**Digestion och absorption**

**Hormonell kontroll av digestionen**

Det finns framförallt tre viktiga hormoner som kontrollerar digestionen av nutrienter: *gastrin*, *CCK* och *sekretin*. Alla tre är peptidhormoner som verkar via G-proteiner, men de genererar olika intracellulära signalvägar. (Dessa hormoners funktion och verkan förklaras mer ingående i sekretion/motorik-sammanfattningen.)

*Gastrin* – produceras i G-celler i nedre delen av magsäcken. De *påverkar syrasekretionen i magsäcken*, och därmed miljön.

*CCK* – kolecystokenin. Produceras i I-celler som finns utspridda i duodenum. Dess viktigaste funktioner är att *stimulera gallblåsans kontraktion*, och att *påverka enzymsekretionen från pankreas*. En mindre viktig uppgift är att påverka magsäckmotoriken.

*Sekretin* – produceras av S-celler i duodenum. Det *stimulerar pankreas att utsöndra bikarbonat*.

**Västerländsk diet**

Kolhydrater: 300-450 g/dygn.

Proteiner: ungefär 100 g/dygn.

Lipider: 60-120 g/dygn.

Fibrer: <20 g/dygn.

Av kolhydraterna är *60 % stärkelse*, *30 % sukros*, *5 % laktos* och *5 % övriga socker*. Stärkelse består av *amylos* (25 %, D-glukos i α1-4-bindningar) och *amylopektin* (75 %, D-glukos i α1-4-bindningar och α1-6-bindningar). *Glykogen* (djurstärkelse) har samma ingående monosackarider och glykosidbindningar som amylopektin, men har fler förgreningar.

Disackariden *sukros* består av en D-glukosrest och en D-fruktosrest sammankopplade med en α1-β2-bindning. *Laktos* utgörs av D-galaktos och D-glukos i en β1-4-bindning. *Maltos* (också en disackarid) utgörs av två D-glukosrester sammankopplade med en α1-4-bindning. Maltos kan dock inte hydrolyseras av α-amylas! *Isomaltos* består också av två D-glukosrester, men glykosidbindningen är en α1-6-bindning.

**Digestion av kolhydrater**

Digestionen av kolhydrater startar redan i munhålan, där saliven innehåller *α-amylas*, som här kallas *salivamylas* (ptyalin). Fortsatt digestion kommer ske av pankreasamylas i duodenum. Salivamylas hydrolyserar α1-4-bindningar i stärkelse och glykogen, men bara vissa av dessa bindningar. Salivamylaset kan inte klyva:

* Terminala α1-4-bindningar.
* α1-4-bindningar i närheten av greningsställena i amylopektin och glykogen.
* α1-6-bindningarna i själva förgreningarna.

http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/basics/oligosacs.gifDessa restriktioner hos α-amylas gör att det förutom *maltos* också bildas *maltotrios* och *α-limit dextriner*.

I magsäckens sura miljö denatureras salivamylas, och digestionen upphör temporärt. När kolhydraterna som börjat digereras av salivamylas sedan når duodenum kommer S-celler stimulera pankreas att utsöndra basiskt bikarbonat som neutraliserar det sura innehållet från magsäcken. Därmed kan *pankreasamylas* fortsätta nedbrytningen av stärkelse och glykogen. Slutprodukterna blir maltos, maltotrios och α-limit dextriner.

**Fortsatt digestion av disackaridaser i duodenum**

Till duodenum kommer nu produkterna från nedbrytningen av stärkelse, men även sukros, laktos och isomaltos. Dessa disackarider, och produkterna från stärkelsenedbrytningen, kommer brytas ned till monosackarider av enzymer, *disackaridaser*, som är upphängda i duodenums tarmmukosa.

*Maltas* – bryter ned maltos och maltotrios till fria D-glukosmolekyler.

*Isomaltas* – bryter ned isomaltos och dextriner till fria D-glukosmolekyler.

