

# 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**

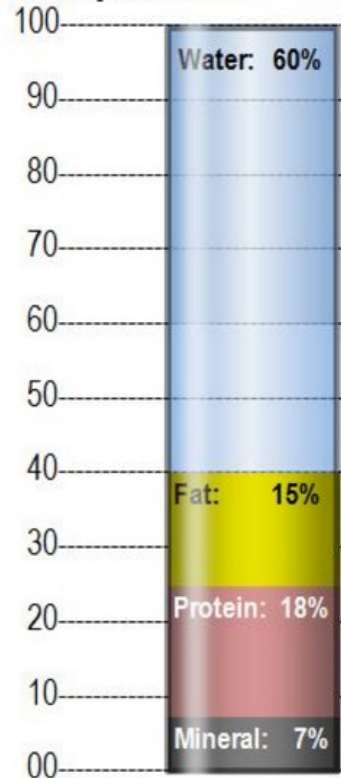
## PORUCHY METABOLISMU

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

### METABOLISMUS

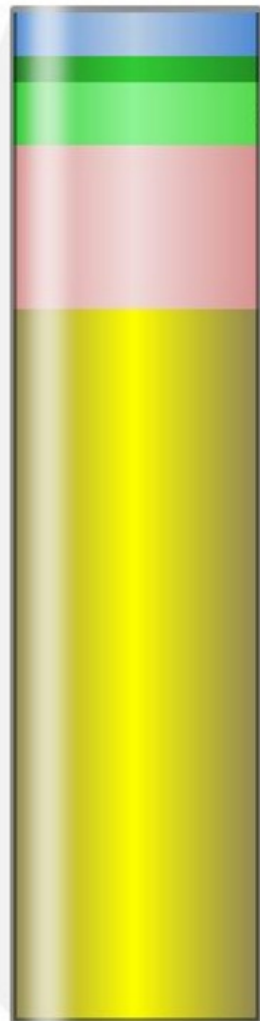
- Proteinů
- Sacharidů
- Lipidů

## Total Body Composition



Total solids = 40%  
Total Fluid = 60%

## Total body metabolic fuel



23.3 grams of circulating nutrients: 113 kcal

75g hepatic glycogen: 300 kcal

150g muscle glycogen: 600 kcal

6kg protein: 24,000 kcal

15kg fat: 141,000 kcal

## Circulating fuel

20g glucose: 80 kcal

3g triglycerides: 30 kcal

0.3g free fatty acids: 3 kcal

In total: in storage there is 165,900 kcal; in circulation there is 113kcal.

# VÝŽIVA

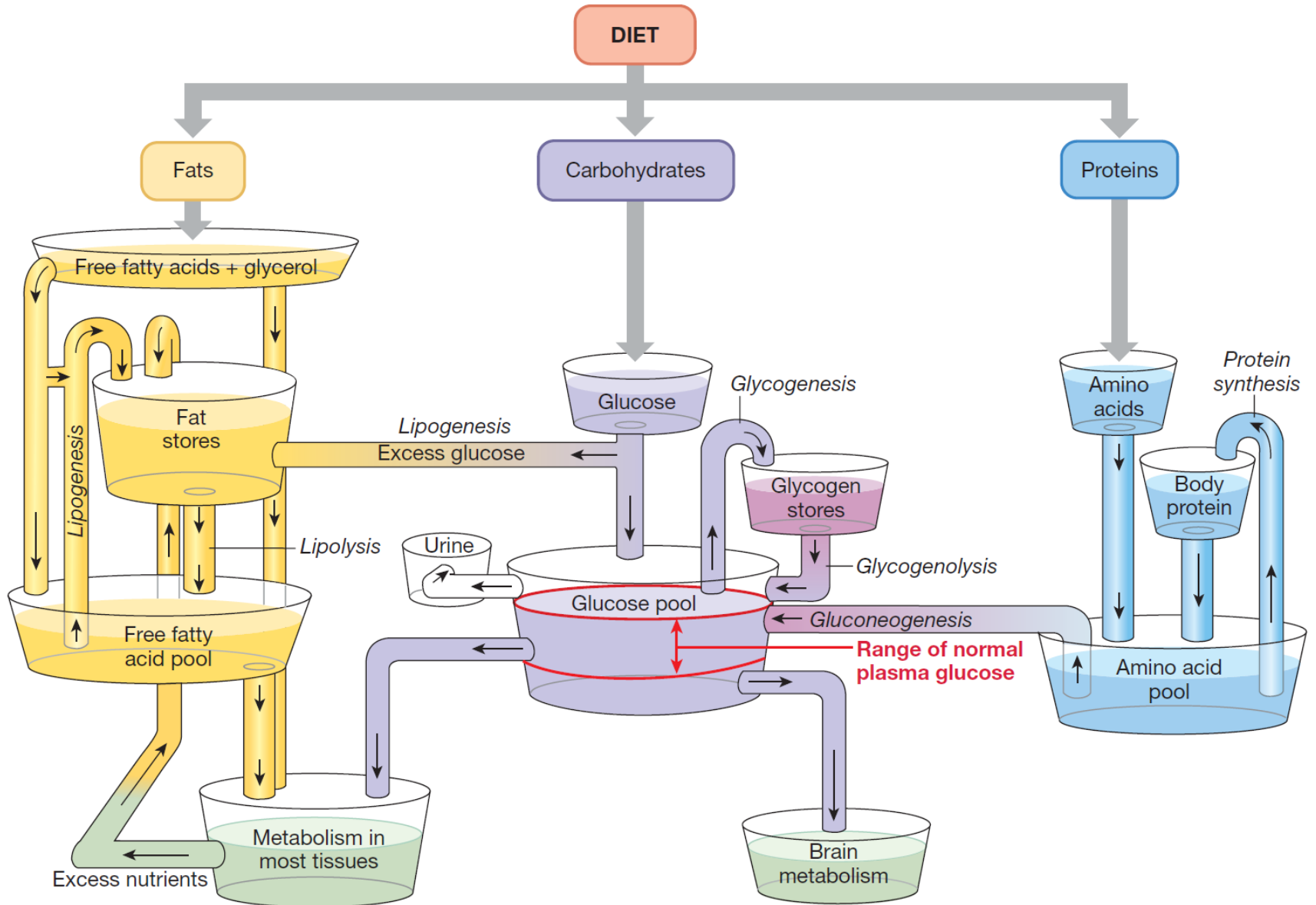
**Vyvážená strava** člověka musí obsahovat:

- **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

## NUTRIENT POOLS AND METABOLISM



■ **Fig. 22.3** Adapted from L. L. Langley, *Homeostasis* (New York: Reinhold, 1965).



# Metabolism Summary

**Proteins**  
amino acids

**Carbohydrates**  
glucose, fructose,  
galactose

**Fats and Lipids**  
fatty acid,  
glycerol

**Nitrogen Pool**

tissue protein

$\text{NH}_3$

**Glycogen**

**Glucose-6-Phosphate**

glycogenesis

glycogenolysis

glycolysis

gluconeogenesis

**Lactic Acid**

**Pyruvic Acid**

**Lipogenesis**

**Fatty Acid Spiral**

**acetyl Co A**

**Urea Cycle**

urea

**Citric Acid Cycle**

$\text{CO}_2$

**Electron Transport Chain**

$2\text{H}^+$

ADP

ADP

ADP

$\text{O}_2$

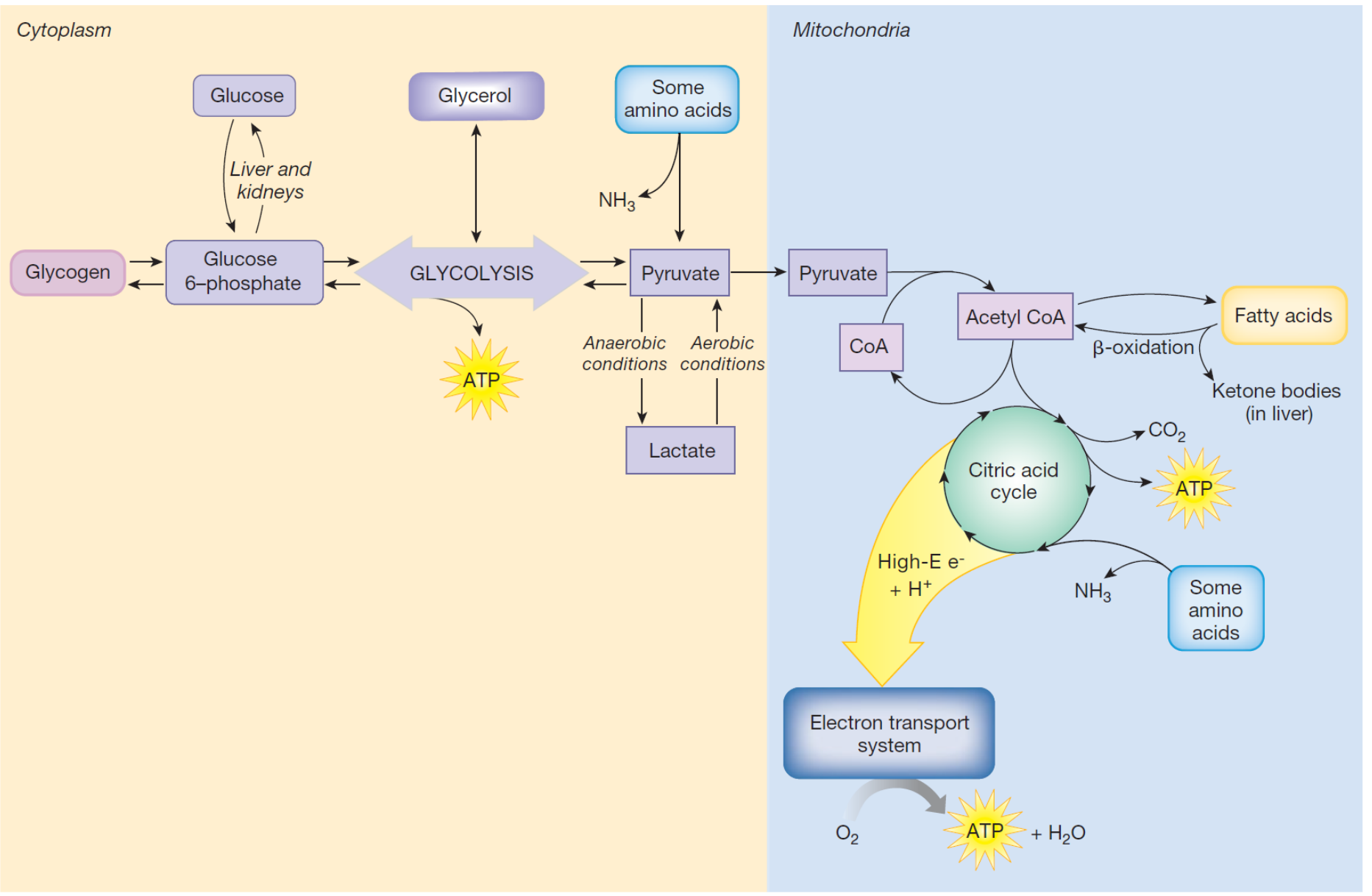
ATP

ATP

ATP

$\text{H}_2\text{O}$

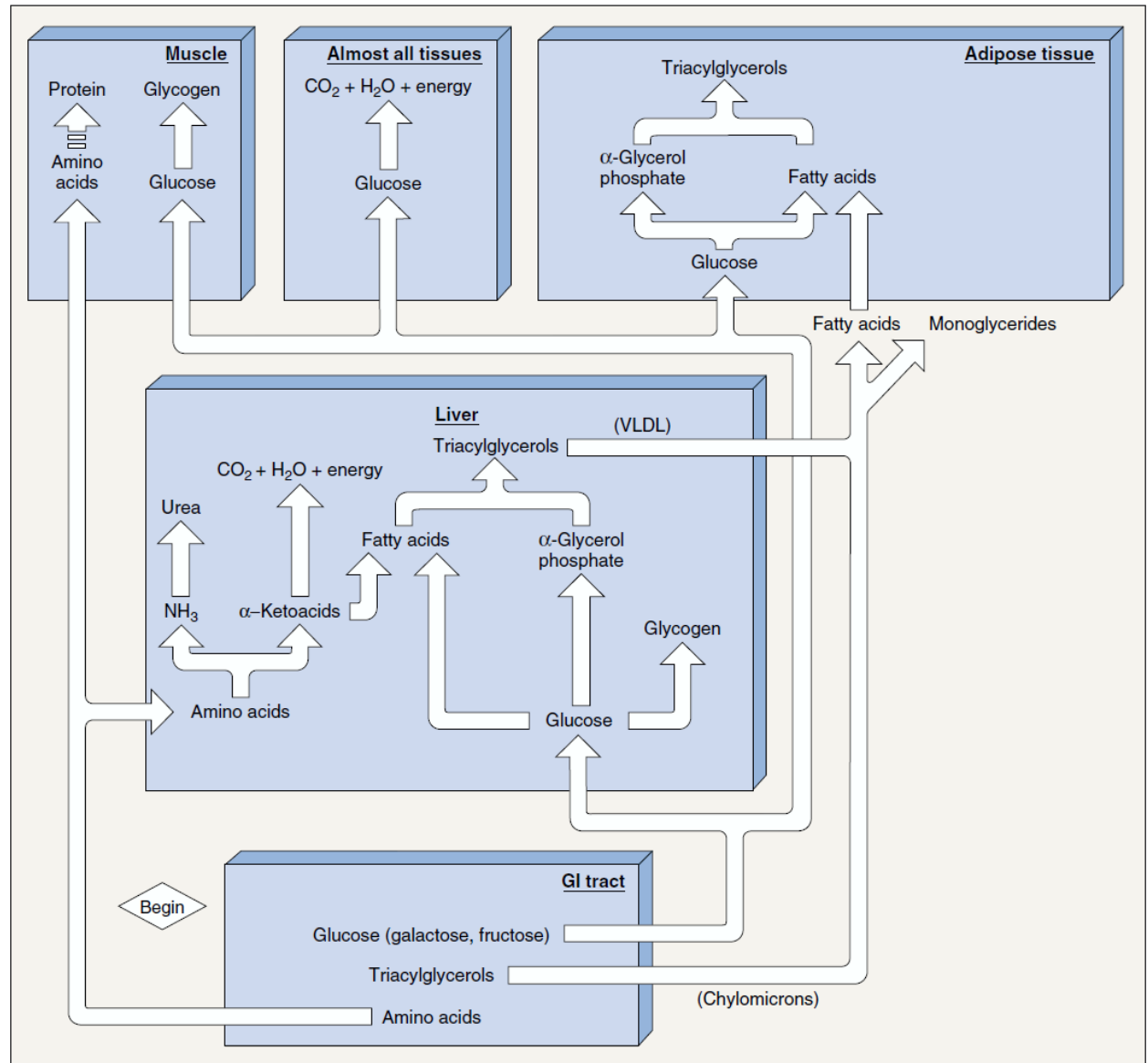
$2\text{e}^-$



**(b) Fates of Nutrients in Fed-State and Fasted-State Metabolism**

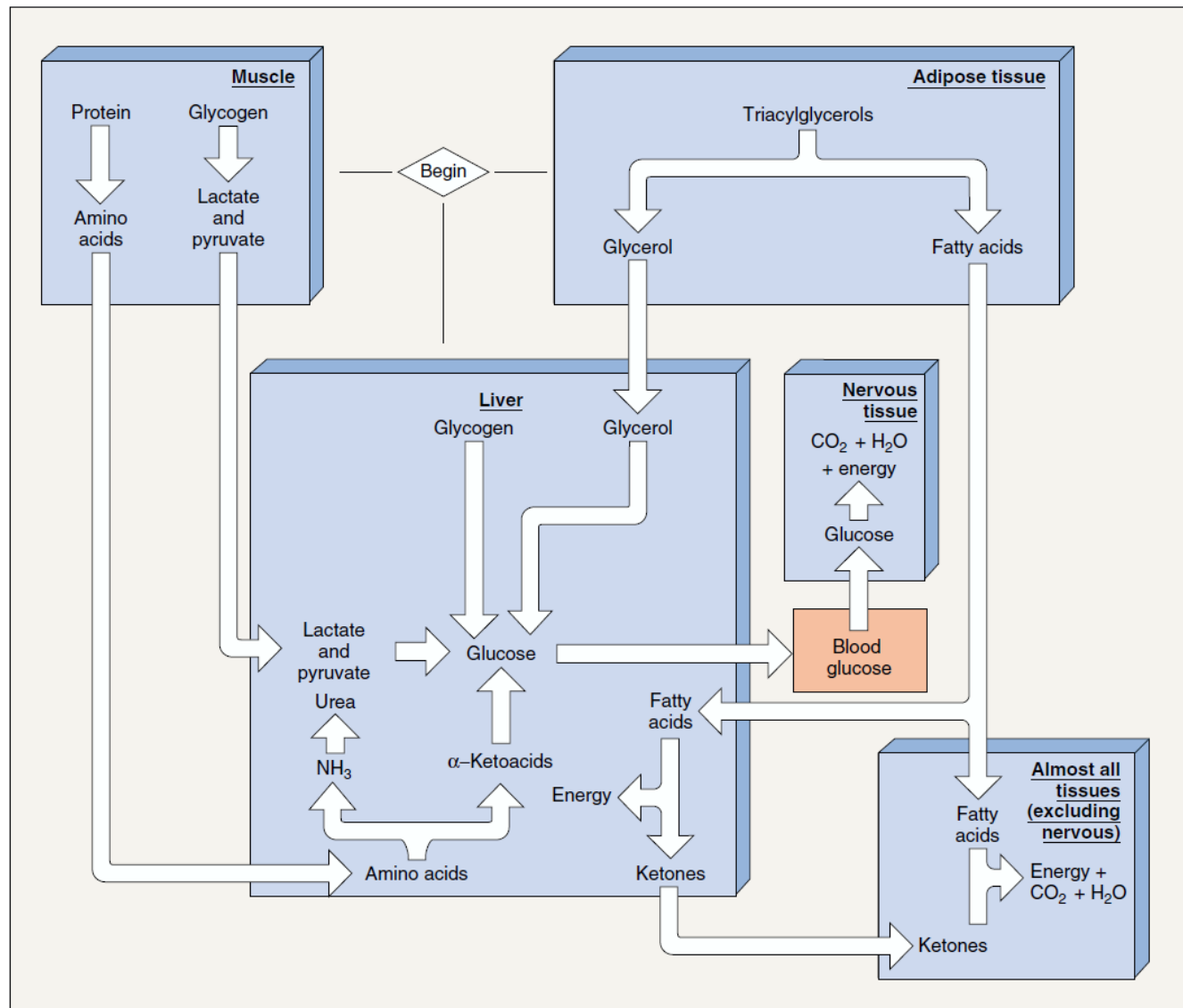
**TABLE 18–1 Summary of Nutrient Metabolism during the Absorptive Period**

1. Energy is provided primarily by absorbed carbohydrate.
2. There is net uptake of glucose by the liver.
3. Some carbohydrate is stored as glycogen in liver and muscle, but most carbohydrate and fat in excess of that utilized for energy are stored mainly as fat in adipose tissue.
4. There is some synthesis of body proteins, but many of the amino acids in dietary protein are utilized for energy or converted to fat.



**FIGURE 18–1**

Major metabolic pathways of the absorptive state. The arrow from amino acids to protein in muscle is dashed to denote the fact that excess amino acids are not stored as protein (see text). All arrows between boxes denote transport of the substance via the blood. VLDL = very low density lipoproteins.

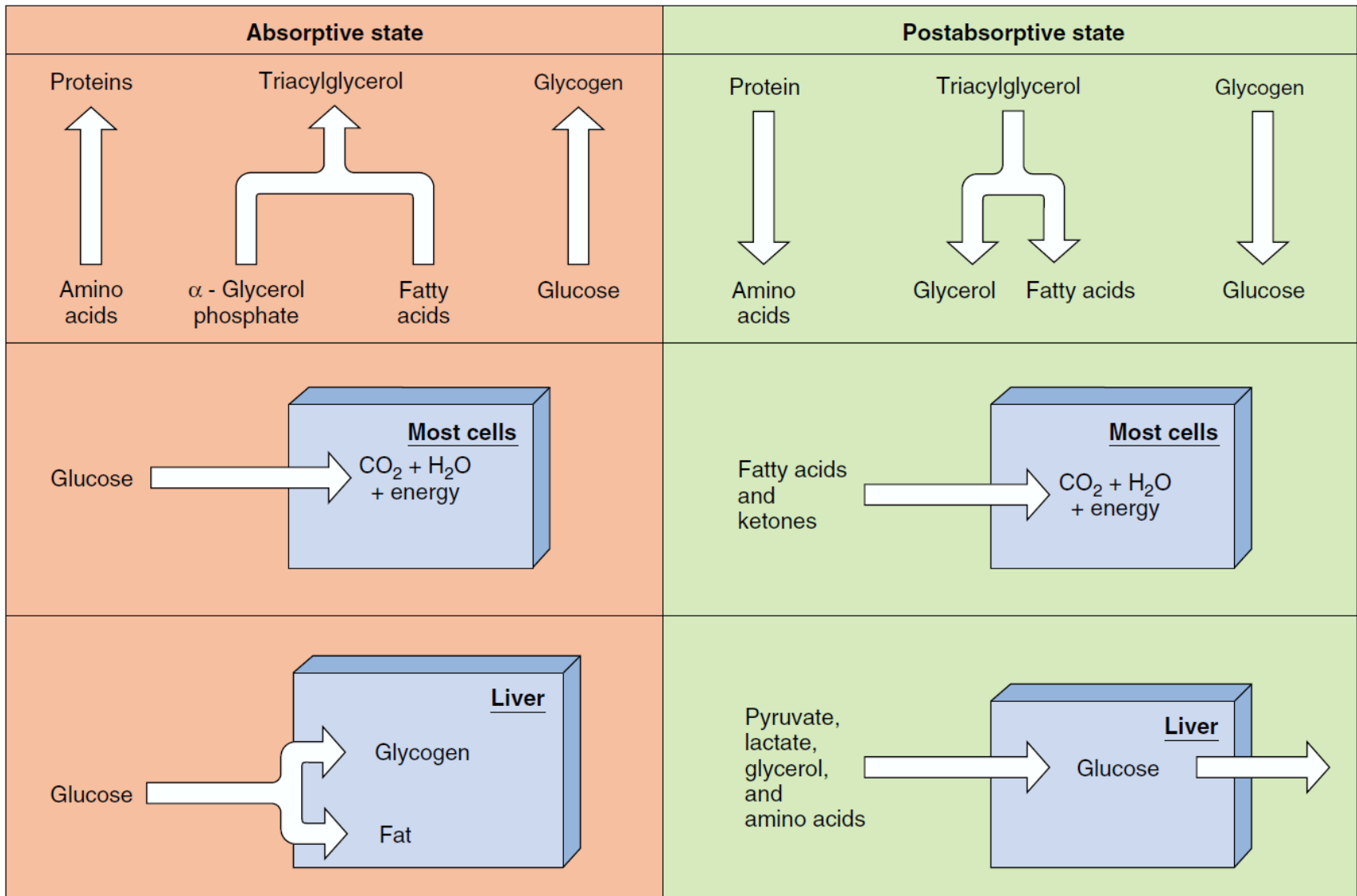


**FIGURE 18-2**

Major metabolic pathways of the postabsorptive state. The central focus is regulation of the blood glucose concentration. All arrows between boxes denote transport of the substance via the blood.

