

METABOLISMUS

= souhrn všech chemických (a fyzikálních) procesů zahrnutých v:

1. Produkci **energie** z vnitřních i vnějších zdrojů
2. **Syntéze** a **degradaci** strukturálních a funkčních prvků tkání
3. Odstraňování **odpadů**

PORUCHY METABOLISMU

1. **Vrozené** metabolické poruchy (enzymopatie)
2. **Kombinované** metabolické poruchy (DM, dna, degenerativní onemocnění kloubů a kostí)
3. Metabolické poruchy ze **zevních příčin**

METABOLISMUS

- Proteinů
- Sacharidů
- Lipidů

VÝŽIVA

Vyvážená strava člověka musí obsahovat:

- **cukry (50 –55 %)**
- **tuky (30 %)**
- **bílkoviny (15 –20 %)**
- vitaminy, různé anorganické látky
- **vodu** - denní potřeba odpovídá **2,4 l**
- Z tohoto objemu přijímá dospělý člověk
 - vodu v objemu kolem 1200 ml,
 - 900 ml je přijato ve stravě
 - 300 ml vody je vytvořeno během metabolické přeměny

Denní potřeba energie je:

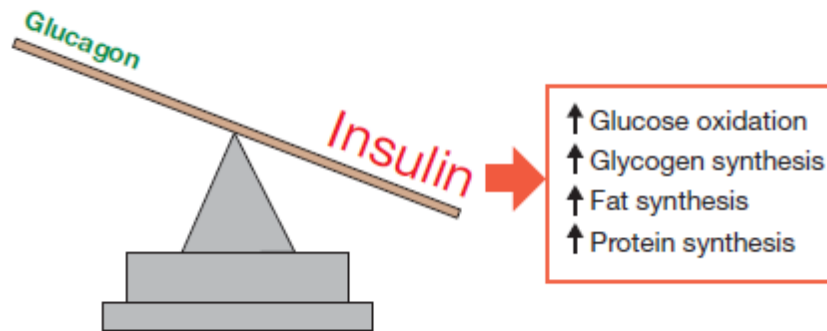
- u dospělého muže ~12600 kJ
- u dospělé ženy ~9200 kJ
- skutečná potřeba však závisí na:
 - tělesné hmotnosti
 - rozsahu tělesné aktivity
 - dalších fyziologických a patofyziologických faktorech

Inzulín versus glukagon

INSULIN AND GLUCAGON

Metabolism is controlled by the insulin : glucagon ratio.

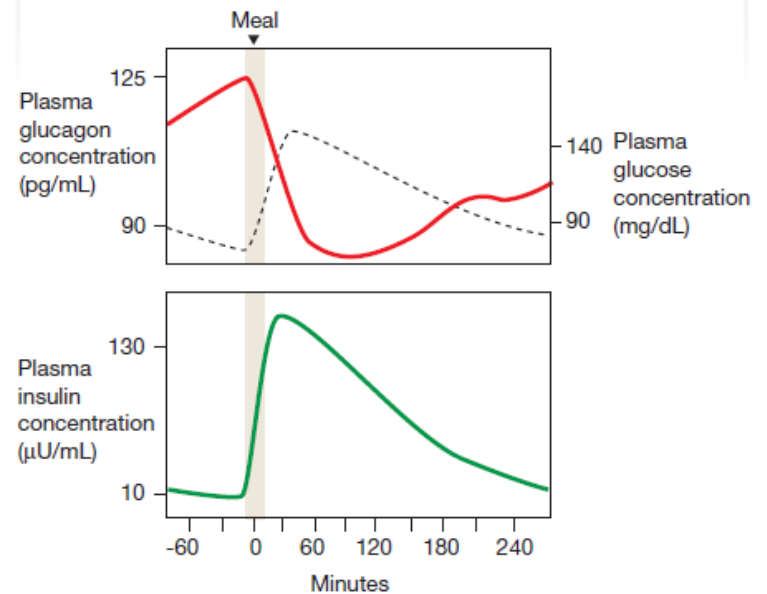
(a) Fed state: insulin dominates



(b) Fasted state: glucagon dominates



(c) Glucose, glucagon, and insulin levels before and after a meal



Condition	Hepatic Glucose Storage (S) or Production (P) ^a	I/G
Glucose availability		
Large carbohydrate meal	4+ (S)	70
Intravenous glucose	2+ (S)	25
Small meal	1+ (S)	7
Glucose need		
Overnight fast	1+ (P)	2.3
Low-carbohydrate diet	2+ (P)	1.8
Starvation	4+ (P)	0.4

^a1+ to 4+ indicate relative magnitude.

Courtesy of RH Unger.

TABLE 18-4 Summary of Glucose-Counterregulatory Controls*

	Glucagon	Epinephrine	Cortisol	Growth Hormone
Glycogenolysis	✓	✓		
Gluconeogenesis	✓	✓	✓	✓
Lipolysis		✓	✓	✓
Inhibition of: glucose uptake by muscle cells and adipose-tissue cells			✓	✓

*A ✓ indicates that the hormone stimulates the process; no ✓ indicates that the hormone has no major physiological effect on the process. Epinephrine stimulates glycogenolysis in both liver and skeletal muscle, whereas glucagon does so only in liver.

KRÁTKODOBÉ VERSUS DLOUHODOBÉ HLADOVĚNÍ

Hladovění během spánku

- Pokles hladiny inzulínu = snížení inzulín dependentní utilizace Glu
 - Mobilizace FAs + substrátů pro glukoneogenezi (játra, ledviny)
 - Vzestup hladiny glukagonu, glykogenolýza
 - Játra – cca 50 % Glu z glykogenolýzy, 50 % z glukoneogeneze
 - Proteolýza a degradace AMK = svaly, splachnická oblast
 - Zejména Ala a Gln (syntéza ve svalech) – Glu-Ala cyklus
 - Část Glu využita (+ substrát pro glukoneogenezy v ledvinách) – produkce Ala/amoniaku
 - Ala = zdroj močoviny
-
- Lipolýza – zdroj FAs a glycerolu = zdroj pro periferní tkáň, glycerol = substrát pro glukoneogenezi

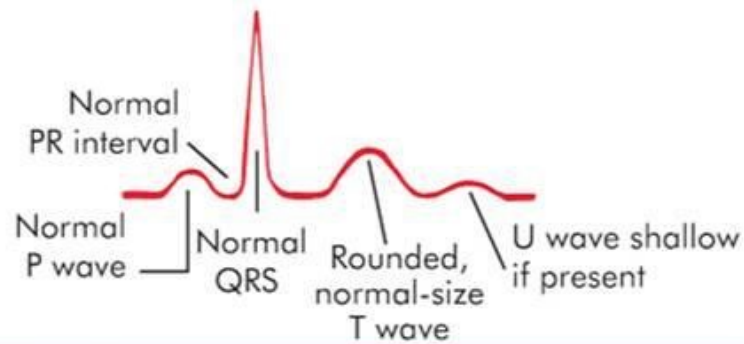
Dlouhodobé hladovění

- Pokles energetických potřeb
 - BMR (- 20 – 25 kcal/kg/den)
 - Většina efektů je dána hypoinzulinémií, vliv na játra je dán glukagonem
 - Postupné zvyšování poměru glukoneogeneze
 - Zpočátku zvýšení rychlosti proteolýzy
 - Zvýšení rychlosti lipolýzy – aktivace hormon-senzitivní lipázy = mobilizace FAs a glycerolu
-
- Glycerol = další substrát pro glukoneogenezi; nadbytek FAs = substrát pro svaly (inzulinová rezistence, interference s „aktivací“ GLUT4) a periferní tkáň = dostatek glukózy pro nervovou tkáň
 - Další hladovění:
 - Snížení proteolýzy (snížená produkce močoviny = snížení exkrece vody), zvýšení využití tuků pro ketogenezi
 - Využití ketolátů nervovou tkání (β -hydroxybutyrát + acetoacetát)
 - Snížení jaterní glukoneogeneze X zvýšení glukoneogeneze v ledvinách (až 40 % produkce)
 - Další mobilizace lipolýzy = zvýšení jaterní ketogeneze (100 g/d)
 - Další lipolýza = úbytek tukové tkáň, hormonální změny (leptin, FSH, LH – anovulace)

