به نام خدا

متابولیسم کربوهیدراتها:

1- مسیر گلیکولیز (در کلاس گفته شد)
2- کمپلس پیروات دهیدروژناز و سیکل کربس
3- متابولیسم گلیکوژن (گلیکوژنز و گلیکوژنولیز)
4- مسیر گلوکونئوژنز(ساخت گلوکز از مواد غیرکربوهیدرات)
5- مسیر پنتوز فسفات (شنت هگزوز منوفسفات)
6- متابولیسم فروکتوز و گالاکتوز

متابولیسم چربی ها:

1- بیوسنتز اسیدهای چرب (لیپوژنز)

بیوسنتز اسیدهای چرب (لیپوژنز):

اهمیت زیستی:

بین گونه های مختلف حیوانات تفاوت های بسیاری از نظر نحوه توزیع مسیرهای لیپوژنیک بین بافت ها و انواع سوبستراهای اصلی برای سنتز اسیدهای چرب وجود دارد.

در پرندگان روند لیپوژنز فقط در کبد انجام می شود و اهمیت بخصوصی در فراهم نمودن لیپیدها برای تولید تخم دارد. در موش صحرایی مسیر لیپوژنز در کبد و بافت چربی از فعالیت بالایی برخوردار است. در انسان بافت چربی محل مهمی برای سنتز اسیدهای چرب نیست و کبد هم فعالیت کمی در این زمینه دارد.

در اکثر پستانداران گلوکز سوبسترای اصلی روند لیپوژنز است.

در نشخوارکنندگان استات (سرخت اصلی حاصل از رژیم غذایی) این نقش را بر عهده دارد.

مسیر اصلی سنتز مستقل (de novo) اسیدهای چرب در سیتوزول قرار دارد:

این سیستم در بسیاری از بافت ها (کبد کلیه ریه و بافت چربی) وجود دارد و کوآنزیم های مورد نیاز این سیستم عبارتند از : ATP ، NADPH بیوتین، و بیکربنات (HCO_3^- به عنوان منبع CO_2).

استیل کوآ سوبسترای بی واسطه و اسید پالمیتیک (پالمیتات) محصول نهایی روند لیپوژنز است.

تولید مالونیل کوآ مرحله ابتدایی و کنترل کننده روند سنتز اسیدهای چرب است:

در واکنش ابتدایی از روند لیپوژنز، بی کربنات به عنوان منبع CO2 برای کربوکسیلاسیون استیل کوآ و تبدیل آن به مالونیل کوآ مورد نیاز است.

این واکنش در حضور ATP و آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز (چندزیرواحدی) صورت می گیرد. آنزیم استیل کواکربوکسیلاز به کوآنزیم بیوتین نیاز دارد.

این واکنش در دو مرحله صورت می گیرد:

1) کربوکسیلاسیون بیوتین (با دخالت ATP)
2) انتقال کربوکسیل به استیل کوآ برای تولید مالونیل کوآ

