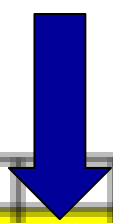


MĚĎ

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

- **3. nejhojnější esenciální stopový prvek**
- **celkem v organismu 50 - 150 mg**, z toho 10% v plazmě a krevních buňkách (v ery 60% v SOD), 90% ve tkáních (játra, srdce, svaly, 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
- žaludek, tenké střevo
- buď ve formě chelátového komplexu s aminokyselinami (nejvíce His) nebo vázána v metalothioneinu
- v metalothioneinu kompetice se Zn a Cd
- obecně ↓ vit. C, Fe a Zn
- **Metalothionein** reguluje rychlost transportu z bb. do vnitřního prostředí.

Portální transport

- v enterocytech vazba na metalothionein
- v portálním oběhu vazba na alb (His), transkuproin a nízkomolekulární ligandy
- Cu vychytána játry

Játra – centrální role v metabolismu a homeostáze Cu

- **90% Cu** vazba na metalothionein, z něj se zabudovává do nově syntetizovaného ceruloplazminu secernovaného do krve
- **10% Cu** vylučováno do žluče ve formě špatně vstřebatelných komplexů
- u cholestázy vzniká excesivní akumulace Cu

Transport a distribuce v organismu

- v krvi 90-93% Cu vázáno v ceruloplazminu
- zbytek vázán na albumin, His (volný i vázaný), faktor V, SOD a transkuprein
- Cu opět aktivně vychytávána hepatocyty nebo cílovými bb. pomocí receptorů pro ceruloplazmin
- ceruloplazmin prochází hematoencefalickou bariérou, ne placentou (nízká Cu/S u novorozenců)

Exkrece

- převážně stolicí (1,5 - 2 mg/d) - deskvamovaný epitel, z pankreatu a hlavně 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** (prim. amin → aldehyd), **tyrozináza** (DOPA → melaniny), **dopamin- β -hydroxyláza** (dopamin → noradrenalin), **lysyloxidáza** (Lys → allysin)
- 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 = ferroxidáza I

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
- zelená zelenina
- luštěniny
- semena, celozrnné pečivo
- játra
- ovoce, ostatní zelenina

Deficit

- vrožený
- získaný

Deficit

- vrožený
- získaný



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

- GR dědičná
- mutace genu pro transportující IC ATPázu 7A na X chromozomu →
- porucha absorpce Cu střevní sliznicí
- **možnost** využití molekulární analýzy (PCR) genu pro ATP7A **pro prenatální diagnostiku** v rodinách postižených Menkesovou chorobou
- ↓ hladina mědi, ceruloplazminu a aktivita měď obsahujících enzymů

Menkesova choroba - klinicky

- projevy 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**
- **p.o. terapie zinkem nebo terapie D-penicilaminem**
- **těžké průjmy, enteropatie, malabsorbce**
- **u podvyživených nebo nedonošených kojenců živených 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**
- 1. 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, **otoky**, krvácivost, cirhóza;
 - * **mozku:** dysfuce 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)