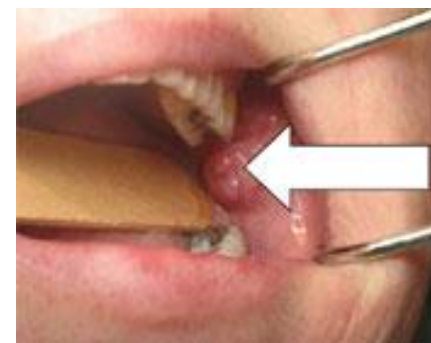


Trávicí systém II – přídatné žlázy a průběh trávení potravy

Slinné žlázy



- Velké, párové
- Malé slinné žlázy – ve sliznici ústní dutiny, jazyka a patra
- Žlázy jsou tvořeny aciny (lalůčky), z nich vývody, spojují se v 1 hlavní

- Onemocnění
 - záněty
 - příušnice – virové, očkování
 - ucpání – kamínek
 - tumory
- Místo vstřebávání látek - nitroglycerin

Sliny

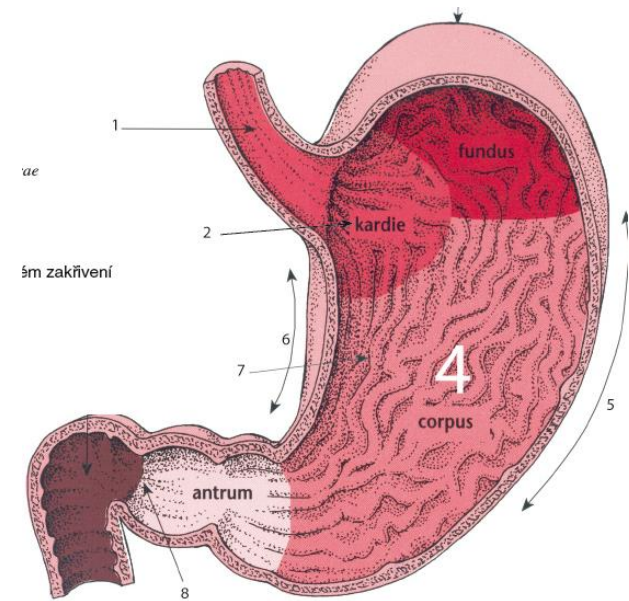
- Cca 2 l denně – řídké (serózní) nebo husté a vazké (mucinózní)
 - Hydratace a čištění ústní dutiny
 - Obalení sousta, trávení potravy
- Bazální sekrece – 0,5 ml/min
- Vyvolaná sekrece (potrava) – 4-7 ml/min
- Stimulace
 - zrakové, čichové, chuťové podněty
 - mechanické doteky, nauzea, žvýkání
- Málo tekutin, klesá produkce slin – vyvolává to pocit žízně

Sliny

- Hypotonická tekutina, pH neutrální
 - 99,4 % H_2O
 - elektrolyty - anorganické ionty
 - mucin - hlen
 - ptyalin – α – amyláza – rozklad škrobů
 - enzymy trávící tuky
 - imunoglobulin A
 - laktoferin – vychytávání Fe
 - lysozym (enzym) – ničí bakterie
- Buňky, a to jak lidské (analýza DNA ze slin), tak velké množství bakterií

Žaludek

- Proximální část (blíže k jícnu) – uskladnění 30-60 min, – dotrávení polysacharidů
- Distální část – vyloučení žaludeční šťávy (2-3 l denně), pH=1.7 ,
 - pepsinogen → pepsin
štěpení proteinů – koagulace bílkovin, botnání vaziva
 - Fe^{3+} na Fe^{2+}
 - antibakteriální účinek
- Gastroferrin – váže Fe a zvyšuje jeho vstřebávání, intrinsic(vnitřní) faktor - zvyšuje vstřebávání vit. B12



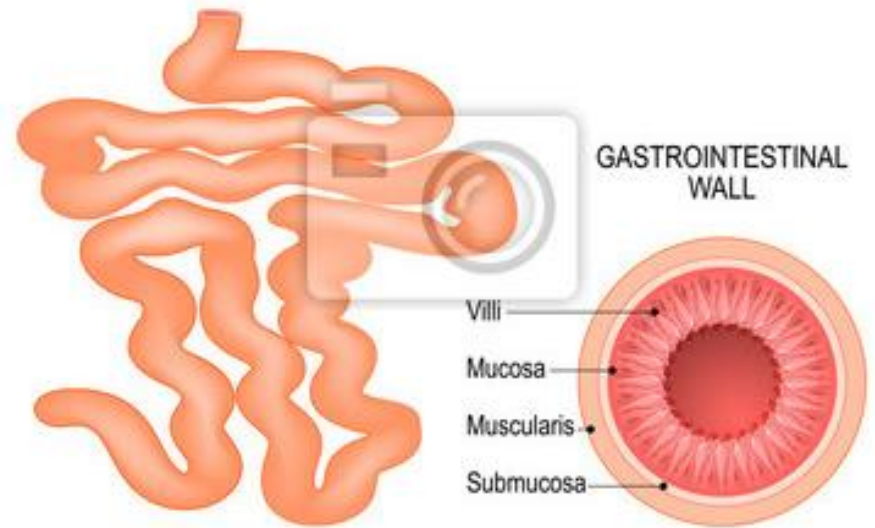
Žaludeční sliznice
chráněna mucinem,
 NaHCO_3

Žaludek

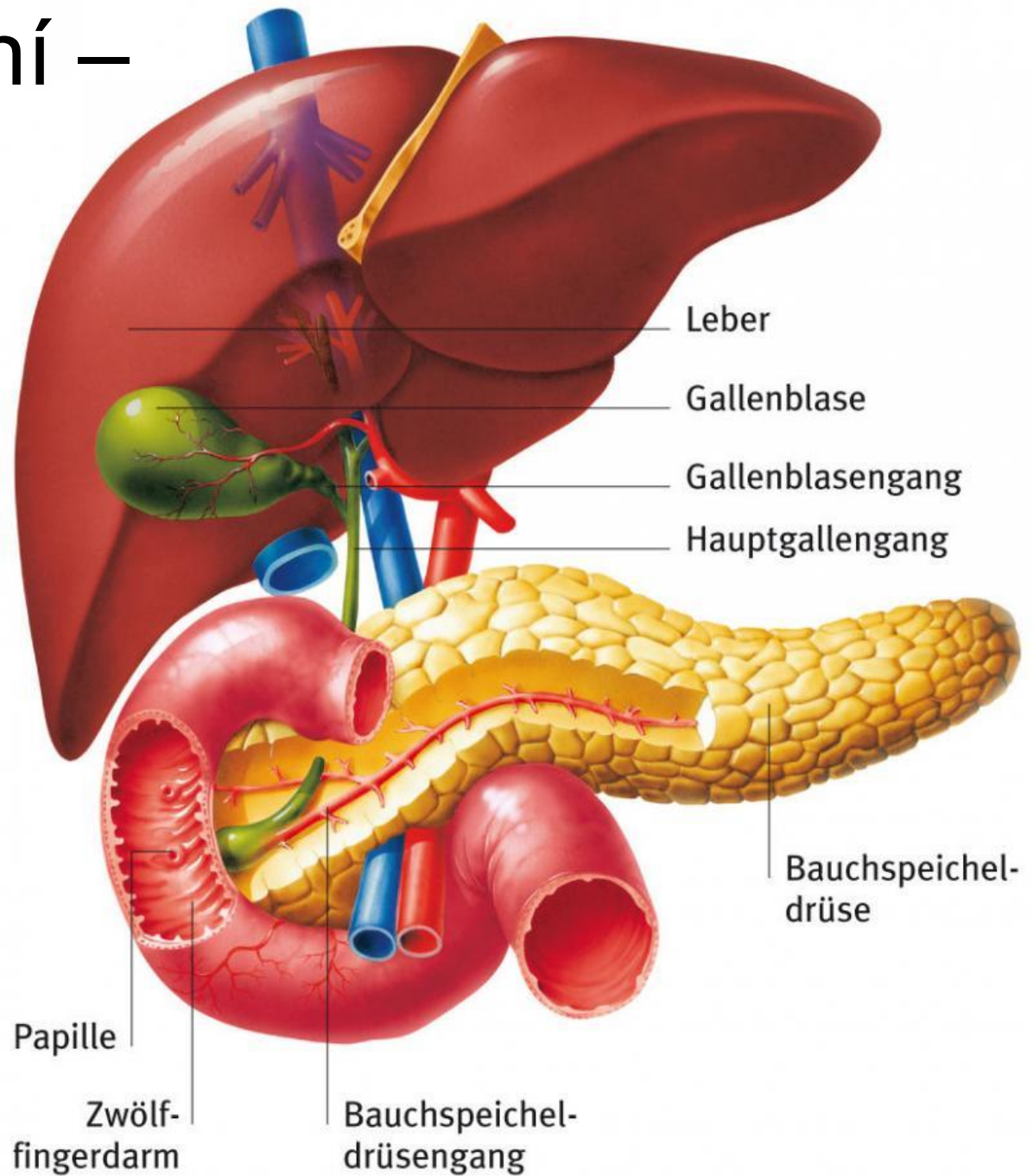
- Sacharidy – 2h, bílkoviny – 4h, tuky - 6h
- Vstřebávání v žaludku omezené – voda, glukóza, některé alkoholy (pivo)
- Enterogastrický reflex – střík malých objemů chymu (tráveniny) do duodena + uzavření pyloru
- Činnost žaludku řídí
 - parasimpatikus
 - hormon gastrin  – podporuje sekreci HCl a pepsinogenu, ale i pankreatické šťávy, střevní a žaludeční pohyblivost
 - GIP (gastrický inhibiční polypeptid)  – produkován až v duodenu a jejunu, stimuluje sekreci inzulinu, potlačuje sekreční aktivitu a motilitu žaludku

Tenké střevo

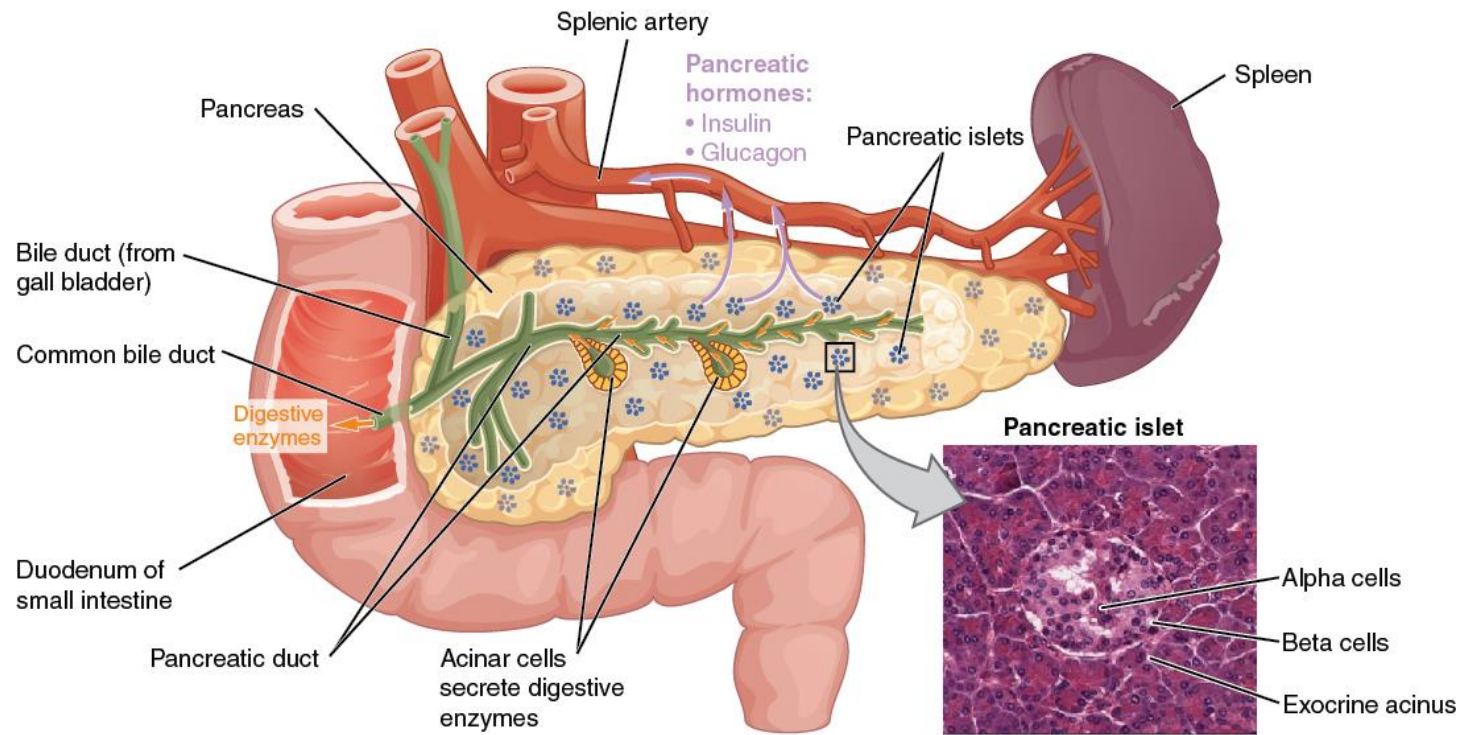
- rozložení živin na vstřebatelné části
- probíhají resorpční děje
- podílejí se látky produkované slinivkou břišní (pankreas) a játry
- trávenina zde prochází 2-4 hodiny
- vlastní sekrece (buňky ve sliznici):
 - hlen a roztok elektrolytů, NaHCO_3
 - enterocyty – kartáčový lem – peptidázy, enzymy štěpící cukry, lipáza



