فصل چهارم

متابولیسم لیپیدها

Lipids Metabolisem

www.ShimiPedia.ir

اکسیداسیون اسیدهای چرب

کتوژنز

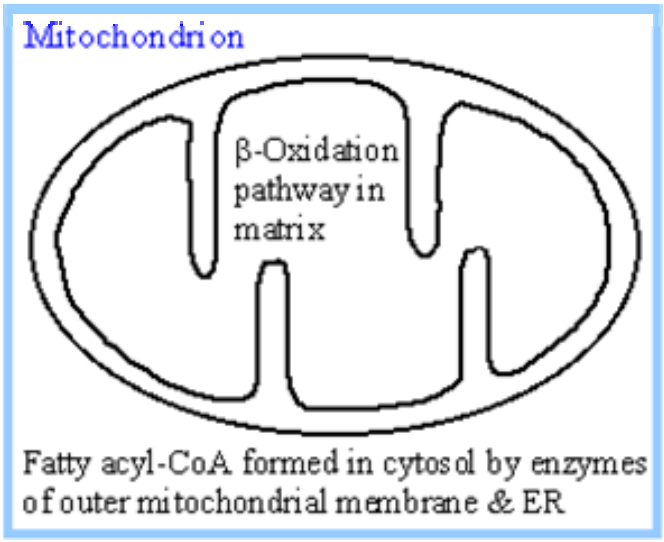
اسیدهای چرب[1] ترکیبات آلی هستند که بعنوان واحدهای اصلی سازنده لیپیدها تعریف شده اند. این ترکیبات هم از استیل کوآنزیم A سنتز می شوند و هم از طریق مسیر اکسیداسیون به استیل کوآنزیم A تبدیل می گردند. نکته اینکه مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب عکس بیوسنتز آنها نیست. منشأ داخلی چربیها سنتز سلولی اسیدهای چرب، گلیسرول و گلیسریدها توسط بافتهای مختلف است بافت چربی (آدیپوز Adipose) مکان اصلی بیوسنتز اسیدهای چرب است. همچنین بافتهای ریه ها روده و کبد نیز قادر به سنتز اسیدهای چرب می باشند.هو رمون انسولین که سبب ورود گلوکز به داخل سلولها می گردد، واکنشهای سنتز اسیدهای چرب را نیز افزایش می دهد این شاید به علت آن است که واکنشهای اکیسداسیون گلوکز در دوره پنتوزها مقدار کافی کوانزیم $NADPH_2$ تولید می کند، و این کوآنزیم از کوفاکتورهای ضروری برای سنتز اسیدهای چرب است. در بیشتر بافتها، بویژه بافت کبد، اسیدهای چرب از سیتوپلاسم سلولی به داخل میتوکندری ها انتقال یافته و سپس طی یک سری و اکنشهایی به نام β اکیسداسیون اسیدهای چرب، به تعدادی ریشه های دو کربنه استات یعنی «استیل کوآنزیم A » تبدیل می شوند. که سرانجام وارد چرخه T.C.A تری کربوکسیلیک اسید (چرخه کربس) می گردد.

اکسیداسیون اسیدهای چرب بعنوان یک فرآیند کاملاً متفاوت در میتوکندری صورت گرفته در حالیکه بیوسنتز آنها در سیتوزول سلول اتفاق می افتد.از بین لیپیدها، تری گلسیرید ها یا تری اسیل گلیسرولها در کلیه ی موجودات گیاهی یا جانوری به صورت ذرات چربی دریافته ها و به مقدار زیاد در بافتهای چربی ذخیره می شوند. این ترکیبات مهمترین منبع انرژی هستند و بیش از ۴۰٪ انرژی موجود زنده و نیمی از انرژی مورد نیاز بافتهای عادی به وسیله ی آنها تامین می گردد.حدود ۹۵٪ انرژی موجود در تری اسیل گلیسرول ها در سه ترکیب اسید چرب آنها نهفته است و ۵٪ مابقی در گلیسرول تعلق دارد.

[1] - Fatty Acid

www.ShimiPedia.ir

enooriyan@razi.ac.ir



فرآیندهایی که منجر به تخریب اسیدهای چرب و تولید انرژی نهفته در آنها می گردد را «چرخهٔ β اکسیداسیون» گویند. آنزیمهای لازم برای اکسیداسیون اسیدهای چرب در «ماتریس میتوکندری» وجود دارد. اما چون اسیدهای توانایی عبور از غشای میتوکندری را ندارند. لذا در ابتدا باید فعال شده و پس از عبور از غشاء در داخل میتوکندری از طریق چرخه ی بتا اکسیداسیون انرژی خود را آزاد می کند.لذا در ابتدا در سیتوپلاسم، اسید چرب تحت تاثیر آنزیم «اسیل کوآنزیمA – سنتتاز» به یک مولکول کوآنزیم آ ترکیب و به اسیل کوآنزیم A تبدیل می گردد.

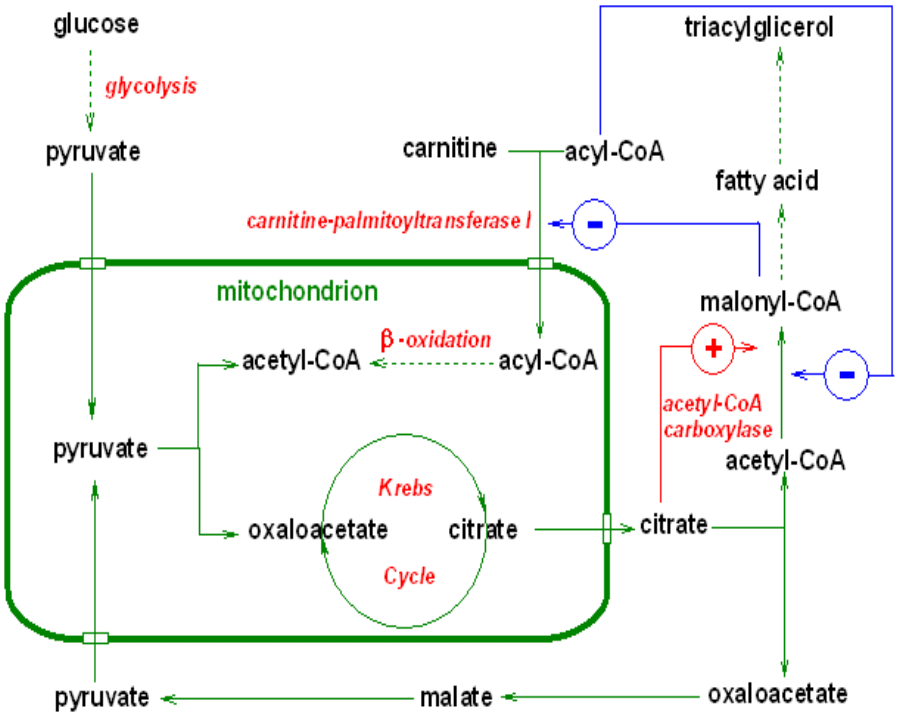
$$\text{R-CooH} + \text{CoA-SH} \rightleftharpoons \text{R-C-S-CoA+AMP+ppi}$$

هنوز اسیل کوآنزیم A، توانایی عبور از غشاء میتوکندری را ندارد لذا اسیل کوآنزیم A تولیدی با ترکیب آلی به نام کـارنیـتین (β – هیدروکسی –γ– تری میتل آمونیوم بوتیرات) که در عضلات وجود دارد. ترکیب شده و ترکیب جدیدی بنام اسیل کارنیتین[1] بوجود می آورد.

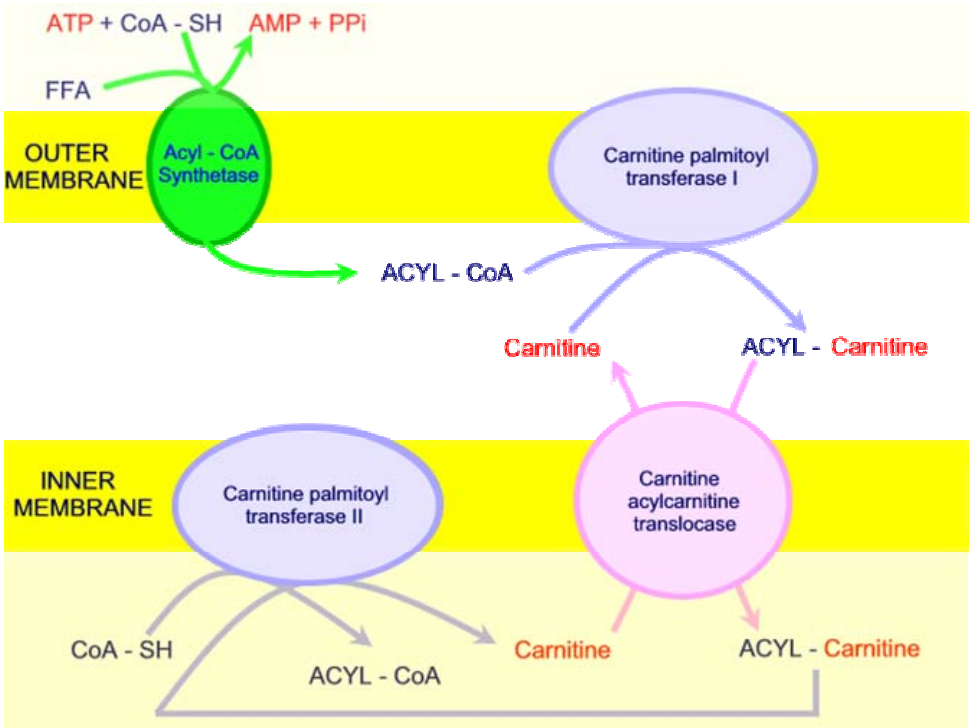
ترکیب اسیل کارنیتین توسط آنزیم «کارنیتین ترانسفرازI» به داخل ماتریس میتوکندری انتقال داده می شود. آنگاه در داخل میتوکندری تحت اثر آنزیم کوآنزیم A ، کارنیتین آزاد و اسیل کوآنزیم A مسیر بتااکسیداسیون را طی می کند. چرخه بتااکسیداسیون دارای چهار مرحله اصلی که محصولات اصلی این چرخه , NADH FADH و استیل کوآنزیم A می باشد.ریشه اسید چرب یعنی اسید چرب بدون عامل OH را «آسیل» گویند.

