

أيض الدهون Lipid Metabolism

د.ايمن عبدعلي

الدهون هي مركبات بايولوجيه غير ذائبة بالماء تذوب في مذيبات عضوية ضعيفة القطبية، وتكون عبارة عن كليسيريد ثلاثي (أستر) ناتج من اتحاد ثلاث جزيئات من **الحامض الشحمي** مع الكحول الثلاثي الهيدروكسيل (**كليسيرول**) .

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

تدخل الدهون الى الجسم عن طريق الغذاء حيث تهضم الشحوم (الكليسيرييدات الثلاثية)الى الحوامض الشحمية والكليسيرول بعملية تسمى (**Lipolysis**) او تحلل الدهون تدخل الدهون في تركيب بروتوبلازم وغشاء الخلية الحية ، تنتقل داخل الجسم بعد ارتباطها بجزيئة بروتيد وتسمى اللايبوبروتين (**Lipoprotein**) فتصبح الدهون ذائبة حيث يمكن نقلها بواسطة بلازما الدم من وإلى الأنسجة وقد صنفنا اللايبوبروتين إلى أنواع حسب كثافتها إلى الأصناف التالية:

1. الكايلومايكرون (**Chylomicrons** CM) .
2. اللايبوبروتين ذات الكثافة الواطئة جدا (**VLDL** Very Low density Lipoprotein) .
3. اللايبوبروتين ذات الكثافة الواطئة (**LDL** Low density Lipoprotein) .
4. اللايبوبروتين ذات الكثافة العاليه (**HDL** High density Lipoprotein) .

أهمية اللايبوبروتين

أ- يجعل الدهون بحالة سائلة وتسهل نقلها في الدم.

ب-تساهم في نقل و توصيل الدهون إلى الأنسجة.

مكونات اللايبوبروتين وأهمها

1. الكوليسترول الحر والمؤستر.
2. (الفوسفوليبيد) الدهون الفوسفورية
3. البروتين.
4. الكليسيريدات الثلاثية.

وظائف اللايبوبروتين

1. VLDL & LDL تقوم بنقل الدهون المتعادلة (الكليسيريدات الثلاثية) المتكونة في الكبد تنقلها من الكبد إلى الخلايا لهذا تعتبر من **الكولسترول السيء** .
2. HDL يقوم بنقل الكولسترول من الخلايا إلى الكبد ويسمى **بالكولسترول الجيد** .

هضم الدهون

في الفم : لا يحدث هضم للدهون في الفم ، اما **في المعدة** : يتغير الشكل الفيزيولوجي للدهون في الطعام حيث يتم تحويل الدهون إلى الحالة السائلة وذلك بواسطة حرارة المعدة وحركتها الانقباضية مكونا ما يسمى بالمحلول **المستحلب** هو محلول كيثف ومتجانس يدعى **الكيموس**.

الدهن هو كليسيريد 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 الثلاثية**) الى الحوامض الشحمية والكليسرول بعملية تسمى (**Lipolysis**) او تحلل الدهون وتبدأ هذه العملية في **الامعاء** . حيث تتكسر جزيئه الدهن الكبيره الى جزيئات اصغر لكي

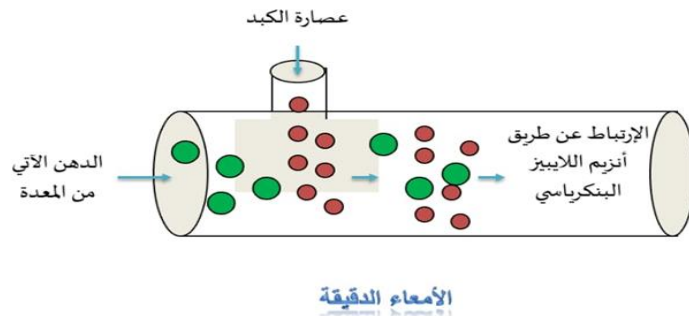
يسهل عمل انزيم ال **Lipase** المحلل لها ويتم التكسير بواسطه حوامض الصفراء المفرزه من غده الصفراء حيث تعمل كعوامل مستحلبه لتسهيل عمل الانزيم .

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 والكليسيريدات الاحاديه .

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

هضم الدهون

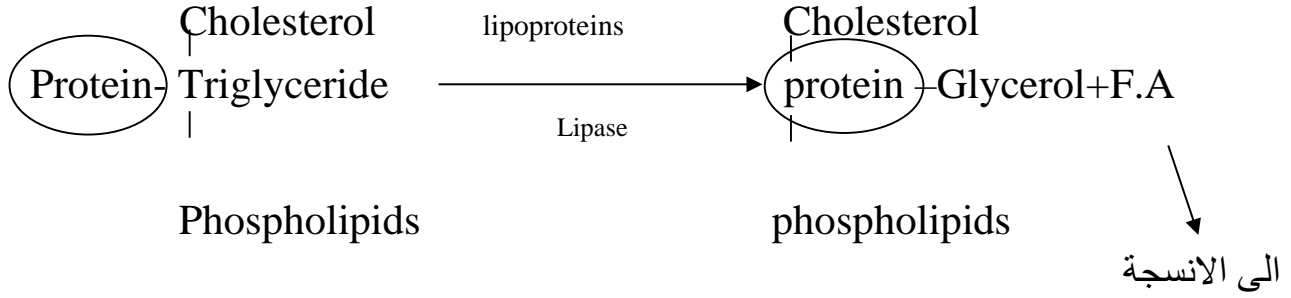


شكل يوضح هضم الدهون في الامعاء الدقيقة

امتصاص الدهون

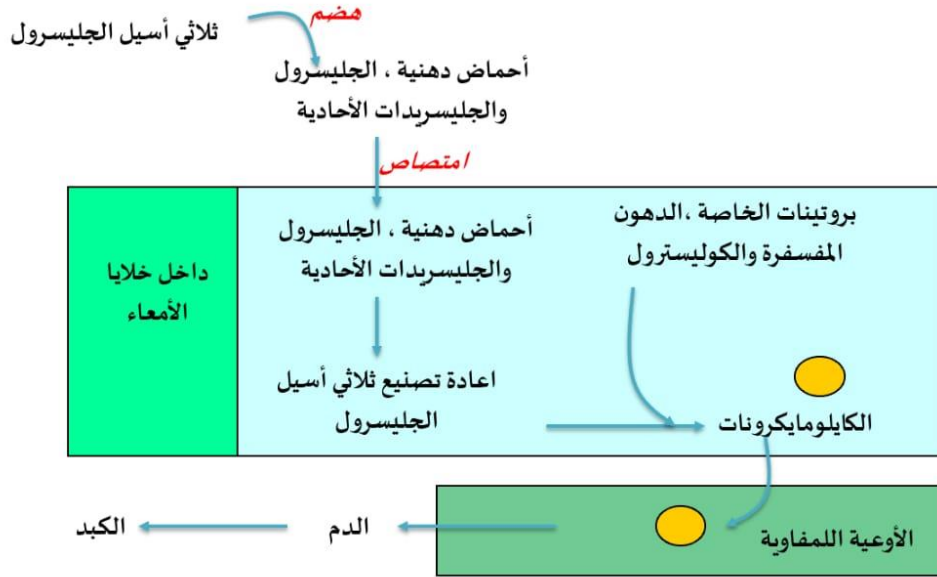
يتم نقل الاحماض الدهنية وأحادي اسيل الكليسرول بواسطة الانتشار البسيط حيث تغادر هذه المواد الطور الدهني المستحلب وتنتشر بشكل مزيج من مذيلات micells متحدة مع املاح الصفراء الناتجة عن الصفراء الموجودة على الكبد ، يمر الكليسرول إلى الوريد البوابي الكبدي ويتحول قسم من أحادي اسيل الكليسرول إلى ثلاثي اسيل الكليسرول في الأمعاء الدقيقة و بالتالي ترتبط مع كميات قليلة من البروتين والكوليسترول والفسفوليبيد لتكوين دقائق صغيرة جداً تسمى **الدقائق الكيلوسية chylomicrons** وتعتبر هذه الدقائق عبر الاوعية اللمفية الى الجهاز اللمفي ومنها الى الدم وبالتالي الى الانسجة الشحمية لغرض خزن الدهن (الشحم). الحوامض الشحمية تتحد مع املاح الصفراء مكونه مركبات معقدة تسمى choleic complex تذوب بسهولة في الماء تخترق جدار الامعاء وبعد ان تخرج تتحلل الى الحامض الشحمي واملاح الصفراء .

تنتقل معظم دقائق **الكيلومايكرون** في الظروف الطبيعية من الدم إلى الأنسجة لغرض الخزن ، أما في حالات الجوع فتستخدم أولاً من قبل العضلات الحمراء في الجهاز الهيكلي وعضلة القلب والكبد للحصول على الطاقة وحيث أن الكليسيريدات الثلاثية للدقائق الكيلوسية ينبغي أن تحلل إلى احماض دهنية قبل أن تستعمل لذلك يوجد في هذه الأنسجة انزيم **Lipoprotein lipase** الذي يحللها إلى كليسرول وأحماض شحمية ويعمل هذا الانزيم كعامل منظم مهم في عملية تحلل الدهون .



تدعى عملية تحلل الدهون بواسطة انزيمات **Lipase** بالـ (**Lipolysis**) .
 أما الأحماض الدهنية التي تحتوي على أكثر من عشر ذرات من الكربون فإنها تتأستر وتنتقل
 عن طريق اللمف والأحماض الدهنية التي تحتوي على أقل من عشر ذرات كربون فتكون بشكل
 أحماض طليقة غير مؤسترة. (**Free Fatty Acids (FFA)**) وتنتقل عن طريق الدم إلى الكبد.

امتصاص الدهون



شكل يوضح عملية امتصاص الدهون

مصير ووظائف الدهون Fate & function of lipid

1. يستخدم ثلاثي أسيل الكليسرول والأحماض الدهنية لصناعة البروتينات الدهنية (اللايبوبروتين) لبلازما الدم والأنسجة كالخلايا الدهنية التي تعتبر مصدرا للطاقة.
2. تهدم الدهون فتحول إلى أحماض شحمية حرة Free F.A. فتنقل بواسطة البومين الدم إلى أنسجة القلب والعضلات الهيكلية لغرض أكسبتها.
3. تتأكسد بعض الأحماض الدهنية الحرة مباشرة في الكبد بواسطة أكسدة بيتا لإنتاج أستيل - كو - اي Acetyl-CoA الذي يدخل المسارات التالية:
 - أ- يدخل في دورة كريبس لتوليد الطاقة.

ب- توليد الأجسام الكيتونية.

ج- يتحول إلى دهون وستيرويدات.

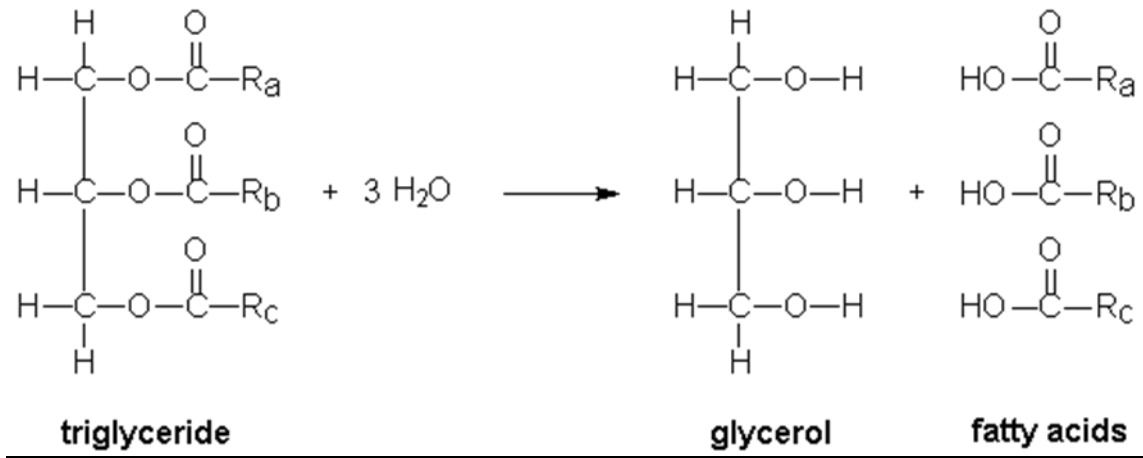
4. يعد الكوليسترول والدهون المفسفرة مكونات للأغشية الخلوية.

