



دانشگاه سمنان
Semnan University

به نام خدا

بیوشمی ۲

متابولیسم چربی ها

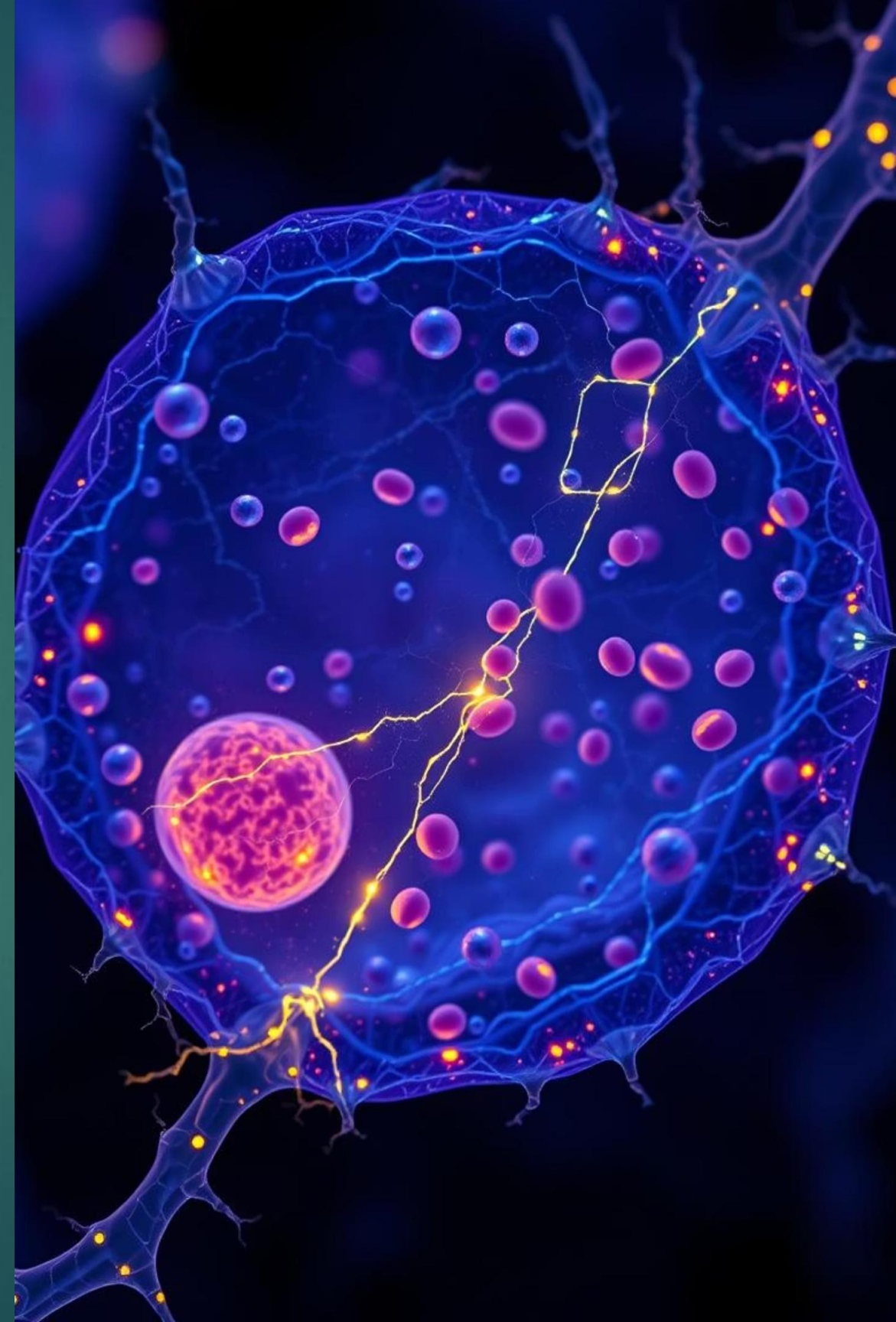
دکتر محمد درویش خادم

D.V.M., Ph.D. of Biochemistry

دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان

بیوسنتز اسیدهای چرب

سفری از میتوکندری تا سیتوپلاسم

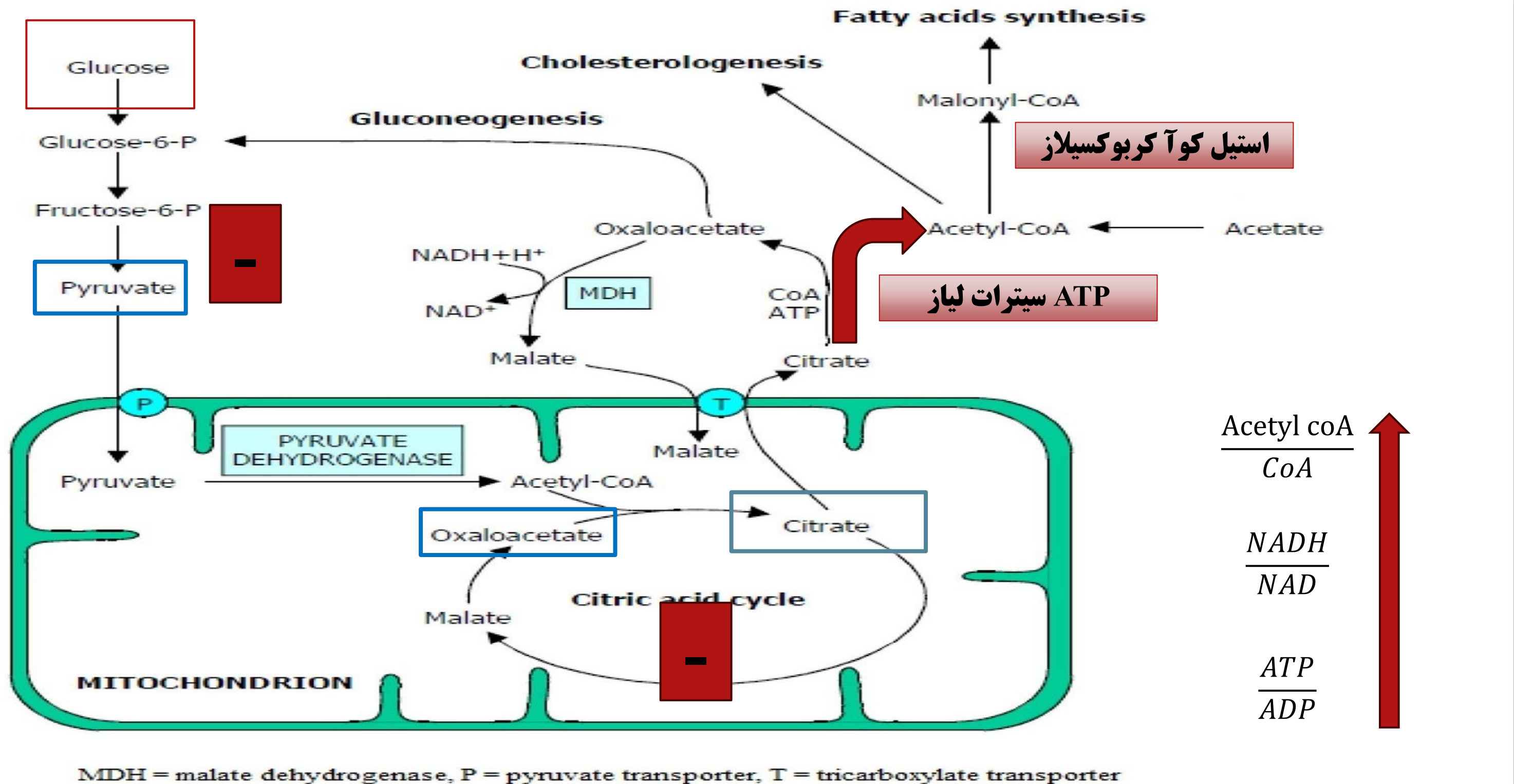




– بیوسنتز اسیدهای چرب در سیتوپلاسم سلول انجام می‌شود.

