

الله و ربى من لى غيرك

Download from: [www.aghalibrary.com](http://www.aghalibrary.com)

رَبَّنَا لَا تُؤَاخِذْنَا إِن نَسِينَا أَوْ أَخْطَأْنَا رَبَّنَا وَلَا تَحْمِلْ عَلَيْنَا إِصْرًا كَا  
حَمَلْتَهُ عَلَى الَّذِينَ مِن قَبْلِنَا رَبَّنَا وَلَا تَحْمِلْنَا مَا لَا طَاقَةَ لَنَا بِهِ وَاعْفُ  
عَنَّا وَاغْفِرْ لَنَا وَارْحَمْنَا أَنْتَ مَوْلَانَا فَانصُرْنَا عَلَى الْقَوْمِ الْكَافِرِينَ

پروردگارا، اگر فراموش کردیم یا به خطا رفتیم بر ما مگیر، پروردگارا، هیچ بار  
گرانی بر (دوش) ما مگذار؛ همچنانکه بر (دوش) کسانی که پیش از ما بودند  
نهادی. پروردگارا، آنچه تاب آن را نداریم بر ما تحمیل مکن؛ و از ما درگذر؛ و ما  
را ببخشای و بر ما رحمت آور؛ سرور ما تویی؛ پس ما را بر گروه کافران پیروز کن

اکسیداسیون اسیدهای چرب  
(کتوژن)

ketogenesis

## ❖ اهمیت حیاتی طبی :

► اگر چه اسیدهای چرب به استیل کوآ اکسید میشوند و هم از آن ساخته میشود، ولی اکسیدیشن اسیدهای چرب همان عکس بیوسنتز آنها نیست. هر مرحله از اکسیدیشن اسیدهای چرب شامل کاتالیز مشتقاً ت اسیل کوآ با آنزایم‌های مختلف است. از **NAD** و **FAD** به عنوان کوانزایم استفاده میشود و **ATP** تولید می‌کند.

اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری صورت می‌گیرد.

- ✓ اسیدهای چرب در جریان خون به صورت اسیدهای چرب آزاد منتقل می‌شوند: (FFA)
- ✓ اسید چرب آزاد به اسیدهای چربی گفته می‌شود که در حالت غیراستریفیه (unesterified fatty acids) باشند.
- ✓ اسیدهای چرب با زنجیره بلند در پلاسمما به آلبومین متصل می‌شوند و در سلول به پروتئین‌های متصل شونده اتصال می‌یابند.

## اسیدهای چرب قبل از تجزیه فعال می شوند

❖ اسید چرب قبل از کاتابولیزه شدن باید به یک ترکیب فعال تبدیل شود.

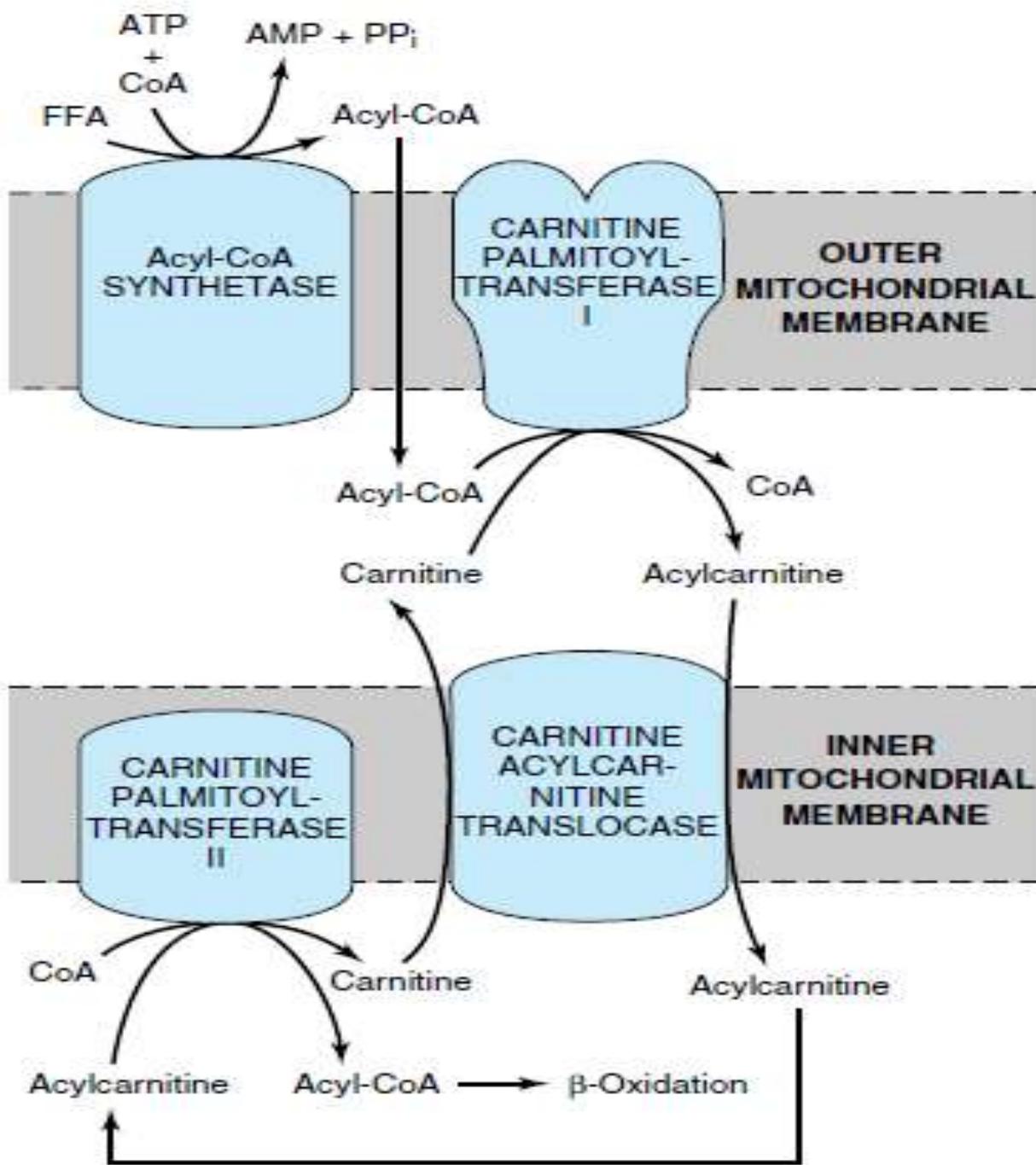
✓ این مرحله فعال سازی تنها مرحله از کل تجزیه اسیدهای چرب است که نیاز به ATP دارد.

✓ برای فعال سازی نیاز به آنزیم آسیل-COA سنتتاز می باشد که نیاز به انرژی دارد.

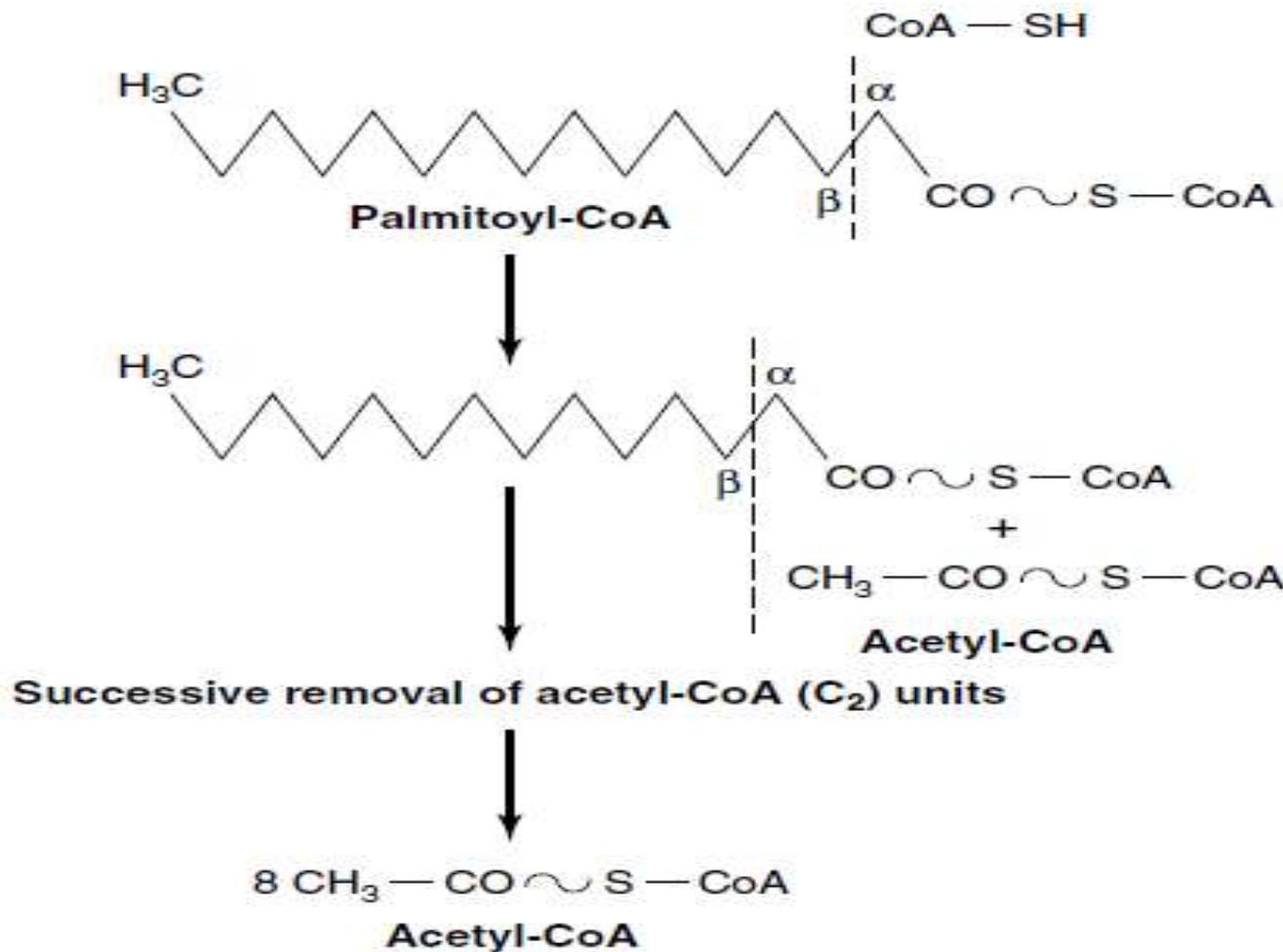
✓ این آنزیم می تواند در شبکه اندوپلاسمی ، پراکسی زوم ها، غشاء داخلی و یا غشاء خارجی میتوکندری می باشد.

اسیدهای چرب دارای زنجیره بلند به شکل مشتقات کارنیتین (Carnitine) از غشای داخلی میتوکندری عبور می کنند

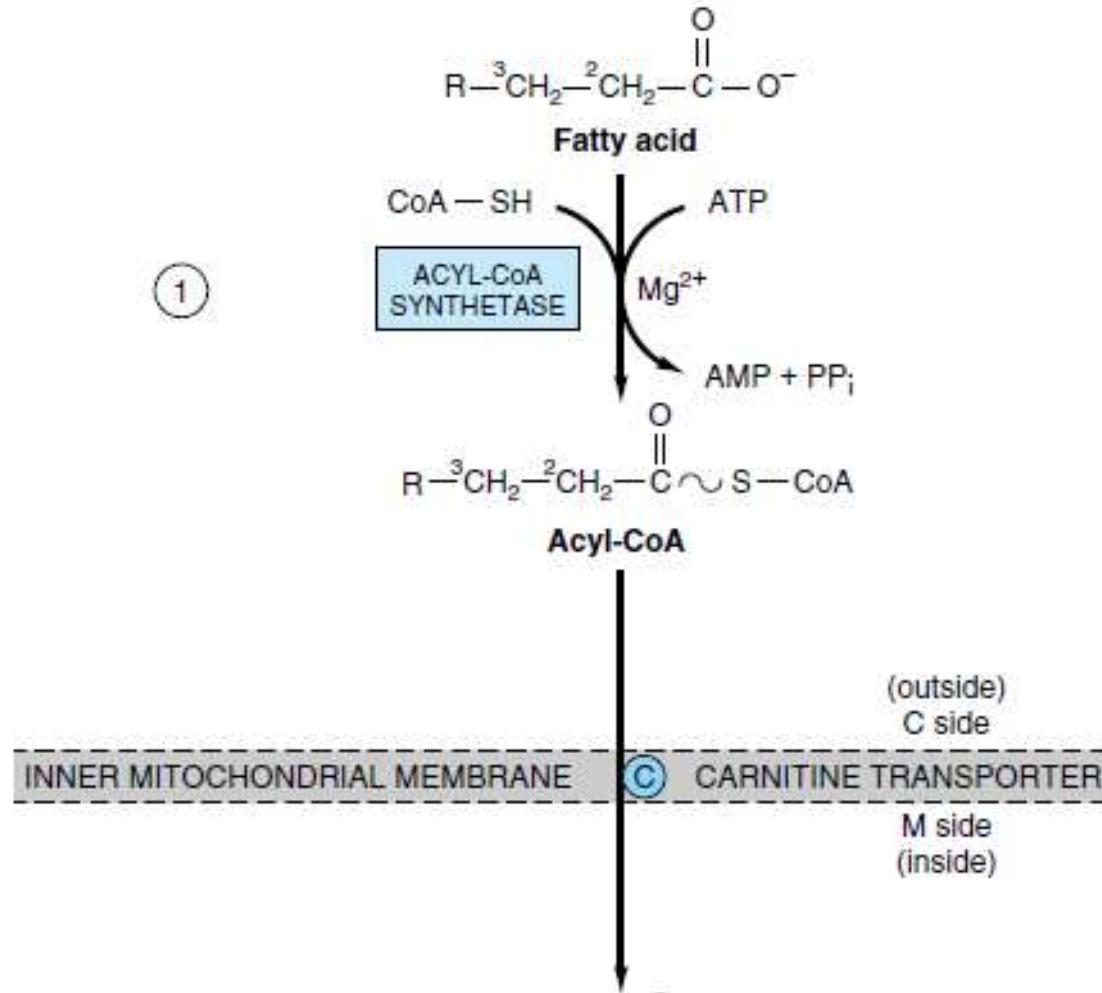
- کارنیتین یا (بتا هیدروکسی گاما تری متیل آمونیوم بوتیرات) انتشار گسترده ای در بدن دارد بخصوص در عضله.

