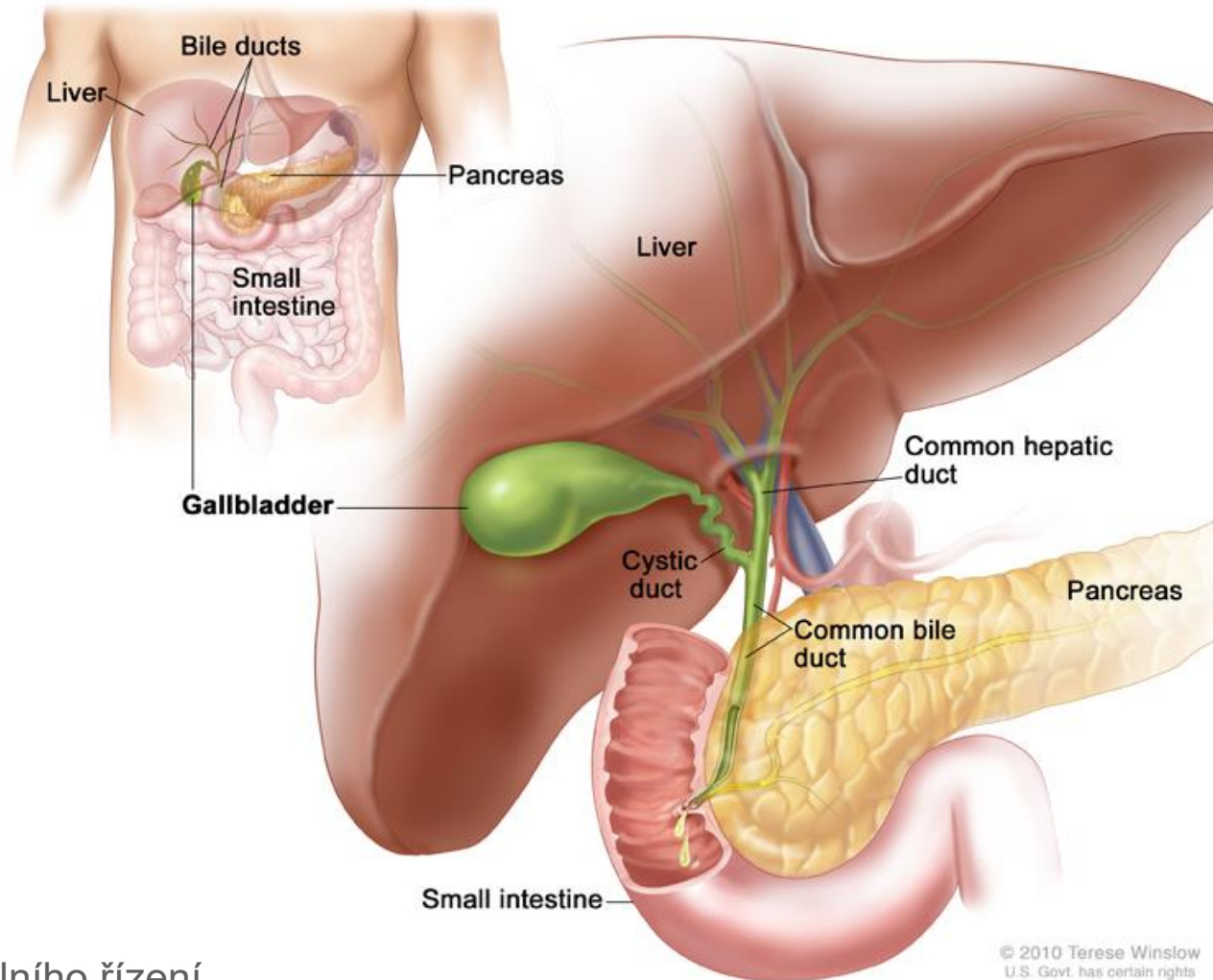
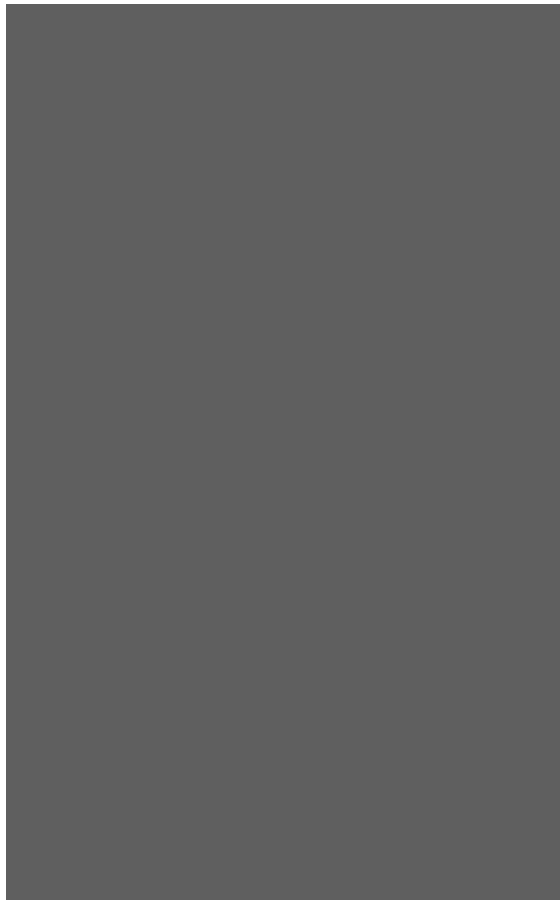
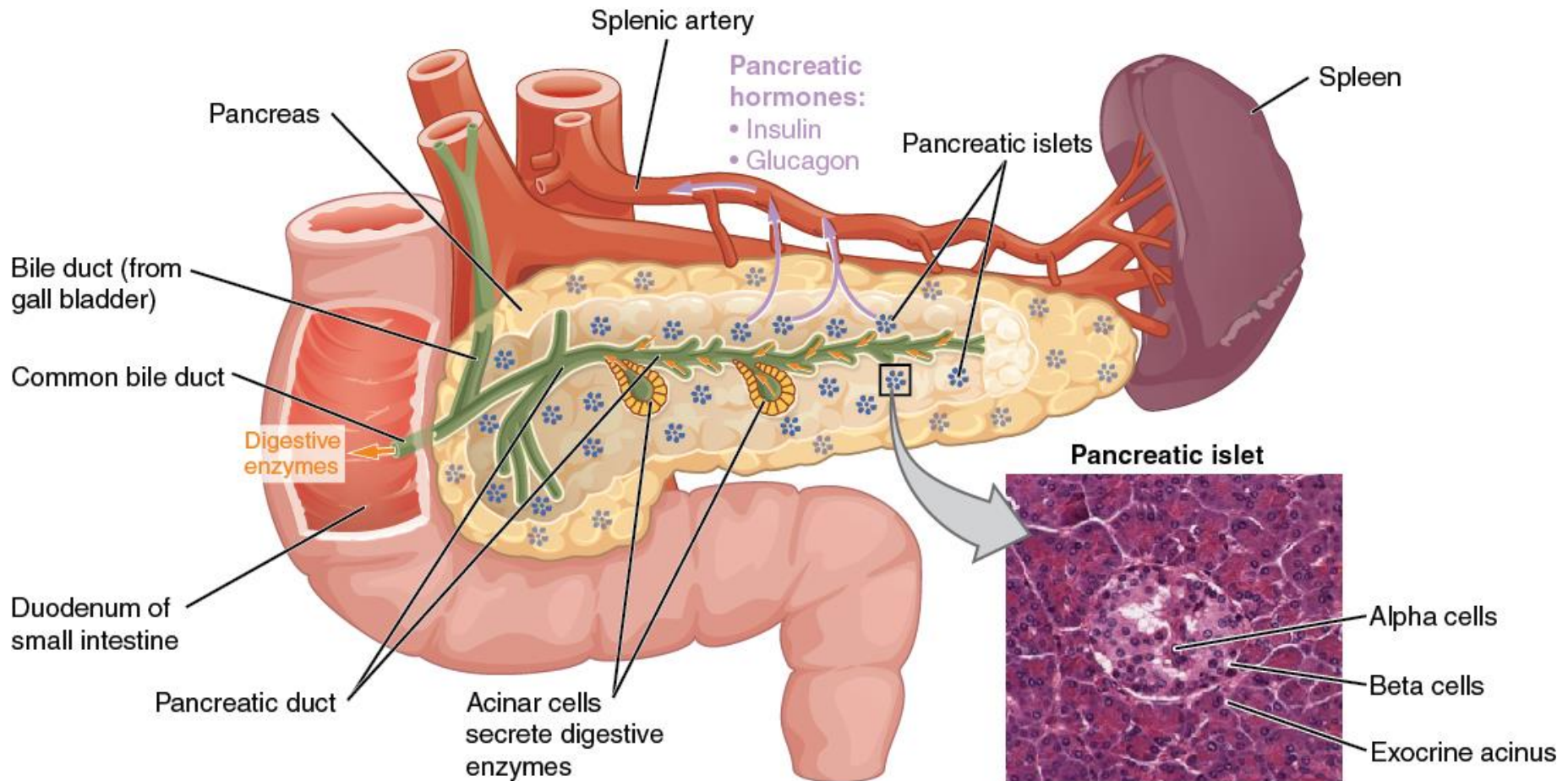


