

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky
1.Lékařská fakulta University Karlovy, Praha
Všeobecná fakultní nemocnice, Praha



MUDr.Petr Kocna CSc.
<http://www.lf1.cuni.cz/~kocna/>

ZÁKLADNÍ PRINCIPY REGULACE METABOLISMU



Seminář ÚKBLD - Praha, prosinec 2004

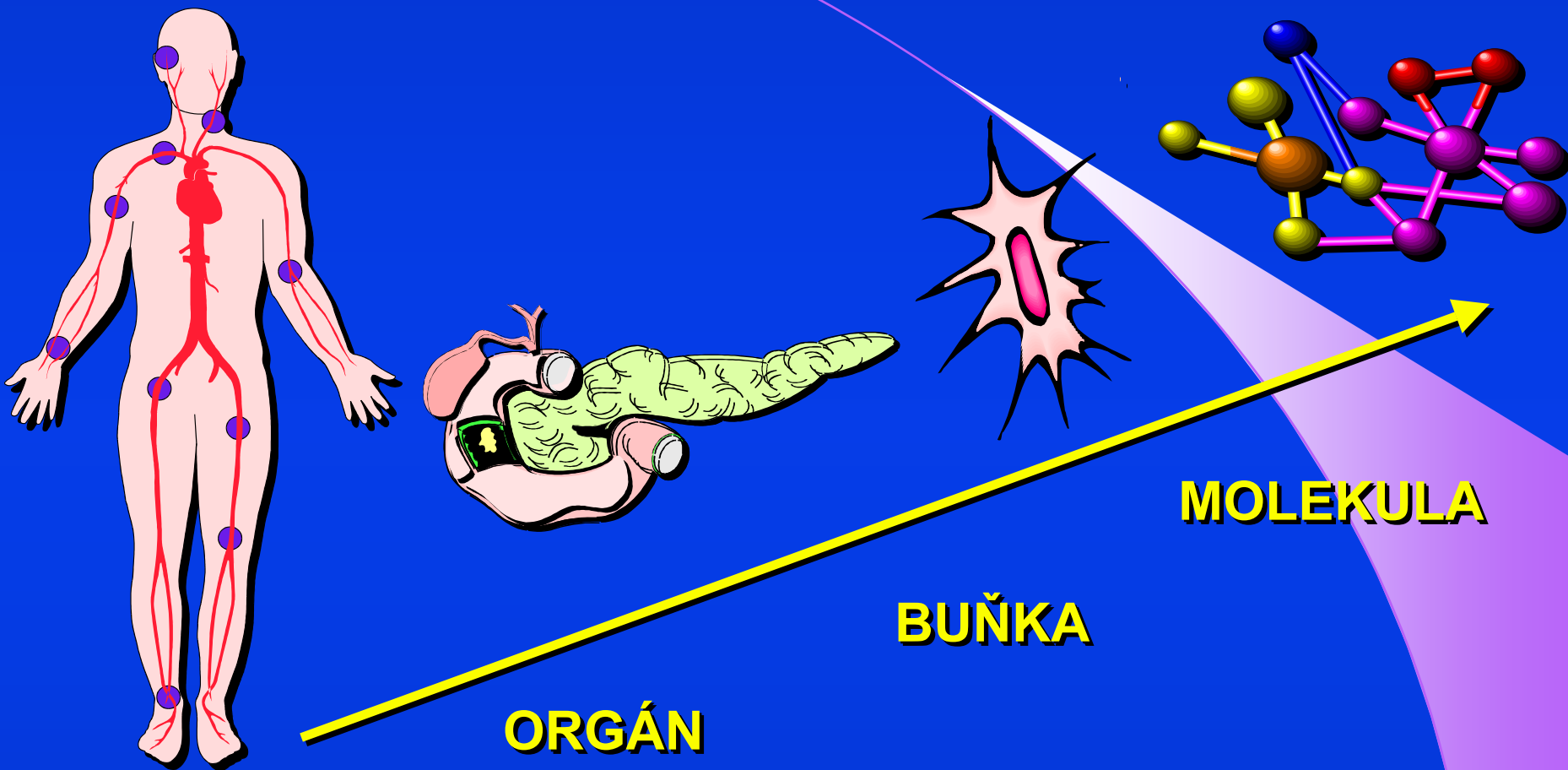
PRINCIPY REGULACE METABOLISMU

- **TEORETICKÉ ZÁKLADY**
 - **ZPĚTNÁ VAZBA**
 - **FUNKČNÍ TESTY**
- **BIOKATALYZÁTORY**
 - **HORMONY**
 - **ENZYMY**
 - **VITAMÍNY**
- **METABOLICKÉ REGULACE - PŘÍKLADY**
 - **SEKRECE HCl V ŽALUDEČNÍ SLIZNICI**
 - **REGULACE HLADINY GLUKÓZY**
 - **ENDOKRINNÍ, EXOKRINNÍ PANKREAS**
 - **SCHEMA METABOLISMU**

PRINCIPY REGULACE METABOLISMU

- **TEORETICKÉ ZÁKLADY**
 - ZPĚTNÁ VAZBA
 - FUNKČNÍ TESTY
- **BIOKATALYZÁTORY**
 - HORMONY
 - ENZYMY
 - VITAMÍNY
- **METABOLICKÉ REGULACE - PŘÍKLADY**
 - SEKRECE HCl V ŽALUDEČNÍ SLIZNICI
 - REGULACE HLADINY GLUKÓZY
 - ENDOKRINNÍ, EXOKRINNÍ PANKREAS
 - SCHEMA METABOLISMU

HIERARCHIE REGULAČNÍCH MECHANISMŮ



SYSTEM

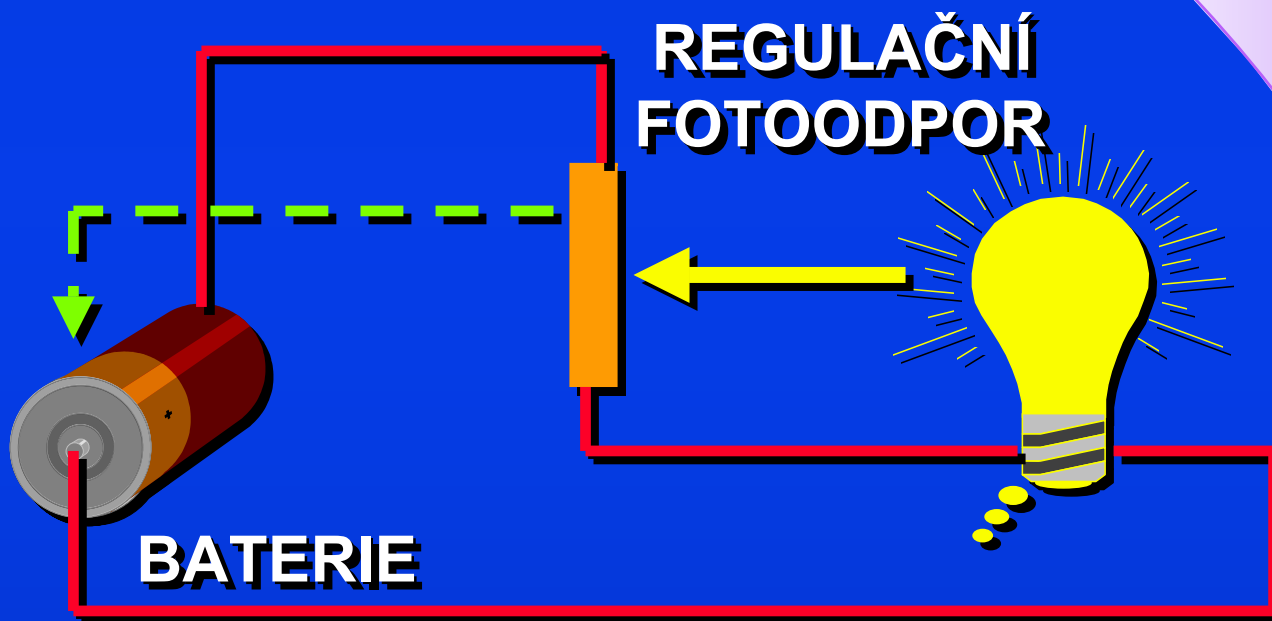
ORGÁN

BUŇKA

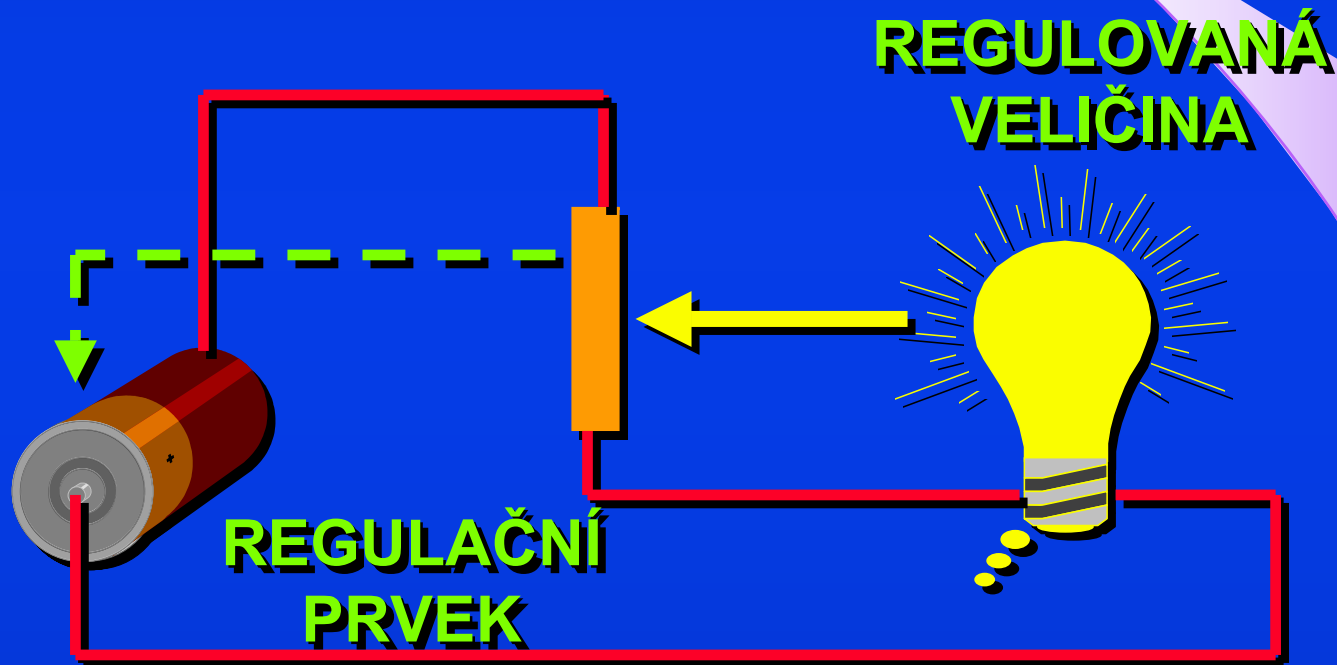
MOLEKULA

NEUROHUMORÁLNÍ REGULACE

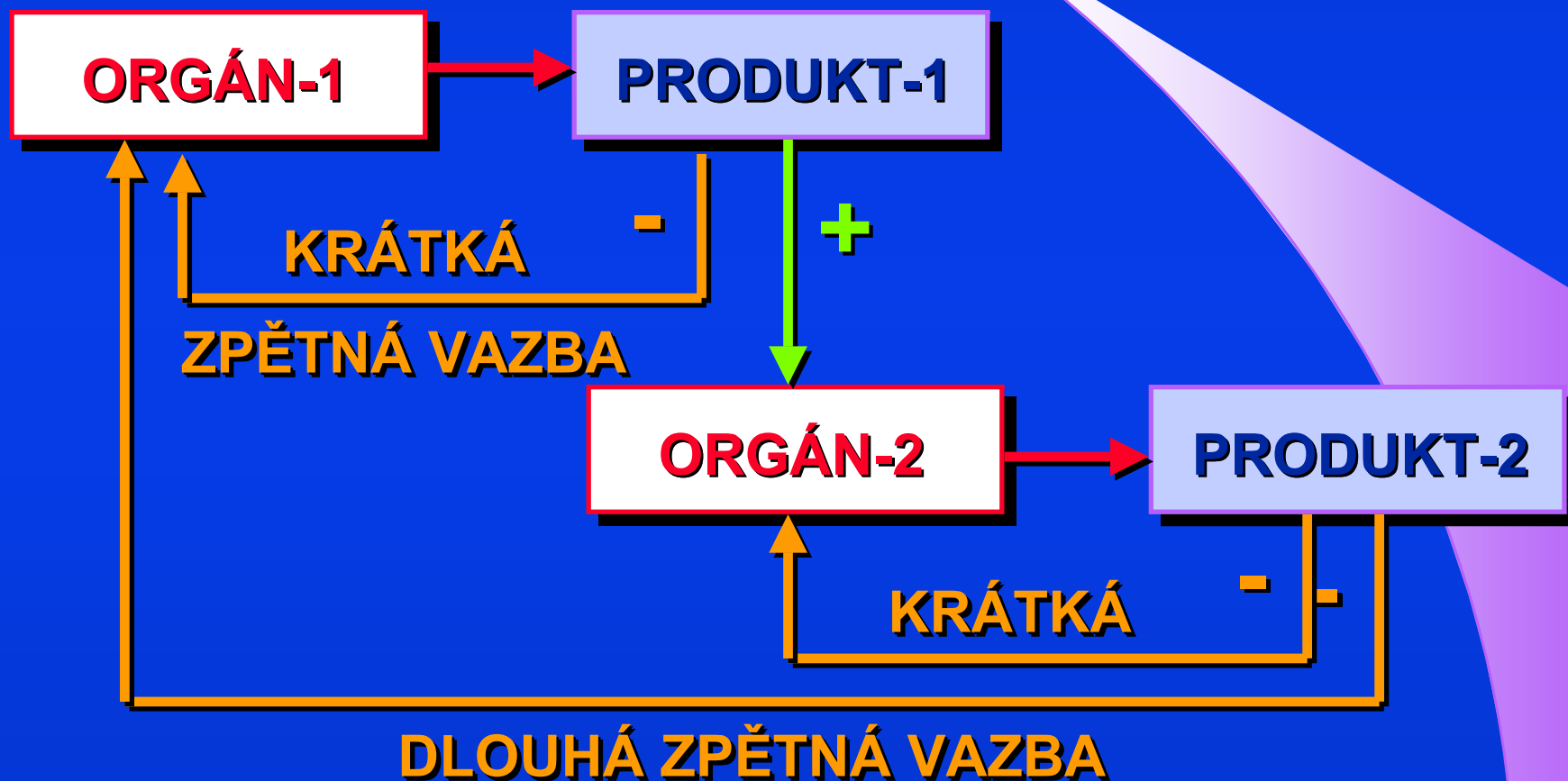
**ZÁKLADNÍM REGULAČNÍM MECHANISMEM
JE ZPĚTNÁ VAZBA**



ZÁKLADNÍM REGULAČNÍM MECHANISMEM JE ZPĚTNÁ VAZBA



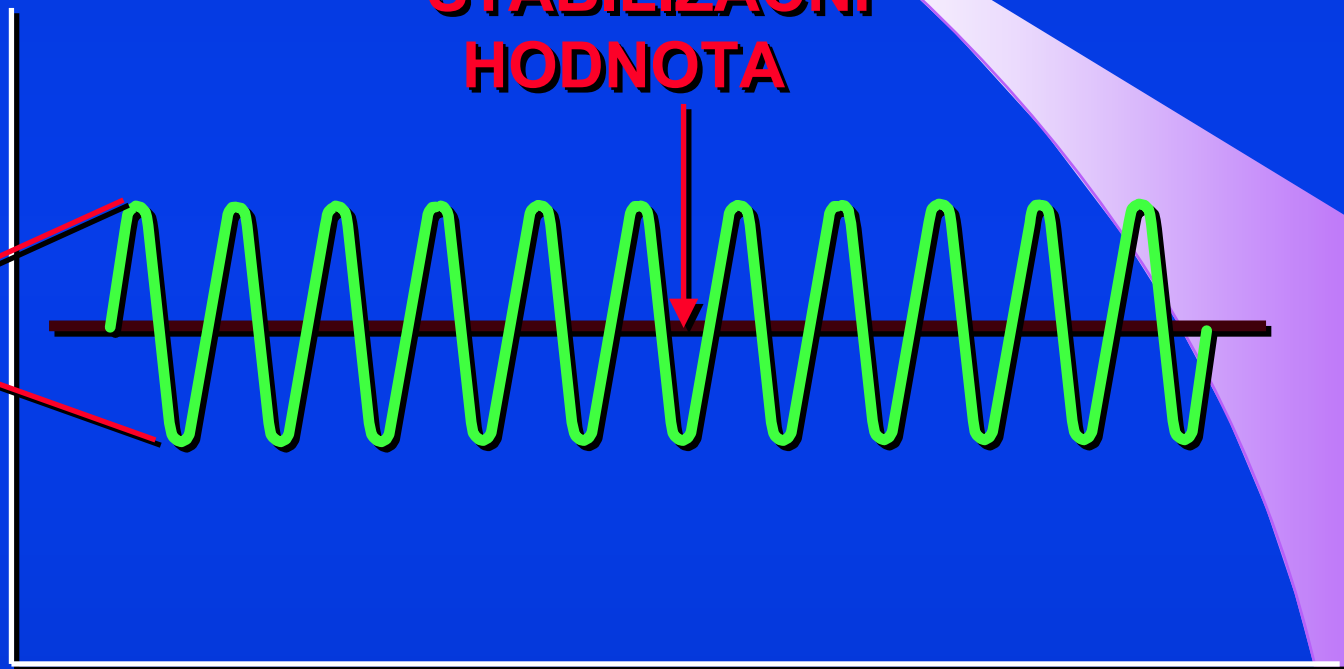
ZÁKLADNÍM REGULAČNÍM MECHANISMEM JE ZPĚTNÁ VAZBA



REGULOVANÁ
VELIČINA

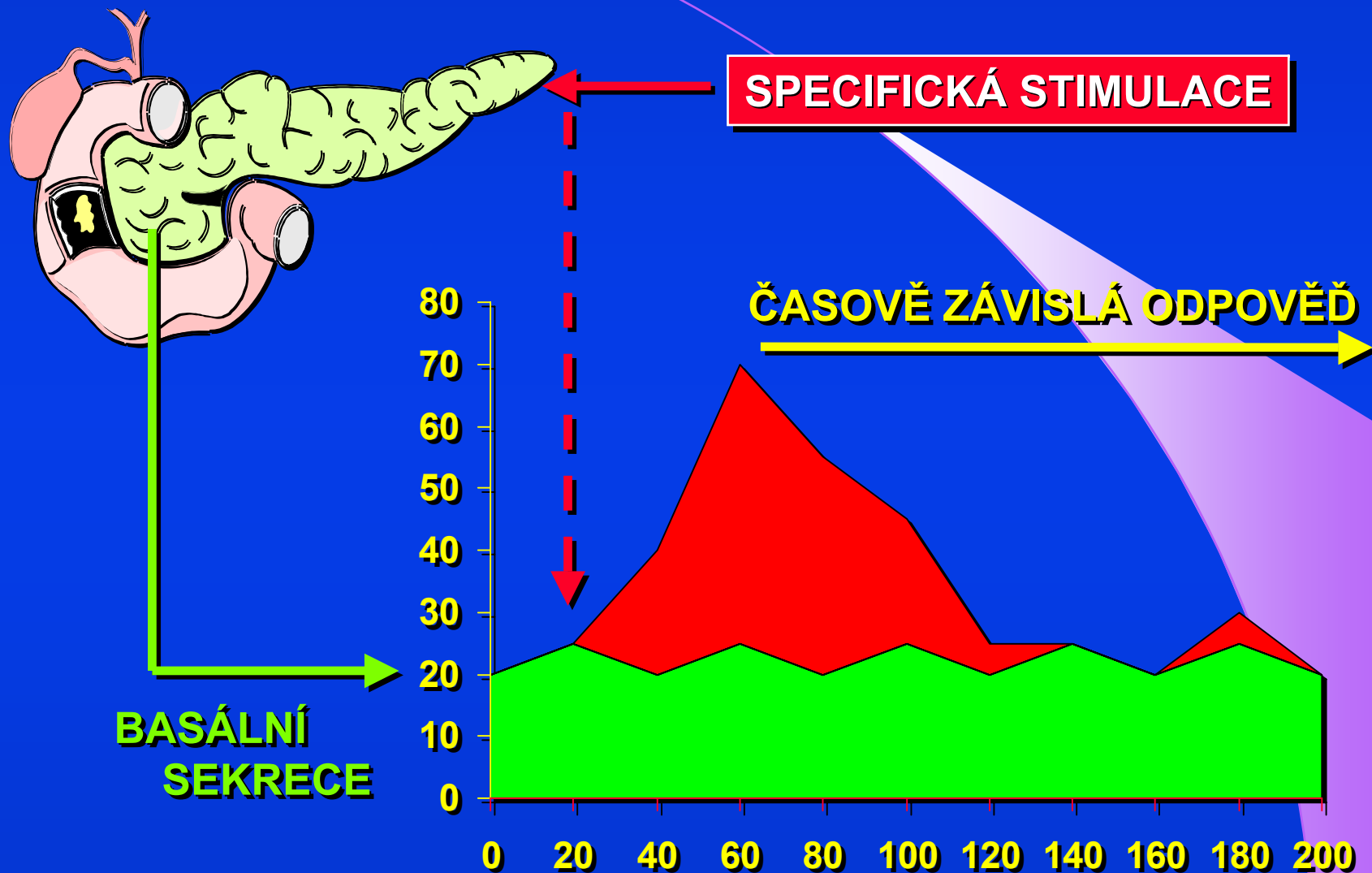
STABILIZAČNÍ
HODNOTA

OSCILACE

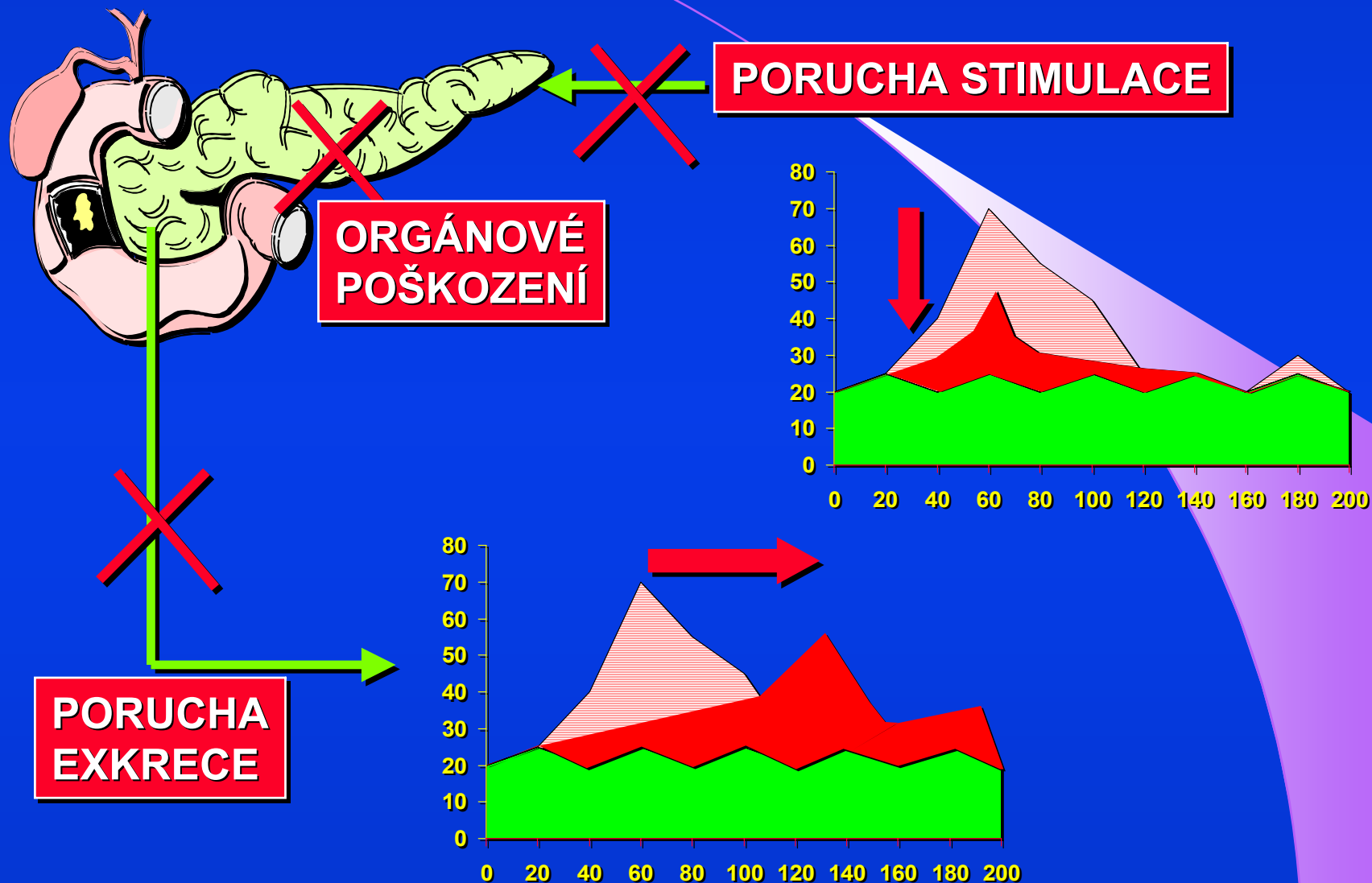


ČASOVÁ ZÁVISLOST

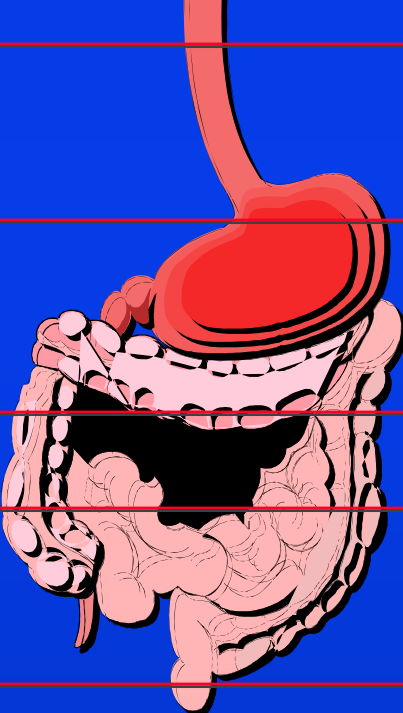
PRINCIP FUNKČNÍCH TESTŮ V GASTROENTEROLOGII



PRINCIP FUNKČNÍCH TESTŮ V GASTROENTEROLOGII



DOBA PASÁŽE TRÁVICÍM ÚSTROJÍM



The diagram shows a stylized human digestive system in red and pink. A purple beam of light from the top right corner illuminates the stomach and small intestine. Red horizontal lines connect the labels on the left to the corresponding parts of the digestive tract on the right.

