

Roman Gondko, Sławomir Jerzewski, Bronisław Słomiany, Amalia Słomiany

SKŁADNIKI ŚLUZU ŻOŁĄDKOWEGO

Niniejsza praca prezentuje wyniki badań dotyczące śluzu żołądka. Śluz jest lepka wydzielina pochodzenia egzokrynowego, pokrywająca nabłonek układu pokarmowego, rozrodczego i oddechowego ssaków. W skład śluzu wchodzi białka, wśród których najistotniejsze znaczenie ma silnie glikozylowana glikoproteina o M. cz. 2000 kDa, zwana mucyną, lipidy oraz woda i elektrolity. W pracy omówiono skład śluzu żołądka, budowę i strukturę mucyny, wzajemne relacje pomiędzy składnikami śluzu oraz jego znaczenie fizjologiczne.

1. WSTĘP

Śluz jest wydzieliną gruczołów egzokrynowych, pokrywającą nabłonek układu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego ssaków. Wydzielina ta jest mieszaniną białek prostych, glikoprotein i lipidów, tworząc żel o dużej lepkości, wysycony wodą i elektrolitami. Wśród wielorakich funkcji śluzu wymienić należy: zwilżanie powierzchni nabłonka, ochronę przed nadmiernym odpływem wody, interakcje z czynnikami bakteryjnymi i wirusowymi, wiązanie kationów, a w szczególności ochronę nabłonka przewodu pokarmowego przed działaniem kwasu solnego i enzymów proteolitycznych oraz uszkodzeniami mechanicznymi. Głównym składnikiem śluzu, warunkującym ww. funkcje, jest wysokocząsteczkowy polimer białkowy – glikoproteina śluzu, zwana mucyną. Nadaje ona śluzowi charakterystyczne właściwości lepkoelastyczne, stanowiąc podstawowy składnik bariery ochronnej w przewodzie pokarmowym. Prawidłowe działanie biologiczne wydzieliny, jaką jest śluz, uwarunkowane jest także obecnością innych składników, tj. albuminy i wydzielniczej IgA czy lipidów związanych kowalencyjnie lub hydrofobowo z glikoproteina śluzu [4, 11, 20, 23, 27, 35].

2. SKŁAD ŚLUZU ŻOŁĄDKA

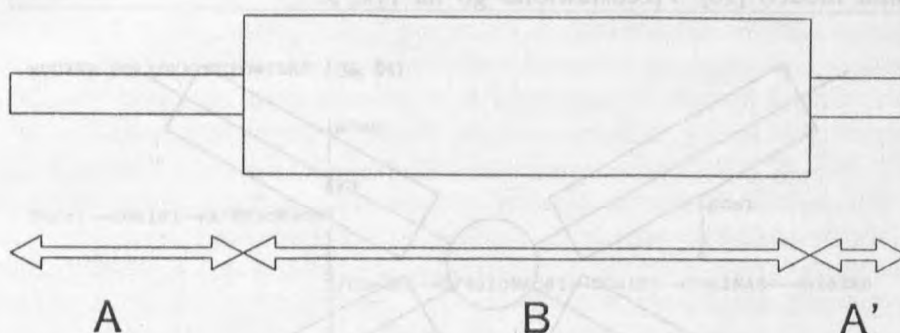
Lepka warstwa śluzu silnie przylegająca do powierzchni nabłonka przewodu pokarmowego nie jest jednorodna, lecz stanowi heterogenną mieszaninę białek prostych, glikoprotein i lipidów, wysyconą wodą i elektrolitami. Składniki organiczne stanowią 5–10% masy śluzu i pochodzą z trzech źródeł: wydzieliny gruczołów wydzielniczych, z surowicy, z której dostały się do śluzu w procesie przesiąkania oraz ze złuszczaających się komórek nabłonka. Składnikami śluzu pochodzącymi z gruczołów wydzielniczych są: glikoproteina śluzu – mucyna, gliceroglikolipidy, wydzielnicza IgA i inne białka, w tym białko wiążące witaminę B₁₂ i pepsyna. W procesie przesiąkania do śluzu przedostają się glikoproteiny, albumina oraz lipoproteiny. Ze złuszczaających się komórek nabłonka pochodzą glikoproteiny błonowe, glikosfingolipidy i fosfolipidy. Porównawcze badania składu śluzu z powierzchni nabłonka i znajdującego się wewnątrz gruczołów wydzielniczych wykazały, że śluz wewnątrzgruczołowy jest bogatszy w lipidy i węglowodany, natomiast wydzielony ma większą zawartość białka. I tak śluz z powierzchni nabłonka żołądka zawiera 70% białka, 14% węglowodanów i 16% lipidów, natomiast skład śluzu wewnątrzgruczołowego przedstawia się następująco: 60% białka, 18% węglowodanów i 22% lipidów [43].

