## أيض الدهون Lipid Metabolism

أ.د.نجود فيصل يوسف السراج

- تتضمن الدهون المتعادله ثلاثي اسيل كلسيرايد ,الدهون الفسفوريه ,السترويدات , الحوامض الشحميه (الطويله السلسله والقصيره السلسله ) ,الاجسام الكيتونيه .
- عاده دهون الانسجه تكون مصدر غير فعال للطاقه لعده سنوات وانها تستخدم فقط في حاله النقصان الشديد في مصادر الطاقه ( الكاربوهيدرات )
- الدهون هي المصدر الرئيسي للحوامض الشحميه الاساسيه ( الحوامض الشحميه متعدده التعاقب اللينولنك , اللينولك , حامض الاراشيدونك ) والفيتامينات الذائبه في الدهون K,E,A
- بالرغم من ان الدهون هي مصدر مهم للطاقه ولكن يمكن استبدالها كلياً بالكاربوهيدرات

### هضم الدهون

الدهن هو كليسرايد ثلاثي ناتج من اتحاد ثلاث جزيئات من الحامض الشحمي مع الكحول الثلاثي الهيدروكسيل ( كلسيرول )

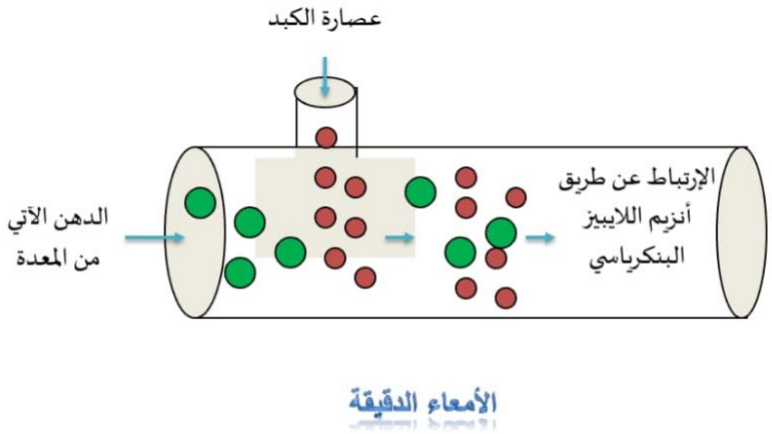
تدخل الدهون الى الجسم عن طريق الغذاء حيث تهضم الشحوم ( الكليسيريدات الثلاثيه )الى الحوامض الشحميه والكليسرول بعمليه تسمى ( Lipolysis ) او تحلل الدهون وتبدأ هذه العمليه في الامعاء . حيث تتكسر جزيئه الدهن الكبيره الى جزيئات اصغر لكي يسهل عمل انزيم ال Lipase المحلل لها ويتم التكسير بواسطه حوامض الصفراء المفرزه من غده الصفراء حيث تعمل كعوامل مستحلبه لتسهيل عمل الانزيم .

يحتوي البنكرياس على انزيم اللايبيز البنكرياسي الذي يعمل على فك الارتباط الاستري بين الاحماض الدهنيه والكليسرول ,خصوصاً في الموقع الاول والثالث .

في الامعاء يعمل انزيم اللايبيز البنكرياسي واملاح الصفراء القادمه من الكبد وينتج خليط من الاحماض الدهنيه والكليسرول والكليسريدات الاحاديه .

الحوامض الشحميه تتحد مع املاح الصفراء مكونه مركبات معقده تسمى choleic complex تذوب بسهوله في الماء تخترق جدار الامعاء وبعد ان تخرج تتحلل الى الحامض الشحمي واملاح الصفراء .

## هضم الدهون




شكل يوضح هضم الدهون في الامعاء الدقيقه

**<u>امتصاص الدهون</u>**

تمتص نواتج التحلل من داخل الغشاء المخاطي المعوي على شكل احماض دهنيه حره وكليسرول وكذلك الكليسيريدات الاحاديه الناتجه حيث يعاد تكوينها الى كليسيريدات ثلاثيه وبالتالي يرتبط مع كميات قليله من البروتين وفوسفو لبيد والكولستيرول لتكوين دقائق صغيره جداً تسمى بالدقائق الكيلوسيه chylomicrons وتعبر هذه الدقائق عبر الاوعيه اللمفيه الناقله

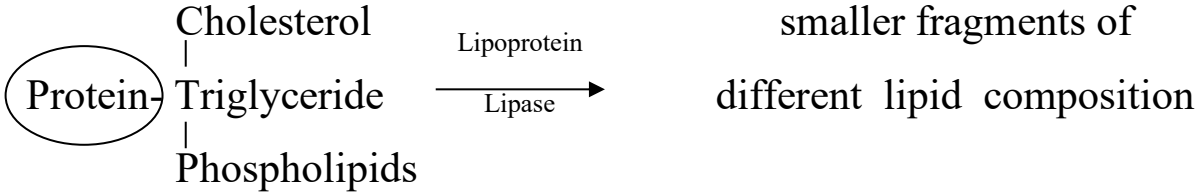
من الامعاء الى الجهاز اللمفي ومنها الى الدم وبالتالي الى الانسجه الشحميه لغرض خزن الدهن ( الشحم)

ان الدهن يمتص في الامعاء بشكل كايلومايكرون مخلق في خلايا الامعاء

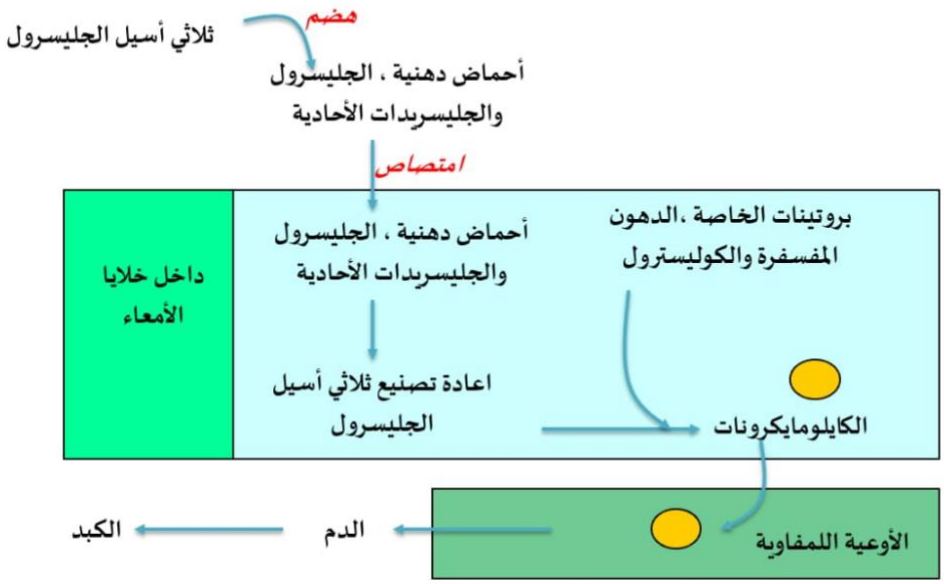
LDL وهو نوع اخر من الدهون البروتينيه يخلق من ال VLDL بواسطه الانزيمات في البلازما و بعض من ال VLDL يخلق في الامعاء,الLDL يخلق في الكبد ويتحرر الى مجرى الدم , وبعدها الدهون تدور في الدم على شكل جزيئات معقده تدعى البروتينات الدهنيه .

ال Triglyceride (TG) عاده يخزن كمصدر للطاقه في الانسجه الدهنيه .

انزيم اللايبوبروتين لايبيز ( انزيم تحلل البروتينات الشحميه ) يحلل الكايلومايكرون وال VLDL الى قطع او اجزاء اصغر من مكونات الدهن المختلفه .هذا الانزيم يستخدم (كعامل مصفي ) بعد تناول الوجبات الدسمه التي تجعل البلازما ذا مظهر حليبي بسبب الكميات الكبيره من الكايلو مايكرون التي تمتص في الامعاء .



