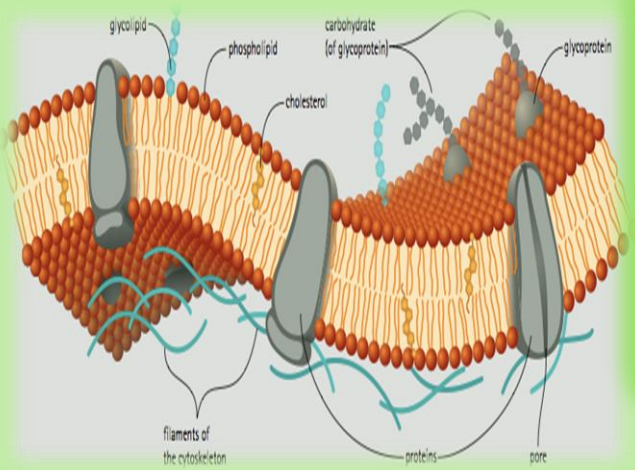

بسم الله الرحمن الرحيم

متابولیسم لیپیدها (1و2)

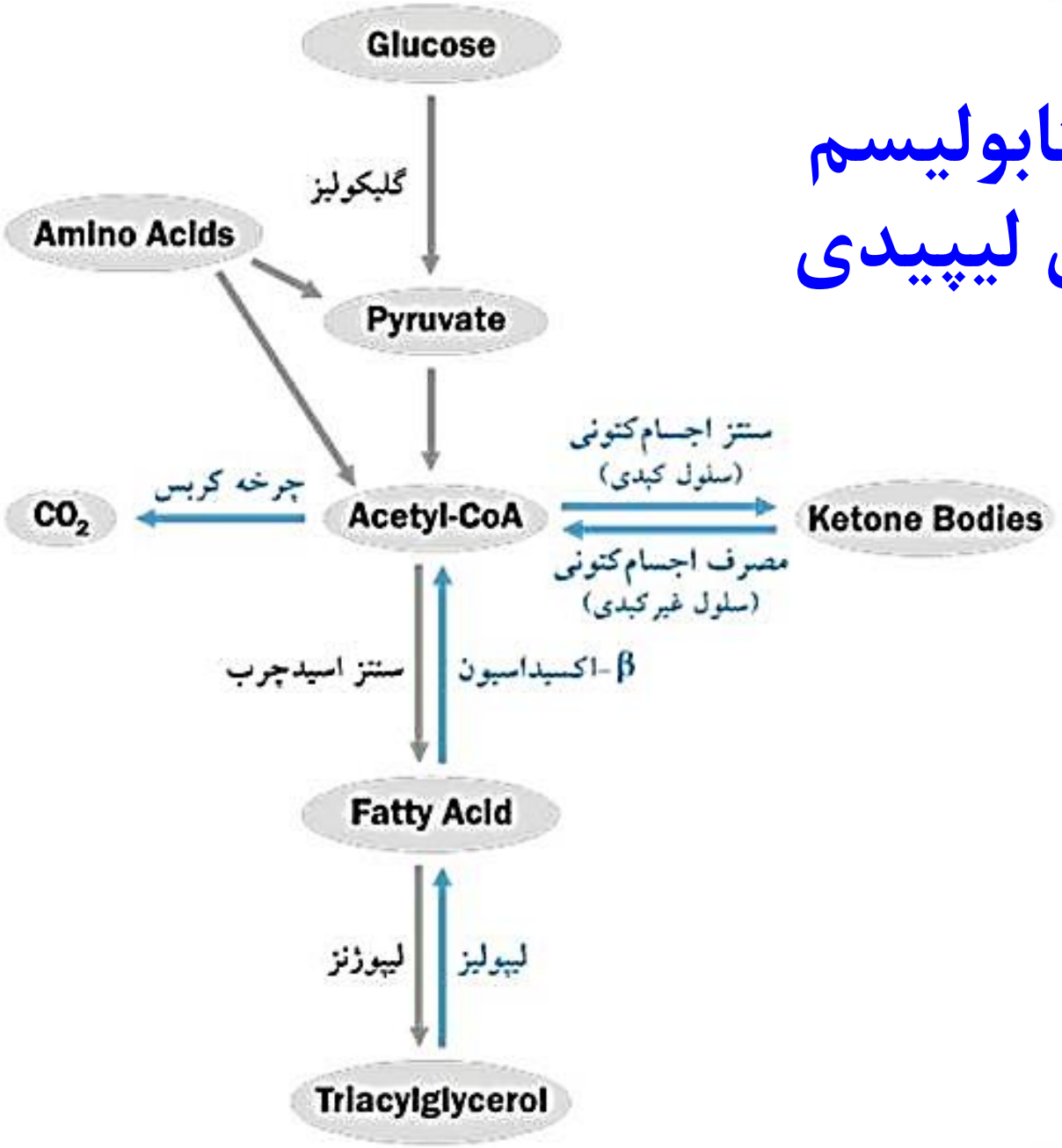






دکتر آسیه صادقی
دانشگاه علوم پزشکی کرمان
گروه بیوشیمی

طرح کلی متابولیسم سوخت های لیپیدی



متابولیسم سوخت های لیپیدی

- بیوسنتز اسیدهای چرب
- متابولیسم تری آسیل گلیسرول ها
- اکسیداسیون اسیدهای چرب
- متابولیسم اجسام کتونی

قسمت اول

بیوسنتز اسیدهای چرب

بیوسنتز اسیدهای چرب

- **سنتز پالمیتات (۱۶ کربنه)**
- **سنتز اسیدهای چرب با طول کمتر**
- **سنتز اسیدهای چرب با طول بیشتر**
- **سنتز اسیدهای چرب با پیوند دوگانه**
- **تولید سایر اسیدهای چرب**
  - فرد کربن، شاخه دار، حاوی گروه هیدروکسیل، الکلی، فعال شده
  -

سنتز اسیدهای چرب

جایگاه: **سیتوپلاسم**

عمدتا کبد، غدد شیری در پستانداران، در مقادیر کمتر در آدیپوسیت ها، مغز

چه موقع؟

مقادیر کافی استیل کوآ، بیشتر از نیاز تولید انرژی



?

بعد از مصرف غذا، مقدار کافی گلوکز برای تولید **استیل کوآ** وجود دارد

مراحل بیوسنتز پالمیتات

(در سیتوپلاسم)

۱- انتقال استیل کوآ از میتوکندری به سیتوزول

۲- فعال سازی استیل کوآ به مالونیل کوآ

۳- اتصال گروه های استیل و مالونیل به پروتئین حامل ACP

۴- چرخه طویل سازی زنجیر اسید چرب در حال رشد

انتقال استیل کوآ به سیتوزول

- ✓ استیل کوآ عمدتا در ماتریکس میتوکندری از طریق دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات (از گلوکز، اسیدهای آمینه) تشکیل می شود.
- ✓ استیل کوآ نمی تواند آزادانه از غشاء میتوکندری عبور کند
- ✓ به شکل سیترات منتقل می شود.

چه موقع رخ می دهد؟

وقتی که سیترات برای سیکل کربس نیاز نباشد

چه وقت سیترات برای سیکل کربس نیاز نمی باشد؟

در وضعیت سیری

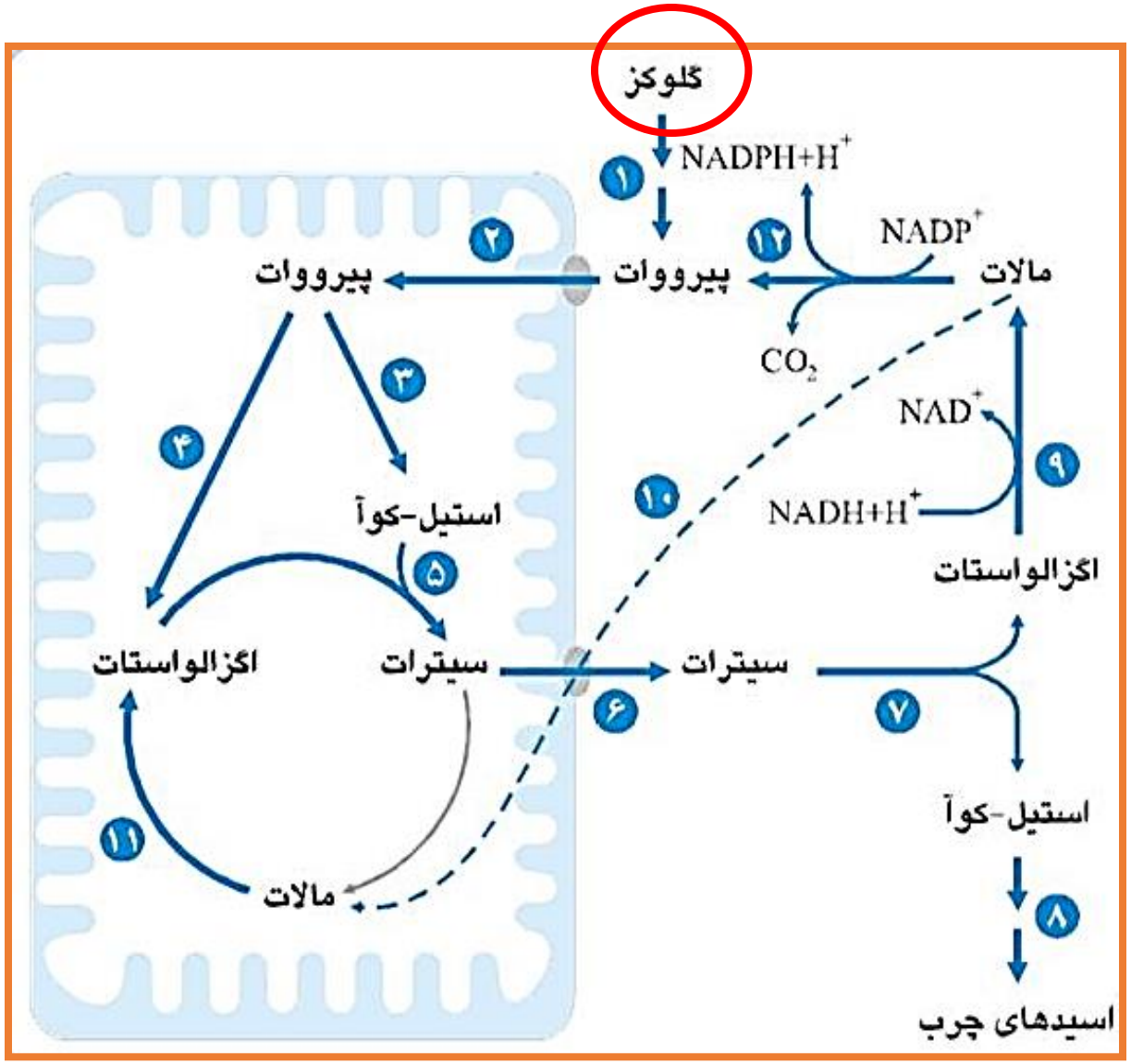
مقادیر کافی گلوکز برای تولید **استیل کوآ** فراهم باشد

مصرف کم انرژی-غلظت بالای **ATP** در سلولها باعث مهار تخریب استیل کوآ در چرخه کربس می شود

عدم استرس

.

انتقال مولکولهای استیل کوآ از میتوکندری به سیتوزول



۱- گلیکولیز
۳-پیرووات دهیدروژناز
۴- پیرووات کربوکسیلاز
۵- سیترات سنتتاز
۷- سیترات لیاز وابسته به ATP
۹- مالات دهیدروژناز وابسته به NAD سیتوزولی
۱۲- مالات دهیدروژناز وابسته به NADP یا آنزیم مالیک

راههای برگشت مالات به میتوکندری:

مستیم توسط

الف) ناقل تری کربوکسیلیک اسید در تبادل با سیترات

ب) ناقل آلفا-کتوگلوتارات

غیر مستقیم

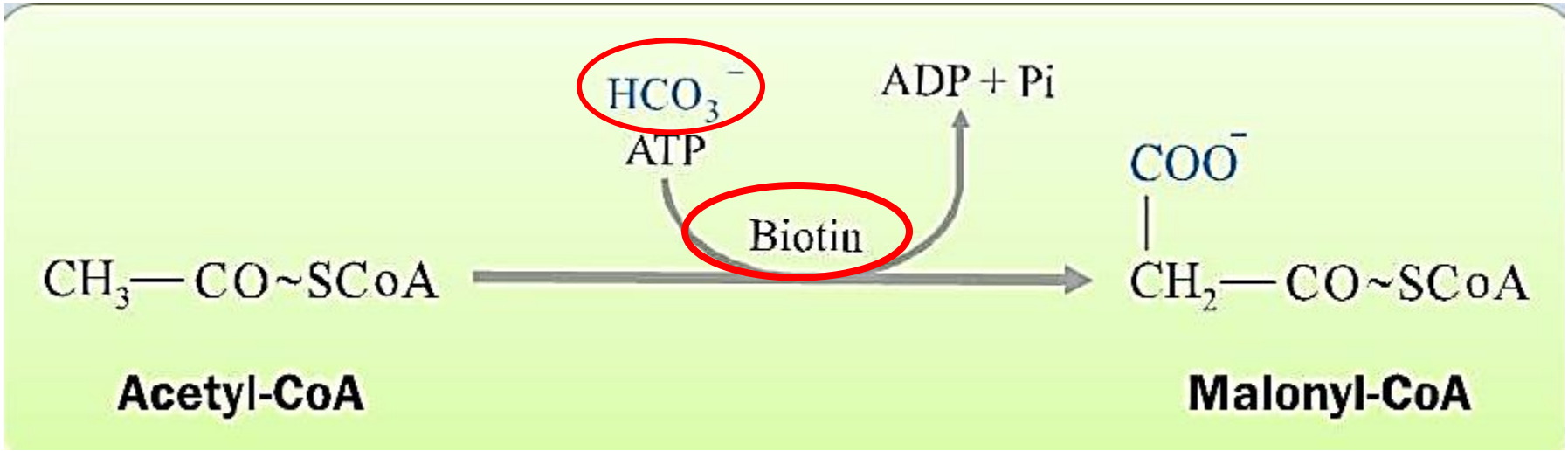
با تبدیل به پیرووات توسط آنزیم مالیک

۲- فعالسازی استیل کوآ به مالونیل کوآ

استیل کوآ انرژی کافی ندارد وارد سنتز اسیدهای چرب گردد

مرحله محدود کننده سرعت در سنتز اسید چرب می باشد که توسط **استیل کوآ کربوکسیلاز** کاتالیز می شود.

:



مراحل بیوسنتز پالمیتات

(در سیتوپلاسم)

۱- انتقال استیل کوآ از میتوکندری به سیتوزول

۲- فعال سازی استیل کوآ به مالونیل کوآ

۳- اتصال گروه های استیل و مالونیل به پروتئین حامل ACP

۴- چرخه طویل سازی زنجیر اسید چرب در حال رشد

مرحله سوم: اتصال گروه های استیل و مالونیل به پروتئین حامل ACP

کمپلکس فتی آسیل سنتاز

در پستانداران **هومودیمر** هست (در باکتریها اجزاء این سیستم به صورت مجزا می باشند)

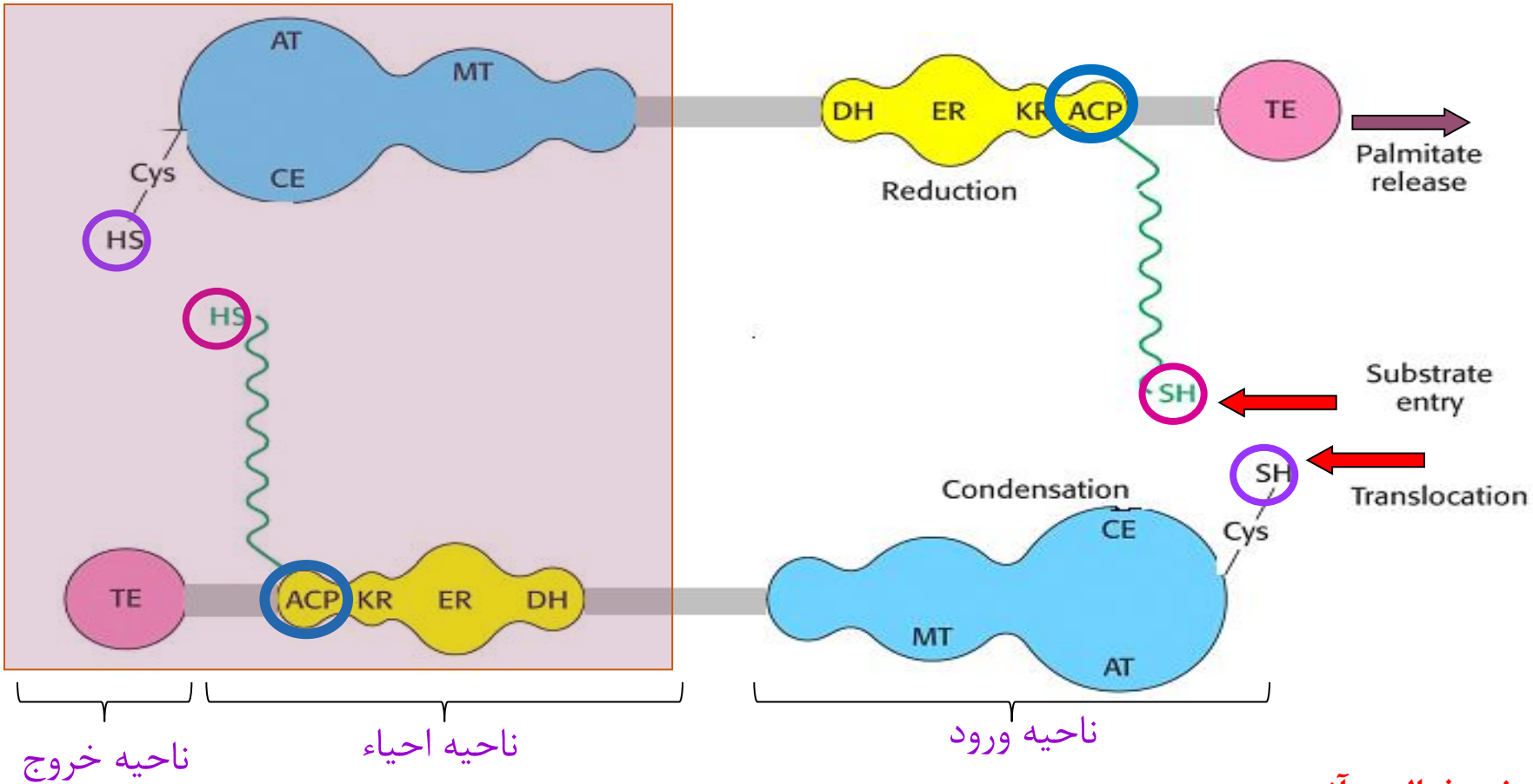
هر منومر دارای سه دمین می باشد که هفت جایگاه کاتالیتیک را حمل می کند.

یک دمین در دو منومر شامل ناحیه پروتئینی حامل آسیل یا ACP (**acyl carrier protein**) **که بازوی فسفوپنتتین به آن متصل است.**

هر دو منومر با همکاری هم می توانند دو اسید چرب را به طور همزمان سنتز کنند

کمپلکس فتی آسیل سنتتاز

یکی از دو واحد عملکردی

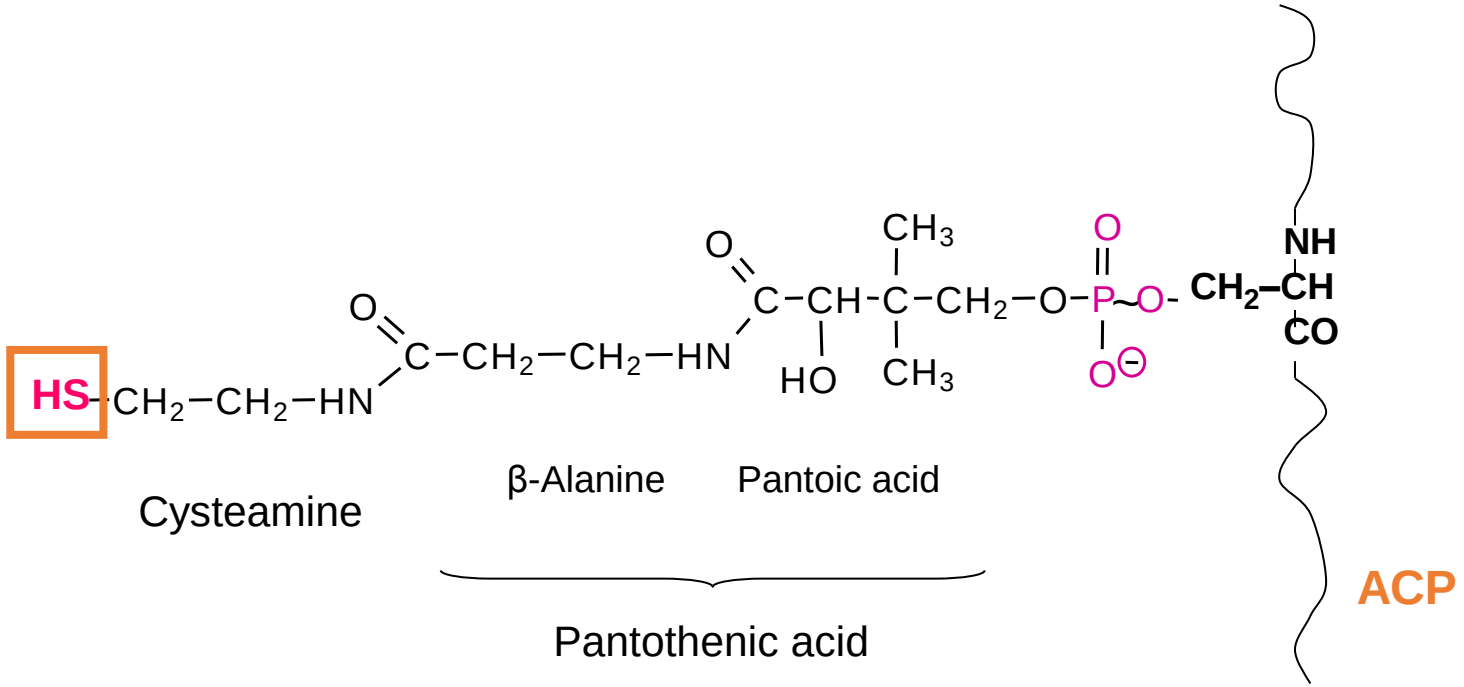


هفت فعالیت آنزیمی:

AT: Acetyl/acyl-CoA transacylase
MT: Malonyl transacylase
CE: Condensing enzyme(KS: β-Ketoacyl-ACP synthase)
KR: Keto acyl reductase
DH: Hydroxyacyl dehydratase
ER: Enoyl reductase
TE: Palmitoyl thioesterase

بازوی انعطاف پذیر فسفوپنتتین در سنتاز

متصل به باقیمانده سرین پروتئین حامل آسیل (ACP)
در کوآنزیم آ نیز یافت شده است
به عنوان نیمی از مولکول کوآنزیم آ



آسیل های پردازش شده متصل به گروه سولفانیل از یک
جایگاه فعال کمپلکس سنتاز به دیگری حمل می شوند.

بعد از کامل شدن اولین دور طویل سازی، **مالونیل جدید** بر روی گروه سولفانیل فسفوپنتتئین قرار می گیرد

در دور دوم سنتز اسید چرب، واحد بوتیریل با مالونیل متراکم شده تا آسیل ۶ کربنه تشکیل شود.....

سیکل های طویل سازی ادامه می یابد تا واحد آسیل ۱۶ کربنه (پالمیتویل) شکل گیرد

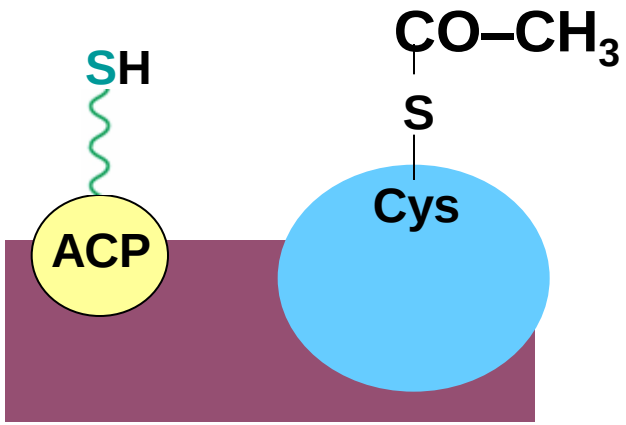
واحد پالمیتویل سوبسترای خوبی برای **تیواستراز** می باشد که پالمیتویل-پانتوتئین را هیدرولیز کرده و **پالمیتات** (16:0) بدست میاید.

واکنش های فتی اسید سنتاز

واکنش ۱:

انتقال **گروه استیل** از استیل کوآ به **سولفور واحد سیستئین ACP و سپس به** آنزیم متراکم کننده.

واکنش توسط **استیل ترانس آسیلاز** کاتالیز می شود.

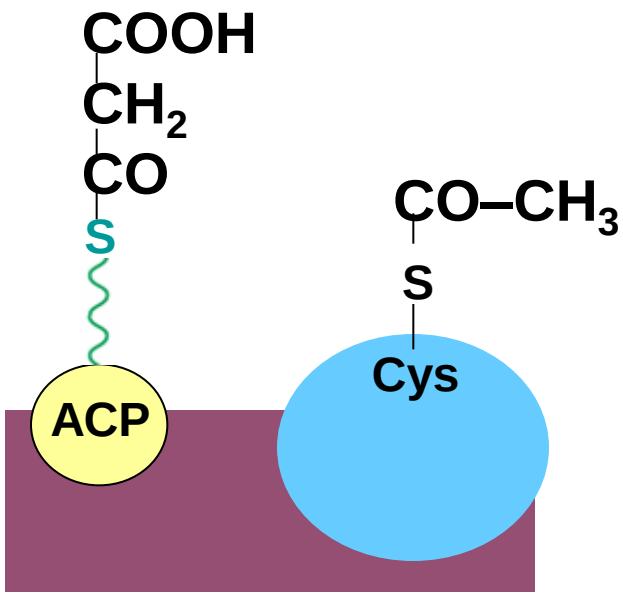


"Priming"

واکنش ۲:

گروه مالونیل به **اتم سولفور فسفوپنتتئین** متصل به ACP منتقل می شود

واکنش توسط **مالونیل ترانس آسیلاز** کاتالیز می شود.



"Loading"

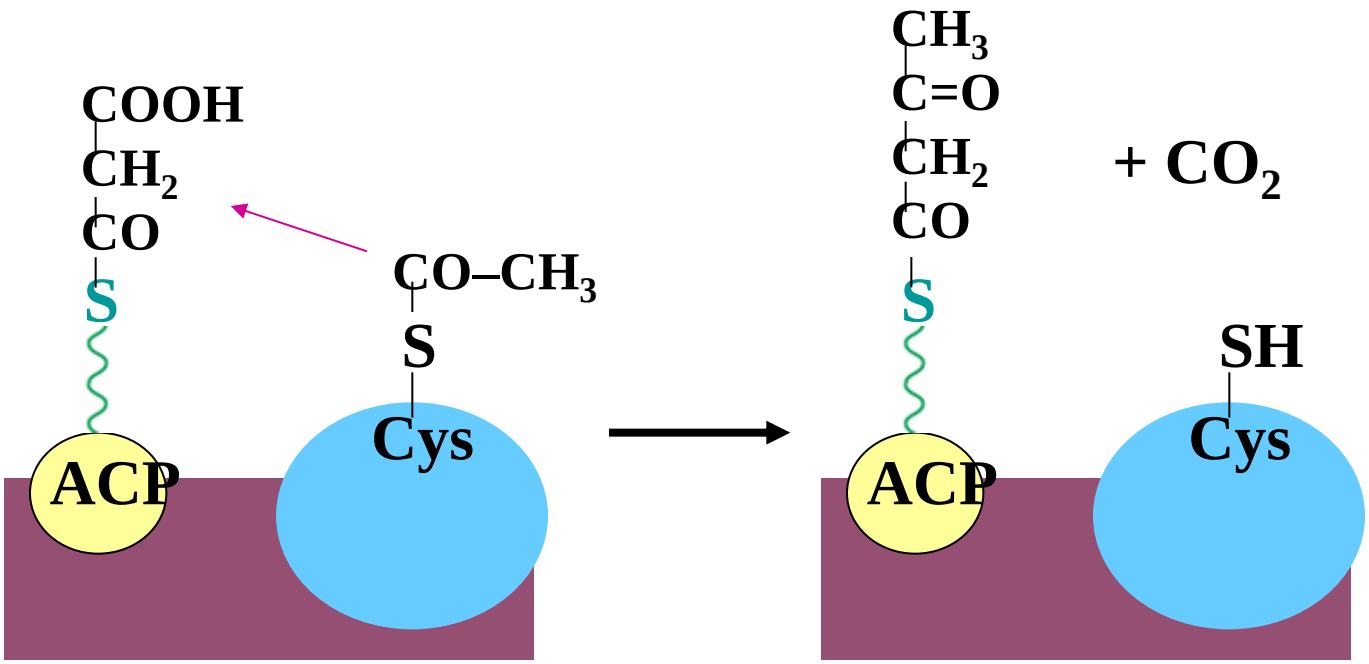
واکنش ۳:
متراکم شدن

متصل شدن **واحد استیل** به بخش دو کربنه واحد **مالونیل** بر روی فسفوپنتتئین.