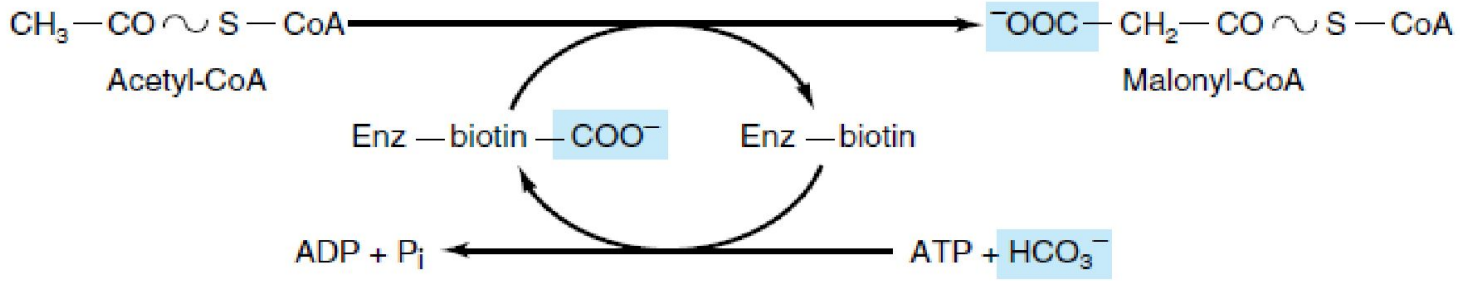


Figure 21–1. Biosynthesis of malonyl-CoA. (Enz, acetyl-CoA carboxylase.)

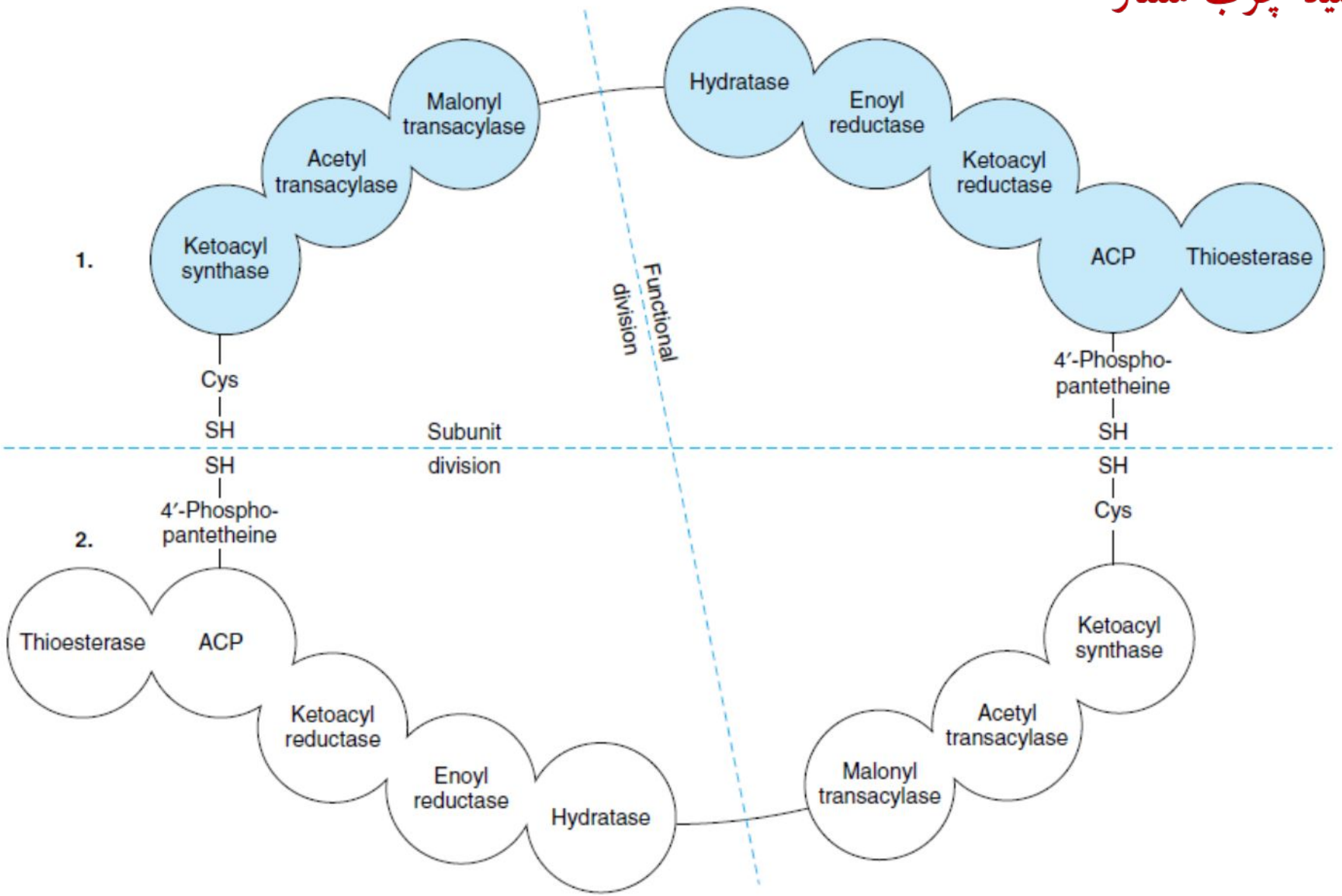
بعد از اینکه مالونیل کوآ ساخته شد کمپلکسی به نام کمپلکس اسید چرب سنتاز از واحدهای استیل کوا و مالونیل کوا طبق روندی که در پایین اشاره خواهد شد اسید چرب 16 کربنه با نام اسید پالمیتیک را خواهد ساخت.

