

# 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**

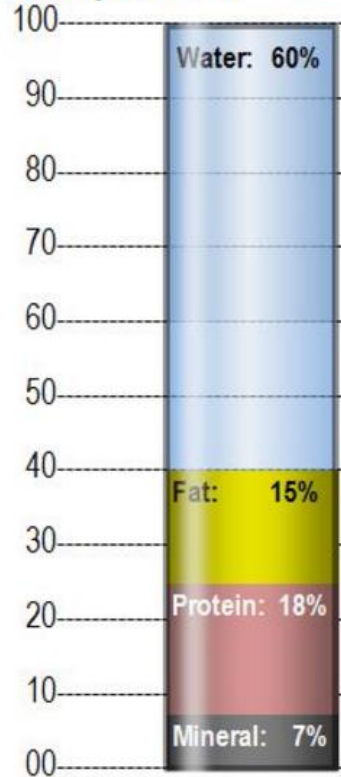
## PORUCHY METABOLISMU

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

### METABOLISMUS

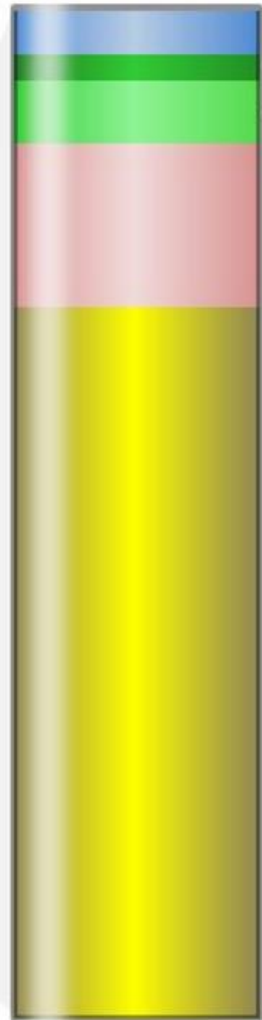
- Proteinů
- Sacharidů
- Lipidů

## 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

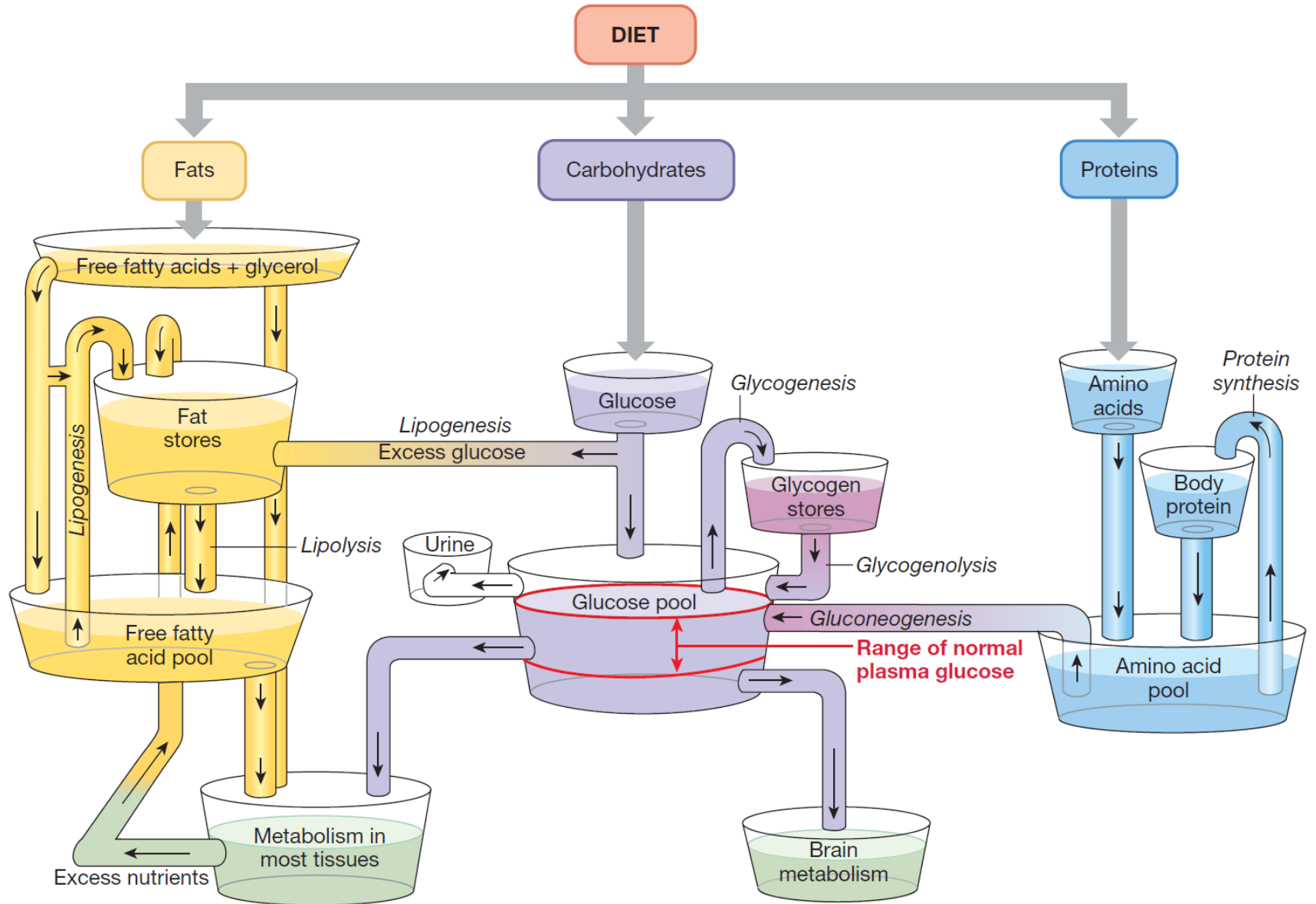
**Vyvážená strava člověka musí obsahovat:**

- **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

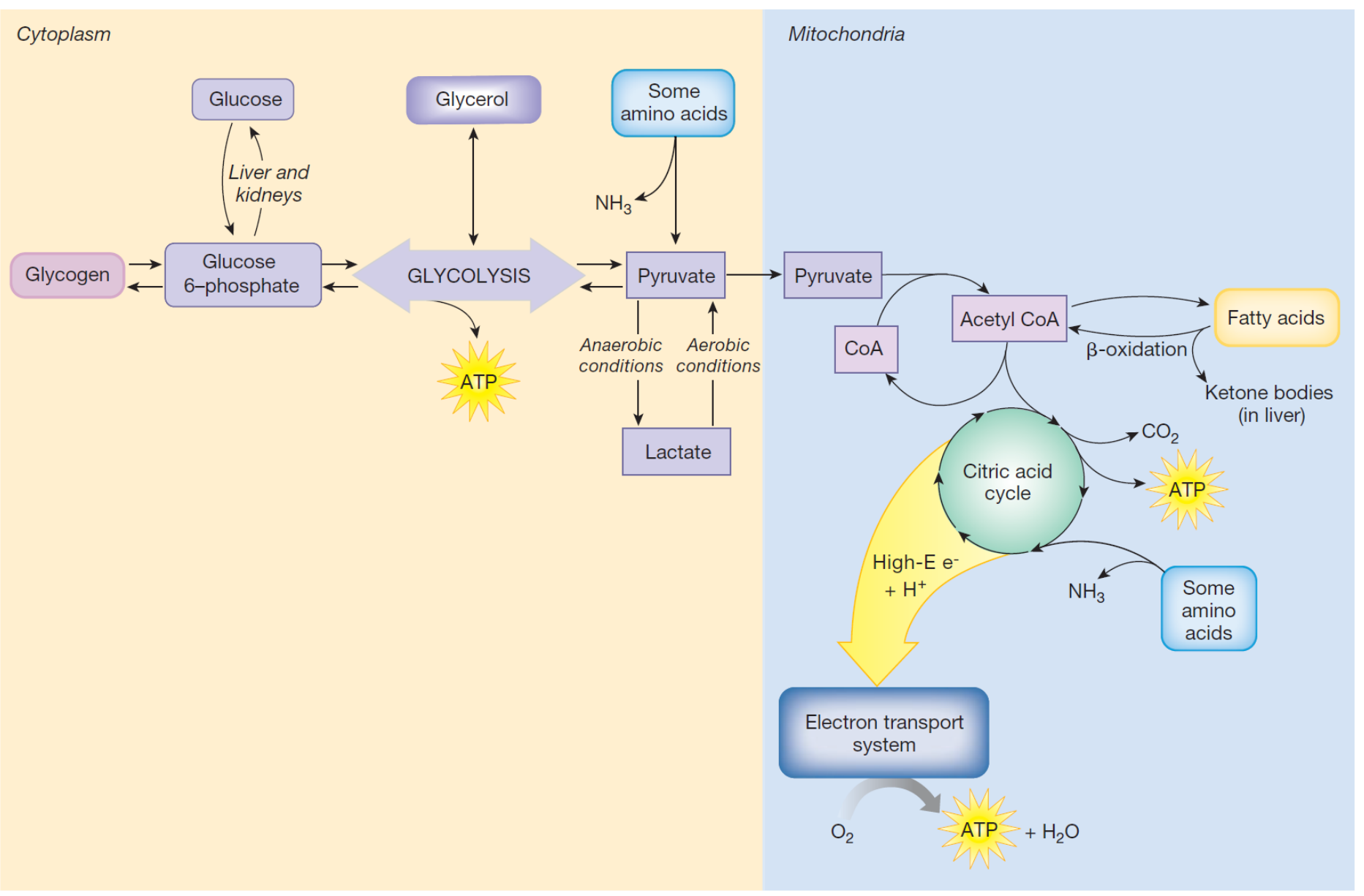
**Denní potřeba energie je:**

- 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

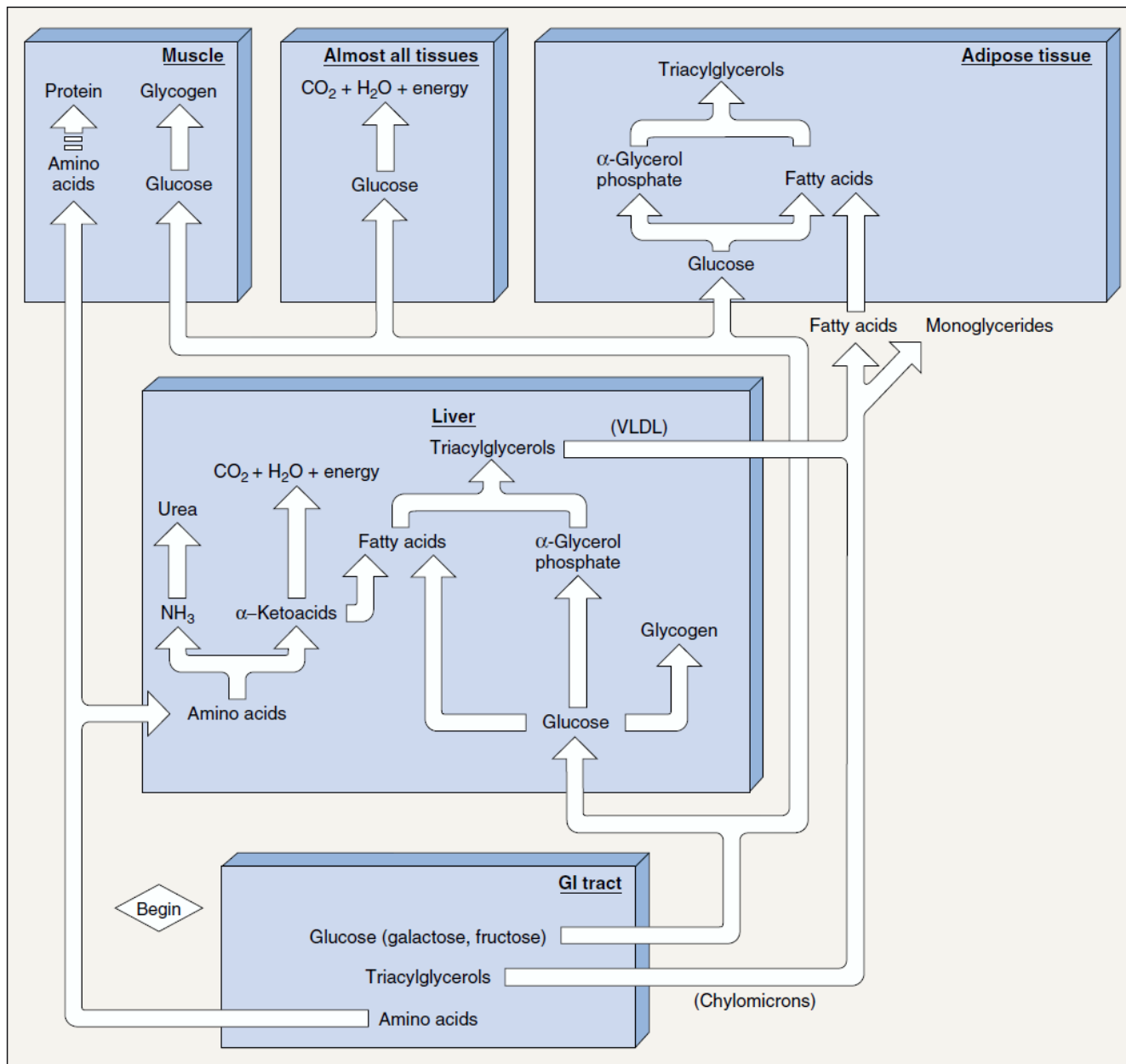
## NUTRIENT POOLS AND METABOLISM



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

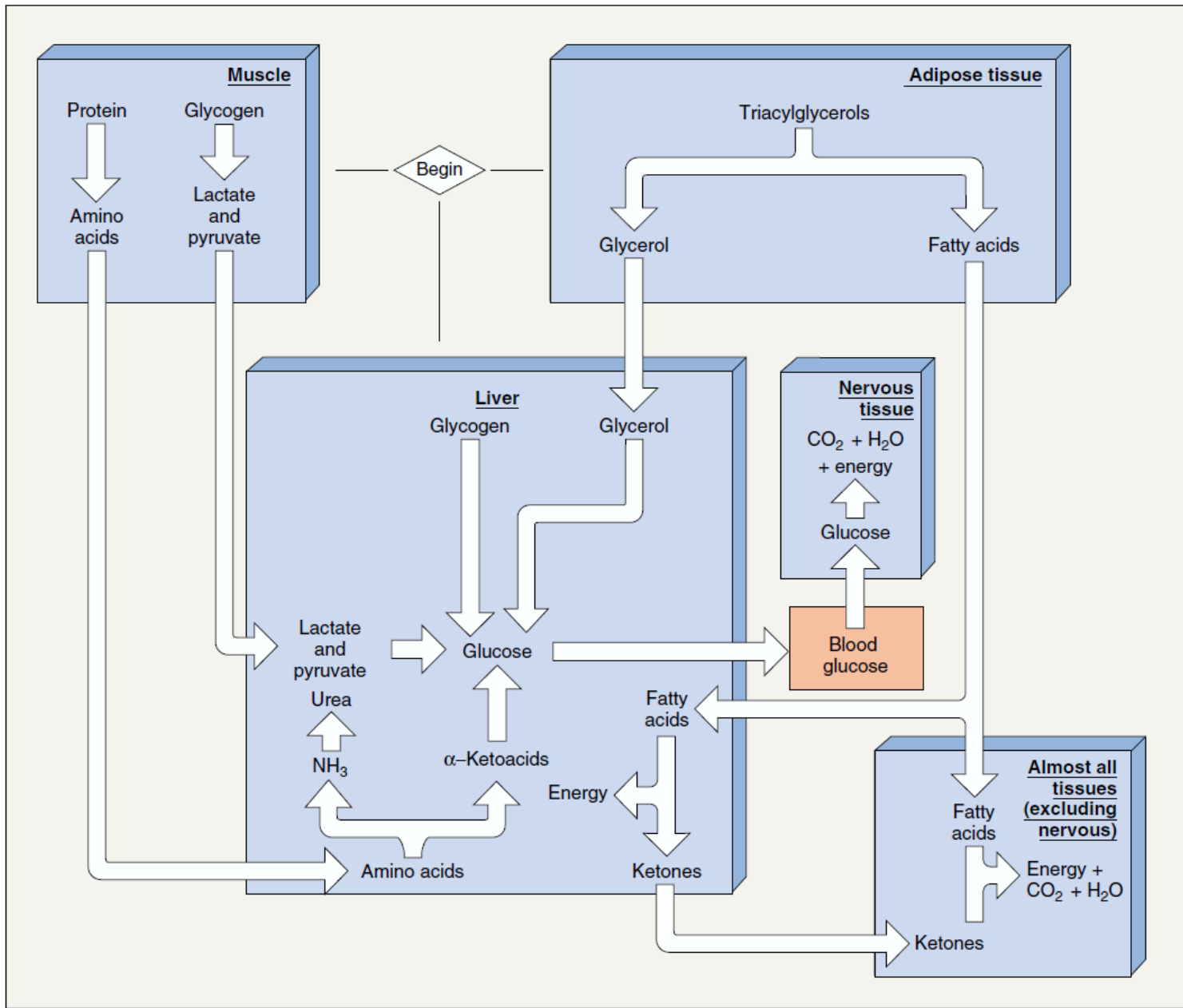


**(b) Fates of Nutrients in Fed-State and Fasted-State Metabolism**



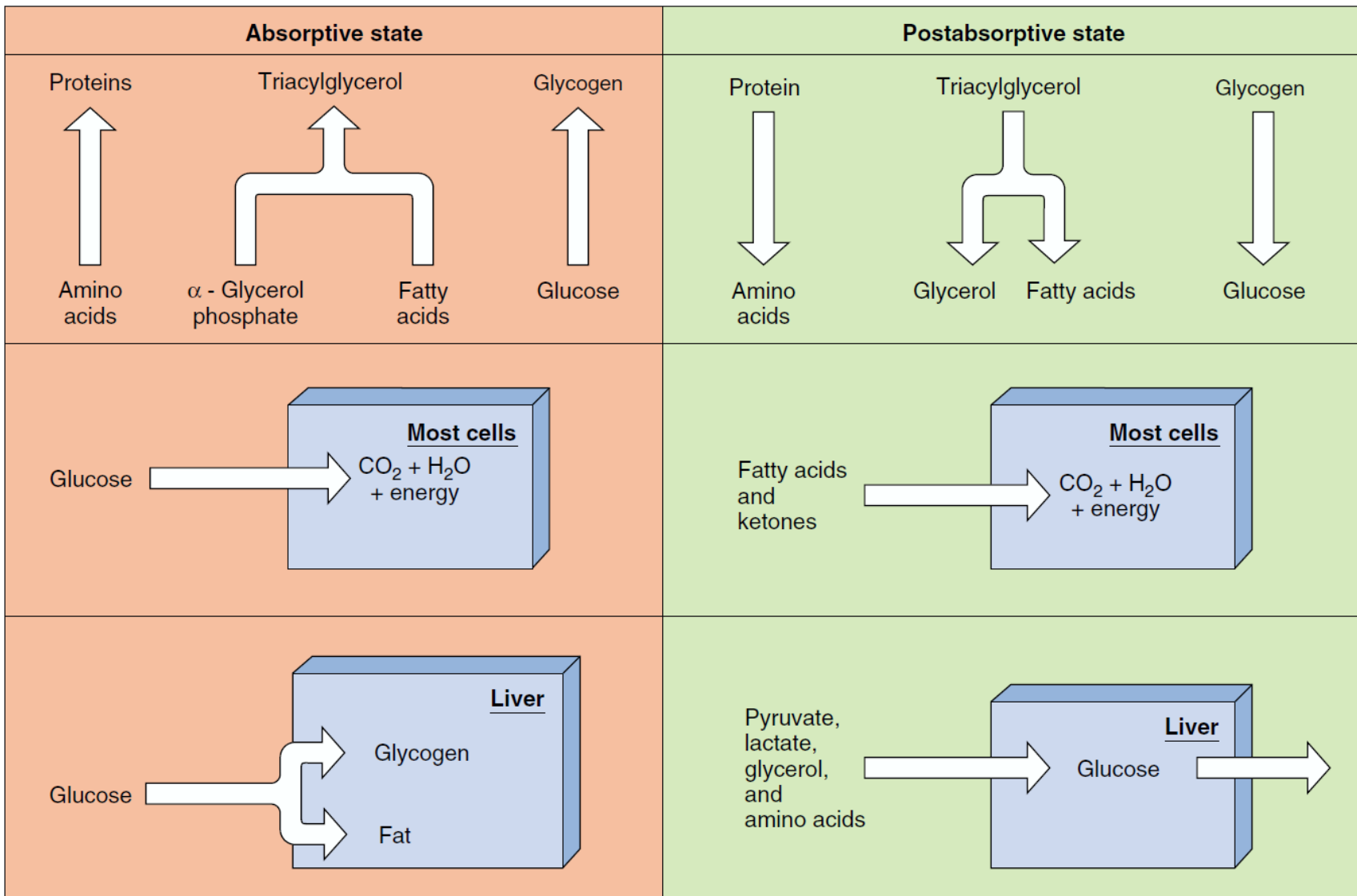
**FIGURE 18-1**

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.