5. يعد الكوليسترول مادة أولية لتكون الهرمونات الستيرويدية مثل الهرمونات الجنسية.

المسارات التقويضية والبنائية 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

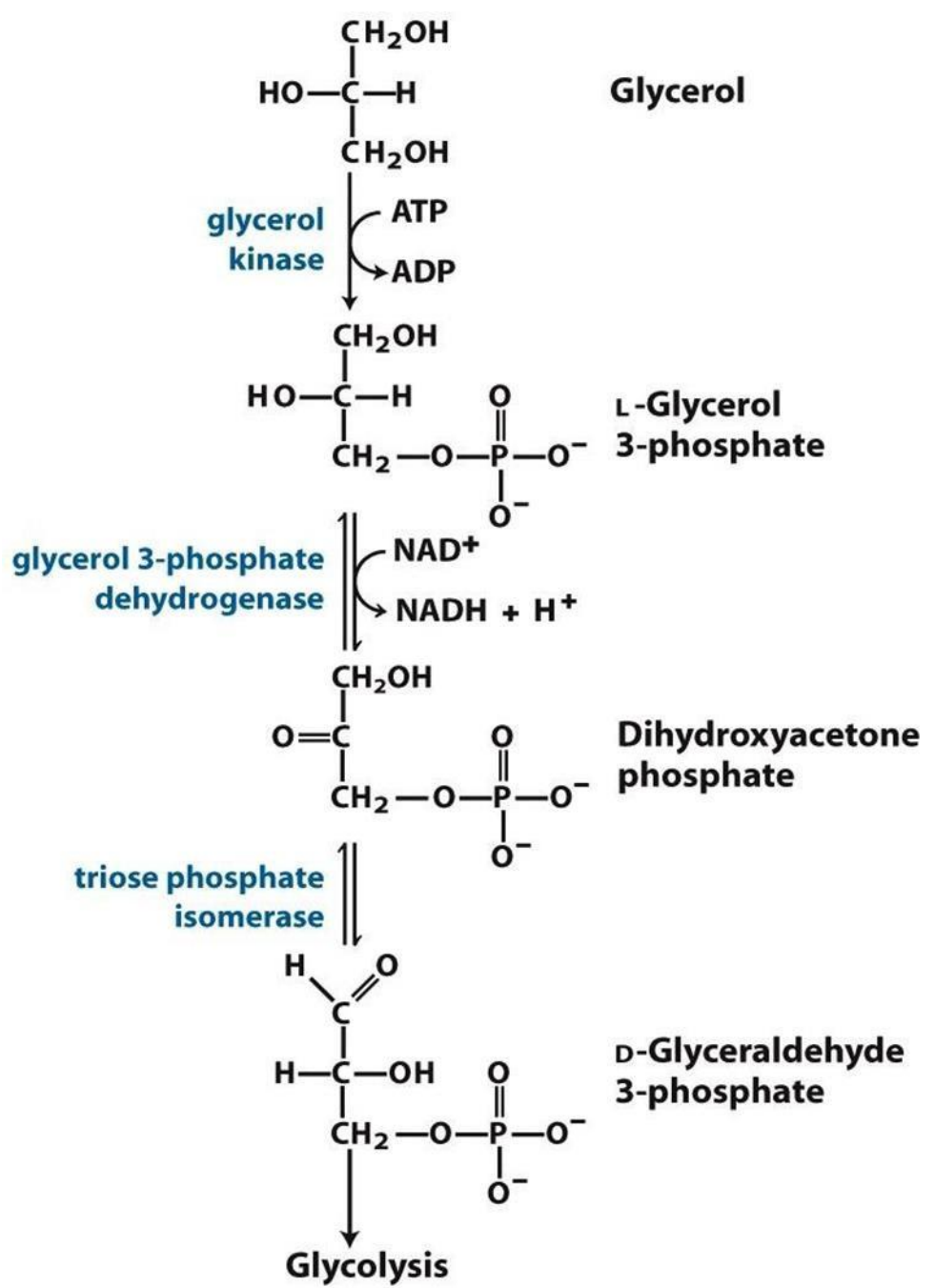
هدم الكليسيريد ثلاثي الكليسرول Catabolism of Triglyceride



ان الخطوة الاولى هي تحلل الدهن (ثلاثي الكليسيريد) بواسطة انزيم **اللايبيز** الى **الكليسرول** و**الحامض الشحمي** كما في المعادله السابقه.

مصير الكليسرول Fate of glycerol

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

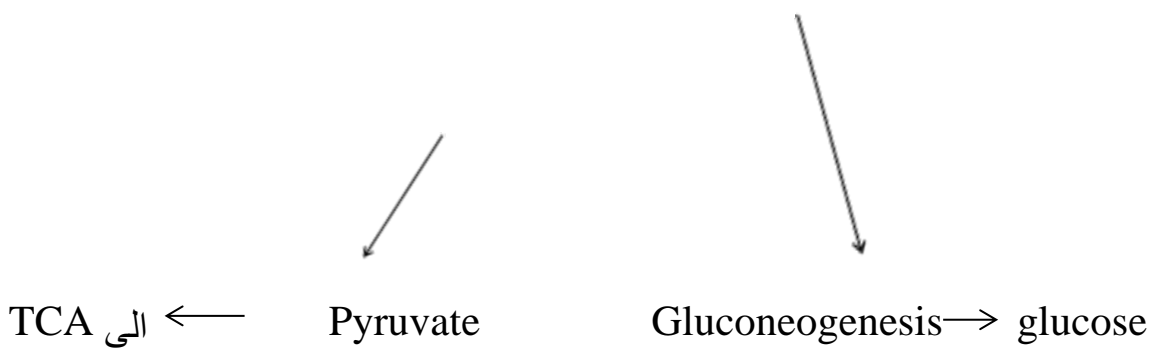


Glycerol

L-Glycerol 3-phosphate

Dihydroxyacetone phosphate

D-Glyceraldehyde 3-phosphate



يتحول DHAP إلى -3-Glyceraldehyde والذي كماده وسطية في كل من:

1. مسار الكلايكولسز حيث يتحول إلى البايروفيت ويدخل دور الكريبس.

2. مسار الكلوكونيوجنز 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 $\beta - oxidation$ وهو مسار

هدمي يتم فيه حذف وحدتين من الكربون . تتم اكسده بيتا للاحماض الدهنية داخل **حشوه**

المائتوكونديريا matrix اذ تحتوي على جميع الانزيمات ومساعدات الانزيمات اللازمة.

مصير الاحماض الشحمية Fate of Fatty Acids

(هدم الاحماض الشحمية)

يتم تقويض (هدم) الاحماض الدهنية عن طريق أكسدة بيتا وسميت بهذا الاسم نسبة إلى تأكسد

ذرة الكربون (β) في الحامض الدهني وتتم هذه العملية داخل المائتوكونديريا التي تحتوي على

انزيمات هذا المسار حيث يتم حذف وحدتين كربون من الحامض الدهني في كل مرة متحولة إلى

استيل - كو - أي Acetyl-CoA الذي يدخل دورة كريبس والفسفرة التأكسدية لإنتاج الطاقة.



الصيغة الكيميائية للحامض الشحمي

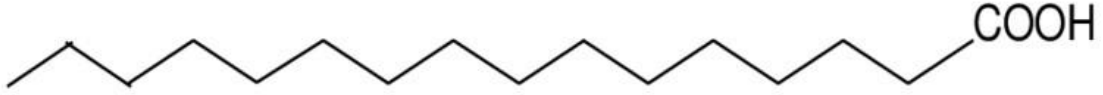
أمثلة على الاحماض الشحمية المشبعة المهمة:

حامض الستياريك (Stearic acid) عدد ذرات الكربون = 18

حامض البالميتك (Palmitic acid) عدد ذرات الكربون = 16

حامض الميريستيك (Myristic acid) عدد ذرات الكربون = 14

Palmitic acid

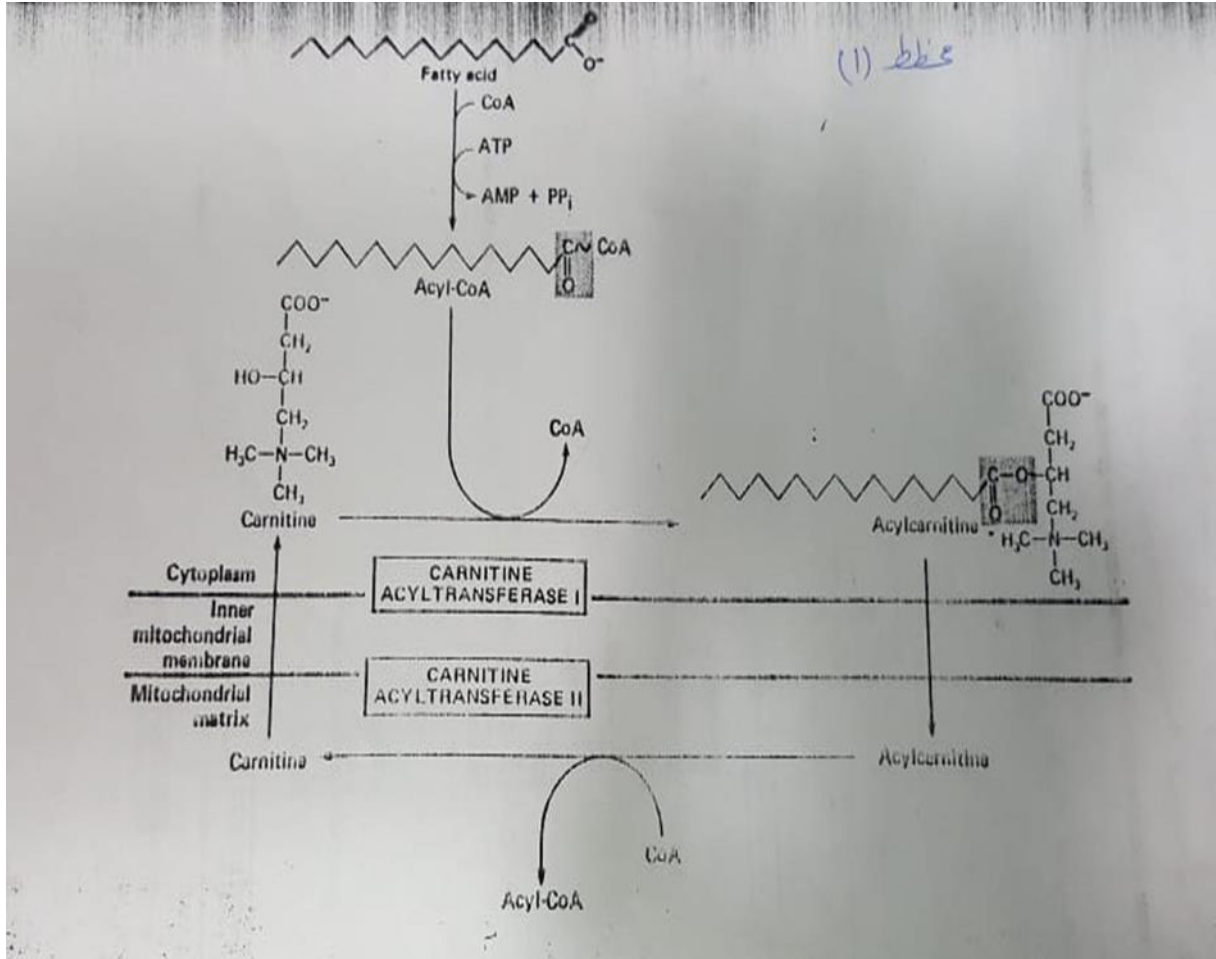


توجد الأحماض الدهنية في السايئوبلازم بشكلها الخام غير النشط لذا يجب تنشيطها قبل دخولها إلى حشوة المايئوكوندريا ويتم ذلك بثلاث مراحل تسمى مكوك الكارنتين **Carnitine shuttle** والمراحل الثلاث هي:

أ- الاسترة الانزيمية للحامض الدهني بواسطة CoA و ATP وانزيم **Thiokinase** وتتم العملية في السايئوبلازم لينتج **Acyl CoA** فمثلا الحامض **palmitic** فالمشتق منه يسمى **palmitoyl CoA**.