**TABLE 18-2 Summary of Nutrient Metabolism during the Postabsorptive Period**

1. Glycogen, fat, and protein syntheses are curtailed, and net breakdown occurs.
2. Glucose is formed in the liver both from the glycogen stored there and by gluconeogenesis from blood-borne lactate, pyruvate, glycerol, and amino acids. The kidneys also perform gluconeogenesis during a prolonged fast.
3. The glucose produced in the liver (and kidneys) is released into the blood, but its utilization for energy is greatly reduced in muscle and other nonneural tissues.
4. Lipolysis releases adipose-tissue fatty acids into the blood, and the oxidation of these fatty acids by most cells and of ketones produced from them by the liver provides most of the body's energy supply.
5. The brain continues to use glucose but also starts using ketones as they build up in the blood.

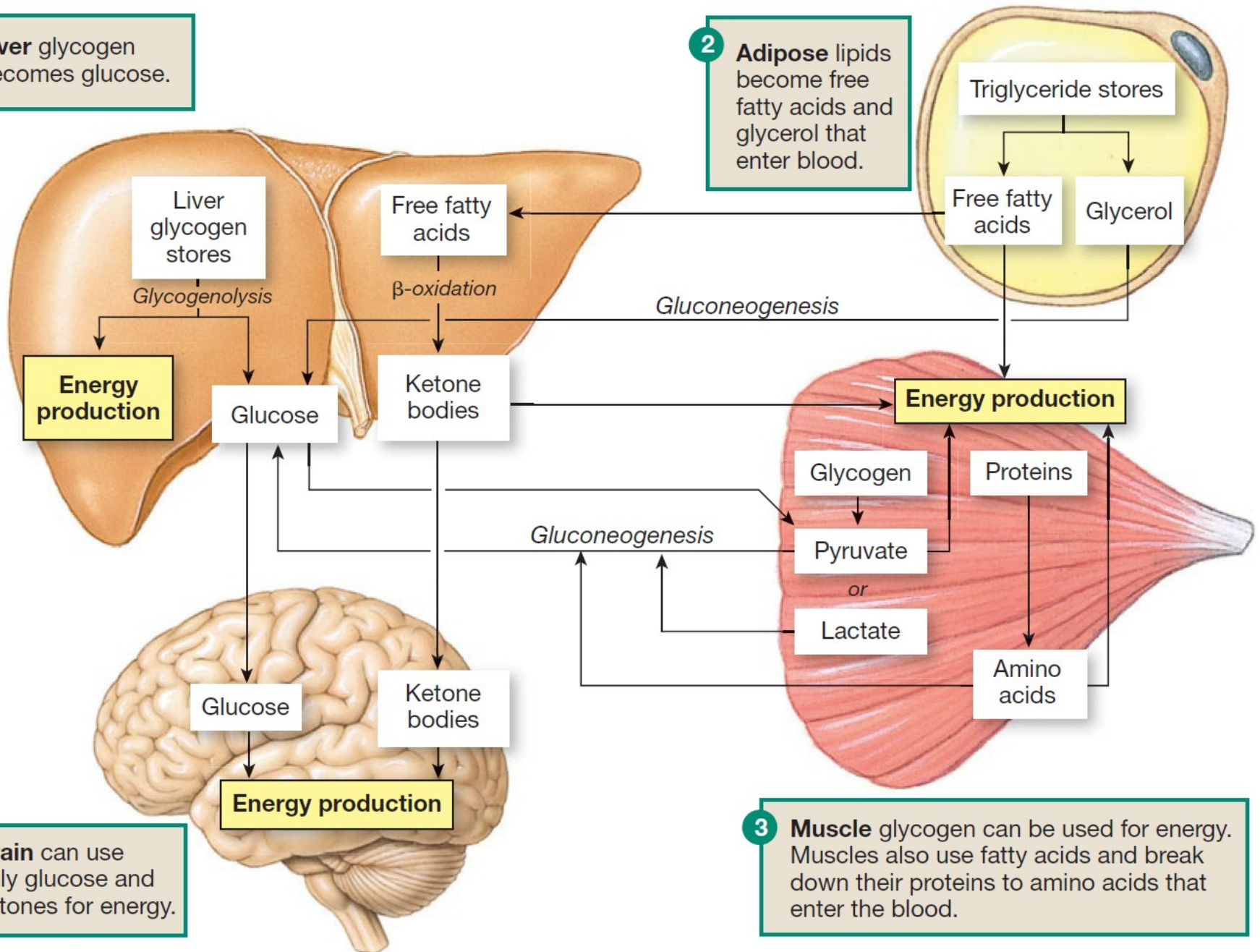


**FIGURE 18-3**

Summary of critical points in transition from the absorptive state to the postabsorptive state. The term “absorptive state” could be replaced with “actions of insulin,” and the term “postabsorptive state” with “results of decreased insulin.” The numbers at the left margin refer to discussion in the text.

**1** Liver glycogen becomes glucose.

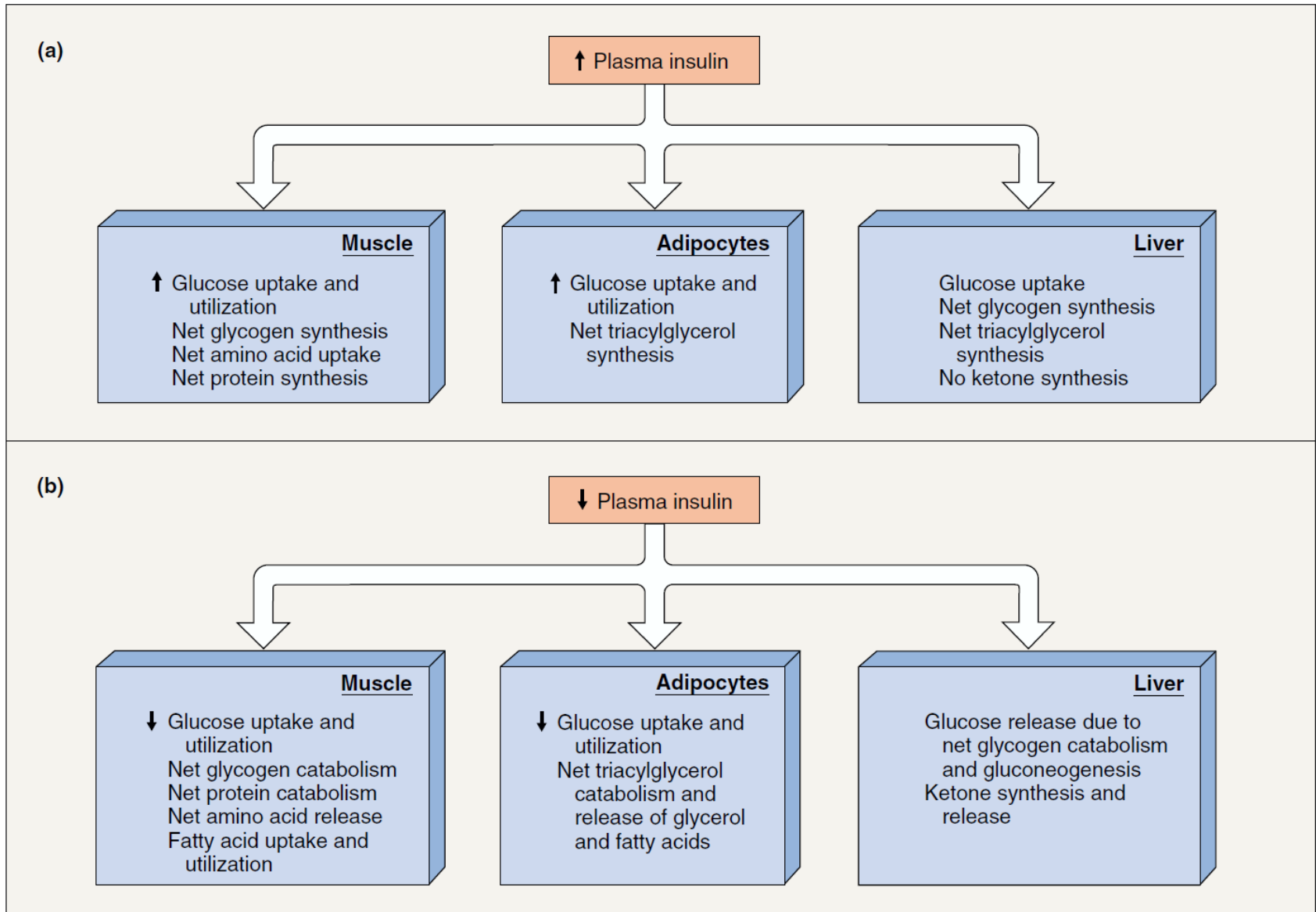
**2** Adipose lipids become free fatty acids and glycerol that enter blood.



NUTRIENT	ABSORBED AS	FED-STATE METABOLISM	FASTED-STATE METABOLISM
Carbohydrates	Glucose primarily; also fructose and galactose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Used immediately for energy through aerobic pathways* (<i>glycolysis</i> and <i>citric acid cycle</i>)</li> <li>• Used for lipoprotein synthesis in liver</li> <li>• Stored as glycogen in liver and muscle (<i>glycogenesis</i>)</li> <li>• Excess converted to fat and stored in adipose tissue (<i>lipogenesis</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycogen polymers broken down (<i>glycogenolysis</i>) to glucose in liver and kidney or to glucose 6-phosphate for use in glycolysis</li> </ul>
Proteins	Amino acids primarily plus some small peptides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Most amino acids go to tissues for protein synthesis*</li> <li>• If needed for energy, amino acids converted in liver to intermediates for aerobic metabolism (<i>deamination</i>)</li> <li>• Excess converted to fat and stored in adipose tissue (<i>lipogenesis</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteins broken down into amino acids</li> <li>• Amino acids deaminated in liver for ATP production or used to make glucose (<i>gluconeogenesis</i>)</li> </ul>
Fats	Fatty acids, triglycerides and cholesterol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stored as triglycerides primarily in the liver and adipose tissue* (<i>lipogenesis</i>)</li> <li>• Cholesterol used for steroid synthesis or as a membrane component</li> <li>• Fatty acids used for lipoprotein and eicosanoid synthesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triglycerides broken down into fatty acids and glycerol (<i>lipolysis</i>)</li> <li>• Fatty acids used for ATP production through aerobic pathways (<math>\beta</math>-<i>oxidation</i>)</li> </ul>

\* Primary fate

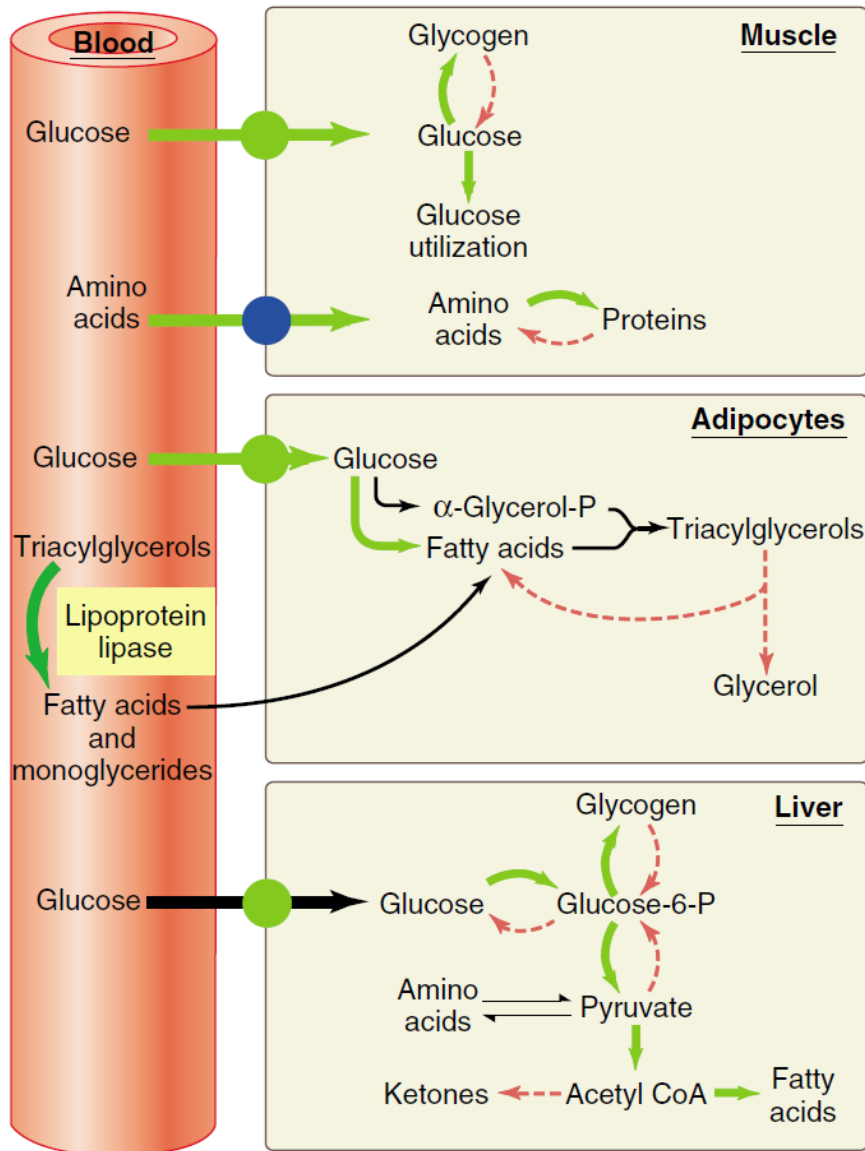




**FIGURE 18-4**

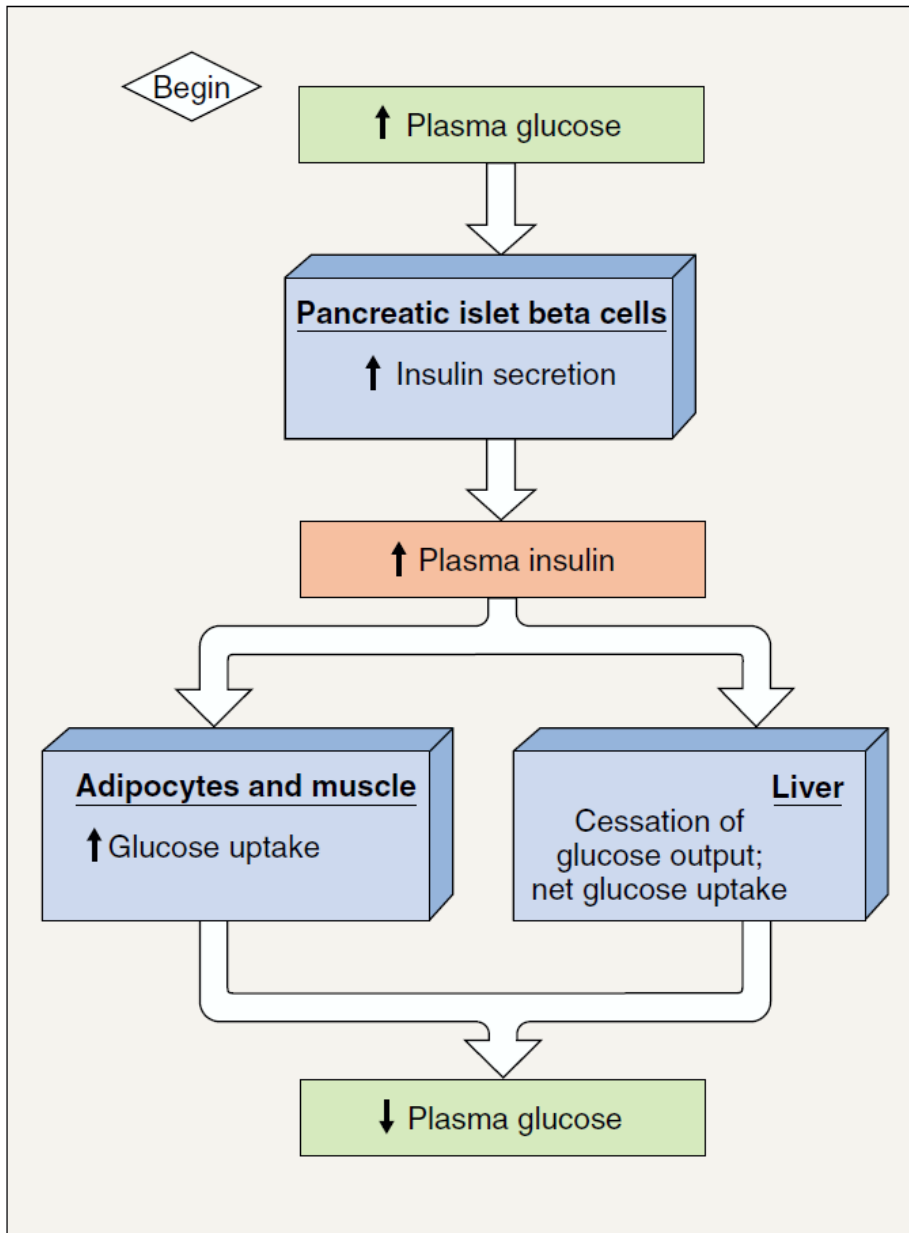
Summary of overall target-cell responses to (a) an increase or (b) a decrease in the plasma concentration of insulin. The responses in (a) are virtually identical to the absorptive state events of Figure 18-1 and the left panel of Figure 18-3; the responses in (b) are virtually identical to the postabsorptive state events of Figure 18-2 and the right panel of Figure 18-3. The biochemical events that underlie these responses to insulin are shown in Figure 18-6.





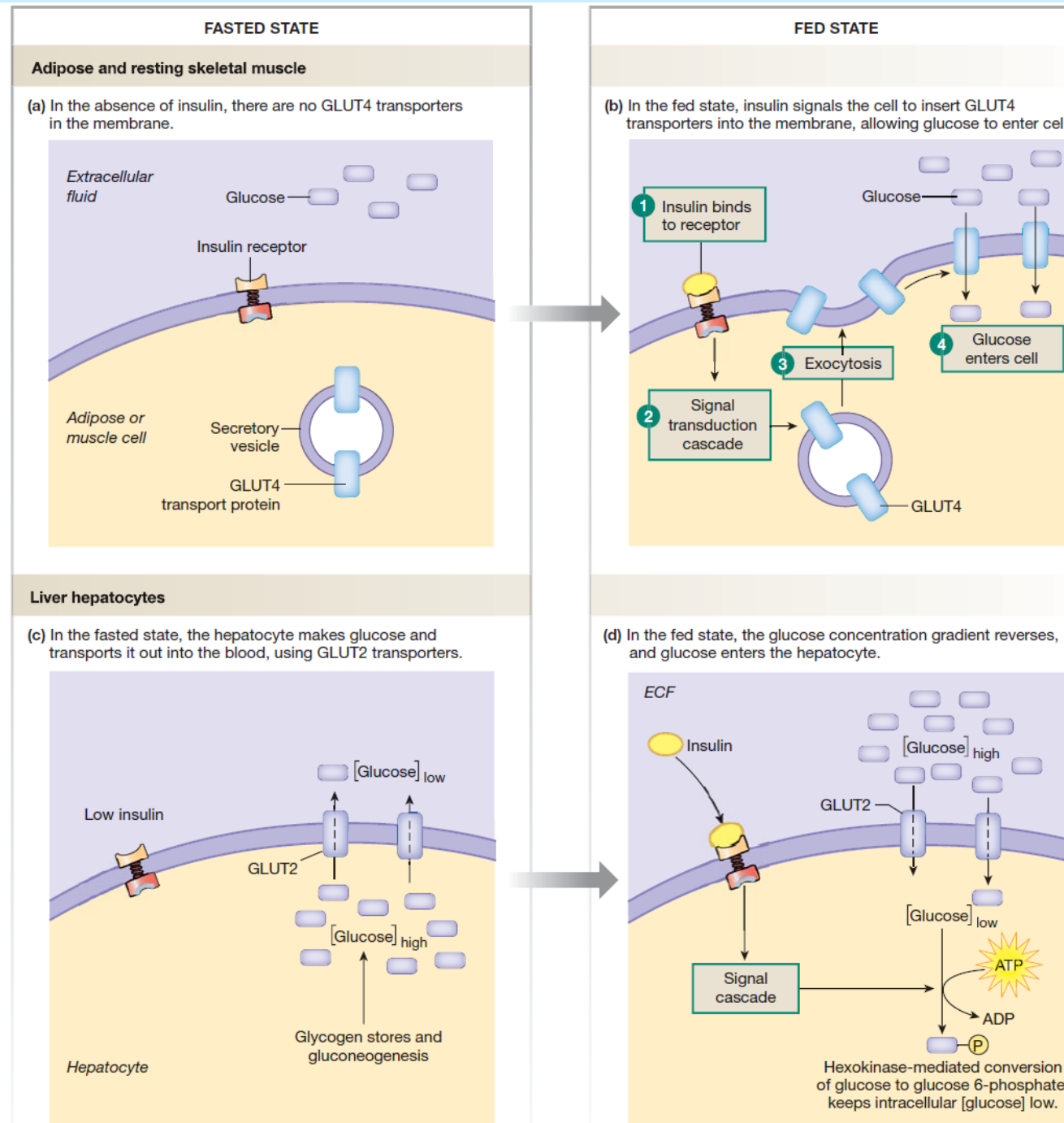
**FIGURE 18-6**

Reference illustration of the key biochemical events that underlie those responses of target cells to insulin summarized in Figure 18-4. Each green arrow denotes a process stimulated by insulin, whereas a dashed red arrow denotes inhibition by insulin. Except for the effects on the transport proteins for glucose and amino acids, all other effects are exerted on insulin-sensitive enzymes. The bowed arrows denote pathways whose reversibility is mediated by different enzymes (Chapter 4); such enzymes are commonly the ones influenced by insulin and other hormones. The black arrows are processes that are not *directly* affected by insulin but are enhanced in the presence of increased insulin as the result of mass-action.

