استقلاب الشحميات
Lipids Metabolism

تشتمل الأهمية الاستقلابية للشحميات على ثلاثي أسيل الغليسيرول (TG) الشحوم الفوسفورية ، الستيروئيدات ، ونواتج استقلابها من حموض دسمة وغليسيرول والأجسام الكيتونية.

• الأكسدة البتائية للحموض الدسمة:

تتقوض الحموض الدسمة (بالأكسدة بيتا-β) في الجزء الداخلي للمتقدرات.

(الكريات الحمراء لا تحوي على متقدرات ⇐ لا تستطيع استخدام الحموض الدسمة كوقود)

ترتكز الحموض الدسمة على حامل ينقلها إلى داخل المتقدرات لأنها لا تستطيع النفوذ من الغشاء الداخلي للمتقدرة، هذا الحامل يدعى الكارنتين وذلك بعد تحويلها إلى أسيل التميم آ:

ATP + CoA → AMP + PPi

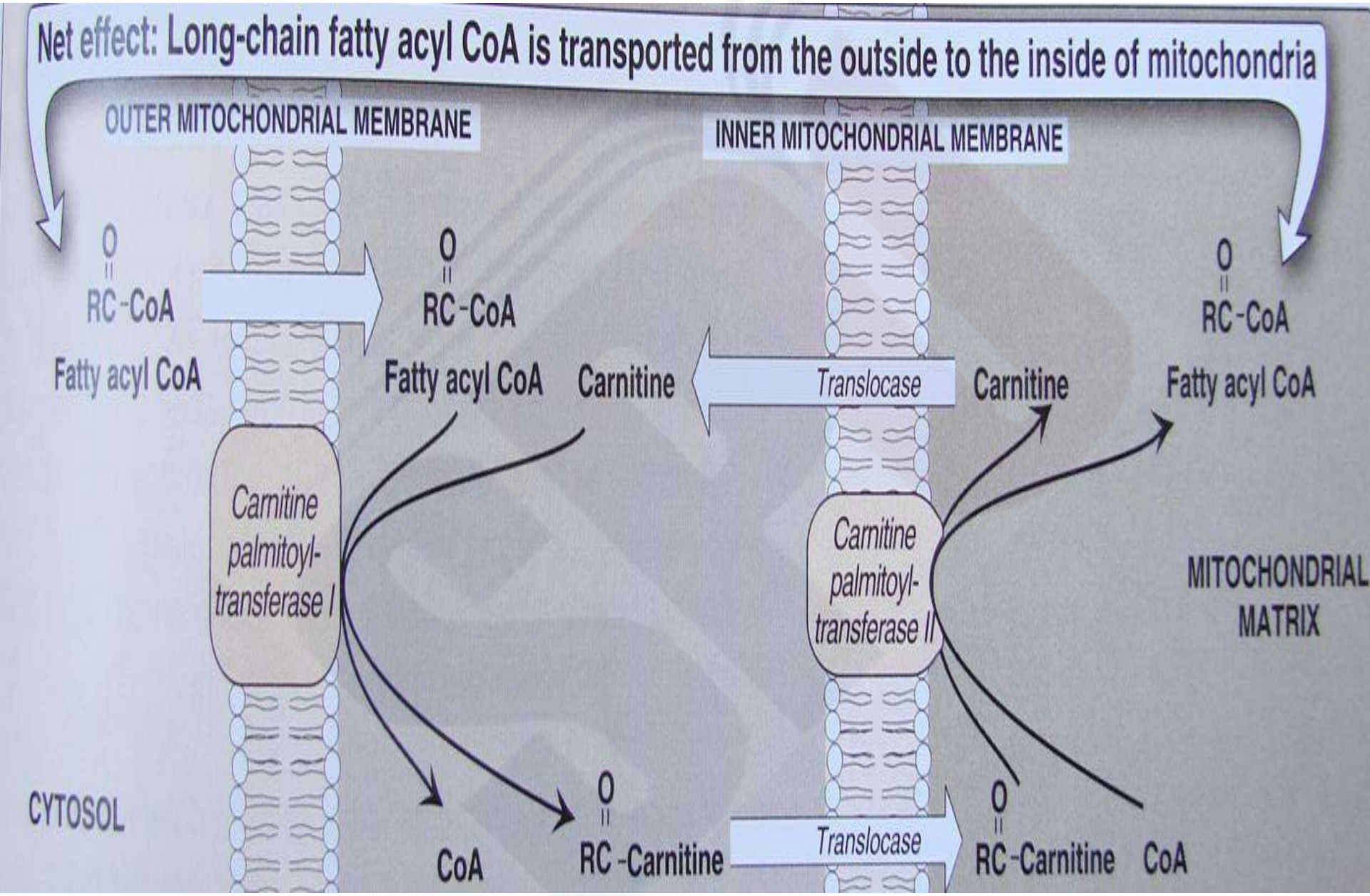
FFA (حمض دسم حر) → Acyl CoA (أسيل التميم آ)

تيوكيناز (Vit C + Vit B_6)

ثم تنقل (زمرة الأسيل) إلى الكارنتين ليتشكل أسيل الكارنتين:

أسيل التميم آ + الكارنتين ⇌ تميم آ حر + أسيل الكارنتين

هذه العملية المكوكية تدعى بمكوك الكارنتين *(carnitine shuttle)*.


