



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 اجسام کتونی (کتوژنز)

اجسام کتونی ترکیبات کوچک، محلول در آب و پیرانرژی هستند که شامل:

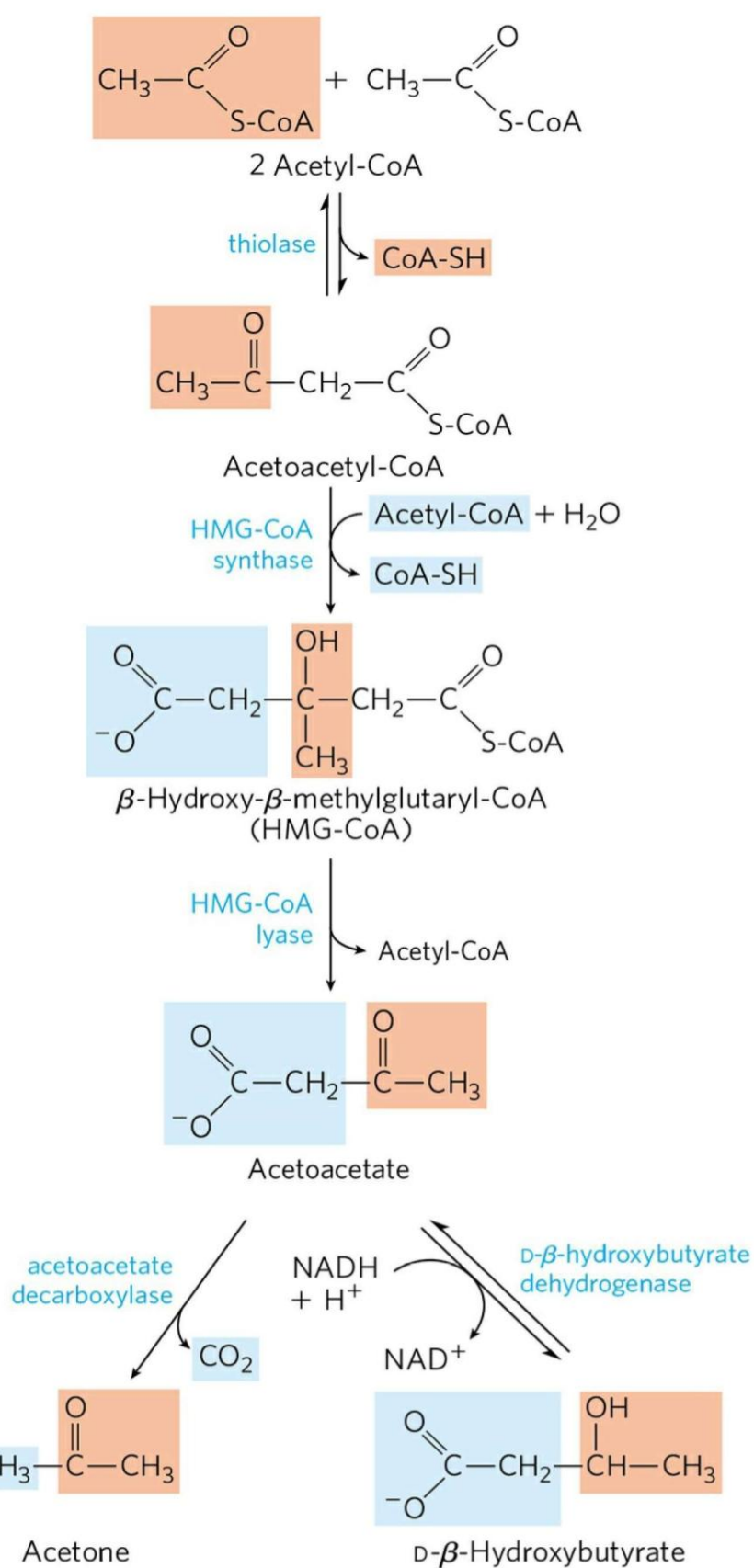
استوئات، β -هیدروکسی بوتیرات و مقدار کمی استون می‌باشند.

این مولکول‌ها حاصل اکسیداسیون ناقص اسیدهای چرب در میتوکندری کبد هستند.

معمولاً در **گرسنگی طولانی**، روزه‌داری، یا **دیابت کنترل نشده**، استیل کوآ حاصل از β -اکسیداسیون نمی‌تواند به طور کامل وارد چرخه کربس شود،

زیرا افزایش NADH و $FADH_2$ حاصل از اکسیداسیون چربی، مسیر چرخه کربس را مهار می‌کند.

لذا در این وضعیت، استیل کوآ به سمت ساخت اجسام کتونی هدایت می‌شود.



تشکیل HMG-CoA

استواسیتیل کوآ به
 هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآ
 (توسط HMG-CoA سینتاز) تبدیل
 می شود.

استواسیات به عنوان اولین جسم کتونی، *
 می تواند به طور خود به خودی د کربو کسیده
 شده و به استون (حدود ۲ درصد) تبدیل

* استواسیات توسط آنزیم
 بتا-هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز به
 بتا-هیدروکسی بوتیرات (حدود ۷۸ درصد)
 تبدیل

تولید استواسیتیل کوآ

در کبد، ابتدا استواسیتیل کوآ از ترکیب
 دو مولکول استیل کوآ (آنزیم استواسیتیل کوآ-تیولاز)
 یا از β -اکسیداسیون ساخته می شود.

