



## Besinsel Lipit Bileşenlerinin Emilimi

Abdulkadir Hurşit\*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, 55139 Samsun, Türkiye

### MAKALE BİLGİSİ

Geliş 26 Mayıs 2015  
Kabul 03 Ağustos 2015  
Çevrimiçi baskı, ISSN: 2148-127X

#### Anahtar Kelimeler:

Lipoletik enzimler  
Sindirim  
Lipit taşıma sistemleri  
Emilim

### ÖZET

Canlıların yaşamı için gerekli olan lipitlerin sindirimi ve emilimi genel hatlarıyla biliniyor olmasına rağmen, değişik lipitlerin nasıl sindirildiği, kan dolaşım sistemine nasıl dağıldığı ve hücreler tarafından nasıl kullanıldığı konuları, çoğu ihtisas dışı insan tarafından pek bilinemez. Son zamanlarda yağ sindirimi ve emilimi konusundaki bilgiler önemli derecede artmıştır. Yağ asitlerinin emilimini sağlayan H<sup>+</sup> pompalarının taşıma sistemi etki mekanizmalarında yeni görüşlere yol açmıştır. Sindirim kanalında birçok lipolitik enzimin yapısı ile fonksiyonu arasındaki ilişkiyi ve etki mekanizmalarını aydınlatılmıştır. Bu çalışma, lipit sindirimi ve emilimi konusunda güncel görüşleri sunmayı amaçlamıştır.

#### \* Sorumlu Yazar:

E-mail: akhursit@omu.edu.tr

Turkish Journal Of Agriculture - Food Science And Technology, 3(10): 796-805, 2015

## Absorption Of Dietary Lipid Components

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 26 May 2015  
Accepted 03 August 2015  
Available online, ISSN: 2148-127X

#### Keywords:

Lipolytic enzymes  
Digestion  
Lipid transport systems  
Absorption

### ABSTRACT

Although the digestion and absorption of lipids that are necessary for the survival of living organisms are well known in general terms, nevertheless how different lipids to be digested, how it is distributed into the bloodstream, and how to be used by the cells, are unknown issues by most non specialist people. In recent years, knowledge of lipid digestion and absorption has expanded considerably. More insight has been gained in the mechanism of action of H<sup>+</sup> pump as a transport system in fatty acid absorption. New knowledge gained on the structure-function relationship and mechanisms of action of several lipolytic enzymes in the gastrointestinal tract. This work intends to give an up to date view of lipid digestion and absorption.

#### \* Corresponding Author:

E-mail: akhursit@omu.edu.tr

## Giriş

İnsan vücudu her gün değişik birçok gıdanın sindirimini ve emilimini kolaylıkla yürütebilmektedir. Bu sistemin önemi ancak kalıtsal kusurlar durumunda veya daha sonradan oluşan kusurlar durumunda anlaşılabilir. İnsanların farklı enerji ihtiyaçlarına göre günlük enerjinin %25-35'i lipitlerden sağlanmalıdır. Bu da 60-100 g lipit tüketimiyle gerçekleşebilmektedir. Besinsel lipitler %95-99 oranda triasilgliserit yapısındadır. Geri kalan %1-5 oranı kolesterol, kolesterol esterleri, diasilgliserit, serbest ve kısa zincirli yağ asitleri, membran fosfolipitleri, glikolipitler, steroidler, hormonlar, A, K, E ve D vitamin ve vitamin öncüsü maddeleri gibi farklı lipitlerden oluşmaktadır. Tüm bunlara ek olarak safra kesesinden günde 10-15 g fosfolipit ve 1-2 g endojen kolesterol salgılanmaktadır. Ayrıca sindirim kanalında dökülen ölü epitel hücreler ve ölü bakteri hücreleri kaynaklı endojen membran lipitler ve fosfolipitler de organizmaya günde 40-60 g lipit sağlamaktadır (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Jackson ve McLaughlin, 2009; Yong ve ark., 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Jacobi ve Odle, 2012; Rein ve ark., 2012).

Beslenmede kullanılan yağ asitleri daha çok karbon atomu sayısı C16-C20 uzun zincirli LCFA (Long chain fatty acids), C8-C12 orta zincirli MCFA (Medium chain fatty acids) ve C2-C4 kısa zincirli SCFA (Short chain fatty acids) yağ asitlerinden oluşmaktadır. Butirat, propionat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri bol miktarlarda sütte bulunmasının yanında sindirilemeyen diyet lif, yağ ve polisakkaritlerin kolon flora bakterileri tarafından fermente edilmesi sonucunda da oluşmaktadır. Beslenmede yağlar, asesiyle  $\omega$ -3'lerden (Omega-3 fatty acids, n-3 fatty acids) olan  $\alpha$ -linolenik asit ALA ( $\alpha$ -Linolenic acid) gibi çoklu doymamış PUFA (polyunsaturated fatty acids) ve tekli doymamış MUFA (monounsaturated fatty acids) yağ asitlerinin kaynağıdır (Ziegler ve Evans, 2003; Parodi, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010).

Gıdalara istenilen yapı ve aromayı kazandıran yağlar sindirim ve emilimleri zor olduğu için sindirim kanalında uzun süre kalarak tokluk hissi uyandırır. Hücre zarının yapısında, hücre sinyalleşme moleküllerinde, biyokimyasal reaksiyonda ve bağışıklık sistemini uyarıcı modüllerinde yer alan yağ asitleri sindirim kanalının gelişiminde ve korunmasında da önemli bulunmaktadır (Jackson ve McLaughlin, 2009; Parodi, 2009; Jacobi ve Odle, 2012).

Sindirim sisteminin temel fonksiyonu besin öğelerinin emilebilir bir duruma gelecek şekilde küçük bileşenlere dönüştürülmesini sağlamak, oluşan moleküller epitel bağırsak hücrelerine ve oradan da dolaşım sistemine alınmasını gerçekleştirmektir. Sağlıklı bir kişide yağ emilimi en az %95 oranda sağlanır ve emilim bu oranın altında olursa, malabsorpsiyon olarak bilinen yetersiz emilim olarak kategorize edilir. Bu daha çok şiddetli durumlarında, kliniksel açıdan yağlı gaita olarak da bilinen steatore (steatorrhea) vakasına yol açmaktadır. Gıdaların karmaşık yapılarından dolayı lipitlerin sindirim ve emilim mekanizmalarının anlaşılması oldukça zordur. Ayrıca mikrobiyel floranın yapısı, bakterileri enzim ve metabolitleri, kişinin genetik geçmişi ve bağırsak

aktivitesi gibi faktörler emilim mekanizmalarının anlaşılmasını daha da zorlaştırmaktadır (Faulk ve Southam, 2008; Wang ve ark., 2008; Hussain ve Iqbal, 2009; Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Sugano, 2010; Rein ve ark., 2012; Anastasilakis ve ark., 2013; Yeap ve ark., 2013).

## Lipitlerin Sağlık Açısından Önemi

Uzun zincirli LC-PUFA, MUFA, esansiyel  $\omega$ -3  $\alpha$ -linolenik asit (ALA), orta zincirli trigliseritler (MCT), ve SCFA'lerin sindirim kanalı epitel hücrelerinin çoğalmasına, gelişmesine ve korunmasına önemli etkileri vardır. Kolesterol hücre zarının yapısında, steroid, safra asitleri ve sinirsel sinyalleşme moleküllerinde önemlidir.  $\omega$ -3 LC-PUFA yağ asitlerinden ekosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) kanser, diyabet, tansiyon, damar tıkanıklığı, bağışıklık sistemi hastalıkları, iltihaplı hastalıklar ve bilinç fonksiyon bozukluğu gibi durumların önlenmesinde ve tedavisinde yararlıdır. Beslenmede  $\omega$  3 LC-PUFA'lar eritrositlerde fosfolipitleri artırır ve bağırsak yapısını güçlendirir. LC-PUFA'lar patojenlere karşı etkili olan, yaranlama durumunda iyileşmeyi hızlandıran ve alerji olaylarında önemli olan bağışıklık mast hücrelerinin etkinliğini artırır. Glikoz emilimini de arttıran LC-PUFA'lar epitel hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler, velluslerin tepesine göç etmesini kolaylaştırır, vellus tepesinin çölleşmesini ve kelleşmesini engeller. Radyasyon ve kemoterapi gibi stres durumlarında Omega  $\omega$ 3 yağ asitleri DNA'nın genomik hasar görmesini önler, programlı hücre ölümlerini (apoptosis) azaltır, zararlı bakterileri öldürür ve bağırsaklara kan akışını artırır. Günlük EPA ve DHA ihtiyacı beslenme yolu ile gıdalardan sağlanabildiği gibi yeterince esansiyel  $\omega$ -3  $\alpha$ -linolenik asit (ALA) içeren besinlerin tüketilmesi EPA ve DHA gibi  $\omega$ -3 PUFA'ların vücutta sentezlenme ihtimalini artırır (Jacobi ve Odle, 2012; Rein ve ark., 2012; Goldberg, 2015).

