ايض الدهون Metabolism of lipids

قبل البدء بأيض الدهون (ثلاثي اسيل كليسيرول) نبدأ بعملية هضم الدهون. وتبدأ عملية هضم الدهون المتناولة عن طريق الفم في الامعاء (لاتحدث هضم الدهون في الفم او المعدة لعدم وجود انزيمات هضم الدهون فيها).

وتحدث عملية هضم الدهون في الامعاء من خلال تكوين مستحلب (شبه ذائب في الماء) على شكل مذيلات دهنية دائرية وذلك بفعل املاح الصفراء التي تفرز من كيس الصفراء المعروف بالمرارة (gall bladder) وتعمل مكونات كيس الصفراء على استحلاب الدهون وجعلها شبه ذائبة في المحيط المائي للامعاء.

تحدث عملية تحلل الدهون بفعل انزيم اللايبيز lipase والذي يعمل على تحلل الدهون الثلاثية الى كليسيرول وحوامض شحمية وكليسيرولات احادية وثنائية.

او هضم باقي انواع الدهون فيجري بفعل انزيمات الcolipase والتي تعمل على تحلل الدهون الاخرى مثل استرات الكوليسترول واسترات الدهون الفوسفاتية.

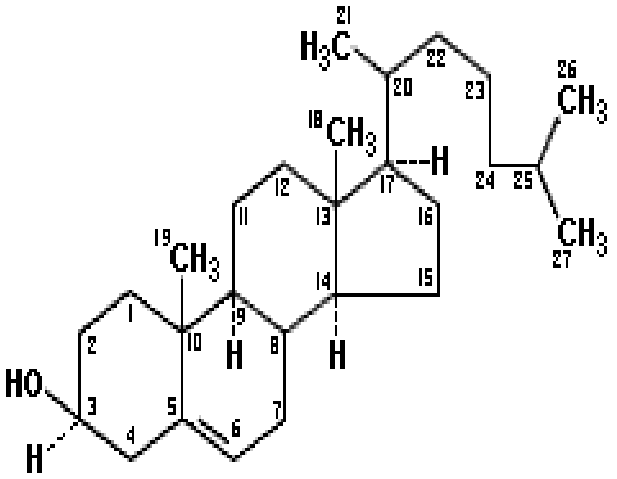
بعد تحلل هذه الدهون الى مكونات الدهون (خصوصا الحوامض الشحمية والكليسيرول) تمتص من قبل خلايا الامعاء وبعد عملية الامتصاص يعاد تكوين الدهن على شكل ثلاثي اسيل كليسيرول triacylglycerol وترتبط مع البروتينات و الكوليسترول لتكون دهن بروتيني Lipoprotein واطي الكثافة جدا جدا يعرف بأسم الشايلومايكرون (chylomicron).

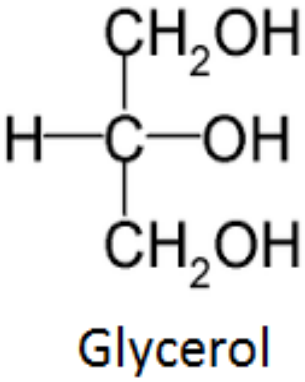
حيث ان وجود الدهون في الامعاء الدقيقة يحفز افراز هرمون الكولي سيستوكينين (Cholecystokinin "CCK") الذي يعمل على تحفيز افراز انزيم اللايبيزlipase والعصارة القاعدية من البنكرياس وتقلص كيس المرارة gall bladder لتحرير الصفراء (اي مكونات المرارة او كيس الصفراء) الى الامعاء الدقيقة كما يقلل او يبطء الهرمون حركة المعدة التي تؤدي الى بطء انتقال محتوياتها الى الامعاء.

تساعد عصارة البنكرياس القاعدية واملاح الصفراء على تعادل حامضية محتويات المعدة القادمة الى الامعاء. بعدها تحلل الدهون البسيطة بواسطة انزيم اللايبيز كما مر في اعلاه. وايضا استرات الكوليسترول بعد جعلها على شكل مستحلب تحلل مائيا الى كوليسترول cholesterol وحامض شحمي بواسطة انزيمات بنكرياسية من نوع Esterases. يمتص الكوليسترول من قبل الامعاء ويربط مع الشايلومايكرون بالاضافة الى الدهون البسيطة و الفوسفاتية والبروتينات.

ينقل الشايلومايكرون من قبل الامعاء الى الكبد عبر الدم حيث تحلل بعض الدهون منه في الكبد ويتحول الى دهونه بروتينية واطئة الكثافة جدا Very low density Lipoproteins

(VLDL) والتي تنقل بعدها الى الانسجة عبر الدم وحسب الحاجة والزائد منها يخزن في الانسجة الدهنية Adipose tissuesكخزين طاقة.





Cholesterol ($C_{27}H_{45}OH$) or (C27H46O) **($C_3H_5(OH)_3$) or ($C_3H_8O_3$)**

<u>ايض الدهون:-</u>

تمثل الدهون الهيئة الاولية التي تخزن فيها طاقة الجسم، كما ان الكلايكوجين يمثل خزين السكريات وهو يستهلك خلال ساعات من الكبد في حالة الصوم (الجوع) او الامتناع عن تناول السكريات اما الدهون فبأمكانها تجهيز الطاقة من الخزين لمدة تتراوح بين (30-20) يوم. كما ان الغرام الواحد من الدهون يستطيع ان يجهز بضعف كمية الطاقة (9Kcal~) مقارنة بالغرام الواحد من السكر او البروتين (4.5Kcal~). مع العلم بأن السكريات والدهون المتناولة الفائضة والفائضة عن حاجة الجسم تتحول الى انسجة دهنية.

ان المسار الايضي(الهدمي) الرئيسي للدهون هو الذي تتحلل فيه الاحماض الشحمية ويعرف بمسار الأكسدة-بيتا β-oxidation وتجري هذه العملية في النسيج الداخلي للمايتوكوندريا والذي يعرف بالأعراف (matrix) لذلك فان الخلايا التي تفتقر الى هذه العضويات (orgamelles) مثل كريات الدم الحمراء لاتستطيع استخدام الاحماض الشحمية كمصدر للطاقة.

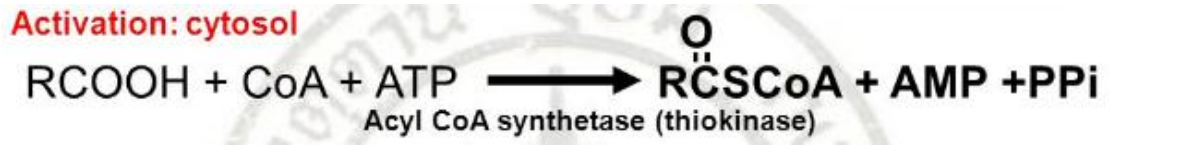
قبل ان تنتقل الدهون من الانسجة الخازنة يجب ان تتحلل الى احماض دهنية وكليسيرول. تتحرر الاحماض الشحمية من الانسجة الخازنة الى الدم وتحاط بالبومين الدم وتجري في البلازما على شكل بروتينات دهنية لمعظم الخلايا (ماعدا خلايا الدماغ) والتي بإمكانها استخلاصها من بلازما الدم واكسدتها كمصدر للطاقة.

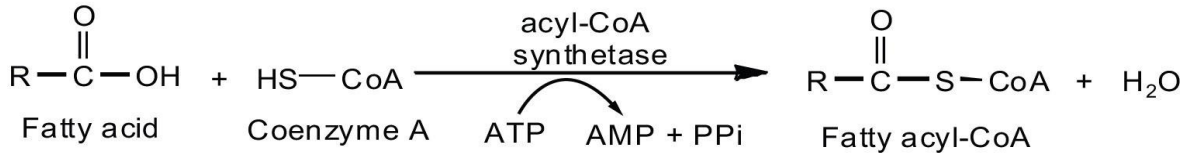
من جهة اخرى فأن الكليسيرول لا يستهلك بواسطة كل الانسجة بل فقط الانسجة التي تحتوي على الانزيم glycerolkinase اذا بإمكانها استخدام الكليسيرول كمصدر للطاقة وهذا الانزيم متوفر في الكلية، الكبد، الامعاء، والانسجة الدهنية واللبنية.

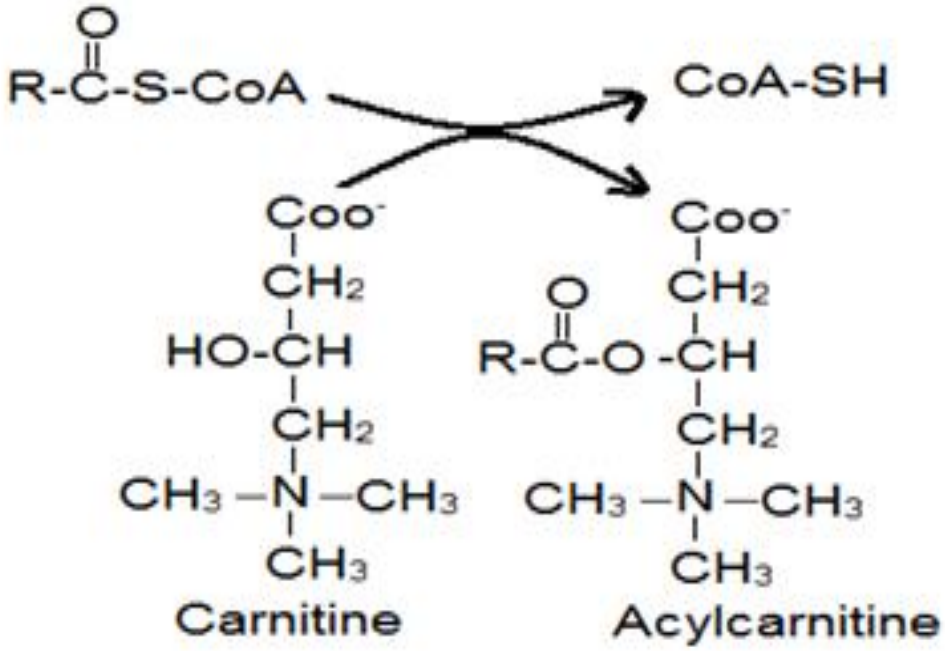
لايمكن للاحماض الشحمية او مشتقاتها بشكل CoA من اختراق غشاء المايتوكوندريا والدخول اليها قادما من السايتوبلازم لذلك يجب ان تتحول او تنتقل الى المايتوكوندريا بشكل هيئة اخرى (الدخول بمساعدة ناقل معين) لذلك الاحماض الشحمية في السايتوبلازم تتحول اولا الى AcylCoA ثم ترتبط الى مركب الكارنتين (Carnitine) ثم تدخل المايتوكوندريا.

