

بیوشیمے ہالینے

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی همدان

Clinical Biochemistry

Hamedan University of Medical Sciences

By Dr Mohammad Taghi Goodarzi, Dr Heidar Khodadadi,
and Dr Mohammad Tavilani



انواع لیپازها:

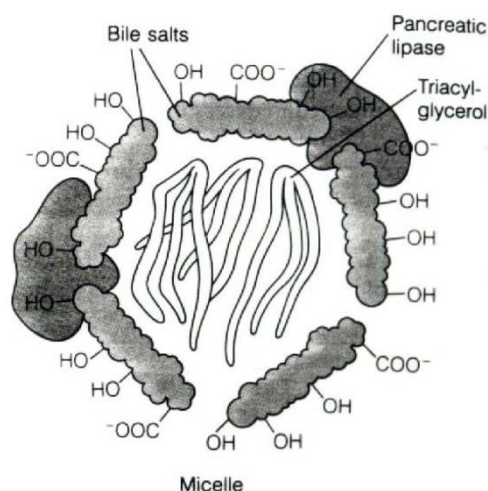
Lingual lipase در دهان وجود دارد و در نوزادان نقش مهمی بر عهده دارد (تجزیه چربی موجود در شیر)

Gastric lipase ← تجزیه لیپیدها در معده

Pancreatic lipase و Pancreatic Colipase (منشاء: پانکراس) ← تبدیل TG به مونوآسیل گلیسرول + 2 FFA
جذب

املاح صفراوی یا bile salts کمک می کنند که مونو گلیسرید و FFA تبدیل به میسل شوند (چربی های غیر قطبی در مرکز و مواد قطبی در خارج قرار می گیرند) اما همین املاح مهار کننده Pancreatic lipase (لیپاز پانکراس) هستند

نکته: کولیپاز سبب مهار اسیدهای صفراوی و تسهیل عمل Pancreatic lipase می شود



: (octa acyl sucrose)Olestra

چربی مصنوعی ، جایگزین روغن غذایی ، مورد استفاده برای افرادی که TG خون آنها بالاست ساختار مولکولی آن به صورت قندی است که OH های با اسیدهای چرب استر شده اند اسیدهای چربی که در ساختار این دارو وجود دارند به هیدرولیز شدن توسط Pancreatic lipase مقاوم هستند سبب می شود که جذب TG محدود شود اما به علت کاهش جذب ویتامین های محلول در چربی عوارضی ایجاد می شود

: Orlistat

دارویی مناسب برای کاهش وزن با مهار Gastric lipase و Pancreatic lipase سبب عدم هضم چربی ها و عدم جذب آنها و در نتیجه ظهور میسل در مدفوع می شود با مصرف طولانی مدت داروی فوق کاهش وزن رخ می دهد

: سنتز اسید چرب:

مهمترین جایگاه ساخت اسید چرب = کبد

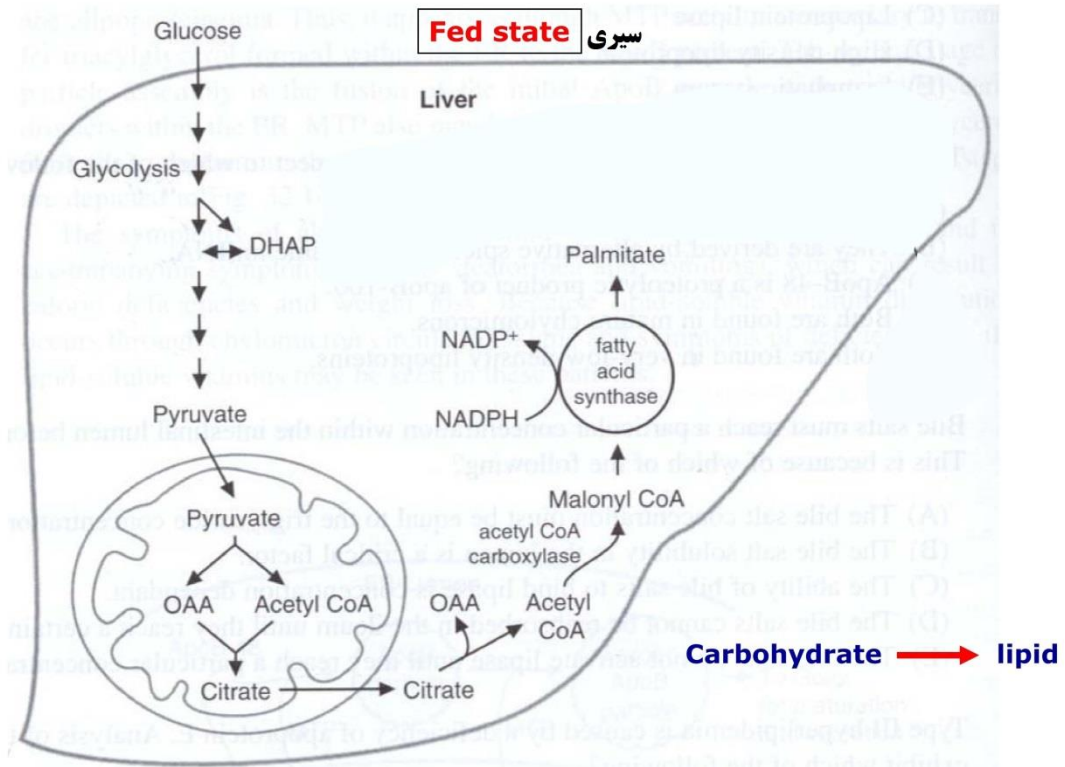
دی هیدروکسی استون فسفات ← گلیسرول - 3 - فسفات

