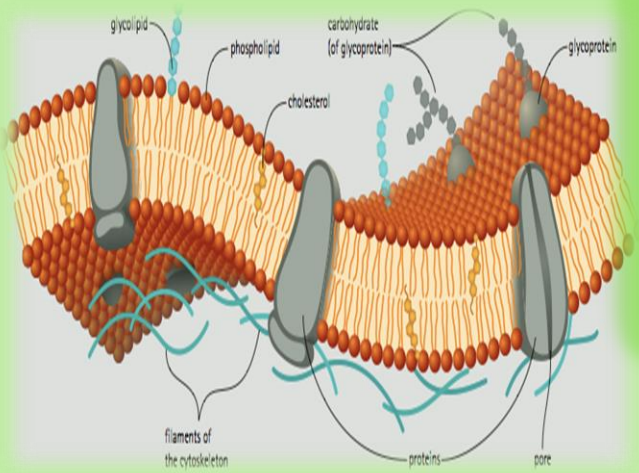

بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

متابولیسم لیپیدهای غشایی







دکتر آسیه صادقی
دانشگاه علوم پزشکی کرمان
گروه بیوشیمی

متابولیسم لیپیدهای غشایی

- فسفوگلیسروليپيدها
- ایکوزانوئیدها
- اسفنگولیپیدها

متابولیسم
سنتز گلیسرولیپیدها

متابولیسم فسفوگلیسروليپيدها

۱- بیوسنتز فسفولیپیدها

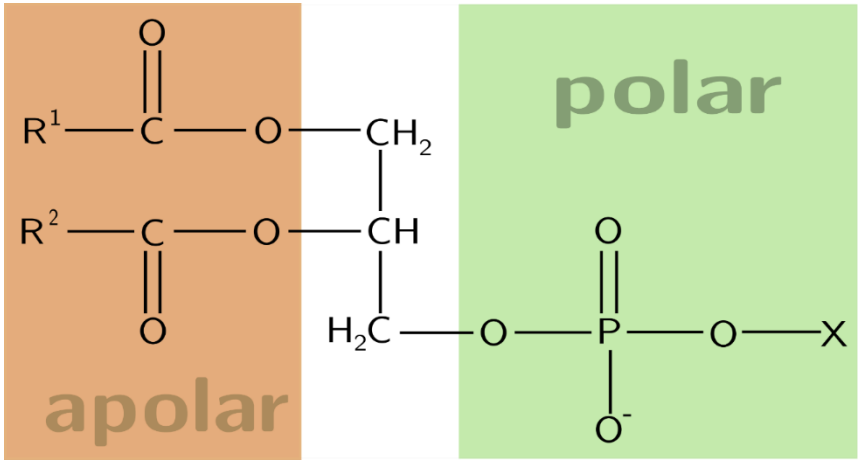
۲- تجزیه فسفولیپیدها

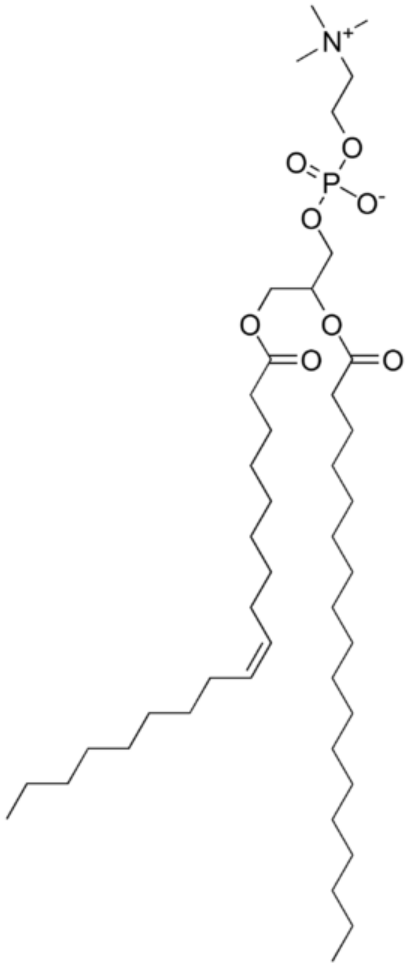
متابولیسم فسفوگلیسروليپيدها

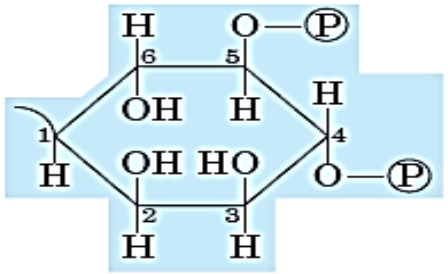
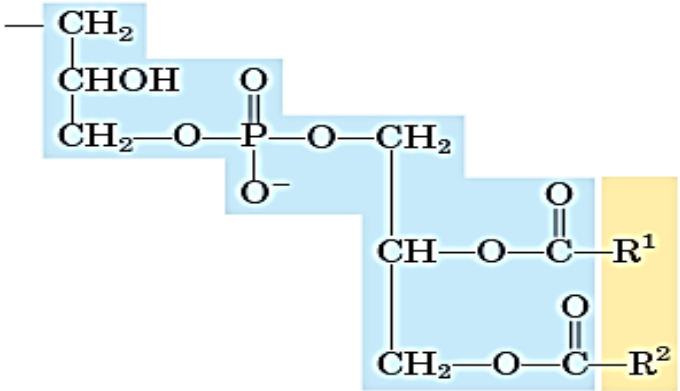
۱- بیوسنتز فسفولیپیدها

۲- تجزیه فسفولیپیدها

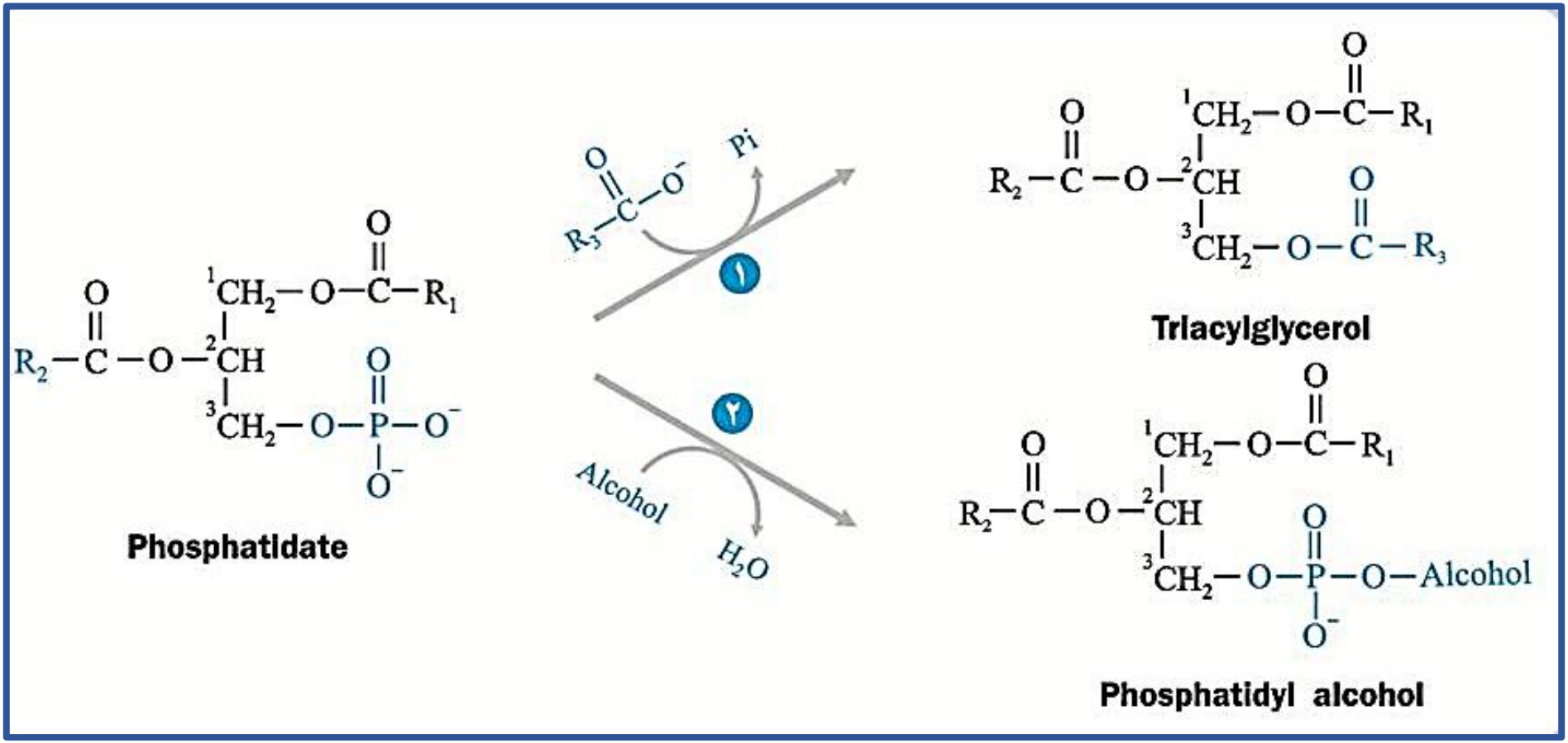
فسفولیپید



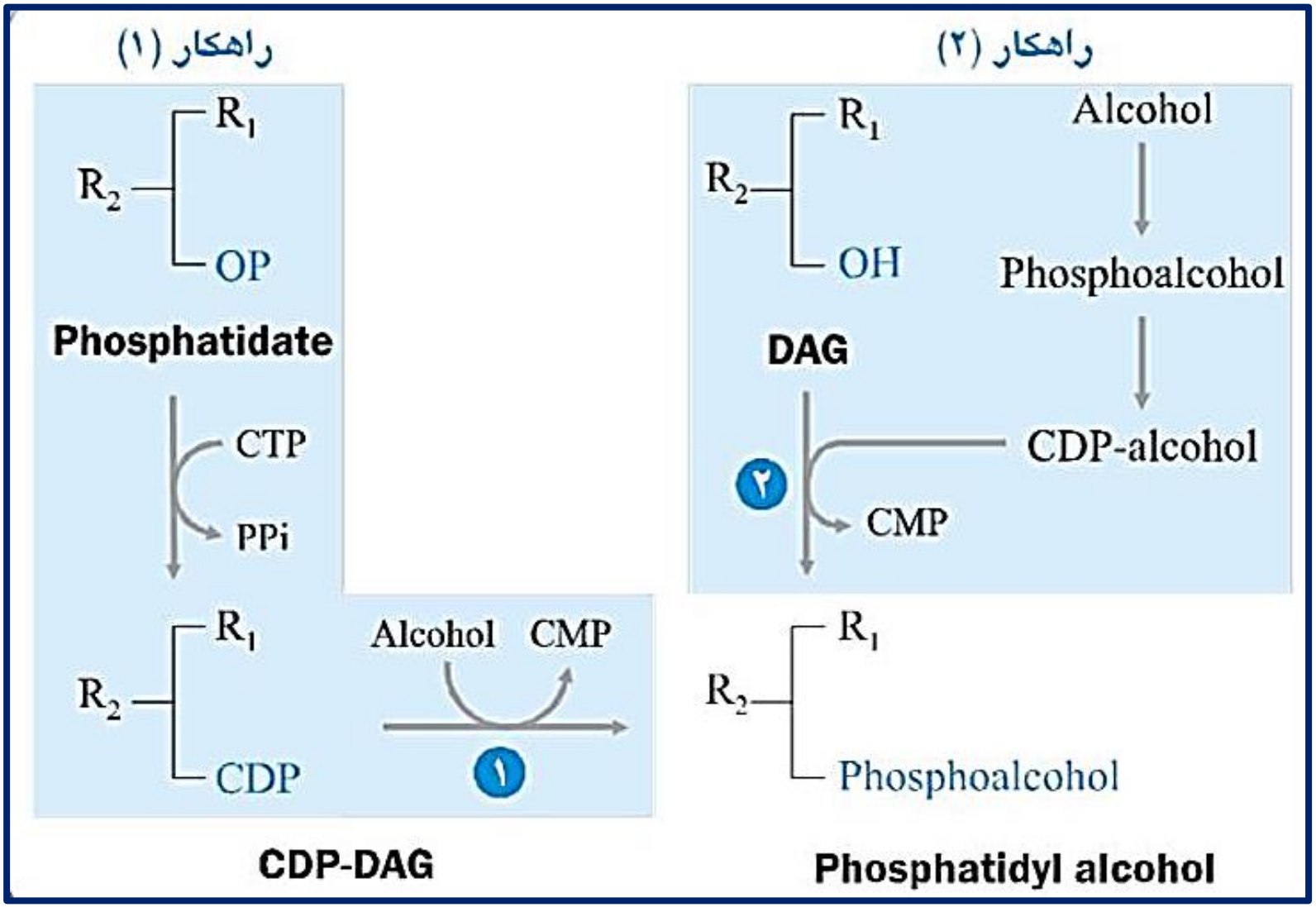


Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X
Phosphatidic acid	—	— H
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	— CH_2—CH_2—$\overset{+}{N}H_3$
Phosphatidylcholine	Choline	— CH_2—CH_2—$\overset{+}{N}(CH_3)_3$
Phosphatidylserine	Serine	— CH_2—$CH(COO^-)$—$\overset{+}{N}H_3$
Phosphatidylglycerol	Glycerol	— CH_2—$CH(OH)$—CH_2—OH
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	*myo*-Inositol 4,5-bisphosphate	
Cardiolipin	Phosphatidyl-glycerol	