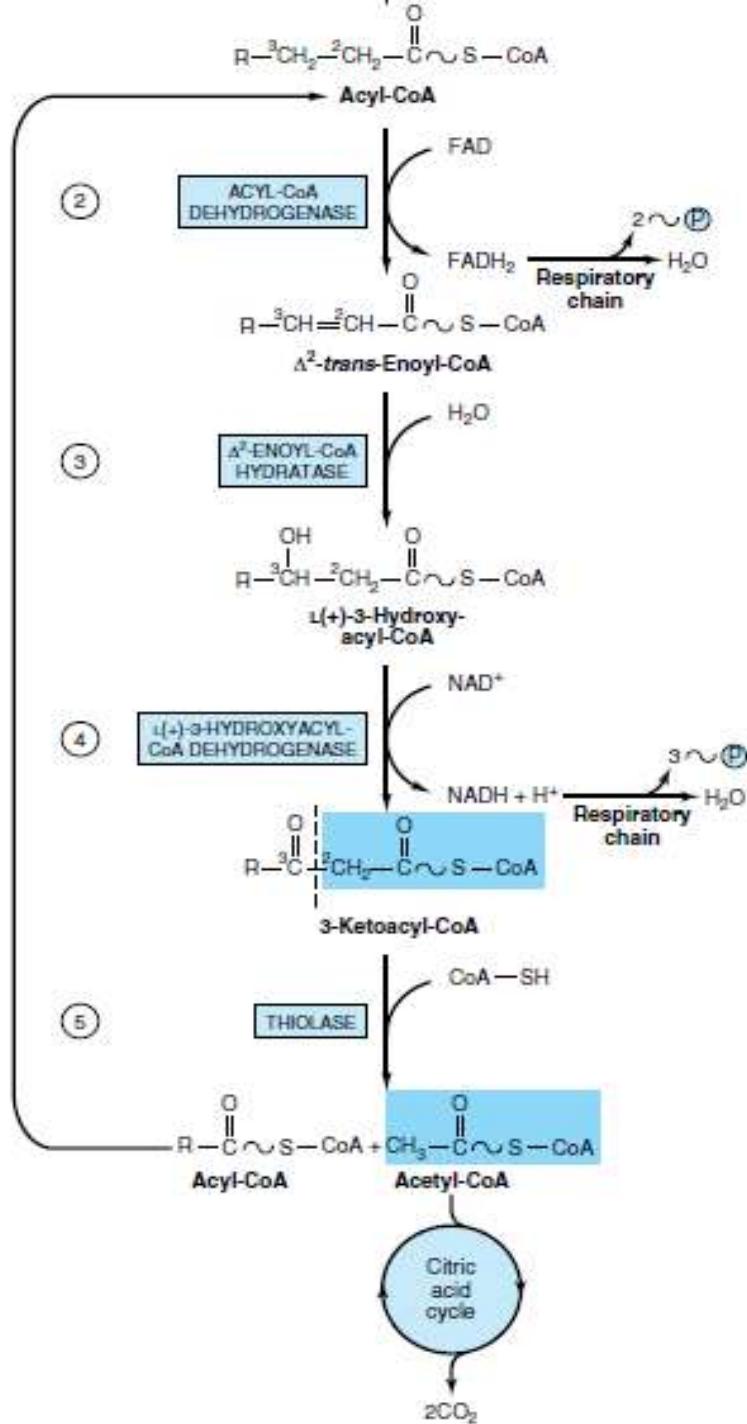


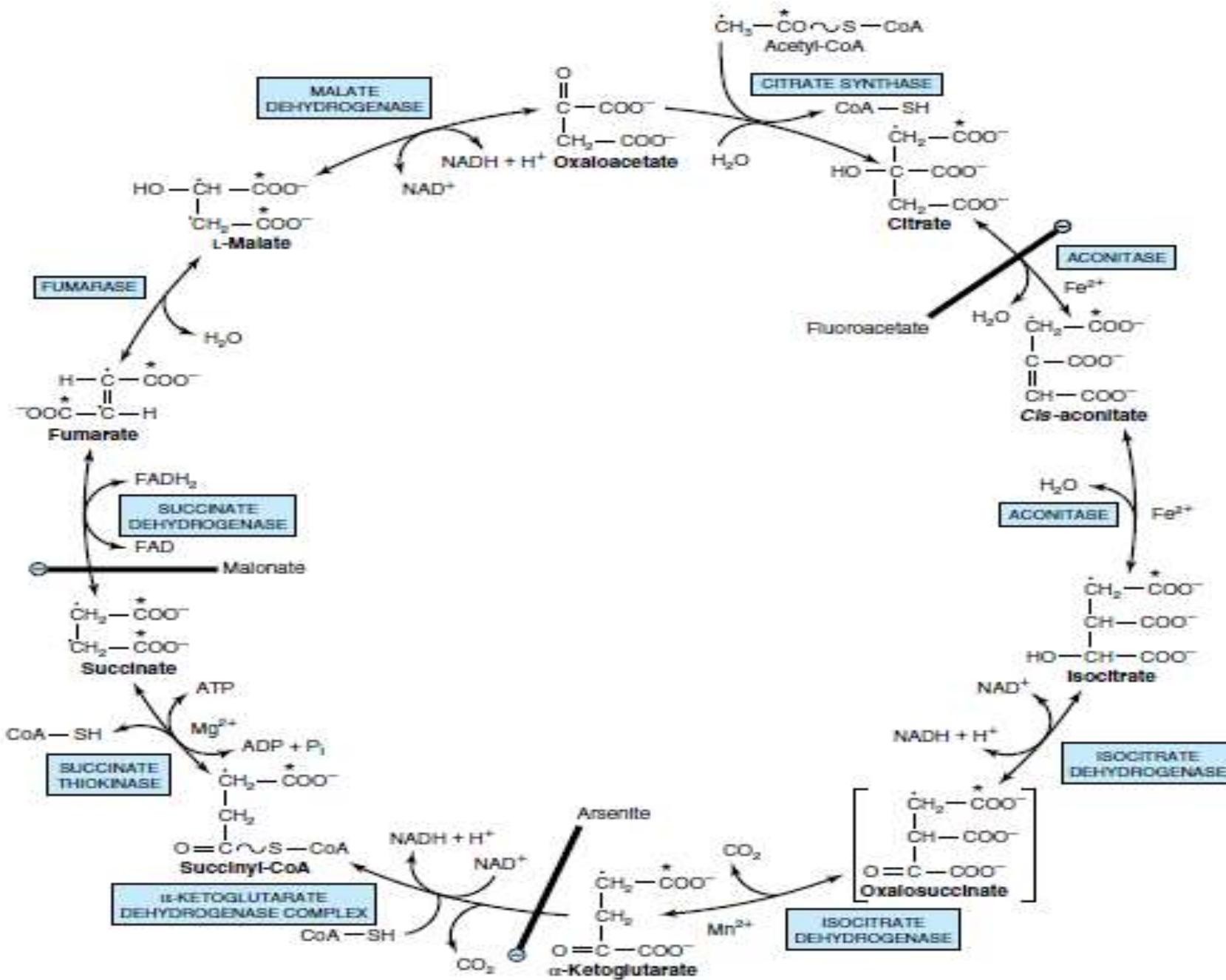
$\beta$  اکسیداسیون اسیدهای چرب شامل ایجاد برش های متوالی در زنجیره اسید چرب و آزاد شدن **CoA استیل** از آن است.



در توالی چرخه ای واکنش ها، NADH و FADH<sub>2</sub> تولید می شود.

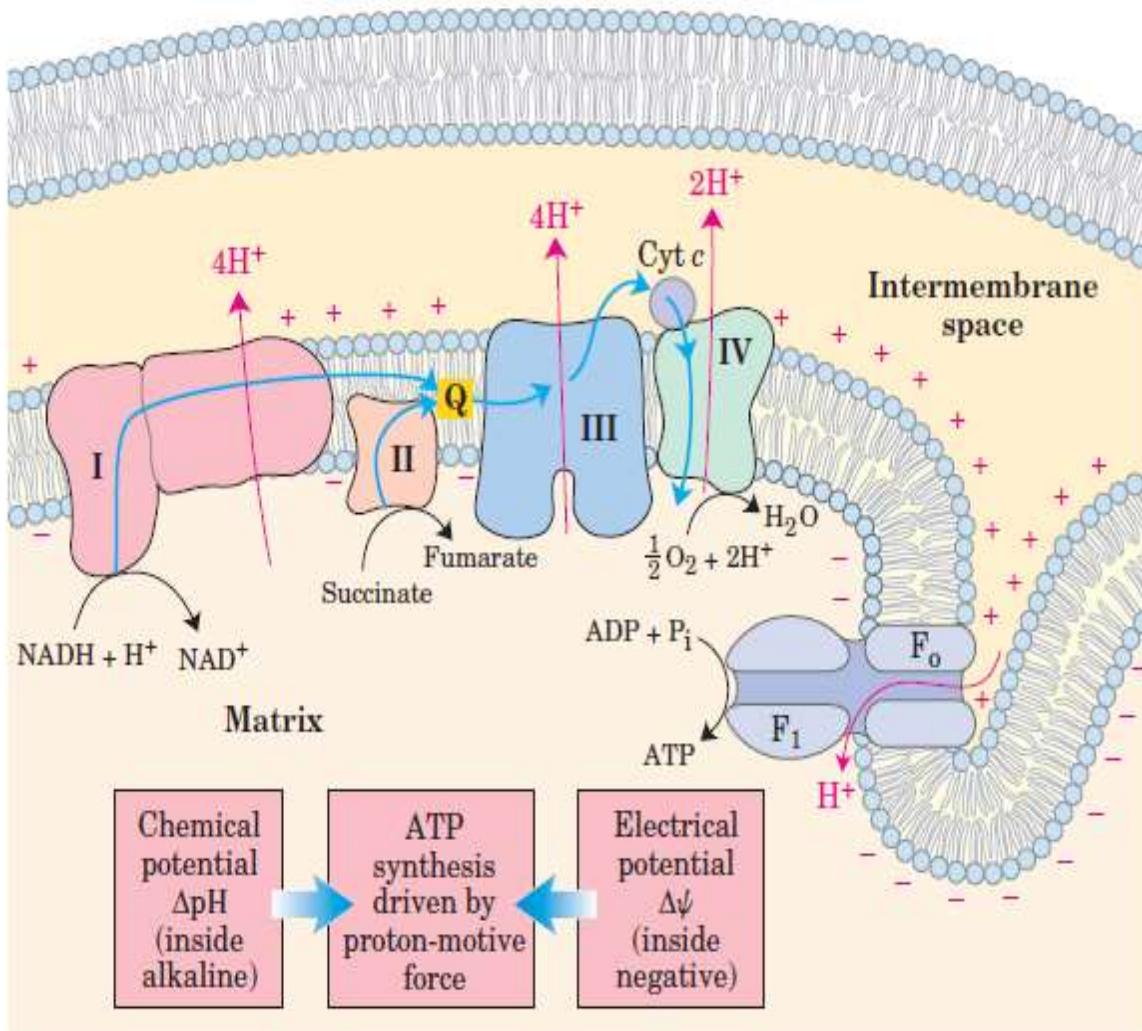




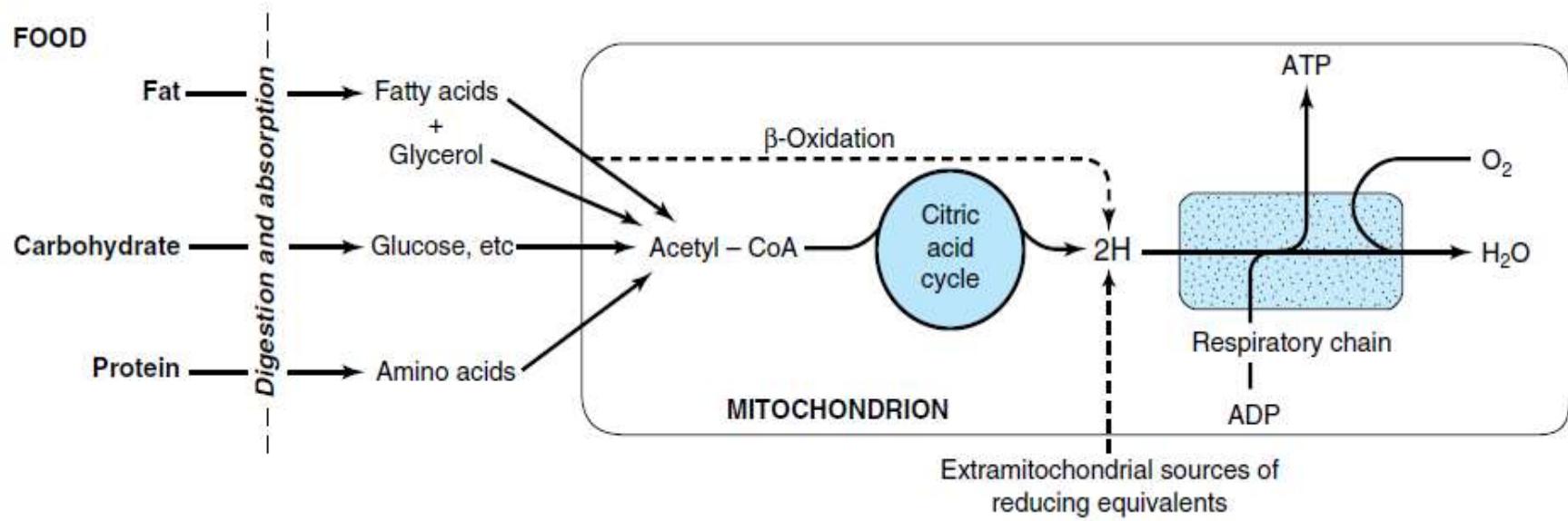


✖ کمپلکس های I و II دارای فلاوپروتئین های احیاء (FAD, FMN) بوده و با انتقال دو الکترون احیاء شده و (FADH<sub>2</sub>, FMNH<sub>2</sub>) به تبدیل می شوند.

✖ پروتئین های حاوی Fe-S در کمپلکسی های I, II و III دیده می شود.



# اکسیداسیون مواد خوراکی و تبدیل آنها به ATP

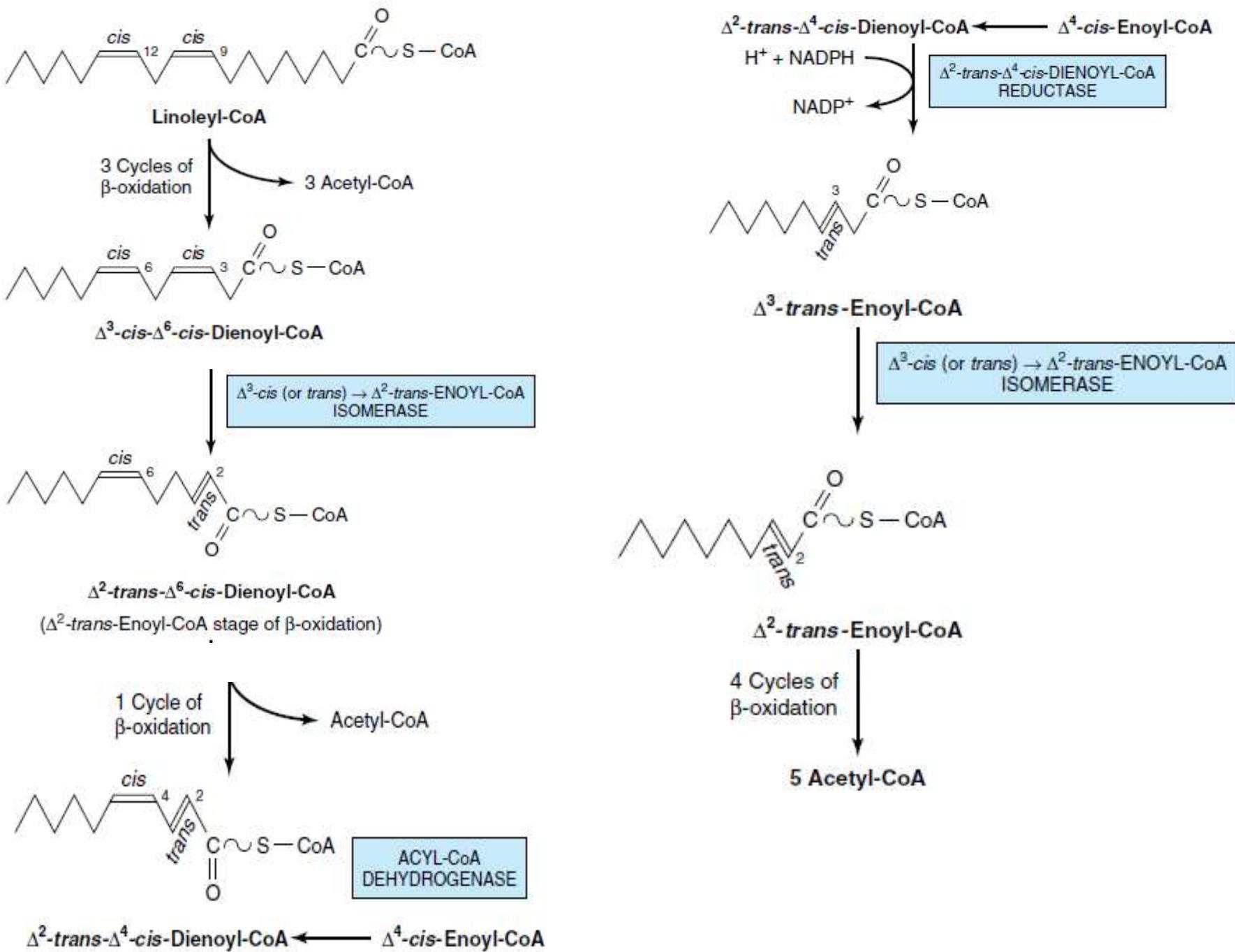


❖ از اکسیداسیون هر مولکول اسید چرب دارای تعداد فرد اتم کربن استیل کوا و یک مولکول پروپیونیل کوا تولید می شود.

