التمثيل الحيوى للدهون

Lipid metabolism

الاهمية الحيوية للدهون

- تعتبر الدهون المصدر الرئيسي لحصول الجسم على احتياجاته من الطاقة وخاصة خلال فترات الصيام والجوع
- بعد هضم وامتصاص الدهون تنتقل إلى أماكن تخزينها والتي تعرف بالنسيج الدهني Adipose Tissue حيث تخزن لحين الحاجة إليها أو تمثل مباشرة لإنتاج طاقة
- يعطي الجرام الواحد من الدهن كميه من الطاقة مقدارها 9 كيلو كالورى وهذه القيمة تساوى ضعف قيمة الطاقة الناتجة من تمثيل جرام واحد من الكربوهيدرات

هدم الأحماض الدهنية

Beta Oxidation of Fatty acids

- تتأكسد الاحماض الدهنية تأكسداً تاما بواسطة قطاعات من الانسجة
- هذا التأكسد يعتمد على وجود مركب اكسالوأسيتات Oxaloacetateوغيرها من المركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك كما يمكن تثبيط التأكسد عن طريق المالونات Malonate وغيرها من مثبطات دورة حمض الستريك
- تأكسد الأحماض الدهنية يتم عن طريق يمر بدورة حمض الستريك شأنها فى ذلك شان الاسيتات (CH3COO-) acetateولما كانت الاسيتات تدخل دورة حمض الستريك عن طريق Acetyl CoAفان ذلك يشير الى ان تكسير الاحماض الدهنية الى مركبات تحتوى على ذرتى كربون وعن طريق تأكسد بيتا للاحماض الدهنية يؤدى الى انتاج Acetyl CoAالذى يمكن ان يتاكسد تأكسداً تاماً عن طريق دورة حمض الستريك.

أولاً تنشيط الاحماض الدهنية:

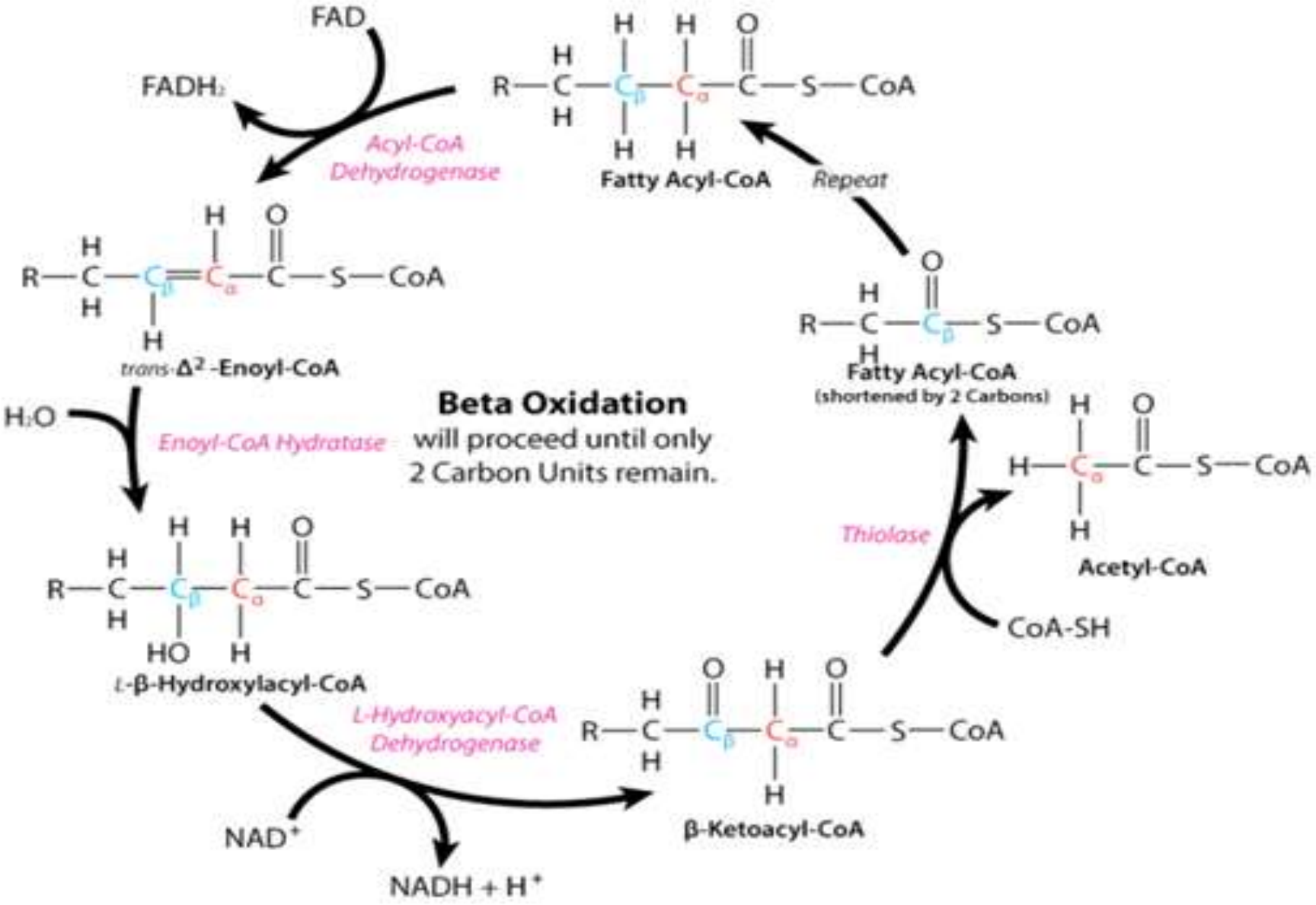
تعتبر الاحماض الدهنية من الناحية الكيميائية خاملة نسبياً ولكن يمكن دفع قابليتها للتفاعل بواسطة تحويلها الى Thioester وهى مركبات غنية بالطاقة ولكى يتم التحول الى Thioester يحتاج الى جزيئات ATP وهذا التفاعل يتم بواسطة انزيم Acyl-COAsynthetase ويتم على خطوات كما يلى:

$$RCOO^- + CoASH + ATP + H_2O \longrightarrow \text{fattyacyl CoA} + AMP + 2Pi$$

الحامض الدهنى النشط

ثانيا: هدم الاحماض الدهنية بواسطة β-

Oxidation of fatty acids



ويجب ملاحظة الاتى:

- عملية تنشيط الحامض الدهنى قبل عملية الهدم بواسطة الـ β Oxidation تحدث فى السيتوبلازم.

