

Andraž Stožer¹, Jurij Dolensšek², Marjan Rupnik³

Fiziologija prebavne cevi, 2. del

Gastrointestinal Physiology, Part 2

IZVLEČEK

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

Asimilacija hranil, vitaminov in mineralov ter absorpcija vode in elektrolitov igrata pomembno vlogo pri ohranjanju življenja. Pomembnosti omenjenih nalog prebavne cevi pa se tako bolnik kot tudi zdravnik žal pogosto zavesta šele ob bolezni. Mehanska in encimska razgradnja hrane do njenih osnovnih gradnikov (prebava) se začne v ustni votlini in nadaljuje vzdolž prebavne cevi do tankega črevesa. Nasprotno se absorpcija razgrajenih hranil v znatni meri prične šele kasneje vzdolž prebavne cevi, v tankem črevesu. Tam se asimilacija hranil v največji meri tudi dokonča. V debelem črevesu, v katerega se zliva vsebina iz tankega črevesa, se privzame preostanek potrebne vode in elektrolitov. Omenjena razgradnja do osnovnih gradnikov je skupna vsem hranilom in je nujna za zagotovitev topnosti nekaterih gradnikov v vodnem okolju svetline prebavil, znotrajceličnega prostora in plazme, predvsem pa za transport vseh gradnikov preko epitelija prebavne cevi. Mehanizmi razgradnje in transepitelijskega transporta se zaradi velikih razlik v kemijski strukturi posameznih hranil med seboj razlikujejo.

ABSTRACT

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

Nutrient, vitamin and mineral assimilation, along with water and electrolyte absorption, plays an important role in sustaining life. Unfortunately, all too often, a disease points out the importance of these processes to the patient and his doctor. Mechanical and enzymatic degradation of food to its basic constituents (digestion) begins in the oral cavity and is continued along the gastrointestinal tract, all the way down to the small intestine and within it. Here, the majority of nutrients, electrolytes, minerals, vitamins, and water are absorbed. Colon then typically fine-tunes the amount of water and electrolytes to be absorbed/excreted. The abovementioned digestive degradation to smaller molecular particles is common to all major nutrients and necessary to ensure their solubility in the watery milieu of lumen, intracellular space and plasma and, most importantly, to make them cross the intestinal epithelial barrier. Due to differences in chemical composition across different groups of nutrients, the mechanisms of their intraluminal breakdown and transepithelial transport differ.

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 Dolensšek, 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

Pričujoče besedilo je drugi del pregleda fiziologije prebave in nadaljuje poslanstvo, zapisano v prvem delu.

V tem delu se podrobno ukvarjamo z asimilacijo posameznih skupin hranil, z absorpcijo vode, vitaminov, mineralov in elektrolitov in s sekrezijsko funkcijo črevesa.

PREBAVA IN ABSORPCIJA OGLJIKOVIH HIDRATOV

Ogljikovi hidrati v hrani so monosaharidi (monomeri), oligosaharidi (kratki polimeri iz 2 do 9 monosaharidov) in polisaharidi (dolgi polimeri iz 10 ali več monosaharidov¹). Človek v zahodnem svetu zaužije dnevno povprečno 300–400 g ogljikovih hidratov, ki v metabolizmu navržejo 5170–6890 kJ (1230–1640 kcal) energije in s tem pokrijejo dobro polovico energijskih potreb. 60 %² prispeva rastlinski skladiščni polisaharid škrob, ki je kombinacija amilaze in amilopektina. Živalskega skladiščnega polisaharida glikogena je v hrani v primerjavi z ostalimi ogljikovimi hidrati zelo malo (< 1 %). 30 % ogljikovih hidratov v hrani predstavlja disaharid sahara, 10 % disaharid laktoza. Nekaj prispevata tudi monosaharida fruktoza in glukoza. S hrano, predvsem sadjem, zelenjavo in žitaricami, zaužijemo veliko neprebavljivih ogljikovih hidratov, predvsem celuloze in pektinov. Prištevamo jih med vlaknine oziroma balastne snovi, ki zaradi večje polnitve želodca prej privedejo do občutka sitosti, v tankem črevesu upočasnjujejo absorpcijo glukoze in holesterola, v debelem črevesu pa povečujejo volumen blata in raztegnitev stene debelega črevesa, kar pospeši peristaltiko le-tega in skrajša čas prehoda in kontaktni čas blata (in v njem prisotnih toksinov in kancerogenov) z epitelijem.

Zmanjšan vnos vlaknin je povezan z zaprtjem, divertikulozo in karcinomom debelega črevesa.

Med vlakninami najdemo tudi molekule, ki niso ogljikovi hidrati, predvsem aromatske polimere lignine. Pektine v veliki meri razgradijo encimi intestinalne flore, v manjši meri

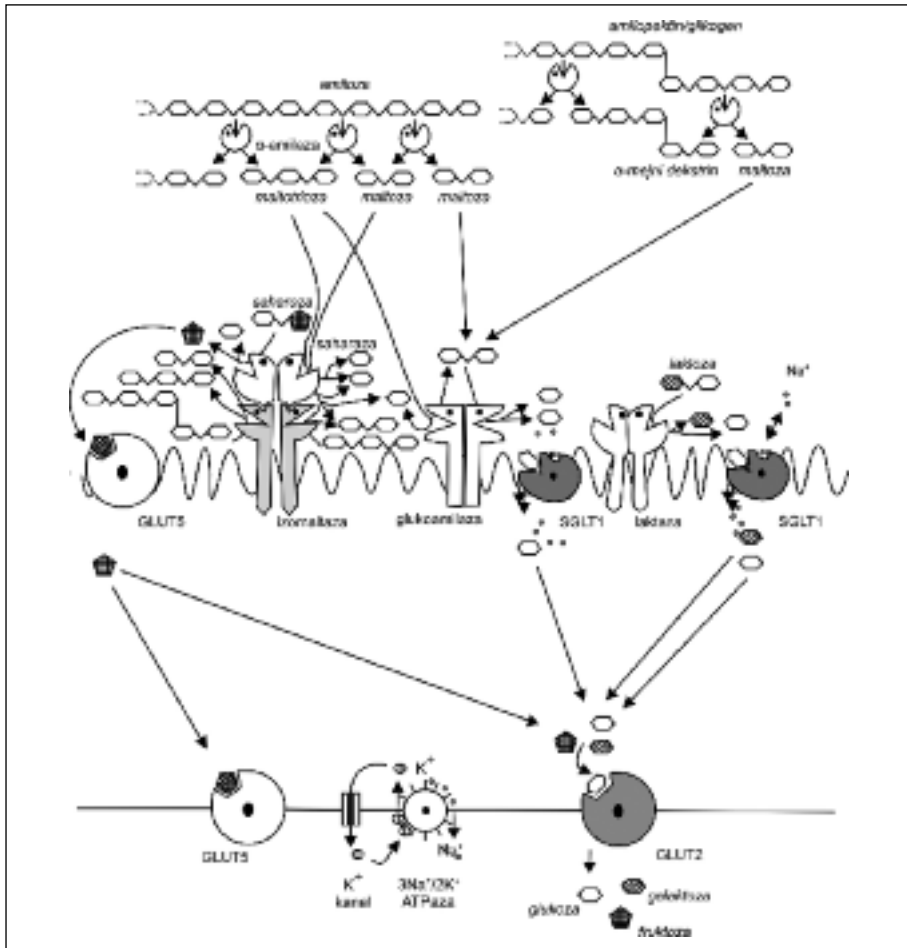
tudi celulozo, ligninov pa ne. V tankem črevesu se absorbirajo monosaharidi, zaenkrat ni dokazov, da bi se lahko kjerkoli vzdolž prebavnega trakta absorbirali di- ali polisaharidi, prav tako ne poteka absorbcija monosaharidov v kolonu. Prebava ogljikovih hidratov poteka v dveh korakih. Prvi je intraluminalna hidroliza polisaharidov z encimi iz slin in soka trebušne slinavke do oligosaharidov, drugi pa t. i. membranska prebava le-teh do monosaharidov z oligosaharidazami ščetkastega obrobka vilusnih enterocitov. Zaradi stalnega luščenja celic prebavnega epitelija je nekaj oligosaharidazne aktivnosti prisotne tudi v svetlini.

Acinarne celice ustnih žlez slinavk in eksokrinega dela trebušne slinavke tvorijo in izločajo α -amilaze v aktivni obliki z največjo aktivnostjo v območju pH med 6,7 in 6,9. α -amilaze so endoenzimi, ki hidrolitično cepijo notranje glikozidne vezi α -1,4, ne pa α -1,6, končnih α -1,4 in tistih vezi α -1,4, ki so ob razvejitvah polisaharidne molekule. Tako sta produkta hidrolize amilaze maltoza in maltotrioza, produkta hidrolize amilopektina pa maltotrioza in α -mejni dekstrini (slika 1). Ti se ne morejo absorbirati. Ker α -amilaza ne cepi končnih glikozidnih vezi α -1,4, glukoza ni produkt intraluminalne prebave škroba. Pri zdravih odraslih začetna prebava škroba v ustih največkrat nima fiziološko pomembne vloge, α -amilazo iz slin inaktivira nizek pH v želodcu, pred to inaktivacijo pa jo delno ščiti tvorba kompleksov z oligosaharidi. Ob dolgotrajnem žvečenju hrane v ustih, in če je himus voluminozen in se nalaga v fundusu želodca (kar v veliki meri prepreči njeno inaktivacijo), pa lahko amilaza iz slin razgradi tudi do polovico zaužitega škroba. Amilaza trebušne slinavke dokonča prebavo škroba v svetlini tankega črevesa.

V plazmalemi ščetkastega obrobka človeških vilusnih enterocitov se nahajajo štiri vrste membranskih oligosaharidaz, katerih katalitične domene so obrnjene proti svetlini črevesa: laktaza, glukamilaza (maltaza) in saharaza-izomaltaza, slednji dve nastopata v molekularno povezani obliki. Laktaza cepi

¹ Različni viri različno postavljajo mejo med oligo- in polisaharidi (10, 20, 200).

² Masni in energijski delež sta praktično enaka.



Slika 1. Prebava in absorpcija ogljikovih hidratov. α -amilaze hidrolitično cepijo notranje α -1,4-glikozidne vezi. Produkta hidrolize amilopektina pa maltotriosa in α -mejni dekstrini. V plazmalemih enterocitov so laktaza, glucoamilaza (maltaza) in saharaza-izomaltaza, slednji dve v molekularno povezani obliki. Laktaza cepi laktozo do glukoze in galaktoze. Preostali trije encimi hidrolizirajo končne α -1,4-glikozidne vezi v maltozi, maltotriozii in α -mejnih dekstrinih. Poleg tega maltaza cepi tudi α -1,4-glikozidne vezi v nerazvejanih oligosaharidih iz največ 9 monomerov, saharaza razgradi saharozo na glukozo in fruktozo, izomaltazna podenota kompleksa saharaza-izomaltaza pa edina cepi α -1,6-vezi α -mejnih dekstrinov. Glukoza in galaktoza se preneseta preko apikalne plazmalemne sekundarno aktivno preko SGLT1, fruktoza pa preide apikalno plazmalemno s pospešeno difuzijo skozi GLUT5. Preko bazolateralne membrane se prenašajo vsi trije monomeri s pospešeno difuzijo preko GLUT2, fruktoza tudi preko GLUT5. Nizko koncentracijo Na^+ znotrajcelično zagotavlja bazolateralna Na^+/K^+ ATPaza. ATPaza – adenozin trifosfataza, GLUT2 – glukozni prenašalec tipa 2, GLUT5 – glukozni prenašalec tipa 5, SGLT1 – Na^+ /glukozni prenašalec tipa 1.

laktozo do glukoze in galaktoze. Preostali trije encimi cepijo širši spekter substratov. Vsi hidrolizirajo končne α -1,4-glikozidne vezi v maltozi, maltotriozii in α -mejnih dekstrinih. Poleg tega ima vsak od njih vsaj še eno dodatno aktivnost. Maltaza cepi tudi α -1,4-glikozidne vezi v nerazvejanih oligosaharidih iz

največ 9 monomerov, ne more pa cepiti saharoze in laktoze. Saharaza razgradi saharozo na glukozo in fruktozo, izomaltazna podenota kompleksa saharaza-izomaltaza pa edina cepi α -1,6-vezi α -mejnih dekstrinov (slika 1). Hitrost cepitve maltaze in saharaze-izomaltaze je veliko večja kot je največja hitrost priv-

zema nastalih produktov, tako da je privzem monomerov hitrost omejujoč korak. Aktivnost laktaze je v primerjavi z ostalimi oligosaharidazami veliko manjša in hitrost omejujoč korak pri prebavi in absorpciji laktoze je njena hidrolitična razgradnja. Aktivnost oligosaharidaz je največja v proksimalnem jejunumu (predel okrog Treitzovega ligamenta), tu je največja tudi stopnja aktivnega transporta glukoze.

Na aktivnost oligosaharidaz vplivajo prehranski in razvojni dejavniki. Pri številnih nebeljskih etničnih skupinah in pri večini živalskih vrst aktivnost laktaze po prenehanju dojenja močno upade. Aktivnost ostalih oligosaharidaz se po koncu dojenja ne zmanjša. Dolgotrajno povečan vnos saharoze vpliva na povečanje aktivnosti saharaze in stradanje močno zmanjša aktivnost saharaze, veliko bolj kot aktivnost laktaze. Aktivnost laktaze je zelo občutljiva na delovanje dejavnikov, ki poškodujejo sluznico (npr. virusni enteritis) in si opomore počasneje od aktivnosti ostalih oligosaharidaz.

Pri ljudeh z zmanjšano aktivnostjo laktaze se po zaužitju virov laktoze (npr. mleka) lahko pojavijo driska, krči, flatulenca. Pojavnost naštetih simptomov je poleg stopnje aktivnosti laktaze odvisna tudi od hitrosti praznjenja želodca, časa prehoda skozi tanko črevo in predvsem od sposobnosti flore za presnovo laktoze do kratkoveržnih maščobnih kislin, CO₂ in H₂. Zmanjšanje količine mleka in mlečnih izdelkov v prehrani ali uživanje izdelkov, predhodno tretiranih s komercialnimi pripravki laktaze, sta uspešna preventivna pristopa.

Trije monosaharidni produkti intraluminalne in membranske prebave ogljikovih hidratov, glukoza, fruktoza in galaktoza, se absorbirajo preko vilusnih enterocitov v dveh korakih. V prvem preidejo apikalno, v drugem bazolateralno plazmalemo enterocita. Glukoza in galaktoza se preneseta preko apikalne plazmaleme sekundarno aktivno z elektroge-nim Na⁺/glukoznim prenašalcem tipa 1 (angl. sodium glucose transporter type 1, SGLT1), ki hkrati prenese v celico eno molekulo monosaharida in dva kationa Na⁺ (slika 1).

Mutacije, ki imajo za posledico spremembo aminokisljin v SGLT1 in s tem zmanjšano sposobnost transporta, vodijo v klinično sliko malabsorpcije glukoze in galaktoze (zadnja se

veže na SGLT1 skoraj enako dobro kot glukoza) (1–3). Bolniki po zaužitju ogljikovih hidratov, ki so vir glukoze ali galaktoze, razvijejo drisko. Driska je posledica neuspešne absorpcije natrija in vode, ki je delno vezana na absorpcijo obeh monosaharidov, prav tako pa osmotskega učinka neabsorbiranih monosaharidov. Pri teh bolnikih običajno ni prisotna glukozurija, saj reabsorpcija glukoze v proksimalnih tubulih poteka s SGLT1 in tudi s SGLT2, zadnji reši funkcijo reabsorpcije filtrirane glukoze in galaktoze v ledvicah.

Za vsak ion Na⁺ obstaja preko apikalne plazmaleme razlika v električnem potencialu približno 40 mV in razlika v kemičnem potencialu približno 60 mV. Prenašalec SGLT1 tako lahko prenaša glukozo proti približno dvatisočkratnemu koncentracijskemu gradientu.³ Njegova hitrost prenašanja je pri 37 °C okrog 1000 molekul glukoze ali galaktoze na sekundo na prenašalec! Energijo za ta transport posredno zagotavlja bazolateralna Na⁺/K⁺ ATPaza. Po tej poti se z vsakim molom glukoze (180 g) absorbirata 2 mola Na⁺, absorpcija slednjih ustvarja lumensko negativen transepitelijski potencial, ki ključno prispeva k temu, da se hkrati absorbirata tudi 2 mola Cl⁻, po ob- in skozicelični poti. Z glukozo sklopljena absorpcija Na⁺ pa povzroča absorpcijo znatnih količin vode. Del vode se absorbira ob-, del skozicelično. Pri slednji morda sodeluje tudi sam SGLT1, ki lahko deluje kot kanal za vodo in kot kotransporter za vodo, Na⁺ in glukozo, v stehiometrijskem razmerju 264 : 2 : 1. Samo s kotransportom bi se tako lahko z vsakim molom absorbirane glukoze absorbiralo nekaj manj kot 5 l vode⁴ (4).

Oralna rehidracijska raztopina (npr. 75 mM glukoza, 75 mM NaCl, kalijev citrat do skupne osmolarnosti 245 mOsm) omogoča uspešno rehidracijo bolnikov s sekrecijsko drisko, povzročeno z bakterijskimi eksotoksini ali nefziološkim izločanjem nekaterih hormonov, ki uravnavajo transepitelijski transport elektrolitov in vode, saj pri teh stanjih z nutrienti sklopljen transport NaCl in vode ni prizadet (5).

Fruktoza preide apikalno plazmalemo s pospešeno difuzijo skozi glukozni prenašalec tipa 5, (angl. glucose transporter type 5, GLUT5), kljub temu je absorpcija fruktoze zelo učinkovita zaradi svoje zelo nizke koncentracije v plazmi (okrog 0,3 mM) (slika 1).

Preko bazolateralne membrane se prenašajo vsi trije monomeri s pospešeno difuzijo preko glukoznega prenašalca tipa 2 (angl. *glucose transporter type 2*, GLUT2), fruktoza tudi preko GLUT5 (slika 1). Del v enterocit privzete glukoze se lahko po fosforilaciji do glukoza-6-fosfata prenese z glukoza-6-fosfat translokazo v endoplazmatski retikulum (ER), kjer se defosforilira z glukoza-6-fosfatazo (zadnji encim glukoneogeneze, potreben za sprostitve proste glukoze, prisoten v ER celic jeter, ledvic in črevesa). Znotraj veziklov, ki se odcepljajo od ER, se prenese do bazolateralne plazmaleme in z eksocitozo sprosti v zunajceličnino. Povišana koncentracija glukoze v citosolu enterocita po obroku inhibira glikogen fosforilazo in povišana koncentracija glukoza-6-fosfata stimulira glikogen sintazo. To vodi v neto povečanje zaloga glikogena enterocita in zmanjšanje oddajanja privzete glukoze v portalni obtok. Kompartimentalizacija dela v enterocit privzete glukoze znotraj ER znižuje efektivno koncentracijo glukoze in glukoza-6-fosfata v citosolu in tako morda predstavlja učinkovit mehanizem za uravnavo povečanja deleža v portalni obtok oddane glukoze.

Ogljikove hidrate, ki uidejo prebavi in absorpciji v tankem črevesu, in deloma vlaknine lahko flora debelega črevesa presnovi do kratkoverižnih maščobnih kislin (ocetna, propionska, maslena). Te omogočajo izkoristek dodatnega dela metabolne energije v hrani (srednja kalorična vrednost balastnih snovi je 2 kcal oz. 8,4 kJ/g), so glavni vir energije za delovanje celic epitelija debelega črevesa in z zniževanjem pH ugodno vplivajo na sestavo njegove flore.