بیوسنتز گلیسرولیپیدها



راهکارهای بیوسنتز از ابتدای فسفوگلیسرولیپیدها

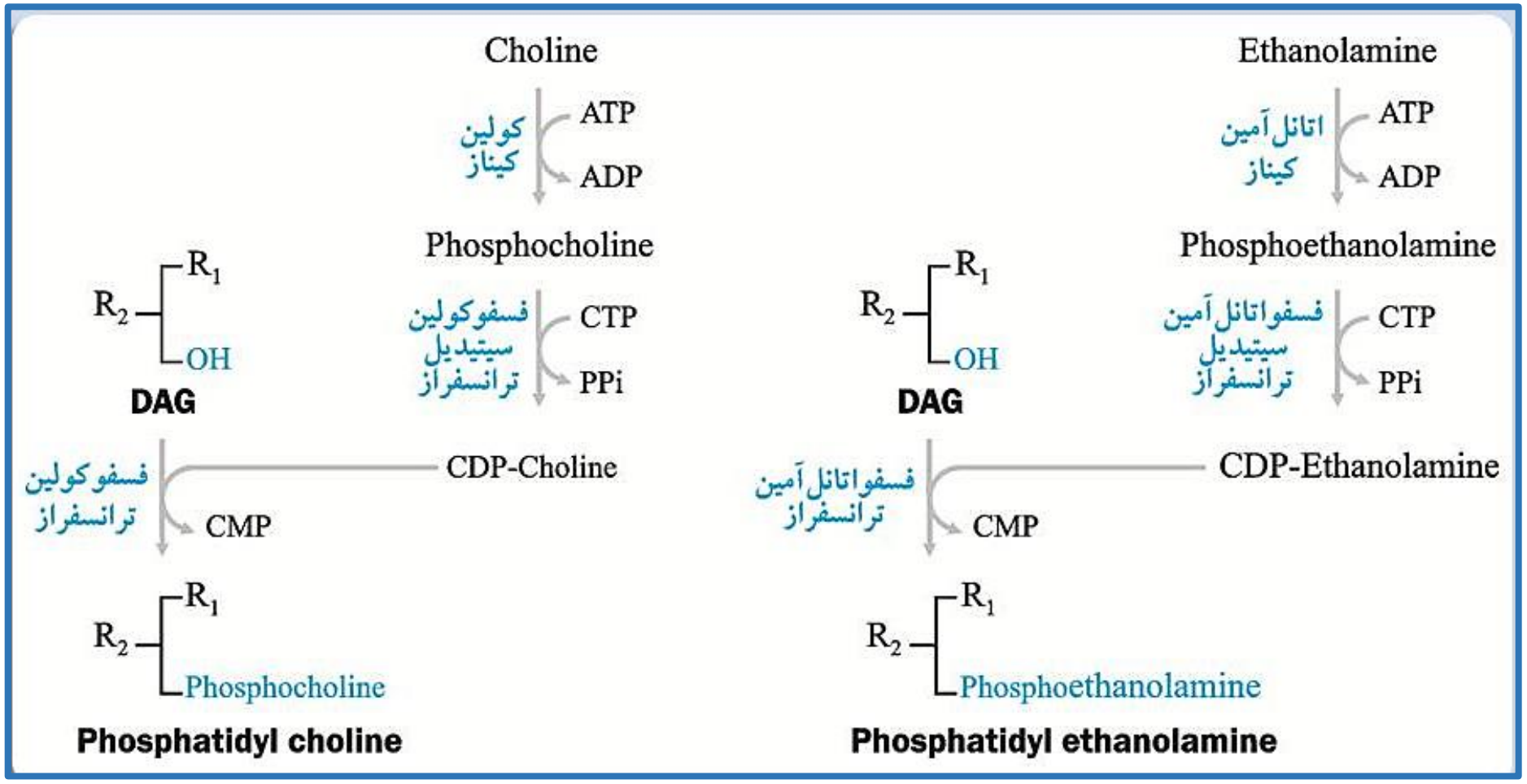


بیوسنتز فسفوگلیسروليپیدها

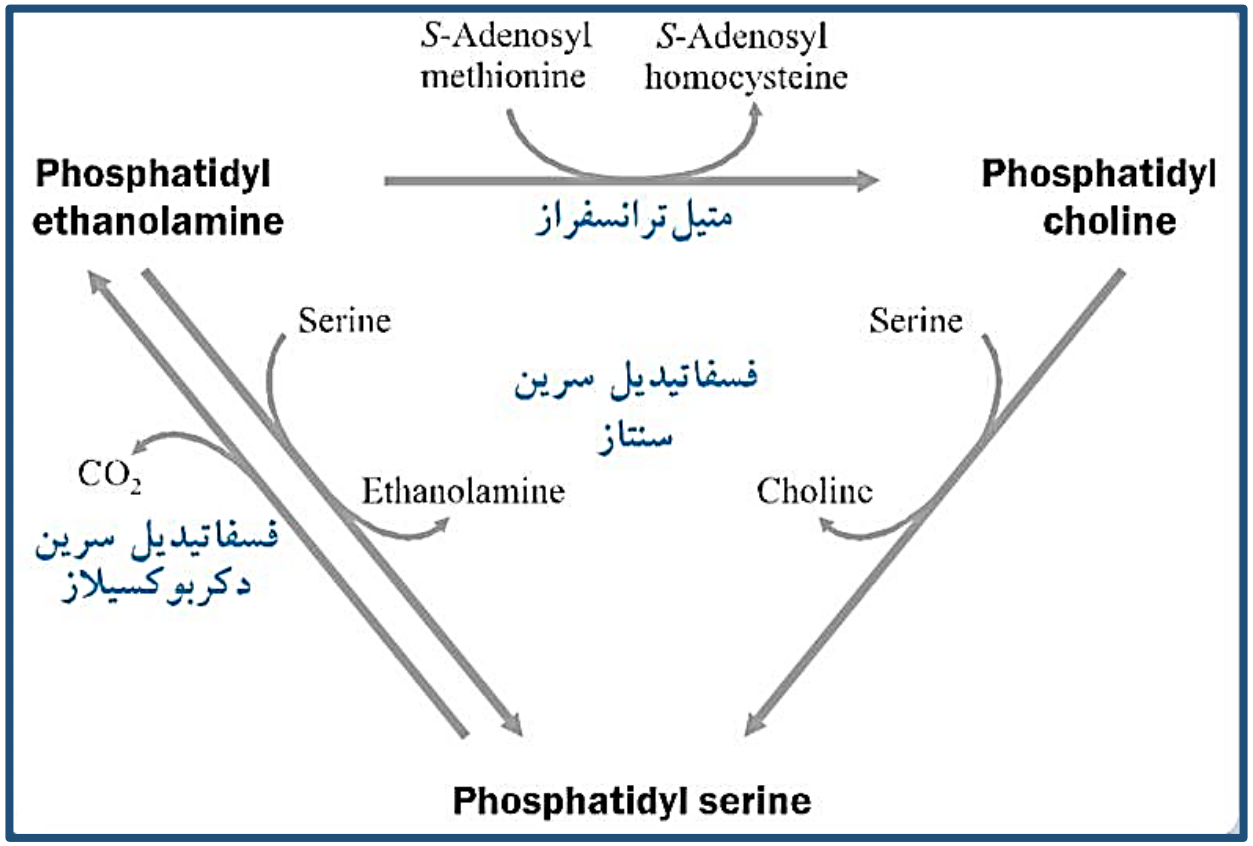
۱- شروع با CDP-DAG: برای فسفوگلیسروليپیدهای آنیونی

۲- شروع با CDP-الکل: برای فسفوگلیسروليپیدهای خنثی

بیوسنتز گلیسروفسفولیپیدهای خنثی



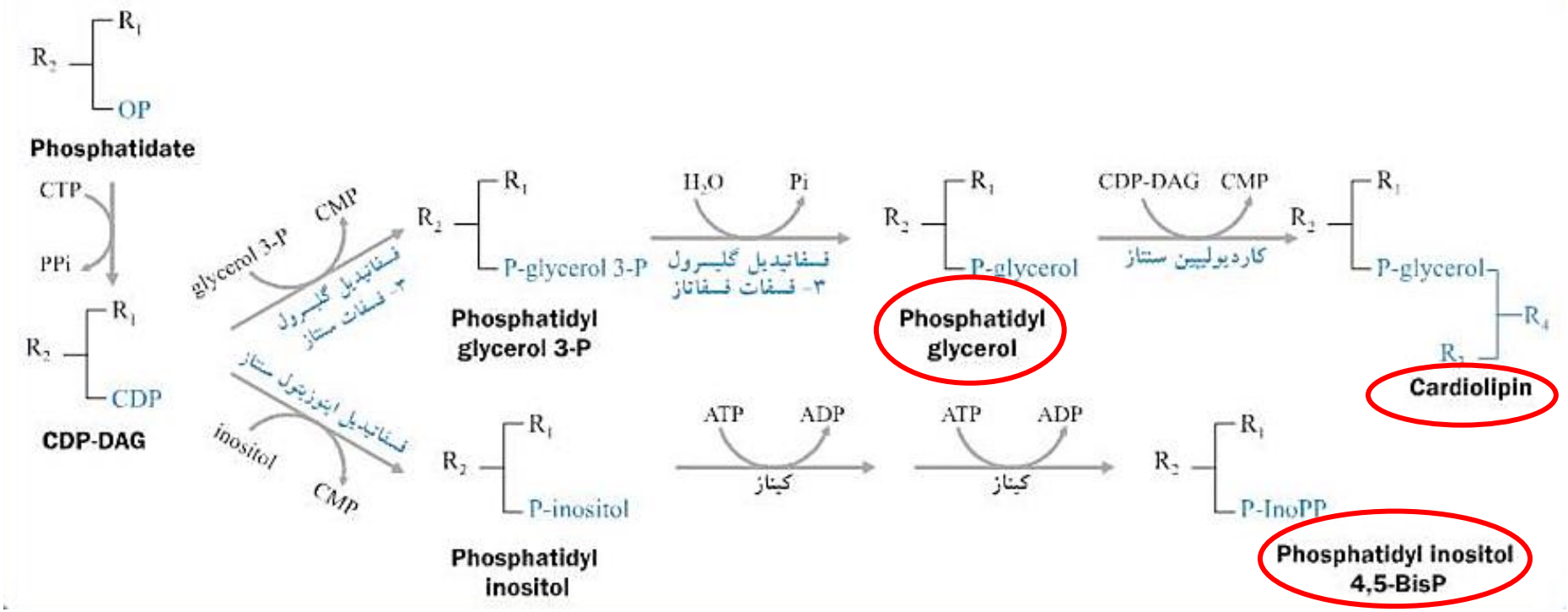
سنتز نسبی فسفاتیدیل سرین



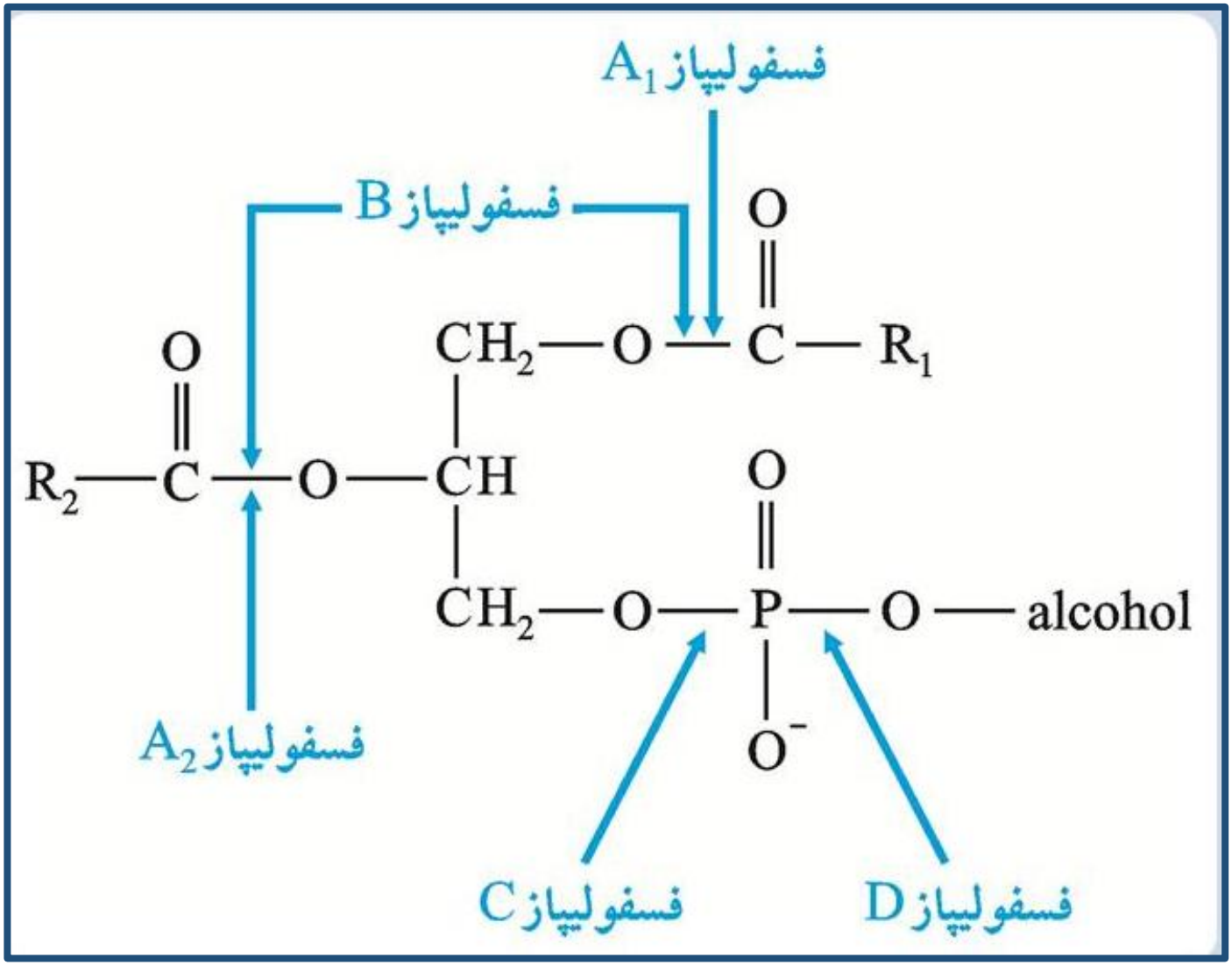
مسیر اصلی سنتز فسفاتیدیل کولین:

- در کبد از **فسفاتیدیل اتانول آمین**
- در بافتهای غیر کبدی از **DAG و CDP-کولین**

بیوسنتز گلیسروفسفولیپیدهای آنیونی



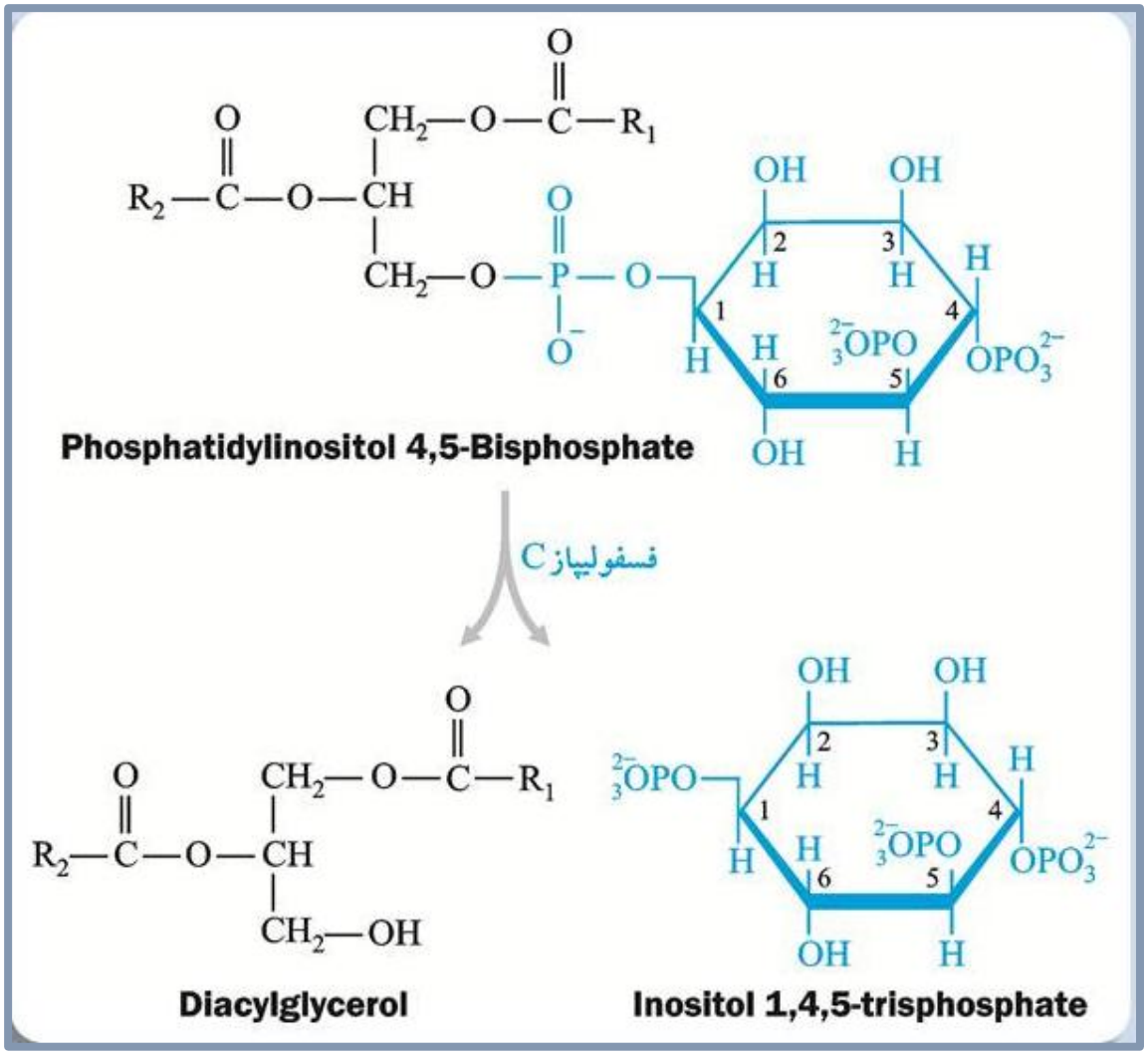
تجزیه گلیسروفسفولیپیدها توسط فسفولیپازها



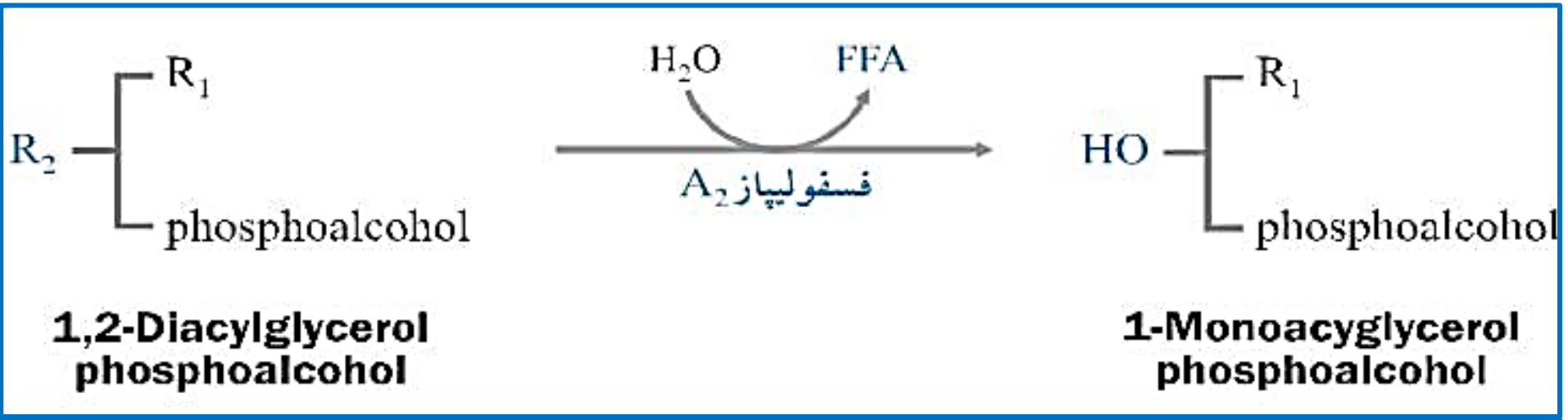
تجزیه گلیسروفسفولیپیدها توسط فسفولیپازها

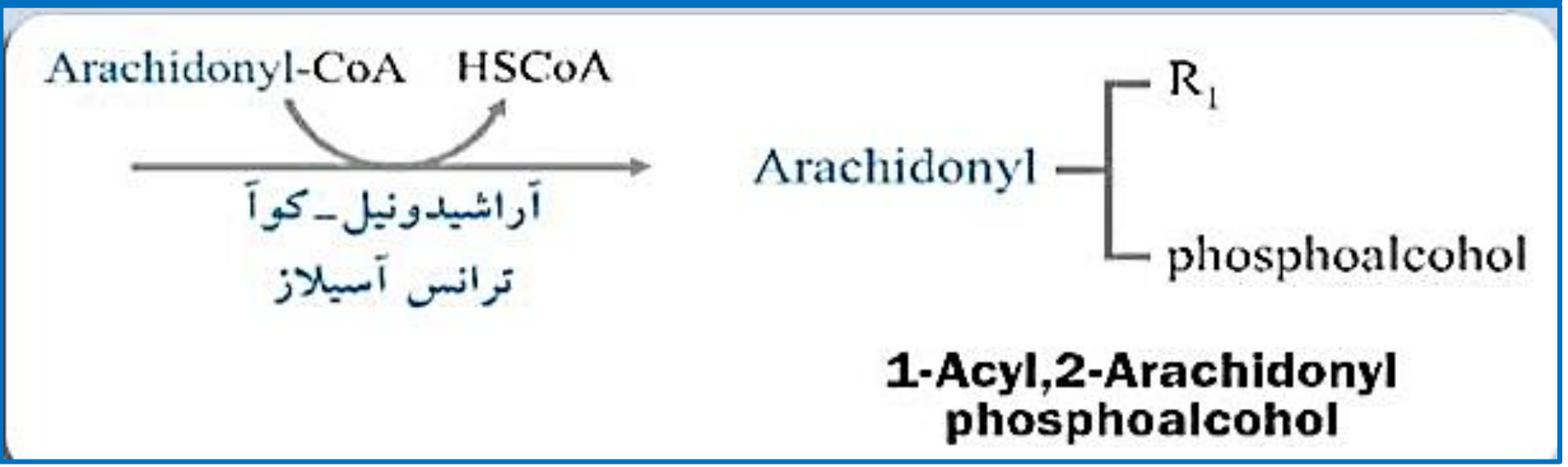
فسفولیپاز	محل اثر بر سوبسترا	محصولات	اهمیت
A_1	پیوند استری کربن ۱	اسید چرب و ۱-لیزوفسفولیپید	تغییر شکل فسفولیپید
A_2	پیوند استری کربن ۲	اسید چرب و ۲-لیزوفسفولیپید	تغییر شکل فسفولیپید. سنتز ایکوزانوئیدها
B	پیوند استری کربن ۱ یا ۲	اسید چرب و گلیسرول ۳-فسفوالکل	تجزیه لیزوفسفولیپیدها
C	پیوند فسفواستر در سمت گلیسرولی	فسفوالکل و ۱. ۲-دی‌آسیل‌گلیسرول	تولید پیامبر دوم
D	پیوند فسفواستری در سمت الکلی	الکل و اسید فسفاتیدیک	تولید پیامبر دوم

نقش فسفولیپاز C در تولید پیامبر دوم



نوآرایی با تغییر شکل گلیسروفسفولیپیدها





متابوليسم
إيكوزانوئيدها

ایکوزانوئیدها

- مشتقات اسیدهای چرب ۲۰ کربنه
- هورمون های موضعی
- دارای فعالیت های اتوکرینی و پاراکرینی

سنتز ایکوزانوئیدها

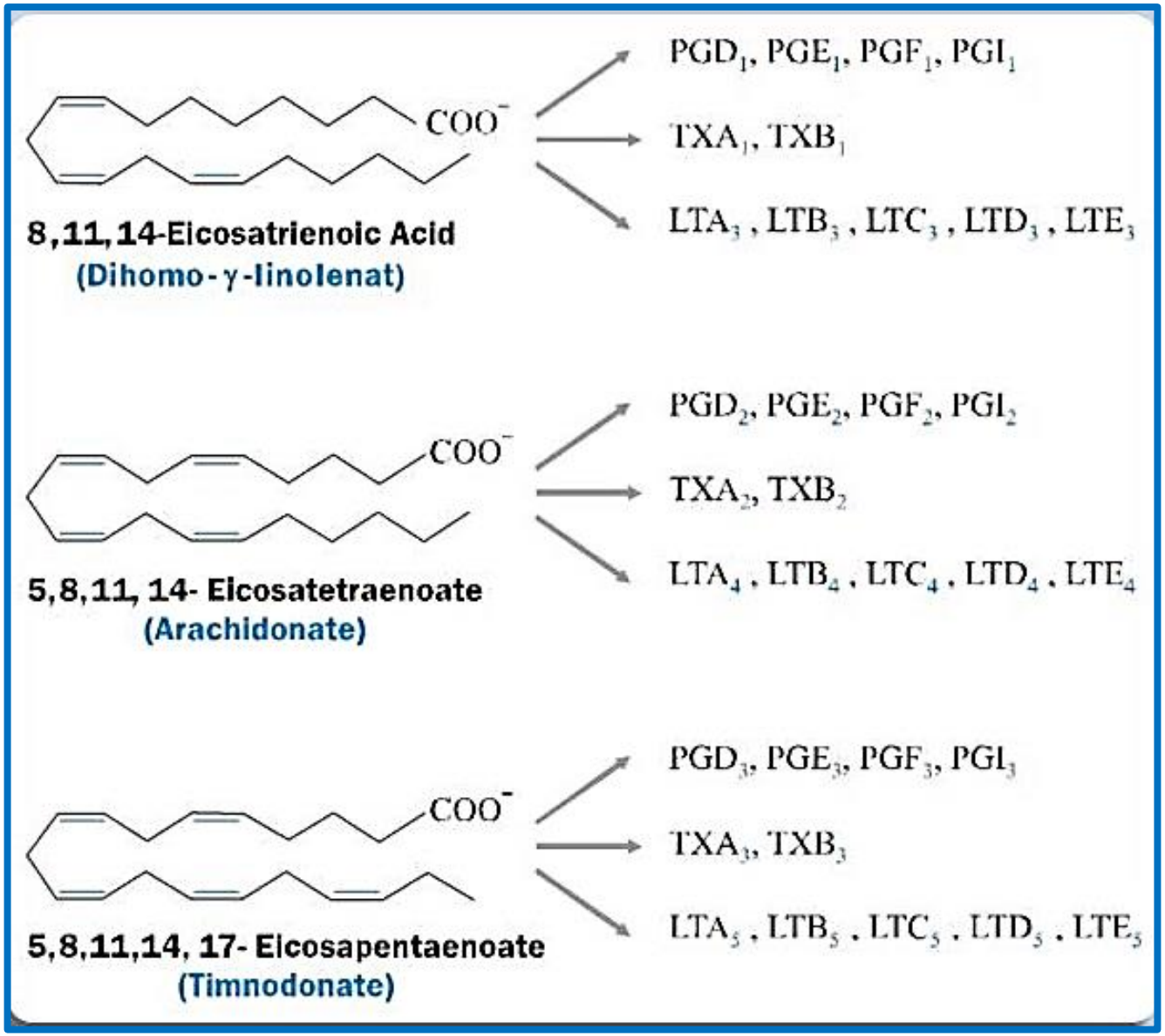
مسیر سیکلواکسیژناز (تولید پرستانوئیدها)