Slinivka břišní (*pancreas*)



Slinivka břišní

- za žaludkem, pod játry, hlava pankreatu vedle duodena
- cca 15 cm (caput, krk, corpus, cauda); 60-90 g
- endokrinní (1,5-4,5 % objemu) a exokrinní funkce (tvorba pankreatické šťávy: HCO_3^- a prekurzory trávicích enzymů)



Slinivka břišní – vnitřní stavba

- na povrchu jemné vazivové pouzdro vysílající septa
- hustá síť kapilár podél sept
- exokrinní alveolární žláza rozčleněná do lalůčků (acini) – acinární buňky s tmavou cytoplazmou (zymogenní granula) + světlé centroacinózní buňky
- **Langerhansovy ostrůvky** (cca 1-3 mil.):

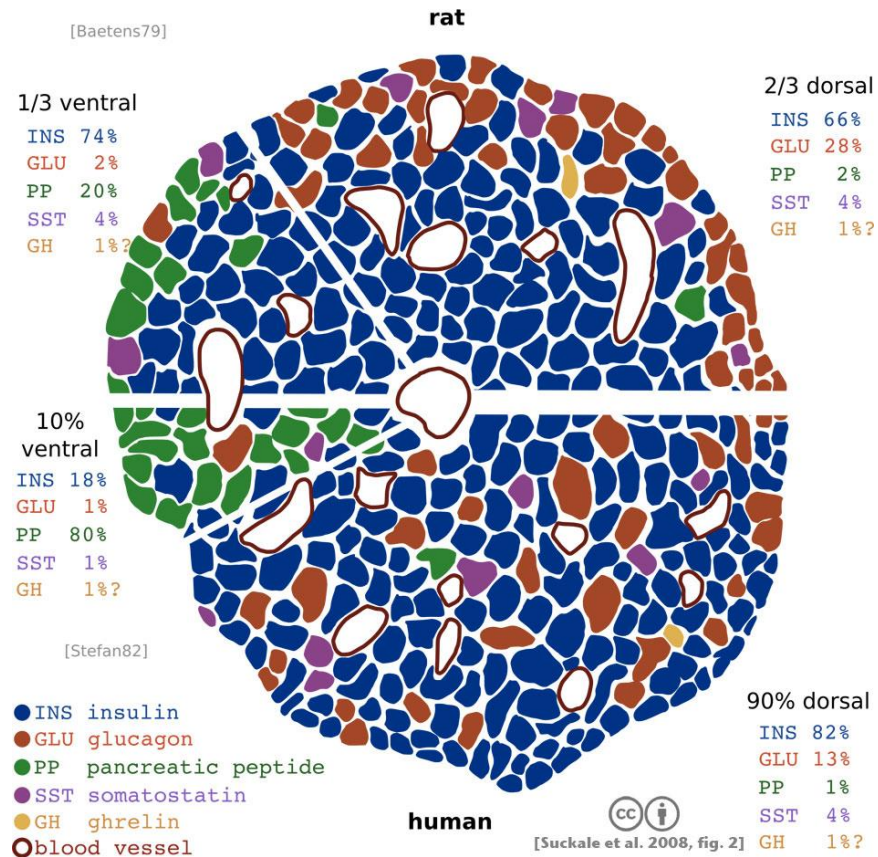
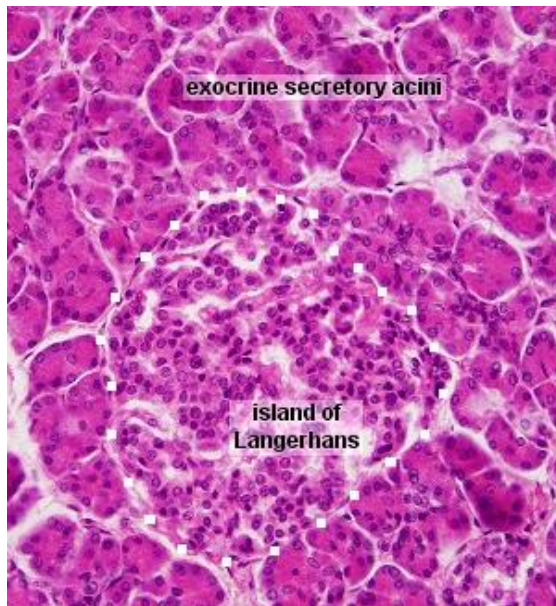
α -buňky > glukagon

β -buňky > inzulin

PP (γ -/F) buňky > pankreatický polypeptid

δ -buňky > somatostatin

ϵ -buňky > ghrelin



Slinivka břišní – endokrinní funkce

- hormony putují portální krví do jater:
 1. **ukládání živin** přijatých v potravě (glykogen, tuk)
 2. **mobilizace energetických rezerv** během hladovění, fyzické aktivity a stresu (glukagon, adrenalin)
 3. **udržování glykemie**
 4. **stimulace růstu**
- látková a parakrinní regulace aktivity:
 - adrenalin** aktivuje α -buňky (glukagon) a inhibuje β -buňky (inzulin)
 - glukóza** inhibuje α -buňky (glukagon) a aktivuje β -buňky (inzulin)
 - glykogen** aktivuje α -buňky (glukagon)
 - somatostatin** inhibuje α - (glukagon) a β -buňky (inzulin)

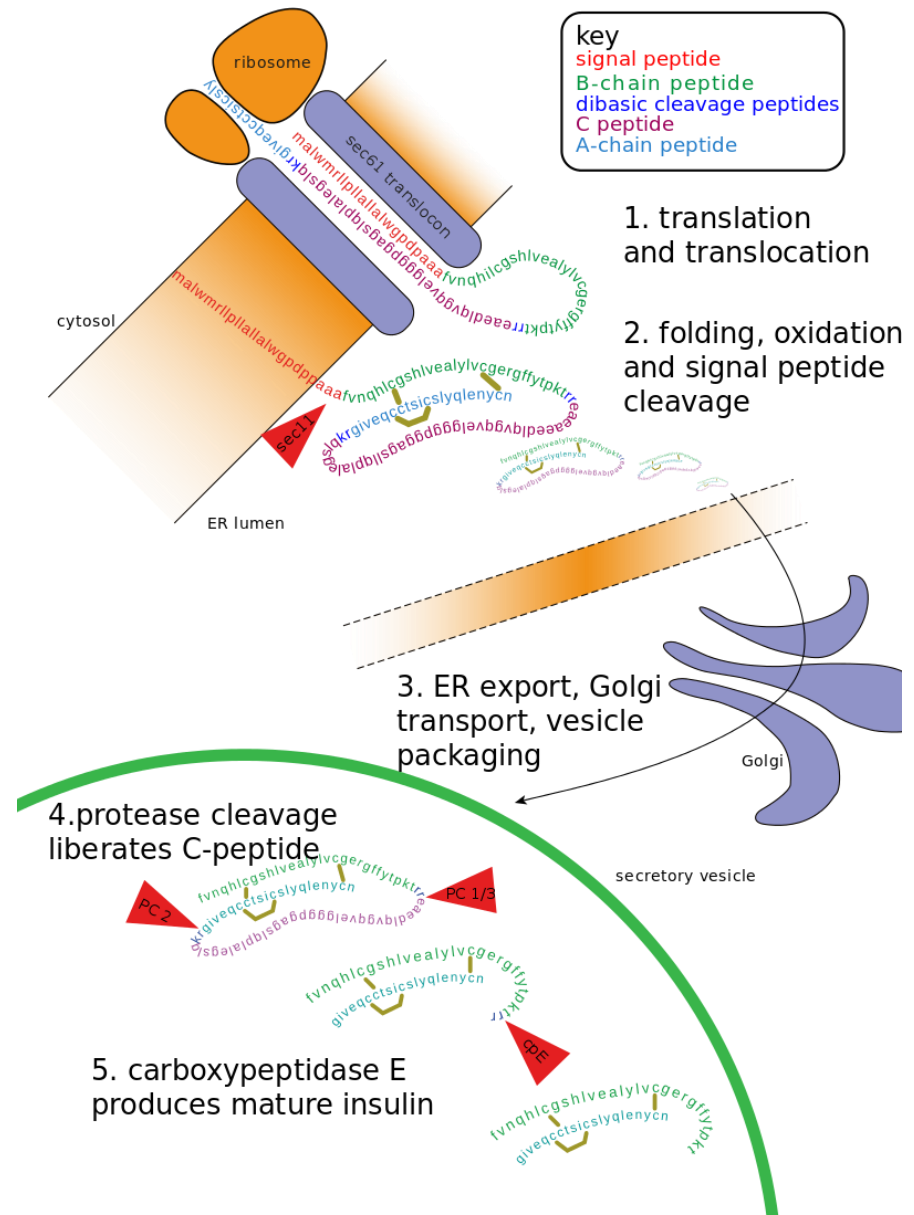
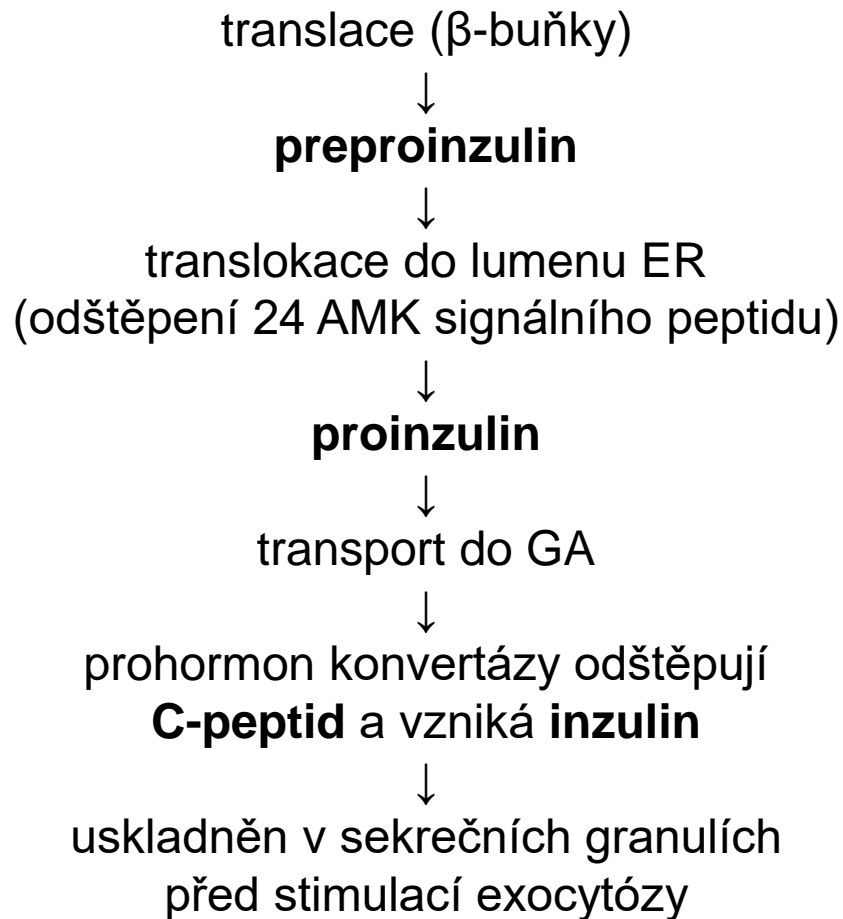
Inzulin

