

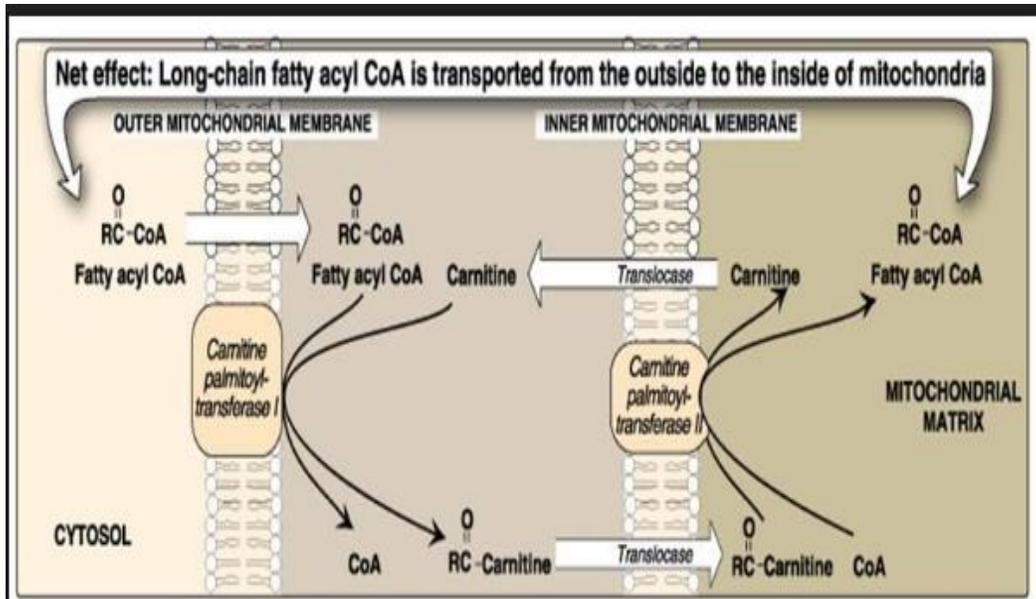
استقلاب الحموض الدسمة

استقلاب الحموض الدسمة (الشحمية):

عند الحاجة للطاقة يتحسس ليباز الخلايا الدهنية بعد تلقيه إشارة تفعيل هرمونية مناسبة ويعمل على حلمة تري أسيل غليسرول المخزن، تؤدي أكسدة الحموض الدسمة في الخلايا المحيطة وخلايا الكبد لإنتاج الطاقة في حين يعمل الغليسرول الناتج عن الحلمة كطليعة لاستحداث الغلوكوز في الكبد.

1- أكسدة الحموض الدسمة (الأكسدة البيتائية للحموض الدسمة)

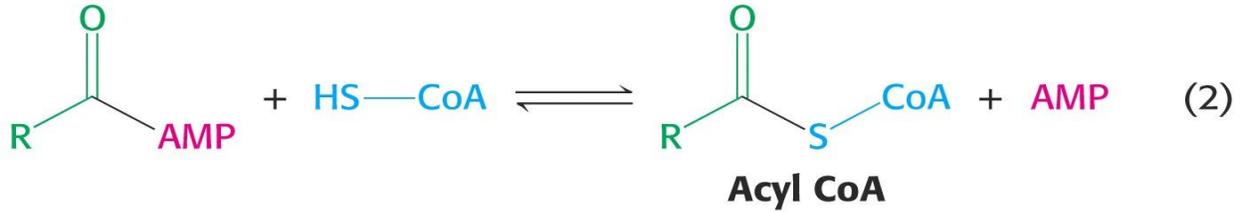
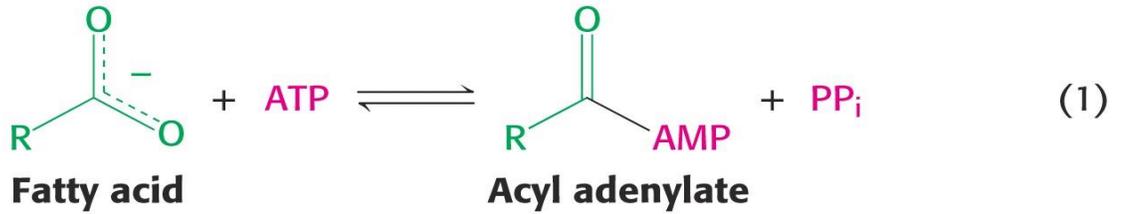
يعد استقلاب الحموض الدسمة العملية الاستقلابية الأكثر إنتاجاً للطاقة، وتحصل العملية في ميتوكوندريا الخلايا. لا تعبر الحموض الدسمة الغشاء المضاعف للمتقدرة عفويًا بل تنقل بواسطة ناقل خاص في خطوة مستهلكة للطاقة (تدخل الحموض الدسمة متوسطة وقصيرة السلسلة مباشرة أما طويلة السلسلة فتحتاج إلى مكوك الكارنيتين في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا لإدخالها الشكل-1) يحتاج عمل مكوك الكارنيتين إلى إنزيمي $1\&2$ carnitine palmitoyltransferase ينتبظ الـ CPT1 بالمالونيل CoA (مركب نهائي في تحطيم الحموض الدسمة) وهذا يحمي الحموض الدسمة المركبة في السيتوزول من الانتقال والتدرك في الميتوكوندريا



