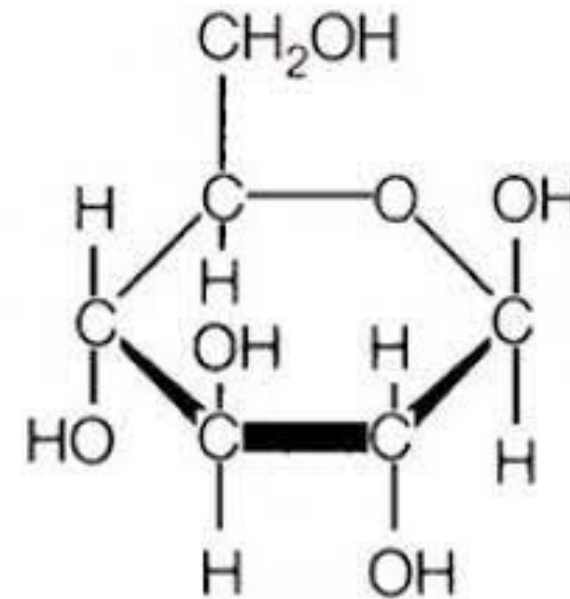




# Biochemie 3

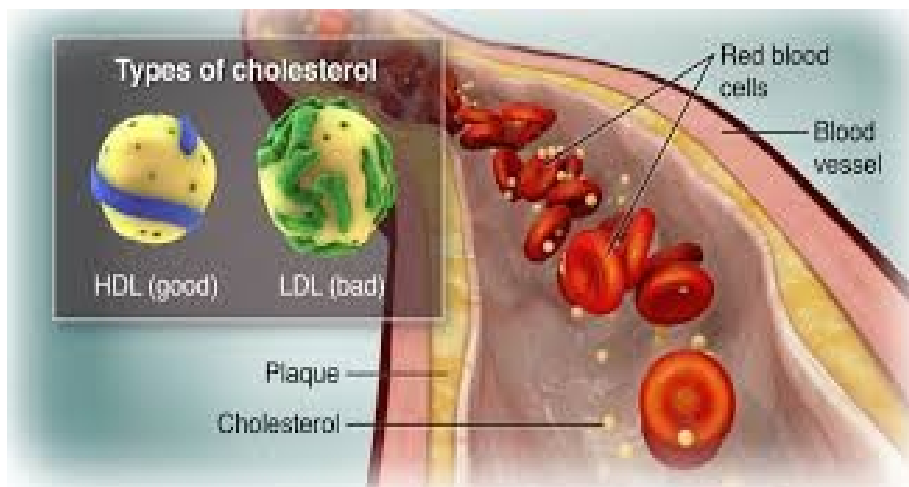
Vysoká škola zdravotnická, Praha

Obor:

Všeobecná sestra

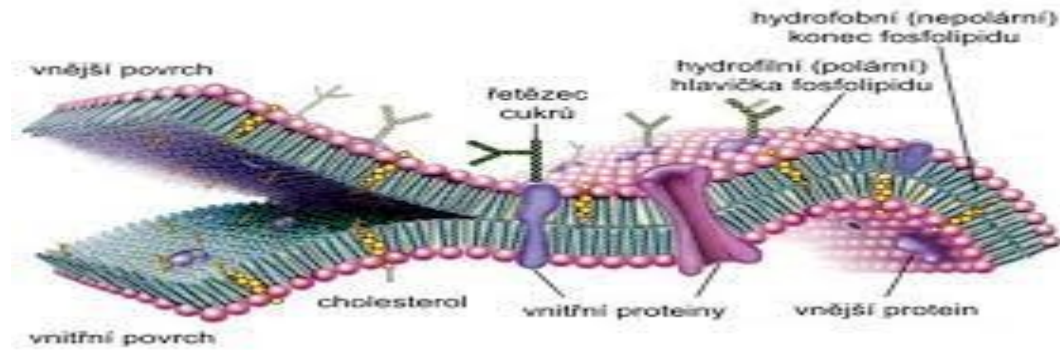
Porodní asistentka

Zdravotnický záchranář





# Lipidy

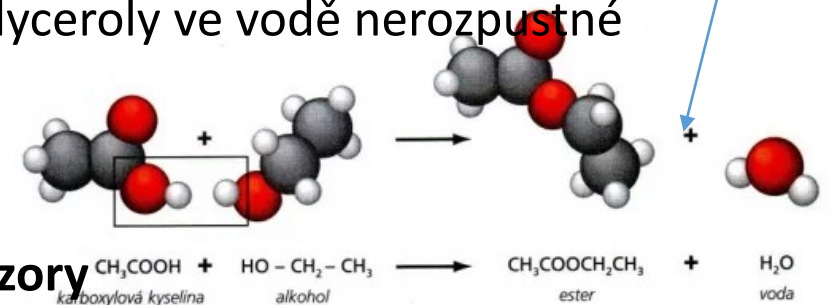


Propylenglykol:  
nemrznoucí směsi,  
zahušťovadla,  
emulgátory,  
protispékací směsi,  
liquid e-cigarety

- Lipidy jsou vedle sacharidů a bílkovin základními stavebními kameny živé hmoty.
- Z chemického hlediska je to heterogenní skupina látek, kterou v živé přírodě spojuje jejich biologická úloha v organismu.
- Původně byly jako lipidy označovány látky nerozpustné ve vodě a rozpustné v organických rozpouštědlech; jsou to estery MK (karboxyl.kys. + alkohol).
- Estery jsou **chemické sloučeniny, jež vznikají z reakce mezi alkoholem a karboxylovou kyselinou, při níž se odštěpuje molekula vody (H<sub>2</sub>O)**. Tato reakce se nazývá esterifikace, přičemž se v zásadě jedná o kondenzační reakci, jelikož vedlejším produktem je voda.
- dnes je známo, že existují lipidy
  - **nepolární (hydrofobní)**, např. estery cholesterolu (RS, Alzh.), triacylglyceroly ve vodě nerozpustné
  - **polární (hydrofilní)**, např. gangliosidy, ve vodě rozpustné – buněčné membrány zejména neuronů.

- Slouží jako

- **zásobárna energie, izolátory, strukturní součásti membrán a prekurzory** důležitých sloučenin, které se účastní regulačních mechanismů.



kyselina octová C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + etanol C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O = propylen glykol C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> + voda H<sub>2</sub>O

# 71. Lipidy

## Se dělí na

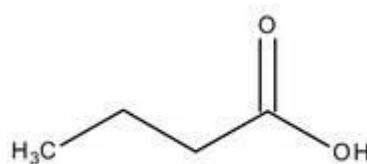
- 1.....
- 2.....

## Slouží jako

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....

# Mastné kyseliny (MK)

Kyselina máselná



- **MK** jsou karboxylové kyseliny s lineárním řetězcem
- obecný vzorec je  $R-CO-OH$ ,
- schematické označení  $CN:p$ , kde  $CN$  je celkový počet atomů  $C$  v molekule a  $p$  počet dvojných vazeb.
- U člověka mají MK prakticky vždy **sudý počet atomů  $C$**  (2 - 30) a počet dvojných vazeb může být 0 - 6. Podle jejich počtu rozlišujeme
- **nasycené** (žádná dvojná vazba)
- **mononenasycené** (1 dvojná vazba)
- **vícenenasycené** (polynenasycené; 2 - 6 dvojných vazeb) MK
- Dvojně vazby mají vždy tzv. pentadienové uspořádání, tj. mezi dvěma dvojnými vazbami jsou vždy 2 jednoduché ( $-C=C-C-C=C-$ ).
- Poloha první dvojně vazby od karboxylového konce se označuje symbolem  $\Delta x$ , od metylového konce symbolem  $n-x$  nebo  $vx$ .
- Značení  $n-x$  je praktičtější, protože kyseliny stejné metabolické řady mají vždy stejnou hodnotu  $x$ , zatímco u značení  $\Delta$  je  $x$  rozdílné a to v závislosti na počtu atomů  $C$  daných MK.

## Nejvýznamnější zdroje jednotlivých druhů mastných kyselin

### Omega-6 g/100g

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| bodlákový olej (světlice barvířská) | 76,8 |
| olej z hroznových semínek           | 66,3 |
| slunečnicový olej                   | 62,7 |
| kukuřičný olej                      | 54,3 |
| sójový olej                         | 53,4 |
| olej z vlašských ořechů             | 53,0 |
| bavlníkový olej                     | 51,7 |
| olej z pšeničných klíčků            | 47,6 |
| margarín                            | 41,0 |
| sezamový olej                       | 39,2 |

### Omega-3 g/100g

|                           |      |
|---------------------------|------|
| lněný olej                | 53,3 |
| olej z tresčích jater     | 23,9 |
| lněná semínka             | 16,3 |
| konzervovaná tresčí játra | 11,6 |
| olej z vlašských ořechů   | 10,4 |
| řepkový olej              | 8,7  |
| sušené vlašské ořechy     | 7,5  |
| sójový olej               | 6,9  |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| olej z pšeničných klíčků | 6,0 |
| uzená makrela            | 5,7 |

### Mononenasycené g/100g

|                  |      |
|------------------|------|
| olivový olej     | 72,7 |
| řepkový olej     | 57,9 |
| husí sádlo       | 57,2 |
| pekanové ořechy  | 45,0 |
| lískové ořechy   | 42,1 |
| sezamový olej    | 41,6 |
| vepřové sádlo    | 41,5 |
| palmový olej     | 37,2 |
| pražené pistácie | 35,5 |
| mandle           | 34,5 |

### Nasycené g/100g

|                     |      |
|---------------------|------|
| kokosový tuk        | 86,5 |
| palmojádrový tuk    | 81,5 |
| kakaové máslo       | 59,4 |
| strouhaný kokos     | 56,9 |
| máslo               | 53,4 |
| palmový tuk         | 49,1 |
| 50% smetana         | 41,6 |
| sýr s modrou plísní | 28,2 |
| husí sádlo          | 27,7 |
| bavlníkový olej     | 25,9 |

Zdroj: <http://frida.fooddata.dk>

# MK

- Podle přítomnosti dvojné vazby
  - **nasycené**,
  - **nenasycené**.
- Podle délky řetězce
  - mastné kyseliny s **krátkým** řetězcem (C4–C6);
  - mastné kyseliny se **středně dlouhým** řetězcem (C8–C10);
  - mastné kyseliny s **dlouhým** řetězcem (C12–C18) → nejčastější výskyt u vyšších živočichů;
  - mastné kyseliny s **velmi dlouhým** řetězcem (> C18).
- Podle struktury řetězce
  - **lineární** – většina,
  - **rozvětvené** – méně časté, např. kyselina isovalerová.
- Podle toho, zda je lidské tělo umí syntetizovat, nebo je musí přijímat potravou
  - **esenciální**
  - **neesenciální**

# 72.MK

- Podle přítomnosti dvojné vazby
  - .....
  - .....
- Podle délky řetězce
  - mastné kyseliny s ..... řetězcem (C4–C6);
  - mastné kyseliny se .....řetězcem (C8–C10);
  - mastné kyseliny s ..... řetězcem (C12–C18) → nejčastější výskyt u vyšších živočichů;
  - mastné kyseliny s .....řetězcem (> C18).
- Podle struktury řetězce
  - ..... – většina,
  - ..... – méně časté, např. kyselina isovalerová.
- Podle toho, zda je lidské tělo umí syntetizovat, nebo je musí přijímat potravou
  - .....
  - .....



# Zapamatujte si z každé skupiny 3 MK

## Nasycené mastné kyseliny vyskytující se v tucích

| mastná kyselina    | počet atomů uhlíku | triviální název |
|--------------------|--------------------|-----------------|
| butanová           | 4                  | máselná         |
| hexanová           | 6                  | kapronová       |
| oktanová           | 8                  | kaprylová       |
| dekanová           | 10                 | kaprinová       |
| dodekanová         | 12                 | laurová         |
| tetradekanová      | 14                 | myristová       |
| hexadekanová       | 16                 | palmitová       |
| oktadekanová       | 18                 | stearová        |
| eikosanová         | 20                 | arachová        |
| dokosanová         | 22                 | behenová        |
| tetrakosanová      | 24                 | lignocerová     |
| hexakosanová       | 26                 | cerotová        |
| oktakosanová       | 28                 | montanová       |
| triakontanová      | 30                 | melissová       |
| dotriakontanová    | 32                 | lakcerová       |
| tetratriakontanová | 34                 | gheddová        |

zdroj: zpracováno podle V05 a upraveno

## Nenasycené mastné kyseliny s jednou dvojnou vazbou

| mastná kyselina | počet atomů uhlíku | poloha dvojných vazeb | izomer | triviální název |
|-----------------|--------------------|-----------------------|--------|-----------------|
| decenová        | 10                 | 4                     | cis    | obtusilová      |
| decenová        | 10                 | 9                     | cis    | kaprolejová     |
| dodecenová      | 12                 | 4                     | cis    | linderová       |
| dodecenová      | 12                 | 9                     | cis    | laurolejová     |
| tetradecenová   | 14                 | 4                     | cis    | tsuzuová        |
| tetradecenová   | 14                 | 5                     | cis    | fyseterová      |
| tetradecenová   | 14                 | 9                     | cis    | myristolejová   |
| hexadecenová    | 16                 | 9                     | cis    | palmitolejová   |
| hexadecenová    | 16                 | 9                     | trans  | palmitelaidová  |
| oktadecenová    | 18                 | 6                     | cis    | petroselinová   |
| oktadecenová    | 18                 | 6                     | trans  | petroselaidová  |
| oktadecenová    | 18                 | 9                     | cis    | olejová         |
| oktadecenová    | 18                 | 9                     | trans  | elaidová        |
| oktadecenová    | 18                 | 11                    | cis    | asklepová       |
| oktadecenová    | 18                 | 11                    | trans  | trans-vakcenová |

zdroj: zpracováno podle V05 a upraveno

## Nenasycené mastné kyseliny se dvěma dvojnými vazbami

| mastná kyselina | počet atomů uhlíku | poloha dvojných vazeb | izomer | triviální název |
|-----------------|--------------------|-----------------------|--------|-----------------|
| hexadekadienová | 16                 | 9,12                  | Z, Z   |                 |
| oktadekadienová | 18                 | 9,12                  | Z, Z   | linolová        |
| oktadekadienová | 18                 | 9,12                  | E, E   | linolelaidová   |
| oktadekadienová | 18                 | 12,15                 | Z, Z   |                 |
| eikosadienová   | 20                 | 11,14                 | Z, Z   |                 |
| dokosadienová   | 22                 | 13,16                 | Z, Z   |                 |

Nejvýznamnější nenasycenou mastnou kyselinou se dvěma dvojnými vazbami je kyselina linolová.



zdroj: zpracováno podle V05 a upraveno

## 73. Které MK jste si zapamatovali?

- .....

- .....

- .....

- .....

- .....

- .....

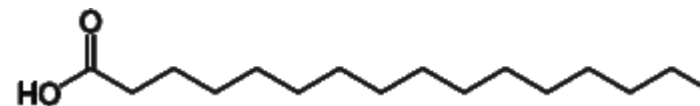
- .....

- .....

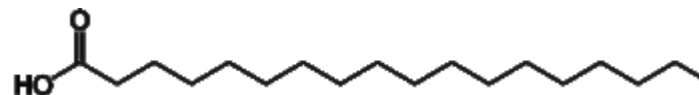
- .....



# Nasyčené MK



Kyselina palmitová



Kyselina stearová

| očet uhlíků | Triviální název  | Systematický název |
|-------------|------------------|--------------------|
| C4          | Máselná          | Butanová           |
| C6          | Kapronová        | Hexanová           |
| C8          | Kaprylová        | Oktanová           |
| C10         | Kaprinová        | Dekanová           |
| C12         | Laurová          | Dodekanová         |
| C14         | Myristová        | Tetradekanová      |
| C16         | <b>Palmitová</b> | Hexadekanová       |
| C18         | <b>Stearová</b>  | Oktadekanová       |
| C20         | Arachová         | Eikosanová         |
| C22         | Behenová         | Dokosanová         |
| C24         | Lignocerová      | Tetrakosanová      |
| C26         | Cerotová         | Hexakosanová       |

Veškeré živočišné tuky, např. **máslo, sádlo, ghí, maso, vejce, uzeniny, sýry, smetana**. Také **kokosový, palmový a palmojádrový tuk**.  
**Cukrovinky, sladké pečivo, čokolády.**

## 74. Uved'te 5 zdrojů mastných kyselin

.....

.....

.....

.....

.....

# Mononenasycené MK omega 7 a omega 9

- Rostlinné tuky
- Rostlinné oleje
- Semínka
- Ořechy

Mezi atomy C je jedna dvojná vazba

- snižují LDL a zvyšují HDL,
- stabilizují glykémii a
- zvyšují citlivost na inzulín

WHO: 10-15% příjmu energie

- arašídý
- pekanové, makadamové, lískové ořechy, mandle, pistácie
- dýňová či slunečnicová semínka
- avokádo
- slunečnicový, řepkový, sezamový, olivový olej

# Polynenasycené MK jsou esenciální - nutné získávat z potravy

## Omega 3

- **Kyselina alfa-linolenová (ALA)**
  - ve lněných a chia semínkách, řepkovém oleji a vlašských ořechách.
- **Kyselina eikosapentaenová (EPA)**
  - mořské ryby, losos, sled', tuňák, sardinky.
  - protizánětlivé a kardioprotektivní účinky.
  - zlepšuje náladu a duševní zdraví.
- **Kyselina dokosaheptaenová (DHA)**
  - v mořských rybách
  - důležitá pro správný vývoj mozku, zraku a nervové soustavy.
  - vliv na kognitivní funkce, paměť a učení.

- Omega 6
- **kyselina linolová (LA)**: slunečnicový, kukuřičný, dýňový, sojový, makový, pupalkový olej, ořechy vlašské, para, pekanové, mandle, pistácie.
- V organismu se mění na kys. arachidonovou.
- Z ní vznikají produkty chránící sliznici žaludku a zároveň se hodí pro správné srážení krve.
- Nevýhodou kyseliny arachidonové je i tvorba některých prozánětlivých látek.
- Důležitý je dostatečný příjem, nikoliv nadbytečný.

<https://www.brainmarket.cz/nase-novinky/proc-je-dulezite-mit-spravny-pomer-omega-3-a-6/>

**Poměr omega 6 a omega 3 by měl být nižší než 5:1**

# 75. Polynenasycené MK jsou esenciální - nutné získávat z potravy

## Omega 3

- .....(ALA)
  - ve lněných a chia semínkách, řepkovém oleji a vlašských ořechách.
- .....(EPA)
  - mořské ryby, losos, sled', tuňák, sardinky.
  - protizánětlivé a kardioprotektivní účinky.
  - zlepšuje náladu a duševní zdraví.
- .....(DHA)
  - v mořských rybách
  - důležitá pro správný vývoj mozku, zraku a nervové soustavy.
  - vliv na kognitivní funkce, paměť a učení.

## Omega 6

- .....(LA): slunečnicový, kukuřičný, dýňový, sojový, makový, pupalkový olej, ořechy vlašské, para, pekanové, mandle, pistácie.
- V organismu se mění na .....
- Z ní vznikají produkty chránící sliznici žaludku a zároveň se hodí pro správné srážení krve.
- Nevýhodou kyseliny arachidonové je i tvorba některých prozánětlivých látek.
- Důležitý je dostatečný příjem, nikoliv nadbytečný.

<https://www.brainmarket.cz/nase-novinky/proc-je-dulezite-mit-spravny-pomer-omega-3-a-6/>

Poměr omega 6 a omega 3 by měl být nižší než 5:1



## 76. Uved'te

- Doporučený poměr omega ž a omega 3 nenasycených MK

- .....

- Příklad mastné kyseliny

- .....

Příklady zdrojů omega 3 MK

- .....

- .....

Příklady zdrojů omega 6 MK

- .....

- .....

# Transmastné kyseliny (TMK)

- Nejhorší druh MK
- KV riziko
- **Zvyšuje** LDL cholesterol
- **Snižuje** HDL cholesterol
- Vznik při ztužování rostlinných tuků
- hranolky
- majonéza
- sušenky
- chipsy
- fast food

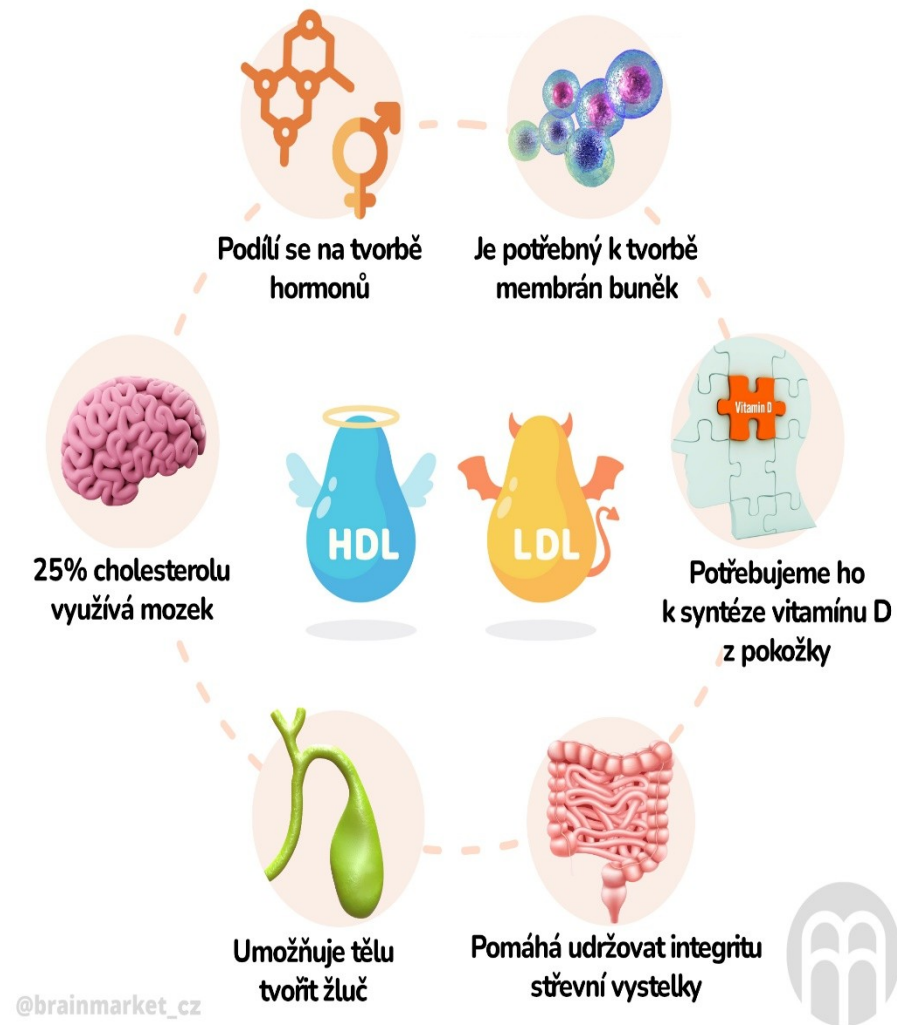
# 77. Transmastné kyseliny (TMK)

- Nejhorší druh MK
- KV riziko
- ..... LDL cholesterol
- ..... HDL cholesterol
- Vznik při ztužování rostlinných tuků
- hranolky
- majonéza
- sušenky
- chipsy
- fast food

# Jednoduché lipidy

- estery MK s jedno- nebo vícesytnými alkoholy (sytnost alkoholu je dána počtem OH- skupin alkoholu). Nejdůležitější jsou estery MK s trojsytným alkoholem – glycerolem. Podle počtu esterifikovaných hydroxylových skupin jsou rozlišovány mono-, di- a triacylglyceroly.
- **Triacylglyceroly (TAG)** jsou
  - hlavní součástí pokrmových tuků a olejů,
  - v lidském organismu jsou přítomny v krevním séru a
  - jsou hlavní součástí tukové tkáně.
  - vedle nich jsou v séru přítomny ještě
- **estery MK s cholesterolem**, a dále neesterifikovaný cholesterol a neesterifikované MK
- **Cholesterol** = steroid, součástí b. membrán všech tělních buněk a prekurzorem steroidních hormonů, žlučových kyselin a vitamínu D.
- **Estery MK s aminoalkoholem sfingosinem** se nazývají **ceramidy**, u člověka jsou přítomny např. v mozkové tkáni.
- Mezi jednoduché lipidy dále řadíme **vosky** – estery mastných kyselin s alifatickými alkoholy, které se v lidském organismu nevyskytují.

## CO MÁ V TĚLE NA STAROST CHOLESTEROL

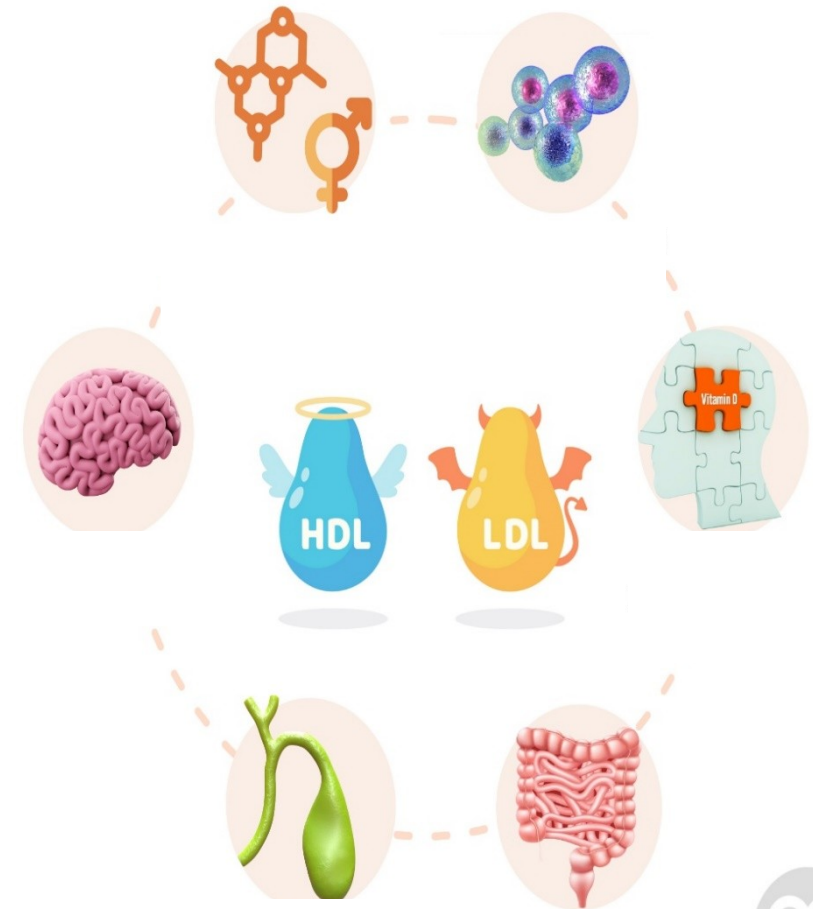


# 78. Jakou roli má v těle cholesterol?

CO MÁ V TĚLE NA STAROST CHOLESTEROL

Popište podle obrázku

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



# Složené lipidy

- v molekule lipidu přítomna vedle **MK** a **alkoholu** ještě další složka - **kyselina fosforečná, sacharidy, proteiny**
- Podle složky, která je součástí lipidu, se rozlišují různé typy složených lipidů (fosfolipidy, glykolipidy, lipoproteiny).
- **Fosfolipidy** vznikají esterifikací OH- skupiny glycerolu na třetím atomu C (fosfoacylglyceroly) nebo OH- skupiny sfingosinu (sfingomyeliny) kyselinou fosforečnou. Ta je dále esterifikována ještě aminoalkoholy nebo aminokyselinami (fosfatidylcholin, fosfatidylethanolamin, fosfatidylserin).
- **Glykolipidy**
  - obsahují ve své molekule sacharidovou složku,
  - u živočichů se jedná o galaktosu (živočišné glykolipidy jsou odvozeny od sfingosinu)
  - u rostlin o glukosu.
  - přenosem galaktosy na ceramid vzniká **cerebrosid**,
- pokud vstoupí do molekuly více cukerných jednotek a kyselina neuraminová, vznikne **gangliosid**; oba jsou důležitou složkou nervových tkání i mozku (myelinové pochvy nervů).

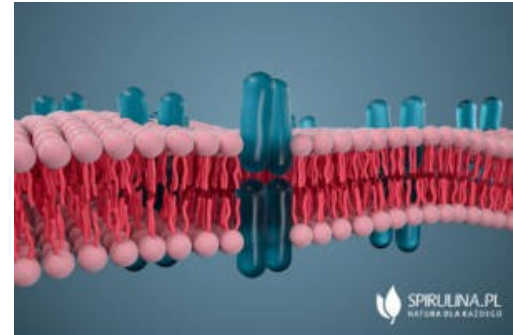
# 79. Složené lipidy

- v molekule lipidu přítomna vedle ..... a ..... ještě další složka (kyselina ....., ....., ....., ....., .....)
- Podle složky, která je součástí lipidu, se rozlišují různé typy složených lipidů (fosfolipidy, glykolipidy, lipoproteiny).
- **F**..... vznikají esterifikací OH- skupiny glycerolu na třetím atomu C (fosfoacylglyceroly) nebo OH- skupiny sfingosinu (sfingomyeliny) kyselinou fosforečnou. Ta je dále esterifikována ještě aminoalkoholy nebo aminokyselinami (fosfatidylcholin, fosfatidylethanolamin, fosfatidylserin).
- **G**.....
  - obsahují ve své molekule sacharidovou složku,
  - u živočichů se jedná o galaktosu (živočišné glykolipidy jsou odvozeny od sfingosinu)
  - u rostlin o glukosu.
  - přenosem galaktosy na ceramid vzniká **cerebrosid**,
- pokud vstoupí do molekuly více cukerných jednotek a kyselina neuraminová, vznikne **g**.....; oba jsou důležitou složkou nervových tkání i mozku (myelinové pochvy nervů).



# Fosfolipidy

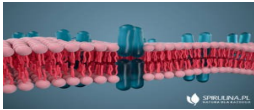
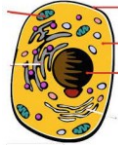
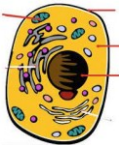
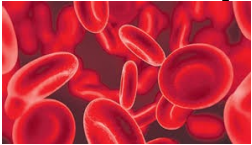
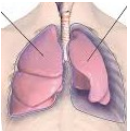
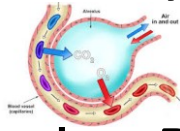
- základním stavebním materiálem buněčných membrán všech buněk lidského těla
- ovlivňují integritu buněčných membrán, čímž zabraňují pronikání škodlivých látek do buněk.
- umožňují transport důležitých látek přes buněčnou membránu v obou směrech.
- největší množství v krvi a nervové tkáni, ale fosfolipidy jsou přítomny všude.
- v plicích: jsou zarovnány svými ocasy (hydrofobní) směrem k lumen alveolů a povrchové napětí je nepřímo úměrné jejich hustotě na jednotku plochy. Během inhalace, jak se bubliny roztahují, se molekuly fosfolipidů od sebe vzdalují a zvyšují povrchové napětí. Na druhé straně se během výdechu přibližují k sobě a snižují je.
- Vhodný, promyšlený přísun fosfolipidů ve stravě přispívá ke snížení celkového [cholesterolu](#) a jeho LDL frakce.



