

متابولیسٲ بافت چربی

با کاربرد بالینی

دکتر. نواد محمد - نژاد - دکتر احسان احمدی پور - دکتر ناهید حق نظری

برر سیاوش - فرشته احمدی پور

www.ketab.ir

عنوان و نام پدیدآور	: متابولیسم بافت چربی با کاربرد بالینی/ جواد محمدنژاد ... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: انتشارات احمدی پور، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری	: ۱۰۰ ص.
شابک	: 978-622-99101-9-1
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: مولفان جواد محمدنژاد، احسان احمدی پور، ناهید حق نظری، پرتو سیاوش، فرشته احمدی پور.
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: بافت های چربی -- متابولیسم
موضوع	: Adipose tissues -- Metabolism
موضوع	: متابولیسم
موضوع	: Metabolism
شناسه خزانه	: ه تمدنژاد اروق، جواد، ۱۳۵۸ -
رده بندی کنگر	: ۱۳۹۶ م/۱۵/۱۴۸۸ QP
رده بندی دیویی	: ۶۱۳٫۶۷
شماره کتابشناسی ملی	: ۵۰۰۹۴۱

نام کتاب:	هفتاد و پنج بافت چربی با کاربرد بالینی
مؤلفان:	دکتر جواد محمدنژاد- دکتر احسان احمدی پور- دکتر ناهید حق نظری پرتو سیاوش- فرشته احمدی پور
ویراستار:	فرشته احمدی پور
ناشر:	انتشارات احمدی پور
چاپ اول:	۱۳۹۶
تیراژ:	۱۰۰۰
شابک:	978-622-99101-9-1

فهرست مطالب

۱.....	مقدمه
۱۹.....	لیپوژنز
۵۱.....	القاء و مهار هماهنگ آنزیم‌های لیپوژنیک
۶۱.....	لیپوژن
۷۳.....	نکات مهم در سنتز چربی
۷۹.....	کاربرد بالینی
۱۰۰.....	منابع

مقدمه

سلول‌های چربی تشکیل و ذخیره چربی (تری‌اسیل‌گلیسرول یا تری گلیسرید، GT) را بعد از جذب غذا بر عهده دارند. آنها همچنین اسیدهای چرب و گلیسرول را در هنگام گرسنگی شدید به داخل خون آزاد می‌کنند. در واقع سلول‌های کبدی ظرفیت ساخت تری‌گلیسریدها را برای سلول‌های چربی فراهم می‌کنند، یعنی پیش‌سازهای اولیه به صورت موقتی در بدن انباشته می‌شوند و بعد به صورت انبوه در قالب "لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم" (LDL) به داخل خون آزاد می‌گردند. سایر انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های عضلانی می‌توانند تری‌گلیسرید را به مقادیر بسیار کمتر برای مصرف در رگ‌های خود سازند.

سلول‌های بافت چربی (آدیپوسیت‌ها) هنگام تکامل جنینی از سلول‌های بافت همبند (فیبروبلاست‌ها) بوجود می‌آیند. دو نوع سلول چربی شناخته شده‌است، اولی سلول‌های چربی قهوه‌ای که نسبتاً نادر هستند. این بافت متراکم بوده و غنی از میتوکندری است و دوم سلول‌های چربی سفید که در بافت چربی سفید وجود دارند و به طور پراکنده و فراوان در بدن وجود دارند؛ سلول‌های این بافت بیش از ۱۰۰ میکرون شعاع دارند و حاوی یک حفره بزرگ چربی (غنی از GT) هستند که دور آن را لایه نازکی از سیتوپلاسم سلولی فرا گرفته است. در هر دو نوع بافت شبکه‌ای از رگ

های خونی در اطراف هر سلول پراکنده شده اند (کادر ۱-۷). بافت چربی سفید که در بافت های پیوندی تحت جلدی (پوست) و در مزانتیری روده وجود دارد، قابل توسعه و اکثراً نامحدود و بی اندازه است که این خصوصیات ناشی از جذب **GT** از خون و یا سنتز **GT** در خود بافت چربی می باشد. تری گلیسیرید به عنوان یک منبع سوختی نه تنها حاوی دانسیته اندکی بالایی است، () بلکه نسبت به گلیکوژن و پروتئین ها بیشتر متراکم شده است، به طوری که مولکول های آب بیشتری از دست داده است. اگر گلیکوژن در یک روز به میزانی حدود ۱۲۰۰۰-۸۰۰۰ کیلوژول متابولیزه گردد، فقط می تواند در کبد انسان طی چندین ساعت مصرف گردد؛ در حالی که یک مقدار متوسط از تری گلیسیریدی که در بافت چربی وجود دارد می تواند به مدت یک ماه هنگام گرسنگی مصرف گردد (دوام ذخیره **GT** بیشتر از گلیکوژن است).