Slinivka břišní – pankreas



Stavba pankreatu



- Žláza se zevní (exokrinní) a vnitřní (endokrinní) sekrecí – obě části jsou promíchány
- Uložena na zadní stěně břišní
- Stavbou připomíná slinnou žlázu
- Hlava, tělo, ocas, 12-16 cm, < 100g
- Tvořena lalůčky, dělí se na aciny

Exokrinní část

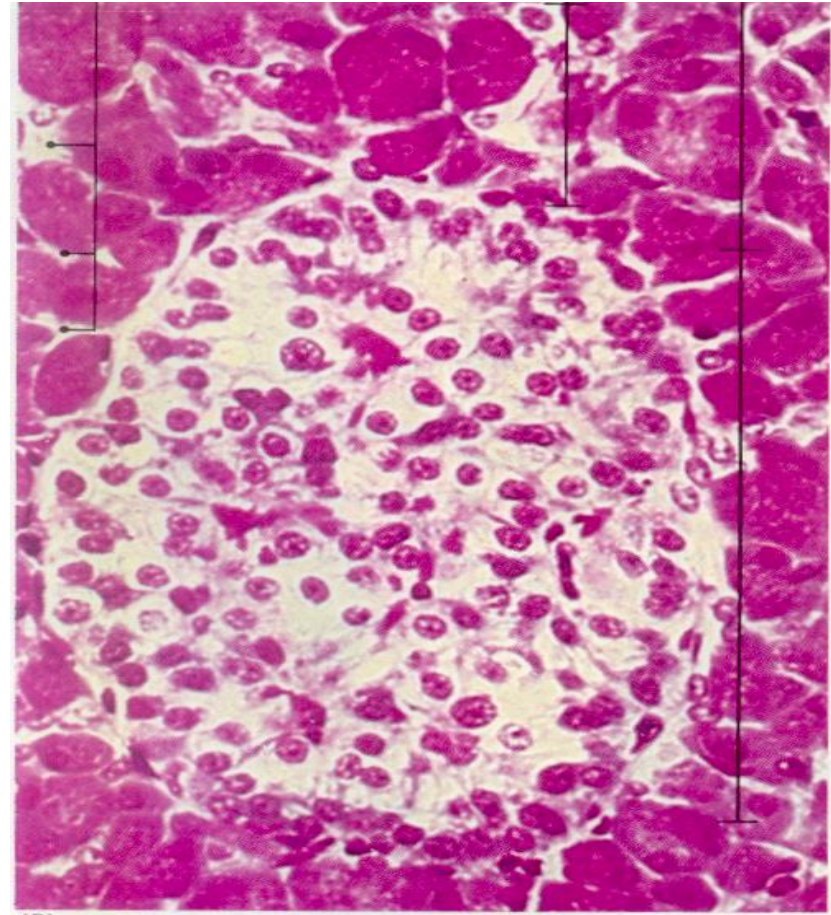
- Funkční složka trávicího traktu, tvoří většinu tkáně pankreatu
- Pankreatická šťáva, tvoří se jí 1-2 l denně
- V klidu 0,2-0,3 ml/min; produkce může stoupnout až 10x
- Největší tvorba bílkovin na 1 g tkáně
- Řízení
 - reflexní podněty,
 - receptory v duodenu (pH, tuky) → sekretin (hormon, buňky v horním úseku tenkého střeva, stimuluje pankreatickou sekreci)

Pankreatická šťáva obsahuje:

- Peptidázy: trypsinogen, chymotrypsinogen, proelastáza, prokarboxypeptidáza
- Enzymy štěpící škrob: α -amyláza
- Lipolytické enzymy: lipáza, profosfolipáza, cholinesteráza, nespecifické esterázy
- Enzymy štěpící nukleové kyseliny
- Mucin
- H_2O , HCO_3^- , anorganické ionty

Endokrinní část

- 1-2 miliony ostrůvků
- V průměru 0,5-1 mm
- Produkce endokrinních hormonů - z buněk jdou přímo do sítě kapilár
- 4 typy buněk

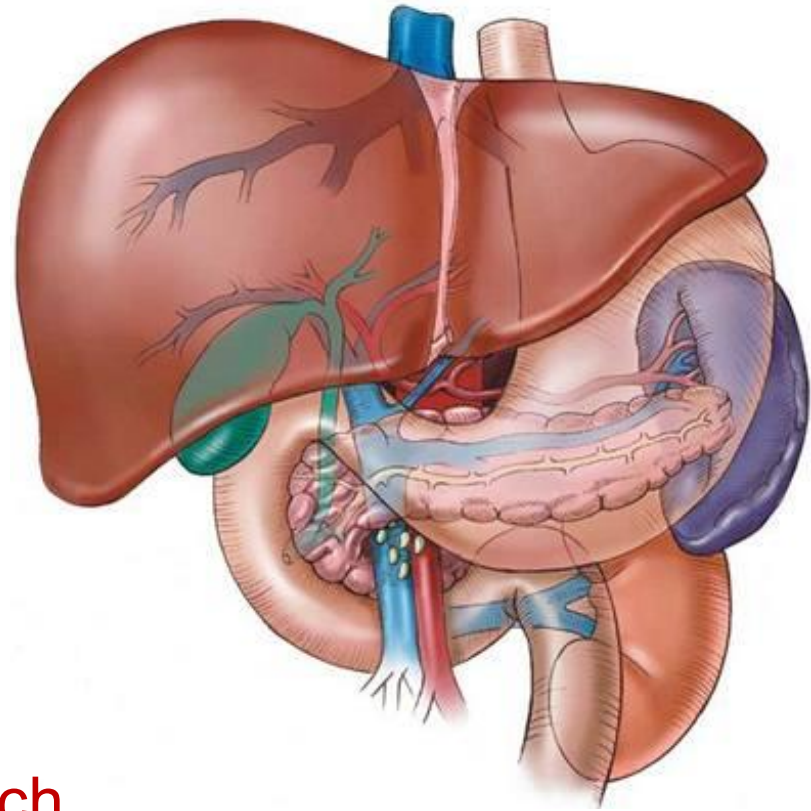


Hormony

- **buňky α – produkují glukagon**
 - zvyšuje hladinu cukru – stimuluje rozpad glykogenu v játrech, tvorbu glukózy z aminokyselin;
je inhibován zvýšenou hladinou cukru v krvi
- **buňky β – produkují inzulin**
 - snižuje hladinu cukru v krvi, umožňuje vstup glukózy do buněk
- **buňky γ, δ – produkují somatostatin**
 - inhibuje sekreci růstového h., tyreotropního h., h. trávicího traktu, h. endokrinního pankreatu
- **buňky PP (F) – produkují pankreatický polypeptid**
 - regulace exokrinního pankreatu?

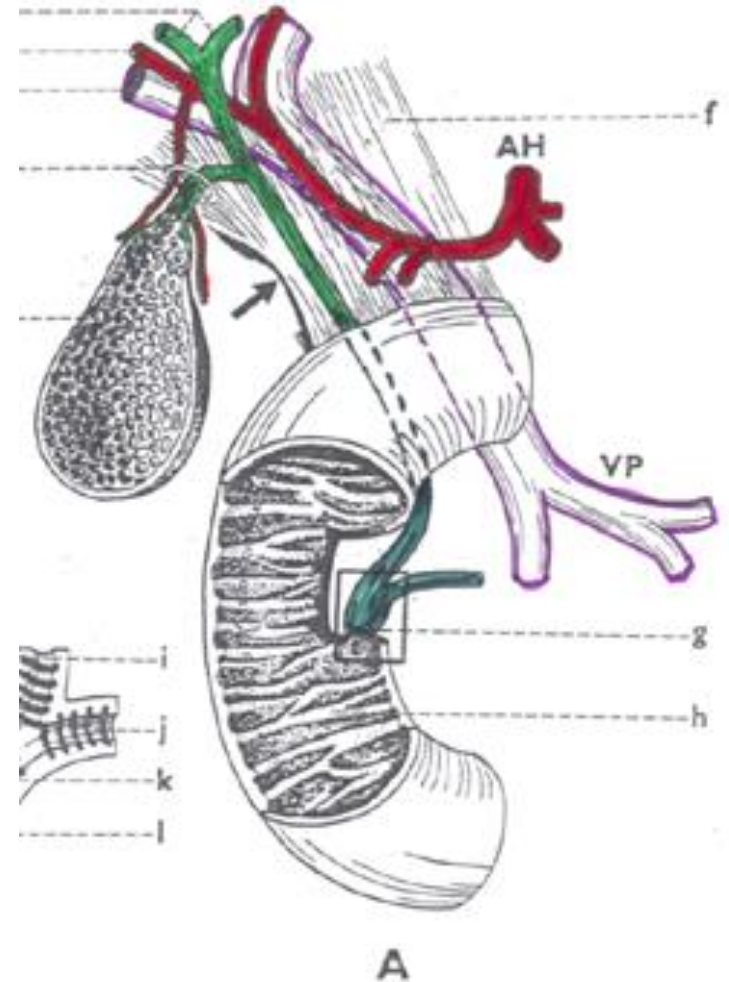
Játra

- K trávicímu procesu přispívají tvorbou žluči
- Její produkce je 0,7-1,2 l/den
- Vyprázdnění žlučníku je řízeno reflexně i hormonálně
- **Žluč se na trávení tuků podílí jejich emulgací**, přístupné pro lipázy
- Soli žlučových kyselin - produkty trávení tuků - tvorba micel - jejich vstřebávání



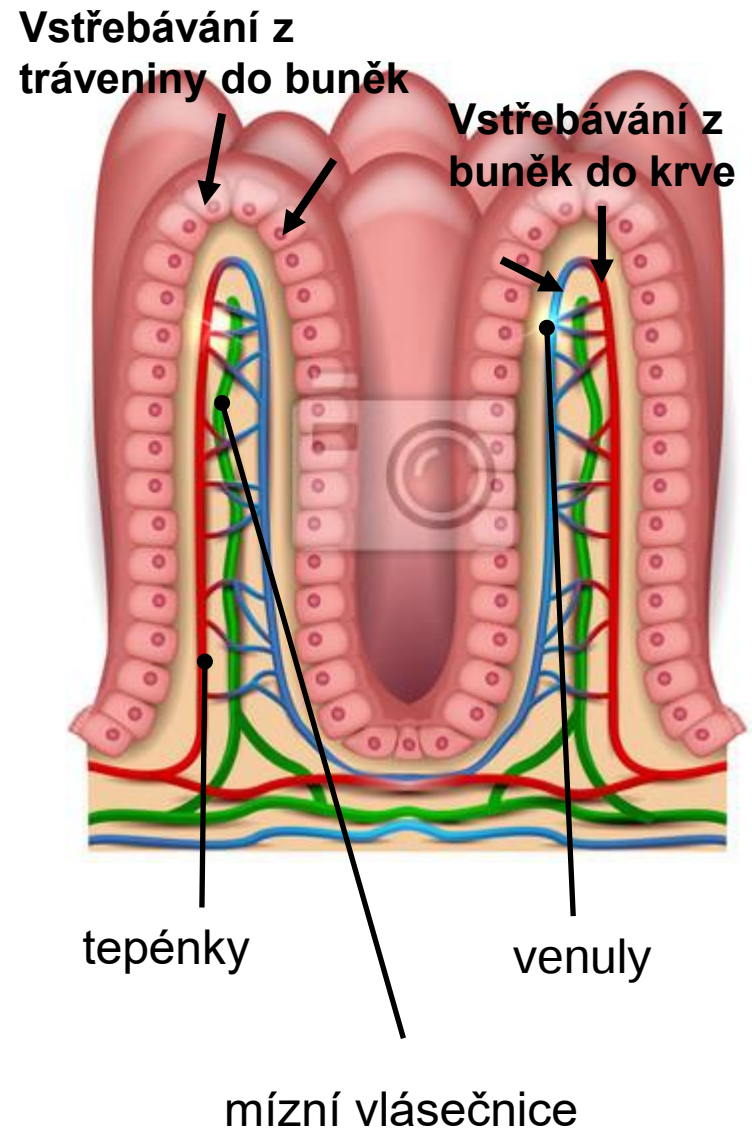
ŽLUČ

- žlučové kyseliny - jaterní buňky, v tlustém střevě - bakterie - zpět do jater
- žluč - voda, lecitin, cholesterol, žlučové kyseliny, žlučová barviva, pH = 6,9-7,7
- během 30 minut po požití potravy začne uvolňování
- produkce 500-1000 ml žluči denně
- lačnění - žluč do žlučníku (objem 50 – 80 ml), její zahuštění z 97 % na 89 % vody
- vysoký obsah pevných látek – žlučové kameny
- vylučování žlučí
 - cholesterol
 - léčiva, jedy
 - žlučová barviva - bilirubin