# امتصاص الدهون

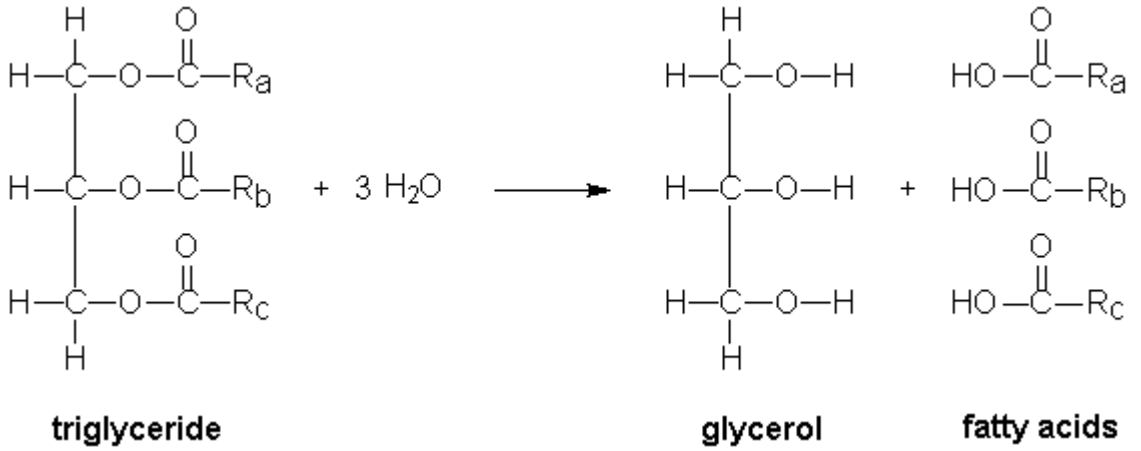



شكل يوضح عمليه امتصاص الدهن

المسارات التقويضيه والبنائيه للدهون وتتضمن

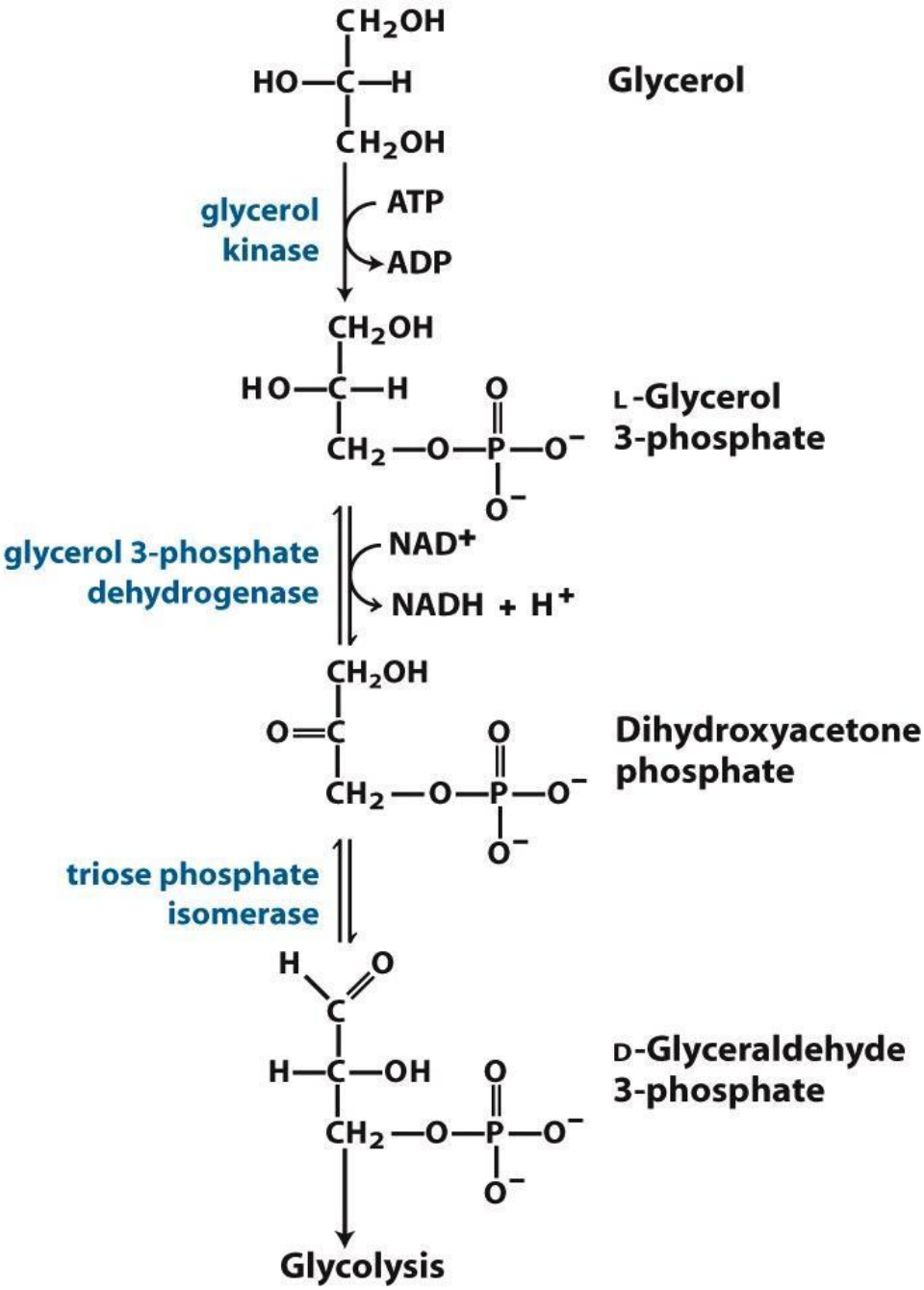
1. Catabolism of triglyceride (TG)
2. Biosynthesis of fatty acid
3. Biosynthesis of ketone bodies
4. Biosynthesis of triglyceride
5. Biosynthesis of phospholipids
6. Biosynthesis of cholesterol

## هدم الكلسيريد ثلاثى الكليسرول Catabolism of Triglyceride




ان الخطوه الاولى هي تحلل الدهن (ثلاثي الكليسيرايد ) بواسطه انزيم اللايبيز الى الكليسرول والحامض الشحمي كما في المعادله السابقه .

الكليسرول الناتج من تحلل الدهن يتفسفر بواسطة ATP وانزيم glycerol kinase إلى glycerol-3-P وهذا يتأكسد بمساعدة $NAD^+$ وانزيم glycerol-3-P-dyhydrogenase إلى (DHAP ) Di-hydroxy acetone phosphate



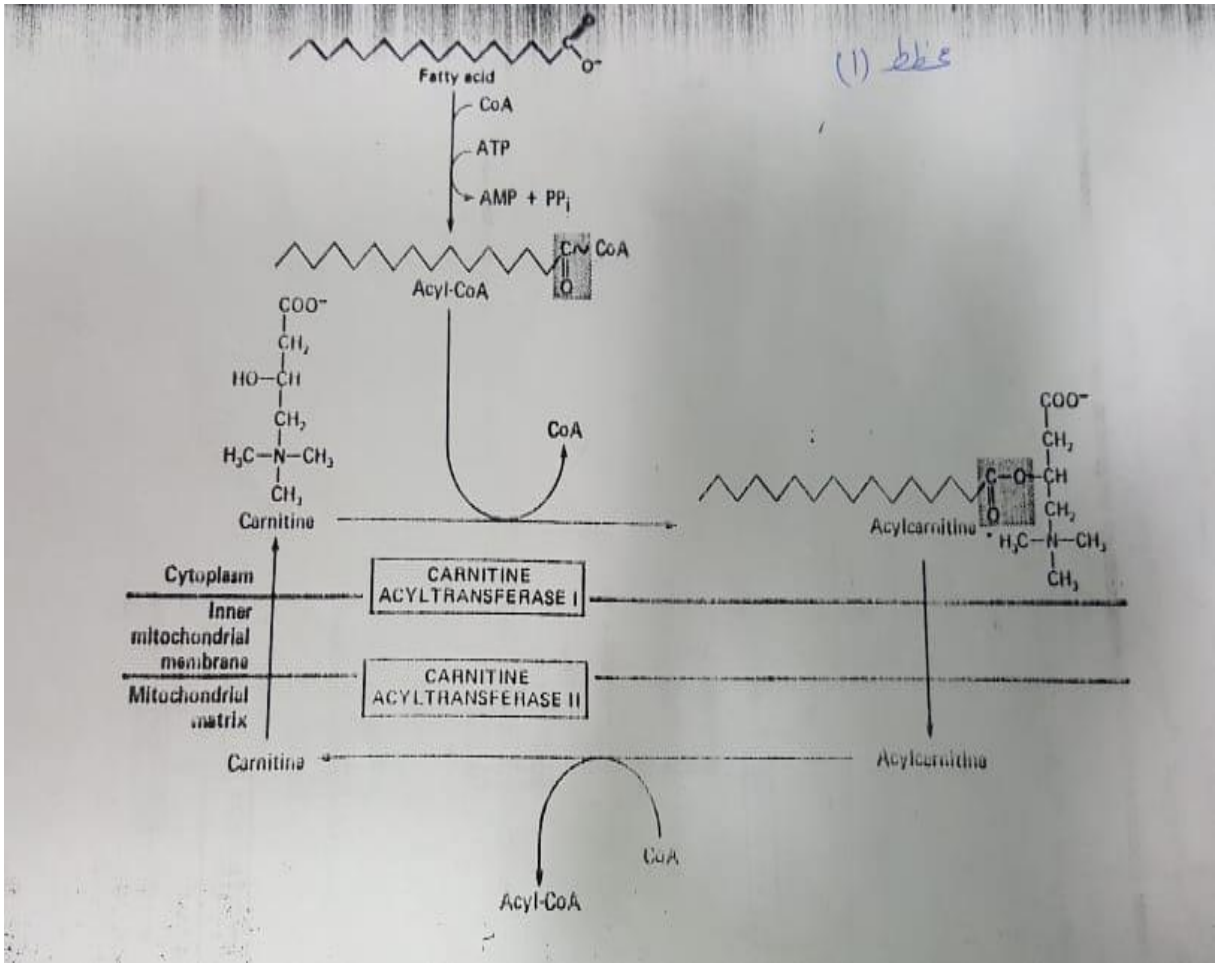

يتحول DHAP إلى نظيره p -3- Clyceraldehyde الذي يعد ماده وسطية في كل من:

1. مسار الكلايكولسز حيث يتحول إلى البايروفيت ويدخل دوره كريبس
2. مسار الكلوكونيوجنيز حيث يتحول إلى كلوكوز .

ويتم كلاهما في الكبد الذي يحوي على جميع انزيمات هذين المسارين أما الاحماض الدهنية الناتجة عن تحلل الدهون فإنها تتأكسد بمسار هدمي يسمى بأكسدة بيتا $\beta - oxiclation$ وهو

مسار هدمي يتم فيه حذف وحدتين من الكاربون . تتم اكسده بيتا للاحماض الدهنيه داخل حشوه المايتوكوندريا matrix اذ تحتوي على جميع الانزيمات ومساعدات الانزيمات اللازمه .

توجد الاحماض الدهنيه في السايتوبلازم بشكلها الخام غير النشط لذا وجب تنشيطها في السايتوبلازم قبل دخولها الى المايتوكوندريا اذ تتحول الاحماض الشحميه الى مركب وسطي فعال بواسطه تفاعلها مع مركب عالي الطاقه ثم بعد ذلك تنتقل هذه الاحماض الشحميه الى داخل المايتوكوندريا بواسطه مكوك الكارنتين (carnitine shuttle ) مخطط رقم (1)




مخطط(1) يوضح كيفية دخول الاحماض الدهنية إلى داخل المايتوكوندريا بواسطة مكوك الكارنتين

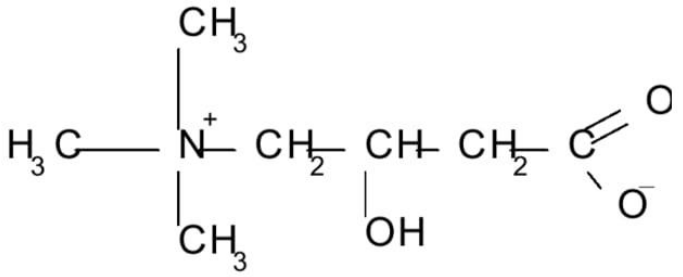
مراحل مكوك الكارنتين Carnitine shuttle ثلاثه وهي:

أ- الاسترة الانزيمية للحامض الدهني بواسطة CoA و ATP وانزيم thiokinase وتتم العملية في السايتوبلازم لينتج Acyl CoA فمثلا الحامض palmtic فالمشتق منه يسمى palmitoyl CoA .

ب-يدخل الـ (acyl-CoA) إلى الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا على شكل acyl-carnitine وذلك عن طريق انتقال مجموعة الاسيل الدهني من Acyl-CoA إلى الجزيئة الحاملة المسماة كارنيتين Carnitine حيث تتحد معها بواسطة انزيم ( carnitine acyl transferase I) مكونة Acyl carnitine الذي يعبر الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا إلى داخل حشوة المايتوكوندريا .

ج- داخل حشوة المايتوكوندريا تنتقل مجموعة الاسيل الدهني من carnitine إلى CoA بواسطة انزيم (Carnitin acyl transferase II) منتجاً (Acyl-CoA) الذي يكون جاهزا لدخول أكسدة بيتا حيث يبدأ التفاعل الأول من الاكسدة

Carnitine



**(أكسدة بيتا) (هدم الاحماض الشحمية)** β-oxidation

يتم تقويض (هدم) الاحماض الدهنية عن طريق أكسدة بيتا وسميت بهذا الاسم نسبة إلى تأكسد ذرة الكاربون (β) في الحامض الدهني وتتم هذه العملية داخل المايتوكوندريا التي تحتوي على انزيمات هذا المسار حيث يتم حذف وحدتين كاربون من الحامض الدهني في كل مرة متحولة إلى استيل – كو – أي Acetyl-CoA الذي يدخل دورة كريبس والفسفرة التأكسدية لإنتاج الطاقة .