K driski po uživanju antibiotikov ključno prispeva kalorična deprivacija epitelijnih celic debelega črevesa zaradi z antibiotiki povzročene zmanjšane aktivnosti flore in tako zmanjšane tvorbe kratkoverižnih maščobnih kislin v svetlini.

PREBAVA IN ABSORPCIJA BELJAKOVIN

Absorpcija in prebava beljakovin potekata po štirih glavnih poteh. Tri od njih omogočajo absorpcijo prostih aminokislin (AK), zadnja pa privzem di-, tri- in tetrapeptidov (slika 2):

1. Intraluminalno lahko proteaze iz želodca in trebušne slinavke cepijo beljakovine do oligopeptidov in dokončno do posameznih prostih AK, ki se nato privzamejo v enterocit.
2. Oligopeptide razgradijo do prostih AK tudi membransko vezane peptidaze.
3. Z intraluminalno in membransko vezano prebavo nastali tetra-, tri- in dipeptidi se lahko privzamejo v enterocit in s citosolnimi peptidazami razgradijo do AK, te pa prečkajo bazolateralno plazmalemo.
4. Zadnja možna pot je podobna prejšnji, le da bazolateralno membrano prečkajo oligopeptidi.

Novorojenci in dojenčki do starosti približno 6 mesecev lahko absorbirajo velik del zaužitih beljakovin nerazgrajenih s transcitozo preko epitelijških celic, kar omogoča pasivno imunizacijo po privzemu imunoglobulinov v materinem kolostrumu in mleku. Pri odraslih se beljakovine absorbirajo največ kot proste AK, manj v obliki di-, tri- in tetrapeptidov, najmanj v intaktni obliki.

$$^3 \Delta\mu_{Na^+} = \Delta\mu_{glc}$$

$$2 \cdot \left[R \cdot T \cdot \ln \frac{[Na^+]_{EC}}{[Na^+]_{IC}} + z \cdot F \cdot (\varphi_{EC} - \varphi_{IC}) \right] = R \cdot T \cdot \ln \frac{[glc]_{IC}}{[glc]_{EC}}$$

$$2 \cdot \left[1,67 \cdot R \cdot T \cdot \ln \frac{[Na^+]_{EC}}{[Na^+]_{IC}} \right] = R \cdot T \cdot \ln \frac{[glc]_{IC}}{[glc]_{EC}} \Rightarrow$$

$$\frac{[glc]_{IC}}{[glc]_{EC}} = \left[\frac{[Na^+]_{EC}}{[Na^+]_{IC}} \right]^{1,67 \cdot 2} \approx 2000$$

$$^4 \frac{264 \text{ mol}}{55,58 \text{ mol/L}} \approx 4,75 \text{ l}$$

Povprečna obligatna dnevna izguba beljakovin zdravega odraslega človeka z maso 70 kg je približno 24 g (0,34 g/kg). Upošteva je različne potrebe posameznikov in različno biološko razpoložljivost beljakovin v hrani se zdravemu odraslemu z maso 70 kg priporoča dnevni vnos 40–50 g beljakovin. Človek v razvitem svetu na dan s hrano vnese v povprečju 70–100 g beljakovin, kar predstavlja 10–15 % vnesenih kalorij (300–400 kcal/1260–1680 kJ). Encimi, imunoglobulini in hormoni, izločeni v svetlino prebavil s slino, žolčem, želodčnim sokom in sokom trebušne slinavke, beljakovine v odluščenih epitelnih celicah in plazemske beljakovine, ki prečkajo steno črevesa, prispevajo nadaljnjih 50 g na dan. Reciklaža slednjih je pomembna komponenta vzdrževanja ničelne bilance dušika. Absorpcija beljakovin je učinkovita in normalno se z blatom izloči le okrog 10 g beljakovin na dan.

Proteaze želodca in trebušne slinavke se za razliko od encimov za hidrolizo lipidov in ogljikovih hidratov izločijo kot proencimi. Pepsinogene celice želodčne sluznice tvorijo in izločajo proencim pepsinogen, ta se pri $\text{pH} < 5$ spontano pretvori v pepsin z odcepi tvijo N-terminalnega fragmenta, imenovanega aktivacijski peptid. Med $\text{pH} 5$ in 3 poteka avtoaktivacija počasi, pri $\text{pH} < 3$ pa zelo hitro. Prav tako pri $\text{pH} < 3$ nastali pepsin avtokatalizira pretvorbo molekul pepsinogena do pepsina. Nad $\text{pH} 3,5$ poteče reverzibilna in nad $\text{pH} 7,2$ ireverzibilna inaktivacija pepsina. Območje največje aktivnosti pepsina se nahaja pri $\text{pH} 1,8$ – $3,5$. Pepsin, ki je endopeptidaza in cepi notranje peptidne vezi, z največjo afiniteto tiste, ki jih tvorijo aromatske in velike nevtralne aminokisliline, delno razgradi 10–15 % zaužitih beljakovin. Pri tem nastanejo majhni peptidi in AK (peptoni), ki vzpodbujajo izločanje gastrina iz celic G želodčnega antruma in CCK iz duodenalnih celic I (glej tudi sliko 3 v članku Fiziologija prebavne cevi, 1. del).

Ta začetna prebava s pepsinom pa ni nujen pogoj za normalno absorpcijo beljakovin, ki je ohranjena po totalni gastrektomiji in pri atrofiji želodčne sluznice pri bolnikih s perniciozno anemijo (pH v svetlini želodca > 7). Acinarne celice trebušne slinavke sintetizirajo in izločajo 5 različnih proteaz

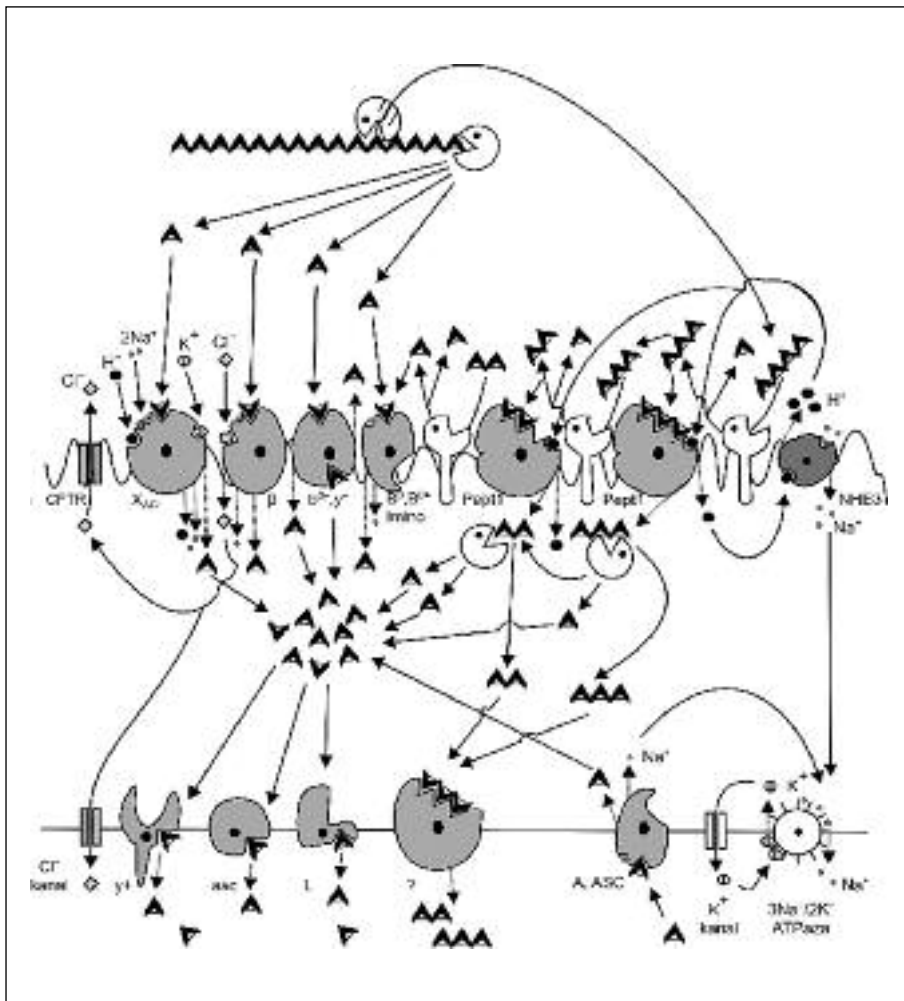
v proencimski obliki. Proencim tripsinogen aktivira na ščetkastem obrobku jejunuma membranska enterokinaza (enteropeptidaza) z odcepi tvijo heksapeptida do tripsina. Nastali tripsin avtoaktivira tripsinogen, prav tako pa pretvori kimotripsinogen, proelastazo, prokarboksipeptidazo A in B do njihovih aktivnih oblik kimotripsina, elastaze, karboksipeptidaze A in B. Zadnji dve sta eksopeptidazi in odcepljata posamezne AK, začeni na karboksilnem koncu; prvi dve in tripsin so endopeptidaze, ki cepijo peptidne vezi med določenimi AK in dajo oligopeptide z dvema do šestimi AK. Delovanje vseh petih encimov pretvori 70 % v svetlino tankega črevesa dostavljenih proteinov do oligopeptidov in 30 % do prostih AK (slika 2). Izločanje v proencimski obliki preprečuje avtodigestijo tkiva trebušne slinavke.

Določanje aktivnosti kimotripsina v blatu se uporablja za oceno funkcije eksokrinega dela trebušne slinavke.

Oligopeptide, nastale po cepitvi v svetlini, nadalje cepijo številne membransko vezane peptidaze in peptidaze v citosolu enterocitov. Vsaka peptidaza namreč prepozna omejeno število substratov, peptidi v hrani pa vsebujejo vsaj 24 različnih AK (poleg standardnih 20 še v procesu posttranslacijske modifikacije nastale γ -karboksilglutaminsko kislino, hidroksilizin, 4-hidroksiprolin in 3-hidroksiprolin). Obstaja zelo veliko število različnih membranskih in citosolnih peptidaz. Peptidaze ščetkastega obrobka so po funkciji ekso-, endo- in dipeptidaze, imajo veliko afiniteto do peptidov dolžine 3–8 AK in produkti njihove cepitve so tetra-, tri-, dipeptidi in proste AK (slika 2). Citosolne peptidaze imajo afiniteto predvsem do tetra-, tri- in dipeptidov.

Transportna sistema za privzem AK in oligopeptidov preko apikalne plazmaleme se razlikujeta. Privzem oligopeptidov je aktiven proces, ki ga ne poganja gradient Na^+ , ampak H^+ . Poteka s H^+ /oligopeptidnim kotransporterjem PepT1 (SLC15A1), ki ga najdemo tudi v proksimalnem tubulu ledvic, kjer je udeležen v reabsorpcijo filtriranih oligopeptidov.

Preko H^+ /oligopeptidnega kotransporterja PepT1 se najverjetneje privzemajo tudi nekateri oligopeptidom po strukturi podobni antibiotiki (npr. cefalosporini) (6, 7).



Slika 2. Prebava peptidov in absorpcija peptidov in aminokislin. Tripsin, kimotripsin, elastaza, karboksipeptidaza A in B pretvorijo proteine do oligopeptidov in do prostih AK. Oligopeptidi, nastale po cepitvi v svetlini, nadalje cepijo številne membransko vezane peptidaze in peptidaze v citosolu enterocitov. Od produktov cepitve peptidaz ščetkastega obročka so prikazani tri-, dipeptidi in proste AK. Transportna sistema za privzem AK in oligopeptidov preko apikalne plazmaleme se razlikujeta. Privzem oligopeptidov je aktiven proces, ki ga poganja gradient za H^+ in poteka s pomočjo PepT1. V citoplazmo prispeli oligopeptidi se razgradijo do prostih AK in v tej obliki prečkajo bazolateralno plazmalemo. Glavni apikalni prenašalni sistem nevtralnih AK, sistem B^0 elektrogenerno sekundarno aktivno prenaša AK v kotransportu z Na^+ ; sistem B^0 deluje tako kot sistem B^0 , ima pa širšo substratno specifičnost. Sistem B^0 se od prejšnjih dveh razlikuje po tem, da ni odvisen od Na^+ , ampak je izmenjevalec z znotrajceličnimi nevtralnimi AK. Prikazani so tudi s prenašalci posredovani transportni sistemi za prenos anionskih oz. kislih AK (sistem X_{AG}^- , transport AK v citosol z dvema Na^+ , enim H^+ in hkrati izvrženje enega K^+ v svetlino), kationskih oz. bazičnih AK (sistem y^+ , izmenjava arginina, lizina, ornitina ali cistina za nevtralno AK, alanin ali glutamin), AK z aminoskupino v β -položaju (betain, taurin, GABA; sistem beta, kotransport z Na^+ in Cl^-) in iminokislilin (prolin, hidroksiprolin, kotransport z Na^+ ; sistem imino). Prikazanih je vseh 5 različnih prenašalnih sistemov za AK v bazolateralni plazmalemi. Preko treh od njih (sistema y^+ za bazične AK, sistema asc za nevtralne AK in sistema L za nevtralne, hidrofobne in velike AK) iz svetline privzete AK zapustijo enterocit. Preostala dva od Na^+ odvisna sekundarno aktivna prenašalna sistema na bazolateralni plazmalemi (sistema A in ASC) skrbita za privzem AK iz krvi v enterocit. Natančna pot prestopanja oligopeptidov preko bazolateralne plazmaleme še ni znana. AK – aminokislina, ATPaza – adenozin trifosfataza, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, GABA – gama-aminomaslena kislina, NHE3 – Na^+/H^+ izmenjevalec tipa 3, PepT1 – peptidni transporter tipa 1.

Ta transportni sistem je primer terciarno aktivnega transporta, saj je odvisen od gradienta za H^+ , ki ga vzpostavlja sekundarni aktivni transport – izmenjevalec Na^+/H^+ , ki ob prehodu Na^+ vzdolž elektrokemičnega gradienta v citosol izvrže en H^+ v svetlino (slika 2). Izmenjevalec izkorišča gradient za Na^+ , ki ga vzdržuje Na^+/K^+ ATPaza. Večina v citoplazmo prispelih oligopeptidov se razgradi do prostih AK in v tej obliki prečkajo bazolateralno plazmalemo. To pomeni, da se praktično vsi proteini v končni fazi absorbirajo v obliki prostih AK. Prolin vsebujoči dipeptidi, ki so razmeroma odporni na hidrolitično cepitev, so glavna oblika peptidov, ki dosežejo plazmo v nerazgrajeni obliki.

Zaužitje določene AK v oligopeptidni obliki (npr. glicilglicin) vodi v višji porast plazemske koncentracije te AK kot zaužitje iste AK v prosti obliki v ekvimolarni količini. Ta pojav se imenuje »kinetična prednost« in vzbuja dvome o smiselnosti enteralne aplikacije prostih AK v kristalni obliki bolnikom z moteno funkcijo črevesa ali katabolnimi stanji.

Prenos AK preko apikalne membrane vključuje vsaj 7 različnih sistemov za prenos prostih AK, večina teh je najverjetneje značilnih za epitelne celice (8, 9) (slika 2). Glavni apikalni prenašalni sistem nevtralnih AK predstavlja t. i. sistem B^0 (SLC6A19), ki elektrogeno sekundarno aktivno prenaša AK z L-stereo konfiguracijo in aminoskupino v α -položaju v kotransportu z Na^+ . Energijo za proces posredno zagotavlja bazolateralna Na^+/K^+ ATPaza. Sistem B^{0+} (SLC6A14) je podoben sistemu B^0 , toda s širšo substratno specifičnostjo, sistem b^{0+} (dimer SLC7A9/SLC3A1) se od sistema B^{0+} razlikuje po tem, da ni odvisen od Na^+ , ampak je izmenjevalec z znotrajceličnimi nevtralnimi AK. Obstajajo tudi s prenašalci posredovani transportni sistemi za prenos anionskih oz. kislih AK (sistem X_{AG}^- , transport AK v citosol z dvema Na^+ , enim H^+ in hkrati izvrženje enega K^+ v svetlino), kationskih oz. bazičnih AK (sistem y^+ , izmenjava arginina, lizina, ornitina ali cistina za nevtralno AK, alanin ali glutamin), AK z aminoskupino v β -položaju (betain, taurin, GABA; sistem beta, kotransport z Na^+ in Cl^-) in iminokislin (prolin, hidroksiprolin, kotransport z Na^+ ; sistem imino).

V bazolateralni plazmalemi enterocita se nahaja vsaj 5 različnih prenašalnih sistemov za AK (slika 2). Iz svetline privzete AK zapustijo enterocit preko bazolateralne plazmaleme z olajšano difuzijo preko treh od njih (sistema y^+ za bazične AK, sistema L za nevtralne, hidrofobne in velike AK in sistema asc za nevtralne AK). Dva od Na^+ odvisna sekundarno aktivna prenašalna sistema na bazolateralni plazmalemi (sistema A in ASC) skrbita za privzem AK v enterocit iz krvi, torej v nasprotni od prej opisane smeri. Enterocit za sintezo lastnih beljakovin uporablja večinoma absorbirane AK ($\approx 10\%$ absorbiranih AK zadrži za lasten metabolizem), manj pa jih privzame iz krvi. Enterociti v intestinalnih kriptah, ki ne sodelujejo v absorpciji, ne privzemajo AK preko apikalne plazmaleme in zanje je kri edini vir AK.

Dve avtosomno recesivno dedni motnji, Hartnupova bolezen in cistinurija, sta posledici motenj v dveh apikalnih sistemih za privzem aminokislin (8, 9). Pri Hartnupovi bolezni je okvarjen sistem B^0 za privzem nevtralnih AK, pri cistinuriji sistem b^{0+} za privzem kationskih oz. bazičnih AK. Pri nobeni od obeh bolezni težave niso posledica odsotnosti vnosa omenjenih AK, saj se le-te lahko nemoteno privzemajo kot del oligopeptidov, preko bazolateralne plazmaleme pa prenos ni okvarjen. Pri cistinuriji je glavna težava razvoj cistinskih kamnov v ledvicah zaradi nesposobnosti reabsorpcije cistina v ledvičnih tubulih, ki normalno poteka preko sistema b^{0+} . Pri Hartnupovi bolezni se razvije klinična slika, podobna pelagri (pomanjkanje vitamina B_3 , niacina), zaradi povečanih izgub triptofana preko ledvic. Triptofan je izhodna molekula v endogeni sintezi niacina, ki pokrije del dnevnih potreb po tem vitaminu. Povečanje vnosa niacina s hrano je zato logičen terapevtski pristop.

PREBAVA IN ABSORPCIJA LIPIDOV

Zaradi hidrofobnosti lipidov sta njihova prebava in absorpcija bolj kompleksna in pogojeje okvarjena procesa kot v primeru ostalih hranil. Ključni koraki v asimilaciji lipidov so naslednji:

1. hidrolitična cepitev v vodnem okolju svetline prebavil z vodotopnimi lipazami, ki jih izločajo celice in žleze slinavke zgornjega dela prebavil,
2. difuzija produktov cepitve z mesta nastanka preko dobro premešanega dela luminalne vsebine,
3. difuzija preko sluzi,
4. difuzija preko nepremešanega vodnega sloja in nazadnje
5. difuzija preko apikalne membrane enterocitov v citoplazmo enterocitov.

