أيض الدهون = كيف الجسم يهضم الدهون، يمتصها، ينقلها، ويستعملها كمصدر طاقة أو يخزنها.

Lipid metabolism

أيض الدهون

Lipid metabolism

الدهون هي جزيئات عضوية غير قابلة للذوبان في الماء، ويمكن استخراجها من الأنسجة باستخدام مذيبات غير قطبية.

- Lipids are water-insoluble organic molecules that can be extracted from tissues by nonpolar solvents

توجد الدهون في الجسم على شكل:
مرتبطة بالغشاء (جزء من غشاء الخلية)
•ضمن البروتينات الدهنية (Lipoproteins)
•على شكل قطرات من الدهون الثلاثية (Triglycerides) داخل النسيج الدهني

- Present as membrane associated, lipoproteins or droplets of triglycerides in adipose tissues

الدهون تعتبر المصدر الرئيسي للطاقة.

- They are the major source of energy

مسؤولة عن إذابة الفيتامينات الذائبة في الدهون، والتي لها وظائف تنظيمية أو تعمل كمساعدات للإنزيمات (Coenzymes) في الجسم.

- Responsible for dissolving fat-soluble vitamins which have regulatory or coenzyme functions in the body

البروستاغلاندينات والهرمونات الستيرويدية تلعب دورًا مهمًا في توازن الجسم الداخلي (Homeostasis).

- Prostaglandins and steroid hormones play role in body‘s homeostasis

Lipid digestion

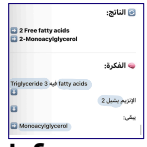
- An adult ingest 60-90 g of fat /day, 90% as triglycerides and the rest as cholesterol, phospholipids and free fatty acids.
- Digestion starts in stomach by lingual lipase and gastric lipase
- Triglycerides of short and medium chain length fatty acids (<12C) are the target of these enzymes.
- The enzymes are important in neonates to digest fat in milk and for people with cystic fibrosis (no pancreatic lipase)
- Emulsification of dietary lipid occurs in duodenum in presence of bile salts and perstalsis which will increase the surface area of digestion
- Bile salts are produced in liver and stored in gallbladder

تكسير الدهون بواسطة إنزيمات البنكرياس

Degradation by pancreatic enzymes

تكسير ثلاثي الغليسريد (الدهون الثلاثية):

- **Triacylglycerol degradation:** يتم تكسير ثلاثي الغليسريد بواسطة الليباز البنكرياسي (Pancreatic lipase) الى: 2-مونوأسيل غليسيرول (2-monoacylglycerol) واحماض دهنية حرة (Free fatty acids)



- Degraded by pancreatic lipase to 2-monoacylglycerol and free fatty acids

الكوليباز (Colipase)
(يتم تنشيطه بواسطة إنزيم التريسين (Trypsin)
يرتبط بالليباز بنسبة 1:1 ويثبّته على السطح الفاصل بين الدهون والماء.

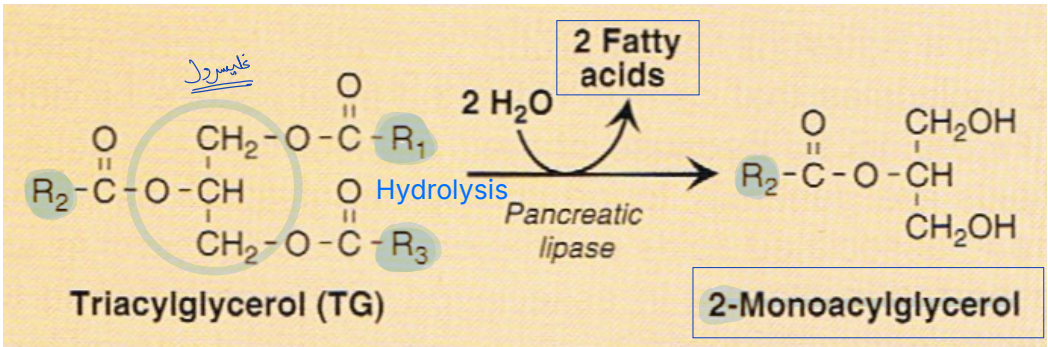
يساعد lipase يشتغل — يتنشط بواسطة Trypsin

- Colipase (activated by trypsin) binds to the lipase in ratio 1:1 and anchors it to the lipid-aqueous interface

الأورليستات (Orlistat) وهو دواء مضاد للسمنة:
يقوم بتثبيط الليباز المعدي والليباز البنكرياسي، وبالتالي يقلّل امتصاص الدهون.

