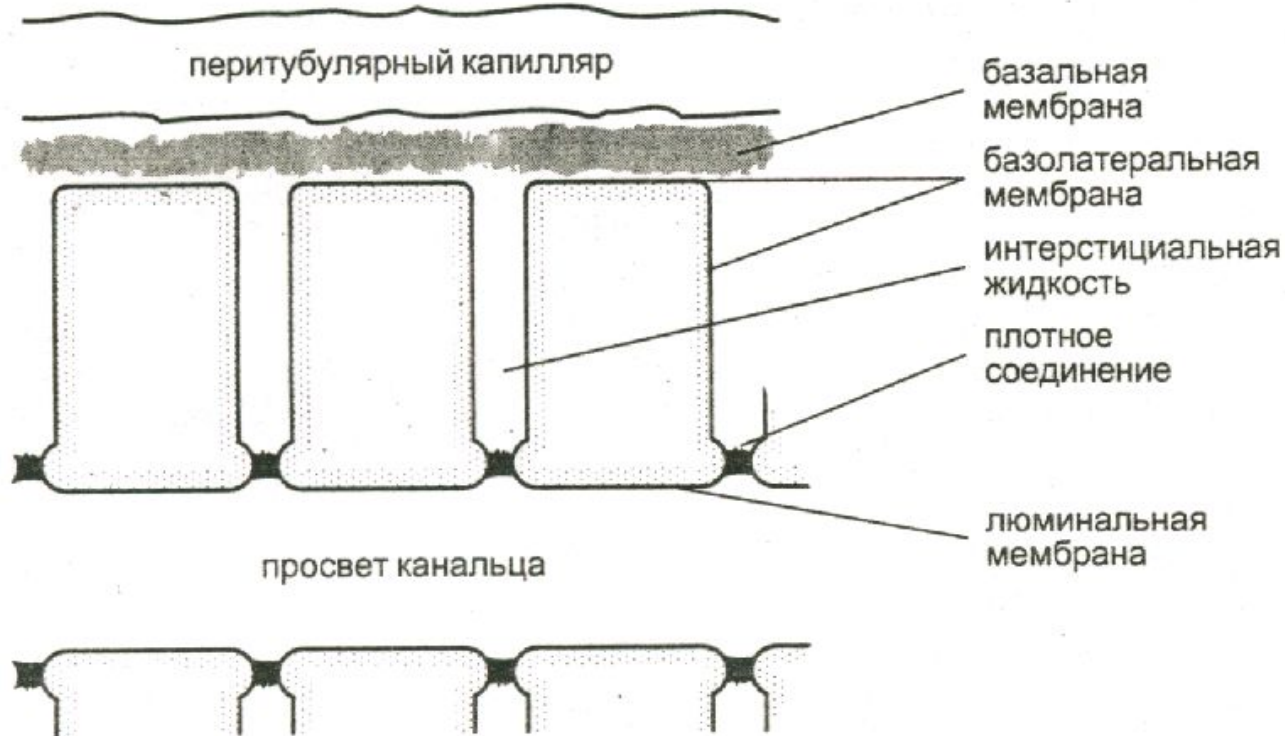


Трансэпителиальный транспорт.

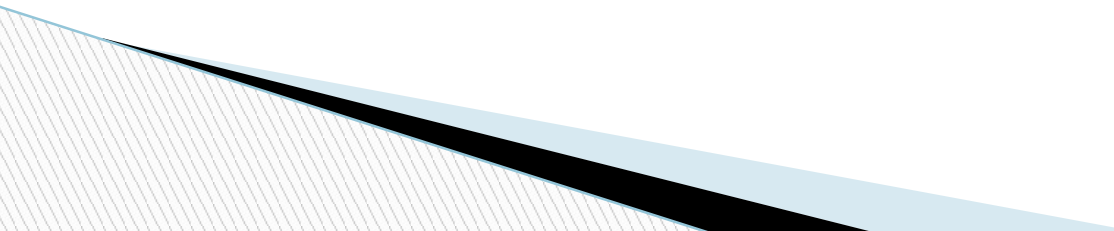
Транспорт веществ, осуществляемый через слой клеток, а не единичную клеточную мембрану называют трансэпителиальным транспортом.

Схема строения эпителия



Схематическое изображение канальцевого эпителия. Плотные соединения можно представить трехмерно — как листок пластика, удерживающий упаковку из 6 жестяных банок напитка, при этом одна клетка равна одной банке.

Особенности эпителиальных клеток

1. они образуют поверхности, отделяющие внутреннее пространство организма от внешней среды.
 2. клетки, образующие наружный слой эпителия, обычно соединены с помощью плотных контактов.
 3. Клетки эпителия асимметричны
- 

Общая площадь всасывающей поверхности кишки человека составляет 200 м^2 , это обусловлено наличием структур, увеличивающих поверхность слизистой оболочки (круговых складок, ворсинок), а также микроворсинок энтероцитов (поверхность клетки увеличивается в 30 раз).

Соседние клетки образуют вместе с плотным контактом и межклеточным пространством функциональную единицу.

Форма эпителиальных клеток и межклеточного пространства зависит от функционального состояния эпителия (рис. 3).