الشكل-1- مكوك الكارنيتين وانتقال الحمض الدسم إلى الميتوكوندريا

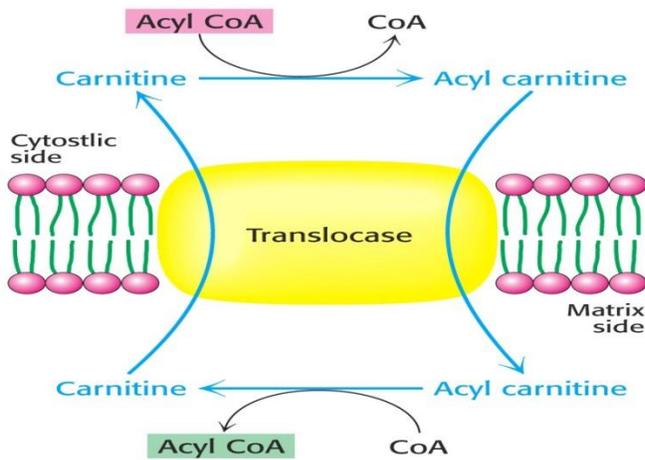
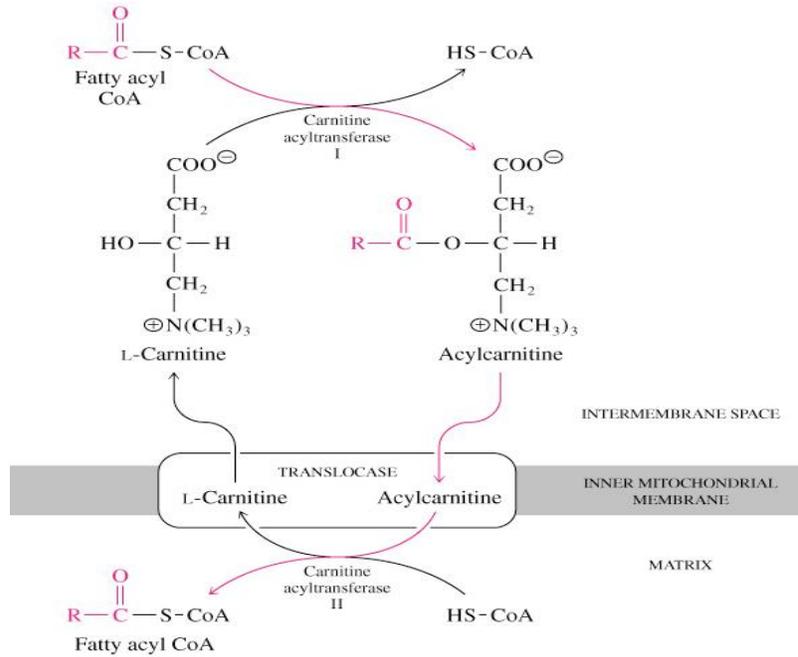
خطوات أكسدة الحمض الدسم:

- تبدأ العملية بتنشيط أو تفعيل الحمض الدسم في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا حيث يتم بنتيجة هذه الخطوة تحويل الحمض الدسم إلى مشتق إستر كبريتي هو أسيل - CoA الحمض الدسم
- يحتاج التفاعل إنزيم Acyl-CoA Synthetase المعتمد على ATP وتتم حلمهة ال PPI الناتج بإنزيم Pyrophosphatase بحيث يتم استهلاك جزيئي ATP
- Acyl-CoA الحمض الدسم الناتجة قابلة الآن للنقل إلى داخل الميتوكوندريا

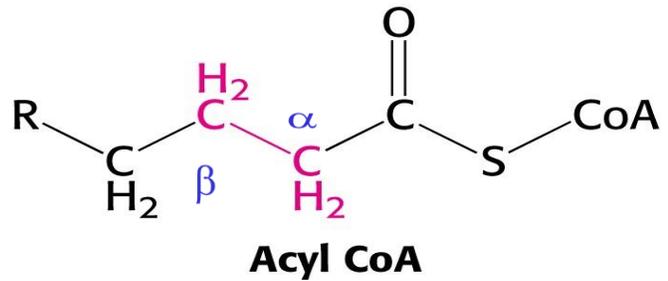


يحمل جزئ الكارنيتينين الأسيل إلى المادة الداخلية للميتوكوندريا Mitochondrial matrix

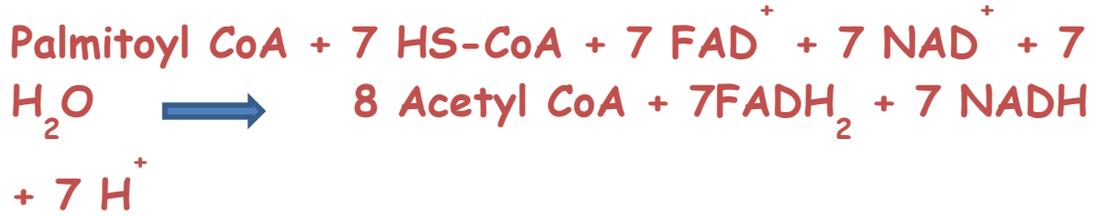
يحتاج التفاعل إلى معقد Translocase وإنزيم أسيل كارنيتين ترانسفيراز 1 في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا و2 في الغشاء الداخلي



في المادة الداخلية للميتوكوندريا تبدأ الأوكسدة البيتائية (سميت كذلك لكونها تحصل عند الكربون الثالث أو الكربون بيتا في بنية الحمض الدسم)

