

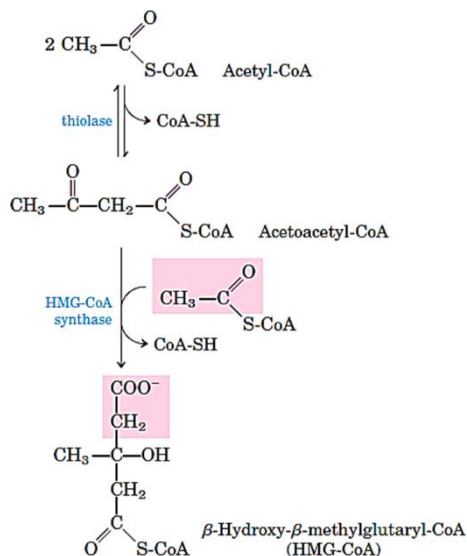
سنتز کلسترول و اسیدهای چرب

نقش کلسترول در بدن : در ساختار های مختلف وجود دارد.

- ✓ غشای سلولی
- ✓ برخی هورمون ها مانند هورمون های غدد فوق کلیه و غدد جنسی
- ✓ اسید های صفراوی
- ✓ ویتامین D

سنتز کلسترول

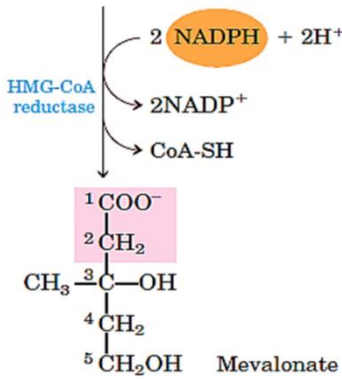
کلسترول از اتصال واحد های دو کربنی استیل کوآ سنتز می شود؛ یعنی دائماً باید این واحد ها به هم متصل شوند تا کلسترول سنتز شود. ساختار کلسترول شامل چهار حلقه، یک زنجیره، یک پیوند دوگانه و یک گروه هیدروکسیل می شود و در کل ۲۷ عدد کربن دارد. سه مرحله مهم در سنتز کلسترول داریم که تنظیمی هستند :



- ۱- در مرحله اول، دو استیل کوآ به هم متصل شده و تشکیل "استواستیل کوآ" می دهند. آنزیم این مرحله تیولاز است (این آنزیم را در مرحله آخر بتا اکسیداسیون نیز داریم که دو کربن را جدا می کند).
- ۲- استواستیل کوآ با اتصال یک استیل کوآ دیگر، تبدیل به ترکیب بتا-هیدروکسی-بتا-متیل گلوئاریل کوآ (HMG-CoA) می شود. منشأ این

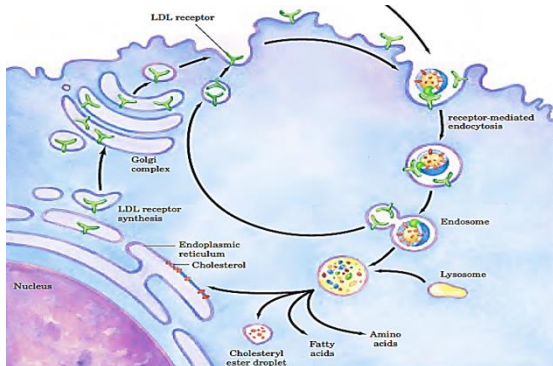
نام چیست؟ گفتیم که از سمت گروه کربوکسیل، کربن دوم آلفا، کربن سوم بتا و کربن چهارم، گاما نام می‌گیرد. در این ترکیب روی کربن بتا یک گروه هیدروکسیل دارد؛ پس می‌شود "بتا-هیدروکسی". همچنین روی همان کربن بتا یک گروه متیل دارد؛ که می‌شود "بتا-متیل". این زنجیر ۵ تا کربن دارد؛ یعنی "گلو تاریل". و در آخر، یک کوآنزیم A داریم که بخش "کوآ" مربوط به آن می‌باشد. آنزیم این مرحله **HMG-CoA Synthase** نام دارد.

❖ تفاوت سنتاز با سنتتاز این است که سنتاز ATP مصرف نمی‌کند و سنتتاز، ATP مصرف می‌کند.

