C5720 Biochemie

26b_Isoprenoidy, steroidy

Obsah

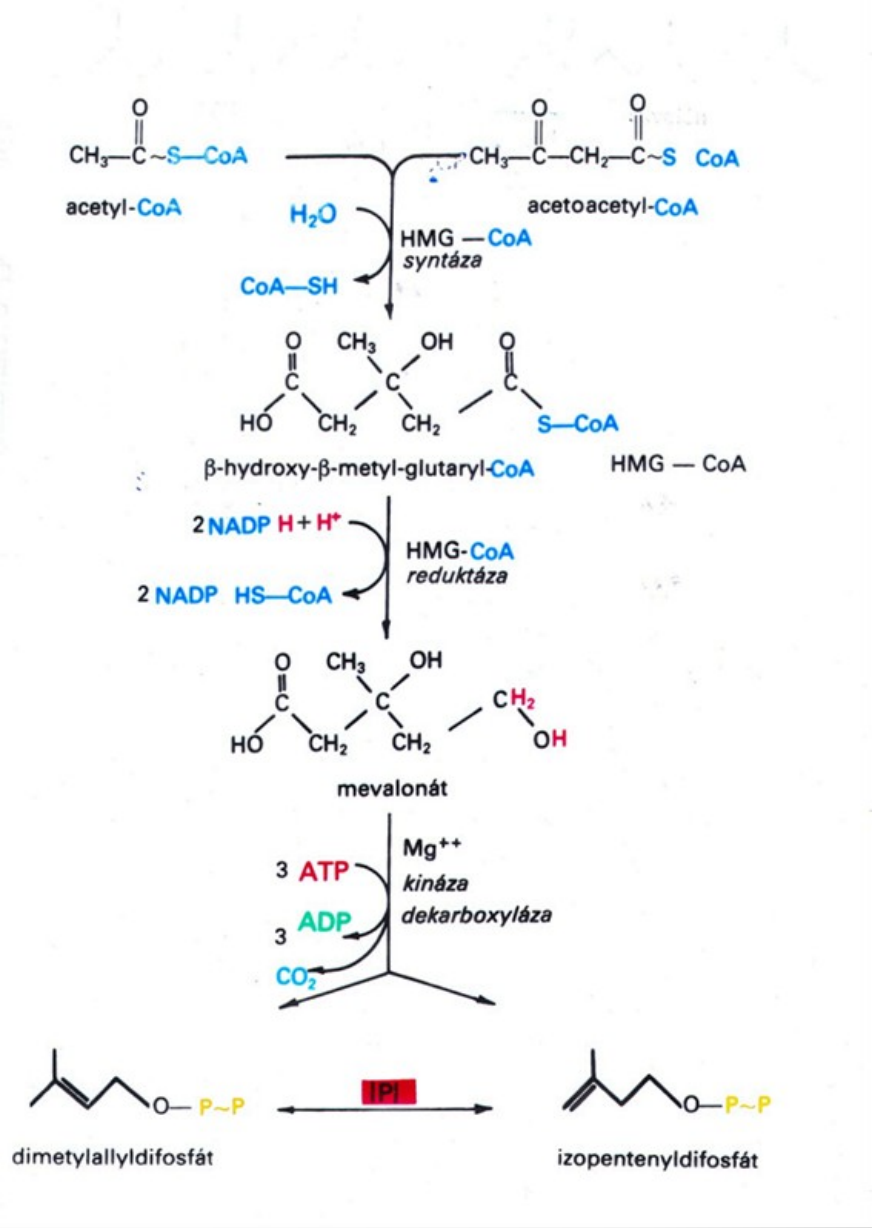
- Metabolismus isoprenoidů. Karotenoidy.
- Steroidy (cholesterol, jeho syntéza, konformace, žlučové kyseliny, vitamin D, steroidní hormony).

Izoprenoidy

- Skupina látek společného původu
- Formálně základem izopren
- Významné
  - Steroidy
  - Karotenoidy
  - Chinony a další prenylované látky - bílkoviny
- Klasické
  - Terpeny

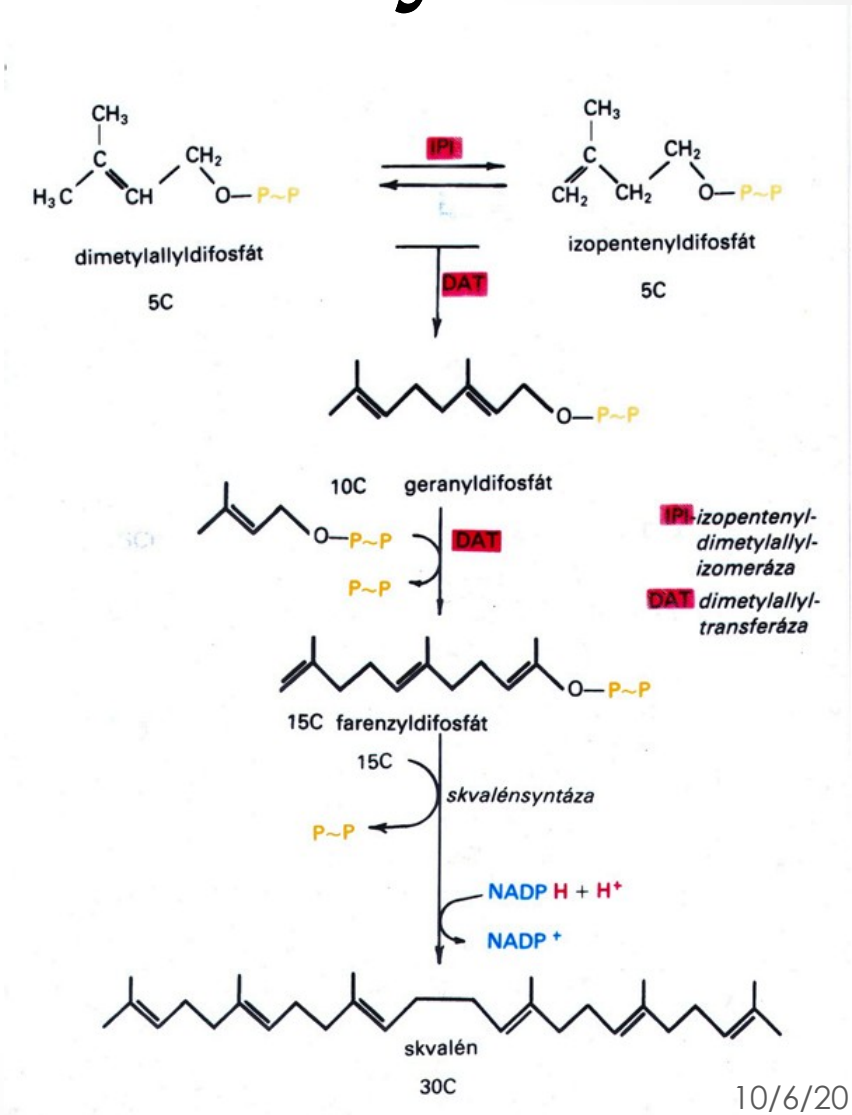
Izoprenoidy

- Syntéza vychází z acetylCoA
- Začátek společný s ketogenezí
- Aktivní izopren



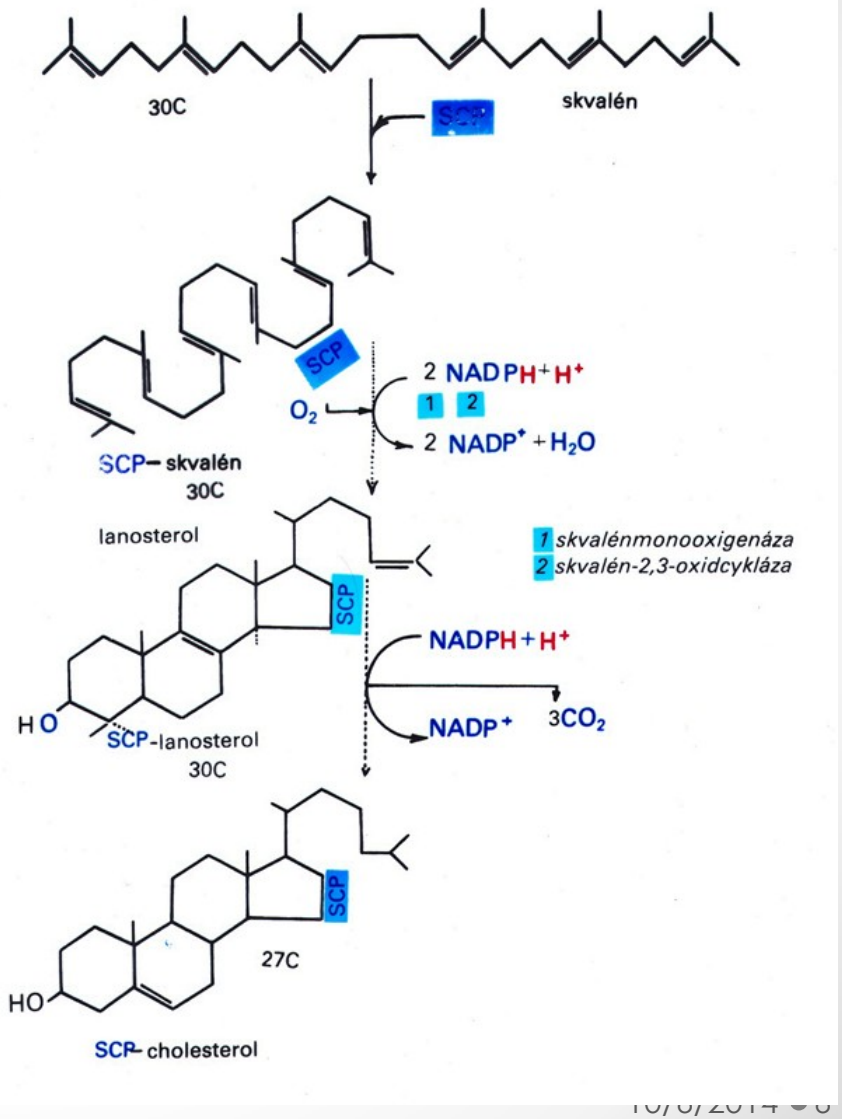
Izoprenoidy

- Polymerace hlava-ocas
- Vznik karbeniového kationtu
- Atak vyšší elektronové hustoty
- C10 – geranyl
- C15-farnezyl
- Polymerace hlava-hlava
- C30 skvalen - ke steroidům



