

Patofyziologie metabolismu (bílkovin)

4. 4. 2018

METABOLISMUS

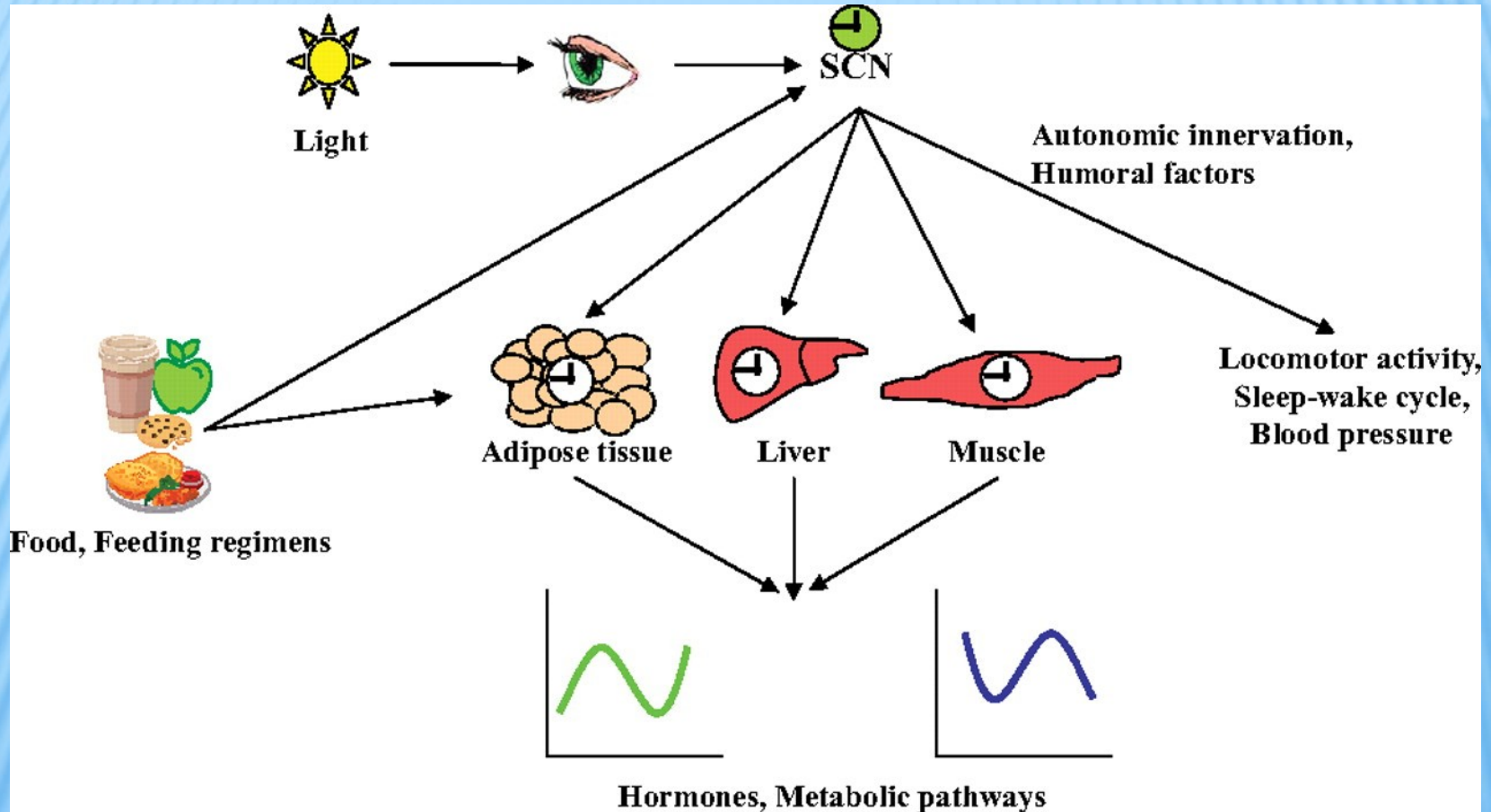
- Kvantitativní hodnocení (energetické)
- Kvalitativní hodnocení (dostatečné a přiměřené zastoupení jednotlivých živin)

- Anabolismus
- Katabolismus

PŘEMĚNA LÁTEK (LÁTKOVÝ METABOLISMUS):

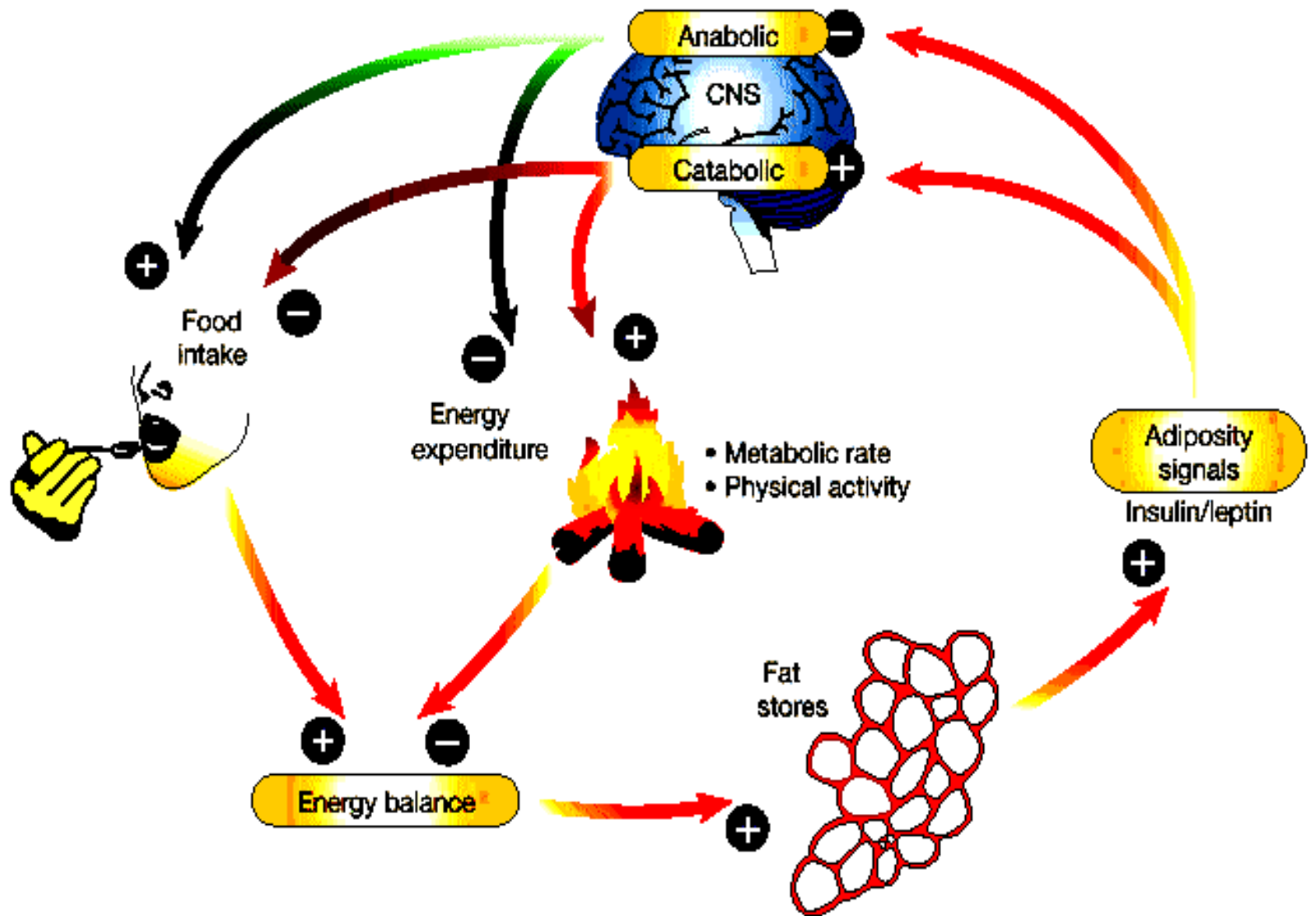
- × **-anabolismus** = z jednoduchých vstřebaných látek se syntetizují látky složitější (tzv. asimilace) – při anabolických dějích se energie spotřebovává (tzv. **endergonické reakce**)
- × **-katabolismus** = část vstřebaných látek se štěpí na jednodušší (tzv. disimilace) – dochází k uvolňování energie (tzv. **exergonické reakce**)