خطوات الاكسدة بيتا:-

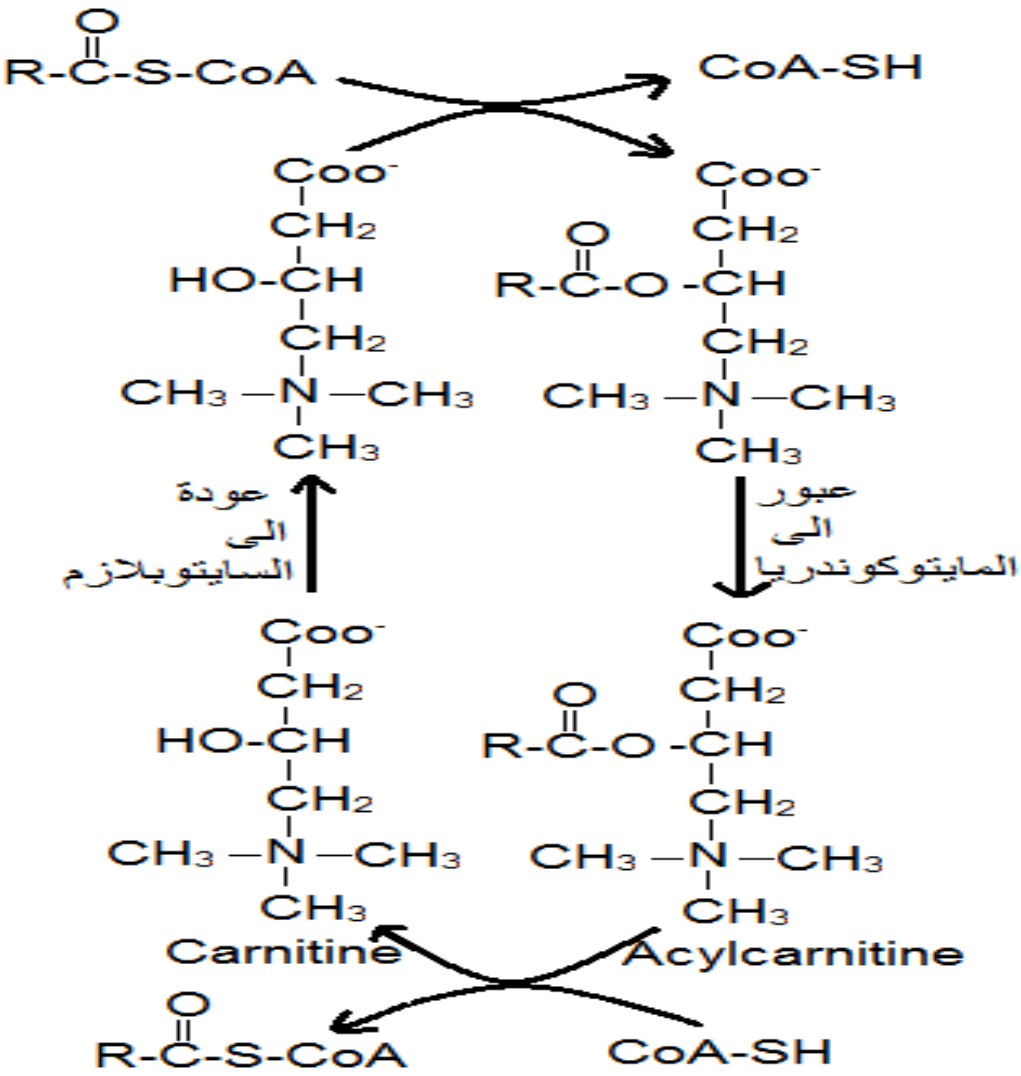
١- ترتبط الاحماض الدهنية في السايتوبلازم مع الـCoA (مساعد الانزيمA) في تفاعل يتطلب جزيئة ATP (الطاقة) ويتم التفاعل بمساعدة الانزيم Thiokinase او يسمى AcylCoA synthetase. ثم يمنح AcylCoA مجموعة الاسيل الى الكارنتين مكونا استر اوكسجين بمساعدة الانزيم Carnitineacyl transferase.

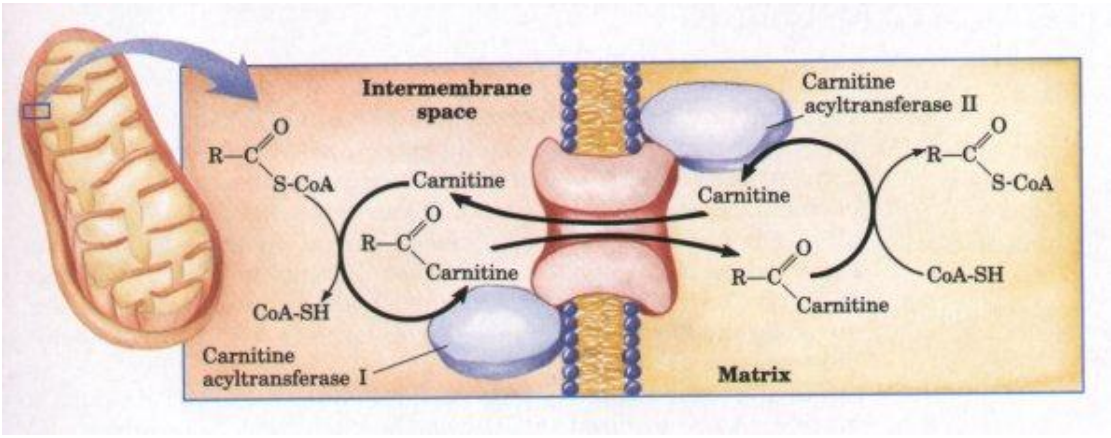






يدخل مركب الـAcylcarnitine المايتوكوندريا ثم يعيد الAcylcarnitine مجموعة الاسيل الى مساعد الانزيم A (CoA) بعكس التفاعل السابق بمساعدة نفس الانزيم Carnitineacyltransferase





٢- بعد دخول الحامض الشحمي بواسطة ناقل الكارنتين وتواجده داخل المايتوكوندريا بشكل AcylCoA تبدأ عملية الاكسدة بيتا.

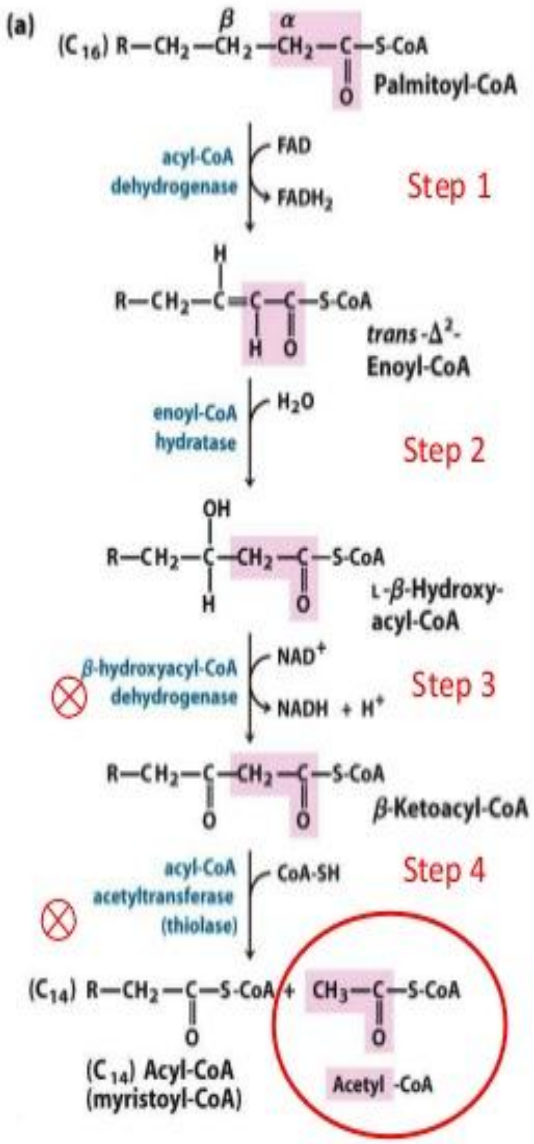
4 Steps of β-oxidation

1. Dehydrogenation of the fatty acyl-CoA to make a trans double bond between α and β carbon.
   - Short, medium, and long chain acyl-CoAdehydrogenases
   - e⁻ removed transferred to FAD
2. Hydration of the double bond

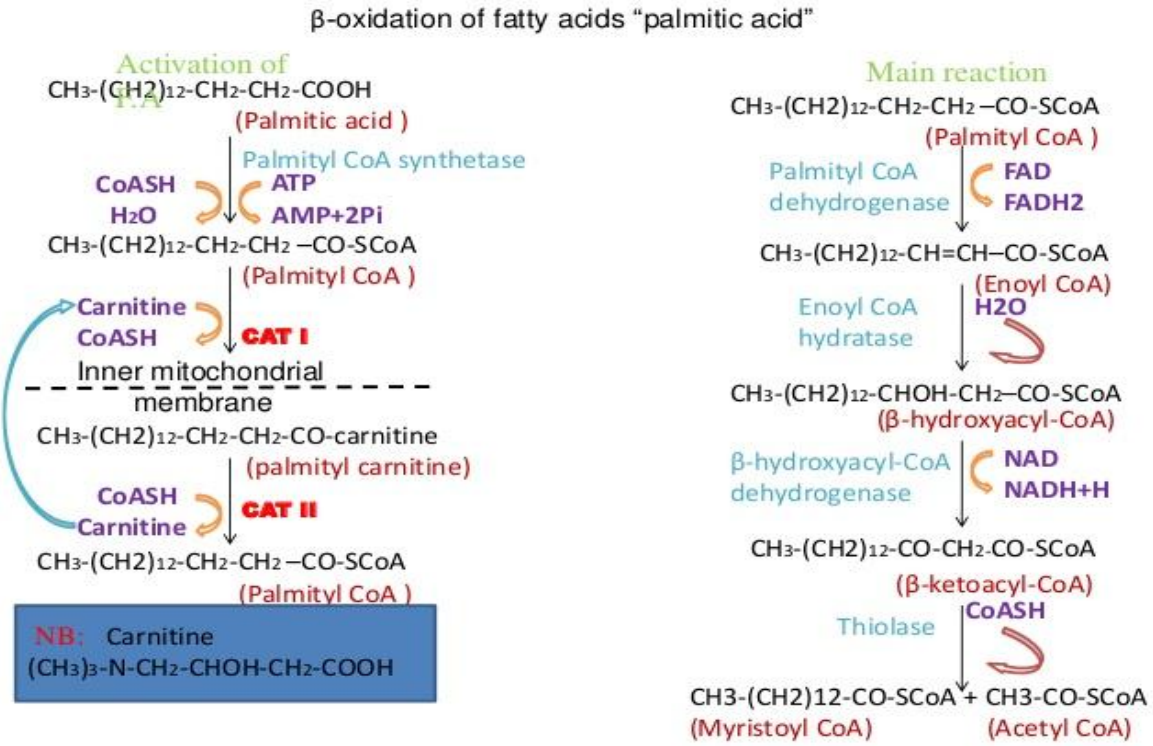
1. Dehydrogenation of the β-hydroxyl group to a ketone

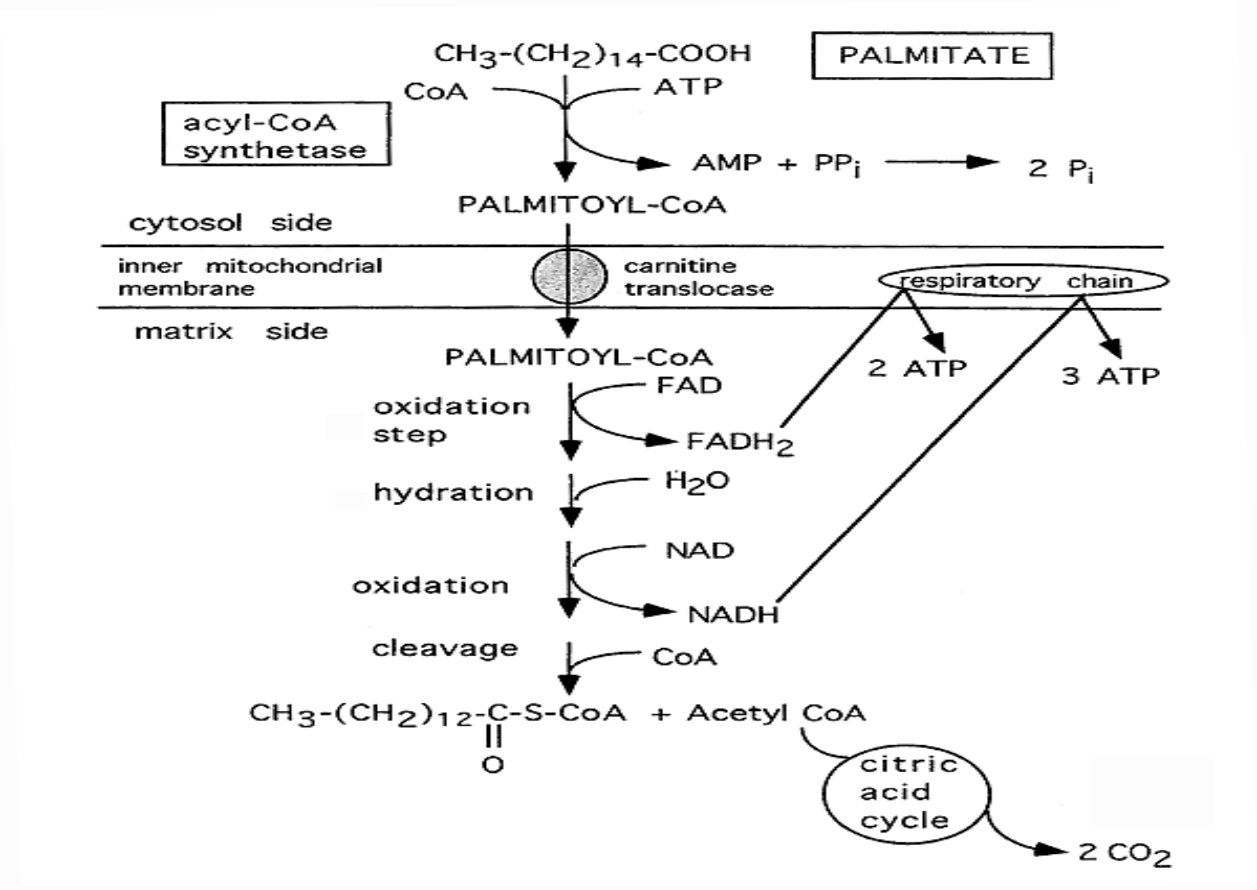
   - e⁻ removed transferred to NAD^+

1. Acylation – addition of CoA and production of acetyl-CoA



ولناخذ حامض البالمتيك الحاوي على ستة عشر ذرة كاربون كمثال





عدد المرات التي تعود فيها الـAcylCoA الى الدورة تساوي عدد ذرات الكاربون الزوجي في الحامض الدهني مقسومة على (2) ناقص واحد.