همانطور که در فصول ۸ و ۴ آمده است، هضم غذای چرب در لومن روده شامل تشکیل میسل لیپید-اسیدهای صفراوی است که توسط سلول های روده (انتروسیت ها) جذب می شوند. در این سال ها تری گلیسیرید دوباره از اسیدهای چرب و مونواسیل گلیسرول ساخته می شود و در ساختمان شیلومیکرون ها شرکت می کند (بزرگتر و حاوی مجموعه بیشتری از **LDLV** هستند). شیلومیکرون ها قبل از اینکه به گردش عمومی خون برسند، به داخل جریان لنف (مجرای توراسیک) ترشح می

شوند. در حقیقت شیلومیکرون ها اغلب شامل تری گلیسیرید رژیم غذایی هستند که وارد خون و بافت ها می شوند. کبد همزمان که گلوکز غذایی و اسیدهای آمینه را که از طریق ورید باب کبدی وارد بدن می شوند، بر می دارد، این متابولیت ها (شیلومیکرون ها) را نیز بر می دارد. گلوکز و اسیدهای آمینه به استیل کوآ متابولیزه می شوند، استیل کوآ، یک پیش ساز کربنی آلی برای ساخت اسیدهای چرب بلند زنجیره است (ساخت از نو اسیدهای چرب)، اسیدهای چرب به صورت اسیل چرب کوآنزیم A به طور طبیعی در ساختمان تری گلیسیریدها شرکت می کنند و **V LDL** به عنوان محصول ترشحی از کبد وارد جریان خون می شود.

شیلومیکرون ها و **V LDL** الکال غالب لیپوپروتئین های پلاسما بعد از غذا خوردن هستند (فصل ۸) و آنهایی که خون از عروق بافت ها می گذرد، تری گلیسیرید لیپوپروتئین توسط فرایند لیپولیز تجزیه می شود (هیدرولیز استرهای اسیل (**GT**) توسط آنزیم لیپوپروتئین لیپاز) (شکل ۷-۱). اسیدهای چرب آزاد شده توسط بسیاری از بافت ها به عنوان یک سوخت متابولیک برداشته می شوند. در بافت چربی اسیدهای چرب دوباره با گلیسرول (گلیسرول ۳ فسفات) استریفیه شده و در تری گلیسیرید ذخیره ای به کار می روند. در حقیقت ساخت **GT** از اسیدهای چرب آزاد شده از شیلومیکرون ها و **LDLV** عملکرد اولیه سلول های

چربی است. اسیدهای چرب به طریق سنتز از نو در بافت چربی از گلوکز ساخته می شوند. اما این منبع تولید کننده چربی [گلوکز] نسبت به اسیدهای چرب آزاد شده از لیپوپروتئین های در گردش خون، کمتر در ذخیره **GT** نقش دارد. ترشح انسولین از سلول های β غده درون ریز پانکراس بعد از غذا خوردن (بالا رفتن نسبت انسولین به گلوکاگون در پلاسمای خون) انتقال و دوباره سازی تری گلیسیرید را در بافت چربی تسهیل می کند (با مکانیزم های زیر).

الف) لیپوپروتئین $VLDL$ به سطح لومینال عروق که بافت چربی را فراگرفته است باعث هیدرولیز پیوندهای استری تری گلیسیریدها در لیپوپروتئین ها شده [VLDL و شاربمیکرون] و باعث آزاد سازی اسیدهای چرب غیر استریفیه و تجوید آنها به پروتئین های اتصالی در بافت چربی می گردد.

ب) ورود گلوکز از خون به داخل بافت چربی از طریق پروتئین های ناقل اختصاصی که به آنها می گویند صورت می گیرد. انسولین با اتصال به گیرنده هایش بر روی غشای پلاسمایی بافت چربی، از طریق پیام بافت به کارگیری و قرار گرفتن این انتقال دهنده های گلوکز از وزیکول های از پیش ساخته غنی از آنها [] در سلول می گردد. گلوکز توسط هگزوکیناز به گلوکز ۶ فسفات فسفریله می شود که برای ساخت

اسیدهای چرب و **GT** مصرف می گردد. همانند کبد (بخش ۸) گلوکز نه تنها کربن ها را برای ساخت اسیدچرب (با استیل کوآ) و اسکلت کربنی گلیسرول را برای ساخت **GT** ها فراهم می کند بلکه همچنین اکی والان های احیایی را برای ساخت . ساخت اسید چرب فراهم می کند)

(ج) از زمان ظرفیت ساخت اسید چرب و تری گلیسیرید را با پیام دهی و افزایش ظرفیت کاتالیتیکی یک دسته از آنزیم ها بوسیله القا و بیان ژن و ساخت آنها (استرول بلند مدت) و به طور مستقیم با تغییرات کوالانسی (دفسفریلاسیون) حالت چندین آنزیم موجود افزایش می دهد (کنترل کوتاه مدت) (فصول ۸ و ۳) اتصال انسولین به گیرنده اش بر روی غشای پلاسمایی همچنین مسیرهای انتقال پیامی را فعال می کند که منجر به افزایش انتخابی در جریان انتقال کربن از گلوکز به استیل کوآ از استیل کوآ به اسیدهای چرب و در نهایت استریفیکاسیون اسیدهای چرب با گلیسرول می گردد (شکل ۲-۷). بالا رفتن غلظت و کوز خون همگام با غذا خوردن، برآزادی انسولین از سلول های β پانکراس اثر گذاشته و پیش ساز اصلی کربنی برای ساخت از نو اسیدهای چرب است با این حال امروزه نقش گلوکز به طور مستقیم در انتقال پیام و القای آنزیم های لیپوژنیک بررسی گردیده است (بخش ۴-۷).

