

Andraž Stožer¹, Jurij Dolenšek², Marjan Rupnik³

Fiziologija prebavne cevi, 1. del

Gastrointestinal Physiology, Part 1

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fiziologija prebavne cevi, prebava, absorpcija, sekrecija, hranila, elektroliti, vitamini, minerali, voda

Smer potovanja hrane, ki jo zaužijemo, je od ust proti zadnjiku. Na tej poti se vsebina prebavne cevi spremeni zaradi odzemanja in dodajanja posameznih sestavin, nazadnje nastane blato. Sestavek o fiziologiji prebave smo razdelili v dva dela. V pričujočem prvem delu najprej obravnavamo gibljivost prebavne cevi. Ta po eni strani omogoča pretežno enosmeren transport vzdolž prebavne cevi, po drugi strani pa omogoča natančno uravnavano zadrževanje vsebine v votlinah prebavne cevi. V naslednjih dveh poglavjih obravnavamo fiziologijo organov, ki spreminjajo vsebino prebavne cevi – želodca, žlez slinavk in trebušne slinavke. S svojimi izločki namreč ključno vplivajo na mehansko in kemično strukturo hrane in v veliki meri omogočijo procese asimilacije hranil in absorpcije vitaminov, mineralov, elektrolitov in vode, ki jih pokriva drugi del »Fiziologije prebavne cevi«. Bralcu na njegovi poti skozi besedilo pomagamo tako, da lahko pridobljeno znanje neposredno preveri na nekaterih praktičnih primerih. Ti omogočajo povezovanje znanja iz obeh delov in njegovo uporabo v klinični praksi.

ABSTRACT

KEY WORDS: gastrointestinal physiology, digestion, absorption, secretion, nutrients, electrolytes, vitamins, minerals, water

The food that we ingest travels from the mouth to the anus. Along this route, the composition of the luminal content changes significantly, since some of the constituents are removed while others are added and eventually food is transformed into feces. This article begins with a detailed outline of gastrointestinal motility. The latter supports the mostly unidirectional longitudinal movement of the luminal content while also allowing – in a controlled manner – for the content to be retained in the cavities of the gastrointestinal tract. In the following two chapters, the physiology of the stomach, salivary glands and pancreas is covered. These organs crucially alter the mechanical and chemical composition of the bolus to enable the assimilation of nutrients, as well as the absorption of vitamins, minerals, electrolytes and water that are discussed in the following article, i.e. the Gastrointestinal physiology, part 2. The clinical boxes are provided to help the reader along his passage through the text, strengthen the contextual connection between the two parts and exemplify the use of basic knowledge in clinical practice.

¹ Asist. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; stožera@gmail.com

² Asist. dr. Jurij Dolenšek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

³ Red. prof. dr. Marjan Rupnik, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

UVOD

Prebavna cev (gastrointestinalni trakt) se razteza med usti in zadnjikom in je predeljena na razdelke, ki tvorijo votle organe (požiralnik, želodec, tanko in debelo črevo). V votline se stekajo izločki žlez in organov, ki pomembno sodelujejo pri prebavi in absorpciji hrane, vode, elektrolitov in mineralov – najpomembnejših funkcijah prebavne cevi. Prebava (digestija) je proces, pri katerem se večje molekule v hrani (polisaharidi, trigliceroli, beljakovine) razgradijo do manjših molekul. Te se prenesejo preko sten prebavnega trakta in vstopajo v krvni obtok s procesom absorpcije. Skupen izraz za oba procesa prebave in absorpcije je asimilacija. Prebava je nujen proces, saj se večji gradniki hrane v nasprotju s svojimi razgradnimi produkti le slabo absorbirajo.

Vsak izmed votlih organov v prebavni cevi ima svojo nalogo, med sabo so predeljeni z mišicami zapiralkami (lat. *sphincter*). V ustih se hrana mehansko razbija na manjše delce in se prepoji s slino, tu je začetek prebave ogljikovih hidratov in lipidov zaradi izločanja prebavnih encimov iz ustnih slinavk. Požiralnik služi kot prevodni element za prehod v ustih pripravljenega skupka prežvečene hrane – bolusa v želodec. Tu se z izločanjem proteaz in vodikovih ionov začne prebava proteinov, pomemben dejavnik je tudi želodčna gibljivost (motiliteta), ki hrano mehansko prebavlja z gnetenjem. V tankem črevesu se prebava nadaljuje, tu je začetek absorpcije večine hranil, v tankem črevesju se absorbira največji del vode in elektrolitov. Eksokrini del trebušne slinavke izloča v začetni del tankega črevesa prebavne encime in bikarbonat, ki nevtralizira vodikove ione, izločene v želodcu. Jetra izločajo žolč z žolčnimi kislinami, holesterolom in fosfolipidi, ki pomembno sodelujejo pri absorpciji lipidov. V debelem črevesu se nadaljuje absorpcija elektrolitov in vode, v danki se blato shrani pred iztrebljanjem.

GASTROINTESTINALNA MOTILITETA

Gibljivost prebavnega trakta (gastrointestinalna motiliteta) po eni strani omogoča meša-

nje in potiskanje vsebine prebavnega trakta naprej, po drugi strani pa omogoča njeno zadrževanje v želodcu in črevesju. Ritmično krčenje sten prebavnega trakta, ki potiska vsebino naprej, je povezano s spremembami membranske napetosti na gladkih mišicah. Mirovni membranski potencial teh celic nima stalne vrednosti, temveč se ritmično spreminja v območju vrednosti od -70 do -40 mV. Takšno valovanje napetosti imenujemo počasni valovi ali tudi električni bazalni ritem prebavnega trakta. Frekvenca počasnih valov je okoli 3 na minuto v želodcu in 12 na minuto v dvanajstniku. Počasne valove generirajo intersticijske Cajalove celice, ki so med seboj in s sosednjimi gladkimi mišičnimi celicami povezane s presledkovnimi stiki (1). Ti omogočajo prenos počasnih valov na gladke mišične celice. Bazalna električna aktivnost običajno ni zadostne velikosti, da bi sprožila krčenje gladke mišičnine. Za to je potrebna pridružena stimulatorna aktivnost enteričnega živčnega sistema (EŽS), ki dodatno depolarizira membrano. Ob hkratni aktivnosti bazalnega ritma in EŽS lahko doseže membranska napetost vzdražni prag za tvorbo akcijskih potencialov (AP). Akcijski potenciali gladkih mišic trajajo dalj časa (od 10 do 20 ms) kot pri skeletni mišičnini, fazo depolarizacije AP povzroči odprtje napetostno odvisnih ionskih kanalov, ki prepuščajo Na^+ in Ca^{2+} . Ca^{2+} , ki vdre v celico med AP, ima pomembno vlogo. Počasni valovi, ki jih ne spremljajo AP, sprožijo šibko krčenje gladkih mišičnih celic. Močnejše krčenje povzročijo AP, ki se sprožijo v času vrhov počasnih valov. Ker se gladke mišice krčijo razmeroma počasi (desetkrat počasneje kot skeletna mišičnina), se posamezna krčenja, ki jih sprožijo AP, seštevajo v močnejše krčenje.

Natančnega mehanizma, ki bi pojasnil ritmično spreminjanje depolarizacije in repolarizacije v ritmovniških celicah, ne poznamo. Po eni izmed hipotez depolarizacija poteka zaradi Ca^{2+} napetostno odvisnih kanalov, ki so aktivni pri mirujoči membranski napetosti in membrano vedno bolj depolarizirajo. Repolarizacija je verjetno posledica aktivnosti od Ca^{2+} odvisnih kalijevih kanalov. Ti se odprejo zaradi vdora kalcijevih ionov v depolarizacijski fazi ritma, povečana prevodnost za K^+ pa membrano prehodno repolarizira.

Repolarizacija obenem zapre kalcijeve napestostno odvisne kanale. Znotrajcelična koncentracija Ca^{2+} se zniža zaradi črpanja Ca^{2+} v znotrajcelične kompartmente s Ca^{2+} ATPazami, kar zapira K^{+} -kanale (2). Tako naj bi ciklično odpiranje in zapiranje obeh tipov kanalov povzročalo ritmično spreminjanje napetosti.

Mišični sfinktri predeljujejo mišično cev prebavnega trakta. Povečanje tonusa krožnih sfinktrskih mišic povzroči zaprtje cevi in prepreči prehod vsebine po prebavnem traktu. Sprostitev sfinktra odpre ustrezen odsek prebavne cevi, zaradi česar vsebina lahko prehaja cev. Delovanje sfinktrov je izjemnega pomena, saj omogočajo zadrževanje hrane v prebavnem traktu, ki je nujna tako za razgradnjo kot privzem hranil, vitaminov in vode, določa enosmeren prehod vsebine skozi prebavno cev, njihovo delovanje pa tudi omogoči kontinenco. Napake v delovanju sfinktrov povzročajo npr. gastroezofagealno refluksno bolezen, ahalezijo, inkontinenco.

Zgornji požiralnikov sfinkter (angl. *upper esophageal sphincter*, UES), prvi sfinkter v prebavni cevi, je prečnoprogasta krikofaringealna mišica. Ta mišica razvije najvišji tlak izmed vseh sfinktrov. Delovanje UES je usklajeno s požiranjem in z dihanjem, uravnava ga center za požiranje v podaljšani hrbtenjači. Delovanje UES prepreči neželen prehod hrane v dihalne poti. Med dihanjem je prehod v sapnik odprt in hkrati UES skrčen. Med požiranjem se dihalni cikel začasno prekine. Premik jezika potisne del hrane v ustih proti zadnji strani ustne votline, kar sproži refleks požiranja. Premik mehkega neba navzgor zapre prehod v nosno votlino. Mišice zadnjega dela žrela potisnejo bolus v žrelni kanal, distalni del žrela se sprostí, poklopec pa zapre vhod v sapnik. Sprostitev UES omogoči, da bolus preide v požiralnik, kjer sproži peristaltični val. Požiranje traja < 1 sekundo, kar je razmeroma hitro v primerjavi s počasnejšimi dogodki distalno po prebavni cevi.

Po vstopu bolusa v požiralnik deluje ta kot prevodnik za bolus med žrelom in želodcem. Požiralnik je normalno ohlapna cevasta struktura, ki je na obeh straneh zaprta s sfinktrima. Zgornjo tretjino požiralnika sestavlja prečnoprogasta mišičnina, spodnjo tretjino gladka mišičnina, srednjo tretjino pa oba tipa mišičnine. Bolus po požiralniku aktivno

potiska peristaltični val, ki se refleksno sproži zaradi raztega stene požiralnika, a je tudi pod vplivom centra za požiranje. Prečnoprogasta mišičnina je oživčena neposredno z motoričnimi nevroni vagusnega živca, medtem ko na gladke mišice vagus vpliva preko novih EŽS. Prečnoprogasta mišičnina požiralnika se skrči približno 1–2 sekundi po požiranju, srednja tretjina požiralnika 3–5 sekund in zadnja tretjina 5–8 sekund po požiranju. Peristaltični val potisne bolus naprej ne glede na položaj telesa. Gravitacija v pokončnem položaju telesa pospeši premik po požiralniku, predvsem tekočin, ki lahko dosežejo spodnji sfinkter pred peristaltičnim valom, v položajih telesa, pri katerih poteka požiralnik tako, da je njegov anatomske spodnji del višje od zgornjega dela, gravitacija nasprotuje učinkom peristaltičnega vala. Primarnemu peristaltičnemu valu lahko sledi sekundarni val, ki je omejen na gladko mišičnino požiralnika. Sekundarni val najverjetneje pomaga pri odstranjevanju bolusa in tudi refluksne želodčne vsebine iz požiralnika. Pri ahaleziji požiralnika je relaksacija sfinktra nezadostna, da bi prepuščal hrano v želodec.