V gladkem endoplazemskem retikulumu (ER) enterocitov se lipidi zaestrijo, zapakirajo v hilomikrone in z eksocitozo preko bazolateralne membrane izločijo v limfo. Poznavanje fiziologije asimilacije lipidov omogoča racionalno diagnostiko in zdravljenje motenj tega procesa kot tudi debelosti in njej pridruženih sistemskih bolezni, npr. ateroskleroze, hipertenzije, sladkorne bolezni tipa 2 in raka, povezanih z dislipidemijo, torej kvantitativno prevelikim in kvalitativno neustreznim vnosom (preveliko razmerje nasičene maščobne kisline (MK)/nenasičene MK, preveč holesterola, premalo Ω -3 nenasičenih MK).

Človek v zahodnem svetu na dan zaužije okrog 100–150 g lipidov, ki dajo v presnovi 40–60 % s hrano vnese energije. Priporočen delež lipidov pri pokrivanju skupnih energijskih potreb je manj kot 30 %. 90–95 % k temu prispevajo triacilgliceroli (TAG) in okrog 5 % fosfolipidi (FL). Med prvimi je največ takih, v katerih je glicerol zaestren z dolgoverižnimi maščobnimi kisljinami (MK), med slednjimi je največ glicerofosfolipidov, predvsem lecitina, manj pa sfingolipidov. Človek s hrano na dan vnese povprečno okrog 400 mg holesterola, od tega več kot 90 % prostega, preostanek v obliki estrov z dolgoverižnimi MK, ki jih najdemo le v hrani, pripravljene iz jeter in krvi. Okrog 1000 mg holesterola na dan se v svetlino črevesa izloči z žolčem, okrog 300 mg na dan pa prispevajo odluščene epitelne celice. Približno 40–60 % holesterola iz naštetih virov se absorbira, tako da so izgube po teh dveh poteh 300–600 mg dnevno. V črevo se z žolčem dnevno izloči tudi 15–30 g žolčnih kislin (ŽK),⁵ od katerih se sko-

raj vse absorbirajo, zgolj okrog 500 mg se jih izloči z blatom. ŽK se sintetizirajo iz holesterola, in to pomeni, da se ničelna bilanca holesterola vzdržuje ob neto dnevni *de novo* sintezi okrog 800–1100 mg holesterola. Med lipidi v hrani so tudi vitamini D, E, K in A in nekateri lipofilni toksini in kancerogeni (nitrozamini, aflatoksini, policiklični ogljikovodiki). Poleg holesterola in ŽK se na dan izloči v prebavno cev z žolčem 10–15 g FL, membranski lipidi odmrlih epitelnih celic prispevajo 2–6 g in lipidi bakterijskega porekla 10 g, slednji večinoma v kolonu.

Encimi, ki hidrolitično cepijo lipide, za svoje delovanje potrebujejo vodo in so po strukturi hidrofilni, zato delujejo na površini med vodnim okoljem in lipidi. Skupna aktivnost lipaz je poleg števila encimov in njihove specifične aktivnosti odvisna predvsem od razmerja med površino in maso oziroma volumnom vnesenih lipidov. To razmerje je večje, če je dana količina maščob razdeljena na več manjših delov. Razbitje maščob v hrani na manjše delčke in kapljice, imenovano emulgacija, se pogosto začne že med pripravo hrane, nadaljuje pa v ustih z žvečenjem ter v želodcu in črevesu s peristaltičnim gibanjem. FL, holesterol in MK, ki so vsi amfifilni, se razporedijo na površino z emulgacijo nastalih maščobnih kapljic (katerih jedro tvorijo TAG) tako, da so njihovi lipofilni deli v stiku s kapljico, hidrofilni pa gledajo proti vodnemu okolju (slika 5). Pri tem poleg naštetih amfifilnih lipidov sodelujejo tudi beljakovine in ogljikovi hidrati. Vse te molekule pripomorejo k emulgaciji in stabilizirajo emulzijske kapljice ter onemogočajo njihovo ponovno zlivanje, saj so hidrofilni ovoji posameznih emulzijskih kapljic tudi negativno nabiti in se med seboj odbijajo.

Hidroliza maščob se pri človeku začne v želodcu pod vplivom jezične (lingvalne) in želodčne lipaze (10–17). Prvo izločajo žleze slinavke okrog valatnih papil jezika, drugo pepsinogene celice želodčnih žlez. Pri nekaterih drugih živalskih vrstah je prisotna žrelna (faringealna) lipaza, skupno ime zanje je preduodenalne lipaze (18, 19). Optimalno območje delovanja teh lipaz je pri pH okrog 4, zaradi česar se imenujejo tudi kisle lipaze.

⁵ Za konjugirane žolčne kisline se pogosto uporablja tudi ime žolčne soli ali soli žolčnih kislin.

Odporne so proti delovanju pepsina, ne pa proti proteazam trebušne slinavke, zato v normalnih razmerah delujejo, dokler so v želodcu in tu razcepijo do 30% TAG. Dolgoverižne MK, ki se pri tem sprostijo, so zaradi nizkega pH večinoma protonirane, slabo topne in ostajajo v lipidnih kapljicah in se praktično ne absorbirajo. Kratko- in srednjeverižne MK, ki se sprostijo iz TAG, so tudi v protonirani obliki dovolj topne, da se jih večina absorbira že v želodcu.

V normalnih razmerah tudi popolna odsotnost preduodenalnih lipaz ne vodi v malabsorpcijo lipidov zaradi velike funkcionalne rezerve lipaz trebušne slinavke. Po drugi strani pri pomanjkanju lipaz trebušne slinavke (insuficienca eksokrinega dela trebušne slinavke) ali pri njihovi neaktivnosti (npr. zaradi prenizkega pH pri Zollinger-Ellisonovem sindromu) so preduodenalne lipaze ključne za prebavo in absorpcijo triacilglicerolov in lahko močno omilijo malabsorpcijo lipidov pri teh stanjih (toli - ko bolj, ker se njihovo delovanje zaradi nizkega pH in odsotnosti inaktivirajočih peptidaz nadaljuje tudi v dvanajstniku).

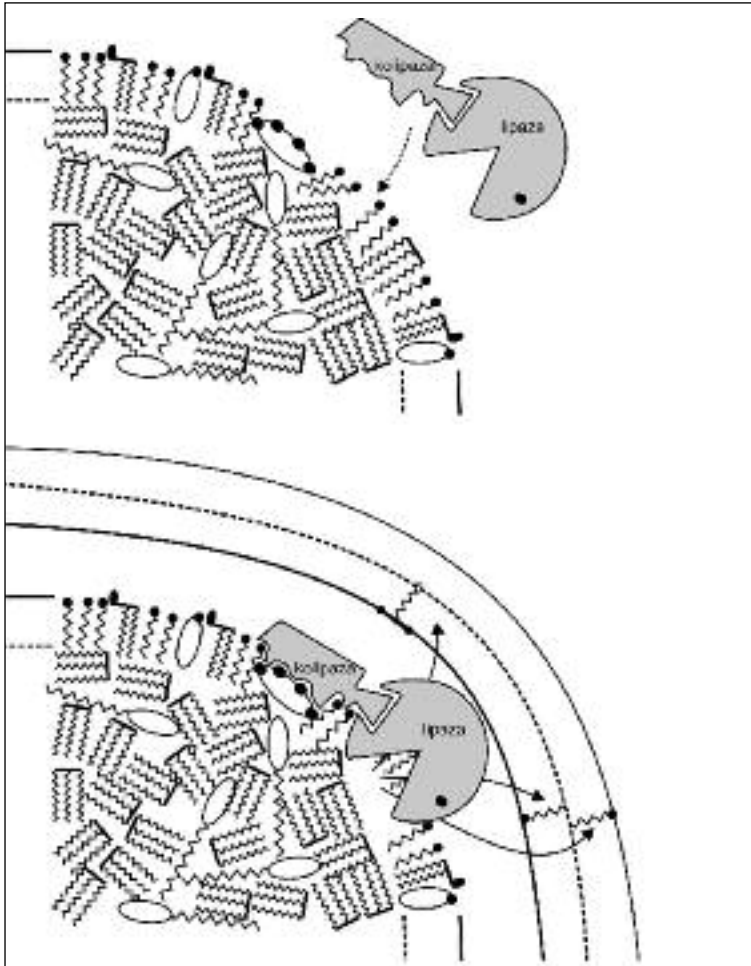
Vse lipaze, ki s sokom trebušne slinavke (TS) prispejo v dvanajstnik, tvorijo in izločajo acinarne celice TS. Glavni lipolitični encim soka TS je lipaza trebušne slinavke. Za njeno popolno aktivnost so potrebni kolipaza, alkalni pH, Ca^{2+} , žolčne soli in maščobne kisline. TS izloča kolipazo v obliki prokolipaze brez intrinzične aktivnosti. Tripsin razcepi prokolipazo v kolipazo in N-terminalni pen - tapeptid enterostatini (ki morda igra vlogo pri uravnavanju občutka sitosti). Lipaza TS, tako kot ostale lipaze, deluje na meji med oljno in vodno fazo na površini emulzijske kapljice (sli - ka 3). Površinsko aktivne snovi, ki stabilizirajo emulzijsko kapljico, ovirajo njen dostop. Njeno delovanje zavirajo tudi micelij žolčnih soli, saj odstranjujejo lipazo s površine kap - ljic. Kolipaza omogoči pritrđitev lipaze na površino kapljice, tako da se prva pritrđi na površino in služi kot molekularno sidro za lipazo, morda pa se z lipazo najprej poveže - ta in nato skupaj pritrđita na površino. Mice - liji žolčnih soli omogočajo kolipazi lažje približanje površini kapljice, hkrati sproti odstranjujejo produkte lipolize, ki jih sprosti lipaza, in tako onemogočajo produktno inhi - bicijo. Sproščene MK imajo namreč dvojen

učinek. Po eni strani olajšujejo emulgacijo in lipolizo (ojačujejo vezavo kompleksa lipa - za-kolipaza na površino kapljice), po drugi strani njihovo kopičenje povzročajo produktno inhibicijo lipaze. Lipaza trebušne slinavke hidrolitično cepi predvsem prvo in tretjo estrsko vez molekule TAG, tako da iz nje nastanejo 2-monoacilglicerol (MAG) in dve prosti MK.

Trebušna slinavka izloča tudi hidrolazo karboksilnih estrov (imenovano tudi nespe - cifična lipaza). Nima izrazite substratne spe - cifičnosti in hidrolitično cepi TAG, diacilglic - erol (DAG), MAG, holesterolne estre, fosfolipide (FL), lizofosfolipide (LFL) in estre MK z vitamini. Aktivnost nespecifične lipa - ze je v primerjavi z lipazo trebušne slinavke majhna.

Prav tako acinarne celice trebušne slinav - ke tvorijo in izločajo fosfolipazo A_2 (FLA_2), ki se izloča v proencimski obliki, za delovanje potrebuje alkalen pH in žolčne soli. FLA_2 hidrolizira drugo estrsko vez v glicerofosfo - lipidu (od tod njeno poimenovanje), pri čemer nastaneta prosta MK in LFL. FLA_2 izločajo tudi Panethove celice tankega črevesa, v de - belem črevesu pa je dodaten vir FLA_2 anaer - obna flora. Niti FLA_2 niti lipaza trebušne slinavke ne cepita v značilni meri prve estr - ske vezi v fosfolipidih, aktivnost nespecifič - ne lipaze, ki edina cepi prvo estrsko vez, pa je majhna; tako so glavna oblika, v kateri se absorbirajo FL, oblika LFL.

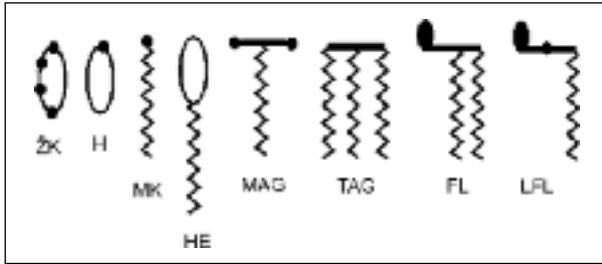
Pri novorojencih je specifična poraba lipi - dov na kilogram telesne mase tri- do petkrat več - ja od porabe pri odraslem. Uspešnost asimilacije lipidov je odvisna od njihove razpoložljivosti v hrani in uspešnosti prebave in absorpcije. Materino mleko vsebuje okrog 4 % lipidov (40 g/l), izločalna funkcija eksokrine trebušne slinavke, najpomembnejšega organa v prebavi lipidov pri odraslem, pa ob rojstvu še ni doce - la razvita. K prebavi lipidov v materinem mle - ku ključno prispevajo preduodenalne lipaze in mlečna lipaza, ki jo tvorijo in izločajo acinar - ne celice mlečne žleze, ki je odporna na nizek pH v želodcu, aktivirajo jo soli žolčnih kislin v dva - najstniku, po strukturi pa je zelo podobna hidrolazi karboksilnih estrov. Cepi TAG, DAG, MAG, FL, LFL in estre holesterola ter vitamini - nov. Kljub temu je v blatu novorojenca do 25 % vnesenih lipidov (pri odraslem do 5 %) (20–24).



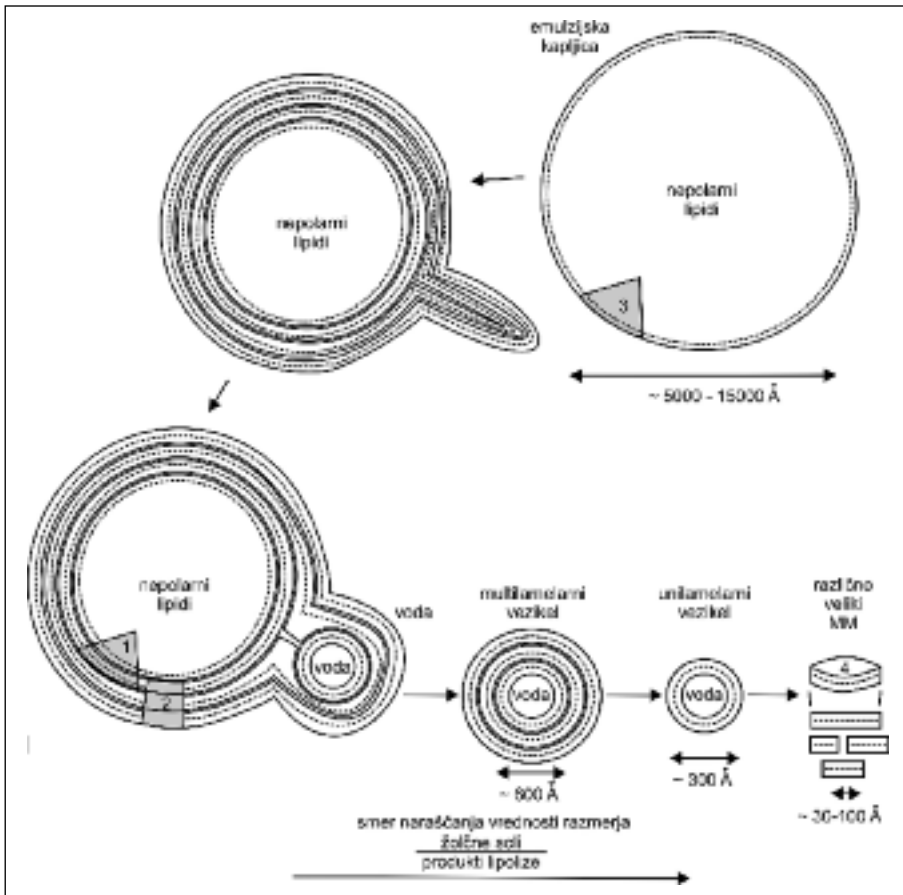
Slika 3. Shematski prikaz hidrolize sestavin emulzijske kapljice in nastanka ovoja okrog emulzijske kapljice. Glavni lipolitični encim je lipaza trebušne slinavke, ki se na površino emulzijske kapljice pritrdi s pomočjo kolipaze. Tako kot ostale lipaze deluje na meji med oljno in vodno fazo na površini emulzijske kapljice in hidrolitično cepi predvsem prvo in tretjo estrsko vez molekule TAG, tako da iz nje nastanejo 2-monoacilglicerol in dve prosti MK. Ti se vgradijo v ovojo, ki nastaja okrog emulzijske kapljice. MK – maščobna kislina, TAG – triacilglicerol.

Bakterijske lipaze niso substratno specifične, najbolje delujejo v nevtralnem ali rahlo kislem okolju, žolčne soli jih ne inhibirajo in za svoje delovanje ne potrebujejo kolipaz. V debelem črevesu bakterijske lipaze preostale TAG, FL in estre holesterola popolnoma hidrolitično razgradijo. Maščobe so zato v blatu prisotne kot mila maščobnih kislin in steroli; intaktnih acilglicerolov (TAG) in FL pa tudi pri hudi malabsorpciji tipično ne najdemo v blatu.

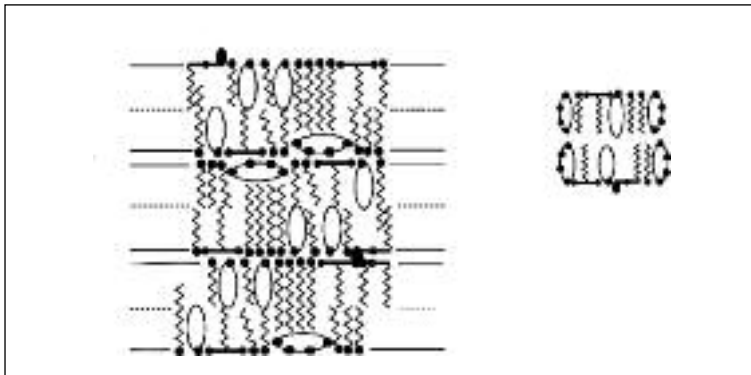
Aktivirane lipaze iz trebušne slinavke, ŽK, fosfatidilholin ter holesterol iz žolča se vežejo na površino emulzijskih kapljic, ki prispejo iz želodca (25–31). Produkti lipolize – MAG, lizolecitin, holesterol in MK – delujejo kot dodatni emulgatorji. Tiste molekule TAG, ki so bolj na površini kapljice in se zato hidrolizirajo kot prve, po hidrolizi zamenjajo molekule iz bolj središčnih delov, produkti razgradnje (MK) ostanejo na površini. Emulzijska kapljica se tako manjša in razmerje



Slika 4. Legenda za posamezne lipide uporabljenih simbolov. FL – fosfolipid, H – holesterol, HE – holesterolni ester, LFL – lizofosfolipid, MAG – monoacilglicerol, MK – maščobna kislina, TAG – triacilglicerol, ŽK – žolčna kislina.



Slika 5. Spreminjanje emulzijske kapljice in nastanek veziklov in MM ter približna primerjava njihovih velikosti (glej tudi slike 3, 6 in 7). Pri hidrolizi nastali MK, MAG, lizolecitin in drugi LFL in holesterol ter holesterol in ŽK iz žolja okrog kapljice oblikujejo multilamelarni ovoj. Ta brsti s kapljice in se z nje odcepi kot multilamelarni vezikel. Miceliji ŽK iz njih sprejemajo sestavne dele in jih na ta način spremenijo najprej v unilamelarne vezikle in končno v mešane micelije (MM). Na mešanici različnih agregatov se hidroliza ves čas nadaljuje. Zgradba površine emulzijske kapljice (odsek 3) in emulzijske kapljice z nastajajočim lamelarnim ovojem (odsek 1) sta natančneje prikazani na sliki 3 zgoraj oziroma spodaj. Zgradba multilamelarnega ovoja okrog emulzijske kapljice (odsek 2) in zgradba MM (odsek 4) pa sta natančneje prikazani na sliki 6 levo oziroma desno. LFL – lizofosfolipid, MM – mešan micelij, MAG – monoacilglicerol, MK – maščobna kislina, ŽK – žolčna kislina.