[1] - Acylcarnitine

www.ShimiPedia.ir
enooriyan@razi.ac.ir



شکل : نمایش کلی چرخه بتا اکسیداسیون و جایگاه و ارتباط آن با سایر واکنشهای صورت گرفته در بیرون و درون میتوکندری



شکل : چگونگی انتقال اسیل کوانزیم آ از سیتوپلاسم به داخل به داخل میتو کندری . آسیل کوآنزیم آ از دو لایه خارجی و داخلی میتو کندری توسط د وآنزیم کارنیتین ترانسفرازI و کارنیتین ترانسفرازII به فرم آسیل کارتنیتن عبور نموده و در داخل میتو کندری آزاد می گردد.

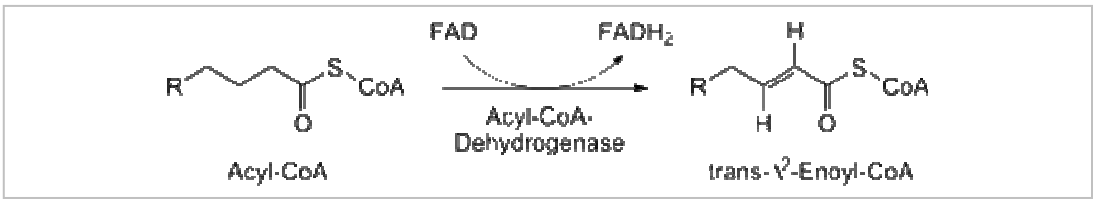
www.ShimiPedia.ir

enooriyan@razi.ac.ir

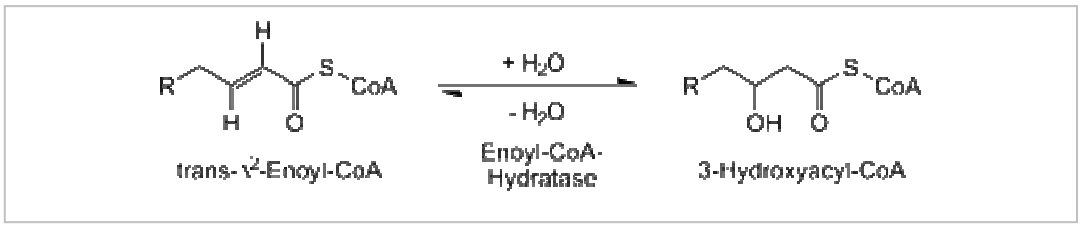
چرخه بتا اکسیداسون:

فرایند تبدیل آسیل کوآنزیم آ حاصل از اسید چرب به استیل کوآنزیم A را که منجر به تولید ATP می گردد را چرخه بتا اکسیداسیون گویند. این چرخه دارای چهار مرحله اصلی بوده که به شرح شکل می باشد.

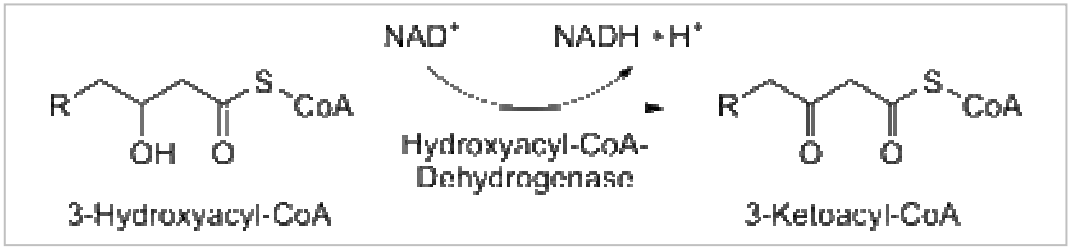
۱- در مرحله اول آسیل کوآنزیم آ وارد شده به داخل ماتریس میتو کندری تحت تاثیر آنزیم آسیل کوآنزیم آ دهیدروژناز به بتا اِنول آسیل کوآنزیم A تبدیل می گردد. این واکنش اولین اکسیداسیون صورت گرفته بوده که در جریان آنیک مولکول فلاوین آدنین دی نوکلئوتید(FAD) احیا و به $FADH_2$ تبدیل می گردد.



۲- در مرحله دوم در اثر تاثیر آنزیم اِنول کوآنزیم آ هیدراتاز ترکیب جدید ۳- هیدروکسی اسیل کوآنزیم A حاصل می گردد.



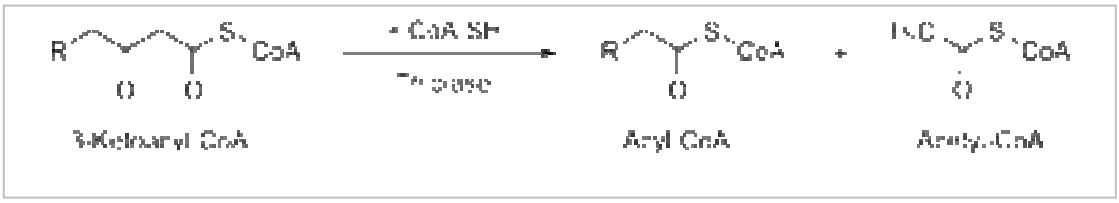
۳- در مرحله سوم ترکیب ۳- کتو آسیل کوآنزیم آ در اثر تاثیر آنزیم ۳- هیدروکسی آسیل دهیدروژناز از ۳- هیدروکسی کوآنزیم آ بدست می آید. یک مولکول NAD نیز اکسید و NADH+H تولید می گردد.



www.ShimiPedia.ir

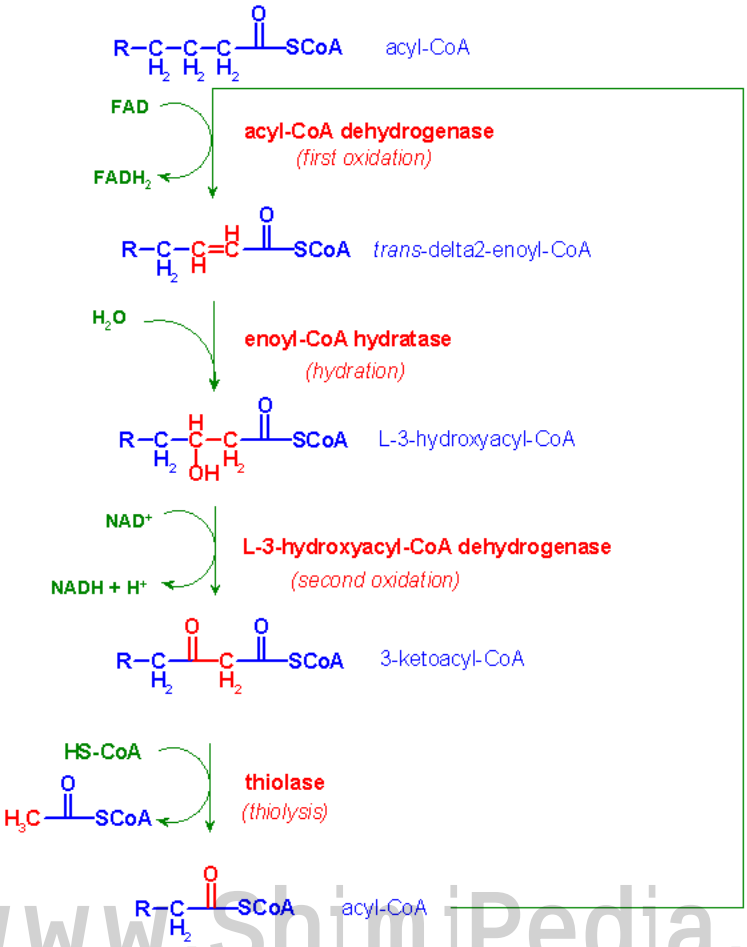
enooriyan@razi.ac.ir

۴- در محله پایانی یا چهارم ۳- کتوآسیل کوآنزیم A تحت اثر آنیزم تیولاز به آسیل کوآنزیم آ تبدیل شده که در این فرایند یک مولکول استیل کوآنزیم A نیز تولید شده که محصول نهایی چرخه بتا اکسیداسون است. استیل کوآنزیم A تولیدی وارد چرخه کربس شده تا تولیدATP نماید.



نکات :

= به ازاء هر مولکول استیل کوآنزیم A (CH_3 – C-S-COA) که از اسید چرب جدا می شود، یک مولکول $FADH_2$ و یک مولکول $NADH + H^+$ تولید می شود. که وارد زنجیره تنفسی (فسفریلاسیون اکسیدایتو و چرخه انتقال الکترون) شده و به ترتیب به ازائ هر کدام ۲ و ۳ مولکول ATP تولید می گردد.



www.ShimiPedia.ir

شکل : چرخه بتا اکسیداسیون

= استیل کوآنزیم A تولیدی در چرخه β اکسیداسیون وارد چرخه کربس شده و به ازاء هر مولکول استیل کوآنزیم A ۱۲ مولکول ATP تولید می شود.

= کوآنزیم های احیاء شده ($FADH_2$ و NADH) از راه زنجیره تنفسی اکسید می شوند.

= از هر مولکول $FADH_2$ ۲ مولکول ATP و از هر مولکول NADH و ۳ مولکول ATP تولید می گردد.

در اکسیداسیون اسیدهای چرب به تعداد n (زوج کربن اسید چرب)، استیل کوآنزیم تولید می گردد. یعنی در اسید چرب پالمتیک اسید (۱۶ کربنه) n آن برابر ۸ بوده و در جریان اکسیداسیون ۸ مولکول استیل کوآنزیم A تولید می شود. لذا ۸×۱۲ مولکول آدنوزین تری فسفات تولید می گردد که البته تعداد ATP تولیدی از سوختن کوآنزیم های احیاء شده ($FADH_2$ و NADH) را ینز باید به آن افزود.

