy). Je to velmi cenná, pro živočichy esenciální aminokyselina. Methylová skupina vázaná na atom síry je využívána v buňkách k methylacím (viz *S*-adenosylmethionin, kap. 9). Vzniká přitom **homocystein** (homolog cysteinu), ze kterého může být opět regenerován methionin.

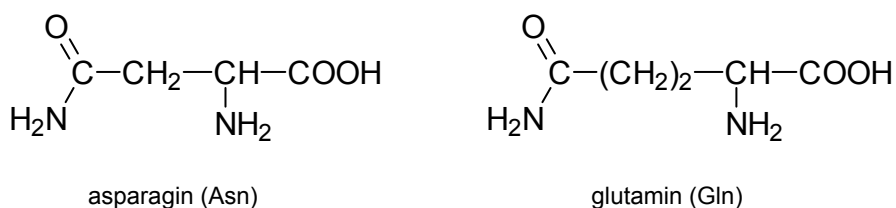


Aminokyseliny s polárním postranním řetězcem (Ser, Thr, Asn, Gln, Tyr, Cys)

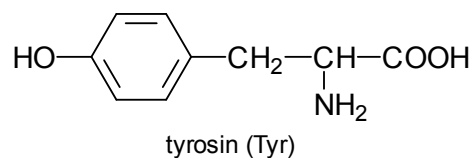
Serin (2-amino-3-hydroxypropanová kyselina) a homolog serinu, čtyřuhlíkatý **threonin** (2-amino-3-hydroxybutanová kyselina) mohou svým hydroxylem esterově vázat kyselinu fosforečnou, což má mimořádný význam v regulaci funkce proteinů. Esenciální threonin má dvě centra chiralit a ze čtyř možných stereoisomerů je standardní aminokyselinou L-threonin.



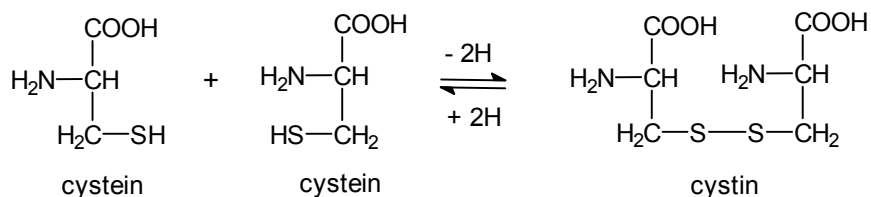
Asparagin (4-amid asparagové kys.) a **glutamin** (5-amid glutamové kys.) jsou neutrální aminokyseliny, amidová skupina $-\text{CO}-\text{NH}_2$ není bazická ani kyselá (amidy jsou neelektrolyty). Hydrolyzou se amidová vazba snadno štěpí, uvolní se amoniak a asparagová nebo glutamová kyselina. V mnoha biochemických syntézách jsou oba amidy významným donorem aminoskupiny (např. při syntéze glukosaminu, viz kap. 20).



Tyrosin je 2-amino-3-(4-hydroxyfenyl)propanová kyselina. Na rozdíl od fenylalaninu je to postradatelná aminokyselina, vzniká hydroxylací fenylalaninu. Jeho fenolový hydroxyl odštěpuje proton teprve při hodnotách $\text{pH} > 9$, své velmi slabě kyselé vlastnosti ($\text{p}K_A = 10,1$) proto v buňkách neprojevuje. Tyrosin je prekursorem mj. pigmentů melaninů, hormonu dřene nadledvin adrenalinu a hormonů štítné žlázy, jodovaných thyroninů.



Cystein (2-amino-3-sulfanylpropanová kyselina) má v postranním řetězci skupinu $-\text{SH}$, jejíž velmi slabá kyselost ($\text{p}K_A = 8,3$) se v rozmezí fyziologických hodnot pH neuplatňuje. Naproti tomu $-\text{SH}$ skupina snadno podléhá dehydrogenaci. Ze dvou molekul cysteinu tak vzniká disulfid **cystin**. Reakce je vratná a významná pro všechny sloučeniny, které obsahují cysteinové zbytky. V bílkovinách se tímto způsobem tvoří **disulfidové můstky**. Tripeptid glutathion (GSH) obsahuje cystein a jeho redukovaná forma účinkuje v buňkách jako důležitý antioxidant (viz kap. 30).

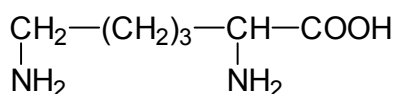


Volný cystin je velmi málo rozpustný, u metabolické poruchy cystinurie se v močovém sedimentu nacházejí krystaly cystinu a často vznikají cystinové močové konkrémy. Nedávno bylo zjištěno, že některé organismy, včetně člověka, používají k syntéze několika proteinů místo cysteinu **selenocystein**, který má místo síry atom selenu.

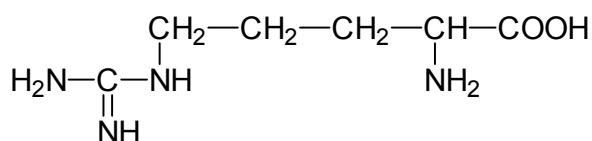
Bazické aminokyseliny (Lys, Arg, His)

Lysin (2,6-diaminohexanová kys.), esenciální aminokyselina, má v postranním řetězci druhou aminoskupinu ($pK_B = 3,5$). Postranní řetězce lysinu jsou mimořádně důležité pro tvorbu kovalentních meziřetězcových vazeb v kolagenu (příčné můstky) a elastinu (desmosin).

Arginin (2-amino-5-guanidinpentanová kys.) obsahuje v postranním řetězci guanidinovou skupinu (zbytek iminomočoviny), která obsahuje tři atomy dusíku. Dusík vázaný dvojnou vazbou (iminový dusík) je s hodnotou $pK_B = 1,5$ mnohem bazičtější než α -aminoskupina lysinu. Arginin je v jaterních buňkách savců intermediátem ureosyntézy, hydrolýzou v jeho guanidinové skupině vznikne močovina a diaminokyselina ornithin. V některých buňkách se oxygenací iminoskupiny argininu uvolňuje oxid dusnatý NO.

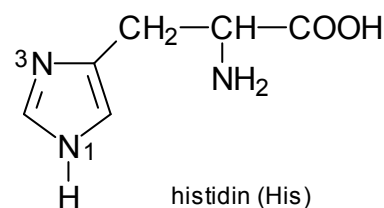


lysine (Lys)



arginin (Arg)

Histidin (2-amino-3-(4-imidazolyl)propanová kyselina) obsahuje v molekule imidazol. Heterocyklický dusík N3 je příčinou, že imidazolový kruh histidinu je slabou bází s hodnotou $pK_B = 8,0$ (tj. pK_A protonizované formy je 6,0). Postranní řetězce histidylových zbytků vázaných v bílkovinách jsou tak jediné, které se při malých změnách pH v rozmezí fyziologických hodnot mohou uplatňovat jako donory nebo akceptory protonů (**proteinové pufry**). Mimoto např. v hemoglobinu zprostředkuje postranní řetězec histidinu vazbu hemového železa na globin. Volný histidin poskytuje dekarboxylací biogenní amin histamin.

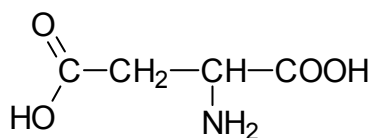


histidin (His)

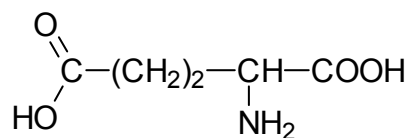
Postranní skupiny bazických aminokyselin vázaných v polypeptidových řetězcích udílejí bílkovinám za fyziologických hodnot pH kladné náboje.

Kyselé aminokyseliny (Asp, Glu)

Asparagová kyselina (2-aminobutandiová kyselina, soli aspartáty) a **glutamová kyselina** (2-aminopentandiová kyselina, soli glutamáty) nesou ve svém postranním řetězci druhou kyselou skupinu. Zbytky těchto aminokyselin vázaných v polypeptidových řetězcích udílejí bílkovinám za fyziologických hodnot pH záporné náboje.



asparagová kyselina (Asp)



glutamová kyselina (Glu)

Vlastnosti a přeměny aminokyselin

Volné aminokyseliny jsou, bez ohledu na strukturu postranního řetězce, výrazně polární, což vyplývá z přítomnosti nejméně dvou ionizovatelných skupin, α -karboxylu a α -aminoskupiny. Jsou krystalické, jejich rozpustnost ve vodě je dosti rozdílná, od málo rozpustného cystinu a tyrosinu až k velmi dobře rozpustnému prolinu, cysteinu a lysinu. V nízkých koncentracích, v jakých se nacházejí v krevní plazmě, jsou rozpustné všechny. Standardní aminokyseliny vykazují obvyklé vlastnosti karboxylových kyselin: s hydroxidy tvoří soli, mohou tvořit funkční deriváty kyselin (amidy, estery). Aminoskupina se může být acylována na amidy, alkylována na betainy nebo s aldehydy tvořit aldiminy.

Biochemické přeměny aminokyselin. Mimořádný význam má **deaminace** aminokyselin. Nejčastěji se uskutečňuje **transaminací**, výměnou aminoskupiny mezi α -aminokyselinou a 2-oxoglutarátem (kofaktor pyridoxalfosfát). Následnou dehydrogenací glutamátu vzniká iminokyselina, která spontánně hydrolyzuje na amoniak a 2-oxoglutarát – **dehydrogenační deaminace glutamátu** (viz schéma).

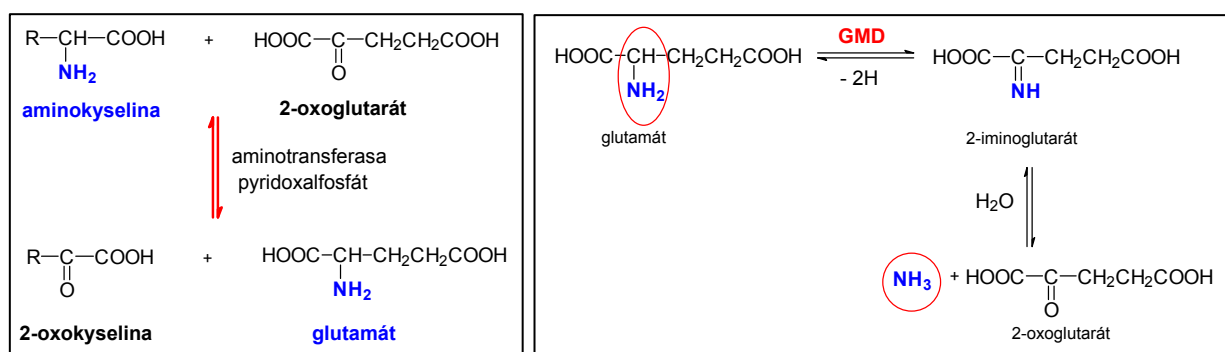
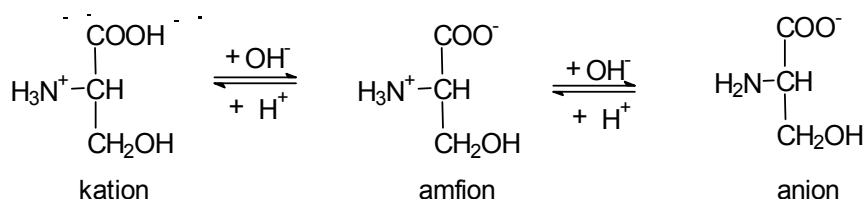


Schéma transaminace a dehydrogenační deaminace glutamátu (GMD = glutamátdehydrogenasa)

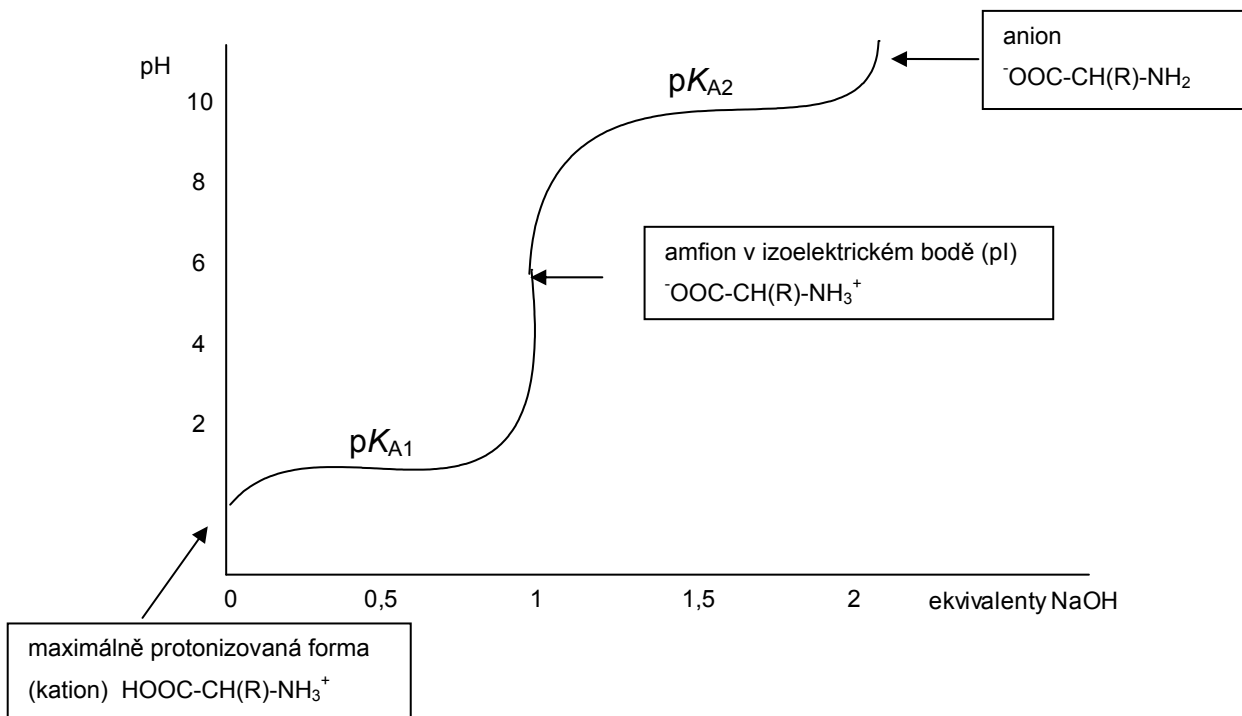
Oxidační deaminace aminokyselin za účasti flavinových kofaktorů byla již popsána (str. 57), další podrobnosti viz učebnice biochemie. **Dekarboxylaci** aminokyselin vznikají biogenní aminy (kap. 14).

Ionizace aminokyselin. V molekule každé aminokyseliny je kromě kyselého karboxylu i bazická aminoskupina. Jsou proto amfoterní, a to amfolyty s nezávislou ionizací. Znamená to, že i když stupeň ionizace všech ionizovatelných skupin je určen hodnotou pH prostředí, stupeň ionizace jednotlivých skupin je dán příslušnou hodnotou pK_A a nezávisí na stupni ionizace skupin ostatních. Neutrální aminokyseliny jsou ty, které nemají žádnou další ionizovatelnou skupinu ve svém postranním řetězci. Např. serin může existovat ve třech iontových formách:

- **kation** s protonizovanou aminoskupinou (amonium) a nedisociovaným karboxylem,
- **amfion** (obojetný ion) nesoucí jak kladný tak záporný náboj (obě skupiny jsou ionizovány),
- **anion** (karboxylátový) s neionizovanou aminoskupinou (trojvazný dusík).



Aminokyseliny se nikdy nevyskytují v podobě, v níž by byly obě skupiny, $-\text{COOH}$ i $-\text{NH}_2$, současně neionizovány, třebaže pro jednoduchost tak jejich vzorce obvykle znázorňujeme. Ionizaci aminokyseliny popisuje titrační křivka, kterou lze získat postupnou alkalizací roztoku aminokyseliny v kyselém prostředí ($\text{pH} \sim 0$).