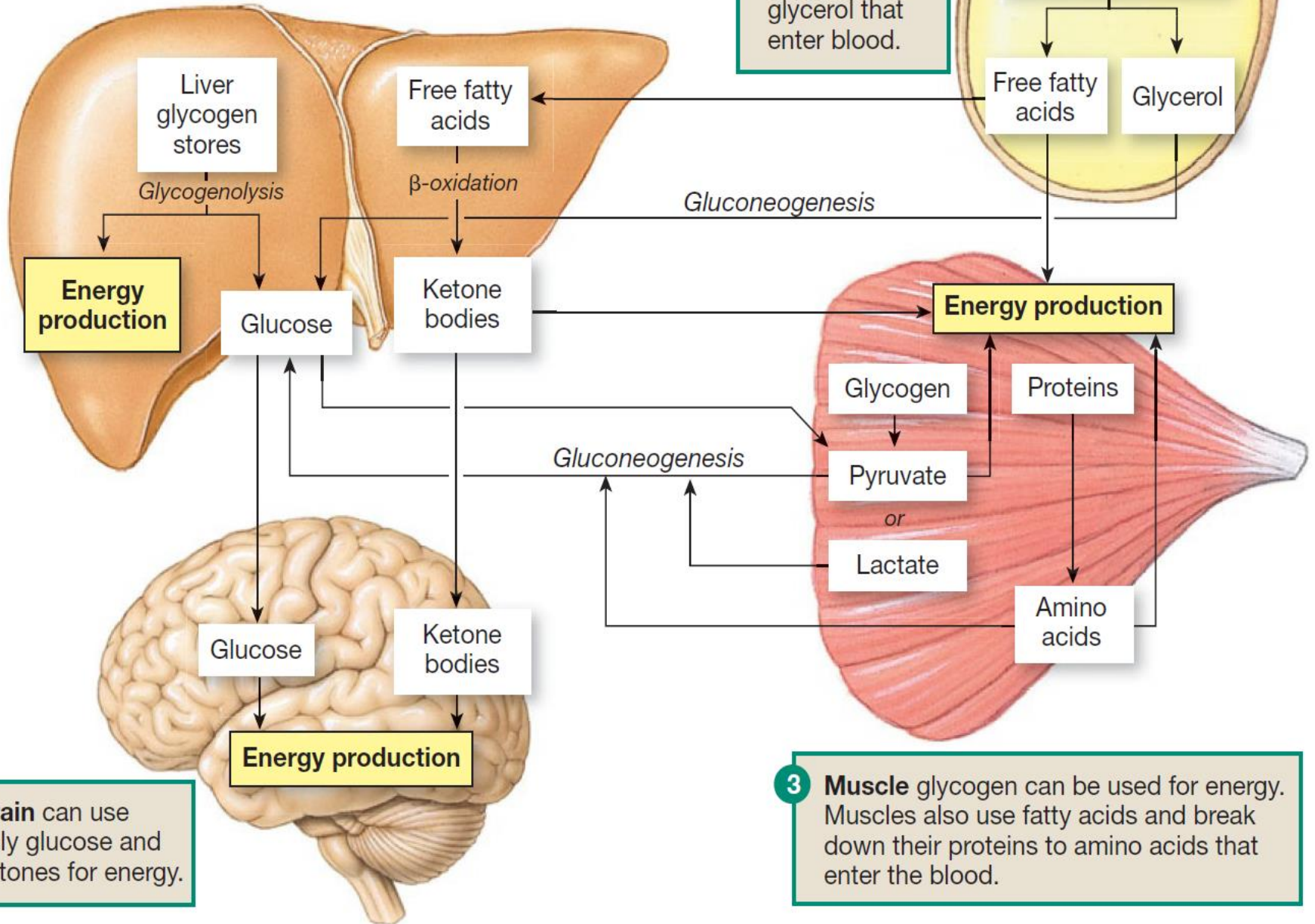
**FIGURE 18-3**

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.



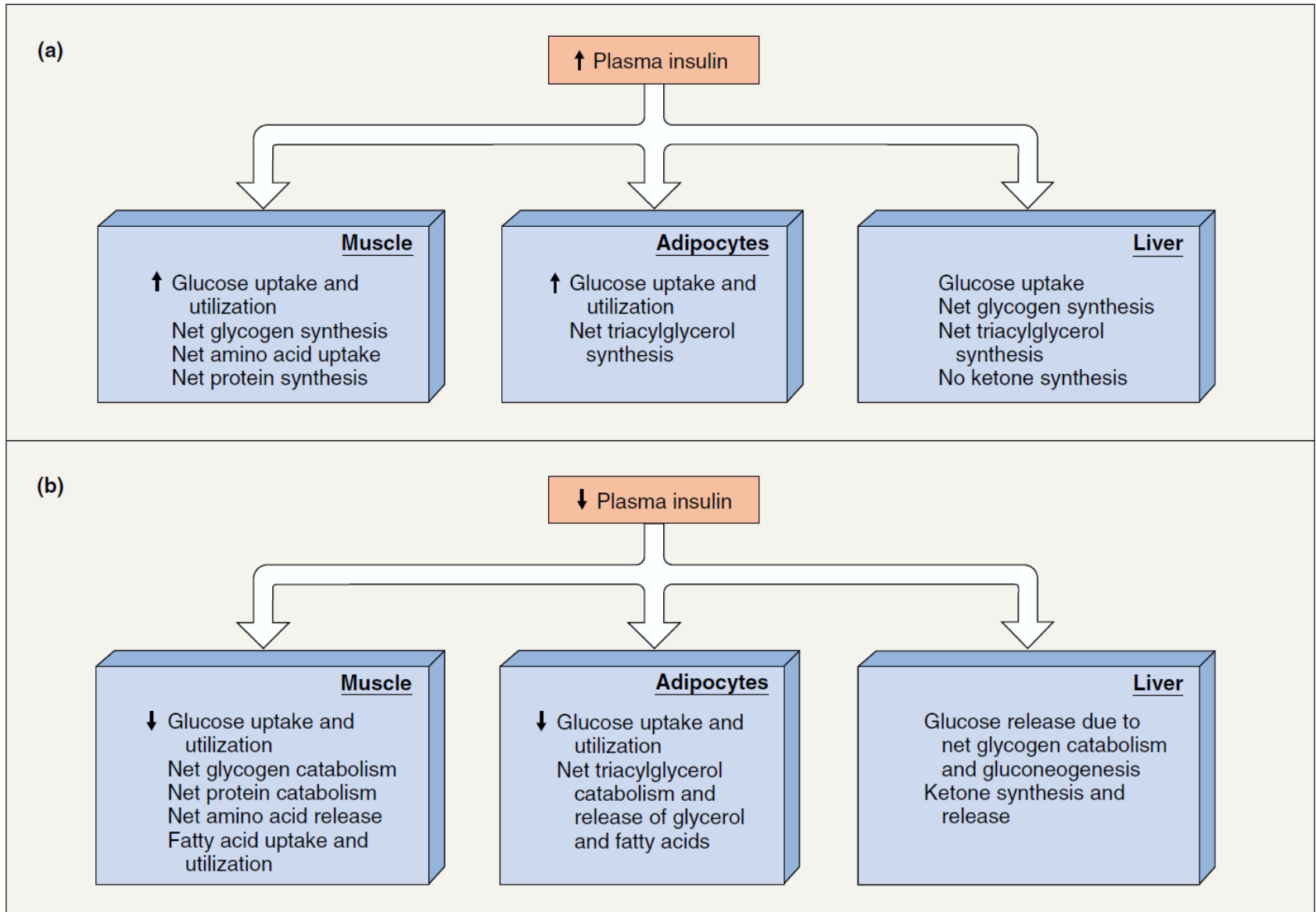
**1** Liver glycogen becomes glucose.

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



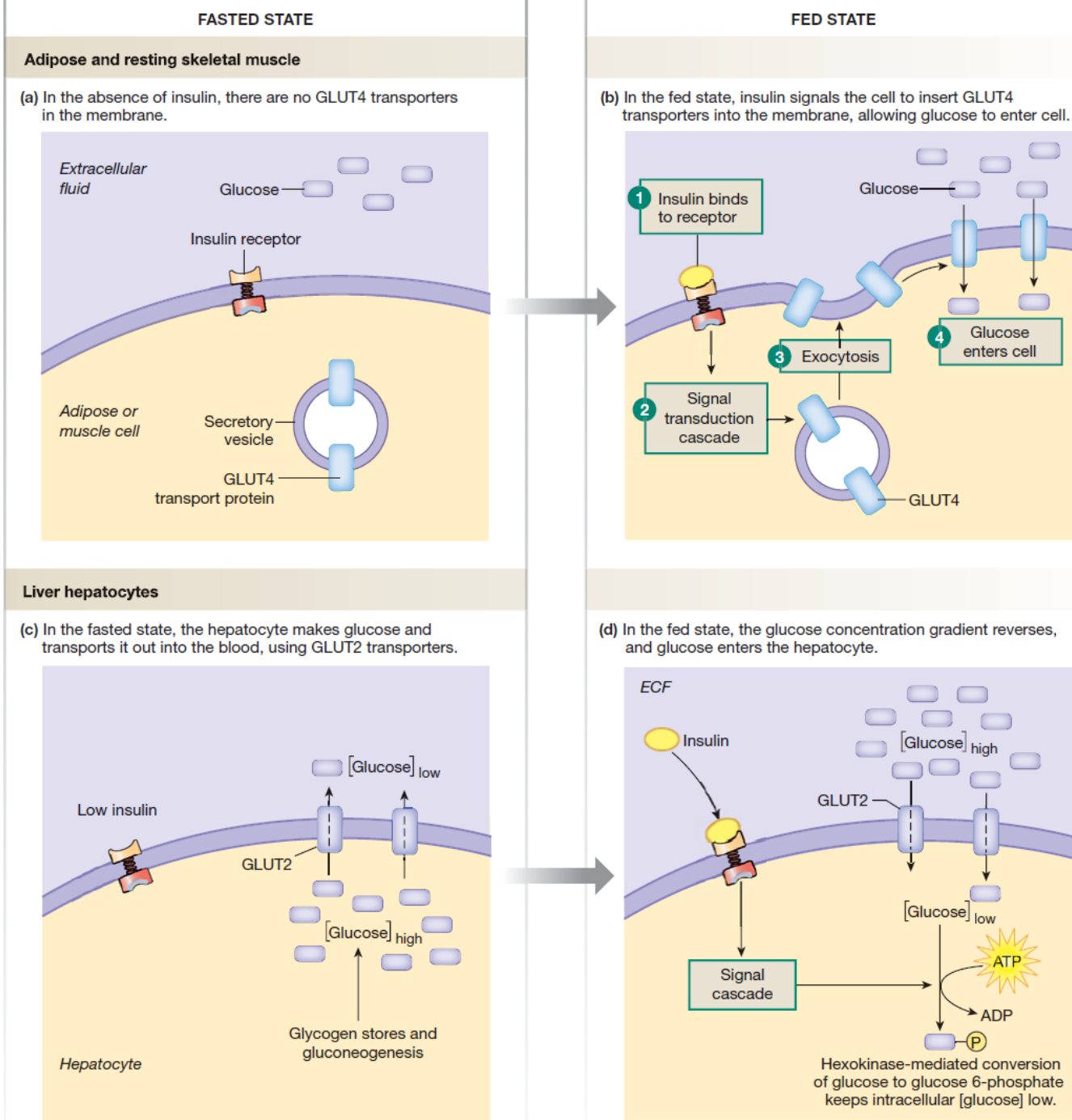
**4** Brain can use only glucose and ketones for energy.

**3** Muscle glycogen can be used for energy. Muscles also use fatty acids and break down their proteins to amino acids that enter the blood.

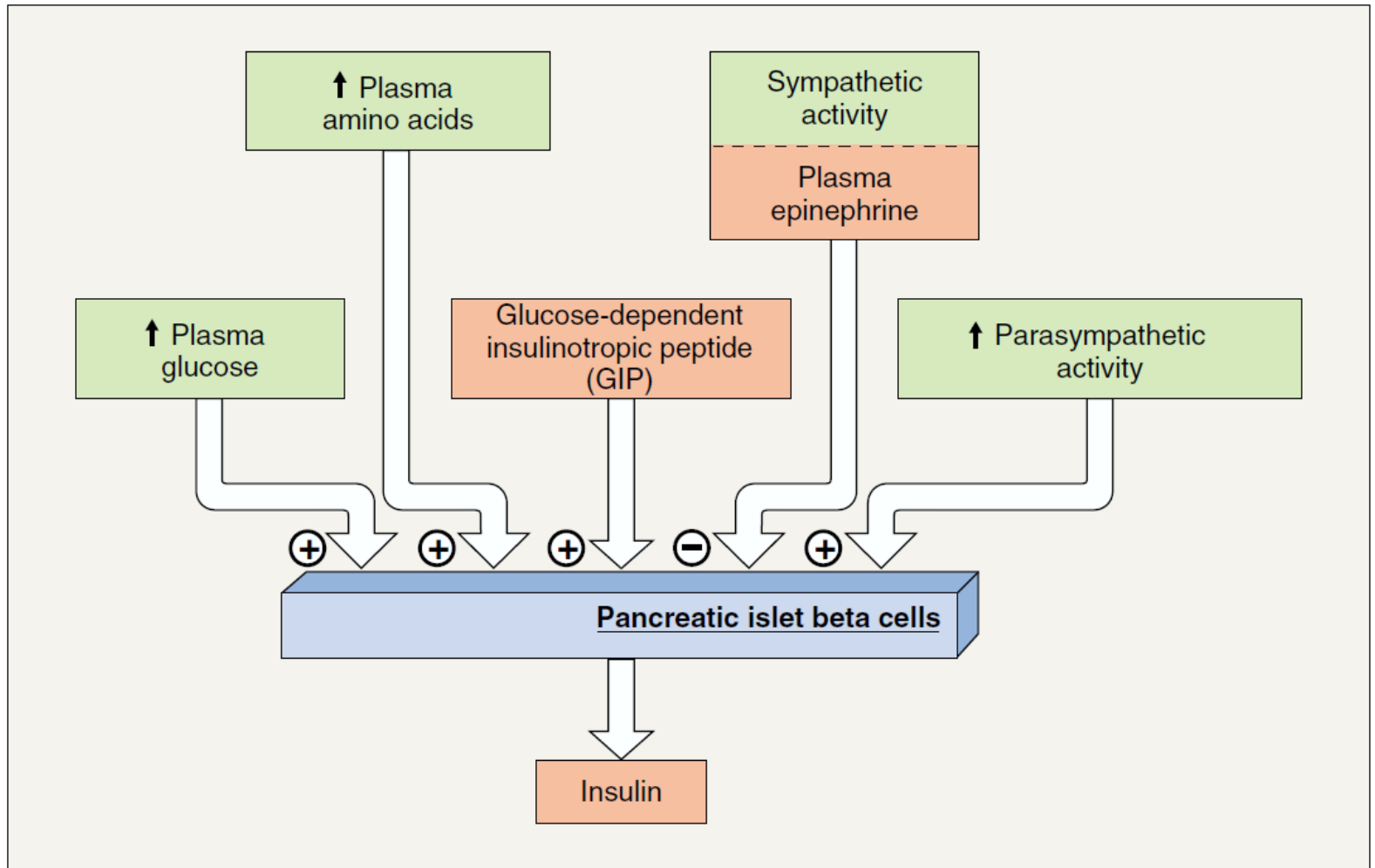


### FIGURE 18-4

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.

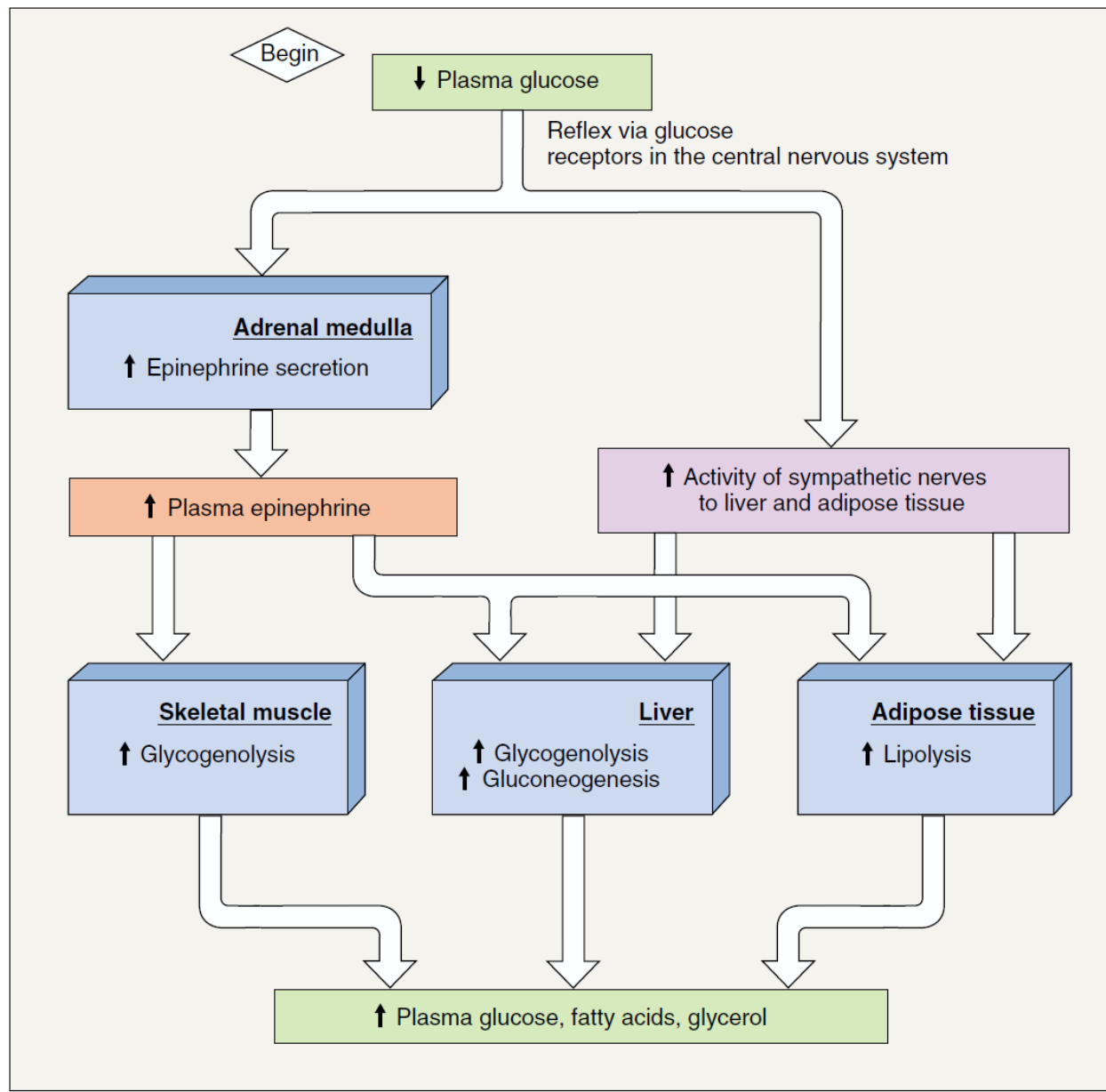


■ Fig. 22.17 Glucose transport in the fed and fasted states



**FIGURE 18–8**

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



**FIGURE 18–10**

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.

