

УДК 616.366-003.7-092.12

Физиологические механизмы всасывания в кишечнике

С.Т. Метельский

(Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН)

Physiological mechanisms of intestinal absorption

S.T. Metelsky

Цель лекции. Рассмотреть физиологические механизмы всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Основные положения. В литературе данные вопросы освещаются с трех сторон: 1) топография всасывания веществ в различных отделах ЖКТ – желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая, подвздошная и толстая кишка; 2) основные функции энтероцитов; 3) основные механизмы всасывания в кишечнике. Рассмотрено 7 основных механизмов всасывания веществ в кишечнике.

Заключение. Из всего ЖКТ тощая и подвздошная кишка характеризуются самым широким спектром всасывания различных соединений. Понимание физиологических механизмов всасывания в тонкой кишке имеет большое значение в практической гастроэнтерологии.

Ключевые слова: всасывание, ионы, натрий, нутриенты, желудочно-кишечный тракт, простая диффузия, облегченная диффузия, осмос, фильтрация, окологломерулярный транспорт, активный транспорт, сопряженный транспорт, вторично-энергизованный транспорт, эндоцитоз, трансцитоз, Р-гликопротеин.

The aim of the lecture. To discuss physiological mechanisms of absorption in *gastro-intestinal tract* (GIT).

Original positions. In the literature data issues are covered from three sides: 1) topography of absorption of substances in various GIT segments: the stomach, duodenum, jejunum, ileum and the large intestine; 2) the basic functions of enterocytes; 3) the basic mechanisms of absorption in intestine. Seven basic mechanisms of absorption of substances in intestine are discussed.

Conclusion. Of all GIT parts jejunum and ileum are characterized by the widest spectrum of absorption of various compounds. Comprehension of physiological mechanisms of absorption in small intestine is of great importance in practical gastroenterology.

Key words: absorption, ions, sodium, nutrients, gastro-intestinal tract, simple diffusion, facilitated diffusion, osmosis, filtration, peracellular transport, active transport, coupled transport, secondary-energized transport, endocytosis, transcytosis, P-glycoprotein.

Основные механизмы всасывания

Стенка тонкой кишки, где происходит наиболее интенсивное всасывание основных питательных веществ, или нутриентов, состоит из слизистой оболочки (ворсинки и кишечные железы), подслизистой (где находятся кровеносные и лимфатические сосуды), мышечного слоя (где находятся нервные волокна) и серозной оболочки. Слизистую оболочку образуют ворсинки, покрытые однослойным эпителием с вкраплением бокаловидных клеток; внутри ворсинок проходят

лимфатические сосуды, капиллярная сеть, нервные волокна.

Характерная особенность транспорта веществ в эпителии тонкой кишки заключается в том, что он осуществляется через монослой клеток. Всасывающая поверхность такого монослоя существенно увеличена за счет микроворсинок. Энтероциты тонкой кишки, где в основном происходит всасывание питательных веществ (нутриентов), асимметричны, или поляризованы: апикальная и базальная мембраны отличаются друг от друга по проницаемости, набору ферментов, величине

разности электрических потенциалов и выполняют неодинаковые транспортные функции.

Ионы попадают в клетки с помощью ионных каналов или специальных молекулярных машин — насосов. Энергия для входа ионов в клетку обычно обеспечивается через плазматическую мембрану электрохимическим градиентом натрия, генерируемым и поддерживаемым благодаря функционированию Na^+ , K^+ -АТФазного насоса. Этот насос локализован на базолатеральной мембране, обращенной в кровь (рис. 1). Энергия, которую можно получить из электрохимического потенциала Na^+ (разность ионных концентраций + разность электрических потенциалов на мембране) и которая выделяется, когда входящий натрий пересекает плазматическую мембрану, может быть использована другими транспортными системами. Следовательно, Na^+ , K^+ -АТФазный насос выполняет две важные функции — откачивает из клеток Na^+ и генерирует электрохимический градиент, обеспечивающий энергией механизмы входа растворенных веществ.

Термином «всасывание» обозначают совокупность процессов, обеспечивающих перенос веществ из просвета кишки через слой эпителия в кровь и лимфу; секреция — это движение в противоположном направлении.