در جریان اکسیداسیون نیز به میزان n-1 مولکول، NADH , FADH تولید می شود. یعنی ۷ مولکول FADH و ۷ مولکول NADH تولیدی داریم.لذا تعداد ATP تولیدی از اکسیداسیون پالمتیک اسید برابر است با:

$$\begin{aligned} &8\text{Acty1} \quad \text{coa} = 8\times 12 = 96 \\ &7\text{FADH} \quad = 7\times 2 = 14 \\ &7\text{NADH} \quad = 7\times 3 = 21 \\ &\qquad\qquad 131\text{ATP} \end{aligned}$$

چون در جریان بتا اکسیداسیون، ۲ مولکول ATP مصرفی داریم، لذا بیلان ATP تولید در نهایت برابر است با:

$$\text{NATP} = 131 - 2 = 129$$

پس:

در اکسیداسیون یک مولکول استئاریک اسید:

۱۸ کربنه = استئاریک اسید

$$\begin{aligned} &9\text{Acety} \quad \text{coa} = 9\times 2 = 108 \\ &8\text{FADH} = 9\times 2 = 18 \\ &8\text{NADH} = 8\times 3 = 24 \\ &\qquad\qquad 148 - 2 = 146 \end{aligned}$$

بازده نهایی تولید ATP =۱٤٦

www.ShimiPedia.ir

enooriyan@razi.ac.ir

فرمول پیشنهادی برای محاسبه ATP تولیدی ناشی از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع:

۱۲+۲+۳=۱۷

$$N_{ATP} = [17(n-1)+10] =$$
$$N_{ATP} = 17(n) - 6 =$$

نکات:

- در روند بتا – اکسیداسیون در هر مرحله دو اتم کربن از مولکول اسیل – CoA جدا می شود این روند از انتهای کربوکسیل مولکول آغاز می شود محل برش زنجیره بین اتمهای کربن $\beta(3),\alpha(2)$ است. به همین دلیل این روند β–اکسیداسیون نام دارد واحدهای دو کربنی تشکیل شده استیل کوآنزیم A نام دارند.

اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع فرد کربن:

اسیدهای چرب فرد کربن نیز از طریق مسیر β– اکسیداسیون، اکسید می شوند و تا زمانی تولید استیل کوآنزیم A را ادامه می دهند که یک واحد سه کربنی (پروپیونیل – CoA) از آنها باقی بماند. پروپیونیل – CoA به سوکسینیل کوآنزیم A که از ترکیبات حد واسط چرخه کربس است تبدیل می گردد.لذا واحد پروپیونیل حاصل از بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب دارای تعداد فرد اتم کربن تنها بخشی از اسیدهای چرب است که گلوکوژنیک می باشد.

چگونگی تولید و محاسبه ATP تولیدی از اکسیداسیون اسیدهای چرب زوج کربن اشباع:

در جریان واکنشهای اکسیداسیون اسید چرب با تعداد زوج کربن (2n) ، n مولکول استیل کوآنزیم A تولید می شود. هر مولکول استیل کوآنزیم A در چرخه TCA یا کربس ۱۲ مولکول ATP تولید می کند.یعنی هر 2n کربن = n مولکول استیل کوآنزیمA می دهد. و چون یک مولکول ATP به مصرف راه انداختن واکنشهای پی در پی بتااکسیداسیون می رسد، لذا، ATP تولیدی از آزاد شدن n مولکول استیل کوآنزیم A برابر است با (12n)-1 .

$$N_{ATP} \qquad AcetycoA = (12n) - 1$$

www.ShimiPedia.ir

enooriyan@razi.ac.ir

از طرف دیگر هر مرحله اکسیداسیون با ایجاد یک مولکول $FADH_2$ و یک مولکول $NADH_2$ همراه است و چون فقط n-1 مرحله β اکسیداسیون صورت می گیرد لذا n-1 مولکول $FADH_2$, n-1 مولکول $NADH_2$ تولید می شود. پس:

$$3(n-1)+2(n-1)=5(n-1)$$
$$5(n-1)+12(n)-1=(5n-5)+12n-1=(17n)-6$$
$$N_{ATP}=17(n)-6$$

اسیدچرب غیر اشباع

در اسیدهای چرب غیر اشباع، چون پیوند دوگانه وجود دارد، به ازاء هر باند دوگانه، یک مولکول $FADH_2$ کمتری تولید می شود. لذا n-2 مولکول $FADH_2$ تولید می گردد. پس

$$N_{ATP}=[17n-6]-[\Delta\times 2]$$

۱) اولئیک اسید 18c $\Delta=1$

$$N_{ATP}=[(17\times 9)-6]-[1\times 2]=144$$

۲) اولئیک اسید 18c $\Delta=2$

$$N_{ATP}=[(17\times 9)-6]-[2\times 2]=142$$

۳) اولئیک اسید 18c $\Delta=3$

$$N_{ATP}=[(17\times 9)-6]-[3\times 2]=142$$

۴) آداشیدونیک 20c $\Delta=4$

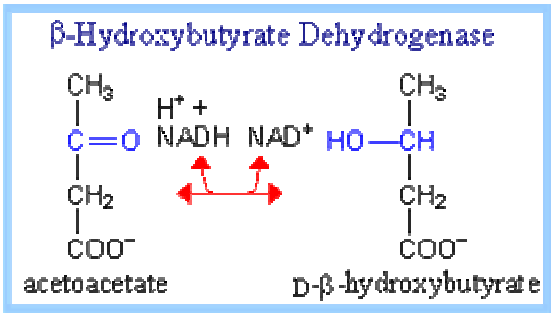
$$N_{ATP}=[(17\times 10)-6]-[4\times 2]=155$$

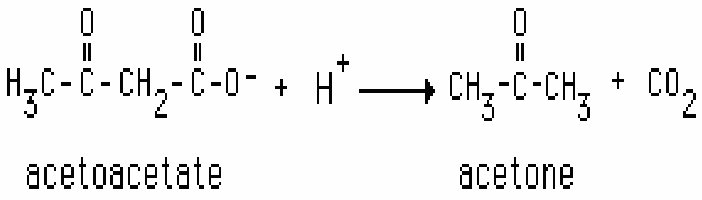
www.ShimiPedia.ir
enooriyan@razi.ac.ir

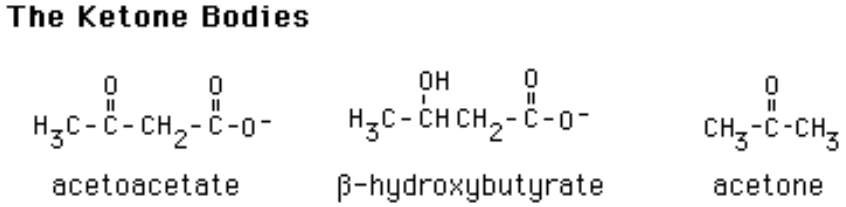
بیوسنتز مواد ستونی[1]

اسیدهای چرب که در سلولهای تبدیل به آسیل کوآنزیم A می شوند، در میتوکندری به ترکیب دو کربن استیل کوآنزیم A Acetyl CoA شکسته شد، و استیل کوآنزیم A وارد سیکل کربس می گردد، سپس اکسیده شده و ATP تولید می کند.

در کبد، همه ی استیل کوآنزیم A که از بتا اکسیداسیون اسید چرب تولید شده است وارد سیکل کربس می شود و قسمتی از آن در طی یک سلسله فعل و انفعالات به استواستیک اسید تبدیل می شود که آنهم به نوبه خود به بتاهیدروکسی بوتیریک اسید تبدیل می گردد. قسمتی از استواستیک اسید نیز به استون تبدیل می گردد. سه ترکیب ۱- استواستیک اسید، ۲- بتاهیدروکسی بوتیریک اسید(CH_3-CHOH – CH_2 – COOH) و ۳- استون(CH_3 – CO- CH_3) را ترکیبات سنتی گویند. این ترکیبات در کبد سنتز می شوند ولی خود کبد نمی تواند از آنها بعنوان منبع انرژی ATP استفاده کند. بلکه مقادیر جزیی از طریق خون به عضلات رفته و در آنجا بعنوان منبع انرژی کاربرد دارند و باقیمانده توسط ادرار دفع می گردد. ترکیبات ستونی را کتون بادی[2] گویند.







شکل : اجسام ستونی(استواستات، بتا هیدروکسی بوتیرات و استن)

[1]- Ketogenesis
[2]- Keton Badies

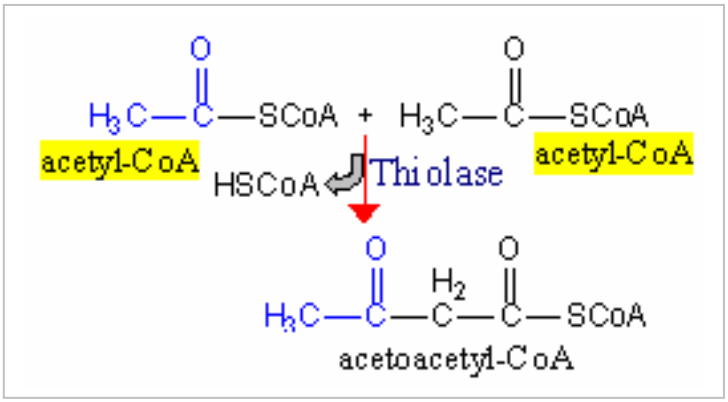
www.ShimiPedia.ir
enooriyan@razi.ac.ir

منشا سنتز مواد ستونی، استیل کوآنزیم A است. بدین ترتیب که ابتدا دو مولکول استیل کوآنزیم A در حضور آنزیمی به نام بتاستوتیولاز، تولید یک مولکول استواستیل کوآنزیم A می کنند.