Resetting signals of the central and peripheral clocks.

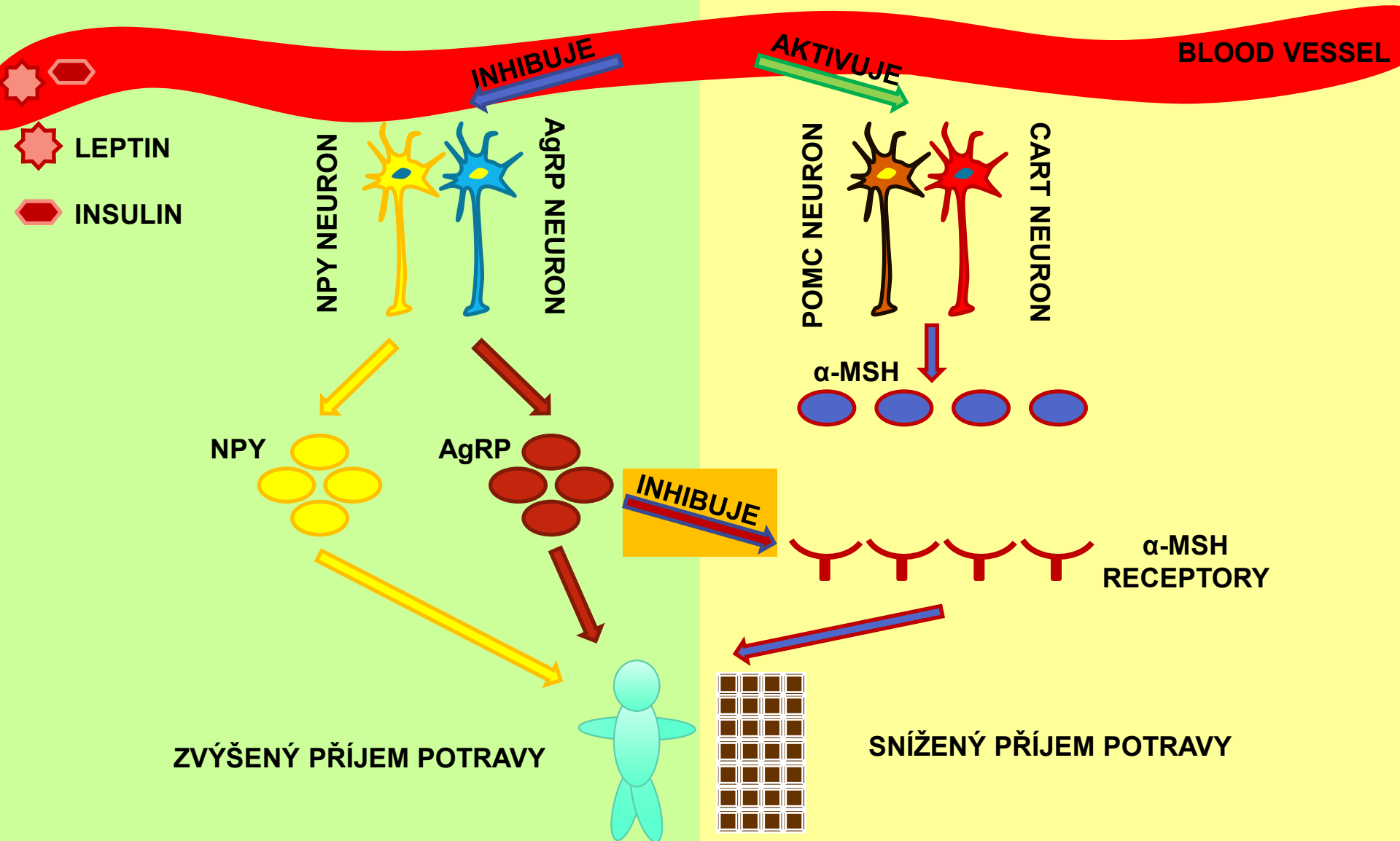


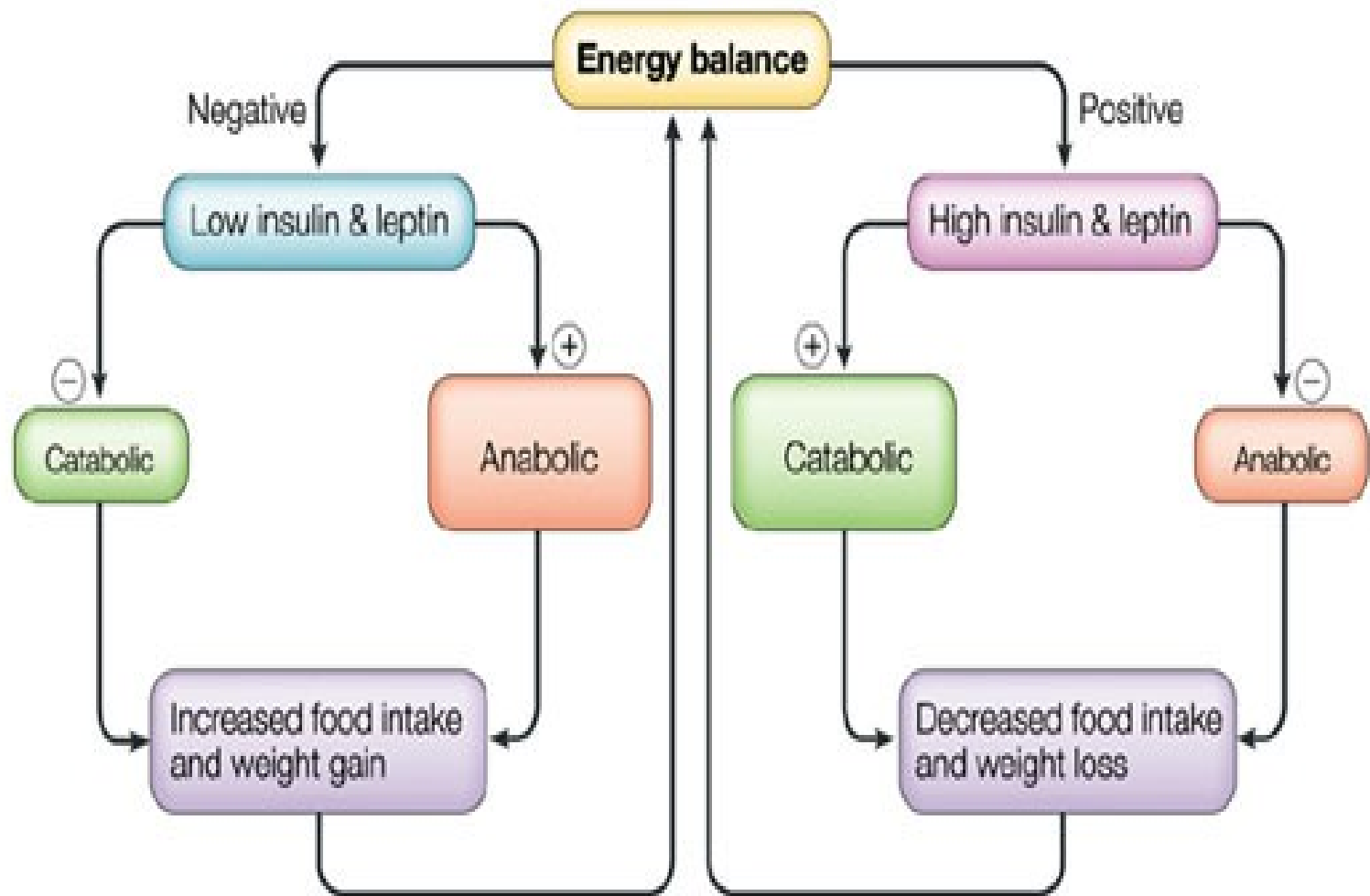