Další změny v důsledku hladovění:

- Ztráty K^+ v počáteční fázi, stabilní koncentrace 3 mmol/L
- Mg^{2+} - beze změny nebo jen mírná hypokalémie
- Ca^{2+} - beze změny
- Fosfáty – beze změny
- Kyselina močová – vzestup (katabolismus proteinů)
- Dále:
 - Pokles srdeční frekvence (35 t/min, od 4. týdne mírný vzestup)
 - Pokles TK
 - Změny EKG – oploštění T vlny, snížení amplitudy QRS intervalu
 - Při extrémním hladovění – prodloužení QT intervalu, inverze T vlny, deprese ST úseku
 - Proč?
 - Pokles syntézy proteinů – myofibrily, myofilamenta
 - Změny složení ECT/ICT
 - Ztráty stopových prvků (Cu – ischemie)
 - Sympatikus (katecholaminy) - arytmie

Normokalemia



Hypokalemia



Hyperkalemia

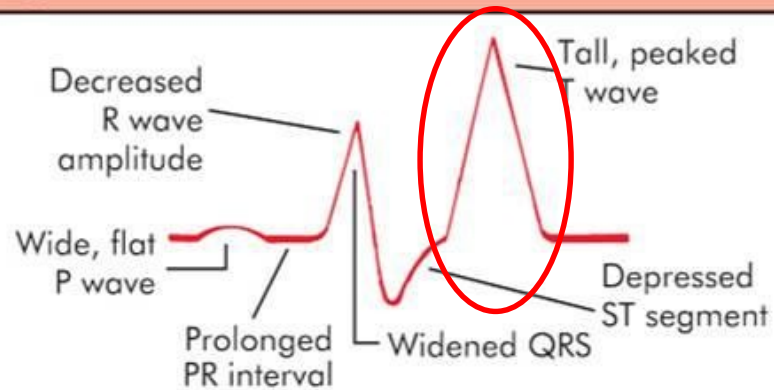


Fig. 4-7. Electrocardiogram Changes with Potassium Imbalance

VYŠETŘOVÁNÍ METABOLICKÝCH PORUCH

LABORATORNÍ METODY (biochemie)

- Chybění nebo nedostatek metabolitu (krev, moč, tkáň, buňky)
- Nadbytek metabolitu
- Patologické ukládání metabolitu v tkáních (histochemie)
- Patologický metabolit

ZJIŠTĚNÍ PŘÍČINY METABOLICKÉ PORUCHY

- Porucha ve vstřebávání nebo vylučování (funkční zátěžové testy)
- Měření aktivity určitých enzymů nebo enzymových systémů

GENEALOGICKÉ VYŠETŘENÍ

SCREENINGOVÉ TESTY (fenylketonurie, hyperlipoproteinémie, aminoacidurie, hormony štítné žlázy...)

METABOLISMUS CUKRŮ

1. Zdroj energie

2. **Součást** glykoproteinů, glykopeptidů, glykolipidů – strukturální či funkční (kolagen bazálních membrán, mukopolysacharidy, myelin, hormony, receptory...)

Karbohydráty z potravy – hexózy (glukóza, fruktóza, galaktóza)

Klíčový substrát – **glukóza**.

Postprandiální plazmatické hladiny glukózy: **3,5 – 6,5 mmol/l**

Glykémie. Hypoglykémie, hyperglykémie.

Hypoglykémie: pokles kyslíkového zásobení CNS

Glykolýza, glukoneogeneza. Humorální řízení glykémie.

Glykolýza: hlavní produkty – laktát a pyruvát – průměrné koncentrace v plazmě 0,7 a 0,07 mmol/l (poměr **10:1** zůstává zachován i při různém obratu); v hypoxii – **30:1** (metabolická acidóza)

- Glukózový **obrat**: 2 mg/kg/min (11 mmol/kg/min)~9 g/hod~ 225 g/den
- 55% glukózové utilizace – terminální oxidace (CNS)
- 20% - glykolýza, laktát zpět do jater, glukoneogeneza (Coriho cyklus)
- 20% - zpětné vychytávání játry a splachnickými tkáněmi
- 70% využití glukózy v klidu je insulin-independentní

- Cirkulující zásobárna (**pool**) glukózy – jen o trochu větší než výdej játry za 1 hod
- Mozkovou oxidaci udrží jen cca 3 hod (zásoby glykogenu v mozku – cca 10 min)
- NUTNOST NEUSTÁLÉ PRODUKCE GLUKÓZY Z JATER za hladovění**
- 80 % - glykogenolýza, 20 % - glukoneogeneza (více než 50 % z laktátu vychytaného játry pro glukoneogenezu, zbytek – AMK, zvl. alanin; laktát z glykolýzy ve svalech, ery, leu, aj.; AMK – z proteolýzy ve svalech)

- Ranní příjem glukózy – 70 % spotřebují periferní tkáně (svaly), 30 % - splachnické orgány (játra)
- 20-30 % přijaté glukózy – oxidováno během 3-5 hod. na pokrytí nároků GIT, 70-80 % uloženo do glykogenu (sval, játra)
- Svalový glykogen – později přesunut do jater (laktát z glykolýzy ve svalech, reuptake, glukoneogeneza v játrech, glykogenolýza)
- Během maximální resorpce exogenní glukózy – vyplavení glukózy z jater je potlačeno (inzulin a glukagon facilitují tento děj)

JATERNÍ GLUKOSTAT

Udržování konstantní glykémie

Endokrinně řízen:

- glykogenolýza (glukagon, adrenalin, noradrenalin = aktivace glykogenfosforylázy)
 - proč pouze játra a ne svaly? (glukóza-6-fosfatáza v játrech)
- glukoneogeneze (glukagon, adrenalin, noradrenalin, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy)

REGULACE ODBOURÁVÁNÍ GLYKOGENU

ADRENALIN (působí na játra i sval)
GLUKAGON (působí jen na játra)

adenylátcyklasa

ATP → cAMP



Poznámky:

Glykogensynthasa I = aktivní defosforylovaná, nezávislá na Glc-6-P

Glykogensynthasa D = fosforylovaná, méně aktivní, závislá na aktivaci Glc-6-P

Fosforylasa a = fosforylovaná, aktivní tetramer

Fosforylasa b = inaktivní dimer

POKLES TVORBY (převaha odbourávání) GLYKOGENU

GLYKOSURIE

- **Alimentární glykosurie** (renální práh pro glukózu = 10mmol/l)
- Pozn. inhibitory SGLT2

- **Renální glykosurie** (vrozený defekt glukózového transportu v ledvinách, glykémie je normální)

METABOLISMUS TUKŮ

- Tuk – cca **50 %** denní dávky substrátů pro oxidaci (100g, 900kcal)
- Hlavní a **nejvýhodnější** forma zásoby energie
- Denní příjem: cca **100g** (40% denní diety)
- Hlavní komponenta potravinových zdrojů i zásob v těle: **triglyceridy**
- Neexistuje striktní dietní doporučení (část MK syntetizována v játrech a tukové tkáni)
- ALE: 3-5% MK polynenasycené!!! – **ESENCIÁLNÍ MK**
- Prekurzory membránových fosfolipidů, glykolipidů, prostaglandinů
- Cholesterol – součást membrán, prekurzor žlučových kyselin, steroidních hormonů; denní příjem – 300-600 mg/den, též syntetizován
- Lipoproteiny: transport lipidů krevní plazmou
- Apoproteiny (z jater či střeva), katalytická funkce, receptory

- **Chylomikrony** – z potravy, nejmenší densita, **lipoproteinová lipáza** (endotel kapilár), aktivace apoproteinem C-II, transport HDL
- volné MK vstřebány adipocyty (resyntéza triglyceridů, zásoba) i ostatními tkáněmi (oxidace)
- Zbytek lipoproteinových částic (více cholesterolu) – chylomikronové zbytky – degradace v játrech
- **VLDL** – endogenní syntéza v játrech (méně střevo), v postabsorpční fázi
- Densní, více cholesterolu, delší poločas v plazmě
- Rychlost tvorby: 15-90 g/den
- Začátek metabolismu – viz. chylomikrony
- Produkty účinku lipoproteinové lipázy – **IDL** (intermediate-density lipoprotein)
- 50% IDL – zpět do jater (jako chylomikronové zbytky)
- 50% IDL – obohaceny cholesterolem – **LDL**
- Kolující LDL – transport cholesterolu do buněk
- Vstřebání LDL, IDL, zbytků ch. – apoproteiny, receptory, endocytóza