– سوپسترای اصلی آن، استیل‌کوآ است که در میتوکندری تولید می‌شود.

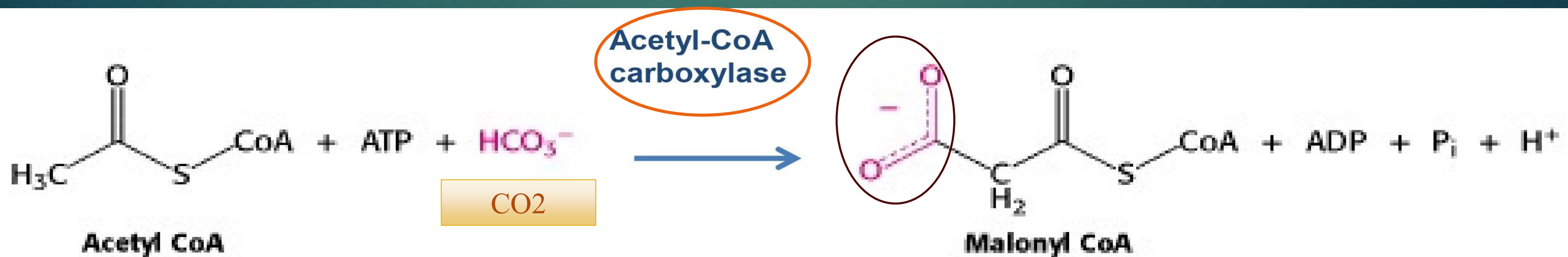
– اما غشای میتوکندری فاقد سیستم انتقال مستقیم استیل‌کوآ به سیتوپلاسم است، بنابراین نیاز به روش‌های جایگزین داریم.



۱. تشکیل مالونیل کوآ

استیل کوآ با بی کربنات ترکیب شده و مالونیل کوآ را می سازد. آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز تنظیم کننده اصلی بیوسنتز اسید چرب است.

• آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز توسط انسولین فعال و توسط اپی نفرین و گلوکاکون غیر فعال می شود.



۲. اسید چرب سنتاز

آنزیم اسید چرب سنتاز پستانداران (FAS) یک پروتئین چند آنزیمی است که تشکیل پالمیتات ۱۶ کربنه را از استیل کوآنزیم A و مالونیل کوآنزیم A در حضور NADPH کاتالیز می‌کند.

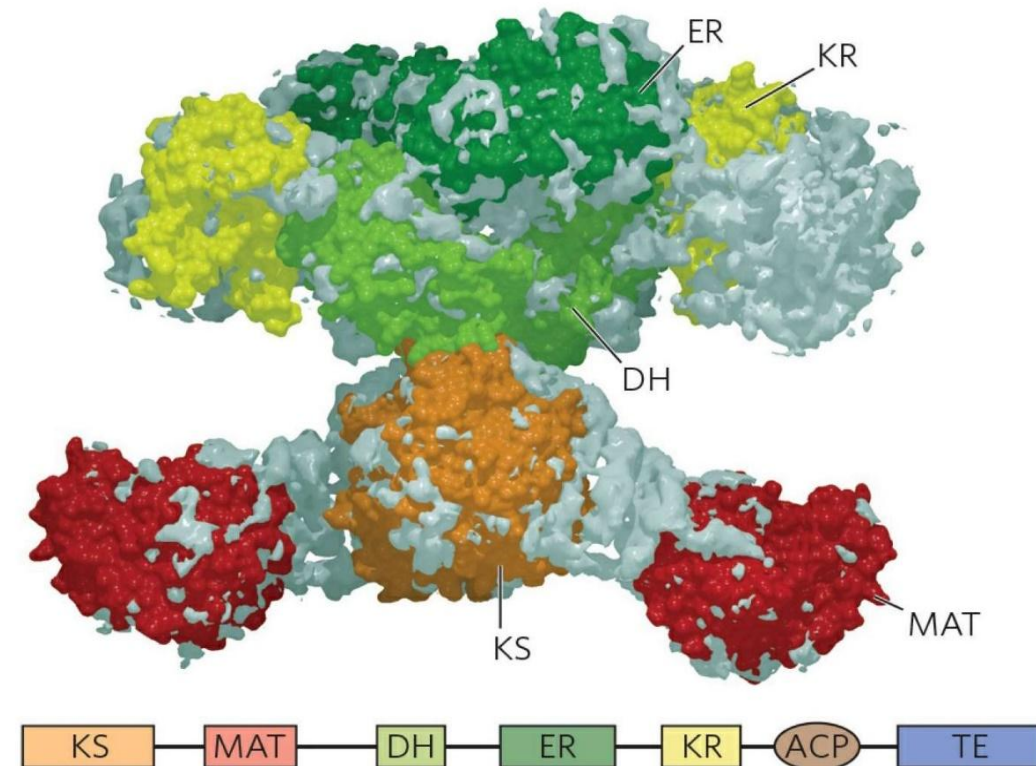
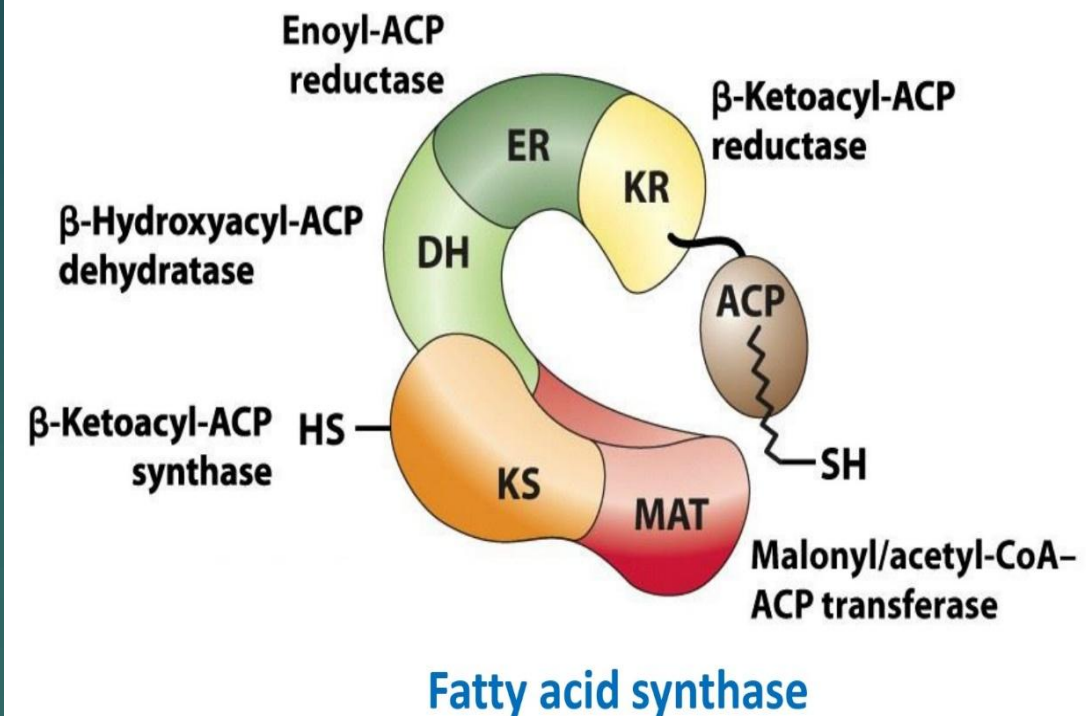
کمپلکس FAS یک دایمر متشکل از دو مونومر یکسان است که هر مونومر دارای ۷ فعالیت آنزیمی و یک ACP است. این کمپلکس دارای دو ناحیه اصلی است:

ناحیه اول

شامل آنزیم‌های KS (کتوآسیل سنتاز)، AT (استیل ترانس آسیلاز) و MT (مالونیل ترانس آسیلاز) اسید آمینه سیستئین آنزیم KS (تیول محیطی) جایگاه استیل کوآ یا ریشه آسیل است.