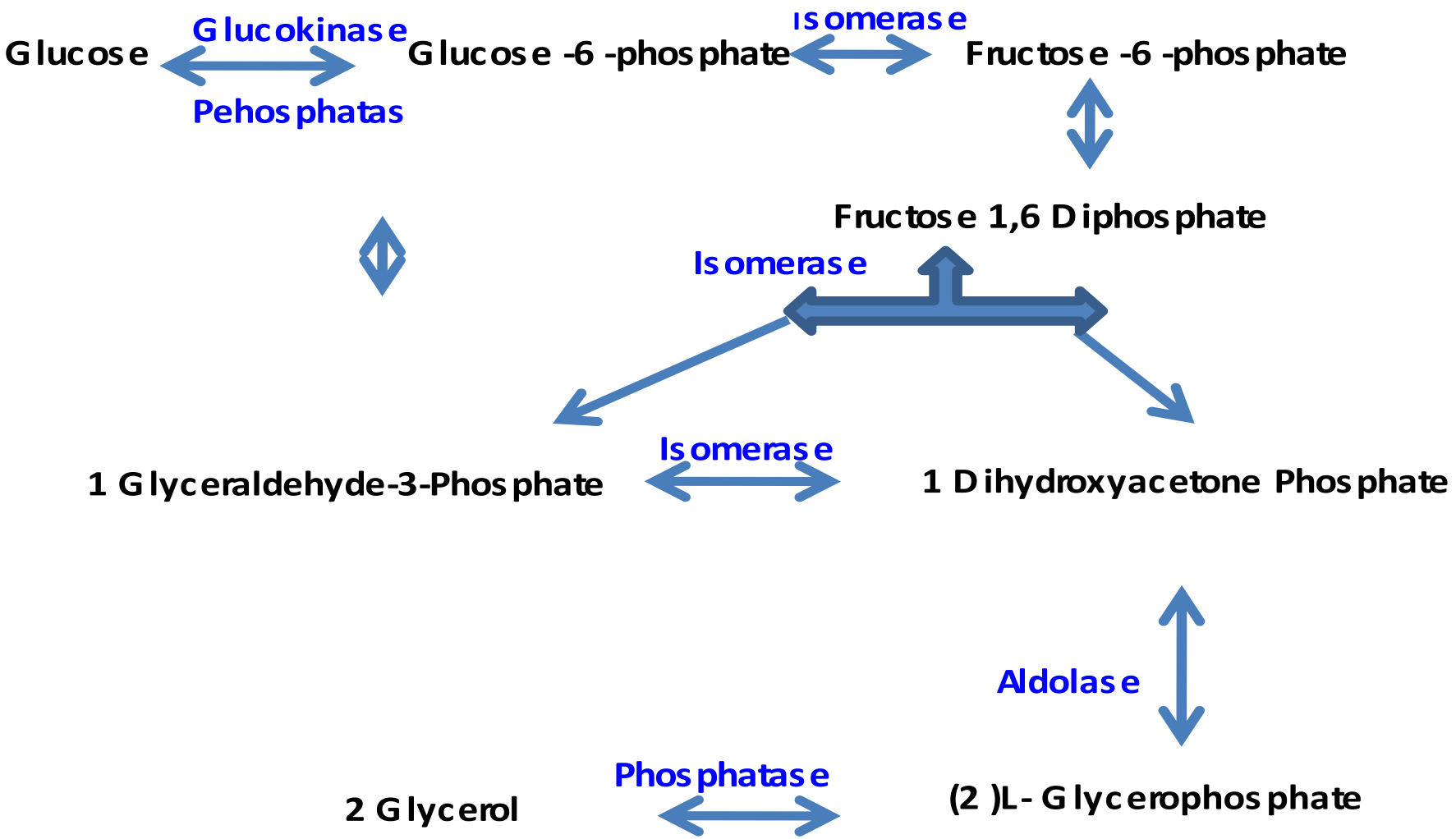
- بعد ان تتحول الاحماض الدهنية فى صورة اسيل الحامض الدهنى النشط لا يمكنها الدخول الى الميتوكوندريا ولكى تدخل هذه الاحماض الدهنية المنشطة الى الميتوكوندريا لابد ان يتحول الى صورة اسيل كارنتين Acyl-Carnitin والتى تستطيع الدخول الى الميتوكوندريا

البناء الحيوي للدهون المتعادلة

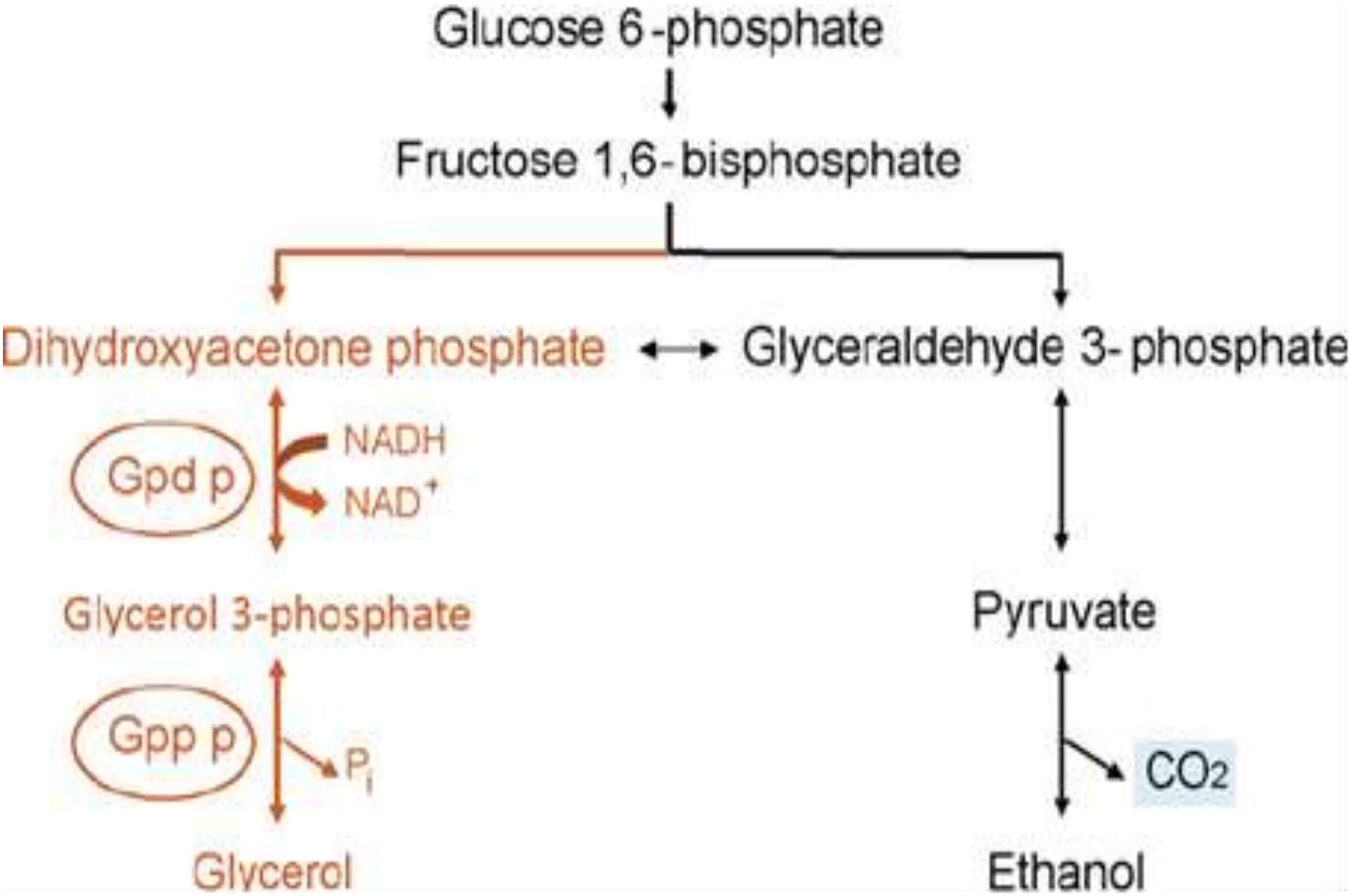
(الجليسيريدات الثلاثية) Triacylglycerol

- تتم تفاعلات البناء الحيوي للدهون في السيتوبلازم داخل خلايا الكبد، أوالأمعاء ففي الكبد، تصنع الدهون من فائض الكربوهيدرات
- بينما تصنع الدهون في خلايا الأمعاء لتنقل الدهون المهضومة مع الكايلومايكرونات.
- والمواد الأولية لصنع الدهون هي ذاتها التي تنتج من هدمها لكن البناء لا يتم بعكس تفاعل الهدم ، والسبب في ذلك هو أن تفاعل الهدم هو طارد للطاقة، لذا يجب توافر آلية مناسبة لاستخدام الطاقة الحيوية في تفاعلات البناء.

أولاً: بناء الجليسيرول ويتم تخليقه من الجلوكوز.



بناء الجليسرول



البناء الحيوى للدهون : Biosynthesis of lipids

- يتم البناء في الجزء الذائب من السيتوسول لأنسجة عديدة مثل الكبد – الكلى- المخ – الانسجة الدهنية وهو يتم أساساً لتخليق حمض البالميتيك ومن ثم الأحماض الدهنية الأخرى
- يبدأ بمركب مالونيل COA والذي يتم تشكيله من الأسيتات النشطة Acetyl COA بواسطة تثبيت CO_2
- يتم تكثيف المالونيل COA مع الأسيتات النشطة وهكذا إلى أن يتكون حمض البالميتيك ومنه إما ان تستطيل السلسلة وتدخل روابط مزدوجة لتتكون الأحماض الدهنية الغير مشبعة طويلة السلسلة أو تستطيل فقط لتتكون الأحماض الدهنية المشبعة طويلة السلسلة كما في الشكل التالي وهي:

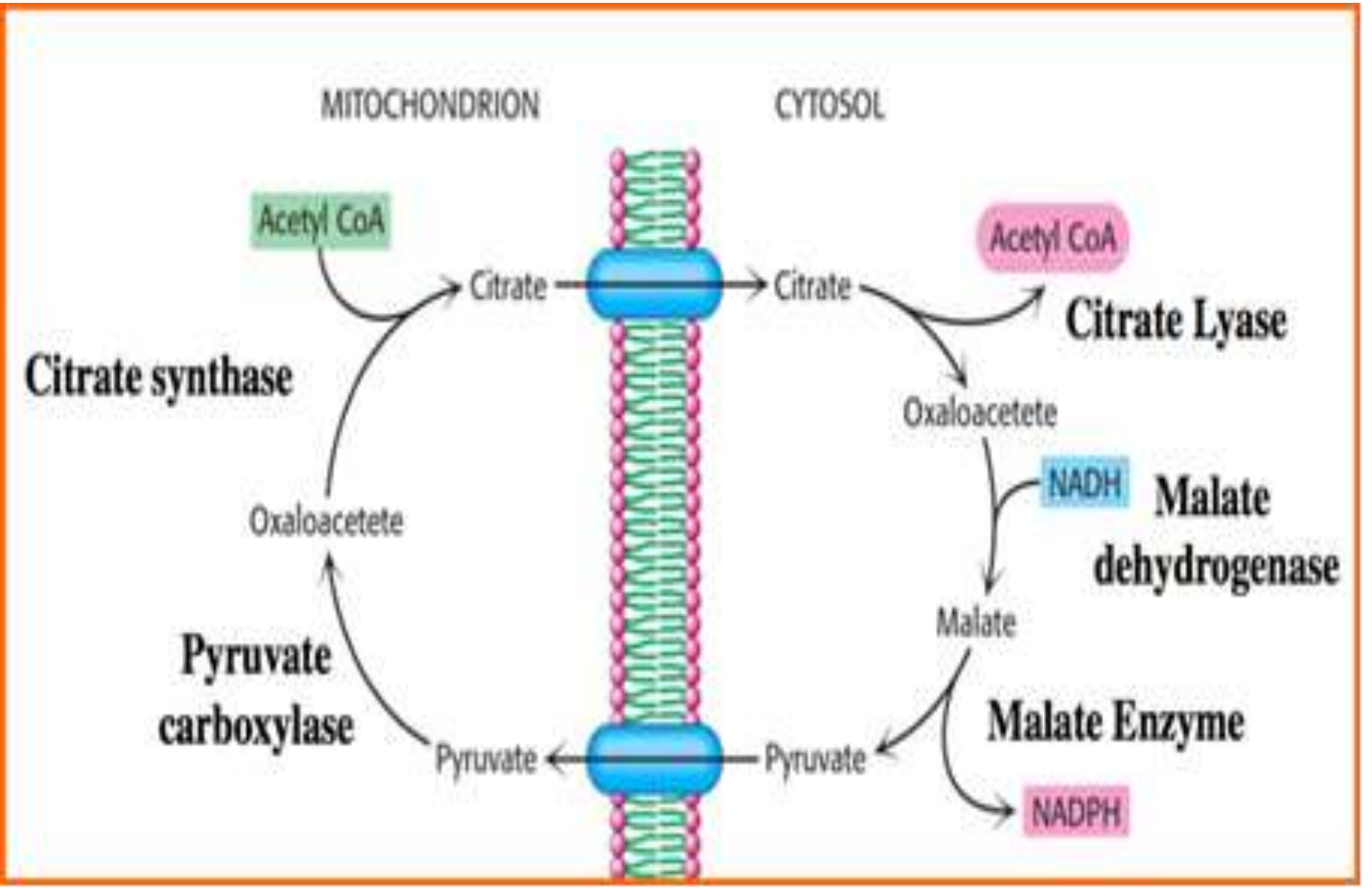
Biosynthesis : البناء الحيوى للأحماض الدهنية of fatty acids

- يتم بناء الأحماض الدهنية من Acetyl-COA بطريقة أخرى غير تفاعلات الهدم
- يلزم تحويل جزئ من Acetyl-COA إلى Malonyl-CoA في وجود ATP وثاني أكسيد الكربون والبيوتن بواسطة أنزيم يسمى Acetyl-COA Carboxylase في وجود فيتامين البيوتن Biotin كمرافق انزيمي
- <u>توضح المعادلات الآتيه طريقة بناء الأحماض الدهنية</u>

ويجب ملاحظة أن:

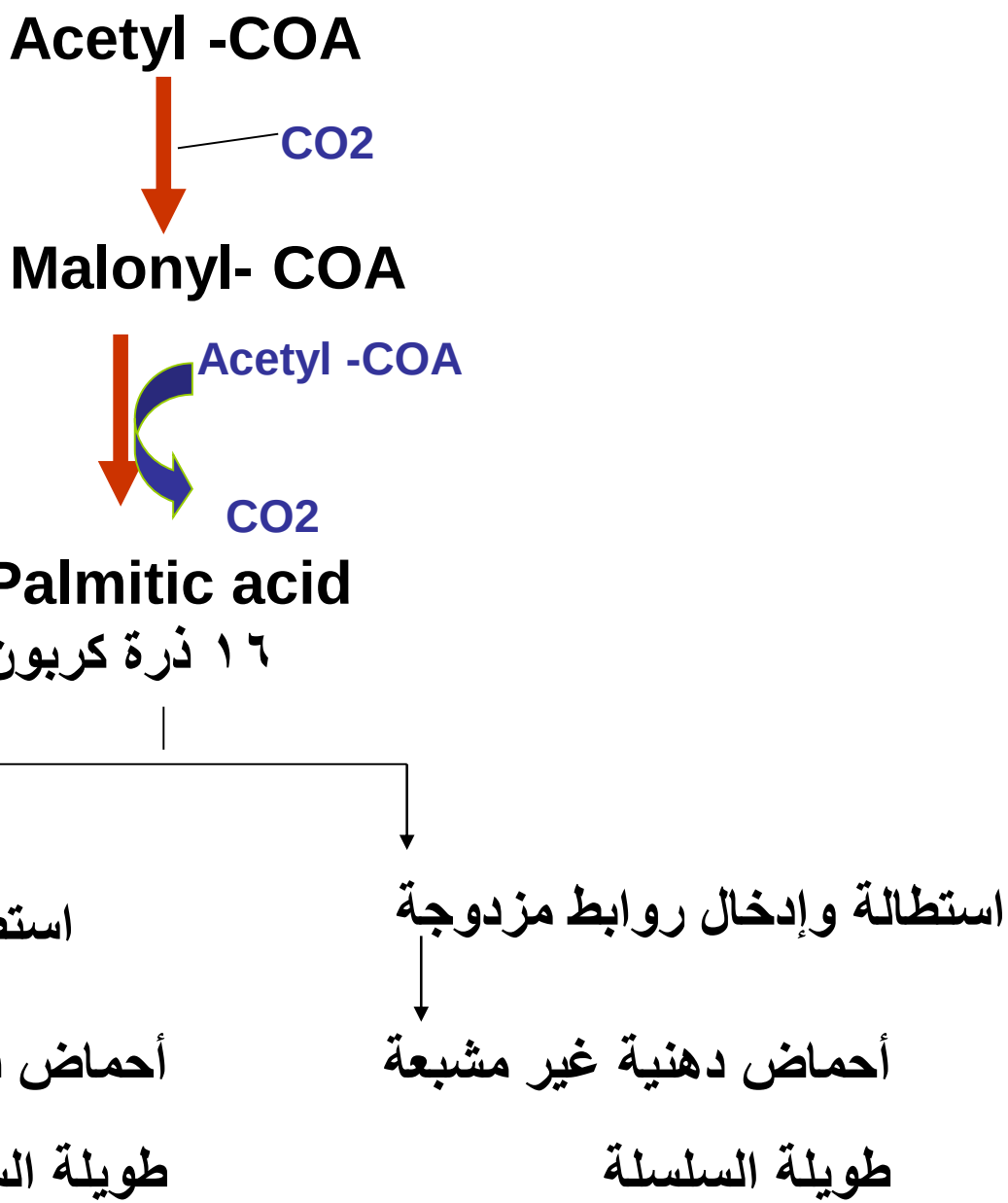
- الـ Acetyl COA الناتج عن هدم الاحماض الدهنية وعملية تحول حمض البيروفيك الى Acetyl COA يتكون فى الميتوكوندريا بينما عملية بناء الحامض الدهنى تحدث فى السيتوبلازم

- لكى يخرج الـ Acetyl COA الى السيتوبلازم لابد ان يتحول الى سترات Citrate بتفاعله مع Oxaloacetate ثم يتحلل الـ Citrate فى الستوبلازم الى Acetyl COA وحمض Oxaloacetate مرة اخرى وهكذا ويوضح الشكل التالى عملية نقل Acetyl-COA من والى الميتوكوندريا عبر جدار الميتوكوندريا الى السيتوبلازم


MITOCHONDRION
CYTOSOL
Acetyl CoA
Citrate
Citrate
Acetyl CoA
Citrate Lyase
Citrate synthase
Oxaloacetete
NADH
Malate dehydrogenase
Oxaloacetete
Malate
Pyruvate carboxylase
Malate Enzyme
Pyruvate
Pyruvate
NADPH

