

Yapı Dizaynı ile Biyoaktivitenin Kontrolü: Vücut-Parçacık Etkileşimleri

Dr. Öğr. Üyesi Cansu Ekin GÜMÜŞ

Ankara Üniversitesi

Gıda Mühendisliği Ana Bilim Dalı

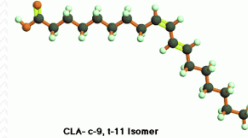


İnsan Sağlığını İyileştirme: Biyoaktif Fonksiyonel Gıda Bileşenleri

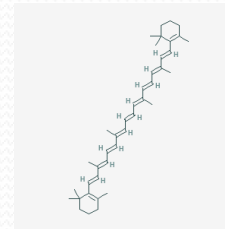


Lipitler

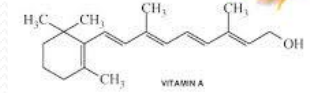
- Tatlandırıcılar (örneğin sitral, limonen)
- Doymamış Yağlar (örneğin, w-3, CLA)
- Fitosteroller ve Fitostanoller (örneğin, Sitostanol)
- Karotenoidler (örneğin, likopen, b-karoten, zeaksantin)
- Vitaminler (örneğin, A ve D vitamini)



CLA-c-9, t-11 Isomer

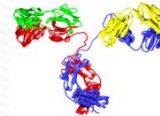


Vitamin-A



Biyopolimerler

- Diyet lifleri (örneğin, kitosan, gam maddeleri)
- Peptitler (örneğin, ACE inhibitörleri)
- Proteinler (örneğin immünoglobulinler)



Mikroorganizmalar

- Probiyotikler



Mineraller

- Kalsiyum, Demir



Potansiyel Zorluklar:

- Düşük su çözünürlüğü
- kristal yapı
- Kimyasal kararsızlık
- Enzim sindirimi
- Düşük biyoyararlanım
- Lezzet (Aroma, Tat, Ağız hissi)
- Matris uyumluluğu

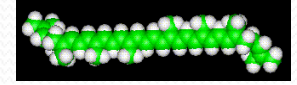
Spesifik İçerik Özelliklerini Anlama ve Spesifik Zorlukları Belirleme İhtiyacı

Biyoaktivite nedir?

Gıdalar İçin Bazı Tanımlar

Biyoaktivite

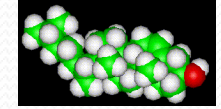
- Tüketilen bir gıda bileşiğinin insan vücudunun bir kısmı veya tamamı üzerine biyolojik etkisi (faydalı veya ters)



karotenoidler

Biyoyararlanım

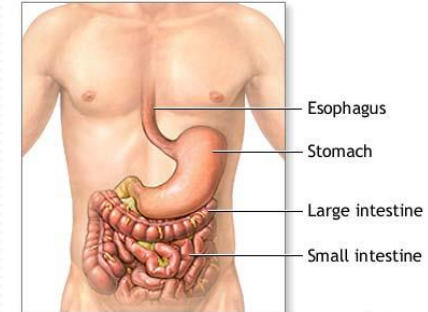
- Tüketilmiş bir gıda bileşiğinin vücudun kullanabileceği kısmı - genellikle sistemik dolaşımdaki (kan akımı) konsantrasyonu olarak alınır.



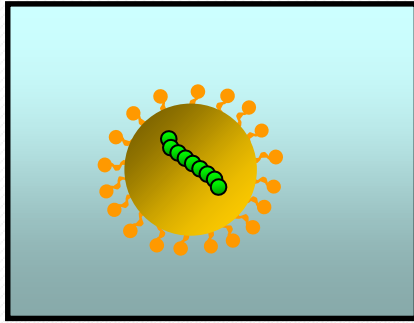
kolesterol

Biyoerişilebilirlik

- Tüketilmiş bir gıda bileşiğinin insan sindirim sisteminde emilim için mevcut olan kısmı

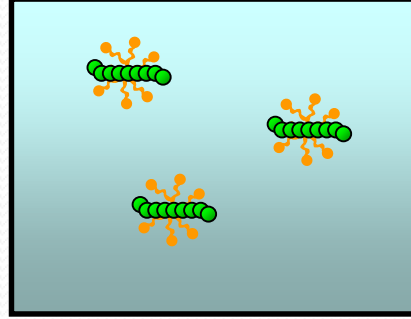


Biyoyararlanım



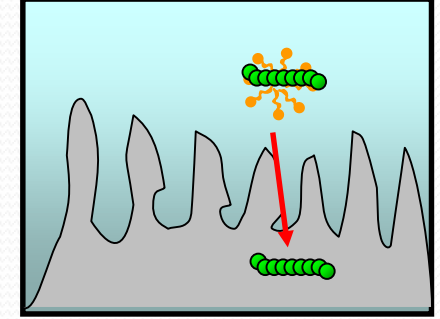
Gıda Matrisinde
Biyoaktif

F_B



Karışık Misellerde
Çözünme

F_A



Epitel hücrelerinde emilim

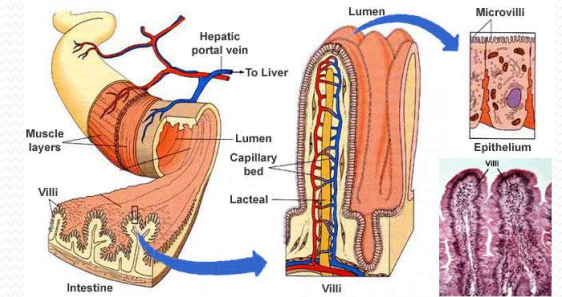
F_M

$$F = F_B \times F_A \times F_M$$

F_B = Biyoerişilebilir kısım

F_A = Emilen kısım

F_M = Metabolize olmayan kısım



Sistemik Dolaşıma Ulaştırma

Biyoyararlılığı Kontrol Etme

Biyoyararlılığı arttırma

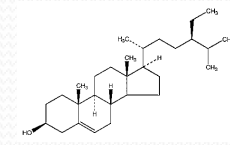
- Yararlı Biyoaktif Bileşenler
- Lipofilik aktifler, Mineraller

Biyoyararlanımı azaltma

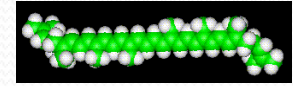
- Zararlı Biyoaktif Bileşenler
- Doymuş yağlar, kolesterol

Salınımın kontrolü

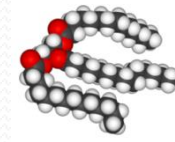
- Konuma Özel Biyoaktif Bileşenler
- Tatlandırıcılar, Antikanser ajanları, Doyma kontrolörleri



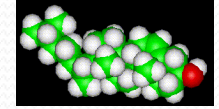
Fitosteroller



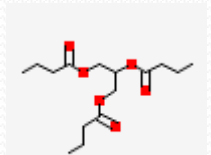
Karotenoidler



Trigliseritler



Kolesterol



Tributirin

Tüketilen Biyoaktif Bileşiklerin Kaderini Anlamak : EDMA

Emilim

- Biyoaktif bir bileşik etki alanına (hedef hücreler) ulaşmadan önce, insan vücudu tarafından gastrointestinal sistem yoluyla kan dolaşımına emilmesi gerekir.

Dağılım

- Biyoaktif bileşik genellikle kan dolaşımından etki alanına taşınır. Oradan çeşitli doku ve organlara dağılabilir.

Metabolizma

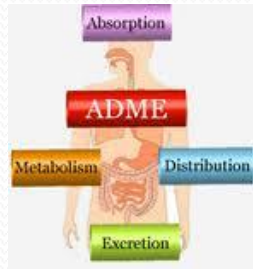
- Birçok biyoaktif bileşik, vücuda girer girmez bozulmaya başlar. Bu genellikle karaciğerde enzimler tarafından oluşur. Metabolizma, orijinal biyoaktif bileşiğin, metabolitler adı verilen yeni bileşiklere dönüştürülmesine neden olur. Bu metabolitlerin, orijinal biyoaktif bileşikten farklı biyolojik etkileri olabilir.

Atılım

- Biyoaktif bileşikler ve metabolitlerinin vücuttan atılması, genellikle böbrekler (idrar), kolon (dışkı) veya akciğerler (nefes) yoluyla çıkarılması gerekir. Boşaltım tamamlanmadıkça, yabancı maddelerin birikmesi normal metabolizmayı olumsuz yönde etkileyebilir.

Toksisite

- Biyoaktif bir bileşiğin potansiyel toksisitesi de dikkate alınmalıdır.



Kontrollü Biyoyararlılık :

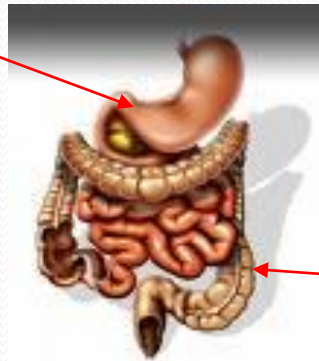
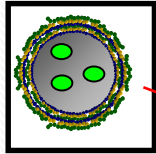
Lipid Sindirimini ve Emilimi Kontrol Etmek İçin Sistem Tasarımı

Hedefli salınım

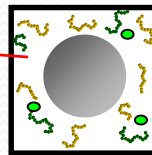
Ayarlanabilir stabilite / kararsızlık profilleri
Özel çevresel tetikleyicilere (pH, enzimler, I) cevaben
fonksiyonel bileşenlerin kapsüllenmesi ve serbest
bırakılması

**Biyolojik olarak aktif bileşenlerin etki
bölgesine iletilmesi: ağız, mide, ince bağırsak
veya kolon**

ağız, mide, ince
bağırsak



kolon



Doygunluk hissinin ayarlanması

• Aside dayanıklı gıdalar

- Midede yağın eşit dağılımı

• Gecikmeli sindirim

-İleum'a daha fazla sindirilmemiş besin
gönderilmesi (ileum= ince bağırsağın alt yarısı)

