

AL-Manara University
Faculty of Pharmacy



استقلاب الليبيدات

Lipid metabolism

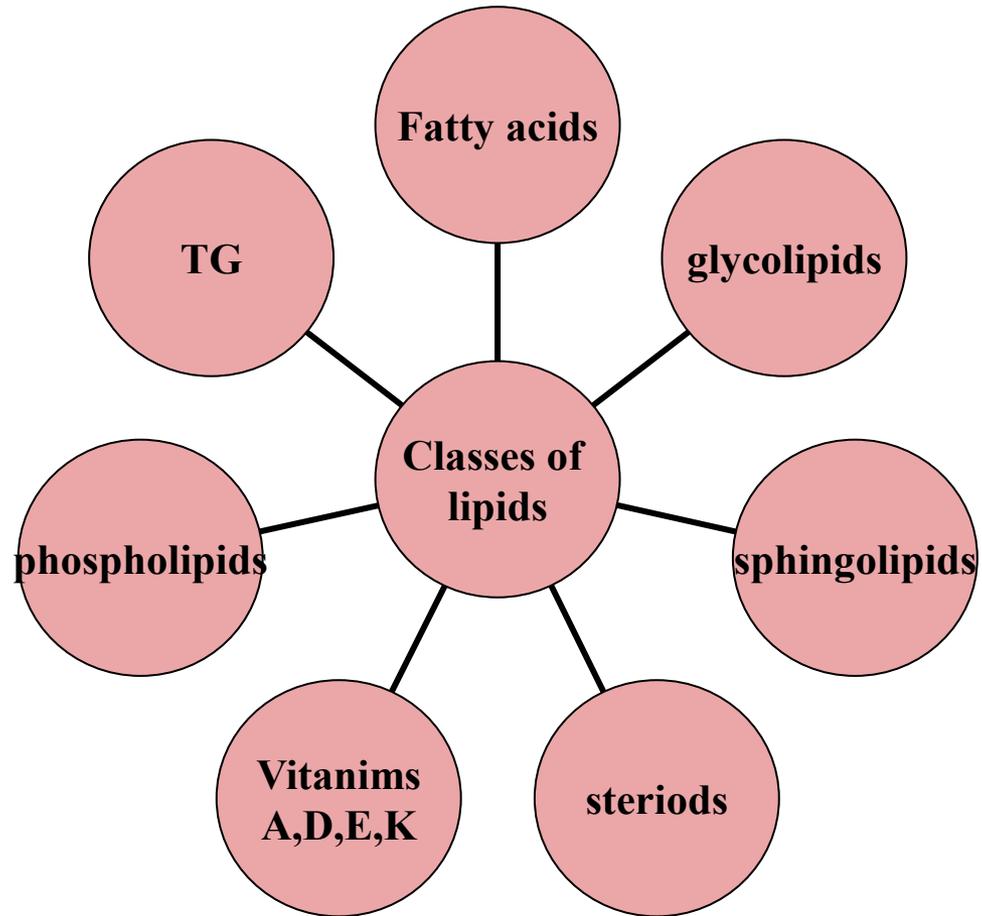
Lectures 11+12

Dr.Rama IBRAHIM

PhD Paris-11 university

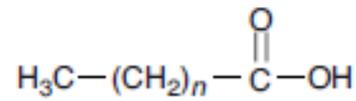
2024-2023

Classes of lipids

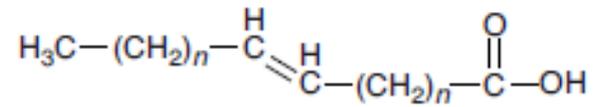


مقدمة عن الدسم

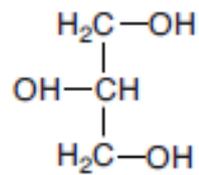
- ❑ **الدسم (الليبيدات):** هي مجموعة غير متجانسة من المواد غير القابلة للذوبان في الماء (كارهة للماء)، يمكن استخلاصها من الأنسجة بواسطة المذيبات غير القطبية.
- ❑ بسبب عدم قابليتها للذوبان في المحاليل المائية، **يتم العثور على الدسم في أماكن محددة في الجسم:** مرتبطة بالغشاء، أو بشكل قطرات من ثلاثيات الغليسريد في الخلايا الدهنية البيضاء Adepocites، أو يتم نقلها في البلازما بشكل مرتبط مع البروتين (مع الألبومين أو ضمن جزيئات البروتين الشحمي Lipoproteins).
- ❑ **من وظائف الدسم :**
 1. من المصادر الرئيسية للطاقة في الجسم
 2. المكون الأساسي للأغشية الخلوية حيث تشكل حاجزًا كارهاً للماء يسمح بتقسيم المحتويات المائية للخلايا أو الأحياء ضمن الخلوية.
 3. بعض الفيتامينات القابلة للذوبان في الدسم لها وظائف تنظيمية أو تعمل كتمائم أنزيمية.
 4. تلعب البروستاغلاندينات والهرمونات الستيرويدية أدوارًا رئيسية في استئباب الجسم.
- ❑ يؤدي الخلل في استقلاب الدسم إلى بعض المشاكل السريرية الرئيسية، مثل تصلب الشرايين، السمنة، عوز الفيتامينات الحولة بالدسم وغيرها.



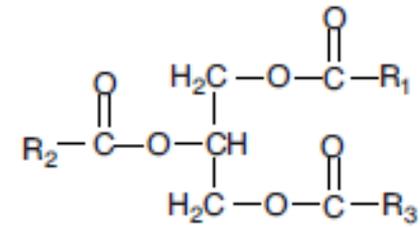
Saturated fatty acid



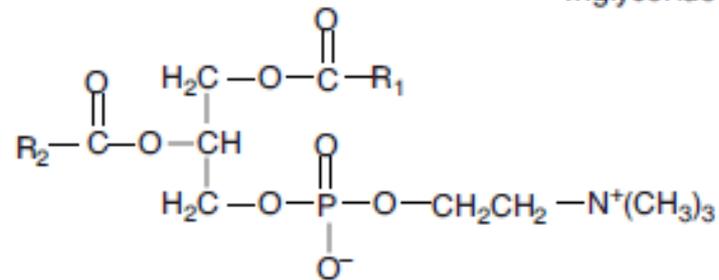
cis Unsaturated fatty acid



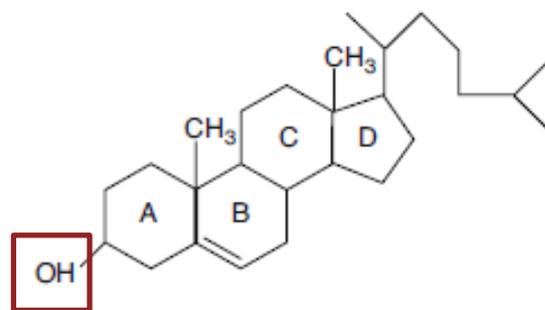
Glycerol



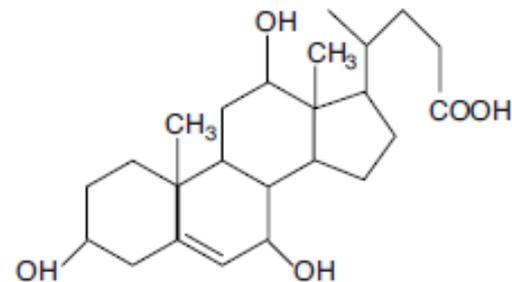
Triglyceride



Phospholipid (phosphatidylcholine)



Cholesterol



Bile acid (cholic acid)

استقلاب الدسم

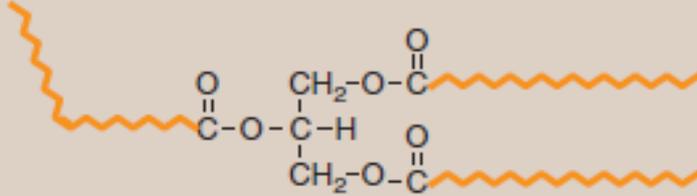
□ يتضمن استقلاب الليبيدات:

1. السبل الأساسية لاصطناع الحموض الدسمة Fatty acids التي تدخل باصطناع العديد من أنواع الليبيدات الأخرى (مثل الغليسيريدات الثلاثية Triglycerides، الفوسفو غليسيريدات Glycerophospholipids وغيرها)، سبل اصطناع الكولستيرول، الايكوسانويديدات والسفنغوليبيدات.
 2. من سبل الهدم الأساسية لليبيدات عملية أكسدة الحموض الدسمة (أو ما يسمى **الأكسدة بيتا β -oxidation**)، والتي يتم فيها هدم الحموض الدسمة طويلة السلسلة إلى أسيتيل-كوأ.
- تشكل الغليسيريدات الثلاثية مع الغليكوجين الشكلين الأساسيين لمخزون الطاقة في الجسم لدى الحيوانات. يتم تحطيم الغليكوجين للحصول على ATP خلال وقت قصير (عدة ساعات)، في حين أنه يتم أكسدة الغليسيريدات الثلاثية لدى ازدياد الحاجة إلى الطاقة (مثل هجرة الطيور أو سباق الماراثون للرياضيين...).
- في معظم الحالات، يتم استخدام الدسم كمصدر للطاقة فقط عندما تكون مصادر الطاقة الأخرى (مثل السكر) غير متاحة.

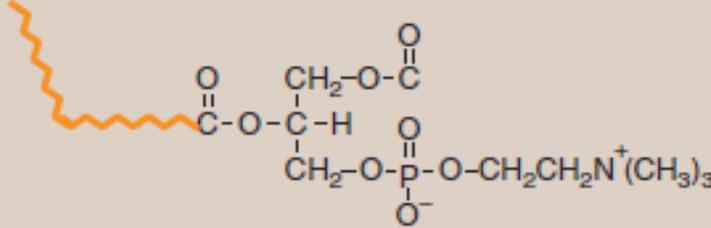
FATTY ACIDS



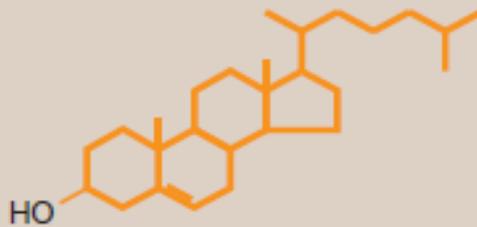
TRIACYLGLYCEROL



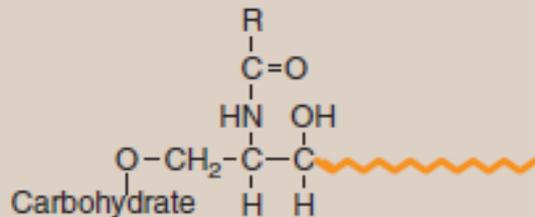
PHOSPHOLIPID



STEROID



GLYCOLIPID



❖ أهم الليبيدات الموجودة في الجسم:

1. الحموض الدسمة Fatty acids:

تعتبر الحموض الدسمة الحرة قليلة الوجود في الخلية, إلا أنها تدخل بتركيب لببيدات أخرى أو تعتبر طلائع لاصطناع بعض الليبيدات.

2. الشحوم الثلاثية Triglyceride:

تعتبر أساس تخزين الطاقة ونقلها في الجسم.

3. الفوسفوليبيدات Phospholipids:

تعتبر المكونات الرئيسية لأغشية الخلايا.

4. الكوليسترول Cholesterol:

أحد المكونات الرئيسية لأغشية الخلايا, كما أنه يعد طليعة لاصطناع الهرمونات الستيرويدية والحموض الصفراوية.

هضم الدسم الغذائية وامتصاصها وإفرازها واستخدامها

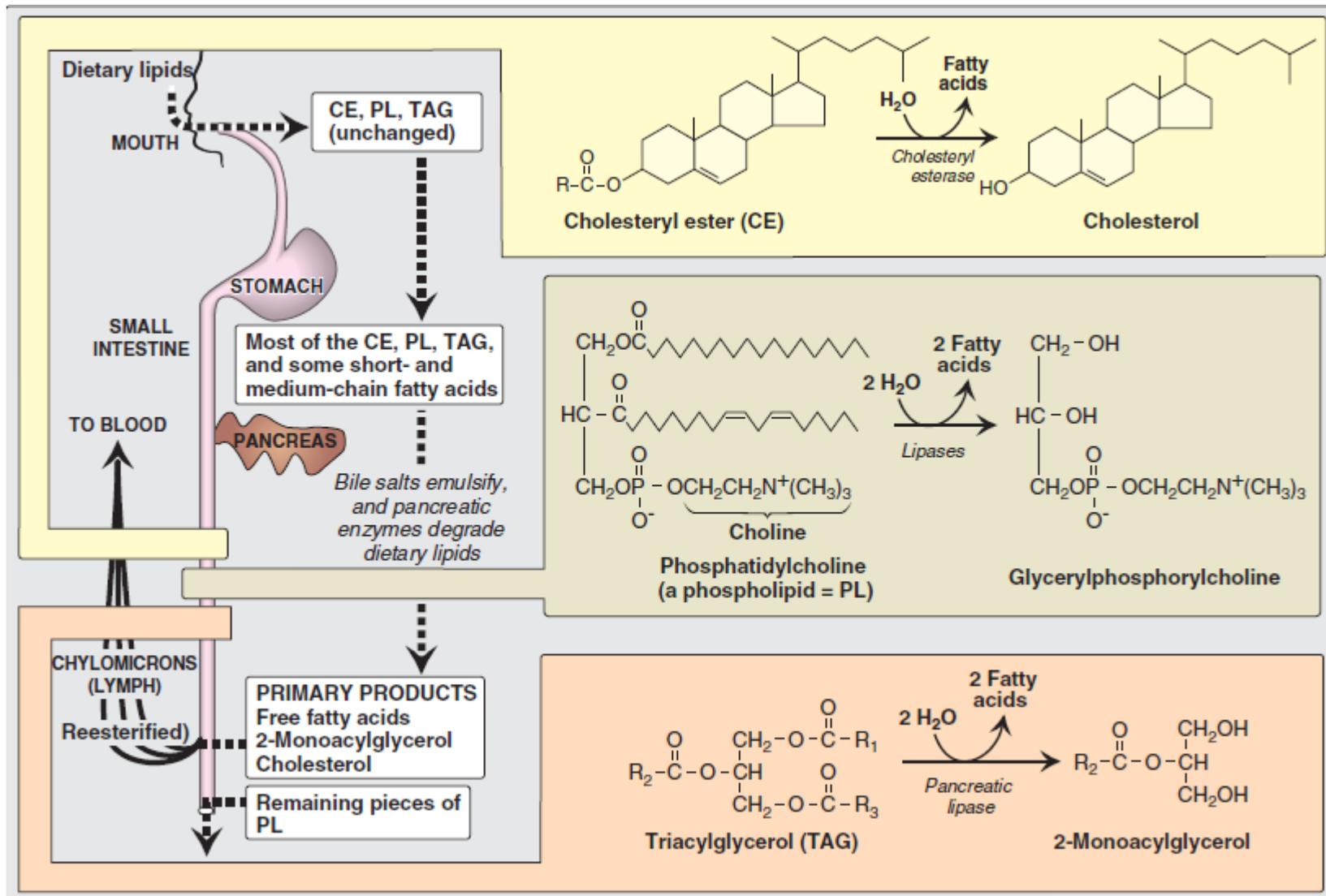
DIGESTION, ABSORPTION, SECRETION, AND UTILIZATION OF DIETARY LIPIDS

- يبلغ الوارد اليومي من اللبيدات حوالي 81غ.
- حوالي 90% من الدسم الغذائية يكون بشكل ثلاثيات غليسيريد **Triacylglycerol (TAG) or Triglyceride (TG)** ، وتكون النسبة الباقية على شكل كوليسترول حر ، كوليسترول مؤسטר ، فوسفوليبيدات وحموض دسمة حرة.

A. هضم الدسم الغذائية في المعدة

Processing of dietary lipid in the stomach

- يبدأ هدم الدسم في **المعدة** بواسطة أنزيم **الليباز اللساني** **lingual lipase** الذي يتم إفرازه من غدد موجودة في الجزء الخلفي من اللسان والقادر على تحمل حموضة المعدة. يستهدف الليباز اللساني ثلاثيات الغليسيريد التي تملك حموض دسمة قصيرة أو متوسطة السلسلة الهيدروكربونية (أقل من 12 ذرة كربون، مثل الدسم الموجودة في الحليب).
- يتم هضم هذه الدسم أيضاً بواسطة أنزيم **ليباز معدي** **gastric lipase** مفرز من قبل مخاطية المعدة.
- يعتبر أنزيم **الليباز اللساني** و**المعدي** من الأنزيمات المتحملة للحموضة **acid** “**lipases** حيث تعمل بشكل مثالي في **pH (4-6)**. تلعب دوراً أساسياً في هضم الدسم لدى حديثي الولادة المعتمدين على الحليب كغذاء أساسي أو لدى الأشخاص الذين لديهم عوز في الأنزيمات المفرزة من البنكرياس (مثل مرضى الداء الكيسي الليفى **cystic fibrosis**).

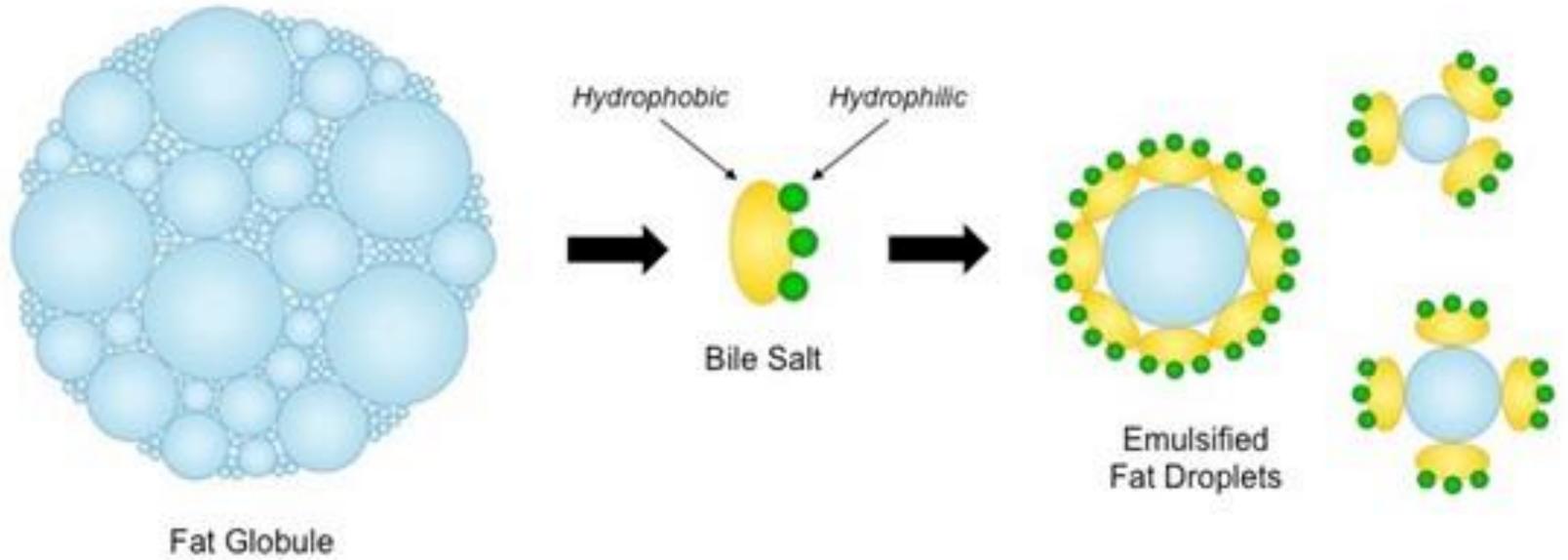


Overview of lipid digestion

B. استحلاب الدهون الغذائية في الأمعاء الدقيقة

Emulsification of dietary lipid in the small intestine

- تحدث عملية استحلاب الدهون الغذائية في **الاثني عشر**.
- يعمل الاستحلاب على زيادة المساحة السطحية لقطرات الدهون الكارهة للماء بحيث يمكن للإنزيمات الهاضمة أن تعمل بفعالية.
- يتم الاستحلاب من خلال آليتين متكاملتين: استخدام خصائص المواد الفعالة على السطح للأملاح الصفراوية والخلط الميكانيكي بسبب الحركة التمعجية للأمعاء.
- **تصنع الأملاح الصفراوية في الكبد انطلاقاً من الكوليسترول** وتخزن في المرارة، وتتألف بنيوياً من حلقة ستيرول مع سلسلة جانبية يرتبط بها جزيء غليسين Glycine أو تورين Taurine تساهمياً بواسطة رابط أميد.
- تتفاعل عوامل الاستحلاب هذه مع جزيئات الدهون الغذائية ومحتويات الاثني عشر المائية، وتحولها إلى قطرات صغيرة محاطة بعوامل استحلابية **مما يزيد من ثباتيتها** **ويمنعها من الاندماج مع بعضها مجدداً، ويساهم بتأمين سطح فعال واسع** للقطرات الدهنية.



استحلاب الدسم بواسطة الأملاح الصفراوية في الأمعاء

C. تحطيم الدهون الغذائية بواسطة إنزيمات البنكرياس

Degradation of dietary lipids by pancreatic enzymes

تتحلل الغليسيريدات الثلاثية الغذائية واسترات الكولستريل والدهون الفوسفاتية إنزيمياً بواسطة إنزيمات البنكرياس، التي يتم التحكم في إفرازها هرمونياً.

