

# BIOCHEMIE PLIC

Jana Novotná

# PLÍCE

**Produkují:** surfaktant

**kolagen + elastin**

**hlen** (mukopolysacharidy + IgA)

**Inaktivují:** ROS

**kininy** – (hydrolýza peptidové vazby u bradykininu kininase II)

**serotonin** – (z oběhu aktivním transportem přes endotelium, rychlé odbourávání MAO, žírné buňky)

**noradrenalin**

**acetylcholin**

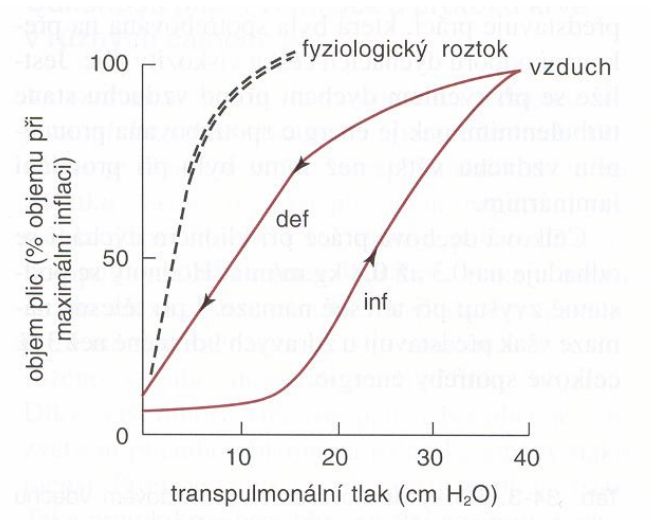
**detoxikace cizorodých látek** (vdechovaných i z cirkulace)

**hydroxylací cytochromem P450 v mikrosomech**

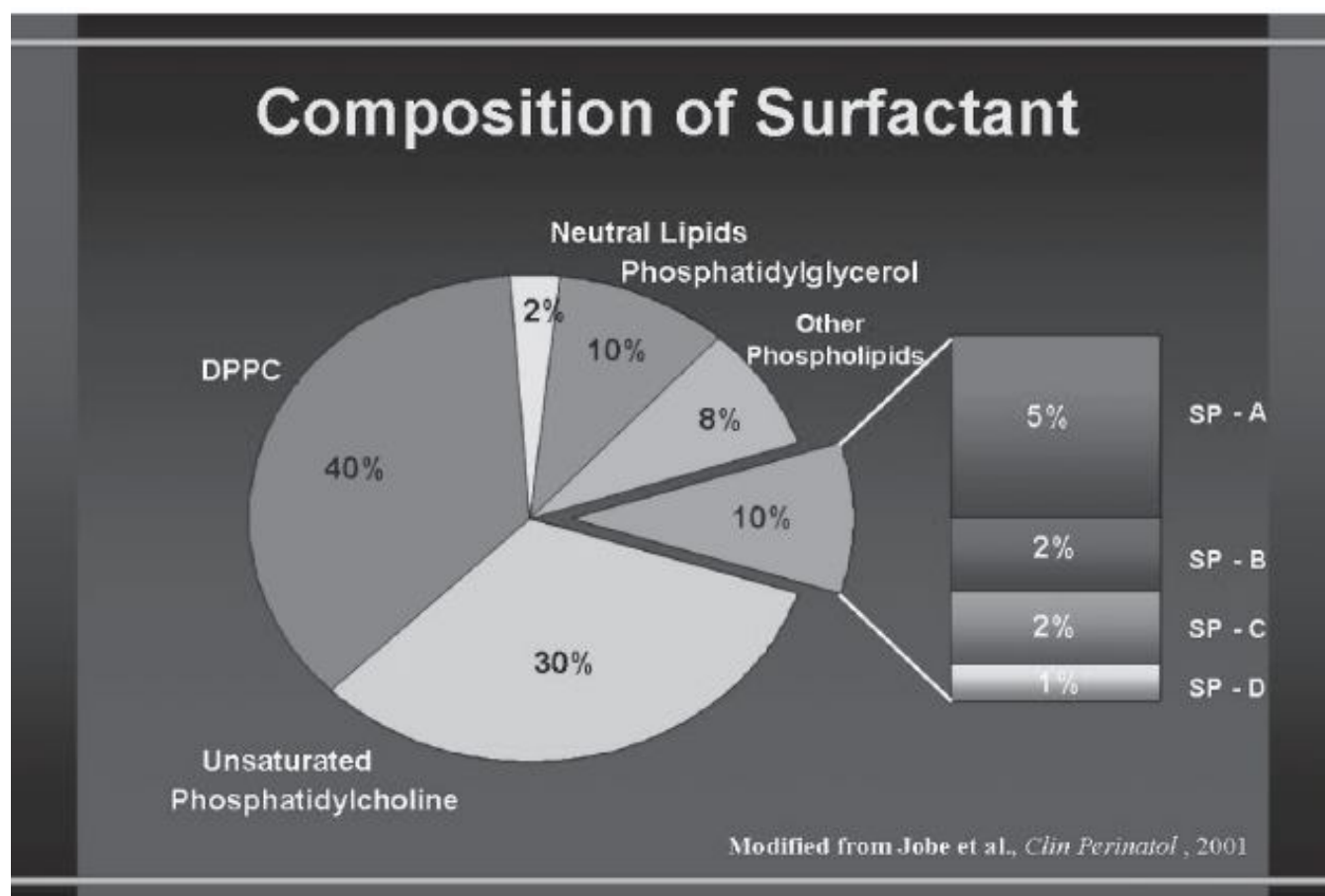
**Aktivují:** angiotenzin

# Surfaktant

- Lipoproteinový komplex snižující povrchové napětí – syntéza alveolárními epitelovými buňkami typu II
- Komplex proteinů a lipidů s hydrofilní a hydrofóbní složkou
- Hydrofilní složka směřuje dovnitř alveolu (extracelulární tekutina), hydrofobní vně (vzduch)
- Snižuje povrchové napětí