دواء التنحيف

- Orlistat (antiobesity drug) inhibits gastric and pancreatic lipase and so decrease the absorption of fat



Degradation by pancreatic enzymes

fatty acid مرتبط بـ Cholesterol

تكسير/تحليل إستر الكوليسترول:

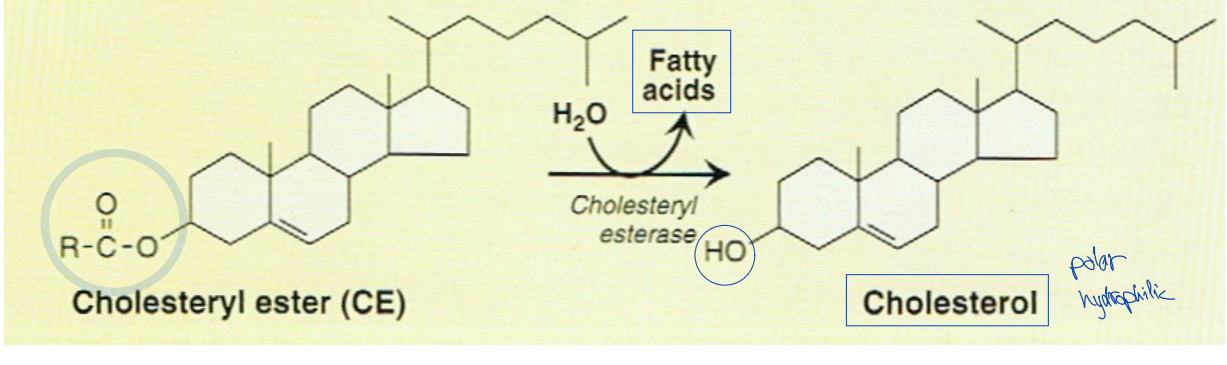
- **Cholesteryl ester degradation:** 10–15% من الكوليسترول يكون موجودًا في صورة مُوسترَة (esterified form).
- 10-15% of cholesterol is present in esterified form
- It is hydrolyzed by pancreatic cholesterol esterase to cholesterol and free fatty acids

التكسير

يتم تحليله بواسطة إنزيم:
إنزيم إستيراز الكوليسترول البنكرياسي (Pancreatic cholesterol esterase)
ليعطي: كوليسترول وأحماض دهنية حرة

- The activity of the enzyme is increased in the presence of bile salt

نشاط الإنزيم يزداد بوجود أملاح الصفراء (Bile salts).



Degradation by pancreatic enzymes

تكسير الفوسفوليبيدات (مثل الفوسفاتيديل كولين):

- **Phospholipid degradation (like phosphotidylcholine):**

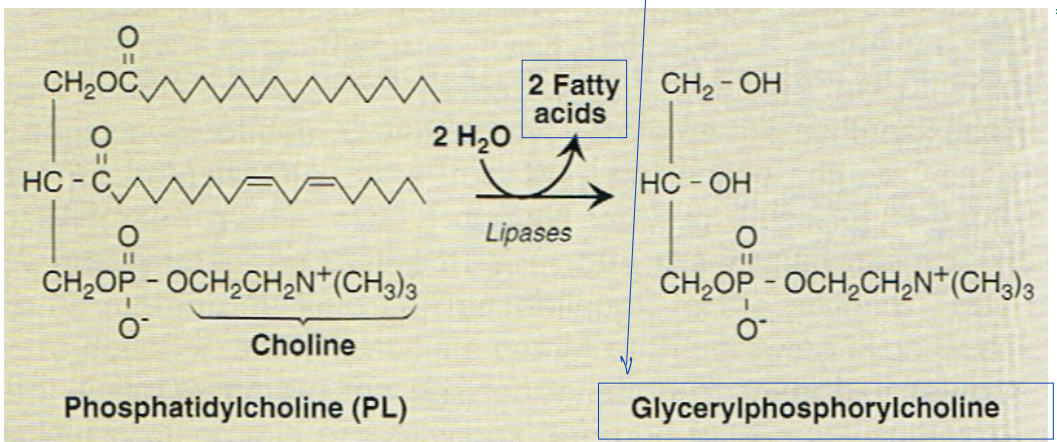
يتم تكسير الفوسفوليبيد بواسطة إنزيم:Phospholipase A2
وذلك بوجود أملاح الصفراء (Bile salts)
طريقة عمل الإنزيم: يقوم بإزالة حمض دهني واحد من الموقع C2 في الفوسفوليبيد
فيتكون مركب اسمه:Lysophospholipid (ليسوفوسفوليبيد)