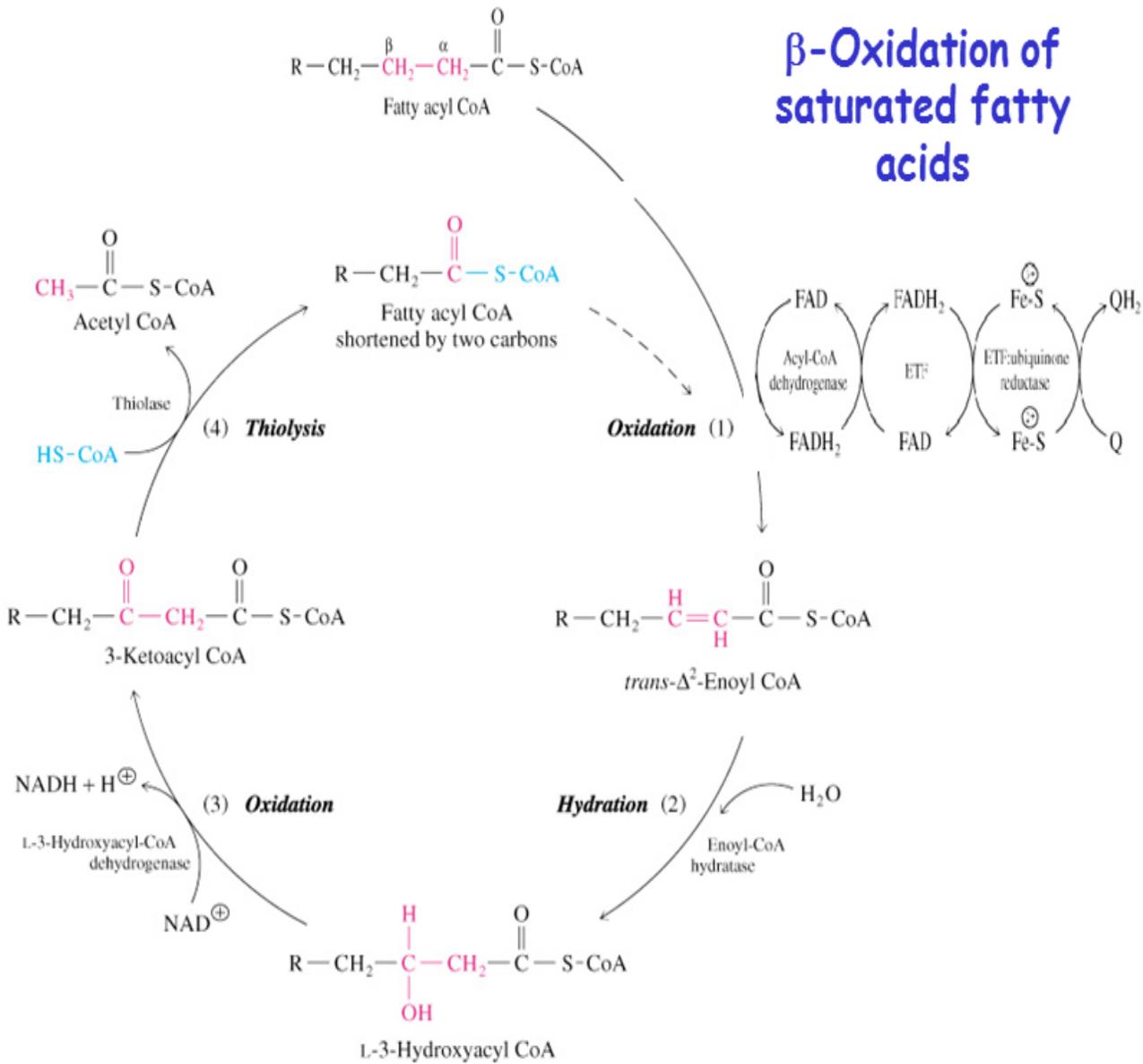


- يعاني الحمض الدسم من عمليتي أكسدة ثم إزالة جزيئة أستيل CoA وتشكيل الإستر الكبريتي أسيل CoA الحمض الدسم من جديد حيث تكون سلسلة الهيدروكربون في أسيل CoA الحمض الدسم الناتج أقل بكاربونين.
- ينتج عن مرحلة الأكسدة الأولى جزيئة FADH2 وعن الثانية NADH2 بتواسط إنزيمات ديهيدروجيناز موافقة (انظر المخطط)
- تدخل جزيئة FADH2 في السلسلة التنفسية عند معقد سوكسينات ديهيدروجيناز
- تدخل جزيئة NADH2 عند المعقد الأول من السلسلة التنفسية
- تدخل جزيئة أستيل CoA الناتجة في حلقة كريبس لتعطي ما يوافق من الطاقة والمكافئات المرجعة
- تتكرر المراحل السابقة حتى انتهاء سلسلة هيدروكربون الحمض الدسم
- بحيث تكون النواتج لدى أكسدة جزيئة واحدة من حمض النخيل (C16) كالتالي



