



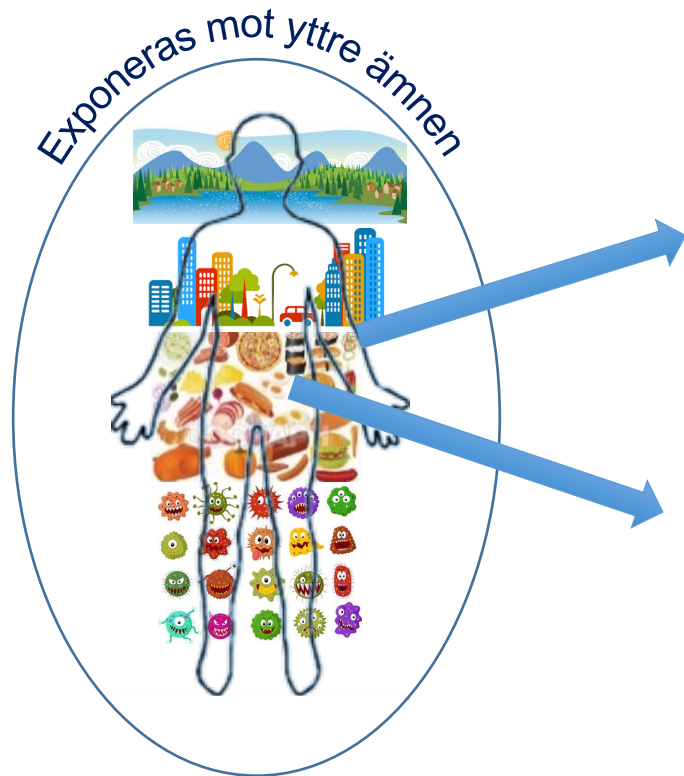
GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Tarmens skyddsfunktioner

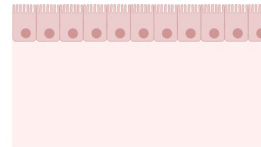
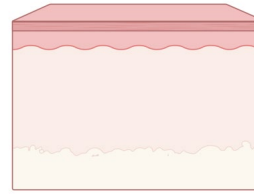
LPG002

Malin Johansson, Professor
Institutionen för Biomedicin
malin.johansson@medkem.gu.se

Kroppens utsida skyddas



Huden:
Döda keratiniserade celler



Created with BioRender.com

Slemhinnorna:
Mucus (slem), epitel, immunsystem

Hud

~ 1,5 m², flera lager döda celler

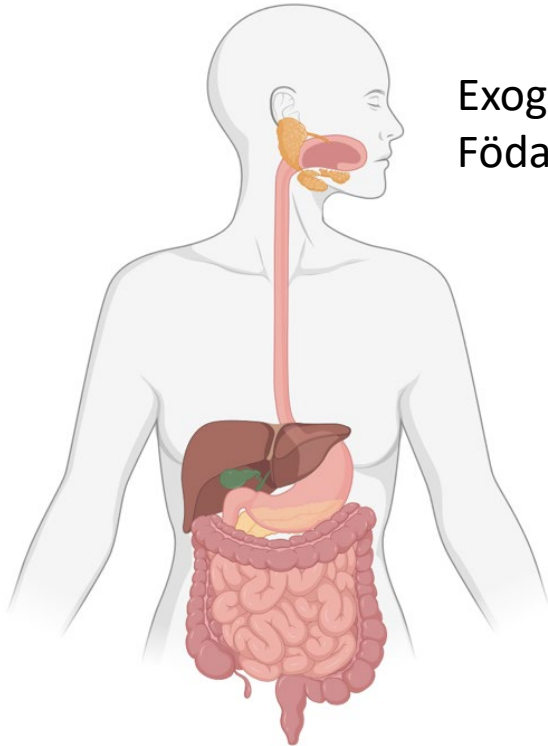
Tarm

~ 32 m², enkelt levande cellager

Luftvägar

~ 2 m² luftvägar, 75 m² lunga (sväljs ner)

Vad behöver vi skydd mot?



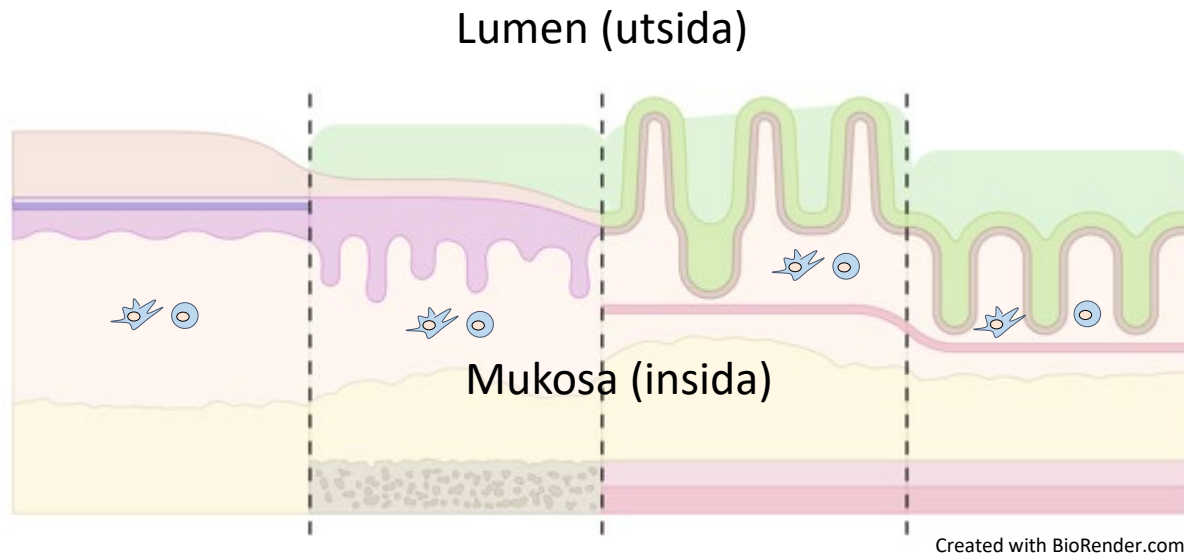
Created with BioRender.com

Exogena ämnen (svälja + andas in):
Föda, mediciner, miljöprodukter och partiklar och mikroorganismer

Endogena produkter:
Saltsyra, bikarbonat, galla, digestionsenzymer, mekanisk kraft

Samexsisterande:
Tarmens normala mikrobiota

Slemhinnans skyddslager



Mucusbarriär (slem), strukturellt skydd med antimikrobiella ämnen

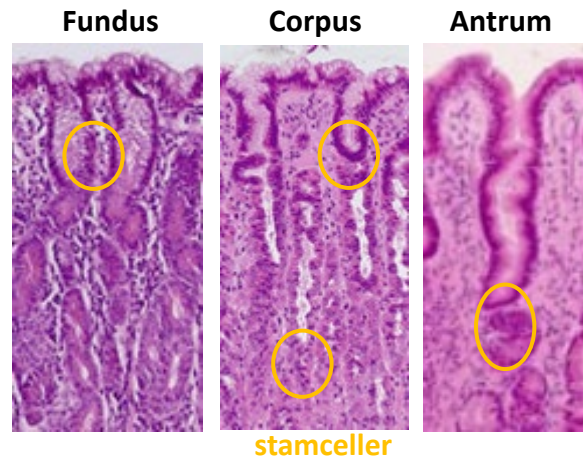
Epitelbarriär, täta cellinteraktioner

Immunsystemet, medfött och adaptivt

Epitelytan

Differentiering
stys via olika
transkriptions-
faktorer

Magsäck



Differentierar och
förnyas på ca 3
dagar

Parietalceller, avger saltsyra
Huvudceller (chief cells), avger pepsinogen
Enteroendokrina celler, avger hormoner
Yt- och halsceller, utsöndrar mucus

Tunntarm



Differentierar och
förnyas på ca 2-4
dagar

Enterocyter
Gobletceller/bägarceller
Panethceller (tunntarm)
Enteroendokrina celler
Tuftceller

Kolon

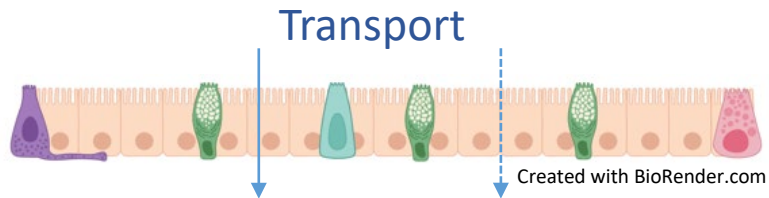


Differentierar
och förnyas på
ca 3-5 dagar

Enterocyter
Gobletceller/bägarceller
Enteroendokrina celler
Tuftceller
"Kryptbotten celler"

Epitelceller

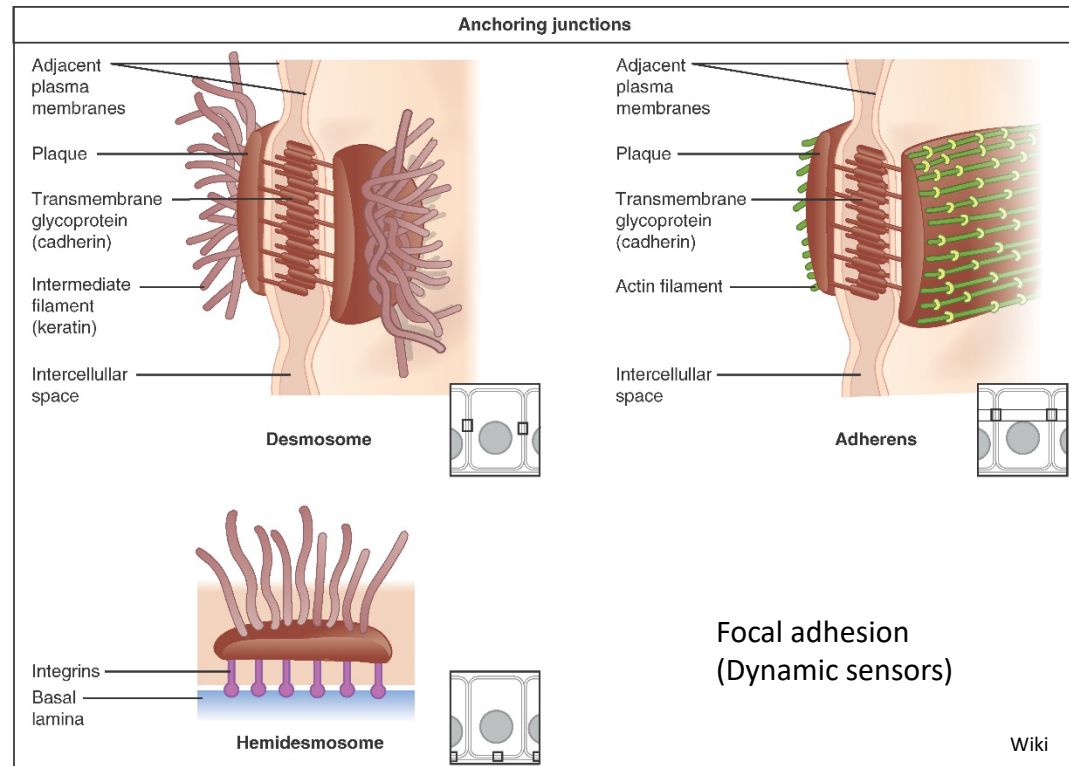
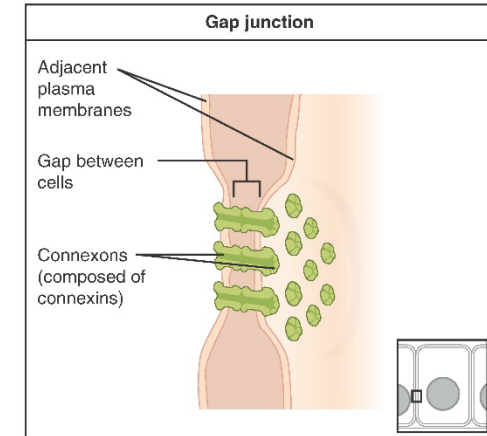
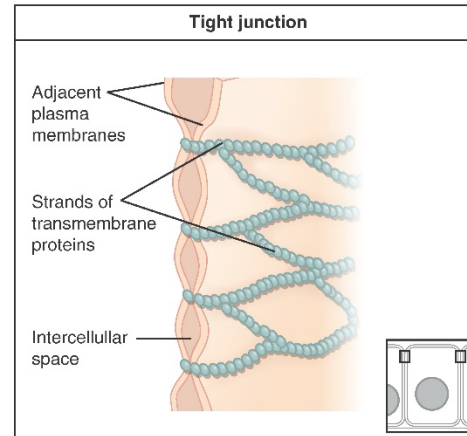
Ett stabilt och "tätt" cellager



