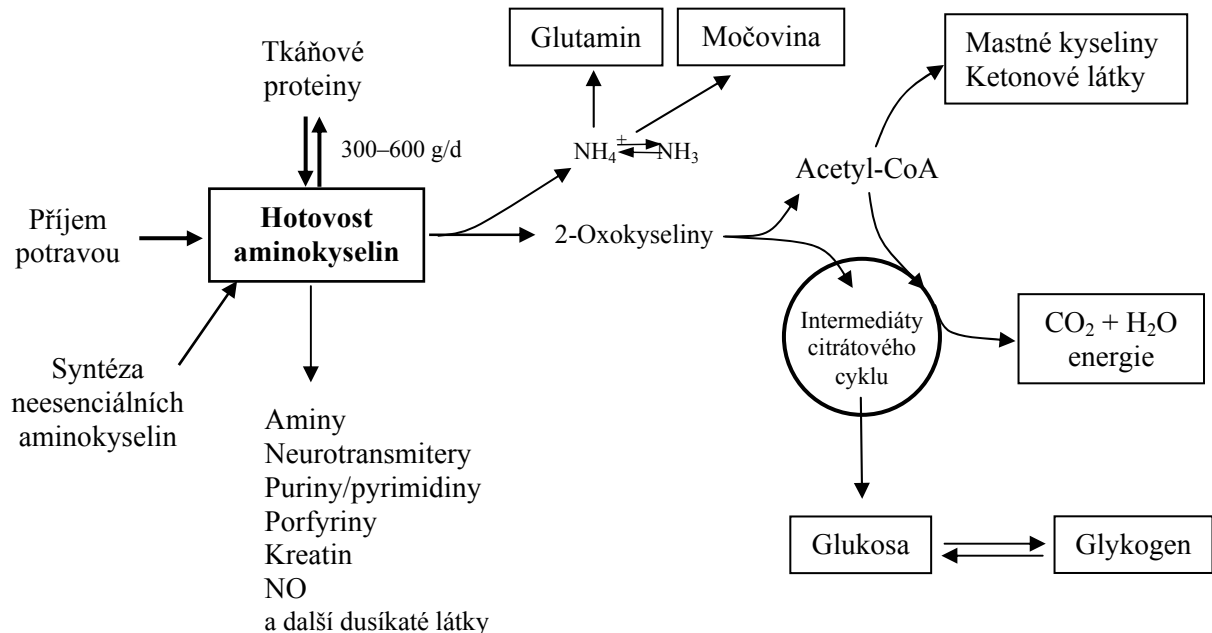


# Přeměny proteinů a aminokyselin

## Metabolický obrat proteinů



Metabolický obrat proteinů je kontinuální a dynamický pochod při kterém jsou proteiny konstantně degradovány a syntetizovány. Za normálních okolností, při standardní výživě je u zdravého člověka denně odbouráváno kolem 300–600 g proteinů (1–2% celkových proteinů). Za stejnou dobu je v potravě přijato kolem 100 g proteinů, což přináší další aminokyseliny. V těle je tak udržována relativně velká hotovost (angl. pool) aminokyselin a prostřednictvím krve je zajištěno jejich dodávání do jednotlivých tkání, které je potřebují pro novou syntézu proteinů (přibližně 300–600 g/den), syntézu neurotransmiterů a dalších dusíkatých sloučenin.

Obrat proteinů je různý pro různé typy proteinů a mezi jednotlivými tkáněmi se rovněž liší. To souvisí s přítomností rozdílných enzymů a transportérů v jednotlivých tkáních a dále s tím, že různé tkáně podléhají různé hormonální a nervové regulaci. Navíc je obrat proteinů ovlivňován stavem organismu (nemoc, stres). Např. zánět zvýší syntézu proteinů akutní fáze v játrech a současně zvýší odbourání proteinů ve svalech, aby aminokyseliny byly dostupné pro játra. Takže při zánětu bude pozorováno jak zvýšené odbourávání, tak zvýšená syntéza. Obvykle se oba procesy svou rychlostí liší, takže výsledná bilance bude závislá na jejich porovnání.