Z výše uvedeného schématu a titrační křivky vyplývají následující závěry:

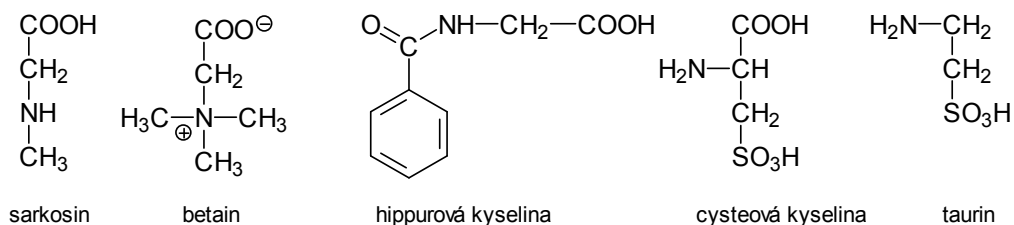
- V kyselém roztoku je potlačena disociace karboxylové skupiny a aminoskupina je zcela protonizována, přítomny jsou pouze kationty aminokyseliny (počátek křivky).
- Neutralizujeme-li silnou bázi (OH^-) právě 50 % z původních karboxylových skupin, získáváme ekvimolární směs kationtů a amfiontů aminokyseliny. Hodnota pH tohoto pufru (podle Hendersonova-Hasselbalchova vztahu) je rovna $\text{p}K_A$ ($\alpha\text{-COOH}$), což je v rozpětí 1,8 - 2,6 (oblast 0,5 ekviv. NaOH).
- Neutralizací zbývajících karboxylových skupin získáváme roztok, ve kterém jsou pouze amfionty aminokyseliny (oblast jednoho ekvivalentu NaOH).
- Další přidávky OH^- k roztoku amfiontu začínají odebírat protony ze skupin $-\text{NH}_3^+$ a jestliže přidavek odpovídá právě polovině látkového množství aminokyseliny, získáváme pufr, jehož hodnota pH je rovna $\text{p}K_A$ ($\alpha\text{-NH}_3^+$), což je v rozpětí 8,8 - 10,6 (50 % $-\text{NH}_2$ skupin, oblast 1,5 ekviv. NaOH).
- Bude-li pH roztoku vyšší než $\text{p}K_A$ ($\alpha\text{-NH}_3^+$), v roztoku budou převládat anionty aminokyseliny.

Izoelektrický bod pI je hodnota pH prostředí, ve kterém se aminokyselina vyskytuje v roztoku pouze ve formě amfiontu (stejný počet kladných a záporných skupin) a navenek se jeví jako **elektroneutrální**. V oblasti izoelektrického bodu je aminokyselina v polárních rozpouštědlech nejméně rozpustná. Hodnotu pI lze určit buď z titračních křivek aminokyselin, odpovídá inflexnímu bodu ve strmém úseku, nebo vypočítat z hodnot $\text{p}K_A$ jednotlivých ionizovatelných skupin. Obvykle se označují $\text{p}K_{A1}$ pro $\alpha\text{-COOH}$, $\text{p}K_{A2}$ pro $\alpha\text{-NH}_3^+$ a $\text{p}K_{A3}$ pro skupinu v postranním řetězci. V následující tabulce jsou uvedeny hodnoty $\text{p}K_A$ všech kyselých ionizujících skupin kódovaných aminokyselin a míra jejich disociace za fyziologického pH .

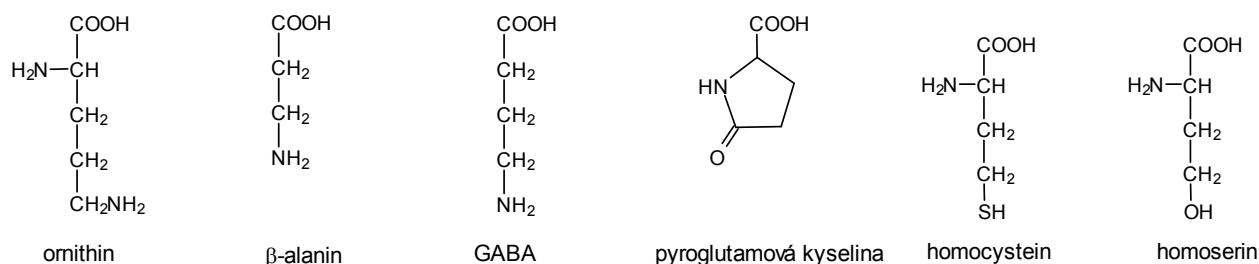
Kyselá skupina	pK_A	Výskyt	Disociace při pH 7,40
α -Karboxyl	1,8-2,6	všechny AK	úplná
β -Karboxyl	3,9	aspartát	úplná
γ -Karboxyl	4,3	glutamát	úplná
Imidazolium	6,0	histidin	částečná
Sulfanyl	8,3	cystein	žádná
α -Amonium	8,8-10,6	všechny AK	žádná
Fenolový hydroxyl	10,1	tyrosin	žádná
ε -Amonium	10,5	lysin	žádná
Guanidinium	12,5	arginin	žádná

Izoelektrický bod neutrálních aminokyselin je aritmetickým průměrem hodnot pK_{A1} a pK_{A2} , tedy $pI = (pK_{A1} + pK_{A2})/2$, a nachází se v slabě kyselé oblasti, v mezích pH 5,0 - 6,2. Izoelektrický bod kyselých aminokyselin (aspartátu a glutamátu) nezávisí na hodnotě pK_{A2} (α - NH_3^+). Je aritmetickým průměrem hodnot pK_{A1} a pK_{A3} , tedy obou kyselých skupin. Leží v kyselé oblasti, pH 3,0 - 3,2. U bazických aminokyselin (arginin, histidin a lysin) je pI průměrem hodnot pK_{A2} (α - NH_3^+) a pK_{A3} (guanidinium, imidazolium, respektive ε - NH_3^+). Nachází se v alkalické oblasti, pH 7,6 - 10,8.

Méně obvyklé aminokyseliny. Některé deriváty standardních aminokyselin se v organismu nacházejí volně, jako meziprodukty metabolismu nebo biologicky aktivní sloučeniny; nebývají součástí bílkovin. Methylací na dusíku glycinu vzniká **sarkosin**, jeho další methylace poskytuje **betain** (*N*-trimethylglycin), vyskytující se jen ve formě amfiontu; podle něj se označují podobné amfionty tetraalkylamoniových solí jako betainy. Glycin v organismu tvoří amidy s benzenkarboxylovými kyselinami, např. *N*-benzoyl glycin se nazývá **hippurová kyselina**, jako produkt biotransformace benzoátu je pravidelnou součástí moče. Podobnými deriváty jsou konjugované žlučové kyseliny, např. **glykocholová kyselina** (viz kap. 28).

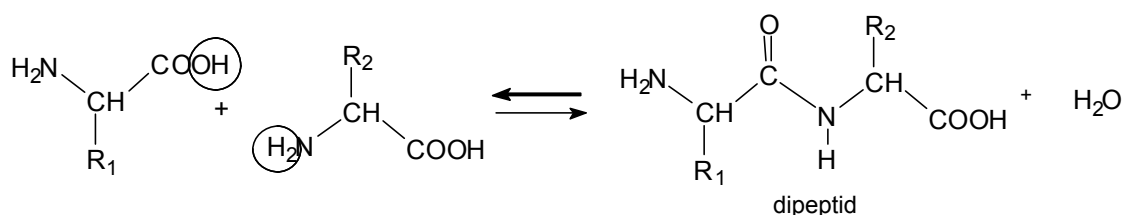


Cysteová kyselina vzniká oxygenací -SH skupiny cysteinu. Za aminokyselinu lze pokládat i produkt její dekarboxylace **taurin**. Taurin je podobně jako glycin složkou konjugovaných žlučových kyselin, např. taurocholové kyseliny. Methionin se odevzdáním methylové skupiny přeměňuje na **homocystein**. Jeho zvýšená koncentrace v krevní plazmě je rizikovým faktorem aterosklerózy, nezávislým na koncentraci cholesterolu. **Homoserin** vzniká při odbourávání methioninu. Arginin poskytl hydrolytickým odštěpením močoviny **ornithin**. Aspartát odstraněním α -karboxylu poskytuje **β -alanin**, součást pantothenové kyseliny (a koenzymu A), glutamát analogickou reakcí **γ -aminomáselnou kyselinu (GABA)**, jež je významným inhibičním neuromediátorem v CNS. Tvorbou intramolekulové amidové vazby mezi aminoskupinou a γ -karboxylem glutamové kyseliny vzniká cyklický laktam, pyrrolidon-2-karboxylová kyselina neboli **pyroglutamová kyselina**. Tvoří někdy N-koncovou aminokyselinu peptidových řetězců.



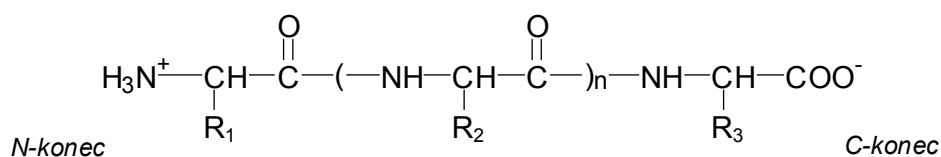
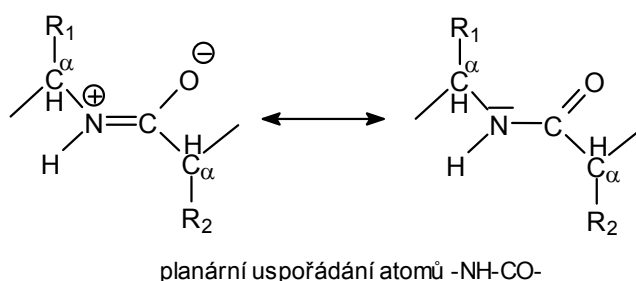
30 Peptidy

Z biochemického hlediska nejdůležitější vlastností aminokyselin je schopnost slučovat se navzájem za vzniku peptidy a proteiny. **Peptidová vazba** -CO-NH- je zvláštním případem amidové vazby, vzniká reakcí α -karboxylové skupiny jedné aminokyseliny s α -aminoskupinou druhé aminokyseliny za vyloučení vody. Reakce ovšem může probíhat též opačným směrem, to znamená, že peptidová vazba se za účasti vody rozštěpí, a z peptidu vzniknou opět původní aminokyseliny.



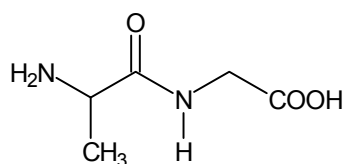
Vyloučení vody při vzniku peptidové vazby je jen formální představou. Rovnováha této reakce je posunuta výrazně ve prospěch výchozích látek (volných aminokyselin), tzn. že peptidy se relativně lehce hydrolyticky štěpí na aminokyseliny, aminokyseliny se však nemohou slučovat na peptidy jen za pouhého vyloučení vody. Zatímco hydrolyza peptidové vazby je reakcí exergonní, syntéza peptidové vazby vyžaduje dodání energie a je reakcí endergonní. Při biosyntéze *in vivo* musí být aminokyseliny aktivovány za účasti ATP na deriváty o vysokém energetickém obsahu (aminoacyl-adenyláty), pak dochází k jejich vazbě na tRNA (viz str. 112) a syntéze peptidové vazby v proteosyntetickém aparátu buňky (ribosomech).

Peptidová vazba má specifické vlastnosti, které jsou způsobeny delokalizací π -elektronů karbonylu a volného elektronového páru dusíku. Peptidová vazba -CO-NH- má částečně charakter dvojné vazby: je o něco silnější než vazba jednoduchá a o něco slabší než vazba dvojná, rotace kolem vazby je znemožněna. Zúčastněné atomy -NH-CO- vytvářejí planární útvar, leží v jediné společné rovině. Tato skutečnost je důležitá pro tvorbu sekundární struktury proteinů. V proteinech převládá *trans*-peptidová vazba (viz schéma nahoře). *cis*-Peptidová vazba je dosti neobvyklá, může se vyskytovat v některých cyklických peptidech nebo ve vazbě, které se účastní svou sekundární aminoskupinou prolin. Spojením aminokyselin peptidovou vazbou vzniká lineární **peptidový řetězec**, na jehož jednom konci je volná α -aminoskupina (N-konec peptidu) a na druhém konci volná α -karboxylová skupina (C-konec peptidu). Z hlavního řetězce, v němž se pravidelně opakuje sled atomů -NH-C $^\alpha$ H-CO-, odstupují na C $^\alpha$ **postranní řetězce** R jednotlivých aminokyselinových zbytků.

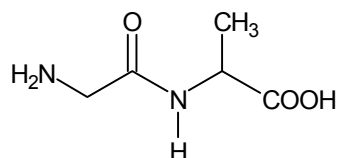


Polymery aminokyselin spojené navzájem peptidovou vazbou jsou peptidy a proteiny (bílkoviny). Hranice mezi polypeptidy a proteiny není ostrá. Peptidy obsahují zpravidla méně než 50 aminokyselinových zbytků, bílkoviny více než 50, což odpovídá přibližně relativní molekulové hmotnosti větší než 6 000. Hlavní rysem, který odlišuje bílkoviny od peptidů, však není počet aminokyselinových zbytků, ale definovaná sekundární a terciární struktura bílkovin.

Zcela obecně se peptidy označují podle počtu aminokyselinových zbytků jako dipeptidy se dvěma aminokyselinovými zbytky, tripeptidy se třemi atd. Jestliže není v peptidu vázáno více než 10 aminokyselinových zbytků, jedná se o oligopeptidy, při vyšším počtu o polypeptidy. Název peptidu se odvozuje od názvů acylů aminokyselin. Ty se tvoří náhradou přípony *-in (-an)* příponou *-yl*, např. Gly glycyl, His histidyl, Trp tryptofyl; existují výjimky: Asn asparaginy, Asp α -aspartyl, Cys cysteinyl, Glu α -glutamyl, Gln glutaminy. V peptidu se postupně pojmenovávají aminoacyly ve směru od N-konce k C-konci; poslední aminokyselina s volným α -karboxylem má nezměněný název. K úplné charakterizaci peptidu je nutné kromě zastoupení jednotlivých aminokyselin znát i pořadí, v němž jsou spojeny, **sekvenci** peptidu. Z uvedeného je zřejmé, že dvě různé aminokyseliny, např. alanin a glycin mohou tvořit dva různé dipeptidy, alanylglycin a glycyalanin.



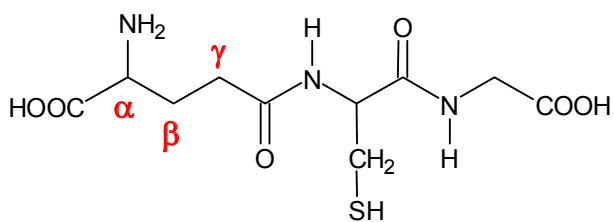
alanylglycin



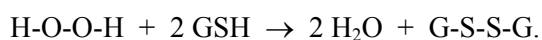
glycyalanin

Vybrané peptidy

Glutathion (γ -glutamylcysteinylglycin, zkratka GSH) je tripeptid s méně obvyklou isopeptidovou vazbou, N-koncový glutamát se navazuje na aminoskupinu cysteinu svým γ -karboxylem. Volná skupina -SH cysteinylu podléhá snadno oxidaci za vzniku oxidovaného glutathionu (GSSG). Glutathion je v buňkách jedním z nejdůležitějších redukčních prostředků a antioxidantů. Udržuje -SH skupiny proteinů v redukováném stavu, vysoká koncentrace glutathionu v erythrocytech chrání Fe^{2+} hemoglobinu před oxidací (zpomaluje vznik methemoglobinu). Za přítomnosti enzymu glutathionperoxidasy se účastní rozkladu peroxidu vodíku a organických hydroperoxidů, které v buňkách vznikají účinkem volných radikálů:

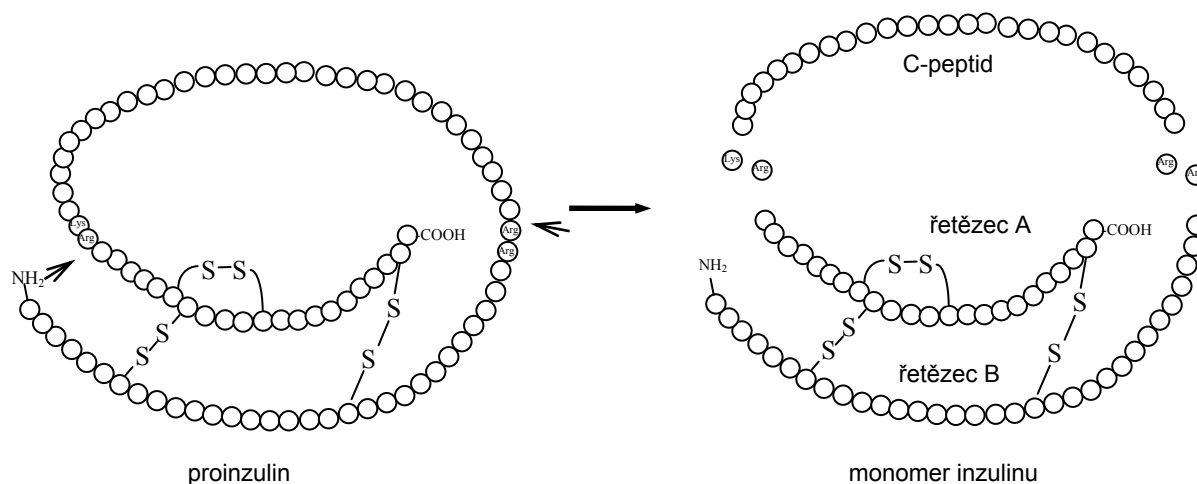


glutathion (redukována forma)



Glutathion je jedna z látek, se kterými se konjugují (biotransformují) některé sloučeniny tělu cizí (xenobiotika, např. halogenderiváty). Vzniklé sulfidy se snadněji vyloučí: $\text{R-X} + \text{GSH} \rightarrow \text{R-S-G} + \text{HX}$.