سنتز پروستاگلاندین ها (PGs)
سنتز ترومبوکسان ها (TXs)

مسیر لیپواکسیژنازها

سنتز لکوترین ها (LTs)
سنتز لیپوکسین ها (TXs)

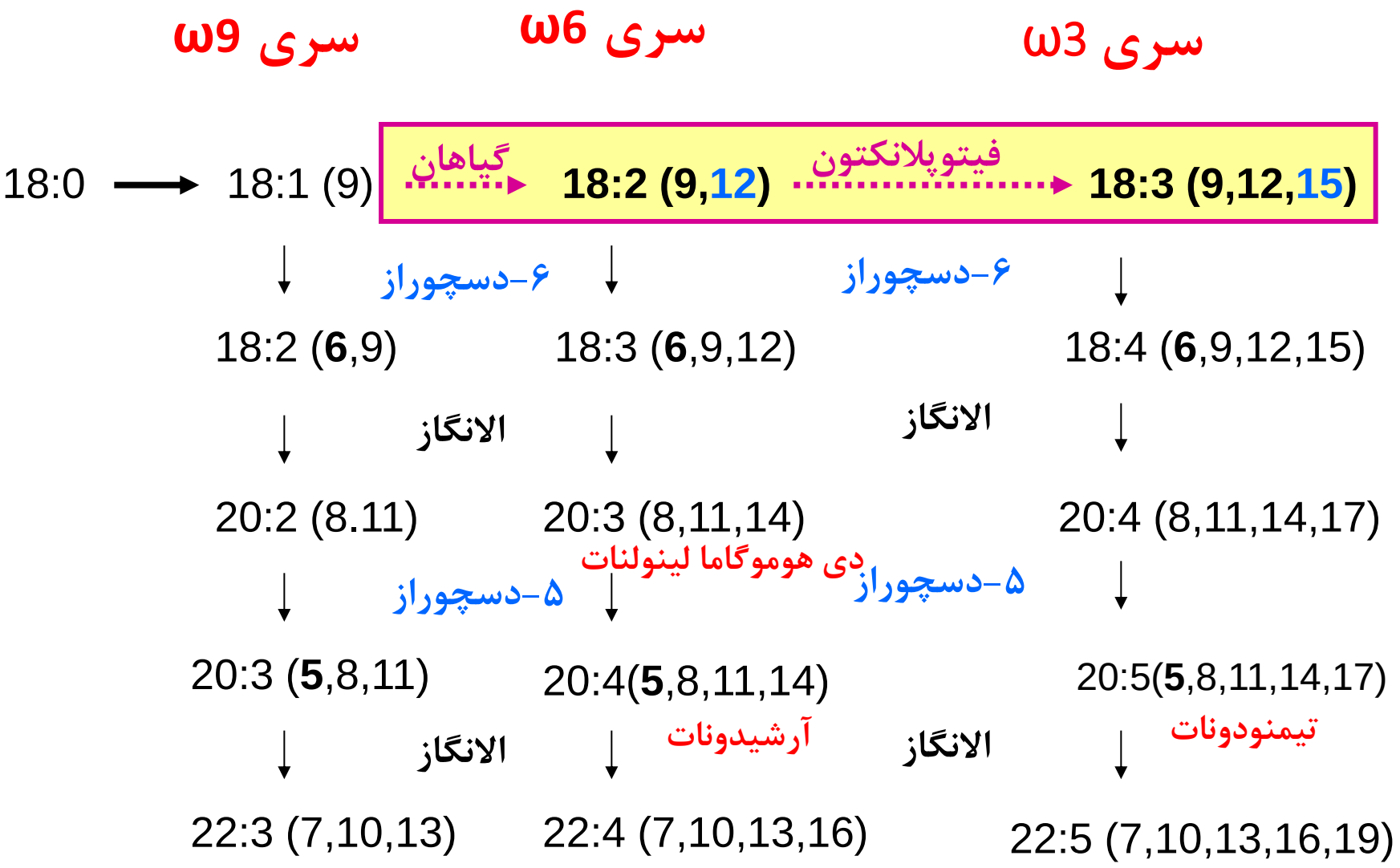
پیش سازهای مربوط به ایکوزانوئیدها



معمولترین پیش ساز:
آرشیدونات

هموگامالینولنات و تیمنودونات در بافتها به مقادیر کم وجود دارند.

اولین مرحله در سنتز ایکوزانوئیدها:
آزاد شدن پیش ساز توسط فسفولیپاز A2

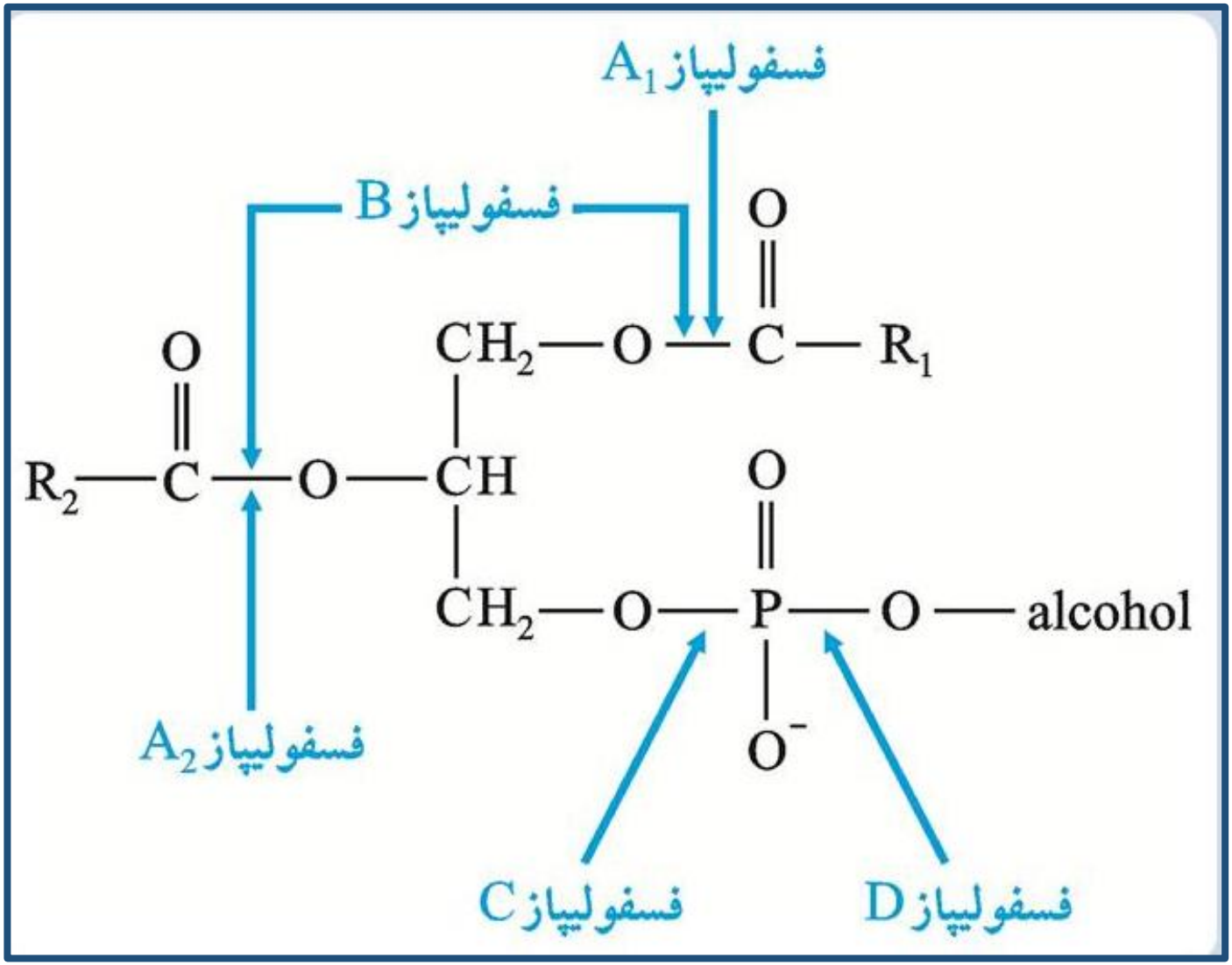

سری ω9
سری ω6
سری ω3
18:0
18:1 (9)
گیاهان
18:2 (9,12)
فیتوپلانکتون
18:3 (9,12,15)
۶-دسچوراز
۶-دسچوراز
18:2 (6,9)
18:3 (6,9,12)
18:4 (6,9,12,15)
الانگاز
الانگاز
20:2 (8.11)
20:3 (8,11,14)
20:4 (8,11,14,17)
دی هوموگاما لینولنات
۵-دسچوراز
۵-دسچوراز
20:3 (5,8,11)
20:4(5,8,11,14)
20:5(5,8,11,14,17)
آرشیدونات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

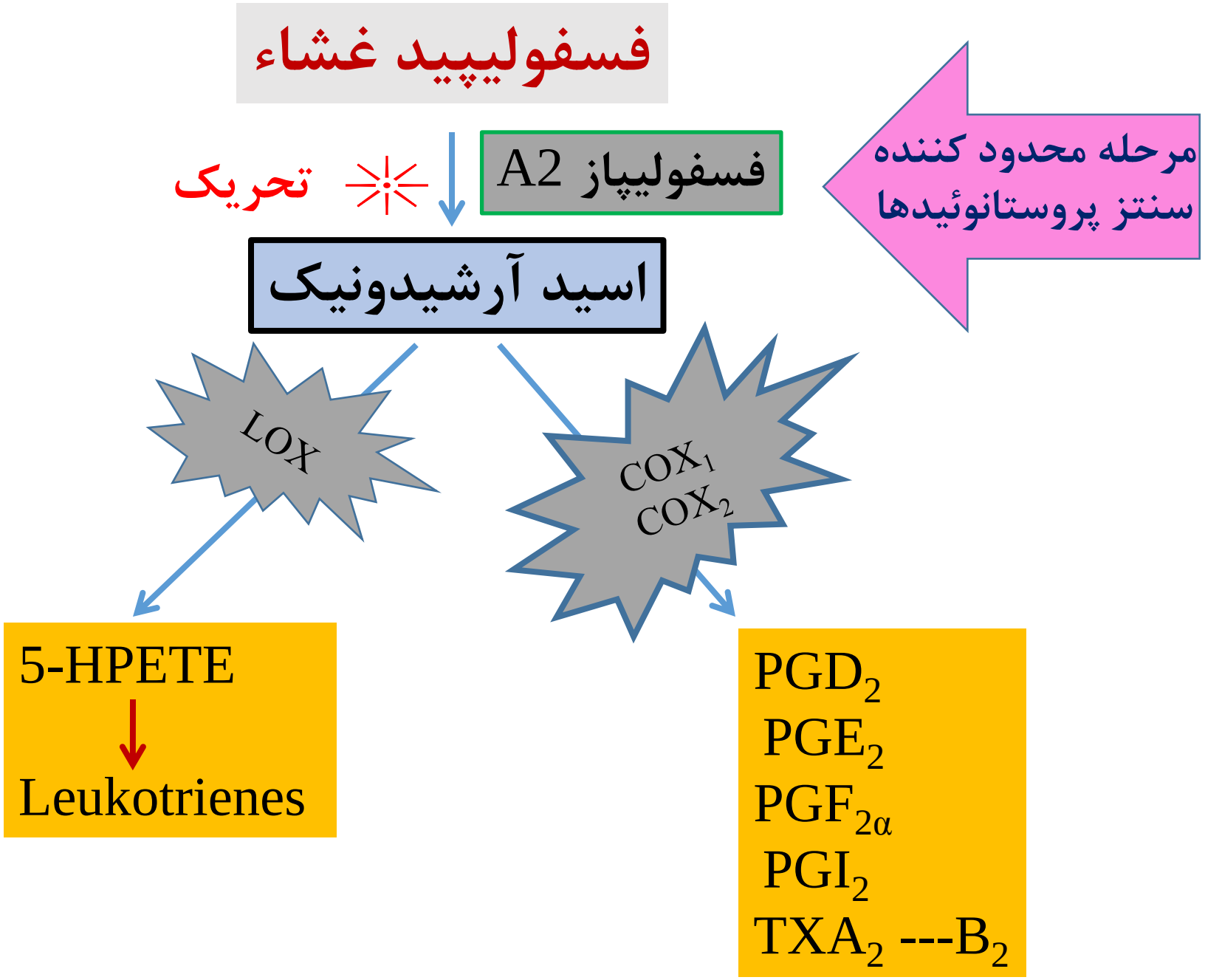
پیش سازهای مربوط به ایکوزانوئیدها

- از اسیدهای چرب ۲۰ کربنه با ۳، ۴ یا ۵ پیوند دو گانه سنتز می شوند
- توسط مواد غذایی وارد بدن شده یا از لینولئات و لینولنات در بدن سنتز می شوند.
- لینولئات در کبد به میزان کمی به آرشیدونات و به میزان کمتر به دی هومو گاما لینولنات تبدیل می شود
- آرشیدونات: معمولترین پیش ساز
- **محل سنتز:** سیتوپلاسم تقریبا تمام سلولها به جز گلبولهای قرمز