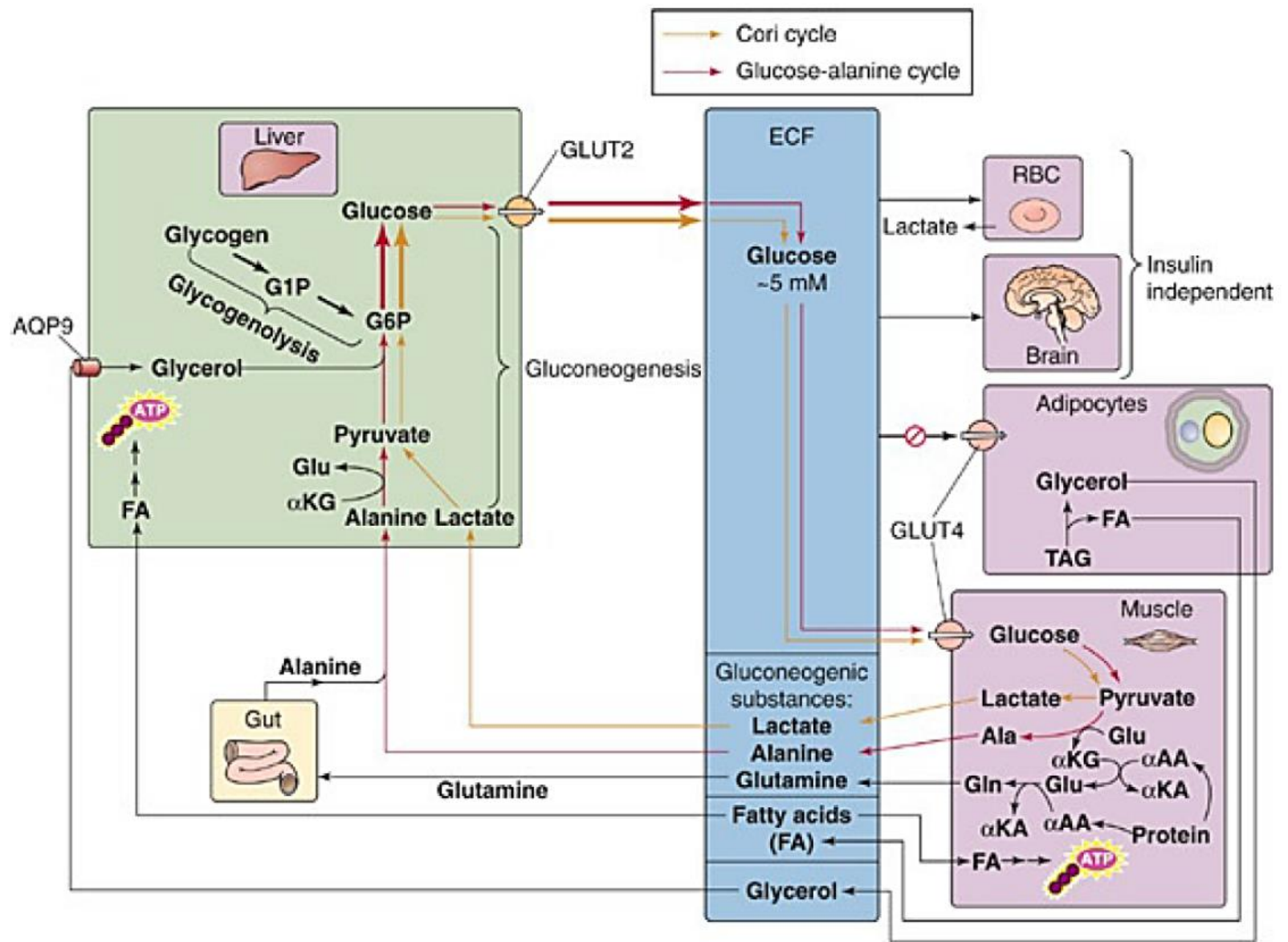
	<b>Glukagon</b>	<b>Adrenalin</b>	<b>Kortisol</b>	<b>Růstový hormon</b>
<b>Glykogenolýza</b>	X (játra)	X Játra, kosterní sval)	-	-
<b>Glukoneogeneza</b>	X	X	X	X
<b>Lipolýza</b>	-	X	X	X
<b>Inhibice příjmu Glu (kosterní svaly, tuková tkáň)</b>	-	-	X	X

# KRÁTKODOBÉ VERSUS DLOUHODOBÉ HLADOVĚNÍ

## Hladovění během spánku

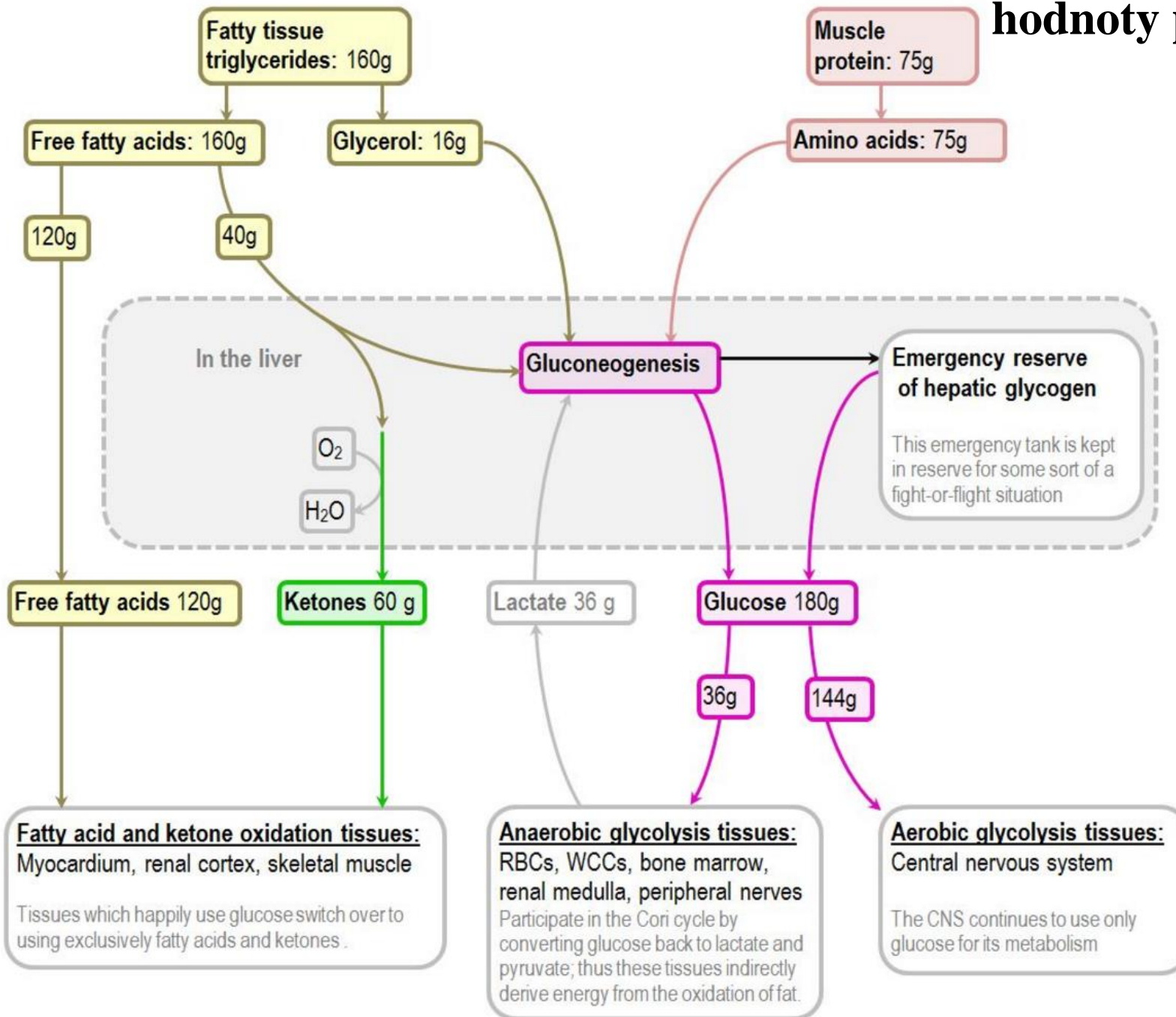
- Pokles hladiny inzulínu = snížení inzulín dependentní utilizace Glu
- Mobilizace FAs + substrátů pro glukoneogenezi (játra, ledviny)
- Vzestup hladiny glukagonu, glykogenolýza
- Játra – cca 50 % Glu z glykogenolýzy, 50 % z glukoneogeneze
- Proteolýza a degradace AMK = svaly, splachnická oblast
- Zejména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

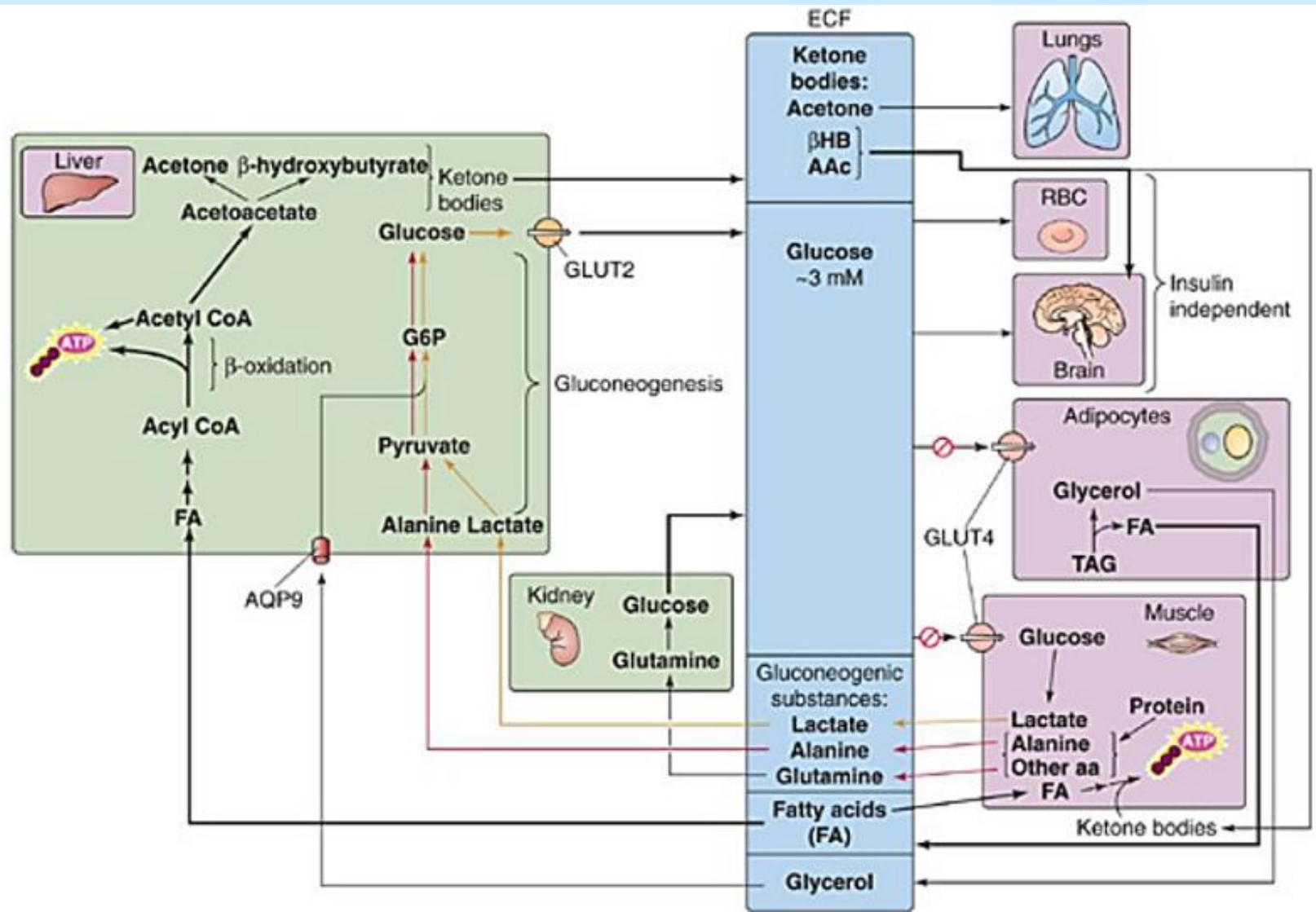
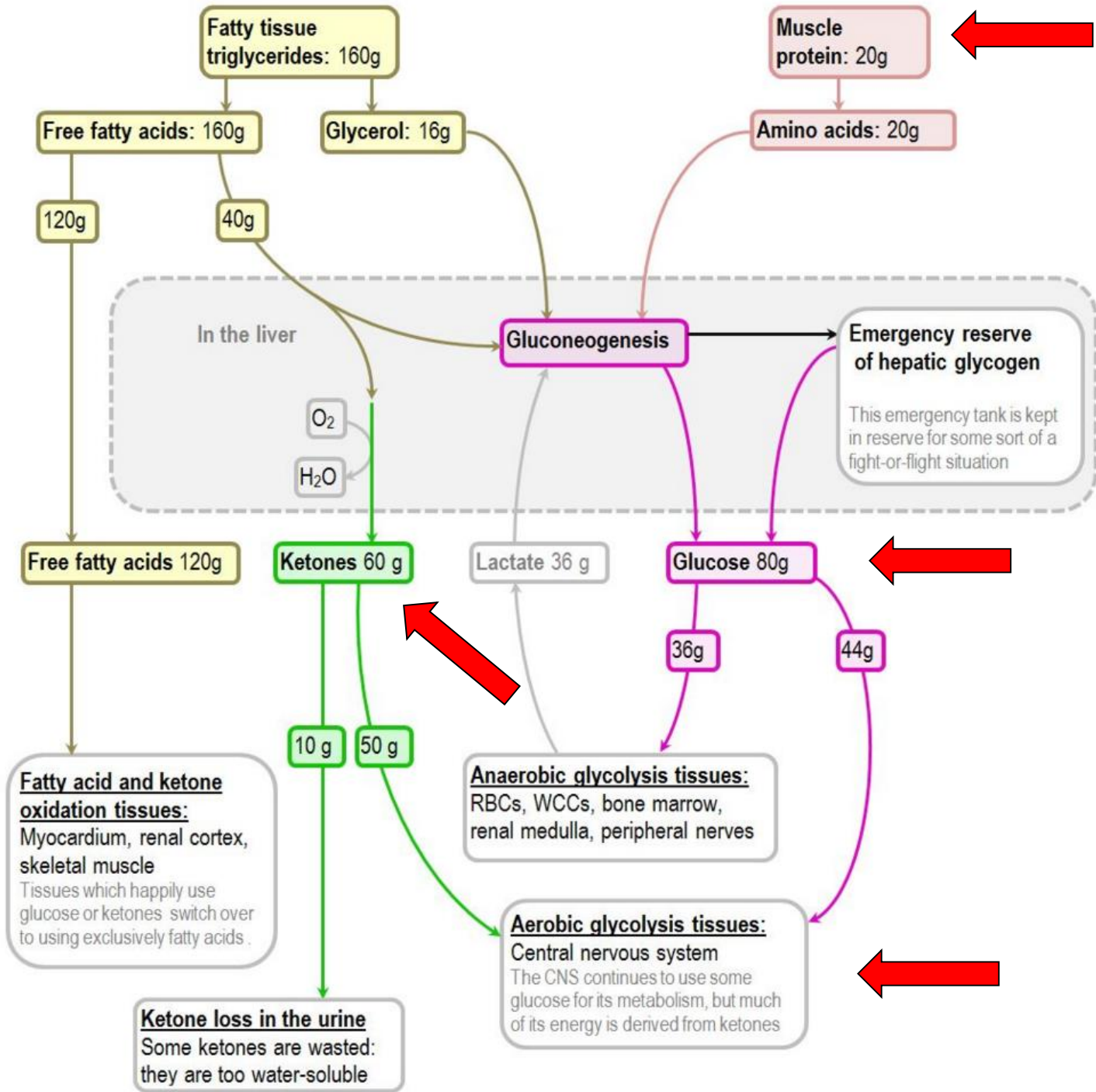


Figure 58-14 Prolonged starvation. AAc, acetoacetate; ECF, extracellular fluid;  $\beta$ HB,  $\beta$ -hydroxybutyrate.

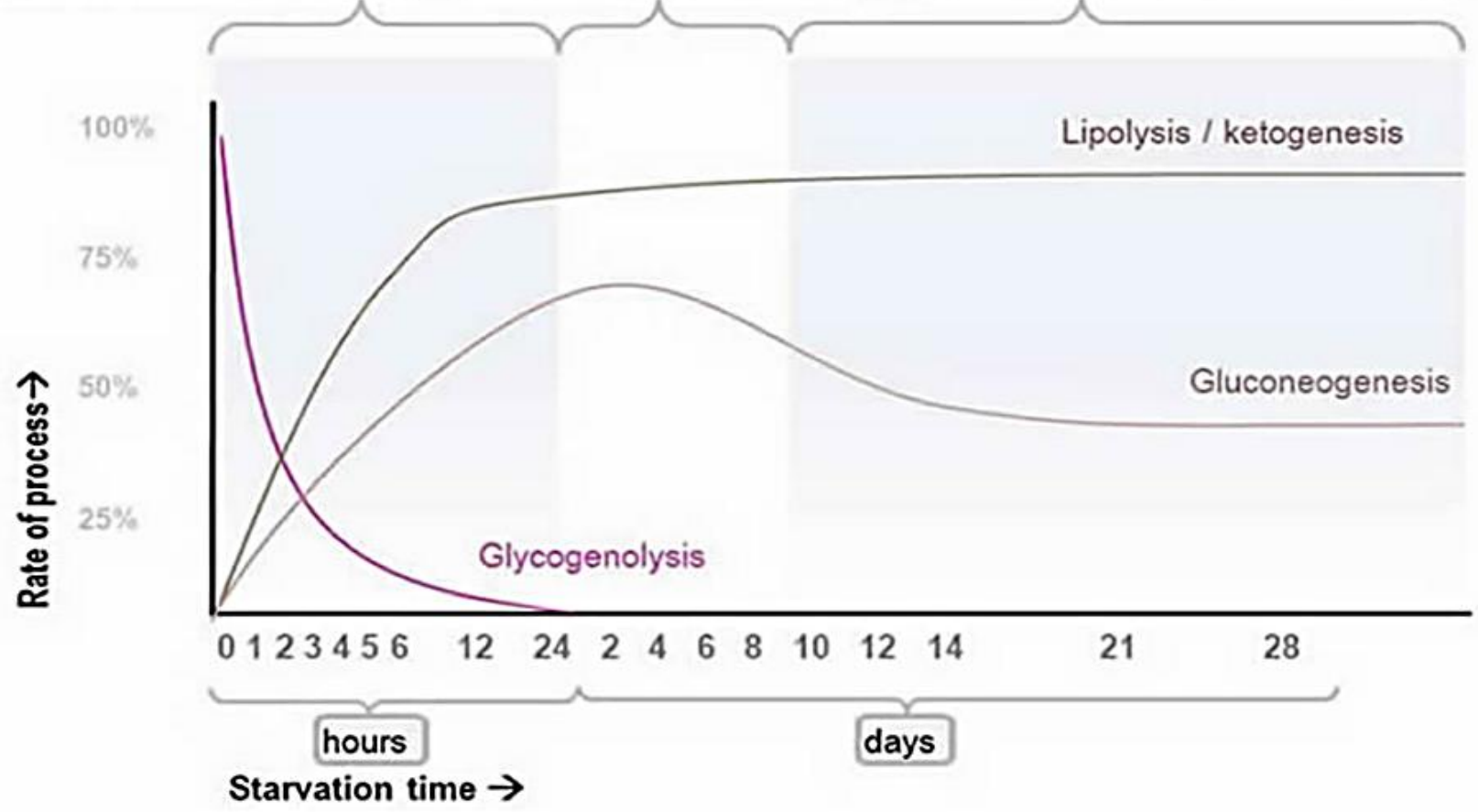




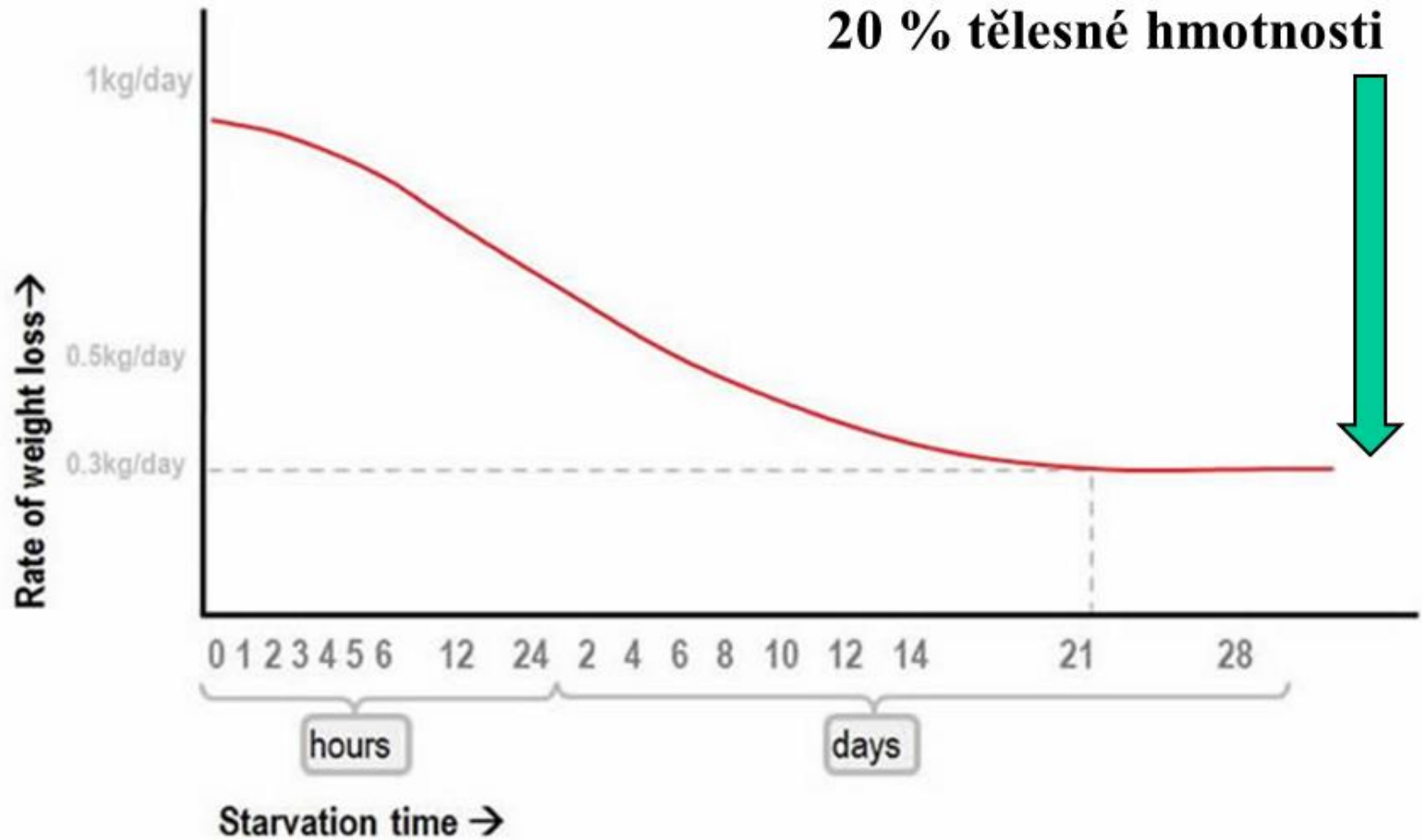
**Post-absorptive phase:**  
The CNS and many other tissues preferentially use glucose, produced from glycogen breakdown