CO_2 آزاد می شود.

یک واحد **استواستیل** تشکیل می شود.

واکنش توسط **آنزیم متراکم کننده** (بتا-کتو آسیل سنتاز) کاتالیز می شود

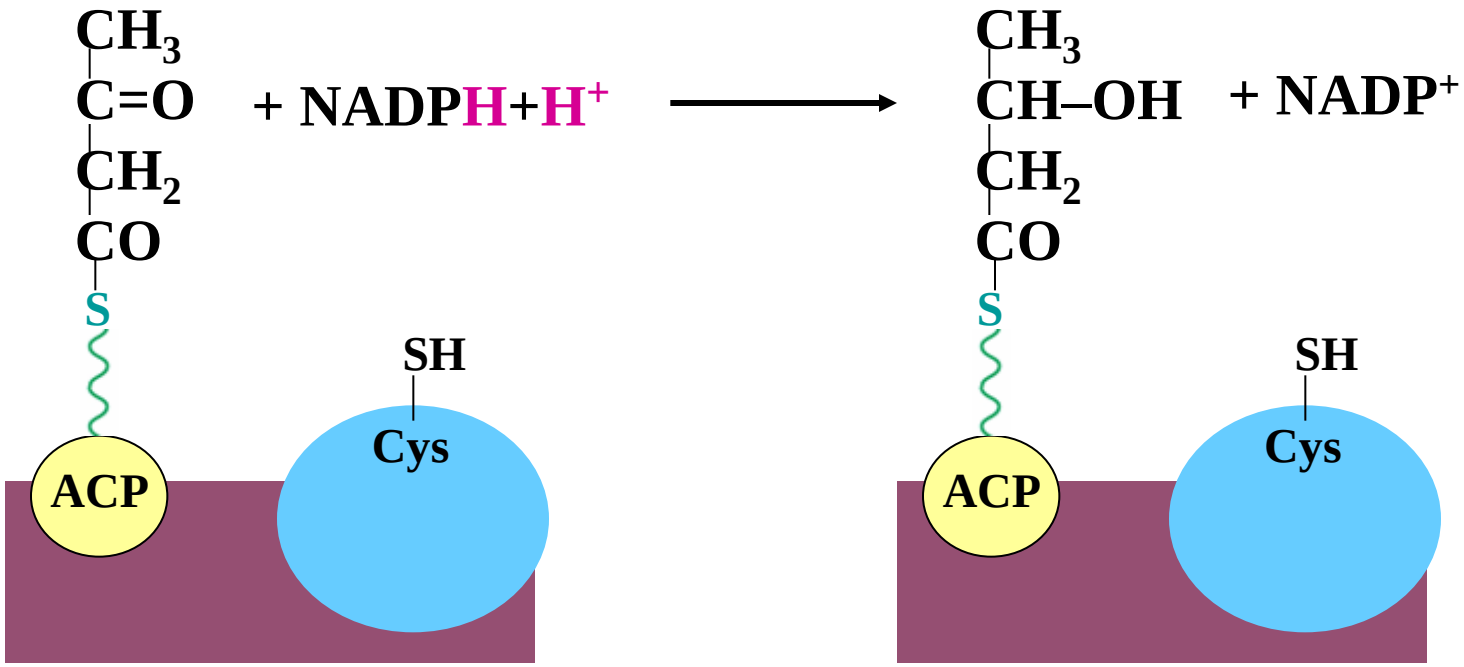


واکنش ۴:

اولین واکنش احیاء

توسط **بتا کتو آسیل ردوکتاز** با مصرف **NADPH** کاتالیز می شود.

محصول **۳-هیدروکسی آسیل** می باشد



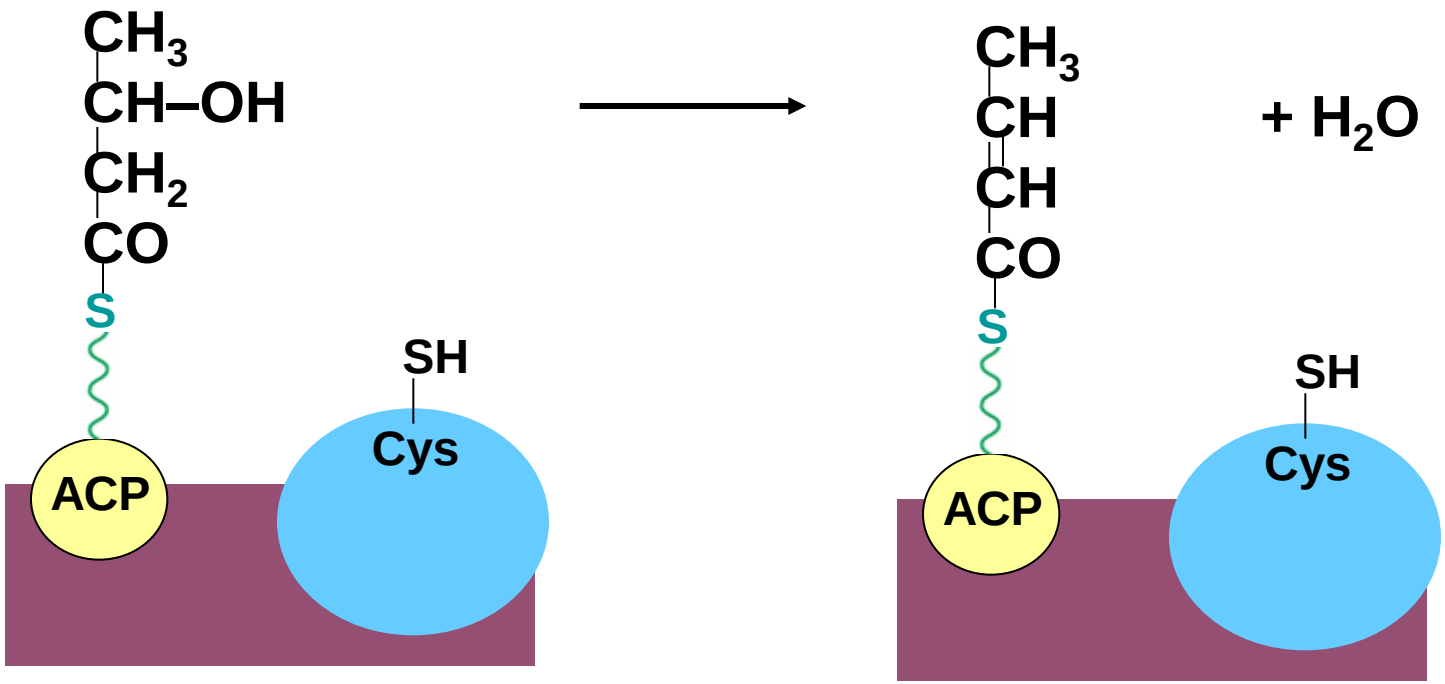
واکنش ۵:

دهیدراسیون

توسط **۳-هیدروکسی آسیل دهیدراتاز** کاتالیز می شود.

محصول **ترانس-۲-انوئیل** (کروتونیل نامیده می شود) می باشد

.



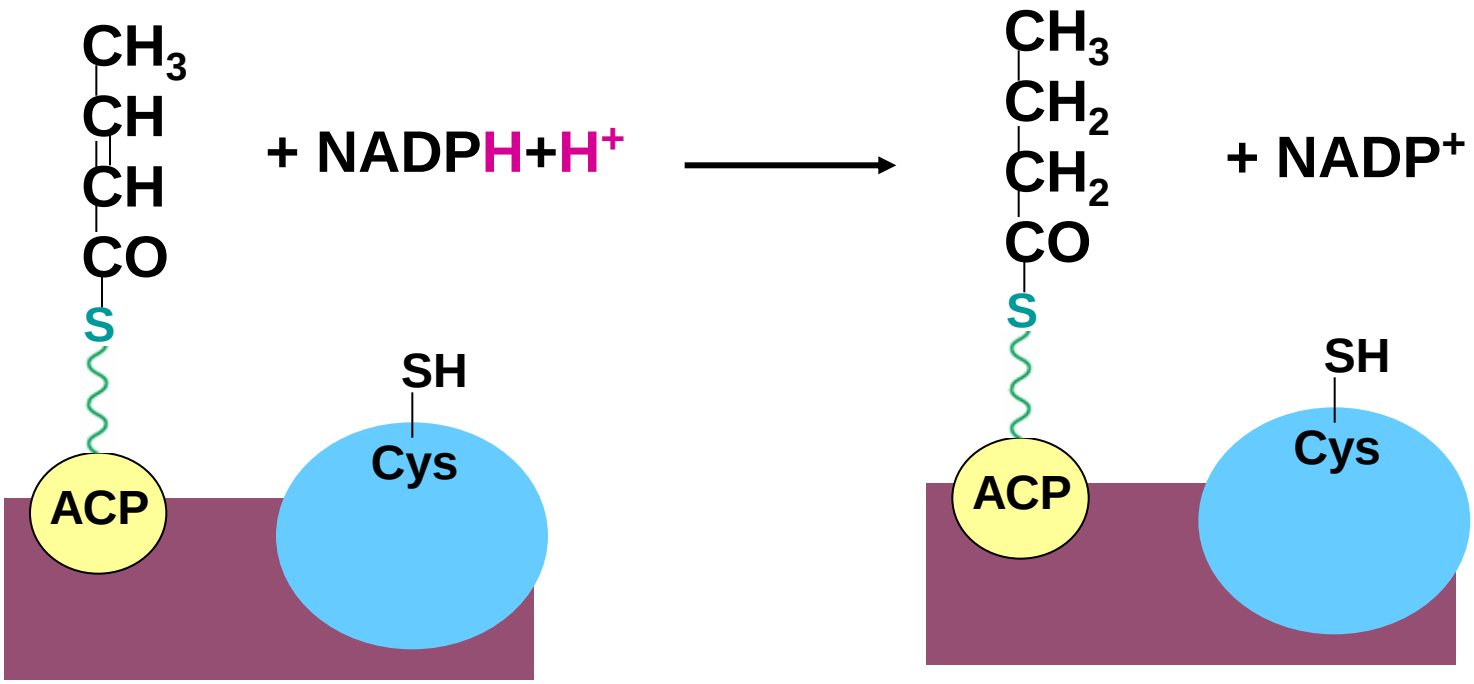
واکنش ۶ :

دومین احیاء

با مصرف **NADPH** توسط **انوئیل ردوکتاز** کاتالیز می شود

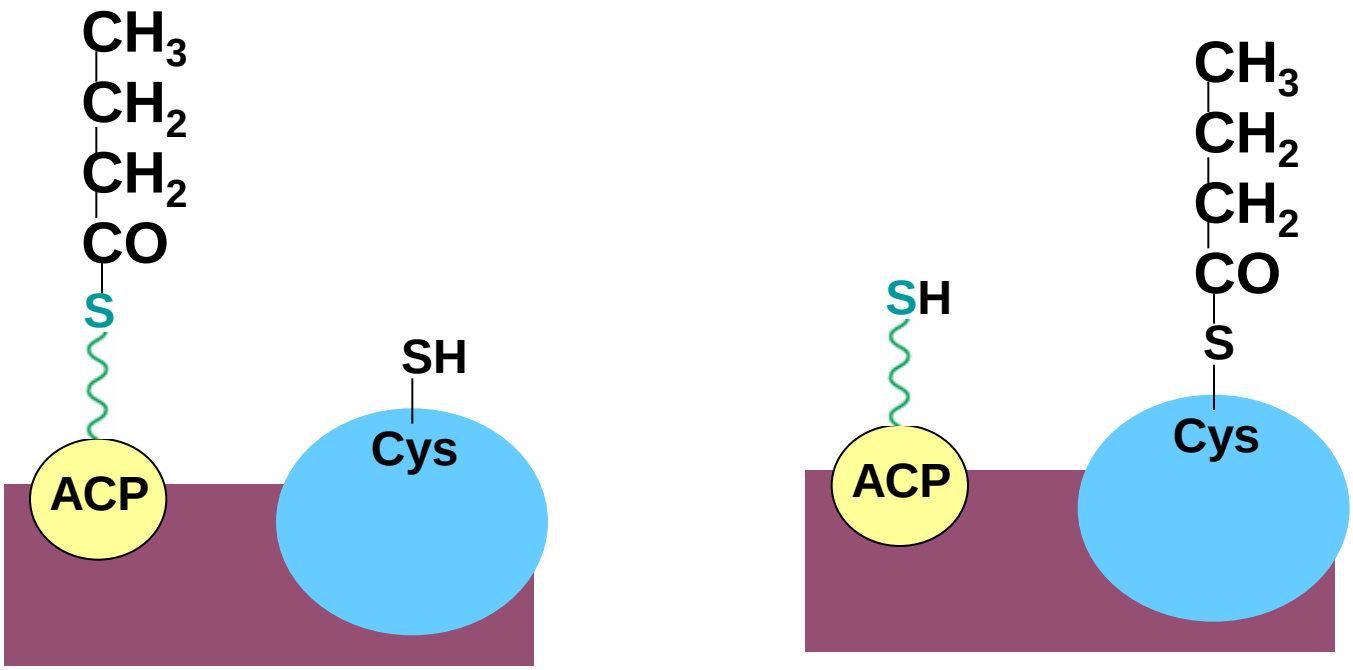
محصول، **آسیل اشباع** (در اینجا بوتیریل) می باشد

استیل آغازی با دو اتم کربن طویل می شود

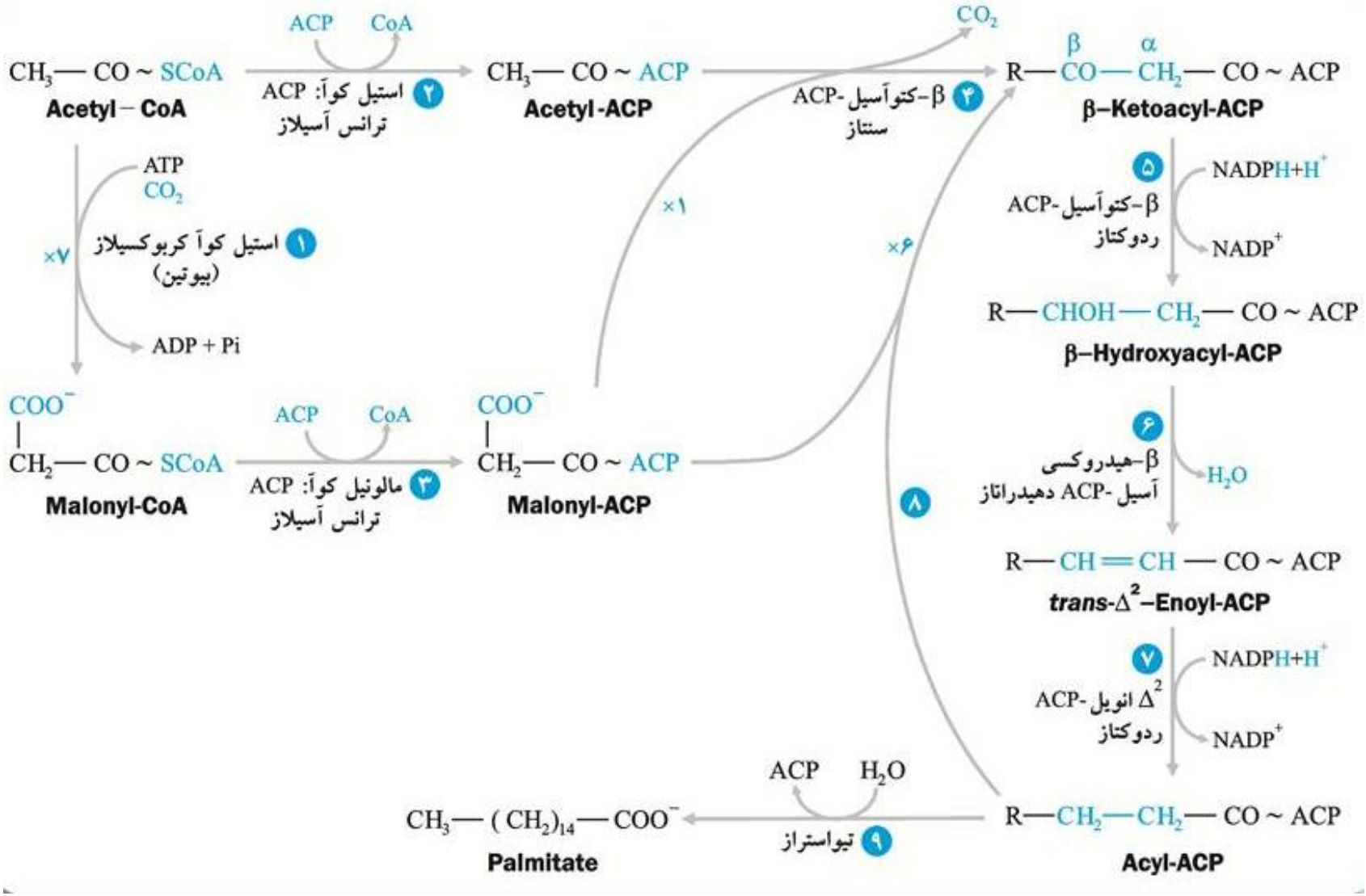


واکنش ۷:

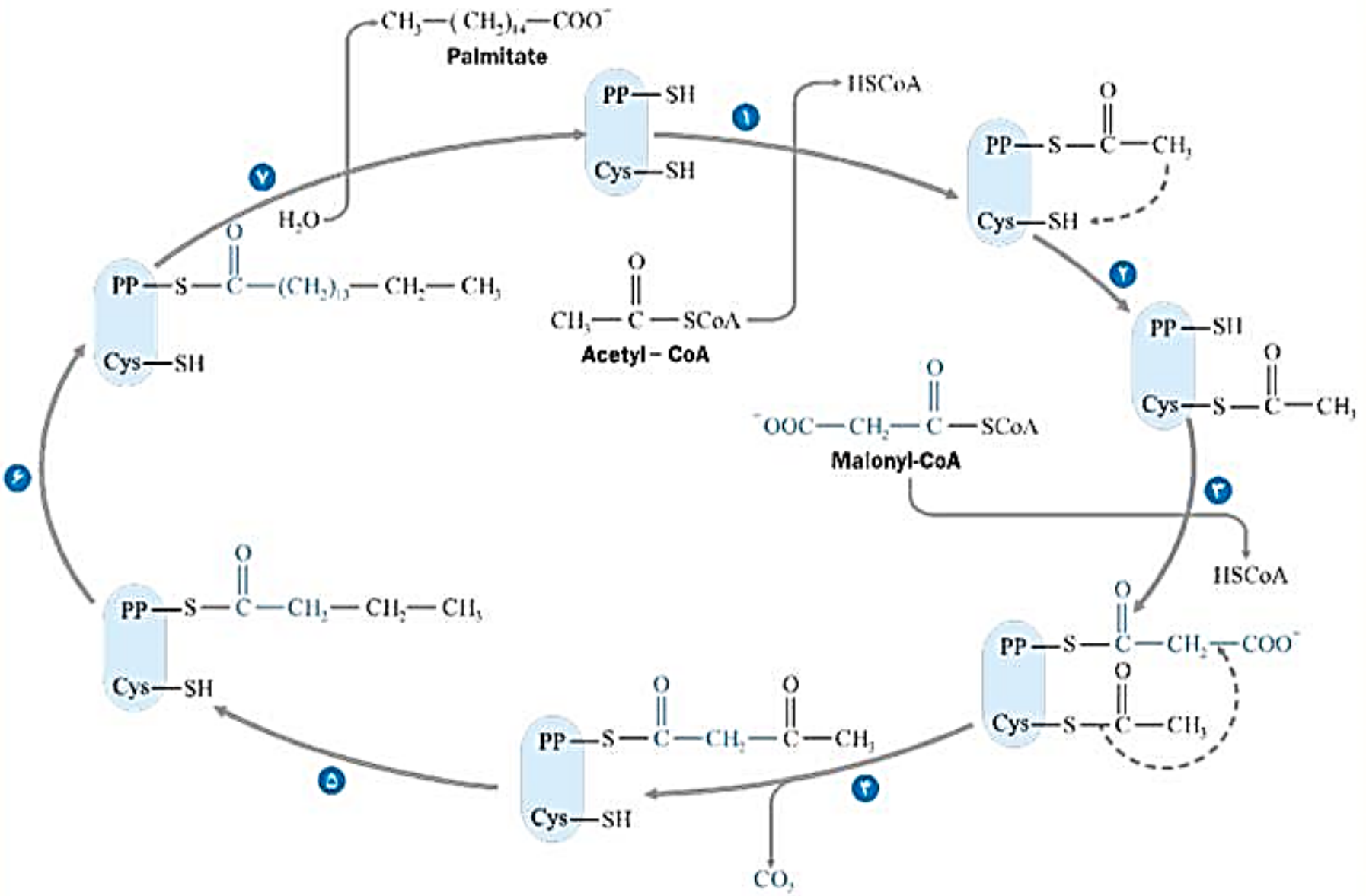
آسیل اشباع به اتم **سولفور سیستئین** بر روی آنزیم متراکم کننده منتقل می شود.
در این زمان سنتاز برای دور دیگر طویل شدن آماده است.



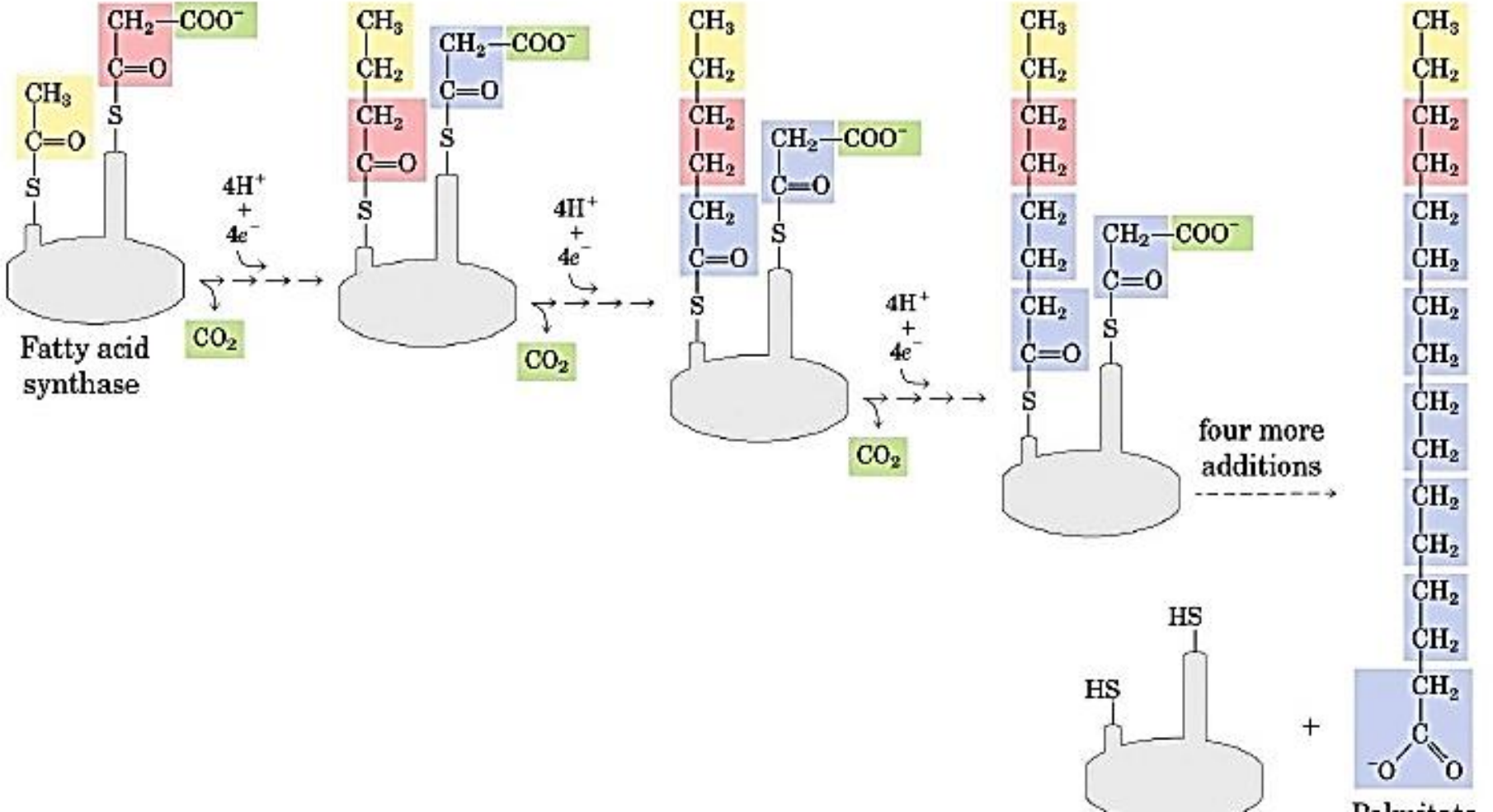
مراحل سنتز پالمیتات در سیتوزول



مراحل چرخه طویل سازی سنتز اسیدهای چرب



فرایند اضافه شدن واحدهای دو کربنه در سنتز اسید چرب



در پستانداران، پالمیتات محصول اصلی سنتز اسید چرب می باشد.

به ندرت محصول اشباع استئارات می باشد.

طویل شدن بیشتر اسیدهای چرب با مکانیسمهای مشابهی انجام می گیرد، اما سیستم طویل سازی بر روی غشاءهای شبکه اندوپلاسمی قرار گرفتهااشت.

NADPH برای مراحل احیایی اسیدهای چرب ضروری است

منبع اصلی NADPH **مسیر پنتوز فسفات** می باشد.

بخشی از NADPH از واکنش کاتالیز شده توسط **آنزیم مالیک** (**$NADP^+$–linked malate enzyme**) فراهم می شود.

$$Malate + NADP^+ \rightarrow pyruvate + CO_2 + NADPH$$

این واکنش در انتقال استیل کوآ (به شکل سیترات) از عرض غشاء داخلی میتوکندری شرکت می کند.