کمپلکس اسید چرب سنتاز پلی پپتیدی است که هفت فعالیت آنزیمی دارد:

در باکتریها و گیاهان و موجودات پست این هفت آنزیم از یکدیگر جدا هستند یعنی این سیستم شامل هفت آنزیم مجزا است و واحدهای آسیل در حال تشکیل به پروتئینی با نام ACP (پروتئین حامل آسیل) متصل هستند.
در حالیکه این سیستم در مخمرها، پستانداران و پرندگان به شکل یک زنجیره پلی پپتیدی با هفت فعالیت آنزیمی می باشد. ACP نیز جزئی از این زنجیره (کمپلکس اسید چرب سنتاز) می باشد. ACP دارای ویتامین اسید پانتوتنیک به شکل ´4- فسفوپانتتئین است. در این سیستم ACP نقش کوآ (CoA) را بر عهده دارد.
هر یک از این زنجیره ها دارای هفت فعالیت آنزیمی و یک جزء ACP (برای حمل اسید چرب در حال ساخت) می باشند.
هفت آنزیم عبارتند از: 3 کتو آسیل سنتاز، آسیل ترانسفراز، مالونیل ترانسفراز، هیداتاز، انوئیل ردوکتاز، کتوآسیل ردوکتاز و تیواستراز
بچه ها در ادامه خواهم گفت این آنزیم ها چطوری در ساخت اسید چرب شرکت می کنند منتهی یه سری نکات راجع به این کمپلکس آنزیمی هست که قبل از شروع بیوسنتز اسید های چرب باید آن نکات را بدانید.
نکات:
کمپلکس اسید چرب سنتاز دایمر است یعنی دو تا از این کمپلکس ها به صورت سر به دم قرار گرفته اند سر یک زنجیره در انتهای دم زنجیره دوم قرار گرفته است و بر عکس. در واقع چون هر دو انتهای زنجیره (یک انتها گروه ´4- فسفوپانتتئین ACP و انتهای دیگر گروه SH سیستئین آنزیم 3 کتو آسیل سنتاز) برای ساخت اسید چرب مورد نیاز است بنابراین اولا باید کمپلکس اسید چرب سنتاز دایمر باشد ثانیا کمپلکس ها باید به صورت سر به دم قرار بگیرند.

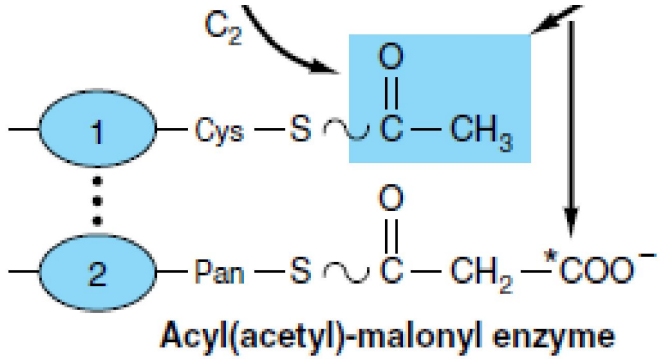
فقط شکل دایمر این کمپلکس فعال است. (شکل اسلاید بعد)