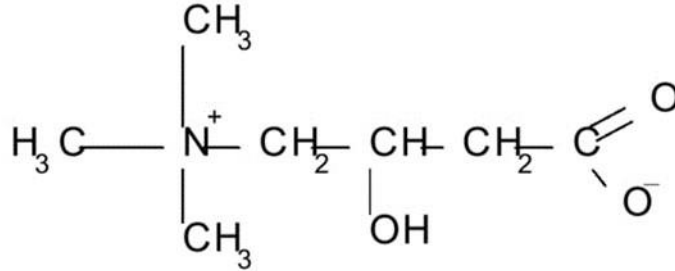
ب- يدخل الـ (**acyl-CoA**) إلى الغلاف الداخلي للمايئوكوندريا على شكل **acyl-carnitine** وذلك عن طريق انتقال مجموعة الاسيل الدهني من **Acyl-CoA** إلى الجزيئة الحاملة المسماة كارنتين **Carnitine** حيث تتحد معها بواسطة انزيم (**carnitine acyl transferase I**) مكونة **Acyl carnitine** الذي يعبر الغلاف الداخلي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

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



مخطط يوضح كيفية دخول الاحماض الدهنية إلى داخل المايكوكوندريا بواسطة مكوك الكارنتين

Carnitine



(أكسدة بيتا) هدم الأحماض الشحمية (β-oxidation)

يتم تقويض (هدم) الأحماض الدهنية عن طريق أكسدة بيتا وسميت بهذا الاسم نسبة إلى تأكسد ذرة الكربون (β) في الحامض الدهني وتتم هذه العملية داخل الماييتوكونديا التي تحتوي على انزيمات هذا المسار حيث يتم حذف وحدتين كربون 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

1. تحويل الحامض الشحمي إلى Acyl-CoA ودخوله إلى الماييتوكونديا .

2. أكسدة اسيل – كو أي oxidation of Acyl-CoA

وتتضمن إزالة ذرتي هيدروجين من كل من ذرتي α-β للـ Acyl-CoA التي يأخذها FAD

متحولا إلى FADH₂ الذي يدخل السلسلة التنفسية ليعطي (2ATP) وبذلك ينتج -

AcylCoA 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 الأصرة المزدوجة منتجا هيدروكسي اسيل – كو – أي

Hydroxy acyl-CoA ويحفز هذا التفاعل بواسطة انزيم **Enoyl-CoA-hydratase** .

4. اكسدة هيدروكسي اسيل كو

أي يتم اكسدة **3-Hydroxy acyl-CoA** بواسطة انزيم **3-Hydroxy acyl-CoA**

dehydrogenase وفي هذه الخطوة يتم إزالة ذرة هيدروجين من ذرة الكربون (β) والتي

يستقبلها NAD^+ متحولا إلى $NADH+H^+$ الذي يدخل السلسلة التنفسية لإنتاج (**3ATP**) ونتج

من هذه الخطوة المركب **3-keot acyl-CoA** .

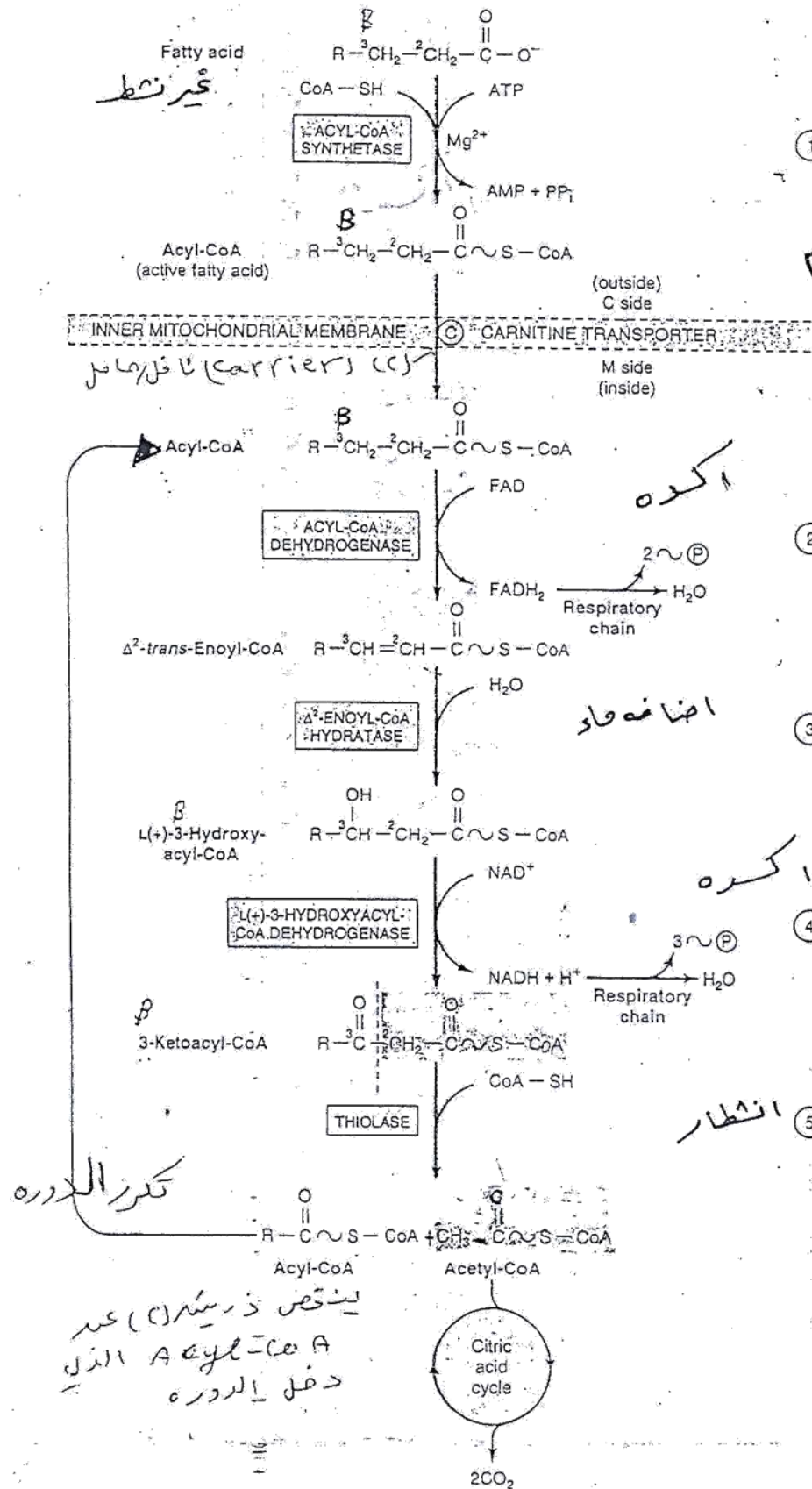
5. الانشطار الثايولي **Thiol cleavage**:-

ويحفز بواسطة انزيم **Thiolase** إذ ان المركب **3-keto-acyl-CoA** يعاني انفلاقا 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 حامض البالمتك

اسد **(16C) palmitic acid** .



1) (C) لا يتقبل

(M) حايثوكوندريا

أكسدة

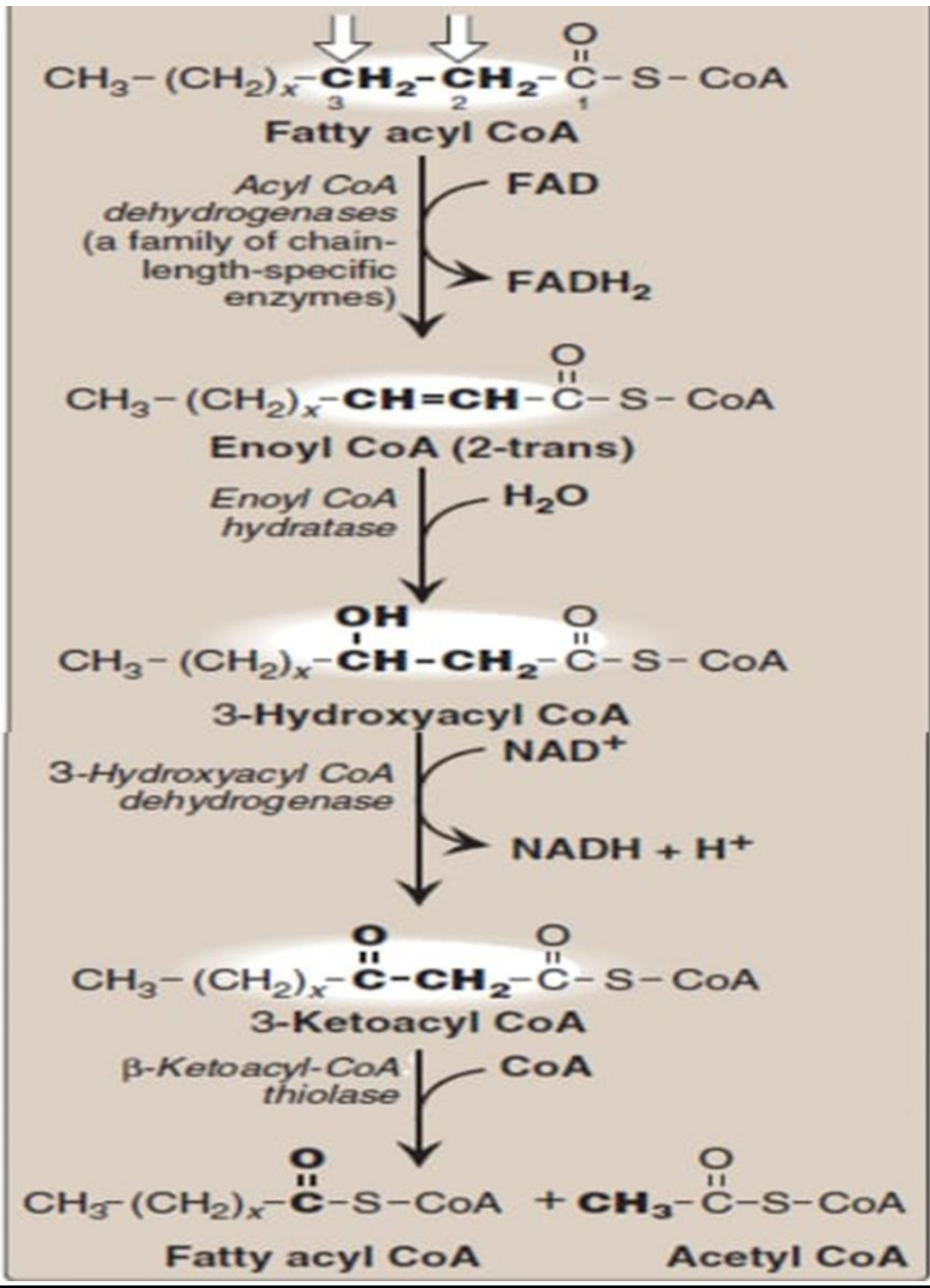
إضافة ماء

أكسدة

انقسام

تكرر الدورة

ينتقل ذر سيد (C) عند
 دخول Acyl-CoA الذي
 دخل الدورة



مخطط يوضح الدورة الواحدة من اكسده بيتا

حساب الطاقة الناتجة من أكسدة بيتا

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

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

(حيث n عدد ذرات الكربون للحامض الشحمي.