استوکیومتری سنتز اسید چرب

سنتز پالمیتات (C16):

سنتز مالونیل کوآ:

$$7\ \text{Acetyl CoA} + 7\ CO_2 + 7\ \text{ATP} \rightarrow 7\ \text{malonyl CoA} + 7\ \text{ADP} + 7\ P_i + 14\ H^+$$

سنتز کاتالیز شده توسط کمپلکس فتی اسید سنتاز

$$\text{Acetyl CoA} + 7\ \text{malonyl CoA} + 14\ \text{NADPH} + 20\ H^+ \rightarrow$$
$$\rightarrow\ \text{palmitate} + 7\ CO_2 + 14\ NADP^+ + 8\ \text{CoA} + 6\ H_2O$$

استوکیومتری کلی سنتز اسید پالمیتات

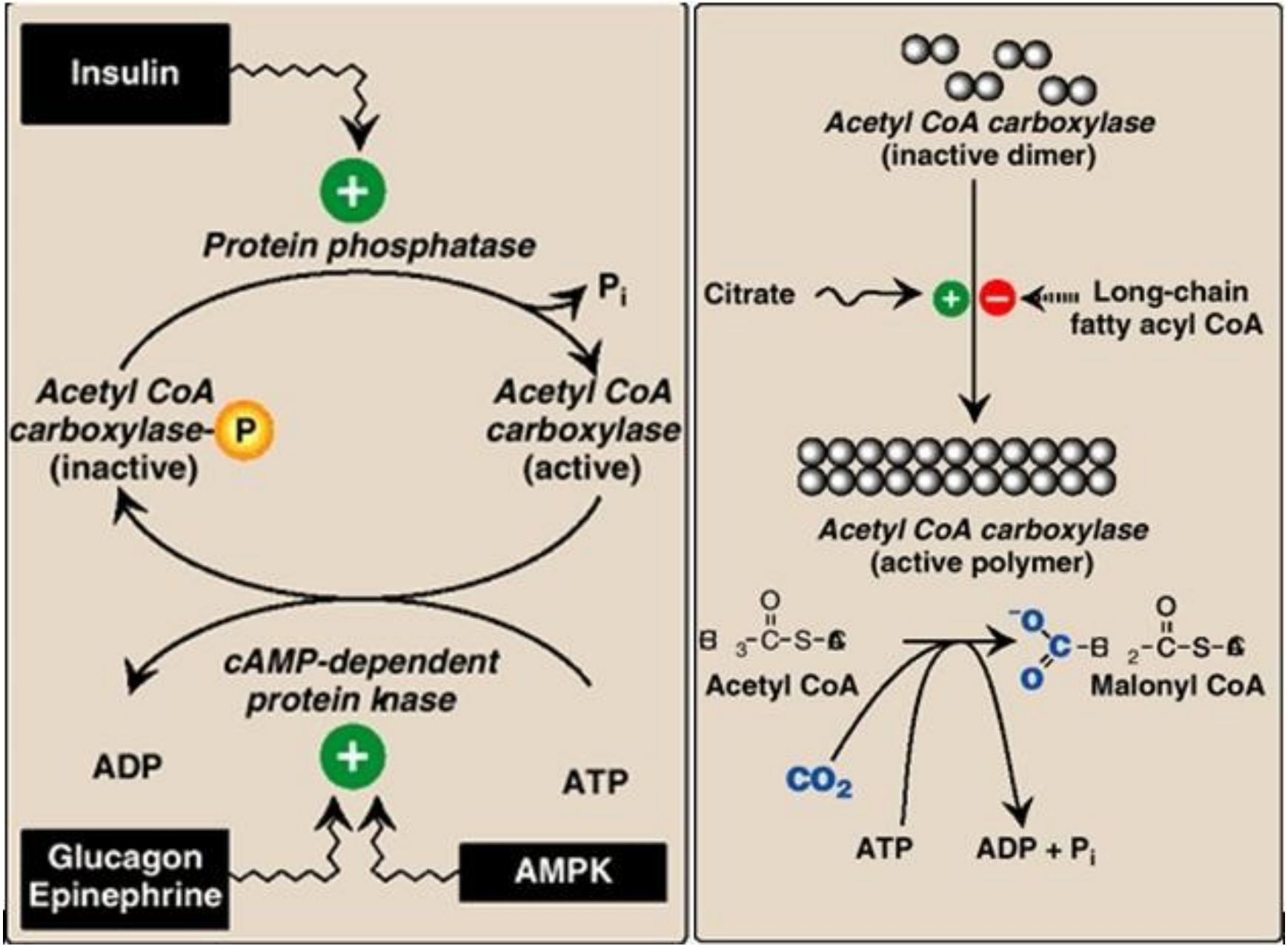
$$8\ \text{Acetyl CoA} + 7\ \text{ATP} + 14\ \text{NADPH} + 6\ H^+ \rightarrow$$
$$\rightarrow\ \text{palmitate} + 14\ NADP^+ + 8\ \text{CoA} + 6\ H_2O + 7\ \text{ADP} + 7\ P_i$$

تنظیم بیوسنتز پالمیتات

- تنظیم کوتاه مدت از طریق استیل کوآ کربوکسیلاز
  - فعال سازی توسط سیترات و انسولین
  - مهار توسط آسیل کوآ زنجیر بلند و گلوکاگون و اپی نفرین

- تنظیم بلند مدت از طریق آنزیمهای شرکت کننده در سنتز اسید چرب
  - القاء توسط رژیم پرکربوهیدرات و انسولین
  - سرکوب بواسطه رژیم پرچرب، PUFA، دیابت ناشی از کمبود انسولین

تنظیم استیل کوآ کربوکسیلاز



سنتز اسیدهای چرب با طول های متفاوت

زنجیر کوتاهتر (حداقل با ده کربن)

- در غدد پستانی
- با استفاده از تیواسترازهای محلول سیتوزولی

با زنجیر بلند بیش از ۱۶ کربن

- آنزیمهای مجزا

- برای تولید فسفولیپیدهای غشایی و لیپیدهای بافت عصبی

- در شبکه اندوپلاسمی صاف:
  - با استفاده از اسید چرب الانگاز
  - پالمیتات به عنوان سوبسترای ترجیحی
  - مالونیل کوآ دهنده واحدهای دو کربنه

- در میتوکندری
  - عکس بتااکسیداسیون، استیل کوآ دهنده واحدهای دو کربنه)
  - سوبترای آن اسیدهای چرب کوتاه زنجیر

طویل سازی اسیدهای چرب

اگرچه **پالمیتات (C16) محصول اصلی** کمپلکس فتی اسید سنتاز و همچنین اسید چرب اصلی اشباع در بافت چربی انسان می باشد،

استئارات و اولئات (C18) اسیدهای چرب رایج با زنجیر طویل تر می باشند

آرشیدونات (C20)

بهنات (Behenate, C22) و

لیگنوسرات (C24) در فسفولیپیدها وجود دارند.

طویل سازی توسط آنزیمهای متصل به شبکه آندوپلاسمی (فعال ترین سیستم در این زمینه)

-فعال شدن پالمیتات با تبدیل به پالمیتوئیل کوآ

-فعال شدن استیل کوآ و کربوکسیلاسیون آن به مالونیل کوآ

-طویل سازی با مکانیسمی مشابه با سنتز کاتالیز شده توسط کمپلکس فتی اسید سنتاز

-اما **حدواسط ها، تیواسترهای کوآ** می باشند، نه آسیل های متصل به آنزیم. احیاء کننده نیز NADPH می باشد.

فرایند طویل سازی در میتوکندری (برای سنتز اسیدهای چرب لیپیدهای میتوکندریایی)

-عکس بتا اکسیداسیون

استیل کوآ به جای مالونیل کوآ دهنده واحدهای دو کربنه است

مقایسه سنتز اسید چرب در سیتوزول، میکروزوم و میتوکندری

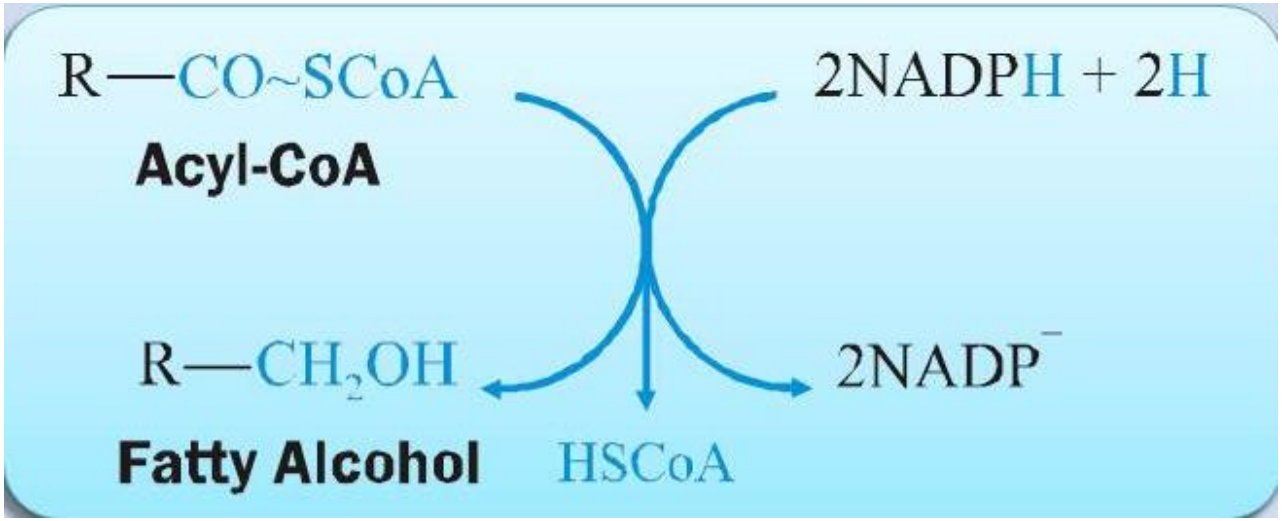
ویژگی	سیتوزولی	میکروزومی	میتوکندریایی
سوبسترای اولیه	استیل-کوآ	مولکول‌های آسیل-کوآ اشباع یا غیراشباع با طول‌های متفاوت	مولکول‌های آسیل-کوآ با زنجیر کوتاه
دهنده واحدهای دوکربنه	مالونیل-کوآ	مالونیل-کوآ	استیل-کوآ
اکی‌والان‌های احیاءکننده	NADPH	NADPH	NADPH یا NADH
حامل زنجیر در حال رشد	ACP	CoA	CoA
وضعیت آنزیم‌ها	به شکل کمپلکس	به شکل مجزا	به شکل مجزا
محصول	اسید چرب ۱۶کربنه	اسید چرب ۱۸ تا ۲۴کربنه	اسید چرب معمولاً تا ۱۶کربن
اهمیت	سنتز پالمیتات	سنتز اسیدهای چرب با طول بیش از پالمیتات	افزایش طول اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه

تولید اسیدهای فرد کربنه

- با استفاده از پروپیونیل کوآ
- موجود در چربی و شیر نشخوارکنندگان

تولید الکل های چرب

- برای سنتز لیپیدهای اتری
- در شبکه آندوپلاسمی



تولید مشتقات هیدروکسی اسیدهای چرب

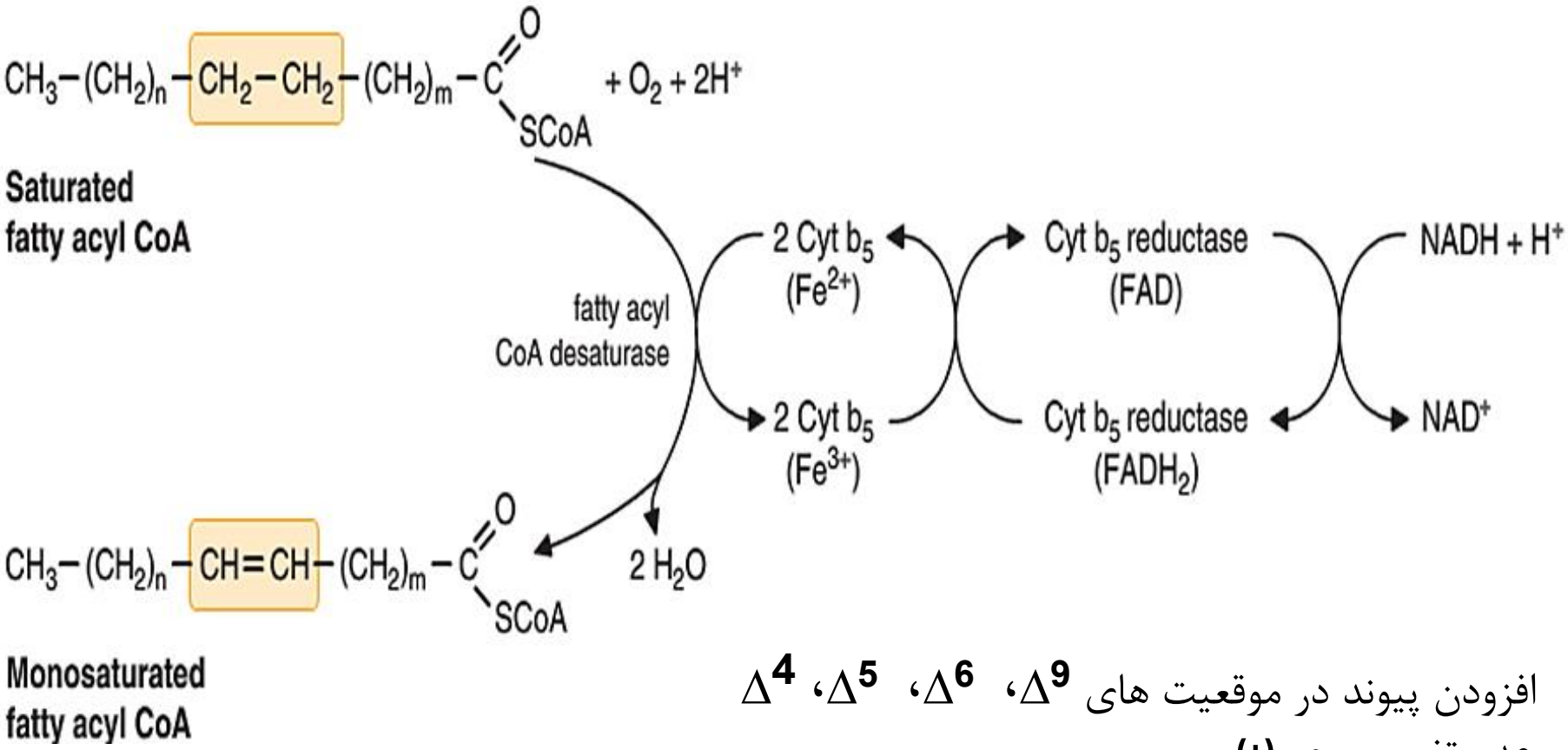
مهم در بافت عصبی
ایجاد گروه ۲-هیدروکسی
بر روی اسیدهای چرب ۲۲ و ۲۴ کربن
توسط دسته اکسیدازها با عمل مرکب

تولید اسیدهای چرب شاخه دار

- با استفاده از متیل مالونیل کوآ
- در موارد کمبود B12
- احتمال آسیب میلین

ایجاد پیوندهای دوگانه در اسیدهای چرب

سیستم اسید چرب دسچوراز (منواکسیژناز)



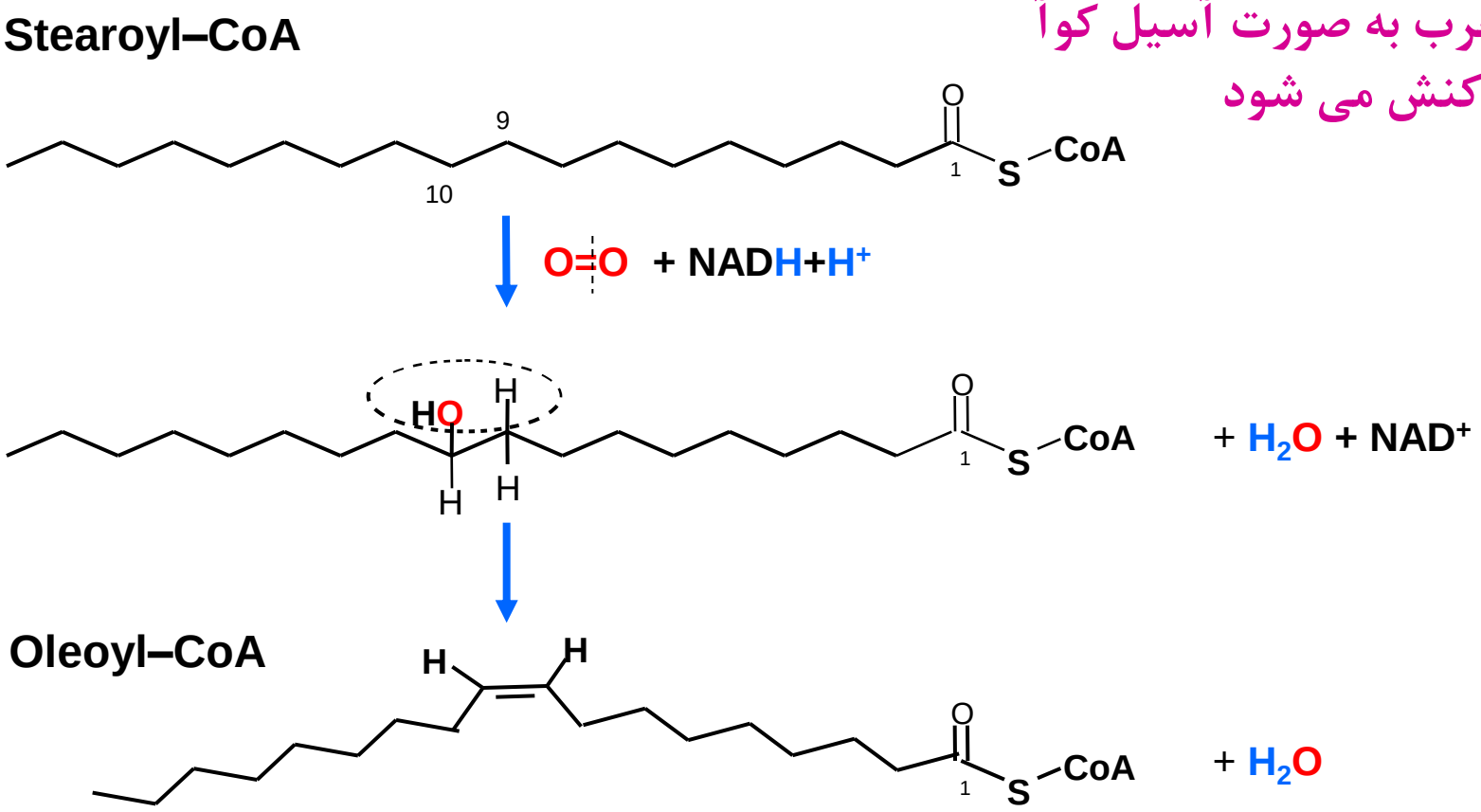
افزودن پیوند در موقعیت های Δ^9، Δ^6، Δ^5، Δ^4

عدم تغییر سری ω

فاصله پیوندها سه کربن

مکانیسم غیر اشباع شدن اسیدهای چرب طویل زنجیر

اسید چرب به صورت آسیل کوآ
وارد واکنش می شود



1. hydroxylation: $RCH_2CH_2R + O_2 + AH_2 \rightarrow RCH(OH)CH_2R + H_2O + A$

2. dehydration: $RCH(OH)CH_2R \rightarrow RCH{=}CHR + H_2O$

مکانیسم غیر اشباع شدن آسیل کوآهای چرب طویل زنجیر

جایگاه: **شبکه آندوپلاسمی** صاف سلولهای کبدی

دسچورازها **منواکسیژنازهای هیدروکسیل کننده** می باشند. سوبسترا هیدروکسیله شده و سپس آب از محصول هیدروکسیله حذف شده که با تشکیل پیوند دوگانه همراه می شود.

عامل احیاء کننده **NADH+H+** می باشد، که از آن الکترونها به گروه فلاوین آنزیم و سپس به سیتوکروم b5 و دسچوراز منتقل می شود.

غیراشباع شدن اسیدهای چرب

در حیوانات عالی تر، فقط دسچورازها هستند که پیوندهای دوگانه را در کربن های ۹، ۶،۵ و ۴ تولید می کنند.

پستانداران فاقد آنزیمهایی هستند تا پیوندهای دوگانه را در اتمهای کربن بعد از کربن ۹ ایجاد کنند.
اسیدهای چرب حاوی پیوندهای دوگانه بعد از کربن ۹توسط **گیاهان** سنتز می شوند.آنها همچنین دارای ۱۲ و ۱۵ دسچوراز می باشند.

اسیدهای چرب غیراشباع سری ω6 در همه روغن های گیاهی وجود دارند (روغن ذرت، آفتابگردان و غیره).
۱۵ دسچوراز عمدتا در گیاهانی وجود دارد که آب سرد رشد (فیتوپلانکتون، جلبک) می کنند، پس غلظت بالای اسیدهای چرب غیراشباع سری ω3 با چند پیوند دوگانه در روغن ماهی (فیتوپلانکتون تغذیه می کند) وجود دارد.

اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه برای حیوانات ضروری می باشند.

اسیدهای چرب **ω6** و **ω3**، اجزاء غذایی ضروری برای حیوانات محسوب می شوند و به عنوان **پیش ساژهای ایکوزانوئیدها** (**پروستانوئیدها و لکوترین ها**)

اگر مصرف غذایی روغن های گیاهی و ماهی کافی باشد، لینولئات (اینولئیک اسید) و آلفا لینولنات (لینولنیک اسید) پیش ساز تشکیل سایر اسیدهای چرب غیر اشباع نظیر **آرشیدونات** (n-6) و **ایکوزاپنتانوآت** (n-3) می باشند که از آنها ایکوزانوئیدها تشکیل می شوند.

Linoleate 18:2 (9,12)

↓ 6-desaturation

γ-Linolenate 18:3 (6,9,12)

↓ elongation

Eicosatrienoate 20:3 (8,11,14)

↓ 5-desaturation

Arachidonate **20:4 (5,8,11,14)**

α-Linolenate 18:3 (9,12,15)

↓ 6-desaturation

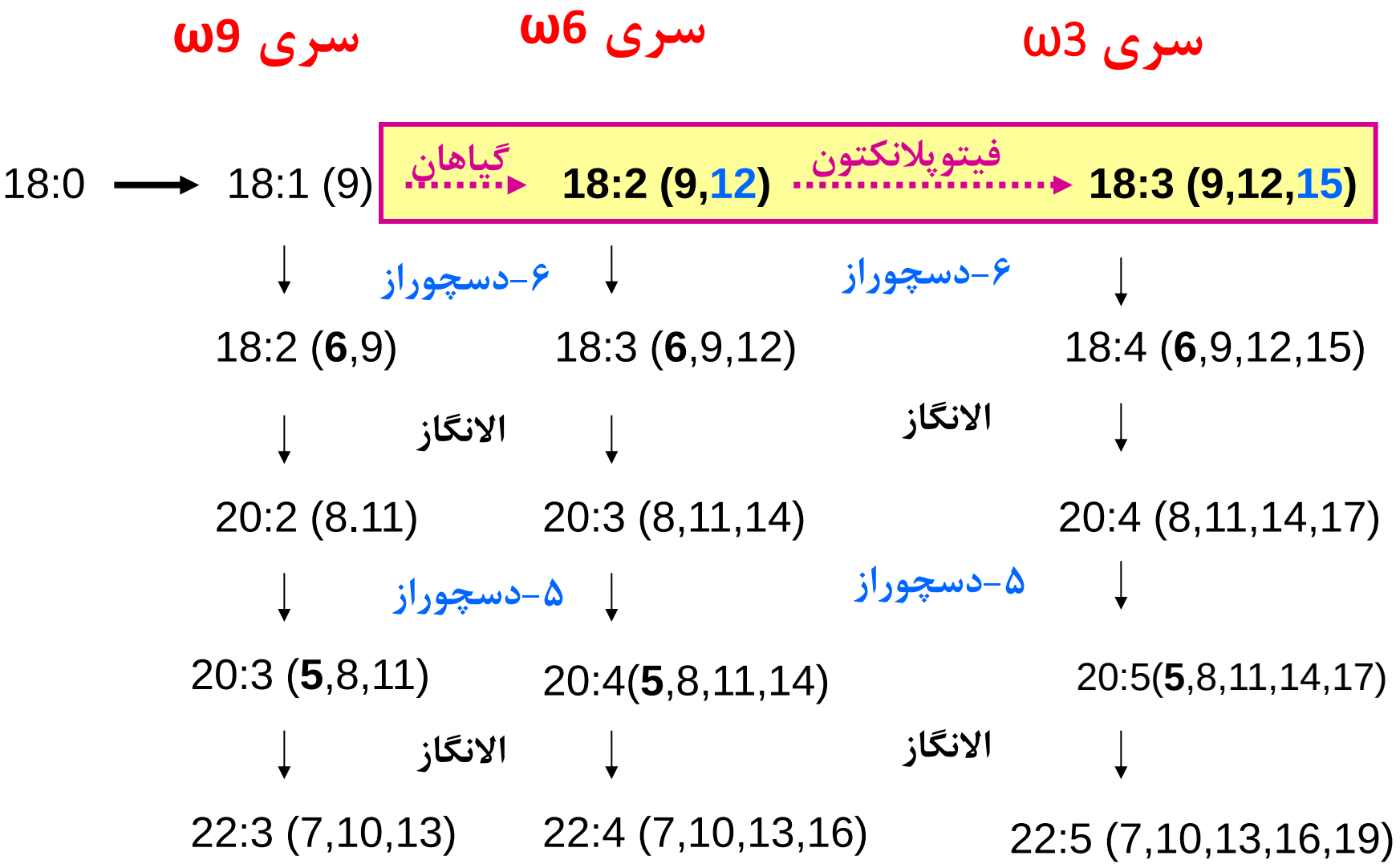
Octadecatetraenoate 18:4 (6,9,12,15)

↓ elongation

Eicosatetraenoate 18:4 (8,11,14,17)

↓ 5-desaturation

Eicosapentaenoate **18:5 (5,8,11,14,17)**


سری ω9
سری ω6
سری ω3
18:0
18:1 (9)
گیاهان
18:2 (9,12)
فیتوپلانکتون
18:3 (9,12,15)
۶-دسچوراز
۶-دسچوراز
18:2 (6,9)
18:3 (6,9,12)
18:4 (6,9,12,15)
الانگاز
الانگاز
20:2 (8.11)
20:3 (8,11,14)
20:4 (8,11,14,17)
۵-دسچوراز
۵-دسچوراز
20:3 (5,8,11)
20:4(5,8,11,14)
20:5(5,8,11,14,17)
الانگاز
الانگاز
22:3 (7,10,13)
22:4 (7,10,13,16)
22:5 (7,10,13,16,19)

قسمت دوم

متابولیسم
تری آسیل گلیسرول ها

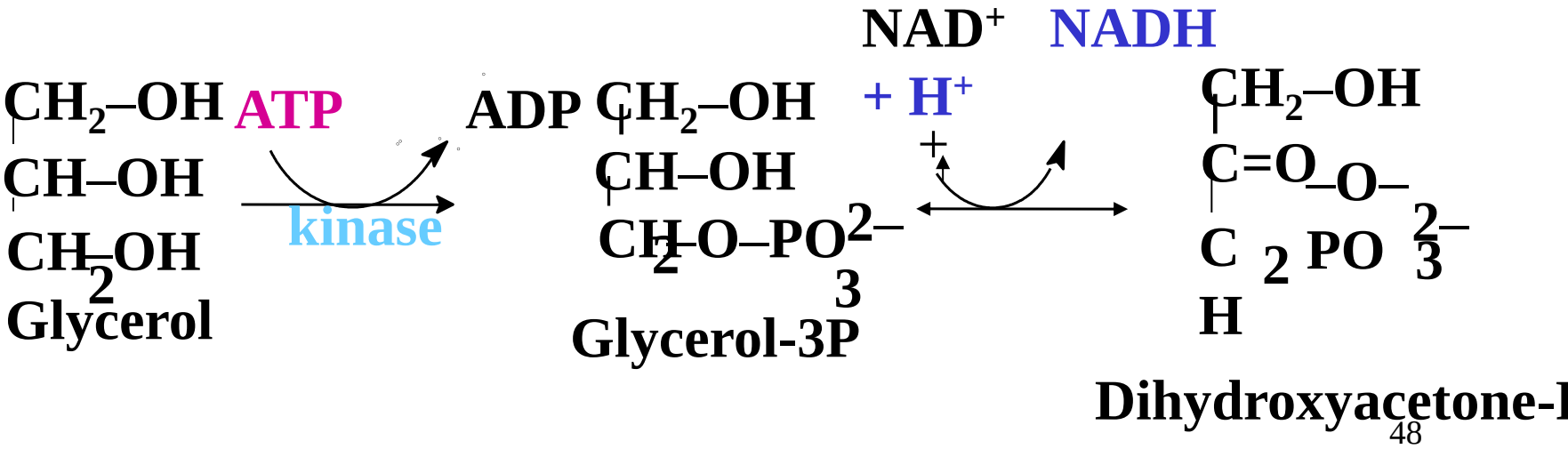
سنتز تری آسیل گلیسرولها

استری شدن **گلیسرول ۳-فسفات** (یا دی هیدروکسی استون فسفات) توسط اسیدهای چرب فعال (**آسیل کوآنزیم آ**)

دو منبع احتمالی گلیسرول فسفات وجود دارد:

در **کبد و روده کوچک** (اما **نه در بافت چربی**)، گلیسرول توسط **گلیسرول کیناز** فسفریله می شود.