**خطوات اكسدة بيتا Steps of B-oxidation** مخطط (2)

**1. تحويل الحامض الشحمي إلى Acyl-CoA ودخوله إلى المايتوكوندريا .**

2. **اكسدة اسيل – كو أي oxidation of Acyl-CoA**

وتتضمن إزالة ذرتي هيدروجين من كل من ذرتي ∝−β للـ Acyl-CoA التي يأخذها $FAD^+$ متحولا إلى $FADH_2$ الذي يدخل السلسلة التنفسية ليعطي (2ATP) وبذلك ينتج Acyl-CoA غير مشبع يسمى Enoyl-CoA تحفز هذه الخطوة بواسطة انزيم - Acyl-CoA dehydrogenase .

3. **تحليل الاواصر غير المشبعة للـ Enoyl-CoA**

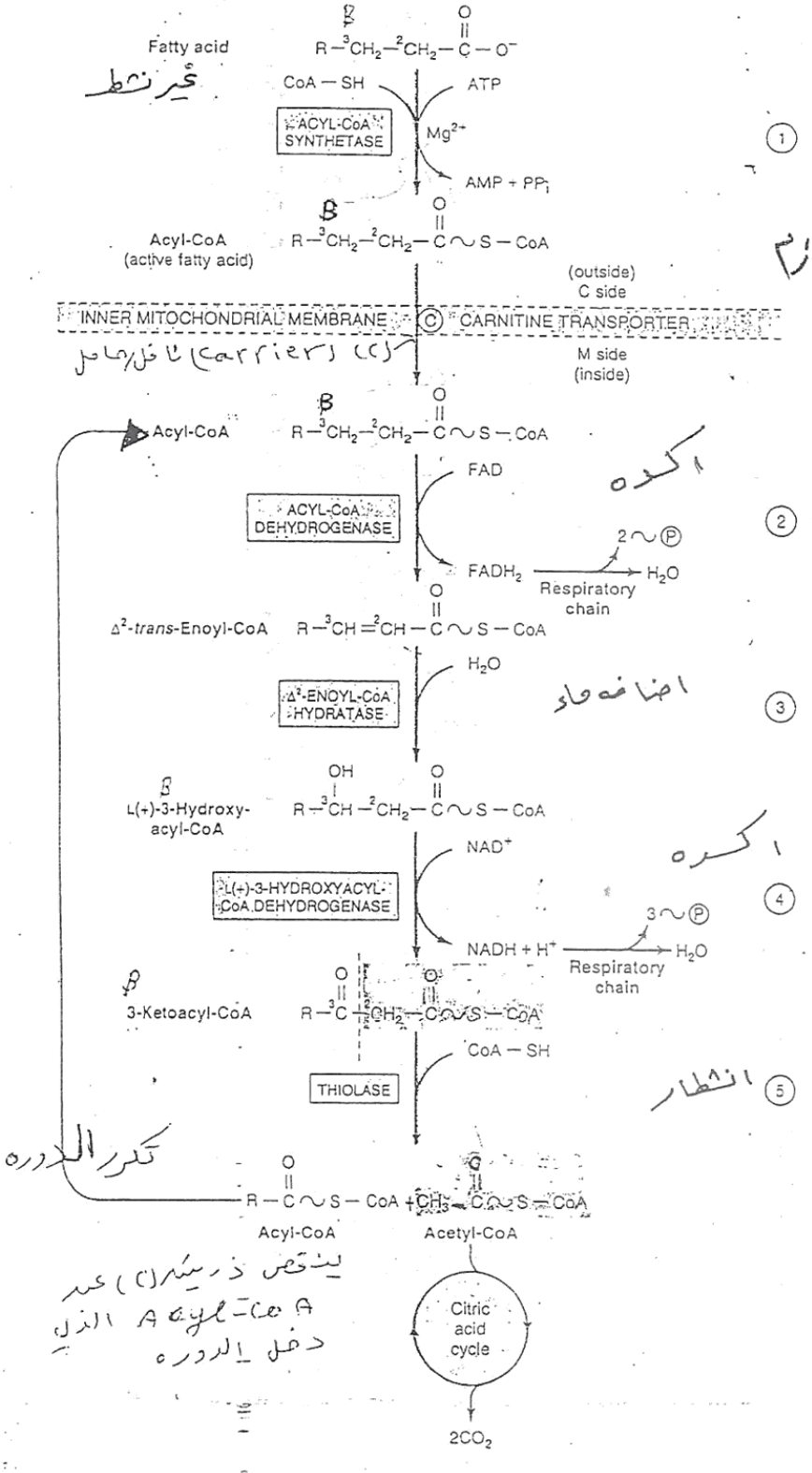
وتتم بإضافة ماء إلى الآصرة المزدوجة منتجا هيدروكسي اسيل – كو – أي -Hydroxy acyl CoA ويحفز هذا التفاعل بواسطة انزيم Enoyl-CoA-hydratase .

4. **اكسدة هيدروكسي اسيل كوA**

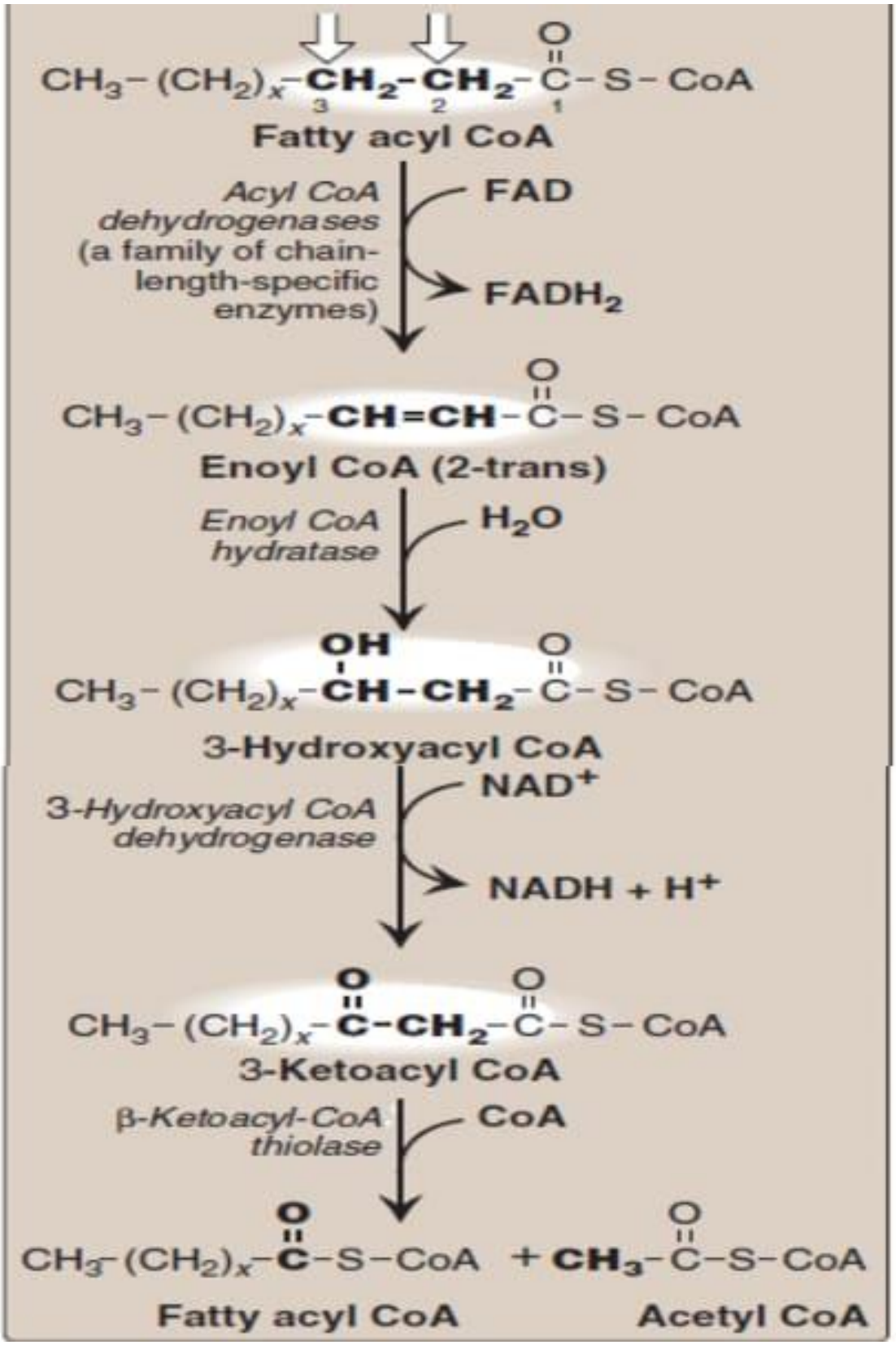
يتم اكسدة 3-Hydroxy acyl-CoA بواسطة انزيم 3-Hydroxy acyl-CoA dehydrogenase وفي هذه الخطوة يتم إزالة ذرة هيدروجين من ذرة الكاربون (β) والتي يستقبلها $NAD^+$ متحولا إلى $NADH+H^+$ الذي يدخل السلسلة التنفسية لإنتاج (3ATP) ونتج من هذه الخطوة المركب 3-keot acyl-CoA .

5. **الانشطار الثايولي Thiol cleavage:-**

ويحفز بواسطة انزيم Thiolase إذ ان المركب 3-keto-acyl-CoA يعاني انفلاقاً بواسطة اتحاده مع جزيئة CoA الطليقة لتكوين الاستيل كو-أي Acetyl-CoA وكذلك
Acyl-CoA الذي ينقص (ذرتين) عن الاسيل كو – أي الأول الذي بدأ الدورة . مثال اكسدة بالمتك اسد palmitic acid (16 C)




مخطط (2) خطوات اكسده بيتا




**مخطط (3) يوضح الدوره الواحده من اكسده بيتا**

**حساب الطاقة الناتجة من اكسدة بيتا**

1. عدد جزيئات Acetyl-CoA الناتجة من اكسدة الحامض الشحمي

**Number of Acetyl-CoA** $= \frac{n}{2}$

حيث (n) عدد ذرات الكاربون للحامض الشحمي .

2. عدد الدورات المتكررة للاكسدة = (1- $\frac{n}{2}$ ) تم طرح (1) من المعادلة لأن جزيئة الاستيت الأخيرة لا تكرر نفسها بالأكسدة أي أن الأكسدة الأخيرة تنتج عن جزيئتين من Acetyl-CoA (c-c- / c-c) .