گلیسرول + اسید چرب = VLDL

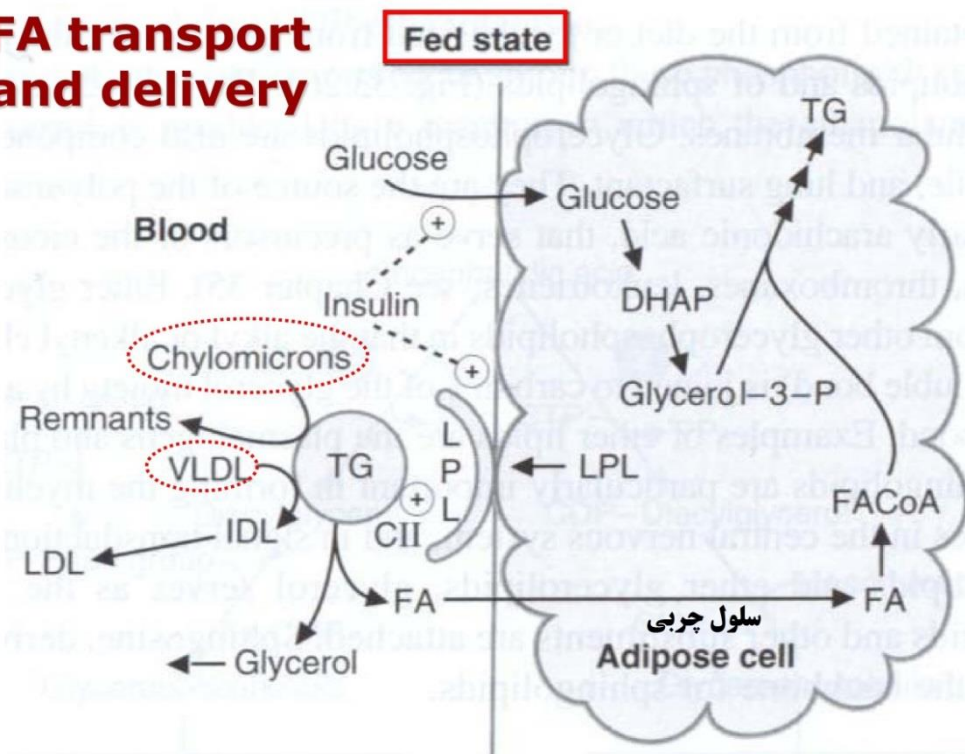
نکته: مستقیماً نمی توان TG را وارد سلولها کرد

شیلومیکرون و VLDL دارای مقدار زیادی TG هستند و تحت تاثیر LPL (لیپوپروتئین لیپاز) تجزیه می شوند که اسیدهای چرب وارد بافت چربی عضلات می شوند و گلیسرول وارد کبد می شود