Vstřebávání živin

- ve střevních klcích
- resorbce cukrů a AMK – do krve - vrátnicová žíla – do jater
- resorbce mastných kyselin - ve formě micel - mízní vlásečnice

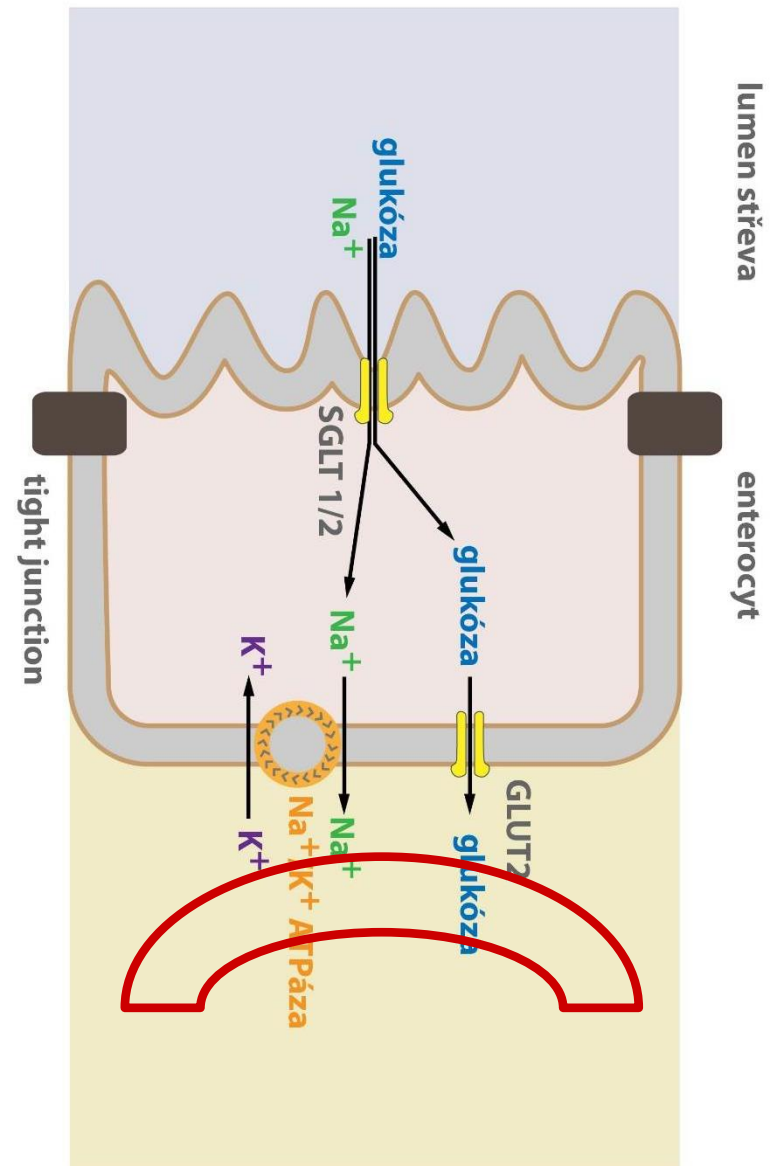


Trávení cukrů

- polysacharidy
 - rostlinný škrob – amylopektin + amylóza
 - živočišný škrob – glykogen
- disacharidy – sacharóza + laktóza
- monosacharidy – glukóza, fruktóza, galaktóza
- celulóza, pektin – součást vlákniny (glukóza β -1,4; není stravitelná, regulace střevních f-cí)

- trávení :
- ptyalin ve slinách
- žaludek - zastaveno nízkým pH
- α -amylázy v pankreatické šťávě - na jednodušší sacharidy a oligosacharidy

- působením enzymů
kartáčového lemu enterocytů
- glukóza, galaktóza, fruktóza
- do enterocytů - aktivní
transport s ionty Na, pomocí
přenašeče
- z enterocytů do krve –
pomocí přenašeče
- vstřebávání probíhá v
dvanáctníku a na začátku
lačníku
- překročení kapacity –
přebytečné cukry jsou
rozloženy bakteriemi v
tlustém střevě



Reakce těla na příjem potravy. Sekrece inzulinu se zvyšuje, stejně tak i intenzita metabolismu.

dodávka glukózy,
AMK a tuků

↑ inzulin
↓ glukagon

↑ vylučování močoviny
↑ glykolýza
↑ lipogeneze
↑ oxidace AMK

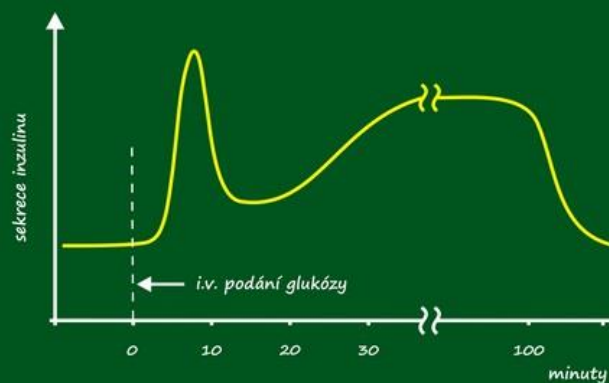
↑ glykolýza
↑ glykogeneze
↑ oxidace AMK
↑ proteosyntéza
↑ tvorba močoviny
↑ lipogeneze
↑ produkce VLDL

glykolýza ↑
tvorba laktátu ↑
glykogeneze ↑
lipogeneze ↑
proteosyntéza ↑
oxidace BCAA ↑



zdroj: volně upraveno podle M04 a H09

Fyziologická sekrece inzulinu



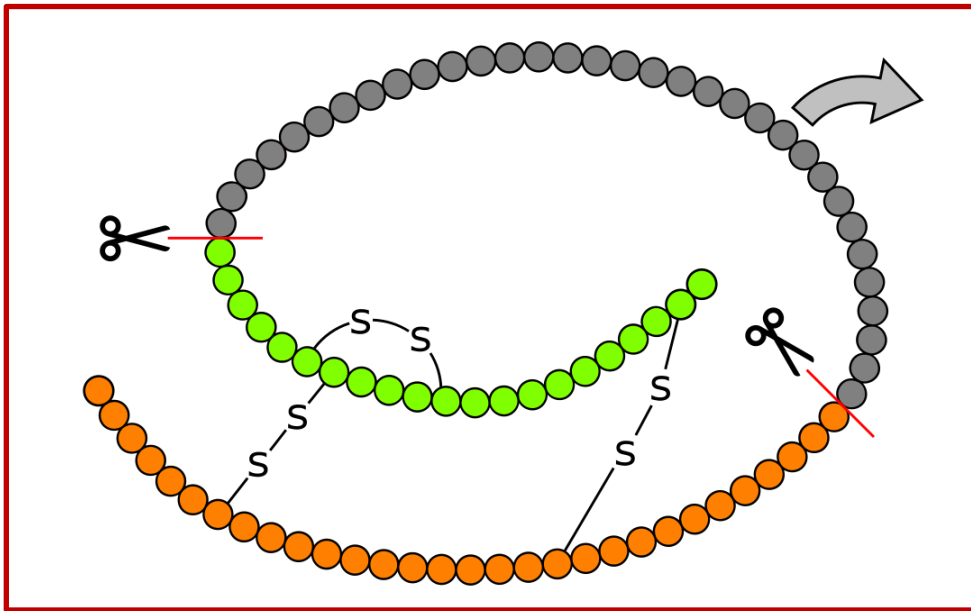
zdroj: překresleno podle R01

**Trávení – stoupá hladina
glukózy v krvi**

**Přechodná hyperglykemie –
vyloučení inzulinu**

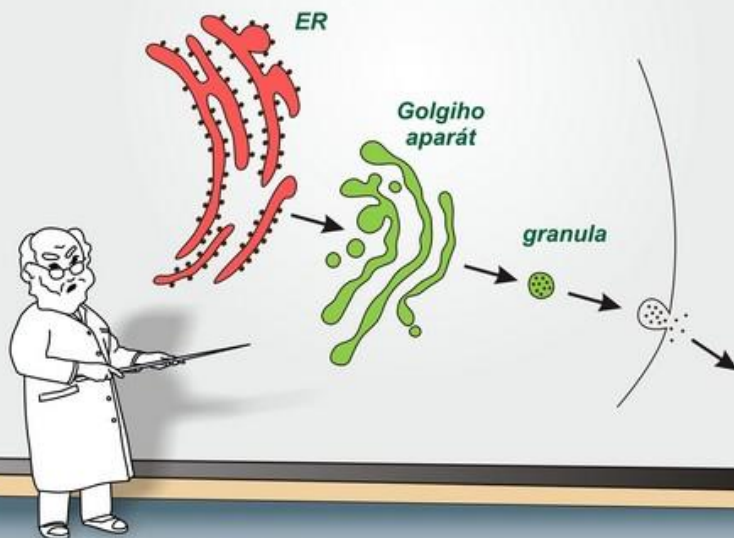
**Hypoglykemie – daleko
nebezpečnější – glukagon,
adrenalin, kortizol**

Inzulín



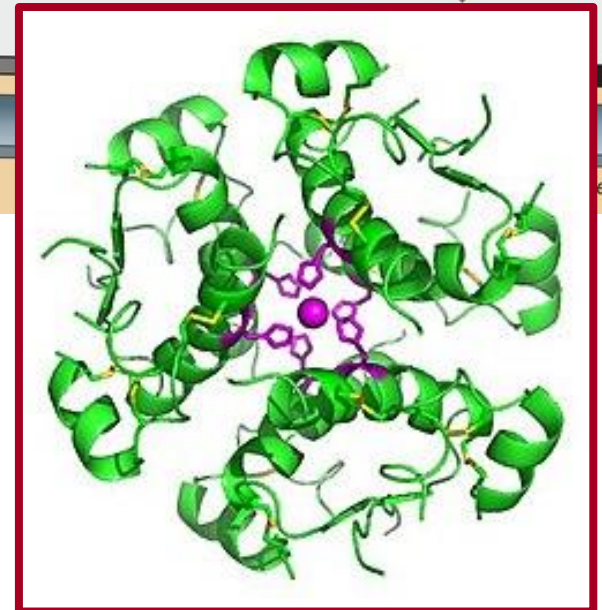
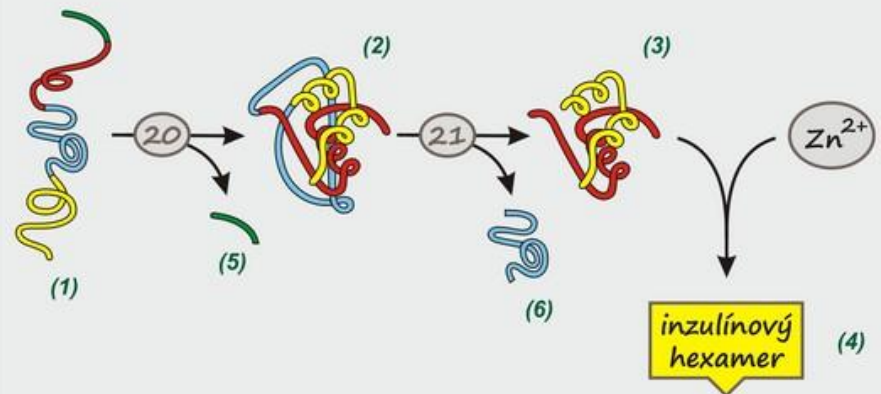
- heterodimer spojený disulfidickými můstky
- produkují ho β -buňky, když hladina glukózy v krvi stoupne na 8 -10 mmol/l
- **reguluje energetický metabolismus** (hormon nadbytku)
- za den asi 50 jednotek, bazální sekrece tvoří 50%, zbytek je jídlem stimulovaná sekrece
- normální hladina 70 pmol/l, po jídle až 700 pmol/l
- antagonistu glukagonu, snižuje jeho produkci

Pro tvorbu aktivního inzulínu jsou postupně využívány enzymy lokalizované v ER a Golgiho aparátu. Hormon se z buňky vylučuje exocytózou.