SCFA ve MCFA'lar bağırsağın gelişimini artırır, velluslerin yüksekliğini ve kriptaların derinliğini artırarak, mukoza yenilenmesini hızlandırır ve epitelyumunda interepitel lenfosit (IEL) oluşumunu azaltarak apoptosis indeksini azaltır. SCFA'ler özellikle *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* ve *Helicobacter pylori* gibi patojenlerin gelişimini engeller, astım ve saman nezlesi gibi alerjik rinit belirtilerini azaltır. Süt yağında bulunan SCFA'lerden konjuge linoleik asit (Conjugated linoleic acid CLA veya rumenik asit) önemli biyoaktif bileşenlerdendir. Rumenik asit ya da CLA kemiklerin gelişmesinde ve bebek gelişiminde önemlidir. Sfingolipitler bağırsak hastalıklarında önemlidir. Rumenik asit ve sfingolipitler meme ve kolon kanser riskini azaltan, damar tıkanıklığını önleyen, kan şekerini düşüren, tip 2 diyabet hastalığını önleyen ve bağışıklık sistemini düzenleyen özelliklere sahiptirler. Rumenik asit, butirik asit, sfingolipitler ve SCFA'lar çocuklarda bağırsak enfeksiyonunu önlerler ve antiaterojenik ve antikanser etkilere sahiptirler (Parodi, 2009; Jacobi ve Odle, 2012).

Lümeninde bulunan SCFA'lerin %85' ini oluşturan ve besinler içerisinde en çok sütte bulunan yüksek enerji

değerine sahip asetat, butirat ve propionatlar, çabuk emilip metabolize oldukları için bağırsak mukozasını beslerler ve ayrıca Na<sup>+</sup> ve su emilimini artırırlar. Butirik asit, kolon kanseri riskini azaltır. Sindirilemeyen bileşenlerin ve diyet liflerin kolon florası bakteriler tarafından fermente edilmesiyle oluşan ve sütte bolca bulunan butirik asit ayrıca, bağırsaklarda epitel hücrelerin aşırı çoğalmasını önleyen, farklılaşmasını tetikleyen ve apoptosisi hızlandıran önemli bioaktif bileşenlerdir. Yine sütte bolca bulunan SCFA'lerden dallanmış zincirli yağ asitleri BCFA (Branched chain fatty acids) apoptosisi hızlandırarak kanser riskini azaltır. SCFA epitel hücrelere enerji sağlar, kemoterapi gibi stres durumlarda iltihaplanmayı azaltır, epitel hücre gelişmesini destekler, bağırsakların zarar görmesini engeller ve bağırsak geçirgenliğini arttırarak kalsiyum ve magnezyum emilimini iyileştirir (Ziegler ve Evans, 2003; Parodi, 2009; Jacobi ve Odle, 2012).

### Lipitlerin Sindirimi

Sindirim sisteminde lipitlerin sindirim ve emilim mekanizmaları, sanki insanoğlunun açlık ve soğuk koşullarda canlı kalabilmesini sağlamak için tasarlanmıştır. Yenilen yağların çoğu triasilgliserol (TG) şeklinde olmasına rağmen %5'i fosfolipit, kolesterol, kolesterol esterleri ve diğer lipit bileşenlerinden oluşmaktadır. Lipazlar suda çözünür enzimler olduklarından, sadece sıvı faz ile temasta olan yağ damlacıklarının yüzeylerine etki yapabilirler. Lipitlerin emülsifikasyonu gerçekleşmedikçe lipaz enziminin substrata tam olarak ulaşması sağlanmaz. Yenilen lipitler bir araya gelme eğiliminde olduklarından sindirim sisteminde büyük damlacıklar şeklinde bulunurlar ve sıvı fazla temas halinde bulunan yüzey alanları düşüktür. Etkili sindirimin gerçekleşmesi için damlacıklar emülsifiye edilerek çok küçük damlacıklara dönüşmelidir. Böylece alan/hacim oranı artar ve lipit-sıvı temas yüzey alanı artarak daha fazla sindirim enzimlerine maruz kalırlar. Lipitler hidrofob oluklarından dipolar hem hidrofilik hem de lipofilik özellikteki (amfipatik) bileşenler yardımıyla emülsifiye olarak hidrofik su fazı ile bir arada bulunma şansları artar. Sindirim sisteminde bu görevi kimyasal olarak karaciğer tarafından salgılanan safra asitleri, fosfolipitler ve besinlerle alınan proteinler üstlenir. Dispers durumda dağılmış olan lipitlerin yeniden birleşmelerini engelleme işlemi ve oluşan emülsiyonu koruma işlemi lipit parçacıklarının safra tuzları, fosfolipitler ve kolesterol ile kaplanmaları sayesinde sağlanır. Duodenumda bulunan emülsiyon damlacıklarının merkezinde TG'lerin tamamı ve diasilgliseroller (DG) bulunur. Damlacıkların çevresinde ise polar lipitler, fosfolipitler, serbest yağ asitleri, kolesterol, denatüre olmuş besin proteinleri, oligosakkaritleri ve safra tuzları bulunmaktadır. Lipoliz işlemi damlacıkların yüzeyinden içerisine doğru devam eder ve hidrolizasyon işlemi devam ettikçe oluşan bileşenler damlacıkları terk ederler. Bu nedenle ara yüzey alanı sürekli olarak değişir Bunun yanında gıdalardaki yağların emülsifiye olmaları fiziksel olarak da yemeklerin pişirilmesi ile kolaylaşır, çiğneme ile devam eder ve midedeki dalgalı peristaltik hareket ve karıştırmanın etkisiyle emülsiyon fazın oluşumu sağlanır (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Jackson ve McLaughlin, 2009; Goodman,

2010).

Lipitlerin sindirimi ağızda lingual lipaz (dil lipazı) enzimi etkisiyle başlar, midede bu enzim ve mide ana hücrelerince üretilen ve asidik ortamda çalışabilen gastrik lipaz enzimin etkisiyle devam eder ve bağırsaklarda güçlü pankreatik lipaz etkisiyle tamamlanır. On iki parmak bağırsağa (duodenum) ulaşan yağların büyük bir kısmı sindirilmemiş durumda olmasına rağmen, mideyi terk edeceği zamana kadar sadece %15 -20 gibi düşük oranı lingual lipaz ve gastrik lipaz etkisiyle sindirilmiş olur. Lipit sindirimi ve hidrolizasyonun %70'inden daha fazlası pankreatik lipaz etkisiyle gerçekleşmektedir. Bağırsaklarda dil lipazı ve gastrik lipaz, pankreatik lipaz ile birlikte aktivitelerini korurlar ve interaksyonel olarak etki gösterirler. (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Jackson ve McLaughlin, 2009; Goodman, 2010; Boudry ve ark., 2010; Yeap ve ark., 2013).

Mideden gelen bulamaç yapıdaki kimus, duodenuma varınca epitelyum dokularında bulunan enteroendokrin hücreleri tarafından algılanarak sindirim olaylarını koordine eden önemli hormonların salgılanmasını tetikler. Bulamaç şeklindeki kimusun asitli yapısı, duodenal enteroendokrin S-hücreleri tarafından sekterin hormonunun salgılanmasını tetikleyerek kimusun etkisiyle duodenumdaki asidik ortamın pH'sını nötrlemek için pankreastan bikarbonat salgılanması gerçekleştirir. Böylece nötr bir ortam yaratıp pankreatik lipaz ve ko-lipaz enzimlerinin maksimum aktivite göstermesini sağlar (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Boudry ve ark., 2010; Jackson ve McLaughlin, 2009).

Lümendeki lipitler, enteroendokrin etkisiyle safra tuzlarının salgılanmasını tetikleyen kolesistokinin CCK (pankrezozimin) hormonunun salgılanmasını sağlar. CCK hormonu pankreatik asinar hücreleri için önemli uyarıcılar olarak, CCK1 reseptörü yolu ile lipaz enzimlerini salgılar. Bu hormon safra kesesinin kasılmasına yol açıp, büzücü kası hepato pankreatik sfinkterin gevşemesine yol açarak safra tuzların lümenine salgılanmasını başlatır. CCK hormonu ayrıca lümeninde yağ bulunmasından etkilenerek, mide içeriğinin boşaltmasını geciktirmeye zorlar ve böylece bağırsaklarda yağların maksimum etkinlikte sindirimi ve emilimi sağlanır ve aynı zamanda insanda tokluk hissi uyandırır. CCK hormonu beyine sinyal götüren vegal aferent pneumagastrik nöronlar üzerindeki CCK1 reseptörünün hücreden-hücreye parakrin aktivasyonu aracılığıyla etkisini gösterir (Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010).