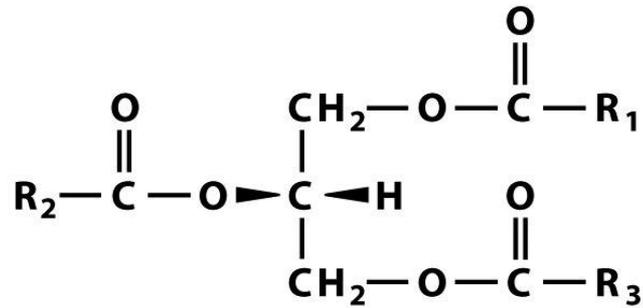
1. تحلل الغليسيريدات الثلاثية: تعتبر جزيئات الغليسيريدات الثلاثية كبيرة جداً بحيث لا يمكن إدخالها بكفاءة بواسطة الخلايا المخاطية للزغابات المعوية. يتم بالتالي تحطيمها بواسطة **أنزيم ليباز بنكرياسي** (الذي يزيل بشكل تفضيلي الأحماض الدسمة في الموقعين 1 و3) إلى 2-أحادي أسيل الغليسرول وحموض دسمة حرة.

• يوجد هذا الإنزيم بتراكيز عالية في إفرازات البنكرياس (2-3% من إجمالي البروتين في العصارة)، وهو ذو كفاءة تحفيزية عالية، مما يضمن المحافظة على امتصاص جيد للدهون إلا في حالات العوز الشديدة لأنزيمات البنكرياس كما في الداء الكيسي الليفي.

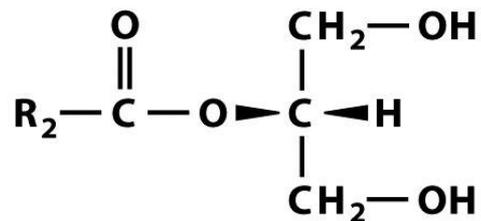
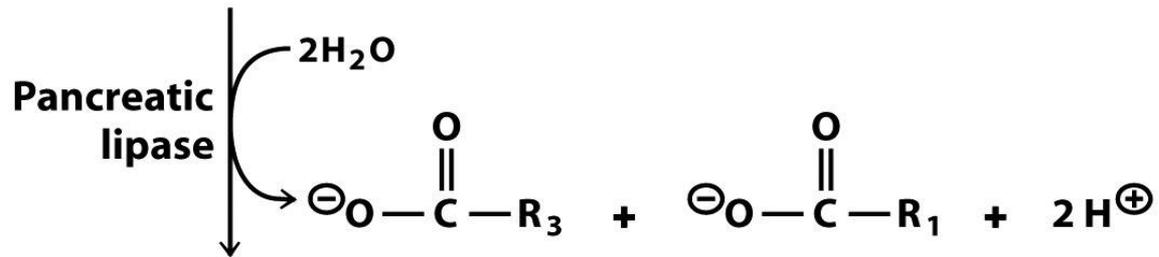
• يفرز البنكرياس بروتيناً يدعى **كوليباز Colipase** (يفرز بشكل طليعة Pro-colipase تتفعل بواسطة التربسين)، يرتبط مع الليباز بنسبة 1:1 ويثبته على سطح المذيلات في الأمعاء. يعيد كوليباز نشاط الليباز بوجود مواد مثبطة لعمله مثل الأحماض الصفراوية.

• **الأورليستات Orlistat**، دواء مضاد للسمنة، يثبط أنزيم الليباز المعدي والبنكرياسي، مما يؤدي إلى انخفاض امتصاص الدهون وبالتالي فقدان الوزن.

Action of pancreatic lipase on Triglycerides



Triacylglycerol



2-Monoacylglycerol

2. **تحلل أسترات الكوليسترول Cholesteryl ester**: يتواجد معظم الكوليسترول في الغذاء بشكل كوليسترول حر بينما يشكل الكوليسترول المؤسّتر فقط 10-15% من مجمل الكوليسترول الغذائي.

• يتم حلمهة الكوليسترول المؤسّتر بواسطة انزيم كوليستريل إستر هيدرولاز (أو يدعى كوليسترول إسترز **Cholesterol esterase**) والذي ينتج كوليسترول وحموض دسمة حرة.

• **تزداد فعالية أنزيم الكوليسترول إسترز بوجود الأملاح الصفراوية.**

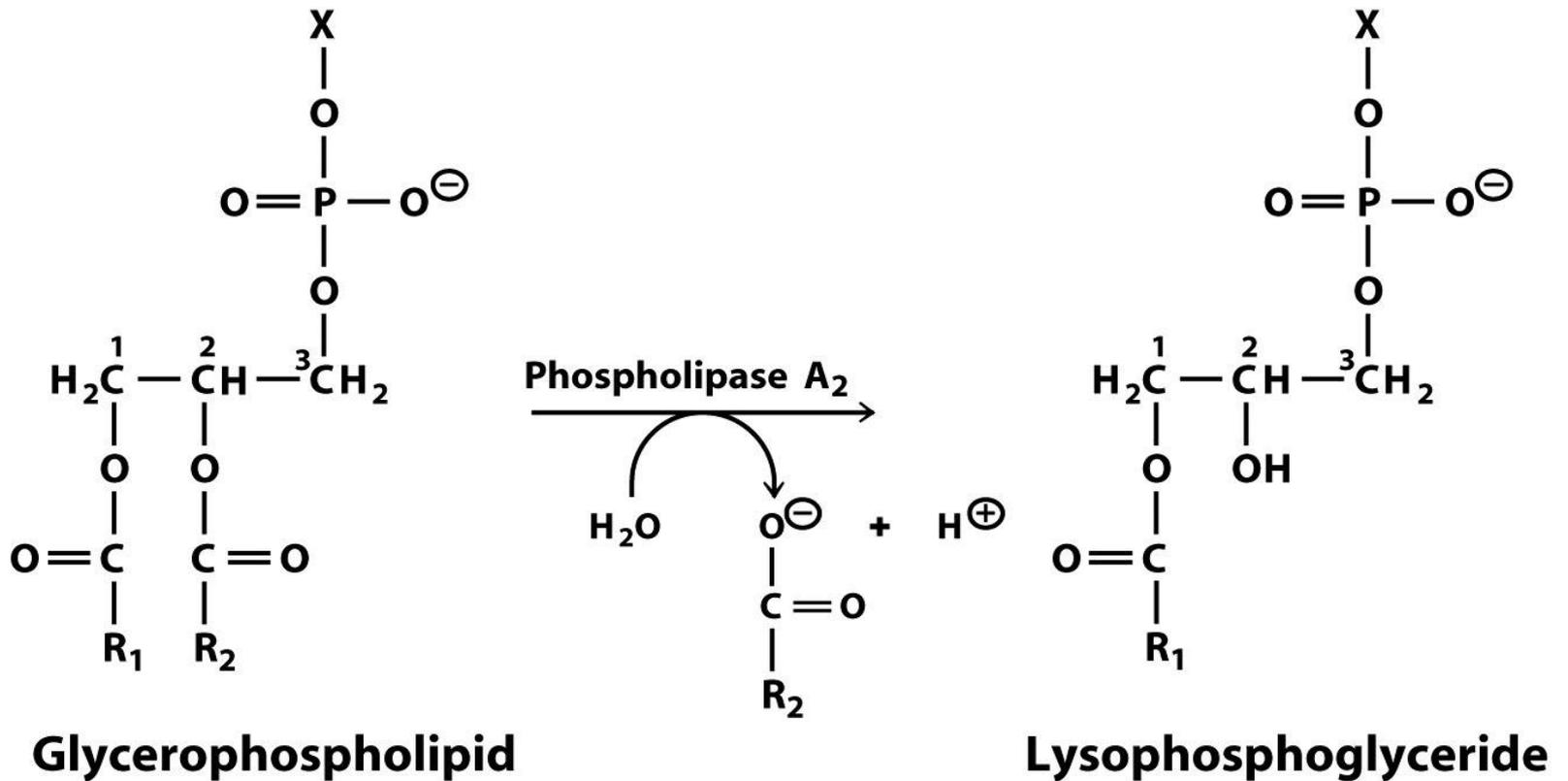
3. **تحلل الفوسفوليبيدات Phospholipids**: تحتوي العصارة البنكرياسية أيضاً على طليعة أنزيم phospholipase A2 الذي يتفعل بواسطة التربسين بشكل مشابه لطليعة الكوليبياز.

• **يتطلب أنزيم الفوسفوليبياز A2 أيضاً وجود أملاح صفراوية للحصول على فعالية مثالية.**

• يزيل هذا الأنزيم الحمض الدسم الموجود في الموقع 2 من الفوسفوليبيدات مؤدياً للحصول على ليزوفوسفوليبيد lysophospholipid. على سبيل المثال لدى تحلل فوسفاتيديل الكولين (الفوسفوليبيد الأكثر شيوعاً في الغذاء) ينتج ليزوفوسفاتيديل الكولين وحمض دسم.

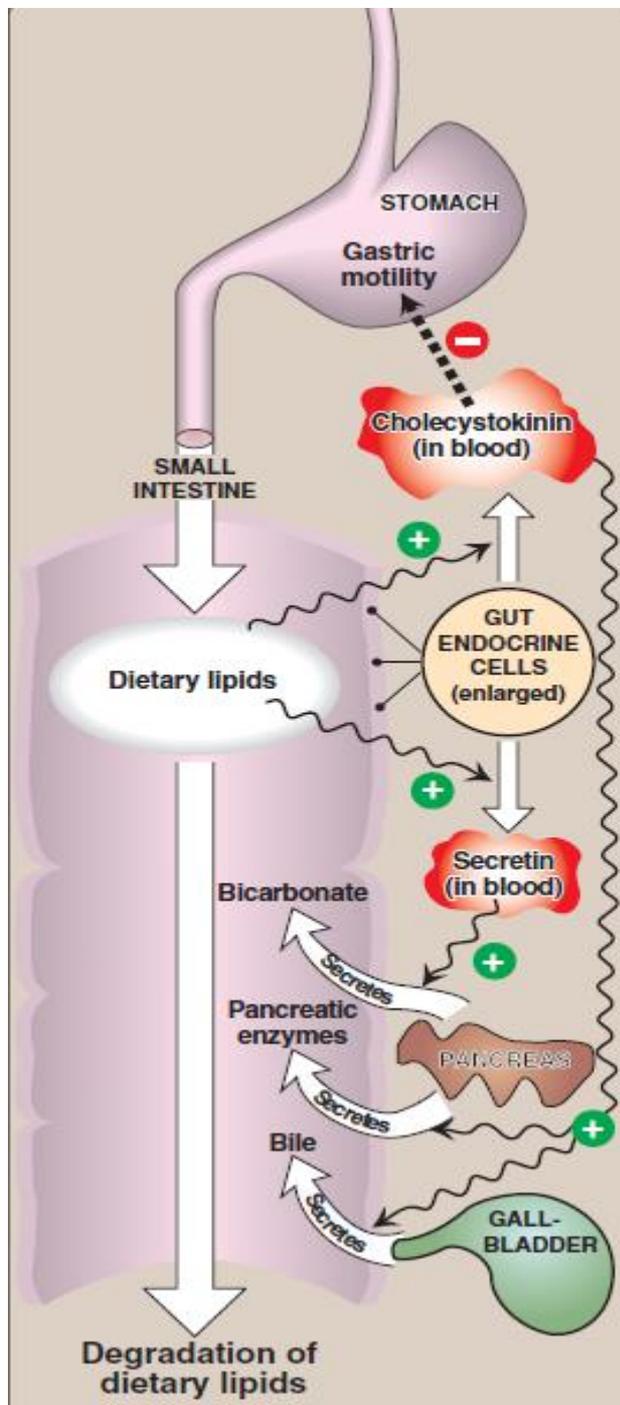
• يتم إزالة الحمض الدسم الثاني في الموقع 1 بواسطة **أنزيم ليزوفوسفوليبياز lysophospholipase** والحصول على أساس غليسروفوسفويل الذي يتحطم لاحقاً أو يمتص كما هو أو يطرح في البراز.

Action of phospholipase A₂



4. تنظيم عملية هضم الدسم Control of lipid digestion

- يتم **التحكم هرمونياً** في إفراز البنكرياس للإنزيمات المحللة التي تحلل الدهون الغذائية في الأمعاء الدقيقة.
- تنتج الخلايا الموجودة في الغشاء المخاطي للاثني عشر والصائم هرمون ببتيدي صغير يدعى **كولي سيستوكينين (CCK)**، استجابة لوجود الدهون والبروتينات المهضومة جزئياً التي تدخل هذه المناطق من الأمعاء الدقيقة العلوية.
- **يعمل CCK** على المرارة (مما يؤدي إلى انقباضها وإطلاق الصفراء الحاوية على أملاح صفراوية)، وعلى خلايا البنكرياس الإفرازية (مما يجعلها تفرز إنزيمات هاضمة). يقلل أيضاً **CCK** من حركة المعدة، مما يؤدي إلى تباطؤ إطلاق محتويات المعدة إلى الأمعاء الدقيقة.
- تنتج خلايا معوية أخرى هرمون ببتيدي صغير آخر، هو **السيكريتين Secretin**، استجابة لدخول الكيموس (عصارة المعدة) منخفضة درجة الحموضة pH إلى الأمعاء. يتسبب السيكريتين في قيام البنكرياس والكبد بإفراز محلول غني بالبيكربونات الذي يساعد على تعديل pH لمحتويات الأمعاء، بحيث تصل إلى قيم pH مناسبة للنشاط الهضمي لأنزيمات البنكرياس.

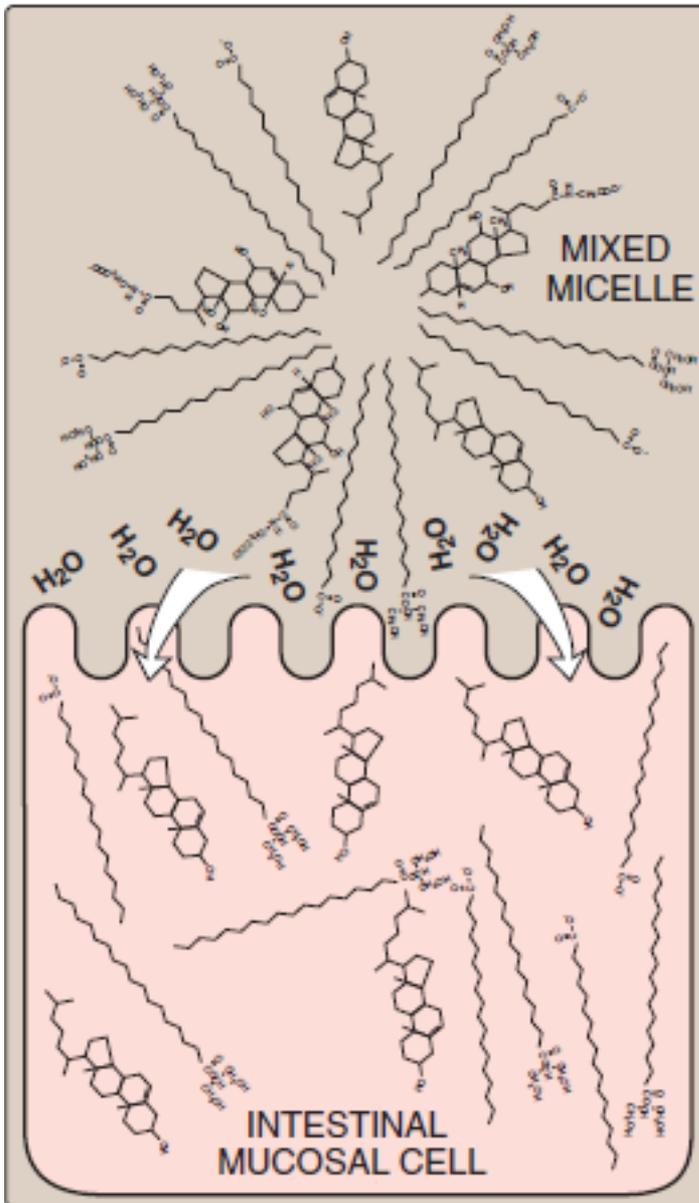


Hormonal control of lipid digestion in the small intestine.

D. امتصاص الدهون عن طريق خلايا المخاطية المعوية

Absorption of lipids by enterocytes

- تعد الأحماض الدسمة الحرة والكوليسترول الحر و2-أحادي الغليسريد المنتجات الأساسية لهضم الدهون في الصائم.
- تشكل هذه المركبات مع الأملاح الصفراوية والفيتامينات الحلولة بالدم (A, K, E, D) **تجمعات تسمى المذيلات Micelles**، وهي تجمعات من الدم ثنائية القطب (الأمفيباتية amphipathic) تأخذ شكل قرصي بحيث تتجه مجموعاتها المحبة للماء نحو الخارج ومجموعاتها الكارهة للماء نحو الداخل (ولذلك تكون المذيلات المختلطة قابلة للذوبان في البيئة المائية للتجويف المعوي).
- تقترب المذيلات من الغشاء المعوي في الموقع الأساسي لامتصاص الدم، حيث يسهل السطح المحب للماء للمذيلات امتصاص الدم عبر السطح المتعرج (بشكل الفرشاة) للخلايا المعوية.
- يتم امتصاص الأملاح الصفراوية في منطقة اللفائفي.
- يعتبر امتصاص الكوليسترول غير جيد من قبل الخلايا المعوية مقارنةً بالدم الأخرى، وتوجد بعض الأدوية مثل **الإيزيتيميب Ezetimibe** التي تقلل امتصاص الكوليسترول المعوي بشكل أكبر.
- لا تحتاج الأحماض الدسمة قصيرة ومتوسطة السلسلة إلى مساعدة المذيلات وإنما يتم امتصاصها مباشرة عبر الغشاء المخاطي للأمعاء.

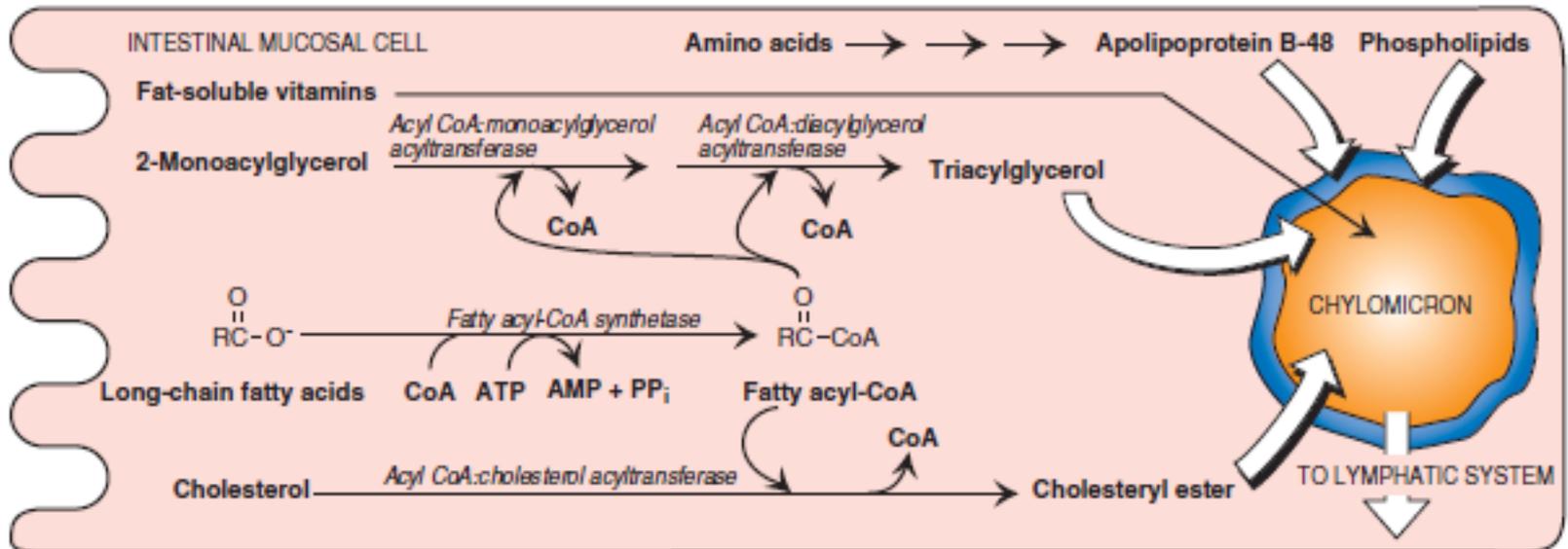


Absorption of lipids contained in a mixed micelle by an intestinal mucosal cell

E. إعادة تشكيل ثلاثيات الغليسريد واسترات الكوليسترول

Resynthesis of TAG and cholesteryl esters

- يتم امتصاص الحموض الدسمة متوسطة وقصرة السلسلة مباشرة عبر الوريد البابي، حيث تنتقل إلى الكبد محمولة على الألبومين.
- يتم استخدام الحموض الدسمة طويلة السلسلة من أجل إعادة اصطناع ثلاثيات الغليسريد والفوسفوليبيدات وإسترات الكوليسترول ضمن الخلايا المعوية.
- ينتقل خليط الدهون الذي تمتصه الخلايا المعوية إلى **الشبكة الإندوبلازمية في الخلية حيث يحدث الاصطناع الحيوي للدهون المعقدة**. يتم أولاً تحويل الأحماض الدسمة إلى شكلها المنشط بواسطة **إنزيم Fatty acyl-CoA synthetase (يدعى الثيوكيناز Thiokinase)**، ويتم استخدام مشتقات الأسيل-كوأ الناتجة من أجل إعادة تحويل 2-أحادي الغليسريد إلى ثلاثيات غليسريد تحت تأثير **المعقد الأنزيمي TAG Synthase** الذي يحوي على **أنزيمات أسيل ترانسفيراز Acyltransferases**.
- يتم أيضاً إعادة اصطناع الفوسفوليبيدات من خلال تحويل الليزوفوسفوليبيدات إلى فوسفوليبيدات من خلال نقل مجموعات أسيل بواسطة مجموعة من **أنزيمات الاسيل ترانسفيراز Acyltransferases**.
- يتم أيضاً إعادة أسترة الكوليسترول إلى كوليستريل إستر بواسطة **أنزيم Acyl CoA:cholesterol acyltransferase**



Assembly and secretion of chylomicrons by intestinal mucosal cells. Short- and medium-chain length fatty acids do not require incorporation into micelles and directly enter into the blood

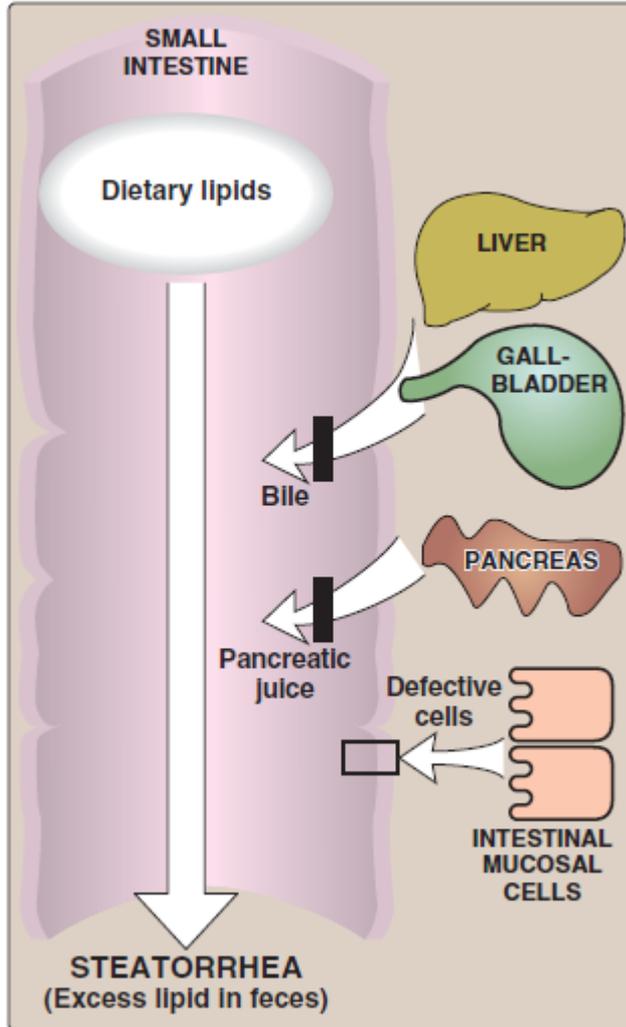
F. سوء امتصاص الدسم Lipid malabsorption

• ينتج سوء امتصاص الدسم إما عن خلل في عملية هضم الدسم و/أو امتصاصه.