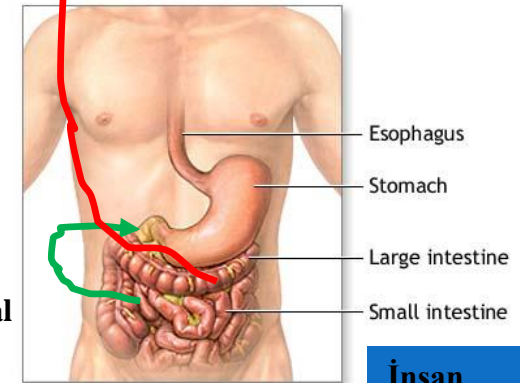
**-Doygunluğu artıran, böylece tüketilen besin
miktarını azaltan sinir ve hormonal
sinyallerin üretilmesi**

Sinirsel



Geri bildirim
Mekanizmaları

Hormonal



Esophagus

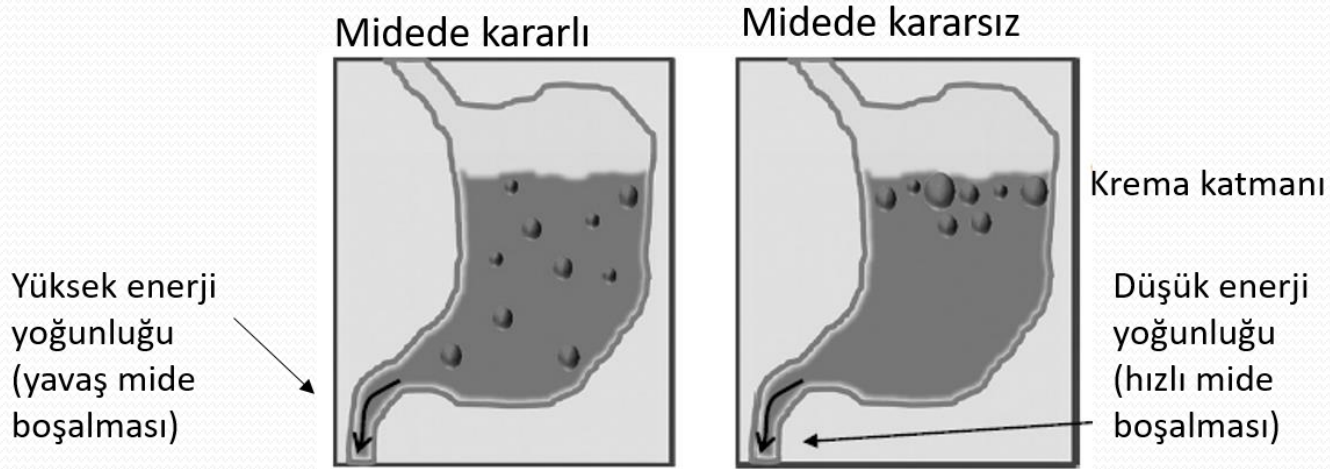
Stomach

Large intestine

Small intestine

**İnsan
sindirim
sistemi**

Doygunluk hissini ayarlanması



Figür: Yağ damlacıklarının çökmeye ve midede kremalaşmaya karşı kararlılığı mide boşalmasını değiştirebilir, çünkü vücut mideden çıkan yiyeceğin enerji yoğunluğunu tespit eder.

Biyoyararlılığı Kontrol Etmek İçin Taşıyıcı Sistemlerinin Tasarlanması: İnsan Sindirim Sistemini Anlamak

Süre

- Farklı bölgelerde geçen zaman

Mekanik özellikler

- Kuvvet / Akış Profilleri

pH & iyonik şiddet

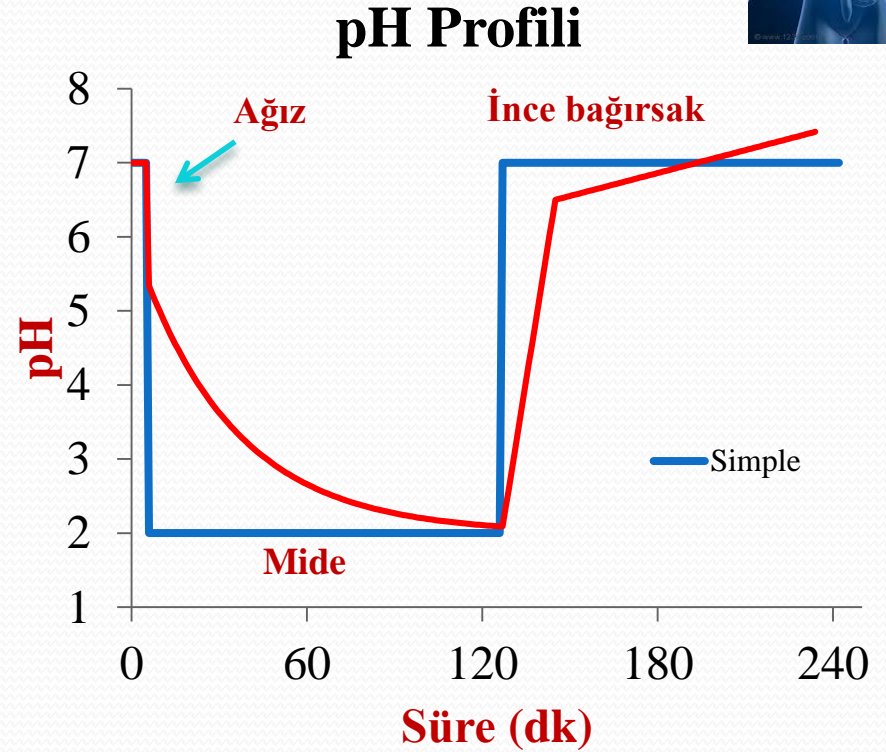
- Vücut, Gıda

Enzim aktivitesi

- Lipaz, amilaz, proteaz...

Yüzey aktif ajanlar

- Rekabetçi Adsorpsiyon
- Safra, Fosfolipitler ...

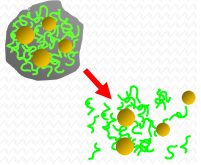


**İnsan sindirim Sisteminde Yoğun Araştırma:
Tıp, Eczacılık, Beslenme ve Gıda**



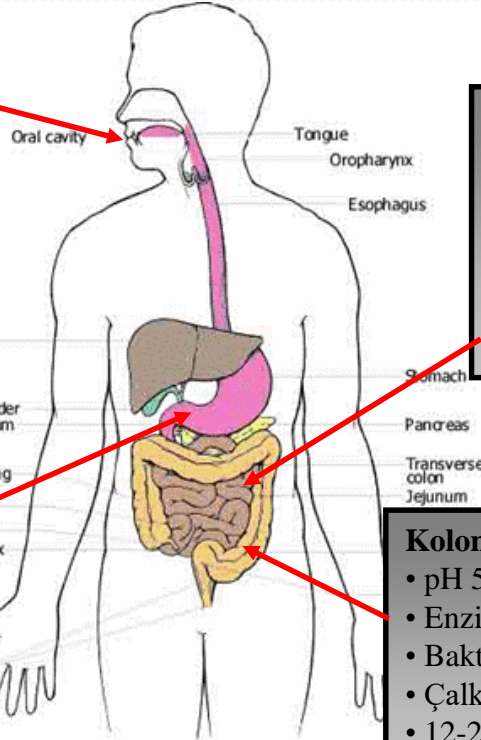
Taşıyıcı Sistemlerin İnsan Vücudu ile Etkileşimi