- Degraded by **phospholipase A2** in presence of bile salts by removal of one fatty acid from C2 of PL to form lysophospholipid

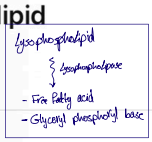
- Lysophospholipid is hydrolyzed by **lysophospholipase** leaving free fatty acid and glyceryl phosphoryl base that can excreted in feces, further degraded or absorbed

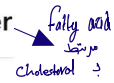
بعد ذلك يتم تكسير الـ Lysophospholipid بواسطة إنزيم:Lysophospholipase
•والنواتج تكون:
•حمض دهني حر (Free fatty acid)
•و Glyceryl phosphoryl base (قاعدة غليسيريل فوسفوريل)
•هذا المركب الأخير ممكن:
•يطرح مع البراز
•أو يستكمل تكسيره
•أو يتم امتصاصه

Lysophospholipid
↓ Lysophospholipase
- Free Fatty acid
- Glyceryl phosphoryl base



المادة	الإنزيم	الناتج
TG	Pancreatic lipase	[redacted]FA + monoacylglycerol
Cholesterol ester	Cholesterol esterase	cholesterol + FA
Phospholipid	Phospholipase A2	lysophospholipid





🧠 طريقة حفظ سريعة:

- **Lipase → TG**
- **Esterase → Cholesterol**
- **Phospholipase → Phospholipids**

🔥 أهم نقاط امتحان:

- Pancreatic lipase أهم إنزيم
- Colipase ضروري لتثبيته
- Orlistat يمنع امتصاص الدهون
- Bile salts تزيد فعالية الانزيمات

التحكّم في هضم الدهون

Control of lipid digestion

هضم الدهون يتم التحكم به هرمونيًا.

- It is hormonally controlled
- Cholicystokinin (CCK) which is secreted from the mucosa of jejunum and lower duodenum and acts on:
  - Gallbladder to release bile
  - Pancreas to release pancreatic enzymes
  - Decrease gastric motility and so decrease gastric emptying
- Secretin which is secreted by other intestinal cells in response to the lower pH of the chyme cause pancreas and liver to release bicarbonate which will neutralize the pH making it optimum for the pancreatic enzymes to work

هرمون الكوليسيستوكينين (CCK) يفرز من مخاطية الصائم (Jejunum) والجزء السفلي من الاثني عشر (Lower duodenum) ويعمل على:

المرارة (Gallbladder): لتحرير/إفراز الصفراء

البنكرياس (Pancreas): لتحرير إنزيمات البنكرياس

تقليل حركة المعدة وبالتالي تقليل تفريغ المعدة (Gastric emptying)

السيكريتين (Secretin) هو هرمون تفرزه خلايا أخرى في الأمعاء استجابةً لانخفاض درجة الحموضة (pH) للكيموس (الطعام القادم من المعدة)، فيحفز البنكرياس والكبد على إفراز البيكربونات Bicarbonate، والتي تقوم بمعادلة الحموضة وجعل الـ pH مناسبًا (مثاليًا) لعمل إنزيمات البنكرياس

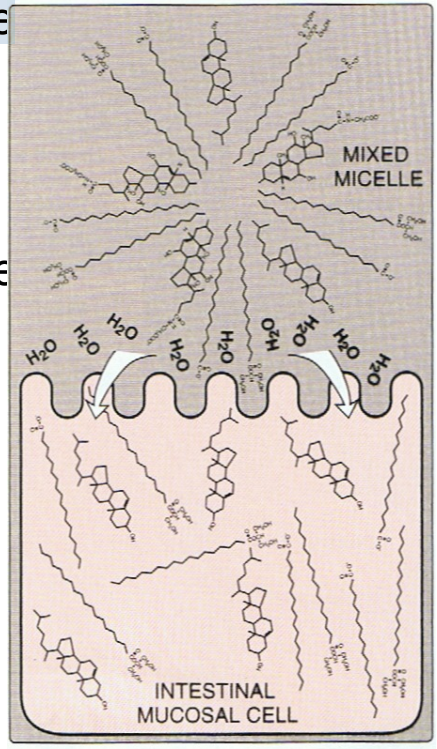
Absorption of lipids by intestinal mucosal cells

امتصاص الدهون بواسطة خلايا الغشاء المخاطي للأمعاء

كيف الدهون تنتقل من داخل الأمعاء (lumen) → إلى الخلايا المعوية (enterocytes)

نواتج تحلل الدهون مع أملاح الصفراء تكوّن ما يُسمى المذيلات المختلطة (Mixed micelles)،
بحيث يكون الجزء الداخلي كارهًا للماء (دهني) والجزء الخارجي محبًا للماء.