Froy O Endocrine Reviews 2010;31:1-24

ENDOCRINE
REVIEWS

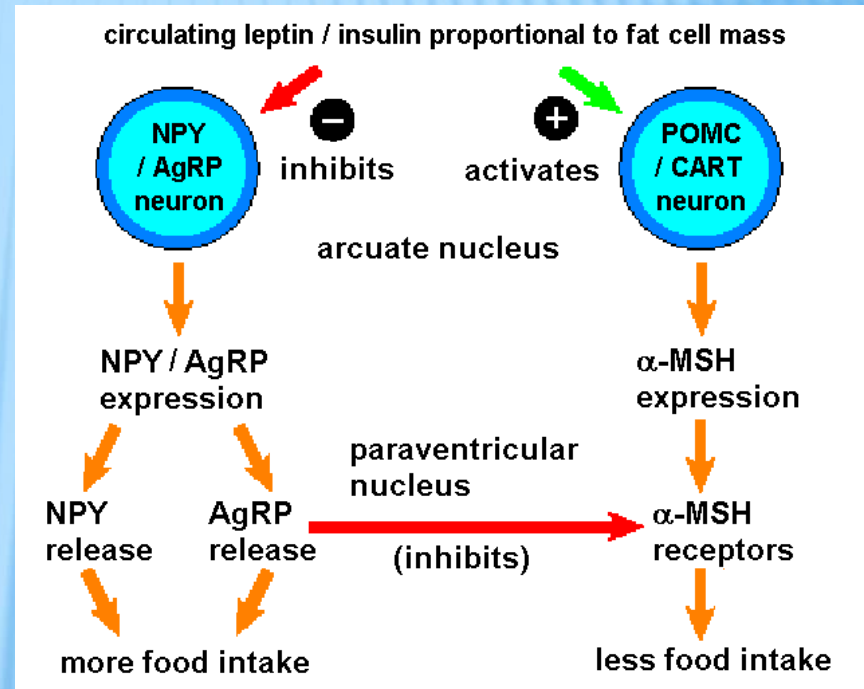
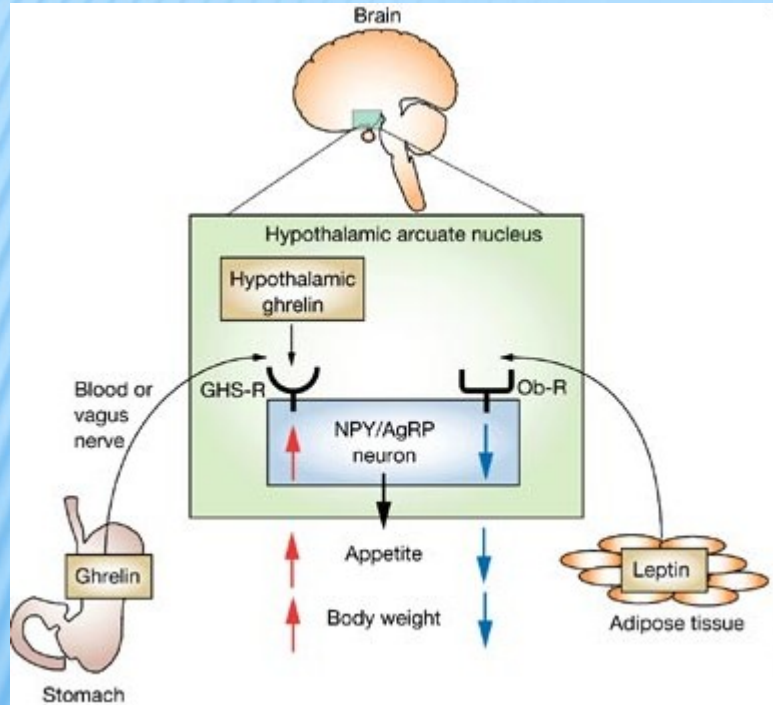