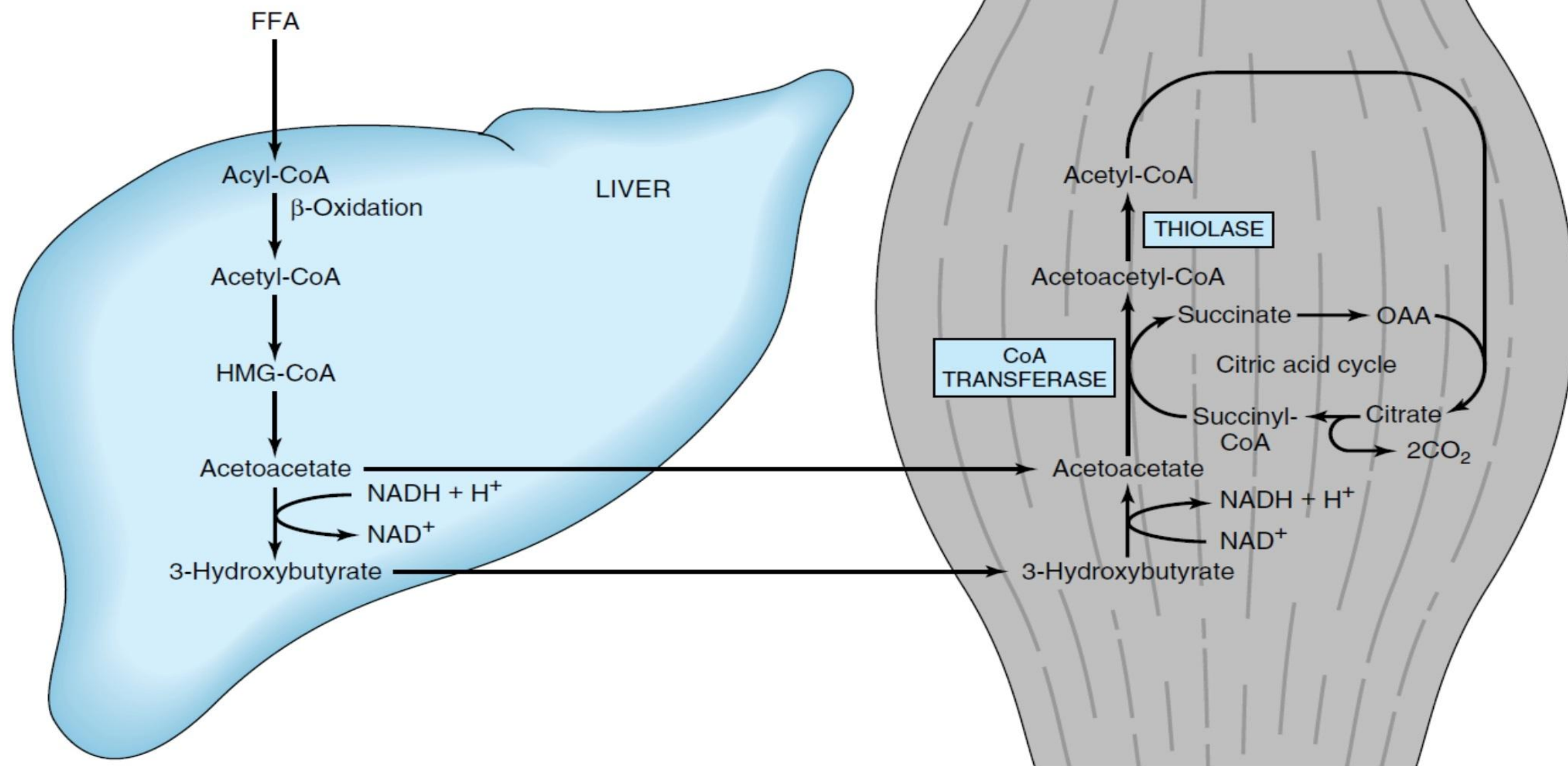
تجزیه به اجسام کتونی

HMG-CoA توسط آنزیم HMG-CoA لیاز
 به استواسیات (حدود ۲۰ درصد) تجزیه می شود.

بتا-هیدروکسی بوتیرات و استوآستات به عنوان سوخت برای بافت‌های مختلف بدن، مورد استفاده قرار می‌گیرند. به ویژه عضلات، قلب و همچنین مغز (در گرسنگی طولانی مدت)

نکات کلیدی و کاربردهای بالینی

- **کتواسیدوز:** افزایش ترکیبات کتونی در خون (**کتونمی**) می‌تواند منجر به کاهش pH خون و کتواسیدوز کشنده شود.
- منبع انرژی: اجسام کتونی در گرسنگی طولانی مدت، منبع انرژی اصلی بافت‌های **غیرکبدی** از جمله مغز هستند.
- ارزیابی کتوز: روش ارجح برای ارزیابی شدت کتوز، اندازه‌گیری کتونمی (در خون) است نه کتونوری (در ادرار).
- متابولیسم اجسام کتونی: در **بافت‌های خارج کبدی**، اجسام کتونی به **استیل کوآ تبدیل** شده و وارد چرخه کربس می‌شوند تا انرژی تولید کنند.



شکل ۱۲ - ۱۲ - انتقال اجسام کتونى از کبد به ساير بافتها

بیوسنتز و متابولیسم لیپیدها



بیوسنتز آسیل گلیسرول ها و فسفو گلیسرولیپیدها

فسفو گلیسرولیپیدها

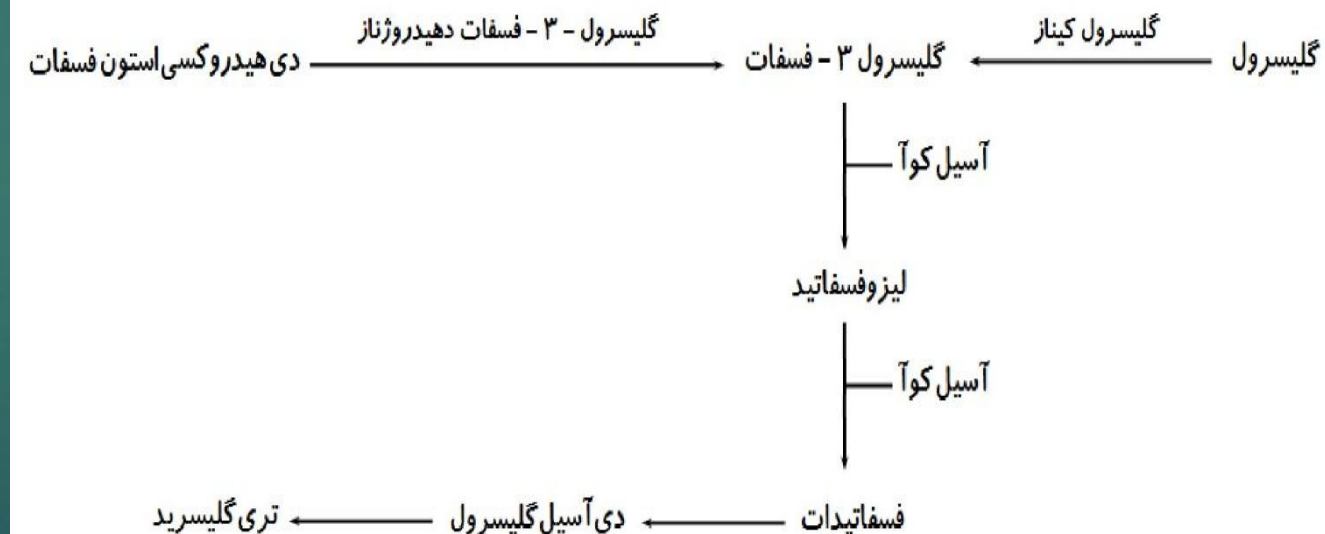
این ترکیبات اجزای اصلی غشاهای پلاسمایی و سایر غشاها و همچنین لیوپروتئین ها هستند.
بیوسنتز آن ها نیز از اسید فسفاتیدیک صورت می گیرد

شامل فسفاتیدیل کولین (لستین)،
فسفاتیدیل اتانول آمین (سفالین)،
فسفاتیدیل سرین

آسیل گلیسرول ها

تری آسیل گلیسرول ها (تری گلیسیریدها) مهم ترین چربی های ذخیره ای و غذایی هستند. بیوسنتز آن ها از **گلیسرول - ۳ - فسفات** آغاز شده و به ساخت **اسید فسفاتیدیک** و سپس تری آسیل گلیسرول می انجامد.

عمدتاً در بافت چربی و کبد فعال



شکل ۱۳ - ۱۲ - بیوسنتز تری آسیل گلیسرول ها (تری گلیسیریدها)

نکات بالینی: سورفاکتانت ریه و

مالتیپل اسکلروزیس

سورفاکتانت ریه

این ماده عمدتاً از فسفولیپیدی بنام (دی پالمیتوئیل لستین) تشکیل شده و از روی هم افتادن جدار آلوئول‌ها جلوگیری می‌کند. کمبود آن در نوزادان نارس منجر به سندرم دیسترس تنفسی می‌شود.

مالتیپل اسکلروزیس (MS)

یک بیماری دمیeline کننده که در آن فسفولیپیدها (به خصوص پلاسمالوژن اتانول آمین) و اسفنگولیپیدهای ماده سفید از بین می‌روند. این تغییر باعث شبیه‌تر شدن ترکیب ماده سفید به ماده خاکستری می‌شود.