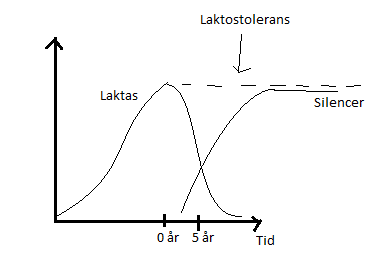
*Sukras* – bryter ned sukros till D-fruktos och D-glukos. Kan även bryta ned maltos och maltotrios.

*Laktas* – bryter ned laktos till D-galaktos och D-glukos.

Sukras och isomaltas bildar ett *sukras-isomaltaskomplex* genom att en peptidkedja klyvs. De två nya peptidkedjorna som bildas hålls samman med varandra genom icke-kovalenta bindningar, och bildar två aktiva domäner, där den ena domänen är sukras och den andra är isomaltas.

**Laktosintolerans**

Laktosintolerans beror på brist eller avsaknad av disackaridaset laktas, vilket omöjliggör nedbrytning av intagen laktos. Laktas är det enda enzymet vi har som kan spjälka β1-4-bindningarna i laktosmolekyler. De allra flesta människor föds med förmågan att digerera laktos, men globalt sett är majoriteten av den *vuxna* populationen intolerant mot laktos, eftersom de saknar laktas.

Den förklaringsteori som först användes menade att människan under de första fem åren av sitt liv använder ett *fetalt laktas*, som sedan ersätts av ett *adult laktas*. Man fann dock aldrig ett adult laktas, och denna teori stämmer därför inte. Den teori som råder nu menar istället att det är *genuttrycket av laktas som förändras hos laktosintoleranta*. Det laktas som man har från födseln fram till ungefär femårsåldern uttrycks av en gen med en viss promotor. I denna promotor finns även en *silencer* som hos laktosintoleranta sedan kommer hämma uttrycket av laktas. (Detta verkar dock inte heller vara hela sanningen.) De personer som är laktostoleranta har däremot en mutation i silencern, och fortsätter därför producera laktas.

**Vad händer vid laktosintolerans?**

Eftersom laktos inte bryts ned i duodenum då laktas saknas, kommer laktos fortsätta ned till tarmfloran i colon. Nedbrytningen av laktos kommer istället ske av dessa bakterier, vilket producerar helt andra produkter. Det är dessa produkter som orsakar de symtom som är typiska för laktosintolerans (och även för andra disackaridasbrister).

Det bildas två- och trekolsföreningar som är mycket vattenbindande ämnen. Dessa drar till sig vatten och orsakar diarré och uttorkning. Stora mängder koldioxid och vätgas bildas även, vilket leder till att man känner sig uppsvälld. Ett sätt att diagnosticera enzymbristen är att mäta mängden vätgas i utandningsluften, som ju ökar om disackariderna bryts ned av tarmfloran.

**Principer för membrantransport**

De olika nutrienterna vi äter måste efter nedbrytningen till de minsta beståndsdelarna kunna absorberas i tarmen. Denna absorption sker på olika sätt, beroende på vilken molekyl det handlar om. De generellt vanligaste formerna av membrantransport är *endocytos*, *fri diffusion*, *underlättad diffusion* och *primär och sekundär aktiv transport*.

Både fri och underlättad diffusion sker passivt, men hastigheten på den fria diffusionen beror bara på hur koncentrationsgradienten ser ut, medan hastigheten på den underlättade diffusionen styrs av tillgången på passiva transportörer av ämnet som ska transporteras. Hastigheten på transporten av ett ämne genom underlättad diffusion ger därför en hyperbol kurva över tiden, eftersom alla transportkanaler till slut ”maxas ut”.