Diffusion – hydrofoba molekyler

Transport – Hydrofila molekyler (transportörer)

Vatten och joner även paracellulärt

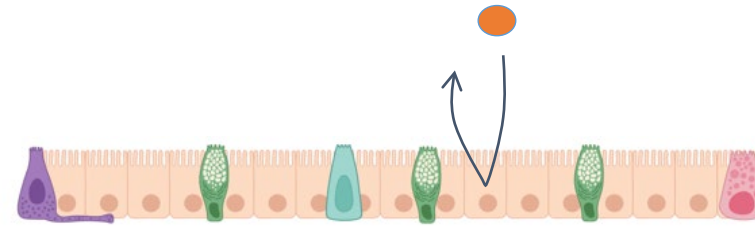


Efflux-transportörer

Eliminerar ämnen från slemhinnan till lumen för exkretion

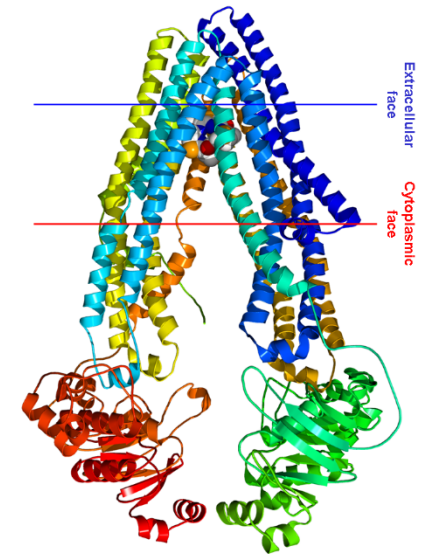
ABC (ATP binding cassette) transportörer
Transporterar ut upptagna oönskade ämnen
(hydrofoba ämnen som lätt absorberas)
Mer är 48 gener med olika lokalt uttryck

Även hydroxyleringring med hjälp av CYP
(Cytochrome P450) enzymer, som bidrar till
gallsyrasyntesen, gör xenobiotiska ämnen mer
vattenlösliga



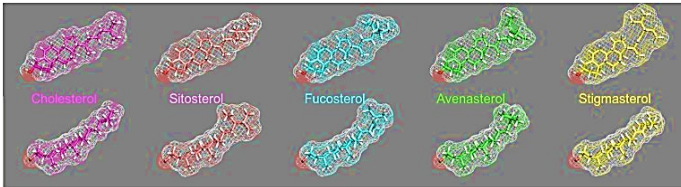
ABCB1 (P-glycoprotein) ATP-beroende drogefflux pump
för xenobiotiska ämnen med bred sustratspecificitet

Gene	Protein (alias)	Tissue	Drug substrate
ABCB1	MDR1/P-gp/ABCB1	Ubiquitously expressed Major: intestine, brain, liver, kidney	Digoxin, loperamide, berberine, irinotecan, doxorubicin, vinblastine, paclitaxel, fexofenadine, seliciclib



Ett exempel - sitosterol

Steroler
Kolesterol- djur
Sitosterol (fytosterol) - växter

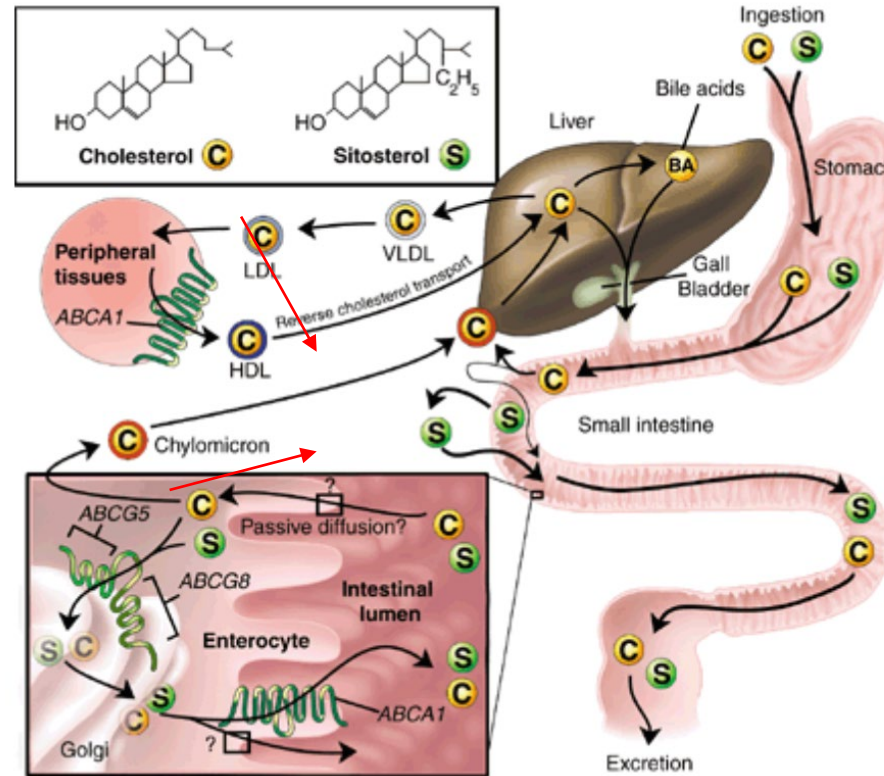


J Lipid Res. 2018 Jul;59(7):1103-1113. doi:
10.1194/jlr.R084244

Aktiviteten hos dessa ABC
transportörer regleras av gallsyror

An Absorbing Study of Cholesterol

Science 1 December 2000:
vol. 290 no. 5497 1709-1711



Ca 50% upptag av
kolesterol men 1%
av andra steroler

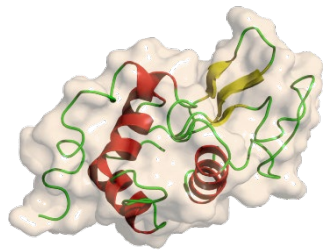
The human diet includes sterols from both animal and plant sources, such as cholesterol (C) and sitosterol (S), respectively. (**Bottom box**) Ingested sterols enter gut epithelial cells (enterocytes) through an unknown route, perhaps by passive diffusion. The ABCG5 and ABCG8 proteins unite to form heterodimeric transporters in the plasma membrane and intracellular membranes (such as those of the Golgi) of enterocytes. These active transporters preferentially transport plant sterols (but also some cholesterol) out of enterocytes into the gut lumen, thereby decreasing sterol absorption. ABCA1 may participate in this process. Consequently, only a small percentage of the plant sterols that enter enterocytes are absorbed by the body. (**Main figure**) Absorbed sterols are packaged into chylomicrons for transport to the liver. In the liver, cholesterol and plant sterols may be (i) transported to peripheral tissues by lipoproteins (very low density lipoproteins, VLDLs; and low density lipoproteins, LDLs); (ii) converted to bile acids (BA); or (iii) transported out of the liver into the bile for excretion. In peripheral tissues, the ABCA1 transporter delivers cholesterol to high density lipoproteins (HDLs) for transport back to the liver.

Mutationer i ABCG5/ABCG8
ger sitosterolemi

Kroppen utsöndrar skyddande och skadliga ämnen

- Saltsyra – Magsäck
- Bikarbonat – Duodenum
- Galla – Tunntarm
- Digestionsenzymer – Mun, magsäck, tarm
- Antimikrobiella molekyler – Mun, tarm
- Mucus - Mun, magsäck, tarm

Enzymer



Lysozym
-klyver peptidoglykan vilket
lyserar grampositiva bakterier

Peptider

(i) α -helix (LL-37)



(ii) Betaflak (HNP1)



(iii) Både α -helix
& betaflak (hBD1)



(iv) Varken α -helix eller
betaflak (KAMP-19)

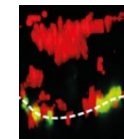


Olika strukturella grupper ger
bactericid funktion

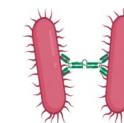
Bakterieaggregerande proteiner



HD6 bildar fångande nät



Lektinet Zg16 binder peptidoglykan



IgA binder bakterier

Muciner och mucus

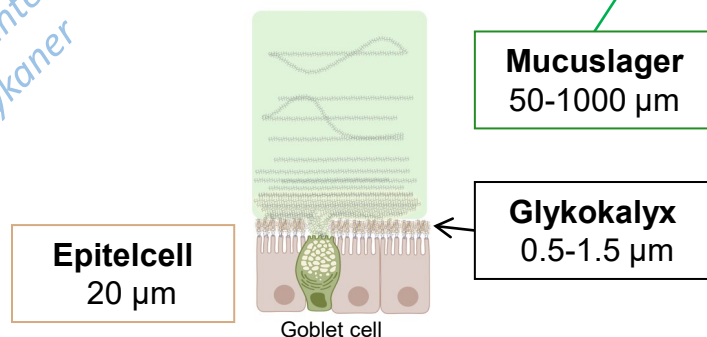
Mucus

>98% vatten, muciner och andra proteiner mm

Muciner

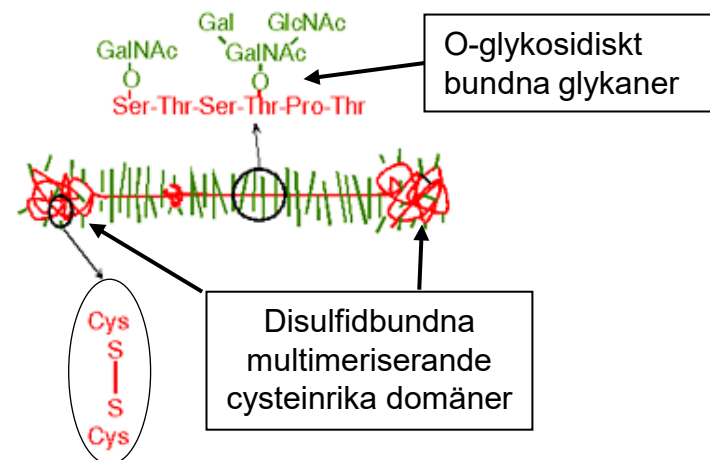
Stora glykoproteiner (>100 MDa), Tätt glykosylerade (upp till 80+% av massan) vilket ger gel-egenskaper