Peptidové hormony. Mezi peptidy se řadí většina hormonů produkovaných neurony hypothalamu, které regulují sekreci hormonů adenohypofýzy - **liberiny** a **statiny**. Mezi polypeptidy patří i **kalcitonin** ze štítné žlázy a **atriové natriuretické peptidy** uvolňované z myokardu. **Glukagon** se tvoří v α -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu se hydrolyzou prekurzorové bílkoviny. Je secernován do oběhu při snížení obvyklé koncentrace glukosy v krvi. Zvýší ji urychlením odbourání jaterního glykogenu. **Inzulin** je hormon produkovaný β -buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu (51 aminokyselin). Dnes je zařazován ne mezi peptidy, ale mezi malé proteiny, protože má charakteristickou sekundární a terciární strukturu. Vzniká z prekurzorové bílkoviny proinzulinu enzymově katalyzovaným hydrolytickým odštěpením vnitřní sekvence (tzv. C-peptidu). Štěpí se peptidové vazby v místech, kde jsou za sebou dva zbytky bazických aminokyselin, Arg nebo Lys. Monomerní molekula inzulinu se tak skládá ze dvou polypeptidových řetězců A a B (A má 21, B 30 aminokyselin), které jsou vzájemně spojeny dvěma disulfidovými můstky. Za obvyklých velmi nízkých koncentrací v krvi cirkuluje monomer. Za vysokých koncentrací se v roztoku tvoří dimery, které se v přítomnosti iontů Zn^{2+} mohou sdružovat v hexamery. V β -buňkách pankreatu je inzulin deponován jako hexamer se dvěma Zn^{2+} . Inzulin secernovaný při zvýšené koncentraci glukosy v krvi podporuje vstup glukosy do svalů a tukové tkáně, jejího využití a syntézu glykogenu, čímž koncentraci glukosy v krvi snižuje.



Peptidová antibiotika. Baktericidní peptidová antibiotika jako polymyxiny, bacitraciny, gramicidiny aj. jsou poměrně toxická, v terapii se používají spíše zevně. Např. **gramicidin S** je cyklický dekapeptid, který obsahuje ve své molekule dva zbytky D-fenylalaninu. **Aktinomycin D** je antibiotikum ze *Streptomyces antibioticus*. Má v molekule dva cyklické pentapeptidy, v každém je i zbytek D-valinu. Váže se nekovalentně na dvojřetězcovou DNA v jádře buněk a inhibuje transkripci DNA. Používá se jako cytostatikum v onkologii. **Cyklosporin A** je cyklický peptid, antibiotikum z plísní rodu *Tolypocladium*. Inhibuje produkci některých cytokinů a tlumí tak aktivaci lymfocytů. Používá se jako účinné imunosupresivum zejména v transplantaci medicíně a v revmatologii. **Peniciliny** nejsou peptidy, lze je však pokládat za odvozené z dipeptidu cysteinylvalinu (viz kap. 17).

Toxiny. Peptidový charakter má mnoho mikrobiálních a živočišných toxinů (např. v hadích jedech nebo apamin a mellitin ve včelím jedu). V naší nejedovatější houbě muchomůrce zelené (*Amanita phalloides*) jsou přítomny vysoce toxické bicyklické oligopeptidy **amanitiny** a **faloidiny**, obsahující jinde se nevyskytující aminokyseliny (např. dihydroxyisoleucin, allothreonin, tryptathionin). α -Amanitin inhibuje eukaryotní RNA-polymerasu, faloidin se váže na bílkovinu aktin a brání depolymeraci aktinových mikrofilament. Požití jediné plodnice může být příčinou smrtelné otravy, projevující se velmi těžkým poškozením jater a ledvin. Rovněž **toxiny sinic** (mikrocystiny) ve vodních nádržích patří mezi cyklické peptidy.

Syntetické peptidy mají někdy zajímavé nebo užitečné vlastnosti. Např. **aspartam**, ester dipeptidu (Asp-Phe-OCH₃, aspartyl-methyl-fenylalaninát), je přibližně 180krát sladší než sacharosa. Běžně se používá jako necukerné sladidlo, není vhodný pro fenyلكetonuriky.

31 Proteiny

Bílkoviny neboli proteiny jsou biopolymery složené z proteinogenních L- α -aminokyselin, vázaných vzájemně do polypeptidových řetězců. Pořadí (sekvence) a počet aminokyselinových zbytků v řetězci jsou pro každou bílkovinu specifické, determinované genovou výbavou buněk. Bílkoviny téměř vždy obsahují více než 50 aminokyselinových zbytků, relativní molekulová hmotnost je větší než přibližně 6000, neprocházejí dialyzačními membránami. Podstatný znak odlišující bílkoviny od polypeptidů je kvalitativní. Řetězce bílkovin zaujímají definované prostorové uspořádání, stabilizované převážně nekovalentními interakcemi mezi úseky řetězce. Toto charakteristické uspořádání se označuje jako **nativní konformace** bílkoviny. Nativní konformace bývají značně kompaktní a do jisté míry stabilní. Nativní konformace se vytváří v průběhu biosyntézy skládáním polypeptidového řetězce, proces se označuje jako sbalování (angl. folding).

Přes svou kompaktnost a stabilitu však molekula nativní bílkoviny není jako celek zcela rigidní, vykazuje určitou **flexibilitu**. Některé části molekuly mohou být více či méně pohyblivé a molekula v nativní konformaci může přecházet bez ztráty biologické funkce z jednoho do jiných blízkých konformačních mikrostavů. Vnější vlivy, zejména nevazebné interakce bílkoviny s jinými molekulami nebo ionty, vyvolávají lokální změnu konformace, která může indukovat další konformační změny i ve vzdálenějších částech molekuly. Takových interakcí se účastní jen skupiny exponované na povrchu bílkovinné molekuly, proto zejména ty určují biologickou funkci proteinu. Dynamické změny konformace bývají důležitou součástí mechanismu biologických funkcí bílkoviny. Působení mnoha různých vnějších vlivů nativní konformaci rozrušuje a bílkoviny, aniž by se musely štěpit peptidové vazby, ztrácejí své specifické biologické funkce - nastává jejich **denaturace**.

Funkce bílkovin

Strukturní funkce. Bílkoviny jsou složkou téměř všech buněčných struktur - cytoskeletu, buněčných organel a biomembrán. Bílkovinná filamenta umožňují např. pohyb řasinek, chromosomů během mitózy (tubulin, nesvalový aktin), kontrakci svalových buněk (svalový aktin a myosin). Extracelulární fibrilární bílkoviny (kolageny, elastin) spolu s proteoglykany a adhezivními proteiny (např. fibronektin, laminin) dodávají tkáním mechanickou pevnost a pružnost. Ochrannou funkci má keratin pokožky, nehtů a vlasového porostu. Autoagregace fibrinu vzniklého z fibrinogenu katalytickým účinkem thrombinu podmiňuje krevní srážlivost, která chrání celistvost cévní soustavy.

Metabolické funkce. Zásadní význam v metabolismu mají **enzymy**. Většinu chemických reakcí v biologických systémech umožňuje katalytický účinek enzymových bílkovin. Jsou katalyzátory vysoce účinnými, specifickými a jejich aktivita je regulovatelná. Mnohé na sebe navazující enzymově katalyzované reakce - metabolické dráhy - probíhají v různých oddílech buňky, kompartmentech oddělených biomembránami. Souhra těchto dějů je podmíněna membránovými bílkoviny, umožňující specifický transport látek přes membrány. V jednotlivých oddílech buňky a v extracelulárních tekutinách jsou četné malé hydrofobní molekuly a některé ionty přenášeny navázáním na nespecifické či specifické **transportní bílkoviny**. Např. volné mastné kyseliny nebo bilirubin jsou v krevní plazmě přenášeny navázány na albumin, ionty Fe^{3+} na transferrin, účinný transport dikyslíku umožňuje hemoglobin erytrocytů, své specifické transportní bílkoviny mají nepolární hormony steroidní a thyroïdní. Bílkoviny mají rovněž významnou **funkci nutriční**. Jednak jsou aminokyseliny uvolněné trávením bílkovin potravy člověka jedinými dusíkatými látkami, ze kterých mohou být syntetizovány bílkoviny těla vlastní, jednak jsou vedle sacharidů a lipidů živinami poskytujícími energii. V tělesných tekutinách (ECT, ICT) přispívají bílkoviny k udržování **koloidně-onkotického tlaku** a díky postranním zbytkům histidinu fungují jako **pufry** (viz I. díl).

Informační funkce bílkovin vyplývá z téměř neomezeného množství sekvencí postranních řetězců aminokyselin, které jsou přístupné na povrchových částech jejich molekul. Uplatňuje se v mezibuněčné signalizaci či komunikaci a v regulaci nitro-buněčných dějů. Prvou skupinou bílkovin s informační funkcí jsou **signální proteiny**. Patří k nim bílkoviny vázané v cytoplazmatických membránách buněk, které u vyšších živočichů označují příslušnost k určitému druhu nebo skupině v rámci druhu a jinými organismy jsou rozpoznávány jako cizorodé antigeny. Mají především význam **obranný**. Jedná se o znaky některých krevních skupin (např. Rh antigeny), jiné jsou příčinou odvrhování štěpů pro allotransplantací tkání a

orgánů. Dalším druhem bílkovinných signálů jsou **regulační proteiny** secernované buňkami do vnitřního prostředí, např. proteohormony (inzulin, parathyrin, růstový hormon aj.), cytokiny včetně interleukinů a různé další růstové faktory.

Druhou skupinou bílkovin s informační funkcí jsou ty, které jsou schopny specificky rozpoznat určitou signální molekulu (bílkovinnou i nebílkovinnou) nebo určitou antigenní strukturu (molekulu nebo buňku se specifickou antigenní determinantou). Nekovalentně se na ni navážou, čímž se zpravidla mění konformace bílkoviny, která spouští další děje. Mezi takové bílkoviny patří **imunoglobuliny** (cirkulující protilátky). Vazbou specifického imunoglobulinu na antigen buněčného povrchu nebo na rozpustný antigen (opsonizace buňky nebo vznik rozpustného imunokomplexu) jsou zahájeny děje vedoucí ke zneškodnění antigenu. Množství bílkovin se specifickou rozpoznávací funkcí je vázáno v cytoplazmatických membránách: membránové imunoglobuliny navazují cizorodé antigeny, pro ostatní, obecně označované jako **receptorové bílkoviny**, jsou specifickými ligandy nejrůznější signální molekuly - hormony, růstové faktory, neurotransmitery apod.

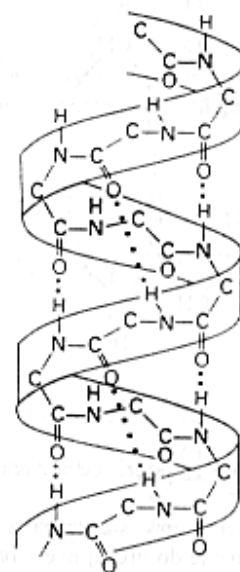
Struktura bílkovin

Primární struktura polypeptidových řetězců bílkovin popisuje **pořadí (sekvenci)** aminokyselinových zbytků v řetězcích. Sekvence aminokyselin se uvádí vždy od N-konce k C-konci hlavního řetězce, v souladu se směrem proteosyntézy. Primární struktura přirozených bílkovin je geneticky podmíněná. Polypeptidový řetězec si lze představit jako lineární **hlavní řetězec**, v němž se pravidelně opakuje sled atomů $-NH-C^{\alpha}H-CO-$, ze kterého na C^{α} odstupují **postranní řetězce** R jednotlivých aminokyselinových zbytků.

Sekundární struktura většiny globulárních bílkovin je v jednotlivých úsecích řetězce odlišná a ze značné části nepravidelná. Sekundární strukturou určitého segmentu polypeptidového řetězce se tedy rozumí **prostorové uspořádání atomů v hlavním peptidovém řetězci**. Nepřihlíží se přitom vůbec k uspořádání postranních řetězců a k interakcím popisovaného segmentu s jinými úseky řetězce. Sekundární strukturu lze popsat pomocí torzních úhlů, které lze sledovat při natáčení modelu hlavního řetězce kolem vazeb vycházejících z α -uhlíků, vazeb $N-C^{\alpha}$ a $C^{\alpha}-C$. Peptidová vazba $C-N$ má částečný charakter dvojné vazby, není volně otáčivá, rovinné seskupení atomů $-CO-NH-$ rotuje kolem vazeb vycházejících z C^{α} jako jediný celek. Sekundární struktury jednotlivých segmentů lze rozdělit do tří základních typů: pravidelné, ohybové a nepravidelné.

Pravidelné sekundární struktury. Pravotočivý **α -helix** (α -šroubovice) je významnou strukturou ve většině globulárních bílkovin. Je energeticky velmi výhodný a dosti rigidní. Výška závitů šroubovice je 0,54 nm, na jeden závit připadá 3,6 aminokyselinových zbytků. Šroubovici stabilizují vodíkové můstky, přibližně rovnoběžné s osou šroubovice. Tvoří se mezi kyslíkovými atomy karbonylových skupin a dusíky peptidových vazeb tak, že $>C=O$ skupina aminokyselinového zbytku i vytvoří vodíkovou vazbu s $-NH-$ skupinou aminokyselinového zbytku $i + 4$, tj. čtvrtého z následujících. Vodíkové vazby uzavírají „heterocykly“ tvořené včetně vodíku celkem 13 atomy, proto se α -helix označuje též jako **3,6₁₃ helix**.

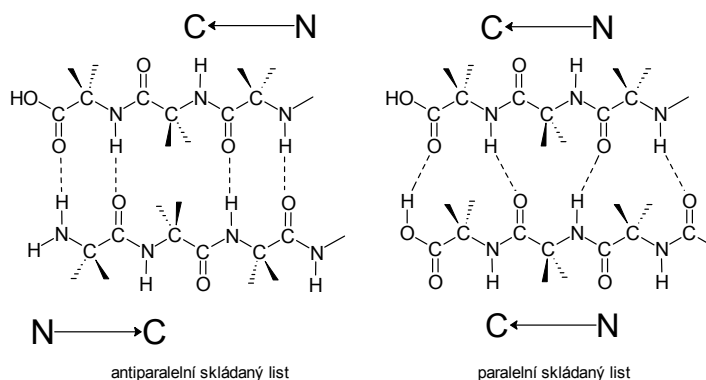
α -Helix si lze představit jako úzký válec, po jeho ploše sestupují ve šroubovici plošky peptidových vazeb. V místech, kde se jejich roviny protínají, odstupují z C^{α} postranní řetězce aminokyselinových zbytků R. Protože na jeden závit (otáčku) připadá 3,6 zbytků aminokyselin, na 5 úplných závitů připadá 18 zbytků a 19. zbytek odstupuje z válce ve stejné poloze jako první, posunut jen o 5 závitů dále. Postranní řetězce



vytvářejí jakýsi obal pro tuto sekundární strukturu; poměrně často bývají v globulárních bílkovinách na jedné straně šroubovice vedlejší řetězce polární, na opačné nepolární. V prolinových zbytcích je znemožněna volná rotace podle vazby N-C α , prolin v aminokyselinové sekvenci přerušuje („zlomí“) pravidelnou α -helikální strukturu nebo ji ukončuje.