- peptid složený z 51 AMK (6 kDa)
- řetězce A a B spojené dvěma disulfidickými vazbami
- preproinzulin > proinzulin (84 AMK) > odštěpení C-řetězce > inzulin
- poločas rozpadu 5-8 min
- odbouráván v játrech a ledvinách (endocytóza komplexu inzulin-receptor)
- uvolňování inzulinu v pulzech, hlavním podnětem **zvýšení glykemie**
- mechanismus uvolnění inzulinu:

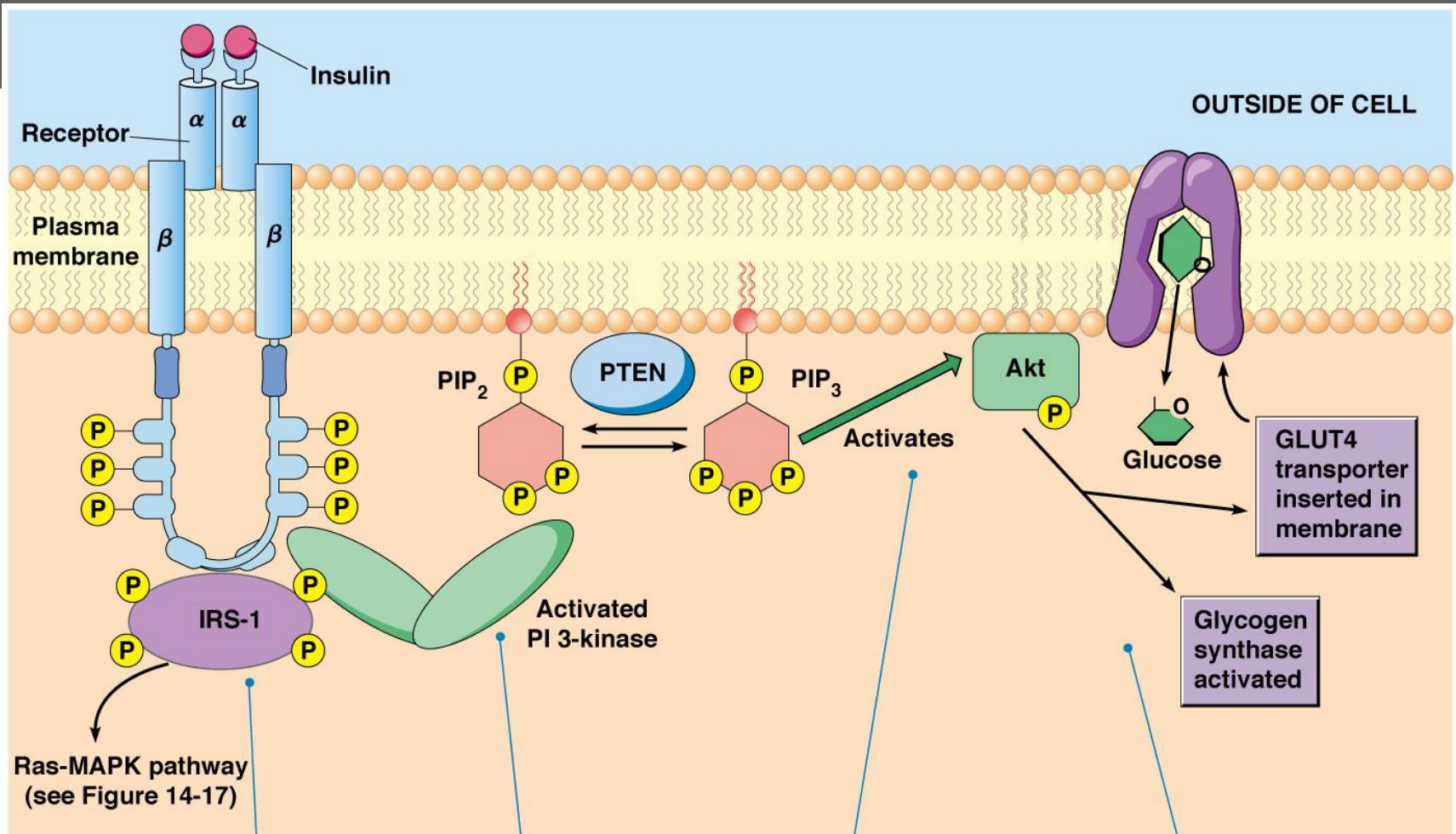
↑ glukóza v plazmě > ↑ glukóza v β -buňkách (GLUT2) > ↑ oxidace glc (Krebsův cyklus) > ↑ ATP > zavření ATP-řízených K^+ kanálků > depolarizace > otevření potenciálem řízených Ca^{2+} kanálků > ↑ Ca^{2+} v buňce > exocytóza inzulinu a otevření K^+ kanálků

- stimulace přes cholinergní vlákna bloudivého nervu, gastrin, sekretin, GIP (gastric inhibitory polypeptide/enterogastron), GLP-1 (glucagon-like peptide/enteroglukagon)
- výdej dále zvyšují některé AMK, volné mastné kyseliny, některé hypofyzární a steroidní hormony
- tlumen adrenalinem (aktivace sympatiku při hladovění, glc receptory v CNS), noradrenalinem, somatostatinem, galatinem

Inzulin: syntéza



Inzulin: aktivita a působení



1 When the insulin receptor binds insulin, the activated receptor phosphorylates the IRS-1 protein. IRS-1 can lead to recruitment of GRB2, activating the Ras pathway.

2 IRS-1 activates PI 3-kinase, which catalyzes the addition of a phosphate group to the membrane lipid PIP₂, thereby converting it to PIP₃. PTEN can convert PIP₃ back to PIP₂.