- يلخص المخطط مراحل الأكسدة البيتائية للحمض الدسم

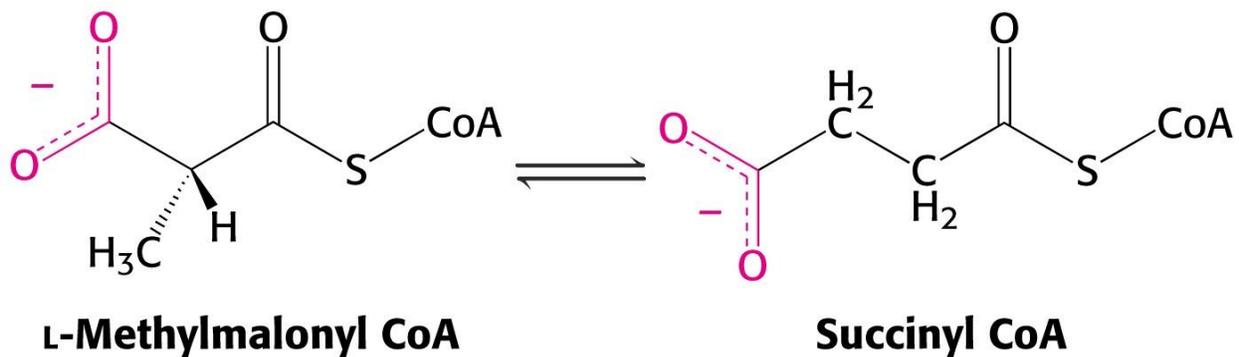
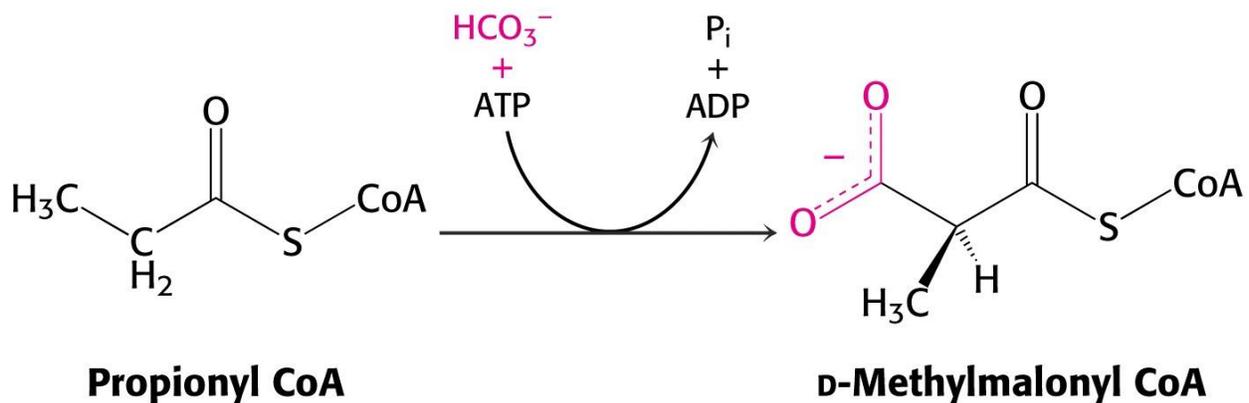
β-Oxidation of saturated fatty acids



وتحسب الطاقة الناتجة (على اعتبار جزيئة الـFADH2 تعطي 1.5 ATP و جزيئة الـNADH2 تعطي 2.5) كما يلي:

	<u>ATP generated</u>
8 acetyl CoA	10×8=80
7 FADH ₂	7×1.5=10.5
7 NADH	7×2.5=17.5
	<hr/> 108 ATP
ATP expended to activate palmitate	<u>-2</u>
Net yield:	106 ATP

أكسدة الحموض الدسمة مفردة عدد ذرات الكربون تنتهي بجزئية بروبيونيل CoA ثلاثي الكربون بدلا عن أسيتيل CoA تتحول تلك الجزئية إلى سكسينيل CoA (أحد متواسطات حلقة كريبس) يحتاج التفاعل إلى إنزيمي بروبيونيل CoA كاربوكسيلاز (وتمامته البيوتين) ثم ميتيل مالونيل CoA ميوتاز (تمامته الكوبالامين).



النقاط الأساسية المتعلقة بأكسدة الحمض الدسم

- 1- تتواسط إنزيمات نازعات هيدروجن الأسيل CoA عمليات الأكسدة تلك (لتلك الإنزيمات أنواع متخصصة بالحموض الدسمة طويلة أو متوسطة أو قصيرة السلسلة)، ويؤدي عوزها الخلقي إلى حصول نقص شديد في سكر الدم وأكثر تلك الأعواز شيوعاً هو عوز نازع الهيدروجن الخاص بالحموض الدسمة متوسطة السلسلة.
- 2- تتم على الكربون بيتا في بنية CoA الحمض الدسم لنتج كمية كبيرة جداً من الطاقة حيث ينتج احتراق كل كربونين من الحمض الدسم ضمن حلقة كريبس ATP 12، جزيئة FADH₂، وجزيئة NADH₂، بالتالي يكون الناتج من الطاقة لأكسدة جزيئة من حمض البالميتيل الحاوي سلسلة من 16 كربوناً ATP 106 .
- 3- تكون الحموض الدسمة المشبعة الروابط أكثر إنتاجاً للطاقة من تلك الحاوية روابط مضاعفة لأن عملية هدرجة الرابط لإشباعه مستهلكة للطاقة.
- 4- أما الحموض الدسمة فردية عدد ذرات الكربون فتتم أكسدتها حتى بروبيونيل CoA يضاف له الكربوكسيل فيتحول إلى مالونيل CoA الذي يتحول بوجود الإنزيم Methyl malonyl CoA mutase وتميمه فيتامين B12 إلى سوكسينيل CoA (يؤدي عوز الفيتامين B12 إلى تراكم ميتيل مالونيل CoA)