2. عدد الدورات المتكررة للأكسدة = $\frac{n}{2} - 1$ (تم طرح 1 من المعادلة لأن جزيئة الاستيت

الأخيرة لا تكرر نفسها بالأكسدة أي أن الأكسدة الأخيرة تنتج عن جزيئين من Acetyl-CoA (c-c- / c-c-).

3. في كل دورة أكسدة يتم الحصول على (5 جزيئات من ATP) مصدرها (FADH₂) الذي

يعطي (2ATP) و NADH+H⁺ الذي يعطي (3ATP) عند مرورهما بالسلسلة التنفسية

$$. 3 + 2 = 5 \text{ ATP}$$

مثال : أحسب عدد جزيئات ATP الناتجة من أكسدة حامض palmitic عدد ذرات الكربون له (16C) ؟

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

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

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

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

في كل دورة أكسدة تنتج (5ATP) **7 × 5 = 35 ATP**

$$\text{مجموع ATP} = 35 + 96 = 131 \text{ ATP}$$

تم استهلاك جزيئة ATP واحدة وذلك عند تنشيط الحامض الشحمي ودخوله من الساييتوبلازم إلى

الميتوكوندريا عن طريق مكوك الكارنتين

130 - 1 = 130 ATP الطاقة الناتجة

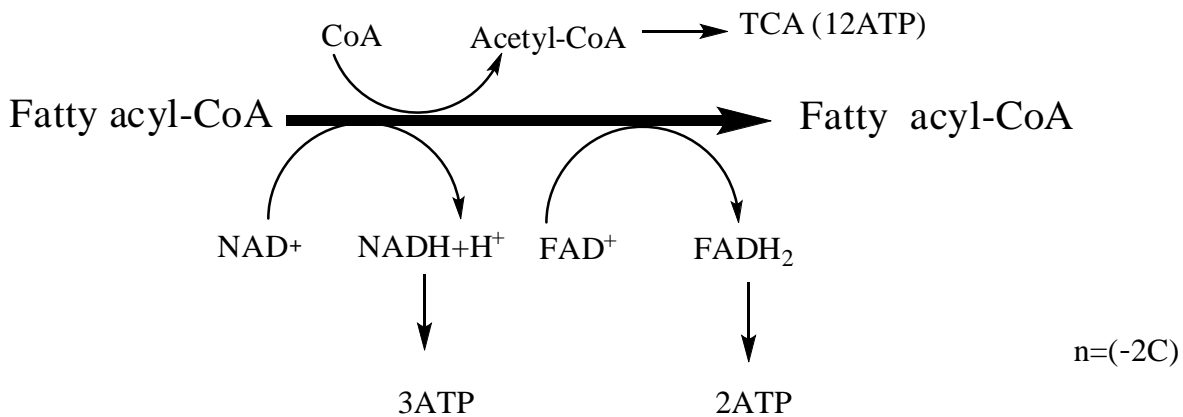
الطاقة الناتجة من الاكسدة الكاملة للحمض الشحمي للبالمتيك عن طريق اكسدة بيتا يطلق نفس

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 الكربون فيها زوجية .

يمكن تلخيص تفاعلات اكسدة بيتا للحوامض الشحمية كالاتي :



β_oxidation of unsaturated fatty acid

أكسدة بيتا للاحماض الشحمية غير المشبعة

:

ان اكسده بيتا تستمر كما في الحامض الشحمي المشبع الى ان نصل الى الاصره المزدوجه (الغير مشبعه

(تتشعب ب H₂O وبعدها تستمر الاكسده مثال 18C:Δ⁹

Oxidation of Mono-unsaturated Fatty Acids

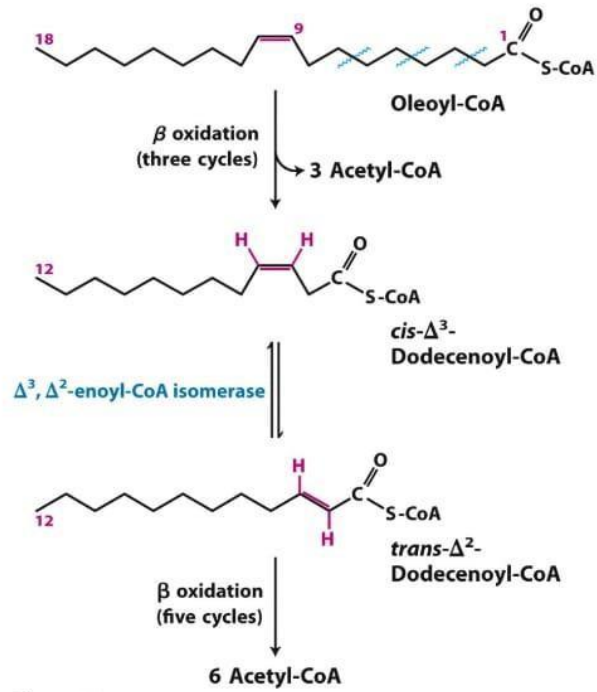


Figure 17-9
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

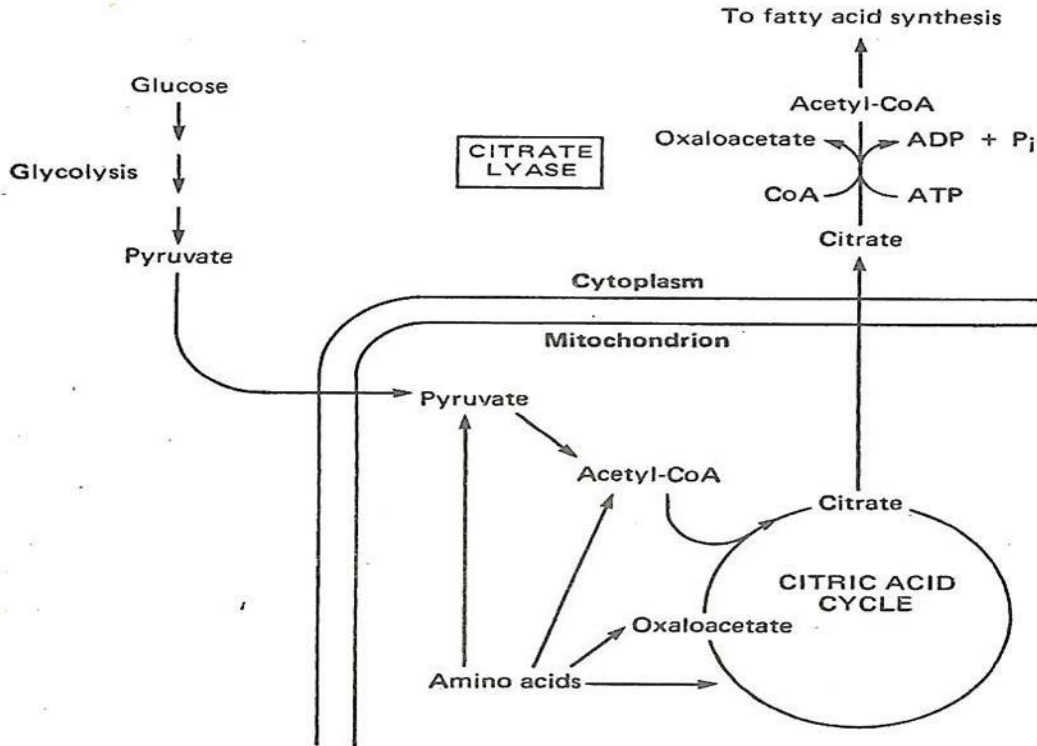
توخذ امثله

Linoleic acid ,Linolenic acid , Arachidonic acid

البناء الحيوي للاحماض

biosynthesis of fatty acids الدهنية

1- برغم أن الغذاء الحاوي على الدهون هو أحد مصادر الاحماض الدهنية للجسم إلا أن المصدر الرئيس للاحماض الدهنية هو **Acetyl CoA** المشتق من الكربوهيدرات , يعد الاسيتايل CoA المادة الأولية لبناء الاحماض الدهنية في السايكوسول (Cytosol) الجزء الرائق من السايكوبلازم (والمشتق بالاصل من اسيتايل CoA الموجود في المايكوكونديريا . إذ أن الاسيتايل CoA يتحد مع الاوكزالواستيت لتكوين الستريت الذي يعبر إلى السايكوبلازم وبعد ذلك يعاني انفلاقاً لينتج عنه اسيتايل CoA بواسطة انزيم **Citrate Layase** المعتمد على (ATP) الشكل الاتي .



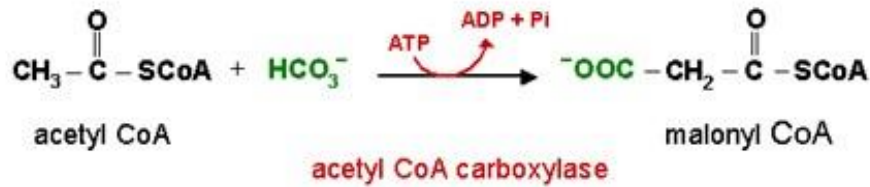
مواد الاساس التي تبني منا الاحماض الدهنية



خطوات بناء الحامض الدهني:

1- إن أول خطوة لبناء الحامض الدهني هو تكوين **مالونيل CoA** عن طريق كربلة

Carboxylation اسي تايل CoA بواسطة انزيم اسي تايل 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 أكسيد الكربون:



يعد المالونيل CoA **المصدر المباشر لـ 14 ذرة كربون** من مجموع 16 ذرة كربون لحامض
البالميتيك.

2- تتم الخطوات المتعاقبة لبناء الحامض الدهني من اسي تايل CoA ومالونيل CoA و

NADPH بتحفيز الانزيم المعقد **fatty acid synthetase** الذي يسمى المجمع الانزيمي

المعقد **multi enzyme complex** إن المناطق الفعالة للانزيم مرتبطة بطريقة حول

مادة بروتينية حاملة للاسيل مكونة من 77 وحدة من الاحماض الامينية مرتبطة مع

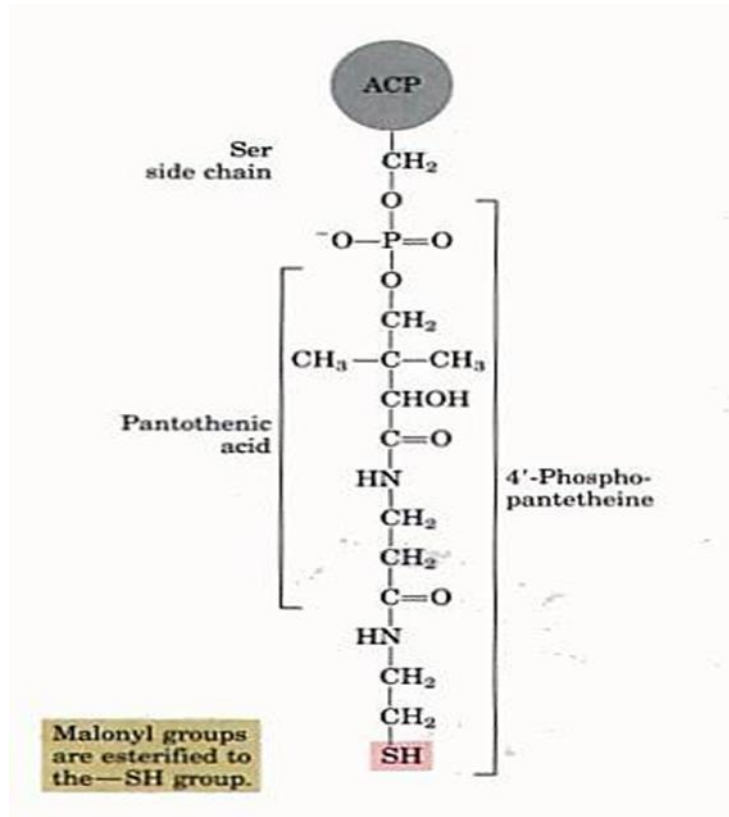
مجموعة **فوسفوبانتئين Phosphopantetheine** الحاوية على مجموعة **الثايول SH**

ويدعى **البروتين الحامل للاسيل (ACP) acyl carrier protein** والذي يمكن عده

مجموعة رابطة عملاقة (ترقيعية Prosthetic) بالنسبة للانزيم fatty acid

synthetase

كما في الشكل التالي .