عدد مرات الاكسدة – بيتا لل$acylCoA$ $= \frac{\text{عدد ذرات كاربون للحامض الشحمي}}{2}$ -1

$$No.of\ \beta - oxidation\ for\ AcylCoA = \frac{no.of\ Catoms\ fatty\ acid}{2} - 1$$

الطاقة الناتجة من الاكسدة بيتا للاحماض الدهنية:- **The Energy produced by β-Oxidation of fatty acid**

ان الحامض الدهني في المثال السابق هو حامض البالمتيك palmitic acid وهو مؤلف من 16 ذرة كاربون لذلك فان عملية الاكسدة – بيتا تستمر (7) مرات وذلك لان

عدد مرات الاكسدة بيتا $= \frac{\text{عدد ذرات الكاربون}}{2} - 1 \quad = = \frac{16}{2} - 1 = 7$

وبذلك يتأكسد حامض البالمتيك بصورة تامة الى ثمانية جزيئات من الاستيل CoA (AcetylCoA) لان عدد الجزيئات الاستيل CoA التي تنتج من الحامض الدهني المشبع المزدوج تساوي عدد ذرات الكاربون للحامض الدهني مقسومة على اثنان.

$$No.of\ Acetyl\ CoA = \frac{No.of\ C\ atoms}{2} = \frac{16}{2} = 2$$

المخطط الشامل لعملية الاكسدة بيتا يبين لنا بأن دورة واحدة من الاكسدة تولد جزيئة واحدة من $FADH_2$ وجزيئة واحدة من NADH. ومما تعلمناه سابقا فأن اعادة اكسدة جزيئة FADH الى FAD في السلسلة التنفسية تولد 2ATP. بينما اعادة اكسدة جزيئة NADH الى NDH في السلسلة التنفسية تولد 3ATP.

لذلك فأن جولة واحدة من الاكسدة بيتا تولد خمس جزيئات 5ATP.

وبما ان حامض البالمتيك يتطلب سبع جولات من الاكسدة بيتا ليتحول بصورة تامة الى AcylCoA لذلك فان الجزيئة الواحدة سوف تنتج (تولد) 7×5=35 جزيئة ATP

ولغرض وصول الحامض الدهني الى المايتوكوندريا لابد من استهلاك جزيئة واحدة من الATP لذلك فأن الناتج النهائي من الATP لأكسدة جزيئة واحد من حامض البالمتيك هو 35-1=34 ATP

الطاقة الناتجة من اكسدة الAcetylCoA في دورة كريبس:-

اذا رجعنا الى دورة كريبس سوف نلاحظ بان الجزيئة الواحدة من الAcylCoA التي تدخل الى الدورة وتتاكسد بصورة تامة الى Co_2 ($2Co_2$) تنتج 12 جزيئة ATP (12ATP) وبما ان حامض البالميتك عندما يتأكسد بصورة تامة في الاكسدة بيتا ينتج 8 جزيئات AcylCoA لذلك فان عدد جزيئات الATP الناتجة من اكسدة ثمان جزيئات AcylCoA في دورة كريبس يساوي 12×96=8 جزيئة ATP.

الطاقة النهائية الكلية من اكسدة الاحماض الدهنية الى CO_2 و H_2O:

لحامض البالميتك اذا جمعنا عدد جزيئات ATP المنتجة من اكسدة بيتا مع المنتجة من دورة كريبس نحصل على المجموع الكلي لجزيئات ال ATP.

34 (From β-oxidation) + 96 (krebs cycle) = 130ATP

وبما ان المول الواحد من ATP ينتج 7.3 كيلو/سعرة فأن الطاقة الناتجة من الاكسدة التامة لمول واحد من حامض البالميتك تساوي 7.3×130 =949Kcal\mol

بينما المول الواحد من الكلوكوز يعطي 7.3×38ATP = 277.4Kcal\mol وهذا يشير الى مقدار الطاقة العالية للدهون مقارنة بالسكريات

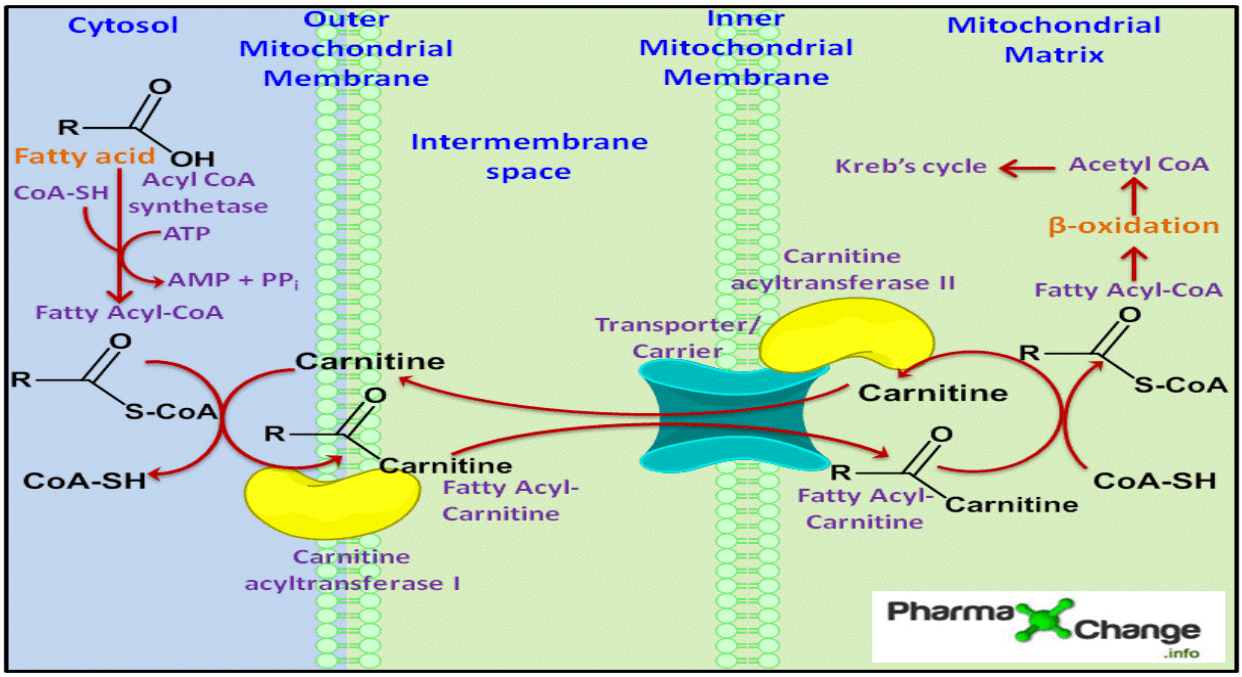
ملخص عملية الاكسدة لبيتا لحامض دهني

$$\text{Fatty acide+ATP+CoA} \xrightarrow{\text{Thiokinase}} \text{AcylCoA+Amp+ppi}$$

	in	out
$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	8CoA-SH 7FAD $7NAD^+$ 1ATP	8AcylCoA $7FADH_2$ 7NADH 1Amp+ppi

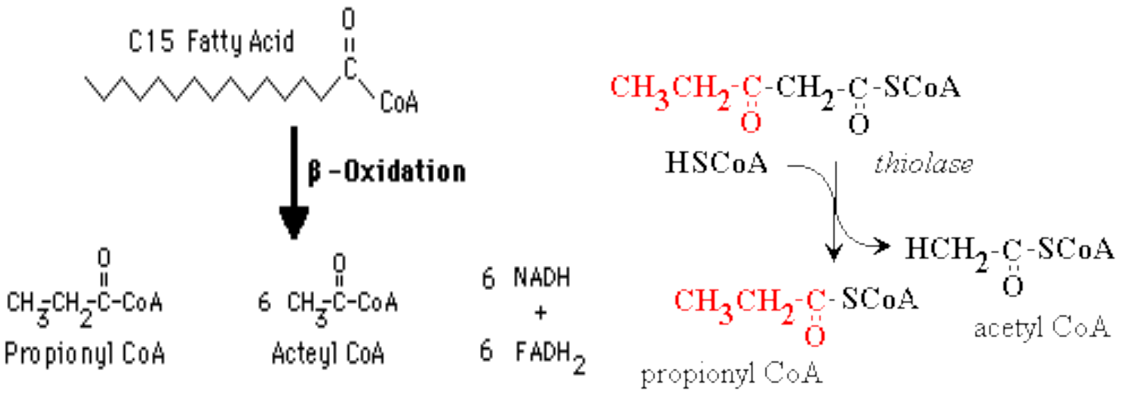
***كلما وجد مركب يحتوي هيدروجين اكثر (More rednce) يكون يحتوي على طاقة اكثر**

***وبالعكس عندما يكون المركب متأكسد اكثر يكون يحتوي طاقة مثلا الCo_2 لا يحتوي هيدروجين (متأكسد تماما) فهو مستنفذ الطاقة تماما.**

