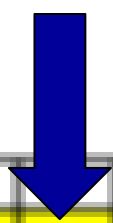


MĚŘ

MUDr. Michaela Králíková
Biochemický ústav LF MU
E-mail: mkralik@med.muni.cz

	I.A																	VIII.A	
1	H 1																		He 2
2	Li 3	II.A Be 4											III.A B 5	IV.A C 6	V.A N 7	VI.A O 8	VII.A F 9	Ne 10	
3	Na 11	Mg 12											III.A Al 13	IV.A Si 14	V.A P 15	VI.A S 16	VII.A Cl 17	Ar 18	
4	K 19	Ca 20	III.B Sc 21	IV.B Ti 22	V.B V 23	VI.B Cr 24	VII.B Mn 25	VIII.B Fe 26	VIII.B Co 27	VIII.B Ni 28	VIII.B Cu 29	II.B Zn 30	III.A Ga 31	IV.A Ge 32	V.A As 33	VI.A Se 34	VII.A Br 35	Kr 36	
5	Rb 37	Sr 38	Y 39	Zr 40	Nb 41	Mo 42	Tc 43	Ru 44	Rh 45	Pd 46	Ag 47	Cd 48	In 49	Sn 50	Sb 51	Te 52	I 53	Xe 54	
6	Cs 55	Ba 56	La 57	Hf 72	Ta 73	W 74	Re 75	Os 76	Ir 77	Pt 78	Au 79	Hg 80	Tl 81	Pb 82	Bi 83	Po 84	At 85	Rn 86	
7	Fr 87	Ra 88	Ac 89	Rf 104	Db 105	Sg 106	Bh 107	Hs 108	Mt 109	Uun 110	Uuu 111	Uub 112	Uut 113	Uuq 114	Uup 115	Uuh 116	Uus 117	Uuo 118	



6	Ce 58	Pr 59	Nd 60	Pm 61	Sm 62	Eu 63	Gd 64	Tb 65	Dy 66	Ho 67	Er 68	Tm 69	Yb 70	Lu 71
7	Th 90	Pa 91	U 92	Np 93	Pu 94	Am 95	Cm 96	Bk 97	Cf 98	Es 99	Fm 100	Md 101	No 102	Lr 103

MĚĎ (Cuprum) Cu

- $Z = 29$
- $A_r = 63,546$
- sk. I. B
- $(Ar)3d^{10}4s^1$
- ox. č. I, II
- červený kov
- známá od starověku

- **celkem v organismu 80 - 100 mg**, z toho 10% v plazmě a krevních buňkách (v ery 60% v SOD), 90% ve tkáních (játra, srdce, plíce, mozek, ledviny, kostní dřeň)
- referenční hodnoty /S 820 – 1400 µg/l
stav v ČR 780 – 1000 µg/l
~ 15 µmol/l
muži 11 - 22 µmol/l
ženy 12,5 - 24 µmol/l
- u Afroameričanů o 8 - 12% vyšší
- 90-95% v **ceruloplazminu** (6-8 Cu / molekula)
- ceruloplazmin /S = 240 - 400 mg/l, ↑ v těhotenství

Metabolismus

- **Absorpce**
- **Transport a distribuce v organismu**
- **Exkrece**

Absorpce

- asi 30% (rozpětí 10 - 70%) Cu přijaté potravou
- tenké střevo
- buď ve formě chelátového komplexu s aminokyselinami (nejvíce histidinem), nebo vázána v metalothioneinu
- kompetice se zinkem

Transport a distribuce v organismu

- resorbovaný chelát Cu - AK je transportován do portálního oběhu (v enterocytech příp. přechodná vazba na metalothionein), kde se Cu váže na albumin, AK (hlavně His) a transkuprein
- v játrech se 90% váže na metalothionein, z něj se zabudovává do nově syntetizovaného ceruloplazminu secernovaného do krve. 10% Cu je vylučováno do žluče (u cholestázy vzniká excesivní akumulace Cu)
- v krvi je 90-93% Cu ve formě ceruloplazminu, zbytek je vázán na albumin, histidin (volný i vázaný), faktor V, SOD a transkuprein, odkud je Cu aktivně vychytávána hepatocyty
- ceruloplazmin prochází hematoencefalickou bariérou, ne placentou (nízká Cu/S u novorozenců)

Exkrece

- převážně stolicí (1,5 - 2 mg/d) - deskvamovaný epitel a Cu vyloučená žlučí
- močí - 1 - 2% absorbované Cu, **stanovení** význam jen pro diagnózu nebo sledování terapie **Wilsonovy choroby** (zvýšení nad 100 $\mu\text{g/d}$)

Význam

- součást enzymů: **cyt c-oxidáza, SOD, MAO, tyrozináza, dopamin- β -hydroxyláza, lisyloxidáza**
- součást pigmentů, např. vlasového keratinu
- nezbytná pro tvorbu a odbourání katecholaminů a tvorbu pojiva, funkci CNS a ery
- antioxidační působení