Spodnji požiralnikov sfinkter (angl. *lower esophageal sphincter*, LES) leži na meji med požiralnikom in želodcem. V normalnih pogojih je tonično skrčen. Bazalni tonus LES prepreči prehod želodčne vsebine v požiralnik in ga pred njo varuje, saj epitel požiralnika ni prilagojen za obrambo pred nizkim pH in encimi želodčnega soka. LES se odpre ob vstopu bolusa v požiralnik, odpiranje sproži vagovalni refleks, na koncu katerega se iz nevroinov EŽS sproščata dušikov oksid (NO) in vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP). Takšno koordinirano odpiranje omogoči razmeroma neovirano propulzijo hrane v želodec.

Proksimalni del želodca (fundus in telo) deluje predvsem kot shramba, saj so krčenja tega dela želodca šibka. Distalni del (antrum) želodčno vsebino ali kašo procesira – gnete in drobi na manjše delce z močnimi mišičnimi krčenji. Vstop hrane v proksimalni del želodca sproži sprostitev mišic želodčne stene. Ta povzroči, da tudi po polnitvi želodca do 1,5 l tlak znotraj želodca ne naraste. V želodcu se po obroku shrani razmeroma velik volumen zaužite hrane brez refluksa

v požiralnik ali prezgodnjega toka v dvanajstnik. Relaksacijo stene želodca sestavlja odziv na požiranje (receptivna relaksacija) kakor tudi refleksni odziv stene želodca, ki ga posredujejo mehanoreceptorji v želodčni steni (akomodacijska relaksacija). Ti se aktivirajo, ko se stena raztegne zaradi vstopa hrane v želodec (vagovagalni refleks). Na tonus želodčne stene lahko vplivajo tudi signali iz bolj oddaljenih delov prebavnega trakta. Tako razteg stene dvanajstnika in prisotnost maščob ter proteinov v njegovi svetlini značilno zmanjšata tonus stene želodca. Na ta način se prepreči prehod hrane iz želodca, če je presežena absorptivna sposobnost dvanajstnika. Po drugi strani se razteg stene želodca sporoča v distalne dele prebavnega trakta. Znan refleks je gastrokolični refleks, kjer razteg stene želodca lahko sproži peristaltično gibanje debelega črevesa in željo po iztrebljanju po zaužitem obroku.

Pilorični sfinkter nadzoruje prehod želodčne kaše iz piloričnega antruma v dvanajstnik. Pilorični sfinkter neovirano prehajajo voda in izotonične raztopine soli, večji trdni delci (> 1–2 mm) pa ne prehajajo prosto. Po obroku se valovi krčenja začnejo v ritmovniških celicah na veliki krivini želodca in se širijo v smeri proti pilorusu. Ko se mišični val premi-ka proti vratarju (pilorusu), potiska želodčno vsebino proti piloričnemu sfinktru (propulzija). Delce, ki so manjši kot 1–2 mm, pritisk propulzije potisne skozi odprtino piloričnega sfinktra. Večji delci, ki ne gredo skozi odprtino, se zaradi s propulzijo nastalega povišane-ga pritiska začno pomikati v nasprotno smer (retropulzija). V piloričnem antrumu se delci ponovno zmešajo s preostankom želodčne vsebine.

Ob krčenju mišic stene se želodčna vsebina hkrati neprestano gnete. Na krčenje želodčne stene vplivajo številni hormoni. Acetilholin in hormon gastrin spodbudita krčenje želodca tako, da povečata in podaljšata valove depolarizacij, obraten učinek ima noradrenalin. Čas, ko se želodčna kaša zadržuje v želodcu, je odvisen od fizičnega stanja delcev (bolj trdni se zadržijo dalj časa) kakor tudi od hranilnih lastnosti. Tudi na praznjenje želodca vplivajo različni dejavniki. Najpočasneje se iz želodca prazniijo maščobe. Hormonolecistokinin (angl. *cholecystokinin*, CCK), ki se

sprosti iz dvanajstnika in jejunuma ob prisotnosti maščob v dvanajstniku, močno upočasni želodčno gibljivost in stimulira pilorični sfinkter, s čimer upočasni praznjenje želodca. K daljšemu času zadrževanja maščob v želodcu verjetno pripomore tudi manjša specifična gostota maščob, zaradi česar te plavajo na površini. Nizek pH v svetlini dvanajstnika, ki se pojavi pri prehitrem fluksu iz želodca v dvanajstnik, močno upočasni želodčno aktivnost. Nizek pH aktivira sproščanje hormona sekretina iz stene dvanajstnika, kar preprečuje krčenje stene v predelu antruma in spodbudi pilorični sfinkter.

V času med obroki hrane se pojavi popolnoma drugačen, stereotipni vzorec mišične aktivnosti, t. i. migracijski motorični kompleks (3). Sestavljajo ga tri faze. Večino časa (40–60 %) želodec miruje (faza 1). Na približno vsakih 100 minut se pojavi povečana aktivnost, vendar krčenje mišic ne povzroča premika želodčne vsebine (20–30 % cikla, faza 2). Sledi 5–10 minut trajajoče obdobje, v katerem val mišičnega krčenja potuje v smeri od želodčnega fundusa do pilorusa in naprej v dvanajstnik (faza 3). Med fazo 3 je pilorični sfinkter popolnoma sproščen in omogoči praznjenje ostankov neprebavljene hrane ter drugih trdih in velikih delcev (npr. kovanec, gumb). Tako se po prebavni cevi premaknejo delci zaužitega obroka, ki jih želodec ne more zmleti. Fazi 3 ponovno sledi faza 1, aktivnost migracijskega motoričnega kompleksa se nato ponavlja do ponovnega zaužitja hrane.

Kakor želodčna gibljivost je tudi gibljivost tankega črevesa največja po obroku. Najpogostejši vzorec gibljivosti tankega črevesa je segmentacija, ki predeljuje dele tankega črevesa in ne povzroča propulzije. Sosednja področja krčenja krožnih mišic se izmenjujejo in tako segmentacija učinkovito meša vsebino s prebavnimi sokovi tankega črevesa in hkrati podaljša kontaktni čas prebavljenih snovi z absorptivnim epitelijem. Najvišja frekvenca segmentacije je okoli 12 na minuto v dvanajstniku in nekoliko upade v končnem delu ileuma (okoli 8 na minuto). Redkeje se pojavljajo refleksni peristaltični valovi. Ti obsegajo le posamezne krajše dele tankega črevesa in potiskajo vsebino proti debelemu črevesu. Čas trajanja takšnega postprandial-

nega vzorca gibljivosti, ki mu sledi migracijski motorični kompleks, je odvisen od energijske vsebnosti zaužite hrane. Zaužiti obrok mešane hrane s 450 kcal npr. lahko prekine migracijski motorični kompleks za več kot tri ure. Če hrana vsebuje več dolgoveriznih maščobnih kislin, se lahko ta čas še podaljša. Med obdobji hranjenja skozi tanko črevo potuje migracijski motorični kompleks. Hormon, ki povzroča fazo 3 migracijskega motoričnega kompleksa, je motilin, vendar še ni znano, kaj sproži njegovo izločanje.

Prehod med tankim in debelim črevesom omejuje ileocekalni sfinkter. Odpiranje sfinktra se sproži zaradi raztega stene tankega črevesa, zapiranje skinktra pa zaradi raztega stene debelega črevesa. Takšen mehanizem omogoča le enosmeren prehod vsebine, v smeri iz tankega v debelo črevo, kar tudi pomaga vzdrževati relativno sterilnost tankega črevesa.

Poškodba tega mehanizma lahko sproži prekomeren razrast bakterij v tankem črevesu, ki so normalno prisotne zgolj v debelem črevesu (4). Bakterije porabljajo kobalamin, zato ga je manj na voljo za absorpcijo in pojavi se lahko malabsorpcija tega vitamina in posledično megaloblastna anemija. Pojavi se lahko tudi steatoreja zaradi zmanjšanja zaloga za prebavo in absorpcijo lipidov pomembnih žolčnih kislin. Do tega pride, ker bakterije v tankem črevesu žolčne kisline dekonjugirajo, s tem pa se zmanjša učinkovitost njihove aktivne reabsorpcije. Z razrastjo bakterij povezana driska je vsaj delno posledica steatoreje.

Gibljivost debelega črevesa ni odvisna od zaužite hrane. Predstavljata jo dve obliki mišične aktivnosti. Prva je segmentacija črevesa v značilne jajčaste oblike – havstre. Segmentacija ne povzroča propulzije, povzroča pa mešanje ostankov hrane v debelem črevesu, kar podaljšuje kontaktni čas s črevesnim epitelijem in tako predvsem povečuje absorpcijo vode.

Nekateri antidiaroiiki (zdravila, ki zdravi jo drisko) delujejo tako, da zmanjšajo gibljivost tankega in debelega črevesa in s tem podaljšajo kontaktni čas, zaradi česar se poveča absorpcija vode.

Enkrat do trikrat dnevno se v debelem črevesu vzpostavi druga oblika mišične aktivnosti, masovna peristaltika. Masovna peristal-

tika se začne v slepem črevesu in še širi po celotni dolžini debelega črevesa do danke. Ta aktivnost lahko potisne vsebino debelega črevesa tudi do 20 cm daleč. Običajno je povezana z jutranjim vstajanjem in hranjenjem. Debelo črevo ne sodeluje v migracijskem motoričnem kompleksu.

Peristaltika potiska vsebino svetline debelega črevesa v danko, ki je normalno prazna in jo distalno zapirata notranji in zunanji analni sfinkter. Notranji sfinkter sestavljajo gladke mišice. Zunanji sfinkter sestavlja prečnoprogasta mišičnina, ki je pod zavestnim in nezavestnim nadzorom. Razteg zgornjega dela rektuma zaradi premika vsebine iz debelega črevesa z masovno peristaltiko povzroči refleksni odziv analnih sfinktrov. Pritisk notranjega analnega sfinktra se zmanjša zaradi delovanja hormonov VIP in NO, obenem pa se pritisk zunanjega analnega sfinktra refleksno poveča, začitimo željo po iztrebljanju. Aktivnost zunanjega sfinktra, katerega tonus lahko tudi zavestno povečamo, ohrani kontinenco, saj prehod iz prebavne cevi ostane zaprt. Notranji analni sfinkter se čez čas prilagodi na novi volumen danke in ponovno pridobi svoj tonus. V primeru odvajanja blata tonus zunanjega sfinktra hote zmanjšamo in tako omogočimo prehod vsebine. K iztrebljanju pripomorejo refleksne krčivke krožnih mišic descendnega in sigmoidnega kolona ter danke. Krčenje mišic trebušne votline, potisk prepone navzdol ob koncu vdih in prisiljen izdih proti zaprtemu poklopcu (Valsalvov manever) ter nagib telesa naprej povečajo pritisk znotraj trebušne votline in pomagajo pri iztisu, predvsem izrazito trdega blata. Normalna pogostnost praznjenja črevesa je od trikrat na dan do trikrat tedensko.