Uptake **LDL-cholesterolu** do buněk – **downregulace** LDL receptorů (zpomalení vstřebávání) a zpomalení syntézy de novo

- **HDL** – dlouhý plazmatický poločas, syntéza v játrech a střevě
- Facilitace pohybu ostatních partikulí
- Výměna klíčových apoproteinů
- Akceptují molekuly volného cholesterolu, esterifikují je (lecithin-cholesterol-acetyltransferáza) a inkorporují zpět do partikulí
- Hlavní účinek: zrychlení clearance triglyceridů z plazmy a regulace poměru volný:esterifikovaný cholesterol

• **Volné MK**

- Průměrná koncentrace: 400 μ M/l
- Vázané na molekuly albuminů
- Rychlý obrat (cca 8g/hod): 50% - oxidace, 50% - reesterifikace do triglyceridů

• Celkový **cholesterol**: 185mg/l

• LDL cholesterol: 120mg/l

• HDL cholesterol

• Ateroskleróza, genetické predispozice (LDL apo či receptor)

PORUCHY METABOLISMU CUKRŮ

1. **Diabetes mellitus**

2. **McArdleův syndrom:** glykogeneze z deficitu myofosforylasy

Hromadění glykogenu ve svalech

Svalová ztuhlost, ztuhlost při námaze, snížená tolerance k výkonu

3. **Galaktosémie** (vrozený deficit fosfogalaktosauridyltransferasy; poruchy růstu a vývoje)

PORUCHY METABOLISMU TUKŮ

1. **HYPERLIPIDÉMIE, HYPERLIPOPROTEINÉMIE**

2. **VZÁCNÉ PORUCHY LIPIDOVÉHO METABOLISMU**

Ad 1) 5% obyvatelstva

Primární a sekundární formy

Ateroskleróza

- **Tuky indukovaná hyperlipoproteinémie**
- **Familiární hypercholesterolémie (xantomatóza)**
- **Smíšená hyperlipoproteinémie**
- **Familiární hypercholesterolémie s hyperlipémií**
- **Sacharidy indukovaná triglyceridémie**
- **Sekundární hyperlipoproteinémie (druhotné; alimentární)**

Ad 2)

• **Lipidózy**

- **Abetalipoproteinémie (LDL, VLDL; hromadění lipidů v epitelu střeva)**
- **Analfalipoproteinémie (HDL; hromadění esterů CHOL v tkáních)**
- **Vrozený defekt acetyltransferázy LCAT (hromadění lecitinu)**

HNĚDÝ TUK

LIPIDY: strukturální, neutrální a hnědý

Specifická lokalizace

Sympatická inervace jak cév, tak lipocytů

Několik kapének tuku v lipocytu

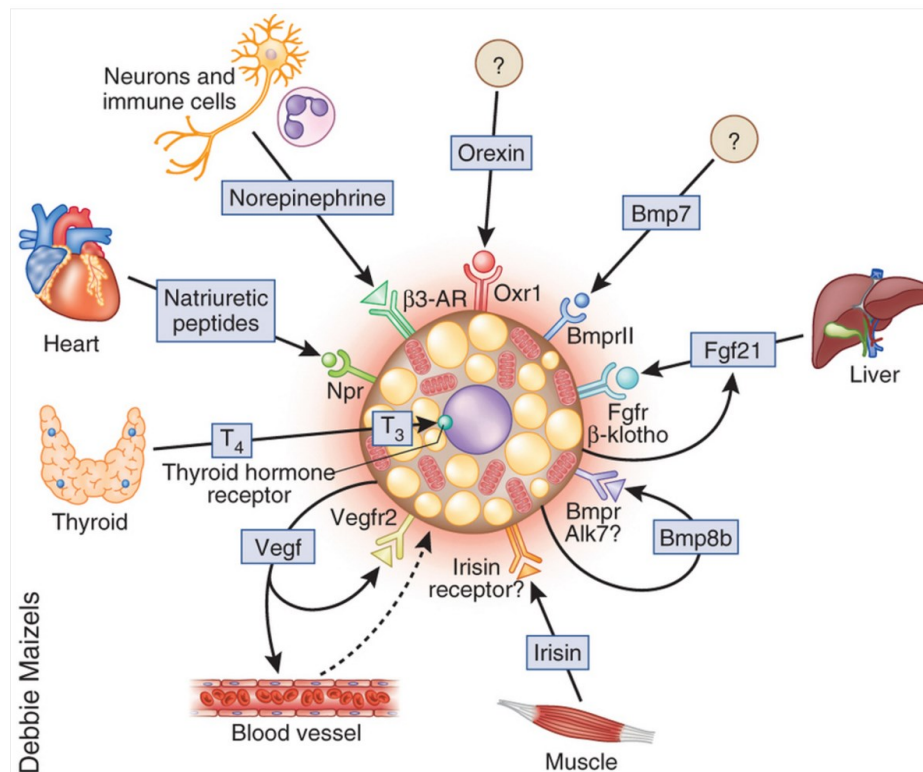
Více mitochondrií

Produkce tepla

Adaptace na chlad

Po najezení se zvyšuje produkce tepla

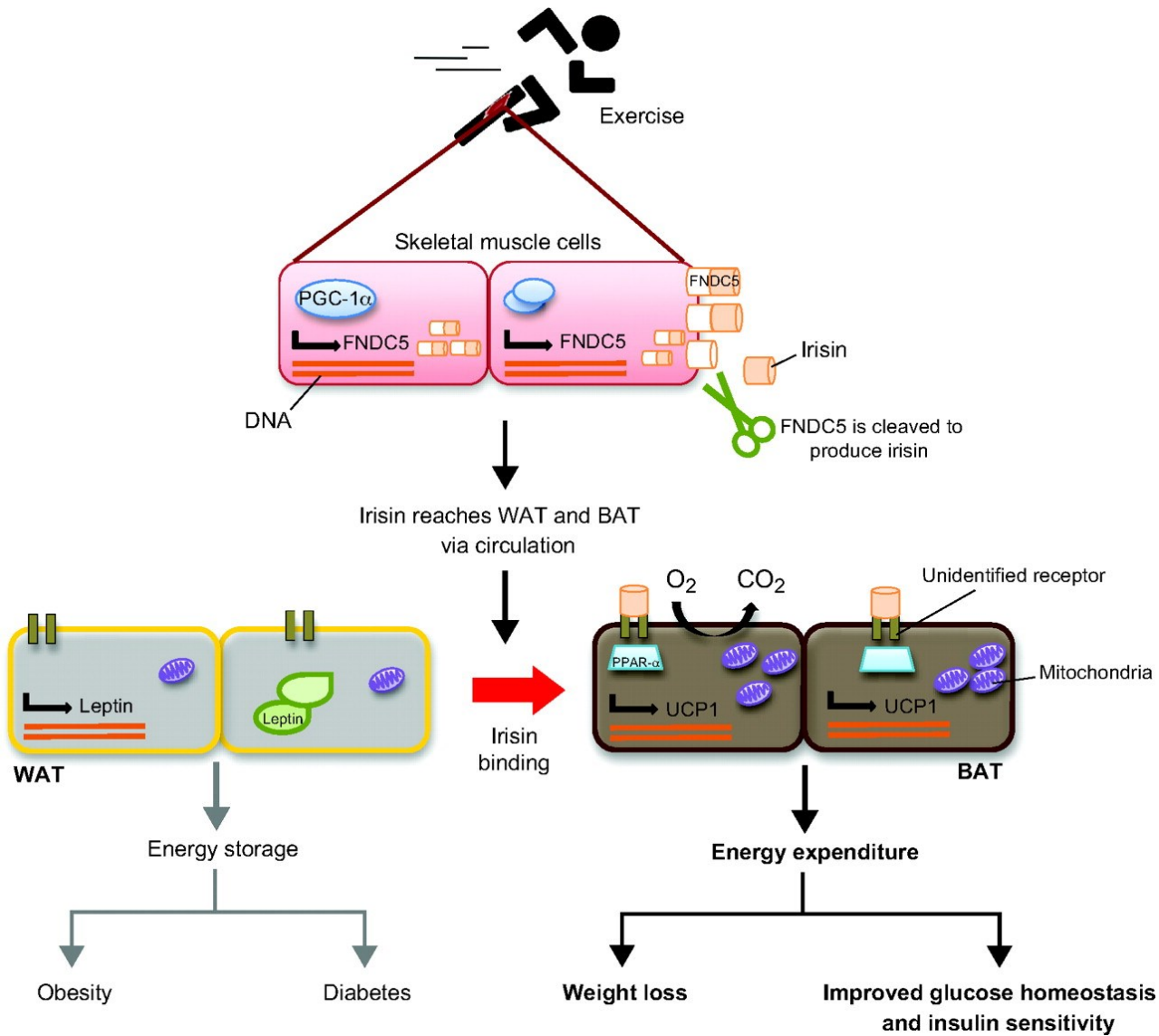
- Irisin = ??? (přeměna bílého tuku na hnědý...), produkce zvýšena při fyzické námaze ?
- Fgf21 = zvýšený příjem Glu periferními tkáněmi, zvýšená oxidace FAs
- Natriuretické peptidy = ANP – zvýšení lipolýzy; protekce před nízkými teplotami?
- Bmp8b = produkován hnědými adipocyty a některými hypotalamickými jádry – regulace sympatické aktivity
- T4/T3 – zvýšení exprese termogenních genů