Muciner är inte proteoglykaner

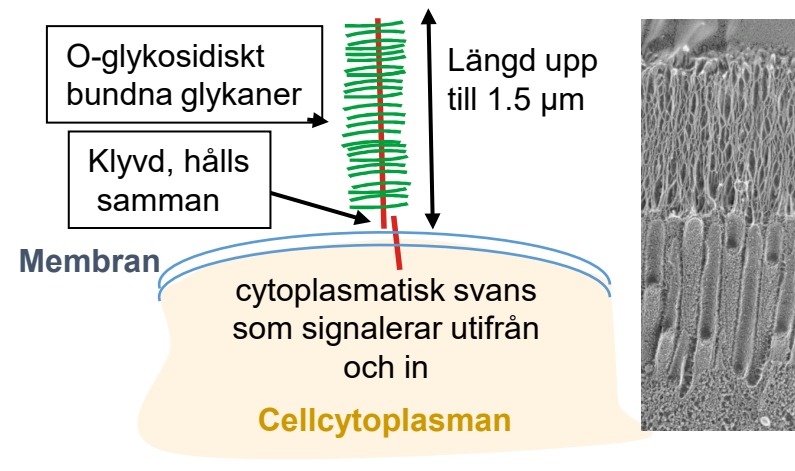


Glykosyleringen varierar med vävnad

Utsöndrade muciner bildar mucus

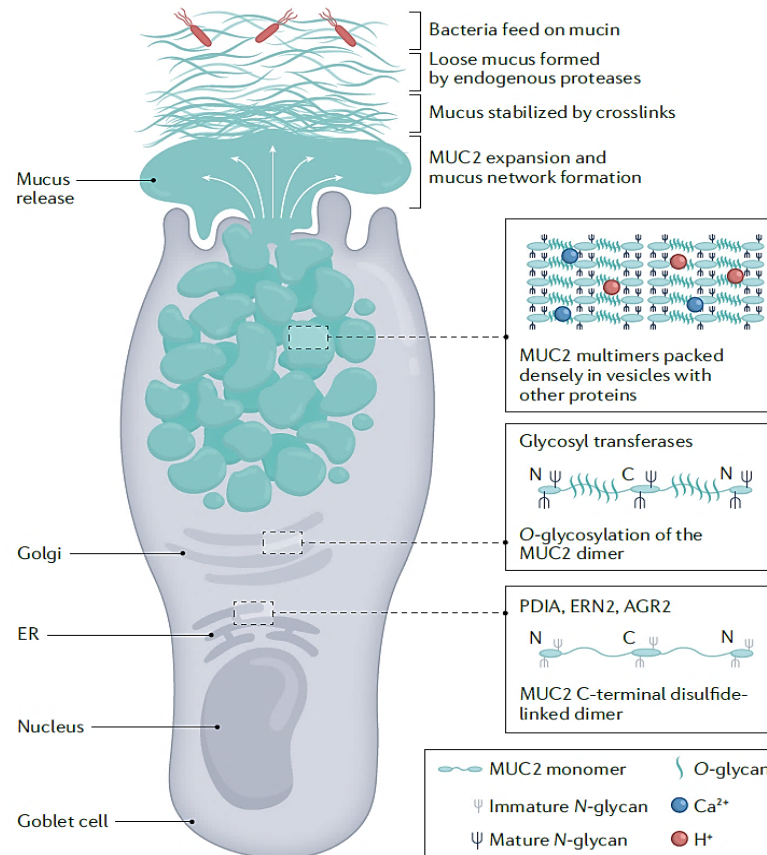
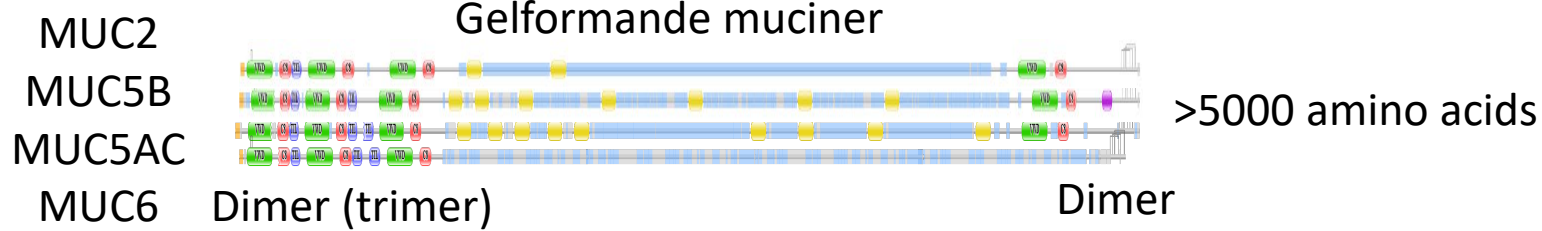


Transmembranösa muciner sitter på den apikala epitelytan (glykokalyx)



Diffusionsskydd och bindnigsyta

Biosyntes av gelformande muciner

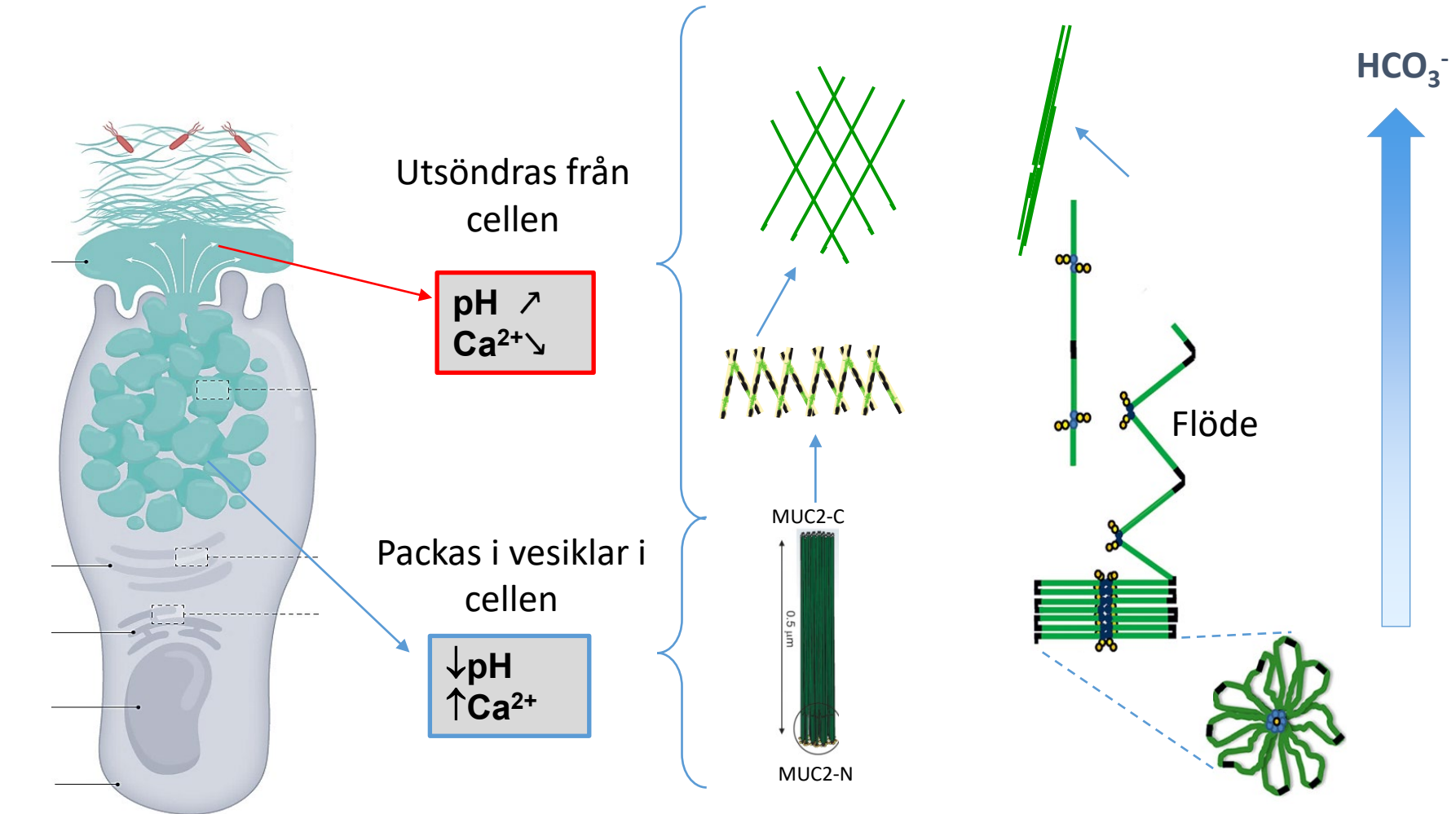


N-terminal dimerisering
(>100 MDa)