در **سایر بافتها**، گلیسرول فسفات با احیاء دی هیدروکسی استون فسفات، حدواسط گلیکولیز، با عمل گلیسرول فسفات دهیدروژناز حاصل می گردد.



لیپوژنز

شروع با:

۱- گلیسرول

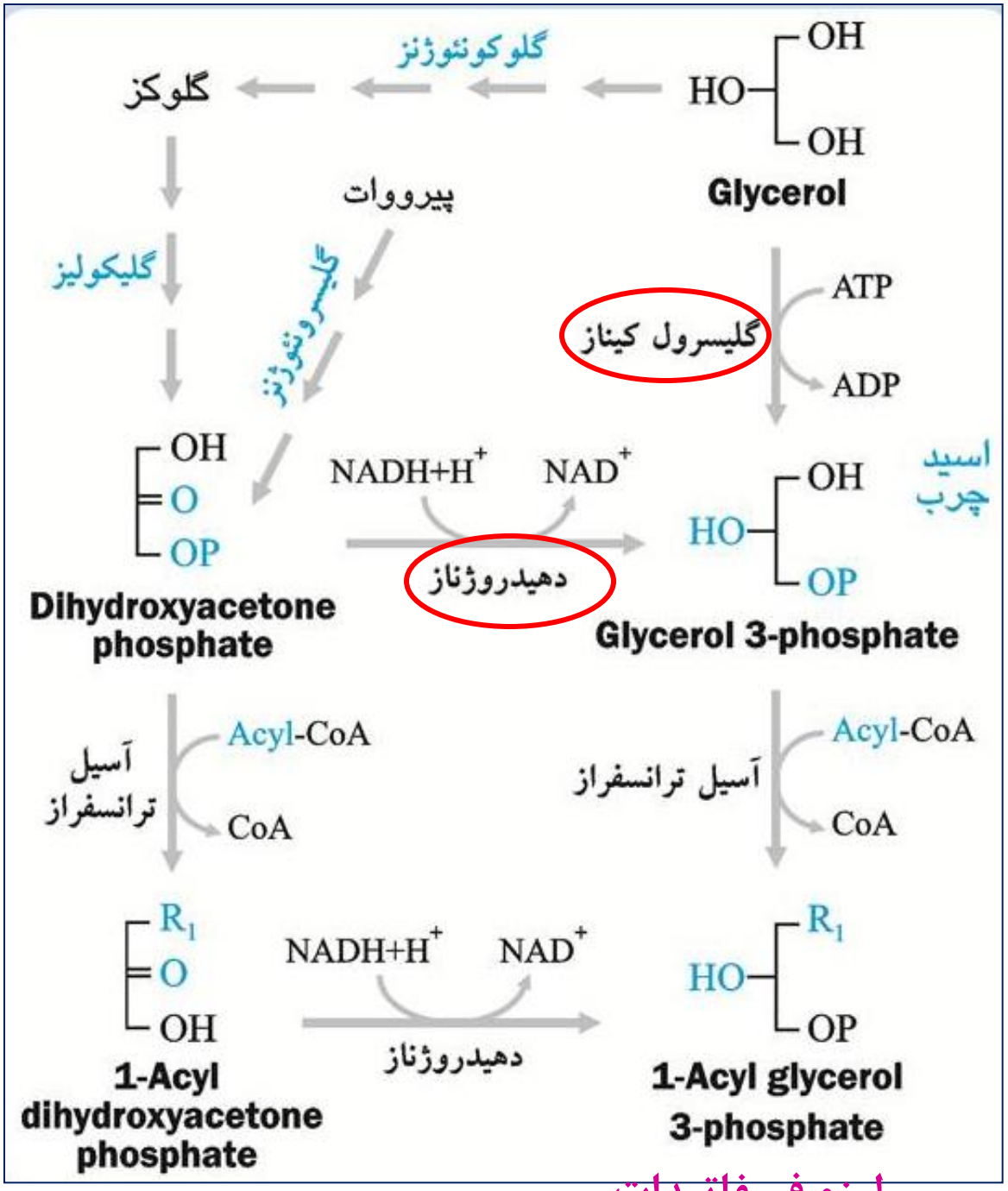
کبد، کلیه، روده، غدد پستانی شیر ساز و بافت چربی قهوه ای

۲- دی هیدروکسی استون فسفات

بافت چربی و عضله

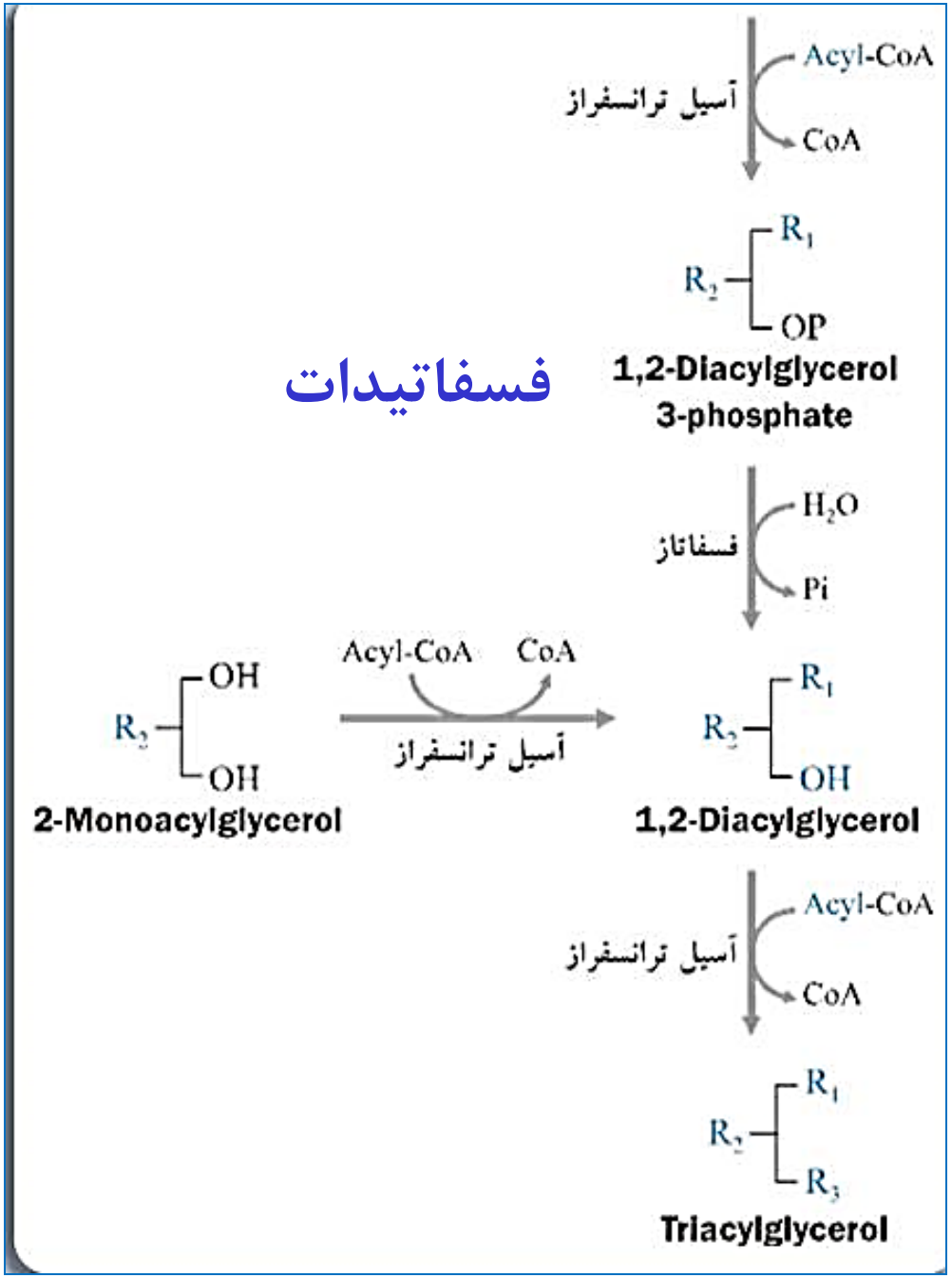
۳- ۲- منو آسیل گلیسرول

روده



لیپوژنز (ادامه)

فسفاتیدات، یک حدواسط در سنتز تری آسیل گلیسرولها و گلیسروفسفولیپیدها در شبکه آندوپلاسمی می باشد.



مسیر اصلی تولید فسفاتیدات با دی هیدروکسی استون شروع می شود زیرا

- **همیشه گلیسرول برای سنتز گلیسرول فسفات در دسترس قرار ندارد**
  - تامین DHAP از مسیر گلیکولیز در حالت سیری
  - و از مسیر گلوکونئوژنز (گلیسرونئوژنز) در گرسنگی

تنظیم لیپوژنز (سنتز تری آسیل گلیسرول)

۱- غیر مستقم از طریق فعال کردن استیل کوآکربوکسیلاز توسط سیترات و انسولین

۲- افزایش گلیسرول سه فسفات (در نتیجه افزایش برداشت گلوکز در حضور انسولین)

۳- هورمونهای استروئیدی با تحریک فسفاتیدات فسفاتاز

تری آسیل گلیسرولها

- (علاوه بر اسیدهای چرب آزاد و استر کلسترولها)

خیلی هیدروفوبیک هستند.

محلول در آب نیستند

مگر اینکه در حضور tensides (دترژنها یا سورفوکتانتها) امولسیفیه شوند و یا در ساختار میسل ها قرار گیرند.



لیپیدها فاز بالایی را تشکیل می دهند

آب

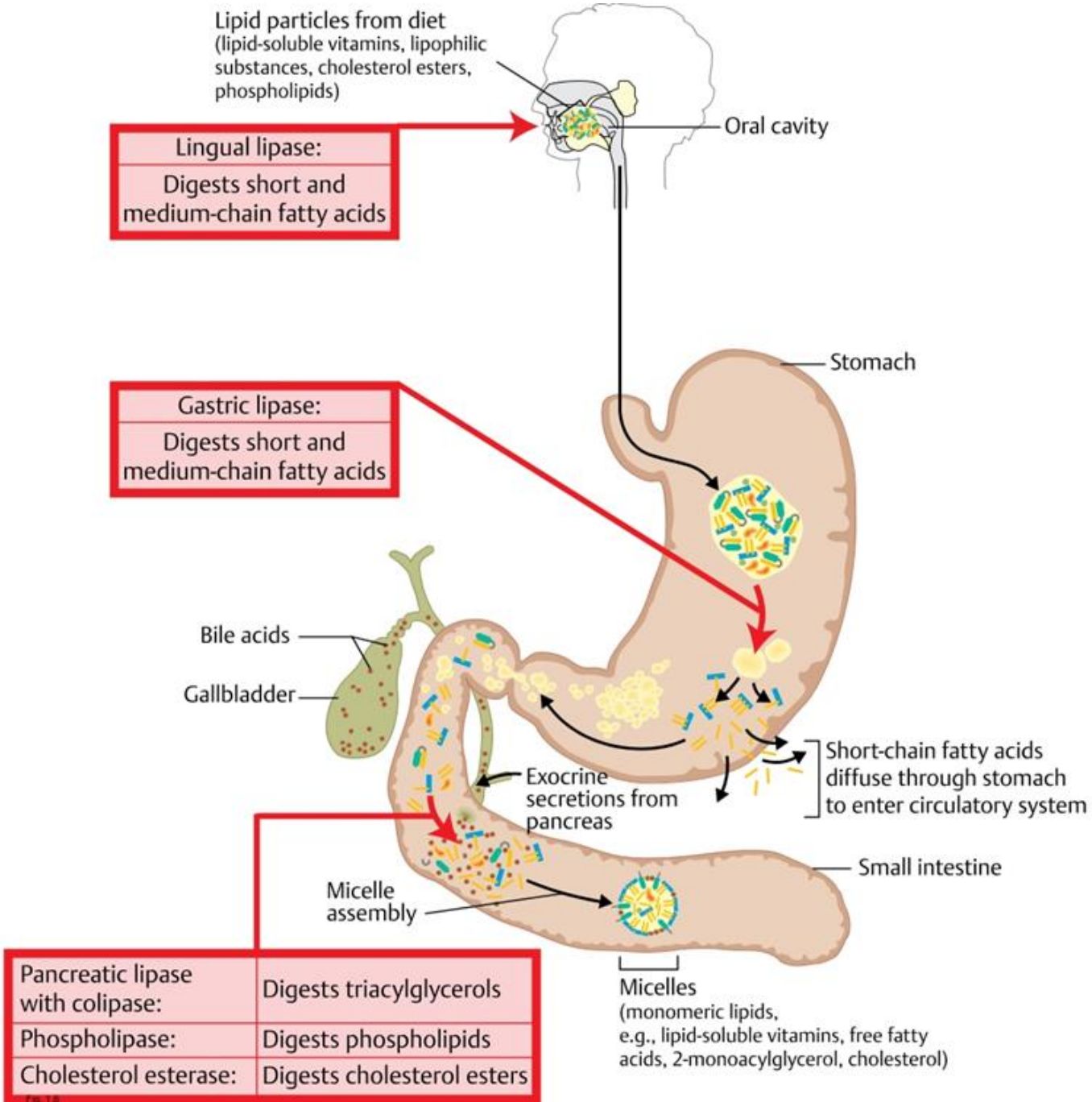
شیر امولسیون تری گلیسریدها در آب می باشد



در روده

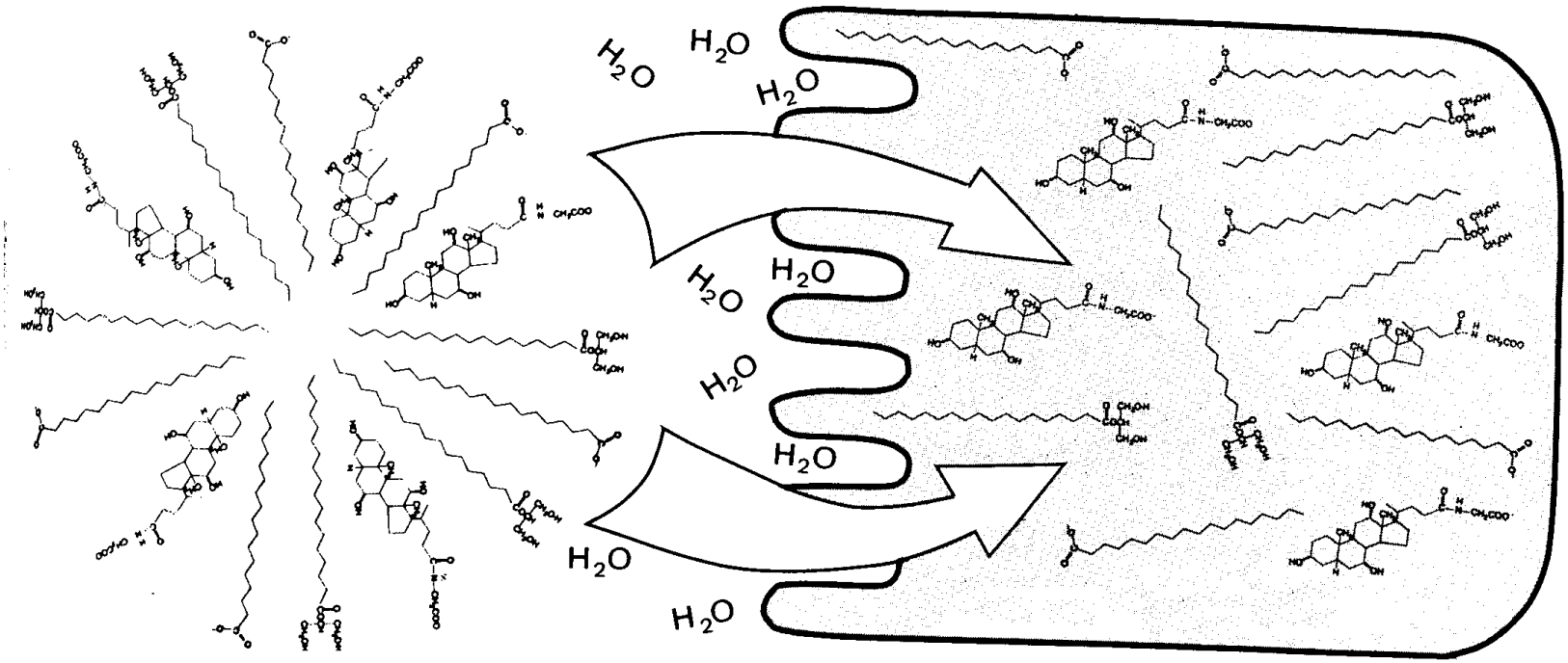
قطرات چربی در حضور **نمکهای صفراوی** امولسیفیه شده و در اثر هضم انجام شده توسط **لیپاز پانکراسی** مخلوطی از میسل ها شکل می گیرد.

جذب لیپیدها: اجزاء میسل ها از هم جدا شده و به صورت جداگانه از طریق سلولهای اپیتلیال (انتروسیت) پوشش داخلی لومن روده صورت می گیرد.


Lipid particles from diet
(lipid-soluble vitamins, lipophilic substances, cholesterol esters, phospholipids)
Oral cavity
Lingual lipase:
Digests short and medium-chain fatty acids
Stomach
Gastric lipase:
Digests short and medium-chain fatty acids
Bile acids
Gallbladder
Exocrine secretions from pancreas
Short-chain fatty acids diffuse through stomach to enter circulatory system
Small intestine
Micelle assembly
Micelles
(monomeric lipids, e.g., lipid-soluble vitamins, free fatty acids, 2-monoacylglycerol, cholesterol)
Pancreatic lipase with colipase: Digests triacylglycerols
Phospholipase: Digests phospholipids
Cholesterol esterase: Digests cholesterol esters

میسل های مخلوط

در کیموس، از اسیدهای چرب، مونو/دی آسیل گلیسرولها، نمکهای صفراوی، فسفولیپیدها و **نمکهای محلول در چربی** تشکیل شده اند. .

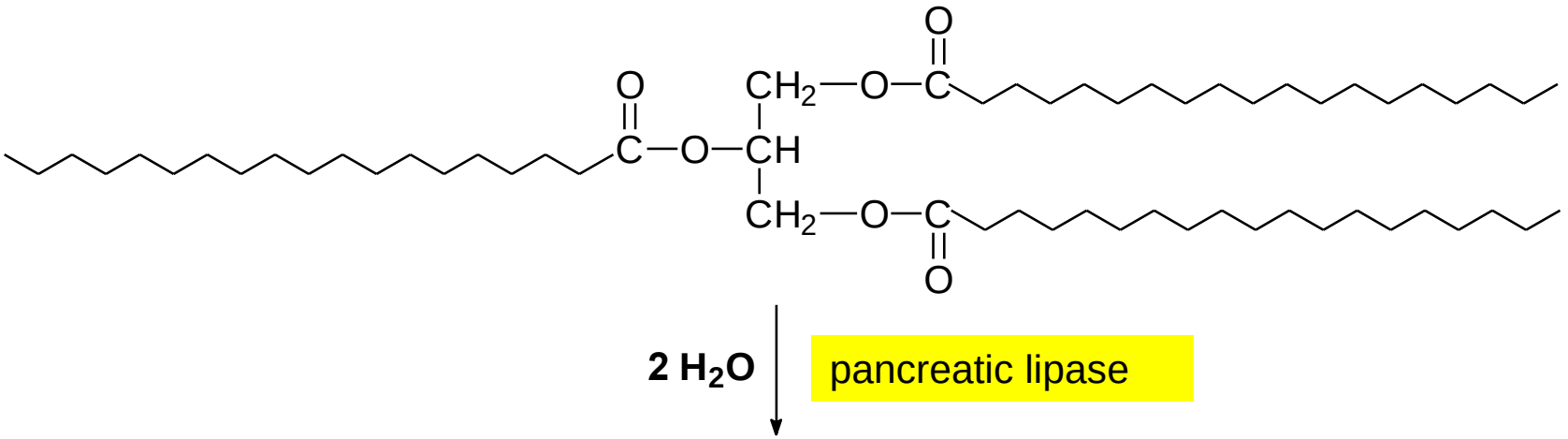


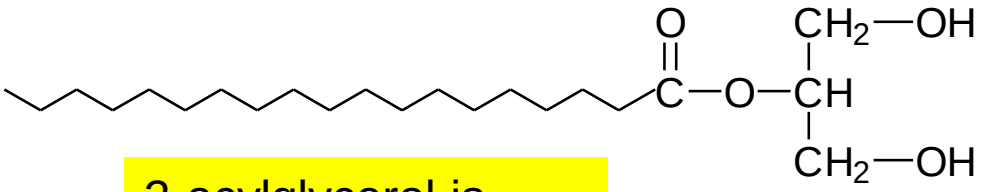
لیپولیز

لیپازها ی موجود در بدن

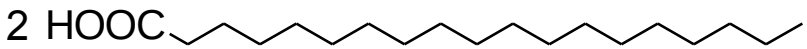
لیپاز	محل فعالیت	فعالیت
لیپاز زبانی	دهان و معده	هیدرولیز پیوند استری sn-3، به خصوص انواع دارای زنجیر کوتاه
لیپاز معده	معده	هیدرولیز پیوند استری sn-3، به خصوص انواع دارای زنجیر کوتاه
لیپاز پانکراس	روده	هیدرولیز پیوند استری sn-1 و sn-3
لیپوپروتئین لیپاز کبدی	کبد	هیدرولیز کامل تری آسیل گلیسرول های لیپوپروتئینی
لیپوپروتئین لیپاز	مویرگهای بافتی	هیدرولیز کامل تری آسیل گلیسرو ل های لیپوپروتئینی
لیپاز حساس به هورمون	بافت چربی	هیدرولیز کامل تری آسیل گلیسرول ها

هیدرولیز لیپیدها با لیپاز پانکراسی





2-acylglycerol is
non-ionic surfactant



free FA dissociates
and makes anionic surfactant

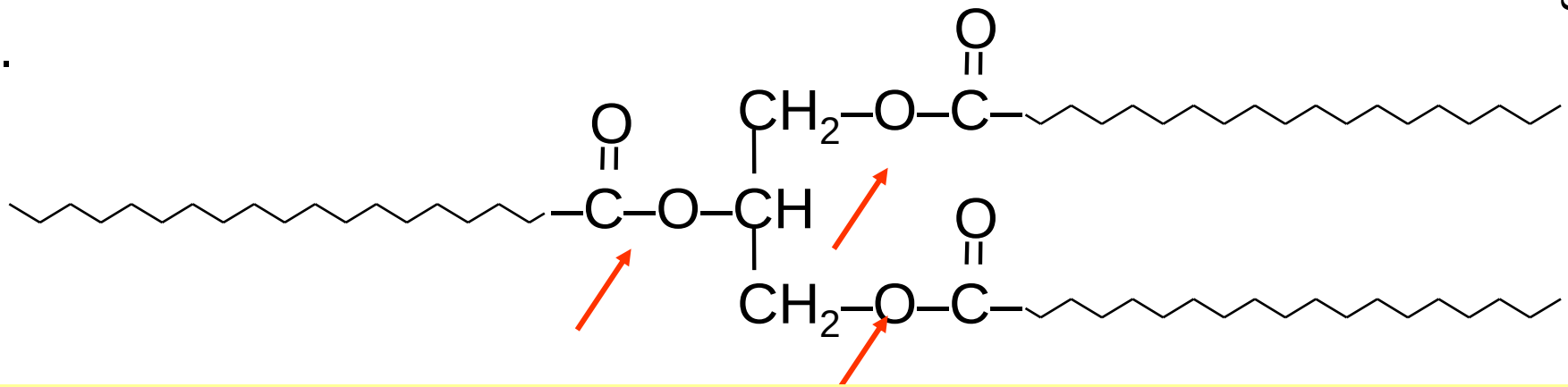


pH of pancreatic juice 7.5-8.8

متابولیسم تری آسیل گلیسرول

لیپازها

آنزیمهایی که **هیدرولیز پیوندهای استری** را کاتالیز کرده و بنابراین اسیدهای چرب را آزاد می کنند.



لیپازهای خارج سلولی

لیپاز پانکراسی به داخل دئودنوم ترشح می شود.

لیپوپروتئین لیپاز بر سطح پوشش اندوتلیوم مویرگها قرار دارد.

لیپازهای داخل سلولی

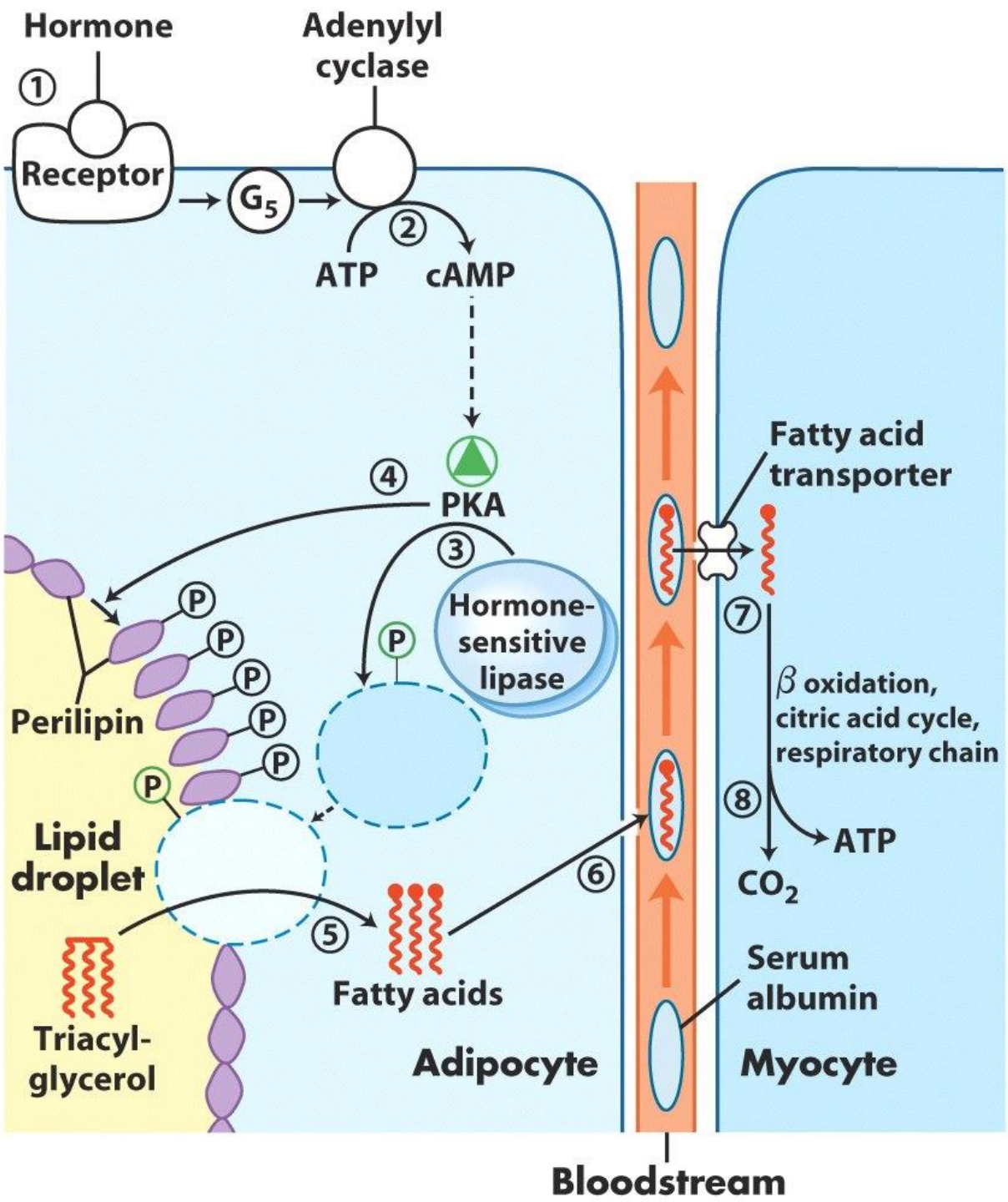
لیپاز حساس به هورمون آدیپوسیت ها که باعث هضم ذخایر لیپیدی و ورود اسیدهای چرب به داخل گردش خون می شود.

