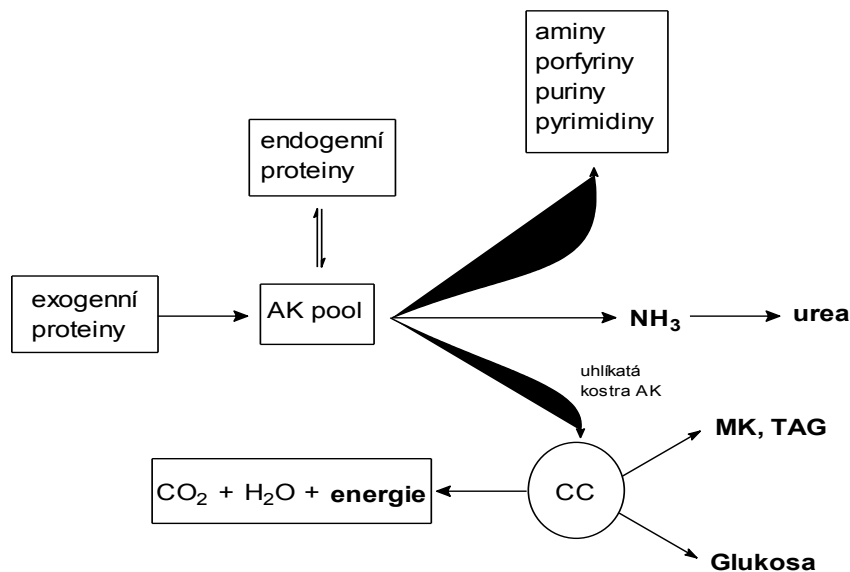


Metabolismus proteinů a aminokyselin

Člověk, podobně jako jiní živočichové, potřebuje přijímat v potravě určité množství bílkovin. Aminokyseliny, které se z nich získávají, slouží v organismu k několika účelům:

- k syntéze nových bílkovin (buněčné dělení, růst, obnova tkání)
- k syntéze nebílkovinných dusíkatých látek (biogenní aminy, porfyrity, puriny, pyrimidiny, kreatin)
- jako zdroj energie v případě, že ostatní energetické zdroje (sacharidy, lipidy) jsou vyčerpány.



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.

Osm z dvaceti standardních aminokyselin si tělo nedokáže syntetizovat a musí být proto v dostatečném množství přítomny v bílkovinách přijímaných v potravě. Tyto aminokyseliny se označují jako esenciální. Patří k nim **leucin, isoleucin, valin, fenylalanin, tryptofan, methionin, lysin a threonin**, u rostoucího organismu též **histidin** a **arginin**. Ostatní aminokyseliny mohou být syntetizovány in vivo z amfibolických meziproductů odbourání jiných látek, je-li celkový přívod dusíku jinými aminokyselinami dostatečný.

Kvalita proteinů je dána zastoupením esenciálních aminokyselin a stravitelností daného proteinu. Jako parametr pro posouzení kvality proteinu se dříve využívala biologická hodnota, resp. čistá využitelnost proteinů, v současnosti je dle doporučení FDA/WHO používán parametr PDCAAS.

- **Skutečná stravitelnost** – relativní množství dusíku (%) absorbované z potravy vzhledem k celkovému dusíku přijatému potravou
- **Biologická hodnota (BV, biological value)** - udává množství endogenních bílkovin syntetizovaných v organismu po podání 100 g bílkoviny. Ve většině živočišných proteinů jsou zastoupeny všechny esenciální aminokyseliny a jejich biologická hodnota je poměrně vysoká. To platí zejména o vejcích a mléčné bílkovině kaseinu. V bílkovinách rostlinného původu často některá z esenciálních aminokyselin chybí, např. v obilovinách je to lysin, v luštěninách methionin, a jejich BH je nižší. Aby bylo dosaženo dostatečného příjmu esenciálních aminokyselin při čistě rostlinných dietách, je nutno potraviny vhodným způsobem kombinovat.
- **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 doporučenému příjmu (pro kojence zastoupení aminokyselin v mateřském mléku, pro ostatní věkové kategorie doporučenému příjmu esenciálních aminokyselin pro věkovou skupinu 2–5 let). Dříve se jako referenční protein používalo zastoupení esenciálních aminokyselin v kravském mléku, kaseinu nebo vejcích.