Net effect: Long-chain fatty acyl CoA is transported from the outside to the inside of mitochondria
OUTER MITOCHONDRIAL MEMBRANE
INNER MITOCHONDRIAL MEMBRANE
O
RC-CoA
Fatty acyl CoA
O
RC-CoA
Fatty acyl CoA
Carnitine
Translocase
Carnitine
O
RC-CoA
Fatty acyl CoA
Carnitine palmitoyl-transferase I
Carnitine palmitoyl-transferase II
MITOCHONDRIAL MATRIX
CYTOSOL
CoA
O
RC-Carnitine
Translocase
O
RC-Carnitine
CoA

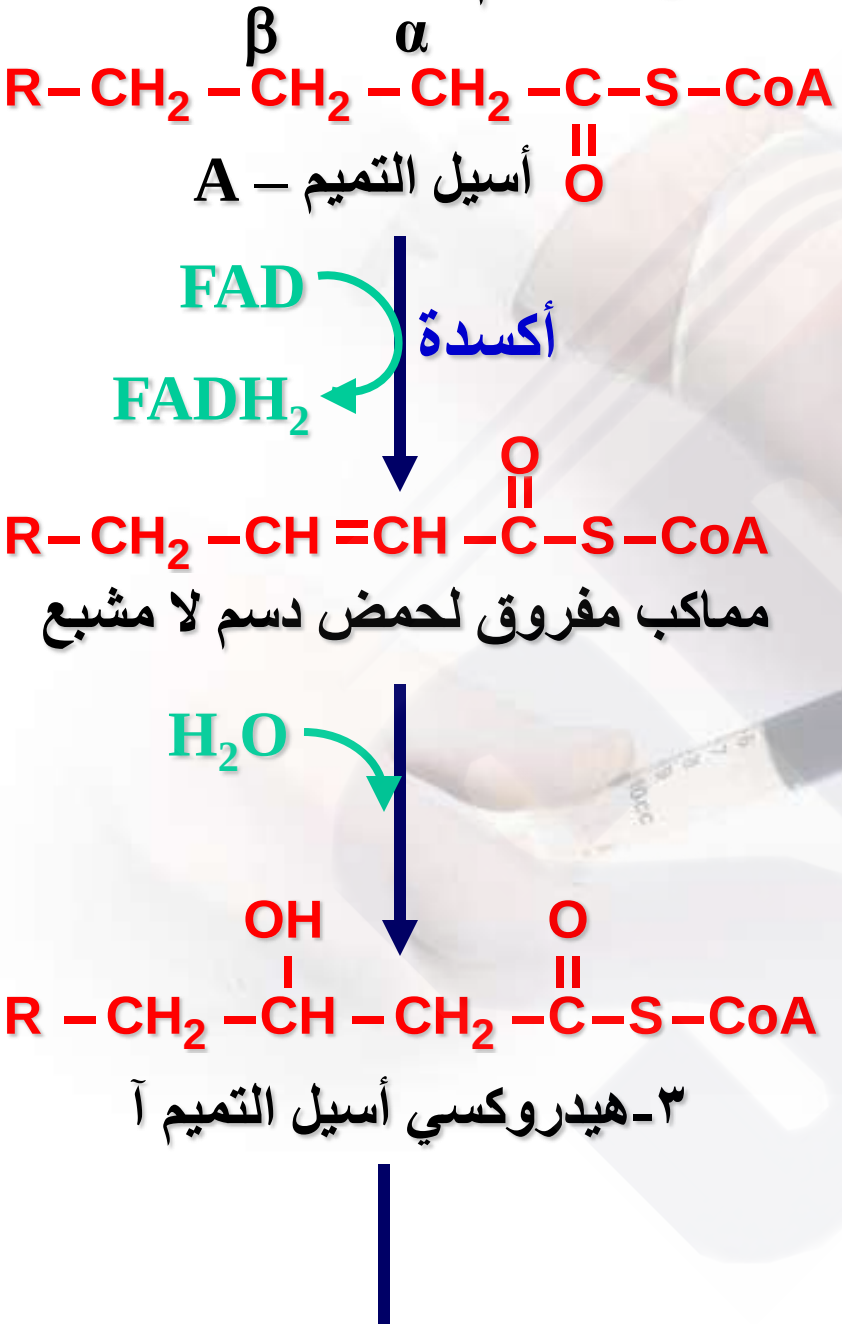
تنشط أنزيمات الأكسدة β مجموعة تفاعلات تنقل فيها وحدات ثنائية الكربون من النهاية الكربوكسيلية لسلسلة الحمض الدسم المنشط ، ثم تحرر كأستيل التميم آ (خليل التميم آ) مع استخدام كميات من الـ FAD والـ NAD^+.