استحداث الحموض الدسمة:

عند وجود فائض من أسيتيل CoA يمكن لخلايا الكبد والنسج الدهنية والغدد الثديية عند الإرضاع أن تعمل على استحداث الحمض الدسم بسبيل استقلابي خاص مستهلك للطاقة

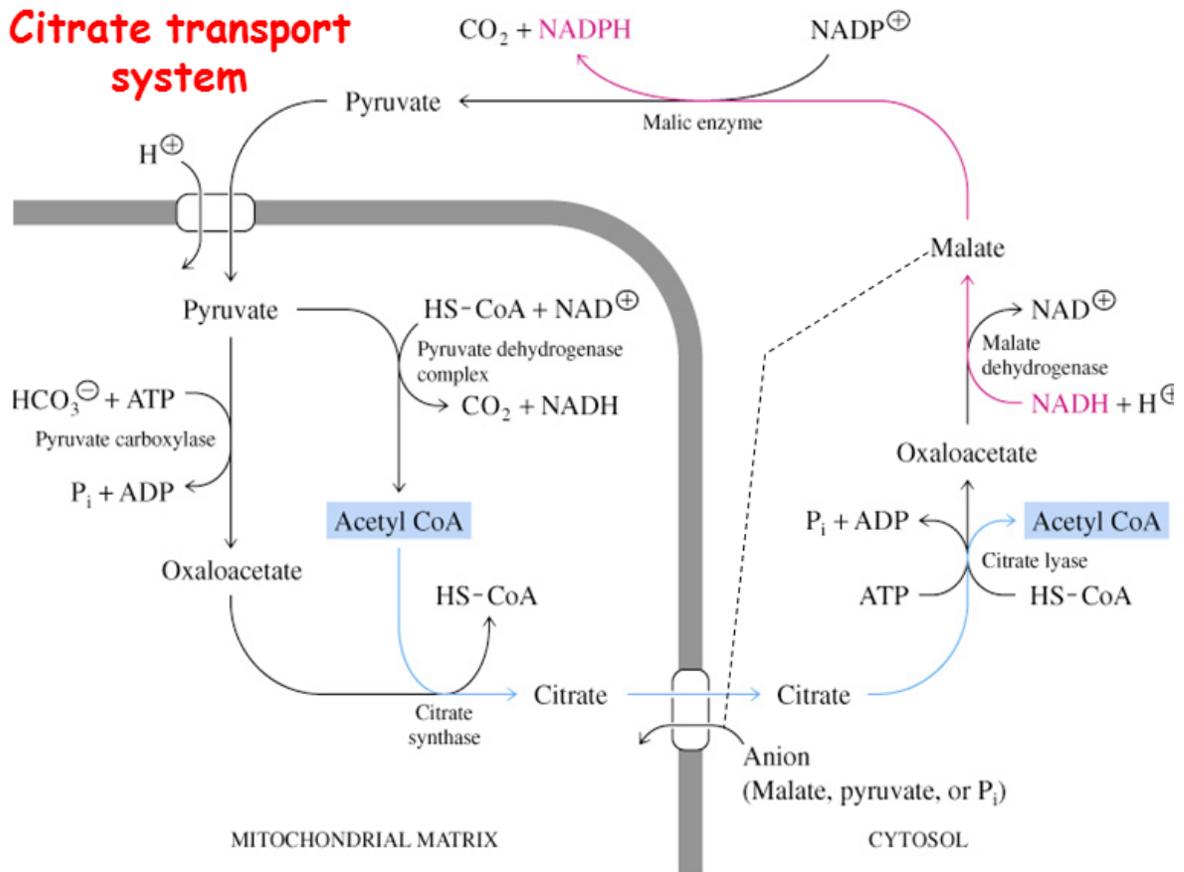
خطوات استحداث الحمض الدسم

- تتمثل الخطوة الأولى بنقل أسيتيل CoA إلى السيتوزول عن طريق نظام نقل السيترات الذي يضمن أيضاً تحول NADH إلى NADPH (المخطط اللاحق)
- ثم إدخال كربوكسيل إضافي بإنزيم أسيتيل CoA كاربوكسيلاز وتمامته البيوتين لتشكيل مالونيل CoA
- ثم تكاثف الجزيئات وإطالة السلسلة

- يكون إنزيم الكربوكسيلاز هو الإنزيم المنظم (يفعله الإنسولين والركائز وارتفاع مستوى الطاقة ويثبطه انخفاض مستوى الطاقة والنواتج والغلوكاجون) يتم التفعيل للإنزيم عبر نزع الفسفرة، وتلعب السيترات دور منشط تفارغي
 - يتشكل بعد الخطوات السابقة جزيئات إسترية كبريتية Acetyl-CoA و Malonyl-CoA
 - ترتبط إلى معقد إنزيمي (يحمل إنزيمات مراحل التصنيع) وبروتيني (يحمل الركائز) هو حامل أسيل CoA الذي يتم فيه بدء التصنيع عبر إنزيم سينتاز الحمض الدسم (تمامته Panthotenic acid).