**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



**20 % tělesné hmotnosti**



## Další změny v důsledku hladovění:

- Ztráty  $K^+$  v počáteční fázi, stabilní koncentrace 3 mmol/L
- $Mg^{2+}$  - beze změny nebo jen mírná hypomagnesémie
- $Ca^{2+}$  - 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

# 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 % - splanchnické 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

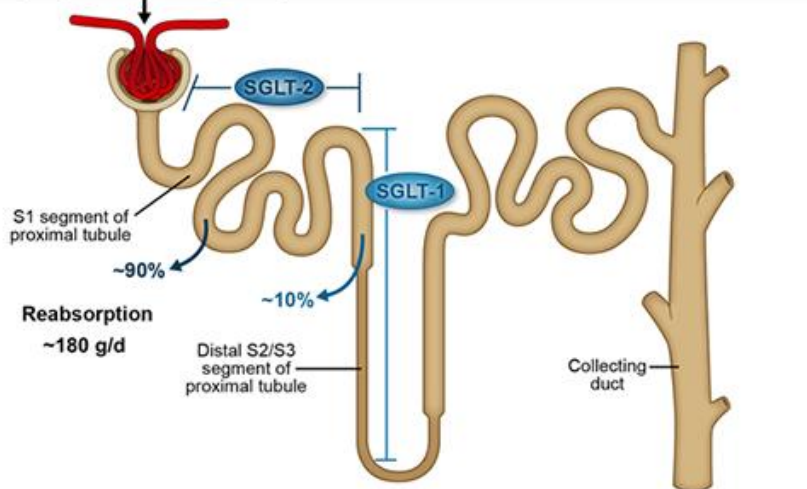
Fosforylase b = inaktivní dimer

# GLYKOSURIE

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

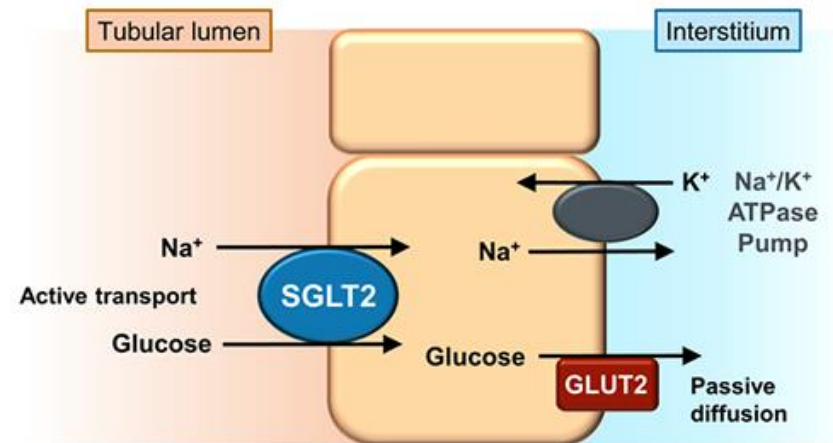
## The Kidney and Glucose Homeostasis

~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

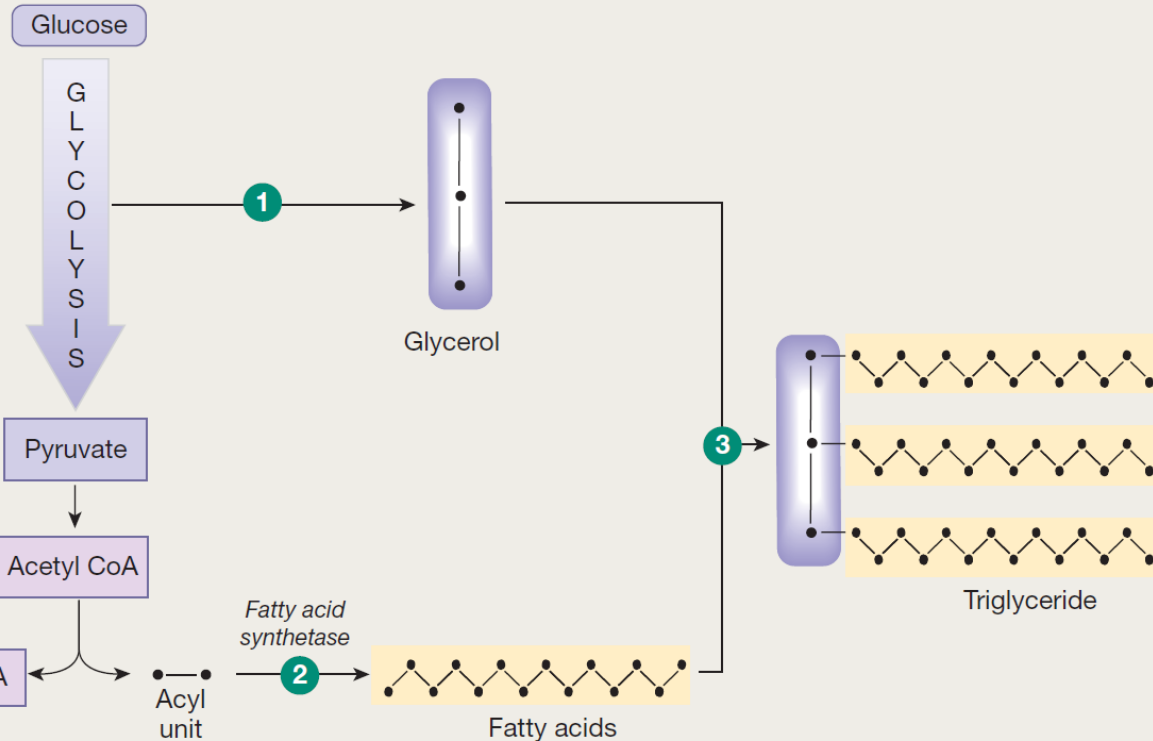
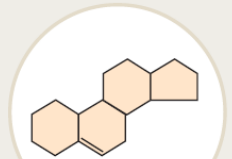
• Celkový **cholesterol**: 185mg/l

• LDL cholesterol: 120mg/l

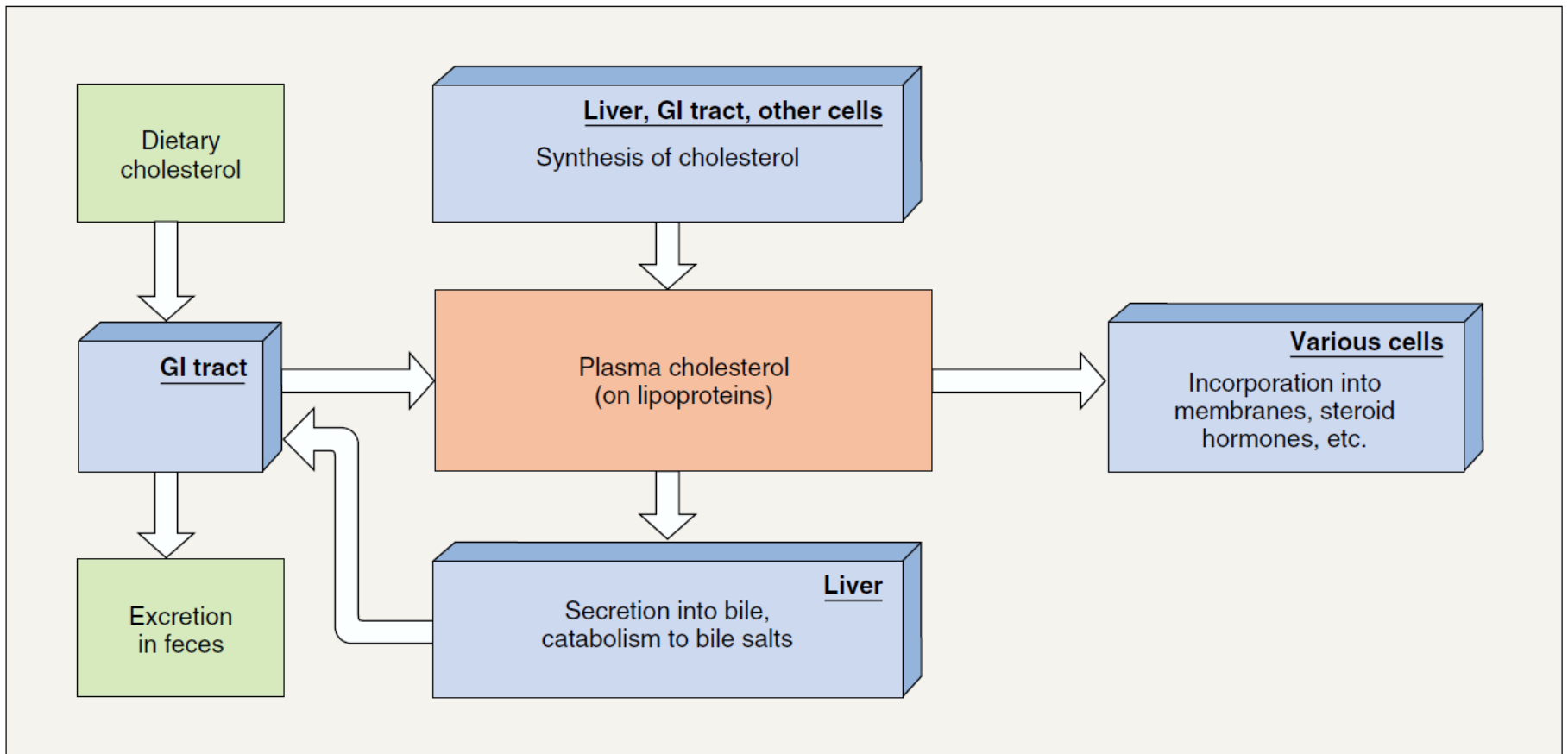
• HDL cholesterol

• Ateroskleróza, genetické predispozice (LDL apo či receptor)

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



- 1** Glycerol can be made from glucose through glycolysis.
- 2** Fatty acids are made when 2-carbon acyl units from acetyl CoA are linked together.
- 3** One glycerol plus 3 fatty acids make a triglyceride.



**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)**

# Tuková tkáň

- **Dlouhodobá** zásoba energie ve formě tuku
- Odráží rovnováhu/nerovnováhu mezi příjmem a výdejem energie v delším časovém období
- Lipogeneza/lipolýza = integrace humorálních a nervových mechanismů
- Zdroje:
  - *De novo* lipogeneza
  - Dráha zprostředkovaná lipoproteinovou lipázou (lipoprotein-TG)
- Endokrinní/sekreční funkce
- Zásoba cholesterolu
- Konverze glukokortikoidů a pohlavních hormonů (estron-estradiol, androstenedion-testosteron)

# Lipogeneze

- TAGs v adipocytech (cca 80 – 90 % objemu)
- TAGs v jiných buňkách (malnutrice, patofyziologie – steatóza, inzulinová rezistence)
- 3 Fas plus 1 Gly – zdroje – chylomikrony, VLDL, syntéza – acetyl-CoA
- Gly jako G3P – glykolýza, glyceroneogeneze, fosforylace Gly
- FAs – jako FFAs (albumin), enzymová hydrolýza TAGs (lipoproteiny) - LPL

# Lipogeneze *de novo*

- Syntéza FA z nelipidových substrátů (cukry)
- Játra, AT
- Význam složení potravy?
  
- Produkce G3P
- Hepatocyty – Gly z AT a následná fosforylace
- V adipocytech glyceroneogeneze
  
- Syntéza TAGs
- Esterifikace hydroxylových skupin G3P (acyltransferázy)



# Regulace lipogeneze

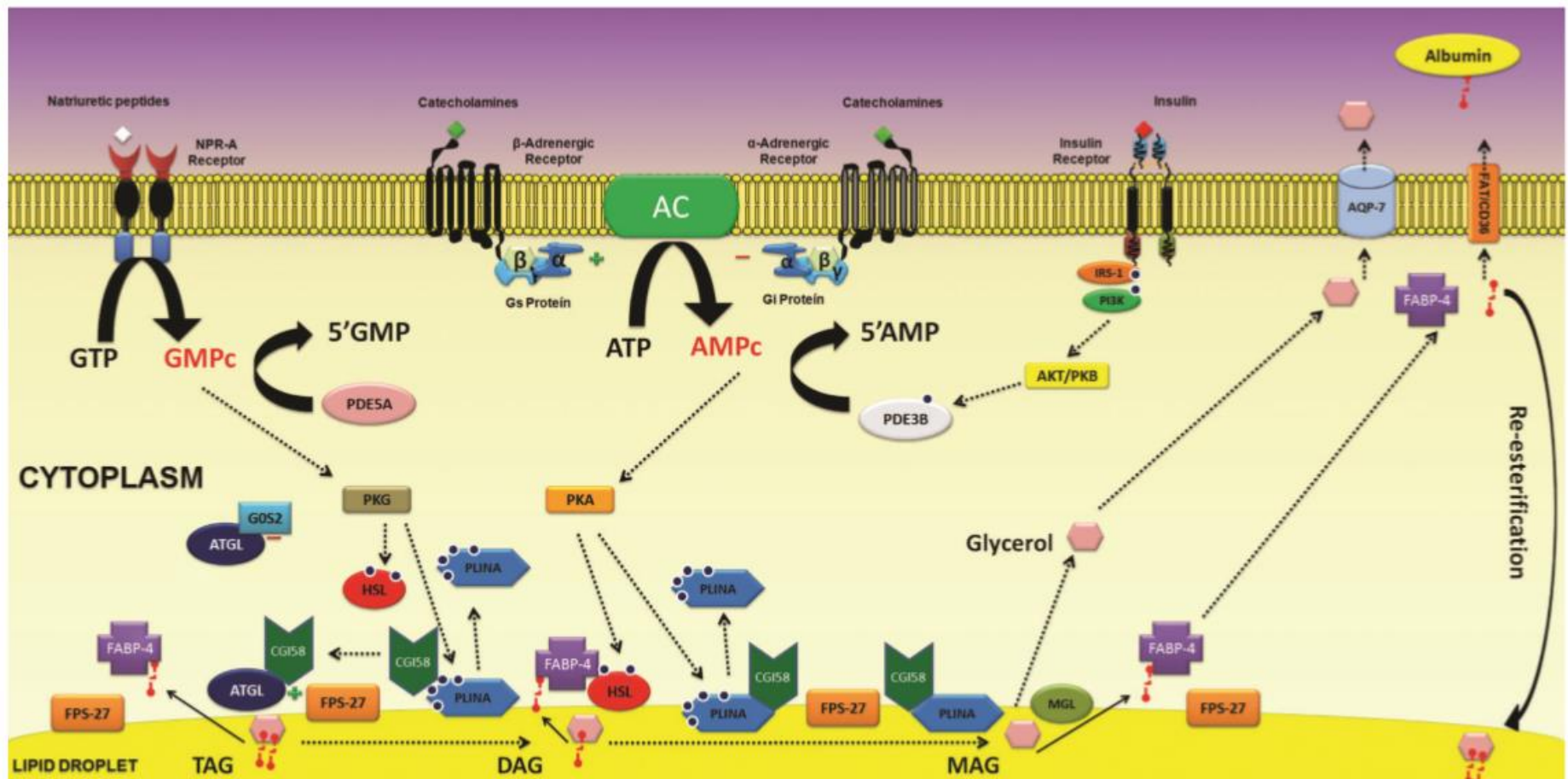
- Nutriční
  - Příjem potravy/hladovění, složení potravy
  - Sacharidy – (+) – játra i AT
  - Vysoký poměr tuků k sacharidům – (-) v AT
  - Hladovění (-)
  - Význam glukózy
    - Substrát pro lipogenezi – aktivace syntézy FA
    - Stimulace syntézy lipogenních enzymů
    - Stimulace inzulínu/inhibice glukagonu

# Regulace lipogeneze

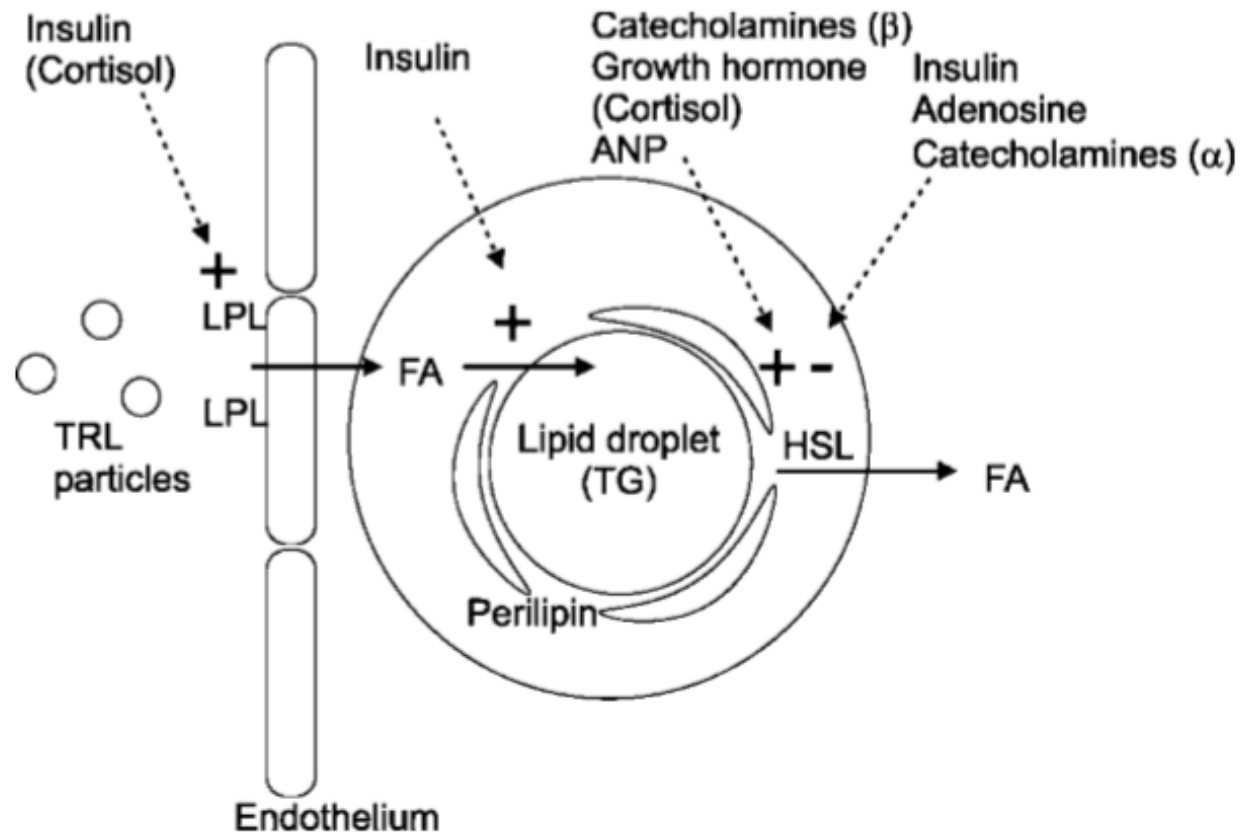
- **Hormonální**
  - **Inzulin** – (+) příjem Glu do AT, (+) exprese lipogenních a glykolytických enzymů
  - **Růstový hormon** – (-) lipogeneze v AT – snížení inzulínové sensitivity a downregulace IR
  - **Leptin** – (+) FAs oxidace, (-) syntézy FAs

