

Sekretion, digestion & absorption per tema

Absorption

Vätskebalansen

Förutsättningen för att så stora mängder vätska skall kunna lämna kroppen är att det även under normala förhållanden är ett stort vätskeutbyte över tarmens vägg. Redogör för var vätskeutbytet sker i mag-tarmkanalen och hur stora mängder vätska som secernerats till mag-tarmkanalen resp. absorberas. En enkel och mycket effektiv behandling av diarréer med stora vätskeförluster, speciellt hos barn, är en kombination av isoton koksaltlösning och glukos. Förklara varför denna blandning leder till ökat vätskeupptag i tarmen. 4p

All cellulär transport involverar Na^+/K^+ -ATPas i basolaterala membranerna.

Detta enzym ansvarar för uttransporten av Na^+ över basolaterala membranerna vilket skapar en Na^+ -gradient. Denna gradient är den drivande kraften för att Na^+ skall ta sig in i epitelcellerna via apikala membranerna och är beroende av glukos som cotransportör.

Det innebär att glukos och Na^+ är en utmärkt rehydreringslösning (ökar vattenmängden i kroppen) då hydratiseringsvatten följer med Na^+ -glukos-komplexet in i cellen.

Fluid Secretion & Absorption in the Gut

	Secretion	Absorption
Salivary Glands	1.5 L/day	--
Stomach	2 L/day	Very little
Pancreatic juice & bile	3 L/day	--
Small intestine	1.5 L/day	8.2 L/day
Colon	--	1 L/day
Dietary intake	1.5 L/day	--
<hr/>		
Total per day	9.5 L/day	9.2 L/day
Fecal loss	0.3 L/day	

(1p) Hur stor är den totala mängden vätska (L/dygn) som absorberas från tunntarmen under normal vätskeomsättning?

8 L/dygn.

Järn

(1p) Upptaget av järnjoner ökar vid samtidig tillförsel av vitamin C. Varför? Ge en kortfattad förklaring. (Ledtråd: tänk på hur vitamin C verkar i samband med kollagensyntesen.)

Tvåvärt järn absorberas bättre än trevärt järn –
vitamin C reducerar Fe³⁺ till Fe²⁺

[precis som när vitamin C fungerar som cofaktor till enzymerna lysyl- och prolylhydroxylas som är involverade i kollagensyntesen].

(2p) Redogör för hur järn specifikt kan reglera halten av transferrinreceptorn, samt ange två principiellt olika sätt varigenom proteinuttrycket kan regleras.

Genom reglering av mRNA-stabilitet (-nedbrytning). Transferrinreceptorns mRNA har en s.k. IRE ("Iron Response Element") -sekvens i sin 3'-flank. Vid låga intracellulära järnnivåer binder ett specifikt protein till denna sekvens och skyddar mRNA:t ifrån nukleas-medierad nedbrytning. Vid normala eller höga intracellulära järnkonzentrationer kan detta protein ej binda till IRE-sekvensen i transferrinreceptorns mRNA, varvid mRNA-molekylen bryts ned hastigare. Modifiera svaret baserat på frågetillägget "samt ange två principiellt olika sätt varigenom proteinuttrycket kan regleras".

Membrantransport/absorption/även digestion...

(2p) Beskriv schematiskt natrium/kaliumpumpens stegvisa funktionscykel?

Beskrivningen av natrium/kaliumpumpens funktionscykel kan påbörjas vid valfritt steg

1. Natriumjoner binder in från cytosolsidan samtidigt som eventuellt inbundna kaliumjoner avgår.
2. ATP binder med sitt gammafosfat till en proteindomän på pumpers cytosolsida. Samtidigt genomgår pumpen en konformationsförändring som innesluter natriumet.
3. ADP avgår men fosforyleringen kvarstår på pumpen. Pumpen genomgår därvid en konformationsförändring varvid natrium släpps ut på den extracellulära sidan samtidigt som kalium binder in från den extracellulära sidan
4. Pumpen defosforyleras varvid kaliumjoner innesluts.
5. Pumpen genomgår ytterligare en konformationsförändring till läge 1.

(2p) Redogör med hjälp av strukturformler (Haworth eller Fischer) och bindningar för laktos uppbyggnad. Redogör också för hur de olika monosackaridkomponenterna som bygger upp laktos, efter normal enzymatisk processning med laktas, absorberas in i enterocyterna och hur dessa sedan transporteras vidare ut i blodbanan.

Disackariden laktos består av galaktopyranos sammanfogad med glukopyranos m.h.a. en beta(1→4)-glykosidbindning (för strukturformler se fig. 7.3 i CHF IV:e upplagan).