• يؤدي سوء امتصاص الدسم إلى زيادة الدسم في البراز وهذا ما يسمى بالتبرز الدهني **.Steatorrhea**

• من الأسباب الشائعة المؤدية لهذه الحالة: الداء الكيسي الليفى Cystic fibrosis (الذي يؤدي إلى سوء هضم الدسم)، نقص افراز الأحماض الصفراوية في الاثني عشري، قص الأمعاء (الذي يؤدي لنقص امتصاص الدسم) وغيرها

• تعتبر الأحماض الدسمة متوسطة وقصيرة السلسلة غذاءً رئيسياً لدى مرضى سوء امتصاص الدسم نظراً لإمكانية امتصاصها مباشرة من قبل الخلايا المعوية دون الحاجة لاستحلابها في المذيلات.

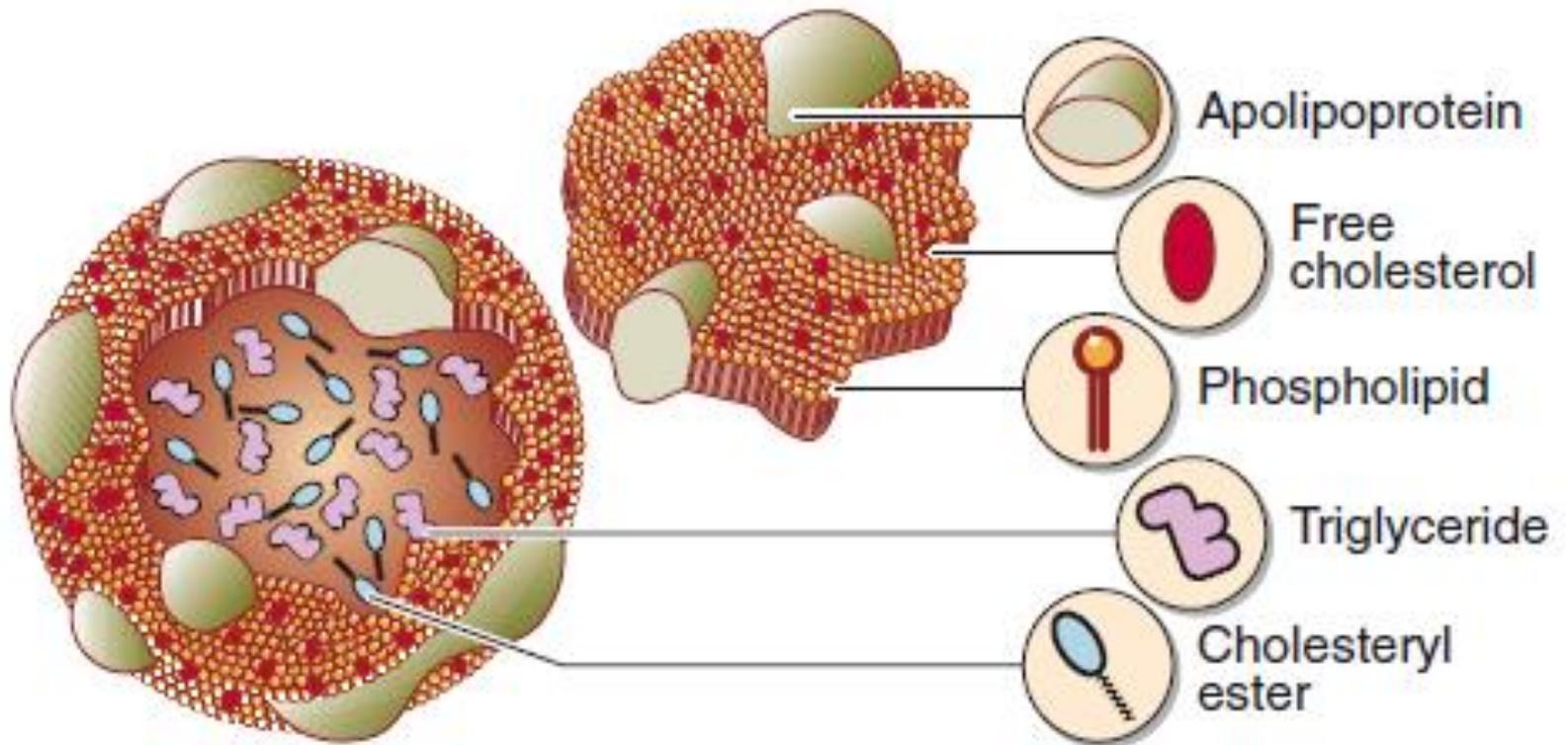


G. إفراز الدسم من الخلايا المعوية

Secretion of lipids from enterocytes

- تعتبر الغليسريدات الثلاثية واسترات الكولستريل المعاد تصنيعها في الخلايا المعوية كارهة جدًا للماء، وتشكل تجمعات كارهة للماء ضمن الخلية.
- لكي تستطيع هذه التجمعات الخروج من الخلية المعوية إلى الدم (وسط مائي) من الضروري أن يتم تعبئتها ضمن بنى كروية تساعد على انحلالها في الوسط المائي تدعى **الدقائق الكيلوسية (الكيلوميكرونات Chylomicrons)**.
- **تتألف الكيلوميكرونات من:** (1) التجمعات الليدية الكارهة للماء من الداخل (2) محاطة بطبقة رقيقة مكونة من الفوسفوليبيدات والكوليسترول الحر غير المؤستر. (3) يتوضع على سطحها جزيء من البروتين خاص بالكيلوميكرونات يدعى **الصميم البروتيني B-48 (Apo B-48)**. تعمل هذه الطبقة التي تحيط بالتجمعات الليدية على تثبيتها وزيادة قابليتها للذوبان، وبالتالي تمنع جزيئات متعددة من الاندماج.
- يتم إطلاق الكيلوميكرونات من الخلايا المعوية بواسطة **عملية الإخراج الخلوي Exocytosis (الإيماس)** إلى **الأوعية اللمفاوية** التي تنشأ في زغابات الأمعاء الدقيقة. تتبع الكيلوميكرونات الجهاز اللمفاوي إلى القناة الصدرية، ومن ثم يتم نقلها إلى الوريد تحت الترقوة الأيسر، حيث تدخل الدم.

Structure of lipoproteins



H. استخدام الليبيدات الغذائية من قبل الأنسجة

Use of dietary lipids by the tissues

- يتم استخدام الغليسيريدات الثلاثية الموجودة ضمن الكيلوميكرونات من قبل العضلات الهيكلية والأنسجة الشحمية بشكل أساسي، وأيضاً كل أنسجة القلب والرئة والكلية والكبد، وذلك من خلال تحلل الكيلوميكرونات إلى حموض دسمة وجليسرول بواسطة أنزيم **ليبوبروتين ليباز (LPL) Lipoprotein lipase** موجود في الشعيرات الدموية المغذية لهذه الأنسجة.
- يتم اصطناع الليبوبروتين ليباز من قبل الخلايا العضلية والأنسجة الشحمية بشكل أساسي، حيث يفرز منها إلى الدم لينغرس ضمن الخلايا الخلايا البطانية المبطنة للشعيرات الدموية للأنسجة المحيطة.
- تؤدي العيوب الوراثية في مورثة أنزيم الليبوبروتين ليباز إلى ارتفاع مستويات الكيلوميكرونات الصيامي Fasting chylomicronemia والشحوم الثلاثية في الدم Hypertriacylglycerolemia. تدعى هذه الحالة **ارتفاع الليبوبروتينات العائلي من النمط الأول Type I hyperlipoproteinemia**.

• تحتوي الكيلوميكرونات على مجموعة من الدسم الكارهه للماء على رأسها الغليسيريديتات الثلاثية وأسترات الكوليسرول.

• **يتم تحطيم الغليسيريديتات الثلاثية بواسطة أنزيم LPL إلى حموض دسمة حرة و غليسرول**، وذلك بعد وصول الكيلوميكرونات إلى الانسجة:

1. مصير الحموض الدسمة الحرة:

قد تدخل الحموض الدسمة الحرة الناتجة من تحلل الغليسيريديتات الثلاثية مباشرة إلى الخلايا العضلية أو الشحمية المجاورة، أو ترتبط في الدم مع الألبومين لحين يتم استخدامها لاحقاً من قبل الخلايا.

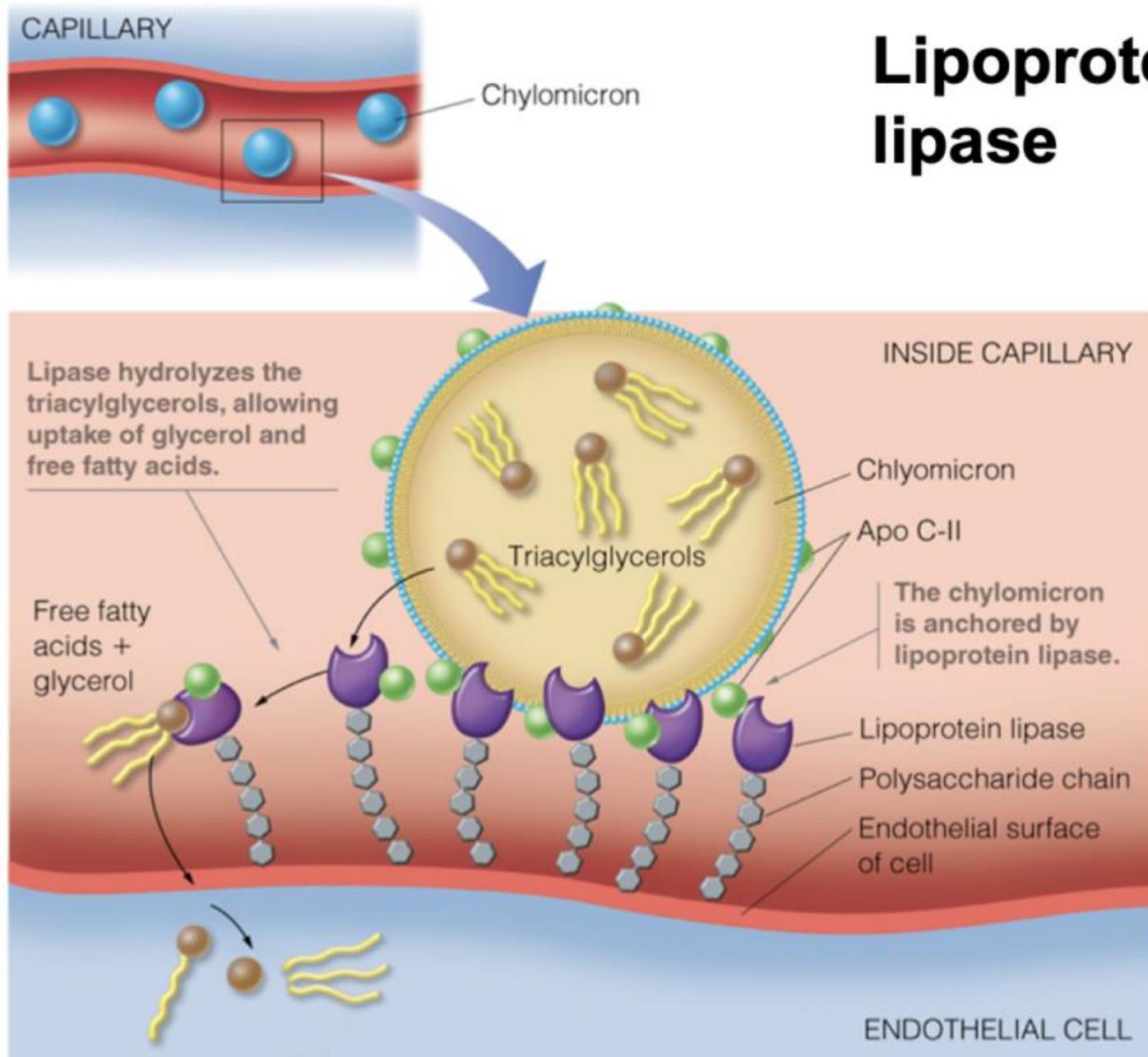
تستطيع **معظم الخلايا** أكسدة الحموض الدسمة للحصول على طاقة. **تستطيع الأنسجة الدهنية** أيضاً إعادة أسترة الحموض الدسمة مع الغليسرول للحصول على ثلاثيات الغليسيريديت التي تخزن فيها لحين حاجتها من الجسم.

2. مصير الغليسرول:

يتم استخدام الغليسرول الناتج من تحلل الشحوم الثلاثية تقريباً **بشكل حصري من قبل الكبد** من أجل اصطناع الغليسرول 3-فوسفات الذي يستطيع الدخول بعملية تحلل السكر أو استحداث السكر عبر أكسدته إلى ثنائي هيدروكسي الأسيتون فوسفات

.Dihydroxyacetone phosphate

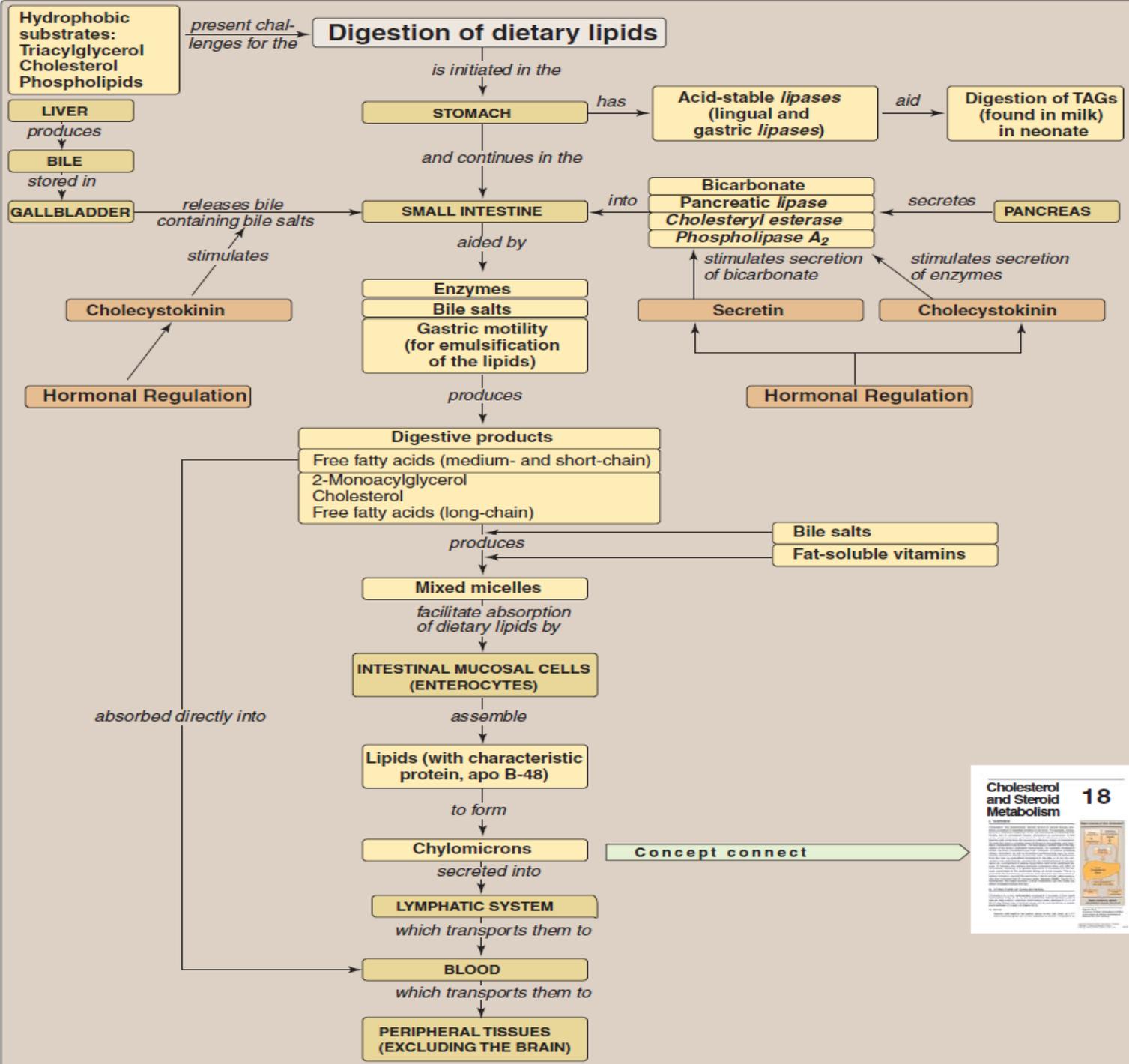
Lipoprotein lipase



3. مصير باقى مكونات الكيلوميكرون:

بعد أن تتخلص الكيلوميكرونات من معظم محتواها من ثلاثيات الغليسيريد، تتحول إلى مايسمى **بقية الكيلوميكرونات Chylomicron remnant** التي تحتوي على أسترات الكوليسترول والفوسفوليبيدات والصائم البروتينية والفيتامينات الحلولة بالدم وبعض ثلاثيات الغليسيريد.

- تعود بقايا الكيلوميكرونات إلى الكبد بواسطة مستقبلات ترتبط مع الصميم البروتيني Apo E الموجود في الكيلوميكرونات. يتم حلمة بقايا الكيلوميكرونات في الكبد من أجل استخدام مكوناتها من قبل الجسم.
- تؤدي **الطفرات الوراثية في الصميم Apo E** إلى حدوث خلل في قبط بقايا الكيلوميكرونات من قبل الكبد وتراكمها في بلاسما الدم. تعرف هذه الحالة بارتفاع الليبوبروتينات من النمط الثالث **Type III hyperlipoproteinemia** وتدعى أيضاً **familial dysbetalipoproteinemia**.