$$1)CH_3-CO-SCOA+CH_3-CO\sim SCOA\longrightarrow CH_3-CO-CH_2-CO\sim SCOA$$

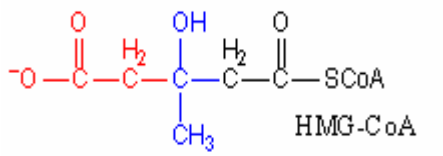
استیل کوآنزیم A استیل کوآنزیم COA – SH

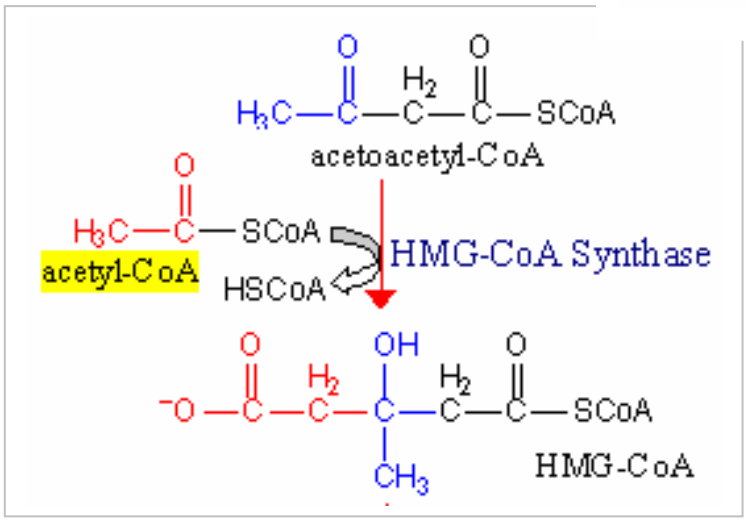
استواستیل کوآنزیم **A**



۲) در مرحله ی بعدی، استواستیل کوآنزیم A با یک مولکول دیگر استیل کوآنزیم A ترکیب شده و تولید **بتاهیدروکسی بتامتیل گلوتاریل کوآنزیم A** (HMG- COA) می کند.

$$2)CH_3-CO-CH_2-CO\sim SCOA+CH_3-CO\sim SCOA\longrightarrow$$



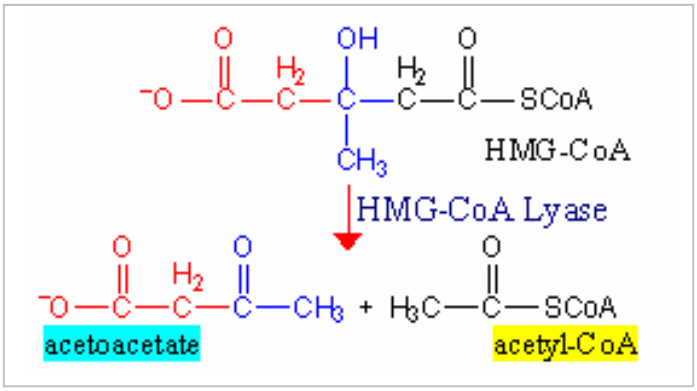


www.ShimiPedia.ir

enooriyan@razi.ac.ir

۳- سپس در کبد آنزیمی وجود دارد که سبب شکسته شدن HMG- CoA شده و از ان دو ترکیب به نام استیل کوآنزیم A و یک مولکول استواستات بدست می آید.

HMG – CoA ⟶ استواستیک اسید + استیل کوآنزیم A



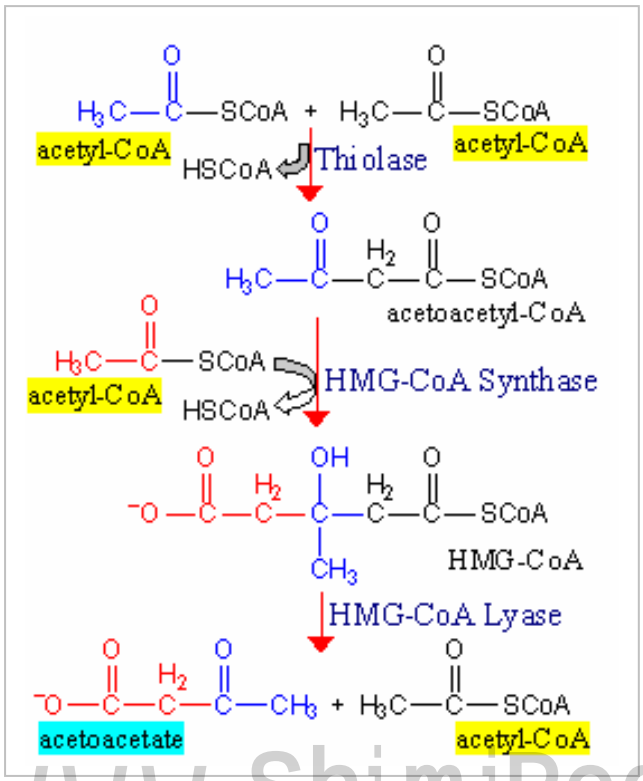
۴) در این مرحله مقادیری از استواستیک اسید تولیدی به بتاهیدروکسی بوتیریک و استون تبدیل می گردد.

استواستیک اسید ⟶ (β هیدروکسی دهیدروژناز) بتاهیدروکسی بوتیریک

$CH_3 – CHOH – CH_2 – COOH$

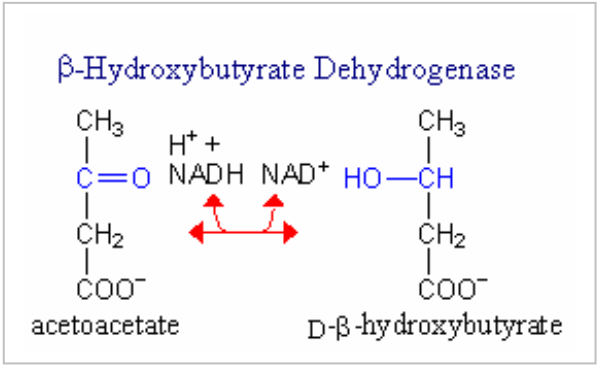
$NADH_2$ NAD

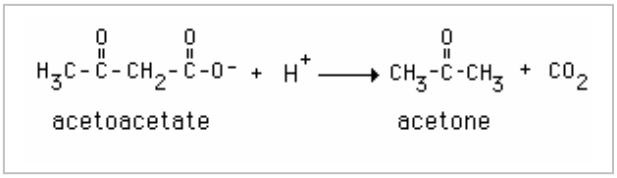
استواستیک اسید ⟶ استون $CH_3 - CO – CH_3$



www.ShimiPedia.ir

که در پایان استواستات تولیدی در طی دو واکنش زیر به ترکیبات کتونی بتا هیدروکسی بوتیرات و استن تبدیل می گردد.





بتاهیدروکسی بوتیریک تولیدی در عضله قلب بعنوان منبع انرژی به کار می رود. اما چرا خود کبد نمی تواند از این منبع بعنوان تولید انرژی استفاده کند؟.

بتاهیدروکسی بوتیریک اسید ⇄ بتاهیدروکسی بوتیریک اسید دهیدروژناز ⇄ استواستیک اسید

NAD → NADH⁺

استواستیک اسید —تیوفراز→ استیواستیل کوآنزیم A

COA استواستیل —تیولاز→ A استیل کوآنزیم = ⇓Krebs cycle

نکته: آنزیم تیوفراز در عضله قلب وجود دارد که سبب تبدیل استواستیک اسید به استواستیل CoA می گردد. ولی چون کبد این آنزیم را ندارد، نمی تواند از آن استفاده کند.

www.ShimiPedia.ir
enooriyan@razi.ac.ir

کنترل اکسیداسیون اسیدهای چرب:

آنزیم کارنیتین آسیل ترانسفراز I بعنوان یک آنزیم آلوستریک می تواند مقدار اسید چربی را که وارد میتوکندری شود را کنترل کند. این آنزیم بوسیله مالونیل کوآنزیم A از کار افتاده. مالونیل کوآنزیم A در سنتز اسیداسید چرب دخالت دارد.مالونیل کوآنزیم A مانع ورود اسید چرب به داخل میتوکندری شده و بدین ترتیب اینهی بیتور (Inhibitor) یا بازدارنده آنزیم کارنیتین آسیل ترانسفراز I است.

کنترل تولید Ketone bodies:

تولید اجسام سنتی به ۲ عامل:

۱- شدت اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری و تولید استیل کوآنزیم A

۲- به غلظت اگزال استیک اسید (OAA) بستگی دارد.

برای اینکه استیل کوآنزیم A بتواند وارد سیکل کربس شود، نیاز است که با OAA ترکیب شود حال اگر غلظت OAA کم باشد دیگر استیل کوآنزیم A نمی تواند وارد سیکل کربن شود. OAA نیز خود از پیرویک اسید تولید می شود. پیرویک اسید نیز از گلوکز تولید می گردد.در بیماری دیابت قندی (فقدان انسولین یا کمبود ترشح انسولین) که گلوکز نمی تواند وارد سلولهای بدن شود، تولید پیروویک اسید کاهش یافته، در نتیجه OAA تولیدی کم می شود.چون در دیابت قند سلول کم می شود، بدن برای تامین انرژی خود به اکسیداسیون اسیدهای چرب روی آورده که در نتیجه استیل کوانزیم A بالا می رود، و چون غلظت OAA کم است، استیل کوآنزیم A بجای ورود به چرخه کربس تبدیل به اجسام ستون می شود.

www.ShimiPedia.ir

enooriyan@razi.ac.ir

بیوسنتز اسیدهای چرب(لیپوژنز):

اسیدهای چرب موجود در بدن دارای ۲ منشاء هستند:

۱- منشأ مستقیم که از طریق غذای مصرفی وارد بدن می شوند. یا به صورت تری گلسیرید انبار می شوند.

۲- در بدن سنتز می گردند.

در صورتی که مصرف مواد آلی پروتئینی و قندی پیش از نیاز بدن باشد، این ترکیبات به صورت اسید چرب درآمده که به صورت تری گلسیرید ذخیره می شوند.سنتز اسیدهای چرب از گلوکز در درجه اول در کبد و در درجه دوم در روده انجام می گیرد. ولی نسج بافت چربی هم می تواند سنتز اسید چرب داشته باشند، ولی کبد مهمترین بافت سنتز کننده است.

نکات:

۱- سنتز اسیدچرب برخلاف، اکسیداسیون آن که در میتوکندری است، در سیتوزول سلول انجام می گیرد.

۲- همیشه محصول نهایی سنتز اسید چرب در بدن، اسیدچرب ۱۶ کربنه بنام پالمتیک اسید است.

۳- سرآغاز سنتز اسید چرب، استیل کوانزیم Acetyl CoA A است.