ناحیه دوم

شامل آنزیم‌های KR (کتوآسیل ردوکتاز)، ER (انوئیل ردوکتاز)، DH (هیدروکسی آسیل دهیدراتاز) است. در این منطقه ACP (تیول مرکزی) قرار دارد که جایگاه مالونیل کوآ است.



مراحل بیوسنتز اسیدهای چرب

انتقال استیل به تیول محیطی (KS)

استیل کوآ توسط آنزیم استیل ترانس آسیلاز به گروه تیول محیطی متصل

انتقال مالونیل به تیول محیطی (ACP)

مالونیل کوآ توسط مالونیل ترانس آسیلاز به گروه تیول مرکزی متصل می‌شود.

متراکم شدن توسط KS

گروه استیل به کربن شماره دو مالونیل منتقل شده و CO_2 آزاد می‌شود.

احیاء شدن با NADPH توسط KR

β -کتوآسیل با کمک NADPH به هیدروکسی آسیل ACP تبدیل.

آبگیری (دهیدراته) توسط (DH)

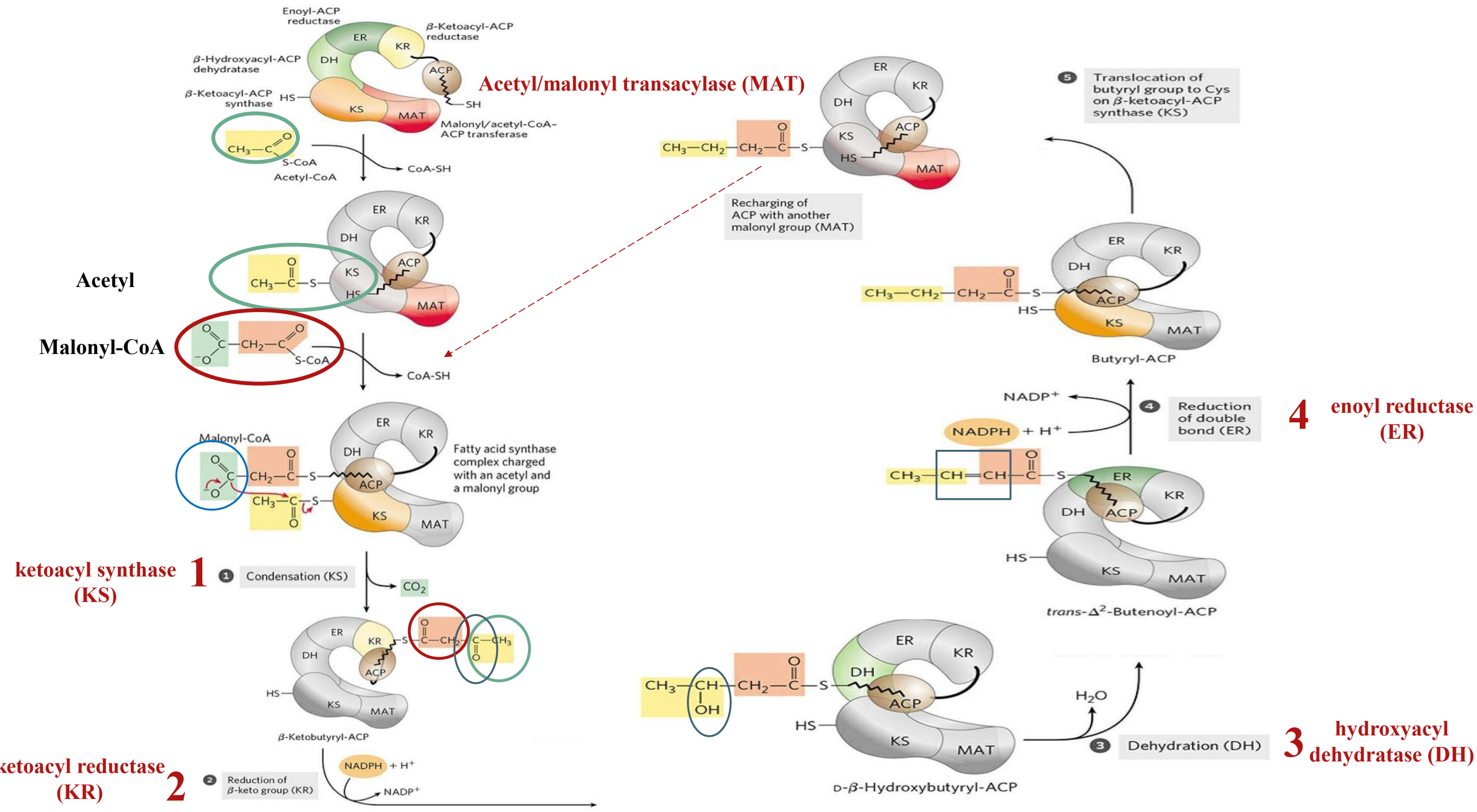
هیدروکسی آسیل ACP یک مولکول آب از دست می‌دهد.