3- إن ميكانيكية (آلية) بناء البالميت من انزيم fatty acid synthetase يمكن توضيحها

بالآتي:

يحتوي الانزيم على مجموعتين من الثايول (السلفهيدريل SH) احدهما هي مجموعة ثايول السستين الجانبية (Cys) والاخرى هي ثايول البانتثين العائده 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 المالنيل ل

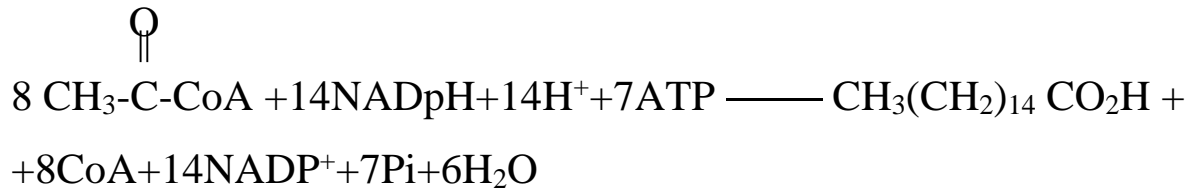
malonyl CoA مع **ثايول البانتثين** إن الانزيم المسؤول عن ارتباط الاسيتايل أو المالونيل بالثايول هو **Transacylase** .

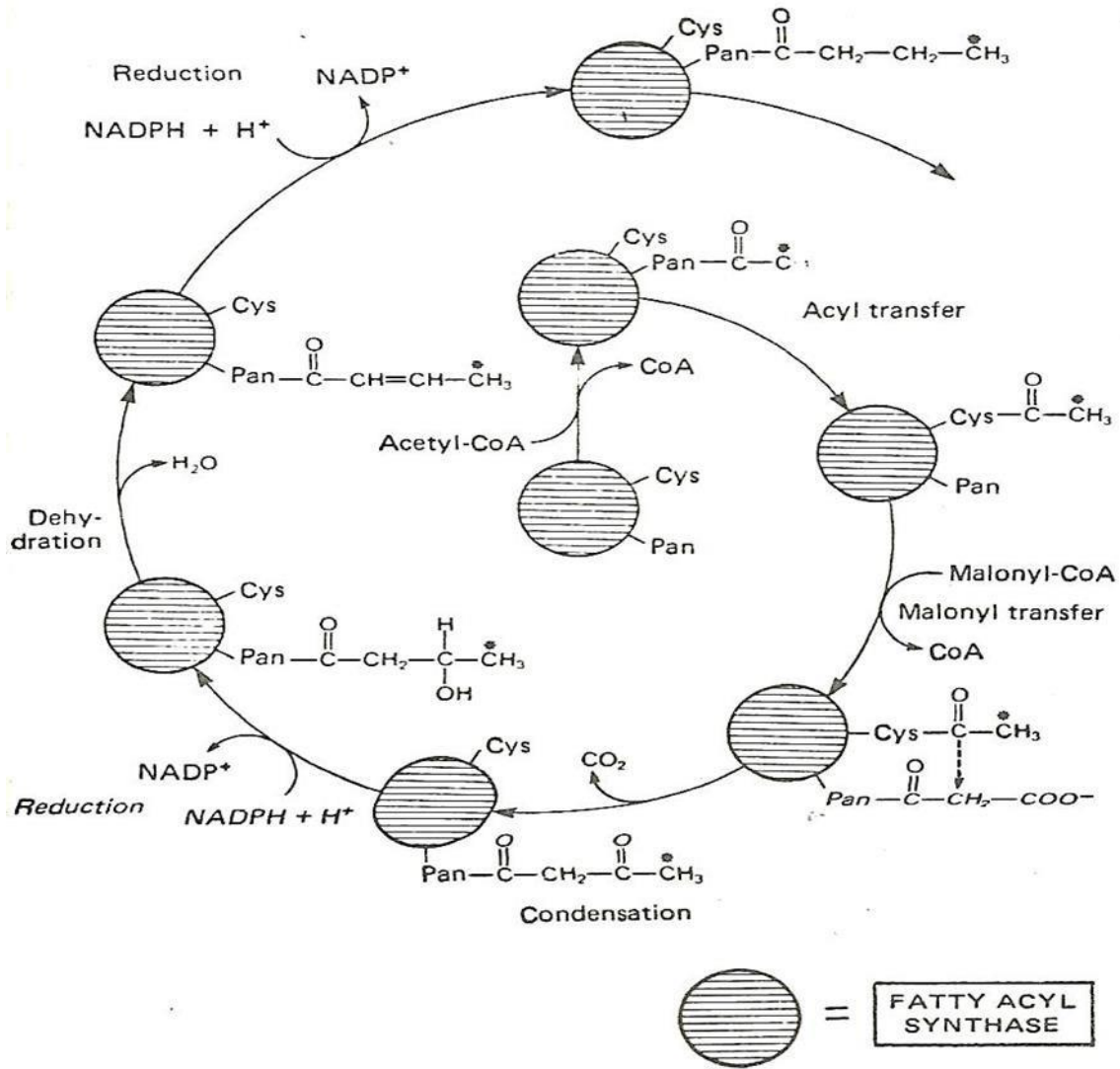
4- تحصل عملية **تكثيف Condensation** بواسطة انزيم التكثيف **Condensing enzyme** بين مجموعة المالونيل والاسيتايل مكوناً **الاسيتو اسيتايل acetoacetyl CoA** ومحوراً ثاني اوكسيد الكربون.

5- يعاني الاسيتواسيتايل **acetoacetyl ACP** اختزالاً مع **NADPH** ليكون المركب **3-hydroxy butyryl S-ACP** بتحفيز الانزيم بيتاكتيواسيل **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 الأخرى . وتتكوين البيوتريل يكون قد استكملت الدورة الأولى لتنمية الحامض الدهني البالميتيك وعددها سبع دورات يتم فيها دخول جزيئة واحدة من المالونيل **molonyl ACP** في كل دورة . وبعد اكمال سبع دورات فإن الناتج النهائي هو **palmitoyl ACP** ثم ينفصل حامض البالميتيك من **ACP** بواسطة انزيم محلل **Hydrolase** . إن المعادلة الاجمالية لتكوين الحامض الدهني هي :

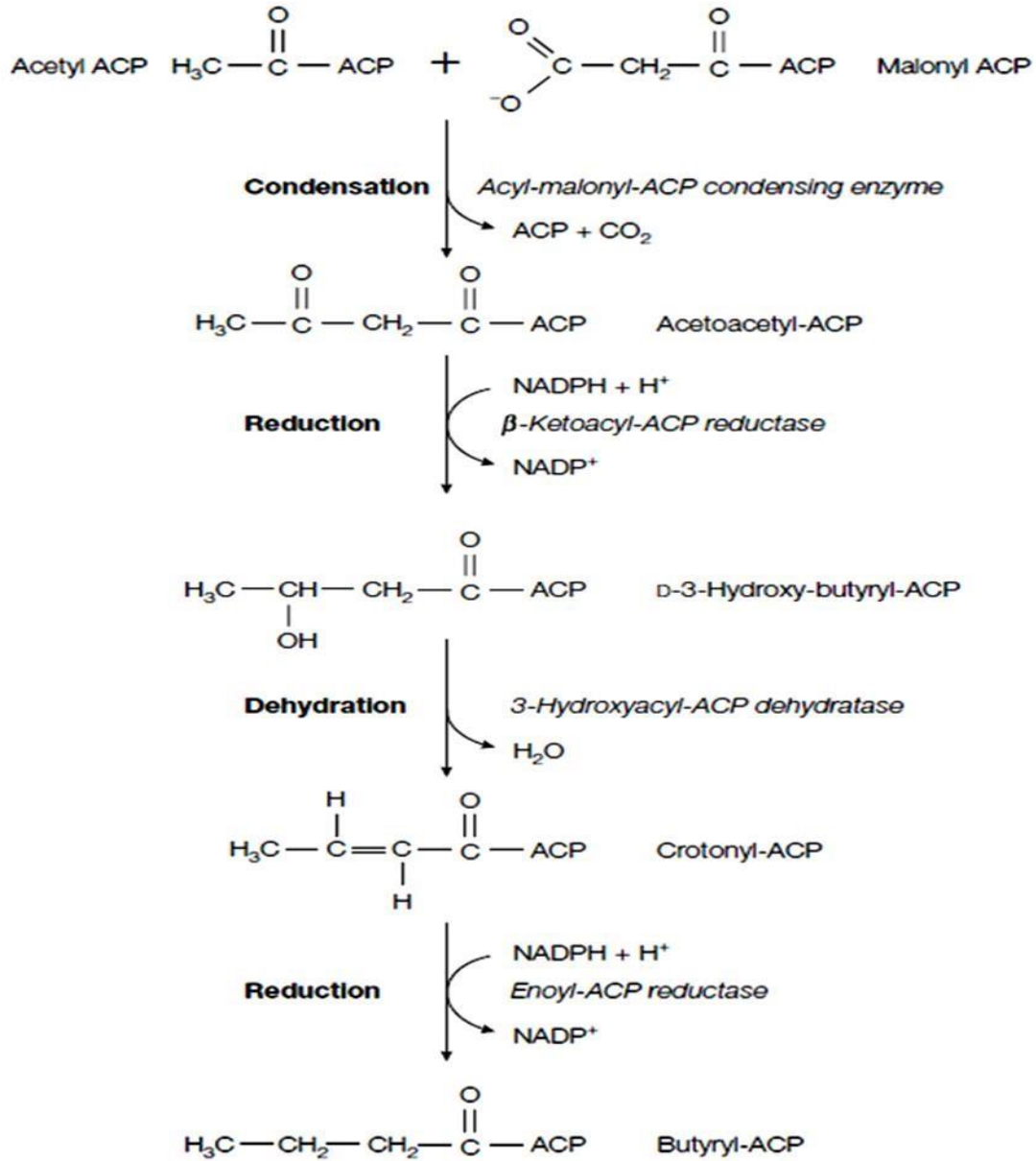




مخطط يوضح خطوات بناء الاحماض الشحمية

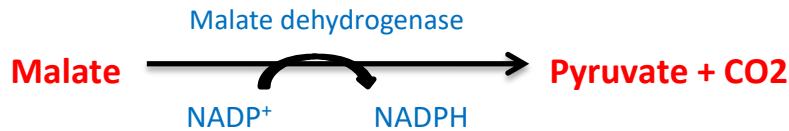
تسلسل تفاعلات بناء الاحماض الدهنية :

تتسلسل تفاعلات بناء الحامض الدهني والمحفزه من قبل انزيم *fatty acid synthetase* بالخطوات التاليه والتي تشمل التكتيف *Condensation* والاختزال *reduction* وإزالة الماء *dehydration* واختزال مرة أخرى *reduction* تنتج هذه المركبات الوسيطة في الدورة الأولى من البناء.



مخطط تسلسل تفاعلات بناء الحامض الدهني

عملية تخليق الدهون تحتاج الى القدره الاختزاليه **NADPH** وهذه تأتي من مسار البنتوز فوسفست **Pentose Phosphate Pathway (PPP)** وايضاً تأتي من مسار **تحويل الماليت الى بايروفيت** في الساييتوبلازم بحيث يحرر ال**NADPH** لان الانزيم اللازم لتحويل الماليت الى بايروفيت موجود في الساييتوبلازم :



لتخليق حامض البالمتيك الذي يحتوي على 16 ذره كاربون ذرتين تأتي من الاسيتايل CoA و14 ذره كاربون تأتي 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 الساييتوسول **Cytosol** في حين يتم تقوي الاحماض الدهنية داخل حشوة الماييتوكوندريا **mitochondrial matrix** .