کمپلکس اسید چرب سنتاز



روند بیوسنتز اسید پالمیتیک:

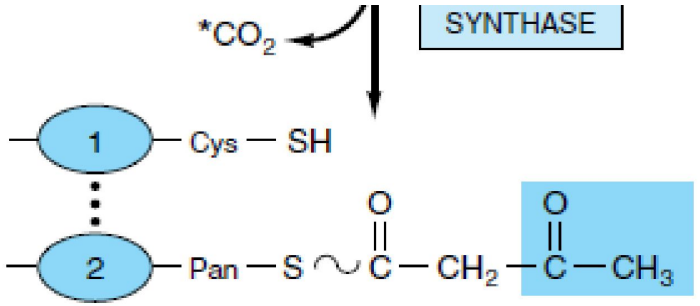
در ابتدا ملکول آغازگر (استیل کوآ) به گروه SH متعلق به سیستئین (آنزیم 3 کتوآسیل سنتاز از یک زنجیره) متصل می شود. کاتالیزور این واکنش آنزیم استیل ترانس آسیلاز است. سپس آنزیم مالونیل ترانس آسیلاز واحد مالونیل کوآ (مالونیل کوآی اول) را به SH ریشه ´4- فسفوپانتتئین ACP (زنجیره مقابل) متصل می کند.



Acyl(acetyl)-malonyl enzyme

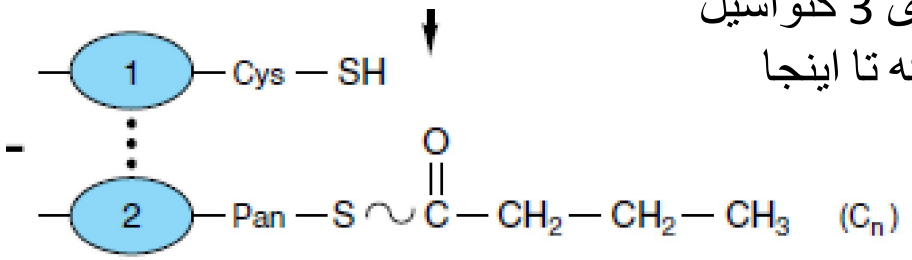
(مرحله یک درشکل اصلی)

در این حالت ریشه استیل به گروه متیلن واحد مالونیل حمله می کند، CO2 آزاد (دکربوکسیلاسیون) و کمپلکس 3 کتوآسیل آنزیم (استواستیل آنزیم) تولید می شود. کاتالیزور این واکنش آنزیم 3 کتوآسیل سنتاز است. این واکنش گروه SH متعلق به سیستئین را (که تا این لحظه توسط گروه استیل اشغال شده بود)آزاد می سازد. (مرحله دو در شکل اصلی)

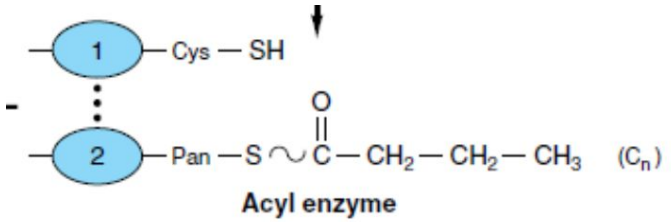


3-Ketoacyl enzyme
(acetoacetyl enzyme)

در ادامه گروه 3 کتوآسیل تشکیل شده احیا، دهیدراته و مجددا احیا (به ترتیب با انزیم های 3 کتوآسیل ردوکتاز، هیدراتاز و انوئیل ردوکتاز) می شود. تا کمپلکس آسیل-آنزیم را بوجود آورد که تا اینجا ریشه آسیل تشکیل شده (اشباع) فعلا 4 کربن دارد. (مرحله سه تا پنج در شکل اصلی)