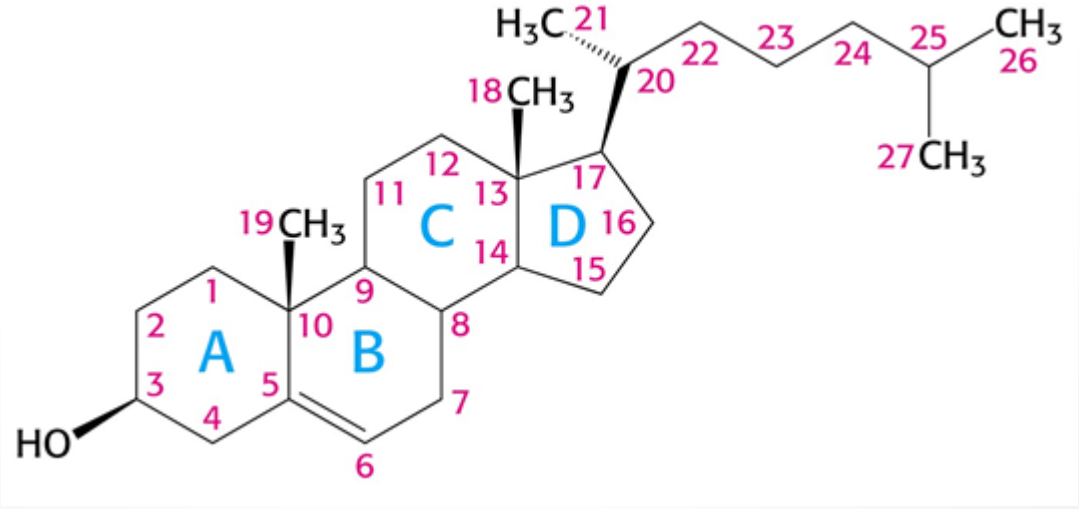
Izoprenoidy

- Vznik steroidů
  - Redukce dvojných vazeb
  - Oxygenace
  - Dekarboxylace -3C



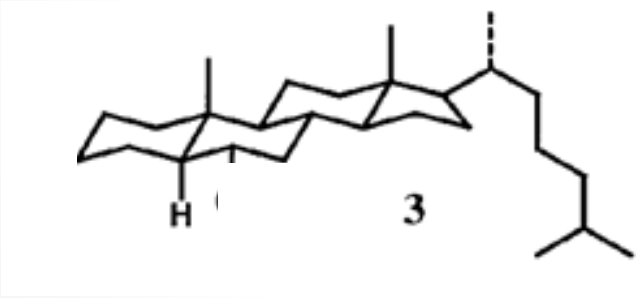
Steroidy

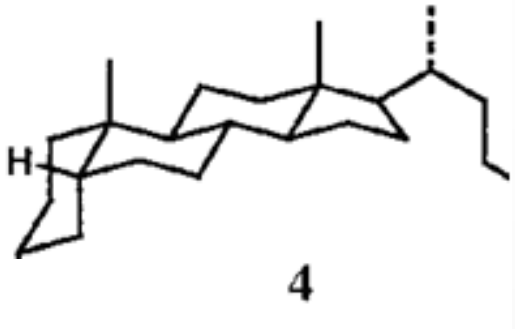
- Cholesterol – číslování pozic
  - volný (strukturní funkce)
  - esterifikovaný (transportní metabolit)
  - výskyt v membránách, stěny cév, žlučové konkrementy (patologie - stanovení).
- Metabolicky
  - mateřská látka ostatních steroidů.



Cholesterol

- **Stereoisomerie**
  - Židličková konformace je stálejší (vzor cyklohexan)
  - Posice kruhu A *cis*- nebo *trans*-, ostatní vždy *trans*-
  - (u cholesterolu je dvojná vazba v kruhu B, vždy trans)
- posice C_{10} –CH_3 je standartem pro ostatní substituenty: α- trans, β- cis vůči ní





trans-cholestan

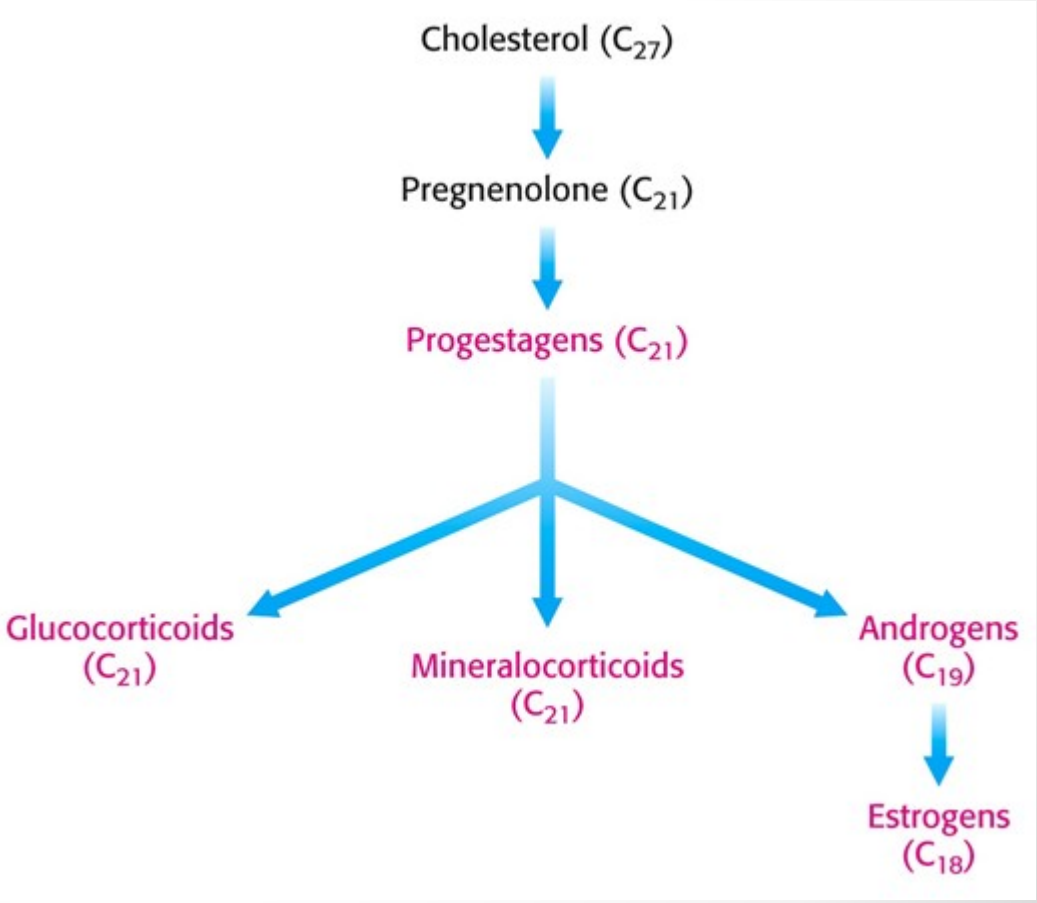
cis- koprostan

Steroidy

- **Steroidní hormony**
- 21 a 19 C (18)
- Oxidační odbourání řetězce – oxygenasa
  - Pregnenolon
- Významná úloha mitochondriálních cytP450
  - Specifické pozice, stereoselektivní

Steroidy

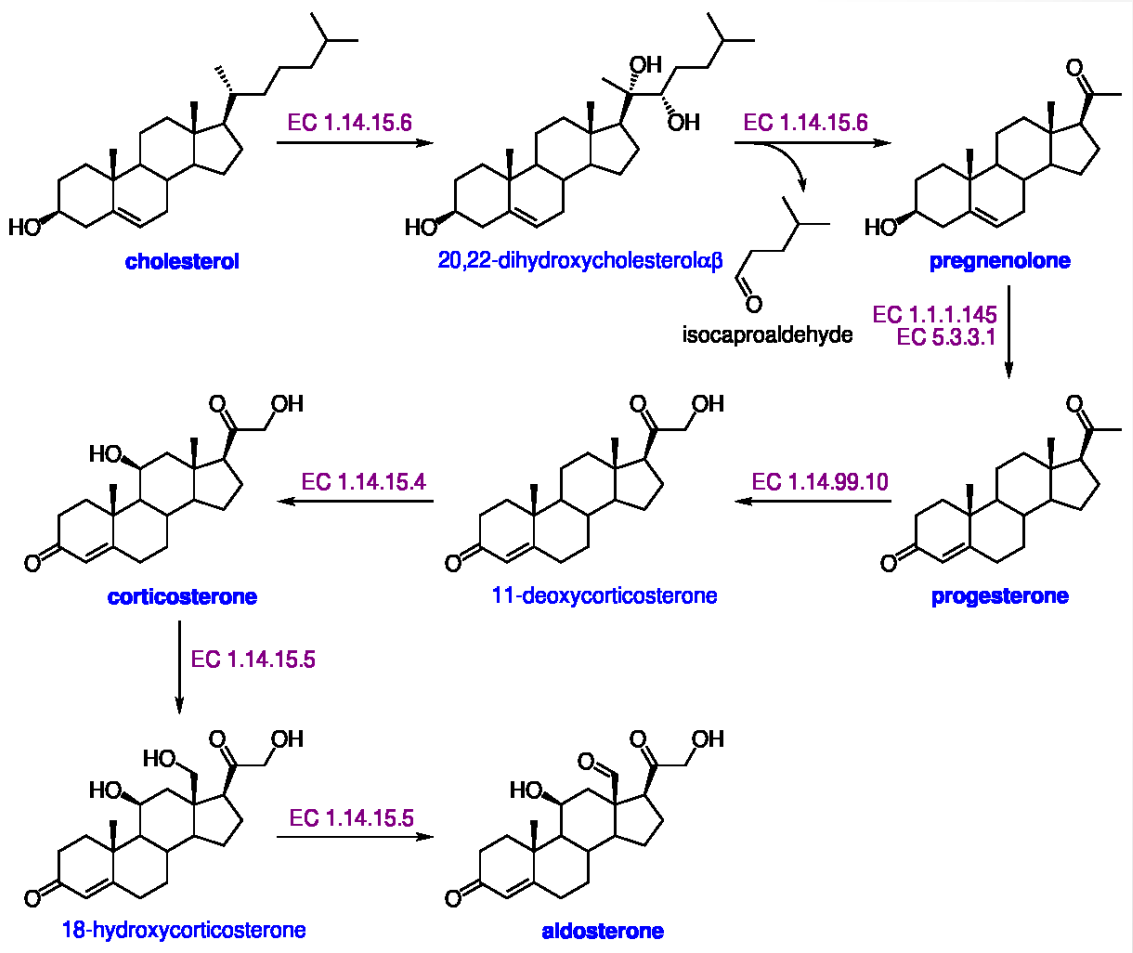
- Schema tvorby steroidních hormonů
- Kortikoidy – kůra nadledvinek
  - Glukokortikoidy
  - Mineralokortikoidy
- Pohlavní
  - Androgeny
  - Estrogeny