In rodents, a number of tissues and cell types have been found to secrete factors that regulate brown and beige adipose activity through systemic, autocrine and paracrine mechanisms. Neurons and alternatively activated macrophages secrete norepinephrine; cardiac tissue secretes natriuretic peptides; liver and BAT secrete Fgf21; muscle secretes irisin; and thyroid secretes the hormone T₄ (which is then converted to T₃). BAT also produces Bmp8b and Vegf, which increase thermogenic function in an autocrine manner. Additionally, orexin and Bmp7 promote brown fat development, but their cellular source is unknown. Oxr1, oxidation resistance 1; Alk7 (also called Acvr1c), activin A receptor type 1C.

http://www.nature.com/nm/journal/v19/n10/fig_tab/nm.3361_F4.html

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1 α



Exercise-induced adipose tissue browning through PGC-1 α and irisin. Exercise increases the expression levels of PGC-1 α in the muscle. This, in turn, upregulates the expression of FNDC5, a type I membrane protein, which is C-terminally cleaved and secreted as irisin into the circulation. Binding of irisin to an unknown receptor on the surface of adipocytes in WAT changes their genetic profile. In particular, irisin induces the expression of PPAR- α , which is thought to be an intermediate downstream effector that increases the expression of UCP1 (highly expressed in BAT and a marker of browning). The browning of WAT is associated with augmented mitochondrial density and oxygen consumption. Browning is accompanied by an increase in the energy expenditure profile, leading to favourable effects on metabolism.

Castillo-Quan JI: From white to brown fat through the PGC-1 alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models & Mechanisms* 2012, 5(3):293-295.

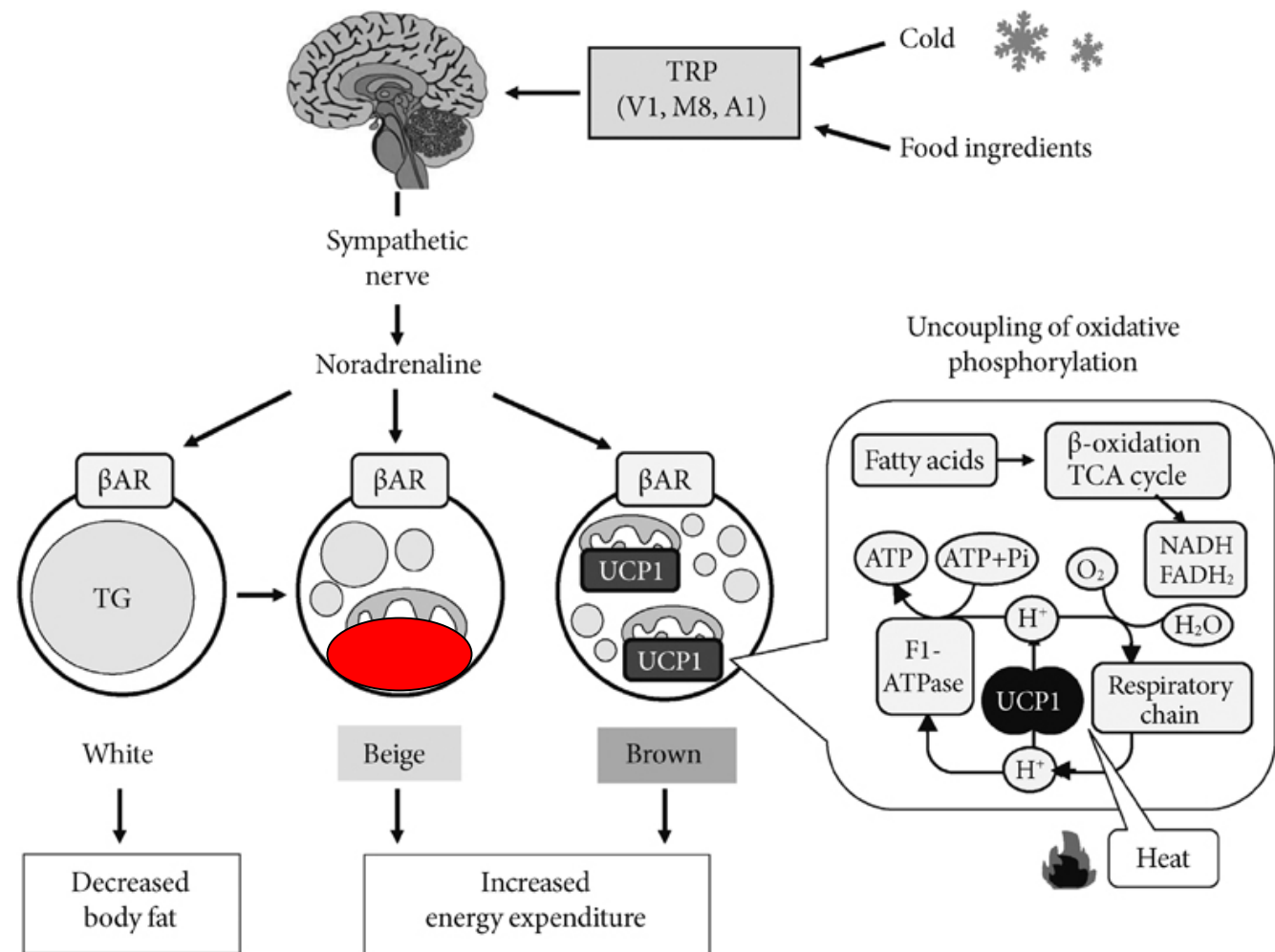


Fig. 1.

Sympathetically activated thermogenesis in brown adipose tissue, lipid mobilization from white adipose tissue, and induction of beige cells. Sympathetic nerve activity in adipose tissues is increased in response to cold exposure and oral ingestion of some food ingredients through the activation of transient receptor potential channels (TRP). Noradrenaline binds to β -adrenergic receptors (β AR) and initiates signaling cascades for triglyceride (TG) hydrolysis. The released fatty acids activate uncoupling protein 1 (UCP1) and are oxidized to serve as an energy source of thermogenesis. Activated UCP1 uncouples oxidative phosphorylation from ATP synthesis and dissipates energy as heat. Chronic sympathetic activation produces not only brown fat hyperplasia but also an induction of beige cells in white fat, thereby increasing whole-body energy expenditure and decreasing body fat.

