

استقلاب الشحوم Fat Metabolism

مقدمة:

- تحصل العضوية على الدسم من الغذاء وفي حال عدم وجود مصدر غذائي له فإنها تلجأ إلى اصطناعه وذلك بأحد طريقين إما في :
 - الأمعاء : انطلاقا من 2-مونو أسيل الغليسروول الذي حصلنا عليه إثر عمل الليباز البنكرياسية وهذه الآلية في حال توفر الغذاء ثم ينقل عبر الشيليمكرونات إلى اللمف ثم إلى أنحاء الجسم.
 - وفي حال عدم توفر الشحوم في الغذاء يمكن صنعها انطلاقا من ركائز موجودة وهذا يحدث في معظم النسج ولكن بشكل أساسي في الكبد والنسيج الشحمي وغدة الثدي والغدد الجنسية وندعو هذه العملية اصطناع الدسم Lipogenesis

- نقصد بعملية اصطناع الدسم عملية اصطناع ثلاثي أسيل الغليسروول TAG ولكي تتم هذه العملية نحن بحاجة إلى ٣ خطوات :

- اصطناع الحموض الدسمة Fatty Acids (FA)
- اصطناع الغليسروول
- اصطناع ثلاثي أسيل الغليسروول (TAG)

و تحدث عملية الاصطناع هذه بشكل أساسي في :

الكبد : بهدف تنظيم مستوى كوليسترول البدن

النسج الشحمي : لتخزينه كمصدر وفير للطاقة

الغدد الثديية : من أجل صنع الأحماض الدسمة الدالة بتركيب الحليب

الكلية : لتأمين المحفظة الشحمية و تأمين هدر كسلة الفيتامين D

الرئة : صنع مادة السورفاكتانت الضروري لإنساج رئة الجنين

الدماغ : لصنع غمد النخاعين والنواقل العصبية .

إذا في غياب المصدر القوطي تلجأ العضوية إلى اصطناع الشحوم من طلائع الاستحداث والتي تشمل السكارر أو الأحماض الأمينية المولدة للكيتون وتتم عملية الاصطناع هذه في السيتوزول ومن هنا معظم خلايا الجسم قادرة على اصطناع الدسم ولكن تتفاوت قدرتها لعدم احتوائها جميعاً على السيترات.

وبالتالي يمكننا تلخيص ما سبق بالقول :

- يدخل الدسم عبر الغذاء على شكل شحوم ثلاثية (TAG) وكوليسترون وفوسفوليبيدات و غلوكوليبيدات و سفنغوليبييد، فيتامينات منحلة بالدهن تخضع لأنزيمات الهضم: الأميلاز اللعابي بشكل ضئيل وأميلاز بنكرياسي بشكل أساسي وتمتص نواتج الهضم وتنقل بالدوران على شكل شيليميكرون تتجه نحو الكبد والنسج الأخرى لتخضع لعمليات استقلابية بنائية وهدمية.

• **مسار الهدم:**

- يشمل هدم TAG.

- الأكسدة بيتا.

- هدم الكوليسترون وتشكيل الجموض الصفراوية.

- تحلل الأجسام الكيتونية.

• **مسار البناء:**

- بناء الجموض الدسمة.

- بناء TAG.

- تشكيل الكوليستروл.

- بناء الأجسام الkitonية.

والهدف من هذا المسلك الحصول على أهم العناصر التي تدخل في بناء الأغشية الخلوية والهرمونات الستيروئيدية وتخزين الفائض من الكربوهيدرات وتشكيل الحليب عند الألم المرضع.

اصطناع الدسم

ويقصد بها اصطناع الشحوم الثلاثية، ولكن ما هي بنية TAG؟

تتألف من غليسروول (غول ثلاثي الكربون) يرتبط مع ثلاثة حموض دسماً بروابط استير كريوكسيلية وعادة TAG التي يستفيد منها الجسم ويصنعها تحوي على حمض دسم مشبع مرتبط بذرة الكربون الأولى للغليسروول وحمض دسم غير مشبع بالموقع الثاني أما ذرة الكربون الثالثة فقد ترتبط بحمض دسم مشبع أو غير مشبع.

ملاحظة: إن زيت الزيتون هو (ثري أولي ييك) أي شحوم ثلاثية تحوي على حمض دسم أولي ييك غير مشبع بالموقع الثلاثة وهو مفید جداً لجسم الإنسان ومقاوم للتصلب العصيدي.

- إن TAG يلعب دوراً مدخراً للطاقة بشكل رئيسي في الجسم.

- إن العضوية تحصل على TAG من القوت وتصنعت بنسبة 70-80% بينما نسبة الوارد الغذائي منه تبلغ ٢٠٪.

٣٪ من TAG موجود بالجسم.

- إن عملية الصنع تتم بسيتوزول الخلية.

أهم الخلايا التي تصنع TAG هي الخلايا الكبدية وقشر الكظر والمبيضين والغدد الثديية المهيّة للإرضاخ.
وبشكل أقل بالرئتين (لتشكيل السورفكانت) والكلية (لتشكيل ١، ٢٥ ثنائي هيدروكسي كالسيفيرون) والخلايا الدماغية (لتركيب النواقل العصبية والنخاعين).

اصطناع الحمض الدهم

• ما هي الحموض الدهمة؟

الحموض الدهم: هو حمض كربوكسيلي صيغته $R-COOH$.

- وتقسم هذه الحموض إلى:

١. حموض قصيرة عدد الذرات الكربون فيها من (٣ - ١٠) وتوجد بالحليب.

٢. حموض متوسطة (٩ - ١٤ - ١٦) الأقل من ١٢ يوجد بالحليب.

٣. حموض طويلة (١٤ - ٢٢ - ٢٤) منها حموض أساسية كاللينوكينيك (١٢، ١٨، ٢٤) [عدد ذرات

الكربون ١٨ وهو حمض غير مشبع بمكانين وحموض تدخل بالاستقلاب بشكل أساسى كالبالميتيك

٤. حموض طويلة جداً: فوق ٢٤-٢٦ [توجد بالدماغ].