ŽELODEC

Želodec je prebavni organ z motorično, sekreციjsko in hormonsko funkcijo. Sluznico želodca delimo po površini na štiri glavna področja: kardijo (lat. *cardia*), svod (lat. *fundus*), telo (lat. *corpus*) in antrum s pilorusom (lat. *pylorus*, vratar). Po debelini ločimo na sluznici površinski del s površinskimi žleznimi celicami, ki izločajo mukus in bikarbonat, od tubularnih želodčnih lastnih žlez (lat. *glandulae gastricae propriae*), ki imajo bazo, vrat, ožino

(lat. *istmus*) in se odpirajo v svetlino želodca skozi želodčne jamice (lat. *foveolae gastricae*) na površini sluznice. V žlezah najdemo več tipov celic. Mukoidne celice (mukozne vratne celice) v področju istmusa in vratu so po strukturi in funkciji podobne površinskim. Nediferencirane (regenerativne) celice med mukoidnimi v predelu vratu se lahko diferencirajo v mukoidne, pepsinogene in acidogene (parietalne) celice. Acidogene (imenovane tudi oksintične) celice v vratu in na bazi žlez izločajo HCl in intrinzični faktor. Pepsinogene (imenovane tudi glavne, zimogene) celice, ki so pretežno na bazi žlez, tvorijo ter izločajo pepsinogen in želodčno lipazo. Enteroendokrinih celic je več tipov, za nadaljnjo diskusijo so pomembne celice D, ki izločajo somatostatina, celice G, ki izločajo gastrin, in celice ECL (angl. *enterochromaffin-like cells*), ki izločajo histamin. Enteroendokrine celice v želodcu so razporejene med ostalimi žleznimi celicami. Med enteroendokrine celice, pomembne za razumevanje fiziologije želodca, sodijo tudi celice v steni dvanajstnika, ki izločajo sekretin (celice S) in CCK (celice I). V žlezah kardije in antruma prevladujejo mukoidne celice, v prvih najdemo še posamezne enteroendokrine in acidogene celice, v slednjih pa predvsem celice G in D. V žlezah svoda in telesa želodca so zastopani vsi tipi celic, od enteroendokrinih so v tem delu pomembne celice ECL.

Več o gibljivosti želodca najde bralec v poglavju o gibljivosti, v nadaljevanju obravnavamo sekretno funkcijo želodca in – v povezavi z njo – hormonsko.

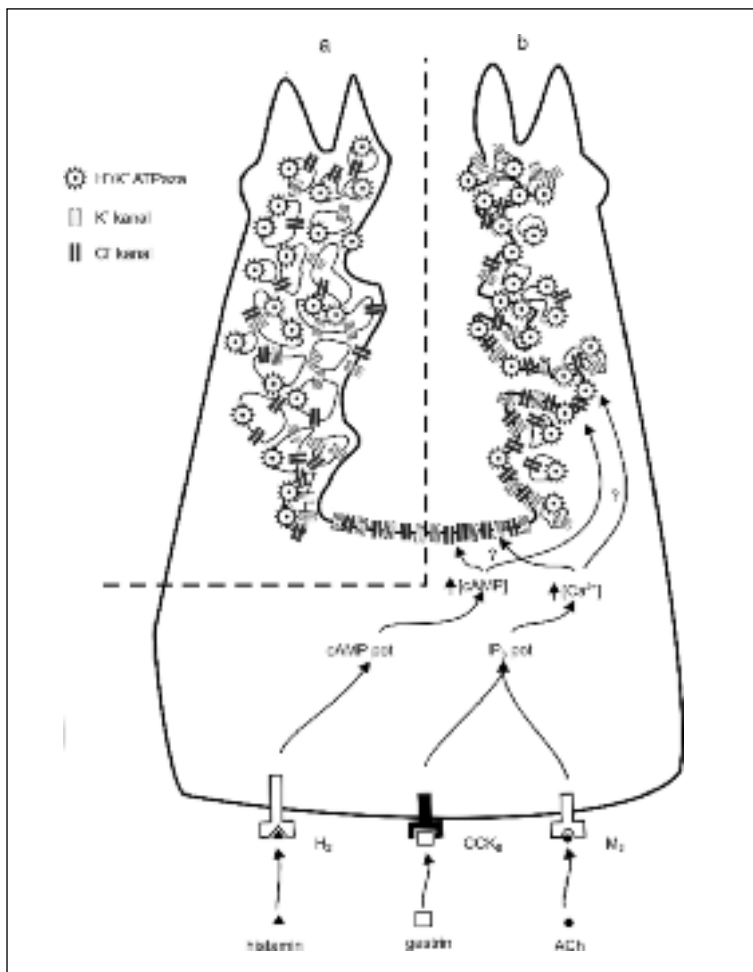
Želodec na dan izloči okrog 2–3 l vodne raztopine, imenovane želodčni sok. Njegove ključne sestavine – HCl, elektrolite, pepsinogene, intrinzični faktor, mucine in bikarbonat – prispevajo površinske žlezne celice in tubularne žleze. Absorptivna sposobnost želodca je majhna in omejena na močno lipofilne snovi, kot je etanol, ki se lahko absorbira že v želodcu.

Izločanje kisline

Vodikove in kloridne ione izločajo acidogene celice tubularnih želodčnih žlez svoda in telesa želodca. Bazalna hitrost izločanja znaša okrog 1–5 mmol HCl/h (ali približno $(2-8) \times 10^{17}$ vodikovih in kloridnih ionov na

sekundo) in se po stimulaciji zviša na do 6–40 mmol HCl/h (ali približno $(10-70) \times 10^{17}$ vodikovih in kloridnih ionov na sekundo). Pri posamezniku se bazalna hitrost preko dneva spreminja in je najnižja zgodaj zjutraj in najvišja zvečer in ponoči; velike razlike v bazalni in spodbujeni hitrosti med posamezniki lahko delno razložimo z razlikami v številu acidogenih celic. Razlike v hitrosti izločanja spremljajo izjemne strukturne in funkcionalne spremembe acidogenih celic. Od proti svetlini želodca obrnjenega pola acidogene celice se njena plazmolema z mikrovilusi kompleksno invaginira proti notranjosti celice v votel razvejan sistem sekretnih kanalov (kanalikularni sistem), ki komunicira s svetlino želodca preko skupnega celičnega izvodilca (slika 1). V nestimuliranem stanju vsebuje citoplazma acidogenih celic številne tubule in vezikle, imenovane s skupnim imenom tubulovezikularni sistem. V membranah tubulovezikularnega sistema so prisotne prenašalne beljakovine, potrebne za izločanje ionov. Po stimulaciji se membrane tubulovezikularnega sistema zlijejo z membrano kanalikularnega sistema in močno povečajo površino, sposobno transporta H^+ v svetlino želodca.

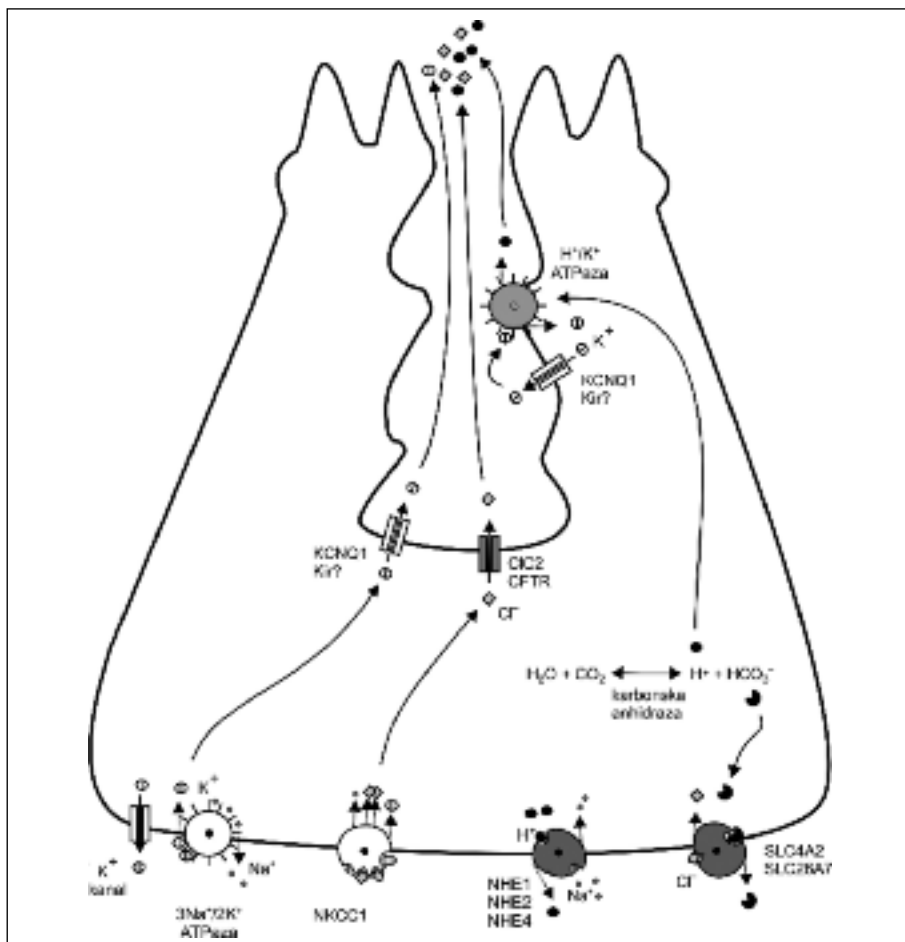
Preko apikalne plazmaleme acidogene celice obstaja največji koncentracijski gradient za H^+ v telesu. pH v kanalikulah acidogenih celic dosega vrednosti okrog in tudi pod 1 (koncentracija H^+ , višja od 10^{-1} M), v citoplazmi acidogene celice pa nad 7 (koncentracija H^+ , nižja kot 10^{-7} M). To pomeni, da je razmerje med koncentracijama H^+ v svetlini kanalikulov in v citoplazmi večje od 10^6 . Acidogena celica vzdržuje ta gradient, hkrati pa proti temu gradientu v svetlino dnevno izloči povprečno 150–300 mmol H^+ neto (5–7). Opisani proces omogoča poseben nabor kanalov in črpalka H^+/K^+ (imenovana tudi protonska črpalka) iz družine ATPaza tipa P v apikalni plazmolemi in kanalikularnem sistemu acidogenih celic (slika 2). Slednja ob uporabi ene molekule ATP izvrže iz celice en H^+ in privzame en K^+ . Za nemoteno delovanje te črpalke sta poleg energije v obliki ATP nujna stalen citoplazemski vir H^+ in luminalni vir K^+ . Kljub visoki koncentraciji K^+ luminalno (>12 mM) v primerjavi z zunajcelično tekočino bi bila ob dnevni količini izločenih H^+ samo količina v svetlini prisotnih kalijevih kationov



