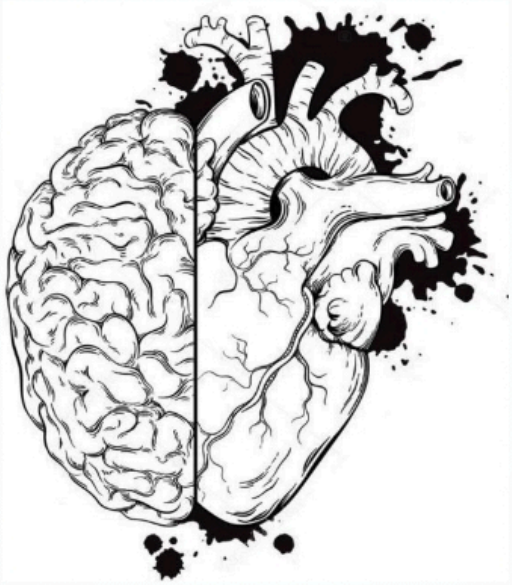
Lipid metabolism



Artery Academy

Lipid metabolism

- Lipids are water-insoluble organic molecules that can be extracted from tissues by nonpolar solvents
- Present as membrane associated, lipoproteins or droplets of triglycerides in adipose tissues
- They are the major source of energy
- Responsible for dissolving fat-soluble vitamins which have regulatory or coenzyme functions in the body
- Prostaglandins and steroid hormones play role in body‘s homeostasis

🔺 شو يعني lipids؟ هل إلهم structure معين ؟
لأ طبعًا ، الكوليسترول بختلف عن ال triglycerides عن Phospholipids وهكذا بس كلهم بشتركوا بإنهم non polar وهاي إيجابية إنه ال membrane ما بذوب بالمي ف رح يفصل الخلية عن ال surrounding تبعها

🔺 موجودة في ال membrane ك Phospholipids وموجود بال adipose tissue ك triglycerides بنقدر نخزنه أو ينتج طاقة وقت غياب الجلوكوز .

🔺 عندي ٤ ڤيتامينات بذوبوا بال lipids : A,D,E,K
بنحتاج بهاي الڤيتامينات ل lipids لحتى يذوبوا ويستفيد منهم الجسم سواء ك regulatory or coenzyme في الجسم

🔺 وكمان بقدر أصنّع من lipids شو ؟ six hormones متل prostaglandins and steroids
وظيفة ال prostaglandins إنها تحافظ على ال homeostasis في الكلية ولجدار المعدة كمان بحفظها من حدوث تقرّحات

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

حاجتنا اليومية للـ lipids بتوصل ٦٠-٩٠ غ وبكون mainly ع شكل triglycerides، وومكن يكون ع شكل cholesterol, Phospholipids, free fatty acids .

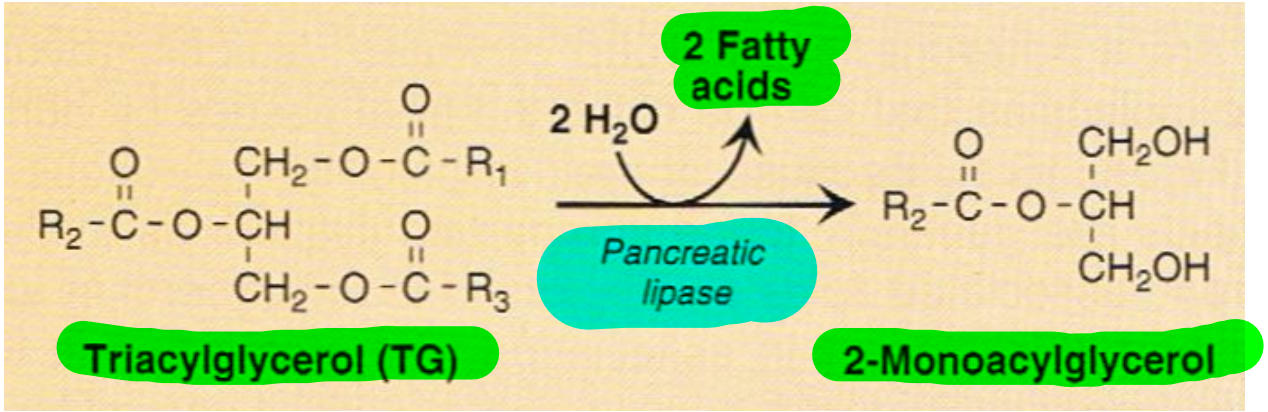
- عملية ال digestion إله بتبدأ بال stomach ولكن بواسطة lingual and gastric lipase.
- هلأ مجرّد ما إحنا طلّعنا هدول ال two lipase ما ح يقدروا يعملوا hydrolysis لـ long chain of fatty acids بس بشتغلوا على ال short and medium (>12C) .
- هدول مفيدين للناس إلّي عندهم Cystic fibrosis بحيث إنه ما بصير secretion of pancreatic enzymes ، ف بكونوا عُرضة إنه يصير عندهم deficiency بال fatty acids ، ف ممكن هدول ال two lipase يغطوا شوي مكانه
- الأطفال new born وقت يشربوا الحليب بكون فيه برضو short and medium fatty acids chain ف بساعدوا هدول ال two lipase بعملية ال hydrolysis.
- بعدين بوصلوا لل intestine ، بفرز البنكرياس pancreatic lipase وبتبلش عملية ال digestion لل triglycerides بحيث إنه بكسر الكربونة رقم ١ و ٣ وبفككهم