Gıda matrisi bozulması



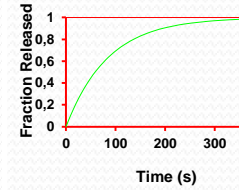
Ağız

- pH 5-7
- Enzimler
- Tuzlar
- Biyopolimerler
- 5 – 60 s

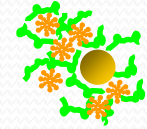


İnce bağırsak

- pH 6-7.5
- Enzimler
- Tuzlar, Safra
- Biyopolimerler
- Çalkalanma
- 1 – 2 saat

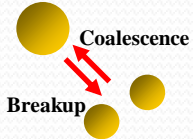


Etki alanında birikim



Bağlama ve Etkileşimler

Damlacık Oluşumu & Bozulma



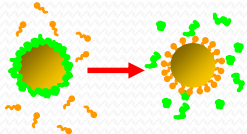
Mide

- pH 1-3
- Enzimler
- Tuzlar
- Biyopolimerler
- Çalkalanma
- 30 dk – 4 saat

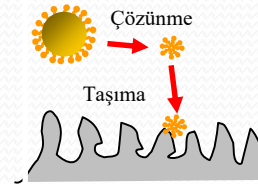
Kolon

- pH 5-7
- Enzimler
- Bakteri
- Çalkalanma
- 12-24 saat

Rekabetçi Adsorpsiyon & Yer değiştirme

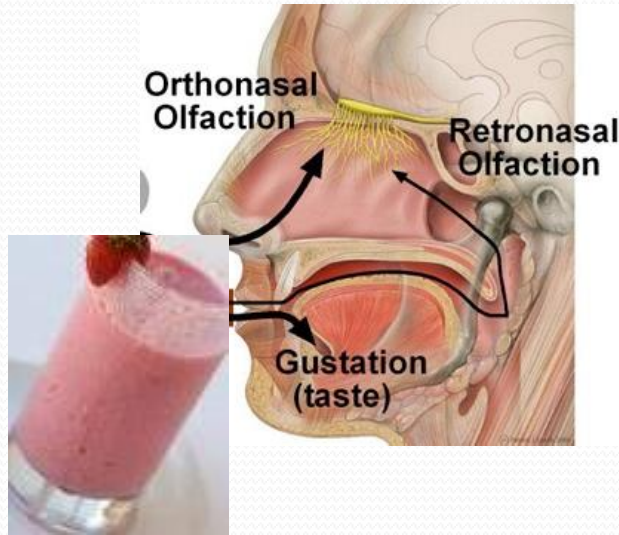


Enzim Adsorpsiyonu & Aktivite



Çözünme ve taşıma

Ağız & Burun: Yapı ve İşlev

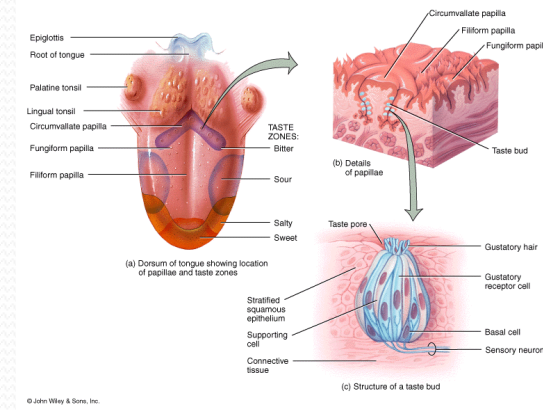


Ağız

- pH 5-7
- Enzimler (Amilaz)
- Mineraller
- Biyopolimerler (Müsin)
- 5 – 60 s

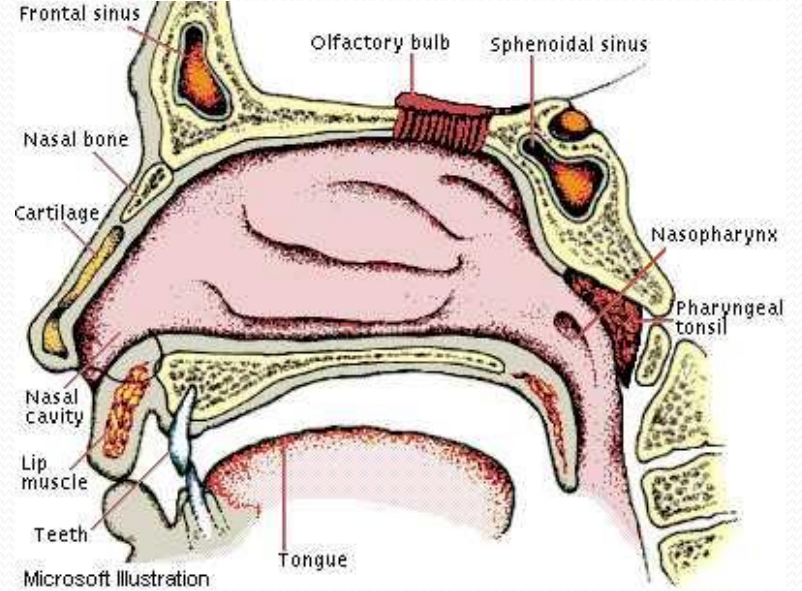
Amaç

- yeme
- Kalite değerlendirme
- Gıdanın bozulması
- Sindirimi başlat (sinyaller)
- “Bolus” oluşumu

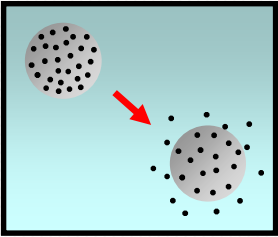


Ağız & Burun: Fizikokimyasal Olaylar

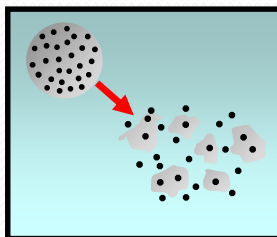
- Tükürük ile seyreltme
- PH, I, T değişimi,
- Karıştırma ve parçalanma
- Yutma / Nefes
- Difüzyon
- Reseptörlere Ulaşım
- Biyolojik Yüzeylerle Etkileşim



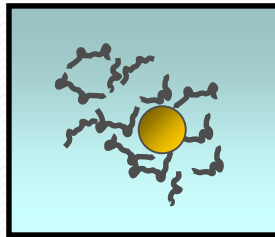
Difüzyon



Gıda matrisi dağılımı

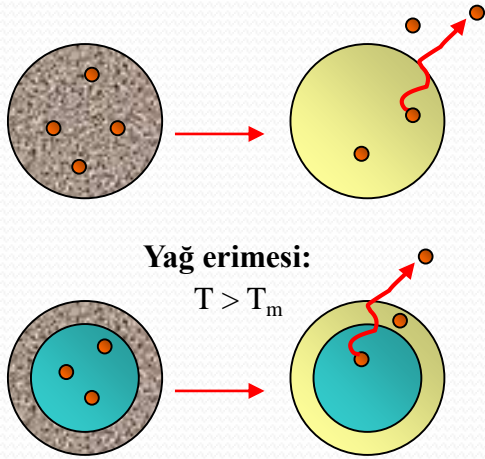


Bağlama ve Etkileşimler

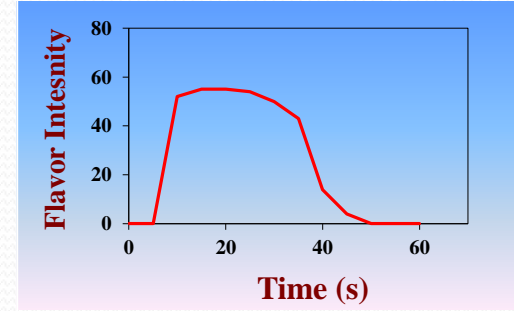
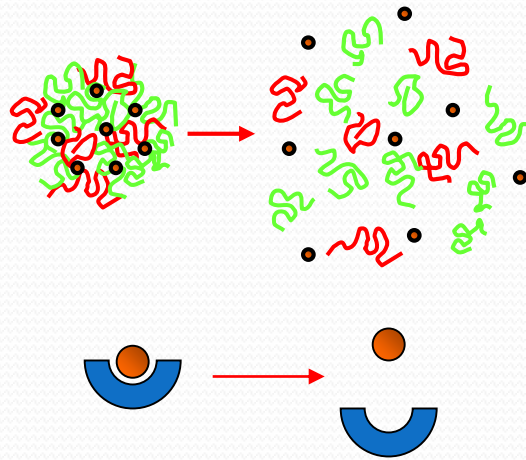


Ağız & Burun: Potansiyel salınım mekanizmaları

Faz değişimi



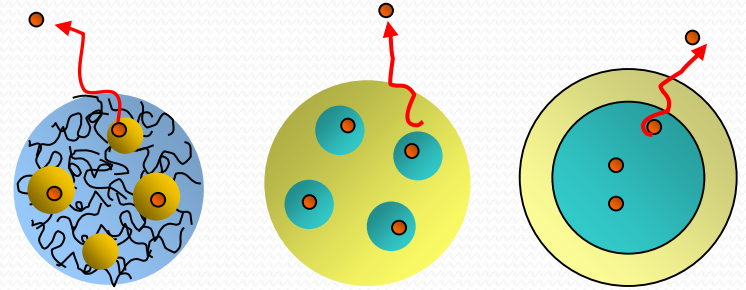
Zayıflayan Etkileşimler



- Tat Salınımı
- Tat Maskeleyme

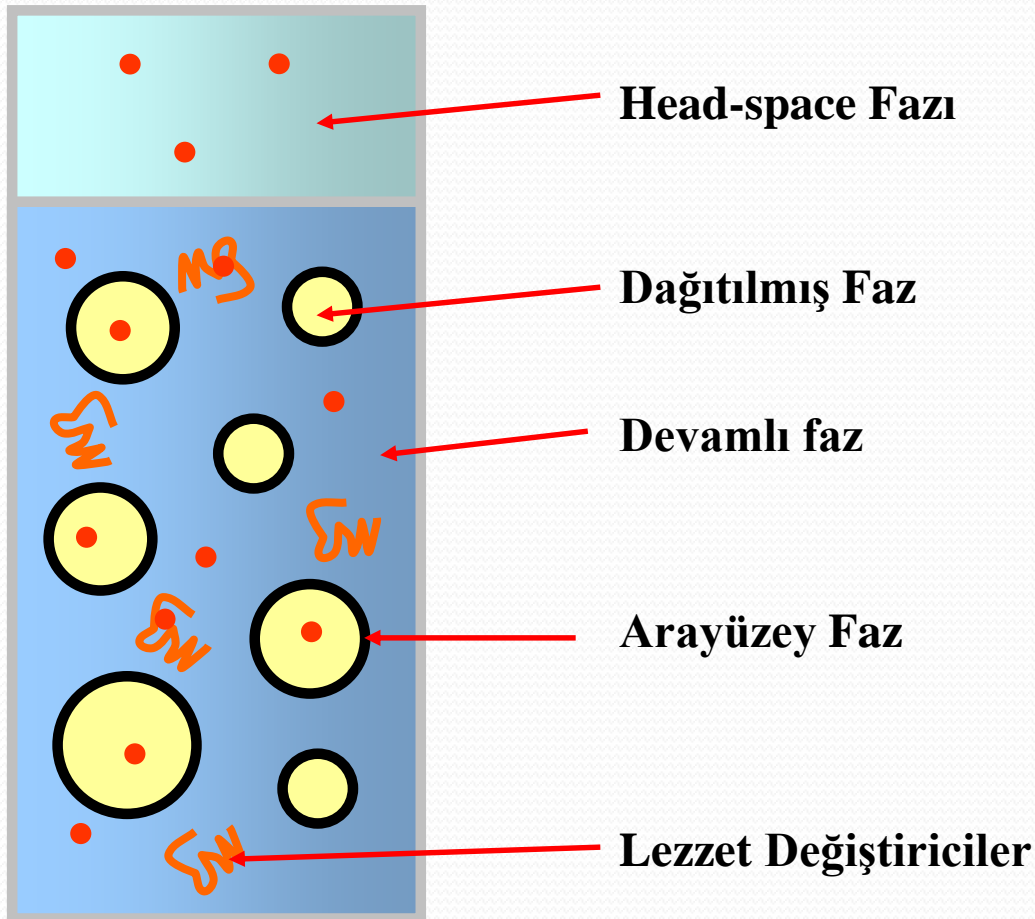
Potansiyel Salınım Mekanizmaları

- seyreltme
- Karıştırma
- pH
- Sıcaklık
- Enzim bozulması (amilaz)