Koncentrace aminokyselin v krvi není tak striktně regulována jako koncentrace glukosy. V krvi se z celkové hotovosti aminokyselin nachází jen kolem 0,5 %. Přibližně 80 % celkových tělních proteinů se nachází v kosterních svalech. Z toho plyne, že koncentrace aminokyselin v krvi je silně ovlivňována rychlostí syntézy a degradace proteinů ve svalech.

## Příjem proteinů

### Parametry kvality proteinů

**Kvalita proteinů** je dána zastoupením všech 9 esenciálních aminokyselin a jejich vhodném poměru a rovněž stravitelností daného proteinu. Jako parametr pro posouzení kvality proteinu se dříve využívala biologická hodnota, resp. čistá využitelnost proteinů. V současnosti je doporučováno aminokyselinové skóre, které odráží požadovaný příjem esenciálních AK korigovaný stravitelností daného proteinu.

- **Skutečná stravitelnost** – relativní množství dusíku (%) absorbované z potravy vzhledem k celkovému dusíku přijatému potravou
- **Biologická hodnota** (BV, *biological value*) – relativní množství dusíku (%) využité k syntéze endogenních proteinů z celkového dusíku absorbovaného do organismu z potravy
- **Čistá využitelnost proteinů** (NPU, *net protein utilization*) – skutečná stravitelnost x biologická hodnota
- **Aminokyselinové skóre vztažené na stravitelnost proteinů (PDCAAS, *protein digestibility-corrected amino acid score*)** – relativní množství **limitující** aminokyseliny v testovaném proteinu vzhledem k množství stejné aminokyseliny v referenčním proteinu x skutečná stravitelnost.

Esenciální aminokyselina, které je v proteinu nejméně vzhledem k jejímu zastoupení v referenčním proteinu, se nazývá **limitující aminokyselina**.

**Referenční protein** – jedná se o idealizovaný protein, jehož obsah esenciálních aminokyselin odpovídá požadovanému příjmu (pro kojence zastoupení aminokyselin v mateřském mléku, pro ostatní věkové kategorie doporučenému příjmu esenciálních aminokyselin pro věkovou skupinu 2–5 let). Často se jako referenční protein používají proteiny kravského mléka nebo vajec, které obsahují vhodné zastoupení všech esenciálních aminokyselin a jsou dobře stravitelné.

### Kvalita proteinů v některých potravinách\*

Zdroj proteinů	BV (%)	Stravitelnost (%)	PDCAAS (%)
Vejce	100	97	100
Syrovátka	100	100	100
Sója	74	86	92
Mléko (kasein)	80	99	100
Hovězí maso	80	70–80	92
Fazole	49	78	68
Pšeničná mouka (celozrnná)	54	86	40

\*průměrný obsah proteinů v hovězím maso 20 %, vejcích 13 %, pšeničné mouce 10 %, fazolích 25 %.

## Potřeba esenciálních aminokyselin a jejich obsah v některých potravinách

Esenciální aminokyseliny	Potřeba (mg/kg tělesné hmotnosti/den)		Zastoupení esenciálních aminokyselin (g / 100g proteinu)			
	Kojenec	Dospělý	Vejce	Hovězí maso	Pšeničná mouka	Fazole
Ile	88	19	6,7	5,2	4,1	5,6
Leu	156	42	8,8	8,7	6,9	8,4
Val	87	24	7,2	5,4	4,1	5,9
Phe (+ Tyr)	135	33	5,7	4,0	5,0	6,4
Trp	28	5	1,6	1,2 <sup>+</sup>	1,1	0,9
Met (+ Cys)	59	19	5,3	3,7	3,0	2,0 <sup>+</sup>
Lys	107	38	6,2	8,4	2,0 <sup>+</sup>	7,15
Thr	73	20	4,8	4,3	2,7	4,3
His*	23	14	2,2	3,4	2,2	

\*histidin je i pro dospělého člověka nepostradatelnou aminokyselinou, na rozdíl od ostatních esenciálních aminokyselin jeho odstranění z potravy nevyvolá pokles proteosyntézy a negativní dusíkovou bilanci **bezprostředně**, ale až po delší době; <sup>+</sup>limitující aminokyselina