Pankreatik lipazın lipit ve safra asitleri karışımı emülsiyon damlacıklara saldırıp etkin olabilmesi için ko-lipaz kofaktörüne gereksinimi vardır. Ko-lipaz damlacıkların yüzeyine bağlanarak lipazın da damlacık içerisindeki trigliseritlere ulaşmasını kolaylaştırıp lipitlerin hidrolize olmalarını sağlar. Ko-lipaz inaktif formu olan pro-ko-lipaz şeklinde salgılanır ve tripsin enzimi etkisiyle aktif duruma geçer. Ko-lipaz yağ ve lipaz enzimine aynı anda bağlanır ve TG'lerin lipazın aktif ucuna girmesini sağlayarak hidrolize olmasını gerçekleştirir. Ko-lipaz aynı zamanda lipazın safra tuzları etkisiyle inaktif duruma geçmesini engeller. Böylece hem lipaz hem de ko-lipaz enzimleri partiküllerin yüzeyine etki yaparak TG'leri hidrolize ederler. Bu hidrolizasyonunda gliseroldaki 1.ve 3. pozisyonlardan iki serbest

yağ asidinin (FFA) açığa çıkarken gliserolun 2. pozisyonundaki yağ asidi etkilenmeden monoasilgliserol (MG) ve çok az miktarda diasilgliseroller (DG) oluşur. Aynı şekilde pankreatik esteraz ve kolesterol esteraz veya lisofosfolipidaz olarak da bilinen karboksil ester hidrolaz enziminin etkisiyle gıdalarda kolesterol esterleri şeklinde bulunan kolesterolden, yağ asitleri ayrılır ve kolesterol serbest kalır. Ayrıca inaktif profosfolipaz A<sub>2</sub> şeklinde salgılanan pankreatik fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin etkisiyle besinsel fosfolipitler FFA ve lisofosfoliplere hidrolize olur (Şekil 1) (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Yeap ve ark., 2013).

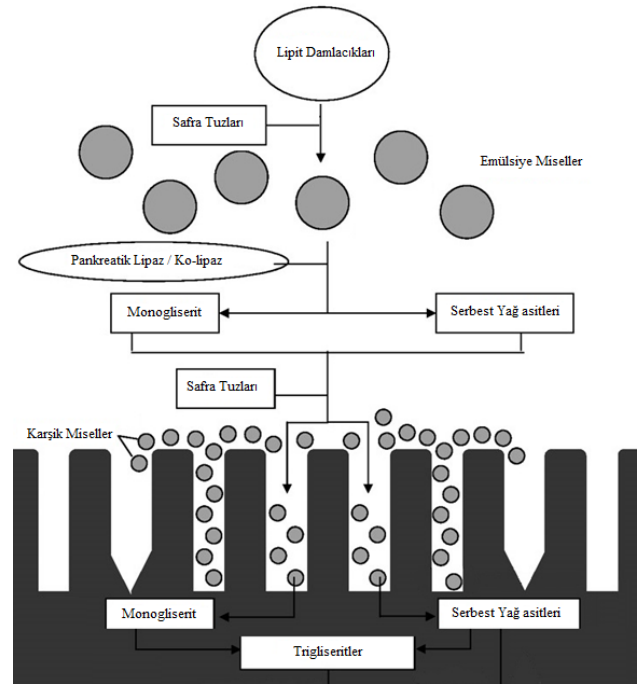
Duodenumda TG konsantrasyonu artışı safra tuzları ve asitlerinin salgılanmasını tetikler. Lipaz, ko-lipaz ve diğer enzimlerin etkisiyle gerçekleşen hidrolizasyon sırasında açığa çıkan yağ asitleri, fosfatidil kolin, kolesterol, MG ve DG gibi çözünür amfipatik bileşenler, geri kalan sindirilmemiş lipidlerin emülsiyon duruma geçmesinde yardımcı olmaktadır. Bu emülsiyon damlacıkları çok katmanlı lipid kristallerine ayrışır ve hidrofilik özellik kazanarak çözünme yetenekleri artar. Daha sonra bu çok katmanlı lipid kristalleri safra tuzlarıyla etkileşim yaparak 2 mm boyutunda küçük kesecikler şeklindeki karışık miselleri oluştururlar. Karışık misellerin oluşumu sindirimden daha çok emilim işlemlerinde önemlidir. A, K, E ve D vitaminlerin ve suda çözünme yeteneği zayıf olan diğer bileşenlerin emilebilmesi için, karışık misellerde yer almaları gerekir. Lipitlere bağlı A, K, E ve D vitaminlerinin gıda matrisinden açığa çıkmaları, lipaz enziminin etkisiyle gerçekleşirken, proteine bağlı A, K, E ve D vitaminlerinin gıda matrisinde açığa çıkmaları protein sindirim enzimlerinin etkisiyle gerçekleşir. Daha sonra matristen ayrılmış olan A, K, E ve D vitaminleri karışık misellere yerleşirler (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Yeap ve ark., 2013).

### Lipitlerin Emilimi

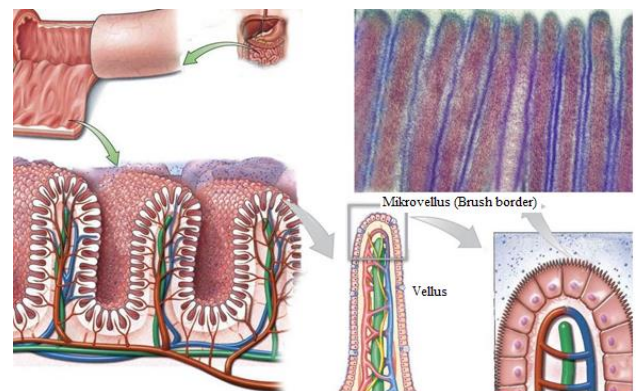
Emilimin gerçekleştiği ince bağırsakların yapısı, lümenal emilim yüzey alanını 300-400 m<sup>2</sup>'ye kadar yükseltmiştir (Şekil 2). Lipitlerin emilim mekanizmaları hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Önceleri LCFA ve kolesterolün lipofilik yapıları nedeniyle ince bağırsak epitel hücrelerin lipofilik apikal membranından serbestçe geçebildikleri düşünülüyordu. Bu geleneksel varsayıma göre lipid sindirimi sonucu oluşan, 2-5 C kısa SCFA, 6-12 C orta MCFA, 13-21 C uzun LCFA ve 22-36 C çok uzun VLCFA zincirli yağ asitleri gibi, tüm lipid sindirim ürünleri kolayca epitel hücrelere taşınabilmektedir. Ayrıca bu taşınmada lipid sindirim bileşenleri basit difüzyon yöntemiyle enterosit hücrelerin bilayer lipid katmanlı apikal membranını geçerek hücre sitoplazmasına varabileceği sanılıyordu. Ayrıca daha önceki yıllarda besinsel lipid sindirim bileşenlerinin hiç değişmeden bağırsak epitel hücrelerini geçtiği ve bu şekilde kana vardığı düşünülüyordu. Bu yanılgıya barsak boşluğu lümeninde, lenf sisteminde ve kan dolaşım sisteminde aynı benzer yapıdaki lipid bileşenlerinin görünür olması kanıt olarak gösterilmekteydi (Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Rein ve ark., 2012).

Son 15 yılda yapılan çalışmalar lipid emilim mekanizmalarının anlaşılmasının o kadar kolay

olmadığını göstermiştir. Özellikle uzun zincirli yağ asitleri ve kolesterolün bilayer apikal membrandan enterosit hücreye geçişinde kullandığı taşıyıcı gerektiren emilim mekanizması aydınlatılamamış olmasına karşın taşıma işleminde rolü olan taşıma sistemi ve çalışma mekanizması açıklanmıştır. Bu son çalışmalarda lipid sindirimi sonucu oluşan bileşenlerin sitoplazmaya ulaşmasında, endoplazmik retikulumda yeniden lipitlere sentezlenmesinde ve kaylomikron oluşumunda yeni bilgilere ulaşılmıştır. Ayrıca lipoproteinlerin epitel hücreyi basolateral taraftan terk edip lenfe sistemine geçmesinde ve bu lipoproteinlerin akıbeti konularında önemli bilgiler elde edilmiştir (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Hussain ve Iqbal, 2009; Goodman, 2010; Boudry ve ark., 2010; Rein ve ark., 2012).



Şekil 1 Lipitlerin sindirimi ve emilimi (Goodman, 2010 ve Chhabra, 2013)



Şekil 2 Bağırsak emilim yüzey alanları (Niot ve ark., 2009 ve Marten, 2011)

### Lümenal Emilim Koşulları

Lipit sindiriminde oluşan hidrofobik bileşenler safra asitleri tarafından sarılarak karışık miseller oluşup misellerin hidrofobik merkezinde barınırlar. Misellerin

hidrofilik yüzeyleri ise lipit globüllerinin lümendeki sulu fazda dağılmalarını sağlayan ve mukozun sulu çevresini geçmesinde yardımcı olan amfipatik bileşenler bulunur. Böylece miseller bağırsak mikrovellusların yüzeyindeki hidrofilik fırçamsı sınıra (BB = brush border) yaklaşabilirler ve sonuçta bu lipit bileşenleri karışık miselleri terk ederek değişik yöntemlerle enterosit hücre zarından sitoplazmaya geçerler (Barrington, 2013; Chhabra, 2013).