OREXIGENNÍ-ANOREXIGENNÍ CESTY





Regulace chuti k jídlu

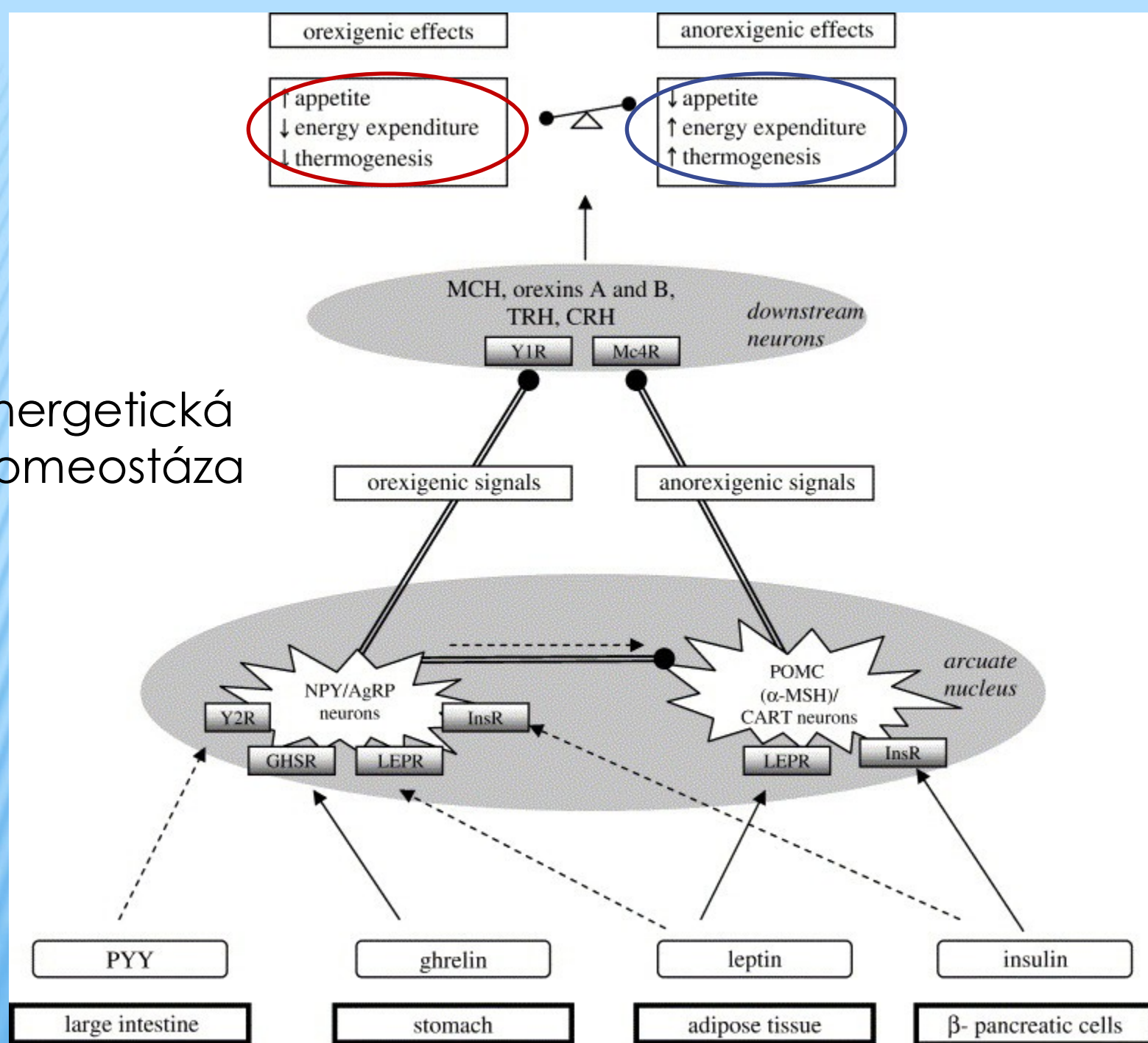


Drug Insight: the functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone

Masayasu Kojima and Kenji Kangawa

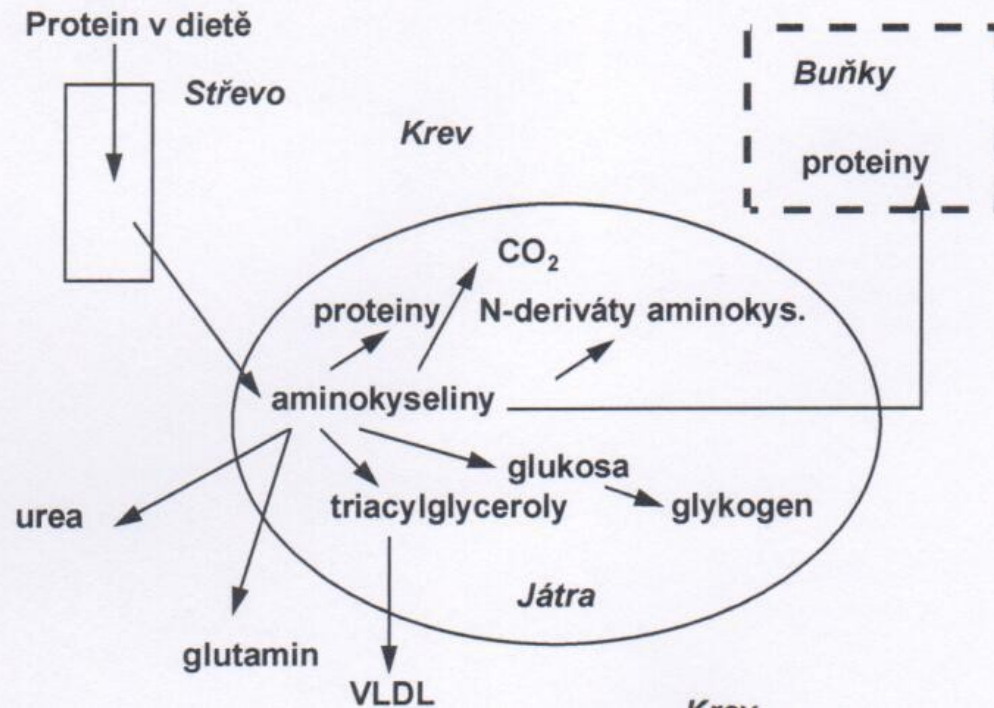
Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism (2006) 2, 80-88

Energetická homeostáza

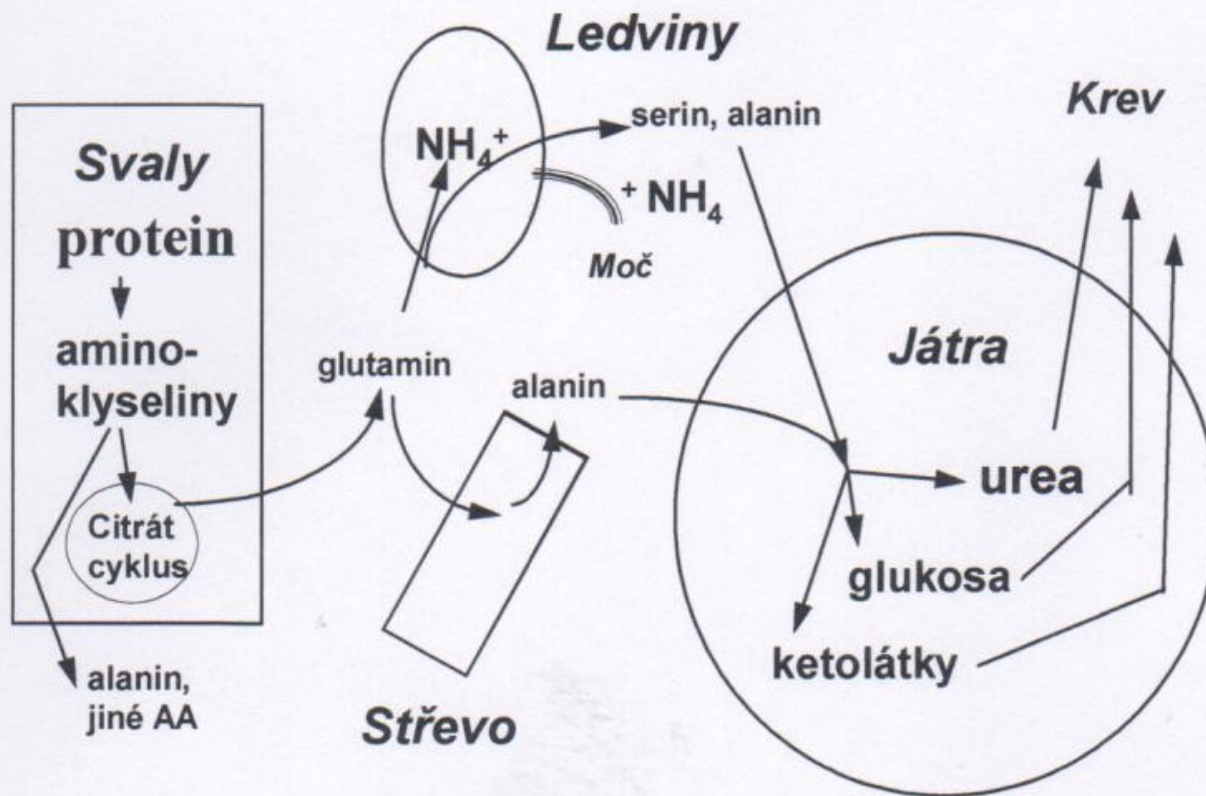


Obr. : Metabolismus aminokyselin (proteinů)