Pozn.: 1) při dlouhodobém metabolickém stresu se stávají u člověka podmíněně esenciální též alanin a glutamin  
2) asi 30 % potřeby Met lze nahradit Cys, asi 50 % potřeby Phe lze nahradit Tyr

### Neplnohodnotné proteiny

### Limitující aminokyseliny

Obilniny, rýže, kukuřice	Lys, Trp, Thr a Met
Luštěniny	Met (+ Cys)
Želatina	Trp

### Fyziologická potřeba proteinů

Bilančními studii bylo zjištěno, že minimální nutný přívod kvalitního proteinu činí kolem 0,4–0,5 g/kg/den za předpokladu malé fyzické zátěže. Tento příjem je nutný ke krytí bazálních ztrát vznikajících při metabolických pochodech v organismu. Pro normální aktivitu je zapotřebí asi dvojnásobek tohoto množství, u kvalitního proteinu činí 0,8 g/kg/den za předpokladu, že je zajištěn dostatečný příjem energie.

Nároky na přívod proteinů ovlivňuje řada faktorů: stravitelnost potravin, rychlost syntézy proteinů v těle, podíl sacharidů a tuků ve výživě, horečka, stresová situace, užívání léků, závažné metabolické poruchy ap. U dětí, těhotných a kojících žen, v rekonvalescenci, nemocných léčených metabolicky náročnými způsoby léčby (např. dialýza), aktivních sportovců ap. jsou horní limity příjmu proteinů vyšší (individuálně 1,3–2,0 g/kg/den).

Vegetariánský způsob stravování s eliminací masných výrobků lze považovat z hlediska proteinového metabolismu za postačující za předpokladu příjmu kvalitních proteinů mléčných a vaječných. Přísná vegetariánská dieta nepovolující žádné proteiny živočišné proveniencie (vegani) by měla respektovat složení potravy odpovídající komplementaritě proteinů (např. kombinace luštěnin a rýže). Komplementární proteiny přitom musí být konzumovány současně. Tato dieta by neměla být užívána u rostoucího organismu, nemocných v nevyrovnaném metabolickém stavu, v těhotenství ap.

## Doporučený denní příjem proteinů\* v gramech na kg tělesné hmotnosti

Kojenec (0–1 rok) .....	2,0
Děti (1–10 let) .....	1,2
Dospívající .....	1,0
Dospělí** .....	0,8
Fyziologické proteinové minimum .....	0,4–0,5
Parenterální výživa aminokyselin .....	1,0–1,5

\*s průměrnou biologickou hodnotou 70 % a za předpokladu, že je zajištěn dostatečný příjem energie;

\*\*těhotné ženy a kojící ženy 1,1 g proteinů/kg/den;

### Proteinové markery nutričního stavu

Mezi biochemická vyšetření stavu výživy patří stanovení koncentrace plazmatických proteinů. Podle délky biologického poločasu lze usuzovat o časovém průběhu změn v metabolismu proteinů během posledních 1–4 týdnů. Nevýhodou proteinových markerů je závislost na syntetické funkčnosti jater.

- **Albumin** (referenční interval 35–53 g/l,  $t_{1/2}$  = 19 dnů)
- **Tranferrin** (referenční interval 2,0–3,6 g/l,  $t_{1/2}$  = 7 dnů)
- **Prealbumin** (referenční interval 0,2–0,4 g/l,  $t_{1/2}$  = 2 dny)

Specifickým indexem katabolismu kontraktilních svalových proteinů je exkrece methylované aminokyseliny, **3-methylhistidinu**, poměr 3-methylhistidin/kreatinin nezávisí na věku a pohlaví (fyziologické hodnoty 0,16–0,30). Nevýhodou využití tohoto markeru je, že jeho množství závisí na svalové činnosti a je ovlivněno exogenním přísunem z masité potravy.

