

Wpływ żywienia na rozwój przewodu pokarmowego

Wyssane z mlekiem matki



Mgr Monika Słupecka jest biologiem, absolwentką SGGW, zajmuje się badaniami procesu przebudowy błony śluzowej jelita cienkiego u nowo narodzonych ssaków oraz rolą bioaktywnych peptydów siary i mleka



Dr Jarosław Woliński jest kierownikiem Zakładu Fizjologii Przewodu Pokarmowego w IFiZZ PAN, zajmuje się badaniem procesu rozwoju przewodu pokarmowego u nowo narodzonych ssaków



Prof. dr hab. Stefan Grzegorz Pierzynowski specjalizuje się w fizjologii zwierząt i medycynie weterynaryjnej. Prowadzi badania nad fizjologią przewodu pokarmowego, rozwojem i funkcją trzustki

MONIKA SŁUPECKA
JAROSŁAW WOLIŃSKI
STEFAN G. PIERZYŃOWSKI
Zakład Fizjologii Przewodu Pokarmowego
Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt, Jabłonna
Polska Akademia Nauk
Wydział Biologii Komórki i Organizmu,
Lund University, Szwecja
m.slupecka@ifzz.pan.pl
j.wolinski@ifzz.pan.pl
stefan.pierzynowski@cob.lu.se

Nowo narodzone prosięta są najlepszymi modelami do badań nad rozwojem przewodu pokarmowego ssaków. Jest wiele podobieństw między ich układem pokarmowym a ludzkim

Motorem do badań neonatologicznych, poza aspektem poznawczym, jest zjawisko dużej śmiertelności nowo narodzonych zwierząt gospodarskich, ale też wiele powikłań obserwowanych w okresie okołoporodowym u ludzi. Eksperymenty na noworodkach ludzi są nieetyczne i praktycznie niemożliwe. Powszechnie prowadzone są badania *scrinin*owe *in vitro* z wykorzystaniem m.in. hodowli enterocytów oraz *in vivo* z wykorzystaniem zwierząt. Najlepszym modelem do badań nad rozwojem przewodu pokarmowego jest noworodek świni.

Wym u ludzi. Eksperymenty na noworodkach ludzi są nieetyczne i praktycznie niemożliwe. Powszechnie prowadzone są badania *scrinin*owe *in vitro* z wykorzystaniem m.in. hodowli enterocytów oraz *in vivo* z wykorzystaniem zwierząt. Najlepszym modelem do badań nad rozwojem przewodu pokarmowego jest noworodek świni.

Częste biegunki u noworodków (szczególnie niebezpieczne u prosiąt) są następstwem przede wszystkim zaburzeń w rozwoju i funkcji przewodu pokarmowego we wczesnym okresie postnatalnym. Pierwsze kilkadziesiąt godzin po przyjściu na świat jest szczególnym wyzwaniem dla nowo narodzonego ssaka. Dotąd odżywiany przez łożysko i chroniony przed działaniem niekorzystnych czynników musi natychmiast przystosować się do życia poza organizmem matki. Od tego momentu to przewód pokarmowy młodego organizmu (a nie łożysko) będzie odpowiedzialny za pobieranie i wchłanianie pokarmu niezbędnego do jego dalszego roz-



Anna Cyjlonka, www.ssc.hu

Tajemnica matczynego mleka tkwi w jego zawartości. Oprócz składników odżywczych w pokarmie matki zidentyfikowano wiele związków biologicznie czynnych

woju. Przewód pokarmowy zaczyna się dynamicznie rozwijać. Jest to proces wzrostu troficznego organów i tkanek połączony z ich funkcjonalnym dojrzewaniem.

Ważne początki

W ciągu pierwszego dnia życia prosięta obserwuje się 25% wzrost masy żołądka oraz dwukrotny wzrost sekrecji kwasu solnego. Masa jelita zwiększa się o 70%, o 24% wzrasta jego długość, o 15% szerokość. Zwiększa się też głębokość krypt jelitowych i wydłużają się kosmki.

W tym samym czasie następuje istotny wzrost aktywności enzymów, szczególnie laktazy odpowiedzialnej za trawienie laktozy, głównego cukru występującego w mleku. W obrębie błony śluzowej jelita wzrasta liczba podziałów mitotycznych komórek pnia krypt jelitowych i wzrasta różnicowanie komórek nabłonka jelita. Enterocyty są odpowiedzialne za wchłanianie składników pokarmowych, komórki kubkowe produkują śluz jelitowy, komórki endokrynne odpowiadają za procesy regulacyjne, komórki nerwowe są częścią jelitowego układu nerwowego (ENS), a w procesach odpornościowych biorą udział komórki Panetha.