Zvláštní helikální sekundární struktura je charakteristická pro **kolagen**, nejvýznamnější bílkovinu pojiva. V primární struktuře různých typů kolagenu jsou dlouhé úseky s přibližně čtvrtinou aminokyselinových zbytků prolinu nebo hydroxyprolinu, které omezují volné natáčení hlavního řetězce, a přibližně třetinou glycinových zbytků, které naopak rotaci neomezuji. Vytváří se v nich levotočivý **strmý helix** tropokolagenových řetězců, v němž jsou skupiny >C=O a -NH- vybočeny do stran, kolmo na osu helixu, což neumožňuje vznik vodíkových vazeb uvnitř jediného řetězce. Řetězce se však stabilizují vodíkovými vazbami mezi třemi sousedními řetězci, čímž se vytváří pravotočivá **trojšroubovice**, v základních typech kolagenu označovaná jako tropokolagenová jednotka.

Další významnou sekundární strukturou je **β -struktura**, jednořetězový β -hřeben. Je častá v sekvencích s vysokým obsahem glycinu, alaninu a větvených aminokyselin jak globulárních tak některých fibrilárních bílkovin. Hlavní řetězec β -struktury je značně, ne však zcela natažen. Roviny peptidových vazeb se v řetězci střídavě sklánějí nahoru a dolů tak, jako kdyby řetězec probíhal po povrchu skládaného listu papíru. V místech, v nichž se roviny protínají, z C α odstupují střídavě směrem vzhůru a dolů postranní řetězce. Mezi atomy jediného segmentu řetězce s β -strukturou proto nemohou vznikat vodíkové vazby. Obvykle je řetězec stabilizován tím, že vodíkové vazby se vytvoří mezi atomy



dvou nebo více segmentů s β -strukturou, které probíhají antiparalelně, méně často paralelně. Tyto plošné struktury, složené ze dvou nebo více řetězců, se nazývají struktury **skládaného listu**. Mohou být i poněkud stočeny (jejich rovina zborcena). V hlavní bílkovině hedvábí, fibroinu, se na sebe skládá mnoho těchto listů, vzájemně je poutají hydrofobní interakce mezi postranními řetězci, vystupujícími kolmo z ploch. Zcela jiným způsobem stabilizace jediného řetězce s β -strukturou mohou být jeho nevazebné interakce s α -helikálními nebo jinými segmenty, jak tomu bývá např. v jednotkách sbalení $\beta\alpha\beta$ nebo dalších supersekundárních strukturách (viz dále). Z hlediska definice sekundární struktury však skládaný list patří do terciární struktury.

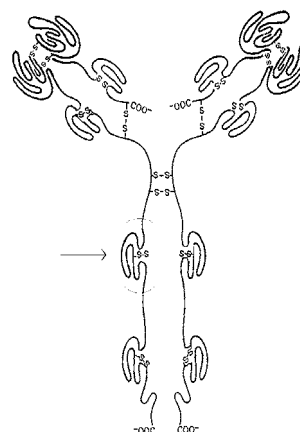
Ohybové sekundární struktury. V pravidelných strukturách, α -helixech a zejména ve sružených β -strukturách se nezdáka nacházejí různá ohnutí, stočení, výdutě nebo jiné menší deformace teoretických tvarů. Vyvolávají je nepravidelně vytvořené vodíkové můstky nebo sterické vlivy jiných částí molekuly. Zbytek prolinu zařazený do α -helikální sekvence vyvolá zlom šroubovice, změna průběhu helixu je výrazná. Jako **β -ohyb** je označována struktura, která mění směr hlavního řetězce o 180° . Jedná se o segment složený ze čtyř zbytků, z nichž dva patří polárním aminokyselinám, další dva jsou glycyl a prolyl. Ohyb je stabilizován vodíkovou vazbou mezi karbonylem prvního a -NH- čtvrtého zbytku. Často spojuje dva sousedící β -segmenty v antiparalelním β -listu, zejména u povrchu globulárních proteinů.

Nepravidelné struktury nespádají do žádného z předcházejících typů. Jsou součástí charakteristické nativní konformace daného proteinu a jsou stabilizovány nekovalentními interakcemi stejně jako ostatní sekundární struktury. Nejedná se o struktury vzniklé náhodně, jakými jsou statistická klubka u denaturovaných bílkovin. Tvoří **spojovací úseky** mezi pravidelnými segmenty a relativně volné N- nebo C-koncové úseky hlavního řetězce.

Supersekundární struktury se vyskytují v proteinech často, jsou poměrně stabilní a vznikají sdružením segmentů řetězce s pravidelnou sekundární strukturou α -helixu nebo β -hřebene. Patří spíše k popisu terciární struktury, protože je stabilizují interakce mezi převážně nepolárními postranními řetězci aminokyselinových zbytků. K častým motivům patří např. svazky přibližně rovnoběžných α -helikálních segmentů. V **α -jednotkách** dva α -helikální segmenty interagují tak, že hřeben postranních řetězců na povrchu jednoho helixu zapadá do rýhy mezi postranními řetězci druhého, oba helixy se mohou částečně obtáčet. Podobně svazky čtyř i více helikálních segmentů vytvářejí mohutnější bloky (mnoho membránově vázaných bílkovin, např. receptorů). Sdružují se vzájemně i vzdálenější segmenty s β -strukturou na motivy **β -meandrů** nebo „**řeckého klíče**“ (podílejí se na rozsáhlejších stočených strukturách zvaných **β -barely**), nebo segmenty s β -strukturou s α -helikálními na jednotky **$\beta\alpha\beta$** a **$\beta\alpha\beta\alpha\beta$** .

Terciární struktura molekuly bílkoviny je **prostorové uspořádání všech atomů bílkoviny**, její jedinečná nativní konformace a zevní tvar. Nepřihlíží ke vztahům popisované molekuly k jiným molekulám. Sekundární struktura popisuje uspořádání a stabilizaci pouze atomů hlavního řetězce. Terciární struktura je naproti tomu výsledkem stabilizujících **interakcí mezi postranními řetězci R úseků** s různou sekundární strukturou. Prostorové uspořádání postranních řetězců není většinou fixováno tak jednoznačně jako je tomu u hlavního řetězce, jsou flexibilnější a umožňují dílčí změny konformace (což je zejména významné při interakcích s jinými molekulami). Mezi výrazné rysy terciární struktury globulárních bílkovin patří skutečnost, že nejpolárnější (zejména ionizovatelné) skupiny jsou exponovány na povrchu molekuly, do vodného prostředí. Proto jsou vesměs rozpustné. Většina hydrofobních skupin bývá ponořena do velmi kompaktního nitra. Pokud jsou polární skupiny v hloubce terciární struktury, účastní se všechny na vodíkových vazbách. Počet pravidelných stavebních prvků v terciární struktuře globulárních bílkovin může být i relativně nízký. Uvádí se, že se na nich podílí v různých bílkovinách od 5 do 80 % aminokyselinových zbytků polypeptidových řetězců. Podle četnosti výskytu pravidelných stavebních prvků, jakými jsou α -helixy, β -struktury nebo supersekundární struktury, lze globulární bílkoviny klasifikovat. U globulárních proteinů s delším polypeptidovým řetězcem je běžné, že v jejich molekulách existují relativně samostatné kompaktní globulární části, označované jako **strukturní domény**. Skládají se přibližně z 50-250 aminokyselin a mohou mít vlastní dílčí terciární strukturu, v podstatě nezávislou na struktuře ostatních domén. Domény mohou být vzájemně spojeny krátkými úseky řetězce, který dovoluje v omezené míře změnu polohu domény.

Domény jsou obvykle produkty exprese různých exonů. V rámci jedné molekuly, ale i ve zcela různých různých bílkovinách lze nalézt domény shodně organizované. Příkladem mohou být domény lehkých a těžkých řetězců všech tříd imunoglobulinů nebo vazebná doména pro NAD^+ ve všech dehydrogenasách, jejichž funkce je na tomto koenzymu závislá. Pojem **funkční doména** se používá pro určité úseky struktury proteinu, které mají určitou nezávislou biologickou funkci, např. u enzymů funkci katalytickou. Funkční doménu tvoří jedna nebo více domén strukturních, v případě imunoglobulinu se každé z jejich dvou shodných specifických vazebných míst skládá z N-koncových (variabilních) strukturních domén jednoho lehkého a jednoho těžkého řetězce.



Molekula IgG. Každý z dvou těžkých řetězců je uspořádán do čtyř domén, v lehkých řetězcích jsou domény dvě.

Kvartérní struktura. Molekuly některých bílkovin mají i kvartérní strukturu, tj. jsou složené z několika nezávislých globulárních podjednotek. Tyto podjednotky jsou vázány pouze nekovalentními interakcemi (viz tabulka). Kvartérní strukturou se pak rozumí **počet a prostorové uspořádání podjednotek v oligomerní molekule** (soubor kontaktů a interakcí mezi podjednotkami), nepřihlíží se ke vnitřní struktuře podjednotek. Podjednotky mohou být identické nebo různé, jejich počet bývá různý, obvykle sudý. Vlivem vnějšího prostředí se může konformace a prostorové uspořádání podjednotek do určité míry měnit, což se obvykle projevuje ve změně biologické funkce. Mnoho regulovatelných pochodů v buňkách je založeno na změně prostorového uspořádání podjednotek bílkovin s kvartérní strukturou - enzymů, transportních bílkovin, membránových přenašečů nebo ionoforů, specifických receptorů. Příkladem heterotetramerního proteinu je **hemoglobin A**. Jeho molekula je tvořena čtyřmi podjednotkami dvou velmi podobných, ne však identických typů α a β ($\alpha_2\beta_2$), z nichž každá váže jeden hem. Velmi komplikované kvartérní struktury mají některé multienzymové komplexy nebo virové bílkoviny.

Souhrnný přehled vazeb a nevazebných interakcí stabilizujících sekundární, terciární a kvartérní strukturu bílkovin uvádí následující tabulky.

Interakce / Vazby	Strukturní význam
Vodíkové	<ul style="list-style-type: none"> · mezi atomy peptidových vazeb stabilizují sekundární strukturu · mezi polárními skupinami postranních řetězců stabilizují terciární a kvartérní strukturu
Elektrostatické	<ul style="list-style-type: none"> · mezi kyselými a bazickými skupinami postranních řetězců na povrchu terciární struktury · stabilizace kvartérní struktury
Hydrofobní	<ul style="list-style-type: none"> · mezi nepolárními postranními řetězci stabilizují terciární případně kvartérní strukturu · patrně rozhodující při sbalování řetězce do nativní konformace
Kovalentní vazby	<ul style="list-style-type: none"> · disulfidové můstky mezi cysteinovými zbytky stabilizují terciární strukturu · příčné můstky mezi zbytky allysinu zpevňují kolagen a elastin

Klasifikace bílkovin

V současnosti se bílkoviny třídí podle převládajícího zevního tvaru na tři základní typy: globulární, fibrilární (vláknité) a membránové. Rozhraní nebývá někdy příliš ostré, např. některé globulární bílkoviny vytvářejí i vláknité agregáty, některé fibrilární bílkoviny mohou mít dosti objemnou globulární doménu, některé membránově vázané bílkoviny mají strukturu velmi podobnou globulárním. Dosud se používají tradiční skupinové názvy podle nebílkovinné složky, např. glykoproteiny (kap. 32), metaloproteiny, hemoproteiny, lipoproteiny (viz dále učebnice biochemie).

Globulární bílkoviny jsou velmi početnou skupinou bílkovin s nejrůznějšími biologickými funkcemi. Ve vodě jsou většinou (na rozdíl od fibrilárních) rozpustné a v roztoku existují jako jednotlivé, na sobě nezávislé molekuly. Molekuly mají oblé až kulovitý tvar. V kompaktním nitru je hlavní polypeptidový řetězec a většina nepolárních vedlejších řetězců. Většina polárních postranních řetězců je exponována na povrchu molekuly, v kontaktu s vodným prostředím. I v krystalové formě jsou jednotlivé molekuly

obklopeny značným množstvím molekul vody. Konformace globulárních proteinů nebo jejich domén je většinou vytvořena relativně nízkým počtem stavebních prvků. Podle toho, které z nich převládají, lze globulární proteiny zařazovat do strukturní třídy:

α -proteiny - z pravidelných stavebních prvků v nich převládají α -helixy. Jejich podíl na celkové konformaci je velmi rozdílný a nemusí být ani vysoký. Např. v myoglobinu a hemoglobinu se na osmi α -helixech podílí 75 % všech aminokyselinových zbytků, v lysozymu 30 % a v cytochromu *c* dokonce jen 10 %.

β -proteiny - mají výrazné zastoupení sdružených β -struktur. Z nich mezi jednodušší patří karbonátdehydratasa, β -barely se 6-8 β -řetězci se nacházejí v doménách imunoglobulinů nebo v kyselých a serinových proteinasách trávicího traktu pepsinu, chymotrypsinu a trypsinu.

α/β -proteiny - v jejich konformaci jsou významně zastoupeny supersekundární struktury, vzniklé sdružením α -helixů s β -řetězci. Řadí se k nim četné enzymy, např. karboxypeptidasy, kinasy, aldolasa, dvě sbalení $\beta\alpha\beta$ se nacházejí v koenzym vázající doméně NAD^+ -dependentních dehydrogenas.

$(\alpha+\beta)$ -proteiny - obsahují v molekulách jak α -helixy tak β -řetězcové úseky, které však vzájemně neinteragují. Jedná se např. o lysozym, ribonukleasu nebo o katalytickou doménu NAD^+ -dependentních hydrogenas.

Fibrilární bílkoviny jsou relativně málo početnou skupinou proteinů, které vytvářejí mikroskopická vlákna (fibrily). Jsou základem vnitřní struktury buněk (cytoskeletu), pojivovým tkáním dodávají soudržnost, pevnost v tahu případně i pružnost, povrchu těla odolnost, jsou složkou kontraktilních elementů. Většinou jsou nerozpustné ve vodě, některé jsou mimořádně chemicky odolné. Struktura fibrilárních bílkovin je velmi různorodá, v některých převládá α -helikální struktura (kromě keratinu např. v tropomyosinu nebo v značné části molekul myosinu), pro kolagen je charakteristická trojšroubovice (triphelix) složená z řetězců se sekundární strukturou strmé šroubovice, může převládat i β -struktura (např. ve fibroinu). Bílkovina aktin dokonce tvoří vlákna (F-aktin tenkých filament ve svalových mikrofibrilách) agregací vysloveně globulárních podjednotek G-aktinu.

Keratin je typickým zástupcem α -helikálních fibrilárních proteinů, u savců hlavní složka zrohovatělé povrchové vrstvy pokožky a kožních adnex (vlasy a ochlupení, nehty, příp. i rohy a kopyta). Základem jeho struktury jsou dimery α -helixů, které se obtácejí v dvoupramenných šroubovicích vyššího řádu. Dvojice těchto „nadšroubovic“ se podélně sdružují do vláknitého útvaru, protofibrily, a několik těchto protofibril vytváří mikrofibrily. Řetězce α -keratinu jsou bohaté na zbytky cysteinu, jež spojují příčnými disulfidovými vazbami sousední polypeptidové řetězce.

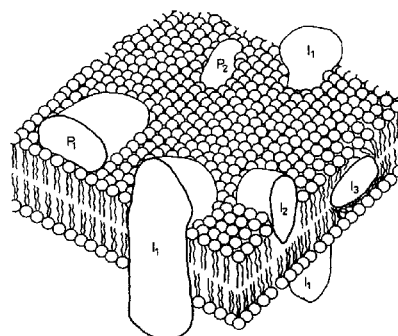
Vlasy lze ve vlhkém stavu natáhnout až do dvojnásobné délky; přitom α -helikální struktura přechází na β -strukturu (rozrušení H-vazeb). Vysušením se obnoví původní α -helikální struktura. Rozrušením disulfidových -S-S- vazeb působením redukčních činidel se stává vlasový keratin velmi plastickým, oxidací sulfanylových -SH skupin v jiných místech se tvoří nové disulfidové můstky (princip „trvalé ondulace“, srov. kap. 9).