اصطناع الدسم

Lipids Biosynthesis

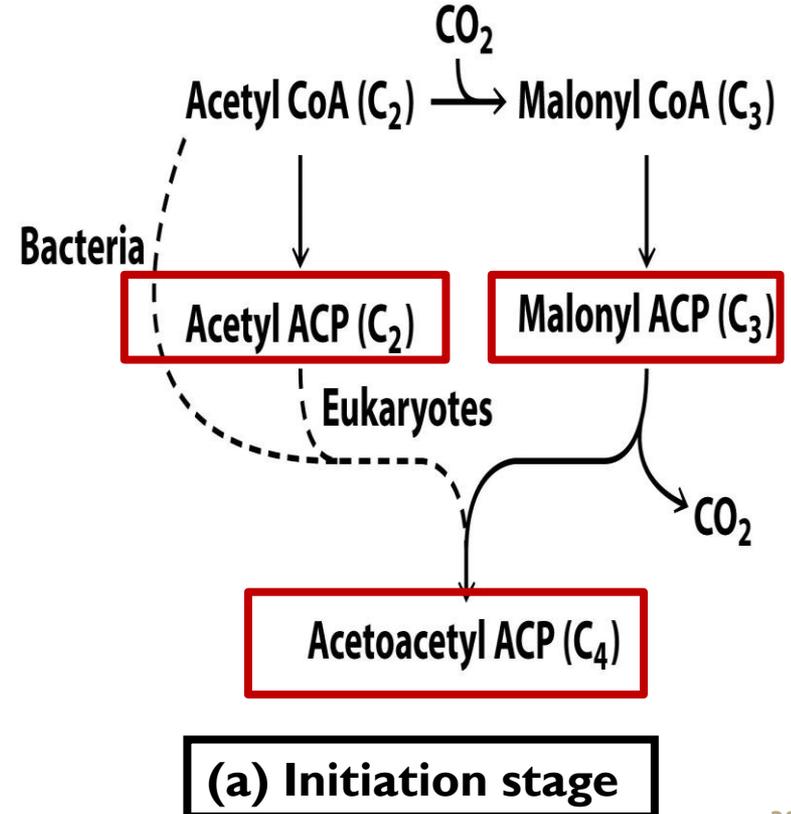
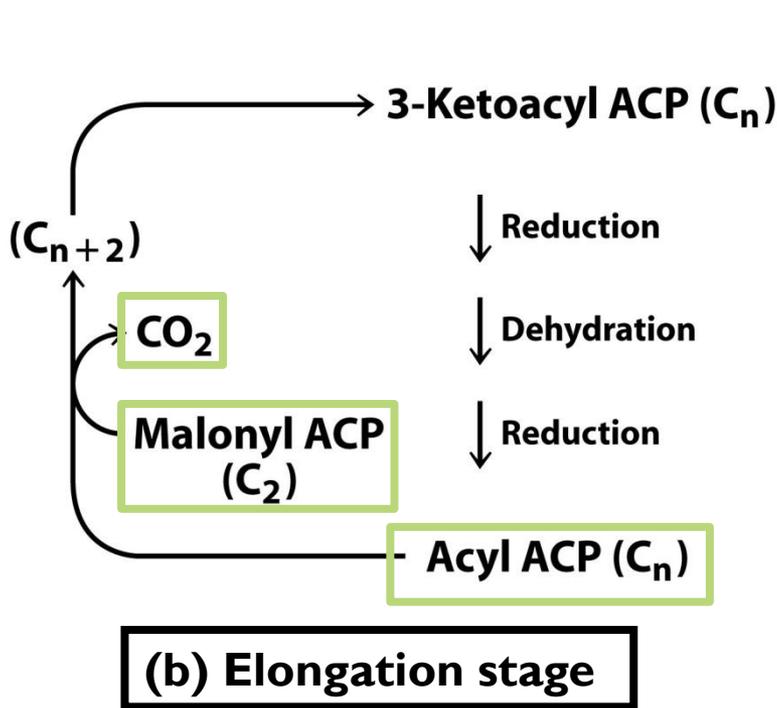
FATTY ACIDS اصطناع الأحماض الدسمة

SYNTHESIS

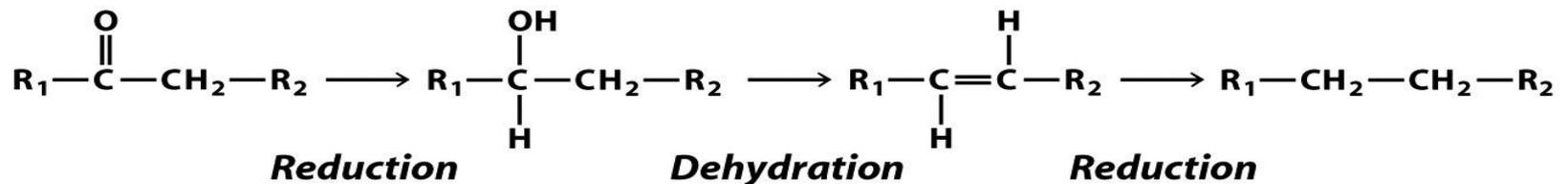
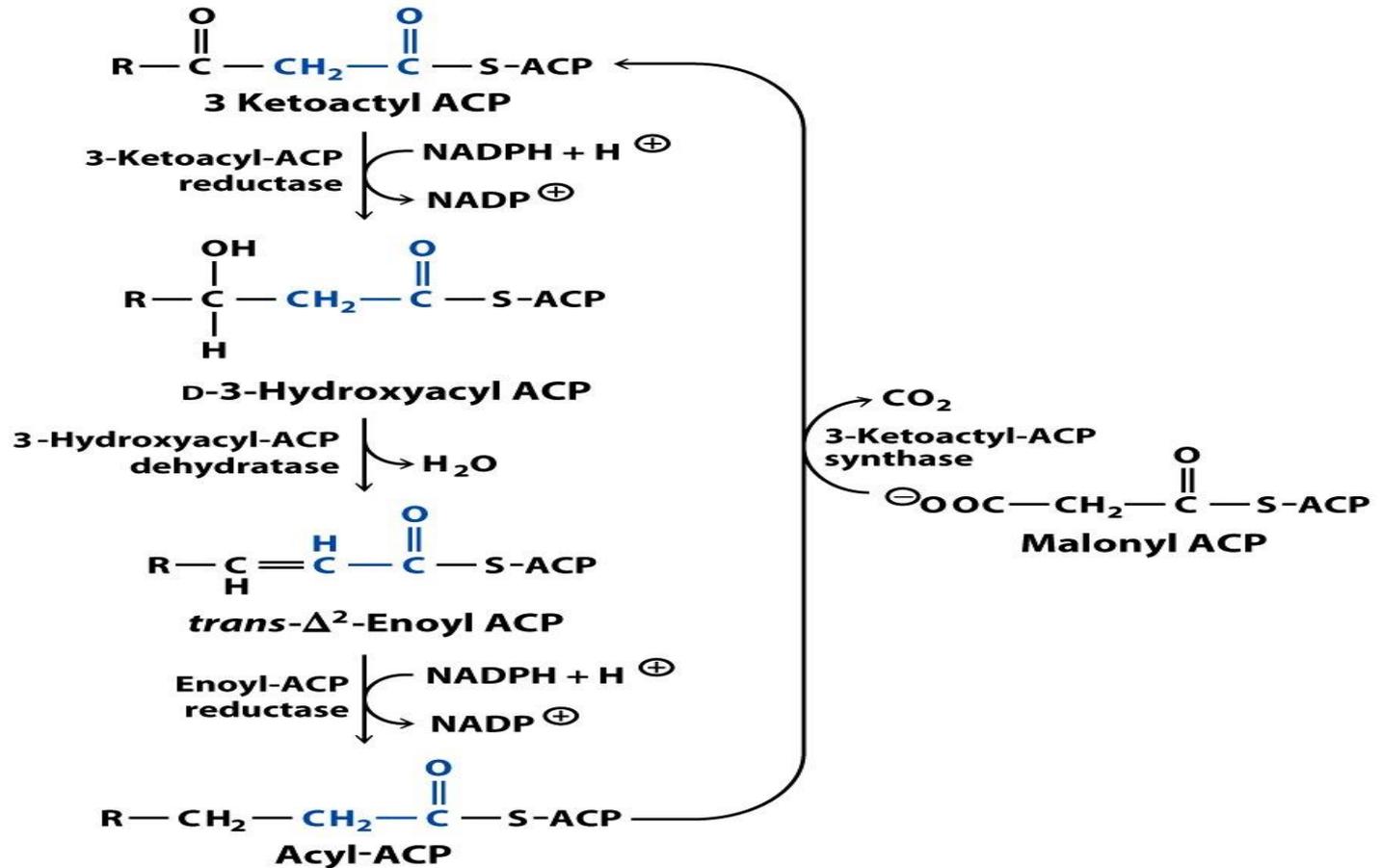
- يتم اصطناع الأحماض الدهنية **في السيتوبلازما** لدى جميع الأحياء. في الثدييات البالغة، تحدث هذه العملية بشكل كبير في خلايا الكبد والخلايا الدهنية، كما يمكن أن تحدث في خلايا متخصصة مثل الغدد الثديية أثناء الرضاعة.
- يتم اصطناع الأحماض الدهنية عن طريق الإضافة المتكررة لوحدات ثنائية الكربون إلى الطرف المتنامي لسلسلة الهيدروكربون، ولذلك تملك معظم الحموض الدسمة المصنعة لدى الثدييات عدد زوجي من ذرات الكربون.
- ترتبط السلسلة المتنامية **تساهمياً بالبروتين الحامل للأسيل Acyl carrier protein (ACP)**، وهو بروتين يعمل كتميم أنزيمي قادر على ربط مجموعات الاسيل نظراً لامتلاكه مجموعة ثيول Thiol.
- يتم بدايةً إنتاج كل من أسيتيل-ACP (Acetyl-ACP) ومالونيل-ACP (Malonyl ACP) انطلاقاً من **الأسيتيل-كوأ Acetyl-CoA**.
- تتضمن **مرحلة البدء Initiation stage** عملية تكاثف بين مجموعات الأسيتيل (ذرتي كربون) والمالونيل (3 ذرات كربون) المرتبطة مع ACP لإعطاء طليعة تملك 4 ذرات كربون تدعى **الأسيتو أسيتيل-ACP (Acetoacetyl - ACP)** بالإضافة إلى CO₂. تعمل هذه الطليعة كبادئ Primer لاصطناع الأحماض الدسمة.

□ في مرحلة الإطالة **Elongation stage**، يتم إطالة مجموعة الاسيل المرتبطة ب ACP من خلال إضافة وحدات ثنائية الكربون **two-carbon units** ممنوحة من قبل مالونيل-ACP (ليتشكل 3-Ketoacyl-ACP) بواسطة **أنزيم 3-Ketoacyl-ACP Synthase (KAS)**، متبوعة بتفاعل إرجاع **Reduction** ثم نزع ماء **Dehydration** ثم إرجاع **Reduction**.

□ يعتبر **مالونيل-ACP** المانح لذرات الكربون لدى جميع الأحياء أثناء إطالة السلسلة الهيدروكربونية للحموض الدسمة.



The elongation stage of fatty acid synthesis

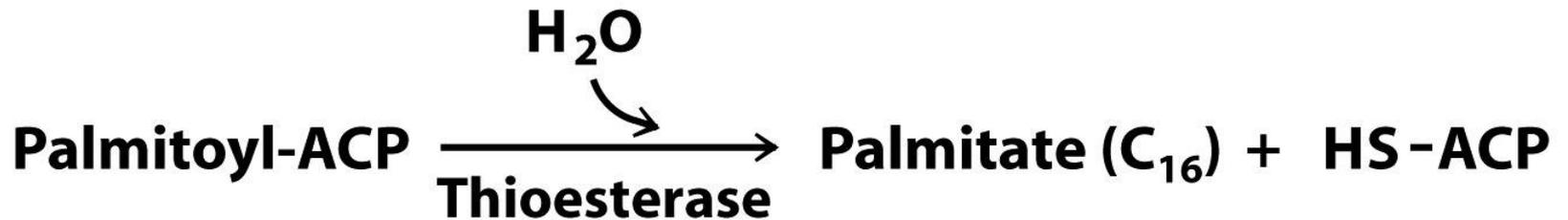


□ يتم تكرار تفاعل الإطالة مراراً وتكراراً للحصول على حموض دسمة بأطوال مختلفة.

□ الحد الأقصى لذرات الكربون الموجودة في الحموض الدسمة المصنعة **16** أو **18 ذرة كربون**، حيث أن الموقع الفعال للأنزيم المسؤول عن تفاعل الإطالة والتكثيف KAS لا يتسع للحموض الدسمة الكبيرة.

□ يتم تحرير الحمض الدسم بعد اصطناعه من ACP من خلال **فعل أنزيم من نوع ثيوأستراز (TE) Thioesterase** الذي يقوم بتفاعل قص محرراً بروتين HS-ACP.

□ على سبيل المثال: يتم تحرير حمض البالميتيك من مركب Palmitoyl ACP من خلال فعل أنزيم الثيوأستراز كمايلي:



تفعيل الأحماض الدسمة ACTIVATION OF FATTY ACIDS

□ يتم تحرير الحموض الدسمة من ACP بواسطة تفاعل الثيوأستراز، إلا أن التعديلات اللاحقة على الحموض الدسمة تتطلب تفعيلها من خلال تشكيل رابطة ثيوإستر جديدة مع coenzyme A من خلال تفاعل معتمد على الطاقة (يتطلب ATP) بواسطة أنزيم **Acyl-CoA synthetase**.

□ يترافق هذا التفاعل مع تحول ATP إلى AMP، أي يتطلب تشكيل الأسيل كواً انطلاقاً من الحموض الدسمة استهلاك مكافئي **ATP**.

□ تملك البكتيريا أنزيم أسيل-كواً سننتياز واحد، في حين تملك الثدييات على الأقل أربع نظائر للأنزيم بحسب طول الحمض الدسم:

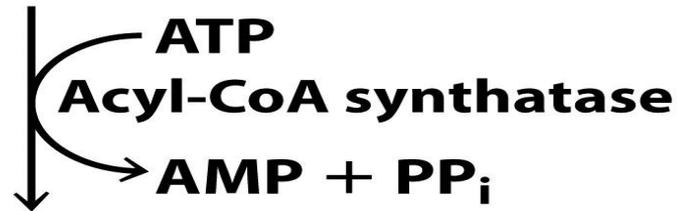
short (<C6), medium (C6 to C12), long (>C12), or very long (>C16)
إلا أن النظائر الأربعة تملك نفس آلية التفاعل.

تعتبر عملية تفعيل الحموض الدسمة ضرورية لدخولها في اصطناع الليبيدات المعقدة الأخرى.

Activation of fatty acids



Fatty acid



Acyl CoA

إطالة الأحماض الدسمة وإزالة التشبع FATTY ACID EXTENSION AND DESATURATION

- كما ذكرنا سابقاً، لا يستطيع سبيل اصطناع الأحماض الدسمة اصطناع الأحماض الدسمة التي يزيد طولها عن 16 أو 18 ذرة كربون، لذلك يتم اصطناع الأحماض الدسمة الأطول من خلال تفاعلات إطالة للبالميتويل-كوأ C16 (حمض النخل) أو للستيارويل-كوأ C18 (حمض الشمع).
- يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيمات من نوع **إلونغاز Elongases**، تستخدم **مالونيل-كوأ بدلاً من مالونيل-ACP** كمانح للمجموعات ثنائية الكربون التي ستضاف للسلسلة الهيدروكربونية.
- **Carbon 20, 22 are common but 24 and 26 are rare**

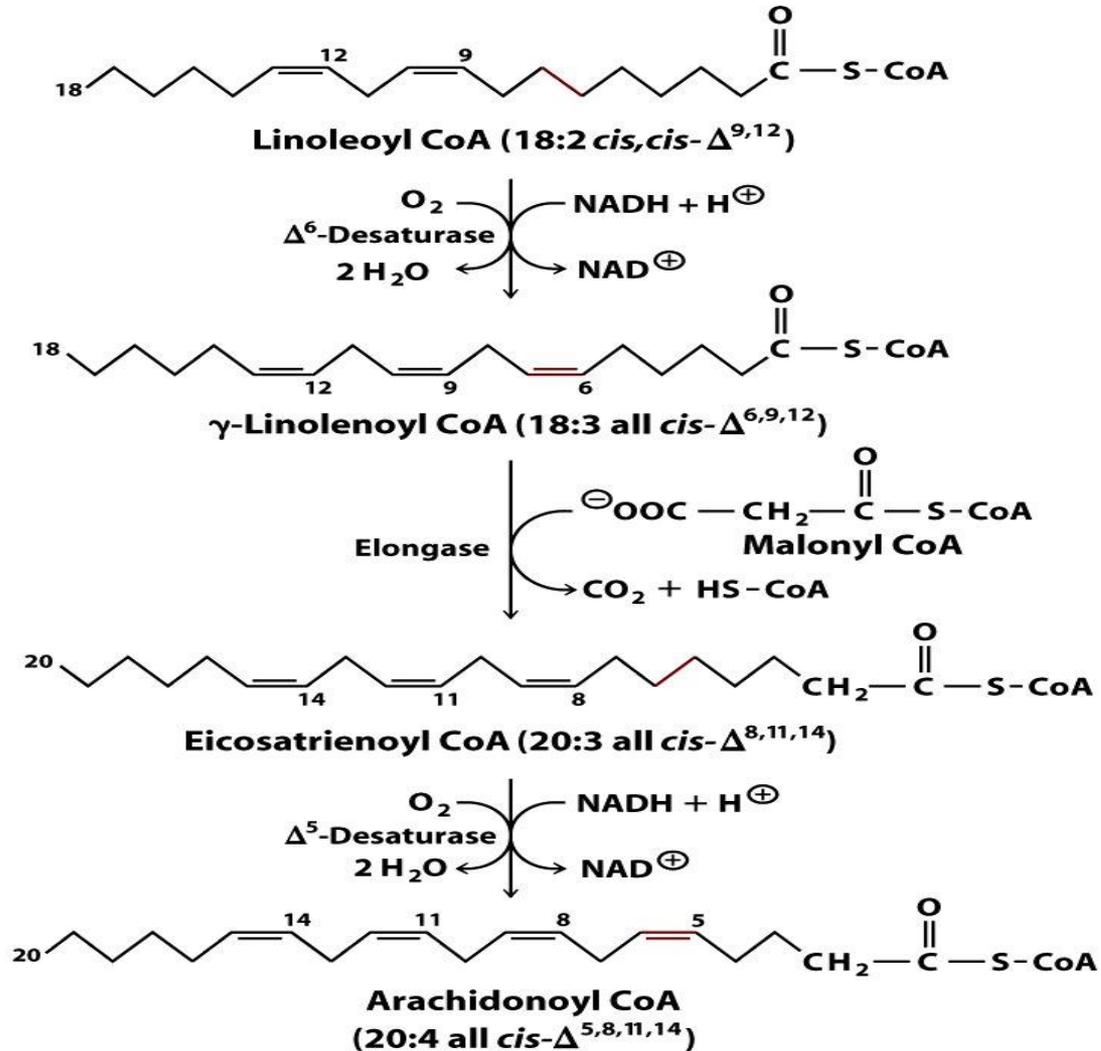
يبين الجدول التالي الحموض الدسمة الأكثر شيوعا لدى الثدييات

Number of carbons	Number of double bonds	Common name	IUPAC name	Melting point, °C	Molecular formula
12	0	Laurate	Dodecanoate	44	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO}^\ominus$
14	0	Myristate	Tetradecanoate	52	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COO}^\ominus$
16	0	Palmitate	Hexadecanoate	63	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COO}^\ominus$
18	0	Stearate	Octadecanoate	70	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}^\ominus$
20	0	Arachidate	Eicosanoate	75	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COO}^\ominus$
22	0	Behenate	Docosanoate	81	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COO}^\ominus$
24	0	Lignocerate	Tetracosanoate	84	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COO}^\ominus$
16	1	Palmitoleate	<i>cis</i> - Δ^9 -Hexadecenoate	-0.5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}^\ominus$
18	1	Oleate	<i>cis</i> - Δ^9 -Octadecenoate	13	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}^\ominus$
18	2	Linoleate	<i>cis, cis</i> - $\Delta^{9,12}$ -Octadecadienoate	-9	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COO}^\ominus$
18	3	Linolenate	all <i>cis</i> - $\Delta^{9,12,15}$ -Octadecatrienoate	-17	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COO}^\ominus$
20	4	Arachidonate	all <i>cis</i> - $\Delta^{5,8,11,14}$ -Eicosatetraenoate	-49	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COO}^\ominus$

إطالة الأحماض الدسمة وإزالة التشبع FATTY ACID EXTENSION AND DESATURATION

- يتم اصطناع الأحماض الدسمة غير المشبعة في كل من البكتيريا حقيقيات النوى ولكن تختلف التفاعلات بين الأصناف.
- لدى البكتيريا، يتم إضافة رابطة مضاعفة إلى السلسلة المتنامية عندما يصل عدد ذرات الكربون في السلسلة إلى 10 ذرات. يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيمات خاصة من نوع ديهيدراتاز Dehydratase.
- لدى حقيقيات النوى، يتم اصطناع الأحماض الدسمة غير المشبعة بواسطة انزيمات من نوع ديساتوراز Desaturases تعمل على مشتقات الحموض الدسمة البالميتويل-كوأ (حمض النخل) أو الستيارويل كوأ (حمض الشمع).
- في الأحماض الدسمة متعددة عدم الاشباع Polyunsaturated FA (PUFAs)، يتم احداث الروابط المضاعفة بواسطة أنزيمات desaturases عالية النوعية، تستطيع إنشاء روابط مضاعفة على مسافة 3 ذرات كربون من الرابطة المضاعفة السابقة (كما في حمض الينولينيك في النباتات).

Elongation and desaturation reactions in the conversion of linoleoyl CoA to arachidonoyl CoA



- **لا تملك الثدييات أنزيمات desaturase تعمل بعد الموقع C9** (مثلاً لا تملك أنزيم 12 desaturase) ولذلك تعتبر الثدييات غير قادرة على اصطناع بعض الأحماض الدسمة متعددة عدم الإشباع كأحماض اللينوليك **linoleate** واللينولينيك **linolenate**.

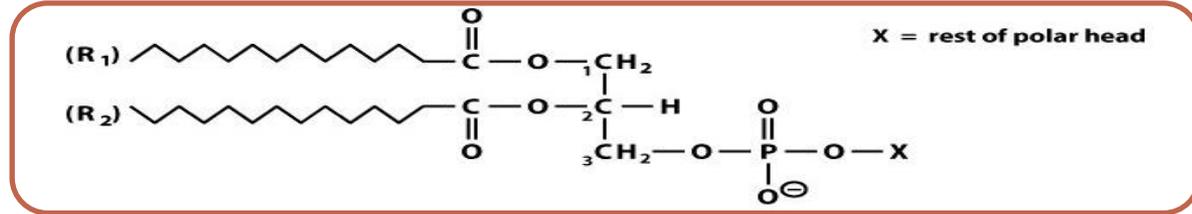
- تعتبر الأحماض الدسمة متعددة عدم الأشباع PUFAs التي تملك رابطة مضاعفة بالموقع 12 (مثل حمض اللينوليك وحمض اللينولينيك) ضرورية جداً لحياة لدى الثدييات نظراً لكونها طلائع لاصطناع أنواع مهمة من الإيكوسانوييدات **eicosanoids** مثل البروستاغلانينيدات **prostaglandins**. لذلك تحتاج الثدييات لاستهلاك هذه الحموض مع الغذاء (أحماض دسمة ضرورية **Essential fatty acid**) من أجل استخدامه في اصطناع الأحماض الدسمة متعددة عدم الإشباع الأخرى، مثل حمض الأراشيدونيك (**Arachidonic acid (20:4)**) الذي يعتبر طليعة لاصطناع الدسم من نوع إيكوسانوييدات.