Vid *primär aktiv transport* utnyttjas ATP direkt för att orsaka den konformationsförändring i det transportprotein som ska transportera ämnet (ex. natrium/kalium-ATPas, en sorts antiport). Vid *sekundär aktiv transport* utnyttjas istället en laddnings- eller koncentrationsskillnad över membranet, och energin i denna utnyttjas för transporten. Detta sker exempelvis då glukos transporteras in i tarmepitelcellerna. Då används en symport som kallas *SGLT1* (sodium-glucose linked transporter) som är en natriumberoende glukostransportör. Denna använder sig av den koncentrationsskillnad av natriumjoner som natrium/kalium-ATPaset orsakat för att föra in en glukosmolekyl samtidigt som en natriumjon förs in. Glukos förs sedan ut på epitelcellens basala del genom att en annan transportör, *GLUT2* (glucose transporter), för ut molekylerna genom underlättad diffusion. GLUT2 är en uniport.

**SGLT1 och transport av fruktos**

SGLT1 är ett transmembrant protein med 12 transmembrana helixar. Det är specifikt för pyranosformen av glukos, men transporterar även pyranosformen av galaktos.

Fruktos transporteras dock inte in i epitelcellerna med hjälp av SGLT1, utan förs istället in av *GLUT5*. Alla dessa tre monosackariderna förs ut ur epitelcellerna och ut i blodet av GLUT2. GLUT2 kan både transportera ut ur cellen och in i cellen, vilket är viktigt i ex. levern, där GLUT2 också finns (den finns också i pankreas β-celler). Vid hög blodsockernivå kan GLUT2 i levercellerna ta upp glukos från blodet, medan de kan avge glukos till blodet om blodsockernivån är låg (till exempel vid fasta).

Förutom underlättad diffusion av fruktos och sekundär aktiv transport av glukos och galaktos sker även mycket lite fri diffusion av dessa monosackarider in i tarmepitelcellerna. All transport från epitelcellerna till blodet sker genom underlättad diffusion med hjälp av GLUT2.

**Digestion av proteiner**

Det sker ingen nedbrytning av proteiner i munnen, som det gör vid kolhydratdigestionen. Nedbrytningen börjar först när proteinerna når magsäcken. I magsäcken finns *parietalceller* som utsöndrar saltsyra. Utsöndringen av saltsyra regleras av flera olika celler, bland annat gastrinproducerande G-celler, och av neuronala stimuli. Det finns även *huvudceller* som utsöndrar zymogenet *pepsinogen*, den inaktiva formen av det proteolytiska enzymet *pepsin*. Huvudcellerna producerar även maglipas, som behövs under lipiddigestionen.

Saltsyrans funktioner i magsäcken är dels att *denaturera de dietära proteinerna* för att på så vis luckra upp dem och göra dem mer lättåtkomliga för proteolytiska enzymer, och dels för att *aktivera pepsinogen till pepsin*. Det aktiva pepsinet kan sedan även själv aktivera pepsinogen till pepsin.

Det pepsin som bildas klyver de dietära proteinerna till peptider (pepsinet klyver vid stora sidokedjor), som sedan fortsätter till duodenum för vidare digestion. I duodenum tömmer pankreas ett flertal inaktiva zymogener som kommer aktiveras där för att bryta ned de dietära peptiderna. De proenzymer som utsöndras från pankreas är:

* *Trypsinogen* – blir till *trypsin*, ett serinproteas som klyver C-terminalt om lysin och arginin.
* *Kymotrypsinogen* – blir till *kymotrypsin*, ett serinproteas som klyver efter stora sidokedjor.
* *Proelastas* – blir till *elastas*, ett serinproteas som klyver efter små, opolära sidokedjor.
* *Prokarboxypeptidas A och B* – blir till *karboxypeptidas A och B*, metalloproteaser med zink i det aktiva centrumet som klyver i den C-terminala änden av proteiner (alltså exopeptidaser).

Trypsinogen aktiveras i duodenum av serinproteaset *enteropeptidas*, som bildas i duodenum. Trypsin kommer sedan aktivera de övriga proformerna av de pankreatiska proteaserna, och även andra trypsinogenmolekyler. I tarmmukosan bildas även *aminopeptidas* (ett exopeptidas), som klyver peptidbindningarna vid proteiners och peptiders N-terminal.