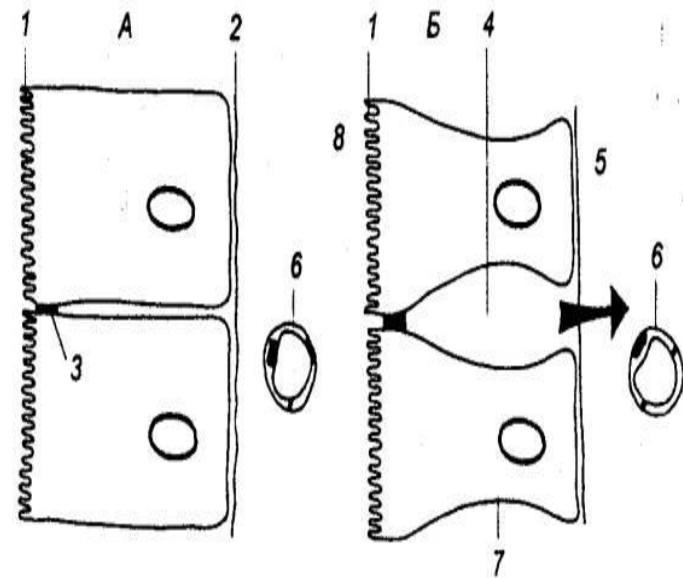
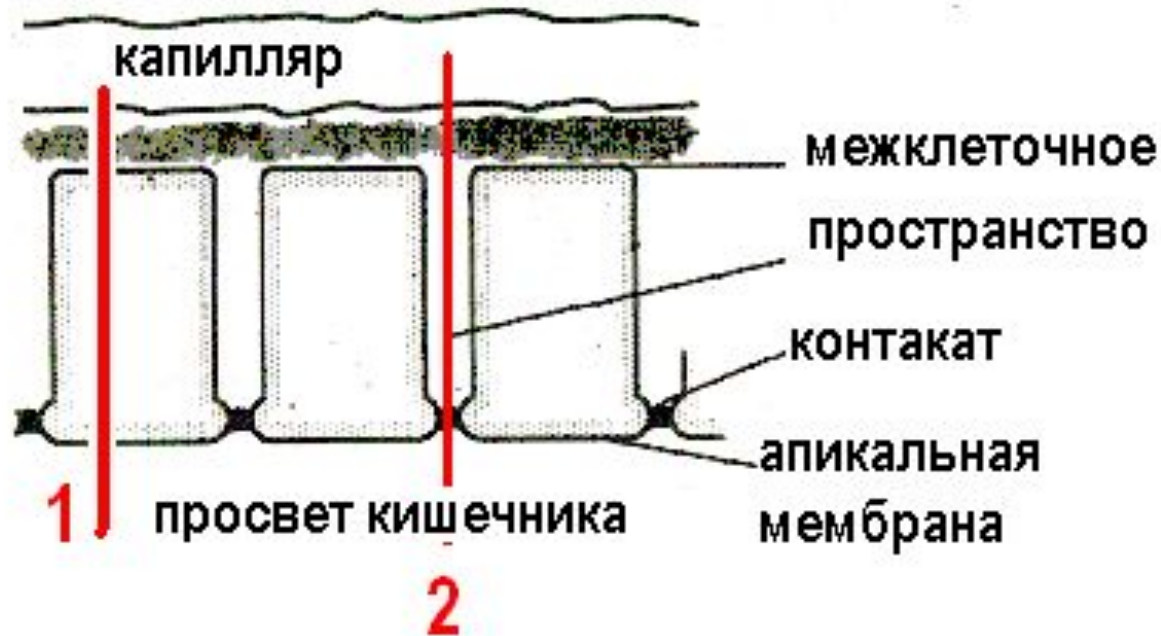


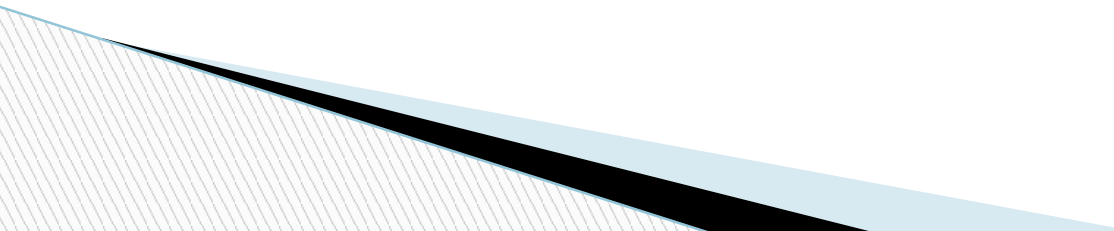
Схема эпителиальных клеток тонкой кишки позвоночных
А — в покое; Б — во время всасывания.

- 1 — микроворсинки,
- 2 — базальная мембрана,
- 3 — плотный контакт,
- 4 — межклеточное пространство,
- 5 — собственная пластинка,
- 6 — капилляр,
- 7 — базолатеральная мембрана
- 8 — просвет.

Перенос веществ через эпителий осуществляется по двум путям — межклеточному и трансклеточному.



1 трансцеллюлярный
2 парацеллюлярный

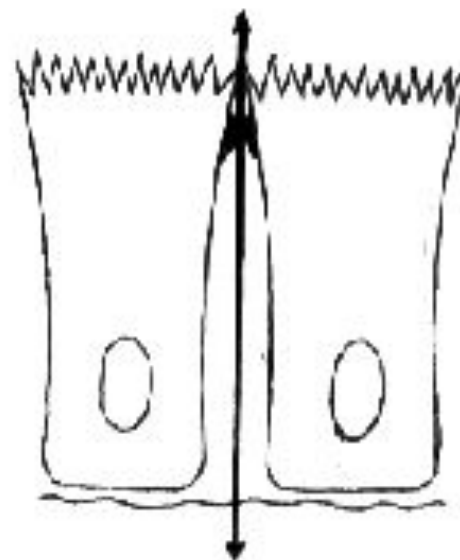
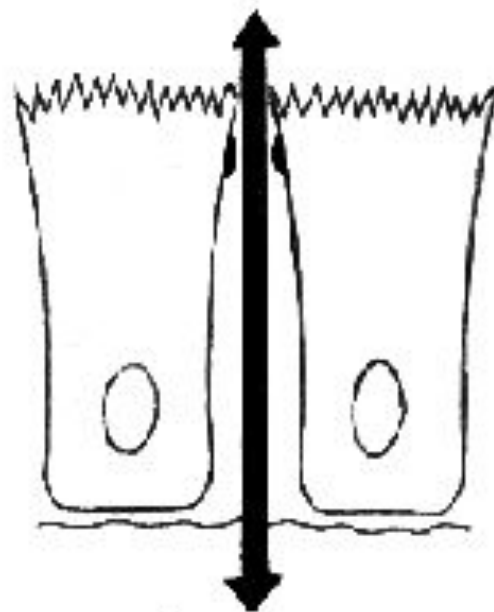
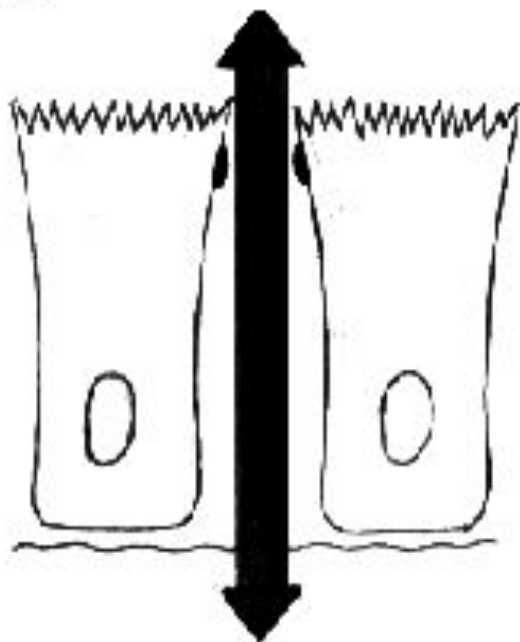
- ? Объем переноса через клетки, как правило, оказывается намного большим, чем объем переноса по межклеточному пути.
 - ? **Кроме того, источником энергии для переноса всегда является транспорт через клетки.**
- 

Плотные контакты

Размеры пор плотных контактов → Тощая кишка 0,75-0,8 нм.

Подвздошная кишка 0,3-0,35 нм.

Толстая кишка 0,2-0,25 нм.