A. Po jídle



B stav lačnění



Nutrient	Compound	Transcription factor
<i>Macronutrients</i>		
Fats	Fatty acids Cholesterol	PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP SREBPs, LXRs, FXR
Carbohydrates	Glucose	USFs, SREBPs, ChREBP
Proteins	Amino acids	C/EBPs
<i>Micronutrients</i>		
Vitamins	Vitamin A Vitamin D Vitamin E	RAR, RXR VDR PXR
Minerals	Calcium Iron Zinc	Calcineurin/NF-ATs IRP1, IRP2 MTF1
<i>Other food components</i>		
	Flavonoids Xenobiotics	ER, NFκB, AP1 CAR, PXR



ENERGETICKÝ METABOLISMUS

- × -většina látek z potravy je využívána jako zdroj energie
- × 1g cukru 17,22kJ
- × 1g tuku 39,06kJ
- × 1g bílkoviny 23,73kJ

PODSTATA TRÁVENÍ:

- × -hydrolýza makromolekulárních látek z potravy účinkem enzymů, vznikají jednoduché látky rozpustné ve vodě, procházející biomembránami
- × -hydrolytické štěpení zajišťují tři základní skupiny enzymů:
- × **proteázy** = proteolytické enzymy – postupně štěpí bílkoviny na peptidy až na aminokyseliny
- × **amylázy** – štěpí škrob a glykogen na disacharidy až monosacharidy (především glukózu)
- × **lipázy** – štěpí triacylglyceroly na mastné kys. a glycerol

METABOLISMUS BÍLKOVIN

- × význam bílkovin: tvoří hlavní stavební materiál buněk a tkání, stavební materiál enzymů, hormonů a složek barviv
- × potrava: živočišné (obsahuje všechny AMK) a rostlinné (neobsahují vždy esenciální AMK) bílkoviny ⇒ žaludek – **pepsin** (vz. z pepsinogenu žaludeční šťávy) a tenké střevo – **trypsin** (v pankreatické šťávě vzniká z trypsinogenu díky enzymům membrán mikroklků), **aminopeptidázy** (odštěpují N-koncové AMK), **karboxypeptidázy** (odštěpují C-koncové AMK), **dipeptidázy** (štěpí dipeptidy) – až na aminokyseliny ⇒ vstřebání do véna portae – nutná přítomnost vit. B6
- × podmínka kvalitního trávení bílkovin – musí být před požitím denaturovány (např. vařením)

METABOLISMUS BÍLKOVIN

- × aminoacidémie: hladina aminokyselin v krvi = 35-65 mg/100cm³
- × využití: aminokyseliny se v játrech bud':
- × -**deaminují** (zbavují se -NH₃, který pak vstupuje do ornitinového cyklu – tvorba močovin) a deaminované organické kyseliny se bud' štěpí (zapojují se do Krebsova cyklu - **energie**) nebo se **syntetizují** jiné látky (cukry, tuky, plazmatické bílkoviny, enzymy, hormony)
- × -aminokyseliny, které se nezpracují v játrech, **vstupují do buněk** tkání (hl. svalové), zde jsou využity k syntéze bílkovin (k proteosyntéze)
- × řízení metabolismu bílkovin: nervově (hypotalamus), hormonálně (podpora syntézy – růstový hormon, inzulín, testosteron; odbourávání - glukokortikoidy)

REGULACE METABOLICKÝCH DĚJŮ

Neuroimunoendokrinní regulace pomocí

➤ hormonů: (inzulin, glukagon, růstový hormon, glukokortikoidy, T4 a T3, pohlavní hormony

➤ orgánů:

- ✓ Játra
- ✓ Tuková tkáň
- ✓ Kůže
- ✓ Ledviny
- ✓ Respirační a kardiovaskulární systém

ZDROJE ENERGIE V ORGANISMU ZA NORMÁLNÍCH A PATOLOGICKÝCH STAVŮ

- *Sacharidy* jsou nejpohotovějším zdrojem energie (z potravy, štěpením glykogenu, glukoneogenezou).
- *Tuky* - při jejich zvýšeném odbourávání vznikají ve větší míře ketolátky (ketolátky nemohou využívat erytrocyty). Ketogeneze "šetří" bílkoviny. Typické pro prosté hladovění.
- *Bílkoviny* - zvýšeně odbourávány při katabolických stavech (stres).

POJMY POPISUJÍCÍ STAV VÝŽIVY

- **Hyponutrice** = celkově snížená výživa
- **Malnutrice** = špatné kvantitativní složení výživy (i při energeticky dostatečné výživě- např. kwashiorkor)
- **Karence** = nedostatek určité živiny či látky v potravě poškozující zdraví
- **Marasmus** = podvýživa s vyváženým nedostatkem základních živin (vzhled typu “kost a kůže”: prosté hladovění, mentální anorexie)

POJMY POPISUJÍCÍ STAV VÝŽIVY

- **Kwashiorkor** = podvýživa se závažným nedostatkem bílkovin v potravě.
- Hypoalbuminemie, otoky, steatóza jater, poruchy kůže, anemie, porucha AB (hyperchloremická MAc), hypotenze, bradykardie, hypotermie.
- Tento stav může nastat u hospitalizovaných starých osob se závažným onemocněním provázeným stresem a zvýšeným katabolismem bílkovin. Prognosticky závažný stav.

HLADOVĚNÍ

- Prosté hladovění je stav charakteristický potlačeným až zcela zastaveným přívodem potravy, přičemž tento stav není doprovázen závažným celkovým onemocněním.
- Déletrvající hladovění vyvolává negativní změny v činnosti orgánů, které mohou podmíněny nedostatkem vitaminů a stopových prvků.
- Metabolický stav: metabolická acidóza (ketoacidóza)

BIOCHEMICKÁ CHARAKTERISTIKA PROSTÉHO HLADOVĚNÍ

- Vzestup koncentrace adrenalinu, glukagonu, později glukokortikoidů
- Vyčerpání zásob jaterního glykogenu (za 12-24 hod)
- Zvýšená glukoneogeneze
- Pokles sekrece inzulínu (antagonismus s glukokortikoidy)
- Zvýšená lipolýza se zvýšenou ketogenezí (kys. β -hydroxymáselná, acetoctová, aceton).
- Bílkoviny se šetří
- Hubnutí až marasmus
- Stav se dá rychle zlepšit dodávkou glukózy

KATABOLICKÉ STAVY

Jsou vyvolány narušenou regulací metabolických dějů **zánětlivou reakcí** (cytokiny), **stresem** (KA, GK), **dlouhodobou immobilizací**.

- **Akutní těžká onemocnění** (adaptace na hladovění klesá, hrozí rychlý rozvoj proteinové malnutrice).
- **Zhoubné nádory** - *kachexie* (cytokiny TNF, IL-1 a IL-6).
- *Traumata, popáleniny, horečka, bolestivé stavy, AIDS* (wasting syndrom).