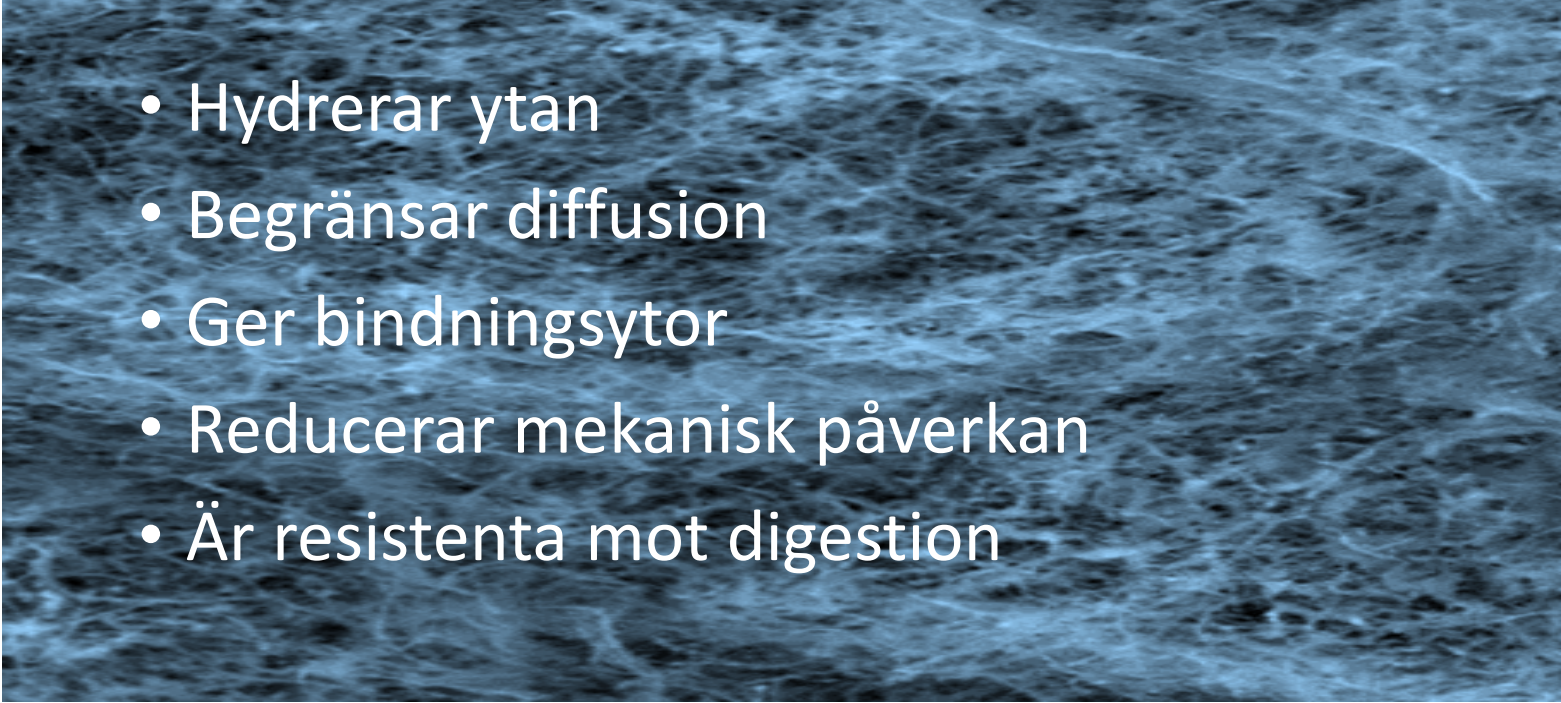
O-glykosylering (5MDa)

Veckning, C-terminal dimerisering,
N-glykosysering (1.2MDa)

Utsöndring av Muciner

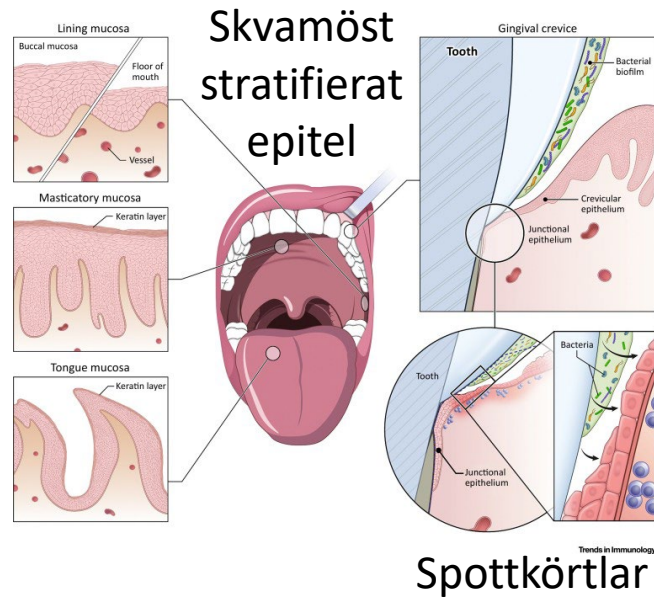


Muciner och mucus funktion

- 
- A microscopic image showing a dense, fibrous network of mucus, appearing as a complex web of light blue and white strands against a darker blue background. The fibers vary in thickness and are interconnected, forming a mesh-like structure.
- Hydrerar ytan
 - Begränsar diffusion
 - Ger bindningsytor
 - Reducerar mekanisk påverkan
 - Är resistent mot digestion

Mucuskydd i munnen

Serös saliv (stimulerad) och mukös saliv (konstant)
Sköljer, smörjer och hydrerar
Binder bakteriedödande molekyler (Lyz)
Binder bakterier
Sväljs ner



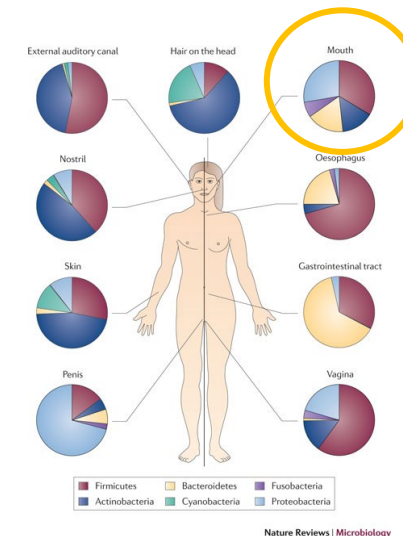
Trends in Immunology Volume 39, Issue 4, Pages 276-287 (April 2018) DOI: 10.1016/j.it.2017.08.005

Utsöndrade muciner:

MUC5B

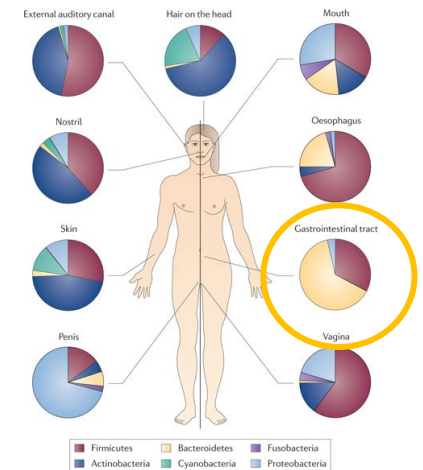
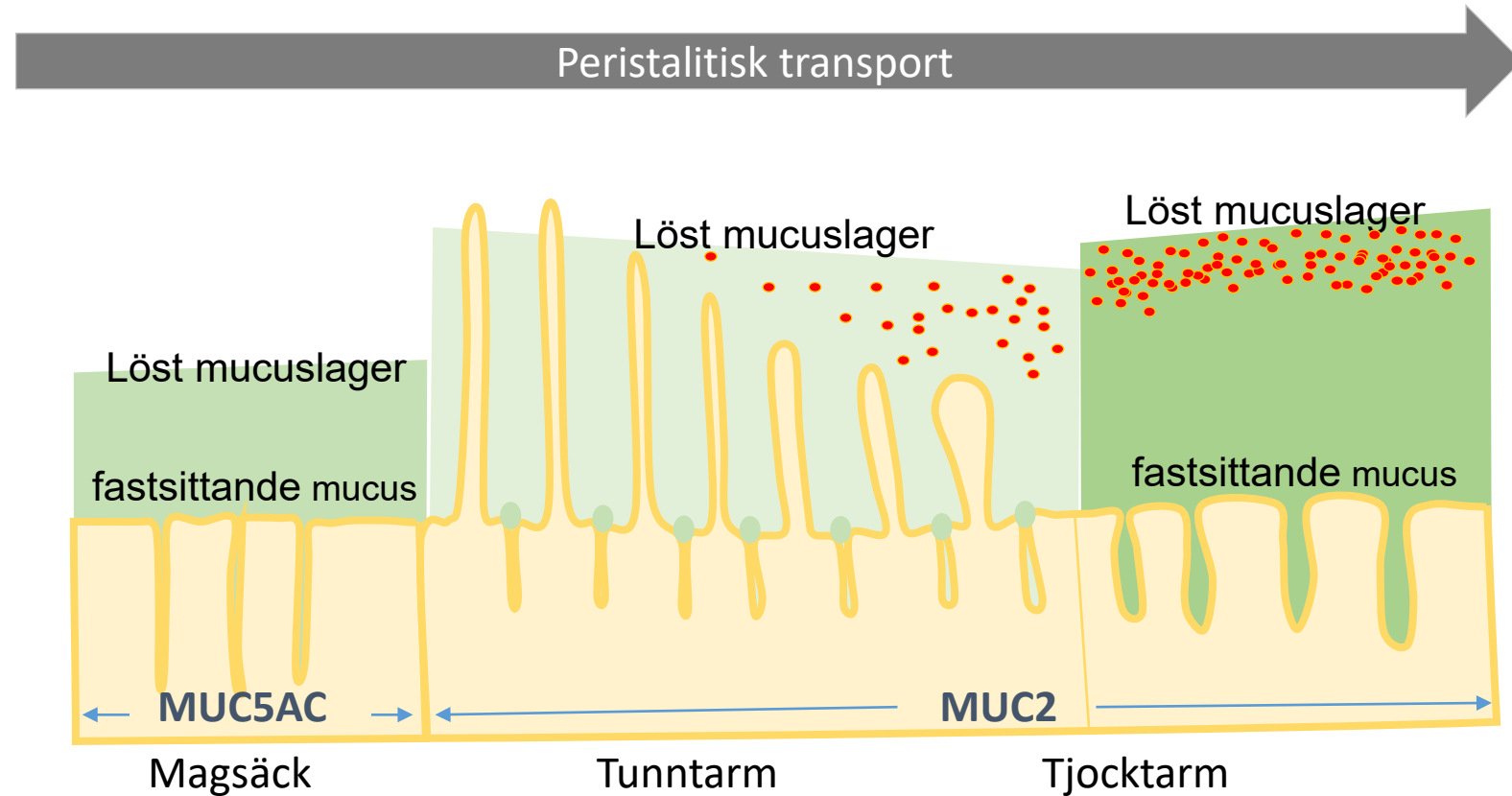


MUC7



Nature Reviews Microbiology, 2011, 9(4):279-90

Magtarmkanalens mucuslager



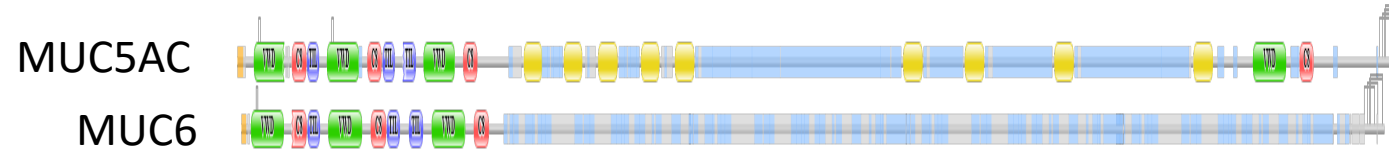
Nature Reviews | Microbiology
Nature Reviews Microbiology, 2011, 9(4):279-90