  اولین مرحله سنتز: آزاد شدن پیش سازها از فسفولیپیدهای غشایی توسط **فسفولیپاز A2**

تجزیه گلیسروفسفولیپیدها توسط فسفولیپازها




فسفولیپید غشاء
تحریک
فسفولیپاز A2
مرحله محدود کننده
سنتز پروستانوئیدها
اسید آرشیدونیک
LOX
COX1
COX2
5-HPETE
Leukotrienes
PGD2
PGE2
PGF2α
PGI2
TXA2 ---B2

سنتز ایکوزانوئیدها

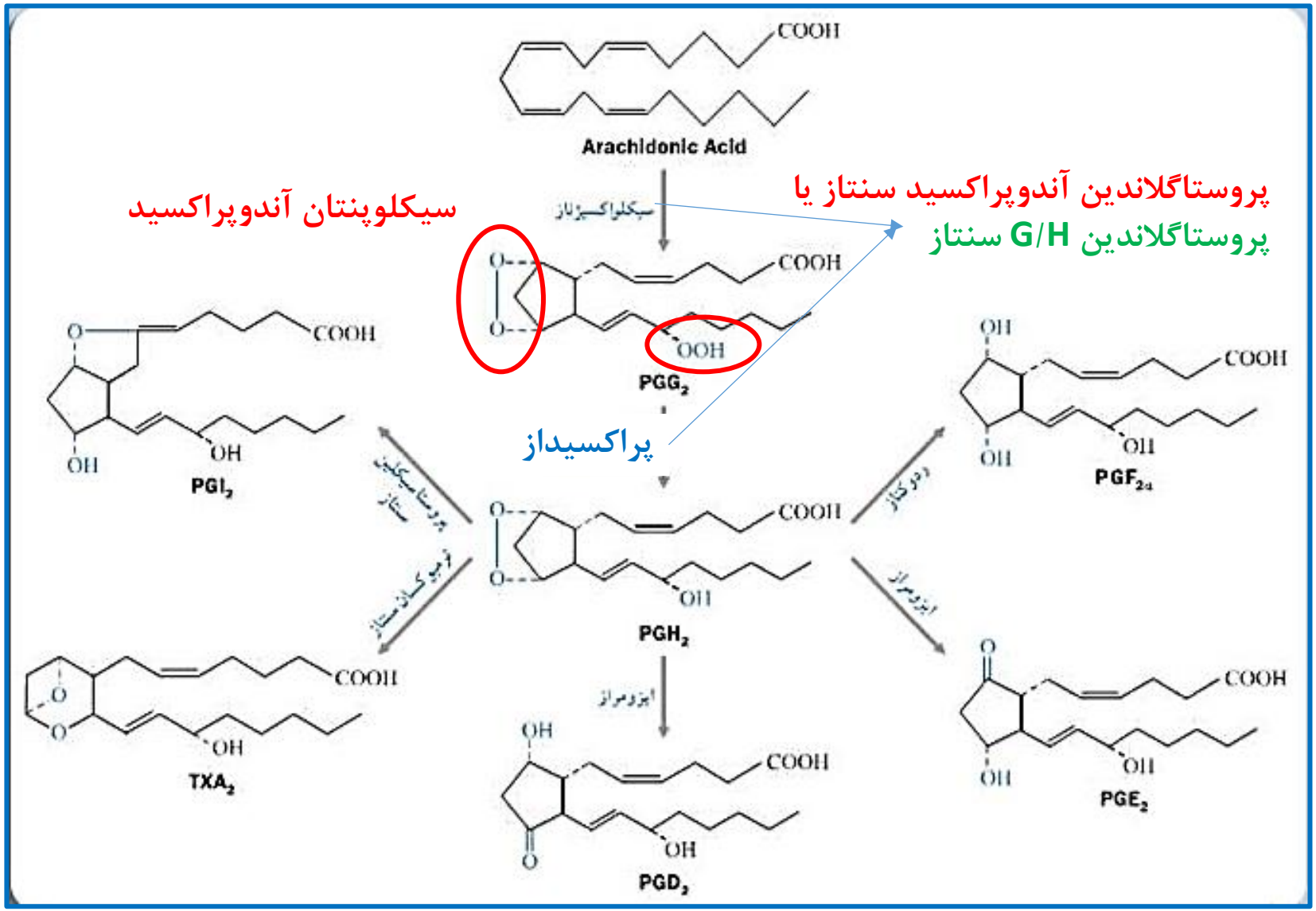
مسیر سیکلواکسیژناز (تولید پرستانوئیدها)

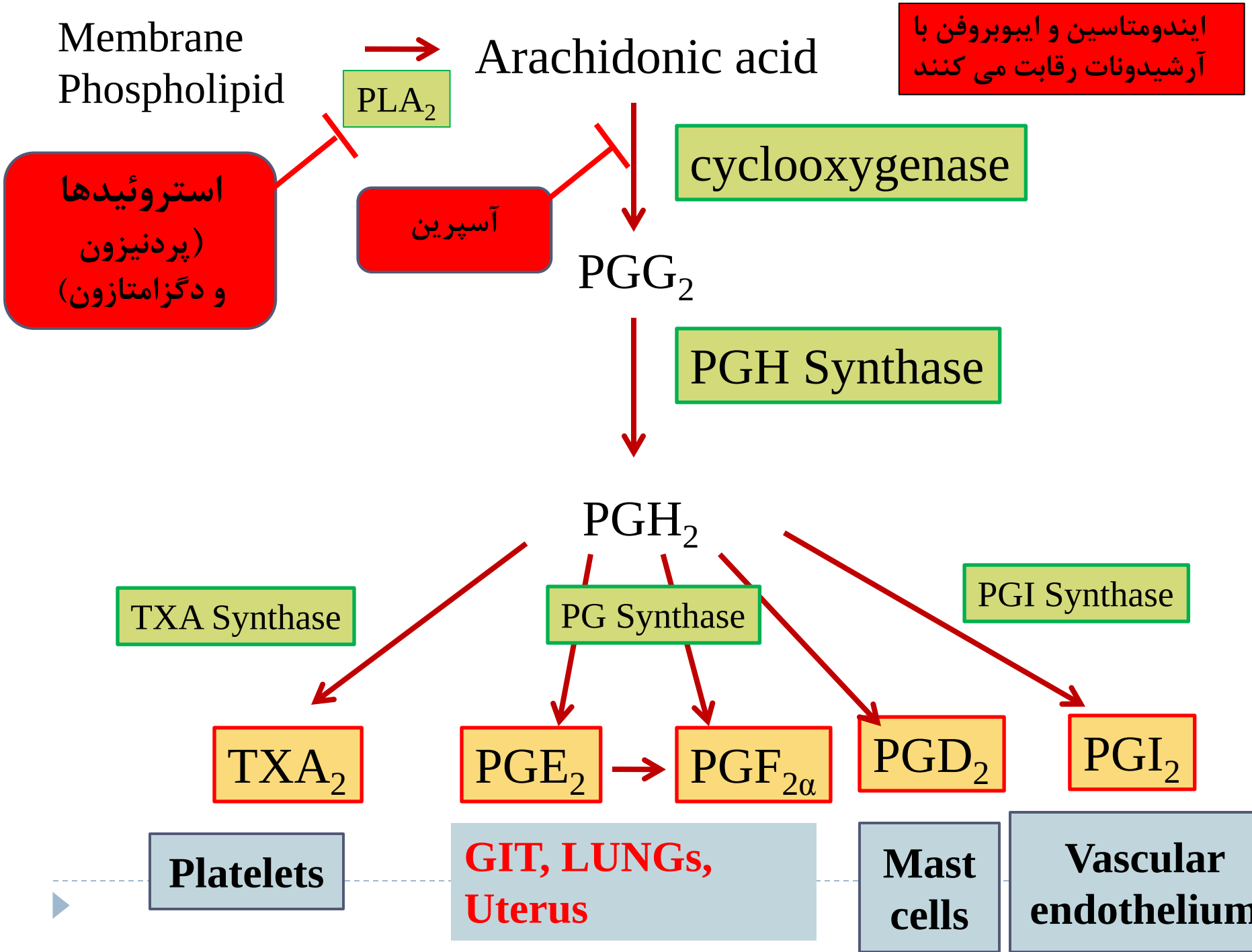
سنتز پروستاگلاندین ها (PGs)
سنتز ترومبوکسان ها (TXs)

مسیر لیپواکسیژنازها

سنتز لکوترین ها (LTs)
سنتز لیپوکسین ها (TXs)

مسیر سیکلواکسیژناز:
تولید پروستاگلاندین ها و ترومبوکسان ها




Membrane Phospholipid
PLA2
Arachidonic acid
ایندومتاسین و ایبوبروفن با آرشیدونات رقابت می کنند
استروئیدها (پردنیزون و دگزامتازون)
آسپرین
cyclooxygenase
PGG2
PGH Synthase
PGH2
TXA Synthase
PG Synthase
PGI Synthase
TXA2
PGE2
PGF2α
PGD2
PGI2
Platelets
GIT, LUNGs, Uterus
Mast cells
Vascular endothelium

فعالیت پروستانوئیدها

پروستانوئید	فعالیت
PGD	اتساع عروق کلیه. القاء خواب
PGE	علائم التهاب، تب، درد. اتساع عروق، سقط، زایمان.
PGF	زایمان، سقط
PGI	اتساع عروق، مهار تجمع پلاکتی ← افزایش خون رسانی
TXA	انقباض عروقی، تحریک تجمع پلاکتی ← کاهش خون رسانی

فعالیت پروستانوئیدها

- PGE_2 و PGF_2 سبب انقباض عضلات صاف در سیستم تنفس، گوارش و ادراری و تناسلی می شود.
- PGE_2:در القاء درد و تب دخالت دارد



غیرفعال شدن پروستانوئیدها

- پروستانوئیدها دارای نیمه عمر کوتاه
- غیرفعالسازی از طریق اکسیداسیون گروه ۱۵ هیدروکسی
- ریه ها نقش قابل توجهی دارند
- غیرفعالسازی TA2 از طریق حذف اکسیژن داخلی و ایجاد محصول TXB2