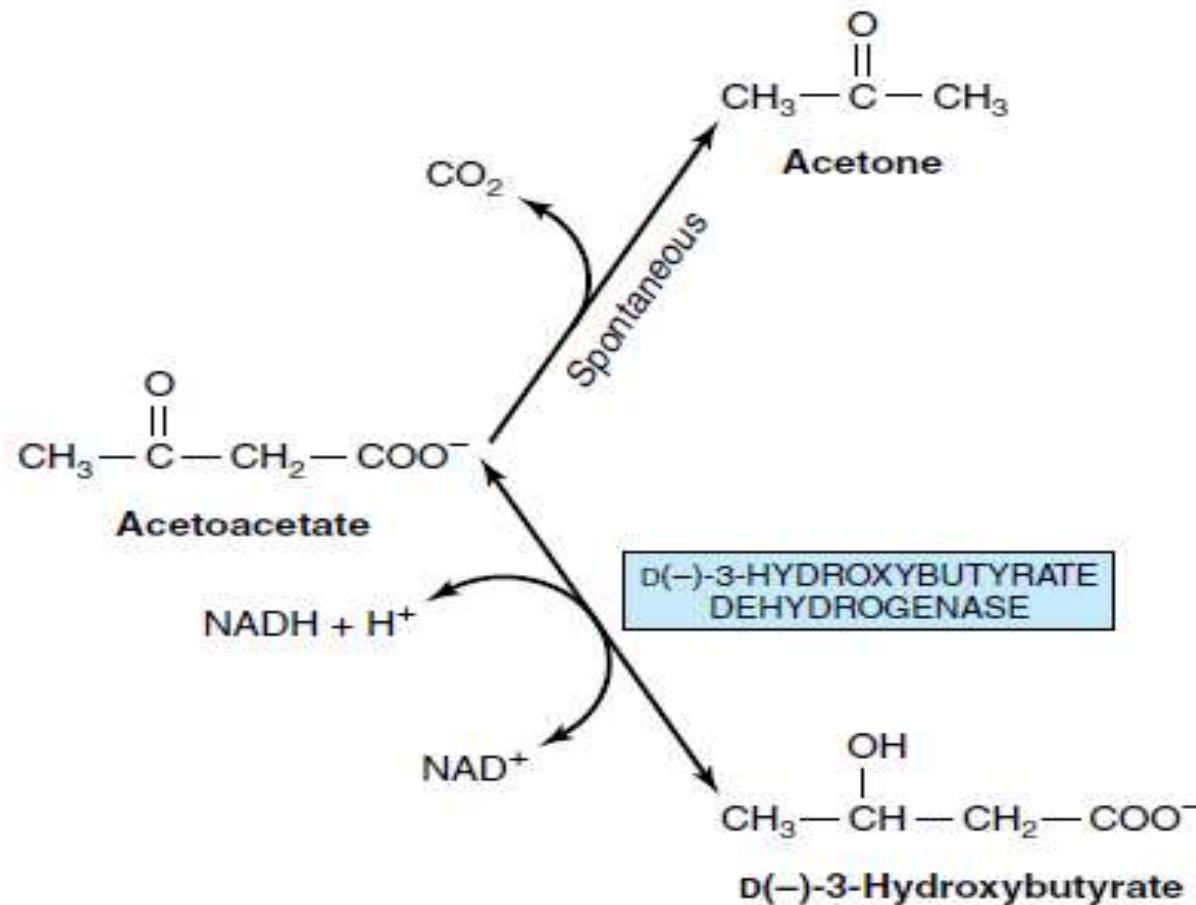
# اکسیداسیون اسیدهای چرب دارای زنجیره بسیار بلند در پراکسی زوم ها صورت می پذیرد.

- شکل تغییر یافته ای از  $\beta$ -اکسیداسیون در پراکسی زوم ها دیده می شود که به تولید استیل COA و  $H_2O_2$  می انجامد.
- کاتالاز هایdroژن پراکساید را تجزیه می کند.
- این فرایند با تولید ATP همراه نیست و فقط اسیدهای چرب با زنجیره بلند (۲۰-۲۲ کربنه) را به اسیدهای چرب کوچکتر تبدیل می کند.
- آنزیم های موجود در پراکسی زوم ها به اسیدهای چرب دارای زنجیره کوتاه حمله نمی کنند و آنها را به میتوکندری تحويل می دهند.
- نقش دیگر پراکسی زوم ها کوتاه کردن زنجیره جانبی کلسترول برای تولید محصولات صفراوی می باشد.

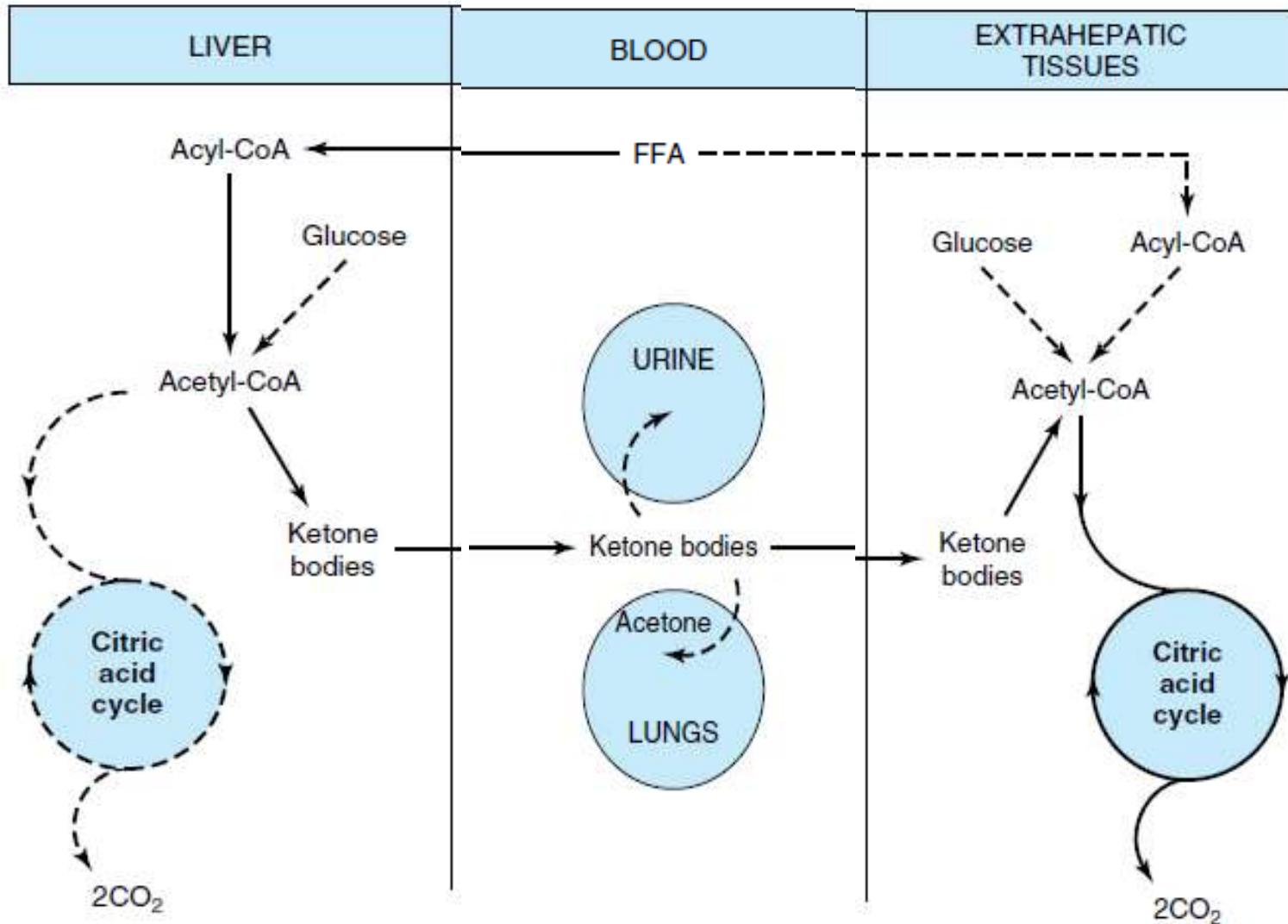
- اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع از طریق مسیر بتا اکسیداسیون تغییر یافته صورت می گیرد.



هرگاه میزان اکسیداسیون اسید چرب در کبد بالا باشد کتوژنز صورت می‌گیرد. در برخی از شرایط متابولیک میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب زیاد شده و تولید استواستات و  $\beta$ -هایدروکسی بوتیرات می‌کند. که این محصولات را اجسام کتونی یا (keton bodies) می‌گویند.

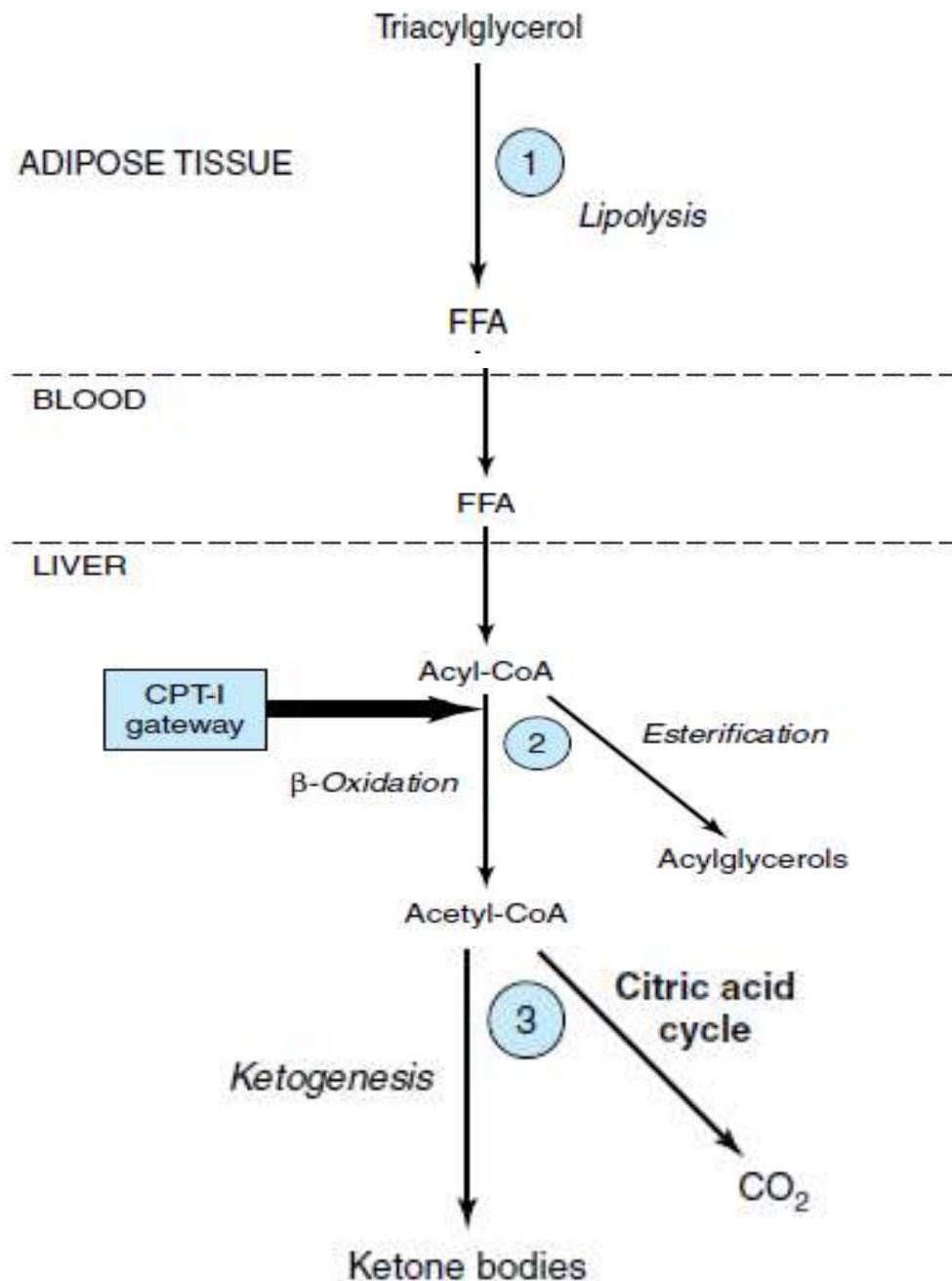


اجسام کتونی در بافت های دیگر به عنوان سوخت عمل می کنند.



## کتوژنر در سه مرحله مهم تنظیم می شود.

- ۱- کتوژنر اتفاق نمی افتد. مگر اینکه میزان اسیدهای چرب آزاد موجود در خون از طریق لایپولايز تری آسیل گلیسرول در بافت چربی زیاد شود.
- ۲- دو سرنوشت در انتظار اسیدهای چرب آزاد می باشد:
  - (a)  $\beta$ -اکسیداسیون و تولید  $CO_2$  یا کتون.
  - (b) استریفکاسیون و تولید تری آسیل گلیسرول و فسفولیپید.
- نکته: کارنی تین پالمیتوئیل ترانسفراز - ۱ (CPT-1) ورود اسیدهای چرب را به مسیر اکسیداتیو در حالت سیری مسدود می کند و اسیدهای چرب وارد شده به کبد استریفیه می شوند.
- اکسیداسیون اسیدهای چرب در حالت گرسنگی افزایش می یابد.
- در اثر کاهش نسبت انسولین به گلوکاگون روند  $\beta$ -اکسیداسیون نیز افزایش می یابد.
- ۳- استیل- $CoA$ - نیز در روند  $\beta$ - اکسیداسیون دو مسیر را در پیش می گیرد:
  - (a) اکسیداسیون در چرخه کربس.
  - (b) ورود به مسیر کتوژنر و تولید اجسام کتونی.
- هر چه اسید چرب زیادتر باشد مسیر اکسیداسیون کمتر شده و کتوژنر و تولید اجسام کتونی زیادتر می شود.



