

G I R P

Použité zkratky:

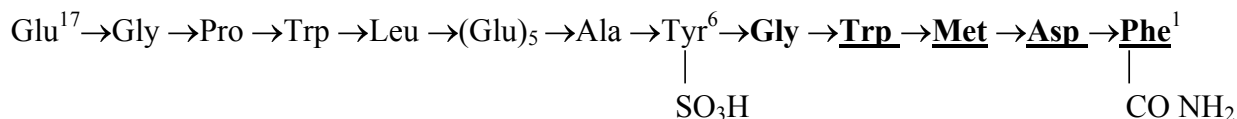
AA	=	aminokyseliny
CCK	=	cholecystokinin
FA	=	mastné kyseliny
GIRP	=	gastrointestinální regulační peptidy
GIT	=	gastrointestinální trakt
Glc	=	glukosa
sn	=	snížení, snižuje
t _{0.5}	=	biologický poločas
tag	=	triacylglyceroly
zv	=	zvýšení, zvyšuje
(„-“)	=	vyplývá z názvu

GASTRIN (17 AA)

Původ: mukosa antrum pylori, (mukosa střeva).

Podnět pro sekreci: roztažení žaludku, částečně natrávené bílkoviny (v žaludku přítomné), kofein, zv pH (v žaludku).

Účinek: zv sekrece žaludeční šťávy, zv motility žaludku, zv růstu žaludeční mukosy, (konstrikce dolního sfinkteru jícnu, relaxace pylorického a ileocekálního sfinkteru).



část shodná s CCK (tučně) / **fyziologicky účinná část** (podtrženo)

Gastrin: 1/ velký - “big gastrin” G-34
2/ malý - “little gastrin” G-17
3/ mini gastrin G-14

(kde G je zkratka pro gastrin a číslo udává počet AA).

Každý z těchto gastrinů může být: sulfatovaný (-SO₃H na Tyr⁶) nebo nesulfatovaný

Preprogastrin (101 AA)

G - 34 ⇒ G - 17 + 17 AA (= peptid, který je odlišný od G - 17)

2 : 1 na lačno
1 : 1 po jídle

t_{0.5} 42 min 5 min (6-8krát účinnější)

Obvyklé číslování peptidů: $H_2N - \dots - CO \rightarrow NH - \dots - COOH$ (ve smyslu šipek, označujících peptidové vazby, tj. počínaje od aminoskupiny). U gastrinu se také používá opačné číslování AA, počínající od karboxylu (zde amidu!!). Výhoda tohoto atypického číslování spočívá v jeho neměnnosti vzhledem k prekurzorům.

GHRELIN (28 AA, posttranslačně vázaná kys. n-oktanová)

Název: **g**rowth **h**ormone **r**eleasing = „růstový hormon uvolňující“

Původ: převážně epitheliální bb. žaludečního fundu
(dále: placenta, ledvina, hypofyza, hypothalamus)

Účinek: („-“) stimuluje uvolňování růstového hormonu z předního laloku hypofýzy, zprostředkovává přenos informace pro hypothalamus, zv chuť k jídlu a příjem potravy, zv utilizaci cukrů, sn využití tuků a zv tukovou tkáň, zv pohyb žaludku („gastrokinetická látka“), zv sekreci kyselin, zv imunitní odpovědi, sn protizánětlivých molekul

jiné: účinek na sekreci – laktotropní + kortikotropní, kardiovaskulární + antiproliferativní vlivy, regulace homeostázy energie

Budoucnost: katabolická odpověď na trauma ?
zv imunity (AIDS ?)

CHOLECYSTOKININ (33 AA) (PANKREOZYMIN)

Původ: mukosa střeva, mozek.

Podnět pro sekreci: částečně natrávené bílkoviny (AA), tag (FA) vstupující do tenkého střeva.

Účinek: zv sekrece pankreatické šťávy (enzymy), vypuzuje žluč ze žlučníku, otevírá Oddiho svěrač, vyvolává pocit nasycení (mozek), (sn vyprazdňování žaludku, zv účinek sekretinu).

GASTRICKÝ INHIBIČNÍ (POLY)PEPTID (42 AA)

Původ: mukosa střeva

Podnět pro sekreci: přítomnost FA a Glc v tenkém střevě

Účinek: uvolnění insulinu, sn sekrece žaludeční šťávy, sn vyprazdňování žaludku

SEKRETIN (27 AA)

Původ: mukosa střeva

Podnět pro sekreci: vysoká koncentrace H^+ v obsahu vstupujícím do tenkého střeva

Účinek: zv sekreci pankreatické šťávy a žluče, bohatých na HCO_3^- , sn sekreci žaludeční šťávy, udržuje funkci pankreatu, zesiluje účinek CCK

SOMATOSTATIN (14 AA)

Původ: hypothalamus, žaludek (antrum), tenké střevo (horní část)

Podnět pro sekreci: ?