- The degradation products of lipids together with bile salts form mixed micelle (hydrophobic inside and hydrophilic outside)



السطح المحب للماء يساعد على نقل الدهون الكارهة للماء عبر طبقة الماء غير المتحركة إلى الغشاء
الحدّي الفُرشاتي (Brush border membrane) حيث يتم امتصاصها.

- The hydrophilic surface facilitate the transport of the hydrophobic lipids through the unstirred water layer to the brush boarder membrane where they are absorbed.

تكوين المذيلات المختلطة غير ضروري لامتصاص الأحماض الدهنية قصيرة ومتوسطة السلسلة.

- Formation of mixed micelles is not required for the absorption of short and medium chain length fatty acids

بعد ما تنكسر الدهون
(FA + monoacylglycerol + cholesterol)
لازم تدخل: intestinal cells
تكوين Micelles كيف؟
نواتج الهضم + bile salts
يعملوا: Mixed micelles
شكلها: Hydrophobic (جوا) → الدهون / Hydrophilic (برا) → البيل
يعني:
يسمح لها تمشي في الماء
وظيفتها: توصل الدهون إلى: Brush border (سطح الخلية)
نقطة مهمة: micelles تساعد الدهون تعدي: unstirred water layer
استثناء: Short & medium FA (<12C)
ما يحتاجوا micelles يدخلوا مباشرة

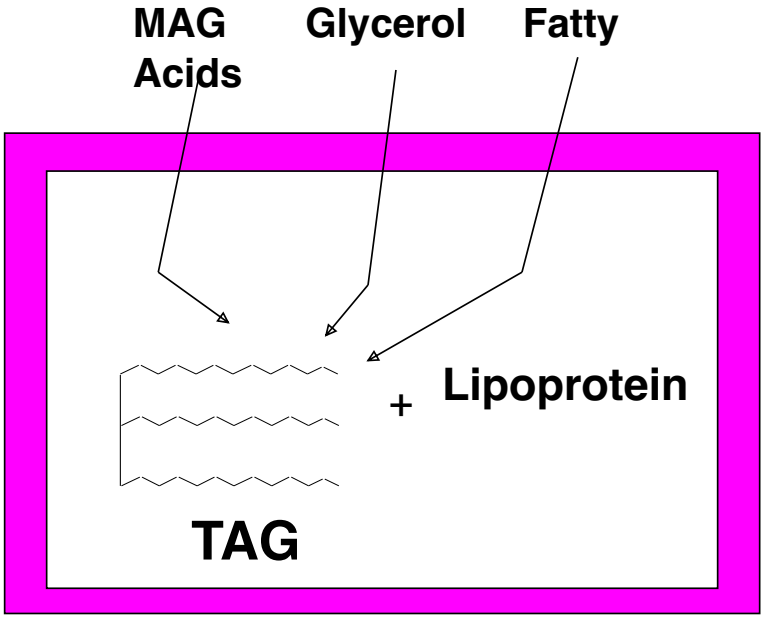
Absorption of lipids by intestinal mucosal cells

في الخلايا المعوية (Enterocytes) يتم إعادة تصنيع ثلاثي الغليسريد (Triacylglycerol) وإسترات الكوليسترول (Cholesteryl esters) من جديد بعد امتصاص نواتج الهضم.

- In enterocytes triacylglycerol and cholesteryl esters are resynthesized

أما الأحماض الدهنية قصيرة ومتوسطة السلسلة فلا يتم تحويلها إلى مشتقات CoA الخاصة بها، بل يتم إطلاقها مباشرة إلى الدورة الدموية البابية (Portal circulation)، وتحملها بروتينات الألبومين في الدم إلى الكبد ليتم أيضها (تمثيلها الغذائي).

- Short and medium chain length fatty acids are not converted to their CoA derivatives but released into portal circulation and carried by serum albumin to the liver to be metabolized.



