

# Glukagon

**Glukagon** patří mezi pankreatické hormony. Je produkovaný v specializovaných buňkách – tzv. *α*-buňky ostrůvků pankreatu. Je to polypeptid, reguluje energetický metabolismus. Jeho hladina stoupá zejména několik hodin po jídle, proto je nazývaný také hormonem hladovění a nedostatku. *α*-buňky se nachází hlavně na periférii, krev k nim přichází z centra Langerhansova ostrůvku, už obohacená o inzulin. *α*-buněk je podstatně méně než *β*-buněk (asi třetinové množství). Glukagon působí všeobecně jako antagonist inzulínu.

## Struktura, syntéza, sekrece

**Strukturou** je jednoduchý polypeptid, nenachází se v něm disulfidové můstky. **Syntéza** probíhá klasicky – nejdříve vzniká **preprohormon** a následně po úpravách definitivně glukagon. **Sekrece** úzce souvisí s iontovými kanály.

- V případě nízké hladiny glukózy (transportér pro glukózu SLC2A1 – aktivní při nízké hladině glukózy, normální hladina glukózy je 3,6–5,5 mmol/l) jsou aktivní  $\text{Ca}^{2+}$  kanály **typu T** (Existuje několik podtypů  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů: L, T, N), membránový potenciál *α*-buněk je okolo –60mV.
- Současné jsou inaktivní ATP-dependentní  $\text{K}^+$  kanály (jsou otevřeny).
- Potenciál postupně roste, otvírají se kanály  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  **typu N** – vzniká akční potenciál a dochází k následné sekreci glukagonu.
- V případě zvýšení hladiny glukózy stoupá množství ATP v buňce a dochází k uzavření  $\text{K}^+$  kanálů. Depolarizace způsobuje, že kanály, které se účastnily akčního potenciálu, jsou inaktivní.
- Kromě glukózy působí na sekreci glukagonu i FFA (free fatty acids) a AMK. Krátkodobé působení FFA způsobuje uvolňování glukagonu (nepřímo, působí na  $\text{Ca}^{2+}$  kanál **typu L**, tím zvyšují vstup  $\text{Ca}^{2+}$  do buňky). Dlouhodobé působení FFA způsobuje uvolňování glukagonu, ale inhibuje proliferaci buněk.
- Různé AMK mohou stimulovat (Arg, Glu, Ala, Leu), nebo inhibovat (Ile, Leu) sekreci glukagonu.

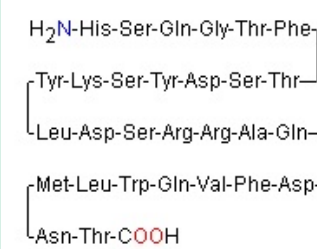
## Regulace sekrece na úrovni Langerhansova ostrůvku

Kromě všech zmíněných procesů dochází k ovlivnění sekrece také na úrovni samotného ostrůvku, tj. autokrinně či parakrinně. Autokrinně působí glukagon sám na *α*-buňky. Receptory spřažené s G proteiny zvyšují hladinu cAMP, následně roste hladina protein kinázy A (PKA) a stoupá hladina  $\text{Ca}^{2+}$  v plazmě. Vápník způsobuje fúzi granul obsahujících glukagon s cytoplazmatickou membránou (fosforylace cytoskeletu, podobně jako u *β*-buněk). Parakrinně působí zbylé hormony ostrůvku – inzulin a somatostatin (v důsledku uspořádání buněk v ostrůvku). Inzulin jednak velmi stimuluje ATP-dependentní  $\text{K}^+$  kanály, dojde k **hyperpolarizaci** membrány – to působí inhibičně na uvolňování glukagonu. Inzulin také inhibuje  $\text{Ca}^{2+}$  kanály. Spolu s inzulinem se z *β*-buněk uvolňuje **amylin**, který inhibuje sekreci glukagonu indukovanou aminokyselinami. **Somatostatinu** je podstatně méně než inzulinu a glukagonu, působí inhibičně na uvolňování obou hormonů. Existuje několik subtypů somatostatinového receptoru (SSTR1, SSTR5 – *β*-buněk, SSTR2 – *α*-buněk). V *α*-buňkách, podobně jako inzulin, aktivuje somatostatin  $\text{K}^+$  kanál a způsobí hyperpolarizaci.