تولید لکوترین ها و لیپوکسین ها

تولید لکوترین ها در

- لکوسیت ها، ماستوسیت ها، پلاکت ها و ماکروفاژها

تولید لیپوکسین ها در

- لکوسیت ها

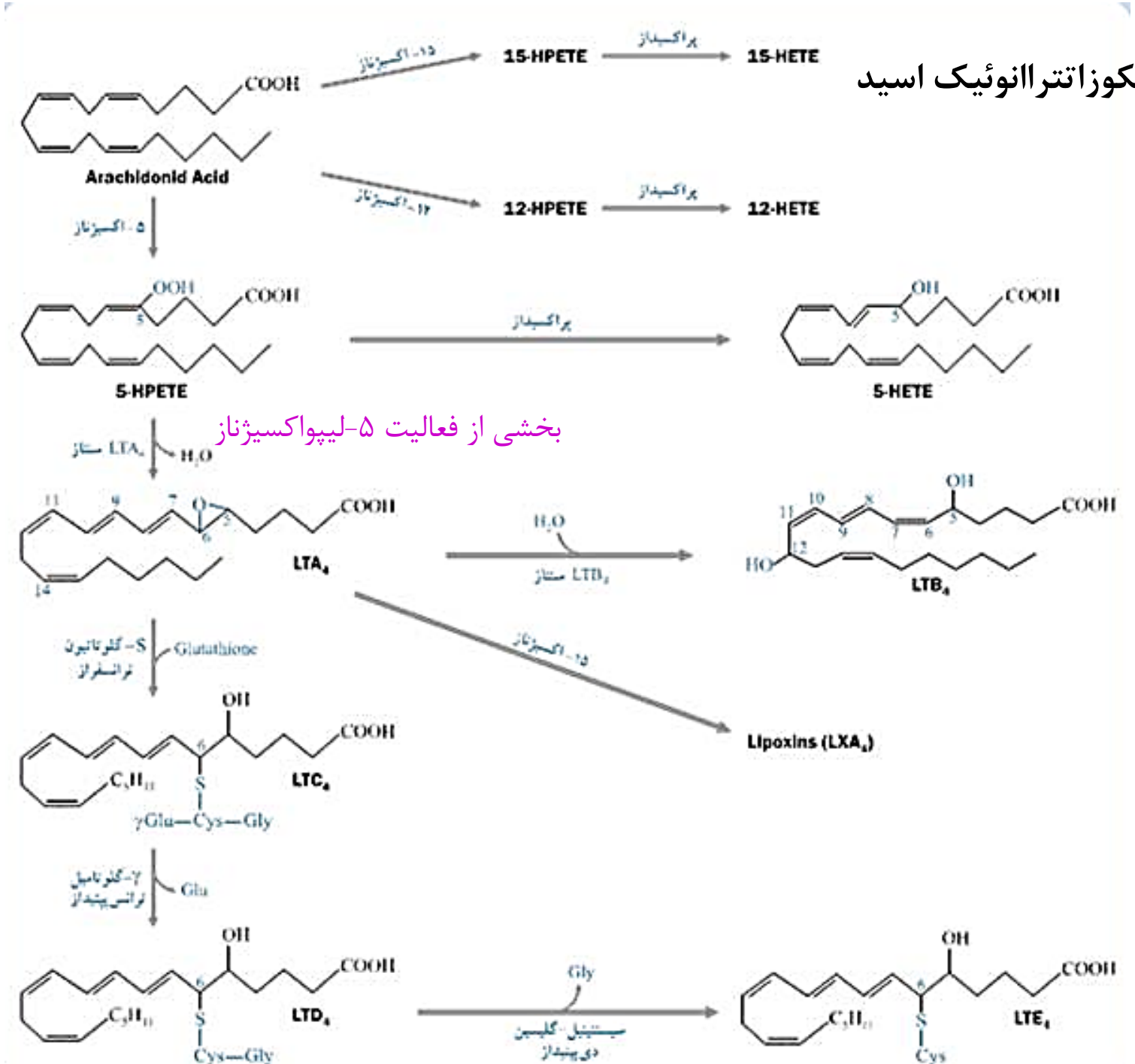


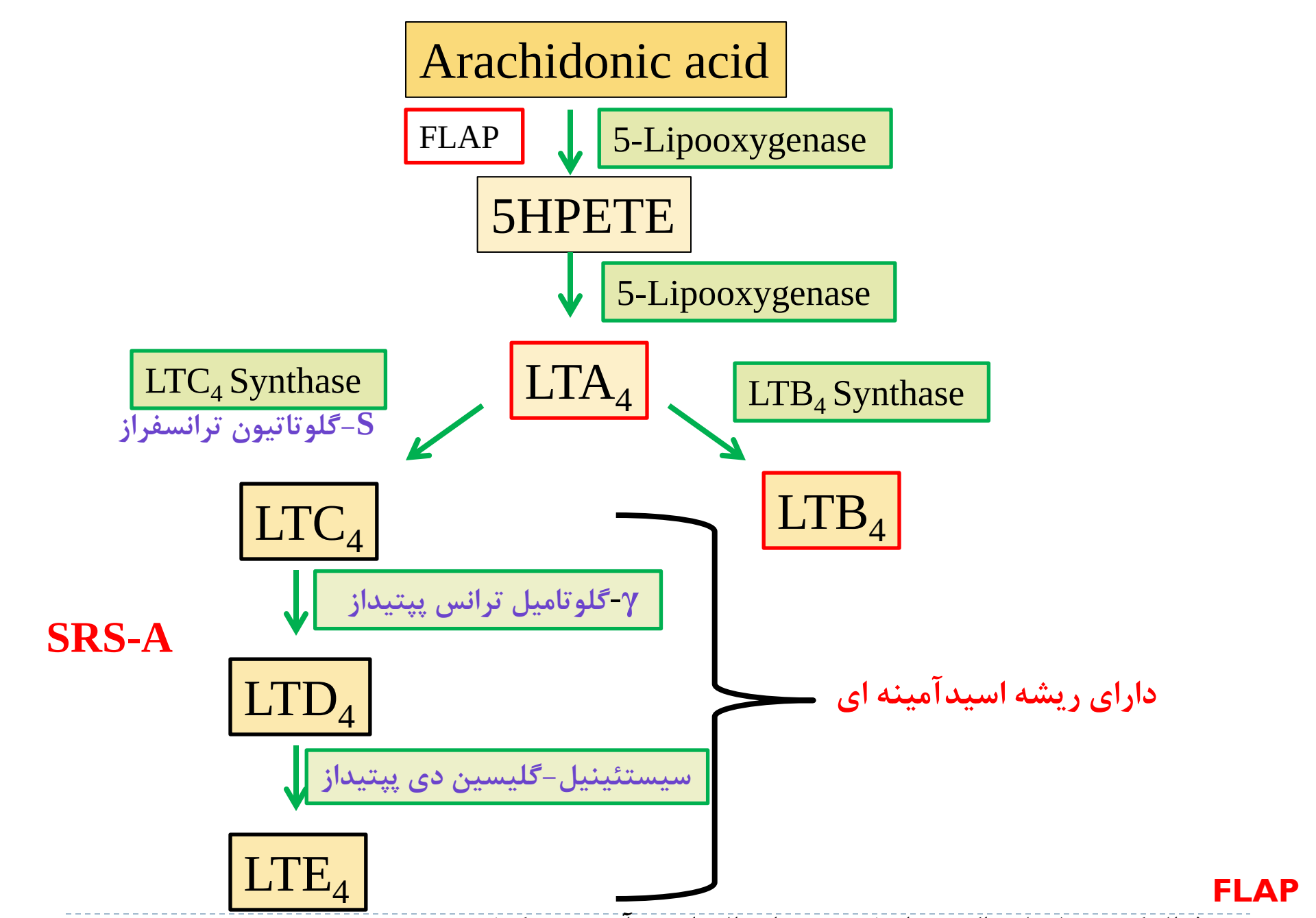
HEPET

هیدروپراکسی ایکوزاتترااانوئیک اسید

تولید لکوترین ها و لیپوکسین ها

مسیر لیپواکسیژناز




Arachidonic acid
FLAP
5-Lipooxygenase
5HPETE
5-Lipooxygenase
LTA4
LTC4 Synthase
S-گلوتاتیون ترانسفراز
LTB4 Synthase
LTC4
LTB4
γ-گلوتامیل ترانس پپتیداز
SRS-A
LTD4
سیستئینیل-گلیسین دی پپتیداز
دارای ریشه اسیدآمینه ای
LTE4
FLAP
پروتئین فعال کننده ۵- لیپواکسیژناز (پروتئین انتقالی اسید آرشیدونیک)

فعالیت لکوترین ها و لیپوکسین ها

- مواد واکنش دهنده آهسته آنافیلاکسی (SRS-A)، مخلوطی از C4، B4 و D4 در انقباض مجاری تنفسی و گوارشی

- SRS-A و LTB4 در افزایش نفوذپذیری عروق و فعالسازی لکوسیت ها
- مصرف روغن ماهی← افزایش سنتز LTA_5 و LTB_5 (فعالیت کمتر نسبت به LTA_4 و LTB_4)
- LXA4 و LXB4 در مهار رگزایی، تسریع پاکسازی ادم ریه و حفاظت در برابر آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون

SRS-A: Slow Reactive Substance of Anaphylaxis

غیر فعال شدن لکوترین ها

- عمر طولانی تری نسبت به پروستانوئیدها (حدود ۴ ساعت)
- غیر فعالسازی از طریق ω-اکسیداسیون و β-اکسیداسیون از دو انتها
- در میتوکندری و پراکسی زوم

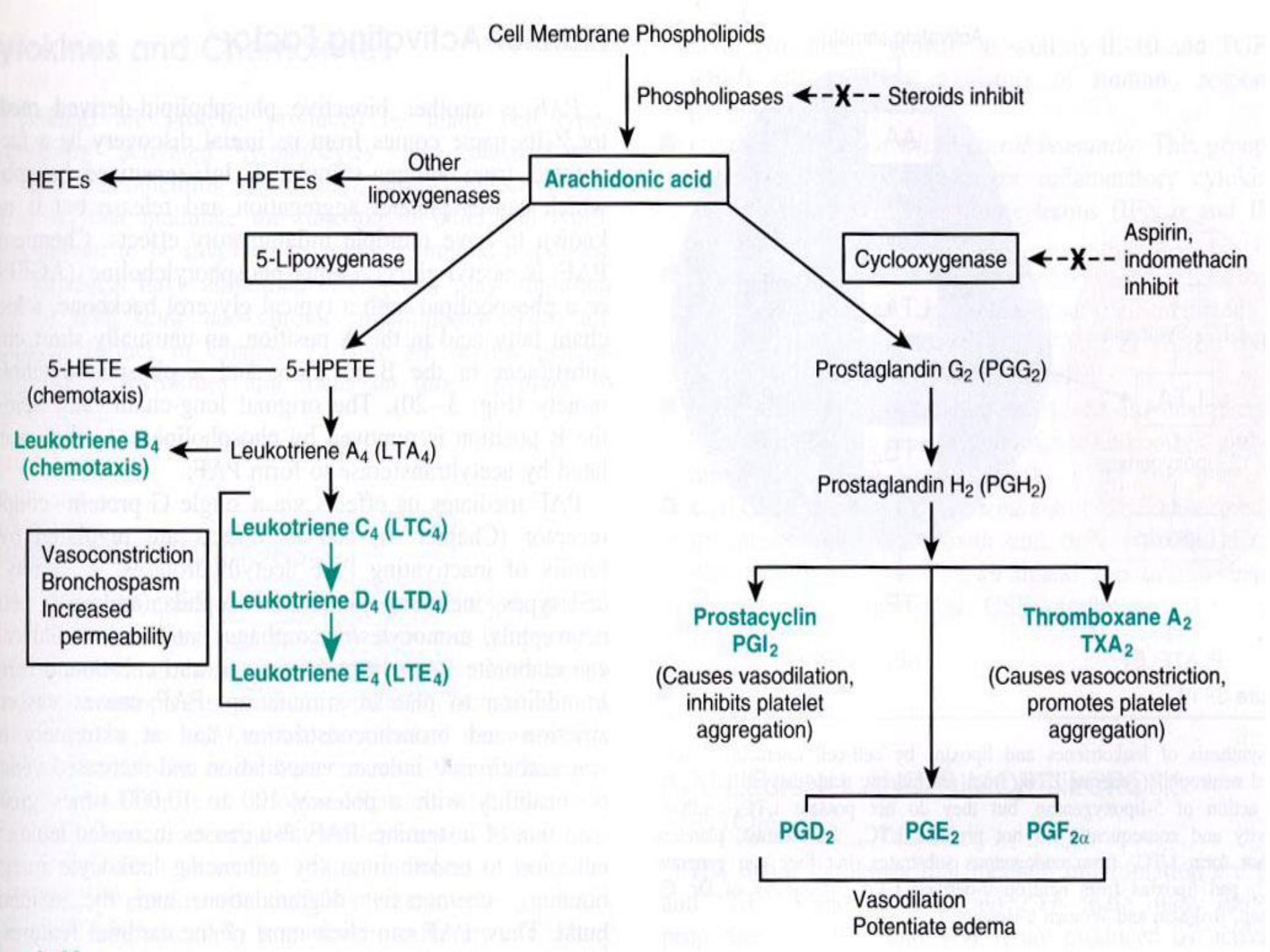
تداخل در فعالیت ایکوزانوئیدها

تداخل دارویی:

- **داروهای ضد التهابی استروئیدی**
- دگزامتازون، پردنیزولون و پردنیزون
- **داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی**
- آسپرین، ایندومتاسین و ایبوبروفن