Всасывание в различных отделах желудочно-кишечного тракта

В *желудке* всасывается 20% потребленного алкоголя, а также короткоцепочечные жирные кислоты. В *двенадцатиперстной кишке* — витамины А и В₁, железо, кальций, глицерин, жирные кислоты, моноглицериды, аминокислоты, моно- и дисахариды. В *тощей кишке* — глюкоза, галактоза, аминокислоты и дипептиды, глицерин и жирные кислоты, моно- и диглицериды, медь, цинк, калий, кальций, магний, фосфор, йод, железо, жирорастворимые витамины D, Е и К, значительная часть комплекса витаминов В, витамин С и остатки алкоголя. В *подвздошной кишке* — дисахариды, натрий, калий, хлорид, кальций, магний, фосфор, йод, витамины С, D, Е, К, В₁, В₂, В₆,

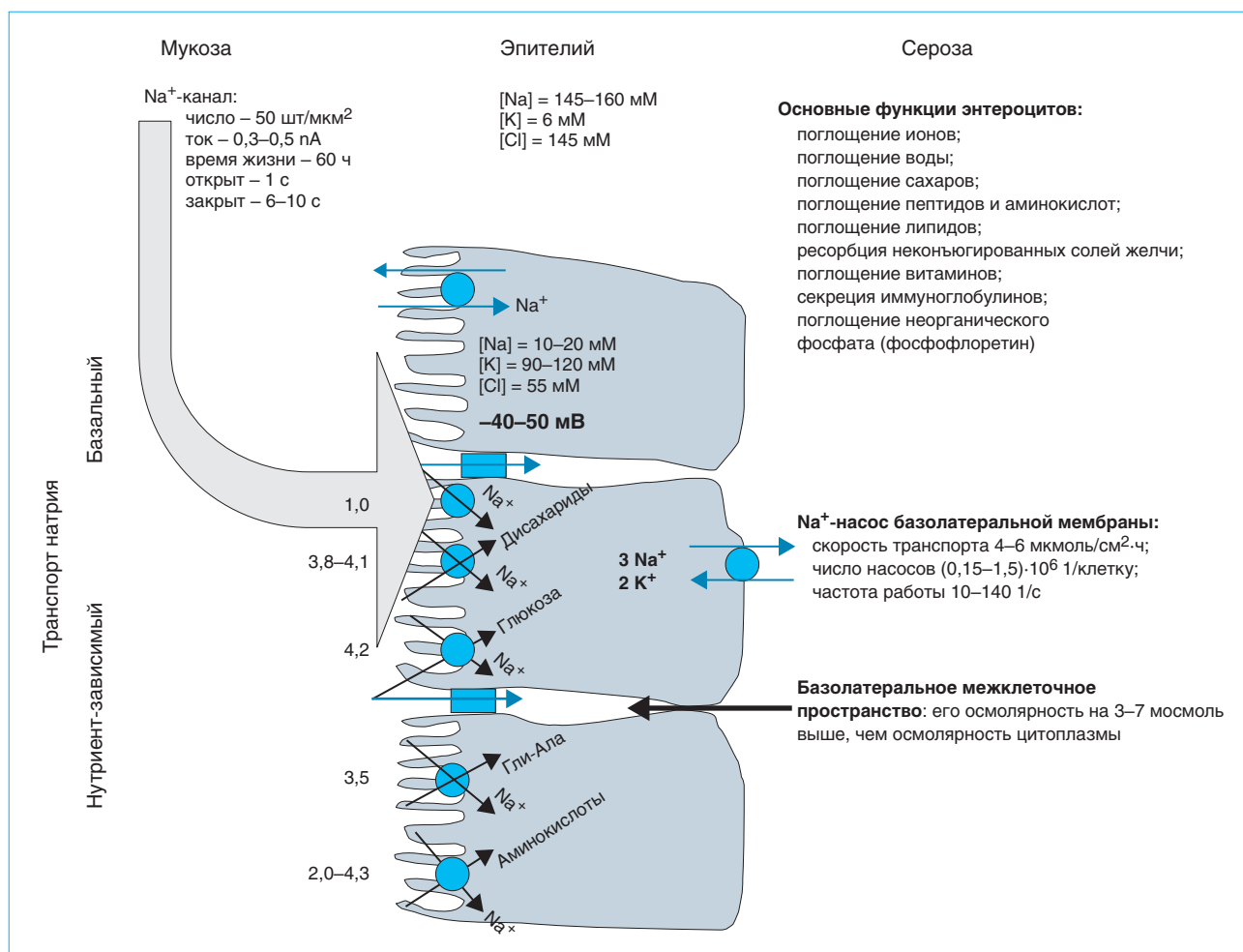


Рис. 1. Схема транспортных процессов и их интенсивность (в усл. ед.) в эпителии тонкой кишки — базальный транспорт натрия через натриевые каналы (принят за 1) и сопряженные с натрием процессы транспорта глюкозы, дисахаридов, дипептидов, аминокислот, а также основные функции энтероцитов

V_{12} и большая часть воды. В толстой кишке — натрий, калий, вода, газы, некоторые жирные кислоты, образовавшиеся при метаболизме растительных волокон и непереваренного крахмала, витамины, синтезированные бактериями, — биотин (витамин Н) и витамин К.

Основные функции энтероцитов

К основным функциям энтероцитов относят следующие.

Поглощение ионов, включая натрий, кальций, магний и железо, — по механизму их активного транспорта.

Поглощение воды (трансклеточно или околоклеточно), — происходит за счет осмотического градиента, образованного и поддерживаемого ионными насосами, в частности Na^+ , K^+ -АТФазой.

Поглощение сахаров. Ферменты (полисахаридазы и дисахаридазы), локализованные в гликокаликсе, расщепляют большие молекулы сахара на более мелкие, которые затем всасываются. Глюкоза переносится через апикальную мембрану энтероцита с помощью Na^+ -зависимого транспортера глюкозы. Глюкоза перемещается через цитозоль (цитоплазму) и выходит из энтероцита через базолатеральную мембрану (в капиллярную систему) с помощью транспортера GLUT-2. Галактоза переносится с помощью такой же транспортной системы. Фруктоза пересекает апикальную мембрану энтероцита, используя транспортер GLUT-5.