Kolagen je nejdůležitější složkou mezibuněčné hmoty ve všech typech pojiva (řídké pojivo, šlachy, chrupavka a kost). Má velkou pevnost v tahu. Vysoké zastoupení prolinu a glycinu vytváří charakteristickou sekundární strukturu strmé šroubovice (0,86 nm na závit), která se stabilizuje H-vazbami mezi třemi řetězci (**triphelix**, str. 145) za vzniku tropokolagenových jednotek. Tyto jednotky se sdružují do mikrofibril tak, že ve svazku několika tropokolagenových jednotek jsou sousedící jednotky posunuty vždy o čtvrtinu své délky (důvod příčného pruhování mikrofibril v elektronoptickém obraze). Mikrofibrily jsou stabilizovány během zrání kolagenu intramolekulárními příčnými kovalentními vazbami, vznikají reakcí postranních řetězců **lysolových** a **allysolových** zbytků. Plstřovitá změť mikrofibrily vytváří kolagenní fibrily, které lze pozorovat po vhodném vybarvení běžným mikroskopem. Částečnou alkalickou hydrolyzou kolagenu se získává za horka rozpustná **želatina**, ochlazením tvořící pevný gel (rosol).

Elastin je fibrilární bílkovina, převažující v některých typech pojiva nad kolagenem (elastické pojivo arterií, plíce, kůže). Není rozpustná v žádném běžném rozpouštědle, za horka nedenaturuje a projevuje elasticitu podobnou gumě. Polypeptidové řetězce rozpustného tropoelastinu tvoří helikální úseky bohaté na glycin, mezi nimi jsou četné krátké úseky se zbytky alaninu a lysinu. Pružnost zralého elastinu je dána zesíťováním tropoelastinových řetězců. Postranní řetězce lysinu (a allysinu) kondenzací vytvářejí mezi řetězci pevné kovalentní vazby jak uvnitř řetězců tak mezi nimi; tyto struktury se označují jako nestandardní aminokyseliny **desmosin** a **isodesmosin**.

Keratinu je podobný **fibroin** hedvábného vlákna, vylučovaný larvami bource morušového. V jeho primární struktuře převažují zbytky malých aminokyselin, glycinu, alaninu a serinu, v sekundární struktuře β -řetězce, vytvářející plástvovité uspořádání antiparalelních β -listů. Tyto vrstvy poutají hydrofobní interakce mezi postranními řetězci. Vlákna fibroinu jsou pevná a dobře ohebná, mají však velmi malou pružnost.

Bílkoviny vázané v membránách. Bílkoviny jsou nedílnou složkou biomembrán, jejichž základním skeletem je fosfolipidová dvojvrstva. Některé membránové proteiny strukturu membrán jen stabilizují, mnoho z nich však plní nejrůznější biologické funkce - zprostředkovaný transport látek přes membrány, katalytickou funkci, specifickou vazbu signálních molekul a přenos signálu membránou, jsou nositeli antigenických determinant atd. Podle způsobu vazby na lipidovou dvojvrstvu se rozdělují na membránové proteiny integrální a periferní. **Integrální** membránové bílkoviny (na obr. I₁, I₂, I₃) jsou více či méně zanořeny do hydrofobního nitra fosfolipidové dvojvrstvy, popř. jí i pronikají (bílkoviny transmembránové, penetrující). Hydrofobními částmi povrchu molekuly interagují s nepolárními řetězci membránových fosfolipidů. Tyto hydrofobní interakce jsou příčinou, že jsou v membráně poutány poměrně pevně. Jejich izolace z membrány je obtížná, po izolaci většinou pozbývají svých biologických funkcí. Určitým způsobem membránu „vypínají“. Polární části povrchu molekuly z membrány vyčnívají a umožňují interakce s látkami ve vodném prostředí. Mnoho penetrujících proteinů cytoplazmatických membrán má na zevní hydrofilní části molekuly navázanu glycidovou složku. Segmenty molekuly pronikající membránou mají velmi často **α -helikální** sekundární strukturu a těchto segmentů může být i větší počet (až 24). Je-li část jejich povrchu hydrofilní, vzniká sdružením segmentů transmembránový pór umožňující průnik polárních molekul nebo iontů membránou.



Mezi integrální transmembránové bílkoviny patří např. komplexy oxidoreduktas terminálního respiračního řetězce ve vnitřní mitochondriální membráně, složky monooxygenas transportujících za účasti cytochromů P-450 elektrony v membránách endoplazmatického retikula, Na^+ , K^+ -ATPasa, receptory pro hormony v cytoplazmatických membránách.

Periferní membránové bílkoviny (na obr. P₁, P₂) jsou k membránám poutány poměrně volně, většinou elektrostatickými interakcemi s polárními skupinami povrchu membrán. K jejich uvolnění postačí šetrné metody (např. pouhé zvýšení iontové síly, změna pH, chelatační činidlo), které nevedou k porušení fosfolipidové dvojvrstvy. Periferní membránové bílkoviny jsou mnohdy blízké **globulárním** bílkovinám.

Roztoky proteinů

Pokud se bílkoviny rozpouštějí ve vodě, vytvářejí **molekulární koloidní roztoky** (viz I. díl). Jejich molekuly neprocházejí membránami, jejichž póry jsou užší než průměr bílkovinných molekul (např. celofán, pergamen). Na tomto principu je založena **dialýza**, která slouží obecně k oddělování bílkovin od nízkomolekulárních látek. V roztoku jsou proteiny, stejně jako aminokyseliny, **amfolyty** s nezávislou ionizací. Na rozdíl od aminokyselin je však stupeň ionizace volných α -NH₂ a α -COOH skupin nedůležitý, protože jsou jen na konci hlavního řetězce. Rozhodující jsou ionizovatelné skupiny v postranních řetězcích lysinu, argininu, histidinu, glutamátu a aspartátu. Jejich počet může být dosti velký, bílkoviny tedy v roztoku existují zpravidla jako složité **polyvalentní amfionty**. Jejich výsledný náboj je dán rozdílem počtu kladných a záporných nábojů a ten závisí na hodnotě pH roztoku. V izoelektrickém bodě bílkoviny pI je polyamfion bílkoviny navenek elektroneutrální, počet jeho kladných a záporných nábojů je shodný.

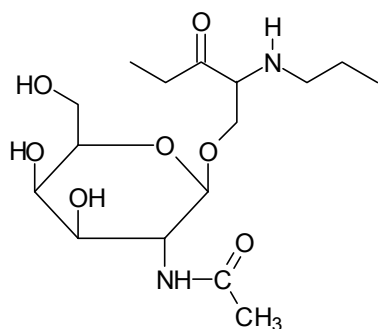
V hodnotách pH jiných než pI se amfionty bílkovin pohybují se ve stejnosměrném elektrickém poli. Tato elektroforetická pohyblivost závisí jednak na velikosti celkového náboje, jednak na velikosti a tvaru bílkovinných molekul. Různých elektroforetických separačních metod se využívá k identifikaci proteinů a v klinickobiochemické diagnostice.

Rozpustnost bílkovin. Ve vodě se rozpouštějí ty bílkoviny, které mají na povrchu molekul dostatečný počet polárních skupin. Rozpustnost bílkoviny závisí na náboji částic a na hydratačním obalu částic. Proto se rozpustnost bílkoviny zvyšuje s **velikostí náboje** jejich iontů, lze ji ovlivnit změnou pH roztoku; nejmenší je v izoelektrickém bodě. Druhým stabilizujícím vlivem je **hydratační obal** molekul bílkoviny. Velmi nízké koncentrace běžných solí (nízká hodnota iontové síly) rozpustnost bílkoviny ve vodě zvýší, přítomnost malého množství iontů soli solvatační obal stabilizuje. Značné zvýšení iontové síly roztoku však rozpustnost bílkoviny snižuje, až při určité koncentraci solí se bílkovina z roztoku sráží. Příčinou tohoto „vysolení“ je jednak snížení aktivity rozpouštědla (kompetice iontů solí s bílkovinou o rozpouštědlo), jednak může vysoká koncentrace iontů snižovat elektrostatické odpuzování shodně nabitých iontů bílkoviny. Různé soli se v tomto účinku velmi liší. Nejčastěji se k šetrné separaci bílkovin vysolením používá NaCl nebo (NH₄)₂SO₄ (viz praktikum).

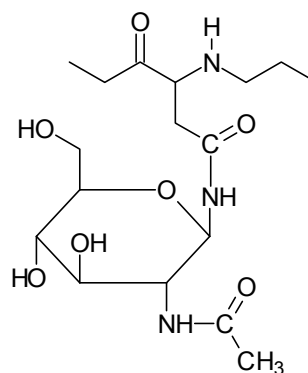
Denaturace. Nativní konformace bílkoviny jsou v roztoku méně odolné vůči různým fyzikálním a chemickým vlivům. Tyto vlivy rozrušují částečně nebo i úplně nevazebné interakce, které stabilizují terciární a sekundární strukturu. Aniž by se jakkoli porušila kovalentní struktura bílkoviny (peptidové vazby v primární struktuře příp. i další kovalentní vazby), bílkovina ztrácí své specifické biologické vlastnosti (např. enzym svou katalytickou účinnost) - nastává denaturace. Vysoce uspořádaná nativní konformace přechází do stavu částečně nebo zcela neuspořádaného (tzv. náhodného klubka), zvyšuje se entropie soustavy. Je zde určitá analogie s procesem tání, při kterém se zhroutlí krystalová mřížka. Denuraci může vyvolat mnoho vlivů. Z **fyzikálních vlivů** to může být teplo (vejce natvrdo), mechanický účinek („sníh“ z ušlehaných vaječných bílků) nebo vysoký tlak, UV záření, ultrazvuk apod. **Chemické vlivy** jsou např. silné kyseliny a hydroxidy, kationty těžkých kovů, tenzidy, některé organické kyseliny (viz praktická cvičení). Citlivost různých bílkovin vůči uvedeným vlivům není stejná a závisí rozdílnou měrou na hodnotě pH roztoku, jeho iontové síle, druhu přítomných iontů atd. Denaturace je často nevratná (ireverzibilní), u některých bílkovin za vhodných podmínek může být vratná (renaturace). Denuraci bílkoviny se zpravidla značně snižuje její rozpustnost.

32 Glykoproteiny

Mnoho bílkovin má na povrchových postranních řetězcích glykosidově navázané různé sacharidové složky, např. hexosy (Man, Gal), pentosy (arabinoza, xyloza), aminocukry (GlcNAc, GalNAc), deoxyhexosy (L-fukosa), sialovou kyselinu (NeuAc). Asi 50 % všech bílkovin v lidském těle a téměř všechny bílkoviny krevní plazmy (s výjimkou albuminu) jsou glykoproteiny. Přítomnost glycidové složky může např. podstatně zvýšit rozpustnost bílkoviny, přispívá i k povrchovému náboji molekuly, jsou-li její součástí sialové nebo uronové kyseliny a sulfátové skupiny. Do jisté míry chrání protein před účinkem proteinas a v četných případech rozhoduje o biologickém poločase glykoproteinu v těle. Glycidová složka bývá mnohdy odpovědná za biologickou funkci proteinu. Obsahuje antigenní determinanty, rozhoduje o vazbě bakterií a virů na povrchu buňky, často je předpokladem specifické vazby hormon-receptor atd. V glykoproteinech se sacharidová složka váže buď *O*-glykosidově na postranní řetězce serinu nebo threoninu, nebo *N*-glykosidově na amidovou skupinu asparaginu.



N-acetylgalaktosamin (GalNAc) vázaný *O*-glykosidově na serin v polypeptidovém řetězci



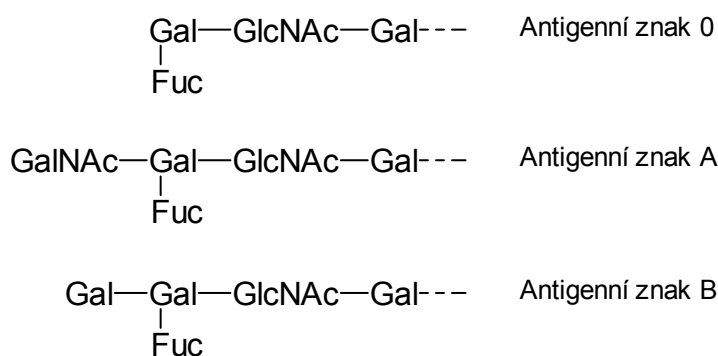
N-acetylglukosamin (GlcNAc) vázaný *N*-glykosidově na asparagin v polypeptidovém řetězci

Zvláštním případem je **kolagen**, hlavní bílkovina pojivové tkáně (str. 145, 148). Sacharidová složka je vázána *O*-glykosidově na hydroxylovou skupinu 5-hydroxylysinu, který vzniká až posttranslační hydroxylací lysinu při zrání kolagenu.

Glykoproteiny lze rozdělit na tři hlavní typy: membránové, plazmatické a mucinové.

Membránové glykoproteiny

Membránově vázané glykoproteiny a sfingoglykolipidy vytvářejí svými sacharidovými složkami na vnějším povrchu cytoplazmatické membrány eukaryontních buněk vrstvu zvanou **glykokalyx**. Je mimořádně významná pro rozlišování buněk při mezibuněčných kontaktech. Části sacharidových řetězců představují určité specifické signály nebo antigenní determinanty, rozpoznatelné jinými buňkami příj. makro- molekulami (vazba ligandů na specifické receptory, vazba protilátek na antigen, vazba proteinů zprostředkujících adhezi buňky atd.). Rozmanitost monosacharidových jednotek a vazeb mezi nimi napovídá, že struktura sacharidové složky glykoproteinů má obecně důležitou a vysokou informační hodnotu. Např. **system krevních skupin A-B-0** se zakládá na přítomnosti antigenního znaku, který je součástí sacharidové složky glykolipidů a jednoho z glykoproteinů, zabudovaných do membrány červených krvinek. Antigenní znak 0 je velmi slabý imunogen. Znaky A a B mají malé modifikace neimunogenního zbytku 0 na konci sacharidové větve (všechny řetězce obsahují L-fukosu).

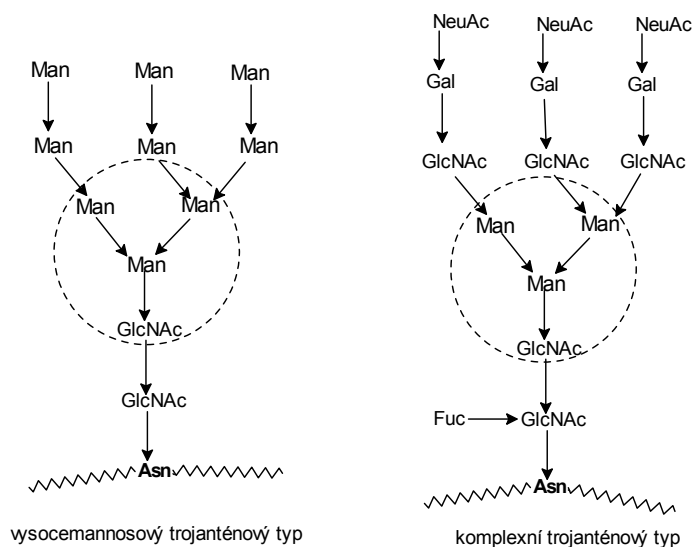


Lektiny jsou bílkoviny, které přesně rozlišují sacharidový zbytek membránových glykoproteinů a specificky se na něj navazují. Mají většinou několik stejných vazebných míst, takže mohou ze suspenze vázat ty buňky, na jejichž povrchu je určitá specifická sacharidová struktura. Původně byly zjištěny pouze u rostlin, vyskytují se však i u živočichů, známo je několik tisíc druhů lektinů. Mohou mít různé **biologické funkce**. Např. lektin chřipkového viru se specificky váže na epitel respiračního traktu (vazba na zbytky sialové kyseliny), podobně lektiny *Escherichia coli* umožní vazbu jen na určité typy sliznic. U savců se interakce lektinu na povrchu spermie s glykoproteinem zona pellucida vajíčka uplatňuje při průniku spermie do vajíčka, lektiny jaterních buněk zprostředkují odstranění desialovaných plazmatických proteinů z oběhu, lektinové domény na povrchu bílých krvinek umožňují vazbu lymfocytů na glykoprotein endotelu lymfatických uzlin nebo neutrofilů na místo poranění tkáně atd. **Laboratorní využití** specifických interakcí lektinů s glykoproteiny je mimořádně rozšířeno. Užívá se k aglutinační typizaci krevních substancí systému A-B-0, pomocí lektinů označených navázáním těžkého kovu, fluorochromu příp. enzymu se zjišťuje přítomnost určitých cukerných zbytků na povrchu buněk, rozdílná např. u buněk normálních a nádorových.