## Přeměny aminokyselin a transportní formy amoniaku

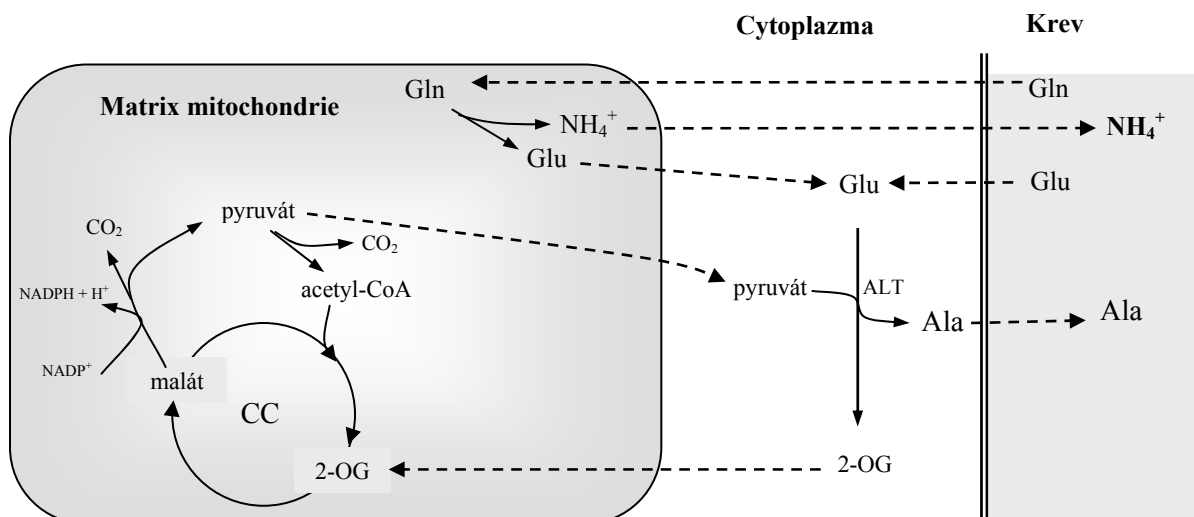
### a) Resorpční fáze

Aminokyseliny (AK) vzniklé štěpením proteinů v trávicím traktu jsou transportovány do buněk střevní sliznice (kotransport s  $\text{Na}^+$ , popsáno 7 transportních systémů). Buňky střevní sliznice využívají některé aminokyseliny, především glutamin a glutamát, jako zdroj energie, většina AK je transportována portální žilou do další distribuce. Hladina aminokyselin v plazmě po jídle obsahujícím proteiny stoupne o 30–100 % (průměrná hodnota v postresorpční fázi 3,2 mmol/l).

Vstřebané AK se portálním oběhem dostávají do jater, kde všechny neesenciální a část esenciálních AK (kromě AK s rozvětveným řetězcem) jsou kompletně vychytány játry a využity pro syntézu nových proteinů. Aminokyseliny s rozvětveným řetězcem jsou z portální žíly vychytávány minimálně, protože játra nemají enzymy katalyzující jejich transaminaci. Nejběžnějším mechanismem transportu AK do buněk je kotransport s  $\text{Na}^+$ .

V játrech se mohou AK též katabolizovat, avšak  $K_M$  hodnoty enzymů zapojených do těchto procesů jsou vysoké, zatímco  $K_M$  hodnoty enzymů pro vazbu AK na tRNA jsou nízké. Tak je zajištěno, že jakmile jsou přítomny všechny potřebné AK může probíhat syntéza proteinů. Teprve přebytek AK může být oxidován na  $\text{CO}_2$ , močovinu a vodu, nebo vzniklé meziprodukty mohou být využity pro lipogenezi. Syntéza proteinů je obecně podporována inzulínem.