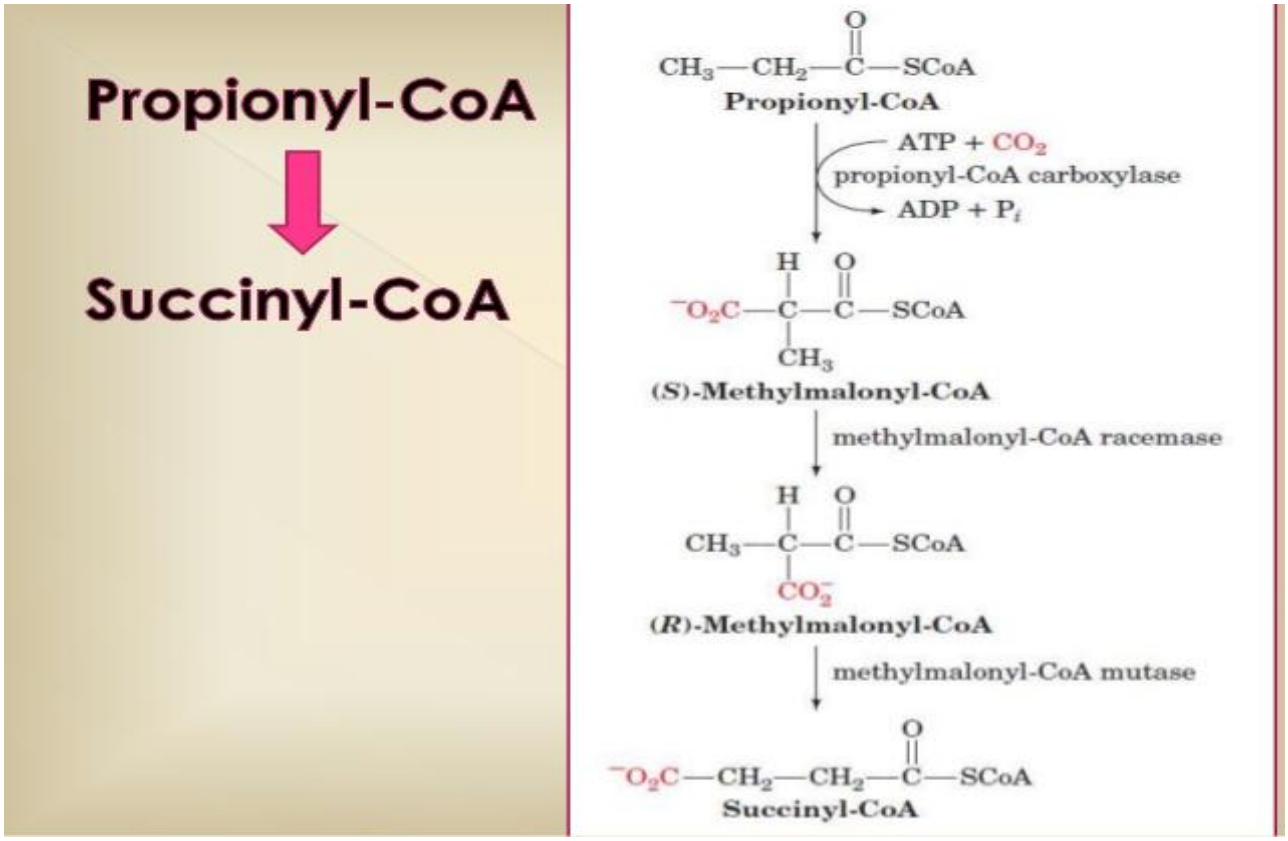


اكسدة الاحماض الدهنية المفردة عدد ذرات الكاربون:-

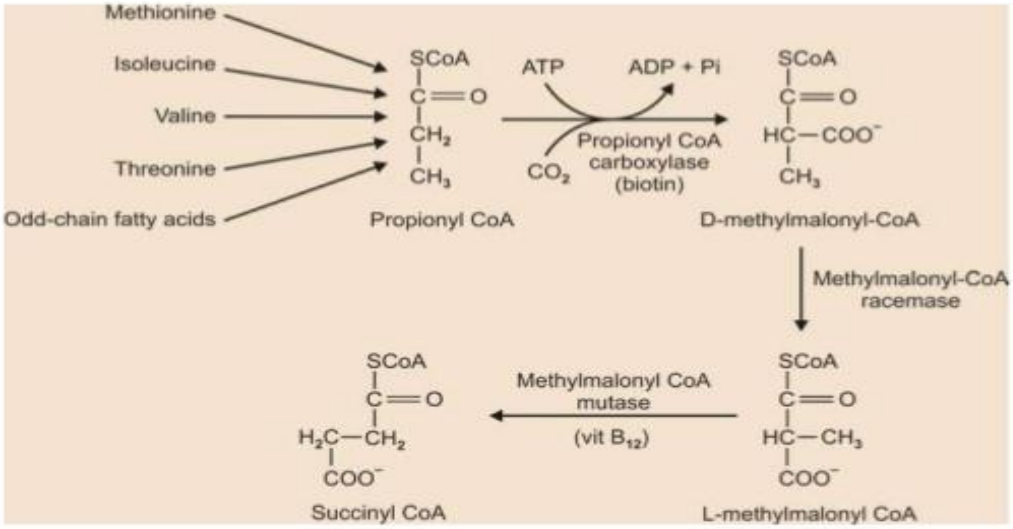
عندما تحصل اكسدة بيتا تامة للحامض الشحمي الفردي فأن القطعة النهائية المتبقية من اخر جولة من جولات الاكسدة بيت سوف تكون متكونة من ثلاث ذرات كاربون وهي عبارة عن propionylCoA وهي لا تخضع لأكسدة بيتا.



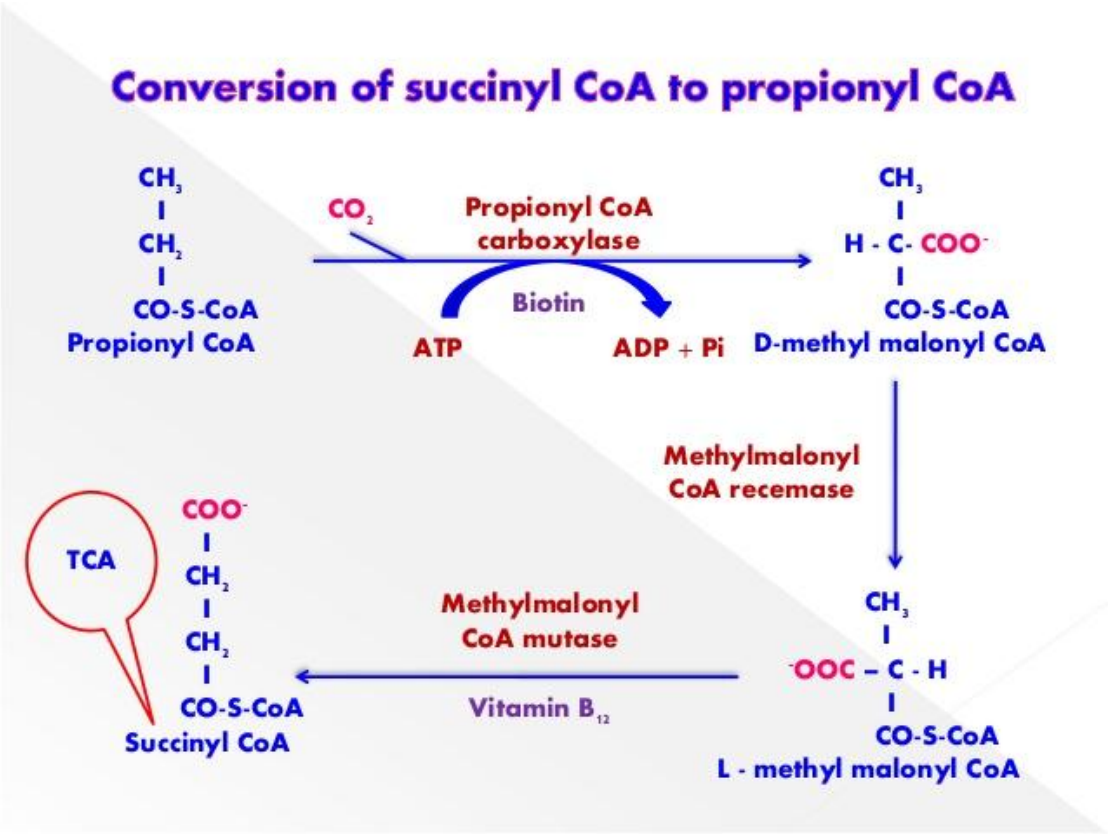
لذلك فعملية الايض لهذه القطعة تمر عبر مسارات ايضية تتحول خلالها الى سكنيل CoA (Succinyl CoA) حيث انها تتقبل كاربوكسيل من CO_2 بوجود الماء لتكون مركب Methyl malonyl CoA والذي يُعاد ترتيبه بمساعدة الانزيمات الى Succinyl CoA وهو احد المركبات الوسطية لدورة كريبس



Fate of Propionyl CoA



Namrata Chhabra 17

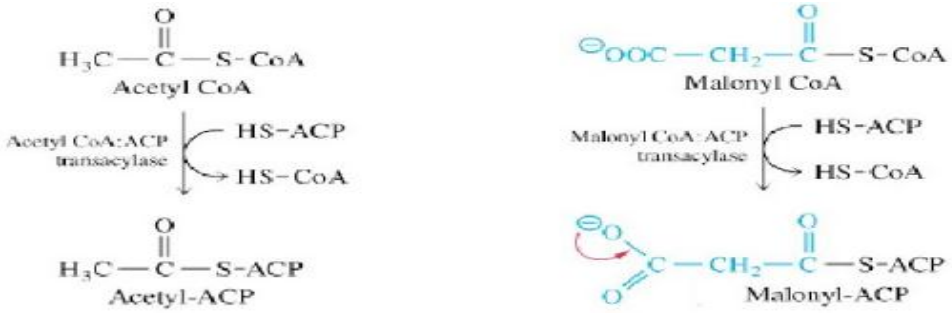


تخليق الاحماض الدهنية :- Fatty acids synthesis

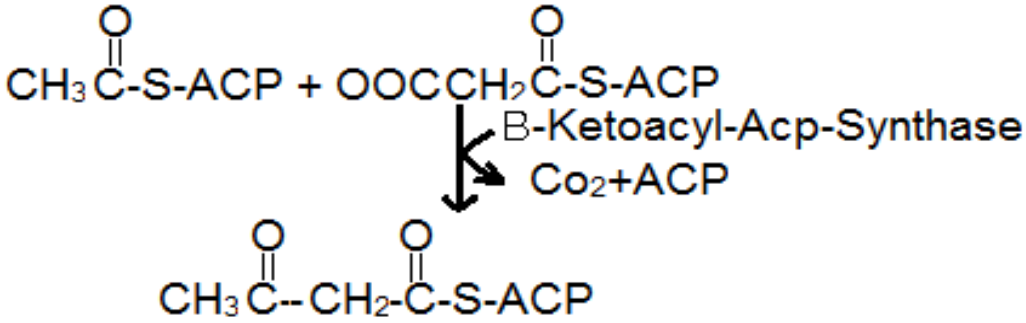
يتم تخليق الحوامض الدهنية المشبعة ذات الاعداد الزوجية داخل الجسم في سايتوبلازم خلايا الكبد والانسجة الدهنية.

١- يبدأ التصنيع من تحول الAcetylCoA الى MalonylCoA ويتطلب التفاعل جزيئة ATP ويحدث بفعل انزيم AcetylCoA Carboxylase(ACC).

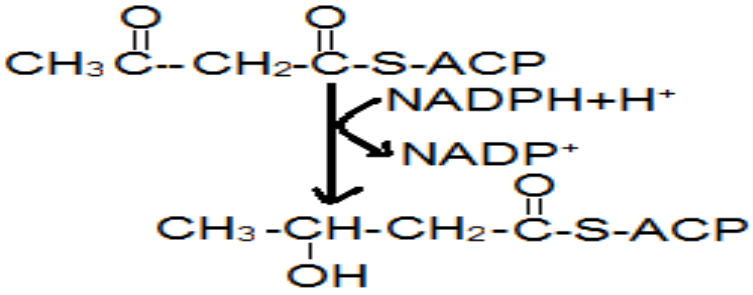
بعدها يتم انتقال مجاميع الاسيل لكل من جزيئة الMalonylCoA المتكونة وجزيئة جديدة من الAcetylCoA الى مجموعة ثايول لبروتين ناقل الاسيل Acyl carrier protein(ACP) بواسطة انزيمات ناقلة الاسيل trans acylases او تكتب Acyltransferase



٢- بعد هذا الانتقال يحصل اتحاد كل من Malonyl-S-ACP مع Acetyl-s-ACP مع فقدان مجموعة كاربوكسيل المالونيل على شكل Co_2 وتكوين AcetoacetylCoA