### Lipit Sınıfları

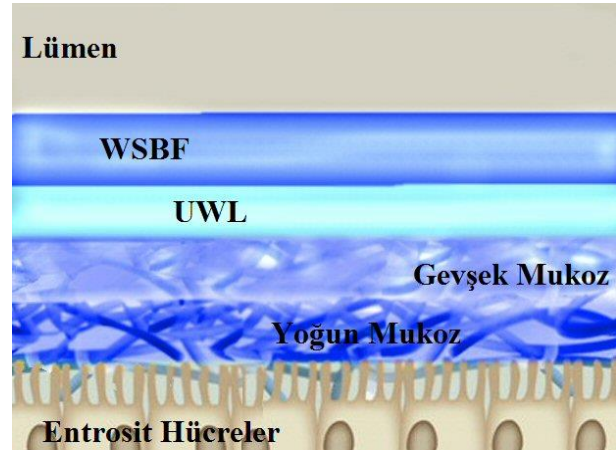
Lipitlerin lümen ortamındaki çözünürlüğü ve dağılımı, emilimini önemli derecede etkilemesi açısından, lipitler suya karşı olan ilgilerine göre polar ve polar olmayan bileşenler şeklinde sınıflandırılır. Kolesterol esterleri (CE), hidrokarbonlar ve karotenler polar olmayan lipitler olarak su fazında çözünmezler ve su ile etkileşime girmezler. Amfipatik özellikte olan polar lipitler ise 3 sınıfa ayrılır. TG, DG, iyonize olmayan LCFA, kolesterol ve A, K, E ve D vitaminleri gibi su fazında çözünmeyen ve şişmeyen amfipatik polar lipitler, su ile zayıf bir etkileşim kurarak molekülleri tek katmanlı ince bir film oluşturur. MG, iyonize yağ asitleri ve fosfolipitler gibi su fazında çözünmeyen ve şişen amfipatik polar lipitler, suya ilave edildiğinde lipit molekülleri tek katmanlı ince film oluştururlar ve su ile iyi etkileşim kurup likit kristal formunda lamine lipit-su yapısı oluştururlar. Likit kristal formunda bulunan polar olmayan lipit monomerleri karşı karşıya gelirler ve polar lipit molekülleri ise su moleküllerini aralarında tutarlar. Bu nedenle bu grup amfipatikler su ile şişebilirler. Safra tuzları ve LCFA'lerin sodyum tuzları gibi su fazında çözünen amfipatik polar lipitler, güçlü polar gruplar içerdiğinden şişebilir ve düşük konsantrasyonlarda suda çözünebilirler. Bu gruptaki bileşenlerin ortamdaki konsantrasyonu kritik düzeylere varınca, monomerleri toplanarak miseller oluştururlar. Misellerde polar monomerler dıştaki su ile bağ kururlar ve polar olmayan monomerler içe doğru merkeze yönelirler (Yong ve ark., 2009).

### Su ve Mukoz Katmanları

Gıda bileşenlerinin emilimi, bu maddelerin lümen ortamındaki dağılımına, çözünürlüğüne, molekül boyutuna ve alınan miktarına bağlı olarak değişir. Ayrıca gıda bileşenlerinin epitel hücrelere varabilmesi, enterosit hücrelerin yüzeyini saran mukoz katmanı üstündeki karışmaz su zarından UWL (Unstirred Water Layer) geçebilme özelliğine bağlı olarak değişir. UWL genelde iyi karışmış yığın sıvı katmanı WSBF (Well Stirred Bulk Fluid) ile mukoz tabakasını birbirinden ayırır. Kalınlığı 0,5-0,8 mm olan UWL viskoz mukoz tabakası ile birlikte bulunur ve ondan ayırt edilmesi zordur. UWL' nin altındaki mukoz tabakası da iki katmandan oluşur. Epitel hücrelerin hemen yüzeyinde yer alan yoğun yapılı ve hücreye sıkı yapışmış mukoz katmanının üstünde, yapısı daha az yoğun olan gevşek mukoz katman bulunur. Epitel hücrelerin yüzeyine yapışık olan yoğun katman, epitelyumda bulunan goblet hücreleri tarafından salgılanan musin maddesinden oluşur. Gevşek katman ise, yoğun katmanın bir miktar hidrolize olması ve bir miktar su bağlaması sonucunda oluşur ve sıvı akışı etkisiyle sürekli yenilenir (Şekil 3). Mukoz tabakasının yapısında %95 su ve %5 glikoprotein, lipit, mineral tuzlar ve serbest

proteinler bulunur (Jackson ve McLaughlin, 2009; Sugano, 2010; Rein ve ark., 2012; Yeap ve ark., 2013).

Emilecek olan gıda bileşeni hem su ve su yapılı mukoz katmanlarını, hem de lipit yapılı bilayar apikal membranı geçmeden hücreye giremez. Bu nedenle gıda bileşeninin epitel hücre sitoplazmasına geçebilmesi için amfipatik özellikte olması gerekir. Hücre zarı lipit yapılı olduğundan lipofilik özelliğe sahip olan gıda bileşenleri lipit yapılı bilayar hücre membranından kolay bir şekilde geçebilir. Ancak bu bileşenlerin lümen hücre zarına ulaşabilmeleri için daha önce hidrofilik UWL zarından geçmeleri gerekir. Bu nedenle lipofilik gıda bileşenlerinin epitel hücrelere geçme hızları, UWL' den geçebilme durumuna göre sınırlanabilir. Bu bileşenlerin lümen den apikal membrana varabilmeleri için hücre üzerinde bulunan WSBF bölgesini, WSBF/UWL ara yüzey bölgesini ve UWL bölgelerini sırasıyla geçmeleri gerektiğinden hidrofilik özellikte olmaları zorunludur. Bu bileşenler epitel hücre yüzeyindeki mukoz tabakasının önce üsteki su bağlayan, gevşek, mukoz katmanı WBL (Water Boundry Layer) bölgesini ve daha sonra hücre yüzeyine bağlı olan, sıkı ve yoğun mukoz katmanı bölgesini geçebilmeleri için yine hidrofilik özellikte olmaları gerekir. Hidrofilik gıda bileşenleri ise su engellerini kolay geçerler, ancak lipit yapılı bilayar apikal membranı geçmeleri değişik taşıma sistemlerinin yardımıyla gerçekleşebilir. Lipitleri boş bağırsak (jejunum) epitel hücrelerin yüzeyine ulaştırmak için safra tuzları, MG ve lisofosfoliptler gibi amfipatik bileşenler, diğer yağda çözünen lipit sindirim ürünlerini de kapsayarak karışık miseller oluştururlar. Bu şekilde emülsifer görevi üstlenerek hidrofobik olan lipitlere hidrofilik özellik kazandırıp su ve mukoz katmanları geçmelerini sağlayarak vellus ve mikrovelluslara yaklaşmalarını kolaylaştırır. (Jackson ve McLaughlin, 2009; Goodman, 2010; Sugano, 2010; Rein ve ark., 2012; Yeap ve ark., 2013).



Şekil 3 Epikal hücrelerin yüzeyinde bulunan mukoz ve su katmanları (Cone, 2009; Liu ve ark., 2014; Bird ve Spradlin, 2015).

### Protonlaşma

Lipofilik bileşenlerin apikal bilayar membrana yaklaşmalarını ve geçmelerini kolaylaştırmada mukoz katmanının üstündeki UWL mikro çevresinin düşük pH'da olması etkilidir. Bu asidik mikro çevrenin korunmasında ve değişmeden durmasında

mikrovelluslerin BB membranında bulunan çözünenleri taşıyıcı ailesinden SLC (Solute carrier Family) entegral membran proteinleri önemlidir. SLC'nin etkisi olarak  $Na^+/H^+$  iyon değiştiricilerin sodyum dengesini sağlamadaki, proton sunma mekanizması önemli rol oynar. Ayrıca bu asidik koşulların korunmasında mukoz tabakasının  $H^+$  iyonlarını lümen sıvılarına geçişini engelleyici etkisi de önemlidir (Goodman, 2010; Yeap ve ark., 2013).

UWL ortamında pH'nın düşük olması, LCFA'lerin emilimini artırır. Karışık misellerin UWL asidik ortamına maruz kalması, iyonize LCFA'lerin protonlaşmasına yol açar. Bu da asitlerin bazik bölgede ve bazların asidik bölgede birikmesi olan, pH bölünme (pH-partition) olayı şeklinde açıklanmaktadır. Bazik sıvılarda asitler proton vererek negatif (-) elektrik yükü kazanırlar ve asidik sıvılarda ise bazlar proton alarak pozitif (+) elektrik yükü kazanırlar. Elektrik yükü membranın geçirgenliğini azalttığı için, asitler bazik sıvılara geçtiklerinde, elektriksel olarak yüklendiklerinden dolayı, ortamı terk edemezler ve orada birikirler. Asidik ortamdaki bileşenlerin bazik ortama geçmesi ve orada birikmesi teorisine göre, LCFA'lerin protonlaşması, bu yağ asitlerinin UWL su zarını geçmelerini kolaylaştırır. Böylece LCFA'lerin apikal bilayer membranı daha kolay geçebilirler. Bu da sonuç olarak lipit emilimini artırır. Böylece karışık miseller BB membrandaki  $Na^+/H^+$  değişimi mekanizmasının sonucunda UWL çevresinde oluşan pH 5,3-6,2 gibi düşük pH'lı mikro çevre alanı yardımıyla da hücrenin bilayer lipit membrana ulaşma şansı artar. Burada protonlanmış LCFA ve gliserol, karışık misellerden ayrılarak UWL asidik ortamında difüzyon veya taşıyıcı sistemlerin yardımıyla hücrenin bilayer lipit membranını geçerek sitoplazmaya taşınır (Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Rein ve ark., 2012; Yeap ve ark., 2013).