Trávení proteinů

Trávení proteinů je zahájeno v žaludku a pokračuje v tenkém střevě. Bílkoviny a peptidy jsou podrobeny účinku proteolytických enzymů, které katalyzují štěpení peptidových vazeb. *Proteinázy* hydrolyzují peptidové vazby uvnitř bílkovinného řetězce za vzniku kratších peptidů. Patří k nim např. pepsin, trypsin.

Peptidázy atakují terminální peptidové vazby a odštěpují volné aminokyseliny: aminopeptidázy působí na N-konci peptidů, karboxypeptidázy štěpí peptidovou vazbu na C-konci.

Všechny proteolytické enzymy trávicího traktu jsou syntetizovány ve formě inaktivních prekurzorů (proenzymů, zymogenů) a k jejich aktivaci dochází až po sekreci do lumen trávicího traktu. Aktivace spočívá v odštěpení menších peptidových fragmentů z molekuly proenzymu.

Pepsin je proteinázou secernovanou v žaludeční šťávě ve formě inaktivního pepsinogenu. V kyselém prostředí žaludku je přeměňován na aktivní formu

Trypsin je secernován slinivkou břišní ve formě inaktivního prekursoru trypsinogenu a je aktivován enterokinázou pocházející z buněk kartáčového lemu. Pepsinogen i trypsinogen mohou být rovněž aktivovány autokatalyticky, tj. např. již vytvořený pepsin aktivuje pepsinogen a přeměňuje jej na pepsin.

Další enzymy podílející se na trávení proteinů v tenkém střevě jsou **elastáza** a **chymotrypsin**.

Aminokyseliny vznikající jako konečné produkty trávení bílkovin jsou snadno resorbovány buňkami střevní sliznice a portálním oběhem přecházejí do jater. Zde se podílí na existenci tzv. buněčné hotovosti (poolu) aminokyselin, v níž jsou přítomny všechny aminokyseliny, ať již pocházejí z bílkovin potravy, odbouráním tělových bílkovin nebo syntézou z jiných zdrojů. Játra využívají aminokyseliny pro syntézu proteinů pro vlastní potřebu a probíhá zde též syntéza většiny proteinů krevní plazmy. Zbývající podíl aminokyselin je přesouván do ostatních tkání, zejména do svalů.

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 %.

Neplnohodnotné proteiny

Nedostatek esenciální aminokyseliny

Obilniny, rýže, kukuřice

Lys, Trp, Thr a Met

Luštěniny

Met, Cys

Želatina

Trp

Fyziologická potřeba proteinů

Bilančními studiemi 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. Nadbytečné aminokyseliny nejsou skladovány a jsou rychle degradovány. Příjem nadbytku aminokyselin nemá tedy žádný význam.

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 bílkovin mléčných a vaječných. Přísná vegetariánská dieta nepovolující žádné proteiny živočišné provenience (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;

Distribuce aminokyselin

Aminokyseliny (AK) vzniklé štěpením bílkovin v trávicím traktu jsou transportovány do buněk střevní sliznice (kotransport s 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.

Odbourání a syntéza proteinů

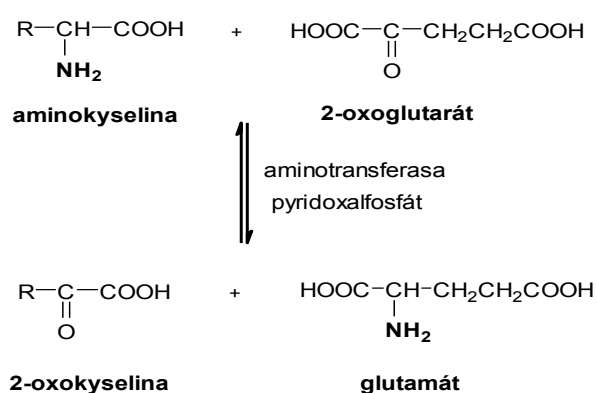
Ve všech tkáních probíhá kontinuálně odbourávání a syntéza nových proteinů (obrat proteinů). Dospělý zdravý člověk denně odbourá 1-2% svých proteinů. Poločas rozpadu proteinů je různý, od několika minut po několik týdnů až měsíců. V buňkách existují dvě dráhy sloužící k rozkladu proteinů. Extracelulární proteiny pohlcené endocytosou a intracelulární proteiny s delším poločasem jsou zpravidla odbourávány v lyzosomech. Bílkoviny s kratším poločasem jsou odbourávány v cytoplazmě pomocí bílkovinného komplexu s proteolytickou aktivitou zvaného proteasom.. Jejich odbourání probíhá po selektivním označení bílkovinou ubiquitinem.