METABOLISMUS PROTEINŮ

- Proteiny = AMK spojené peptidovými vazbami (nad 100 AMK)
- Peptidy (2-10 AMK), polypeptidy (10-100 AMK)
- Primární, sekundární, terciární a kvartérní struktura proteinu

- Proteiny, lipoproteiny, glykoproteiny

- Celkové proteiny v těle: **10 (- 14) kg**
- Z toho metabolicky aktivní: **6 kg**
- Proteolýza svalů: **50 g proteinů / den**
- Minimální denní příjem: **50 g**
- Bílkovinné **minimum**: **0,5 g / kg** tělesné hmotnosti
- Bílkovinné **optimum**: **0,7 g / kg** tělesné hmotnosti
- Zvýšený přísun (růst, rekonvalescence, těhotenství, kojení): **1,5 – 2,0 g / kg**
- **Turnover – cca 300 g**

AMINOKYSELINY

Esenciální (nejsou syntetizovány), semi-esenciální (Arg, His, růst)

- Non-esenciální (z glukózového metabolismu – citrátový cyklus)
- **Aminokyselinový pool** (hotovost)
- Potřeba esenciálních AMK: **0,5 – 1,5 g / den**
- Poruchy proteosyntézy
- Nejvhodnější zdroj E-AMK:NE-AMK mléko, vejce
- V růstu: **40%** E-AMK, v dospělosti: **20%**

- **Prekurzory:** puriny, pyrimidiny, polyaminy, fosfolipidy, kreatin, karnitin, donory metylové skupiny, katecholaminy, hormony štítné žlázy, neurotransmitery

AMINOKYSELINY – nadbytek

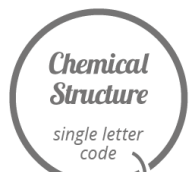
v potravě

- Degradace, využity tělem jako zdroj energie
- AMK jako další substráty:
 - Glukogenní AMK – výstavba sacharidů
 - Ketogenní AMK – ketolátky + lipidy

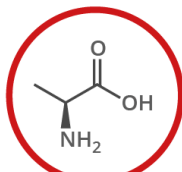
A GUIDE TO THE TWENTY COMMON AMINO ACIDS

AMINO ACIDS ARE THE BUILDING BLOCKS OF PROTEINS IN LIVING ORGANISMS. THERE ARE OVER 500 AMINO ACIDS FOUND IN NATURE - HOWEVER, THE HUMAN GENETIC CODE ONLY DIRECTLY ENCODES 20. 'ESSENTIAL' AMINO ACIDS MUST BE OBTAINED FROM THE DIET, WHILST NON-ESSENTIAL AMINO ACIDS CAN BE SYNTHESISED IN THE BODY.

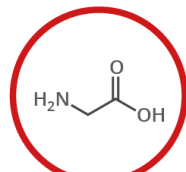
Chart Key: ● ALIPHATIC ● AROMATIC ● ACIDIC ● BASIC ● HYDROXYLIC ● SULFUR-CONTAINING ● AMIDIC ○ NON-ESSENTIAL ○ ESSENTIAL



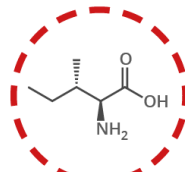
NAME **A**
three letter code
DNA codons



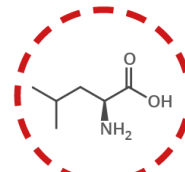
ALANINE **A**
Ala
GCT, GCC, GCA, GCG



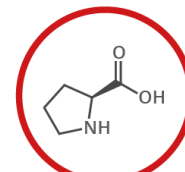
GLYCINE **G**
Gly
GGT, GGC, GGA, GGG



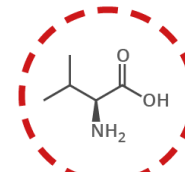
ISOLEUCINE **I**
Ile
ATT, ATC, ATA



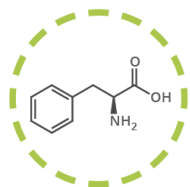
LEUCINE **L**
Leu
CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG



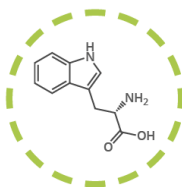
PROLINE **P**
Pro
CCT, CCC, CCA, CCG



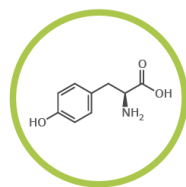
VALINE **V**
Val
GTT, GTC, GTA, GTG



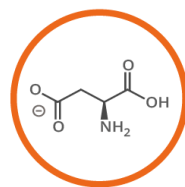
PHENYLALANINE **F**
Phe
TTT, TTC



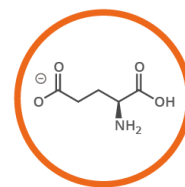
TRYPTOPHAN **W**
Trp
TGG



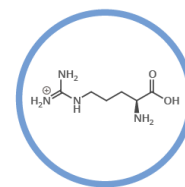
TYROSINE **Y**
Tyr
TAT, TAC



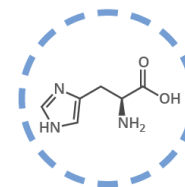
ASPARTIC ACID **D**
Asp
GAT, GAC



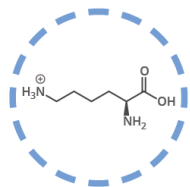
GLUTAMIC ACID **E**
Glu
GAA, GAG



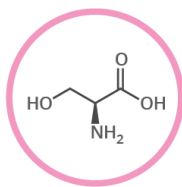
ARGININE **R**
Arg
CGT, CGC, CGA, CCG, AGA, AGG



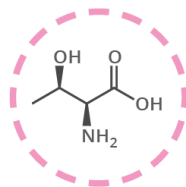
HISTIDINE **H**
His
CAT, CAC



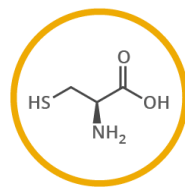
LYSINE **K**
Lys
AAA, AAG



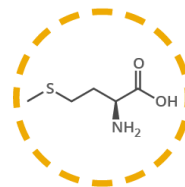
SERINE **S**
Ser
TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC



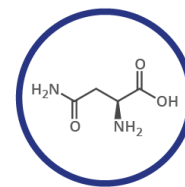
THREONINE **T**
Thr
ACT, ACC, ACA, ACG



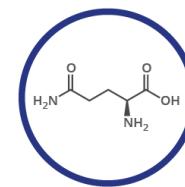
CYSTEINE **C**
Cys
TGT, TGC



METHIONINE **M**
Met
ATG



ASPARAGINE **N**
Asn
AAT, AAC



GLUTAMINE **Q**
Gln
CAA, CAG

Note: This chart only shows those amino acids for which the human genetic code directly codes for. Selenocysteine is often referred to as the 21st amino acid, but is encoded in a special manner. In some cases, distinguishing between asparagine/aspartic acid and glutamine/glutamic acid is difficult. In these cases, the codes asx (B) and glx (Z) are respectively used.