- وكذلك تقسم الحموض الدهمة لحموض مشبعة وغير مشبعة.

- وحموض أساسية (مهمة بالنمو ونحصل عليها من الغذاء بينما يصنعها الجسم بكميات ضئيلة كاللينولينيك واللينولئيك) وحموض غير أساسية.

- العضوية لا تستطيع صناعة الحموض الدهمة (أوميغا٦)، (أوميغا٩)، (أوميغا٣) وهي الحموض غير المشبعة بالواقع التي تبعد عن النهاية أوميغا₃ بمقدار (٦، ٩) ذرات كربون إلا أن هذه الحموض مهمة بعمليات النمو ومقاومة التصلب العصيدي ومضادات الأكسدة وتشكيل البروستاغلاندينات.

- متى تتم عملية الصنع؟ في حالات الشبع وبتوافر الأنسولين حيث يصنع F.A ويخزن على شكل TAG بالنسج، ولكن بحالات الصيام ترتفع نسبة F.A بالبلازما حيث تذهب للتحلل في الأماكن التي تحتاج لطاقة.

- أين تتم عملية الصنع؟ بالسيتوزول وخصوصاً بالكبد والنسج الشحمي والغدد الثدية وبدرجة أقل بالكلية.

• ما هي الركيزة الازمة لصنع F.A؟ الأستيل CO-A.

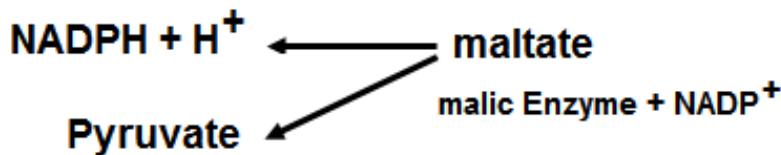
• ما هي المكافئات المرجعة لازمة لعملية الصنع؟ NADPH.

• ما هي سبل الحصول على NADPH؟

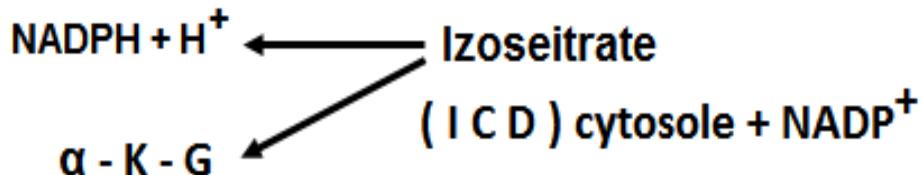
١. سبيل الـ بنتوز أحادي الفوسفات (بشكل أساسى).

٢. سبل إضافية تحدث بالمتقدرات وهمما سبيلان:

(a) المالتات الذي يتحول لبيروفات بفضل Malic Enzyme وبوجود NADP⁺ فنحصل على NADPH.



(b) من الإيزوستيرات حيث أن الفائض منه عندما تفوق كميته قدرة الخلية على أكسدته بحلقة كربليس وبوجود كمية من ATP يتربط إيزوستيرات دي هيدروجينازالمتقدري ويخرج الإيزوستيرات للسيتوزول ويتنشط إيزوستيرات دي هيدروجينازالسيتوزولي محولاً إيه لأنفاكتوغلوتارات ويعمل على إرجاع NADP⁺. فينتح .NADPH



ومن المفيد بأن نذكر بعض استخدامات الـ NADPH الأخرى:

- دورها في الحفاظ على الغلوتاتيون بشكله المرجع ليكون قادرًا على إزالة الجذور الحرة.

- دورها في جملة السيتوكروم P 450

----- ما هي مصادر الأستيل CO-A الذي يشكل ركيزة الصناع؟ -----

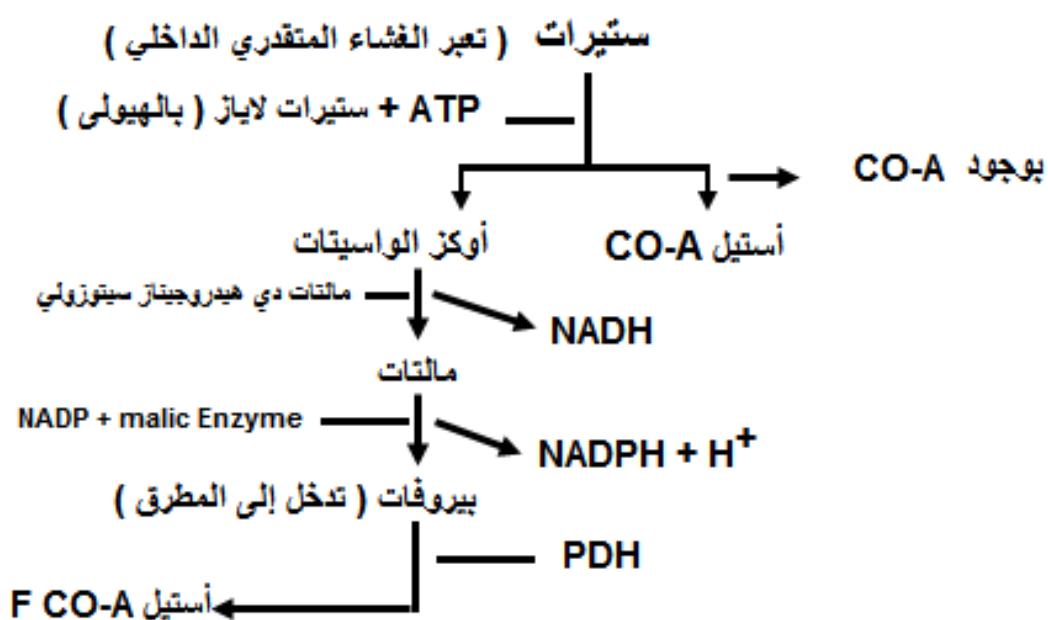
١. من تحلل الكربوهيدرات الزائدة عن حاجة الجسم حيث تعطي البروفات الذي يحول الأستيل CO-A بفضل PDH الذي يوجد بمطرق المتقدرات.