3. STRUKTURA MUCYNY

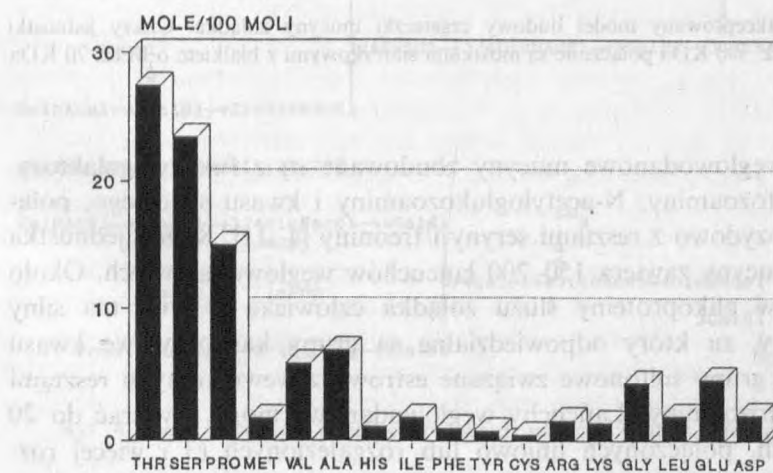
Glikoproteina śluzu – mucyna – jest głównym składnikiem śluzu zarówno powierzchniowego, jak i wewnątrzgruczołowego, stanowiąc 30–40% jego suchej masy. Zawiera ona 70–80% węglowodanów, 20–30% białka oraz 0,3–0,4% kowalencyjnie związanych kwasów tłuszczowych [4, 9, 43]. Białko to jest wysokocząsteczkowym polimerem o M. cz. 200 KDa, zbudowanym z czterech jednostek podstawowych. Degradacja proteolityczna mucyny prowadzi do otrzymania podstawowej jednostki strukturalnej tej glikoproteiny. Jest nią silnie glikozyłowany rdzeń białkowy złożony z 800 aminokwasów. Około 63% rdzenia jest glikozyłowane wiązaniem 0-glikozydowym pomiędzy N-acetylogalaktozaminą a grupami hydroksylowymi seryny i treoniny. Pozostała część rdzenia tworzy region nieglikozyłowany, szczególnie wrażliwy na działanie enzymów proteolitycznych. Tymczasem część glikozyłowana nie ulega proteolizie [1].

Uwzględniając fakt, iż enzymy proteolityczne naruszyły rdzeń od C-końca, przyjmuje się istnienie w nim tylko jednego regionu nieglikozyłowanego (bottle brush model) [32]. Sugeruje się też obecność w rdzeniu dwóch regionów nieglikozyłowanych (rolling pik model). Za obecnością dwóch nierównej

długości regionów nieglikozylowanych przemawiają badania z użyciem znaczników spinowych. Powszechnie przyjęty model jednostki podstawowej przedstawiono na rys. 1. Rdzeń białkowy zawiera 18 reszt cysteiny, z których 16 zlokalizowanych jest w regionie nieglikozylowanym. W części nieglikozylowanej stwierdzono też dużą ilość kwasu asparaginowego i glutaminowego [33]. Połowę aminokwasów regionu glikozylowanego stanowią seryna i treonina. Występuje tu również w stosunkowo dużej ilości prolina. Procentowy skład aminokwasowy rdzenia białkowego przedstawiono na rys. 2.

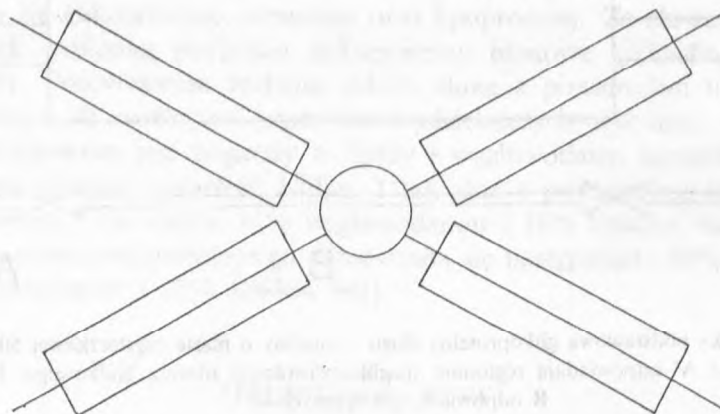


Rys. 1. Jednostka podstawowa glikoproteiny śluzu – mucyny o masie cząsteczkowej 500 KDa. Odcinek A oraz A' odpowiadają regionom nieglikozylowanym rdzenia białkowego. Odcinek B odpowiada glikopeptydowi



Rys. 2. Procentowy skład aminokwasowy rdzenia białkowego

Degradacja proteolityczna mucyny doprowadziła do uwolnienia czterech polipeptydów o M.cz. 500 KDa i strawienia regionów nieglikozylowanych. Tymczasem po redukcji mostków dwusiarczkowych obok łańcuchów polipeptydowych o M.cz. 500 KDa, pojawiło się białko o M.cz. 70 KDa [4, 5, 9]. Badania mucyn z użyciem sond fluorescencyjnych wykazały, że większość miejsc wiążących znacznik znajdowało się w centrum cząsteczki i były one dostępne dopiero po redukcji mostków dwusiarczkowych [12]. Analiza rentgenograficzna mucyny dowiodła, że cztery jednostki strukturalne glikoproteiny (500 KDa) umieszczone są przestrzennie na obwodzie i połączone z białkiem o M.cz. 70 KDa, rotując względem siebie o kąt 120° . Jest to „model wiatraka” (windmill model) [10]. Przedstawiono go na rys. 3.



Rys. 3. Obecnie akceptowany model budowy cząsteczki mucyny żołądka. Cztery jednostki podstawowe o M.cz. 500 KDa połączone są mostkami siarczkowymi z białkiem o M.cz. 70 KDa