Proces rozwoju przewodu pokarmowego kontrolowany jest przez program genetyczny, jednak czynniki zewnętrzne, takie jak dieta, składniki antyodżywcze, patogeny czy warunki stresowe, w dużej mierze mogą wpływać na jego przebieg. We wczesnym okresie postnatalnym szczególną rolę w procesie wzrostu i dojrzewania przewodu pokarmowego odgrywa pierwszy pokarm noworodka, którym jest siara i mleko matki. Siara zawiera wiele bioaktywnych substancji, takich jak immunoglobuliny, enzymy, hormony, czynniki wzrostowe i bioaktywne peptydy, których zadaniem jest kontrola rozwoju przewodu pokarmowego. Do tej pory w siarze i mleku zidentyfikowano ponad 20 bioaktywnych peptydów i białek. Mogą być one syntetyzowane *de novo* w gruczole mlekowym lub ekstrahowane z krwi przepływającej przez gruczoł mlekowy. Część z tych białek i wszystkie peptydy są wydzielane w postaci biologicznie aktywnej. Główna część białek mleka, tak zwane białka odżywcze (np. kazeina, laktoalbumina, laktoglobulina), jest biologicznie nieaktywna, ale białka te stanowią źródło aktywnych peptydów powsta-



Najlepszym modelem do badań nad rozwojem przewodu pokarmowego jest noworodek świni

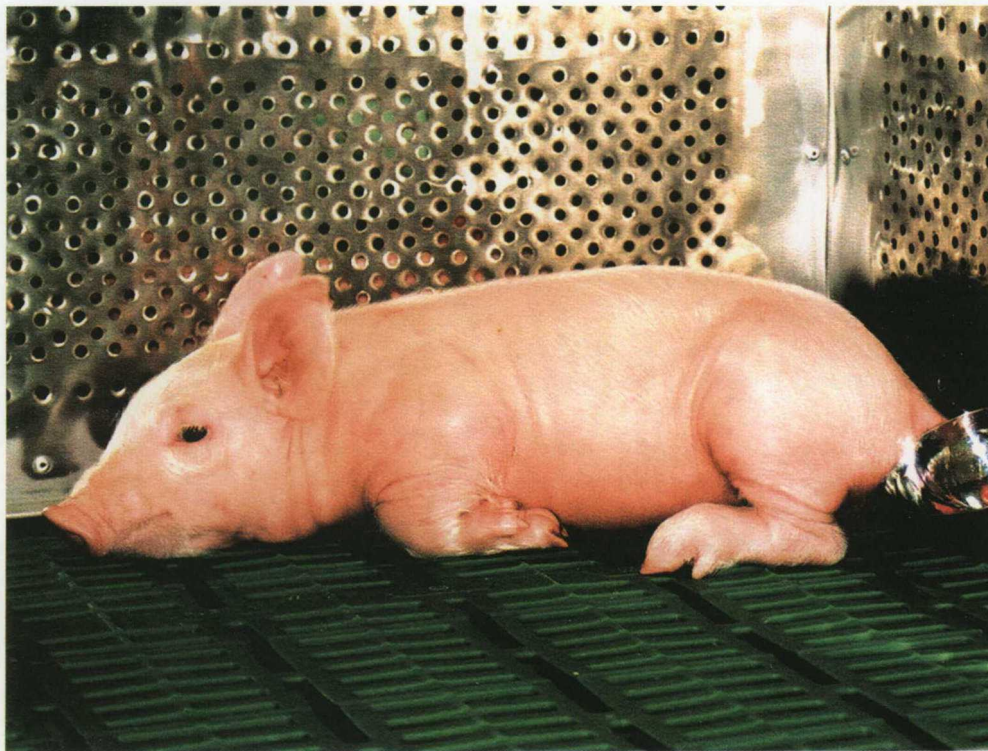
jących w przewodzie pokarmowym w wyniku ich hydrolizy enzymami soku żołądkowego i trzustkowego. Stężenie większości substancji zawartych w siarze czy mleku (w tym biologicznie aktywnych peptydów i białek) zmienia się w czasie trwania laktacji. Jest też specyficzne gatunkowo. Biologicznie aktywne peptydy są ważnym czynnikiem troficznym błony śluzowej jelita. Wpływają również na aktywność enzymów jelitowych i trzustkowych, intensywność podziałów komórkowych w kryptach jelitowych oraz regulują opróżnianie żołądka i motorykę jelita.