بیوسنتز اسفنگولیپیدها

تمام اسفنگولیپیدها از **سرامید** ساخته می‌شوند.
پالمیتات و **سرین** پیش‌سازهای اصلی سرامید هستند.
این فرآیند در شبکه آندوپلاسمی انجام شده و به **ویتامین B6** نیاز دارد.

نکته بالینی

نقص‌های ارثی در آنزیم‌های تجزیه‌کننده اسفنگولیپیدها در لیزوزوم‌ها، منجر به بیماری‌های ذخیره‌ای چربی یا اسفنگولیپیدوز می‌شود که اغلب در کودکی ظاهر می‌شوند.
باعث تجمع این ترکیبات در بافت‌ها می‌شود

متابولیسم کلسترول

کلسترول، فراوان‌ترین استرول در بدن انسان، اعمال مهمی نظیر:

* ساخت اسیدهای صفراوی،

* هورمون‌های استروئیدی و

* ویتامین D

کبد نقش کلیدی در تنظیم تعادل کلسترول ایفا می‌کند.

کلسترول پس از ورود به کبد، سه مسیر را طی می‌کند:

مقداری به صورت تغییر یافته **وارد** صفرا می‌شود.

1

کلسترول از سه منبع به **کبد** می‌رسد:

۱- کلسترول موجود در **رژیم غذایی**

مقداری در قالب **لیپوپروتئین‌ها** به بافت‌های محیطی
فرستاده می‌شود.

2

۲- کلسترول برگشتی از **بافت‌های خارج کبدی**
(انتقال معکوس کلسترول)

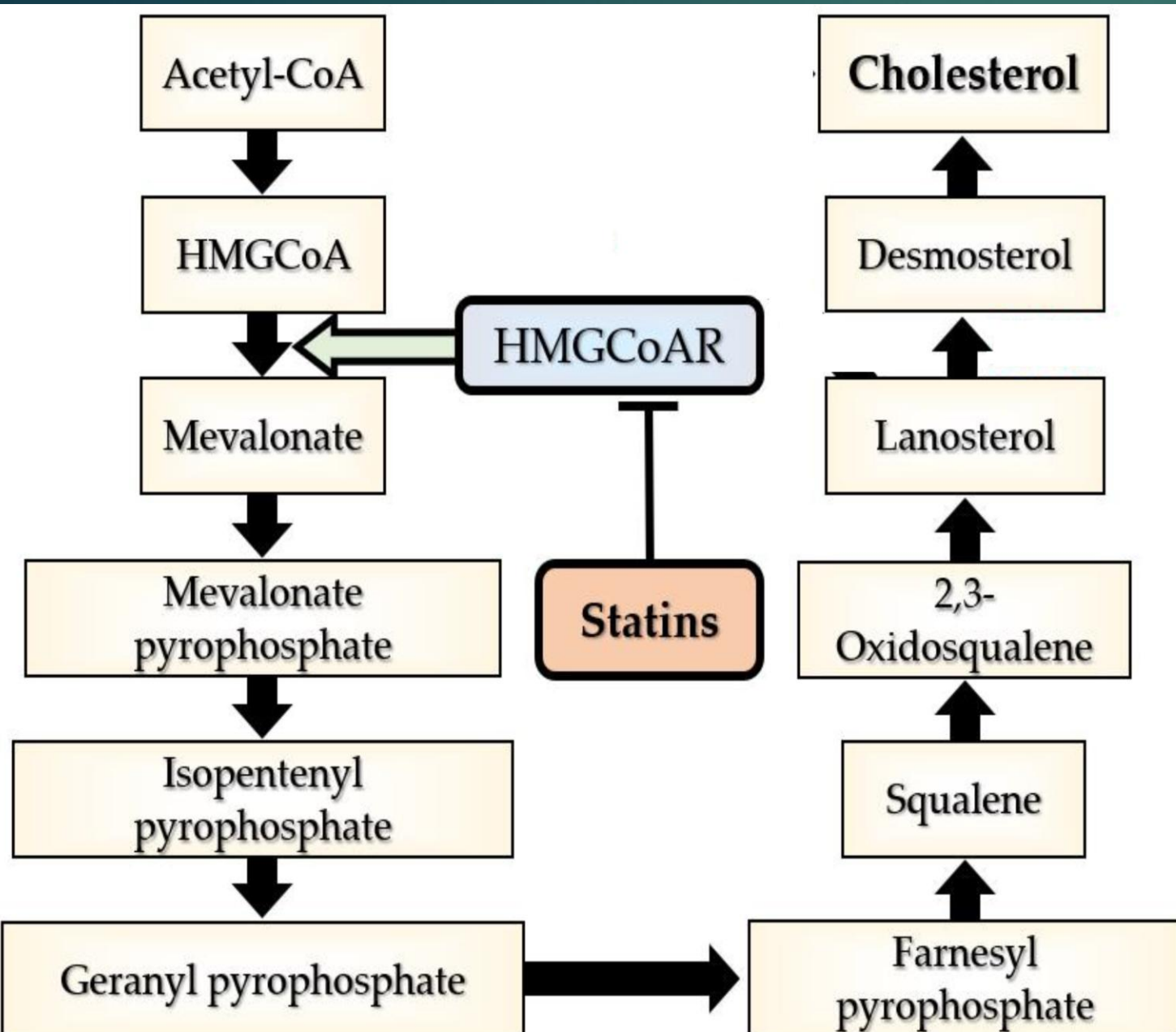
مقداری به عنوان **نمک‌های صفراوی**
وارد مجرای روده می‌شود.

3

۳- **سنتز درون کبدی**

بیوسنتز کلسترول

تمام سلول‌های هسته‌دار قادر به بیوسنتز کلسترول هستند، اما کبد محل اصلی سنتز آن است. این فرآیند در سیتوپلاسم و شبکه آندوپلاسمی طی پنج مرحله انجام می‌شود: سه مرحله اول در سیتوزول و دو مرحله آخر در شبکه آندوپلاسمی انجام می‌شوند.



تولید موالونات

از استیل‌کوآ در سیتوزول.

تشکیل واحدهای ایزوپرنوئیدی

مانند ایزوپنتیل پیروفسفات و دی‌متیل آلیل پیروفسفات

تولید اسکوالن

سی کربنه خطی از شش واحد ایزوپرن پنج کربنه در سیتوزول.

حلقوی شدن اسکوالن

به لانوسترول در شبکه آندوپلاسمی.

تبدیل لانوسترول به کلسترول

از لانوسترول ۳۰ کربنه به کلسترول ۲۷ کربنه در شبکه آندوپلاسمی.



نکته: تبدیل استیل کوآ به استواستیل کوآ و سپس به هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآ (HMG-CoA) در دو مسیر

۱. در سیتوزول و به منظور بیوسنتز کلسترول (توسط آنزیم سیتوزولی HMG-CoA ردوکتاز)

۲. در میتوکندری و به منظور کتوژنز (در میتوکندری توسط آنزیم میتوکندریایی HMG-CoA لیاز)

تنظیم و تجزیه کلسترول

مصارف مهم کلسترول:

- بیوسنتز غشاهای سلولی
- بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی
- بیوسنتز اسیدهای صفراوی
- بیوسنتز ویتامین D

تجزیه کلسترول

ساختار حلقوی کلسترول در بدن انسان قابل تجزیه نیست و از طریق تبدیل به نمک‌های صفراوی و به صورت دست‌نخورده از صفرا دفع می‌شود.