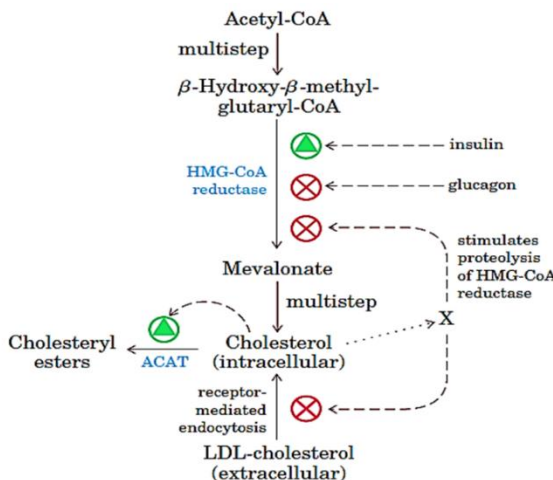


❖ نام آنزیم ها نیاز به حفظ کردن ندارد و غالباً به صورت نام سوپسترا یا پروداکت + عملی که آنزیم انجام می‌دهد است. برای مثال دهیدروژناز آنزیمی است که آب را برمی‌دارد؛ پس می‌شود اسم سوپسترا یا پروداکت + دهیدروژناز. یا فسفاتاز که فسفات را بر می‌دارد و کیناز که فسفات را اضافه می‌کند. البته تعدادی آنزیم استثناء هم داریم که از این قاعده پیروی نمی‌کنند.

❖ کلسترول توسط لیپوپروتئین LDL به سلول آورده شده و توسط اتصال به رسپتور ApoB100، این لیپوپروتئین وارد سلول می‌شود. حال، سطح کلسترول در سلول افزایش می‌یابد؛ پس سلول باید مانع ورود بیشتر کلسترول شود. سری مکانیسم‌های تنظیمی وجود دارد:

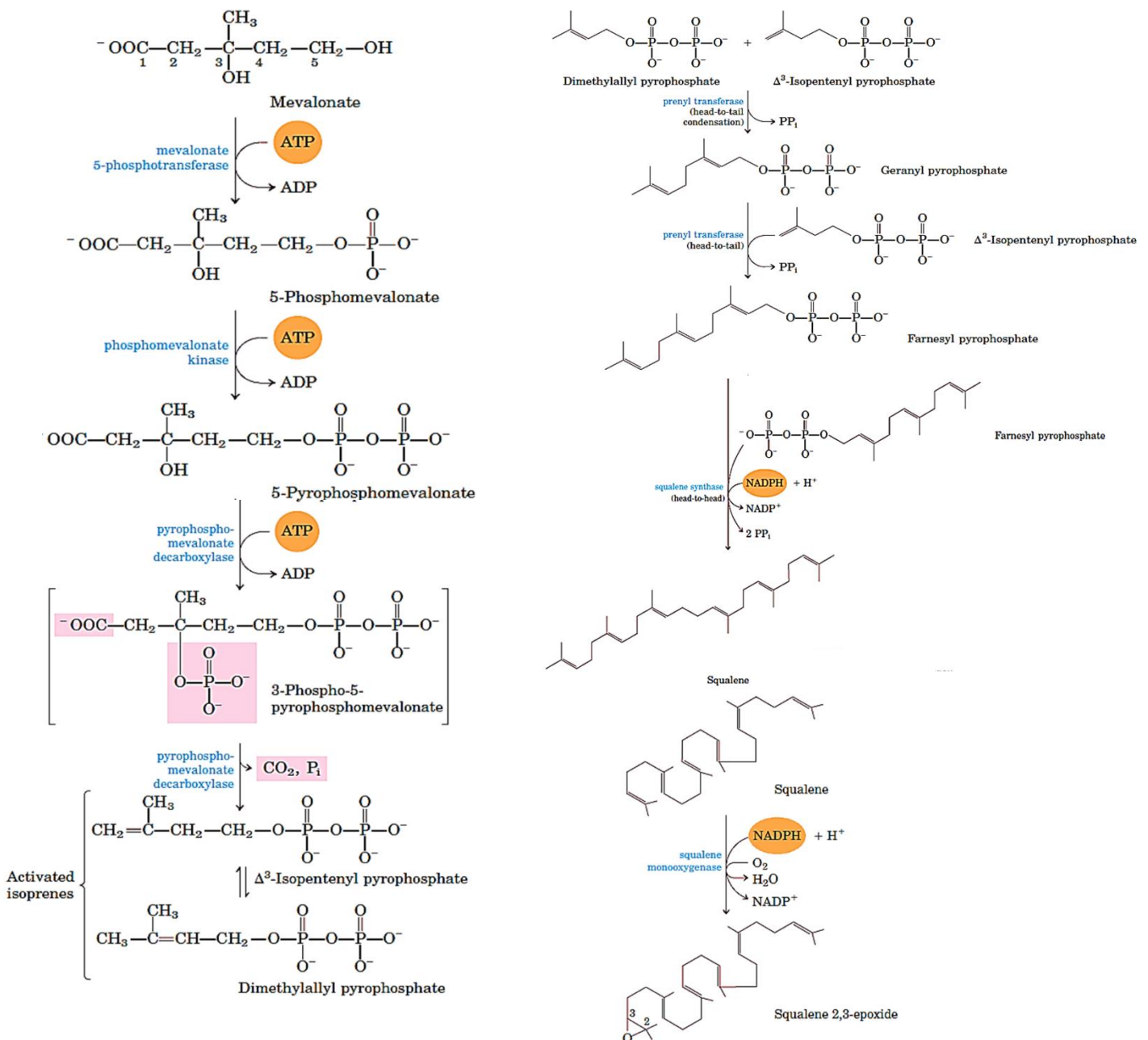


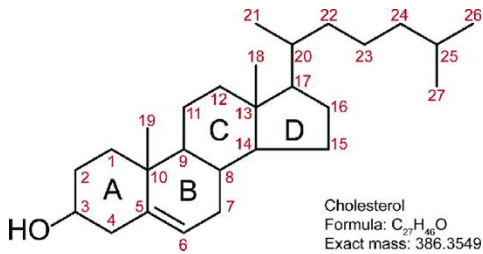
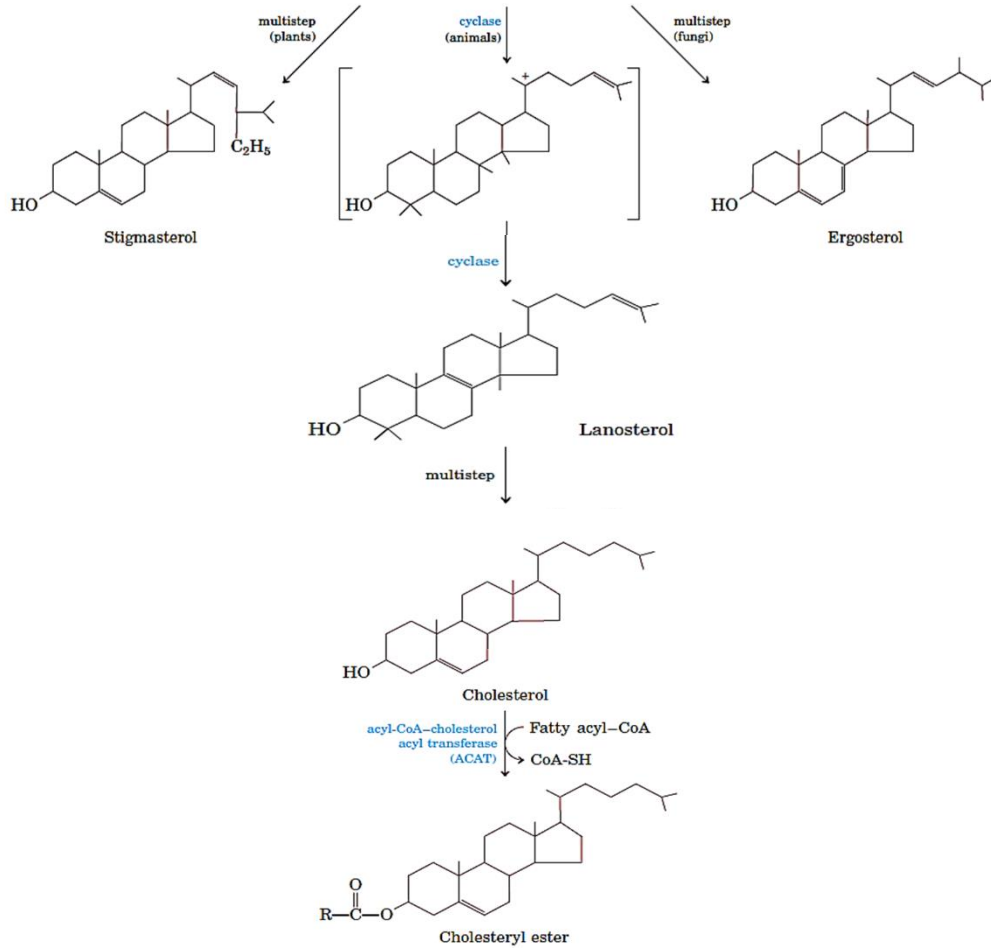
✓ کاهش میزان بیان رسپتور LDL توسط سلول
 ✓ مهار HMG-CoA Reductase توسط خود کلسترول
 ✓ استری شدن کلسترول توسط آنزیم استیل کوآ آسیل ترانسفراز (ACAT). کلسترول استری در سلول ذخیره می‌شود.
 ✓ ترشح گلوکاگون. زمانی که قند خون و سطح انرژی بالا باشد، انسولین در خون افزایش می‌یابد و باعث فعال شدن HMG-CoA Reductase می‌شود؛ آنزیمی که در مسیر ساخت و ساز هستند، به شکل دفسفریله فعالند؛ بنابراین انسولین HMG-CoA Reductase را دفسفریله می‌کند تا فعال شود. در مقابل، گلوکاگون زمانی ترشح می‌شود که سطح انرژی کم است. برای سنتز کلسترول به انرژی نیاز است بنابراین در کمبود انرژی HMG-CoA Reductase باید مهار شود که گلوکاگون آن را دفسفریله می‌کند.



