

## Fettverdauung

Fettverdauung.....	1
Bedeutung .....	1
Lokalisation.....	1
EnzymeundReaktionspartner.....	1
Abbau,Resorption,ReveresterungundAbtransportderLipide.....	2
Pathologie.....	4

### Bedeutung

Die Nahrungslipide enthalten ca. 90% Triglyzeride langkettiger Fettsäuren. Der restliche Teil verteilt sich auf Phospho- und Spingolipide, Cholesterol und Cholesterolester sowie Glykolipide.

### Lokalisation

Die Lipidverdauung beginnt bereits im Magen. Der Hauptanteil der Nahrungslipide wird allerdings im Duodenum und Jejunum abgebaut.

### Enzyme und Reaktionspartner

**Magenlipase** wird von den Belegzellen produziert und in den Magensaft sezerniert. Das Enzym hat ein pH-Optimum von 4-7 und baut bevorzugt Triacylglycerine mit kurzkettigen Fettsäuren (Milchfett) ab. Durch die Aktivität der Magenlipase können bis zu 15% der in den Nahrungsfetten enthaltenen Fettsäuren freigesetzt werden.

**Pankreaslipase/Kolipase** mit einem Reaktionsoptimum bei pH 8, hydrolysiert Triglyzeride im Duodenum zu  $\beta$ -Monoacylglyceriden (70% der Nahrungstriglyzeride) unter Abspaltung der  $\alpha$ - $\alpha'$ -Fettsäuren. In geringerem Umfang erfolgt eine totale Hydrolyse der Triglyzeride (ca. 20% der Nahrungstriglyzeride) und die Bildung von Diglyzeriden.  $\beta$ -Monoacylglyceride sind ausgesprochen amphiphile Verbindungen und unterstützen daher auch die Bildung von Mizellen im Darm.

Die in das Duodenum gelangten Fette werden zunächst unter der Beteiligung der Gallensäuren, Phospholipiden, Fettsäuren und bereits vorhandenem  $\beta$ -Monoacylglyceride emulgiert. Anschließend lagert sich die Kolipase an die gemischten Mizellen an. Daraufhin assoziieren Lipase und Kolipase die dann gleichzeitig das katalytische Zentrum der Pankreaslipase aktivieren.

**Cholinesterase** wird im Pankreas gebildet und hydrolysiert bevorzugt Cholesterolester. Cholesterol kann nur im unverestertem Zustand durch die Enterozyten aufgenommen werden. Zudem ist die Cholinesterase in der Lage die  $\beta$ -Azylesterbindung der  $\alpha$ , $\alpha'$ -Monoacyltriglyzerine zu Glycerin und Acyl-CoA zu hydrolysieren.

**Phospholipase A** aus den Pankreassekret dient dem Abbau von Phospholipiden zu Lysolezithin. Phospholipase A wird als Proenzym gebildet und im Duodenum durch limitierte Proteolyse aktiviert. Für die hydrolytische Aktivität der Phospholipase A werden  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen benötigt. Das Enzym spaltet von den Phospholipiden die  $\beta$ -Fettsäure ab, das Produkt ist Lysolezithin. Lysolezithin sind starke Emulgatoren und werden für die Mizellbildung verwendet.

**Gallensäuren** dienen der Emulgierung der hydrophoben Lipide im Darm und vermitteln unter Beteiligung von  $\beta$ -Monoacylglyceride und Phospholipiden die Mizellbildung. Die Emulgierung der Lipide ist eine notwendige Bedingung für den Angriff der Lipasen an die hydrophobe Fette. Neben den Nahrungslipiden werden auch fettlösliche Vitamine in die Mizellen integriert, was eine unabdingbare Voraussetzung für deren Resorption darstellt. Bei Mangel an Gallensäuren gehen etwa 50% der Nahrungsfette mit dem Faeces verloren. Unter Normalbedingungen beträgt die Fettsäureausscheidung nur 5-7g/d.

**Mizellen** sind eine wichtige Voraussetzung für die Verdauung der Nahrungslipide sowie der Resorption fettlöslicher Vitamine. In den Mizellen werden die hydrophoben Verbindungen in Lösung gehalten. Zudem ist die Bindung der Koliase an die Mizellen eine Grundvoraussetzung für die Aktivierung der Pankreaslipase. Die Zusammensetzung der Mizellen beträgt etwa Gallensäuren (3-5%), freie Fettsäuren (45%), Lysophospholipid (5%), Cholesterin (2%) und fettlösliche Vitamine (1%). Der Kontakt der Mizellen mit dem Bürstensaum ist für die Resorption der Hydrolyseprodukte notwendig.