3. في كل دورة أكسدة يتم الحصول على (5) جزيئات من (ATP) مصدرها ($FADH_2$)الذي يعطي (2ATP) و ($NADH+H^+$) الذي يعطي (3ATP) عند مرورهما بالسلسلة التنفسية

$3 + 2 = 5$ ATP

مثال : أحسب عدد جزيئات ATP الناتجة من الأكسدة التامه لحامض palmitic عدد ذرات الكاربون له (16c) ؟

1) عدد جزيئات الاستيل CoA = $\frac{n}{2}$ = $\frac{16}{2} = 8$

إن كل جزيئة Acetyl-CoA تنتج (12ATP) في دورة كريبس. 8×12=96ATP

2) عدد الدورات المتكررة للاكسدة = $\frac{n}{2} - 1$

$\frac{n}{2} - 1 = \frac{16}{2} - 1 = 7$

في كل دورة أكسدة تنتج (5ATP) $7 \times 5 = 35$ ATP

مجموع ATP = $35 + 96 = 131$ ATP

تم استهلاك جزيئة ATP واحدة وذلك عند تنشيط الحامض الشحمي ودخوله من السايتوبلازم إلى المايتوكوندريا عن طريق مكوك الكارنتين

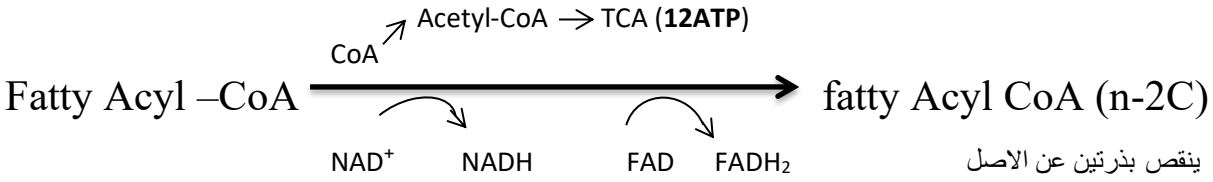
الطاقة الناتجة ATP (130)= 1 -131

130 هي الطاقة الناتجة من الاكسدة الكاملة للحامض الشحمي البالمتيك عن طريق اكسدة بيتا يطبق نفس الحساب عند احتساب الطاقة الناتجة من اكسدة الاحماض الشحمية الأخرى مثل

Stearic acid : 18c , myristic acid : 14c

إن الحوامض الشحمية في جسم الإنسان أغلبها عدد ذرات الكاربون فيها زوجية .

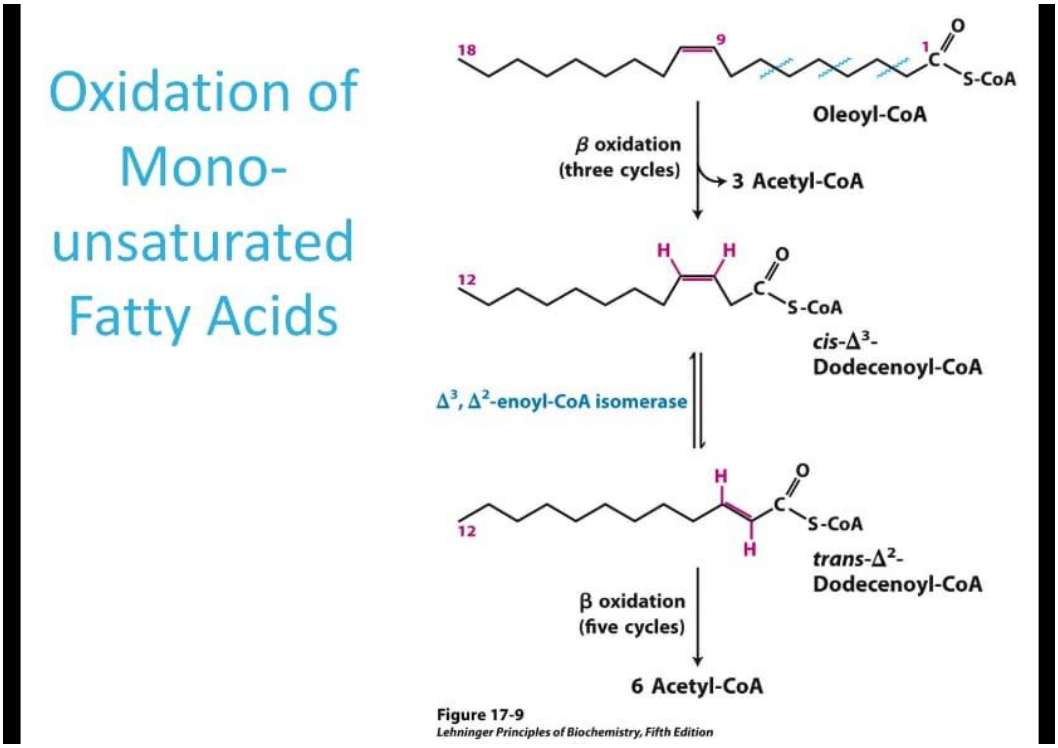
ان التفاعلات الموجوده في مخطط (3) تدعى دوره والدوره الواحده من اكسده بيتا يمكن تلخيصها بالمعادله التاليه :



## اكسده الحوامض الشحميه غير المشبعه

**B_ oxidation of unsaturated fatty acid**

ان اكسده بيتا تستمر كما في الحامض الشحمي المشبع الى ان نصل الى الاصره المزدوجه ( الغير مشبعه ) تتشبع ب $H_2O$ وبعدها تستمر الاكسده مثال $C_{18:\Delta^9}$

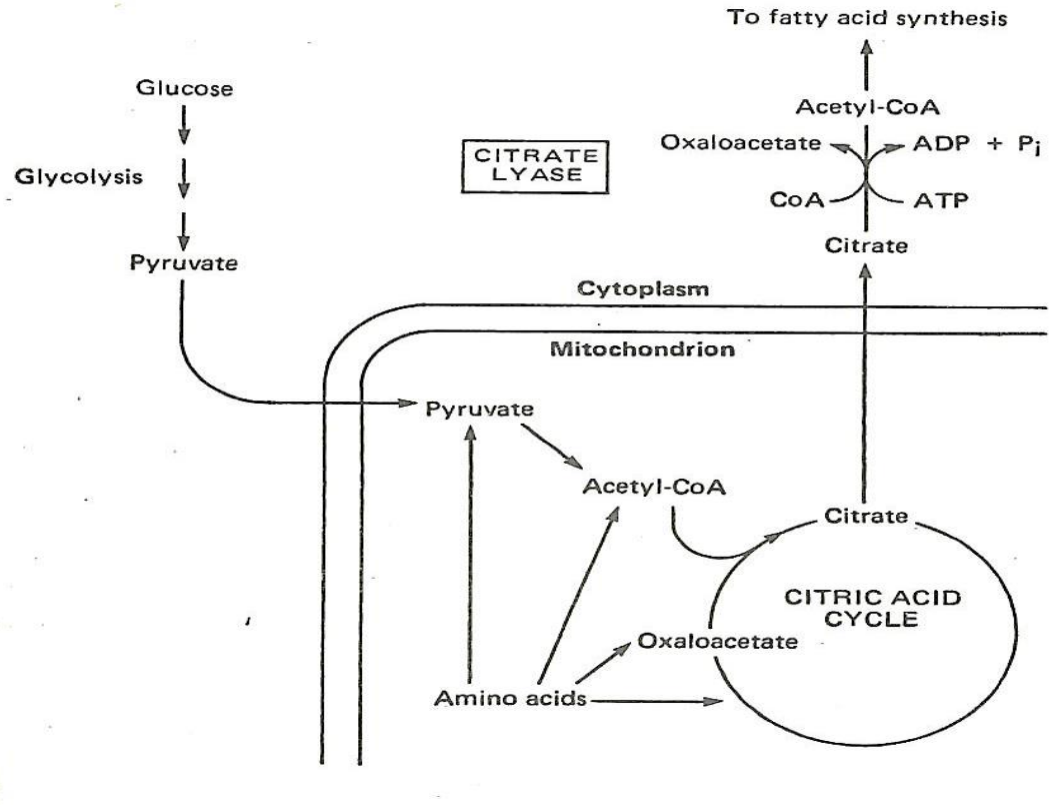



توخذ امثله

Linoleic acid ,Linolenic acid , Arachidonic acid

## البناء الحيوي للاحماض الدهنية Fatty acids and lipid bio synthesis

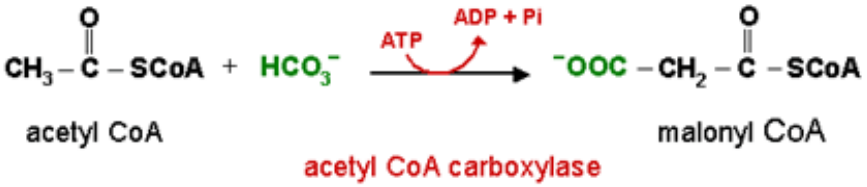
1) برغم أن الغذاء الحاوي على الدهون هو أحد مصادر الاحماض الدهنية للجسم إلا أن المصدر الرئيس للاحماض الدهنية هو اسيتايل CoA المشتق من الكاربوهيدرات , يعد الاسيتايل CoA المادة الأولية لبناء الاحماض الدهنية في السايتوسول Cytosol ( الجزء الرائق من السايتوبلازم) والمشتق بالاصل من اسيتايل CoA الموجود في المايتوكوندريا . إذ أن الاسيتايل CoA يتحد مع الاوكزالواستيت لتكوين الستريت الذي يعبر إلى السايتوبلازم وبعد ذلك يعاني انفلاقاً لينتج عنه اسيتايل CoA بوساطة انزيم citrate Layase المعتمد على ATP (الشكل الاتي) .



**مواد الاساس التي تبنى منا الاحماض الدهنية**

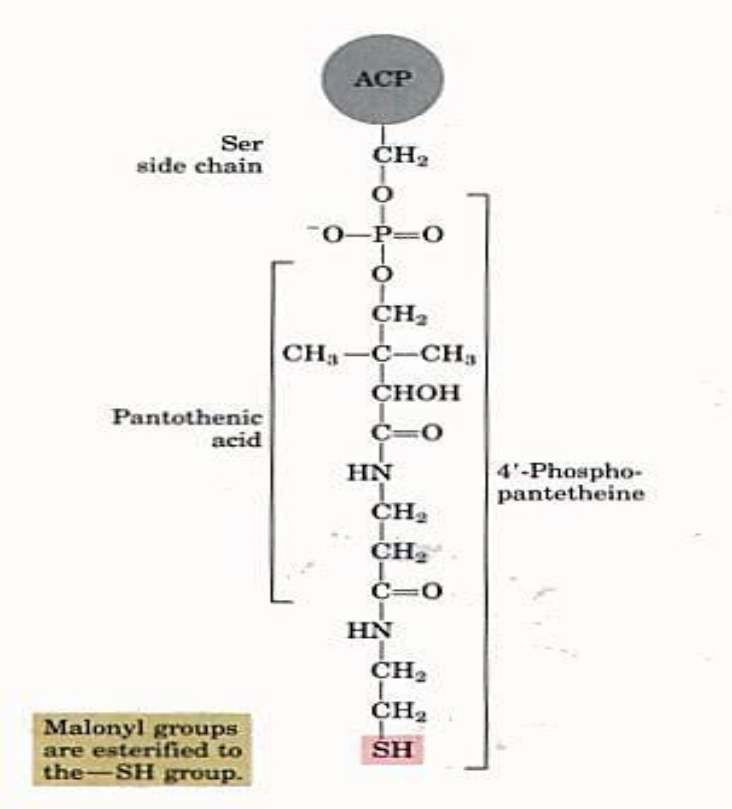
Citrate+ ATP +CoA ⟶ Acetyl CoA + ADP +Pi + oxaloacetate

1) إن أول خطوة لبناء الحامض الدهني هو تكوين مالونيل CoA عن طريق كربلة Carboxylation اسيتايل CoA بوساطة انزيم اسيتايل CoA كاربوكسليز Acetyl CoA carboxylase الحاوي على البايوتين كمجموعة رابطة prosthetic مرتبطة تساهمياً باصرة الاميد مع مجموعة الامين لوحدة اللايسين المتخصصة لبروتين الانزيم يستخدم البايوتين ناقلاً مباشراً لثاني أوكسيد الكاربون :




يعد المالونيل CoA المصدر المباشر لـ 14 ذرة كاربون من مجموع 16 ذرة كاربون لحامض البالمتيك .