Steroidní hormony

Tvorba aldosteronu

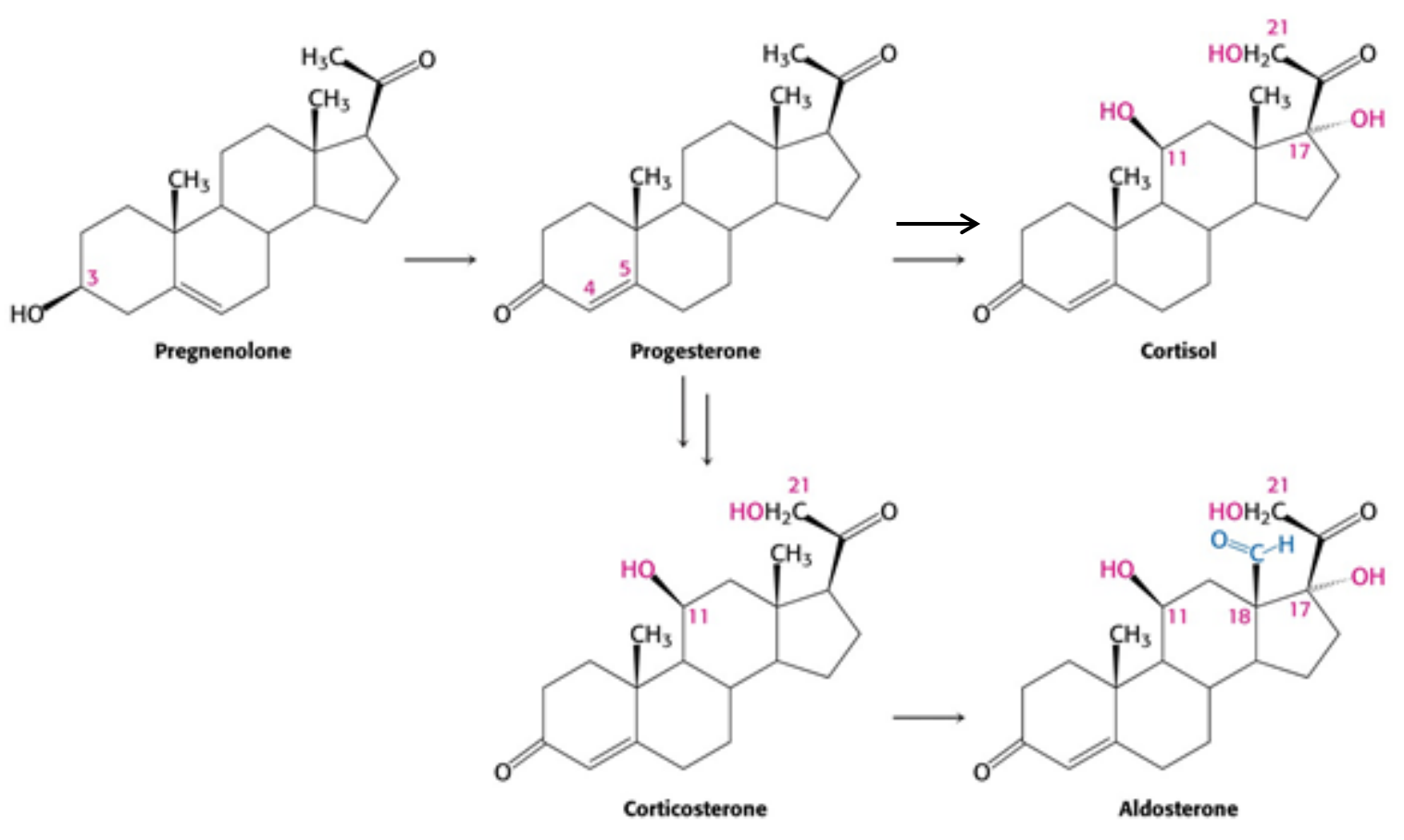
Společná cesta – odbočky 17α progesteron – glukok.



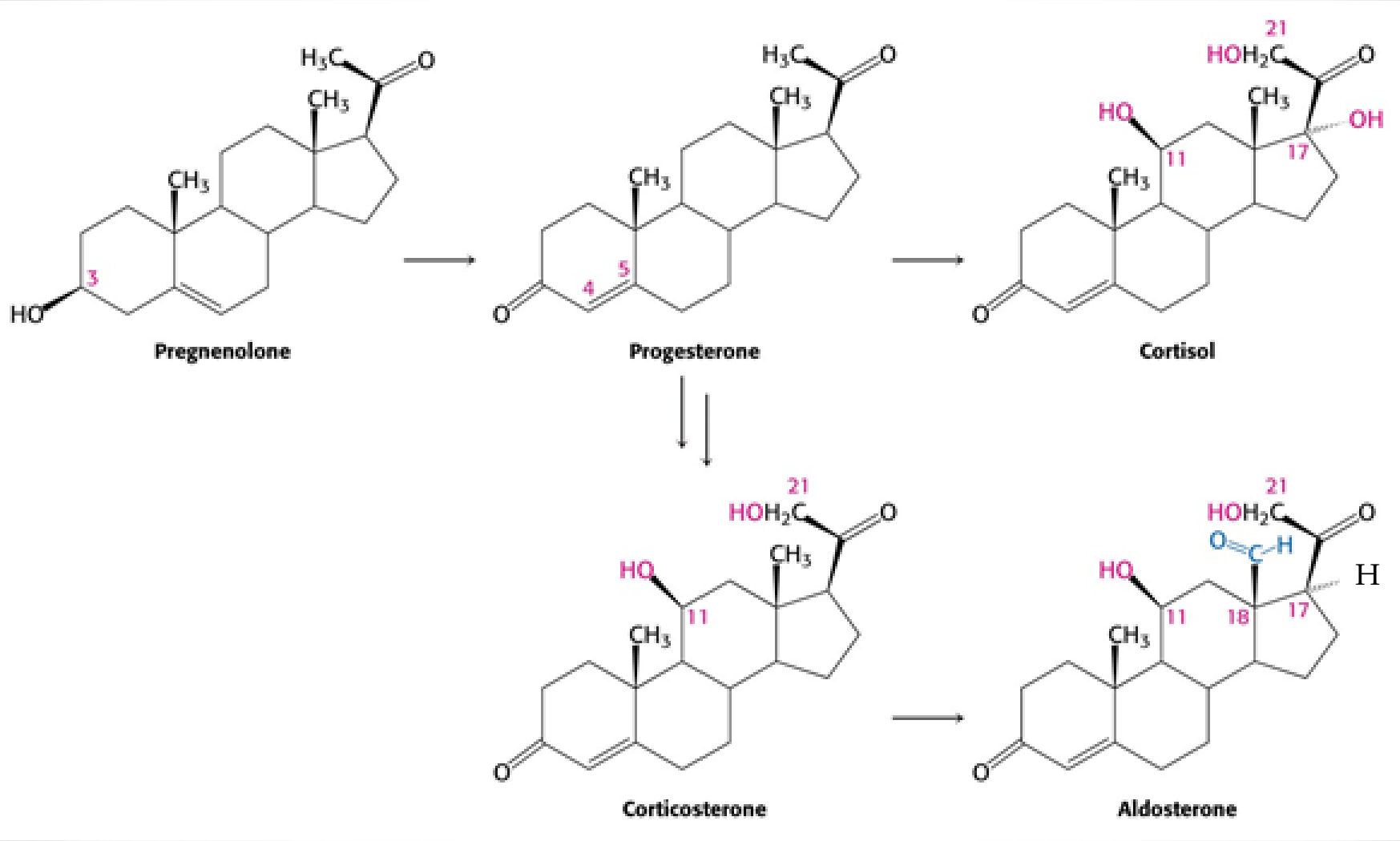
Monooxygenasa

- **Accepted name:** cholesterol monooxygenase (side-chain-cleaving)
- **Systematic name:** cholesterol,reduced-adrenal-ferredoxin:oxygen oxidoreductase (side-chain-cleaving)
- **Reaction:** cholesterol + **6** reduced adrenodoxin + **3** O_2 = pregnenolone + 4-methylpentanal + **6** oxidized adrenodoxin + **4** H_2O (overall reaction)
  (1a) cholesterol + **2** reduced adrenodoxin + O_2 = (22*R*)-22-hydroxycholesterol + **2** oxidized adrenodoxin + H_2O
  (1b) (22*R*)-22-hydroxycholesterol + **2** reduced adrenodoxin + O_2 = (20*R*,22*R*)-20,22-dihydroxycholesterol + **2** oxidized adrenodoxin + H_2O
  (1c) (20*R*,22*R*)-20,22-dihydroxy-cholesterol + **2** reduced adrenodoxin + O_2 = pregnenolone + 4-methylpentanal + **2** oxidized adrenodoxin + **2** H_2O