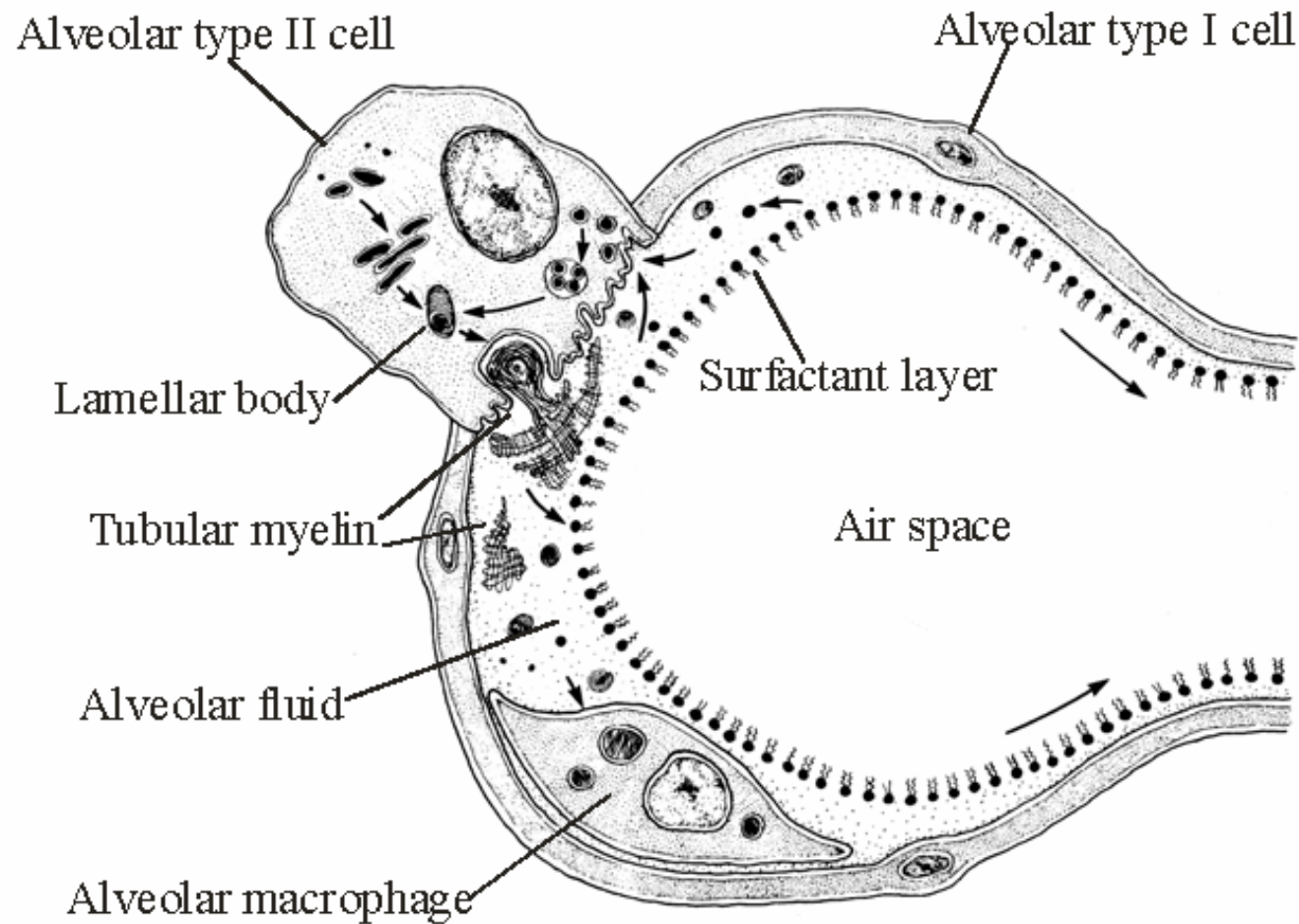
# Složení surfaktantu



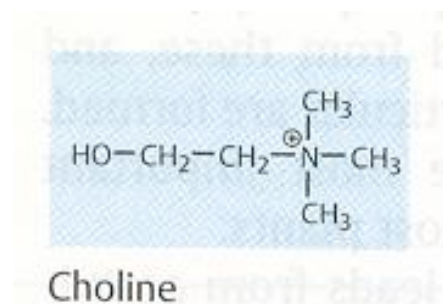
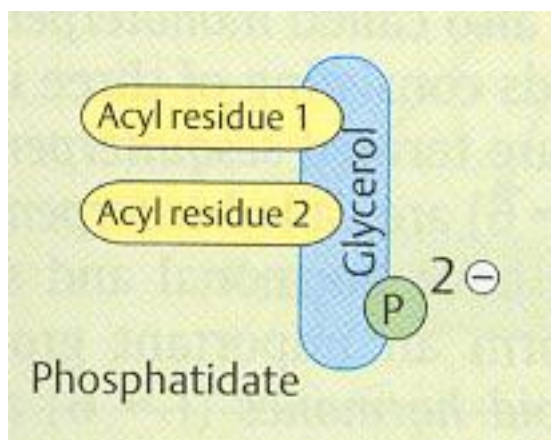
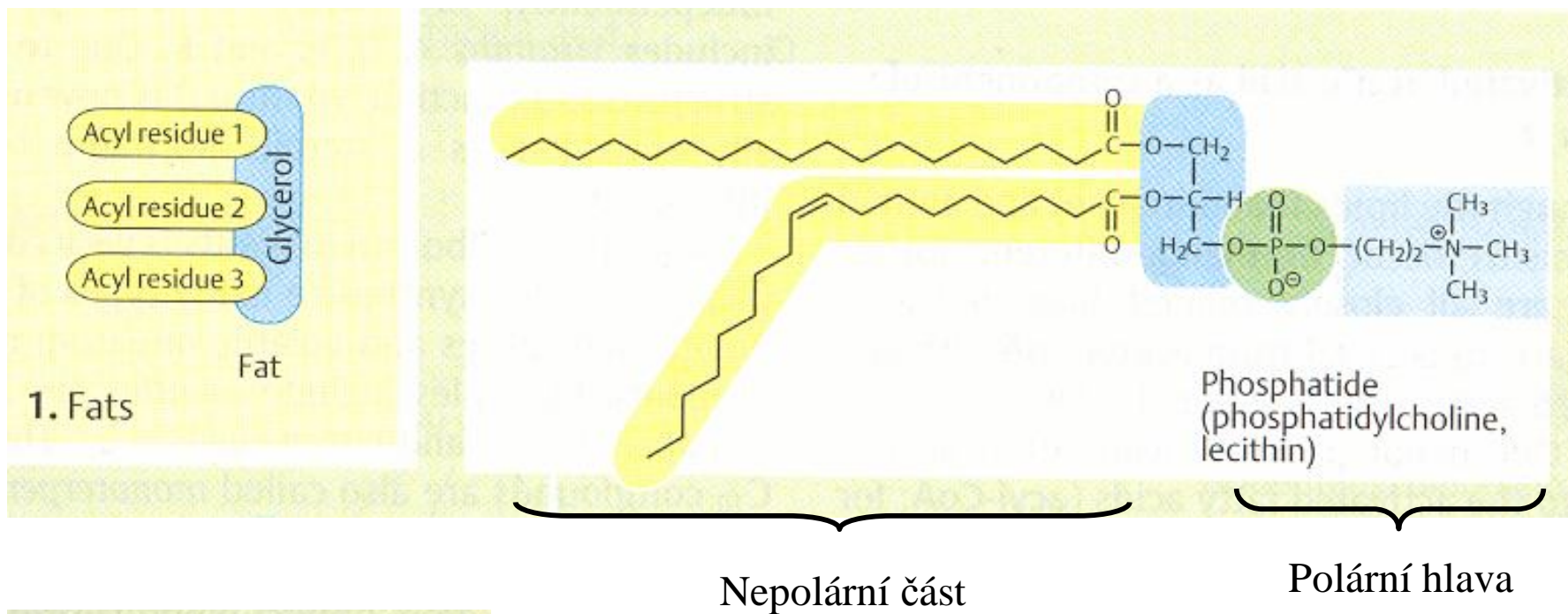
\* DPPC –Dipalmitoylphosphatidylcholine

**Figure 1** - Composition of surfactant. Modified from Jobe et al<sup>10</sup>

# Alveolus



# Fosfolipidy



# Proteiny

## **SP-A :**

- tvorba tubulárního myelinu
- regulace vestavby fosfolipidů do monomolekulární vrstvy
- modulace absorpce a sekrece fosfolipidů buňkami typu II
- aktivace alveolárních makrofágů
- vazba a odstraňování bakterií a virů
- chemotaktická stimulace alveolárních makrofágů

**SP-D** důležitá role v obraně proti patogenům

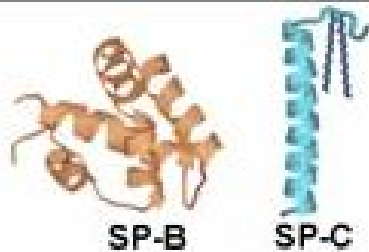
## **SP-B a SP-C:**

- zvyšování biofyzikálních vlastností surfaktantu
- podpora rychlého zabudování a molekulární rozvrstvení fosfolipidů v monomolekulární vrstvě

# Proteiny

Syntéza – epiteliální buňky

## SMALL HYDROPHOBIC PROTEINS



## LUNG COLLECTINS



## **SP-A a SP-D**

- velké glykosylované proteiny ( SP-D má 355 AK)
- ve vodě rozpustné
- kolektiny, kalcium-dependentní, vázající cukry