Slika 6. Natančnejši prikaz zgradbe multilamelarnega ovoja okrog emulzijske kapljice in zgradbe MM. MM – mešan micelij.

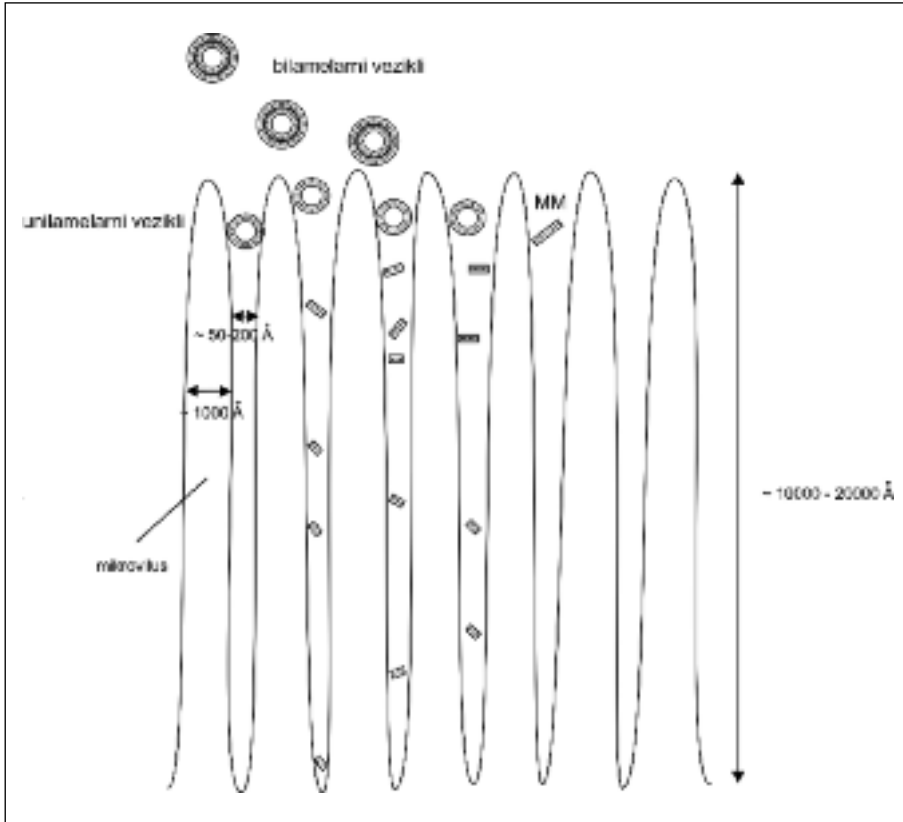
njene površine proti volumnu se večja, hitrost hidrolize pa narašča.

Po hidrolitični sprostitvi prvih prostih MK le-te vežejo kalcijeve ione iz vsebine svetline in blizu površine kapljice se oblikuje faza kalcijevih mil MK, tako dolgo, dokler se na ta način ne pufra večina prostih kalcijevih kationov. Hkrati s tem procesom okrog kapljice raste multilamelarni ovoj iz MAG, lizolecitina in drugih LFL, holesterola, MK in ŽK (slika 5). Ta ovoj brsti s kapljice in se z nje odcepi kot multilamelarni tekočokristalni vezikel. Micelij ŽK iz njih sprejemajo sestavne dele in jih na ta način spremenijo najprej v unilamelarne vezikle in končno v mešane micelije (MM). Na mešanici različnih agregatov ves čas poteka hidroliza. Pri zdravem človeku se večina lipidov absorbira iz faze MM, v bolezenskih razmerah, ki jih spremlja nizka koncentracija ŽK v svetlini (novorojenci, obstruktivna zlatenica), se lipidi lahko absorbirajo neposredno iz multi- in unilamelarnih veziklov, a zaradi njihove večje velikosti v primerjavi z MM manj uspešno (glej nadaljevanje).

V vodnem okolju svetline črevesa se nahajajo emulzijske kapljice, posamezne oblike veziklov, MM in prosti produkti hidrolize v dinamičnem kemičnem ravnovesju, določenem s temperaturo, pH-vrednostjo, hidrofilitnostjo molekul, razmerjem med lipidi v hrani in žolču, z aktivnostjo encimov itd. Vsaka od komponent tega ravnovesnega sistema se pomika s peristaltiko vzdolž črevesa, hkrati difundira v smeri nižje koncentracije. Večina vsebine svetline je dobro premešana in znotraj njega praktično ne obstajajo koncentra-

cijski gradienti. Ti pa se vzpostavijo preko tanke plasti ob epiteliju, sestavljene v smeri od svetline proti epiteliju iz sloja sluzi in iz slabo premešanega vodnega sloja pod njim. Najnižja koncentracija produktov hidrolize v svetlini je tik ob površini enterocitov, saj se tam le-ti ves čas privzemajo v notranjost enterocita in odstranjujejo iz ravnovesja. Plast sluzi zaradi mrežaste mucinske strukture ustvarja gradient glede na velikost delcev, slabo premešan vodni sloj pa je ovira za hidrofobne molekule. Preko plasti sluzi bolje difundirajo majhne molekule, preko slabo premešanega vodnega sloja pa hidrofilne. Kratko- in srednjeveržne MK so dovolj majhne in hidrofilne, da kot proste dobro prehajajo obe difuzijski prepreki. Dolgoveržne MK in ostali produkti hidrolize, MAG, LFL, holesterol, so sicer dovolj majhni, da dobro prehajajo plast sluzi, toda preveč hidrofobni, da bi učinkovito prehajali slabo premešan sloj vode ob apikalni plazmalemi enterocitov. Vgraditev v MM ohrani dovolj majhno velikost agregata, da ta še učinkovito prehaja plast sluzi, hkrati pa je dovolj hidrofilen, da dobro prehaja nepremešano plast vode. Vgraditev v MM efektivno koncentracijo dolgoveržnih MK ob apikalni plazmalemi enterocita, pomembno za njihovo absorpcijo, zviša okrog milijonkrat (slika 7).

Ko se mešani micelij z difundirajo približuje apikalni površini enterocita, se zaradi padanja pH okolice (zaradi aktivnosti NHE3, glej poglavje privzem elektrolitov) povečuje stopnja protonacije MK in s tem njihova lipofilnost, to pa olajša pasiven prehod preko



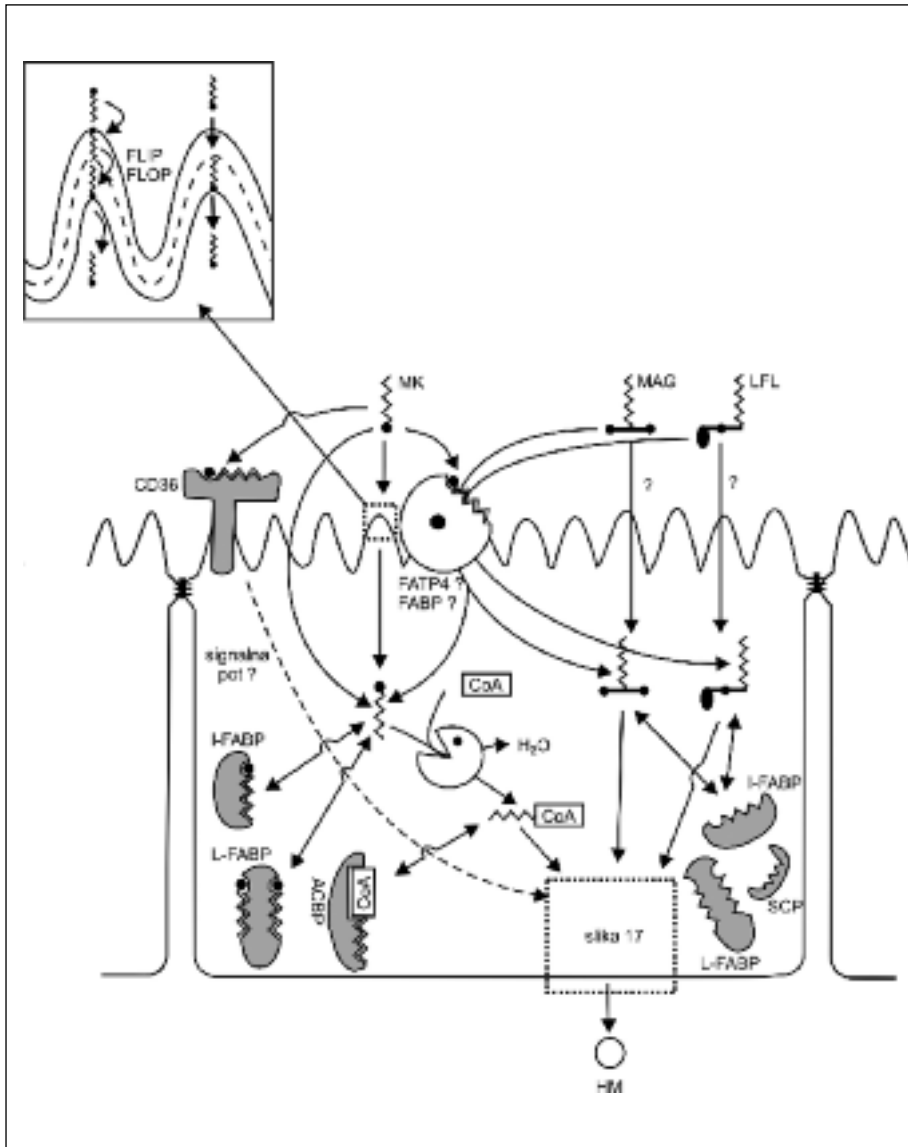
Slika 7. Približna primerjava velikosti bilamelarnih veziklov, unilamelarnih veziklov, MM, dolžine in širine mikrovilusov in razdalj med sosednjimi mikrovilusi. Å – merska enota, MM – mešan micelij.

plazmaleme. Vstopanje v enterocit poteka (slika 8):

1. s trkom s plazmalemo in vgraditvijo v slednjo ali
2. z neionsko difuzijo nenabite MK ali
3. s transportom, posredovanim z beljakovini.

Pot preko vgraditve v plazmalemo poteče v treh korakih: najprej se MK adsorbira na zunanjo polovico dvosloja, sledita flip-flop preskok na notranjo polovico in desorpcija z notranje polovice v citosol. Za zasok za 180°, ki se zgodi, mora biti dovolj prostora med molekulami plazmaleme in MK se mora zgubati. To se lažje doseže pri večji stopnji ukrivljenosti površine plazmaleme (na vrhu mikrovilusov) in v primeru nenasičenih MK. Kislo mikrookolje, velika absorptivna površina in velika stopnja ukrivljenosti prispevajo k učin-

kovitosti vstopanja z difuzijo. Pri transportu MK preko apikalne plazmaleme enterocita najverjetneje sodelujejo tudi beljakovina, ki veže maščobne kisline (angl. *fatty acid binding protein*, FABP), prenašalna beljakovina za maščobne kisline tipa 4 (angl. *fatty acid transport protein 4*, FATP 4) in CD36 (32). Njihov *modus operandi* zaenkrat ni znan. Za CD36 se zdi, da bi lahko deloval kot intestinalni receptor za lipide na enterocitu in uravnaval procese, udeležene pri znotrajceličnem procesiranju absorbiranih MK in sintezi hilomikronov. Po vstopu v enterocit se dolgoverižne MK vežejo na citosolni FABP, katerega koncentracija je najvišja v citosolu enterocitnih vilusov v proksimalnem jejunumu, tistem delu tankega črevesa, kjer se absorbira največ MK. FABP odstranjuje proste MK iz raztopine, s tem skrbi, da njihova koncentracija ostaja



Slika 8. Absorpcija MK, MAG in LFL. Vstopanje MK v enterocit poteka preko flip-flop mehanizma, z neionsko difuzijo nenabite MK (kvadrat levo zgoraj) ali s transportom, posredovanim z beljakovinami. Pri transportu MK preko apikalne plazmaleme enterocita najverjetneje sodelujeta FABP in FATP4. CD36 morda deluje kot intestinalni receptor za lipide na enterocitu in uravnava procese, udeležene pri znotrajceličnem procesiranju absorbiranih MK in pri sintezi hilomikronov. Po vstopu v enterocit se dolgovetržne MK vežejo na citosolni FABP. I-FABP veže 1 molekulo MK in L-FABP veže 2 molekuli MK. O vstopanju MAG in LFL preko apikalne plazmaleme in o njuni citosolni usodi je zaenkrat znanega malo. V citosolu se morda vežeta na I-FABP, L-FABP in tudi SCP. Acil-koencim A sintetaza aktivira MK do acil-koencima A, ta oblika se lahko veže na ACBP. Bela škatla označuje procese, pomembne za oblikovanje in izločanje hilomikronov (glej besedilo). ACBP – beljakovina, ki veže acil-koencim A, CD36 – beljakovina, ki sodeluje pri prenosu maščobnih kislin prek apikalne plazmaleme enterocita, FABP – beljakovina, ki veže maščobne kisline, FATP4 – prenašalna beljakovina za maščobne kisline št. 4, I-FABP – izooblika citosolnega FABP, ki veže eno molekulo maščobnih kislin, L-FABP – izooblika citosolnega FABP, ki veže 2 molekuli maščobnih kislin, LFL – lizofosfolipid, MAG – monoacil glicerol, MK – maščobna kislina, SCP – prenašalna beljakovina za sterole.

nizka in tako omogoča učinkovito difuzijo v celico, prav tako pa zmanjša nevarnost toksičnosti prostih MK za celico in skrbi za transport MK do gladkega ER, na katerega membrani se ponovno zaestrijo z glicerolom. Obstajata dve izoobliki citosolnega FABP, I-FABP (veže 1 molekulo MK) in L-FABP (veže 2 molekuli MK). Prva je bila najprej odkrita v enterocitih in kaže največjo afiniteto za vezavo dolgoverižnih MK, druga v jetrih in ima širšo specifičnost ter veže holesterol, MAG, LFL in MK.

Holesterol, MAG in LFL zapustijo mešani micelij in vstopijo v enterocit kot monomeri s preprosto difuzijo ali s pomočjo še nedoločenih prenašalnih beljakovin. O natančnem mehanizmu privzema LFL in MAG ne vemo veliko, morda tudi pri njihovem prehodu sodeluje FABP.

Holesterol se večinoma absorbira v prosti obliki z olajšano difuzijo s pomočjo apikalnega prenašalca z imenom NPC1L1 (angl. *Niemann-Pick C1L1*) (slika 9) (33–37). Natančen mehanizem delovanja NPC1L1 ni poznan, morda se holesterol veže nanj, nato pa se skupaj privzameta z endocitozo.

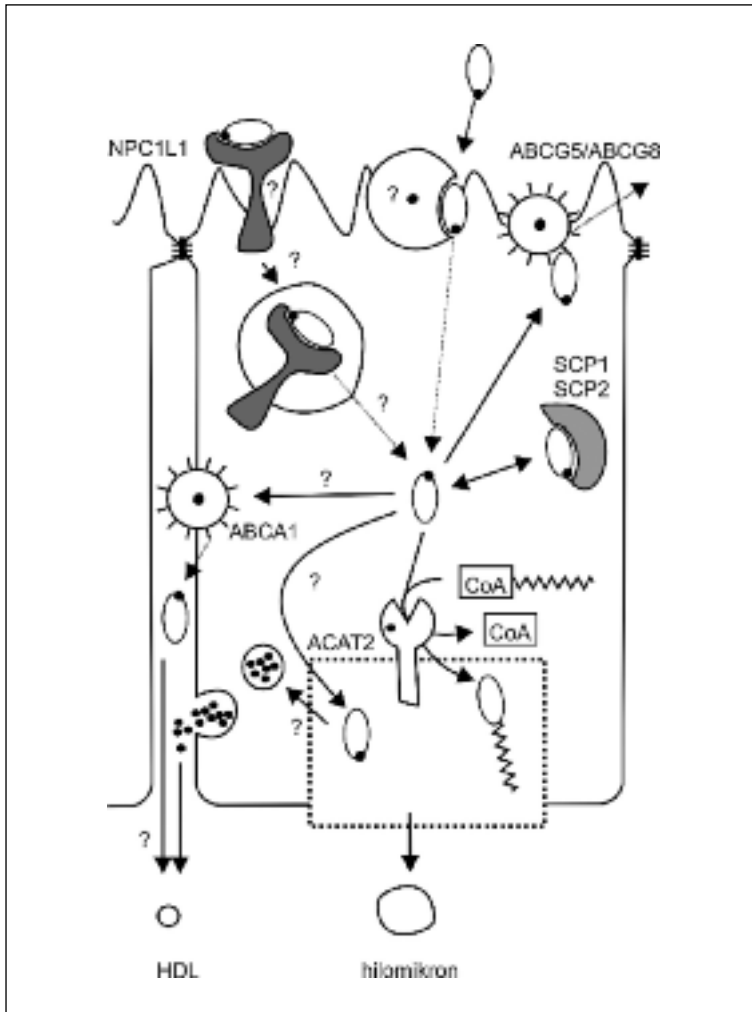
Ezetimib je specifičen inhibitor privzema holesterola preko NPC1L1. Znano je vezavno mesto za ezetimib na zunajceličnem delu beljakovine NPC1L1, kako ta vezava ovira privzem holesterola, ostaja uganka. Polimorfizmi v NPC1L1 so povezani z razlikami v privzemu holesterola in v plazemski koncentraciji skupnega in LDL-holesterola med zdravimi posamezniki. Prav tako so polimorfizmi NPC1L1 povezani z različnim odzivom na zdravljenje z ezetimibom pri bolnikih s povišanimi koncentracijami holesterola. Ezetimib deluje iz svetline prebavil v obliki, v kakršni se zaužije, hkrati se privzema v portalni obtok, v jetrih glukuronidira in z žolčem vrača v prebavno cev in nato ponovno privzema in izloča z žolčem. V glukuronidirani obliki še uspešneje kot v nativni inhibira privzem holesterola; zaradi enterohepatičnega kroženja ima ezetimib dolg razpolovni čas v plazmi (22 h) in vsaka molekula glukuronidiranega ezetimiba lahko večkrat inhibira delovanje NPC1L1 (38–40).

Holesterol se po privzemu v enterocit veže na prenašalno beljakovino za sterole (angl. *sterol carrier protein*, SCP), in sicer na dva tipa teh beljakovin, SCP1 in SCP2. Da se

absorbira le okrog 50% dnevno zaužitega holesterola, je posledica aktivnega črpanja holesterola iz enterocita nazaj v svetlino z od ATP odvisnima transportnima proteinoma (angl. *ATP-binding cassette proteins*, *ABC proteins*). Gre za črpalki ABCG5 in ABCG8. Ta sistem še bolj omejuje absorbcijo rastlinskih sterolov, ki se jih neto absorbira le okrog 2% (41, 42).

Po privzemu v enterocit se odvrtijo procesi, v mnogih pogledih obratni tistim med prebavo: dolgoverižne MK, MAG, LFL in holesterol se ponovno zaestrijo in skupaj z apolipoproteini sestavijo v hidrofilne hilomikrone.