Поглощение пептидов и аминокислот. В гликокаликсе ферменты пептидазы расщепляют белки до аминокислот и небольших пептидов. Энтеропептидазы активируют превращение панкреатического трипсиногена в трипсин, который, в свою очередь, активирует другие панкреатические зимогены.

Поглощение липидов. Липиды — триглицериды и фосфолипиды — расщепляются и пассивно диффундируют в энтероциты, а свободные и этерифицированные стеринны всасываются в составе смешанных мицелл (см. ниже). Липидные молекулы небольшого размера транспортируются в капилляры кишечника через плотные контакты. Попавшие в энтероцит стеринны, включая холестерин, этерифицируются под действием фермента ацил-КоА: холестерин ацилтрансферазы (АХАТ) вместе с ресинтезированными триглицеридами, фосфолипидами и аполипопротеинами включаются в состав хиломикронов, которые секретируются в лимфу и затем в кровоток.

Ресорбция неконъюгированных солей желчи. Желчь, попавшая в просвет кишки и не использованная в процессе эмульгации липидов, подвергается обратному всасыванию в подвздошной кишке. Процесс известен как энтерогепатическая циркуляция.

Поглощение витаминов. Для всасывания витаминов используются, как правило, механизмы всасывания других веществ. Особый механизм существует для всасывания витамина B_{12} (см. ниже).

Секреция иммуноглобулинов. IgA из плазматических клеток слизистой оболочки с помощью механизма рецепторопосредованного эндоцитоза поглощается через базолатеральную поверхность и в виде комплекса рецептор—IgA высвобождается в просвет кишечника. Наличие рецептора придает молекуле дополнительную стабильность.

Основные механизмы всасывания соединений в кишечнике

На рис. 2 представлены основные механизмы всасывания веществ. Рассмотрим указанные механизмы более подробно.