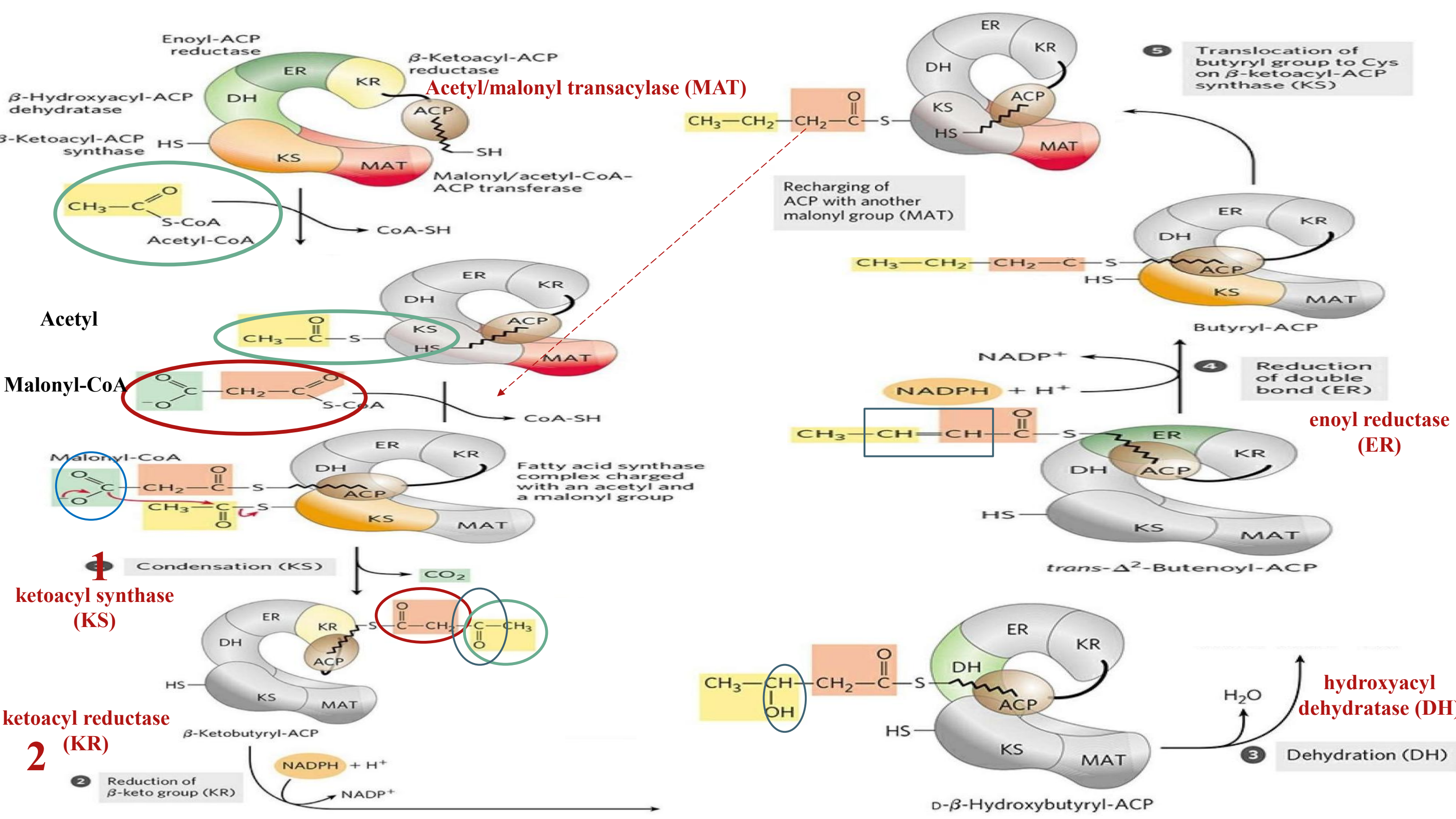
احیاء شدن با NADPH توسط ER

آنزیم انوئیل ردوکتاز پیوند دوگانه را از بین می‌برد.

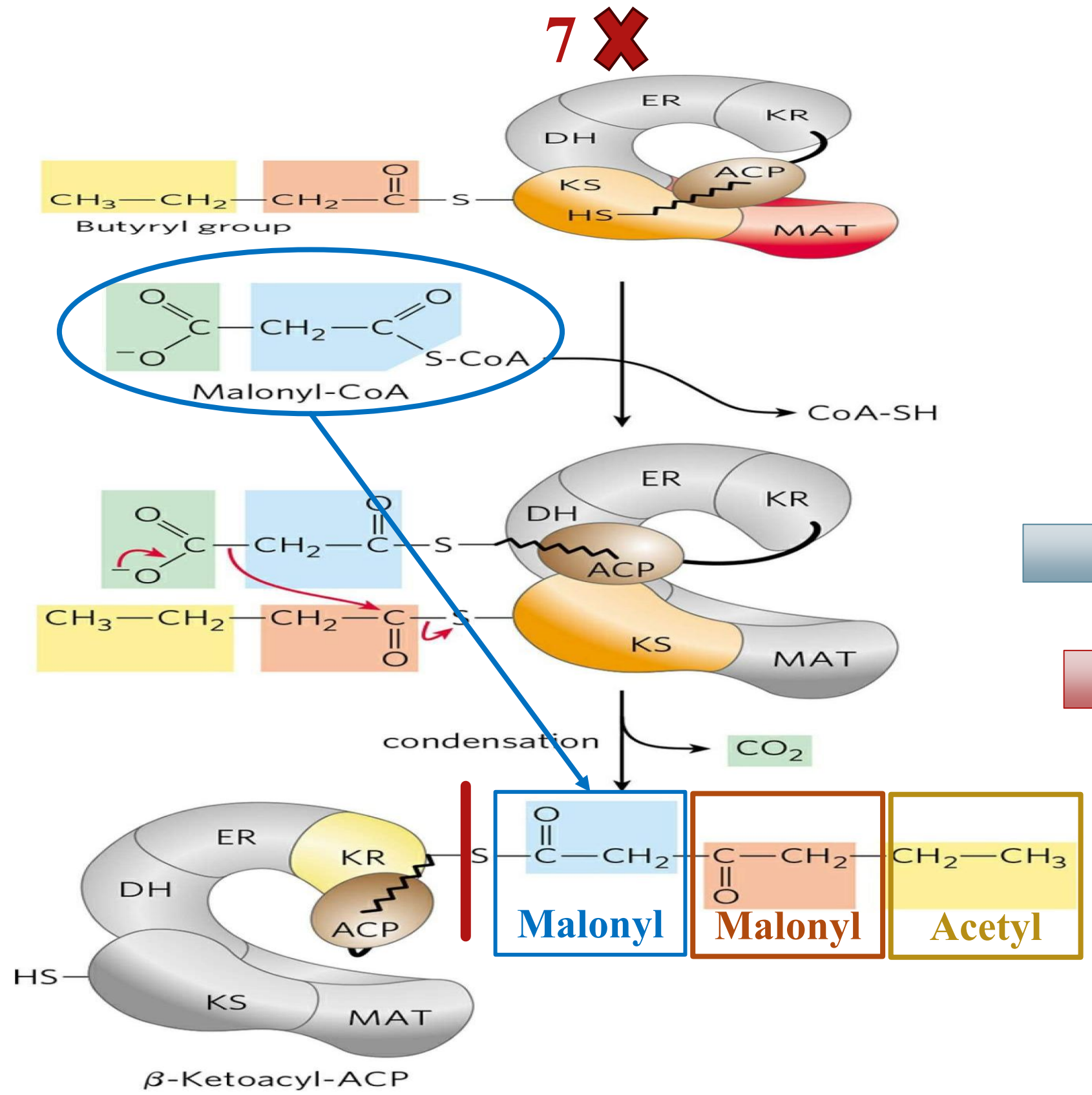
انتقال گروه بوتیریل (اسید چرب ۴ کربنه)

گروه بوتیریل به گروه تیول سطحی منتقل شده و تیول مرکزی برای مالونیل بعدی آزاد می‌شود.





7X



اسیدپالمیتیک ۱۶ کربنه

تیواستراز (TE)

Cycle	Substrates and Reducing Equivalents	Fatty Acyl Size
1	1 Acetyl CoA + 1 Malonyl CoA + 2 NADPH	4-carbon fatty acyl group
2	4-carbon fatty acyl group + 1 Malonyl CoA + 2 NADPH	6-carbon fatty acyl group
3	6-carbon fatty acyl group + 1 Malonyl CoA + 2 NADPH	8-carbon fatty acyl group
4	8-carbon fatty acyl group + 1 Malonyl CoA + 2 NADPH	10-carbon fatty acyl group
5	10-carbon fatty acyl group + 1 Malonyl CoA + 2 NADPH	12-carbon fatty acyl group
6	12-carbon fatty acyl group + 1 Malonyl CoA + 2 NADPH	14-carbon fatty acyl group
7	14-carbon fatty acyl group + 1 Malonyl CoA + 2 NADPH	16-carbon fatty acyl group (palmitate group)