Проницаемость высокая

Проницаемость средняя

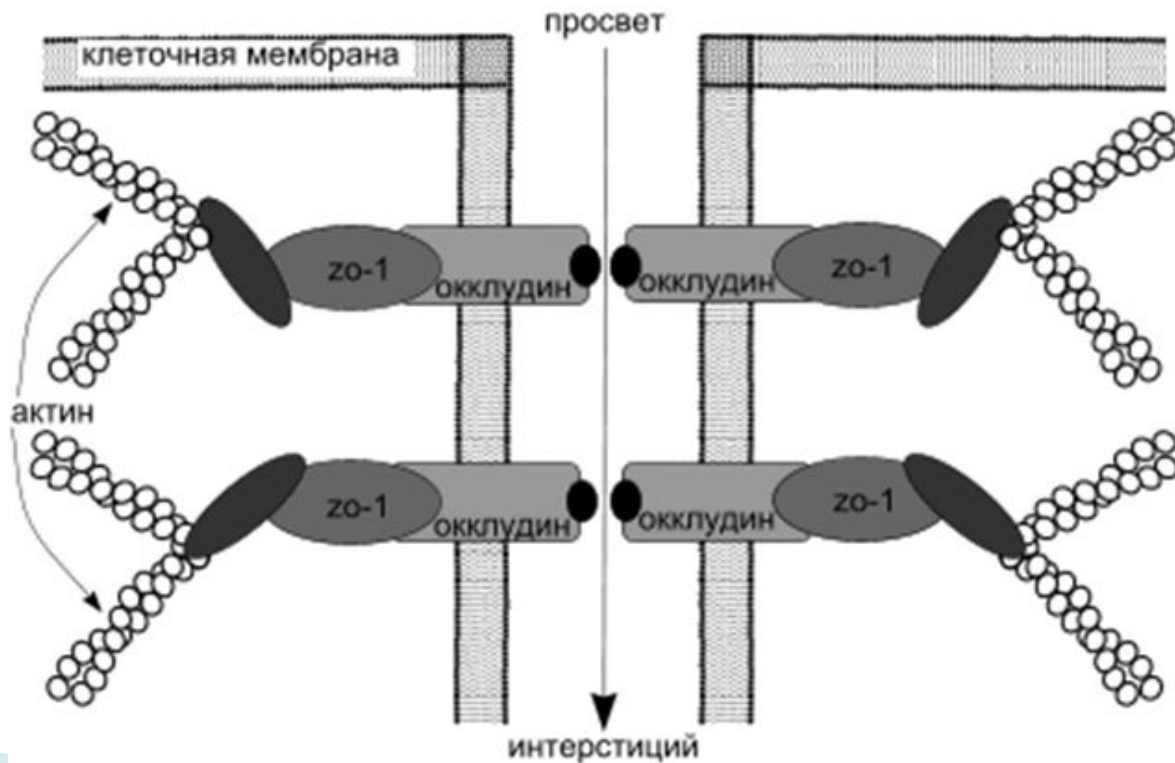
Проницаемость низкая

Разность потенциалов → 0-3 мВ

1 - 5 мВ

20 - 40 мВ

Контакт образован молекулами окклюдина, пронизывающими мембраны соседних клеток, и образующих гидрофобные контакты между собой. Внутриклеточные сегменты окклюдина через ZO-белки связаны с актиновым цитоскелетом.



Виды парацеллюлярного транспорта

1. Диффузия – градиент концентрации вещества
2. Фильтрация – градиент гидростатического давления
3. Осмос – градиент осмотической концентрации – вода следует за осмотически активным веществом

Диффузия: жирорастворимые вещества, O_2 , CO_2

$$Q = S \times DK \times (C1 - C2) / T$$

S- площадь поверхности,

DK- диффузионный коэффициент газа,

C1-C2 -градиент концентрации,

T - толщина барьера ткани.

ФИЛЬТРАЦИЯ

Старлинговское равновесие – это значит процессы фильтрации и реабсорбции уравновешены.

$$P_{\text{ф}} = P_{\text{гк}} - P_{\text{ок}} - P_{\text{гт}} + P_{\text{от}}$$

Трансцеллюлярный транспорт Na^+

- ? 90% осмотической концентрации внутренней среды поддерживается ионами Na^+ и Cl^-

Всасывание натрия в кишечнике обеспечивает

- ? водный баланс организма
- ? перенос водорастворимых витаминов
- ? всасывание глюкозы и аминокислот

Механизмы переноса натрия через клетку:

1. каналы,
2. Na/H обмен,
3. натрий/калий/двухлорный перенос
4. с глюкозой и АК,
5. в виде молекулы хлористого натрия (котранспортер),
6. натрий с сульфатом или фосфатом (котранспортер – 3 натрия и 1 анион сульфат или фосфат),

Базолатеральный

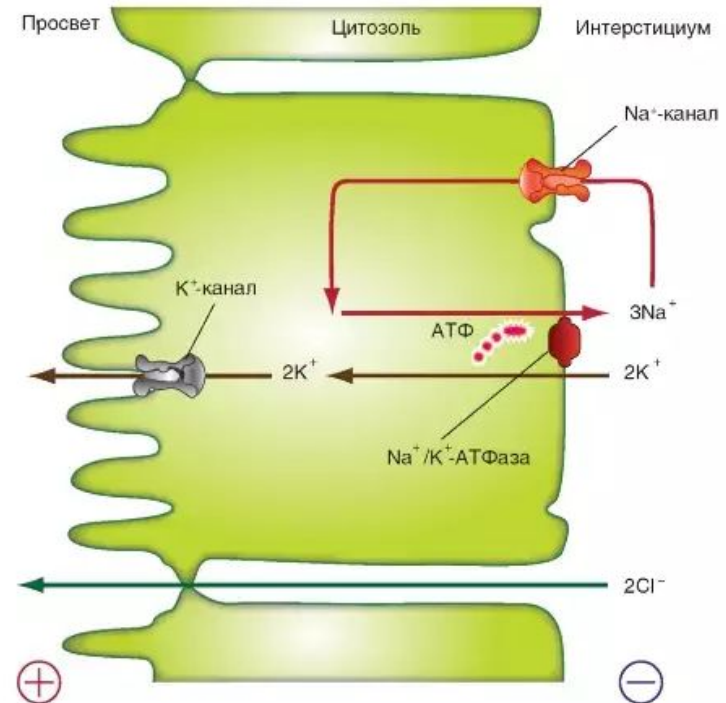
Натрий/калиевый
насос

- **3** иона натрия из клетки
- **2** иона калия в клетку



Трансэпителиальная секреция Cl^- .