### Apikal Emilim

Lipit sindirimi sonucu oluşan bileşenler özelliklerine bağlı olarak UWL su zarını geçme mekanizmaları ve protonlaşma mekanizmaları etkisiyle epitel hücrelerin apikal bilayer membranına yaklaşarak emilime hazır duruma gelirler. Lipit emiliminde apikal bilayer membranını geçme işleminde, aktif taşıyıcıların yanında pasif taşıyıcılar da görev alan mekanizmalardır. LCFA yağ asitlerinin taşınmasında protein aracılığı olan mekanizmaların etkili olduğu ve SCFA yağ asitlerinin taşınmasında pasif taşıyıcıların etkili olduğu izlenmiştir (Rein ve ark., 2012).

### SCFA ve MCFA Yağ Asitleri

Amfipatik özellikteki C2-C5 kısa SCFA ve C6-C12 orta MCFA zincirli yağ asitleri hidrofilik özellikte olduklarından suda çözünerek UWL ve mukozun sulu ortamını kolayca geçebilirler. Ayrıca bunlar lipofilik özelliğe sahip oldukları için lipit yapılı bilayer membranını geçerek apikal zardan sitoplazmaya emilebilirler. Karışık miseller içindeki serbest yağ asitleri (FFA), MG ve DG'lerin hücreye geçişleri, konsantrasyon farkına dayanan basit difüzyon yöntemiyle gerçekleşir. Karışık miseller içinde yer alan bu gibi lipit bileşenleri, safra tuzlarının yardımı ile sıvı fazda daha çok çözünür durumda olduklarından, genelde miseller dışındaki serbest

SCFA, MCFA ve MG'lerden çok daha hızlı bir şekilde enterosit hücre zarına bağlanıp difüzyonla sitoplazmaya geçiş yapabilirler. Sütte bol miktarlarda bulunan SCFA'ler gıdalarda pek fazla bulunmazlar. Sindirim sisteminde bulun SCFA'ler genelde sindirilmemiş yağların ve sindirilemeyen diyet liflerin kolona ulaşmasıyla kolon florası probiyotik bakteriler tarafından fermente olup parçalanması sonucu oluşurlar ve kolonda emilirler. Jejunum enterositleri üzerinde apikal olarak bulunan yağ asidi taşıyan FATP4 (fatty acid transport protein 4) ve yağ asidi translokas CD36 (Cluster of differentiation 36) gibi yağ asidi taşıma proteinlerin yardımı ile de SCFA ve MCFA yağ asitleri lümeden enterosit hücrenin apikal membranı geçip aktif taşıma yöntemiyle sitoplazmaya taşınabilirler (Ziegler ve Evans, 2003; Hinsberger ve Sandhu, 2004; Jackson ve McLaughlin, 2009; Goodman, 2010; Jacobi ve Odle, 2012; Rein ve ark., 2012).

### LCFA ve PUFA Yağ Asitleri

PUFA'ların emilim mekanizmaları hala tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Teorik açıdan LCFA'lerden EPA ve DHA'lar gibi PUFA'ların epitel hücrenin apikal zarından emilip taşınmaları, sitoplazmada maruz kaldıkları olaylar ve basolateral zardan lenfe geçişleri gibi konulardaki bilgiler, hala uzun zincirli yağ asitleri için açıklanmış olan bilgilere dayanarak yapılmaktadır. Yağ asitlerinden C13-C21 uzun LCFA' ve C22-C36 çok uzun VLCFA'lerin protonlaşması, epitel hücre yüzeyine yaklaşmalarını ve apikal membranı geçmelerini kolaylaştırıp emilimlerini artırır. Protonlaşarak hücrelere yaklaşan yağ asitleri, miselleri terk edip ya bilayer membranı geçerek hücre içerisine ulaşırlar veya gerektiğinde hücre zarının bilayer lipit katmanına yerleşerek zarın yapısına katkıda bulunurlar. LCFA'lerin emiliminde protein aracılığı bulunan ve proteinden bağımsız değişik taşıma sistemlerin etkili olduğu belirtilmiştir (Boudry ve ark., 2010; Rein ve ark., 2012; Yeap ve ark., 2013; Hussain ve Iqbal, 2009).

Yağ asidi bağlayan taşıyıcı protein FABPpm'nın (fatty-acid-binding protein pm), uzun zincir çoklu doymamış LC-PUFA yağ asitlerinin emiliminde görev alan önemli taşıyıcılardan olduğu belirlenmiştir. FAT/CD36, süpürücü reseptör SCARB3 (Scavenger receptor class B) ve gpIV (Glycoprotein IV) olarak da bilinen yağ asidi translokas taşıyıcısı FAT, yakın bağırsak mukozasında yoğun bir şekilde bulunarak, LCFA'lerin emiliminde kilit rol oynamaktadır. Yağ asitlerinin hücre içerisine alınması sırasında diğer yağ asitleriyle bir rekabet içinde olduğu izlenmiştir. Genetik faktörlere bağlı obezite ve diyabet hastalığı gibi durumlarda sindirim sisteminde yağ bulunduğu zamanlarda FAT/CD36 taşıyıcıların varlığının arttığı ve epitel hücre içine lipitlerin geçişini arttıran (upregüle) düzenlemelerin gerçekleştiği izlenmiştir. Buna ek olarak LCFA'lerin emiliminde FATP2 ve FATP4 gibi yağ asidi taşıyıcı proteinlerin önemli etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak yaygın bulunan FATP4 epitel hücre endoplazmik retikulumda (ER) da bulunduğu ve CoA asilaz enzimi etkisi sonucunda FATP4'un bulunması yağ asidi taşınmasını kolaylaştırır. Ayrıca hücreler içinde yağ asitlerinin Asil CoA şeklinde yakalanmasını da sağlar. Epitel enterosit hücre zarında plazma membranı yağ asidi

bağlayan protein FABPm (Fatty Acid Binding Protein-plazma) ve önemli üyelerinden FABP7' nin LCFA'lerin taşınmasında önemli role oynayan taşıyıcılardır. LC-PUFA lümeninden hücre sitoplazmasına taşınmasında, karaciğerde yağ asidi bağlayan protein L-FABP (Liver fatty acid-binding protein) ve bağırsaklarda yağ asidi bağlayan protein I-FABP (intestinal fatty acid-binding protein) gibi taşıyıcıların da görevli olduğu belirlenmiştir (Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Sugano, 2010; Rein ve ark., 2012; Yeap ve ark., 2013).

## Kolesterol

Kolesterol hücre zarının yapısında yer alır ve hücre zarına esneklik kazandırır. Kolesterol ayrıca hücre zarının geçirgenliğini ayarlar ve hücre zarına entegre olan taşıma proteinlerinin fonksiyonlarını düzenler. Kolesterol hücre içi ve hücreler arası sinyalleşmede, sinirsel iletişimde, öğrenme ve hatırlama olaylarında görevlidir. Kolesterol ayrıca antioksidan özelliği de sahiptir. Kolesterol hücre içerisinde biyokimyasal reaksiyonlarda öncü madde olarak kullanılır. Karaciğerde safra tuzlarına dönüşerek safra kesesinde depolanıp bağırsaklara salgılanır. Safra tuzları ise lipitleri emülsifiye ederek trigiliseritlerin ve A, D, E, ve K vitaminlerin sindiriminde ve emiliminde yardımcı olur. Safra sitleri biyolojik deterjan görevi sayesinde safra kesesindeki kolesterolü çözündürerek çökmesini engeller. Ayrıca safra asitleri trigliserit, kolesterol, glikoz ve enerji dengesinde de önemlidir. Kolesterol D vitamini sentezlenmesi için öncü maddedir. Ayrıca kortizol ve aldosteron hormonu ve progesteron, estrogen, ve testosteron gibi cinsel hormonların sentezlenmesi için gereklidir. Bağırsak hücreleri dahil vücut hücreleri kolesterol sentezleyebilir. Ancak toplam endojen kolesterolün %25'i karaciğer hücreleri tarafından sentezlenir. Vücuttaki toplam kolesterol 500 mg/kg'dır. Beyin dokularında kolesterol konsantrasyonu 15–20 mg/g'dır. Toplam kolesterolün %25'i beyin ve merkezi sinir sisteminde bulunup %70- 80'i meylin kılıflarda ve geri kalanı glial ve nöron membranında bulunur. Beyin kan bariyeri BBB kan dolaşım sisteminden beyine kolesterol geçişine izin vermez. Beyin kolesterol ihtiyacını kendi hücrelerinde sentezler. Ancak fazlasını kan dolaşım sistemine aktarabilir. Beyin ve sinir sistemi dışından geri kalan %75'lik vücut kolesterolünün %50-90'ı hücre zarında bulunur. Beyin dışı dokularda kolesterol konsantrasyonu 2 mg/g'dır. Kolesterol, değişik fizyolojik işlemlerdeki ve biyolojik bileşenlerin sentezlenmesindeki rolünü sürdürbilmesi için dengede olması gerekir. Besinlerle tüketilen eksojen kolesterol, vücutta sentezlenen endojen kolesterol, dokular arası kolesterol taşınması, vücuttaki biyodönüşümü, bağırsaklardan emilen ve ortamdan uzaklaştırılan kolesterol miktarları arasında bir denge olmalıdır. Bu denge unsurlarında oluşabilecek genetik veya fonksiyonel aksaklıklar tehlikeli patolojik durumlara neden olabilirler. Bu dengeyi sağlamada karaciğer ve bağırsakların önemli rolü vardır. Vücutta kullanıldıktan sonra artan kolesterolün akıbeti safra asitleridir. Yüksek dansiteli lipoprotein HDL (high density lipoproteins) yardımıyla doku ve hücrelerden çok düşük dansiteli lipoprotein VLDL (very low density lipoproteins) ve kilomikron kalıntılarındaki kolesterol karaciğere taşınır. Daha sonra safra kesesine ve bağırsaklara geçerek, bir kısmı dışıyla