Postprandialno poteka reesterifikacija absorbiranih MK z absorbiranim MAG na membrani gladkega ER. Končen korak tega procesa katalizira encim acil-koencim A-diacilglicerol aciltransferaza (DGAT) na membrani gladkega ER. Obstajata dve izoobliki tega encima. DGAT1 se nahaja na luminalni strani membrane ER in skrbi za reesterifikacijo TAG, ki se vgradijo v prehilomikrone, DGAT2 na citosolni strani ER sintetizira TAG, ki ostajajo kot citosolni bazen TAG v enterocitu. MK prenese do DGAT1 transportni sistem, najverjetneje podoben tistemu za prenos MK skozi mitohondrije (karnitin acil transferaza), citosolne TAG v cisterne ER prenaša mikrosomalni triacilglicerolni prenašalni protein (angl. *microsomal triacylglycerol transfer protein*, MTP) (43–45). Slednji tudi posreduje začetno lipidacijo apolipoproteina Apo B48. To predstavlja prvi korak v sintezi prehilomikronov v zrnatem ER, ko po združitvi ene molekule ApoB48, nekaj molekul fosfolipidov in nekaj molekul TAG nastane t. i. primordialni lipoproteinski partikel (46, 47). Ta potuje v gladki ER, kjer se združi z lipidno kapljico, nastalo pri reesterifikaciji MK z MAG in holesterolom. Vgraditev apolipoproteina ApoAIV v gladkem ER stabilizira nastajajoči hilomikron, imenovan tudi prehilomikron. Ta zapusti gladki ER znotraj vezikla, imenovanega prenašalni vezikel za prehilomikrone (angl. *prechylomicron transfer vesicle*, PCTV) in potuje do cis cistern Golgijevega aparata. Pri njegovem brstenju z gladkega ER sodelujeta L-FABP in z vezikli povezan membranski protein tipa 7 (angl. *vesicle associated membrane protein 7*, VAMP 7), pri pritrditvi na cis Golgijev aparat je pomemben

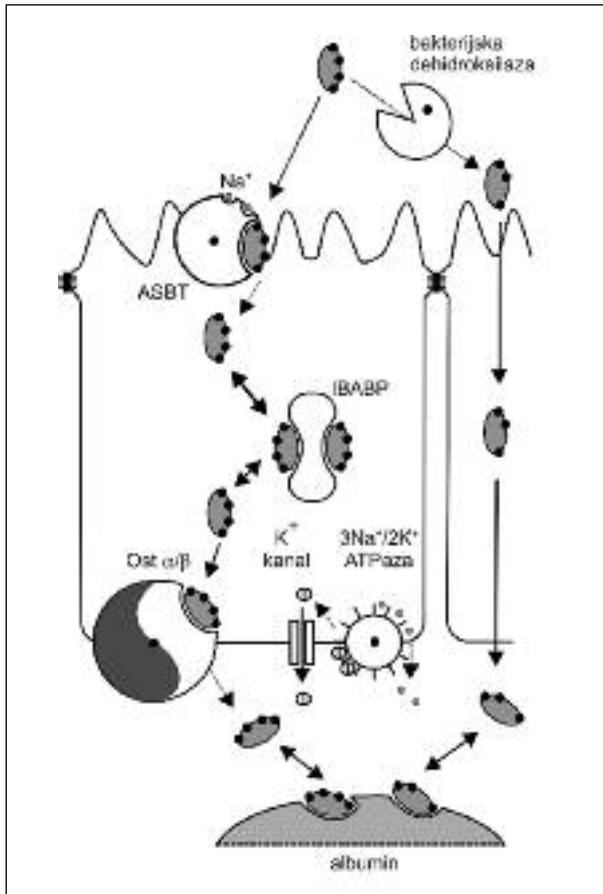


Slika 9. Absorpcija holesterola. Holesterol se absorbira s pomočjo apikalnega prenašalca NPC1L1. Natančen mehanizem delovanja NPC1L1 ni poznan, morda se holesterol veže nanj, nato pa se skupaj privzameja z endocitozo. Po privzemu v enterocit se veže na prenašalni beljakovini za sterole SCP1 in SCP2. S črpalkama ABCG5 in ABCG8 se aktivno črpa iz enterocita nazaj v svetlino. Holesterol se znotrajcelično zaestri na membrani ER s pomočjo encima ACAT2. Del holesterola vstopi v ER v prosti obliki. Zaestren in prost holesterol se vgradi v hilomikrone. Bela škatla označuje procese, pomembne za oblikovanje in izločanje hilomikronov (glej besedilo). Del holesterola se iz enterocita morda transportira s pomočjo ABCA1 ali z eksocitozo in vgradi v HDL. ABCG5 – od ATP odvisni transportni protein tipa 5, ABCG8 – od ATP odvisni transportni protein tipa 8, HDL – lipoproteini visoke gostote, NPC1L1 – Niemann-Pick C1L1, SCP1 – prenašalna beljakovina za sterole tipa 1, SCP2 – prenašalna beljakovina za sterole tipa 2.

protein Sar1b; tu poteče glikozilacija apolipoproteinov in vanje se dodajo manjši apolipoproteini Apo A1, Apo CII in Apo CIII. Hilomikroni tako dozoriijo in potujejo do trans Golgijevega aparata, od tu v veziklih do bazolateralne plazmaleme in z eksocitozo v zunanji celični tekočino. Zaradi svoje velikosti ne

morejo skozi fenestre krvnih kapilar, vstopajo pa skozi večje interendotelne kanale limfnih kapilar, po torakalnem duktusu dosežejo sistemski venski obtok.

V enterocitu poteče tudi ponovno zaestrenje holesterola in LFL (48–55). V nasprotju z reesterifikacijo do TAG in FL, ki je praktično



Slika 10. Absorpcija žolčnih kislin. Bolj hidrofobne dehidroksilirane (in dekonjugirane – ni prikazano na sliki) žolčne kisline, ki nastanejo po bakterijski dehidroksilaciji (in dekonjugaciji – ni prikazano na sliki) v svetlini črevesa, se lahko absorbirajo pasivno (desno). Konjugirane ŽK, ki so bolj hidrofilne, se absorbirajo aktivno. Preko apikalne plazmaleme enterocita se prenesejo sekundarno aktivno v kotransportu z 2 Na⁺ s pomočjo ASBT. V citosolu se po dve molekuli ŽK vežeta na vezavno beljakovino IBABP, bazolateralno plazmalemo ŽK prečkajo z olajšano difuzijo preko heterodimerne beljakovine Ost α/β in se nato večinoma vežejo na albumine. ATPaza – adenozin trifosfataza, ASBT – od natrija odvisen prenašalec žolčnih soli, IBABP – ilealna vezavna beljakovina za žolčne kisline, Ost α/β – heterodimerni prenašalec organskih topljencev, ŽK – žolčna kislina.

popolna, 20–30% holesterola ostane v prosti obliki, preostali se ponovno zaestri. Holesterol se znotrajcelično zaestri na membrani ER s pomočjo encima acil-koencim A-sterol-aciltransferaze tipa 2 (ACAT2). MTP prenese este holesterola z membrane ER v nastajajoče hilomikrone. Del holesterola se iz enterocita morda transportira s pomočjo ABCA1 in vgradi v lipoproteine visoke gostote (angl. *high-density lipoproteins*, HDL), ki nato potujejo z limfo. Enterociti so sposobni tudi *de novo* sinteze lipidov.

Poleg omenjenih lipidov (TAG, FL, holesterol) so glavna sestavina lipoproteinov apolipoproteini, ki se sintetizirajo v zrnatem ER, nato transportirajo v gladki ER, kjer poteče njihova kombinacija z nastalimi TAG, reesterificiranim holesterolom, lecitinom in drugimi FL. 90% mase hilomikrona predstavljajo TAG, 5% mase predstavljajo FL, ki so pretežno žolčnega porekla in pokrivajo kar 80% njegove površine. Tako funkcija sestavin žolča ne ostaja omejena na svetlino prebavil (emulgacija, aktivacija lipaz, micelarni transport),

ampak FL iz njega ključno prispevajo tudi k normalnemu transportu absorbiranih lipidov po absorpciji. Preostalih 20 % površine hilomikrona pokrivajo apolipoproteini, na površini so tudi hidrofilne glave holesterola; v sredici, bogati s TAG, se nahajajo tudi estri holesterola, s skupnim masnim deležem okrog 2 %.

ŽK se absorbirajo aktivno v distalnem ileumu, in sicer predvsem konjugirane ŽK, ki so bolj hidrofilne. Preko apikalne plazmaleme enterocita se molekula ŽK prenese sekundarno aktivno v kotransportu z 2Na^+ z apikalnim, od natrija odvisnim prenašalcem žolčnih soli (angl. *apical sodium dependent bile salt transporter*, ASBT) (slika 10). V citosolu se po dve molekuli ŽK vežeta na ilealno vezavno beljakovino za žolčne kisline (angl. *ileal bile acid binding protein*, IBABP), bazolateralno plazmalemo pa ŽK prečkajo z olajšano difuzijo preko heterodimernega prenašalca organskih topljencev (angl. *organic solute transporter*, Ost a/b). Dekonjugacija ŽK in dehidroksilacija primarnih v sekundarne ŽK, ki jih vrši flora debelega črevesa, povečata njihovo lipofilnost in omogočita pasivno absorpcijo ŽK v debelem črevesu. Ostali koraki absorpcije ŽK so slabo poznani. Absorbirane ŽK se večinoma vežejo na albumine in po portalni veni vračajo v jetra, kjer se že pri prvem prehodu praktično popolnoma odstranijo iz obtoka. V hepatocitih se dekonjugirane ŽK rekonjugirajo, dehidroksilirane pa delno rehidroksilirajo, skupaj z ostalimi sestavinami žolča se izločijo v svetlino žolčnih kanalikulov in vrnejo v svetlino dvanajstnika (enterohepatični obtok žolčnih kislin).

Procesa prebave in absorpcije lipidov kažeta veliko mero funkcionalne redundance. Mehanska emulgacija poteka v ustih, želodcu in tankem črevesu, številne lipaze imajo kvalitativno gledano prekrivajočo se specifičnost, kvantitativno se lipaza trebušne slinavke izloča v presežku, saj je že 5 % maksimalno izločene količine te lipaze dovolj za normalno lipolizo.

Ker se lipaza trebušne slinavke izloča v presežku, je steatoreja pozna klinična manifestacija insuficience eksokrinega dela trebušne slinavke.

Večina lipidov se pri zdravem človeku absorbira na majhnem začetnem deležu skupne

površine tankega črevesa. Kljub temu pogosto pride do malabsorpcije lipidov. Smiselna razdelitev, diagnostika in zdravljenje stanj, povezanih s to okvaro, temeljijo na razumevanju orisanih procesov. Glavni vzroki malabsorpcije so motnje luminalne disperzije, encimske prebave, moten prehod preko sluznice ali moten transport do krvnega obtoka po limfi. Znotraj vsake kategorije obstajajo podskupine glede na natančen mehanizem okvare procesov in največkrat gre za bolezenska stanja z motnjami na več ravneh. Najpogostejši vzroki malabsorpcije lipidov so pomanjkanje žolča, insuficienca eksokrinega dela trebušne slinavke in atrofija resic z zmanjšano absorpcijsko površino in motenim transportom po limfnem obtoku zaradi kroničnega vnetja (glutenska enteropatija, tropska sprua).

Kratko- in srednjeveržne MK se lahko uspešno absorbirajo že v želodcu, v tankem črevesu pa tudi ob odsotnosti hidrolitičnih produktov in sestavin žolča, ki pripomorejo k nastanku mešanih micelijev. Kratkoveržne MK iz hrane (in tiste, ki jih flora sintetizira iz neabsorbiranih ogljikovih hidratov) se lahko absorbirajo tudi v debelem črevesu. Kot proste, ne kot del hilomikronov, se oddajo v plazmo in sistemski obtok dosežejo preko portalne vene, ne preko torakalnega ducta. Tako so oblika MK, ki jo lahko uživajo bolniki z motnjami na različnih stopnjah prebave in absorpcije.

PREBAVA IN ABSORPCIJA VITAMINOV IN MINERALOV

Lipidotopni vitamini

Vitamin A se nahaja v hrani živalskega izvora v glavnem v obliki estrov retinola z MK (predvsem kot retinilpalmitat) in kot provitamin A oziroma različne oblike karotenov v hrani rastlinskega izvora. Lipaza trebušne slinavke hidrolizira estre, prosti retinol se vgradi v površinski sloj MM, karoteni se nepremenjeni transportirajo v sredici MM. Retinol se privzame preko apikalne plazmaleme v normalnih razmerah najverjetneje z olajšano difuzijo s pomočjo še neidentificirane beljakovine, v visokih (terapevtskih) koncentracijah pa morda tudi z difuzijo. Karoteni prečkajo apikalno plazmalemo enterocita najverjetneje z difuzijo. V enterocitu se retinol

ponovno zaestri, karoteni se delno pretvorijo v retinol, delno pa se nespremenjeni skupaj z estri retinola in ostalimi sestavinami zapakirajo v hilomikrone. Absorbira se 75–99 % retinola in 5–90 % karotenov, priporočen dnevni vnos je 1 mg za retinol in 2–4 mg za karotene.

Glavna oblika vitamina E v hrani je α -tokoferol. Podobno kot pri retinolu so za njegovo dostavo do enterocita pomembni MM, v enterocit se najverjetneje privzame s preprosto difuzijo in nato vgradi v hilomikrone. V povprečju se absorbira okrog 30 % vneselega α -tokoferola, priporočen dnevni vnos je 12 mg.

Vitamin K je prisoten v hrani predvsem kot vitamin K₁ ali fitomenadion, imenovan tudi filokinon. Njegov priporočen dnevni vnos je 65 μ g, absorbira se ga 20–70 %, z aktivnim, zaenkrat še nedoločenim transportnim mehanizmom in vgraditvijo v hilomikrone. Bakterijska flora sintetizira vitamin K₂ ali menakinon. Do celic se dostavlja znotraj MM in privzema pasivno, vendar njegova absorpcija verjetno nima večjega fiziološkega pomena zaradi nizke koncentracije ŽK v delih črevesa, kjer ga nastaja največ.

Vitamin D je v hrani živalskega izvora kot vitamin D₃ (kalciol ali holekalciferol) in v hrani rastlinskega izvora kot vitamin D₂ (ergokalciferol). V koži človeka nastaja vitamin D₃ iz 7-dehidrohlosterola pod vplivom UV-svetlobe. Obliki D₂ in D₃ imata enako biološko aktivnost. Absorbirata se s pomočjo MM in s pasivno difuzijo ter vgradi v hilomikrone. Potrebe po vnosu vitamina D s hrano so odvisne od izpostavljenosti svetlobi in navadno se priporoča dnevni vnos 5 μ g, za starejše od 65 let, nosečnice in doječe matere 10 μ g in za novorojenčke in dojenčke 20 μ g. Absorbira se okrog 50 % s hrano vneselega vitamina D.

Folna kislina

Folna kislina (pteroilmonoglutamat, Pte-Glu1, vitamin B₉) je pomembna pri tvorbi gradnika deoksitimidilata in s tem pri sintezi DNK in esencialne aminokislina metionina. Tega vitamina sami ne moremo sintetizirati, potreben je zadosten vnos s hrano. Veliko ga je v špinači in jetrih, zaužijemo ga v obliki, v kateri je povezan s sedmimi molekulami glutamata (Pte-Glu7). Absorpcija zahteva skraj-

šanje poliglutamatske verige na en glutamat (Pte-Glu1), kar se zgodi zaradi aktivnosti peptidaze na šestkastem obrobku črevesnega epitelija jejunuma, ki korakoma odceplja terminalne glutamatske ostanke. Absorpcija Pte-Glu1 poteče z anionskim antiporterjem (angl. *reduced folate carrier*, RFC) ali s H⁺/folatnim elektrogenim simporterjem (angl. *proton-coupled folate transporter*, PCFT) na membrani enterocitov (56). Pte-Glu1 ni biološko aktivna molekula. V enterocitih se reducira do dihidrofolata (pretvorbo katalizira encim folat reduktaza ob prisotnosti vitamina C) in nato do tetrahidrofolata (THF), ki je biološko aktivna oblika (reakcijo katalizira encim dihidrofolat reduktaza). Celica lahko nadalje reducira THF do N⁵-metil THF, ki sodeluje pri sintezi metionina ob prisotnosti koencima kobalamina. Mehanizma poti prenosa folatov preko bazolateralne membrane ne poznamo.

Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ (kobalamin) moramo zaužiti s hrano in je pomemben kot koencim pri regeneraciji esencialne aminokislina metionina, ki sodeluje pri celičnih procesih metilacije kot donor metilne skupine. Kobalamin v hrani je vezan na beljakovine. V želodcu pepsin in nizek pH pomagata sprostiti kobalamin iz beljakovin. Sproščeni kobalamin se veže na glikoprotein haptokorin (tudi beljakovina R), ki ga izločamo s slino in želodčnim sokom. Tako vezan doseže dvanajstnik, kjer kompleks razgradijo proteaze iz slinavke. V želodcu acidogene celice izločajo intrinzični faktor (IF), glikoprotein, ki je izrednega pomena za absorpcijo kobalamina. V manj kislem okolju dvanajstnika je favorizirana tvorba kompleksa IF s kobalaminom. Ta kompleks je odporen na encimsko razgradnjo in je nujen za absorpcijo. V ileumu se kompleks veže na receptorske komplekse na enterocitih, ki jih imenujemo cubam (57, 58). Privzem kompleksa najverjetneje poteka z endocitozo. Znotraj enterocita kompleks razpade. Kobalamin se znotraj vezikla veže na transportni protein – transkobalamin tip II, ki je nujen za izhod kobalamina iz enterocitov, IF pa se razgradi. Prehod preko bazolateralne membrane verjetno poteka z eksocitozo. Tak kompleks preide po portalnem obtoku v jetra, kjer se

uskладиšči ali izloči v žolč, v slednjem primeru se lahko ponovno privzame v enterocite.

Perniciozna anemija, oblika megaloblastne anemije, je pogosto posledica avtoimunskega uničenja acidogenih celic, predvsem v področju fundusa želodca. Zaradi uničenja acidogenih celic je prisotno pomanjkanje IF in malabsorpcija kobalamina. Pomanjkanje kobalamina in posledično nezadostna sinteza metionina povzročita pomanjkanje oblike THF, ki sodeluje v sintezi DNK, in s tem isti učinek kot pomanjkanje folatov, to je megaloblastno anemijo.

Železo

Železo, vezano v hemu citokromov, hemoglobina in mioglobina, igra pomembno fiziološko vlogo.