سوء امتصاص الدهون (Steatorrhea – البراز الدهني):

Lipid malabsorption (Steatorrhea)

التليّف الكيسي
Cystic fibrosis

قِصر الأمعاء (إلي كاسلين قص معدة)
Shortened bowl

كلتا الحالتين تؤديان إلى نقص في امتصاص الدهون (بما في ذلك الفيتامينات الذائبة في الدهون والأحماض الدهنية الأساسية)، مما يؤدي إلى زيادة الدهون في البراز ويُسمّى ذلك الإسهال الدهني أو البراز الدهني (Steatorrhea).

Both causes decrease in absorption of lipids (including fat soluble vitamins and essential fatty acids) leading to increase in lipids in feces (Steatorrhea)

شو المشكلة ؟
الجسم ما بيمتص الدهون كويس
الدهون تظل بالأمعاء
تخرج مع البراز
اسمها: Steatorrhea (دهون بالبراز)

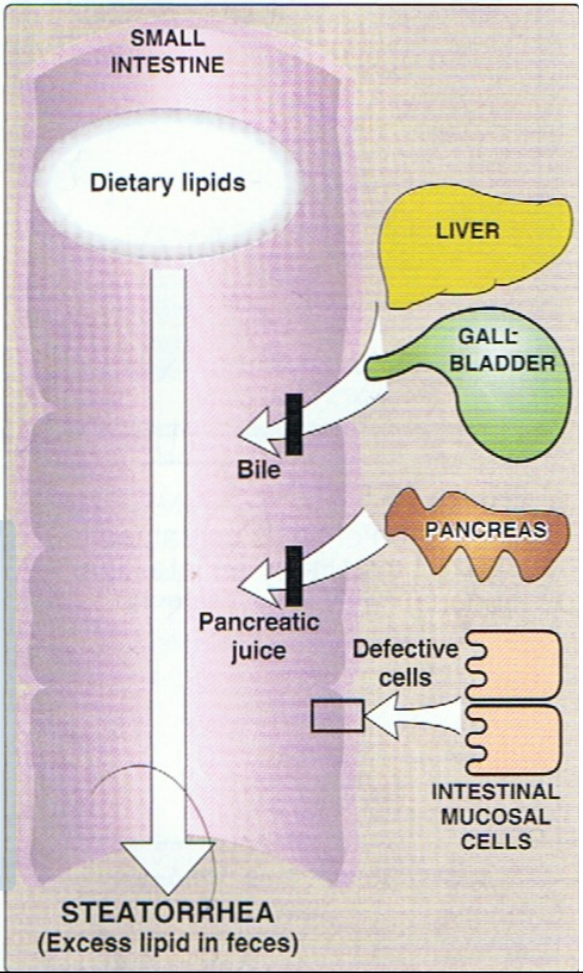
الأسباب:

1 Cystic fibrosis

ما في pancreatic enzymes
ما ينكسر الدهون

2 Shortened bowel

مساحة امتصاص قليلة
امتصاص ضعيف
النتيجة:
نقص: fat soluble vitamins (A, D, E, K)
زيادة: الدهون بالبراز



كيف الخلية المعوية تطلع الدهون لباقي الجسم

إفراز الدهون من الخلايا المعوية (Enterocytes):