۴- استیل کوآنزیم A در میتوکندری سنتز می شود. و توانایی خروج از میتوکندری را ندارد. ابتدا باید وارد سیتوپلاسم شود، سپس در سیتو پلاسم به اسید چرب تبدیل شود. چگونگی خروج Acetyl CoA از میتوکندری توسط چرخه اسید سیتریک صورت می گیرد.از ۴ مولکول گلوکز، ۸ مولکول استیل کوآنزیم A و در نهایت یک مولکول یالمتیک اسید بدست می آید.

www.ShimiPedia.ir

enooriyan@razi.ac.ir

چرخه اسید سیتریک: Citric acid cycle

۱) A استیل کوانزیم + OAA $\xrightarrow{\text{سیترات سنتتاز}}$ سیترات (اسیدسیتریک)

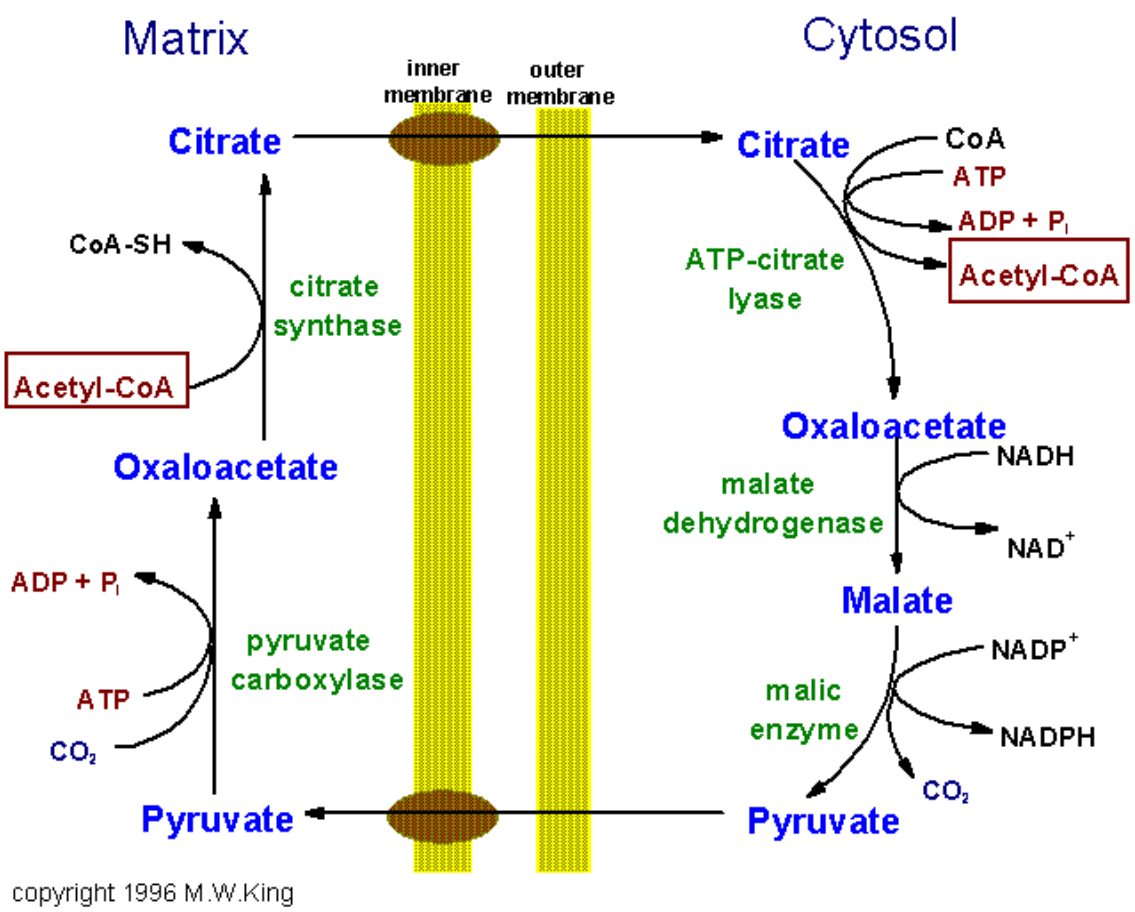
۲) اسید سیتریک $\xrightarrow{\text{ستیرات لیاز}}$ A استیل کوآنزیم + OAA

+ ATP ADP

+ A کوآنزیم

دو راه اصلی خروج استیل کوآنزیم A از داخل میتوکندری:

۱- چرخه اسید سیتریک:



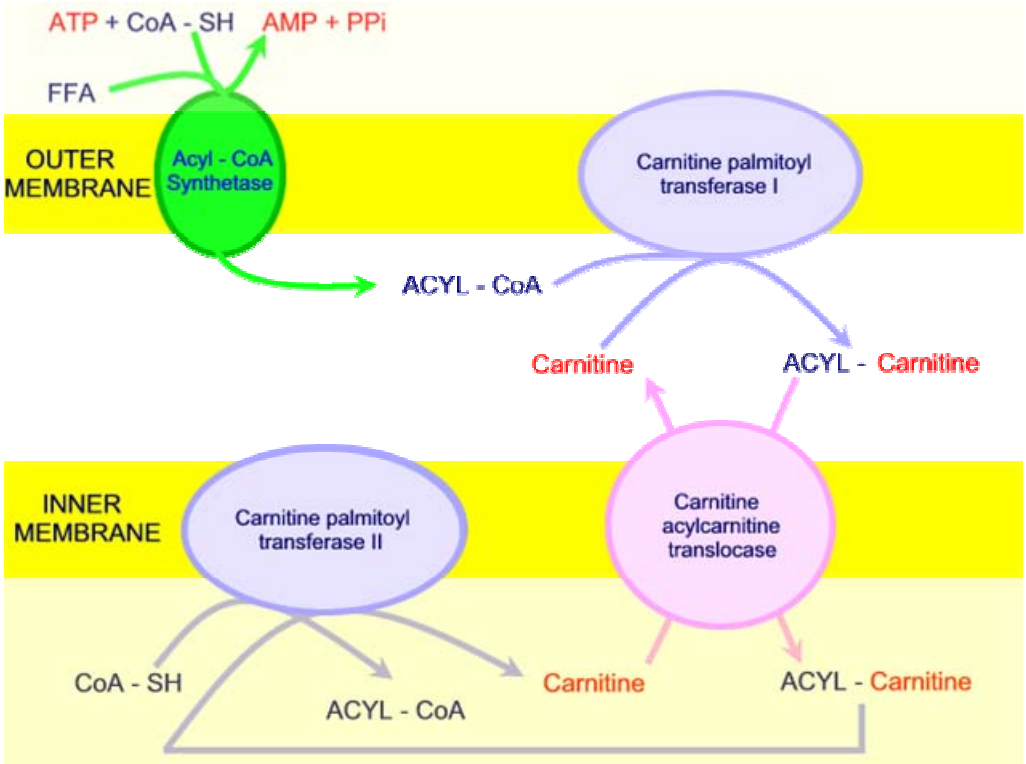
شکل : چرخه اسید سیتریک جهت خروج استیل کوآنزیم A از داخل میتوکندری

www.ShimiPedia.ir

۲- استیل کوآنزیم A در حضور آنزیم کارنیتین استیل ترانسفراز با یک مولکول کارنیتین ترکیب شده و تولید استیل کارنییتین می نماید. استیل کارنتیین از میتوکندری خارج می شود.

۱) A استیل کوانزیم + کارنیتین ⟵ استیل کارنیتین

قبلاً تصور می شد که سنتز اسیدهای چرب در سیتوپلاسم سلول از طریق تراکم ساده مولکول های استیل کوآنزیم A به صورت واکنشهای عکس بتااکسیداسیون انجام می گیرد، که این فرضیه درست نمی باشد.



شکل : خروج استیل کوآنزیم A از داخل میتوکندری حضور آنزیم کارنیتین استیل ترانسفراز

سنتز اسیدهای چرب در سیتوپلاسم سلولی از دو راه ممکن است انجام گیرد:

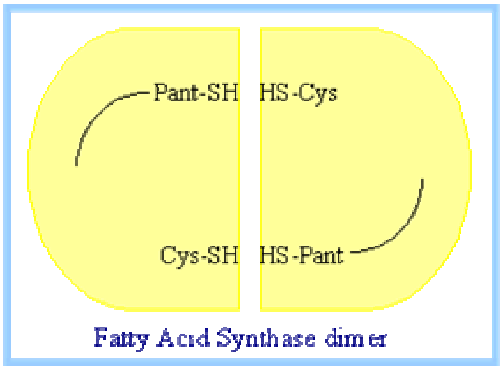
الف) در گیاهان و باکتریها:

این نوع سنتز توسط آنزیمهای متعددی که به طور جداگانه در سیتوپلاسم وجود دارند انجام می پذیرد.

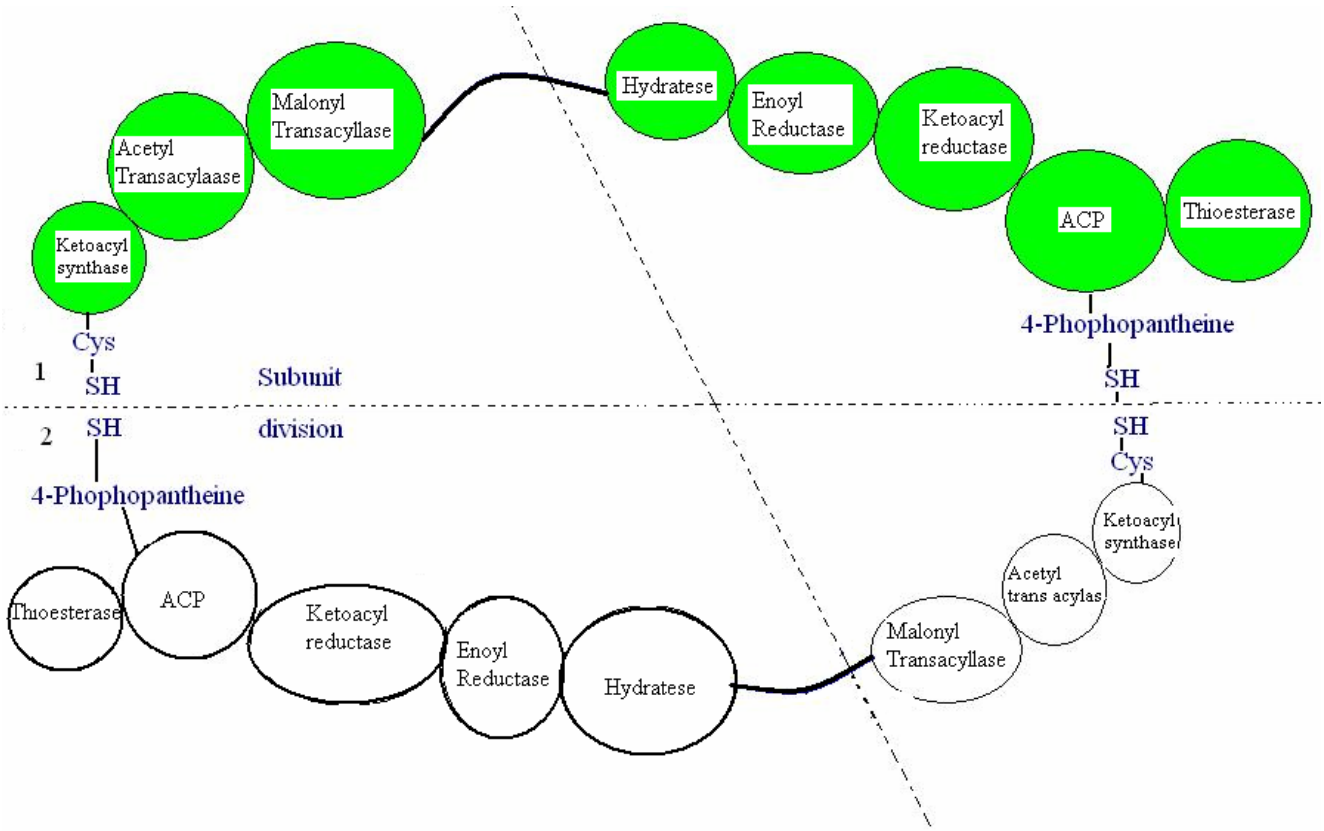
ب) در مخمراً بجو، پرندگان و پستانداران.