Glykoproteiny krevní plazmy

mají glycidovou složku připojenou prostřednictvím *N*-acetylglukosaminu *N*-glykosidově na amidovou skupinu $-\text{NH}_2$ asparaginu. Glycidová složka obsahuje četná větvení, větve (antény) bývají zakončeny sialovou kyselinou. Glykoproteiny krevní plazmy jsou vylučované do oběhu hepatocyty (mj. transferrin, fibrinogen, kyselý α_1 -glykoprotein). Glykoproteinové imunoglobuliny jsou vylučované plazmatickými buňkami. Všechny mají společné jádro (dva zbytky Glc-NAc a tři zbytky mannosy), na které se v různém počtu větví, označovaných jako antény, vážou oligosacharidy složené mimo uvedené i z glukosy, galaktosy, fukosy aj. Klasifikují se dále jako typ s vysokým obsahem mannosy, typ komplexní a další typy. U komplexního typu jsou terminálními zbytky obvykle sialové kyseliny (NeuAc), které udělají sacharidové složce záporné náboje.

Stojí za zmínku, že odštěpí-li se hydrolyticky komplexnímu glykoproteinu cirkulujícímu v plazmě (např. imunoglobulinu nebo peptidovému hormonu) terminální sialová kyselina, je rychle navázán na cytoplazmatickou membránu jaterní buňky, endocytózou odstraněn z oběhu a rozložen. Je to jeden z mnoha příkladů, jak struktura sacharidové složky determinuje osud nebo i biologickou funkci glykoproteinu. Tabulka uvádí příklady některých glykoproteinů krevní plazmy.



Plazmatický glykoprotein	Funkce
Transferrin	vazba a transport Fe^{3+}
Ceruloplazmin	vazba a transport Cu^{2+} , oxidace $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ (ferrooxidasa)
RBP	retinol binding protein, transport retinolu (vitaminu A)
Haptoglobin	vychytávání volného hemoglobinu po rozpadu erythrocytů
Hemopexin	vychytávání volného hemu po rozpadu erythrocytů
α_1 -Antitrypsin	inhibuje proteasy vylučované některými leukocyty
Fibrinogen	faktor krevního srážení, prekursor nerozpustného fibrinu
α_2 -Makroglobulin	protein akutní fáze, indikátor zánětu
CRP	C-reaktivní protein, indikátor zánětu

Transferrin má značnou kapacitu pro vazbu volných iontů železitých (Fe^{3+}) a transportuje je k různým tkáním podle potřeb organismu. Transferrin váže pouze oxidované ionty Fe^{3+} ; tento stav efektivně zajišťuje jiný plazmatický glykoprotein **ceruloplazmin** – ten sám představuje významnou vazebnou a transportní kapacitu pro ionty měďnaté Cu^{2+} . Vazba kovových iontů na proteiny je velmi důležitá, protože volné ionty železa a mědi jsou pro organismus toxické – fungují totiž jako účinné katalyzátory nežádoucích radikálových reakcí (např. Fentonova reakce, lipoperoxidace aj.). Z tohoto hlediska je možné transferrin i ceruloplazmin pokládat za **přírodní antioxidantní systémy**.

α_1 -Antitrypsin (α_1 -antiproteinasa) patří mezi inhibitory různých proteas (trypsin, elastasa aj.), které se dostávají do krve z některých buněk. Antitrypsin vytváří s proteasami neúčinný komplex a chrání tak tkáň před poškozením („natrávením“). Pokud je antitrypsin neúčinný či deficitní, dochází k poškození zejména elastinu plicní tkáň a rozvoji emfyzému. Bylo zjištěno, že cigaretový kouř poškozuje antitrypsin, chemicky modifikuje jeho strukturu a tím omezuje jeho účinnost.

Některé plazmatické glykoproteiny se označují jako **proteiny akutní fáze**. Během zánětu se jejich koncentrace v plazmě výrazně zvyšuje (až 1000 ×). Typickým příkladem je **CRP (C-reaktivní protein)**. Bakteriální zánět je doprovázen vysokým a časným nárůstem hladiny CRP (již několik hodin před nárůstem sedimentace červených krvinek), v případě virových zánětů je zvýšení relativně malé. Stanovení CRP je proto velmi efektivní metoda pro určení bakteriální infekce a umožňuje lékaři rozhodnout o aplikaci antibiotik. V současné době je vyšetření CRP (rychlé stanovení z kapky krve) doporučováno praktickým a dětským lékařům v ambulantních ordinacích.

Mucinové glykoproteiny

jsou složkou sekretu epitelálních buněk sliznic, funkci mají hlavně ochrannou a lubrikační. Glycidová složka je připojena prostřednictvím *N*-acetylgalaktosaminu *O*-glykosidovou vazbou na postranní řetězec serinu nebo threoninu. Sacharidová složka mucinů představuje až 75 % hmotnosti jejich obrovitých molekul. Počet sacharidových řetězců navázaných na serinové nebo threoninové zbytky se pohybuje mezi 500 - 800, délka řetězců silně kolísá od četných velmi krátkých oligosacharidových až k řetězcům do 16 - 19 monosacharidových jednotek, z nichž mnoho je sulfatováno.

Na rozdíl od **proteoglykanů** (viz kap. 22, str. 99) nejsou sacharidové řetězce rozloženy na proteinu rovnoměrně, ale odstupují z něj v mohutných shlucích. Často obsahují skupinové substance systému A-B-0. Tabulka uvádí základní shodné a odlišné charakteristiky glykoproteinů a proteoglykanů.

Charakteristika	Glykoproteiny	Proteoglykany
Typický obsah sacharidů	1-15 %	90-95 %
Vazba sacharidů	<i>O</i> - / <i>N</i> -glykosidová (Ser, Thr / Asn)	<i>O</i> - / <i>N</i> -glykosidová (Ser, Thr / Asn)
Hlavní výskyt v těle	membrány, krevní plazma, sekrety ^a	extracelulární matrix pojiva

^aSacharidový podíl je podstatně vyšší.

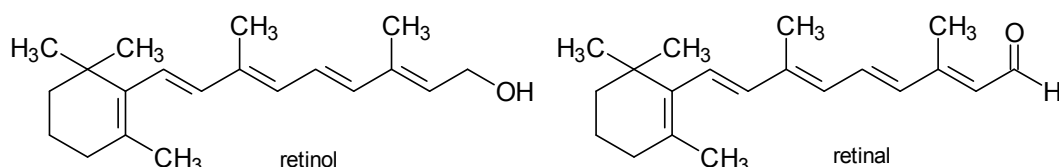
33 Vitaminy

Člověk přijímá potravou hlavní živiny (sacharidy, bílkoviny a tuky), kromě nich však musí potrava obsahovat další látky, které jsou nepostradatelné, protože nemohou v těle vznikat přeměnou jiných složek. Patří mezi ně zejména esenciální aminokyseliny, esenciální mastné kyseliny, minerální látky a vitaminy. Vitaminy se rozdělují podle rozpustnosti v tucích a ve vodě. Tato klasifikace usnadňuje předpokládat, ve kterých potravinách se daný vitamin může vyskytovat. Vyvážená strava připravená z čerstvých potravin obvykle obsahuje potřebná množství všech vitaminů. Dlouhodobě nízký přívod některého z vitaminů může vyvolat buď hypovitaminózy s nespecifickými příznaky nebo vážnější poruchy s charakteristickými příznaky (avitaminózy). **Deficit** vitaminů může vzniknout též jako důsledek poruchy jejich vstřebávání v trávicím traktu nebo zvýšené spotřeby v průběhu nemoci nebo častých stresů. **Nadbytek** hydrofilních vitaminů přiváděných potravou je z těla obvykle rychle vyloučen močí. Naproti tomu v tucích rozpustné vitaminy mohou být v těle ukládány po delší dobu, v játrech vitaminy A a D, omezeně vitamin K, v tukové tkáni tokoferoly. Toxické projevy mohou vyvolat jen opakované vysoké dávky retinolu příp. kalciolů (označované někdy jako hypervitaminóza A nebo D). Téměř vždy jsou následkem nesprávného dávkování při jejich léčebném použití.

Vitaminy rozpustné v tucích

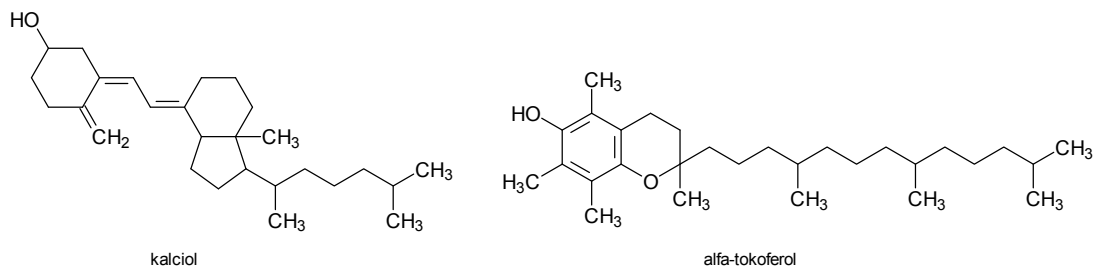
mají nepolární (hydrofobní) charakter, protože se jedná buď přímo o isoprenoidy (A a D), nebo je součástí jejich molekuly isoprenoidní řetězec (E a K). V rostlinných i živočišných potravinách bývají rozpuštěny v tucích, se kterými jsou ve střevech vstřebávány. Při dlouhodobé poruše trávení tuků je jejich resorpce snížena a může tak vzniknout hypovitaminóza, i když je jejich přívod v potravě dostatečný. Do cirkulace vstupují jako součást chylomikronů.

Retinol (vitamin A) náleží k isoprenoidům (kap. 27). Vzniká též oxidačním štěpením provitaminu β -karotenu, přítomného v zelenině a ovoci. V játrech je určitá zásoba retinolu v podobě jeho esterů. Aldehyd **retinal** je součástí rhodopsinu (zrakového purpuru tyčinek a čípků sítnice). **Retinová kyselina** se v buňkách účastní na regulaci exprese některých genů. Jedním z prvních příznaků deficitu retinolu je špatné noční vidění - šeroslepost, následují poruchy kůže a sliznic - suchost a keratinizace, poškození spojivek a rohovky (xerofthalmie). Opakované mnohonásobné dávky retinolu jsou toxické, mohou kromě jiného ohrožovat vývoj plodu během těhotenství. Hlavními zdroji v potravě jsou játra, tučné ryby, žloutek, máslo. Karoteny jsou obsaženy v žluté, červené a zelené zelenině a ovoci.



Kalciol (vitamin D₃, cholecalciferol) a **erkalciole** (vitamin D₂, ergocalciferol) jsou 9,10-sekosteroly (viz kap. 28). Kalciole se může tvořit v kůži působením UV záření z 7-dehydrocholesterolu, podobně erkalciole vzniká v rostlinách z ergosterolu. Hydroxylací v játrech a ledvinách z nich vzniká hormon

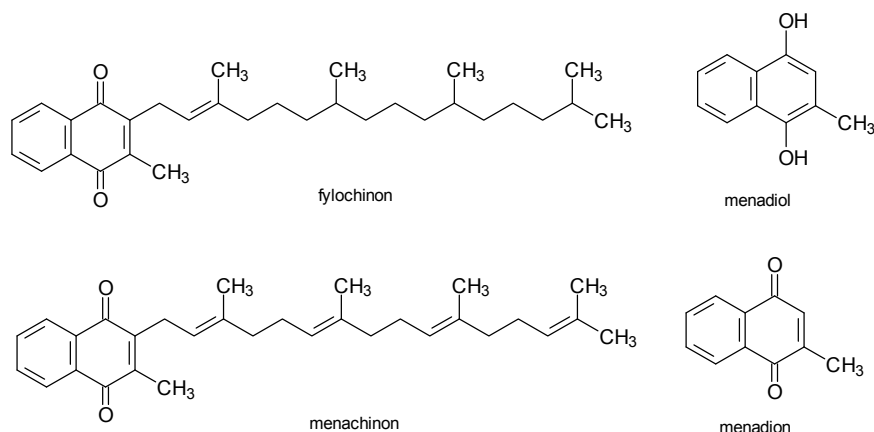
kalcitriol ($1\alpha,25$ -dihydroxykalciole), který má spolu s dalšími hormony parathyrinem a kalcitoninem ústřední roli v hospodaření s Ca^{2+} a s fosfáty. Kalcitriol indukuje syntézu proteinu, který umožňuje střevní resorpci Ca^{2+} , a reguluje mineralizaci kostní tkáně. Důsledkem deficitu kalciole je nedostatečná mineralizace organické složky kosti. U dětí se závažný nedostatek projevuje jako křivice (rachitis), u dospělých jako osteomalacie. Opakované podávání příliš vysokých dávek vitamínu D vede k hyperkalcemii, případně i k nežádoucím kalcifikacím v různých tkáních nebo ke kalciové urolitiáze. Hlavním zdrojem je rybí tuk, tresčí játra, tučné ryby, rovněž obohacené kelímkové margariny.



Vitamin E je název pro skupinu přirozených antioxidantů vykazujících kvalitativně stejnou biologickou aktivitu jako **α -tokoferol** (5,7,8-trimethyltolol, kap. 17), který je z nich nejúčinnější a v přírodě nejvíce rozšířený. Poprvé byl izolován z oleje pšeničných klíčků. Všechny tyto antioxidanty jsou deriváty chromanu, který má v poloze 2 připojen 16-uhlíkatý isoprenoidní zbytek. Pro funkci je rozhodující fenolový hydroxyl v poloze 6, v *para*-poloze k heteroatomu kyslíku. Přenosem jeho atomu vodíku je zneškodněn některý z volných radikálů a vzniklý fenoxyl-radikál je buď regenerován askorbátem na původní tokoferol, nebo je dalším radikálem nevratně rozložen (z chromanu po otevření pyranového kruhu zůstává *p*-difenol, příp. *p*-chinon). Tokoferoly omezují peroxidaci nenasycených mastných kyselin membránových lipidů a lipoproteinů, zabraňují oxidaci i jiných významných sloučenin. Denní potřeba je přibližně 15 mg α -tokoferolu, stoupá se zvyšujícím se příjmem polynenasycených tuků. Bohatým zdrojem jsou rostlinné oleje, ořechy, semena, obilné klíčky. V dehydratovaných nebo zmrazených potravinách se autooxidací obsah tokoferolů značně snižuje. Deficit tokoferolu se u člověka nijak charakteristicky neprojevuje, může snad vyvolat anémii a některé neurologické příznaky.

Vitamin K je společný název pro skupinu derivátů 2-methyl-1,4-naftochinonu, označovaných jako antihemoragický vitamin. Přirozené jsou **fylochinon** (K_1 , 3-fytylmenadion) a **menachinony** (K_2), které mají navázán postranní polyisoprenový řetězec a jsou proto rozpustné v tucích, ne ve vodě. Stejný účinek má syntetický, ve vodě rozpustný **menadiol** nebo **menadion**. Jsou nezbytné pro dokončení biosyntézy prothrombinu, faktorů krevního srážení VII, IX a X a bílkovin potřebných pro mineralizaci kostí tím, že se účastní na vytvoření vazebných míst pro Ca^{2+} (zavedením další karboxylové skupiny do postranních řetězců zbytků glutamové kyseliny). Používají se proto při předcházení nebo léčení zvýšené krvácivosti. Jejich nedostatek u dospělého člověka není častý, protože vitamin K je poměrně rozšířen v potravinách (nejvíce listová zelenina) a kromě toho jej tvoří **mikroflóra tlustého střeva**. Sklon ke krvácení z nedostatku vitamínu K se může projevit u novorozenců (jejich střeva je sterilní), při všech poruchách resorpce tuků, nejčastěji při nedostatečné sekreci žlučových kyselin, nebo při chybění střevní mikroflóry vyvolaném širokospektrými antibiotiky. Důležitými antagonisty vitamínu

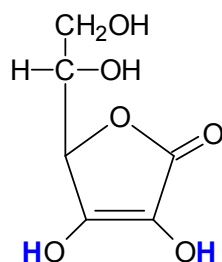
K jsou **warfarin** a **ethylbiskumacetát** (viz kap. 17). Používají se v lékařství ke snížení krevní srážlivosti, např. při vzniku nebo možnosti vzniku trombů.



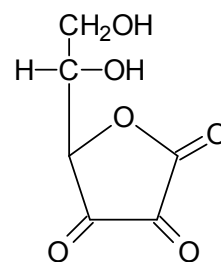
Vitaminsy rozpustné ve vodě

nejdou v těle ukládány (výjimkou je vitamin B₁₂), případný přebytek se vylučuje močí, a proto musí být potravou plynule doplňovány. V organismu jsou složkami **kofaktorů enzymů**.