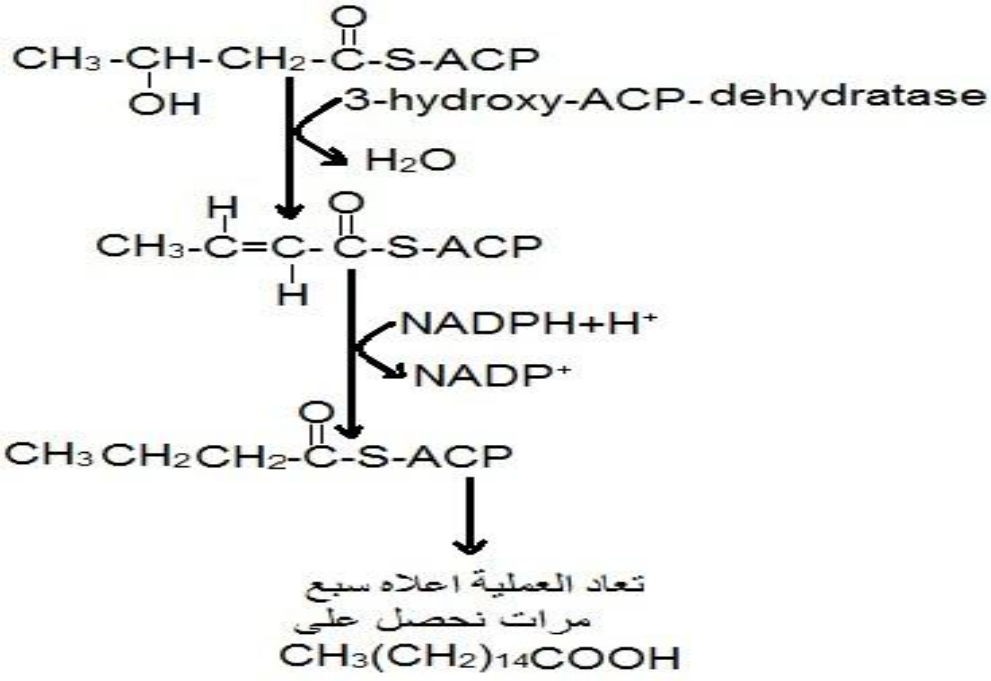


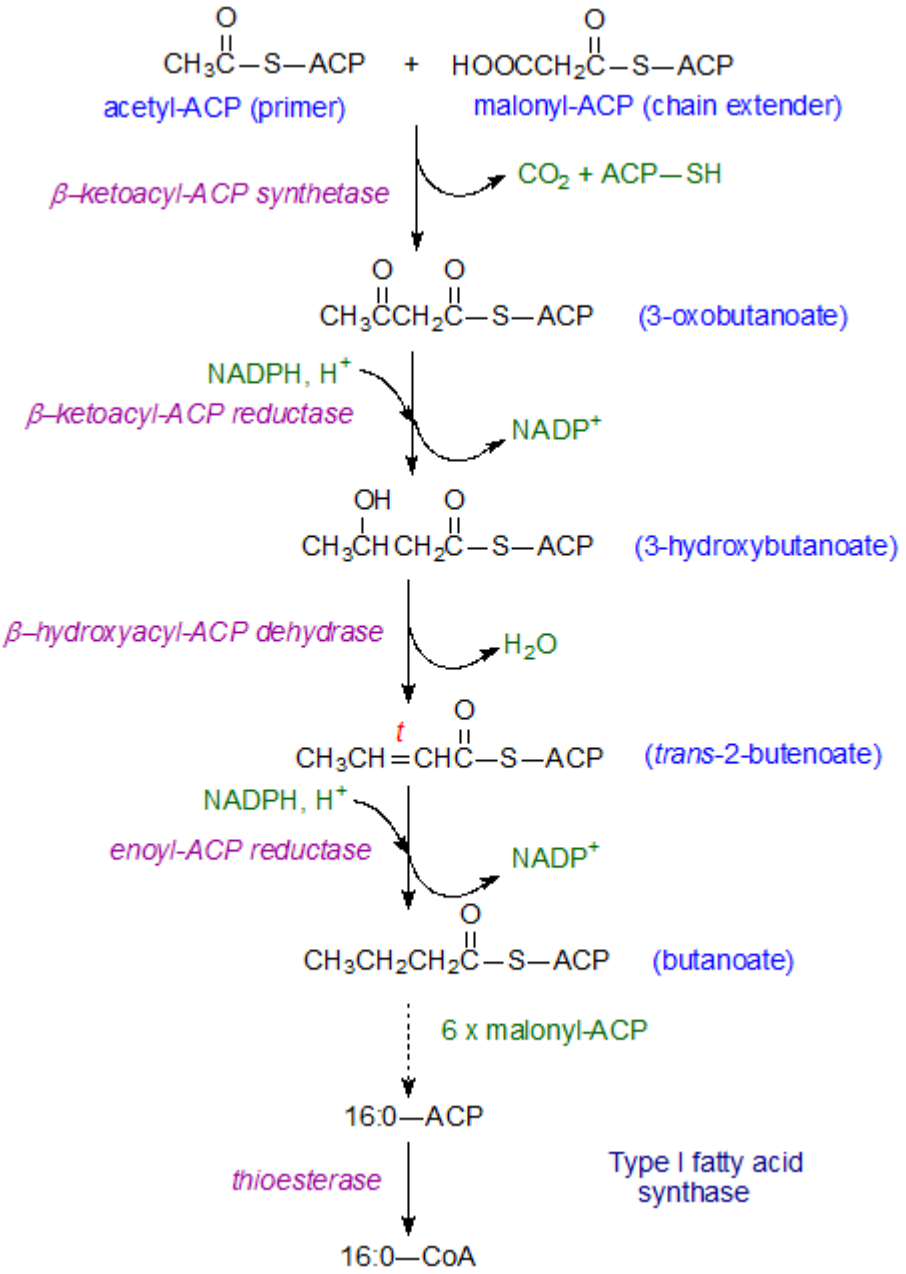
٣- الخطوة الثالثة هي اختزال AcetoacetylCoA بواسطة انزيم β-KetoacylAcp redactase.



***40% من ال NADPH يجهز من مسار البنتوز الخماسي PPP الباقي ياتي من مسار خروج الAcetylCoA بواسطة الستريت الى السايتوبلازم.**

٤- الخطوة الرابعة هي ازاحة جزيئة ماء بواسطة انزيم Enol-ACP-dehydratase مكونا مركب غير مشبع والذي يتم هدرجته بواسطة NADPH بواسطة الانزيم Enoyl-ACP-reductase





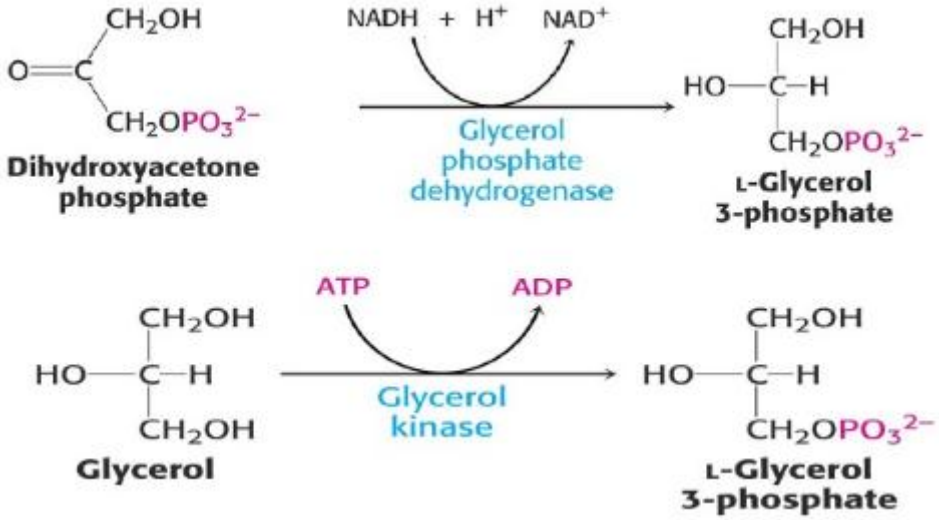
تخليق الدهون Biosynthesis of lipids

أ- تخليق الدهون البسيطة Biosynthesis of triacylglycerol

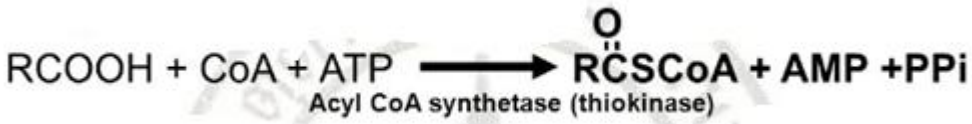
يبتدئ تصنيع الدهون البسيطة (ثلاثي اسيل كليسيرول) من الكليسيرول -3- فوسفات Glycerol-3-phosphate والذي يشتق اما من مسارات تحلل السكر (نهاية المرحلة الاولى) او يصنع من الكليسيرول بعد تفسفره بواسطة ATP بمساعدة الانزيم glycerol kinase والموقع الذي تصنع فيه الدهون البسيطة هو الشبكة الاندوبلازمية بمساعدة انزيمات Acyltransferases حيث يتم نقل مجموعة اسيل الحامض الدهني على شكل اسيل CoA (AcylCoA) الى المواقع الاولى والثانية من الكليسيرول -3- فوسفات Glycerol-3-phosphate مكونا حامض الفوسفاتيديك phosphatidic acid.

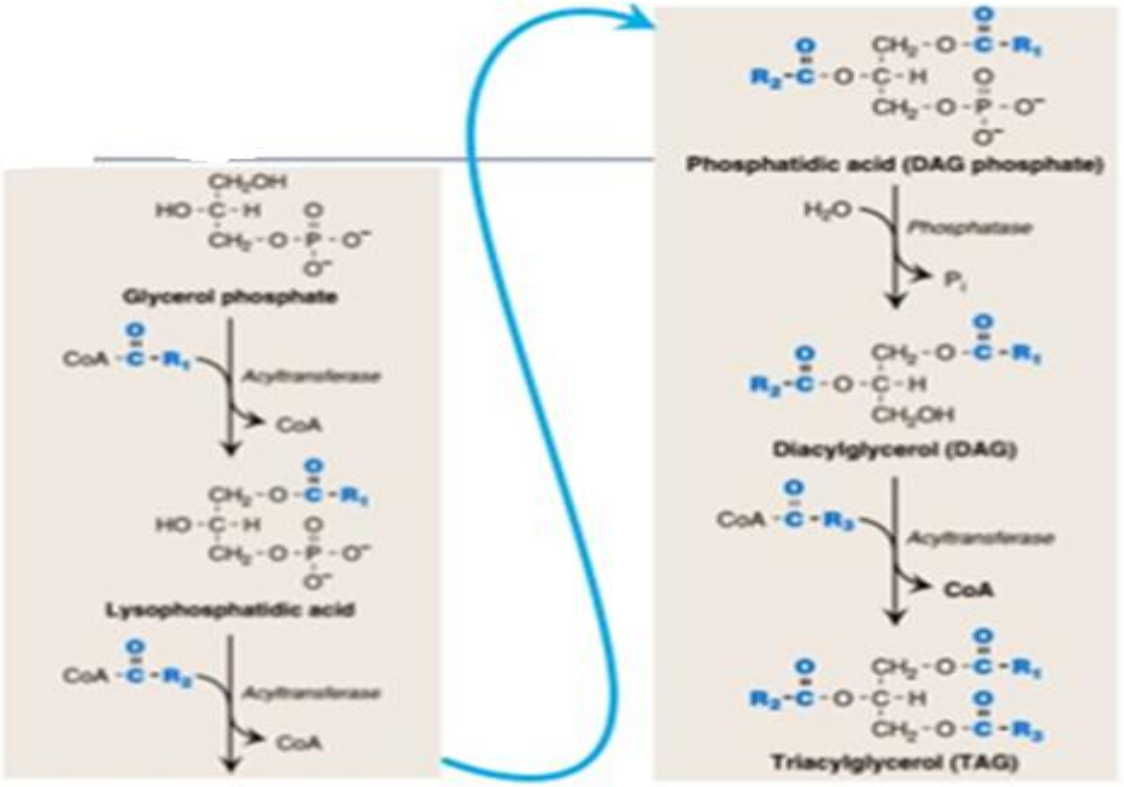
بعد ذلك يتم ازالة مجموعة الفوسفات من حامض الفوسفاتيديك بواسطة انزيم الفوسفاتيز phosphatase محولا حامض الفوسفاتيديك الى ثنائي اسيل كليسيرول Diacylglycerol والخطوة الاخيرة هي ادخال مجموعة اسيل ثالثة من جزيئة AcylCoA ويتكون ثلاثي اسيل كليسيرول.

معادلات الحصول على Glycerol-3-phosphate وهي المادة البادئة لتحظير الدهن البسيط:



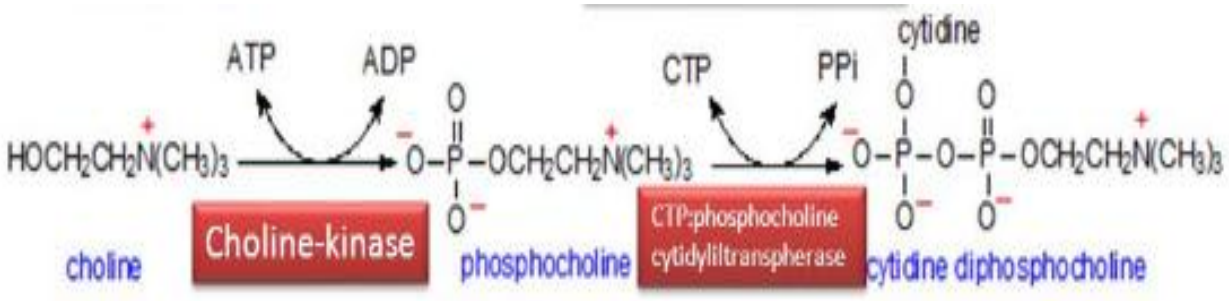
عملية تخليق الدهون البسيطة : اولا تحول الحامض الدهني الى AcylCoA ثم تضاف مجاميع الاسيل الى الكليسيول-٣-فوسفات (Glycerol-3-phosphate).