atılır ve bir kısmı bağırsaklarda tekrar emilerek karaciğere geri dönüp dengeyi sağlar. Günlük olarak bağırsaklardan vücut dışına atılan kolesterol miktarı yaklaşık 1600 mg'dır. (Vance, ve ark., 2005; Schreurs, 2010; Rezen, ve ark., 2011; Taverne, ve ark., 2013; Van der wulp ve ark., 2013; Wang ve ark., 2013).

Karışık misellerde yer alan kolesterolün epitel enterositlere geçişini ve enterositlerde akışını sağlamada önemli olan ve taşımayı kolaylaştıran mekanizmalar bulunmuştur. Kolesterolün bağırsak epitel hücrelere emilimi apikal membranda bulunan NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like protein 1) ile ATP bağlayan kaset taşıyıcılar ABCG5 (ATP binding cassette sub family G member 5) ve ABCG8 (ATP binding cassette sub family G member 8) taşıma sistemlerinin ortaklaşa çalışması sonucunda sağlandığı belirlenmiştir. Ayrıca bu taşımada süpürücü reseptör SR-B1 taşıyıcılarının da görev aldığı kanıtlanmıştır (Hussain ve Iqbal, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010).

Kolesterolün emilimini sağlamada NPC1L1 taşıyıcının bloke edildiği durumlarda kolesterol emiliminin azaldığı ve kan kolesterolünü düşüğü izlenmiştir. Ayrıca ABCG5 ve ABCG8 gibi ATP bağlayan kaset protein sistemleri heterodimerik bir taşıyıcı olarak, hücre içine alınmış olan kolesterolü bile geri teperek, apikal membrandan lümeneye atılmasını, geri atma pompası (efluks) mekanizması ile sağlayan önemli taşıma sistemlerdir. Bu taşıma sisteminin teşvik edilmesi kan kolesterol oranını efluks mekanizmasıyla düşürmede yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010).

## A, K, E ve D Vitaminleri

A vitamini;- Retinol, Retinal ve Retinoik asit şeklinde bulunur, K vitamini;- K1 izoformu ve K3 izoformu şeklinde bulunur, E vitamini;-  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ -tokoferoller ve  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -  $\gamma$ -takotrienoller şeklinde bulunur ve D vitamini;- 1,25-dihidroksi kalsitriol şeklinde bulunur. Sindirim enzimlerinin etkisiyle bağlı buldukları protein veya lipit matrislerinden açığa çıkan A, K, E ve D vitaminlerinin emilebilmesi için, lipit emiliminde olduğu gibi karışık misellerde yer almaları gerekir. D ve K vitaminleri difüzyon taşıma yöntemiyle bağırsak hücrelerine emilebilir, A ve E vitaminleri ise difüzyon ve aktif taşıma yöntemleriyle lipit taşıyıcı sistemler yardımı ile de taşınır. Bunun yanında E vitamininin epitel hücrelere taşınmasında süpürücü reseptör klas B-1 taşıyıcıları SR-B1 yardımcı olmakta ve A vitamini karotenoit formunun epitel hücrelere taşınmasında NPC1L1 adındaki niemann-pick C1-like ve ABCA1 taşıyıcı sistemler yardım etmektedir (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Boudry ve ark., 2010).

## Hücre İçindeki Değişmeler

Hücre sitoplazmasına emilen SCFA ve MCFA' ler amfipatik özellikte oldukları için sitoplazmada yeniden esterleşmelerine gerek olmadan direkt olarak kana taşınabilirler. LCFA ve kolesterol kanın sulu ortamında çözünemez olduklarından, yüksek miktarlarda kana geçişi toksik etki yaratabilir. Bu bileşenler sitoplazmada yeniden TG ve kolesterol esterlerine sentezlendikten sonra başka bir mekanizmayla önce lenfe ve daha sonra kana taşınırlar (Jackson ve McLaughlin, 2009; Goodman, 2010).

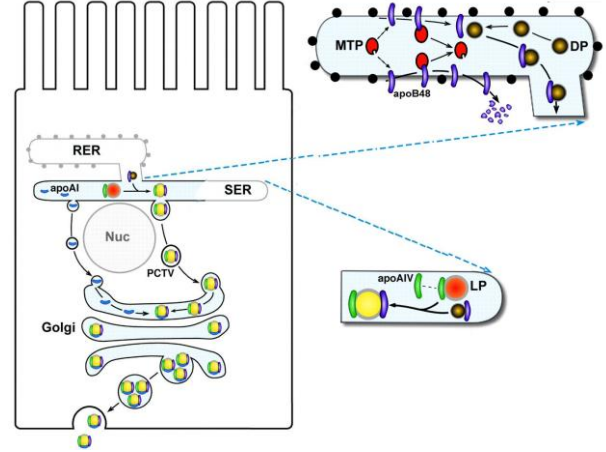
Apikal membrandan geçerek enterosit hücrelere emilen TG parçalanma ürünleri serbest LC-PUFA, LC-MUFA, diğer serbest LCFA'ler, 2-MG ve DG sitoplazmaya varacaktır. Bu bileşenler IFABP ve LFABP proteinlerine bağlanarak lümen dönmeleri engellenmiş olur. Böylece pürüzsüz endoplazmik retikulum SER (Smooth Endoplazmatik Reticulum) taşınmaları kolaylaşır. LCFA ve diğer uzun zincirli lipit bileşenleri SER' e geçiş sitoplazmada durmadıkları için, hücre içi ve dışı arasındaki konsantrasyon farkı korunmuş olacak ve lümen sitoplazmaya bileşenlerin taşıma akışı devam edecektir. Sitoplazmadan SER'e geçen FFA ve MG'ler oradaki enzimler etkisiyle interesterfiye olarak tekrar karmaşık lipitler şeklindeki TG ve fosfolipitlere sentezlenirler. SER' de yağ asitlerinin metabolizması sırasında TG sentezlemesinde monoasilgliserol asiltransferaz 1 (MGAT1), diasilgliserol transferaz 1 (DGAT1) ve diasilgliserol transferaz 2 (DGAT2) gibi enzimler görev alır. SER'de kolesterol metabolizması sırasında kolesterol esterifiye olup kolesterol esterine dönüşmesi için Asil CoA kolesterolasil transeferaz 2 (ACAT2) gibi enzimler gerekir. A, K, E ve D vitaminleri pürüzlü endoplazmik retikuluma RER (Rough Endoplazmatik Reticulum) üretilen amfipatik apolipoproteinlere bağlanıp kailomikronlarda yer alırlar (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Rein ve ark., 2012).