- يعتبر عوز حمض اللينوليك نادراً نظراً لوجوده بنسبة عالية في الغذاء كالغذاء النباتي، ومع ذلك تحتوي العديد من المكملات الغذائية الجاهزة على حمض اللينوليك.

اصطناع ثلاثيات الغليسيريد والفوسفوليبيدات SYNTHESIS OF TRIACYLGLYCEROLS AND GLYCEROPHOSPHOLIPIDS

- تتواجد معظم الأحماض الدسمة بشكل مؤستر إما ضمن غليسيريدات ثلاثية أو ضمن غليسيروفوسفوليبيدات.
- يعتبر الفوسفاتيدات Phosphatidate مركب وسطي أثناء اصطناع الغليسيريدات الثلاثية والفوسفوليبيدات.
- يتشكل الفوسفاتيدات من نقل مجموعتي أسيل من حموض دسمة مفعلة إلى الموقعين C1 و C2 من الغليسرول 3-فوسفات.
- يتم اصطناع الغليسرول 3-فوسفات انطلاقاً من ثنائي هيدروكسي الأسيتون من خلال تفاعل إرجاع بواسطة أنزيم **غليسرول 3-فوسفات ديهيدروجيناز** (**Glycerol 3-phosphate dehydrogenase**) (التفاعل العكسي لعملية تحول الغليسرول 3-فوسفات إلى ثنائي هيدروكسي الأسيتون).

بنية الفوسفاتيدات والفوسفوليبيدات الناتجة عنها



Precursor of X (HO—X)	Formulas of —O—X	Name of resulting glycerophospholipid
Water	—O—H	Phosphatidate
Choline	—O—CH ₂ CH ₂ N [⊕] (CH ₃) ₃	Phosphatidylcholine
Ethanolamine	—O—CH ₂ CH ₂ N [⊕] H ₃	Phosphatidylethanolam
Serine	—O—CH ₂ —CH [⊕] _{NH₃} COO [⊖]	Phosphatidylserine
Glycerol	—O—CH ₂ CH(OH)—CH ₂ OH	Phosphatidylglycerol
Phosphatidyl-glycerol	—O—CH ₂ CH(OH)—CH ₂ —O—P(=O)(O ⁻)—O—CH ₂ —CH(OH)—CH ₂ —O—C(=O)—R ₃	Diphosphatidylglycerol (Cardiolipin)
<i>myo</i> -Inositol	 The structure shows a six-membered ring with hydroxyl groups at positions 1, 2, 3, 4, and 6, and hydrogens at positions 1, 2, 3, and 4. The carbons are numbered 1 through 6.	Phosphatidylinositol

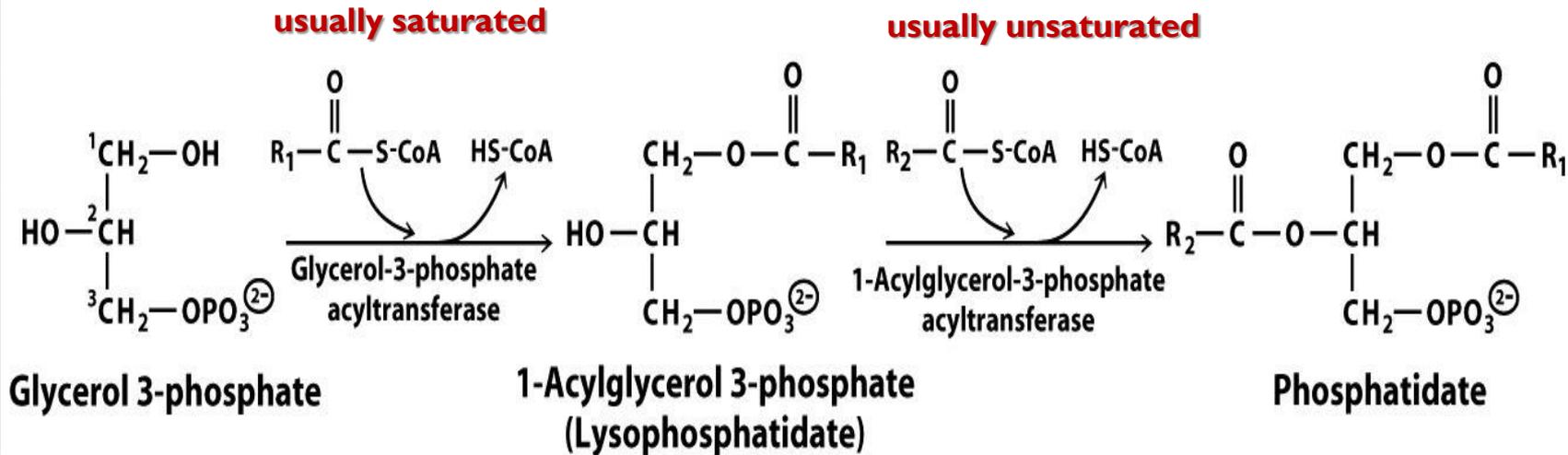
□ يتطلب اصطناع الفوسفاتيدات انطلاقاً من الغليسرول 3-فوسفات عمل نوعين من انزيمات الأسيل ترانسفيراز:

1. **غليسرول 3-فوسفات أسيل ترانسفيراز glycerol-3-phosphate acyltransferase**

الذي يقوم بأسترة C1 من الغليسرول 3-فوسفات للحصول على 1-أسيل غليسرول 3-فوسفات (يدعى ليزوفوسفاتيدات). يبدي هذا الأنزيم ألفة أكبر للحموض الدسمة المشبعة.

2. **1-أسيل غليسرول 3-فوسفات أسيل ترانسفيراز 1-acylglycerol-3-phosphate acyltransferase**

يقوم بأسترة C2 من 1-أسيل غليسرول 3-فوسفات. يفضل هذا الأنزيم الحموض الدسمة غير المشبعة.



□ بعد اصطناع الفوسفاتيدات: تبدأ عملية اصطناع الغليسيريدات الثلاثية والفوسفوليبيدات المعتدلة من الفوسفاتيدات بإزالة مجموعة الفوسفات بواسطة أنزيم فوسفاتاز Phosphatidate phosphatase، مما يؤدي للحصول على مركب **1.2-ثنائي أسيل غليسرول 1,2-diacylglycerol**:

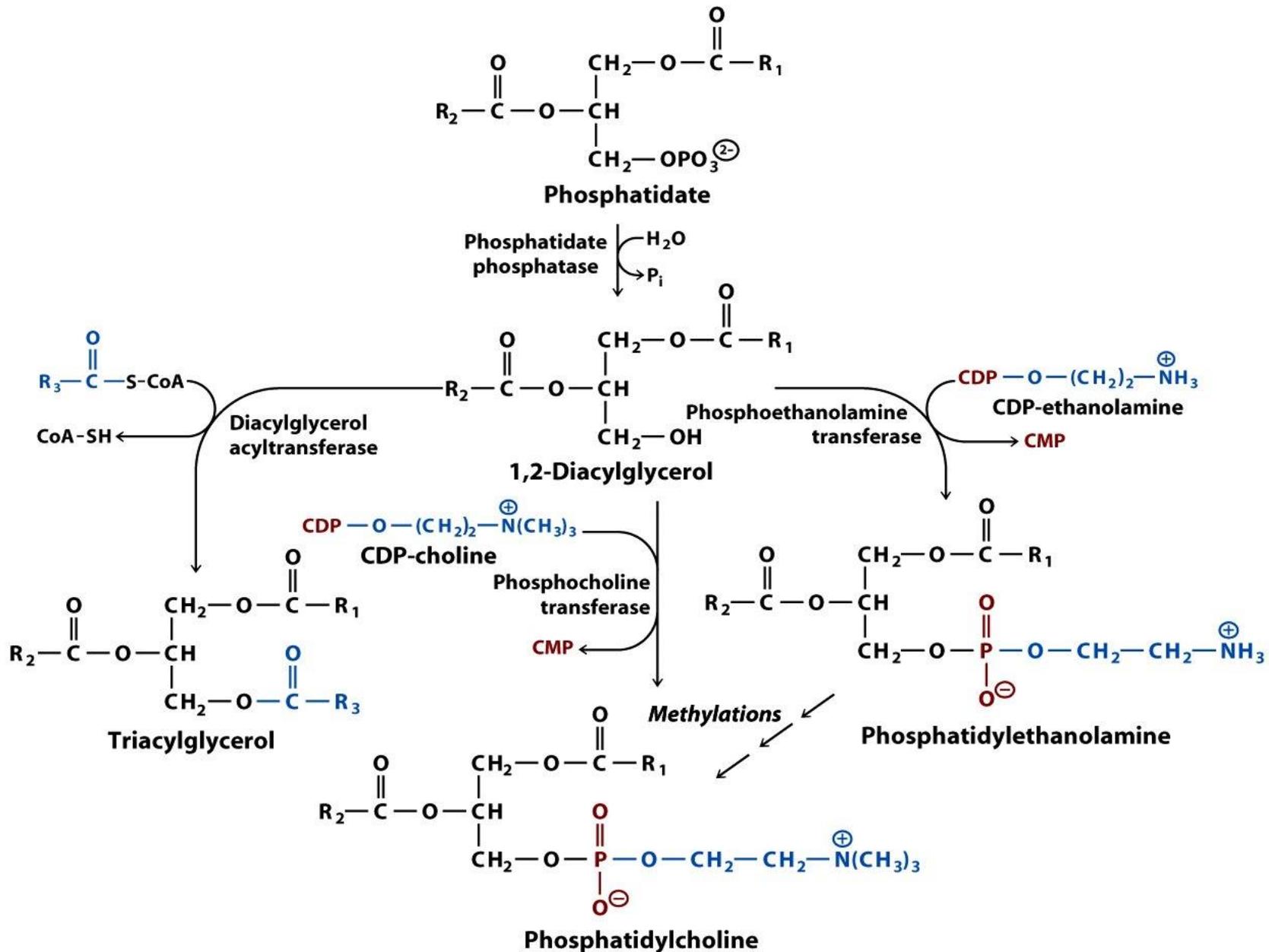
1. يمكن ل 1.2-ثنائي أسيل غليسرول أن يتأخر مباشرة مع حمض دسم ثالث مشكلاً ثلاثيات الغليسيريد.

2. أو أن يتفاعل مع مشتقات نكليوتيد-كحول **CDP-Alcohol** للحصول على فوسفوليبيدات: مثل **CDP-Choline** أو **CDP-ethanolamine** للحصول على فوسفاتيديل الكولين أو فوسفاتيديل الإيتانول أمين على التوالي.

ملاحظة: تنتج مشتقات **CDP-Alcohol** من التفاعل التالي:

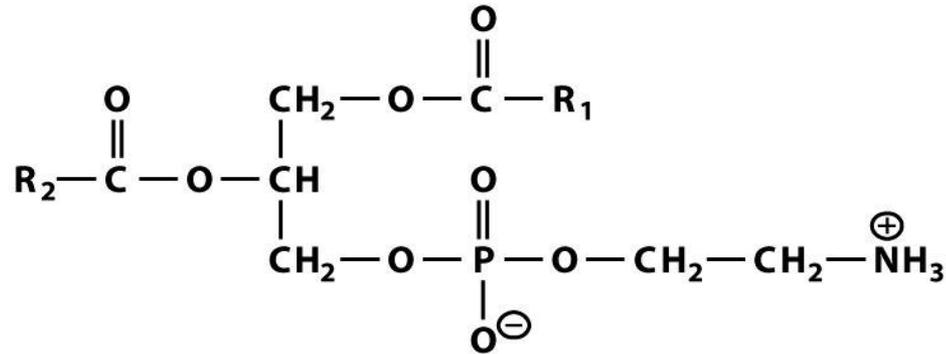


Synthesis of triacylglycerols and neutral phospholipids

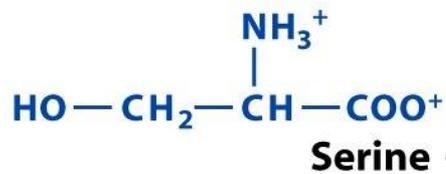


- يمكن اصطناع فوسفاتيديل الكولين أيضاً من فوسفاتيديل الإيتانول أمين من خلال إضافة مجموعة ميثيل ممنوحة من قبل S-أدينوزيل الميثيونين.
- ❖ **اصطناع الفوسفوليبيدات الحمضية acidic phospholipids:** يتم اصطناعها انطلاقاً من الفوسفاتييدات أيضاً بعد تفعيلها من خلال تفاعلها مع CTP ليتشكل CDP-ثنائي أسيل غليسرول CDP–diacylglycerol مع انطلاق البيروفوسفات PPi.
- في بعض البكتيريا يتم إزاحة الـ CMP من قبل السيرين ليتشكل فوسفاتيديل السيرين، بينما في البكتيريا وحقيقيات النوى يتم استبدال CMP بالآينوزيتول ليتشكل فوسفاتيديل الإينوزيتول Phosphatidylinositol.
- تستطيع فوسفاتيديل الإينوزيتول ضم فوسفات في الموقع 4 للحصول على فوسفاتيديل الأينوزيتول 4-فوسفات (PIP) phosphatidylinositol 4-phosphate، أو في الموقعين 4 و5 للحصول على فوسفاتيديل الإينوزيتول 4.5 ثنائي الفوسفات phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2).
- اصطناع فوسفاتيديل السيرين لدى حقيقيات النوى انطلاقاً من فوسفاتيديل الإيتانول أمين من خلال تفاعل إزاحة عكوسة للإيتانول أمين بالسيرين بواسطة أنزيم Phosphatidylethanolamine:serine transferase.
- يمكن إعادة تحول فوسفاتيديل السيرين إلى فوسفاتيديل الإيتانول أمين من خلال تفاعل نزع كربوكسيل بواسطة أنزيم phosphatidylserine decarboxylase.

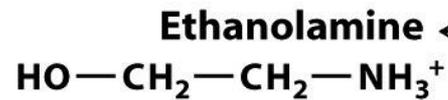
Interconversions of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine



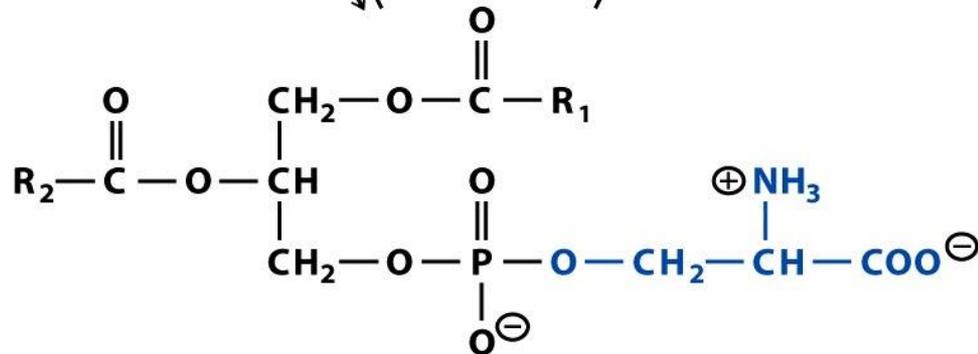
Phosphatidylethanolamine



Phosphatidylethanolamine:serine transferase



Phosphatidylserine decarboxylase



Phosphatidylserine

اصطناع الكوليسترول SYNTHESIS OF CHOLESTEROL

- يعتبر الكوليسترول مكوناً هاماً للأغشية الخلوية، وطلبة لاصطناع الهرمونات الستيروئيدية والأملاح الصفراوية في الثدييات.
- تأتي جميع ذرات الكربون للكوليسترول من الأسيتيل-كوأ.
- يعتبر السكوالين **Squalene**، مركب هيدروكربوني حاوي على 30 ذرة كربون ومتشكل من ارتباط وحدات إيزوبرين isoprene تملك 5 كربون، مركب وسطي أثناء الاصطناع الحيوي للكوليسترول الذي يملك 27 ذرة كربون.
- مراحل اصطناع الكوليسترول تتلخص على النحو الآتي:

Acetate (C2) → Isoprenoid (C5) → Squalene (C30) →

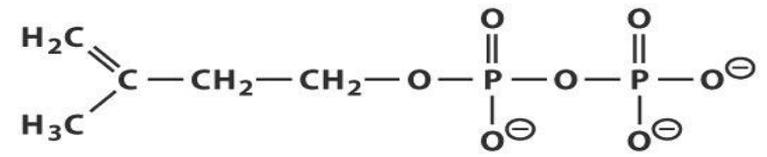
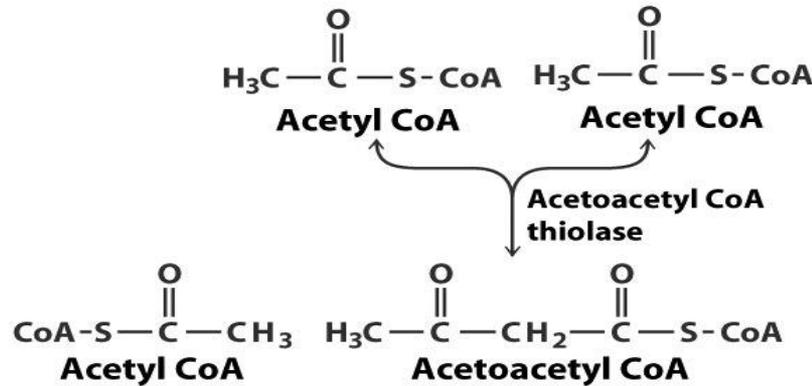
Cholesterol (C27)

□ يتضمن اصطناع الكوليسترول المراحل التالية:

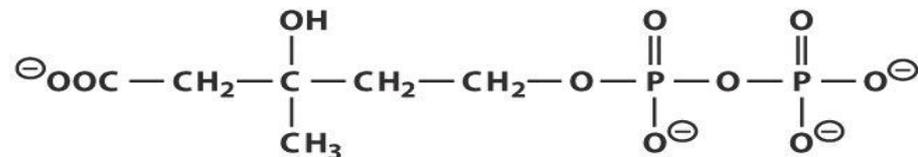
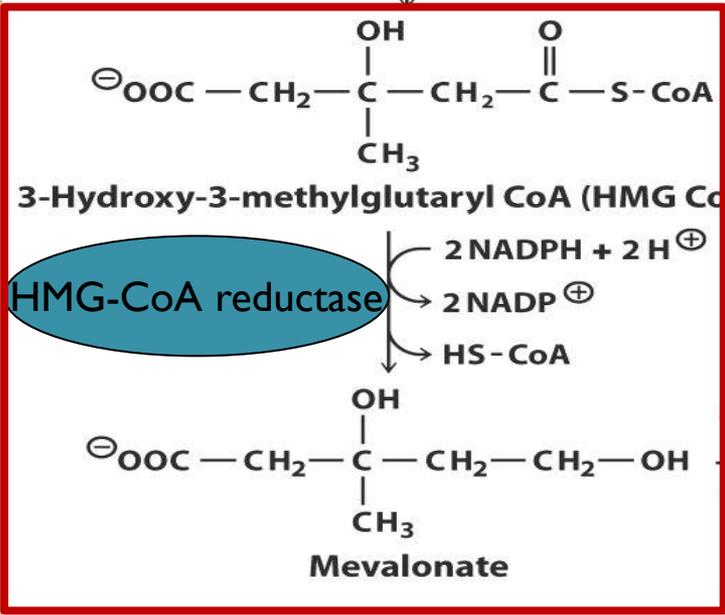
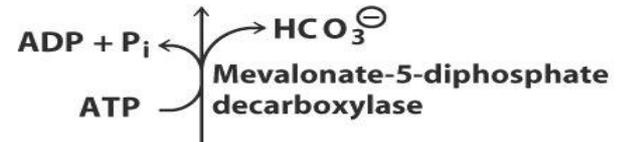
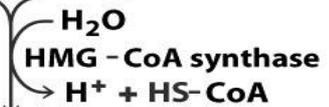
A. Stage I: Acetyl CoA to Isopentenyl Diphosphate

- يبدأ اصطناع الكوليسترول بتكاثف متتابع لثلاث جزيئات أسيتيل-كوا بواسطة أنزيمات acetoacetyl-CoA thiolase و HMG-CoA synthase للحصول على مركب **Hydroxy-Methyl-Glutaryl-CoA (HMG-CoA)**.
- يتعرض HMG-CoA في الخطوة اللاحقة إلى إرجاع بواسطة أنزيم **HMG-CoA reductase** إلى ميفالونات **Mevalonate**، ويعتبر هذا التفاعل الخطوة الأولى في سبيل **الاصطناع المتفرد للكوليسترول**، حيث يتم استهداف هذا الانزيم بواسطة **أدوية الستاتينات** بهدف خفض الاصطناع الحيوي للكوليسترول.
- يتحول بعدها الميفالونات (C5) إلى مركب أيزوبينتينييل ثنائي الفوسفات isopentenyl diphosphate من خلال عمليتي فسفرة بواسطة أنزيمي كيناز ثم عملية نزع كربوكسيل بواسطة أنزيم **Decarboxylase**.
- يتطلب تفاعل 3 جزيئات أسيتيل-كوا للحصول على أيزوبنتينييل ثنائي الفوسفات طاقة على شكل **3 جزيئات ATP وجزيئي NADPH**.
- يلعب isopentenyl diphosphate أدواراً بيولوجية أخرى حيث يعتبر مانحاً لوحدات الأيزوبرينييل isoprenyl.