Wchłanianie bez selekcji

Tuż po urodzeniu jelito cienkie noworodków charakteryzuje się zdolnością do nie-selektywnego wchłaniania substancji wielkocząsteczkowych. Zdolność ta utrzymuje się swoiście dla gatunku przez kilka godzin, a niekiedy i dni. Określana jest mianem otwartej bariery jelitowej. Dzięki niej noworodek otrzymuje immunoglobuliny oraz białka regulacyjne obecne w siarze. Zjawisko to jest szczególnie ważne u tych gatunków zwierząt, u których z uwagi na budowę łożyska nie dochodzi do zaopatrzenia płodu w immunoglobuliny w okresie płodowym (np. świnię, owce, kozy, krowy). Niedobór jest uzupełniany tuż po urodzeniu właśnie poprzez absorpcję immunoglobulin siary. U innych gatun-

Wpływ żywienia na rozwój przewodu pokarmowego

Nowo narodzone
prosięta utrzymywane
w warunkach
laboratoryjnych
z wykorzystaniem systemu
sztucznej maciory



Monika Stupecka, Jarosław Wołński

ków, w tym u człowieka, zdolność przeżycia noworodków nie jest ściśle uzależniona od dostarczenia immunoglobulin siary. Mimo to także u ludzi jelito cienkie jest zdolne do wchłaniania substancji wysokocząsteczkowych. Wchłanianie jest możliwe za sprawą istnienia lizosomalnych wakuoli. Ich obecność w enterocytach nabłonka jelitowego noworodków, a także ich rozmiary świadczą o nieselektywnym (na drodze endocytozy) procesie wchłaniania substancji ze światła przewodu pokarmowego. Jest to istotne w przypadku białek odpornościowych i regulacyjnych. Wchłanianie białka dodatkowo ułatwia obecność inhibitora proteaz w siarze.

U noworodków gruczoły przewodu pokarmowego, takie jak ślinianki, żołądek i trzustka, mają niewielką pojemność sekrecyjną i enzymatyczną, co sprzyja zachowaniu aktywności biologicznej immunoglobulin, hormonów i innych bioaktywnych czynników siary i mleka. Aktywność proteolityczna i lipolityczna enzymów rąbka szczoteczki jelita jest niewielka w porównaniu z ich aktywnością u zwierząt dorosłych, a wykorzystanie składników pokarmu bardzo duże. System wakuoli w enterocytach odgrywa ważną rolę w trawieniu składników pokarmu. Zanikanie zdolności komórek pnia krypt jelitowych do wytwarzania zwakuoli-

zowanych enterocytów postępuje wzdłuż jelita cienkiego w czasie określonym dla danego gatunku. Jest zjawiskiem na tyle charakterystycznym, że może być użyte jako wskaźnik dojrzewania funkcji błony śluzowej jelita cienkiego.

Prosto od mamy

Karmienie siarą i mlekiem prowadzi do dynamicznych zmian w przewodzie pokarmowym. Udowodniono, że u prosiąt ssących matkę w ciągu pierwszych 24 godzin życia wzrasta masa i wymiary jelita cienkiego oraz zawartość DNA w błonie śluzowej, natomiast u prosiąt karmionych wyłącznie wodą takich zmian nie zaobserwowano. Noworodki ssące matkę mają cięższe jelita niż prosięta karmione 5% roztworem laktozy. Zawartość białka w śluzówce jelita cienkiego u prosiąt, które dostawały siarę lub mleko, była znacznie większa w porównaniu z tymi, które były karmione laktozą.