2) تتم الخطوات المتعاقبة لبناء الحامض الدهني من اسياتيل CoA ومالونيل CoA و NADPH بتحفيز الانزيم المعقد fatty acid synthetase الذي يسمى المجمع الانزيمي المعقد multi enzyme complex إن المناطق الفعالة للا نزيم مرتبطة بطريقة حول مادة بروتينية حاملة للاسيل مكونة من 77 وحدة من الاحماض الامينية مرتبطة مع مجموعة فوسفوبانتثين Phosphopantetheine الحاوية على مجموعة الثايول SH ويدعى البروتين الحامل للاسيل acyl carrier protein (ACP) والذي يمكن عده مجموعة رابطة عملاقة (ترقيعية Prosthetic) بالنسبة للانزيم fatty acid synthetase (كما في الشكل التالي ) .




3) إن ميكيانيكية (آلية) بناء البالمتيت من انزيم fatty acid synthetase يمكن توضيحها بالاتي .

يحتوي الانزيم على مجموعتين من الثايول (السلفهيدريل SH) احداهما هي مجموعة ثايول السستين الجانبية (Cys) والاخرى هي ثايول البانتثين العائد ه إلى بروتين حامل الاسيل (ومختصرها Pan) يتم ارتباط مجموعة الاسيتايل لاسيتايل CoA بمجموعة ثايول البانتثين ثم تنتقل إلى المجموعة الجانبية للسستين ، كما يتم ارتباط مجموعة المالونيل ل malonyl CoA مع ثايول البانتثين إن الانزيم المسؤول عن ارتباط الاسيتايل أو المالونيل بالثايول هو Transacylase .

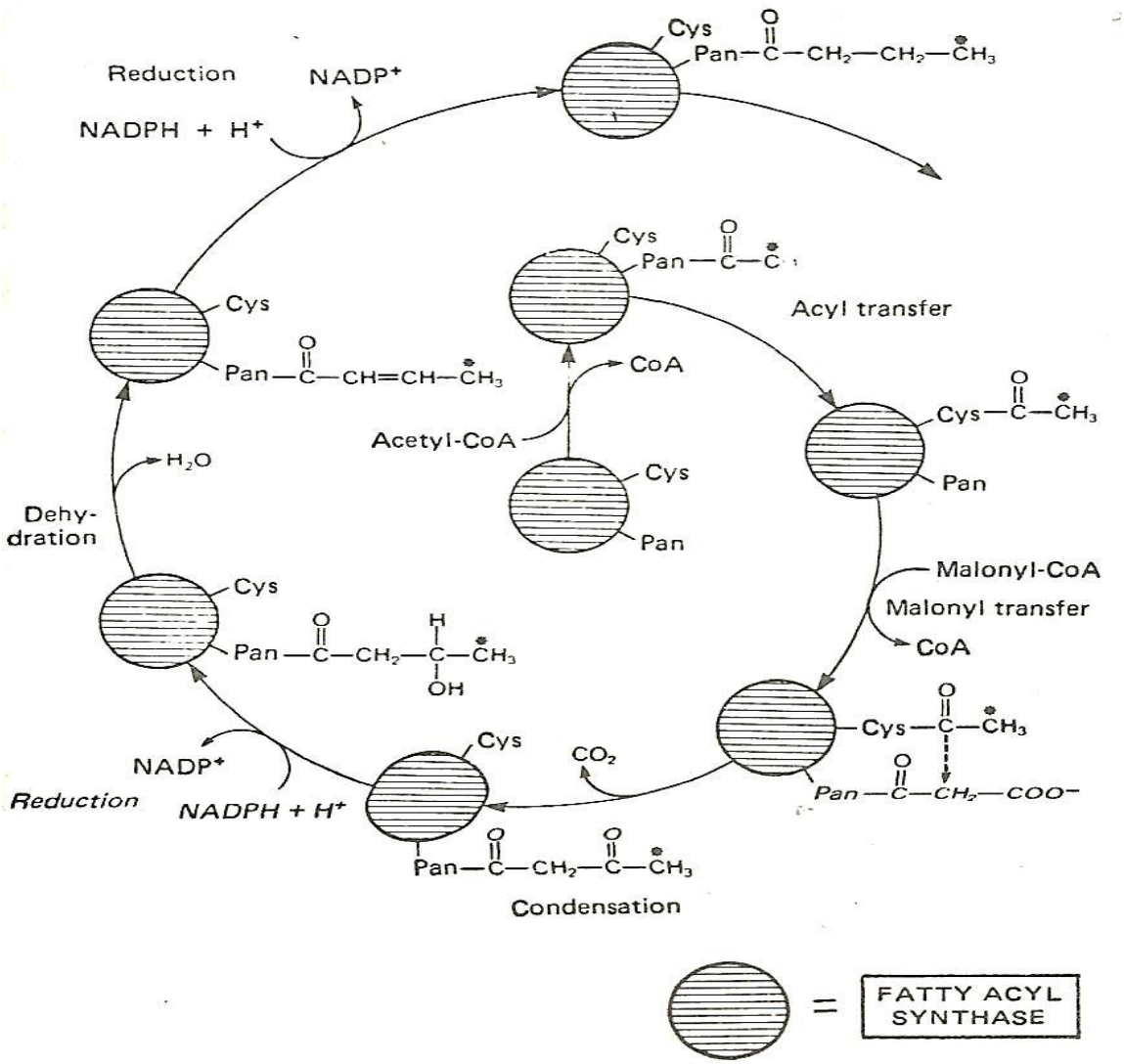
4) تحصل عملية تكثيف Condensation بوساطة انزيم التكثيف Condensing enzyme بين مجموعة المالونيل والاسيتايل مكوناً الاسيتو اسيتايل acetoacetyl CoA ومحررا ثاني اوكسيد الكاربون .

5) يعاني الاسيتواسيتايل acetoacetyl ACP اختزالا مع NADPH ليكون المركب 3-hydroxy butyryl S-ACP بتحفيز الانزيم بيتاكيتواسيل ACP المختزل .

6) يفقد المركب 3-hydroxy butyryl ACP جزيئة ماء بتحفيز من انزيم هيدروكسي اسيل ACP ديهيدروجينز hydroxyl acyl ACP dehydrogenase ينتج عنه مشتق يسمى كروتونيل Crotonyl ACP .

7) يختزل بعد ذلك Crotonyl ACP إلى butyryl ACP عن طريق NADPH وبتحفيز انزيم اينول ACP ريدكتيز Enoyl-ACP-reductase واخيراً ترتبط مجموعة البيوتريل بمجموعة ثايول السستين الجانبية تاركة ثايول البانتثين طليقاً ليتحد مع مجموعة المالونيل الاخرى . وبتكوين البيوتريل يكون قد استكملت الدورة الأولى لتنمية الحامض الدهني البالمتيك وعددها سبع دورات يتم فيها دخول جزيئة واحدة من المالونيل molonyl ACP في كل دورة . وبعد اكتمال سبع دورات فإن الناتج النهائي هو palmitoyl ACP ثم ينفصل حامض البالمتيك من ACP بواسطة انزيم محلل Hydrolase . إن المعادلة الاجمالية لتكوين الحامض الدهني هي :

$$8\ CH_3\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-CoA} + 14NADpH + 14H^+ + 7ATP \longrightarrow CH_3(CH_2)_{14}\ CO_2H + \\ + 8CoA + 14NADP^+ + 7Pi + 6H_2O$$

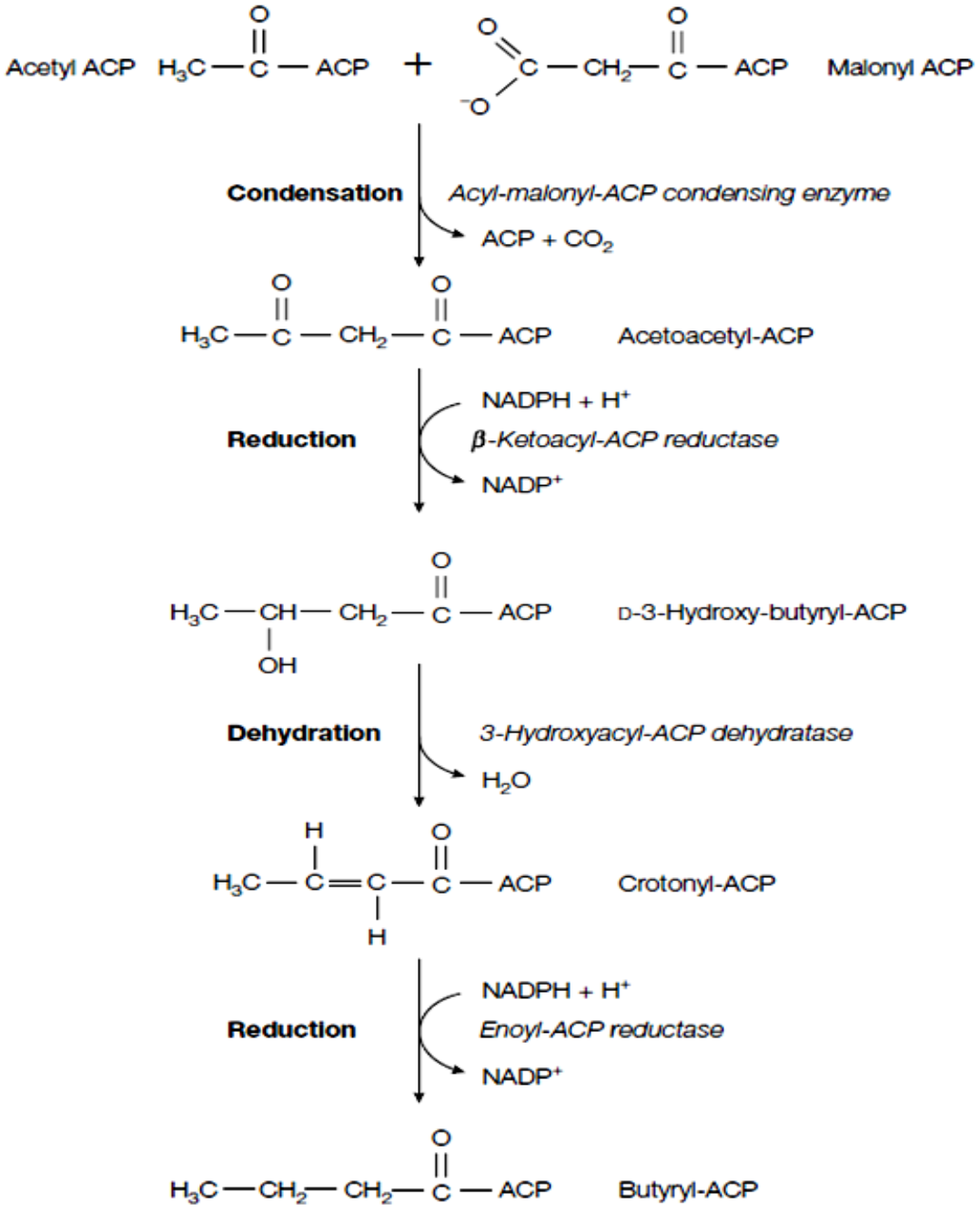



**الية بناء البالمتيت بواسطة انزيم fatty acid syntheses**

## تسلسل تفاعلات بناء الاحماض الدهنية

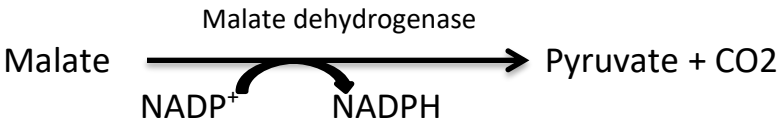
تتسلسل تفاعلات بناء الحامض الدهني والمحفزه من قبل انزيم fatty acid synthetase بالخطوات التاليه والتي تشمل التكثيف Condensation والاختزال reduction وإزالة الماء

dehydration واختزال مرة أخرى reduction تنتج هذه المركبات الوسطية في الدورة الأولى من البناء .