Katabolismus aminokyselin

Odbourání většiny aminokyselin je zahájeno odstraněním α -aminoskupiny, nejčastěji pochodem **transaminace** nebo **deaminace**. Zbývající uhlíkatý skelet je potom dále metabolizován. Zatímco sacharidy nebo mastné kyseliny lipidů jsou odbourávány uniformním způsobem, jednotlivé aminokyseliny mají zcela individuální metabolismus. Amfibolické meziprodukty odbourání jednotlivých aminokyselin mohou vstupovat do citrátového cyklu a zde jsou kompletně oxidovány na vodu a oxid uhličitý.

Transaminační reakce jsou katalyzovány enzymy obecně nazývanými *aminotransferázy*. Jsou to reakce, při nichž se aminoskupina z aminokyseliny přenáší na 2-oxokyselinu, zpravidla na 2-oxoglutarát. Z 2-oxokyseliny se tak stává aminokyselina (z 2-oxoglutarátu glutamát) a aminokyselina se přeměňuje na 2-oxokyselinu. 2-oxokyseliny pak podléhají dalším reakcím, při nichž se přeměňuje jejich uhlíkatý řetězec, glutamát je nejčastěji odbourán **aerobní deaminací**.

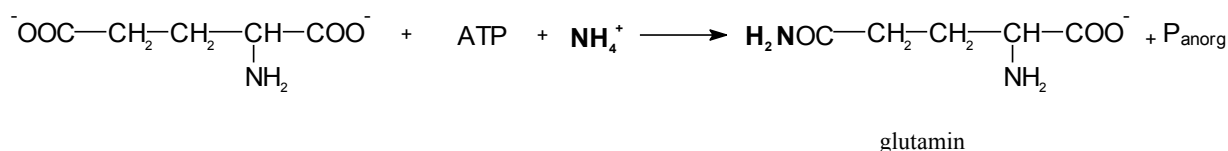
př.



Deaminace aminokyselin probíhá v játrech. Nejběžnější je **aerobní deaminace glutamátu** katalyzovaná enzymem **glutamátdehydrogenázou** (GMD). Vzniká při ní 2-oxoglutarát a uvolňuje se amoniak.



Amoniak vznikající deaminačními reakcemi je pro buňky velmi toxický. Koncentrace amoniaku (NH_4^+ a NH_3) v plasmě je obvykle 6–12 $\mu\text{mol/l}$ (norma < 50 $\mu\text{mol/l}$). Jeho převážná část se v játrech mění na močovinu, která je vylučována močí. Buňky, které nemají enzymové vybavení pro syntézu močoviny, detoxikují amoniak vazbou na glutamát za vzniku glutaminu. Glutamin je pak krví transportován do jater. Syntéza glutaminu probíhá též v játrech, pokud veškerý amoniak není netoxikován tvorbou močoviny. Tvorba glutaminu na úkor močoviny se zvyšuje při acidózách.



Další aminokyselinou transportující amoniak do jater je alanin. Vzniká transaminací z pyruvátu a přenáší zejména aminoskupinu pocházející z metabolismu aminokyselin ve svalu. Glutamin a alanin jsou dvě nejvíce zastoupené aminokyseliny v krvi.

Syntéza močoviny

Série reakcí, které vedou v játrech ke vzniku močoviny se označuje jako **ureosyntetický cyklus**. Děj lze vyjádřit sumární rovnicí



Reakce je silně endergonická, na syntézu 1 molu močoviny se spotřebují 3 mol ATP.