وبعدها عملية emulsification بتصير وقت يختلط ال lipids with stomach content ، ف لازم ينخلطوا منيح لحتى الإنزيمات تشتغل منيح ، وهاي العملية مسؤول عنها bile salts and perstalsis.

- آخر شي بدي أعرف bile salts بتم إفرازه في liver وبعدها بتخزن بال gallbladder.

Degradation by pancreatic enzymes

- **Triacylglycerol degradation:**
  - Degraded by pancreatic lipase to 2-monoacylglycerol and free fatty acids
  - Colipase (activated by trypsin) binds to the lipase in ratio 1:1 and anchors it to the lipid-aqueous interface
  - Orlistat (antiobesity drug) inhibits gastric and pancreatic lipase and so decrease the absorption of fat

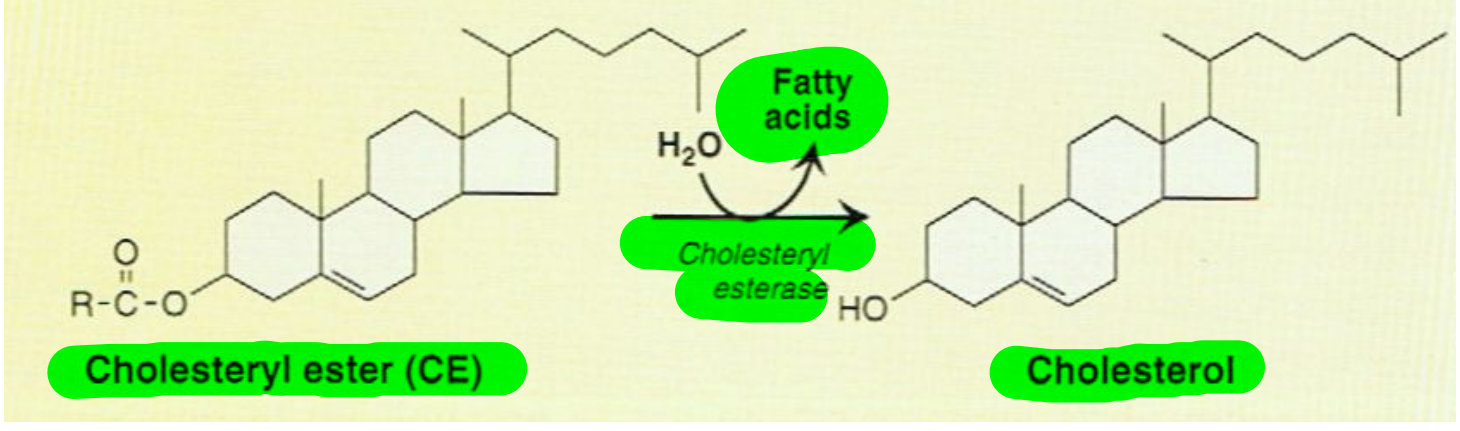


المسؤول عن عملية **triglycerides degradation** هو **pancreatic lipase** ، هاد ال **lipase** بفككها ل :
Free Fatty acids+ 2-monoacylglycerol .

- الآن هاد ال **lipase** لحتى يشتغل لازم يرتبط مع **Colipase** ب **ratio 1:1**
بعدها رح يشبكلي إياه مع ال **lipids** و ال **aqueous interface**
- **Colipase activation by Trypsin**
- من الأمثلة على الأدوية عنا **orlistat** بستخدموه للسمنة بحيث إنه بعمل **inhibition for pancreatic and gastric lipase** فبالتالي ما ح يصير **digestion** أو **absorption of fat**
وما بقدر أستخدمه لفترة طويلة ولازم يكون مع **supplement** وفيتامينات