SOD



SOD 1: cytoplazma, 2 podjednotky, v každé 1 Cu a 1 Zn

EC-SOD: 4 podjednotky



Zn^{2+} - fce stabilizační, přímo se katalýzy neúčastní

← **antioxidační aktivita**

SOD 2: mitochondrie: $\text{Mn}^{2+} \leftrightarrow \text{Mn}^{3+}$

ceruloplazmin –

katalyzuje



(zábrana účasti Fe^{2+} ve Fentonově reakci)

← antioxidační aktivita

Účast Cu ve Fentonově reakci



← prooxidační aktivita

Příjem potravinou

- Hlavní zdroje v potravě
- mořské ryby
- ořechy
- čokoláda, kakao
- semena
- luštěniny
- celozrnné pečivo
- játra
- ovoce, zelenina

- DDD: ženy 1,6 - 2,4 mg/d, muži 1,8 - 2,5 mg/d,
jiné zdroje 1,5 - 2 mg/d nebo 3 - 5 mg/d
pro obě pohlaví

Deficit

- vrožený
- získaný

Deficit

- vrožený
- získaný



Menkesova choroba (Kinky (steely) - hair disease) Syndrom uzlíčkovatých vlasů

- GR dědičná
- mutace genu pro transportující intracelulární ATPázu 7A na X chromosomu →
- porucha absorpce Cu střevní sliznicí
- **možnost** využití molekulární analýzy (PCR) genu pro ATP7A **pro prenatální diagnostiku** v rodinách postižených Menkesovou chorobou
- snížená hladina mědi, ceruloplazminu a aktivita měď obsahujících enzymů
- projev během prvních 8 týdnů, většina dětí umírá do tří let
- porucha růstu, změny skeletu, brzký nástup těžké mentální a fyzické retardace, cerebrální a cerebelární symptomatologie (atrofie, demyelinizace, glióza, cystická degenerace), vlasy tenké, depigmentované, lomivé, stočené (vzhled ocelové „vlny“, pilli torti), s uzlíčkovatým zesílením

Deficit

- vrožený
- získaný



Získaný deficit - příčiny

- malnutrice, parenterální výživa bez suplementace Cu
- perorální terapie zinkem nebo terapie D-penicilaminem
- těžké průjmy
- u podvyživených kojenců a u nedonošených kojenců živených kravským mlékem s nedostatečným množstvím Cu

Získaný deficit – klinický obraz

- hypochromní normocytární anémie
- neutropenie
- poruchy kostního metabolismu – osteoporóza, fraktury, špatný vývoj metafýz (defekt syntézy kolagenu a elastinu, lisyloxidáza)
- poruchy GIT
- depigmentace
- neurol. poruchy z demyelinizace

Toxicita

- zvýšená hladina u hepatitidy, některých anémií, akutní leukémie, lymfomů, MM, melanomu, schizofrenie
- **akutní intoxikace** - od 250 mg Cu, nauzea, zvracení, průjem, bolest v epigastriu; může až šok, kóma a akutní hepatální a renální selhání
- **chronická intoxikace** – **cirhóza** (dětská cirhóza v Indii vyvolána mlékem a vodou kontaminovanými skladováním v mosazných nádobách?)

Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace)

- AR dědičná, incidence 5 -10 :1 000 000
- mutace genu pro transportní intracelulární ATPázu 7B →
- excesivní vstřebávání Cu střevní sliznicí, porucha žlučové eliminace Cu a zabudování Cu do ceruloplazminu, nízká nebo žádná syntéza ceruloplazminu
- první projevy někdy již v 5. roce, většinou až kolem 10. - 20. roku
- ↓ celková Cu /S (6,3 - 9,4 $\mu\text{mol/l}$), ↑ volná (neceruloplazminová) Cu /S,
↓ ceruloplazmin /S (<0,2 g/l) , ↑ exkrece Cu močí (> 1,57 $\mu\text{mol/d}$,
tj. > 400 $\mu\text{g/d}$)

Wilsonova choroba

- **klinicky příznaky jaterní a neurologické poruchy**
- **volná měď proniká do:**
 - ***jater: ikterus, anorexie, nauzea, úbytek na váze, retence tekutin, krvácivost, cirhóza;**
 - ***mozku: dysfce bazálních ganglií → rigidita nebo parkinsonský třes, dystonie, poruchy řeči, u dětí poruchy chování a osobnosti;**
 - ***ledvin: zvýšené vylučování močí;**
 - ***rohovky: hnědozelený Keyser-Fleischnerův prstenec**

Wilsonova choroba

- možnost molekulární analýzy genu pro ATP7B pomocí PCR – detekce nemoci v klinicky latentní fázi
- vyšetřit rodinné příslušníky! (Cu/S, ceruloplazmin/S, Cu/U; PCR)
- Léčba: penicilamin (1 - 2 g/d)
Zn (25 - 50 mg 3x denně mezi jídly)
vit. B₆ (penicilamin je jeho antimetabolitem)