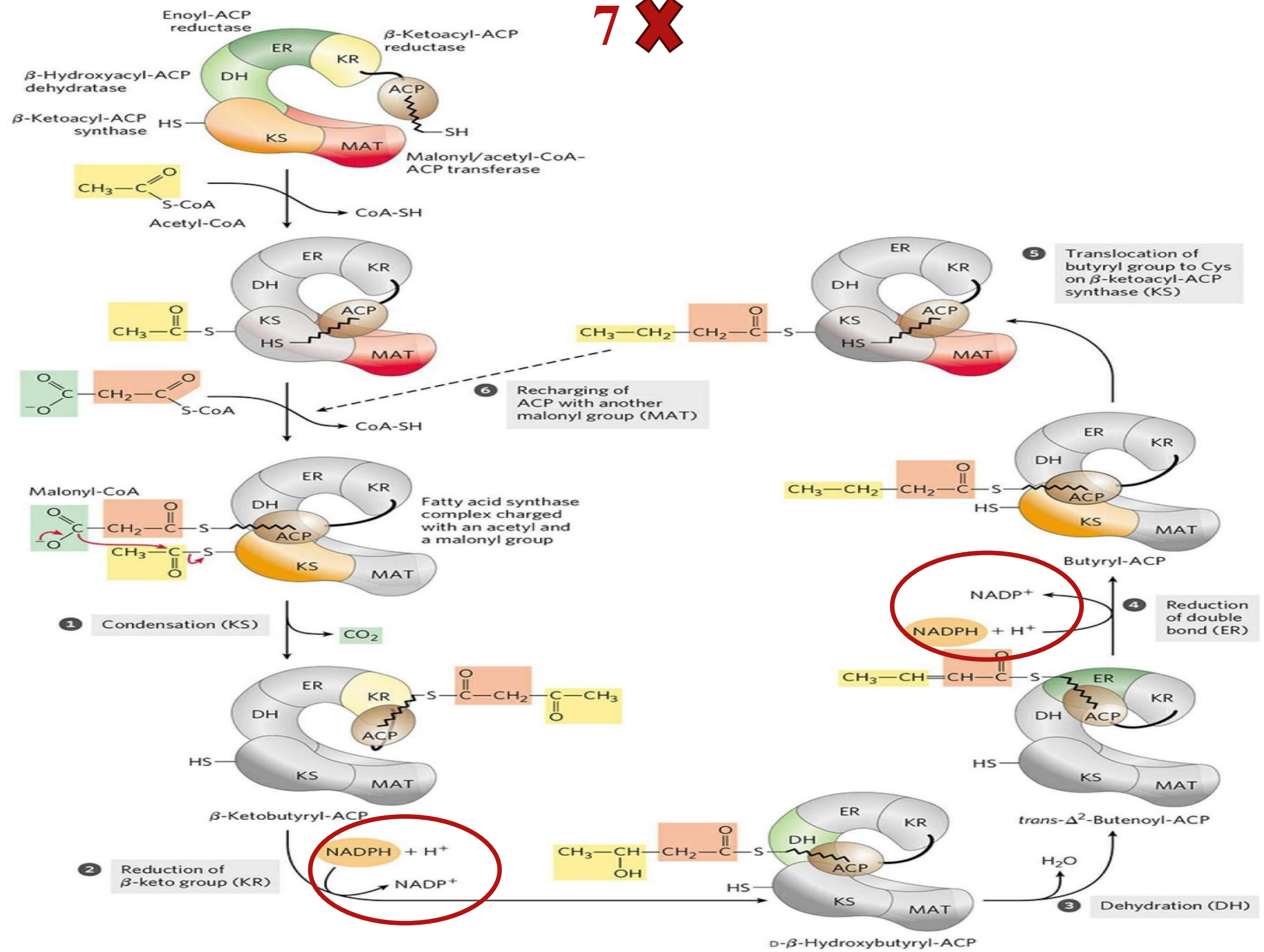
مراحل یوستتز اسید چرب

The Stoichiometry of Fatty Acid Synthesis

استوکیومتری سنتز اسیدپالمیتیک



7X

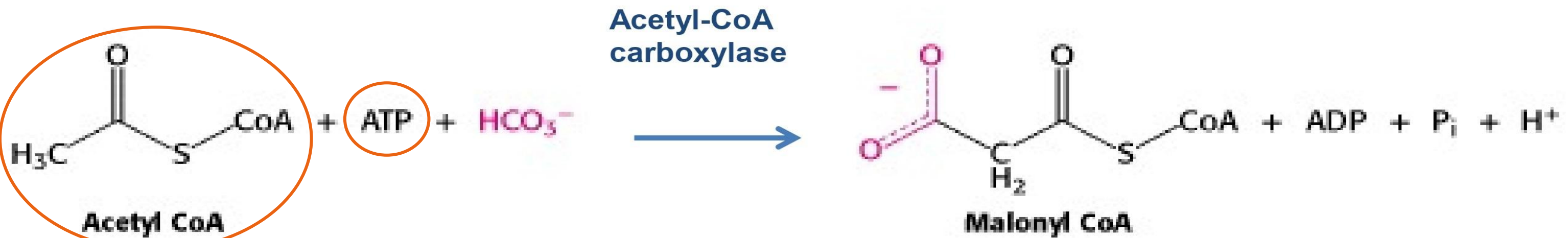


The Stoichiometry of Fatty Acid Synthesis

استوکیومتری سنتز اسیدپالمیتیک



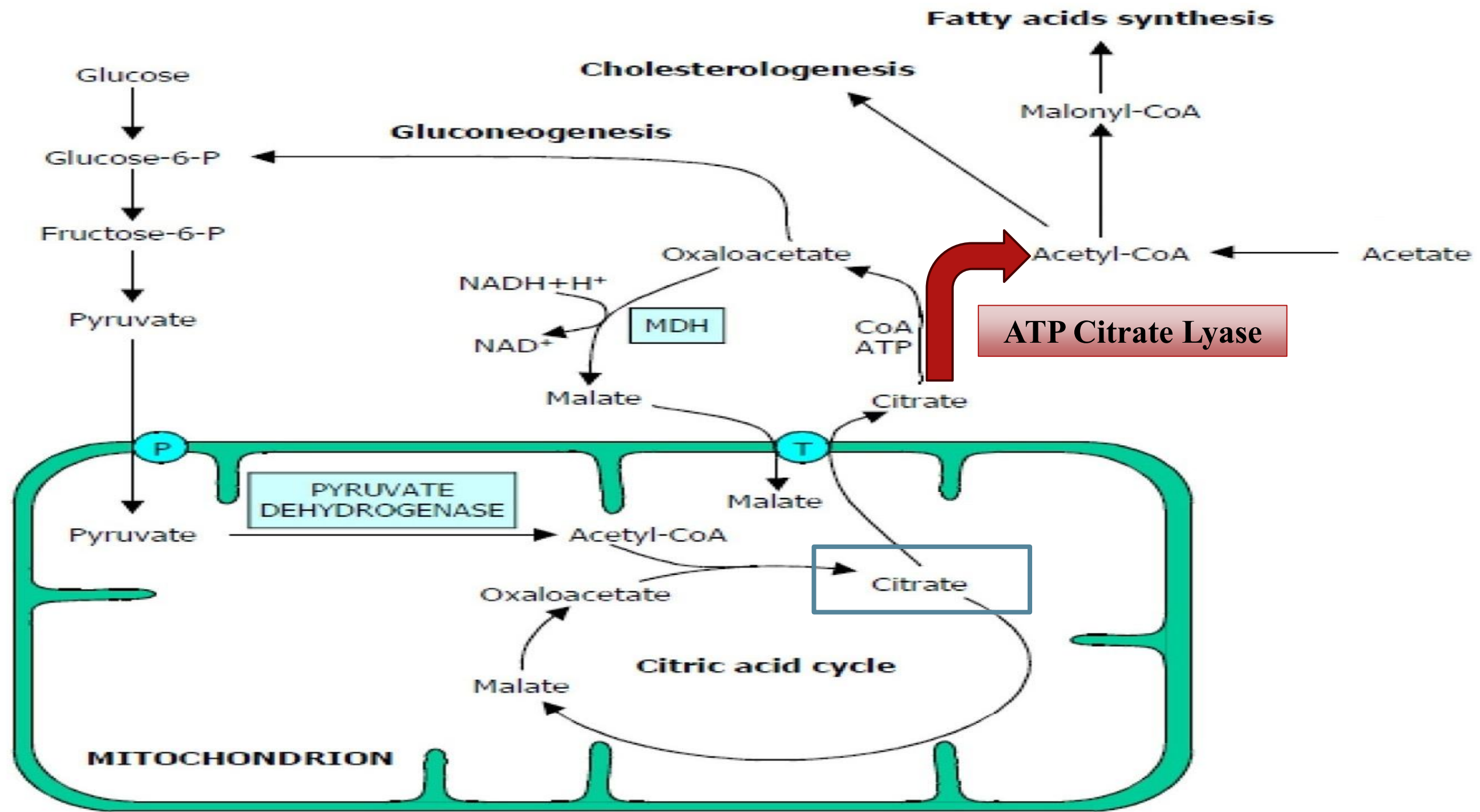
1. Malonyl-CoA formation



The Stoichiometry of Fatty Acid Synthesis

استوکیومتری سنتز اسیدپالمیتیک





MDH = malate dehydrogenase, P = pyruvate transporter, T = tricarboxylate transporter