## b) Postresorpční fáze a hladovění

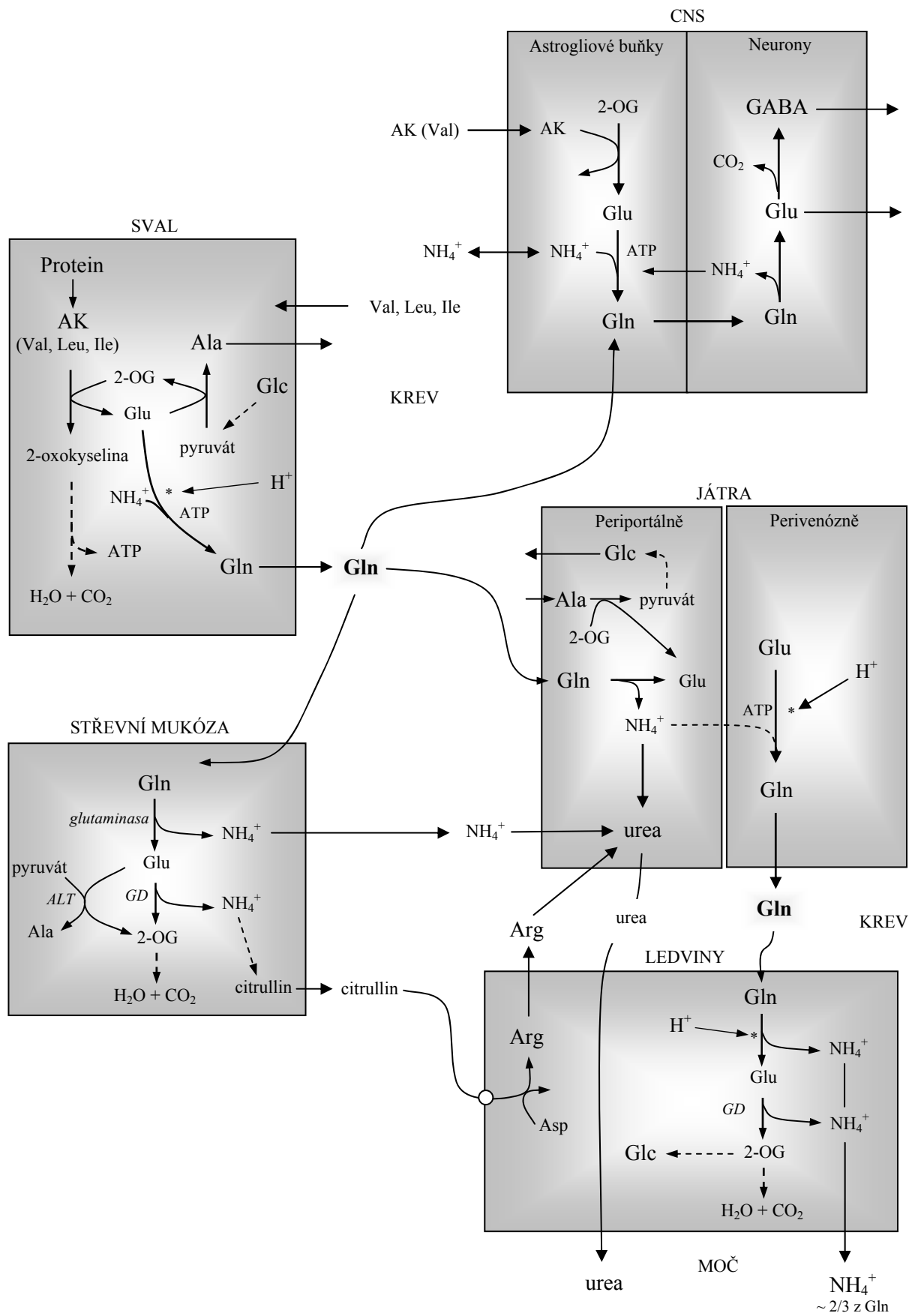
Během postresorpční fáze pokračuje syntéza proteinů v játrech a ostatních tkáních, avšak v omezené míře ve srovnání se situací po jídle. Ve svalích je zahájena degradace labilních proteinů. Svalová proteolýza je stimulována poklesem hladiny inzulínu a nárůstem hladiny glukokortikoidů v krvi. Dochází k indukci syntézy ubiquitinů a stimulaci ubiquitin-závislé proteolýzy kortisolem.