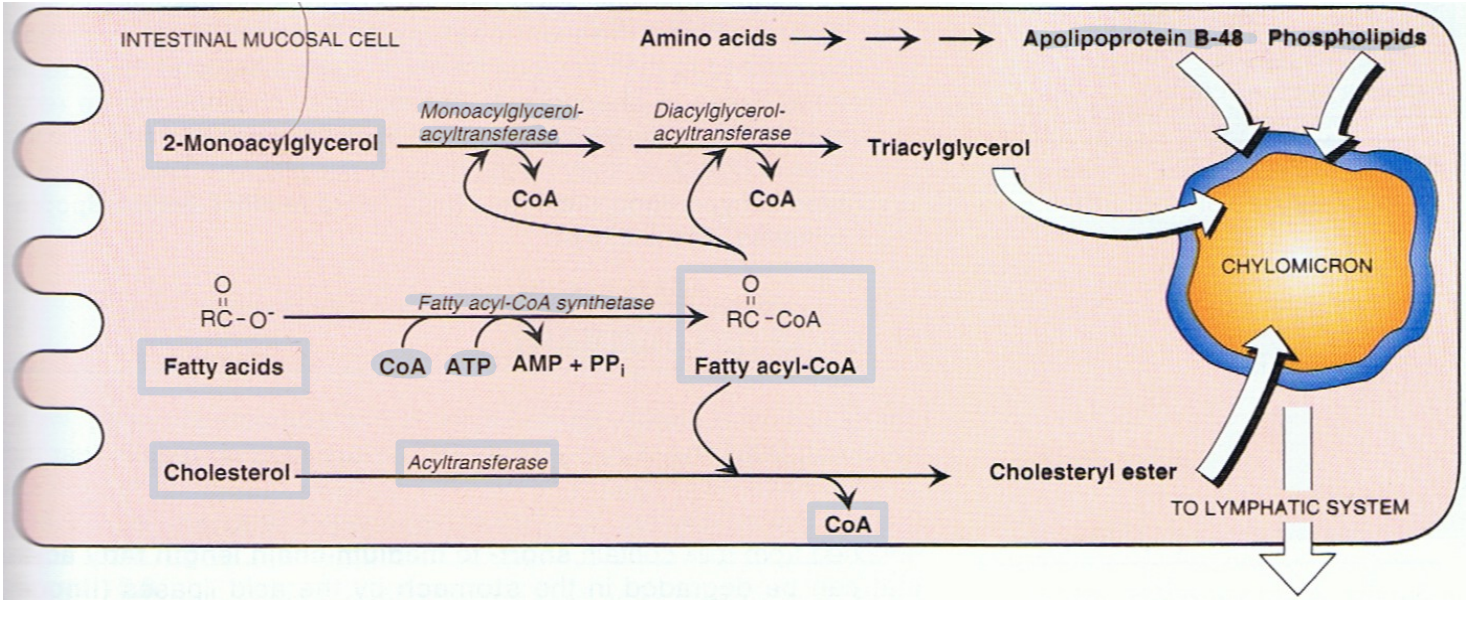
Secretion of lipids from enterocytes

الفوسفوليبيدات (Phospholipids) والكوليسترول غير المؤستر (Unesterified cholesterol) والبروتين الشحمي Apolipoprotein B-48 تكون في الطبقة الخارجية.
أما ثلاثي الغليسريد (Triacylglycerol) وإسترات الكوليسترول (Cholesterol esters) فتكون في الداخل وتكوّن جسيمات تُسمّى الكيلوميكرونات (Chylomicrons).
الكيلوميكرونات تُفرَز إلى اللمف (Chyle) الذي يكون ذا مظهر حليبي.

- Phospholipids, unesterified cholesterol, and (apolipoprotein B-48) are at the outer layer and triacylglycerol and cholesterol ester form chylomicrons. And this is released to the chyle (milky appearance)

ثم تنتقل بعد ذلك من اللمف إلى الدم.

- This is released to blood



بعد ما الدهون تنكسر وتنمتص من الأمعاء، تدخل إلى: intestinal mucosal cell / enterocyte لكنها ما بتطلع للدم وهي حرة،لازم أولًا: يعاد تركيبه تتغلف تطلع كـ chylomicron

1) دخول نواتج الهضم إلى الخلية اللي بيدخل للخلية غالبًا هو:

Cholesterol و Fatty acids و 2-monoacylglycerol

هاي نواتج هضم الدهون في الأمعاء.

2) تفعيل الأحماض الدهنية داخل الخلية: Fatty acids تتحول إلى: Fatty acyl-CoA بواسطة إنزيم: Fatty acyl-CoA synthetase وبتحتاج: ATP و CoA

ليش؟ لأن fatty acid لازم تتفعل أولًا حتى تقدر تدخل بتكوين الدهون من جديد.

3) إعادة تكوين الـ Triacylglycerol

الآن صار عندنا: monoacylglycerol-2 و fatty acyl-CoA

فيبدأ إعادة التصنيع: أول خطوة monoacylglycerol-2

بإضافة fatty acyl-CoA يصير diacylglycerol ثاني خطوة: diacylglycerol

بإضافة fatty acyl-CoA ثانية يصير: Triacylglycerol (TAG)

يعني الخلية ترجع تبني triglyceride من جديد

4) تكوين cholesteryl ester كمان: cholesterol داخل الخلية يتحول إلى: cholesteryl ester بواسطة إنزيم من نوع acyltransferase يعني: الكوليسترول كمان يتم تحويله إلى شكل مناسب للتعبئة والنقل.