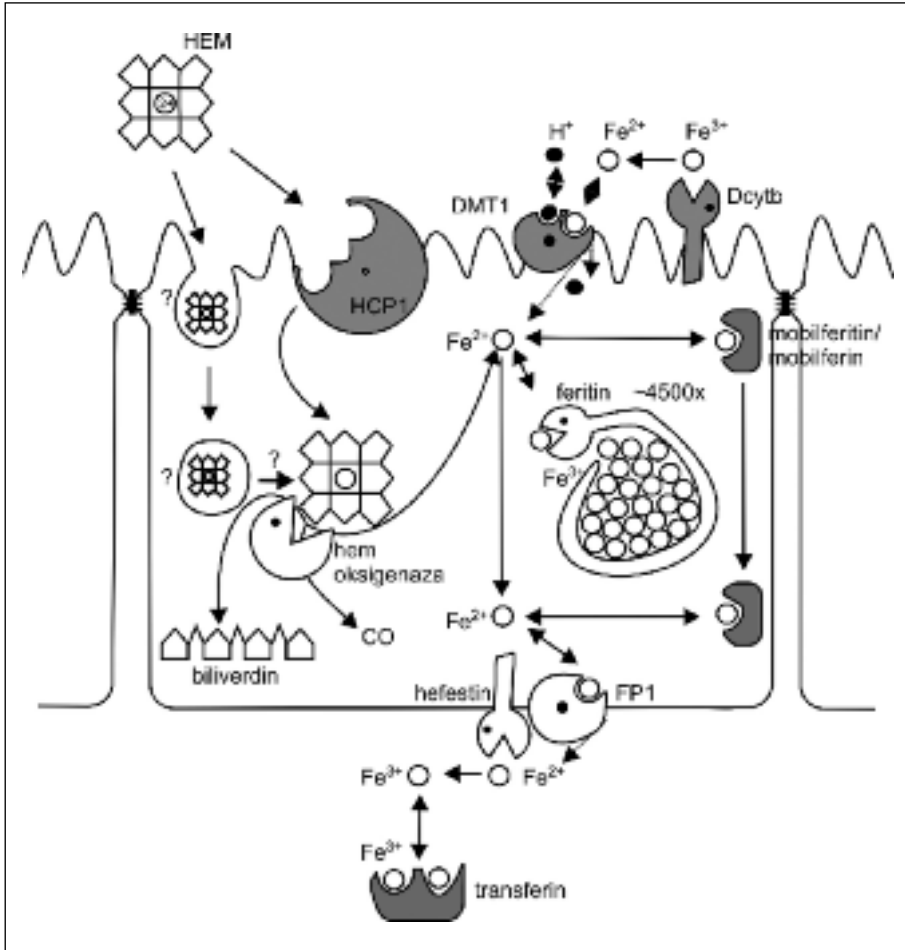
Pomanjkanje železa je zelo pogosto in zaradi pomanjkljive sinteze hemoglobina povezano s sideropenično anemijo, prisotno pri približno tretjini prebivalcev sveta, predvsem pri ženskah. Na drugi strani prekomerno kopičenje železa vodi v dedno bolezen hemokromatozo, pri kateri ključno etiopatogenetsko vlogo najverjetneje igrajo reaktivne kisikove zvrsti, nastale v t. i. Fentonovih reakcijah, v katerih je železo katalizator, in ki vodijo do oksidativnega stresa celic.

Homeostaza telesnih zalog železa je ključno odvisna od regulacije absorpcije, saj so izgube navadno majhne (razen pri ženskah v reproduktivnem obdobju, kjer se železo izgublja z menstrualno krvjo ali z vgrajevanjem v plod med nosečnostjo, in v primeru povečanih izgub ob kroničnih krvavitvah zaradi bolezni, npr. pri raku debelega črevesa), predvsem pa niso podvržene fiziološkega nadzoru. Absorbira se 10–20% zaužitega železa. Dnevne potrebe v hrani znašajo okrog 10 mg za moške in 15 mg za ženske. Ob ničelni bilanci povprečen odrasli moški dnevno absorbira 0,5–1 mg, odrasla ženska pred menopavzo pa 1–2 mg železa, kolikor znašajo povprečne dnevne izgube. Za absorpcijo železa obstajata dve poglavitni, delno prekrivajoči se poti, ena za proste železove katione Fe^{2+} in druga za železo, vezano v hemu (slika 11). Manj je znanega o možnosti neposredne absorpcije kationov Fe^{3+} , o absorpciji železa, vezanega v feritinu in laktoferinu.

Po prvi poti se absorbirajo prosti železovi kationi. Ti so v svetlini prebavil prisotni v feri (Fe^{3+}) ali fero (Fe^{2+}) obliki predstav-

ljajo 70–95% železa, zaužitega s hrano, absorbira pa se 5–10% tega dela zaužitega železa. Železovi ioni zlahka tvorijo netopne soli s hidroksidnimi, fosfatnimi in bikarbonatnimi anioni, prav tako pa z nekaterimi drugimi sestavinami hrane, predvsem s tanini (prisotni npr. v čajih), fitati in vlakninami žitavic. Pri nizkem pH se netopni kompleksi težje tvorijo oziroma se obstoječi kompleksi raztapljajo, s tem pa je več prostih železovih kationov na voljo za absorpcijo. Feri železo tvori močnejše komplekse in je že pri pH nad 3 slabo razpoložljivo za absorpcijo, fero oblika, ki tvori šibkejše komplekse je dobro razpoložljiva do pH okrog 8. Vitamin C reducira feri katione v fero obliko, prav tako pa lahko s kationi tvori topne komplekse, zmanjšuje možnost tvorbe netopnih kompleksov in zato izboljšuje absorpcijo železa. Absorpcija železa je slabša pri ljudeh z višjim pH želodčnega soka. Po eni strani zaradi slabše razpoložljivosti, po drugi strani pa zato, ker se železo prenaša v citoplazmo enterocitov sekundarno aktivno s kotransportom s H^+ (glej nadaljevanje). Ta kotransport je bolj učinkovit pri nizkem pH v svetlini črevesa.

Absorpcija prostih železovih kationov je omejena na dvanajstnik. Kation Fe^{2+} se prenese v citoplazmo enterocita preko apikalne plazmaleme s pomočjo transporterja za divalentne kovinske ione (angl. *divalent metal transporter 1*, DMT1) s kotransportom s H^+ . Za privzem Fe^{3+} je najverjetneje nujna redukcija v fero obliko, ki poteče s pomočjo citokromu b sorodne beljakovine ferireduktaze, imenovane tudi duodenalni citokrom b (angl. *duodenal cytochrome b*, Dcytb) na zunajcelični površini apikalne plazmaleme. Fero kation se v citoplazmi veže na beljakovino mobilferin, imenovan tudi mobilferitin, vezan nanj ali prost doseže bazolateralno plazmalemo, preko katere se prenese s prenašalcem feroproteinom FP1 (IREG1). Po izstopu iz enterocita feroksidaza hefestin, homologna plazemskemu ceruloplazminu, oksidira fero v feri obliko, 2 iona Fe^{3+} pa se povežeta z eno molekulo plazemske prenašalne beljakovine za železo – transferinom – in vezani nanj transportirata po krvi do tarčnih tkiv, predvsem do jeter in celic retikuloendotelnega sistema, privzameta z receptorsko posredovano endocitozo po vezavi transferina na



Slika 11. Črevesna absorpcija železa. Prosto železo se lahko privzame preko apikalne plazmaleme enterocita v obliki Fe^{2+} s kotransportom s H^+ preko kotransporterja DMT1. Fe^{3+} v obliki Fe^{2+} reducira membransko vezana ferireduktaza Dcytb. V citosolu se Fe^{2+} lahko veže na mobilferritin/mobilferritin ali oksidira do Fe^{3+} in veže na feritin. Preko bazolateralne plazmaleme Fe^{2+} prenaša ferroportin FP1, nato ga membransko vezan hefestin oksidira do Fe^{3+} in v tej obliki se po dva iona železa vežeta na plazemski transferin. Hem prečka apikalno plazmalemo bodisi s pomočjo prenašalne beljakovine HCP1 bodisi z endocitozo. Znotrajcelično hem oksigenaza cepi hem in sprosti prosti Fe^{3+} , ogljikov monoksid in biliverdin. Dcytb – duodenalni citokrom b, DMT1 – transporter za dvovalentne kovinske ione, FP1 – ferroportin 1, HCP1 – prenašalna beljakovina za hem.

receptor za transferin in v njih se železo skladišči kot feritin (vezava železa na apoferritin), v manjši meri pa v netopni obliki po lizosomalnem procesiranju feritina kot hemosiderin.

V hemu vezano železo predstavlja 5–30% s hrano zaužitega železa, absorbira pa se do 30% tega dela železa in njegov prispevek k telesni zalogi železa znaša tretjino do polovico. Apikalno plazmalemo prečka bodisi s pomoč-

jo prenašalne beljakovine za hem (angl. *heme carrier protein*, HCP1) bodisi z endocitozo. Znotrajcelično hem oksigenaza cepi hem in sprosti prosti Fe^{3+} , ogljikov monoksid in biliverdin. Enterocit reducira biliverdin v bilirubin, Fe^{3+} pa v Fe^{2+} . Slednji se procesira naprej, kot je opisano v prejšnjem odstavku. V citosolu prisotni Fe^{2+} je v ravnotežju s Fe^{2+} , vezanim na mobilferrin, prav tako pa z železom, vezanim na feritin. Molekula feritina tvori žep

za okrog 4500 ionov Fe^{3+} . Del te molekule ima oksidoreduktazno aktivnost in skrbi za kemijsko ravnotežje med prostim Fe^{2+} in uskladiščenim Fe^{3+} . Feritin tako predstavlja znotrajcelični »pufer za železo«. Ob zmanjšani absorpciji železa iz hrane koncentracija prostega citosolnega Fe^{2+} pade, a sproščanje Fe^{3+} iz žepa feritina in njegova redukcija do Fe^{2+} upočasni to zniževanje. Ob porastu koncentracije prostega Fe^{2+} se poveča ekspresija gena za feritin, to pa vodi v normalizacijo koncentracije, saj je prosto Fe^{2+} v ravnotežju z več vezavnimi mesti.

Pomanjkanje zaloga železa v telesu vodi v povečano stopnjo absorpcije železa, presežek železa v telesu absorpcijo zmanjša. Hepcidin, katerega sinteza v jetrih se poveča ob povečanju zaloga železa in ob vnetjih, zmanjša pa ob hipoksemiji in anemiji, deluje tako, da se veže na ferroportin in inducira njegovo internalizacijo in razgradnjo, s tem pa zmanjša izvoz železa iz celic, ki le-tega skladiščijo, tako tudi iz enterocitov. Povišana citoplazemska koncentracija železa pri zmanjšanju izvoza najbrž zmanjša ekspresijo DMT1 in ferroportina in poveča stopnjo ekspresije feritina v teh celicah. Če se železo, privzeto v enterocit, iz njega ne izloči v plazmo, se skupaj z njegovim odluščenjem z vrha črevesnih vilusov po povprečno dveh dneh vrne v svetlino in izloči z blatom.

Kalcij

Ob ničelni bilanci se s hrano zaužije povprečno 1000 mg kalcija na dan, izločki v svetlino prebavil prispevajo na dan dodatnih luminalnih 300 mg Ca^{2+} . Od teh 1300 mg se absorbira na dan okrog 500 mg, kar pomeni, da je dnevna neto absorpcija 200 mg. Prav toliko se ga v stacionarnih razmerah na dan tudi izloči z urinom. Veliko kalcija je predvsem v mleku in mlečnih izdelkih,⁶ njegovo biološko razpoložljivost pa zmanjšujejo snovi, s katerimi tvori slabo topne komplekse, fitati, fosfati, oksalati, ki so predvsem v hrani rastlinskega izvora. Nizek pH v želodcu sprosti Ca^{2+}

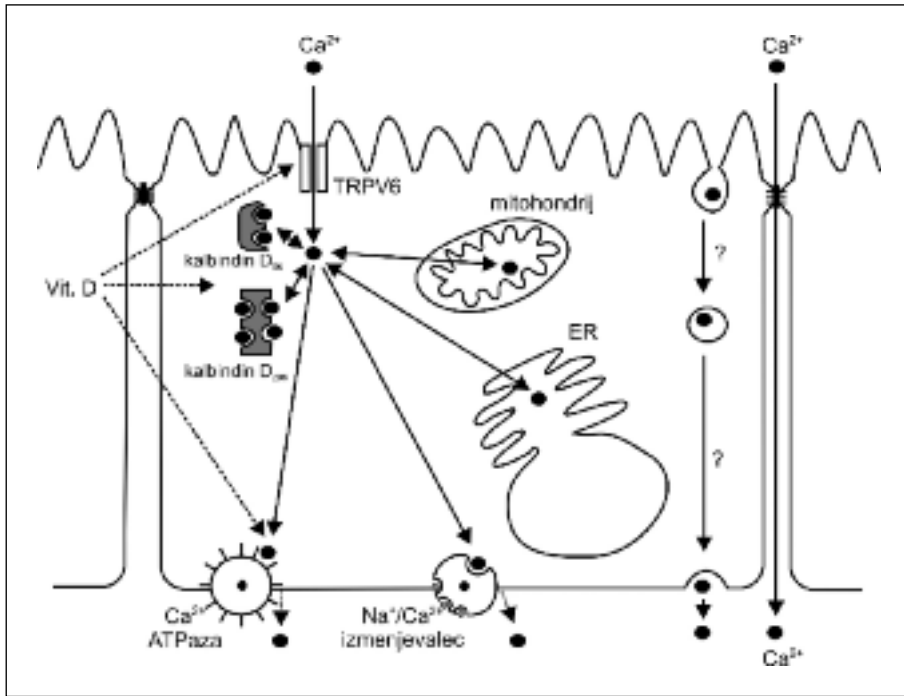
iz teh kompleksov in tako povečuje razpoložljivost kalcija.

Absorbira se po dveh poteh. Prva je aktivna, na učinke vitamina D občutljiva skozi celična pot v dvanajstniku, druga je pasivna ob celična difuzija vzdolž celotne prebavne cevi (slika 12). Po prvi poti se kationi Ca^{2+} absorbirajo v treh korakih. V prvem s facilitirano difuzijo preidejo apikalno plazmalemo preko kanalov z začasnimi receptorskimi potencialom vaniloidnega tipa, tipa 6 (angl. *transient receptor potential of the vanilloid type, type 6*, TRPV6). V naslednjem koraku se kationi po vstopu v citoplazmo vežejo na beljakovino kalbindin in so hkrati v kemijskem ravnotežju z zalogami kalcija v endoplazemskem retikulumu in v mitohondrijih. Vežava na kalbindin ohranja koncentracijo prostih Ca^{2+} v citosolu nizko. V enterocitu sta prisotni dve obliki kalbindina: kalbindin $\text{D}_{9\text{K}}$, ki veže dva iona Ca^{2+} , in kalbindin $\text{D}_{28\text{K}}$, ki veže štiri ione Ca^{2+} . Kalcijevi kationi difundirajo proti bazolateralni plazmalemi, kjer je koncentracija kalcijevih ionov najnižja zaradi primarno aktivnega črpanja Ca^{2+} v zunajcelični prostor preko Ca^{2+} ATPaze in sekundarno aktivnega eksporta preko izmenjevalca $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. V slednjem zagotovi energijo za termodinamsko neugoden tok kalcijevih ionov posredno Na^+/K^+ ATPaza z vzdrževanjem koncentracijskega gradienta za Na^+ .

Aktivna oblika vitamina D, kalcitriol ali 1,25-dihidroksiholekalciferol, preko genotskih učinkov poveča ekspresijo apikalnih kanalov, kalbindina in bazolateralne Ca^{2+} ATPaze. Parathormon vzpodbuja absorpcijo Ca^{2+} posredno s stimulacijo tvorbe vitamina D v ledvicah. Ob majhnem dnevnem vnosu kalcija je ta pot pomembnejša od obcelične zaradi manjše odvisnosti od luminalne koncentracije Ca^{2+} in zaradi spodbude z vitaminom D v teh pogojih. Obstaja možnost, da se del Ca^{2+} -ionov absorbira tako, da se v celico privzamejo z endocitozo, jo prečkajo s transcitozo znotraj veziklov in zapustijo z eksocitozo na bazolateralni strani.

Druga, obcelična pot, je kvantitativno pomembnejša ob velikem vnosu Ca^{2+} , ki pomeni

⁶ 1200 mg (30 mmol) Ca^{2+} na liter mleka. Trdi, močno dehidrirani siri so najbogatejši vir kalcija, ementalac vsebuje povprečno 900 mg/100 g in parmezan kar 1200 mg/100 g, mehki siri zaradi večje vsebnosti vode vsebujejo nekaj manj kalcija na isto enoto mase, npr. camembert 500–700 mg/100 g.



Slika 12. Črevesna absorpcija Ca^{2+} . Ca^{2+} se absorbira obcelično skozi tesne stike (desno) in skozicelično (levo). Preko apikalne plazmaleme vstopi v celico z olajšano difuzijo preko kanala TRPV6. Koncentracijski gradient za omenjeno difuzijo omogoča nizka koncentracija Ca^{2+} v citosolu, ki jo zagotavljajo aktivno črpanje Ca^{2+} preko bazolateralne plazmaleme v intersticij s črpalke Ca^{2+} in izmenjivalec $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, vezava na citosolne beljakovine in privzem Ca^{2+} v mitohondrij in ER. Vezava na beljakovine in privzem v organele predstavljata tudi puferski sistem za Ca^{2+} . Del Ca^{2+} morda prečka enterocit v procesu, podobnem transcitozi. Vitamin D poveča učinkovitost transepiteljskega transporta tako, da poveča apikalno prevodnost za Ca^{2+} , sposobnost citosolne vezave Ca^{2+} in aktivnost črpanja Ca^{2+} iz enterocita. ER – endoplazmatski retikulum, TRPV6 – začasni receptorski potencial vaniloidnega tipa, tipa 6.

414

višjo doseženo koncentracijo Ca^{2+} v svetlini, hkrati je ob dani koncentraciji Ca^{2+} v svetlini prebavne cevi difuzija boljša ob nižji koncentraciji Ca^{2+} v zunajceličnem prostoru. Obstaja možnost, da je tudi ta pot delno odzivna na regulatorne vplive, ki bi lahko vplivali na prevodnost tesnih stikov in s tem prispevek difuzije k skupni absorpciji Ca^{2+} . V normalnih razmerah se več Ca^{2+} absorbira z obcelično difuzijo zaradi večje skupne površine jejunuma in ileuma v primerjavi z dvanajstnikom in zaradi hitrejšega toka s Ca^{2+} bogate luminalne vsebine skozi dvanajstnik v primerjavi z bolj distalnimi deli.

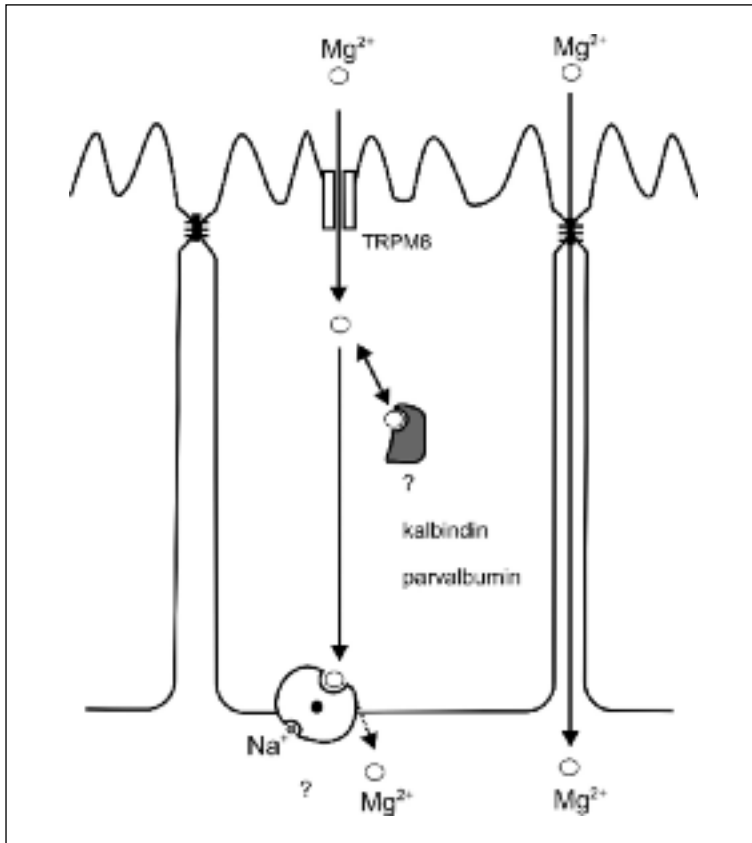
Magnezij

Mg^{2+} je pomemben znotrajcelični kation, kofaktor številnih encimov, prav tako števil-

ni encimi, ki porabljajo ATP, prepoznavajo ATP le, če je v kompleksu z Mg^{2+} . Pomemben je v nevrottransmisiji, pri mišičnem krčenju in pri izločanju paratiroidnega hormona in odzivnosti tarčnih tkiv nanj.