L-Askorbová kyselina (vitamin C, 2,3-didehydro-L-gulono-4-lakton) je derivátem monosacharidů. Nejedná se o karboxylovou kyselinu, zřetelně kyselý charakter ($pK_{A1} = 4,2$; $pK_{A2} = 11,6$) jí dodává přítomnost dvou enolových hydroxylů (viz str. 8). Syntetizují ji rostliny i většina živočichů, výjimkou je však člověk, primáti a morče. Je významným hydrofilním **redukčním činidlem (antioxidantem)**. Snadno je oxidována (dehydrogenována) na biologicky neúčinnou L-dehydroaskorbovou kyselinu; reakce je sice reverzibilní, většinou však chybí dostatečně účinné redukční činidlo ke zpětné redukcii. Účastní se hydroxylačních reakcí v syntéze kolagenu, žlučových kyselin, adrenalinu a odbourávání tyrosinu tím, že udržuje kovové ionty metaloenzymů v redukovaném stavu. Zvyšuje i resorpci železa v trávicím traktu. Denní potřeba je oproti jiným vitaminům o jeden až dva řády vyšší, pro dospělé 50 - 70 mg. L-Askorbát se vyskytuje především v rostlinách, zejména v čerstvém ovoci a zelenině. Nejbohatším zdrojem jsou citrusy, kiwi, černý rybíz, paprika, brambory. Znehodnocení askorbátu oxidací probíhá snadno působením vzdušného kyslíku za vyšší teploty, zejména v přítomnosti stop těžkých kovů, Cu a Fe (viz praktikum). Lidé s relativně nízkým přívodem vitaminu C bývají snadno unavitelní, náchylnější k drobným infekcím, může se objevit zduření a krvácení z dásní, podkožní krvácení z fragilních kapilár. Extrémní avitaminóza (kurděje, skorbut) bývá v současnosti vzácná.



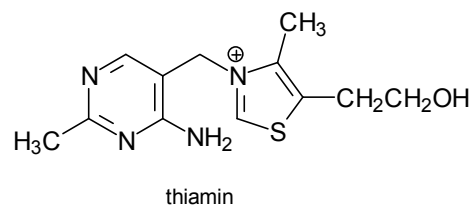
askorbová kys.



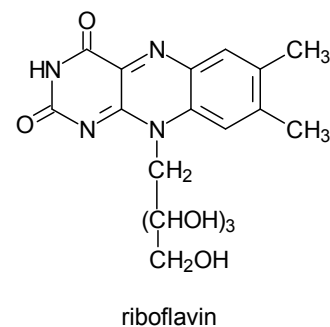
dehydroaskorbová kys.

Dlouhodobé požívání vysokých dávek askorbátu (více než 0,5 g denně) se nepokládá za prospěšné. Přebytek se rychle vylučuje močí, více askorbátu je odbouráváno na **oxalát** (riziko urolitiázy), může být porušena acidobazická rovnováha. Askorbát jako antioxidant sice chrání před účinkem volných kyslíkových radikálů, jeho příliš vysoká koncentrace však podporuje výskyt redukovaných forem kovových iontů, které tvorbu agresivních kyslíkových radikálů katalyzují (Fentonova reakce).

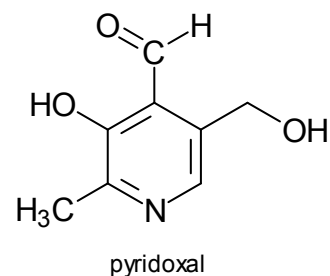
Thiamin (vitamin B₁) je derivátem pyrimidinu a thiazolu. V roztoku je poměrně nestálý a termolabilní. Biologicky aktivní formou je koenzym **thiamin-difosfát**, který v průběhu oxidačních dekarboxylací pyruvátu a 2-oxoglutarátu váže meziprodukt reakce. Je tak nezbytný pro odbourání všech živin, zejména sacharidů. Přibližná denní potřeba pro dospělé je 1-2 mg. Značně se zvyšuje při přebytku sacharidů v potravě, nadměrném pocení při práci v horku a u alkoholiků. Thiamin je přítomen v mnoha potravinách rostlinného i živočišného původu, hlavním zdrojem je maso, zejména vepřové, a vnitřnosti, kvasnice, celozrnný chléb a pečivo. Bílé pečivo a hlazená rýže byly při zpracování zbaveny většiny původního obsahu thiaminu. Za první příznaky poměrně častého nedostatku thiaminu se pokládá např. zvýšená únavnost, svalová slabost, sklon k neuritidám. Extrémní avitaminóza je u nás vzácná, v jihovýchodní Asii je známa jako onemocnění beri-beri, s různými formami poruch srdečně-cévní a nervové soustavy. Toto onemocnění se vyskytuje, je-li potravou téměř výlučně loupaná rýže.



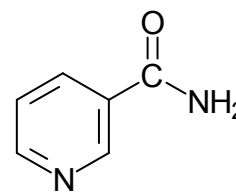
Riboflavin (vitamin B₂) se skládá z heterocyklického isoalloxazinového kruhu navázaného na ribitol (kap. 17). Je součástí flavinmononukleotidu (FMN) nebo flavinadenindinukleotidu (FAD), kofaktorů flavinových dehydrogenas a jiných oxidoreduktas. Denní potřeba riboflavinu pro dospělého je asi 2 mg. Jeho zdrojem v potravě je mléko a mléčné výrobky, vejce, maso a různé rostlinné potraviny. Většinou se v nich vyskytuje vázán v podobě FMN nebo FAD, volný riboflavin obsahuje pouze mléko. Avitaminóza B₂ známa není. Omezený přívod se projevuje zejména postižením sliznic (zánět rtů, jazyka, ústních koutků, vaskularizace okrajů rohovky) a kůže obličeje.



Vitamin B₆ je skupinový název pro tři příbuzné deriváty 3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methylpyridinu (kap. 17). Všechny mají stejnou biologickou účinnost, vzájemně se liší skupinou navázanou v poloze 4; **pyridoxin** (pyridoxol) má druhou primárně alkoholovou skupinu (hydroxymethyl), **pyridoxal** skupinu aldehydovou a **pyridoxamin** primární aminovou (aminomethyl). Aktivní formou je kofaktor **pyridoxal-5-fosfát**, prostetická skupina enzymů zúčastněných zejména v přeměnách aminokyselin (např. aminotransferasy, dekarboxylasy). Denní potřeba dospělých kolem 2 mg je kryta běžnou smíšenou stravou, výrazně se však zvyšuje např. během laktace, při všech katabolických stavech, při velké konzumaci ethanolu. Absolutní nedostatek vitamínu B₆ je vzácný, dílčí se může projevit u alkoholiků, těhotných nebo kojících žen poruchami kůže a sliznic nebo anémií.



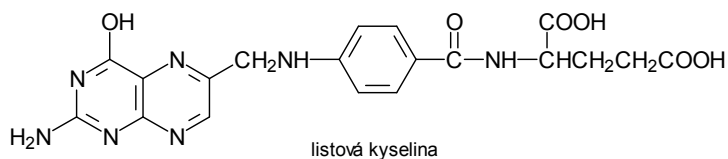
Niacin je název pro dva deriváty pyridinu: **nikotinová kyselina** (pyridin-3-karboxylová kyselina) a její amid **nikotinamid**. Přestože mohou vznikat v organismu člověka a ostatních savců z aminokyseliny tryptofanu, řadí se mezi vitaminy skupiny B. Biochemický význam nikotinamidu spočívá v tom, že je součástí pyridinových nukleotidů, NAD^+ a NADP^+ , uplatňujících se jako koenzymy přenášející vodík v reakcích katalyzovaných mnoha dehydrogenasami. Denní potřeba niacinu pro zdravého dospělého je 13 - 20 mg. Příjem dostatečného množství biologicky plnohodnotných bílkovin mléka nebo vajec potřebu nikotinamidu pokryje, i když je v nich jeho obsah nepatrný, protože niacin vzniká v buňkách z tryptofanu. Bohatým zdrojem niacinu jsou játra, maso, droždí. Závažný deficit niacinu vyvolává onemocnění nazývané pelagra. Projevuje se mj. průjmami (diarhea), kožními záněty s pigmentacemi (dermatitis) a psychickými poruchami (demence) - **nemoc tří D**, později i srdečními a nervovými poruchami. Pelagra se endemicky vyskytuje jen tam, kde je hlavní potravinou kukuřice (obsahuje málo tryptofanu).



nikotinamid

Kobalamin (vitamin B_{12}) má dosti složitou strukturu. Základem je tetrapyrrolový korinový kruh (kap. 17), v jehož středu je vázán ion kobaltu. Produkován je pouze mikroorganismy, nachází se pouze v potravinách živočišných, ne v rostlinné stravě. K resorpci kobalaminu přijatého potravou je nezbytný specifický glykoprotein vylučovaný žaludeční sliznicí, zvaný vnitřní faktor. Resorbovaný kobalamin je **skladován v játrech**. V buňkách je kobalamin přeměněn na kofaktory **methylokobalamin** a **deoxyadenosylkobalamin**. Jsou potřebné v odbourávání některých aminokyselin a zejména, společně s listovou kyselinou, k methylačním reakcím (remethylaci homocysteinu na methionin, což je jedním z předpokladů pro plynulou syntézu bází nukleových kyselin). Denní potřeba B_{12} u dospělých je přibližně 2 μg . Bohatým zdrojem jsou vnitřnosti, též maso, mléčné výrobky a vejce. Kobalamin se rovněž tvoří činností střevní mikroflóry, ale nevstřebává se a je vylučován stolicí. Příčinou deficitu kobalaminu bývá poměrně zřídka nevhodná strava. Zpravidla je jeho příčinou nedostatek vnitřního faktoru a nedostatečná resorpce kobalaminu z potravy. Projevuje se jako megaloblastická či makrocytová anémie a určité neurologické poruchy.

Listová kyselina (folát, acidum folicum, viz kap. 17) je název obvyklý pro pteroylglutamovou kyselinu. Živočichové tyto látky nedovedou syntetizovat, jsou závislí na jejich přívodu potravou. Aktivní formou je v buňkách **tetrahydrofolát**, kofaktor přenášející jednouhlíkaté zbytky v různých oxidačních stavech. Denní potřeba folátů pro dospělého je přibližně 0,15 - 0,2 mg. Nejbohatším zdrojem jsou játra, z rostlinných potravin listová zelenina (zelí, kapusta, špenát) a droždí. Nedostatek folátů má obvykle příčinu v nedostatečné resorpci, projevuje se především v krevním obraze (megaloblastická anémie, trombocytopenie).



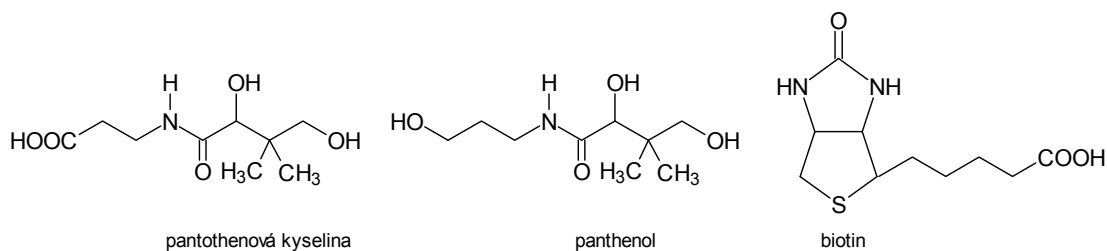
listová kyselina

Pantothenová kyselina je amid vzniklý z β -alaninu, na jehož aminoskupinu je navázán acyl pantoové kyseliny (2,4-dihydroxy-3,3-dimethylmáslné). V přírodě je velmi rozšířena (pantothén, řecky ode-všad), v potravě dostatečně zastoupena. Nachází se v krvi, v buňkách je převážně jako složka pante-theinu (po sloučení s cysteaminem), který je součástí **koenzymu A** a multienzymového komplexu syntetizujícího mastné kyseliny. Denní potřeba je přibližně 6 - 8 mg, smíšená strava ji pokrývá. Bohatým zdrojem jsou např. játra, vaječné žloutky.

Suplementace pantothenátu je nezbytná při úplné parenterální výživě. Deficit se nijak charakteristicky neprojevuje. Vápenatá sůl (calcii pantothenas) nebo alkoholový prekurzor **panthenol** (dexpanthenolum) mohou být doplňkem urychlujícím hojení neinfikovaných popálenin, povrchových poranění nebo katarů horních dýchacích cest. Působení panthenolu v četných kos-metických přípravcích se přes mohutnou propagaci zdá být sporné.

Biotin (vitamin H) má v molekule kondenzovaný heterocyklický systém, složený ze dvou pětičlen-ných kruhů thiolanového a imidazolidinového (kap. 17). Působí jako kofaktor karboxylas katalyzujících karboxylační reakce. Heteroatom dusíku navazuje molekulu CO_2 za vzniku **karboxybiotinu**, který je donorem karboxylové skupiny pro karboxylaci např. pyruvátu na oxalacetát nebo acetylkoen-zymu A na malonylkoenzym A. Má tak důležitou úlohu v glukoneogenezi (syntéze glukosy z laktátu a z některých aminokyselin), pro citrátový cyklus (syntézu oxalacetátu) a pro syntézu mastných kyselin. Biotin se nachází ve většině potravin, značná část potřebného množství je kromě toho syntetizována **mikroflórou tlustého střeva**.

Deficit biotinu u člověka je proto poměrně vzácný. Lze jej vyvolat nadměrnou konzumací syrových vaječných bílků. Obsa-hují termolabilní glykoprotein avidin, specificky vážající biotin (komplex není rozkládán trávicími enzymy) a znemožňující jeho vstřebávání.



Přehled vitaminů uvádí následující tabulka.

Vitamin	Označení ^a	DDD ^b (mg)	Hlavní zdroje v potravě
Retinol	A	1	játra, máslo, žloutek, barvná zelenina a ovoce
KalcioI	D	0,01	máslo, rybí tuk, vejce (částečně vzniká v kůži)
Tokoferol	E	10	rostlinné oleje, ořechy, semena, klíčky
Fylochinon	K ₁	0,08	zelenina, játra (částečně tvořen střevními bakteriemi)
L-Askorbát	C	60	čerstvé ovoce a zelenina, brambory
Thiamin	B ₁	1,5	maso, vejce, celozrnné obilniny, kvasnice
Riboflavin	B ₂	1,8	vejce, mléko, játra, obilniny, kvasnice
Pyridoxin	B ₆	2	maso, játra, obilné klíčky, kvasnice
Niacin	B ₃	20	maso, játra (částečně vzniká v buňkách z tryptofanu)
Kobalamin	B ₁₂	0,002	pouze živočišné potraviny
Listová kyselina	B ₁₁	0,2	listová zelenina, játra
Pantothenová kys.	B ₅	10	játra, mléko, vejce
Biotin	H	0,1	žloutek, játra (částečně tvořen střevními bakteriemi)