Пресистемный метаболизм, или метаболизм (эффект) первого прохождения кишечной стенки. Явление, при котором концентрация вещества перед попаданием в кровеносное русло резко снижается. При этом если введенное вещество является субстратом Р-гликопротеина (см. ниже), его молекулы могут неоднократно поступать в энтероциты и выводиться из него, в результате чего вероятность метаболизма данного соединения в энтероцитах возрастает.

Р-гликопротеин в большом количестве экспрессирован в нормальных клетках, выстилающих кишечник, проксимальные каналы почек, капилляры гематоэнцефалического барьера, и в клетках печени. Транспортеры типа Р-гликопротеина являются членами надсемейства самого большого и наиболее древнего семейства транспортеров, представленного в организмах от прокариотов до человека. Это трансмембранные белки, функцией которых является транспорт широкого спектра веществ через вне- и внутриклеточные мембраны, включая продукты метаболизма, липиды и лекарственные вещества. Такие белки классифицируются как АТФ-связывающие кассетные транспортеры (АВС-транспортеры) на основании их последовательности и устройства АТФ-связывающего домена. АВС-транспортеры влияют на невосприимчивость к лекарственным средствам опухолей, кистозного фиброза, устойчивость бактерий ко многим лекарственным препаратам и некоторые другие явления.

Пассивный перенос веществ через эпителиальный пласт. Пассивный транспорт веществ через монослой энтероцитов протекает без затрат свободной энергии и может осуществляться или трансклеточным, или околоклеточным путем. К этому виду транспорта относятся простая диффузия (рис. 3), осмос (рис. 4) и фильтрация (рис. 5). Движущей силой диффузии молекул растворенного вещества является его концентра-

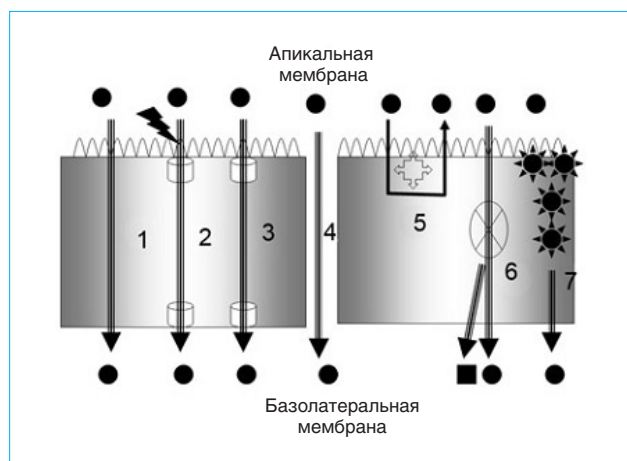


Рис. 2. Основные механизмы всасывания соединений в кишечнике

1 — пассивный, трансклеточный транспорт, простая диффузия; 2 — активный или вторично энергизированный транспорт; 3 — облегченная диффузия; 4 — пассивный, окологклеточный транспорт, фильтрация; 5 — всасывание, ограниченное Р-гликопротеином и другими транспортерами, выводящими соединения из клеток; 6 — пресистемный метаболизм в стенке кишки с последующим всасыванием исходной молекулы и ее метаболитов; 7 — эндоцитоз и рецептор-опосредованный транспорт

ционный градиент. Зависимость скорости диффузии вещества от его концентрации линейна. Диффузия — это наименее специфичный и самый, по-видимому, медленный процесс транспорта. При осмосе, представляющем собой разновидность диффузионного переноса, происходит перемещение в соответствии с концентрационным градиентом свободных (не связанных с веществом) молекул растворителя (воды). Процесс фильтрации заключается в переносе раствора через пористую мембрану под действием гидростатического давления. Трансклеточный путь подразумевает пересечение пассивным образом (без затраты энергии) мембраны щеточной каймы энтероцита.

К пассивному переносу веществ через мембраны относится также *облегченная диффузия* — перенос веществ с помощью транспортеров, т. е. специальных каналов или пор (рис. 6). Облегченная диффузия обладает специфичностью к субстрату. Зависимость скорости процесса при достаточно высоких концентрациях переносимого вещества выходит на насыщение, поскольку перенос очередной молекулы тормозится ожиданием, когда транспортер освободится от переноса предыдущей.