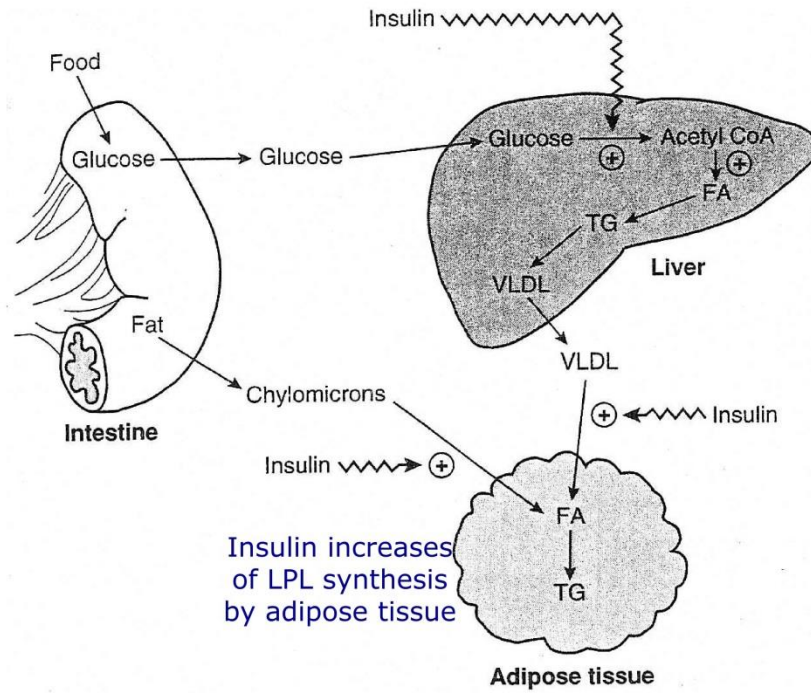
نکته: انسولین باعث افزایش بیان ژن و عملکرد LPL می شود + تحریک ورود گلوکز به بافت چربی