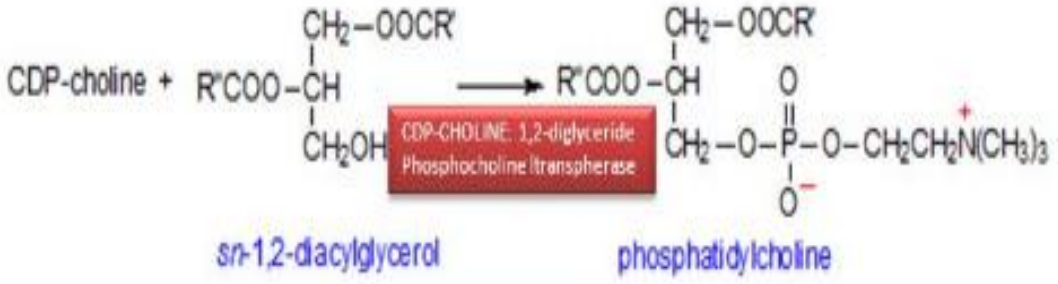


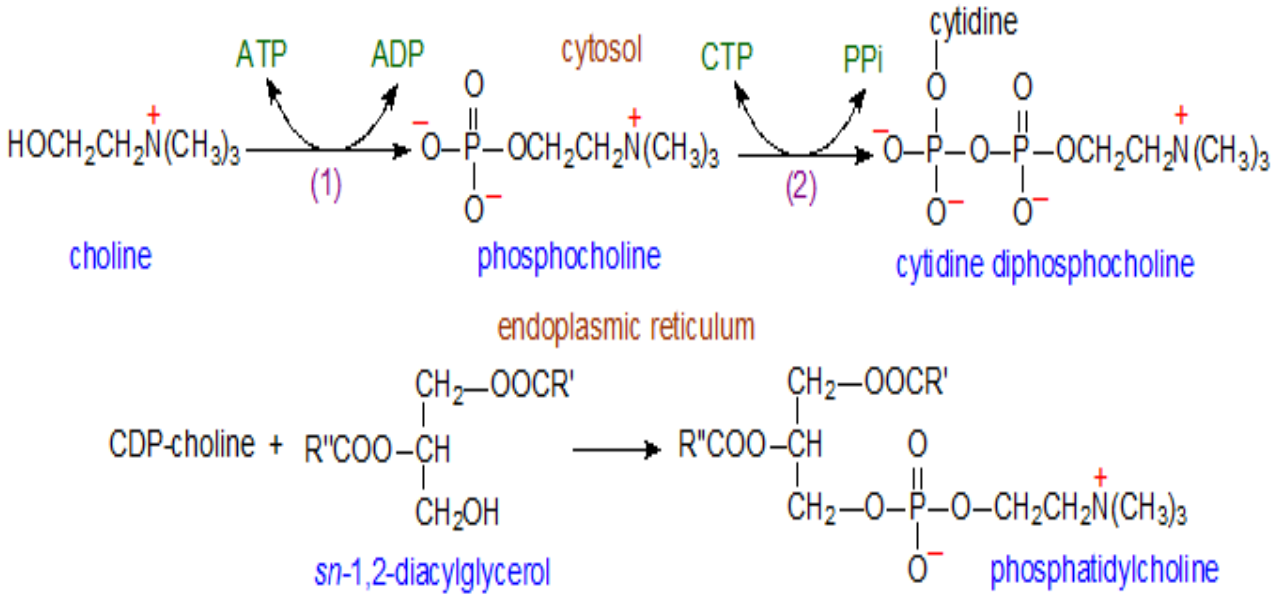


ب- تخليق الدهون الفوسفاتية:- Biosynthesis of phospholipids

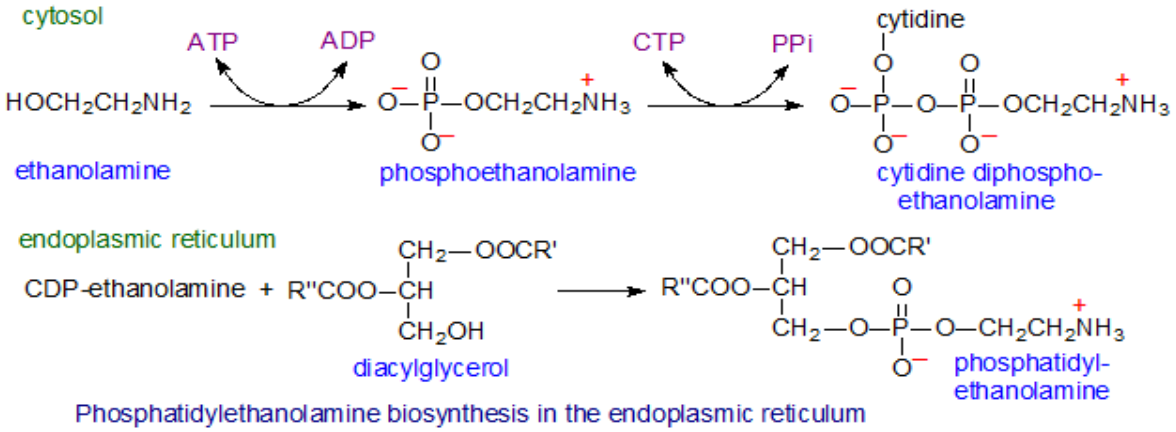
وتحدث من اضافة Cytidinediphospho-choline (CDP-choline) الى ثنائي اسيل كليسيرول Diacylglycerol ويتم الحصول على CDP-choline من الكولين choline وكما يلي:-



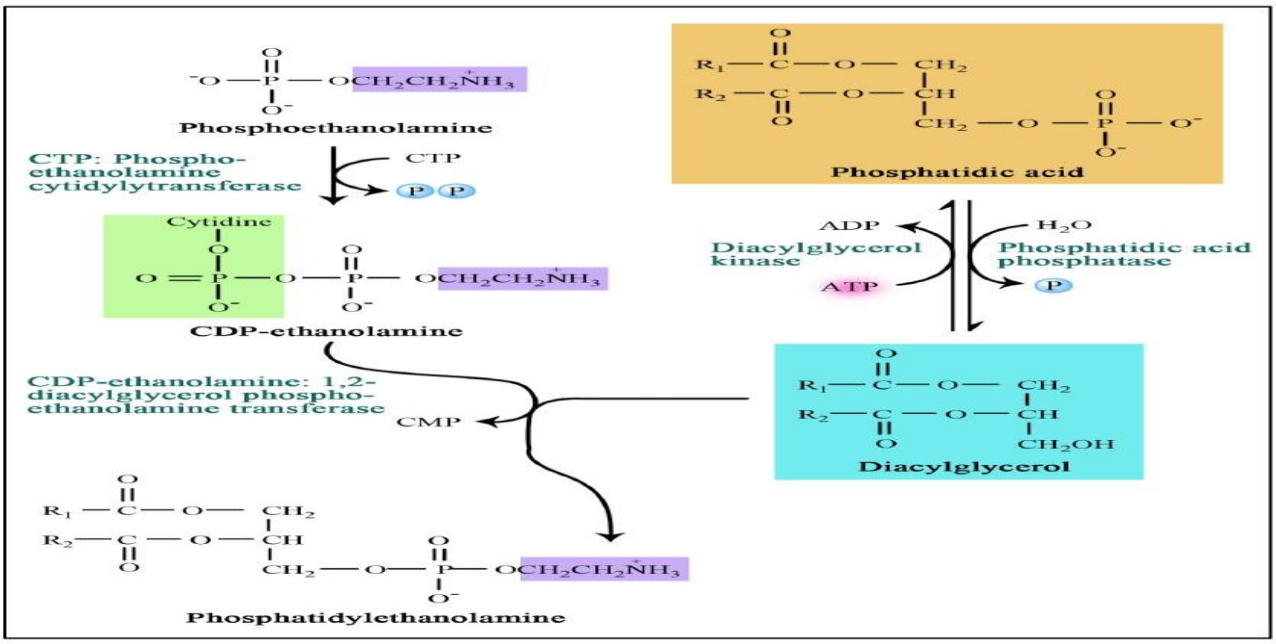




Main pathway for phosphatidylcholine biosynthesis in animals and plants



Phosphatidylethanolamine biosynthesis in the endoplasmic reticulum

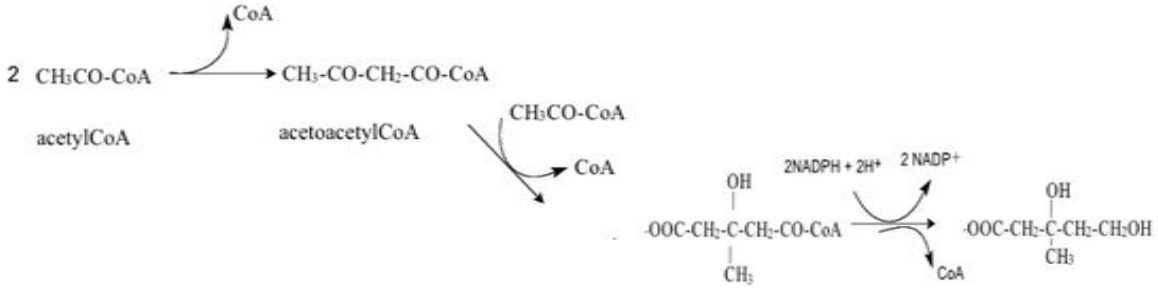


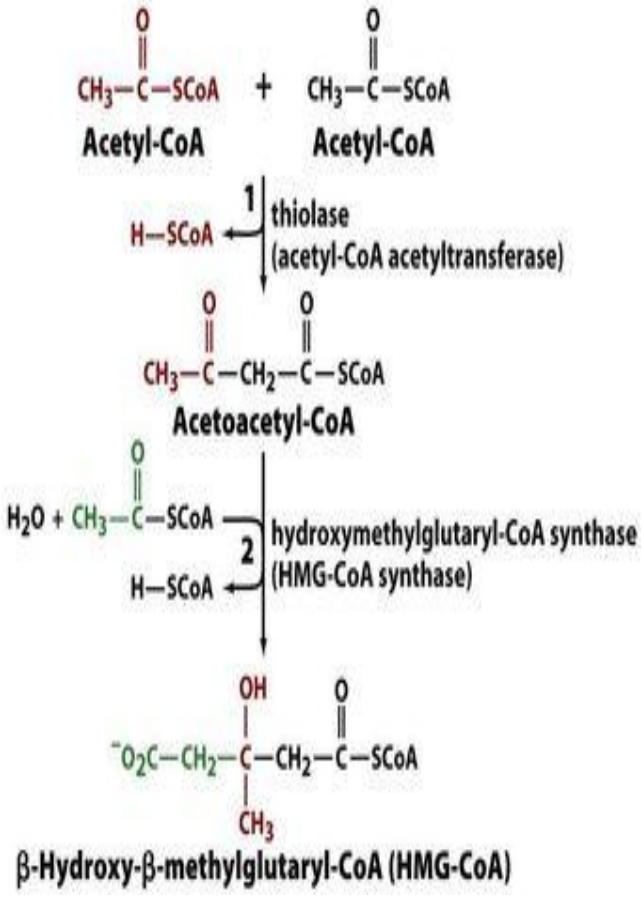
ج- تخليق الكوليسترول Biosynthesis of cholesterol

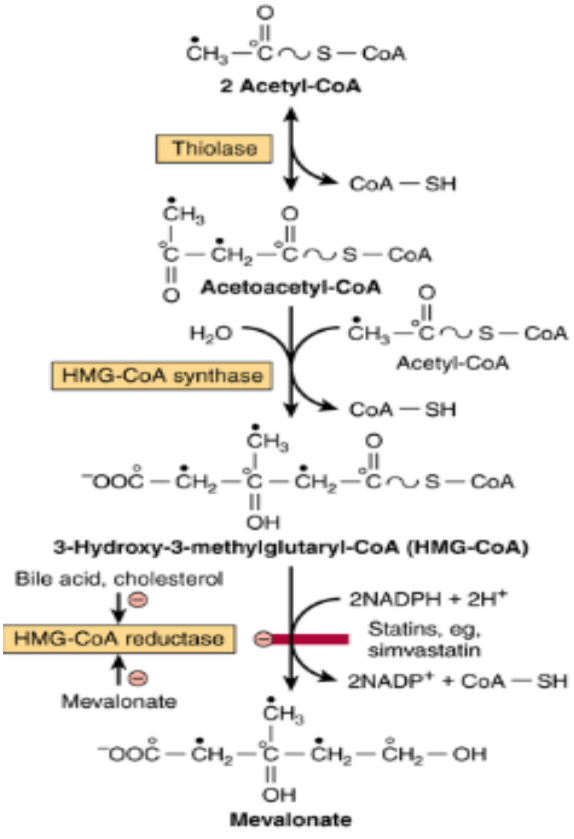
بالرغم من امكانية تخليق الكوليسترول في جميع خلايا الجسم الا ان معظمه يصنع في سايتوبلازم خلايا الكبد والامعاء.