توسط یک سیستم چند آنزیمی مجتمع به نام Multienzyme Complex Fatty acid synthetase ساخته می شود.

www.ShimiPedia.ir
enooriyan@razi.ac.ir



یک سیستم چند آنزیمی مجتمع به نام Fatty acid synthe tase



شکل : یک سیستم چند آنزیمی مجتمع به نامMultienzyme Complex Fatty acid synthetase

کمپلکس چند آنزیمی سنتتاز اسید چرب دیمری است که از دو منو مر پلی پپتید یکسان(۱ و ۲) تشکیل شده است.هر منو مر دارای هفت فعالیت آنزیمی و پروتئین حامل اسیل (ACP) است.Cys-SH سیستئسن. دو منومربه به صورت سر به دم نسبت به یکدیگر قرا دارند.

www.ShimiPedia.ir

enooriyan@razi.ac.ir

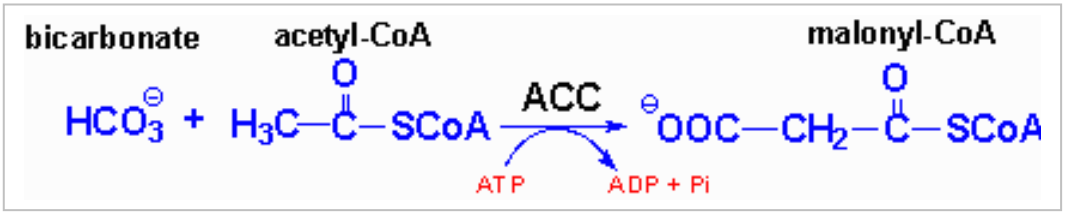
سنتزاسید چرب در پستانداران:

سنتز اسید چرب در پستانداران در سیتوپلاسم سلول و در حضور یک ترکیب (کمپلکس) انزیمی به نام کمپلکس اسید چرب سنتتاز صورت میگیرد. این کمپلکس، ترکیب دیمر (دی مر) است که از اتصال دو منومر (یک رشته) کاملاً مشابه به وجود آمده هر منومر زنجیری پلی پپتیدی است که فعالیت های آنزیمی هفت گانه را همراه با یک مولکول پروتئین ناقل به نام پروتئین ناقل آسیل (Acyl Carrier Protein ACP) در بر دارد. ACP هترو پروتئینی است شامل ۸۶ اسیدآمینه به وزن مولکول ۹۵۰۰ دالتون دو منومر با یک نوع آرایش فضایی معکوس (سر به دم) با یکدیگر اتصال یافته اند.

مراحل تبدیل استیل کوآنزیم A به پالمیتک اسید به صورت زیر است:

۱- ابتدا باید استیل کوآنزیم A از دو طریق چرخه ی اسید سیتریک یا حمل توسط اسیل کارنیتیین ترانسفراز به داخل سیتوپلاسم بیاید.

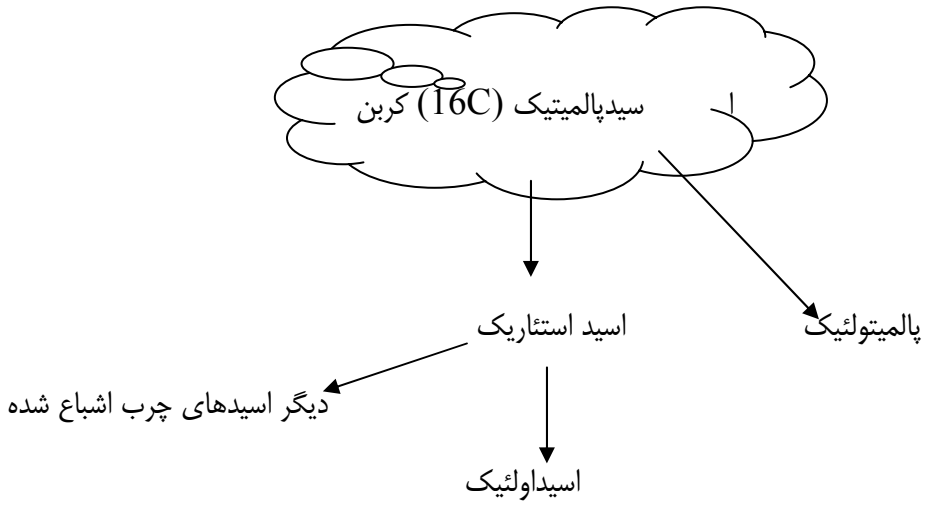
۲- در سیتوپلاسم، استیل کوآنزیم A توسط آنزیمی به نام استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز به ترکیب جدیدی به نام مالونیل کوآنزیم A تبدیل می گردد.



۳- در مراحل بعدی، یک مولکول استیل کوآنزیم A و ۷ مولکول مالونیل کوآنزیم A ، بوسیله کمپلکس چند آنزیمی Fatty Acid Synthtase در طی ۶ مرحله با م ترکیب شده و ساختار پالمتیک اسید بوجود می آید.آغاز سنتز اسید چرب همیشه با استیل کوآنزیم A و پیشروی سنتز با مالونیل کوآنزیمA است.

www.ShimiPedia.ir
enooriyan@razi.ac.ir

اسید چرب اسید پالمتیک پیش ساز کلیدی اسیدهای چرب اشباع و غیر اشباع در سلول است، که به طور خلاصه در شکل زیر نمایش داده شده است.



در سلولهای جانوری، سنتز تا اسید اولئیک به پیش می رود و به همین جا پایان می پذیرد. سایر اسیدهای چرب باید از طریق موادغذایی تامین شوند.

نکته:

در صورتیکه پروپیونیل کوآنزیمA (ریشه ۳ کربن دار) به جای استیل کوانزیم A نقش آغاز کننده را در سنتزاسیدهای چرب بر عهده بگیرد، اسیدهای چرب با تعداد اتمهای کربن فرد به وجود می آیند. اینگونه اسیدهای چرب در نشخوار کنندگان دیده می شوند.

www.ShimiPedia.ir
enooriyan@razi.ac.ir

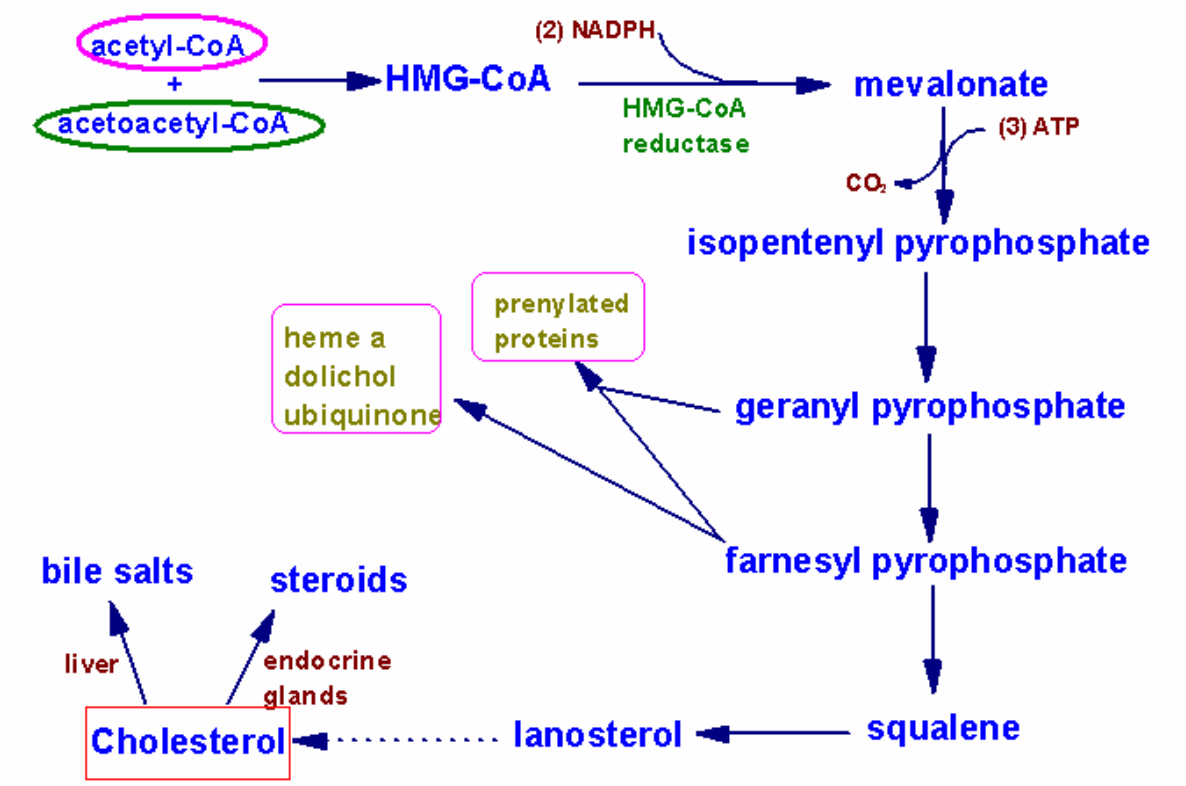
سنتز کلسترول:(چرخه موالونات)

Biosynthesis of Cholesterol

Slightly less than half of the cholesterol in the body derives from biosynthesis *de novo*. Biosynthesis in the liver accounts for approximately 10%, and in the intestines approximately 15%, of the amount produced each day. Cholesterol synthesis occurs in the cytoplasm and microsomes from the two-carbon acetate group of acetyl-CoA.