Degradation by pancreatic enzymes

- **Cholesteryl ester degradation:**
  - 10-15% of cholesterol is present in esterified form
  - It is hydrolyzed by pancreatic cholesterol esterase to cholesterol and free fatty acids
  - The activity of the enzyme is increased in the presence of bile salt



نيجي هسا ل Cholesteryl ester degradation : هو نفسه
:cholesterol esterase enzyme

بكسّرلي ال fatty acids الموجودين على ال OH ,ف بكون كل المركب
non polar باستثناء ال OH بتكون polar

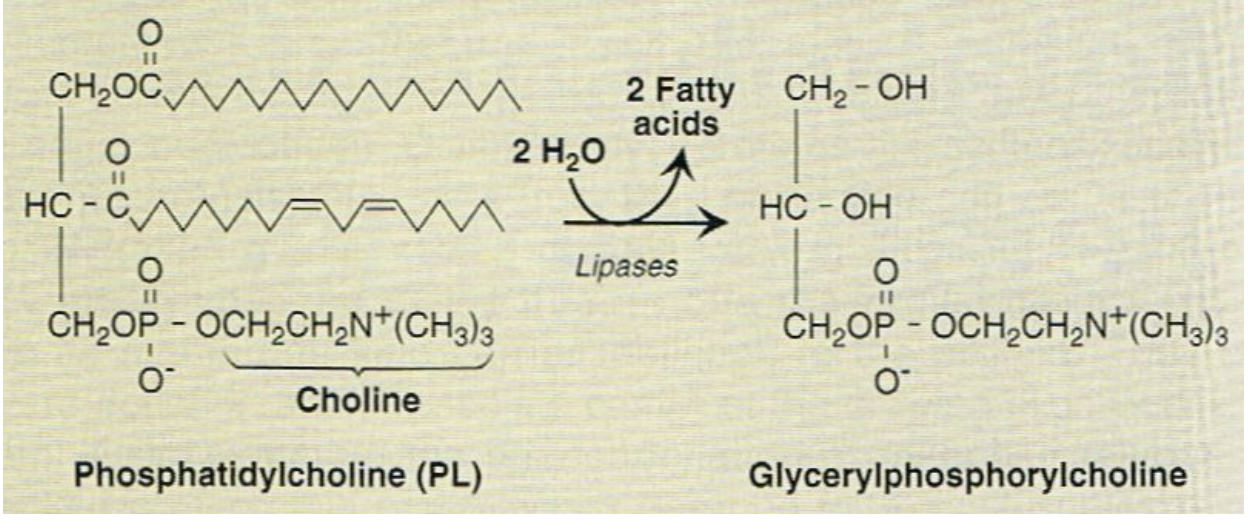
بصيرله hydrolysis ل Cholesterol+ Free Fatty acids

نسبته مش كتيرة فقط ١٠-١٥٪

وبصيرله activation لهاد الإنزيم بواسطة bile salts

Degradation by pancreatic enzymes

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



اخر شي ال Phospholipids كمان لازم يصيرلها degradation
بكون في عندي two lipase principles of phospholipids
degradation

الأول phospholipase بوجود ال bile salts رح يكسّر الكربونة التانية
الموجودة على ال fatty acids الأول وينتج lysophospholipids

هسا هاي ال lysophospholipids رح يصيرلها hydrolysis بواسطة ال
lipase التاني وهو lysophospholipase
ح يكسّر هون ال fatty acids الأول وينتج glycerylphosphorylcholine
هاد المركب الناتج ممكن يصيرله ٣ أشياء:

- ممكن degradation
- أو reabsorption
- أو excreted in faces

Control of lipid digestion

- 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

بصير Control لهاي العمليات كلها بواسطة two hormones .

الأول : Cholecystokinin (CCK) بتم إفرازه من mucosa of jejunum and lower duodenum, إله ٣ وظائف:

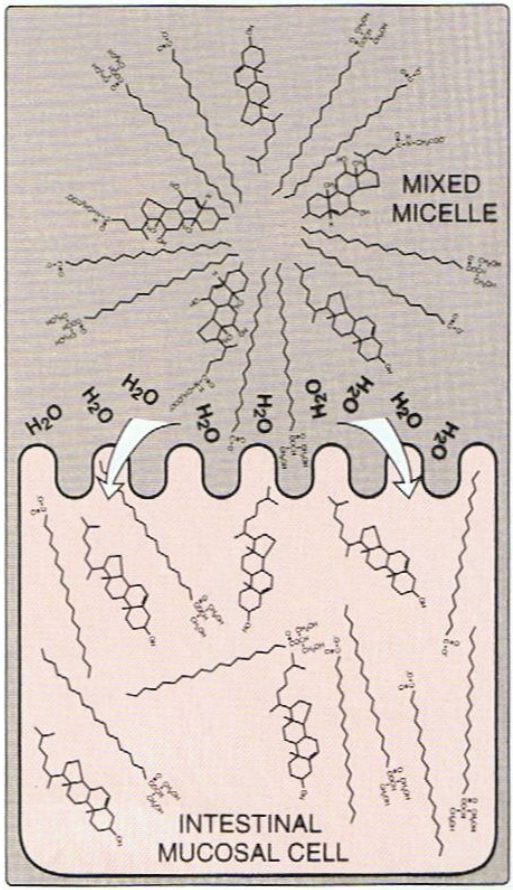
- مجرد ما اكلت ووصل الأكل لل intestine رح يتم إفراز هاد الهرمون إلّي ح يعطي أوامر لل gallbladder بإنها تفرز bile
- البنكرياس رح يفرز pancreatic enzymes
- وأخر شي ما بدي كل الأكل يوصل من ال stomach لل duodenum ف رح يبطّئ ال gastric motility وببطّئ من تفريغ المعدة .

التاني : Secretin بتم إفرازه من الأمعاء ، مجرد ما وصل الأكل من المعدة إلها ح يكون الوسط بالأمعاء قاعدي ف رح تقل ال PH وبعدها هاد الهرمون بعطي أوامر لل liver and pancreas ليفرزوا bicarbonate إلّي ح يعمل تعادل أو neutralize the PH لحد ما توصل لل Optimum PH إلّي ح تخلي هاد الإنزيم قادر إنه يشتغل، ف بكون هيك عدّل ال PH

- Optimum PH of pancreatic enzymes: 6-7 (same PH in intestine) .

Absorption of lipids by intestinal mucosal cells

- The degradation products of lipids together with bile salts form mixed micelle (hydrophobic inside and hydrophilic outside)
- The hydrophilic surface facilitate the transport of the hydrophobic lipids through the unstirred water layer to the brush boarder membrane where they are absorbed.
- Formation of mixed micelles is not required for the absorption of short and medium chain length fatty acids



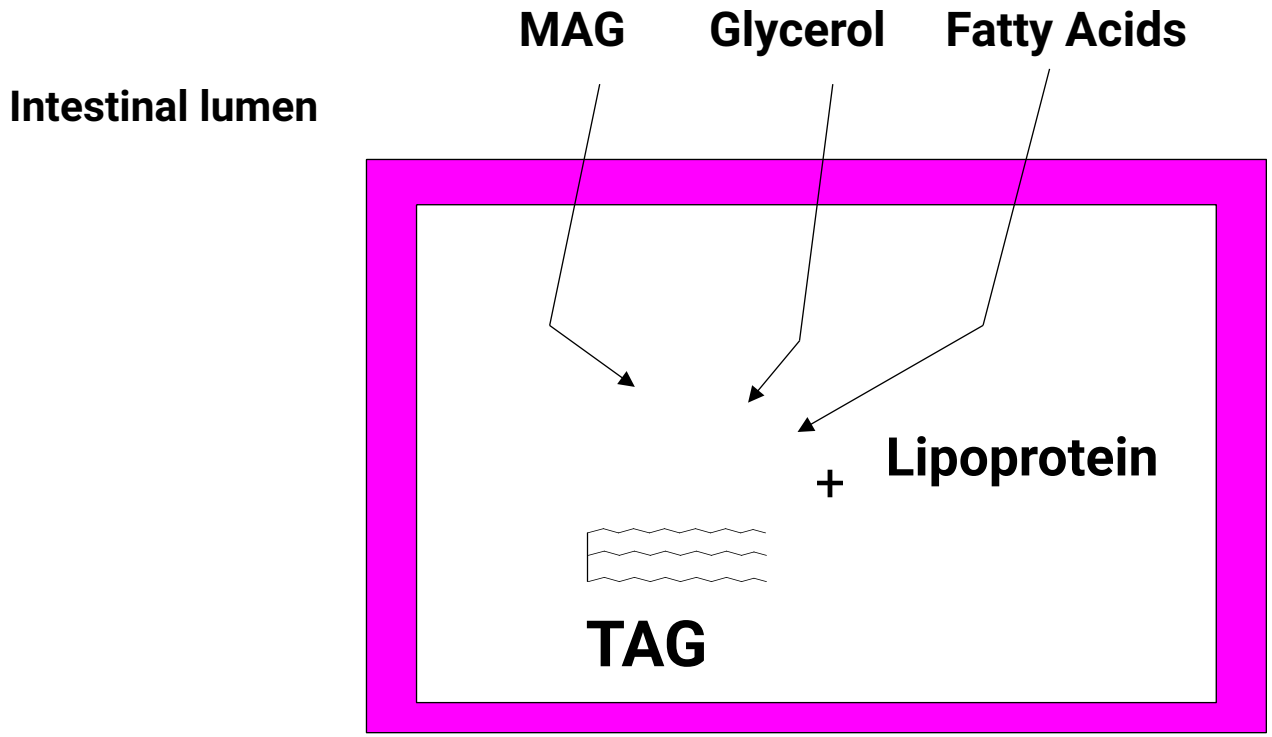
كلشي عملناله degradation عشان اقدر ادخله عالخلية ، هلأ عندي هدول ال lipids فككّتهم ل (fatty acids, cholesterol, 2monoacylglycerol, bile salts..) هدول كلهم بعملولي إشي اسمه mixed micelles
هدول ال mixed micelles بكونوا Hydrophobic من جوا ، وكمان Hydrophilic من برا مثلاً الكوليسترول بكون عنده OH هي عبارة عن polar ف بتكون من برا ، والباقي من جوا