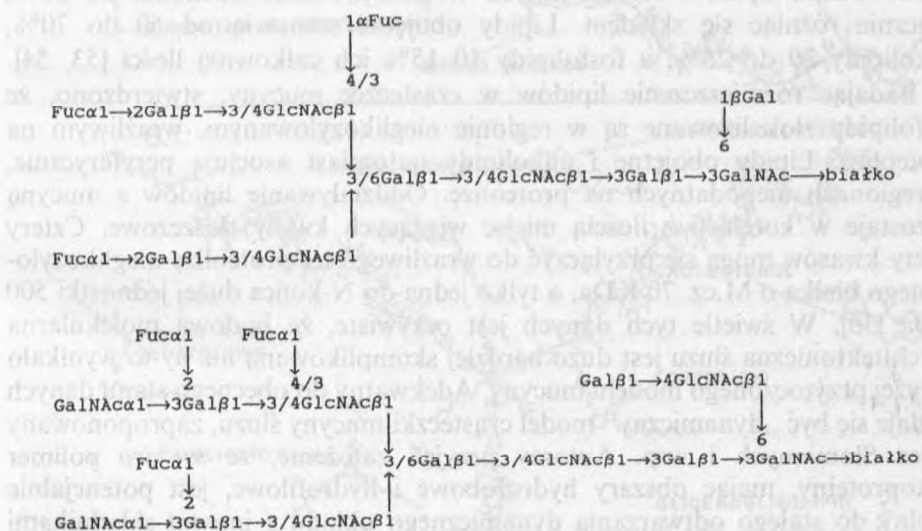
Łańcuchy węglowodanowe mucyny zbudowane są z fukozy, galaktozy, N-acetylogalaktozamin, N-acetyloglukozamin i kwasu siałowego, połączonych 0-glikozydowo z resztami seryny i treoniny [4, 11]. Każda jednostka podstawowa mucyny zawiera 150–200 łańcuchów węglowodanowych. Około 25% łańcuchów glikoproteiny śluzu żołądka człowieka i świni ma silny ładunek ujemny, za który odpowiedzialne są grupy karboksylowe kwasu siałowego oraz grupy sulfonowe związane estrowo z wewnętrznymi resztami N-acetylogalaktozamin. Łańcuchy węglowodanowe mogą zawierać do 20 reszt cukrowych, połączonych liniowo lub rozgałęzionych (3 i więcej rozgałęzień) [36, 51]. Skład procentowy cukrów zestawiono w tab. 1, a ich budowę przedstawiono na rys. 4.

Tabela I

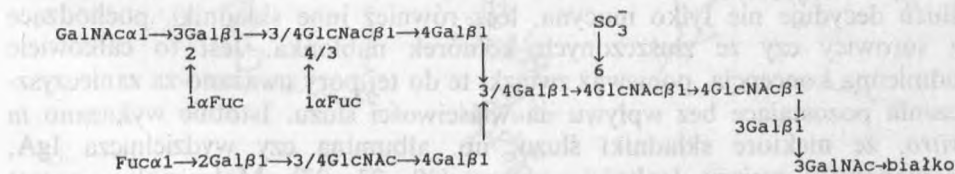
Skład procentowy cukrów mucyny żołądka człowieka i świni

Węglowodany % suchej masy mucyny	Żołądek świni [2]	Żołądek człowieka [31]
1. Galaktoza	25,4	27,1
2. Fukoza	14,6	16,1
3. N-Acetylo-Glukozoamina	29,5	26,4
4. N-Acetylo-Galaktozoamina	11,0	11,0
5. Kwas sialowy	2,5	2,5
6. Estry sulfonowe	3,2	7,0

MUCYNA ŻOŁĄDKA CZŁOWIEKA [36, 54]



MUCYNA ŻOŁĄDKA ŚWINI [27, 28]



Rys. 4. Typy łańcuchów oligosacharydowych mucyny żołądka człowieka i świni

Ponadto mucyna zawiera związane estrowo z częścią białkową kwasy: palmitynowy, stearynowy, mirystynowy i oleinowy [35].

4. ORGANIZACJA ŚLUZU

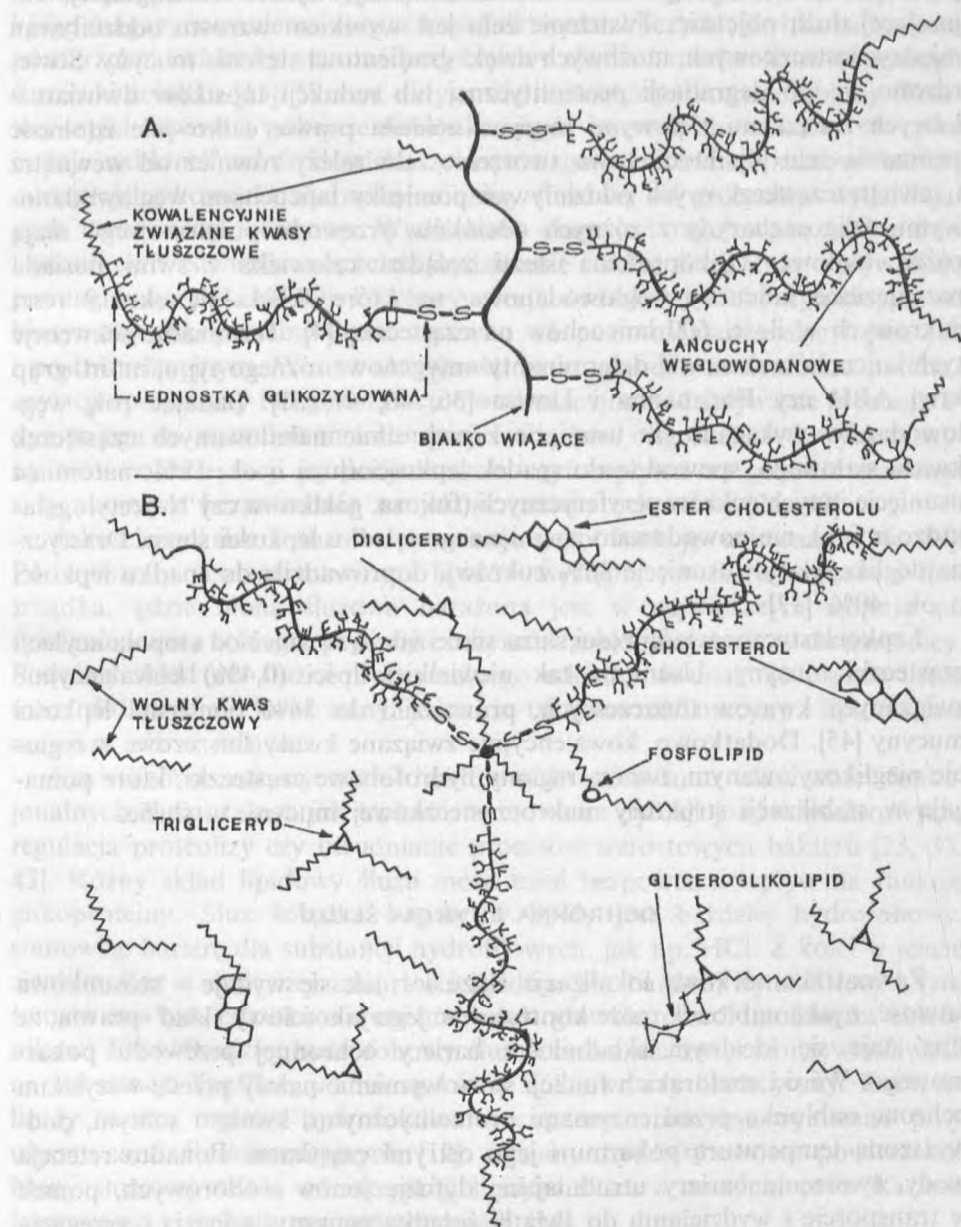
Śluz pokrywa nabłonek żołądka ciągłą warstwą o grubości od 50 do 400 μm , wykazując szereg właściwości mezomorficznych [6, 10]. *In vivo* śluz funkcjonuje w formie żelu, zawdzięczając taką konsystencję niekowalencyjnym oddziaływaniom pomiędzy cząsteczkami glikoproteiny. Natomiast jego właściwości lepkoelastyczne związane są z polimeryczną strukturą mucyny.