Окологклеточный транспорт — это транспорт соединений между клетками через область плотных контактов (рис. 7), он не требует затрат энергии. Структура и проницаемость плотных контактов тонкой кишки в настоящее время активно исследуются и дискутируются. Например, известно, что за селективность плотных контактов для натрия отвечает клаудин-2.

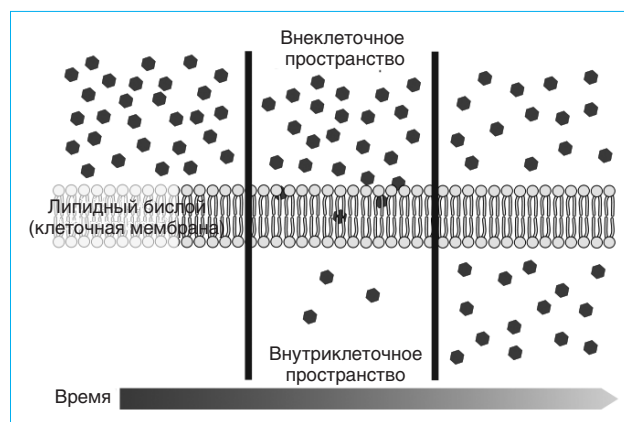


Рис. 3. Простая диффузия

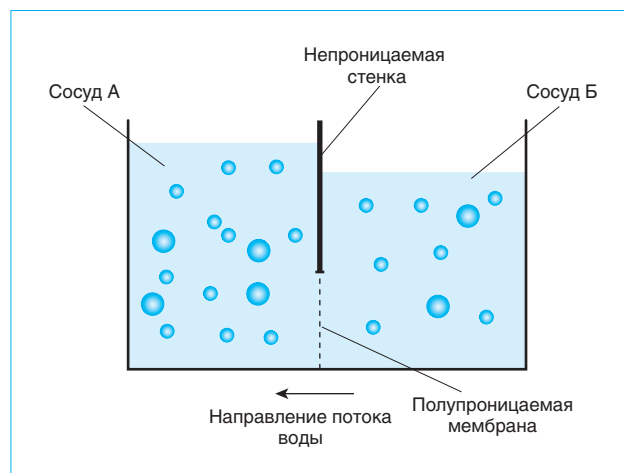


Рис. 4. Осмос: за счет транспорта свободной, не связанной с растворенными веществами воды, по градиенту своей концентрации через полупроницаемую мембрану между двумя компартментами может быть создана разность гидростатических давлений



Рис. 5. Фильтрация

Другая возможность состоит в том, что межклеточный перенос осуществляется благодаря некоторым дефектам в эпителиальном пласте. Такое движение может происходить по межклеточным областям в тех местах, где происходит сдвиг отдельных клеток. Такой путь может оказаться воротами для проникновения чужерод-

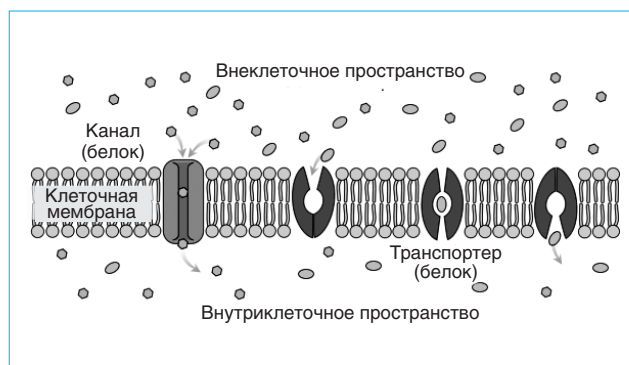


Рис. 6. Облегченная диффузия. Два вида молекул переносятся с помощью двух механизмов — канал (слева) и транспортер (справа)

ных макромолекул прямо в кровь или в тканевые жидкости.