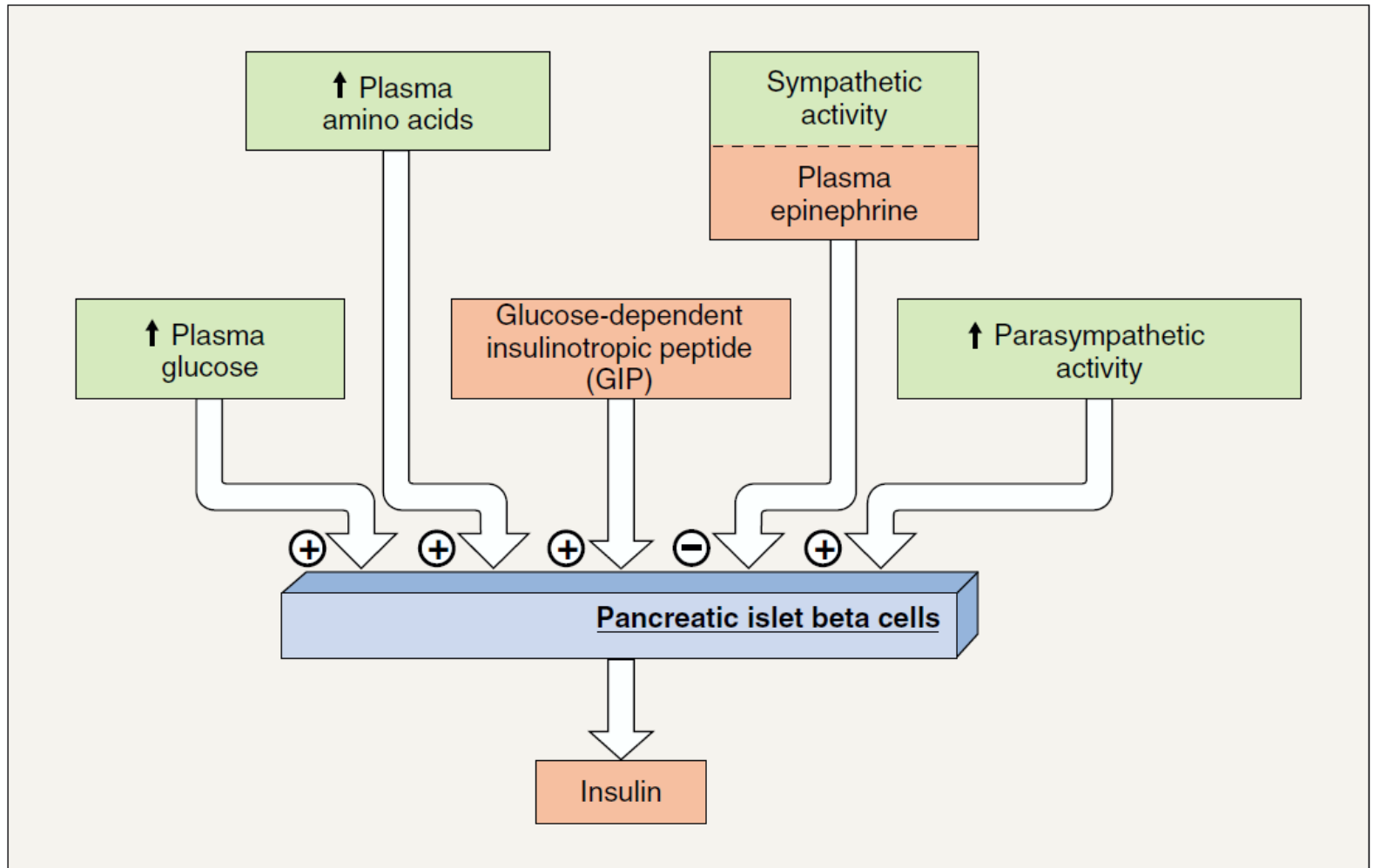


**FIGURE 18-7**

Nature of plasma glucose control over insulin secretion.

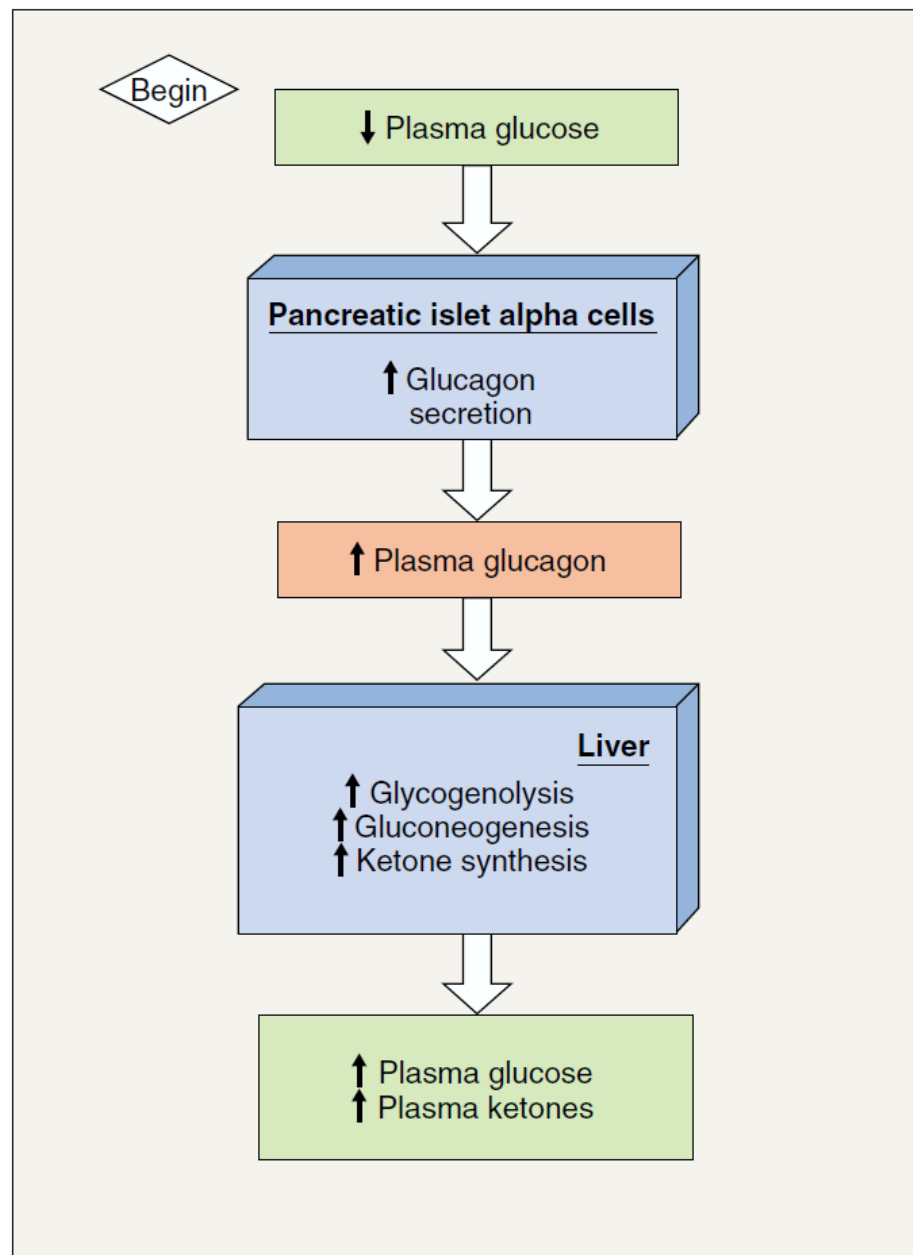


■ Fig. 22.17 Glucose transport in the fed and fasted states




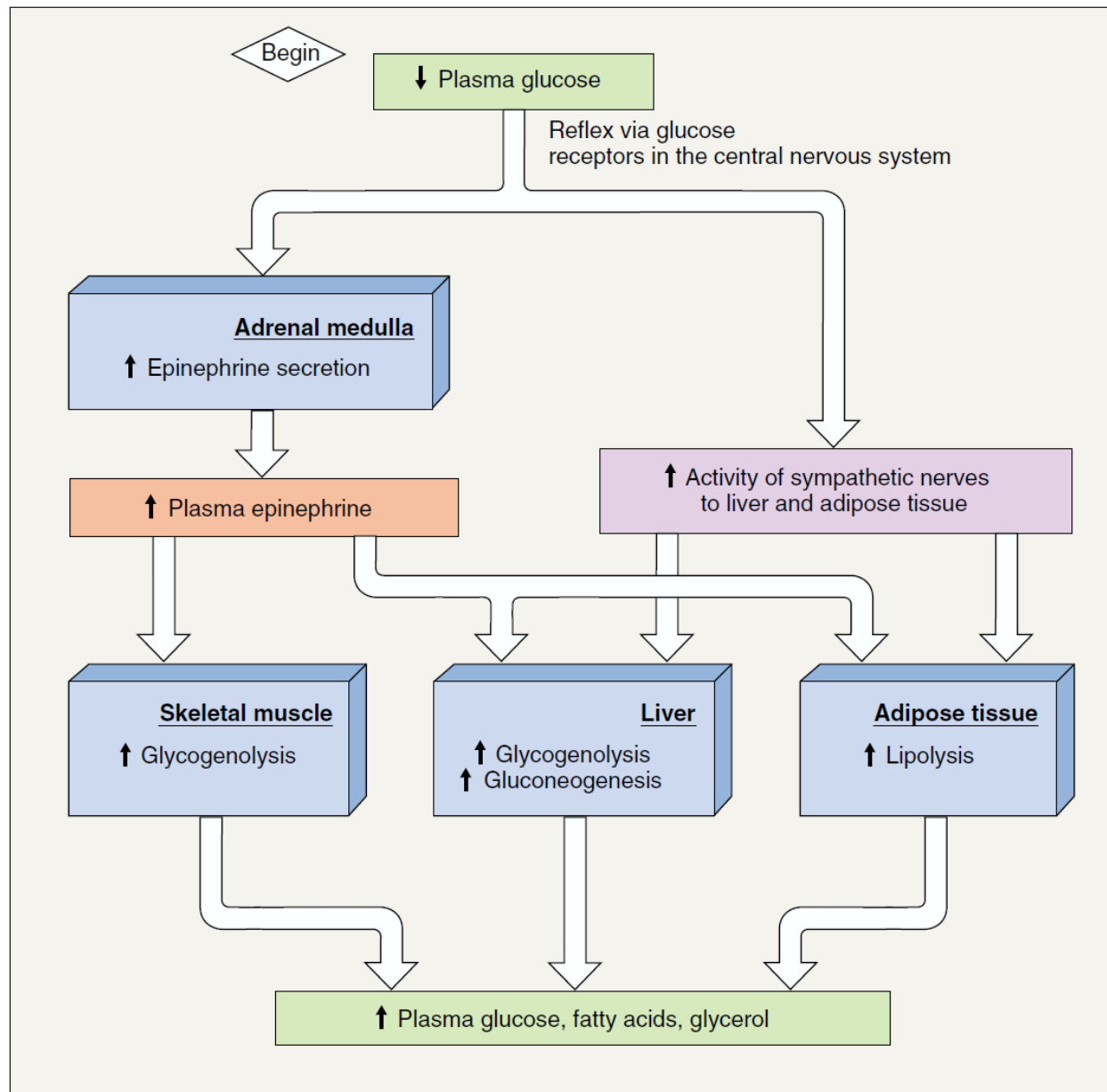
**FIGURE 18–8**

Major controls of insulin secretion. GIP is a gastrointestinal hormone.



**FIGURE 18-9**

Nature of plasma glucose control over glucagon secretion. 



**FIGURE 18–10**

Participation of the sympathetic nervous system in the response to a low plasma glucose concentration (hypoglycemia). Glycogenolysis in skeletal muscle contributes to increased plasma glucose by releasing lactate and pyruvate, which are converted to glucose in the liver.

**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, splanchnická 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

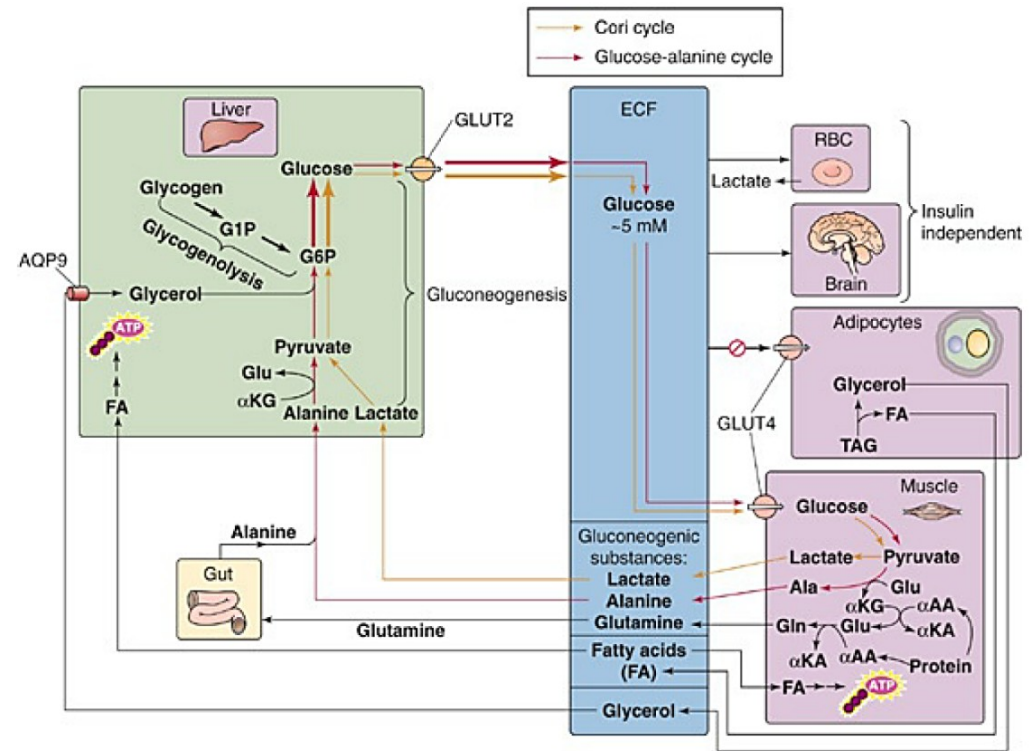
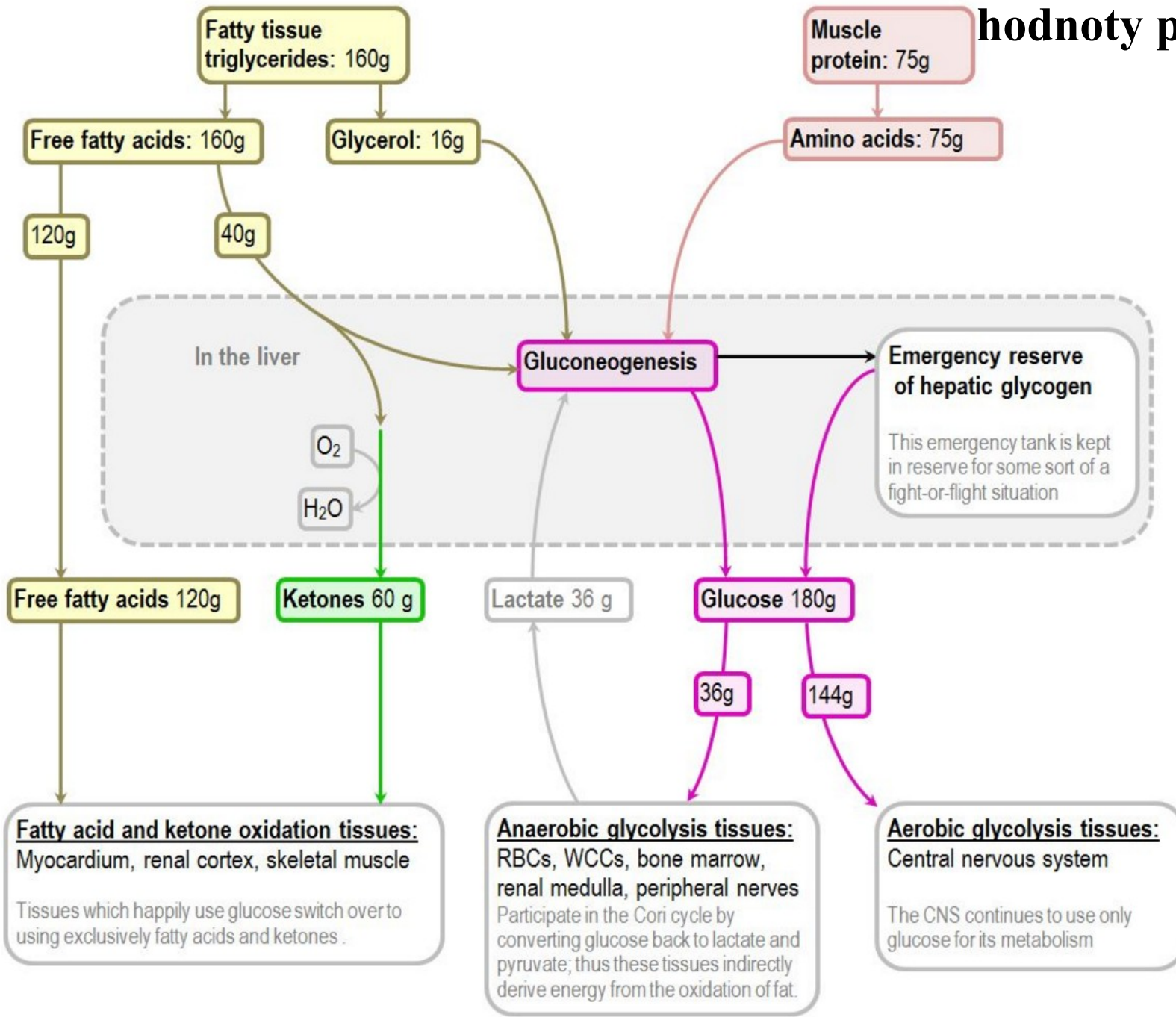
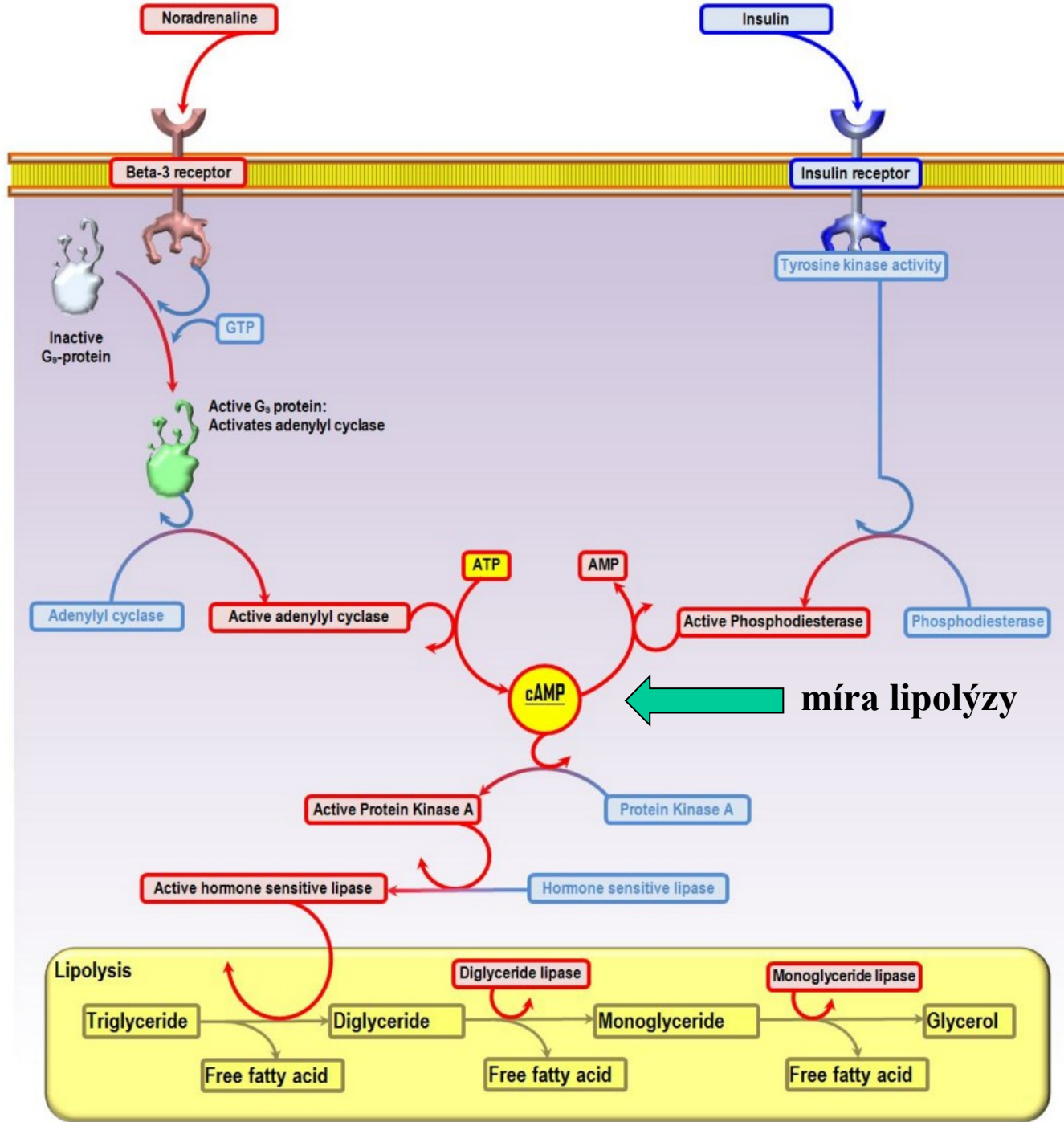


Figure 58-13 Overnight fast.  $\alpha$ AA,  $\alpha$ -amino acid; AQP9, aquaporin 9; ECF, extracellular fluid;  $\alpha$ KA,  $\alpha$ -keto acid;  $\alpha$ KG,  $\alpha$ -ketoglutarate.