# Lipolýza

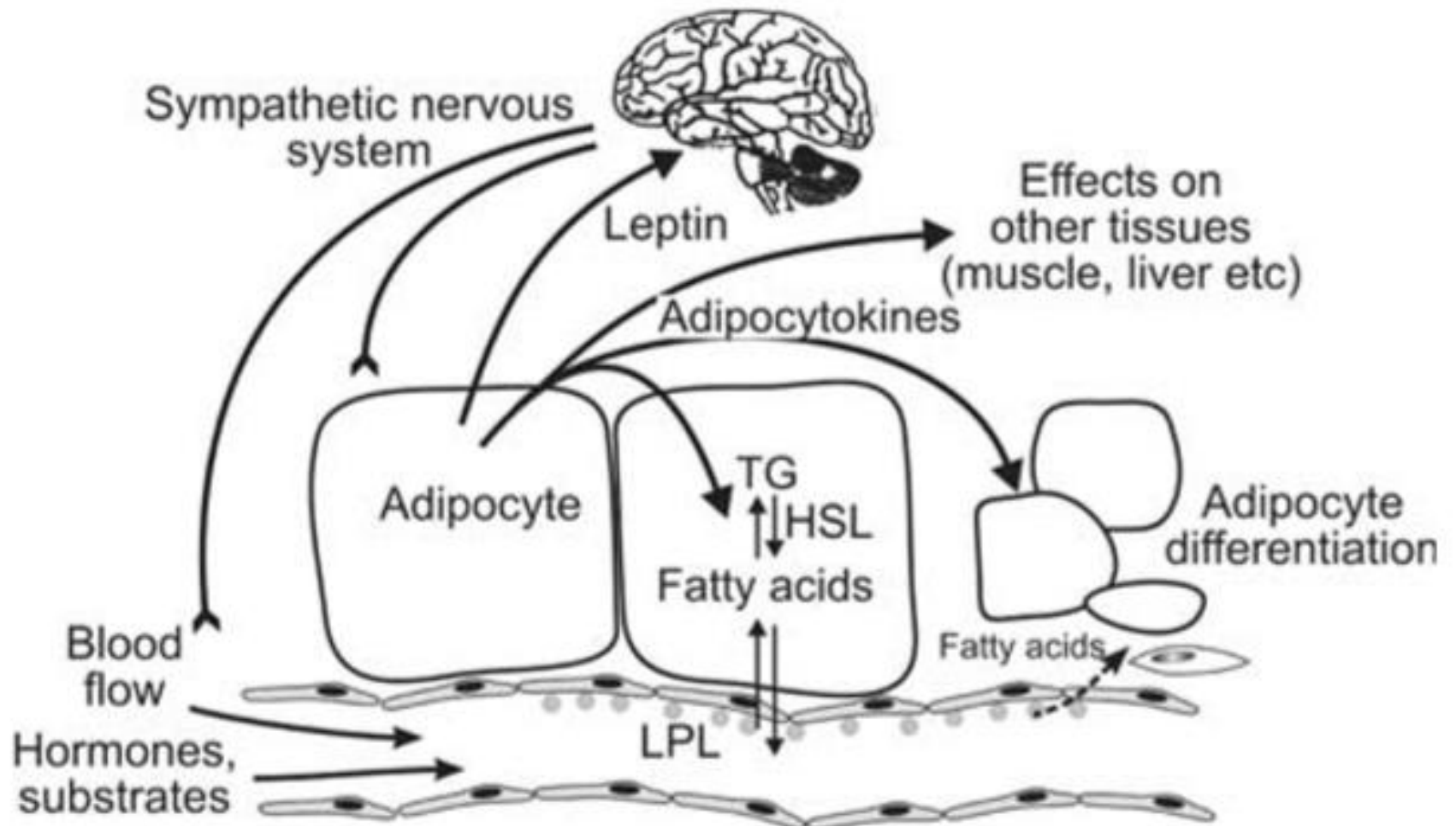
- Malnutrice, stres, fyzická aktivita (+)
- FFAs – zdroj energie (myokard, kosterní svaly)
- Katecholaminy
- Natriuretické peptidy
  - NPR-A, fosforylace a aktivace HSL
- Inzulin
- Růstový hormon
- TNF- $\alpha$
- ACTH
- Glukokortikoidy



**Figure 2.** Major pathways involved in lipolytic regulation: the signal transduction pathways of catecholamines via adrenergic [( $\beta$ ) stimulatory and ( $\alpha$ 2) inhibitory] receptors and atrial natriuretic peptides via type A receptor (NPR-A); protein kinases (PKA and PKG) involved in the phosphorylation of target proteins; phosphorylation of HSL promoting translocation from cytosol to the surface of lipid droplets. Perilipin phosphorylation induces a major physical change on the droplet surface, which facilitates the action of HSL and starts lipolysis. Association of HSL with fatty acid binding protein (FABP-4) favors hydrolase action of HSL. Insulin anti-lipolytic action on adipocytes, through insulin receptors stimulation, leads to the activation of phosphodiesterase-3B (PDE-3B) promoting cAMP degradation. PDE-5A: phosphodiesterase 5A; ATGL: adipose tissue triacylglycerol lipase; FABP-4: fatty acid binding protein 4; GC: guanylate cyclase, Gi: inhibitory G protein; Gs: stimulatory G protein; HSL: hormone-sensitive lipase; PLINA: perilipin; FPS-27: fat-specific protein 27; G0S2: G0/G1 switch gene 2; MGL: monoacylglycerol lipase; FFAs: free fatty acids; NPR-A: natriuretic peptide receptor-type A; TAG: triacylglycerol; DAG: diacylglycerol; MAG: monoacylglycerol.



**Figure 1** Multiple influences on net fat storage in adipocytes. In general insulin stimulates net fat deposition. Other influences may be site-specific, for example, cortisol probably has net anabolic effects in some adipose depots and net catabolic in others, or dependent upon other factors such as receptor expression or concentration, for example, catecholamines may stimulate fat mobilisation via  $\beta$ -adrenoceptors or inhibit via  $\alpha$ -adrenoceptors. Lipolysis is activated via phosphorylation of both HSL and perilipin, which coats the fat droplet. ANP, atrial natriuretic peptide, FA, fatty acids; LPL, lipoprotein lipase; TG, triacylglycerol; TRL, TG-rich lipoproteins.



**Figure 5** Overview of the integrative physiology of adipose tissue.

# Adipogeneze

- Konverze preadipocytů do adipocytů
- Rovnováha mezi adipogenezí, syntézou triglyceridů a lipolýzou určuje množství adipocytů v organismu
- Tři fáze
  - G0
  - Klonální expanze
  - Terminální diferenciaci
- Obezita – hypertrofie a hyperplázie adipocytů



# Endokrinní funkce AT

Faktory ovlivňující  
angiogenezi, cévní  
stěnu a srážení  
(PAI-1, VEGF)

Faktory  
komplementu  
(adipsin)

Cytokiny  
(IL-6, TNF-  
 $\alpha$ )

Metabolismus  
lipidů  
(**resistin**, RBP,  
CETP, )

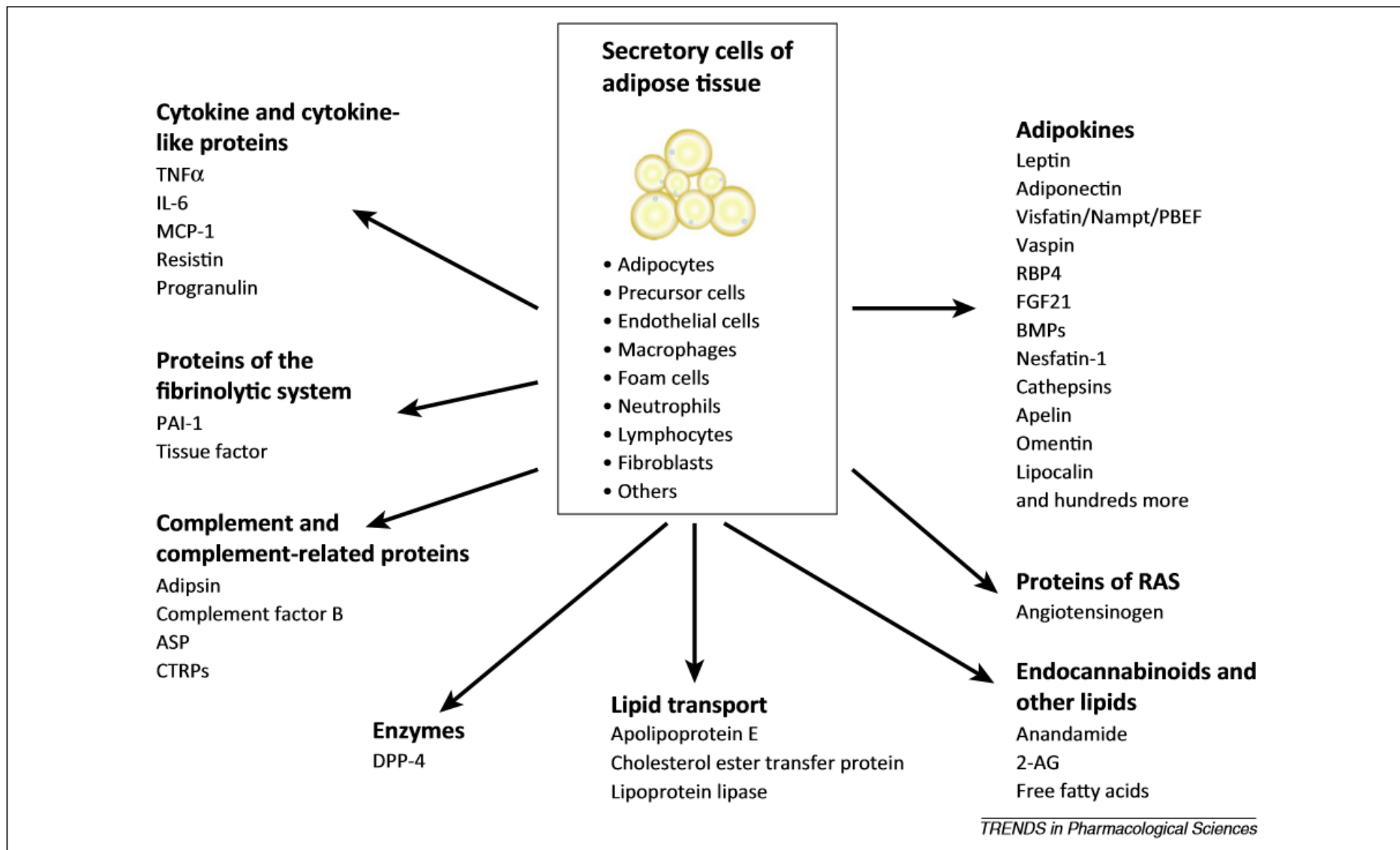
Faktory ovlivňující  
krevní tlak  
(angiotenzinogen)

Homeostaza  
glukózy  
(**adiponektin**,  
**visfatin**, **apelin**,  
**omentin**)

Chemokiny  
(MCP-1)

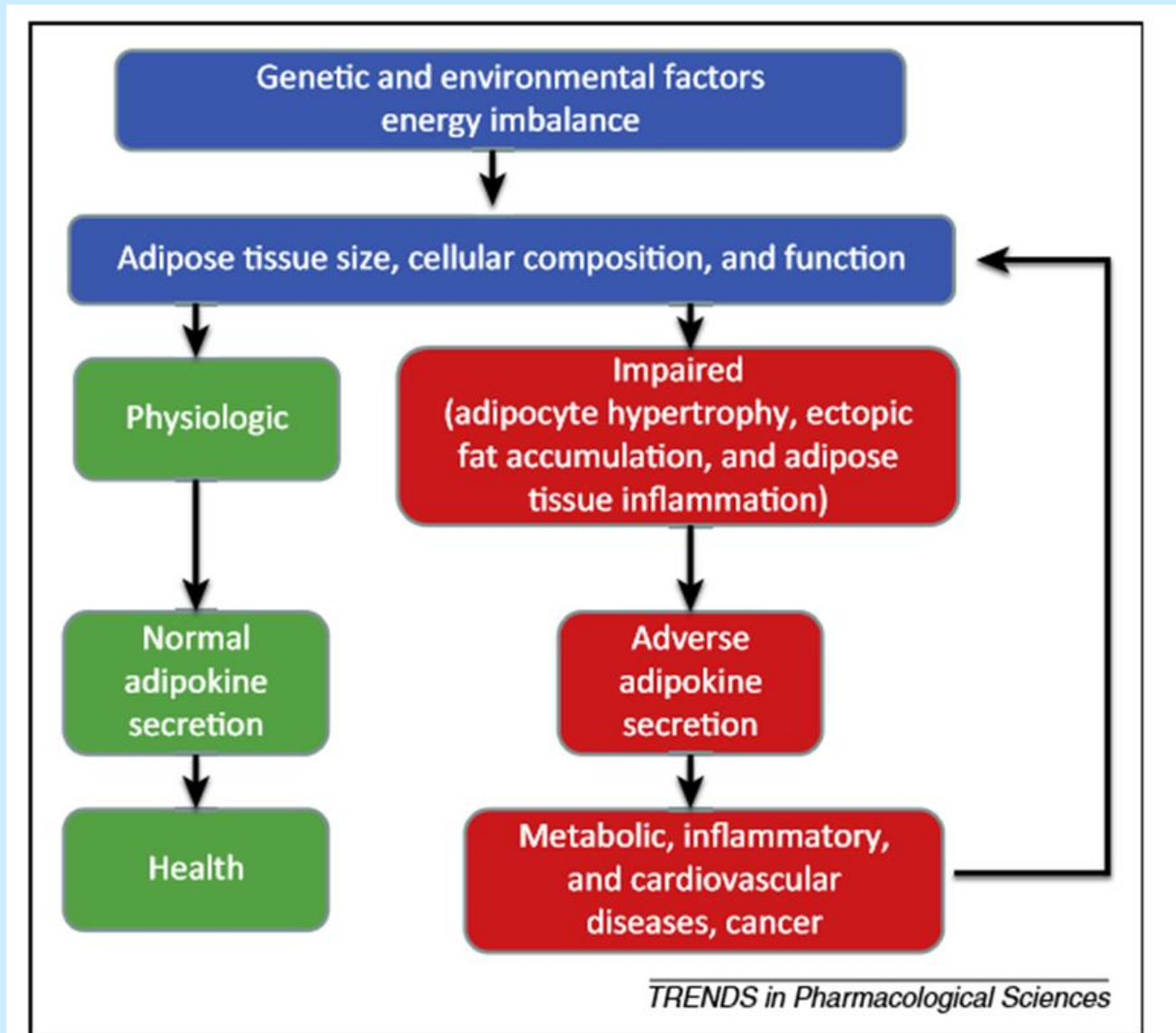
**Leptin**

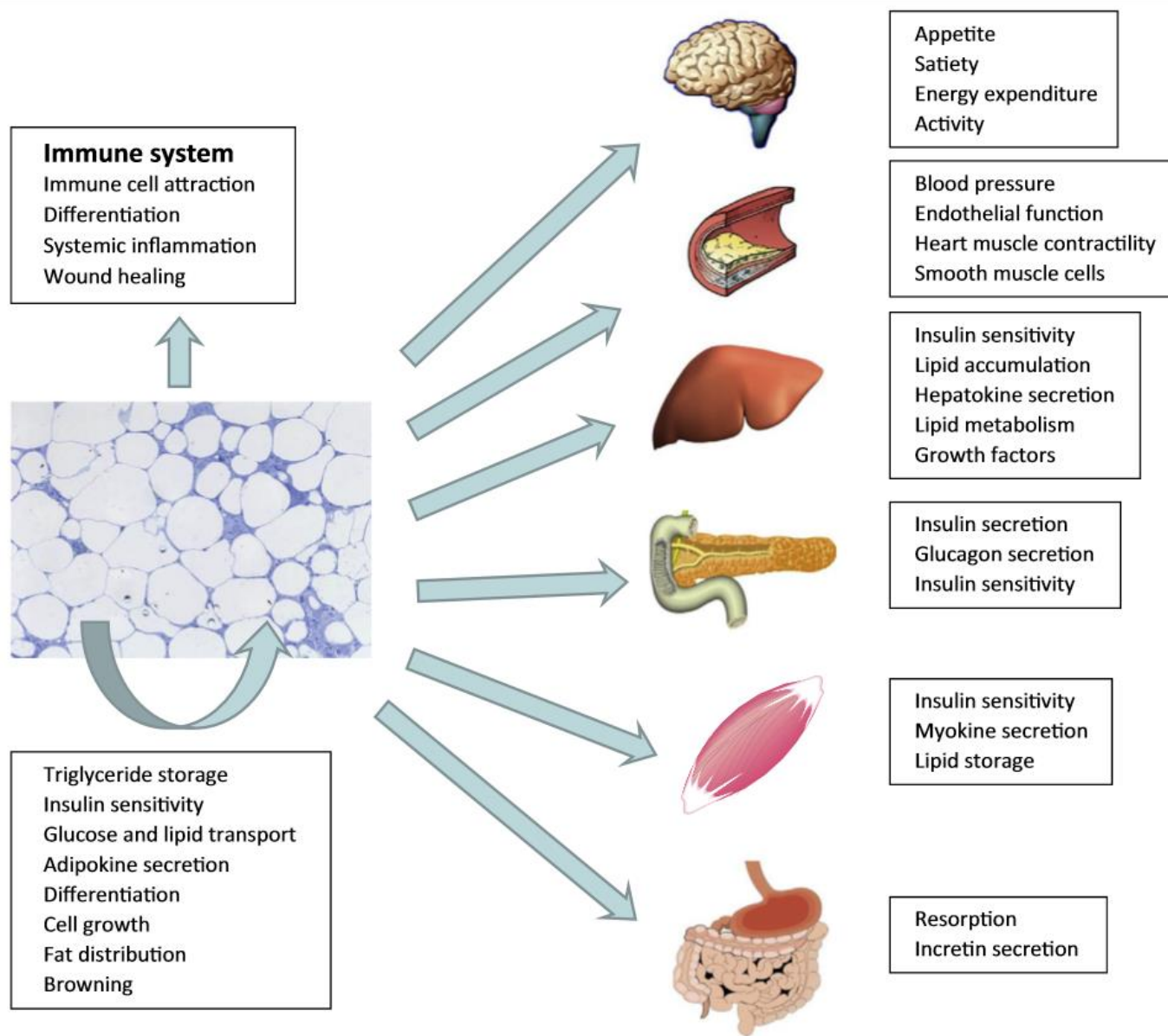




**Figure 1.** Factors released or secreted by adipose tissue. Adipocytes, immune cells, fibroblasts, endothelial cells, and others contribute to the release of metabolites, lipids, and adipokines. Examples of adipose tissue-derived molecules are provided here. Abbreviations: 2-AG, 2-Arachidonoylglycerol; ASP, acylating simulation protein; BMPs, bone morphogenetic proteins; CTRPs, C1q/TNF-related proteins; FGF21, fibroblast growth factor 21; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; RAS, renin angiotensin system; RBP4, retinol binding protein 4. Modified from [3,5,6].

# Lokální a systemické účinky adipokinů





**Figure 3.** Model of the development of either normal or adverse adipokine secretion. As a result of the interaction between genetic and environmental factors, a positive energy balance affects the size, distribution, cellular composition, and function of adipose tissue. As long as these characteristics of adipose tissue are regulated in a physiologic manner, adipokine secretion is normal and may contribute to whole-body homeostasis and 'health'. However, typically a chronic positive energy balance leads to impaired adipose tissue function, characterized by adipocyte hypertrophy, adipose tissue inflammation, and ectopic fat deposition, which lead to an adverse adipokine secretion pattern and subsequently contribute to metabolic, cardiovascular, and inflammatory diseases, and cancer.