تنظیم بیوسنتز

آنزیم HMG-CoA **ردوکتاز** توسط کلسترول سلول، رژیم غذایی و هورمون‌ها تنظیم می‌شود.

استاتین‌ها این آنزیم را مهار می‌کنند.

• فعال‌کننده‌ها: انسولین، هورمون‌های تیروئیدی

• مهارکننده‌ها: گلوکاگون، گلوکوکورتیکوئیدها

نمک‌ها و اسیدهای صفراوی

صفرا حاوی اجزای آلی (فسفاتیدیل کولین و نمک‌های صفراوی) و اجزای غیر آلی است.

اسیدهای صفراوی اولیه (اسید کولیک و کنودزوکسی کولیک) در کبد از کلسترول ساخته می‌شوند.

اسیدهای صفراوی ثانویه (داکسی کولیک و لیتوکولیک) در روده از اسیدهای صفراوی اولیه تولید می‌شوند.

آنزیم α 7-هیدروکسیلاز

آنزیم اصلی در ساخت اسیدهای صفراوی که به

NADPH و ویتامین C نیاز دارد.

کمبود ویتامین C عملکرد آن را مختل می‌کند.

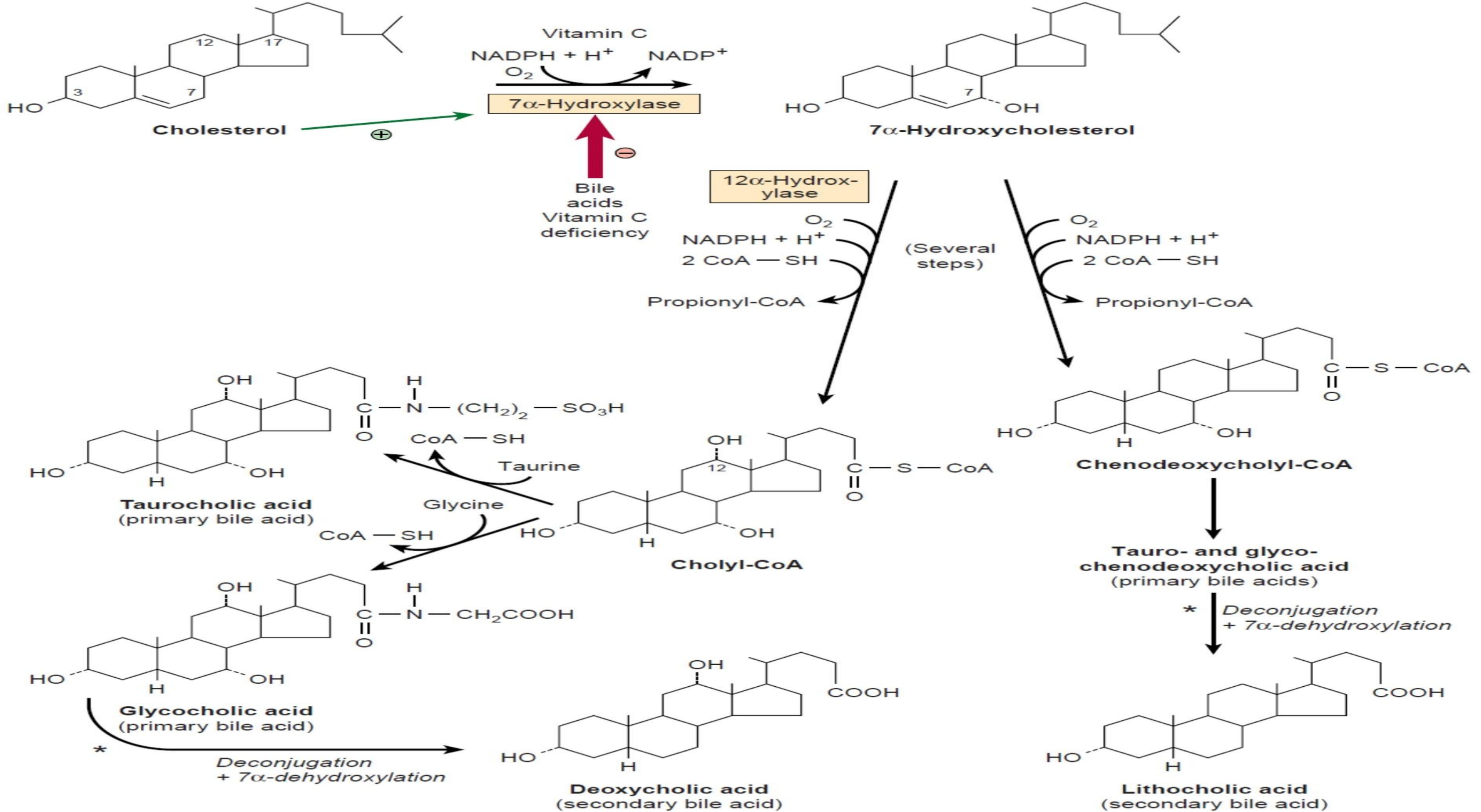
ساختار آمفیپاتیک

این ترکیبات 24 کربنه با دو یا سه عامل هیدروکسیل و یک زنجیره جانبی، به عنوان عامل امولسیون کننده چربی‌ها عمل می‌کنند.

کونژوگاسیون

اسیدهای صفراوی اولیه پیش از ورود به صفرا با گلیسین یا تورین کونژوگه می‌شوند تا حلالیت آن‌ها در آب افزایش یابد و دفعشان تسهیل شود.

در روده، باکتری‌ها می‌توانند اسیدهای صفراوی اولیه را دکونژوگه و 7 -دهیدروکسیله کنند و اسیدهای صفراوی ثانویه بسازند.