# 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 ( $\beta$ -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 tkáně, hormonální změny (leptin, FSH, LH – anovulace)

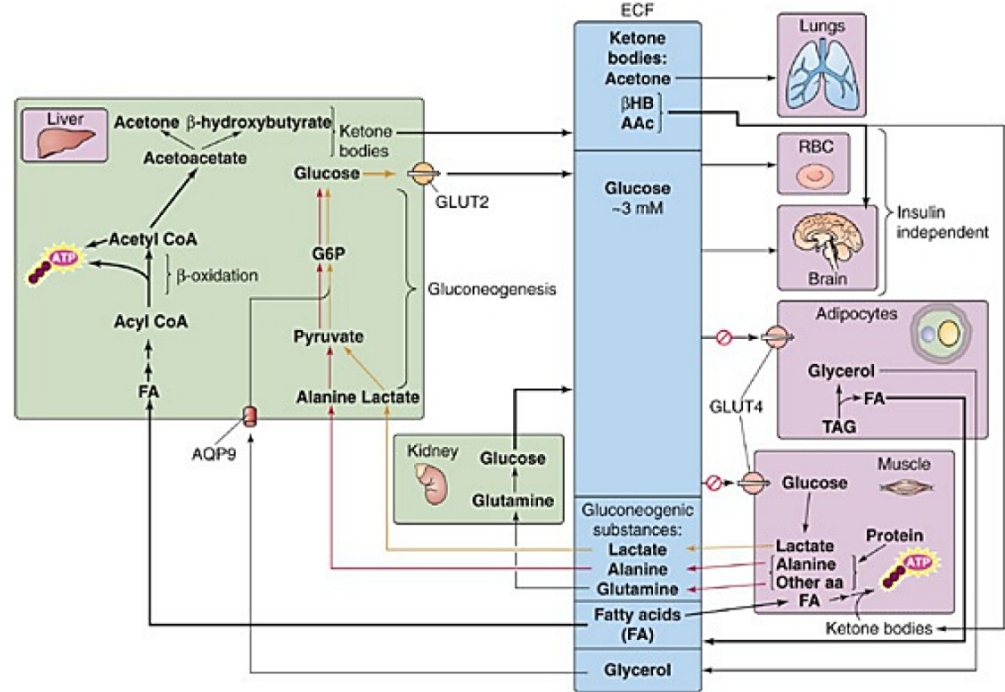
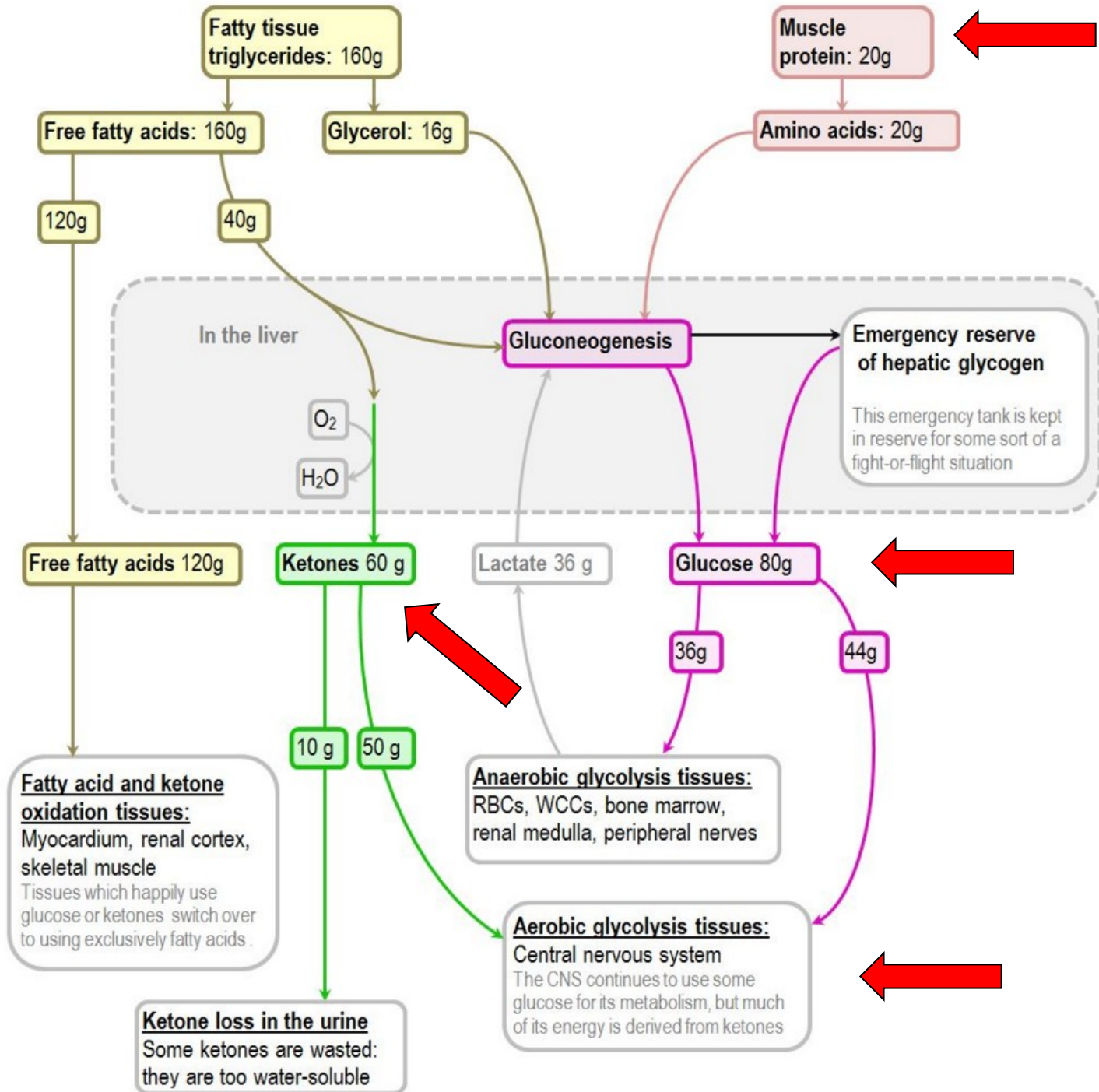


Figure 58-14 Prolonged starvation. AAC, acetoacetyl; ECF, extracellular fluid;  $\beta$ HB,  $\beta$ -hydroxybutyrate.

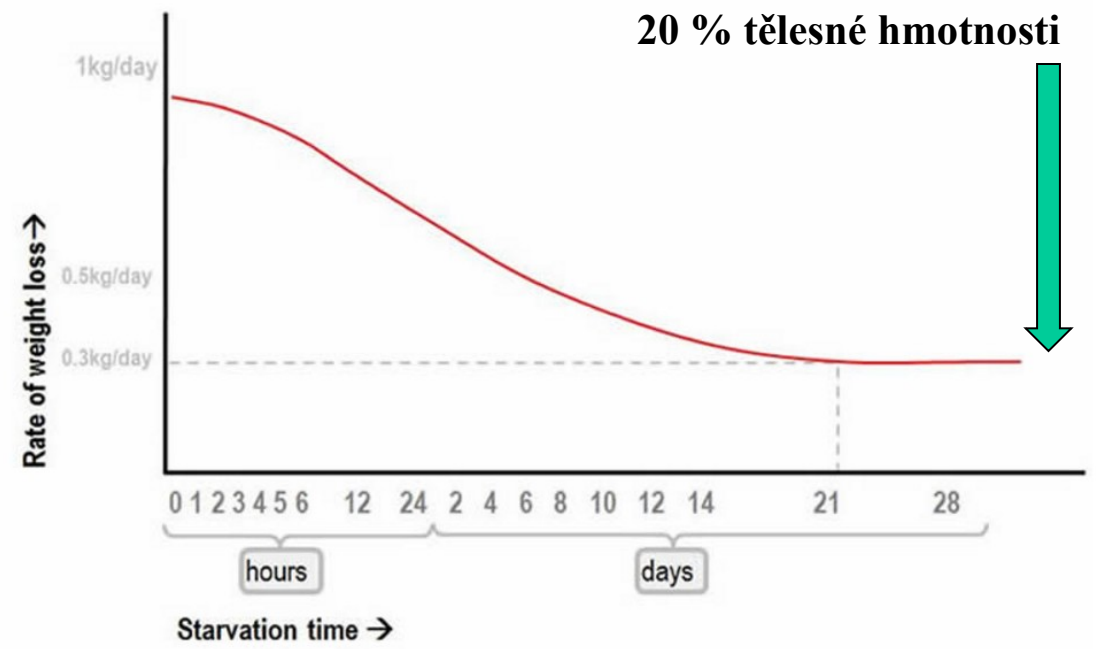
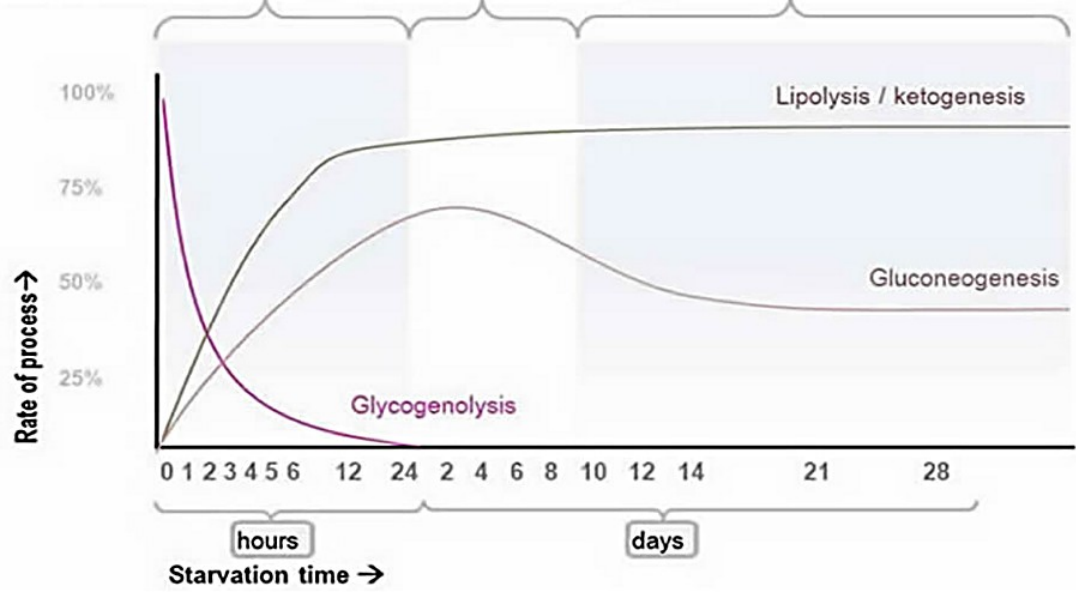


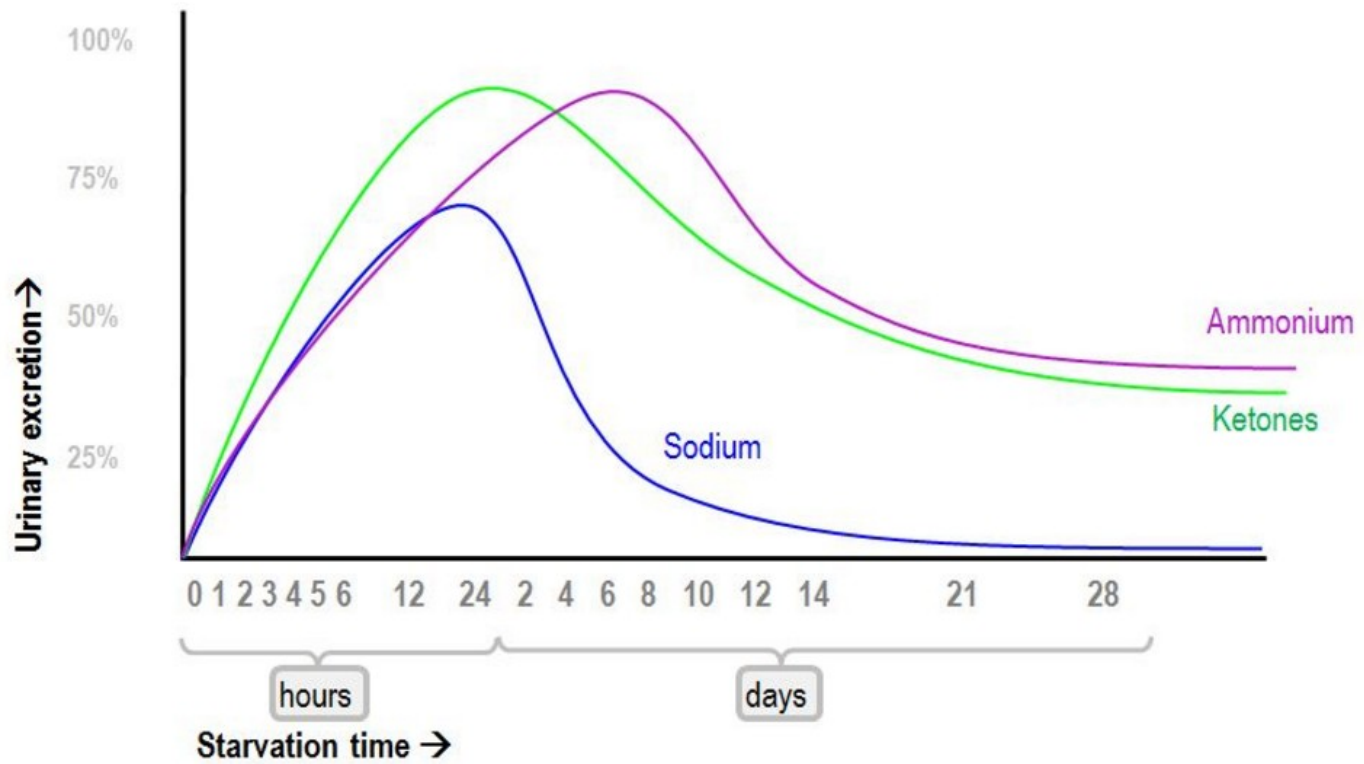


**Post-absorptive phase:**  
The CNS and many other tissues preferentially use glucose, produced from glycogen breakdown

**Gluconeogenic phase:**  
Protein catabolism is used to feed glucose to the CNS, while other tissues feed on ketones and fat

**Protein conservation phase:**  
Protein catabolism is decreased to a minimum, fatty acids are used everywhere and ketones instead of glucose fuel the CNS

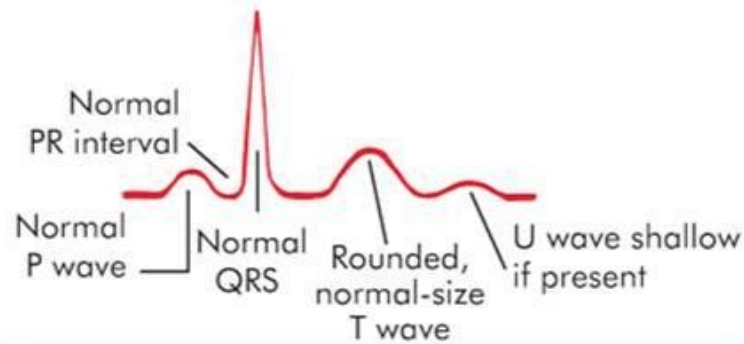




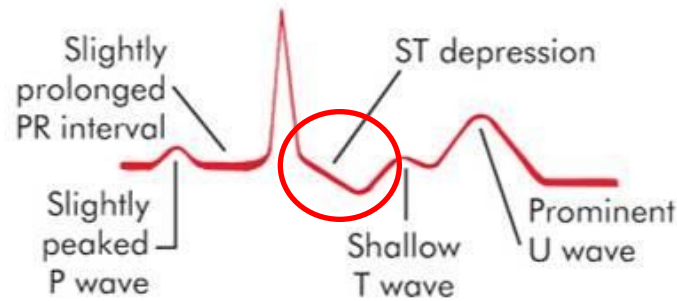
## Další změny v důsledku hladovění:

- 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

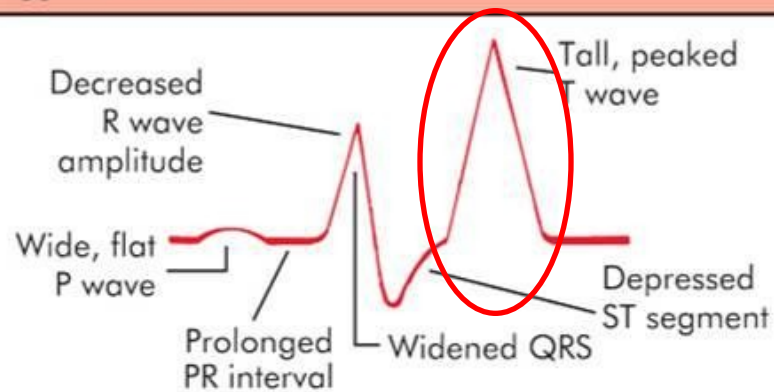


Fig. 4-7. Electrocardiogram Changes with Potassium Imbalance



# 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

**glykogensynthasa I**

**fosforylase b**

fosfatasa

fosfatasa

**proteinkinasa**

**fosforylasakinas**

aktivovatelná svalovou  
prací

**glykogensynthasa D**  
aktivovatelná glukosa-6-fosfátem

**fosforylase a**

**POKLES TVORBY (převaha odbourávání) GLYKOGENU**

Poznámky:

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

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

Fosforylase a = fosforylovaná, aktivní tetramer

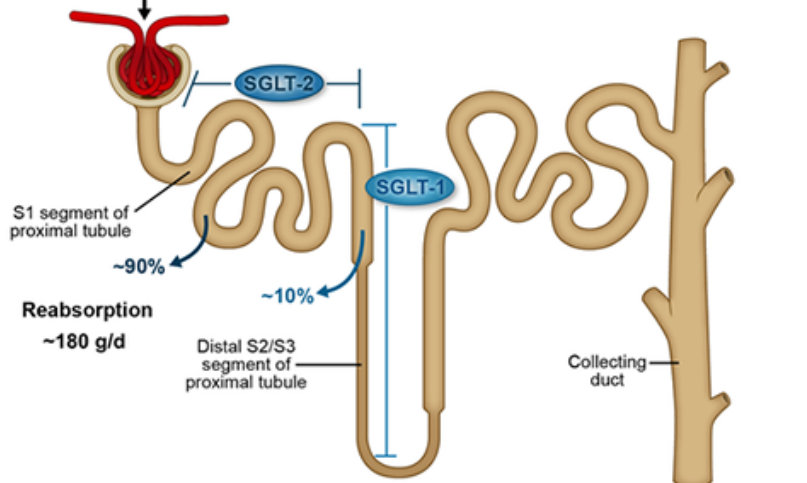
Fosforylase b = inaktivní dimer

# GLYKOSURIE

- **Renální glykosurie** (vrožený defekt glukózového transportu v ledvinách, glykémie je normální)
- **Alimentární glykosurie** (renální práh pro glukózu = 10mmol/l)
- Pozn. inhibitory SGLT2

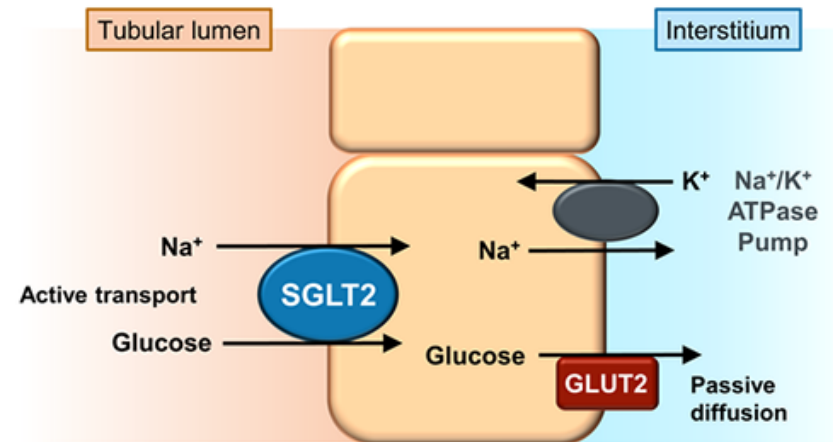
## The Kidney and Glucose Homeostasis

~180 g of glucose filtered per day



Chao EC, Henry RR. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:551-559.<sup>[2]</sup>

## Cellular Glucose Homeostasis



Nair S, Wilding JP. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:34-42.<sup>[3]</sup>

# 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 $\mu$ M/l
- Vázané na molekuly albuminů
- Rychlý obrat (cca 8g/hod): 50% - oxidace, 50% - reesterifikace do triglyceridů

• Celkový **cholesterol**: 185mg/l

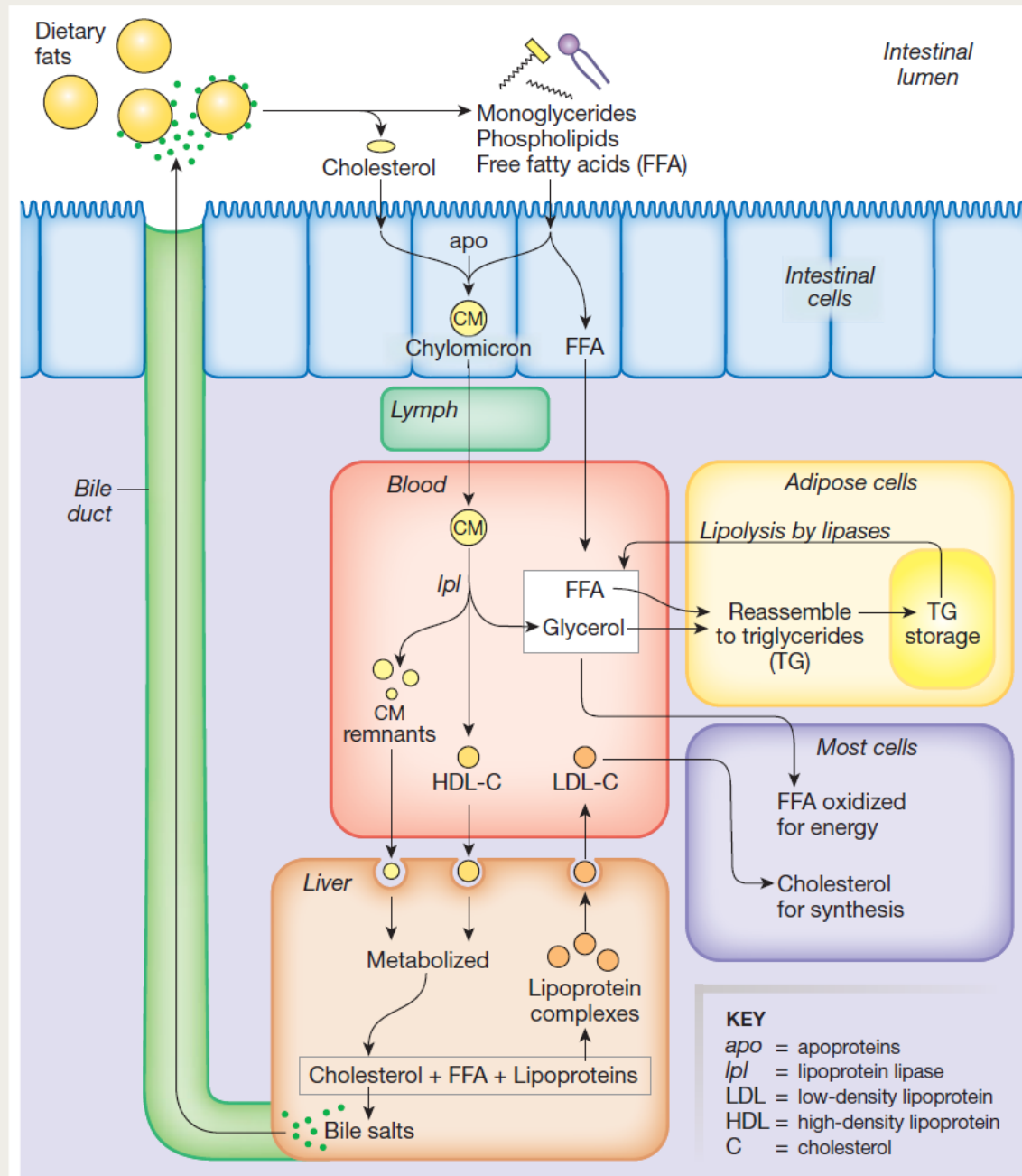
• LDL cholesterol: 120mg/l

• HDL cholesterol

• Ateroskleróza, genetické predispozice (LDL apo či receptor)

# Fat Synthesis

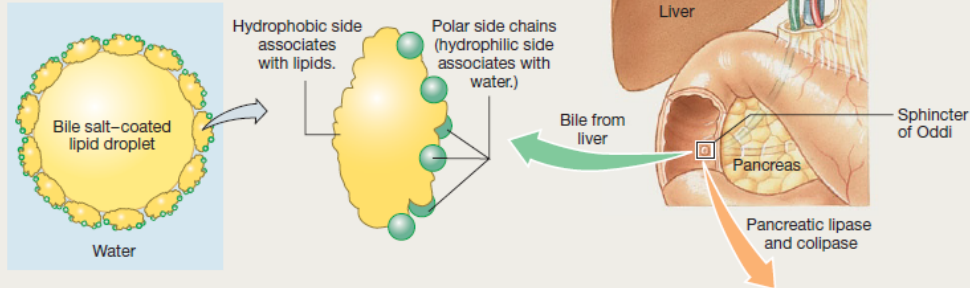
(a) Transport and Fate of Dietary Fats



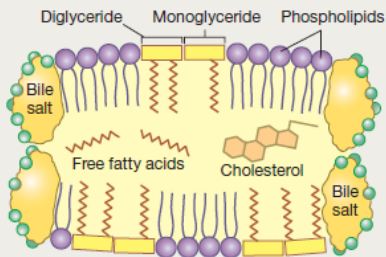
# Digestion and Absorption: Fats

Most lipids are hydrophobic and must be emulsified to facilitate digestion in the aqueous environment of the intestine.