**Table 1. The role of selected adipokines in health and disease<sup>a</sup>**

Adipokine	Main actions
Adiponectin	Improves insulin sensitivity; antidiabetic, antiatherogenic, and anti-inflammatory
Adipsin	Activates the alternative complement pathway
Angiopoietin-like protein 8	Promotes pancreatic $\beta$ cell proliferation; improves glucose tolerance
Apelin	Inhibits insulin secretion
BMP-4	Regulates adipogenic precursor cell commitment and differentiation
BMP-7	Stimulates brown adipogenesis; reduces food intake; increases energy expenditure
Cathepsins S, L, K	Regulate glucose metabolism and adipose tissue mass
Chemerin	Chemoattractant protein; regulates adipogenesis
Clusterin	Promotes tumor progression and angiogenesis
DPP-4	Degrades GIP and GLP-1; inhibitors in clinical use for T2DM
FABP-4	Associated with increased T2DM risk and impaired myocardial contractility
Fetuin-A	Reflects liver fat content; associated with lipid-induced inflammation and insulin resistance; promotes cancer progression
FGF21	Stimulates glucose uptake into adipocytes; increases thermogenesis, energy expenditure, and fat utilization; improves glucose and lipid metabolism
Gremlin-1	Inhibits BMP-4 and BMP-7
IL-1 $\beta$	Proinflammatory
IL-6	Proinflammatory
Leptin	Satiety signal; regulates appetite, food intake, locomotor activity, energy expenditure, fertility, and other processes
Lipocalin 2	Related to insulin resistance and inflammation
MCP-1	Chemoattractant protein; adipose tissue inflammation
Nesfatin-1	Direct glucose-dependent insulinotropic effect on $\beta$ cells
Omentin	Anti-inflammatory; insulin sensitizing
Progranulin	Chemoattractant protein; neurodegenerative diseases; adipose tissue inflammation
RBP4	Related to insulin resistance, visceral fat distribution, and dyslipidemia
Resistin	Related to obesity, insulin resistance, and inflammation
TGF $\beta$	Regulates cell proliferation, differentiation, and apoptosis
Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1	Decreases adipogenesis; impairs glucose tolerance
TNF $\alpha$	Proinflammatory
Vaspin	Serine protease inhibitor; decreases food intake; improves hyperglycemia
VEGF	Stimulates angiogenesis in adipose tissue
Visfatin/PBEF/Nampt	Nampt-mediated systemic NAD biosynthesis is critical for $\beta$ cell function
Wnt1 inducible signaling pathway protein 1	Regulates adipogenesis and adipose tissue inflammation

<sup>a</sup>Modified from [3,5,10].

# AT a příjem potravy

	<i>Endocrine/paracrine</i>	<i>Effect of obesity</i>	<i>Acute affect of food</i>	<i>Main regulators</i>
Leptin	Endocrine and paracrine	Increased	Increased	Multiple (please see text)
Adiponectin	Endocrine	Decreased	None	
Adipsin	Endocrine and paracrine	Increased	Increased	
TNF $\alpha$	Paracrine	Increased	Increased	Multiple
IL-6	Endocrine and paracrine	Increased	None	Multiple
TNF-soluble receptors	Endocrine	Increased	None	
LPL	Mostly paracrine	Probably increased	Increased	Insulin
Resistin	Not known	Increased	Not known	
FIAF	Endocrine?		Reduced	
PAI-1	Paracrine	Increased		

This is not an exhaustive list of factors secreted by adipose tissue, but reflects those whose expression/secretion is regulated by energy balance. IL, interleukin; LPL, lipoprotein lipase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TNF, tumour necrosis factor.

## AT a ostatní tkáně

- Zejména kosterní svaly
- IL-6
- Irisin – hormon „sportu“



# HNĚDÝ TUK

LIPIDY: strukturální, neutrální a hnědý

Specifická lokalizace

Sympatická inervace jak cév, tak adipocytů

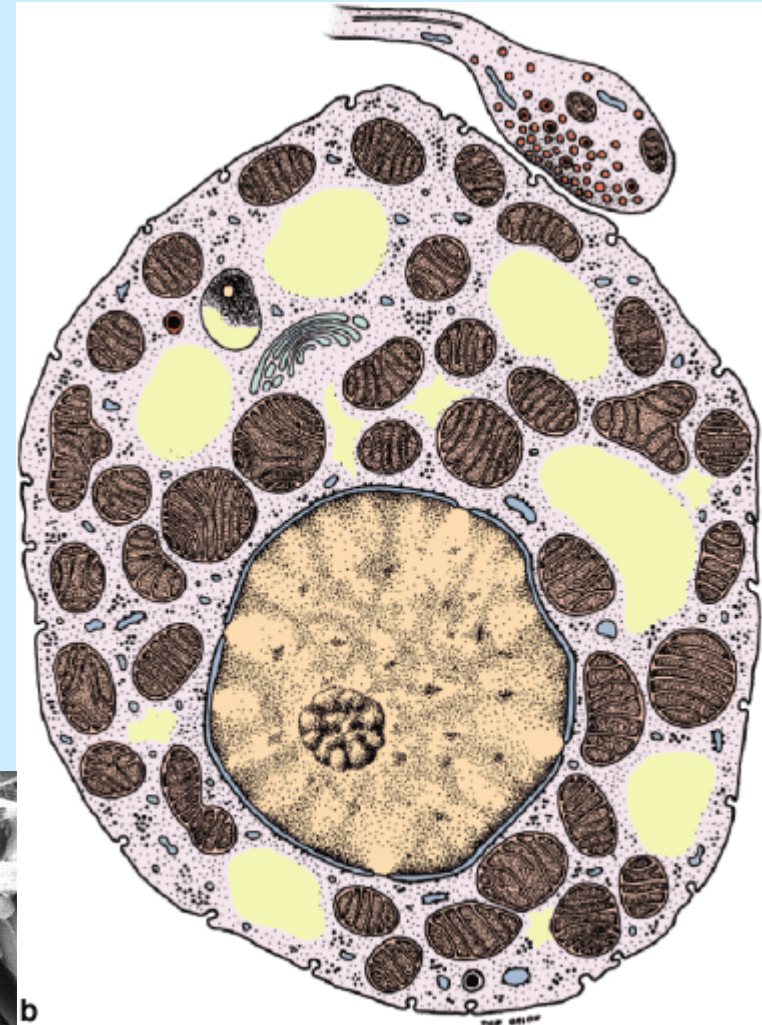
Několik kapének tuku v lipocytu

Více mitochondrií

Produkce tepla

Adaptace na chlad

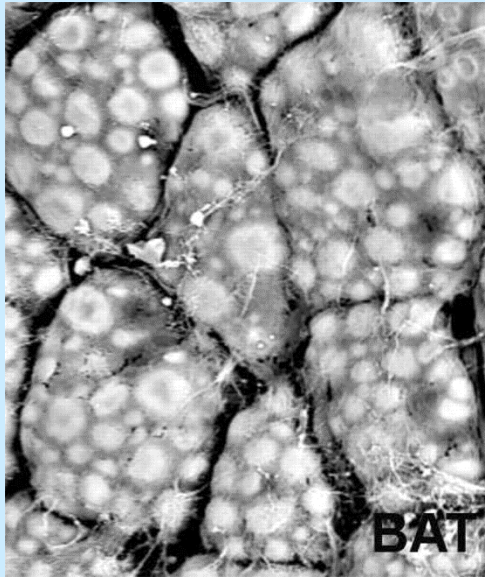
Po najezení se zvyšuje produkce tepla



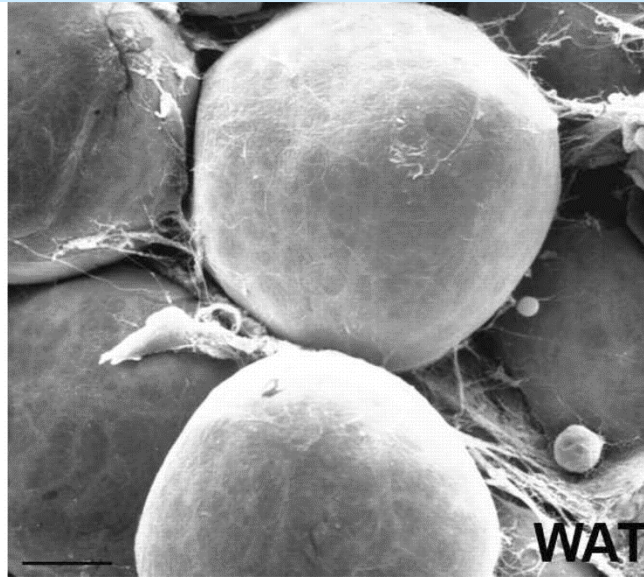
b

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.

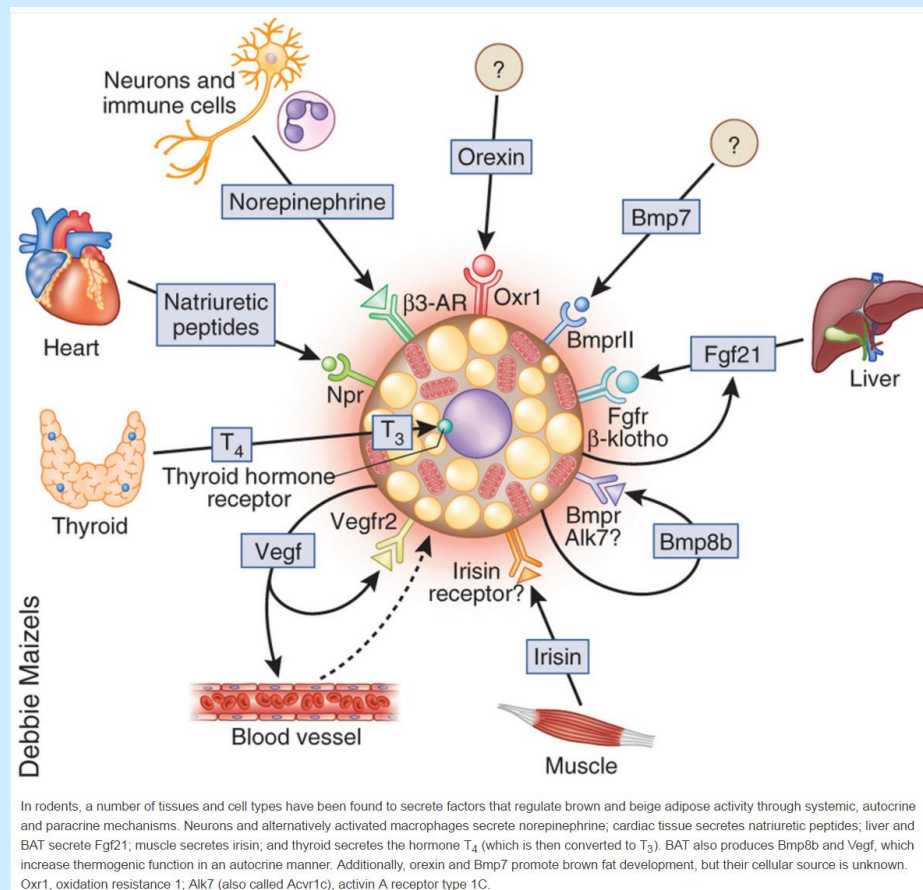


BAT



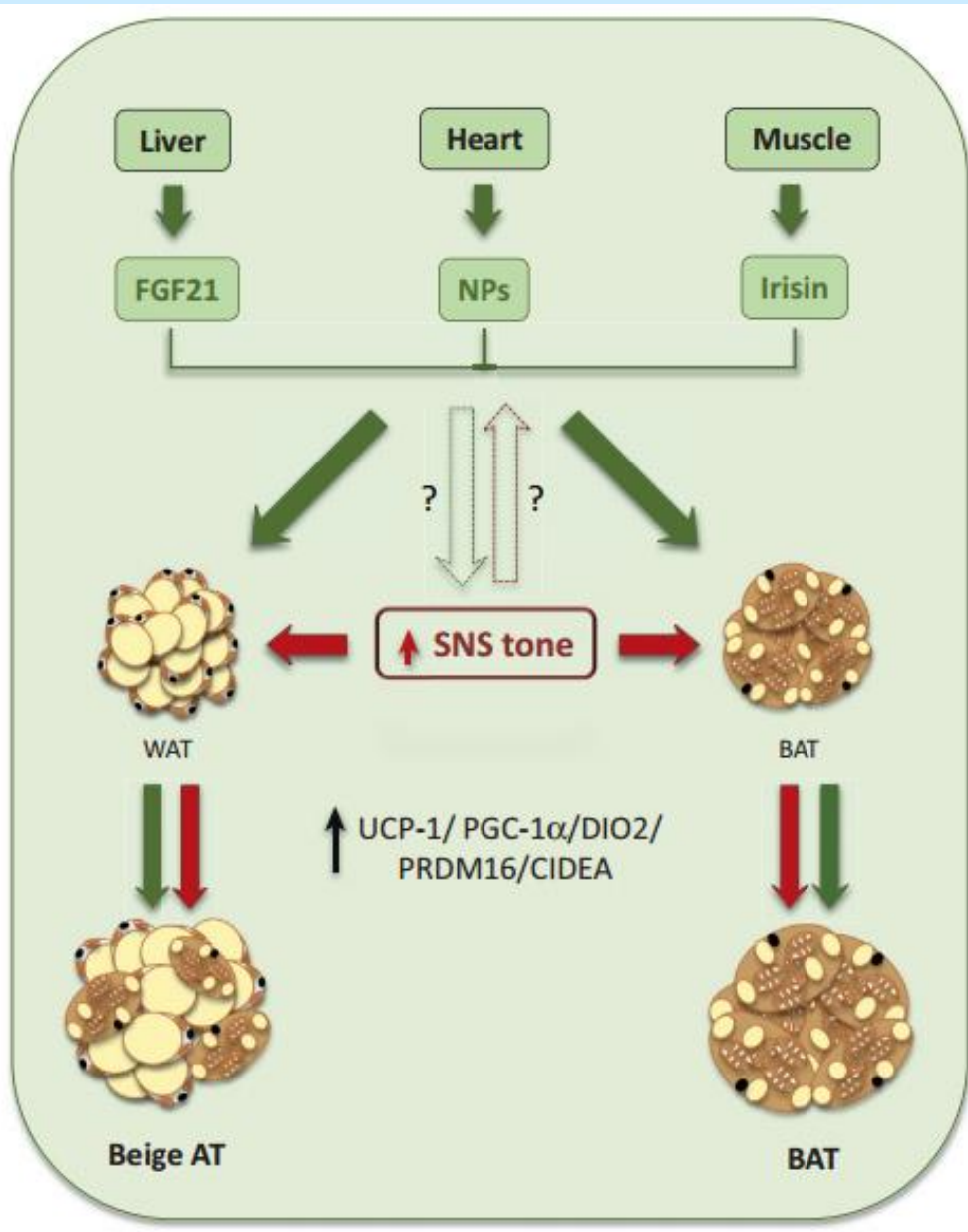
WAT

- 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)

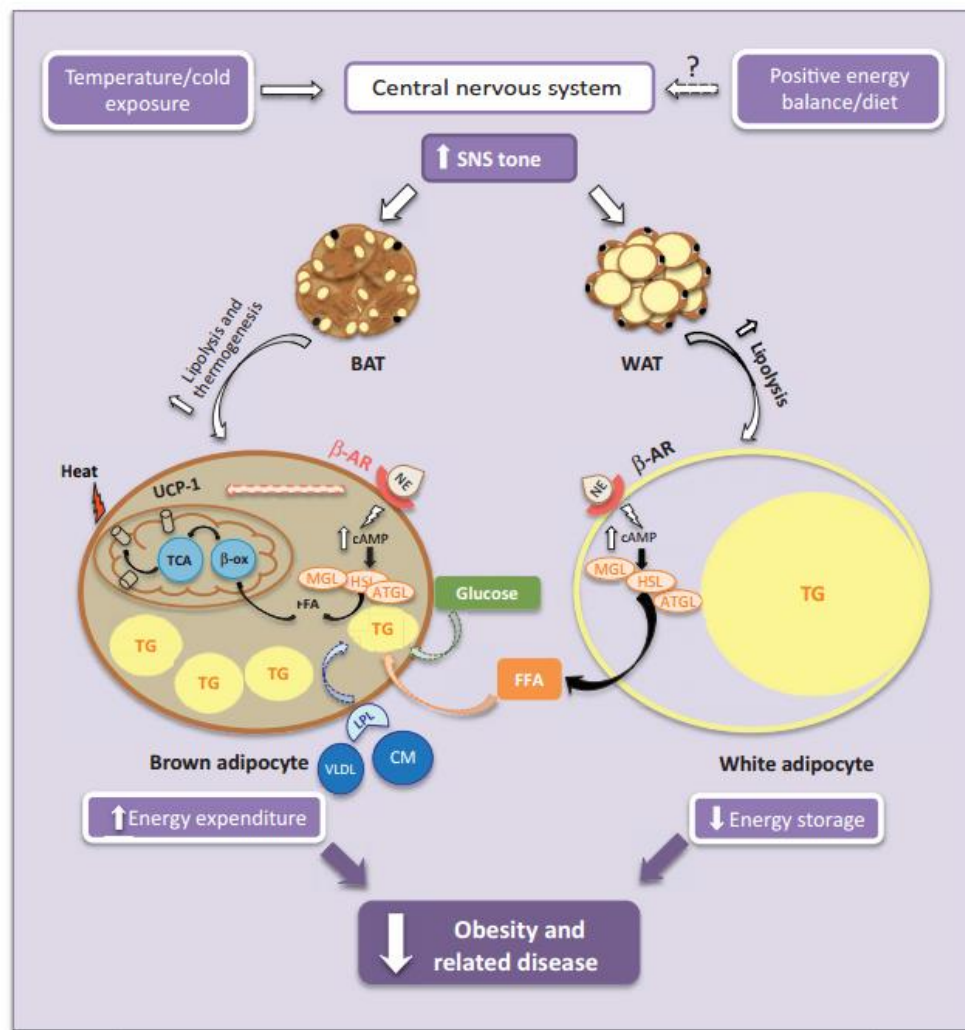




**Figure 2.** Endocrine factors affecting WAT and BAT depots. The SNS has been long known to upregulate the expression and activity of genes related to thermogenesis such as UCP-1, PGC-1 $\alpha$ , DIO2, PRDM16, and CIDEA in both BAT and WAT depots. However, metabolically important peripheral organs 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.