# Fosfolipidy

- [Arašídny, vlašské ořechy](#) ;
  - [vejce](#) , zejména žloutky;
  - [ryby](#) a [mořské plody](#) ;
  - [sójové boby](#) ;
  - rostlinné oleje.
- Alkohol
  - ničí molekuly fosfolipidů
  - zvyšuje poměr cholesterolu k fosfolipidům v membránách nervových buněk –
  - To zhoršuje enzymatickou ochranu lipidů proti oxidaci a samotná membrána se stává tužší.
  - V případě jater vede snížení množství fosfolipidů v buněčných membránách k fibróze tohoto orgánu.

# 80. Fosfolipidy

- základním stavebním materiálem  všech  lidského těla
- ovlivňují integritu , čímž zabraňují pronikání škodlivých látek do 
- umožňují transport důležitých látek přes  ↔.
- největší množství v  a nervové tkáni, ale fosfolipidy jsou přítomny všude.
- v  jsou zarovnány svými ocasy (hydrofobní) směrem k lumen  a povrchové napětí je nepřímo úměrné jejich hustotě na jednotku plochy. Během inhalace, jak se bubliny roztahují, se molekuly fosfolipidů od sebe vzdalují a zvyšují povrchové napětí. Na druhé straně se během výdechu přibližují k sobě a snižují je.
- Promyšlený přísun fosfolipidů ve stravě přispívá ke snížení celkového  a jeho LDL frakce.

# Které lipoproteiny jsou pro organismus prospěšné?

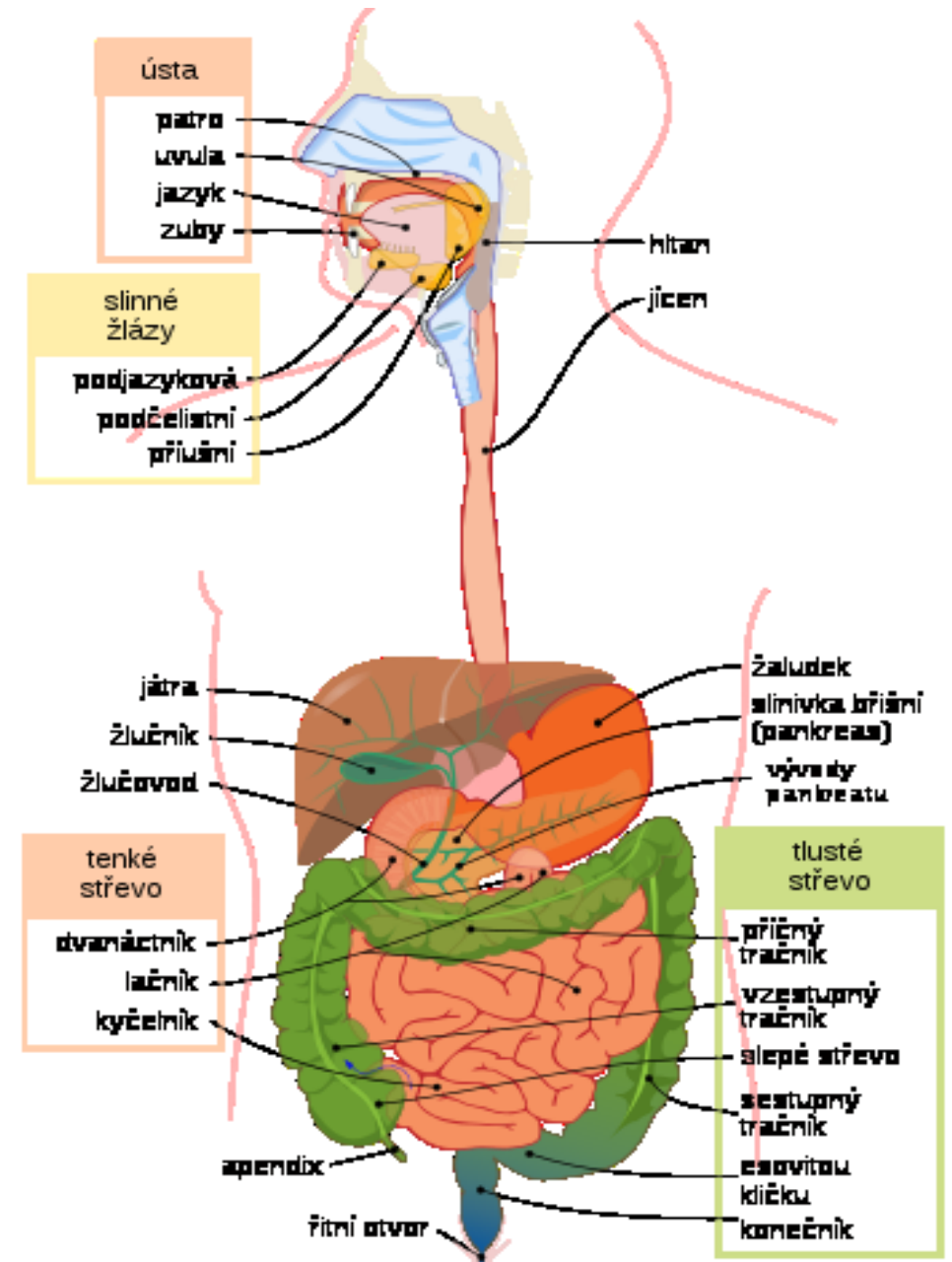
- **Lipoproteiny** jsou nejdůležitější **transportní formou** lipidů v krevní plazmě – lipidy v plazmě cirkulují ve formě lipoproteinů, které jsou rozpustné ve vodě
- **Hydrofobní lipidy** – estery cholesterolu a TAG – jsou obklopeny **polárními lipidy** (převážně fosfatidylcholinem a sfingomyelinem), neesterifikovaným cholesterolem a specifickými proteiny, které se nazývají **apolipoproteiny** (apo).
- Vznikne tak **hydrofilní micelární komplex**, který je rozpustný ve vodném prostředí plazmy, a umožňuje katalytické působení enzymů na fázovém rozhraní.
- Lipoproteiny jsou převážně kulovitého tvaru a podle velikosti a hustoty je dělíme na jednotlivé třídy, jak ukazuje tabulka 4.2.

| Frakce*          | ELFO <sup>+</sup> (agarosa) | Průměr (nm) | Hustota (g/ml) | Protein (%) | Lipid (%) | Zdroj                     |
|------------------|-----------------------------|-------------|----------------|-------------|-----------|---------------------------|
| CM               | start                       | 90-1 000    | < 0,95         | 1-2         | 98-99     | střevo                    |
| VLDL             | pre-beta                    | 30-90       | 0,95 - 1,006   | 7-10        | 90-93     | játra (střevo)            |
| IDL              |                             | 25-30       | 1,006 - 1,019  | 11          | 89        | z VLDL                    |
| LDL              | beta                        | 20-25       | 1,019 - 1,065  | 21          | 79        | z VLDL                    |
| LDL-I            |                             | 27,5-26,0   | 1,025 - 1,034  |             |           |                           |
| LDL-II           |                             | 26,0-25,5   | 1,034 - 1,044  |             |           |                           |
| LDL-III          |                             | 25,5-24,2   | 1,038 - 1,050  |             |           |                           |
| LDL-IV           |                             | 24,2-21,8   | 1,048 - 1,065  |             |           |                           |
| HDL              | alfa                        | 7,5-20      | 1,065 - 1,210  |             |           | játra, střevo, z VLDL, CM |
| HDL <sub>2</sub> |                             | 10-20       | 1,065 - 1,125  | 33          | 67        |                           |
| HDL <sub>3</sub> |                             | 7,5-10      | 1,125 - 1,210  | 57          | 43        |                           |

\* CM – chylomikrony; VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě; IDL – lipoproteiny o střední hustotě; LDL - lipoproteiny o nízké hustotě; HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě

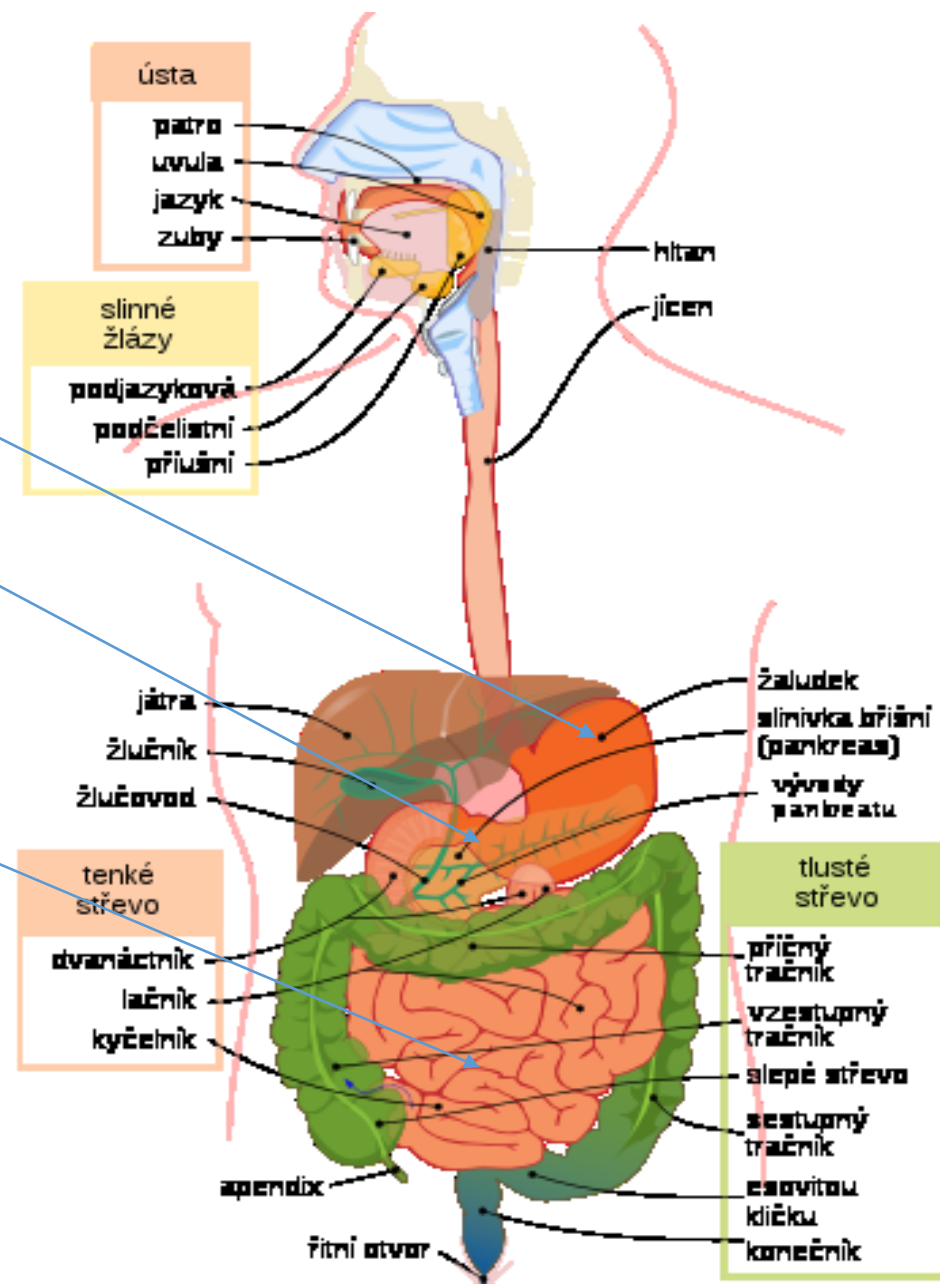
<sup>+</sup> ELFO – elektroforetická pohyblivost

- Tuky obsažené v potravě (exogenní) jsou směsí lipidů, které jsou
  - z 90% tvořeny TAG, dále
  - volným i esterifikovaným cholesterolem a
  - fosfolipidy (převážně fosfatidylcholinem).
- Trávení a vstřebávání lipidů probíhá především **v tenkém střevě**, kde se **exogenní** lipidy mísí s lipidy **endogenního** původu.
- Při trávení se lipidy rozkládají na
  - glycerol a MK působením hydrolas (lipas), které hydrolyticky štěpí esterové vazby mezi glycerolem a mastnými kyselinami.
- Vlastní vstřebávání lipidů je složitý proces, který kromě syntézy endogenních lipidů zahrnuje i distribuci MK resyntetizovaných lipidů krví do jater a jednotlivých tkání.



# Jak se štěpí jednotlivé t

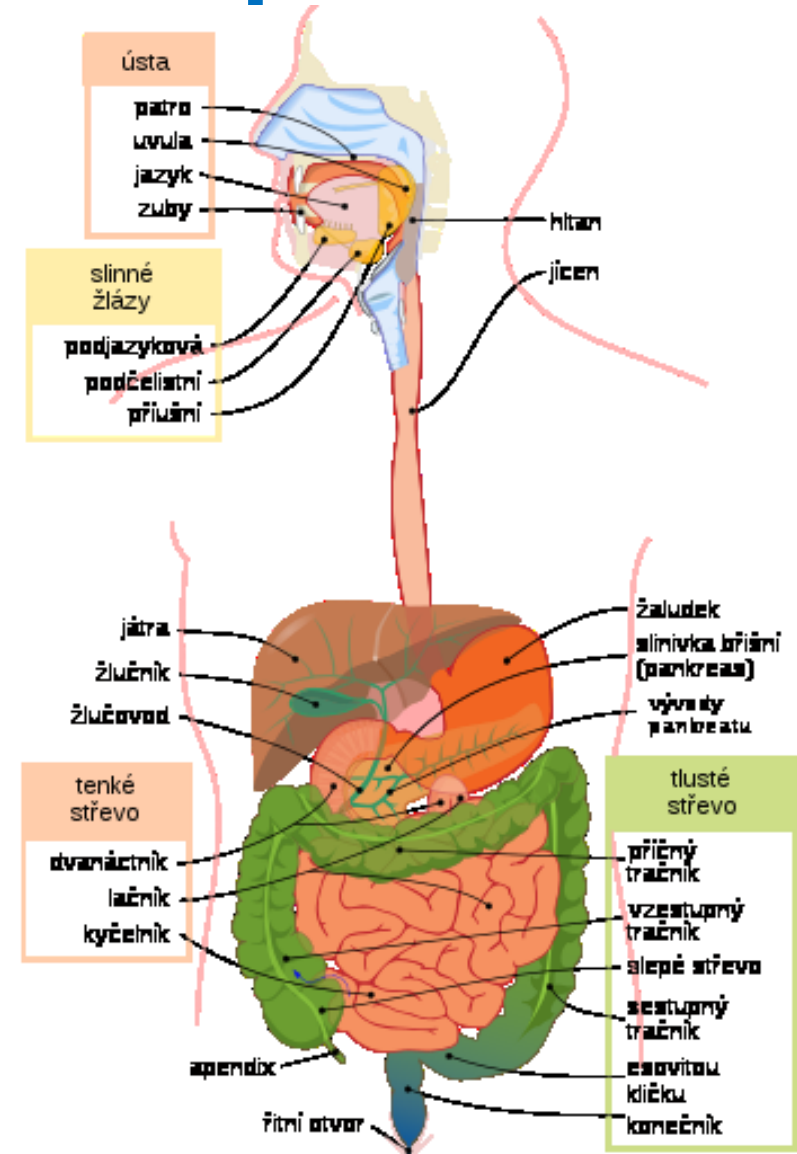
- **Triacylglyceroly** se
- začínají vstřebávat v žaludku, kde se mechanickým způsobem vytváří emulze lipidů, která je uvolňována do duodena.
- V tenkém střevě se TAG štěpí **pankreatickou lipasou** (= lipolýza); tento enzym má největší afinitu k esterové vazbě na C1 a C3 glycerolu a působí jen na fázovém rozhraní tuk-voda.
- Procesu se účastní i **žlučové kyseliny**, které napomáhají tvorbě micel a tak umožňují solubilizaci lipidů ve vodném prostředí střeva.
- **Střevní lipasa** pak štěpí monoacylglyceroly na glycerol a volné mastné kyseliny.
- Volné mastné kyseliny a mono- a diacylglyceroly mohou být **vstřebány enterocyty**, ve kterých probíhá reesterifikace na triacylglyceroly.
- Ty jsou pak ve formě **chylomiker** transportovány lymfatickou cestou do krevního oběhu. **Glycerol** je uvolňován do krve a následně transportován **do jater**, kde dochází k jeho fosforylaci.
- **Volné mastné kyseliny** mohou být též uvolněny do krevního oběhu, kde jsou transportovány prostřednictvím **albuminu** k potřebným buňkám (kosterní svalstvo, myokard), ve kterých slouží jako zdroj energie. Ta je získávána jejich odbouráváním při tzv.  $\beta$ -oxidaci.





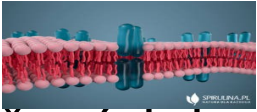
# 81. Popište podle obrázku štěpení tuků

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.





# Lipidy

- Důležitý zdroj energie
- Výchozí materiál pro tvorbu
  - Signálních molekul (steroidy, prostaglandiny, kofaktory enzymů)
  - Součást  (zejména fosfolipidy a cholesterol)
  - Tvorba žlučových kyselin
- Lipidy
  - TAG
  - Fosfolipidy
  - Volný cholesterol a cholesterolestery
  - Volné MK

[https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2019/FDFPB\\_FAF/um/5\\_lipidy\\_1.pdf](https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2019/FDFPB_FAF/um/5_lipidy_1.pdf)

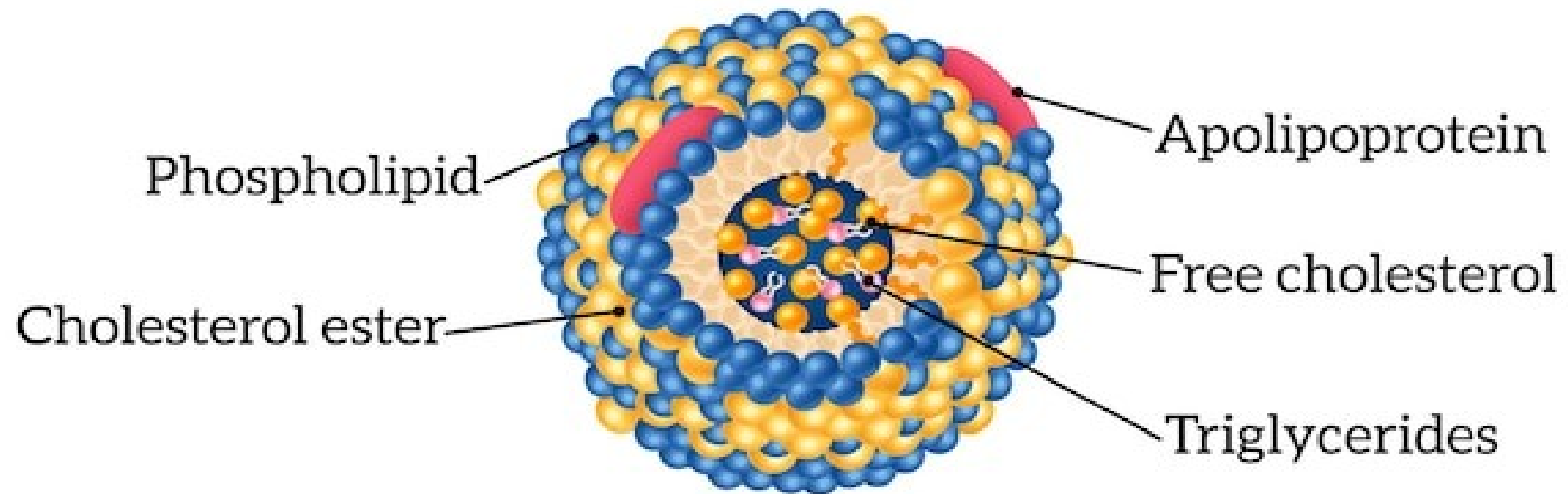
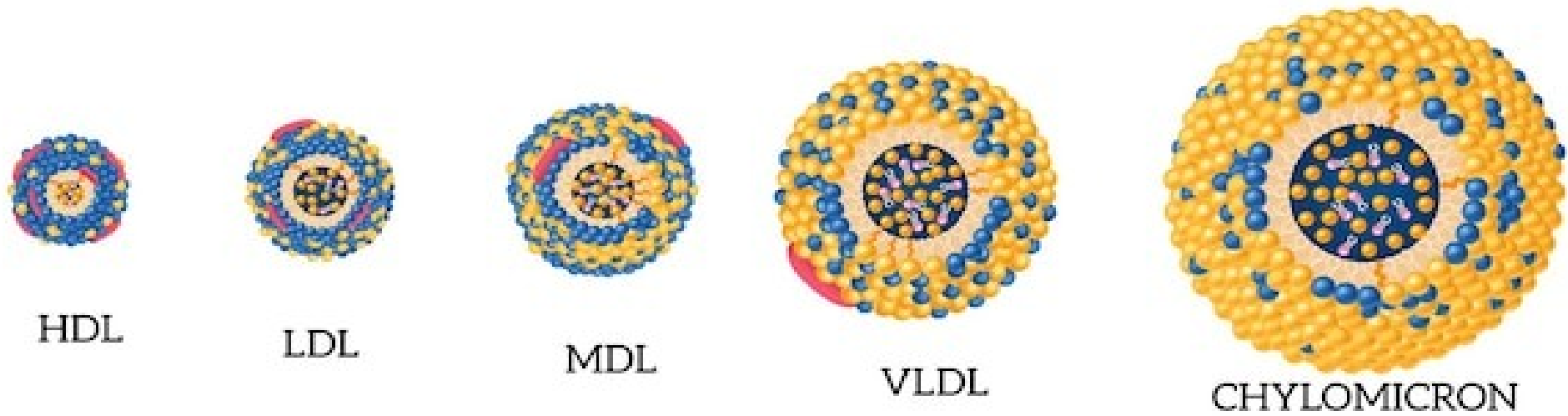
výborná ppt



- jsou největší lipoproteinové částice s vysokým obsahem TAG. Tvoří se ve střevě v postprandiální fázi, na lačno jsou v enterocytech syntetizovány lipoproteiny VLDL (cca 10% celkové produkce, zbytek je syntetizován v játrech). V plazmě zdravých lidí se  nevyskytují.
- **Lipoproteiny VLDL** představují v organismu mobilní zásobu TAG. Proteinovou složkou je z 90% apo B48, ve stopách jsou obsaženy apo C a apo E. Působením enzymů lipoproteinové lipasy a lecitin:cholesterol acyltransferasy (LCAT) je částice VLDL metabolizována na IDL, která má méně TAG a apo C, více esterů cholesterolu a apo E (důležitý pro transport esterů cholesterolu mezi jednotlivými lipoproteinovými třídami). Lipoprotein IDL je v další fázi katabolizován na LDL za účasti jaterní (triglyceridové) lipasy a LCAT, který je konečným produktem metabolismu VLDL.
- **Lipoprotein LDL** transportuje v plazmě přibližně 70% celkového cholesterolu, jeho hlavní proteinovou složkou je apo B100. Odbourávání LDL, a tím i regulace metabolismu cholesterolu, probíhá v periferních tkáních za účasti specifických LDL-receptorů.
- **Lipoproteiny HDL** jsou syntetizovány převážně v  jako primární HDL částice diskovitého tvaru. Dalším zdrojem jsou zbytky membrán   a VLDL. Jejich hlavní funkcí je transport cholesterolu z periferních tkání zpět do , kde dochází k jeho eliminaci. Hlavní proteinovou složkou je apo A1. Lipoproteiny HDL nemají afinitu k LDL-receptorům.
- Pokud dojde v této složité metabolické kaskádě k poruše rovnováhy, hovoříme o tzv. **dyslipidemii (dyslipoproteinemii)**, která představuje závažné metabolické onemocnění.

[https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2019/FDFPB\\_FAF/um/5\\_lipidy\\_1.pdf](https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2019/FDFPB_FAF/um/5_lipidy_1.pdf)

# LIPOPROTEINS CHOLESTEROL INFOGRAPHICS



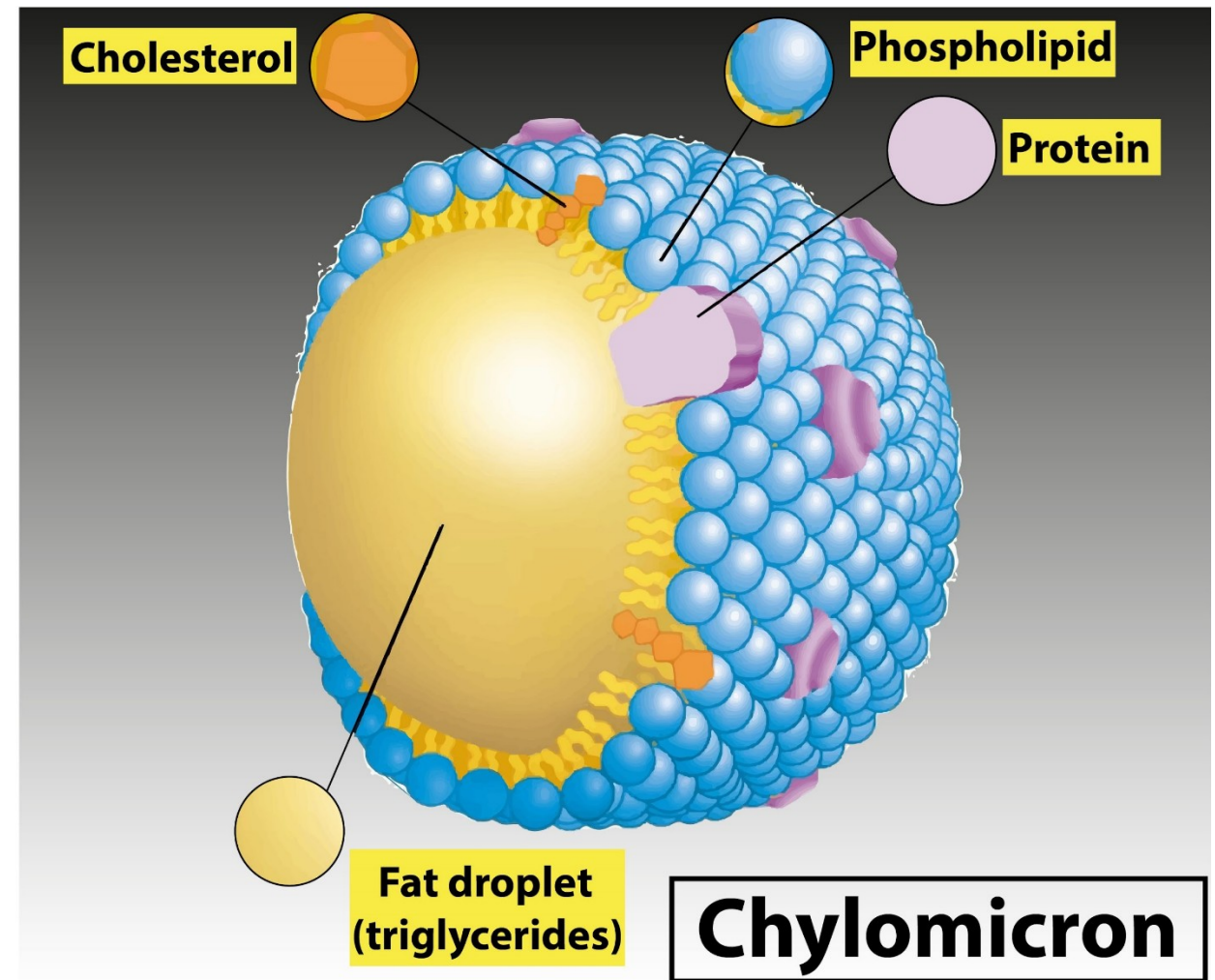
# Cholesterol a fosfolipidy

## Cholesterol

- v potravě je převážně ve **volné** formě,
- **esterifikovaný** je ve střevě rychle štěpen pankreatickou cholesterolesterasou na volný cholesterol a volné MK.
- Volný cholesterol se vstřebává do **enterocytu**, kde je opět z velké části esterifikován a stává se součástí **chylomiker**.

## Fosfolipidy

- v tenkém střevě hydrolyzovány působením pankreatické fosfolipasy A2, která odštěpuje mastnou kyselinu z C2 fosfolipidu za vzniku lysofosfolipidu.



Esterifikace je reakce alkoholu a organické nebo anorganické kyslíkaté kyseliny, při které vzniká ester.

# Stanovení cholesterolu

- Cholesterol je v plazmě/séru
  - ze 2/3 transportován jako součást LDL (aterogenní částice),
  - asi 1/3 je vázaná na HDL (neaterogenní částice).
- Celkový cholesterol se v plazmě nachází ve dvou formách a to jako
  - cholesterol volný (FC) - 30% a
  - cholesterol esterifikovaný (CE) -70%.

Toto je nutné brát v úvahu při jeho stanovení.

Nejčastěji se používá spektrofotometrická enzymová metoda.

- Princip metody: CE jsou cholesterolesterasou hydrolyzovány na FC a volnou MK, FC se dále oxiduje cholesterodoxidasou na cholest-4-en-3-on a peroxid vodíku, jehož koncentrace se po reakci s indikátorem stanovuje.
- Princip stanovení HDL-cholesterolu (HDL-C): lipoprotein HDL se od ostatních lipoproteinových částic separuje vysrážením lipoproteinů obsahujících apo B, další postup je stejný jako u celkového cholesterolu.
- Koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) se obvykle určuje výpočtem podle Friedewaldovy rovnice:  $\text{LDL-C (mmol/l)} = \text{celkový cholesterol} - \text{TAG} \cdot 0,4537 - \text{HDL-C}$

# Které parametry patří do základního lipidového souboru?

- **Biochemická** vyšetření lipidových parametrů plazmy/séra jsou zaměřená na stanovení rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy a diagnostiku lipoproteinových poruch. Na základě stanovení koncentrací **triacylglycerolů a cholesterolu** klasifikujeme tři typy hyperlipoproteinémií:
  - **hypercholesterolémie** (izolované zvýšení celkového cholesterolu, převážně na vrub LDL) - stanovení koncentrace celkového cholesterolu (volný + esterifikovaný)
  - **kombinovaná hyperlipidémie** (současné zvýšení cholesterolu i TAG)
  - **hypertriglyceridémie** (izolované zvýšení TAG v kombinaci s normálním cholesterolem).
- Pro posouzení rizika aterosklerózy se používá výpočet **aterogenního indexu (AI)**, předvídá aterogenní riziko
  - hodnocení: nízké riziko  $< 0,11$
  - střední riziko:  $0,11-0,21$
  - zvýšené riziko:  $> 0,21$
- Před odběrem krve na analýzu lipidů
  - dodržet standardní podmínky
  - **2 dny** před odběrem nepít alkohol, který zvyšuje TAG.

# 87. Které parametry patří do základního lipidového souboru?

- **B.....** vyšetření lipidových parametrů plazmy/séra jsou zaměřená na stanovení rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy a diagnostiku lipoproteinových poruch. Na základě stanovení koncentrací **t.....** a **ch.....** klasifikujeme
- 3 typy hyperlipoproteinémií
  - **h.....** izolované zvýšení celkového cholesterolu, převážně na vrub LDL) - stanovení koncentrace celkového cholesterolu (volný + esterifikovaný)
  - **k..... h.....** současné zvýšení cholesterolu i TAG
  - **h.....** izolované zvýšení TAG v kombinaci s normálním cholesterolem.
- Pro posouzení rizika aterosklerózy se používá výpočet **a..... i.....** (AI), předvídá aterogenní riziko
  - hodnocení: nízké riziko < 0,11
  - střední riziko: 0,11-0,21
  - zvýšené riziko: > 0,21
- Před odběrem krve na analýzu lipidů
  - dodržet standardní podmínky
  - . dny před odběrem nepít alkohol, který zvyšuje TAG.