تؤدي هذه المجموعة من التفاعلات إلى تقصير تدريجي لسلسلة الحمض الدسم.

أما الخطوات الأربعة لهذه العملية موضحة في المخطط التالي:

الأكسدة البتائية للحمض الدسم

- في المرحلة الأولى تتم عملية أكسدة وينتج رابطة مزدوجة بين ذرتي (α ، β) حيث يرجع جزيء FAD ليعطي $FADH_2$
- إماهة الرابطة المزدوجة
- عملية أكسدة ثانية للكربون β في حين يرجع NAD^+ إلى NADH



NAD^+

أكسدة

$H^+ + NADH$

$$R-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-CoA$$

٣ـ كيتو أسيل التميم آ

$SH\text{-}CoA$

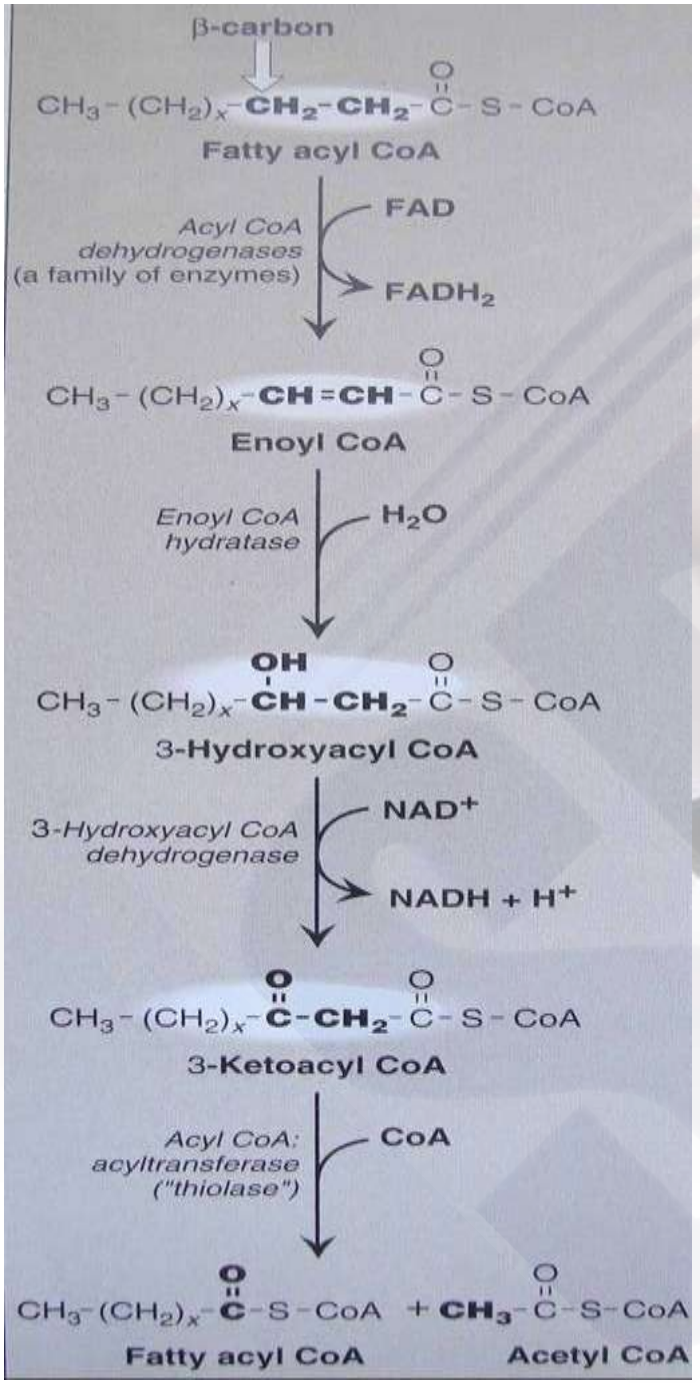
$$R-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-CoA + CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-S-CoA$$