**Olika enzymmekanismer**

*Serinproteaser* har en serin i sin katalytiska triad, och denna aminosyra utför en nukleofil attack på karbonylkolet i den peptidbindning som ska brytas. Andra proteaser, exempelvis kaspaser, har cystein istället för serin, som också utför en nukleofil attack. *Metalloproteaser*, som karboxypeptidaser, har en metall i det aktiva centrumet, och metallen spelar då en viktig roll vid klyvningen av peptidbindningen. *Asparaginsyraproteaser* binder in en vattenmolekyl för att kunna utföra en nukleofil attack (ex. pepsin).

**Absorption av aminosyror och små peptider**

De dietära proteinerna som brutits ned i magsäcken och i duodenum till fria aminosyror och di- och tripeptider ska nu absorberas. Det sker en viss *underlättad diffusion*, men mest *sekundär aktiv transport*. Aminosyrorna transporteras in i epitelcellerna med hjälp av natriumberoende transportörer, men di- och tripeptider använder sig av en vätejonberoende transportör som heter *PepT1*. PepT1 är en symport som både transporterar in di- och tripeptider och H+-joner, genom att använda energin i vätejonernas koncentrationsgradient. Den högre koncentrationen av H+-joner utanför cellen upprätthålls av en Na+/H+-antiport. Di- och tripeptiderna bryts sedan ned till fria aminosyror av di- och tripeptidaser inuti cellerna.

Slutligen finns det flera olika transportörer som för aminosyrorna vidare ut ur epitelcellerna till blodet med *underlättad diffusion*. Då aminosyror ska tas upp från blodet in till cellerna krävs sekundär aktiv transport och underlättad diffusion.

**Digestion av lipider**

Exempel på olika lipider som ingår i vår kost är *triacylglyceroler* (ca 90 %), *kolesterol*, *kolesterylestrar*, *fosfolipider* och så vidare. I fokus är nedbrytningen av triacylglycerolerna, eftersom de är i klar majoritet.

Digestionen av triacylglyceroler (TAG) sker av olika lipaser. I munnen frisläpps tunglipas med saliven, men det verkar inte ha någon kvantitativ betydelse för nedbrytningen av TAG:s hos den vuxna individen. I magsäcken producerar huvudcellerna *maglipas*, som står för ungefär 10-20 % av triacylglycerolnedbrytningen. Utöver dessa lipaser behövs även *pankreaslipas* från pankreas, och *gallsalter och fosfolipider* från levern, för nedbrytningen.

För att nedbrytningen ska underlättas måste en finfördelning av TAG-aggregaten som bildas ske. Detta sker dels genom *peristaltiken i magsäcken och tunntarmen* och dels genom *finfördelning av gallsalter och fosfolipider* som bildar *miceller* av aggregaten. Dessa miceller stabiliserar TAG:s under nedbrytningen.

Maglipaset som produceras av huvudcellerna klyver bort fettsyror från vissa triacylglyceroler och bildar därmed DAG:s och fria fettsyror. Dessa fettsyror är helt oladdade och hydrofoba på grund av den sura miljön i magsäcken. När innehållet sedan förs över till duodenum kommer pankreaslipas, som står för större delen av nedbrytningen, fortsätta nedbrytningen. De fria fettsyror som bildades i magsäcken kommer nu bli laddade, eftersom pH:t i duodenum är betydligt mer neutralt. Utöver pankreaslipas behövs även galla, som produceras i levern, för att emulgera lipidaggregaten till mindre formationer. Galla består av gallsalter, fosfolipider och även en stor mängd vatten.

pH:t i duodenum höjs, eftersom saltsyran från magsäcken stimulerar *S-celler* att bilda *sekretin*, som signalerar till pankreas och levern att utsöndra *basiskt bikarbonat*. Lipider (och även peptider) stimulerar även *I-celler att bilda CCK*, som får *gallblåsan att kontrahera* och därmed utsöndra galla, och som får pankreas att *utsöndra pankreasenzymer*. CCK minskar även motiliteten i magsäcken, vilket reglerar tömningen av magsäckens innehåll in till duodenum.