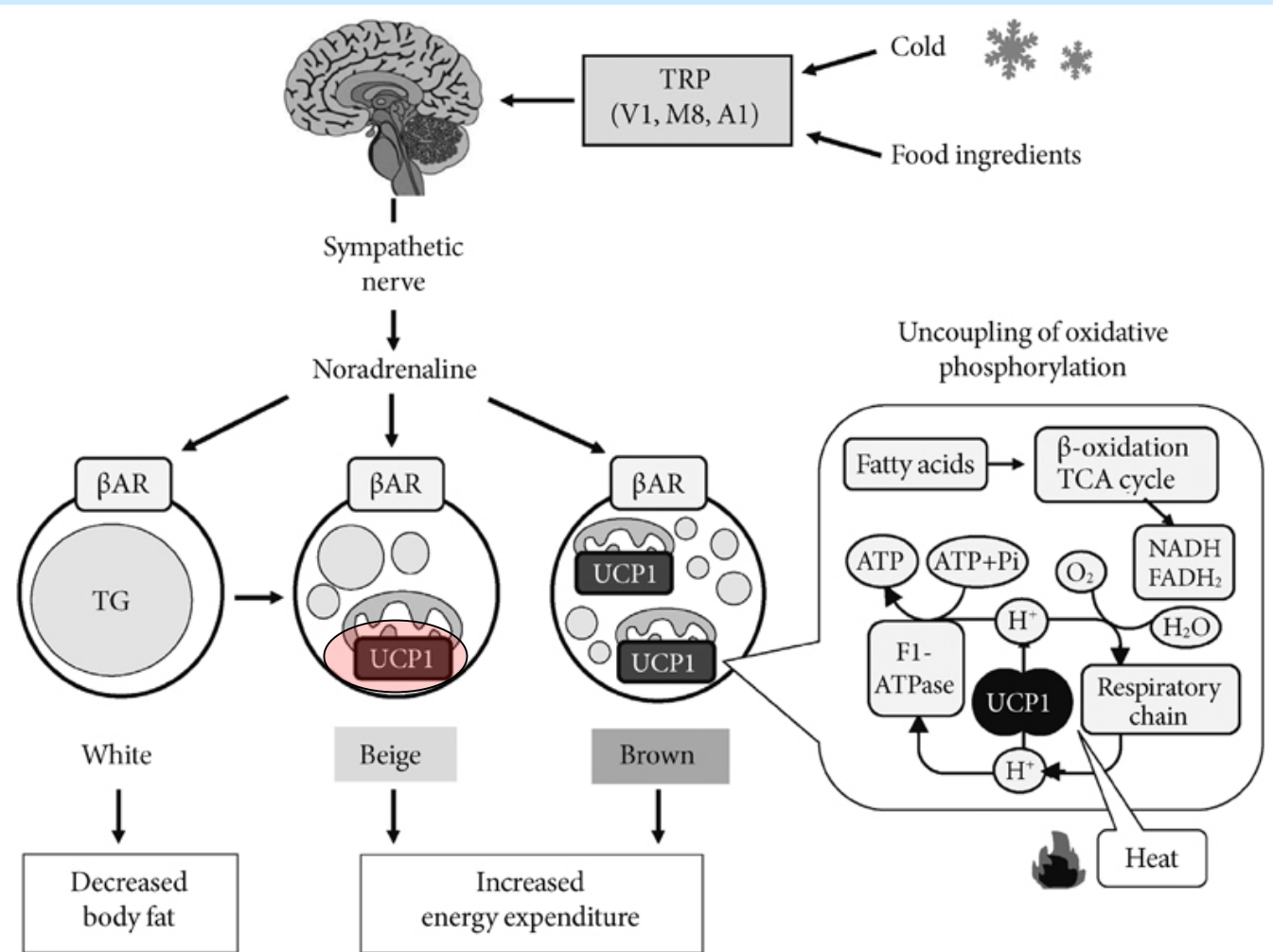




TRENDS in Endocrinology & Metabolism

**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.

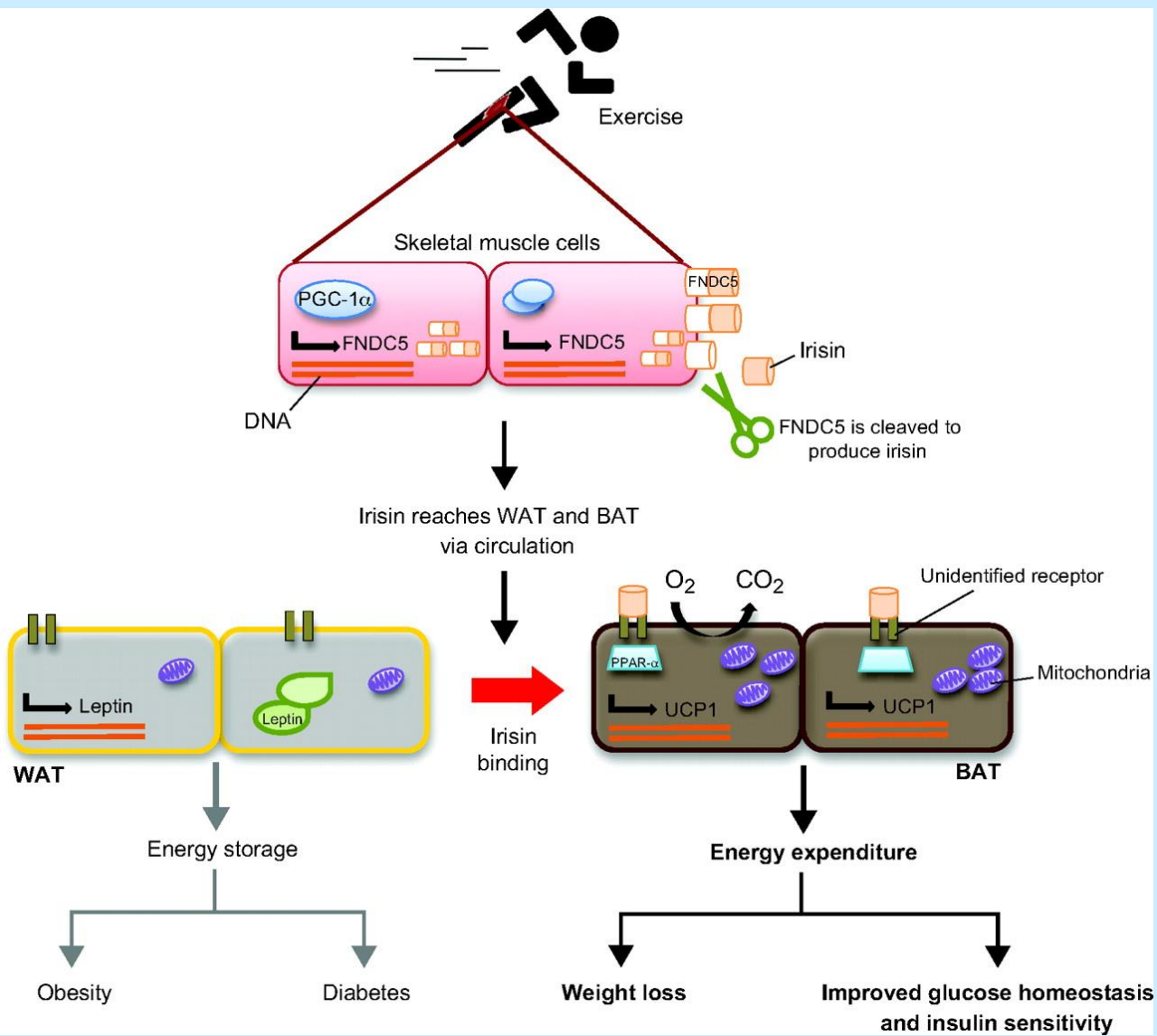
Abbreviations: ATGL, adipose triglyceride lipase; BAT, brown adipose tissue;  $\beta$ -ox,  $\beta$ -oxidation;  $\beta$ -AR,  $\beta$ -adrenergic receptor; FFA, free fatty acids; HSL, hormone-sensitive lipase; LPL, lipoprotein lipase; MGL, monoacylglycerol lipase; NE, norepinephrine; SNS, sympathetic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



**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.

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



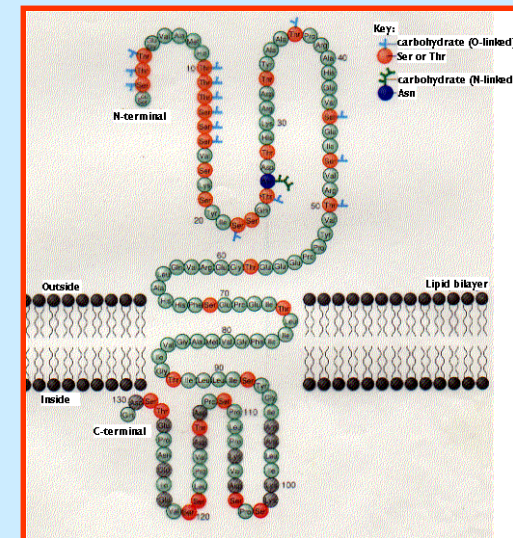
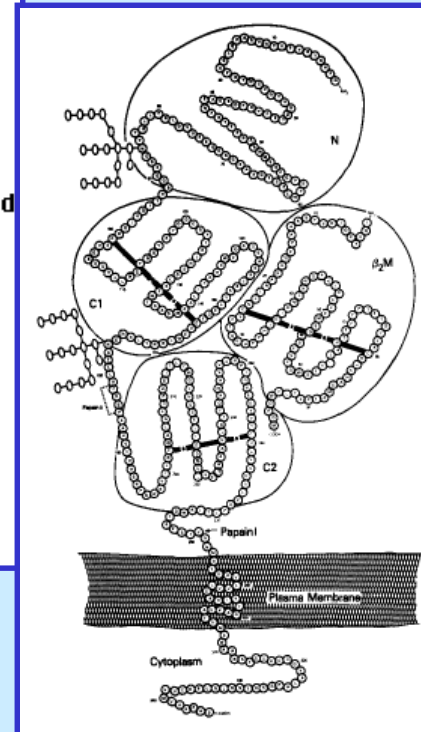
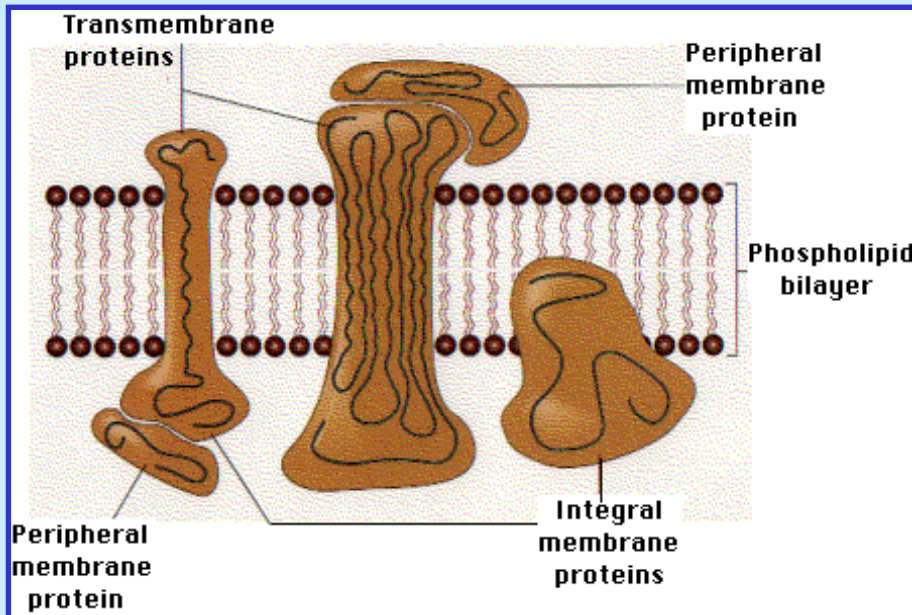
Exercise-induced adipose tissue browning through PGC-1 $\alpha$  and irisin. Exercise increases the expression levels of PGC-1 $\alpha$  in the muscle. This, in turn, upregulates the expression of FNDC5, a type I membrane protein, which is C-terminally cleaved and secreted as irisin into the circulation. 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.



# 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

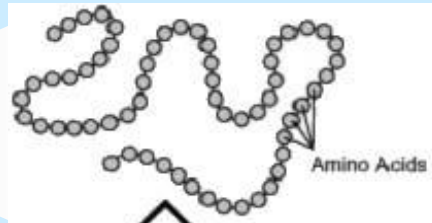


- Proteiny, lipoproteiny, glykoproteiny

# Struktura proteinů

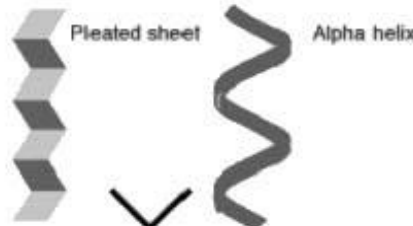
**Struktura**

**Primary**



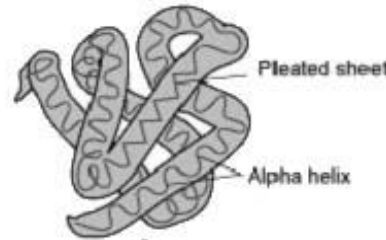
**Assembly**

**Secondary**



**Folding**

**Tertiary**



**Packing**

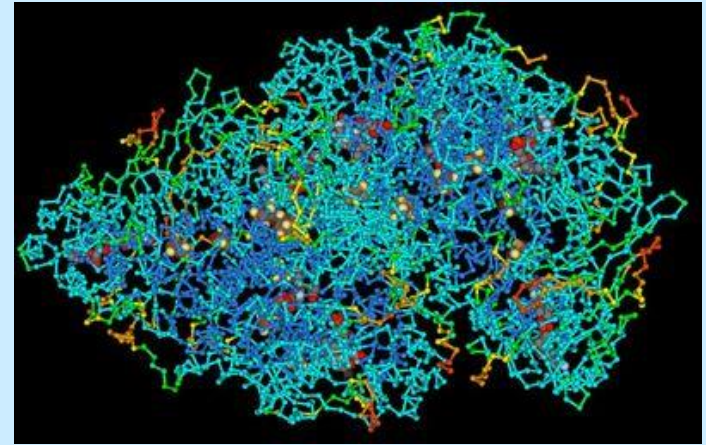
**Quaternary**



**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**



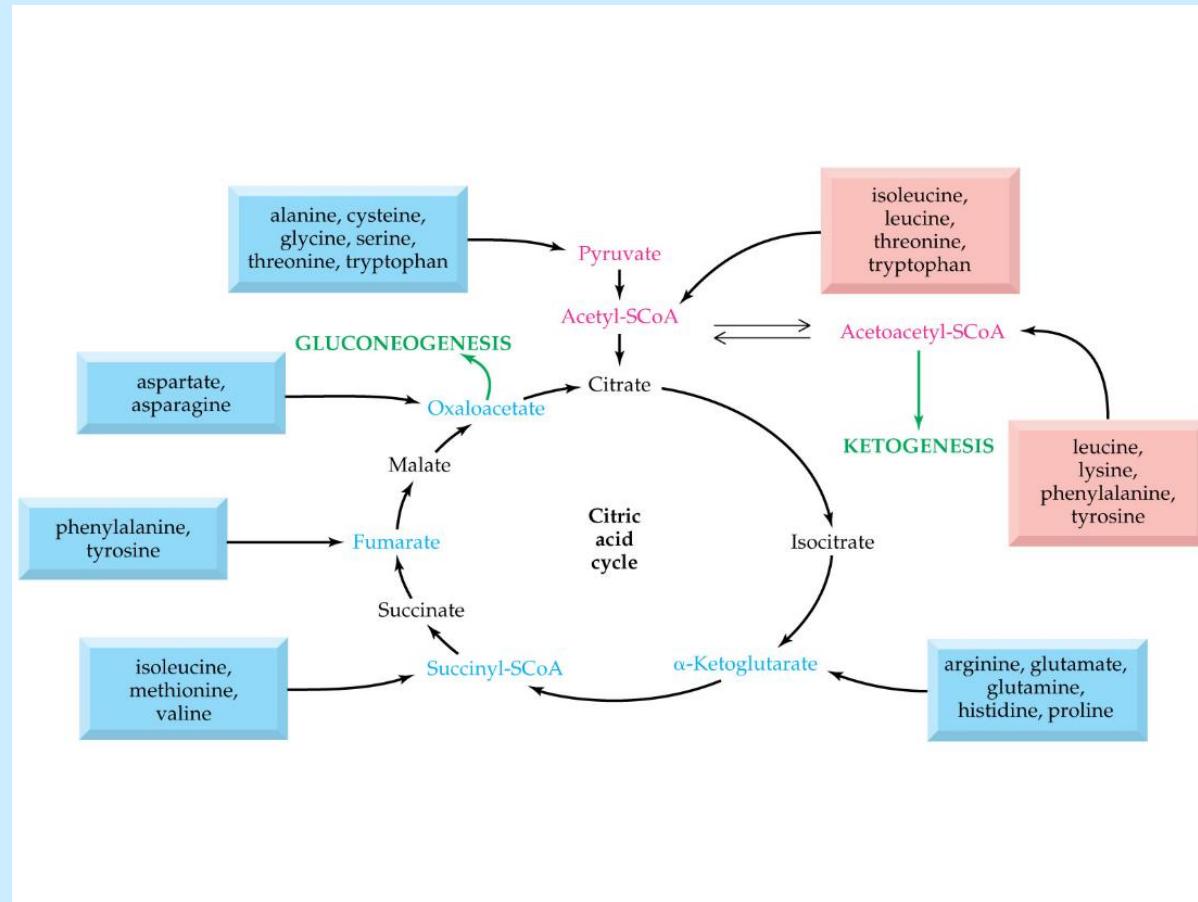
# AMINOKYSELINY

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

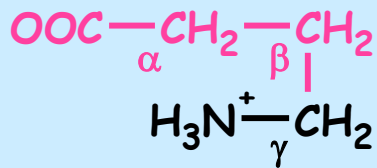
# AMINOKYSELINY – nadbytek v potravě

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

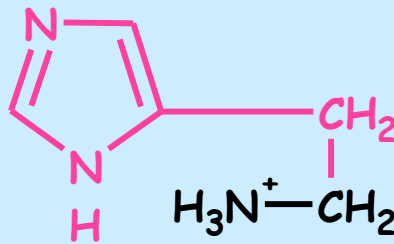




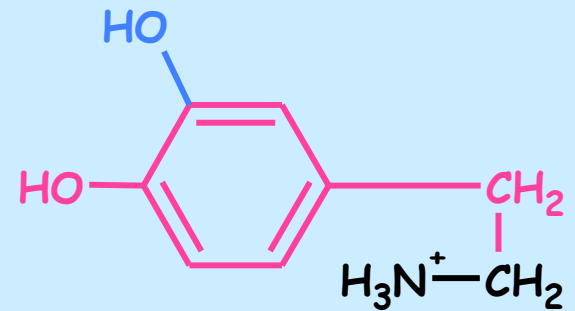
# Deriváty AMK s fyziologickou funkcí



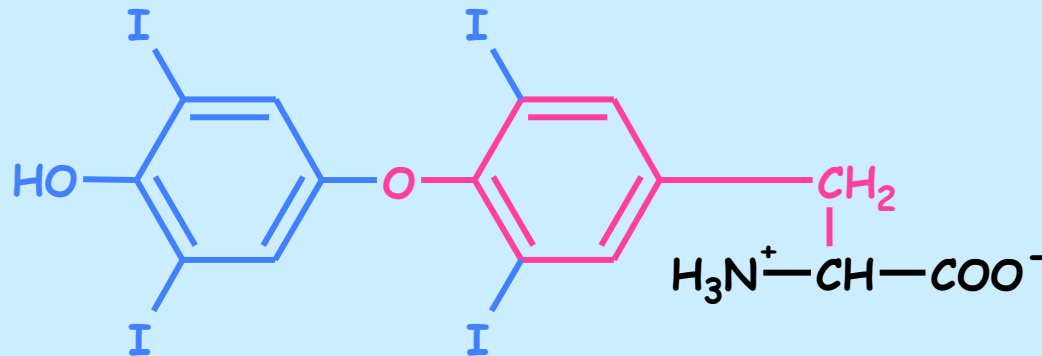
$\gamma$ -Aminomáselná kyselina  
(GABA)



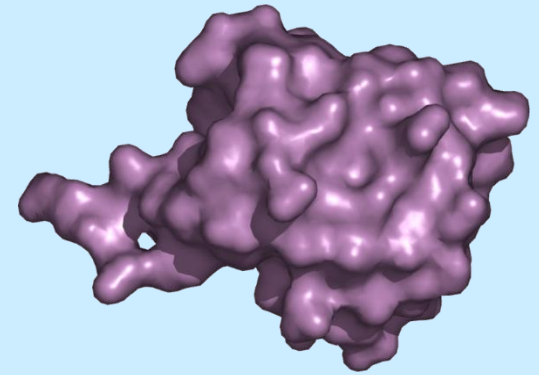
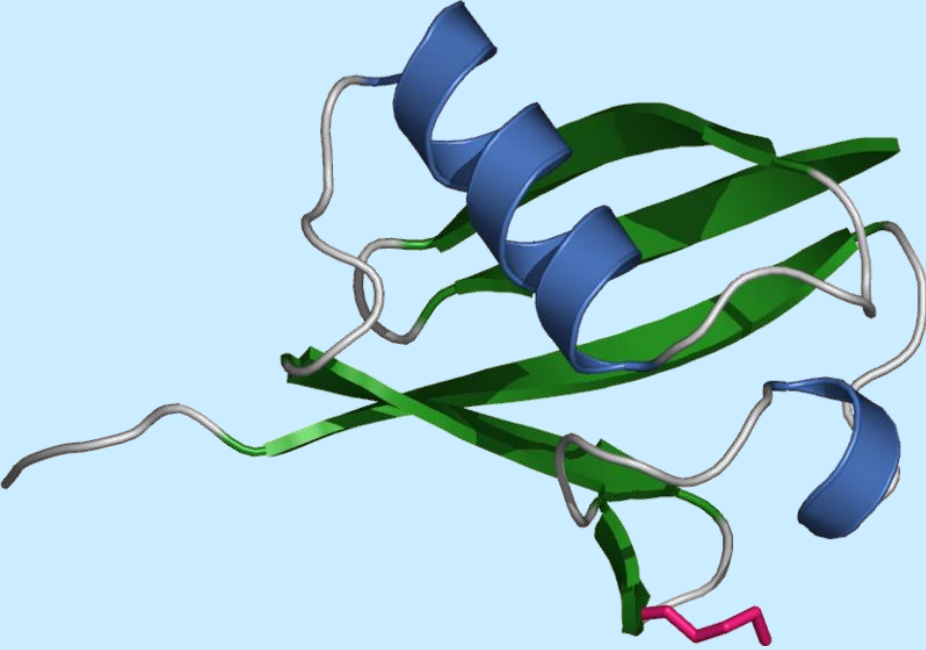
Histamin



Dopamin



Thyroxin



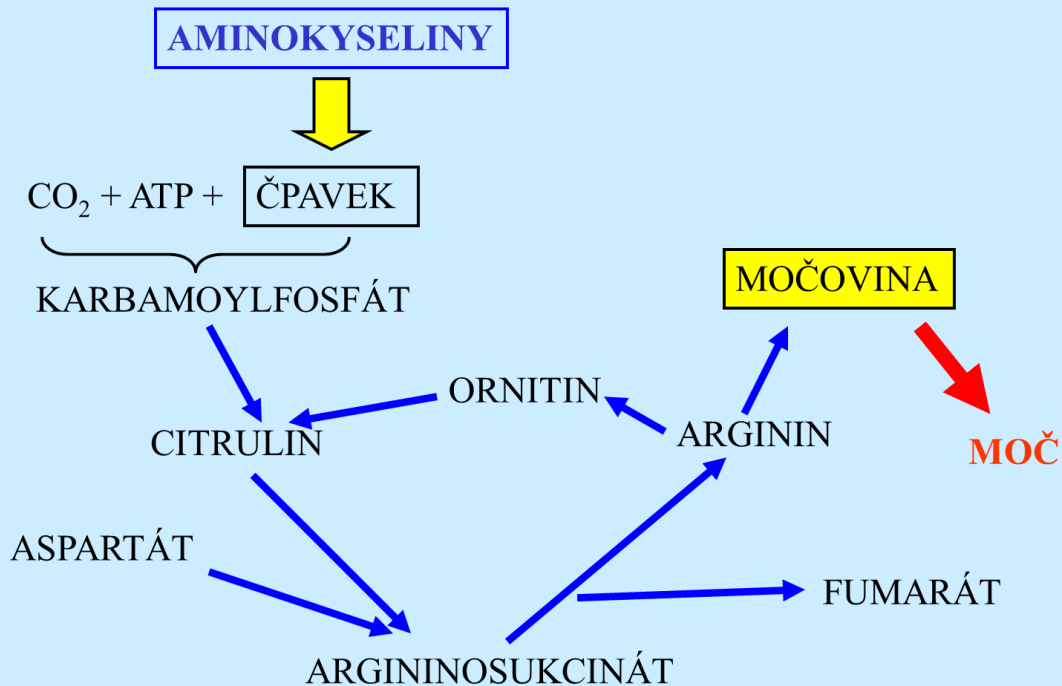
## ODBOURÁVÁNÍ PROTEINŮ

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).