Acyl enzyme



Acyl enzyme

در این زمان واحد آسیل (4 کربنه) به گروه SH متعلق به سیستئین که تاکنون آزاد بود انتقال می یابد و یک ملکول مالونیل کوآی جدید (مالونیل کوآی دوم) به SH متعلق به ´4- فسفوپانتتئین ACP متصل می شود و توالی واکنش ها از مرحله دو تا پنج (یعنی حمله، آزادشدن CO2، تشکیل 3 کتوآسیل و احیا دهیدراته احیا) **دوباره** تکرار می شود و این بار ریشه آسیل 6 کربنه ساخته می شود در ادامه با ترتیبی که تا الان گفتم 5 مالونیل کوآی دیگر نیز اضافه شده و نهایتا ریشه آسیل 16 کربنه ساخته می شود. این ریشه آسیل 16 کربنی که اکنون به ریشه ´4- فسفوپانتتئین ACP متصل است توسط آنزیم تیواستراز از کمپلکس آنزیمی جدا می شود. و اسید پالمیتیک ساخته شده از کمپلکس جدا شده و می تواند سرنوشت های مختلفی (مثلا شرکت در ساخت فسفولیپیدها ، ساخت تری گلیسریدها و غیره که در بیوشیمی یک با آنها آشنا شده اید) را دنبال کند.

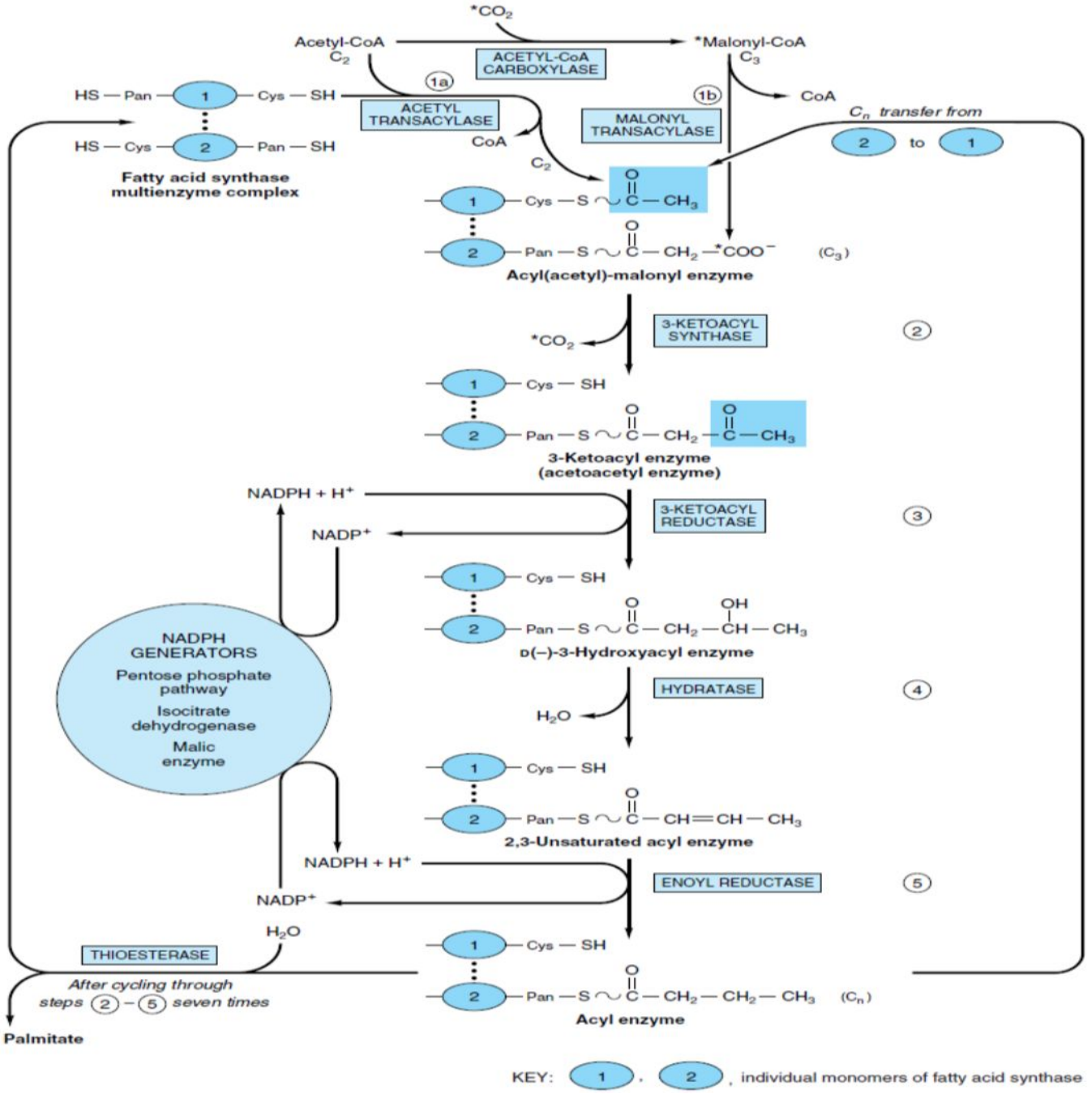
نکته بسیار جالب: در غده پستانی شیرده یک تیواستراز اختصاصی برای آسیل های 8 ، 10 و 12 کربنی وجود دارد لذا اسیدهای چرب کوتاه زنجیره (مناسب برای تغذیه نوزاد) در بین لیپیدهای شیر یافت می شود.