Ogromną rolę w rozwoju jelita odrywa także zgodność gatunkowa siary. Karmienie prosiąt z butelki siarą lochy lub siarą obcogatunkową (bydlęcą) prowadzi do spowolnienia wzrostu błony śluzowej jelita cienkiego w porównaniu z prosiętami karmionymi taką samą ilością siary w sposób naturalny. Przy tym masa śluzówki jelita prosiąt

karmionych z butelki mlekiem lochy, mlekiem krowim, formułą sztucznego mleka lub wodą nie różni się istotnie. Sam fakt pobierania siary przez prosię może powodować wzrost syntezy białek w enterocytach, a także wzrost stężenia RNA i DNA. Intensywny wzrost śluzówki jelita cienkiego charakteryzuje się szybką „wymianą” populacji komórek nabłonka. Podawanie nowo narodzonym zwierzętom (cielętom, prosiętom) preparatu mlekozastępczego (opartego na mleku krowim) powodowało szereg niekorzystnych zmian strukturalnych w budowie błony śluzowej jelita cienkiego w porównaniu z cielętami otrzymującymi siarę i mleko matki. Te różnice sugerują, że niedostatek lub brak biologicznie aktywnych i gatunkowo specyficznych składników siary i mleka, takich jak np. IGF, insulina, laktoferyna czy leptyna w preparatach mlekozastępczych, może niekorzystnie wpływać na organizm noworodka. Powodują one spadek masy ciała, spowolnienie procesu wymiany komórek nabłonka, zmniejszenie zawartości białka w śluzówce, ale także skrócenie całkowitej długości jelita cienkiego.

Istotny wpływ na rozwój jelita cienkiego ma także ilość przyjmowanego pokarmu. Wielkość kosmków jelitowych, głębokość krypt jelitowych oraz szerokość błony śluzowej są istotnie mniejsze u prosiąt niedożywionych.

Co ciekawe, nie tylko rodzaj i ilość posiłku, ale także sposób jego podania wpływa na rozwój jelita. U prosiąt i królików pozbawionych kontaktu z matką i możliwości ssania nie dochodzi do przyrostu masy i wielkości jelita oraz zawartości DNA w śluzówce jelita w pierwszej dobie życia. Także u psów karmionych tylko z butelki rozwój jelita był zahamowany, mimo jednakowych przyrostów masy ciała w porównaniu ze szczeniętami ssącymi. W rozwoju śluzówki jelita cienkiego u prosiąt karmionych mlekiem matki z butelki pojawiają się zaburzenia niewykrywane u prosiąt ssących. Zmniejszeniu ulega głębokość krypt jelitowych i długość kosmków, co w efekcie powoduje istotne zwężenie błony śluzowej.

Moment krytyczny

Drugim po urodzeniu momentem krytycznym w życiu młodego ssaka jest moment odśladzenia. Jest to proces przejścia z pokarmu

matki na pokarm stały. Zmiana rodzaju przyjmowanego pokarmu, jak również stres związany z oddzieleniem od matki oraz zmianą otaczającego środowiska powoduje istotne zmiany histologiczne i biochemiczne w żołądku oraz w jelicie cienkim. Są one przede wszystkim efektem spadku zdolności trawiennych i absorpcyjnych jelita. Dochodzi do atrofii kosmków jelitowych poprzez nasilenie procesu złuszczenia komórek na szczytach kosmków albo przez zahamowanie proliferacji komórek w kryptach jelitowych. Znacznym zmianom ulega profil enzymów rąbka szczoteczki błony śluzowej. Zmniejsza się poziom laktazy, z kolei w odpowiedzi na pojawiające się w świetle jelita substraty gwałtownie wzrastają poziomy maltazy i sukrazy.

Procesy fizjologiczne zachodzące w rozwijającym się organizmie są bardzo złożone. Badanie ich jest trudne. Można wpływać na proces rozwoju przewodu pokarmowego, jednak należy zachować wyjątkową ostrożność, zwłaszcza w przypadku młodych zwierząt. ■

Monika Słupiecka, Jarosław Woźniński



Komórki nabłonka błony śluzowej dwunastnicy ulegające śmierci komórkowej na drodze apoptozy na szczytach kosmków jelitowych

Chcesz wiedzieć więcej?

- Thornburg W., Koldovsky O. (1987). *Growth factors in milk: their effect on the developing gastrointestinal tract*. [W:] Krethmer N., Quilligan E.J., Jonson J.D. (Red.). *Prenatal and Perinatal Biology and Medicine. Physiology and Growth*. Chru, Switzerland: Harwood Academic Publisher.
- Woźniński J., Biernat M., Guilloteau P., Weström B., Zabielski R. (2003). Exogenous leptin controls the development of the small intestine in neonatal piglets. *J. Endocrinol*, 177, 215–222.
- Xu R.J., Mellor D.J., Tungthanathanich P., Birtles M.J., Reynolds G.W., Simpson H.V. (1992). Growth and morphological changes in the small intestine in piglets during the first three days after birth. *J. Dev. Physiol*, 18, 161–172.