تداخل غذایی

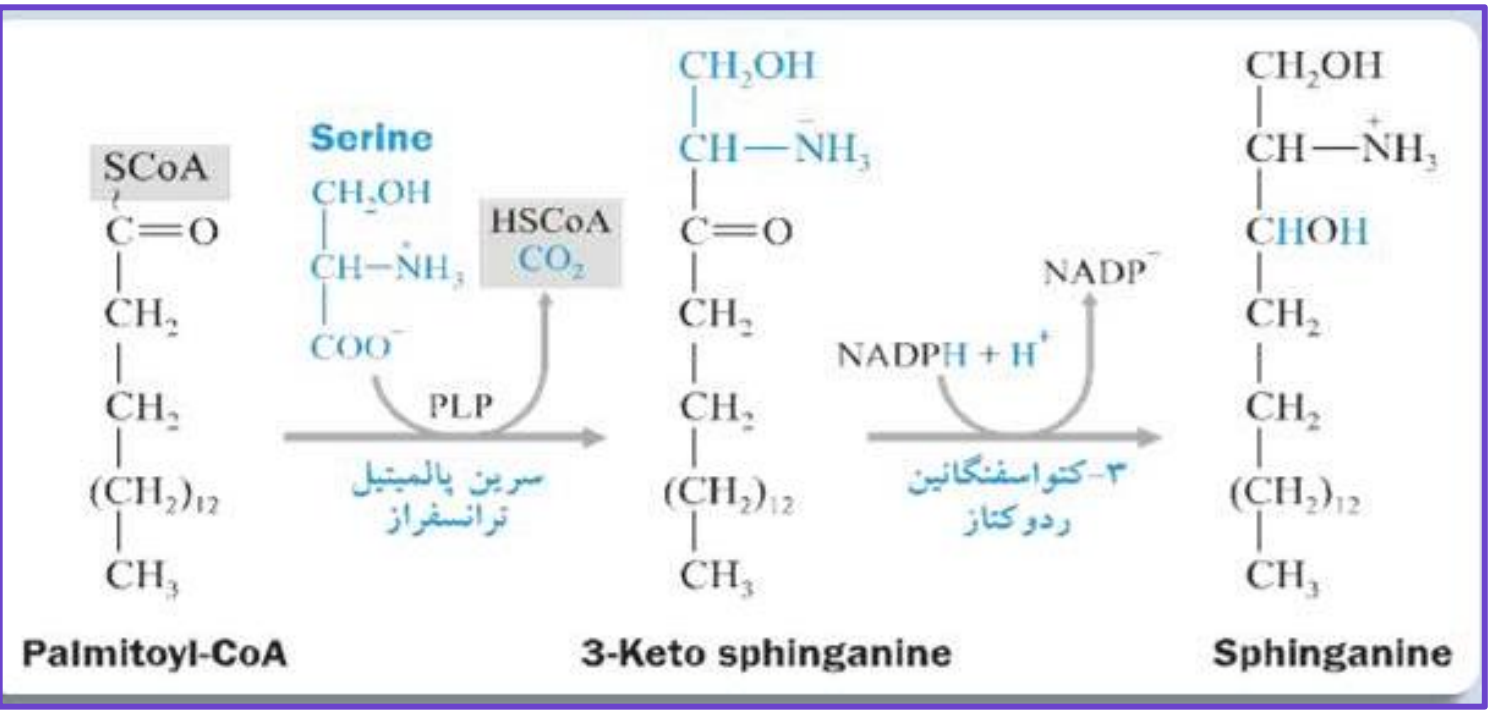
- مصرف اسیدهای ω3
- ایکوزاپنتاانوات تولید LTA5 و LTB5
- نسبت به LTA4 و LTB5 فعالیت کمتر

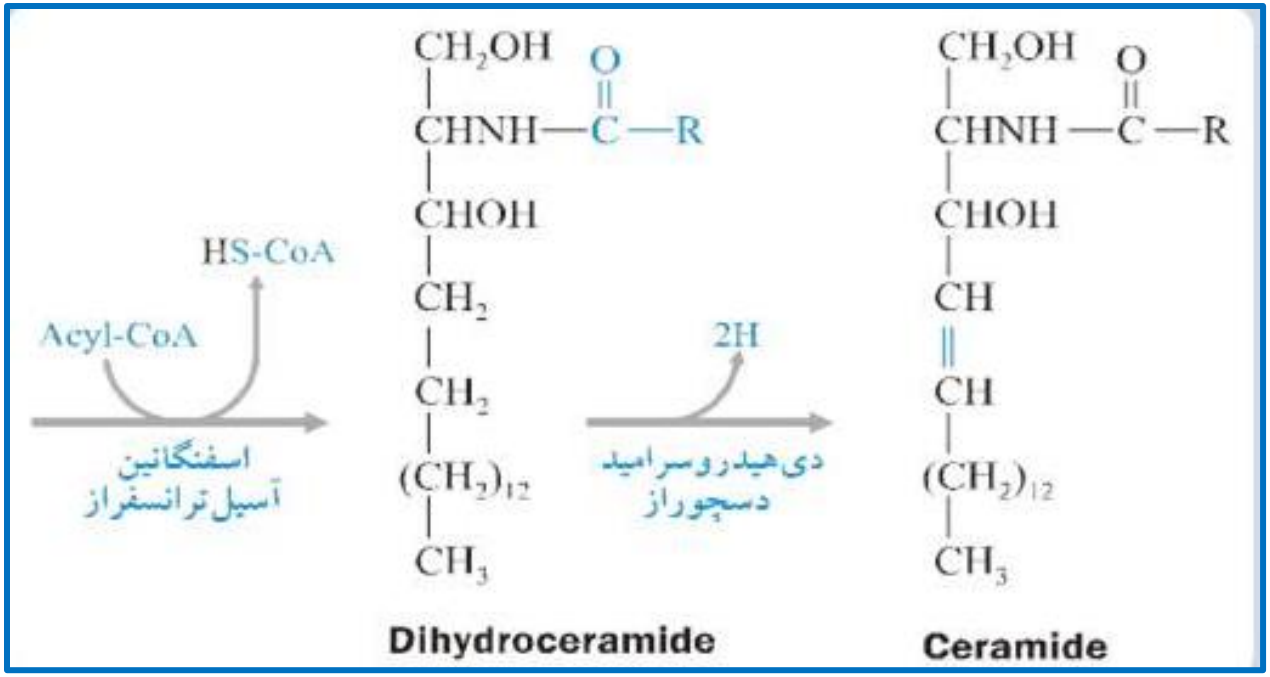

Cell Membrane Phospholipids
Phospholipases
Steroids inhibit
Arachidonic acid
Other lipoxygenases
HPETEs
HETEs
5-Lipoxygenase
Cyclooxygenase
Aspirin, indomethacin inhibit
5-HPETE
5-HETE (chemotaxis)
Leukotriene A4 (LTA4)
Leukotriene B4 (chemotaxis)
Leukotriene C4 (LTC4)
Leukotriene D4 (LTD4)
Leukotriene E4 (LTE4)
Vasoconstriction
Bronchospasm
Increased permeability
Prostaglandin G2 (PGG2)
Prostaglandin H2 (PGH2)
Prostacyclin PGI2
(Causes vasodilation, inhibits platelet aggregation)
Thromboxane A2 TXA2
(Causes vasoconstriction, promotes platelet aggregation)
PGD2
PGE2
PGF2α
Vasodilation
Potentiate edema

متابولیسم اسفنگولیپید ها

متابولیسم اسفنگولیپیدها

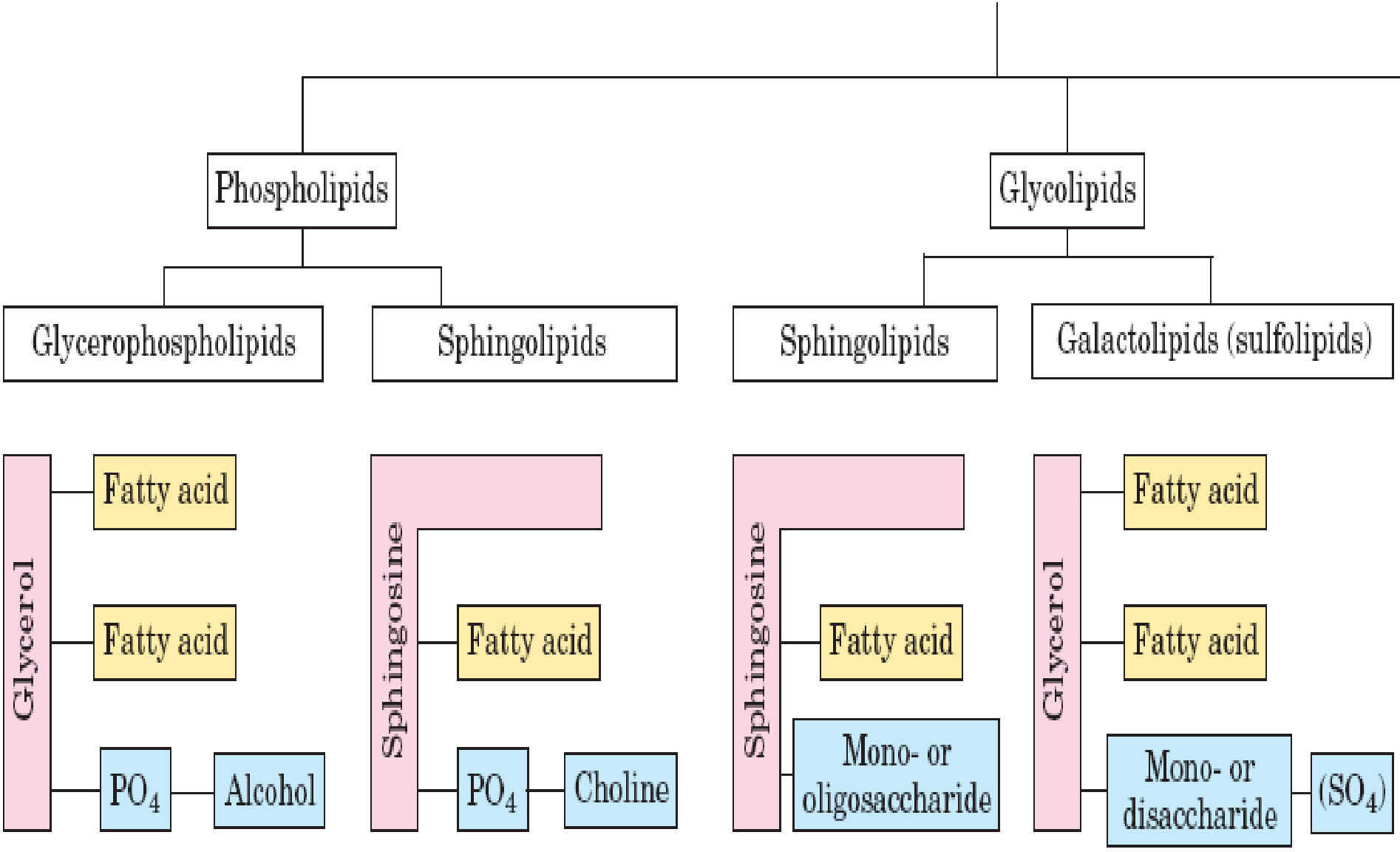
- متابولیسم اسفنگومیلین
- متابولیسم گلیکواسفنگولیپیدها