# جنبه های بالینی

- مختل شدن اکسیداسیون اسیدهای چرب، باعث ایجاد بیماری هایی می شود که اغلب با **هاپوگلایسمیا** همراه می باشد.
- ✓ کمبود کارنی تین: که بیشتر در نوزادان نارس و شیرخوار اتفاق می افتد.
- ✓ این کودکان در تولید کارنی تین دچار مشکل هستند و مانند یک **ویتامین ضروری** به کارنی تین نیاز دارند.
- ✓ از نشانه های آن **هاپوگلایسمیا** ناشی از کمبود اکسیداسیون اسیدهای چرب و تجمع چربی و ضعف عضلانی می باشد.

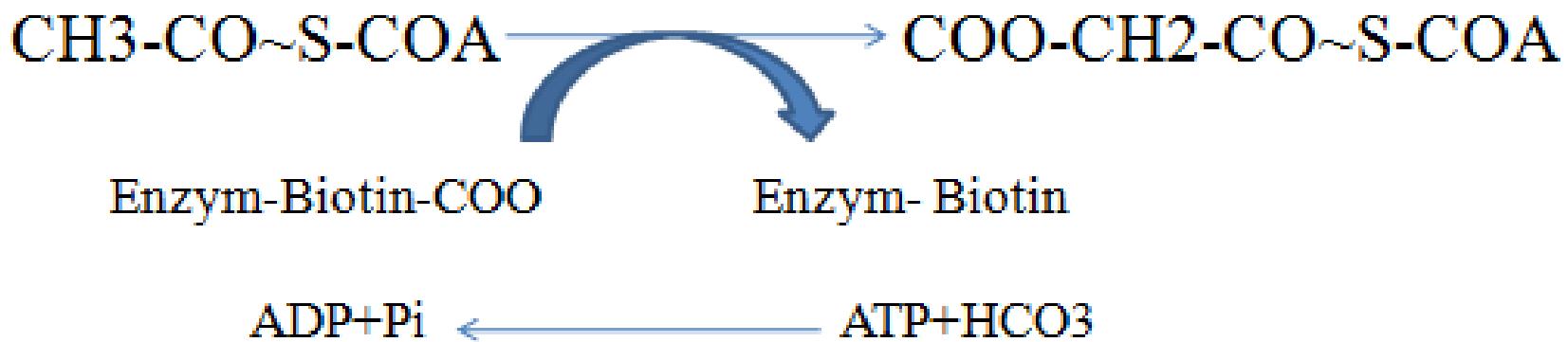
# Metabolism of unsaturated fatty acids and eicosanoids

- اسیدهای چرب توسط یک سیستم خارج میتوکندریایی سنتز می شوند.
- این سیستم مسئول سنتز کامل پالمیتات از استیل کوآ در سیتوزول می باشد. در اغلب پستانداران سوبسترای اصلی لایپوژنر گلوکز می باشد. لایپوژنر در بافت های کبد، کلیه، مغز ، ریه، غده پستان و در بافت چربی اتفاق می افتد.
- در بیماران دیابتی تیپ ۱ لایپوژنر مهار می شود.
- نسبت اسیدهای چرب غیر اشباع به اسیدهای چرب اشباع در رژیم غذایی می تواند به جلوگیری از بیماری های کرونری کمک کند.
- بافت ها ظرفیت محدودی در غیر اشباع کردن اسیدهای چرب دارند و از این رو این اسیدهای چرب غیر اشباع باید از محیط (گیاهان) تامین شود.
- این اسیدهای چرب را اسیدهای چرب ضروری می گویند.

- اسیدهای چرب غیر اشباع ضروری به منظور تولید استفاده می شود.
- فراوردهای ایکوزانوئیدها :
- پروستاگلاندین، ترومبوکسانهای، لوکوترين ها و لاپوکسین ها می باشد.
- پروستاگلاندین ها موجب التهاب و درد و باعث خواب می شوند. همچنین در تولید مثل و انعقاد خون نقش دارند.
- لوکوترين ها در پدیده کمotaکتیک و انقباضات عضلانی در بیماریهای آرژیک نقش دارند.

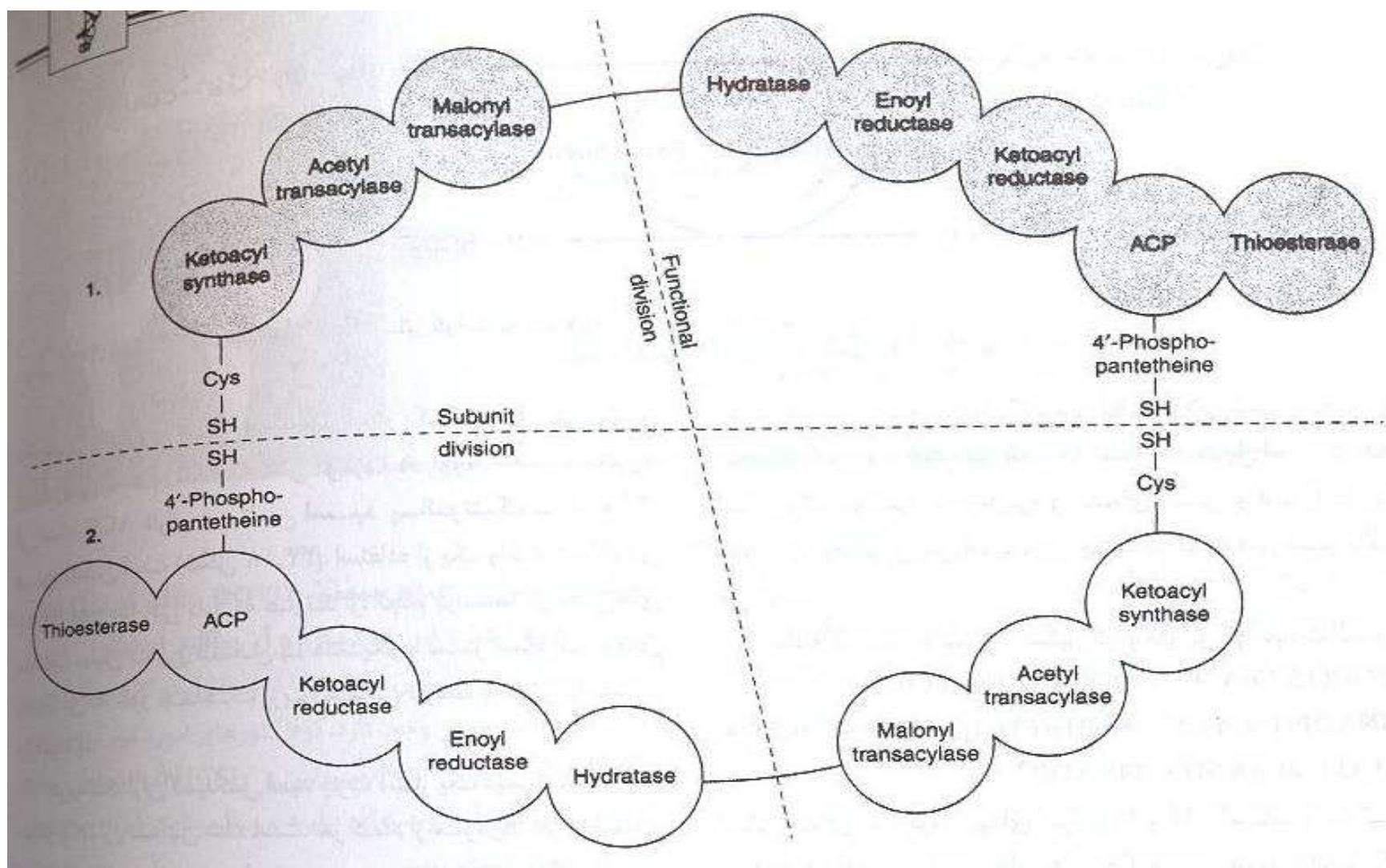
تولید مالونیل کوآ اولین مرحله سنتز اسید چرب می باشد.

- بی کربنات به عنوان منبع  $\text{CO}_2$  می باشد.
- مالونیل کوآ طی دو مرحله تولید می شود:
- ۱- کربوکسیلاسیون بیوتین با دخالت ATP
- ۲- انتقال کربوکسیل به استیل کوآ به منظور تولید مالونیل کوآ



کمپلکس اسید چرب سنتاز پلی پپتیدی با هفت فعالیت آنزیمی است.

- این کمپلکس دایمری است و از دو منومر پلی پپتیدی یکسان ۱ و ۲ ساخته شده است.
- این دو منومر دارای هفت فعالیت آنزیمی است و یک پروتئین ناقل آسیل (ACP) می باشد.
- آرایش این دو منومر سر به دم است و فعالیت هر منومر در صورتی تکمیل است که به نصف واحد مقابل خود متصل باشد.
- از فعالیت این دو منومر همزمان دو اسید چرب ساخته می شود.



معادله کلی سنتز پالمیتات از استیل کواو مالونیل کوا به صورت زیر است.



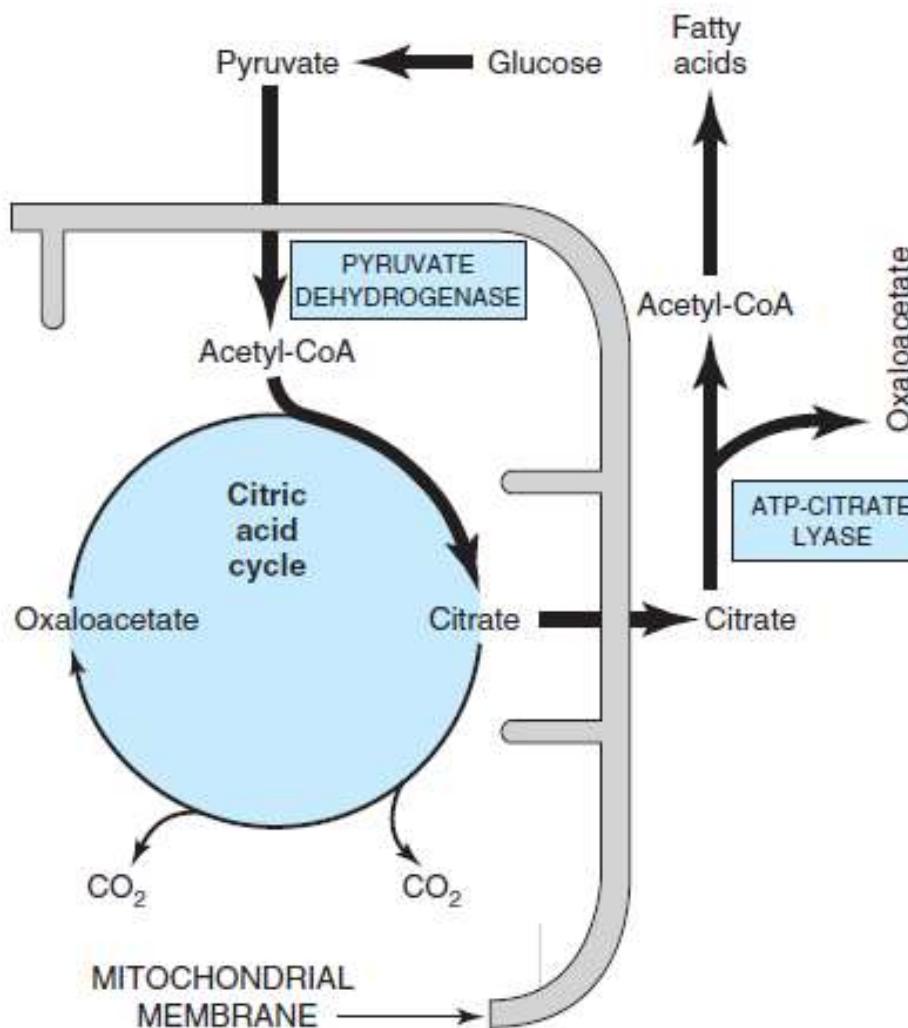
منبع اصلی NADPH از مسیر پنتوز فسفات می باشد.

در بافت هایی که به صورت فعال تولید چربی می نماید مانند کبد، غدد پستانی شیرده و بافت چربی دارای مسیر پنتوز فسفات فعال می باشند.

استیل کوآ واحد ساختمانی اصلی اسیدهای چرب است.

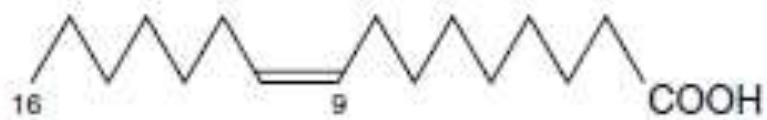
- استیل کوآ از **گلوکز** و طی مسیر اکسیداسیون پیروات در میتوکندری حاصل می شود.
- استیل کوآ از میتوکندری به آسانی **نمی تواند** عبور کند به همین منظور:
- سیترات تولید شده در چرخه اسید سیتریک توسط ترانسپورتر، **تری کربوکسیلات** به خارج از میتوکندری افراز می شود.
- سیترات توسط آنزیم **ATP سیترات لیاز** و در حضور **CoA** و **ATP** به اگزالوستات و استیل کوآ تبدیل می شود.
- فعالیت این آنزیم در زمان سیری افزایش می یابد.
- اگزالوستات به ملالات تبدیل می شود که می تواند با استات داخل میتوکندری **Exchang** یا مبادله شود.
- مالت می تواند توسط **آنزیم مالیک** به پیروات تبدیل شود و دوباره وارد سیکل کربس شود.

چرخه اسید سیتریک در سنتز اسید چرب نقش دارد.

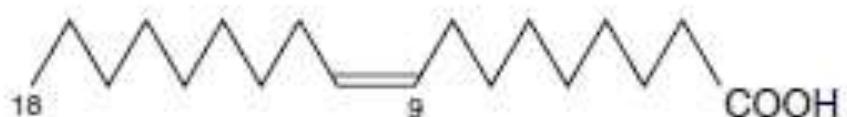


# طویل شدن زنجیره اسیدهای چرب در شبکه اندوپلاسمی انجام می شود.

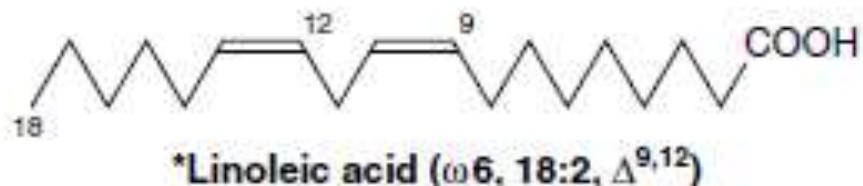
- ❖ در این واکنش مالونیل کوا به عنوان دهنده استیل و NADPH به عنوان احیاء‌کننده به کار می‌رود.
- ❖ انزایم‌های سیستم میکروزومی طویل کننده اسید چرب من حیث کاتالیزور استفاده می‌شود.
- ❖ طویل شدن استئاریل کوا در مغز در میلی‌نیشن به سرعت افزایش می‌یابد تا اسیدهای شحمی ۲۴ و ۲۶ کربنی برای اسفنگولیپید تولید گردد.