- ? Na^+/K^+ -АТФаза, локализованная в базолатеральной клеточной мембране, при использовании 1 моля АТФ «выкачивает» из клетки 3 моля ионов Na^+ и «закачивает» в клетку 2 моля K^+ .
- ? K^+ -ионы покидают клетку через K^+ -каналы, локализованные в люминальной мембране. В результате перемещения K^+ через эпителий устанавливается положительный в просвете пищеварительной трубки трансэпителиальный потенциал,
- ? в результате чего ионы Cl^- межклеточно тоже устремляются в просвет пищеварительной трубки.
- ? на 1 моль АТФ выделяется 2 моля K^+

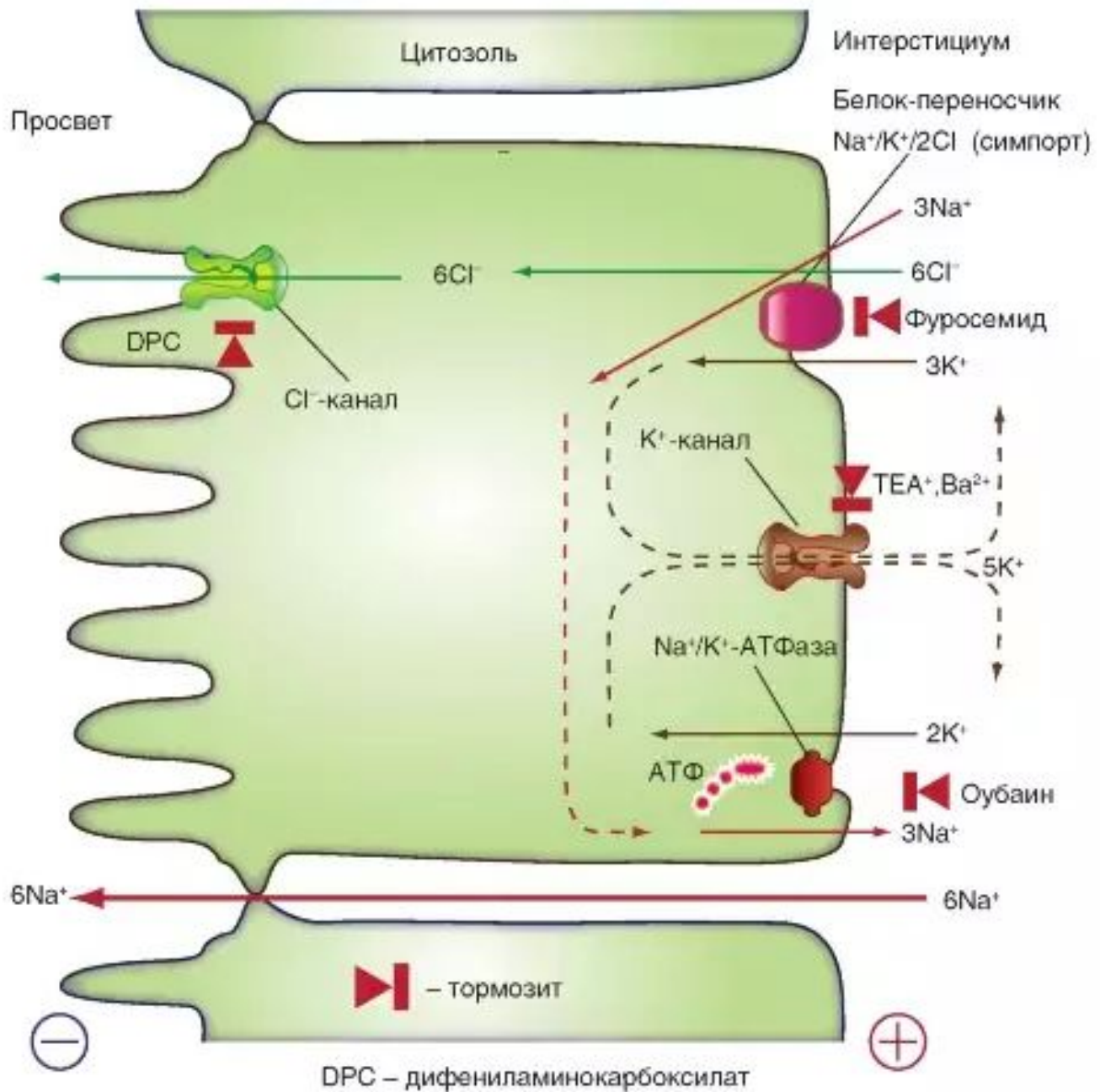


Трансэпителиальная секреция NaHCO_3

- ? становится возможной тогда, когда H^+ -ионы активно выводятся из клетки через базолатеральную мембрану. За это отвечает белок-переносчик, который по механизму вторичного активного транспорта обеспечивает перенос ионов H^+ . Движущая сила этого процесса - химический градиент Na^+ , поддерживаемый Na^+/K^+ -АТФазой.
- ? На каждый ион H^+ , покидающий клетку, остается один ион OH^- , который связывается с CO_2 , образуя HCO_3^- . Эта реакция катализируется карбоангидразой. HCO_3^- диффундирует через анионные каналы в просвет протока, что приводит к возникновению трансэпителиального потенциала, при котором содержимое просвета протока заряжено отрицательно по отношению к интерстициуму. Под действием такого трансэпителиального потенциала ионы Na^+ через плотные контакты между клетками устремляются в просвет протока. Количественный баланс показывает, что на секрецию 3 моль NaHCO_3 затрачивается 1 моль АТФ

