

# Variabilita metabolismu

# Variabilita metabolismu

- Základní živiny (tuky, cukry, proteiny)
- Léky
- Návykové látky

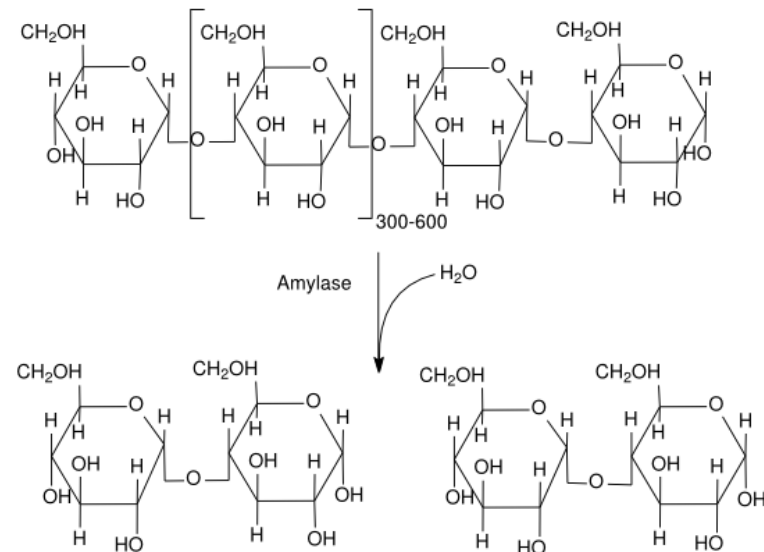
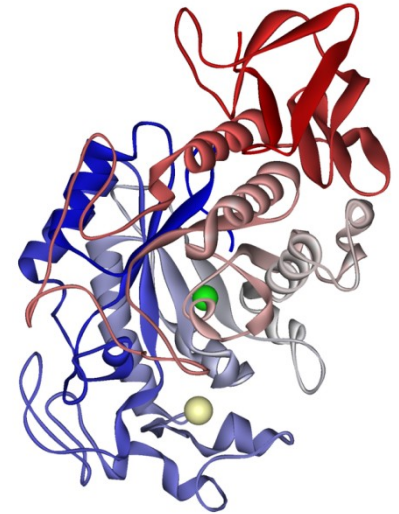
# Metabolismus škrobu

- Je zajišťován amylázou
- U člověka se vyskytuje  $\alpha$ -amyláza ve různých tkáních, ale nejběžnější je slinná a pankreatická