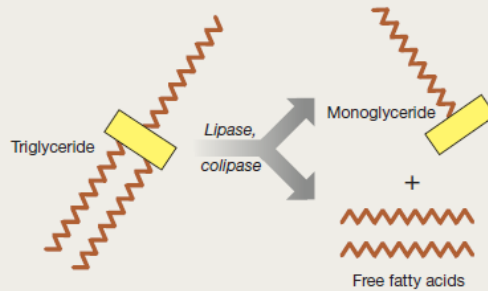
(a) Bile salts coat lipids to make emulsions.



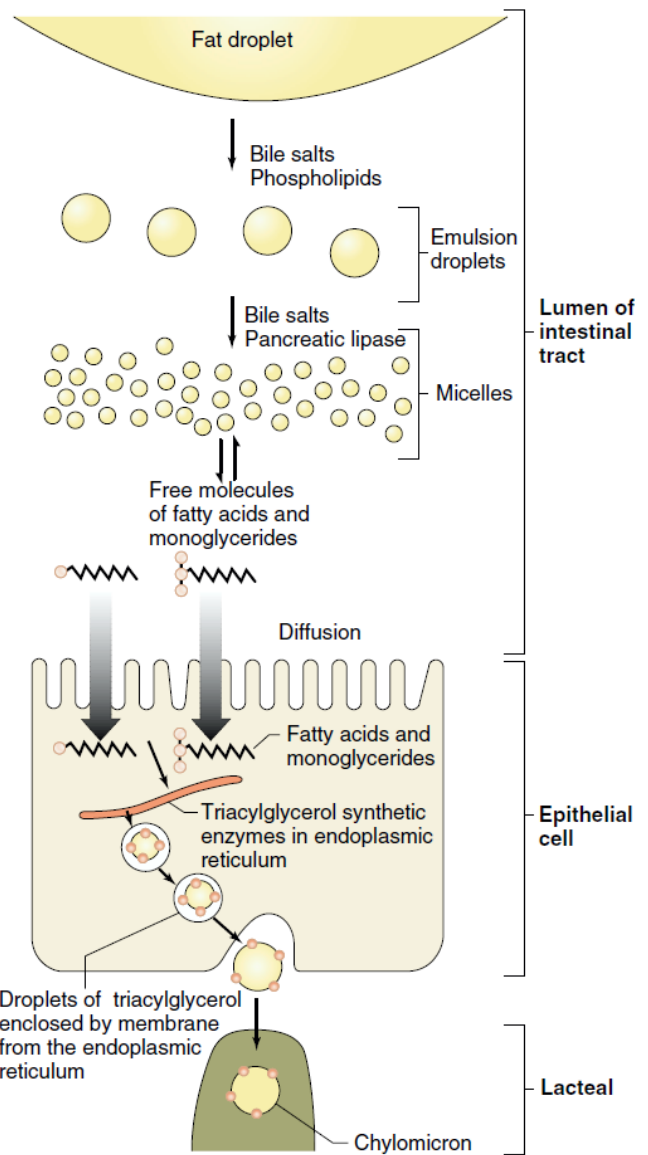
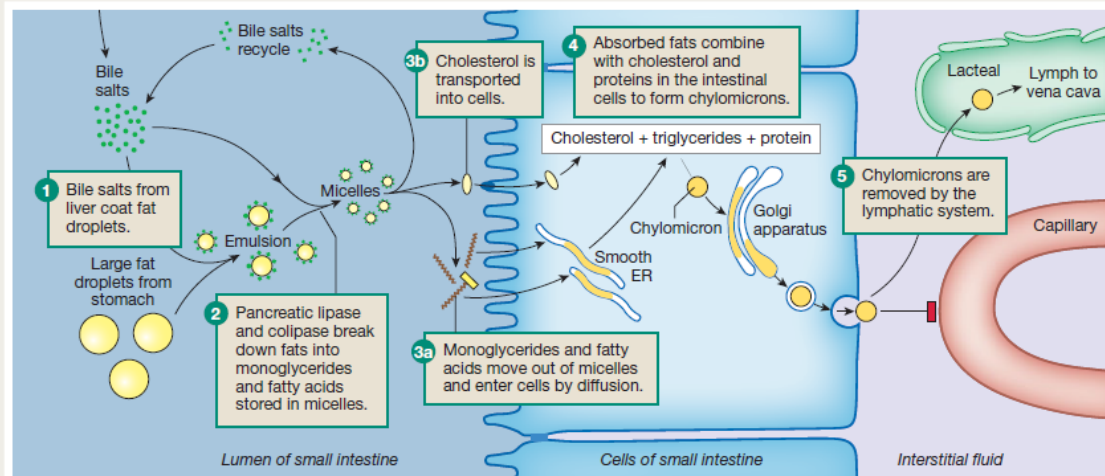
(b) Micelles are small disks with bile salts, phospholipids, fatty acids, cholesterol, and mono- and diglycerides.



(c) Lipase and colipase digest triglycerides.



(d) Fat digestion and absorption



**FIGURE 17-12**

Summary of fat absorption across the walls of the small intestine. ✂

Převzato. Silverthorn, D. U. Human Physiology – an Integrated Approach. 6th. edition. Pearson Education, Inc. 2012.x

**(b) Triglyceride and Cholesterol Synthesis from Glucose**



Cholesterol synthesis

Glucose

GLYCOLYSIS

Pyruvate

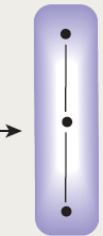
Acetyl CoA

CoA

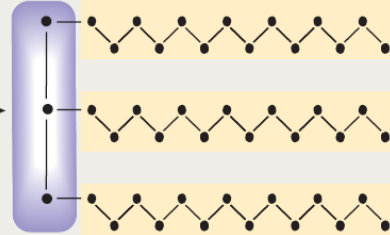
Acyl unit

Fatty acid synthetase

Fatty acids



Glycerol



Triglyceride

1

3

2

1

2

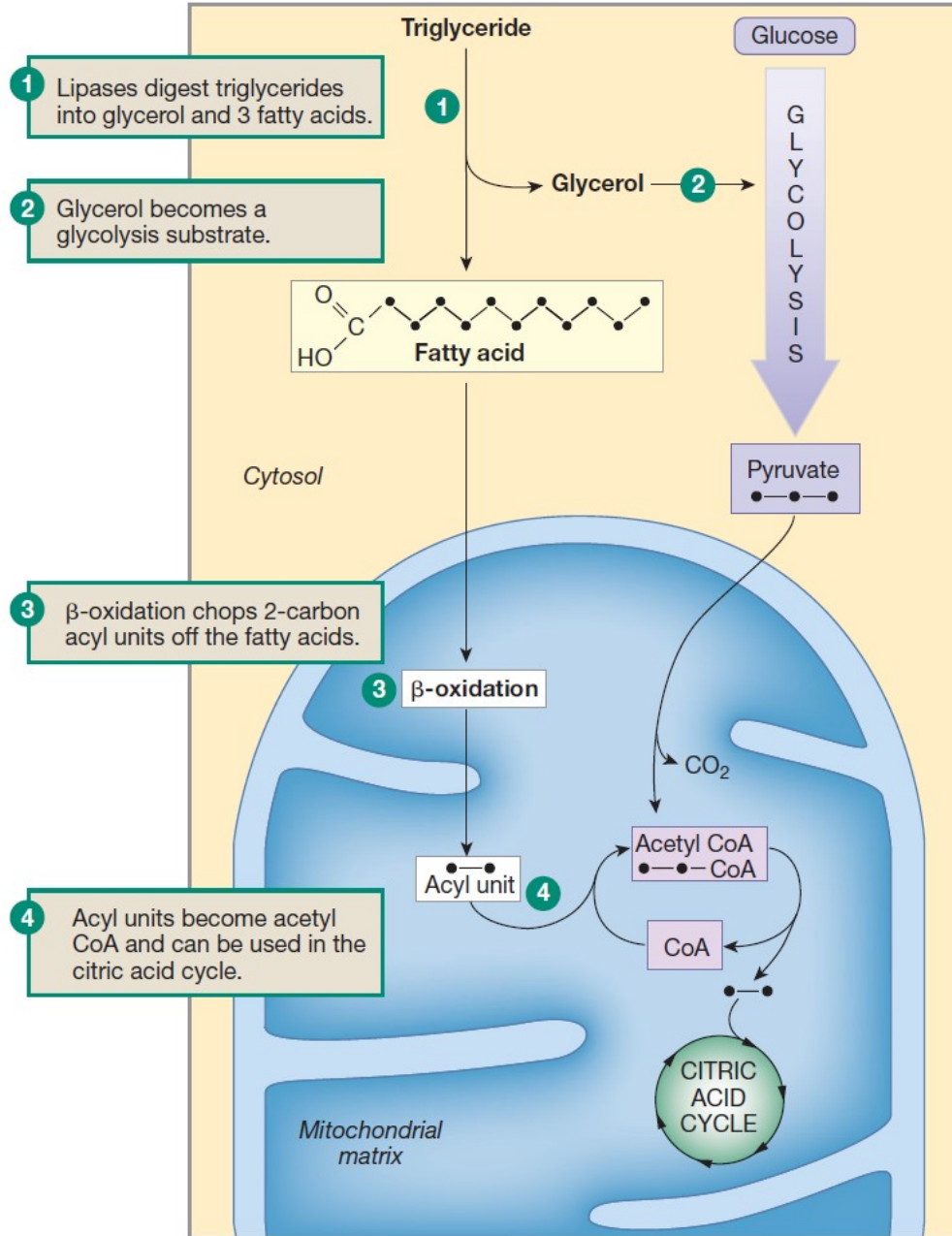
3

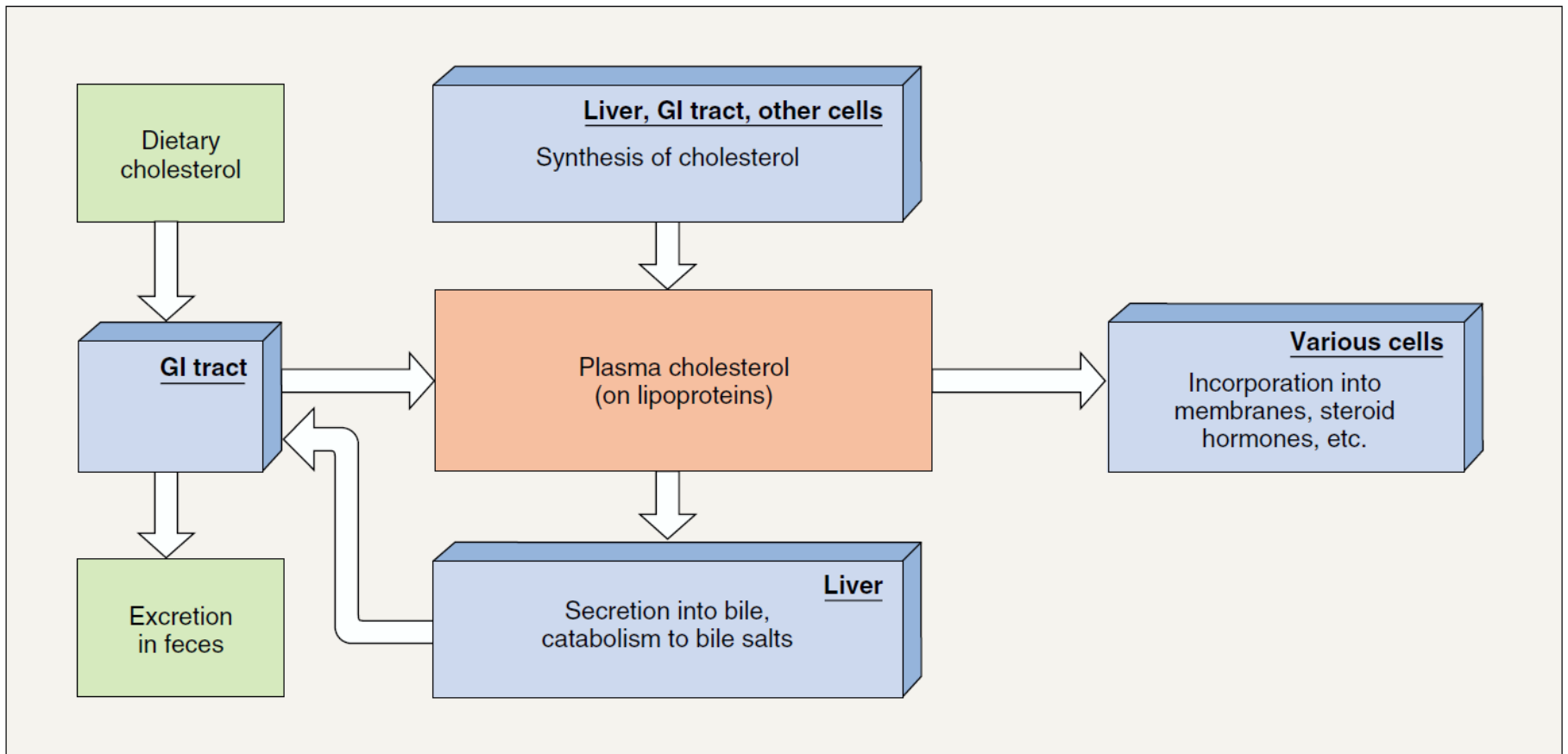
Glycerol can be made from glucose through glycolysis.

Fatty acids are made when 2-carbon acyl units from acetyl CoA are linked together.

One glycerol plus 3 fatty acids make a triglyceride.

# LIPOLYSIS





**FIGURE 18–13**

Cholesterol balance.



# 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

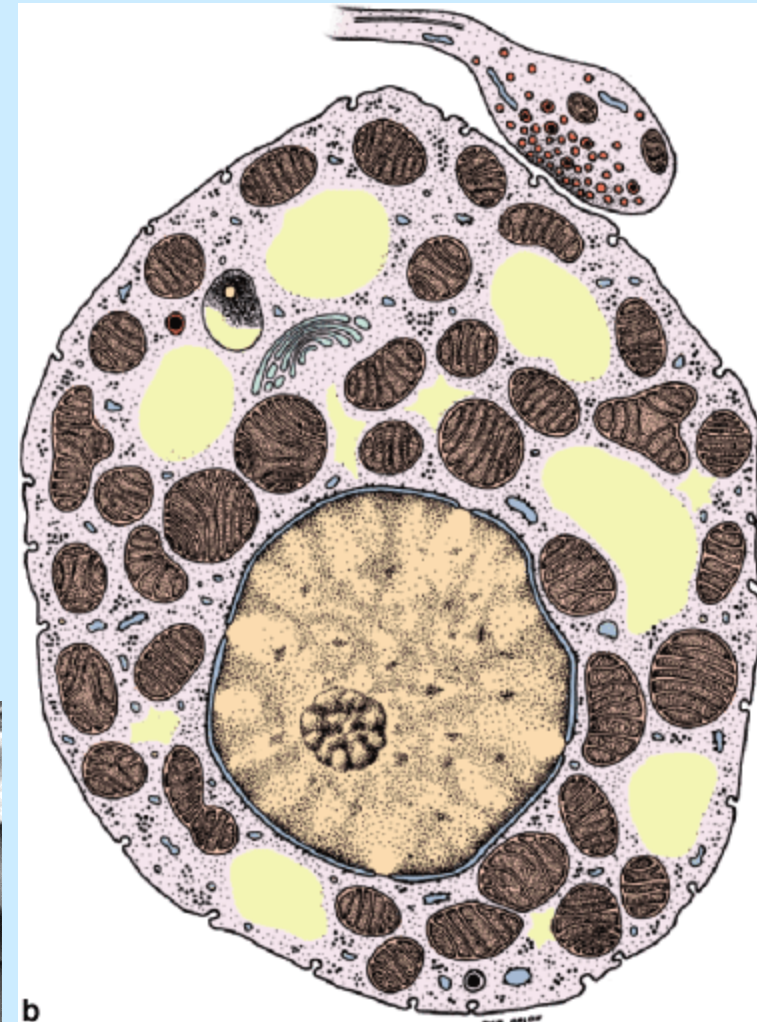
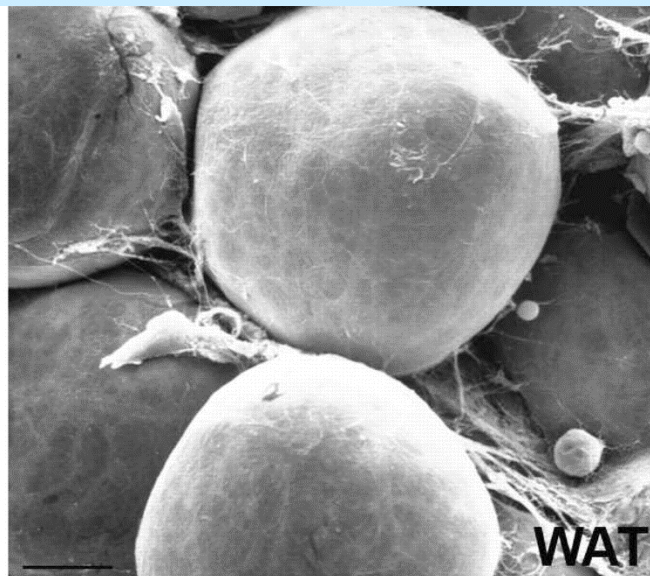
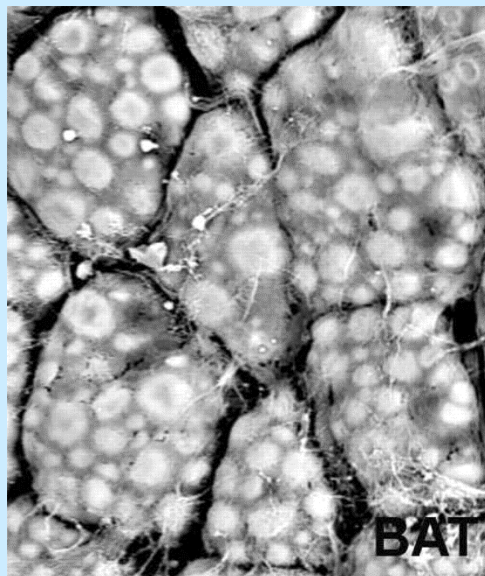
Několik kapének tuku v lipocytu

Více mitochondrií

Produkce tepla

Adaptace na chlad

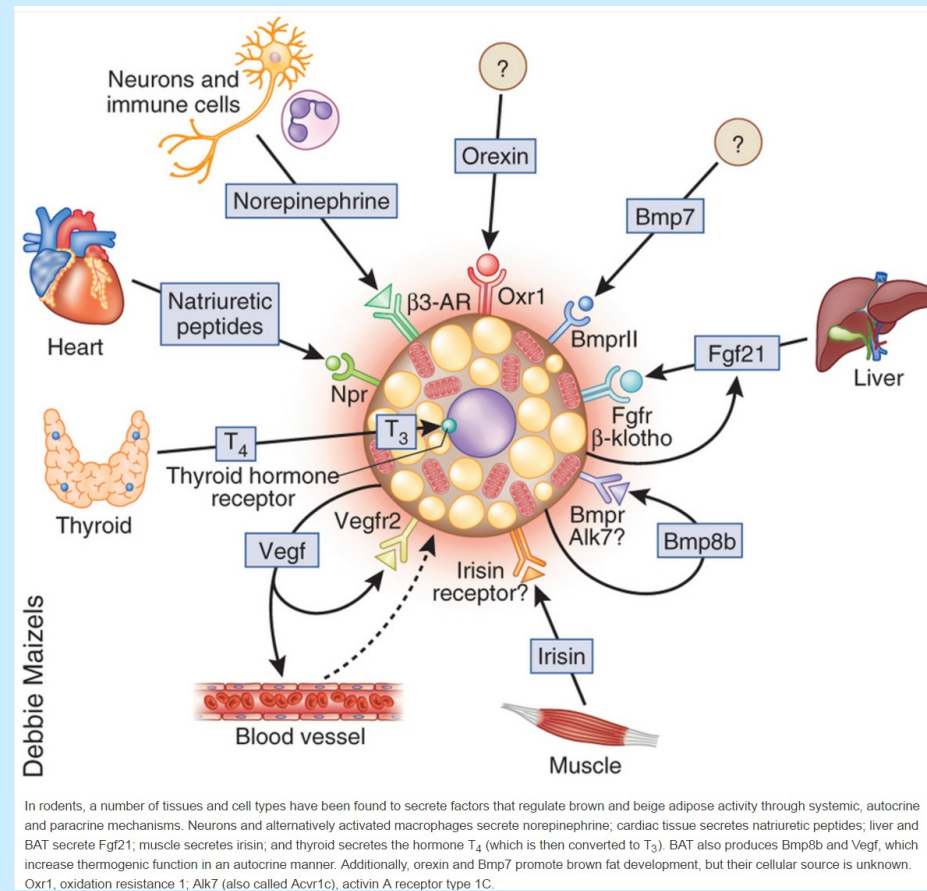
Po najezení se zvyšuje produkce tepla



**b**

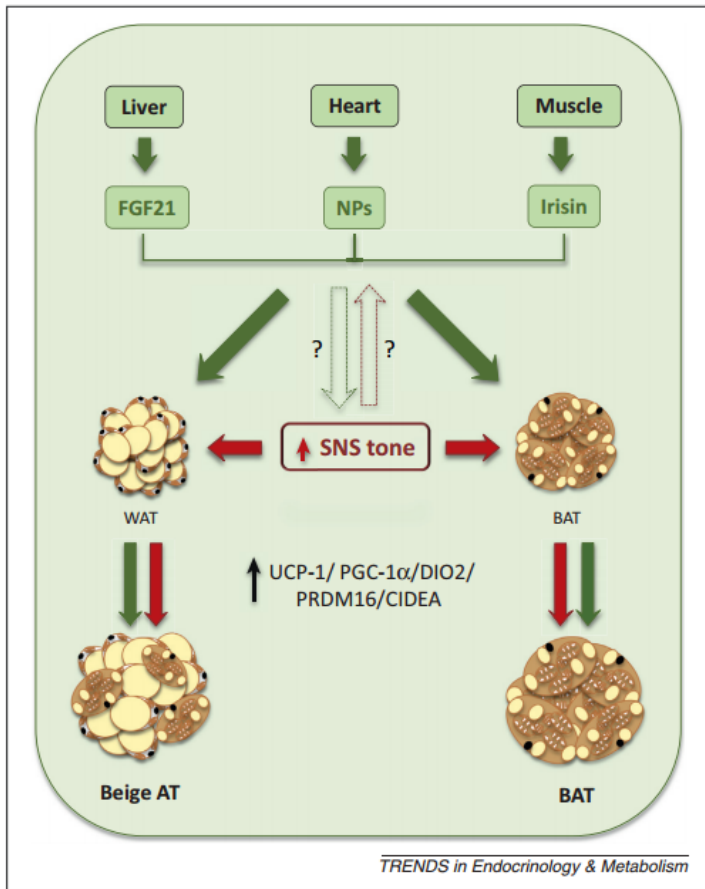
Source: Mescher AL: *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition*: <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