Både galaktos och glukos i pyranosform absorberas in i enterocyterna m.h.a. sekundär aktiv transport och symportproteinet SGLT1. Ett i basalmembranet lokaliserat Na⁺/K⁺-ATPas bygger upp en koncentrationsgradient av natriumjoner [pumpar ut två Na⁺ och in tre K⁺] vilka dras från tarmlumen och passivt följer då en glukos/galaktosmolekyl med in i cellen.

Ut ur enterocyterna transporteras de två sockrena med en koncentrationsgradient och m.h.a. den mera ospecifika glukostransportören GLUT2.

(2p) Redogör med hjälp av strukturformler (Haworth) och bindningar för uppbyggnaden av sukros. Redogör också för hur de olika monosackaridkomponenterna som bygger upp sukros, efter normal enzymatisk processning med *sukras*, absorberas in i enterocyterna och hur dessa sedan transporteras vidare ut i blodbanan.

Disackariden sukros består av glukopyranos sammanfogad med fruktofuranos m.h.a. en (α 1 β 2)-glykosidbindning (för strukturformler se panel 2, sid 113, i Alberts femte upplagan).

Glukos i pyranosform absorberas in i enterocyterna m.h.a. sekundär aktiv transport och symportproteinet SGLT1. Ett i basalmembranet lokaliserat *Na⁺/K⁺-ATPas* bygger upp en koncentrationsgradient av natriumjoner [pumpar ut tre Na^+ och in två K^+] vilka dras från tarmlumen och passivt följer då en glukosmolekyl med in i cellen.

Fruktos absorberas m.h.a. faciliterad diffusion och GLUT5.

Ut ur enterocyterna transporteras de två sockermolekylerna med en koncentrationsgradient och m.h.a. den mera ospecifika glukotransportören GLUT2.

(1p) Enzymet *laktas* kan bryta ned laktos men ej cellulosa. Detta beror på specificiteten hos *laktas*, och strukturen för respektive substrat. Beskriv uppbyggnaden för laktos med angivande av ingående monosackarider och bindningstyp/typer.

Laktos är uppbyggd av monosackariderna D-galaktos och D-glukos som är sammanfogade med -(1-4)-glykosidbindningar i den angivna ordningen.

(2p) Beskriv absorptionsprocessen för de i laktos ingående monosackariderna (från tarmlumen, via epitelcellen och vidare till blodbanan).

Absorption av galaktos och glukos (i pyranosform) från tarmlumen till epitelcellen sker genom symport med Na^+ -joner och m. h. a. glukotransportören SGLT1 [”sodium glucose transporter 1”], som drivs genom sekundär aktiv transport. Na^+ -gradienten skapas m.h.a. ett *Na/K-ATPas* i basalmembranet mot blodbanan. Från epitelcellen in i blodbanan transporteras både galaktos och glukos m.h.a. GLUT2.

(1p) Upptaget av jod i tyreoidea sker med hjälp av proteinet NIS. NIS är avlägset besläktat med proteinet SGLT1, som ombesörjer glukosupptaget från tarmlumen. Både NIS och SGLT1 verkar på principiellt samma sätt. Redogör för membrantransportprincipen och hur jodupptaget från blodbanan sker i tyreoidea.

Jodupptaget sker genom sekundär aktiv transport och symport med natriumjoner som pumpas genom cellen m.h.a. ett *Na/K-ATPas*.

Den intracellulära natriumjonkoncentrationen kommer därigenom att hållas låg.

Natriumjonen går med en kemisk och elektrisk gradient vilket möjliggör transport av jod in i cellen mot en koncentrationsgradient.

1p) Upptaget av jod i tyreoidea sker med hjälp av proteinet NIS. NIS är avlägset besläktat med proteinet SGLT1, som ombesörjer glukosupptaget från tarmlumen. Både NIS och SGLT1 verkar på principiellt samma sätt, sekundär aktiv transport. Upptaget drivs genom att ett *Na/K-ATPas* spjälkar ATP. Beskriv varför spjälkning av vissa specifika bindningar i ATP kan frigöra extra mycket energi som kan utnyttjas för att pumpa Na^+/K^+ och därmed driva symportprocessen.

Hydrolys av fosfatgrupperna ger extra mycket energi eftersom det leder till ökad möjlighet för resonans och till separation av negativa laddningar.