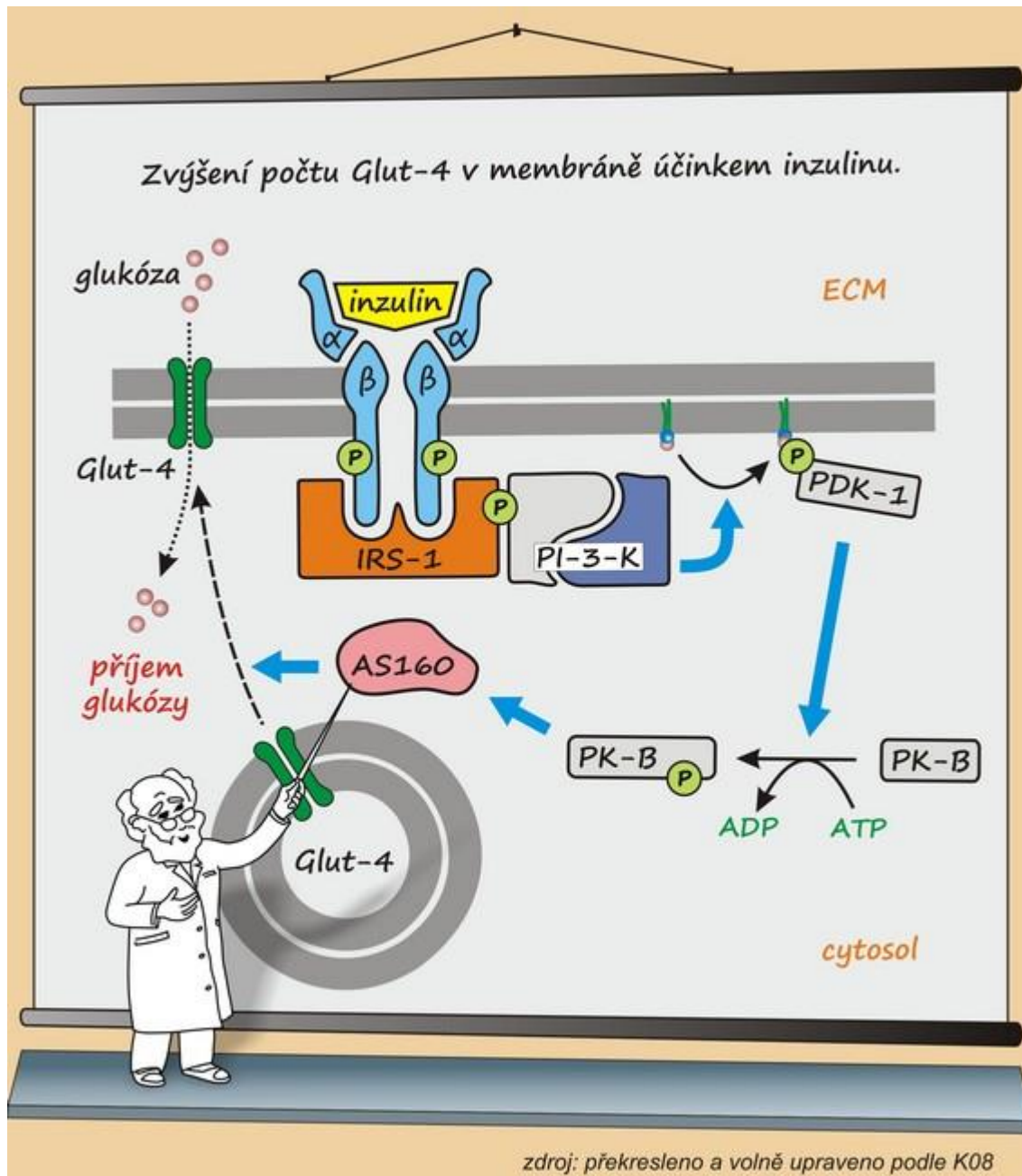


zdroj: převzato z K08 a upraveno

V ribozómech vzniká nejprve preproinzulín (1), který je pomocí signálního peptidu zaváděn do ER. Zde dochází k jeho odštěpení (5) a vzniklý proinzulín (2) je transportován do Golgiho aparátu. Zde se odštěpuje peptid C (6) a vzniká aktivní inzulín (3). Následně vzniká komplex se zinkem a ve formě hexameru (4) je z buňky vylučován.



Glukóza do beta-buněk - zvyšuje se konc. ATP - uzavření K^+ kanálů
 Depolarizace membrány - otevření Ca^{2+} kanálů - do buňky více Ca^{2+} - vylučování transportních váčků s inzulínem



zdroj: překresleno a volně upraveno podle K08

receptory pro inzulín
téměř všechny buňky

zvýšení počtu GLUT-4 transportérů na povrchu buňky zvýší průnik glukózy do buňky

po ukončení účinku inzulínu se transportéry vrací endocytózou

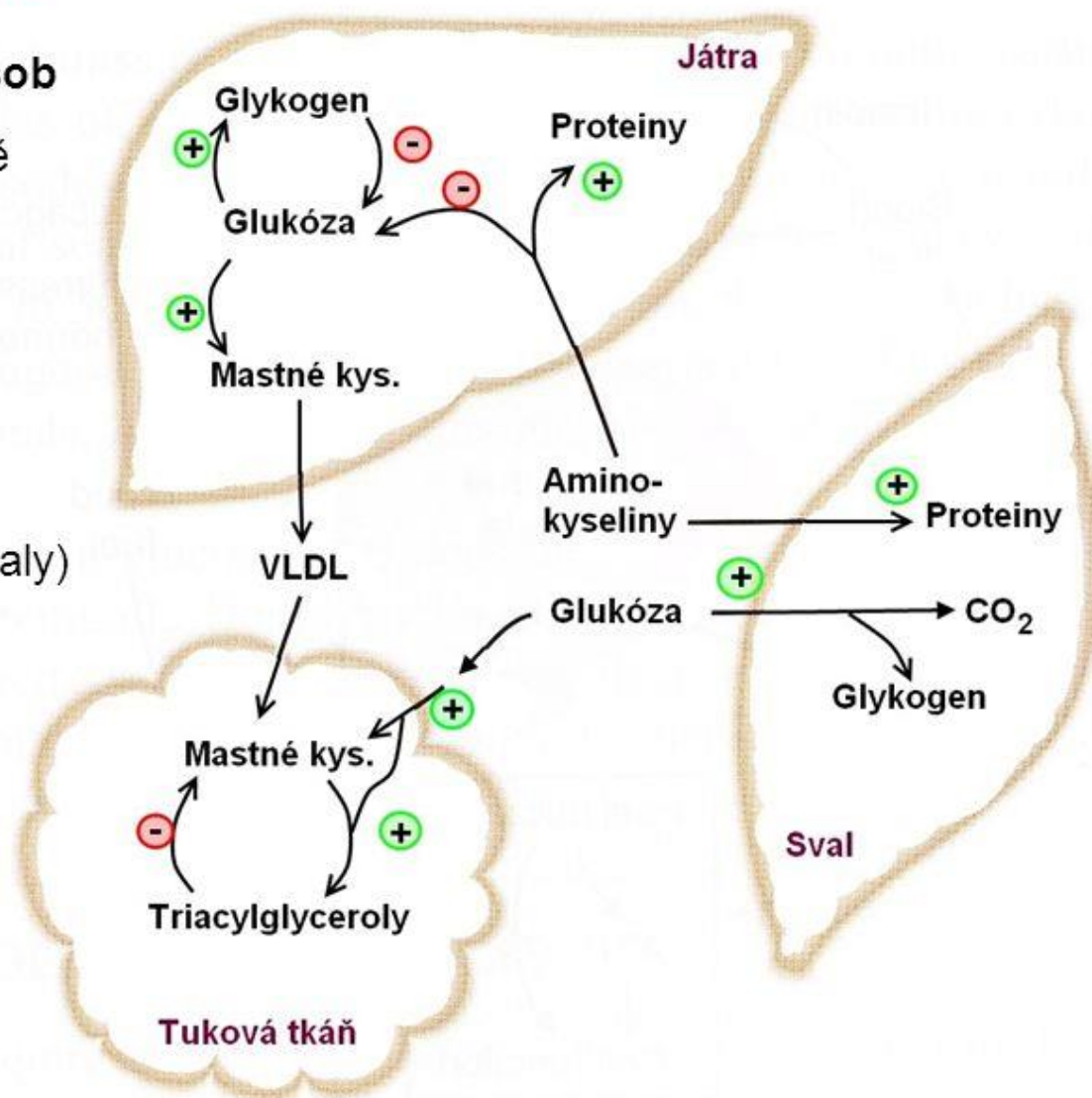
největší působení inzulínu – jaterní b., svalové b., adipocyty, b. nervové tkáně

Účinky inzulinu

Inzulín - místa působení:

Ukládání energetických zásob

- transport glukózy do tkáně (svaly, tuková tkáň)
- syntéza glykogenu (játra, svaly)
- syntéza TG (játra, tuková tkáň)
- syntéza proteinů (játra, svaly)
- inhibice mobilizace energetických zásob



Diabetes mellitus

- I. typu – na inzulínu závislý – porucha tvorby inzulínu – nefunkčnost nebo poškození β -buněk autoimunitním procesem
- II. typu – na inzulínu nezávislý – inzulínová rezistence - postupně; v krvi inzulínu dostatek, snížená citlivost receptorů, později i vyčerpání β -buněk
- V ČR – téměř 1 000 000 diabetiků; více než 90 % DM II.
- Ročně přes 20 000 úmrtí, přes 60 000 nových případů

Dlouhodobé komplikace DM

- Oční komplikace – diabetická retinopatie, poškození cév sítnice
- Poškození ledvin – diabetická nefropatie
- Diabetická noha – tvorba kožního i hlubšího defektu, který se nehojí
- Neurologické komplikace – diabetická polyneuropatie
- Poškození velkých cév – ischemická choroba, aterosklerotické změny

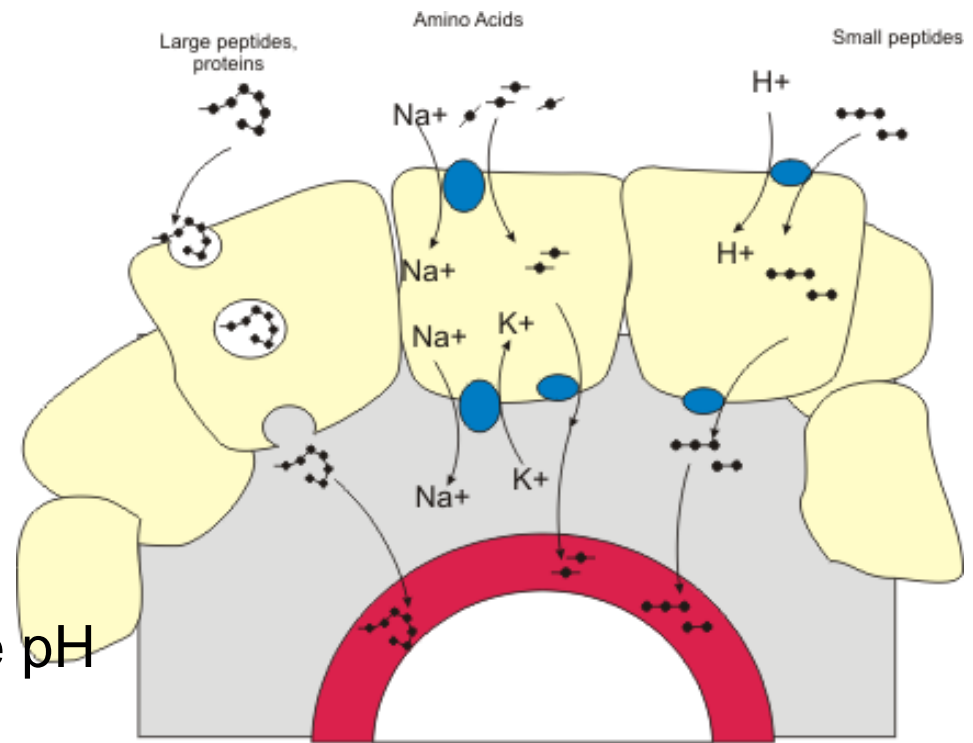


Léčba DM

- Dieta
- Léky
- Inzulín – pera, pumpy
- Transplantace pankreatu / Langerhansových ostrůvků
- Transplantace samotných β -buněk, které lze diferencovat z embryonálních kmenových buněk