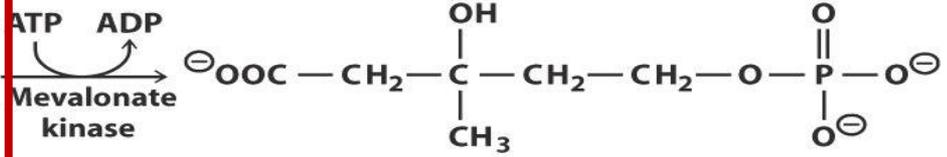
Stage I of cholesterol synthesis



Isopentenyl diphosphate



Mevalonate-5-diphosphate

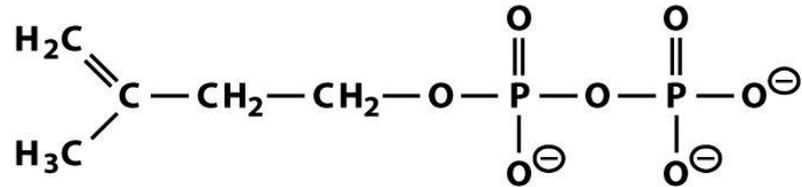


Mevalonate-5-phosphate

B. Stage 2: Isopentenyl Diphosphate to Squalene

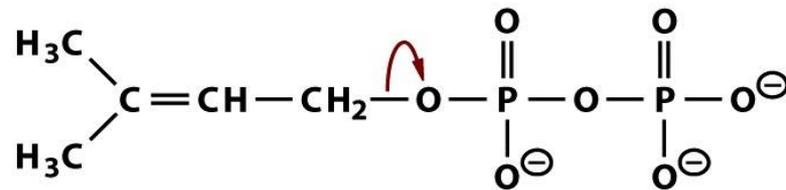
1. يتحول الإيزوبنتيل ثنائي الفوسفات إلى مماكب فراغي يدعى داي ميتيل أليل ثنائي الفوسفات dimethylallyl diphosphate بواسطة أنزيم مماكبة نوعي يدعى isopentenyl diphosphate isomerase (IDI).
2. يرتبط الماكبان مع بعضهما بتكاثف رأس-ذيل بواسطة أنزيم يدعى برينيل ترانسفيراز Prenyl transferase ويكون ناتج التفاعل عبارة عن مركب يملك 10 ذرات كربون يدعى **الجيرانيل ثنائي الفوسفات Geranyl diphosphate** والبيروفوسفات Pyrophosphate.
3. يحدث تفاعل تكاثف ثاني بين الإيزوبنتينيل ثنائي الفوسفات والجيرانيل ثنائي الفوسفات بتأثير أنزيم برينيل ترانسفيراز أيضاً لينتج مركب حاوي على 15 ذرة كربون يدعى **فارنيسيل ثنائي الفوسفات Farnesyl diphosphate**.
4. تكاثف جزئتي فارنيسيل بشكل رأس-رأس مؤدياً للحصول على **السكوالين** الحاوي على 30 ذرة كربون. جميع الروابط المضاعفة في السكوالين هي من الشكل ترانس *trans*.

Stage II of cholesterol synthesis

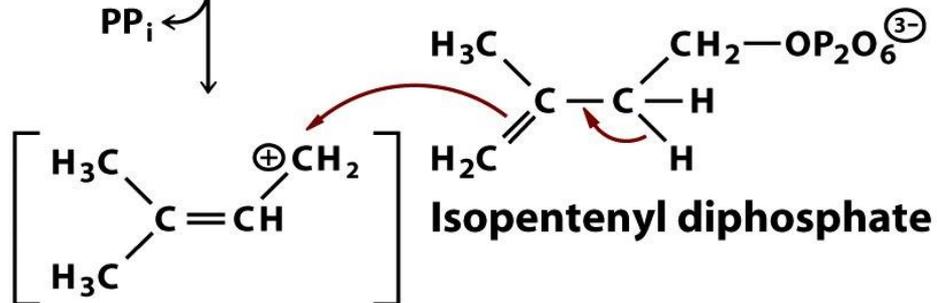
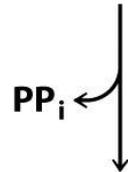


Isopentenyl diphosphate

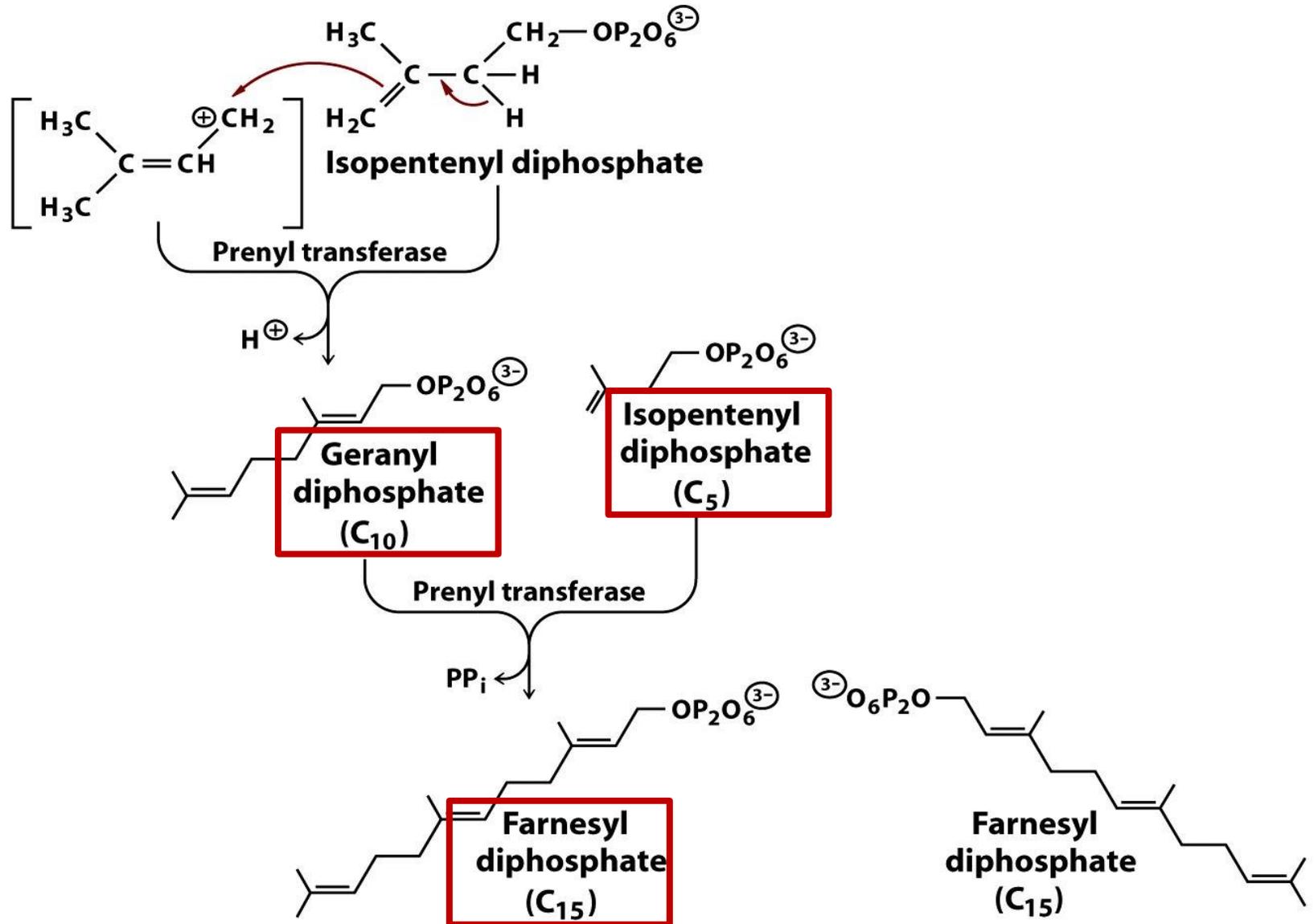
Isopentenyl
diphosphate
isomerase



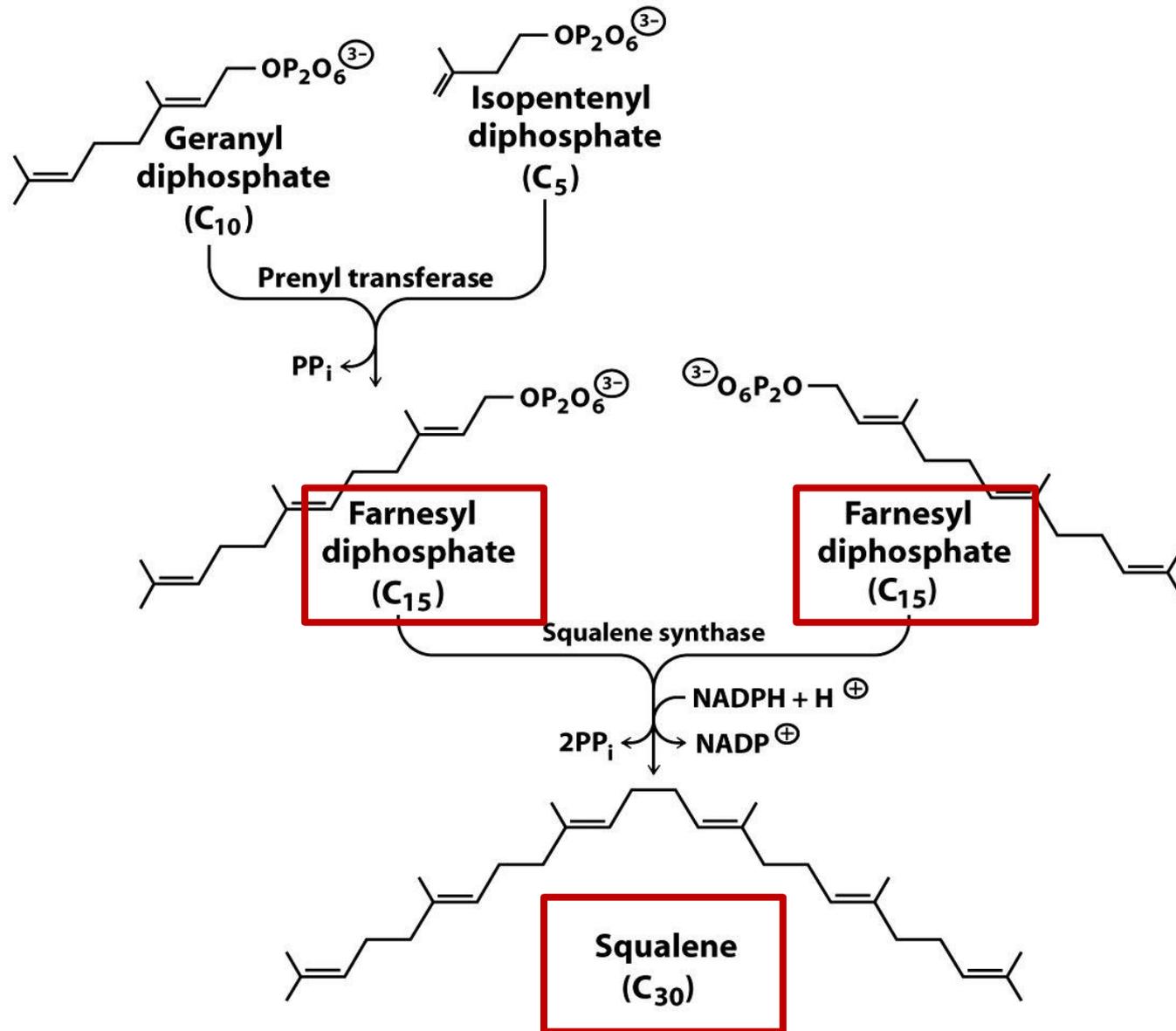
Dimethylallyl diphosphate



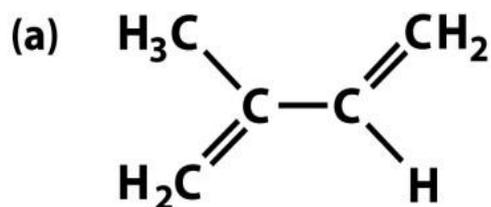
Stage II of cholesterol synthesis



Stage II of cholesterol synthesis



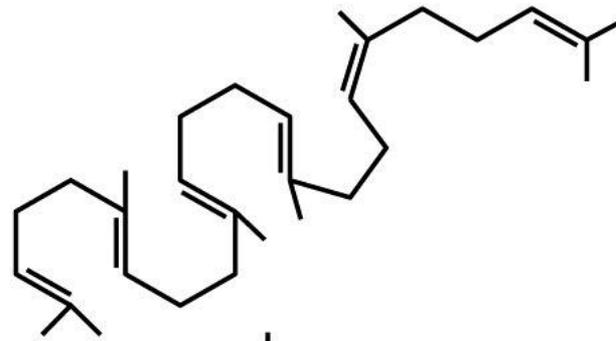
- يتحرر البيروفوسفات في 3 مراحل من اصطناع السكوالين ويعتبر مسؤولاً عن منح الطاقة لإتمام التفاعل في الاتجاه المباشر.
- ينتج عن هذه العمليات بنى هيدروكربونية متفرعة محددة تملك روابط مضاعفة منتظمة في مواقع التفرع تدعى وحدات الايزوبرين التي تدخل بتركيب العديد من المركبات الهامة مثل الستيرويدات والفيتامينات الحلولة بالدهن وغيرها.



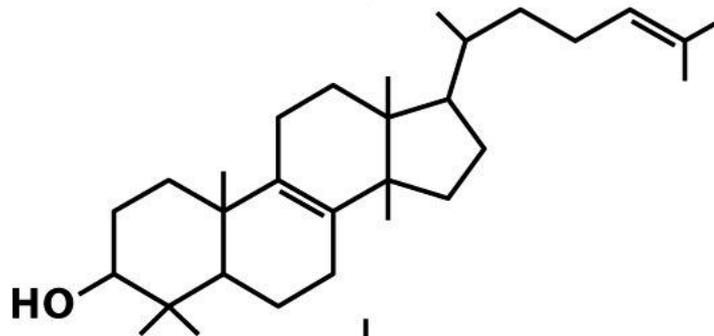
Isoprene

C. Stage 3: Squalene to Cholesterol

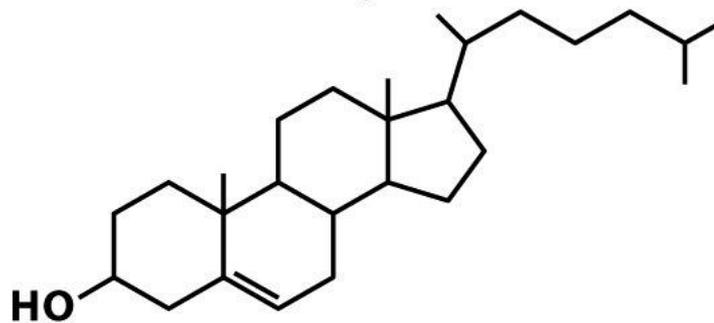
- يتم بداية تحويل السكوالين إلى مركب وسطي حلقي يدعى **اللانوستيرول** **Lanosterol**، من خلال إضافة هيدروكسيل وعمليات حلقة مؤدية لتشكل نواة الستيروئيد رباعية الحلقة.
- يتراكم اللانوستيرول بكميات ملحوظة في الخلايا التي تقوم بتصنيع الكولسترول بشكل فعال.
- يحدث تحويل اللانوستيرول إلى كوليسترول عبر مسارين، يتضمن كلاهما العديد من الخطوات.



Squalene



Lanosterol



Cholesterol

Figure 16-17 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

D. Other Products of Isoprenoid Metabolism

- يتم تصنيع عدد كبير من الأيزوبرنويديات من الكوليسترول أو طلائعة:

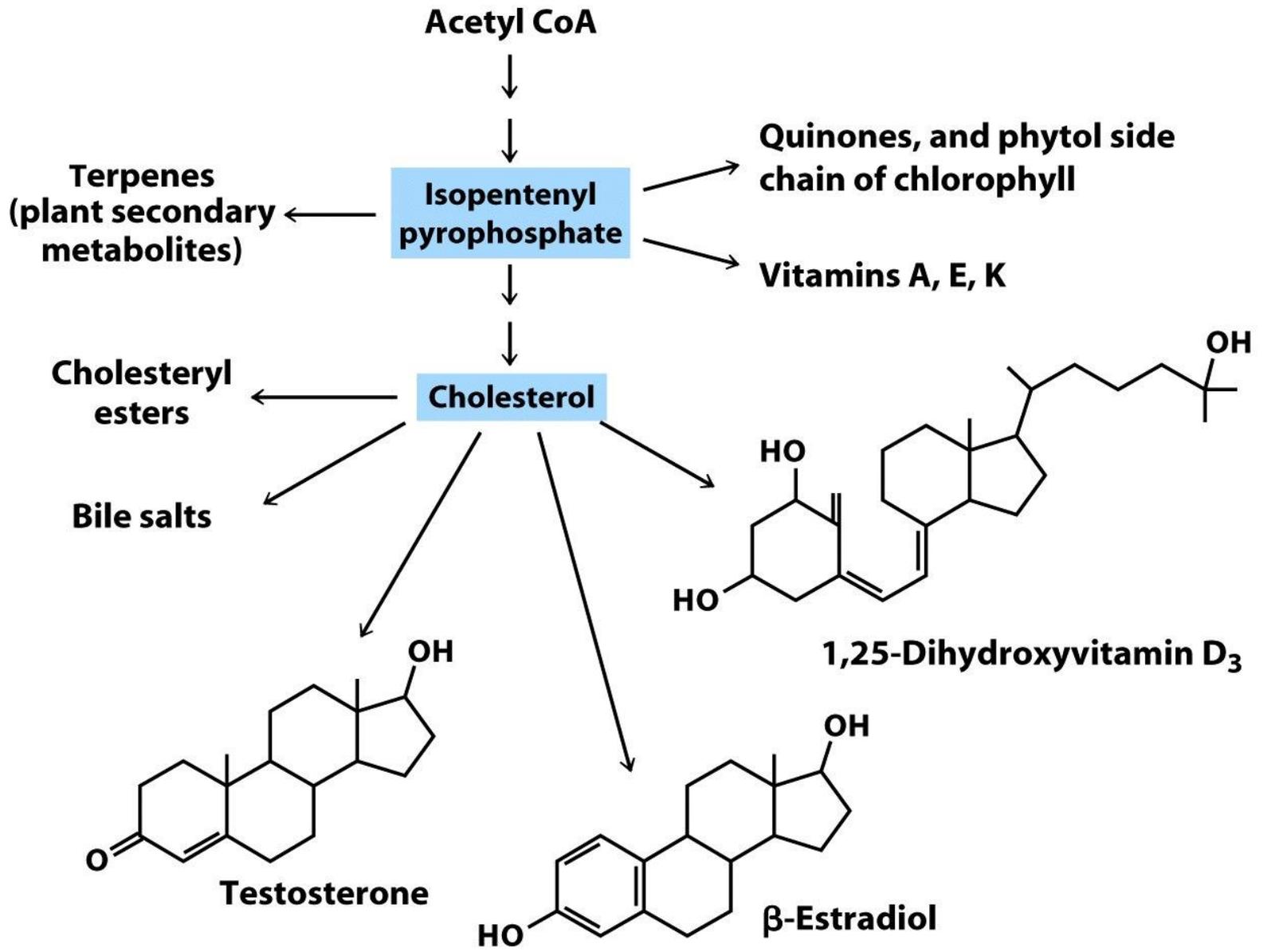
1. يعد الإيزوبنتيل ثنائي الفوسفات Isopentenyl diphosphate طليعة

لعدد كبير من النواتج الاستقلابية الأخرى مثل: الكينونات؛ الفيتامينات الحلولة بالدم A و E و K؛ الكاروتينات، تربين، السلاسل الجانبية لبعض مجموعات هيم السيتوكروم، والسلسلة الجانبية للبيتول من الكلوروفيل.

2. يعد الكوليسترول طليعة لاصطناع: الأملاح الصفراوية التي تسهل امتصاص

الأمعاء للدهون، فيتامين د الذي يحفز امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، الهرمونات الستيرويدية السكرية **Glucocorticoids** مثل هرمون التستوستيرون وبيتا- استراديول التي تتحكم في الخصائص الجنسية، والستيرويدات المعدنية **Mineralocorticoids** التي تتحكم في توازن الملح.

- المنتج الرئيسي لتخليق الستيرويد في الثدييات هو الكوليسترول نفسه، الذي ينظم سيولة الغشاء وهو مكون أساسي للغشاء البلازمي للخلايا الحيوانية.



هدم الدسم

Lipids degradation

استخدام الدهون المخزنة وأكسدة الأحماض الدهنية

MOBILIZATION OF STORED FATS AND OXIDATION OF FATTY ACIDS

- تختزن الأحماض الدسمة في الأنسجة الدهنية على شكل غليسيريدات ثلاثية، والتي تشكل مخزون الطاقة الأساسي في الجسم نظراً لكونها مرجعة بشكل كبير Highly reduced ولامائية بدرجة عالية Anhydrous.
- ينتج عن الأكسدة الكاملة للحموض الدسمة إلى CO_2 و H_2O حوالي 9 kcal/g دسم، مقابل 4 kcal/g بروتين أو سكر.
- يتم تزويد الأنسجة بالأحماض الدسمة أيضاً من قبل البروتينات الشحمية Lipoproteins.