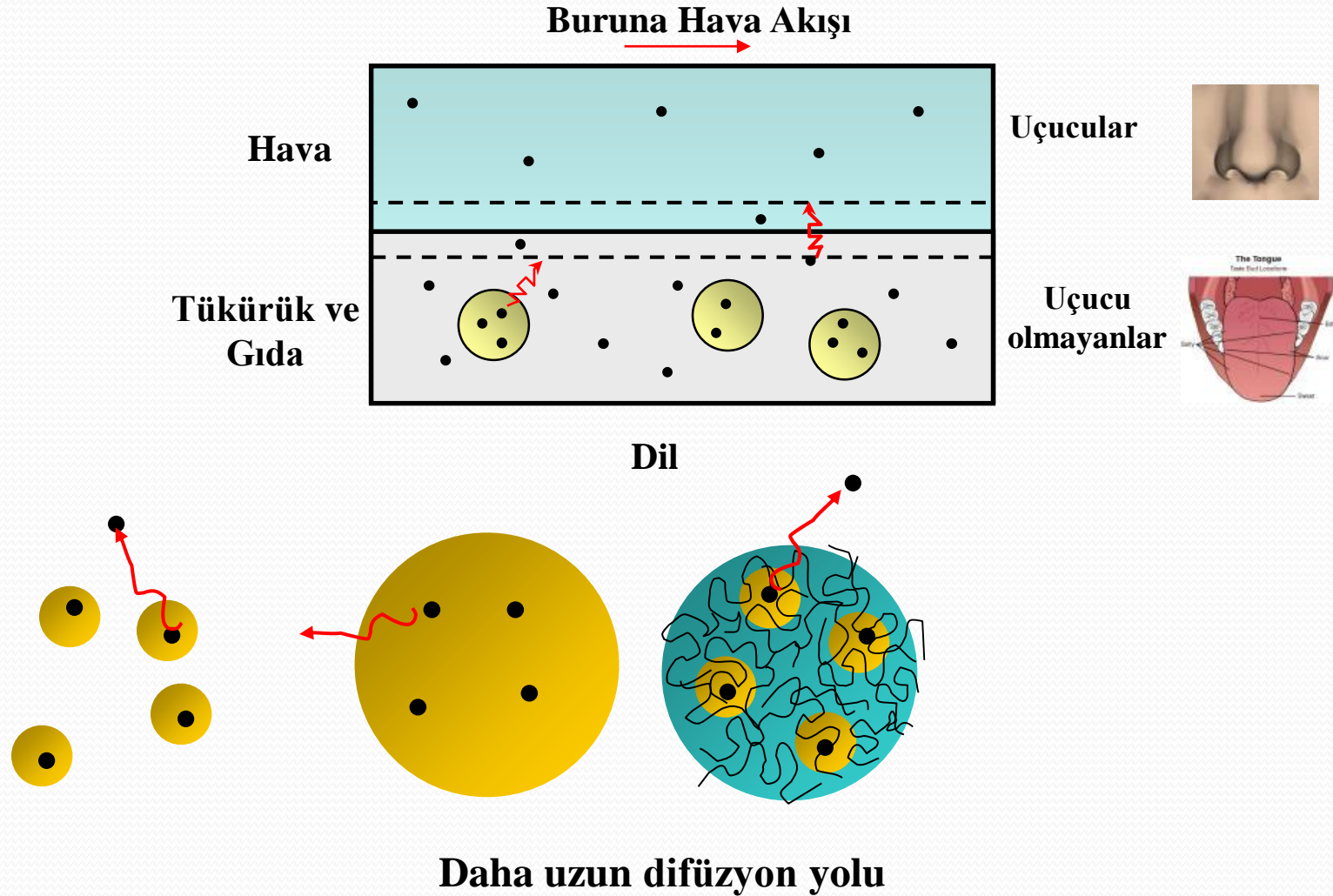


Difüzyon Bariyerleri

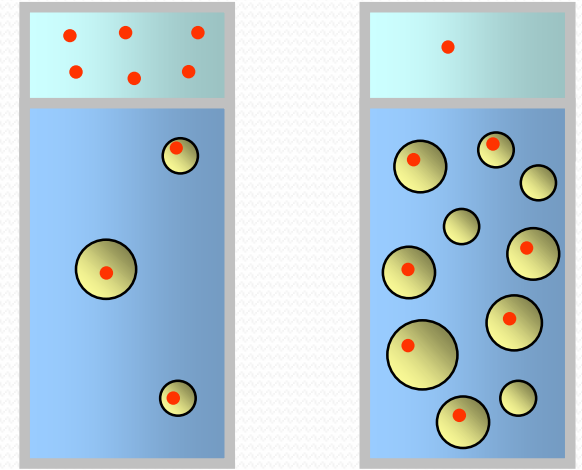
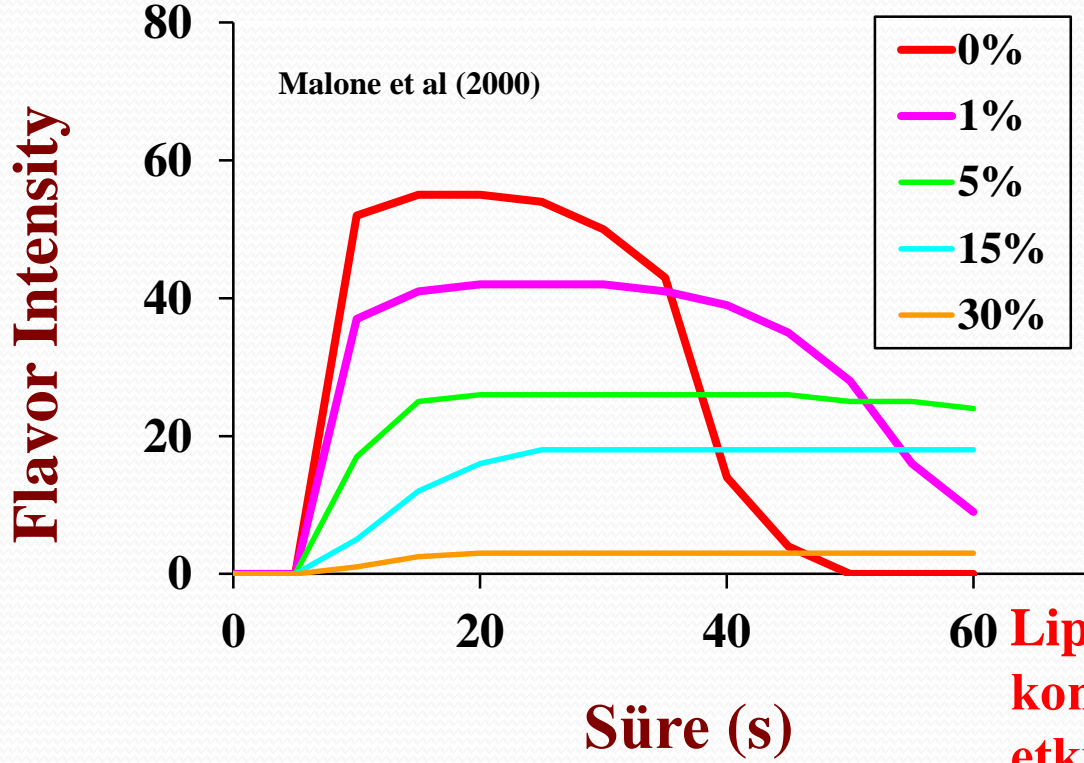
Ağız & Burun: Taşıyıcı sistemler ve tat



Ağız & Burun: Taşıyıcı sistemler ve tat



Ağız & Burun: Taşıyıcı sistemler ve tat

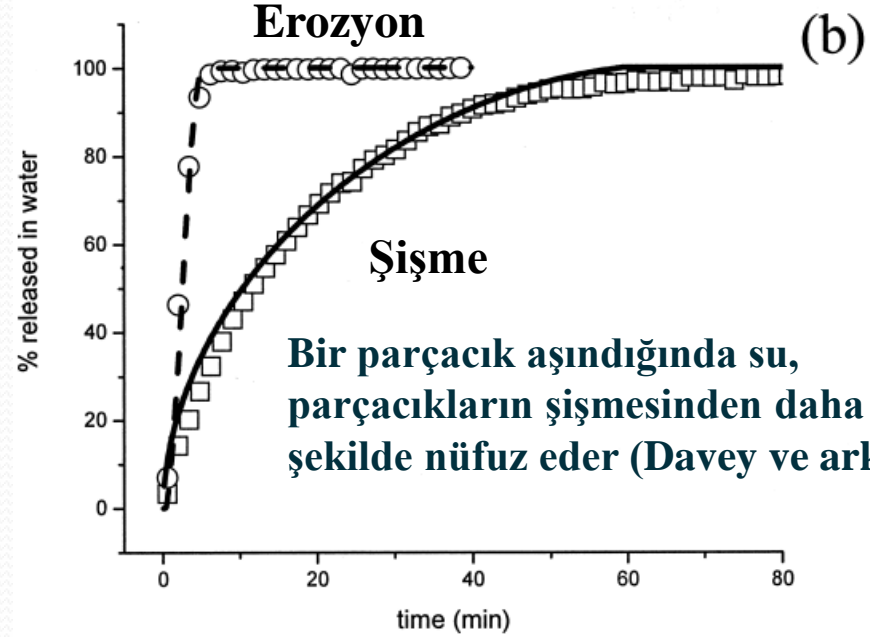
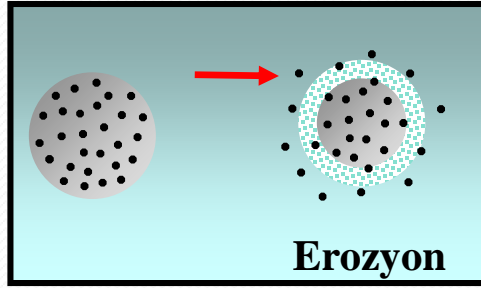
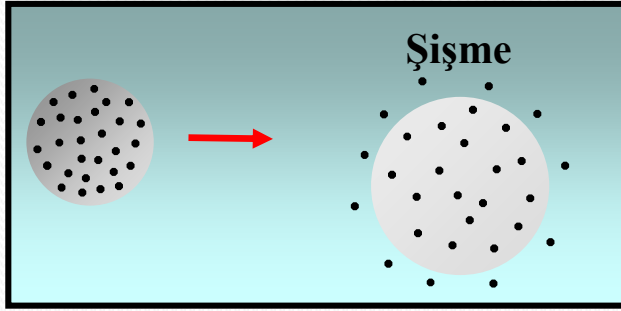


Lipofilik lezzet salma profilleri, yağ konsantrasyonundan önemli ölçüde etkilenir ve bu azaldıkça, maksimum lezzet yoğunluğu artar.