Mucuskydd i magsäcken

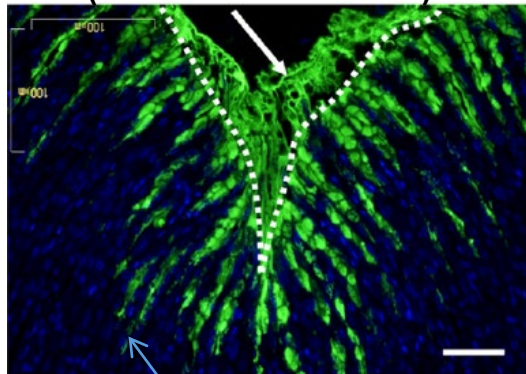
HCl (pH 1-2) – dödar bakterier, aktiverar pepsinogen, denaturerar proteiner
Stor mekanisk stress av födan mot slemhinnan

Skydd neutralisering och mucus

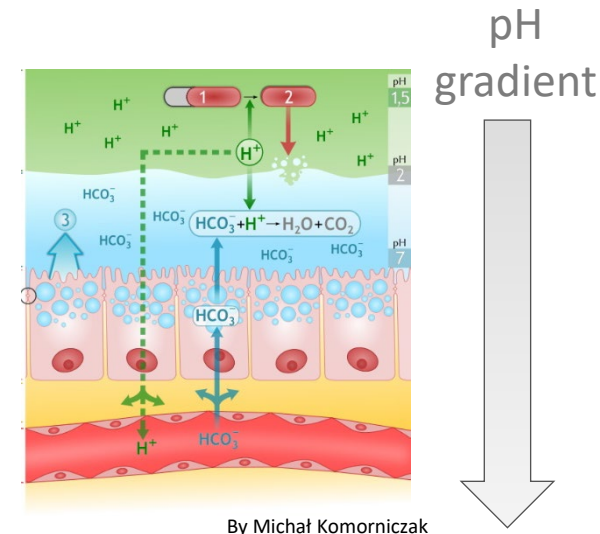
Det utsöndrade mucinet i magsäcken är MUC5AC (MUC6 i körtlar)



MUC5AC
(hårt fastsittande)



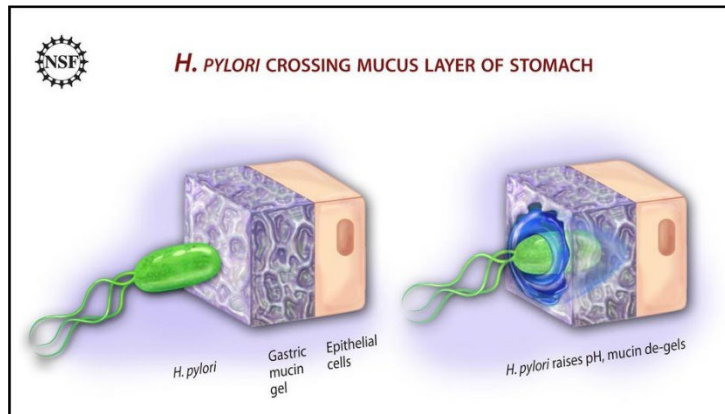
MUC6 (skydd mot syra?)



Mucus och infektioner i magsäcken

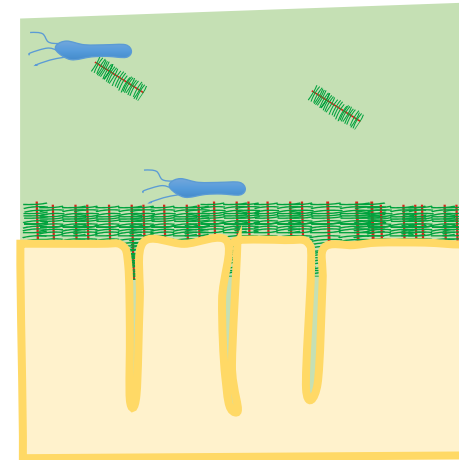
Inte så många patogener som klarar den sura miljön

Skapar en miljö som löser upp
mucuslagret
Motilitet ger penetration



(Zina Deretsky, National Science Foundation)

Muciner (lösliga) som lockbete för
att minska infektion



Mucuskydd i tunntarmen

Mucus bildar en diffusionsbarriär

Stora molekyler passerar inte lika lätt
(enzymer, proteiner, bakterier, etc.)

Små molekyler passerar lättare
(aminosyror, små sackarider, etc.)

Antibakteriella molekyler framför allt från
Panetceller ansamlas i mucus (gradient)

Mucus fångar och transporterar

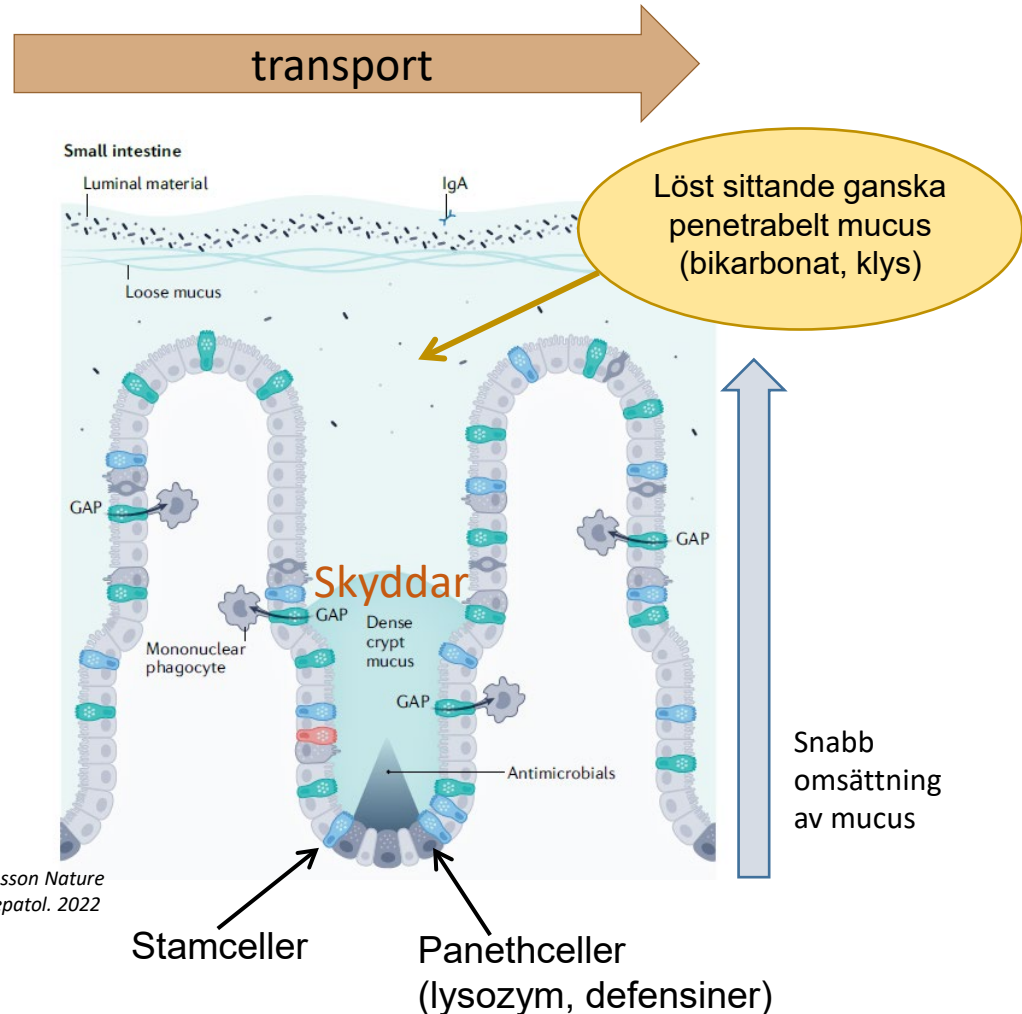
Binder upp ämnen i lumen

Mucus sitter inte fast (transporteras lätt)

Skölja (CFTR) och peristaltik

Hydrerar och minskar mekaniska skador

Magsäckstömmning (föda, syra),
pancreasenzym, galla, bakterier distalt.



Olika sorters gobletceller

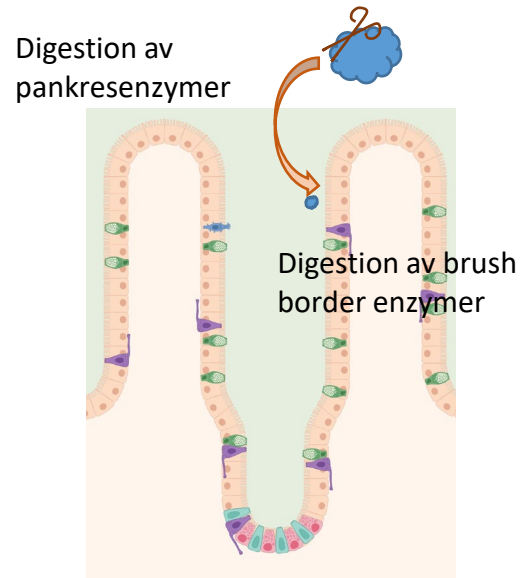
Skydd mot digestionsenzymerna

Bukspott och galla i duodenum

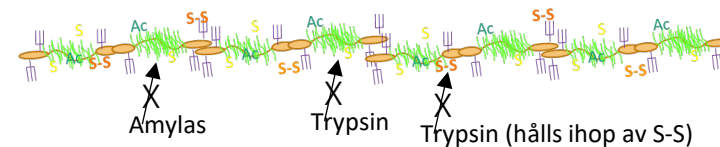
Syran neutraliseras av bikarbonat från pankreas och Brunners körtlar

Enzymatiskt skydd initialt genom att utsöndra proenzymmer och proteasinhibitorer

Mucus är relativt genomsläppligt vilket kan separera luminal och epitelial digestion



MUC2 gelen bryts ej ner av egna matsmältningsenzymer
Skyddad av kolhydratkedjor som ej kan brytas ner
Tätt sammanhållna delar med mycket disulfidbindningar
Klyvningssite specifika för pankreasproteaser är inte åtkomliga



Mucus påverkas lite av gallsalterna (om fria) men bryts inte ner

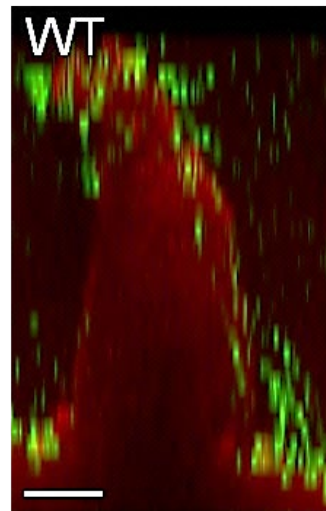
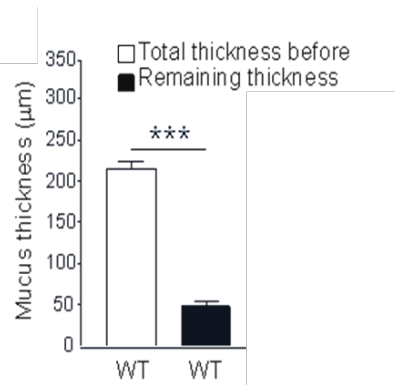
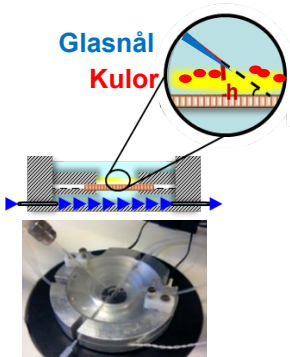
Mucuskydd i tunntarmen, bevis...