Эндоцитоз, экзоцитоз, рецепторопосредованный транспорт (рис. 8) и *транцитоз*. Эндоцитоз — это везикулярный захват жидкости, макромолекул или небольших частиц в клетку. Существуют три механизма эндоцитоза: пиноцитоз (от греческих слов «пить» и «клетка»), фагоцитоз (от греческих слов «поедать» и «клетка») и рецепторопосредованный эндоцитоз или клатрин-зависимый эндоцитоз. Нарушения указанного механизма приводят к развитию определенных заболеваний. Многие кишечные токсины, в частности холерный, попадают в энтероциты именно по этому механизму.

При пиноцитозе гибкая плазматическая мембрана образует впячивание (инвагинация) в виде ямки. Такая ямка заполняется жидкостью из внешней среды. Затем она отшнуровывается от мембраны и в виде везикулы продвигается в цитоплазму, где ее мембранные стенки перевариваются, а содержимое высвобождается. Благодаря такому процессу клетки могут поглощать как

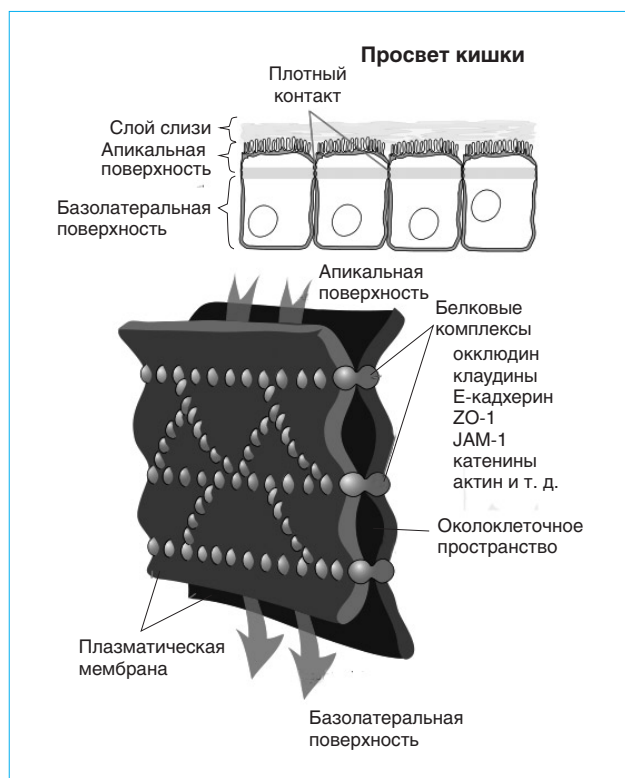


Рис. 7. Транспорт через межклеточный плотный контакт

крупные молекулы, так и различные ионы, не способные проникнуть через мембрану самостоятельно. Пиноцитоз часто наблюдается в клетках, функция которых связана со всасыванием. Это чрезвычайно интенсивный процесс: в некоторых клетках 100% плазматической мембраны поглощается и восстанавливается всего за час.

При фагоцитозе (явление открыто русским ученым И.И. Мечниковым в 1882 г.) выросты цитоплазмы захватывают капельки жидкости,