أنا عندي phospholipids بكون Polar Head and non-polar tails
هاي الطبقة ال polar بكون في عنا شي اسمه unstirred water layer
الفكرة إنه أي مركب بده يمُر من خلال membrane لازم يكون عنده عالأقل شوية polarity ، مجرّد ما اخترق هاي الطبقة عادي ح يكمل لأنه جوا non-polar

هسا هاد الحكي كله لمين ؟ ل long chain of fatty acids
بينما ال short and medium fatty acids Chain عادي ح يصير لهم digestion by lingual and gastric lipase وبعدها بصيرلهم absorption بدون ما يشكلوا mixed micelles

Absorption of lipids by intestinal mucosal cells

- In enterocytes triacylglycerol and cholesteryl esters are resynthesized
- 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.



بعدها شو ح يصير ؟
دخلناهم لل **enterocytes** هون ح يصيرلهم **resynthesized** بحيث إنه لازم نرجع نجمعهم كلهم مرة وحدة يعني بدي أرجع ابنيهم من جديد وحكينا عن ال **short and medium fatty acids Chain** إنه ما في داعي يتحوّلوا ل **CoA** ويشكلوا **mixed micelles** وغيره

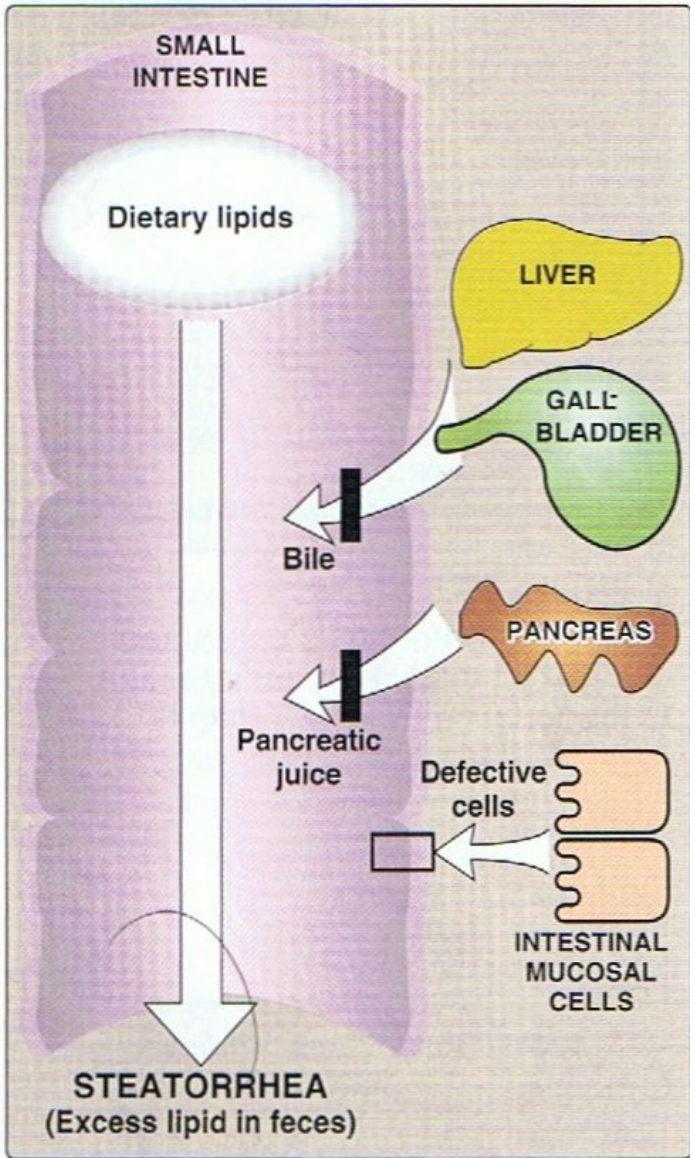
لأ ، بتكون عمليات ال **digestion and absorption** الهم مختلفة وبعدها بنطلقوا عال **circulation** وبرتبطوا بال **serum albumin** لحتى يوصلوا لل **liver** ويصيرلهم **metabolism**