Steroidy

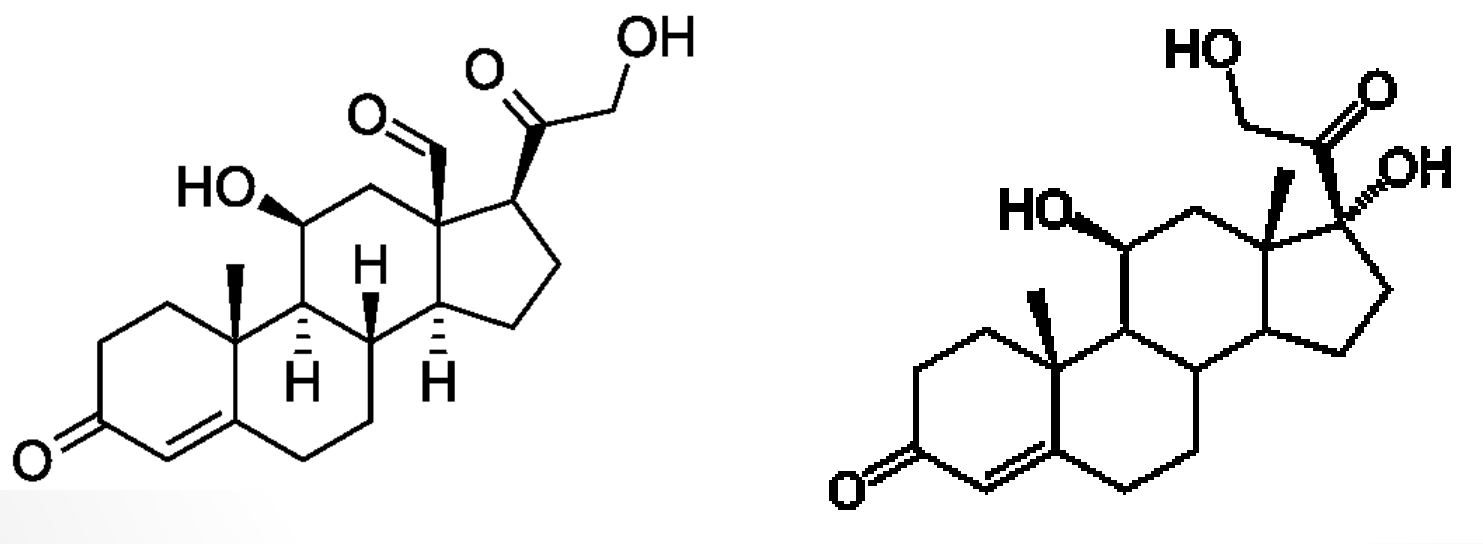


- Schéma tvorby steroidních hormonů
  - Hydroxylace na C-17 – dvě řady derivátů, isolované
  - 17α-OH-kortikosteron = kortisol, oxidací kortison (11)


Pregnenolone
Progesterone
Cortisol
Corticosterone
Aldosterone

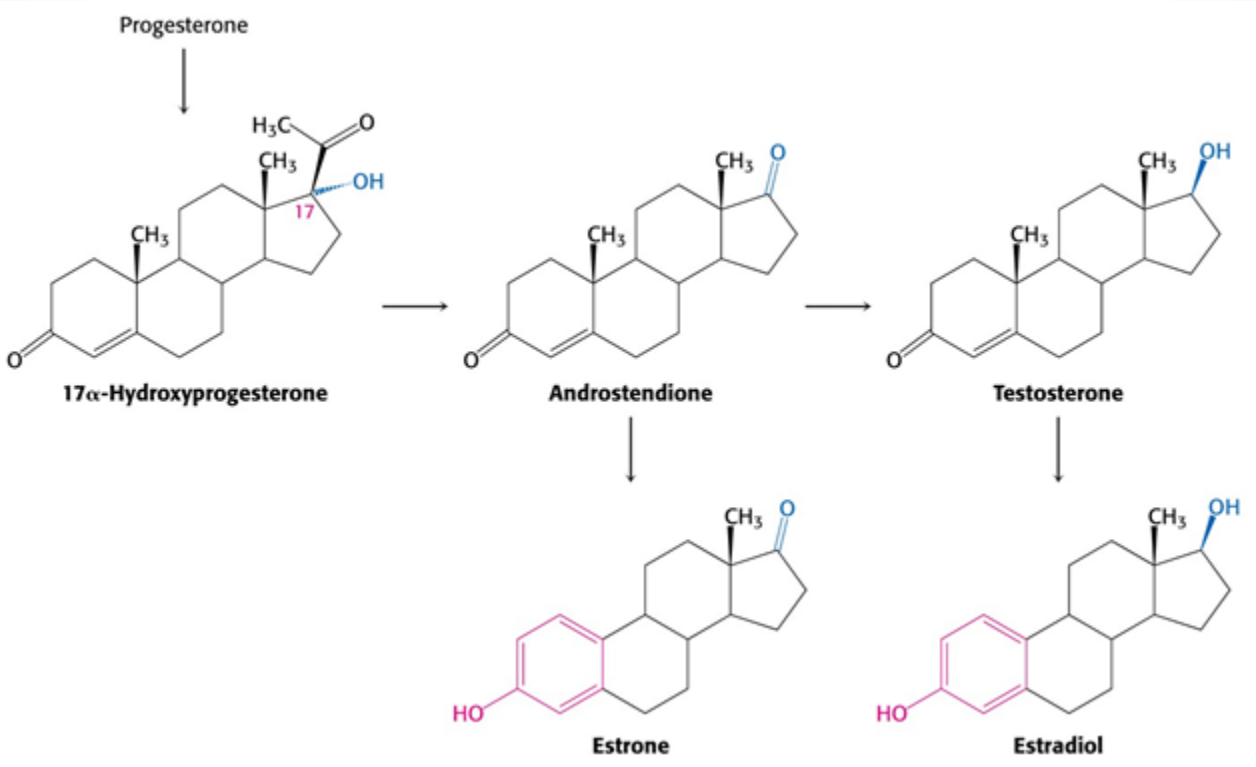
Kortikoidy

- Mineralo- a glukokortikoidy (**<u>aldosteron</u>** x **kortisol**)



- Odbourání – redukce na C3
  - konjugace (glukuronová kys., sulfát)

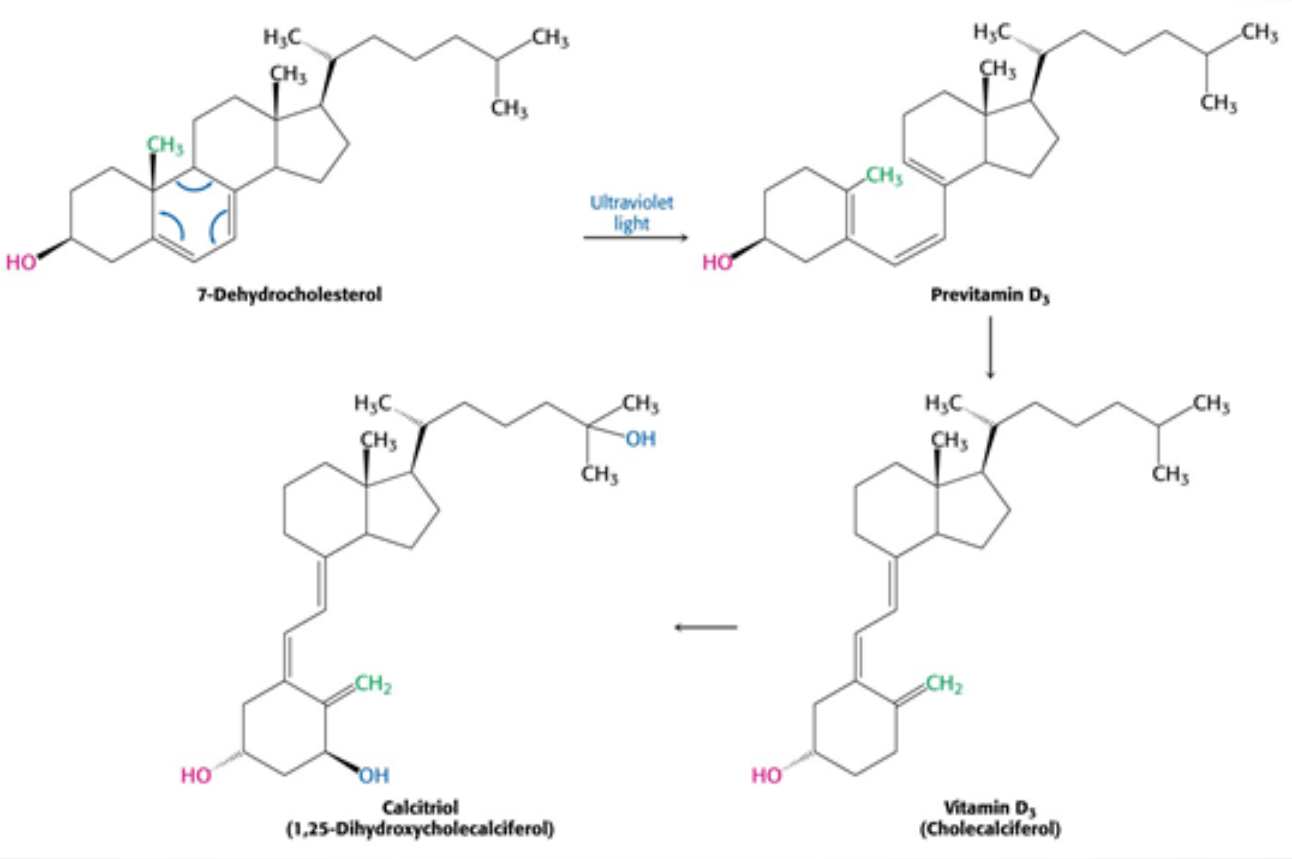
Pohlavní hormony



- Odbourání 2C z progesteronu – monooxygenasa
  - Vznik aromatického jádra - unikátní