٢. من الحموض الأمينية.

٣. من عمليات تدرك لحموض دسمة أكسدة بيتا أيضاً بالمتقدرات.

• كيف يمكن للأستيل CO-A أن يعبر الغشاء المتقدري الداخلي؟

لا يستطيع الأستيل CO-A عبور هذا الغشاء إلا بعد أن يتخلّى عن جزء من CO-A ويتحول لأسيتات(جزء غير فعال من الأستيل CO-A) يخرج للهبيولي ويتفعّل بـ CO-A فنحصل من جديد على أستيل CO-A وتحدث هذه العملية بترافق الأستيل CO-A والسيترات بمطرق المتقدرات لأنهما يعبران عن حالة نفوذية وطاقية جيدة لذلك تلّجأ العضوية لخزن الفائض على شكل حموض دسمة ثم TAG وكذلك قد ينتقل الأسيتات بشكل غير مباشر عبر السيترات وفق التالي:



هذا الانتقال للسيترات يتم عبر مكوك السيترات وبواسطة أنزيم السيترات لياز المعتمدة على الـ ATP يتم شطر السيترات إلى أستيل CO-A و أوكزالواسيتات



---- هل من وظيفة أخرى ل أستيل CO-A في غير اصطناع الدسم ؟

بالتأكيد يستفاد منه في اصطناع الكوليسترول والأحماض الدهنية و فيتامين D3 والستيروئيدات وفي عملية تشكيل الأجسام الكيتونية وفي أسترة الأمينات العطرية واصطناع الأستيل كوليin بدءاً من الكوليin في النهاية قبل المشبك علماً أن الفائدة الرئيسية له هي اصطناع الأحماض الدسمة.

■ بعد أن عرفنا مصدر الريزوة (الأستيل CO-A) و التمامة الخمائرية (NADPH) الالزتين لاصطناع الحمض الدسم نقول إن التفاعل الأساسي هو ذلك المحفز بإنزيم الاستيل كاربوكسيلاز (ACC) وإن كل عملية بدء صنع حمض دسم تحتاج إلى جزيئة أساسية من استيل CO-A وكل ذرات الكربون التالية تأتي من المالونيل CO-A القادم من كربوكسية الاستيل CO-A بواسطة إنزيم ACC.

■ بعد أن أصبحت كل المواد الضرورية للاستخدام متوفرة نسأل السؤال التالي:

• ما هي الأنظمة ما تحت الخلية للازمة لعملية الصنع؟

٣. **السلبيوزول** (Cytosolic): الأصنفان المستحدثان (Denovo) حيث توحد الأنثربات اللازمه.
 ٤. **ميكروزومي** (Microsomal): للتطويل (elongation) فالعضوية تصطنع الـ **بالميتيك** حمض دسم مشبع يحوي ١٦ ذرة كربون، ولكن قد تحتاج للحموض الطويلة والطويلة جداً والتي تأتي من إطالة **بالميتيك**.
 ٥. **المتقدري** (Mitochondrial): للحصول على الاستيل CO-A كما مر منذ قليل.

جميع الخلايا التي تتوفر فيها هذه الأنظمة الثلاثة قادرة على صنع الدسم ، من ذلك نستنتج أن بعض الخلايا غير قادرة على صنع الدسم مثل الكريات الحمر والبيض والخلايا الدماغية لافتقارها المتقدرات أساساً.

• ما هي الأنزيمات الالزمه لعملية الصنع؟

١. الأستيل CO-A كربوكسيلاز (Acc).
٢. سانتاز E.A.

:Acc, Lac •

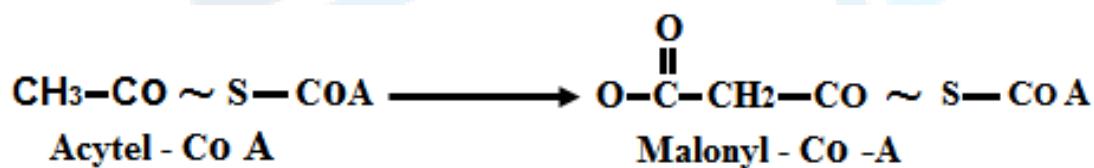
إن هذا الأنزيم أساسياً ومحدد لعملية الصنع وعمله كربكسلة (إضافة زمرة كربوكسيل) للأستيل CO-A لتشكيل المالونيل-A CO الذي يقدم الهياكت الكربونية لسلسلة الحمض الدسم.

إن عملية صنع F.A تتلخص بأنها تعتمد على ضم ذرات كربون وهذه الذرات تأتي من الأستيل A CO الذي يقدم الهياكت ولكن إما بشكل مباشر من جزئية الأستيل نفسها التي تقدم أول ذرتي كربون وبشكل غير مباشر عبر المالونيل-A CO.

• الهدف من تشكيل المaloniel:

إن زمرة الكربوكسيل التي توجد بالمالونيل- CO-A وغائية بالاستيل- CO-A لها قدرة على نزع زمر CO-A من المالونيل عندما تدخل بصنع F.A يحتاج فقط لزمرة CO-A واحدة بالنهاية لتفعيل الحمض الدسم الناتج البالطي.