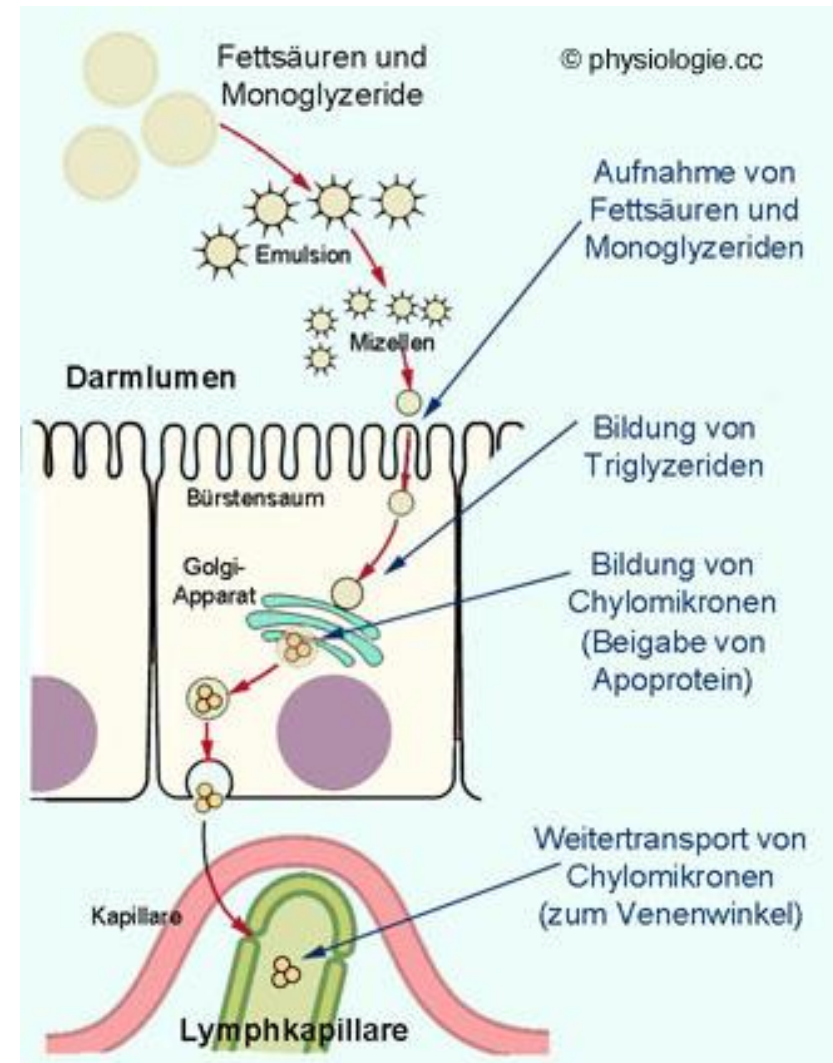
Trávení aminokyselin a bílkovin



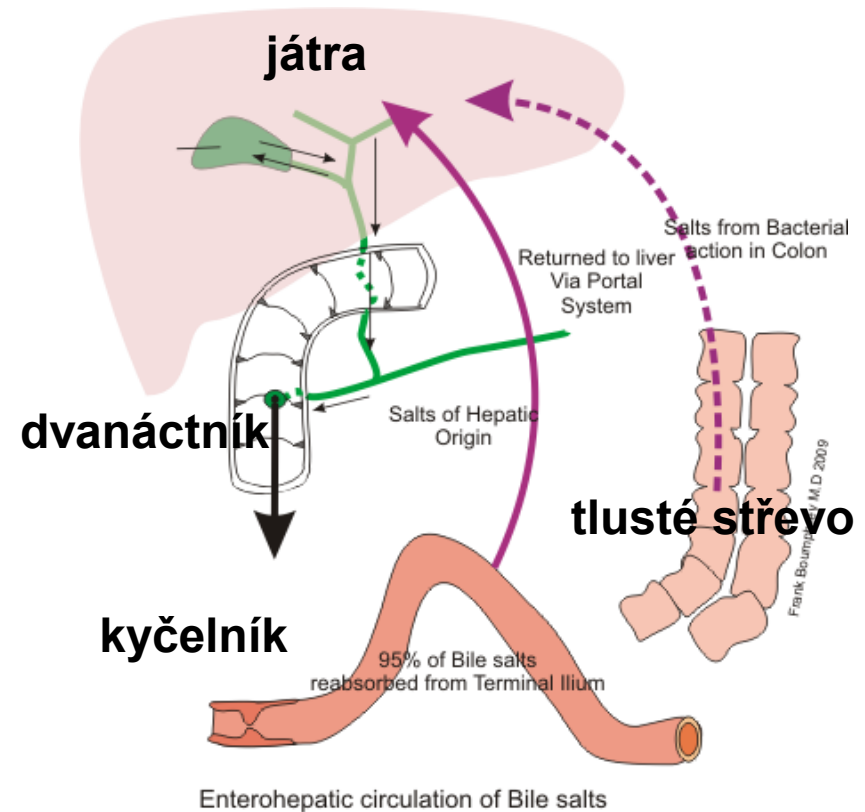
- Žaludek - denaturace – kyselé pH
– hydrolýza – pepsiny
- Dvanáctník a lačník – endo- a karboxypeptidázy – vznikají oligopeptidy i AMK
- Jednotlivé AMK v kartáčovém lemu nebo až v enterocytech
- Přenos do enterocytů na luminální straně resorpce pomocí přenašeče; na bazolaterální resorbce pomocí difúze (nosič - uvolnění – difúze)
- Velké peptidy jsou přenášeny speciálními buňkami - endocytóza

Trávení tuků

- Triacylglyceroly, fosfolipidy, estery cholesterolu
- Malé množství již v ústech
- 10-30% v žaludku, emulgace motilitou, lipáza kyselého pH
- Dvanáctník – emulgace žlučí a štěpení lipázou – vznikají volné mastné kyseliny a mono- a diacylglyceroly
- Tyto produkty se pomocí žluči promění v micely – 5 nm
- Micely ke kartáčovému lemu, nižší pH, vysoká koncentrace u luminální membrány – difuze do buněk
- Dvanáctník, lačník – přechod tuku do buňky



- Tuky – zpracovány v buňce na molekuly lipidů (hladké endoplasm. retikulum)
- Ve formě chilomikronů vylučovány exocytózou z enterocytů
- Vzhledem k velikosti by neprošly stěnou krevních kapilár – vstupují do lymfatických kapilár a s lymfou do krve
- Mastné kyseliny s krátkým řetězcem jdou přímo do krve
- Po jídle – inzulin – MK do adipocytů; hladovění – uvolňování do cirkulace



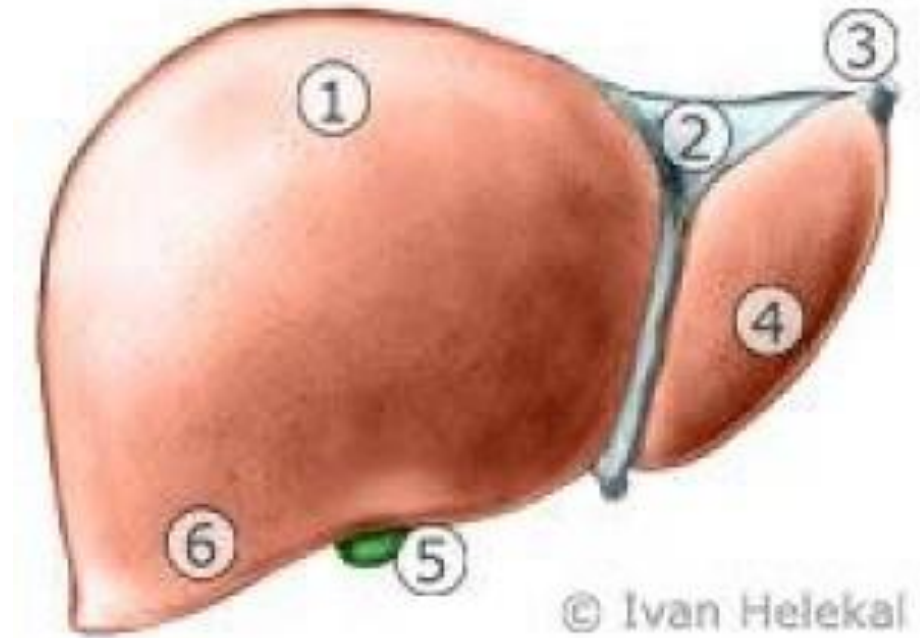
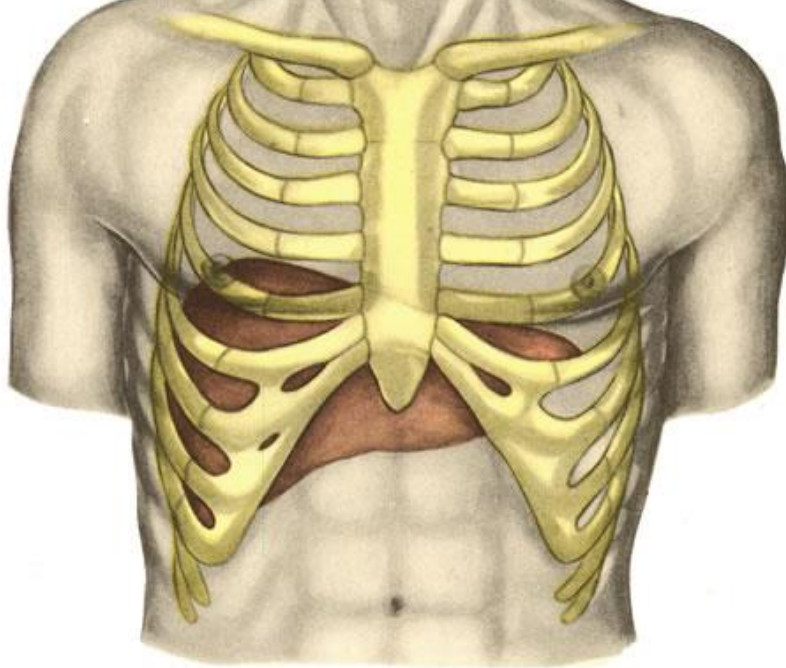
Cirkulace žlučových kyselin

- Až 95 %
- Vstřebávají se v hlavně kyčelníku
- Aktivním transportem do enterocytů a dále krve
- Portálním oběhem do jater kde jsou zpracovány na žluč
- Zbytek až v tlustém střevě

Dále se vstřebává:

- Vstřebávání vody – 9 l – 2 l příjem, zbytek trávicí šťávy, po osmotickém gradientu
- v tenkém střevě – většina, dobře propustné, izotonický roztok
- v tlustém střevě - hypertonický
- vstřebávání iontů Na, Cl, HCO_3 - pasivní
- vstřebávání iontů Ca, Fe - aktivní

JÁTRA (HEPAR)



leží v pravé brániční klenbě, menší část zasahuje i do levé brániční klenby

horní plocha - dotýká se bránice, přirůstá na ni
dolní plocha – naléhá na břišní orgány