#### Kailomikron Oluşumu

Enterositlerde yeniden sentezlenmiş olan TG'ler, yüzeyi protein ve fosfolipit yapılı lipoproteinler ile paketlenerek, içerisine kolesterol ve E vitaminini de alıp en büyük lipoprotein olan kailomikron (CM) oluşturur (Şekil 4). Kailomikronların kilit yapısal bileşeni, RER membranının hidrofobik proteini olan ApoB48'dir (Apolipoprotein B48). Apolipoproteinler amfipatik özelliktedir ve CM'leri stabilize ederler. RER'de lipoproteinlerin oluşumunda ve taşınmasında ApoB48, Apo A<sub>IV</sub> ve mikrosomal TG taşıyan protein MTP (Microsomal triglyceride transfer protein) önemlidir. TG ve lipit bileşenleri MTP yardımıyla toplanarak amfipatik apolipoproteinler ile bağlanıp ilkel CM'leri oluştururlar ve daha sonra da öncü CM'leri oluştururlar. Kailomikronların sentezleme işlemi RER' de başlayarak ApoB48 lipoprotein MTP eşliğinde ortamda bulunan fosfolipt, kolesterol ve TG gibi yapılar, yüksek dansiteli yoğun partiküller (DP=dense particles) ile birlikte sabit kompleksler oluşturur. Bu işlemde MTP suda erimeyen TG'lerin lipit damlacıklarına taşınmasını katalize eder ve RER'de yüksek dansiteli proteince zengin lipoproteinlerle birleşmesini sağlar. SER'de ise Apo48 ve DP lipit bileşenlerini ve TG'ce zengin lipitleri içeren büyük yapılı ve düşük dansiteli hafif partiküller Lp (light particle) ile birleşip ApoA<sub>IV</sub>'yi de bağlayarak pre-CM'leri oluşturur. Bu öncü CM'ler, pre-CM taşıma keseciklerinde PCTV (Pre Chylomicron Transport Vesicle) bir zarla kaplanıp yerleşerek ER membranından tomurcuklanmalarını tamamlayarak için golgi keseciklerine taşınırlar. PCTV'ler kesecikleri ile kaynaştığı sırada, değişik taşıma kesecikleri içerisinde SER'den gelen Apo A<sub>1</sub>, pre-CM'leri bağlayarak CM'ler oluşturur. (Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Rein ve

ark., 2012).

Ana öğünlerden sonra sentezlenen CM, %90 TG, %2 kolesterol veya kolesterol esteri, %1 protein ve %7 fosfolipit içerir. Öğünler arasında, açlık dönemlerinde ve oruç iken çok düşük dansiteli lipoproteinler VLDL sentezlenir (Boudry ve ark., 2010).



Şekil 4 Kailomikron oluşumu (Bohdanowicz ve Grinstein, 2013).

#### Basolateral Emilim

Amfipatik SCFA ve MCFA'ler hidrofilik özellikte olduklarından apolipoproteinlere bağlanma gereği olmadan çözünebilir ve direkt olarak dolaşım sistemine geçiş karaciğere taşındıktan sonra orada kan serum albüminlerine bağlanarak kan dolaşım sistemine geçebilirler. LCFA ve kolesterol ise lipofilik olduklarından sitoplazmada yeniden TG ve kolesterol esterlerine sentezlendikten sonra CM şeklinde paketlenirler. CM'ler kan kılcal damarların geçiş gözeneklerine sığmayacak kadar büyük oldukları için, direk olarak kan dolaşım sistemine geçiş yapamazlar. Dolayısıyla önce lenf sistemine ve daha sonra kan dolaşım sistemine geçerler. Kolesterol, TG, fosfolipit ve A, K, E ve D vitaminleri içeren olgun CM ve VLDL'ler kesecikler yardımıyla ekzositosis yöntemiyle hücre dışına geçerler. Bu işlemde CM golgi keseciklerinde ikincil taşıma kesecikleri kullanarak içerisinde bir kaç CM barındıran büyük kesecikler oluştururlar. Golgi kesecikleri içeriklerini hücre dışına ekzositosis yöntemiyle boşaltılırlar ve boş kesecikler yeniden fagositik görevlerine devam ederler. Bu şekilde hücreyi terk eden CM'ler, epitel hücrelerin alt dokularını oluşturan lamina propria katmanında lakteal lenf damarlarının endotel hücreleri arasında oluşan boşluklardan geçerek, lenfatik sisteme taşınırlar ve oradan da karaciğere taşınırlar. CM içindeki TG ve kolesterolün kanda taşınabilmesi için karaciğerde VLDL lipoproteinini olarak sentezlenirler ve VLDL şeklinde kan dolaşım sisteminden vücudun doku ve hücrelerini beslerler (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Hussain ve Iqbal, 2009; Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Jairam ve ark., 2012; Rein ve ark., 2012; Goldberg, 2015).

Kolesterol ayrıca basolateral membrandaki ATP bağlayan kaset taşıyıcı ABCA1 (ATP binding cassette A) olarak da bilinen kolesterol geri atılım efluks regülatör protein CERP (cholesterol efflux regulatory protein)



taşıyıcıları yardımı ile kan dolaşım sistemine taşınabilir. Bu efluks sistemi ayrıca kolesterolün kana geçişini kontrol eden önemli mekanizmalardan birisidir (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Hussain ve Iqbal, 2009; Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010).

### Lipitlerin Akıbeti

Karışık misellerdeki safra tuzları ince bağırsak boyunca lümeninde kalır ve ileumun son kısmında aktif taşıma yöntemleriyle entrosit hücrelere ve kana geçerler. Karaciğere varan safra tuzları tekrar safra kesesine, oradan da tekrar lümenine dönerler. Lenfe geçen lipit ve yağda çözünen bileşenler direk olarak vücut kullanımı için salgılamazlar. Bir kısmı karaciğer tarafından depolanır veya lipoprotein şeklinde kan dolaşım sistemiyle hücre ve dokuların kullanımı için taşınır. Artan kısmı adipoz ve kas dokuları hücrelerinde enerji depoları olarak bulundurulur. Kolesterol hücre zarı bileşenlerinden olup steroid, safra asitleri ve sinir sistemi sinyalleşme moleküllerinde kullanılır. Karaciğerde CM içeriği olan TG ve kolesterolün kanda taşınabilmesi için VLDL şekline sentezlenir. VLDL kanda dolaştıkça TG içeriğinin doku ve hücreler tarafından kullanılması sonucunda VLDL'nin TG içeriği azalır ve karaciğere dönüp enzimler etkisiyle orta dansiteli IDL (Intermediate density lipoproteins), düşük dansiteli LDL (low density lipoproteins), lipoprotein Lp<sub>(a)</sub> ve yüksek dansiteli HDL (high density lipoproteins) lipoproteinler şekline sentezlenir (Şekil 5) (Hinsberger ve Sandhu, 2004; Hussain ve Iqbal, 2009; Jackson ve McLaughlin, 2009; Boudry ve ark., 2010; Goodman, 2010; Jairam ve ark., 2012; Rein ve ark., 2012; Goldberg, 2015).

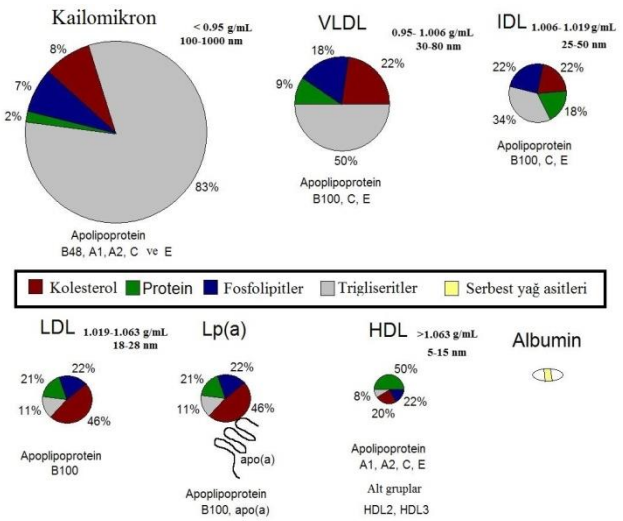
### Eksojen lipit metabolizması

Lipitlerin %95'şi TG ve geri kalanı fosfolipit, FFA, kolesterol ve AKED vitaminleri gibi bileşenlerden oluşur. CM enterositlerden TG ve kolesterolü lenfatik dolaşım sistemine taşır. Adipoz ve kas dokusu lenf kılcallarında CM' de bulunan Apo C-II apolipoproteini, endotelial lipoprotein lipaz (LPL) enzimini aktifleştirerek TG'lerin %90'ını FFA ve gliserola dönüştürüp bu dokuların hücrelerinde enerji olarak kullanılır. Artan FFA ve gliserol bu dokularda depolanır ve kolesterolce zengin CM kalıntıları karaciğere geri taşınarak Apo E apolipoproteini yardımıyla diğer lipoproteinlere sentezlenir (Jairam ve ark., 2012; Barrington, 2013; Goldberg, 2015).