The Stoichiometry of Fatty Acid Synthesis

استوکیومتری سنتز اسیدپالمیتیک



ATP 15



معادله کلی سنتز اسیدپالمیتیک (پالمیتات)



طویل سازی اسیدهای چرب

سیستم میکروزومی

در شبکه آندوپلاسمی، با استفاده از **مالونیل کوآ**،
اسیدهای چرب **بلند زنجیره** را طویل می کند.

سیستم میتوکندریایی

با استفاده از **استیل کوآ**، اسیدهای چرب
کوتاه زنجیره را طویل می کند.

بیوسنتز اسیدهای چرب ۸ تا ۱۰ کربنه در غدد شیر ساز برای تغذیه نوزادان مهم است

نکات کلیدی و تنظیم استیل کوآکربوکسیلاز

- بیوسنتز اسیدهای چرب در سیتوپلاسم انجام می‌شود و استیل کوآ از میتوکندری از طریق سیترات یا استیل کارنیتین خارج می‌شود.

- کمپلکس اسیدچرب سنتاز (FAS) در پستانداران دارای دو ناحیه فعال و مزایای عملکردی بالایی دارد.

- آنزیم استیل کوآکربوکسیلاز، آنزیم تنظیم‌کننده اصلی بیوسنتز اسیدهای چرب است.

- این آنزیم توسط انسولین فعال

- توسط اپی نفرین و گلوکاگون غیرفعال می‌شود.

برای بیوسنتز اسید پالمیتیک، ۷ مولکول مالونیل کوآ و ۱ مولکول استیل کوآ نیاز است که در مجموع به ۷ ATP و ۱۴ NADPH نیاز دارد.

مقایسه بیوسنتز و بتاکسیداسیون اسیدهای چرب

تفاوت	بیوسنتز	β - اکسیداسیون
محل انجام	سیتوزول	میتوکندری
شکل دهنده یا آزادشونده واحدهای دو کربنه	مالونیل کوآ	استیل کوآ
سازمان دهی آنزیم	کمپلکس آنزیمی	آنزیم های مجزا
حامل اسید چرب	ACP	کوآنزیم آ
کوآنزیم شرکت کننده	NADPH	NAD^+ و FAD
ایزومر متابولیت های هیدروکسی	D	L
آنزیم تنظیمی	استیل کوآ کربوکسیلاز	CPT-I
محصول نهایی	پالمیتات (شانزده کربنه)	استیل کوآ

بیوسنتز اسیدهای چرب غیر اشباع تک پیوند دو گانه



تولید در کبد

اسیدهای چرب غیر اشباع
تک پیوند دو گانه از اسیدهای
چرب اشباع در بافت‌هایی مانند
کبد ساخته می‌شوند.



موقعیت پیوند دو گانه

در انسان، پیوندهای دو گانه تنها بین
کربن‌های ۱ تا ۹ اسید چرب ایجاد می‌شوند
و فراتر از کربن ۹، پیوند دو گانه تشکیل
نمی‌شود.



آنزیم Δ^9 - دسچوراز

این آنزیم در شبکه آندوپلاسمی،
ایجاد نخستین پیوند دو گانه، در
موقعیت Δ^9

اسیدهای چرب مانند پالمیتوئئات

بیوسنتز اسیدهای چرب چندپیوند دوگانه

در این فرآیند، سیستم‌های آنزیمی **دساچوراز** و **الانگاز** نقش دارند.
حیوانات دارای آنزیم‌های Δ^4 ، Δ^5 ، Δ^6 و Δ^9 دساچوراز هستند.

از آنجایی که پیوندهای دوگانه بعدی بین Δ^9 و گروه کربوکسیل قرار می‌گیرند، حیوانات قادر به ایجاد پیوندهای دوگانه فراتر از Δ^9 نیستند.

اگر اسید چرب ضروری لینولئیک اسید ($\Delta^{9,12}$; 18:2) از طریق تغذیه فراهم شود، بدن می‌تواند از آن آراشیدونیک اسید ($\Delta^{5, 8, 11, 14}$; 20:4) را بسازد.

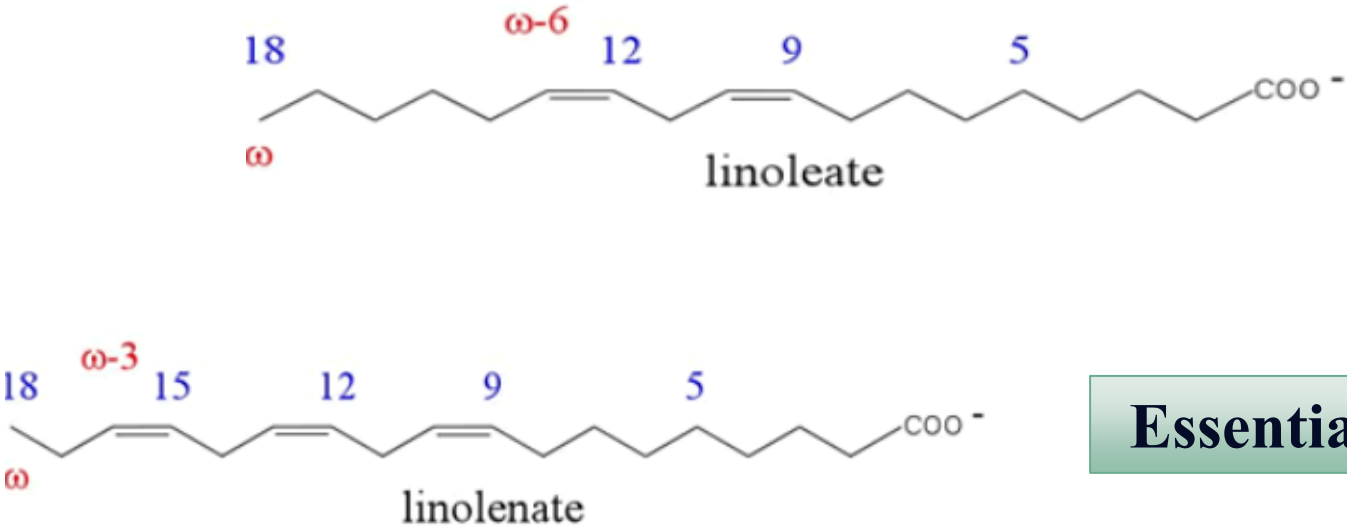
آراشیدونیک اسید (آراشیدونات) پیش‌ساز اصلی گروهی از ترکیبات فعال به نام **ایکوزانوئیدها** می‌باشد.

به همین دلیل، اسیدهای چرب $\omega-3$ و $\omega-6$ برای انسان ضروری هستند و باید از طریق رژیم غذایی تأمین شوند.