U dospělého zdravého člověka se denně vytváří a vylučuje v průměru 20-35 gramů močoviny. Koncentrace močoviny v séru závisí na příjmu proteinů a leží v rozmezí 2-8 mmol/l. Značné zvýšení hladiny močoviny v séru je nejčastěji způsobeno závažnými poruchami funkce ledvin. Retence močoviny a jiných nebílkovinných dusíkatých látek vede ke vzniku syndromu *uremie*. Snížení koncentrace močoviny v séru nastává při nedostatku proteinů v potravě, v graviditě a u těžkých jaterních poruch.

Proteiny jako zdroj energie

Na rozdíl od lipidů a sacharidů, které mohou být syntetizovány „do zásoby“, neexistuje žádná rezervní forma bílkovin. Přesto mohou být za určitých okolností některé bílkoviny využity k pokrytí energetické potřeby organismu. Dochází k tomu zejména při hladovění, ve fázi, kdy zásoby glykogenu jsou vyčerpány a glukoneogenezi je třeba zajistit požadovanou hladinu glukosy v krvi. V takovém případě je zahájena degradace některých bílkovin (hlavně svalových), jejich produkty slouží jako zdroje pro glukoneogenezi a nebo jsou po odstranění amoniaku odbourávány v citrátovém cyklu.

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 inzulínu, avšak ne v takové míře jako po jídle s vysokým obsahem sacharidů. Hladina inzulínu je dostatečná na to, aby byly větvené AK vychytány svalem a byla zahájena proteosyntéza, avšak glukoneogeneze v játrech není inhibována. Čím vyšší je obsah sacharidů v potravě, tím vyšší je poměr inzulín/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 inzulínu, takže není indukováno ukládání zásob. Uvolnění glukagonu mění poměr glukagon/inzulín 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 svazech 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 nekrosis faktor TNF, interleukin IL-1). Podobně jako při dlouhém hladovění a acidose, zvýšené hladiny kortisolu stimulují ubiquitinem zprostředkovanou proteolýzu. Je indukována syntéza glutaminsyntetasy 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 močovin.

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 provázen zvýšenou produkcí kyselin vyvolávajících acidosu, která je potlačována působením glutaminu v ledvinách.

Nedostatek bílkovin ve výživě

Nedostatek bílkovin 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 bílkovin 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 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 bílkovin se může vyvinout při nedostatečném přívodu bílkovin jako následek některých patologických procesů:

- bílkoviny jsou využívány jako zdroj energie při nedostatečném příjmu sacharidů (glukoneogeneze);
- při poruše jaterních funkcí se sníženou schopností syntetizovat bílkoviny (zvláště albumin);
- v důsledku zvýšených ztrát bílkovin močí při onemocnění ledvin (nefrotický syndrom);
- při neschopnosti vstřebat bílkoviny 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	+++	-

*(vyslovnost kvašiorkor)

Role glutaminu v metabolismu

Glutamin je hlavní aminokyselinou plazmy (30–35 % aminodusíku v plazmě).

Pool 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 ⁺ , 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.

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 interorganový 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.

Dusíková bilance

Pojem dusíková bilance vyjadřuje rozdíl mezi hmotností dusíku přijatého do organismu potravou ve formě proteinů nebo aminokyselin a hmotností dusíku, který byl z těla vyloučen. Hmotnost dusíku přijatého potravou (N_{IN}) se odvodí na základě faktu, že průměrný obsah dusíku v bílkovinách je 16%. Jako množství dusíku z těla vyloučeného se při orientačních výpočtech počítá množství dusíku vyloučeného močí, za jehož míru se pokládá množství vyloučené močoviny. Vychází se přitom z úvahy, že močovina činí 84 % dusíku vyloučeného močí a 1 mmol močoviny obsahuje 0,028 g dusíku. Ke zjištěnému množství se přičítá 1,0 g/den na ostatní ztráty dusíku (stolicí, potem).

$$N_{OUT} = c_{urea} \times diuresa \times \frac{100}{84} \times 0,28 + 1 \quad [\text{g/d}]$$

U zdravého dospělého člověka je dusíková bilance vyrovnaná. Positivní dusíková bilance (vyšší příjem dusíku než jeho ztráty) je charakteristická např. pro rostoucí organismus nebo stav rekonvalescence. Negativní dusíková bilance je většinou spojena se závažným poškozením zdraví (těžká infekce, operace, popáleniny, hladovění).