## **SP-B a SP-C**

- malé peptidy (35 AK), vysoce hydrofilní
- schopnost snižovat povrchové napětí
- důležité pro rozprostření surfaktantu na povrchu alveolu



# Metabolismus

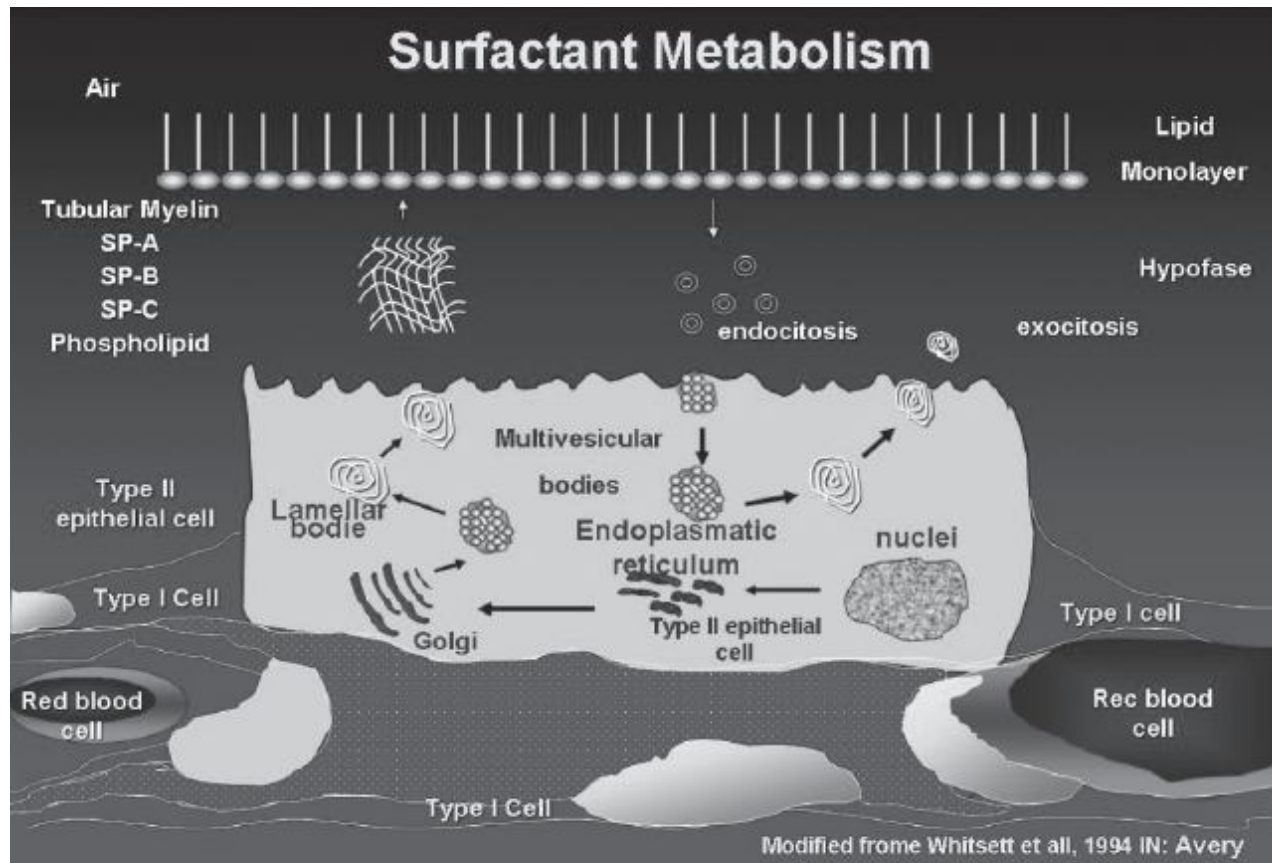
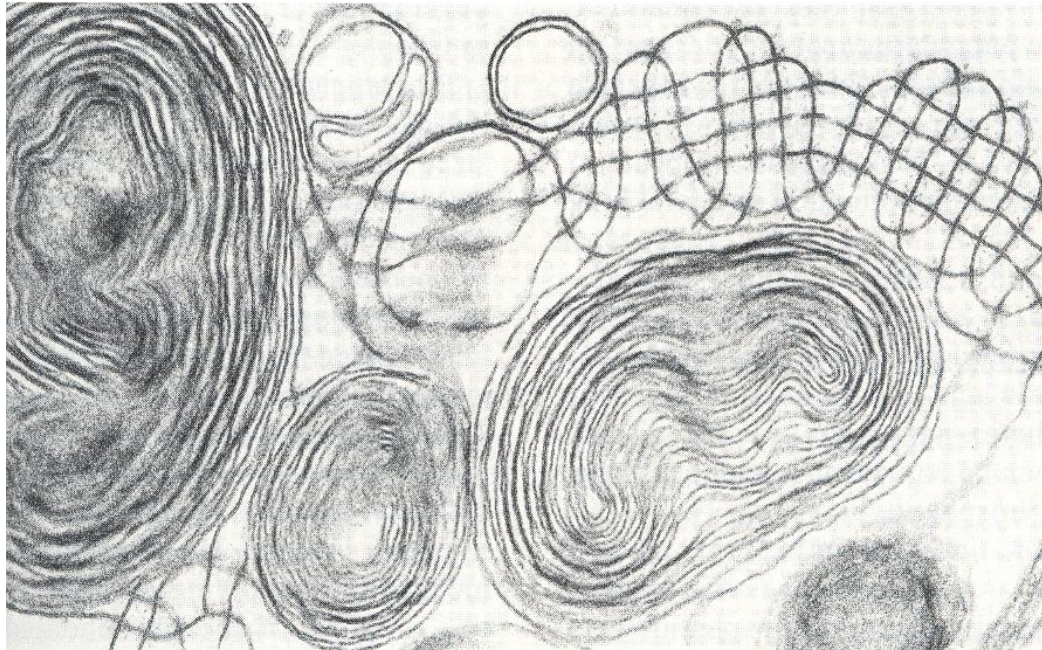