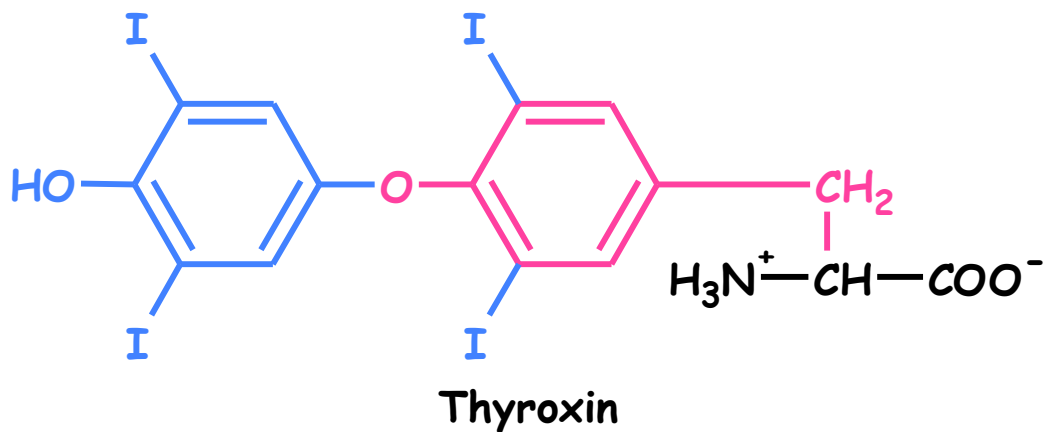
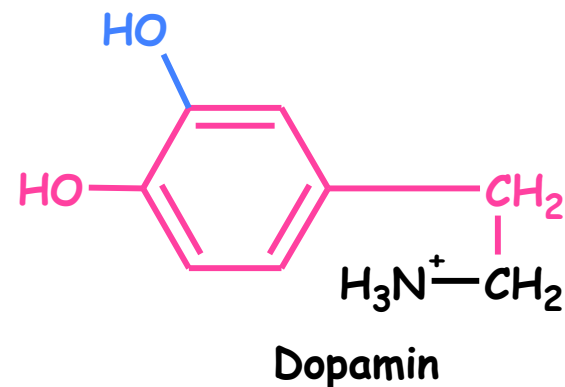
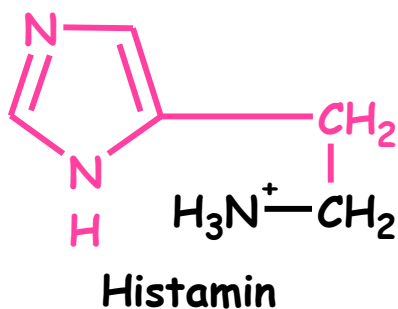
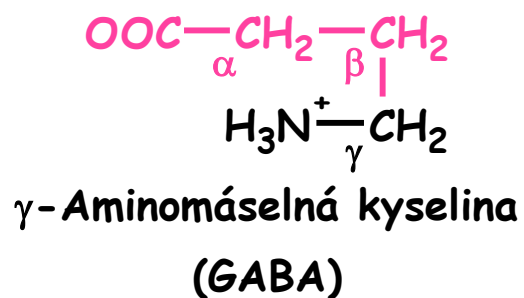
Ionizační stavy aminokyselin jako funkce pH:

Určení pK_1 , pK_2 a pI alaninu.

$pI = (pK_1 + pK_2) / 2$ (izoelektrický bod, $pI = 6$)

pI - Izelektrický bod

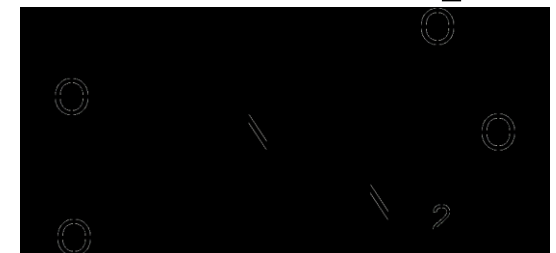
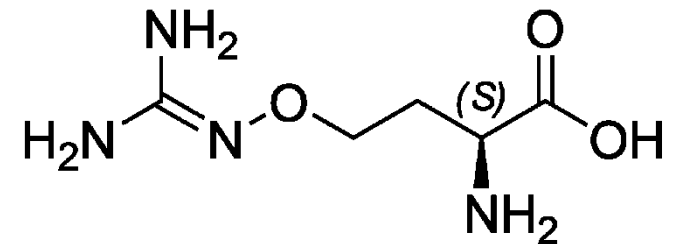
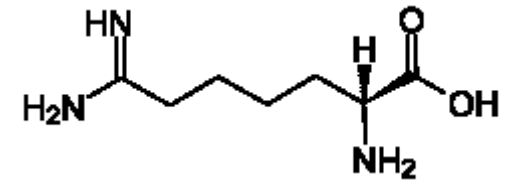
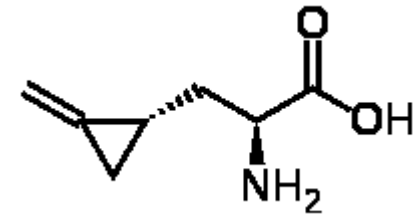
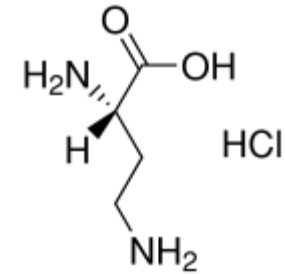
Deriváty AMK s fyziologickou funkcí



Neproteinogenní aminokyseliny

- 300 neproteinogenních AMK
- Vysoká metabolická interakce
- Přímí antagonisté AMK
- Nepřímí antagonisté AMK (hypoglycin)
- selenoAMK – selenová intoxikace – selenóza
 - Se-methyl-L-selenocystein
 - „alkali disease“
 - Hepatotoxicita
 - L-selocystathionin
- S-methyl-L-cysteinsulfoxid
 - Hemolytická anémie hospodářských zvířat
 - Inhibice protektivních mechanismů (superoxid)

- DABA
 - *Fabaceae, Asteraceae, Liliaceae (Polygonatum)*
 - Inhibice karbamoyltransferázy
 - Snižuje jaterní funkce, tremor, slabost zadních končetin
- Hypoglycin B
 - *Blighia sapida (Sapindaceae), Acer spp.*
 - Stavby hluboké glykémie
 - Inhibice Coriho a glukózo/glukoza-6-fosfátového cyklu
 - Inhibice oxidace mastných kyselin
 - Ještě toxictější je L-hypoglycin s GIT symptomy
- L-indospicin
 - *Indigofera spp.*
 - Teratogen, abortifaciens, hepatotoxická látka
 - Inhibitor NO-syntházy
- L-kanavanin
 - Analog argininu
 - Arginyl-tRNA syntáza!!!!
- L-mimosin
 - Hospodářská zvířata
 - Ztráta srsti, nechutenství, zpomalení růstu
 - Teratogenní účinek
 - Inhibice příjmu Zn a Mg



ODBOURÁVÁNÍ PROTEINŮ

Vazba na **ubiquitin** (74 AMK).

Oxidace na CO_2 a H_2O po odstranění aminoskupiny (deaminace).

Glukoneogeneza (kromě leucinu), **ketogeneza** (5AMK, acetoacetát nebo CoA prekurzory), **ureageneza** (všechny AMK, čpavek ve vazbě na glutamin nebo alanin, játra, Krebs-Henseleitův cyklus).

Regulovaná rychlost degradace (svalová hypertrofie, atrofie denervovaného nebo nenamáhaného svalu).

Metabolická degradace aminokyselin znamená odbourání pomocí:

- **dekarboxylace** = odstranění CO_2 a vznik aminů
- **deaminace** = odstranění aminoskupiny ornithinovým cyklem
- **transaminace** = přenos $-\text{NH}_2$ na ketokyselinu
- **metabolismus kostry aminokyselin** = vstup zbytků aminokyselin do Krebsova cyklu

Degradace proteinů

•v lysozomech jsou degradovány

- extracelulární proteiny
- membránové proteiny
- jiné proteiny s dlouhým poločasem
- proces **nevyžaduje ATP**

•v cytosolu jsou degradovány

- metabolické bílkoviny
- proteiny s krátkým poločasem
- proces **vyžaduje ATP** a *ubikvitin*

METABOLISMUS PURINŮ A PYRIMIDINŮ

Puriny a pyrimidiny – fyziologicky významné jsou **nukleosidy** (sloučeniny s ribosou); z potravy nebo syntéza de novo z AMK v játrech; RNA v rovnováze s AMK poolem, DNA stabilní.

Recirkulace nebo katabolismus, příp. vyloučení močí.

Pyrimidiny – CO_2 a NH_3 , puriny – kys. močová.

KYSELINA MOČOVÁ

Kyselina močová vylučována močí.

4 mg/100 ml krevní plazmy

Ledviny: filtrace, zpětná resorpce (98% filtrace), tubulární sekrece (80%)

Denně: cca 1g vyloučen močí

Při poruše metabolismu kyseliny močové – **dna**.

Hyperurikémie – *primární* (nadměrná tvorba) či *sekundární* (snížené vylučování, zvýšený přísun purinů ve stravě, „krevní“ choroby).