## Mechanismus účinku

Souvisí s receptorem spřaženým s G proteinem. Receptor je jednoduchý transmembránový protein, navázáním glukagonu odevzdává signál zejména dvěma cestami: jednak dojde k **aktivaci adenylátcyklázy**, stoupne hladina cAMP a aktivuje se PKA. Na druhé straně může dojít k **aktivaci fosfolipázy C**, ta rozštěpí fosfoinositol-bisfosfát, vznikne inositol-3-fosfát a výsledkem bude zvýšená hladina  $\text{Ca}^{2+}$  (vápník se vyleje ze zásob endoplazmatického retikula).

PKA působí na DNA (přes *peroxisome proliferator-activated receptor γ-coactivator-1* (PPARGC1A) a *cAMP response element-binding protein* (CREB)), indukce transkripce genů pro fosfoenolpyruvát karboxykinázu a glukóza-6-fosfatázu – enzymy nezbytné pro **glukoneogenezi**). Spolu s vápníkem též působí fosforylací na enzymy metabolických drah.

Glukagon	
	
Strukturní vzorec glukagonu	
<b>Prekurzor</b>	proglukagon, upravený protein-konvertázou 2 v <i>α</i> -buňkách pankreatu [1]
<b>Žláza</b>	pankreas
<b>Struktura</b>	Glukagon je jednoduchý peptid dlouhý 29 aminokyselin. Neobsahuje disulfidové můstky. Pokud jde o sekundární strukturu, vytváří <i>α</i> -helix, který je stabilizovaný převážně hydrofóbními interakcemi.[2]
<b>Cílový orgán/tkáň</b>	GIT
<b>Receptor</b>	glukagonové receptory spřažené s G-proteinem
<b>Účinky</b>	viz článek
<b>OMIM</b>	138030 ( <a href="https://omim.org/entry/138030">https://omim.org/entry/138030</a> )

# Účinky glukagonu

Glukagon všeobecně působí proti inzulinu. Je možné říct, že poměr hladiny inzulin/glukagon určuje, kterými cestami se bude energetický metabolismus ubírat (nejvýraznější je to v játrech):

- Výše zmíněnou indukci v jádře **stoupne hladina enzymů glukoneogeneze**.
- Zároveň (díky PKA) je aktivní glykogenfosforyláza a nastupuje **glykogenolýza**. Glukóza je ušetřena pro mozek, energetickým substrátem pro ostatní tkáně jsou hlavně FFA.
- Glukagon také podporuje vstup AMK potřebných pro glukoneogenezi do jater (Ala, Gly, Pro).
- V adipocytech aktivuje HSL (hormon senzitivní lipáza) a do plazmy se uvolňuje glycerol a FFA.
- Kromě toho působí glukagon na transport iontů a glomerulární filtraci v ledvinách.

## Fetální období

I když se  $\alpha$ -buňky tvoří dříve než  $\beta$ -buňky, glukagon je v plazmě fétu detekovatelný asi od 15 týdne.

## Využití

Podává se s.c., i.m. nebo i.v.

- terapie hypoglykémie. Účinek glukagonu je závislý na zásobách glykogenu především v jaterních buňkách. Při jejich vyčerpání např. následkem extrémní svalové námahy nebo hladovění nemá glukagon efekt.
- inhibice motility při vyšetření gastrointestinálního traktu

## Odkazy

### Související články

- Glykémie
- Glykolýza
- Přehled gastrointestinálních hormonů

### Reference

1. ORSKOV, C, J J HOLST a S S POULSEN, et al. Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* [online]. 1987, vol. 30, no. 11, s. 874-81, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3446554>>. ISSN 0012-186X.
2. *X-Ray Analysis Of Glucagon And Its Relationship To Receptor Binding [Hormone]* [databáze]. National Library of Medicine, Poslední revize 2009-07-14, [cit. 2010-11-07]. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/1GCN>>.

### Použitá literatura

- DUŠKA, František. *Biochemie v souvislostech, 1.díl – základy energetického metabolismu*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2006. 165 s. ISBN 80-246-1116-3.
- MURRAY, Robert K.. *Harperova biochemie*. 2. vydání. Jinočany : H&H, 1998. 872 s. ISBN 80-7319-013-3.
- MOORE, Keith L. a PERSAUD. *Zrození člověka : embryologie s klinickým zaměřením*. 1. vydání. Praha : ISV, 2002. 564 s. ISBN 80-85866-94-3.
- GUYTON, Arthur C. a John E. HALL. *Textbook of medical physiology*. 11. vydání. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006. 1116 s. ISBN 0-8089-2317-X.
- QUESADA, Ivan, Eva TUDURÍ a Cristina RIPOLL. Physiology of the pancreatic a-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *Journal of Endocrinology*. 2008, vol. 71, no. 199, s. 5-19, ISSN 1479-6805.