بالصورة بنلاحظ إتحاد ال **monoacylglycrol** مع ال**fatty acids** ونتج **triglycerides** إلّي اتّحد مع ال **lipoprotein** ودخل بعدها عال **circulation**

Lipid malabsorption (Steatorrhea)

- Cystic fibrosis
- Shortened bowl

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



شو المشاكل إلّي ممكن تصير نتيجة خلل بعملية lipid metabolism ؟
أول شي الناس إلّي عندهم Cystic fibrosis حكينا بكون عنده أي شي فيه قنوات أو ducts يعني ح تكون مسكّرة ف ال pancreatic duct مسكرة يعني ما ح يصير pancreatic enzymes secretion وما ح يوصل للأمعاء ف بالتالي بكون عندهم مشكلة بال digestion فبالتالي decrease in absorption.

وكمان الناس إلّي عندهم مرارة سواء كانت مسكّرة بسبب الحصى أو بسبب ال cancer in head of pancreas هدول ما ح يفرزوا bile salts وحكينا عن فوائده سواء إنه يعمل activation لبعض الإنزيمات أو وقت يساعد بال emulsification أو بال mixed micelles , أو كمان وقت يصير defection in mucosal cell برضو ما ح يصير امتصاص لل fat.

تاني شي shortened bowl : الناس إلّي بتسكّر عندهم الأمعاء نتيجة وجود كانسر أو غيره وبضطروا لعملية جراحية ويشيلوا جزء منها ، هدول الناس بكونوا مُعرّضين إنه ما يصير امتصاص لل fat لأنه أصلاً ال surface area المُخصصة لعمليات الامتصاص بالأمعاء قلت .

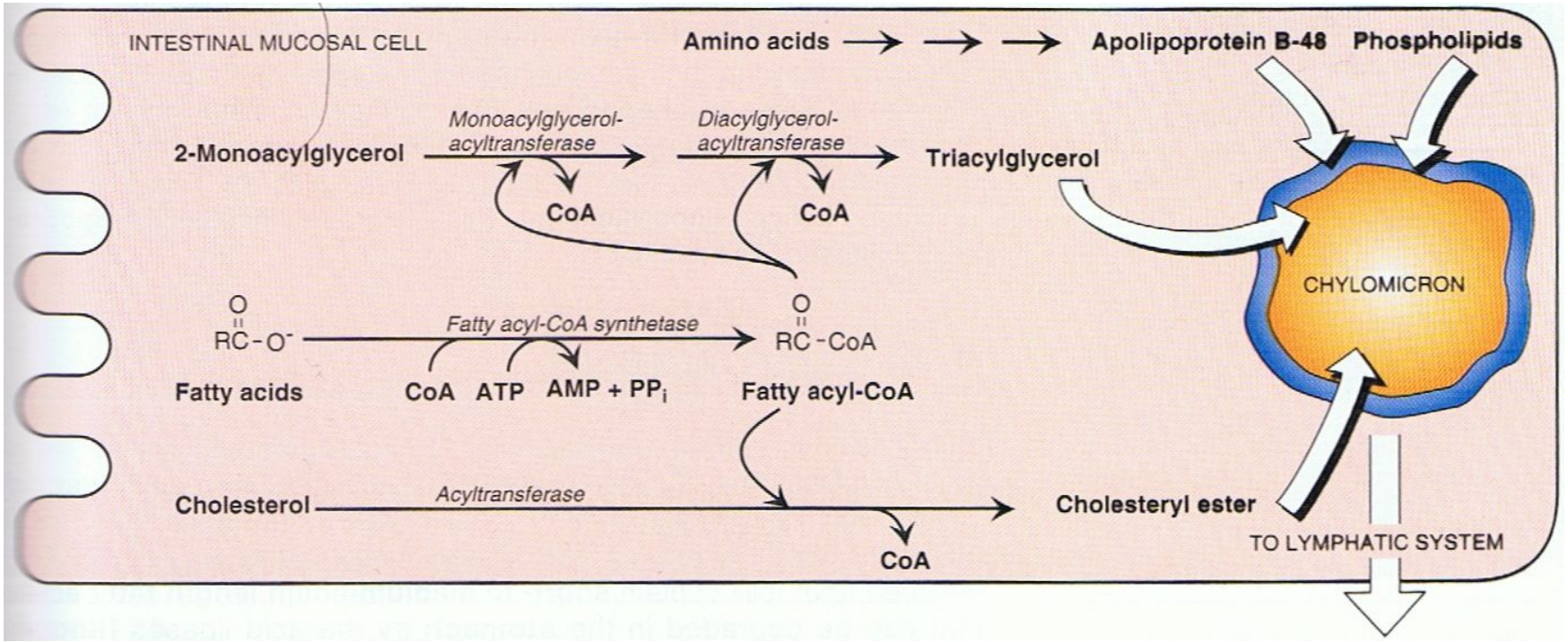
هاد كله رح يأثر على امتصاص ال lipids، زي ما كان عنا essential amino acids ف برضو عندي essential fatty acids رح يقلّوا وكمان الڤيتامينات إلّي حكينا إنها soluble in fat رح تقل و كل ال lipids ح تخرج مع ال feces بما يُسمّى (steatorrhea (excess lipids in feces.