Syntéza purinových nukleotidů

- **de novo** (nová výstavba purinového kruhu)
- **šetřící reakce** (syntéza z bází a nukleosidů)
 - mnohem méně energeticky náročné než de novo syntéza
 - snižují syntézu de novo
 - substráty:
 - a) báze (adenin, guanin, hypoxanthin)
PRDP
 - b) ribonukleosidy
ATP

Syntéza purinových nukleotidů **de novo** (I)

- velká spotřeba energie (ATP)
- cytoplazma buněk různých tkání, hlavně játra
- substráty:
 - * 5-fosforibozyl-1-difosfát
(= PRDP = PRPP)
 - * **aminokyseliny**
(Gln, Gly, Asp)
 - * deriváty tetrahydrofolátu, CO₂
- koenzymy:
 - * tetrahydrofolát (= kys.listová)
 - * NAD⁺

Syntéza pyrimidinových nukleotidů

- **de novo** (nová výstavba pyrimidinového kruhu)
- **šetřící reakce** (syntéza z bází nebo nukleosidů)

➤ substráty:

a) * báze (kromě cytosinu)
* PRDP

b) * ribonukleosidy
* ATP

Syntéza pyrimidinových nukleotidů **de novo** (I)

- kromě jedné reakce probíhá v cytoplazmě
(dihydroorotát-DH je v mitochondrii)
- substráty:
 - * **karbamoylfosfát** (Gln, CO₂, 2 ATP)
 - * **aspartát**
 - * PRDP
 - * derivát THF (pouze pro thymin)

Karbamoylfosfát vzniká i při syntéze MOČOVINY
(pouze v mitochondriích hepatocytů)

Analoga bází a nukleosidů se používají jako cytostatika

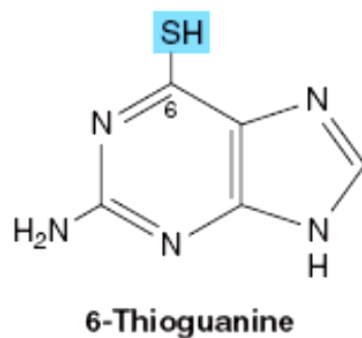
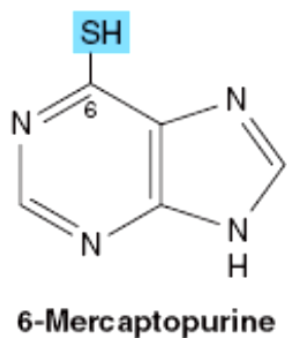
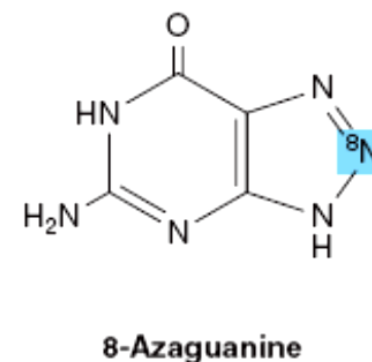
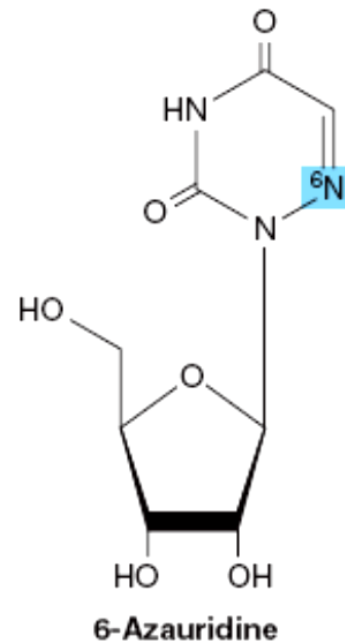
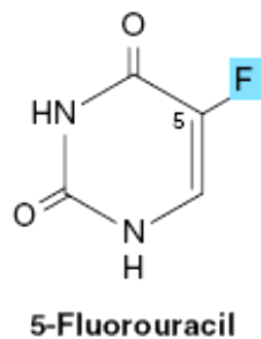
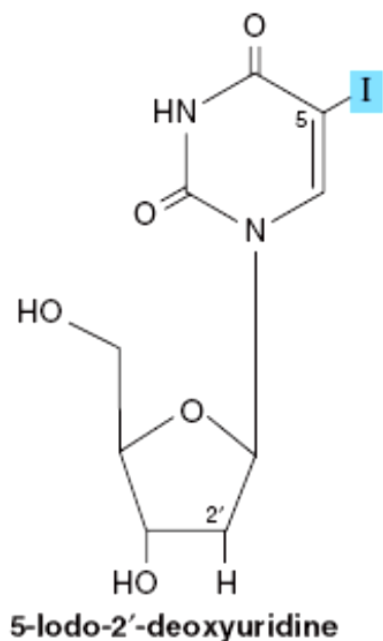


Figure 33-12. Selected synthetic pyrimidine and purine analogs.

DNA (arthritis urica)

- Primární a sekundární dna
- Akutní (záchvat) a chronická (dnavé tofy, urolitiáza) forma
- Celkové metabolické onemocnění - porucha metabolismu purinů
- Místní **nahromadění** solí kyseliny močové (**urátů**) v tkáních, v moči (klouby, ledviny), primární **hyperurikémie**
- Dnavé záchvaty – opakované záchvaty artritidy, typická lokalizace – metatarsofalangeální kloub palce (**podagra**; omagra, cheiragra...)
- Bolestivost při záchvatu – fagocytóza krystalků urátů
- Terapie: NSA, kolchicin – inhibice fagocytózy, allopurinol – inhibice xantinoxidázy, fenylbutazon a probenecid – inhibice resorpce

DUSÍKOVÁ BILANCE

Nutnost udržení AMK poolu. Směsi AMK.

Množství N v moči – indikátor intenzity nevratného rozpadu proteinů a AMK.

Dusíková rovnováha: množství N v moči = množství N v proteinech stravy

•**Negativní dusíková bilance:** ztráty převyšují příjem (hladovění, imobilizace, katabolismus, **chybění E-AMK!!!...**)

•**Pozitivní dusíková bilance:** příjem převyšuje ztráty (anabolika, růst, rekonvalescence...)

Syntéza a degradace tělesných bílkovin: 3–4g/kg tělesné hmotnosti (vyvážená strava)

Z toho: 5% - syntéza albuminů a rychle se obnovujících proteinů v játrech

U deficitní diety (energeticky, množstvím proteinů či E-AMK) – zpomalení proteosyntézy, kompenzačně – zpomalení degradace (ALE menšího stupně → ztráta tělesných proteinů)

KREATIN A KREATININ

KREATIN

Syntéza v játrech (methionin, glycin, arginin).

Fosforylace v kosterním svalu –
fosfokreatin.

KREATININ

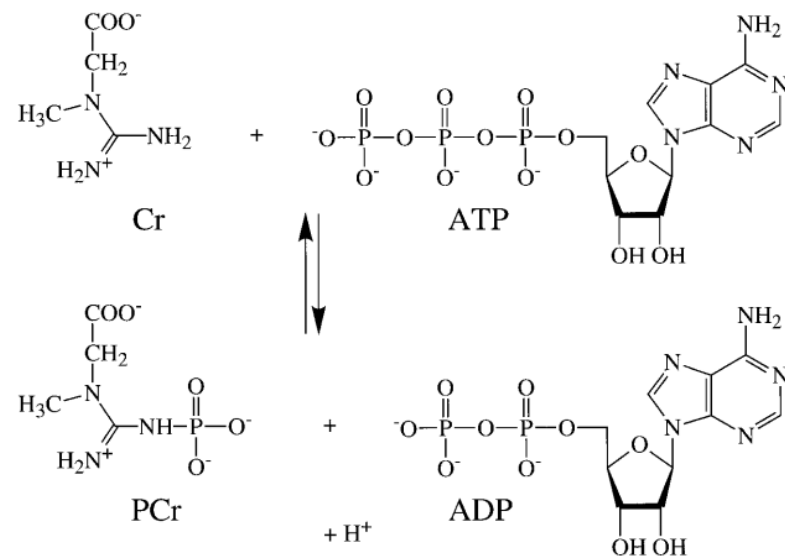
V moči z fosfokreatinu.

Rychlost vylučování relativně konstantní.

KREATINURIE

Fyziologická – u dětí, v těhotenství, po něm, občas i u negravidních.

Při rozpadu svalů – v obrovských množstvích (hladovění, DM, myopatie, thyreotoxikóza...)



Wyss M, Kaddurah-Daouk R: Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000, 80(3):1107-1213.