[Jodupptaget sker genom sekundär aktiv transport och symport med natriumjoner som pumpas genom cellen m.h.a. ett *Na/K-ATPas*. Den intracellulära natriumjonkoncentrationen kommer därigenom att hållas låg. Natriumjonen går med en kemisk och elektrisk gradient vilket möjliggör transport av jod in i cellen mot en koncentrationsgradient.]

Sekretion

Saltsyra

Parietalcellen är den celltyp i ventrikeln som producerar saltsyra. Redogör för de olika mekanismer varigenom parietalcellen kan öka sin produktion av saltsyra omedelbart före och i samband med en måltid? 3p

Acetylkolin, gastrin och histamin ökar parietalcellens HCl sekretion via direkta och indirekta mekanismer.

Direktpåverkan sker genom bindning via resp. membranreceptor på parietalcellen.

Indirekt stimulerar acetylkolin, G-celler som frisätter gastrinet och H-cellerna (enterochromaffina cellerna) som frisätter histamin.

Den cephalafasen (syn, hörsel, tanke, lukt) innebär en aktivering av vagusnerven som frisätter acetylkolin från nervändsluten.

Vagusnerven påverkar direkt såväl parietalcellerna som H- och G-cellerna (dessutom hämmas frisättningen av somatostatin).

Den gastriska fasen innebär att födan mekaniskt via uttänjning av ventrikelväggen reflexivt stimulerar parietalcellen till frisättning av histamin från H-celler (via vagusnerven resp. gastrin från G-celler) dels att födan via t.ex. aminosyror ökar gastrinproduktionen via G-celler.

Under den intestinala fasen stimulerar framförallt aminosyror och peptider G-celler i duodenum att frisätta gastrin som via cirkulationen kan påverka parietalcellerna.

(3p) Behandlingen som används vid magsår är ofta en kombination av antibiotikabehandling och syrahämmande medel. Protonpumpen i parietalcellen har därför varit en måltavla för medicinering. Beskriv hur saltsyresekretionen från parietalcellen regleras? Beskriv också hur saltsyran bildas.

Ökning av sekretionen under den cefalafasen medieras via N.Vagus (acetylkolin) resp. gastrins direkta effekt på parietalcellen, ökning av histaminfrisättningen via N. vagus och gastrin vilka alla ökar parietalcellens produktion.

Födans uttänjning av ventrikeln under den gastriska fasen, leder också till aktivering av samma kaskad (gastrin/histamin).

Bildning: Antiport av vätejoner m.h.a. H⁺/K⁺-ATPas och uniport av cloridjoner.

Övrig sekretion

(1p) Hormonet sekretin har en gemensam effekt på lever, pankreas och spottkörtlar. Vilken?

Svar: Stimulerar den vattniga HCO₃⁻-rika sekretionen i samtliga organ.

Vilka två substanser (molekyltyper), som produceras i ventrikelns kryptor, är nödvändiga för att magsäckens slemhinna inte ska skadas? 1p

Vätekarbonat och mucin.

(2p) Magsäcken (ventrikeln) innehåller flera olika celltyper. Namnge minst två celler och deras respektive sekretionsprodukter.

1. Mukösa halsceller - producerar slem.
2. Parietalceller – producerar HCl och intrinsic factor (IF).

3. Huvudceller – producerar pepsinogen.
4. Endokrina celler – producerar hormoner som ghrelin, gastrin, 5-HT, somatostatin.

(1p) I samband med behandling av ventrikel- eller duodenalsår går behandlingen ut på att bland annat minska HCl-sekretionen. Ange två skäl till varför du INTE skulle vilja helt undertrycka HCl-sekretionen?

Bakteriostatisk, denaturera protein/pepsins aktivitet, aktivering av pepsinogen.

(1p) Vilka av följande påståenden avseende reglering av magsaftsekretion och motilitet är SANNA?

1. Syn, lukt, smak eller tanken på föda kan initiera den cephal faser och därmed aktivitet i ventrikeln.
2. Den gastriska fasen börjar när föda kommer in i tunntarmen.
3. När de väl är aktiverade kommer sträckreceptorer och kemoreceptorer i ventrikeln att öka bildningen av magsaft och öka peristaltiken.

4. Den intestinala fasen hämmar ventrikelns aktivitet via en reflex.
5. Den enterogastriska reflexen stimulerar magsäckens tömning.

- a) 1, 3 och 4
- b) 2, 4 och 5
- c) 1, 3, 4 och 5
- d) 1, 2 och 5
- e) 1, 2, 3 och 4

Svar: a.

Digestion

Proteiner

Redogör för den normala aktiveringen av trypsinogen i samband med digestionsprocessen samt hur trypsin normalt påverkar andra specifika digestionsenzymer och faktorer.