ادامه سنتز کلاسترول (خارج از مباحث امتحان) :

- ۴- اتصال سه عدد ATP به موالات
- ۵- خارج شدن یک CO₂ از انتهای زنجیر، خارج شدن یک گروه فسفات و تشکیل یک پیوند دوگانه با خاصیت رزونانسی. نتیجه، تشکیل "واحد های ایزوپرن" است. زنجیره کربن این واحد ها پنج تایی است؛
- ۶- با اتصال سه تا واحد ایزوپرن، یک زنجیر ۱۵ تایی تشکیل می شود به نام "فارنسیل پیروفسفات".
- ۷- اتصال دو عدد فارنسیل پیروفسفات به هم، ترکیب خطی به نام "اسکوالن" تولید می شود که ۳۰ کربن دارد.
- ۸- تحت تاثیر یک سری آنزیم ها، چهار حلقه در اسکوالن تشکیل می شود. سیگمسترویل و ارگوسترویل و پس از آن، لانسترویل تولید می شود. از لانسترویل تا کلاسترول حدوداً ۲۰ واکنش دیگر نیاز است زیرا گروه های کربوکسیل اضافه باید برداشته شود، پیوند های دوگانه احیا شود و...





کلسترول ترکیب ثابتی به شکل مقابل دارد. کلسترول با اتصال یک اسید چرب به گروه هیدروکسیل آن، استری شده و تبدیل به یک ترکیب آب گریز می شود. (تا اینجا مطابق گفته استاد خارج از مباحث امتحان هست)

سنتز اسید های چرب

فانکشن لیپید ها در بدن :

- ✓ کوفاکتور مثل ویتامین K
- ✓ پیگمان مثل کاروتنوئید ها و ؟؟
- ✓ دترجنت مثل اسید های صفراوی
- ✓ هورمون مثل هورمون های غده آدرنال و غده جنسی
- ✓ ویتامین مثل ویتامین D
- ✓ Second Messenger