Účinek: rozsáhlá inhibice uvolňování četných hormonů (jeho dlouhodobě účinná analoga jsou používána léčebně k inhibici hormonální sekrece - např. u gastrinomů, tj. nádorů produkujících gastrin).

MOTILIN (22 AA)

Původ: celý GIT (jícen až colon), hypofyza

Podnět pro sekreci: požití tuku, **útlum sekrece:** požití cukrů

Účinek: stimuluje kontrakci hladkých svalů („-“)

PANKREATICKÝ POLYPEPTID (36 AA)

Původ: pankreas („-“)

Podnět pro sekreci: hl. požití bílkoviny (podnět přes n. vagus)

Účinek: *dvoufázový*: nejprve *stimuluje* později *tlumí* sekreci pankreatických enzymů, vody a elektrolytů

VASOAKTIVNÍ INTESTINÁLNÍ POLYPEPTID (28 AA)

Původ: všude v těle (hl. nervová tkáň a střevo). Nevzniká však v endokrinních buňkách mukosy GIT (rozdíl od ostatních GIRP). Je to *neurotransmitter* v periferní a centrální nervové tkáni (v GIT je v nervových vláknech).

Podnět pro sekreci: stimulace n. vagi, jinak *není* vázán na trávení

Účinek: relaxace hladkých svalů oběhového a močopohlavního systému a střeva, zv sekreci vody a elektrolytů z pankreatu a střeva, uvolňuje hormony z pankreatu, střeva a hypothalamu, sn sekreci gastrinu a HCl. (Jeho $t_{0,5}$ je kolem 1 min).

INKRETIN

Odpověď insulinu na shodné zvýšení glykemie je závislá na způsobu podání glukosy. Dosáhneme-li stejné koncentrace glukosy v plasmě podáním glukosy p.o. a podáním parenterálním (i.v.), pak sekrece inzulinu je větší, prochází-li glukosa trávicím traktem.

Tedy na úseku GIT mezi žaludkem a střevem existuje určitá signalizace pro Langerhansovy ostrůvky pankreatu. Látka zajišťující přenos signálu a stimulující výdej insulinu je nazvána **inkretin** („-“: the increase = přírůstek).

Inkretin není tvořen jednotnou látkou. Je to směs různých GIRP, (především gastrického inhibičního peptidu) a dále tzv. glukagonu podobného peptidu (GLP 1). Oba stimulují sekreci insulinu a tlumí sekreci glukagonu.

GLUKAGON a GIRP

Glukagon je stimulován: gastrinem, cholecystokininem, gastrickým inhibičním peptidem, vasoaktivním intestinálním polypeptidem. Z jiných látek stimuluje sekreci glukagonu adrenalin a noradrenalin (glukagon je z tohoto hlediska stresovým hormonem), dále serotonin. Stimulem je i hladovění.

Naproti tomu útlum sekrece glukagonu způsobuje insulin, sekretin, somatostatin a pankreatický polypeptid.

Sekrece může být ovlivněna také některými aminokyselinami: Arg stimuluje sekreci glukagonu, insulinu i somatostatinu.

GLP 1 (glukagonu podobný peptid) se uvolňuje ze stejného peptidového řetězce jako glukagon a působí útlum sekrece glukagonu zpětnovazebným mechanismem.

Enzymy GIT

Názvosloví :

dříve: proteasy → nyní: proteinasy (štěpí proteiny)
 exopeptidasy → amino-/karboxy- peptidasy
 endopeptidasy → proteinasy

Použité zkratky :

(pokračování)

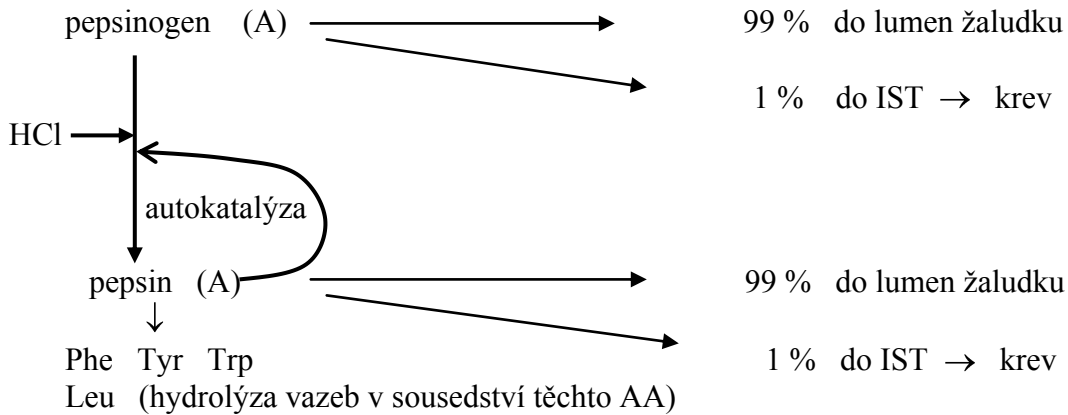
AMS = amylasa
 bb. = buňky
 Fru = fruktosa
 IST = intersticiální tekutina
 LPS = lipasa
 mag = monoacylglyceroly