أسيل التميم – A مقصر باقتطاع ذرتي كربون

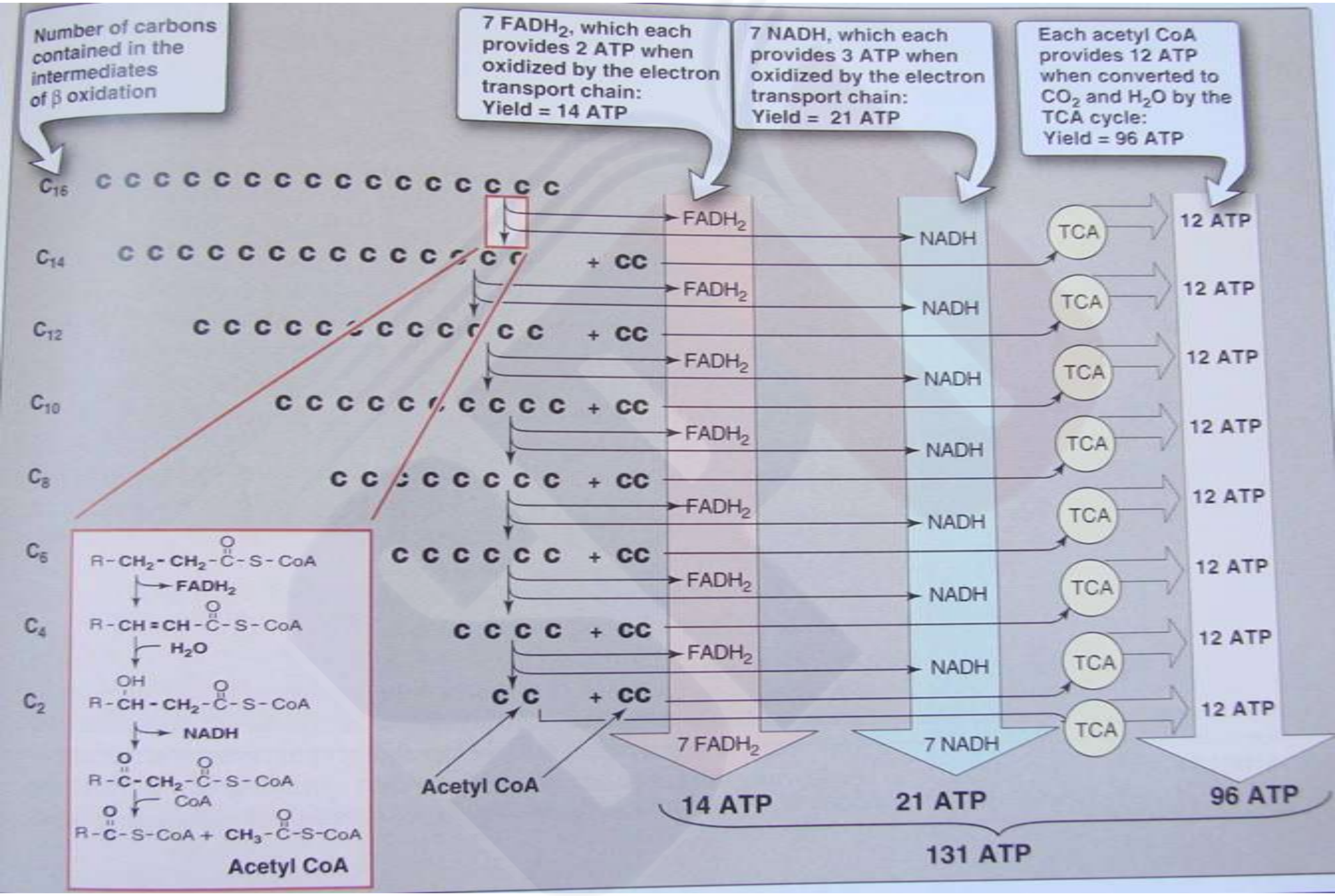
أستيل التميم آ

- في المرحلة الأخيرة يشكل جزيء حر من التميم آ رابطة تيواسترية مع الكربون المؤكسد محرراً أستيل التميم آ

الأكسدة البتائية للحمض الدسم



هذه التفاعلات الأربعة تتكرر في الحموض الدسمة المشبعة، حيث ينتج في كل دورة زمرة أستيل واحدة وجزيئة واحدة $FADH_2$ وأيضاً جزيئة واحدة $NADH$.


Number of carbons contained in the intermediates of β oxidation
7 FADH2, which each provides 2 ATP when oxidized by the electron transport chain: Yield = 14 ATP
7 NADH, which each provides 3 ATP when oxidized by the electron transport chain: Yield = 21 ATP
Each acetyl CoA provides 12 ATP when converted to CO2 and H2O by the TCA cycle: Yield = 96 ATP
C16
C14
C12
C10
C8
C6
C4
C2
+ CC
FADH2
NADH
TCA
12 ATP
R-CH2-CH2-C(=O)-S-CoA
FADH2
R-CH=CH-C(=O)-S-CoA
H2O
R-CH(OH)-CH2-C(=O)-S-CoA
NADH
R-C(=O)-CH2-C(=O)-S-CoA
CoA
R-C(=O)-S-CoA + CH3-C(=O)-S-CoA
Acetyl CoA
7 FADH2
7 NADH
Acetyl CoA
14 ATP
21 ATP
96 ATP
131 ATP

• طاقة أكسدة الحموض الدسمة:

خمس روابط فوسفات عالية طاقة (ATP) ناتجة عن انتقال الإلكترونات من البروتين الفلافيني والـ NAD^+ المرجعين خلال كل دورة من دورات الأكسدة عبر السلسلة التنفسية ، سبع مجموعات أستيل التميم آ الأولى المتشكلة من الأكسدة β لسلسلة حمض النخل.