- Headspace lezzet yoğunluğu vs zaman profili güçlü bir şekilde yağ içeriğine bağlıdır.

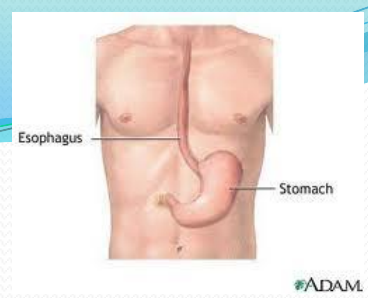
Lezzet Salınımı (Flavor release)

Parçacıkların Erozyonu ve Şişmesi



Suda salınan aroma konsantrasyonunun, aşınmış veya şişen parçacıklardan evrimi

Suya batırılmış kapsüllenmiş partiküllerden tat salımının, suyun partikül içine difüzyon oranına tabi olduğu gösterilmiştir.



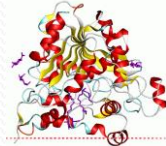
Mide: Yapı ve İşlev

Mide

- pH 1- 3 (Yüksek asitli)
- Enzimler (Lipaz, proteaz)
- Tuzlar (100 mM)
- Yüzey aktif
- Çalkalanma
- 30 dk – 4 saat



Proteaz



Gastrik lipaz

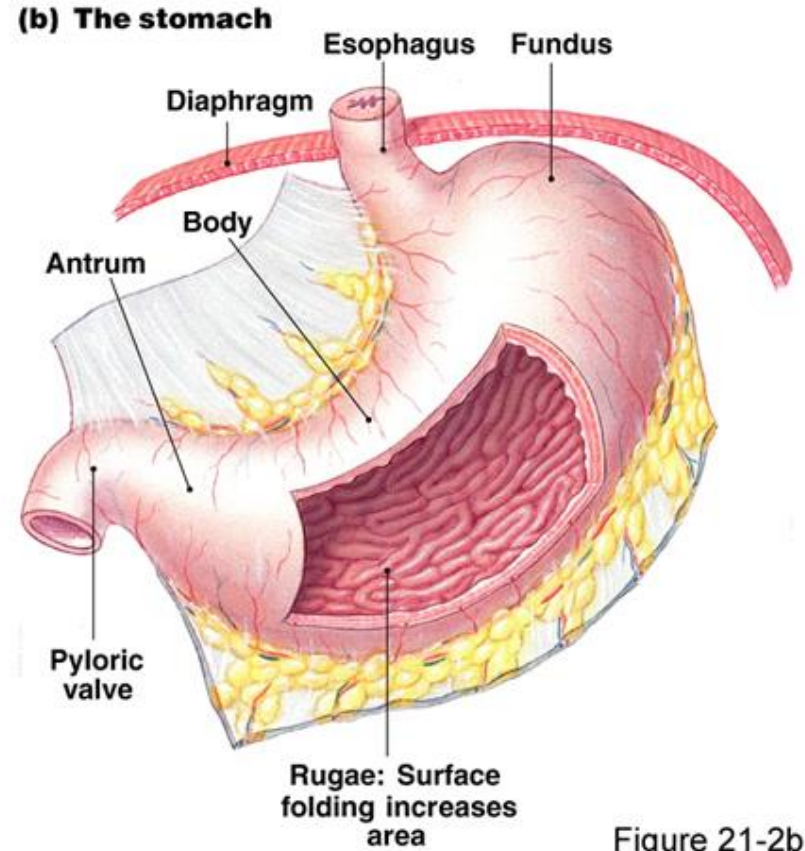


Figure 21-2b

Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

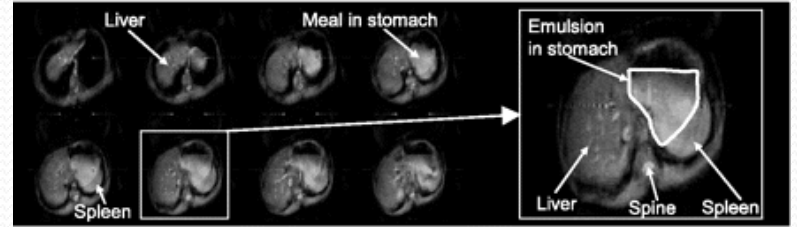
Mide:

Fizikokimyasal Prosesler

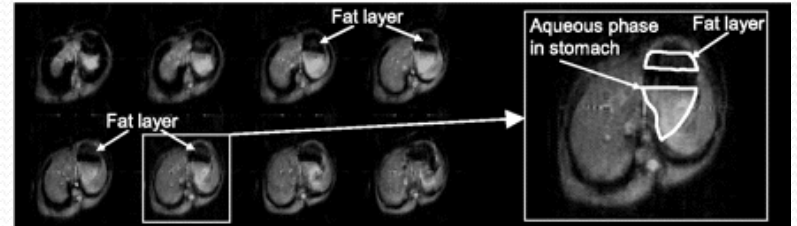
Fizikokimyasal işlemler:

- Mekanik işlemler
- Seyreltme
- Matris ayrılığı
- Parçacık bozulması
- Parçacık toplanması
- Kremalaşma
- Rekabetçi adsorpsiyon
- Enzim bozulması

A Acid stable emulsion meal

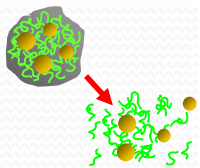


B Acid unstable emulsion meal



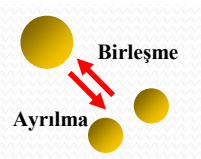
Marciani et al, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292: G1607-G1613, 2007.

Matris Bozulması

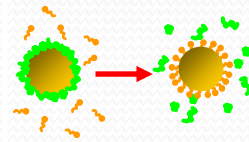


Fiziksel ve Enzimatik

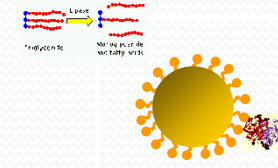
Damlacık Oluşumu & Bozulma



Rekabetçi Adsorpsiyon & Yer değiştirme



Enzim Adsorpsiyonu & Aktivite



Mide: Potansiyel Taşıyıcı Sistemler

Gereksinimler :

- Ağızdaki bozulmaya karşı direnç
- Midede Şişme, Bozunma veya Dağılma

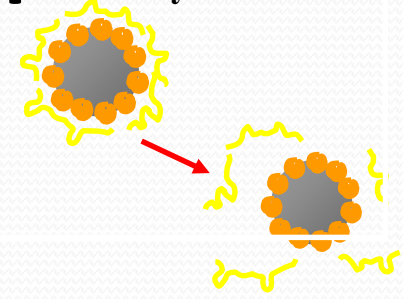
Potansiyel Salınım Mekanizmaları

- Enzim aktivitesi (Lipaz, Proteaz)
- pH (Yüksek asidik)
- Süre (1-2 saat)

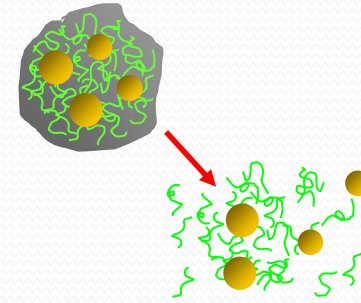
Potansiyel Taşıyıcı Sistemler

- Moleküler kompleksler
- Mikroemulsiyonlar
- emülsiyonlar
- Lipozomlar
- Hidrojel Parçacıklar

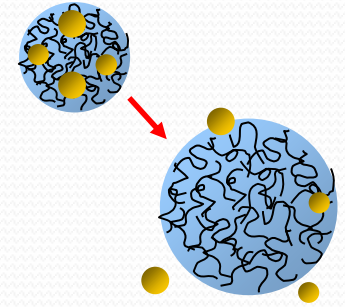
Çıkma/kopma/
ayrılma



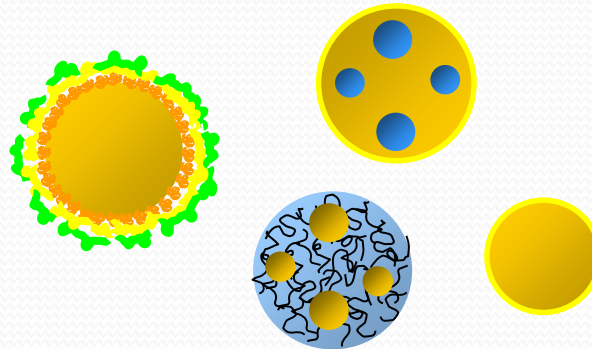
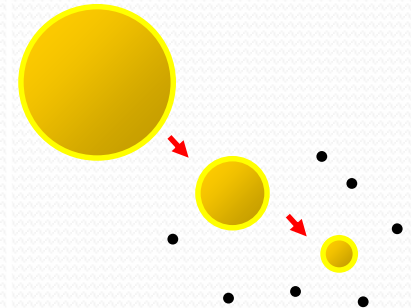
Gıda matrisi bozulması