Priporočen dnevni vnos Mg^{2+} je okrog 300 mg, največ ga je v zeleni zelenjavi, žitaricah in v mesu. Od ene do treh četrтин, povprečno pa 40% ali okrog 120 mg dnevno vnesenega Mg^{2+} se absorbira, okrog 20 mg pa izloči z izločki v prebavno cev, tako da je neto absorpcija približno 100 mg na dan. Ob ničelni bilanci se ga prav toliko tudi vsak dan izloči z urinom.

Podobno kot kalcij se absorbira po dveh glavnih poteh, aktivno, predvsem v ileumu in pasivno po celotni dolžini prebavil (slika 13). Po prvi poti preko apikalne plazmaleme vstopijo Mg^{2+} kationi v citoplazmo



Slika 13. Črevesna absorpcija Mg^{2+} . Del absorpcije poteka obcelično skozi tesne stike (desno), del skozi celično se Mg^{2+} absorbira tako, da apikalno vstopa z olajšano difuzijo preko kanala TRPM6. Gradient za Mg^{2+} preko apikalne plazmaleme se vzdržuje z aktivnim črpanjem Mg^{2+} v intersticij preko bazolateralne plazmaleme, morda sekundarno aktivno z izmenjavo z Na^+ . Znotrajcelični pufer za Mg^{2+} najverjetneje predstavlja njegova vezava na citosolni kalbindin, parvalbumin ali katero drugo beljakovino. TRPM6 – prehodni receptorski potencial melastinskega tipa, tipa 6.

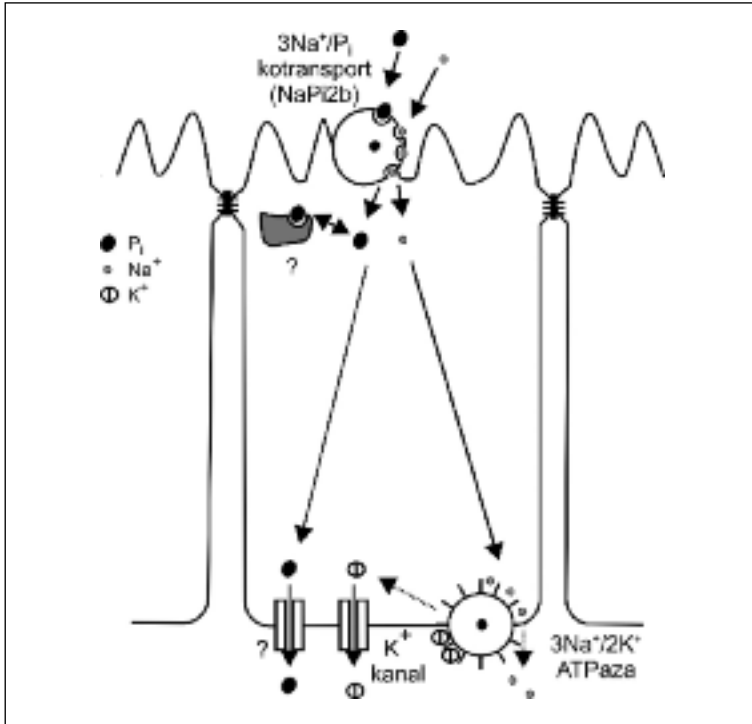
pasivno, vzdolž svojega elektrokemijskega gradienta z olajšano difuzijo preko kanala s prehodnim receptorskim potencialom melastinskega tipa, tipa 6 (angl. *transient receptor potential of melastatin type, type 6*, TRPM6), se v citoplazmi vežejo na ne docela določene vezavne beljakovine (morda parvalbumin in kalbindin) in aktivno črpajo preko bazolateralne membrane po še nepojasneni poti, morda sekundarno aktivno z izmenjavo z natrijevimi kationi.

Fosfati

S hrano človek vnese povprečno 1500 mg fosfatov in v tankem črevesu, največ v jeju-

numu, se absorbirata približno dve tretjini tega ali okrog 1000 mg na dan. Njegova absorpcija v tankem črevesu linearno sledi vnosu v območju vnosa 4–30 mg/kg/dan in hormonska regulacija igra pri absorpciji fosfatov le majhno vlogo. Ob ničelni bilanci fosfatov se dnevno absorbirana količina tudi izloči preko ledvic. Te so glavna tarča nadzornih mehanizmov za homeostazo fosfatov.

Fosfati preidejo apikalno plazmalemo enterocitov sekundarno aktivno s kotransportom z Na^+ preko prenašalne beljakovine NaPi-IIb (slika 14). Usoda fosfatov v citoplazmi in njihov izstop preko bazolateralne plazmaleme sta slabo poznana.



416

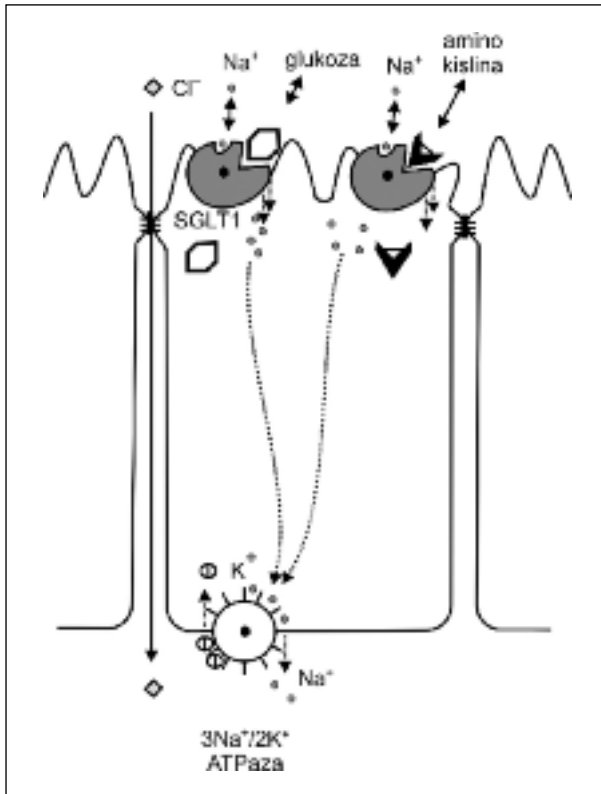
Slika 14. Črevesna absorpcija anorganskega fosfata. Preko apikalne plazmaleme vstopa fosfat s kotransportom z Na^+ , gradient za Na^+ vzdržuje bazolateralna Na^+/K^+ ATPaza. Vezava fosfatov na citosolne beljakovine in pot izstopa iz celice v intersticij preko bazolateralne plazmaleme nista natančneje poznani. ATPaza – adenozin trifosfataza, NaPi2b – prenašalna beljakovina za natrij in fosfate.

TRANSPORT ELEKTROLITOV IN VODE

Absorpcija Na^+ , Cl^- , K^+ v tankem črevesu

Absorpcija Na^+ poteka tako v tankem kot v debelem črevesu. Mehanizmi privzema Na^+ se razlikujejo med različnimi deli črevesa, vsem je skupna aktivnost Na^+/K^+ ATPaze, ki ob porabi energije črpa Na^+ iz celice (in K^+ v celico). Tako povzročen koncentracijski gradient za Na^+ služi kot uskladiščena energija, ki se izkoristi za prenos drugih ionov (sekundarni aktivni transport). V postprandialnem obdobju je glavni mehanizem privzema Na^+ ionov $2\text{Na}^+/\text{1glukozni}$ in $\text{Na}^+/\text{aminokislinski}$ simport (slika 15), ta mehanizem favorizira zadostna količina monosaharidov in aminokislilin v svetlini črevesa po obroku. Prenašalna beljakovina, ki sklaplja prenos

Na^+ s prenosom glukoze, je SGLT1. Ta beljakovina je prisotna na apikalni membranivulnusnih celic jejunuma (v manjši meri tudi dvanaajstnika in ileuma) in prenaša Na^+ v smeri koncentracijskega gradienta, s čimer je sklop-ljen prenos glukočnih molekul v celico proti koncentracijskemu gradientu (glej tudi poglavje prebava in absorpcija ogljikovih hidratov) (59). Prenos je elektrogen, vnos pozitivnih nabojev z vnosom Na^+ povzroča negativen lumenalen potencial. Dražljaji, kot so alkalnost svetline dvanaajstnika in jejunuma, posledica sekrecije HCO_3^- z žolčem, sokom trebušne slinavke ali iz dvanaajstnika, spodbujajo privzem Na^+ (slika 16). Ta mehanizem je v nasprotju s prej opisanim elektronevtralen. Prenos omogoča Na^+/H^+ antiporter tipa 3 (angl. *Na^+/H^+ exchanger 3*, NHE3), ki je sicer najmočnejše izražen v ileumu in proksimalnem kolonu, čeprav prisoten po celotni dolžini tankega in debelega črevesa (60). Antiport Na^+ v ce-



Slika 15. Od hranil odvisna absorpcija NaCl v tankem črevesu. Simport $2\text{Na}^+/1\text{glukoze}$ preko SGLT1 ter Na^+ /aminokislinski simport favorizira zadostna količina monosaharidov in aminokislilin v svetlini črevesa po obroku. Prenos naboja na Na^+ povzroča negativen luminalen potencial. ATPaza – adenzin trifosfataza, SGLT1 – Na^+ /glukozni prenašalec tipa 1.

lico in H^+ v črevesni svetlino vzpodbuja povečan gradient za H^+ zaradi zvišanega pH svetline, ki favorizira prenos H^+ v svetlino in s tem privzem Na^+ v enterocit.

Absorpcija Cl^- je večinoma tesno povezana z absorpcijo Na^+ (slika 15). Negativni luminalni potencial, ki ga povzroča elektrogena absorpcija Na^+ , favorizira prenos Cl^- skozi medcelične tesne stike (obcelično).

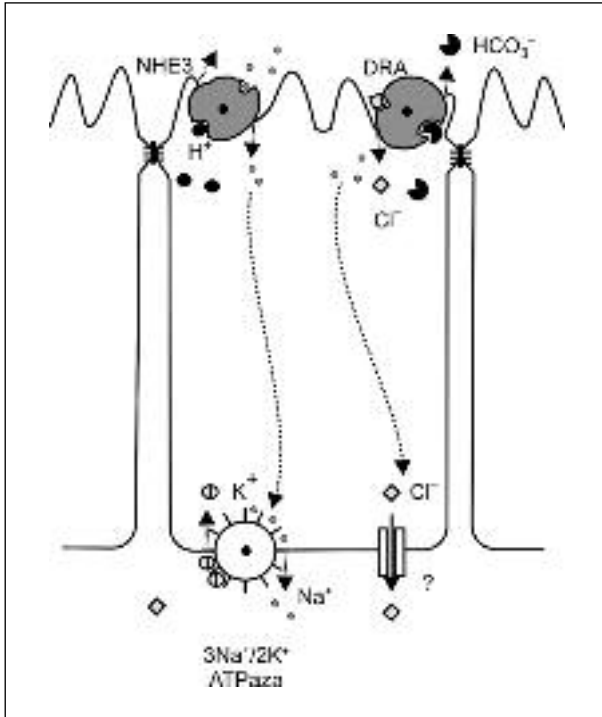
Vloga gastrointestinalnega trakta pri homeostazi K^+ je v primerjavi z vlogo ledvic razmeroma majhna. V splošnem proksimalni del gastrointestinalnega trakta (jejunum in ileum) K^+ absorbira, medtem ko distalni del (kolon) K^+ neto secernira. Najverjetneje je proces absorpcije K^+ v jejunumu in ileumu pasiven proces in poteka obcelično. V tem delu se voda absorbira in tako povečuje luminalno koncentracijo K^+ , kar povečuje koncentracijski

gradient iz smeri svetline, ki prevlada nad električnim gradientom v smeri svetline zaradi negativnega luminalnega potenciala.

Večje izgube K^+ in hipokaliemija lahko nastaneta, če je otežen privzem vode (driska). Slednja povzroča dehidracijo, ki aktivira hormonsko os renin-angiotenzin-aldosteron. Sproščanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze poveča ekspresijo Na^+/K^+ ATPaze in poveča privzem K^+ v celice ledvičnih tubulov iz medcelične in njegovo izločanje, kar hipokaliemijo še poslabšuje. Hipokaliemija vzpodbuja tubulno izločanje H^+ in vodi v nastanek metabolne alkaloze.

Absorpcija Na^+ , Cl^- in izločanje K^+ v debelem črevesu

V ileumu in proksimalnem kolonu so na membranah poleg NHE3 prisotni tudi $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$



Slika 16. Interprandialna absorpcija NaCl. Alkalnost svetline vzpodbuja elektronevtralen privzem Na⁺ skozi antiporter NHE3. Cl⁻/HCO₃⁻ antiporter DRA povzroča elektronevtralno absorpcijo Cl⁻. Na⁺ bazolateralno prehaja skozi Na⁺/K⁺ATPazo, Cl⁻ pa morda preko ionskega kanala. ATPaza – adenin trifosfataza, NHE3 – Na⁺/H⁺ izmenjevalec tipa 3.

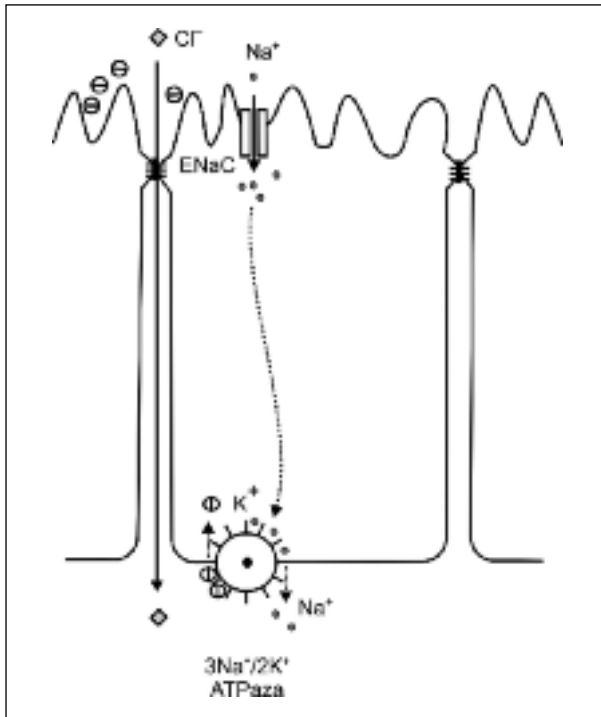
418

antiporterji (SLC26A3, tudi DRA) (slika 16). Posledica aktivnosti obeh transportnih beljakovin je elektronevtralna absorpcija Na⁺ in Cl⁻. Elektronevtralnost tega procesa omogoča vnos pozitivnega naboja na Na⁺ (oziroma negativnega na Cl⁻), ki je sklopljen z iznosom pozitivnega naboja na H⁺ (oziroma negativnega na HCO₃⁻). Ta vzporedni mehanizem privzema Na⁺ in Cl⁻ je značilen v interdigestivnem obdobju. Cl⁻ bazolateralno prehaja morda preko ionskega kanala.

V distalnem kolonu je glavna pot za privzem Na⁺ preko epitelnih Na⁺-kanalov (angl. *epithelial Na channels*, ENaC) (slika 17). Privzem je elektrogen, saj prenos pozitivnega Na⁺-naboja preko ENaC-beljakovine povzroča negativen luminalni potencial. Mehanizem je pod močnim vplivom mineralokortikoida aldosterona, ki poveča absorpcijo Na⁺ (61, 62). Negativni luminalni potencial je tisti, ki poganja obcelični privzem Cl⁻.

Aldosteron poveča absorpcijo Na⁺ z vezavo na mineralokortikoidne receptorje (MR), kar sproži povečanje ekspresije ENaC in Na⁺/K⁺ATPaze. Mehanizem ni pod vplivom cAMP.

V kolonu je neto tok K⁺ v smeri svetline (izločanje). Čeprav v kolonu poteka tako izločanje kot absorpcija K⁺, velikost izločanja preseže aktivno absorpcijo, ki se dogaja v distalnem kolonu. Največji prispevek k neto toku ima pasivno izločanje K⁺, ki jo poganja negativni luminalni potencial v kolonu. Tok K⁺ je večinoma obceličen in je največji v distalnem delu kolona, kjer je luminalni potencial najbolj negativen. Poleg pasivnega izločanja poteka po celotni dolžini debelega črevesa aktivno izločanje K⁺, inducirano z aldosteronom (slika 18). Na⁺/K⁺ ATPaza povzroča koncentracijski gradient Na⁺, ki poganja kotransport Na⁺/K⁺/2Cl⁻ (NKCC-1) na bazolateralni membrani, torej prenos K⁺ v celico. K⁺ izteka iz celic skozi K⁺-kanale bodisi



Slika 17. Absorpcija NaCl v distalnem kolonu. Elektrogen privzem Na^+ poteka preko ENaC. Negativen luminalni potencial poganja obsežni privzem Cl^- . ENaC – epitelni Na^+ -kanali.

na bazolateralni bodisi na apikalni membrani.

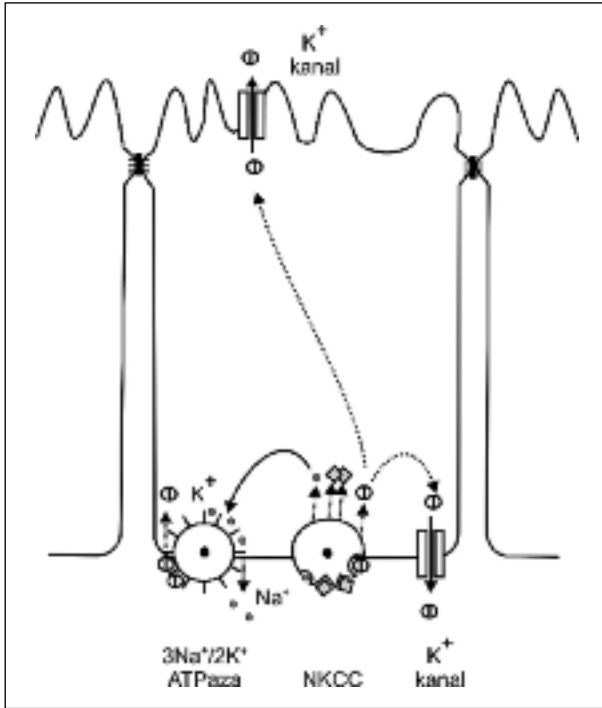
Aldosteron poveča število K^+ -kanalov na apikalni membrani, tako poveča relativno prevodnost apikalne plazmaleme za K^+ v primerjavi z bazolateralno in večji iznos K^+ skozi kanale na apikalni membrani in s tem večje izločanje K^+ . Aldosteron tudi poveča transkripcijo Na^+/K^+ ATPaze, posledica je aktivacija obeh mehanizmov izločanja K^+ – aktivnega in pasivnega izločanja.

Le v distalnem delu kolona se K^+ aktivno absorbira. K^+ privzem v enterocite poteka z apikalno H^+/K^+ ATPazo. Tako lahko distalni del kolona aktivno absorbira ali secernira K^+ .