شکل ۱۵ - ۱۲ - بیوسنتز نمک‌ها و اسیدهای صفراوی

چرخه کبدی-روده‌ای

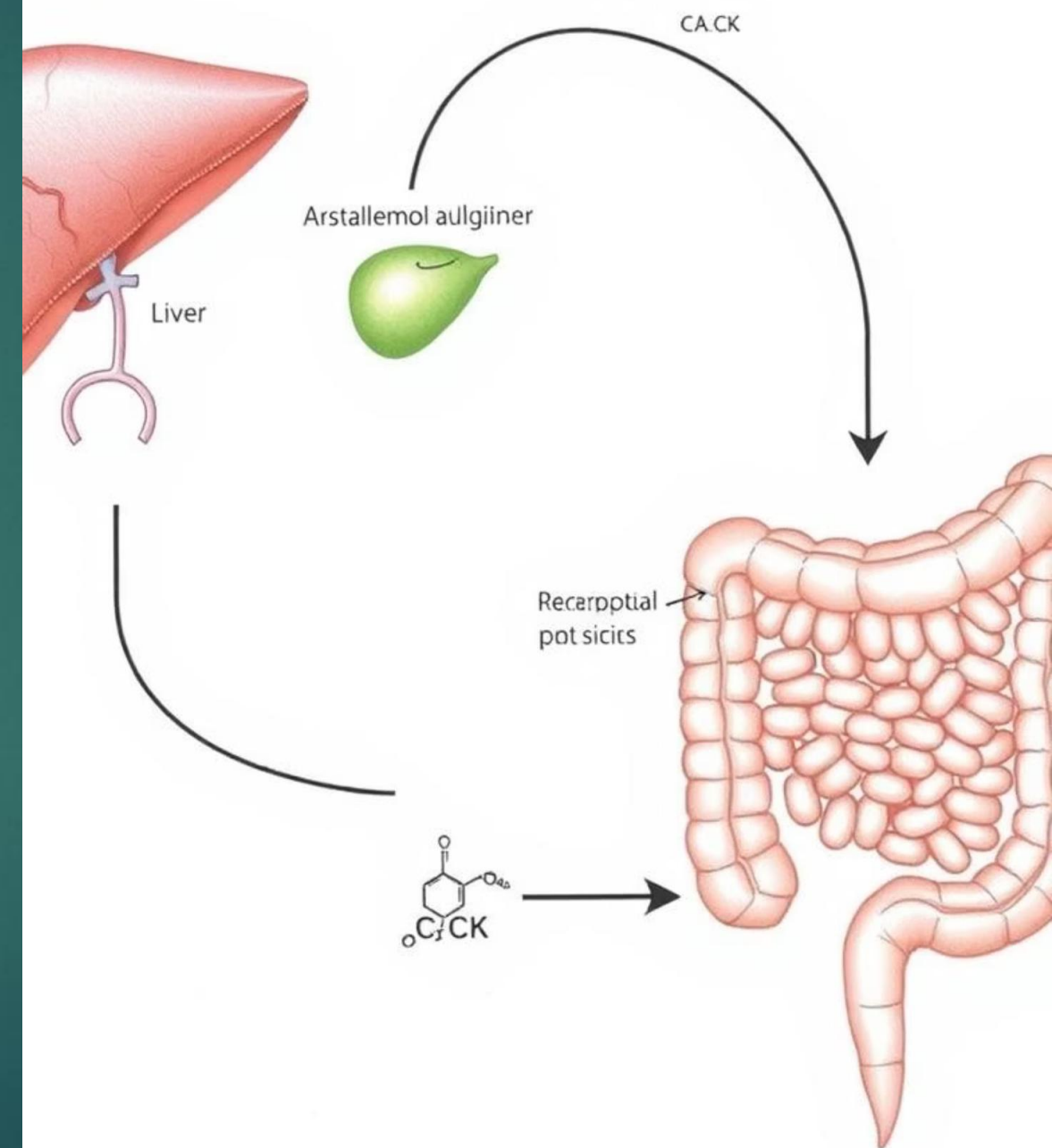
آنزیم $\alpha 7$ -هیدروکسیلاز محل اصلی تنظیم ساخت اسیدهای صفراوی است.

هورمون کوله‌سیستوکینین (CCK) ترشح صفرا را به داخل روده تحریک می‌کند.

حدود ۹۵ درصد اسیدها و املاح صفراوی پس از کمک به جذب چربی‌ها، جذب شده و دوباره توسط کبد ذخیره می‌شوند.

این چرخه ۴ تا ۱۰ بار در ۲۴ ساعت تکرار می‌شود.

Enterohepatic Circulation



Blood lipoproteins and lipoprotein metabolism

Serum lipoproteins are spherical particles that resemble a micelle because they have a hydrophobic core containing triglycerides and cholesterol esters, and a hydrophilic surface consisting of phospholipids and free cholesterol. Their function is to transport cholesterol and other lipids between tissues. Their protein components package the lipids in a form that can be transported in blood and include recognition elements that interact with receptors in peripheral tissues. Following endocytosis and lysosomal degradation of the protein, the lipids are used for biosynthesis of tissue lipids. The functions of several apolipoproteins are summarized in Table (1). The size and density of the lipoprotein particles are inversely related, since the larger particles have a lower percentage of protein, which is denser than fat. Four classes of lipoprotein particles found in the plasma have differing amounts of fat and protein Table (2).

Table (1): Apolipoprotein characteristics

Apo lipoprotein	Lipoprotein Association	Source	Biologic role
A-1	HDL, Chylomicrons	Liver, intestine	Activate lecithin-cholesterol acyltransferase in HDL
B-48	Chylomicrons	Intestine	Serves as structural protein for chylomicrons
B-100	VLDL, LDL	Liver	Serves as structural protein for VLDL& LDL; Contains LDL receptor-binding domain
C-II	HDL, VLDL, Chylomicrons	Liver	Activates extrahepatic lipoprotein lipase



لیپوپروتئین‌ها: حامل‌های لیپیدی در خون

لیپیدهای موجود در پلاسما شامل تری‌اسیل‌گلیسرول‌ها، فسفولیپیدها، کلسترول و استرهای کلسترول هستند. از آنجا که لیپیدها در آب نامحلول هستند، برای انتقال در خون به پروتئین‌های مخصوصی به نام لیپوپروتئین متصل می‌شوند.

طبقه‌بندی لیپوپروتئین‌ها بر اساس چگالی

لیپوپروتئین‌ها بر اساس چگالی در اولتراسانتریفوز طبقه‌بندی می‌شوند.
یک قانون کلی وجود دارد:
هرچه نسبت لیپید به پروتئین بیشتر باشد، چگالی کمتر و قطر ذره بزرگ‌تر خواهد بود.

۱ شیلومیکرون‌ها

کمترین چگالی، بزرگترین اندازه

۲ VLDL

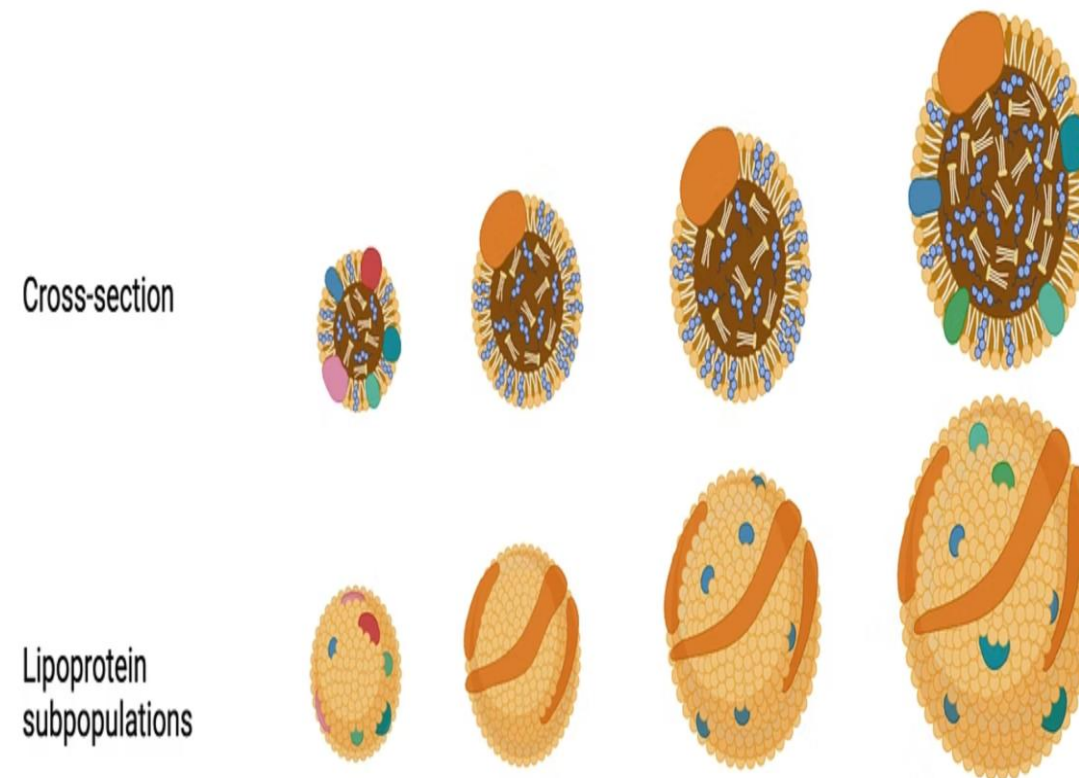
لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بسیار پایین