Mucus i
tunntarmen sitter
inte fast....

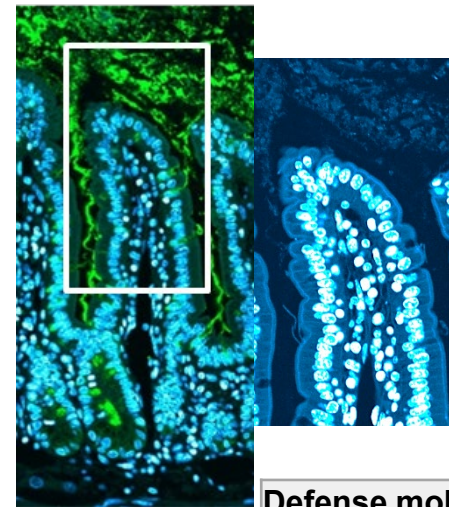
.... är ganska
genomsläppligt,

.... innehåller
antimikrobiella
molekyler,

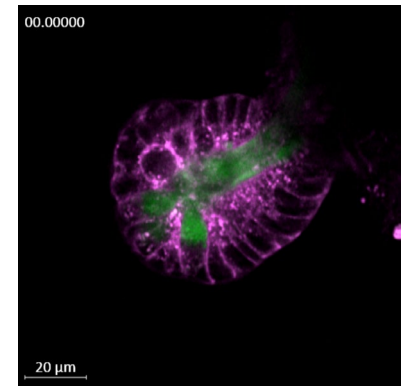
....och kan
stimuleras att
sköljas bort



2µm Beads
Epitel (villus)



MUC2 DNA



Defense molecules

Defa-rs1;Defcr-rs1

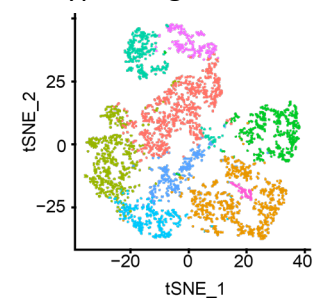
Defa20;Defcr20

Ang4

Pap;Pap1;Reg3b

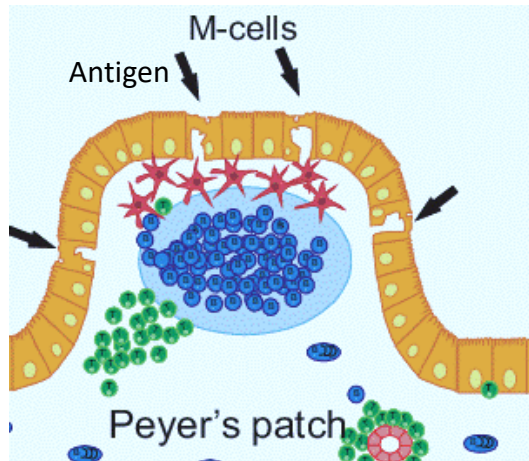
Lysozyme

mRNA uttrycket visar olika
typer av goblet celler

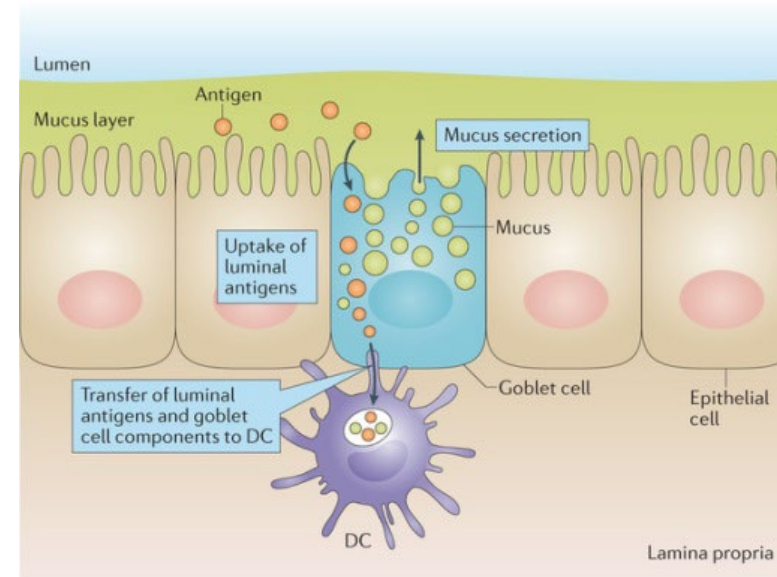


Antigenupptag för tolerans

Upptag via M celler i
Peyers plack

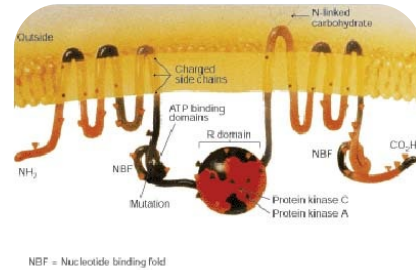


Upptag via GAP
(goblet cell antigen passage)
Levererar antigen till antigen
presenterande celler



Mucusdefekter vid sjukdom

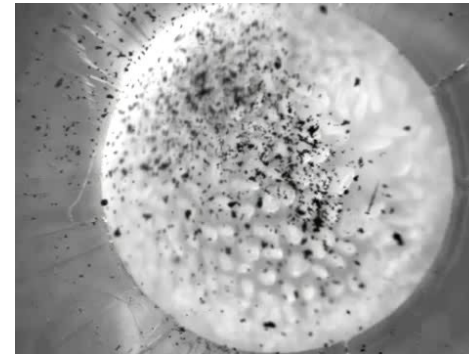
Bikarbonat är nödvändigt för normal frisättning och expansion av mucus
Transporteras av CFTR



Cystisk fibros

Ärftlig (recessiv, 1/30 bärare)
Icke fungerande CFTR kanal
CFTR (klorid och bikarbonat kanal)

Svårast symptom från lungor
men även tunntarmen och pankreas är
påverkad med tjockt mucus

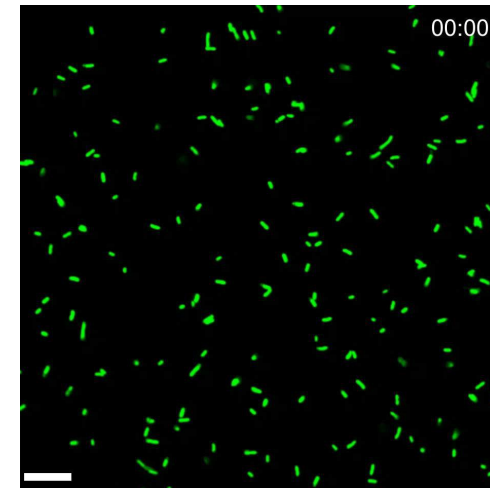


Cftr finns i apikalmembranet hos
celler i kryptan samt i vissa celler
på villi

Mucus och infektion

Patogener som infekterar tunntarmen tar sig igenom mucusskyddet och kan utnyttja tunntarmen för upptag

- De har utvecklat sätt att ta sig förbi mucusbarriären:
- Motilitet "simma" i mucus är viktigt i tunntarmen för att nå epitelytan.
- Nedbrytning (specifika proteaser) av mucus hjälper till för att nå cellytan
- Patogener kan "kidnappa" upptagsförmågan hos gobletcellerna



Nature Communications volume 6,
Article number: 8292 (2015)
doi:10.1038/ncomms9292

Mucuskydd i tjocktarmen

Mucus skyddar slemhinnan

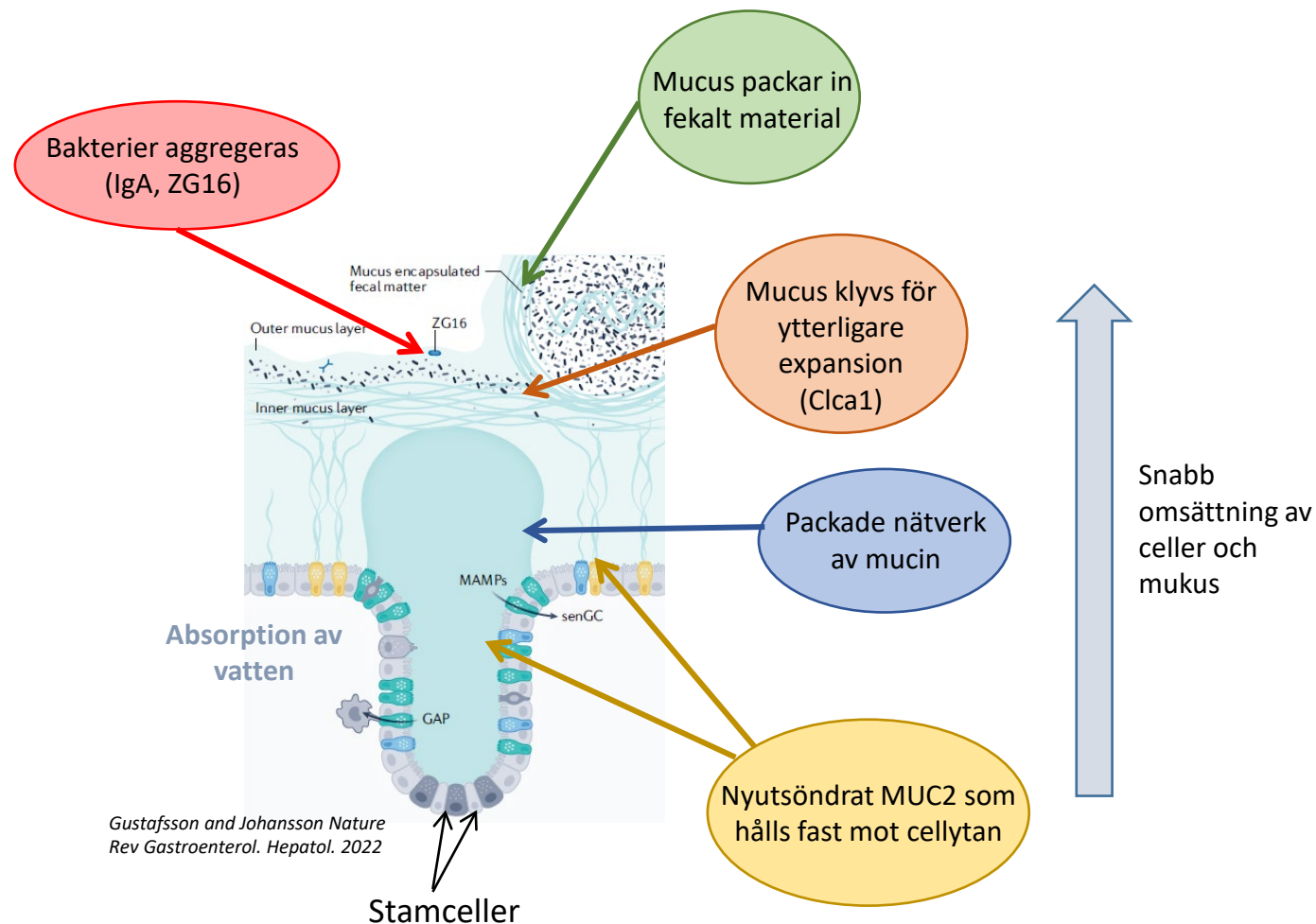
Hydrerar, håller jonbalans och pH
Minskar mekaniska skador eftersom det klär in torrare fekalt material