- 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



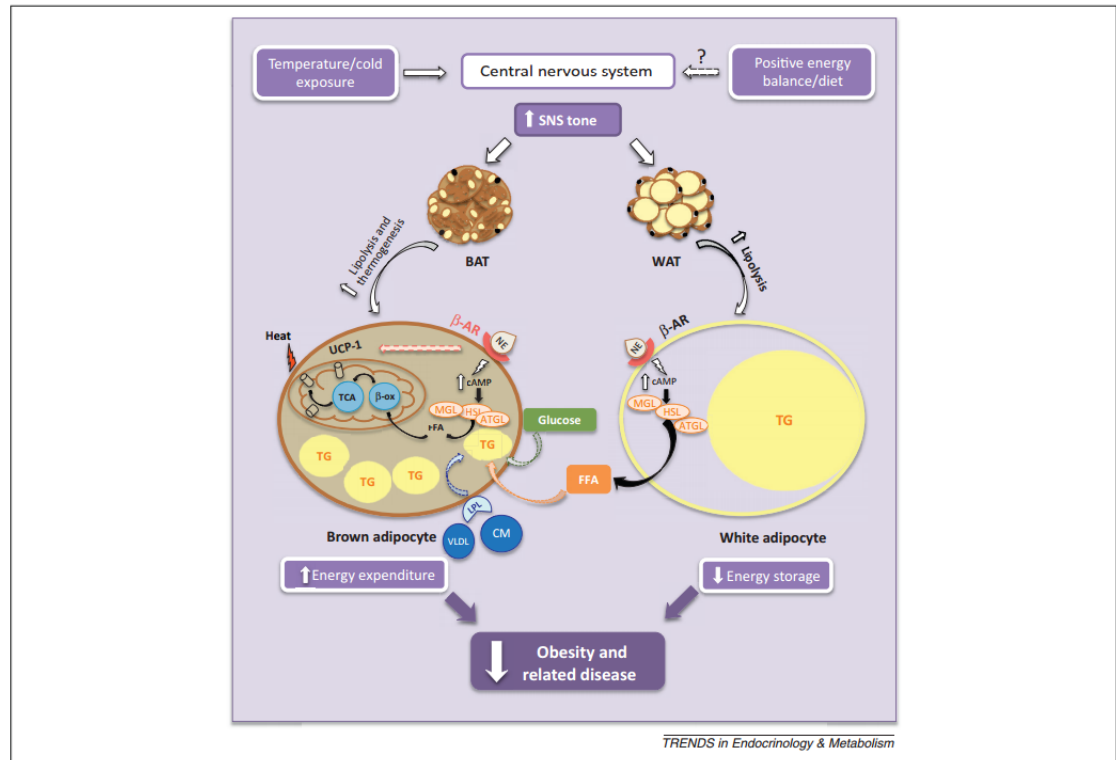
[http://www.nature.com/nm/journal/v19/n10/fig\\_tab/nm.3361\\_F4.html](http://www.nature.com/nm/journal/v19/n10/fig_tab/nm.3361_F4.html)





**Figure 2.** Endocrine factors affecting WAT and BAT depots. The SNS has been long known to upregulate the expression and activity of genes related to thermogenesis such as UCP-1, PGC-1 $\alpha$ , DIO2, PRDM16, and CIDEA in both BAT and WAT depots. However, metabolically important peripheral organs including liver, heart, and muscle were recently shown to secrete factors such as FGF21, NPs (specifically ANP and BNP), and irisin, respectively, which could mediate similar effects. Although there is some evidence to indicate that NPs may work in concert with SNS to execute these effects, it remains to be determined whether FGF21 and irisin mediate their effects via the SNS or, alternatively, whether the SNS can contribute to the regulation of secretion of these factors from heart, liver, or muscle. Nonetheless, these observations point towards plausible crosstalk between various organs to regulate thermogenesis and hence overall energy expenditure in rodents and plausibly in humans.

Abbreviations: ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, brain-derived natriuretic peptide; BAT, brown adipose tissue; CIDEA, cell-death inducing DFFA-like effector A; DIO2, type II iodothyronine deiodinase; FGF21, fibroblast growth factor 21; NPs, natriuretic peptides; PGC-1 $\alpha$ , peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ; PRDM16, PR domain-containing protein 16; SNS, sympathetic nervous system; UCP-1, uncoupling protein-1; WAT, white adipose tissue.

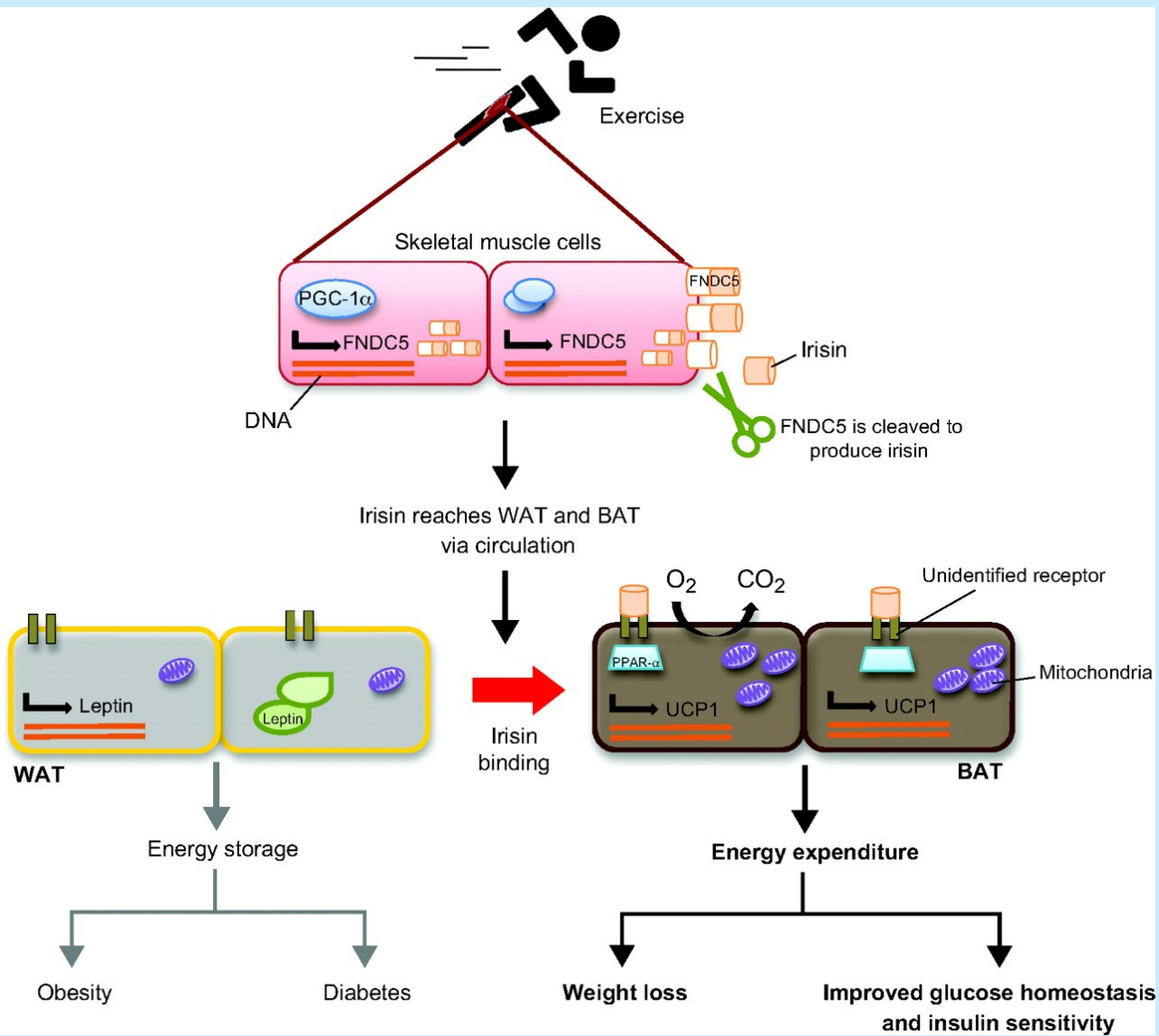


**Figure 3.** Metabolic implications of active BAT thermogenesis. Upon cold exposure, central mechanisms increase sympathetic tone and NE release to BAT and WAT that translates into lipolysis via  $\beta$ -ARs mediated increase in intracellular cAMP levels and activation of lipolysis mediated by ATGL, HSL, and MGL in both tissues. Although lipolysis in WAT results in breakdown of intracellular TG and hence increased release of FFA into circulation, lipolysis in BAT activates UCP1 and thermogenesis via  $\beta$ -oxidation of FFA. Once activated, brown adipocytes can significantly enhance energy expenditure by combusting intracellular TG stores. However, continued activity can result in the utilization of circulating glucose and FFA by brown adipocytes. An upregulation of LPL expression and activity of active BAT can also result in the increased uptake of TRLs by BAT. Together these mechanisms enhance whole-body energy expenditure and promote weight loss. In addition, active BAT is expected to aid in the clearance of circulating glucose, FFA, and lipoproteins, thereby ameliorating conditions of insulin resistance and hyperlipidemia. The role of diet in the stimulation of BAT thermogenesis in humans, however, remains unclear at this point.

Abbreviations: ATGL, adipose triglyceride lipase; BAT, brown adipose tissue;  $\beta$ -ox,  $\beta$ -oxidation;  $\beta$ -AR,  $\beta$ -adrenergic receptor; FFA, free fatty acids; HSL, hormone-sensitive lipase; LPL, lipoprotein lipase; MGL, monoacylglycerol lipase; NE, norepinephrine; SNS, sympathetic nervous system; TG, triglycerides; TCA, tricarboxylic acid cycle; TRLs, TG-rich lipoproteins; UCP1, uncoupling protein-1; WAT, white adipose tissue.

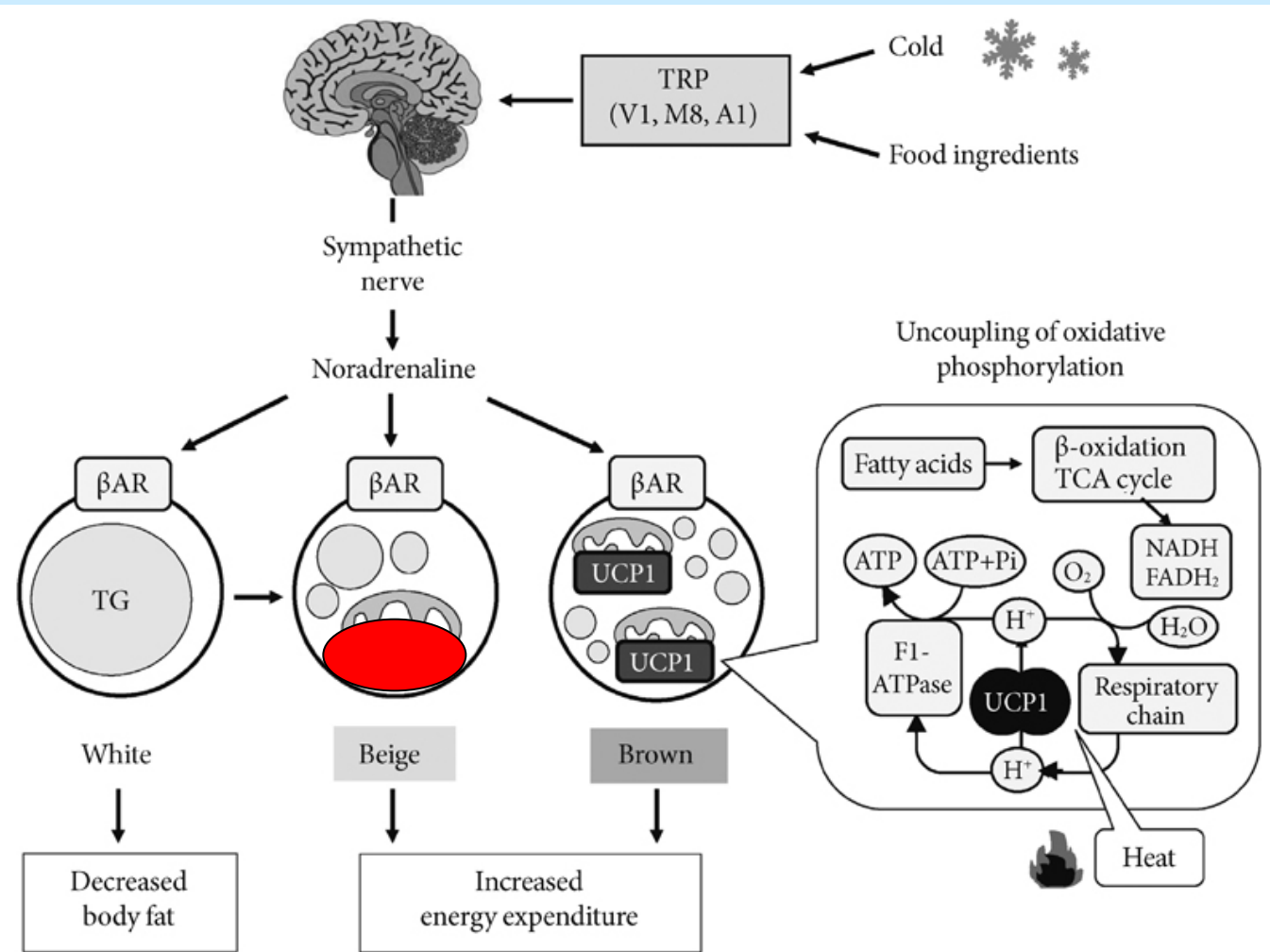
Cechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2013, 24(8):408-420.

# Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1 $\alpha$



Exercise-induced adipose tissue browning through PGC-1 $\alpha$  and irisin. Exercise increases the expression levels of PGC-1 $\alpha$  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- $\alpha$ , 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.

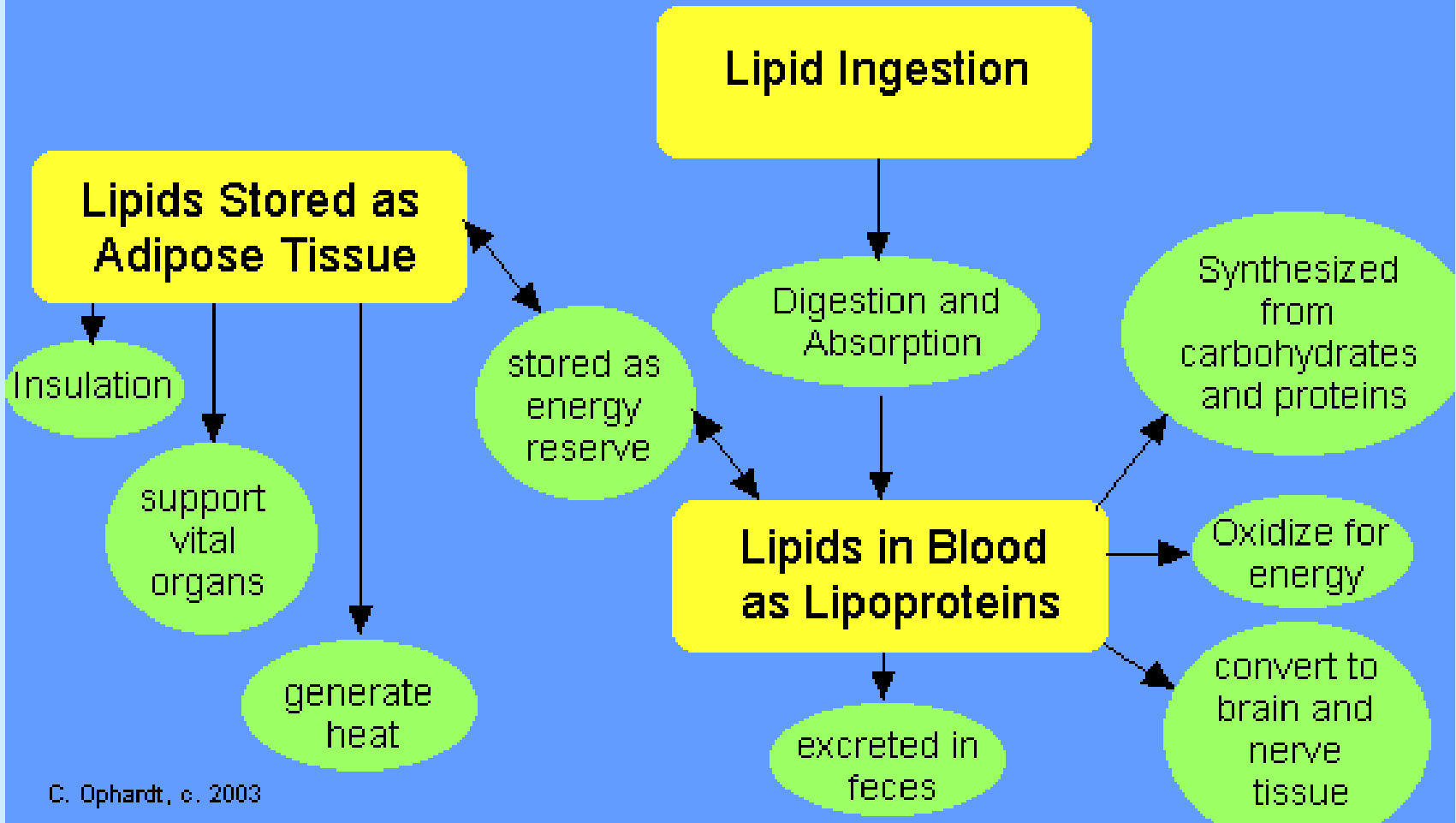


**Fig. 1.**

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  $\beta$ -adrenergic receptors ( $\beta$ 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.

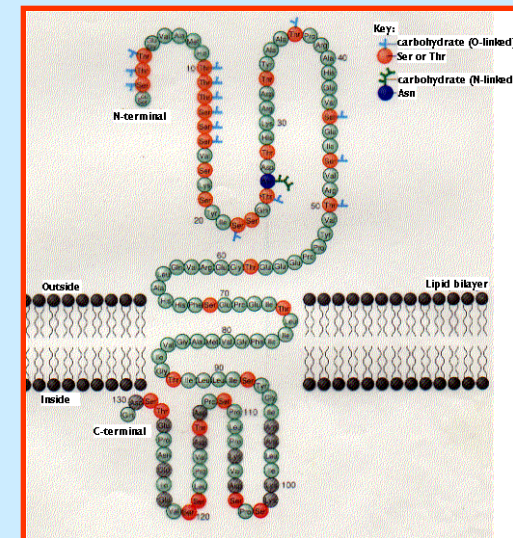
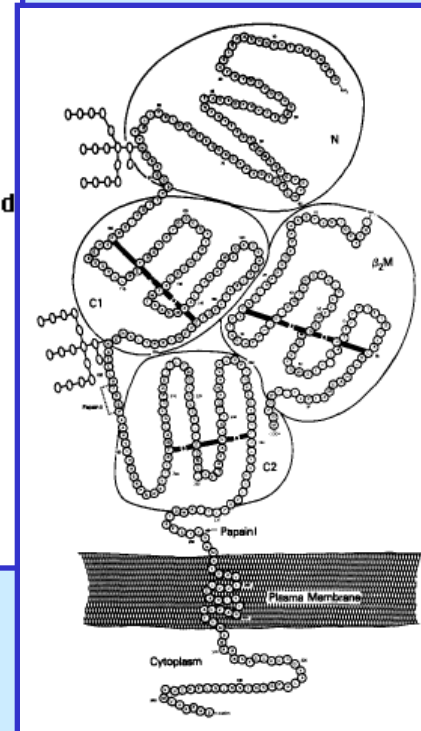
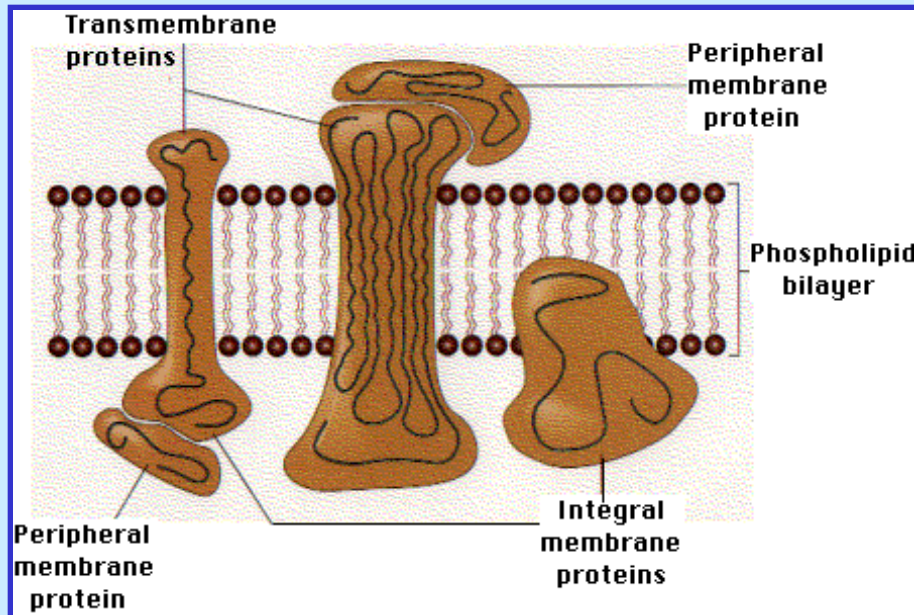