Slika 1. a: H^+/K^+ ATPaze, kanali Cl^- in K^+ v plazmalemi kanalikularnega sistema in v membranah tubulovezikularnega sistema acidogene celice. b: Stanje po stimulaciji s histaminom (ki sproži znotrajcelično signalno pot preko cAMP), z gastrinom ali z acetilholinom (ki sprožita znotrajcelično signalno pot preko IP_3). Membrane tubulovezikularnega sistema se zlivajo s kanalikularnim sistemom, morda se spremenijo tudi prevodnosti kanalov in aktivnosti ATPaz v obeh membranskih sistemih. ACh – acetilholin, ATPaza – adenozintrifosfataza, cAMP – ciklični adenozinmonofosfat, CCK_B – holecistokinin tipa B, IP_3 – inozitoltrifosfat.

premajhna za normalno delovanje ATPaze. Dodatno težavo bi predstavljalo dejstvo, da bi se zaradi difuzijskih lastnosti preko plasti sluzi na površini celic vzpostavil precejšen koncentracijski gradient K^+ in bi učinkovita koncentracija ob ATPazi bila precej nižja od intraluminalne. *In vivo* acidogena celica sama zagotovi dnevno količino za delovanje črpalke H^+/K^+ potrebnih K^+ . Apikalna plazmalema acidogene celice je namreč prevodna za K^+ in privzeti kalijevi kationi se vračajo v svetlino,

nato pa s črpalko nazaj v celico, torej ves čas krožijo med znotrajceličnim in luminalnim prostorom, vračanju iz celice v svetlino pa pravimo tudi recirkulacija. Največji del apikalne prevodnosti za K^+ zagotavljajo kalijevi kanali tipa KCNQ1/KCNE2, del pa verjetno kalijevi kanali iz družine Kir (angl. K^+ inwardly rectifying). Vrednost membranskega potenciala apikalne plazmaleme je manj negativna od vrednosti Nernstovega ravnotežnega potenciala za kalijeve ione, ker je apikalna plazmalema



Slika 2. Izločanje H^+ , K^+ in Cl^- iz acidogene celice. H^+/K^+ ATPaza v apikalni plazmalmi ob uporabi ATP v svetlino izloča H^+ in iz njega privzema K^+ . Slednji recirkulira preko apikalnih kanalov K^+ nazaj v svetlino in tako »hrani« ATPazo. Del K^+ se izloča v svetlino skupaj s H^+ , ta del K^+ se absorbira v distalnih delih prebavne cevi (ni prikazano na sliki) in ponovno privzema preko bazolateralne plazmaleme acidogene celice z Na^+/K^+ ATPazo. Cl^- vstopa v acidogeno celico preko bazolateralne plazmaleme s pomočjo kotransporterja NKCC1. Preko apikalne plazmaleme vstopa v svetlino s pomočjo Cl^- -kanalčkov CIC2 in CFTR. Glavni vir protonov je v metabolizmu nastali CO_2 , katerega reakcijo z vodo pospešuje karbonska anhidraza. HCO_3^- izstopa preko antiporta s Cl^- , ki je dodatni vir citosolnega Cl^- . Antiport Na^+/H^+ bazolateralno je najverjetneje ključen za vzdrževanje volumna, osmolarnosti in pH acidogene celice. ATPaza – adenozintrifosfataza, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, KCNQ1 – tip kalijevega kanala, Kir – družina kalijevih kanalov, NHE1 – Na^+/H^+ -izmenjevalec tipa 1, NHE2 – Na^+/H^+ -izmenjevalec tipa 2, NHE4 – Na^+/H^+ -izmenjevalec tipa 4, NKCC1 – $Na^+/2Cl^-/K^+$ -kotraster, SLC4A2, SLC4A7 – tipa Cl^-/HCO_3^- izmenjevalcev.

prevodna tudi za kloridne anione, katerih ravnotežni potencial preko apikalne plazmaleme je sicer tudi negativen, a manj negativen od ravnotežnega potenciala za K^+ . Razlika med dejanskim membranskim potencialom in Nernstovim potencialom za K^+ predstavlja pogonski potencial za tok kalijevih katio-

nov iz celice v svetlino. Razlika med dejanskim membranskim potencialom in Nernstovim potencialom za kloridne anione pa predstavlja pogonski potencial za tok Cl^- iz celice v svetlino. Kloridni anioni tečejo v svetlino preko kanalov tipa CIC2, CFTR (angl. cystic fibrosis transmembrane conductance

regulator), morda pa tudi preko še katerega do sedaj neidentificiranega Cl^- -kanala. Apikalna ATPaza ni elektrogena in neposredno ne prispeva k vrednosti membranskega potenciala (za razliko od bazolateralne Na^+/K^+ ATPaze), posredno pa ključno prispeva k membranskemu potencialu apikalne plazmaleme, saj vzdržuje koncentracijski gradient za K^+ . Tok kalijevih ionov preko apikalne plazmaleme acidogene celice v svetlino je enak vsoti kalijevega toka H^+/K^+ ATPaze (nazaj v acidogeno celico) in toka, ki nastane zaradi prehajanja s kalijevimi kationi bogate vsebine želodca v dvanajstnik (neto izloček K^+ v želodcu). Del toka kalijevih kationov, ki ne služi »hranjenju« črpalke, ampak potuje v dvanajstnik in predstavlja neto izloček K^+ v želodcu, se tudi vrača nazaj v citoplazmo acidogene celice, toda po daljši poti, in sicer preko bazolateralne plazmaleme po absorpciji kalijevih kationov v tankem črevesu. Ker ne obstaja apikalni recirkulacijski sistem za klorid, je pot vračanja preko bazolateralne plazmaleme edina, ki skrbi za stalen tok klorida preko acidogene celice v svetlino želodca.

Stalen vir H^+ je v metabolizmu nastali ogljikov dioksid, ki z vodo v reakciji, ki jo katalizira citoplazemska karbonska anhidraza, reagira do H^+ in HCO_3^- . Nastali bikarbonatni anioni zapustijo citoplazmo preko bazolateralne membrane v zunajcelični prostor preko izmenjevalcev $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ tipa SLC4A2 in SLC26A7. Slednji hkrati zagotavljajo stalen tok kloridnih anionov v citoplazmo, enak toku kloridnih anionov preko apikalne plazmaleme v svetlino. Tako hitrost delovanja H^+/K^+ ATPaze določa maksimalen tok H^+ v svetlino in bikarbonata iz celice, s tem pa klorida v celico in iz nje v svetlino. Predvideva se, da je hitrost omejujoči dejavnik celega procesa apikalna prevodnost za kalijeve katione. V bazolateralni plazmalemi acidogene celice so prisotni še Na^+/K^+ ATPaza, $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -ko-transporter (angl. *Na-K-Cl cotransporter*, NKCC1) in Na^+/H^+ -izmenjevalci (angl. *Na-H exchanger*, NHE) tipa 1, 2 in predvsem 4, katerih vloga je najverjetneje uravnavanje volumna celice in znotrajceličnega pH. Kateri kanali skrbijo za bazolateralno prevodnost za K^+ , zaenkrat še ni jasno.

Manjši učbeniki navajajo pojav alkalne plime, zvišanja pH plazme zaradi neto dodaja-

nja HCO_3^- v plazmo po stimulaciji acidogenih celic. Kvantitativnih podatkov o obsegu tega pojava pa v literaturi ni mogoče najti. Vzrok gre morda iskati v dejstvu, da opisane mu nasproten proces poteka v trebušni slinavki med produkcijo alkalnega soka. Zaradi mešanja venske krvi iz želodca in trebušne slinavke v portalni veni pride do nevtralizacije obeh nasprotujočih si vplivov na pH plazme.

Pred zlitjem tubulovezikularnega sistema s kanalikularnim so rezervne H^+/K^+ ATPaze v membrani tubulov in veziklov neaktivne zaradi praktično popolne odsotnosti K^+ v svetlini veziklov. Po stimulaciji acidogene celice se poveča število črpalk na nivoju posamezne celice predvsem na apikalnem polu in v delu kanalikularnega sistema, ki je bližje površini celice, na nivoju cele tubularne žleze pa se najbolj poveča število ATPaz v tistih acidogenih celicah, ki so bližje svetlini želodca (slika 1). Prevodnost za kalijeve in kloridne ione se najverjetneje uravnava preko spreminjanja prevodnosti že obstoječih kanalov, ki se nahajajo bolj bazalno, tako na nivoju celice kot na nivoju žleze. *In vitro* prevodnost za K^+ zvišajo koncentracijo znotrajceličnega cAMP, PIP_2 in vplivajo na padec zunajceličnega pH, prevodnost za Cl^- pa povzroča povišanje koncentracije znotrajceličnega cAMP in padec zunajceličnega pH. Predvideva se, da se bazalno v kanalikularnem sistemu vsake celice in bolj bazalno v žlezi tvori s KCl bogat izloček, ki se proti bolj apikalnemu delu posamezne celice in žleze kot celote zaradi delovanja H^+/K^+ ATPaz pretvori v izloček, bogat s HCl. Ta ločitev na nivoju celičnega kanalikularnega sistema in na nivoju žleze naj bi imela varovalno vlogo pri zaščiti epitelijskega tkiva.

Stimulacija in regulacija izločanja želodčne kisline

Trije glavni sekretagogi, ki vzpodbujajo izločanje želodčne kisline, so acetilholin, gastrin in histamin (slika 1, slika 3). Vsi trije delujejo neposredno na acidogene celice, gastrin in acetilholin delujeta tudi posredno, tako da vzpodbujata izločanje histamina iz celic ECL. Receptorji za vse tri tipe sekretagogov, ki se nahajajo v plazmalemi acidogene celice, sodijo v družino receptorjev, sklopljenih z beljaki in kovinami G.

Acetilholin (ACh), živčni prenašalec, ki se izloča iz holinergičnih končičev vagusa, aktivira IP_3 -signalno pot. Vežava ACh na muskarinske receptorje tipa M_3 , sklopljene z beljakovino G tipa G_{aq} , aktivira fosfolipazo C (PLC). Ta razcepi fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PIP_2) v inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3) in diacilglicerol (DAG). IP_3 sprosti Ca^{2+} iz znotrajceličnih zalog, ta pa deluje preko od kalmomodulina odvisne proteinske kinaze. DAG aktivira protein-sko kinazo C. Preko receptorja M_3 pride tudi do aktivacije kanala za kalcijeve ione v plazmalemi.

Gastrin se izloča iz celic G v antrumu in duodenumu, s krvnim obtokom (endokrino) doseže acidogene celice, se veže na receptor za gastrin in holecistokinin tipa B (CCK_B), sklopljen z beljakovino G_{aq} , in aktivira IP_3 -signalno pot. Glavni obliki gastrina sta G-17 ali »mali gastrin« in G-34 ali »veliki gastrin«, ki nastaneta z različno postranslacijsko modifikacijo izhodiščne, 101 aminokislino dolge beljakovine. Mali gastrin je biološko bolj aktiven, ima pa krajši razpolovni čas od velikega. Celice G v antrumu so glavni vir malega gastrina, celice G dvanajstnika pa velikega gastrina. Celice G antruma so posebne, ker se odzivajo na apikalne in bazolateralne dražljaje, medtem ko se celice G dvanajstnika odzivajo le na apikalne dražljaje. S strani svetline izločanje gastrina spodbujajo aminokislina in peptidi, z bazolateralne strani pa gastrin sproščujoči peptid (angl. *gastrin releasing peptide*, GRP), ki se sprošča iz končičev vagusa. Gastrin vzpodbuja izločanje kisline iz acidogenih celic, izločanje histamina iz celic ECL in vzpodbuja rast celic sluznice telesa želodca pa tudi tankega in debelega črevesa.