۳ LDL

لیپوپروتئین‌های دارای چگالی پایین

۴ HDL

لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بالا، بیشترین چگالی



	HDL	LDL	IDL	VLDL
Source	VLDL	VLDL	VLDL	Liver (intestine)
Diameter (nm)	7-12 nm	18-25 nm	25-35 nm	30-90 nm
Density (g mL ⁻¹)	1.063-1.210	1.019-1.063	1.006-1.019	0.95-1.006
Molecular weight (kDa)	175-500	~550	>550	10-8000
Protein composition (% mass/mass)	44	20	18	6

شیلومیکرون‌ها: حامل‌های چربی غذایی

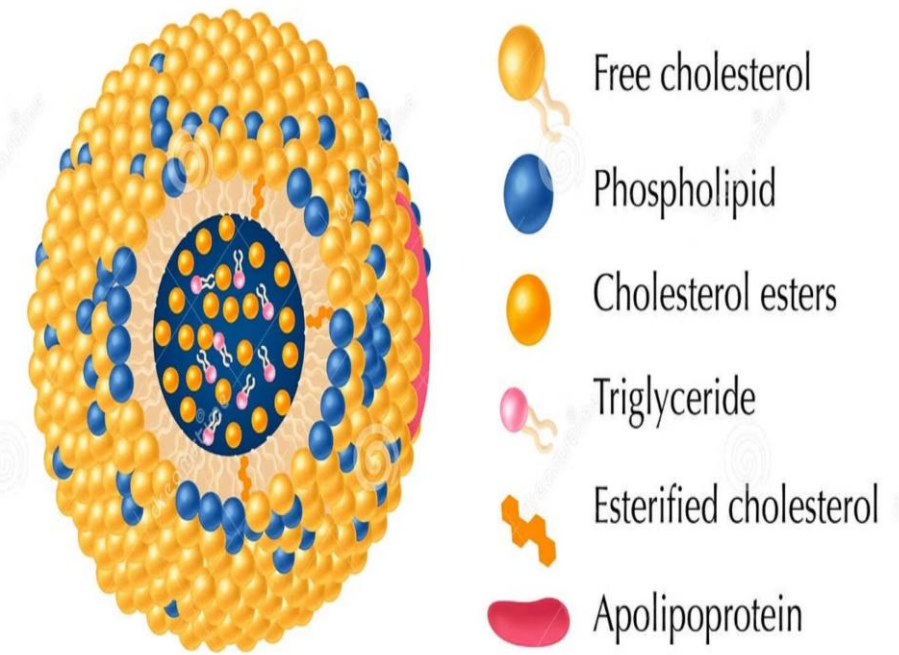
آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL)

بر سطح دیواره داخلی مویرگ‌ها قرار دارد،
تری‌گلیسریدهای شیلومیکرون را تجزیه می‌کند.
این آنزیم به علت پاک کردن ظاهری پلاسما از
کدري، عامل شفاف‌کننده پلاسما نامیده می‌شود.

شیلومیکرون‌ها بزرگترین و کم‌چگالی‌ترین
لیپوپروتئین‌ها هستند که در سلول‌های
مخاط روده ساخته می‌شوند. وظیفه اصلی
آنها انتقال تری‌گلیسریدهای خارجی یا
اگزوزن، یعنی چربی‌های حاصل از رژیم
غذایی، از روده به سایر بافت‌ها است.

پس از مصرف یک وعده غذایی چرب، غلظت
آنها در پلاسما به طور موقت افزایش
می‌یابد اما در حالت ناشتا در خون افراد
سالم یافت نمی‌شوند.