الانگاز
(Elongase)

دساچوراز
(Desaturase)

نام گذاری امگا = تعداد اتم کربن - شماره کربن آخرین پیوند دوگانه



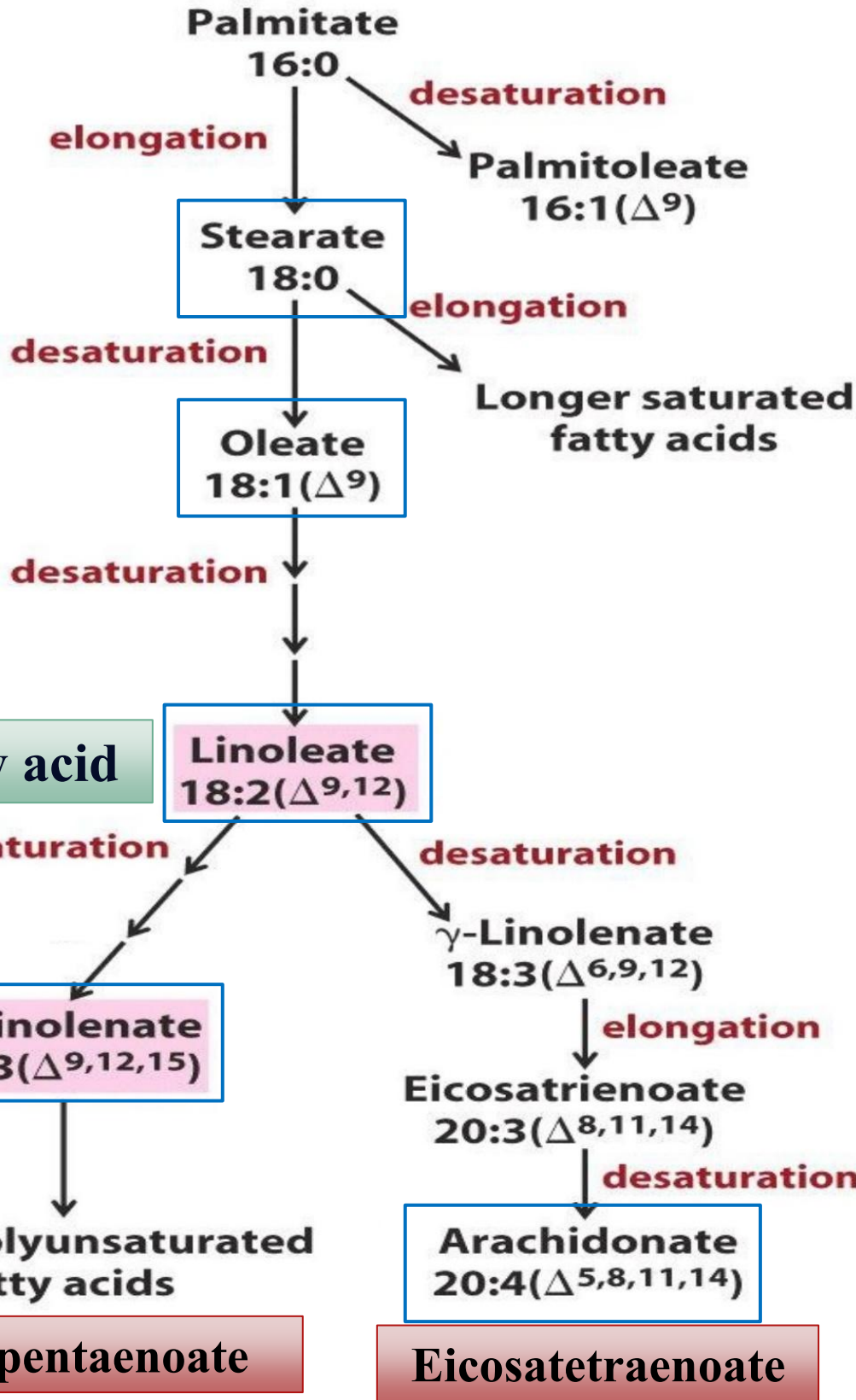
Essential fatty acid

Essential fatty acid

Other polyunsaturated fatty acids

Eicosapentaenoate

Eicosatetraenoate



ایکوزانوئیدها: هورمون‌های موضعی

تعریف

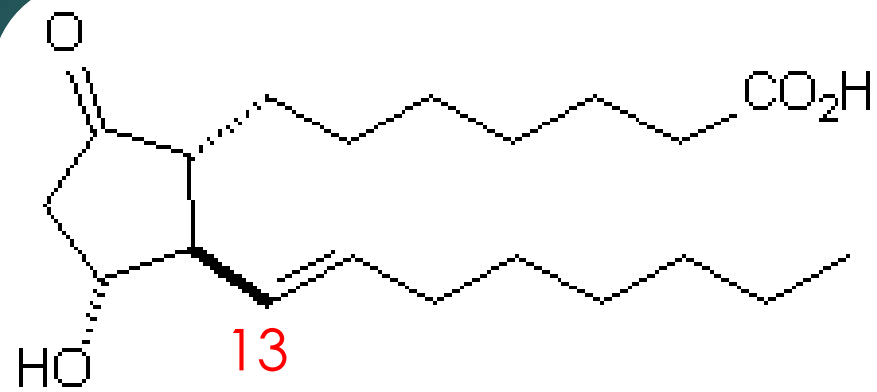
ایکوزانوئیدها شامل پروستاگلاندین‌ها،
ترومبوکسان‌ها، لوکوترین‌ها و لیپوکسین‌ها
هستند.

منشأ

این ترکیبات از اسیدهای چرب ۲۰ کربنی
دارای چند پیوند غیراشباع آراشیدونات
تولید می‌شوند.

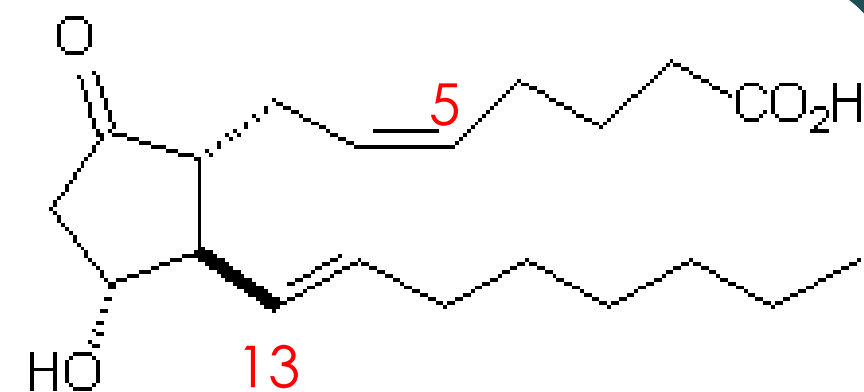
اهمیت

ایکوزانوئیدها از نظر فیزیولوژیکی و
فارماکولوژیکی ترکیبات فعالی هستند و به
عنوان هورمون‌های موضعی عمل می‌کنند.