Histamin se sprošča parakrino iz celic ECL sluznice tubularnih žlez in z difuzijo po zunajceličnem prostoru doseže acidogene celice. Veže se na receptor tipa H_2 , ki je sklopljen z beljakovino G_{qs} , preko nje vzpodbuja cAMP-signalno pot. Aktivacija adenilil ciklaze (AC) vodi v povišanje koncentracije cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) znotrajcelično in aktivacijo proteinske kinaze A (PKA). Aktivacija proteinskih kinaz z vsemi tremi sekretagogi vodi skoraj zagotovo v fosforilacijo še ne docela poznanih tarčnih beljakovin, ki sodelujejo pri vgrajevanju črpalk

v apikalno plazmalemo in kanalikularni sistem oz. posredujejo zlivanje tubulovezikularnega sistema s kanalikularnim.

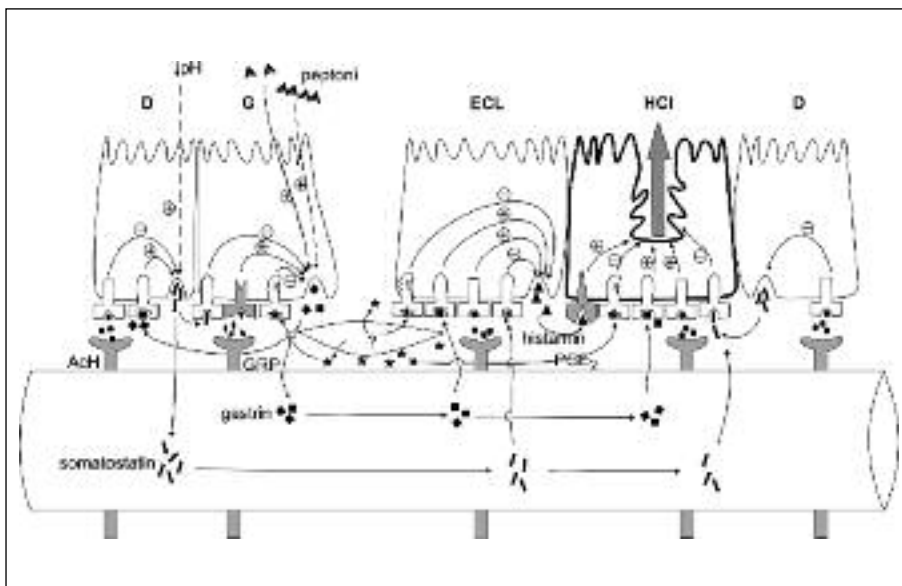
Izločanje kisline iz acidogenih celic zavirajo predvsem somatostatin pa tudi prostaglandin E_2 (PGE_2), holecistokinin (CCK), sekretin, želodčni inhibitorni peptid (angl. *gastric inhibitory peptide*, GIP) in epidermalni rastni faktor.

Somatostatin tvorijo in izločajo enteroendokrine celice D v žlezah antruma in telesa želodca (poleg teh tudi celice delta Langerhansovih otočkov in nevroni v hipotalamu - su). Glavna oblika somatostatina v prebavnem traktu je SS-28. Izločanje želodčne kisline zavira po neposredni in posredni poti. Neposredno deluje tako, da se na bazolateralni plazmalemi acidogene celice veže na receptor za somatostatin (SST), sklopljen z beljakovino G_{ai} , ki inhibira cAMP-signalno pot in tako nasprotuje učinkom histamina. Vir somatostatina so pri tem celice D v žlezah telesa želodca (parakrino) ali celice D žlez antruma (endokrino). Prve se odzivajo na živčne in hormonske dražljaje in ne zaznavajo pH v svetlini, slednje povečajo izločanje somatostatina, ko pade pH v svetlini. Posredno deluje somatostatin po dveh parakrinih poteh. Somatostatin iz celic D v tubularnih žlezah telesa želodca inhibira izločanje histamina iz bližnjih celic ECL, somatostatin iz celic D v tubularnih žlezah antruma pa zavira izločanje gastrina iz bližnjih celic G. V slednjem primeru velja tudi obratno: gastrin iz celic G v antrumu vzpodbuja izločanje somatostatina iz bližnjih celic D. Fiziološko najpomembnejši zaviralec izločanja somatostatina je najverjetneje ACh.

PGE_2 se veže na receptor EP_3 na bazolateralni plazmalemi acidogene celice in preko njega vzpodbuja beljakovino G_{ai} ter tako zavre cAMP-signalno pot in s tem nasprotuje učinkom histamina. PGE_2 deluje tudi posredno, tako da zavira izločanje gastrina iz celic G in histamina iz celic ECL.

Kisla, hiperosmolarna, predvsem pa z maščobami bogata vsebina v dvanajstniku zavira izločanje želodčne kisline. Ta učinek najverjetneje posredujejo številni hormoni iz tega dela prebavne cevi (enterogastriji).

Sekretin izločajo celice S dvanajstnika po vstopu maščob in kisle vsebine iz želod-



Slika 3. Uravnavanje izločanja HCl iz acidogene celice. Izločanje vzpodbujajo gastrin iz celic G, histamin iz celic ECL in ACh iz živčnih končičev vagusa. ACh in gastrin tudi vzpodbujata izločanje histamina iz celic ECL. Izločanje HCl iz acidogene celice zavirata somatostatin iz celic D in PGE_2 , katerega glavni vir so najverjetneje gladke mišične celice v steni žil. Izločanje somatostatina iz celic D zavira ACh. Somatostatin in PGE_2 zavirata tudi izločanje histamina iz celic ECL. Izločanje gastrina iz celic G vzpodbujajo peptoni iz svetline in GRP iz živčnih končičev vagusa, zavirata pa PGE_2 in somatostatin. PGE_2 inhibira izločanje HCl tudi posredno, tako da vzpodbuja izločanje somatostatina. Izločen HCl znižuje pH v svetlini in tako po negativni povratni vezi preko celic D, ki zaznavajo to znižanje in ob tem povečajo stopnjo izločanja somatostatina, zavre lastno izločanje. ACh – acetilholin, ECL – enterokromafinim podobne celice, GRP – gastrin sproščujoči peptid, PGE_2 – prostaglandin E_2 .

ca. Sekretin zavira izločanje gastrina iz antruma, vzpodbuja izločanje somatostatina in neposredno zavira izločanje H^+ iz acidogenih celic.

Prisotnost maščobnih kislin v dvanajstniku in proksimalnem jejunumu vzpodbudi izločanje GIP in CCK. GIP ima neposreden zaviralen učinek na acidogeno celico, prav tako zavira izločanje gastrina iz antruma. GIP vzpodbuja izločanje inzulina iz celic beta ob prisotnosti glukoze in maščobnih kislin v duodenumu, zaradi česar se imenuje tudi od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptid (angl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*).

CCK, ki ga izločajo celice I dvanajstnika, neposredno zavira delovanje acidogenih celic.

Pri zaviranju izločanja želodčne kisline ob nizkem pH v dvanajstniku morda sodeluje tudi živčna refleksna pot.

Faze izločanja kisline po obroku

Cefalična faza

Približno 30 % povečanja količine izločene želodčne kisline po obroku sproži t. i. cefalična faza izločanja, še preden hrana doseže želodec. Pogled na hrano, vonj in okus hrane, misel na hrano in požiranje hrane posredno aktivirajo dorsalno motorično jedro vagusa v podaljšani hrbtnjači in s tem preganglionarna parasimpatična vlakna eferentnih živcev, ki znotraj obeh vagusov potekajo do želodca. Aktivacija postganglionarnih vlaknen ima štiri glavne učinke: ACh neposredno vzpodbuja izločanje iz acidogenih celic, vzpodbuja izločanje histamina iz celic ECL in inhibira izločanje somatostatina iz celic D v telesu in antrumu želodca. GRP, sproščen iz končičev postganglionarnih vlaken, spodbudi izločanje gastrina iz celic G v antrumu.

Želodčna faza

Okrog 60 % povečanja količine izločene želodčne kisline po obroku sproži prisotnost hrane v želodcu. Po eni strani zaradi prisotnosti hrane pride do raztegnitve želodčne sluznice in aktivacije vagovagalnega refleksa in kratkih refleksov, posredovanih na nivoju EŽS. Raztegnitev stene antruma in telesa želodca aktivira receptorje za nateg v steni želodca, informacija se prenese po visceralnih aferentnih vlaknih, pridruženih vagusu, do dorzalnega motoričnega jedra, kjer se začne eferentni krak refleksnega odziva, s štirimi glavnimi učinki, omenjenimi v prejšnjem podpoglavju. Na podoben način se poveča ob raztegnitvi stene izločanje ACh iz nevronov, ki pripadajo EŽS. Izločanje gastrina iz celic G vzpodbudijo delno razgrajeni proteini in aminokisline (peptoni), sestavine kave, vina in piva. Ogljikovi hidrati in maščobe nimajo tega učinka. Ker igra nizek pH pomembno vlogo pri pretvorbi pepsinogena v pepsin in pri ohranjanju njegovega katalitičnega učinka, sta izločanje kisline in aktivacija pepsinogena povezana s pozitivno povratno zvezo: nizek pH pomeni večjo aktivnost pepsina, več peptonov in vzpodbuditev izločanja kisline preko gastrina ter s tem dodatno znižanje pH itd. Tretja komponenta želodčne faze je zaviralna: nizek pH vzpodbuja antralne celice D, da izločajo somatostatin. Pri zniževanju pH v antrumu želodca stimulirajoči učinek peptonov na acidogene celice preko celic G postaja vedno manj učinkovit. Celice D v antrumu namreč v vedno večji meri izločajo somatostatin, ki deluje zaviralno na celice G in na acidogene celice.

Intestinalna faza

Preostalih 10 % povečanja količine izločene želodčne kisline po obroku sproži prisotnost hrane v začetnem delu tankega črevesa, kjer peptoni vzpodbujajo izločanje gastrina iz celic G dvanajstnika. Peptoni najverjetneje tudi spodbudijo še nedoločen tip celic k izločanju humoralnega, kemično še nedoločenega signala, imenovanega enterooksintin. Aminokisline, absorbirane v proksimalnem delu tankega črevesa, spodbudijo izločanje želodčne kisline, prav tako po še nepojasnjem mehanizmu.