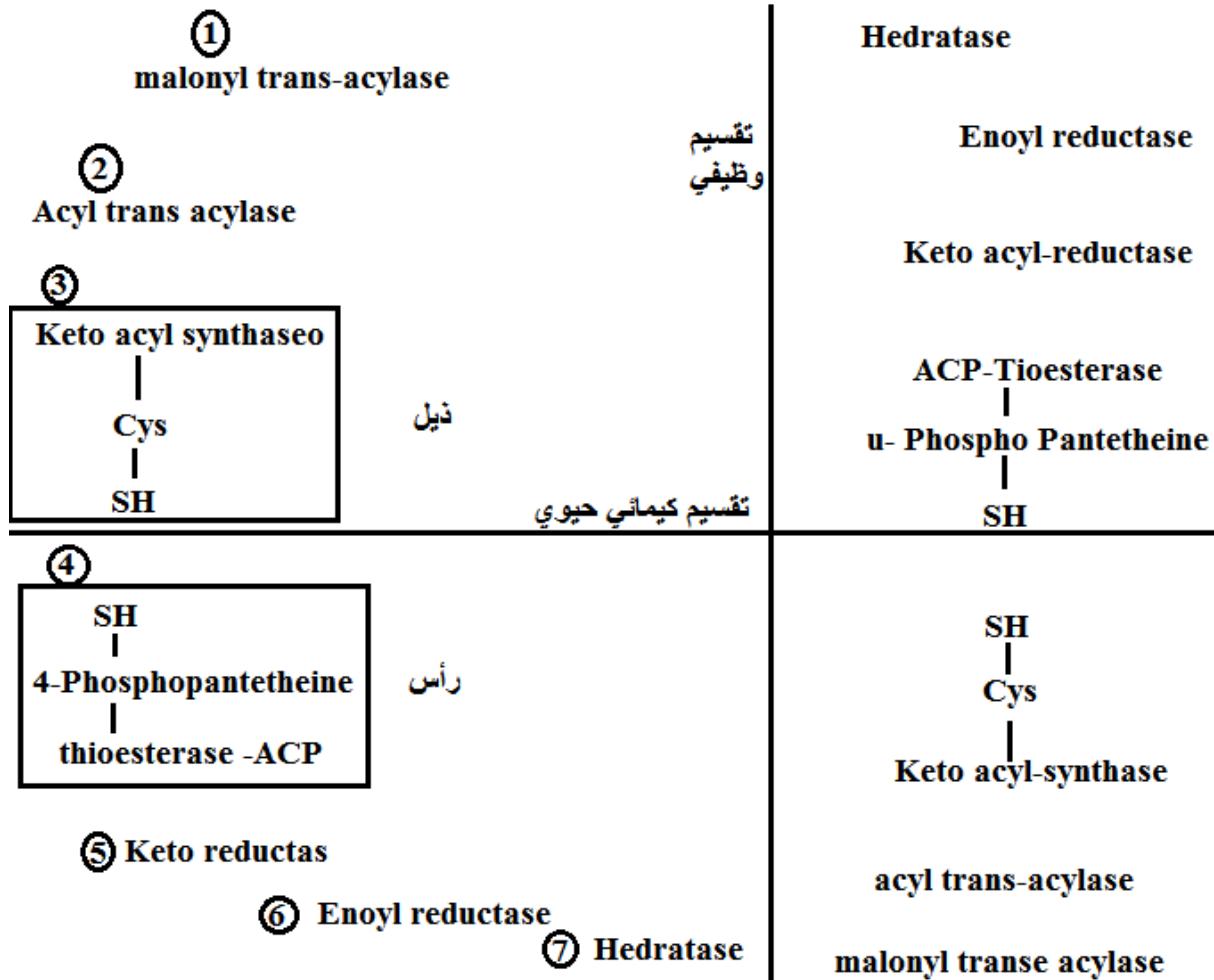
- المعادلة المعاشرة عن عمل Acc:



إن عمل Acc^+ يتطلب لجزئية ATP وتمائم خمائية وهي (HCO_3^- , Mn^{++} , Biotin) بعد أن تمت عملية الكربوكسليات يأتي دور أنزيم معقد هو أنزيم FA SYNTHASE أو صانع الدهون ويختصر عمله بـ (إضافة ذرتي كربون إلى الركيزة وهي زمرة الأسيل المفعول بالأساس بحيث أنه في كل خطوة تتم إضافة هاتين الذرتين)

• سانتا ز F.A عمل

إن F.A.S معقد أنزيمي مؤلف من تحت وحدتين (تقسيم كيميائي حيوي) في كل وحدة يوجد 7 مراكز أنزيمية وترتبط الوحدة الأولى مع الثانية برابط رأس - ذيل وتقسم وظيفياً لجزأين ولها الشكل التالي:



إن هذا المعقد يحوي زمرة زيراتي تيول (كبريت) طرفانيتان الأولى ترتبط مع إنزيم كيتو أستيل سانتاز عبر (Cys) وهي مسؤولة عن الارتباط بالأسيتات (الشكل غير المفعل من الأستيل CO-A) أما زمرة التيول الأخرى فهي ترتبط بواسطة 4- فوسفوبانثيتين مع Acp (البروتين الحامل للأستيل) وهو بدوره يرتبط بإنزيم تيوايسنتراز إن Acp يستلم الأستيل CO-A ومن ثم يسلمه لزمرة التيول المرتبطة ب CYS وكذلك Acp يستلم المالونيل ويحمله ليتكاثف مع الأسيتات في إنزيم كيتوأسييل سانتاز ويبقى Acp مرتبط مع ناتج التكاثف الذي يخضع لعمل باقي الإنزيمات في F.A سانتاز.

خلال عمل هذا المعقد يستهلك NADPH بموقعين هما موقع الإرجاع (كيتو أستيل ريدوكتازو إينوبل ريدوكتان).

أما التقسيم الوظيفي فهو :

بعض الأنزيمات تقوم بعمليات التكثيف

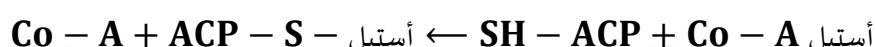
وبعضها يقوم بعملية الإرجاع

والبعض الآخر أنزيمات محررة أو مطلقة وهي الثيو استيراز

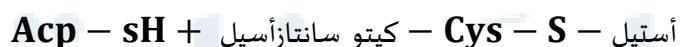
- نقول إن السبب الرئيسي لوجود البروتين الحامل للأستيل هو من أجل ربط الركازة (استيل CO-A) وكذلك مالونيل (CO-A) وهي نوع من المواد الدسمة مع الأنزيم الصانع فهذا البروتين الحامل له ذراعان واحد حامل للأستيل والثاني حامل للمالونيل .