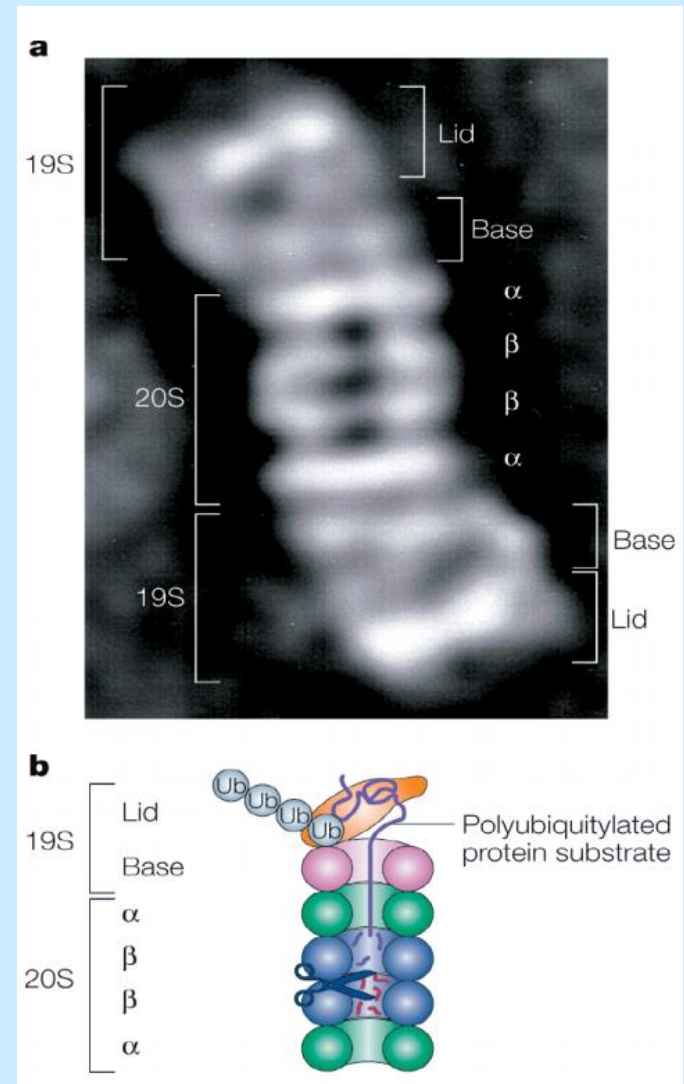
## Metabolická degradace aminokyselin znamená

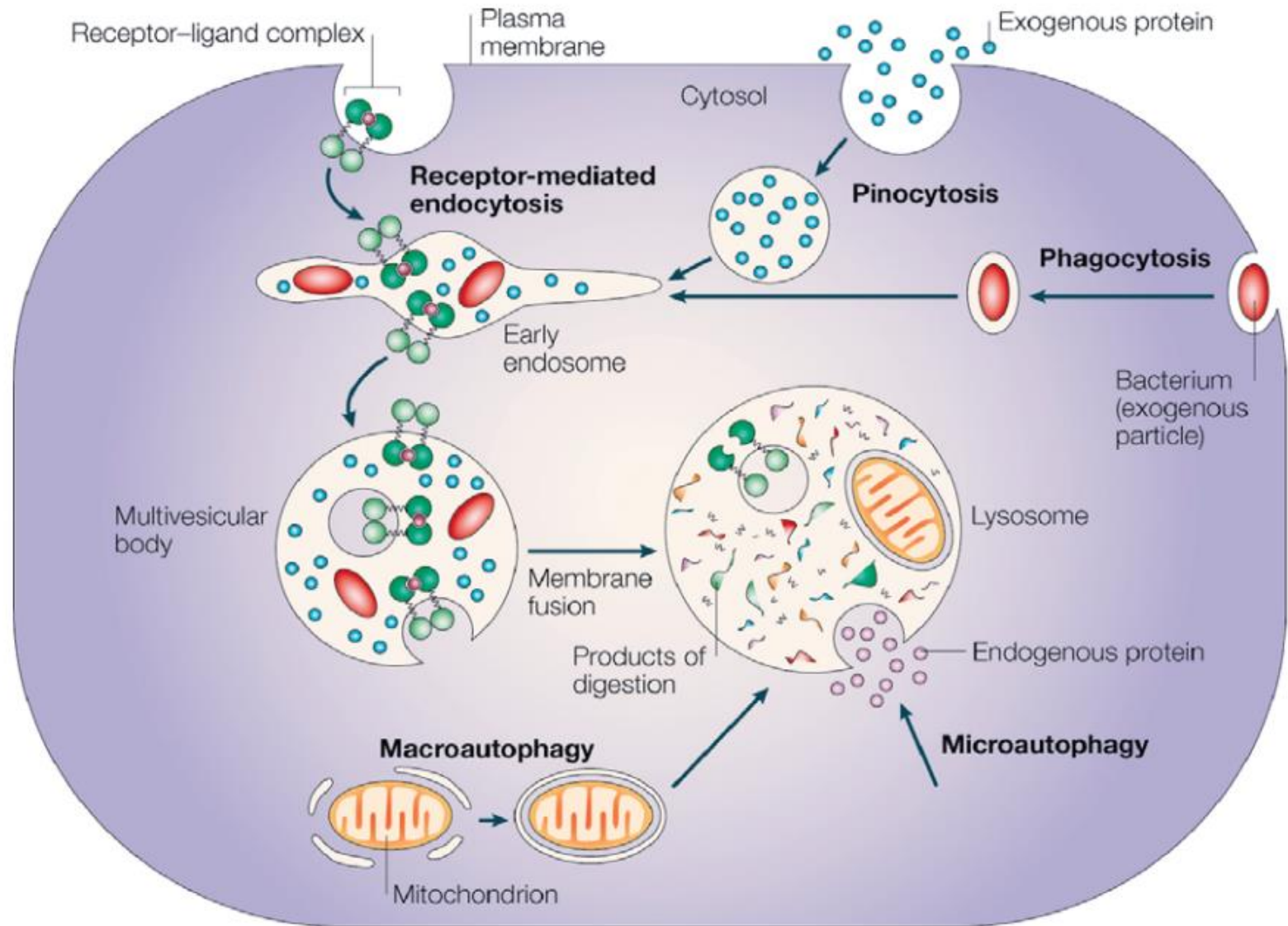
odbourání pomocí:

- **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**





**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 pyrimidinových nukleotidů

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

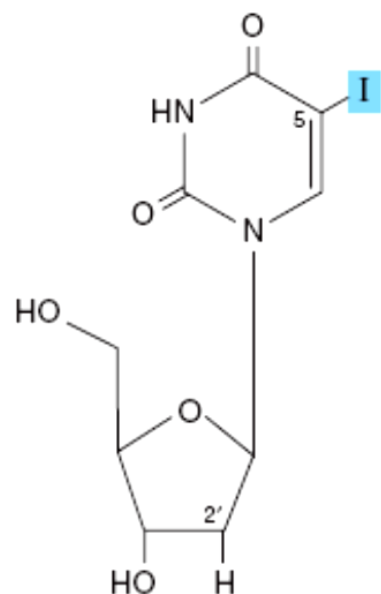
➤ substráty:

a) \* báze (kromě cytosinu)  
\* PRDP

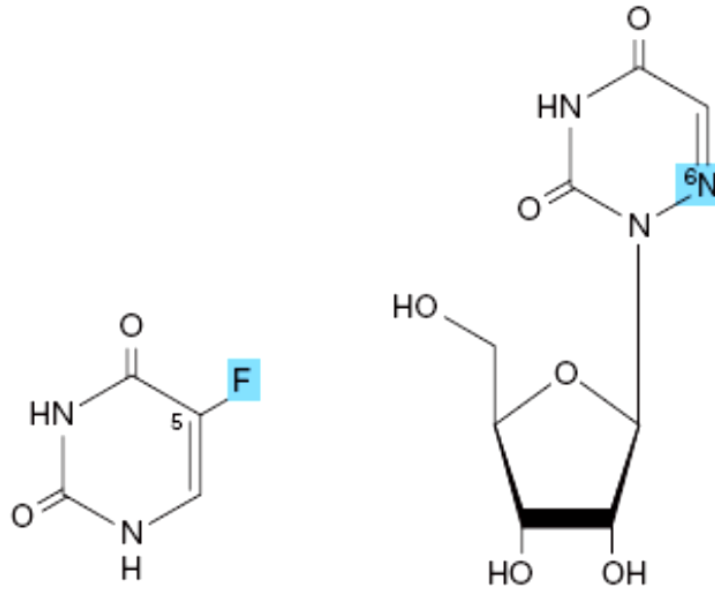
b) \* ribonukleosidy  
\* ATP



# Analoga bází a nukleosidů se používají jako cytostatika

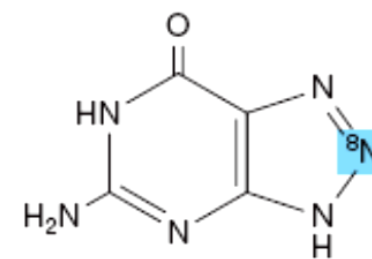


5-Iodo-2'-deoxyuridine

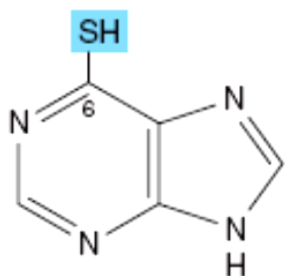


5-Fluorouracil

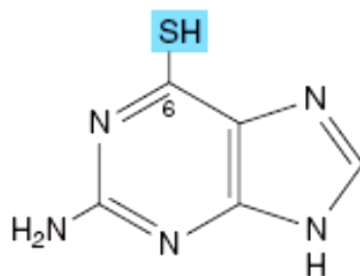
6-Azauridine



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)

# KREATIN A KREATININ

## KREATIN

Syntéza v játrech (methionin, glycin, arginin).

Fosforylace v kosterním svalu –  
**fosfokreatin.**

## KREATININ

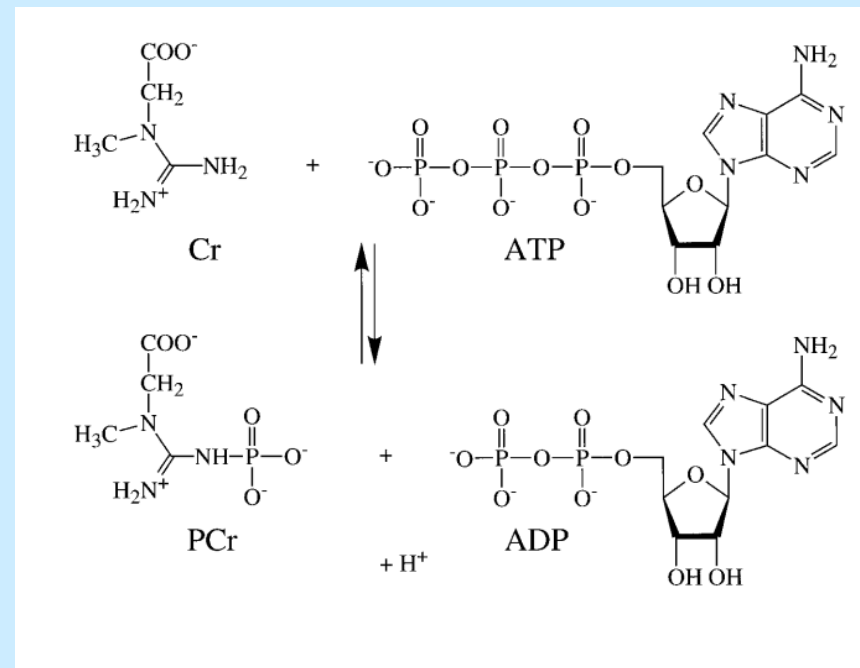
V moči z fosfokreatinu.

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.

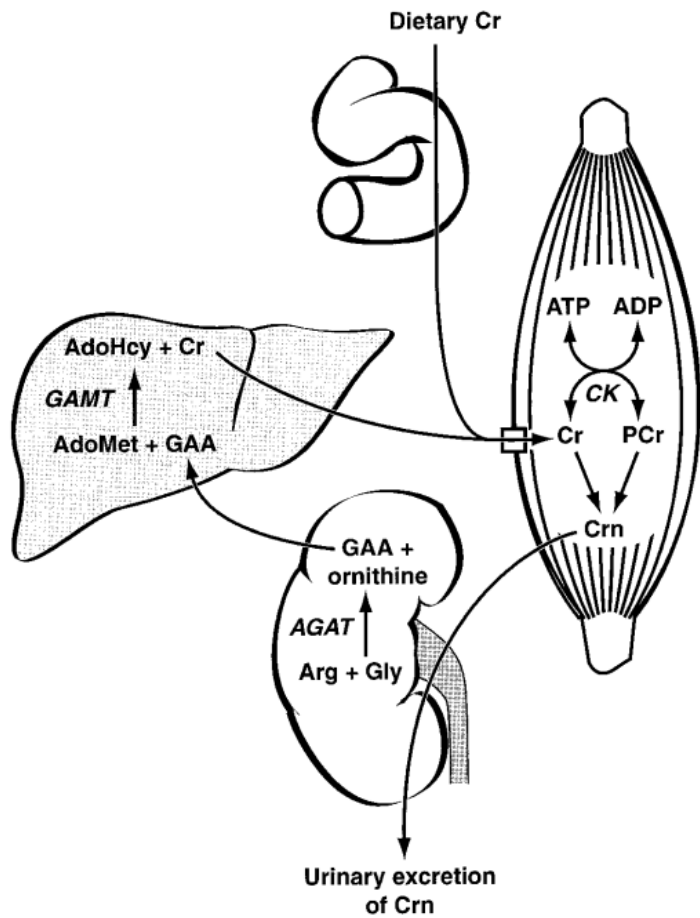
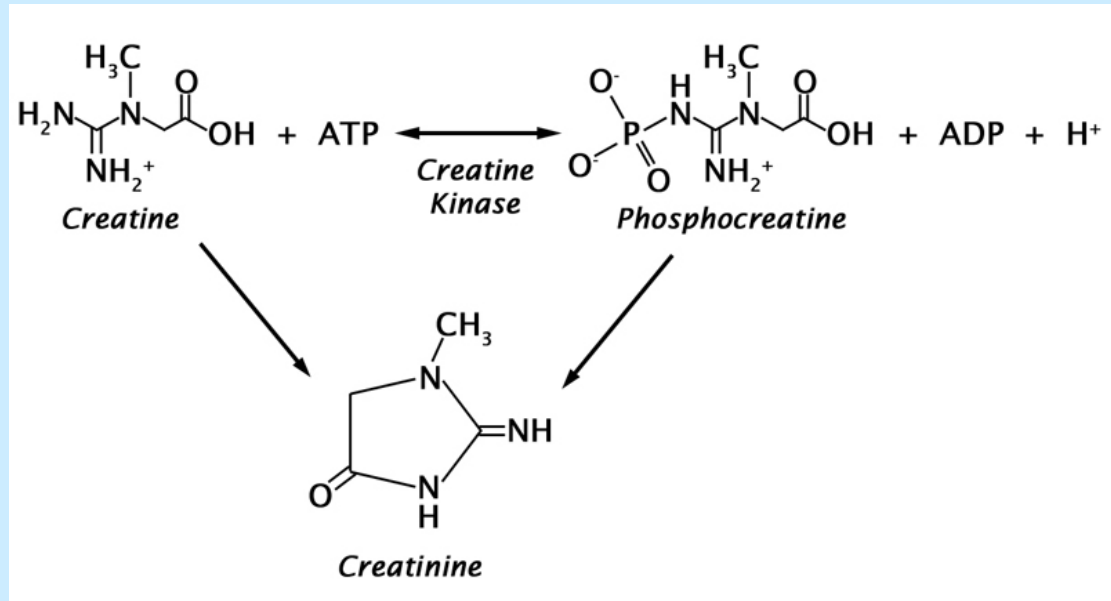


FIG. 4. Major routes of Cr metabolism in the mammalian body. The most part (up to 94%) of Cr is found in muscular tissues. Because muscle has virtually no Cr-synthesizing capacity, Cr has to be taken up from the blood against a large concentration gradient by a saturable,  $\text{Na}^+$ - and  $\text{Cl}^-$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

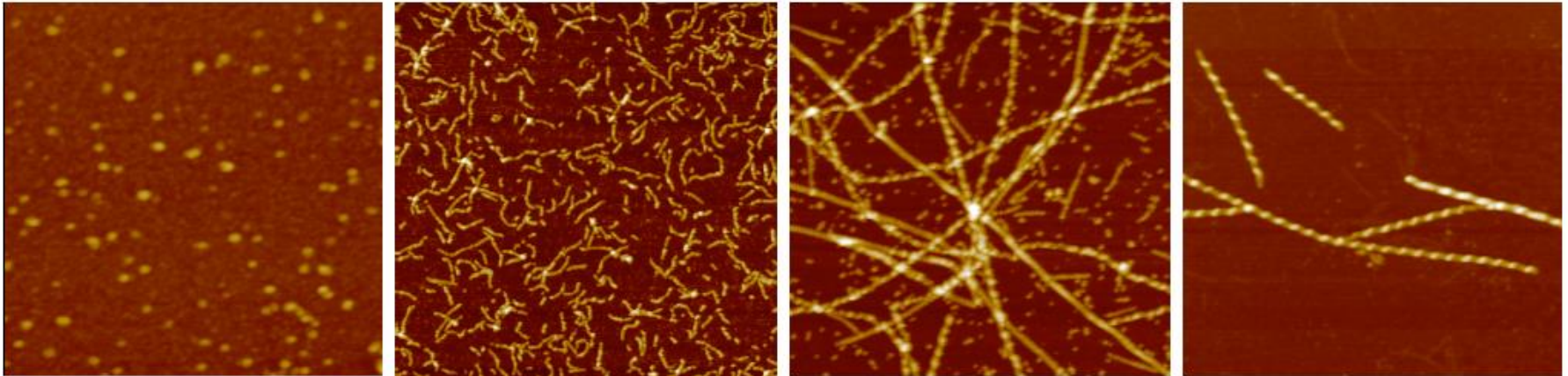
Imunoalterační mechanismus choroby

Primární a sekundární amyloidóza

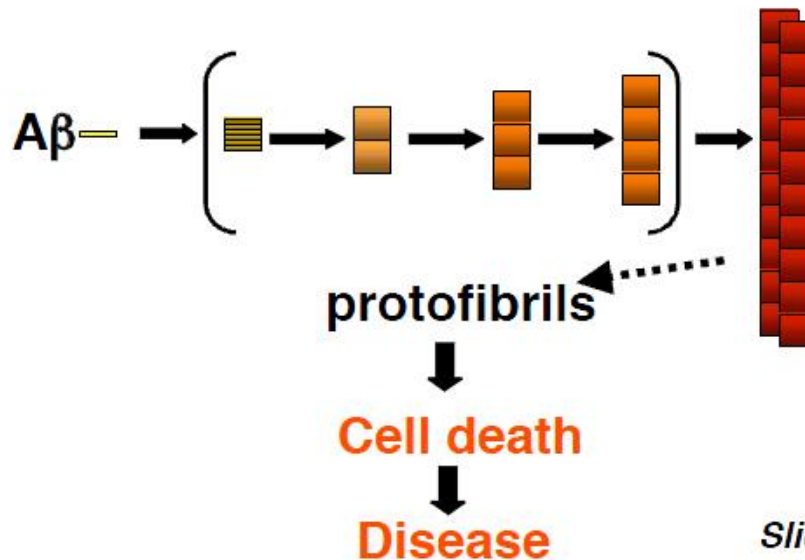
**Primární** – idiopatická; postiženo srdce, svaly, GIT; starší lidé; bez rozdílu pohlaví

**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