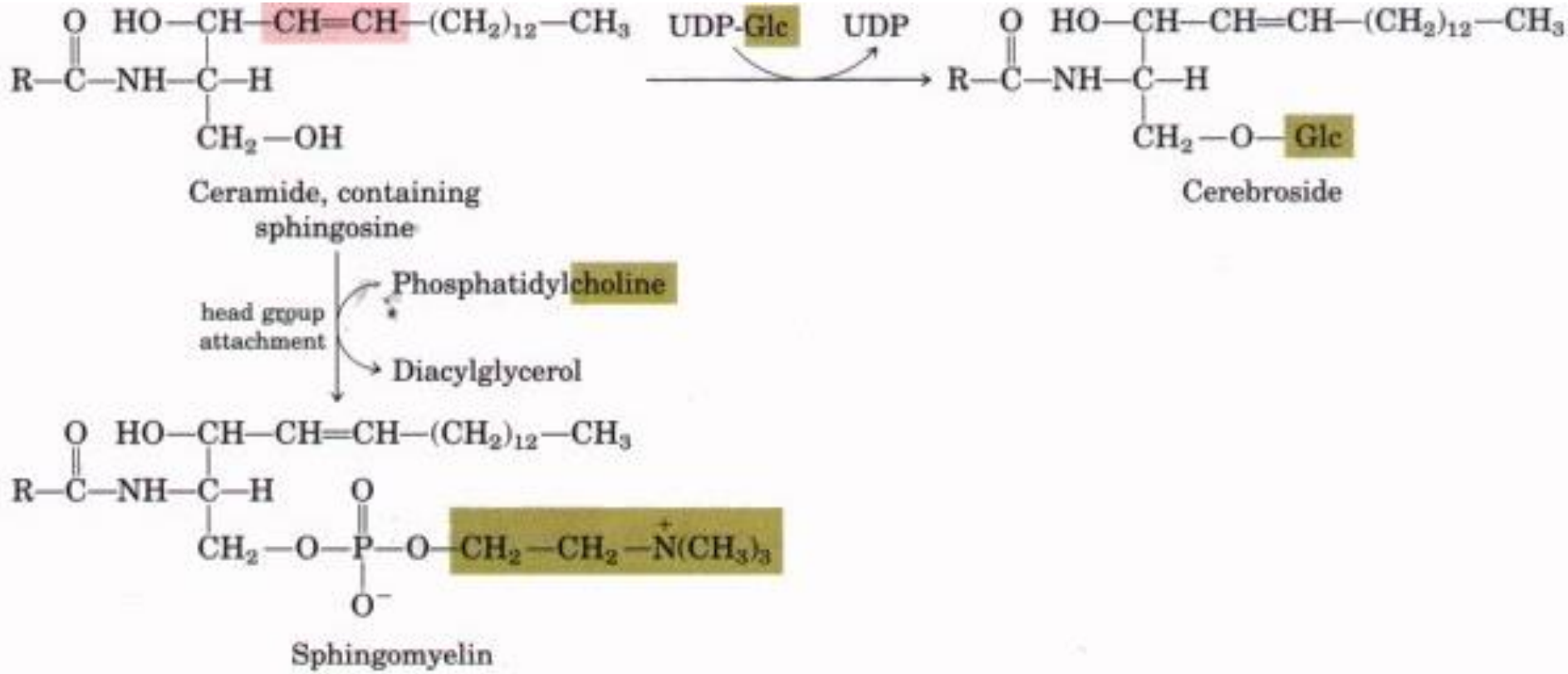


بیوسنتز سرامید

لیپیدهای پیچیده



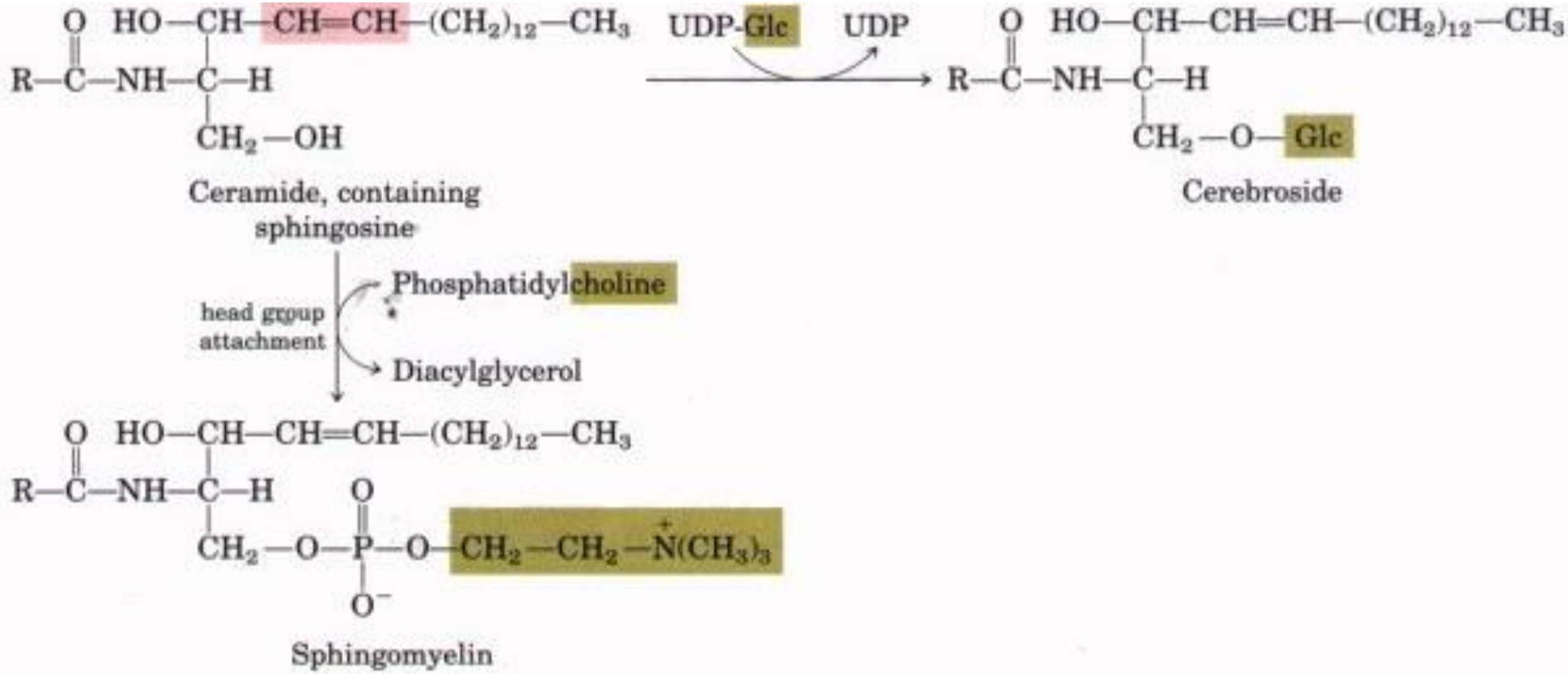
بیوسنتز اسفنگومیلین



گلیکواسفنگولیپیدها

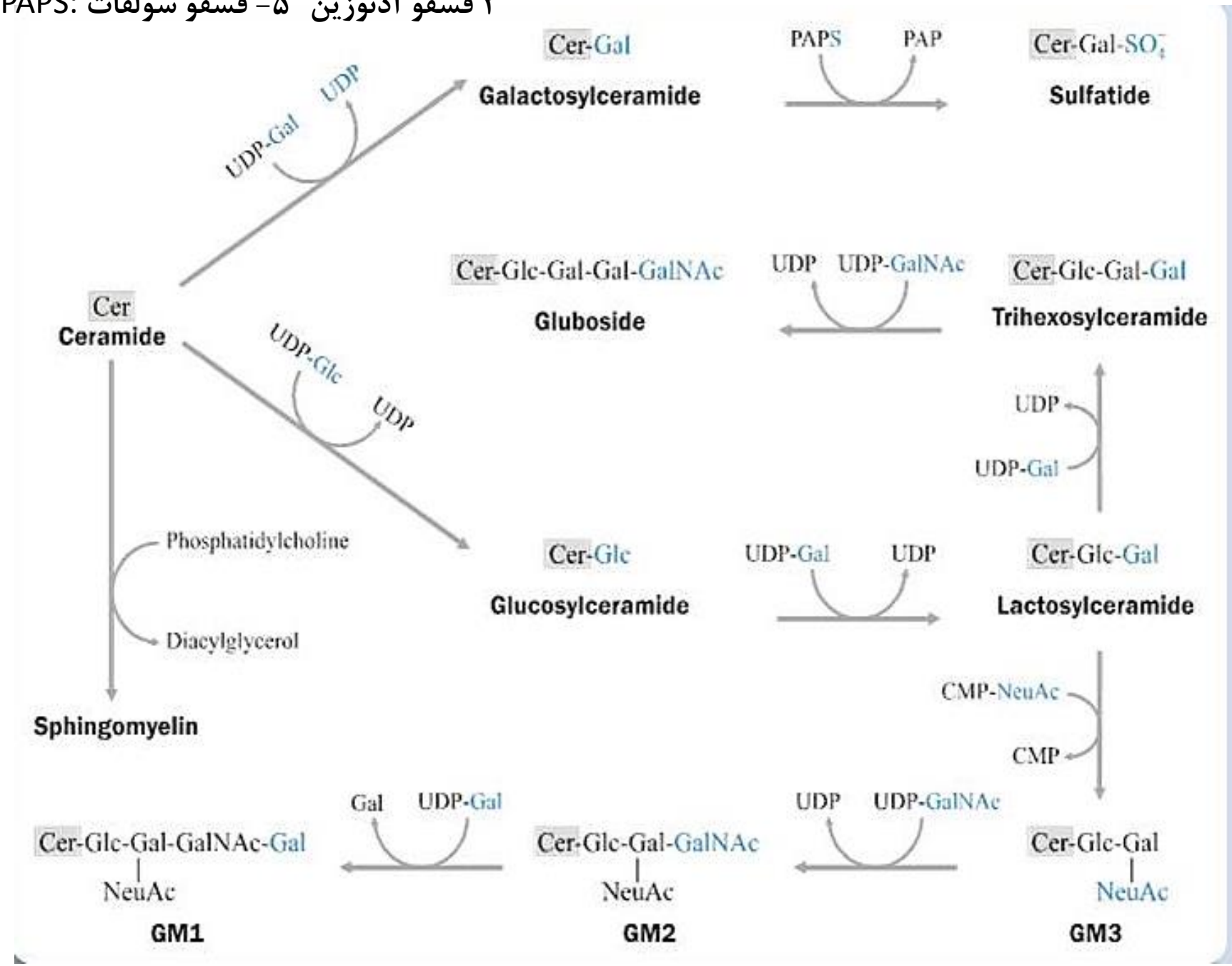
- سربروزیدها
  - گلوکوسربروزیدها
  - گالاکتوسربروزیدها
- سولفاتیدها
- گلوبوزیدها
- گانگلوزیدها

بیوسنتز اسفنگومیلین

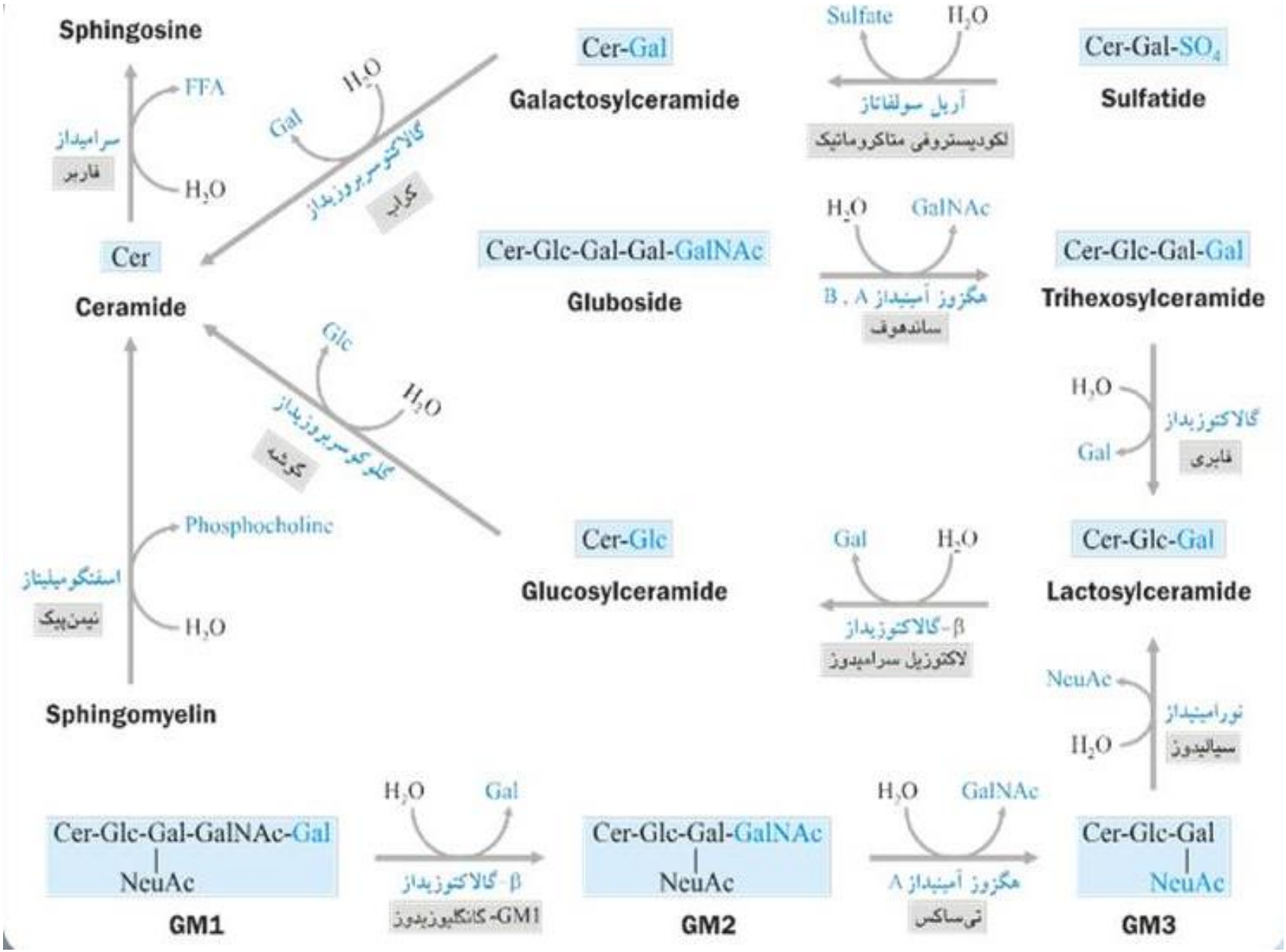


PAPS: ۳´ فسفو آدنوزین ۵´- فسفو سولفات

بیوسنتز گلیکواسفنگولیپید



تجزیه گلیکواسفنگولیپیدها و اختلالات مربوطه



آنزیمهای تجزیه کننده اسفنگولیپیدها و بیماریهای مربوطه

آنزیم	سوبسترا	برداشت	محصول	بیماری ناشی از کمبود
هگزوز آمینیداز A و B	گلوبوزید	GalNAc	تری‌هگزوزیل سرامید	ساندهوف
	GM2	GalNAc	GM3	
α - گالاکتوزیداز	تری‌هگزوزیل سرامید	Gal	لاکتوزیل سرامید	فابری
β - گالاکتوزیداز	لاکتوزیل سرامید	Gal	گلوکوزیل سرامید	لاکتوزیل سرامیدوز
	GM1	Gal	GM2	GM1 ـ گانگلیوزیدوز
گلوکوسربروزیداز	گلوکزیل سرامید	Glc	سرامید	گوشه
سرامیداز	سرامید	اسید چرب	اسفنگوزین	فاربر
نورامینیداز	GM3	NeuAc	لاکتوزیل سرامید	سیالیدوز
هگزوزآمینیداز A	GM2	GalNAc	GM3	تی‌ساکس
آریل سولفاتاز	سولفاتید	سولفات	گالاکتوزیل سرامید	لکودیستروفی متاکروماتیک
گالاکتوسربروزیداز	گالاکتوزیل سرامید	Gal	سرامید	کراب
اسفنگومیلیناز	اسفنگومیلین	فسفوالکل	سرامید	نیمن‌پیک