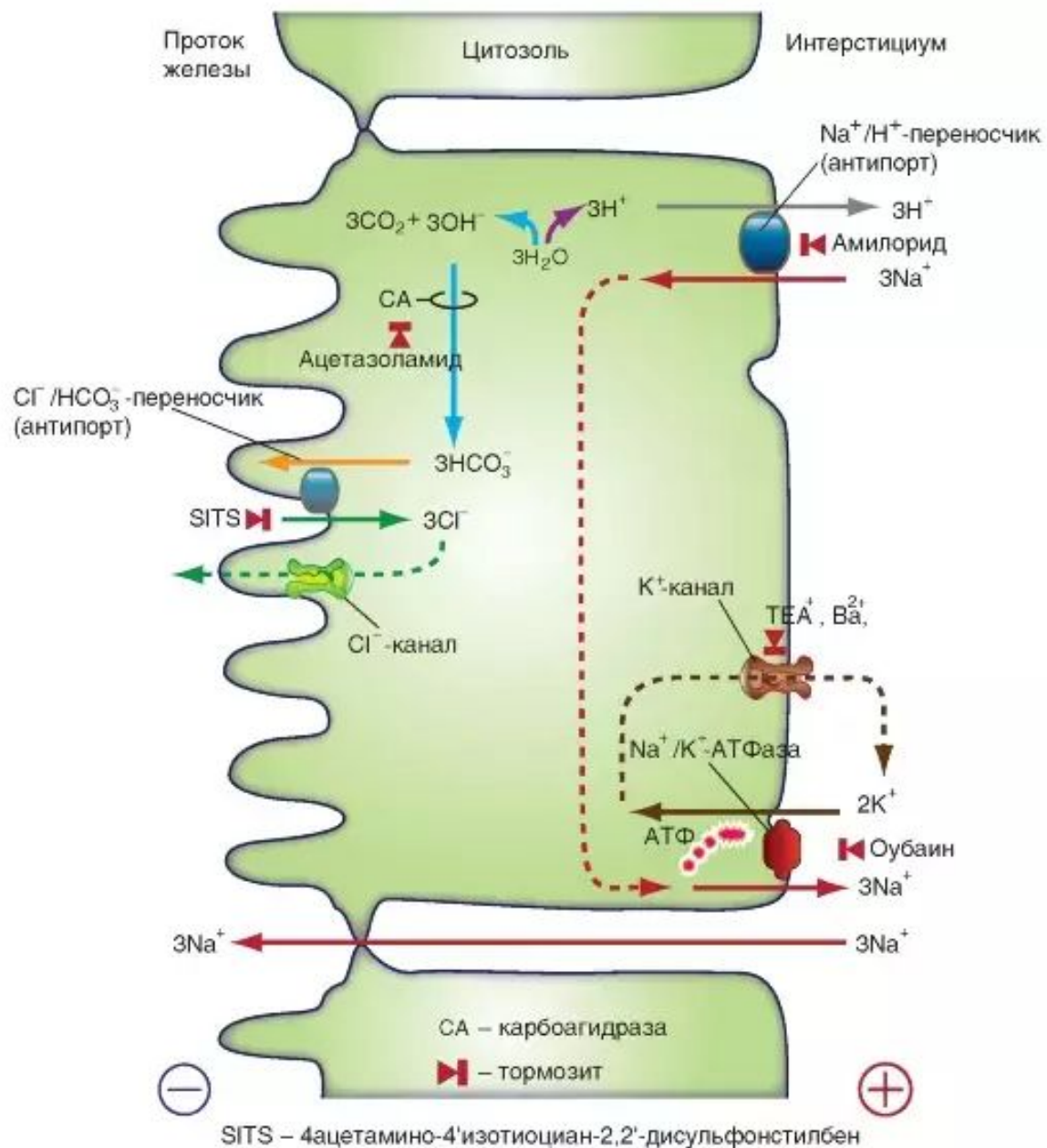
Вариант трансэпителиальной секреции NaCl, который требует активного накопления Cl⁻ в клетке.

- ? В желудочно-кишечном тракте за это отвечают по крайней мере два механизма
- ? для одного из которых необходим локализованный в базолатеральной мембране переносчик, обеспечивающий одновременный перенос Na⁺-2Cl⁻-K⁺ через мембрану (котранспорт). Он работает под действием химического градиента Na⁺, который, в свою очередь, поддерживается Na⁺/K⁺-АТФазой.
- ? Ионы K⁺ попадают в клетку как с помощью механизма котранспорта, так и посредством Na⁺/K⁺-АТФазы и выходят из клетки через базолатеральную мембрану,
- ? а Cl⁻ покидает клетку через каналы, локализованные в люминальной мембране.
- ? Вероятность их открывания повышается благодаря цАМФ (тонкий кишечник) или цитозольному Ca²⁺ (концевые отделы желез, ацинусы). Возникает трансэпителиальный потенциал отрицательный в просвете протока, обеспечивающий межклеточную секрецию Na⁺. Количественный баланс показывает, что на 1 моль АТФ выделяется 6 моль NaCl



Вариант трансэпителиальной секреции NaCl

- начинается с того, что с помощью базолатерального Na^+/H^+ -обменника ионы HCO_3^- накапливаются в клетке. Однако позднее этот HCO_3^- покидает клетку с помощью переносчика $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (антипорт), расположенного на базолатеральной мембране.
- ? Как следствие Cl^- в результате («третичного») активного транспорта попадает в клетку.
- ? Через Cl^- -каналы, расположенные в люминальной мембране, Cl^- выходит из клетки в просвет протока. В результате в просвете протока устанавливается трансэпителиальный потенциал, при котором содержимое просвета протока несет отрицательный заряд.
- ? Na^+ под влиянием трансэпителиального потенциала устремляется в просвет протока.
- ? Энергетический баланс: здесь на 1 моль использованной АТФ выделяется 3 моль NaCl, т.е. в 2 раза меньше, чем в случае механизма, описанного на рис. 10-18 (DPC = дифениламинкарбоксилат; SITS = 4-ацетамино-4'-изотиоциан-2,2'-дисульффонстилбен)



Всасывание двухвалентных катионов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{2+}).