5) تصنيع Apo B-48 الخلية المعوية تعمل: Apolipoprotein B-48 وهذا مهم جدًا لأنه: البروتين الأساسي للـ chylomicron

6) تكوين الـ Chylomicron الآن الخلية تجمع كل المكونات مع بعض:

في الداخل: Triacylglycerol و Cholesteryl ester

في الخارج: Phospholipids و Unesterified cholesterol و Apo B-48

فينتج عندنا: Chylomicron

7) ليش هذا الترتيب مهم؟ لأن الدهون: ما بتذوب بالماء فلازم تتغلف بشكل يسمح لها تتحرك في الوسط المائي لهيك: الخارج يكون أكثر ملاءمة للسوائل و الداخل يحمل الدهون

8) وين يروح الـ Chylomicron؟ الرسمة موضحة:يخرج إلى: Lymphatic system وليس مباشرة إلى الدم وبعدين من اللمف يوصل لاحقًا إلى الدم.

9) شو يعني Chyle؟

المكتوب فوق: released to the chyle (milky appearance)

يعني: اللمف بعد امتصاص الدهون يصير شكله حليبي وهذا يسمى: Chyle لأنه غني بالـ chylomicrons

2

➡️ يتم إعادة تصنيعها:

- TAG (دهون ثلاثية)
- Cholesteryl ester

2️⃣ المشكلة 🤔

الدهون ما تذوب بالدم

❌ ما بتقدر تطلع لحالها

3️⃣ الحل 💡

➡️ الخلية "تغلف" الدهون داخل جسم اسمه:

👉 Chylomicron

🫘 تركيب الـ Chylomicron:

🔷 برا (يحب الماء):

- Phospholipids
- Cholesterol
- Apo B-48

🔷 جوا (دهون):

- TAG
- Cholesteryl esters

4️⃣ وين يروح؟

➡️ يطلع من الخلية

➡️ يدخل اللمف (lymph) = chyle (شكله حليبي 🥛)

➡️ بعدين يوصل للدم

↓

3

🎯 الخلاصة كسلسلة

Fatty acids + monoacylglycerol + cholesterol

⬇️

enterocyte يدخلوا

⬇️

fatty acids → fatty acyl-CoA

⬇️

إعادة تكوين TAG و cholesteryl ester

⬇️

إضافة Apo B-48 + phospholipids

⬇️

تكوين chylomicron

⬇️

خروج إلى lymph

⬇️

ثم إلى blood

استخدام الدهون في الأنسجة

Use in tissue

يتم تكسير ثلاثي الغليسريد (Triacylglycerol) بشكل أساسي في الشعيرات الدموية للعضلات الهيكلية، والنسيج الدهني، والقلب، والرئة، والكلى، والكبد.

- Triacylglycerol is broken down primarily in the capillaries of skeletal muscle, adipose tissues, heart, lung, kidney, and liver.

- Triacylglycerol in chylomicrons is degraded to free fatty acids and glycerol by lipoprotein lipase. This enzyme is synthesized primarily by adipocytes and muscle cells.

ثلاثي الغليسريد الموجود في الكيلوميكرونات (Chylomicrons) يتحلل إلى أحماض دهنية حرة وغليسرول بواسطة إنزيم يسمى ليبوبروتين ليباز (Lipoprotein lipase).
هذا الإنزيم يُصنَع بشكل أساسي في الخلايا الدهنية (Adipocytes) وخلايا العضلات.

- Familial lipoprotein lipase deficiency (type I hyperlipoproteinemia) is a rare, autosomal recessive disorder that results from a deficiency of lipoprotein lipase or its coenzyme, apo C-II. The result is massive chylomicronemia.

نقص ليبوبروتين ليباز العائلي (Familial Lipoprotein Lipase Deficiency)
وهو مرض نادر وراثي متنحٍ (Autosomal recessive)، يحدث بسبب نقص إنزيم ليبوبروتين ليباز أو العامل المساعد له Apo C-II.
النتيجة هي ارتفاع شديد جدًا في الكيلوميكرونات في الدم (Massive chylomicronemia).