Vitaminy D

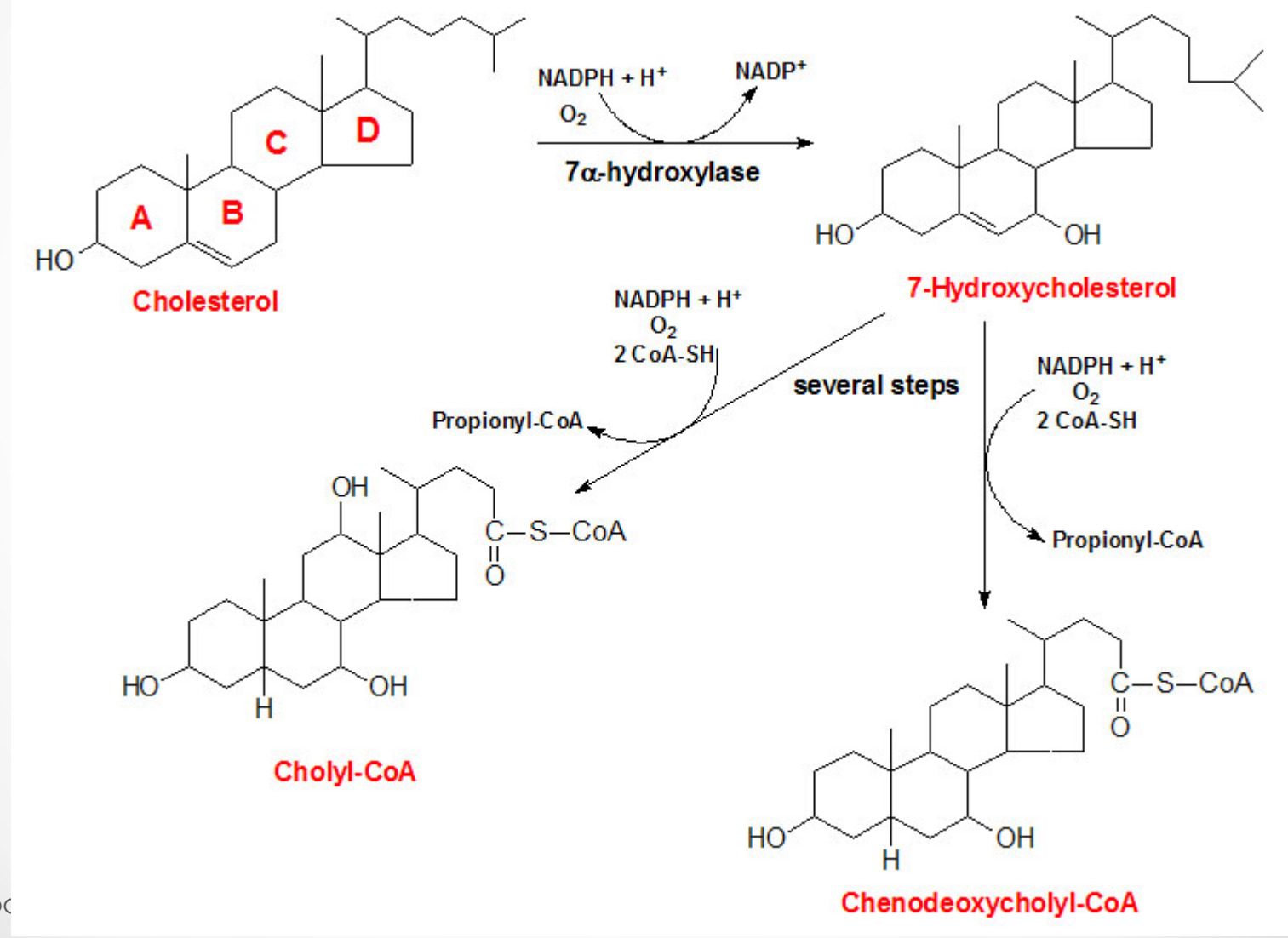
- Z dehydrocholesterolu, též ergosterolu (má Δ^{22})
  - Udržování Ca, účinné alkoholy na C-25



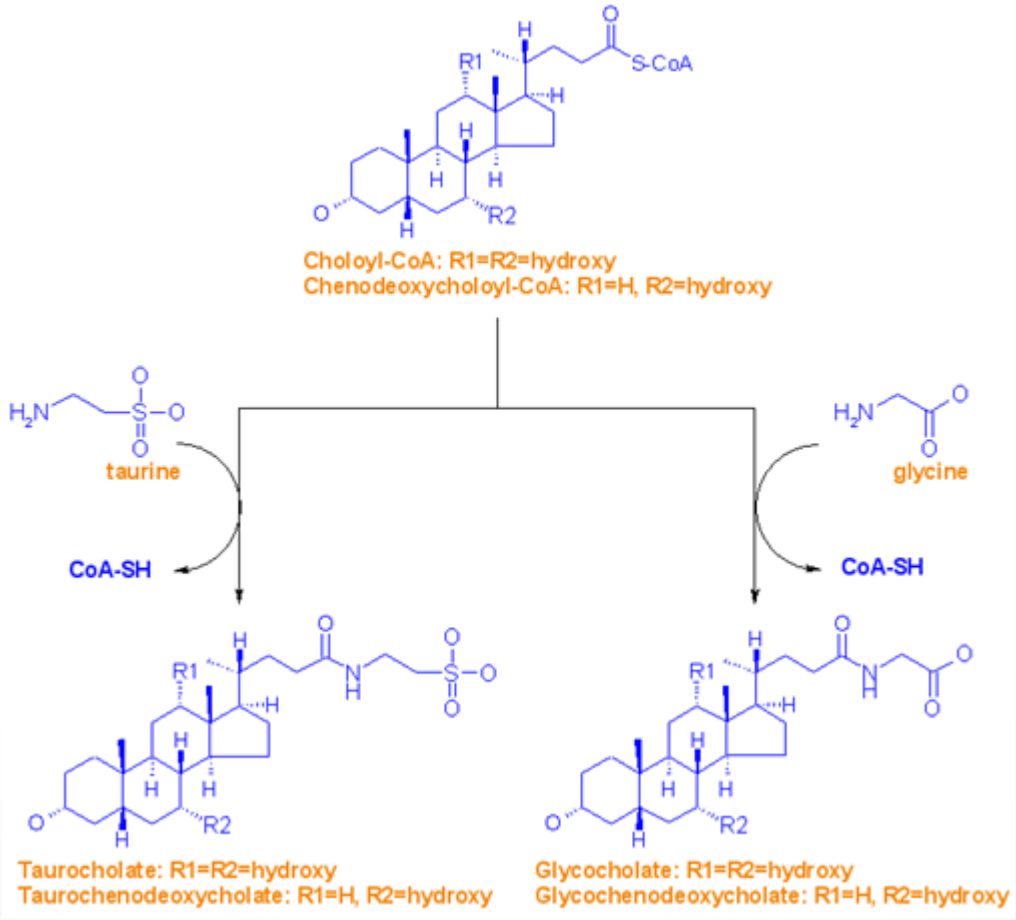
Žlučové kyseliny

- Hydroxylace
  - 1. hydroxylace – cytP450 + askorbát (nedostatek – hromadění cholesterolu, vyšší LDL, ateroskleróza – Vesmír 69(6), 314 (1990)
- Oxidace
- Štěpení (β-oxidace)
- Konjugace
- Vylučování z jater ve žluči do duodena
- Funkce - emulgace lipidů, aktivace lipáz
- Patologie (žlučové kameny)

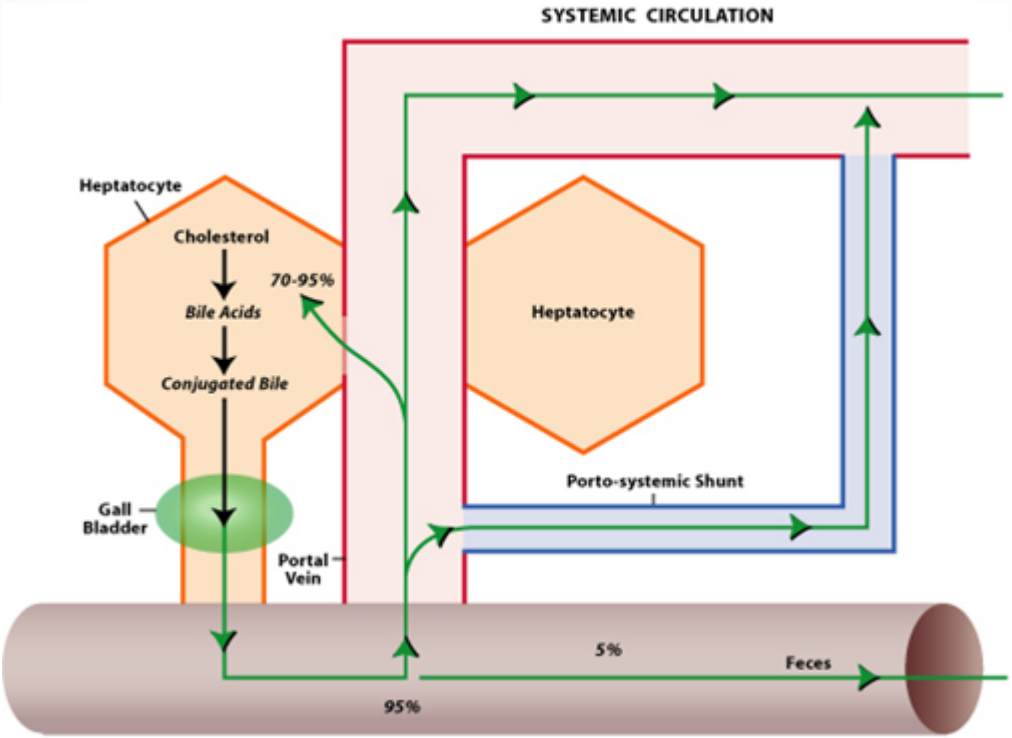
Stručné schema tvorby žlučových kyselin



- Konjugace žlučových kyselin
  - Tauro- a glykocholát

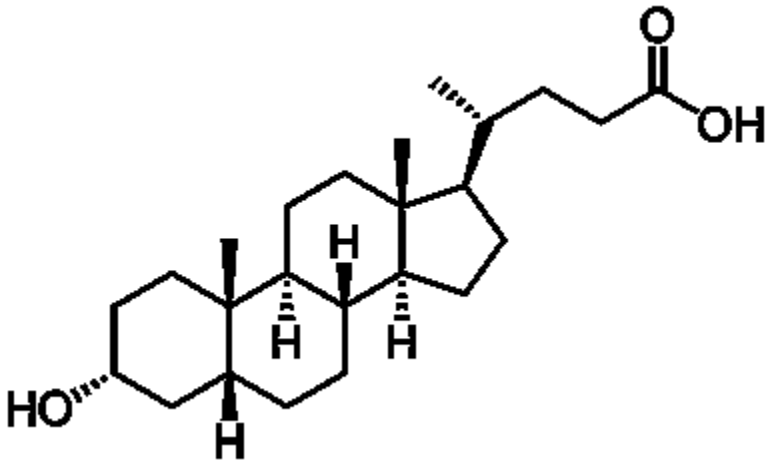


Cirkulace žlučových kyselin



- Resorpce je snížena pektiny v potravě
  - váží se na polygalakturonát – hydrofilní gel. Málo vlákniny – větší resorpce – viz Vesmír
  - Prevence rakoviny tlustého střeva (vazba lithocholátu), redukce cholesterolu.
- Askorbát nutný pro syntézu