#### **Abbau, Resorption, Reesterung und Abtransport der Lipide**

Die Lipidverdauung beginnt im Magen unter dem Einfluss der Magenlipase, die bis zu 15% der Triglyceride hydrolysieren kann. Im Duodenum erfolgt dann die effiziente Hydrolyse der Nahrungsfette durch die Enzyme des Pankreas. Bedingung für die Fettverdauung ist die Bildung von Mizellen, die neben der Emulgierung der Nahrungsfette für die Aktivierung der Pankreaslipase essentiell sind.

Die Reaktionsprodukte der pankreatischen Lipase bilden mit den Gallensäuren wiederum Mizellen. Hiermit ist eine notwendige Voraussetzung für die intestinale Resorption der lipophilen Spaltprodukte erfüllt. Den Hauptanteil der Hydrolyseprodukte bilden die  $\beta$ -Monoacylglyceride neben geringeren Mengen von  $\alpha$ -Monoacylglyceriden und Glycerol.

$\beta$ -Monoacylglyceride werden durch ein mukosales Enzym, die **Monoacyllipase**, zu Glycerol und FFAs hydrolysiert. Dieser Reaktionsweg wird allerdings erst beim Anfall großer Mengen an  $\beta$ -Monoacylglyceride aktiviert.

Freie kurzkettige Fettsäuren besitzen eine gewisse Hydrophilie, die ihnen eine mizellunabhängige Resorption durch die Enterozyten erlaubt. Nach einem transzellulären Transfer werden die freien kurzkettigen Fettsäuren im Blut der V. porta direkt der Leber zugeführt.

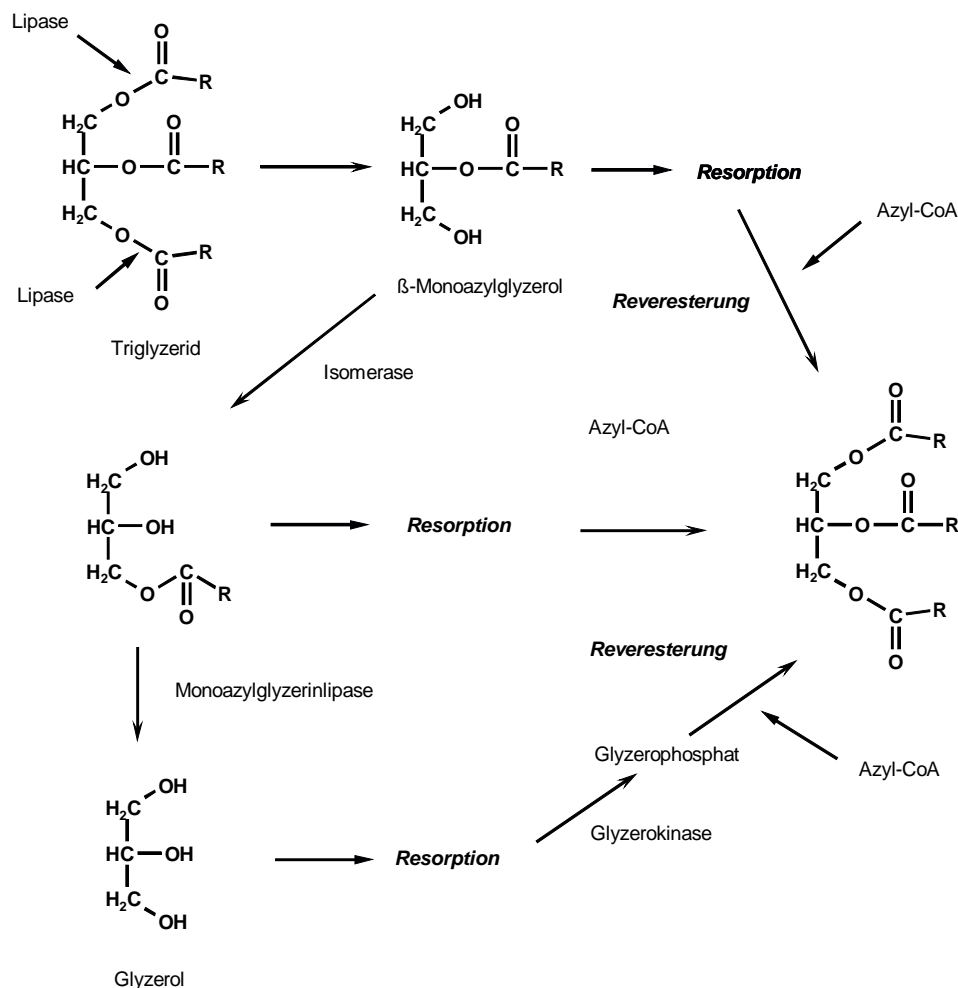
**Resorption:** Die unter der Einwirkung der verschiedenen Lipasen freigesetzten Verbindungen gelangen auf dem Wege der einfachen passiven Diffusion durch die Zellmembran der Enterozyten. Dazu ist allerdings die Anwesenheit von Gallensäuren in den Mizellen notwendig. Nach dem Transport der Spaltprodukte in den Bürstensaum verbleiben die Mizellen zur weiteren Teilnahme an der Fettverdauung zurück. Bei einem ausreichenden Gallensäureangebot können bis zu 97% der Nahrungsfette resorbiert werden.