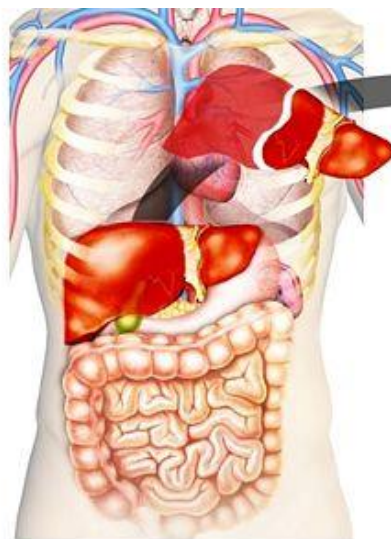
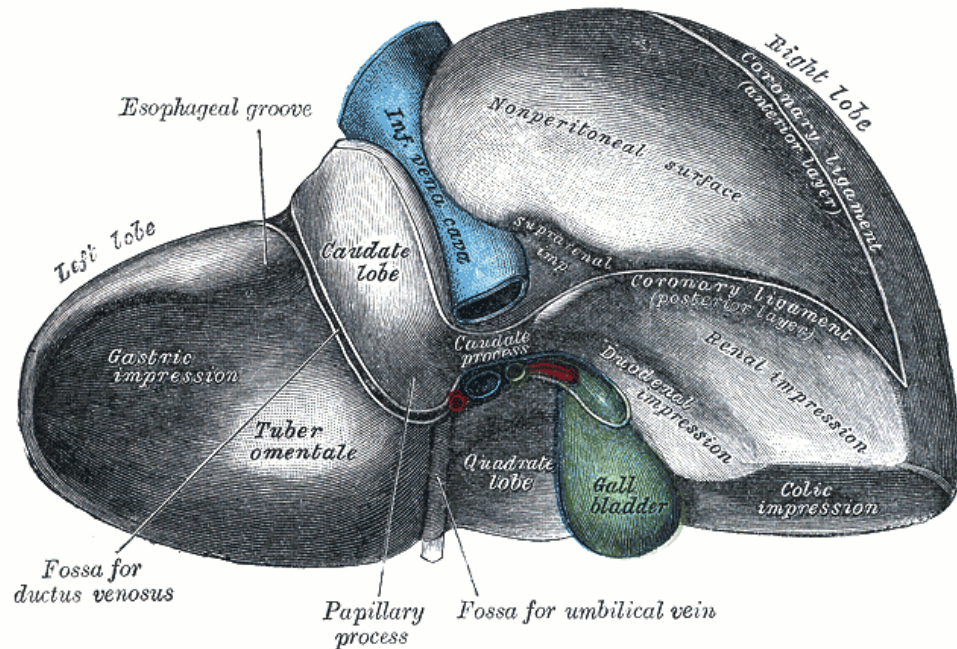
křehká tkáň, krytá vazivovou blánou-pobřišnicí

Játra

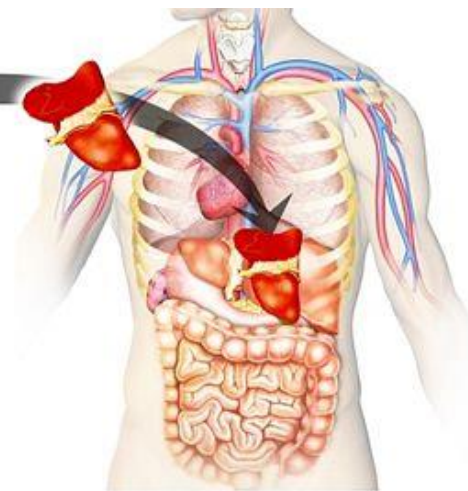
- největší žláza v těle
- druhý největší orgán v těle, 1/50 celkové hmotnosti (asi 1,3 - 3 kg)
- orgán metabolismu
 - energetická látková výměna
 - přeměna živin
 - detoxikace organismu
- Velká funkční rezerva (za normální situace pracuje z 1/5), dobrá regenerační schopnost; při dlouhodobém poškození - cirhóza jater

Stavba jater

- Játra jsou rozdělena na 4 laloky a ty na 8 jaterních segmentů
- jaterní segment je charakterizován vlastním přítokem krve a odtokem žluče
- Význam při operacích a transplantacích - játra možno rozdělit (živí dárci) !!!



DÁRCE



PŘÍJEMCE

Krevní oběh jater

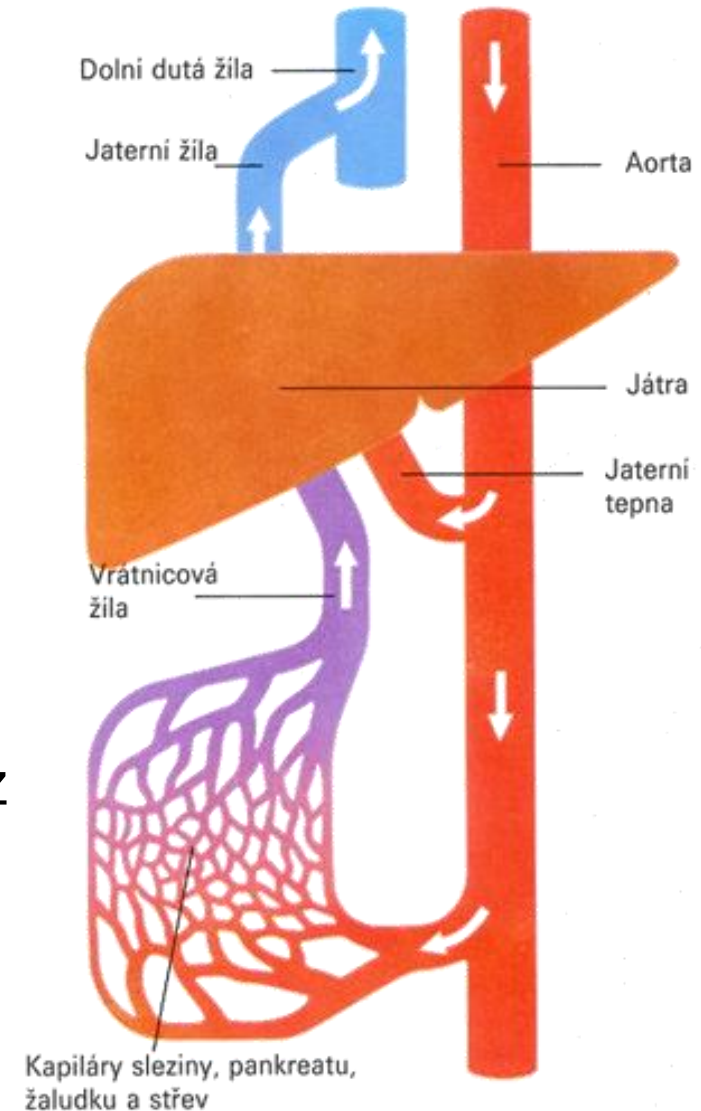
Funkční a nutritivní - v sinusoidách dochází ke smíšení krve z obou oběhů

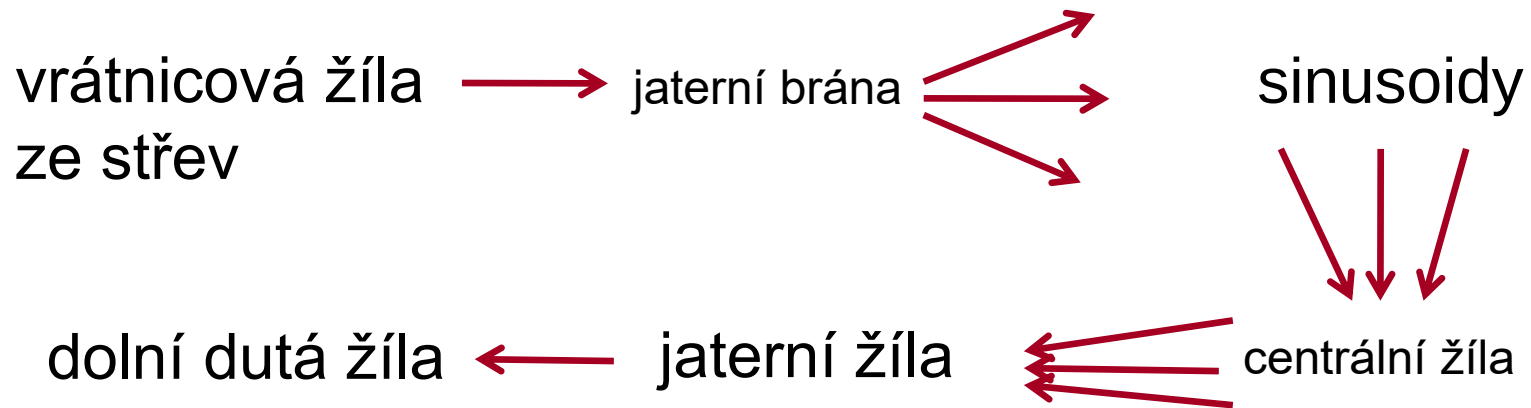
Funkční oběh – krev z vrátnicové žily – odkysličená krev, živiny

Nutritivní oběh – krev z jaterní tepny - okysličená krev

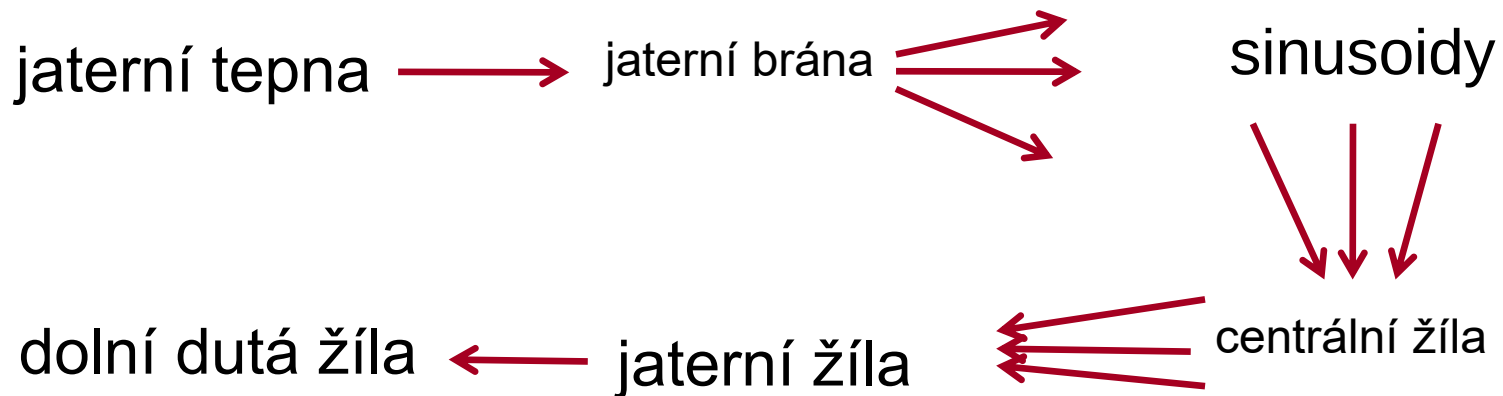
Játra mají vysoký krevní průtok - 1350 ml/min do jaterních sinusoidů (1050 ml z vrátnicové ž., 300 ml z jaterní t.), téměř $\frac{1}{4}$ minutového srdečního výdeje

Fyziologicky má jaterní oběh nízký vaskulární odpor (malý rozdíl mezi tlakem ve vrátnicové a jaterní ž.)