| | |
|---------|--------------|
| JÍCEN | 10 s |
| ŽALUDEK | 3 hod |
| JEJUNUM | 7 - 9 hod |
| ILEUM | 25 - 30 hod |
| REKTUM | 30 - 120 hod |

PRINCIPY REGULACE METABOLISMU

- **TEORETICKÉ ZÁKLADY**
 - ZPĚTNÁ VAZBA
 - FUNKČNÍ TESTY
- **BIOKATALYZÁTORY**
 - HORMONY
 - ENZYMY
 - VITAMÍNY
- **METABOLICKÉ REGULACE - PŘÍKLADY**
 - SEKRECE HCl V ŽALUDEČNÍ SLIZNICI
 - REGULACE HLADINY GLUKÓZY
 - ENDOKRINNÍ, EXOKRINNÍ PANKREAS
 - SCHEMA METABOLISMU

BIOKATALYZÁTORY

KATALÝZA

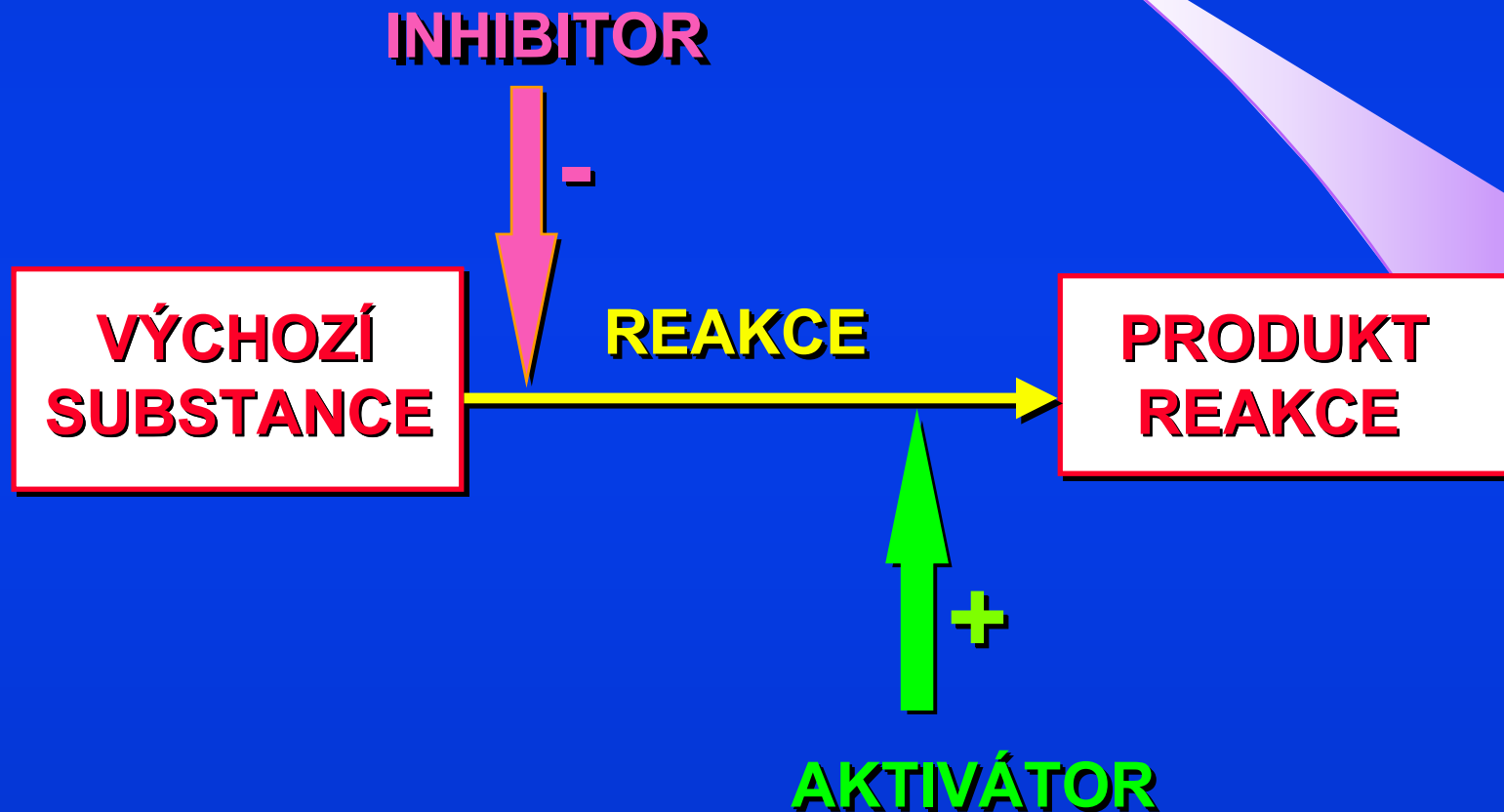
JE ZMĚNA RYCHLOSTI CHEMICKÉ REAKCE
ÚČINKEM KATALYZÁTORU

PODÍLÍ SE NA REAKCI, ALE SAMI SE
NESPOTŘEBOVÁVAJÍ

AKTIVÁTORY - RYCHLOST REAKCE ZVYŠUJÍ

INHIBITORY - RYCHLOST REAKCE SNIŽUJÍ

PŮSOBENÍ KATALYZÁTORŮ



HORMONY

**LÁTKY RŮZNÉ CHEMICKÉ POVAHY
S REGULAČNÍ FUNKCÍ VYTVÁŘENÉ V ORGÁNU
NEBO ENDOKRINNÍ ŽLÁZE;**

**KRVÍ NEBO LYMFOU JSOU PŘENÁŠENY DO
JINÉHO ORGÁNU V TĚLE,
KDE SPECIFICKY OVLIVŇUJÍ ZVÝŠENÍ NEBO
SNÍŽENÍ FUNKCE DANÉHO ORGÁNU.**

**HORMONY TVOŘÍ NEODDĚLITELNOU SOUČÁST
TZV. NEUROHUMORÁLNÍ REGULACE ORGANISMU.**

HORMONY

- **HYPOTHALAMICKÉ HORMONY**

KORTIKOLIBERIN (CRF), THYROLIBERIN (TRF),
SOMATOLIBERIN (GH-RF), LULIBERIN (LH-RF),
OXYTOCIN, VASOPRESSIN (ADH) ...
SOMATOSTATIN, PROLAKTOSTATIN...

- **HORMONY ADENOHYPOFÝZY**

KORTIKOTROPIN (ACTH), THYROTROPIN (TSH),
SOMATOTROPIN (STH), LUTROPIN (LH), PROLAKTIN (LTH)...

- **HORMONY ŽLÁZ S VNITŘNÍ SEKRECÍ**

THYROXIN, INSULIN, GLUKAGON, KALCITONIN,
PROGESTERON, ESTRADIOL, TESTOSTERON,
ADRENALIN, ALDOSTERON...

- **TKÁŇOVÉ HORMONY**

GASTRIN, SEKRETIN, CHOLECYSTOKININ...

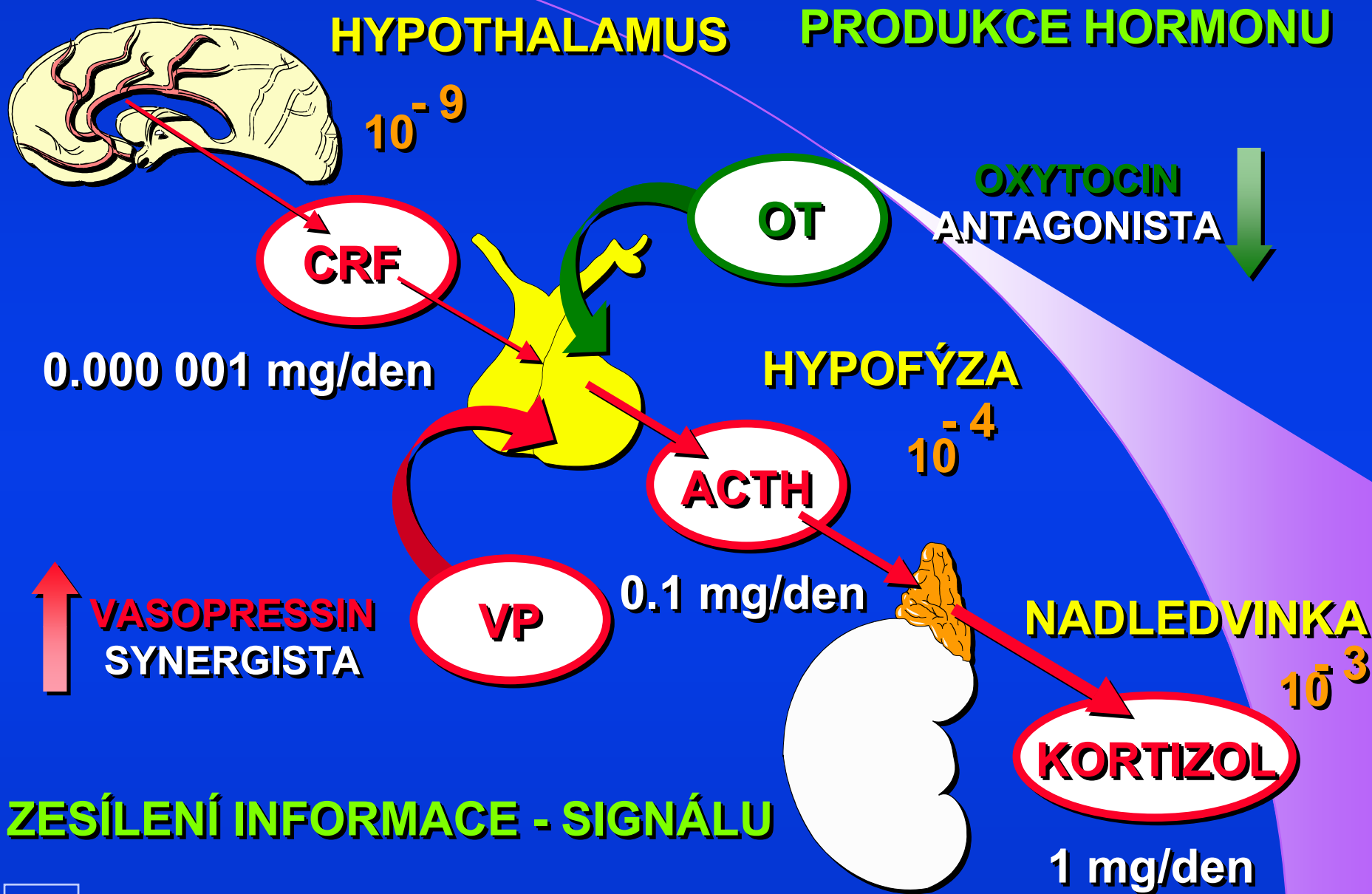


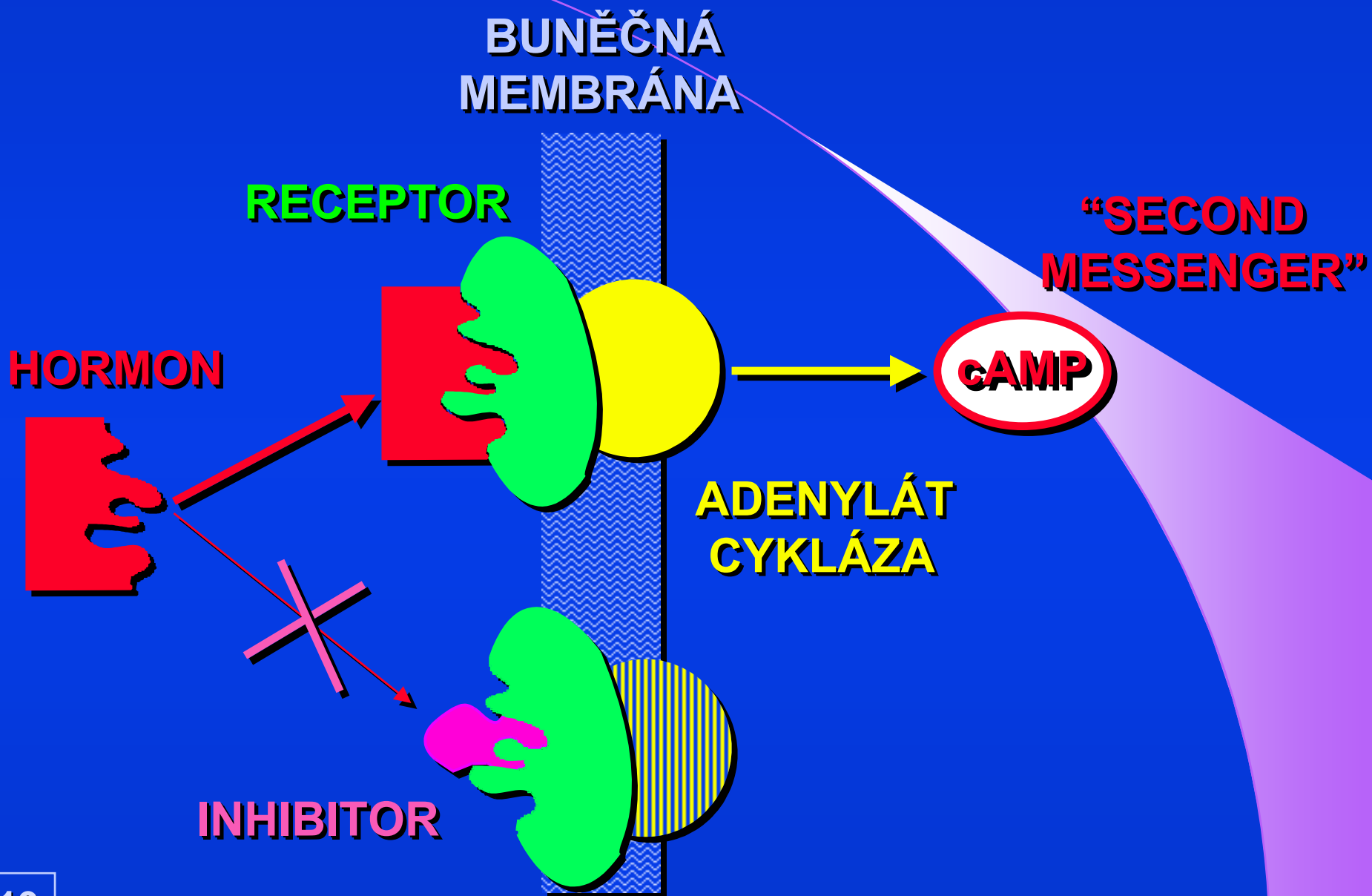
sir William Maddock Bayliss
1860 - 1924

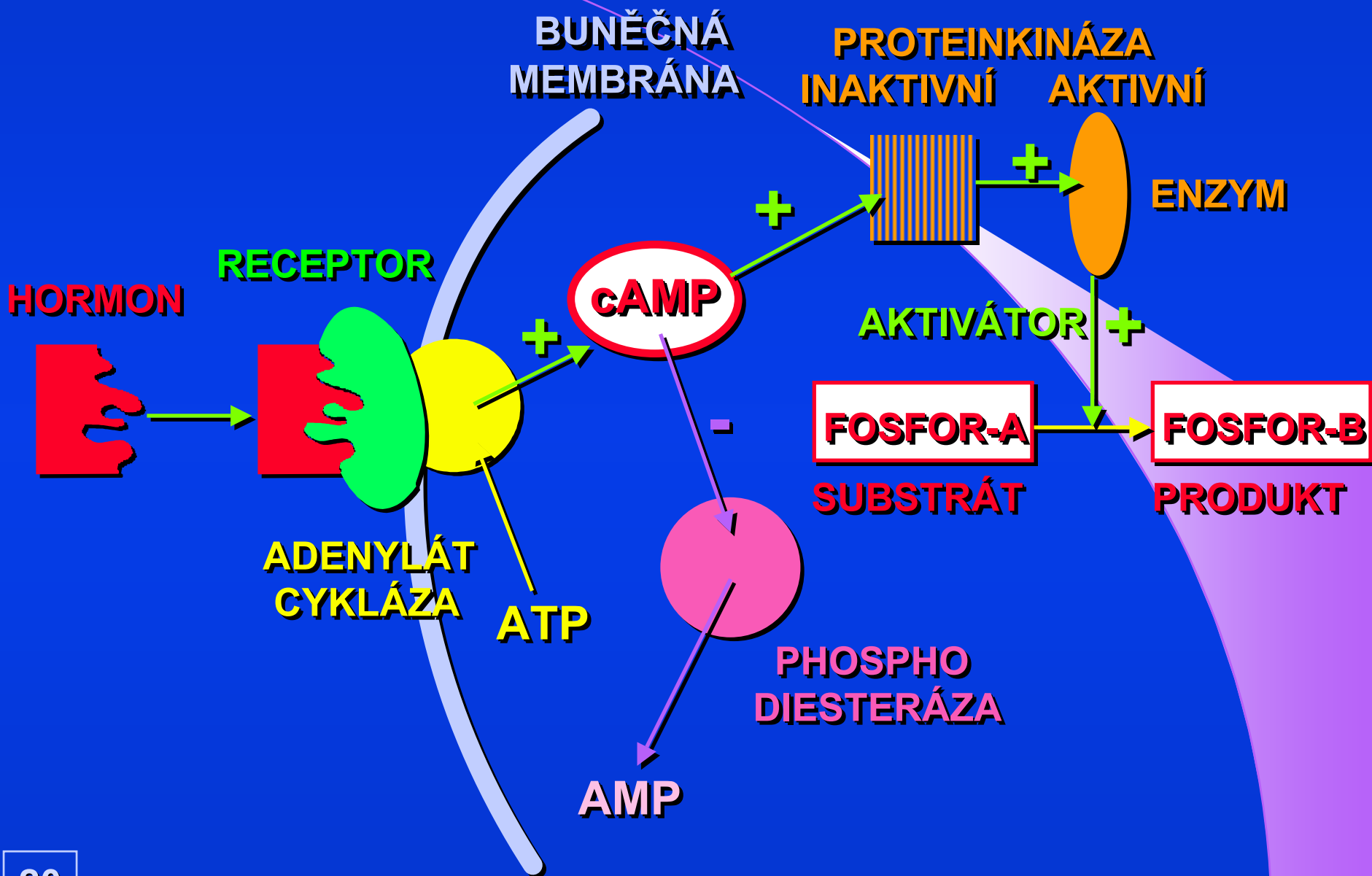


Ernest Henry Starling
1866 - 1927

**V ROCE 1902, BAYLISS A STARLING ZAHÁJILI CESTU
MODERNÍ ÉRY V ENDOKRINOLOGII OBJEVEM SEKRETINU,
ZAVEDLI TAKÉ NOVÝ POJEM - **HORMON**
COŽ V ŘEČTINĚ ZNAMENÁ "POVZBUDIT, VYVOLAT, VZRUŠIT".**