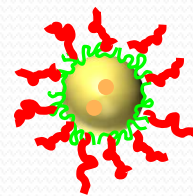
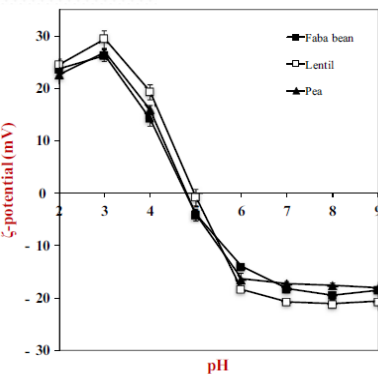
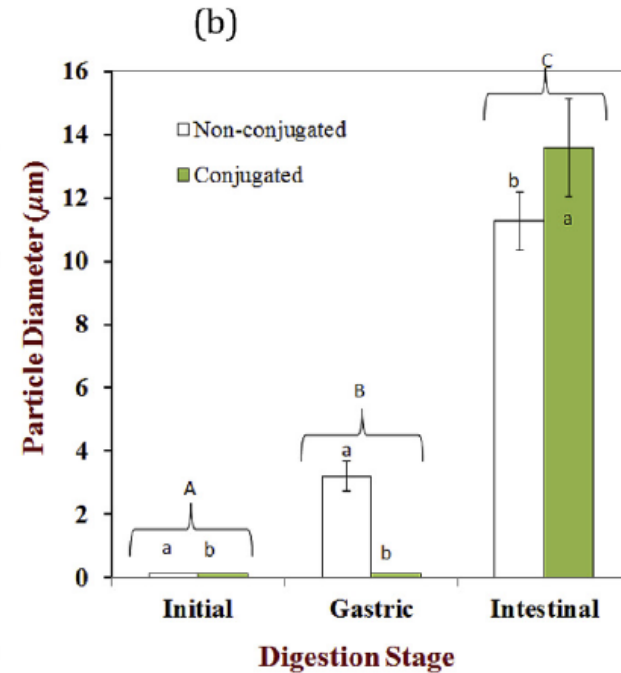
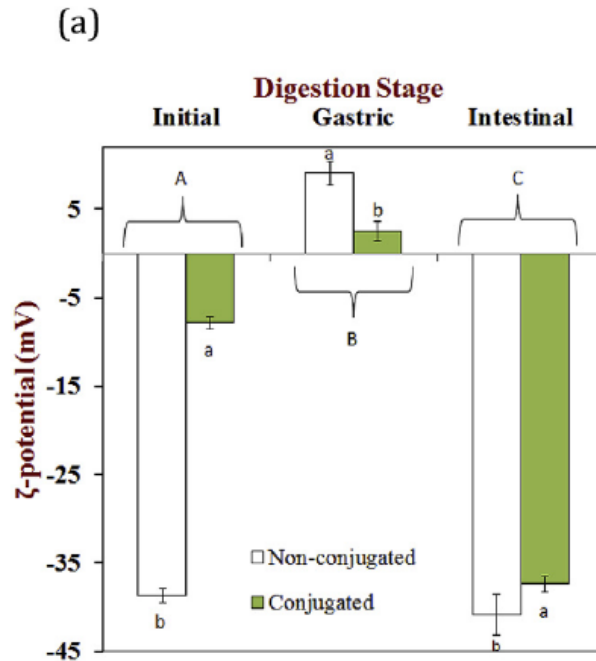
Şişme



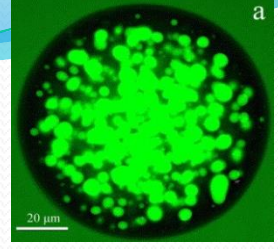
Çözünme



Midede Salınımının Kontrolü: Maillard ürünleri vs fiziksel karışım



Midede Salınımının Kontrolü : Hidrojel Parçacıklar

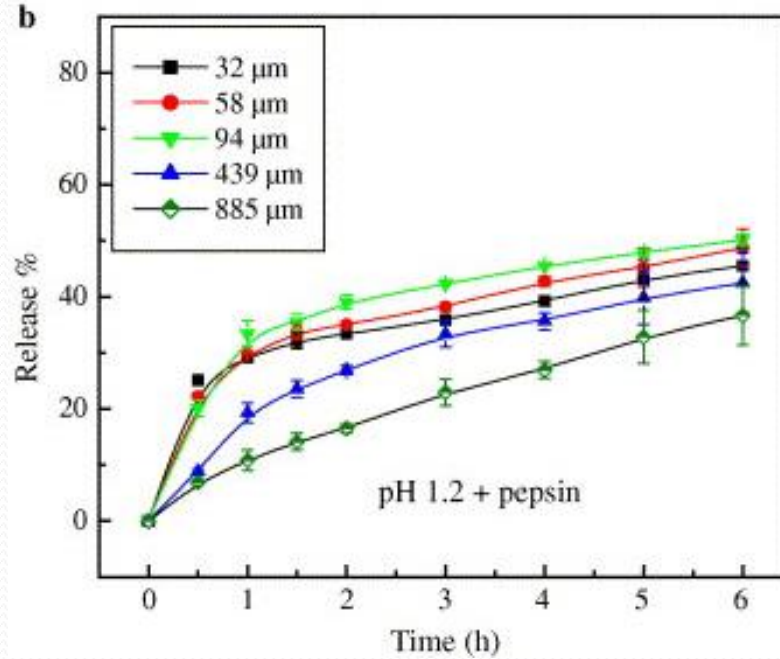


WPI/Aljinat parçacıkları

Simüle Gastrik Sıvılar
(pH 1.2 + Pepsin)

Çapı 30-94 μm olan mikroküreler için belirgin bir fark gözlenmedi. Bununla birlikte, 94 μm'den daha büyük olanlar, özellikle ilk saat boyunca serbest bırakma ve riboflavin salınımı oranlarının azaldığını gösterdi.

Riboflavin salınımı



Midede Salınımının Kontrolü :

Protein sindirilebilirliği

Simüle Gastrik Sıvıda Protein Sindirilebilirliği

Yumurta

- Ovalbumin 60 min
- Phosvitin 60 min
- Ovomuroid 8 min
- Conalbumin 0 min

Süt

- β -Lactoglobulin 60 min
- Casein 2 min
- BSA 0.5 min

Soya

- β -Conglycin (β) 60 min
- Lectin 15 min
- β -Conglycin (α) 2 min



BLG

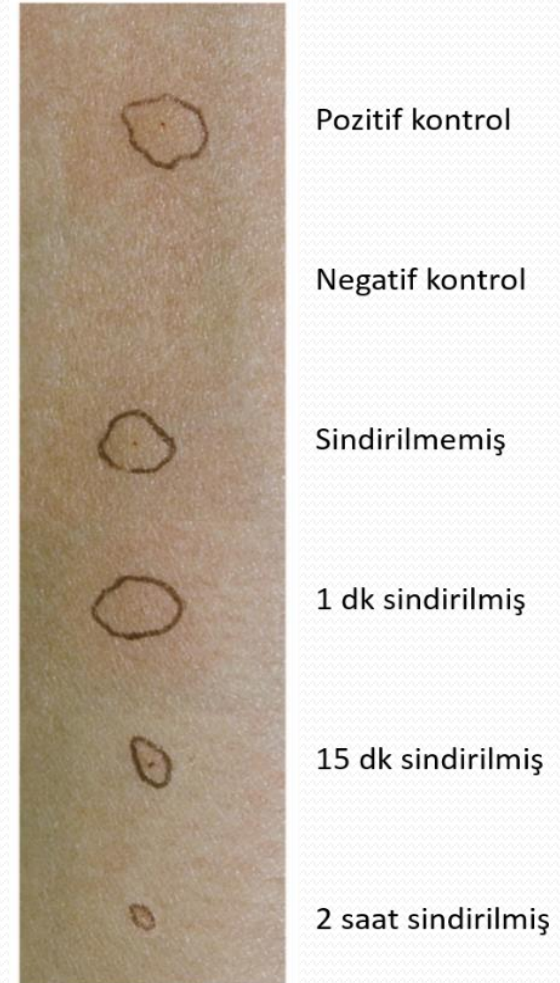


Casein

James D. Astwood¹, John N. Leach¹ & Roy L. Fuchs¹
Stability of food allergens to digestion in vitro
Nature Biotechnology 14, 1269 - 1273 (1996)

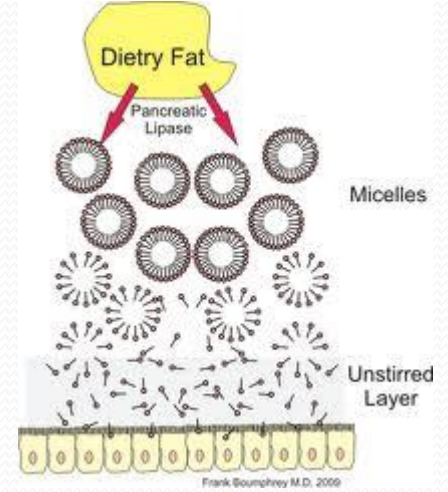
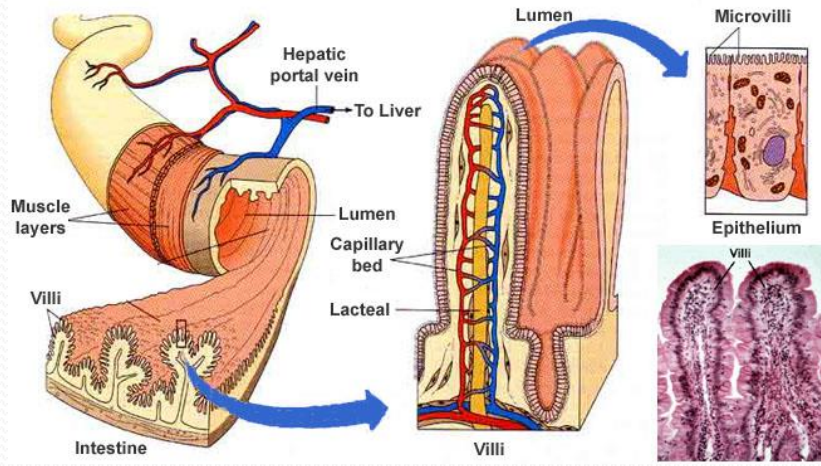
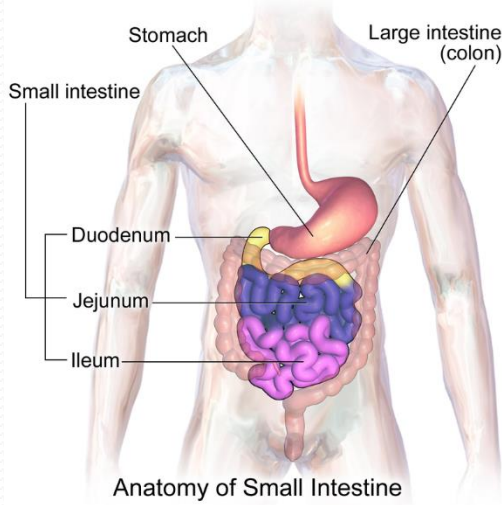
Allerjen gıdalar ve mide sindirimi:

Figür: Gastrik enzimlerle inkübasyondan sonra kavun alerjenlerinin azaltılmış alerjenitesi. Mide öz suyuna tabi tutulduktan sonra, kavun alerjenleri, sindirilmemiş özüt ile karşılaştırıldığında kavun alerjisi olan bir hastada daha küçük bir kabarcık reaksiyonu tetikler. Deri reaktivitesinin değişmesi proteolitik enzimlerle inkübasyon süresine bağlıdır



İnce bağırsak:

Yapı ve İşlev



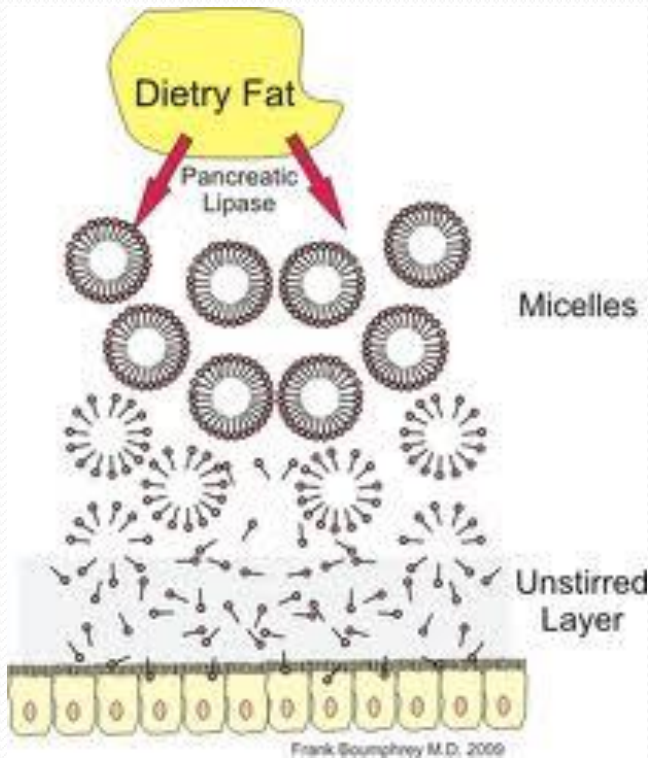
Amaç

Besinlerin Sindirimi ve Adsorpsiyonu

İnce Bağırsak

- pH 6-7.5
- Enzimler (Lipaz, Proteaz, Amilaz)
- Tuzlar (140 mM)
- Safra ve Fosfolipitler
- Sindirim ürünleri
- Çalkalama
- 1-2 saat

Artan karışık misel (mixed micelle) oluşumuyla artan emilim



“ DELICIOUS NEWS: WISH-BONE® HELPS YOU ABSORB MORE OF THE VITAMINS IN YOUR SALAD. ”

The nutritious oils in Wish-Bone® help the body better absorb the antioxidants vitamins A and E from salad.* So a splash of Wish-Bone® dressing doesn't just add great flavor. It helps you get more of the goodness from your salad. Can a dressing really do that? The oils in Wish-Bone® can.

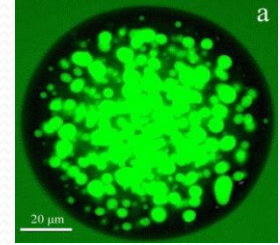
Visit wish-bone.com to learn more about Tyler and find out how to make nutritious salads.

Tyler Florence
-Tyler Florence, Chef, Television Host and Restaurateur

Wish-Bone® Get more from your salad.

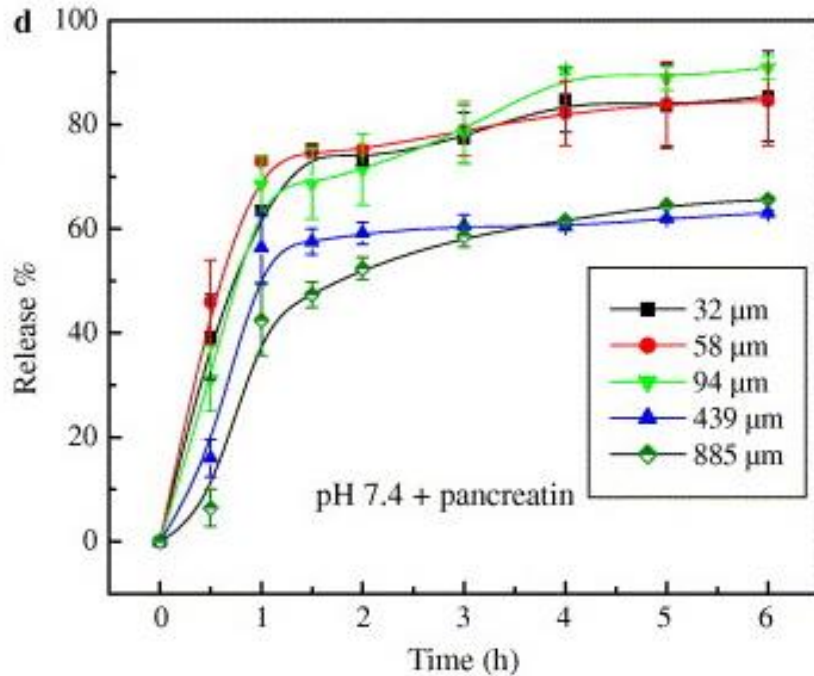
*A 2004 study published in the Journal of the American Dietetic Association found that the addition of 1/2 cup of Wish-Bone® dressing to a salad increased the amount of vitamins A and E absorbed by 20%.

İnce Bağırsakta Salınımın Kontrolü: Hidrojel Parçacıklarının Bozunması



WPI/Alginate particles

Riboflavin salınımı



Simüle Bağırsak Sıvıları

Farklı boyutlarda (58 ve 94 μm) hazırlanan mikroküreler için benzer bozunma profilleri gözlenirken, 440 μm mikro küreleri daha yavaş bir bozunma hızı ve daha düşük riboflavin salınımı göstermiştir.

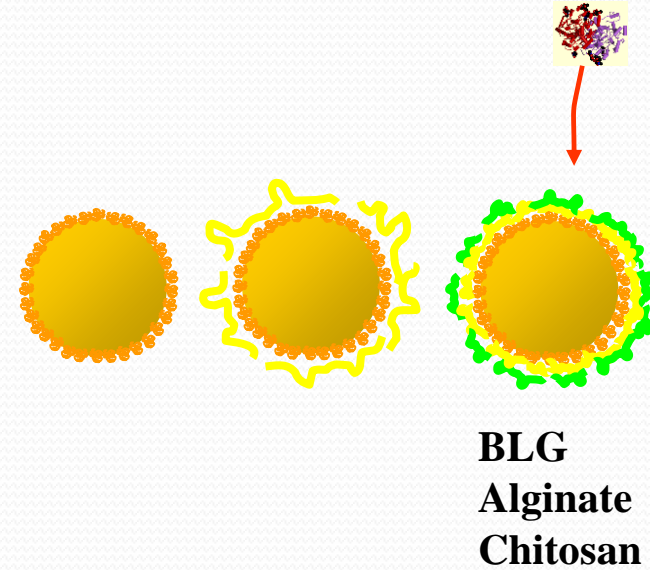
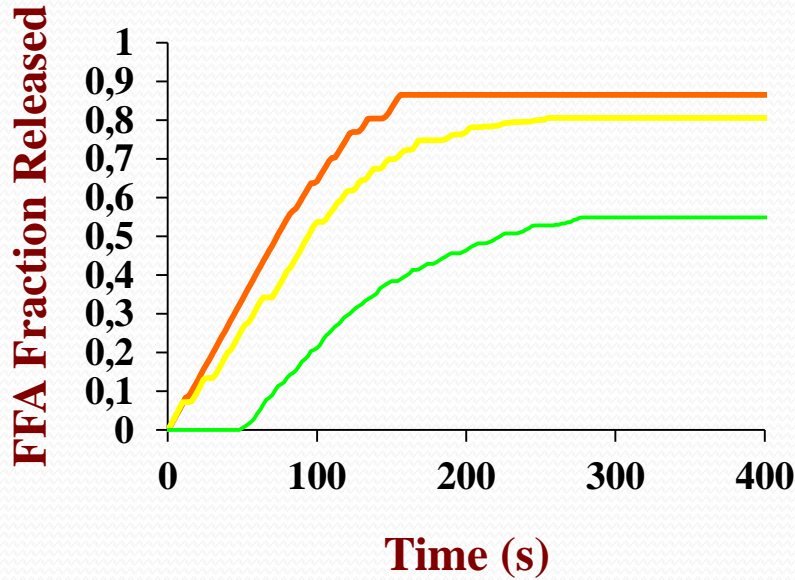
Effect of preparation conditions on the nutrient release properties of alginate-whey protein granular microspheres

Chen LY, Subirade M

EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, 65, 354-362, 2007

İnce Bağırsakta Salınımın

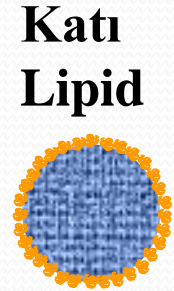
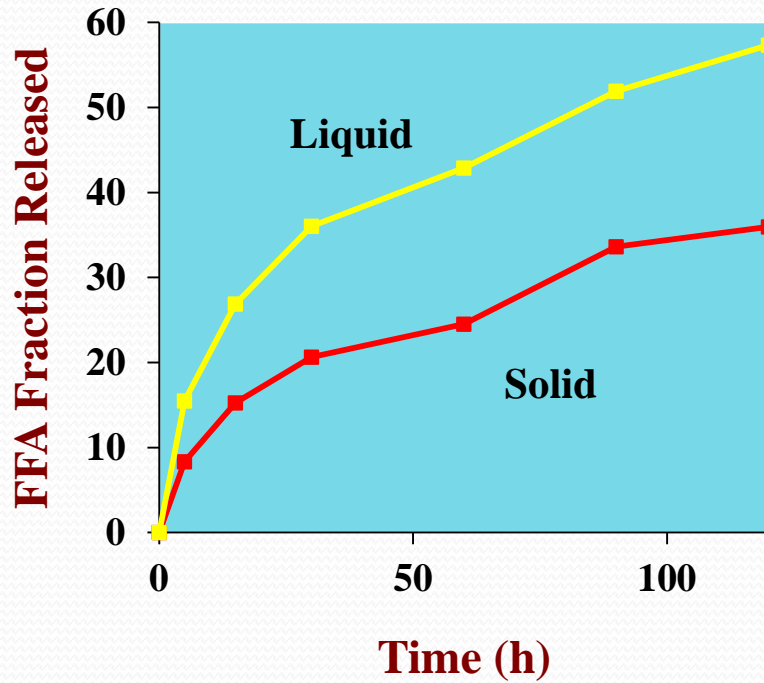
Kontrolü : Diyet lif kaplı Lipit Parçacıkları



Lipit sindirimi, damlacıklarının lifle kaplanmasıyla yavaşlatılabilir.