 - يتكاتف Malonyl-CoA و Acetyl-CoA لإعطاء أسيتوأسيتات COA
 - يتم إرجاع المركب الأخير إلى هيدروكسي بوتيريل COA (تفاعل مستهلك لـNADPH)
 - يتحد بيتا هيدروكسي بوتيريل COA مع مالونيل COA وتخرج جزيئة CO2
 - بيتا كيتو أسيل سداسي ذرات الكربون الناتج مستعد الآن للإطالة مجددا (الإطالة تحصل في الشبكة البطانية ونزع الإشباع يتم بالإنزيمات الخاصة)
 - ثم تتم حلمهة الإستر الكبريتي ليتحرر الحمض الدسم
- يجعل عدم وجود نازعات إشباع نوعية (تنزع الهدرجة بعد الكربون 9) من حمضي اللينوليك واللينولينيك حمضان أساسيان، ويشكل هذان الحمضان طليعة لاصطناع حمض الأراشيدونيك وهو طليعة لعدد كبير من المركبات الهامة فيزيولوجياً كالبروستاغلاندينات واللوكوترينيئات (مركبات لها دور في رد الفعل المناعي واستتباب الصفائح)، يخترن حمض الأراشيدونيك كشمح فسفوري (فوسفوليبيد) ويتحرر بفعل إنزيم الفوسفوليبياز A2 ثم يتم تصنيع تلك المركبات بعد التحلق التأكسدي لحمض الأراشيدونيك بتوسط إنزيم سيكلوأكسيجيناز الحمض الدسم (COX1,2) تثبط بعض الأدوية الكابحة للالتهاب الإنزيمين السابقين.