Figure 2 - Surfactant intracellular metabolism. Modified from Whitsett et al<sup>30</sup>

- DPPC je syntetizován rER
- přenesen do lamelárních tělísek spolu s SP-B a SP-C
- lamelární tělíska jsou zásobní a sekreční granula obklopená membránou
- fusují s plasmatickou membránou.



- Lamelární tělíska a tubulární myelin
- Lamelární tělíska mají kyselé vnitřní prostředí a mají vysoký obsah vápníku.
- V alveolárním prostoru se transformují na trojrozměrnou síť - tubulární myelin.
- TM obsahuje asi 1 obsahu všech fosfolipidů v alveolu.

# Vlastnosti surfaktantu

- Jakmile je vyloučen do alveolárního prostoru, rychle vytvoří fosfolipidový film mezi fází vodnou a vzduchem (u novorozenců po prvním nadechnutí).
- Snižuje povrchové napětí tension, když dojde při výdechu k jeho stlačení (plíce nekolabují).
- Proteiny surfaktantu působí jako obrana proti patogenům (rozpoznání a opsonizace bakteriálních, houbových, virových povrchových oligosacharidů).

# Regulace tvorby surfaktantu

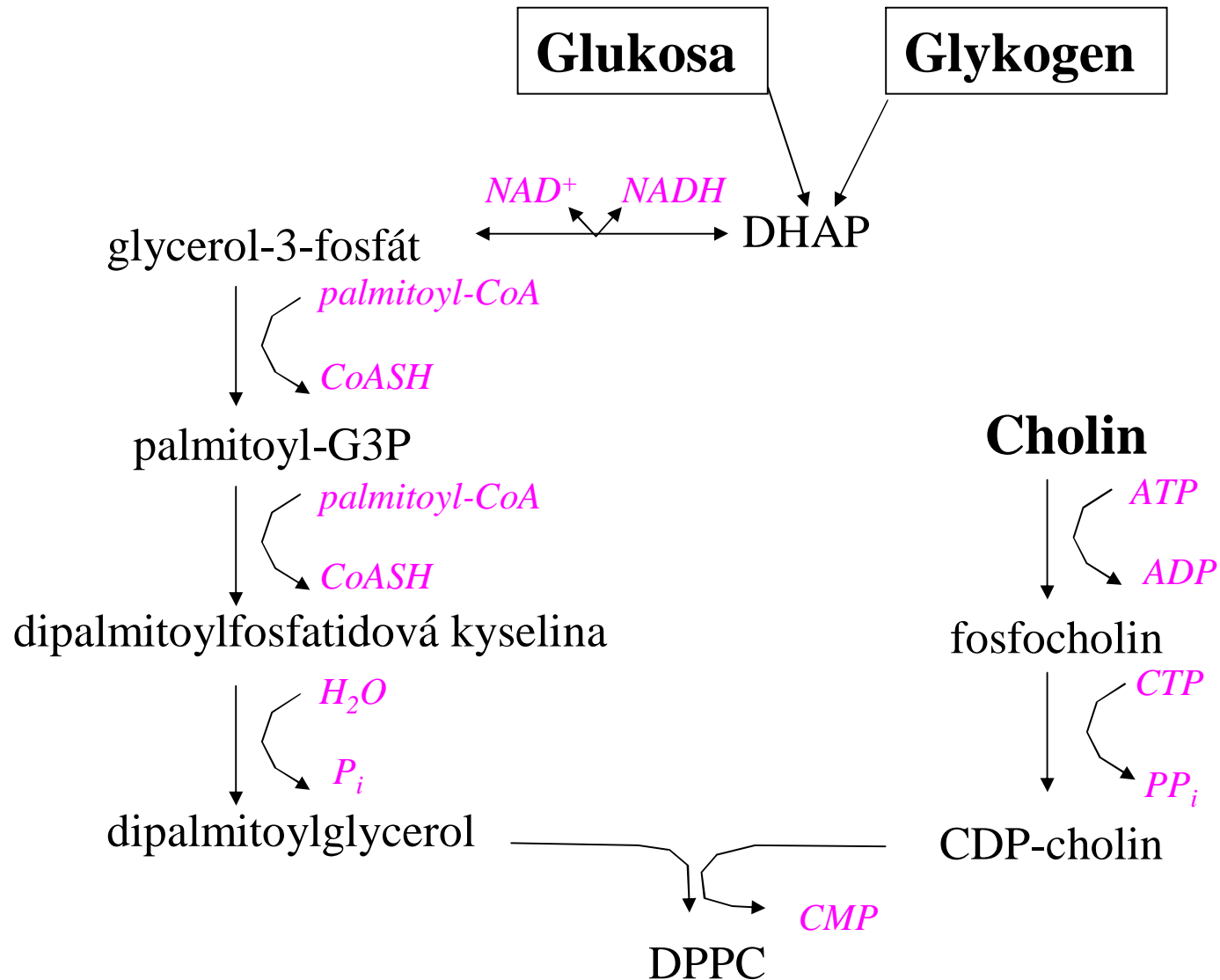
- napnutí alveolární stěny hyperventilace - hluboké dechy, zívání
- acetylcholin
- beta-agonisté
- kortikoidy - zralost novorozenců
- thyroxin