ORGÁNOVÉ ZMĚNY PŘI PROTEINOVÉM A ENERGETICKÉM DEFICITU

- Úbytek tělesné váhy (ztráta váhy o 40% vede ke smrti).
- Objem ET se nemění (nebo relativní expanze ECT proti ICT). Při poklesu onkotického tlaku ECT hrozba otoků (edémů).
- Myokard- pokles srdečního výdeje.
- Snížení funkce respiračního systému v důsledku snížení kontraktility dýchacích svalů.
- Snížení motility žaludku a žaludeční sekrece
- Snížení exokrinní funkce pankreatu
- Snížení hmoty jater s poklesem obsahu proteinů, tuků i glykogenu v buňkách **u sekundární malnutrice**. U **primární malnutrice** játra zvětšena v důsledku tukové infiltrace a zvýšeného množství glykogenu.

ORGÁNOVÉ ZMĚNY PŘI PROTEINOVÉM A ENERGETICKÉM DEFICITU

- Hmotnost ledvin snížena při zachované funkci
- Snížení koncentrační funkce ledvin v důsledku snížení osmotického gradientu ve dřeni (relativní zvýšení objemu extracelulární tekutiny).
- Snížení sekrece v endokrinním systému.
- Snížená funkce imunitního systému.
- Poruchy funkce leukocytů (porucha schopnosti migrace a schopnosti ničit fagocytované bakterie).
- Snížená funkce komplementu, osponizace.
- Atrofie kůže a epitelu v GIT s poruchami těchto přirozených bariér oproti vnějšímu prostředí.
- Snížené hojení ran u těžké proteinové malnutrice.

PORUCHY REGULACE PŘÍJMU POTRAVY A TĚLESNÉ HMOTNOSTI

- Regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti podléhají neuroimmunohormonální kontrole.
- Centrum příjmu potravy: ventrolaterální hypothalamus
- Centrum sytosti: ventromediální hypothalamus
- *Adipostat* je nastaven na dosažení určité masy tělesného tuku
- *Adipostat* je regulován:
- krátkodobou regulací (vzestupem glykemie nebo inzulínu po jídle)
- dlouhodobě se uplatňuje celková masa tělesného tuku. *Zvýšená hladina leptinu u všech typů obezit.*

MENTÁLNÍ ANOREXIE



- Chronické onemocnění charakterizované cílevědomým snižováním vlastní tělesné hmotnosti omezováním příjmu potravin.
- Nejčastěji dívky a mladé ženy -0,5-1%
- V etiologii se uplatňují faktory sociální a psychické. Je téměř jisté, že pacientky vykazují nekompletní rozvoj osobní identity.
- **Autoprotilátky proti orexigenním proteinům?**
- *Sekundární malnutrice.* Dochází ke katabolismu bílkovin.
- Útlum funkce pohlavních orgánů (*amenorhea*). *Mírná hypothyreóza. Anemie, leukopenie, trombocytopenie.*
- Zpomalované vyprazdňování žaludku, dilatace tenkého střeva, zácpa.

MENTÁLNÍ BULIMIE

- Je charakterizována episodami přejídání , které se střídají se snahou snížit tělesnou hmotnost diuretiky, zvracením nebo zvýšenou tělesnou aktivitou.
- Dívky, mladé ženy 3%, studentky 4-15%!!
- Důsledky jsou následky zvracení, užívání projímadel a diuretik.
- Nejčastější komplikací je *metabolická alkalóza s hypokalemií, ztrátou chloridů s následnou srdeční arytmií a nefropatií.*
- Menší úbytek hmotnosti.

HLAVNÍ VÝCHODISKA NUTRIGENETIKY/NUTRIGENOMIKY

- × Výživa může mít přímý dopad na zdraví **přímým ovlivněním exprese genů v kritických metabolických drahách a/nebo nepřímo ovlivněním incidence somatických genetických mutací v základní sekvenci DNA nebo na chromozomální úrovni**, což může dále ovlivňovat genovou expresi a tvorbu proteinu.
- × Účinky nutrientů a jejich kombinací na zdraví závisejí na genetických variantách, které ovlivňují příjem a metabolismus nutrientů a/nebo molekulární interakce enzymů s jejich nutričními kofaktory a tím ovlivňují aktivitu různých biochemických reakcí.
- × Pokud by nutriční požadavky jedinců byly zohledněny v kontextu zděděných i získaných genetických charakteristik jedince, jeho přirozených stravovacích preferencí i zdravotního stavu, bylo by možné dosáhnout zlepšení zdravotního stavu celé populace.

HYPOTÉZA „THRIFTY GENOTYPE“

- × Selektovány byly alely, které favorizovaly nárůst váhy a skladování tuku, protože byly výhodné v častých obdobích nutriční deprivace
- × V podmínkách dostupnosti jídla a snížené potřeby fyzické aktivity vede taková predispozice k pandemii obezity v rozvinutých zemích
- × Obezita:
 - × Záněť nízkého stupně
 - × Inzulínová rezistence
- × Rizikové faktory pro četné komplexní nemoci: hypertenze, diabetes mellitus, typ II, syndrom polycystických ovárií, onemocnění GIT včetně rakoviny
- × Geny účastnící se v regulacích nutričního stavu jako kandidátní geny pro obezitu

FROM INFLAMMAGING TO HEALTHY AGING BY DIETARY LIFESTYLE CHOICES: IS EPIGENETICS THE KEY TO PERSONALIZED NUTRITION?

- × V současné době se uznává, že dieta má zásadní vliv na rozvoj a prevenci nemocí asociovaných s věkem.
- × Většina dietních látek rostlinného původu („plant-derived dietary phytochemicals“) a makro- a mikronutrientů moduluje oxidativní stres a zánětlivou signalizaci a reguluje metabolické cesty a bioenergetiku, což je možno interpretovat jako **stabilní epigenetická regulace genové exprese**. Dietní intervence vedoucí k fyziologickému stárnutí jsou proto velkým tématem nutričního epigenetického výzkumu.
- × Komplexní interakce mezi složkami potravy a modifikacemi histonů, metylací DNA, expresí nekódujících RNA a dalšími složkami, které mohou remodelovat chromatin je schopna ovlivňovat fenotyp **inflammagingu** a může proto chránit nebo naopak predisponovat jedince k nemocem spojeným s věkem.
- × Různí lidé reagují různě na stejnou dietní intervence, což je dáno jejich genetickou i epigenetickou diverzitou
- × **Personalizovaná nutrice!!! Výživa na míru...**

2015 Mar 25;7(1):33. doi: 10.1186/s13148-015-0068-2. eCollection 2015

Nutritional Epigenetics

Epigenetic effects of nutrition

Methyl donors

Vitamin B12
Folate
Choline
Betaine
Methionine
Serine
Glycine

Fatty acids

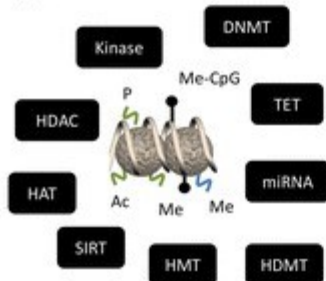
Butyrate
Arachidonic acid
Docosahexaenoic acid
Eicosapentaenoic acid