Citrate transport system

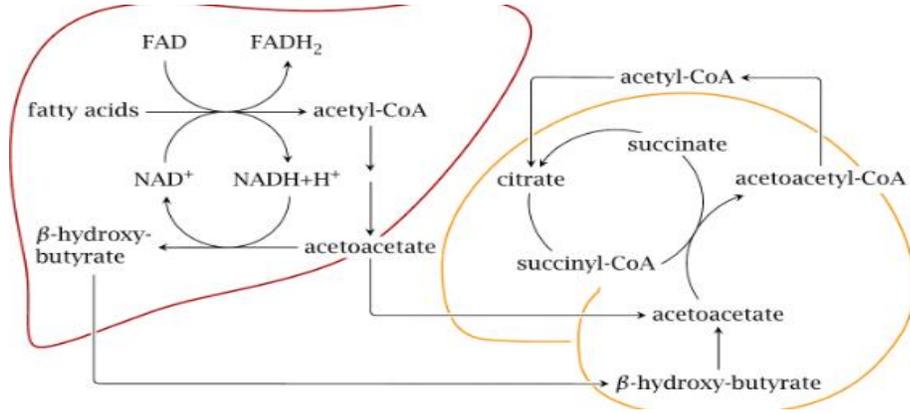


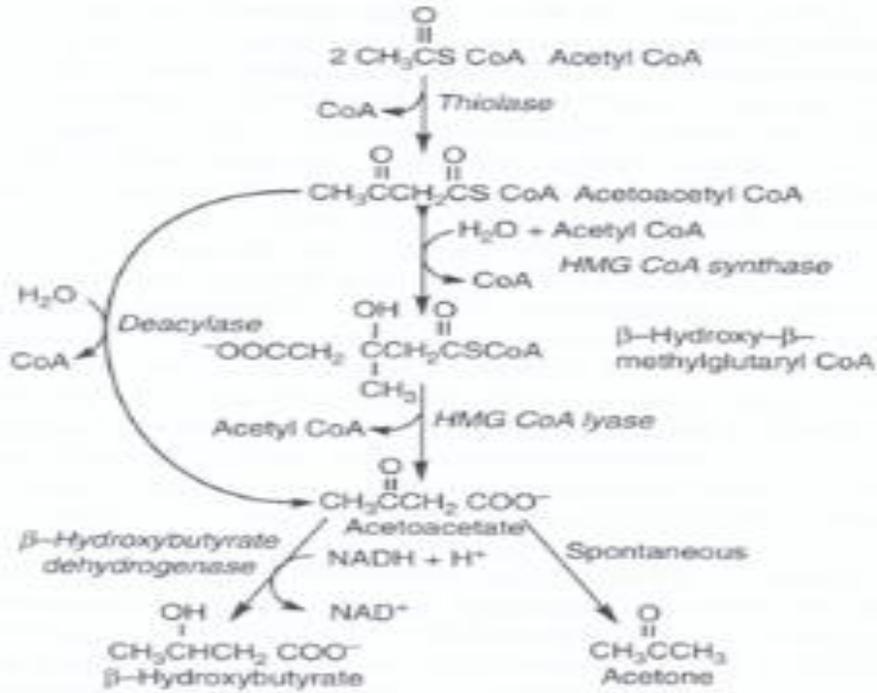
22.2 Principal reactions in fatty acid synthesis in bacteria

Reaction	Enzyme
$\text{Acetyl CoA} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \longrightarrow \text{malonyl CoA} + \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$	Acetyl CoA carboxylase
$\text{Acetyl CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{acetyl ACP} + \text{CoA}$	Acetyl transacylase
$\text{Malonyl CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{malonyl ACP} + \text{CoA}$	Malonyl transacylase
$\text{Acetyl ACP} + \text{malonyl ACP} \longrightarrow \text{acetoacetyl ACP} + \text{ACP} + \text{CO}_2$	Acyl-malonyl ACP condensing enzyme
$\text{Acetoacetyl ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{D-3-hydroxybutyryl ACP} + \text{NADP}^+$	β -Ketoacyl ACP reductase
$\text{D-3-Hydroxybutyryl ACP} \rightleftharpoons \text{crotonyl ACP} + \text{H}_2\text{O}$	3-Hydroxyacyl ACP dehydratase
$\text{Crotonyl ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{butyryl ACP} + \text{NADP}^+$	Enoyl ACP reductase

إنتاج الأجسام الكيتونية

عند وجود فائض من أسيتيل COA تقوم متقدرات الكبد بتصنيع الأجسام الخلونية وهي بيتا هيدروكسي حمض الزبدة والأسيتوأسيتات والأسيتون لتستخدم في الأنسجة المحيطة بما فيها الدماغ كوقود استقلابي وعندما يكون إنتاجها أكثر من استهلاكها تحصل حالة الحمض الاستقلابي كحالة الداء السكري غير المضبوط التي لا تتمكن العضوية فيها من الاستفادة من الجلوكوز كوقود استقلابي لعدم دخوله إلى الخلايا إما بسبب نقص الإنسولين أو نقص الحساسية للإنسولين حيث تلجأ العضوية إلى تحطيم التري غليسريد ويكون هناك فائض من الأسيتيل COA.





إنتاج الجسام الكيتونية