Secretion of lipids from enterocytes

- 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)

معلومة : وقت تفحص **triglycerides** وكمان **cholesterol** لازم تكون صايم ، ليييه ؟
لأنه الأشياء هاي كلها بتكون لسا بالدم وقت تاكل ، ف لسا ما دخلت عالخلايا وهيك

- This is released to blood



هسا بعد ما دخلوا على ال enterocytes رح نعمللهم تجميع
تجميع لل Phospholipids, unesterified cholesterol,..
زي ما كنا وقت نحكي عن ال amino acids إنه لازم يكون محمولة على transfer RNA
لحتى ينتقل ؟ ف هون برضو لازم يكونوا محمولين على CoA عشان ينتقل.
عنا phospholipids, Apolipoprotein, esterified cholesterol بكونوا على ال
outer layer of chylomicrons
بينما cholesterol ester, triglycerol بنلاقيهم بال core in chylomicrons.

أول شي ال fatty acids بصيرلها (activation by addition of CO-A fatty acid
Y)بواسطة إنزيم fatty acid CO-A
كمان الكوليسترول مع هاد الإنزيم وبوجود Acyltransferase رح يتحول ل
Cholesterol Easter

بينما ال Monoacylglycerol 2 مع برضو fatty acids CoA بوجود
Monoacylglycerol-acyltransferase وكمانDiacylglycerol- Acytltransferase
رح ينتج triglycerol.
بال Lymphatic system بكون ال chyl شكله milky
شوفوا الرسمة وانتو بتقرأوا الخطوات عشان تفهموا أكتر .

Use in tissue

- 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.
- 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.

في عندي major organs متل ال
skeletal muscle, vital organs(liver, heart, lung, kidneys,), adipose tissue
كلهم بستعملوا fatty acids مصدر للطاقة

هسا ال Triacylglycerol بكون ع شكل chylomicrons بتلف بالدم ووين ما في organ بحاجة ل triglycerides بتعطيه، بكون عنده بال capillaries لهاد ال Triacylglycerol إشي اسمه lipoprotein lipase enzyme بكسّرلي ال triglycerides لfatty acids and glycerol
هسا هاي ال fatty acids بتنحمل على ال albumin لإنها fat (oil) مستحيل تمشي بالدم لحالها بدون ما تكون محمولة ع شي !
أما ال glycerol هو أصلاً بكون دايب وبروح مباشرة على ال liver
فرضًا كان عنده مشكلة بال lipoprotein lipase او بال coenzyme شو ح يصير؟

ح يبلش يتراكم ال chylomicrons ورح يكون عندهم ال triglycerides and cholesterol عالي جدًا وبكون الشي وراثي ف بصير عندهم hyperchylomicron.
اخدناه بالباثو👀

Fate of free fatty acids

- The free fatty acids derived from the hydrolysis of triacylglycerol may directly enter adjacent muscle cells or adipocytes
- The free fatty acids may be transported in the blood in association with serum albumin until they are taken up by cells.
- Most cells can oxidize fatty acids to produce energy
- Adipocytes can also reesterify free fatty acids to produce triacylglycerol molecules, which are stored until the fatty acids are needed by the body.

هون رح يبلش يحكي عن مصير ال fatty acids and glycerol إلّي نتجوا من ال hydrolysis of Triacylglycerol، اقرأوا السلايد ورح تلاقوا إنه كل المعلومات حكيناها سابقًا.