• آلية العمل:

- إن الأستيل ترانس أسيلاز يتقبل الأستيل CO-A ويسلمه إلى ACP الذي يرتبط معه بواسطة زمرة التيول المطرافية حيث يكون:



في هذه الخطوة يخسر الأستيل زمرة CO-A ويتحول للأسيتات، وبعد ذلك تنتقل الأسيتات إلى CYS وترتبط معها بواسطة زمرة التيول ويبقى Acp مكانه مرتبطاً بزمرة التيولية .



- إن أنزيم كيتوأسيل سانتاز تلعب موضع حمل مؤقت للأسيتات قبل أن يرتبط بالمالونيل.

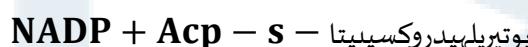
- إن المالونيل ترانس أسيلاز يتقبل المالونيل CO-A ويسلمه إلى Acp الشاغر بعد أن تخلى عن الأستيل CO-A . ويتشكل: مالونيل مرة CO-A.

- ينقل المالونيل Acp-s-ليتكاثف مع أستيل-s-أنزيم بوجود كيتوأسيل سانتاز و يتشكل:



في هذه الخطوة يتخلّى المalonيل عن زمرة الكربوكسيل التي أضيف للأستيل CO-A لانتاجية وتحرج هذه الزمرة على شكل CO_2 .

- يخضع بعد ذلك الأستيو أستيل Acp-s لعمل بيتا كيتو أستيل ريدوكتاز بوجود NADPH وهذا الأنزيم موجود مراافقه يحول زمرة الكيتون إلى كحول:



- ينزع جزيء ماء من الناتج بوجود أنزيم الهيدراتاز:



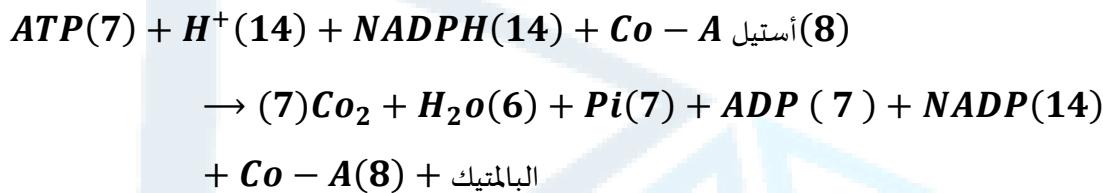
- يرجع الناتج بوجود NADPH بواسطة أنزيم إينوييل ريدوكتاز وفق ما يلي:



إن بوتييريل-ACP يتخلّى عن ACP وزمرةها التيولية ليعود Acp إلى تقبل المalonil CO جديداً أما البوتييريل فيرتبط بالسيستين بزمرة التيولية وبذلك يلعب السيستين حامل مؤقت للأستيل الناتج و المؤلف من أربع ذرات كربون .

إن Acp يتقبل المalonil CO وينقل معه ليتكاثف مع البوتييريل بنفس الخطوات السابقة - إن العضوية تصنع بشكل أساسى البالمتيك المؤلف من 16 ذرة كربون ، اثنان منهم من الأستيل CO-A والباقي من المalonil CO ، حيث كل دورة عبر F.A سانتاز يضيف ذرتى كربون أي يحتاج لسبع دورات لإضافة 14 ذرة كربون لذرتي الكربون من الأستيل بالنهاية ينتج البالمتيك المرتبط ب ACP وهنا يخضع لعمل التيوايستيراز الذي يشطر الرابطة بين الحمض الدسم المتشكل و ACP أي يفصل البالمتيك عن المعد F.A سانتاز ويحتاج التيوايستيراز لعمله لجزئته ماء .

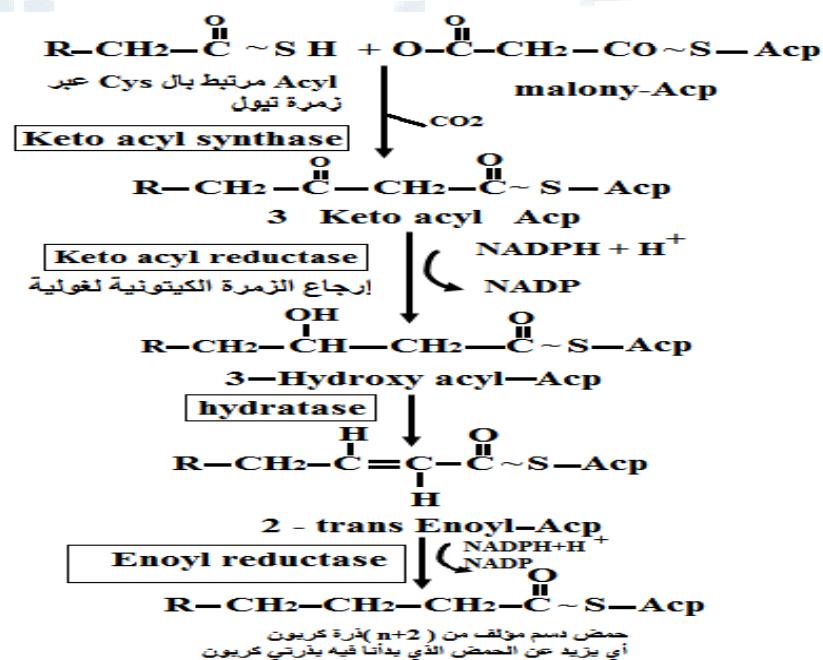
في النهاية بكل دورة تحتاج لـ 2NADPH وجزئية ATP لتشكيل المالونيل CO-Ac ويخرج من كل دورة H_2O و CO_2 و CO-A و NADP . إضافة لـ CO-A الممزوجة من الأستيل CO-A وبالحصول عبر المعادلة التالية عن مستهلكات ونواتج عملية صنع الحمض الدسم الدهني:



• يوجد أربع مراكز مسؤولة عن التفاعلات الأنزيمية بمقدار سانتاز:

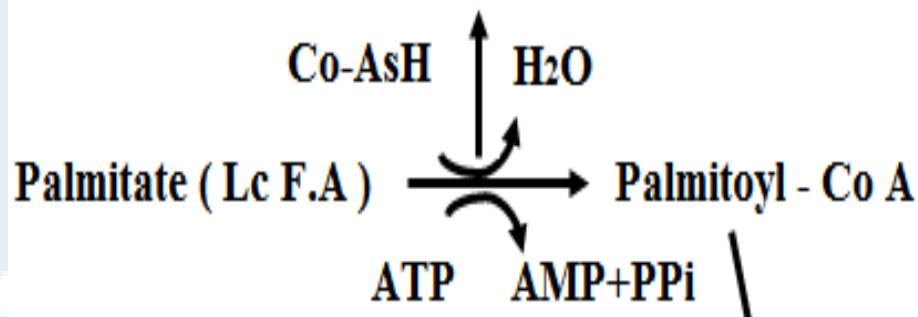
١. كيتو أسيل سانتاز.
٢. كيتو أسيل ريدوكسانتاز.
٣. إينول ريدوكسانتاز.
٤. هيدراتاز.

التفاعلات التفصيلية لهذه المراكز اعتباراً من حمض دسم مؤلف من (n) ذرة كربون:



إن الناتج النهائي لاصطناع الحموض الدسمة بالسيتوكروزول بواسطة F.A سانتاز هو حمض الـ بالماتيك (غير المفعول) وقد يستخدم هذا الحمض لاصطناع حموض دسمة أخرى أطول أو متزوعة الإشباع بالنظام (الميكروزومي) ولكن يجب أولاً تفعيل البالماتيك بإضافة زمرة CO-A وفق مايلي :

F.A cyl - CoA synthase (thiokinase)



(desaturase) (تنزع إشباع)

Microsomal

C (18,24)
(7 Lc F.A)
تطويل (elongation)

يشطر Palmitoyl-CoA بفضل تيوكلاز (تيوكلياز) لـ بالماتيك حر و زمرة Co-A

إن الـ بالماتيك يسير بالدوران المرتبط بالألبومين، ويستخدم إما للتخزين على شكل TAG أو يدخل النظام الميكروزومي لتطويله أو نزع إشباعه أو يدخل للمتفرقات ويُخضع لعملية الأكسدة بيتا [بعد تفعيله بالسيتوكروزول].

تنذير: العضوية لا تشكل أحماض أوميغا-٦ ، أوميغا-٣ ، لذلك نحصل عليها من الغذاء كزيت السمك الذي يحتوي على الينولينيك والينوليئيك .

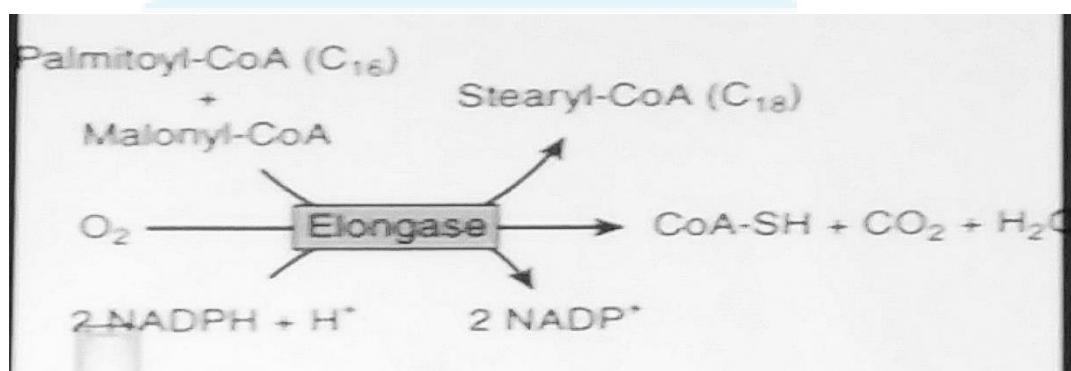
ملاحظات:

- ترتيب تفاعلات الأصطناع هو بالشكل : تكثيف - ارجاع نزع ماء - ارجاع وقد اطلق على هذا

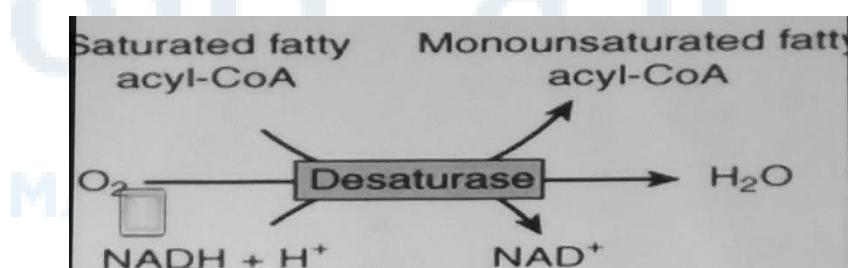
الحلزون اسم حلزون لينن

- لصنع البالميئك CO-A اعتباراً من الأسيل CO-A تستهلك 8ATP .
- أما لصنع البالمتييك اعتباراً من الأستيل CO-A تستهلك 7ATP .
- أما لصنع البالمتييك اعتباراً من الأستيل CO-A و ٧ مالونيل CO-A لا يلزمها ATP .
- أما لصنع البالمتييك اعتباراً من الأستيل CO-A و ٧ مالونيل CO-A تحتاج 1ATP .
- الصيغة الكيميائية للبالمتييك $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CooH}$

تفاعل التطويل :



تفاعل نزع الإشباع :



نذكر من الأمثلة على الأحماض الدسمة غير المشبعة الـإيكوسانويديات التي تحتوي على ٢٠ ذرة كربون

ومن أهمها:

حمض إيكوساپنتاءونيك (Eicosapentaenoic Acid (EPA)) وهو حمض دسم غير مشبع w-3 مع ٥ روابط مضاعفة

حمض الـأراشيدونيك (AA) وهو حمض دسم غير مشبع w-6 مع ٤ روابط مضاعفة

Dihomo-gamma-linolenic acid (DGLA) وهو من نوع w-6 مع ٣ روابط مضاعفة

نقول إن حمض الـأراشيدونيك هو الطليعة الرئيسية لاستحداث الإيكوسانويديات بأنواعها :

البروستاغلاندينات والبروستاسيكلينات والترومبيوكسانات بوجود صانع البروستاغلاندينات

أما اللوكوتريينات فتحتفز عملية اصطناعها عبر الليبواكسجيناز.