**تسلسل تفاعلات بناء الحامض الدهني**

عمليه تخليق الدهون تحتاج الى القدره الاختزاليه NADPH وهذه تاتي من مسار pentose phosphate pathway (PPP) وايضاً تاتي من مسار تحويل الماليت الى بايروفيت في السايتوبلازم بحيث يحررالNADPH لان الانزيم اللازم لتحويل الماليت الى بايروفيت موجود في السايتوبلازم




لتخليق حامض البالمتيك الذي يحتوي على 16 ذره كاربون ذرتين تاتي من الاسيتايل CoA و14 ذره كاربون تاتي من المالونيل CoA

## الفروق بين بناء الاحماض الدهنية وتقويضها

إن بناء الاحماض الدهنية ليس المسار العكس لتقويضها فحسب وإنما كل من المسارين على جانب كبير من الاستقلالية . ويختلفان تماما من حيث الانزيمات وموقع كل من المسارين وعليه فإن اوجه الخلاف بين المسارين يمكن توضيحها بالنقاط الآتية :

1) يتم التركيب الحيوي للاحماض الدهنية في السايتوسول Cytosol في حين يتم تقويض الاحماض الدهنية داخل حشوة المايتوكوندريا mitochondrial matrix .
2) تكون المركبات الوسطية الناتجة من التركيب الحيوي للاحماض الدهنية مرتبطة مع مجاميع الثايول للبروتين الحامل للاسيل ACP بوساطة آصرة تساهمية Covalent bond في حين أن المركبات الوسطية الناتجة عن تقويض الاحماض الدهنية تكون مرتبطة مع اسيتايل مرافق الانزيم Acetyl CoA .
3) تكون الانزيمات المسؤولة عن التركيب الحيوي للاحماض الدهنية بشكل مجمع انزيمي معقد multi enzyme complex يدعى fatty acid synthetase في حين أن انزيمات التقويض تكون متفرقة .
4) تستخدم NADPH مادة مختزلة في التركيب الحيوي للاحماض الدهنية ، بينما تستخدم $NAD^+$ و $FAD^+$ مواد مؤكسدة لتقويض الحامض الدهني .
5) المادة الناتجة النهائية عن البناء هي الحامض الدهني ، أما المادة الناتجة عن تقويض الحامض الدهني فهي اسيتايل مرافق الانزيم Acetyl CoA أي أن معادلة البناء هي :

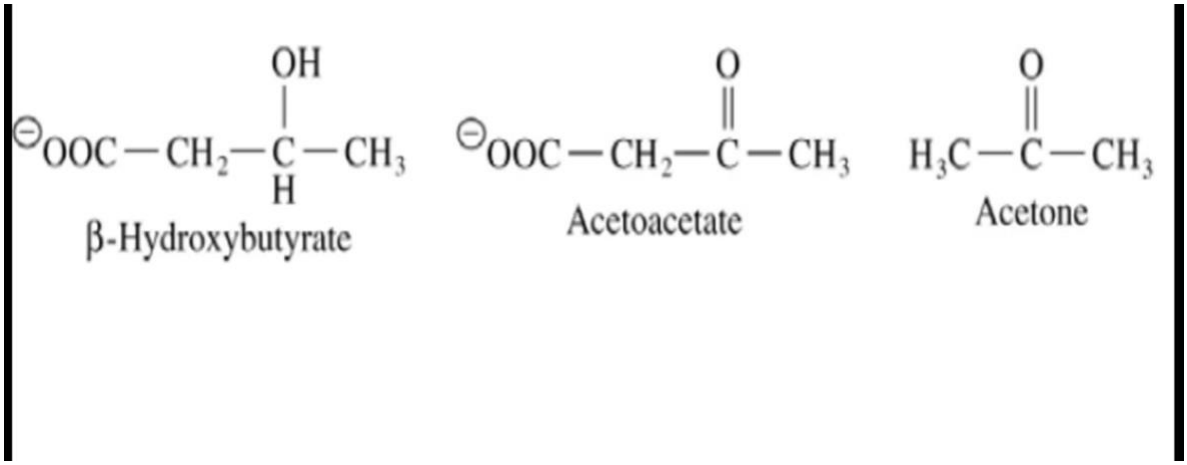
acetyl CoA →  Palmitoyl CoA

بينما معادلة التقويض هي :

Fatty acyl CoA → acetyl CoA

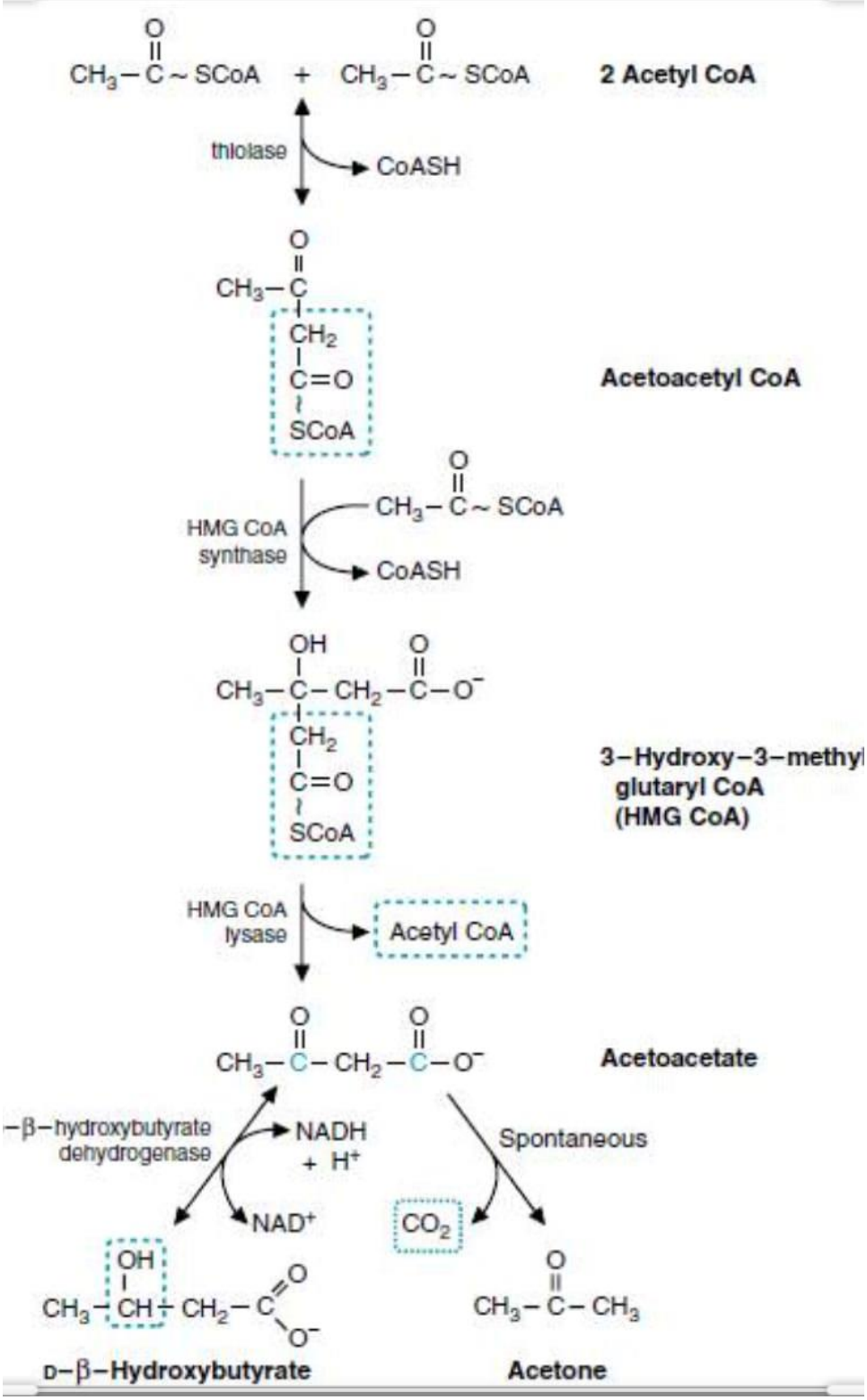
## التركيب الحيوي للاجسام الكيتونية Biosynthesis Ketone bodies

اجسام كيتون هي اسيتواستيت aceto acetate وبتاهيدروكسي بيوتريت β-hydroxy butyrate والاسيتون acetone التي تتكون في حشوة المايتوكوندريا للكبد ، وتطلق من الكبد إلى الدم مولده مايسمى الحالة الكيتونية ketosis ثم تنتقل عن طريق الدم إلى الأنسجة المحيطة كالدماغ والقلب والكلية والعضلات حيث تتأكسد بواسطة دورة الحامض الثلاثي الكاربوكسيل .




وتصل أجسام كيتون إلى أعلى المستويات في حالة الجوع الشديد أو تناول كميات كبيرة من الدهون أو الإصابة بمرض السكري أو إذا كانت كمية الكاربوهيدرات قليلة.

يتكون الاسيتواستيت acetoacetate من الاستيايل مساعد الأنزيم A بثلاث خطوات كما هي موضحة في الشكل التالي :




مخطط يوضح بناء الاجسام الكيتونيه

الخطوة الأولى : تتم بواسطة تكاثف جزيئتين من اسيتايل مساعد الأنزيم A الذي يحفز أنزيم الثايوليز Thiolase لتكوين اسيتواسيتايل مساعد الأنزيمacetoacetyl CoA A .