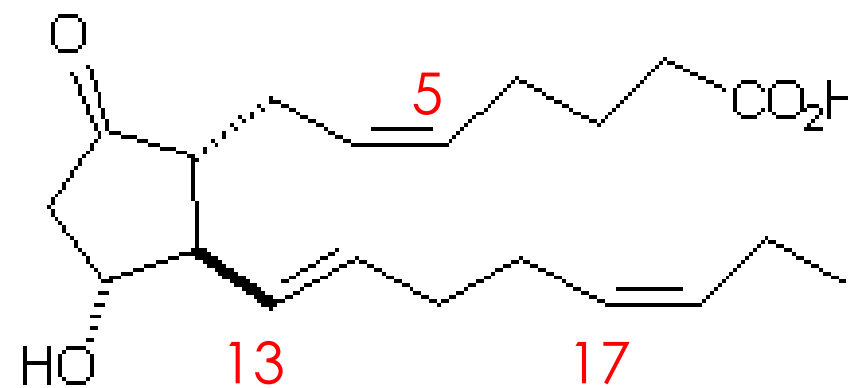
PGE₁

Eicosatrienoic acid



PGE₂

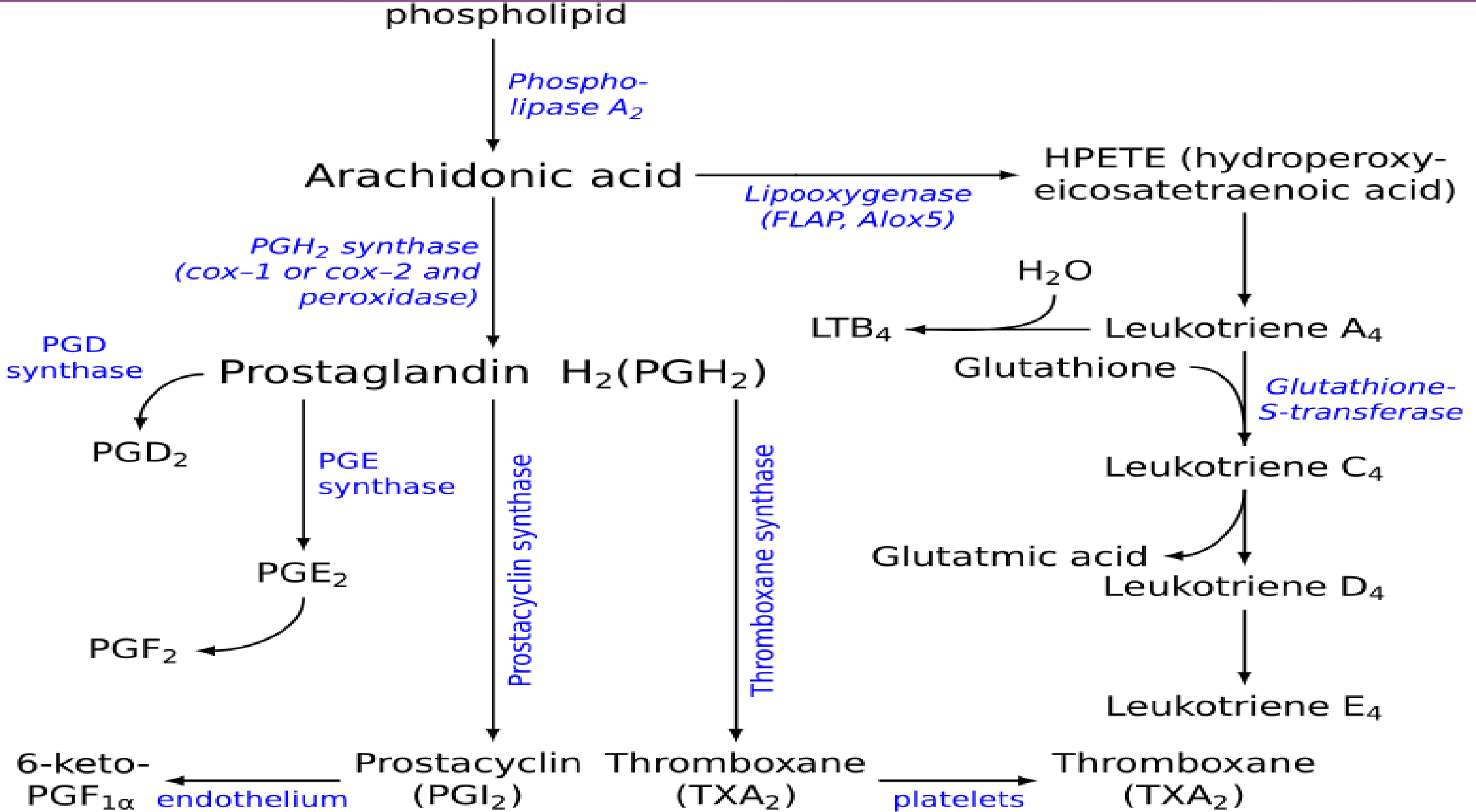
Eicosatetraenoic acid



PGE₃

Eicosapentaenoic acid

bCE³



مسیرهای سنتز ایکوزانوئیدها

2

مسیر لیپواکسیژناز

مسئول سنتز لکوترین‌ها و لیپوکسین‌ها است.

1

مسیر سیکلواکسیژناز (COX)

مسئول سنتز پروستانوئیدها (پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها) است.

دو ایزوآنزیم COX وجود دارد:

. **COX-1**: همواره فعال و در عملکردهای فیزیولوژیک مانند **محافظت مخاط معده** (تولید ترشحات موسینی معده) نقش دارد.

. **COX-2**: **القایی و در پاسخ به التهاب** تولید می‌شود. در ایجاد التهاب، درد و تب نقش دارد.

دسترسی به اسید چرب پیش‌ساز، مرحله محدودکننده سرعت سنتز ایکوزانوئیدها می‌باشد.



نقش پروستانوئیدها

التهاب

در فرآیندهای التهابی بدن نقش کلیدی دارند.

انعقاد خون

در تنظیم انعقاد و لخته شدن خون مؤثر هستند.

سیستم عروقی

بر اتساع و انقباض عروق و فشار خون تأثیر می‌گذارند.

ترشح معده

در تنظیم ترشحات معده و حفاظت مخاط آن
دخیل هستند.

نکته بالینی: مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ (ایکوزاپنتانوات) باعث افزایش تولید TXA₃ و PGI₃ می‌شود.

PGI₃ **فعالیتی مشابه** PGI₂ دارد (افزایش خون‌رسانی) ولی **فعالیت** TXA₃ **کمتر از** TXA₂ است که یکی از اثرات مفید رژیم غذایی حاوی ۳ ω (اسیدچرب ضروری آلفا-لینولنات)، تولید ایکوزاپنتانوات TXA₃ می‌باشد که سبب افزایش خون‌رسانی بافتی و جلوگیری از سکت می‌باشد.

پروستاگلاندین F_{2α} (PGF_{2α}) به‌طور ویژه در سیستم تولیدمثل اهمیت دارد، با القای لوتئولیز (تجزیه جسم زرد) چرخه قاعدگی یا فحلی را دوباره آغاز می‌کند و **باعث انقباض عضلات صاف رحم** در قاعدگی، زایمان یا سقط می‌شود. همچنین روی **عضلات صاف عروق و راه‌های هوایی اثر انقباضی** دارد.

از نظر بالینی، مشتقات آن در پزشکی و دامپزشکی برای القای زایمان، همزمان‌سازی فحلی و کاهش فشار چشم در گلوکوم به کار می‌روند.

PGE₂ در القای تب و درد و PGD₂ در القای خواب نقش دارد.

لکوترین‌ها غالباً در افزایش نفوذپذیری عروق و جذب لکوسیت‌ها نقش دارند مانند LTB₄.

لیپوکسین‌ها ترکیبات ضدالتهابی هستند که در لکوسیت‌ها ساخته می‌شوند.



داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)

آسپیرین، ایبوپروفن و سلبرکس با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (COX)، تولید پروستاگلندینها را کاهش می‌دهند.

مهار انتخابی COX-2

داروهایی مانند **سلکوکسیب** به طور انتخابی COX-2 را مهار می‌کنند تا عوارض جانبی گوارشی کاهش یابد ولی این دارو در مصرف طولانی‌مدت عوارض قلبی-عروقی دارد

مهار COX-1 و COX-2

آسپیرین هر دو ایزوفرم COX-1 و COX-2 را مهار می‌کند که می‌تواند منجر به عوارض جانبی مانند **زخم معده** شود.

شاد و پیروز باشید...