✓ لنگری برای اتصال پروتئین ها یا قند ها به سطح غشاء سلولی

سنتز اسید های چرب در سیتوزول صورت می گیرد و بتا اکسیداسیون در میتوکندری. برای سنتز اسید های چرب باید واحد های استیل کوآ به هم متصل شوند. استیل کوآ در میتوکندری تولید می شود در حالی که سنتز اسید های چرب را در سیتوپلاسم داریم پس استیل کوآ باید وارد سیتوپلاسم شود. از طرفی، استیل کوآ در غشاء میتوکندری ناقل ندارد؛ بنابراین باید در ترکیب با اگزالو استات تبدیل به سترات شود که توسط سترات ترنسپورتر (شامل مالات-سیترات) وارد سیتوزول می شود. حال سترات مجدداً توسط آنزیم سترات لیاز به استیل کوآ و اگزالو استات تجزیه می شود. استیل کوآ صرف تولید اسید چرب می شود و اگزالو استات به وسیله مالیک دهیدروژناز تبدیل به مالات می شود. مالات توسط ترنسپورتر مالات-آلفا کتوگلو تارات ترنسفرز به میتوکندری منتقل می شود تا دوباره تبدیل به اگزالو استات شده و یان چرخه ادامه یابد.

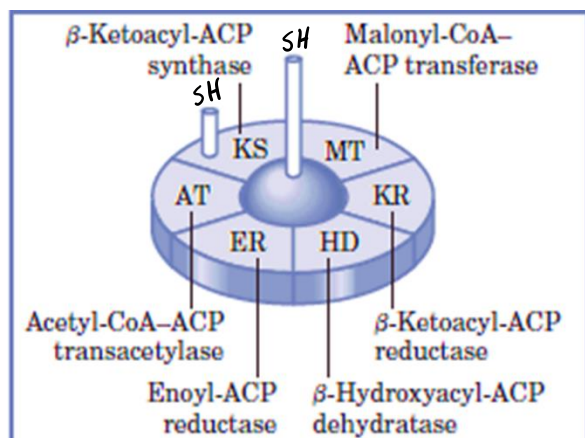
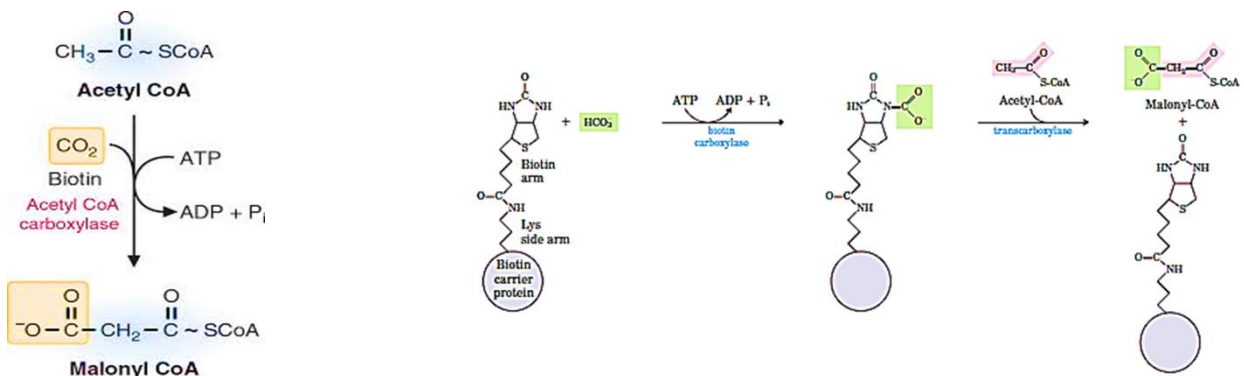
❖ برای سنتز اسید های چرب به یک سری آنزیم نیاز داریم که رد پروکاریوت ها بصورت جدا هستند اما توی یوکاریوت ها به شکل کمپلکس بوده و به هم متصل اند. یک پروتئین کریر در وسط این کمپلکس وجود دارد به نام "آسیل کریر پروتئین (ACP)" که آنزیم ها را به هم متصل نگه می دارد.

❖ آنزیم تنظیم کننده مسیر سنتز اسید چرب، استیل کوآ کربوکسیلاز است.

مسیر سنتز اسید چرب :

۱- استیل کوآ توسط استیل کوآ کربوکسیلاز با کربن دی اکسید ترکیب شده و تشکیل "مالونیل کوآ" می دهد. در این

مرحله کوفاکتور بیوتین است و ATP نیز مطرح می شود.