لیپاز لیزوزومی

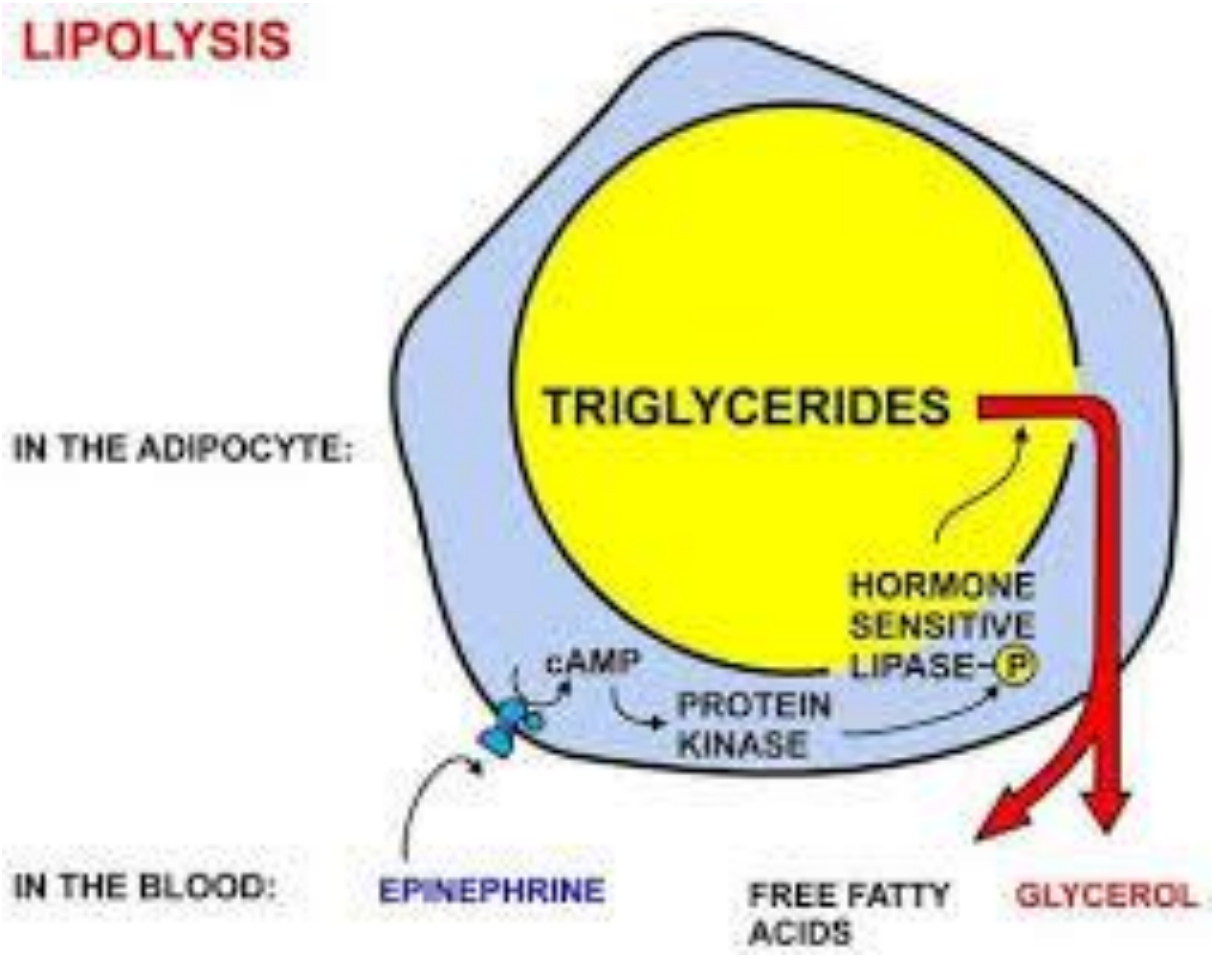
تنظیم لیپولیز

از طریق

لیپاز حساس به هورمون و پری لیپین



لیپولیز در سلولهای آدیپوسیت



بافت چربی فاقد آنزیم گلیسرول کیناز می باشد

تنظیم لیپولیز

فسفریلاسیون لیپاز حساس به هورمون و پری لیپین

تحریک با

گلوکاگون، هورمون رشد، اپی نفرین، ACTH، MSH(هورمون محرک ملانوسیتی) TSH و وازوپرسین

مهار با

انسولین، PGE1 و اسیدنیکوتینیک

بخش سوم

بخش سوم اکسیداسیون اسیدهای چرب

اکسیداسیون اسیدهای چرب

راه اصلی تامین انرژی بدن در شرایط هوازی و فعالیت های طولانی مدت شامل:

- **α-اکسیداسیون**

  پراکسی زوم

- **β- اکسیداسیون** **(مسیر اصلی اکسیداسیون)**

  میتوکندری، پراکسی زوم

- **ω-اکسیداسیون**

  شبکه اندوپلاسمی

تجزیه اسید چرب: بتااکسیداسیون

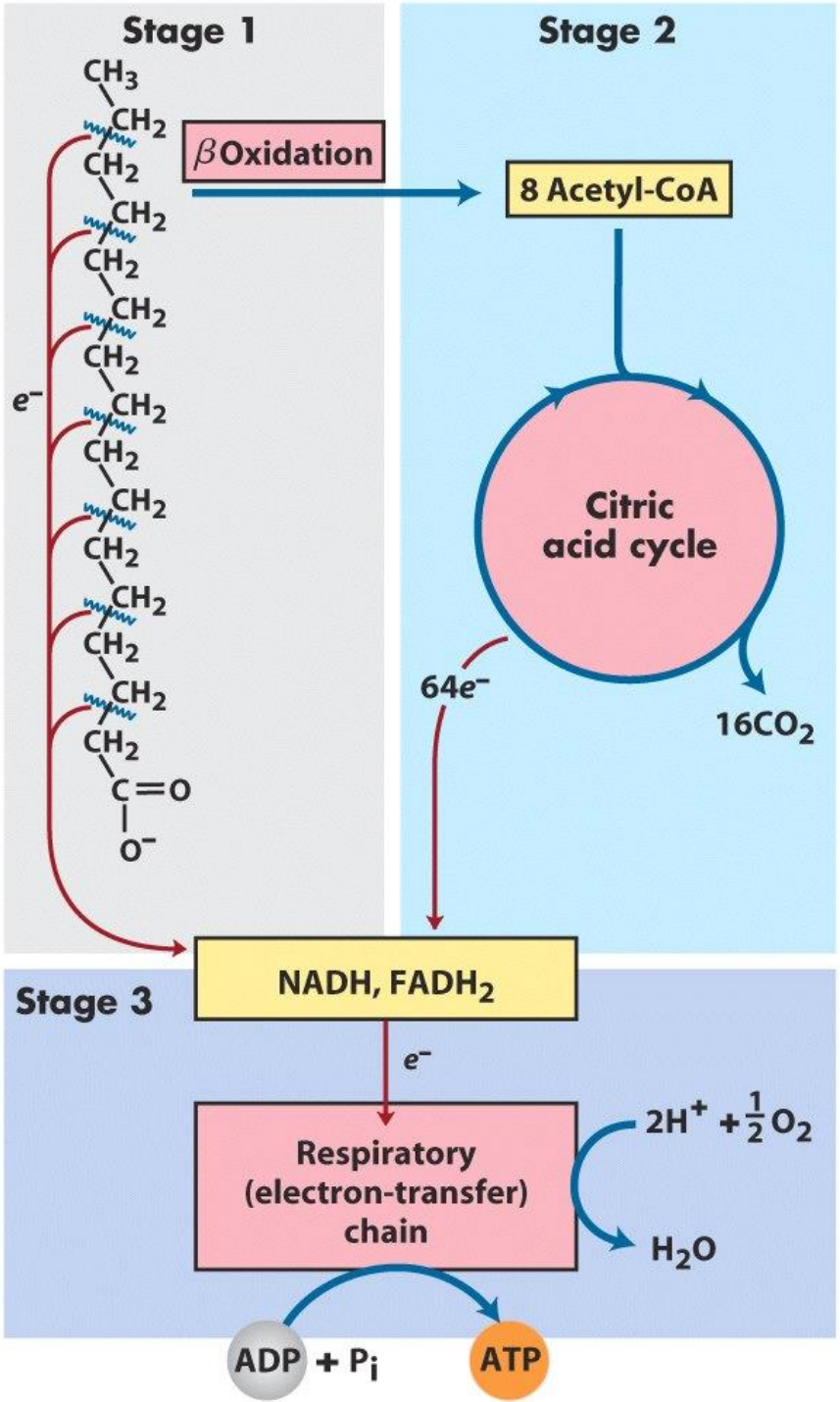
اسیدهای چرب به عنوان **منبع انرژی اکثر سلولها** عمل می کند.

(به جز سیستم عصبی و سلولهای قرمز خون)

اسیدهای چرب به طرق زیر برای بافتها فراهم می شود:

- از ذرات لیپوپروتئینی بعد از اینکه تری آسیل گلیسرولها توسط لیپوپروتئین لیپاز هیدرولیز شدند.
- یا آزاد شدن اسیدهای چرب در اثر عمل هورمونها بر ذخایر چربی در بافت چربی (اسیدهای چرب در گردش خون متصل به آلبومین می باشند)

جایگاه: ماتریکس میتوکندری



تجزیه آسیل کوآ به استیل کوآ

مصرف اسیدها چرب در سلولها نیاز به سه مرحله پردازش دارد:

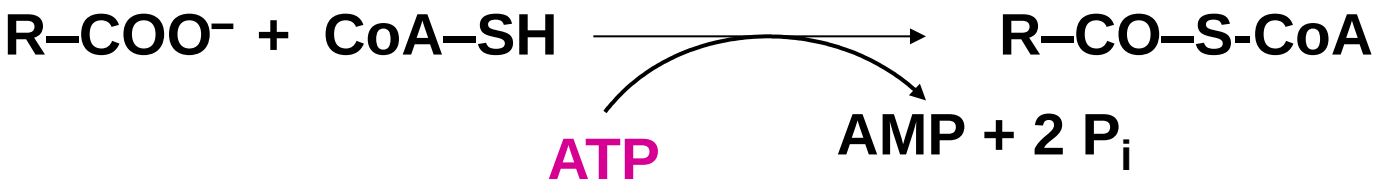
۱- **فعال شدن اسید چرب با اتصال به کوآنزیم آ**

۲- **انتقال آسیل کوآ به ماتریکس میتوکندری**

۳- **بتا اکسیداسیون آسیل کوآ** به استیل کوآ در ماتریکس میتوکندری
(استیل کوآ وارد چرخه کربس می شود)

۱- فعال شدن اسید چرب: سنتز آسیل کوآ

سنتز تیواستر آسیل کوآ با انرژی بالا توسط **آسیل کوآ سنتتاز** کاتالیز می شود.



آسیل کوآ سنتتاز بر روی **غشاء بیرونی میتوکندری** قرار گرفته است.

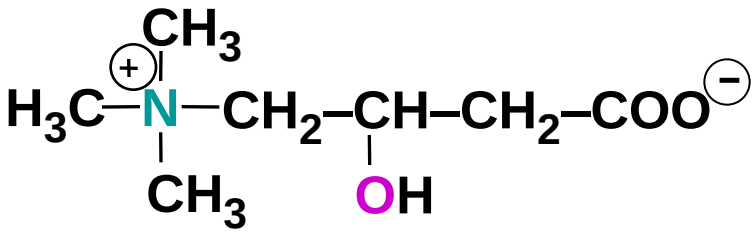
معادل دو مولکول ATP مصرف می شود زیرا واکنش با هیدرولیز دی فسفات غیر آلی غیرقابل برگشت می شود.

۲- کارنیتین اسیدهای چرب بلند فعال **بلند زنجیر** را به داخل ماتریکس میتوکندری حمل می کند.

آسیل کوآ خودش نمی تواند از غشاء داخلی میتوکندری عبور کند، به جاش گروههای آسیل به **کارنیتین** منتقل شده، به صورت آسیل کارنیتین از غشاء عبور می کند. در ماتریکس میتوکندری در روندی عکس گروه آسیل به کوآ منتقل می شود

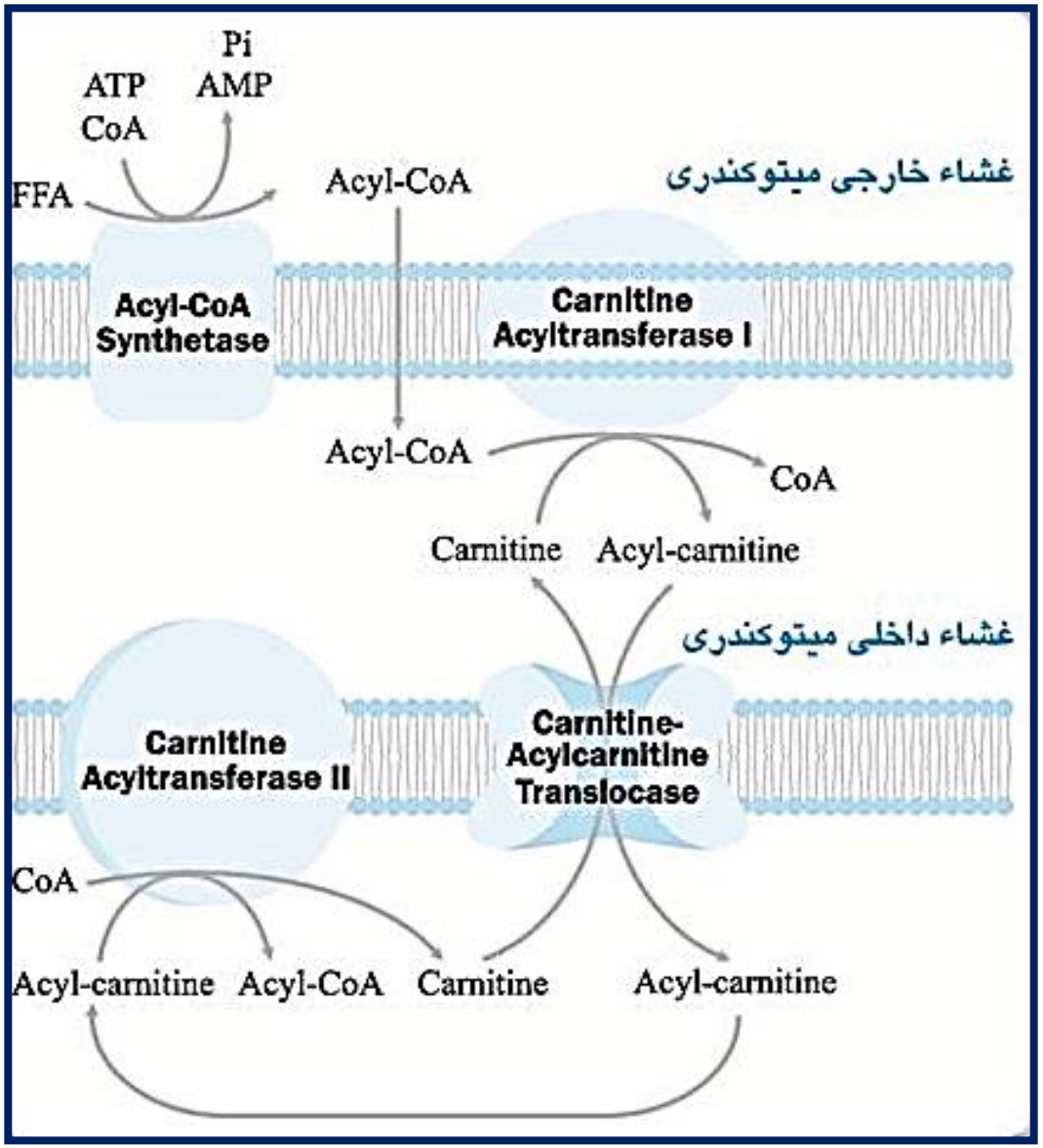
آسیل کوآهای کوتاه زنجیر (۴-۱۰ کربن) به راحتی از غشاء داخل میتوکندری عبور می کنند و شاتل کارنیتین نیاز ندارند.

Carnitine

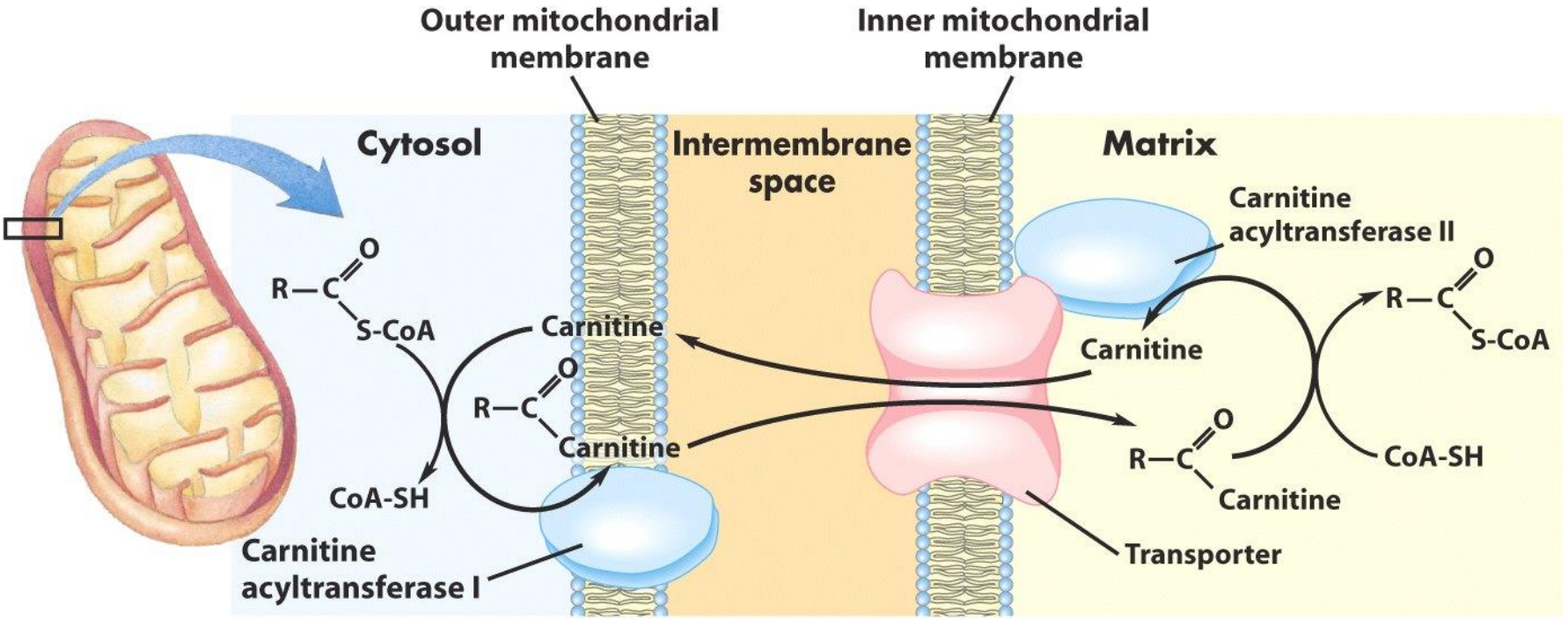


Trimethyl(2-hydroxy-3-carboxypropyl)ammonium

انتقال اسید چرب (بالای ۱۲ کربن) به داخل میتوکندری
شاتل کارنیتین



انتقال اسید چرب (بالای ۱۲ کربن) به داخل میتوکندری
شاتل کارنیتین



۳– بتا اکسیداسیون اسید چرب

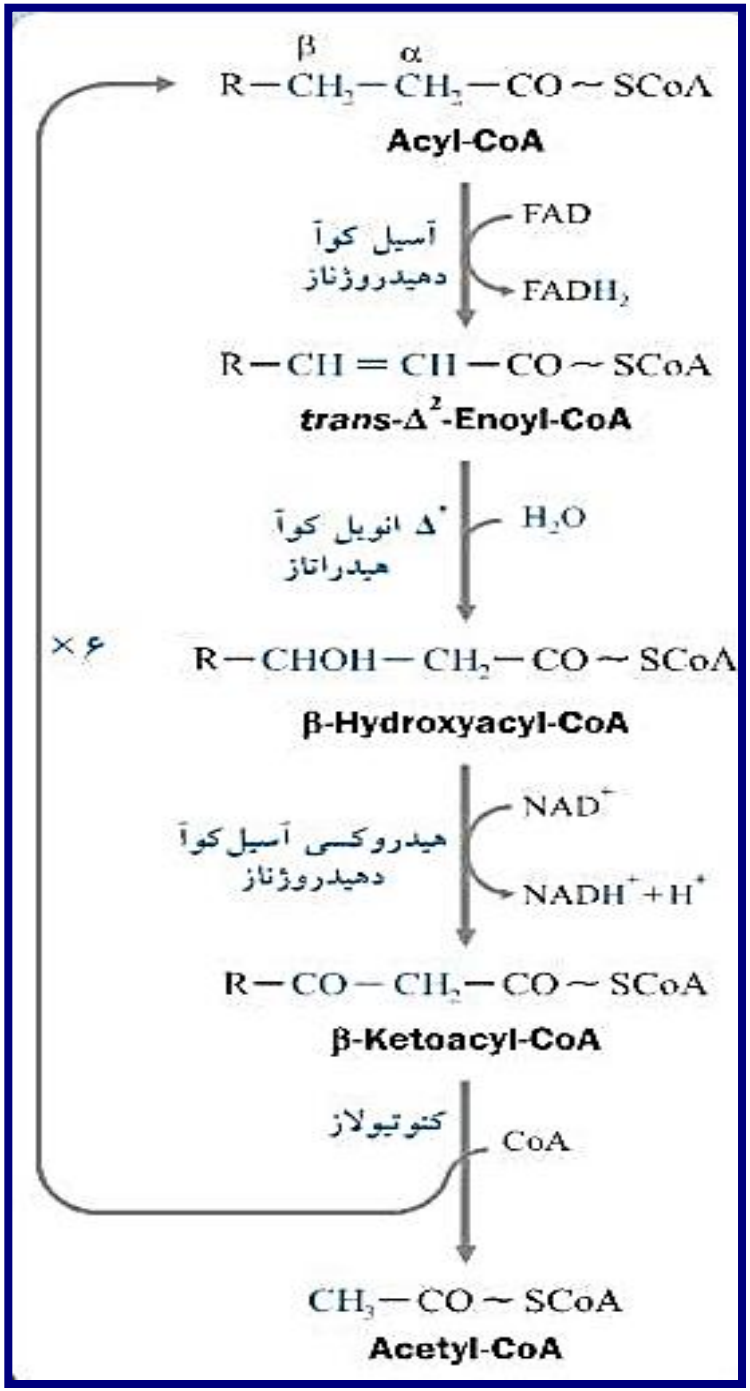
آسیل کوآها در ماتریکس میتوکندری با تکرار چهار واکنش تخریب می شوند.

- **دهیدروژناسیون با FAD**
- **هیدراسیون**
- **دومین دهیدروژناسیون با NAD^+**
- **تیولیز با کوآ**

در نتیجه این واکنشها زنجیره فتی آسیل به اندازه دو اتم کربن کوتاه شده و

$FADH_2$، $NADH+H^+$ و استیل کوآ تولید می شود.

مجموعه این واکنشها مسیر بتا اکسیداسیون نامیده می شود زیرا اکسیداسیون روی **کربن بتا** اتفاق می افتد.



بتا-اکسیداسیون در داخل میتوکندری:

چهار نوع آسیل-کوآ دهیدروژناز:

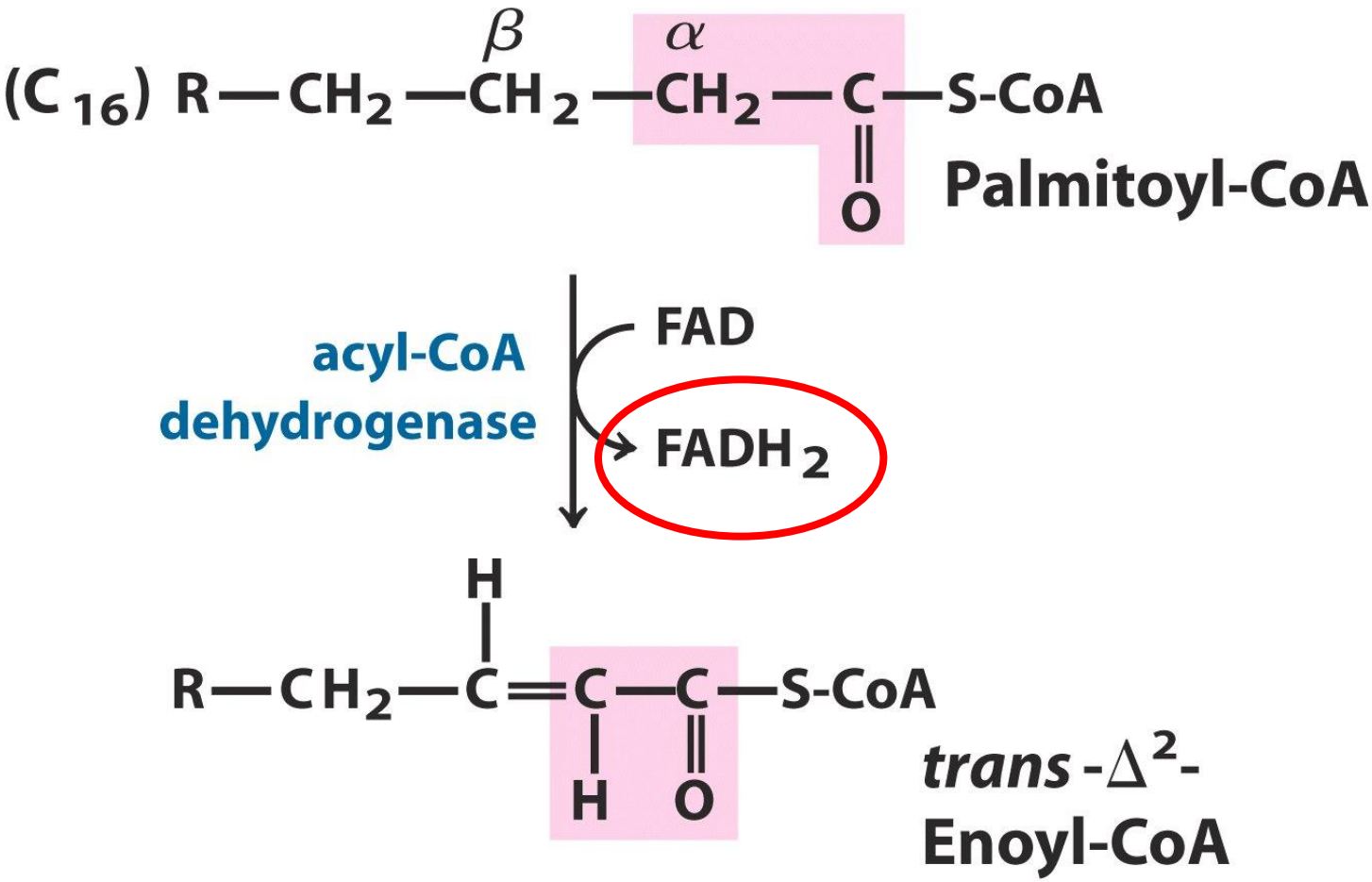
اثر بر زنجیر کوتاه (۴ تا ۸ کربن)

اثر بر زنجیر متوسط (۴ تا ۱۴ کربن)