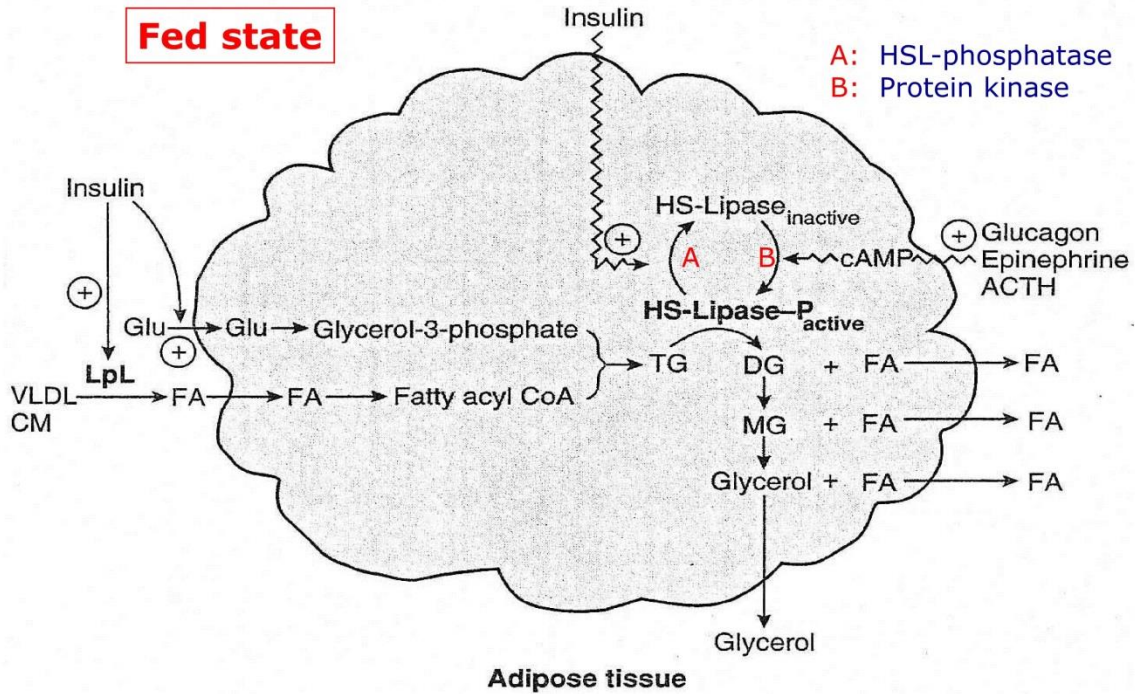
FA transport and delivery



Insulin effects in fed state

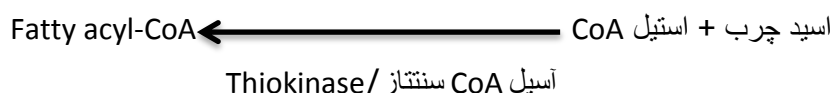


Insulin effects on adipose tissue



سه نوع منبع سوخت سلول در زمان گرسنگی:
گلوکز ، اسید چرب ، کتون بادی

بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب:

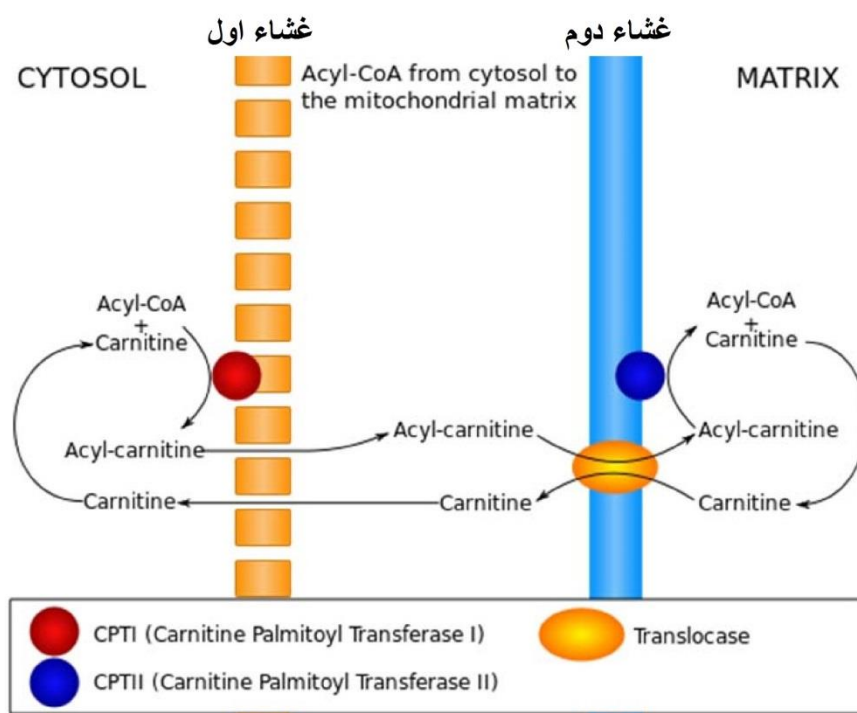


مراحل:

۱. دهیدروژناسیون (کوآنزیم = FAD) ← از دو کربن مختلف دو هیدروژن جدا می شود
۲. افزایش آب
۳. دهیدروژناسیون (کوآنزیم = NAD) ← از یک کربن و استخلاف روی آن دو هیدروژن جدا می شود

نکته: شاتل کارنیتین = Carnitine Palmitoyl Transferase I & II + Translocase (CPT I & II)

نکته: آسیل CoA برای عبور از غشاء دوم یا داخلی میتوکندری حتما به کارنیتین نیاز دارد (acyl-carnitine توسط translocase از غشاء دوم میتوکندری عبور می کند)



Systemic Primary Carnitine Deficiency (SPCD):

اختلال در جذب کارنیتین یا فقدان برداشت کارنیتین به علت جهش یا موتاسیون (carnitine uptake defect - CUD) علائم: ضعف عضلانی، کاردیومیوپاتی، مختل شدن سیستم عصبی (انسفالوپاتی) ← بیشتر در حالت گرسنگی ایجاد می شوند

در این حالت آلفا و امگا اکسیداسیون بیشتر رخ می دهد

نکته: تا به امروز مشاهده نشده است که فردی در سنتز کارنیتین نقص داشته باشد

نکته: CPT I ← در غشای خارجی + بیشتر در بافت کبدی CPT II ← در غشای داخلی + بیشتر در بافت عضلانی
 tolbutamide و glybenclamide ← مهار CPT I & II و مهار بتا اکسیداسیون

Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency (CATD):

اختلال در انتقال اسیدهای چرب بلند زنجیر به میتوکندری برای اکسیداسیون
اختلال در دریافت انرژی از اسیدهای چرب بلند زنجیر به خصوص در هنگام گرسنگی
علائم: cardiomyopathy ، ضعف عضلانی ، hepatomegaly

نکته: در افراد عادی هیپوگلیسمی باعث هیپرکتوتیک شده اما در افراد مبتلا به CATD هیپوگلیسمی باعث هیپوکتوتیک می شود

Acyl CoA dehydrogenase deficiency:

VLCAD ، MCAD ، SCAD

بیشترین نقایص در دهیدروژناز وابسته به FAD رخ می دهد

نقص MCAD:

ظهور Dicarboxylic acid در ادرار

مشخصه عمده = افزایش اسیدهای چرب متوسط زنجیر (MCFA) و آسید کارنیتین

علائم: هیپوگلیسمی + هیپوکتوتیک ، ضعف عضلانی

مدیریت و درمان: جلوگیری از گرسنگی طولانی مدت ، دریافت کربوهیدرات زیاد

آلفا اکسیداسیون:

اکسیداسیون اسیدهای چرب شاخه دار مثل phytanic acid

در سینتوپلاسم انجام می شود

نقص در α اکسیداسیون ← ایجاد Refsum's disease ← افزایش رسوب phytanic acid و ایجاد اختلالات عصبی

امگا اکسیداسیون:

اکسایش در کربن آخر (دورترین کربن از گروه هیدروکسیل) انجام می شود که به آن اکسایش گروه متیل هم می گویند

محصول تولیدی = CO_2 ← انرژی تولید نمی شود

در مهره داران آنزیمهای دخیل در امگا اکسیداسیون در شبکه آندوپلاسمی کبد و سلولهای کلیوی یافت می شوند

نکته: ترکیبات دی کربوکسیلیک اسید مثل Adipic acid و Suberic acid دارای بار منفی برای دفع یونهای مثبت

مورد نیاز هستند که باعث اسیدی شدن PH ادرار می شوند

Zellweger Syndrome:

در افراد مبتلا پراکسی زوم یافت نمی شود و در نتیجه اسیدهای چرب بلند زنجیر (دارای بیش از ۲۰ کربن) اکسایش

نمی یابند

تجمع FA بلند زنجیر در بافت چربی

بیوسنتز و اکسیداسیون کتون بادی ها:

در هنگام کمبود گلوکز (گرسنگی)، اسید چرب وارد سیکل β اکسیداسیون می شود و در کبد ابتدا به استیل CoA و

سپس به کتون بادی تبدیل می شود

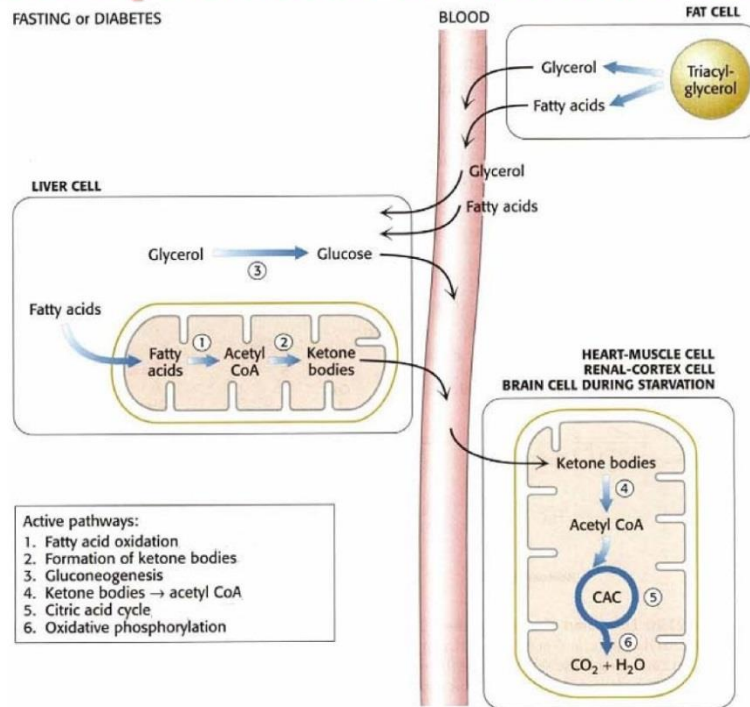
کتون بادی ها بیشتر توسط بافت عضلانی از خون برداشته می شوند و با تبدیل به استیل CoA انرژی آزاد می شود