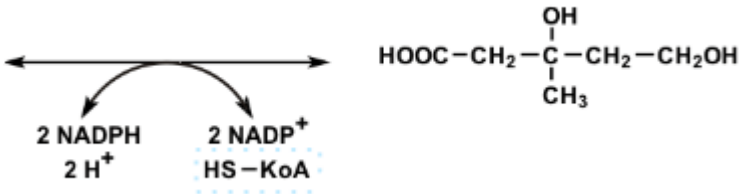
جميع ذرات الكاربون الكوليسترول تشتق من AcetylCoA

١- الخطوة الاولى يتم تكثيف ثلاث جزيئات AcetylCoA الى Mevalonate

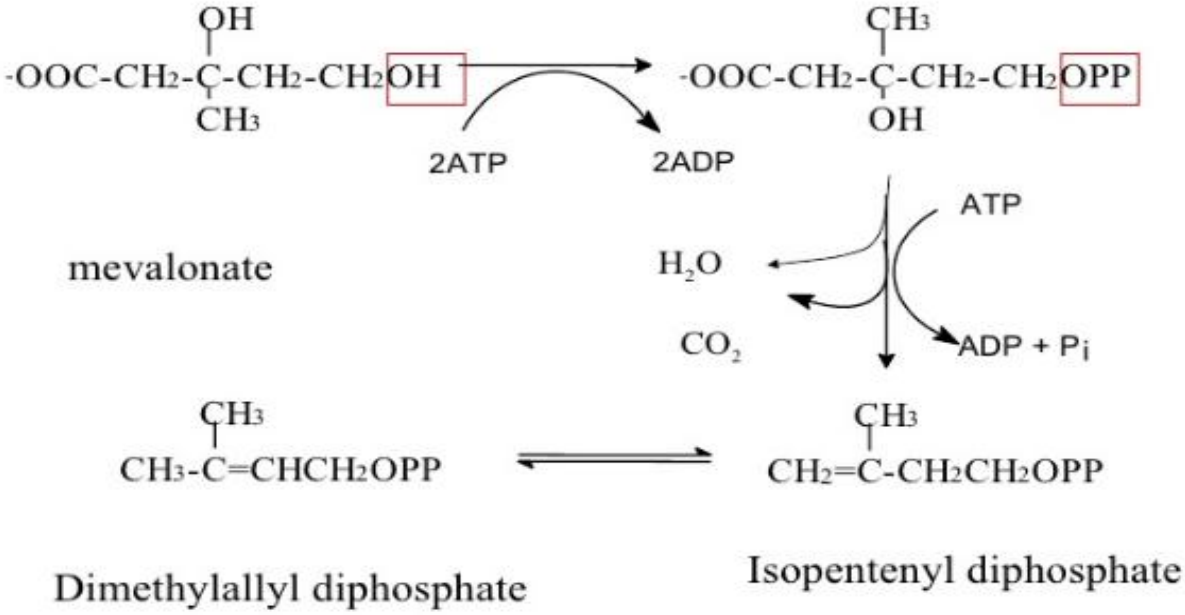


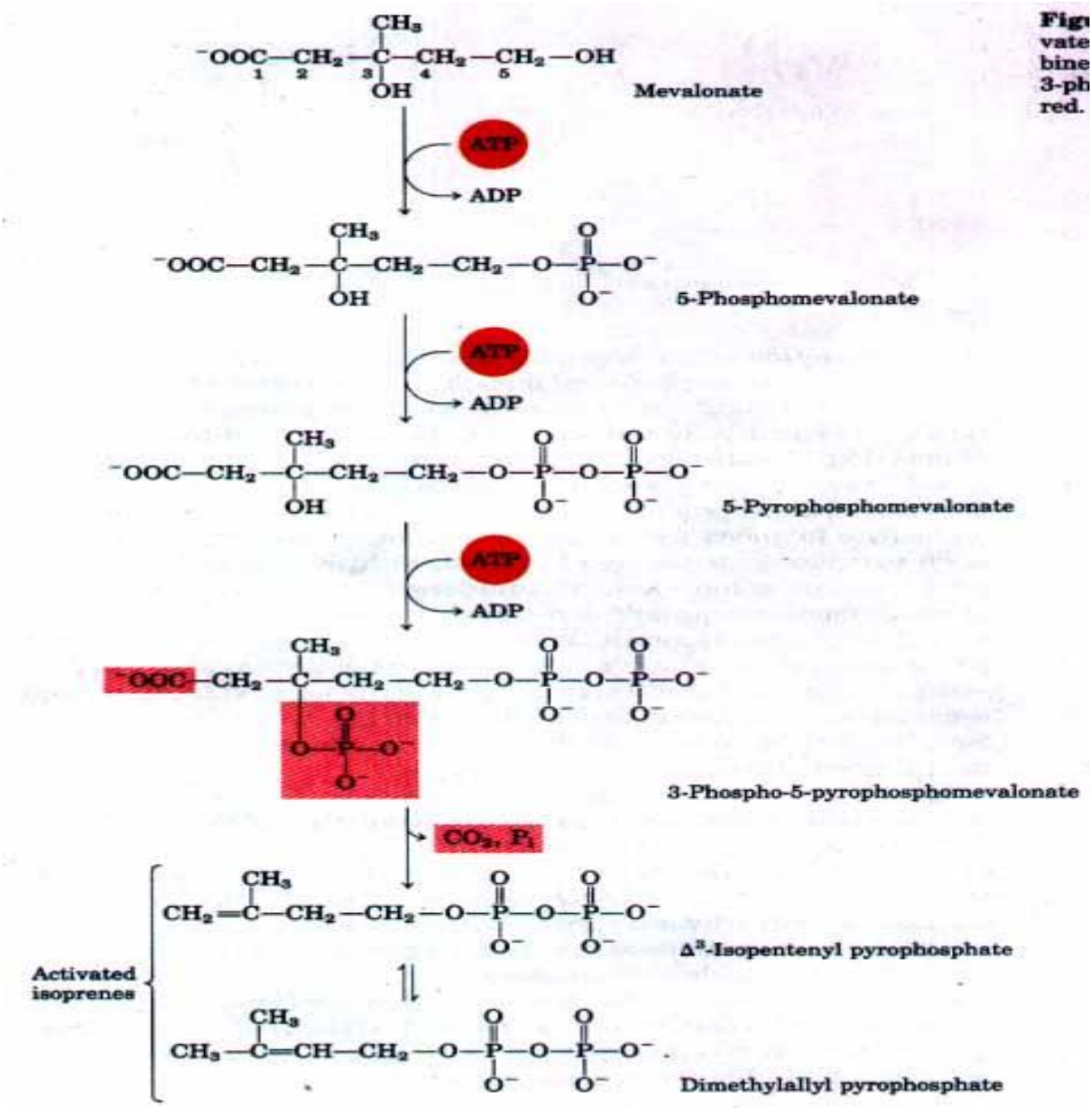




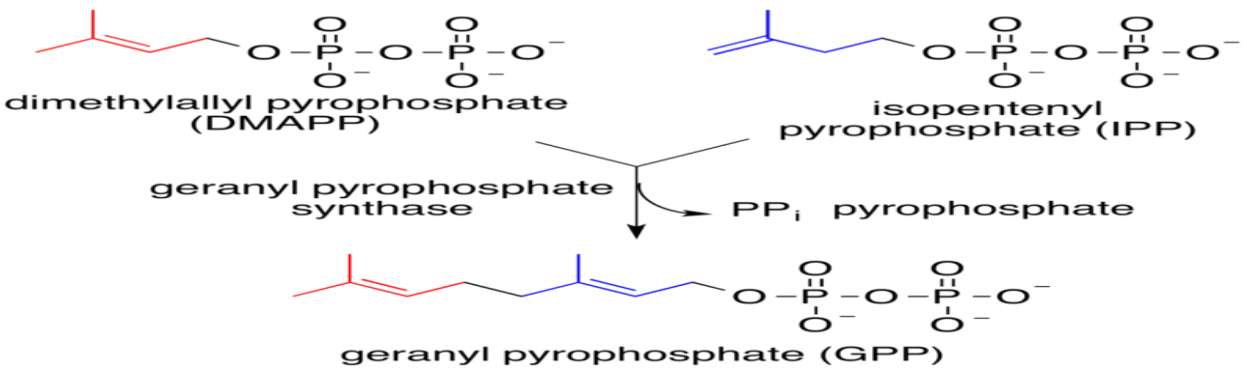


٢- الخطوة الثانية هي تفسفر الـMevalonate وأزالة الCoA ليتحول الى (IPP) Isopentenylpyrophosphate(C5) والذي يكون في حالة تحول مع ايزومره الDimethylallylpyro.

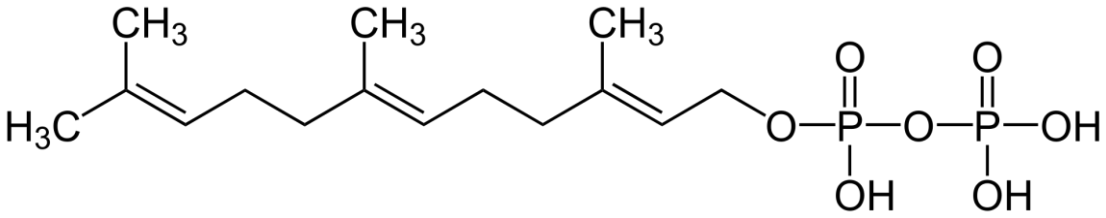




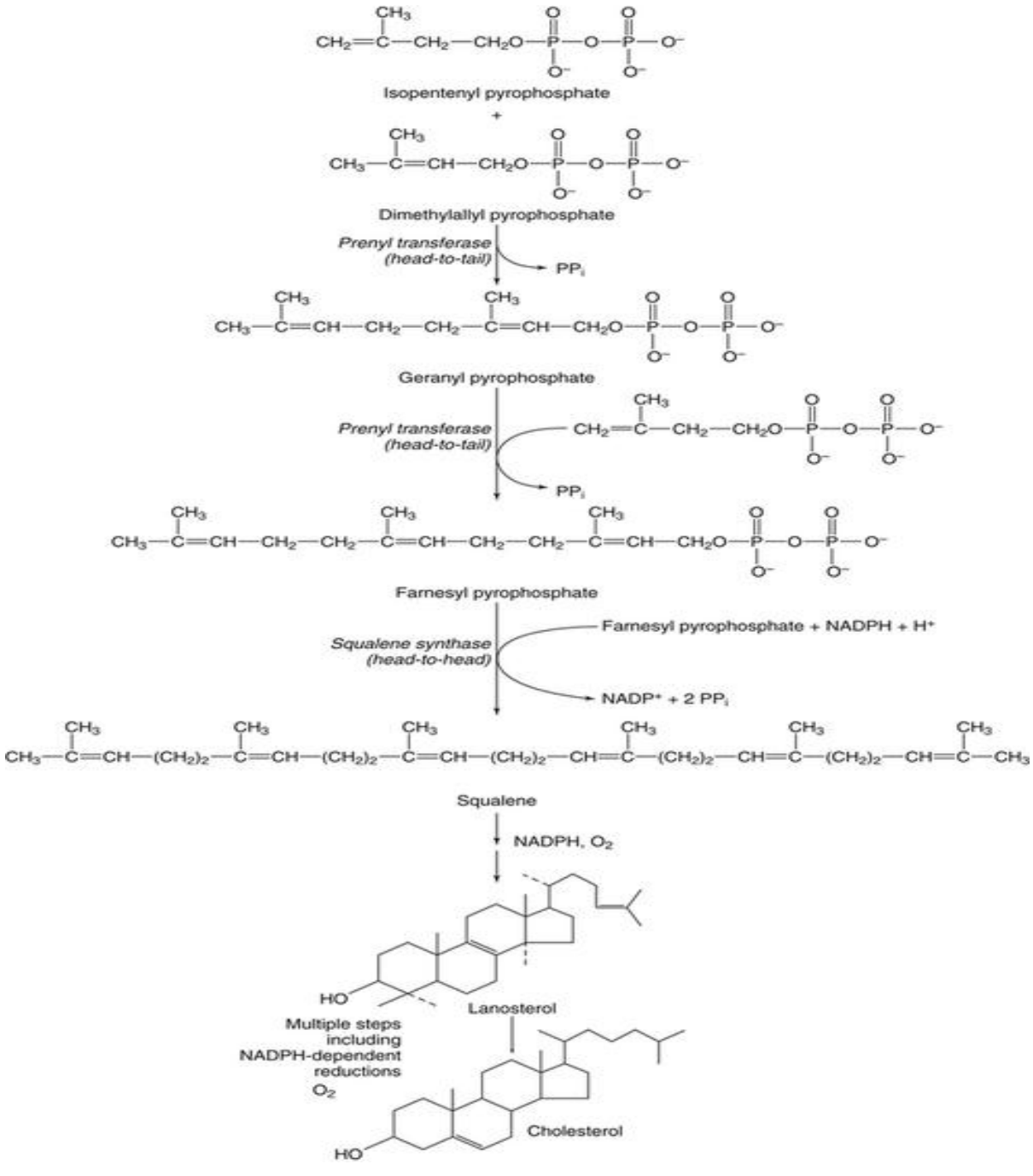
٣- تكثيف جزيئتين من ال IPP لتكوين Geranyl pyrophosphate(10) (الحقيقة هو تكثف IPP مع ايزومره):



٤- تكثف مع جزيئة اخرى من ال IPP للحصول على Farnesyl pyrophosphate(C15)



وعند تكثف جزيئتين من Farnesyl pyrophosphate يعطي السكوالين Squalene(C30) بعدها يتحول السكوالين بعدة خطوات الى Lanosterol والذي يتحول لاحقا الى Cholesterol .