### Endojen Lipit Metabolizması

Karaciğer tarafından sentezlenen lipoproteinler endojen TG ve kolesterolü taşır. Her gün besinlerle tüketilen 200-400 mg eksojen kolesterolün %52 si emilerek kan dolaşım sistemine geçmekte ve vücut kendi ihtiyaçlarını karşılamak için günde 1000-2000 mg endojen kolesterol sentezlemektedir. Lipoproteinler kanda dolaştıkları sırada TG içerikler hücrelerce kullanılır veya karaciğer, adipoz ve kas dokularınca depolanır. VLDL karaciğer tarafından sentezlenen %60 TG ve %10 protein içeren bileşenler olarak TG ve kolesterolü çevre dokulara taşır. VLDL yardımıyla karaciğer, plazmadaki fazla TG, FFA ve CM kalıntılarını tutar. VLDL yüzeyindeki Apo C-II apolipoprotein, endotelial LPL enzimini aktifleştirerek

TG'leri FFA ve gliserola dönüştürüp hücreler tarafından kullanılması sağlar. IDL'ler LPL enzimi etkisiyle CM ve VLDL'lerden sentezlenir. Kolesterolce zengin VLDL ve CM kalıntılarını içeren IDL karaciğer tarafından kullanılır veya hepatik lipaz etkisiyle Apo B apolipoproteini tutarak LDL sentezlenmesinde kullanılır. Kolesterolce en zengin lipoproteinler olarak bilinen LDL'ler VLDL ve IDL metabolitlerindedir. Toplam LDL'nin %40-60'ı karaciğer tarafından kullanılır. Geri kalanı hepatik LDL tarafından veya nonhepatik non-LDL süpürücü reseptörleri tarafından tutulur. CM yolu ile karaciğere fazla kolesterolün varması veya fazlaca doymuş yağ asidi tüketilmesi sonucunda, hepatik LDL reseptörleri azalır. Lp<sub>(a)</sub> apolipoprotein içeren bir LDL çeşididir. Kan damarlarında oluşabilecek pıhtıların plazmin enzimi etkisiyle hirolyze olmasını engelleyici etkiye sahip olduğu için damar tıkanıklığından sorumlu olabilir. HDL başlangıçta enterositlerde ve karaciğerde kolesterol içermeyen lipoproteinler olarak sentezlenirler. Ancak HDL'nin ana fonksiyonu çevre dokulardan ve diğer lipoproteinlerden kolesterolü toplayıp, kolesterole ihtiyacı olan diğer hücrelere taşımak olduğu için bir miktar kolesterol içerir. HDL ayrıca kolesterol esteri taşıma proteini CETP'yi kullanarak diğer lipoproteinleri de taşır veya kullanılması için karaciğere taşır. Bu şekilde HDL damar sertliği giderici anti-aterojenik etki gösterir (Jairam ve ark., 2012; Barrington, 2013; Wang ve ark., 2013; Goldberg, 2015).



Şekil 5 Lipoprotein sınıfları (Jairam ve ark., 2012 ve Barrington, 2013)

### Sonuç

Lipitler hidrofobik olduklarından sindirim, emilim ve taşınmaları zordur. Etkin bir hidrolizasyon amacıyla safra tuzları lipit damlacıklarını emülsiyonlaştırarak yüzey alanlarını genişletir. Lipaz ve ko-lipaz enzimleri etkisiyle oluşan yağ asitleri ve lipofilik bileşenleri, hidrofilik mukoz ve su ortamını aşır bağirsak epitel hücrelerin bilayar apikal membranına yanaşabilmek safra tuzları ve fosfolipitler yardımıyla karışık miseller oluşturulur. Değişik taşıma proteinlerinin etkisiyle apikal membranı geçen lipit sindirimi bileşenleri, sitoplazmada yeniden esterleşerek trigliserit ve lipit bileşenleri esterlerine

dönüşür. Bu bileşenler endoplazmik retikulumda kolesterol, fosfolipit ve proteinlerle birleşerek kailomikron ve VLDL oluştururlar. Trigliserit ve kolesterolce zengin kailomikron ve VLDL'ler lenf sistemine geçip karaciğere taşındıktan sonra, kullanılacakları doku ve hücrelere geçerler. Artan miktarları ise adipoz ve kas dokularında enerji depoları olarak saklanırlar.

### Kaynaklar

- Anastasialakis CD, Ioannidis O, Gkiomisi A, Botsios D. 2013. Artificial Nutrition and Intestinal Mucosal Barrier Functionality. *Digestion* 2013;88:193–208. DOI: 10.1159/000353603
- Barrington R. 2013. Plasma Lipoproteins; A Primer. <http://www.robertbarrington.net/plasma-lipoproteins-a-primer/> (Erişim Tarihi: 14 Mayıs 2015)
- Bird M, Spradlin J. 2015. Physical barriers. <https://sites.tufts.edu/innateimmunity/physical-barriers/> (Erişim Tarihi: 04 Haziran 2015)
- Bohdanowicz M, Grinstein S. 2013. Role of phospholipids in endocytosis, phagocytosis, and macropinocytosis. *Physiol Rev* 93: 69–106, 2013. DOI:10.1152/physrev.00002.2012
- Boudry G, David SE, Douard V, Monteiro IM, Luron IH, Ferraris RP. 2010. Role of Intestinal Transporters in Neonatal Nutrition: Carbohydrates, Proteins, Lipids, Minerals, and Vitamins. *JPGN* 2010;51-4: 380–401. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181eb5ad6
- Chhabra N. 2013. Digestion of lipids- A quick revision. <http://www.namrata.co/digestion-of-lipids-a-quick-revision/>
- Cone R A. 2009. Barrier properties of mucus. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009 Feb 27;61(2):75-85. DOI: 10.1016/j.addr.2008.09.008. Epub 2008 Dec 16.
- Faulk RM, Southam S. 2008. Part I The effectiveness of controlled release and delivery systems. Ganti N. *Assessing the Bioavailability of nutraceuticals.* England. Woodhead Pub. & CRC pres LLC. 465 p. ISBN 978-1-84569-421-0
- Goldberg AC. 2015. Overview of Lipid Metabolism. Merck manuals. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ., USA <https://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/overview-of-lipid-metabolism> (Erişim Tarihi: 30 Nisan 2015)
- Goodman BE. 2010. Staying Current Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ* 34: 44–53. DOI:10.1152/advan.00094.2009.
- Hinsberger A, Sandhu BK. 2004. Digestion and absorption. *Current Paediatrics* Volume 14, Issue 7, Pages 605–611. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cupe.2004.08.004>
- Hussain MM, Iqbal J. 2009. Intestinal Lipid Absorption. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009 Jun; 296(6): E1183-E1194. DOI: 10.1152/ajpendo.90899.2008
- Jackson AD, McLaughlin J. 2009. Digestion and absorption. *Surgery,* 27: 231-236. eScholarID:66066. DOI:10.1016/j.mpsur.2009.03.003
- Jacobi SK, Odle J. 2012. Nutritional Factors Influencing Intestinal Health of the Neonate. *Adv. Nutr.* 3: 687–696, 2012; DOI:10.3945/an.112.002683.
- Jairam V, Uchida K, Narayanaswami V. 2012. Pathophysiology of Lipoprotein Oxidation. Frank S, Kostner G. *Lipoproteins Role in Health and Diseases.* <http://dx.doi.org/10.5772/50622>. <http://medicaltextboks.blogspot.com.tr/2013/02/LIPOPROTEINS#sthash.CoEkDrXv.dpuf> 744 p.
- Liu M, Zhang J, Shan W, Huang Y. 2014. Developments of mucus penetrating nanoparticles. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* doi:10.1016/j.ajps.2014.12.007.
- Marten M. 2011. Duodenal Microvilli. Science Photo Library Ltd. London, UK. [http://www.pond5.com/stock-footage/5005303/duodenal-microvilli.html](http://www.sciencephoto.com/http://www.pond5.com/stock-footage/5005303/duodenal-microvilli.html) (Erişim Tarihi: 22 Mayıs 2015)
- Niot I, Poirier H, Tran TTT, Besnard P. 2009. Intestinal absorption of long-chain fatty acids: Evidence and uncertainties. *Progress in Lipid Research* 48 (2009) 101–115. DOI:10.1016/j.plipres.2009.01.001
- Parodi PW. 2009. Milk Fat Nutrition. Tamime AY. *Dairy Fats and Related Products.* UK. Blackwell Publishing Ltd. 326 p. ISBN 978-1-4051-5090-3
- Rein MJ, Renouf M, Hernandez CC, Goretta LA, Thakkar SK, Pinto MS. 2012. Bioavailability of Bioactive Food Compounds; A challenging journey to bioefficacy. *British Journal of Clinical Pharmacology,* 75:3 / 588–602. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04425.x
- Sugano K. 2010 Possible reduction of effective thickness of intestinal unstirred water layer by particle drifting effect. *International Journal of Pharmaceutics* 387 (2010) 103–109. DOI:10.1016/j.ijpharm.2009.12.014
- Wang WW, Qiao SY, Li DF. 2008. Amino acids and gut function. *Amino Acids* (2009) 37:105–110. DOI 10.1007/s00726-008-0152-4
- Yeap YY, Trevaskis NL, Porter CJH. 2013. Lipid Absorption Triggers Drug Supersaturation at the Intestinal Unstirred Water Layer and Promotes Drug Absorption from Mixed Micelles. *Pharm Res* (2013) 30: 3045–3058. DOI 10.1007/s11095-013-1104-6
- Yong I, Xiaoming L, Patrick T. 2009. Intestinal Fatty acid Absorption. *Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.,* 2009, 9-1, 60-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/187152209788009832>
- Ziegler TR, Evans ME. 2003. Trophic And Cytoprotective Nutrition For Intestinal Adaptation, Mucosal Repair, And Barrier Function. *Annu. Rev. Nutr.* 2003. 23:229–61. DOI: 10.1146/annurev.nutr.23.011702.073036 .