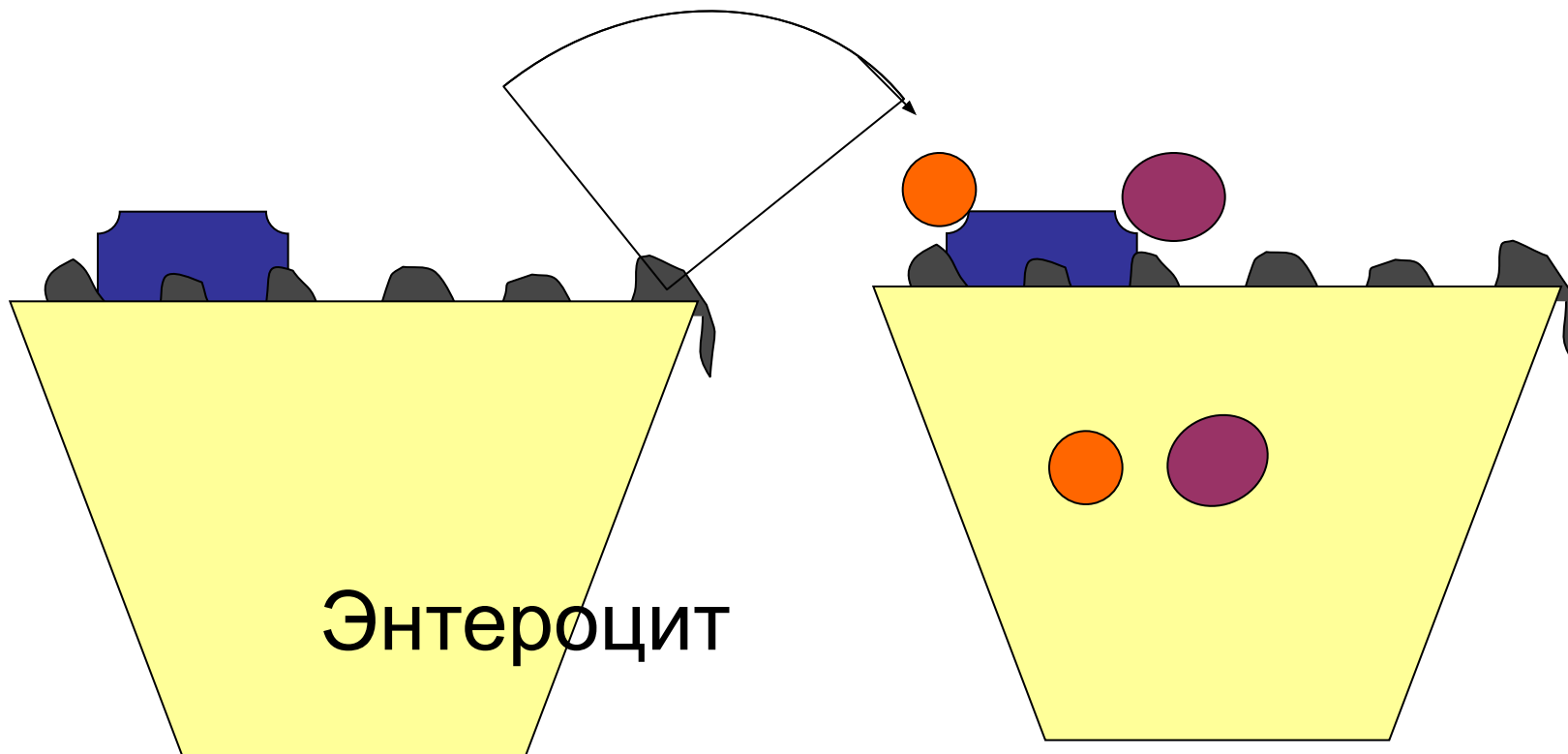
- ? Ca^{2+} наиболее интенсивная абсорбция кальция происходит в 12-типерстной кишке и начальном отделе тонкой кишки. В процессе всасывания Ca^{2+} участвуют механизмы облегченной и простой диффузии. Существуют данные о наличии в базальной мембране энтероцитов *кальциевого насоса*, который обеспечивает выкачивание Ca^{2+} из клетки в кровь против электрохимического градиента. Стимулирующее влияние на всасывание Ca^{2+} оказывает желчь.
- ? В этом же отделе всасываются ионы Mg^{2+} , Zn^{2+} и Fe^{2+} . Всасывание Cu^{2+} происходит преимущественно в желудке. (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} - пассивный путь)
- ? Всасывание ионов Fe^{2+} осуществляется с участием переносчиков (активный транспорт), а также по механизму пассивного транспорта (простая диффузия). При попадании ионов Fe^{2+} в энтероцит они соединяются с апоферритином, в результате чего образуется металлопротеин *ферритин*.