İnce Bağırsakta Salınımın

Kontrolü : Katılaştırılmış Lipit Parçacıkları



Lipit sindirim, taşıyıcı lipit fazının kristalleştirilmesiyle yavaşlatılabilir

İnce Bağırsakta Salınımın Kontrolü : Çekirdek-Kabuk (core-Shell) Hidrojel Parçacıkları

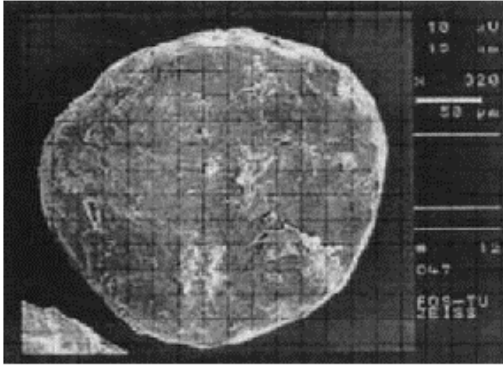


Figure 6. Scanning electron microscopy image of EC-coated microspheres.

Ethylcellulose coated microcapsules are spherical (100-250 μm)

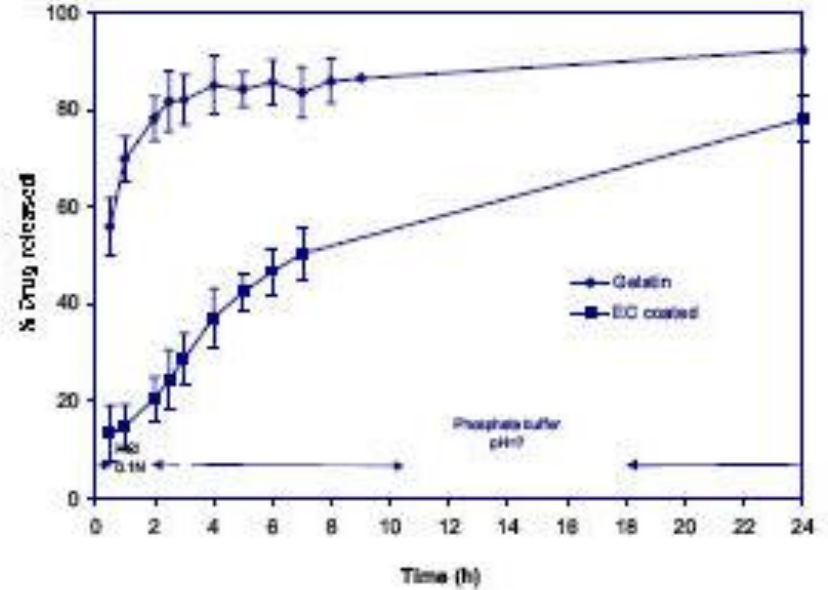
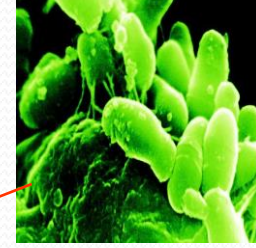
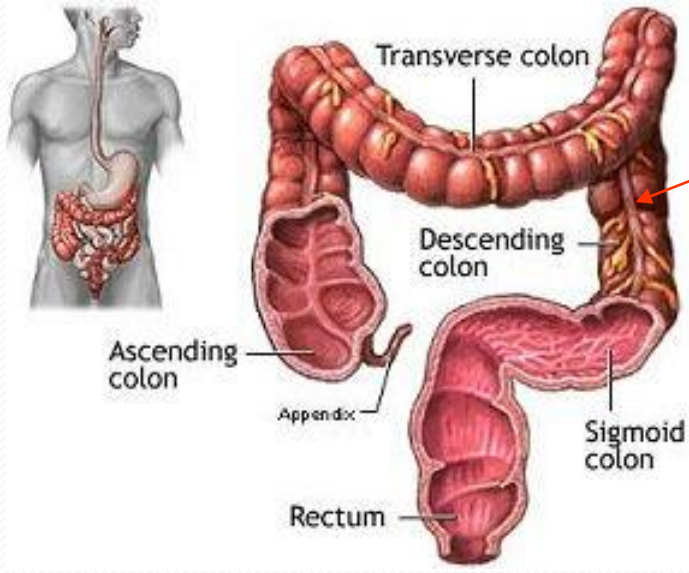


Figure 8. Drug release pattern from gelatin and EC-coated microspheres in acid and phosphate buffer media (n=3).

Jelatin mikro küreler çok hızlı bir şekilde şişer ve daha sonra ilacın salınması kolaydır. Mikro küreler ilaç salınımını geciktirmek ve engellemek ve hızlı bir ilaç salınımının üstesinden gelmek için jelatin mikro küreleri etilselüloz ile kaplanmıştır. Etilselüloz partikülleri gastrointestinal kanaldan ilk 6 saat geçiştirir; ertelenmiş bir ilaç dağıtım sistemi hazırlanmıştır. İlacın %30'u ilk 6 saat içinde etilselüloz kaplı mikrokapsüllerden salındığı için bu sistemin aktif ajanların kolonik verilmesi için uygun bir ilaç salım paterni sağlayabildiği gösterilmiştir; bu miktar aynı şartlar altındaki jelatin mikro küreler için yüklü ilacın %90'dır.

Kolon (kalın bağırsak): Yapı ve İşlev



Kolon
Bakterileri

Kolon

- pH 5-7
- Enzimler
- Bakteriler
- Çalkalama
- 12-24 saat

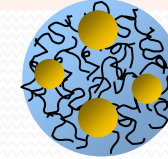
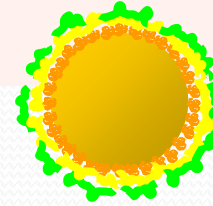
Amaç

- Su ve besinleri absorbe etmek
- Atık taşıma

Kolon: Potansiyel Taşıyıcı Sistemler

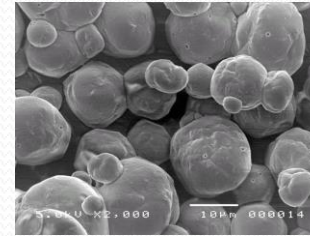
Potansiyel Salınım Mekanizmaları

- pH
- Süre
- Bakteriyel Fermantasyon



Potansiyel Taşıyıcı Sistemler

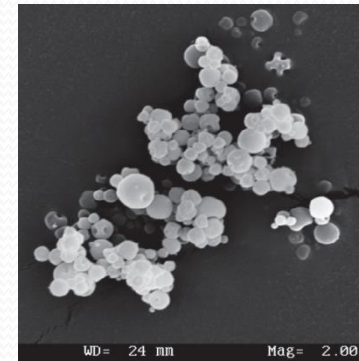
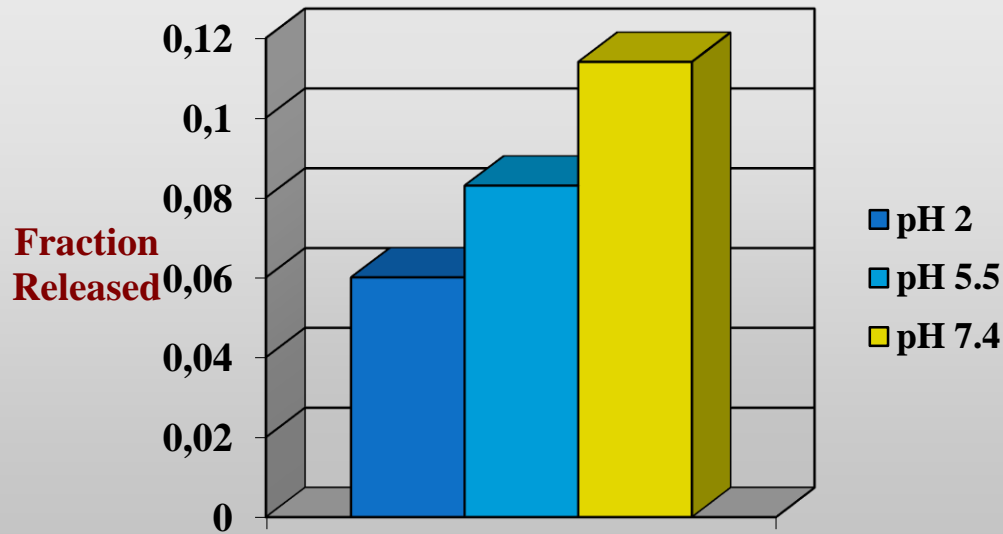
- Diyet Lif Hidrojel Parçacıklar
- Diyet Lif Kaplamalı Parçacıklar
- Dayanıklı Nişasta Parçacıkları



Patten GS, Augustin MA, et al "Site Specific Delivery of Microencapsulated Fish Oil to the Gastrointestinal Tract of the Rat". DIGESTIVE DISEASES & SCIENCES 54, 511-521, 2009 [Casein + Resistant Starch Maillard].

Kolon: Hidrojel parçacıklar

6 saat sonra Vancomycin hidroklorür salınımı



Pectin-alginate coacervates

Biguccia et al (2009). Pectin-based microspheres for colon-specific delivery of vancomycin, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 61, 41 -46 , 2009