# Lipid Function and Metabolism Summary



# 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

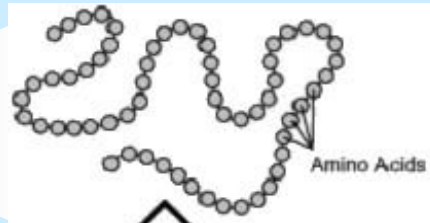


- Proteiny, lipoproteiny, glykoproteiny

# Struktura proteinů

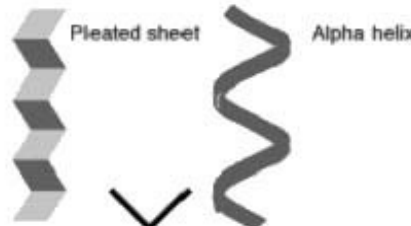
**Struktura**

**Primary**



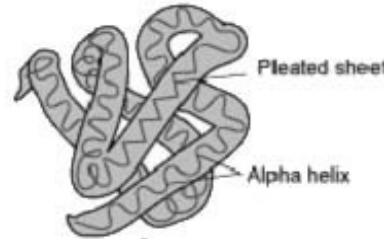
**Assembly**

**Secondary**



**Folding**

**Tertiary**



**Packing**

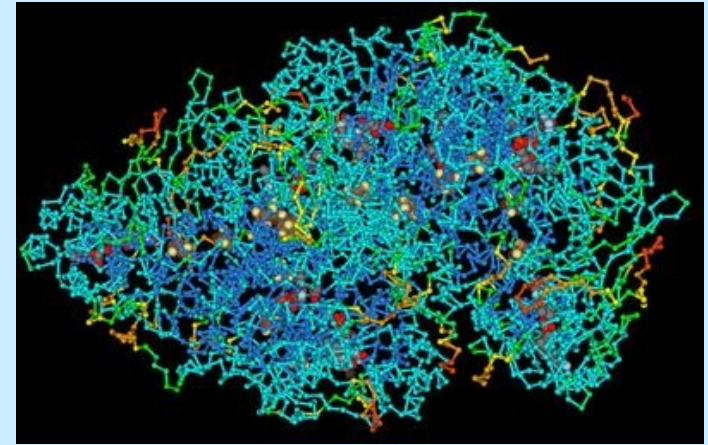
**Quaternary**



**Interaction**

**Proces**

- 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

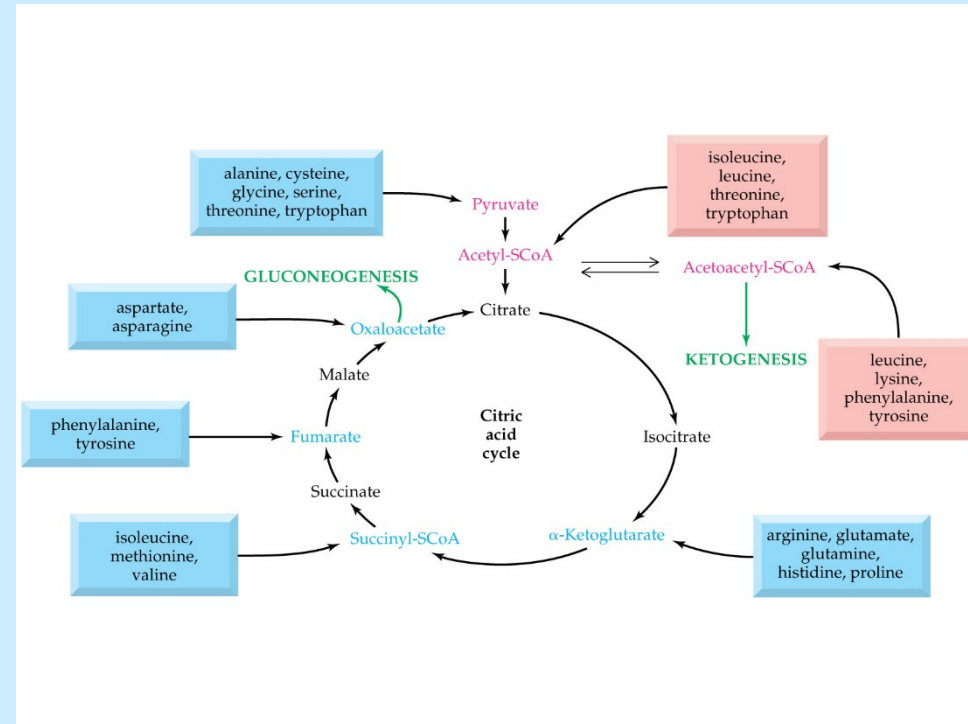
Esenciální (nejsou syntetizovány), semi-esenciální (Arg, His, růst)

- 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

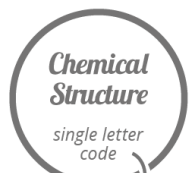
- Degradace, využity tělem jako zdroj energie
- AMK jako další substráty:
  - Glukogenní AMK – výstavba sacharidů
  - Ketogenní AMK – ketolátky + lipidy



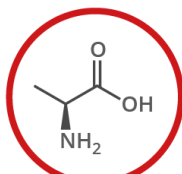
# A GUIDE TO THE TWENTY COMMON AMINO ACIDS

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.

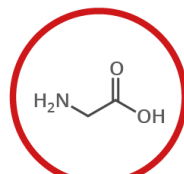
**Chart Key:** ● ALIPHATIC ● AROMATIC ● ACIDIC ● BASIC ● HYDROXYLIC ● SULFUR-CONTAINING ● AMIDIC ○ NON-ESSENTIAL ○ ESSENTIAL



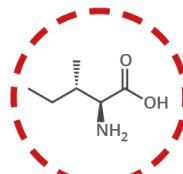
**NAME** **A**  
three letter code  
DNA codons



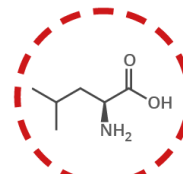
**ALANINE** **A**  
*Ala*  
GCT, GCC, GCA, GCG



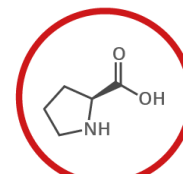
**GLYCINE** **G**  
*Gly*  
GGT, GGC, GGA, GGG



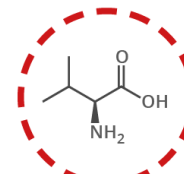
**ISOLEUCINE** **I**  
*Ile*  
ATT, ATC, ATA



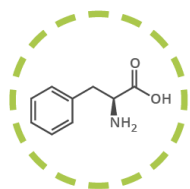
**LEUCINE** **L**  
*Leu*  
CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG



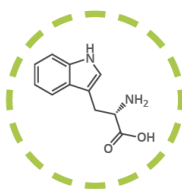
**PROLINE** **P**  
*Pro*  
CCT, CCC, CCA, CCG



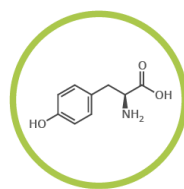
**VALINE** **V**  
*Val*  
GTT, GTC, GTA, GTG



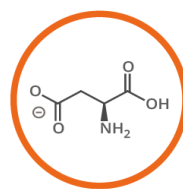
**PHENYLALANINE** **F**  
*Phe*  
TTT, TTC



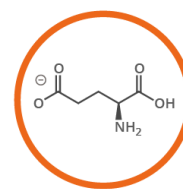
**TRYPTOPHAN** **W**  
*Trp*  
TGT, TGG



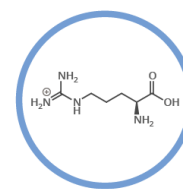
**TYROSINE** **Y**  
*Tyr*  
TAT, TAC



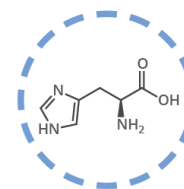
**ASPARTIC ACID** **D**  
*Asp*  
GAT, GAC



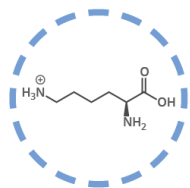
**GLUTAMIC ACID** **E**  
*Glu*  
GAA, GAG



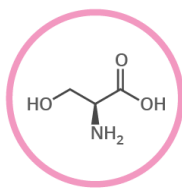
**ARGININE** **R**  
*Arg*  
CGT, CGC, CGA, CCG, AGA, AGG



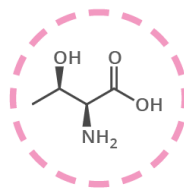
**HISTIDINE** **H**  
*His*  
CAT, CAC



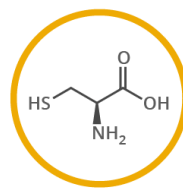
**LYSINE** **K**  
*Lys*  
AAA, AAG



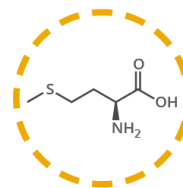
**SERINE** **S**  
*Ser*  
TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC



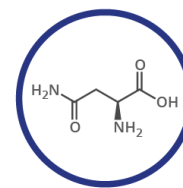
**THREONINE** **T**  
*Thr*  
ACT, ACC, ACA, ACG



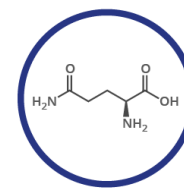
**CYSTEINE** **C**  
*Cys*  
TGT, TGC



**METHIONINE** **M**  
*Met*  
ATG



**ASPARAGINE** **N**  
*Asn*  
AAT, AAC

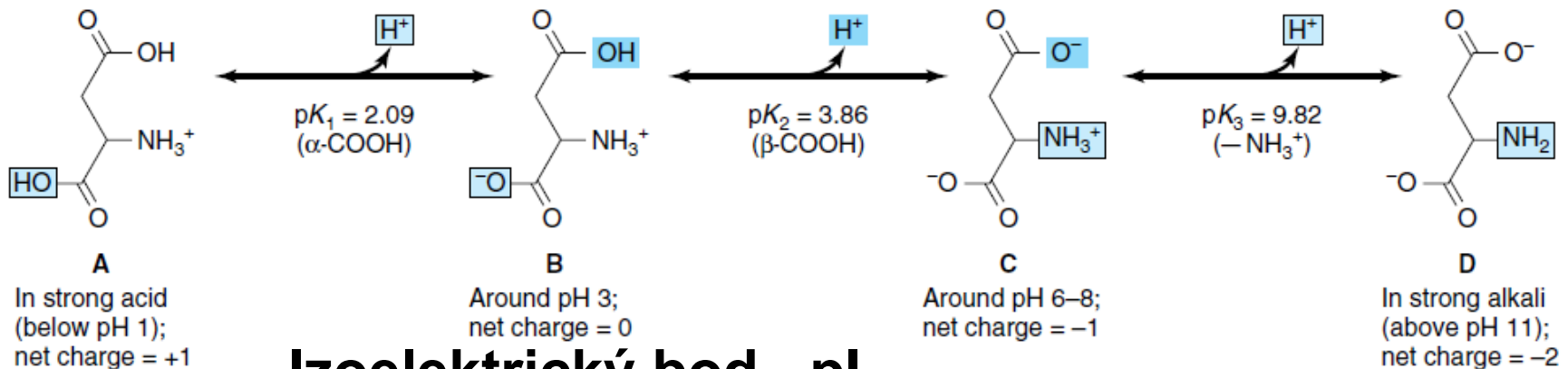
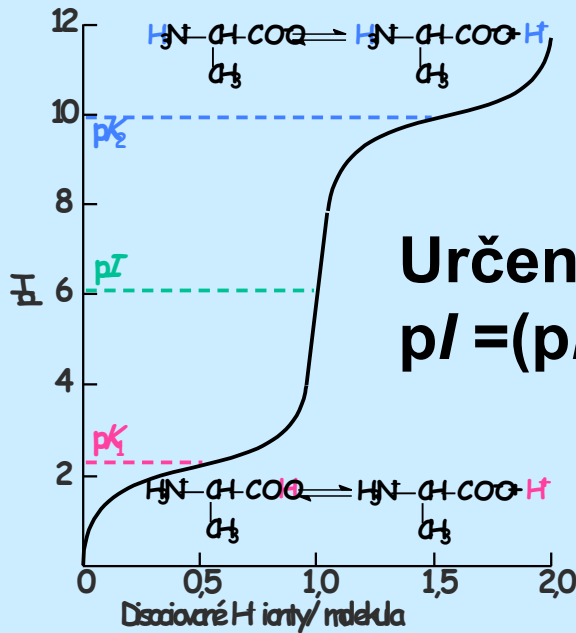


**GLUTAMINE** **Q**  
*Gln*  
CAA, CAG

**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.



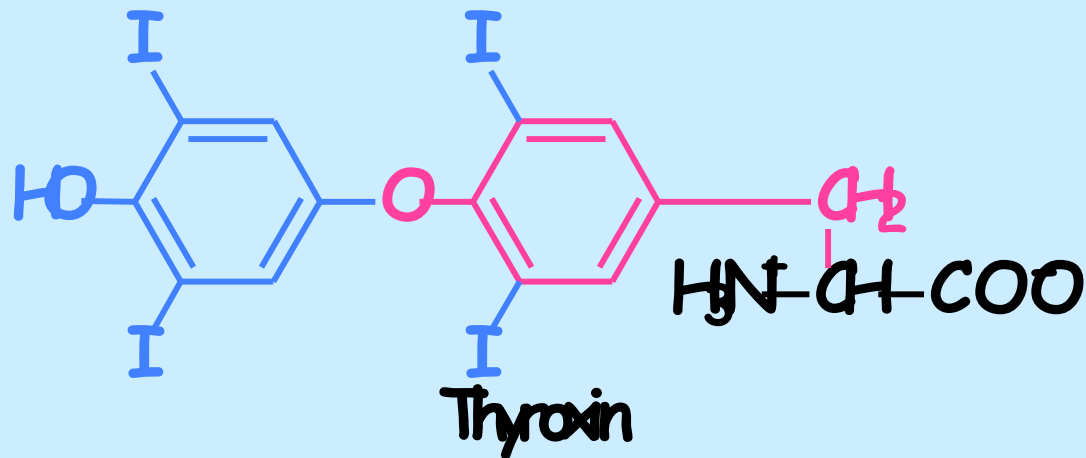
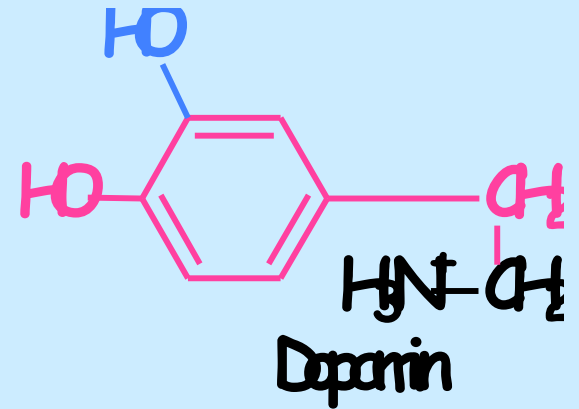
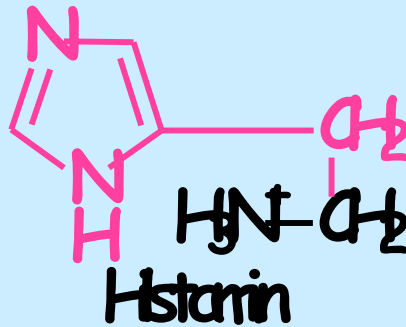
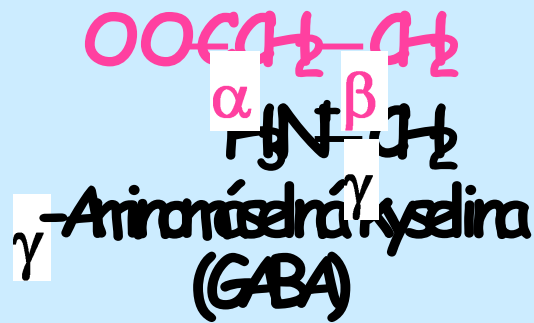
# Ionizační stavy aminokyselin jako funkce pH:



## Izoelektrický bod - $pI$

Figure 3-1. Protonic equilibria of aspartic acid.

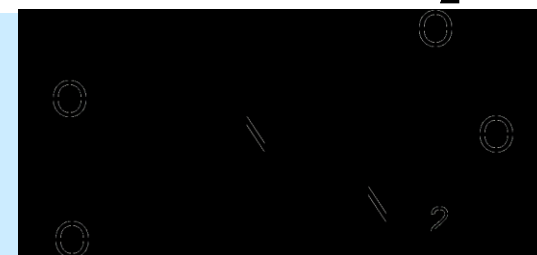
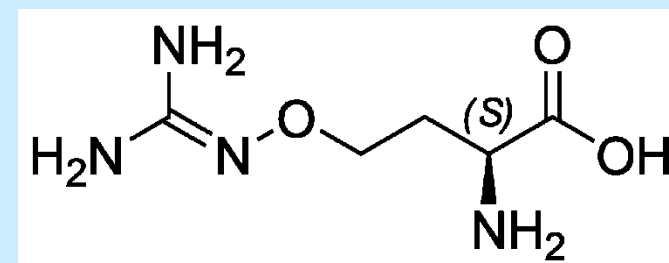
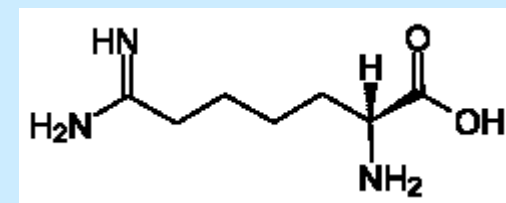
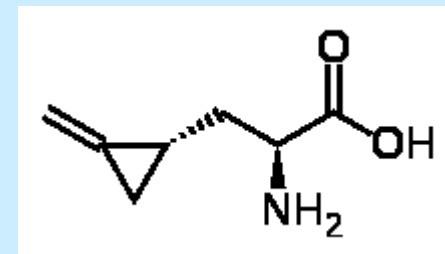
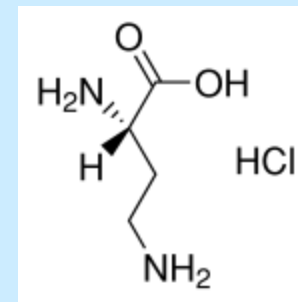
# Deriváty AMK s fyziologickou funkcí

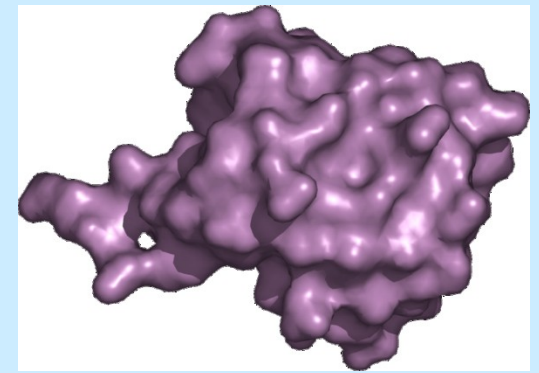
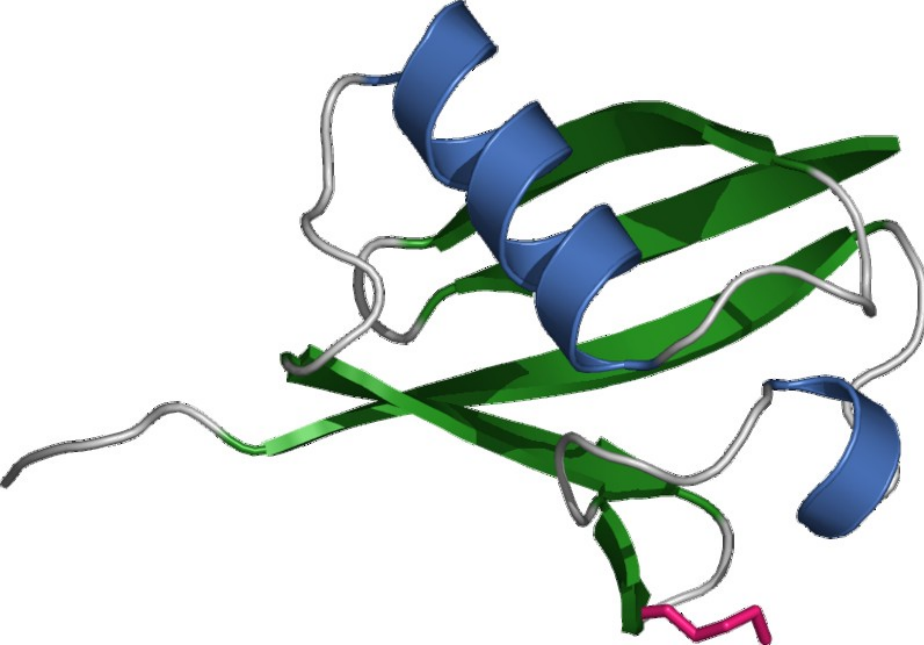


# Neproteinogenní aminokyseliny

- 300 neproteinogenních AMK
- Vysoká metabolická interakce
- Přímí antagonisté AMK
- Nepřímí antagonisté AMK (hypoglycin)
- selenoAMK – selenová intoxikace – selenóza
  - Se-methyl-L-selenocystein
    - „alkali disease“
    - Hepatotoxicity
  - 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 toxickejší 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  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$  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).