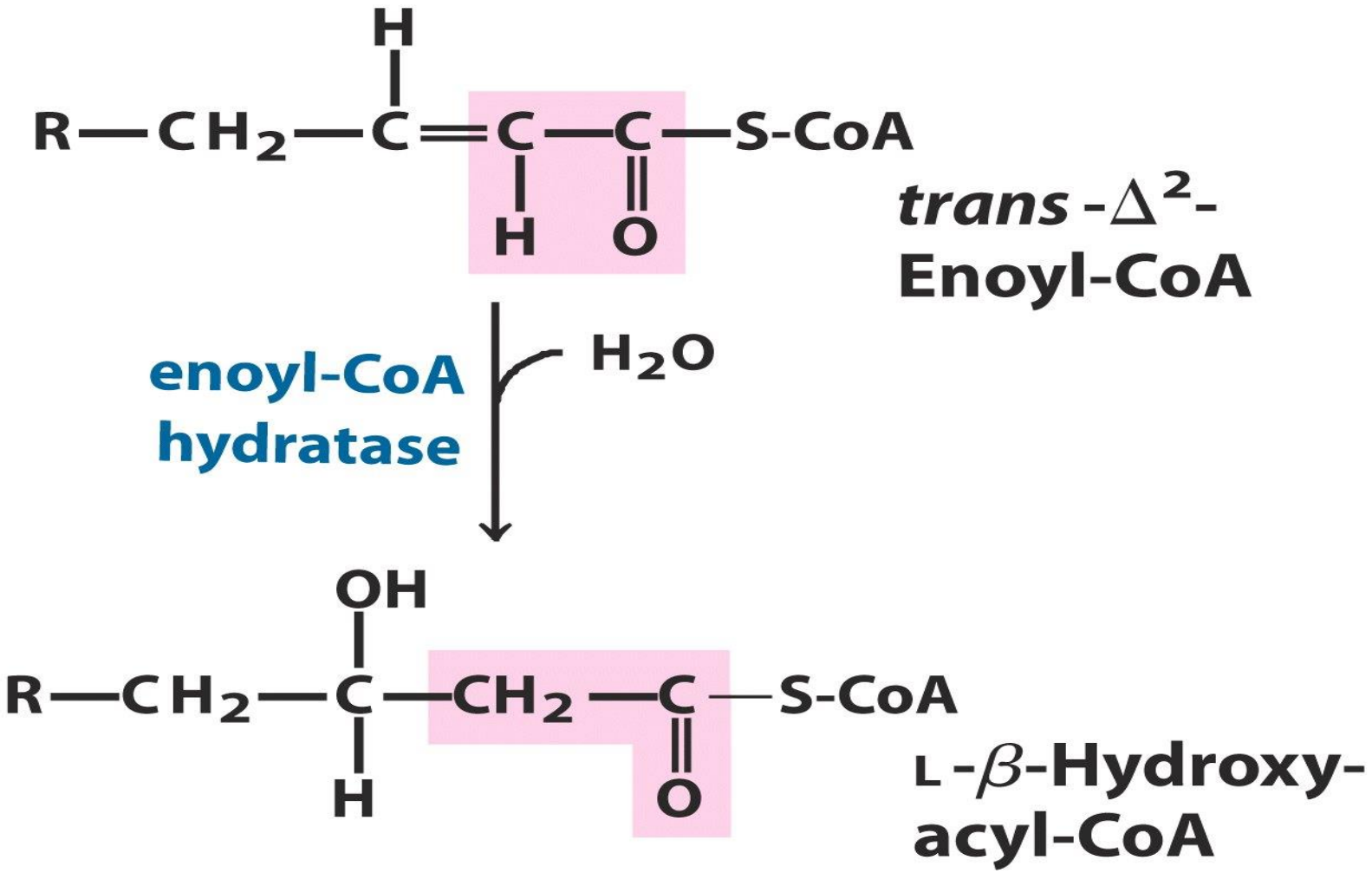
اثر بر زنجیر بلند (۱۲ تا ۱۸ کربن)

اثر بر اسیدهای چرب شاخه دار

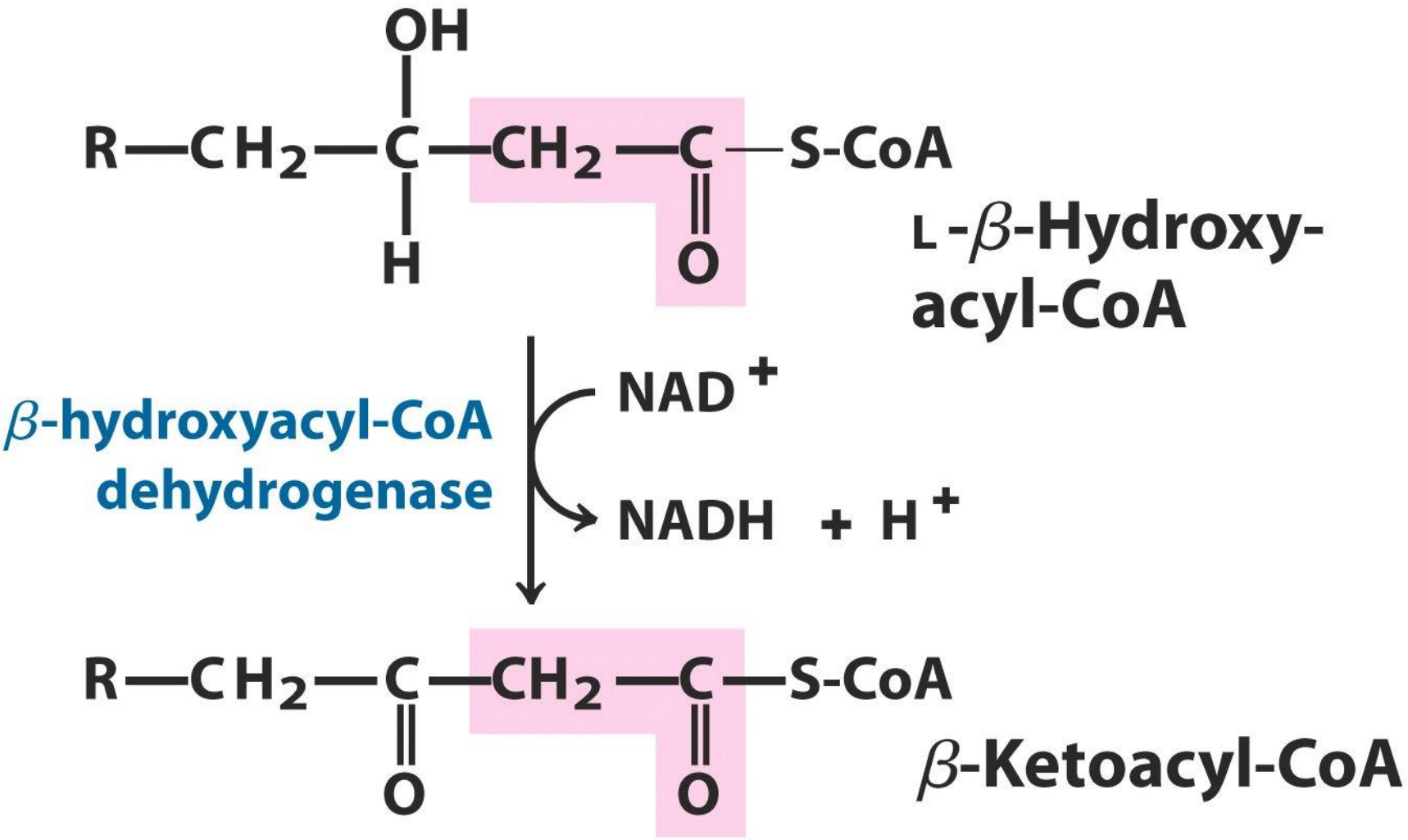
اولین دهیدروژناسیون توسط آسیل کوآ دهیدروژناز



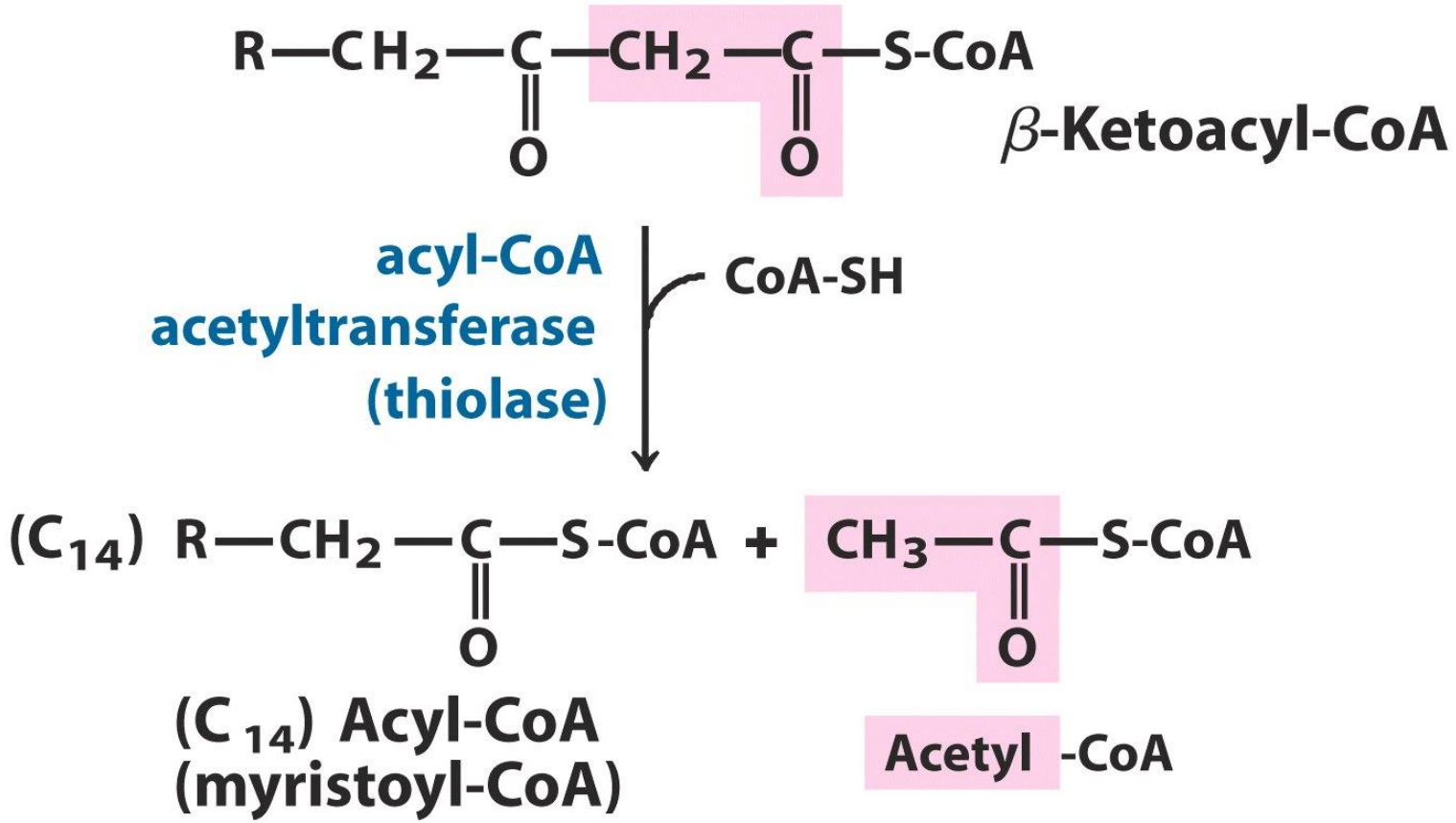
هیدراسیون پیوند دوگانه بین C2 و C3

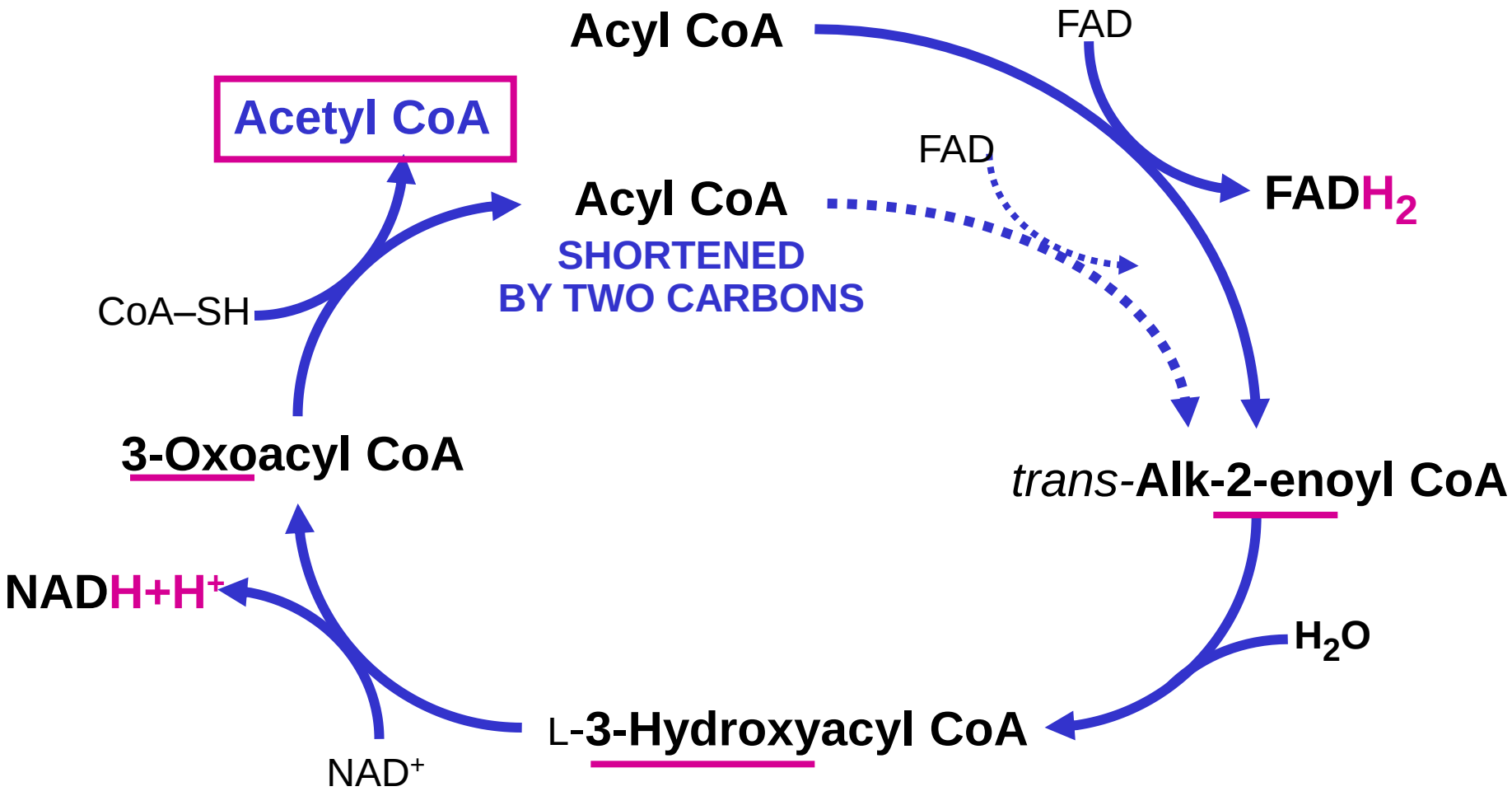


دومین مرحله اکسیداتیو (دهیدروژناسیون)



مرحله نهایی: تیولیز ۳-اکسوآسیل کوآ توسط تیولاز




Acyl CoA
FAD
FADH2
Acetyl CoA
FAD
Acyl CoA
SHORTENED
BY TWO CARBONS
CoA–SH
3-Oxoacyl CoA
trans-Alk-2-enoyl CoA
NADH+H+
H2O
L-3-Hydroxyacyl CoA
NAD+

مقایسه سنتز و بتا اکسیداسیون اسیدها چرب

ویژگی	بتا اکسیداسیون اسید چرب	سنتز اسید چرب
جایگاه	میتوکندری	سیتوپلاسیم
حامل اسیل چرب	CoA	ACP
شکل دهنده یا آزاد شونده واحدهای دو کربنه	استیل کوآ	مالونیل کوآ
کوفاکتورهای شرکت کننده	NAD^+, FAD	NADPH
سازمان دهی آنزیمها	مجزا	کمپلکس/دیمر
هورمون محرک	گلوکاگون	انسولین

بازده انرژی بتااکسیداسیون پالمیتات

– به ۸ استیل کوآ

Palmitoyl CoA + 7 FAD + 7 NAD^+ + 7 H_2O + 7 CoA ⟶

⟶ **8 acetyl CoA** + **7 $FADH_2$** + **7 NADH + 7 H^+**

14 ATP + 21 ATP – 2 ATP (activation of palmitate)

– and eight acetyl CoA in the citrate cycle

8 × 12 ATP = 96 ATP

Harper calculates with new data of R.CH.

Net yield of complete palmitate oxidation to CO_2

14 ATP + 21 ATP – 2 ATP + 96 ATP = **129 ATP/palmitate**

بازده خالص تجزیه هوازی گلوکز:

38 mol ATP / mol glucose (*M* = 180 g / mol; 6 mol C),

i.e. 0.21 mol ATP / g glucose for practical usage

6.3 mol ATP / mol C.

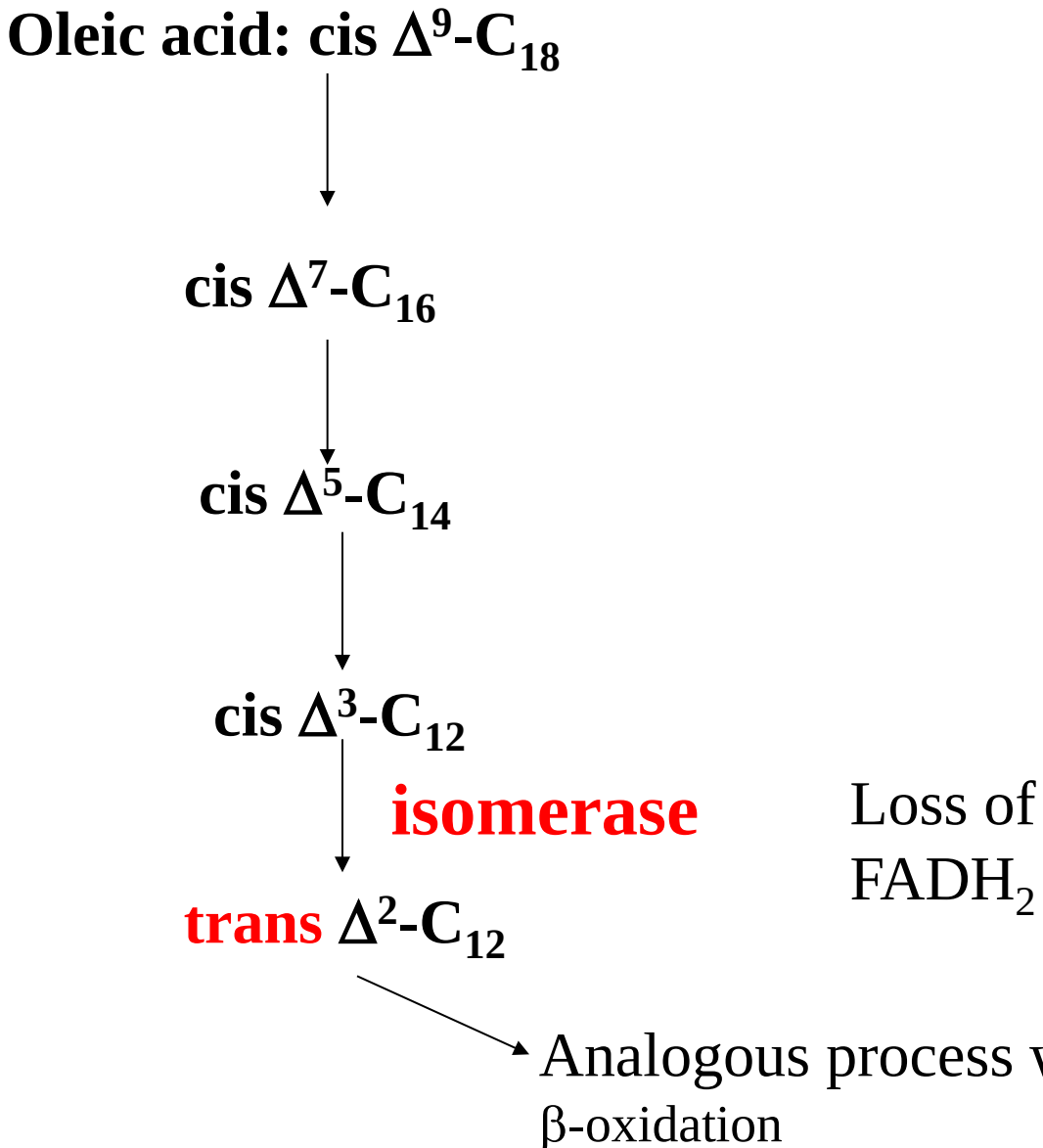
بازده خالص اکسیداسیون کامل **پالمیتات:**

129 mol ATP / mol palmitate (*M* = 256 g / mol; 16 mol C),

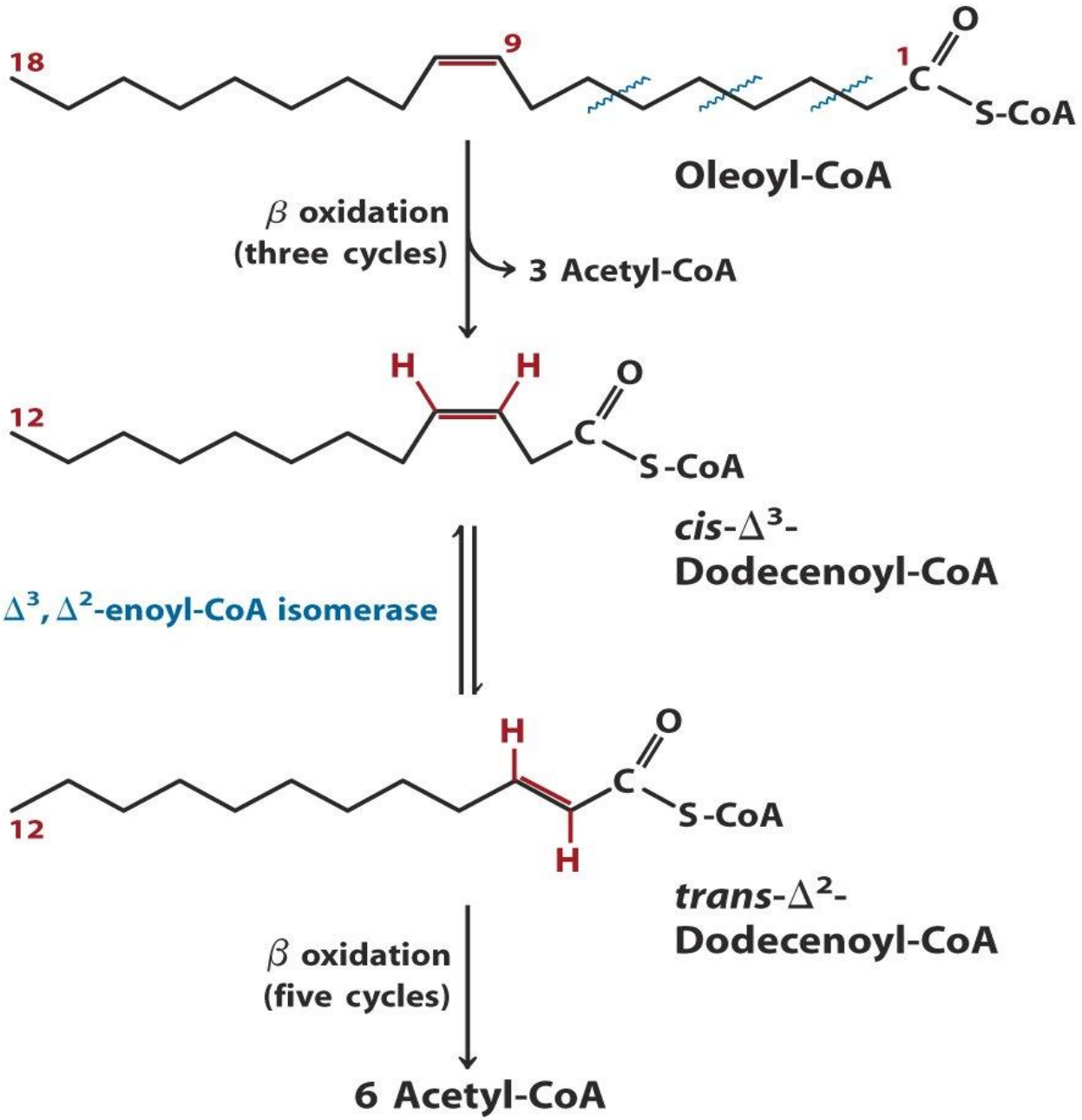
i.e. 0.50 mol ATP / g palmitate, or

8.1 mol ATP / mol C.

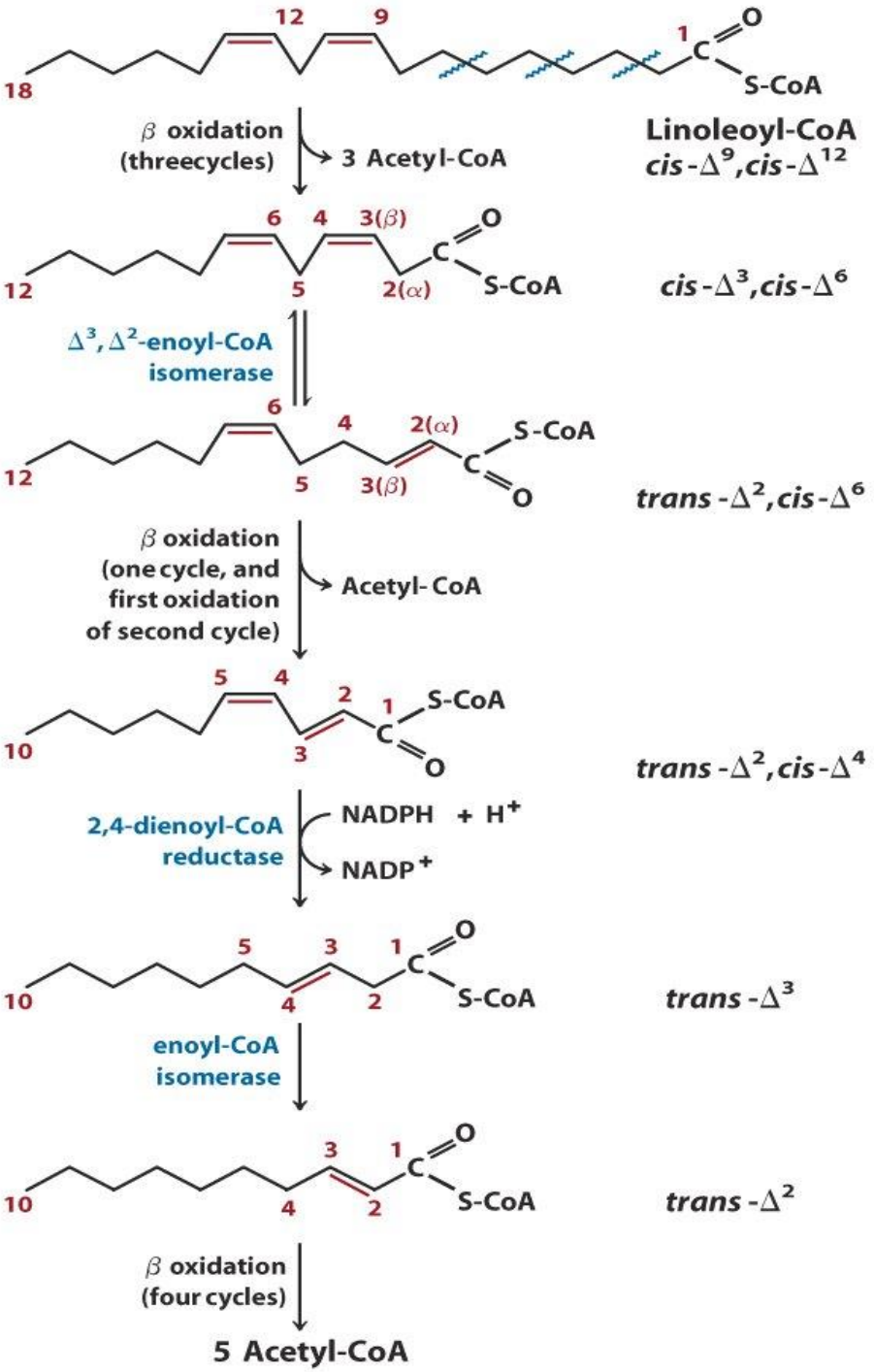
اکسیداسیون اسید چرب غیر اشباع



بتا اکسیداسیون اسید چرب با یک پیوند دوگانه (اولئیل کوآ)