Oběh funkční



Oběh nutritivní

Jaterní parenchym

- **Hepatocyty**

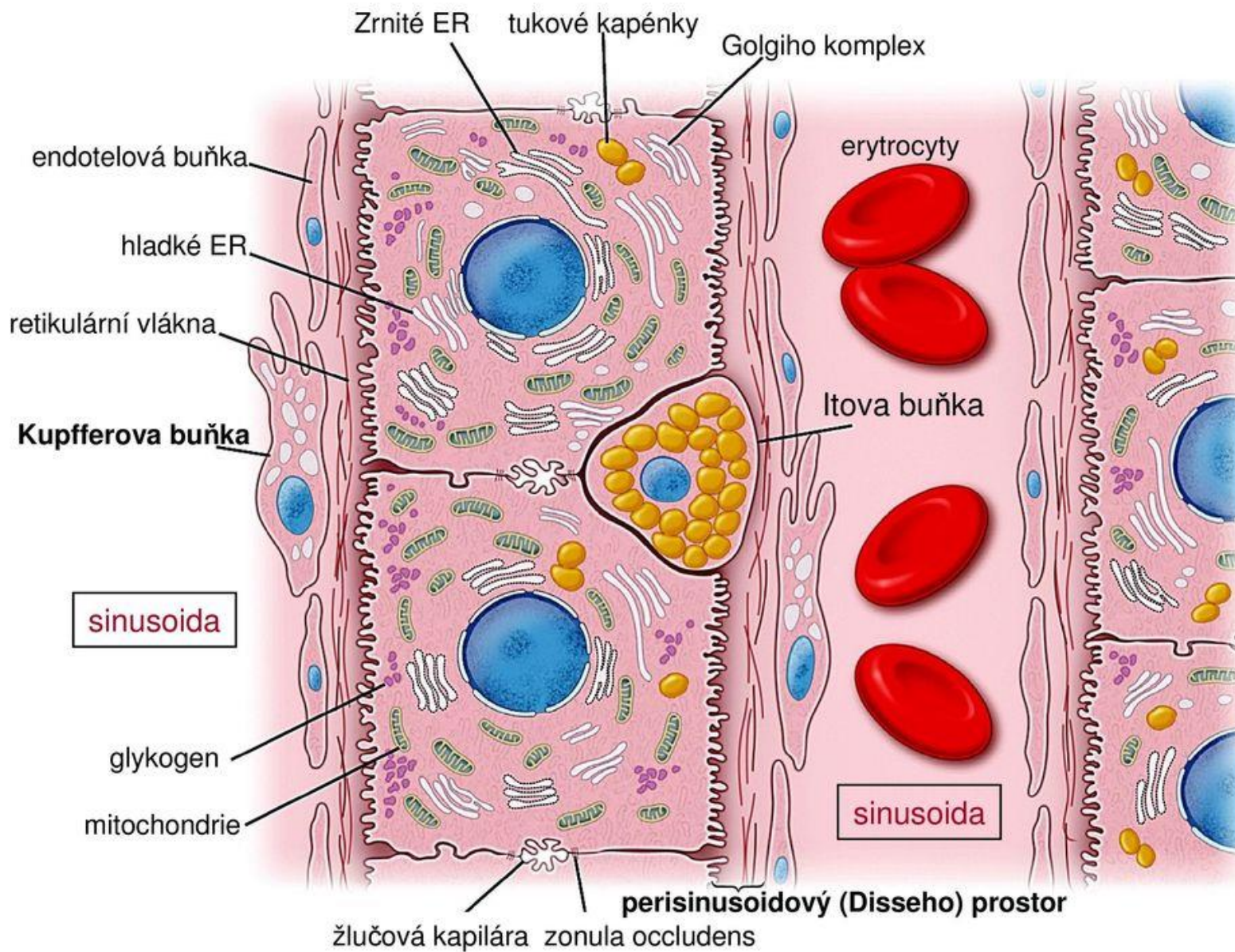
- asi 60% buněčné populace
- polyedrické, 25-30 μm , velké zatížení jater - výskyt vícejaderných buněk
- směrem ke krevním sinusům mají vytvořené mikrokly
- v cytoplasmě inkluze glykogenu, lipidové kapénky, granula ferritinu a proteinová granula
- buňky jsou k sobě těsně přiložené; dva přiléhající hepatocyty vychlípáním cytoplasmy vytvoří žlučovou kapiláru,)
- v případě potřeby - z G_0 do G_1 fáze – značná regenerační schopnost

Jaterní parenchym

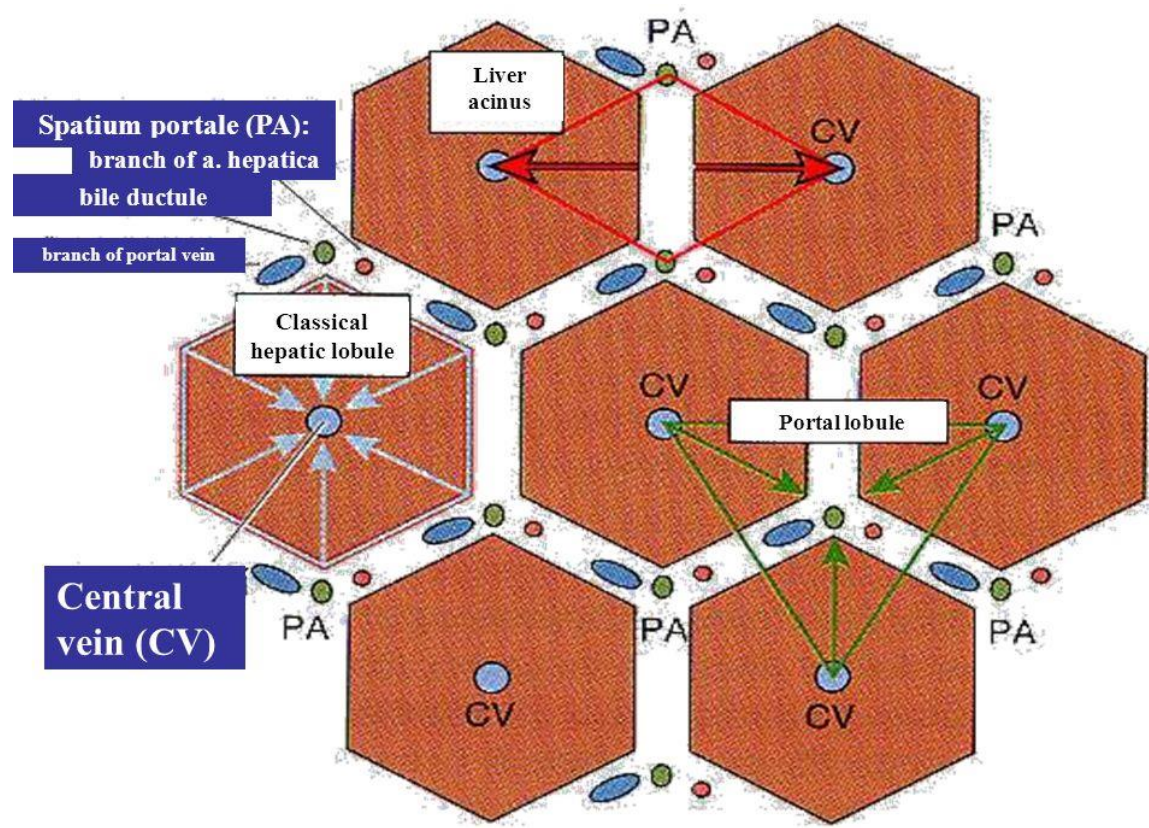
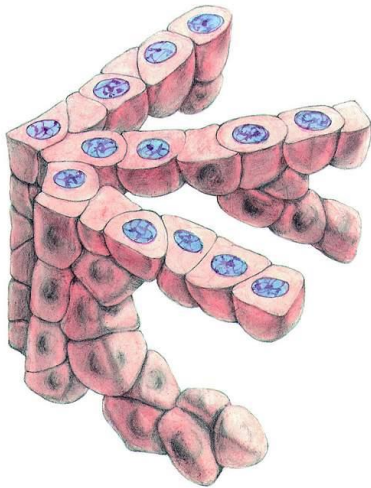
- **Kupfferovy buňky** – jaterní makrofágy, 15 – 25 % buněk, přichyceny na endoteliální výstelku sinusoid, fagocytují – bakterie, viry, parazity, přestárlé krvinky (hem)
- **Itoovy buňky** – v Disseově prostoru, skladování – lipidy, vitamin A, řídí růst a regeneraci jaterní tkáně; antigen prezentující buňky; velké poškození – změna fenotypu - produkce kolagenu → fibróza, cirhóza
- **Endotelové buňky** – tvoří stěnu sinusoid, nesouvislá bazální vrstva – síto pro makromolekuly, řídí velikost fenestrací; endocytóza – transferin, lipoproteiny

Schéma hepatocytů vložených mezi sinusoidy

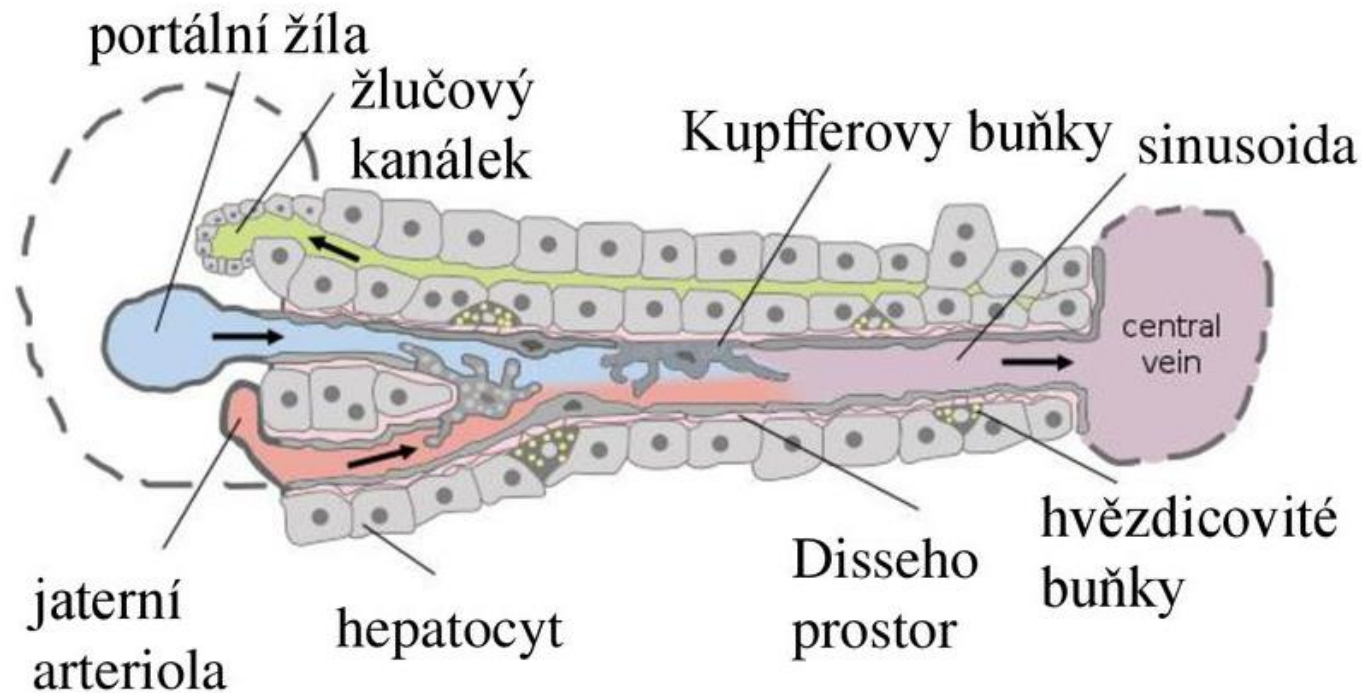
Schéma z: Histology, MH Ross & W Pawlina, 2011