د) هنگام سیری، انسولین اثرات منفی بر روی فعالیت آنزیم لیپاز دارد که کاهش تجمع **GT** را متوقف می کند. [ذخیره **GT** را زیاد می کند]. این لیپاز « لیپاز حساس به هورمون » که در داخل سلول های چربی وجود دارد، هیدرولیز استرهای اسیل چرب را در **GT** ها انجام می دهد و بنابراین سبب آزادی گلیسرول و اسیدهای چرب (غیر استریفیه) می گردد (بخش ۷۰۲). اسیدهای چرب وارد شده به خون توسط آلبومین پلاسما برداشته می شوند. با این کار از آسیب گسترده توسط پاک کننده ها [اسیدهای چرب آزاد] جلوگیری می شود. هنگام گرسنگی شدید (در عدم دریافت غذا) که نیاز به منابع ذخیره ای اسیدهای چرب (**GT**) است (نسبت پائین انسولین به گلوکاگون)، این جلوگیری از فعالیت لیپاز حساس به هورمون توسط انسولین رفع می گردد و به طور مهمی در بعضی از زمان های مشابه [حالت گرسنگی] جریان کربن به سمت ساخت اسید چرب و **GT** متوقف می شود.

هنگام گرسنگی، هومئوستاز کالری خون توسط آزادی اسیدهای چرب آزاد () از بافت چربی حفظ می شود. (فصل ۴) در عوض پلاسما، سرعت های ترجیحی هنگام گرسنگی اند (مخصوصا برای عضلات اسکلتی و قلب). با صرف نظر از گلوکز خون برای آن بافت هایی که به طور

پیوسته به گلوکز نیاز دارند (مثل مغز و گلبول های قرمز). گلیسرول آزاد شده هنگام لیپوفیز فقط توسط کبد برای گلوکونئوزن مصرف می شود.

هنگامی که غلظت انسولین و گلوکز خون کم می شود، گلوکاگون «هورمون گرسنگی» از سلول های α غده اندوکرین پانکراس آزاد می شود. گلوکاگون بر روی گیرنده های ویژه ای بر روی غشای پلاسمایی بافت های چربی متصل می شود و شروع به انتقال پیام (با فصل ۳) می دهد که به طرز مستقیم در راستای فعال کردن لیپاز حساس به هورمون است (بخش ۱۰.۱). گلوکاگون ساخت مجموعه ای از آنزیم های سازنده اسیدهای چرب و GT را پدید آورده و بواسطه پیام تغییراتی را در حالت تنظیم کووالانسی (فسفرلاسیون) این دسته از آنزیم ها ایجاد می کند و بنابراین جریان کربن ها به سمت اپیژنیک (چربی سازی) کم می گردد. (فصول ۳ و ۸).

سومین هورمون پروتئینی کشف شده اخیر، این است که در بافت های چربی ساخته می شود و یک نقش بزرگ در کنترل بلند مدت تجمع چربی در بافت چربی دارد که با مکانیزم کنترل منفی عمل می کند. هنگامی که ذخایر GT افزایش می یابد پروتئین هورمونی لپتین تحریک شده و توسط بافت چربی ترشح می شود. لپتین اشتها را کم می کند، ساخت GT را مهار کرده و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک می

کند. حالات معکوس هنگام گرسنگی بوجود می آید که با پیشرفت فزاینده اشتهای زیاد همراه است.

سنتز و اسیدهای چرب

شکلا ۷-۱ تمام مسیرهای کلی ورود کربن های گلوکز و اسیدهای چرب را به تری گلیسیرید () که یک جریان غالب در بافت کبد و چربی در حالت سیری است نشان می دهد (فصول ۸ و ۴). قبل از اینکه اسیدهای چرب بتوانند در سانس تری گلیسیرید شرکت کنند (و یا در هر را دیگری برونند) باید به کمک با کوآنزیم A به فرم تیول استر فعال گردند. (فصل ۱).

پیروفسفات () متعاقباً توسط پیروفسفاتار معدنی به هیدرولیز می گردد تا واکنش کامل و یک طرفه گردد. استرهای تیول اسید کواً توسط آنزیم های اسیل ترانسفراز استفاده می شوند تا پیوندهای استری با گلیسرول ۳ فسفات (با دو گروه هیدروکسیل آن) تشکیل دهند. محصول اسید فسفاتیدیک حاصل شود، فسفاتیدیک اسید توسط فسفاتاز هیدرولیز می شود و به دی اسیل گلیسرول () تبدیل می گردد. سپس سومین اسیل گروه به کوآنزیم A توسط آنزیم اسیل ترانسفراز برای تشکیل به روی اضافه می شود.