Mucus bildar en barriär

MUC2 bildar en tät barriär som skyddar mot bakterier i lumen
Bakterierna hålls på avstånd från cellytan

Mucus utgör en gynnsam miljö för bakterier

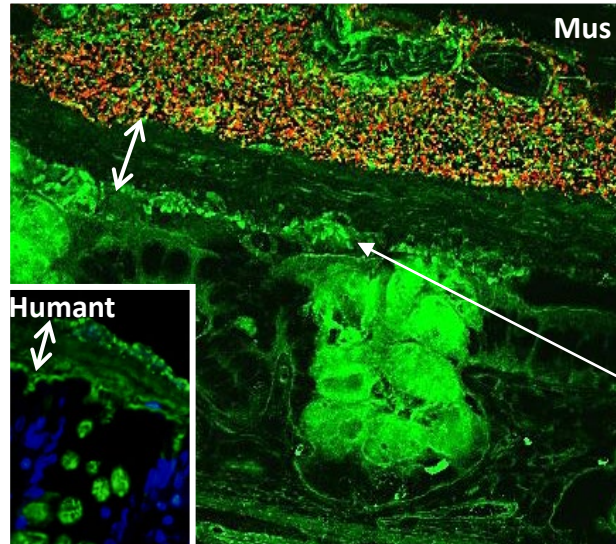
Digerera mucinglykanerna som ger energi åt både bakterierna och värden



Olika sorters gobletceller

Mucuskydd i tjocktarmen, bevis

Mucus håller bakterier (och kulor i storlek av bakterier) på avstånd från cellytan



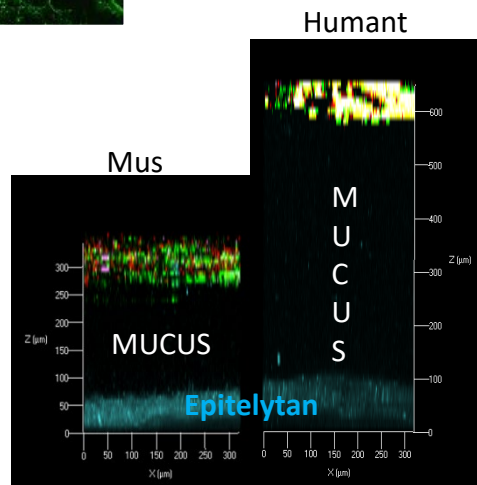
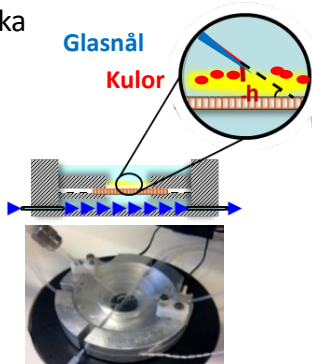
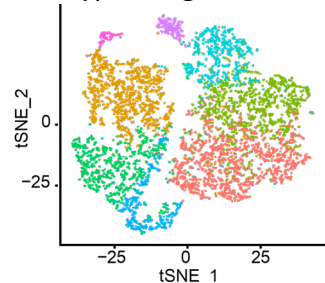
MUC2 Bakterier DNA

Löst mucus
Mucus med bakterier
(faeces)

Skyddande mucuslager
Kompakt mucus nästan
utan bakterier

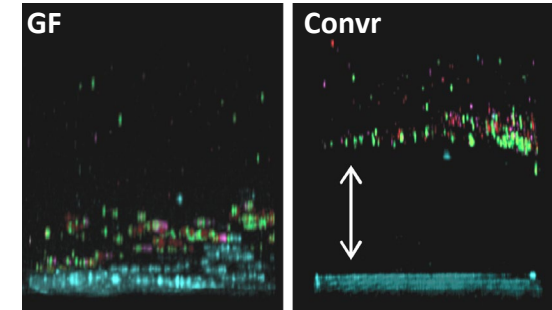
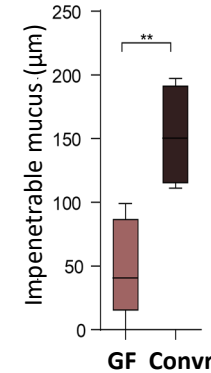
Nyutsöndrat mucus
Ej fullt expanderat

mRNA uttrycket visar olika typer av goblet celler



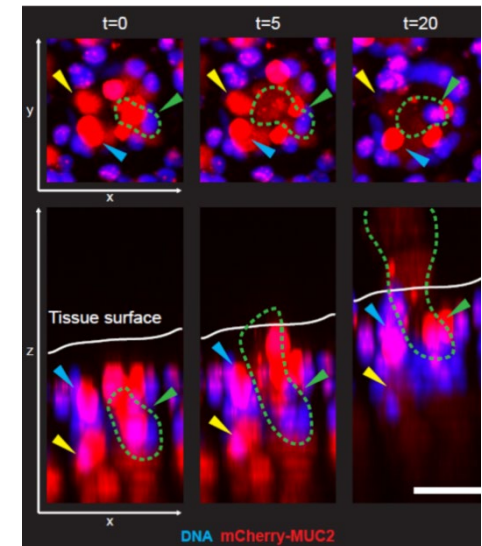
Fluorescenta kulor

Bakterier stimulerar ett bra mucuskydd



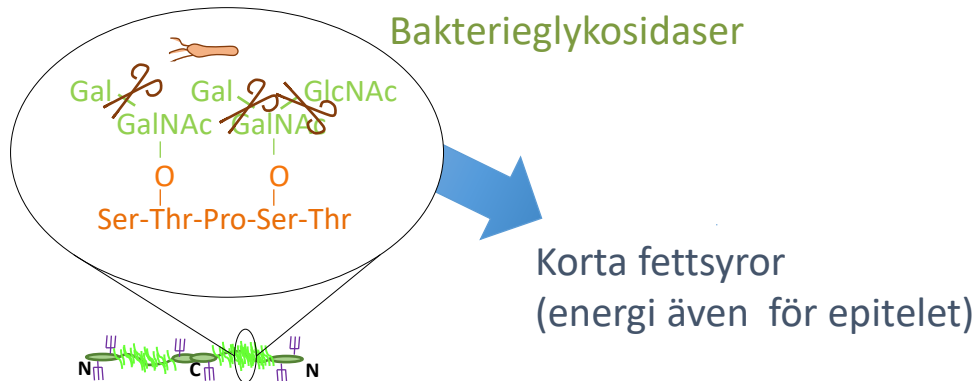
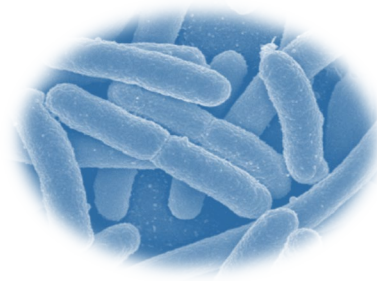
0.5 μm beads 2 μm beads
1 μm beads Tissue

Vaktpostceller känner av om bakterier kommer nära (reagerar på ämnen som LPS, vilket stimulerar mucusutsöndring)



Bakterier i tarmen

Bakterierna kan även bryta ner mucinglykaner (inte bara fibrer)

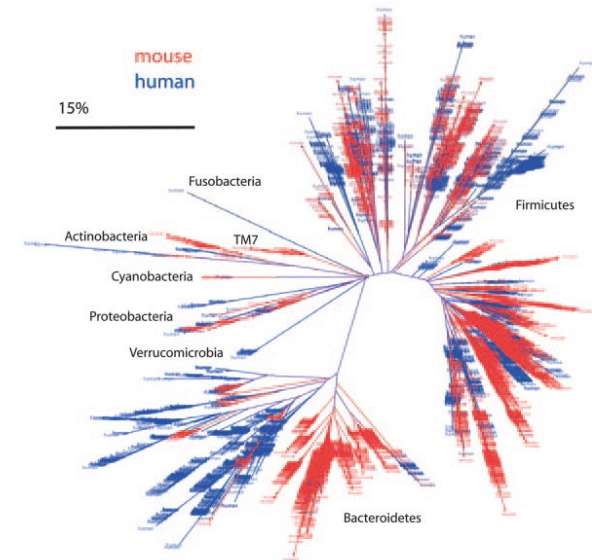


Bakterieproteaser kommer till sist åt proteinkedjan

- Expanderat mucinnätverk släpper in bakterier
- Mucinglykaner som bindningsytor (selektion?)
- Nedbrytning av kolhydratkedjorna (en monosackarid åt gången)
- Bakterierna gör korta fettsyror som levereras tillbaka till epitelet

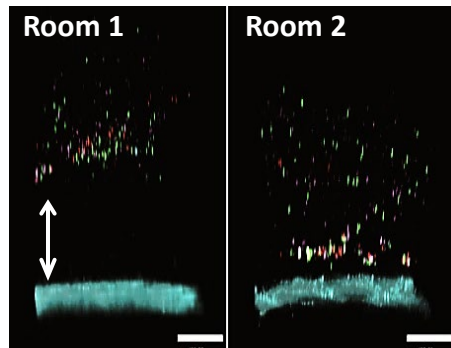
Bakterier

- Bryter ner fibrer (muciner)
- Bildar vitamin K och B
- Dekonjugerar gallsyror



Normalfloran med anaeroba bakterier
70% går ej odla (NGS av 16S rDNA eller helgenom)