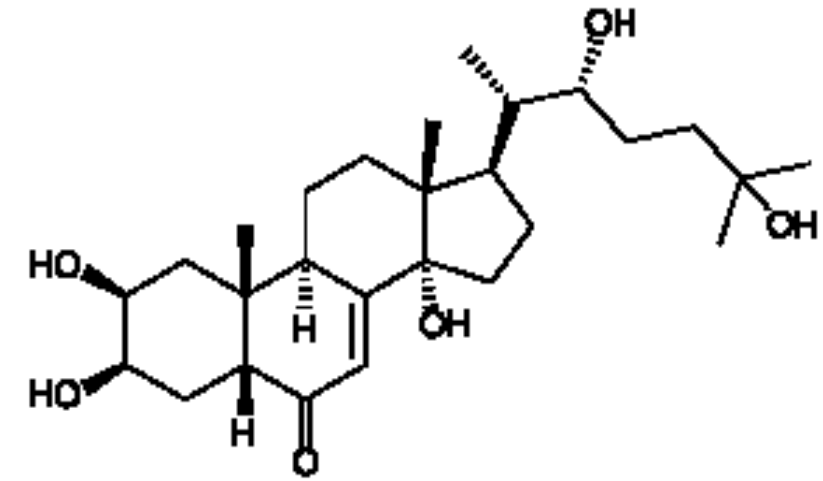
Kys. lithocholová



- Bakteriální redukcí chenodeoxycholátu
  - role při kancerogenezi.

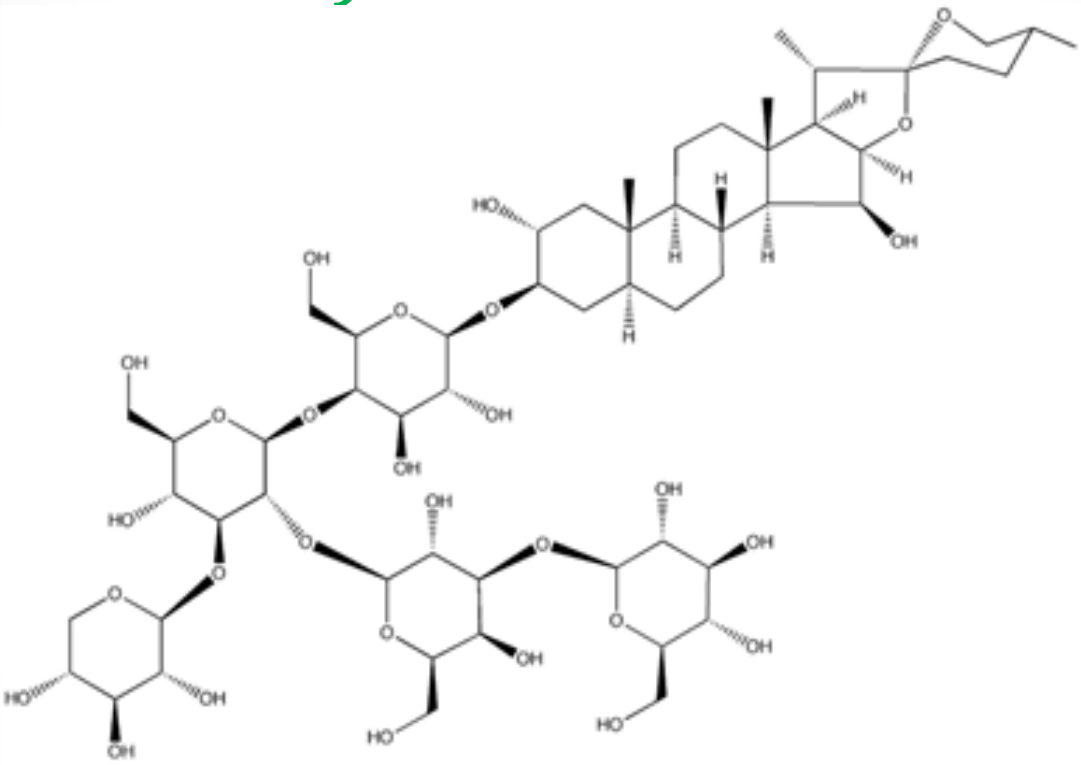
Další zajímavé steroidy

- Hormony hmyzu a rostlin



- ***Ekdyson*** - růstový hormon hmyzu

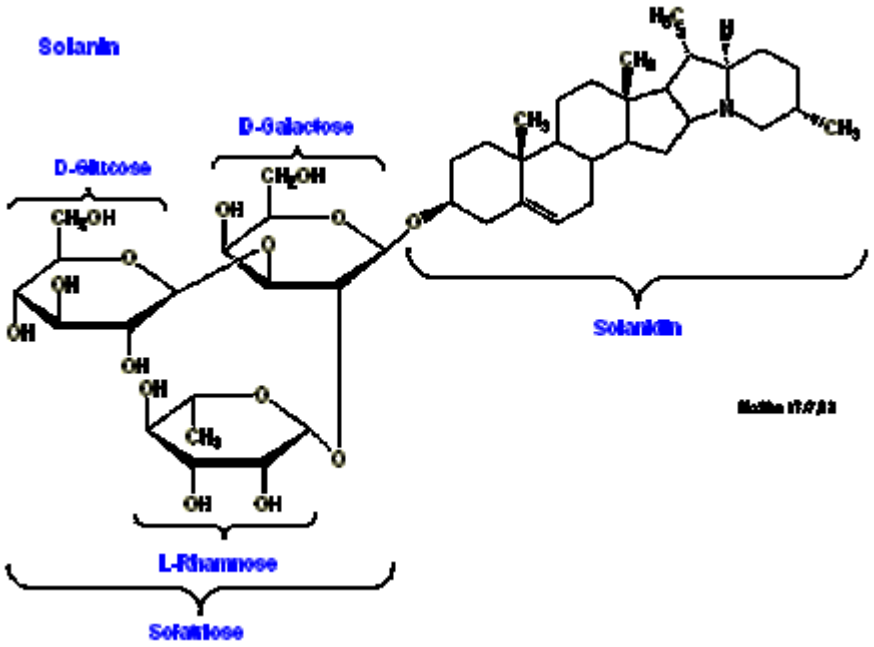
Další zajímavé steroidy



- ***Digitonin*** – srdeční glykosid
  - hemolysa (vazba cholesterolu)

Další zajímavé steroidy

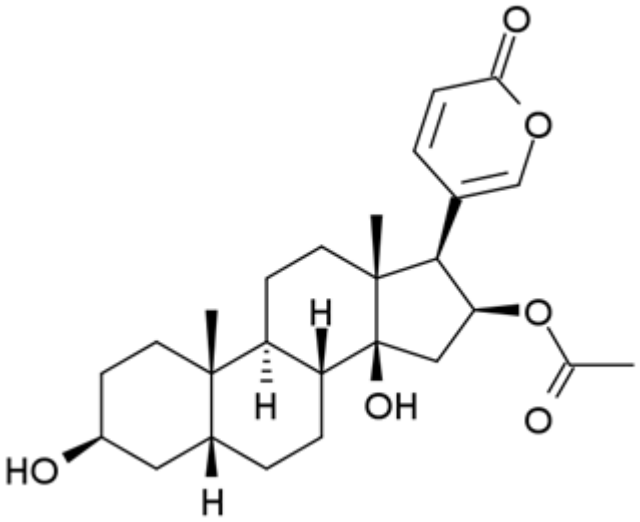
- Alkaloidy



- ***Solanin - brambory***

Další zajímavé steroidy

- Žabí jedy



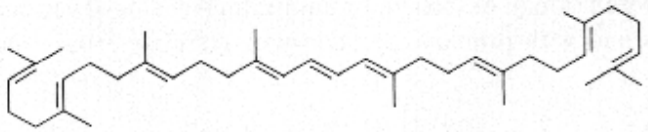
- *Bufotalin* - ropucha

Karotenoidy

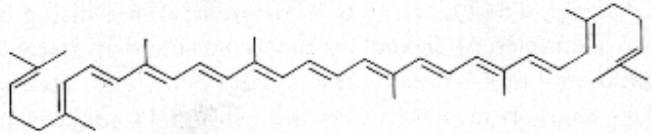
- Syntéza **geranylgeranyldifosfátu** (20C)– řetězení hlava-ocas
  - 2 GGdiP – **fytoen** (40C, fytoensyntáza – analogie se skvalensyntasou)
- Isomerace – *trans*-fytoen, dehydrogenace (desaturasy fytoenu a ζ-karotenu) – produkce lykopenu – konjugované vazby
- Uzavírání kruhů (iononové kruhy – vždy 1 je β)
- β-karoten (též zeaxanthin, neoxanthin, violaxanthin a antheraxanthin) mají oba β
- α–karoten – druhý α
- γ-karoten – neuzavřeny (pseudoionon)