مصادر الغليسيرول:

لصنع TAG يحتاج لغليسيرول ويكون على شكل غليسيرول-3-فوسفات الذي نحصل عليه:

١. مراحل تحلل السكر بالكبد والنسيج الشحفي، وذلك لأن يرجع DHAP بواسطة غليسيرول-3-فوسفات دي هيدرو جيناز إلى غليسيرول-3-فوسفات.

٢. من الغليسيرول الحر القادم من الأمعاء (الغذاء) إلى الكبد (أو من تحرر TAG سابق) حيث تحول لغليسيرول-3-فوسفات بواسطة الغليسيرول كيناز وهذا الإنزيم غير موجود بالنسيج الشحفي ويلزم لعمله جزيئة ATP.

ملاحظة: إنزيم الغليسيرول كيناز موجود فقط في الكبد

• اصطناع TAG:

يلزمنا ٣ حموض دسمة مفعلة (بـ CO-A) وغليسيرول-3-فوسفات و إنزيم أسيل CO-A ترانس فيراز و فوسفاتاز :

الأالية:

- إن الأسيل ترانس فيراز ينقل حمض دسم للموقع الأول للغليسيرول -٣- فوسفات فيتشكل (1- Acyl-

(Gleserol-3-Ph

- ويقوم هذا الأنزيم بنقل حمض آخر للموقع (٢) فيشك (1,2 Deacyl-Gleserol-3-Ph) الذي يخضع لعمل

الفوسفاتاز التي تقوم بعملية إماهة ليتم التخلص من زمرة الفوسفات فتحصل على (1,2 De-acyl-

[D.A.G] (Gleserol

- يقوم الأسيل ترانس فيراز بنقل حمض دسم ثالث للموقع (٣) فيشك TAG يخزن بالنسيج الشحمي أو

.VLDL يستخدمه الكبد لصنع

- اذن TAG يصنع في الكبد بشكل VLDL وفي الأمعاء بشكل شيليميكرونات

• تنظيم اصطناع TAG

هناك تنظيم قصير الأمد وفقاً للحالة التغذوية وتنظيم طويل الأمد وفقاً للحالة الأنزيمية.

١. التنظيم قصير الأمد:

يؤثر بشكل أساسي على أنزيم (Acc) الذي يعد المسؤول عن تشكيل الجموض الدسمة ومن ثم TAG .

والتنظيم قصير الأمد Acc وفقاً للحالة التغذوية يأخذ شكلان:

▪ التنظيم الألوستري (المتفارع):

إن تراكم الستيرات و ATP يتحول Acc من شكله غير الفعال [شكل ثنائي القسيم Protomaire , Dimer] إلى

شكله الفعال [Polymar] وهذا ما يحصل بحالة الشبع (Feeding) حيث يتوافر الغلوكوز و الذي يعطي

الأستيل CO-A الذي يدخل بكريبيس بشكل يفوق قدرة هذه الحلقة على أكسدته فيخرج الستيرات للسيتوزول

أو (إيزوستيرات) ويتتحول لأستيل CO-A وأوكزالواسيتات .

ملاحظة: تصنعن الحموض الدسمة من الأستيل CO-A من سبيل تحلل السكر ولكن بعد أن تأخذ العضوية ما تحتاجه من الغلوكوز لترميم مخازن الغليكوجين .

يستمر تفعيل Acc بالستيرات و ATP إلى أن يتراكم المالونيل CO-A والبالميتويل CO-A (شكل فعال من حمض البالميتيك) اللذان يثبطان Acc.

أما عدم توافر الستيرات ونقص ATP كما في حالة الجوع يثبط Acc ويحوله من شكله الفعال لشكله غير الفعال.

▪ التعديل المتكافئ Covalent modification

وهذا يتوقف على هرمونات الجوع والشبع

- حالة تغذوية جيدة: يتوافر الأنسولين وهو يفعل بروتين الفوسفاتاز الذي يحول Acc مفسفر (غير الفعال) إلى Acc فعال (غير مفسفر).

- حالة الجوع (صيام): ترتفع معاكسات الأنسولين كالفلوكاكون والإبيينفرين والنورايبينفرين والتي بدورها تفعل إنزيم أدينيل سيكلازفيتحلله AMPATP مشكلاً ATP والذي بدوره يفعل بروتين كيناز الذي يحول Acc غير الفسفير (الفعال) إلى Acc مفسفر (غير فعال) .

يمكن للتنظيم اللوستيري أن يؤثر على F.A سانتاز الذي يثبط بالبالميتويل CO-A ولكن دوره ضئيل مقارنة ب Acc .

٢. التنظيم طويلاً الأمد:

و الذي يخضع لنوع الغذاء (الحمية): حيث ينخفض تركيب الإنزيمات المسؤولة عن صنع الدسم (malic Enzyme , CL , G6PD , F.A.S , Acc) في حالات الصيام وعند توافر الدسم بالغذاء (فلا حاجة لصنعها بكميات

كبيرة). بينما يزداد تركيب تلك الأنزيمات بحالات الشبع وتتوفر الكربوهيدرات بالغذاء وانخفاض كمية الدسم المتناولة.

إذن: توافر الأنسولين يزيد تركيب أنزيمات اصطناع الدسم بينما معاكسات الأنسولين ينخفض هذا التركيب أي أن الأنسولين يزيد من اصطناع F.A ومن ثم TAG أمام معاكساته فتقوم بالعكس.