دو گروه SH ناحیه ورودی ما هستند که استیل کوآ به وسیله آنزیم استیل کوآ-ACP ترنس استیلاز به یکی از آن ها و مالونیل کوآ توسط آنزیم مالونیل کوآ-ACP ترنسفرز به دیگری اتصال می یابد. پروتئین کریر یکی از مشتقات B5 را دارد به نام "5-فسفو پانتتین". این مشتق B5 در ترکیبات خود SH دارد که مالونیل کوآ به این SH اتصال می یابد (SH وسطی). همیشه واکنش های سنتز اسید چرب روی SH فسفوپانتتین انجام می شود و زنجیر در حال رشد نیز روی SH آنزیم بتا-کتوآسیل-ACP سنتاز قرار می گیرد. مالونیل کوآ با یک سری واکنش های آنزیمی به گروه های CH احیا می شود و به زنجیر در حال رشد روی SH دیگر اضافه می شود.

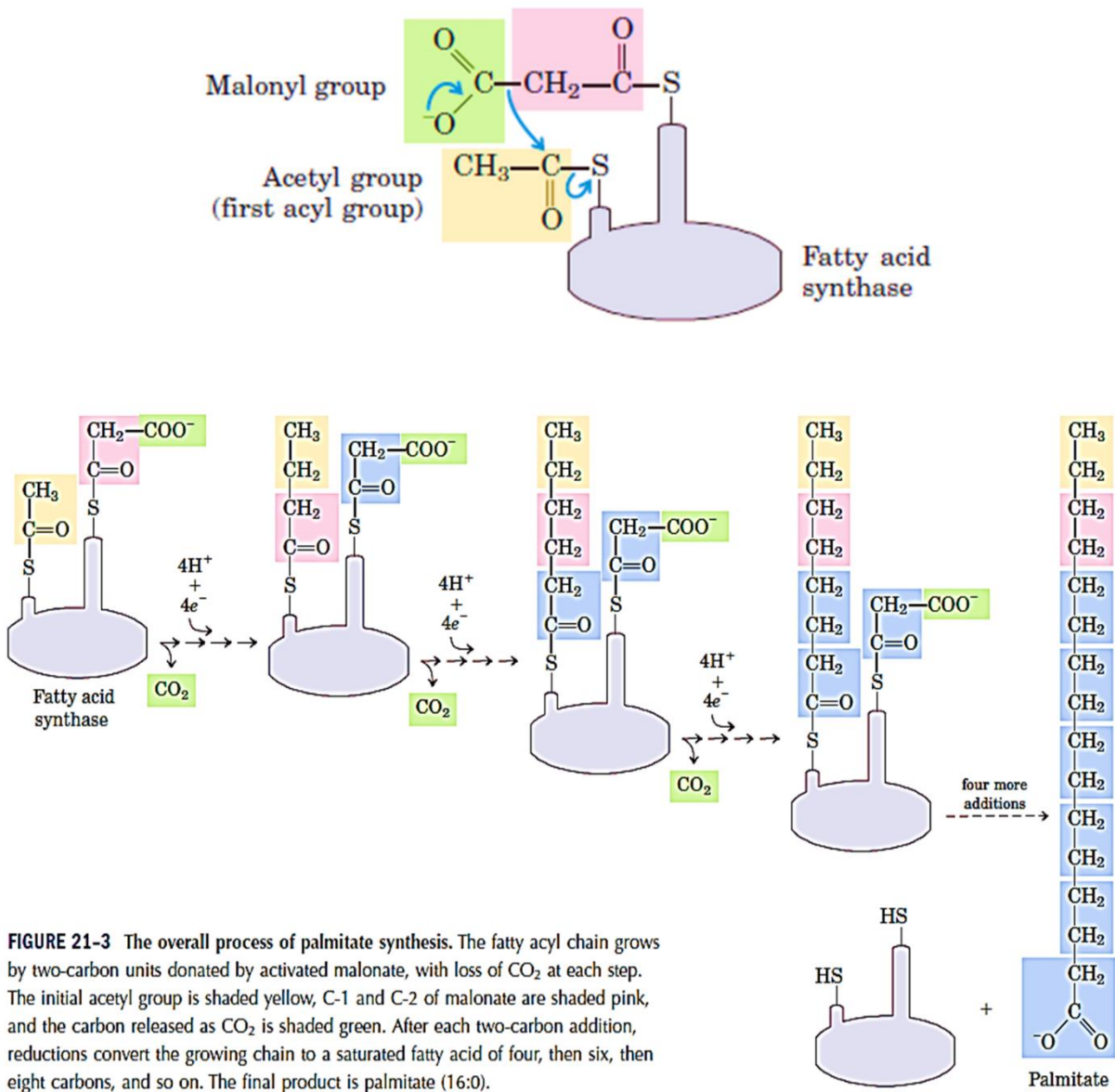
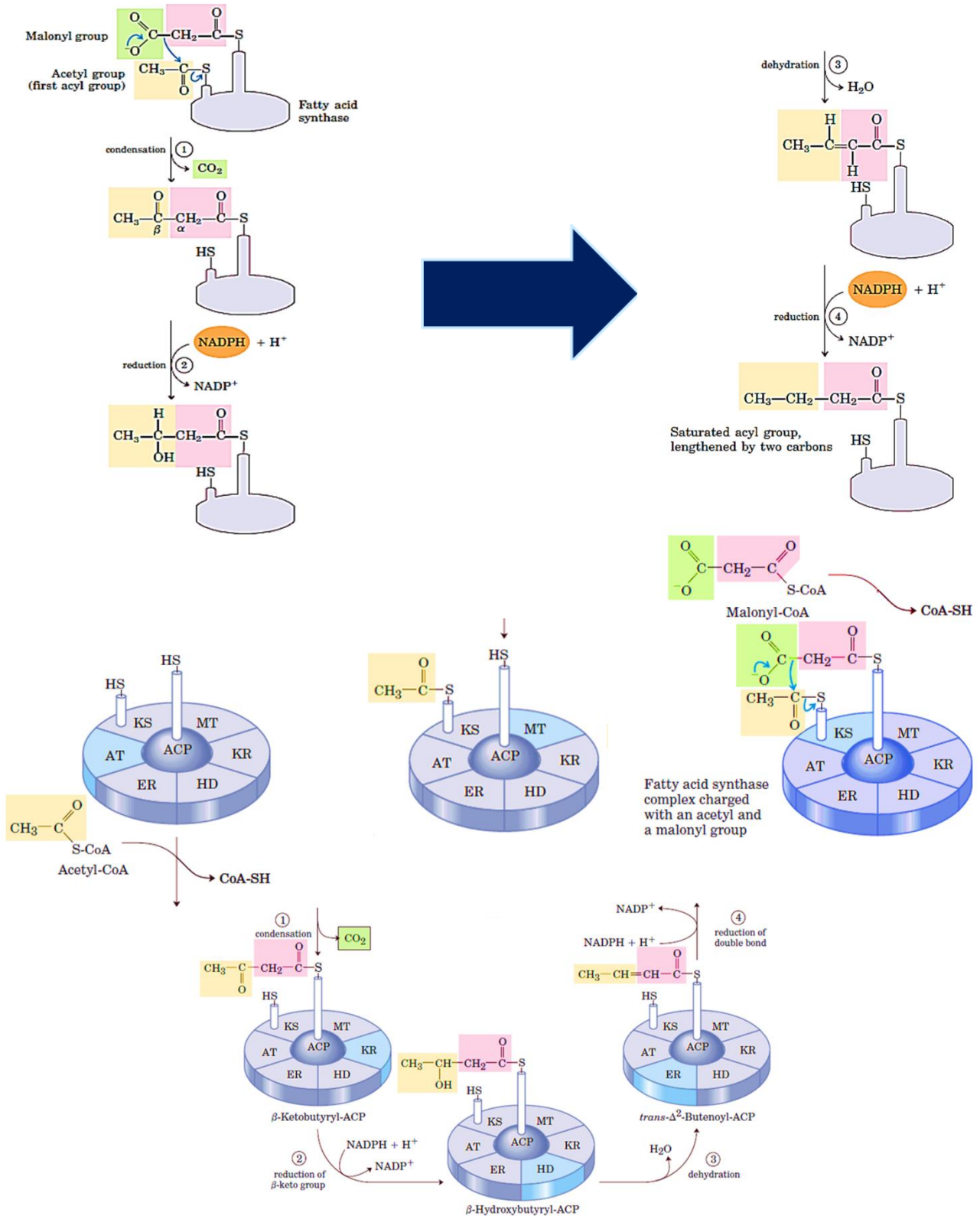
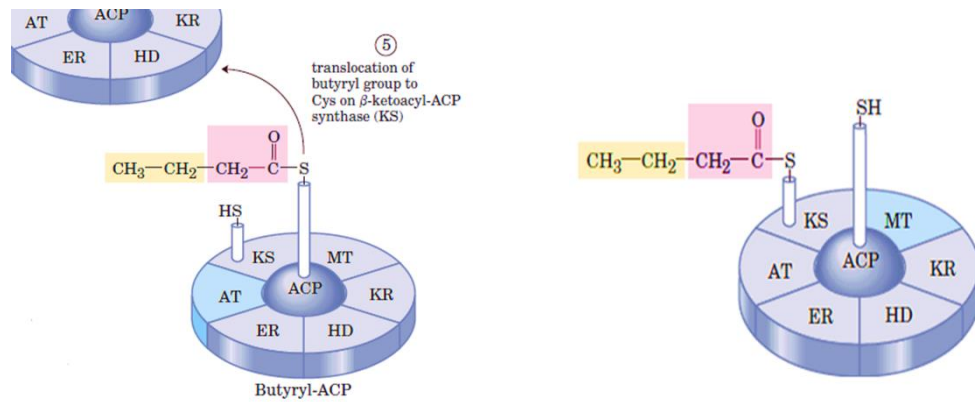