Glukagonem a glukokortikoidy jsou rovněž indukovány enzymy glukoneogeneze. Tato indukce koreluje s indukcí enzymů pro degradaci aminokyselin a enzymů pro syntézu močoviny. Nejvíce uhlíkatých struktur pro glukoneogenezi poskytují proteiny, zejména z kosterního svalu. Proteiny jsou štěpeny v buňkách svalu a většina aminokyselin je částečně metabolizována. Z aminokyselin jsou v největším množství ze svalu uvolňovány alanin (50 % všech uvolňovaných AK) a glutamin (25 %). Ostatní AK jsou ve svalu většinou částečně metabolizovány na meziproducty (pyruvát a 2-oxoglutarát), které přijetím aminoskupiny poskytují alanin a glutamin. Hlavními zdroji amoniaku ve svalu jsou větvené AK. Oxokyseliny tvořené transaminací z větvených AK jsou transportovány do krve pro vychytání v játrech. Z oxokyseliny pocházející z valinu vzniká glukosa, z oxokyseliny odvozené z leucinu ketonové látky a obojí z oxokyseliny vzniklé z isoleucinu.

Glukagon a glukokortikoidy stimulují vychytávání AK v játrech a zvyšují glukoneogenezi a ureogenezi. Ke glukoneogenezi je z velké části využit pyruvát, vzniklý v játrech transaminací alaninu..

Tvorba glukosy v játrech během hladovění je přímo spjata se syntézou močoviny.

Část glutaminu uvolněná ze svalu je využívána intestinálním epitelem, lymfocyty, makrofágy, fibroblasty a ledvinami, zbývající podíl je vychytáván játry, kde v periportální oblasti dochází ke štěpení na glutamát a NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Většina aminokyselin předává svou aminoskupinu transaminací na 2-oxoglutarát za vzniku glutamátu a oxokyseliny, která často může být ještě využita pro glukoneogenezi. Glutamát poskytuje dvě formy aminoskupiny pro ureosyntézu – amoniak získaný glutamátdehydrogenasovou reakcí a aspartát získaný transaminací oxaloacetátu. Ionty NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, které nejsou využity pro syntézu močoviny, poskytují v perivenózní oblasti jater opět glutamin, který se vrací do krevního oběhu.



## Role glutaminu v metabolismu

Glutamin je hlavní aminokyselinou plazmy (30–35 % aminodusíku v plazmě). Hotovost glutaminu v krvi slouží k zajištění řady základních metabolických pochodů.

Funkce glutaminu	
Syntéza proteinů	
Zdroj energie	enterocyty, lymfocyty, makrofágy, fibroblasty
Donor dusíku pro syntézy	puriny, pyrimidiny, NAD <sup>+</sup> , aminocukry, asparagin, další sloučeniny
Donor glutamátu pro syntézy	glutathion, GABA, ornitin, arginin, prolin, další sloučeniny

Největším konzumentem glutaminu jsou jak již bylo uvedeno enterocyty. Jako metabolický zdroj energie využívají glutamin rovněž fibroblasty, lymfocyty a makrofágy. Současně jej všechny uvedené buňky potřebují pro podporu buněčné proliferace.

Mozek je sice závislý na příjmu glukosy, avšak dokáže využívat větvené AK jako zdroj energie. Tvorbou glutaminu v mozku je odstraňován toxický amoniak. Glutaminsyntetasa se nachází především v astroglálních buňkách. Glutamin je odváděn do krve nebo je transportován do nervových buněk, kde slouží jako prekursor glutamátu a GABA.

Glutamin slouží jako zdroj energie i pro ledviny a to za normálních podmínek a ve zvýšené míře během hladovění a metabolické acidózy. Poskytuje 2-oxoglutarát, který je oxidován na CO<sub>2</sub>, konvertován na glukosu nebo využit pro syntézu serinu nebo alaninu. V citrátovém cyklu je přeměňován na oxaloacetát, ten může být využit pro glukoneogenezi..

Při metabolické acidóze je glutamin přednostně vychytáván ledvinami, na úkor jeho spotřeby v jiných tkáních. Naopak při akutních onemocněních či traumatech využívají přednostně glutamin buňky zapojené do imunitní odpovědi (makrofágy a hepatocyty).