CHYLOMICRON STRUCTURE



dreamstime.com

ID 252594575 © Macrovector

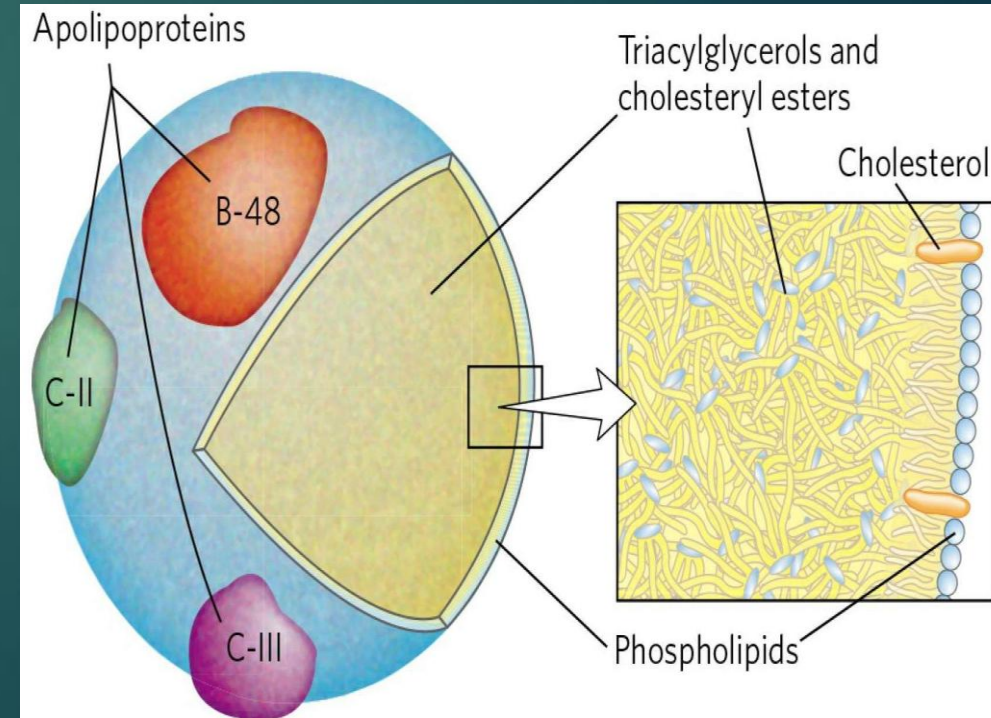


FIGURE 17-2 Molecular structure of a chylomicron. The surface is a layer

VLDL و LDL: مسیر تری گلیسرید به کلسترول

LDL

غنی ترین لیپوپروتئین از نظر کلسترول،
رساننده کلسترول به سلول ها

IDL

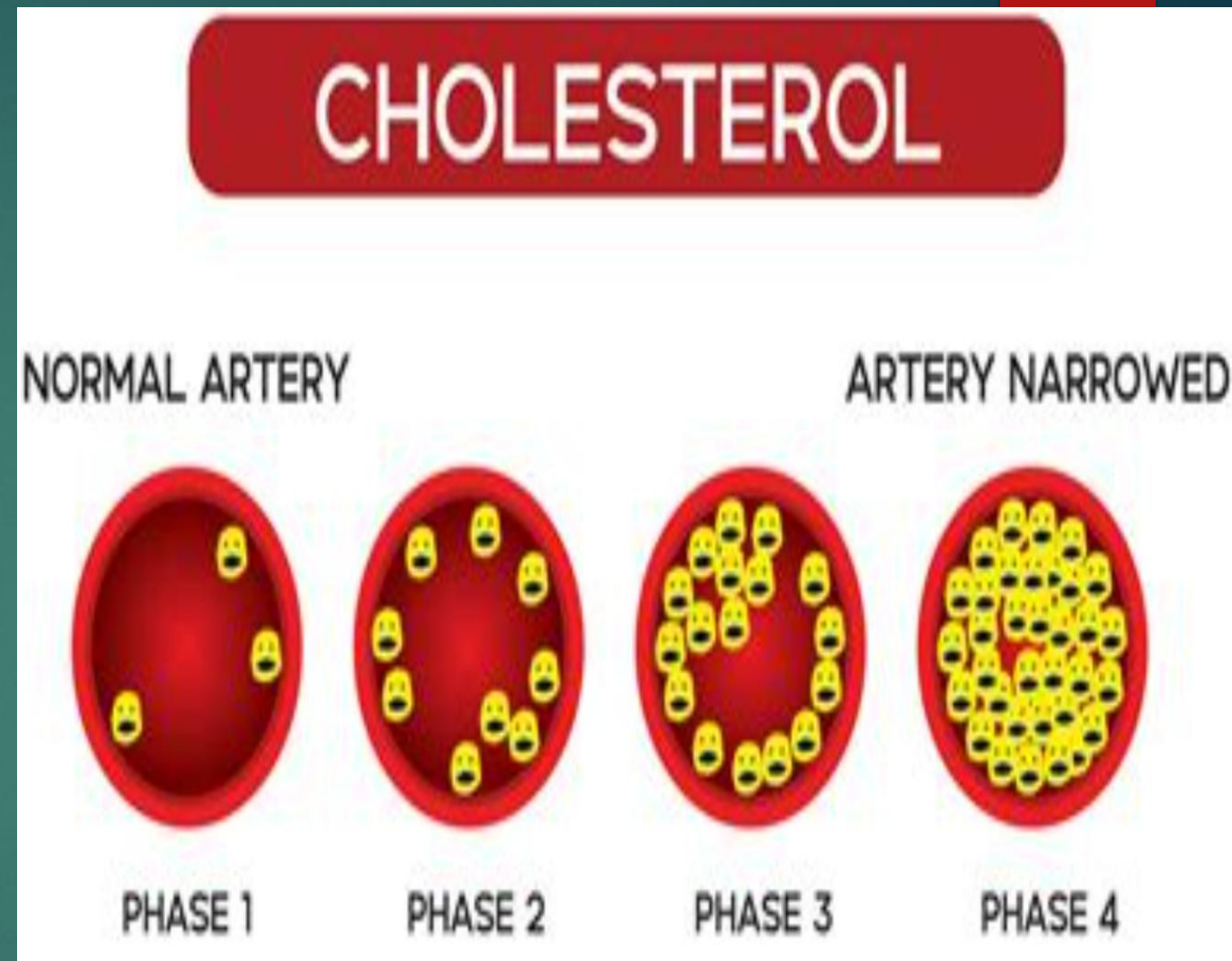
ذره حد واسطی پس از از دست دادن
تری گلیسریدها توسط آنزیم لیپوپروتئین لیپاز
از VLDL حاصل می شود

VLDL

در کبد سنتز می شود و تری گلیسریدهای
داخلی را به بافت های محیطی منتقل می کند

LDL از متابولیسم VLDL در جریان خون به وجود می آید. وظیفه اصلی آن رساندن کلسترول به سلول های کبدی و
سایر بافت های محیطی از طریق اتصال به گیرنده های اختصاصی و فرآیند اندوسیتوز است.

کلسترول مضر



از آنجا که بخش عمده کلسترول خون توسط **LDL** حمل می‌شود و افزایش سطح آن با خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط است، به آن **کلسترول مضر** گفته می‌شود و **افزایش آن با خطر آترواسکلروز همراه است.**

HDL: محافظ قلب و عروق

انتقال معکوس کلسترول

عملکرد حیاتی HDL، جمع آوری کلسترول اضافی از بافت‌های محیطی و دیواره رگ‌ها و بازگرداندن آن به کبد برای دفع است.

عمدتاً در کبد و روده سنتز می‌شود، بیشترین میزان پروتئین و فسفولیپید را دارد و چگال‌ترین لیپوپروتئین است