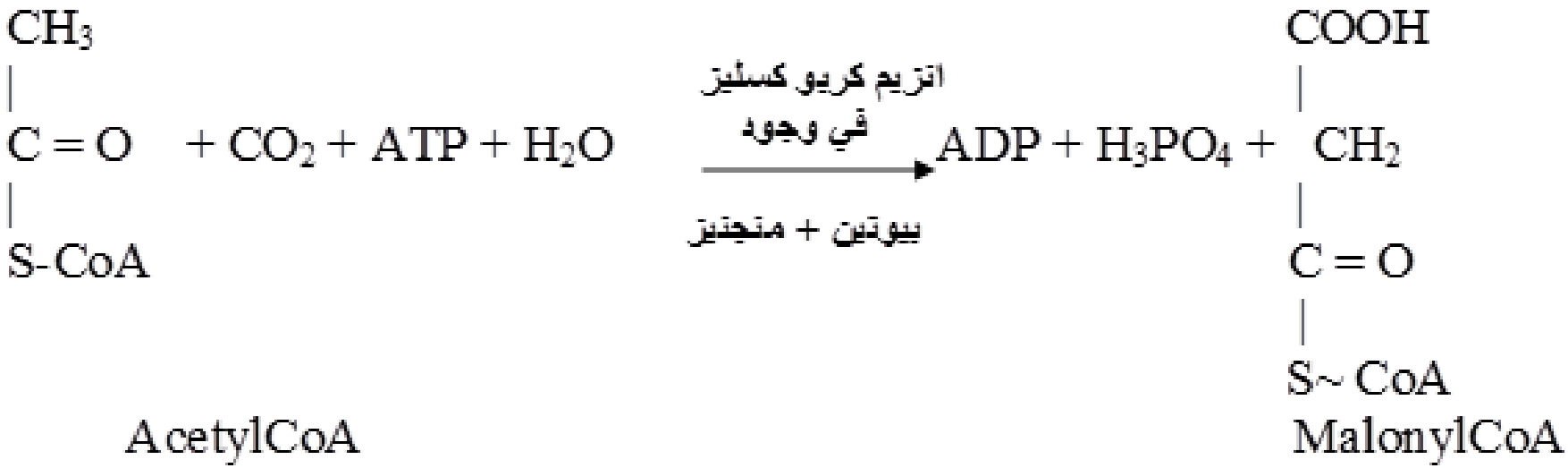
تخليق الأحماض الدهنية
Synthesis of Fatty acids

٢- النظام الخارج الميتوكندري
Extramitocondrial System



الخطوة الاولى بناء Malonyl COA

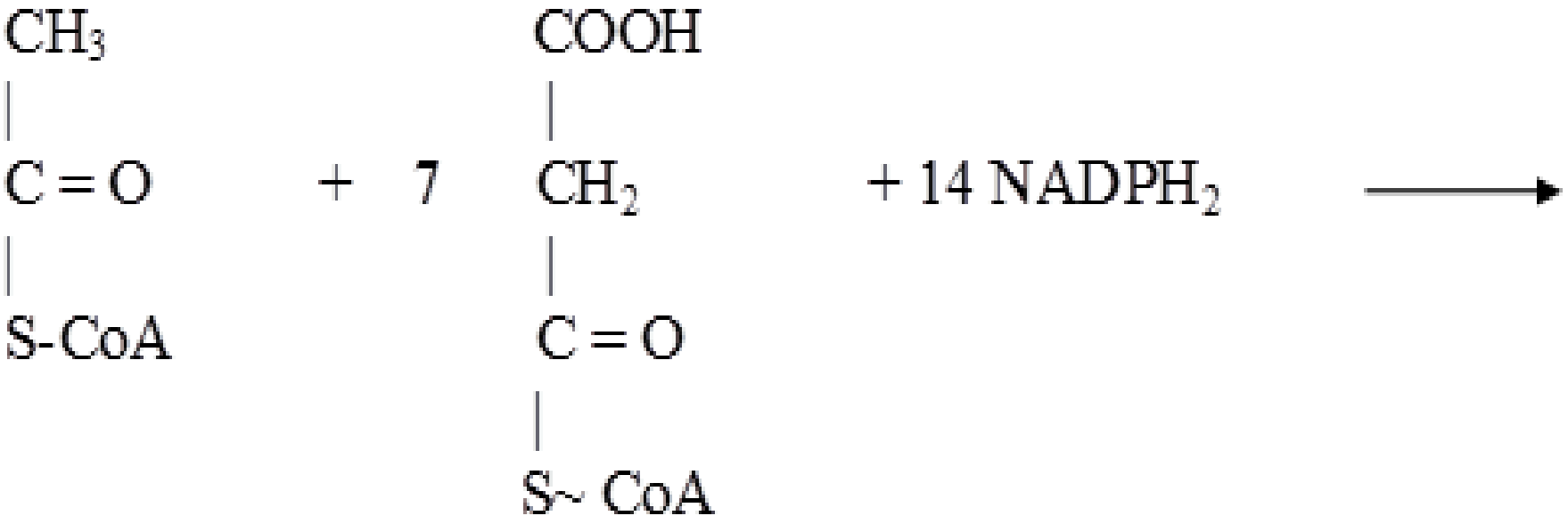
بناء الحامض الدهني



AcetylCoA MalonylCoA

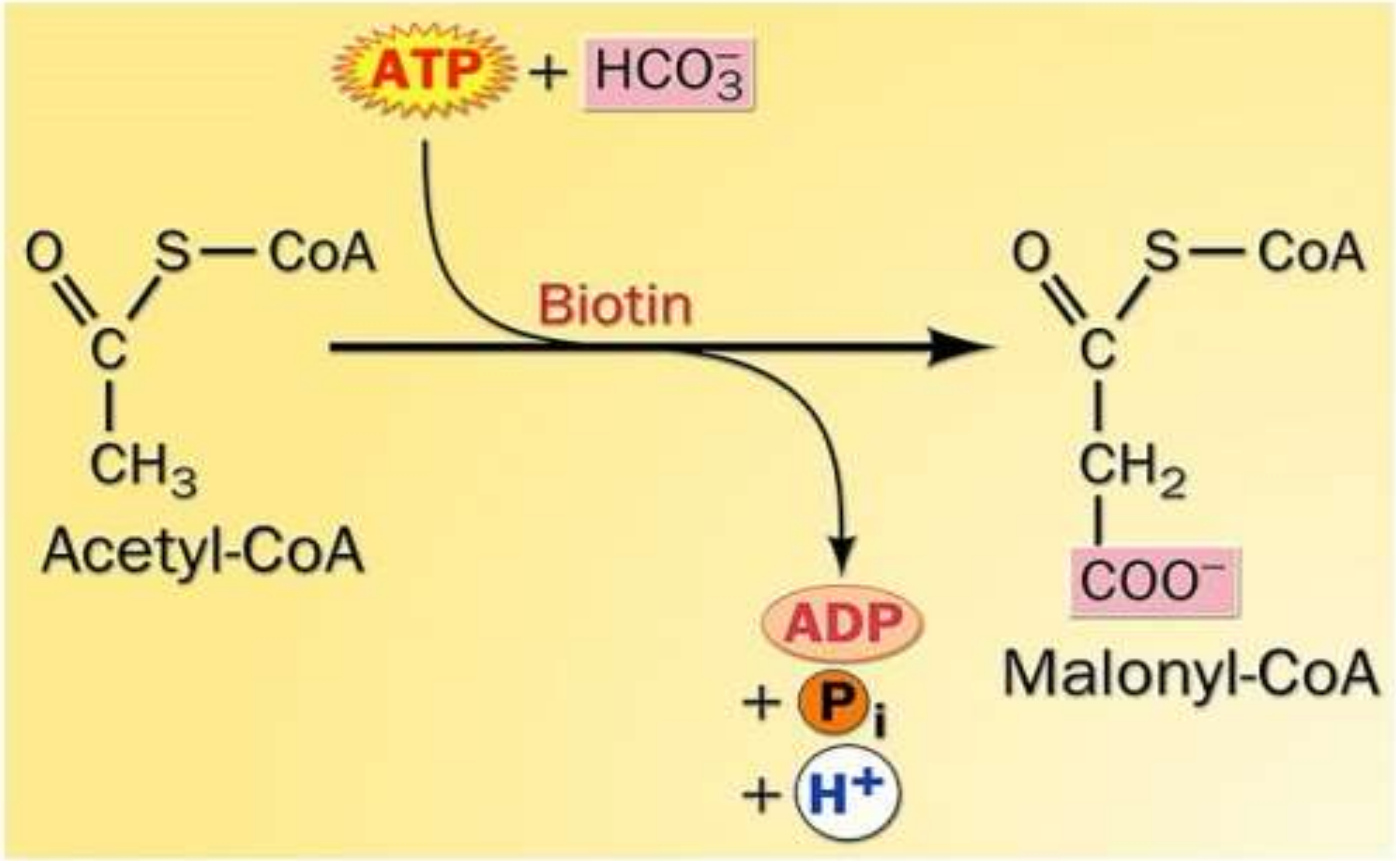
الخطوة التالية لهذا التفاعل تتم في عدة خطوات وتتعلق بإعادة دمج (المالونيل كو إنزيم أ Malonyl COA) مع(الأستيل كوإنزيم أ Acetyl COA) وكذلك مع حمض دهني نشط وهو(الأسيل كوإنزيم أ Acyl- COA) وبوجود القوة الإختزالية NADH+Hليتكون في النهاية الحامض الدهنى .