Snížené hladiny glutaminu byly popsány u přetřénovaných sportovců. Jsou náchylní k nemocem a alergiím, dochází u nich k pomalejšímu hojení ran. To je vysvětlováno deplecí glutaminových zásob a omezení jeho dostupnosti pro buňky imunitního systému a fibroblasty.

Glutamin je pokládán za neesenciální aminokyselinu, poněvadž může v těle být snadno syntetizován. V běžné potravě je přijímáno 5–10 gramů glutaminu. Za situace, kdy některá tkáň vyžaduje zvýšený přísun glutaminu, pokrývá tuto potřebu interorgánový přesun. Za určitých okolností však organismus vyžaduje vyšší přísun glutaminu, než může být pokryto tímto způsobem. Typickým příkladem je katabolický stres, kdy koncentrace glutaminu v krvi klesá na 30 %. Pak je třeba ho dodávat ve formě parenterálních aplikací.

## Metabolismus aminokyselin při vysokoproteinové dietě

Po jídle obsahujícím vysoký obsah proteinů a nízký obsah lipidů a sacharidů jsou aminokyseliny vychytány především buňkami střeva a játry. Glutamát a glutamin jsou využity jako zdroje energie pro střevo a jsou jen velmi málo transportovány do portální žíly. Játra přejímají 60–70% aminokyselin z portální žíly. Aminokyseliny jsou z převážné části využity pro syntézu glukosy. Při čistě



proteinovém jídle zvýšená hladina aminokyselin stimuluje v pankreatu uvolnění glukagonu, který zvyšuje vychytání AK játry a glukoneogenezi. Je stimulováno i uvolnění inzulinu, avšak ne v takové míře jako po jídle s vysokým obsahem sacharidů. Hladina inzulinu je dostatečná na to, aby byly větvené AK vychytány svalem a byla zahájena proteosyntéza, avšak glukoneogeneze v játrech není unhibována. Čím vyšší je obsah sacharidů v potravě, tím vyšší je poměr inzulin/glukagon a tím vyšší je posun využití AK od glukoneogeneze k syntéze proteinů v játrech.

Atkinsova proteinová dieta je založena na předpokladu, že vysokoproteinová dieta s nízkým obsahem sacharidů udrží nízkou hladinu cirkulujícího inzulinu, takže není indukováno ukládání zásob. U uvolnění glukagonu mění poměr glukagon/inzulin ve prospěch glukagonu a dochází k mobilizaci zásob, zejména uvolnění mastných kyselin z adipocytů.

### **Metabolismus aminokyselin v hyperkatabolickém stavu**

Chirurgický zákrok, trauma, popáleniny a sepse jsou příkladem hyperkatabolických stavů charakterizovaných zvýšenou utilizací paliv a negativní dusíkovou bilancí. Mobilizace tělních proteinů, a zásob tuků a sacharidů slouží k udržení normálních tkáňových funkcí při limitovaném příjmu potravy a také k dodání energie a pokrytí potřeby aminokyselin pro imunitní odpověď a hojení ran.

V těchto katabolických stavech se syntéza proteinů ve svalecth snižuje a degradace stoupá. Je zvýšená oxidace větvených AK a produkce glutaminu stoupá. Vychytávání aminokyselin je omezeno. Hlavní mediátor této odpovědi je kortisol, vliv mají i některé cytokiny (tumor necrosis faktor TNF, interleukin IL-1). Podobně jako při dlouhém hladovění a acidose, zvýšené hladiny kortisolu stimulují ubiquitinem zprostředkovanou proteolýzu. Je indukována syntéza glutaminsynthetasy a je zvýšeno uvolnění aminokyselin a glutaminu ze svalových buněk.