Stimulacija in regulacija izločanja pepsinogena

Pepsinogene celice baze tubularnih žlez, pred vsem telesa želodca in v manjši meri mukoidne vratne celice žlez v antrumu, telesu in kardiji, izločajo številne izooblike pepsinogenov, proteolitičnih proencimov, iz katerih po odcepitvi aktivacijskega peptida na amino koncu nastanejo endopeptidaze pepsini. Hitrost izločanja pepsinogenov znaša bazalno približno eno petino največje vzpodbujene hitrosti. Iz celice se izločijo s procesom sestavljen iz eksocitoze (angl. *compound exocytosis*), pri kateri pride do zlivanja membrane sekretornih mešičkov s plazmalemo in z membranami drugih sekretornih mešičkov. Izločanje pepsinogenov vzpodbujata dve skupini agonistov, prvi deluje preko aktivacije cAMP-signalne poti, drugi preko aktivacije IP₃-poti. Prva se začne na receptorjih za sekretin, β₂-adrenergičnih receptorjih in receptorjih EP₂ za PGE₂, druga pa na muskarinskih receptorjih M₃ in receptorjih tipa CCK_A, na katere se veže gastrin, in z večjo afiniteto od gastrina CCK.

Najpomembnejši fiziološki agonist izločanja pepsinogena je ACh. Deluje namreč neposredno na pepsinogene celice, hkrati pa posredno preko vzpodbujanja izločanja kisline iz acidogenih celic in znižanja pH v svetlini sproži lokalni holinergični refleks na nivoju EŽS, ki dodatno vzpodbuja pepsinogene celice. Kisla vsebina v dvanajstniku pa povzroči tudi izločanje sekretina (iz celic S), ki deluje vzpodbujevalno na pepsinogene celice.

IZLOČANJE SLINAVK IN TREBUŠNE SLINAVKE

Izločanje sline

Dnevno izločimo okoli liter sline. Večino je izločijo velike žleze slinavke: obušesni, podčeljustni in podjezični; manjši del sline izločijo številne manjše žleze v ustni votlini. Slina preprečuje dehidracijo ust in vlaži hrano v ustih. Raztapljanje v slini omogoča, da hrano okušamo, slina ima tudi protimikrobno vlogo.

Izločanje sline poteka v dveh fazah. Aciarne celice slinavk v prvi fazi izločajo primarni izloček, ki se v drugi fazi ob prehodu skozi

izvodilo do ust spremeni. Obušesni žlezi vsebujeta večinoma serozne acinarne celice, ki izločajo voden izloček, bogat s proteini. α -amilaza iz sline sodeluje pri prebavi ogljikovih hidratov. Slina vsebuje tudi manjšo količino lipaz, nukleaz, lizocimov in IgA. Podčeljustni in podjezični slinavki so mešane žleze, ki vsebujejo tako serozne kot mukozne acinarne celice. Slina, ki jo izločajo, vsebuje veliko glikoproteina mucina.

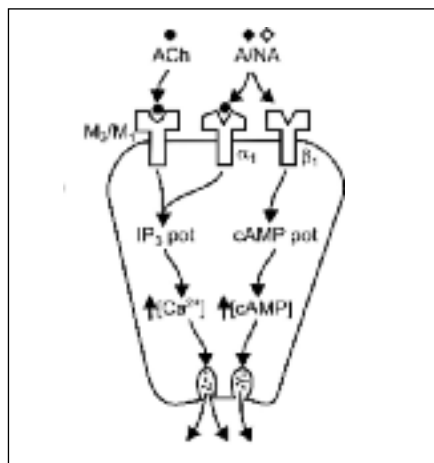
Acinarne celice žlez slinavk

Acinarne celice zapirajo končne dele izvodil žlez in tvorijo acinus. Izločajo primarni sekret, ki je po ionski sestavi podoben krvni plazmi in vsebuje spremenljive deleže encimov in mucinov.

Mehanizem izločanja elektrolitov temelji na skoziceličnem prehodu Cl^- in je enak mehanizmu v kriptnih celicah črevesa in acinarnih celicah trebušne slinavke (slika 6) (8). Bazolateralna Na^+/K^+ ATPaza s svojo aktivnostjo ustvarja gradient za Na^+ . Energijsko ugoden tok Na^+ v celico poganja elektronevtralen kotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (prenašalna beljakovina je najverjetneje NKCC1) in s tem bazolateralno črpanje Cl^- (in K^+) v celico. Cl^- izhaja apikalno v acinuse skozi Cl^- -kanale tipa CFTR. Negativni potencial v acinusu, ki ga povzroča apikalni prehod Cl^- , povzroča obcelični prehod Na^+ v svetlino acinusa. Zaradi osmoze prehod NaCl povzroča prehod vode.

Na membrani acinarnih celic so prepoznali številne receptorje (holinergične tipov M_1 in M_3 , adrenergične tipov α_1 in β_1 , receptorje za snov P). Stimulacija izločanja elektrolitov poteka z aktivacijo IP_3 -transdukcijske poti, ki sprošča Ca^{2+} iz znotrajceličnih rezerv. Tako M_3 - in M_1 -holinergična stimulacija kot α_1 -adrenergična stimulacija sprožijo povišanje znotrajcelične koncentracije Ca^{2+} , kar najverjetneje povzroči povečano prevodnost CFTR Cl^- -kanalov in bazolateralnih K^+ -kanalov. Prva spodbuja prehod Cl^- v svetlino, druga je potrebna za recirkuliranje K^+ -toka za normalno delovanje NKCC1. Voda prehaja obali skozicelično preko akvaporinov (najverjetneje AQP5) (9).

Proteini v slini se izločajo iz acinarnih celic s procesom uravnavane eksocitoze. Živčni signali sprožijo zlivanje veziklov, ki vsebu-

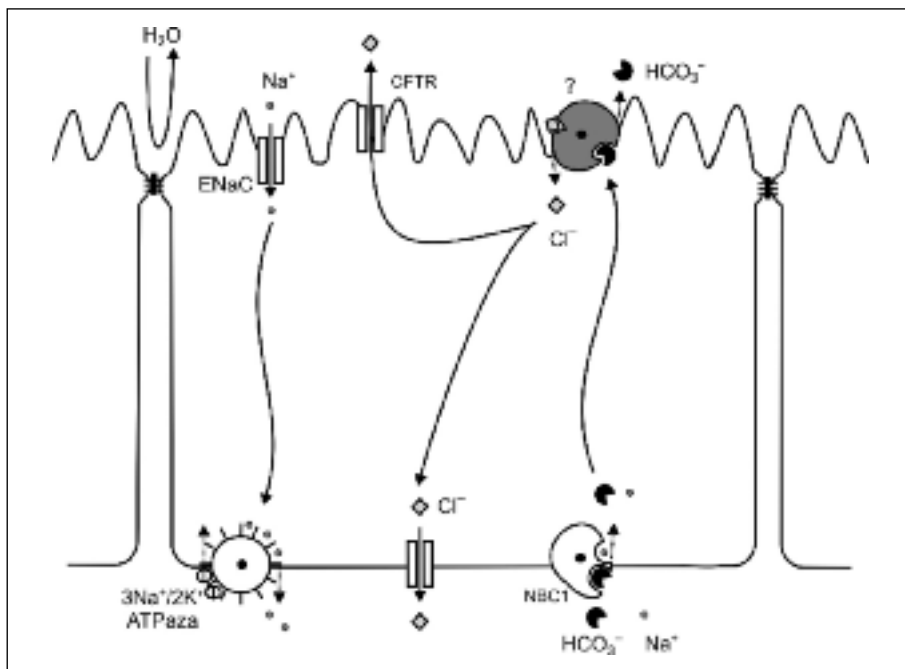


Slika 4. Izločanje proteinov iz acinarnih celic žlez slinavk. Holinergična in α_1 -adrenergična aktivacija IP_3 -signalne poti in β_1 -adrenergična aktivacija cAMP-signalne poti vzpodbujajo zlivanje veziklov z apikalno membrano acinarnih celic. ACh – acetilholin, cAMP – ciklični adenozin monofosfat, IP_3 – inozitol trifosfat.

jejo proteine, z apikalno membrano in prehod vsebine veziklov v acinuse. Tako simpatična kot parasimpatična stimulacija sprožita sproščanje proteinov, tip stimulacije vpliva na vrsto iz seroznih acinarnih celic izločenih encimov. β_1 -adrenergična aktivacija cAMP-signalne poti bolj vzpodbuja eksocitozo kot izločanje elektrolitov, slina vsebuje več amilaz (slika 4). Holinergična in α_1 -adrenergična aktivacija IP_3 -signalne poti bolj vzpodbujata izločanje elektrolitov kot izločanje encimov.

Celice izvodil žlez slinavk

Celice izvodil žlez slinavk spreminjajo ionsko sestavo primarnega izločka. Poteka absorpcija NaCl, v manjši meri izločanje K^+ in HCO_3^- . Mehanizme transporta poznamo slabše kot pri celicah izvodil trebušne slinavke. Za prenos ionov potrebna energija prihaja iz delovanja bazolateralne Na^+/K^+ ATPaze, ki ustvarja koncentracijski gradient za Na^+ in K^+ preko membrane (slika 5). Apikalno vstopa Na^+ v celico v smeri elektrokemičnega gradienta skozi ENaC-kanale, bazolateralno ga prenaša v medceličnino Na^+/K^+ ATPaza. Absorpcija Cl^- apikalno poteka najverjetneje s $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -antiportom, natančnega mehanizma ne poznamo. Cl^- izstopa skozi bazo-



Slika 5. Absorpcija NaCl in izločanje HCO_3^- na celicah duktusov žlez slinavk. Apikalno Na^+ -tok skozi ENaC poganja njegov koncentracijski gradient, ki ga vzdržuje Na^+/K^+ ATPaza. Apikalna absorpcija Cl^- in izločanje HCO_3^- se najverjetneje zgodita s $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -antiportom. Cl^- izstopa skozi bazolateralne Cl^- -kanale, delno recirkulira preko apikalnih CFTR Cl^- -kanalov. Vstop HCO_3^- v celico omogoča delovanje bazolateralnega elektrogenega NBC-1, ki ga poganja energijsko ugoden prehod Na^+ v celico. CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, NBC-1 – $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ kotransporter tipa 1.

lateralne Cl^- -kanale, delno recirkulira preko apikalnih CFTR Cl^- -kanalov. HCO_3^- vstopa bazolateralno v celico z delovanjem elektrogenega kotransporterja $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC-1), ki ga poganja energijsko ugoden prehod Na^+ v celico. Apikalno prehaja v svetlino najverjetneje s prej omenjenim antiportom $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Bazolateralni prehod K^+ pojasni delovanje Na^+/K^+ ATPaze, apikalni iztok K^+ ni dobro znan, saj ni znanega K^+ -kanala na apikalni membrani. Prehod morda omogoča antiporter K^+/H^+ . Kljub obojestrnemu prehodu elektrolitov je neto tok ionov v smeri izvida v medceličnico.

Epitelij v izvodilih je slabo prevoden za vodo. Majhna prepustnost za vodo prepreči njen prehod skupaj s prehodom elektrolitov. Tako absorpcija elektrolitov v izvodilu povzroča spreminjane osmolarosti sline, iz skoraj izoosmolarnega primarnega sekreta postane slina hipoosmolar. Acinarne celice izloči-

jo skoraj ves tekoči del sline, v izvodilu se volumen sekreta ne spremeni značilno.