SLINY

	<u>původ :</u>	<u>substrát :</u>		<u>produkt :</u>
slinná amylasa	slinné žlázy	škroby	→	maltosa, maltotriosa, α-dextriny (= cca 5-10 Glc)
linguální lipasa	žlázy v jazyku	tag (a j. lipidy)	→	FA + mag

ŽALUDEČNÍ ŠŤÁVA

	<u>původ :</u>	<u>substrát :</u>		<u>produkt :</u>
pepsin A, B, C (EC 3.4.23.1 .2 .3) (z pepsinogenů aktivace pepsinem a HCl)	hlavní bb. žaludku (zymogenní bb.)	proteiny	→	peptidy
katapsin D, E	D: mukosní bb., parietální bb., pylorické žlázové bb. E: povrchové bb.	proteiny	→	peptidy
žaludeční lipasa		tag	→	FA + mag



Všechny proteolytické enzymy žaludeční šťávy jsou proteiny (dříve: endopeptidasy) s Asp v aktivním centru.

Pepsin je v krvi rychle inhibován (pH krve cca 7,4 - pH žaludeční šťávy cca 1-2 !!), ale pepsinogen je stabilní. Pepsinogen je vylučován do moče (**“uropepsinogen”**), vlivem slabě kyselého pH moče je usnadněna jeho přeměna na **uropepsin**.

Koncentrace pepsinogenu v krevním séru jsou odrazem parietální masy buněk a dobře korelují s maximální sekreční kapacitou. (Naproti tomu uropepsin nevykazuje tak dobrou korelaci).

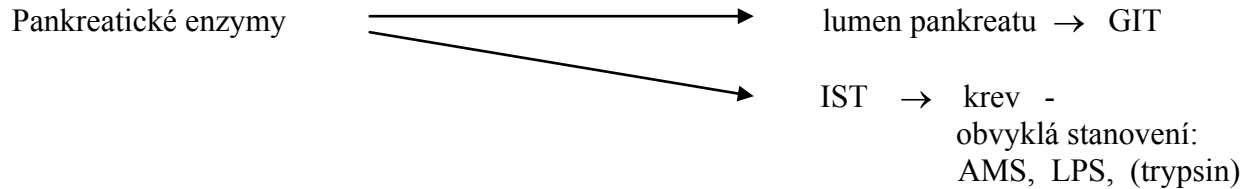
PANKREATICKÁ ŠŤÁVA

původ : všechny enzymy pocházejí z acinárních pankreatických buněk

	substrát :		produkt :
pankreatická amylasa (AMS)	škroby	→	maltosa, maltotriosa, α -dextriny (= cca 5-10 Glc)
trypsin (z trypsinogenu enterokinasou)	proteiny	→	peptidy
chymotrypsin (z chymotrypsinogenu trypsinem)	proteiny	→	peptidy
karboxypeptidasa A, B (z prokarboxypeptidasy trypsinem)	terminální AA (na karboxylovém konci peptidu)	→	peptidy + AA
pankreatická lipasa (LPS)	tag (tuk emulgován žlučovými kys.)	→	FA + mag
nukleasy			
- ribonukleasa	RNA	→	nukleotidy
- deoxyribonukleasa	DNA	→	nukleotidy

jiné enzymy: fosfolipasa A, kolagenasy,
elastasa 1 “anionická” (EC 3.4.21.11)

Na rozdíl od ostatních proteinas elastasa hydrolyzuje elastin. Bílkovina enzymu (**elastasa 1**) je v GIT stabilní (využití v diagnostice - imunochemický důkaz ve stolici).



V krvi jsou enzymy vázány na inhibitory proteinas:

A1AT = α_1 -antitrypsin, nověji A1PI = α_1 -proteinázový inhibitor,

A1AC = α_1 -antichymotrypsin

A2M = α_2 -makroglobulin

TENKÉ STŘEVO - kartáčový lem

	<u>substrát :</u>	<u>produkt :</u>
maltasa	maltosa →	Glc
sacharasa	sacharosa →	Glc + Fru
laktasa	laktosa →	Glc + Gal
peptidasy:		
- aminopeptidasa	peptid (koncová AA na aminovém konci) →	peptidy + AA
- dipeptidasa	dipeptidy →	AA
nukleosidasy + fosfatasy	nukleotidy →	dusíkaté báze, pentosa, fosfát

TLUSTÉ STŘEVO

přítomny jsou pouze bakteriální enzymy