• 7 genů na 1. chromozomu:  
slinná - *AMY1A*, *AMY1B*, *AMY1C*

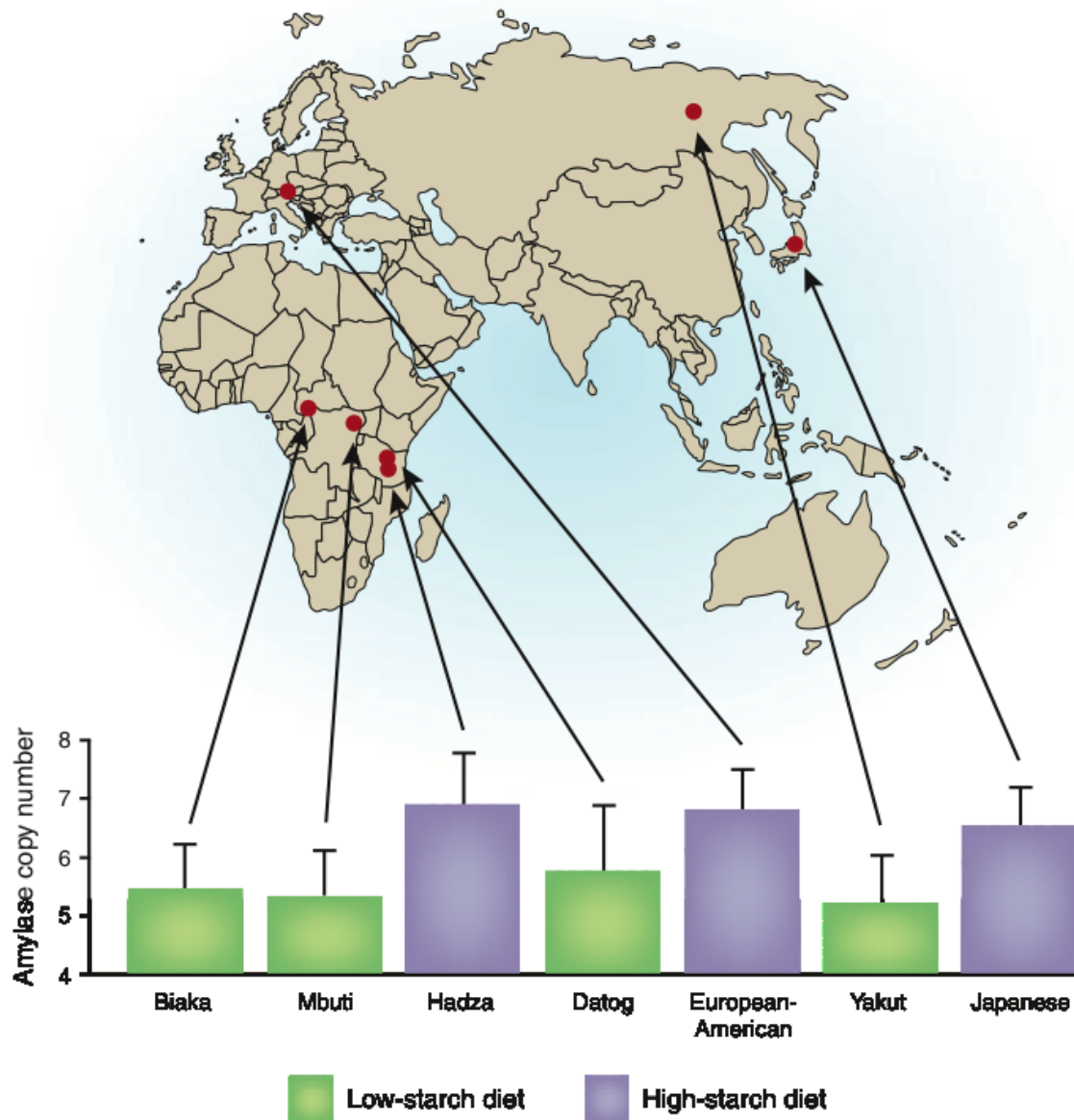
pankreatická - *AMY2A*, *AMY2B*

- Hydrolyzuje  $\alpha$  vazby na polysacharidových řetězcích (škrob a glykogen)
- Průmyslové využití



# Slinná $\alpha$ -amyláza (ptyalin)

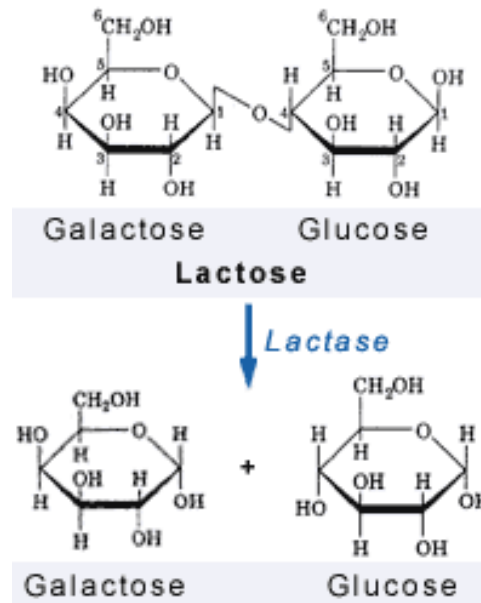
- Variabilita v počtu kopií AMY1 genu – výhradně u člověka
- Variabilita záleží na typu obživy, není ovlivněna geograficky
- Málo škrobu v potravě: 2 – 3 kopie
- Mnoho škrobu v potravě: až 15 kopií
- Pozitivní selekce: vyšší příjem energie, nižší hladina cukrů v krvi (diabetes melitus II. typu, zánětlivé procesy), vstřebávání cukru do krve u průjmových onemocnění...



<https://confusedious.files.wordpress.com/2012/05/salivaryamylase.png>

# Metabolismus laktózy

- Zajištěn enzymem laktázou, který katalyzuje štěpení mléčného cukru - laktózu na jednoduché sacharidy D-glukózu a D-galaktózu



# Laktózová intolerance

- Laktózová intolerance je způsobena neschopností organismu produkovat enzym laktáza
- Pokud je laktázy nedostatek, mléčný cukr se ve střevech nestráví a jeho přebytkem se pak živí přirozené střevní bakterie, které při jeho zpracování produkují plyny ( $\text{CO}_2$  či  $\text{H}_2$ ) a další látky, které dráždí tlusté střevo
- Způsobují nadýmání, střevní koliky, průjmy a zvracení, atopické ekzémy, nechutenství, pálení žáhy, pocit plnosti a bolesti břicha.