الحميات المعتمدة على الكربوهيدرات تزيد تركيب هذه الأنزيمات بينما الحميات الفقيرة بالكربوهيدرات والغنية بالشحوم تقوم بالعكس.

استنتاج: مرضى السكري من النمط الثاني الذين يواجهون صعوبة بإدخال السكر للخلايا يعتمدون في غذائهم على حمية عالية الدسم كمصدر للطاقة والوقود لذلك ينخفض تركيب أنزيمات اصطناع الشحوم.

Lipolysis تحمل الشحوم

يقصد بها حلمة TAG المخزن بالنسيج الشحمي والحصول على غليسيرول حر وحموض دسمة غير مؤسترة وغير مفعلة وفائدة هذه العملية تكمن بالاستفادة من النواتج حيث تلعب F.A الناتجة مصدر أساسى للطاقة بحالات الصيام عبر الأكسدة بيتا أو تشكل طلائع لعدة مركبات كالشحوم السكري و الفوسفوليبيدات و الستيروفيدات و البروستاغلاندينات واستيرات الكوليستيرول. أما الغليسيرول فقد يستقاد منه باستحداث السكر.

- عملية Lipolysis تتم بالنسيج الشحمي حصراً لتوافر الأنزيمات (بسيتوزول الخلايا الشحمية)

- كيف تتم الحلمة؟

بواسطة أنزيم الليبار الحساس هرمونياً (HSL) والذي يحمله الرابطة الاستركربوكسيلية بين زمر الكربوكسيل للحموض الدسمة والزمر الغلوية للغليسيرول وفق الخطوات التالية:

١. يخضع TAG لعمل Lipase الذي يفك الرابطة الأستير كربوكسيلية بالموقع الثالث فنحصل على حمض دسم و 2,1 - ثنائي أسيل غليسيرول (1,2 DAG)
٢. يخضع 1,2 DAG لعمل Lipase الذي يفك الرابطة بالموقع ١ فنحصل على حمض دسم آخر وأحادي أسيل غليسيرول (MAG)
٣. يخضع MAG لعمل Lipase الذي يفك الرابطة بالموقع (٢) فنحصل على الحمض الدسم الثالث وغليسيرول حر.

- ما مصير الناتج من عملية Lipolysis ؟

إن الحموض الدسمة الحرجة (غير المؤسدة) تنتقل عبر غشاء الخلايا الشحمية وترتبط بالألبومين الذي ينقلها بالدم (لأن F.A غير منحلة بالماء) إلى النسج الأخرى التي تستفيد منها بشكل أساسى بالحصول على الطاقة ما عدا الدماغ والكريات الحمر حيث أن عملية الأكسدة بيتا تم بالمتقدرات التي تغيب بالنسيج الدماغي والكريات الحمر. أما الغليسيرول الحر إما أن يتحول ل DHAP بواسطة غليسيرول دي هيدرو جيناز وذلك بالنسيج الشحمي ليدخل تحلل أو استحداث السكر أو قد يذهب للכבד ليفسفير بواسطة غليسيرول كيناز فنحصل على غليسيرول ٣-فوسفات يدخل بتشكيل TAG جديد أو قد يتحول ل DHAP بواسطة غليسيرول دي هيدروجيناز.

نتيجة: لا يمكن للغليسيرول الحر أن يشكل TAG إلا بعد فسفرته بالكافيد إذاً الغليسيرول الناتج من تحلل TAG في النسيج الشحمي يذهب أولاً للكافيد ليفسفير ومن ثم يستخدم لبناء TAG.

• Lipolysis عملية تنظيم

يؤثر التنظيم على عمل HSL (Hormone sensitive Lipase) للبياز الحساس هرمونياً الذي يتحسس لهرمونات الجوع والشبع ويتوارد هذا الأنزيم بشكليين: فعال (مفيسر) وغير فعال (غير مفسفر). آلية تأثير الأنسولين ومعاكسته على عمل HSL:

■ حالة صيام (جوع): ترتفع معاكسات الأنسولين التي تنشط الأدينيل سيكلاز الذي يحول ATP إلى AMPc والذي بدوره ينشط أنزيمات الكيناز التي تحول TAG Lipase غير الفعال (غير المفسفر) لشكله الفعال (المفسفر) وهذا يتواافق مع حاجة العضوية لحملها الشحوم للحصول على الطاقة عبر الأكسدة بينما بنقص الغلوكوز بحالات الصيام والجوع.

■ حالة الشبع: توافر أنسولين الذي ينشط أنزيمات الفوسفاتاز الذي يحول TAG Lipase الفعال (المفسفر) لشكله غير الفعال (غير المفسفر) وهذا يتواافق مع أن العضوية تملك فائض من الغلوكوز الذي يستخدم كمصدر للطاقة والوقود.

ملاحظة: عمل الليبارز الحساس هرمونياً يعاكس عمل Acc وهذا طبيعي في حالات الجوع يلزمها حلمة للشحوم المخزنة لذلك يتثبط Acc و يتحفز HSL بينما حالات الشبع تلجأ العضوية لتخريب الفائض من الغلوكوز على شكل TAG فيتشط Acc ويتحبظ HSL.

وبشكل عام هرمونات الجوع تنشط الكيناز الذي يقوم بإضافة زمرة فوسفات فيحدث مايلي:

١. يتحول HSL غير فعال لشكله الفعال (المفسفر)

٢. يتحول Acc الفعال غير المفسفر لشكله غير الفعال (المفسفر)

أما هرمون الشبع ينشط الفوسفاتاز الذي ينزع زمرة فوسفات فيحدث مايلي:

١. يتحول HSL الفعال (المفسفر) لشكله غير الفعال (غير المفسفر).

٢. يتحول Acc الفعال (المفسفر) لشكله الفعال (غير المفسفر).

ملاحظة: إضافة إلى الليبارز الحساس هرمونيا يوجد لدينا أنواع أخرى لليبارز مثل

- الليبارز المعيوي والليبارز البنكرياسي والليبارز الحامضي الموجود بكمية قليلة في المعدة وليباز البروتين الشحمي.