**Pankreaslipas och dess colipas**

Pankreaslipas är ett *esteras*, och klyver alltså esterbindningar, huvudsakligen de på kolatom 1 och 3 i TAG. Produkterna blir då alltså fria fettsyror och 2-monoacylglycerol (2-MAG). För att kunna binda in till triacylglycerolerna i de emulgerade aggregaten måste pankreaslipas få hjälp av ett *colipas* som också produceras av pankreas.

**Övrig lipiddigestion**

Även om TAG:s utgör en klar majoritet av lipiderna i vår kost måste vi även bryta ned exempelvis *kolesterylestrar* och *fosfolipider*. Detta görs av enzymerna *kolesterylesteras* och *fosfolipas A2*.

Kolesterylesteras hydrolyserar kolesterylestrar till kolesterol och fria fettsyror. Kolesterylesteras bryter även ned ungefär 20 % av de 2-MAG:s som bildas av pankreaslipas till glycerol och fettsyror. Fosfolipas A2 bryter ned lecitin (fosfatidylkolin) till lysolecitin och fria fettsyror genom att klyva bort en fettsyra från kolatom 2 på lecitin.

**Absorption av lipider**

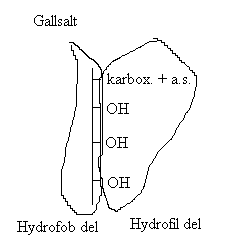
Absorptionen av lipider i tarmmukosan sker genom *fri diffusion* och *underlättad diffusion*. Vid den fria diffusionen ”rullar” micellerna över cellytan och släpper igenom sitt innehåll genom cellmembranet. I micellerna finns de huvudsakliga nedbrytningsprodukterna – fria, långa fettsyror, kolesterol och 2-monoacylglycerol – men även fettlösliga vitaminer (A, D, E, K) och gallsalter. Micellerna i sig absorberas dock inte.

Den underlättade diffusionen transporterar korta och medellånga fettsyror över cellmembranet. Det finns *fatty acid transport proteins* (FATP) som transporterar fettsyrorna, och *fatty acid binding proteins* innanför cellen som binder till sig de diffunderade fettsyrorna.

**Återsyntes av TAG:s och kolesterylestrar**

Väl inne i tarmepitelet kommer en *återsyntes* ske, där 2-MAG och fettsyror byggs upp till TAG:s igen, och där kolesterol och fettsyror återbildar kolesterylestrar. *Aktiveringen av de långa fettsyrorna* sker genom att enzymet *acyl-CoA-syntetas* binder *acyl-CoA* till fettsyrorna, vilket kostar energi. Detta bildar en *högenergibindning* mellan acyl-CoA och fettsyran. Dessa derivat kommer sedan användas vid återsyntesen av TAG:s och kolesterylestrar, då *acyltransferaser* kommer föra över fettsyrorna till 2-MAG (sedan DAG) och kolesterol. De återbildade lipiderna kommer bilda aggregat omslutna av *fosfolipider*, *kolesterol* och *apolipoprotein B-48*. Dessa lipoproteinaggregat kallas *kylomikroner*. Kylomikronerna kommer lämna epitelcellerna via exocytos, för att sedan föras vidare till lymfsystemet via laktealer i tunntarmens villi.

**Bildning av gallsyror och gallsalter**

Syntesen av gallsyror och gallsalter sker i levern. Utgångsmaterialet för gallsyror är *kolesterol*, som modifieras i flera steg. Genom att flera *OH-grupper binds till sterolringarna i kolesterol*, och genom att kolesterolets kolvätekedja förkortas och modifieras med en *karboxylgrupp*, fås gallsyror såsom *kolsyra* och *kenodeoxykolsyra*. Genom att en aminosyra (glycin eller taurin) binds till karboxylgruppen hos gallsyran fås ett *gallsalt*. Gallsalterna fungerar som tidigare nämnts som kroppens emulgeringsmedel, eftersom de är amfifila. Aminosyran bunden till karboxylgruppen och OH-grupperna är vända åt ena hållet i sterolringarnas plan, medan metylgrupperna är vända åt motsatt håll, vilket skapar en hydrofil och en hydrofob pol (se bilden).