Do niedawna badania śluzu koncentrowały się głównie na mucynie, uwzględniając w niewielkim stopniu inne składniki śluzu, mające – jak się okazało – znaczny wpływ na jego właściwości fizykochemiczne. Dotyczy to w szczególności lipidów [43, 48]. W wydzielinie śluzówki żołądka stwierdzono obecność lipidów zasocjowanych z mucyną hydrofobowo. Wykryto również kowalencyjnie związane kwasy tłuszczowe, stanowiące 0,3–0,4% masy polimeru. Udział lipidów zasocjowanych w glikoproteinie dochodzi do 20%, znacznie różniąc się składem. Lipidy obojętne stanowią od 50 do 70%, glikolipidy 20 do 25%, a fosfolipidy 10–15% ich całkowitej ilości [53, 54].

Badając rozmieszczenie lipidów w cząsteczce mucyny, stwierdzono, że fosfolipidy zlokalizowane są w regionie nieglikozylowanym, wrażliwym na proteolizę. Lipidy obojętne i glikolipidy natomiast asocjują peryferycznie, w regionach niepodatnych na proteolizę. Oddziaływanie lipidów z mucyną pozostaje w korelacji z ilością miejsc wiążących kwasy tłuszczowe. Cztery reszty kwasów mogą się przyłączyć do wrażliwego na proteolizę nieglikozylowanego białka o M.cz. 70 KDa, a tylko jedna do N-końca dużej jednostki 500 KDa [35]. W świetle tych danych jest oczywiste, że budowa molekularna i architektoniczna śluzu jest dużo bardziej skomplikowana niż by to wynikało z wyżej przytoczonego modelu mucyny. Adekwatny do obecnego stanu danych wydaje się być „dynamiczny” model cząsteczki mucyny śluzu, zaproponowany przez Slomianych i wsp. Autorzy przyjęli założenie, że *in vivo* polimer glikoproteiny, mając obszary hydrofobowe i hydrofilowe, jest potencjalnie zdolny do stałego odtwarzania dynamicznego układu z innymi składnikami śluzu, jakimi są lipidy i białka. Model ten zaprezentowano na rys. 5.

Zgodnie z przedstawioną hipotezą, o właściwościach fizykochemicznych śluzu decyduje nie tylko mucyna, lecz również inne składniki, pochodzące z surowicy czy ze złuszczonych komórek nabłonka. Jest to całkowicie odmienna koncepcja, ponieważ związki te do tej pory uważano za zanieczyszczenia pozostające bez wpływu na właściwości śluzu. Istotnie wykazano *in vitro*, że niektóre składniki śluzu, np. albumina czy wydzielnicza IgA, powodowały zmianę lepkości mucyny [20, 23, 27]. Maksymalny wzrost lepkości mucyny odnotowano przy stężeniach ww. związków występujących w układzie pokarmowym, co sugerowałoby, że istotnie mogą mieć one znaczenie fizjologiczne [23, 27]. Lepkość mucyny okazała się być również zależna od heterotypowych oddziaływań z lipidami [23, 27, 30]. Po ekstrakcji

lipidów zasocjowanych z mucyną, nastąpił spadek jej lepkości o ok. 70% w przypadku glikoproteiny śluzu żołądka człowieka i ponad 80% w przypadku mucyny żołądka psa [23, 27].



Rys. 5. „Dynamiczny” model cząsteczki mucyny. Do glikoproteiny śluzu przyłączone są kowalencyjnie lub zasocjowane różne klasy lipidów. A – widok z boku, B – widok z góry

Ogólnie, właściwości fizykochemiczne śluzu determinują białka i lipidy. Mucyna natomiast jest jedynym składnikiem odpowiedzialnym za tworzenie żelu. Tylko ona posiada zdolność występowania w środowisku wodnym przewodu pokarmowego w formie uwodnionej, wysoce rozciągniętej, zajmującej dużą objętość. Tworzenie żelu jest wynikiem wzrostu oddziaływań międzycząsteczkowych, możliwych dzięki gradientowi stężenia mucyny. Stwierdzono, że po degradacji proteolitycznej lub redukcji mostków dwusiarczkowych związkami tiolowymi mucyna utraciła prawie całkowicie zdolność tworzenia żelu [4]. Dodatkowo tworzenie żelu zależy również od wewnątrz i zewnątrzcząsteczkowych oddziaływań pomiędzy łańcuchami węglowodanowymi. Oligosacharydy z różnych odcinków przewodu pokarmowego mają różną budowę. Glikoproteina śluzu żołądka człowieka i świni posiada rozgałęzione łańcuchy węglowodanowe, na które składa się ok. 19 reszt cukrowych w ilości 600 łańcuchów na cząsteczkę [4]. Terminalne sekwencje tych łańcuchów stanowią determinanty antygenowe różnego typu, m. in. grup krwi ABH czy Forssmanna i Lewisa [36, 46, 47, 51]. Badając rolę węglowodanów wykazano, że usunięcie z nich silnie naładowanych cząsteczek kwasu sialowego, spowodowało spadek lepkości śluzu o ok. 18%, natomiast usunięcie innych cukrów peryferycznych (fukoza, galaktoza czy N-acetylogalaktozamina), nie powodowało znaczącego spadku lepkości śluzu. Drastyczna deglikozylacja (usunięcie 86% cukrów), doprowadziła do spadku lepkości o ok. 40% [17].