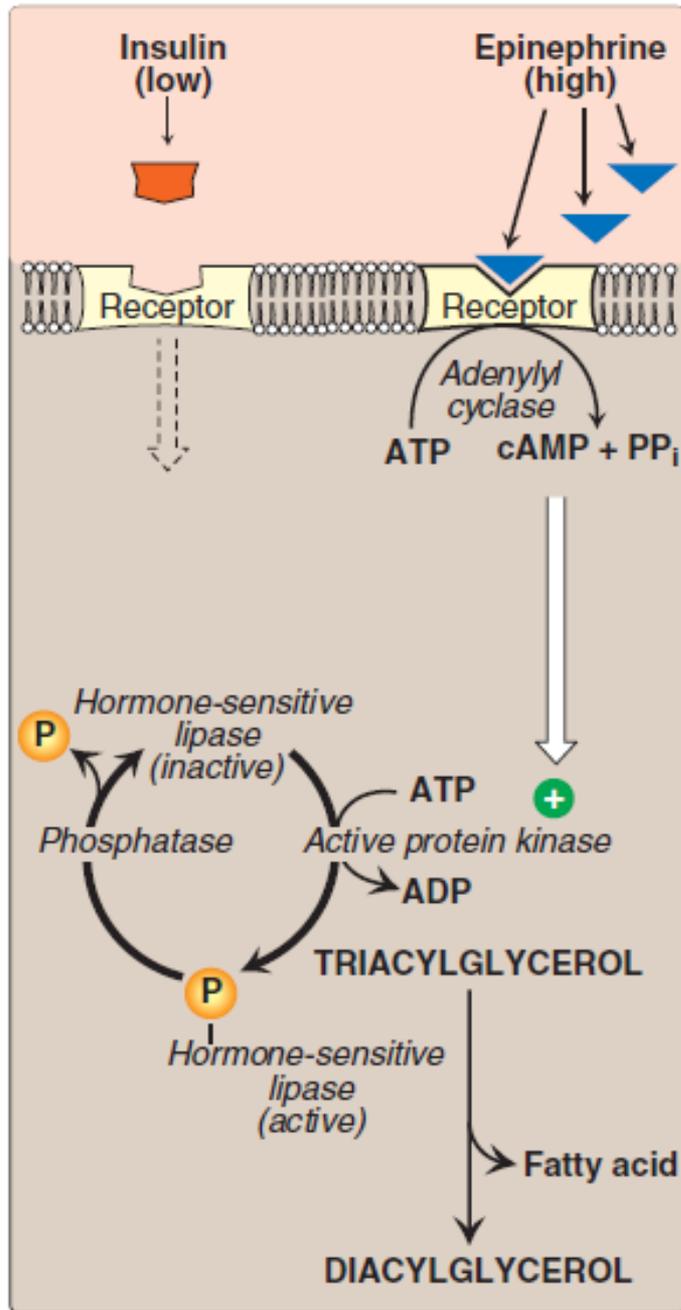
A. تحرير الأحماض الدسمة من الغليسيريدات الثلاثية

Release of fatty acids from TAG

- تتطلب عملية تحرير الدسم من مخازنها عملية حلمه للأحماض الدسمة والجليسرول بواسطة أنزيم ليباز حساس للهرمونات Hormone-sensitive lipase الذي يقوم بنزع الأحماض الدسمة في المواقع 1 أو/و 3 من ثلاثيات الغليسيريد.
- يمكن أن تتدخل أنزيمات ليباز أخرى نوعية لثنائيات أو أحاديات الغليسيريد لنزع الأحماض الدسمة المتبقية.

1. تفعيل أنزيم الليباز الحساس للهرمون- Activation of hormone-sensitive lipase (HSL)

- يتفعل أنزيم HSL بعملية فسفرة تحت تأثير هرمونات الأدرينالين والغلوكاغون بشكل مشابه لتفعيل أنزيم الغليكوجين فوسفوريلاز.
- يؤدي ارتباط كل من الغلوكاغون والأدرينالين بمستقبلاتهما على الخلايا الدهنية إلى تفعيل سبيل الأدينيليل سيكلاز الذي سيسمح بتفعيل أنزيم Protein kinase A بواسطة cAMP.
- بوجود مستويات عالية من الغلوكوز والأنسولين، يتم نزع الفسفرة من HSL وتثبيطه.



Hormonal regulation of triacylglycerol degradation in the adipocyte

Hormonal regulation of triacylglycerol degradation in the adipocyte

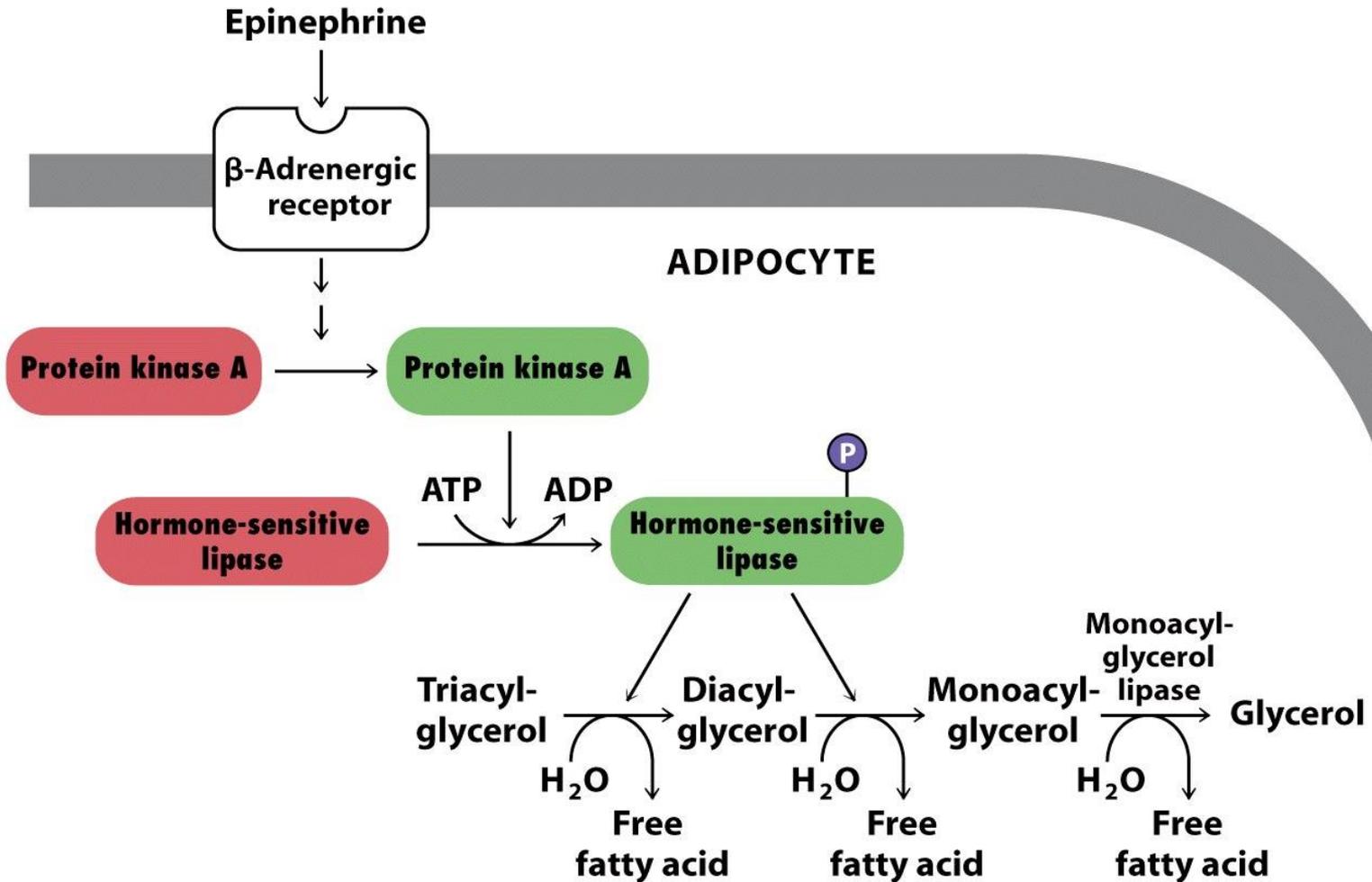


Figure 16-24 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

2. مصير الغليسرول Fate of glycerol

- لا يمكن استخدام الغليسرول المتحرر من TG من قبل الخلايا الدهنية نفسها نظراً لكونها **لا تملك أنزيم غليسرول كيناز** المسؤول عن تحويل الغليسرول إلى غليسرول فوسفات.
- **ينتقل الغليسرول إلى الكبد** حيث يتحول إلى غليسرول فوسفات بعملية فسفرة. يتم استخدام الغليسرول فوسفات بالكبد بإحدى سبيلين:
- يستخدم لاصطناع TG مرة أخرى في الكبد.
- يتحول إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات بعملية إرجاع حيث يدخل في عملية تحلل السكر أو استحداث السكر.

3. مصير الأحماض الدسمة Fate of Fatty acids

- تتحرك الأحماض الدسمة الحرة عبر غشاء الخلية الشحمية إلى الدم حيث ترتبط بـالبومين البلازما. يتم نقلها إلى الأنسجة حيث تدخل الخلايا، ويتم تنشيطها لمشتقات CoA الخاصة بها التي تتأكسد للحصول على الطاقة.
- لا يمكن استخدام الأحماض الدسمة الحرة في البلازما كوقود من قبل كريات الدم الحمراء نظراً لكونها لا تحتوي على الميتوكوندريا. أيضاً الدماغ لا يستخدم الأحماض الدسمة للحصول على الطاقة، لكن الأسباب أقل وضوحاً.

B. الأوكسدة بيتا للأحماض الدسمة

β - Oxidation of fatty acids

● إن الملاحظة الهامة في بنية الحموض الدسمة الداخلة في تركيب الدسمة أنها تتألف من عدد زوجي من ذرات الكربون وزمرة كربوكسيلية واحدة، وهذا مادفع العالم **Knop** إلى البرهان وبصورة تجريبية أن أكسدة الحموض الدسمة تتم بطريقة واحدة فقط عند جميع الأحياء، وهي حذف مجموعة ثنائية الكربون دفعة واحدة في كل مرة وذلك من الطرف الحامل للزمرة الكربوكسيلية، مؤدياً للحصول على أسيتيل-كوا و **NADH** و **FADH2**.

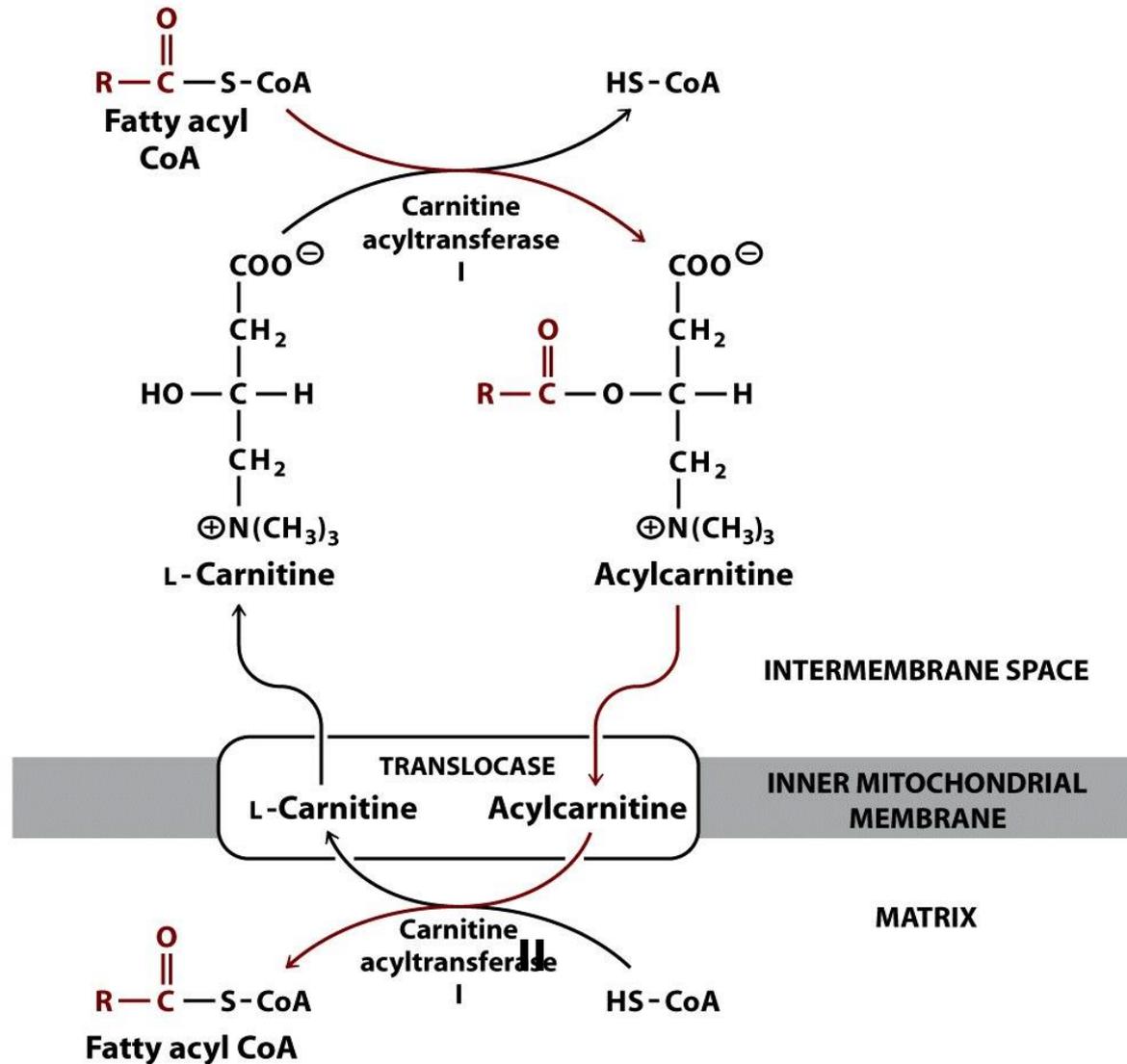
- تدعى هذه العملية بالأوكسدة بيتا **β -oxidation** وتتم في **الميتوكوندريا**.
- تتواجد الحموض الدسمة التي تدخل إلى الخلية في السيتوبلازما ولا تستطيع الدخول إلى الميتوكوندريا، لذلك لابد من تنشيطها وإدخالها إلى الميتوكوندريا لكي تتعرض لعملية الأوكسدة.

1. نقل الحموض الدسمة طويلة السلسلة إلى الميتوكوندريا

Transport of long-chain fatty acids (LCFA) into the mitochondria:

- بعد دخول الحموض الدسمة طويلة السلسلة إلى الميتوكوندريا يتم تفعيلها من خلال نقلها على الكوَأ CoA بواسطة أنزيم Long-chain fatty acyl CoA synthetase (thiokinase)، المتوضع على الغشاء الخارجي للميتوكوندريا.
- تتم الأكسدة بيتا في منطقة الحشوة **Matrix** داخل الميتوكوندريا، لذلك يجب أن تعبر الأحماض الدسمة الغشاء الداخلي للميتوكوندريا الذي يعتبر غير نفوذ للكوَأ.
- من أجل ذلك، يتم نقل زمرة الأسيل بواسطة حامل خاص يدعى **الكارنيتين Carnitine** عبر ناقل خاص موجود بالغشاء الداخلي للميتوكوندريا، تدعى هذه العملية المحددة لمعدل دخول الأحماض الدسمة إلى الميتوكوندريا **بنظام مكوك الكارنيتين Carnitine shuttle system**

Carnitine shuttle system for transporting fatty acyl CoA into the mitochondrial matrix.



خطوات نقل الأحماض الدسمة طويلة السلسلة:

- يتم أولاً نقل زمرة الأسيل من الكوَأ إلى الكارنيتين بواسطة أنزيم يدعى **Carnitine palmitoyltransferase I (CPT-I)** موجود على الغشاء الخارجي للميتوكوندريا (يدعى أيضاً **Carnitine acyltransferase CAT-I**). ينتج عن التفاعل أسيل الكارنيتين **acylcarnitine** ويتم تحرير الكوَأ.
- يتم ثانياً إدخال أسيل الكارنيتين إلى عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا بعملية مبادلة مع الكارنيتين بواسطة مبادل غشائي يدعى **Carnitine-acylcarnitine translocase**.
- في الخطوة الثالثة يتم نقل زمرة الأسيل مرة أخرى من أسيل الكارنيتين إلى الكوَأ بواسطة أنزيم **Carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II, or CAT-II)**، موجود في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، مما يسمح بإعادة تشكيل أسيل-الكوَأ في منطقة حشوة الميتوكوندريا.

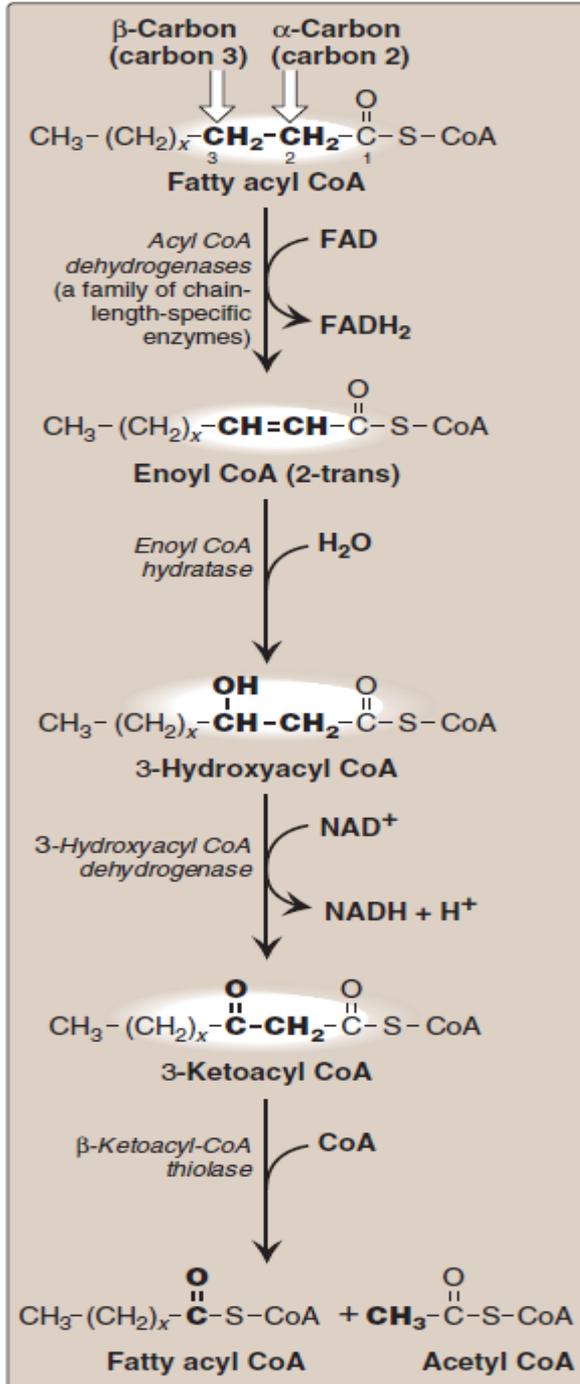
2. دخول الحموض الدسمة قصيرة ومتوسطة السلسلة إلى الميتوكوندريا

Entry of short- and medium-chain fatty acids into the mitochondria:

- الأحماض الدسمة الأقل من 12 ذرة كربون تستطيع عبور الغشاء الداخلي للميتوكوندريا دون مساعدة نظام الكارنيتين.
- يتم تفعيلها بعد دخولها إلى الميتوكوندريا من خلال نقلها على كوَأ حيث تتم أكسدتها.

3. تفاعلات الأكسدة بيتا **Reactions of β -oxidation**

- تتألف الدورة الواحدة من الأكسدة بيتا من سلسلة متتابعة من 4 تفاعلات، يتم فيها تقصير السلسلة الهيدروكربونية للحمض الدسم على مستوى الكربون رقم 3 (β -carbon) من السلسلة بمقدار ذرتي كربون في كل تفاعل.
- تتألف الحلقة الواحدة من التفاعلات التالية: أكسدة **Oxidation** مترافقة مع إنتاج **FADH₂**، إماهة **Hydration**، أكسدة ثانية **Oxidation** مترافقة مع إنتاج **NADH**، وأخيراً **قص ثيولي** **thiolytic cleavage** مترافقاً مع تحرر جزيء أسيتيل-كوأ.
- يتم إنجاز كل خطوة من الخطوات الأربعة بواسطة إنزيمات نوعية لطول السلسلة. يتم تكرار هذه الخطوات الأربع للأحماض الدسمة المشبعة ذات العدد الزوجي لسلاسل الكربون بعدد من المرات يبلغ $(1 - n/2)$ حيث أن n يمثل عدد ذرات الكربون في السلسلة.
- ينتج عن كل دورة أسيتيل كوأ و **NADH** و **FADH₂**، وينتج الانقسام الثيولي الأخير مجموعتي أسيتيل.
- للتذكير يعتبر الأسيتيل-كوأ منشط تفارغي لأنزيم البيروفات كربوكسيلاز الذي يقوم بالخطوة الأولى من تفاعل استحداث السكر، وبالتالي يربط بين أكسدة الأحماض الدسمة واستحداث الغلوكوز



β -Oxidation of saturated fatty acids

نقل الدسم

Lipid Transport

البروتينات الشحمية البلاسمية

PLASMA LIPOPROTEINS

□ لا يمكن نقل ثلاثيات الغليسيريد، الكوليسترول والكوليسترول المؤستر في الدم أو اللمف نظراً لكونها غير حلولة في الماء.

□ لحل هذه المشكلة ترتبط هذه الدسم مع فوسفوليبيدات وبروتينات مرتبطة بالليبيدات الأمفيباتية Amphipathic lipid-binding proteins لتشكل جزيئات كبيرة كروية الشكل تدعى البروتينات الشحمية lipoproteins.

□ تتألف البروتينات الشحمية من جزء داخلي كاره للماء hydrophobic core محاط بغلاف خارجي محب للماء hydrophilic coating، حيث تتوضع الليبيدات في البروتين الشحمي على النحو الآتي:

1. شحوم ثلاثية TG وكوليسترول مؤستر Cholesteryl esters في الجزء الداخلي الكاره للماء.