Urnvananje izločanja žlez slinavk

V nestimuliranih pogojih je hitrost izločanja sline $\approx 0,5$ ml/min. Urnvananje izločanja žlez slinavk je, v nasprotju z ostalimi žlezami prebavnega trakta, živčni refleks (9). Pomembno vlogo v tem procesu ima parasimpatična veja avtonomnega živčnega sistema. Tako blokada parasimpatične veje popolnoma prekinje izločanje večine žlez slinavk.

Za kratek čas, bodisi po stimulaciji z okusom in žvečenjem hrane bodisi po pogledu na hrano, se proizvodnja sline poveča okoli desetkrat. Okušalni in taktilni receptorji jezika vzdražijo salivarna jedra v podaljšani hrbtenjači, iz katerih potekajo parasimpatična visceralna eferentna vlakna do parenhima žlez; lahko jih vzdražijo tudi centralni signali, ki jih vzbudijo pogled na hrano, njen vonj

in tudi samo misel na hrano! Večinoma so žleze slinavke oživčene tudi s simpatično vejo avtonomnega živčnega sistema. Med obema vejama avtonomnega živčnega sistema pri regulaciji izločanja sline ni antagonizma – tudi simpatična stimulacija vzpodbuja izločanje sline, le da je ta manj voluminozna, bolj viskozna in bogata z beljakovinami. Na slednje vpliva tudi različna inervacija obušesnih in podčeljustnih slinavk. Razmeroma večje simpatično oživčenje podčeljustne v primerjavi z obušesno žlezo favorizira izločanje sline z večjim deležem mucina. Simpatikus vpliva na izločanje sline morda tudi posredno preko uravnavanja pretoka krvi skozi žleze slinavke.

Suha usta (kserostomija) so neželen učinek zdravljenja z nekaterimi zdravili, ki delujejo antiholinergično (npr. nekatera zdravila za zdravljenje psihiatričnih motenj) in vodijo v zmanjšano izločanje sline; na drugi strani se zastrupitev z zaviralci acetilholinesteraze (npr. antiholinesterazni insekticidi ter bojni strupi sarin, tabun in soman) kaže s prekomernim slinjenjem.

Eksokrino izločanje trebušne slinavke

Trebušna slinavka je tako endokrina kot eksokrino žleza. Endokrini izločki pomembno uravnavajo presnovo. Eksokrini izloček sestavljata vodni in encimski del. Vodni del je bogat s HCO_3^- in nevtralizira vsebino dvanajstnika ter olajšuje nastanek micelijev. Encimski del vsebuje prebavne encime za razgradnjo vseh glavnih hranil (proteaze, amilaze, lipaze, nukleaze). Izločanje je tako pod živčnim kot humoralnim nadzorom (stimulatorni živčni prenašalec je acetilholin, stimulatorna hormona sta CCK, sekretin).

Acinarne celice trebušne slinavke

Njihova glavna vloga je tvorba in izločanje encimov prebavnega soka trebušne slinavke. Acinarne celice vsebujejo veliko veziklov, z neaktivnimi (zimogenimi) in aktivnimi oblikami encimov. Proteaze se izločajo v neaktivni obliki, v aktivno obliko jih spreminjajo enteropeptidaze v svetlini dvanajstnika, ki jih izločajo celice stene dvanajstnika. V aktivni obliki se izločajo encimi α -amilaza, pankreatične lipaze in nukleaze.

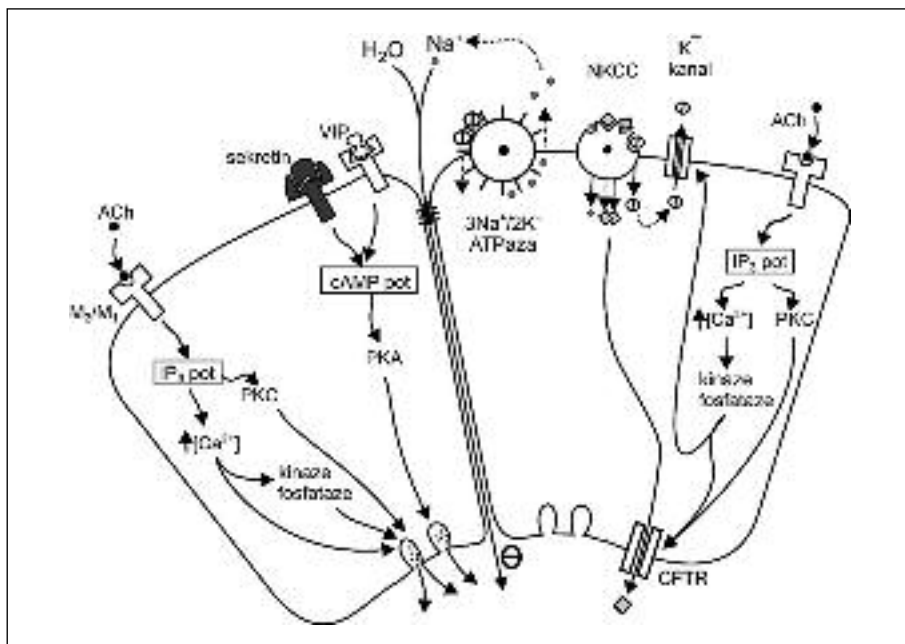
Acinarne celice izločajo proteinske encime s procesom uravnavane eksocitoze zimogenih granul. Bazalno izločanje je približno desetina stopnje izločanja, ki ga aktivirajo humoralni in živčni agonisti. Odkritih je bilo večje število receptorjev na membrani acinarne celice (M_3 in M_1 , CCK_A in CCK_B , receptorji za GRP, VIP, somatostatin, sekretin, insulin), ki naj bi sodelovali pri uravnavani eksocitozi encimov. Pomembno fiziološko vlogo pri stimulaciji izločanja ima ACh, njegova vezava na receptorje M_3 in M_1 na membrani acinarne celice sproži aktivacijo IP_3 -transdukcijske poti in zlivanje veziklov (slika 6). IP_3 povzroči sproščanje Ca^{2+} iz znotrajceličnih rezerv. Dvig znotrajcelične koncentracije Ca^{2+} sproži zlivanje veziklov, ki vsebujejo encime, z apikalno membrano. Zvišanje $[\text{Ca}^{2+}]$ aktivira kalmodulin, ki aktivira proteinske kinaze in fosfataze, ki uravnavajo eksocitozo zimogenih granul.

Poleg ACh je najpomembnejši fiziološki sekretagog sproščanja soka trebušne slinavke po obroku hormon CCK. Deloval naj bi humoralno z neposredno vezavo na receptorje na acinarnih celicah. Novejša spoznanja kažejo, da CCK pri človeku najverjetneje deluje parakrino in aktivira presinaptične aferentne nevrone enteropankreatičnega refleksa, morda pa deluje tudi bolj centralno z aktivacijo aferentnih vagalnih vlaken v možganskem deblu (10). Pomembna sekretagoga sta še sekretin in VIP. Sekretagoga sekretin in VIP aktivirata cAMP-signalno pot, ki aktivira zlivanje granul najverjetneje z aktivacijo PKA. Sekretagogi, ki vzpodbujajo cAMP-transdukcijsko pot, potencirajo učinek sekretagov, ki delujejo preko IP_3 -transdukcijske poti, in obratno.

Poleg proteinov acinarne celice izločajo raztopino, ki je po ionski sestavi podobna plazmi. Njen volumen je približno 25 % končne ga izločenega volumna. Ta raztopina hidrira proteinsko gost material primarnega sekreta. Mehanizem je enak mehanizmu izločanja elektrolitov in vode v acinarnih celicah sline (slika 6). Sekretagog za izločanje raztopine je ACh.

Celice izvodil trebušne slinavke

Glavna vloga celic izvodil trebušne slinavke je izločanje tekočine, ki je bogata s HCO_3^- (11). Celice izvodil trebušne slinavke izločijo $\approx 75\%$



Slika 6. Izločanje proteinov in elektrolitov acinarnih celic trebušne slinavke. LEVO: Vezava ACh na receptorje M_3 in M_1 sproži aktivacijo IP_3 -transdukcijske poti in eksocitozo veziklov z encimi. Vezava sekretina in VIP sproži zlivljanje veziklov preko aktivacije cAMP poti. DESNO: Energijsko ugoden kotransport Na^+ v celico skozi NKCC1 črpa Cl^- v celico. Cl^- izhaja apikalno v acinuse skozi CFTR Cl^- -kanale. Negativni potencial v acinusu povzroča obcelični prehod Na^+ v svetlino acinusa. ACh preko aktivacije IP_3 -poti poveča prevodnost CFTR Cl^- -kanalov in poveča reciklacijo K^+ in tako sproži prehod elektrolitov. ACh – acetilholin, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, IP_3 – inozitol trifosfat, NKCC1 – $Na^+/2Cl^-/K^+$ -kotransporter, PKA – protein-kinaza A, PKC – protein-kinaza C, VIP – vazoaktivni interstinalni peptid.

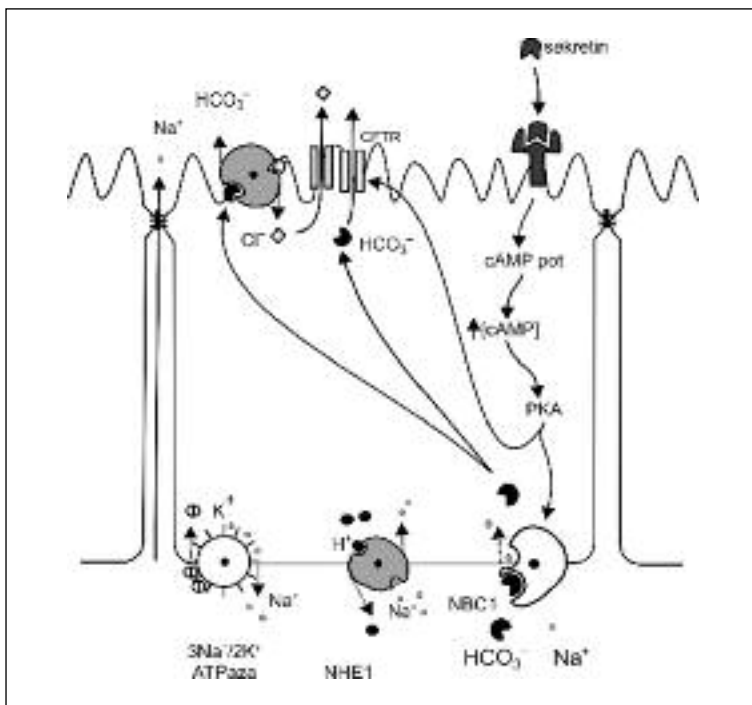
386

secerniranega volumna trebušne slinavke. Del HCO_3^- se privzame z elektrogenim Na^+/HCO_3^- kotransportom (NBC-1) na bazolateralni membrani (slika 7). Zaradi delovanja Na^+/K^+ ATPaze je premik Na^+ energijsko ugoden, kar sklopi privzem HCO_3^- v celico. HCO_3^- delno nastaja v celici med katalitično aktivnostjo citosolne karbonske anhidraze. Normalen intracelularni pH vzdržuje aktivnost bazolateralnega Na^+/H^+ -antiporterja (NHE-1) in H^+ ATPaze. Prehod HCO_3^- preko apikalne membrane ni pojasnjen, saj ne znamo pojasniti mehanizma koncentriranja HCO_3^- v izvodilu (140 mM). Prehod vključuje Cl^-/HCO_3^- -antiporter in CFTR Cl^- -kanale. Zelo verjetno je anionski antiporter iz družine SLC26 anionskih transporterjev, kamor spadata tudi DRA (angl. *downregulated in adenoma*) in PAT1 (angl. *putative anion transporter type 1*). Pre-nos potrebuje zadostno količino Cl^- v svetlini, ki se reciklira preko CFTR Cl^- -apikalnih kana-

lov. Zelo verjetno HCO_3^- delno izhaja apikalno tudi skozi CFTR Cl^- -kanale. Negativni luminalni potencial v izvodilu, prisoten zaradi izločanja Cl^- skozi CFTR Cl^- -anionske kanale, povzroča obcelično izločanje Na^+ . Izločanje elektrolitov povzroči prehod vode v svetlino zaradi osmoze.