Trypsinogen aktiveras normalt i duodenum genom en irreversibel kovalent modifiering (peptidbindningar klyves) m.h.a. serinproteaset enteropeptidas eller av andra redan aktiverade trypsinmolekyler.

Aktiverat trypsin aktiverar i duodenum i sin tur genom irreversibel kovalent modifiering de övriga zymogenerna kymotrypsinogen och proelastas (båda serinproteaser och endopeptidaser), prokarboxypeptidas (metalloproteas och exopeptidas), samt colipas (nödvändig cofaktor till pankreas lipas).

Kolhydrater

(3p) Stärkelse och sukros utgör ca 90 % av de dietära kolhydraterna, som vi normalt kan tillgodogöra oss. I matsmältningskanalen skall dessa kolhydrater brytas ner till monosackarider. Redogör för dessa kolhydraters successiva nedbrytning i tunntarmen med angivande av substrat, produkter och samtliga enzymer.

Stärkelse består av amylos och amylopektin vilka båda är homoglykaner uppbyggda av D-glukosenheter sammanfogade med 1-4-bindningar och 1-6-bindningar (amylopektin enbart).

Sukros består D-glukos och D-fruktos sammanfogade med 1-2-bindningar.

För fullständig nedbrytning behövs *pankreasamylas* som bryter ned stärkelse till maltos, maltotrios och -limitdextriner.

För nedbrytning av de kvarvarande 1-4 bindningarna i dessa sackarider behövs enzymet *maltas* vilket genererar D-glukosenheter och isomaltos (två D-glukosenheter sammanfogade med en 1-6-bindning).

För nedbrytning av sukros och isomaltos behövs två enzymatiska aktiviteter som finns i *sukras-isomltaskomplexet*. Sukrasdelen klyver bindningen i sukras och frigör därmed D-glukos och D-fruktos. Klyvningen av bindningen i isomaltos genererar två D-glukosenheter.

[Sukrasdelen av enzymkomplexet har också viss aktivitet och förmåga att bryta ned 1-4-bindningar vilket kan kompensera för en ev. maltasbrist].

(2p) Redogör för nedbrytningen av homoglykanen amylopektin till monomera sockerenheter i matsmältningskanalen. Ange enzymnamn, lokalisation och namn eller struktur på de produkter som bildas under nedbrytningen.

I munhålan påbörjar *salivamylas (ptyalin)* nedbrytningen av amylopektin till maltos, maltotrios och -limitdextrinener men även större polysackaridener bildas p.g.a. den relativt kortvariga nedbrytningstiden innan processen stoppas av magens sura pH.

Nedbrytning av de olika polysackaridenerna fortsätter sedan i duodenum och jejunum av isoenzymet *pankreasamylas*.

För att sedan bryta ned maltos, maltotrios och -limitdextriner till glukosmonomerer behövs ytterligare två enzymer: *maltas* (alternativt *sukras*), som klyver de återstående 1-4-bindningarna i de bildade produkterna, samt *isomaltas*, som klyver -1-6-bindningarna i isomaltos och i -limitdextrinerna.

Fetter

(4p) Steatorré beror på störningar i nedbrytning eller absorption av fett. Redogör för hur nedbrytningen och processning av triacylglyceroler (TAG), samt kolesterolestrar och kolesterol, sker i matsmältningskanalens olika delar. Ange enzymer och andra faktorer som påverkar nedbrytningen av TAG och vad som bildas i de olika delarna av matsmältningskanalen. Redogör också för hur processerna styrs av olika hormoner samt hur olika nedbrytningsprodukter och lipider absorberas in i tarmepitelcellen.

Munhålan och esofagus: Ingen nedbrytning av kvantitativ betydelse (det finns dock ett s.k. tunglipas).

Magen: Här sker en mekanisk sönderdelning, utsöndring av fosfolipider och ett gastriskt lipas från huvudceller. Detta gastriska lipas anses bryta ned ca 10-20% av TAG.

Duodenum och jejunum: I duodenum ändras pH från surt till lätt basiskt, från pankreas utsöndras pankreaslipas + colipas i inaktiv form, kolesterylesteras och PLA₂,

via gallan tillförs kolesterol, gallsalter och fosfolipider som omsluter och emulgerar fett till mindre aggregat s.k. miceller.

Till micellerna binds pankreaslipaset m.h.a. aktiverat colipas.

Pankreaslipaset bryter ned ca 80 % av TAGs till 2-MAG + 2FA.

Kolesterylesteraset bryter ned kolesterylestrar till kolesterol och eftersom det är ett ospecifikt enzym kommer ca 20 % av 2-MAG att brytas ned vidare till glycerol + FA.