تفاعل جزيئ Acetyl COA مع 7 جزيئات من الـMalonyl COA ليتكون حامض البالمتيك



$$CH_3(CH_2)_{14}COOH + 7\,CO_2 + 8\,CoA\text{–}S\text{-}H + 14\,NADP + 6H_2O$$

Reaction catalyzed by Acetyl CoA Carboxylase



Activation of acetate : Acetyl-CoA to malonyl CoA

Loading Stage of FA Synthesis

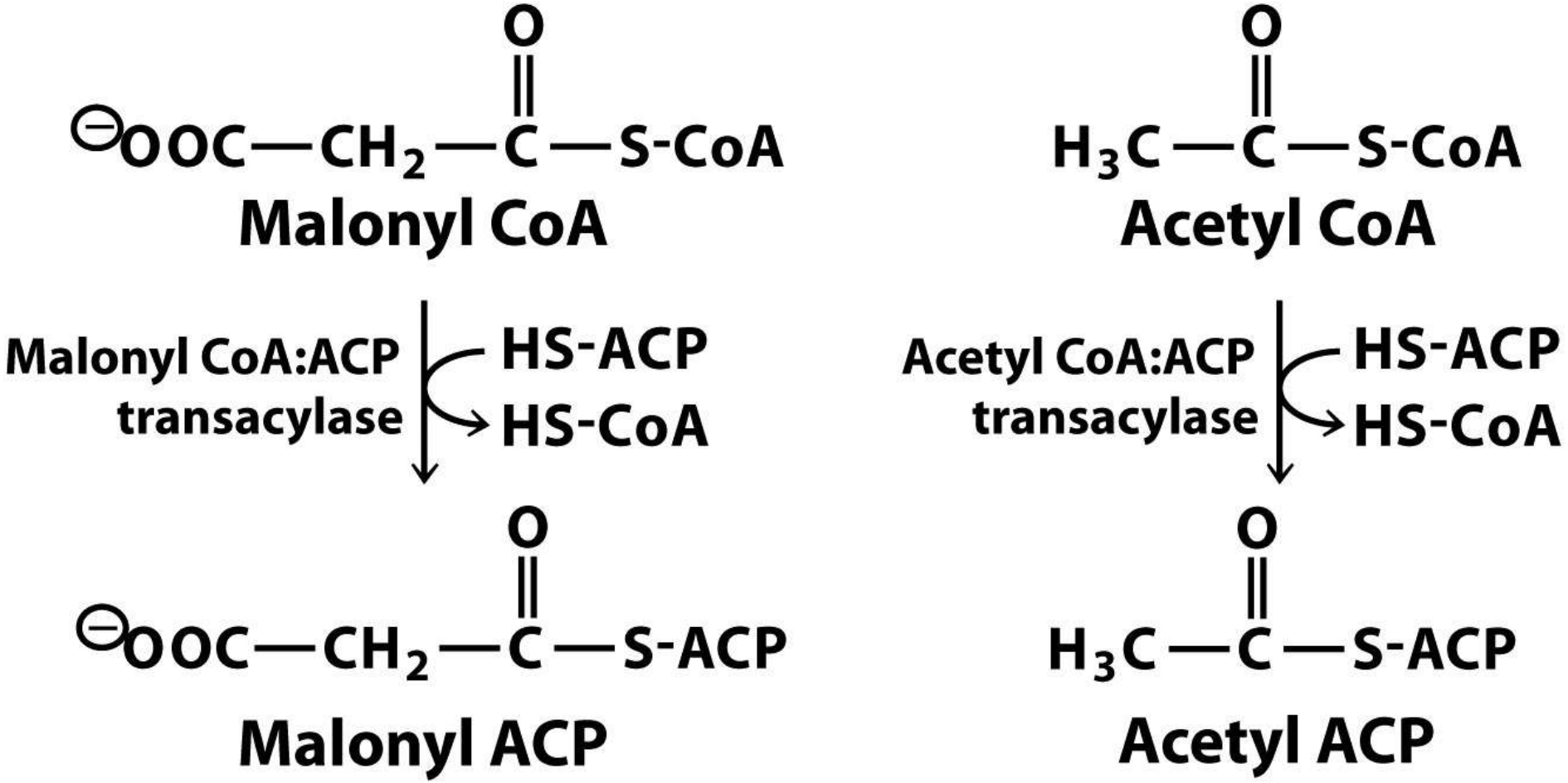


Figure 16-3 Principles of Biochemistry, 4/e

© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Formation of Malonyl-CoA: Committed Step-by Acetyl-CoA Carboxylase