عند ارتفاع الكوليسترول في الدم فانه يؤدي الى امراض تصلب الشرايين atheroselerosis او arteriosclerosis او امراض اوعية القلب Cardiovascular diseases الناتجة من ترسب الكوليسترول على تلك الشرايين هذه الترسبات تخصر فتحة الشريان دافعة القلب الى بذل جهد اكبر مؤدية الى ضغط دم عالي Hypertension.

الحوامض الدهنية غير المشبعة Polyunsaturated fatty acids والكوليسترول:

تعمل الدهون غير المشبعة(الحاوية على حوامض دهنية غير مشبعة) الى تقليل الكوليسترول من الدم وذلك:-

١- لأنها تحفز العمليات التي تعمل على التخلص من الكوليسترول
٢- تشجع عملية اكسدة الكوليسترول الى احماض الصفراء التي تطرح الى الامعاء لتطرح مع الفضلات
٣- تزيد عملية ايض الكوليسترول (هدم الكوليسترول)

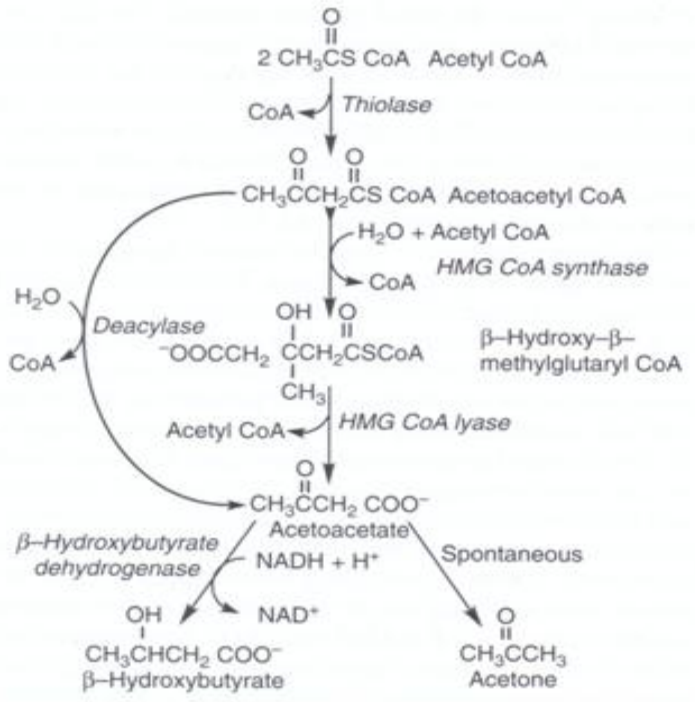
الاجسام الكيتونية ketone bodies:

تشمل الاجسام الكيتونية المركبات التالية

١- خلات حامض الخليك Acetoacetic acid
٢- بيتا هيدروكسي حامض البيوتريك β-Hydroxybutyric acid
٣- الاسيتون Acetone

على الرغم من ان هذه المواد تتوفر في الدم (تسمى عند زيادتها Ketoenimia) وفي الادرار (تسمى عند زيادتها ketourea) بكميات قليلة جدا الا ان تركيزها يتزايد بصورة كبيرة ومطردة عندما يكون هناك نقصا في استهلاك السكريات او عند زيادة ايض الدهون وهذا يحدث بالضبط عند الجوع، او في مرض السكري او عند قلة تناول السكريات. وعندما تحصل زيادة في الاجسام الكيتونية في الدم او في الادرار فالحالة تسمى Ketosis وهذه الحالة خطيرة في الظروف السابقة التي ذكرت.

تحت هذه الظروف (نقص السكريات في الغذاء او الصيام، او الجوع، او مرض السكري) تحصل زيادة في ايض الدهون والتي تؤدي الى انتاج خلات حامض الخليك Acetoacetic acid من AcerylCoA (الذي يكثر تركيزه بشكل كبير تحت هذه الظروف) بواسطة عمل الانزيم thiolase في الكبد وان خلات حامض الخليك تتحول بسهولة الى اسيتون وبيتا هيدروكسي حامض البيوتريك بواسطة انزيمات اخرى في الكبد.



Synthesis of ketone bodies in the liver

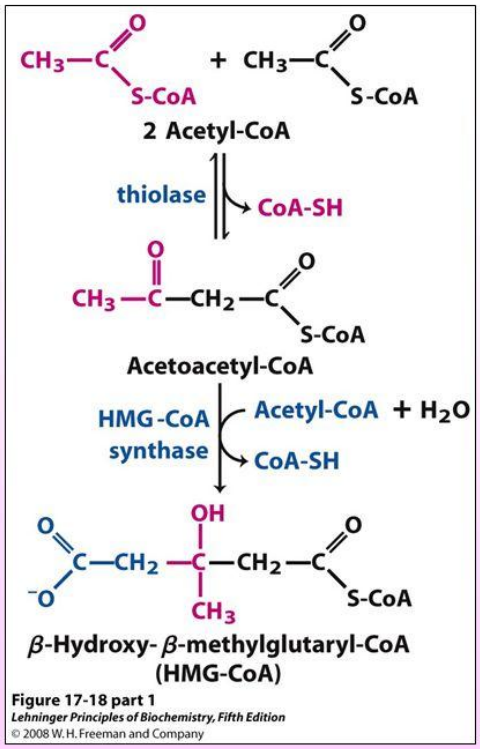


Figure 17-18 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

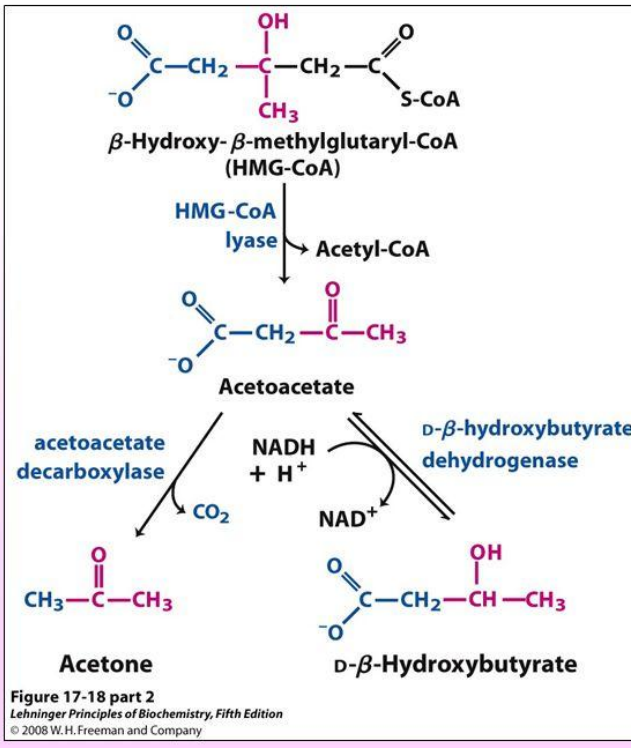
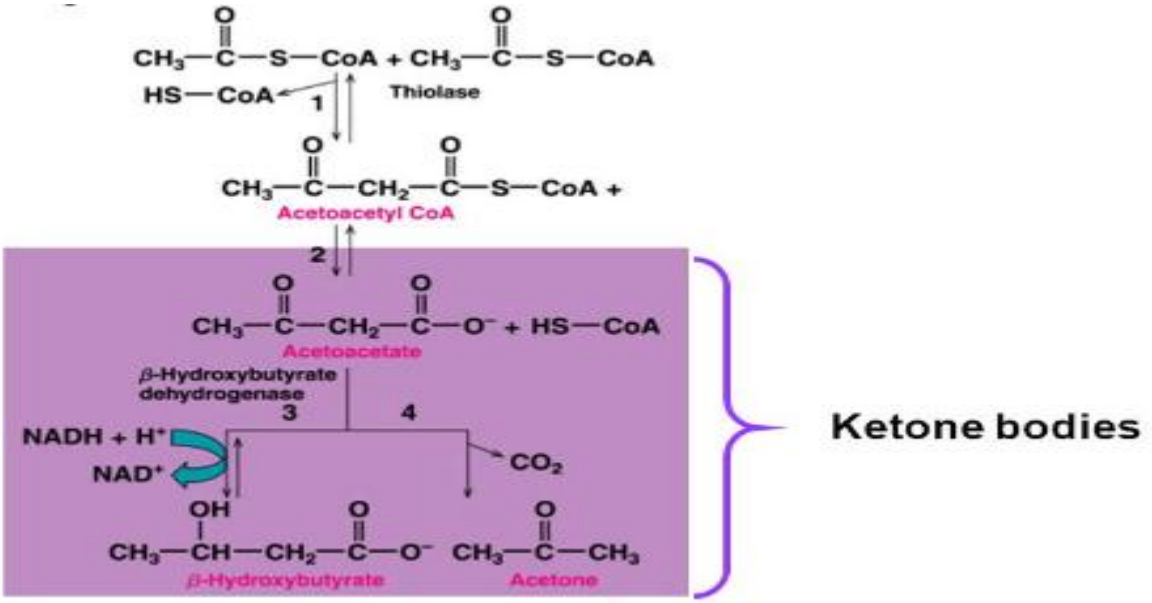
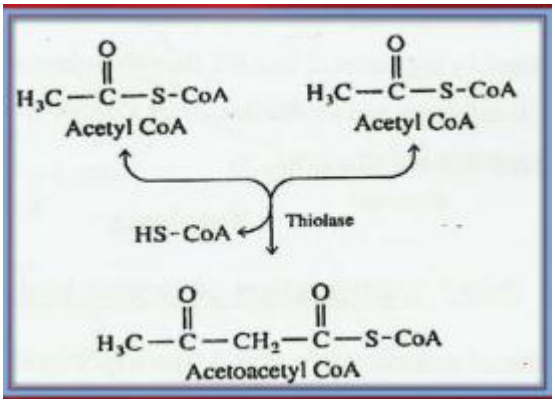


Figure 17-18 part 2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company





وبما ان اثنان من ثلاثة من الاجسام الكيتونية هي حوامض فأنها تتفاعل مع القواعد المخزونة في الدم وبإمكانها ان تسبب حالة الحمضة (الحامضية) الكيتونية الحادة ketoacidosis والذي يمكن ان يكون مميتا في مرض السكري غير المسيطر عليه (غالبا ما يكون مميتا في هذه الحالة).

ايضا في حالة فقدان الاوكزاواسيت oxaloacetate الجزيئة الوسطية المهمة في دورة كريبس فاذا توقفت دورة كريبس يحدث تجمع كبير لل AcetylCoA وبالتالي الى زيادة كبيره في كمية الاجسام الكيتونية.