The process has five major steps:

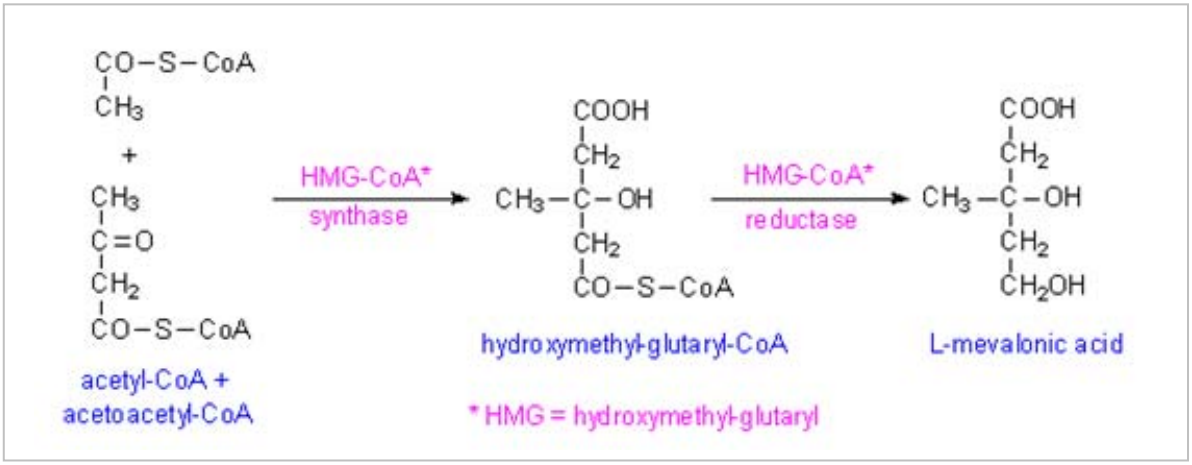
- **1.** Acetyl-CoAs are converted to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)
- **2.** HMG-CoA is converted to mevalonate
- **3.** Mevalonate is converted to the isoprene based molecule, isopentenyl pyrophosphate (IPP), with the concomitant loss of CO_2
- **4.** IPP is converted to squalene
- **5.** Squalene is converted to cholesterol.



Pathway of cholesterol biosynthesis. Synthesis begins with the transport of acetyl-CoA ffrom the mitochondrion to the cytosol. The rate limiting step occurs at the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reducatase, HMGR catalyzed step. The phosphorylation reactions are required to solubilize the isoprenoid intermediates in the pathway. Intermediates in the pathway are used for the synthesis of prenylated proteins, dolichol, coenzyme Q and the side chain of heme *a*.

www.ShimiPedia.ir

Acetyl-CoA units are converted to mevalonate by a series of reactions that begins with the formation of **HMG-CoA**. Unlike the HMG-CoA formed during ketone body synthesis in the mitochondria, this form is synthesized in the cytoplasm. However, the pathway and the necessary enzymes are the same as those in the mitochondria. Two moles of acetyl-CoA are condensed in a reversal of the thiolase reaction, forming acetoacetyl-CoA. Acetoacetyl-CoA and a third mole of acetyl-CoA are converted to HMG-CoA by the action of HMG-CoA synthase. HMG-CoA is converted to **mevalonate** by HMG-CoA reductase, HMGR (this enzyme is bound in the endoplasmic reticulum, ER). HMGR absolutely requires NADPH as a cofactor and two moles of NADPH are consumed during the conversion of HMG-CoA to mevalonate.

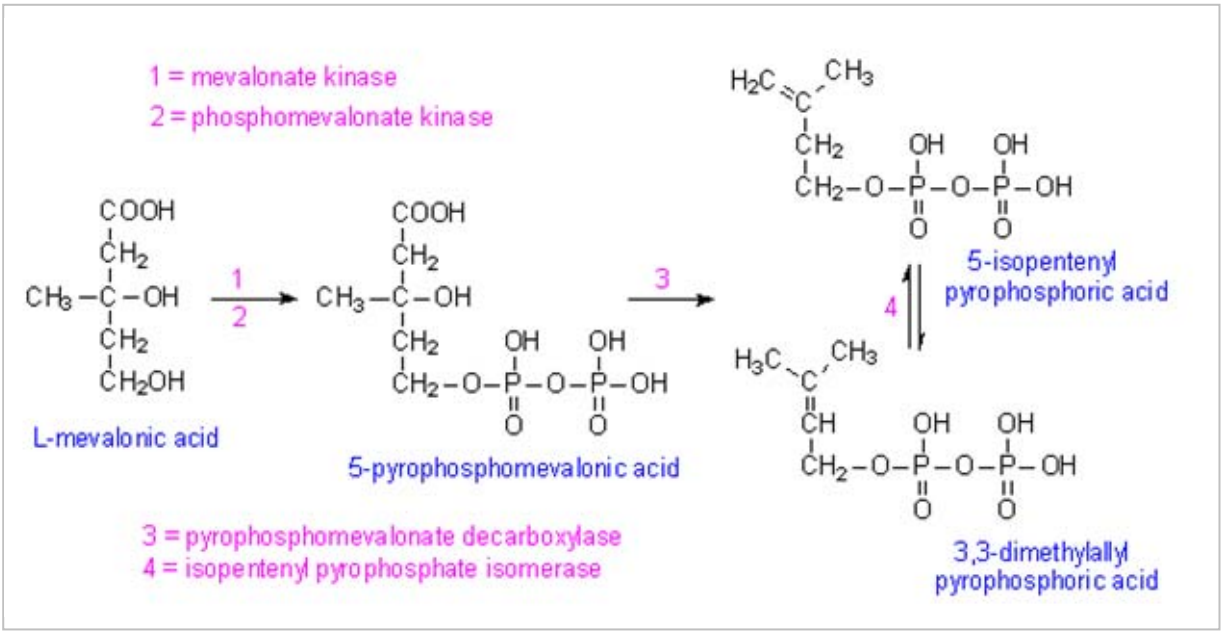


The reaction catalyzed by HMGR is the rate limiting step of cholesterol biosynthesis, and this enzyme is subject to complex regulatory controls.

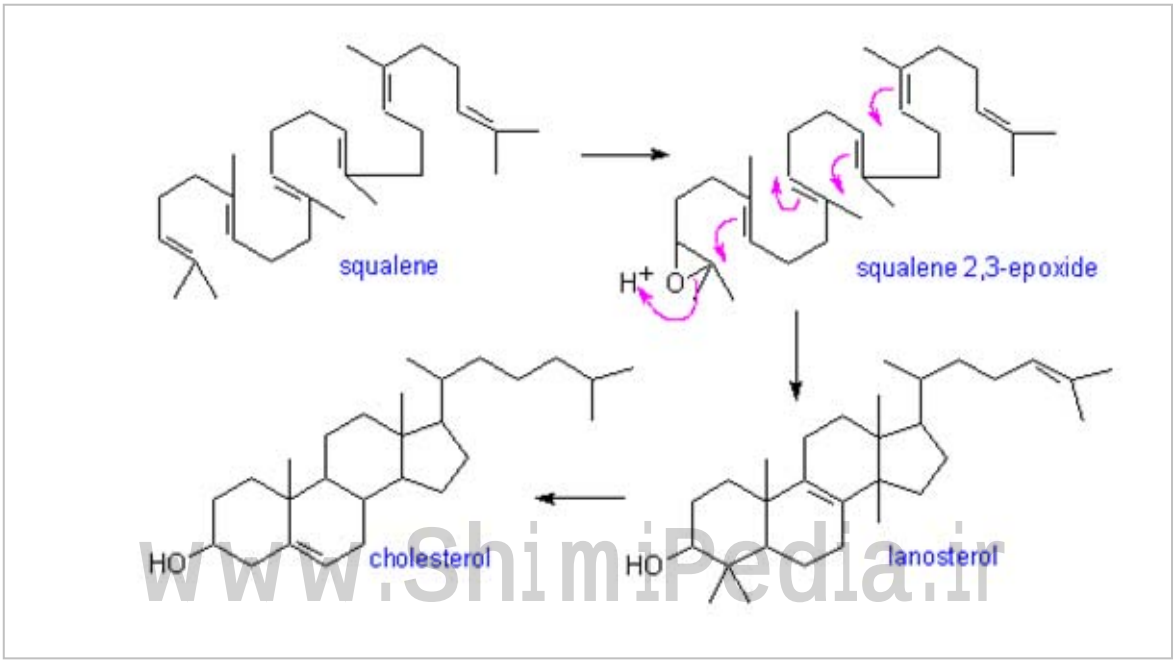
Mevalonate is then activated by three successive phosphorylations, yielding **5-pyrophosphomevalonate**. In addition to activating mevalonate, the phosphorylations maintain its solubility, since otherwise it is insoluble in water.