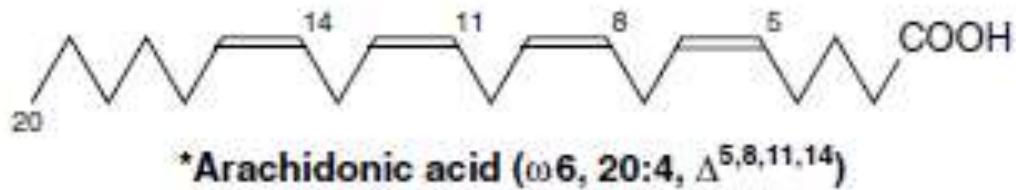
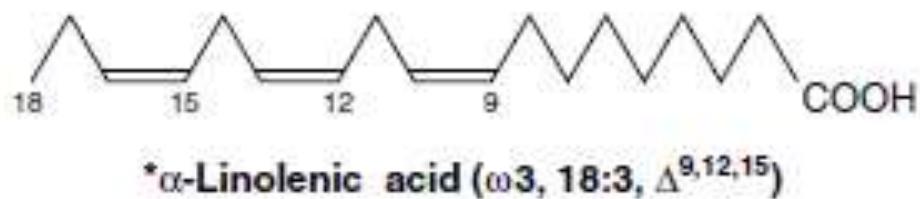
غیر ضروری



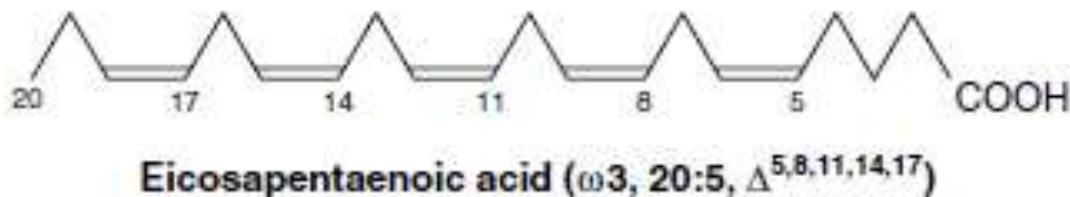
غیر ضروری



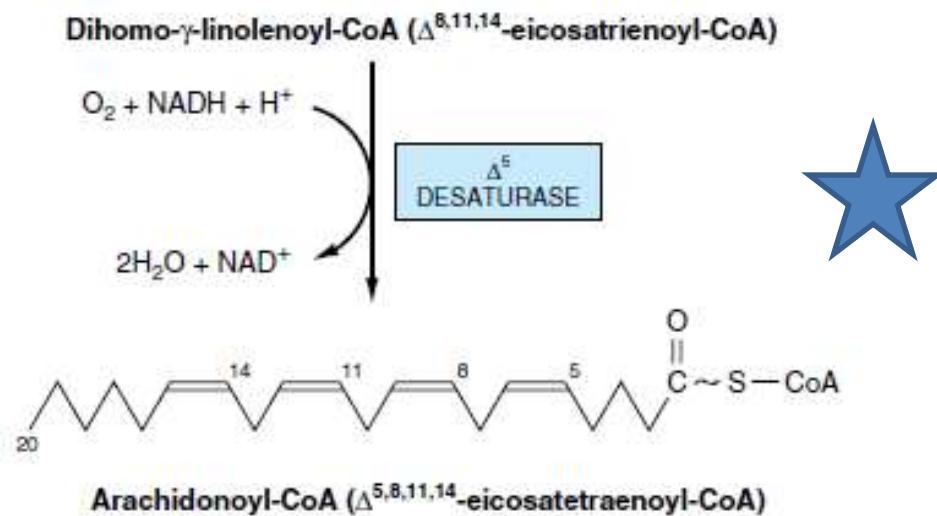
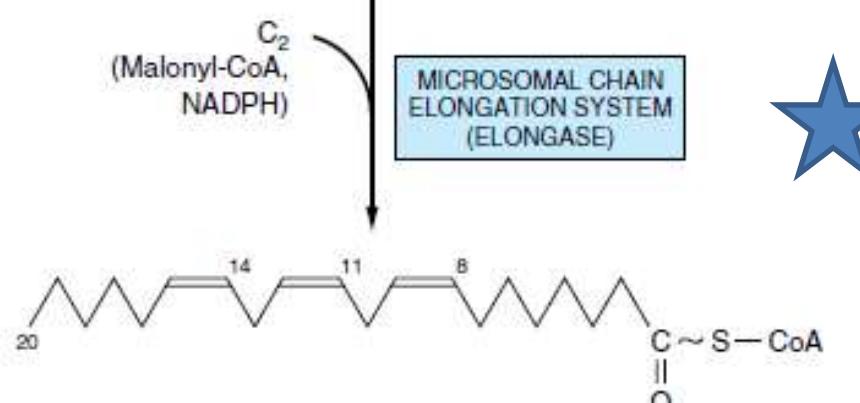
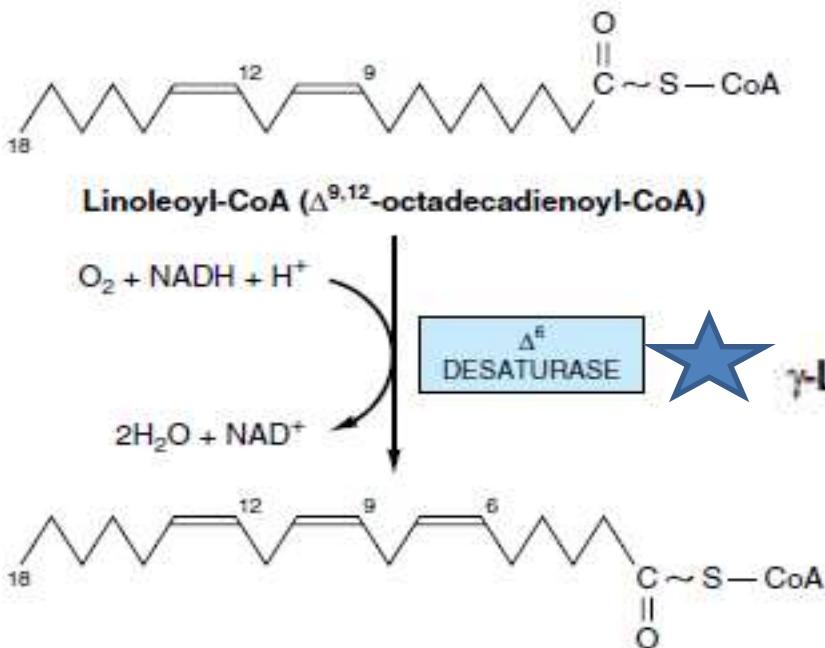
اسید لینولئیک و اسید  
لینولنیک برای تمامی  
گونه های حیوانی و  
انسانی ضروری می  
باشد.



پتو لینیک باید  
از اشبیو نیک باشد تا  
ترکیب شود.



نحوه عمل آنزیم Desaturase و Elongase بر روی اسید چرب ۱۸ کربنه و تبدیل آن به آراشیدونیک اسید



ایکوزانوئیدها از اسیدهای چرب دارای چند پیوند غیر اشبع ۲۰ کربنی تولید می شوند.

- آراشیدونات و برخی دیگر از اسیدهای چرب ۲۰ کربنه دارای چند پیوند غیر اشبع، ایکوزانوئیدها را به وجود می آورند.
- ایکوزانوئیدها شامل:

✓ پروستاگلاندین ها (PG)

✓ ترومبوکسان ها (TX)

✓ لوکوترین ها (LT)

✓ لیپوکسین ها (LX)

► این ترکیبات از نظر فیزیولوژی و فارماکولوژی مهم می باشند و همانند هورمون های موضعی از طریق گیرنده های متصل به پروتئین G عمل می کنند.

سیکلواکسیژنازها مسئول سنتز پروستانوئیدها می باشند.

- سنتز پروستانوئیدها با مصرف دو مولکول  $O_2$  توسط آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) کاتالیز می شود.
- این آنزیم (COX) به صورت دو آنزیم COX1 و COX2 وجود دارد.
- آسپرین یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) است.  
(مهار COX2 و COX1)
- اندومتسین و ایبوپروفن از جمله داروهای (NSAID) می باشد که هر دو از فعالیت COX1 جلوگیری می کند.
- داروهای کورتیکواستروئیدی ضد التهاب موجب مهار کامل رونویسی COX1 و نه COX2 می شوند.

لکوتین ها و لیپوکسین ها از طریق مسیر  
لیپو اکسیزناز تولید می شود.

- لکوتین ها از اسیدهای ایکوزانوئیدها و در پاسخ به عوامل ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک توسط مسیر لیپو اکسیزناز تولید می شود.
- لکوسیاپتیها، ماستسل ها، پلاکت ها و ماکروفازها باعث تولید لکوتین ها می شوند.

# نکات بالینی

- **ترومبوکسان ها**: در پلاکت ها سنتز می شوند و در هنگام آزاد شدن موجب انقباض عروق و تجمع پلاکت ها می شوند.
- آسپرین با دوز پائین مهار کننده ترومبوکسان ها می باشند.
- **پروستاسیکلین ها** : توسط جدار عروق خونی تولید می شوند و مهار کننده قوی تجمع پلاکت ها می باشند. بنابراین ترومبوکسان ها و پروستاسیکلین ها آنتاگونیست همدیگر می باشند.
- کاربردهای درمانی:
- پیشگیری از لقاد، القای زایمان، ختم حاملگی، پیشگیری و تسکین زخم های معده، تخفیف آسم و احتقان بینی و کنترل التهاب و فشار خون.

### • لکوترین ها:

- ماده واکنش دهنده شوک آنافیلاکتیک مخلوطی از چند لکوترین می باشد. این مخلوط یک ماده قوی برای انقباض عضلات راه های هوایی می باشد.
- این ماده موجب نفوذپذیری عروق شده و باعث تجمع لکوسایتهای در محل می شود.

### • لیپوکسین ها:

- این ماده دارای نقش ضد التهابی است، بر روی عروق تاثیر گذاشته و در سیستم ایمنی دخیل می باشد.

سَنْرِيهِمْ آيَاتَنَا فِي الْآفَاقِ وَفِي أَنفُسِهِمْ حَتَّى  
يَتَبَيَّنَ لَهُمْ أَنَّهُ الْحَقُّ أَوْ لَمْ يَكُنْ بِرَبِّكَ أَنَّهُ  
عَلَى كُلِّ شَيْءٍ شَهِيدٌ

ی نشانه‌های خود را در اطراف جهان و در درون جانشان به  
ها نشان می‌دهیم تا برای آنان آشکار گردد که او حق است؛ آیا  
فی نیست که پروردگارت بر همه چیز شاهد و گواه است؟

سوره فصلت آیه ۵۳

# Metabolism of acylglycerols and sphingolipids

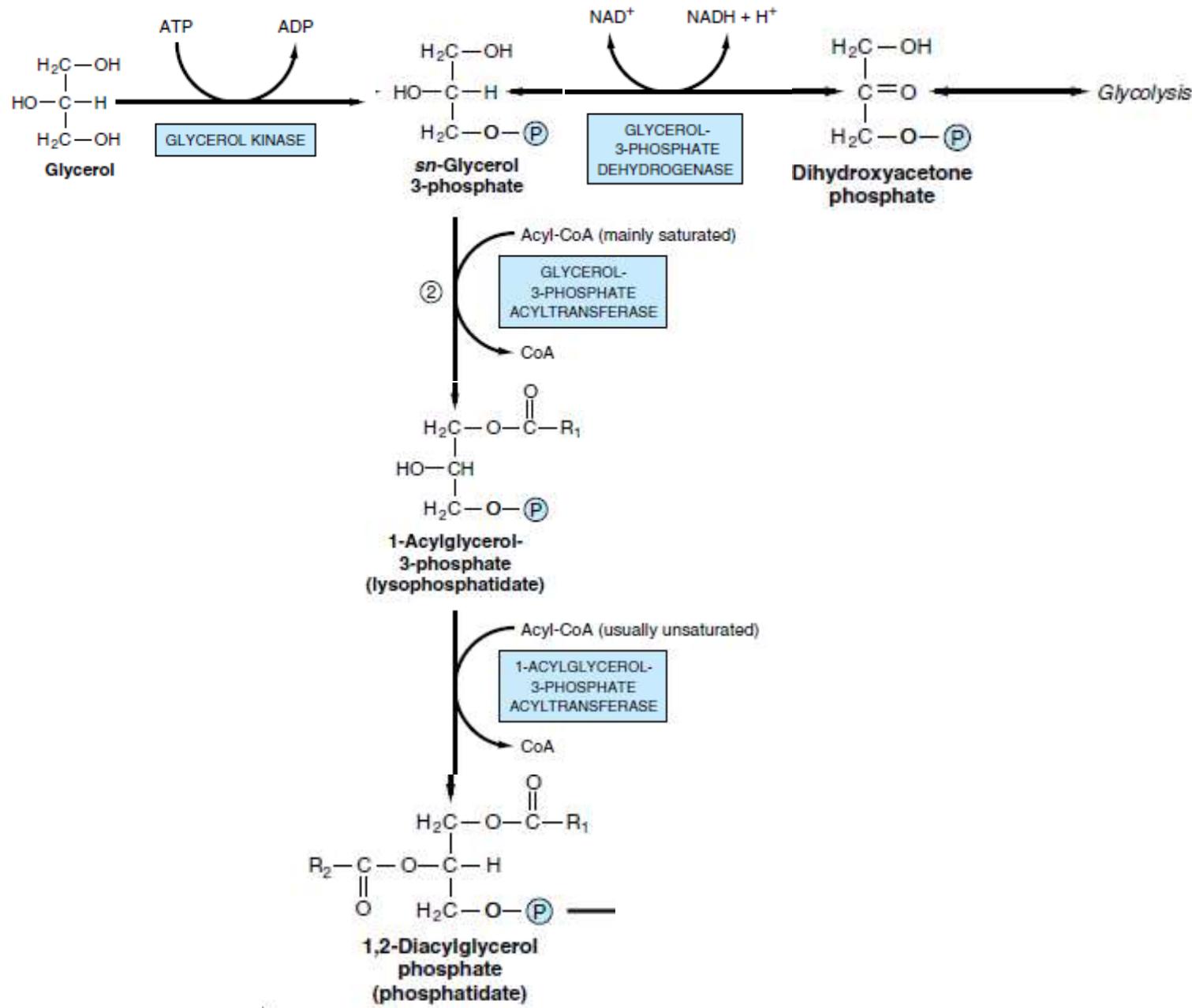
## اهمیت پزشکی

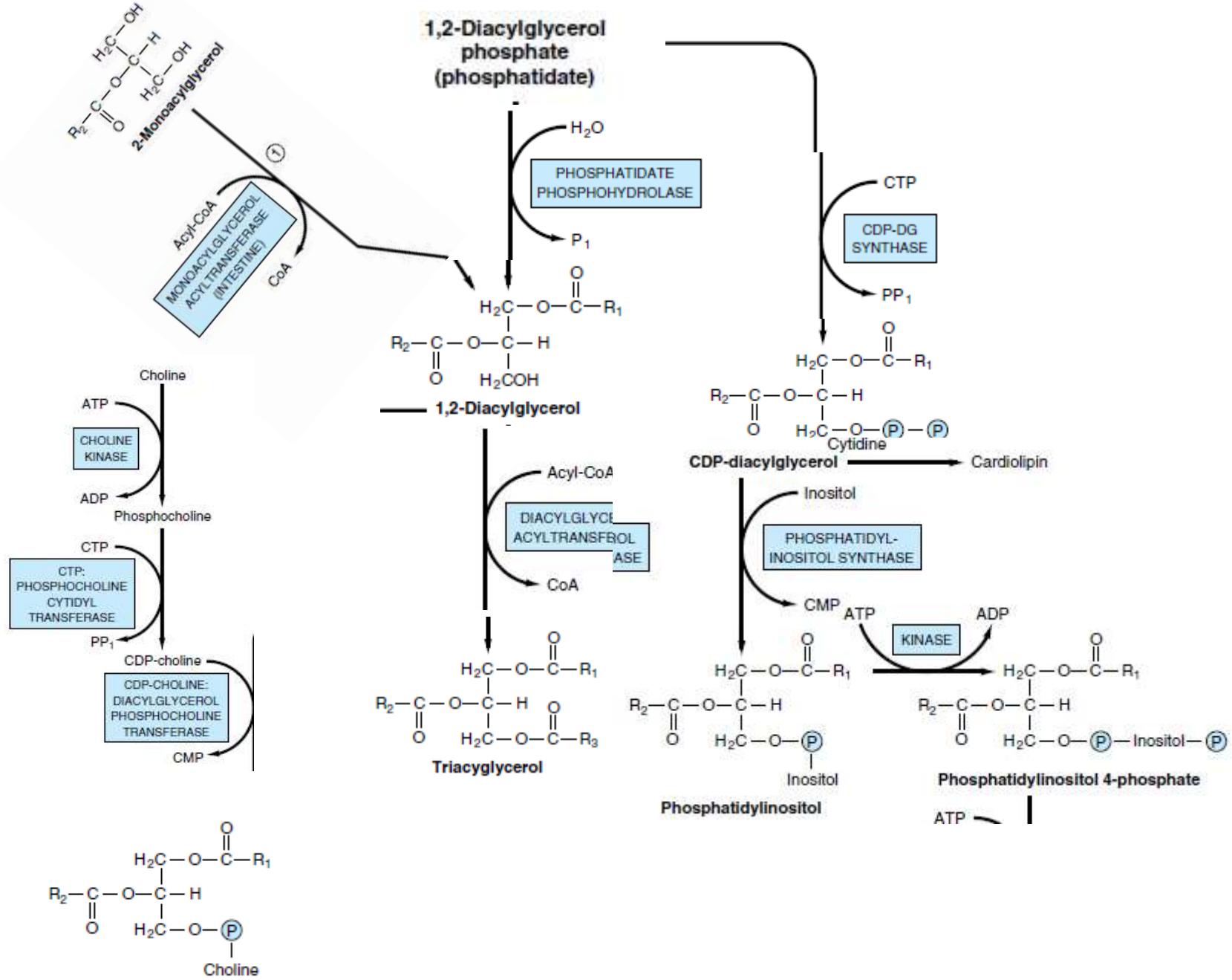
- آسیل گلایسرول ها قسمت اعظم لیپیدهای بدن را تشکیل می دهند.
- تری آسیل گلایسرول ها لیپیدهای اصلی در چربی های ذخیره ای و غذا می باشند.