Lepkoelastyczne właściwości śluzu silnie zależą również od stopnia acylacji cząsteczki mucyny. Usunięcie tak niewielkiej ilości (0,4%) kowalencyjnie związanych kwasów tłuszczowych, prowadziło do 36% obniżenia lepkości mucyny [45]. Dodatkowo, kowalencyjnie związane kwasy tłuszczowe w regionie nieglikozylowanym, tworzą regiony hydrofobowe cząsteczki, które pomagają w stabilizacji struktury makrocząsteczkowej mucyny w śluzie.

5. OCHRONNA FUNKCJA ŚLUZU

Zewnątrzkomórkowa lokalizacja śluzu i – jak się wydaje – stosunkowa łatwość, z jaką nabłonek może kontrolować jego jakościowy skład sprawia, że śluz staje się idealnym składnikiem bariery ochronnej przewodu pokarmowego. Wśród wielorakich funkcji śluzu wymienić należy przede wszystkim ochronę nabłonka przed enzymami proteolitycznymi, kwasem solnym, podwyższoną temperaturą pokarmu i jego ostrymi cząstkami. Ponadto retencja wody, tworzenie bariery utrudniającej dyfuzję jonów wodorowych, pomoc w transporcie i wydzielaniu do światła żołądka pepsyny, adhezja i agregacja bakterii i niektórych wirusów to także funkcje śluzu. Ułatwia on również przesuwanie pokarmu w przewodzie pokarmowym [4, 11].

Poznanie mechanizmu ochronnego i obronnego działania śluzu, wymaga uchwycenia relacji pomiędzy takimi procesami, jak szybkość regeneracji nabłonka, synchronizacja syntezy składników śluzu czy regulacja sekrecji śluzu i jego magazynowanie wewnątrz komórek wydzielniczych. Szybka odbudowa powierzchni nabłonka stanowi podstawowy element mechanizmu obronnego śluzówki żołądka [15]. Wzrost aktywności mitotycznej komórek błony śluzowej szyjki zapewnia pokrycie nabłonka ciągłą warstwą śluzu, który nie tylko izoluje nabłonek od środowiska zewnętrznego, ale również stanowi barierę oddzielającą komórki wydzielnicze błony śluzowej od gruczołów wydzielających kwas solny i enzymy. Wydzielanie śluzu jest regulowane humoralnie i ośrodkowo. Stwierdzono, że na wydzielanie i skład śluzu duży wpływ mają prostaglandyny [4, 13, 40], które wywierają dodatkowy efekt stymulujący na biosyntezę glikoproteiny śluzu zarówno na poziomie kotranslacyjnym, jak i posttranslacyjnym. Wzrost aktywności prostaglandyn stwierdzono podczas acylacji apomucyny i O-glikozylacji. Potranslacyjne oddziaływanie prostaglandyn polega na stymulowaniu elongacji łańcuchów oligosacharydowych mucyny oraz polimeryzacji jej podjednostek, czyli wpływu na grubość warstwy, a tym samym bezpośrednio na jakość bariery ochronnej [26, 52].

Jakościowy skład śluzu determinuje jego funkcję ochronną [26, 39]. Podwyższony poziom mucyny i lipidów występuje w śluzie wpustu i dna żołądka, gdzie błona śluzowa narażona jest w największym stopniu na działanie kwasu solnego, pepsyny i enzymów znajdujących się w dwunastnicy. Podobny skład ma śluz z proksymalnego odcinka dwunastnicy, gdzie także może dostawać się kwas solny, jednakże tu zawartość mucyny i lipidów jest mniejsza niż w żołądku.

Stwierdzono znaczny udział lipidów w kształtowaniu właściwości funkcjonalnych śluzu, takich jak lepkość, hamowanie dyfuzji jonów wodorowych, regulacja proteolizy czy utrudnianie procesów wzrostowych bakterii [23, 35, 43]. Różny skład lipidowy śluzu może mieć bezpośredni wpływ na funkcję glikoproteiny. Śluz żołądka bogaty w lipidy jest bardziej hydrofobowy, stanowiąc barierę dla substancji hydrofilowych, jak np. HCl. Z kolei w jelicie cienkim śluz o mniejszej zawartości lipidów jest bardziej hydrofilowy i tym samym na tym odcinku chroni nabłonek głównie przed lipofilnymi składnikami żółci. Bardziej hydrofobowy śluz żołądka ma zwiększoną wrażliwość na substancje lipofilne, jakimi są kwasy żółciowe czy lizolecytyny. Fakt, że lipidy tworzą regiony hydrofobowe w cząsteczce mucyny, wykazano przy użyciu sond fluorescencyjnych [12]. Zmiany hydrofobowości powierzchni błony śluzowej zależą od interakcji lipidów śluzu z mucyną, co wykazano korzystając z technik goniometrycznych [14].

Silne powinowactwo mucyny z innymi cząsteczkami odgrywa istotną rolę w adhezji śluzu do powierzchni nabłonka. Oddziaływania śluzu z powierzchnią nabłonka układu pokarmowego zachodzą dzięki tworzeniu wiązań wodoro-

wych, jonowych i hydrofobowych, w których uczestniczy zarówno region glikozylowany, jak i nieglikozylowany cząsteczki mucyny. Bogaty w lipidy region nieglikozylowany jest idealny do tworzenia wiązań hydrofobowych z lipidami błon nabłonka przewodu pokarmowego. Łańcuchy węglowodanowe mucyny i glikosfingolipidy błon komórek nabłonka oddziałują ze sobą, tworząc silne wiązania wodorowe, wiążące śluz do nabłonka. Kwas sialowy, cukry zestryfikowane resztami sulfonowymi oraz cukry glikosfingolipidów mucyny wchodzi w interakcję z białkami i fosfolipidami śluzówki poprzez wiązania wodorowe. Ta wielość oddziaływań stanowi siłę, dzięki której śluz silnie przylega do nabłonka.