# Syntéza plicních lipidů

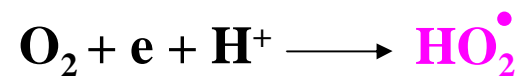
## Substráty pro syntézu *de novo*

- glukóza a glykogen —————> glycerol-3-fosfát
- cholin, etanolamin, inositol —————> polární hlavy
- mastné kyseliny exogenní
- mastné kyseliny endogenní z laktátu

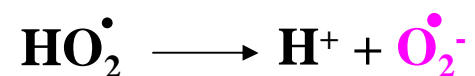
# Syntéza DPPC *de novo*



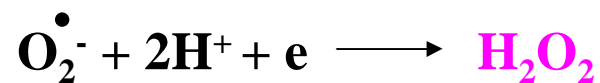
# ROS



hydroperoxidový radikál



superoxidový radikál



peroxyd vodíku

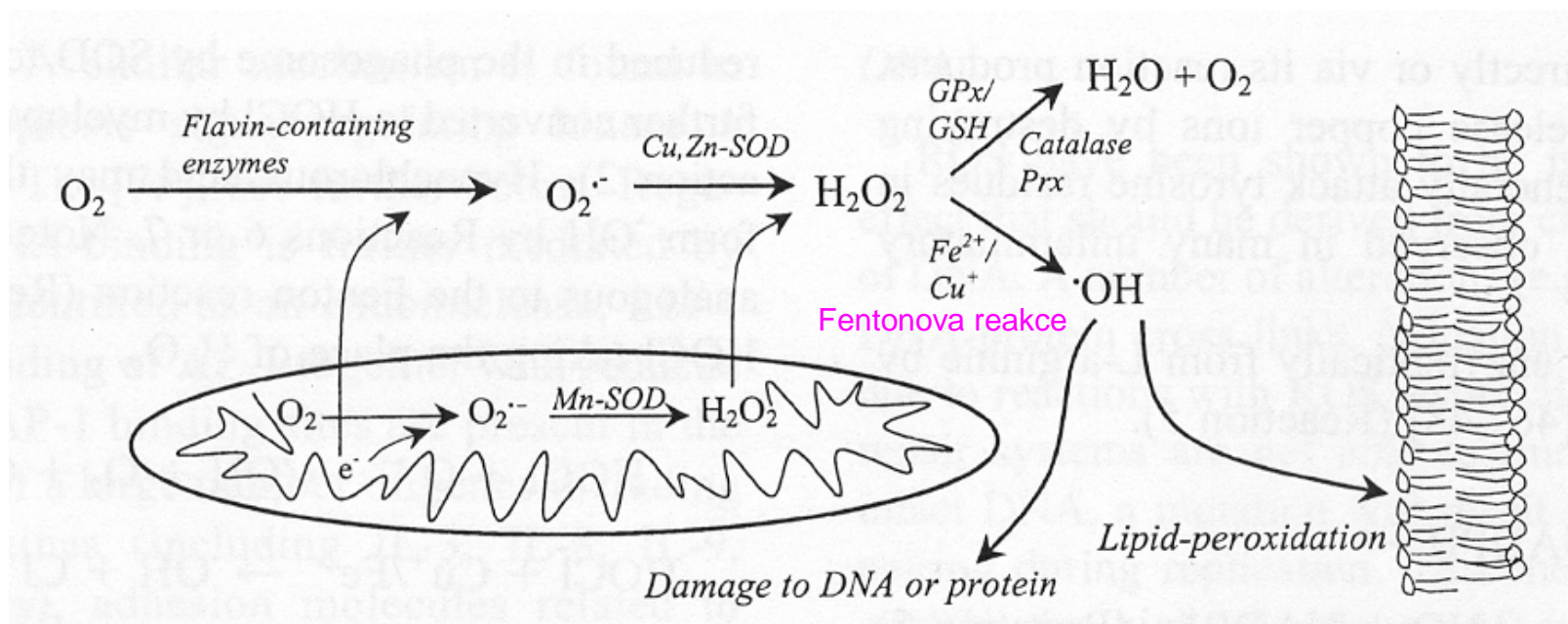


hydroxylový radikál





# Oxidativní a antioxidantní systém v buňce



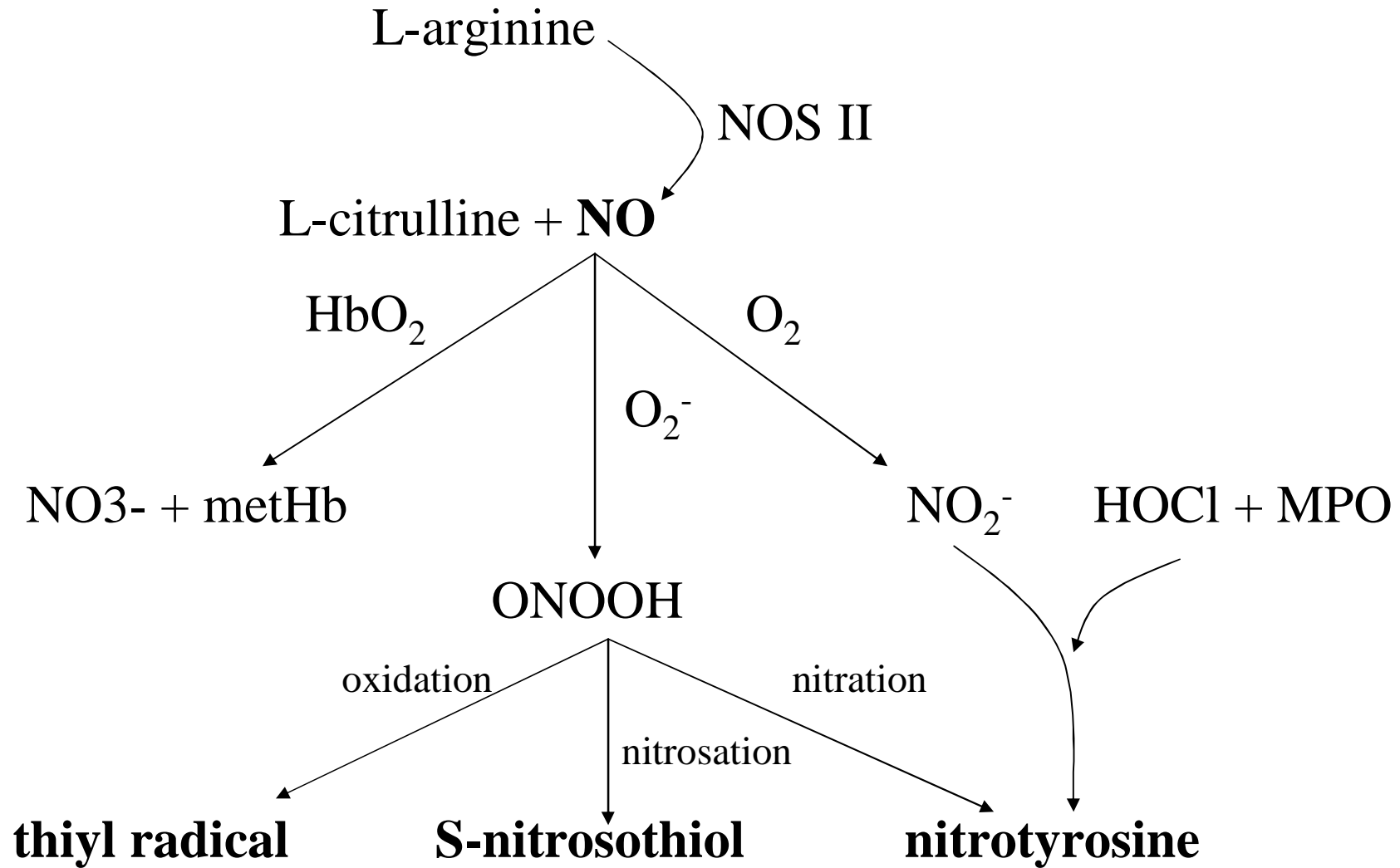
- Superoxid se v buňce tvoří ve značném množství – cytosol a mitochondrie (hlavně z elektronů, které unikly z mitochondrie z dýchacího řetězce).
- Dvě molekuly  $O_2^{\cdot-}$  rychle dismutují na  $O_2$  a  $H_2O_2$ .  $H_2O_2$  neustále proudí mezi buněčnými kompartmenty jako zdroj ROS.