معادله کلی سنتز اسید پالمیتیک از استیل کوآ و مالونیل کوآ در زیر نشان داده شده است:

یک ملکول استیل کوآ+ 7 ملکول مالونیل کوآ+ 14 NADPH تبدیل می شود به

یک ملکول اسید پالمیتیک+7 ملکول 6 +CO2 ملکول 8 +H2O ملکول کوآ+14 NADP

دوستان میزان ATP مصرف شده (درحین ساخت واحدهای مالونیل کوآ از استیل کوآ) برای ساخت یک ملکول اسید پالمیتیک را حساب کنید ؟؟؟؟؟؟؟؟؟


*CO2
Acetyl-CoA
C2
ACETYL-CoA CARBOXYLASE
*Malonyl-CoA
C3
1a
1b
CoA
HS — Pan — 1 — Cys — SH
HS — Cys — 2 — Pan — SH
ACETYL TRANSACYLASE
MALONYL TRANSACYLASE
Cn transfer from
2 to 1
Fatty acid synthase multienzyme complex
C2
1 — Cys — S — C(=O) — CH3
2 — Pan — S — C(=O) — CH2 — *COO− (C3)
Acyl(acetyl)-malonyl enzyme
*CO2
3-KETOACYL SYNTHASE
2
1 — Cys — SH
2 — Pan — S — C(=O) — CH2 — C(=O) — CH3
3-Ketoacyl enzyme (acetoacetyl enzyme)
NADPH + H+
NADP+
3-KETOACYL REDUCTASE
3
1 — Cys — SH
2 — Pan — S — C(=O) — CH2 — CH(OH) — CH3
D(−)-3-Hydroxyacyl enzyme
NADPH GENERATORS
Pentose phosphate pathway
Isocitrate dehydrogenase
Malic enzyme
H2O
HYDRATASE
4
1 — Cys — SH
2 — Pan — S — C(=O) — CH=CH — CH3
2,3-Unsaturated acyl enzyme
NADPH + H+
NADP+
ENOYL REDUCTASE
5
H2O
THIOESTERASE
1 — Cys — SH
2 — Pan — S — C(=O) — CH2 — CH2 — CH3 (Cn)
Acyl enzyme
After cycling through steps 2 – 5 seven times
Palmitate
KEY: 1 , 2 , individual monomers of fatty acid synthase