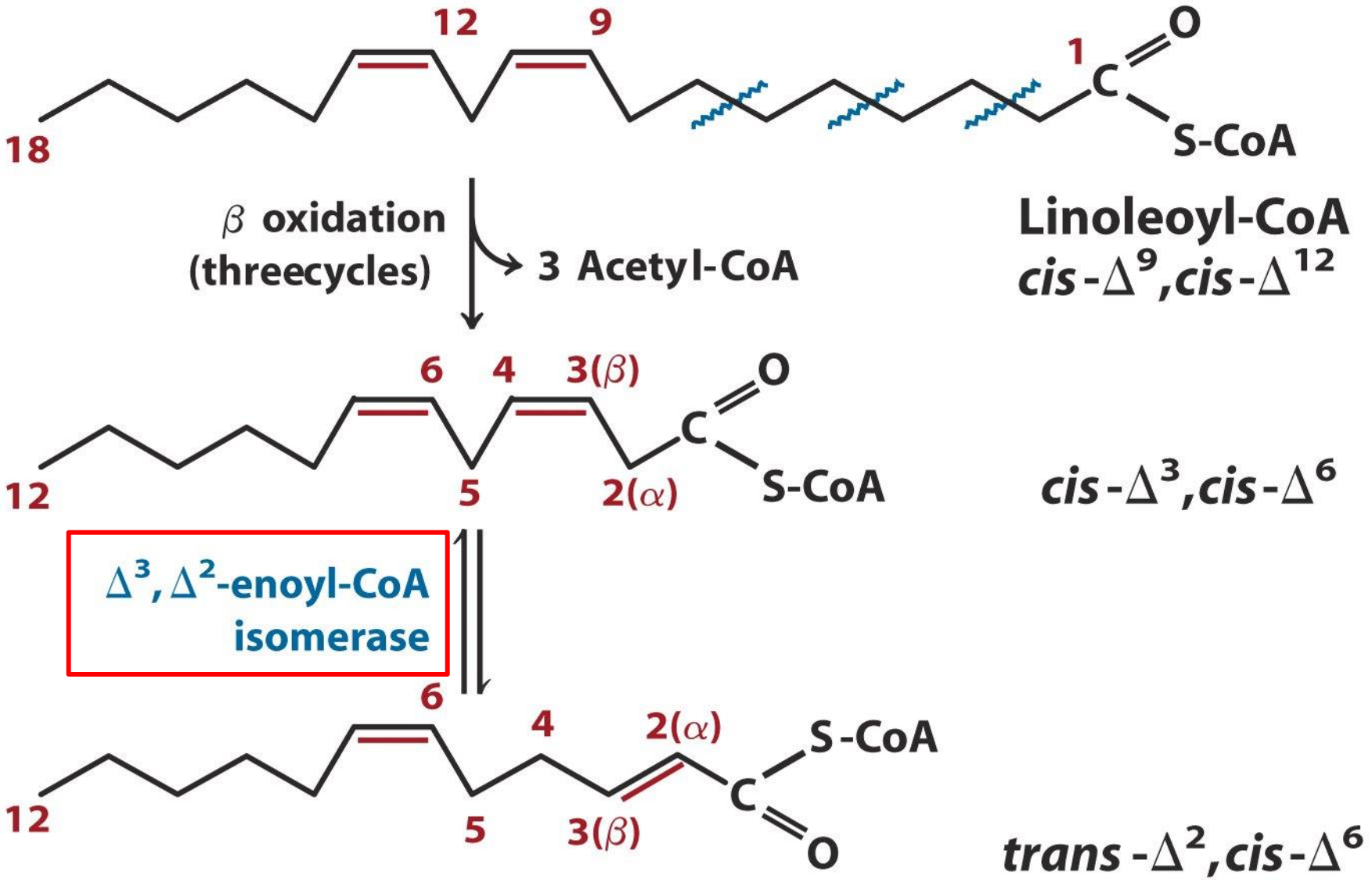


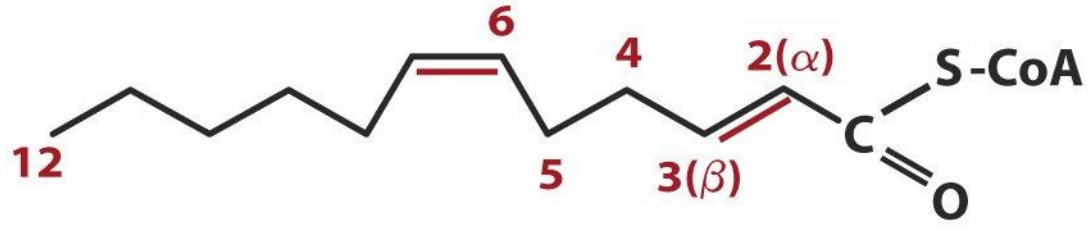
لینولئیل کوآ
Cis-Δ^9, cis Δ^{12}



بتا اکسیداسیون اسید چرب با چند پیوند دوگانه

لینولئیل کوآ (Cis-Δ^9, cis Δ^{12})

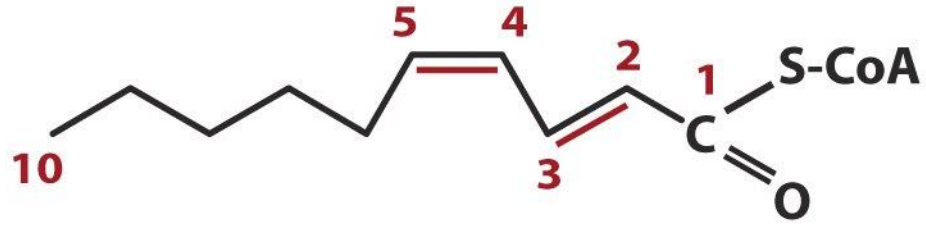




trans -Δ^2, *cis* -Δ^6

β oxidation
(one cycle, and
first oxidation
of second cycle)

Acetyl- CoA



trans -Δ^2, *cis* -Δ^4

2,4-dienoyl-CoA
reductase

NADPH + H^+

$NADP^+$

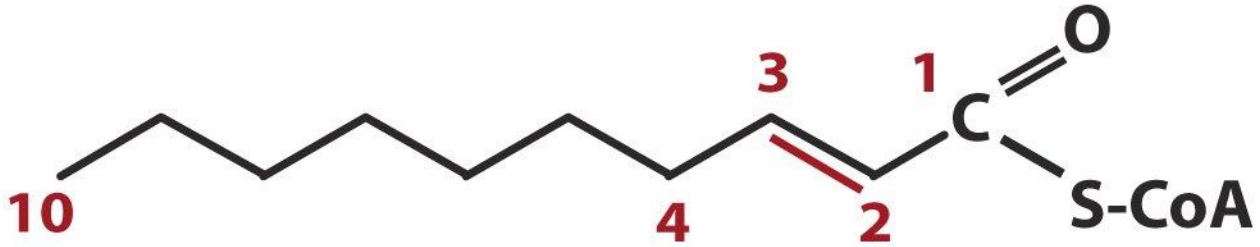


trans -Δ^3



trans -Δ^3

enoyl-CoA
isomerase



trans -Δ^2

β oxidation
(four cycles)

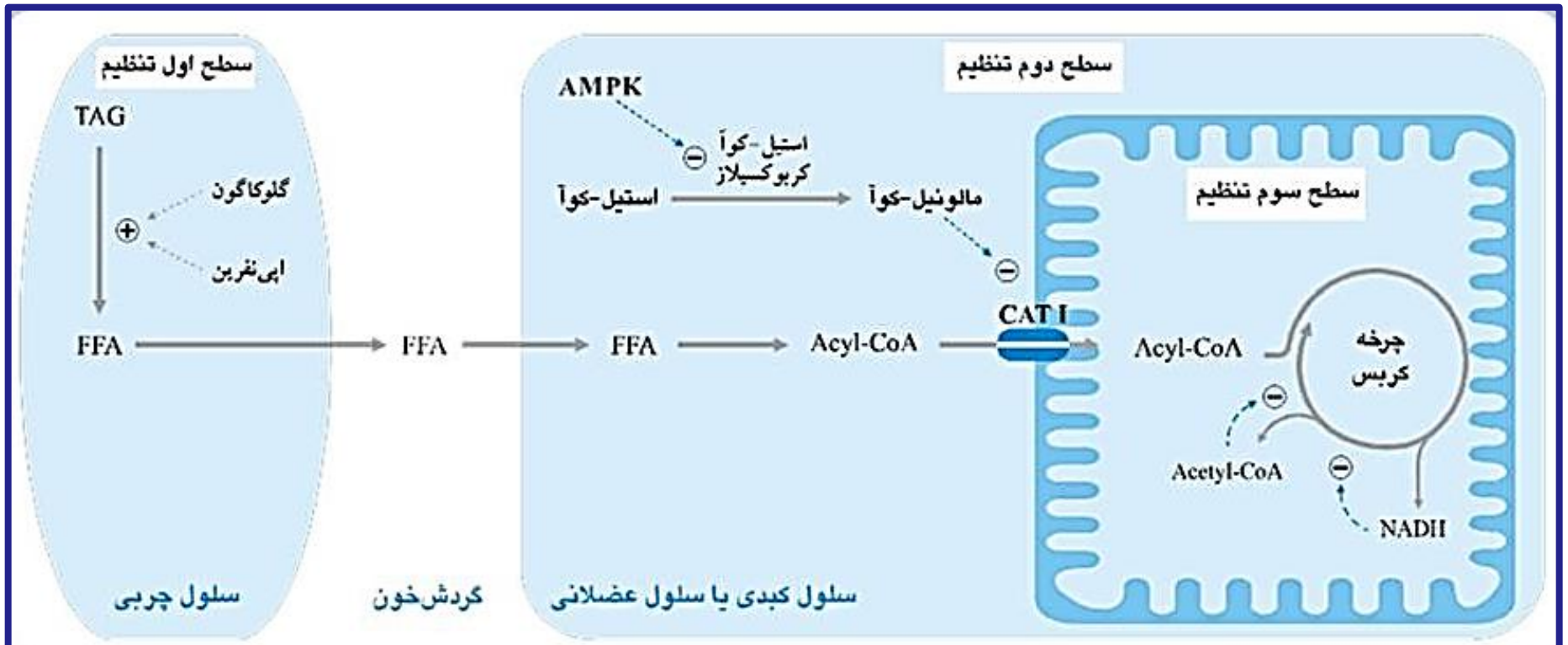
5 Acetyl-CoA

سطوح تنظیم بتا اکسیداسیون

سطح اول: **گلوکاگون و اپی نفرین** با فسفریلاسیون لیپاز حساس به هورمون سبب **لیپولیز** می شوند

سطح دوم: **کارنیتین آسیل ترانسفراز ۱**: در هنگام سنتز اسید چرب **مالونیل کوآ** این آنزیم را مهار می کند

سطح سوم: **NADH** و **استیل کوآ** باعث مهار به ترتیب **۳-هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز و تیولاز** می شود.



ناهنجاری های β-اکسیداسیون اسیدهای چرب

(همراه با اختلالات عضلانی و هیپوگلیسمی غیرکتوتیک)

- **نقص در انتقال به داخل میتوکندری**
  - کمبود کارنی تین، CAT1 یا ترانس لوکاز
- **کمبود دهیدروژناز آسیل-کوآهای زنجیر متوسط**
- **کمبود دهیدروزناز ۳- هیدروکسی آسیل-کوآ زنجیر بلند**

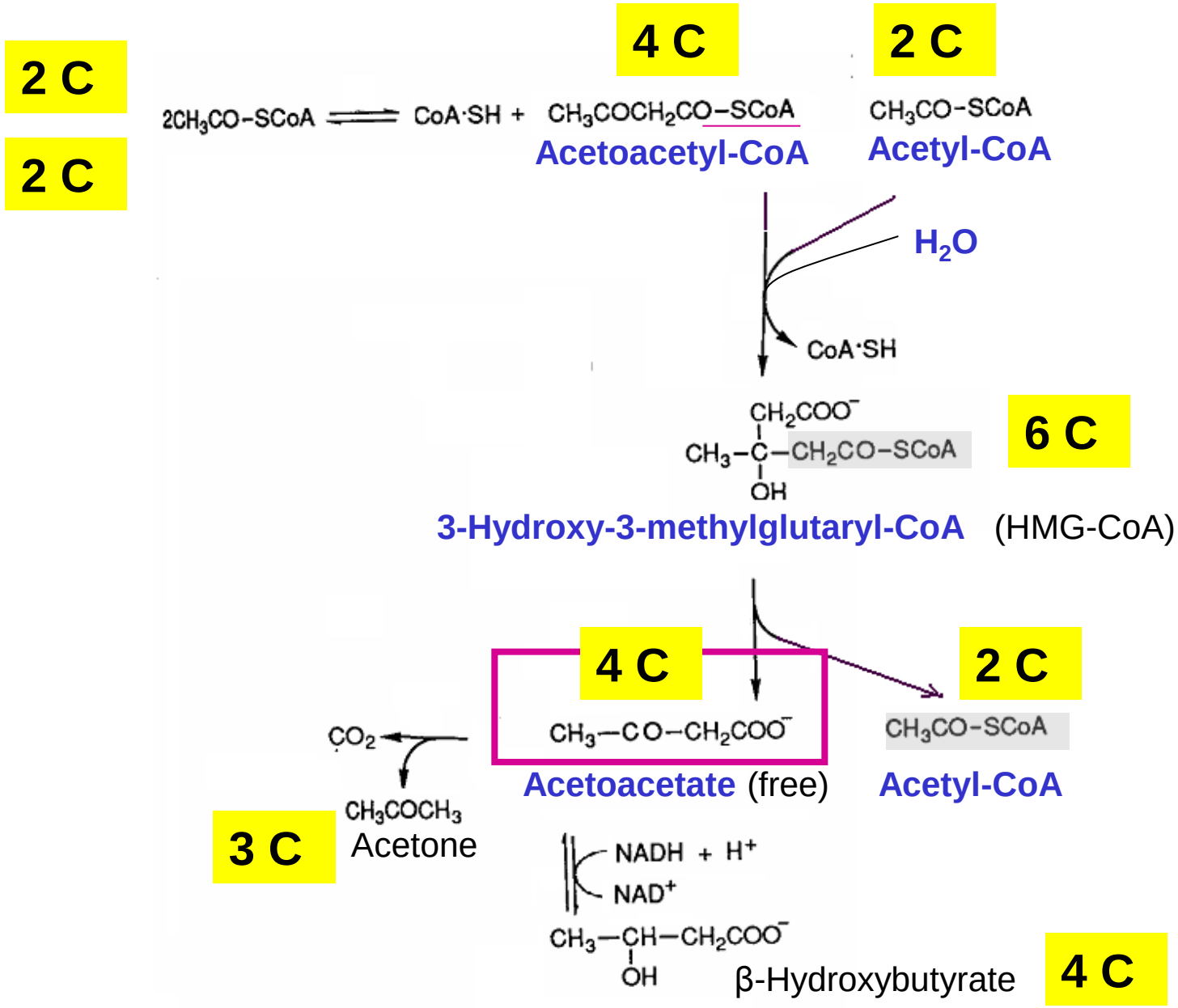
قسمت چهارم

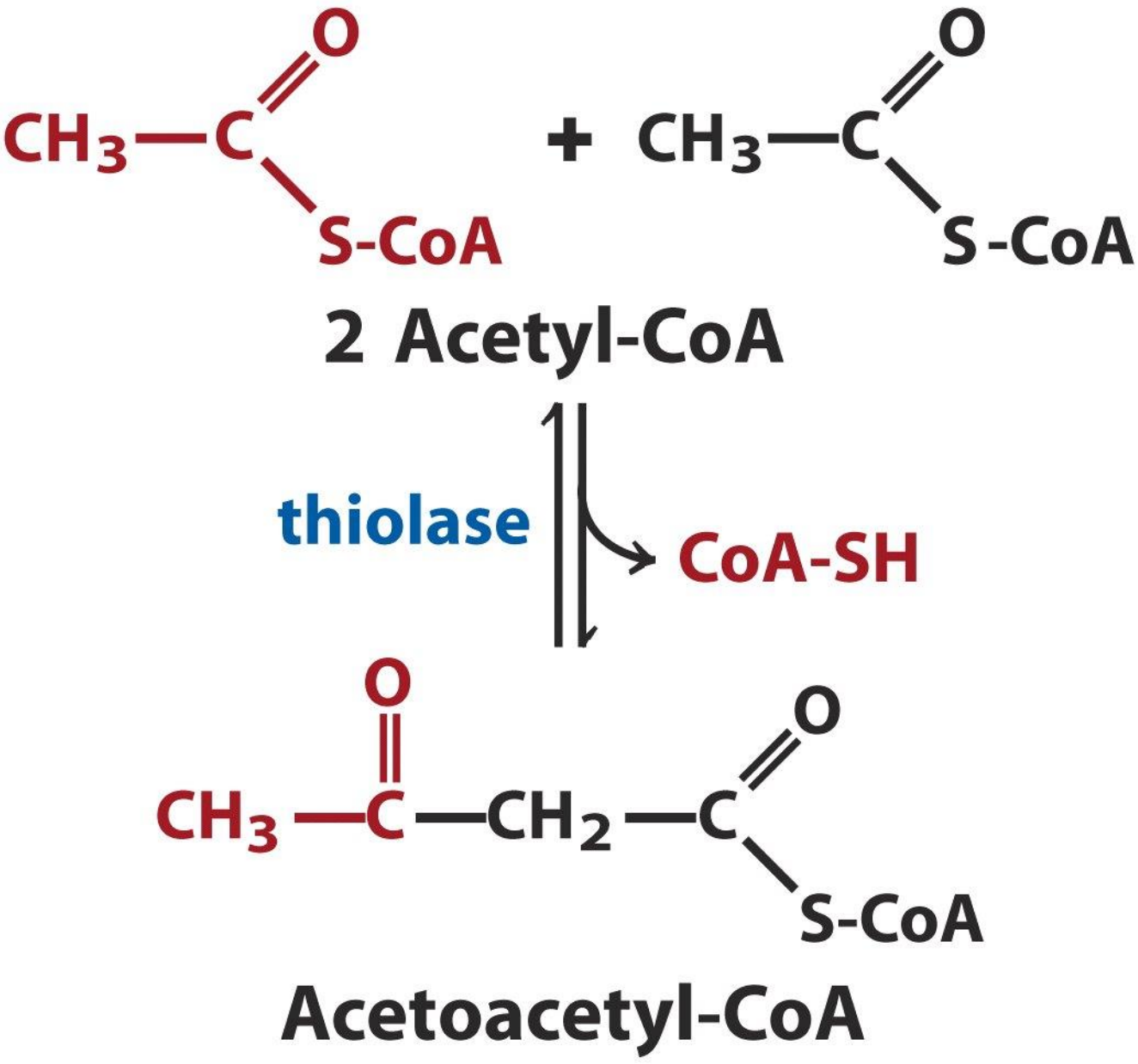
متابولیسم اجسام کتونی

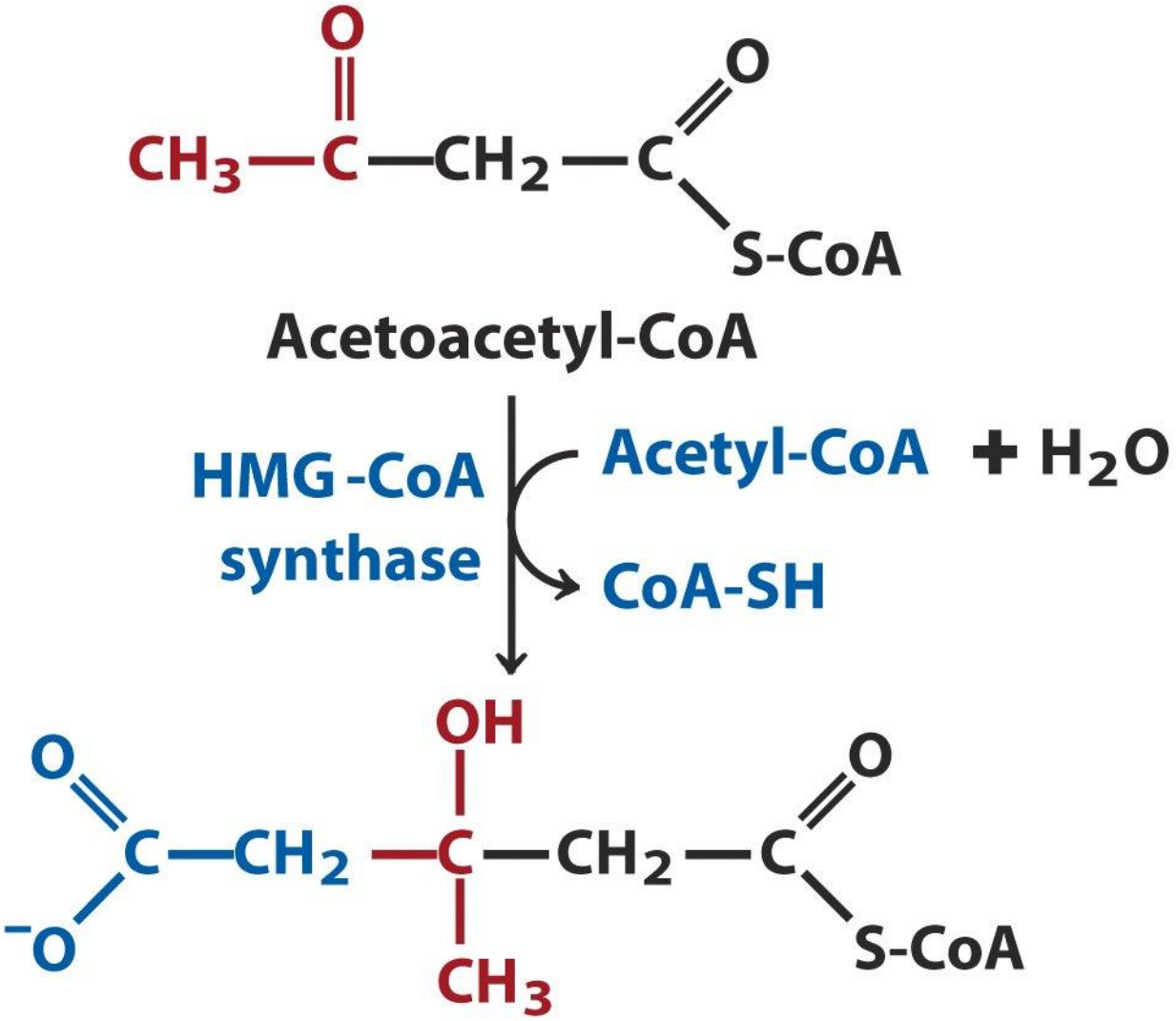
اجسام کتونی

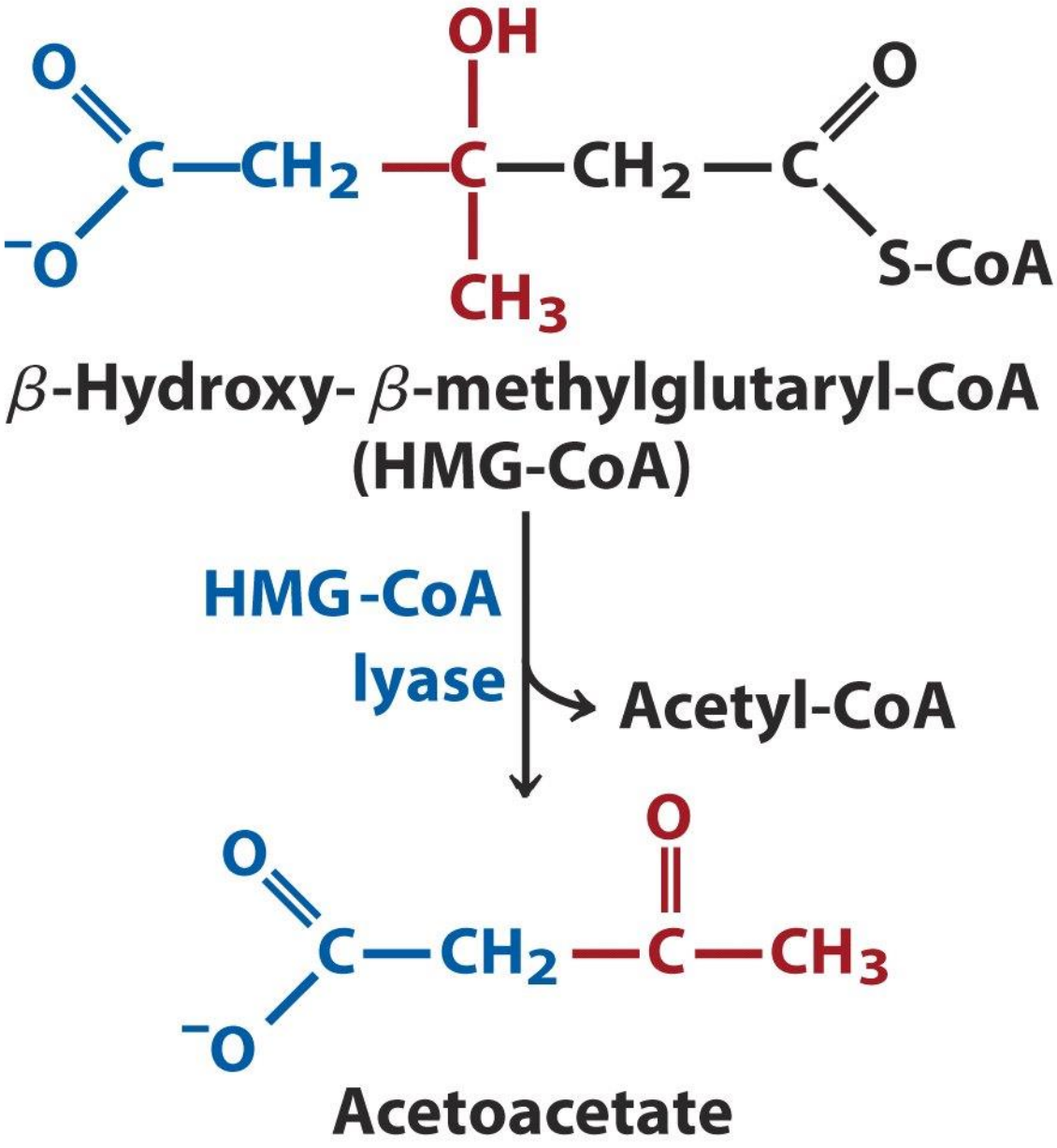
- محل سنتز: میتوکندری سلولهای کبدی
- شامل: **استو استات، استون و β-هیدروکسی بوتیرات**
- شکل ساده شده اسیدهای چرب
- به عنوان سوخت برای سایر بافتها (اما نه خود کبد)
  - قابل استفاده توسط بافتهایی مثل مغز که از اسیدهای چرب قادر نیستند استفاده کنند.