# کاتابولیسم تری آسیل گلایسرول ها با هایدرولیز آغاز می شود.

- تری آسیل گلایسرول ابتدا باید توسط یک لیپاز به اجزای خود یعنی اسید چرب و گلایسرول تبدیل شود.
- اکثر این هایدرولیز در بافت چربی اتفاق می افتد.
- اسیدهای چرب هایدرولیز شده وارد خون شده و به بافت های مختلف بدن می روند.
- مصرف گلایسرول در بافت هایی اتفاق می افتد که دارای آنزیم گلایسرول کیناز می باشند.

بیو سنتر تری آسپل گلابیسرول و فسفولیپیدها





## جنبه های بالینی

- کمبود سورفکتانت ریه موجب ایجاد سندرم دیسترس تنفسی (RDS) می شود.
- سورفکتانت ها عمدتاً از مقداری لپید، کربوهیدرات و پروتئین تشکیل شده است و مانع به هم چسبیدن آلوئول های ریه می شوند.
- فسفولپید دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین(لسین) کشش سطحی را کم کرده و مانع از چسبیدن آلوئول ها می شود.

## فسفولیپیدها و اسفنگولیپیدها در بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) و بیماری لیپیدوزیس نقش دارند

- تجمع بعضی از لیپیدها (بخصوص در مغز) می تواند باعث به وجود آمدن برخی از ناهنجاری ها شود.
- این بیماری به دو گروه تقسیم می شوند:
- ۱- بیماری های دمیلینه کننده حقیقی
- ۲- بیماری های اسفنگولیپیدها

مولتیپل اسکلروزیس یک نوع بیماری دمیلینه کننده است که در آن فسفولیپیدها بخصوص پلاسمالوژن اتانول آمین و اسفنگولیپیدهای ماده سفید مغز از بین می روند.

**The sphingolipidoses (lipid storage diseases) are a group of inherited diseases that are often manifested in childhood.**

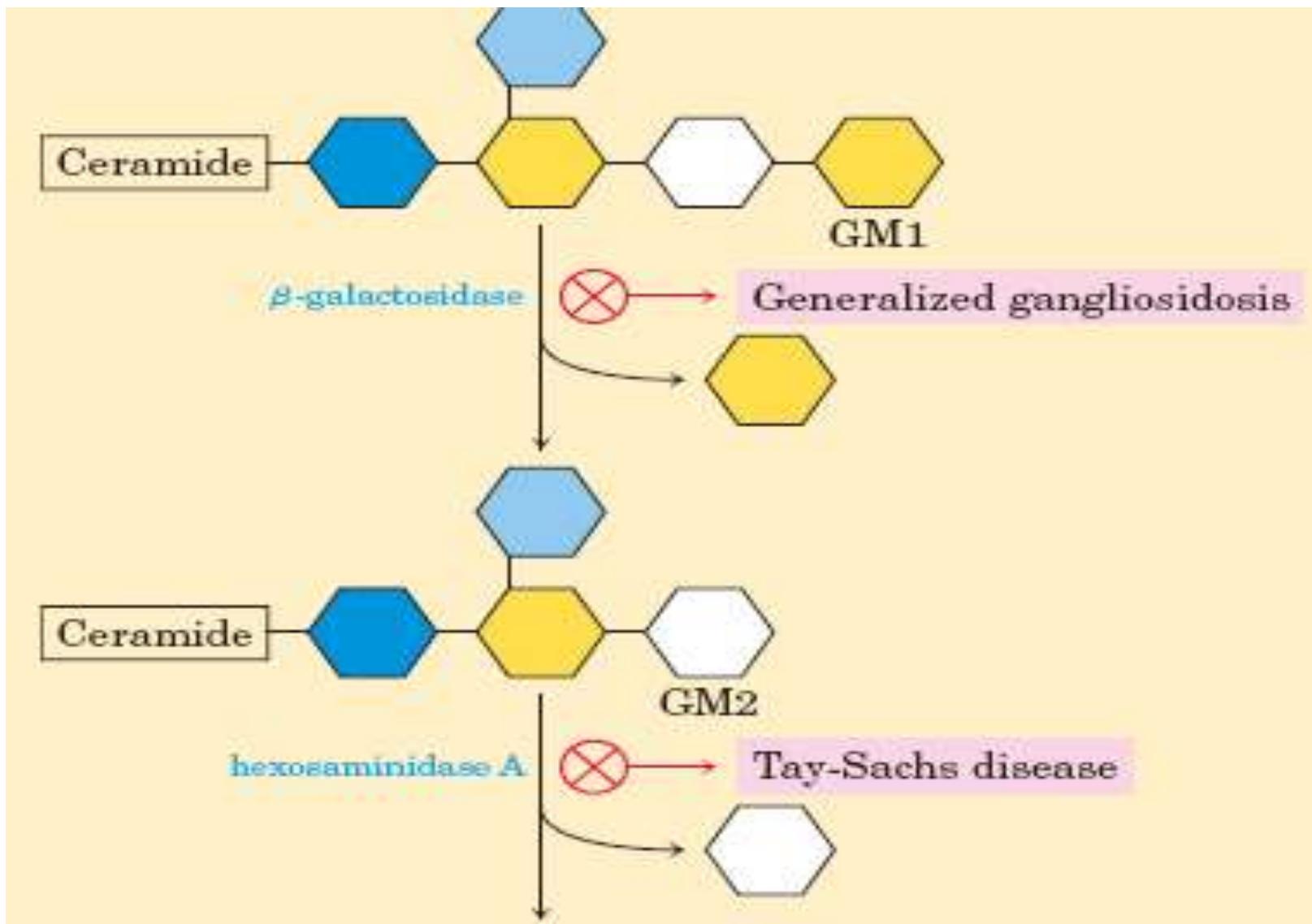
- These diseases are part of a larger group of lysosomal disorders and exhibit several constant features:
- (1) Complex lipids containing ceramide accumulate in cells, particularly neurons, causing neurodegeneration and shortening the life span.
- (2) The rate of **synthesis of the stored lipid is normal**.
- (3) The **enzymatic defect is in the lysosomal degradation pathway** of sphingolipids.
- (4) The extent to which the activity of the affected enzyme is decreased is similar in all tissues.

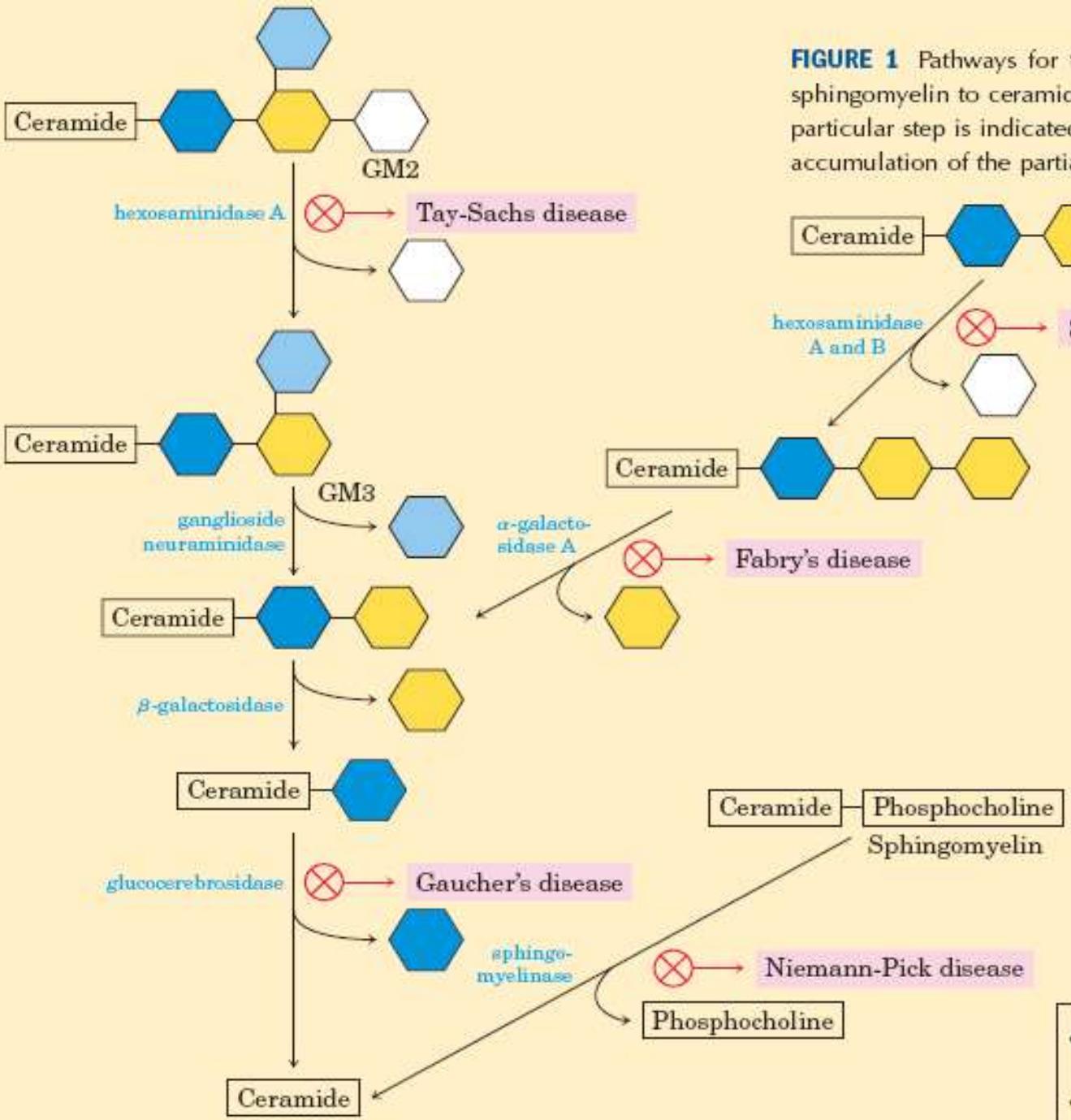
# “Sphingolipidoses”

Disease	Enzyme Deficiency	Lipid Accumulating <sup>1</sup>	Clinical Symptoms
Tay-Sachs disease	Hexosaminidase A	Cer—Glc—Gal(NeuAc) $\dot{-}$ GalNAc G <sub>M2</sub> Ganglioside	Mental retardation, blindness, muscular weakness.
Fabry's disease	$\alpha$ -Galactosidase	Cer—Glc—Gal $\dot{-}$ Gal Globotriaosylceramide	Skin rash, kidney failure (full symptoms only in males; X-linked recessive).
Metachromatic leukodystrophy	Arylsulfatase A	Cer $\dot{-}$ Gal $\dot{-}$ OSO <sub>3</sub> 3-Sulfogalactosylceramide	Mental retardation and psychologic disturbances in adults; demyelination.
Krabbe's disease	$\beta$ -Galactosidase	Cer $\dot{-}$ Gal Galactosylceramide	Mental retardation; myelin almost absent.
Gaucher's disease	$\beta$ -Glucosidase	Cer $\dot{-}$ Glc Glucosylceramide	Enlarged liver and spleen, erosion of long bones, mental retardation in infants.
Niemann-Pick disease	Sphingomyelinase	Cer $\dot{-}$ P—choline Sphingomyelin	Enlarged liver and spleen, mental retardation; fatal in early life.
Farber's disease	Ceramidase	Acyl $\dot{-}$ Sphingosine Ceramide	Hoarseness, dermatitis, skeletal deformation, mental retardation; fatal in early life.

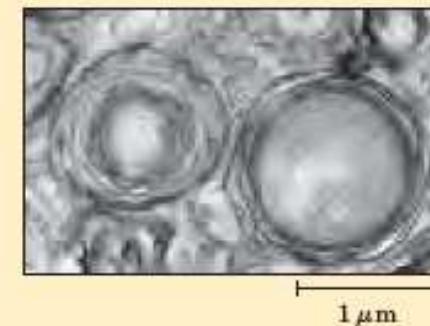
<sup>1</sup> NeuAc, N-acetylneurameric acid; Cer, ceramide; Glc, glucose; Gal, galactose.  $\dot{-}$ , site of deficient enzyme reaction.

# Inherited Human Diseases Resulting from Abnormal Accumulations of Membrane Lipids

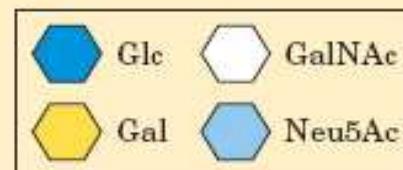




**FIGURE 1** Pathways for the breakdown of GM1, globoside, and sphingomyelin to ceramide. A defect in the enzyme hydrolyzing a particular step is indicated by  $\otimes$ , and the disease that results from accumulation of the partial breakdown product is noted.



**FIGURE 2** Electron micrograph of a portion of a brain cell from an infant with Tay-Sachs disease, showing abnormal ganglioside deposits in the lysosomes.



# Lipid Transport & Storage

- Fat absorbed from the diet and lipids synthesized by the liver and adipose tissue must be transported between the various tissues and organs for utilization and storage.
- Lipoproteins mediate this cycle by transporting lipids from the intestines as chylomicrons and from the liver as very low density lipoproteins (VLDL) to most tissues for oxidation and to adipose tissue for storage. Lipid is mobilized from adipose tissue as free fatty acids (FFA) attached to serum albumin.