Zdolność śluzu do zatrzymywania dużej ilości wody zapewnia efektywne zwilżanie błony śluzowej. Właściwość ta jest silnie związana z zawartością lipidów w śluzie [50].

Wysokie uwodnienie śluzu (90% wody), to równocześnie duża powierzchnia dla utylizacji dwuwęglanów. Stwierdzono, że dwuwęglany wydzielane przez błonę śluzową neutralizują bezpośrednio 10% kwasu solnego ze światła żołądka, natomiast ich potencjał buforujący w śluzie jest dużo bardziej skuteczny [52]. Korzystając z mikroelektrod wykryto istnienie gradientu pH w poprzek warstwy śluzu w zakresie od pH 2 w świetle żołądka do pH 7 przy powierzchni nabłonka [18]. Ze względu na fakt, że sekrecję dwuwęglanów regulują prostaglandyny, a one również kontrolują syntezę mucyny bogatej w lipidy, należy przypuszczać, że te ostatnie mają swój udział w wytwarzaniu gradientu dwuwęglanów w śluzie.

Ochronne działanie śluzu w przypadku degradacji proteolitycznej, stanowi przedmiot intensywnych badań. Bezsporny jest fakt ochrony nabłonka przez warstwę śluzu przed działaniem enzymów proteolitycznych. Ciągłe jednak mechanizm tej ochrony pozostaje niewyjaśniony. W tym przypadku ochronne działanie, jak się wydaje, polega na ciągłym wytwarzaniu śluzu, co doprowadzić ma do ustalenia się dynamicznej równowagi pomiędzy śluzem wytwarzanym a trawionym przez pepsynę. W takim procesie śluz byłby dla pepsyny jedynie substratem [4, 5, 9]. Uważa się też, że składniki śluzu odpowiedzialne są za stopień aktywności proteolitycznej pepsyny [37, 38]. Badania udziału sulfonowanych glikoprotein i gliceroglikolipidów śluzu w tym procesie wykazały, że składniki te znacznie hamują aktywność proteolityczną [37]. Co więcej, gliceroglikolipidy wydają się być zdolne do aktywacji pepsynogenu w pH wyższym niż fizjologiczne, a przez to pośrednio regulują działanie pepsyny [38]. Szybkość degradacji mucyny zależy również od stopnia jej acylacji oraz ilości zasocjowanych lipidów [35]. W mukowiscydozie zarówno zwiększona acylacja, jak i większa ilość zasocjowanych z mucyną lipidów stanowią przyczynę podwyższonej lepkości mucyny i zwiększonej oporności na degradację proteolityczną [7]. Ponieważ zarówno acylację, jak i sulfonowanie regulują specyficzne transferazy, ich aktywność może odgrywać

kluczową rolę w mechanizmie kontroli nad degradacją mucyny przez pepsynę i inne proteazy [19].

Ochronne właściwości śluzu uwarunkowane są również przez szereg innych związków zarówno endo, jak i egzogennych (kwasy żółciowe, lizolecytyny, alkohol). Alkohol powoduje zarówno zaburzenia metabolizmu śluzu (upośledzenie syntezy mucyny i jej polimeryzacji), jak i zaburzenia innego typu (delipidacja śluzu, dehydratacja, denaturacja) [34, 36, 49]. Z drugiej strony wykazano hamujący wpływ etanolu na aktywność enzymatyczną pepsyny [3]. Kwasy żółciowe i lizolecytyny powodują zmiany struktury śluzu poprzez działanie mukolityczne [16] oraz powodują spadek lepkości i elastyczności śluzu, ułatwiając działanie pepsynie [21, 44]. „Osłabianie” struktury żelu spowodowane mukolitycznym działaniem kwasów żółciowych i lizolecytyny może być w bezpośredni sposób związane z destrukcją bariery śluzowo-dwuwęglanowej.

Inną właściwością śluzu żołądka będącą ostatnio przedmiotem intensywnych badań jest zdolność do tworzenia bariery dla jonów wodorowych. Przenikanie jonów wodorowych przez warstwę śluzu okazało się być dużo wolniejsze niż przez warstwę fizjologicznego roztworu soli kuchennej o tej samej grubości [28, 29]. Również sama błona śluzowa pozbawiona warstwy śluzu hamuje dyfuzję jonów H^+ [43]. Szybkość dyfuzji jonów wodorowych silnie zależy od składu śluzu. Zniszczenie proteazami struktury polimerycznej śluzu spowodowało wzrost dyfuzji, obniżając o 2/3 jego zdolność do zatrzymywania jonów H^+ [24]. Znaczny spadek tej zdolności występuje również po usunięciu z glikoproteiny lipidów związanych kowalencyjnie lub zasocjowanych. Największy wpływ na hamowanie dyfuzji miały fosfolipidy, następnie gliceroglikolipidy i lipidy obojętne [29]. Lipidy zasocjowane w regionie nieglikozylowanym, tworzące silne środowisko hydrofobowe utrudniają penetrację tych jonów. Z drugiej strony inkubacja mucyny z albuminą zwiększyła ilość zatrzymywanych jonów wodorowych [28, 29]. Warstwa śluzu opóźnia też dyfuzję innych cząsteczek, jak pepsyny, peroksydazy itp. Pepsyna migruje przez warstwę śluzu ok. 15 razy wolniej niż przez warstwę roztworu fizjologicznej soli kuchennej o tej samej grubości [25]. W tym przypadku delipidacja pozostawała bez wpływu na barierę dyfuzyjną. Proces dyfuzji pepsyny, bardzo wolny w warunkach fizjologicznych, może być zupełnie różny w stanach patologicznych, w których zmienia się skład śluzu oraz budowa kanałów w macierzy żelu [55]. Wykazano, że śluz żołądka jest przepuszczalny dla takich cząsteczek, jak witamina B_{12} , natomiast nieprzepuszczalny dla mioglobiny [3].