تشکیل کتون بادیها در میتوکندری سلولهای کبدی

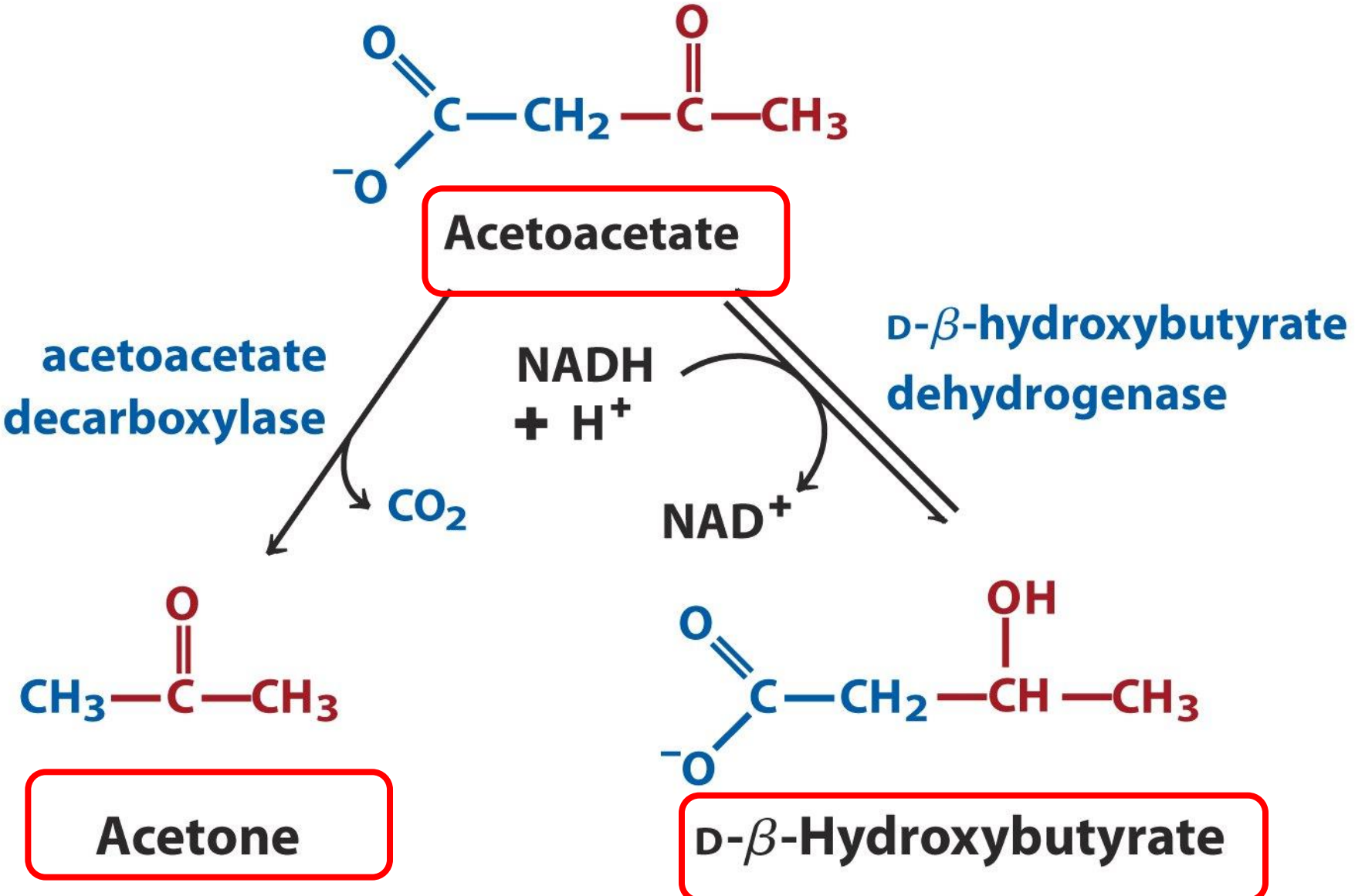



CH3—C(=O)—S-CoA
+
CH3—C(=O)—S-CoA
2 Acetyl-CoA
thiolase
CoA-SH
CH3—C(=O)—CH2—C(=O)—S-CoA
Acetoacetyl-CoA


O
CH3—C—CH2—C
O
S-CoA
Acetoacetyl-CoA
HMG-CoA synthase
Acetyl-CoA + H2O
CoA-SH
OH
O
C—CH2—C—CH2—C
O
S-CoA
⁻O
CH3
β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA
(HMG-CoA)

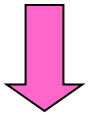

OH
O
C
CH2
C
CH2
C
O
S-CoA
O
CH3
β-Hydroxy- β-methylglutaryl-CoA
(HMG-CoA)
HMG-CoA
lyase
Acetyl-CoA
O
O
C
CH2
C
CH3
O
Acetoacetate

اجسام کتونی:


Acetoacetate
acetoacetate decarboxylase
CO_2
NADH + H^+
NAD^+
D-β-hydroxybutyrate dehydrogenase
Acetone
D-β-Hydroxybutyrate

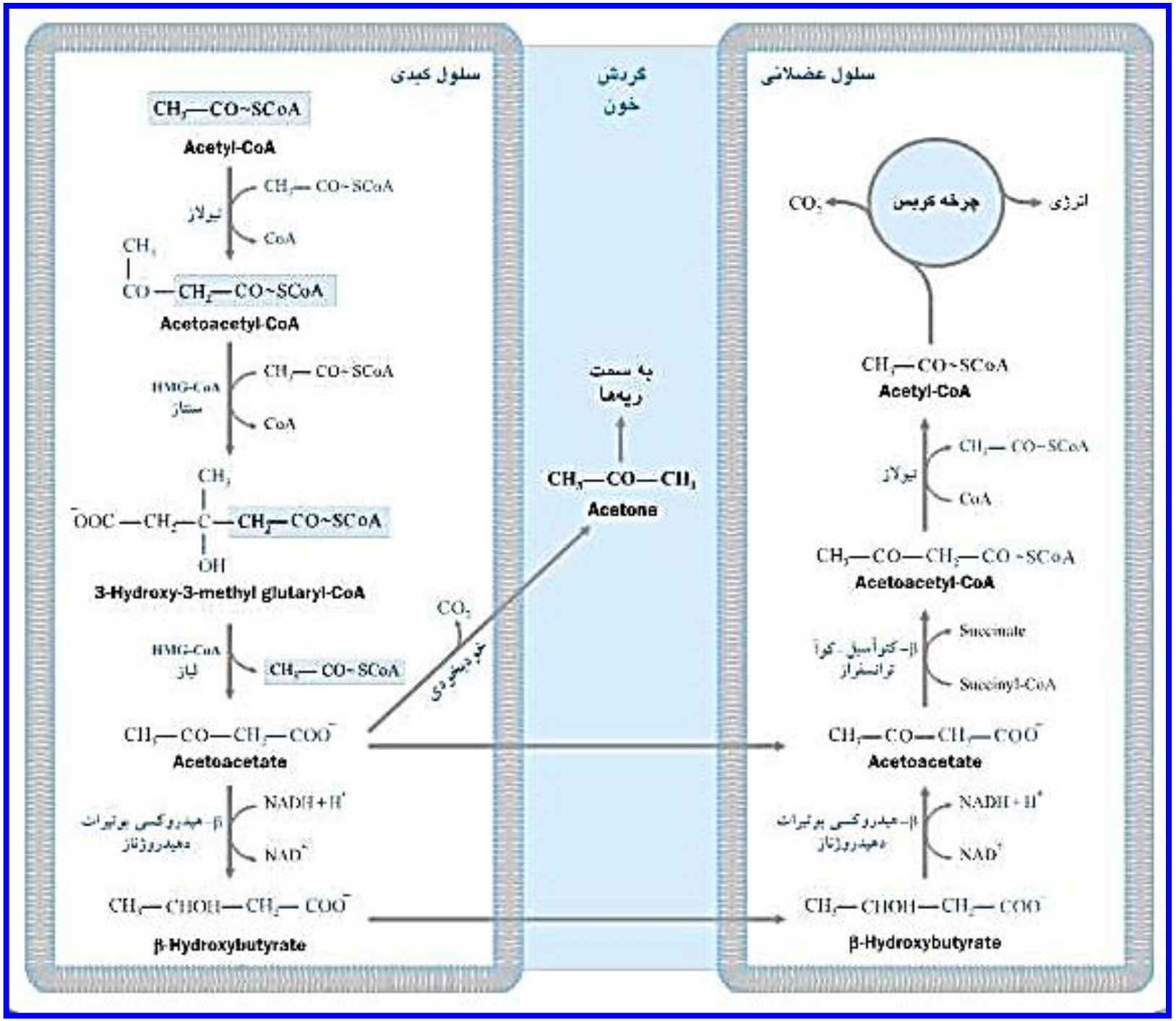
علل تشکیل کتون بادیها

در گرسنگی، اسیدهای چرب از بافت چربی آزاد شده (mobilized) و بخشی به کبد منتقل می شوند.



- ❖ افزایش تولید استیل کوآ در فرایند بتااکسیداسیون اسیدهای چرب
- ❖ بخشی از استیل کوآ برای تولید انرژی وارد چرخه کربس می شود.
- ❖ ظرفیت چرخه کربس محدود می باشد (فقدان اگزالواستات)
- ❖ مازاد استیل کوآ کتون بادیها را سنتز می کند.

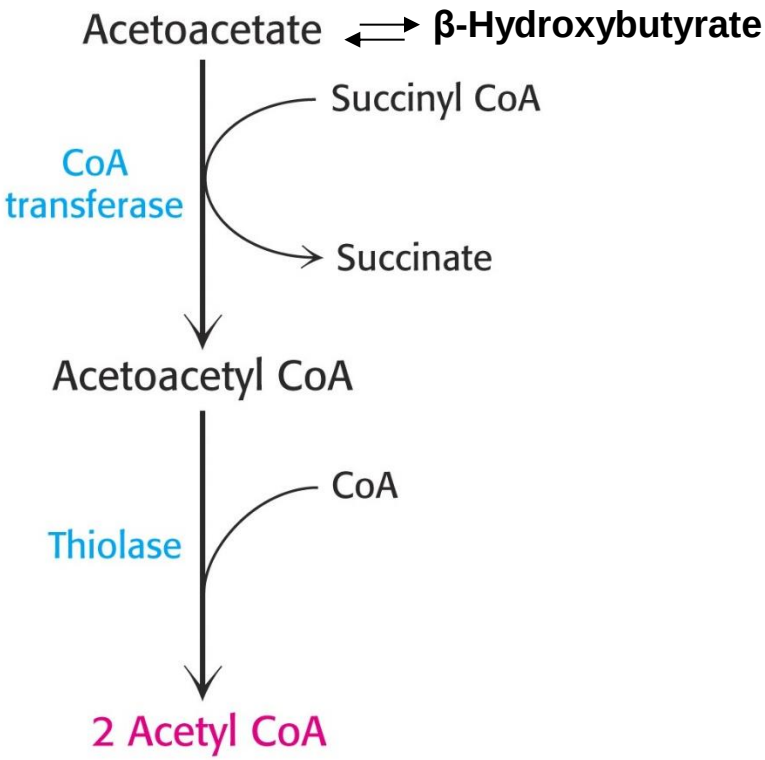
متابولیسم اجسام کتونی



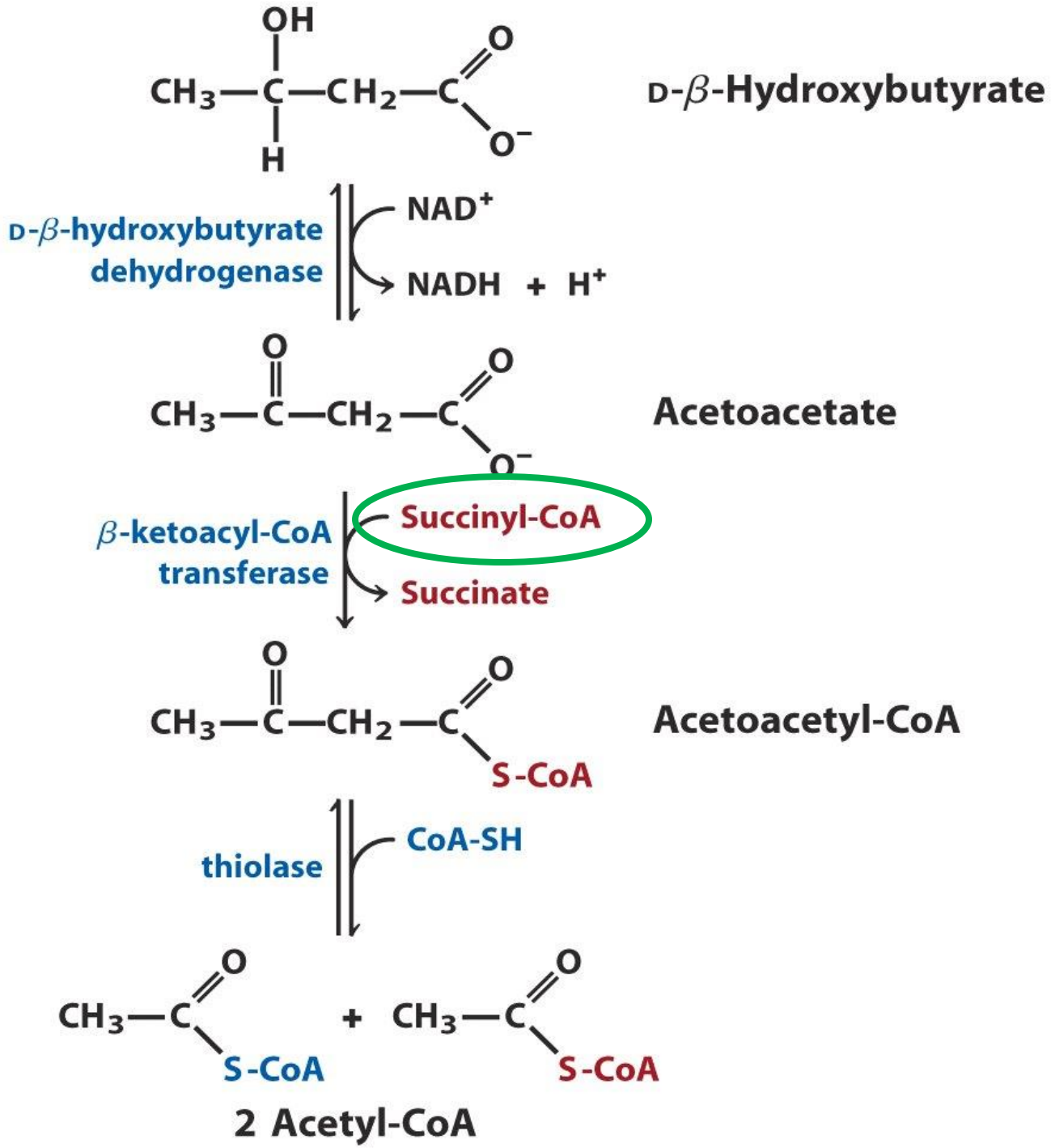
مصرف کتون بادیها در بافتهای غیر از چربی

استواستات با تبدیل به استو استیل کوآ دوباره فعال می شود.
کوآ از سوکسینیل کوآ به استواستات منتقل می شود.

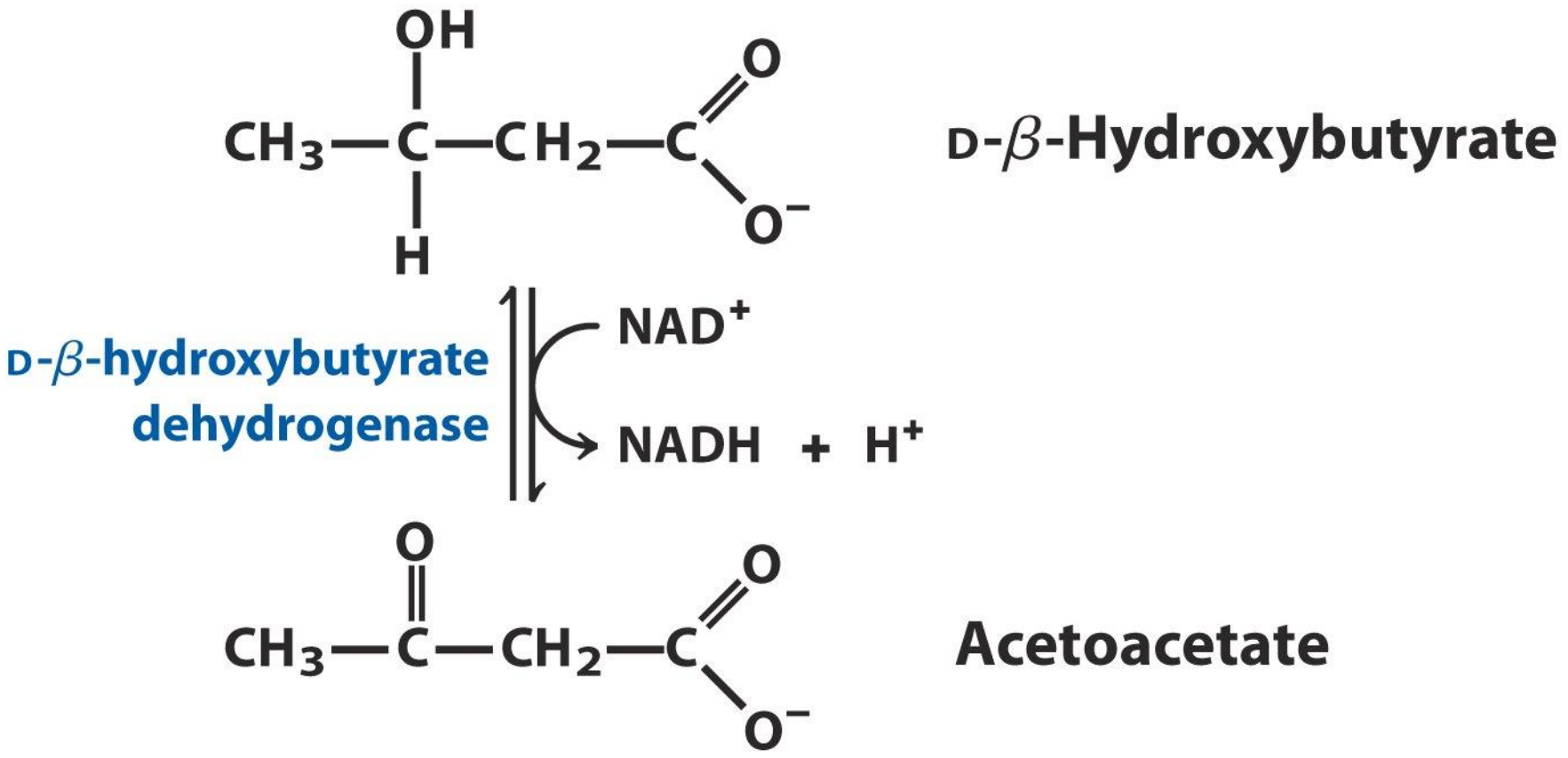
بتا هیدروکسی بوتیرات و استواستات در تامین انرژی برای بافتهای محیطی مهم می باشند.
استون، محصول دفعی می باشد. از طریق کلیه یا تنفس دفع می شود،

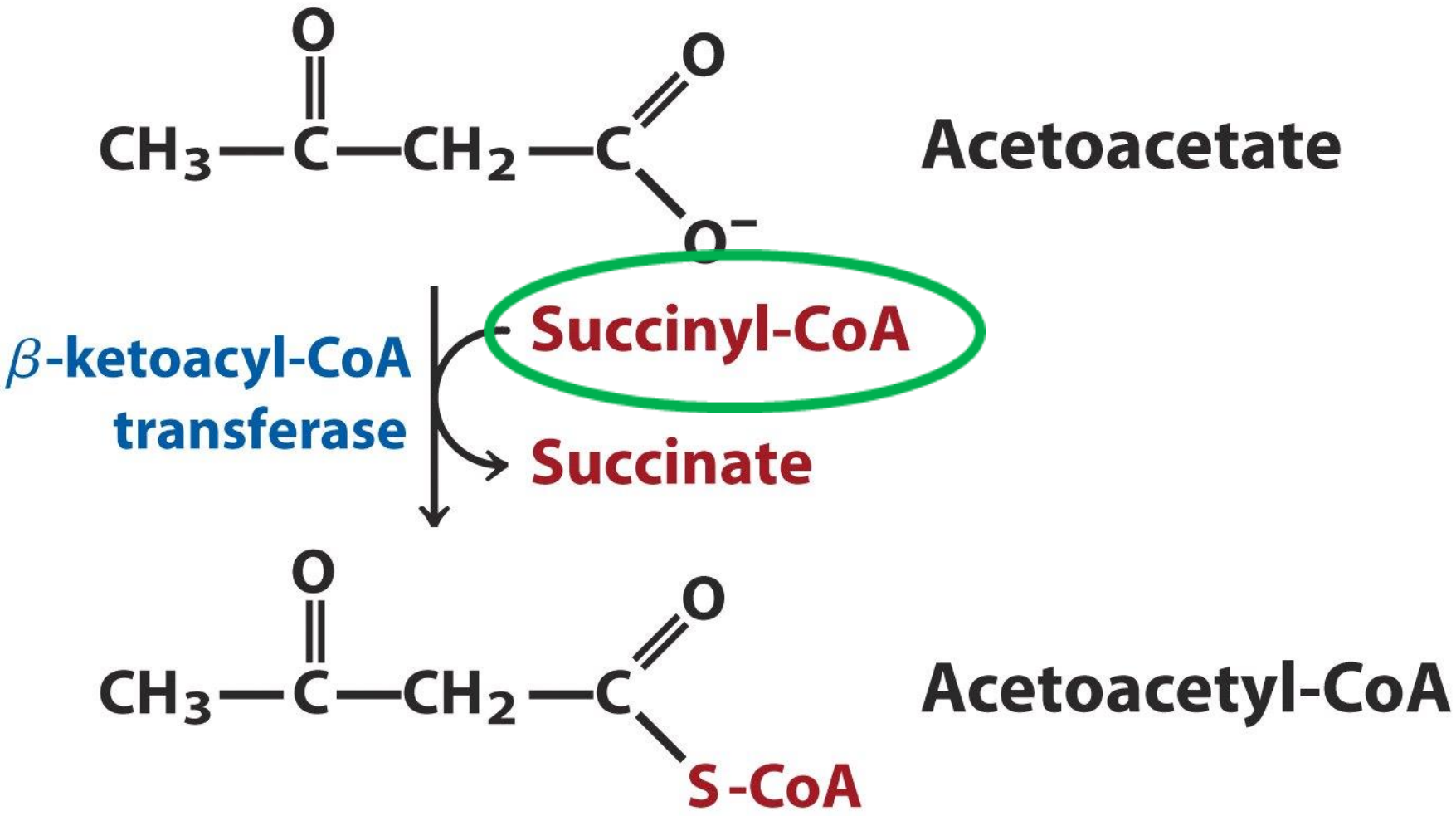


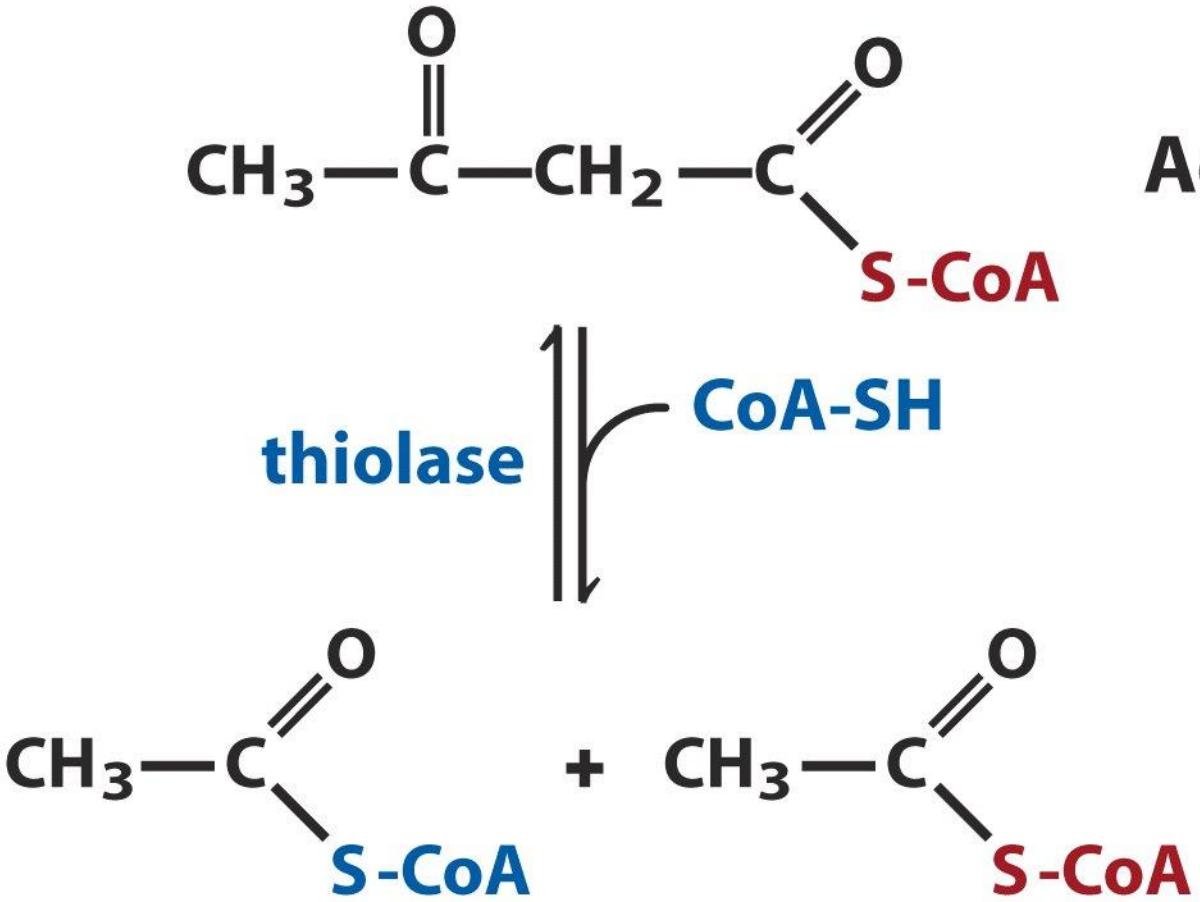
are broken down in the **citrate cycle**



سوخت(تجزیه) کتون بادی در بافتهای مصرف کننده


OH
CH3—C—CH2—C
O
O⁻
H
D-β-Hydroxybutyrate
D-β-hydroxybutyrate dehydrogenase
NAD+
NADH + H+
O
CH3—C—CH2—C
O
O⁻
Acetoacetate


Acetoacetate
β-ketoacyl-CoA transferase
Succinyl-CoA
Succinate
Acetoacetyl-CoA
S-CoA


O
CH3—C—CH2—C
O
S-CoA
Acetoacetyl-CoA
thiolase
CoA-SH
O
CH3—C
S-CoA
+
O
CH3—C
S-CoA
2 Acetyl-CoA

تنظیم متابولیسم اجسام کتونی

سطح اول: برداشت کبدی اسیدهای چرب

افزایش غلظت اسیدهای چرب در گردش خون / در گرسنگی به علت حضور گلوکاگون

سطح دوم: مصرف اسیدهای چرب در سلولهای کبدی در دو راه

۱- ورود به میتوکندری و بتا اکسیداسیون

۲- استری شدن به تری آسیل گلیسرول یا فسفولیپید

مهار کارنیتین آسیل ترانسفراز یا ترانس لوکاز توسط مالونیل کوآ در زمان سیری و برعکس فعال شدن آن در زمان گرسنگی

سطح سوم: مصرف مولکولهای استیل کوآ در سلولهای کبدی

- **در دو راه: ۱- بتا اکسیداسیون در سیکل کربس و ۲-تشکیل اجسام کتونی**
- **دسترسی به اگزالواستات عامل تعیین کننده است، تولید توسط:**
  - **۱- پیرووات کربوکسیلاز**
  - **۲-مالات دهیدروژناز تحت تاثیر نسبت NADH به +NAD**

کتونمی، کتونوری و کتواسیدوز

در سیری مقادیر اجسام کتونی پایین و در گرسنگی های طولانی مدت افزایش می یابد

تولید کتون بادیها در نسبت های بالای **گلوکاگون به انسولین** افزایش پیدا می کند، یعنی زمانی که ذخایر چربی آزاد می شوند (mobilized). این وصعیت در گرسنگی طولانی مدت و دیابت نوع ۱ کنترل نشده اتفاق می افتد.

تولید بیش از حد کتون بادیها (**کتوزیز**) خیلی خطرناک است زیرا کتوژنوزیز یک فرایند تولید کننده پروتون می باشد که تعادل اسید-باز را بهم می زند (**وقوع کتواسیدوز**).

Acetoacetic acid	$pK_a = 3.52$
β-Hydroxybutyric acid	$pK_a = 4.70$

علل بیوشیمیایی کتواسیدوز دیابتی

1. **افزایش به حرکت درامدن اسیدهای چرب به دلیل تحریک فعالیت لیپاز حساس به هورمون**

2. **عدم ورود مولکولهای استیل کوآ به مسیر سنتز اسیدهای چرب به دلیل:**
   - کمبود فعالیت بالای انسولین به همراه مقادیز بالای گلوکاگون
   - عدم تولید سیترات برای انتقال مولکولهای استیل کوآ به سیتوزول
   - عدم فعالیت مسیر پنتوز فسفات برای تولید NADPH

3. **افزایش انتقال مولکولهای اسید چرب به داخل میتوکندری به دلیل کاهش سنتز TG و فسفولیپید و کاهش مالونیل کوا**

علل بیوشیمیایی کتواسیدوز دیابتی
(ادامه)

4. کاهش اکسیداسیون مولکولهای استیل کوآ در چرخه کربس به دلیل کاهش دسترسی به اگزالواستات به دلیل:

- کمبود گلوکز برای تولید پیرووات و به دنبال آن اگزالواستات در حالت ناشتا و گرسنگی
- کاهش ورود گلوکز به مسیر گلیکولیز و تولید اگزالواستات در مبتلایان به دیابت قندی درمان نشده
- مصرف متابولیت های چرخه کربس از جمله اگزالواستات در مسیر گلوکونئوژنز
- افزایش NADH به دلیل سرعت بالای بتا اکسیداسیون