# LIPIDS ARE TRANSPORTED IN THE PLASMA AS LIPOPROTEINS

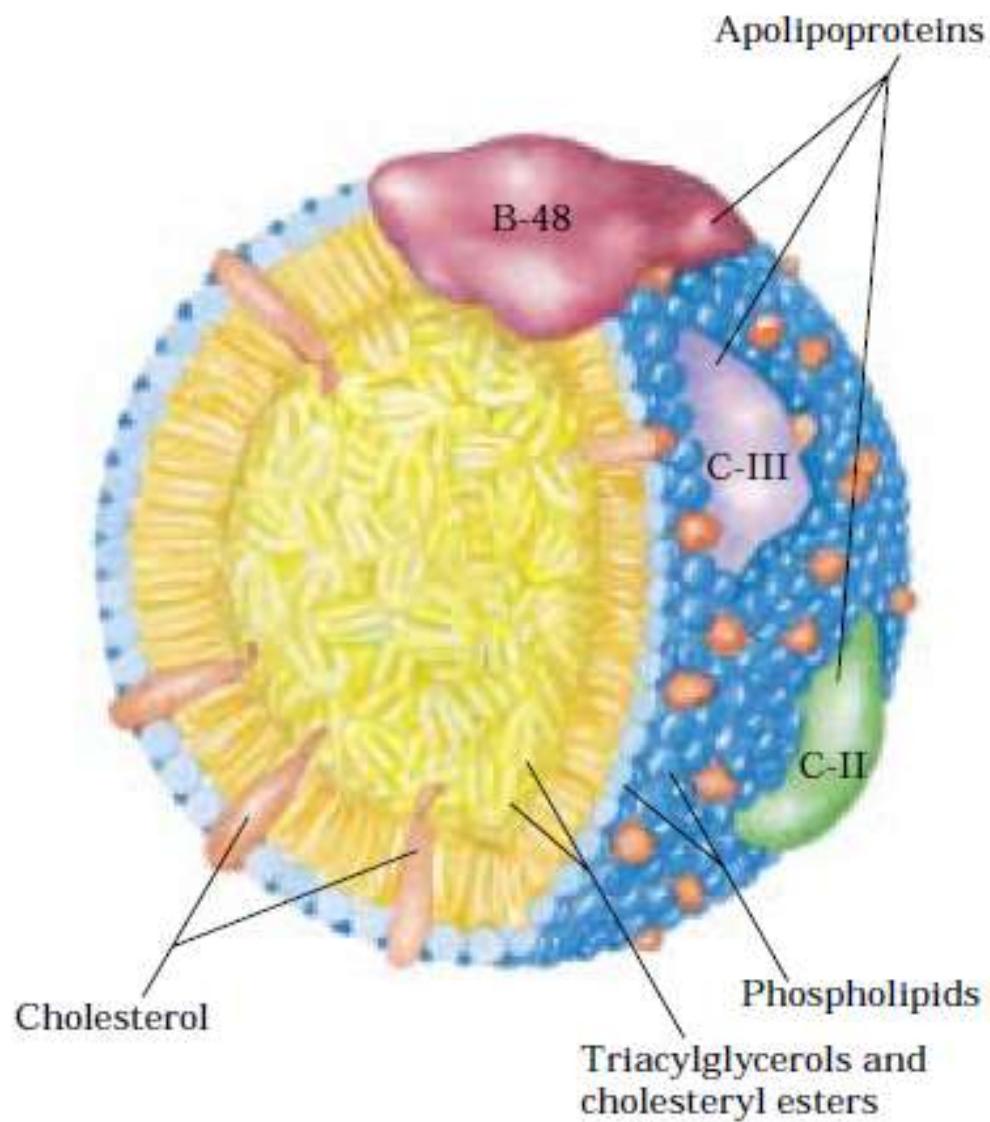
- Four Major Lipid Classes Are Present in Lipoproteins

Plasma lipids consist of **triacylglycerols (16%)**, **phospholipids (30%)**, **cholesterol (14%)**, **and cholesterylesters (36%) and a much smaller fraction of unesterified long-chain fatty acids (free fatty acids) (4%)**.

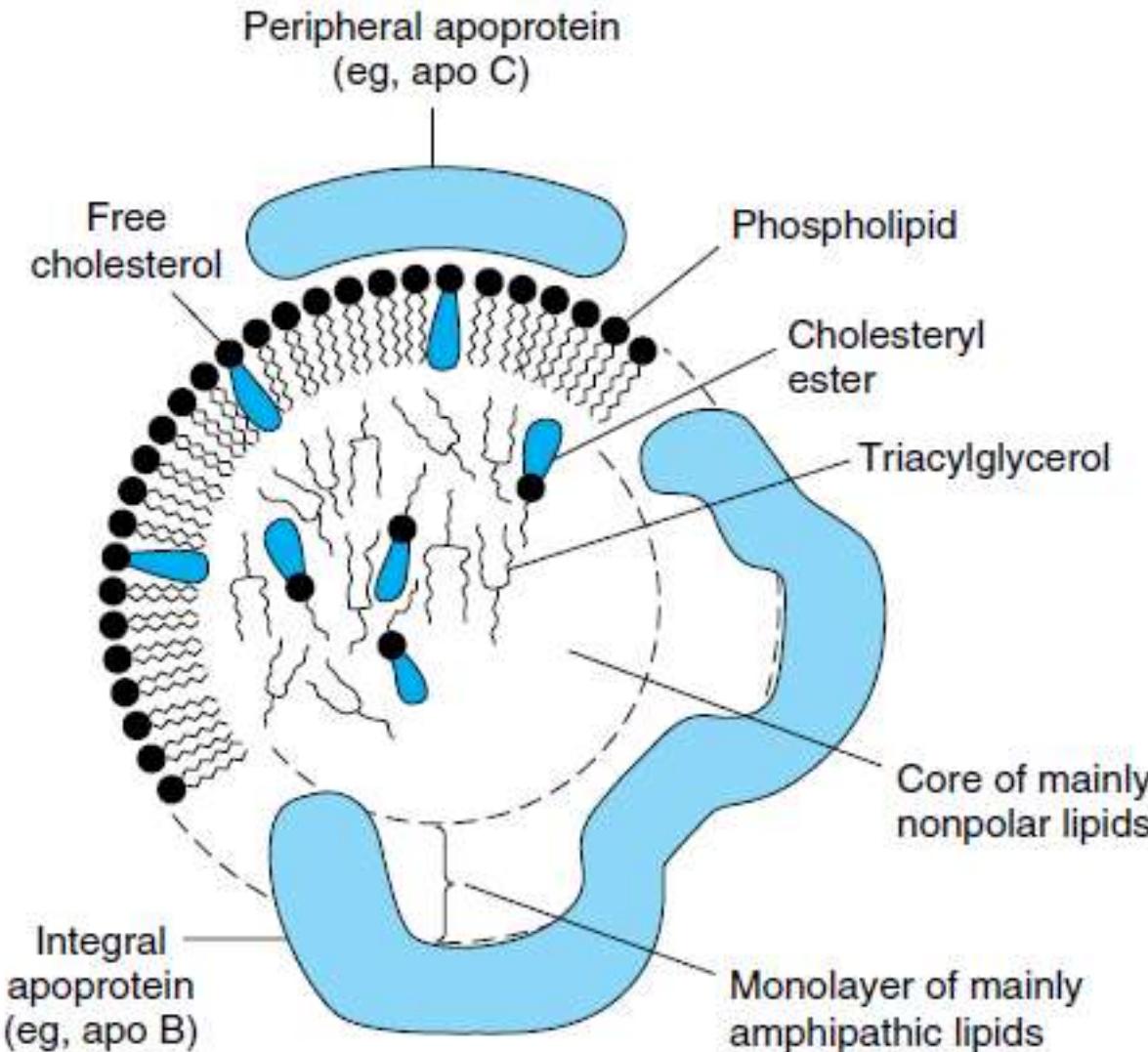
# Four Major Groups of Plasma Lipoproteins Have Been Identified

- Because fat is less dense than water, the density of a lipoprotein decreases as the proportion of lipid to protein increases.
  - (1) **chylomicrons, derived from intestinal** absorption of triacylglycerol and other lipids.
  - (2) **very low density lipoproteins (VLDL, or pre- $\beta$ -lipoproteins)**, derived from the liver for the export of triacylglycerol.
  - (3) **low-density lipoproteins (LDL, or  $\beta$ - lipoproteins)**, representing a final stage in the catabolism of VLDL.
  - (4) **high-density lipoproteins (HDL, or  $\alpha$ -lipoproteins)** involved in VLDL and chylomicron metabolism and also in cholesterol transport.

Lipoprotein	Source	Diameter (nm)	Density (g/mL)	Composition		Main Lipid Components	Apolipoproteins
				Protein (%)	Lipid (%)		
Chylomicrons	Intestine	90–1000	< 0.95	1–2	98–99	Triacylglycerol	A-I, A-II, A-IV, <sup>1</sup> B-48, C-I, C-II, C-III, E
Chylomicron remnants	Chylomicrons	45–150	< 1.006	6–8	92–94	Triacylglycerol, phospholipids, cholesterol	B-48, E
VLDL	Liver (intestine)	30–90	0.95–1.006	7–10	90–93	Triacylglycerol	B-100, C-I, C-II, C-III
IDL	VLDL	25–35	1.006–1.019	11	89	Triacylglycerol, cholesterol	B-100, E
LDL	VLDL	20–25	1.019–1.063	21	79	Cholesterol	B-100
HDL	Liver, intestine, VLDL, chylomicrons	20–25	1.019–1.063	32	68	Phospholipids, cholesterol	A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D, <sup>2</sup> E
HDL <sub>1</sub>							
HDL <sub>2</sub>							
HDL <sub>3</sub>							
Preβ-HDL <sup>3</sup>		<5	> 1.210				A-I
Albumin/free fatty acids	Adipose tissue		> 1.281	99	1	Free fatty acids	



# Lipoproteins Consist of a Nonpolar Core & a Single Surface Layer of Amphipathic Lipids

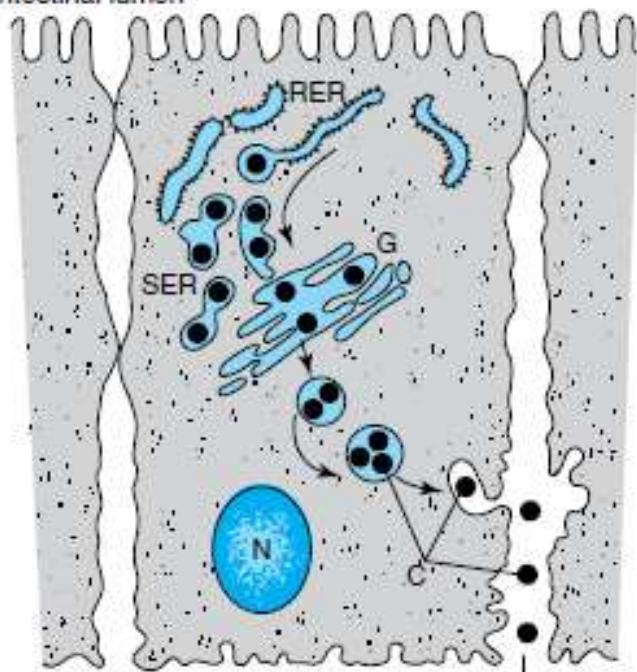


**Apolipoprotein or apoprotein**, constituting nearly 70% of some **HDL** and as little as 1% of chylomicrons. Some apolipoproteins are integral and cannot be removed, whereas others are free to transfer to other lipoproteins.

# **TRIACYLGLYCEROL IS TRANSPORTED FROM THE INTESTINES IN CHYLOMICRONS & FROM THE LIVER IN VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS.**

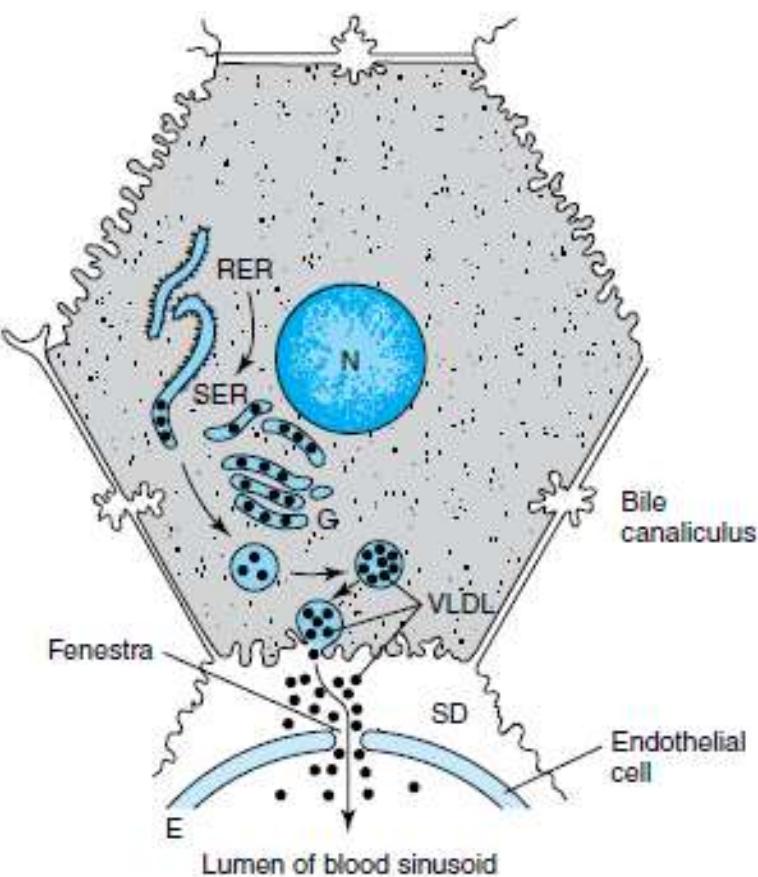
- By definition, **chylomicrons** are found in chyle formed only by the lymphatic system **draining the intestine**.
- They are responsible for the transport of all dietary lipids into the circulation. Small quantities of VLDL are also to be found in chyle; however, most of the plasma **VLDL are of hepatic origin**.
- **They are the vehicles of transport of triacylglycerol from the liver to the extrahepatic tissues.**

Intestinal lumen



Blood  
capillary

Lymph vessel leading  
to thoracic duct



# The Distribution of Apolipoproteins Characterizes the Lipoprotein

- One or more apolipoproteins (proteins or polypeptides) are present in each lipoprotein. The major apolipoproteins of HDL ( $\alpha$ -lipoprotein).
- The main apolipoprotein of LDL ( $\beta$ -lipoprotein) is apolipoprotein B (B-100) and is found also in VLDL. Chylomicrons contain a truncated form of apo B (B-48) that is synthesized in the intestine, while B-100 is synthesized in the liver.

# Triacylglycerols of Chylomicrons & VLDL Are Hydrolyzed by Lipoprotein Lipase

**Lipoprotein lipase** is located on the walls of **blood capillaries**, anchored to the endothelium by negatively charged proteoglycan chains **of heparan sulfate**.

It has been found in **heart, adipose tissue, spleen, lung, renal medulla, aorta, diaphragm, and lactating mammary gland**, though it is not active in adult liver. It is not normally found in blood; however, following injection of **heparin**, lipoprotein lipase is released from its heparan sulfate binding into the circulation.

This enables the delivery of fatty acids from triacylglycerol to be **redirected from adipose tissue to the heart in the starved state** when the plasma triacylglycerol decreases.

A similar redirection to the **mammary gland** occurs during lactation, allowing uptake of lipoprotein triacylglycerol fatty acid for milk fat synthesis.