FIGURE 21-3 The overall process of palmitate synthesis. The fatty acyl chain grows by two-carbon units donated by activated malonate, with loss of CO₂ at each step. The initial acetyl group is shaded yellow, C-1 and C-2 of malonate are shaded pink, and the carbon released as CO₂ is shaded green. After each two-carbon addition, reductions convert the growing chain to a saturated fatty acid of four, then six, then eight carbons, and so on. The final product is palmitate (16:0).

- ۲- استیل کوآ به مالونیل کوآ افزوده می شود و مالونیل کوآ یک CO₂ از دست می دهد.
 - ۳- گروه کتو توسط آنزیم بتا-کتو ACP ردوکتاز احیا می شود که کوآنزیم آن NADPH یا NADH است. در نتیجه ی تبدیل گروه کتو به گروه الکل، ترکیب "بتا-هیدروکسی بوتیریل ACP" حاصل می شود.
 - ۴- به وسیله دهیدراتاز آب از ترکیب خارج شده و پیوند دوگانه تشکیل می شود.
 - ۵- پیوند دوگانه توسط ردوکتاز و به کمک NADPH احیا می شود. در این مرحله یک اسید چرب ۴ کربنه داریم.
- این سیکل باید به همین صورت ادامه پیدا کند تا زنجیر اسید چرب طولانی شود. برای مثال اگر اسید چربی با ۱۶ کربن داشته باشیم، ۷ بار سیکل مورد نظر باید تکرار شود (بار اول یک ۴ کربنه داریم و در ۶ بار بعدی هر بار ۲ کربن به آن اضافه می

شود. همچنین ۷ عدد ATP نیاز داریم زیرا ۷ مالونیل کوآ باید سنتز شود و ۱۴ NADPH زیرا در هر سیکل ۲ عدد مصرف می شود.





عوامل موثر بر فعالیت استیل کوآ کربوکسیلاز :

- ✓ محصول نهایی سنتز اسید چرب یعنی پالمیتوئیل کوآ فعالیت این آنزیم را مهار می کند.
- ✓ سیترات تحریک کننده است. زیاد بودن سیترات نشان دهنده سطح انرژی بالا است. در واقع وقتی که سطح انرژی بالاست، استیل کوآ زیاد است؛ پس استیل کوآ تبدیل به سیترات شده، وارد سیتوزول می شود و به اگرالواستات و استیل کوآ تجزیه می شود که استیل کوآ وارد مسیر سنتز می شود و می خواهد ذخیره شود. همچنین در سطح بالای انرژی انسولین ترشح می شود که آنزیم سیترات لیاز را فعال می کند تا استیل کوآ تولید شود.
- ✓ گلوکاگون در سطح انرژی پایین این آنزیم را مهار و فسفریله می کند.

خسته نباشید.