3 PIP₃ binds a protein kinase called Akt, which is activated by other protein kinases.

4 Akt catalyzes phosphorylation of key proteins, leading to an increase in glycogen synthase activity and recruitment of the glucose transporter, GLUT4, to the membrane

Inzulin: aktivita a působení

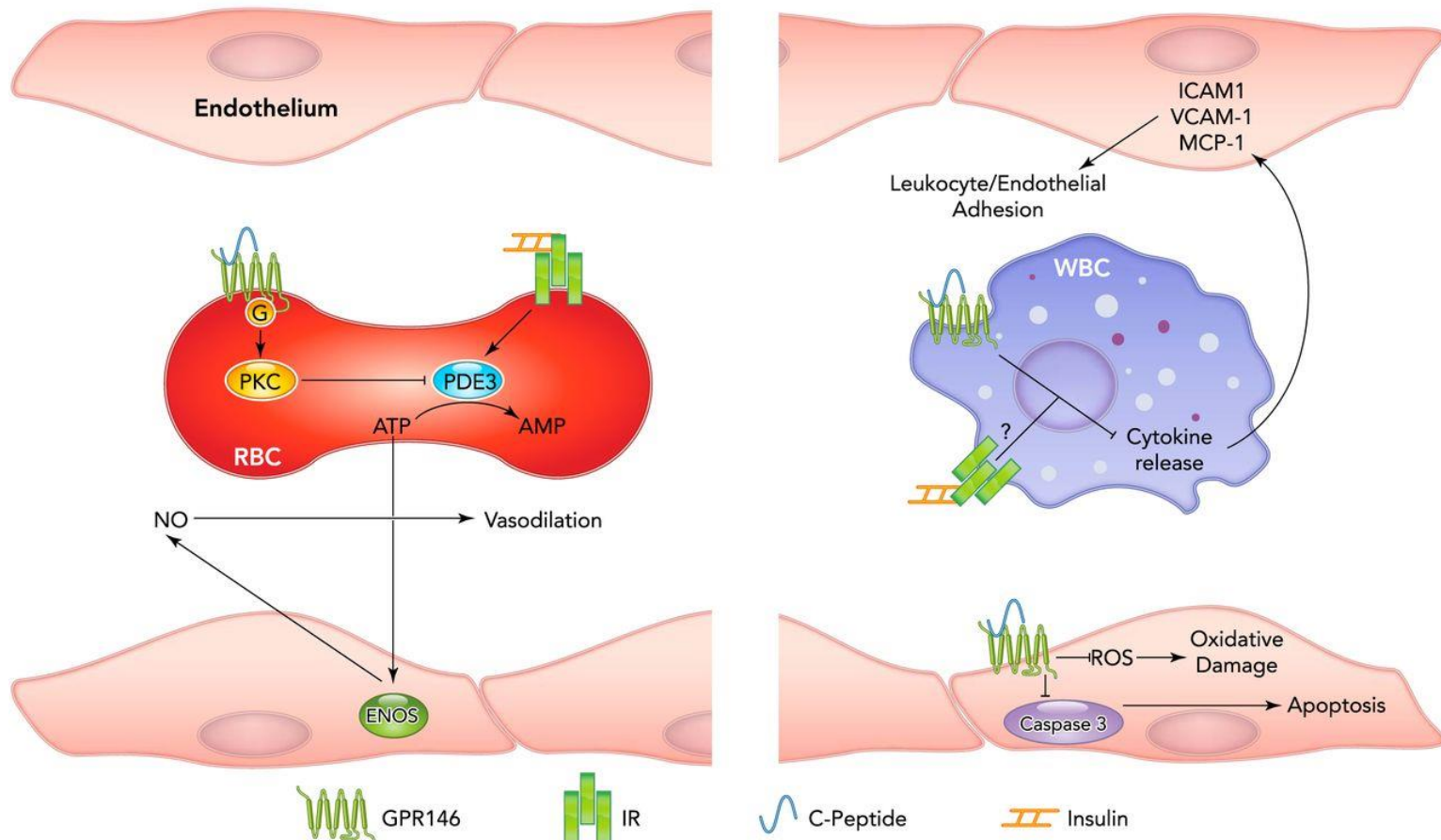
- mezi jídly koncentrace cca 57-79 pmol/l
- vazba na heterotetramerní receptory ($\alpha_2\beta_2$)
- α extracelulární, vazba inzulinu
- β transmembránová, receptorová tyrozinkináza

vazba inzulinu > autofosforylace β > spojení s inzulinovým receptorovým substrátem 1 (IRS-1) a jeho fosforylace > fosforylace intracelulárních proteinů s SH2-doménami (protein kináza Akt) > zvýšení aktivity glykogen syntázy a zabudování glukózových transportérů GLUT4 do buněčné membrány

- **snižuje glykemii**
- **podporuje růst (Ras-MAPK) a anabolismus** (tvorba tuku, ukládání glc do zásoby v játrech a AMK do bílkovin v kosterním svalstvu)
- v játrech indukce enzymů zodpovědných za glykolýzu a syntézu glykogenu, inhibice glukoneogeneze
- **zabudování GLUT4 do membrány kosterních svalů**
- stimuluje Na^+/K^+ -ATPázu a podporuje tak vstup K^+ přijatého s potravou do buněk

C-peptid: aktivita a působení

- vazba na buňky endotelu, nervové, fibroblasty a buňky ledvinných kanálků
- působení přes G proteiny
- ↑ eNOS, ↑ Na⁺/K⁺-ATPázy a další (např. vazodilatace, nervový přenos)
- pozitivní účinky u pacientů s diabetem I (nervová činnost, prokrvení svalů...)



Glukagon

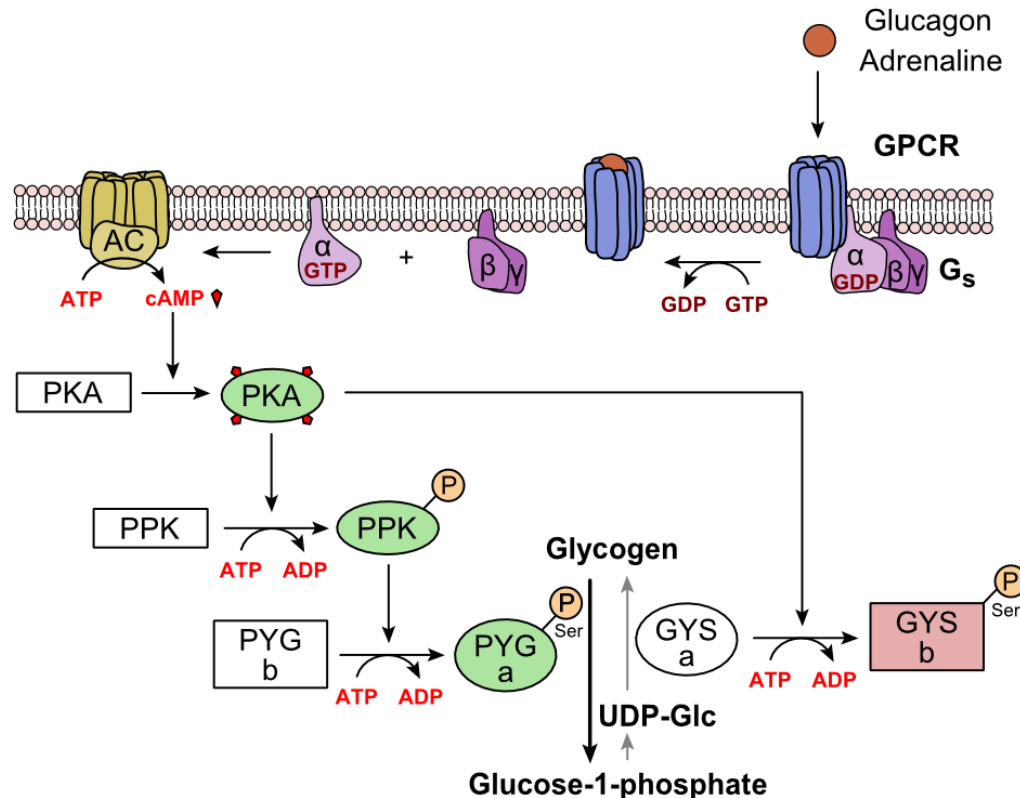
- α -buňky Langerhansových ostrůvků
- 29 AMK (3,5 kDa)
- proteinová **rodina sekretinů** (sekretin, somatoliberin, gastric inhibitory polypeptide GIP, vasoactive intestinal peptide a další)
- vznik z proglukagonu (protein konvertáza 2; v buňkách střeva může být proglukagon štěpen na alternativní produkty, např. glicentin a glukagon-like peptidy/inkretiny, které inhibují tvorbu glukagonu a posilují produkci inzulínu)
- skladován v sekrečních granulách a uvolňován exocytózou
- antagonist inzulínu (**snižování glykemie**)

Regulace:

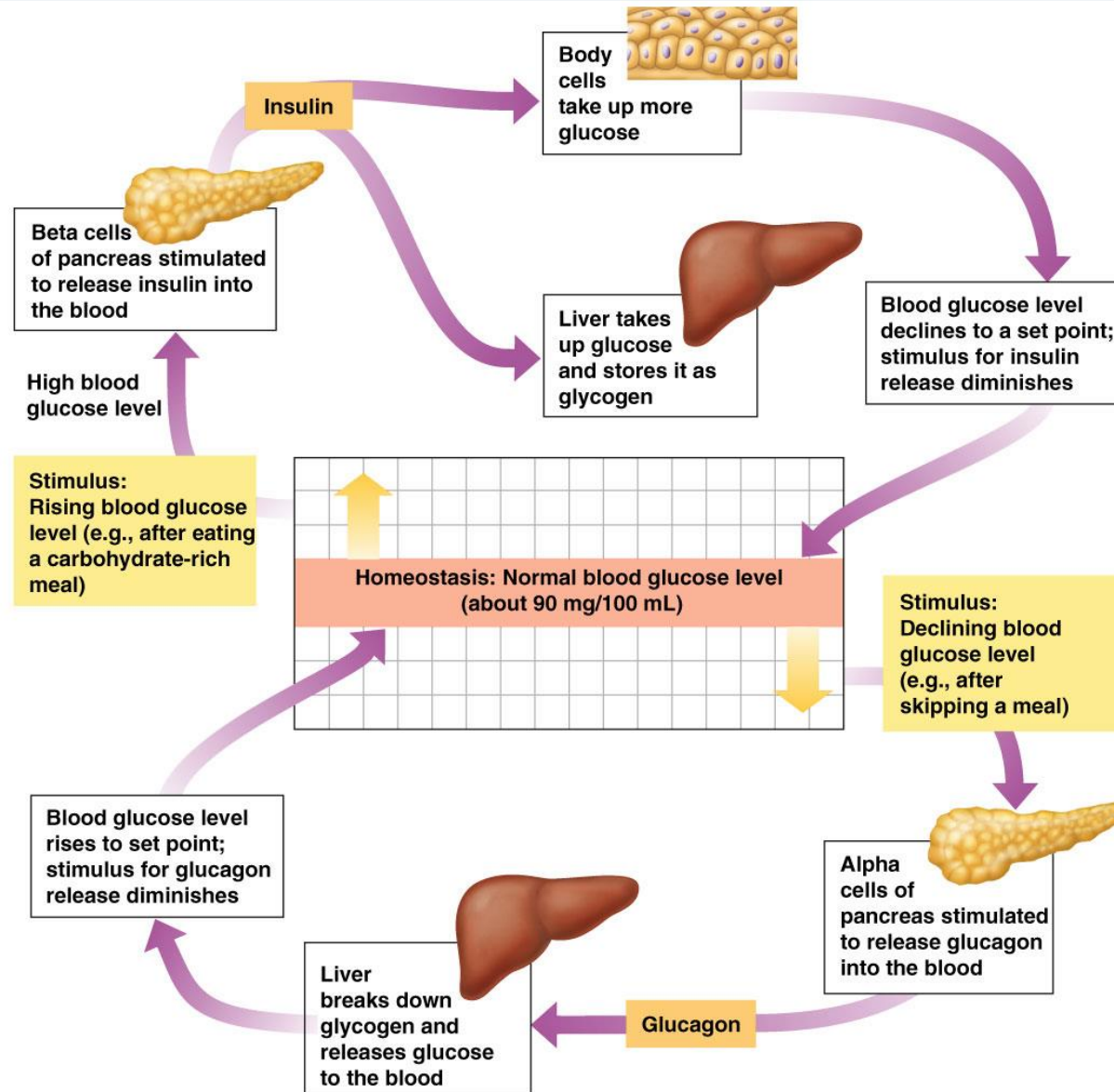
- hypoglykemie (hladovění, dlouhotrvající námaha)
- stimulace AMK z potravy (alanin, arginin)
- stimulace sympatikem přes β_2 -adrenergní receptory, cholecystokininem
- tlumen glukózou, vysokou koncentrací volných AMK v plazmě, inzulínem a somatostatínem

Glukagon: aktivita a působení

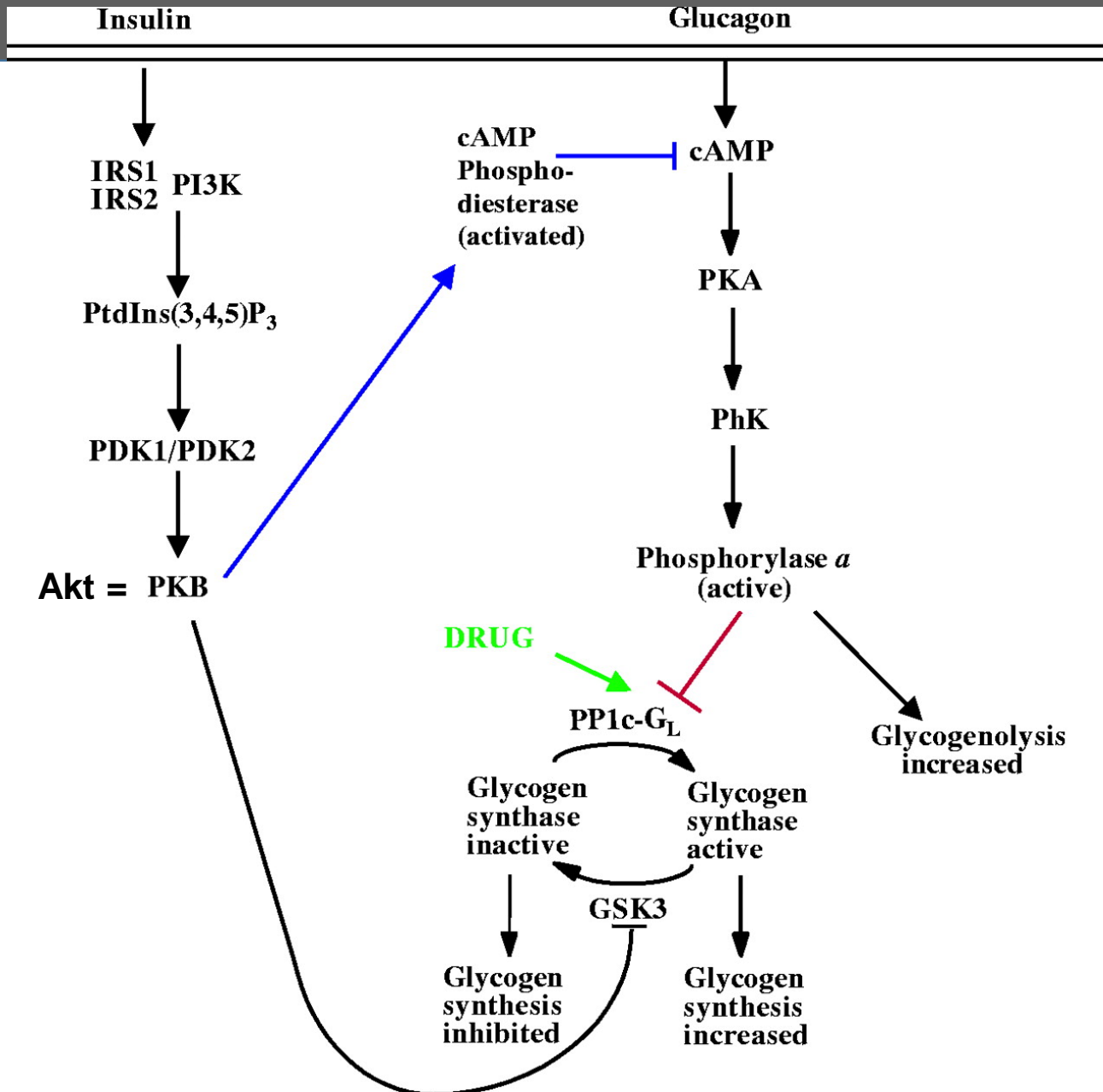
- působí přes G proteiny, cAMP, CREB
- **udržování glykemie** (zabezpečení zdroje energie v době mezi příjmy potravy a za zvýšené námahy)
- **zvýšení glykogenolýzy v játrech** (fosforylace glykogen fosforylázy b a její přeměna na aktivní formu glykogen fosforylázu a; ne ve svalech!)
- **glukoneogeneze** z laktátu, AMK a glycerolu (lipolýza)



Inzulin, glukagon a glykemie



Inzulin, glukagon a metabolismus glykogenenu



Somatostatin (growth hormone–inhibiting hormone)

- **δ-buňky Langerhansových ostrůvků, dvanáctníku a střeva + neurosekrece v hypothalamu** (inhibuje sekreci růstového hormonu v adenohipofýze)
- u člověka kódován jedním genem (jiní obratlovci většinou 6)
- homolog kortistatinu
- z preproteinu vznikají alternativním sestřihem **dvě aktivní formy** (14 a 28 AMK)
- uvolňuje se při zvýšené koncentraci glukózy a AMK (arginin) v krvi po jídle, indukce nízkým pH v žaludku
- endokrinní a parakrinní funkce

- působí přes G proteiny
- inhibice produkce hormonů adenohipofýzy (viz dříve)
- tlumí uvolňování inzulínu, glukagonu, histaminu, cholecystokinínu, gastrinu, sekretinu, motilinu a dalších gastrointestinálních hormonů
- inhibice produkce žaludeční kyseliny (antagonista histaminu), vyprazdňování žaludku, kontrakcí hladké svaloviny, průtoku krve ve střevě a exokrinní funkce pankreatu

Pankreatický polypeptid (PP)

- PP (γ - / F) buňky Langerhansových ostrůvků (především hlava pankreatu)
- 36 AMK (4,2 kDa)
- zvýšená sekrece po hladovění, cvičení, akutní hypoglykémii a po příjmu bílkovin x sekreci snižuje somatostatin a intravenózně podaná glukóza
- stimulace sekrece bloudivým nervem, cholecystokininem a gastrinem
- regulace endokrinní a exokrinní sekrece pankreatu (antagonista cholecystokininu), gastrointestinální sekrece a hladiny glykogenu v játrech
- **inhibice trávení** včetně střevní motility a vyprazdňování žaludku
- **přesná fyziologická funkce zatím není zcela jasná**
- hladina PP zvýšená u pacientů s anorexií; podání PP hlodavcům snižuje příjem potravy

Gastrointestinální trakt

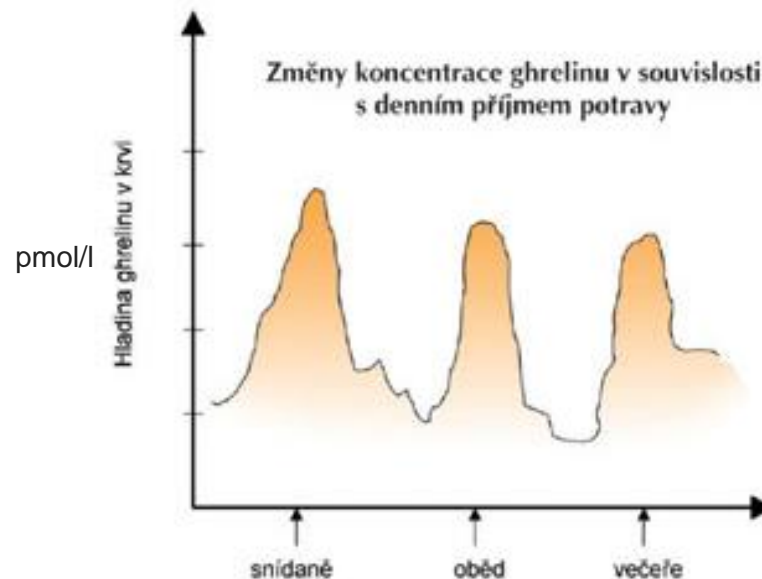
- trávicí ústrojí je největším endokrinním orgánem
- endokrinní buňky jsou v GI traktu difúzně rozšířeny

Hormony regulující trávení:

- ghrelin/leptin
- cholecystokinin (CCK)
- gastrin
- sekretin
- motilin
- vazoaktivní intestinální peptid (VIP)
- gastrický inhibiční polypeptid (GIP)
- glukagonu podobný peptid (GLP-1, enteroglukagon)
a další hormony

Ghrelin („hormon hladu“)

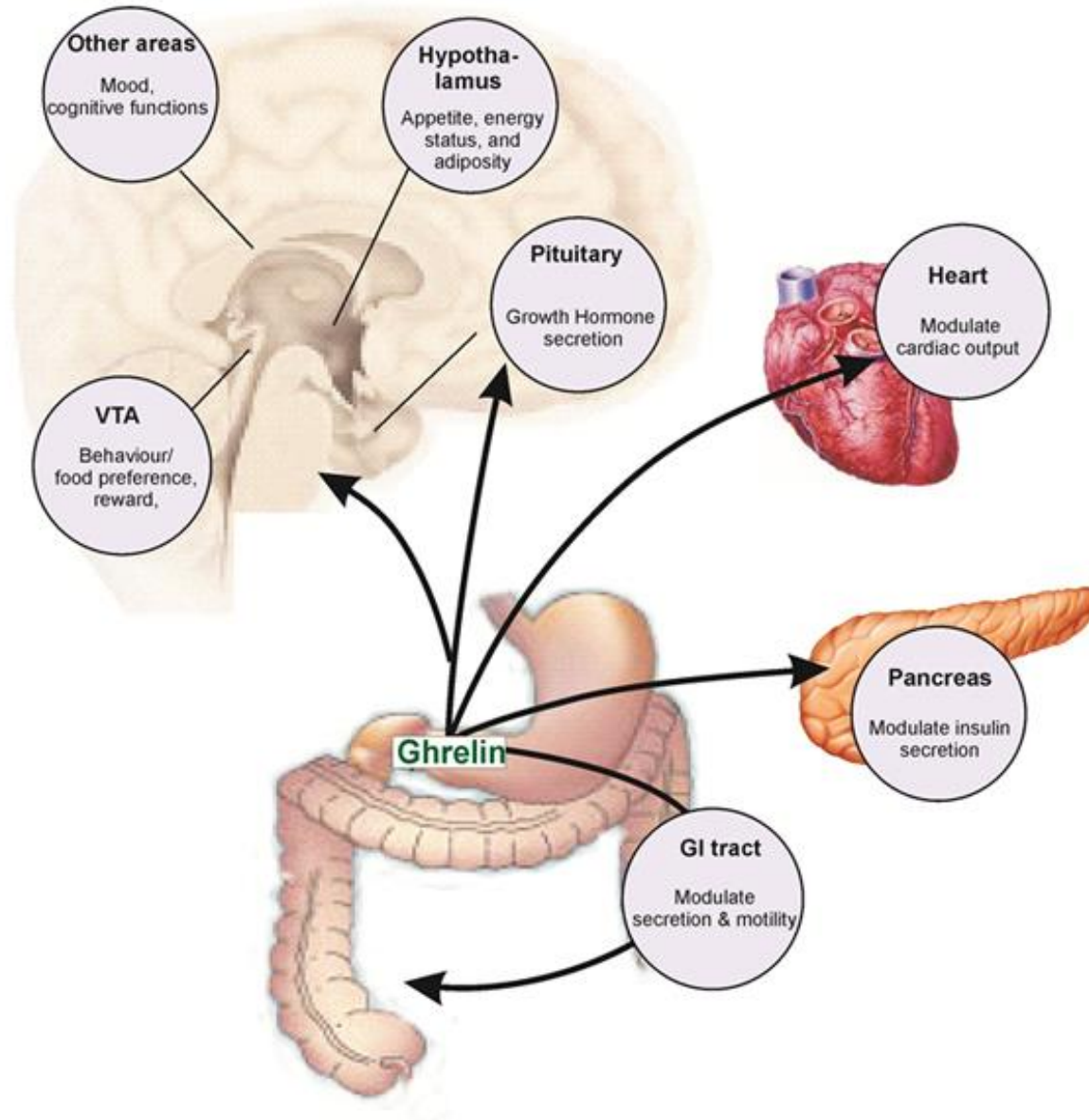
- peptid působící na CNS
- patří do rodiny motilinových peptidů
- tvorba v **žaludku a dvanáctníku**, pankreatu, tenkém střevě, plicích, gonádách, kůře nadledvin, ledvinách, placentě a mozku
- vzniká štěpením z preproghrelinu (homolog promotilinu) > proghrelin > ghrelin (28 AMK) a C-ghrelin (acylovaná forma; předpokládá se, že z něj vzniká hormon obestatin)
- sekrece při prázdném žaludku x ustává při roztažení žaludku (rychlejší po příjmu bílkovin a cukrů, než po příjmu tuků)
- je schopen přímo překonávat krevně-mozkovou bariéru



Ghrelín: aktivita a působení

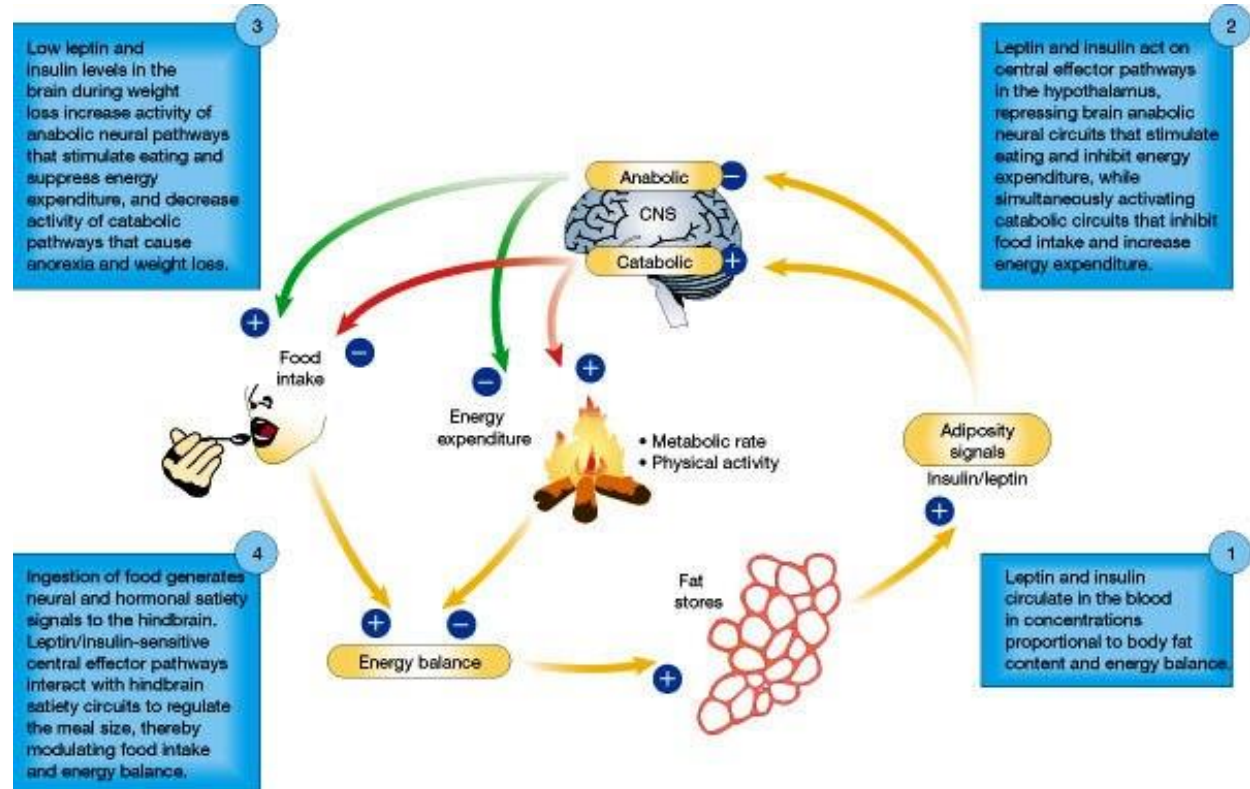
- receptory spřažené s G proteiny (buňky mají i receptory pro leptin a inzulin)
- **působí na buňky hypothalamu a zvětšuje hlad**
- aktivace cholinergního-dopaminergního okruhu zprostředkujícího **reakce odměňování a pocity chutnosti**
- dráždění *orexigenic neuropeptide Y* (NPY) a *agouti-related protein* (AgRP) neuronů > příjem potravy
- motivace vyhledávání zdrojů potravy (potvrzeno efektem injekce ghrelinu), regulátor tělesné hmotnosti
- zvyšuje produkci žaludeční kyseliny a motilitu střeva (příprava na příjem potravy)
- hospodaření s energií (snížená ATP produkce, tvorba zásob tuku a glykogenu, produkce tepla)
- antagonist leptinu a inzulinu

Ghrelin: aktivita a působení



Leptin („hormon sytosti“)

- protein o 167 AMK (16 kDa)
- produkován **adipocyty bílé tukové tkáně**, ale také v hnědé tukové tkáni, placentě, vaječnících, kosterních svalech, žaludku, kostní dřeni a dalších tkáních a buňkách
- hladina leptinu roste exponenciálně s množstvím bílého tuku
- nejvyšší koncentrace v krvi mezi půlnocí a ránem
- inzulin a emoční stres zvyšuje hladinu leptinu; snížen při spánkové deprivaci a hladovění



Leptin: aktivita a působení

- působí **proti ghrelinu**
- **receptory v obloukovitém jádru hypothalamu > regulace apetitu a energetické rovnováhy**
- 6 receptorů kódováno jedním genem
- intracelulární působení např. přes JAK-STAT a MAPK
- snížená citlivost na leptin u obézních lidí

- podrážděním nervů v hypothalamu stimuluje pocit sytosti (**inhibice neuropeptidu Y a agouti-related peptidu**) a inhibuje hlad (nepřímo přes **podporu syntézy α -melanocyty stimulujícího hormonu**, který působí jako supresor)
- mimo hypothalamus moduluje výdej energie, aktivuje imunitní buňky, β -buňky pankreatu a působí jako růstový faktor

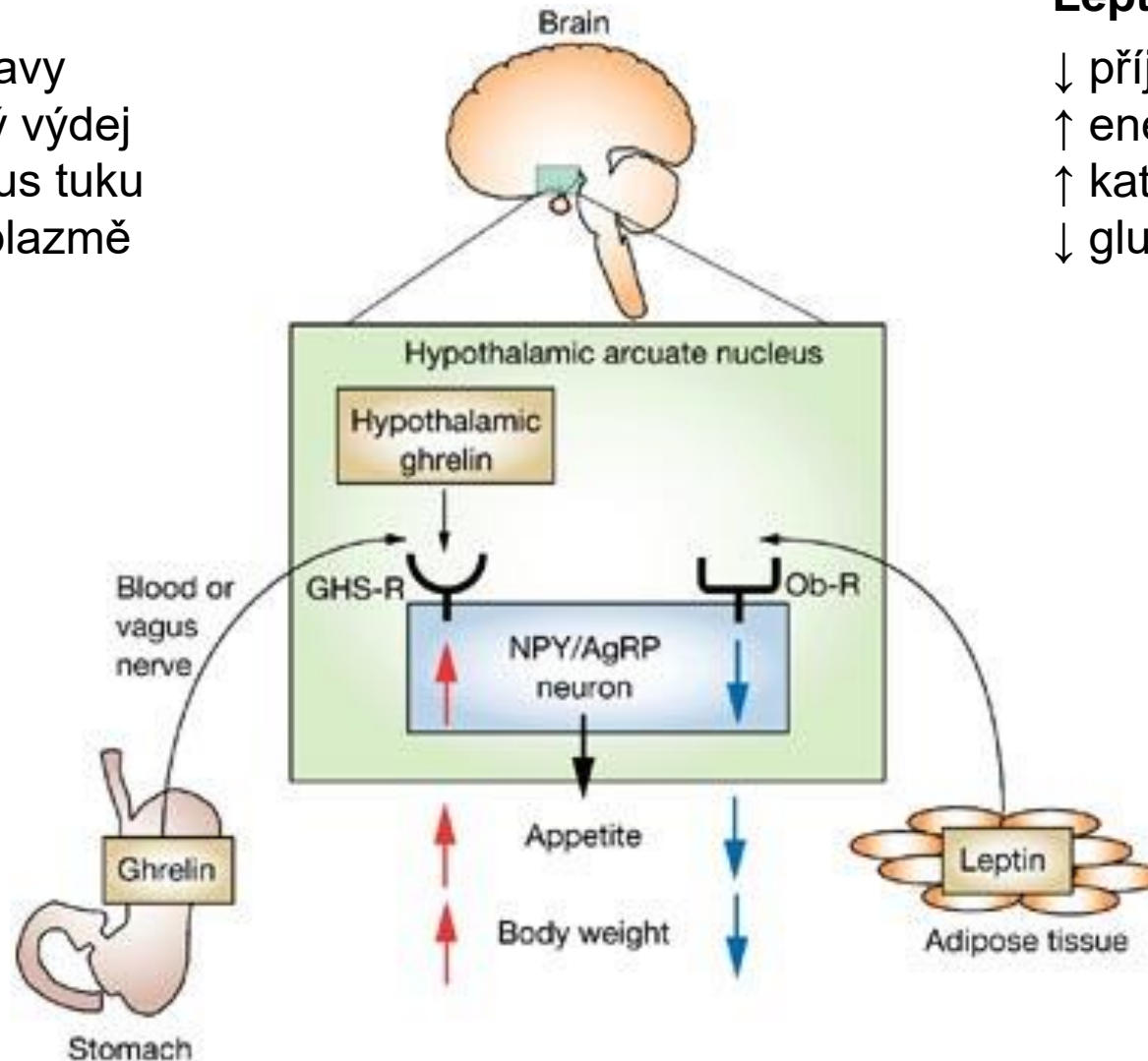
Ghrelín, leptín a kontrola metabolismmu

Ghrelín

- ↑ příjem potravy
- ↓ energetický výdej
- ↓ katabolismus tuku
- ↑ glukóza v plazmě