# **Základní používané testy lipidového souboru a orientační fyziologické rozmezí u dospělých osob**

- stanovení koncentrace **TAG** (0,68-1,69 mmol/l)
- stanovení koncentrace **C-cholesterolu** (3,1-5,8 mmol/l)
- stanovení koncentrace **HDL-cholesterolu** (1,1-2,3 mmol/l)
- stanovení koncentrace **LDL-cholesterolu** (2,2-4,5 mmol/l)

## **Doplňkové testy**

- stanovení koncentrace lipoproteinů a - Lp(a)
- stanovení koncentrace Apo B (hlavní složka VLDL a LDL)
- stanovení koncentrace Apo AI (hlavní složka HDL)
- ELFO lipoproteinů (pouze pro dif. dg.)

## 82. Uved'te lipidové spektrum

název

hodnota norma

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

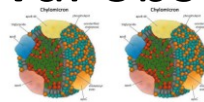
## 82. Uved'te lipidové spektrum

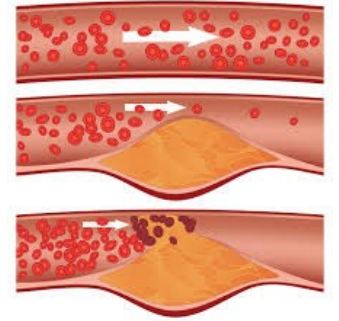
název

hodnota norma

- 1.TAG
- 2. celkový cholesterol
- 3. HDL
- 4. LDL

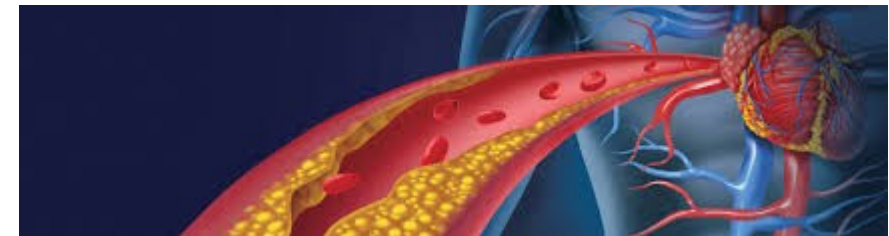
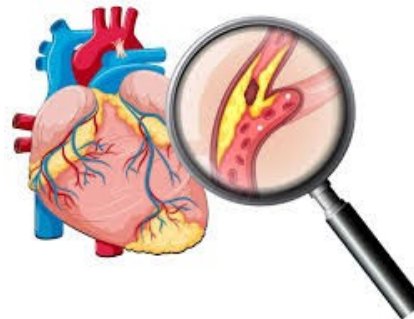
# Hyperlipoproteinémie – metabolické onemocnění (dyslipidemie)

- zvýšené koncentrace lipidů či lipoproteinů cirkulujících v plazmě
  - Zvýšená syntéza
  - Snížené odbourávání
  - Snížení některých molekul (HDL)
- dochází k nadměrnému ukládání lipidů v cévních stěnách a tkáních.
- V 60. letech minulého století formuloval Frederickson
- 5 typů hyperlipidemií, které charakterizoval obsahem jednotlivých lipidů a apolipoproteinů v séru a přítomností byly **původně považovány za genotypy**. Tyto tzv. Fredericksonovy typy I-V
- V průběhu času však bylo zjištěno, že **některé typy mohou přecházet v jiné**, ať už důsledkem příznivého působení léčby či naopak zhoršení choroby, a jedná se tedy jen o fenotypy.



# Familiární hypercholesterolemie (Fredericksonův typ II)

- vrozená autozomálně dominantní choroba
- zvýšené koncentrace cholesterolu a apolipoproteinu B
- xantomatozní leze kůže a šlach, a
- výskyt předčasné koronární aterosklerózy
- z patofysiologického hlediska jde o poruchu funkce LDL-receptorů, spojené s rozvojem předčasné aterosklerózy.
- u homozygotních osob dochází k problémům již ve velmi mladém věku.

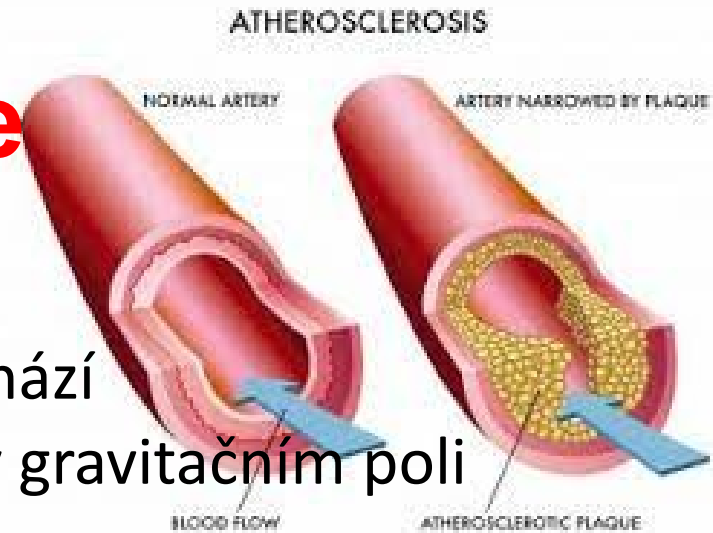


# Familiární dysbetalipoproteinemie (Fredericksonův typ III)

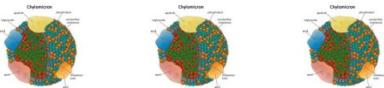
- je zřídka se vyskytující dědičné onemocnění, u kterého dochází
- k **hromadění atypického lipoproteinu „ $\beta$ -VLDL**“, který má v gravitačním poli vlastnost VLDL, při ELFO se pohybuje v oblasti  $\beta$ .
- Tyto VLDL částice mají vyšší poměr cholesterol/triacylglycerol než klasické VLDL.
- V plazmě jsou **zvýšené koncentrace cholesterolu i TAG**.

Osoby s tímto postižením mají

- vysoké riziko předčasné **aterosklerózy, xantomy, často jsou obézní a mají porušenou glukózovou toleranci**.
- Asi polovina potomků těchto osob má hyperlipidemii a přibližně stejně zastoupený Fredericksonův typ III a IV.
- Sekundární dysbetalipoproteinemie je často doprovodným příznakem např. u těžkého diabetu nebo hypothyreozy.
- Poměrně dobře reaguje na hypolipidemickou léčbu, ale typ  $\beta$ -VLDL přetrvává i po snížení koncentrací lipidů na fyziologické hodnoty.

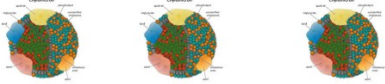


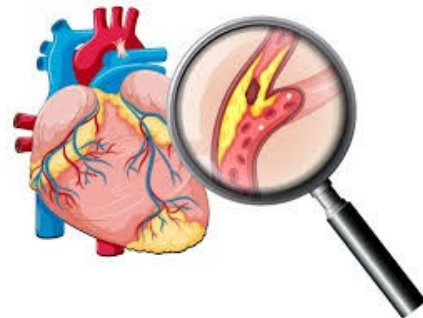
# Familiární hypertriacylglycerolemie (Fredericksonův typ IV)

- je dědičné autozomálně dominantní onemocnění,
- charakteristické
  - **zvýšenými koncentracemi plazmatických TAG a lipoproteinu VLDL,**
  - a normální, nebo lehce zvýšenou koncentrací cholesterolu;
- v plazmě nejsou přítomna 
- Z patofysiologického hlediska se jedná o **zvýšenou tvorbu VLDL a/nebo jejich snížené odbourávání.**



# Familiární kombinovaná hyperlipidemie (Fredericksonův typ V)

- se projevuje **zvýšenými** plazmatickými koncentracemi **cholesterolu i TAG**
- v důsledku zvýšené produkce a/nebo sníženého odbourávání VLDL, a přítomností 
- Koncentrace LDL a HDL cholesterolu jsou normální, event. mohou být i snižené.
- Forma genetického přenosu není zcela jasná, znám je výskyt atypické izoformy apolipoproteinu E a zvýšená koncentrace apolipoproteinu C-III.
- U tohoto onemocnění nejsou časté kardiovaskulární problémy v mladém věku.



# Familiární hyperalfalipoproteinemie

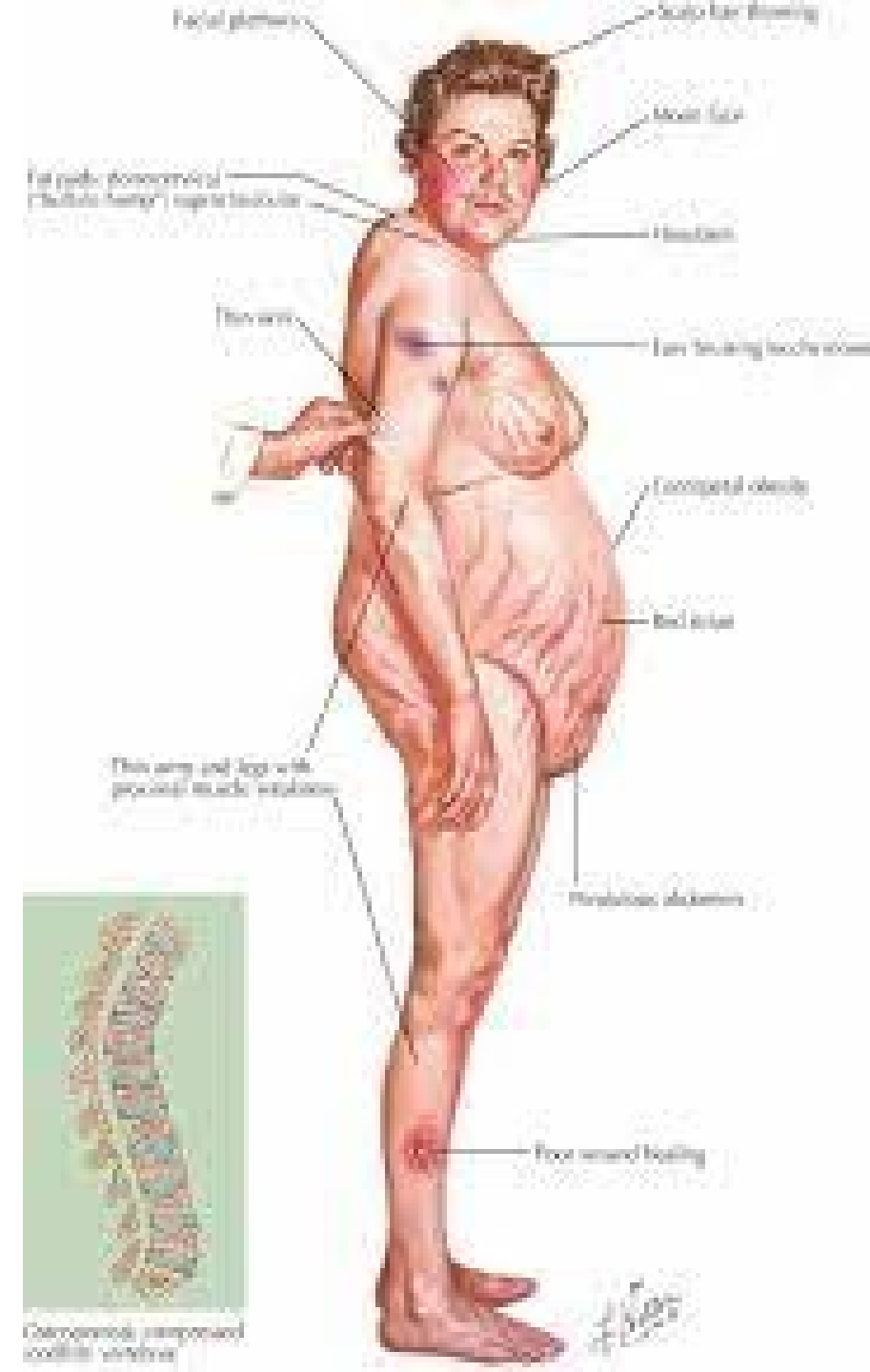
- je vzácně se vyskytující porucha charakterizovaná **vysokými** (až dvojnásobnými) **koncentracemi HDL-cholesterolu**, díky které
- bývá **zvýšená koncentrace celkového cholesterolu** při fyziologických či lehce snížených koncentracích cholesterolu LDL.
- lipoprotein HDL má protektivní účinky na kardiovaskulární choroby, proto je u osob s touto poruchou snížený jejich výskyt.
- genetický přenos je pravděpodobně autozomálně dominantní.

## 83. Jaké mají familiární hyperlipoproteinémie společné znaky ?

- .....
- .....
- .....
- .....

# Sekundární hyperlipoproteinemie

- zahrnují všechny typy familiárních a jsou doprovodným jevem některých onemocnění **diabetes, hypothyreosa, Cushingova choroba, pankreatitida, jaterní onemocnění, nedostatečnost ledvin, nefrotický syndrom, dysgamaglobulinemie, akutní porfyrie glykogenosa.**
- Mohou být též vyvolány některými léky **kortikoidy, diuretika, hormonální antikoncepce i toxickými látkami alkohol, organofosfáty.**



## 84. Co vyvolává sekundární hyperlipoproteinémii ?

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.

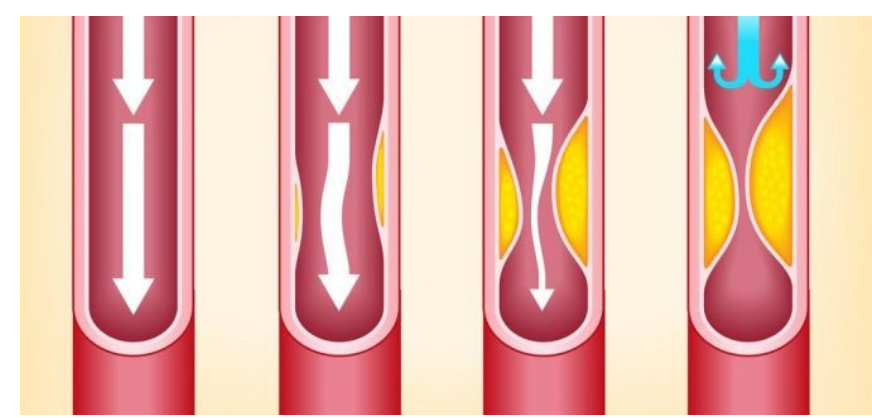
# Hypolipoprotienémie

- Velmi nízké koncentrace lipoproteinů znamenají, stejně tak jako vysoké, poruchy lipidového metabolismu s vážnými zdravotními následky.
- Kongenitální abetalipoproteinémie je vzácná **autozomálně recesivně** přenášená choroba,
- charakterizovaná neschopností jater a střevní sliznice syntetizovat lipoproteiny obsahující apolipoprotein B. Chybí CM, VLDL, sníž. chol a TAG v séru
- V postprandiální fázi tak
  - nejsou v plazmě přítomna chylomikra,
  - koncentrace TAG v enterocytech mohou být až 5x vyšší než za fyziologického stavu, vzhledem k jejich nedostatečnému odsunu do lymfy.
  - tato nedostatečnost má pravděpodobně za následek změny v metabolismu lipoproteinu HDL, který obsahuje (subfrakce HDL2) více lipidů při zachované celkové koncentraci.
  - koncentrace subfrakce HDL3 je výrazně snížena (až na 1/3 fyziologických hodnot).
- Klinicky se tato porucha projevuje **steatoreou, degenerativními neurologickými** změnami a pigmentovou **degenerací sítnice**.

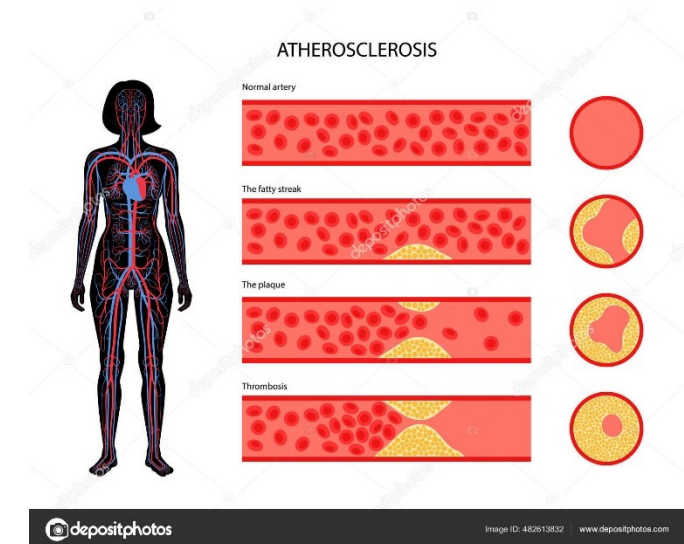
# Kongenitální analfalipoproteinémie, zvaná též tangierská choroba

- **autozomálně recesivní**, výskyt vzácný
- velmi rychlý katabolismus HDL v lysozomech jater a ledvin a proto minimálními plazmatické koncentrace apolipoproteinu AI a AII, i změnou jejich poměru oproti zdravým osobám.
- ostatní lipoproteiny jsou zvýšeny, v plazmě na lačno jsou přítomna chylomikra, lipoprotein LDL má méně cholesterolu a více triacylglycerolů než za fyziologického stavu.
- **Klinické příznaky** jsou vedle zvětšených nažloutlých tonsil, hepatomegalie a hromadění esterů cholesterolu v rohovce, střevní mukóze, médiu cév, thymu, kůži a periferních nervech.
- **Familiární deficience apolipoproteinu C-II** je třetí autozomálně recesivně přenášenou poruchou charakterizovanou vysokou hypertriacylglycerolémií a lipoproteinovým typem V. Klinicky je charakterizována ataky akutní pankreatitidy, které jsou mírnější u heterozygotů než homozygotů.
- **Hypobetalipoproteinémie** je přenášena autozomálně dominantně a její výskyt je rovněž vzácný. Charakterizuje ji **neschopnost syntetizovat apolipoproteiny B**. Plazmatická koncentrace LDL je významně snížena, koncentrace ostatních lipoproteinů se neliší od zdravých osob. Porucha nemá zvláštní klinické příznaky, zajímavý je nižší výskyt koronární srdeční choroby.  
[https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2019/FDFFB\\_FAF/um/5\\_lipidy\\_1.pdf](https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2019/FDFFB_FAF/um/5_lipidy_1.pdf)

# Ateroskleróza

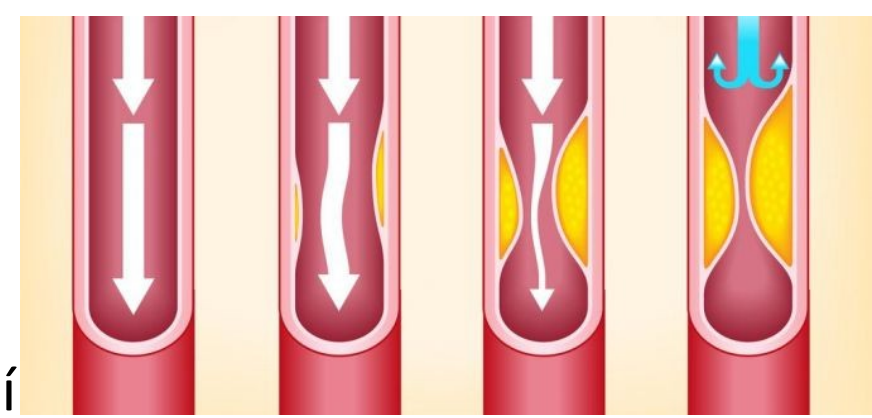


- **Ateroskleróza** a její komplikace patří vedle karcinomu k nejčastějším příčinám úmrtnosti ve vyspělých společnostech.
- Zvýšené koncentrace lipidů a patol. **omega** index, mají za následek jejich prostup pod endotel o cévní stěny.
- Usazené lipidy se formují do tzv. **plaků**, v jejichž okolí probíhá zánětlivý proces.
- Na narušeném endotelu pak vznikají **fibrinové tromby**, jejichž důsledkem je **zúžení** tepen a kardiovaskulární onemocnění.
- Ucpáním cév v srdečním svalu dochází k infarktu myokardu, v mozku k mozkové cévní příhodě.....
- Na vznik kardiovaskulárních onemocnění má vliv řada **rizikových** faktorů, které jsou jednak primární, **neovlivnitelné** (věk, pohlaví genetická zátěž), jednak sekundární, **ovlivnitelné** (hypertenze, obezita, životní styl – kouření, fyzická aktivita, stravování).

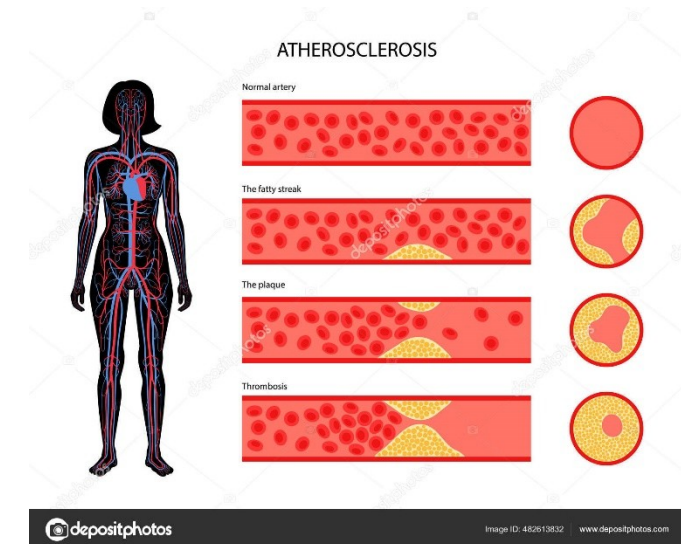




# 85. Ateroskleróza



- **A.....** a její komplikace patří vedle karcinomu k nejčastější příčinám úmrtnosti ve vyspělých společnostech.
- Zvýšené koncentrace lipidů a patol. **O....** index, mají za následek jejich prostup pod endotel o cévní stěny.
- Usazené lipidy se formují do tzv. **p....**, v jejichž okolí probíhá zánětlivý proces.
- Na narušeném endotelu pak vznikají **f..... t....**, jejichž důsledkem je **z.....** tepen a kardiovaskulární onemocnění.
- Ucpáním cév v srdečním svalu dochází k infarktu myokardu, v mozku k mozkové cévní příhodě atd.
- Na vznik kardiovaskulárních onemocnění má vliv řada **r.....** faktorů, které jsou jednak primární, **n.....** (věk, pohlaví genetická zátěž), jednak sekundární, **o.....** (hypertenze, obezita, životní styl – kouření, fyzická aktivita, stravování).



## 86. Jak se projeví ateroskleróza v orgánech

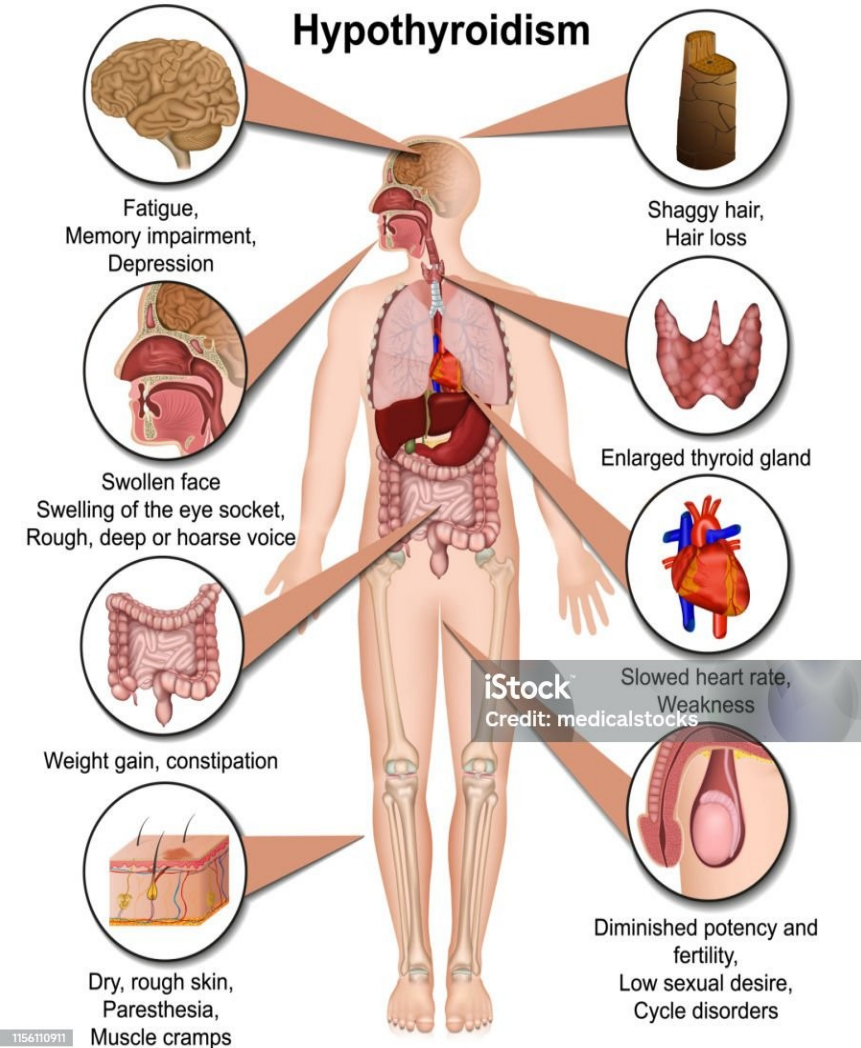
- V srdci.....
- V mozku.....
- V dolních končetinách.....
- V ledvinách.....
- Ve střevě.....

# Další poruchy lipidového metabolismu-deficity enzymů

- **Gaucherova choroba** je způsobena akumulací glukocerebrosidu v důsledku nedostatečné aktivity  $\beta$ -glukocerebrosidasy. Akutní forma je provázená **neuropatiemi** a postihuje **centrální nervový systém**.
- **Niemann-Pickova choroba** je způsobená nedostatkem aktivity sfingomyeliny a má za následek hromadění sfingomyelinu. Akutní forma je provázená **neuropatiemi**, které ústí ve smrtelná **psychomotorická poškození**.
- **Krabbeho choroba** je způsobena nedostatečnou aktivitou enzymu galaktocerebrosid- $\beta$ -galaktosidasy, která má za následek hromadění galaktocerebrosidu. Postihuje **centrální nervový systém** a je smrtelná do šesti až dvanácti měsíců.
- **Metachromatická leukodystrofie** je způsobena deficitem aktivity enzymu arylsulfatasy, jehož důsledkem je akumulace sulfoesterů cerebrosidů. Projevuje se **progresivní paralýzou a mentálním chátráním**.
- **Fabryho choroba** je způsobena nedostatečnou aktivitou  $\alpha$ -galaktosidasy A, dochází k akumulaci ceramidtrihexosidu v centrálním nervovém systému. Projevuje se především **hypertenzí, srdečními potížemi, bolestmi končetin a zarudlými lézemi na pokožce**.
- **GM2 gangliosidosa** (Tay-Sachsova choroba) je způsobena akumulací GM2 gangliosidu v důsledku nedostatečné aktivity enzymu hexoaminidasy A. Projevuje se **psychomotorickým chátráním a demencí** v časných obdobích vývoje.
- **GM1 gangliosidosa** je způsobena nedostatkem aktivity GM1  $\beta$ -galaktosidasy a má za následek hromadění GM1 gangliosidů a galaktosu obsahujících oligosacharidů.
- **Fukosidosa** je zapříčiněna nedostatečnou činností  $\alpha$ -fukosidasy, důsledkem je hromadění sfingolipidů obsahujících fukosu a glykoproteinových fragmentů. Projevuje se častými infekcemi dýchacího traktu, progresivním **psychomotorickým zaostáváním, zvětšením srdečního svalu a zbytnělou pokožkou, která sekretuje velká množství slané potu**.

# U jakých dg. jsou zvýšené TAG?

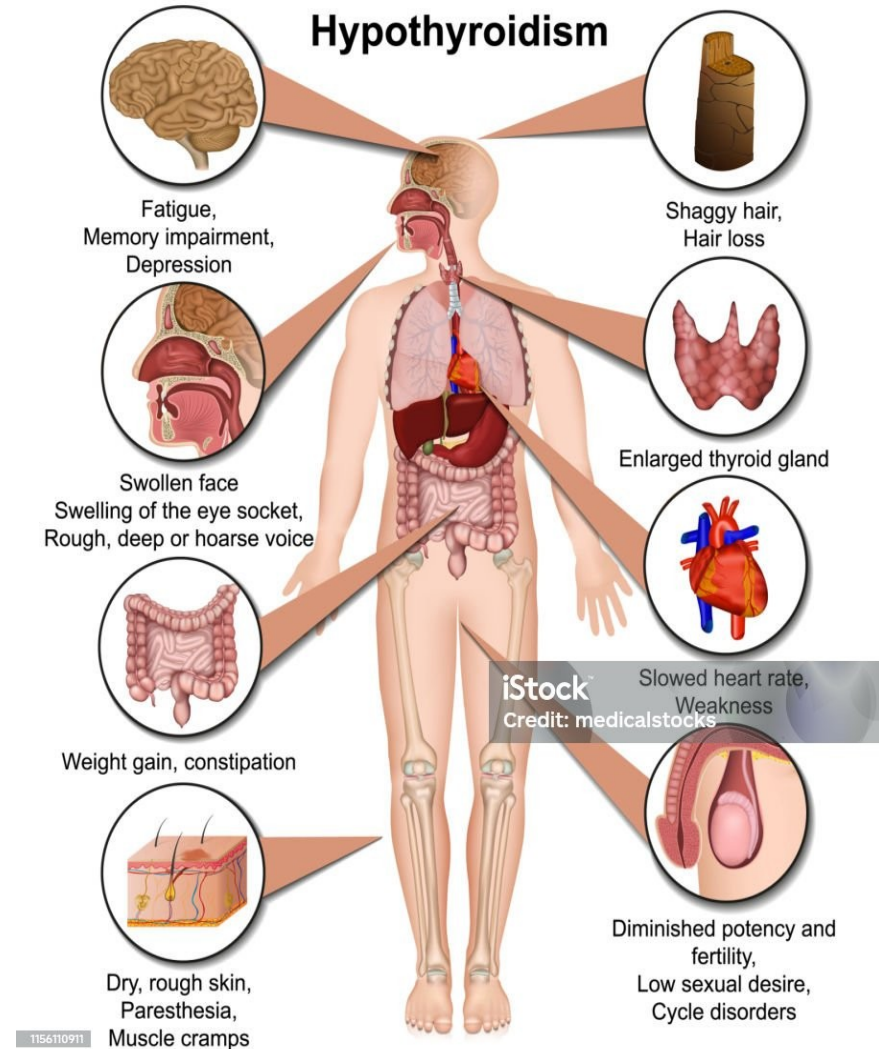
- exogenní TAG jsou obsaženy převážně v chylomikronech
- endogenní převládají v částicích VLDL.
- Zvýšená koncentrace TAG je rizikovým faktorem
  - aterosklerózy
  - DM
  - hypofunkce štítné žlázy
  - nefrotického sy
  - hepatopatie
- TAG se stanovují v plazmě nebo séru enzymovou metodou.
- Princip metody: působením lipoproteinové lipasy jsou TAG hydrolyzovány na glycerol a volné MK, glycerol je dále fosforylován na glycerol-3-fosfát, který lze stanovit např. optickým testem.