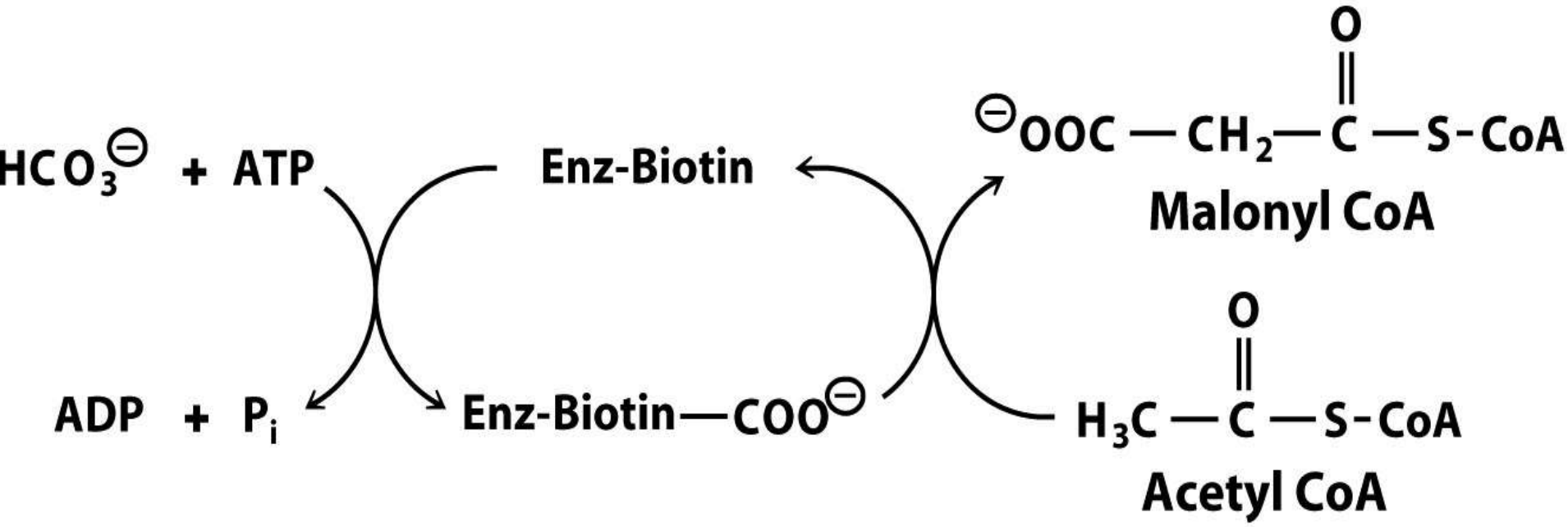


Figure 16-2 Principles of Biochemistry, 4/e

© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

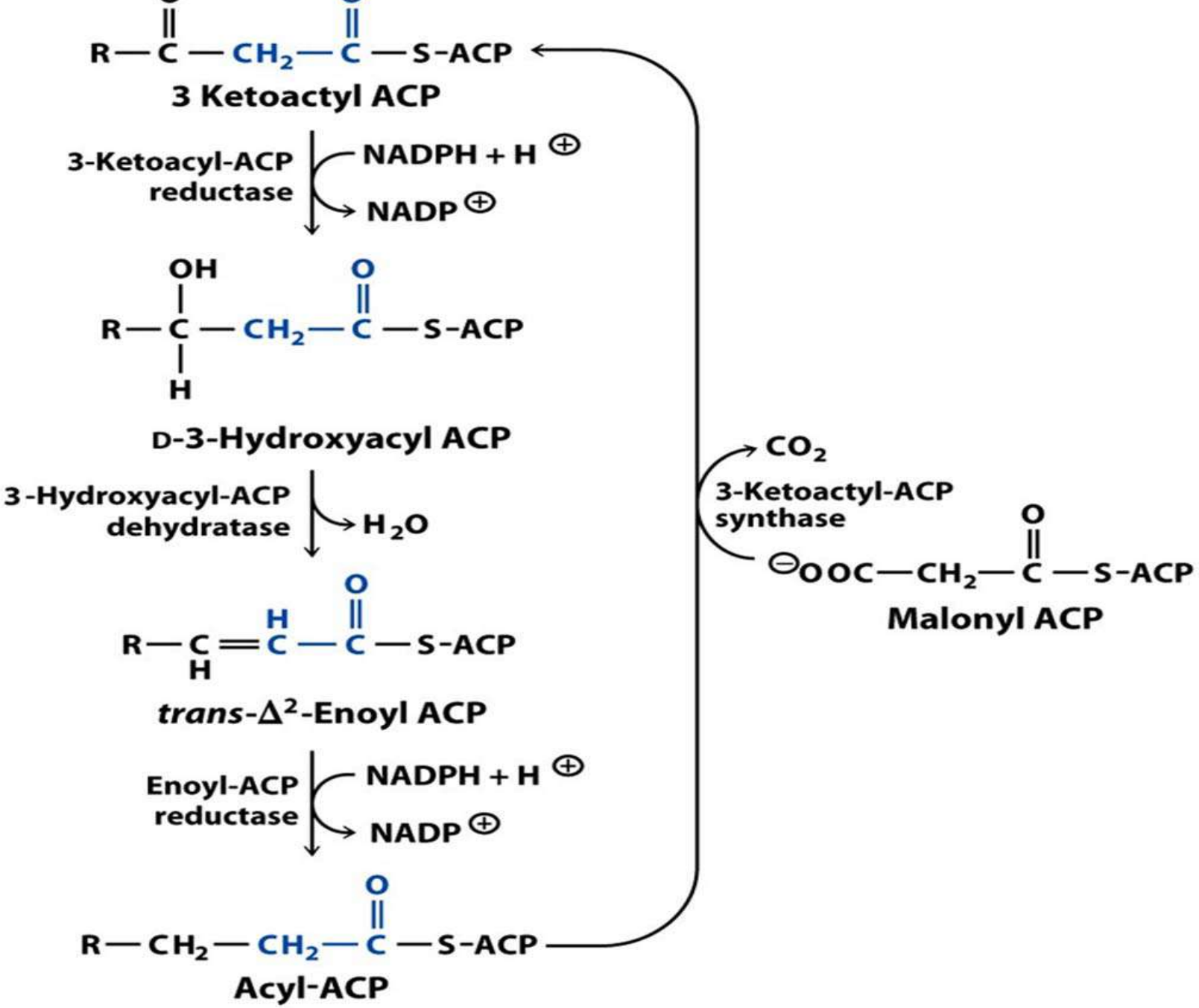
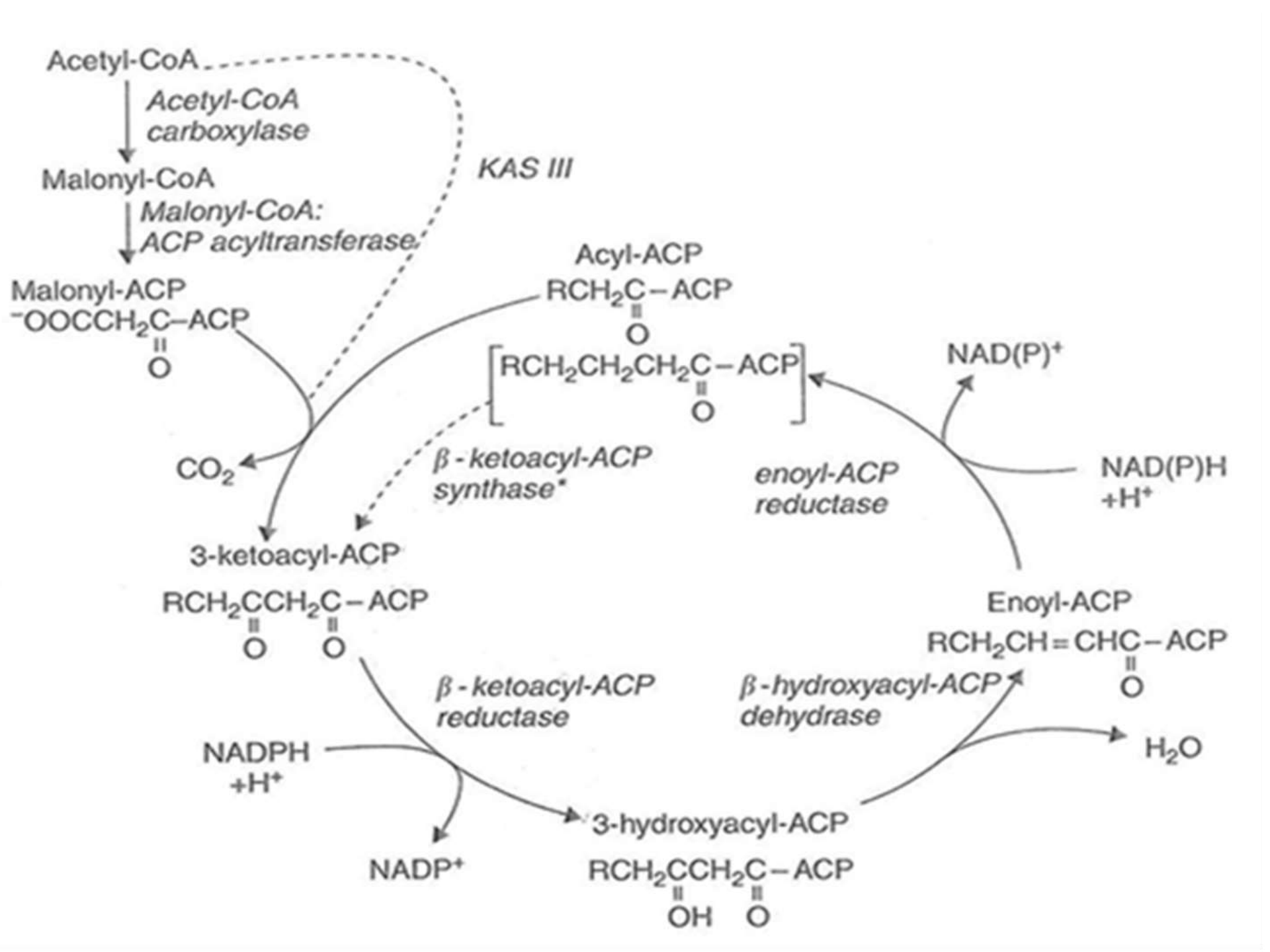