2- تكون المركبات الوسطية الناتجة من **البناء** الحيوي للاحماض الدهنية مرتبطة مع **مجاميع**

الثايول للبروتين الحامل للاسيل ACP بوساطة أصرة تساهمية **Covalent bond** في حين

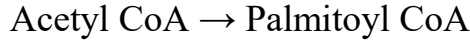
أن المركبات الوسطية الناتجة عن **تقويض** الاحماض الدهنية تكون مرتبطة مع **اسيتايل مرافق**

الانزيم Acetyl CoA .

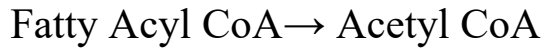
3- تكون الانزيمات المسؤولة عن **البناء الحيوي** للاحماض الدهنية بشكل **مجمع انزيمي معقد** multi enzyme complex يدعى **fatty acid synthetase** في حين أن انزيمات **التقويض تكون متفرقة** .

4- تستخدم **NADPH** مادة **مختزلة** في **البناء** 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 :



أما **معادلة الهدم** هي:



التركيب الحيوي للأجسام الكيتونية Biosynthesis of ketone bodies

في حالات الجوع حيث ينخفض مستوى السكر في الدم تحدث عملية تحلل الشحوم إلى احماض دهنية تمد الانسجة بالطاقة ونتيجة لهذا تتكون كميات كبيرة من **الأجسام الكيتونية** التي تتكون في حشوة المايكوكوندريا للكبد ، وتطلق من الكبد إلى الدم مولده مايسمى **الحالة الكيتونية (Ketosis)** ثم تنتقل عن طريق الدم إلى الأنسجة المحيطة بالدماغ والقلب والكلية والعضلات حيث تتأكسد بواسطة دورة الحامض الثلاثي الكربوكسيل لتجهيزها بالطاقة.

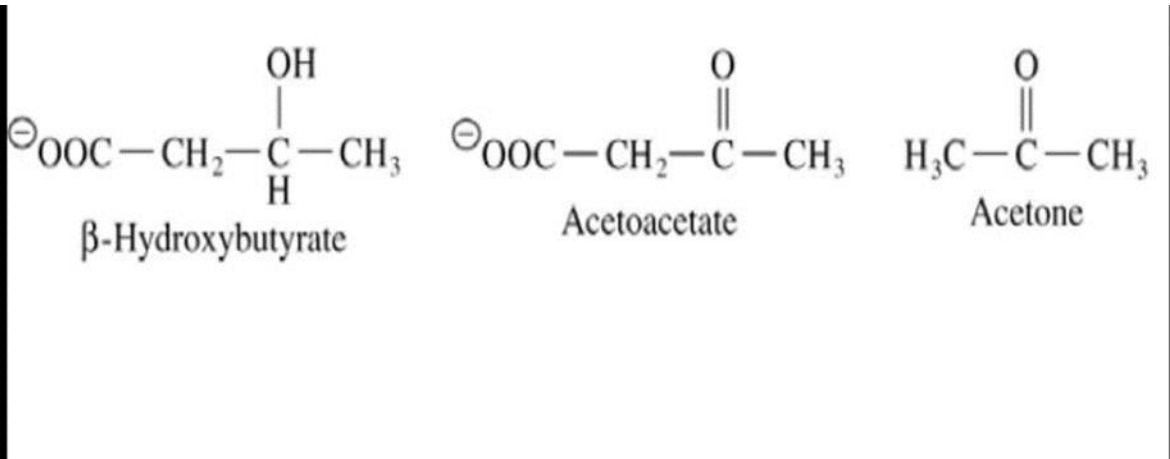
ويعتمد **مرضى السكر** على أجسام كيتون الناتجة من هدم F.A كمصدر للطاقة لأنه لايمكنهم استخدام الكلوكوز للطاقة ولهذا تتراكم أجسام كيتون بصورة مميزة في دمهم.

هناك ثلاثة أنواع من الأجسام الكيتونية وهي :

.1 Acetoacetate . أسيتواستيت

.2 B- hydroxyl butyrate . بيتا-هيدروكسي بيوتريت

.3 Acetone . أسيتون



تصل اجسام كيتون أعلى مستوياتها في الحالات التالية:

1. الجوع الشديد.
2. تناول كميات كبيرة من الدهون.

3. مرضى السكري.

4. أو إذا كانت كمية الكربوهيدرات قليلة.

خطوات تخليق الاجسام الكيتونية:

الخطوة الأولى : تتم بواسطة تكاثف جزيئتين من اسيتايل مساعد الأنزيم A الذي يحفز أنزيم

الثايوليز Thiolase لتكوين اسيتواسيتايل مساعد الأنزيم A acetoacetyl CoA .

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 اسيتواسيتيت واسيتايل مساعد الأنزيم A بتحفيز

الأنزيم Hydroxy methyl glutaryl CoA cleavage enzyme يختزل الاسيتواسيتيت

الناتج بواسطة انزيم 3- هيدروكسي بيوتريت دي هيدروجيز 3- hydroxy butyrate

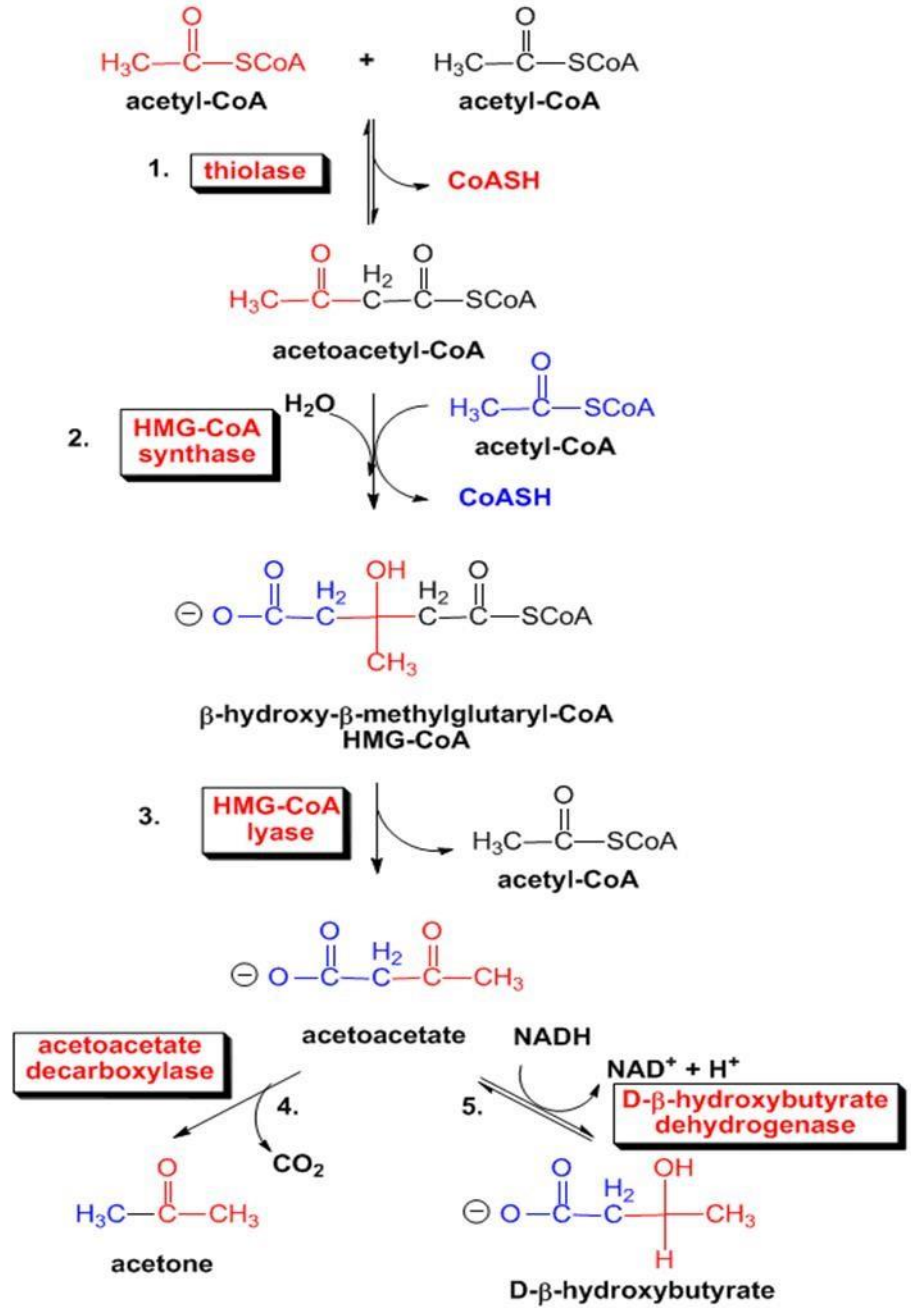
dehydrogenase و NADH إلى 3- هيدروكسي بيوتريت كما أن جزءاً من الاسيتواسيتيت يفقد

ثاني أكسيد الكربون Decarboxylation تلقائياً فيتحول إلى استيون .

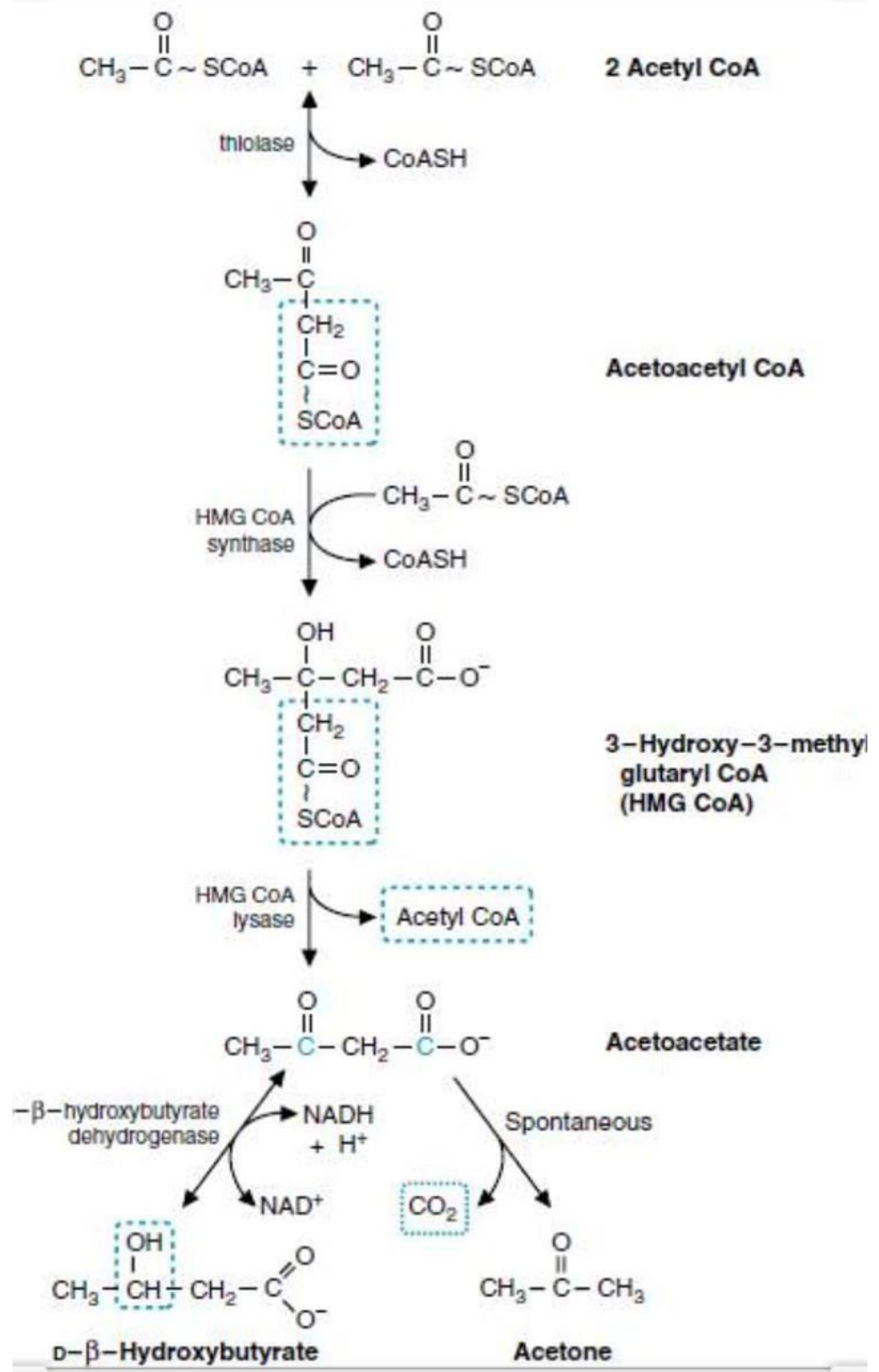
ويمكن تشخيص رائحة الاستيون عند الأفراد الذين لديهم نسبة عالية من الاستيواسيتيت في الدم.