⇐ عدد جزيئات الـ ATP = ٥ × ٧ = ٣٥

عدد وحدات أستيل التميم آ المتشكلة من تفكك حمض النخل = ٨ (ثمانية)

وكل واحدة تعطي عند دخولها دورة حمض الليمون ١٢ رابطة فسفات (عالية الطاقة)

⇐ عدد جزيئات الـ ATP = ٨ × ١٢ = ٩٦

بحذف رابطتين مستهلكتين لتفاعل التنشيط الأول لسلسلة الحمض الدسم:

⇐ العدد الصافي لجزيئات الـ ATP المتشكلة من الأكسدة التامة لسلسلة حمض النخل = ٣٥ + ٩٦ – ٢ = ١٢٩ ATP

• اصطناع الحمض الدسم:

تتم عملية اصطناع الحمض الدسم في هيولى الخلية الكبدية مستخدمة أستيل التميم آ والناتج الرئيسي لها في الإنسان هو (حمض النخل).

تبدأ عملية الاصطناع بتشكيل مركب مالونيل التميم آ حسب المعادلة:

$$CH_3-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-S-COA + ATP + H_2CO_3$$

خليل التميم آ — حمض الكربون

$$\downarrow$$

$$COOH-CH_2-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-S-COA + ADP + Pi$$