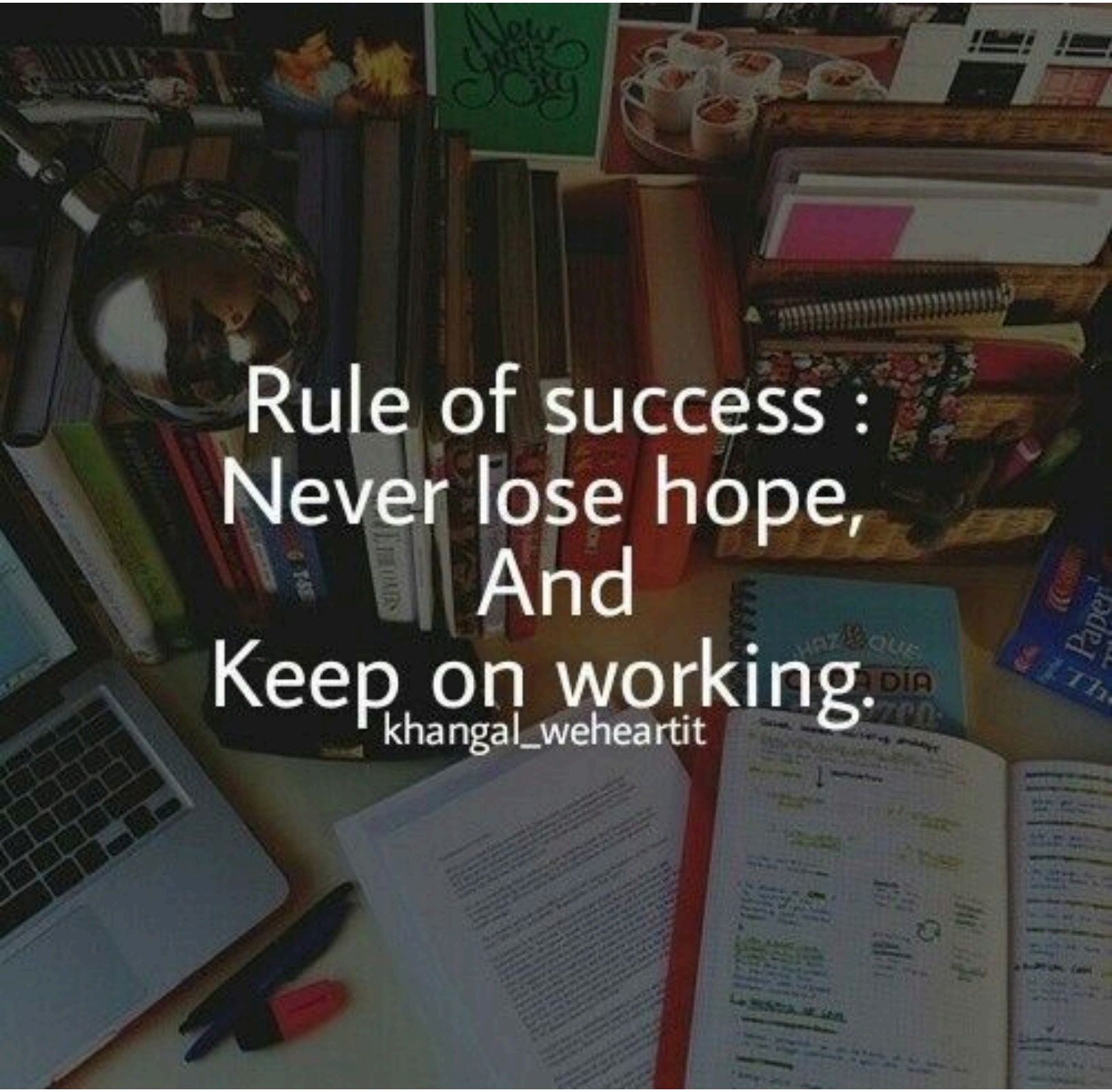
ركزوا بأخر نقطة إنه هاي ال fatty acids ممكن تدخل عال adipocytes ويصيرلها reesterify وبترجع تنتج من جديد Triacylglycerol إلّي بتخزن في حال احتياج الجسم

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

بخصوص ال **glycerol** ممكن يدخل لل **adipose tissue** أو بستخدمه بعمليات ال **metabolism**
ال **organ** الوحيد إلّي بعملّه **metabolism** هو ال **liver** (هاي النقطة كتير مهمة)
الإنزيم الوحيد إلّي بعمل **phosphorylation of glycerol** هو (**glycerol kinase**) موجود بال **liver**.

إما بحصل على الطاقة عن طريق تكسير ال **Triacylglycerol**
أو ال **glycerol** وقت يروح عال **liver** وبنتج منه جلوكوز
عنا مثلاً ال **brain, RBCs** بعتمدوا بشكل أساسي بعمليات ال **metabolism** على ال **glycerol**


Rule of success :
Never lose hope,
And
Keep on working.
khangal_weheartit