ترکیب مهم برای سنتز کتون بادی ها = (HMG-CoA)3-Hydroxy 3-Methyl Glutaryl CoA

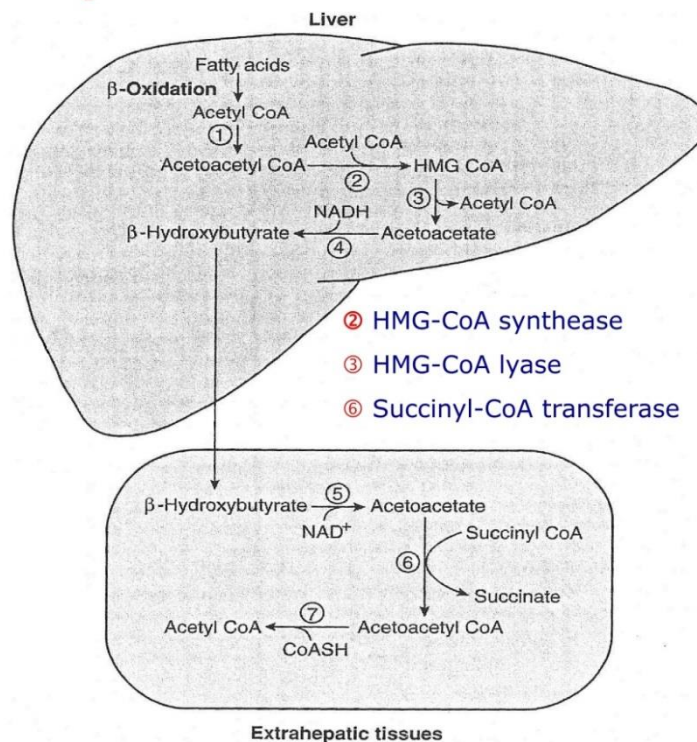
آنزیم های مهم برای سنتز کتون بادی ها = HMG-CoA سنتتاز ، HMG-CoA لیاز ، سوکسینیل کوآ ترانسفراز

کتون بادی ها: استواسنات ، استون ، بتا هیدروکسی بوتیرات
 نکته: فقط بافت‌های دارای میتوکندری می توانند از کتون بادی ها برای تامین انرژی استفاده کنند
 نکته: هر چه زمان گرسنگی طولانی تر باشد بیان ژن HMG-CoA سنتتاز بیشتر می شود و در نتیجه میزان بیشتری کتون بادی تولید می شود