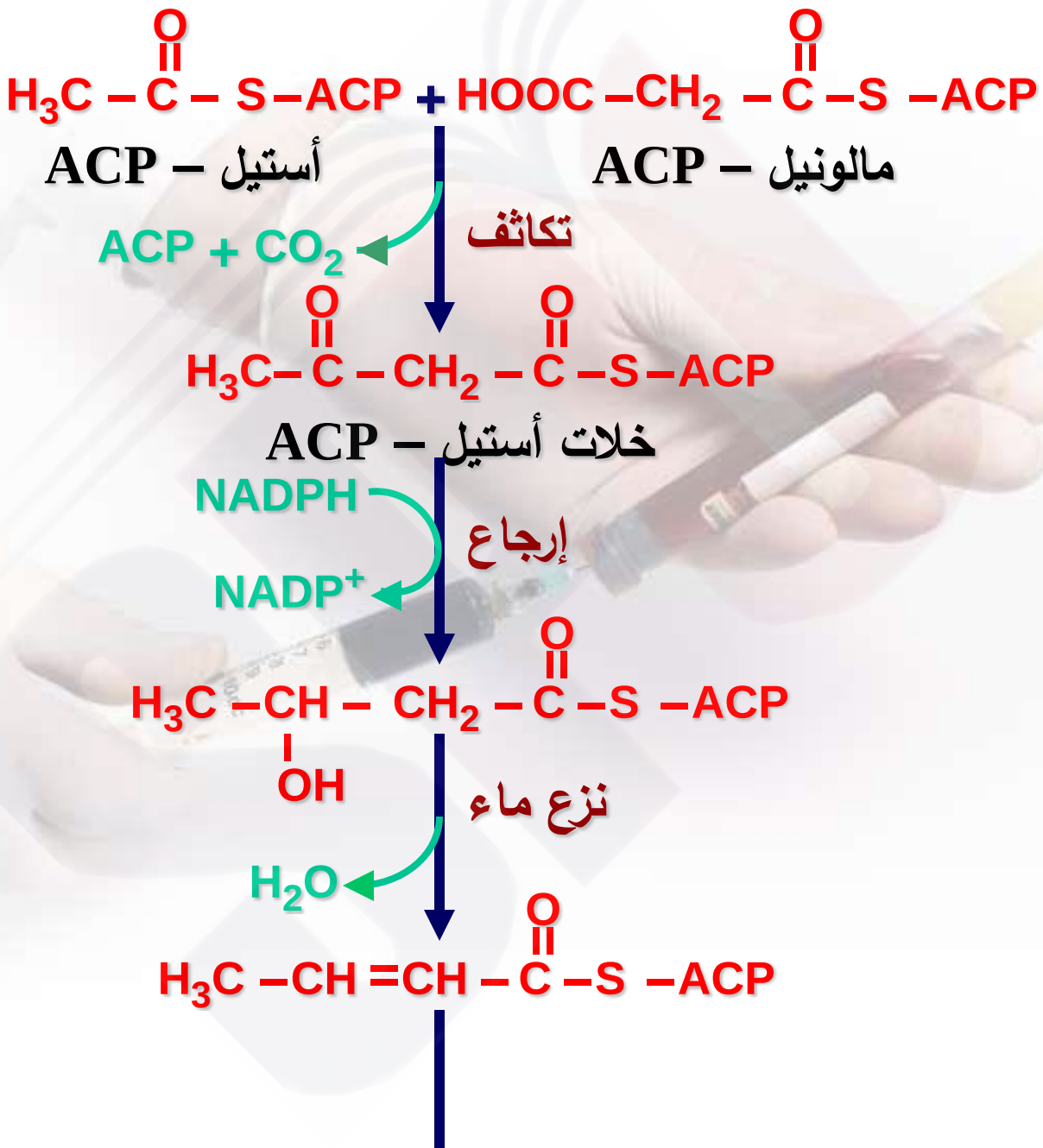
مالونيل التميم آ

وسرعان ما يرتبط مع بروتين ناقل للأسيل (ACP) Acyl Carrier Protein

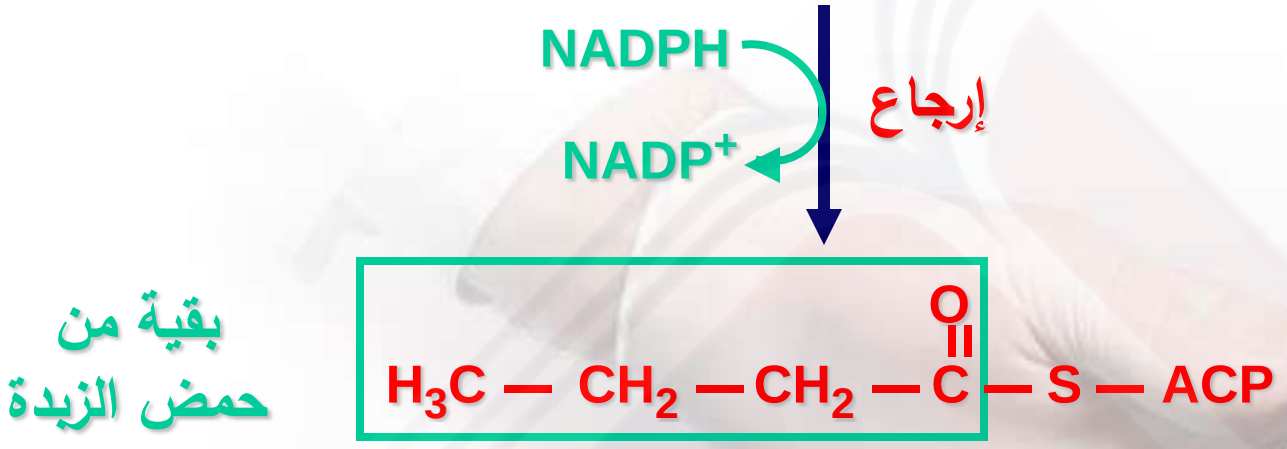
ومن ثم يتكاثف مع جزيئة أستيل – ACP ليتشكل خلات أستيل – ACP ←