Leptín

- ↓ příjem potravy
- ↑ energetický výdej
- ↑ katab. tuku
- ↓ glukóza v plazmě



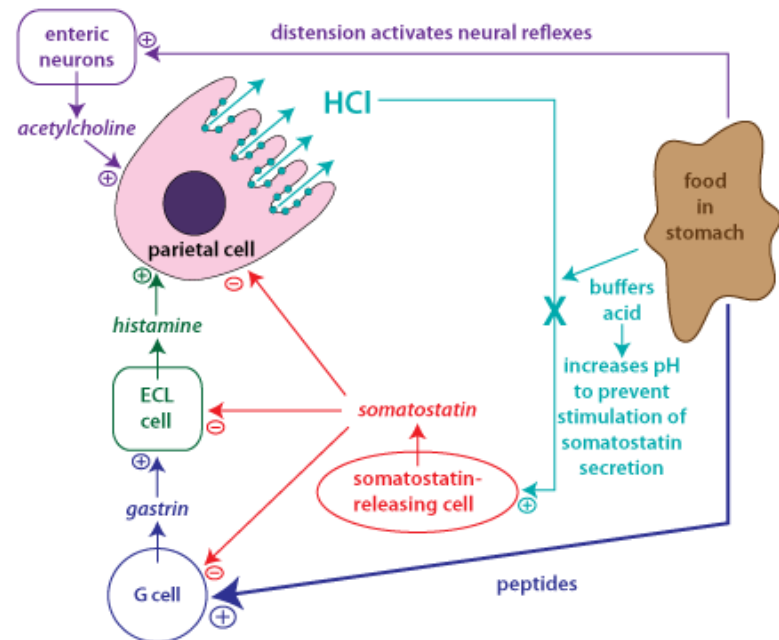
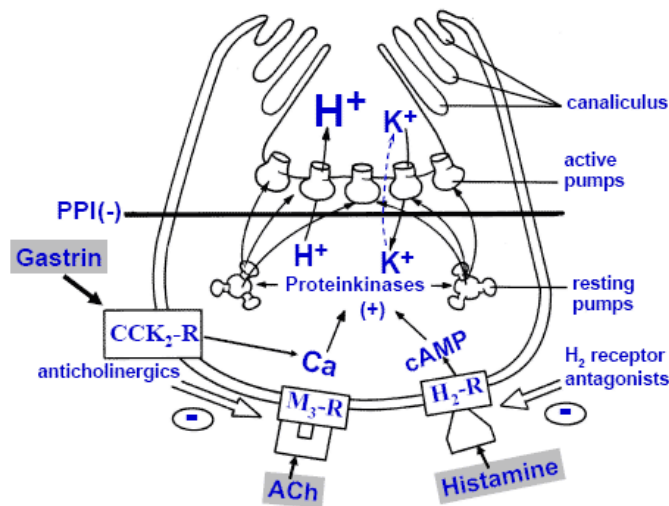
Hormony GI traktu

- peptidy
- tvořeny v endokrinních buňkách sliznice. difúzně rozšířeny
- velmi podobné svou strukturou (peptidové rodiny) > ve vyšších koncentracích podobné účinky
- řízení nervové, látkové, parakrinní i ostatními hormony
- **ovlivňují motilitu, sekreci, krevní zásobení a růst GI**

<u>HORMONE</u>	<u>LOCALIZATION</u>	<u>MAIN PHYSIOLOGIC ACTIONS</u>
Gastrin	Gastric antrum, duodenum (G cells)	-stimulate secretion of gastric acid and intrinsic factor from parietal cells -stimulate secretion of pepsinogen from chief cells -promotes gastric and intestinal motility, mucosal growth
Cholecystokinin (CCK)	Duodenum, jejunum (I cells)	-stimulate gallbladder contraction -stimulates release of pancreatic enzymes -relaxes sphincter of Oddi for release of bile and enzymes -role in inducing satiety
Secretin	Duodenum, jejunum (S cells)	-stimulate secretion of HCO ₃ from pancreas -inhibits gastrin and gastric acid secretion
Vasoactive intestinal peptide (VIP)	Enteric nerves	-increases water and electrolyte secretion from pancreas and gut -relaxes smooth muscles (via nitric oxide) of the gut
Gastric inhibitory polypeptide (GIP)	Duodenum, jejunum (K cells)	-reduces gastric acid secretion and intestinal motility -stimulates insulin release
Motilin	Throughout the gut (Mo cells and ECL cells)	-increases small bowel motility (MMC during fasting) and gastric emptying
Somatostatin	Stomach, small intestine, and pancreas (D cells)	-inhibits secretion and action of many hormones, including all of the above

Gastrin

- antrum žaludku, duodenum (G buňky)
- tři formy: krátká (17 AMK, 90 %), dlouhá (34 AMK, 10 %) a minimální forma o 14 AMK
- uvolňován při roztažení žaludku, zvýšení koncentrace peptidů a AMK vzniklých štěpením bílkovin, nervové stimuly (parasymptikus, bloudivý nerv > gastrin-releasing peptide)
- tlumen nízkým pH v žaludku a dvanáctníku, somatostatinem
- **podporuje tvorbu žaludeční šťávy (HCl; přímo indukci vkládání K^+/H^+ ATPázových pump do membrány buněk, nepřímo přes histamin) a růst žaludeční sliznice**

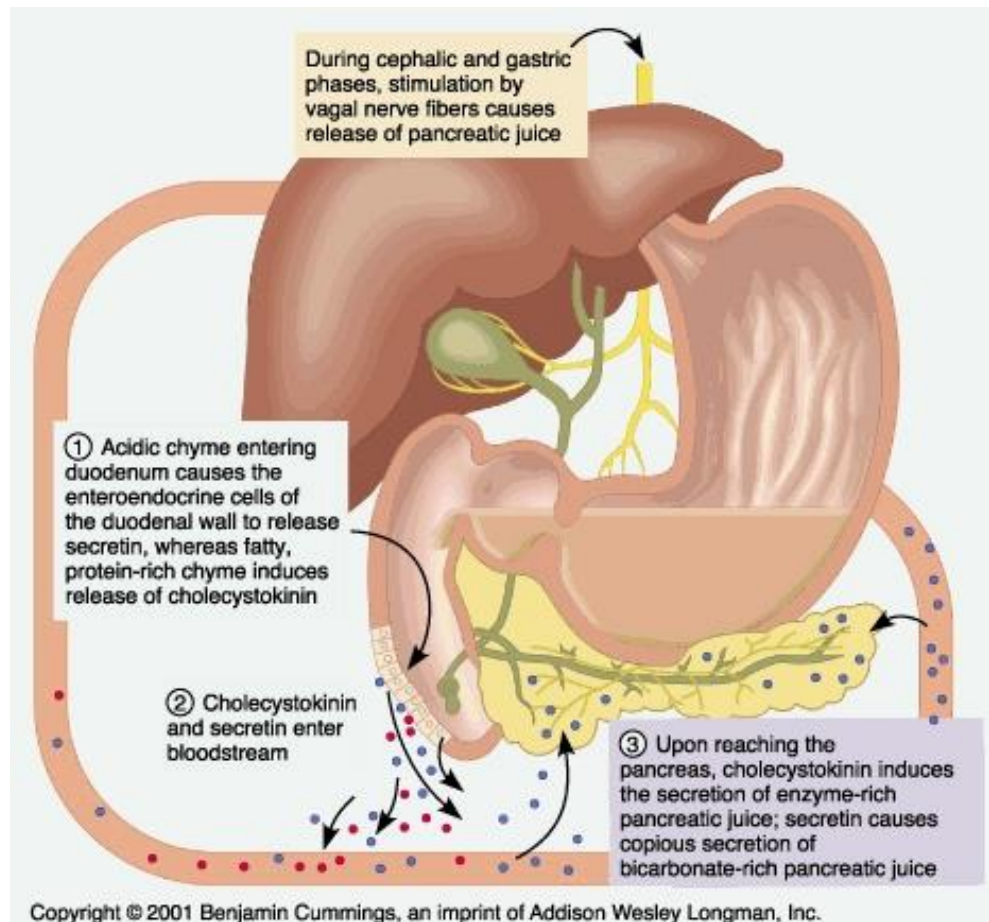


Cholecystokinin (CCK, pankreozymin)

- sliznice celého tenkého střeva (I buňky)
- gastrin/cholecystokinin family (receptory CCK A x gastrin CCK2)
- 33 AMK z preprocholecystokininu (posttranslačně vzniká i mnoho jiných forem)
- stimulace mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, AMK, peptidy v lumen tenkého střeva, nervová
- **vyvolává kontrakce žlučníku, sekreci pankreatu (trávicí enzymy) a tlumí vyprazdňování žaludku**

Sekretin

- tvorba především v duodenu (S buňky)
- 27 AMK, skladován jako neaktivní prosekretin (aktivace nízkým pH)
- indukce kyselým chymem
- **tlumí sekreci HCl a růst žaludeční sliznice, stimuluje sekreci HCO_3^-**



Endokrinní regulace trávení - souhrn

- **gastrin** (HCl, pepsinogen)
- **CCK** (sekrece žluči, pankreatu):
zpracování na tuky a proteiny
bohaté tráveniny
- **sekretin** (sekrece pankreatu):
neutralizace kyselé tráveniny
- **enterogastron** (gastrický/trávicí
inhibiční polypeptid):
negativní regulace trávení