Hepatic synthesis of ketone bodies



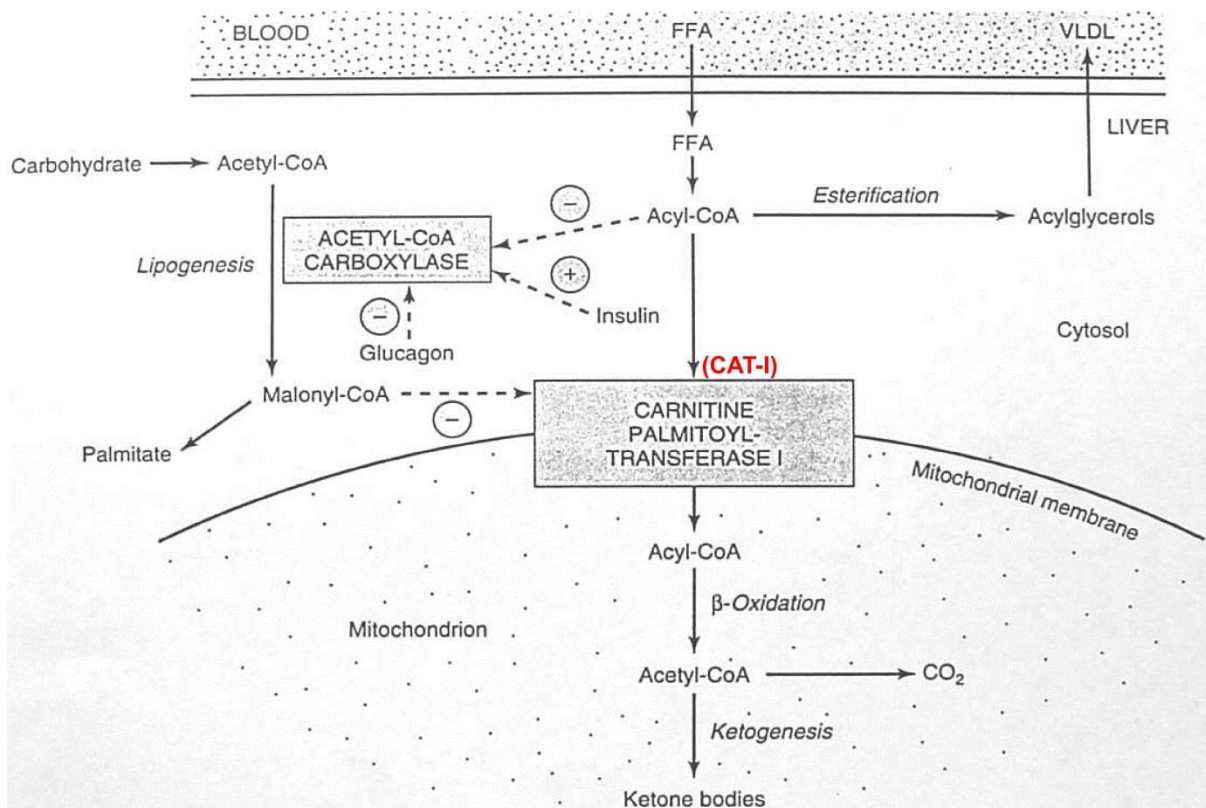
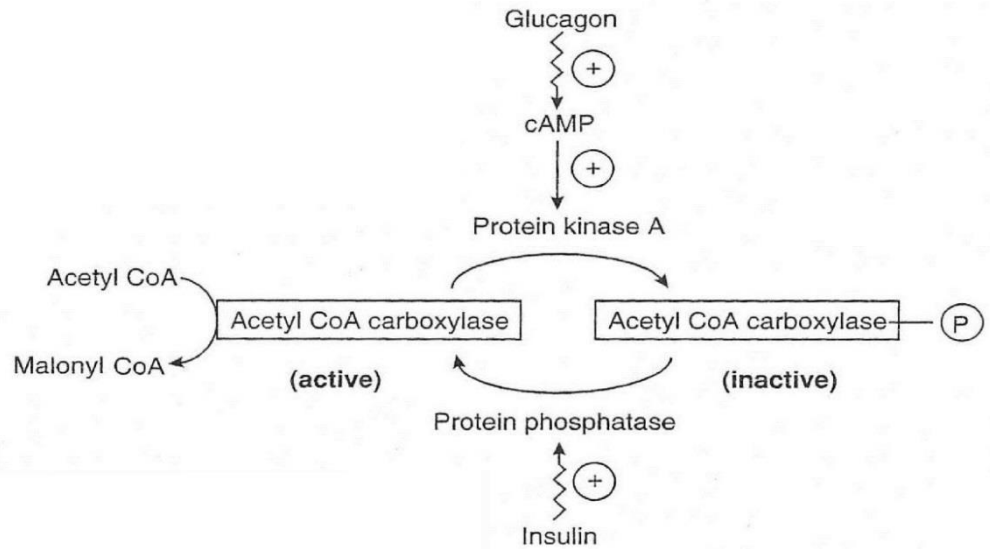
Hepatic synthesis of ketone bodies



سنتز اسیدهای چرب:

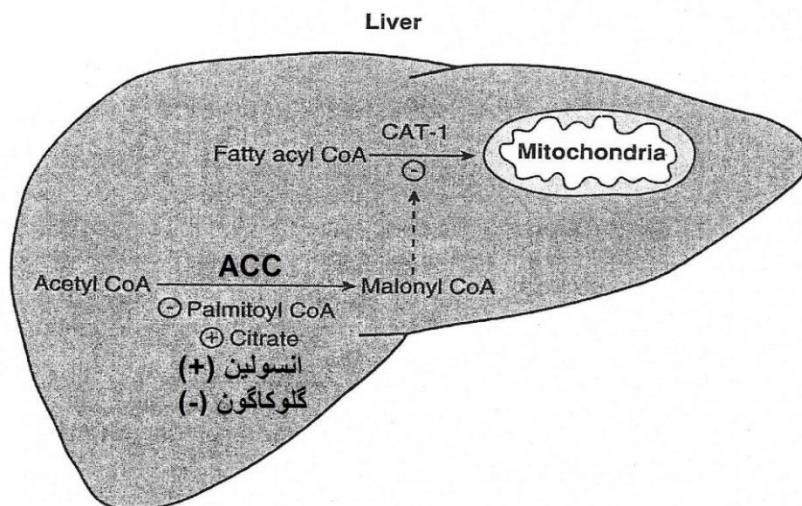
در زمان سیری انجام می شود
 برای سنتز اسید چرب از استیل CoA حاصل از گلیکولیز استفاده می کنیم
 در هر مرحله مالونیل CoA به زنجیره متصل می شود و زنجیره طویل تر می شود

استیل CoA دو کربنه ← مالونیل CoA سه کربنه
 استیل کوآ کربوکسیلاز



نکته: استیل کوآ کربوکسیلاز در حالت دایمر فعال است

نکته: در زمان سیری اکسیداسیون اسید چرب انجام نمی شود و VLDL تولید می شود

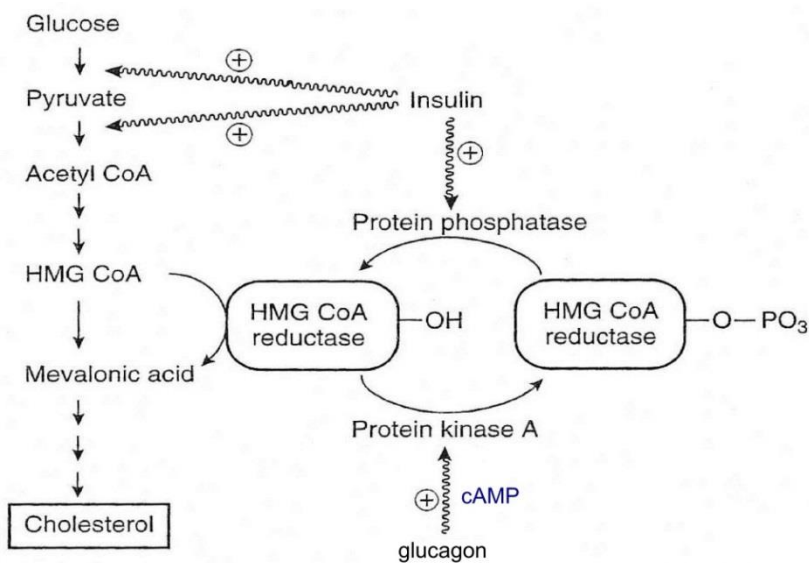
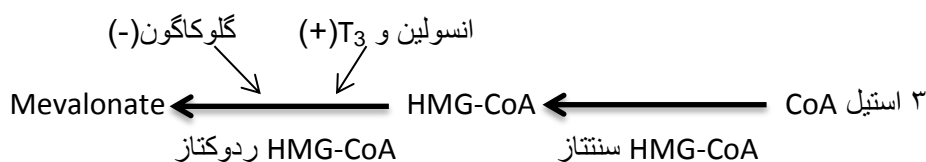


ارتباط متابولیسم لیپید ها با تنظیم وزن و دمای بدن:

محل تاثیر هورمون ها = Hypothalamic arcuate nucleus
 Leptin (هورمون سیری) از بافت چربی ترشح می شود و سبب کاهش اشتها و کاهش وزن می شود
 Ghrelin (هورمون گرسنگی) از معده ترشح می شود و سبب افزایش اشتها و افزایش وزن می شود

سنتز کلسترول: (در سیتوپلاسم)

۳ استیل CoA \leftarrow HMG-CoA \leftarrow (C₆) Mevalonate \leftarrow (C₅) Isoprene \leftarrow (C₃₀) Squalene \leftarrow Lanosterol \leftarrow کلسترول
 آنزیم تعیین کننده سرعت سنتز کلسترول = HMG-CoA ردوکتاز



نکته: بیشترین غلظت کلسترول در غشاء شبکه آندوپلاسمی است