Karotenoidy

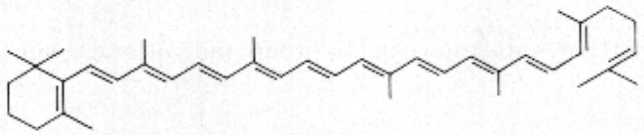
phytoene ($C_{40}H_{64}$; colorless; λ_{max}, 285 nm)



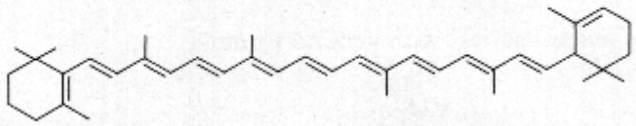
lycopene ($C_{40}H_{56}$; red; λ_{max}, 476 nm)



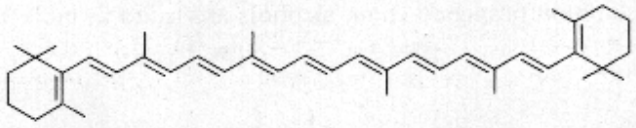
γ-carotene ($C_{40}H_{56}$; orange; λ_{max}, 460 nm)



α-carotene ($C_{40}H_{56}$; orange; λ_{max}, 456 nm)



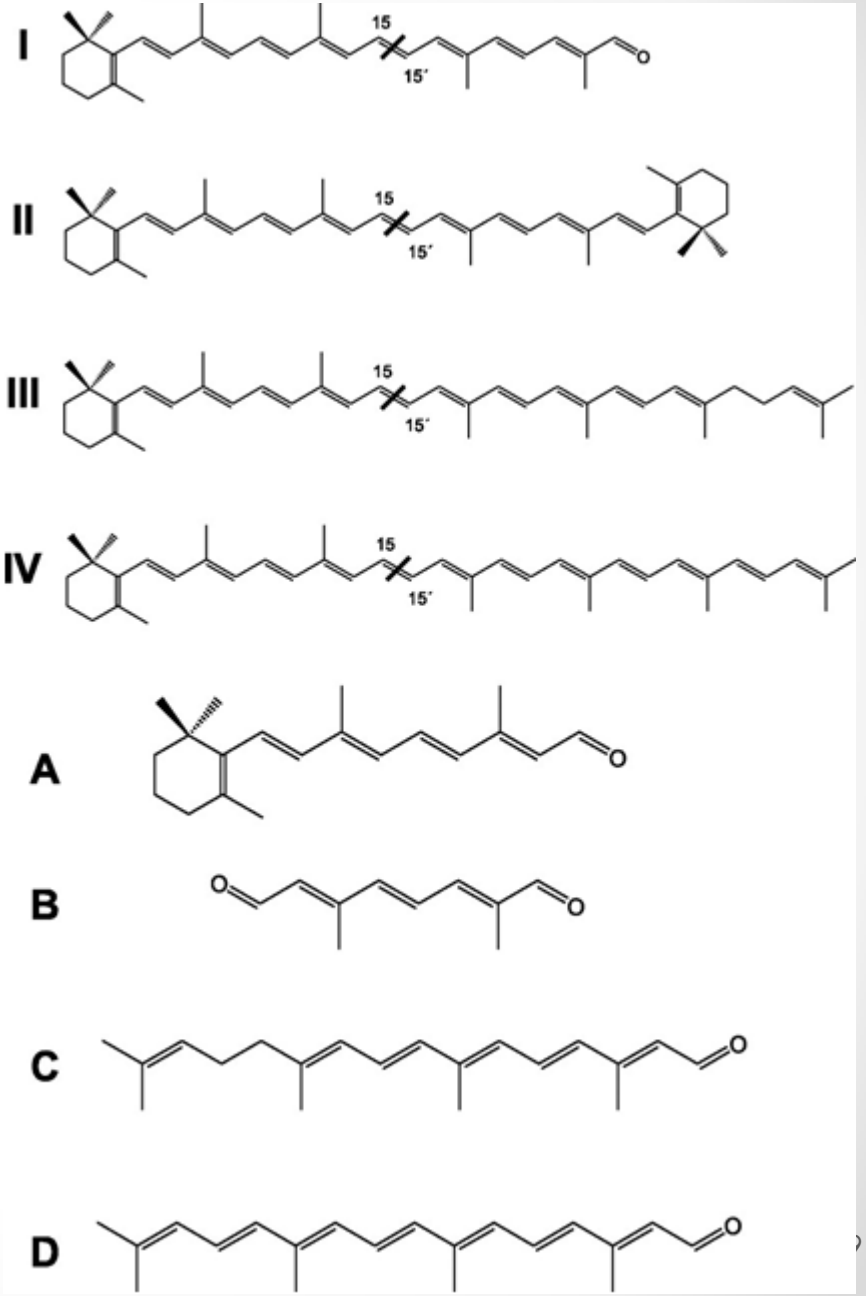
β-carotene ($C_{40}H_{56}$ orange; λ_{max}, 463 nm)

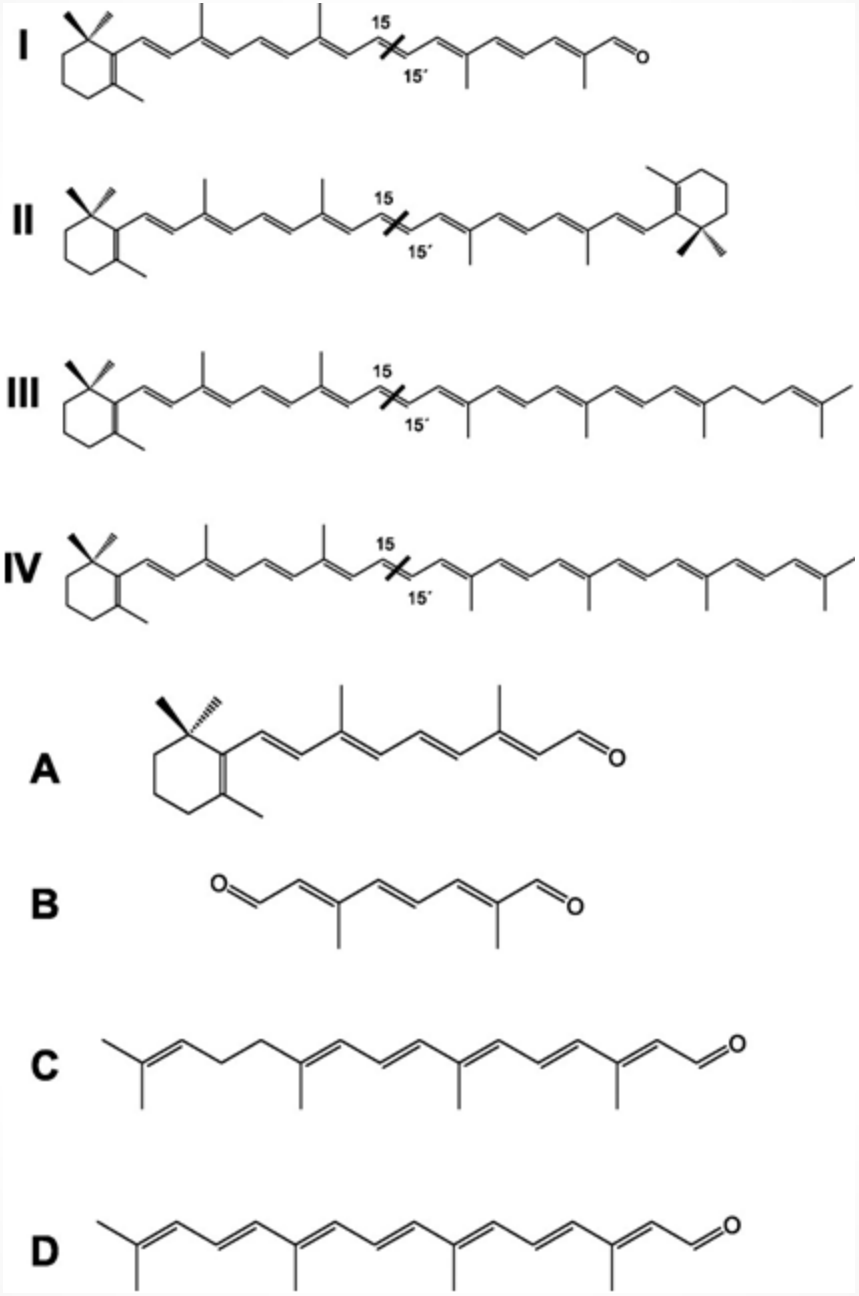


- Rostlinná barviva

anténní (LHS) systém atd.