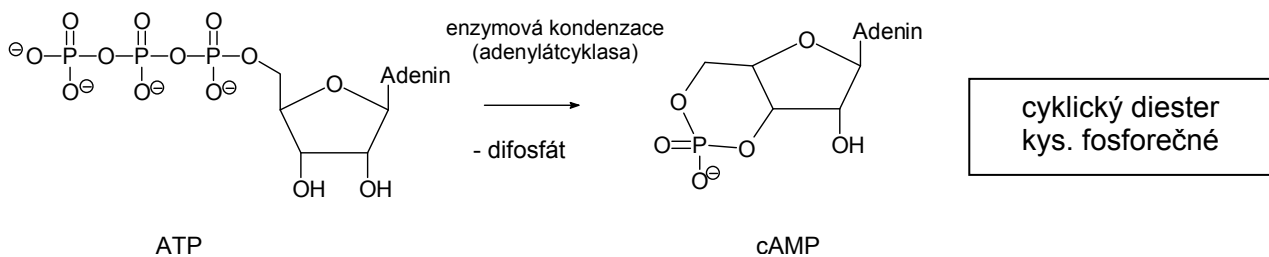
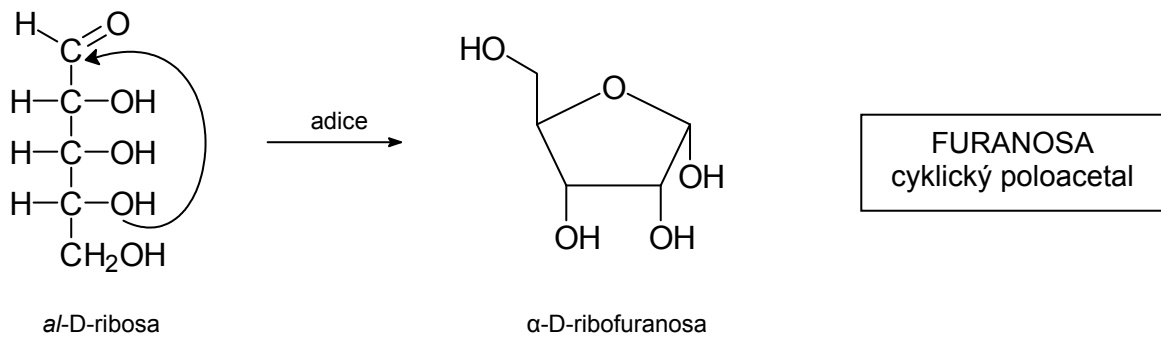
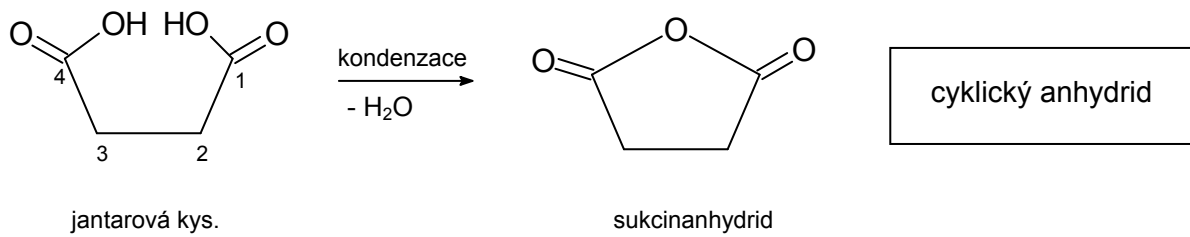
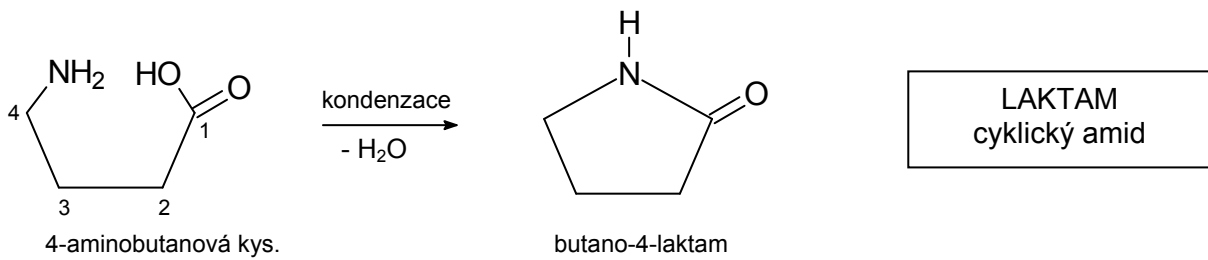
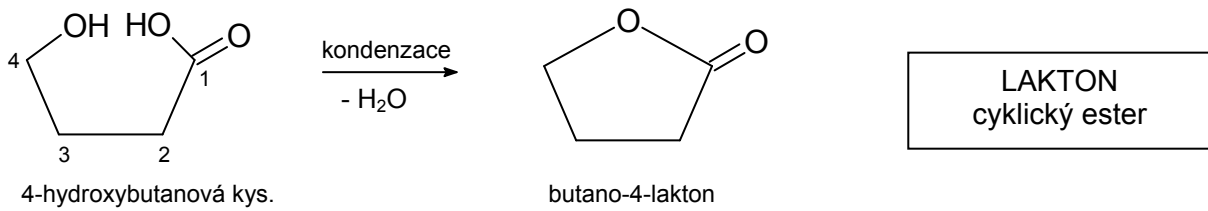
^a Označování písmeny a čísly je historické, často nejednotné a nemá být v současnosti používáno.

^b Denní doporučená dávka pro zdravého muže.

Příloha 1. Vzájemné reakce sloučenin (výběr)

	Kyselina	Aldehyd	Thiol	Alkohol
Alkohol	ester $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C} \\ \\ \text{O}-\text{R} \end{array}$	poloacetal ^a $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{CH} \\ \\ \text{O}-\text{R} \end{array}$	-	ether $\text{R}-\text{O}-\text{R}$
Thiol	thioester $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C} \\ \\ \text{S}-\text{R} \end{array}$	thiopoloacetal $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{CH} \\ \\ \text{S}-\text{R} \end{array}$	sulfid $\text{R}-\text{S}-\text{R}$	
Amin	amid ^b $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C} \\ \\ \text{NH}-\text{R} \end{array}$	aldimin ^c $\begin{array}{c} \text{N}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$		
Aldehyd	-	aldol ^d $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}-\text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R} \quad \text{OH} \quad \text{R} \quad \text{H} \end{array}$		
Kyselina	anhydrid $\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{R} \quad \quad \text{R} \end{array}$	^a Reakcí poloacetalu s alkoholem vzniká acetal R-CH(OR) ₂ . ^b Produkt kondenzační reakce (uvolní se voda). Při acidobazické reakci dusík přijme H ⁺ od kyseliny a vznikne alkylamonná sůl R-NH ₃ ⁺ R-COO ⁻ . ^c Také zvaný Schiffova báze. ^d Vzniká pouze v silně alkalickém prostředí.		

Příloha 2. Příklady intramolekulárních cyklizací

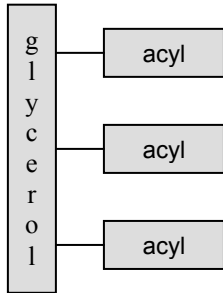


Příloha 3. Biochemicky významné dehydrogenace

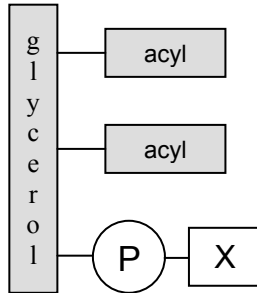
Substrát	Produkt	Obecné schéma dehydrogenace
alkan	alken	$R-CH_2-CH_2-R \rightarrow R-CH=CH-R$
alkanoyl-CoA	2,3-alkenoyl-CoA	$R-CH_2-CH_2-C \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S-CoA} \end{array} \longrightarrow R-CH=CH-C \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S-CoA} \end{array}$
prim. alkohol	aldehyd	$R-CH_2-OH \longrightarrow R-C \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$
sek. alkohol	keton	$R-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-R \longrightarrow R-\underset{\text{O}}{\text{C}}-R$
endiol	diketon	$\begin{array}{c} R & R \\ \diagdown & / \\ \text{C} & = & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{HO} & \text{OH} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R & R \\ \diagdown & / \\ \text{C} & - & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{O} & \text{O} \end{array}$
aldehyd-hydrát	karboxylová kys.	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ R-\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ R-\text{C} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
poloacetal (cykl.)	ester (lakton)	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ R-\text{CH} \\ \\ \text{O}-R \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ R-\text{C} \\ \\ \text{O}-R \end{array}$
hydroxykyselina	oxokyselina	$\begin{array}{c} R-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{O} \end{array}$
<i>p</i> -difenol	<i>p</i> -chinon	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \longrightarrow \text{O}=\text{C}_6\text{H}_4=\text{O}$
amin	imin	$R-CH_2-NH_2 \rightarrow R-CH=NH$
aminokyselina	iminokyselina	$\begin{array}{c} R-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH} \end{array}$
thiol	disulfid	$2 R-SH \rightarrow R-S-S-R$

Příloha 4. Schematické složení lipidů

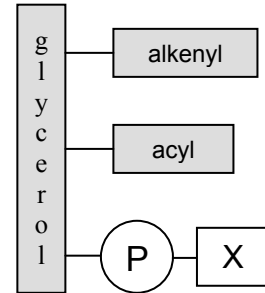
Triacylglyceroly



Glycerofosfolipidy

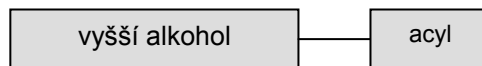


Fosfatidylcholiny apod.



Plasmalogeny

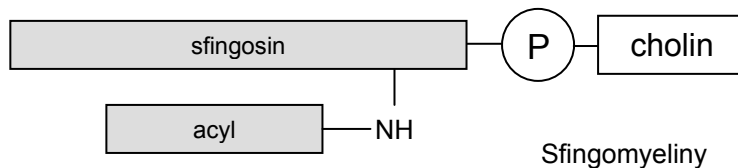
Vosky



Ceramidy

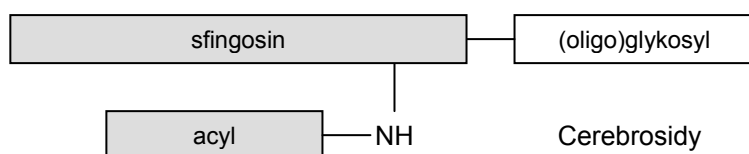


Sfingofosfolipidy



Sfingomyeliny

Sfingoglykolipidy



Cerebrosidy
Globosidy
Sulfatidy
Gangliosidy

Rejstřík

A

acetal 26, 40
 aceton 42
 acetocetová kys. 56
 acetylsalicylová kys. 55
 acidita 44
 acyl 43-47
 adice 7
 adenin 73
 adenosin 103
S-adenosylmethionin 37
 adrenalin 61
 agar 100
 aldehyd 39
 aldimin 40
 aldosteron 131
 alkaloidy 78
 alkoholy 25
 allysin 42
 ambroxol 67
 amfetamin 62
 amfion 137
 amidy 49
 aminocukry 93
 aminokyseliny 57, 133
 aminy 59
 androgeny 131
 anhydridy kyselin 47
 anomery 88
 antikodon 111
 asbest 84
 L-askorbová kys. 8, 29, 156
 aspartam 95, 142
 ATP 104
 atropin 80

B

bazicita 59
 barbiturová kys. 52
 benzen 24
 benzidin 60, 84
 bilirubin 70
 biogenní aminy 61
 biotin 77, 159
 bromhexin 67

C

cAMP 105
 cellobiosa 96
 celulosa 98
 ceramidy 118
 citronová kys. 55
 cyklohexan 20
 cystein 36, 135
 cytidin 103
 cytosin 73

D

deaminace 57, 60, 137
 dehet 84
 dehydrogenace 7
 denaturace 150
 deoxyribosa 93

dextran 98
 dextriny 97
 dioxin 66
 DNA 108
 domény 146
 dolichol 126
 DOPA 61
 dopamin 61

E

EDTA 60
 efedrin 12, 61
 elastin 149
 elektronegativita 17
 eliminace 7
 enantiomery 11, 13
 enoly 29
 epimery 87
 erkalciol 129, 154
 esenciální mastné kys. 114
 esenciální aminokyseliny 133
 esterifikace 27
 estery 32, 48
 estradiol 132
 ethanol 27
 ethanolin 61
 ethery 31
 ethylenglykol 28
 extáze 62

F

FAD 75, 105
 fenethylaminy 61
 fenoly 29
 Fischerova projekce 12, 86
 flavon 76
 flavonoidy 76
 flavinové nukleotidy 105
 formaldehyd 41
 fosfatidová kys. 119
 fosfolipidy 118
 fosforylace 104
 fruktosa 90
 fumarová kys. 46
 furanosa 75, 88

G

GABA 139
 galaktosa 90
 glucitol 92
 glukagon 142
 glukonová kys. 91
 glukosa 88
 glukosamin 93
 glukuronová kys. 92
 glutathion 141
 glyceraldehyd 86
 glycerol 28, 115
 glycerová kys. 54
 glycerol-trinitrát 34
 glykace proteinů 40, 94
 glykogen 97
 glykolipidy 121
 glykoproteiny 151
 glykosaminoglykany 99
 glykosidy 94
 gonan 127

guanidin 52
 guanin 73
 guanosin 103

H

halogenderiváty 65
 α -helix 144
 hem 69
 hemicelulosa 101
 heparin 100
 heroin 80
 heterocykly 68
 heteropolysacharidy 99
 histamin 61, 71
 histidin 71, 136
 homocystein 37, 139
 hyaluronová kys. 99
 hybridizace 5
 hydrolýza 7
 hydroxykyseliny 53
 hypoxanthin 73

CH

chinin 79
 chinony 29
 chiralita 11
 chloramfenikol 13, 16, 64
 chloramin 38
 chlorofyl 70
 cholesterol 128
 cholin 62
 cholová kys. 130
 chondroitin 100
 chroman 76

I

ibuprofen 46
 ikosanoidy 122
 imidazol 71
 iminokyselina 57, 137
 imin 60
 indol 71
 inosin 103
 inositol 28
 inulin 98
 inzulin 142
 isoalloxazin 75
 isopren 22, 124
 isosorbid-dinitrát 34
 izoelektrický bod 138
 izomerie 9

J

jablečná kys. 54
 jantarová kys. 46
 jed 83

K

kalcilol 129, 154
 kalcitriol 129
 karbamová kys. 51
 karboxylové kys. 43
 karcinogeny 84
 karnitin 63
 karoteny 125
 katecholaminy 61
 keratin 148

ketolátky 57
ketony 39
kinasy 104
kobalamin 70, 158
kodein 80
kodon 110
koenzym A 106
kofein 82
kokain 80
kolagen 145, 148
kolchicin 82
kondenzace 7
konfigurace 10
konformace 13
konstituce 9
koprostanol 128
korin 70
kortikosteroidy 130
kortisol 131
kreatin 52
kreatinin 52
kumarin 76
kurare 81

L
laktam 58
laktát 54
laktim 58
lakton 53
laktosa 96
laktulosa 96
lipidy 112
lipoová kys. 77
lipoperoxidace 114
listová kys. 74, 158
LSD 81

M
malát 54
malondialdehyd 42
maltosa 96
mannosa 90
máselná kys. 46
mastné kys. 112
methanol 27
methionin 37, 134
mléčná kys. 54
močová kys. 73
močovina 52
morfin 79
mravenčí kys. 45
muskarin 81
mýdlo 116

N
NAD⁺ 72, 105
názvosloví 14
neuraminová kys. 93
nikotin 78
nikotinamid 72, 158
nitrosločeniny 64
noradrenalin 61
nukleosidy 102
nukleotidy 102
nukleové kys. 107

O
octová kys. 46
opium 79
organofosfáty 33
oxaloctová kys. 56
oxidace 7
2-oxoglutarová kys. 56, 137
oxokyseliny 56

P
PABA 58
pantothenová kys. 106, 158
paracetamol 50
PCB 66
pektiny 101
peniciliny 77
peptidy 140
pervitin 62
pikrová kys. 64
polarita 17
poloacetal 26, 40
porfín 69
progesteron 132
prostanoidy 122
proteiny 143
protoporfyrin 69
psilocybin 81
pteridin 74
purin 73
pyranosa 75, 88
pyridin 72
pyridoxal 72
pyrimidin 73
pyrrol 69
pyrrolidin 70
pyruvát 56

R
racemát 12
reakce, typy 7
retinol 126, 154
riboflavin 75, 157
ribosa 87
RNA 109
rutin 76

S
sacharidy 86
sacharin 38, 95
sacharosa 95
salicylová kys. 55
SAM 37
Schiffova báze 40
sfingolipidy 120
sfingosin 115
steroidy 127
 β -struktura 145
sukcinát 46
sulfidy 37
sulfonamidy 38
sulfonové kys. 37

Š
škrob 97
šťavelová kys. 46

T
taurin 38
tautomerie 9
taxol 82
teratogeny 85
terpeny 124
testosteron 132
tetrahydrobiopterin 74
tetrahydrofolát 74
THC 76
thiamin 77, 157
thiazol 77
thiolan 77
thioly 35
thymin 73
thyroxin 62
tokoferol 76, 155
toluen 24
tryptofan 71, 134

U
ubichinon 30
uhlovodíky 19
uracil 73
uráty 43
uridin 102

V
vaznost 5
vitaminy 154
vláknina 101
vodíkové vazby 25, 98, 108, 144
vosky 117

W
warfarin 76, 156

X
xanthin 73
xenobiotika 83

Y
yperit 84

Z
závislost 85

Ž
žlučové kys. 129
žluknutí tuků 114, 117

tiráž