2. كولسترول حر Free cholesterol وفوسفوليبيدات في الجزء الخارجي المحب للماء بشكل غلاف وحيد الطبقة.

3. الصائم البروتينية Apolipoproteins: وهي عبارة عن بروتينات متوضعة على سطح البروتينات الشحمية.

Structure of lipoproteins

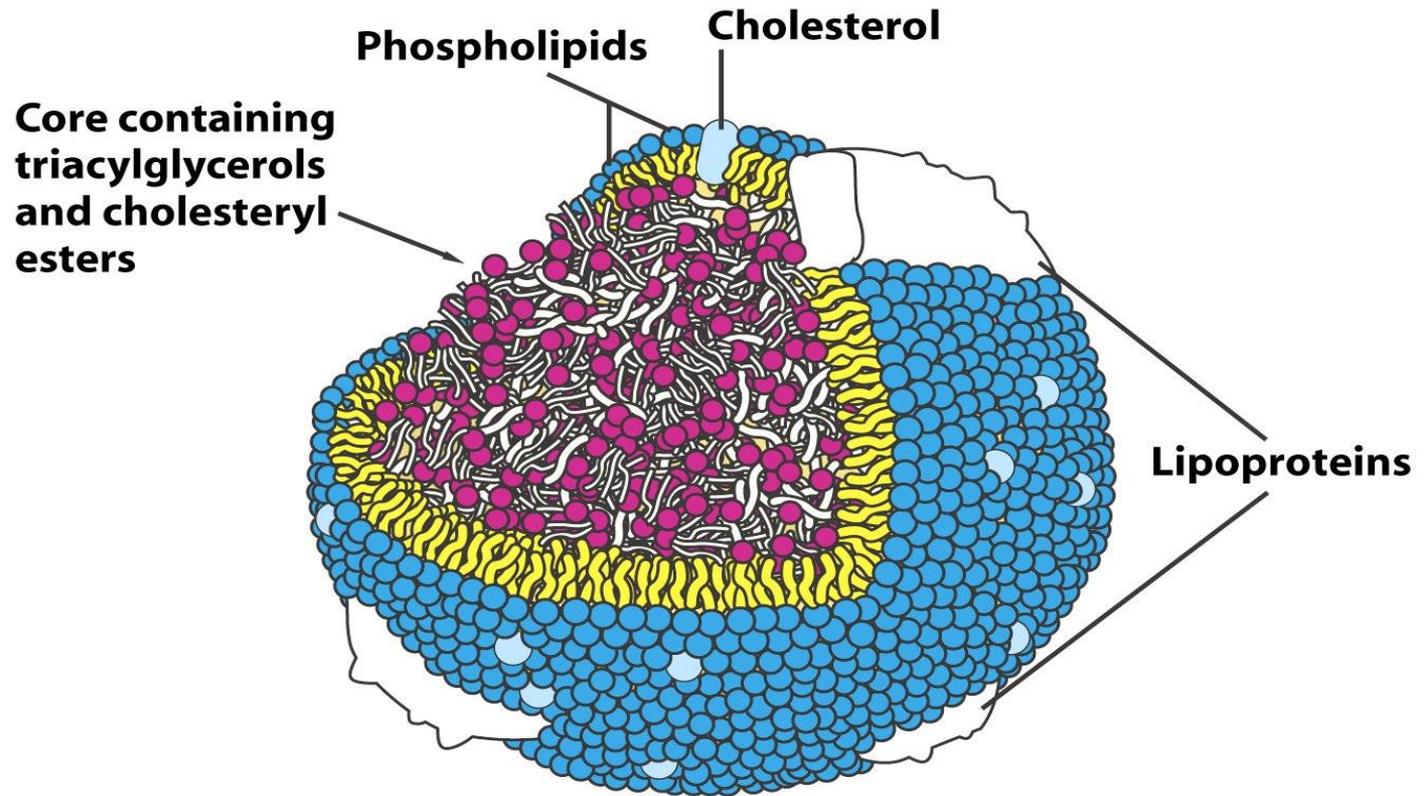


Figure 16-29 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

- ❑ أكبر البروتينات الشحمية هي الكيلومكرونات التي تنقل ثلاثي الغليسريد والكوليسترول من الأمعاء عبر اللمف والدم إلى الأنسجة مثل العضلات (للاوكسدة) والأنسجة الدهنية (للتخزين).
- ❑ تتواجد الكيلومكرونات في الدم فقط بعد تناول الوجبة، ولذلك يفترض أن تكون في عينة دم صيامية مساوية للصفر.
- ❑ تفرغ الكيلومكرونات معظم حمولتها من ثلاثيات الغليسريد لتتحول إلى بقايا كيلومكرونات غنية بالكوليسترول، تنقل الكوليسترول الخاص بها إلى الكبد.
- ❑ تعد خلايا الكبد مسؤولة عن تصنيع معظم الكوليسترول المصنع حديثاً والذي سيدخل مجرى الدم، ولكن جميع أنواع الخلايا تقريبا تصنع الكوليسترول للاستخدام الداخلي.
- ❑ تقوم البروتينات الشحمية بنقل كل من الكوليسترول الغذائي والكوليسترول المصنع في الكبد إلى بقية خلايا الجسم.
- ❑ يتم تنظيم عملية الاصطناع الحيوي للكوليسترول هرمونياً، وذلك تبعاً لمستويات الكوليسترول في الدم.
- ❑ تحتوي بلازما الدم على عدة أنواع أخرى من البروتينات الشحمية. يتم تصنيفها بحسب كثافتها النسبية وأنواع الدهون الداخلة بتركيبها. وبما أن البروتينات أكثر كثافة من الدهون، فكلما زاد محتوى البروتين في البروتين الدهني، زادت كثافته.

□ تتكون البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً **Very low density lipoproteins (VLDLs)** من حوالي 98% دهون و2% فقط بروتين. **تتشكل VLDLs في الكبد وتحمل الدهون المصنعة في الكبد**، أو التي لا يحتاجها الكبد، إلى أنسجة أخرى مثل الأنسجة الدهنية.

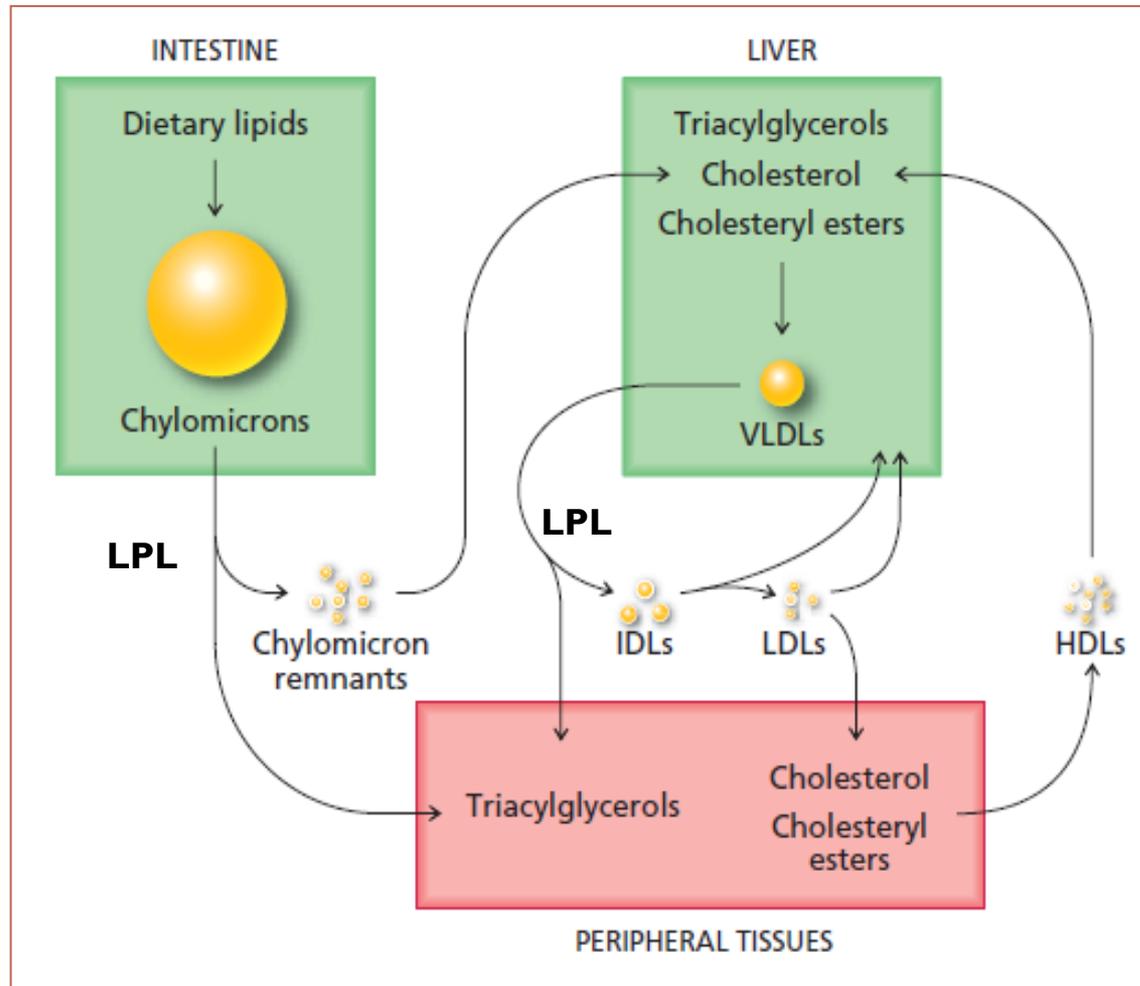
□ يقوم الليباز الموجود داخل الشعيرات الدموية في العضلات والأنسجة الدهنية بتفكيك VLDLs والكيلومكرونات.

□ عندما تتخلى VLDLs عن ثلاثيات الغليسيريد إلى خلايا الأنسجة، ينخفض محتواها من الدهون، وتتحول بقايا VLDLs إلى بروتين شحمي متوسط الكثافة **Intermediate density lipoproteins (IDLs)**. يعود جزء من IDLs المتشكل إلى الكبد، في حين يتم هدم الجزء الآخر إلى بروتين شحمي منخفض الكثافة **Low density lipoproteins (LDLs)**.

□ يعتبر **LDL غني جداً بالكوليسترول والكوليسترول المؤسטר**، ويقوم بنقلها إلى الأنسجة المحيطة.

□ تشكل البروتينات الدهنية عالية الكثافة **High density lipoproteins (HDLs)** جزيئات غنية بالبروتين في بلازما الدم. تعتبر **مسؤولة عن تخلص الأنسجة المحيطة، الكيلومكرونات، وبقايا VLDL من الكوليسترول**، حيث تحوله إلى استرات الكوليسترول قبل أن تقوم بنقله إلى الكبد. يمكن أيضاً التقاط استرات الكوليسترول من HDLs بواسطة IDLs لتتحول إلى LDLs.

Summary of lipoprotein metabolism



الصمائم البروتينية Apolipoproteins

□ تحتوي جزيئات البروتين الشحمي الكبيرة على عدد من البروتينات المختلفة المرتبطة بالدهون، تُسمى هذه غالبًا بالصمائم البروتينية Apolipoproteins ويشار لها بالبادئة **.Apo**

□ تؤدي الصمائم البروتينية الموجودة على البروتينات الشحمية الوظائف التالية:

(a) تدعم البنية الكروية للبروتينات الشحمية.

(b) تعتبر ربائط Ligands لمستقبلات البروتينات الشحمية الموجودة على سطح الخلايا.

(c) تلعب بعض الصمائم البروتينية دور محفزات أو مثبطات للإنزيمات التي تتدخل باستقلاب البروتينات الشحمية.

APOLIPOPROTEIN	MOLECULAR WEIGHT (kD)	PLASMA CONCENTRATION (mg/dL)	MAJOR LIPOPROTEIN LOCATION	FUNCTION
Apo A-I	28,000	100–200	HDL	Structural, LCAT activator, ABCA1 lipid acceptor
Apo A-II	17,400	20–50	HDL	Structural
Apo A-IV	44,000	10–20	Chylos, VLDL, HDL	Structural
Apo B-100	5.4×10^5	70–125	LDL, VLDL	Structural, LDL receptor ligand
Apo B-48	2.6×10^5	<5	Chylos	Structural, remnant receptor ligand
Apo C-I	6,630	5–8	Chylos, VLDL, HDL	Structural
Apo C-II	8,900	3–7	Chylos, VLDL, HDL	Structural, LPL cofactor
Apo C-III	9,400	10–12	Chylos, VLDL, HDL	Structural, LPL inhibitor
Apo E	34,400	3–15	VLDL, HDL	Structural, LDL receptor ligand
Apo(a)	$(3–7) \times 10^5$	<30	Lp(a)	Structural, plasminogen inhibitor

□ يعتبر ApoB-100 بروتين كبير كاره للماء يتواجد في كل من VLDLs و IDLs و LDLs.

□ يتواجد ApoB-48 (أيضاً بروتين كبير كاره للماء) فقط في الكيلوميكرونات ويتطابق في البنية مع النهاية الأمينية للصميم ApoB-100.

□ ApoB-100 هو البروتين الذي يربط LDL بمستقبلاته على سطح الخلية؛ في حين يفتقر ApoB-48 إلى هذه الخاصية.

□ تملك البروتينات الشحمية صمام بروتينية أخرى أصغر حجماً من ApoB-48 وتؤدي وظائف مختلفة كتعديل فعالية الأنزيمات التي تتدخل في استقلاب البروتينات الشحمية أو ربائط لمستقبلات البروتينات الشحمية.

□ يتم إيصال الكوليسترول، وهو مكون أساسي في أغشية الخلايا حقيقية النواة، إلى الأنسجة المحيطية عن طريق البروتين الشحمي LDLs. ترتبط جزيئات البروتين الدهني بمستقبلات LDL (LDL receptors) الموجودة على سطح الخلية.

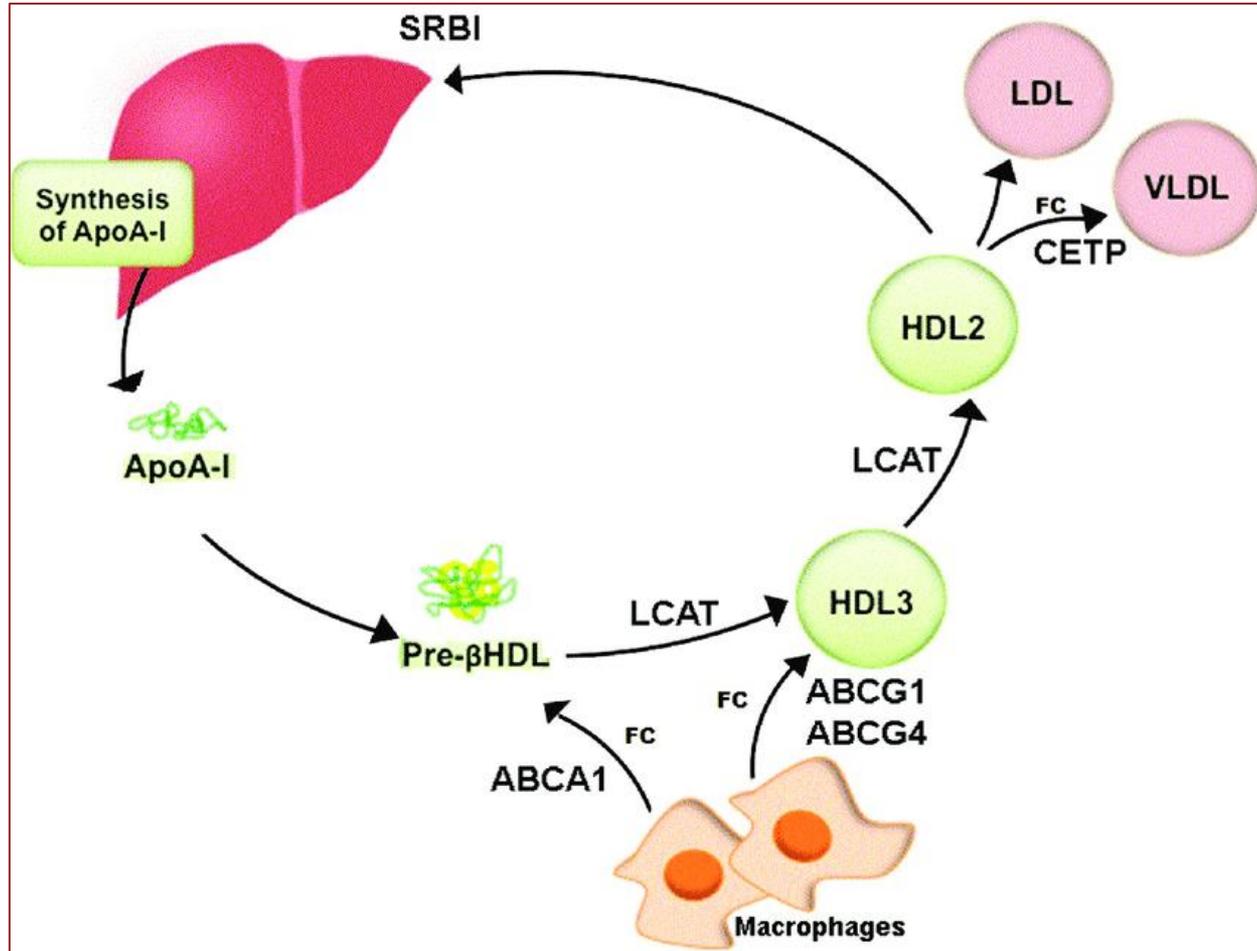
□ بعد ارتباط LDL بمستقبله يتم إدخال المعقد بشكل كامل إلى الخلية بعملية التقام خلوي Endocytosis، حيث يندمج الحويصل الداخل إلى الخلية مع غشاء الليزوزوم. يتحلل ال LDLs في الليزوزم ليتحرر منه الكوليسترول حيث يتم إما دمجها مع غشاء الخلية أو تخزينها على شكل إسترات الكوليسترول.

□ تمنع وفرة الكوليسترول داخل الخلايا عملية اصطناع إنزيم HMG-CoA reductase، وهو إنزيم رئيسي في الاصطناع الحيوي للكوليسترول، كما أنه يمنع أيضاً اصطناع مستقبلات LDL.

□ يعاني الأفراد الذين يفتقرون إلى مستقبلات LDL (نتيجة طفرات وراثية في مورثة المستقبلة) من فرط كوليستيرول الدم العائلي **Familial hypercholesterolemia**، وهو مرض يتراكم فيه الكوليسترول في الدم ويترسب في الجلد والشرايين. يموت هؤلاء المرضى بسبب أمراض القلب في سن مبكرة.

□ تصنع **HDLs في الكبد بشكل أساسي** وتقوم بإزالة الكوليسترول من البلازما ومن خلايا الأنسجة غير الكبدية وإعادته إلى الكبد. يتم إزالة HDL من الدوران إما بشكل مباشر من خلال عملية قبضة من قبل الخلايا الكبدية بواسطة مستقبلات **Scavenger receptor type BI (SR-BI)** وغيرها، أو بشكل غير مباشر وذلك إما من خلال نقل الكوليستيريل إستر إلى بقايا الكيلوميكرونات وبقايا **VLDL** التي تنقل بدورها إلى الكبد، أو من خلال نقله إلى LDL الذي ينتقل أيضاً إلى الكبد. حيث يتم التخلص من نصف كمية الكوليستيريل إستر الموجود في HDL من خلال نقله إلى LDL بواسطة إنزيم الكوليستيريل-إستر ترانسفير بروتين **Cholesteryl ester transfer protein (CETP)**، ويتم بعدها نقل LDL إلى الكبد عبر مستقبلاته الموجودة على سطح الخلايا الكبدية.

سبيل النقل العكسي للكوليسترول بواسطة HDL



- تعود جزيئات HDL المستنفدة من الدهون إلى البلازما.
- في الكبد، يمكن تحويل الكوليسترول إلى أملاح الصفراء التي يتم إفرازها في المرارة.
- يؤدي تراكم اللبيدات في الشرايين إلى الإصابة بما يسمى **بالتصلب العصيدي** **atherosclerosis** الذي يترافق مع زيادة الخطورة للإصابة باحتشاء العضلة القلبية أو الاحتشاءات الدماغية أو الطرفية.
- ارتفاع نسبة **LDL** (الذي يدعى **بالكوليسترول السيء "bad" cholesterol**) يزيد احتمال الإصابة بالتصلب العصيدي، في حين أن ارتفاع **HDL** (الكوليسترول الجيد **"good" cholesterol**) يقلل من احتمال الإصابة بالاحتشاءات القلبية.
- تستخدم أدوية الستاتينات من أجل تخفيض الاصطناع الحيوي للكوليسترول في الكبد وبالتالي إنقاص LDL في الدوران.

Main lipoproteins and their functions

Lipoprotein	Main apolipoproteins	Function
Chylomicrons	B ₄₈ , A-I, C-II, E	Largest lipoprotein. Synthesized by gut after a meal. Not present in normal fasting plasma. Main carrier of dietary triglyceride
Very low density lipoprotein (VLDL)	B ₁₀₀ , C-II, E	Synthesized in the liver. Main carrier of endogenously produced triglyceride
Low density lipoprotein (LDL)	B ₁₀₀	Generated from VLDL in the circulation. Main carrier of cholesterol
High density lipoprotein (HDL)	A-I, A-II	Smallest lipoprotein. Protective function. Takes cholesterol from extrahepatic tissues to the liver for excretion

	Chylomicrons	VLDLs	IDLs	LDLs	HDLs
Molecular weight $\times 10^{-6}$	>400	10-80	5-10	2.3	0.18-0.36
Density (g cm^{-3})	<0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Chemical composition (%)					
Protein	2	10	18	25	33
Triacylglycerol	85	50	31	10	8
Cholesterol	4	22	29	45	30
Phospholipid	9	18	22	20	29