Aminokyseliny uvolněné z kosterního svalu jsou prioritně využívány buňkami imunitního systému. Např. vychytání AK játry za účelem syntézy proteinů akutní fáze je zvýšeno. Naopak během časné fáze akutní odpovědi je snížena ostatních plazmatických proteinů. Zvýšená dostupnost AK a zvýšená hladina kortisolu současně stimulují glukoneogenezi a tak je dodávána glukosa jako zdroj energie pro na glukose závislé buňky imunitního systému (např. lymfocyty). Zvýšená degradace AK je provázána zvýšenou syntézou močoviny.

Zvýšený eflux glutaminu z kosterních svalů slouží jako zdroj energie pro rychle dělící se buňky, je zdrojem dusíku pro řadu syntéz a další biosyntetické pochody důležité pro růst a dělení buněk. Stres může být provázán zvýšenou produkcí kyselin vyvolávajících acidosu, která je potlačována působením glutaminu v ledvinách.

### **Nedostatek proteinů ve výživě**

Nedostatek proteinů se velmi často se vyskytuje současně s nedostatečným příjmem energie jako proteino-energetická malnutrice. Nejtěžší důsledky má u dětí (**marasmus**) s ohledem na zvýšenou potřebu proteinů a energie v rostoucím organismu. Onemocnění je charakterizováno nedostatečným množstvím stravy s vyváženým složením vzájemného zastoupení živin. Tyto osoby mají extrémně snížené množství tuku v těle, svalovou atrofii ("autokanibalismus") a extrémně nízkou hmotnost. Příkladem, s kterým se můžeme setkat, je odmítání stravy a těžké hladovění při mentální anorexii.

**Kwashiorkor** (vyslovnost kvašiorkor) je onemocnění vyvolané dlouhodobou stravou s kritickým nedostatkem proteinů (především biologicky hodnotných) a relativním dostatkem energie, jejímž hlavním zdrojem jsou sacharidy. Hlavní příznaky jsou otoky, svalová atrofie, nižší celková hmotnost. Vrstva tuku je normální, často jsou v popředí psychomotorické změny.

Sekundární nedostatek proteinů se může vyvinout při nedostatečném přívodu proteinů jako následek některých patologických procesů:

- proteiny jsou využívány jako zdroj energie při nedostatečném příjmu sacharidů (glukoneogeneze);
- při poruše jaterních funkcí se sníženou schopností syntetizovat proteiny (zvláště albumin);
- v důsledku zvýšených ztrát proteinů močí při onemocnění ledvin (nefrotický syndrom);
- při neschopnosti vstřebat proteiny při poruše resorpce v trávicím ústrojí (malabsorpční syndrom).

Symptomy	Kwashiorkor	Marasmus
Příčina:	Nedostatečný příjem proteinů	Nedostatečný příjem proteinů a energie
Porucha růstu	+++	+++
Ochabnutí svalů	+	+++
Tukové zásoby	++	-
Hypoalbuminemie	+++	+
Edémy	+++	-

## Dusíková bilance

Příjem dusíku potravou a jeho výdej močí, stolicí, potem, ev. dalšími cestami musí být v rovnováze. Tento stav označujeme jako **vyrovnanou dusíkovou bilanci**. Za určitých podmínek může dojít k poruše této rovnováhy.

**Pozitivní dusíková bilance** znamená, že výdej dusíku je menší, než jeho příjem. Toto vede k anabolismu a růstu aktivní tělesné hmoty.

Při **negativní dusíkové bilanci** jsou naopak odpady dusíku větší, než jeho příjem (katabolické stavy). K pravé negativní dusíkové bilanci dochází při nezměněném příjmu dusíku a jeho zvýšeném výdeji (horečnatá onemocnění, popáleniny, operace ap.). Nepravá negativní dusíková bilance nastává při sníženém příjmu dusíku potravou a jeho nezměněném výdeji. Dochází k ní při hladovění, nevhodné dietě s nedostatkem potřebných aminokyselin a při těžkých průjmech.

$$\Delta N = \text{příjem dusíku (N}_{IN}) - \text{výdej dusíku (N}_{OUT})$$

- Stav dusíkové rovnováhy:  $N_{IN} = N_{OUT}$
- Průměrný obsah dusíku v proteinech: 16 hmotn. %
- **Katabolický dusík** = součet všech ztrát N z organismu za 24 h