# Laktózová intolerance

- Vrozená intolerance

již při kojení

- Prvotní (primární) intolerance

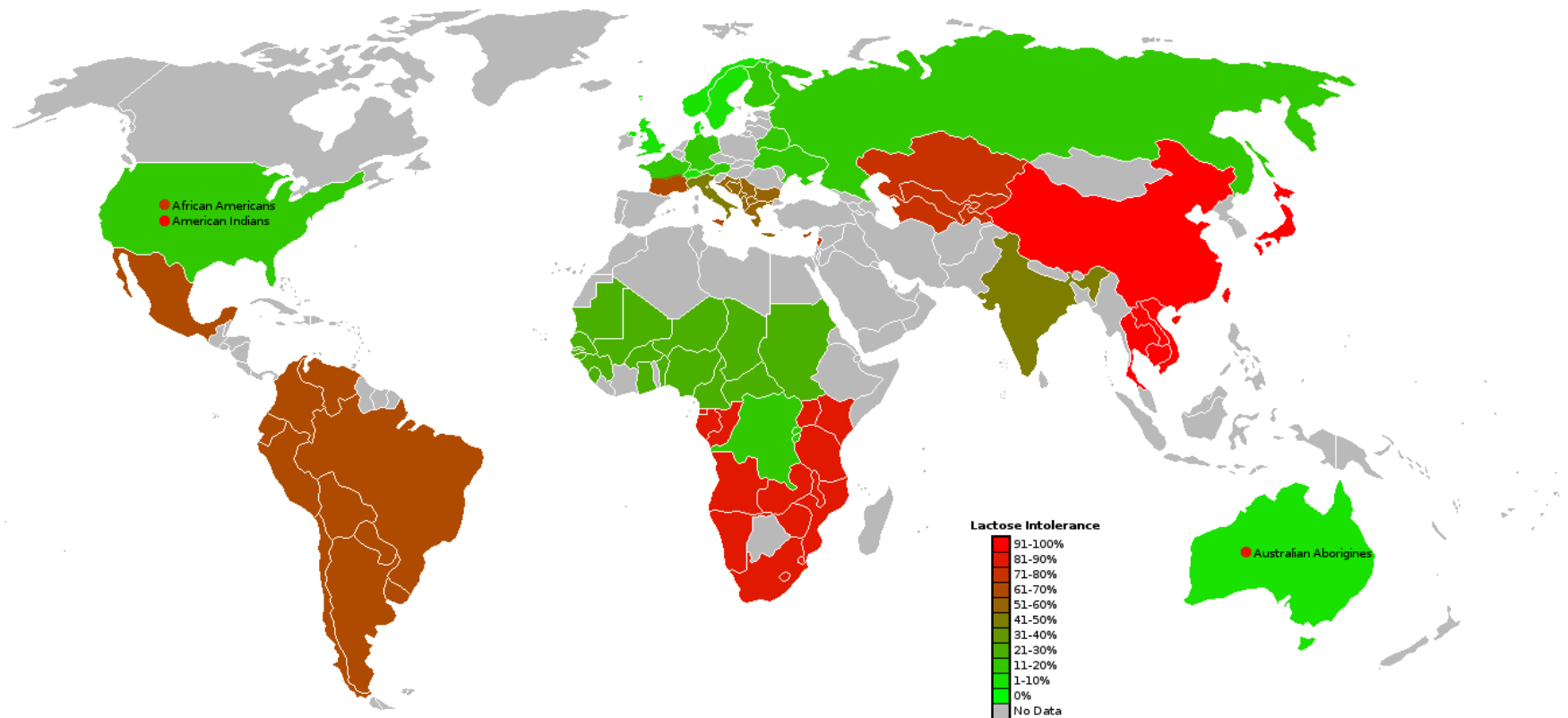
je způsobena geneticky

- Druhotná intolerance

vzniká např. při celiakii, zánětlivých onemocněních střev nebo i jako důsledek užívání antibiotik, která ovlivňují střevní mikroflóru



# Laktózová intolerance



# Laktázová perzistence

- Perzistence laktázy je dominantní
- 2 SNP : 13910 C/T – „Evropská“  
22018 G/A – „Asijská“
- Před 5000 – 1000 lety spolu s šířením pastevectví a chovu dobytka
- Mléko: zdroj vody, bílkovin a vápníku – evoluční výhoda

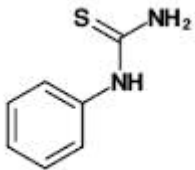


# Chutnačství PTC

- Gen TAS2R38 - receptory pro některé hořké chuti
- Chutnači (AA, Aa) x nechutnači (aa)
- 70% celosvětově jsou fenotypově chutnači
- Chromozom 7, 3 polymorfismy, ale 85% fenotypové variability je dáno dvěma polymorfismy

# Chutnačství PTC – evoluce a adaptace člověka

- Nechutnači jsou znevýhodněni u lovců a sběračů a naopak u zemědělců jsou přístupnější rostlinné stravě
- Aa – selekční výhoda: rozlišují více druhů hořkosti a tím jsou schopni při sběru rozlišit zastoupení jedovatých látek
- Superchutnači – rozeznávají 6 – n propylthiouracil, mají nižší sklony k alkoholismu



PhenylthioCarbamide



## The Geography of Taste

Map shows the prevalence of the ability to taste a prop The darker the area in this map the higher the percentage of the native population of the area who can taste PTC



Over 85% in the darkest areas, and as low as 5% in the lightest.

# Metabolismus léčiv

- Polymorfismus a variabilita je nejen v incidenci onemocnění, jejich průběhu, morbiditě a mortalitě, ale také v odpovědi na léčbu
- Žádná odpověď na léčbu
- Výskyt nežádoucích účinků
- Personifikovaná medicína
- Farmakogenomika
- Enzymy cytochromu P450
- Další enzymy:

MTHFR(methylentetrahydrofolát reduktáza)

TPMT (Thiopurine methyltransferáza)

NAT1, NAT2 (N-acetyltransferáza *NAT1*, *NAT2*)

UDP-glukuronosyl transferáza

# CYP 450

- Superrodina enzymů, které v sobě nesou železo
- Provádí transfer elektronů a tím oxidačně redukční reakce
- Nacházejí se v různých tkáních, ale většina je aktivní v játrech
- 22. chromozom, 57 genů, 59 pseudogenů, stovky izoformem
- Velmi polymorfní: ztráta funkce, snížená funkce, zvýšení aktivita enzymu, inter a intragenové interakce, inhibitory....