Аминокислоты

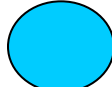
Na 

АК 

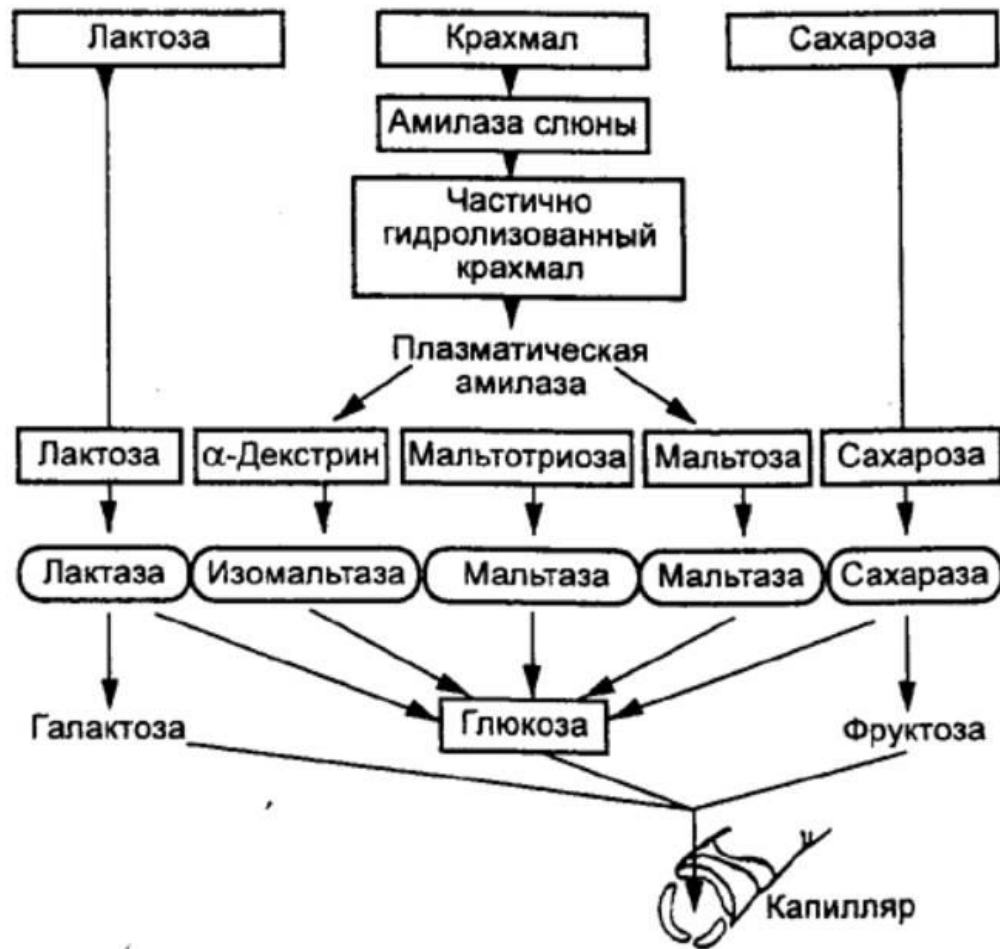
ПОЛОСТЬ КИШЕЧНИКА



Энтероцит

 К

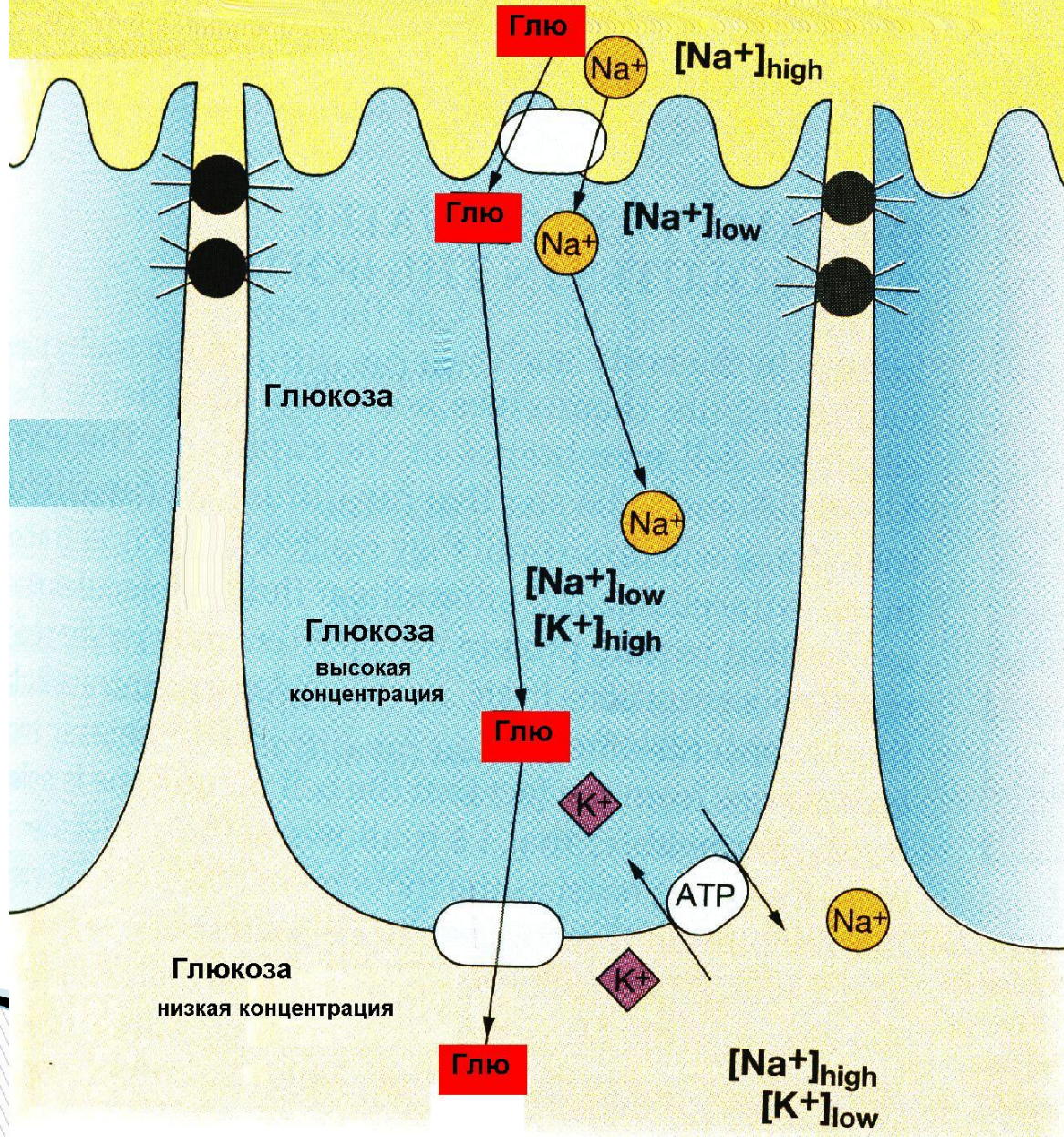
Всасывание сахаров



В кишечнике могут всасываться различные моносахариды, однако в естественных условиях основным является *глюкоза*. На втором по значению месте находится *фруктоза*. В период питания организма молоком матери существенное значение имеет *галактоза*

- ? При всасывании глюкозы основную роль играет активный транспорт. Распространено представление о сопряженном транспорте глюкозы и Na^+ одним переносчиком. В соответствии с *гипотезой натриевого градиента* движущей силой, обеспечивающей перенос молекул глюкозы, является концентрационный градиент Na^+ . Для обеспечения последнего ионы Na^+ должны откачиваться из клетки. Этот процесс протекает с использованием энергии АТФ.
- ? Предложена другая модель Na^+ —зависимого транспорта глюкозы, это наличие в мембране энтероцита двух параллельно взаимодействующих каналов (для Na^+ и глюкозы) и расположенного на поверхности мембраны воротного белка, который связывает глюкозу на входе в транспортную систему, что приводит к активированию натриевого канала. На определенной стадии движения Na^+ по этому каналу активируется глюкозный канал, по которому и транспортируется молекула глюкозы, первоначально фиксированная на воротном белке.

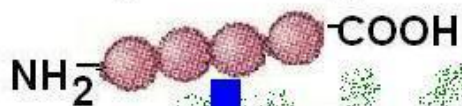
Просвет кишечника или почечных канальцев



Особенности мембранного пищеварения

- ? Ферменты ориентированы в одну сторону
- ? Ферменты высокоспецифичны
- ? Пищеварение в стерильной среде
- ? Гидролиз сопряжен с транспортом в клетку