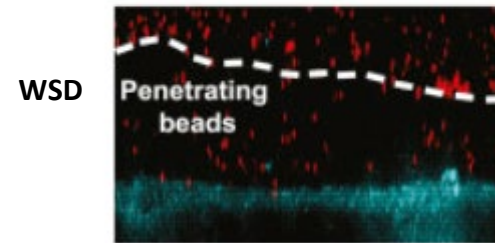
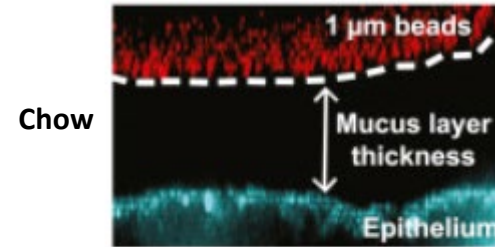
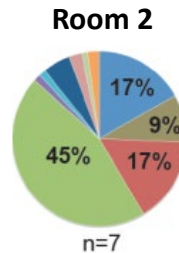
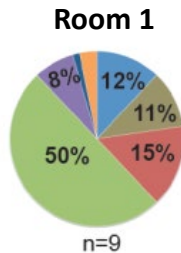
Mucuskyddet påverkas av mikrobiotan (och födan)



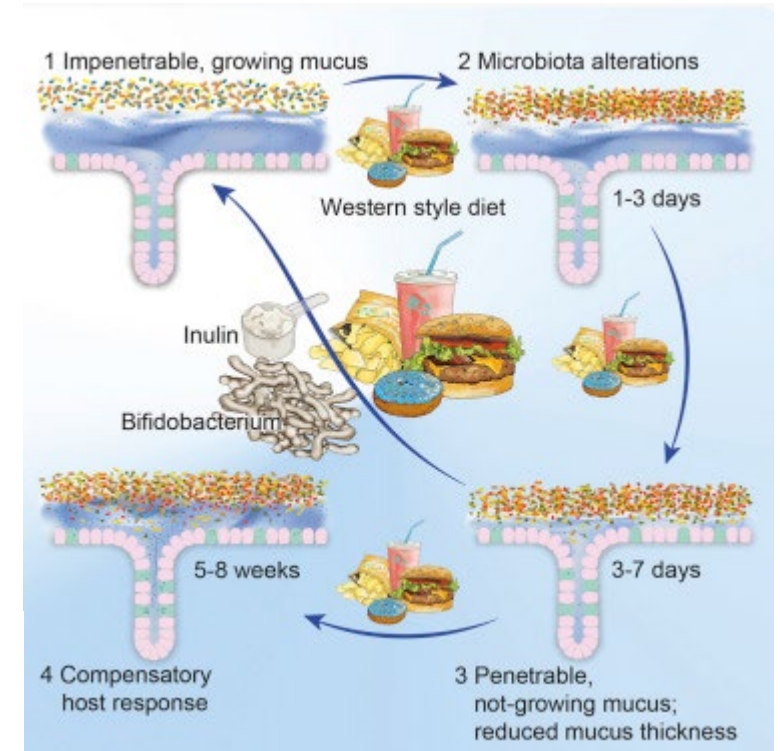
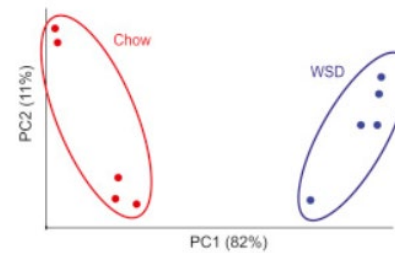
0.5 μm beads
1 μm beads
2 μm beads
Epitel

Class

- Bacteroidia
- Deferribacteres
- Bacilli
- Clostridia
- Erysipelotrichi
- Alphaproteobacteria
- Betaproteobacteria
- Epsilonproteobacteria
- Gammaaproteobacteria
- Classes represented in <1%

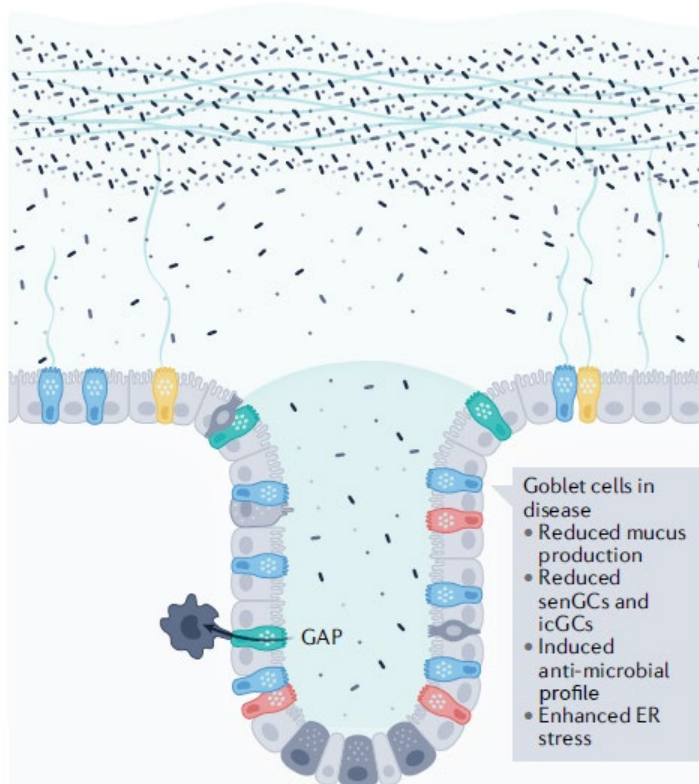


Microbiota



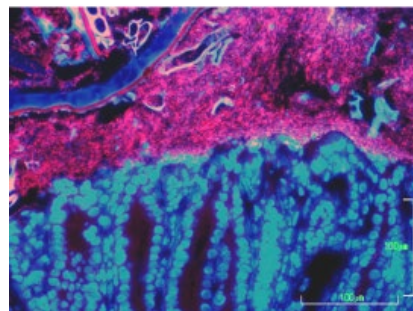
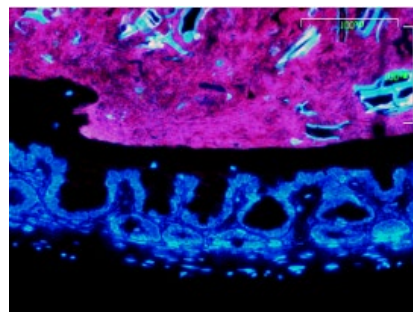
Mucusdefekter vid sjukdom

Colitis



Gustafsson and Johansson *Nature Rev Gastroenterol. Hepatol.* 2022

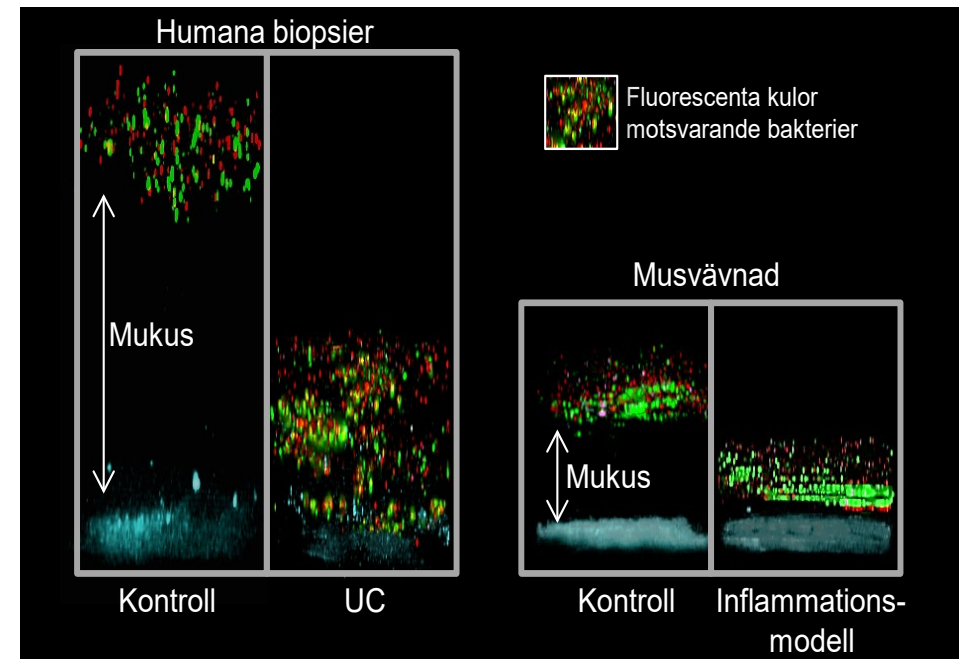
Avsaknad av MUC2 (mus)



Bakterier i direkt kontakt med epitelet

→ Stimulerar immunsystemet

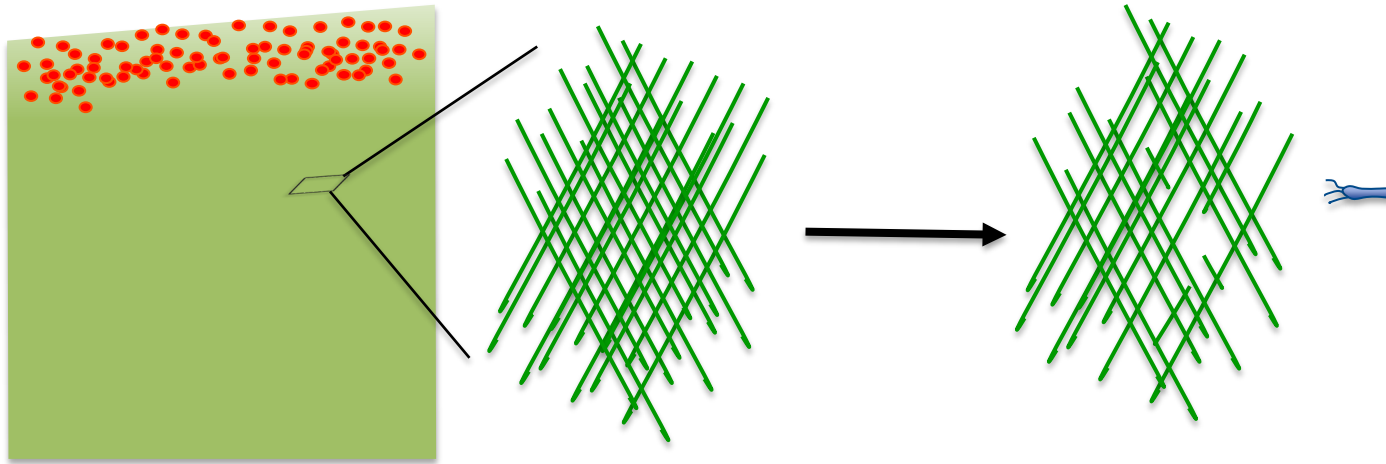
→ Inflammation
Senare cancer



Även defekter hos olika gobletceller!

Patogener i tjocktarmen

- De har utvecklat sätt att ta sig förbi mucusbarriären.
- Nedbrytning (specifika proteaser) av mucus är avgörande för att nå cellytan i tjocktarmen.
- Motilitet hjälper också till.





GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Frågor

Malin Johansson, Professor
Institutionen för Biomedicin
malin.johansson@medkem.gu.se