Vitamins

Retinol
Tocopherols
Vitamin C

Phytochemicals

Genistein
Soy isoflavones
Curcumin
Resveratrol
Sulphoraphane
Polyphenols



Epigenetic control gene expression Epimutations - EpiSNPs

Disease

Specific

Genes:

involved in
Metabolic
Syndrome &
Inflammaging

ADME Genes:

Phase I enzymes
Phase II
Transporters
Metabolisation
DNA repair

For example

*PITX2, BRCA1, GPX3,
MGMT, PLK2, TFAP2E,
OSCP1, SFRP5, RASSF1A
MPO, CFTR, ...
CYP members, GSTM family
GSTP / GSTA variants
UGT / SLC22 variants
SULT2 / SULF variants
ABCA / ABCG variants
ABCB / GPX variants
ALDH variants, etc.*

For example

*LEP, NPY, POMC,
MC4R, IRS1, INS,
ADIPOQ, UCP1, TNF
FTO, GLUT4, IGF2,
CEBP1, FASN, MHTFR
HIF1A, SOD2, SOD3,
IFNG, PPARA, NR3C1*

Disease risk
Diagnosis
Prognosis

Metabolisation
Adverse effects
Strong/weak
response

Personalized Epigenetic Biomarkers
Cancer, CVD, CNS, Inflammaging

Personalized Nutrition

2015 Mar 25;7(1):33.

doi: 10.1186/s13148-015-0068-2.

eCollection 2015.

From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is

epigenetics the key to personalized nutrition?

[Vel Szic KS¹,](#)

[Declerck K¹,](#)

[Vidaković M²,](#)

[Vanden Berghe W¹.](#)

Overview of the mechanisms and consequences of epigenetic regulation by nutritional compounds. Modulation of different classes of chromatin writers-erasers by phytochemicals (left panel). Genes encoding absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) proteins can be epigenetically regulated and thereby determine individual nutritional responses. Epigenetic modification of disease-related genes can contribute to diagnosis (biomarker) as well as disease prevention or progression (right panel).

FROM INFLAMMAGING TO HEALTHY AGING BY DIETARY LIFESTYLE CHOICES: IS EPIGENETICS THE KEY TO PERSONALIZED NUTRITION?

- × U stárnoucí populace rozvinutých zemí se zvyšuje počet lidí, kteří trpí chronickými zánětlivými nemocemi souvisejícími s věkem, jako je **metabolický syndrom, diabetes, nemoci srdce a plic, nádorová onemocnění, osteoporóza, artritida a demence**.
- × Heterogenita biologického stárnutí, chronologický věk a nemoci asociované se stárnutím mohou být vztaženy k různým faktorům genetickým a různým faktorům prostředí (např. dietním návykům, znečištění, stresu), které jsou úzce spojeny s faktory socioekonomickými.
- × Průnikem těchto faktorů je zánětlivá odpověď. Chronický systémový zánět nízkého stupně během fyziologického stárnutí a stárnutí imunitního systému se potkávají v patogeneze předčasného stárnutí nazývaného **'inflammaging.'** Tento pojem zahrnuje „křehkost“, morbiditu a mortalitu starších osob.
- × Zatím nevíme, zda a do jaké míry je inflammaging nebo dlouhověkost ovlivněn epigenetickými událostmi v časném věku jedince.

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS)

- × Je častou příčinou proteinurie a nefrotického syndromu, který vede k „end stage“ chronickému renálnímu selhání (ESRD)
- × Dva typy: primární (idiopatický) a sekundární.
- × Sekundární klinicky lehčí průběh
- × Mnoho ledvinných nemocí progreduje do ESRD přes sekundární FSGS.
- × **Proteinurie** jako hlavní příznak
- × Zásadní pro rozvoj FSGS je **poškození podocytů** různé etiologie. Nevíme, jaké jsou mechanismy poškození, které vedou k FSGS

Table 1 | Types of proteinuria

Types	Characteristics
Glomerular	Most common form, up to 90% Feature of chronic kidney disease Loss of albumin and higher molecular weight proteins
Tubular	Low molecular weight proteins, such as β 2-microglobulin
Overflow	Increased production, that is, light chains in multiple myeloma
Post-exercise	Transient benign Can be up to 10 g/day
Post-prandial	Transient physiological proteinuria Possibly through insulin action in podocytes
Infection-associated	Physiological response Mediated by toll-receptors Possibly involved in clearing pathogens from the circulation

Table 1. The principle genes involved in congenital nephrotic syndrome and in associated syndromes

Genes	Locus	Protein	Phenotype
AD			
<i>WT1</i>	11P13	Wilms tumor 1	IDMS, DDS, Frasier syndrome, WAGR syndrome, ISRNS
<i>LMX1B</i>	17q11	Lim homeobox transcription factor 1- β	Nail-patella syndrome
<i>INF2</i>	14q32.33	Inverted formin-2	FSGS
<i>CD2AP</i>	6p12	CD2-associated protein	FSGS (adult)
AR			
<i>NPHS1</i>	19q13.1	Nephrin	CNF
<i>NPHS2</i>	1q25-31	Podocin	Idopathic CNS, SRNS
<i>LAMB2</i>	3p21	Laminin β 2 chain	Pierson's syndrome
<i>PLCE1</i>	10q23	Phospholipase C epsilon 1	SRNS, DMS
<i>PDSS2</i>	6q21	Decaprenyl disphosphate synthase, subunit 2	NS with Leigh syndrome
<i>ITGA3</i>	17q21.33	Integrin α 3	NS with interstitial lung disease
<i>ARHGDI1</i>	17q25.3	Rho GDP dissociation inhibitor 2	Idiopathic CNS
<i>SCARB2</i>	4q21.1	Scavenger receptor class B, number 2	Action myoclonus-renal failure syndrome
Unknown			Galloway-Mowat syndrome

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; IDMS: idiopathic diffuse mesangial sclerosis; DDS: Denys-Drash syndrome; WAGR: Wilm's tumor, aniridia, genitourinary abnormalities and mental retardation; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; CNS: congenital nephrotic syndrome; CNF: CNS of the Finnish type; SRNS: steroid-resistant nephrotic syndrome; DMS: Denys-Drash syndrome.