الخطوة الثانية : تكاثف اسيتواسيتايل مساعد الأنزيم A مع اسيتايل مساعد الانزيم A بوجود الماء ليعطي 3- هيدروكسي 3- ميثايل كلوتاريل مساعد الأنزيم A (HMG-CoA)واسيتايل مساعد الأنزيم A ويتحفز بواسطة الأنزيم Hydroxy methyl glutaryL CoA synthetase

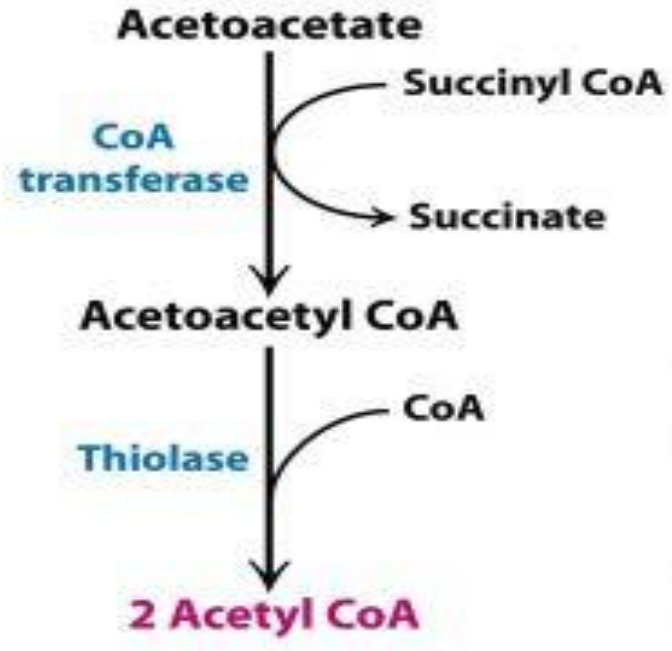
الخطوة الثالثة : انفلاق HMG- CoA إلى اسيتواستيت واسيتايل مساعد الأنزيم A بتحفيز الأنزيم Hydroxy methyl glutaryL CoA cleavage enzyme يختزل الاسيتواستيت الناتج بواسطة انزيم 3- هيدروكسي بيوتريت دي هيدروجيز 3- hydroxy butyrate dehydrogenase و NADH إلى 3- هيدروكسي بيوتريت كما أن جزءاً من الاسيتواستيت يفقد ثاني أوكسيد الكاربون Decarboxylation تلقائياً فيتحول إلى استيون .
ويمكن تشخيص رائحة الاستيون عند الأفراد الذين لديهم نسبة عالية من الاستيواستيت في الدم .

**<u>فوائد أجسام كيتون</u>** :

كان الأعتقاد قبل سنوات أن الأجسام الكيتونيه لها فوائد فسلجية قليلة الأهمية ، غير أن الدراسات الحديثة أثبتت أن الاسيتواستيت وبيتا- هيدروكسي بيوتريت الناتجين في الكبد هما مركبات يستفاد منها في توليد الطاقة .

ففي حالة الجوع المستمر أو الإصابة بمرض السكري فإن 75% من وقود الأنسجة العضلية والقلبية وأنسجة الدماغ مصدره الاسيتواستيت يتحول الاسيتواستيت إلى اسيتايل مرافق الأنزيم A acetoacetyl CoA بواسطة سكسانيل CoA وانزيم ترانزفريز transferase .

يتم انفلاق اسيتواسيتايل CoA بواسطة انزيم ثايوليز thiolase الى acetylCoA يدخل دورة الحامض الثلاثي الكاربوكسيل لتوليد الطاقة ويمثل الشكل التالي استخدام الاسيتواستيت كمصدر للطاقة :

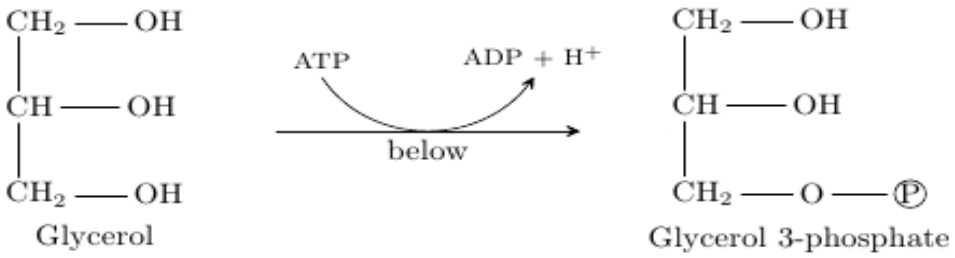



**شكل يوضح استخدام اسيتواسيتيت مصدراً للطاقة**

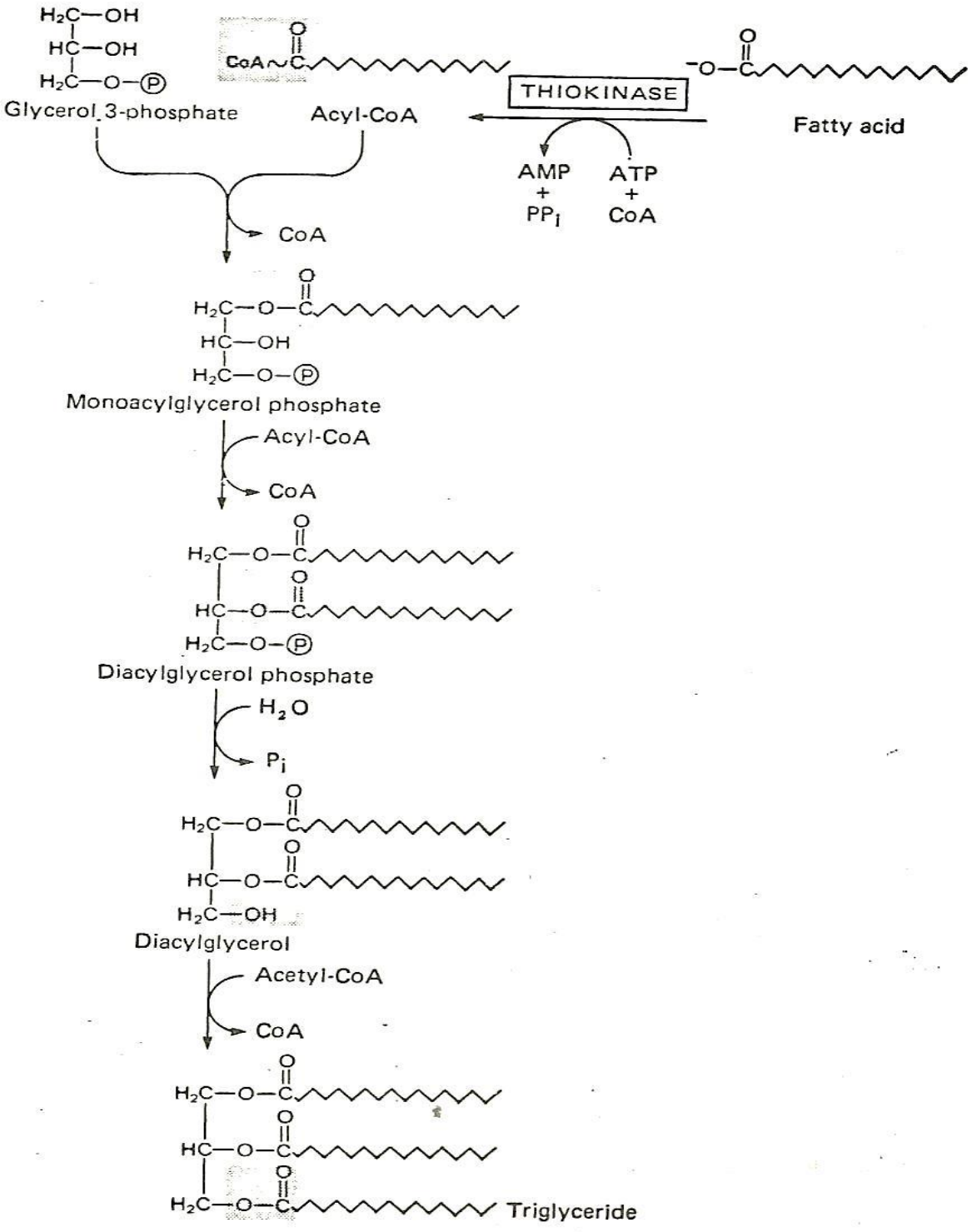
**التركيب الحيوي لثلاثي اسيل الكليسرول (الكليسرايد)**

## Biosynthesis of triacyl glycerol

يتم بناء ثلاثي اسيل الكليسرول في السايتوبلازم وان المادة الأولية لصناعته هي كليسرول 3-فوسفيت ، ويأتي من مصدرين ، أولهما فسفرة الكليسرول بوساطة ATP وانزيم كليسرول كاينيز .



والمصدر الثاني من اختزال ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفيت بوساطة NADH وكلسيرول فوسفيت ديهيدروجنيز glycerol phosphate dehydrogenase ويعد المصدر الثاني أكثر أهمية في معظم الانسجة , ويتم تنشيط الحامض الدهني بوساطة ATP و CoA وانزيم ثايوكاينيز لتحويله إلى أسيل مرافق الانزيم Acyl CoA وترتبط مجموعتان من Acyl CoA بجزيئة كليسرول 3- فوسفيت لتكوين حامض فوسفاتيدك phosphatidic acid الذي يعد مولداً Precursor لكل من ثلاثي اسيل الكليسرول والدهون المفسفرة phospholipids . إن خطوات تكوين الكليسرايد موضحة في المخطط التالي .