🌀 يتكون الاسيتواسيتيت acetoacetate من الاستيايل مساعد الأنزيم A (Acetyl CoA)

بثلاث خطوات كما هي موضحة في الشكل التالي:



مخطط يوضح بناء الاجسام الكيتونية

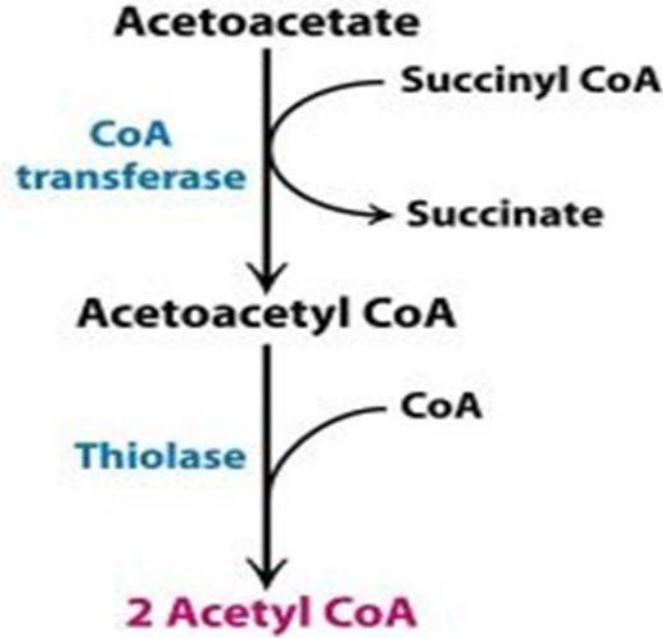


مخطط يوضح بناء الاجسام الكيتونية

فوائد أجسام كيتون :

كان الاعتقاد قبل سنوات أن الأجسام الكيتونية لها فوائد فسلجية قليلة الأهمية ، غير أن الدراسات الحديثة أثبتت أن **الاسيتواستيت و 3- هيدروكسي بيوتيريت** الناتجين عن 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 **acetoacetyl CoA A** بواسطة سكسانيل CoA وانزيم ترانزفريز **transferase** . يتم انفلاق اسيتواسيتايل CoA بواسطة انزيم ثايوليز **thiolase** الى **acetylCoA** يدخل دورة الحامض الثلاثي الكربوكسيل لتوليد الطاقة ويمثل الشكل التالي استخدام الاسيتواستيت كمصدر للطاقة:

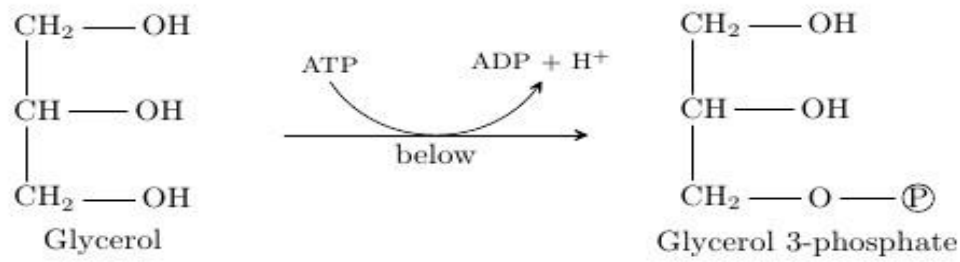


جزينة واحدة الاسيتواسيتيت من (Acetoacetate) تتحول الى جزينتين من الاستيل كوا (Acetyl Co A) كل جزينة تعطي عند دخولها دورة كريبس 12ATP وبما انها جزينتين تصبح الطاقة الناتجة من جزينة اسيتواسيتيت هي 24ATP .

التركيب الحيوي لثلاثي اسيل الكليسرول (الكليسراليد):

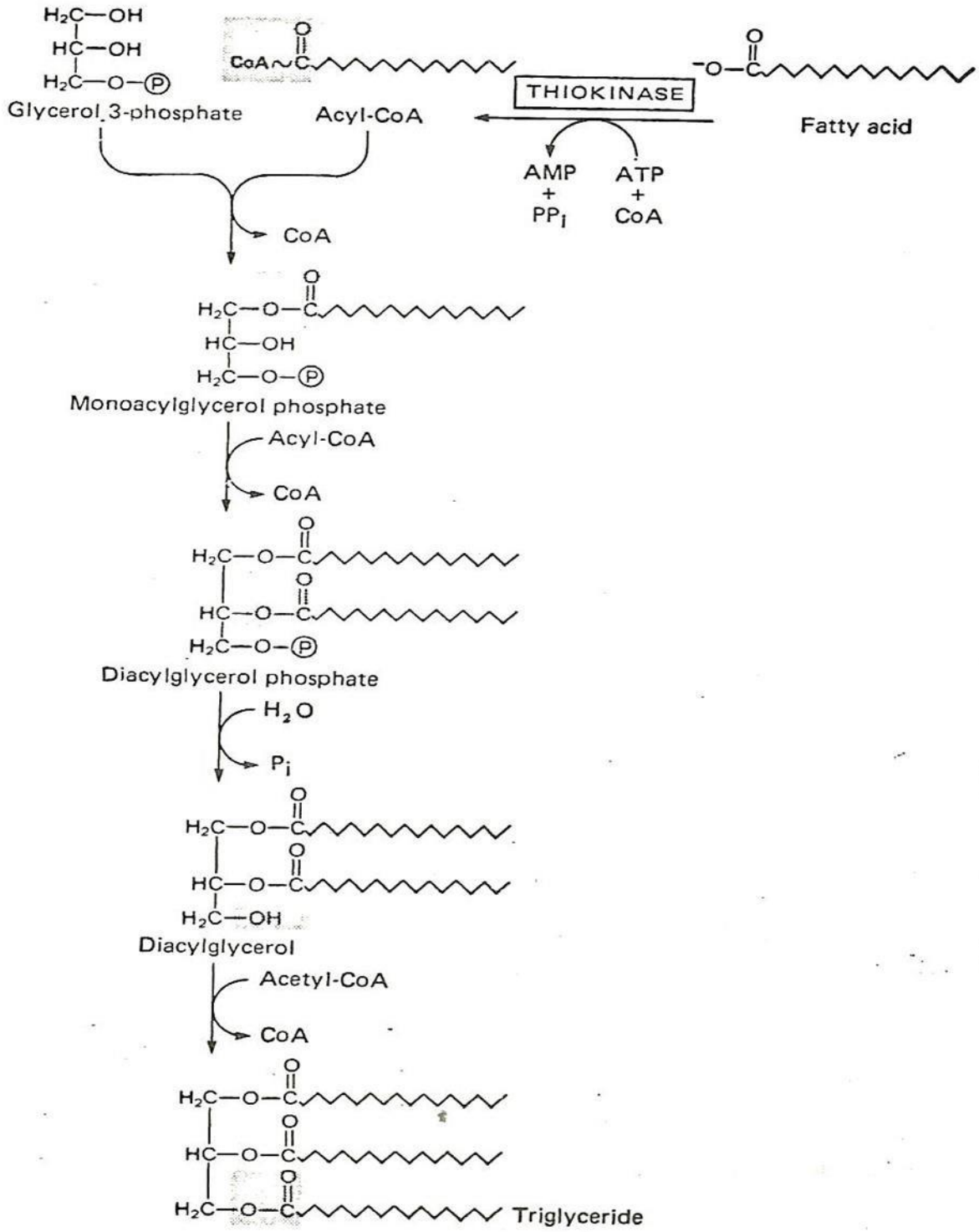
Biosynthesis of triacyl glycerol

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



والمصدر الثاني من اختزال ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفيت بواسطة NADH وكليسيرول فوسفيت ديهيدروجيناز **glycerol phosphate dehydrogenase** ويعد المصدر الثاني أكثر أهمية في معظم الانسجة , ويتم تنشيط الحامض الدهني بواسطة **ATP** و **CoA** وانزيم **ثايوكاينيز** لتحويله إلى أسيل مرافق الانزيم **Acyl CoA**

وترتبط مجموعتان من **Acyl CoA** بجزيئة كليسرول 3- فوسفيت لتكوين حامض فوسفاتيديك **phosphatidic acid** الذي يعد مولد أ Precursor لكل من ثلاثي اسيل الكليسرول والدهون المفسفرة **phospholipids** . إن خطوات تكوين الكليسراليد موضحة في المخطط التالي.