The **VLDL receptor** plays an important part in the delivery of fatty acids from VLDL triacylglycerol to adipocytes by binding VLDL and bringing it into close contact with lipoprotein lipase. In adipose tissue, insulin enhances lipoprotein lipase synthesis in adipocytes and its translocation to the luminal surface of the capillary endothelium

# LDL IS METABOLIZED VIA THE LDL RECEPTOR

The liver and many extrahepatic tissues express the **LDL (B-100, E) receptor**. It is so designated because it is specific for **apo B-100 but not B-48**, This receptor is defective in **familial hypercholesterolemia**.

Approximately 30% of LDL is degraded in extrahepatic tissues and 70% in the liver. A positive correlation exists between the incidence of **coronary atherosclerosis** and the plasma concentration of LDL cholesterol.

# **HDL TAKES PART IN BOTH LIPOPROTEIN TRIACYLGLYCEROL & CHOLESTEROL METABOLISM**

- HDL is synthesized and secreted from both liver and intestine.
- lecithin:cholesterol acyltransferase(LCAT)
- The class B scavenger receptor B1 (SR-B1)
- reverse cholesterol transport

# THE LIVER PLAYS A CENTRAL ROLE IN LIPID TRANSPORT & METABOLISM

- (1) It facilitates the digestion and absorption of lipids by the production of bile, which contains cholesterol and bile salts synthesized within the liver de novo or from uptake of lipoprotein cholesterol.
- (2) The liver has active enzyme systems for synthesizing and oxidizing fatty acids

# Hepatic VLDL Secretion Is Related to Dietary & Hormonal Status

- Factors that enhance both the synthesis of triacylglycerol and the secretion of VLDL by the liver include (1) the fed state rather than the starved state; (2) the feeding of diets high in carbohydrate (particularly if they contain sucrose or fructose), leading to high rates of lipogenesis and esterification of fatty acids; (3) high levels of circulating free fatty acids; (4) ingestion of ethanol; and (5) the presence of high concentrations of insulin and low concentrations of glucagon, which enhance fatty acid synthesis and esterification and inhibit their oxidation

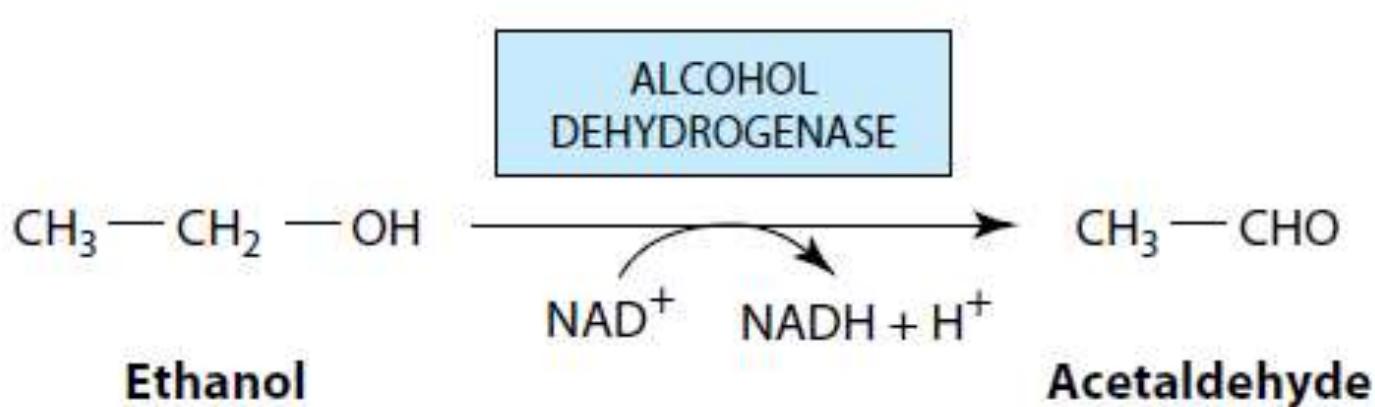
# **CLINICAL ASPECTS**

- Imbalance in the Rate of Triacylglycerol Formation & Export Causes Fatty Liver**

- When accumulation of lipid in the liver becomes chronic, fibrotic changes occur in the cells that progress to **cirrhosis** and impaired liver function.
- Fatty livers fall into two main categories. The first type is associated with **raised levels of plasma free fatty acids**.
- This occurs during **starvation** and the feeding of **high-fat diets**.

# Ethanol Also Causes Fatty Liver

- **Alcoholism** leads to fat accumulation in the liver, hyperlipidemia, and ultimately **cirrhosis**.
- Oxidation of ethanol by **alcohol dehydrogenase** leads to excess production of NADH.



- The increased  $[NADH]/[NAD^+]$  ratio also causes increased  $[lactate]/[pyruvate]$ , resulting in **hyperlacticacidemia**, which decreases excretion of uric acid, aggravating gout.

# HORMONES REGULATE FAT MOBILIZATION

## Insulin Reduces the Output of Free Fatty Acids

- Insulin inhibits the release of free fatty acids from adipose tissue, which is followed by a fall in circulating plasma free fatty acids.
- A principal action of insulin in adipose tissue is to inhibit the activity of **hormone-sensitive lipase**, reducing the release not only of free fatty acids but of glycerol as well.

# Several Hormones Promote Lipolysis

- These include epinephrine, norepinephrine, glucagon, adrenocorticotropic hormone (ACTH),  $\alpha$ - and  $\beta$ -melanocyte-stimulating hormones (MSH), thyroid-stimulating hormone (TSH), growth hormone (GH), and vasopressin. Many of these activate the hormone-sensitive lipase. For an optimal effect, most of these lipolytic processes require the presence of **glucocorticoids** and **thyroid hormones**. These hormones act in a **facilitatory or permissive** capacity with respect to other lipolytic endocrine factors.

- cAMP, by stimulating **cAMP-dependent protein kinase**, activates hormone-sensitive lipase.
- **Insulin** antagonizes the effect of the lipolytic hormones.

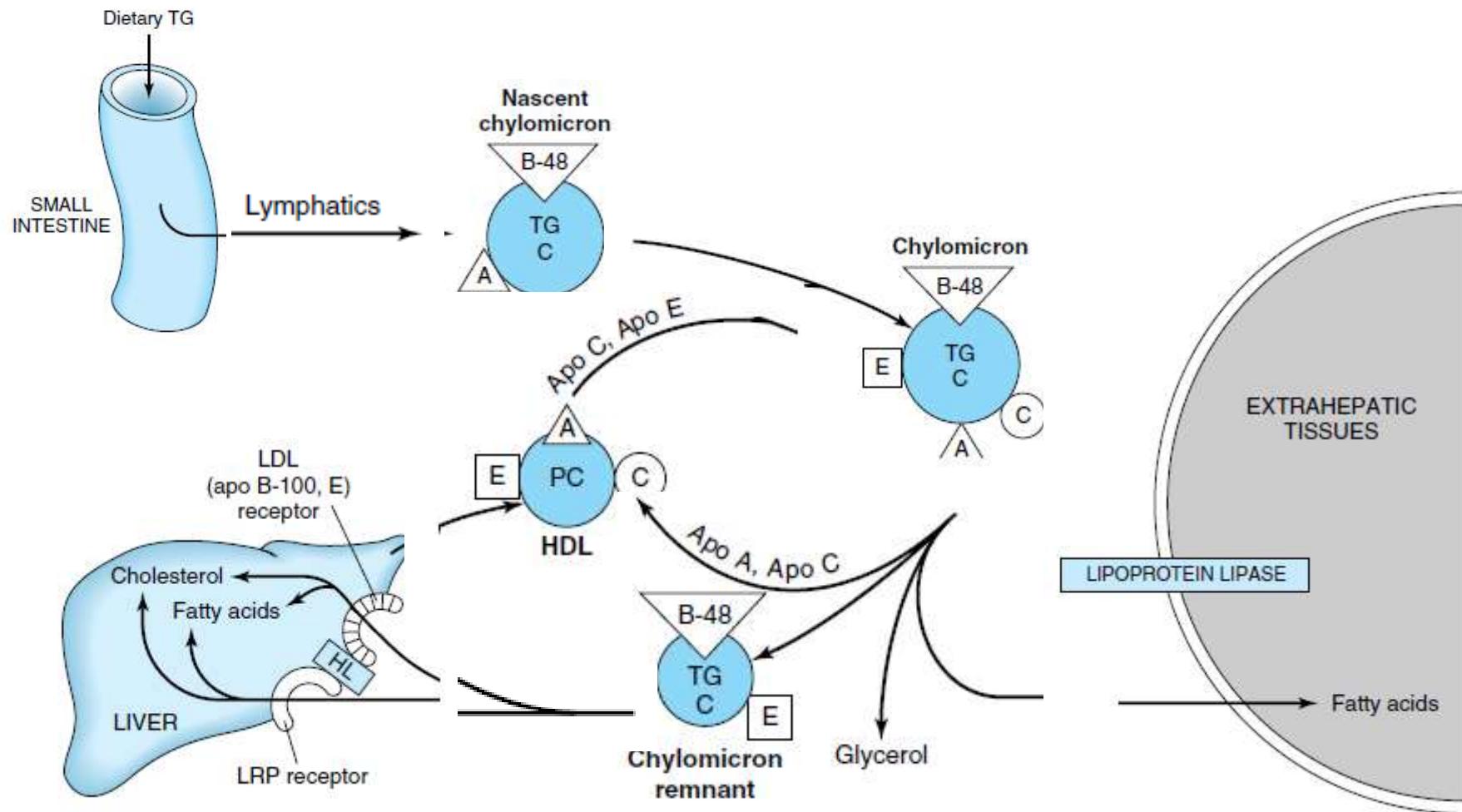
# **FREE FATTY ACIDS ARE RAPIDLY METABOLIZED**

The free fatty acids (FFA, nonesterified fatty acids, unesterified fatty acids) arise in the plasma from lipolysis of triacylglycerol in adipose tissue or as a result of the action of lipoprotein lipase during uptake of plasma triacylglycerols into tissues. They are found **in combination with albumin, a very effective solubilizer, in concentrations** varying between 0.1 and 2.0  $\mu\text{eq}/\text{mL}$  of plasma. Levels are low in the fully fed condition and rise to 0.7–0.8  $\mu\text{eq}/\text{mL}$  in the starved state. In uncontrolled

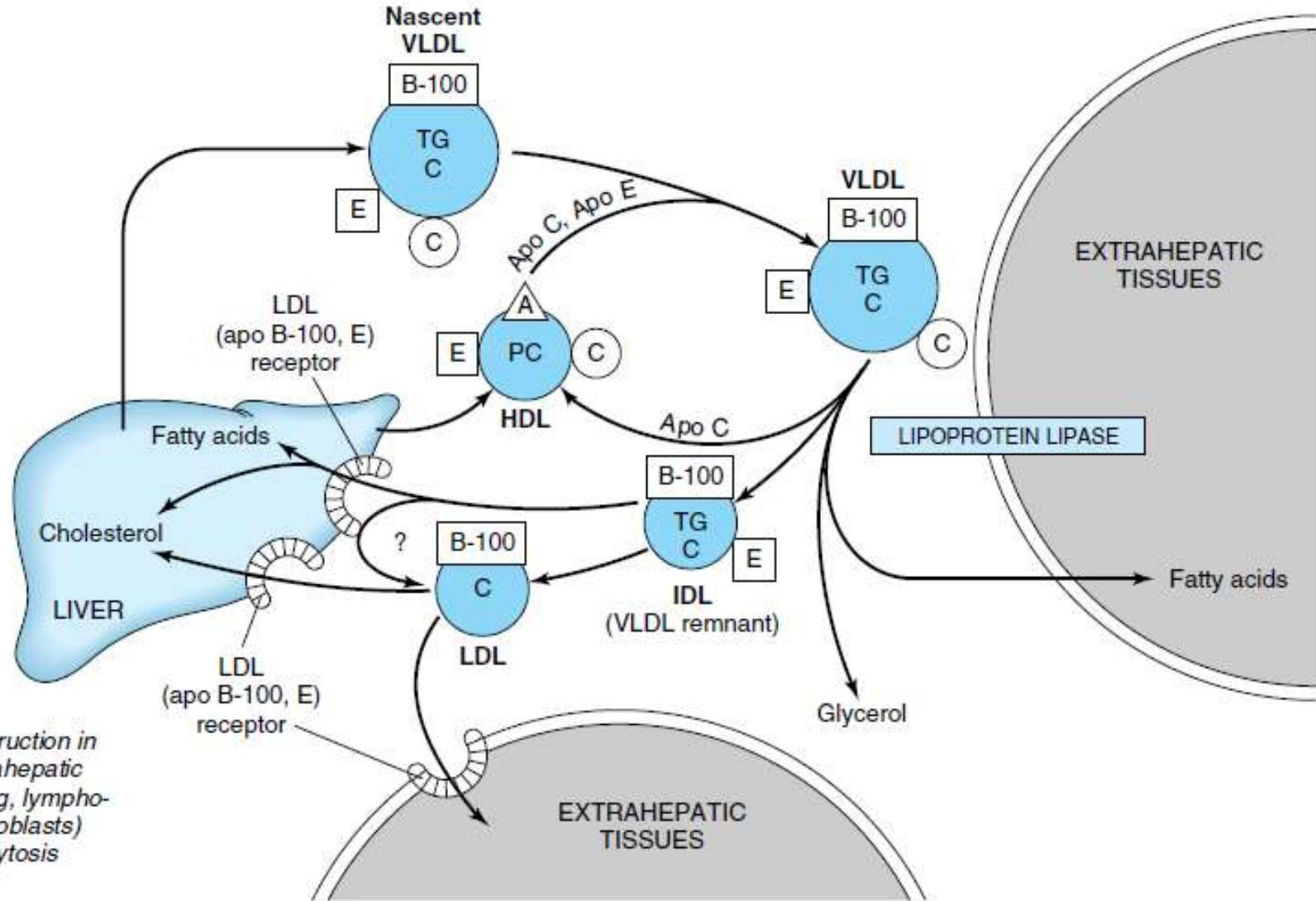
**diabetes mellitus, the level may rise to as much as 2  $\mu\text{eq}/\text{mL}???????$**

# CHYLOMICRONS & VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS ARE RAPIDLY CATABOLIZED

- The clearance of labeled chylomicrons from the blood is rapid, the half-time of disappearance being under **1 hour** in humans. Larger particles are catabolized more quickly than smaller ones.
- Fatty acids originating from chylomicron triacylglycerol are delivered mainly to **adipose tissue, heart, and muscle (80%)**, while **about 20% goes to the liver**. However, **the liver does not metabolize native chylomicrons or VLDL significantly**; thus, the fatty acids in the liver must be secondary to their metabolism in extrahepatic tissues.



# HDL TAKES PART IN BOTH LIPOPROTEIN TRIACYLGLYCEROL & CHOLESTEROL METABOLISM



Final destruction in liver, extrahepatic tissues (eg, lymphocytes, fibroblasts) via endocytosis

# **Triacylglycerols of Chylomicrons & VLDL Are Hydrolyzed by Lipoprotein Lipase**

- **Lipoprotein lipase is located on the walls of blood capillaries**, anchored to the endothelium by negatively charged proteoglycan chains of heparan sulfate.
- It has been found in heart, adipose tissue, spleen, lung, renal medulla, aorta, diaphragm, and lactating mammary gland, though it is not active in adult liver.
- It is not normally found in blood; however, following injection of **heparin**, **lipoprotein lipase is released from its heparan sulfate binding** into the circulation.