# 87. U jakých dg. Jsou zvýšené TAG?

Doplňte onemocnění

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....
- 6.....
- 7.....
- 8.....



# Diabetická dyslipidémie

- Je aterogenní: zvyšuje dodávku **cholesterolu** tkáním a zhoršuje reverzní transport cholesterolu
- Je pro-diabetogenní: zhoršuje **citlivost** k inzulínu
- Inzulín
  - aktivuje lipolýzu
  - inhibuje oxidaci MK a ketogenezi a tvorbu TAG a VLDL v játrech (steatóza)
  - inhibuje hormon senzitivní lipázu
- U DM tento účinek chybí, což se projevuje poruchou metabolismu TAG a CH při nadprodukci **VLDL a LDL** a zvýšení katabolismu **HDL**

## 88. Diabetická dyslipidémie

- Je aterogenní: zvyšuje dodávku **ch.....** tkáním a zhoršuje reverzní transport cholesterolu
- Je pro-diabetogenní: zhoršuje **c.....** k inzulinu
- Inzulín
  - aktivuje lipolýzu
  - inhibuje oxidaci MK a ketogenezi a tvorbu TAG a VLDL v játrech (steatóza)
  - inhibuje hormon senzitivní lipázu
- U DM tento účinek chybí, což se projevuje poruchou metabolismu TAG a CH při nadprodukci .... a ... a zvýšení katabolismu ...



# Bílkoviny

## Aminokyseliny

- I když již bylo identifikováno více jak **250** různých AMK, na tvorbě proteinů se podílí pouze **20** tzv. proteinogenních AMK (někdy se uvádí počet **21**, selenocystein jako 21. AMK).
- V odborné literatuře se nejčastěji využívají **třípísmenné** zkratky AMK, tvořené převážně z prvních 3 písmen názvu.
- Ke srovnání podobných sekvencí AMK v proteinech se pak spíše používají zkratky jednopísmenné.



# 89. Bílkoviny

## Aminokyseliny

- I když již bylo identifikováno více jak ... různých AMK, na tvorbě proteinů se podílí pouze .. tzv. proteinogenních AMK (někdy se uvádí počet .., selenocystein jako 21. AMK).
- V odborné literatuře se nejčastěji využívají t..... zkratky AMK, tvořené převážně z prvních 3 písmen názvu.
- Ke srovnání podobných sekvencí AMK v proteinech se pak spíše používají zkratky jednopísmenné.

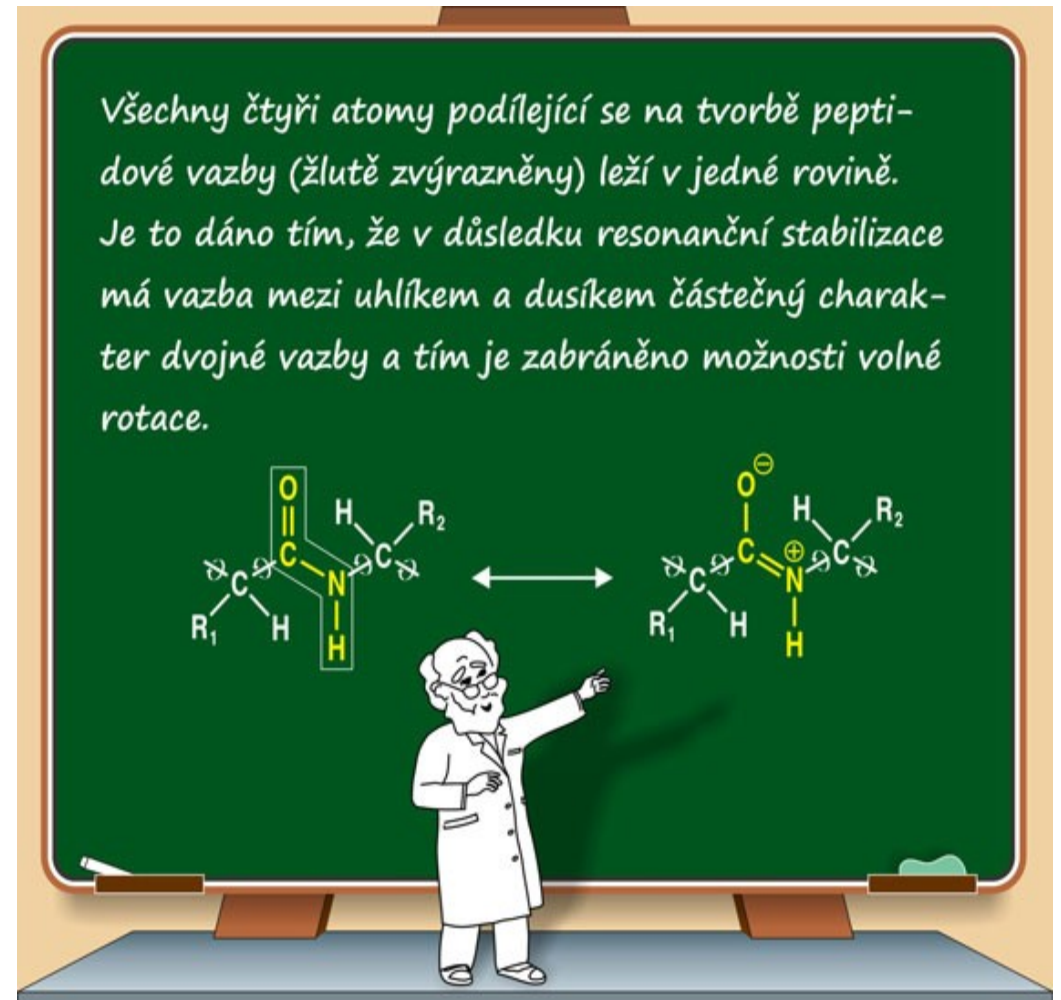
# Aminokyseliny

- Jelikož atom C je asymetrický tzn., že váže 4 různé substituenty (karboxylovou skupinu - COOH, aminoskupinu NH<sub>2</sub>, atom H a nějaký alifatický či aromatický zbytek - R) jsou AMK látky opticky aktivní (výjimkou je glycin) a dají se u nich rozlišovat dva izomery – L- a D- . **Proteinogenní** AMK jsou **L- $\alpha$ -AMK** . Některé AMK ve své molekule obsahují dva asymetrické atomy C (threonin, isoleucin).
- Základní charakteristickou vlastností AMK je jejich schopnost působit jako kyselina i jako zásada – AMK jsou tedy **amfolyty**.
- Náboj, který AMK nese, závisí na pH prostředí. Ve fyziologickém pH se všechny AMK vyskytují v podobě tzv. **zwitteriontu** jinak označovaného jako **amfion** neboli **obojetný iont**, což znamená, že obě funkční skupiny AMK jsou v iontové podobě a nesou tedy kladný i záporný náboj. <https://cs.wikipedia.org/wiki/Aminokyselina>
- Obě funkční skupiny se vzájemně ovlivňují – skupina COO<sup>-</sup> zvyšuje zásaditost aminoskupiny a skupina NH<sub>3</sub><sup>+</sup> zase pomáhá odpuzovat H<sup>+</sup> ze skupiny COOH.

[https://www.prf.upol.cz/fileadmin/userdata/PrF/katedry/biochemie/Dokumenty/Materialy\\_k\\_vyuce/KBC-BCHC\\_6\\_Identifikace\\_a\\_vlastnosti\\_aminokyselin.pdf](https://www.prf.upol.cz/fileadmin/userdata/PrF/katedry/biochemie/Dokumenty/Materialy_k_vyuce/KBC-BCHC_6_Identifikace_a_vlastnosti_aminokyselin.pdf)

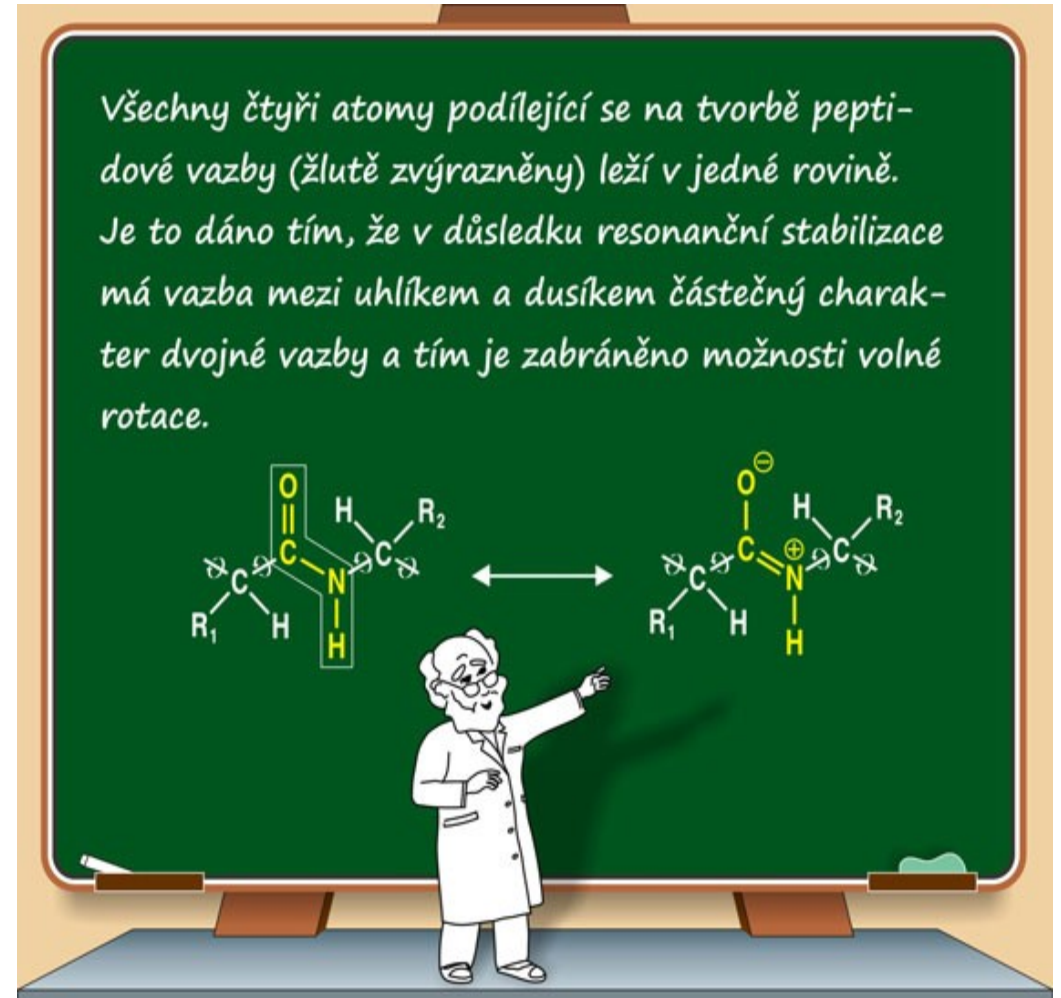
# Aminokyseliny (AMK)

- Většinu AMK si lidský organismus dokáže sám syntetizovat z meziproductů sacharidového metabolismu.
- Některé AMK si však vyrobit neumí a je závislý na jejich příjmu potravou (v bílkovinách), tyto AMK se označují jako **esenciální**. Je jich **9**.
- V proteinech jsou AMK mezi sebou vázány tzv. **peptidovou** vazbou, která spojuje **amino** skupinu jedné ( $-\text{NH}_2$ ) a **karboxylovou** skupinu ( $-\text{COOH}$ ) druhé AMK. Takto může vznikat libovolně dlouhý řetězec AMK na jehož N- konci se vyskytuje AMK s **volnou** amino skupinou a na C-konci AMK s **volnou** karboxylovou skupinou.
- AMK v proteinech zapisujeme a pojmenováváme od N-konce k C-konci.
- C-koncová AMK si ponechává svůj název, ostatní zamění koncové  $-\text{in}$  za  $-\text{yl}$



# 90. Aminokyseliny (AMK)

- Většinu AMK si lidský organismus dokáže sám syntetizovat z meziproductů sacharidového metabolismu.
- Některé AMK si však vyrobit neumí a je závislý na jejich příjmu potravou (v bílkovinách), tyto AMK se označují jako **e.....**. Je jich .
- V proteinech jsou AMK mezi sebou vázány tzv. **p.....** vazbou, která spojuje **a....** skupinu jedné (-NH<sub>2</sub>) a **k.....** skupinu (-COOH) druhé AMK. Takto může vznikat libovolně dlouhý řetězec AMK na jehož N- konci se vyskytuje AMK s **v.....** amino skupinou a na C-konci AMK s **v.....** karboxylovou skupinou.
- AMK v proteinech zapisujeme a pojmenováváme od N-konce k C-konci.
- C-koncová AMK si ponechává svůj název, ostatní zamění koncové -in za -yl



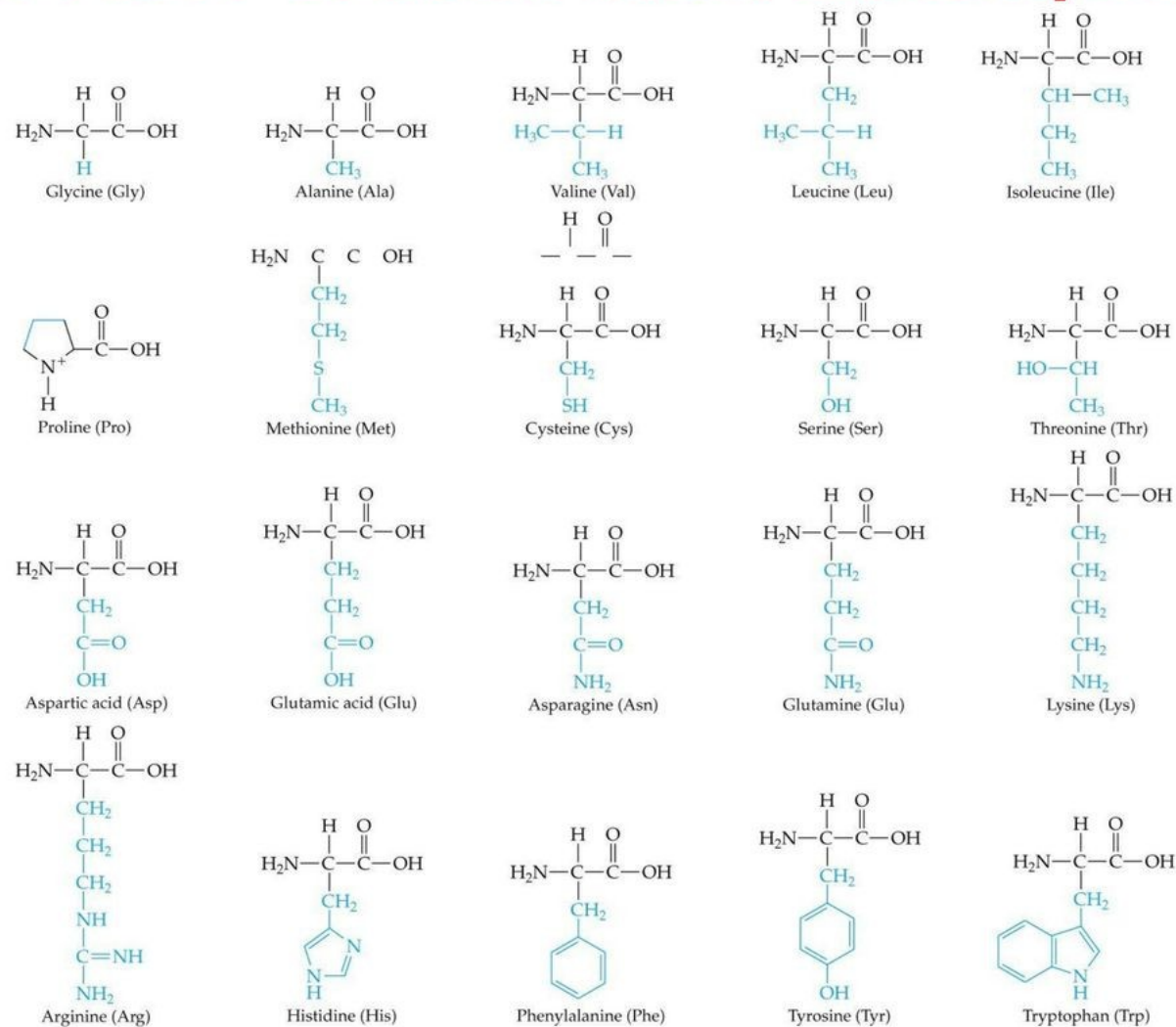
# Přehled aminokyselin

## Dvacet standardních aminokyselin

### Neesenciální a esenciální aminokyseliny u člověka

| Neesenciální | Esenciální  | Semiesenciální* |
|--------------|-------------|-----------------|
| Alanin       | Fenylalanin | Arginin         |
| Asparagin    | Histidin    | Cystein         |
| Aspartát     | Isoleucin   | Glutamin        |
| Glutamát     | Leucin      | Glycin          |
| Serin        | Lysin       | Prolin          |
|              | Methionin   | Tyrosin         |
|              | Threonin    |                 |
|              | Tryptofan   |                 |
|              | Valin       |                 |

\*pouze v určitém období růstu a během nemoci.

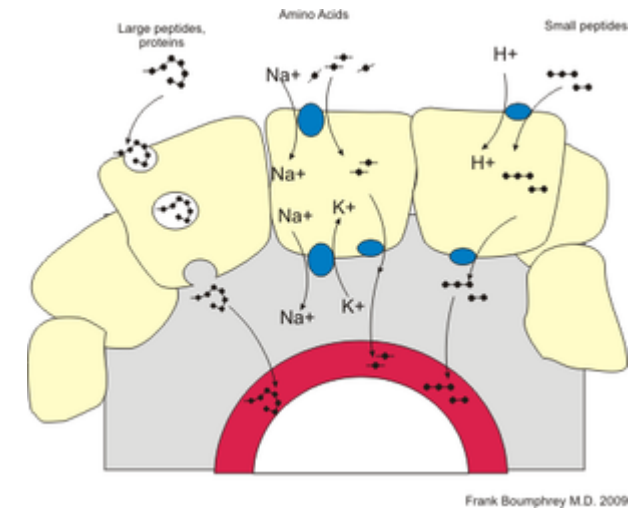




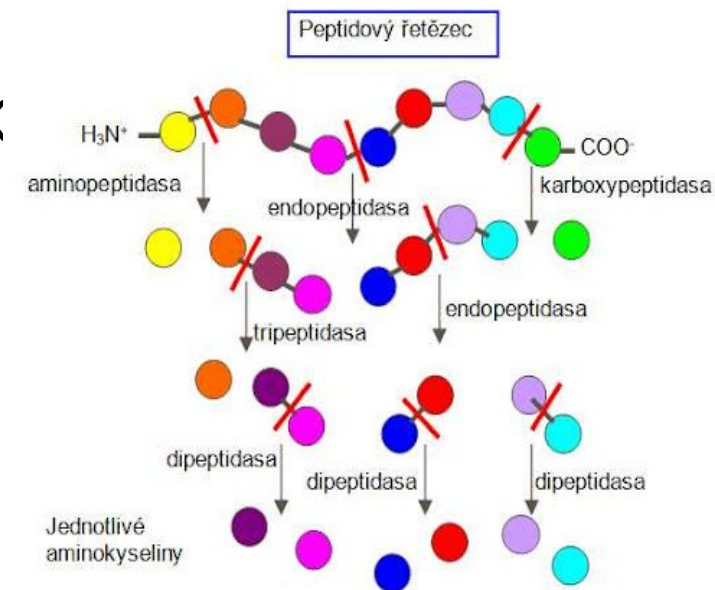
# Metabolismus aminokyselin

- AMK jsou
- přijímány v potravě a to v **proteinech**, které jsou
- **peptidasami** štěpeny na
- **oligopeptidy** až
- **AMK** a
- poté ve střevě **vstřebávány** střevní sliznicí.
- v krvi AMK vytvářejí část tělesné zásoby AMK – tzv. **pool** AMK
- krví jsou také přenášeny k cílovým tkáním, kde mohou být využity k **syntéze** plazmatických a intracelulárních proteinů.
- při dostatku AMK dochází k jejich **degradaci**

<https://www.vscht.cz/popularizace/doktorandi-pisou/antimikrobialni-peptidy>

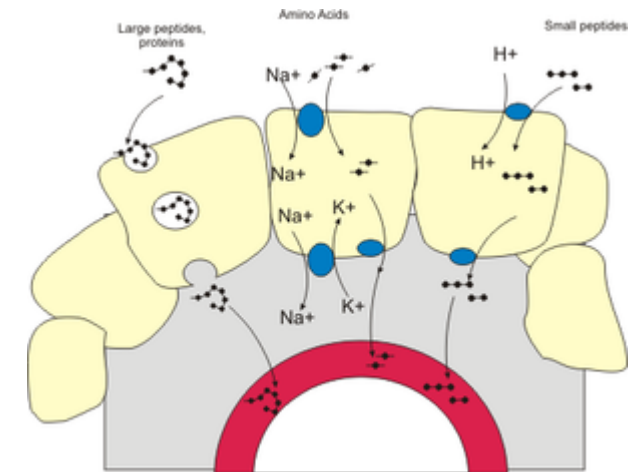


Frank Boumphrey M.D. 2009

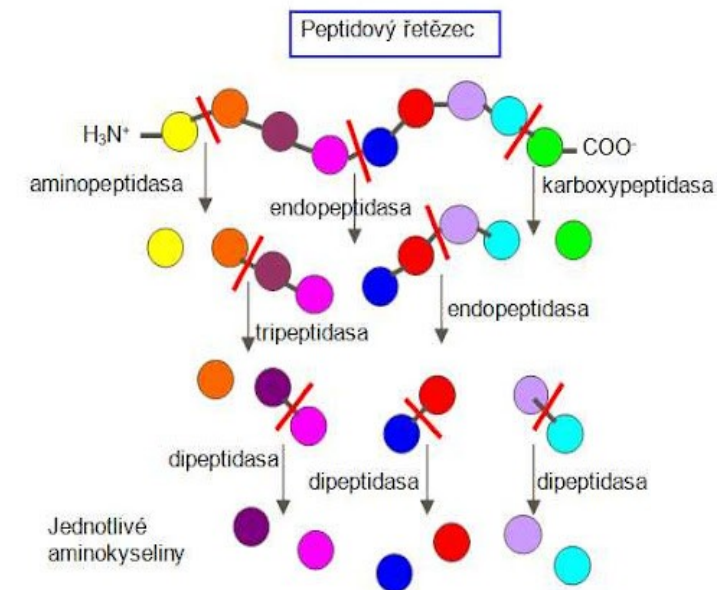


# 91. Metabolismus aminokyselin

- AMK jsou
- přijímány v potravě a to v **p.....** které jsou
- **p.....** štěpeny na
- **o.....** až
- ... a
- poté ve střevě **v.....y** střevní sliznicí.
- v krvi AMK vytvářejí část tělesné zásoby AMK – tzv. **p..l** AMK,
- krví jsou také přenášeny k cílovým tkáním, kde mohou být využity k **s.....** plazmatických a intracelulárních proteinů.
- při dostatku AMK dochází k jejich **d.....**



Frank Bounphrey M.D. 2009



# Metabolismus aminokyselin

Uveďte chemický vzorec amoniaku:

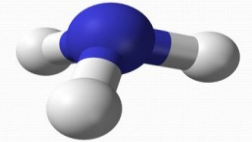


Charakterizujte amoniak z hlediska skupenství a fyzikálních vlastností:

➤  $\text{NH}_3$  je jedovatý, bezbarvý, štiplavě páchnoucí plyn

➤  $\text{NH}_3$  je lehčí než vzduch a při vdechování leptá a poškozuje sliznice

Obr. 1.: stavba molekuly amoniaku.



- Degradace **AMK** může probíhat 4 různými způsoby, přičemž první 3 z nich využívají koenzymu pyridoxalfosfátu a tvoří s ním tzv. Schiffovu bázi
- 1. **dekarboxylace** (dochází k odštěpení  $\text{CO}_2$  za katalýzy dekarboxylasou a vzniku biogenních aminů- sensoricky aktivní látky, např. v sýrech)
- 2. **transaminace** (reakce aminokyseliny s ketokyselinou, kdy dojde k výměně amino- a keto- skupiny, reakce je katalyzována transaminasami), nevratná reakce
- 3. změna R - **dehydratace**
- 4. oxidační **deaminace**: dochází k odštěpení  $\text{NH}_3$  a oxidaci na ketokyselinu, vzniklý  **$\text{NH}_3$  (čpavek) je odbouráván** v tzv. **močovinovém cyklu**
- Močovinový cyklus probíhá v  v **hepatocytech** a to částečně v cytosolu a částečně v **mitochondriích**.

Konečným produktem je **močovina**, která je krví transportována do **ledvin** a nakonec vylučována **močí**.



# 92. Metabolismus aminokyselin

Uveďte chemický vzorec amoniaku:

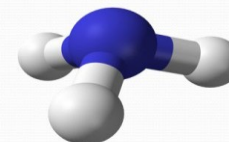


Charakterizujte amoniak z hlediska skupenství a fyzikálních vlastností:

➤  $\text{NH}_3$  je jedovatý, bezbarvý, štiplavě páchnoucí plyn

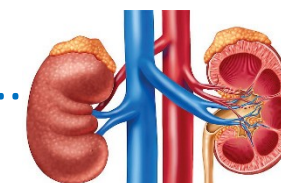
➤  $\text{NH}_3$  je lehčí než vzduch a při vdechování leptá a poškozuje sliznice

Obr. 1.: stavba molekuly amoniaku.



- Degradace ..... může probíhat 4 různými způsoby, přičemž první 3 z nich využívají koenzymu pyridoxalfosfátu a tvoří s ním tzv. Schiffovu bázi (obrázek 5.4):
  1. .... (dochází k odštěpení  $\text{CO}_2$  za katalýzy dekarboxylasou a vzniku biogenních aminů- sensoricky aktivní látky, např. v sýrech)
  2. .... (reakce aminokyseliny s ketokyselinou, kdy dojde k výměně amino- a keto- skupiny, reakce je katalyzována transaminasami), nevratná reakce
  3. změna R .....
  4. oxidační ..... (dochází k odštěpení  $\text{NH}_3$  a oxidaci na ketokyselinu, vzniklý  $\text{NH}_3$  (čpavek) je odbouráván v tzv. močovinovém cyklu)
- Močovinový cyklus probíhá v  v ..... a to částečně v cytosolu a částečně v .....

Konečným produktem je ....., která je krví transportována do .....  
nakonec vylučována .....



# Nadměrné vylučování AMK močí se nazývá aminoacidurie

- **primární** aminoacidurie je způsobena vrozenou metabolickou poruchou a
- **sekundární** aminoacidurie, kterou způsobuje buďto onemocnění jater, nebo porucha funkce ledvinných tubulů.
- Viz tabulka

| CHOROBNOST<br>INCIDENCE                                                                                                                                                                            | PRŮZKUMY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | PRŮJEDNA                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Homocystinurie<br>1 : 200 000                                                                                                                                                                      | - homocystein v krvi, dislokace čočky, deformity kostí, skolióza, patologické zlomeniny, mentální retardace, tromboembolické komplikace                                                                                                                                                                                                                               | porucha metabolismu methioninu<br>– defekt enzymu<br>cystathionin-β-syntasy                         |
| Cystinurie<br>1 : 7000 – 1 : 20 000                                                                                                                                                                | tvorba ledvinových kamenů již v dětství, cystinové krystalky v moči                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | defekt ledvinové tubulární reabsorpce - porucha transportu AMK – Cys, Lys, Arg                      |
| Cystinóza<br>1 : 40 000<br><br>a) infantilní – těžká<br><br>b) juvenilní<br><br>c) c. dospělých                                                                                                    | postihuje různé orgány: játra, slezinu, ledviny, kostní dřeň, lymfatické uzliny a oční rohovku<br>renální rachitida, trpasličí vzrůst, tubulární acidóza, hypokalemie a retinopatie<br>postižení glomerulů s proteinurií a postupným selháním ledvin, retinopatie<br>funkce ledvin není výrazně narušena, cystinové krystalky v rohovce, leukocytech a v kostní dřeni | porucha transportu cystinu přes membránu lyzosomů<br>- hromadění<br>krystalků cystinu v makrofázích |
| Fenylketonurie (hyperfenylalaninemie)<br>1 : 10 000<br><a href="https://zdravi.euro.cz/clanky/fenylketonurie-dieta-a-dusledky/">https://zdravi.euro.cz/clanky/fenylketonurie-dieta-a-dusledky/</a> | hromadění fenylalaninu v krvi (snaha o metabolizaci přes fenylpyruvát) a jeho vylučování do moče; potíže s krmením, zvracení, opožděný vývoj, neléčená f. - těžké mentální postižení                                                                                                                                                                                  | defekt v přeměně fenylalaninu na tyrosin - nedostatkem enzymu fenylalaninhydroxylasy                |
| Tyrosinemie I<br>1 : 100 000                                                                                                                                                                       | vylučování 4-hydroxyfenylpyruvátu při normální dietě; - tyrosin v krvi i moči, - methionin a a-fetoprotein v krvi, poškození jater a ledvin                                                                                                                                                                                                                           | deficit fumarylacetoacetáthydrolasy                                                                 |
| Tyrosinemie II (Tyrosinemie)                                                                                                                                                                       | - tyrosin v moči i krvi; zánět a následné léze v oku a na kůži, někdy mentální retardace                                                                                                                                                                                                                                                                              | nedostatek jaterního enzymu tyrosinaminotransferasy                                                 |
| Alkaptonurie<br>1 : 250 000                                                                                                                                                                        | vylučování homogentisátu do moče; tmavnutí moče po vystavení vzduchu a slunečnímu záření, nebo po zalkalizování, později artritické změny                                                                                                                                                                                                                             | defekt homogentisát oxidasy                                                                         |
| Leucinóza (Maple syrup urine disease)<br>1 : 200 000                                                                                                                                               | sladká vůně moči, vylučování a-oxoderivátů AMK – Leu, Ile a Val močí, hypoglykemie, acidóza, letargie, ztráta chuti k jídlu a zvracení; není-li zjištěna včas, vede k těžkému poškození mozku a smrti;                                                                                                                                                                | defekt dekarboxylasi<br>(nefunguje přeměna a-oxokyselin na acylCoA)                                 |
| Okulokutánní albinismus typu I<br>1 : 10 000                                                                                                                                                       | úplná absence melaninu, projevující se na pokožce, na vlasech i na očích, dochází k postižení                                                                                                                                                                                                                                                                         | nepřítomnost nebo nedostatek enzymu tyrosinasy, která přeměňuje tyrosin na melanin                  |

# Jakou mají proteiny v organismu funkci?

## Protein, z řec. proteios, čes. prvotní, primární, hlavní

- Polypeptidový řetězec bílkovin je složený ze 100 až 1000 proteinogenních AMK vzájemně spojených **peptidovou vazbou**
- Spojením 2-10 či 11-100 AMK vznikají dipeptidy, tripeptidy, oligopeptidy a polypeptidy.
- Proteiny se liší sekvencí – pořadím - AMK
- V organismu **peptidy** vznikají **štěpením** bílkovin nebo **syntézou** z AMK.
- Mezi peptidy patří
  - **hormony** (insulin, kortikotropin, endorfiny),
  - **glutathion** (silný antioxidant)
  - některá ATB (antimikrobiální peptidy z jedu divokých včel)
  - **cytostatika**
  - **jedy**

# 93. Jakou mají proteiny v organismu funkci?

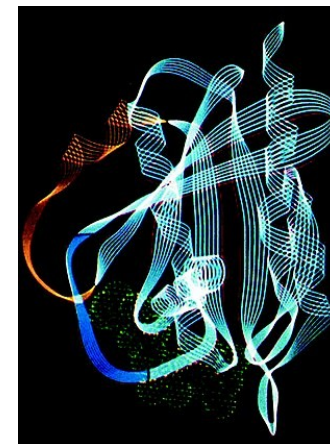
## Protein, z řec. proteios, čes. prvotní, primární, hlavní

- Polypeptidový řetězec bílkovin je složený ze 100 až 1000 proteinogenních AMK vzájemně spojených **p..... v.....**
- Spojením 2-10 či 11-100 AMK vznikají dipeptidy, tripeptidy, oligopeptidy a polypeptidy.
- Proteiny se liší sekvencí – pořadím - AMK
- V organismu **p.....** vznikají **š.....m** bílkovin nebo **s.....** z AMK.
- Mezi peptidy patří
  - **h...y** (insulin, kortikotropin, endorfiny),
  - **g.....n** (silný antioxidant)
  - některá ATB (antimikrobiální peptidy z jedu divokých včel)
  - **c.....a**
  - **J..y**

# Protein vs. peptid

- Nejednotnost hranice mezi peptidy a bílkovinami je dána tím, že dříve platilo:
- do počtu 50 AMK se jedná o peptid,
- při vyšším počtu pak o bílkovinu.
- V současnosti je posuzována poměrná molekulová hmotnost ( $M_r$ ), kdy do hodnoty  $M_r=10\ 000$  jde o **peptid**, nad tuto hodnotu o bílkovinu. To odpovídá zhruba **100 AMK**.