Aktivno izločanje elektrolitov v celicah kript

Tako tanko kot debelo črevo lahko aktivno secernirata Cl^- , kar najverjetneje poteka na celicah črevesnih kript in je tesno povezano

s pojavom driske. Mehanizem aktivnega izločanja Cl^- (slika 19) je zelo podoben izločanju K^+ (63). Vključuje Na^+/K^+ ATPazo na bazolateralni membrani, ki vzdržuje koncentracijski gradient za Na^+ . Ta gradient poganja Na^+ -tok skozi kotransporter NKCC-1 na bazolateralni membrani in s tem črpanje Cl^- (in K^+) v notranjost celice. V manjši meri Cl^- prehaja v celico tudi s pomočjo anionskega izmenjevalca 2 (angl. *anion exchanger 2*, AE2) za $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$. V nestimuliranih razmerah je na apikalni membrani prisotnih malo Cl^- CFTR-kanalov ali pa je njihova prevodnost majhna. Aktivnost enterotoksinov poveča s CFTR posredovano prevodnost za Cl^- na apikalni membrani, zaradi visoke znotrajcelične koncentracije Cl^- izhaja iz celice. Aktivacija adenilil (toksin kolere, termolabilni toksin *E. coli*) ali gvanilil ciklaze (termostabilni toksin *E. coli*) zviša znotrajcelično koncentracijo cikličnih nukleotidov cAMP in cGMP. Ti aktivirajo kinaze, ki nadalje bodisi aktivirajo



Slika 18. Aktivno izločanje K^+ v debelem črevesu. Na^+/K^+ ATPaza povzroča koncentracijski gradient Na^+ , ki poganja prenos K^+ , sklop-ljen s preходом Na^+ v celico skozi NKCC na bazolateralni membrani. K^+ izteka iz celic skozi K^+ -kanale bodisi na bazolateralni bodisi na apikalni membrani. ATPaza – adenozin trifosfataza, NKCC – $Na^+/K^+/2Cl^-$ kotransporter.

420

v membrani že vgrajene Cl^- - kanale, bodisi sprožijo zlivanje veziklov s Cl^- - kanali z apikalno plazmalemo in vgraditev dodatnih kanalov vanjo. Oboje povzroči povečano prevodnost apikalne membrane za Cl^- in skozičeličen iznos Cl^- . Iznos Cl^- preko apikalne membrane celic povzroči negativen luminalni potencial, ki favorizira obcelično izločanje Na^+ . cAMP poveča aktivnost bazolateralnih K^+ -kanalov na celicah kript, ki recirkulirajo K^+ . Tako enterotoksini izzovejo izločanje elektrolitov (Na^+ , Cl^-), poleg tega pa cAMP tudi zmanjša absorpcijo NaCl z inhibicijo NHE3. Vse to skupaj povzroča zmanjšan privzem vode, pojavi se driska (64).

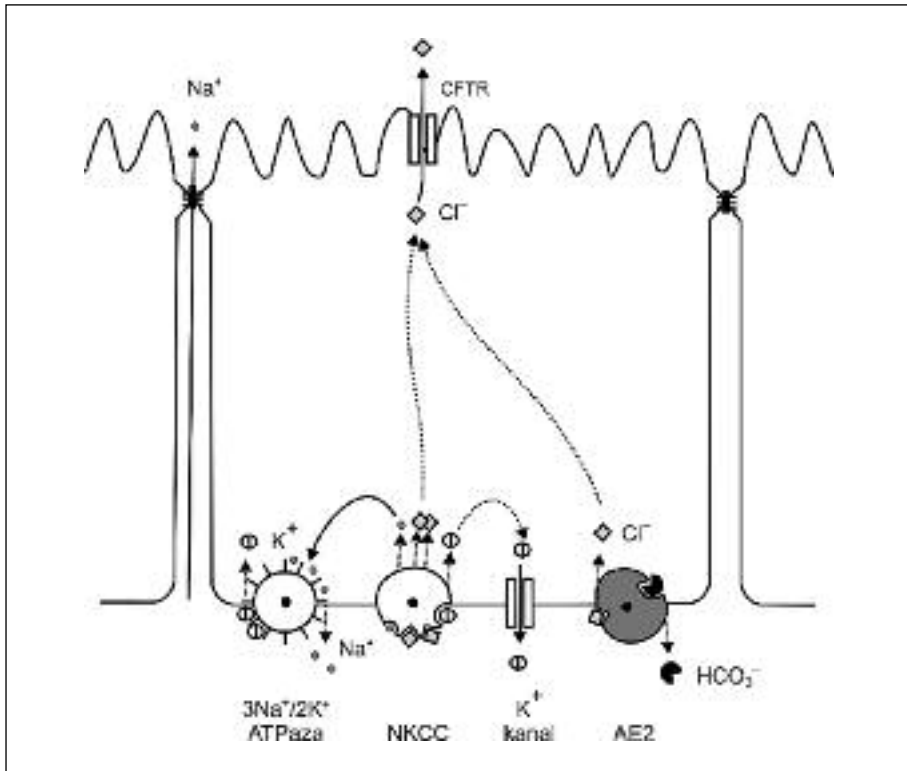
Izločanje HCO_3^- v duodenumu

Mehanizem izločanja je enak mehanizmu izločanja bikarbonata v celicah izvodilne trebušne slinavke (glej tudi sliko 5 v članku Fiziologija prebavne cevi, 1. del) (63). V procesu izločanja HCO_3^- v dvanajstniku se HCO_3^- del-

no privzame v enterocite z bazolateralnim kotransporterjem Na^+/HCO_3^- (angl. *Na bicarbonate cotransporter 1*, NBC1), delno nastaja v celicah pod vplivom citosolne karbonske anhidraze iz CO_2 in H_2O . Bazolateralni Na^+/H^+ -antiporter (NHE1) skrbi za iznos H^+ , ki nastaja pri tej reakciji, in na ta način zagotavlja nevtralen znotrajcelični pH. Apikalno izhaja HCO_3^- skozi Cl^-/HCO_3^- antiporterje (najverjetneje SLC26A6, tudi PAT1) ali Cl^- CFTR-kanale. Secerniran HCO_3^- deluje kot obramba pred nizkim pH želodčne vsebine. V ileumu in kolonu poteka izločanja HCO_3^- z izmenjavo za Cl^- , opisano v prejšnjem poglavju.

Absorpcija vode

Transport vode preko epitelijskega sloja je tesno povezan s transportom elektrolitov. Tipično zaužijemo dnevno 2 l vode, v tankem črevesu volumen vsebine naraste na 7,5 l/dan zaradi izločanja sline, žolča, želodca, trebu-

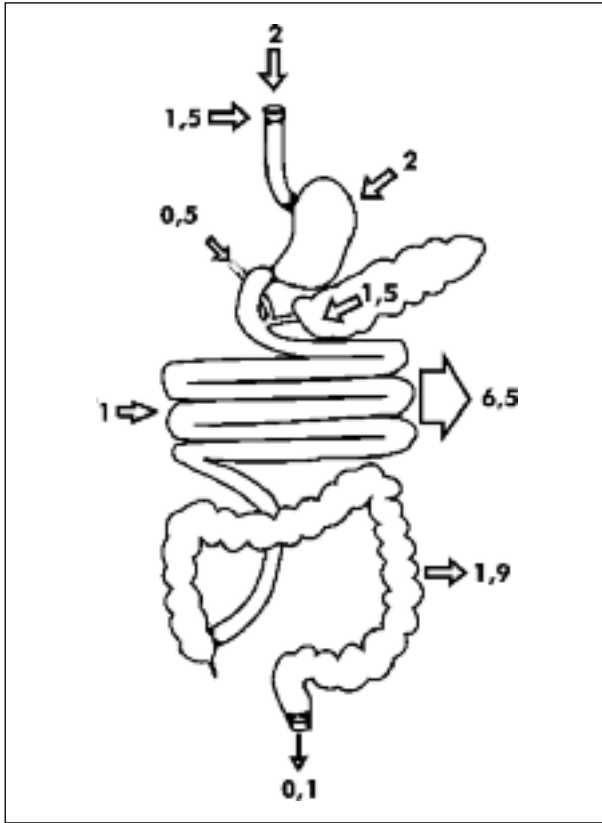


Slika 19. Izločanje NaCl na celicah črevesnih kript je tesno povezano s pojavom driske. Na⁺/K⁺ ATPaza na bazolateralni membrani vzdržuje koncentracijski gradient za Na⁺, ki poganja kotransport Na⁺ in Cl⁻ (ter K⁺) skozi NKCC v notranjost celice. Cl⁻ prehaja v celico tudi preko HCO₃⁻/Cl⁻ izmenjevalca AE2. K⁺ bazolateralno recirkulira skozi K⁺-kanale. Apikalno sekrecija Cl⁻ poteka skozi CFTR Cl⁻-kanale. Občelično izločanje Na⁺ povzroča negativen luminalni potencial. Z enterotoksini posredovano povečano izločanje NaCl lahko povzroča drisko. AE2 – anionski izmenjevalec 2, ATPaza – adenozin trifosfataza, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, NKCC – Na⁺/K⁺/2Cl⁻ kotransporter.

šne slinavke in samega tankega črevesa (slika 20). V dvanajstniku je transport vode majhen, večinoma se v dvanajstniku voda secernira zaradi hiperosmolarosti svetline, ki se pojavi kot posledica delovanja prebavnih encimov. Največji del vode se absorbira v jejunumu in ileumu, tipično 6,5 l/dan (največja absorpcijska sposobnost tankega črevesa je bila ocenjena na 15–20 l/dan). Debelo črevo absorbira okoli 1,9 l dnevno (ocenjeno največ 4–5 l/dan), tako iztrebimo blato z vsebnostjo vode okoli 0,1 l/dan.

Premik vode preko epitelija je pasiven proces, ki se zgodi zaradi osmoze. Absorpcija Na⁺ in Cl⁻ (glej prejšnja poglavja) iz svetline črevesa povzroči premik vode iz svetline zaradi osmolarnega gradienta. Tok vode pote-

ka občelično, preko tesnih stikov med celicami, ali skozicelično preko akvaporinov, ki so prisotni na enterocitih. Prevodnost tesnih stikov se zmanjšuje od dvanajstnika (visoka prevodnost) proti kolonu (nizka prevodnost). Premik vode poteka brez velikih osmotskih gradientov, kar poskuša razložiti t. i. model stoječega gradienta. Ta model predpostavlja, da so majhni osmotski gradienti dovolj, da povzročijo tok vode v epitelijih, ki so dobro prepustni za vodo. Novejše raziskave nakazujejo na to, da SGLT1 prenaša vodne molekule vzporedno s prenašanjem Na⁺ in glukoze, kar bi lahko razložilo dobršen del privzema vode v tankem črevesu. Več o tem bralec najde v poglavju o prebavi in absorpciji ogljikovih hidratov.



Slika 20. Promet tekočin po prebavni cevi. Zaradi pičja tekočin (2 l/dan), izločanja sline (1,5 l/dan), žolča (0,5 l/dan), želodca (2 l/dan), trebušne slinavke (1,5 l/dan) in tankega črevesa (1 l/dan) v tankem črevesu volumen vsebine naraste na 7,5 l/dan. Največji del vode (6,5 l/dan) se absorbira v jejunumu in ileumu, debelo črevo absorbira manjši del (1,9 l/dan). Tako normalno iztrebimo blato z vsebnostjo vode okoli 0,1 l/dan.

LITERATURA

1. Díez-Sampedro A, Wright EM, Hirayama BA. Residue 457 controls sugar binding and transport in the Na⁽⁺⁾/glucose cotransporter. *J Biol Chem.* 2001; 276 (52): 49188–94.
2. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007; 261 (1): 32–43.
3. Wright EM, Martín MG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17 (6): 943–56.
4. Wright EM, Loo DD. Coupling between Na⁺, sugar, and water transport across the intestine. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 915: 54–66.
5. Rao MC. Oral rehydration therapy: new explanations for an old remedy. *Annu Rev Physiol.* 2004; 66: 385–417.
6. Daniel H, Kottra G. The proton oligopeptide cotransporter family SLC15 in physiology and pharmacology. *Pflügers Arch.* 2004; 447 (5): 610–8.
7. Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol.* 2004; 66: 361–84.
8. Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev.* 2008; 88 (1): 249–86.
9. Bröer S. Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. *Physiology (Bethesda).* 2008; 23: 95–103.
10. Hamosh M, Scow RO. Lingual lipase and its role in the digestion of dietary lipid. *J Clin Invest.* 1973; 52 (1): 88–95.

11. Hamosh M, Klaeveman HL, Wolf RO, et al. Pharyngeal lipase and digestion of dietary triglyceride in man. *J Clin Invest.* 1975; 55 (5): 908-13.
12. Fink CS, Hamosh P, Hamosh M. Fat digestion in the stomach: stability of lingual lipase in the gastric environment. *Pediatr Res.* 1984; 18 (3): 248-54.
13. Salzman-Mann C, Hamosh M, Sivasubramanian KN, et al. Congenital esophageal atresia: lipase activity is present in the esophageal pouch and stomach. *Dig Dis Sci.* 1982; 27 (2): 124-8.
14. DeNigris SJ, Hamosh M, Kasbekar DK, et al. Secretion of human gastric lipase from dispersed gastric glands. *Biochim Biophys Acta.* 1985; 836 (1): 67-72.
15. Gargouri Y, Moreau H, Verger R. Gastric lipases: biochemical and physiological studies. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 1006 (3): 255-71.
16. Canaan S, Roussel A, Verger R, et al. Gastric lipase: crystal structure and activity. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1441 (2-3): 197-204.
17. Gargouri Y, Pieroni G, Rivičre C, et al. Importance of human gastric lipase for intestinal lipolysis: an in vitro study. *Biochim Biophys Acta.* 1986; 879 (3): 419-23.
18. DeNigris SJ, Hamosh M, Kasbekar DK, et al. Lingual and gastric lipases: species differences in the origin of prepancreatic digestive lipases and in the localization of gastric lipase. *Biochim Biophys Acta.* 1988; 959 (1): 38-45.
19. Moreau H, Gargouri Y, Lecat D, et al. Screening of preduodenal lipases in several mammals. *Biochim Biophys Acta.* 1988; 959 (3): 247-52.
20. Zoppi G, Andreotti G, Pajno-Ferrara F, et al. Exocrine pancreas function in premature and full term neonates. *Pediatr Res.* 1972; 6 (12): 880-6.
21. Hamosh M. A review. Fat digestion in the newborn: role of lingual lipase and preduodenal digestion. *Pediatr Res.* 1979; 13 (5 Suppl 1): 615-22.
22. Hamosh M, Scanlon JW, Ganot D, et al. Fat digestion in the newborn. Characterization of lipase in gastric aspirates of premature and term infants. *J Clin Invest.* 1981; 67 (3): 838-46.
23. Koletzko B, Rodríguez-Palmero M, Demmelmair H, et al. Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum Dev.* 2001; 65 Suppl: S3-S18.
24. Hamosh M, Bitman J, Wood L, et al. Lipids in milk and the first steps in their digestion. *Pediatrics.* 1985; 75 (1 Suppl 2): 146-50.
25. Mu H, Høy CE. The digestion of dietary triacylglycerols. *Prog Lipid Res.* 2004; 43 (2): 105-33.
26. Ratnayake WM, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55 (1-3): 8-43.
27. Friedman HI, Nylund B. Intestinal fat digestion, absorption, and transport. A review. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33 (5): 1108-39.
28. Rigler MW, Honkanen RE, Patton JS. Visualization by freeze fracture, in vitro and in vivo, of the products of fat digestion. *J Lipid Res.* 1986; 27 (8): 836-57.
29. Patton JS, Carey MC. Watching fat digestion. *Science.* 1979; 204 (4389): 145-8.
30. Stagers JE, Hernell O, Stafford RJ, et al. Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 1. Phase behavior and aggregation states of model lipid systems patterned after aqueous duodenal contents of healthy adult human beings. *Biochemistry.* 1990; 29 (8): 2028-40.
31. Hernell O, Stagers JE, Carey MC. Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 2. Phase analysis and aggregation states of luminal lipids during duodenal fat digestion in healthy adult human beings. *Biochemistry.* 1990; 29 (8): 2041-56.
32. Niot I, Poirier H, Tran TT, et al. Intestinal absorption of long-chain fatty acids: evidence and uncertainties. *Prog Lipid Res.* 2009; 48 (2): 101-15.
33. Davis HR Jr, Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) an intestinal sterol transporter. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1791 (7): 679-83.
34. von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (1A): 10D-14D.
35. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2000; 151 (2): 357-79.
36. Wang DQ. Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Annu Rev Physiol.* 2007; 69: 221-48.
37. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004; 303 (5661): 1201-4.
38. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102 (23): 8132-7.
39. Clader JW. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor. *J Med Chem.* 2004; 47 (1): 1-9.
40. Betteris JL, Yu L. Transporters as drug targets: discovery and development of NPC1L1 inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87 (1): 117-21.

41. Sanclemente T, Marques-Lopes I, Puzo J, et al. Role of naturally-occurring plant sterols on intestinal cholesterol absorption and plasmatic levels. *J Physiol Biochem.* 2009; 65 (1): 87–98.
42. Ostlund RE Jr. Phytosterols, cholesterol absorption and healthy diets. *Lipids.* 2007; 42 (1): 41-5.
43. White DA, Bennett AJ, Billett MA, et al. The assembly of triacylglycerol-rich lipoproteins: an essential role for the microsomal triacylglycerol transfer protein. *Br J Nutr.* 1998; 80 (3): 219–29.
44. Gordon DA, Jamil H. Progress towards understanding the role of microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein-B lipoprotein assembly. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1486 (1): 72–83.
45. Wetterau JR, Lin MC, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1345 (2): 136–50.
46. Mansbach CM, Siddiqi SA. The biogenesis of chylomicrons. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 315–33.
47. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis.* 2000; 148 (1): 1–15.
48. Carey MC, Small DM, Bliss CM. Lipid digestion and absorption. *Annu Rev Physiol.* 1983; 45: 651–77.
49. Black DD. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 293 (3): 519–24.
50. Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296 (6): 1183–94.
51. Williams KJ. Molecular processes that handle – and mishandle – dietary lipids. *J Clin Invest.* 2008; 118 (10): 3247–59.
52. Voeltz GK, Rolls MM, Rapoport TA. Structural organization of the endoplasmic reticulum. *EMBO Rep.* 2002; 3 (10): 944–50.
53. Shibata Y, Voeltz GK, Rapoport TA. Rough sheets and smooth tubules. *Cell.* 2006; 126 (3): 435–9.
54. Shen H, Howles P, Tso P. From interaction of lipidic vehicles with intestinal epithelial cell membranes to the formation and secretion of chylomicrons. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 50 Suppl 1: S103–25.
55. Olofsson SO, Boström P, Andersson L, et al. Lipid droplets as dynamic organelles connecting storage and efflux of lipids. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1791 (6): 448–58.
56. Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med.* 2009; 11: e4.
57. Kristiansen M, Kozyraki R, Jacobsen C, et al. Molecular dissection of the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, discloses regions important for membrane association and ligand binding. *J Biol Chem.* 1999; 274 (29): 20540–4.
58. Andersen CB, Madsen M, Storm T, et al. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. *Nature.* 2010; 464 (7287): 445–8.
59. Balen D, Ljubojevic M, Breljak D, et al. Revised immunolocalization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 295 (2): 475–89.
60. Donowitz M, Li X. Regulatory binding partners and complexes of NHE3. *Physiol Rev.* 2007; 87 (3): 825–72.
61. Greig ER, Baker EH, Mathialahan T, et al. Segmental variability of ENaC subunit expression in rat colon during dietary sodium depletion. *Pflugers Arch.* 2002; 444 (4): 476–83.
62. Bergann T, Plöger S, Fromm A, et al. A colonic mineralocorticoid receptor cell model expressing epithelial Na⁺ channels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 382 (2): 280–5.
63. Heitzmann D, Warth R. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. *Physiol Rev.* 2008; 88 (3): 1119–82.
64. Viswanathan VK, Hodges K, Hecht G. Enteric infection meets intestinal function: how bacterial pathogens cause diarrhoea. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7 (2): 110–9.