- **Triglyceride** im Form der Hydrolyseprodukte Monoacylglyceride, freie Fettsäuren und Glycerol vermutlich über freie Diffusion in die Enterozyten.
- **Phospholipide** werden als Lysophospholipide resorbiert und im Zytosol unter Beteiligung der Lyssolezithin-Acyltransferase reesteriert.

- **Cholesterin** kann in unveresterter Form die Zellmembran passieren und wird in die Chylomikronen eingebaut. Ein geringer Teil (15-20 %) des Cholesterins wird verestert.

**Die Reveresterung** der zuvor im Darmlumen abgebauten Lipide zu Triglyceriden erfolgt in Zytosol. Typisch ist in den Mukosazellen die Veresterung von  $\beta$ -Monoacylglycerid mit Acyl-CoA, das durch eine spezifische **Acyl-CoA-Synthetase** (Thiokinase) gebildet wird. Ein weiterer Bildungsweg für Triglyceride läuft über Glycerophosphat, das aus luminal resorbierten bzw. aus intrazellulär gebildeten Glycerol unter dem Einwirken einer mukosazellulären **Glycerokinase** entsteht.

Abbildung 1: Abbau, Resorption und Reveresterung der Triglyceride



**Verpackung und Abtransport** der resynthetisierten Triacylglyceride erfolgt in Chylomikronen. Chylomikronen werden von den Enterozyten im Golgi-Apparat aus Apolipoprotein B48 und den Triglyceriden gebildet. Hierzu bedarf es eines Transfers der Triglyceride von der Membran des ER unter Zuhilfenahme eines Transferproteins, dem **Triglycerid-Transfer-Protein**.

Triglyzerid-Transfer-Protein ist ein heterodimeres Protein und besitzt als Untereinheit die Disulfid-Isomerase, die eine korrekte Faltung nativer Proteine gewährleistet

Im Golgi-Apparat werden in die Chylomikronen zusätzlich Cholesterin, Phospholipide und andere lipophile Verbindungen integriert. Chylomikronen enthalten ca. 90% Triglyzeride, 7% Phospholipide, etwa 2% Cholesterin und 1% Proteine.

Die Chylomikronen gelangen auf dem Wege der Exozytose aus den Enterozyten in den zirkulierenden Lymphstrom der Darmzotten und vor dort über den Ductus thoracicus in das venöse Blut.

Kurzkettige Fettsäuren (<C10) gelangen auch in freier Form nach Diffusion durch die Darmwand über das Pfortaderblut zur Leber. Ebenso sind kurz- bis mittelkettige Triglyzeride (bevorzugt im Milchfett) in der Lage ohne vorherige Spaltung in den Enterozyten aufgenommen zu werden. In den Enterozyten erfolgt danach die Hydrolyse der Triglyzeride. Anschließend werden die Fettsäuren in das Kapillarblut abgegeben und gelangen so ebenfalls über das Pfortaderblut zur Leber.

### **Pathologie**

**Fettfehlverdauung** mit dem Transfer von unverdauten Lipiden in das Kolon, führt zur **Steatorrhoe** (Fettstuhl) und zieht oft Mangelerscheinungen durch den Verlust fettlöslicher Vitamine nach sich.

**Hereditäre A- $\beta$ -Lipoproteinämie** ist durch eine Anhäufung von Triglyzeriden in den Mukosazellen und einem Fehlen von Apolipoproteinen im Plasma gekennzeichnet. Ursache dieser Erkrankung ist das Fehlen des Triglyzerid-Transfer-Proteins und damit der Verlust der