Ponieważ śluz tworzy ciągłą warstwę na powierzchni nabłonka, nasuwa się pytanie, w jaki sposób kwas solny i pepsynogen wytwarzane (wydzielane) przez wyspecjalizowane komórki błony śluzowej przedostają się do światła żołądka. Jedną z hipotez zakładała, że substancje te wydostają się pod wpływem

ciśnienia, z jakim wyrzucane są z pęcherzyków wydzielniczych. Ciśnienie to powoduje powstanie nieciągłości w warstwie śluzu [4]. Dane doświadczalne nie potwierdziły jednak tej hipotezy. Obecnie przyjmuje się „pęcherzykowy” mechanizm transportu pepsyny i HCl [16, 24]. Według zaproponowanego mechanizmu, kwas solny i pepsynogen wydzielane są do światła żołądka w pęcherzykach lipidowych i uwalniane z nich po przejściu przez warstwę śluzu.

Niezwykle ważną funkcją śluzu (głównie układu oddechowego; ale również pokarmowego) jest ochrona przed zakażeniami bakteryjnymi. Opanowanie przewodu pokarmowego przez bakterie wymaga ich bezpośredniego oddziaływania z komórkami nabłonka [8, 22]. Wobec tego mikroorganizmy muszą najpierw sforsować warstwę śluzu. Śluz stanowi dla nich barierę fizyczną, ale równocześnie ze względu na obecność w nim łańcuchów węglowodanowych, wykazujących powinowactwo do miejsc receptorowych powierzchni nabłonka, staje się potencjalnym inhibitorem adhezji bakterii, tworząc aktywną strefę ochrony [8].

Wielorakość oddziaływań występujących w śluzie sprawia, że jego struktura jest bardzo wrażliwa na zmiany środowiska w przewodzie pokarmowym, ale równocześnie zmiany w jego składzie mają odbicie w odmiennych (patologicznych) właściwościach fizjologicznych, co zaobserwowano w wielu stanach chorobowych. Większość poruszonych w niniejszej pracy zagadnień zbadano fragmentarycznie i pozostają one nadal niewyjaśnione. Stąd uzasadniona potrzeba podjęcia na szerszą skalę badań śluzu, a uzyskane dane będą miały zarówno znaczenie poznawcze, jak i uylitarne.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Allen A. (1977), [w:] Elstein M., Parke W. (red.), *Mucus in health and disease*, Plenum Press, New York, 275–299.
- [2] Allen A. (1978), *Brit. Med. Bull.*, **34**, 28–33.
- [3] Allen A. (1981), [w:] Harmon W. (red.), *Basic Mechanism of Gastrointestinal Mucosal Cell Injury and Protection*, Williams & Wilkins, Baltimore, 351–367.
- [4] Allen A. (1981), [w:] Johnson R. L. (red.), *Physiology of the gastrointestinal tract*, Raven Press, New York, 617–639.
- [5] Allen A. (1983), „Trends in Biochemical Sciences” (TIBS), **8**, 163–173.
- [6] Allen A., Hutton S., McQueen S., Garner A. (1983), „Gastroenterology”, **85**, 463–476.
- [7] Aono M., Newman S. J. (1983), *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **113**, 286–293.
- [8] Beachy E. H. (1981), *J. Inf. Dis.*, **143**, 325–345.
- [9] Bell A. E., Sellers L. A., Allen A., Cuncliffe J., Morris E. R., Ross-Murphy J. B. (1985), „Gastroenterology”, **88**, 269–280.
- [10] Bickel M., Kaufman G. L. (1981), „Gastroenterology”, **80**, 770–775.
- [11] Forstner J. F. (1978), „Digestion”, **17**, 234–263.