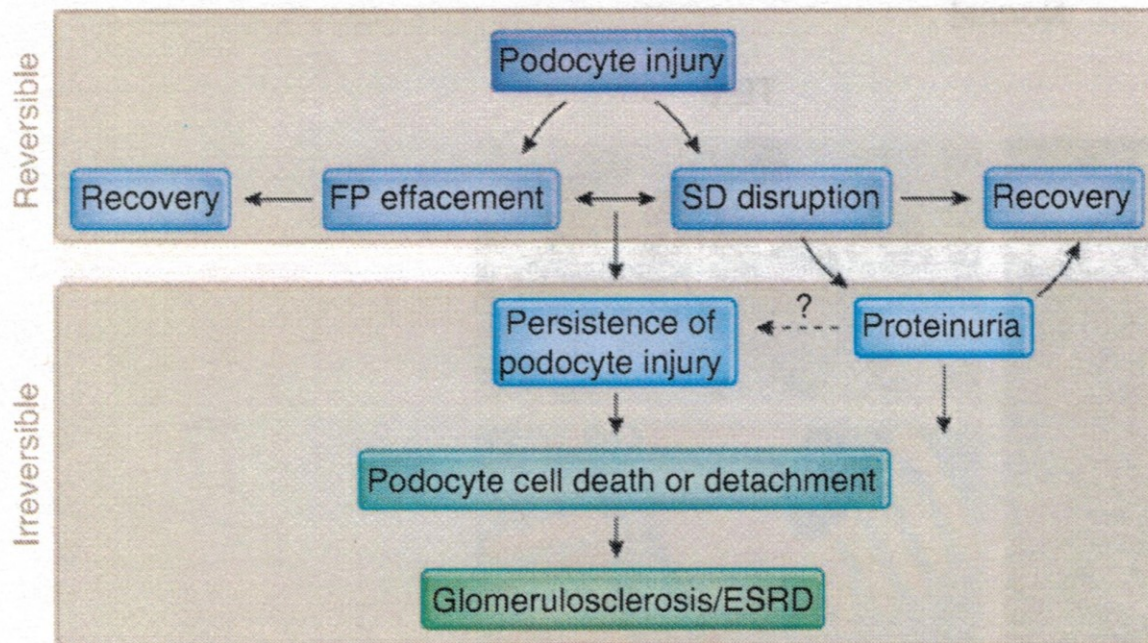


Figure 2 | Consequences of podocyte injury. Podocytes can be injured in many human and experimental glomerular diseases, leading to structural changes, such as foot processes (FP) effacement and slit diaphragm (SD) disruption that are reversible.¹²⁴ Persistence of podocyte injury can cause cell death or detachment of podocytes from the glomerular basement membrane (GBM).⁷² The resulting loss of podocyte will ultimately lead to irreversible glomerulosclerosis and end-stage renal failure (ESRD).⁷³ The role of proteinuria in the progression of ESRD is a matter of debate. In some patients, nephrotic-range proteinuria can persist over years without progression to ESRD.

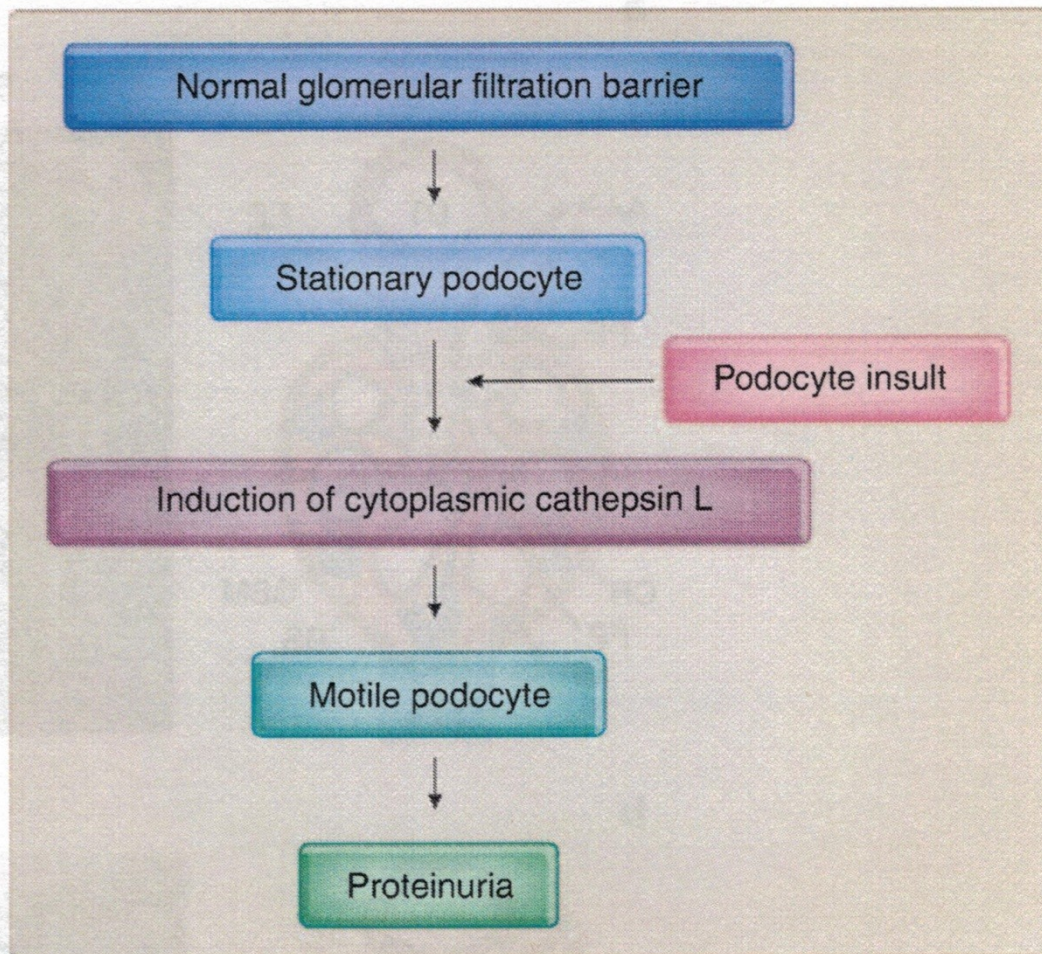


Figure 3 | Induction of cathepsin L in podocytes precedes FP effacement and proteinuria. Upon an insult, stationary podocytes upregulate cytoplasmic cathepsin L expression and activity and develop motile podocyte foot processes (FPs). This migratory response leads to FP effacement, slit diaphragm remodeling, and proteinuria.⁵⁸

Zvýšená exprese catepsinu L v podocytech byla prokázána u **MCD (nemoc s minimální změnou), membranózní glomerulopatie, FSGS a diabetické nefropatie.**

Tubulární katepsin L zřejmě není patogeneticky důležitý v indukci albuminurie...

Sekundární fokální a segmentální glomeruloskleróza (FSGS)

Typ	Příčina
Adaptivní (s redukovanou hmotností ledvin)	Oligomeganephronia, vesicoureteral reflux, low birth weight, unilateral renal agenesis, surgical renal ablation, chronic renal allograft nephropathy
Adaptivní (s normální hmotností ledvin)	Systémová hypertenze, obezita, renální vazookluzivní onemocnění, cyanotické kongenitální onemocnění srdce, srpková anémie
Indukovaná léky	Heroin, pamidronát, interferon, litium, sirolimus
Geneticky podložená	<i>NPHS1</i> , <i>NPHS2</i> , <i>INF2</i> , <i>TRPC6</i> , <i>ACTN4</i> , <i>APOL1</i>
Asociovaná s viry	HIV-1, parvovirus B19, EBV, CMV

NEMOCI JATER - OSTEOPONTIN (OPN)

Sekretovaný fosfoprotein 1 (SPP1), nazývaný také časný aktivující faktor T-buněk 1 (Eta-1), sekretovaný fosforylovaný glykoprotein s negativním nábojem s několika subtypy.

Jako Th1 cytokin je exprimován u různých nemocí jater a je úzce asociován s rozvojem a prognózou steatózy jater, jaterní fibrózy a rakoviny jater.

- mRNA hladiny OPN jsou významně zvýšeny u pacientů s **NAFLD** (Lima-Cabello *et al.* 2011).
- Wang *et al.* (2014) prokázal, že OPN podporuje produkci kolagenu a cytokinů aktivací jaterních stelátních buněk (HSCs), což finálně vede k **jaterní fibróze**.
- Podle studie Qina (2014) hraje OPN důležitou roli **v růstu a metastazování hepatocelulárního karcinomu (HCC)**.

DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST