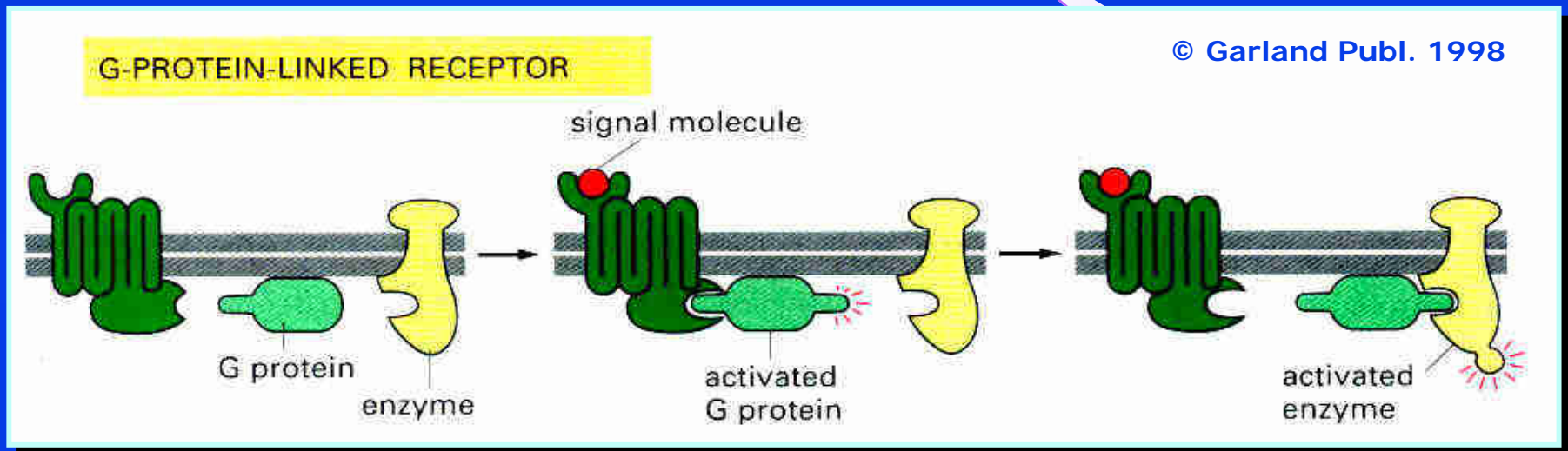




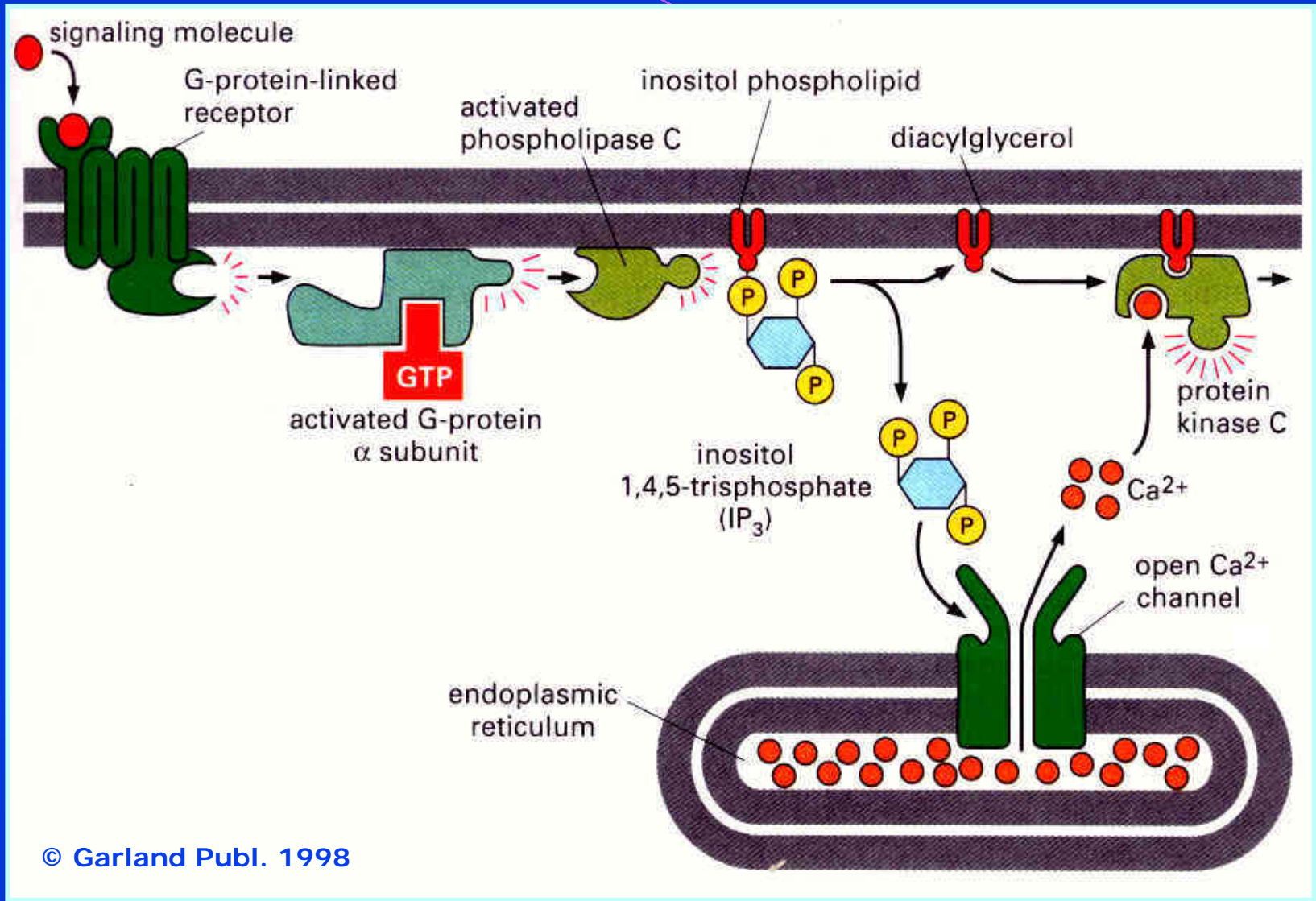


G - PROTEIN

PŘENOS SIGNÁLU Z RECEPTORU NA ENZYM POMOCÍ G - PROTEINU

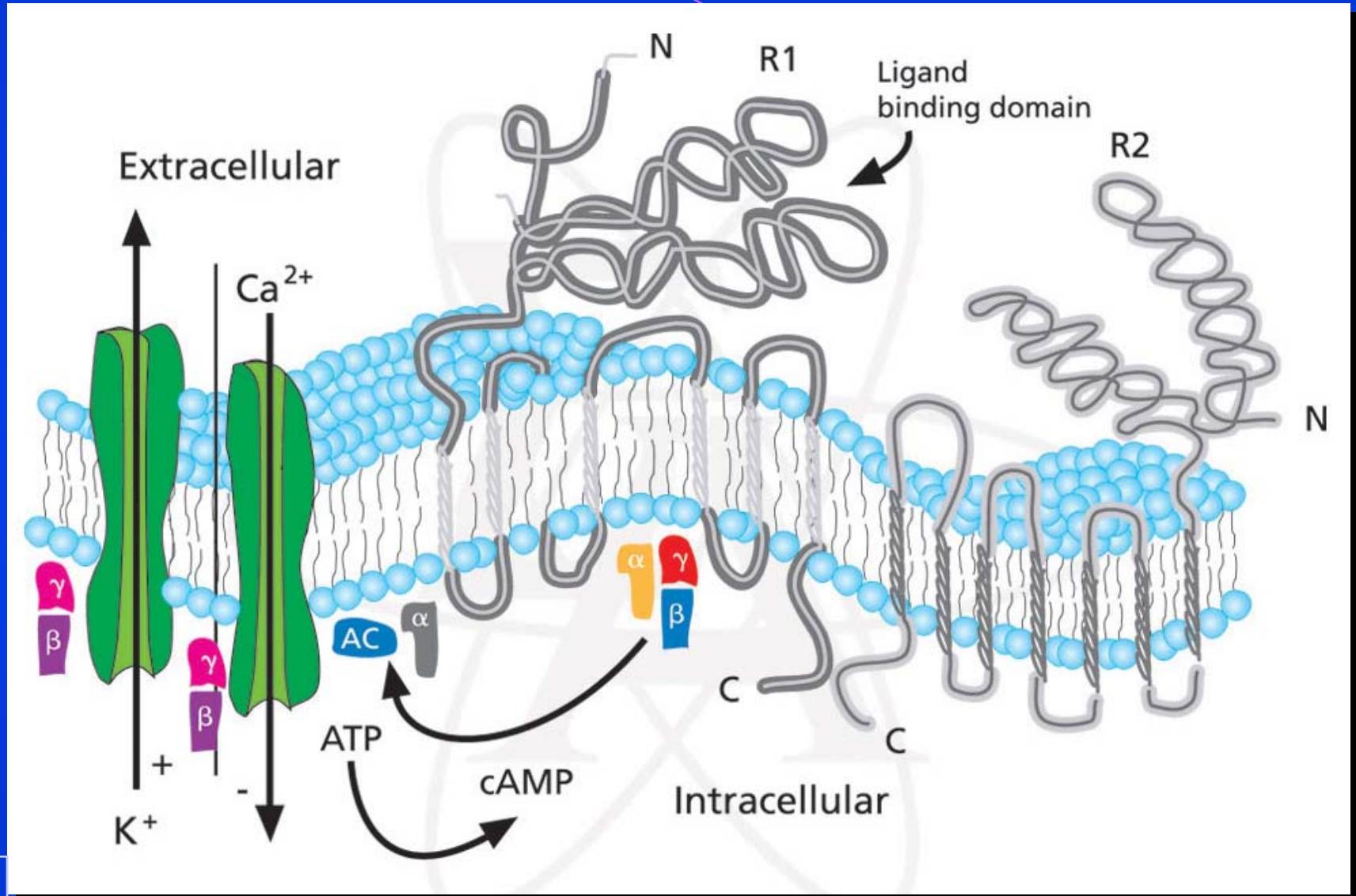


G-PROTEIN, PROTEIN KINÁZA C, Ca²⁺ IONTY



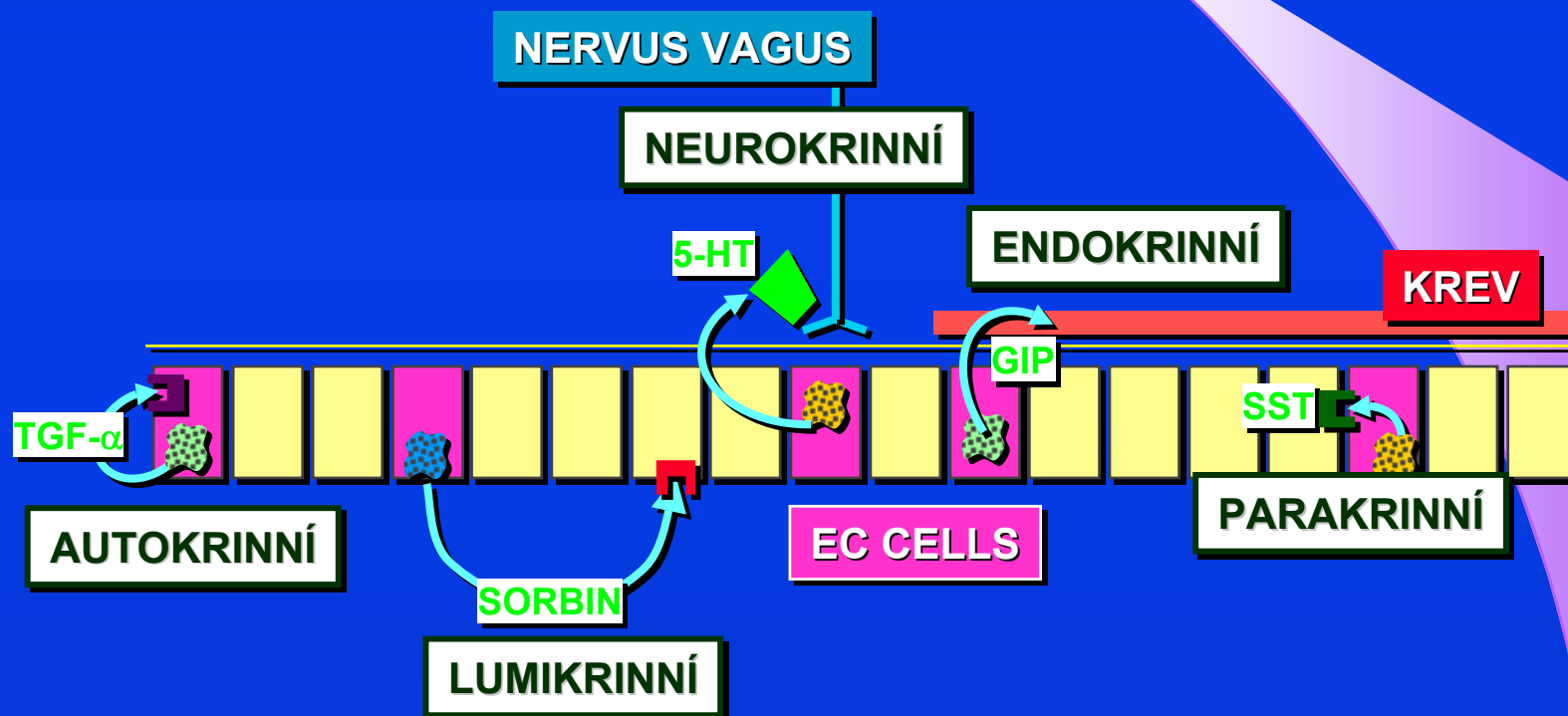
© Garland Publ. 1998

SCHEMA GABA_B RECEPTORU



PĚT TYPŮ REGULACE GIT HORMONY

NEUROKRINNÍ, ENDOKRINNÍ, PARAKRINNÍ, AUTOKRINNÍ, LUMIKRINNÍ

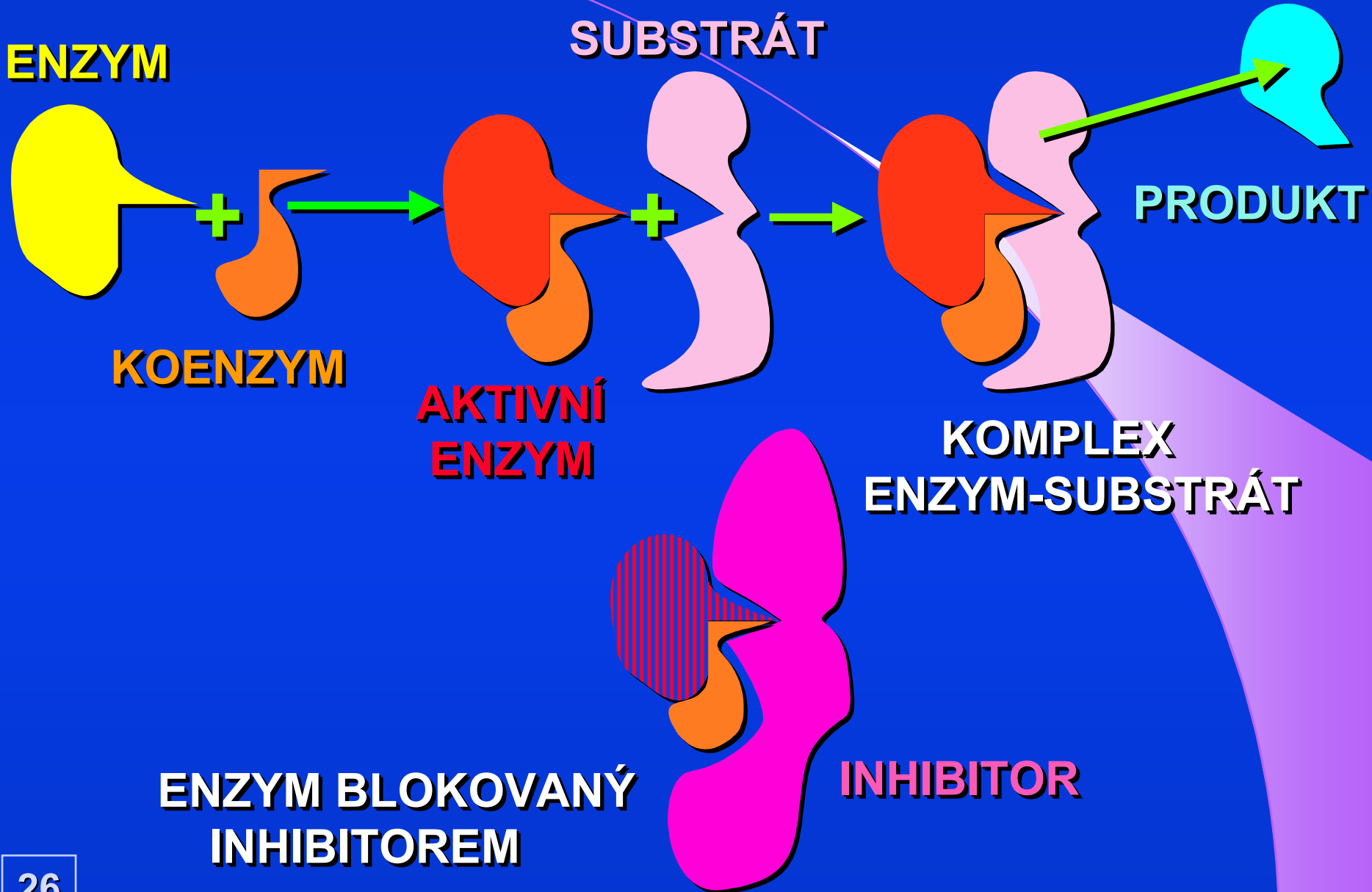


ENZYMY

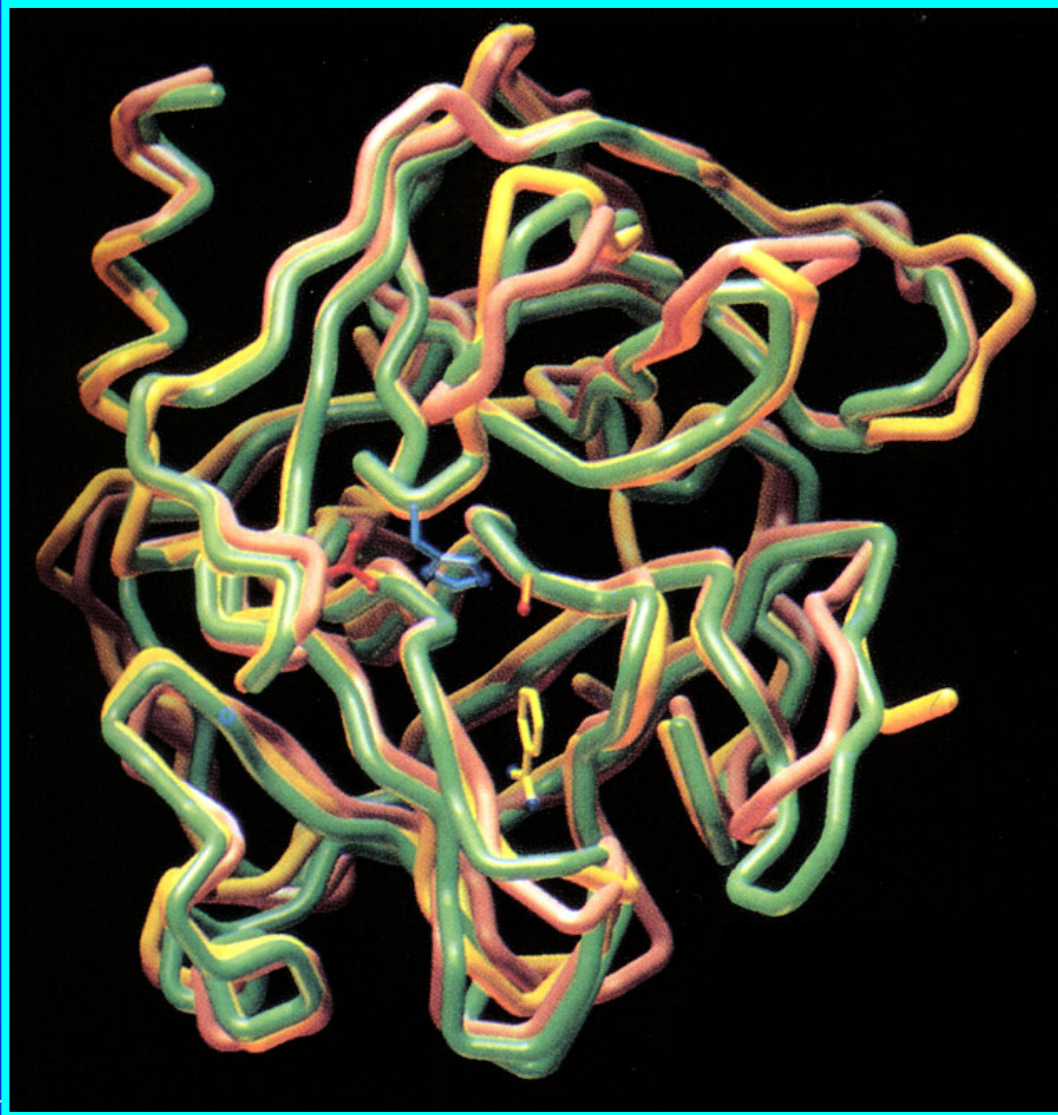
KATALYTICKY ÚČINNÉ BÍLKOVINY.

NA SVÉM POVRCHU MAJÍ MÍSTO, KTERÉ JE SCHOPNO NEJEN URČITOU LÁTKU SPECIFICKY VÁZAT, ALE TAKÉ KATALYZOVAT JEJÍ URČITOU CHEMICKOU REAKCI.

TATO ČÁST MOLEKULY JE AKTIVNÍM MÍSTEM ENZYMU



SERINOVÉ PROTEÁZY PANKREATU



Počítačová superpozice
struktury serinových
proteáz pankreatu

Strukturální podobnost
Chymotrypsinu
Trypsinu
Elastázy

Preference vazebného místa
Chymotrypsin
aromatické AK **Phe, Tyr, Trp**
Trypsin
bazické AK **Lys, Arg**
Elastáza

krátké, hydrofóbní AK jako **Ala**

ENZYMY

- **OXIDOREDUKTÁZY - 563/78**
LAKTÁTDEHYDROGENÁZA, LDH, L-LAKTÁT:NAD⁺OXIDOREDUKTASA
KATALÁZA, H₂O₂:H₂O₂-OXIDOREDUKTASA
- **TRANSFERÁZY 568/78**
ALANINAMINOTRANSFERÁZA, L-ALANIN:2-OXOGLUTARÁ-AMINOTR.
HEXOKINÁZA, ATP:D-HEXOSA-6-FOSFO-TRANSFERASA
- **HYDROLÁZY 579/78**
LIPÁZA, TRIACYLGLYCEROL-ACYLHYDROLASA
ALFA-AMYLÁZA, 1,4-ALFA-D-GLUKAN-GLUKANHYDROLASA
TRYPSIN, CHYMOTRYPSIN, KARBOXYPEPTIDÁZA...
- **LYÁZY 241/78**
ADENYLÁTCYKLÁZA, ATP-DIFOSFÁTLYASA CYKLUJÍCÍ
- **ISOMERÁZY 96/78**
FOSFOTRIOSAIOMERÁZA, D-GLYCERALDEHYD-3-FOSFÁT-KETOLIS.
- **LYGÁZY 87/78**
PYRUVÁTKARBOXYLÁZA, PYRUVÁT:CO₂-LIGASA

VITAMÍNY

**NÍZKOMOLEKULÁRNÍ ORGANICKÉ SLOUČENINY
RŮZNÉ CHEMICKÉ POVAHY**

**V NEPATRNÉM MNOŽSTVÍ NEZBYTNÉ PRO
DŮLEŽITÉ BIOCHEMICKÉ A FYZIOLOGICKÉ
FUNKCE ORGANISMU**

**KROMĚ NĚKOLIKA VYJÍMEK NENÍ ORGANISMUS
SCHOPEN VITAMÍNY SYNTETIZOVAT**

ZDROJEM VITAMÍNŮ JE VĚTŠINOU POTRAVA

VITAMÍNY

- **VITAMINY ROZPUSTNÉ V TUCÍCH**

VITAMIN A - AXEROFTOL, RETINOL

VITAMIN D - KALCIFEROL

VITAMIN E - TOKOFEROL

VITAMIN K - FYLOCHININ

VITAMIN F - ESENC.MASTNÉ KYSELINY

- **VITAMINY ROZPUSTNÉ VE VODĚ**

VITAMINY B - THIAMIN B1, RIBOFLAVIN B2,

PYRIDOXOL B6, KYANOKOBALAMIN B12

KYS.PANTOTHENOVÁ B3, KYS.LISTOVÁ

VITAMIN PP - KYS.NIKOTINOVÁ + NIACIN

VITAMIN H - BIOTIN

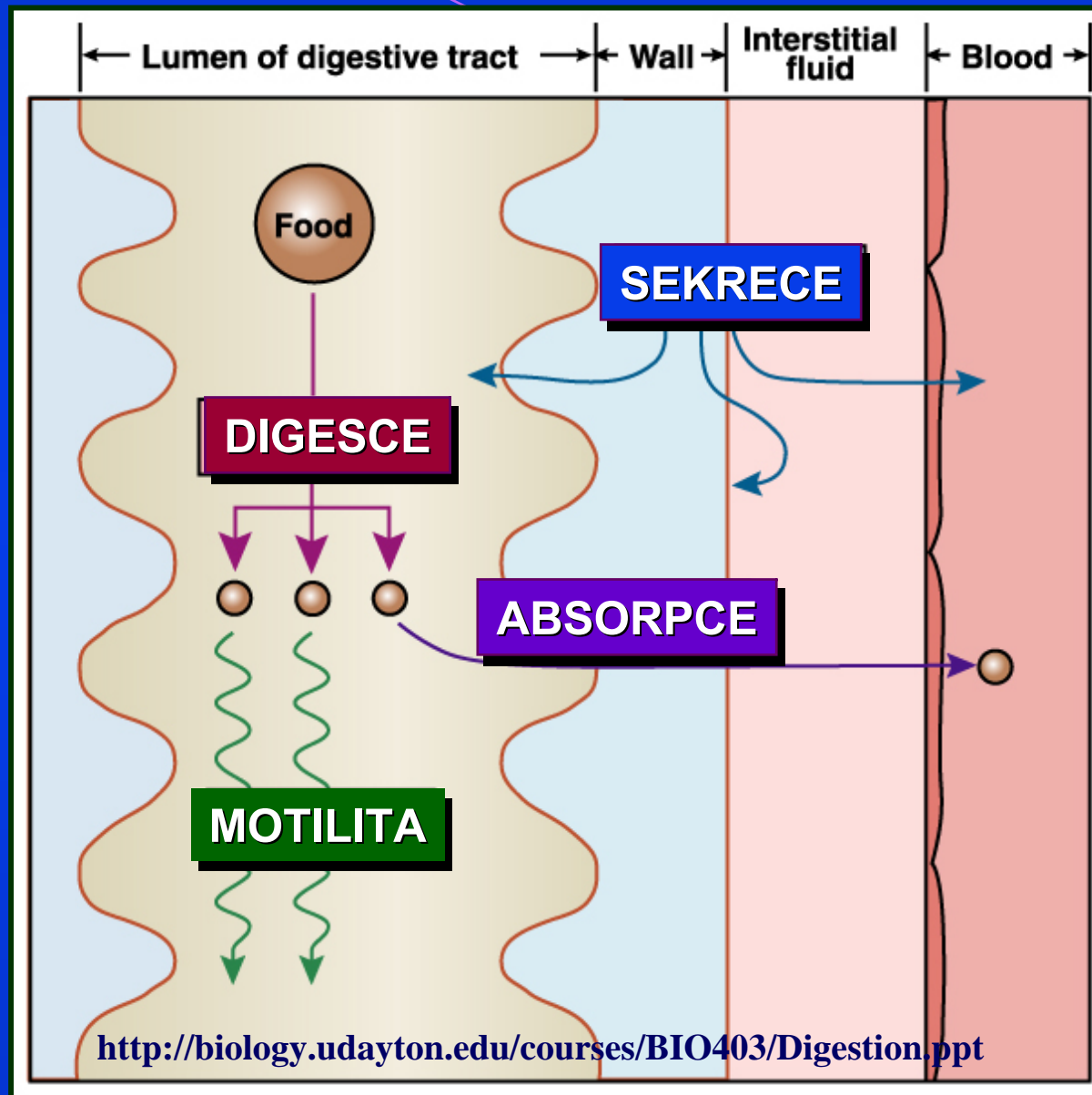
VITAMIN C - KYS.ASKORBOVÁ

VITAMIN P - BIOFLAVONOIDY, CITRIN

PRINCIPY REGULACE METABOLISMU

- **TEORETICKÉ ZÁKLADY**
 - ZPĚTNÁ VAZBA
 - FUNKČNÍ TESTY
- **BIOKATALYZÁTORY**
 - HORMONY
 - ENZYMY
 - VITAMÍNY
- **METABOLICKÉ REGULACE - PŘÍKLADY**
 - ENDOKRINNÍ AKTIVITA GIT
 - SEKRECE HCl V ŽALUDEČNÍ SLIZNICI
 - REGULACE HLADINY GLUKÓZY
 - ENDOKRINNÍ, EXOKRINNÍ PANKREAS
 - SCHEMA METABOLISMU

ZÁKLADNÍ FUNKCE GIT



FUNKČNÍ ROLE GIT HORMONŮ

- REGULACE **CHEMICKÝCH A ENZYMATICKÝCH** PROCESŮ
- ŘÍZENÍ **POSTABSORPČNÍCH** PROCESŮ
- REGULACE **MECHANICKÝCH** PROCESŮ
- TROFICKÝ EFEKT NA GIT - **RŮST A VÝVOJ GIT**

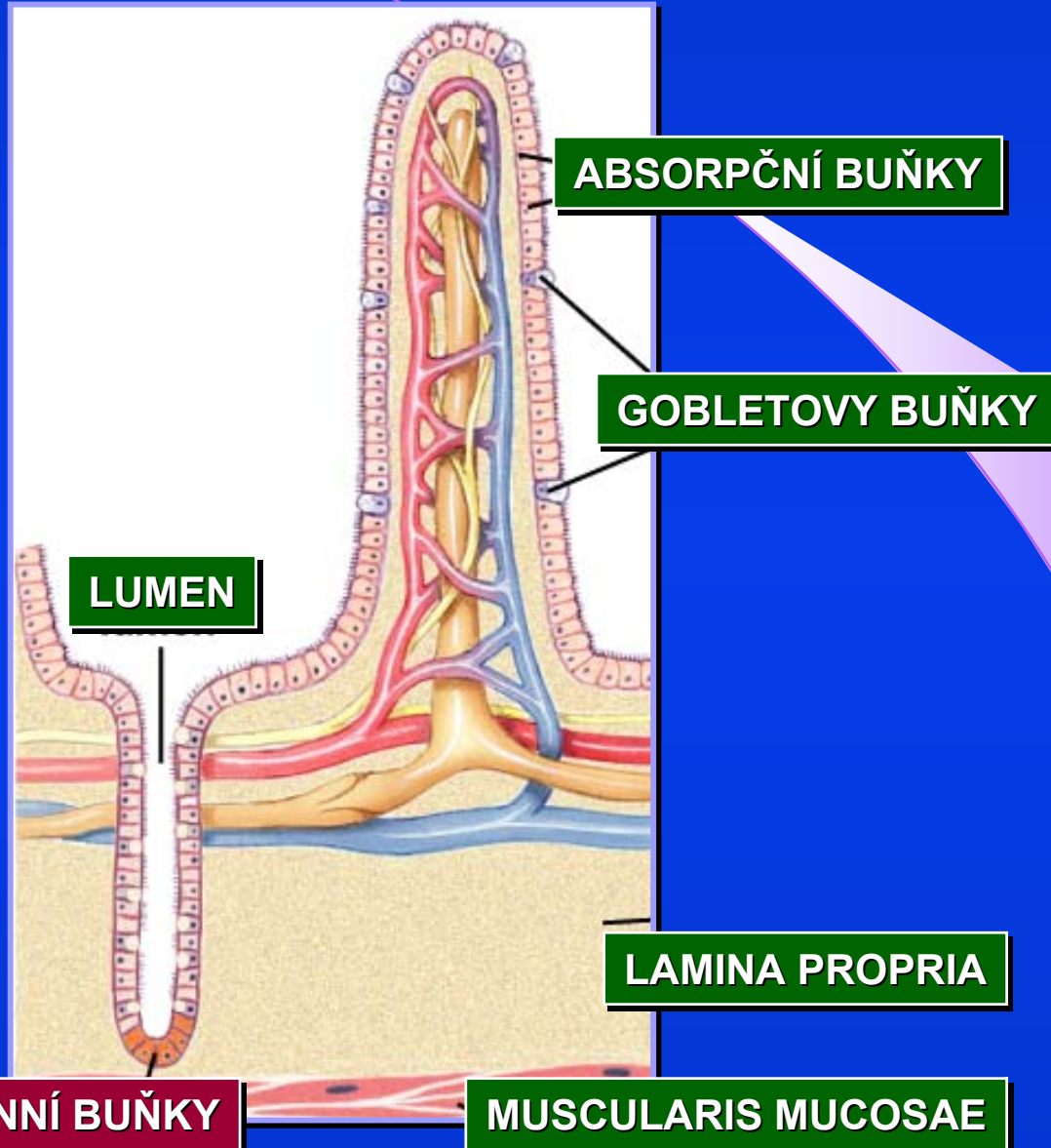
SEKRECE

DIGESCE

ABSORPCE

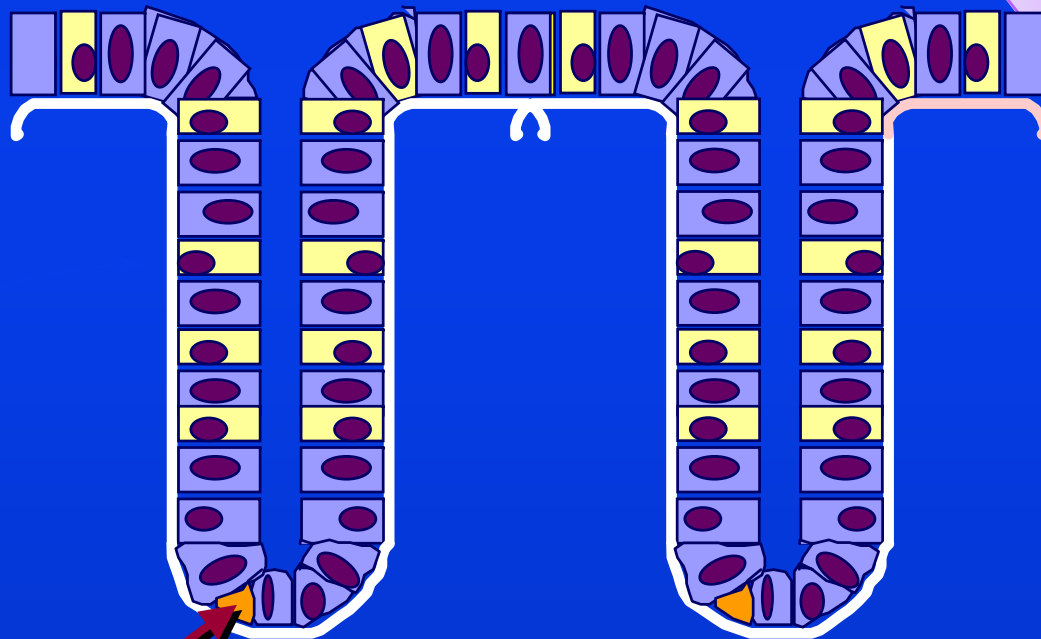
MOTILITA

STRUKTURA & ANATOMIE TRÁVICÍCH ORGÁNŮ



ENDOKRINNÍ BUŇKY GIT

ENDOKRINNÍ BUŇKY PRODUKUJÍCÍ GIT PEPTIDY, HORMONY, JSOU ENDODERMÁLNÍHO PŮVODU, JSOU **ROZPTÝLENÉ ŠIROCE** V CELÉM GIT, NAROZDÍL OD ENDOKRINNÍCH ORGANŮ NETVOŘÍ KLUSTERY.



ENDOKRINNÍ BUŇKY GIT

KARTÁČOVÝ LEM



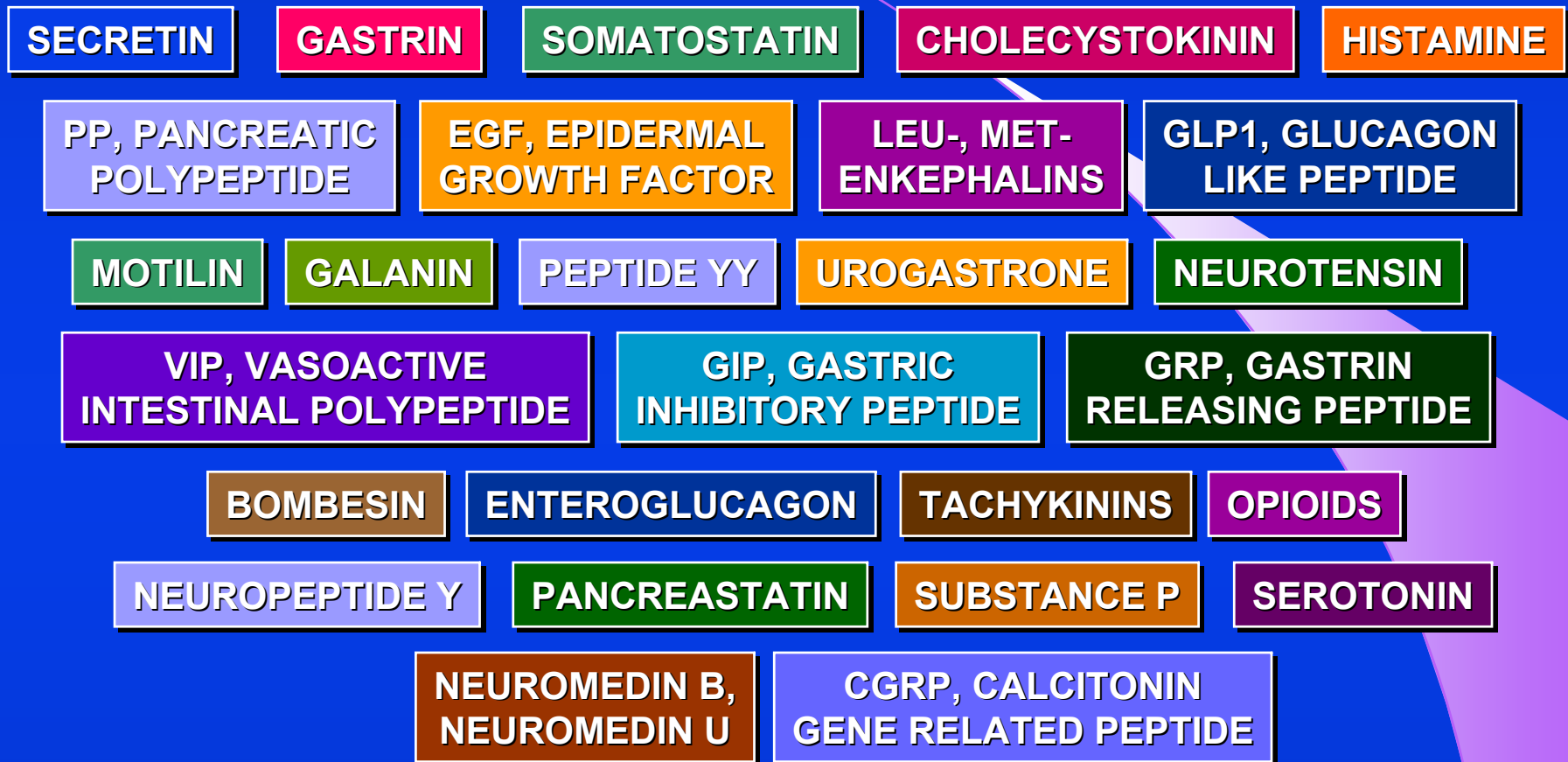
ELEKTRON MIKROSKOPICKÝ
OBRAZ SLIZNIČNÍ
ENDOKRINNÍ BUŇKY
ZOBRAZENÍ KARTÁČOVÉHO LEMU
(MIKROVILÓZNÍ ZÓNA)
SEKREČNÍ GRANULACE PŘI
BASÁLNÍ MEMBRÁNĚ
ZVĚTŠNÍ: x 5500

SEKREČNÍ GRANULACE

GIT HORMONY & ENDOKRINNÍ BUŇKY

| | |
|----------------------|----------------------------|
| Gastrické D buňky | SOMATOSTATIN |
| Antrální G buňky | GASTRIN |
| ECL buňky | HISTAMINE |
| Intestinální I buňky | CHOLECYSTOKININ |
| Intestinální S buňky | SECRETIN |
| EC buňky | SEROTONIN |
| Intestinální K buňky | GASTRIC INHIBITORY PEPTIDE |
| Intestinální L buňky | GLUCAGON LIKE PEPTIDE |
| Intestinální M buňky | MOTILIN |
| Intestinální N buňky | NEUROTENSIN |

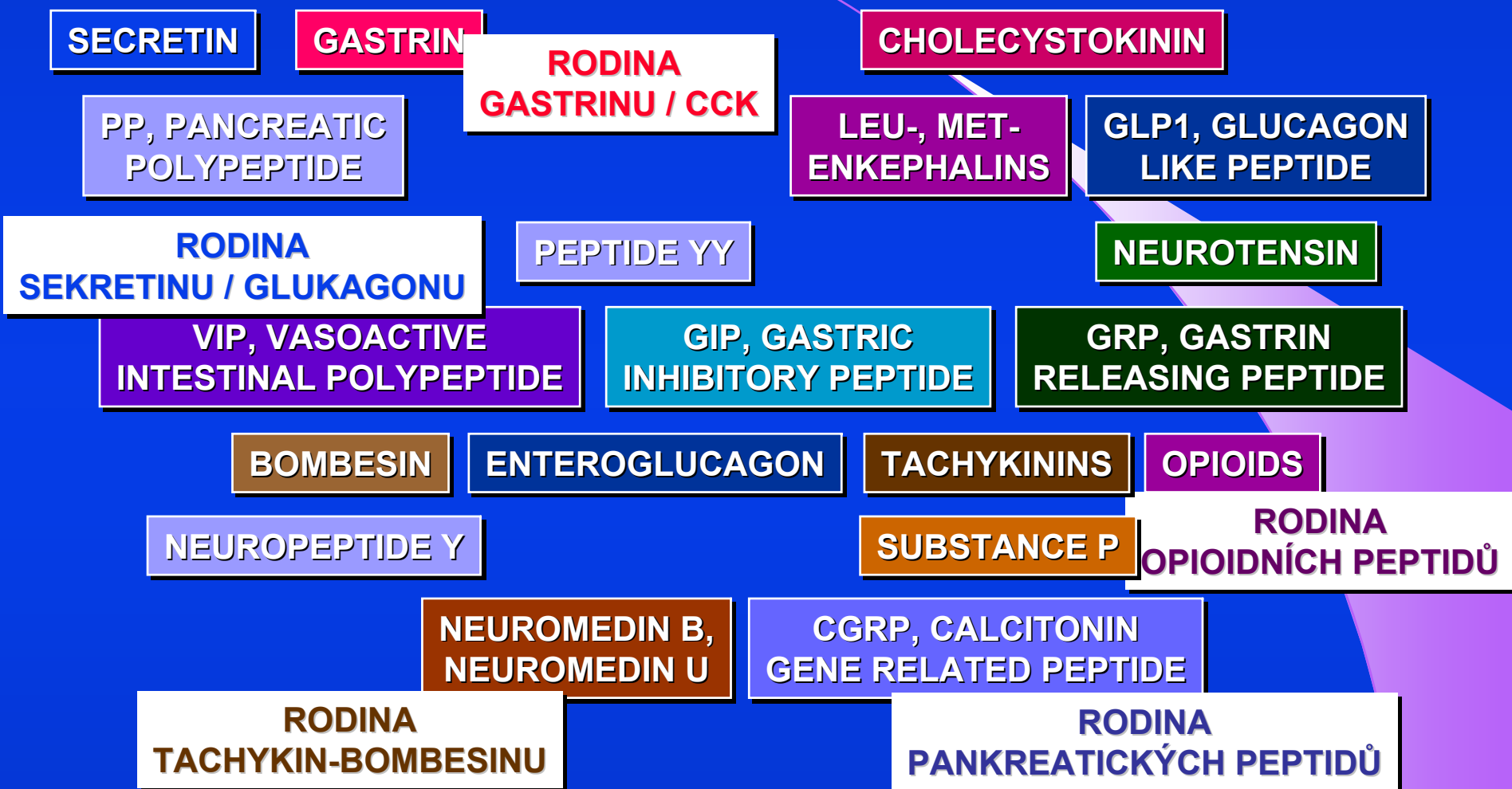
GIT HORMONY



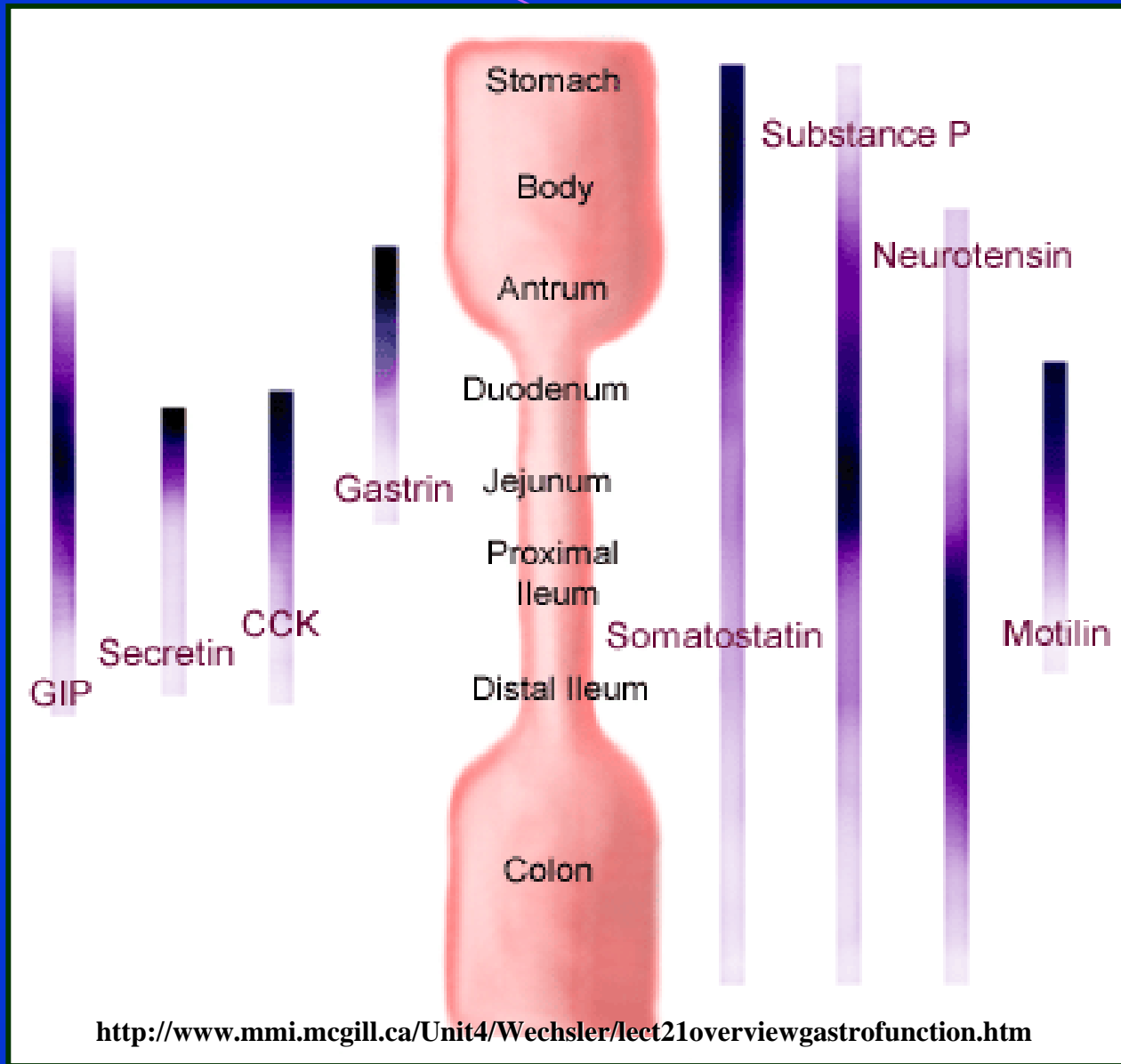
Více než **50 substancí** bylo klasifikováno od roku 1902 a charakterizováno jako hormony gastrointestinálního traktu.

GIT HORMONY - SKUPINY (FAMILY)

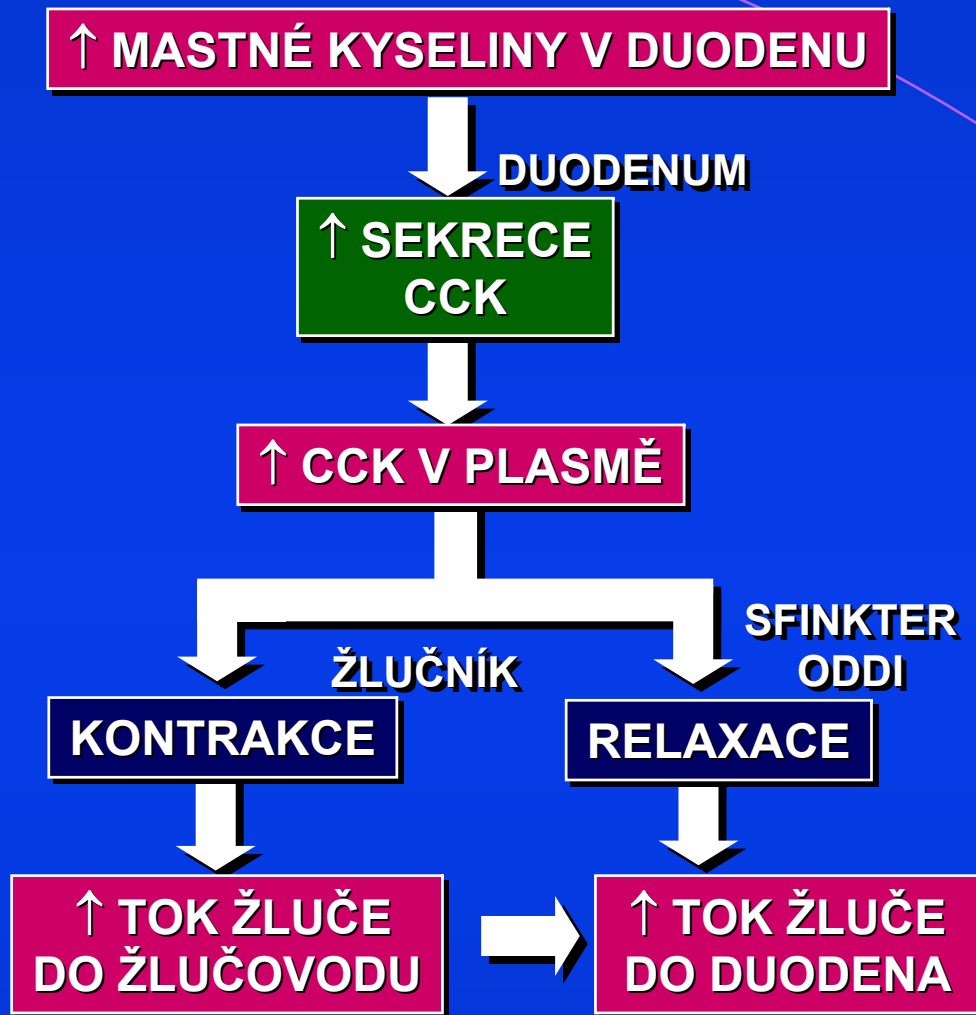
Trp-Met-Asp-Phe



DISTRIBUCE GIT HORMONŮ

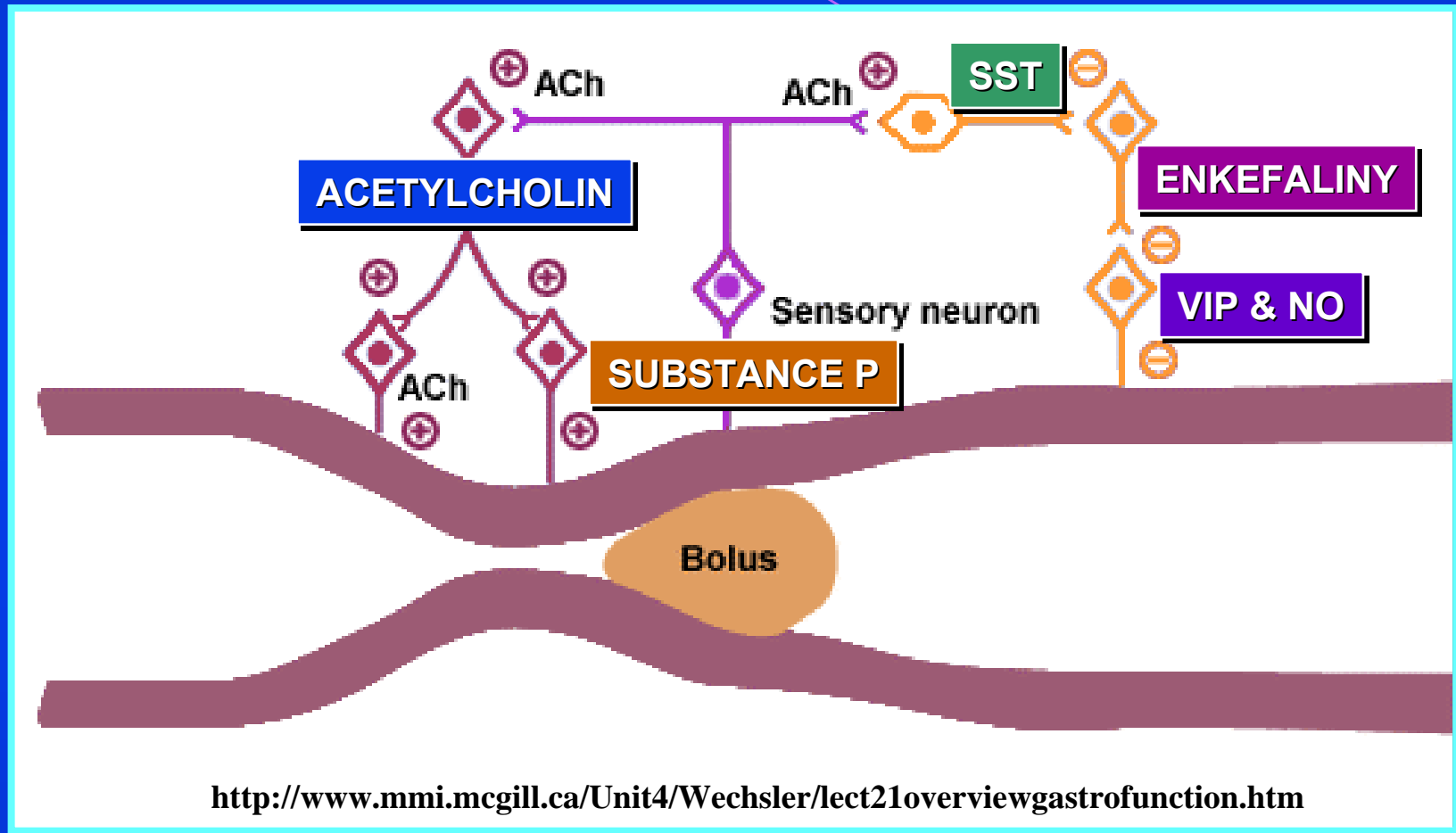


<http://www.mmi.mcgill.ca/Unit4/Wechsler/lect21overviewgastrofunction.htm>

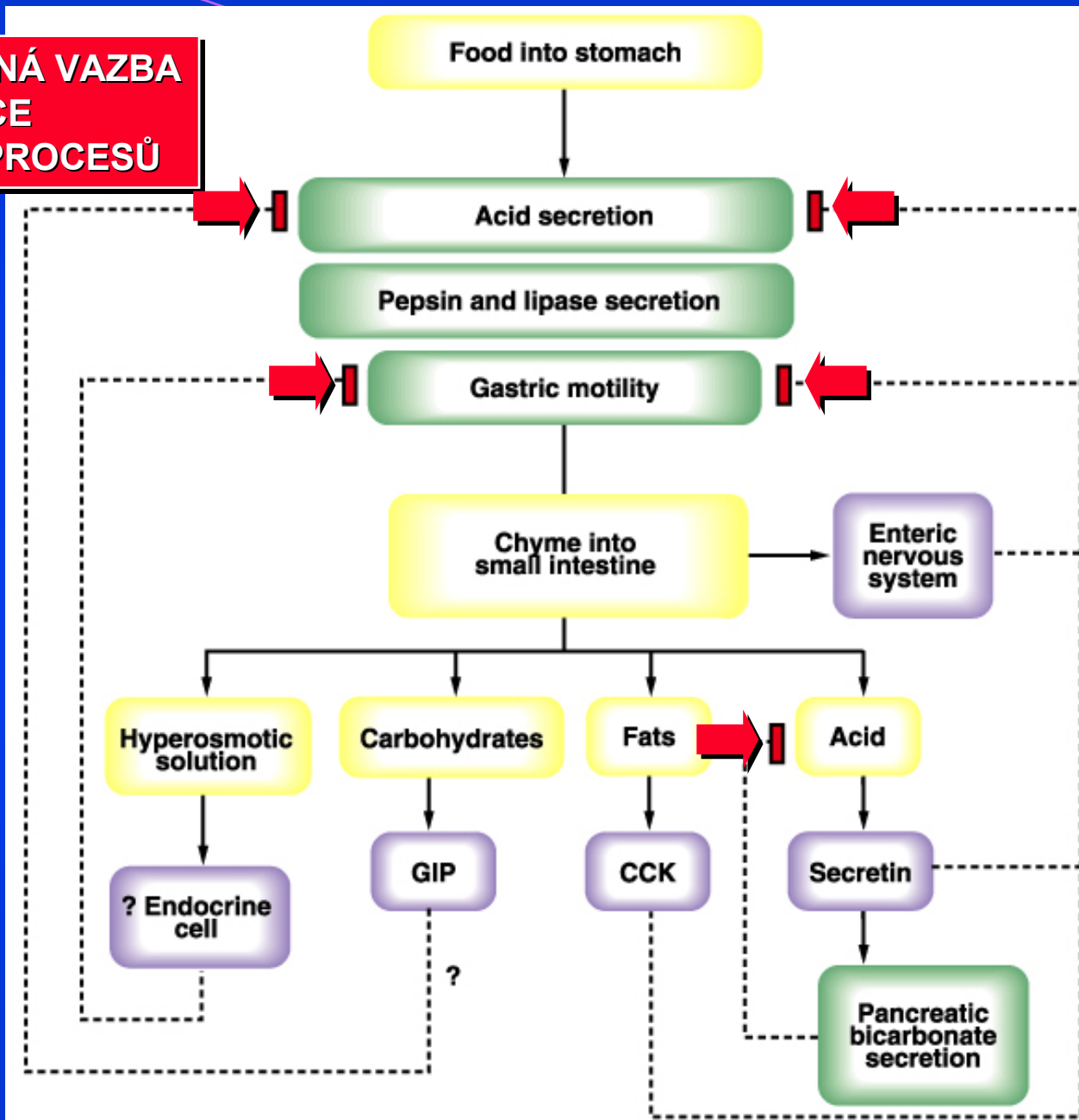


- Žluč je kumulována mezi jídly ve žlučníku
- Zvýšení mastných kyselin v duodenu stimuluje sekreci CCK
- CCK způsobuje **kontrakce žlučníku** a tok žluče do společného žlučového
- CCK rovněž vedek k relaxaci **Oddiho sfinkteru**
- Tím je způsoben **zvýšený tok žluči** do duodena

ŘÍZENÍ MOTILITY POMOCÍ GIT HORMONŮ



**NEGATIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA
REGULACE
DIGESTIVNÍCH PROCESŮ**



BUŇKY ŽALUDEČNÍ SLIZNICE - HISTOLOGIE

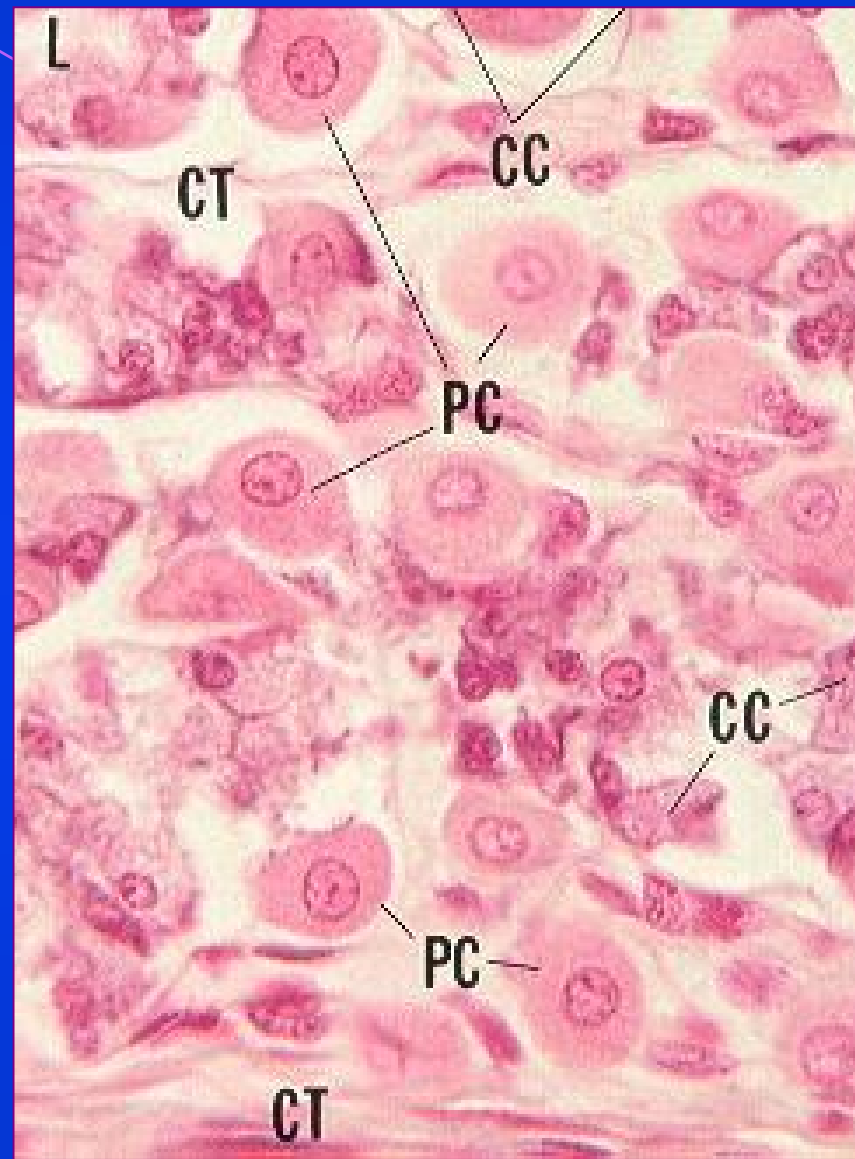
POVRCHOVÉ
MUKÓZNÍ BUŇKY

MUKÓZNÍ BUŇKY
KRČKU

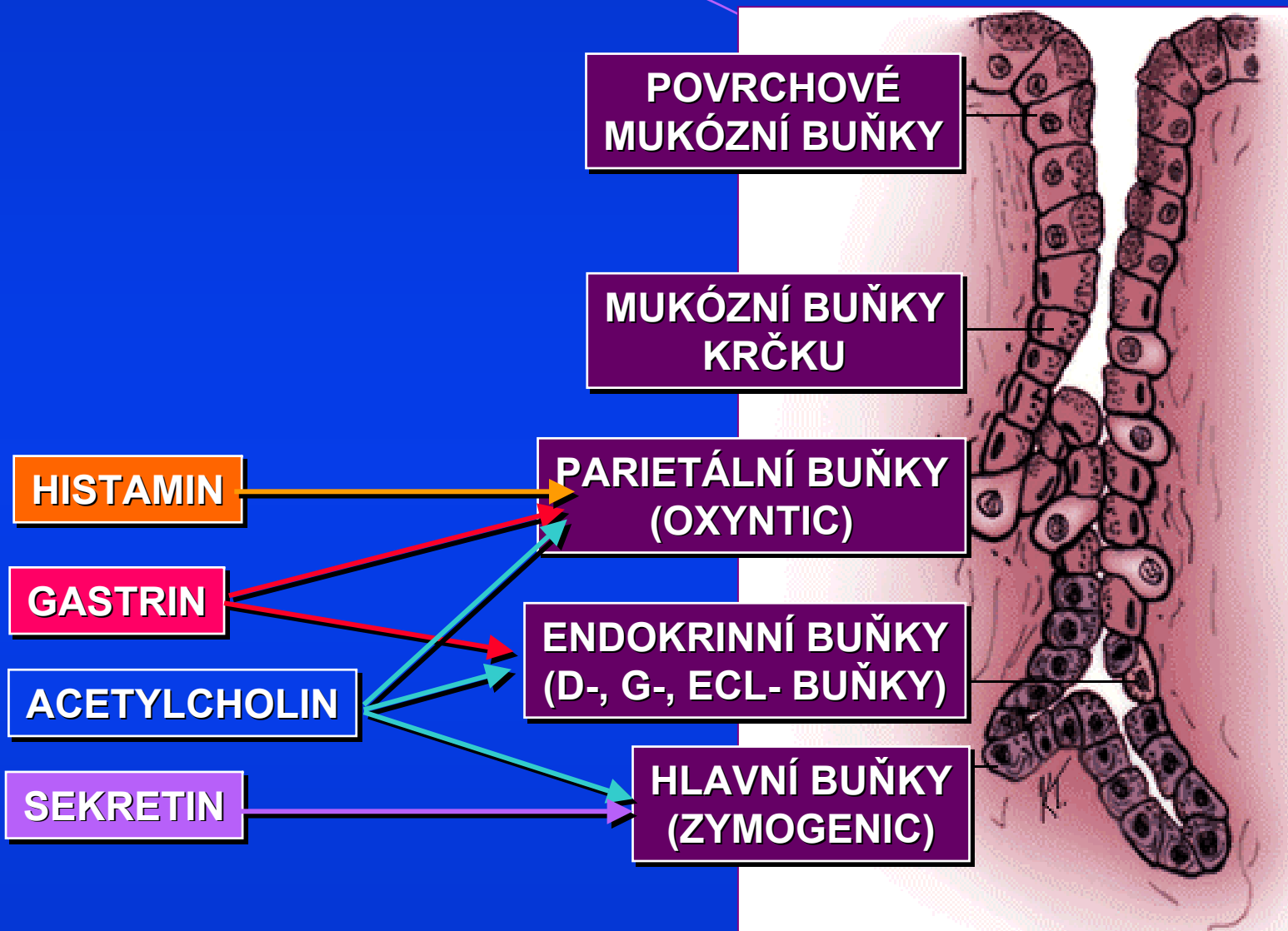
PARIETÁLNÍ BUŇKY
(OXYNTIC)

ENDOKRINNÍ BUŇKY
(D-, G-, ECL- BUŇKY)

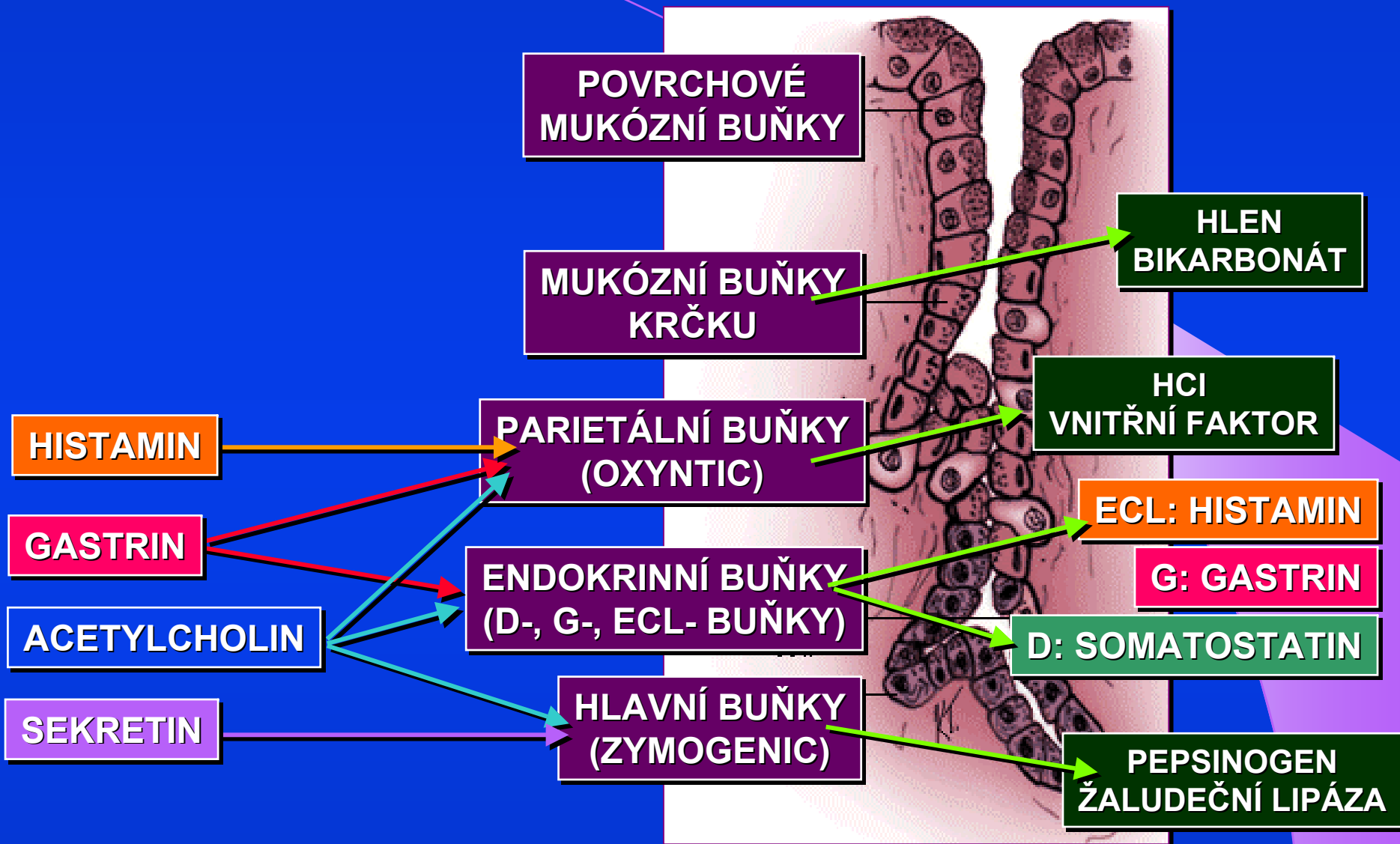
HLAVNÍ BUŇKY
(ZYMOGENIC)

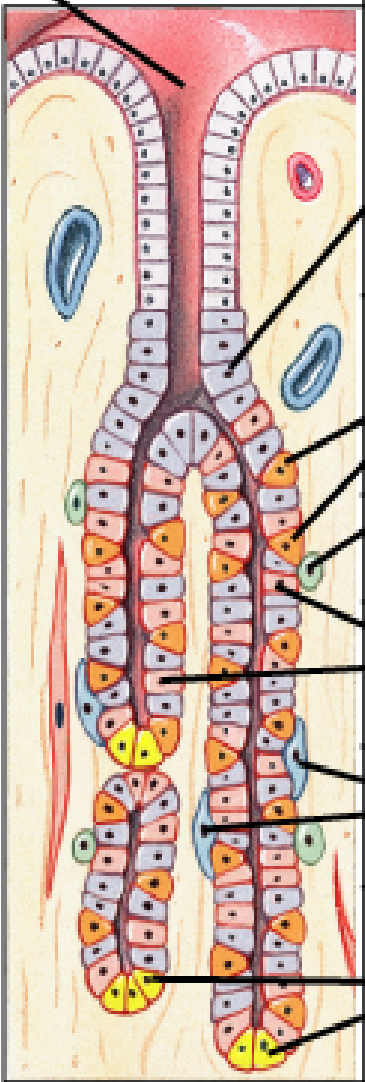


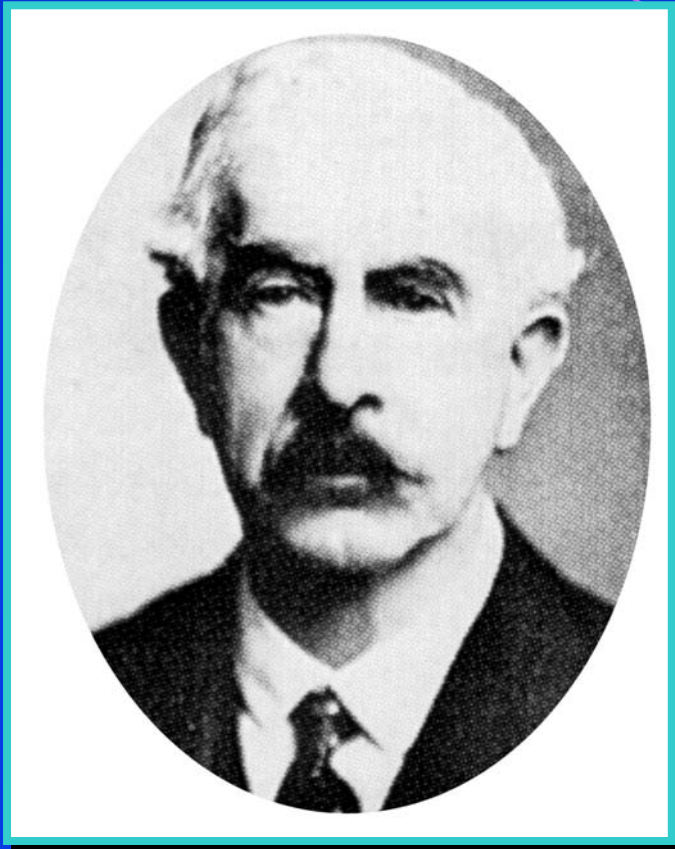
BUŇKY ŽALUDEČNÍ SLIZNICE - STIMULACE



BUŇKY ŽALUDEČNÍ SLIZNICE - SEKRECE



| Lumen of stomach | Source | Substance Secreted | Stimulus for Release | Function |
|---|----------------------------|--------------------|--|---|
|  | Mucous neck cell | Mucus | Tonic secretion; increased with irritation of mucosa | Physical barrier between lumen and epithelium |
| | Mucous neck cell | Bicarbonate | Secreted with mucus | Buffers gastric acid to prevent damage to epithelium |
| | Parietal cells | Gastric acid (HCl) | Acetylcholine, gastrin, histamine | Activates pepsin; kills bacteria |
| | | Intrinsic factor | | Complexes with vitamin B ₁₂ to permit absorption |
| | Enterochromaffin-like cell | Histamine | Acetylcholine, gastrin | Stimulates gastric acid secretion |
| | Chief cells | Pepsin(ogen) | Acetylcholine, acid, secretin | Digests proteins |
| | | Gastric lipase | | Digests fats |
| | D cells | Somatostatin | Acid in the stomach | Inhibits gastric acid secretion |
| | G cells | Gastrin | Acetylcholine, peptides, and amino acids | Stimulates gastric acid secretion |



John S. Edkins
1863 - 1940

GASTRIN

druhý gastrointestinální
hormon objevil
John S. Edkins v roce 1905
Experiment:

Extrakt pylorické sliznice

aplikace na kočky

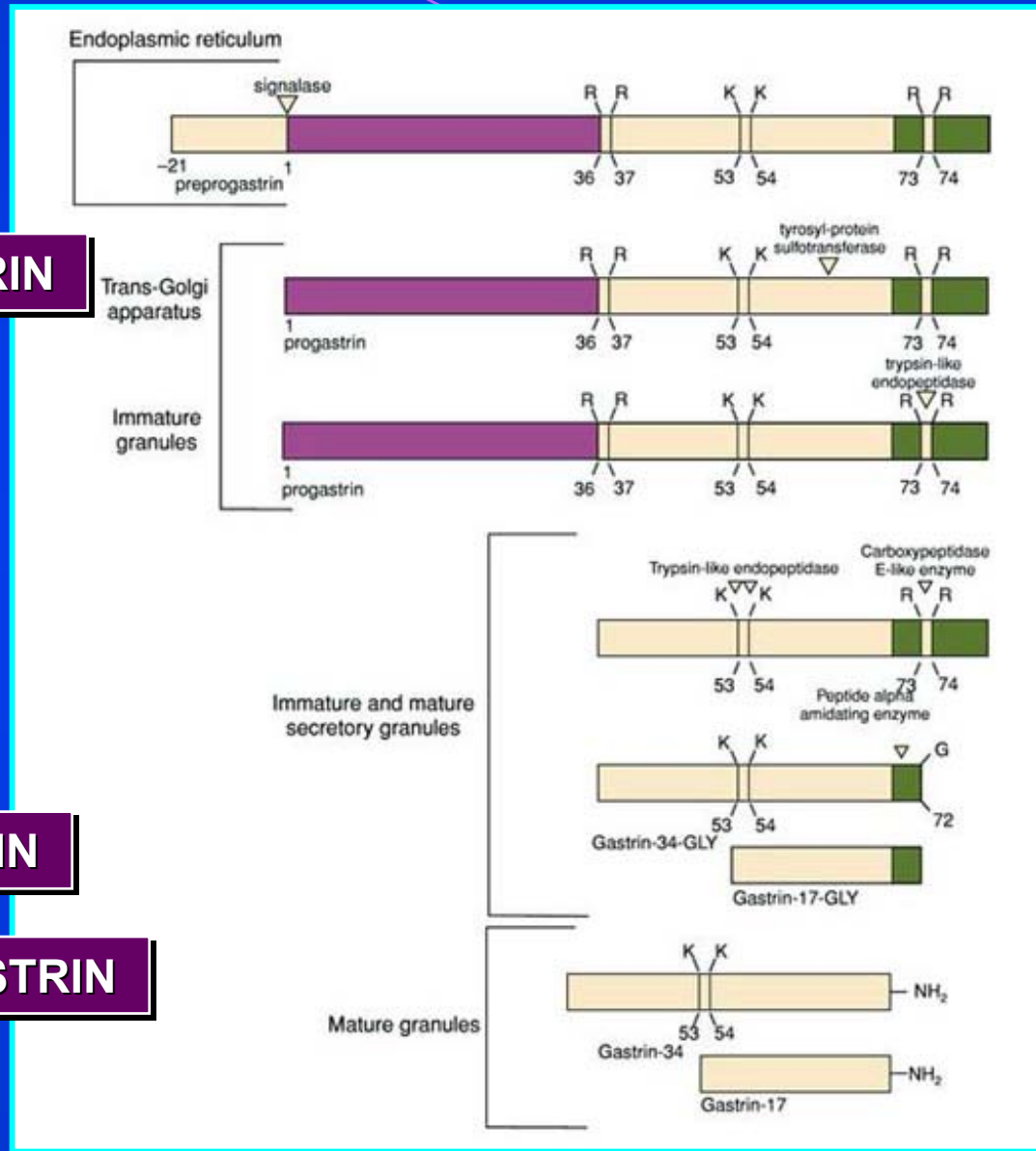
stimulace žaludeční acidity

GASTRIN - STRUKTURA PEPTIDŮ

104 - PROGASTRIN

34 - (BIG) GASTRIN

17 - (SMALL) GASTRIN



GASTRIN - STRUKTURA PEPTIDŮ

17 - SMALL GASTRIN



13- MINI GASTRIN



**SULFATACE TYROSINU (6)
JE NEZBYTNÁ PRO BIOLOGICKOU AKTIVITU**

5 - PENTAGASTRIN

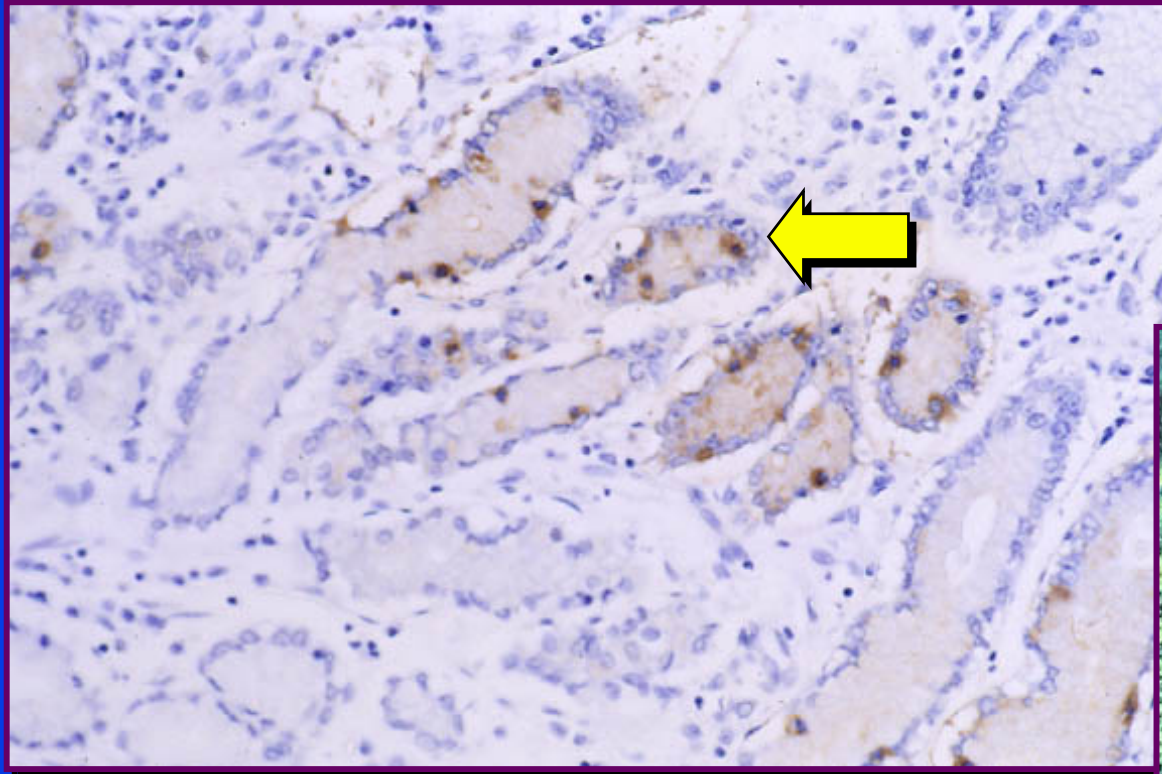


**SYNTETICKÝ PENTAGASTRIN JE UŽÍVÁN PRO FUNKČNÍ TEST,
STIMULACE ŽALUDEČNÍ SEKRECE - HCl**

4 - NEJMENŠÍ AKTIVNÍ PEPTID

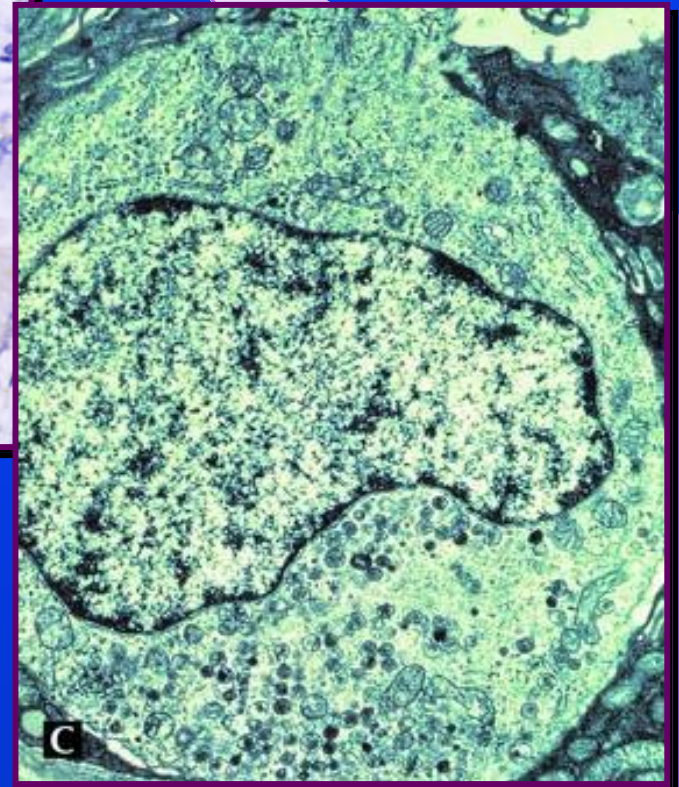


ŽALUDEK, G - BUŇKY



Imunoperoxidázou
barvený **gastrin** (hnědý)
histochemie, x 33

Elektronmikroskopický obraz **antrální G-buňky**
charakteristický přítomností početných malých
sekrečních granul



PARIETÁLNÍ BUŇKA - RECEPTORY



GASTRIN
AKTIVUJE



HISTAMIN, H2 RECEPTOR
AKTIVUJE



ACETYLCHOLIN
MUSCARIN M3-RECEPTOR
AKTIVUJE



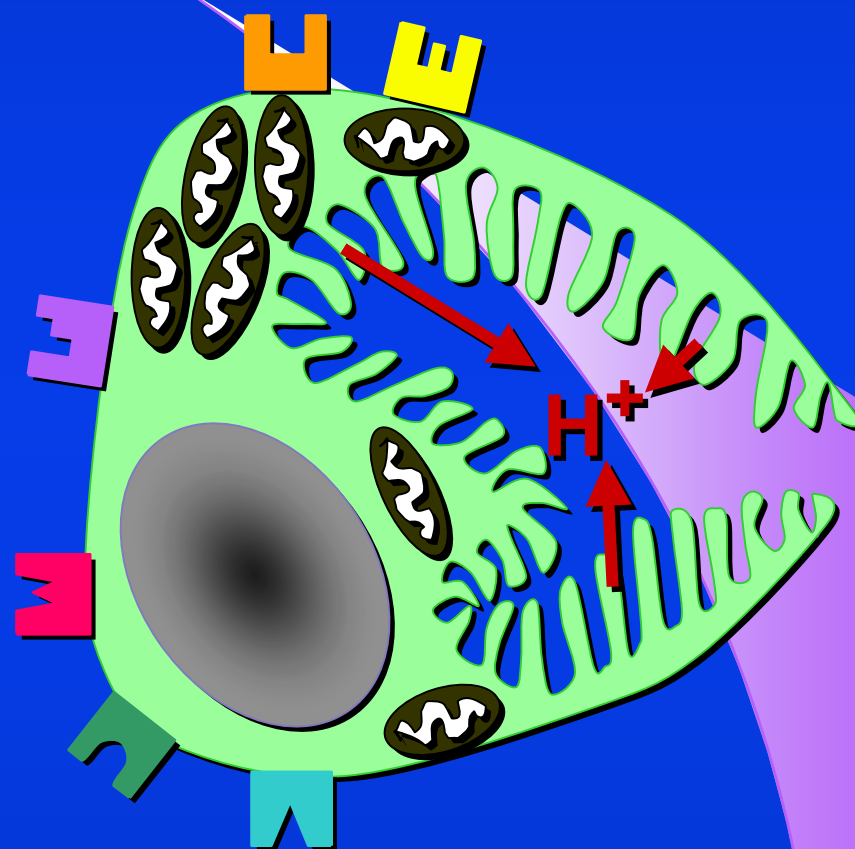
PROSTAGLANDINS, PGE2
INHIBUJE



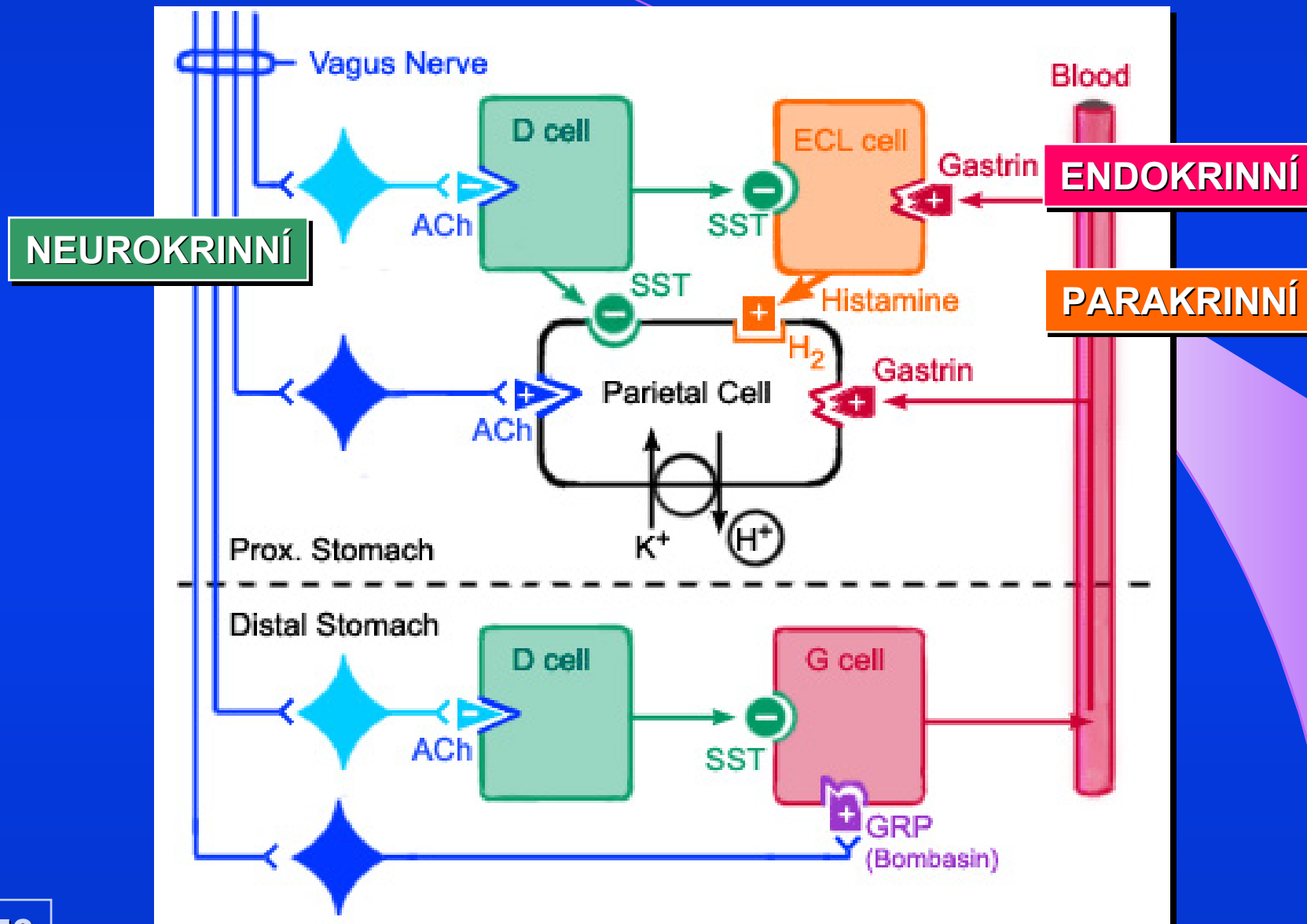
GRP, BOMBESIN
AKTIVUJE



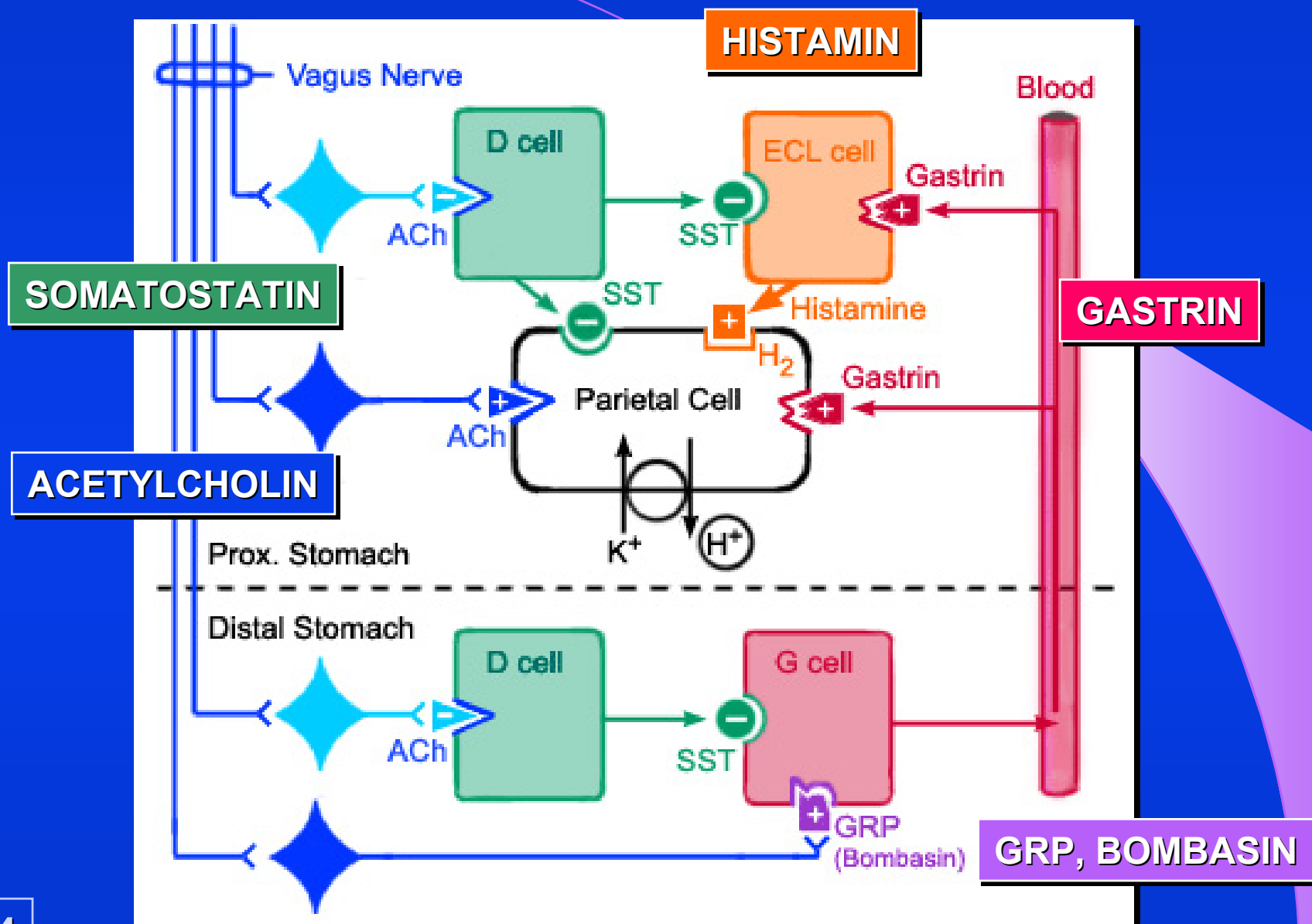
SOMATOSTATIN
INHIBUJE



TŘI TYPY REGULACE PARIETÁLNÍ BUŇKY

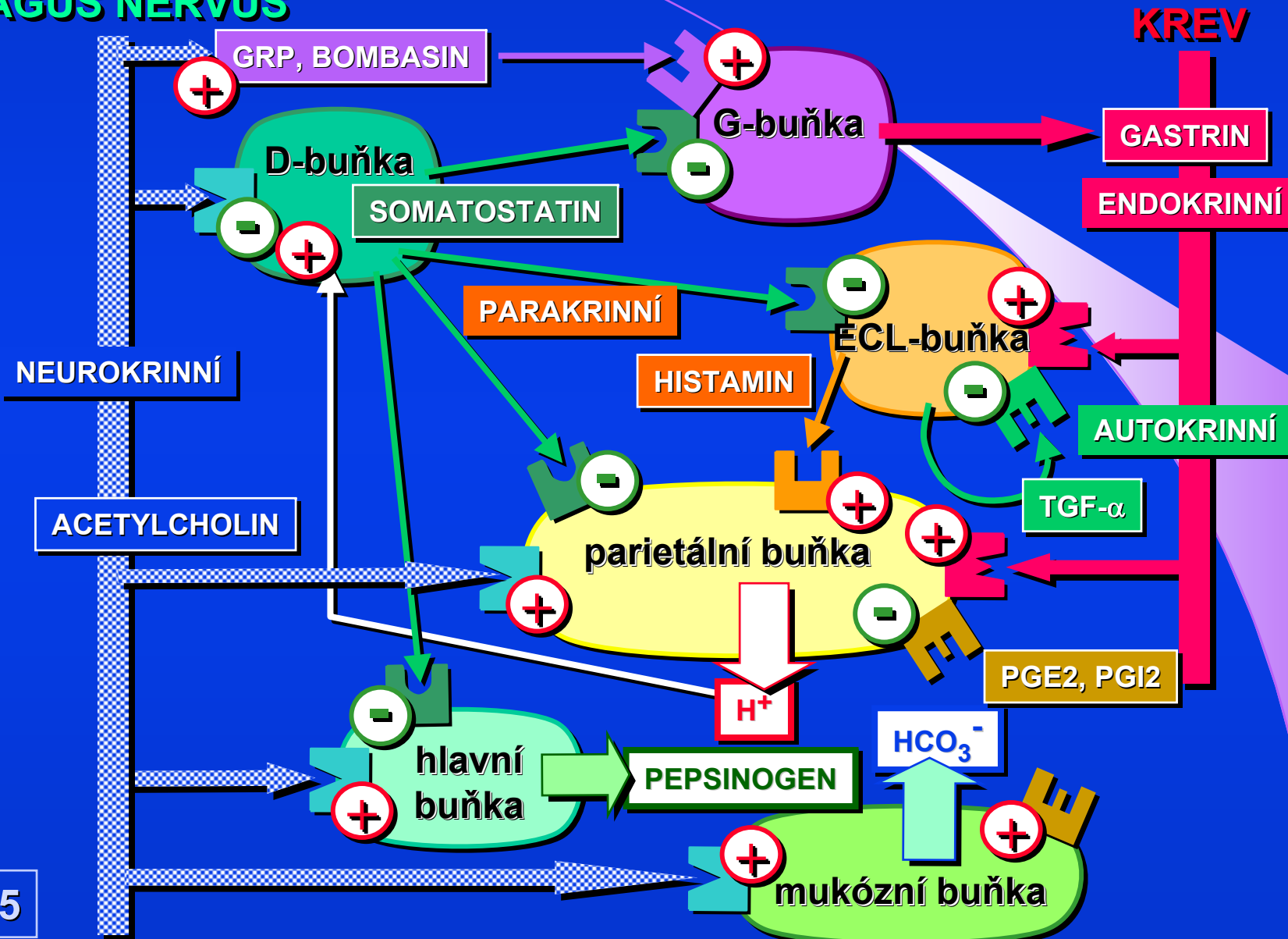


REGULATION OF GASTRIC ACID SECRETION

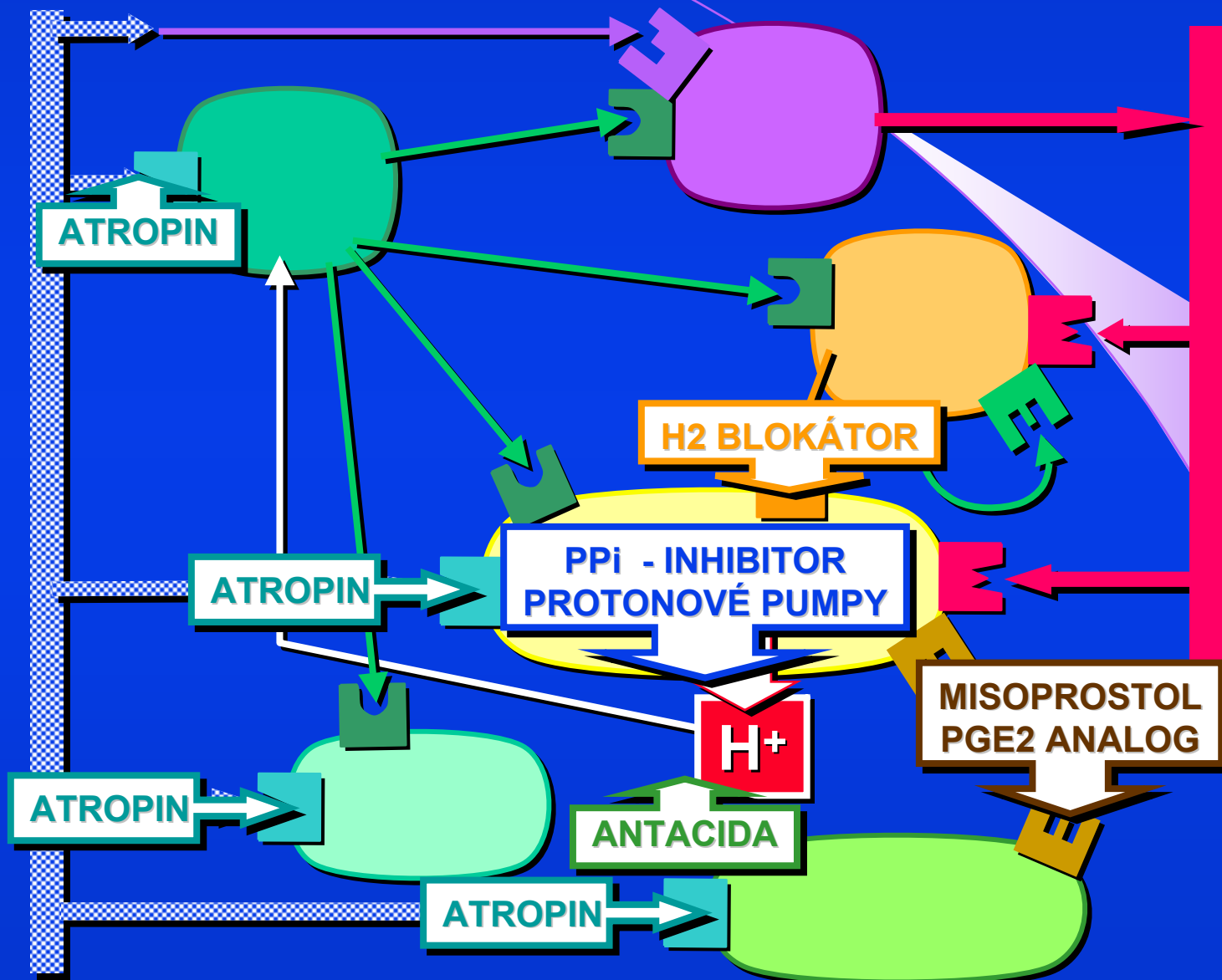


REGULACE BUNĚK ŽALUDEČNÍ SLIZNICE

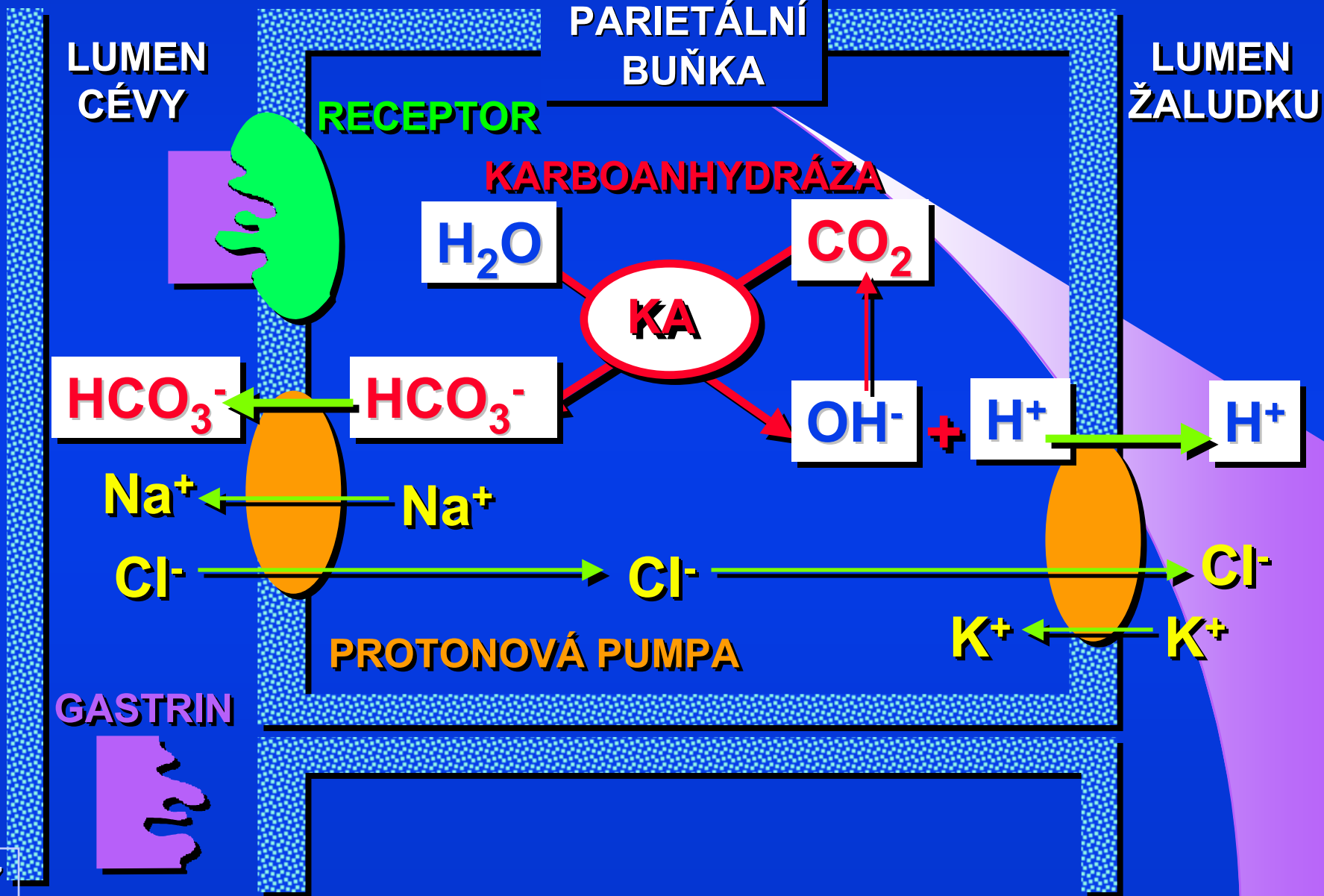
VAGUS NERVUS

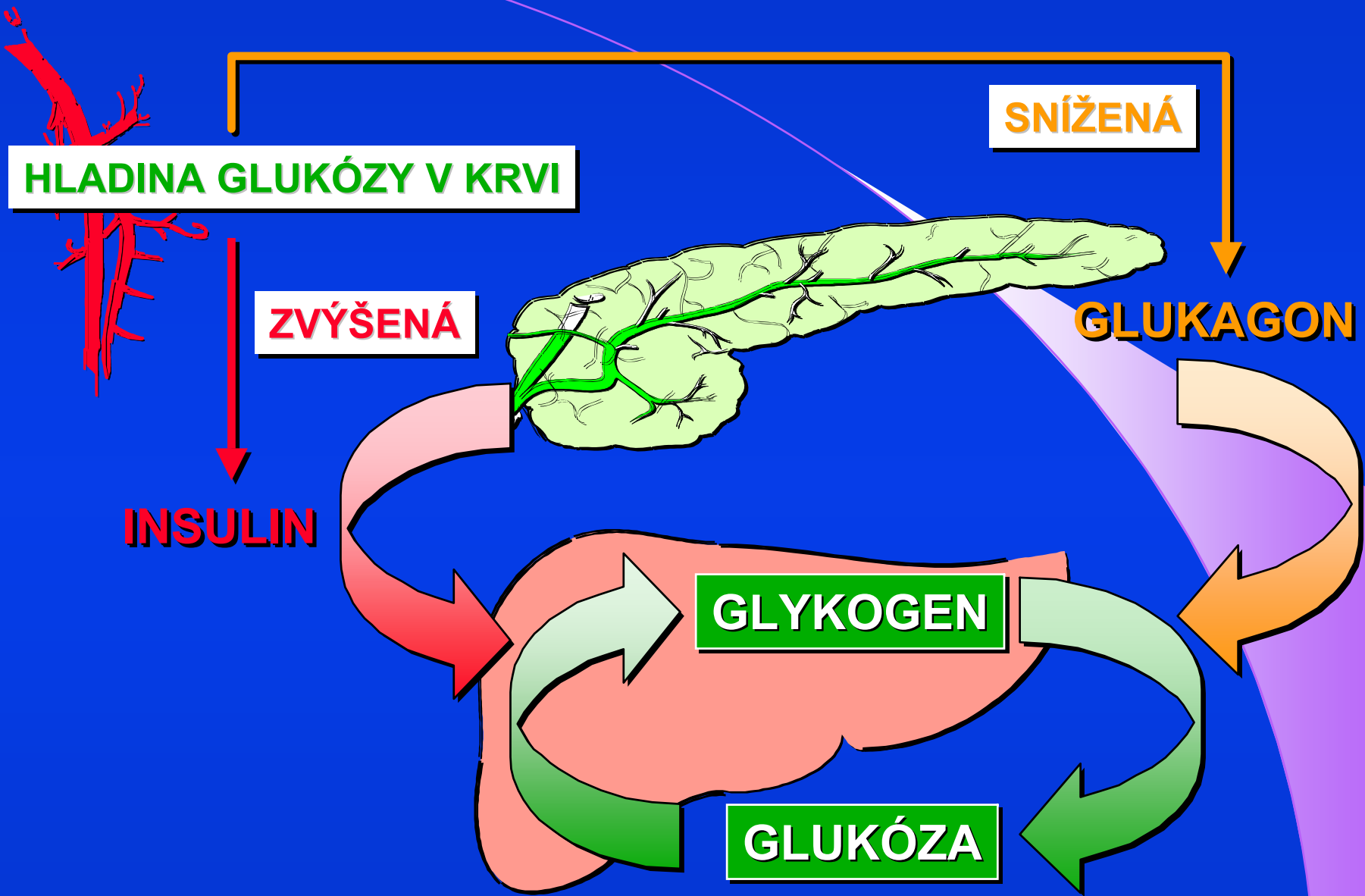


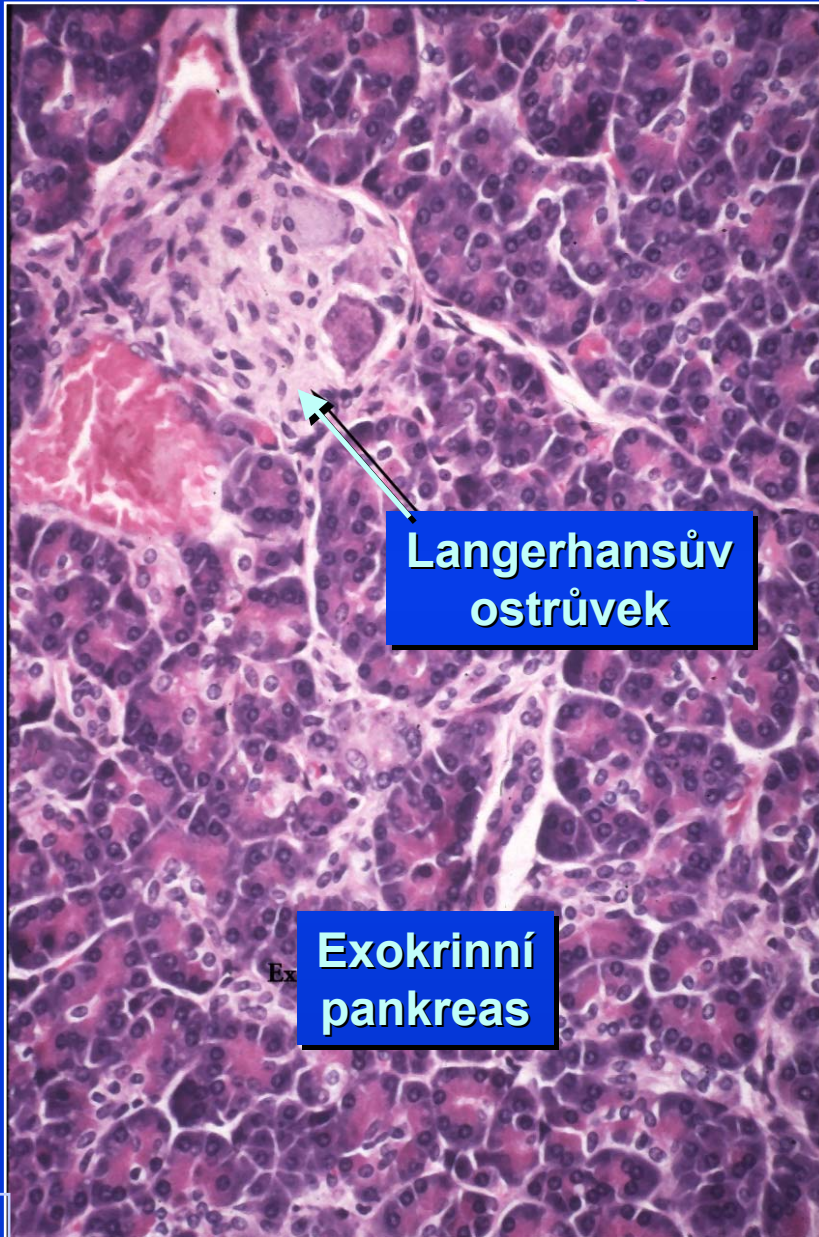
FARMAKOLOGIE ŽALUDEČNÍ SEKRECE



ŽALUDEČNÍ SEKRECE







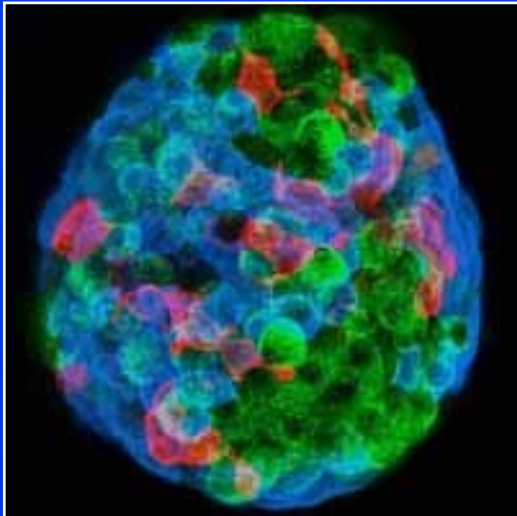
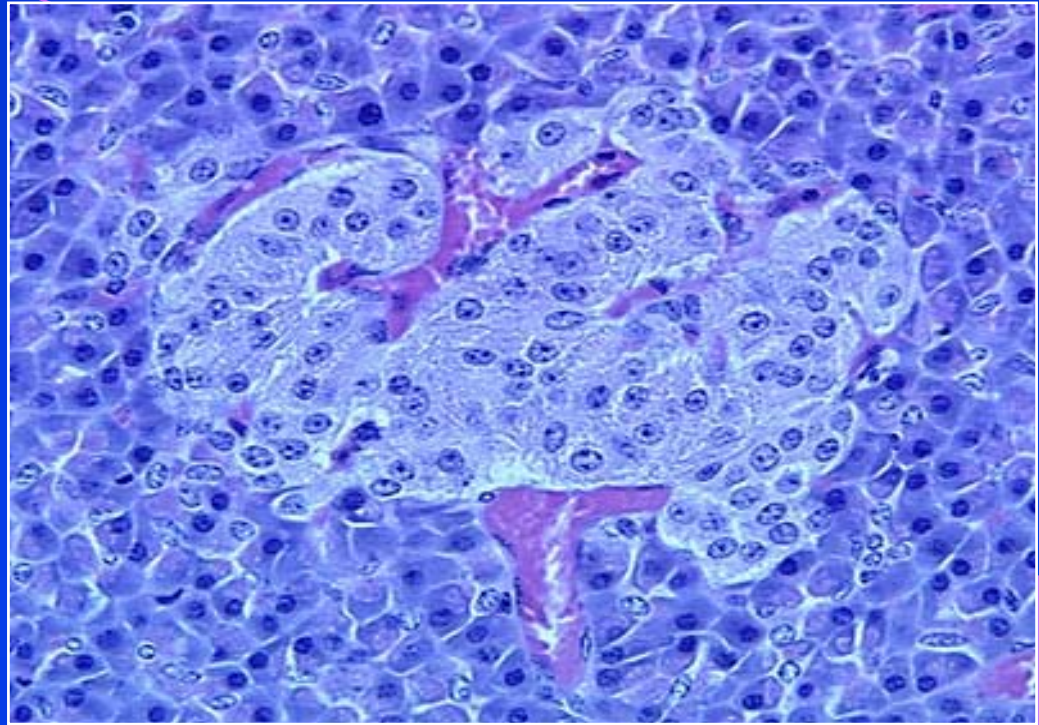
PANKREAS SLINIVKA BŘIŠNÍ

ENDOKRINNÍ
SEKRECE

EXOKRINNÍ
SEKRECE

ENDOKRINNÍ PANKREAS

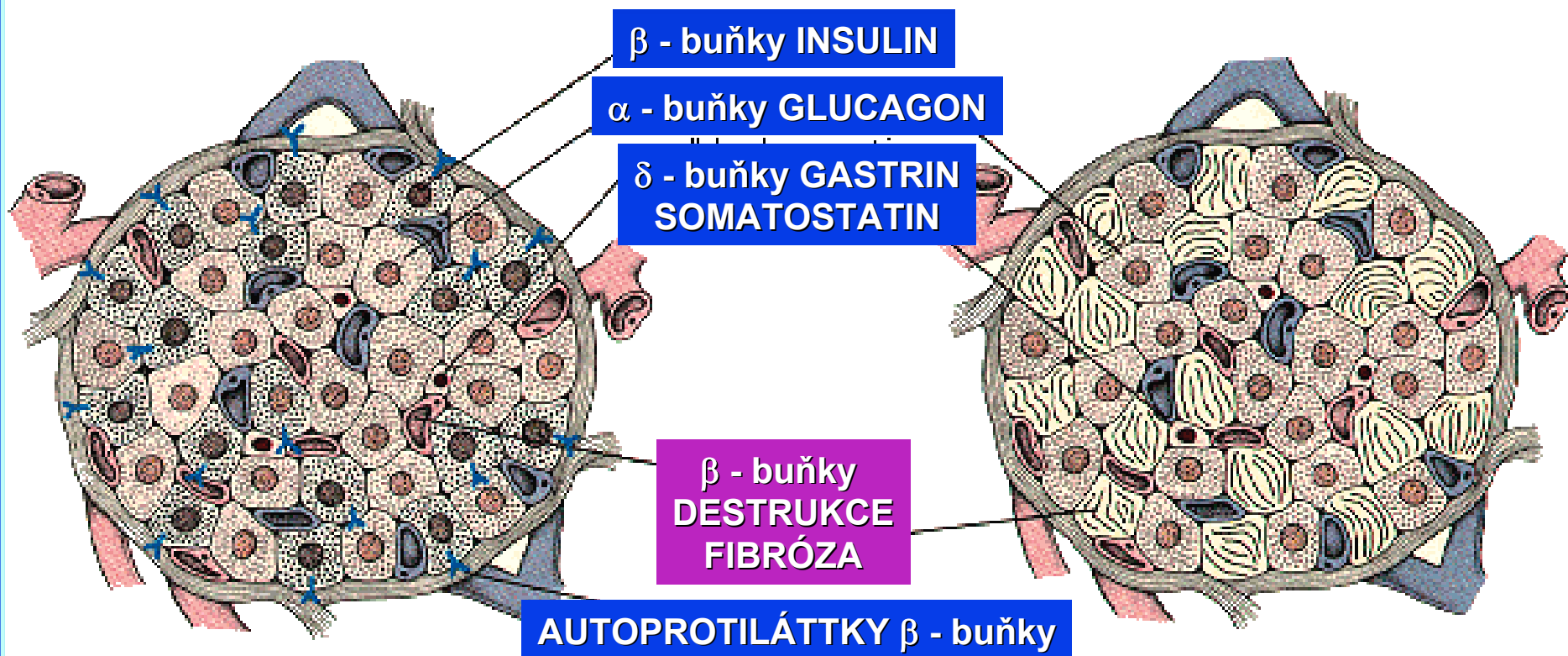
LANGERHANSOVY OSTRŮVKY

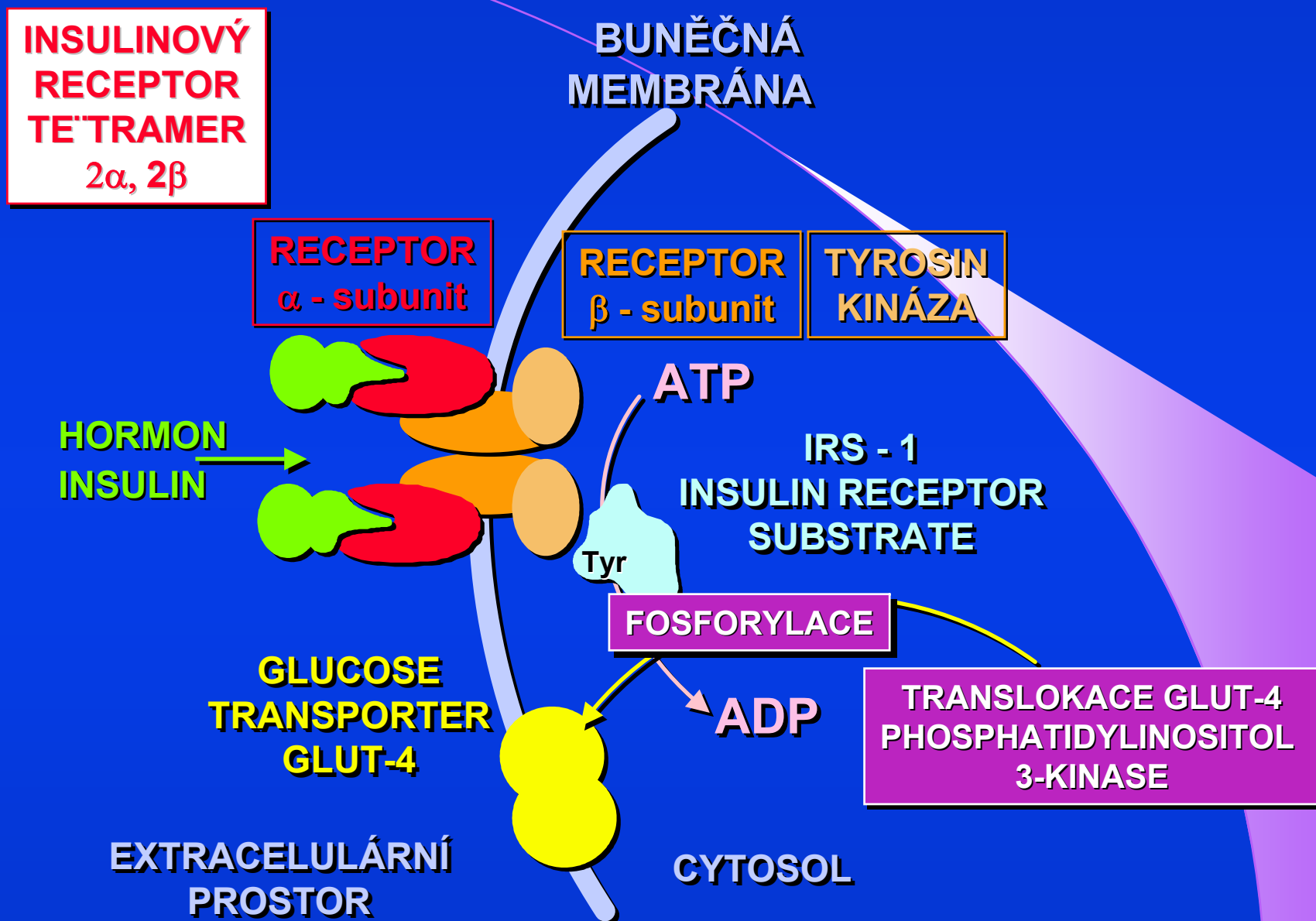


Robert Sorenson and Todd Clark Brelje
University of Minnesota, USA

Three color fluorescence confocal microscroscopic image of an isolated islet of Langerhans. The **green cells are insulin containing beta cells**, the blue cells are glucagon containing alpha cells and the **red cells are somatostatin containing delta cells**.

**DIABETES MELLITUS I.TYPU - IDDM,
DESTRUKCE β -BUNĚK LANGERHANSOVÝCH OSTRŮVKŮ**

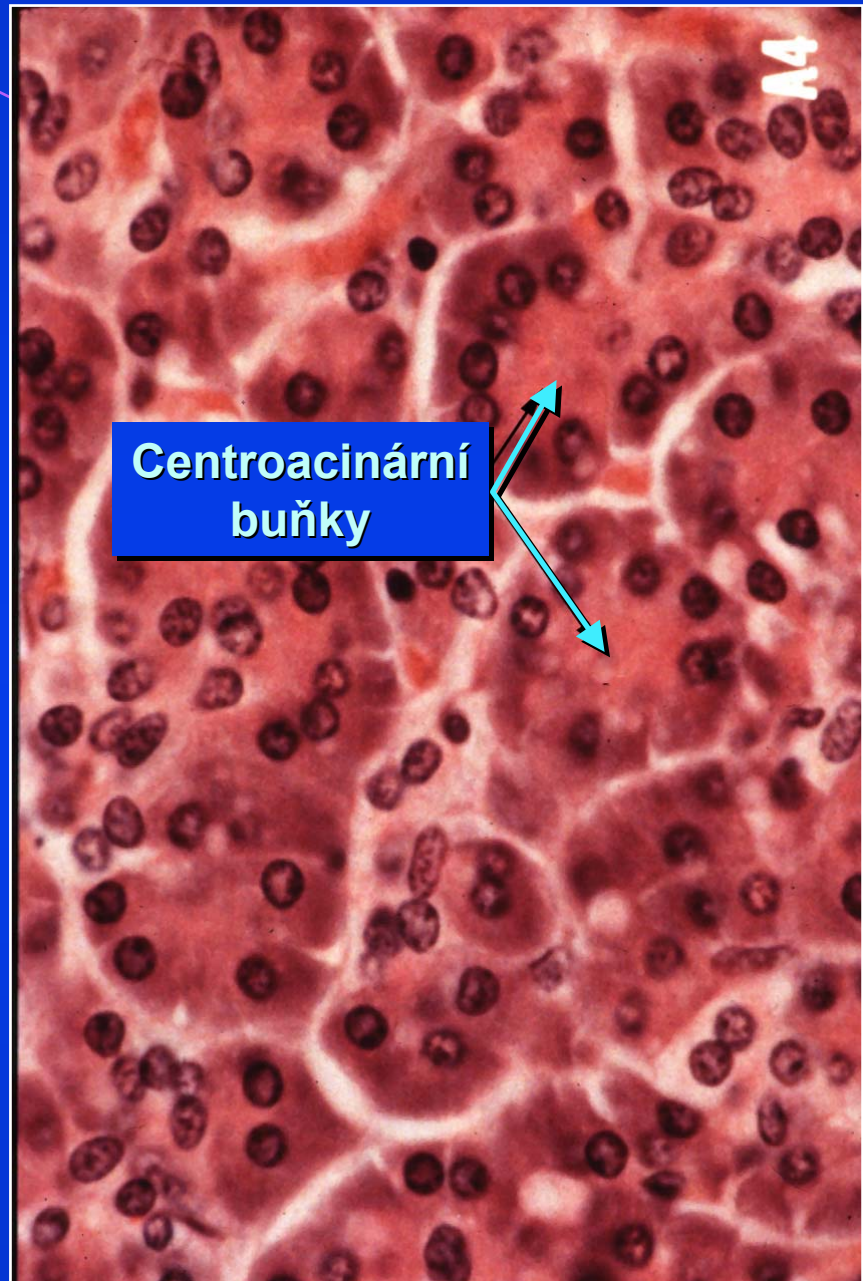




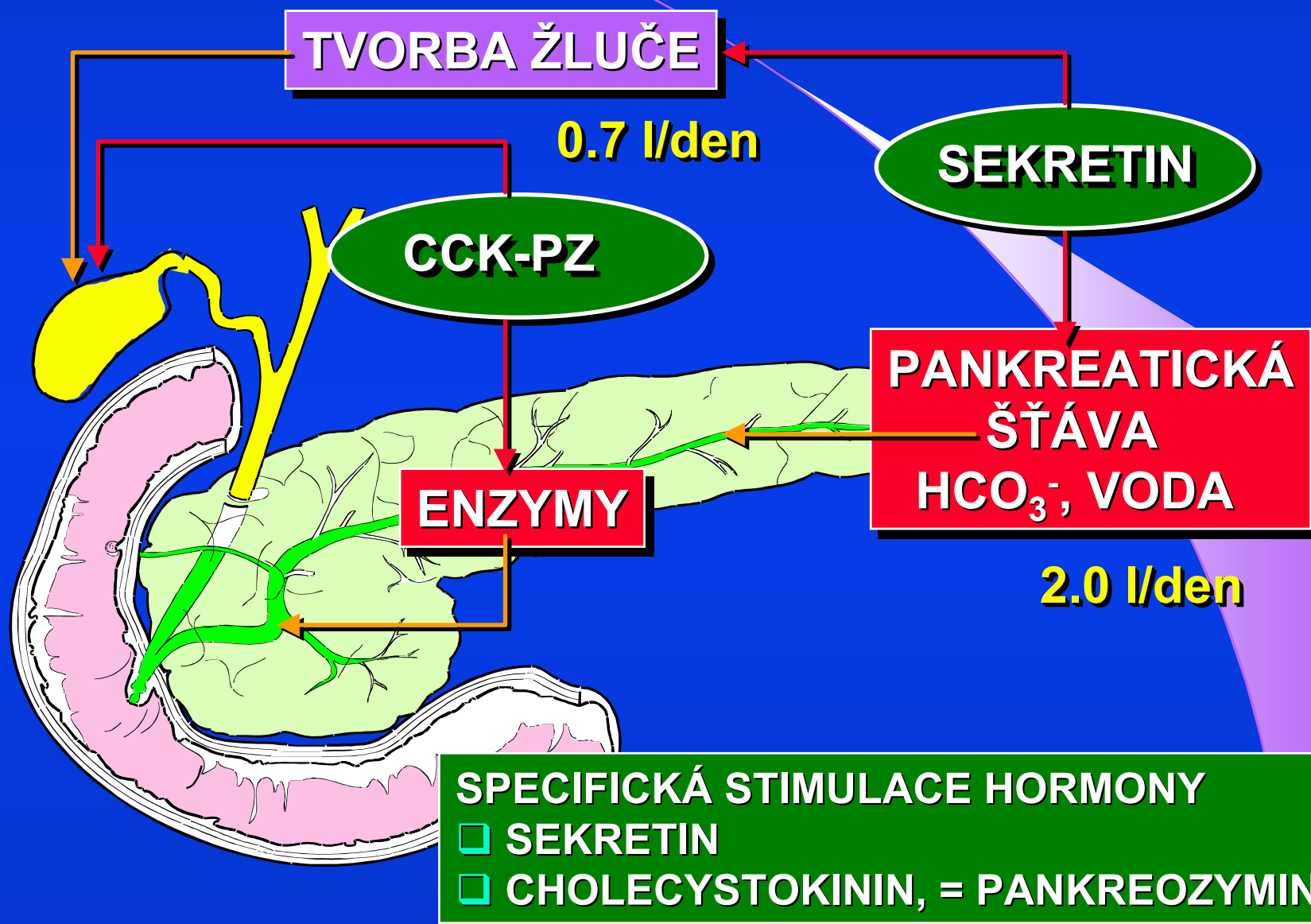
EXOKRINNÍ PANKREAS

SEKREČNÍ ACINY

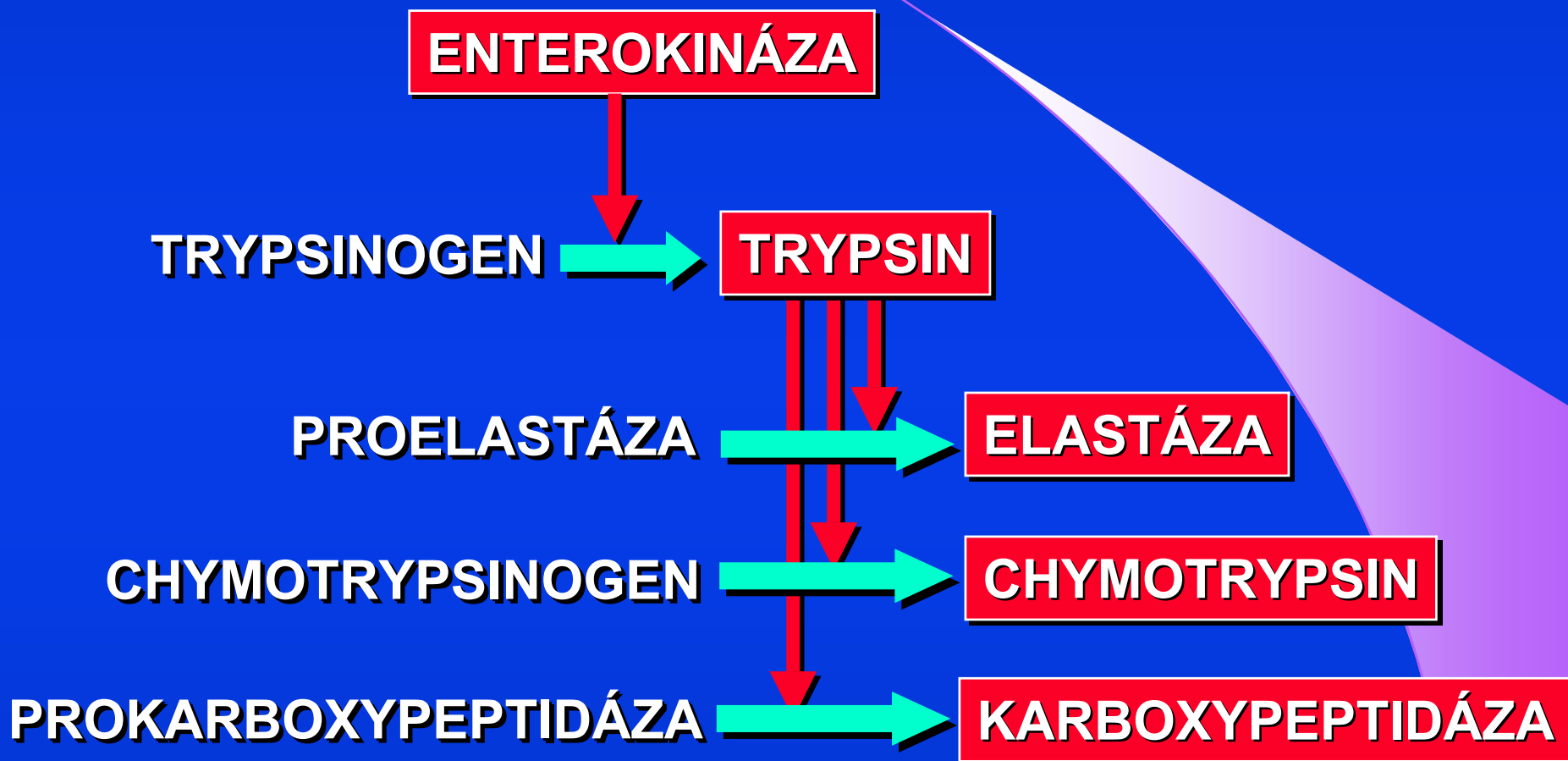
α - AMYLÁZA
LIPÁZA
FOSFOLIPÁZA A₂
ELASTÁZA
TRYPSIN
CHYMOTRYPSIN
KARBOXYPEPTIDÁZA
KALIKREINY