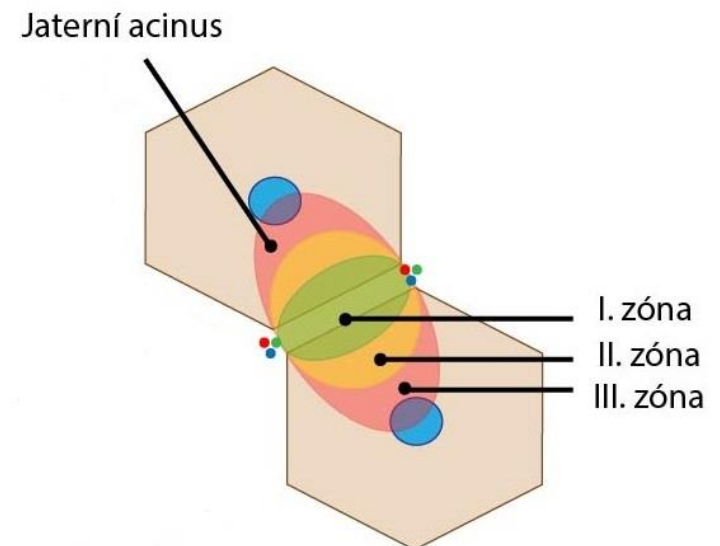
Stavba jater

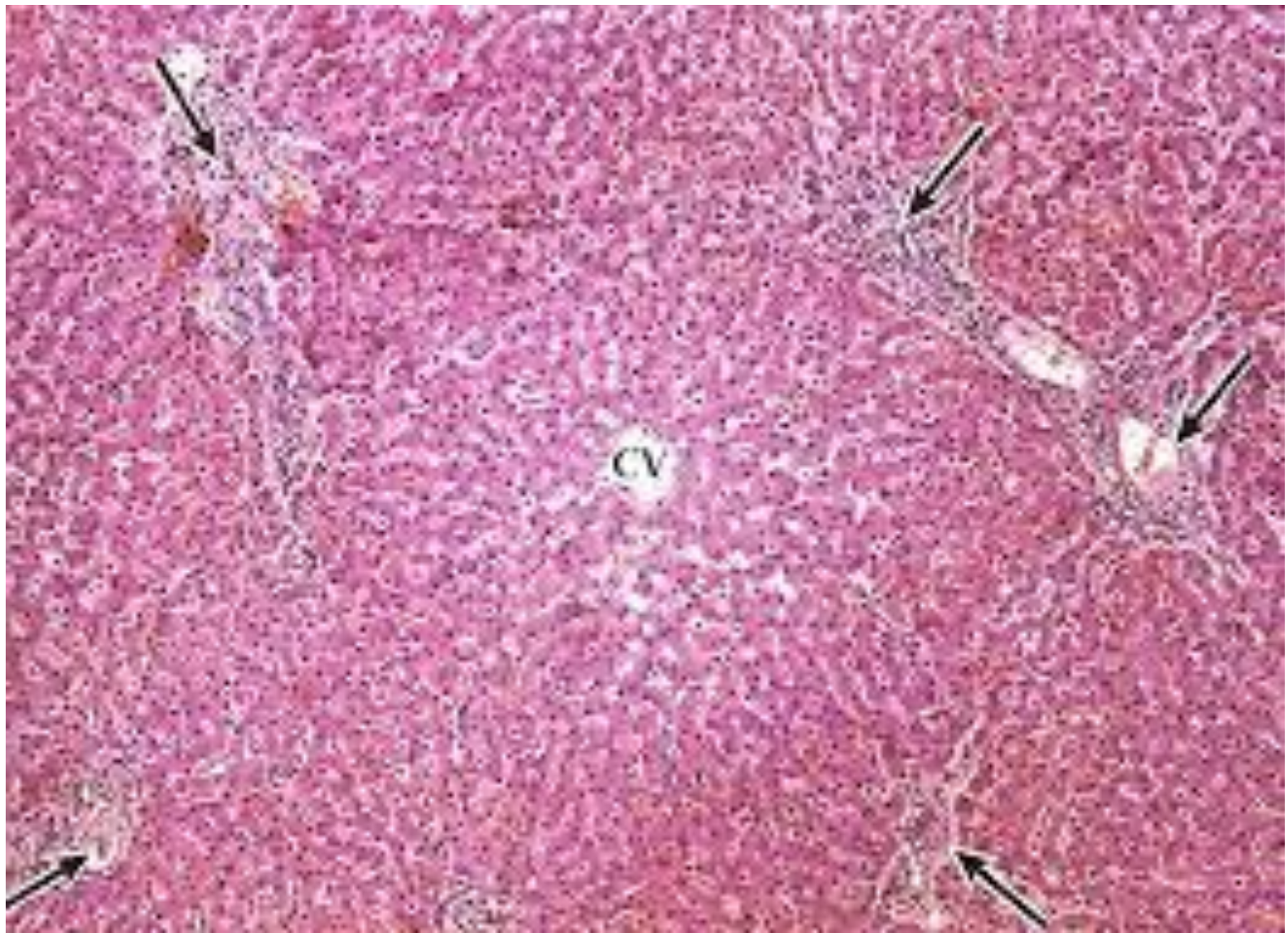


- jaterní lalůček - základní stavební jednotka jater
šestiboký hranol, od sousedních lalůčků oddělen
vazivem, 50-100 tisíc v játrech
- portobiliární prostor
- funkční jednotka – jaterní acinus, mezi dvěma
centrálními žilami



periportální a perivenózní
hepatocyty – liší se
buněčnými organelami





Funkce jater

1. Produkce žluči

2. Metabolická funkce

Metabolismus sacharidů - glukóza z portální krve

- glukóza → glykogen (zásobní škrob);
- glukóza → lipidy
- hladovění – glykogenolýza, glukoneogeneze
- udržování stálé glykémie

Metabolismus lipidů - zpracování chilomikronů

- syntéza, beta-oxidace MK
- syntéza triacylglycerolů, cholesterolu, fosfolipidů
- tvorba ketolátek
- tvorba lipoproteinů – VLDL, LDL, HDL (very low, low, high density lipoproteins – odvozeny od cholesterolu)

Funkce jater

Metabolismus aminokyselin

- stálá hladina AMK v plazmě
- vychytávají glukoplastické AMK
- tvorba neesenciálních AMK
- katabolismus esenciálních AMK – amoniak

Syntéza plazmatických bílkovin (50 g/den)

Syntéza hormonů - angiotenzinogen (H_2O), somatomedin, erytropoetin

Zásobní funkce - glykogen, lipidy, ferritin (Fe), vitaminy A, D, K, B₁₂

Orgán produkující teplo - krev 39°C

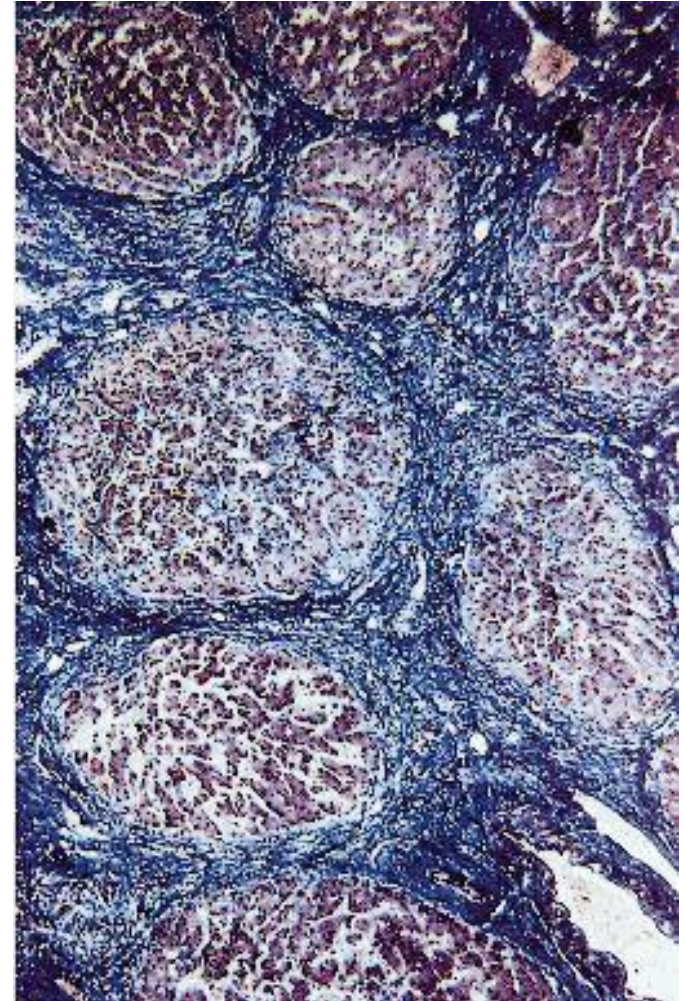
Funkce jater

3. Detoxikační funkce - hydrofobní cizorodé molekuly – oxidace + konjugace s hydrofilními látkami → moč, žluč

- Odbourávání xenobiotik, léčiv, jedů
- Odbourávání hemu – Kupfferovy buňky – biliverdin- bilirubin
- Odbourávání hormonů (inzulin, steroidy)
- Detoxikace amoniaku
- volný NH_3 – acidobazická rovnováha, neurotoxický
- deaminace AMK, činnost střevní mikroflóry
- NH_3 → močovina, většina, energ. nákladné
- NH_3 → glutamin, NH_3 z glutaminu v ledvinách

Onemocnění postihující játra

- Fibróza jater – zmnožení vaziva
- Cirhóza – přestavba jater
- Hepatotoxiny
 - Etanol
 - Chlorované uhlovodíky
 - Léky – paracetamol, vitamin A



- Infekční – hepatitidy A, B, C – virové
- E-B virus - mononukleóza, cytomegalovirus, virus Ebola,
- Prvoci – Plasmodium (malárie), Toxoplasma, Leishmania
- Parazité – motolice, hlístice
- Nádory jater
 - Benigní – adenom
 - Hepatocelulární karcinom
 - 90% - metastázy



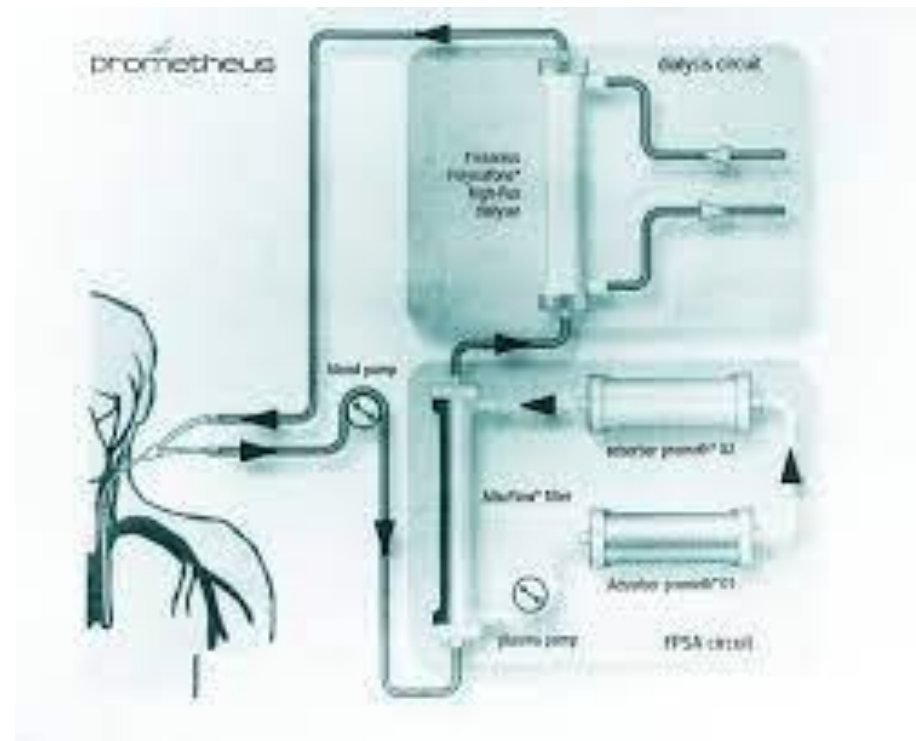
Při jaterním onemocnění často vysoká hladina bilirubinu v krvi; projevuje se zežloutnutím bělma, eventuálně i kůže

Jaterní selhání

- Transplantace jater
- Podpůrné systémy
 - Nebiologické detoxikační systémy
 - Bioreaktory

Nebiologické detoxikační systémy

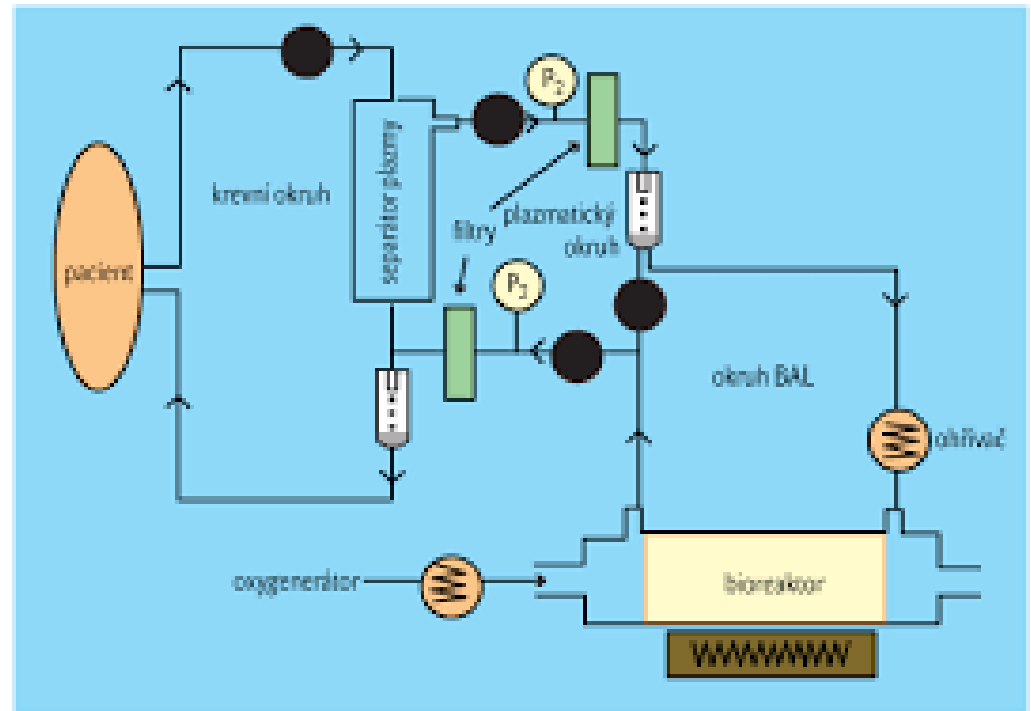
- Nahrazují pouze detoxikační funkci jater
- MARS, Prometheus
- Separace toxinů vázaných na albumin
- Membrány –
albuminový dialyzát –
dialyzační membrána –
aktivní uhlí –
iontoměnič – zpět
pacientovi



Bioreaktory

Snaha nahradit všechny funkce jater

Buněčná složka –
prasečí hepatocyty,
hepatocyty z
explantovaných jater –
max 10^{10} buněk



- Membrána s propustností 150 kDa
- Plasma pacienta – separovaná, oxygenovaná, perfundovaná přes akt. uhlí
- X dostupnost a funkčnost hepatocytů
- cena