# CYP 450

- Metabolizují cizorodé látky – alkaloidy, steroly, xenobiotika (90% léčiv), hormony...
- Znalost polymorfismů je klíčová pro farmakology a lékaře
- Snížená nebo chybějící funkce: hromadění toxických látek
- Zvýšená funkce: léčivo je metabolizováno tak rychle, že není účinné
- Farmakogenomika: warfarin, phenyotin, olanzapin

# Přehled členů rodiny CYP 450 proteinů a jejich substráty

Family	Function	Members	Names
CYP1	drug and steroid (especially <a href="#">estrogen</a> ) metabolism, <a href="#">benzo(a)pyrene</a> toxification	3 subfamilies, 3 genes, 1 <a href="#">pseudogene</a>	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	drug and <a href="#">steroid</a> metabolism	13 subfamilies, 16 genes, 16 <a href="#">pseudogenes</a>	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	drug and <a href="#">steroid</a> (including <a href="#">testosterone</a> ) metabolism	1 subfamily, 4 genes, 2 <a href="#">pseudogenes</a>	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	<a href="#">arachidonic acid</a> or fatty acid metabolism	6 subfamilies, 12 genes, 10 <a href="#">pseudogenes</a>	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	<a href="#">thromboxane A<sub>2</sub> synthase</a>	1 subfamily, 1 gene	CYP5A1
CYP7	<a href="#">bile acid</a> biosynthesis 7-alpha hydroxylase of steroid nucleus	2 subfamilies, 2 genes	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	<i>varied</i>	2 subfamilies, 2 genes	CYP8A1 ( <a href="#">prostacyclin synthase</a> ), CYP8B1 ( <a href="#">bile acid biosynthesis</a> )
CYP11	<a href="#">steroid</a> biosynthesis	2 subfamilies, 3 genes	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	<a href="#">steroid</a> biosynthesis, 17-alpha hydroxylase	1 subfamily, 1 gene	CYP17A1
CYP19	<a href="#">steroid</a> biosynthesis: <a href="#">aromatase</a> synthesizes <a href="#">estrogen</a>	1 subfamily, 1 gene	CYP19A1
CYP20	unknown function	1 subfamily, 1 gene	CYP20A1
CYP21	<a href="#">steroid</a> biosynthesis	2 subfamilies, 1 gene, 1 <a href="#">pseudogene</a>	CYP21A2
CYP24	<a href="#">vitamin D</a> degradation	1 subfamily, 1 gene	CYP24A1
CYP26	<a href="#">retinoic acid</a> hydroxylase	3 subfamilies, 3 genes	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	<i>varied</i>	3 subfamilies, 3 genes	CYP27A1 ( <a href="#">bile acid biosynthesis</a> ), CYP27B1 ( <a href="#">vitamin D<sub>3</sub> 1-alpha hydroxylase</a> , activates <a href="#">vitamin D<sub>3</sub></a> ), CYP27C1 (unknown function)
CYP39	7-alpha hydroxylation of 24-hydroxycholesterol	1 subfamily, 1 gene	CYP39A1
CYP46	<a href="#">cholesterol</a> 24-hydroxylase	1 subfamily, 1 gene	CYP46A1
CYP51	<a href="#">cholesterol</a> biosynthesis	1 subfamily, 1 gene, 3 <a href="#">pseudogenes</a>	CYP51A1 ( <a href="#">lanosterol 14-alpha demethylase</a> )

Rodina 1, 2, 3 metabolizuje xenobiotika, 4 – 51 metabolizuje ostatní látky



# CYP 450 - adaptace a evoluce člověka

- Důležitý faktor adaptace na obsah cizorodých látek v potravě – odpověď na konkrétní prostředí
- Velmi polymorfní, zastoupení jednotlivých alel je dáno geograficky a také způsobem obživy
- Silný pozitivní i negativní selekční tlak
- Lidská populace je rozdělena na dva klustery:

Africký a mimo africký, ten se dále dělí na Evropa + z. Asie, v. Asie, Amerika, Oceánie (1000 Genome Project)