<https://cs.wikipedia.org/wiki/B%C3%ADlkovina>



# Rozdělení proteinů

Na rozdělení proteinů neexistuje žádný univerzální systém, můžeme je klasifikovat z několika hledisek.

Na základě rozpustnosti a tvaru

- **globulární** - sféroproteiny (např. albumin, globuliny; jsou **rozpuštěné ve vodě** a svým tvarem se blíží kouli) a
- **fibrilární** – skleroproteiny, které jsou ve **vodě nerozpuštěné**, mají vláknitou strukturu a v organismu plní podpůrnou a strukturní funkci (např. kolagen, keratin).

Podle složení

- **jednoduché** (obsahují pouze **AMK**)
- **složené** (obsahují i **nebílkovinnou část** - např. lipidy - lipoproteiny, sacharidy - glykoproteiny, nukleotidy - nukleoproteiny).

Z hlediska výskytu v organismu je lze rozdělit na

- svalové, krevní (plazmatické) a mléčné.

Podle funkce, kterou v organismu zajišťují, je můžeme rozdělit na:

- **enzymy** - katalyzují biochemické reakce (podrobněji viz kapitola 7)
- **strukturální** proteiny – převážně fibrilární, plní podpůrné funkce, poskytují buněčnou nebo tělesnou oporu (kosti, šlachy a kůže - kolagen, vlasy a nehty – kreatin)
- **transportní** proteiny – přenos látek krevním oběhem nebo přes buněčnou membránu (albumin – bilirubin, mastné kyseliny; transferin – železo; lipoproteiny – cholesterol; hemoglobin – kyslík)
- **kontraktilní** proteiny- aktin a myosin, fibrilární, umožňují pohyb (kontrakci a relaxaci) svalů
- **protilátky** – imunoglobuliny, obrana proti infekci
- **hormony** – regulační funkce (insulin)



# 94. Rozdělení proteinů

Na rozdělení proteinů neexistuje žádný univerzální systém, můžeme je klasifikovat z několika hledisek.

Na základě rozpustnosti a tvaru

- **g.....** - sféroproteiny (např. albumin, globuliny; jsou **r.....é v. v..ě** a svým tvarem se blíží kouli) a
- **f.....í** – skleroproteiny, které jsou ve **v..ě n.....é**, mají vláknitou strukturu a v organismu plní podpůrnou a strukturní funkci (např. kolagen, keratin).

Podle složení

- **J.....é** (obsahují pouze ...)
- **S.....é** (obsahují ... **i n.....u č..t** - např. lipidy - lipoproteiny, sacharidy - glykoproteiny, nukleotidy - nukleoproteiny).

Z hlediska výskytu v organismu lze rozdělit na

- svalové, krevní (plazmatické) a mléčné.

Podle funkce, kterou v organismu zajišťují, je můžeme rozdělit na:

- **e....y** - katalyzují biochemické reakce (podrobněji viz kapitola 7)
- **s.....í** proteiny – převážně fibrilární, plní podpůrné funkce, poskytují buněčnou nebo tělesnou oporu (kosti, šlachy a kůže - kolagen, vlasy a nehty – kreatin)
- **t.....í** proteiny – přenos látek krevním oběhem nebo přes buněčnou membránu (albumin – bilirubin, mastné kyseliny; transferin – železo; lipoproteiny – cholesterol; hemoglobin – kyslík)
- **k.....í** proteiny- aktin a myosin, fibrilární, umožňují pohyb (kontrakci a relaxaci) svalů
- **p.....y** – imunoglobuliny, obrana proti infekci
- **h....y** – regulační funkce (insulin)

# Struktura proteinů

<https://youtu.be/wvTv8TqWC48?si=BUyV3-s-0v3VezfK>

- Primární struktura polypeptidového řetězce je
  - určena pořadím jednotlivých AMK
  - je geneticky kódovaná v DNA
  - ovlivňuje biologickou aktivitu (**náhrada jediné AMK může snížit, nebo úplně odstranit biologickou aktivitu proteinu, čímž může být příčinou mnoha dědičných poruch**).
- Sekundární struktura
  - Je prostorové uspořádání řetězce AMK
  - vzniká tvorbou **vodíkových můstků** (mezi atomem kyslíku z  $-CO-$  skupiny a vodíku ze skupiny  $-NH-$ , případně  $-OH$ ) a
  - zaujímá tvar  $\alpha$  – šroubovice (v rámci stejné oblasti řetězce) nebo  $\beta$  – skládaného listu (mezi dvěma řetězci nebo z různých oblastí jednoho řetězce).
  - sekundární struktury velkých bílkovin jsou organizovány do domén, jejichž vzájemné vztahy popisuje
- Terciární struktura
  - Je to energeticky nejvýhodnější konformace, která je udržovaná disulfidovými můstky, iontovými a hydrofobními interakcemi.
  - Bílkoviny tvořené dvěma nebo více polypeptidovými řetězci (podjednotkami) zaujímají
- Kvartérní strukturu.

Proteiny tedy dělíme na primární, sekundární, terciární a kvartérní.

## 95. Struktura proteinů

- Co může způsobit náhrada i jediné AMK v peptidovém řetězci?
- .....
- Kde vznikají vodíkové můstky?
- .....

# Štěpení proteinů

<https://youtu.be/vwlwtY4kuUQ?si=SPRW1JHL6ITM8mkg>

- Potravou přijaté proteiny jsou
  - v trávicím traktu postupně rozštěpeny **proteolytickými enzymy – proteasami** na molekuly peptidů, které jsou
  - dále hydrolyzovány působením **aminopeptidas** na jednotlivé aminokyseliny.
  - aminokyseliny můžou sloužit jako zdroj stavebních jednotek pro syntézu tělu vlastních proteinů - **proteosyntézu**, nebo jsou
  - degradovány a **využity jako zdroj energie**.
- Endogenní proteiny (uvolněné do oběhu stárnutím buněk) jsou
  - opět **štěpeny proteolytickými enzymy** až na jednotlivé AMK, které jsou
  - dále **využity pro novou proteosyntézu**.
  - v krevním oběhu proto dochází ke změnám koncentrací některých proteinů v průběhu několika hodin nebo dnů.
- Za fyziologických podmínek není většina proteinů vylučována močí.
  - Glomerulární filtrací se do moče dostávají pouze bílkoviny **s molekulovou hmotností menší než 60 000** (např. amylasa).
  - Takto mohou do moče přecházet i určité fragmenty imunoglobulinů, které jsou produkovány u některých typů kostních nádorů a jejich nález má proto značný klinický význam.

# 96. Štěpení proteinů

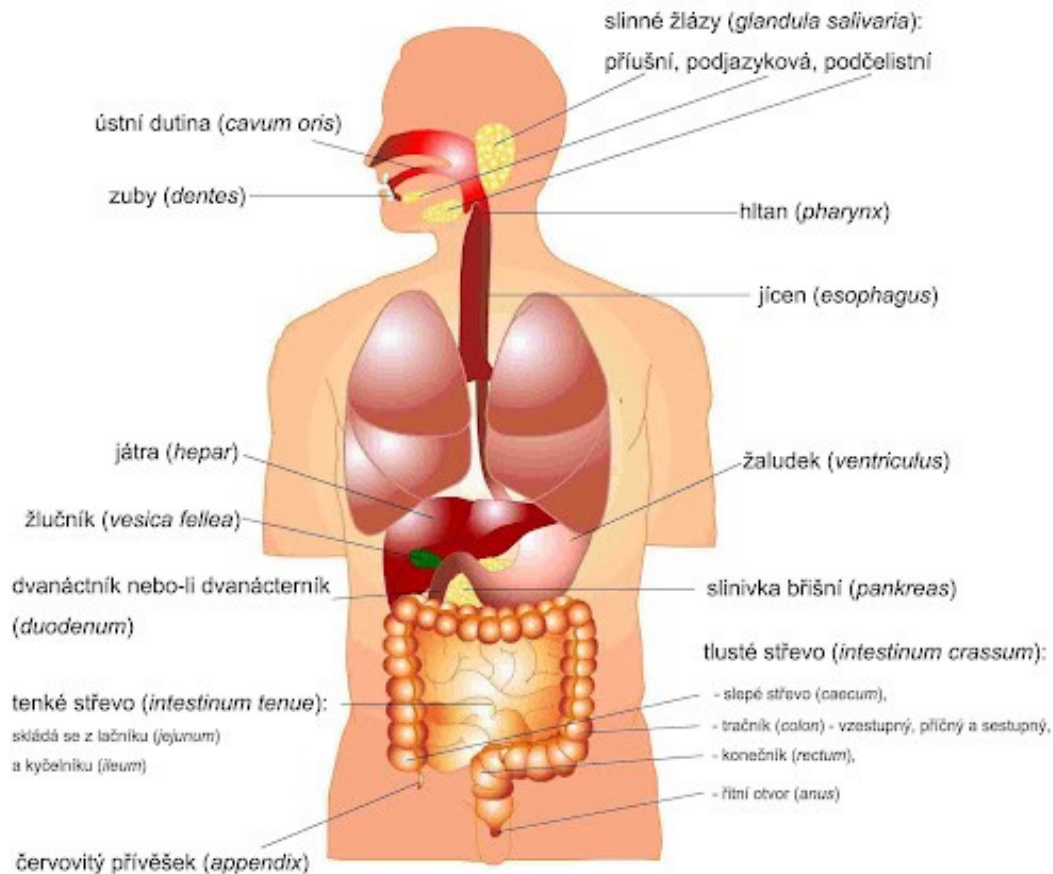
Potravou přijaté proteiny jsou

- .....
- .....
- .....
- .....

Endogenní proteiny

- .....
- .....

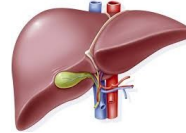
- Jaké bílkoviny se vylučují do moči?.....



# Které bílkoviny patří mezi reaktanty akutní fáze?



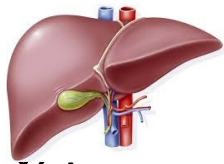
- V se v různých koncentracích vyskytuje celá řada s rozličnou funkcí, většina z nich je syntetizována v



- Specifickou skupinu tvoří tzv. **reaktanty akutní fáze zánětu**,
  - což jsou proteiny měnící svoji koncentraci v odpovědi na akutní zánět nebo u nekrotické tkáně. Podle toho jestli jejich koncentrace klesají či stoupají, rozlišujeme tzv. **negativní** respektive **pozitivní** reaktanty akutní fáze.
- K negativním reaktantům se řadí **albumin, prealbumin a transferin** a
- k pozitivním reaktantům **C-reaktivní protein,  $\alpha$ 1-antitrypsin, fibrinogen, haptoglobin a ceruloplasmin**.
- Další významnou skupinou proteinů jsou **imunoglobuliny (Ig)** – protilátky, které jsou produkovány B-lymfocyty a přímo se účastní imunitní odpovědi (humorální imunita). Imunoglobuliny lze rozdělit do pěti tříd: IgG, IgA, IgM, IgD a IgE. Přehled klinicky významných plazmatických proteinů a příčiny změn jejich koncentrací ukazuje tabulka

# 97. Které bílkoviny patří mezi reaktanty akutní fáze?

- V krevní plazmě se v různých koncentracích vyskytuje celá řada proteinů s rozličnou funkcí, většina z nich je syntetizována v



- Specifickou skupinu proteinů tvoří tzv. **reaktanty akutní fáze zánětu**,
  - což jsou proteiny měnící svoji koncentraci v odpovědi na akutní zánět nebo u nekrotizace tkáně. Podle toho, jestli jejich koncentrace klesají či stoupají, rozlišujeme tzv. **negativní** respektive **pozitivní** reaktanty akutní fáze.
- K negativním reaktantům se řadí a....., p....., t.....
- k pozitivním reaktantům C.....,  $\alpha$ 1....., f....., h..... a C.....
- Další významnou skupinou proteinů jsou **imunoglobuliny** (Ig) – protilátky, které jsou produkovány B-lymfocyty a přímo se účastní imunitní odpovědi (humorální imunita). Imunoglobuliny lze rozdělit do pěti tříd: IgG, IgA, IgM, IgD a IgE. Přehled klinicky významných plazmatických proteinů a příčiny změn jejich koncentrací ukazuje tabulka

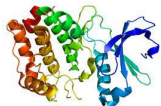
[https://youtu.be/x-UpE\\_2KVtg?si=OntXESivmiGONIPi](https://youtu.be/x-UpE_2KVtg?si=OntXESivmiGONIPi)



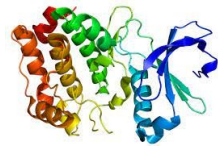
| Protein                                                                              | Funkce                                                                                      | Snížené hodnoty                                                                                                                                                | Zvýšené hodnoty                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prealbumin</b>                                                                    | transport hormonů štítné žlázy                                                              | malnutrice<br>akutní fáze zánětu<br>jaterní poruchy<br>maligní tumory<br>ztráty bílkovin                                                                       | chronické infekce močových cest                                                                                                  |
| <b>Albumin</b>                                                                       | nejvýznamnější transportní protein, udržení onkotického tlaku, proteinová rezerva organismu | akutní fáze zánětu<br>jaterní léze<br>nekrózy tkání<br>maligní tumory<br>ztráty bílkovin<br>malnutrice                                                         | dehydratace<br>průjemy                                                                                                           |
| <b><math>\alpha</math>1-antitrypsin<br/>(<math>\alpha</math>1-inhibitor proteas)</b> | inhibitor serinových proteas (např. elastasa)                                               | plicní choroby<br>těžké jaterní poškození<br>nefrotický syndrom<br>malnutrice<br>kachexie<br>vrozená deficeience - onemocnění plic (emfyzém) a jater (cirhóza) | akutní a chronické záněty<br>maligní tumory<br>nekrózy<br>hematologické abnormality<br>pobyt ve znečištěném ovzduší<br>gravidita |
| <b><math>\alpha</math>1-kyselý glykoprotein (orosomukoid)</b>                        | inaktivace progesteronu, ovlivňuje farmakokinetiku bazických farmak                         | jaterní poškození<br>akutní renální poškození<br>malnutrice<br>kachexie<br>perorální antikoncepce                                                              | akutní a chronické záněty<br>maligní tumory<br>kolagenózy<br>stresový syndrom                                                    |
| <b>Haptoglobin</b>                                                                   | vychytává volný hemoglobin a transportuje ho do retikuloendoteliálního systému k odbourání  | jaterní onemocnění<br>hemolytické anémie                                                                                                                       | akutní záněty<br>maligní tumory<br>infarkt myokardu                                                                              |
| <b>Ceruloplasmin</b>                                                                 | vazba a přenos mědi (váže až 90 % mědi v séru), oxidasaová aktivita (polyaminové a          | Wilsonova choroba<br>podvýživa<br>hepatitida                                                                                                                   | akutní a chronické záněty<br>maligní tumory<br>gravidita                                                                         |

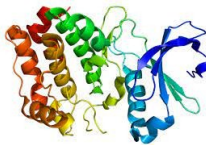
## 98. Co zvyšuje/snižuje v plazmě?

- odbourávání buněk .....
- snížená syntéza nebo zvýšené ztráty močí.....

Proto někdy z diagnostického hlediska stačí průkaz přítomnosti  ve vzorku, jindy je nutné stanovit koncentraci  k čemuž v klinické biochemii slouží celá řada technik od nespecifických testů až po speciální specifické metody.

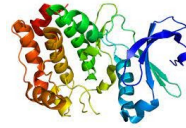
## 98. Co zvyšuje/snižuje v plazmě?

- odbourávání buněk    proteiny zvyšuje
- snížená syntéza nebo zvýšené ztráty močí proteiny snižuje 

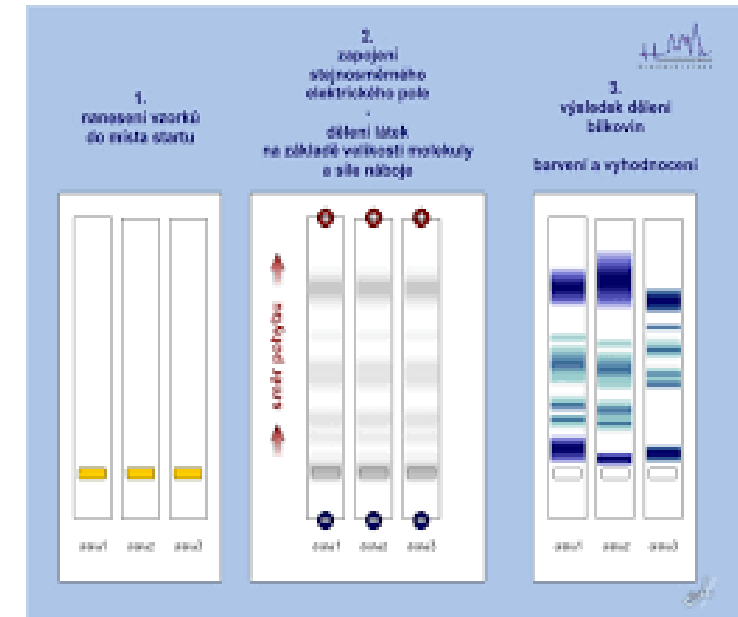
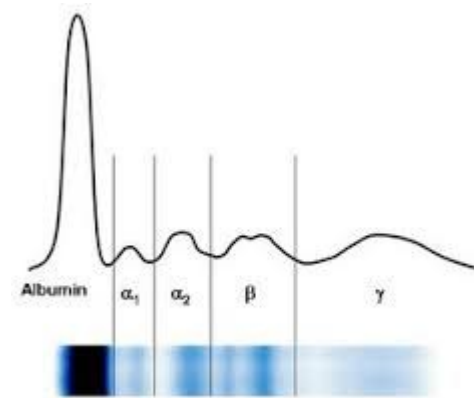
Proto někdy pro dg. stačí průkaz přítomnosti  ve vzorku, jindy je nutné stanovit koncentraci 

# K čemu slouží ELFO?

- Fyziologická koncentrace celkových plazmatických proteinů je **65-85 g/l**,
  - ↑: dehydratace, intenzivní cvičení, infekce, nádory
  - ↓ GIT nádory, onemocnění jater, podvýživa
- Jednou ze základních technik diagnostiky proteinů je elektroforéza, při které se dělí na **5 frakcí (zón)** podle pohyblivosti v elektrickém poli na:
  - 1) **albumin** – relativní zastoupení: 52–68 %
  - 2) **α1 – globuliny** – relativní zastoupení: 2,4–4,4 %
  - 3) **α2 – globuliny** – relativní zastoupení: 6,1–10,1 %
  - 4) **β – globuliny** – relativní zastoupení: 8,0–14,5 %
  - 5) **γ- globuliny** – relativní zastoupení: 10,0–21,0 %.
- Určitá změna elektroforetických frakcí souvisí s daným patologickým stavem např.
  - ↓ frakce albuminu: nefrotický sy
  - ↑ g- globuliny: infekce, záněty
- Fyziologické koncentrace nejvýznamnějších proteinů v plazmě, metody jejich stanovení a příslušnost k elektroforetické frakci jsou v tabulce.

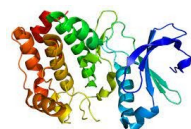


je **65-85 g/l**,

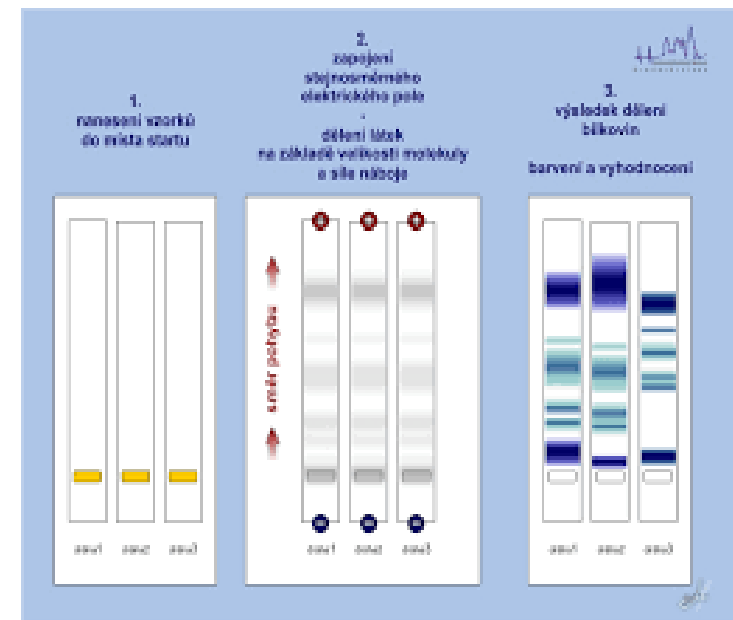
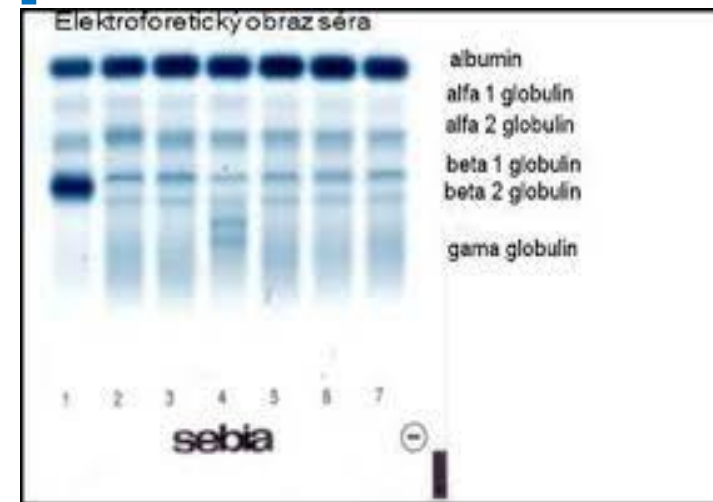
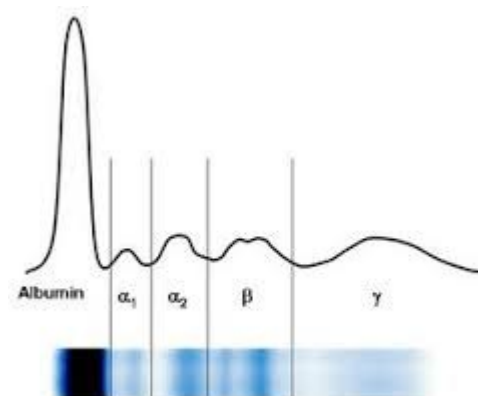


# 99.K čemu slouží ELFO?

- Fyziologická koncentrace celkových plazmatických
  - ↑: dehydratace, intenzivní cvičení, infekce, nádory
  - ↓ GIT nádory, onemocnění jater, podvýživa
- Jednou ze základních technik diagnostiky proteinů je elektroforéza, při které se  dělí na . frakcí (zón) podle pohyblivosti v elektrickém poli na:
  - 1) ..... – relativní zastoupení: 52–68 %
  - 2) ..... – relativní zastoupení: 2,4–4,4 %
  - 3) ..... – relativní zastoupení: 6,1–10,1 %
  - 4) ..... – relativní zastoupení: 8,0–14,5 %
  - 5) ..... – relativní zastoupení: 10,0–21,0 %.
- Určitá změna elektroforetických frakcí souvisí s daným patologickým stavem např.
  - ↓ frakce albuminu: nefrotický sy
  - ↑ g- globuliny: infekce, záněty
- Fyziologické koncentrace nejvýznamnějších proteinů v plazmě, metody jejich stanovení a příslušnost k elektroforetické frakci jsou v tabulce.



je ..... g/l,



# 100. Spojte frakce ELFO s % zastoupením

## Frakce ELFO

- albumin
- $\alpha$ 1 – globuliny
- $\alpha$ 2 – globuliny
- $\beta$  - globuliny
- $\gamma$ - globuliny

## Hodnoty v %

- 8,0–14,5
- 6,1–10,1
- 10,0–21,0
- 52–68
- 2,4–4,4

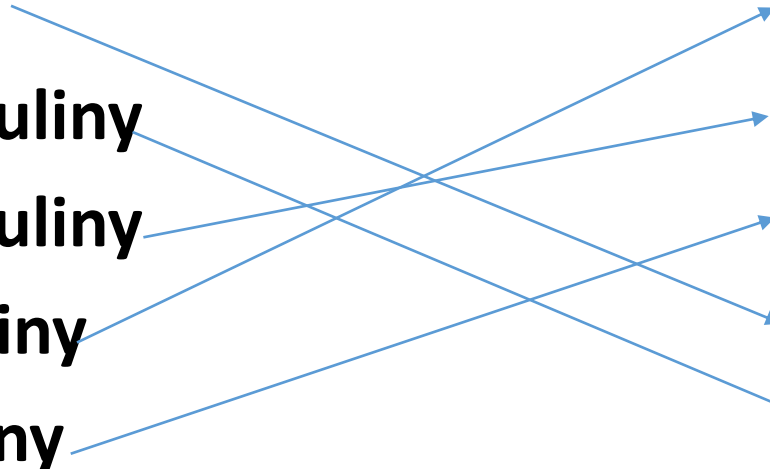
# 100. Spojte frakce ELFO s % zastoupením

## Frakce ELFO

- albumin
- $\alpha 1$  – globuliny
- $\alpha 2$  – globuliny
- $\beta$  - globuliny
- $\gamma$ - globuliny

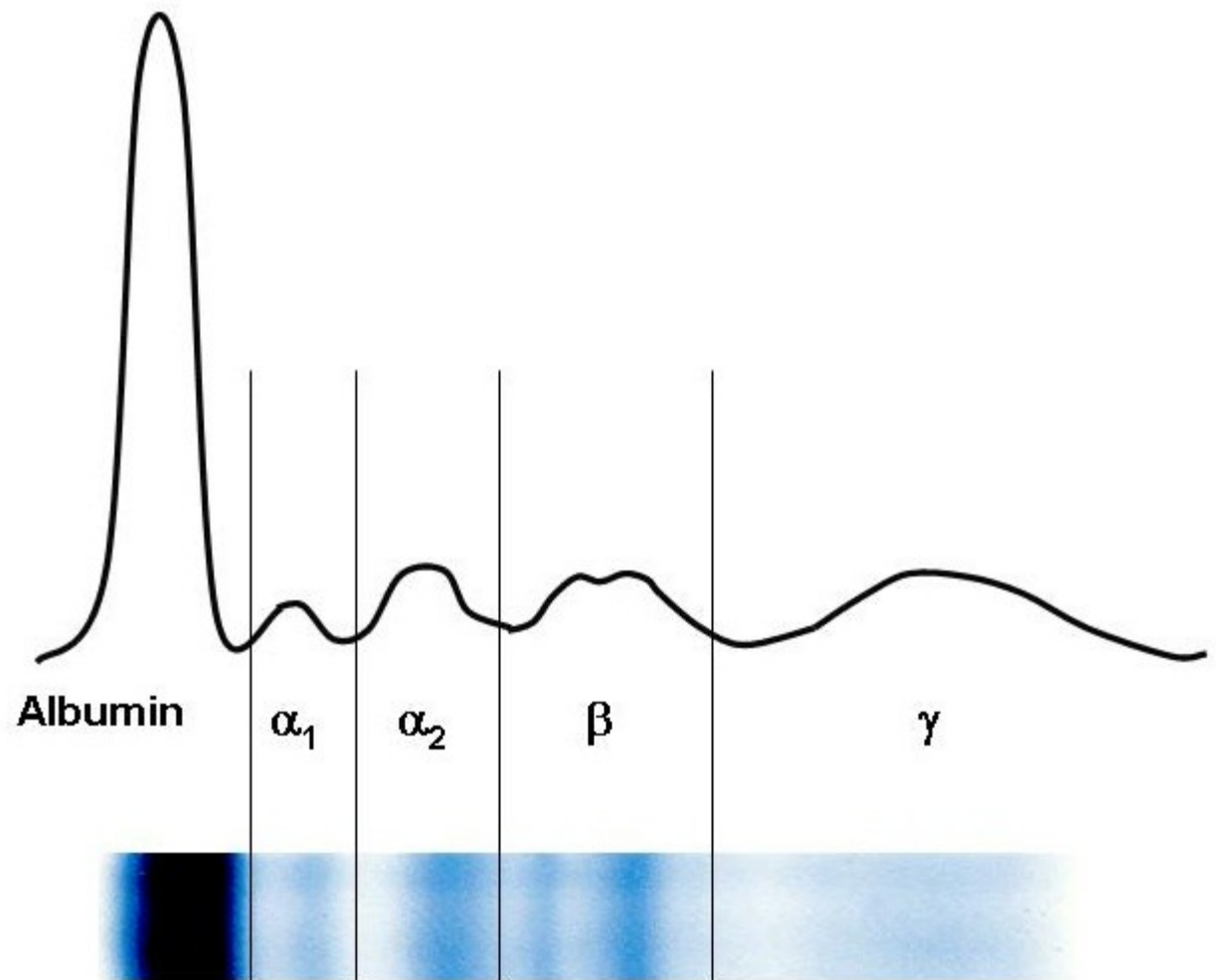
## Hodnoty v %

- 8,0–14,5
- 6,1–10,1
- 10,0–21,0
- 52–68
- 2,4–4,4



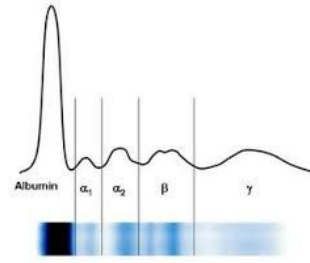


| Rerenční hodnoty jednotlivých elektroforetických frakcí |                         |               |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|---------------|
| Název frakce                                            | Hodnoty v relativních % | Hodnoty v g/l |
| Albumin                                                 | 55–69                   | 35–44         |
| $\alpha_1$                                              | 1,5–4                   | 1–3           |
| $\alpha_2$                                              | 8–13                    | 5–8           |
| $\beta$                                                 | 7–15                    | 4–10          |
| $\gamma$                                                | 9–18                    | 5–12          |



| Protein                                  | Fyziologické rozmezí v plazmě [g/l]               | Metoda stanovení   | Elektroforetická frakce |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| prealbumin                               | 0,2–0,4                                           | nefelometrie       | prealbumin              |
| albumin                                  | sérum 35–53<br>moč < 10mg/l<br>likvor 120-300mg/l | fotometrie         | albumin                 |
| α1-antitrypsin<br>(α1-inhibitor proteas) | 0,9–2,0                                           | nefelometrie       | α1 - globuliny          |
| α1-kyselý glykoprotein<br>(orosomukoid)  | 0,5–1,2                                           | nefelometrie       |                         |
| haptoglobin                              | 0,3–2,0                                           | nefelometrie       | α2 - globuliny          |
| ceruloplasmin                            | 0,2–0,6                                           | nefelometrie       |                         |
| transferin                               | 2,0–3,6                                           | imunoturbidimetrie | β - globuliny           |
| fibrinogen                               | 2–4                                               | koagulačně         |                         |
| C-reaktivní protein                      | < 7 mg/l                                          | turbidimetrie      | γ- globuliny            |
| IgG                                      | 7,0–16,0                                          | imunoturbidimetrie |                         |
| IgA                                      | 0,7–4,0                                           | imunoturbidimetrie |                         |
|                                          |                                                   | imunoturbidimetrie |                         |

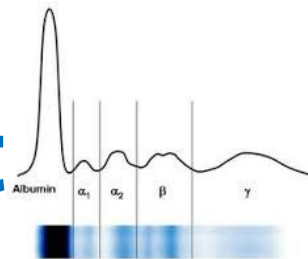
# ELFO princip metody



- Elektroforéza (ELFO) je založena na **pohybu nabitých částic v elektrickém poli. Proteiny se pohybují směrem k anodě.**
- Stanovované látky musí mít charakter **iontů** nebo amfolytů. Bílkoviny patří mezi amfolyty, které mohou nabývat kladného i záporného náboje v závislosti na pH pufru, při kterém elektroforéza probíhá.
- **Je-li směs nabitých částic vystavena působení elektrického pole, začnou se molekuly látek pohybovat.**
- Pohyblivost bílkovin je ovlivněna těmito faktory:
  - charakterem dělené látky (velikost náboje, tvar a velikost molekul, relativní molekulová hmotnost);
  - vlastnostmi prostředí, ve kterém dělení probíhá (hodnota pH, iontová síla, napětí, proud).