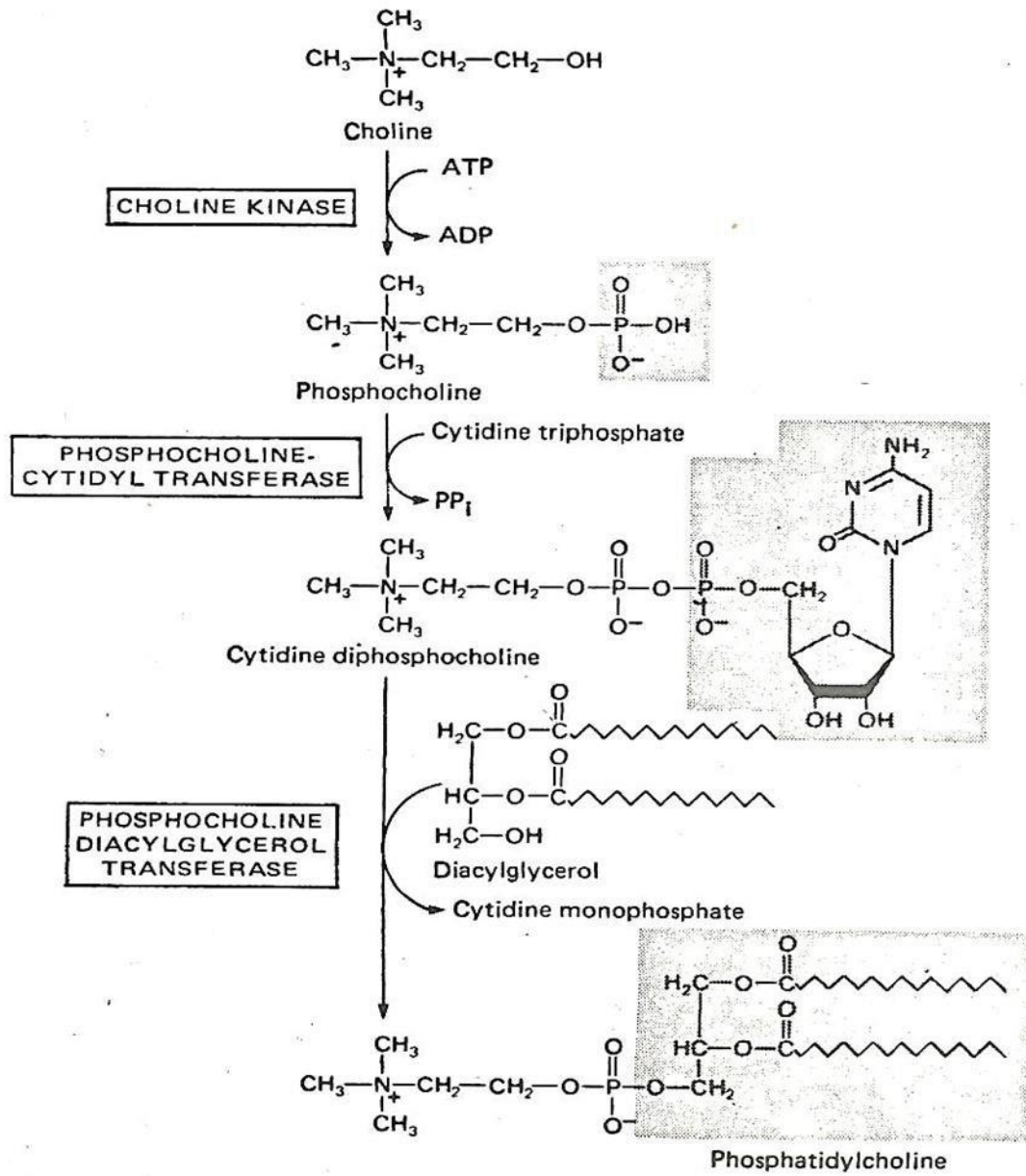


خطوات تكوين ثلاثي الكليسيريد

Biosynthesis of phospholipids المفسفرة للدهون الحيوى للتركيب

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 بالأغشية للشبكة الاندوبلازمية . إن جميع الانسجة في الجسم لها القابلية على تصنيع دهونها المفسفرة الخاصة بها عدا انسجة الدم والجلد , هناك **طريقتان** لبناء الكليسيريدات المفسفرة **phosphoglycerides** احدهما من حامض الفوسفاتيديك **phosphatidic** و الأخرى من ثنائي اسيل الكليسرول **diacyl glycerol** . وفي كلتا الطريقتين يشترك النيوكليوتيد ساتيدين الثلاثي الفوسفات **Cytidine triphosphate (CTP)** في عملية البناء:

- 1. بناء الكليسيريدات المفسفرة من ثنائي اسيل الكليسرول** : تتضمن هذه الطريقة تنشيط الجزء القطبي المراد ربطه بالكليسيريد المفسفر وذلك بفسفرته بوساطة ATP وانزيم الكاينيز Kinase . وفي هذه الحالة يكون الجزء القطبي أما الايثانول امين $HO-CH_2-CH_2-NH$ أو كولين $HO-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_3$ 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 فوسفاتيديل كولين **phosphatidyl choline** (ويسمى **ليستين lecithin**) ، كما موضح في الشكل) التالي (وعلى نفس الغرار يتم بناء فوسفاتيديل ايثانول امين وفوسفاتيديل انيوسيتول وفوسفاتيديل سيرين .



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

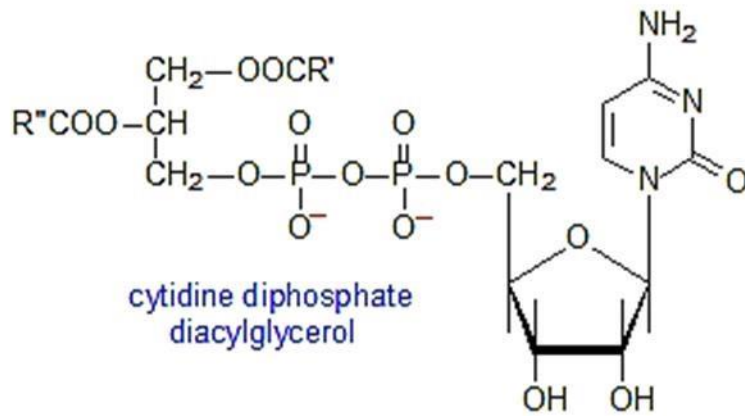
Diacylglycerol

2- بناء الكليسيريدات المفسفرة من حامض الفوسفاتيديك : يقوم CTP في هذا المسار البنائي

بنقل حامض الفوسفاتيديك إذ يتفاعل معه فيكون سايتدين ثنائي الفوسفيت ثنائي اسيل كليسرول

Cytidine diphosphate diacyl glycerol

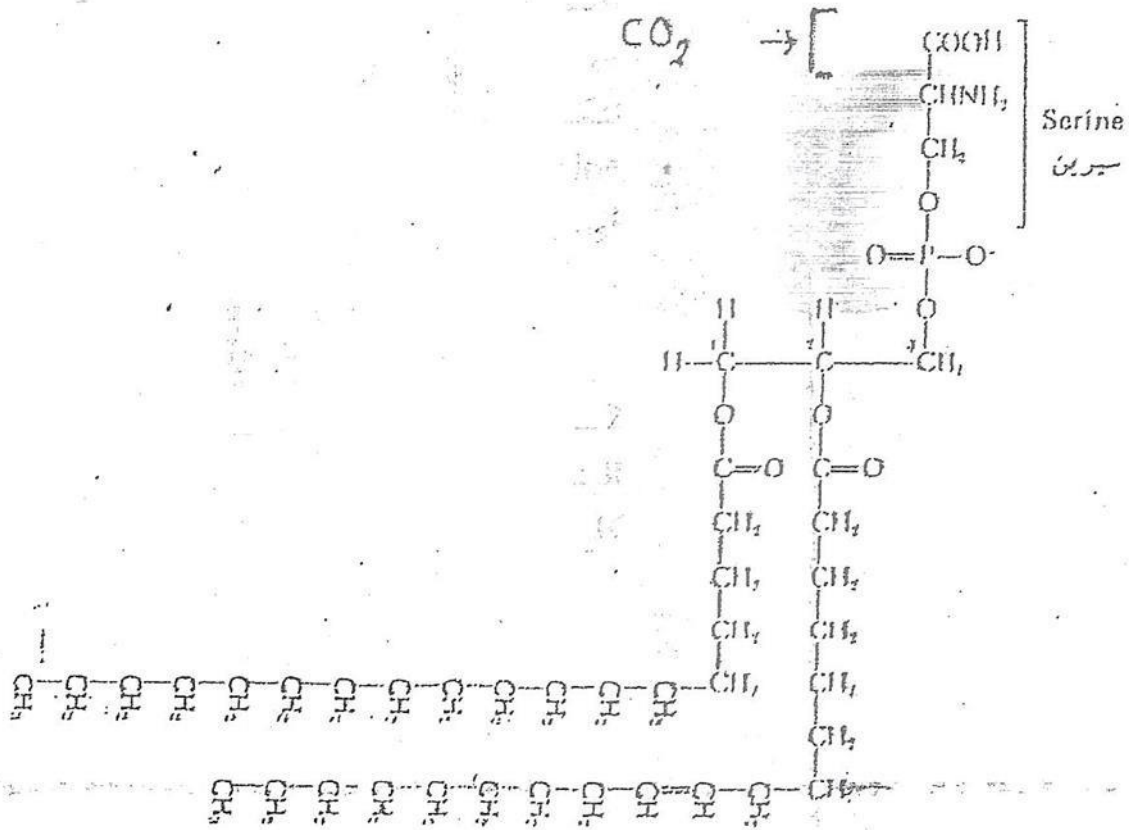
Phosphatidic acid + CTP → Cytidine diphosphate diacylglycerol + PPi



يتفاعل CDP ثنائي اسيل كليسرول بعد ذلك مع المجموعة القطبية ، ولتكن الحامض الاميني

سيرين Serine فينتج في هذه الحالة الكليسيريد المفسفر فوسفوتايديل سيرين مع CMP .

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



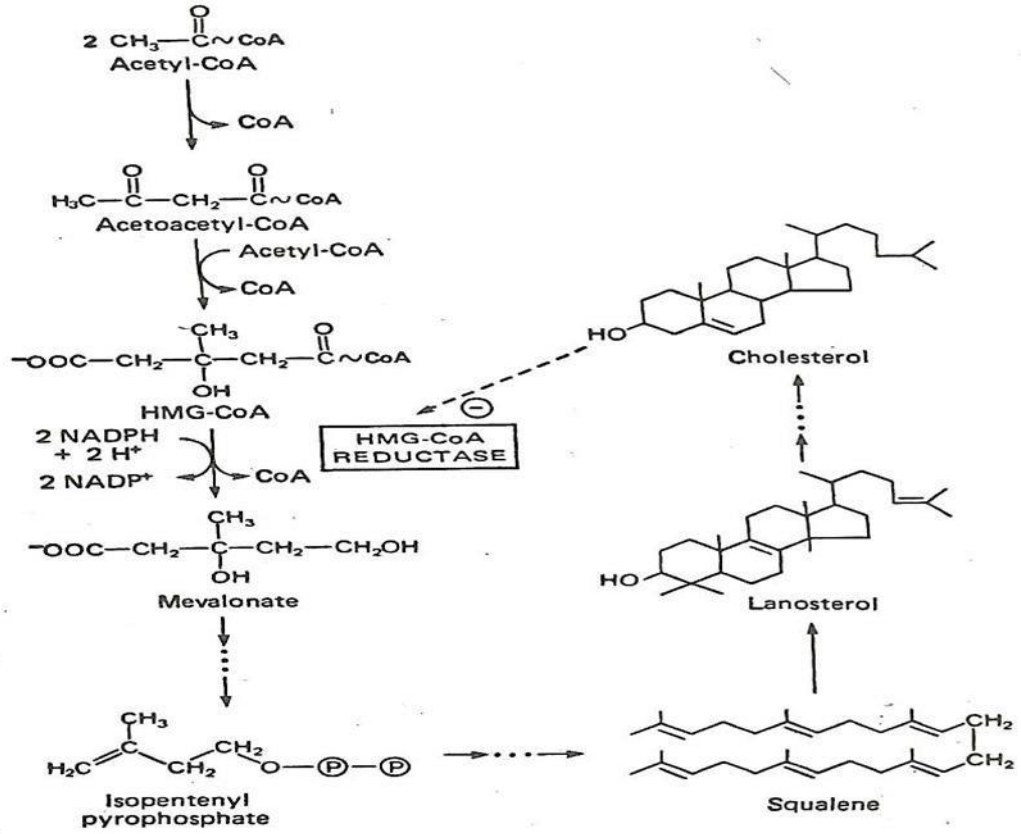
شكل يوضح فقدان جزيئة $2CO$ من وحدة السيرين التابعة للفوسفاتديل سيرين **phosphatidyl serine** والذي يؤدي الى تكوين فوسفاتديل ايثانول امين **phosphatidyl ethanolamine**

التركيب الحيوي للكولستيرول Biosynthesis of Cholesterol

يتم **التركيب الحيوي للكولستيرول في الساييتوبلازم** وأكثر الأعضاء التي يتم فيها تكوين الكولستيرول هو **الكبد**. إن المصدر الرئيس للبناء هو **جزيئة اسيتايل CoA** حيث تتكاتف **جزيئين** من الاستايل CoA لتكوين **اسيتواسيتايل CoA** ثم تكثيف **جزيئة** ثلاثة مع الأخير لتكوين **بيتا-هيدروكسيل-بيتا-مثيل كلوتاريل كو أ**

: β -hydroxy - β - methylglytaryl CoA واختصارا يكتب HMG-CoA

ويختزل HMG-CoA بفقدان CoA فيتكون حامض الميفالونيك mevalonic acid وهو المصدر المباشر لعدد من الايزوبرين Isoprene تتكثف بعد ذلك ست وحدات من الايزوبرين 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 الكولستيرول .



خطوات بناء الكولستيرول