# CYP 450 - adaptace a evoluce člověka

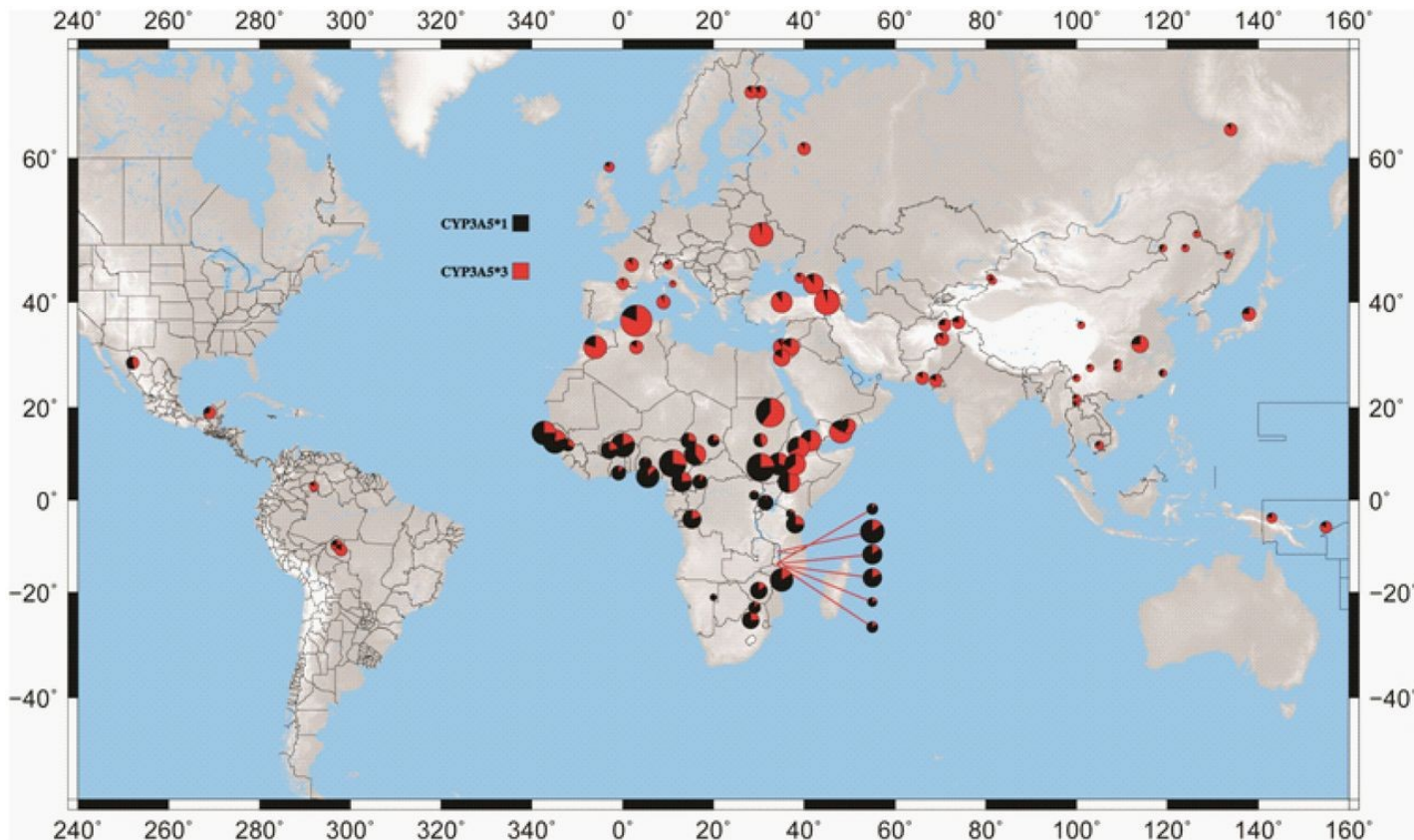
- CYP1B1: spojitost s řadou rakovin
- CYP2C9: velmi variabilní, metabolizuje přes 100 známých léků, alely s nízkou aktivitou enzymu způsobují špatnou srážlivost krve
- CYP2D6: celá řada metabolitů, 6 – 10% Evropanů, 2% Asiatů mají slabý metabolismus, v Africe je četnost slabého metabolismu vyšší
- CYP2E1: spojitost s kolorektální karcinomem a rakovinou nosohltanu

	African-American	Black-African	Pygmy	Asian	Caucasian
CYP2C9*2	2.9	0-4.3	0	0-0.1	8-19
CYP2C9*3	2.0	0-2.3	0	1.1-3.6	3.3-16.2
CYP2C9*5	0-1.7	0.8-1.8	ND	0	0
CYP2C9*6	0.6	2.7	ND	0	0
CYP2C9*7	0	0	6	0	0
CYP2C9*8	1.9	8.6	4	0	0
CYP2C9*9	13	15.7	22	0	0.3
CYP2C9*11	1.4-1.8	2.7	6	0	0.4-1.0
CYP2C9*13	ND	ND	ND	0.19-0.45	ND

CYP2D6 allele and enzyme activity <sup>[9]</sup>	
Allele	CYP2D6 activity
CYP2D6*1	normal
CYP2D6*2	increased
CYP2D6*3	none
CYP2D6*4	none
CYP2D6*5	none
CYP2D6*9	decreased
CYP2D6*10	decreased
CYP2D6*17	decreased

# CYP3A5

- Metabolismus vody a solí (zprostředkovává metabolismus kortizolu na 6- $\beta$ -hydroxykortisol v ledvinách)
- Jeho exprese se pozitivně pojí se suchým a vyprahlým prostředím
- Evropa a střední Asie mají nízkou / žádnou expresi



# Gilbertův syndrom

- Meulengrachtův nebo Gilbert-Meulengrachtův syndrom
- Porucha metabolismu žlučového barviva bilirubinu v krvi
- Projevuje především zežloutnutím kůže a očního bělma
- Snížení aktivity enzymu UDP-glucuronosyltransferázy
- Autozomálně recesivní, u 3 - 15 % indoevropské populace (v ČR 5 % populace)
- Inzerce skupiny nukleotidů TA do promotorové oblasti UGT 1A1 genu (2q37)