[https://www.wikiskripta.eu/w/Elektrofor%C3%A9za\\_b%C3%ADlkovin\\_v\\_s%C3%A9ru](https://www.wikiskripta.eu/w/Elektrofor%C3%A9za_b%C3%ADlkovin_v_s%C3%A9ru)

# 101. ELFO princip met



- Na jakém principu je založena Elektroforéza (ELFO)
- .....
- Jakým směrem se pohybují proteiny ?
- .....
- Jaký charakter musí mít stanovovaná látka?
- .....
- Za jakých okolností se začnou nabité částice pohybovat?
- .....
- Čím je ovlivněna pohyblivost bílkovin
  - .....
  - .....

[https://www.wikiskripta.eu/w/Elektrofor%C3%A9za\\_b%C3%ADlkovin\\_v\\_s%C3%A9ru](https://www.wikiskripta.eu/w/Elektrofor%C3%A9za_b%C3%ADlkovin_v_s%C3%A9ru)

# ELFO

- V klinicko-biochemické praxi se nejčastěji setkáváme s elektroforézou **na acetátcelulózových foliích nebo na agarózovém gelu**.
- Molekuly se tedy dělí především podle svého náboje.

# ELFO provedení

- Kapka séra je přidána na sklíčko s elektroforetickým **agarózovým gelem**
- rozprostřena po „startovní čáře“, kolmo na směr budoucího elektrického pole.
- poté je vystavena účinkům **elektrického pole** v elektroforetické vaně.
- vlivem elektrického pole začínají proteiny **migrovat** v agarózovém gelu.  
<https://youtu.be/NL1usCc0n38?si=9iduTn8n6HloH1m5>
- <https://youtu.be/GUXKQBknYQo?si=ZgQnyJUa7VaJdCQA> (názorné)
- [https://youtu.be/ZDZUAleWX78?si=TU9\\_qwBfggVyE86](https://youtu.be/ZDZUAleWX78?si=TU9_qwBfggVyE86) (komiks)
- Po uplynutí určité doby (např. 30 minut při napětí 120 V) se bílkoviny v gelu **denaturují** („fixují“), zpravidla působením [alkoholu](#) (metanolu) a kyselin (kyseliny octové). Tím se zabrání jejich difuzi nebo vymytí z gelu v dalších krocích.
- Poté se bílkoviny **obarví** vhodným organickým barvivem (např. amidočerní).
- Poloha jednotlivých frakcí a koncentrace bílkovin v nich se poté hodnotí pomocí [denzitometrie](#).

# 102. ELFO provedení

- Kapka séra je přidána na sklíčko s elektroforetickým **a..... g.....**
- rozprostřena po „startovní čáře“, kolmo na směr budoucího elektrického pole.
- poté je vystavena účinkům **e..... p...** v elektroforetické vaně.
- vlivem elektrického pole začínají proteiny **m.....** v agarózovém gelu.  
<https://youtu.be/NL1usCc0n38?si=9iduTn8n6HloH1m5>
- <https://youtu.be/GUXKQBknYQo?si=ZgQnyJUa7VaJdCQA> (názorné)
- [https://youtu.be/ZDZUAleWX78?si=TU9\\_qwBfggVyE86](https://youtu.be/ZDZUAleWX78?si=TU9_qwBfggVyE86) (komiks)
- Po uplynutí určité doby (např. 30 minut při napětí 120 V) se bílkoviny v gelu **d.....** („fixují“), zpravidla působením alkoholů (metanolu) a kyselin (kyseliny octové). Tím se zabrání jejich difuzi nebo vymytí z gelu v dalších krocích.
- Poté se bílkoviny **o.....** vhodným organickým barvivem (např. amidočerní).
- Poloha jednotlivých frakcí a koncentrace bílkovin v nich se poté hodnotí pomocí denzitometrie.

# ELFO u patologických stavů

- [https://www.wikiskripta.eu/w/Elektrofor%C3%A9za\\_b%C3%ADlko\\_v\\_s%C3%A9ru](https://www.wikiskripta.eu/w/Elektrofor%C3%A9za_b%C3%ADlko_v_s%C3%A9ru)



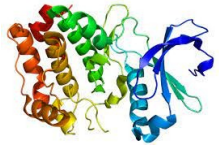
# 103. Vysvětlete, jaké změny ELFO nastanou u

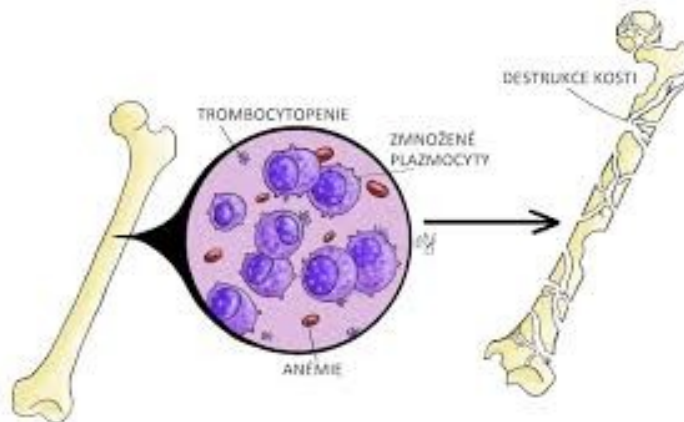
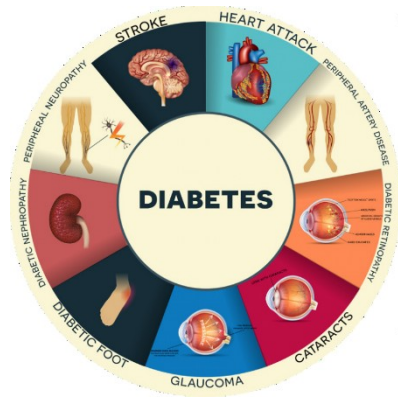
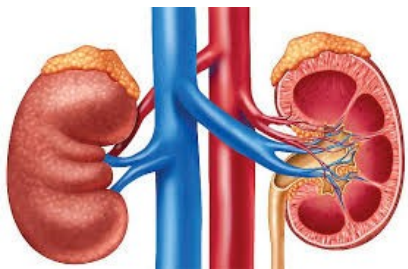
- 1. akutních inf. onemocnění.....
- 2. chronického zánětu.....
- 3. chronické RA aktivní.....
- 4. chronického onemocnění jater.....
- 5. nefrotického syndromu.....
- 6. myelomu.....

# 103. Vysvětlete, jaké změny ELFO nastanou u

- 1. akutních inf. onemocnění  $\downarrow$  AI  $\uparrow$   $\alpha 1$   $\uparrow$   $\alpha 2$
- 2. chronického zánětu  $\downarrow$  /N AI  $\uparrow$   $\gamma$
- 3. chronické RA aktivní  $\downarrow$  AI  $\uparrow$   $\alpha 1$   $\uparrow$   $\alpha 2$   $\uparrow$   $\gamma$
- 4. chronického onemocnění jater  $\downarrow$  AI  $\downarrow$   $\alpha 1$   $\downarrow$   $\alpha 2$   $\downarrow$   $\beta$   $\downarrow$   $\gamma$
- 5. nefrotického syndromu  $\downarrow$  AI  $\uparrow$   $\alpha 2$   $\uparrow$   $\beta$   $\downarrow$  /N  $\gamma$
- 6. myelomu  $\downarrow$  AI  $\downarrow$   $\alpha 1$   $\downarrow$   $\alpha 2$   $\uparrow$   $\beta$   $\uparrow$   $\gamma$

# Pro jaké stavy je typická urie?

- Pro posouzení většiny klinických stavů stačí průkaz přítomnosti  v 
- Stanovení koncentrace určitého  se provádí ve sbírané moči.
- Fyziologická koncentrace  v moči je **0,15 g/24 hodin**
- K proteinurii může docházet u
  - poškození **ledvin** - způsobena především zvýšeným vylučováním albuminu (albuminurie).
  - **mnohočetného myelomu**
  - **hypertonie**
  - **DM** - dochází ke zvýšeným ztrátám albuminu v kapilárních cévách tzv. **mikroalbuminurii**, která je ukazatelem cévního poškození (**diabetická nefropatie** a **retinopatie**).
- Nízká koncentrace  nemá klinický význam.



# 104. Pro jaké stavy je typická

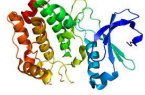
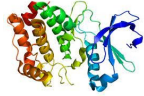


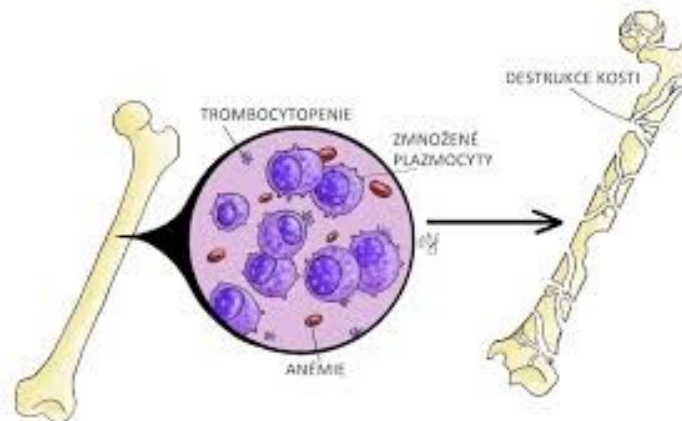
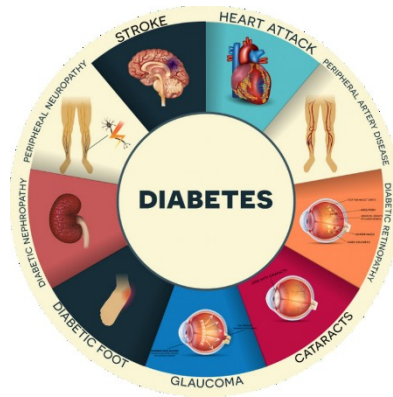
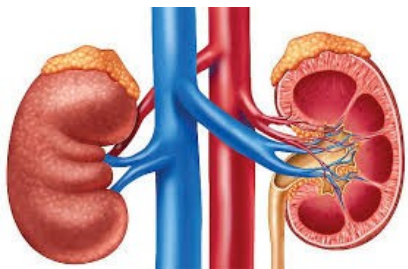
u



v



- Pro posouzení většiny klinických stavů stačí průkaz přítomnosti
- Stanovení koncentrace určitého  se provádí ve sbírané moči.
- Fyziologická koncentrace  v moči je ..... hodin
- K proteinurii může docházet u
  - poškození ..... - způsobena především zvýšeným vylučováním albuminu (albuminurie).
  - .....
  - .....
  - .. - dochází ke zvýšeným ztrátám albuminu v kapilárních cévách tzv. m.....i, která je ukazatelem cévního poškození (d.....á n.....e a r.....e).
- Nízká koncentrace  nemá klinický význam.

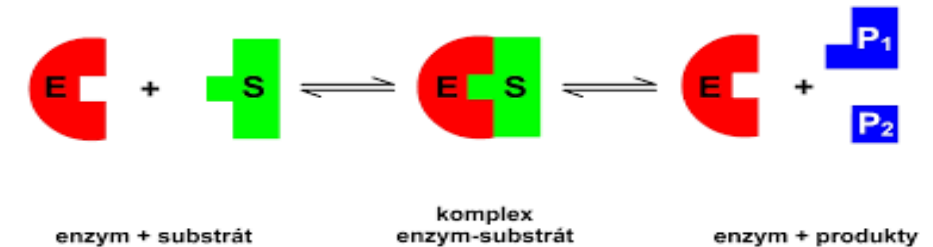


# K čemu slouží enzymy?

<https://youtu.be/yk14dOOvwMk?si=kPRIT2ohiCqGBry->

<https://www.youtube.com/watch?v=ozdO1mLXBQE>

- **Enzymy** jsou součástí všech živých systémů a slouží v nich jako **biokatalyzátory** urychlující chemické reakce.
- Při **enzymatických** reakcích se **substrát (nebo několik substrátů)** přeměňuje na **produkt**.
- **Enzymy** jsou
  - **druhově** (každý biologický druh má své vlastní **enzymy**),
  - **účinkově** (každá biochemická reakce má svůj **enzym** a
  - **substrátově specifické** (každý **substrát** má svůj **enzym**).



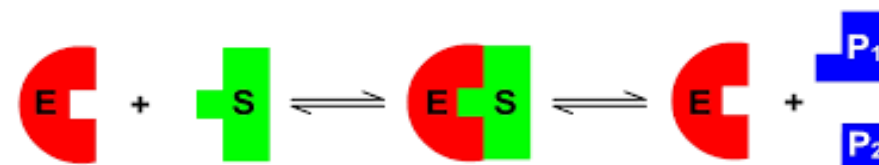
Předností **enzymů** jako katalyzátorů biochemických reakcí je jejich schopnost fungovat při nízké reakční teplotě (20–40 °C) a možnost snadné regulace jejich účinku a to i na několika úrovních.

- Podle místa působení můžeme **enzymy** rozdělit na **intracelulární** a **extracelulární**.
  - Většina **enzymů** působí uvnitř buňky, ve které vznikly;
  - extracelulární **enzymy** jsou z buněk vylučovány do tělních tekutin (krev, trávicí šťávy).



# 105. K čemu slouží enzymy?

- ..... jsou součástí všech živých systémů a slouží v nich jako **b.....y** urychlující chemické reakce.
- Při enzymatických reakcích se ..... přeměňuje na **produkt**.
- ..... jsou
  - **druhově** (každý biologický druh má své vlastní .....),
  - **účinkově** (každá biochemická reakce má svůj ..... a
  - **substrátově specifické** (každý ..... má svůj .....).



Předností ..... jako katalyzátorů biochemických reakcí je jejich schopnost fungovat při nízké reakční teplotě (20–40 °C) a možnost snadné regulace jejich účinku a to i na několika úrovních.

- Podle místa působení můžeme ..... rozdělit na **intracelulární** a **extracelulární**.
  - Většina ..... působí uvnitř buňky, ve které vznikly;
  - Extracelulární ..... jsou z buněk vylučovány do tělních tekutin (krev, trávicí šťávy).

# Enzymy

- bílkovinná část enzymu se nazývá **apoenzym**
- nebílkovinná část enzymu je **kofaktor**.
  - Kofaktorem může být **anorganická** látka (kovový iont, např.  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), enzym se nazývá metaloenzym
  - **organická** sloučenina – enzym se nazývá koenzym
  - **obě** složky najednou

Kofaktory mohou být

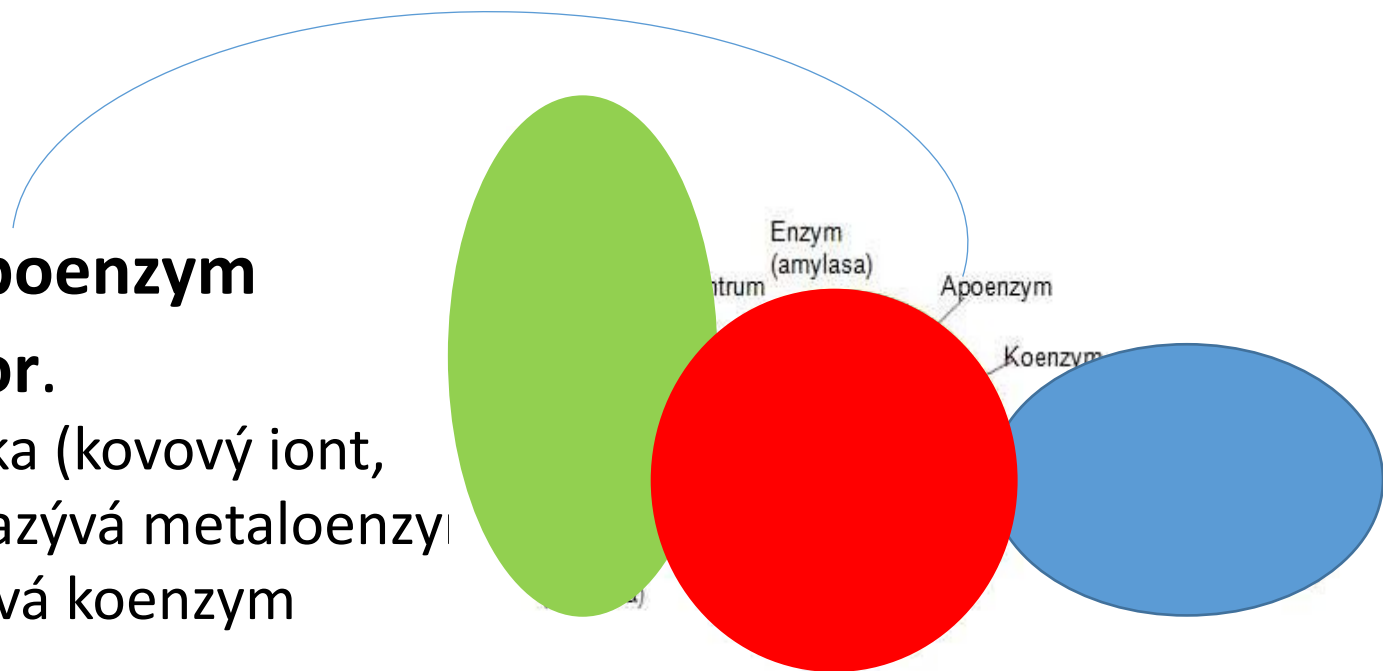
integrální součástí enzymu (stálá vazba, takto vázané koenzymy se nazývají **prostetické skupiny**) nebo na enzym **vázány volně** (přechodná vazba).

Komplex apoenzymu a kofaktoru tvoří katalyticky aktivní **holoenzym**.

Oblast **enzymu**, kde dochází k vazbě **substrátu**, se nazývá **aktivní místo** enzymu.

V aktivním místě se rozlišují skupiny odpovědné za vazbu substrátu (**vazebné místo**) a skupiny odpovědné za vlastní chemickou přeměnu (katalytické skupiny, katalytické místo).

**Prostorové uspořádání (konformace) aktivního místa určuje substrátovou specifitu – aktivní místo musí svým tvarem přesně odpovídat tvaru molekuly substrátu.**



# 106. Enzymy

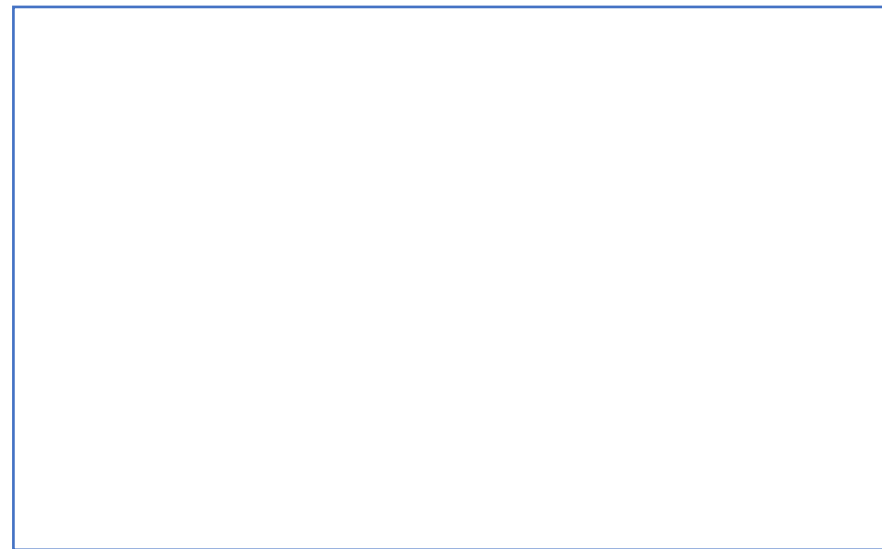
- Nakreslete obrázek z předchozího snímku

- Které 3 složky budou na obrázku ?

- .....

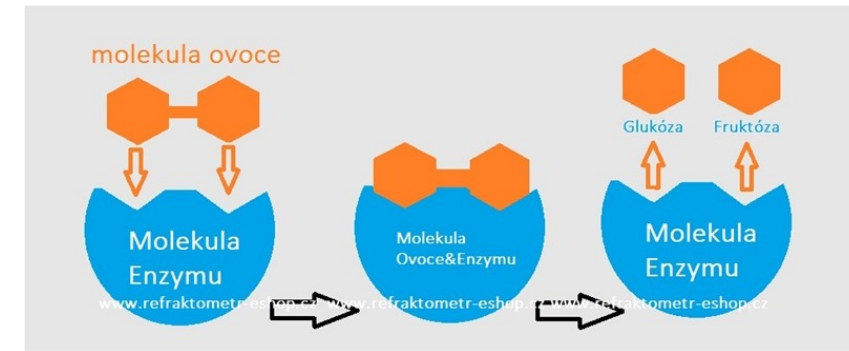
- .....

- .....





# Názvosloví enzymů



- Celá řada enzymů má **triviální** název, zakončený koncovkou –in (např. ptyalin, pepsin, trypsin, erepsin).
- **Systematický** název enzymu je tvořen označením substrátu, názvu katalyzované reakce a zakončením –asa (např. laktát-dehydrogen- asa).
- Podle typu katalyzované reakce rozdělujeme enzymy celkem do šesti tříd:
  - **oxidoreduktasy** – katalyzují oxidoredukční reakce (přenos el., H<sup>+</sup> nebo O<sub>2</sub>)
  - **transferasy** – katalyzují přenos skupin atomů
  - **hydrolasy** – katalyzují hydrolytické štěpení vazeb
  - **lyasy** - katalyzují nehydrolytické štěpení vazeb
  - **isomerasy** – katalyzují isomerační reakce
  - **ligasy** – katalyzují tvorbu vazeb spojených se spotřebou energie (např. za současného rozkladu ATP)

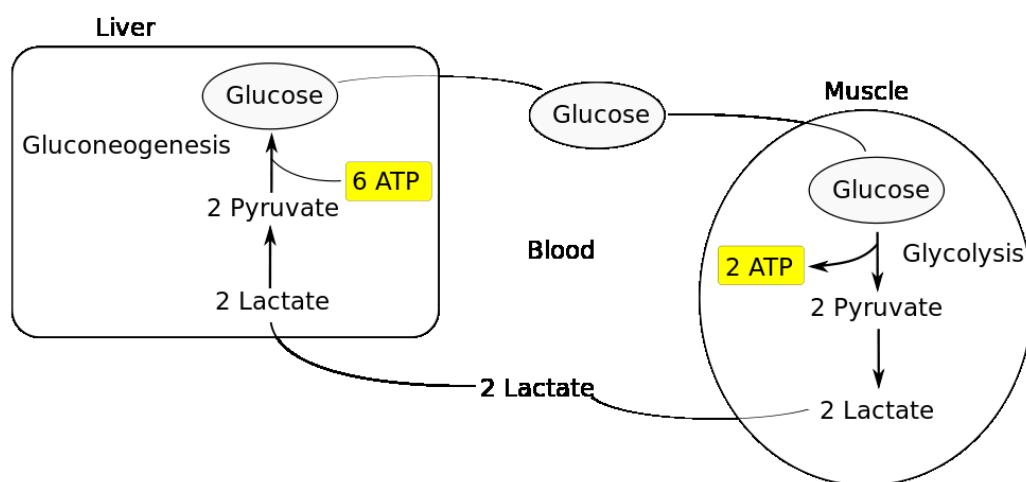
Každému enzymu je přiřazen speciální EC (Enzyme Commission) kód podle International Union of Biochemistry (IUB).

# Oxidoreduktázy

katalyzují oxidoredukční reakce (tj. přenos elektronů, protonů nebo reakce s kyslíkem).

např. **alkoholdehydrogenasa (ADH)** katalyzuje přeměnu ethanolu na acetaldehyd a **laktátdehydrogenasa (LDH)**, která katalyzuje přeměnu pyruvátu na laktát (LDH nespecifický marker rozpadu buněk)

<http://www.st>



[enzymy.html](http://www.st)

[https://www.wikiskripta.eu/w/Lakt%C3%A1t#/media/Soubor:Cori\\_Cycle.SVG](https://www.wikiskripta.eu/w/Lakt%C3%A1t#/media/Soubor:Cori_Cycle.SVG)

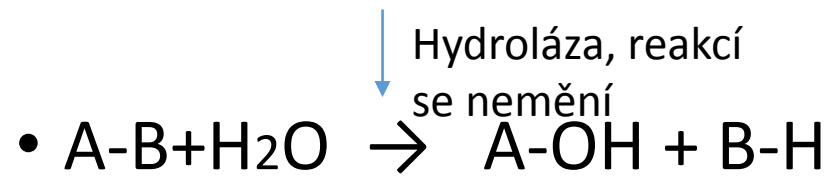
# Transferázy

- katalyzují přenos skupin atomů
- Např. **aminotransferasa** nebo **glutamyltransferasa**, katalyzující přenos aminoskupin.

[http://www.studiumbiochemie.cz/prirodni\\_latky\\_enzymy.html](http://www.studiumbiochemie.cz/prirodni_latky_enzymy.html)

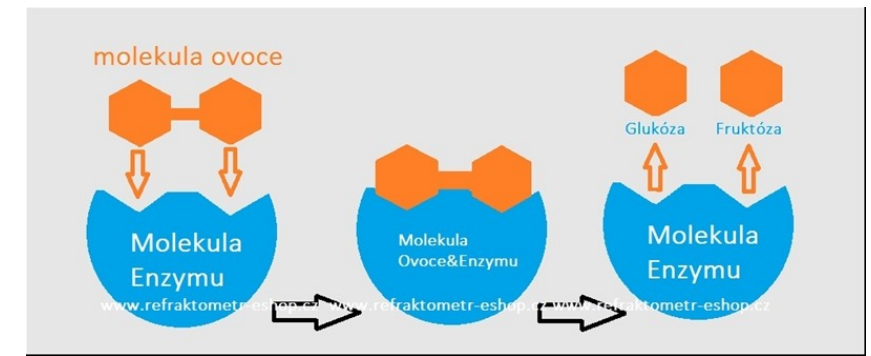
# Hydrolázy

- Katalyzuje rozkladnou reakci, kde je činitelem voda. Katalyzuje tedy hydrolytické štěpení.



- Původní látka je vodou rozkládána na nové produkty.
- Např.: amyláza, chymotrypsin, laktáza, lipáza, trypsin, ureáza, pepsin aj. <https://cs.wikipedia.org/wiki/Hydrol%C3%A1za>

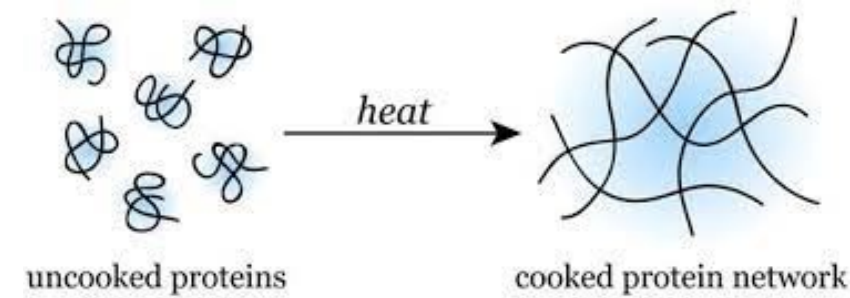
# 107. Názvosloví enzymů



- Celá řada enzymů má **t.....í** název, zakončený koncovkou –in (např. ptyalin, pepsin, trypsin, erepsin).
- **S.....ý** název enzymu je tvořen označením substrátu, názvu katalyzované reakce a zakončením –asa (např. laktát-dehydrogen- asa).
- Podle typu katalyzované reakce rozdělujeme enzymy celkem do šesti tříd:
  - **o.....y** – katalyzují oxidoredukční reakce (přenos el., H<sup>+</sup> nebo O<sub>2</sub>)
  - **t.....y** – katalyzují přenos skupin atomů
  - **h.....y** – katalyzují hydrolytické štěpení vazeb
  - **l...y** - katalyzují nehydrolytické štěpení vazeb
  - **i.....y** – katalyzují isomerační reakce
  - **l...y** – katalyzují tvorbu vazeb spojených se spotřebou energie (např. za současného rozkladu ATP)

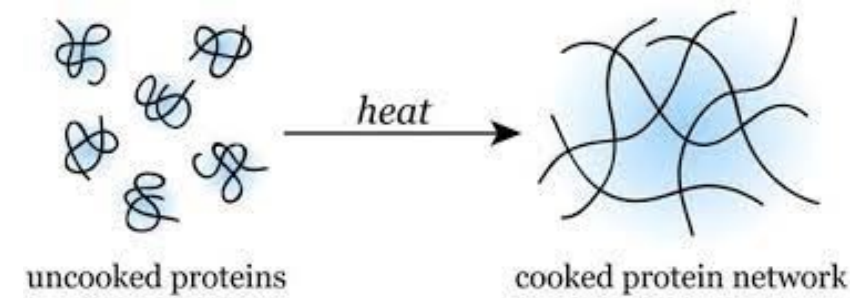
Každému enzymu je přiřazen speciální EC (Enzyme Commission) kód podle International Union of Biochemistry (IUB).