Тетрапептид



Дипептид

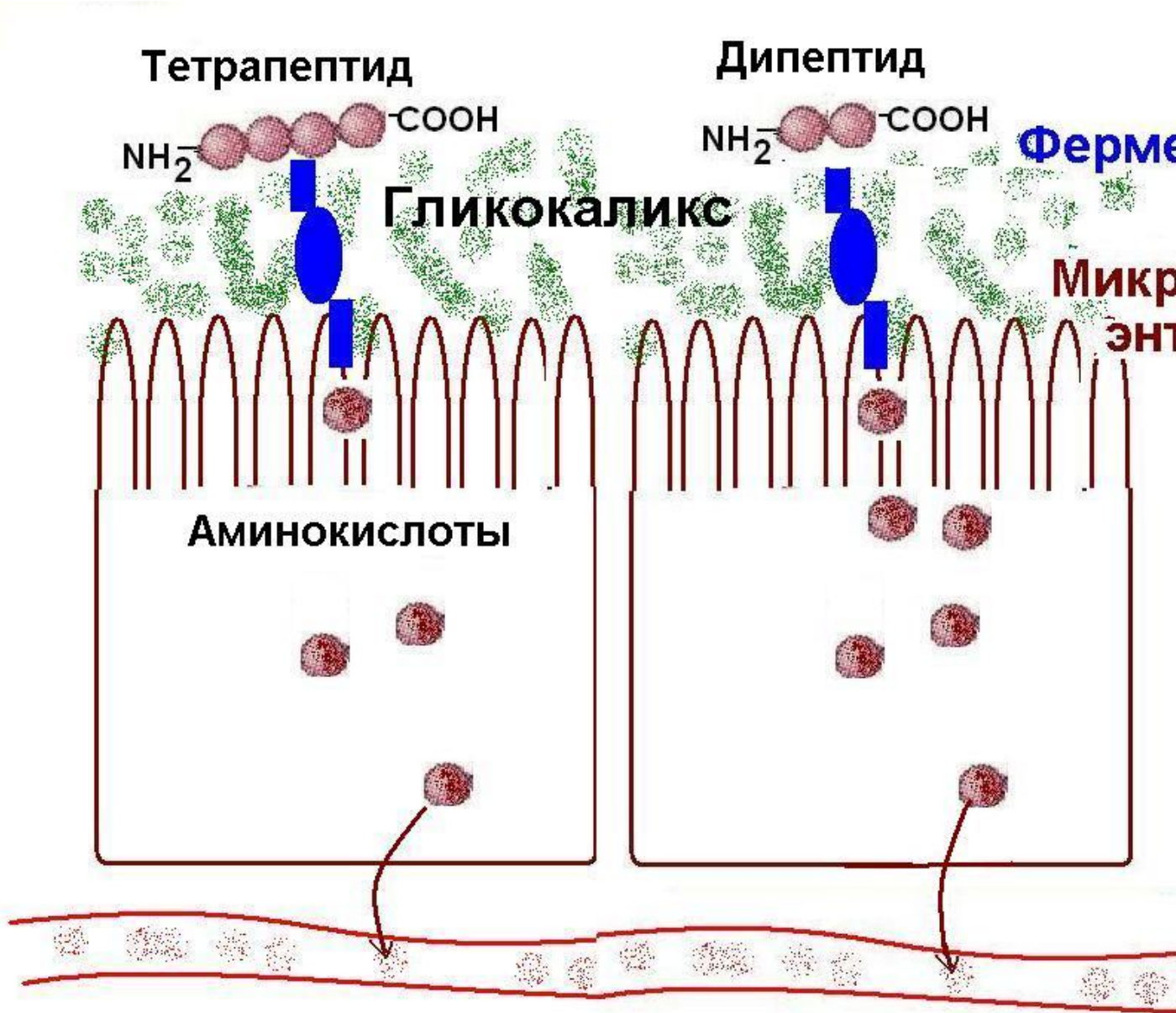


Гликокаликс

Фермент (гидролиз+ перенос)

Микроворсинки
энтероцита

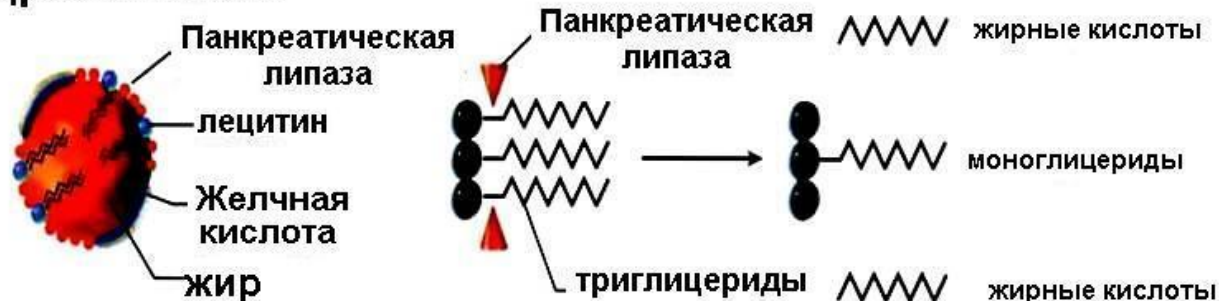
Аминокислоты



Эмульгирование



Гидролиз жира



Формирование мицелл



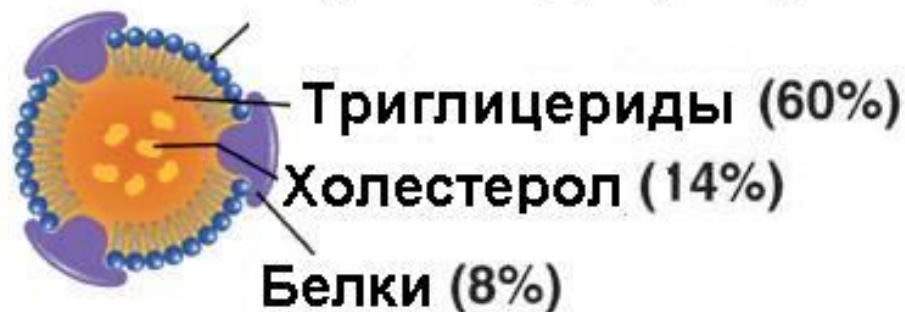
Хиломикроны

Фосфолипиды (4%)



ЛПОНП

Фосфолипиды (18%)



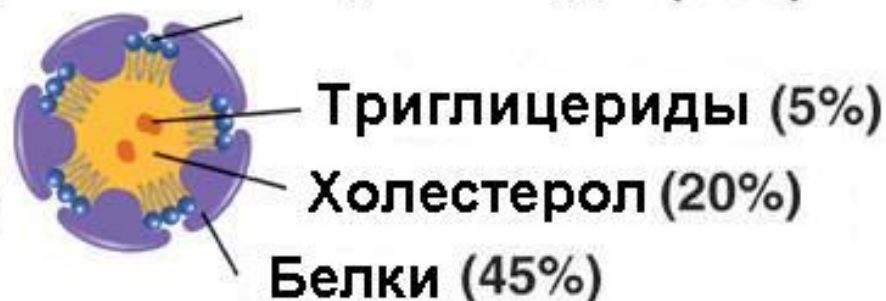
ЛПНП

Фосфолипиды (20%)



ЛПВП

Фосфолипиды (30%)



Нарушения проницаемости сосудов

- ? Причинами повышения проницаемости микрососудов (транскапиллярного обмена) чаще всего становятся воспалительные процессы в тканях, аллергические реакции, шок, гипоксия тканей, ожоги, сердечная недостаточность, тромбоз и сдавление вен, гипопроотеинемия, трансфузия белковых и солевых растворов.
- ? Факторами, приводящими к повреждению стенки сосуда в тканях в очаге воспаления, бывают токсины, кинины, гистамин. Последние деформируют эндотелий, базальную мембрану, увеличивают межэндотелиальное пространство. Аллергические реакции и гипоксия так же сопровождаются ультраструктурными изменениями эндотелия. Повреждённые эндотелиальные клетки изменяют свою форму, размеры и локализацию.

Ряд заболеваний связан с генетическими мутациями мембранных транспортеров.

- ? Одна из таких болезней — псевдогиперальдостеронизм вызывается мутацией в регуляторном домене амилорид-чувствительного натриевого канала, которая приводит к его нерегулируемой высокой проницаемости. Это ведет к высокому уровню реабсорбции Na^+ в почечных канальцах и его накоплению в организме.

- ? Противоположность этой болезни — псевдогипоальдостеронизм — состояние, при котором наблюдаются неконтролируемые высокие потери Na^+ . Известны три варианта данной патологии: классический — снова мутация эпителиального натриевого канала, но теперь — в порообразующем домене, что ведет к потере функции канала;
- ? синдром Барттера – дефицит $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ — котранспортера;
- ? синдром Жительмана – дефицит $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ — котранспортера.

? Существует врожденная хлоридная диарея, связанная с генетическим дефектом анионного обменника в толстом кишечнике, что приводит к дефекту всасывания NaCl , а следовательно, и воды.

Синдром мальабсорбции

- ? нарушения всасывания глюкозы и галактозы — это мутация глюкозо-натриевого котранспортера SGLT1.