Micellerna rullar efter tunntarmsväggen och successivt absorberas lipidinnehållet genom fri diffusion och/ eller faciliterad transport (FATP- främst långa fettsyror och kolesteroltransportörer- kolesterol).

Peptidhormonet gastrin stimulerar syrasekretionen i magen.

Peptidhormonet sekretin stimulerar bikarbonatsekretionen från pankreas.

Peptidhormonet CCK stimulerar enzymutsöndringen från pankreas, gallblåsekontraktionen samt relaxationen av sfinkter Oddi.

(3,5p) Redogör för processningen av de absorberade nedbrytningsprodukterna i epitelcellerna samt hur olika de olika lipiderna (oprocessade och processade) lämnar epitelcellen.

Korta fettsyror (<12 kol) liksom glycerol processas huvudsakligen inte, utan exporteras vidare till blodbanan (v. porta) i oförändrad form. Långa fettsyror (FA) aktiveras m.h.a. olika acylCoA-syntetaser: $FA + CoA + ATP \rightarrow acylCoA + AMP + PPi$

$2-MAG + 2 acylCoA \rightarrow TAG + 2CoA$ (enzymnamn: acyltransferaser)

kolesterol + acylCoA \rightarrow kolesterylestrar

De hydrofoba TAG-molekylerna samt kolesterylestrar omges av ett amfifilt skikt av fosfolipider (lecitin), innehållande lite kolesterol, samt apolipoprotein B48. Dessa lipoproteinaggregat exporteras som kylomikroner till det lymfatiska systemet.

(3,5p) Redogör för den normala processningen av triacylglyceroler (nedbrytningen och absorptionen) i matsmältningskanalen i samband med en fettrik måltid. Beskriv dessutom kortfattat hur tre andra principiellt olika störningar i matsmältningskanalen kan leda till steatorré.

I magen påbörjas en mekanisk och kemisk sönderdelning (emulgering m.h.a. fosfolipider) av de hydrofoba TAG-aggregaten.

Dessutom påbörjas nedbrytningen m.h.a. av ett maglipas.

P.g.a. den sura miljön dissocierar dock inte de frigjorda fettsyror från de hydrofoba aggregaten.

I duodenum sker en ytterligare emulgering genom att ytterligare fosfolipider samt gallsalter tillkommer via gallan.

Från pankreas kommer colipas (aktiveras m.h.a. trypsin) samt pankreaslipas. TAG processas m.h.a. av de två lipaserna till framförallt 2-MAG.

M.h.a. kolesterylesteras processas ca 20% av 2-MAG till glycerol och en ytterligare fettsyra. Nedbrytningsprodukterna samlas i en micell tillsammans med andra lipider,

Absorptionen sker genom fri diffusion från miceller [och delvis genom fettsyre-transporterande / fettsyrebindande proteiner (FATP/FABP)].

Det krävs ett fungerande enterohepatiskt kretslopp för att nedbrytningen skall kunna ske på ett fullständigt sätt under en fettrik måltid.

Steatorré kan orsakas av störningar i det enterohepatiska kretsloppet (t.ex. genom hämning av själva absorptionsprocessen eller genom att läkemedel binder gallsalter), genom hämning av pankreaslipas (orlistat), tumör i pankreasgången, genom skador på slemhinnan (enterocyterna).

(3p) Redogör för nedbrytningen av triacylglyceroler (TAG) i tunntarmen med avseende på substrat, produkter och enzymer och eventuella coenzymer/cofaktorer samt övriga andra ämnen som behövs för att denna nedbrytning skall kunna ske. Med utgångspunkt från digestionsprocessen och den normala hanteringen av fett i tarmen ange fyra principiellt olika orsaker till steatorré (förutom nedsatt leverfunktion).

När partiellt nedbrutna hydrofoba aggregat av TAG [vilka innehåller även andra lipider] kommer ner i duodenum omges de av fosfolipider och gallsalter som tillförs via gallan.

Från exokrina pankreas kommer colipas och pankreaslipas, som associerar till fosfolipidskiktet och gallsalterna, varvid nedbrytningen av TAG påbörjas vilket leder till micellbildning.

Nedbrytningen av TAGs kommer huvudsakligen generera två fria fettsyror och 2-monoacylglycerol.

Steatorré kan orsakas av: enzymbrist, brist på gallsalter, brist på fosfolipider, fysisk blockad av gall- och pankreassekretionen, nedsatt återabsorption av gallsalter eller skadad slemhinna.