REGULACE PANKREATICKÉ SEKRECE

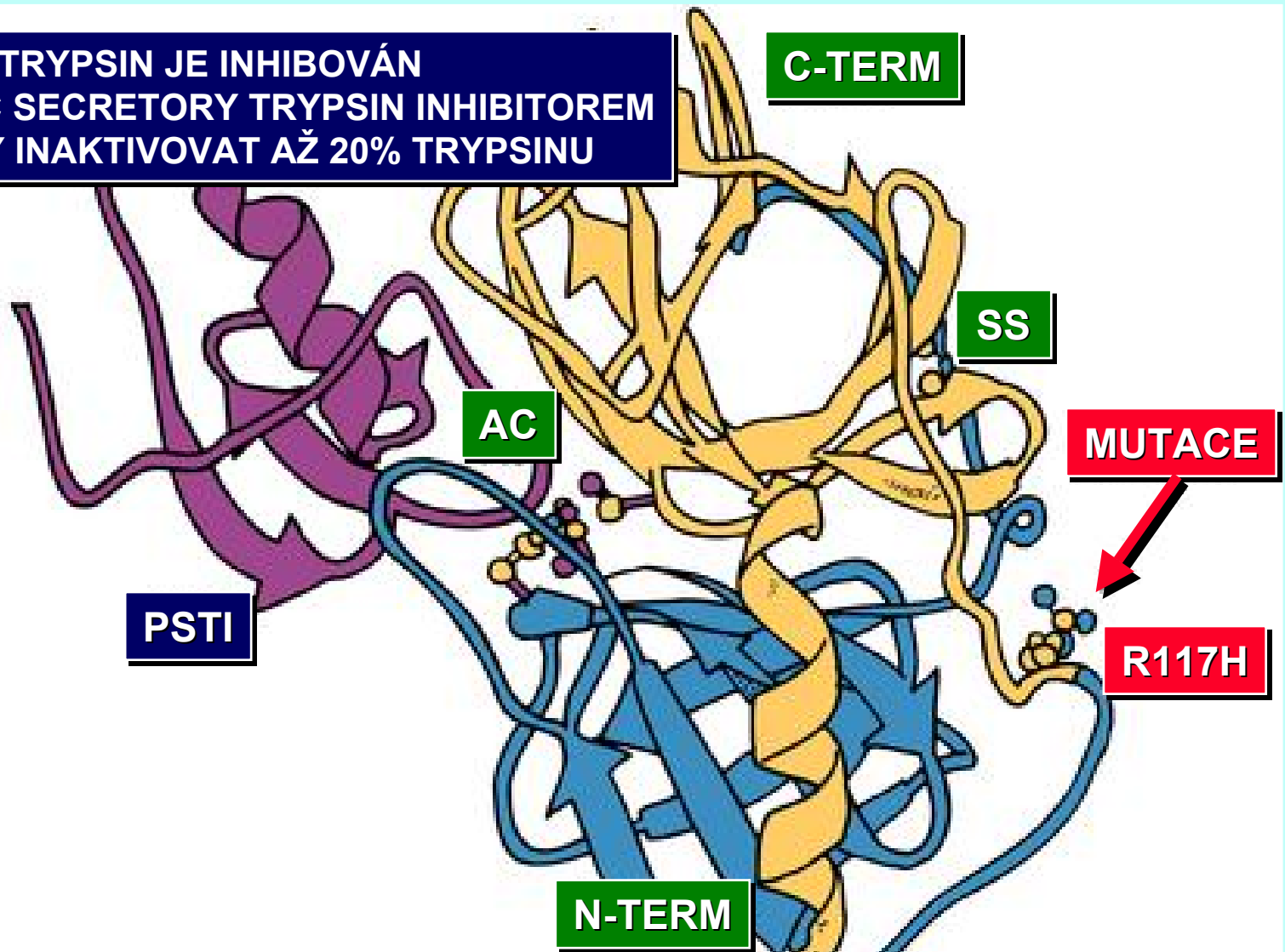


AKTIVAČNÍ KASKÁDA PANKREATU



KOMPLEX TRYPSINOGEN - PSTI

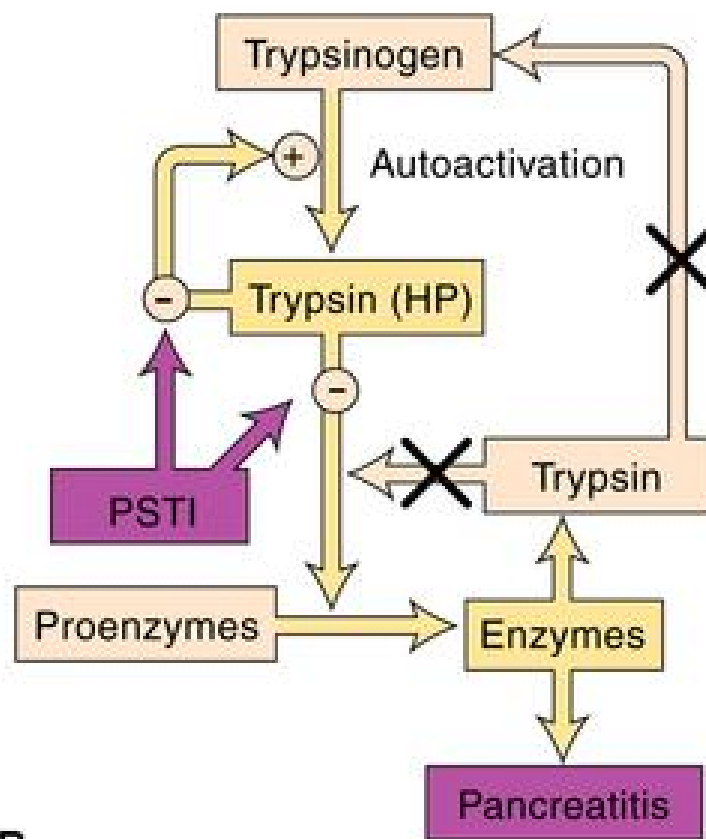
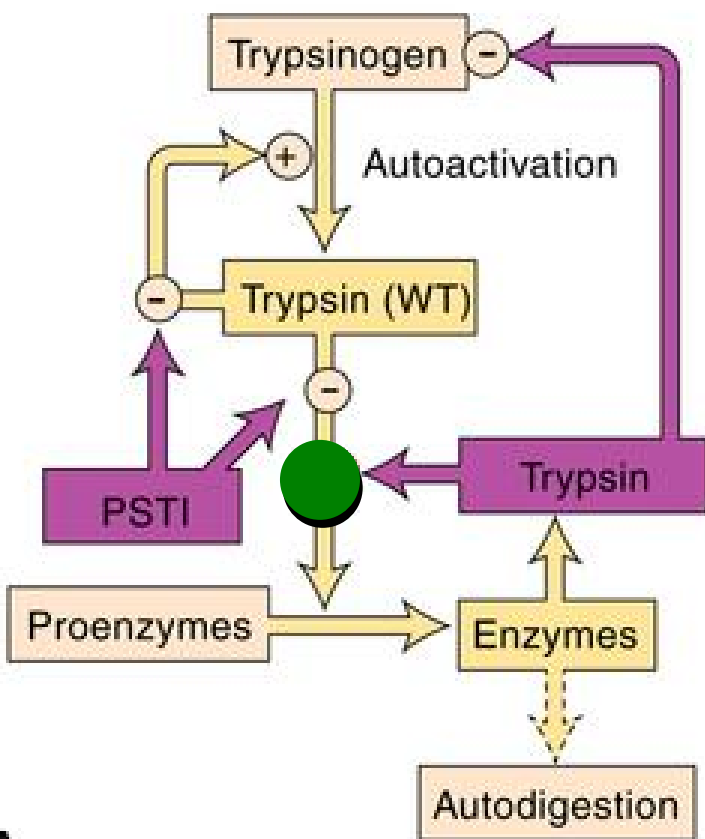
TRYPSIN JE INHIBOVÁN
PANCREATIC SECRETORY TRYPSIN INHIBITOREM
SCHOPNÝ INAKTIVOVAT AŽ 20% TRYPSINU



AKTIVAČNÍ KASKÁDA - PATOLOGIE

**AUTOREGULAČNÍ
INAKTIVACE
AKTIVNÍHO TRYPSINU**

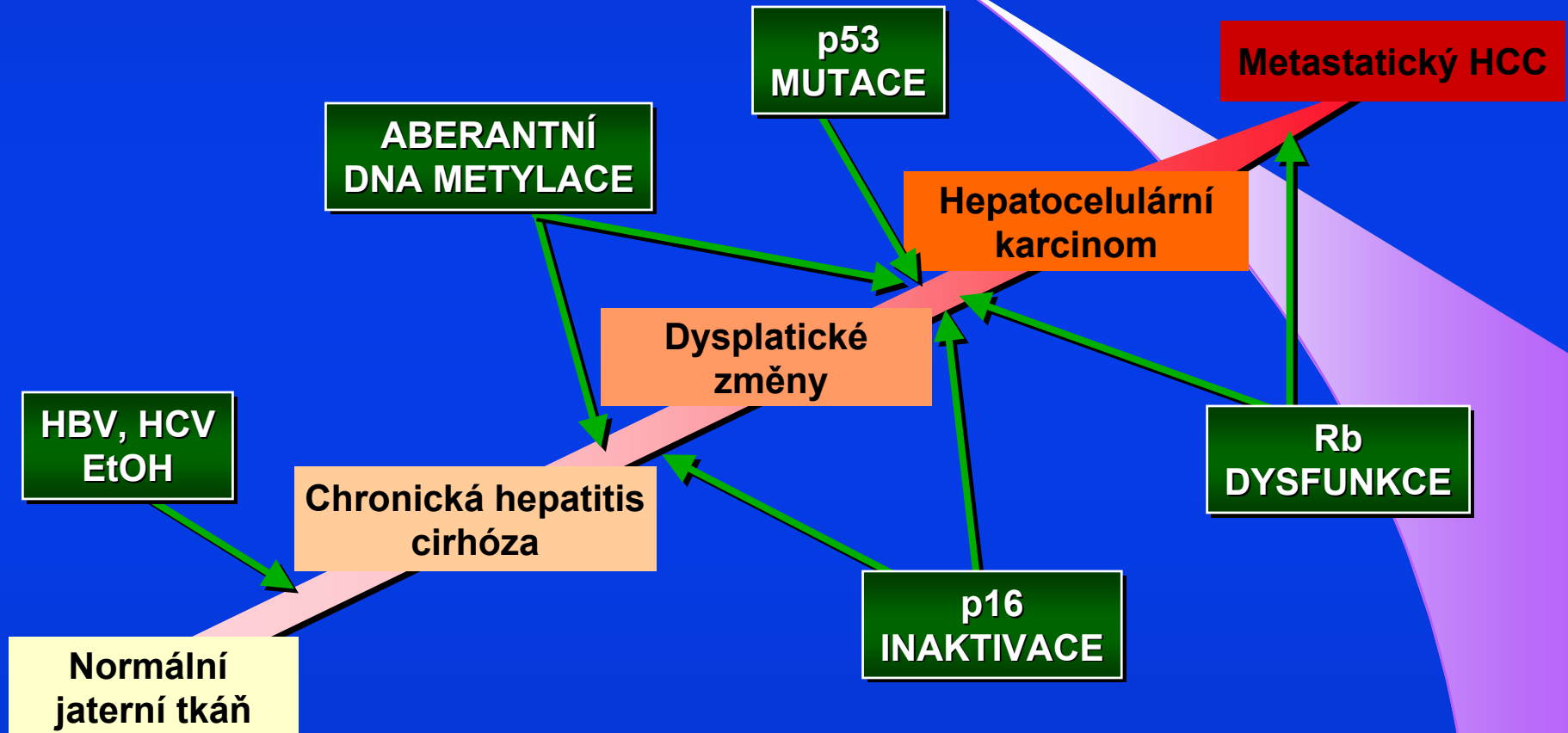
**AUTOREGULAČNÍ
INAKTIVACE U HP
BLOKOVÁNA MUTACÍ**



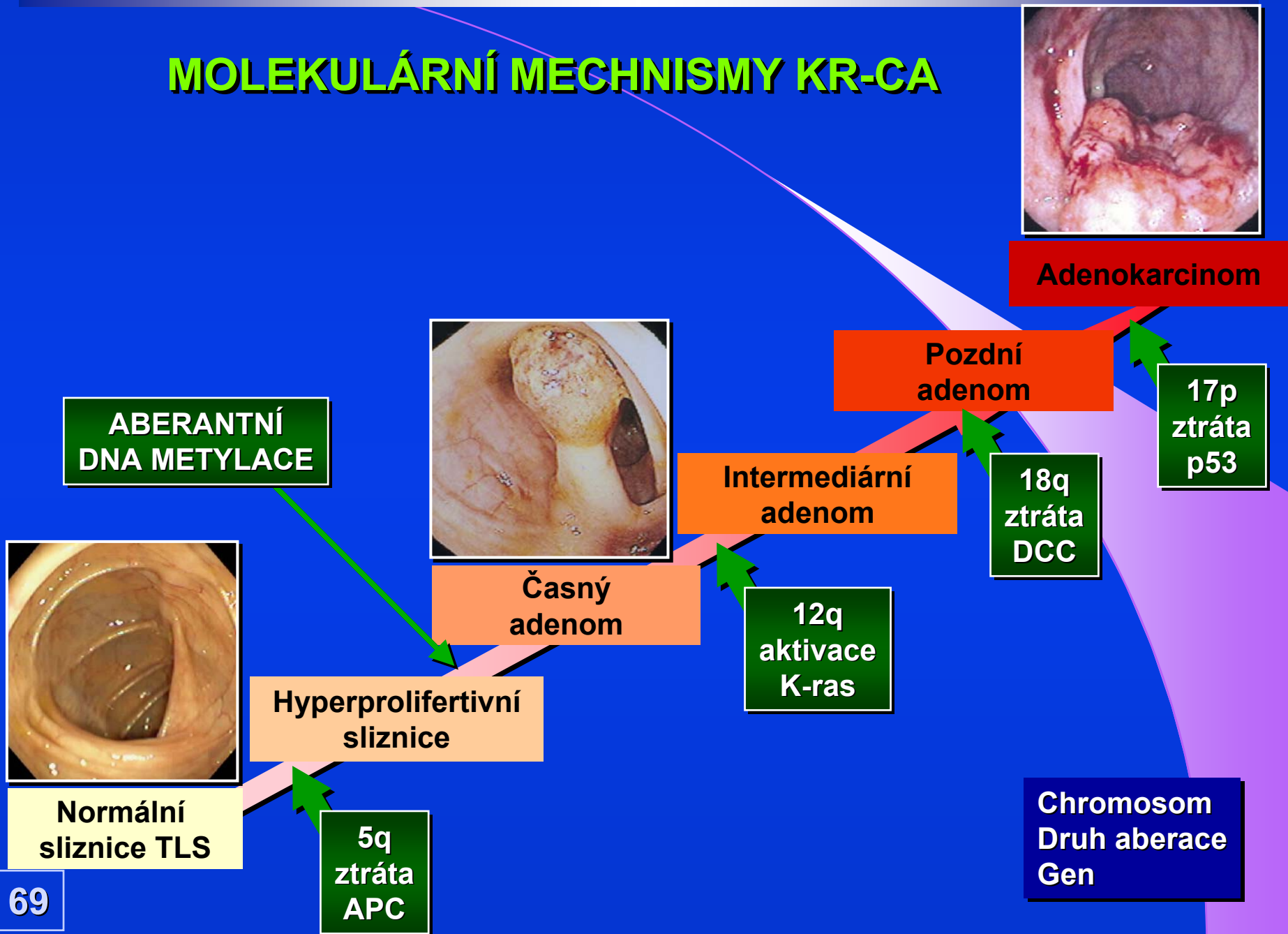
A

B

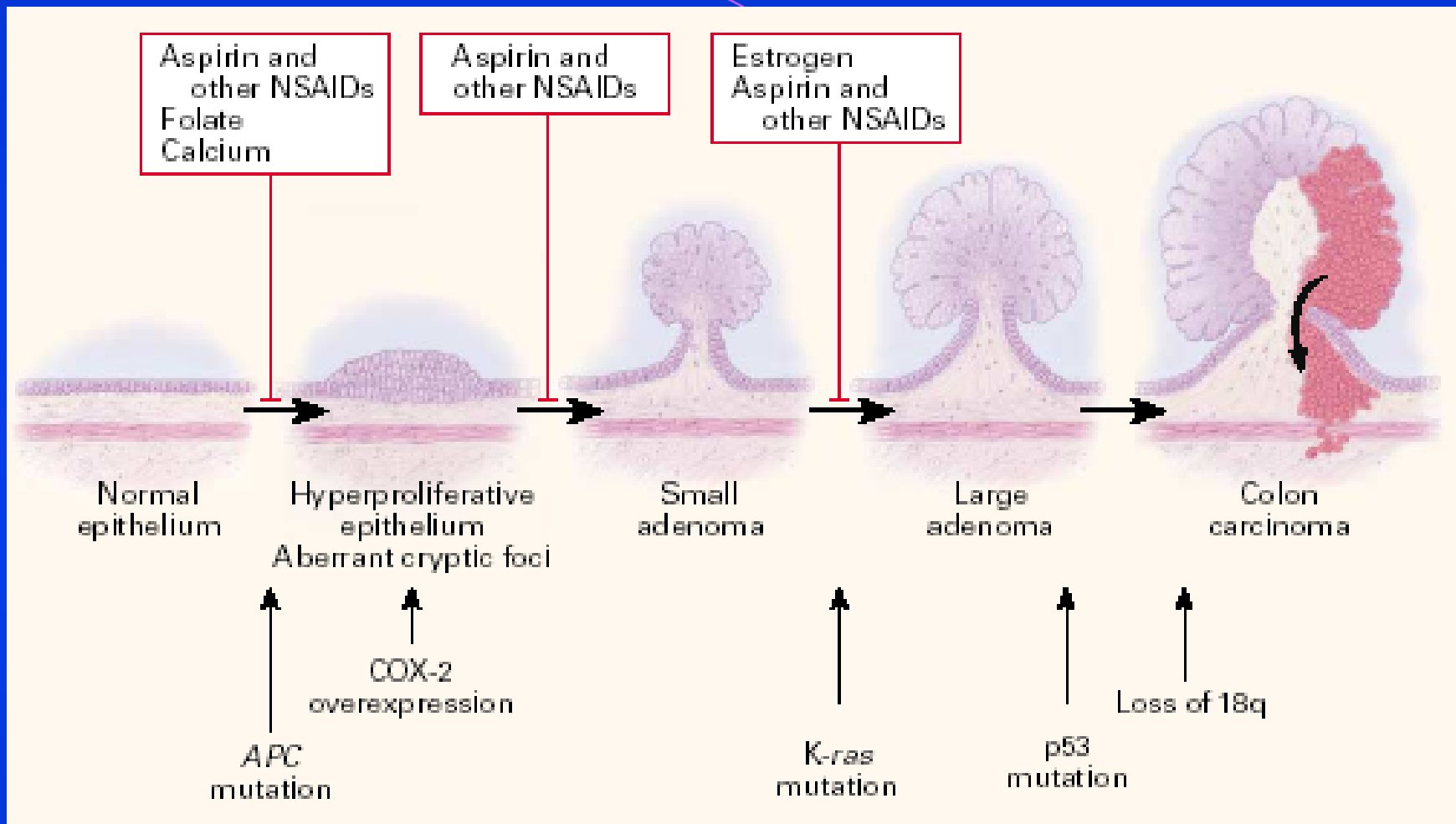
MOLEKULÁRNÍ MECHNISMY HCC



MOLEKULÁRNÍ MECHNISMY KR-CA



MOLEKULÁRNÍ MECHANIZMY KR-CA



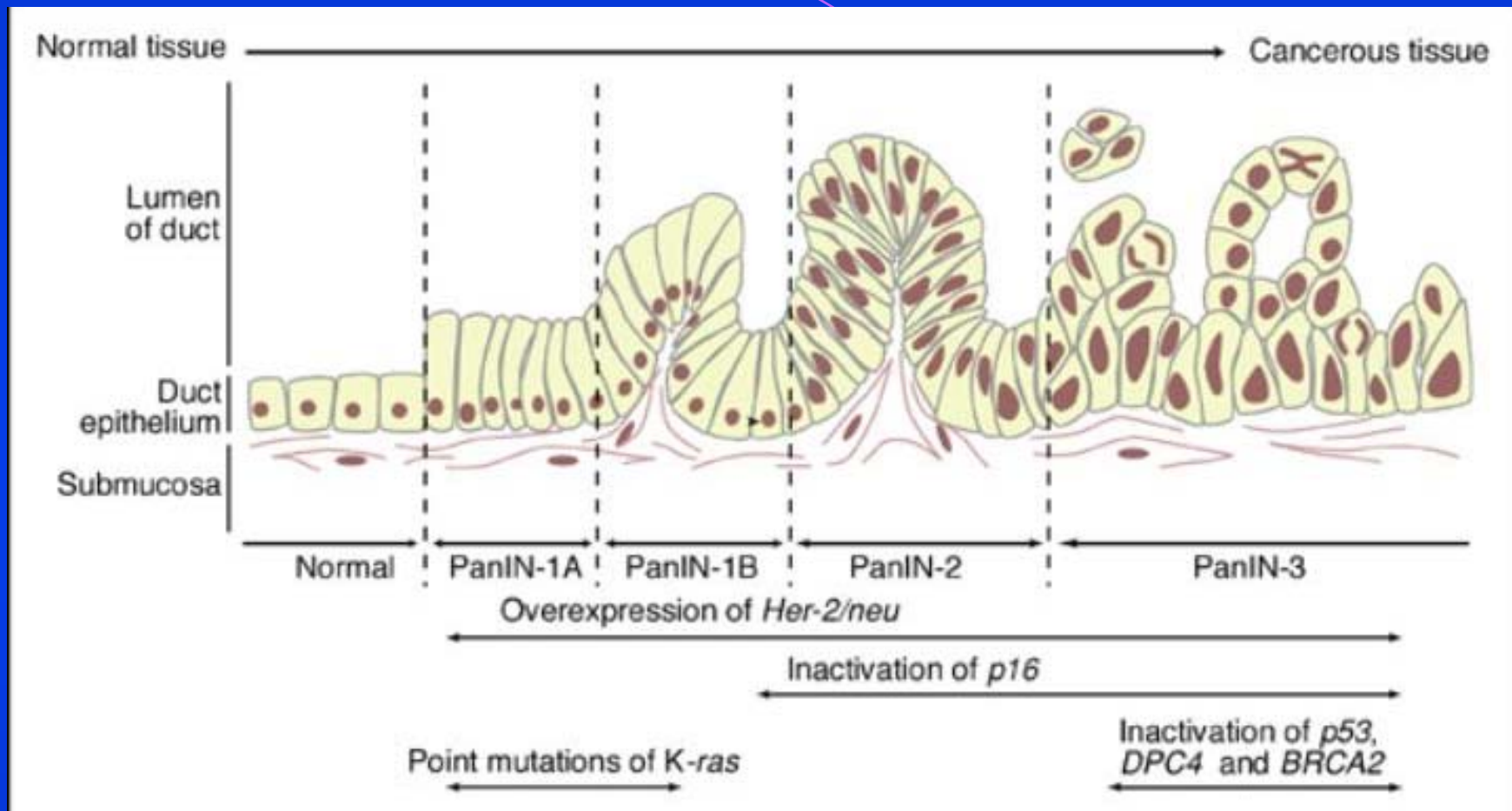
5q
ztráta
APC

12q
aktivace
K-ras

17p
ztráta
p53

18q
ztráta
DCC

GENETICKÉ MECHANIZMY KARCINOMU PANKREATU

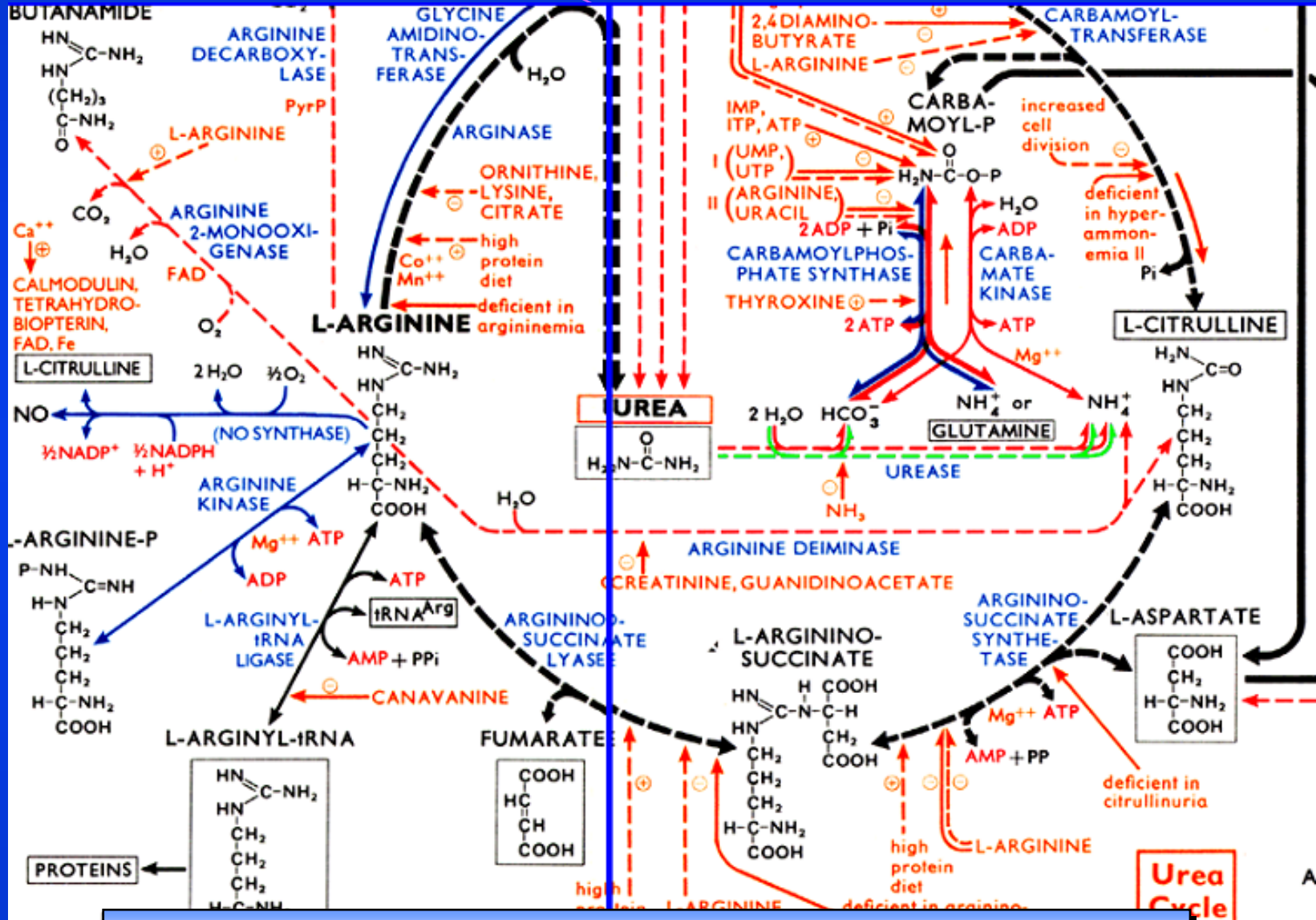


**K-ras
MUTACE**

**p16
INAKTIVACE**

**p53
MUTACE**

SCHEMA METABOLISMU - 220 BLOKŮ



<http://www.lf1.cuni.cz/~kocna/glab/glency1.htm>

<http://gelab.zde.cz>



MiniEncyklopedie laboratorních metod v gastroenterologii

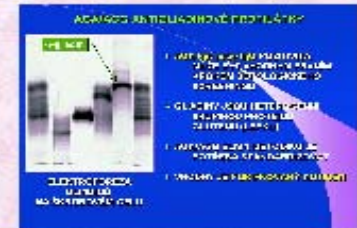
GastroLab



Protilátky ke gliadinu (AGA) - IgA a IgG

Peptidové fragmenty gliadinu, proteinů pšeničného glutenu (lepku) patří k základním etiopatogenetickým faktorům céliakie. Detekce protilátek třídy IgA a IgG proti gliadinu jsou proto nejčastěji a nejdéle používanými serologickými markery. ELISA metody detekce AGA jsou běžně dostupné a z uvedených markerů CS jsou AGA

nejlevnější. Ve screeningových programech jsou často používány jako první test. Citlivost a spolehlivost detekce má značnou variabilitu a podstatně je ovlivněna stupněm purifikace použitého antigenu. Antigliadinové protilátky AGA třídy IgA mají význam především pro posouzení aktuálního stavu a dodržování bezlepkové diety, (senzitivita 73-89%, specificita 72-89%), IgG protilátky mají dlouhodobý profil, význam mají u nemocných s deficitem IgA (senzitivita 78-82% a specificita 72-89%). Pokud je použit antigen purifikovaný α -gliadin vykazují vyšší spolehlivost. Pokud používáme vlastní antigen - α -gliadin purifikovaný z pšenice, je třeba použít referenční hodnoty. Referenční hodnoty závisí na použitém standardu.



Medline on-line
nejnovější publikace

Reference

- Kocna P. - Clin Chem Lab Med 2002, [Medline - link](#)
 Grodzinsky E. - Clin Diagn Lab Immunol 2001, [Medline - link](#)
 Osman AA. - Eur J Gastroenterol Hepatol 2001, [Medline - link](#)

NČLP

ON - LINE ZDROJE NA INTERNETU

<http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/glab/glency1.htm>

<http://gelab.zde.cz>

<http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/ginet/index.htm>

<http://gweb.zde.cz>

http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/ge_atlas/ge_frames.htm

<http://geatlas.zde.cz>

<http://www1.lf1.cuni.cz/ukb/lectures.htm>