AMINOKYSELINY



MOČOVINA

MOČ

## Metabolická degradace aminokyselin

znamená odbourání pomocí:

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

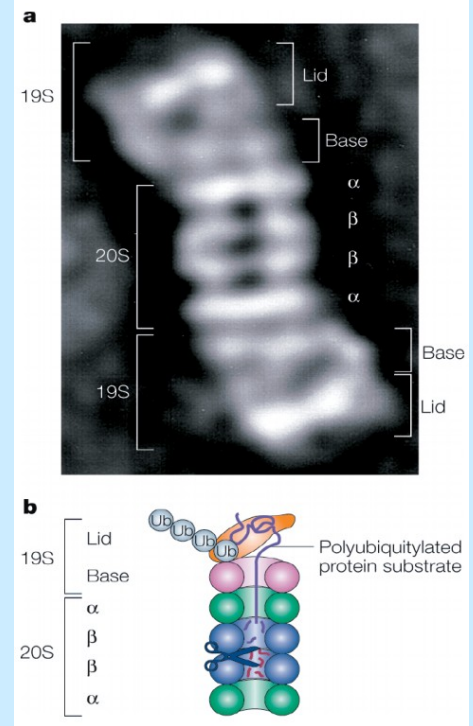
# Degradace proteinů

## •v lysozomech jsou degradovány

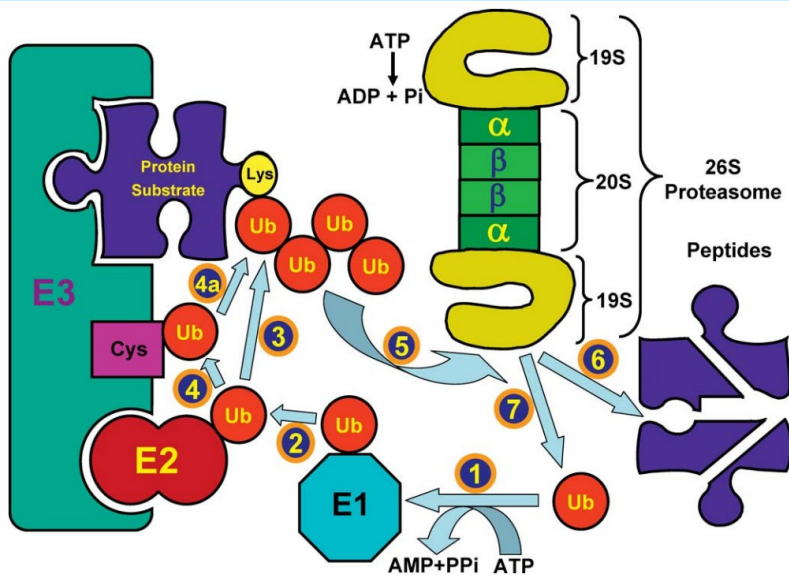
- extracelulární proteiny
- membránové proteiny
- jiné proteiny s dlouhým poločasem
- proces **nevyžaduje ATP**

## •V cytosolu jsou degradovány

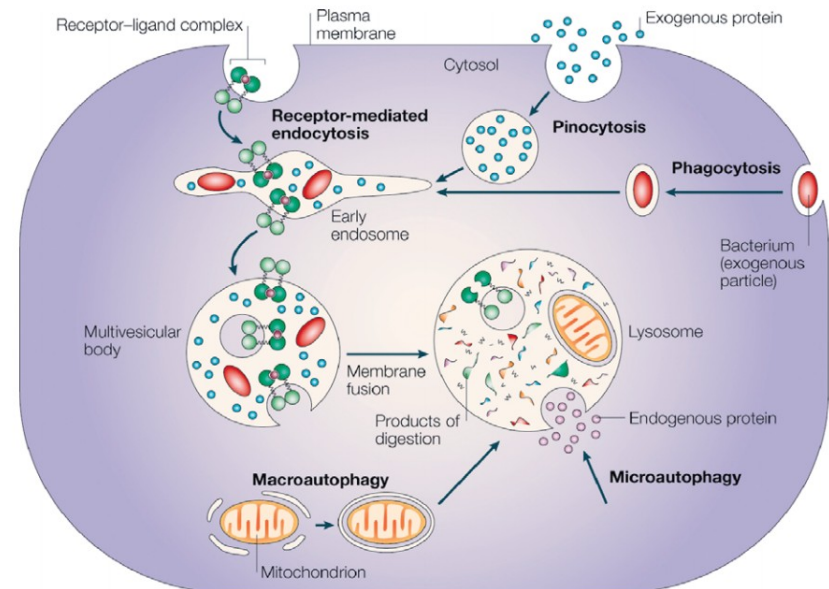
- metabolické bílkoviny
- proteiny s krátkým poločasem
- proces **vyžaduje ATP** a *ubikvitin*



<http://ebm.sagepub.com/content/231/7/1197.full.pdf+html>



**Figure 5.** The ubiquitin-proteasome proteolytic system. Ubiquitin is activated by the ubiquitin-activating enzyme, E1 (1) followed by its transfer to a ubiquitin-carrier protein (ubiquitin-conjugating enzyme, UBC), E2 (2). E2 transfers the activated ubiquitin moieties to the protein substrate that is bound specifically to a unique ubiquitin ligase E3. The transfer is either direct (3) in the case of RING finger ligases) or via an additional thiol-ester intermediate on the ligase (4, 4a) in case of HECT domain ligases). Successive conjugation of ubiquitin moieties to one another generates a polyubiquitin chain that serves as the binding (5) and degradation signal for the downstream 26S proteasome. The substrate is degraded to short peptides (6), and free and reusable ubiquitin is released by de-ubiquitinating enzymes (DUBs) (7).



**Figure 2.** The four digestive processes mediated by the lysosome. (i) Specific receptor-mediated endocytosis, (ii) pinocytosis (non-specific engulfment of cytosolic droplets containing extracellular fluid), (iii) phagocytosis (of extracellular particles), and (iv) autophagy (micro- and macro-; of intracellular proteins and organelles). (Reprinted with permission from Ref. 83).



# 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 –  $\text{CO}_2$  a  $\text{NH}_3$ , 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, CO<sub>2</sub>**
- **koenzymy**:
  - \* **tetrahydrofolát (= kys.listová)**
  - \* **NAD<sup>+</sup>**

# Syntéza pyrimidinových nukleotidů

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

➤ substráty:

a) \* báze (kromě cytosinu)

\* PRDP

b) \* ribonukleosidy

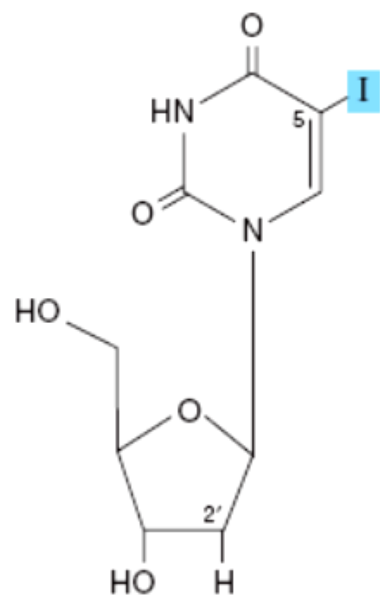
\* ATP

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

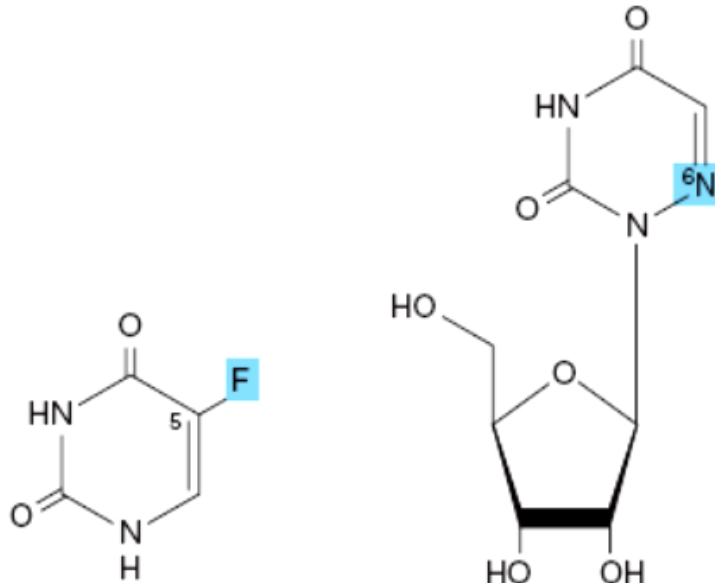
- kromě jedné reakce probíhá v cytoplazmě (dihydroorotát-DH je v mitochondrii)
- substráty:
  - \* **karbamoylfosfát** (Gln, CO<sub>2</sub>, 2 ATP)
  - \* **aspartát**
  - \* **PRDP**
  - \* **derivát THF** (pouze pro thymin)

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

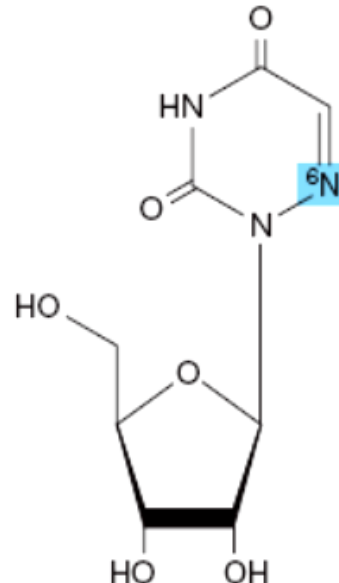
# Analoga bází a nukleosidů se používají jako cytostatika



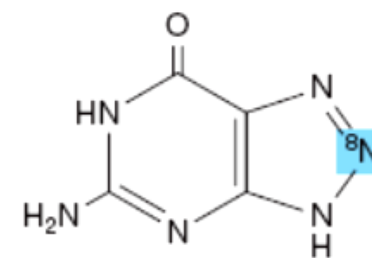
5-Iodo-2'-deoxyuridine



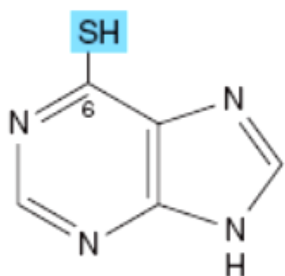
5-Fluorouracil



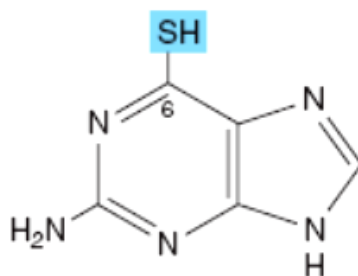
6-Azauridine



8-Azaguanine



6-Mercaptopurine



6-Thioguanine

**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!!!...**)

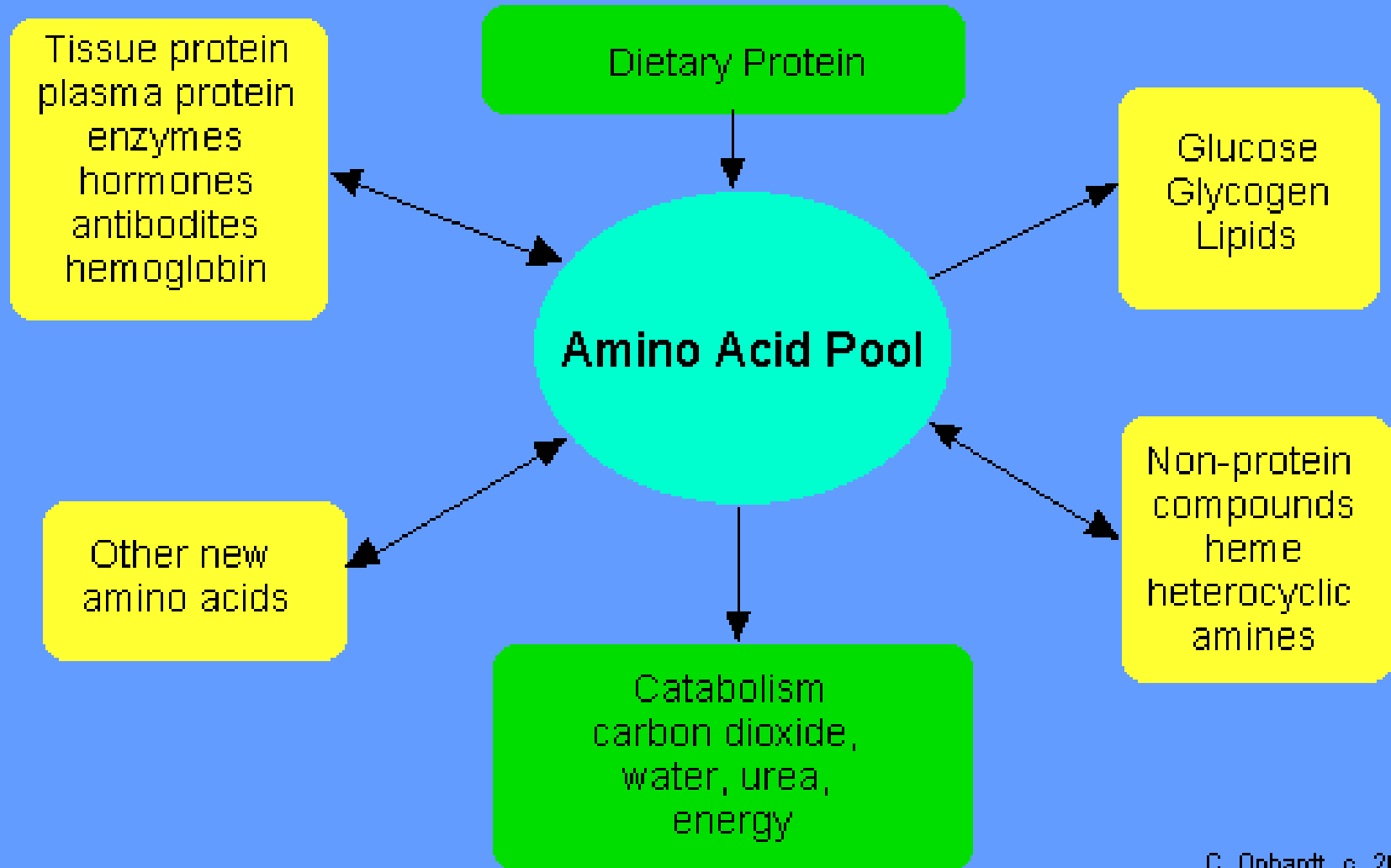
•**Pozitivní dusíková bilance:** příjem převyšuje ztráty (anabolika, růst, rekonvalescence...)

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)

# Nitrogen Pool



# KREATIN A KREATININ

## KREATIN

Syntéza v játrech (methionin, glycin, arginin).

Fosforylace v kosterním svalu – **fosfokreatin**.

## KREATININ

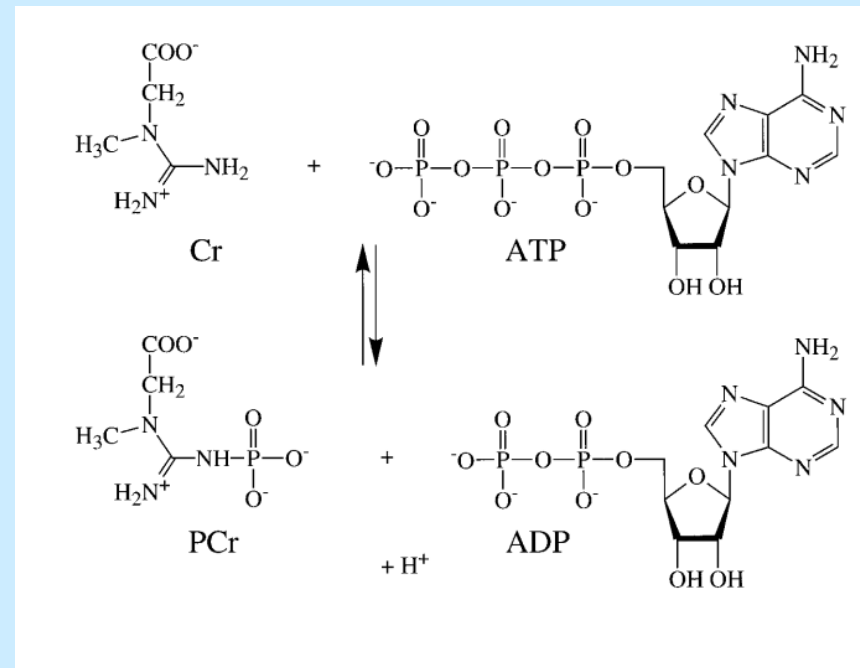
V moči z fosfokreatinu.

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.

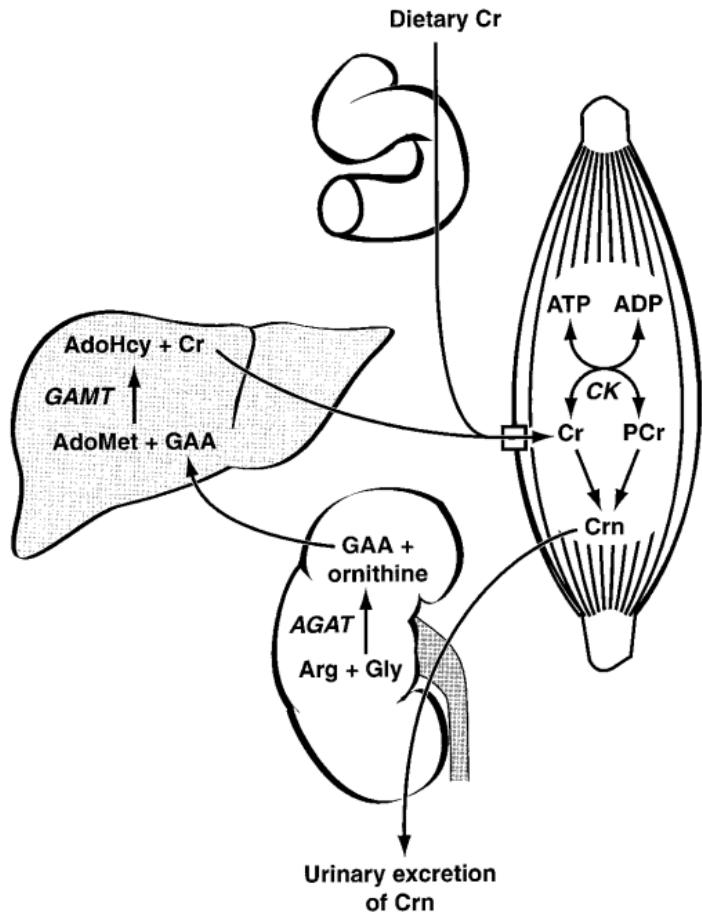
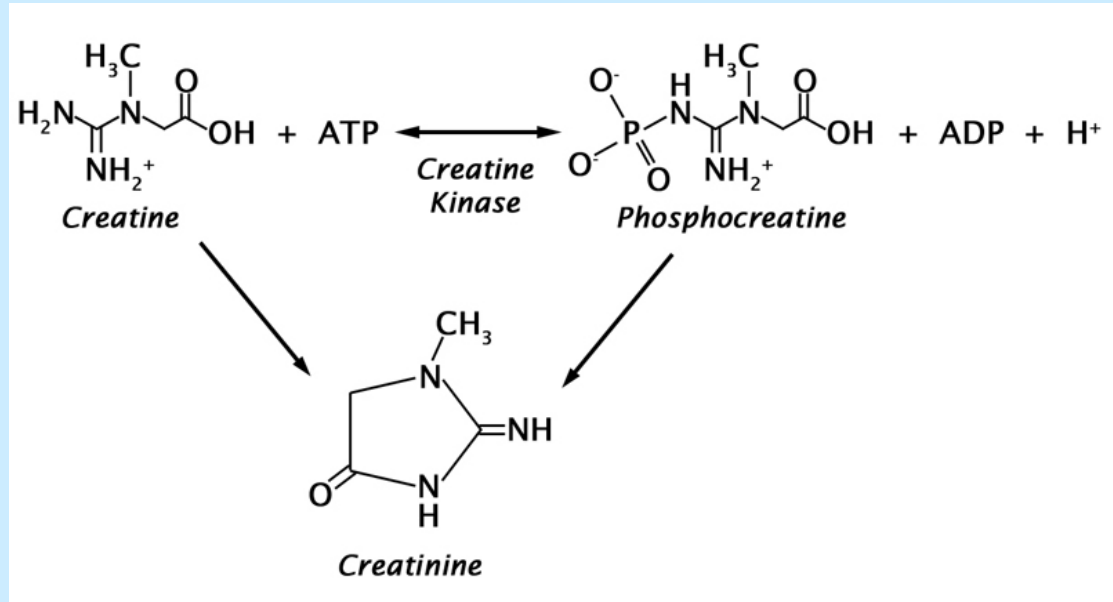


FIG. 4. Major routes of Cr metabolism in the mammalian body. The most part (up to 94%) of Cr is found in muscular tissues. Because muscle has virtually no Cr-synthesizing capacity, Cr has to be taken up from the blood against a large concentration gradient by a saturable,  $\text{Na}^+$ - and  $\text{Cl}^-$ -dependent Cr transporter that spans the plasma membrane ( $\square$ ). 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 ( $\sim 2\%$  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)

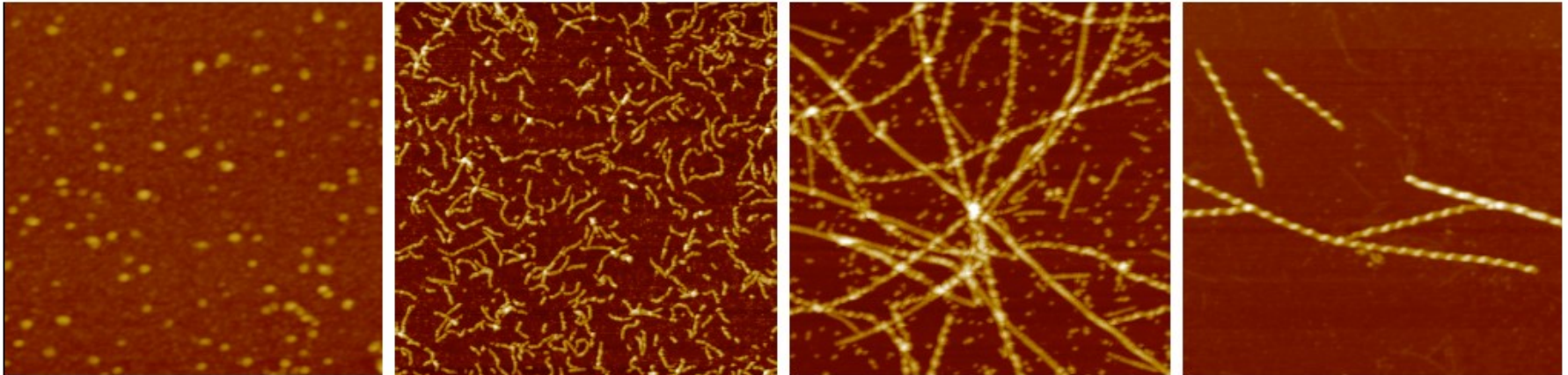
Imunoalterační mechanismus choroby

Primární a sekundární amyloidóza

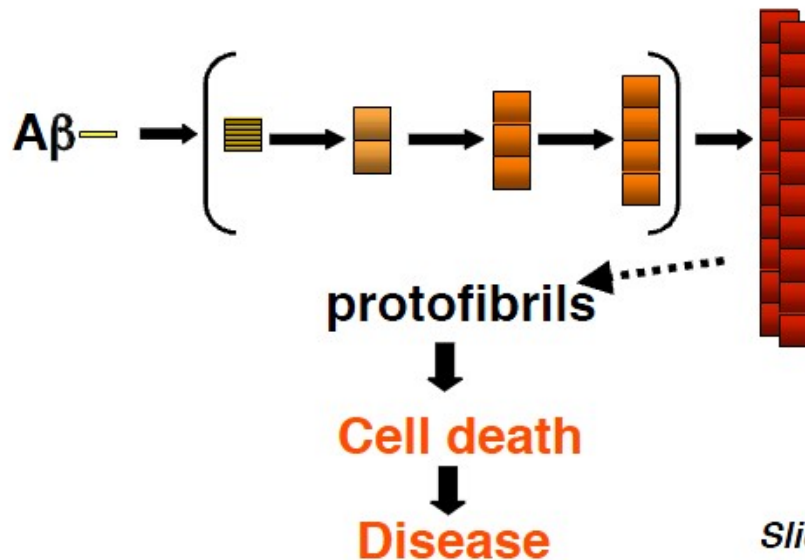
**Primární** – idiopatická; postiženo srdce, svaly, GIT; starší lidé; bez rozdílu pohlaví

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

# ***A $\beta$ amyloidogenesis involves the transition from soluble protein to toxic oligomers and fibrils in AD***



Each image 1  $\mu\text{m}$  x 1  $\mu\text{m}$



*Slide courtesy of Jeff Kelly based on data of Teplow, Glabe, Kraftt, and Lansbury*

Nemoci	Proteiny
Alzheimerova choroba	Amyloid- $\beta$
Parkinsonova choroba	$\alpha$ -Synuclein
Diabetes mellitus typ II.	Amylin
Amyotrofická laterální sklerosa	Superoxid dismutasa
Amyloidosa spojená s hemodialisou	$\beta$ 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