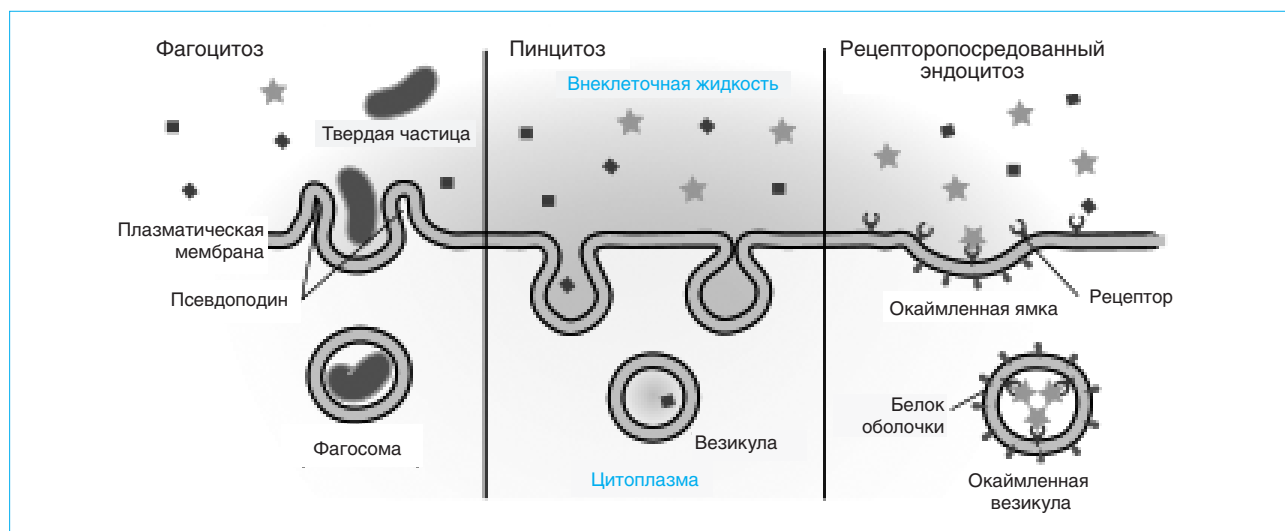


Рис. 8. Эндоцитоз. Включает в себя фагоцитоз, пиноцитоз и рецепторопосредованный эндоцитоз

содержащие какие-либо плотные (живые или неживые) частицы (до 0,5 мкм), и втягивают их в толщу цитоплазмы, где гидролизующие ферменты переваривают поглощенный материал, разрушая его до таких фрагментов, которые могут быть усвоены клеткой. Фагоцитоз осуществляется с помощью клатрин-независимого актин-зависимого механизма; это — основной механизм защиты организма хозяина от микроорганизмов. Фагоцитоз поврежденных или постаревших клеток необходим для обновления тканей и заживления ран.

При рецепторопосредованном эндоцитозе (см. рис. 8) для переноса молекул используются специфические поверхностные рецепторы. Этот механизм обладает следующими свойствами — специфичность, способность к концентрированию лиганда на поверхности клетки, рефрактерность. Если специфический рецептор после связывания лиганда и его поглощения не возвращается на мембрану, клетка становится рефрактерной к данному лиганду.

С помощью эндоцитозного везикулярного механизма всасываются как высокомолекулярные соединения типа витамина В₁₂, ферритина и гемоглобина, так и низкомолекулярные — кальций, железо и др. Роль эндоцитоза особенно велика в раннем постнатальном периоде. У взрослого чело-

века пиноцитозный тип всасывания существенного значения в обеспечении организма питательными веществами, по-видимому, не имеет.

Трансцитоз — это механизм, посредством которого молекулы, пришедшие в клетку извне, могут доставляться к различным компартментам внутри клетки или даже перемещаться от одного слоя клеток к другому. Одним из хорошо изученных примеров трансцитоза является проникновение некоторых материнских иммуноглобулинов через клетки кишечного эпителия новорожденного. Материнские антитела с молоком попадают в организм ребенка. Антитела, связанные с соответствующими рецепторами, сортируются в ранние эндосомы клеток пищеварительного тракта, затем с помощью других пузырьков проходят сквозь эпителиальную клетку и сливаются с плазматической мембраной на базолатеральной поверхности. Здесь лиганды освобождаются от рецепторов. Затем иммуноглобулины собираются в лимфатические сосуды и попадают в кровоток новорожденного.

Рассмотрение механизмов всасывания с точки зрения отдельных групп веществ и соединений будут представлены в одном из следующих номеров журнала.

Список литературы

1. Метельский С.Т. Транспортные процессы и мембранное пищеварение в слизистой оболочке тонкой кишки. Электрофизиологическая модель. — М.: Анахарсис, 2007. — 272 с.
2. Общий курс физиологии человека и животных. — Кн. 2. Физиология висцеральных систем / Под ред. А.Д. Ноздрачева. — М.: Высшая школа, 1991. — С. 356—404.
3. Membrane digestion. New facts and concepts / Ed. A.M. Ugolev. — M.: MIR Publishers, 1989. — 288 p.
4. Tansey T., Christie D.A., Tansey E.M. Intestinal absorption. — London: Wellcome Trust, 2000. — 81 p.

Работа поддержана грантом РФФИ 09-04-01698