کاهش خطر

غلظت بالای HDL در خون، احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد

عامل ضد آتروژن

به دلیل نقش محافظتی، HDL به عنوان یک عامل ضد آتروژن شناخته می‌شود

چرخه HDL و آنزیم‌های کلیدی

در این مسیر، HDL اولیه (HDL3) با جذب کلسترول و استریفیه کردن آن،

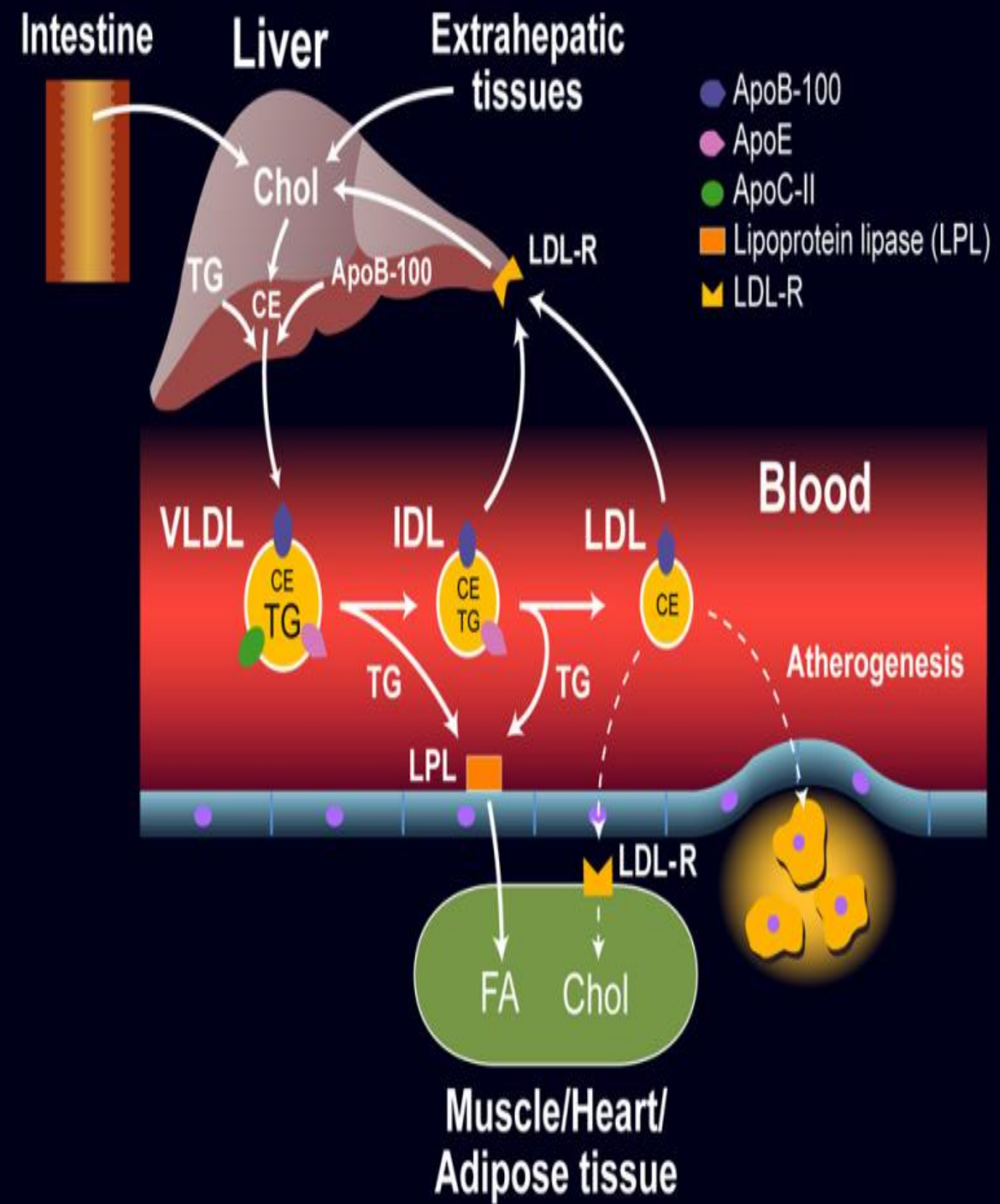
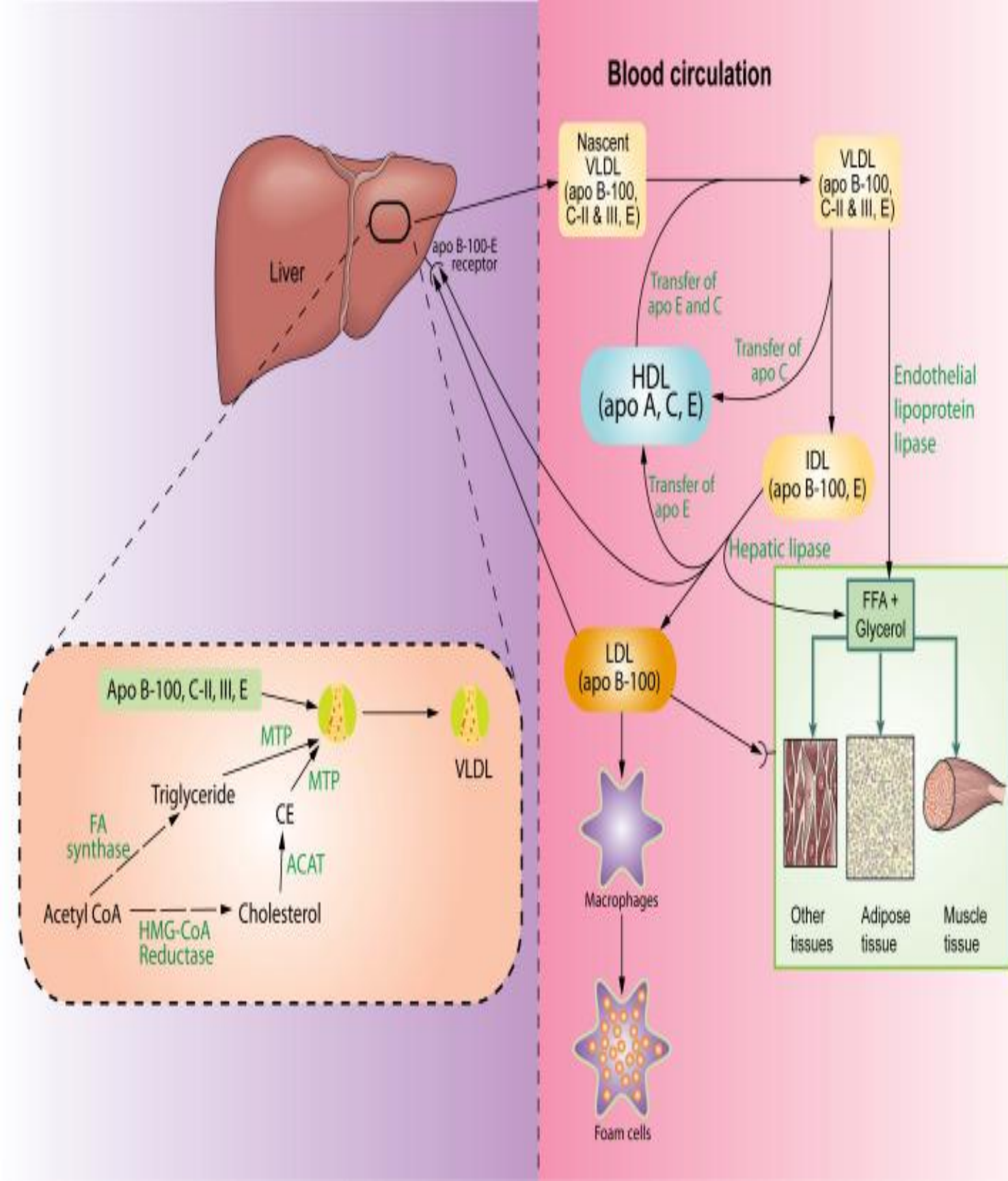
به ذره بزرگتر و کم‌چگال‌تر (HDL2) تبدیل می‌شود.

سپس HDL2 در کبد، استر کلسترول خود را تخلیه کرده و

مجدداً به HDL3 تبدیل می‌شود.

استریفیه شدن کلسترول در ساختار HDL توسط آنزیم لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز (LCAT) کاتالیز می‌شود، در حالی که

آنزیم مسئول استریفیه کردن کلسترول در داخل سلول‌ها، آسیل کوآنزیم A کلسترول آسیل ترانسفراز (ACAT) نام دارد.



آپوپروتئین‌ها: بخش پروتئینی لیپوپروتئین‌ها

بخش پروتئینی لیپوپروتئین‌ها را آپوپروتئین یا آپولیپوپروتئین می‌نامند. این پروتئین‌ها نه تنها در **حفظ ساختار** لیپوپروتئین‌ها نقش دارند، بلکه به عنوان **فعال‌کننده آنزیم‌ها و لیگاند** برای اتصال به گیرنده‌های سلولی عمل می‌کنند.

آپوپروتئین A

عمدتاً در HDL، سنتز در کبد و روده. ApoA-I فعال‌کننده کلیدی آنزیم LCAT است.

آپوپروتئین B

ApoB-48 در روده (شیلومیکرون‌ها) و ApoB-100 در کبد (LDL و VLDL)

آپوپروتئین C

سنتز در کبد، مبادله بین HDL، VLDL و شیلومیکرون‌ها. ApoC-II فعال‌کننده LPL

آپوپروتئین E

سنتز در کبد، بیشتر در VLDL و باقیمانده‌های شیلومیکرون



LDL به کمک ApoB-100 و

باقیمانده شیلومیکرون به کمک ApoE

به گیرنده‌های اختصاصی خود بر روی سطح سلول‌های کبدی متصل شده و از طریق اندوسیتوز وارد سلول می‌شوند.

این فرآیند به شدت تنظیم می‌شود؛ به طوری که تجمع کلسترول در داخل سلول، از طریق مهار بیان ژن گیرنده‌های LDL، مانع از برداشت بیشتر کلسترول توسط سلول می‌گردد.

شناسایی	آپوپروتئین‌ها به عنوان لیگاند عمل می‌کنند
اتصال	اتصال به گیرنده‌های اختصاصی روی سطح سلول
ورود	اندوسیتوز و ورود به داخل سلول
تنظیم	تجمع کلسترول مهار بیان ژن گیرنده‌های LDL را کنترل می‌کند

شاد و پیروز باشید...