# Metabolismus návykových látek

- Alkohol
- Kofein
- Nikotin



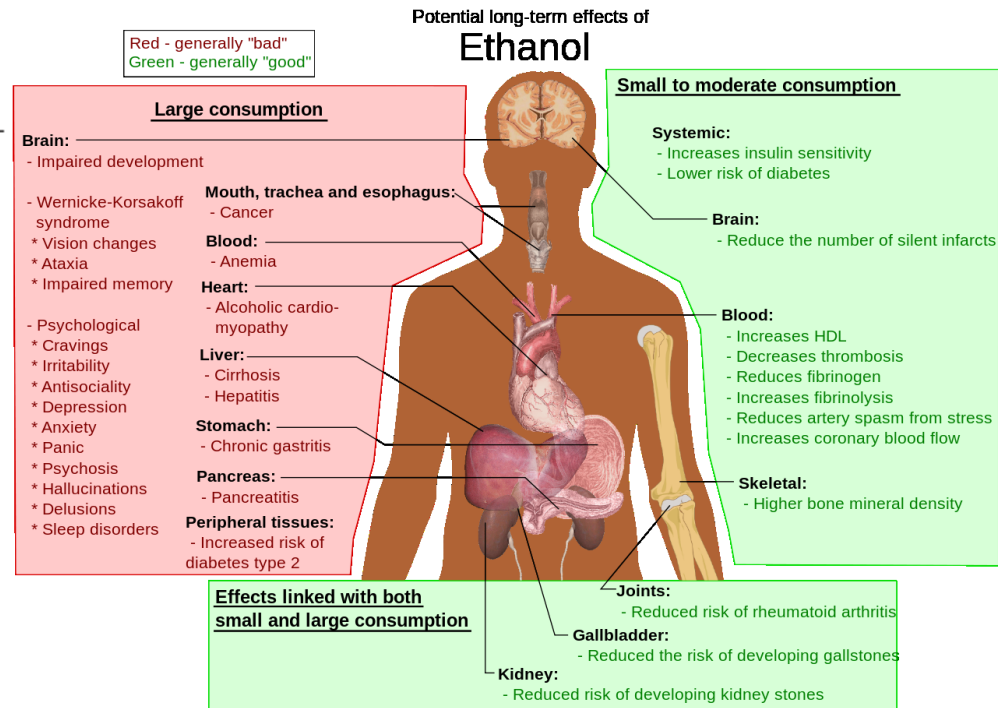
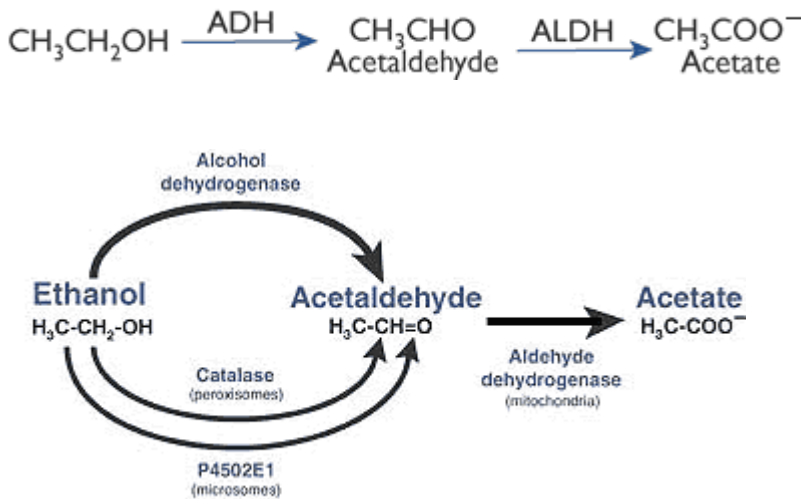
# Alkohol

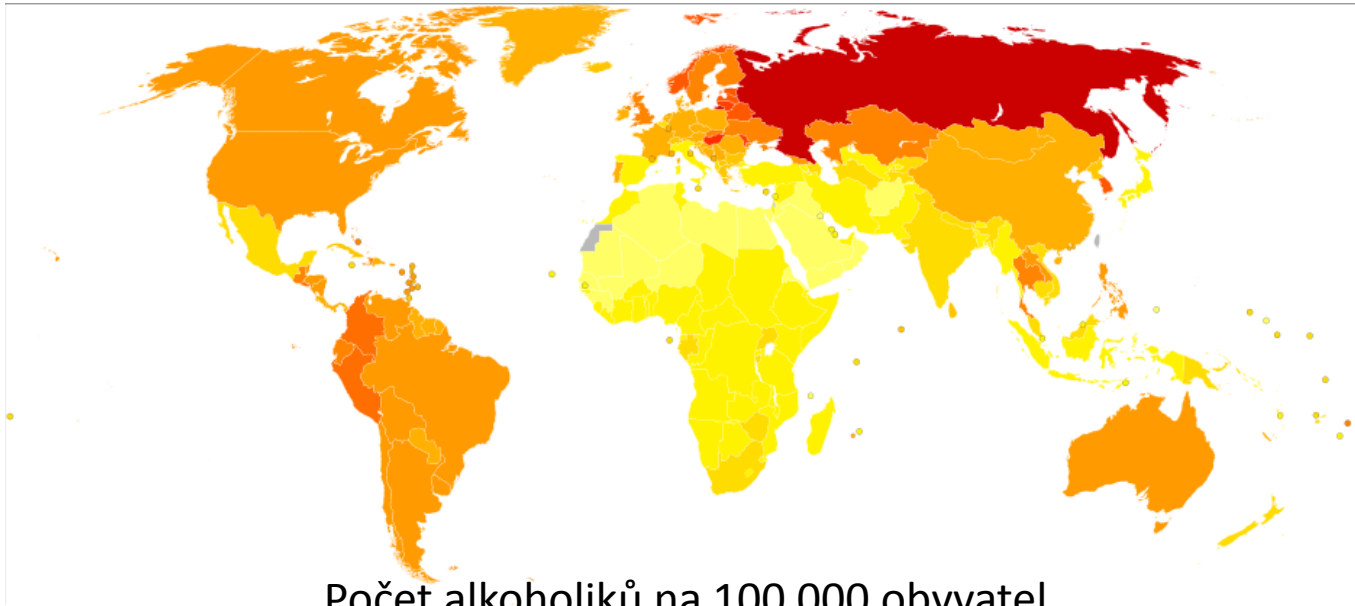
- Metabolismus probíhá v žaludku a zejména v játrech:

ADH

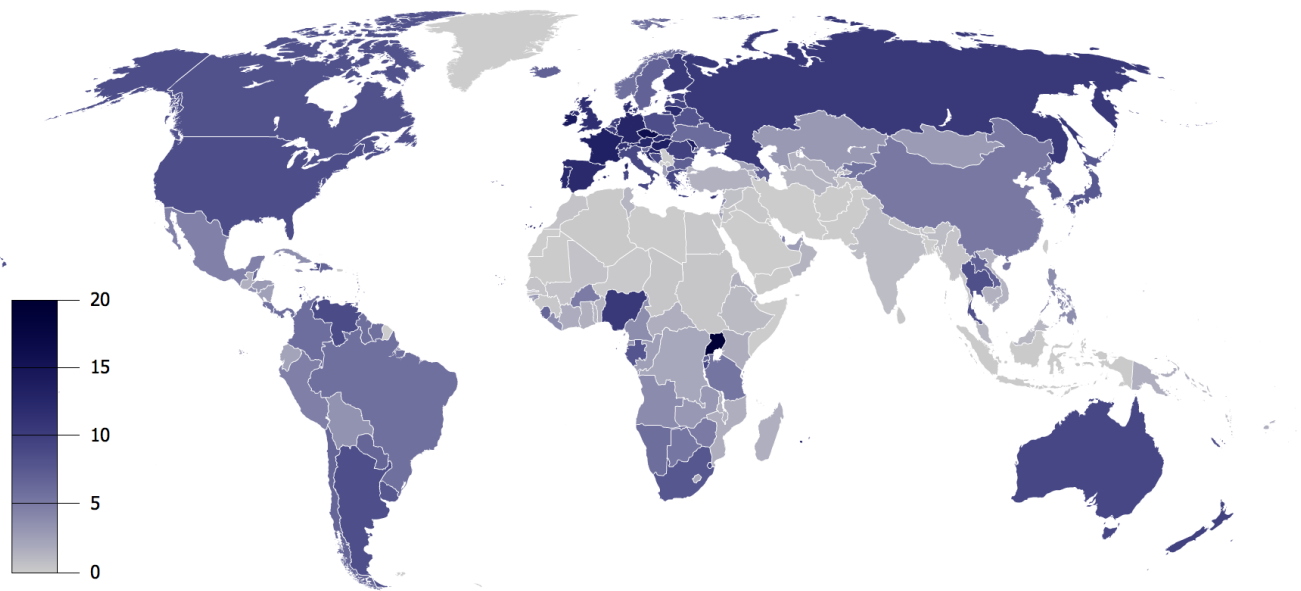
ALDH

- Malé množství je odstraněno mastnými kyselinami
- Acetaldehyd – meziprodukt metabolismu způsobuje celou řadu zdravotních komplikací a rizik: alkoholismus, poškození jater, rakovina, neurodegenerativní onemocnění
- Faktory ovlivňující metabolismus a účinky alkoholu: Věk, pohlaví, velikost těla, velikost jater, typ ADH a ALDH
- Alkoholismus