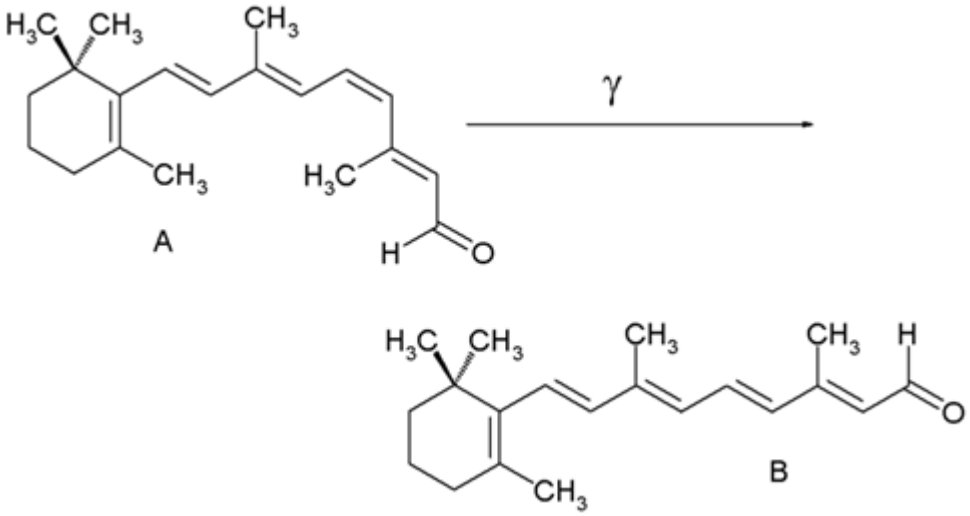
- Antioxidanty
- **Prekursory vitaminu A**
  - Karotenasa (dioxygenasa) – aldehydy
- **II – β-karoten**
- **IV – γ-karoten**
- **A – retinal**

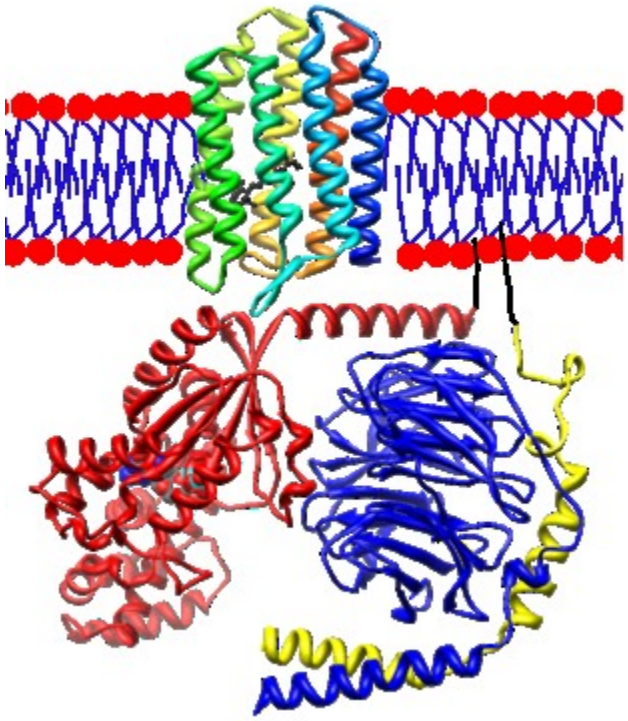



I
15
15'
O
II
15
15'
III
15
15'
IV
15
15'
A
O
B
O
O
C
O
D
O

Karotenoidy

- Izomerizace retinalu pohlcením fotonu.

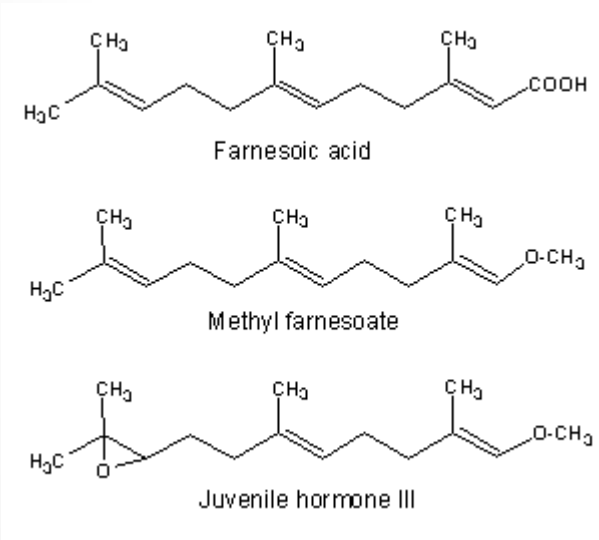


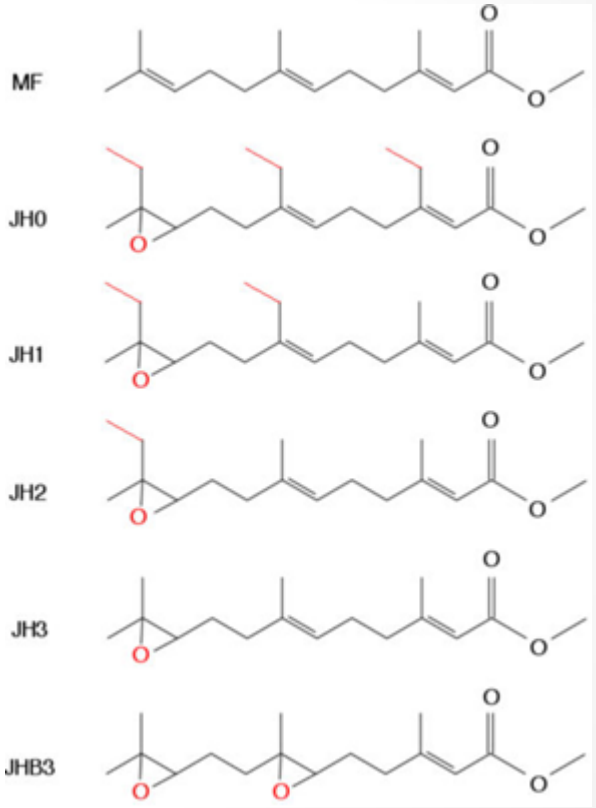


- ***Rhodopsin v membráně, černě retinal.***
  - ***Transducin - $G_t\alpha$ červeně, $G_t\beta$ modře, $G_t\gamma$ žlutě, GDP v $G_t\alpha$.***

Další isoprenoidy

- ***Juvenilní hormon hmyzu***
  - – přidat C=O





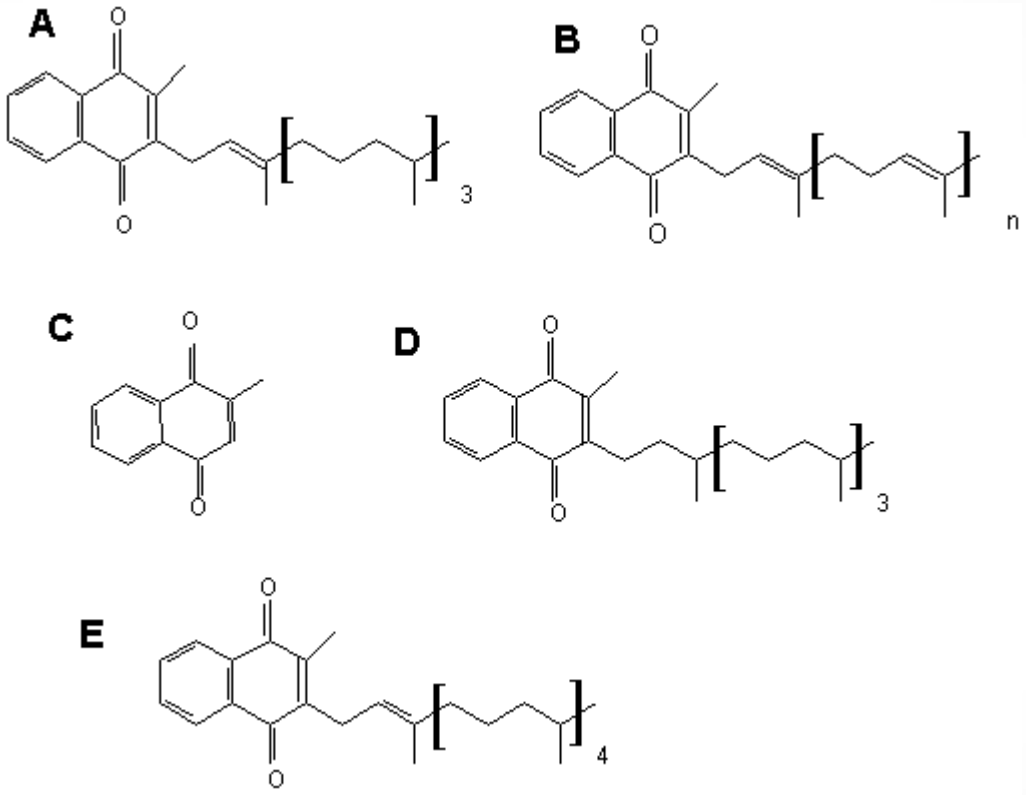
Další isoprenoidy

- Součásti větších molekul
- Dodávají lipofilní charakter
- Prenylace bílkovin – lipofilní kotvy
- Isoprenoidní chinony
- Isoprenické substituenty
  - Hemy, chlorofyly

Isoprenoidní chinony

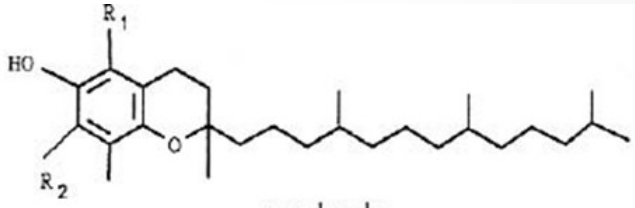
- Ubichinony
- Plastochinony
- Vitaminy K
  - Naftochinony
- Tokoferoly

Vitaminy K



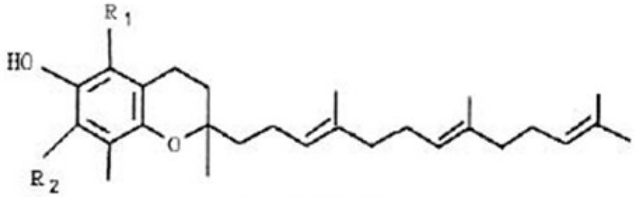
- K_1 fylochinon (A), K_2 menachinon (B), K_3 menadion (C), dihydrovitamin K_1 (D) a $K_{1(25)}$ (E).

- Tokoferoly



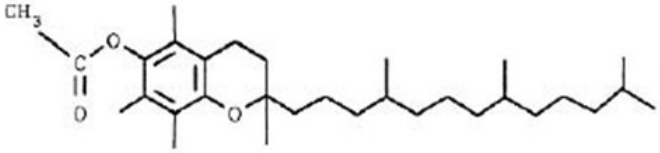
tocopherols

R_1	R_2	
CH_3	CH_3	a-tocopherol (a- T)
CH_3	H	b-tocopherol (b- T)
H	CH_3	g-tocopherol (g- T)
H	H	d-tocopherol (d- T)



tocotrienols

R_1	R_2	
CH_3	CH_3	a-tocotrienol (a- T_3)
CH_3	H	b-tocotrienol (b- T_3)
H	CH_3	g-tocotrienol (g- T_3)
H	H	d-tocotrienol (d- T_3)



a-tocopherol acetate

DĚKUJI ZA POZORNOST