# Co ovlivňuje enzymovou aktivitu ?



- **teplota, pH, koncentrace** substrátu/ů, **aktivátory/ inhibitory**
  - zpravidla platí, že se vzrůstající teplotou **roste** rychlost katalyzované reakce
  - pokud však teplota přesáhne kritickou mez (55–60 °C), dochází ke ztrátě aktivity způsobené **denaturací** proteinu.
  - většina enzymů je aktivních jen v úzkém rozpětí **pH** a to většinou v neutrálním či slabě kyselém prostředí (výjimkou jsou žaludeční proteasy).
  - enzymovou aktivitu lze ovlivnit též
    - **aktivátory** – látky stimulující aktivitu enzymu (např. ionty kovů) nebo
    - **inhibitory** – látky snižující aktivitu enzymu.
- Podle mechanismu působení inhibitorů rozlišujeme několik typů enzymové inhibice. Základní rozdělení je na inhibici nevratnou (ireverzibilní) a vratnou (reverzibilní).
- regulace katalytické aktivity enzymu je možná dvěma způsoby a to buďto ovlivněním
    - množství enzymu nebo: ovlivněno jeho syntézou, sekrecí do místa účinku a jeho odbouráváním.
    - aktivity: je regulována prostřednictvím strukturních a konformačních změn enzymu.

# 108. Co ovlivňuje enzymovou aktivitu ?



- **t.....a, p., k.....e** substrátu/ů, **a.....y/ i.....y**
  - zpravidla platí, že se vzrůstající teplotou **r...e** rychlost katalyzované reakce
  - pokud však teplota přesáhne kritickou mez (55–60 °C), dochází ke ztrátě aktivity způsobené **d.....í** proteinu.
  - většina enzymů je aktivních jen v úzkém rozpětí **p.** a to většinou v neutrálním či slabě kyselém prostředí (výjimkou jsou žaludeční proteasy).
  - enzymovou aktivitu lze ovlivnit též
    - **a.....y** – látky stimulující aktivitu enzymu (např. ionty kovů) nebo
    - **i.....y** – látky snižující aktivitu enzymu.
- Podle mechanismu působení inhibitorů rozlišujeme několik typů enzymové inhibice. Základní rozdělení je na inhibici nevratnou (ireverzibilní) a vratnou (reverzibilní).
- regulace katalytické aktivity enzymu je možná dvěma způsoby a to buďto ovlivněním
    - množství enzymu nebo: ovlivněno jeho syntézou, sekrecí do místa účinku a jeho odbouráváním.
    - aktivity: je regulována prostřednictvím strukturních a konformačních změn enzymu.

# Co je katal?

- Vyšetřovaným materiálem pro stanovení enzymů v laboratořích klinické biochemie je plazma, do které jsou enzymy vylučovány tkáňovými buňkami nebo jsou uvolňovány při jejich poškození či rozpadu.
- U enzymů se nestanovuje jejich koncentrace, nýbrž **katalytická aktivita**, která je **mírou přeměny substrátu na produkt**.
- Standardní jednotkou enzymové aktivity je mezinárodní jednotka enzymové aktivity IU, ale v laboratorní praxi se používá jednotka **katal (1IU = 16,67nkat)**. **Jednotka aktivity** se vztahuje na litr vyšetřované tekutiny (plazmy).
- Za patologických stavů, které jsou doprovázeny destrukcí tkáně, dochází k uvolňování příslušných specifických enzymů do krevního oběhu a jejich stanovení se využívá ke zjištění druhu a rozsahu poškození.
- Pro diagnostické účely je podstatná správná interpretace laboratorních výsledků, která vychází ze znalosti
  - **tkáňové specificity enzymů** a
  - **míry zvýšení aktivity enzymů** včetně doby, po kterou tato změna přetrvává.

Přehled klinicky významných enzymů a příčiny změn jejich aktivity v plazmě ukazuje tabulka



| Enzym | Aktivita<br>v plazmě<br>[mkat/l]              | Funkce                                                                         | Snížené<br>hodnoty                     | Zvýšené<br>hodnoty                                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALT   | 0,1-0,78                                      | katalyzují<br>přenos<br>aminoskupiny<br>na oxokyseliny                         | deficit vitaminu<br>B6                 | poškození jater (virová hepatitida)                                                                                  |
| AST   | 0,1-0,72                                      |                                                                                |                                        | sepe<br>po požití alkoholu<br>poškození jater (virová hepatitida)<br>infarkt myokardu<br>onemocnění kosterních svalů |
| GMT   | muži: 0,14-0,84<br>ženy: 0,14-0,68            | přenos<br>aminokyselin<br>přes buněčné<br>membrány                             |                                        | obstrukce žlučových cest<br>jaterní choroby<br>chronický alkoholismus                                                |
| ALP   | 0,66-2,2                                      | hydrolýza<br>monoesterů<br>kyseliny<br>fosforečné<br>v alkalickém<br>prostředí | těžké anemie<br>kurděje<br>kretenismus | fyziologicky u rostoucích dětí<br>choroby kostí, žlučových cest a jater                                              |
| ACP   | muži:<br>0-108 nkat/l<br>ženy:<br>0-92 nkat/l | hydrolýza<br>monoesterů<br>kyseliny<br>fosforečné<br>v kyselém<br>prostředí    |                                        | choroby prostaty a kostí                                                                                             |
| PCP   | muži:<br>0-43 nkat/l                          | tkáňově<br>specifická ACP                                                      |                                        | nádorová onemocnění prostaty                                                                                         |
| LD    | 2,25-3,75                                     | reverzibilní<br>přeměna<br>pyruvátu na<br>laktát                               |                                        | infarkt myokardu<br>hematologické choroby, svalové nemoci<br>akutní hepatitidy a ledvinové choroby                   |
|       | muži: 0,2-4,2                                 |                                                                                | hyperfunkce<br>štítné žlázy            | infarkt myokardu                                                                                                     |

**ALT: alaninaminotransferasa**

**AST: aspartátaminotransferasa**

**GMT: g-glutamyltransferasa**

**ALP: alkalická fosfatasa**

**ACP: kyselá fosfatasa**

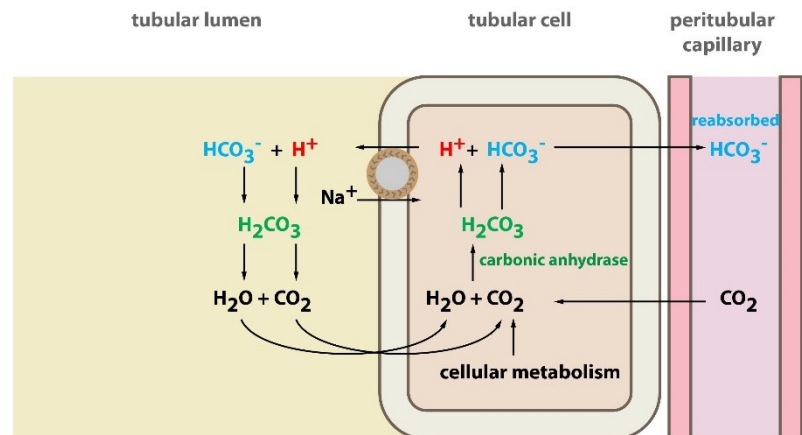
**PCP: prostatická kyselá fosfatasa**

**LD: laktátdehydrogenasa**

**CK: kreatinkinasa**

**CHE: cholinesterasa**

# ABR



## Nárazníkové systémy krve

• pH krve =  $7,4 \pm 0,04$

• Nárazníkové systémy:

➤ Bikarbonátový systém

$\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$  (vyloučí se ledvinami)  $\rightleftharpoons$   $\text{H}_2\text{CO}_3$   
 $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$  (vydýchá se)

➤ Hemoglobinový systém

Oxyhemoglobin – váže méně  $\text{H}^+$   
 V plicích Hb oxygenuje  $\rightarrow$   
 uvolňuje  $\text{H}^+$ , ten s  $\text{HCO}_3^-$   
 $\rightarrow$   $\text{H}_2\text{CO}_3$

➤ Proteinový nárazník

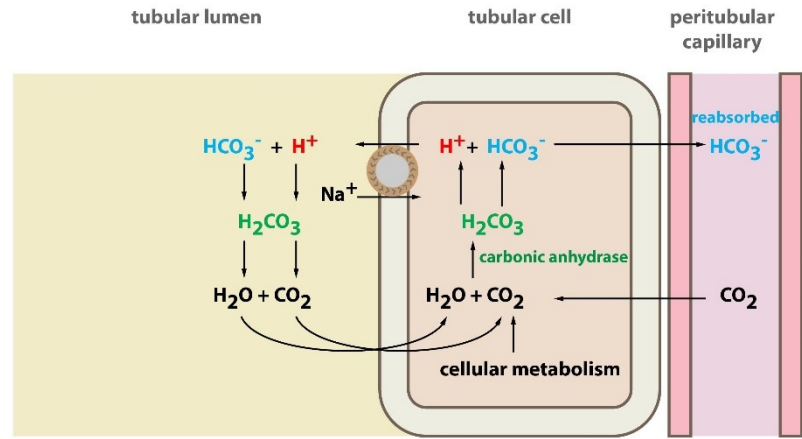
Plasmatické bílkoviny –  
 při normálním pH vážou  $\text{H}^+$

➤ Fosfátový systém

$\text{HPO}_4^{2-}$  je akceptorem  $\text{H}^+$   $\rightarrow$   
 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$

- Rovnováha mezi **tvorbou** a **vylučováním kyselin a zásad**, tedy stálá hodnota **pH** prostředí je označována jako **acidobazická rovnováha (ABR)**.
- Stabilita pH vnitřního prostředí je zajišťována především **pufračními (nárazníkovými) systémy**.
- Udržování ABR je nutnou podmínkou pro
- zajištění stálého vnitřního prostředí –**homeostázy**- organismu a to jak na úrovni
  - nitrobuněčné **intracelulárně** tak
  - mimobuněčné **extracelulárně**
- Již velmi malá odchylka v hodnotách pH
  - ovlivní buněčný a energetický metabolismus
  - změni konformaci proteinů a tím i jejich vlastnosti (např. aktivitu enzymů),
  - transport látek a další životně důležité pochody (vazbu  $\text{O}_2$  na Hb).

# 109. AB



## Nárazníkové systémy krve

• pH krve =  $7,4 \pm 0,04$

• Nárazníkové systémy:

➤ Bikarbonátový systém

$\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$  (vyloučí se ledvinami)  $\longleftrightarrow$   $\text{H}_2\text{CO}_3$   
 $\text{H}_2\text{CO}_3 \longleftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$  (vydýchá se)

➤ Hemoglobinový systém

Oxyhemoglobin – váže méně  $\text{H}^+$   
 V plicích Hb oxygenuje  $\longrightarrow$   
 uvolňuje  $\text{H}^+$ , ten s  $\text{HCO}_3^-$   
 $\longrightarrow$   $\text{H}_2\text{CO}_3$

➤ Proteinový nárazník

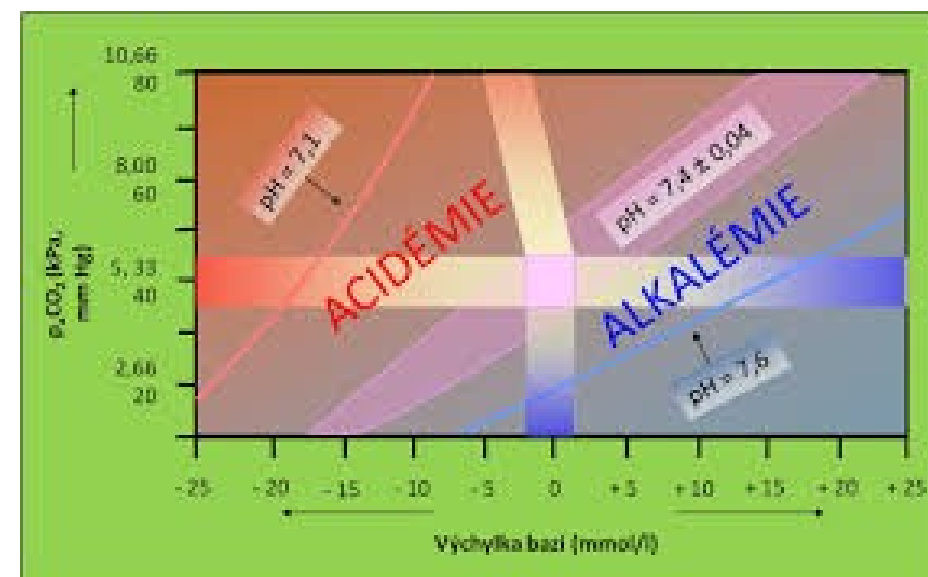
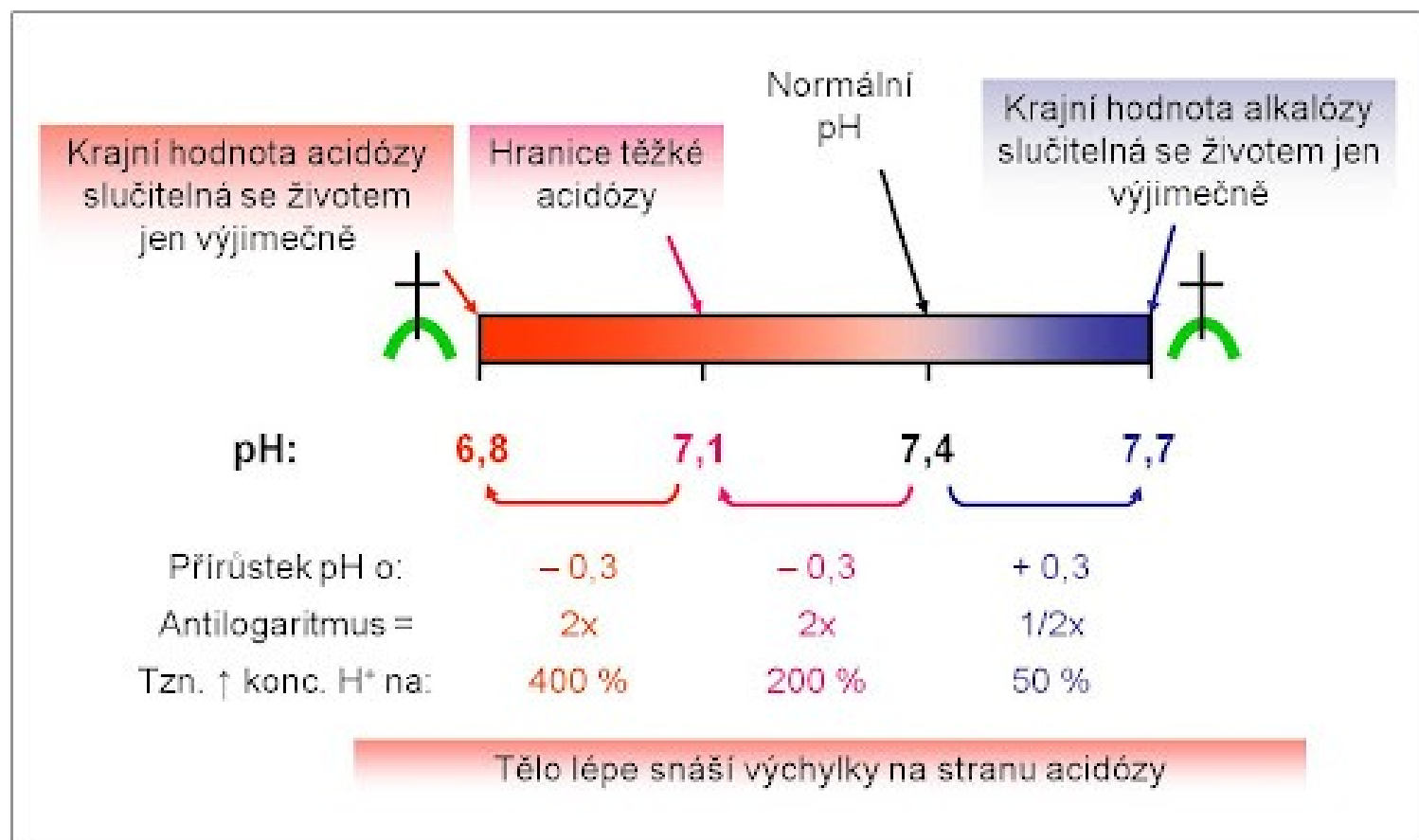
Plasmatické bílkoviny –  
 při normálním pH vážou  $\text{H}^+$

➤ Fosfátový systém

$\text{HPO}_4^{2-}$  je akceptorem  $\text{H}^+$   $\longrightarrow$   
 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$

- Rovnováha mezi **t.....u** a **v.....m k.....n** a **z...d**, tedy stálá hodnota **p.** prostředí je označována jako **acidobazická rovnováha (ABR)**.
- Stabilita pH vnitřního prostředí je zajišťována především **p.....i** (**n.....i**) systémy.
- Udržování ABR je nutnou podmínkou pro
- zajištění stálého vnitřního prostředí –**h.....y**- organismu a to jak na úrovni
  - nitrobuněčné **i.....ě** tak
  - mimobuněčné **e.....ě**
- Již velmi malá odchylka v hodnotách pH
  - ovlivní buněčný a energetický metabolismus
  - změni konformaci proteinů a tím i jejich vlastnosti (např. aktivitu enzymů),
  - transport látek a další životně důležité pochody (vazbu  $\text{O}_2$  na Hb).

# Acidobazická rovnováha



# Jaké mechanismy udržují stálé pH v krvi ?

- Na udržování ABR, která je metabolismem neustále narušována, se svojí činností podílejí některé orgány
- plíce (**respirační regulace**)
- ledviny (**renální regulace**)
- játra (jaterní regulace)
- nárazníkové systémy (extra- a intracelulární **nárazníkové roztoky - pufry**).
- Obecně jsou pufry roztoky
  - slabých kyselin a jejich solí odvozených od silných zásad, nebo
  - slabých zásad a jejich solí odvozených od silných kyselin.
- Výsledné pH pufru je dáno jejich vzájemným poměrem, hodnotu pH pufru lze vypočítat pomocí Henderson-Hasselbalchovy rovnice.

# Jaká je funkce nárazníkového systému v krvi?

- Význam pufrů v regulaci ABR spočívá v jejich schopnosti **vázat** vznikající  $H^+$  neutralizační reakcí.
- Nárazníkové systémy reagují na změny pH bezprostředně po jejich vzniku, ale jejich kompenzace není dostatečná.
- Následná regulace uplatňovaná činností orgánů nastupuje pomalu, ale při normální funkci orgánů dochází k úplnému odstranění poruchy.
- Nárazníkové systémy
- Akutní změny pH v organismu jsou během několika sekund regulovány nárazníkovými systémy v krvi, které rozdělujeme na dva základní typy:
  - I. **hydrogenuhlíčitánový** (bikarbonátový) – převážně extracelulární
  - II. **ostatní - nehydrogenuhlíčitánové** (nebikarbonátové) – převážně intracelulární

# Jaké jsou nárazníkové systémy v krvi?

## I. Hydrogenuhlíčitanový nárazníkový systém

- **Hydrogenuhlíčitanový nárazník** působí především v krevní plazmě a je tvořen
- slabou kyselinou uhličitou a
- hydrogenuhlíčitanovým aniontem.
- V regulaci ABR má největší význam, protože je to **systém otevřený**, ve kterém se koncentrace jeho složek může regulovat jak vydechováním (respirací), tak vylučováním ledvinami. Hydrogenuhlíčitanový systém se skládá z disociované kyseliny uhličitě
- (na  $\text{H}^+$  a  $\text{HCO}_3^-$ ) a z  $\text{CO}_2$  ( $\text{CO}_2$  rozpuštěný v tělních tekutinách a  $\text{CO}_2$  v plynné fázi).
- $$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$$
- $\text{CO}_2$  vznikající metabolickými ději ve tkáních je vylučován plícemi a jeho koncentrace je tedy regulována respirací a označuje se jako **respírační složka systému**.
- Koncentraci  $\text{CO}_2$  v krvi nelze měřit, proto se v laboratorní diagnostice vyjadřuje jako **parciální tlak oxidu uhličitého ( $\text{pCO}_2$ )** –
- podle Henryho zákona je množství rozpuštěného  $\text{CO}_2$  přímo úměrné jeho parciálnímu tlaku nad tekutinou.

- **Respirační regulace** se uskutečňuje prostřednictvím
  - zadržování  $\text{CO}_2$  nebo naopak
  - vydechování  $\text{CO}_2$  z organismu a to změnou dechové frekvence (hypo- a hyperventilací plic).
- Plicní regulace nastupuje během několika minut a maximálního efektu dosahuje do 12-24 hodin.
- hyperventilace  $\rightarrow$  snížení  $\text{pCO}_2 \rightarrow$  alkalizace  $\rightarrow$  alkalóza
- hypoventilace  $\rightarrow$  zvýšení  $\text{pCO}_2 \rightarrow$  okyselení  $\rightarrow$  acidóza
- Anion  $\text{HCO}_3^-$  je označován jako **metabolická složka systému** a jeho koncentrace v arteriální krvi je regulována činností ledvin.
- **Renální regulace** je uskutečňována prostřednictvím zvýšení nebo snížení zpětné resorpce  $\text{HCO}_3^-$  a zadržováním nebo zvýšeným vylučováním  $\text{H}^+$  - v ledvinách se podle potřeby tvoří **kyselá nebo alkalická moč**.
- Nastupuje obvykle za 1-2 hodiny a maximálního efektu dosahuje za 2-5 dnů.



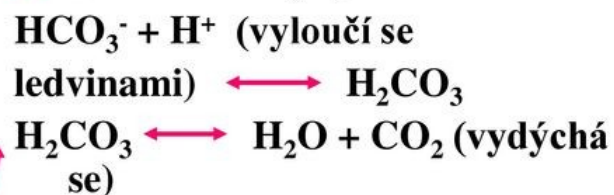
# Nárazníkový systém

## Nárazníkové systémy krve

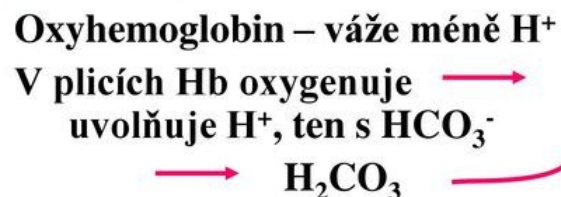
- pH krve =  $7,4 \pm 0,04$

- Nárazníkové systémy:

### ➤ Bikarbonátový systém



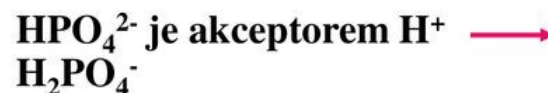
### ➤ Hemoglobinový systém



### ➤ Proteinový nárazník

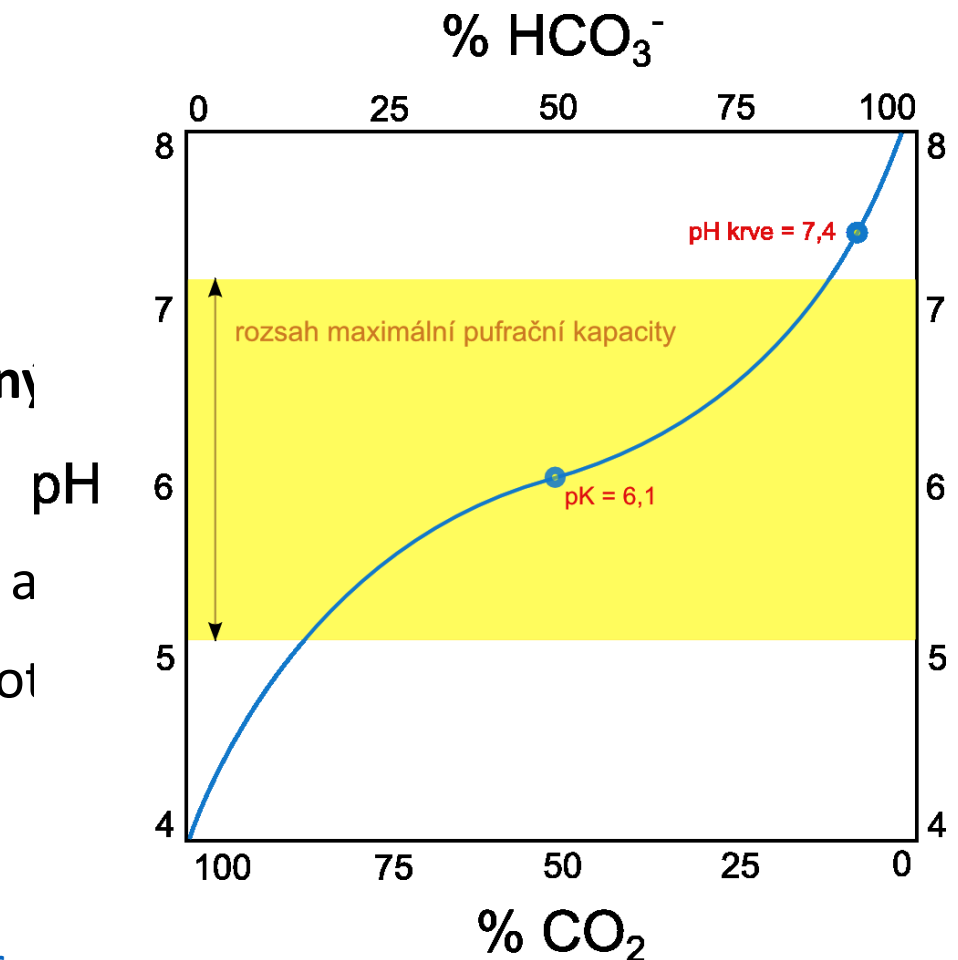
Plasmatické bílkoviny –  
při normálním pH vážou  $\text{H}^+$

### ➤ Fosfátový systém



# Bikarbonátový puфраční systém

- **Hydrogenuhlíčanový puфраční systém** (*bikarbonátový*) je nejdůležitějším a nejúčinnějším tlumivým systémem v těle.
- zejména v krvi, kde zastává až 53 % puфраční kapacity.
- dobré schopnosti udržet stabilní pH především proto, že se koncentrace obou složek může na sobě nezávisle měnit –  $\text{CO}_2$  dýcháním,  $\text{HCO}_3^-$  činností ledvin a jater.
- Proto se hydrogenuhlíčanový pufr v těle označuje jako **otevřený puфраční systém**.
- $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
- Největší puфраční kapacitu mají puфry složené ze slabých kyselin a jejich solí (resp. slabých zásad a jejich solí) o stejné látkové koncentraci, tedy přesněji, u nichž je **pH = pK<sub>A</sub>**. Optimální hodnota pH krve je **7,4 ± 0,04**.
- Hodnota pK<sub>A</sub> u bikarbonátového pufru je **6,1**.



# Hemoglobinový pufrací systém

- Proteiny patří díky své vysoké koncentraci, zvláště uvnitř buňky, mezi nejhojnější pufrы v lidském organismu.  
pH buněk, které je lehce nižší než pH v extracelulární tekutině, se nicméně mění přibližně úměrně s pH v extracelulární tekutině.
- Dochází k mírné difuzi iontů  $H^+$  a  $HCO_3^-$  skrz buněčnou membránu, a to i přesto že tyto ionty vyžadují několik hodin k tomu, aby se dostaly do rovnováhy s extracelulární tekutinou. Výjimkou je rychlé ustanovení rovnováhy, které se objevuje v červených krvinkách.
- Oxid uhličitý ( $CO_2$ ) je schopen rychle difundovat skrz všechny buněčné membrány. Tato difuze prvků bikarbonátového pufrovacího systému způsobuje změnu pH intracelulární tekutiny v případě, že se změní pH v extracelulární tekutině.
- Z toho důvodu pufrovací systém uvnitř buňky pomáhá zabránit změnám v pH extracelulární tekutiny.
- Může trvat ale i několik hodin, než pufrovací systém uvnitř buňky dosáhne maximální efektivity.
- [https://www.wikiskripta.eu/w/Hemoglobin\\_jako\\_pufr](https://www.wikiskripta.eu/w/Hemoglobin_jako_pufr)

# II. Ostatní nárazníkové systémy

## Jaký je princip Hb nárazníku?

**Hemoglobinový nárazník** se skládá z Hb a HbO<sub>2</sub> (oxyhemoglobin)

- působí v Ery a je těsně spjatý s přenosem O<sub>2</sub>
- Hb udržuje stálé pH transportem protonů H<sup>+</sup> z tkání do plic, kdy Hb s navázanými H<sup>+</sup> je venózní krví přiváděn do plic, kde se Hb saturuje kyslíkem -vzniká oxyhemoglobin HbO<sub>2</sub> při současné ztrátě H<sup>+</sup>. Kationty H<sup>+</sup> jsou následně zapojeny do hydrogenuhlíčitanového pufráčního systému.
- Z plic je HbO<sub>2</sub> transportován arteriálním oběhem do tkání, kde jsou buněčným metabolismem produkovány protony H<sup>+</sup>, které vytěsňují kyslík z vazby na HbO<sub>2</sub> za opětného vzniku Hb.

**Proteinový pufráční systém** využívá amfoterních vlastností bílkovin a je hlavní složkou nehydrogenuhlíčitanové pufráční kapacity plazmy. Pufráčně působí v molekulách proteinů skupiny -NH<sub>2</sub> a -COO<sup>-</sup> postranních řetězců aminokyselin.

**Fosfátový pufráční systém** je výrazným intracelulárním nárazníkem. Konstantní pH v buňkách udržuje vylučováním vodíkových iontů močí. V plazmě a erytrocytech tvoří minoritní složku.

# Fosfátový pufrací systém

- Ačkoliv není **fosfátový pufr** příliš významným činitelem v udržování pH extracelulární tekutiny, hraje hlavní roli v udržování ABR **intracelulárně** a v **ledvinných tubulech**. Rovnovážná konstanta  $pK$  systému je 6,8, což je blízko normálnímu pH, které je 7,4, proto tento nárazník stále operuje s téměř maximální pufrací silou.
- Hlavními složkami tohoto pufru jsou:
- $H_2PO_4^-$  – acidická složka pufru  $\rightarrow NaH_2PO_4$
- $HPO_4^{2-}$  – bazická složka pufru  $\rightarrow Na_2HPO_4$
- Při přidání silné kyseliny (HCl,  $H_2SO_4$ ) přijímá  $HPO_4^{2-}$  vodíkový kationt
- $HCl + Na_2HPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$
- Silná kyselina je tak nahrazena velmi slabou kyselinou  $NaH_2PO_4$ .
- Při přidání silné báze (NaOH) je skupina  $OH^-$  pufrována  $H_2PO_4^-$  za vzniku vody.
- $NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$
- V tomto případě je tedy silná báze nahrazena slabou bází, a sice  $Na_2HPO_4$ .
- [https://www.wikiskripta.eu/w/Fosf%C3%A1tov%C3%BD\\_pufr](https://www.wikiskripta.eu/w/Fosf%C3%A1tov%C3%BD_pufr)

# Proteinový pufrací systém

- Proteiny jsou složeny z AMK propojených peptidickými vazbami.
- AMK obsahují nejméně jednu aminovou ( $-\text{NH}_2$ ) a karboxylovou ( $-\text{COOH}$ ) skupinu.
- Postranní řetězce aminokyselin obsahují volné aminové a karboxylové skupiny.
- V případě hrozící změny pH extracelulární tekutiny dochází u volných aminových a karboxylových skupin ke dvěma reakcím, které se snaží hrozící změnu pH odvrátit:
  - disociace karboxylové ( $-\text{COOH}$ ) skupiny na ( $-\text{COO}^-$ ) a ( $-\text{H}^+$ );
  - ( $-\text{NH}_2$ ) přijme ( $-\text{H}^+$ ) za vzniku ( $-\text{NH}_3^+$ ).
- Tak dochází k pufrování extracelulárního prostředí.
- [https://www.wikiskripta.eu/w/Proteinov%C3%BD\\_pufra%C4%8Dn%C3%AD\\_syst%C3%A9m](https://www.wikiskripta.eu/w/Proteinov%C3%BD_pufra%C4%8Dn%C3%AD_syst%C3%A9m)

## 108. Jaké nárazníkové systémy znáte?

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....