- [12] Gwoździński K., Murty V. L. N., Liao Y. H., Slomiany A., Slomiany B. L. (1986), *Fed. Proc.*, **45**, 34–38.
- [13] Hernandez D. E. (1986), *Life. Sci.*, **39**, 279–296.
- [14] Hills B. A., Butler B. D., Lichtenberg L. M. (1983), *Am. J. Physiol.*, **244**, G561–G568.
- [15] Ito S., Lacy E. R. (1986), „*Gastroenterology*”, **88**, 250–260.
- [16] Kojima K., Banaś-Gruszka Z., Galicki N. L., Slomiany A., Slomiany B. L. (1981), *IRCS Med. Sci.*, **9**, 12.
- [17] Laszewicz W., Józwiak Z., Sarosiek J., Slomiany A., Slomiany B. L. (1984), „*Gastroenterology*”, **86**, 1154.
- [18] Laszewicz W., Slomiany A., Murty V. L. N., Liao Y. H., Slomiany B. L. (1985), „*Digestion*”, **31**, 47–53.
- [19] Liao Y. H., Carter S. R., Gwoździński K., Nadziejko C., Slomiany A., Slomiany B. L. (1986), *Fed. Proc.*, **45**, 1976.
- [20] List S. J., Findlay B. P., Forstner G. G., Forstner J. F. (1978), *Biochem. J.*, **175**, 565–571.
- [21] Martin G. P., Marriot C., Hellaway I. W. (1978), „*Gut*”, **19**, 103–107.
- [22] McNabb P. C., Tomassi T. B. (1986), *Am. Rev. Microbiol.*, **35**, 477–496.
- [23] Murty V. L. N., Sarosiek J., Slomiany A., Slomiany B. L. (1984), *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **121**, 521–529.
- [24] Piasek A., Slomiany A., Slomiany B. L. (1985), [w:] Davidson R. (red.), *Glycoconjugates*, t. 2, Praeger Scientific, New York, 529–530.
- [25] Piasek A., Slomiany A., Slomiany B. L. (1985), „*Gastroenterology*”, **88**, 1539.
- [26] Robert A., Bottoker W., Galanska E., Kaufmann G. L. (1984), „*Gastroenterology*”, **86**, 670–674.
- [27] Sarosiek J., Slomiany A., Murty V. L. N., Slomiany B. L. (1984), „*Gastroenterology*”, **86**, 1232.
- [28] Sarosiek J., Slomiany A., Slomiany B. L. (1983), *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **113**, 1053–1060.
- [29] Sarosiek J., Slomiany A., Takagi A., Slomiany B. L. (1984), *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **118**, 523–531.
- [30] Sarosiek J., Slomiany B. L., Józwiak Z., Liao Y. H., Slomiany A. (1984), *Ann. NY. Acad. Sci.*, **435**, 575–577.
- [31] Schrager J., Oates M. D. G. (1971), „*Digestion*”, **4**, 1–2.
- [32] Scawen M., Allen A. (1977), *Biochem. J.*, **163**, 363–368.
- [33] Silberberg A., Meyer F. A. (1981), [w:] Elstein M., Parke W. (red.), *Mucus in health and disease*, Plenum Press, New York, 53–74.
- [34] Slomiany A., Paskowska J. M., Slomiany B. L., Glass G. B. J. (1979), *Int. J. Biol. Macromol.*, **1**, 165–170.
- [35] Slomiany A., Józwiak Z., Takagi A., Slomiany B. L. (1984), *Arch. Biochem. Biophys.*, **229**, 560–567.
- [36] Slomiany A., Zdebska E., Slomiany B. L. (1984), *J. Biol. Chem.*, **259**, 14 743–14 749.
- [37] Slomiany B. L., Kojima K., Slomiany A. (1981), *J. Appl. Biochem.*, **3**, 331–334.
- [38] Slomiany B. L., Kojima K., Witas H., Slomiany A. (1982), *J. Appl. Biochem.*, **4**, 86–89.
- [39] Slomiany B. L., Kosmala M., Carter S. R., Konturek S. J., Bilski J., Slomiany A. (1987), *Comp. Biochem. Physiol.*, **12**, 123–132.
- [40] Slomiany B. L., Kosmala M., Nadziejko C., Murty V. L. N., Slomiany A., Gwoździński K., Mandel I. O. (1986), *Arch. Oral. Biol.*, **31**, 699–702.

- [41] Slomiany B. L., Meyer K. (1972), *J. Biol. Chem.*, **247**, 5062-5070.
- [42] Slomiany B. L., Meyer K. (1973), *J. Biol. Chem.*, **248**, 2290-2295.
- [43] Slomiany B. L., Piasek A., Sarosiek J., Slomiany A. (1985), *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, 1191-1196.
- [44] Slomiany B. L., Sarosiek J., Liau Y. H., Laszewicz W., Slomiany A. (1986), *Scand. J. Gastroenterol.*, **21**, 1073-1074.
- [45] Slomiany B. L., Sarosiek J., Slomiany A. (1987), *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **142**, 783-790.
- [46] Slomiany B. L., Slomiany A., Glass G. B. J. (1977), *„Biochemistry”*, **18**, 3954-3958.
- [47] Slomiany B. L., Slomiany A., Glass G. B. J. (1977), *Eur. J. Biochem.*, **78**, 33-39.
- [48] Slomiany B. L., Slomiany A. (1984), [w:] Boedecker K. (red.), *Attachment of organism to the gut mucosa*, t. 2. CRC Press, Boca Raton, 23-31.
- [49] Slomiany B. L., Takagi Y. M., Slomiany A. (1985), *Arch. Biochem. Biophys.*, **236**, 654-661.
- [50] Slomiany B. L., Zdebska E., Murty V. L. N., Slomiany A., Petropalolou K., Mandel I. O. (1983), *Arch. Oral. Biol.*, **28**, 711-714.
- [51] Slomiany B. L., Zdebska E., Slomiany A. (1984), *J. Biol. Chem.*, **259**, 2863-2869.
- [52] Turnberg L. A. (1985), *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, Suppl 110: 37-40.
- [53] Witas H., Sarosiek J., Aono M., Murty V. L. N., Slomiany A., Slomiany B. L. (1983), *Carbohydrate. Res.* **120**, 67-76.
- [54] Witas H., Slomiany B. L., Zdebska E., Kojima K., Liau Y. H., Slomiany A. (1983), *J. Appl. Biochem.*, **5**, 16-24.
- [55] Vazina A. A., Zheleznaia L. A., Lazarev P. I. (1984), *Kohl Akad. Nauk SSSR*, **274**, 435-437.

Wpłynęło do Redakcji
 „Folia biochimica et biophysica”
 25.07.1991

Roman Gondko, Sławomir Jerzewski
 Katedra Biofizyki
 Uniwersytetu Łódzkiego

Bronisław Slomiany, Amalia Slomiany
 University of Medicine & Dentistry
 New Jersey Dental School
 Dental Research Center
 USA

Roman Gondko, Sławomir Jerzewski, Bronisław Slomiany, Amalia Slomiany

COMPONENTS OF GASTRIC MUCUS

Mucus is a viscous, heterogenous mixture of proteins and lipids emibed with water and electrolytes, which covers the epithelial surface of gastrointestinal, respiratory and reproductive tracts in mammals. The main component of mucus, which contributes to the viscoelastic and gel-forming properties of mucus is a highly glycosylated glycoprotein (molecular weight 2000 kDa) called mucus glycoprotein or mucin. Physico-chemical properties of mucus strongly depend upon other mucus component like lipids, proteins (albumin or IgA) or prostaglandins. In this article we show the data concerning the composition of gastric mucus, its functions, structure of mucin, possible occuring relationships between the mucus glycoprotein and other components of mucus as well as the physiological significance of gastric mucus in normal and pathological states.