Na membranah celic izvodil trebušne slinavke so odkrili številne receptorje (receptorje za stimulatorne mediatorje sekretin, ACh, GRP ter za inhibitorno snov P). Najpomembnejši sekretagog za HCO_3^- je sekretin, ki v celicah izvodil aktivira cAMP-signalno pot, ki preko protein-kinaze (PKA) aktivira CFTR Cl^- -kanale na apikalni membrani in NBC-1 na bazolateralni membrani in tako vzpodbuja izločanje HCO_3^- . Izločanje HCO_3^- vzpodbuja tudi parasimpatični avtonomni živčni sistem.

Cistična fibroza je najpogostejša avtosomno recesivno dedna bolezen. Pri njej ne pride do izražanja CFTR Cl^- -kanalov na apikalni mem-



Slika 7. Celice duktusa trebušne slinavke secernirajo tekočino, ki je bogata s HCO_3^- . Del HCO_3^- se privzame preko NBC-1 na bazolateralni membrani, prenos poganja energijsko ugoden premik Na^+ . Del HCO_3^- nastaja v celici med aktivnostjo citosolne karbonske anhidraze (CA). Aktivnost bazolateralnega NHE-1 vzdržuje normalen znotrajcelični pH. Prehod HCO_3^- preko apikalne membrane vključuje antiporter $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ in CFTR Cl^- kanale, Cl^- reciklira preko apikalnih CFTR Cl^- kanalov. HCO_3^- delno izhaja apikalno tudi skozi CFTR Cl^- kanale. Negativni luminalni potencial v izvodu povzroča obcelično izločanje Na^+ . Sekretin v celicah izvodil aktivira cAMP signalno pot, ki preko PKA aktivira CFTR Cl^- kanale na apikalni membrani in tako vzpodbuja izločanje HCO_3^- . cAMP – ciklični adenozin monofosfat, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, NBC-1 – $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ kotransporter tipa 1, NHE-1 – Na^+/H^+ izmenjevalec tipa 1, PKA – protein-kinaza A.

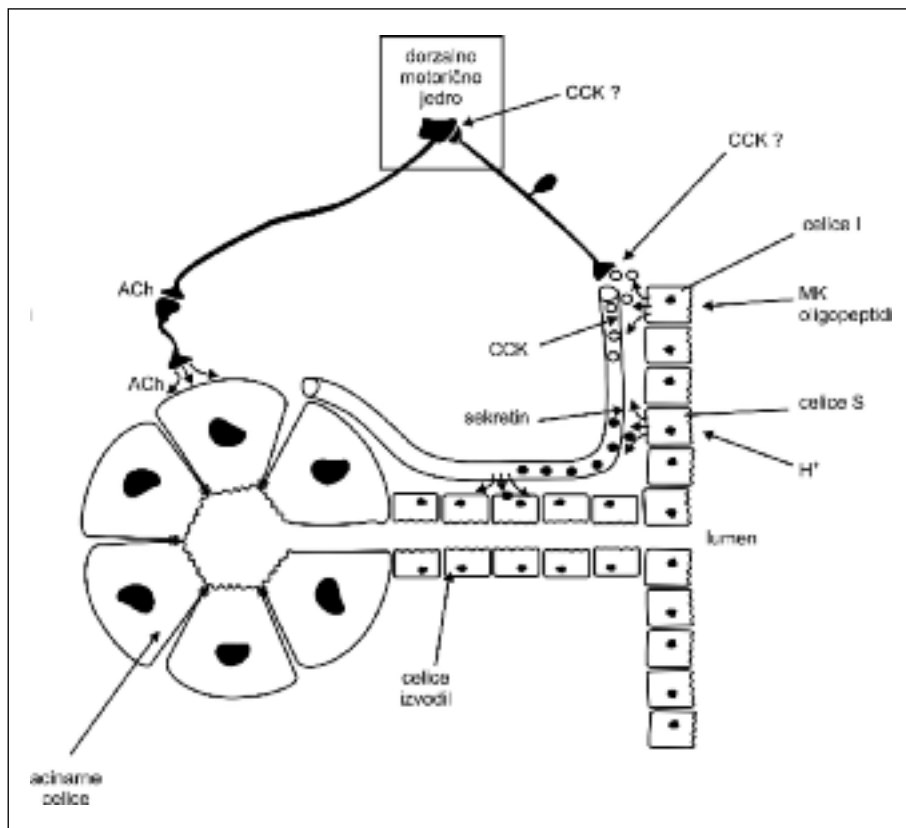
brani celic izvodil žlez ali do ekspresije funkcionalno manjvrednih ali nefunkcionalnih oblik proteina. Glavni zaplet cistične fibroze je napredujoča prizadetost pljuč. V trebušni slinavki pomanjkanje kanalov CFTR Cl^- zmanjša izločanje HCO_3^- in vode v celicah izvodil. S proteini bogat sekret slinavke zapira izvodila, pride do uničenja parenhima, pomanjkanje prebavnih encimov sproži pojav maščob v blatu (steatoreja) in podhranjenost.

S prehranjevanjem uravnavano izločanje trebušne slinavke

Trebušna slinavka proizvaja okoli 1,5 l izotoničnega izločka dnevno. V interdigestivni fazi slinavka sprošča razmeroma malo prebavnih encimov. Izločanje dosega približno 5–20 %

maksimalnega izločanja, ki jo sproži hranjenje. V interdigestivni fazi se izločanje slinavke spreminja ciklično: največje je v času migracijskega motoričnega kompleksa in najmanjše v času mirovanja črevesa.

Po hranjenju se lahko poveča izločanje trebušne slinavke 5- do 20-krat. Tudi pri izločanju trebušne slinavke lahko opredelimo tri faze – cefalično, gastično in intestinalno. V cefalični fazi misel in pogled na hrano, okus in vonj hrane sprožijo izločanje encimov ($\approx 25\%$ maksimalnega izločanja, ki jo sproži hranjenje), izločanje tekočin in elektrolitov je majhna. Cefalična faza je kratkotrajna in hitro pojenja, ko ni več dražljaja. Vagalna stimulacija je glavni signal za izločanje encimov iz acinarnih celic v cefalični fazi.



Slika 8. Regulacija izločanja trebušne slinavke. Izločanje hormona sekretina iz celic S stene dvanajstnika sproži nizek pH v dvanajstniku. Sekretin vzpodbuja celice izvodila, da secernirajo HCO_3^- in tekočine. Oligopeptidi in maščobne kisline v dvanajstniku vzpodbujajo izločanje CCK iz celic I dvanajstnika. CCK najverjetneje parakrino sproži sproščanje acetilholina iz postganglijskih nevronov refleksnega vagovagalnega loka in izločanje prebavnih encimov iz acinarnih celic. ACh – acetilholin, CCK – holecistokinin, MK – maščobne kisline.

V gastrični fazi razteg stene želodca sproži vagovagalni gastropankreatični refleks, ki sproži sproščanje encimov iz acinarnih celic (stimulacija celic izvodil je majhna). Vloga gastrične faze pri sproščanju je majhna ($\approx 10\text{--}20\%$ maksimalnega izločanja, ki ga sproži hranje-nje).

V intestinalni fazi se izloča večina prebavne soka trebušne slinavke, signal za izločanje je vsebina dvanajstnika (pH in razgradni produkti prebave). Nizek pH v dvanajstniku ($<4,5$), posledica prehoda želodčne kisline v dvanajstnik, v manjši meri tudi žolčne kisline in lipidi, sprožijo izločanje hormona sekretina iz celic S stene dvanajstnika. Sekretin vzpodbuja celice izvodila, da izločajo HCO_3^- in tekočine (slika 8). Lipidi (v manjši meri tudi

razgradni produkti proteinov) v dvanajstniku vzpodbujajo izločanje CCK iz celic I dvanajstnika. Novejše raziskave kažejo, da CCK najverjetneje parakrino aktivira vagovagalni enteropankreatični refleks, ki ima pomembno vlogo pri uravnavanju izločanja acinarnih celic. Aktivacija refleksa sproži sproščanje acetilholina iz postganglijskih nevronov refleksnega loka in izločanje prebavnih encimov iz acinarnih celic. Izločanje CCK regulirajo dejavniki, ki sproščajo CCK (angl. *CCK releasing factors*). Te peptide sproščajo celice v steni dvanajstnika. V interdigestivnem obdobju jih razgradijo prebavni encimi, sproščeni v sklopu bazalnega izločanja. Po obroku za vezavna mesta na proteazah z njimi tekmujejo s hrano zaužite beljakovine, tako postaja

ne delež nerazgrajenih dejavnikov večji. Povišana luminalna koncentracija dejavnikov, ki sproščajo CCK, spodbuja izločanje CCK.

Sestava hrane določa izločanje trebušne slinavke. Ogljikovi hidrati v dvanajstniku ga

skoraj ne aktivirajo, medtem ko so najmočnejši sekretagogi lipidi. Proteinski intermedijati razgradnje imajo vmesno učinkovitost.

LITERATURA

1. Lee JC, Thunberg L, Berezin I, et al. Generation of slow waves in membrane potential is an intrinsic property of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol.* 1999; 277: 409–23.
2. Kito Y, Fukuta H, Suzuki H. Components of pacemaker potentials recorded from the guinea pig stomach antrum. *Pflugers Arch.* 2002; 445 (2): 202–17.
3. Thompson DG, Malagelada JR. Guts and their motions (gastrointestinal motility in health and disease). *J Clin Gastroenterol.* 1981; 3 Suppl 1: 81–7.
4. Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43 (9): 1030–7.
5. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiol Rev.* 1995; 75 (1): 155–89.
6. Shin JM, Munson K, Vagin O, et al. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch.* 2009; 457 (3): 609–22.
7. Helander HF, Keeling DJ. Cell biology of gastric acid secretion. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1993; 7 (1): 1–21.
8. Nakamoto T, Srivastava A, Romanenko VG, et al. Functional and molecular characterization of the fluid secretion mechanism in human parotid acinar cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292 (6): 2380–90.
9. Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci.* 2007; 133 (1): 3–18.
10. Singer MV, Niebergall - Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biol Int.* 2009; 33 (1): 1–9.
11. Steward MC, Ishiguro H, Case RM. Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annu Rev Physiol.* 2005; 67: 377–409.

Prispelo 24. 5. 2010