## Endogenní zdroje ROS:

$PIO_2$ ,  $O_3$ ,  $NO$ ,  $NO_x$ ,  $SiO_2$ , kouření, infekce, radiace, hypoxie/reoxygenace, ischemie/reperfuse.



# RNS



# Antioxidační ochrana

## Enzymy vychytávající volné radikály

Enzymes	Reaction
Superoxide dismutase (SOD)	$2O_2^{\bullet -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Catalase	$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
Glutathione peroxidase (GPx)	$ROOH + 2GSH \rightarrow ROH + H_2O + GSSG$
GSH = reduced glutathione, GSSG = oxidized glutathione	

## Součásti antioxidační ochrany

Endogenous Antioxidants	Dietary Antioxidants	Metal Binding Proteins
NADPH and NADH	Vitamin C (Ascorbic acid)	Ceruloplasmin (copper)
Glutathione and thiols (-SH)	Vitamin E (Tocopherols)	Metallothionein (copper)
Ubiquinol (coenzyme Q)	Carotenoids	Albumin (copper)
Uric acid		Transferrin (iron)
Bilirubin		Ferritin (iron)
Metalloenzymes		Myoglobin (iron)

# Ochrana proti ROS

*Enzymatická*: tetravalentní redukce

monovalentní redukce:

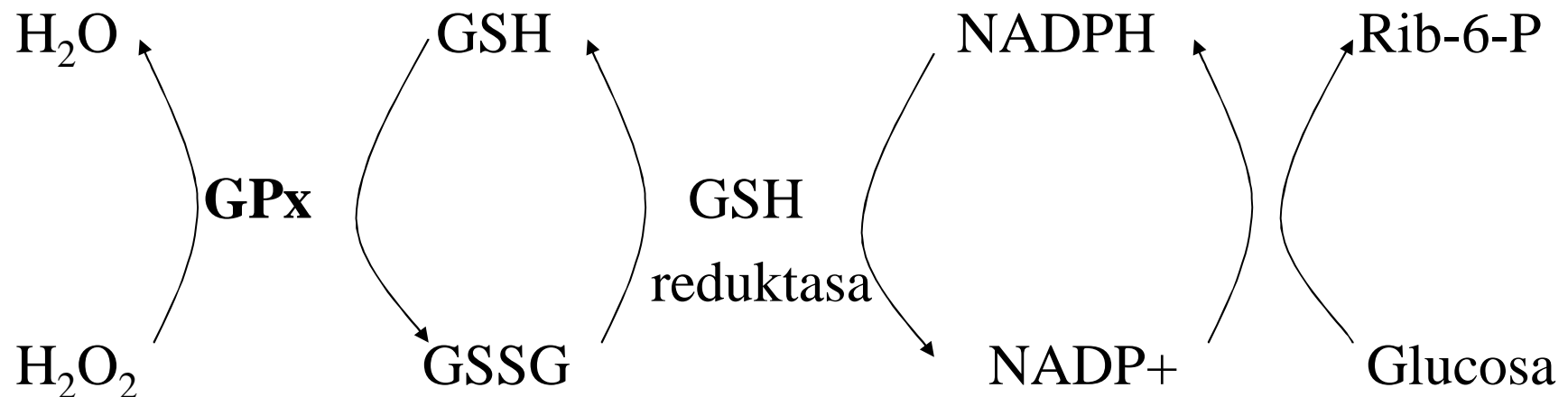
Zn/Cu-SOD cytosolická

Mn-SOD mitochondriální

Zn/Cu-SOD extracelulární (Zn/Cu)

kataláza (pouze v erytrocytech)

glutathion GPx (Se) - 2 cytosolické, membránová, extracelul.



# Ochrana proti ROS

## **Neenzymatická: scavangery** (nízkomolekulární)

*vitamin E* - lipoperoxidy

*vitamin C* -  $O_2^-$ ,  $\cdot OH$ ,  $Fe^{3+}$   $Fe^{2+}$

$\beta$ -karoten ( $O_2^-$ ), **kys. močová** ( $O_2^-$ ), **glukóza** ( $OH$ ),  
*bilirubin* ( $LOO\cdot$ )

## **Fe sekvestrace** (bezpečná vazba)

transferrin, ferritin, ceruloplasmin, haptoglobin, laktoferrin

## **Plíce:** nitrobuněčné enzymy

epithelial lining fluid (GSH 100x vyšší než v plazmě,

kataláza, SOD, GPx)

# Kolagen

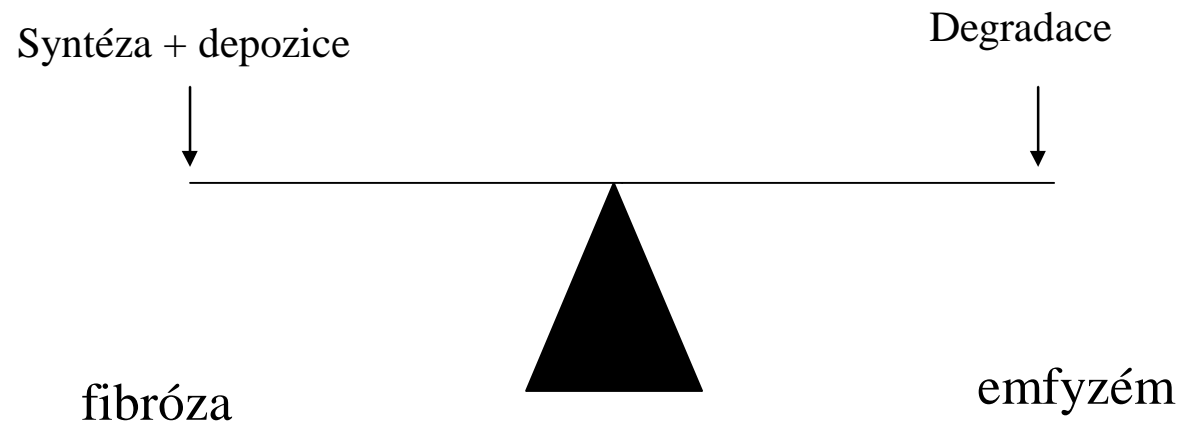
90% tvoří kolagen I a III

Intersticiium – kol I, III, V, VI

Bronchy – kol II

Cévy – kol I, III, VIII

Bazální membrány – kol IV, V



# Degradace

Specifické enzymy – matrixové metaloproteinasy  
(MMP's)

Intersticiální kolagenasa, želatinasy, stromelysyn

MMP's inhibují specifické tkáňové inhibitory (TIMP's)