Figure 16-5 Principles of Biochemistry, 4/e

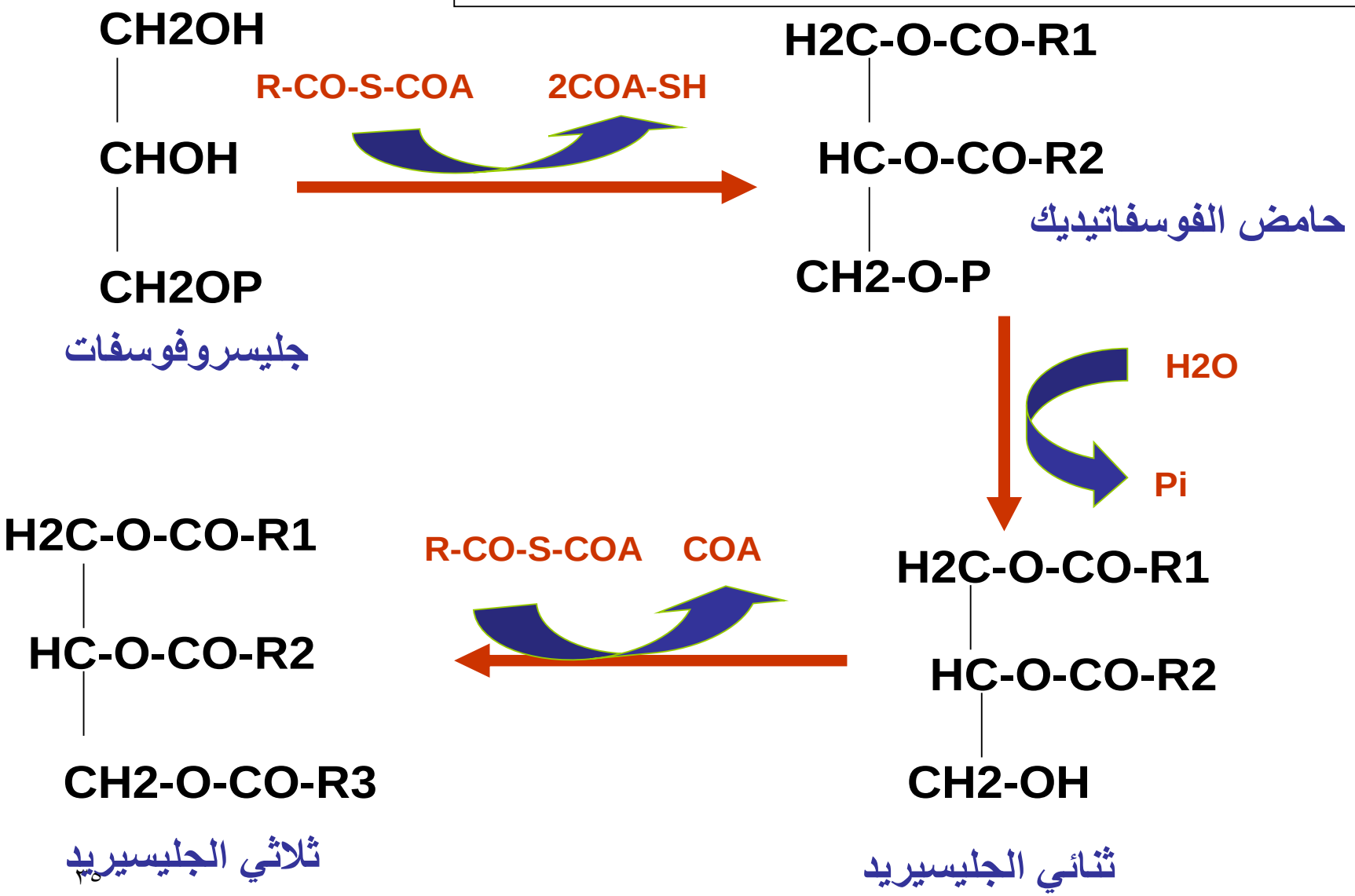
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

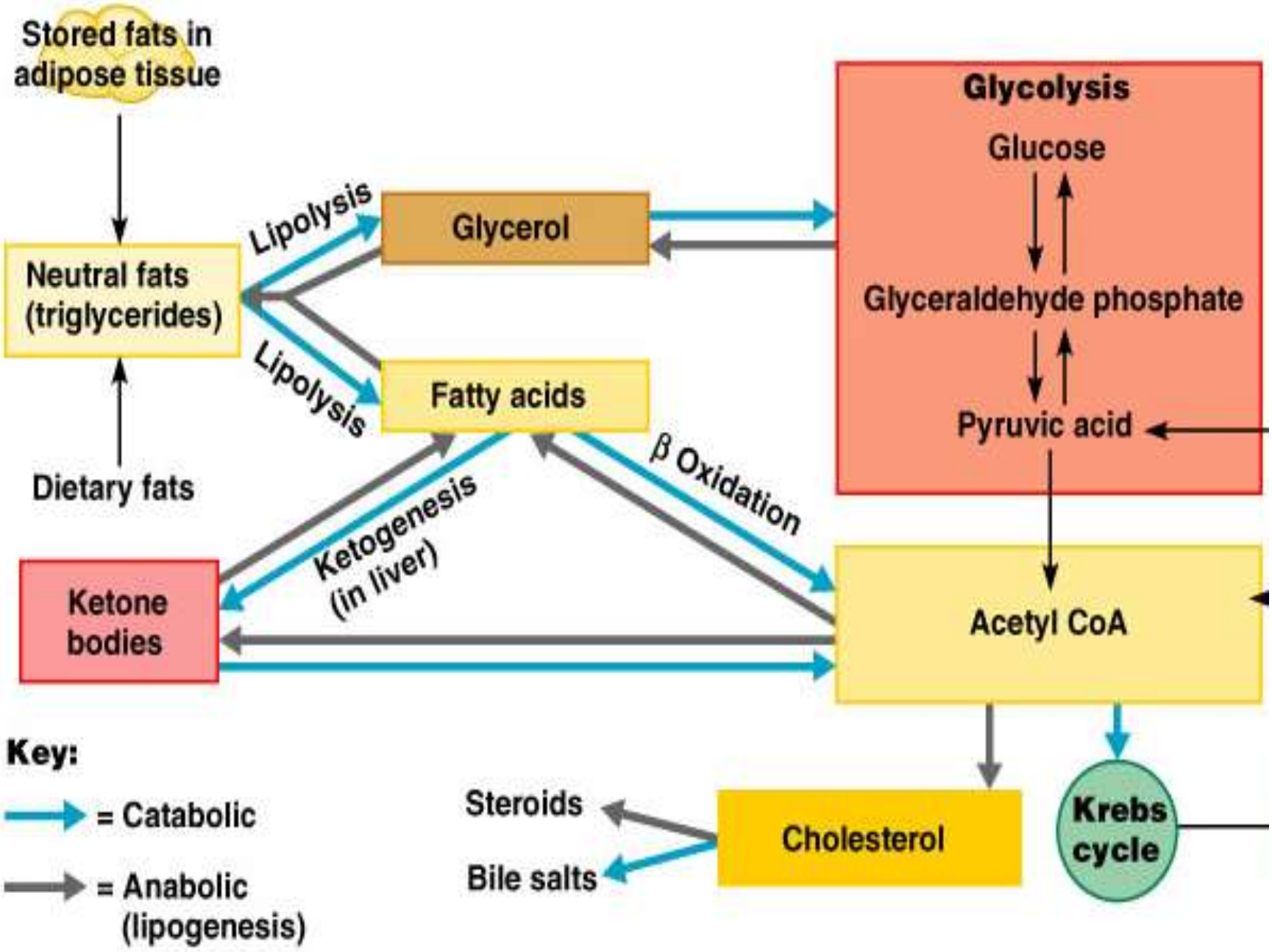

Acetyl-CoA
Acetyl-CoA carboxylase
Malonyl-CoA
Malonyl-CoA: ACP acyltransferase
KAS III
Malonyl-ACP
⁻OOCCH₂C–ACP
O
Acyl-ACP
RCH₂C–ACP
O
[RCH₂CH₂CH₂C–ACP
O]
NAD(P)⁺
CO₂
β-ketoacyl-ACP synthase*
enoyl-ACP reductase
NAD(P)H +H⁺
3-ketoacyl-ACP
RCH₂CCH₂C–ACP
O O
Enoyl-ACP
RCH₂CH=CHC–ACP
O
β-ketoacyl-ACP reductase
β-hydroxyacyl-ACP dehydrase
NADPH +H⁺
H₂O
NADP⁺
3-hydroxyacyl-ACP
RCH₂CCH₂C–ACP
OH O

وبعد تخليق كل من الجليسيرول وبناء الأحماض الدهنية، يتم اتحاد الجليسيرول مع الأحماض الدهنية لبناء الدهن المتعادل:

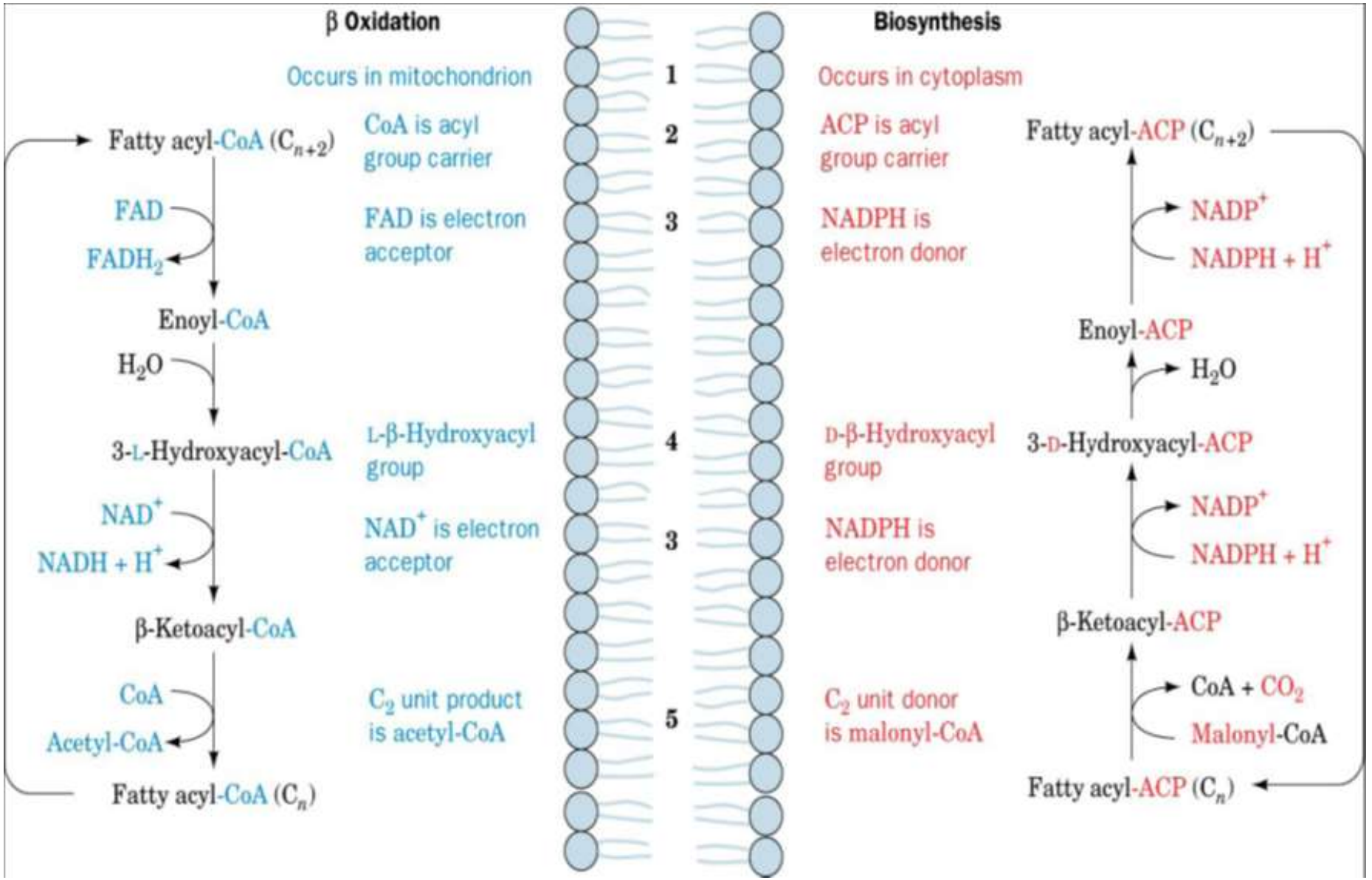
- تنشيط الجليسيرول يجب أن يكون في صورة جليسيروفوسفات ويتم التنشيط بنقل مجموعة فوسفات من جزيء ATP إلى مجموعة الهيدروكسيل الثالثة.
- ويتم الحصول على مركب جليسيروفوسفات عن طريق اختزال فوسفات ثنائي هيدروكسي أسيتون المركب الوسيط في تفاعلات تحلل السكر،
- تنشط الأحماض الدهنية بربطها مع مساعد الإنزيم A ليتشكل أسيل مساعد A ويتم هذا التفاعل ذاته الذي ينشط الأحماض الدهنية قبل أكسدتها في تفاعلات الأكسدة بيتا كما يلي:

اتحاد الجليسيرول مع الأحماض الدهنية لتكوين الدهن المتعادل



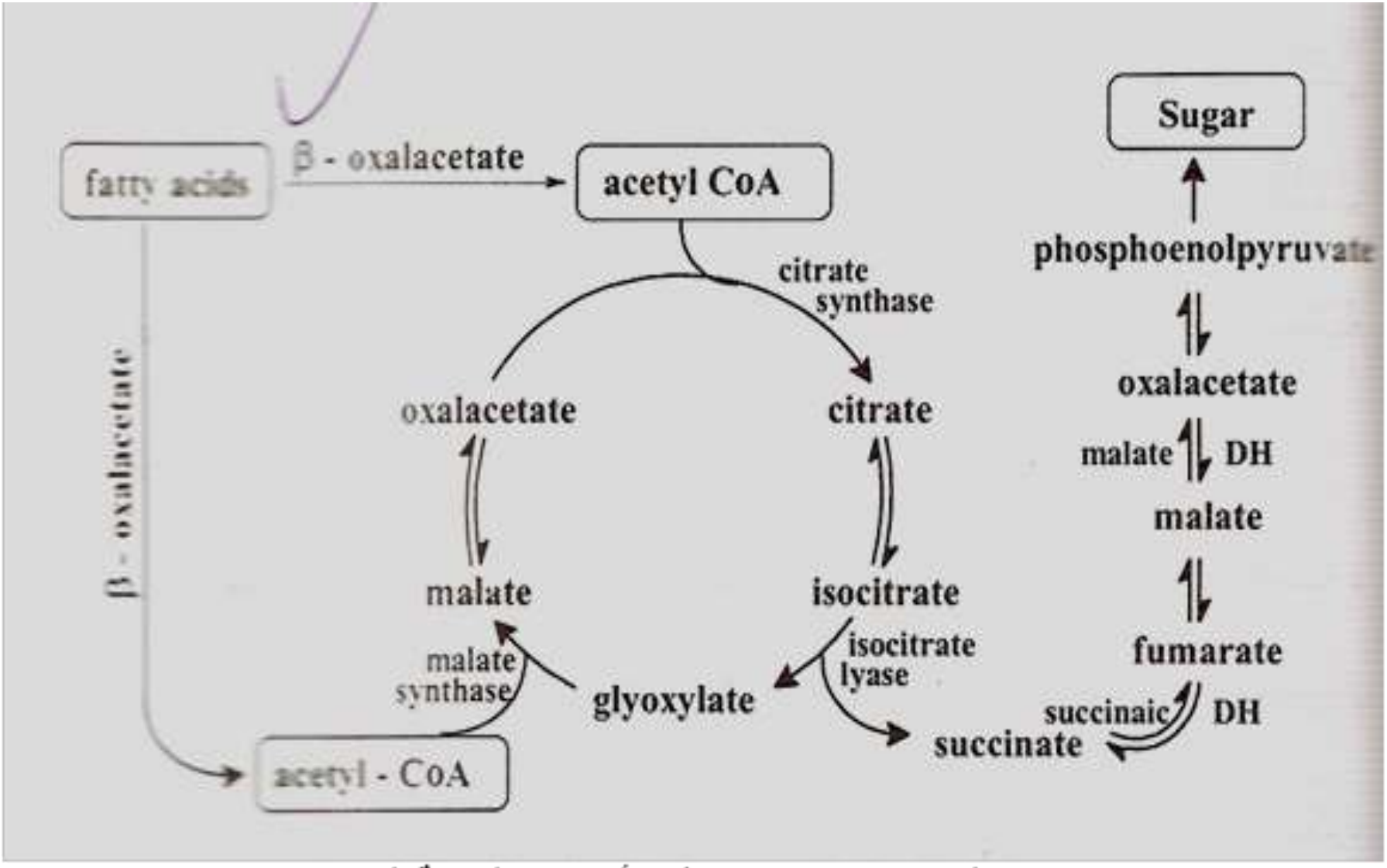

Stored fats in adipose tissue
Neutral fats (triglycerides)
Dietary fats
Lipolysis
Lipolysis
Glycerol
Fatty acids
Glycolysis
Glucose
Glyceraldehyde phosphate
Pyruvic acid
β Oxidation
Ketogenesis (in liver)
Ketone bodies
Acetyl CoA
Key:
= Catabolic
= Anabolic (lipogenesis)
Steroids
Bile salts
Cholesterol
Krebs cycle

مقارنة بين Biosynthesis والـ B-Oxidation



تحول الدهون الى كربوهيدرات – دورة الجلايوكسيلات

في بعض الأنسجة النباتية وفي البكتريا والفطريات ، فإن المخزون بها من دهون يمكن أن يتحول سريعاً إلى سكروز وغيره من الكربوهيدرات وإلى بروتينات ومركبات أخرى عن طريق دورة الجلايوكسيلات – التي تعتبر تعديلاً لدورة كربس – والذي ينطوي اساساً على تخطى تفاعلات انتاج CO_2. فدورة كربس هي ، بصفة اساسية ، آلية لهدم الخلات إلى ماء وثاني اكسيد الكربون . أما دورة الجلايوكسيلات، فتحتفظ بكربون الخلات حيث يتم تحويل مجموعتي استيل الى حمض رباعي الكربون (Succinate) بحيث يصبح متاحا لعمليات بنائية مختلفة



دورة الجلايوكسيلات . تحول الأحماض الدهنية إلى سكر .