After phosphorylation, an ATP-dependent decarboxylation yields **isopentenyl pyrophosphate**, IPP, an activated isoprenoid molecule. Isopentenyl pyrophosphate is in equilibrium with its isomer, **dimethylallyl pyrophosphate, DMPP**.

www.ShimiPedia.ir



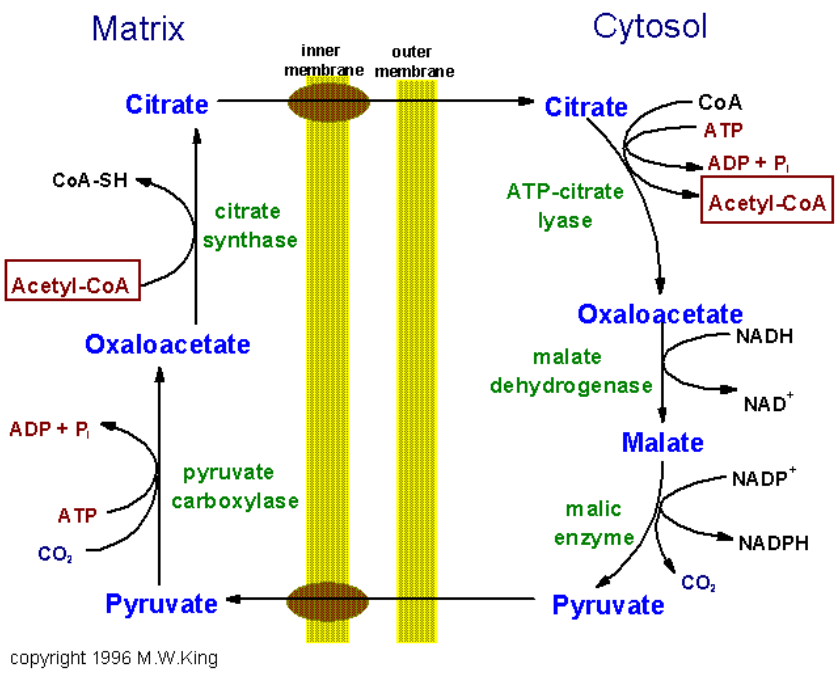
One molecule of IPP condenses with one molecule of DMPP to generate **geranyl pyrophosphate, GPP**. GPP further condenses with another IPP molecule to yield **farnesyl pyrophosphate, FPP**. Finally, the NADPH-requiring enzyme, squalene synthase catalyzes the head-to-tail condensation of two molecules of FPP, yielding squalene (squalene synthase also is tightly associated with the endoplasmic reticulum). Squalene undergoes a two step cyclization to yield **lanosterol**. The first reaction is catalyzed by squalene monooxygenase. This enzyme uses NADPH as a cofactor to introduce molecular oxygen as an epoxide at the 2,3 position of squalene. Through a series of 19 additional reactions, lanosterol is converted to cholesterol.



www.ShimiPedia.ir

Note:

The acetyl-CoA utilized for cholesterol biosynthesis is derived from an oxidation reaction (eg, fatty acids or pyruvate) in the mitochondria and is transported to the cytoplasm by the same process as that described for fatty acid synthesis (see the Figure below). Acetyl-CoA can also be derived from cytoplasmic oxidation of ethanol by acetyl-CoA synthetase. All the reduction reactions of cholesterol biosynthesis use NADPH as a cofactor. The isoprenoid intermediates of cholesterol biosynthesis can be diverted to other synthesis reactions, such as those for dolichol (used in the synthesis of N-linked glycoproteins, coenzyme Q (of the oxidative phosphorylation) pathway or the side chain of heme *a*. Additionally, these intermediates are used in the lipid modification of some proteins.

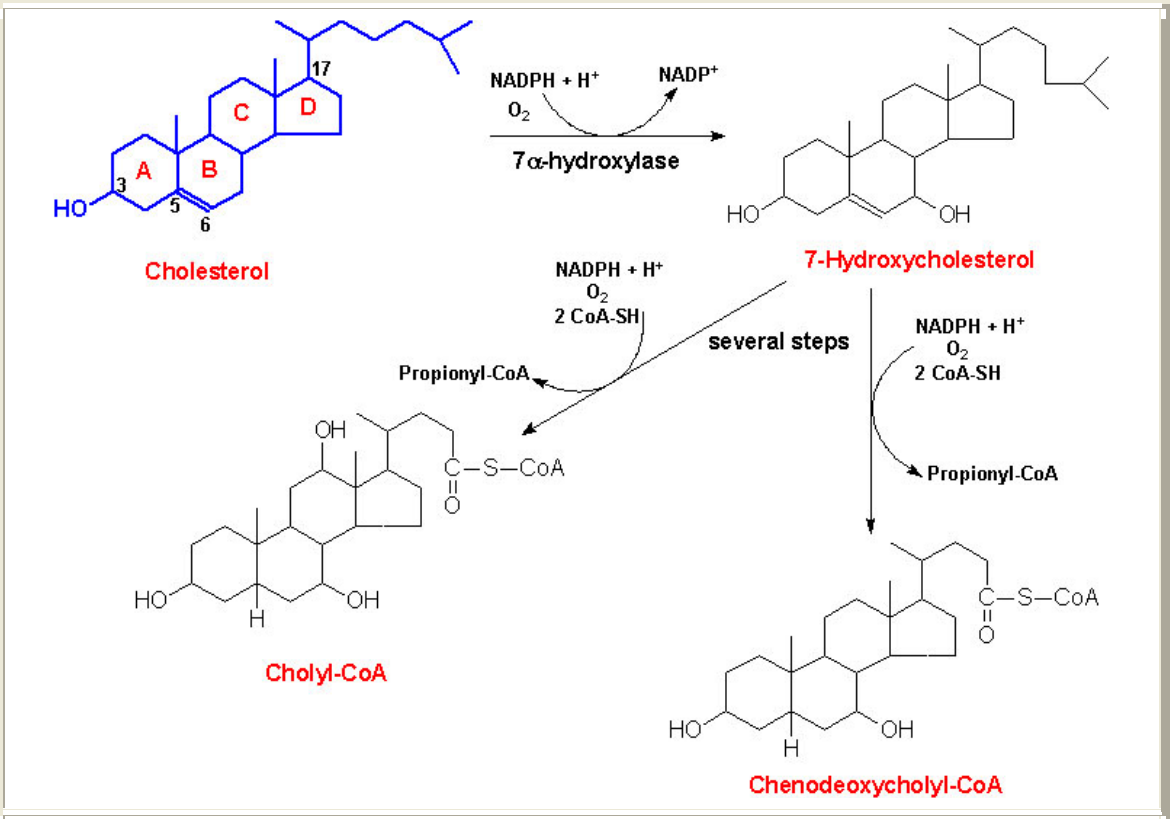


Pathway for the movement of acetyl-CoA units from within the mitochondrion to the cytoplasm for use in lipid and cholesterol biosynthesis. Note that the cytoplasmic malic enzyme catalyzed reaction generates NADPH which can be used for reductive biosynthetic reactions such as those of fatty acid and cholesterol synthesis.

www.ShimiPedia.ir

Bile Acids Synthesis and Utilization

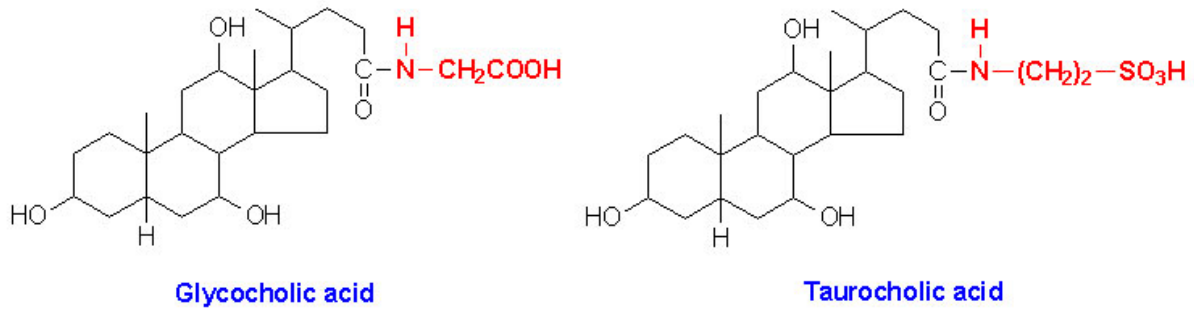
The end products of cholesterol utilization are the bile acids, synthesized in the liver. Synthesis of bile acids is one of the predominant mechanisms for the excretion of excess cholesterol. However, the excretion of cholesterol in the form of bile acids is insufficient to compensate for an excess dietary intake of cholesterol.



Synthesis of the 2 primary bile acids, cholic acid and chenodeoxycholic acid. The reaction catalyzed by the 7□-hydroxylase is the rate limiting step in bile acid synthesis. Conversion of 7□-hydroxycholesterol to the bile acids requires several steps not shown in detail in this image. Only the relevant co-factors needed for the synthesis steps are shown.

The most abundant bile acids in human bile are **chenodeoxycholic acid** (45%) and **cholic acid** (31%). These are referred to as the **primary bile acids**. Within the intestines the primary bile acids are acted upon by bacteria and converted to the **secondary bile acids**, identified as deoxycholate (from cholate) and lithocholate (from chenodeoxycholate). Both primary and secondary bile acids are reabsorbed by the intestines and delivered back to the liver via the portal circulation.

www.ShimiPedia.ir



Structure of the conjugated cholic acids

Within the liver the carboxyl group of primary and secondary bile acids is conjugated via an amide bond to either glycine or taurine before their being resecreted into the bile canaliculi. These conjugation reactions yield **glycoconjugates** and **tauroconjugates**, respectively. The bile canaliculi join with the bile ductules, which then form the bile ducts. Bile acids are carried from the liver through these ducts to the gallbladder, where they are stored for future use. The ultimate fate of bile acids is secretion into the intestine, where they aid in the emulsification of dietary lipids. In the gut the glycine and taurine residues are removed and the bile acids are either excreted (only a small percentage) or reabsorbed by the gut and returned to the liver. This process of secretion from the liver to the gallbladder, to the intestines and finally reabsorbtion is termed the **enterohepatic circulation**.

Clinical Significance of Bile Acid Synthesis

Bile acids perform four physiologically significant functions:

- **1.** their synthesis and subsequent excretion in the feces represent the only significant mechanism for the elimination of excess cholesterol.
- **2.** bile acids and phospholipids solubilize cholesterol in the bile, thereby preventing the precipitation of cholesterol in the gallbladder.
- **3.** they facilitate the digestion of dietary triacylglycerols by acting as emulsifying agents that render fats accessible to pancreatic lipases.
- **4.** they facilitate the intestinal absorption of fat-soluble vitamins.

www.ShimiPedia.ir