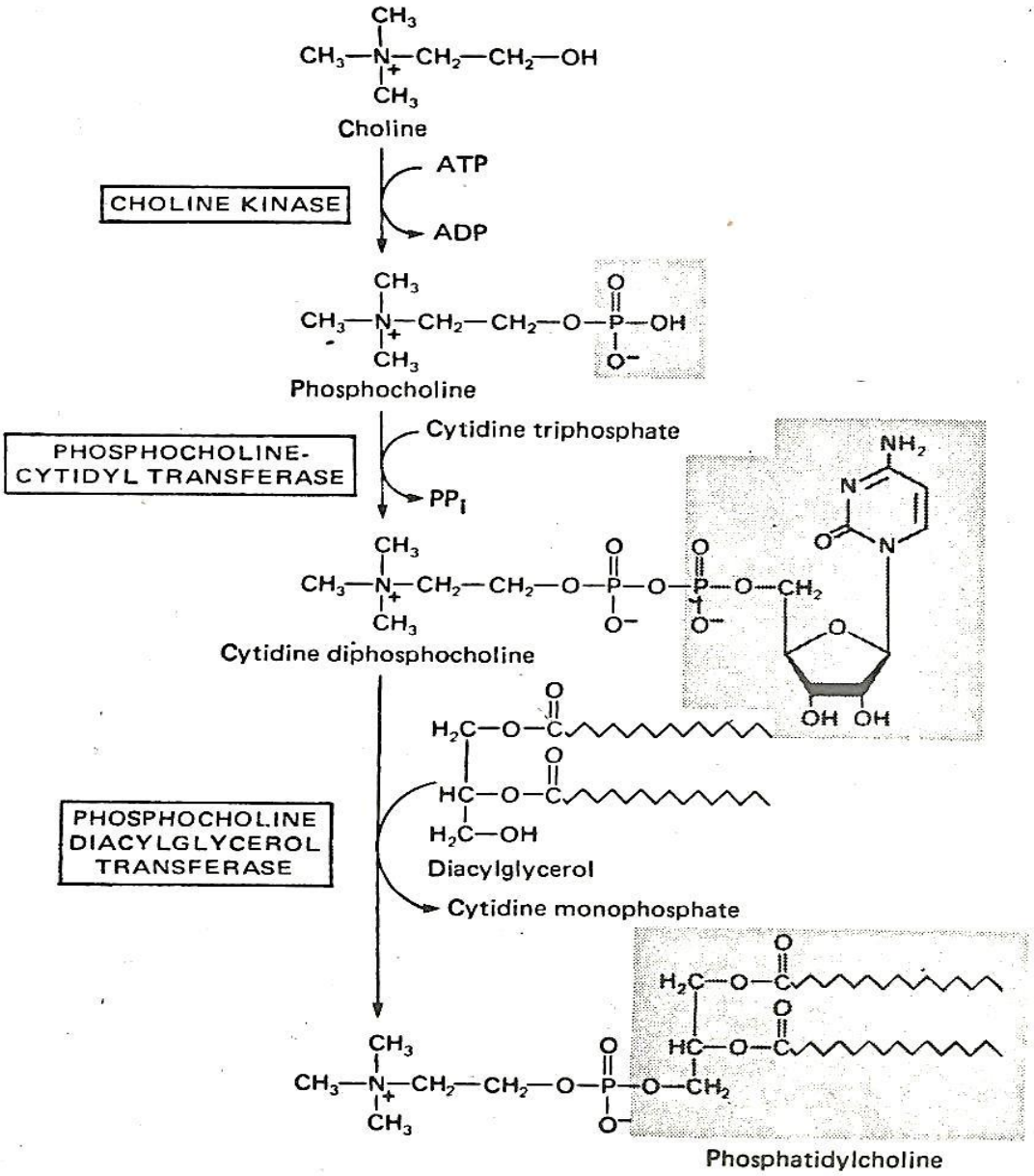



خطوات تكوين ثلاثي الكليسرايد

## التركيب الحيوي للدهون المفسفرة Biosynthesis of phospholipids

يتم بناء الدهون المفسفرة ما بين الأغشية الخلوية Cell membranes وعلى الخصوص غشاء الشبكة الاندوبلازمية ، حيث تكون معظم الانزيمات المسؤولة عن بناء الدهون المفسفرة مرتبطة بالاغشية للشبكة الاندوبلازمية . إن جميع الانسجة في الجسم لها القابلية على تصنيع دهونها المفسفرة الخاصة بها عدا انسجة الدم والجلد , هناك طريقتان لبناء الكليسريدات المفسفرة phosphoglycerides احداهما من حامض الفوسفاتايديك phosphatidic ( diacyl glycerol phosphate ) و الأخرى من ثنائي اسيل الكليسرول diacyl glycerol . وفي كلتا الطريقتين يشترك النيوكليوتيد ساتيدين الثلاثي الفوسفات Cytidine triphosphate (CTP) في عملية البناء :

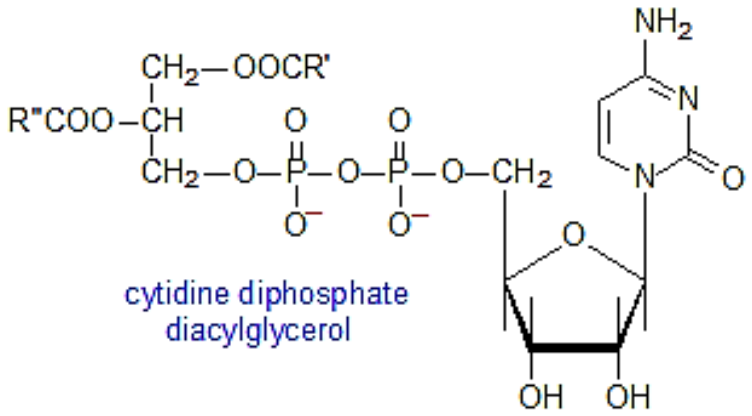
1. بناء الكليسريدات المفسفرة من ثنائي اسيل الكليسرول : تتضمن هذه الطريقة تنشيط الجزء القطبي المراد ربطه بالكليسريد المفسفر وذلك بفسفرته بوساطة ATP وانزيم الكاينيز Kinase . وفي هذه الحالة يكون الجزء القطبي أما الايثانول امين $CH_2$-$CH_2$-$NH_2$ أو الكولين $CH_2$-$CH_2$-$N^+$-$(CH_3)_3$ أو السيرين serine أو الانوسيتول inositol . ثم يشترك بعد ذلك الـ CTP كناقل للمجموعة القطبية المنشطة ولتكن الكولين مثلا فيصبح المركب الناقل للكولين هو Cytidine diphospho choline الذي يتفاعل مع ثنائي اسيل الكليسرول لتكوين فوسفاتايديل كولين phosphatidyl (ويسمى ليسثين licithine) ، كما موضح في الشكل (التالي) وعلى نفس الغرار يتم بناء فوسفاتديل ايثانول امين وفوسفاتديل انيوسيتول وفوسفاتديل سيرين .




**التركيب الحيوي لفوسفو تايديل كولين يستخدم CTP هنا لتنشيط فوسفو كولين فيكون مستعداً للاتحاد مع Diacylglycerol**

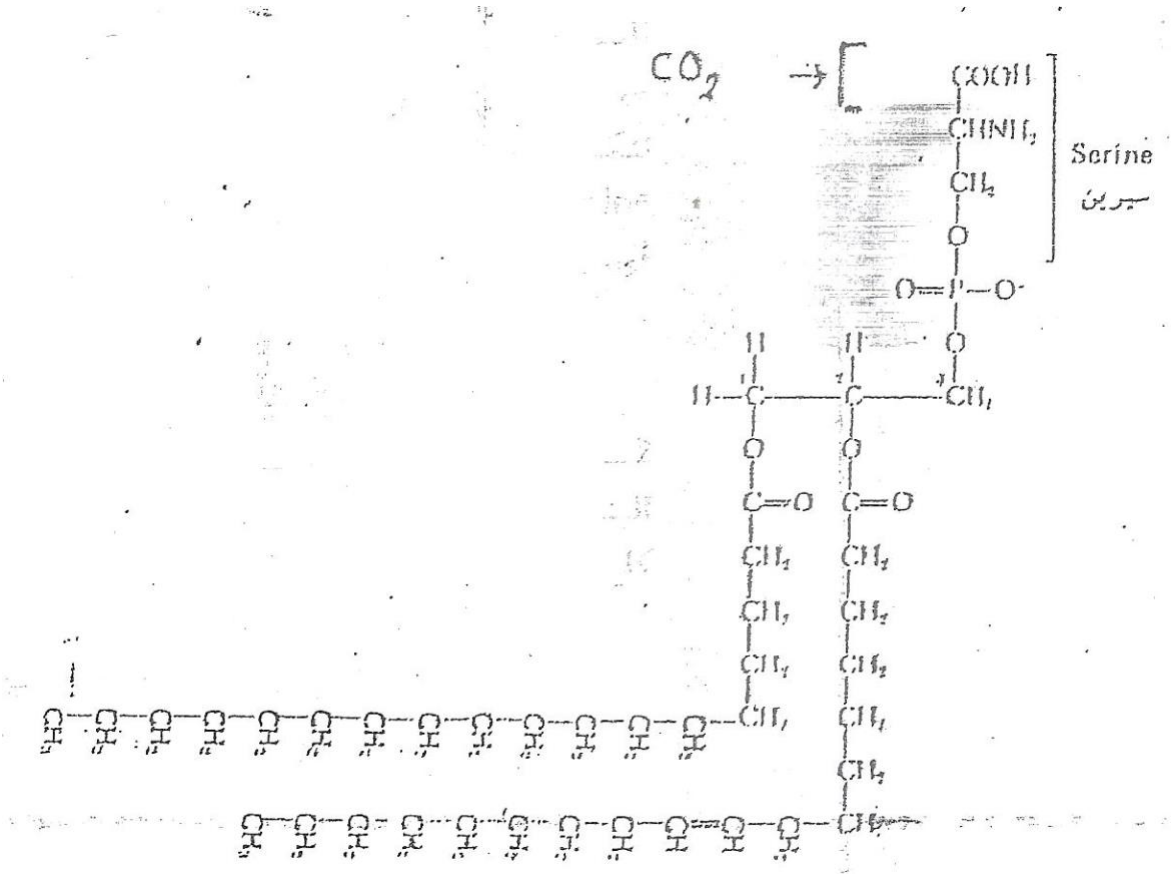
2. بناء الكلسيريدات المفسفرة من حامض الفوسفاتايديك : يقوم CTP في هذا المسار البنائي بنقل حامض الفوسفاتايدك إذ يتفاعل معه فيكون سايتدين ثنائي الفوسفيت ثنائي اسيل كليسرول cytidine diphosphate diacyl glycerol

Phosphatidic acid + CTP ⇌ Cytidine diphosphate diacylglycerol + PPi




يتفاعل CDP ثنائي اسيل كليسرول بعد ذلك مع المجموعة القطبية ، ولتكن الحامض الاميني سيرين Serine فينتج في هذه الحالة الكليسريد المفسفر فوسفوتايديل سيرين مع CMP .

ثم يتحول فوسفاتايديل سيرين إلى فوسفاتايديل ايثانول امين وذلك بعد فقدان ثاني اوكسيد الكاربون من مجموعة الكاربوكسيل من وحدة السيرين التابعة له .




**شكل يوضح فقدان جزيئة $CO_2$ من وحده السيرين التابعه للفوسفاتديل سيرين phosphaidyl serine والذي يؤدي الى تكوين فوسفاتديل ايثانول امينphosphatidyl ethanolamine**

## التركيب الحيوي للكولستيرول Biosynthesis of Cholesterol

يتم بناء الكولسترول في السايتوبلازم وخصوصاً في خلايا الكبد.

إن المصدر الرئيسي لبناء الكولسترول هو اسيتايل CoA اذ تتكثف جزيئتين من الاسيتايل CoA لتكوين اسيتو اسيتايل CoA ثم تكثيف جزيئة ثالثة مع الأخير لتكوين β - هيدروكسي β - ميثايل كلوتاريل CoA ومختصره (HMG-CoA) .

يختزل HMG-CoA بفقدان CoA فيتكون حامض الميفالونيك mevalonic acid وهو المصدر المباشر لعدد من الايزوبرينويد Isoprenoid تتكثف بعد ذلك ست وحدات من الايزوبرينويد لتكوين السكوالين Squalene الذي يتحول بعد ذلك إلى شكل حلقي وبوساطة

تفاعلات دورية معقدة يتكون الكولستيرول ويوضح الشكل (التالي) مسار بناء الكولستيرول . ويعد HMG-CoA reductase انزيما منظما لبناء الكولستيرول فهو يثبط بالتغذية المرتدة feedback-inhibition كلما زاد تركيز الكولستيرول مما يؤدي إلى ايقاف المسار عن انتاج الكوليسترول .