Počet alkoholiků na 100 000 obyvatel



Množství (l) zkonsumovaného alkoholu na osobu starší 15 let

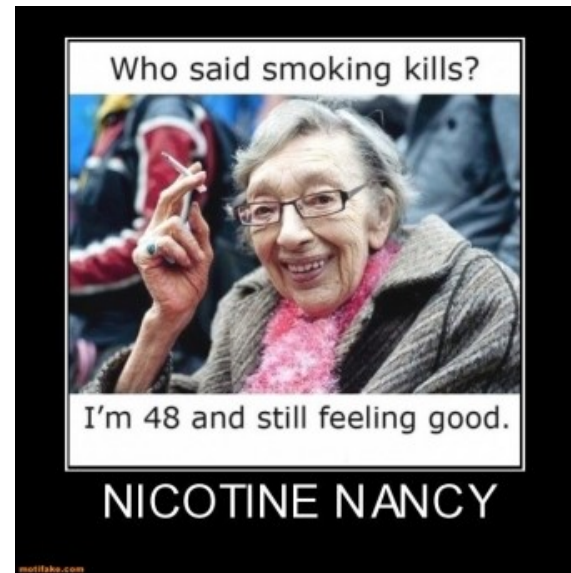
# Variabilita v metabolismu alkoholu

- Polymorfismy v genech pro ADA a ALDH
- AHD1B\*1 – „rychlý metabolismus“ (Evropa)
- AHD1B\*2 – „pomalý metabolismus“ (Asie)
- AHD1B\*3 – Afrika a původní Američané
- AHD1C\*1 – 50% Evropa
- ALDH2\*2 – recesivní homozygot – ztráta funkce enzymu – výrazná prevence proti konzumaci alkoholu (Asie)



# Nikotin

- Alkaloid, stimulant, zvyšuje krevní tlak, zrychluje činnost srdce, stahuje cévy, zvyšuje obsah mastných kyselin v krvi, blokuje syntézu estrogenu
- Nikotinismus
- Metabolismus nikotinu zajišťuje CYP4A6 v játrech
- CYP4A6\*4, \*5
  - pomalá forma, Asiati
- CYP4A6\*2
  - rychlá forma, Evropané



# Kofein

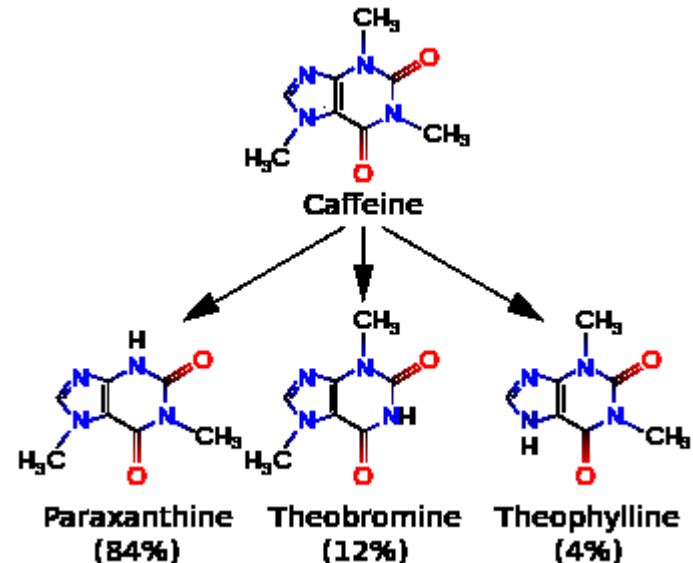
- Alkaloid obsažený v plodech nejméně 63 rostlin
- Kávová zrna (*Coffea arabica*), kakaové boby (*Theobroma cacao*), cola ořechy (*Cola acuminata*), čajové lístky (*Camellia thea*), lístky maté (*Ilex paraguayensis*) a guarana (*Paullinia cupana*)
- 70 – 80% metabolizuje CYP1A2 v játrech

I DON'T HAVE A PROBLEM  
WITH CAFFEINE.



I HAVE A PROBLEM  
WITHOUT CAFFEINE.

more awesome pictures at [TREMETAPICTURE.COM](http://TREMETAPICTURE.COM)



# Kofein

- Rychlý a pomalý metabolismus
- CYP1A2: \*1F alela – pomalý, \*1A/1A \*rychlý
- Polymorfismus metabolismu je dán alelami genů:
- ADORA2A: rs 5751876 TT – kofein vyvolává úzkost  
rs 5751876 CC – větší potřeba konzumace kávy

+ interakce s dopaminovými receptory

Table 2 Polymorphisms linked to acute and chronic response to caffeine

SNP	Position	Acute effects	Long-term effects
<i>CYP1A2</i>			
rs762551	Intron I pos. 734: C → A	Increased activity in smokers with A/A genotype (Sachse et al. 1999)	Caffeine consumption does not appear to differ between the genotypes (Comelis et al. 2007) Risk of nonfatal myocardial infarction higher for subjects with C/C genotype (Comelis et al. 2006) No association found for risk of Parkinson's disease (Facheris et al. 2008)
rs35694136			No association found for risk of Parkinson's disease (Facheris et al. 2008)
<i>ADORA2A</i>			
rs5751876	1976 C/T	C/C genotype associated with greater caffeine sensitivity, sleep impairment, and increased beta activity during non-REM sleep (Retey et al. 2007) T/T genotype associated with greater anxiety after caffeine (Alsene et al. 2003; Childs et al. 2008)	
rs35320474	2592 T/-	T/T genotype associated with greater anxiety after caffeine (Childs et al. 2008)	No association found for Parkinson's disease or caffeine consumption (Tan et al. 2006)
rs3032740			No association found for risk of Parkinson's disease (Facheris et al. 2008)
<i>DRD2</i>			
rs1110976		Associated with greater levels of caffeine-induced anxiety (Childs et al. 2008)	
<i>COMT</i>			
rs4680	Nucleotide codon 158: Val/Met	Higher risk of acute myocardial infarction in alleles coding for low activity (Met/Met) (Happonen et al. 2006)	