# Jaká vyšetření zahrnuje dg. ABR?

Komplexní laboratorní diagnostika poruch ABR zahrnuje:

- stanovení základních parametrů: pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>
- stanovení odvozených parametrů výpočtem:
  - koncentrace aktuálních hydrogenuhličitánů
  - koncentrace standard-ních hydrogenuhličitánů
  - celkový pCO<sub>2</sub>
  - saturace Hb kyslíkem
  - odchylka bází (Base Excess BE)
- ostatní vyšetření – stanovení koncentrace Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, laktátu,
- ostatní odvozené parametry - pufrové báze séra (Buffer Base - BBs), rozdíl silných iontů (Strong Ion Difference SID), aniontová mezera (Anion Gap AG).



# Odvozené parametry ABR

- **Aktuální hydrogenuhličitany** vyjadřují koncentraci  $\text{HCO}_3^-$  v litru krve nasycené kyslíkem za aktuálních podmínek ( $\text{pCO}_2$  a teplota pacienta).
- **Standardní hydrogenuhličitany** vyjadřují koncentraci  $\text{HCO}_3^-$  v litru krve nasycené kyslíkem při teplotě  $37^\circ\text{C}$  a  $\text{pCO}_2$  5,33 kPa.
- **Saturace Hb kyslíkem** vyjadřuje podíl oxyhemoglobinu a efektivního hemoglobinu (Hb který se zúčastňuje přenosu kyslíku).
- **Base Excess** vyjadřuje množství bází, které je potřeba ubrat nebo přidat k jednomu litru krve, aby se pH vrátilo k hodnotě 7,4.
- **Buffer Base** je celkové množství nárazníkových bází v jednom litru krve při aktuálním pH,  $\text{pCO}_2$  a koncentraci Hb.
- **Anion Gap** vyjadřuje koncentraci všech běžně nestanovovaných aniontů v plazmě a používá se k diferenciální diagnostice MAC. Popisuje tedy odchylky v koncentraci ketokyselin, laktátu, fosfátů, síranů.
- Zvýšené hodnoty:
  - - snížená koncentrace měřených kationů a zvýšená koncentrace neměřených aniontů
- Snížené hodnoty:
  - - zvýšená koncentrace měřených kationů a snížená koncentrace neměřených aniontů
- **Strong Ion Difference** udává součet aniontů slabých kyselin ( $\text{HCO}_3^-$ , proteinů, reziduálních aniontů); je dán rozdílem koncentrací iontů silných kyselin a silných bází.

# Jaký je rozdíl mezi acidózou a alkalózou?

- **Acidóza** označuje klinický stav, kdy je  $\text{pH}$  arteriální krve  $< 7,36$  (acidémie); dochází k hromadění kyselých nebo ztrátě alkalických metabolitů.
- **Alkalóza** označuje klinický stav, kdy je  $\text{pH}$  arteriální krve  $> 7,44$  (alkalémie); znamená ztrátu kyselých nebo nahromadění alkalických metabolitů.
- Acidóza i alkalóza může vznikat z respiračních i metabolických příčin. Kombinací těchto extrémních stavů rozeznáváme čtyři typy jednoduchých poruch ABR:
  - respirační acidózu (RAC),
  - respirační alkalózu (RAL),
  - metabolickou acidózu (MAC) a
  - metabolickou alkalózu (MAL).
- Při současném výskytu dvou nebo více jednoduchých poruch ABR vznikají kombinované poruchy.
- K **fyziologickým změnám** parametrů ABR dochází v těhotenství: těhotná žena hyperventiluje, čímž dochází ke snížení  $\text{pCO}_2$  a respirační alkalóze, která je kompenzována metabolickou acidózou snížením koncentrace  $\text{HCO}_3^-$  i BBs (viz kap. 8.3) v plazmě.



# Jaké jsou příčiny respirační a metabolické acidózy a alkalózy?

- **Respirační poruchy** přímo souvisejí s funkcí plic a vedou ke **změně pH v důsledku změny  $p\text{CO}_2$** .
- Primárně jsou respirační poruchy kompenzovány činností ledvin. Cílem kompenzace je vrátit pH krve na fyziologickou hodnotu.
- **Metabolické poruchy** se vyznačují
  - buď nadměrnou produkcí vodíkových iontů, nebo
  - sníženou schopností vylučovat je z těla a vedou ke **změně pH v důsledku změny koncentrace  $\text{HCO}_3^-$** .
- Primárně metabolické poruchy jsou kompenzovány respiračně.

# Respirační acidóza, respirační alkalóza

- **Respirační acidóza** je způsobena
  - hromaděním  $\text{CO}_2$  v krvi (hyperkapnie) poklesem alveolární ventilace – dochází k nerovnováze mezi produkcí  $\text{CO}_2$  v tkáních a jeho nedostatečným vylučováním plicemi.
  - příčinou mohou být například nemoci dýchacích cest (astma), plicní onemocnění (zánět, edém) nebo zranění hrudníku.
  - RAC může mít akutní nebo chronický průběh, u kterého dochází k úpravě pH na normální hodnoty renální kompenzací a pacient se postupně adaptuje na vyšší  $\text{pCO}_2$ .
- Primární příčinou **respirační alkalózy** je
  - převládající vylučování  $\text{CO}_2$  nad jeho produkci v tkáních, kde je množství vznikajícího  $\text{CO}_2$  relativně konstantní a RAL je proto
  - hyperventilací plic (zrychleným dýcháním). Hyperventilace vede k poklesu koncentrace  $\text{CO}_2$  v krvi (hypokapnii) a může být způsobena například
  - centrální stimulací dechového centra (při strachu, bolesti, horečce, cévní mozkové příhodě, mozkových nádorech) nebo
  - toxickým drážděním dechového centra v ranných stadiích při předávkování aspirinem.
  - poruchou v udržování hladiny  $\text{CO}_2$  trpí také často pacienti připojení na mechanické ventilátory plic.

# Metabolická acidóza, metabolická alkalóza

**Metabolická .....** je způsobena

- nahromaděním netěkavých kyselin nebo ztrátou  $\text{HCO}_3^-$  z extracelulární tekutiny.
- klinicky nejčastější porucha ABR, která se vyznačuje nízkým pH v krvi a sníženou koncentrací  $\text{HCO}_3^-$ . Podle příčiny můžeme MAC klasifikovat jako:
  - **ketoacidóza** - nadměrná produkce  $\text{H}^+$  (kys. acetoctové, kys.  $\beta$ -hydroxymáselné, kys. mléčné) při dekompenzaci diabetu, při hladovění, alkoholismu
  - **laktátová acidóza** - hromadění kyseliny mléčné (při nedostatečné oxygenaci krve, poruše perfuze tkání; fyziologicky při anaerobní fyzické zátěži)
  - normální anion gap (hyperchlorémie):
    - renální tubulární acidóza - zvýšené ztráty  $\text{HCO}_3^-$
    - acidóza při zvýšené ztrátě  $\text{HCO}_3^-$  ze střeva (při těžkých průjmech).

Nejčastější příčinou **metabolické .....** je ztráta kyselin ( $\text{HCl}$ ) při zvracení nebo zvýšený příjem hydrogenuhličitánů (infuze, některé složky potravy).



# Acidobazická rovnováha

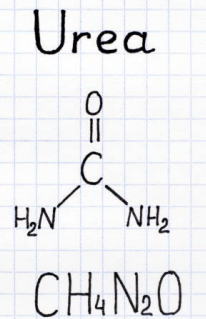
|     | Akutní                                   | Kompenzovaná                                                                                 | Příčiny                                                                                                |
|-----|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MAC | - BE ECT, $\downarrow$ $\text{HCO}_3^-$  | $\downarrow$ $\text{pCO}_2$ - hyperventilace;<br>sekundární RAL<br><br>pozor: vazokonstrikce | $\uparrow$ $\text{Cl}^-$ , $\text{UA}^-$ , $\text{P}^-$ , $\text{alb}^-$<br>$\downarrow$ $\text{Na}^+$ |
| MAL | + BE ECT, $\uparrow$ $\text{HCO}_3^-$    | $\uparrow$ $\text{pCO}_2$ -<br>hypoventilace; sekundární RAC<br><br>limit: hypoxémie         | $\downarrow$ $\text{Cl}^-$ , $\text{alb}^-$<br>$\uparrow$ $\text{Na}^+$                                |
| RAC | $\uparrow$ $\text{pCO}_2$ (hyperkapnie)  | + BE ECT, $\uparrow$ $\text{HCO}_3^-$ ;<br>sekundární MAL<br><br>limit: pH moče 4,5          | hypoventilace                                                                                          |
| RAL | $\downarrow$ $\text{pCO}_2$ (hypokapnie) | - BE ECT, $\downarrow$ $\text{HCO}_3^-$ ;<br>sekundární MAC                                  | hyperventilace                                                                                         |

# 109. Popište příčiny MAC, MAL, RAC, RAL

- MAC.....
- MAL.....
- RAC.....
- RAL.....

# Proč má krev stálou tendenci k okyselování?

- Produkce **kationtu  $H^+$**  (přesněji  $H_3O^+$ ) v organismu
- Vodíkové ionty vznikají metabolismem (katabolismem) jednotlivých biomolekul.
- **Koncovým produktem katabolismu sacharidů** je **acetylkoenzym A** ( $CH_3CO-SCoA$ ) a **oxid uhličitý** ( $CO_2$ );
- **Při odbourávání mastných kyselin** vzniká acetylCoA a  $H^+$  v podobě  $NADH+H^+$  či  $FADH_2$ 
  - NADH a NADPH jsou koenzymy *oxidačně-redukčních reakcí* v buňce. Jsou to přenašeči atomů vodíku včetně elektronů. přesněji, jak  $NAD^+$ , tak i  $NADP^+$  akceptují **hydridový anion  $H^-$** , přijímají **dva elektrony** a **proton**, FADH Redukovaná forma  $FADH_2$  vzniká zejména v [Krebsově cyklu](#) při [dehydrogenaci sukcinátu](#) na [fumarát](#).
  - $FADH_2$  je schopen přenášet [elektrony](#) a [vodíkové](#) atomy z Krebsova cyklu do [elektronového transportního řetězce](#) ([dýchací řetězec](#)), na jehož konci se uskutečňuje syntéza [ATP](#).<sup>[2]</sup> Je tak důležitým nosičem [elektronů](#) v různých [prokaryotických](#) a [eukaryotických metabolických](#) procesech (oxidační [fosforylace](#),  $\beta$  oxidace [mastných kyselin](#) a další redoxní reakce). Na rozdíl od [NAD+](#) může FAD přenášet jednotlivé elektrony. [Oxidoreduktázy](#) tak mohou aktivovat molekulární kyslík pomocí FAD.
- **Proteiny (aminokyseliny) jsou katabolisovány** na močovinu a rovněž  **$CO_2$** .
- Vzniklý  $CO_2$  tvoří s vodou kyselinu uhličitou ( $H_2CO_3$ ), která disociuje na **hydrogenuhličitán** ( $HCO_3^-$ ) a **kation  $H^+/H_3O^+$** .
- Katabolismem proteinů obsahujících síru vzniká **kyselina sírová**,
- fosfolipidů **kyselina fosforečná**;
- anaerobní glykolýzou se tvoří **kyselina mléčná (laktát)**.



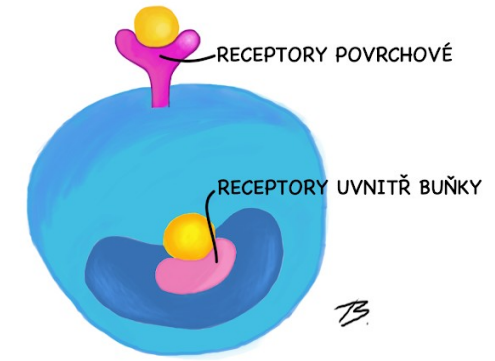
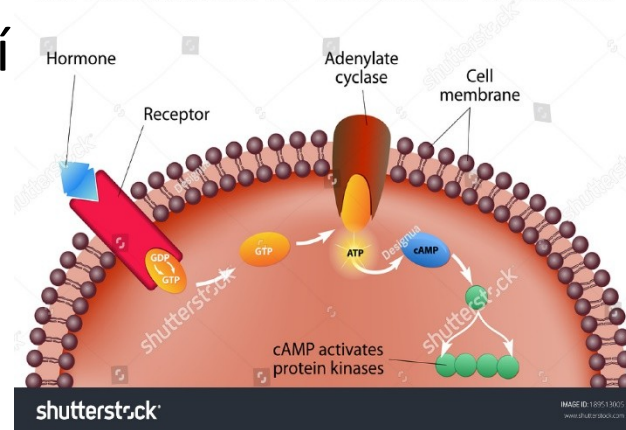


| parametr                      | interval                           |
|-------------------------------|------------------------------------|
| pH                            | 7,36 -7,44                         |
| pCO <sub>2</sub>              | M 4,8 – 6,4 kPa<br>Ž 4,4 – 5,7 kPa |
| pO <sub>2</sub>               | 10,4 – 14,3 kPa                    |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 22 – 26 mmol/l                     |
| BE                            | ± 2 mmol/l                         |
| BB                            | 44 – 53 mmol/l                     |
| AG                            | 14 – 18 mmol/l                     |
| Saturace Hb                   | 94 – 99 %                          |

# Hormony

- Hormony jsou látky různého chemického složení
  - s regulační funkcí
  - vytvářené v organismu a
  - k místu svého určení přenášeny tělními krví
- Hormonální regulace je
  - typická pro **vyšší** organismy a v organismu
  - ovlivňuje děje **pomalé**.
- Je schopna ovlivnit současně orgány (tkáně, buňky) v různých částech organismu.
- Hormony na cílové buňky působí tzv. receptorovým mechanismem a jejich působení je látkové.
- Účinnost hormonů je závislá na přítomnosti látek schopných hormon rozeznat a interagovat s ním, tyto látky jsou nazývány **receptory** - jsou jednoduché či složené proteiny. Receptory mohou být umístěny buďto
  - **na povrchu cílových buněk** jako součást buněčné membrány a pak působí prostřednictvím tzv. druhých posílů na enzymy uvnitř buňky tzv. efektory a vyvolávají změny ve smyslu zvýšení nebo snížení aktivity určitého biochemického procesu nebo řetězce reakcí, nebo
  - **intracelulárně**, kde působí jako regulátory genové exprese.
- Hormony, jejich struktura, funkce, mechanismus působení a klinické projevy jejich nadbytku či nedostatku spolu s diagnostikou a léčbou onemocnění jsou předmětem **endokrinologie**.

## MECHANISMS OF HORMONE ACTION



# Hormony

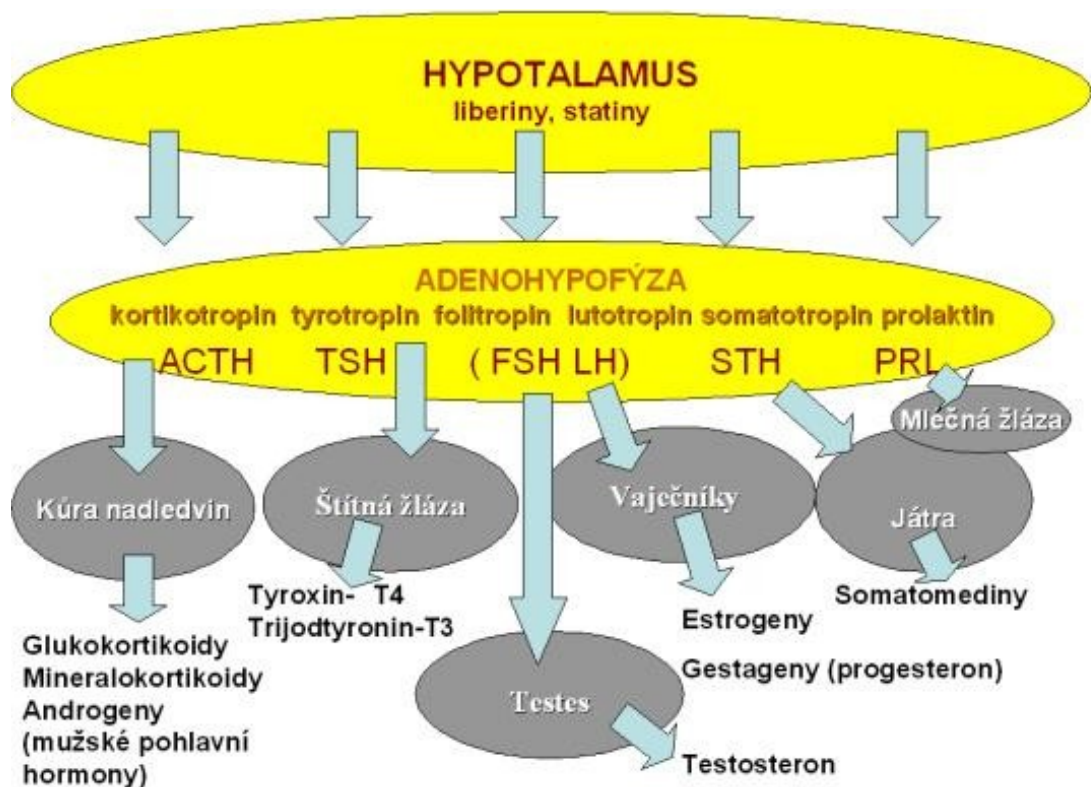
Hormony lze rozdělovat na základě jejich původu, tedy podle

- žláz, ve kterých jsou vytvářeny, podle
- jejich chemického složení a podle
- mechanismu jejich působení.

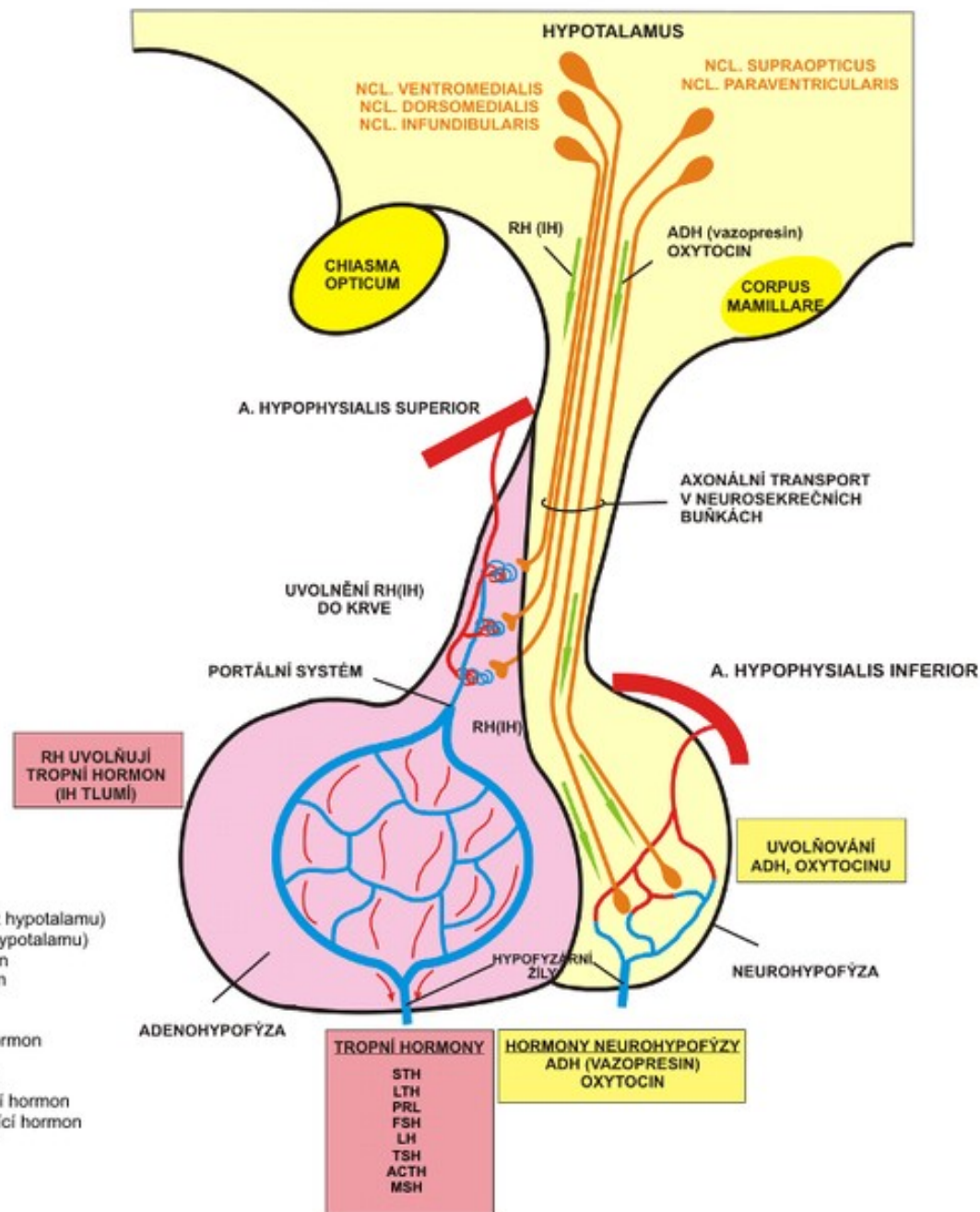
Rozdělení hormonů na základě místa jejich vytváření je asi nejběžnějším způsobem klasifikace hormonů, i když ne zcela bezproblémovým.

- Některé hormony jsou totiž vytvářeny i v jiných místech než v dané endokrinní žláze (např. somatostatin: hypothalamus x pankreas, estrogeny: Graafovy folikuly x fibroblasty pojiva).
- Mezi žlázy s vnitřní sekrecí (endokrinní žlázy) se řadí hypofýza, štítná žláza, kůra a dřeň nadledvin, gonády, epifýza, insulární aparát pankreatu a příštítná tělíska.
- Hormony jsou dále vytvářeny v neuroendokrinních jádrech hypothalamu a v gastrointestinálním traktu (GIT).

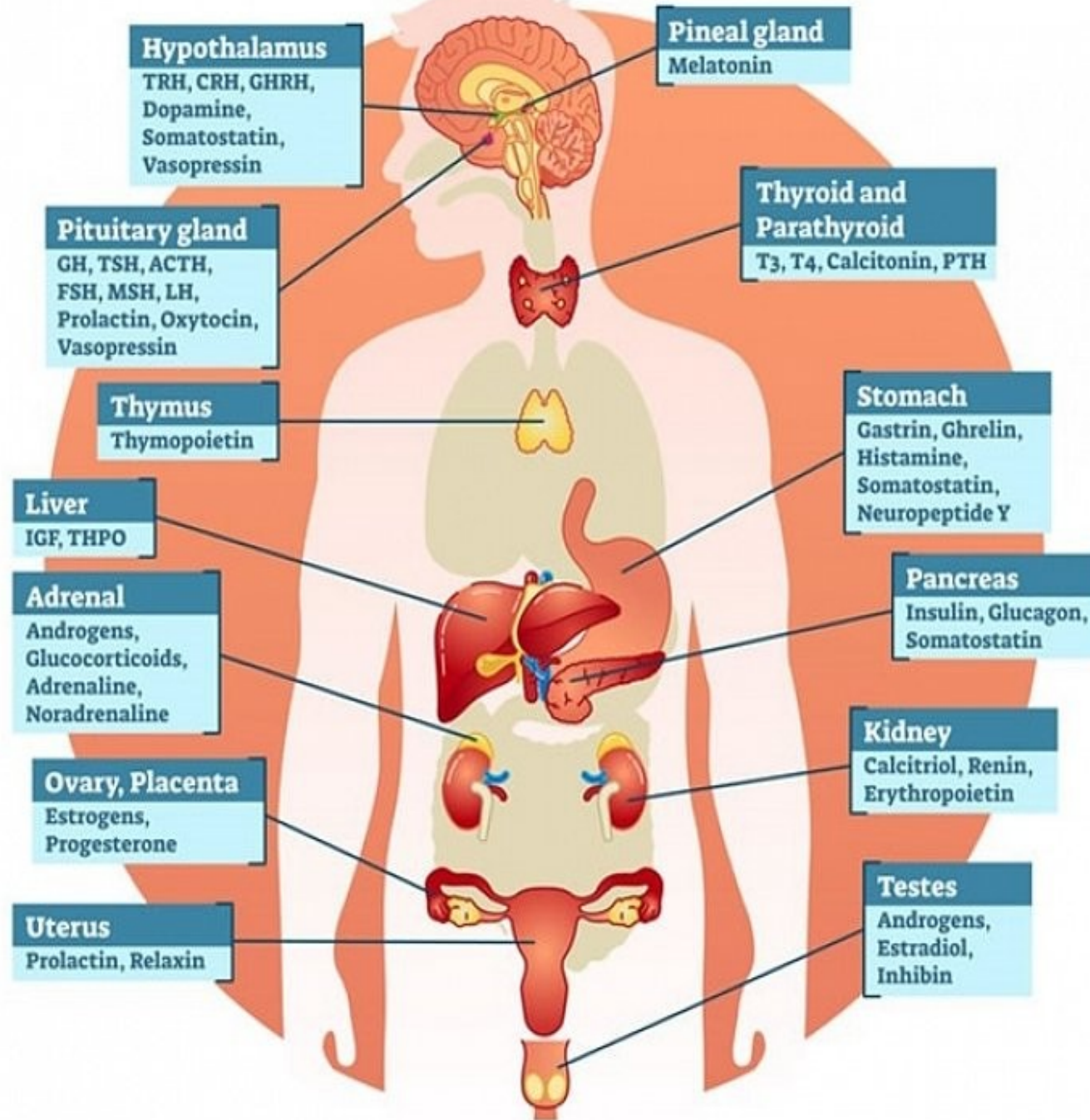
# Hypofýza



RH - stimulující hormony (z hypothalamu)  
 IH - inhibující hormony (z hypothalamu)  
 ADH - antidiuretický hormon  
 STH - somatotropní hormon  
 LTH - luteotropní hormon  
 PRL - prolaktin  
 FSH - folikuly stimulující hormon  
 LH - luteinizační hormon  
 TSH - thyreotropní hormon  
 ACTH - adrenokortikotropní hormon  
 MSH - melanocyty stimulující hormon







# Jak se dělí hormony ?

- a) peptidy
  - hormony hypofýzy a hypothalamu
  - atriový natriuretický hormon,
  - insulin, glukagon, hormony GIT,
  - kalcitonin, parathormon
  - choriogonadotropin
- b) deriváty aminokyselin
  - serotonin, melatonin
  - katecholaminy
  - hormony štítné žlázy
- c) steroidy
  - kortikoidy,
  - gestageny, estrogeny a androgeny
- d) deriváty MK– deriváty kyseliny arachidonové- prostaglandiny, tromboxany, prostacykliny, leukotrieny, nejsou to hormony v pravém slova smyslu, spíše modifikátory účinku hormonů.

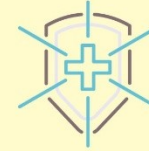
## Účinné látky obsažené v **OMEGA 3** (prostaglandiny)



**Mají  
protizánětlivý efekt**



**Antimikrobiální účinky**



**Posilují imunitu**



**Snižují krevní srážlivost**



**Podporují správnou  
funkci mozku**

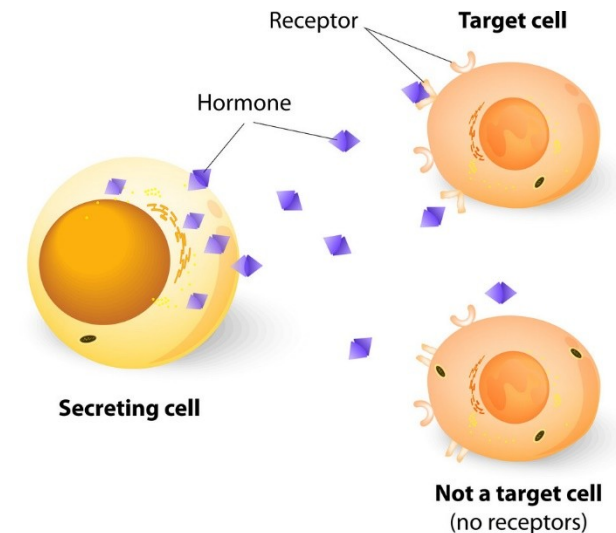
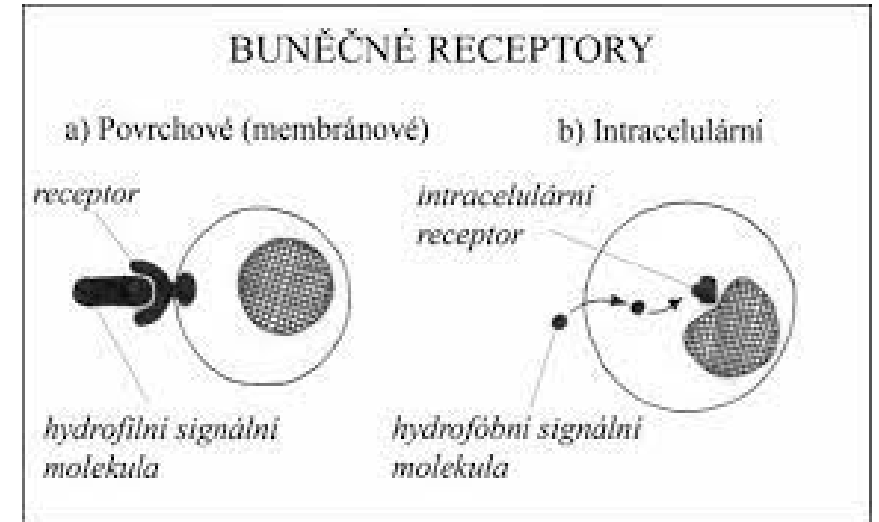


**Rozšiřují cévy  
(prevence mrtvice)**



# Podle mechanismu jejich působení se hormony dělí na hormony působící

- a) přes receptory na povrchu buněk
  - 1. prostřednictvím G proteinů a cyklických nukleosidmonofosfátů jako druhých poslů (např.: katecholaminy, glukagon, liberiny, atriový natriuretický hormon)
  - 2. prostřednictvím G-proteinů a jiných druhých poslů jako např.  $\text{Ca}^{2+}$
  - 3. bez G-proteinů, katalytickou funkci má samotný receptor (např.: insulin)
- b) přes intracelulární receptory (steroidní hormony, hormony štítné žlázy).



|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adenohypofýza | <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|