**Enterohepatiska kretsloppet**

Totalt finns det 1-3 g gallsalter i omlopp i vår kropp, men vi behöver ungefär 15-30 g. Vi bildar 0,5-1 g per dygn, men lika mycket utsöndras med avföringen. På grund av detta behövs ett återanvändningssystem, vilket utgörs av det *enterohepatiska kretsloppet*.

Gallsalter i de tömda micellerna som möter bakterier i distala ileum kommer omvandlas till gallsyror igen, genom att aminosyrorna på gallsalterna tas bort. Dessa gallsyror kommer därefter transporteras in i epitelcellerna i ileum med hjälp av en natriumberoende symport, och sedan tillbaka till levern via portalvenen. Transporten ut från epitelcellerna är också aktiv.

Om bakterierna även tar bort OH-grupper bildas *sekundära gallsyror*, som också återvänder till levern för återanvändning. När gallsyrorna modifierats och återanvänts för länge kommer de binda sulfatgrupper och därmed lämna kretsloppet och försvinna med avföringen.

**Steatorré och malabsorption**

*Steatorré* innebär ovanligt fettrik avföring, och kan bero på *defekter i fettnedbrytningen*, *fettabsorptionen*, *gallbildningen*, *det enterohepatiska kretsloppet*, med mera. Defekterna leder till *malabsorption* av lipider, och orsakar därmed steatorrén.

En annan typ av malabsorption orsakas av *celiaki*, eller *glutenintolerans*, där glutenintag förstör villi i tunntarmen genom en autoimmun reaktion, vilket leder till försämrat näringsupptag i tunntarmen.

**Gallsten**

*Gallsten* orsakas av att mer kolesterol lagras i gallblåsan än vad gallsalterna och fosfolipiderna från levern kan göra lösligt. Därmed klumpas kolesterolet ihop till gallstenar.

**Absorption av vitamin B12**

*Vitamin B12* som intagits med födan är bundet till dietära proteiner. Den sura miljön i magsäcken gör att bindningen mellan vitamin och protein släpper, och vitamin B12 binder senare till ett glykoprotein i tunntarmen som kallas *intrinsic factor* (IF). IF produceras av magsäckens *parietalceller*. Bindningen av IF till vitamin B12 är *pH-beroende*, och sker först i duodenums mer neutrala miljö. Komplexet av vitamin B12 och IF transporteras genom tunntarmen till *ileum*, där det binder till receptorer på celler i tarmmukosan. Väl absorberat kommer vitaminet transporteras genom blodet på *vitamin B12-bindande proteiner* till de celler där det behövs. Cellerna tar då upp vitamin B12 genom *endocytos*.

**Absorption av järn**

Järn absorberas i duodenum på olika sätt. Om järnet är bundet till ett *hemprotein* kommer det ta sig igenom cellmembranet genom *okända mekanismer*. Fria järnjoner måste vara i den *tvåvärda formen, Fe2+*, för att kunna transporteras över cellmembranet med hjälp av en *H+-symport*. I cellmembranet sitter även ett enzym, *Dcytb*, som reducerar Fe3+-joner till Fe2+.

I cellen kommer *hemoxygenas* frisläppa järnjonen från hemproteinet som en Fe3+-jon, som sedan kommer reduceras i cellen till Fe2+. Dessa joner, och de absorberade Fe2+-joner som inte band till hemproteiner, kommer bindas av *mobilferrin* i cellen, som för järnjonerna till det basolaterala membranet. En *ferroportin-transportör* för järnjonerna över cellmembranet, och sedan oxideras järnjonerna till Fe3+ på nytt (av *hephaestin*) för att kunna bäras av *transferrin* i blodet.

Se bilderna i powerpointen om absorptionen av vitamin B12 och järn!