الـ chylomicron حامل الدهون الغذائية.
لما يوصل للشعيرات الدموية في الأنسجة، لازم يفرّغ الـ triacylglycerol (TAG) اللي فيه.
وين يصير هذا؟ يصير بشكل رئيسي في شعيرات: skeletal muscle و adipose tissue و heart و lung و kidney و liver

مين الإنزيم المسؤول؟ Lipoprotein lipase (LPL)
وظيفته: يكسر TAG الموجود في chylomicron إلى: Free fatty acids و Glycerol
مين بصنعه؟ مذكور بالصورة إنه يُصنع أساسًا بواسطة: adipocytes و muscle cells
النتيجة: Fatty acids تدخل للأنسجة و Glycerol يروح غالبًا للكبد

مرض مهم: LPL deficiency إذا صار نقص في: Lipoprotein lipase أو في المساعد تبعه Apo C-II
ما ينكسر chylomicron كويس يتراكم بالدم
النتيجة: Massive chylomicronemia ومذكور إنه: rare و Type I hyperlipoproteinemia و autosomal recessive

مصير الأحماض الدهنية الحرة

Fate of free fatty acids

الأحماض الدهنية الحرة الناتجة من تحلل ثلاثي الغليسريد يمكن أن تدخل مباشرة إلى خلايا العضلات أو الخلايا الدهنية القريبة.

- 1 The free fatty acids derived from the hydrolysis of triacylglycerol may directly enter adjacent muscle cells or adipocytes

كما يمكن أن تُنقَل في الدم مرتبطة ببروتين الألبومين حتى يتم التقاطها بواسطة الخلايا.

- 2 The free fatty acids may be transported in the blood in association with serum albumin until they are taken up by cells.

معظم خلايا الجسم تستطيع أكسدة الأحماض الدهنية لإنتاج الطاقة.

- Most cells can oxidize fatty acids to produce energy

أما الخلايا الدهنية (Adipocytes) فيمكنها أيضًا إعادة أسترة الأحماض الدهنية الحرة لتكوين جزيئات ثلاثي الغليسريد، والتي تُخزَّن حتى يحتاجها الجسم لاحقًا.

- Adipocytes can also reesterify free fatty acids to produce triacylglycerol molecules, which are stored until the fatty acids are needed by the body.

Fate of free fatty acids

بعد ما ينكسر TAG، شو مصير الأحماض الدهنية الحرة؟

1) تدخل مباشرة للأنسجة ممكن تدخل مباشرة إلى: muscle cells و adipocytes

2) تنتقل بالدم مع الألبومين إذا ما دخلت فورًا، ممكن تنتقل في الدم مرتبطة مع: Serum albumin لأنها ما بتذوب لحالها في الدم.

3) تُستخدم لإنتاج الطاقة معظم الخلايا تقدر: oxidize fatty acids وتنتج: Energy (ATP)

4) تُخزَّن من جديد في adipocytes ممكن يصير: إعادة أسترة للأحماض الدهنية وتتحول مرة ثانية إلى: Triacylglycerol ثم تُخزَّن لوقت الحاجة.

مصير الغليسرول

Fate of glycerol

- Glycerol that is released from triacylglycerol used almost exclusively by the liver to produce glycerol 3-phosphate, which can enter either glycolysis or gluconeogenesis by oxidation to dihydroxyacetone phosphate

الغليسرول الذي يتحرر من ثلاثي الغليسريد يُستخدم تقريبًا بشكل حصري في الكبد لإنتاج غليسرول-3-فوسفات، والذي يمكن أن يدخل إمّا في مسار التحلل السكري (Glycolysis) أو مسار استحداث السكر (Gluconeogenesis) بعد أكسدته إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات (Dihydroxyacetone phosphate).

Glycerol —glycerol Kinase→ glycerol 3-phosphate —oxidation→ dihydroxyacetone

أول جزء: Use in tissue

الـ chylomicron يوصل للأنسجة (عضلات + دهون + أعضاء) هناك: إنزيم اسمه Lipoprotein lipase (LPL)

يكسر الدهون (TAG) إلى: Free fatty acids و Glycerol

النتيجة: الأحماض الدهنية تدخل الخلايا

الجلسيرول يروح للكبد

ثاني جزء: Fate of free fatty acids

الأحماض الدهنية شو بصير فيها؟

عندها 3 خيارات:

1️⃣ تدخل مباشرة الخلايا (muscle / adipose)

2️⃣ تنتقل بالدم مع albumin

3️⃣ تُستخدم لإنتاج طاقة 🔥 (oxidation)

أو: تتخزن من جديد كـ TAG في adipose

ثالث جزء: Fate of glycerol

الجلسيرول: يروح للكبد فقط تقريبًا

ويتحول:

Glycerol

→ Glycerol-3-phosphate

→ DHAP

بعدها يدخل: Glycolysis (طاقة) أو Gluconeogenesis (تصنيع جلوكوز)