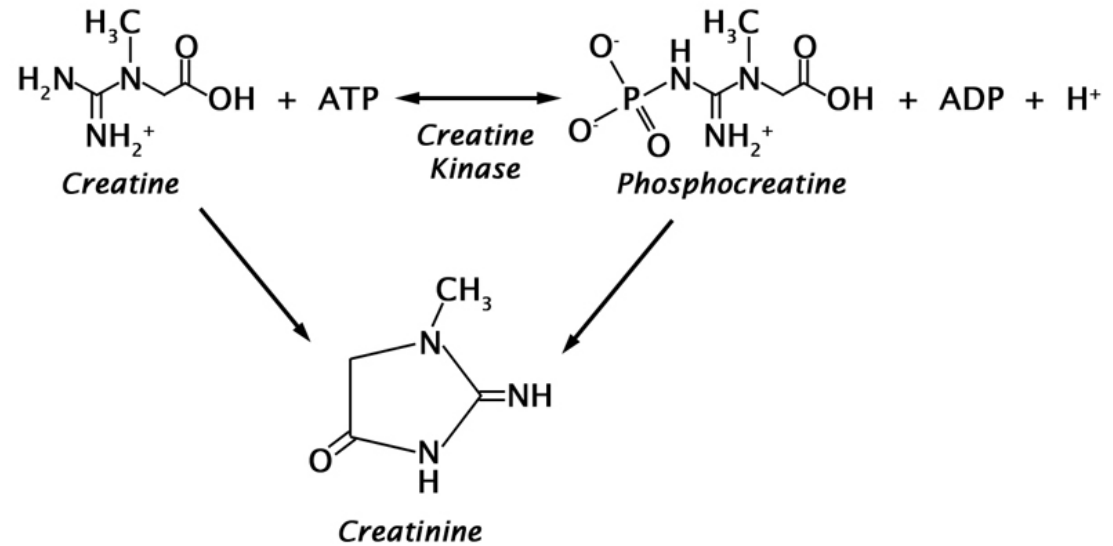
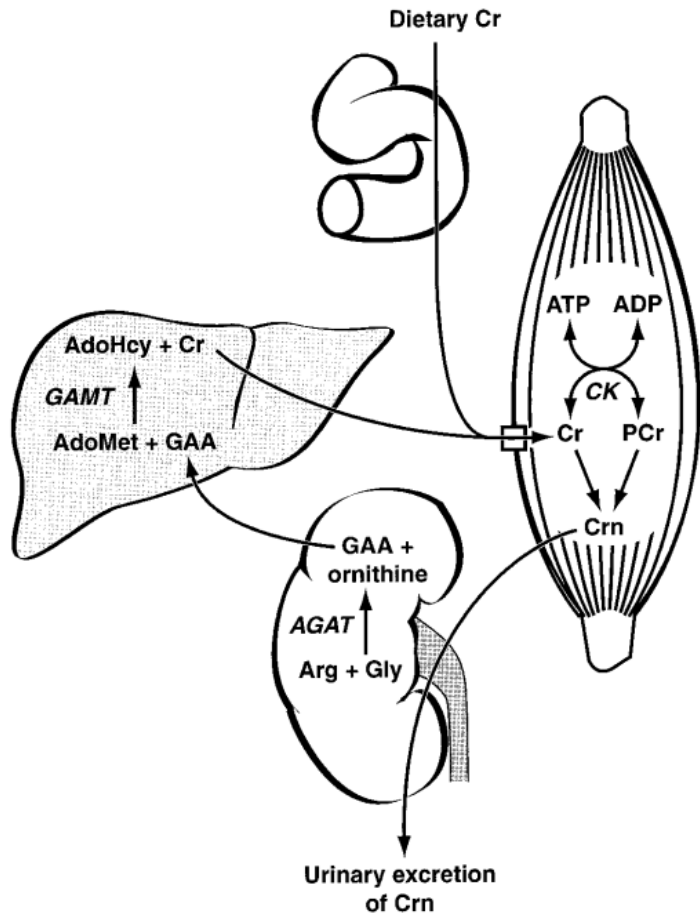


FIG. 4. Major routes of Cr metabolism in the mammalian body. The most part (up to 94%) of Cr is found in muscular tissues. Because muscle has virtually no Cr-synthesizing capacity, Cr has to be taken up from the blood against a large concentration gradient by a saturable, Na⁺- and Cl⁻-dependent Cr transporter that spans the plasma membrane (□). The daily demand for Cr is met either by intestinal absorption of dietary Cr or by de novo Cr biosynthesis. The first step of Cr biosynthesis probably occurs mainly in the kidney, whereas the liver is likely to be the principal organ accomplishing the subsequent methylation of guanidinoacetic acid (GAA) to Cr. It must be stressed that the detailed contribution of different bodily tissues (pancreas, kidney, liver, testis) to total Cr synthesis is still rather unclear and may vary between species (see text). The muscular Cr and PCr are nonenzymatically converted at an almost steady rate (~2% of total Cr per day) to creatinine (Crn), which diffuses out of the cells and is excreted by the kidneys into the urine.

Wyss M, Kaddurah-Daouk R: Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000, 80(3):1107-1213.

PORUCHY METABOLISMU BÍLKOVIN

ZMĚNY KVANTITATIVNÍ

Proteinémie = hladina krevních bílkovin.

Kontrolována:

1. Přívodem plnohodnotných bílkovin a jejich využitím
2. Syntézou bílkovin
3. Katabolismem a ztrátou bílkovin z organismu

Ad 1) poruchy výživy, zvláštní výživové směry

Ad 2) nemoci jater, endokrinní poruchy

Ad 3) při redukci bílkovin ve stravě uvolní játra a svaly E-AMK

PORUCHY METABOLISMU BÍLKOVIN

ZMĚNY KVALITATIVNÍ

1. Dysproteinémie = změna zastoupení jednotlivých bílkovin (posun frakcí) – nefrotický syndrom, jaterní cirhóza, akutní zánětlivé reakce, chronické zánětlivé reakce, nádory
2. Paraproteinémie = přítomnost patologických imunoglobulinů (bez protilátkové specificity) – monoklonální imunopatie
3. Defektní proteinémie = některá ze složek krevních bílkovin chybí nebo je snížena (1/10 – 1/1000 normálních hodnot) – syndromy nedostatku protilátek, symptomatické hypo- a dysgamaglobulinémie (familiární chybění IgA), polyklonální hypergamaglobulinémie

PORUCHY METABOLISMU AMINOKYSELIN

1. Poruchy metabolismu AMK při hypovitaminózách a avitaminózách
2. vit. C (syntéza kolagenu – hydroxylace prolinu; metabolické osteopatie, hemoragie, špatné hojení ran), vit. B6 (metabolismus tryptofanu – nedostatek kyseliny nikotinové)
3. Poruchy metabolismu AMK při chorobách jater – regulace hladiny AMK v plazmě (transaminace, oxidace, dekarboxylace, deaminace, amoniak, močovina, ledviny); špatně rozpustné AMK (cystin, tyrosin) mohou v moči vykrystalizovat; jaterní encefalopatie, jaterní kóma, glutamin v mozkomíšním moku

AMYLOIDÓZA

= infiltrace orgánů amyloidem (komplexy (fragmentů) proteinu + koprecipitáty)

Imunoalterační mechanismus choroby

Primární a sekundární amyloidóza

Primární – idiopatická; postiženo srdce, svaly, GIT; starší lidé; bez rozdílu pohlaví

Sekundární – komplikace chronických zánětlivých onemocnění, nádorů; častější; postižena ledvina (nejčastěji), slezina, játra, nadledviny

Nemoci	Proteiny
Alzheimerova choroba	Amyloid- β
Parkinsonova choroba	α -Synuclein
Diabetes mellitus typ II.	Amylin
Amyotrofická laterální sklerosa	Superoxid dismutasa
Amyloidosa spojená s hemodialisou	β 2-mikroglobulin
Cystická fibrosa	Cystická fibrosa transmembránový regulátor (chloridový kanál)
Srpkovitá anémie	Hemoglobin
Hungtingtonova choroba	Huntingtin
Creutzfeldt-Jakobova nemoc	Prion protein
Amyloidosy	10 různých proteinů