بوتيريل – ACP

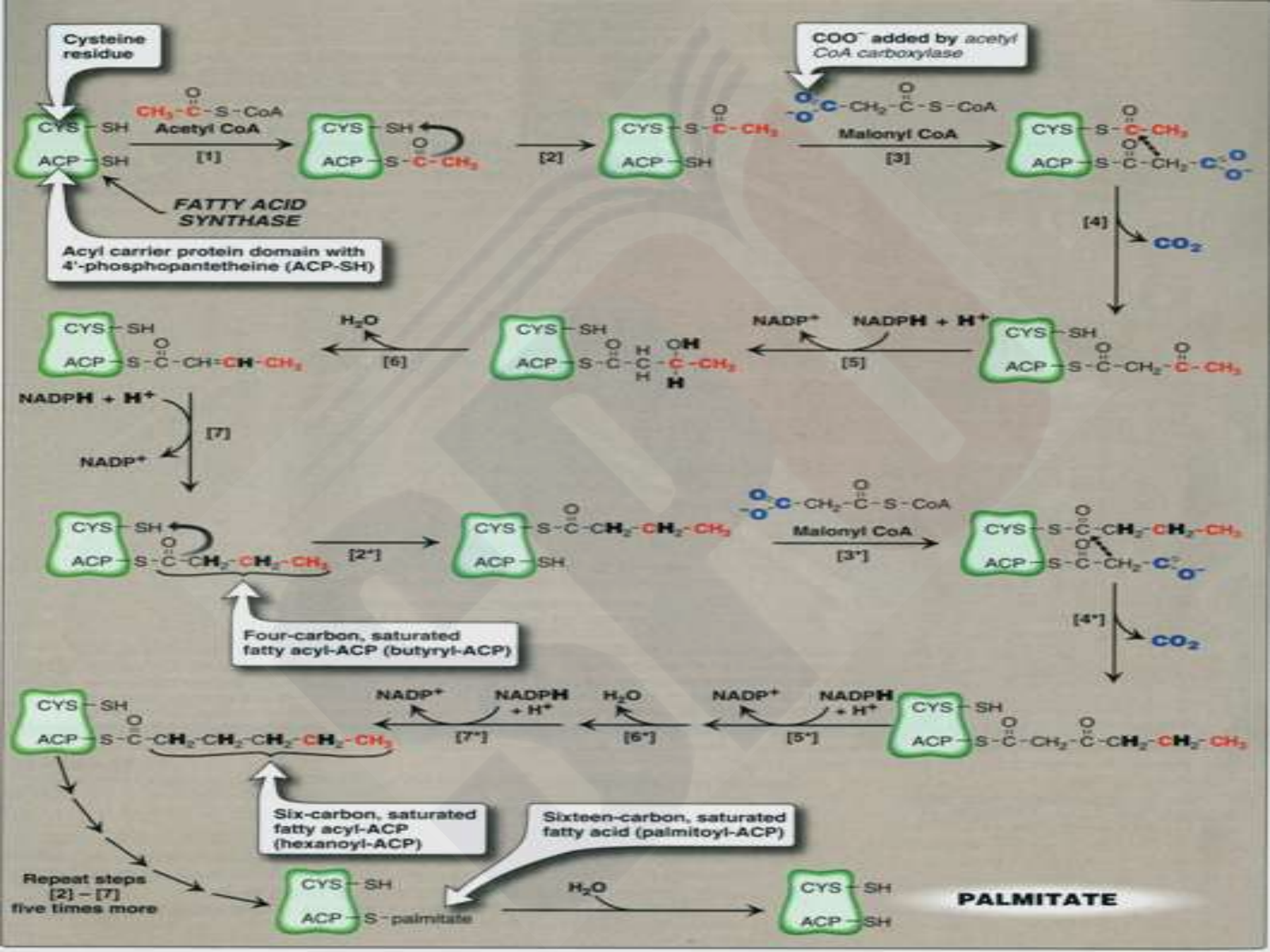
اصطناع بوتيريل – ACP



اصطناع بوتيريل – ACP



بوتيريل – ACP


Cysteine residue
CYS – SH
ACP – SH
Acetyl CoA
[1]
FATTY ACID SYNTHASE
Acyl carrier protein domain with 4'-phosphopantetheine (ACP-SH)
[2]
COO⁻ added by acetyl CoA carboxylase
Malonyl CoA
[3]
[4]
CO₂
[5]
NADP⁺
NADPH + H⁺
[6]
H₂O
[7]
NADPH + H⁺
NADP⁺
Four-carbon, saturated fatty acyl-ACP (butyryl-ACP)
[2*]
Malonyl CoA
[3*]
[4*]
CO₂
[5*]
NADP⁺
NADPH + H⁺
[6*]
H₂O
[7*]
NADP⁺
NADPH + H⁺
Six-carbon, saturated fatty acyl-ACP (hexanoyl-ACP)
Sixteen-carbon, saturated fatty acid (palmitoyl-ACP)
Repeat steps [2] – [7] five times more
ACP – S – palmitate
H₂O
PALMITATE

- تعتمد عملية اصطناع الحمض الدسم على أستيل التميم آ الذي يأتي:

أ- من الغلوكوز:

يتحول إلى بيروفات ← (يدخل المتقدرة) ← أستيل التميم آ

↓ (عبر حلقة كريبس)

سيترات ← (يستطيع المرور من غشاء المتقدرة إلى الهيولى) ← (من جديد) أستيل التميم آ

ب- من الحموض الأمينية:

تتدرك إلى متوسطات ← حلقة كريبس ← سيترات

سيترات ← (تنقل خارج المتقدرات) ← أستيل التميم آ

- ينتج الجزء الأعظم من الـ NADPH المستخدم في الاصطناع بوساطة الأنزيم التفاحي:

مالات ← (نازع هيدروجين المالات) ← بيروفات + CO_2

NADP ← $NADPH + H^+$

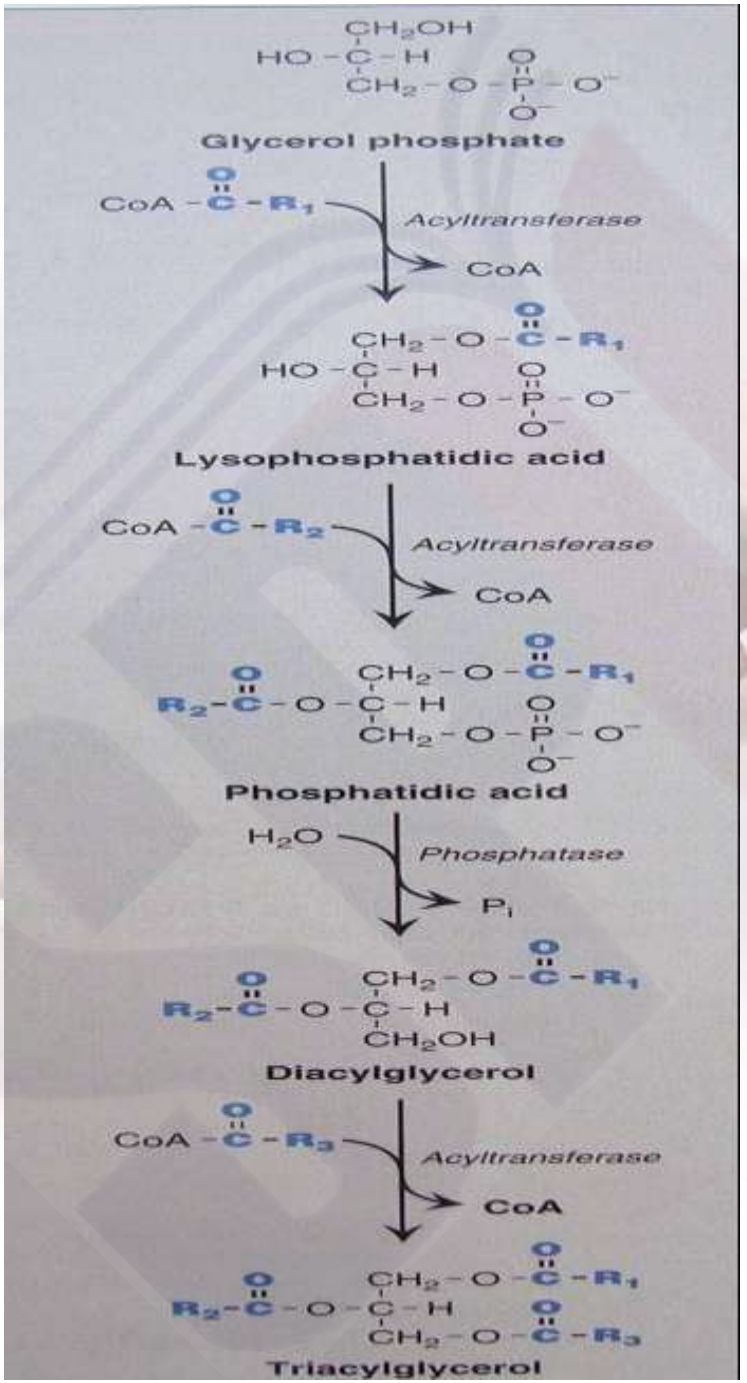
- إنشاء ثلاثي أسيل الغليسيرول (TG) وتدركه:

تتحول الحموض الدسمة ← TG للتخزين.

يجري اصطناع TG في هيولى الخلية ويستخدم الغليسيرول ٣- فوسفات كمصدر للهيكل، تنشط الحمض الدسمة عن طريق التميم آ ومن ثم تضاف جزيئات أسيل التميم آ + غليسيرول ٣- فوسفات ← حمض الفسفاتيدي ← ثنائي أسيل الغليسيرول (حلمهة) ← (TG) (أسيلة)

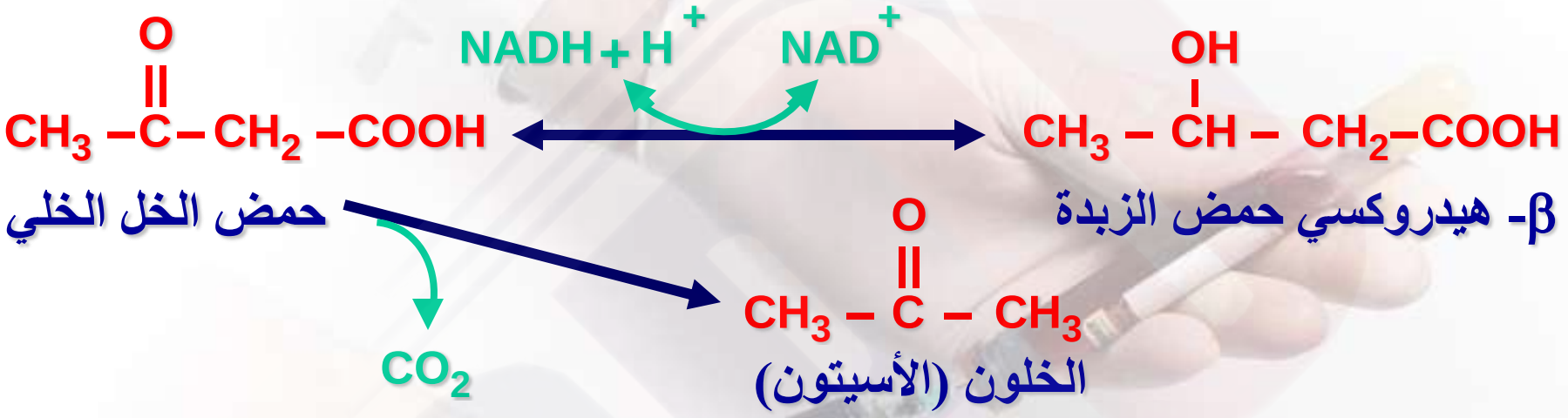
يتدرك TG المختزن في العضلات والنسج الشحمية عن طريق الإزاحة المتتالية للحموض الدسمة. إزاحة الحمض الدسم الأول تتم بوجود ليباز TG. أما الحمضان الدسمان المتبقيان فيحرران بوساطة أنزيمات ليباز إضافية.

تنقل هذه الحموض الدسمة إلى النسج وتؤستر مع التميم آ وتنقل إلى المتقدرات (مكوك الكارنتين) وفيها تتدرك إلى أستيل التميم آ بأنزيمات الأكسدة β.


Glycerol phosphate
Acyltransferase
CoA
Lysophosphatidic acid
Acyltransferase
CoA
Phosphatidic acid
Phosphatase
Pi
Diacylglycerol
Acyltransferase
CoA
Triacylglycerol

- **الأجسام الكيتونية (الخلونية):**

ينتج الكبد مركبين: حمض الخل الخلي و بيتا هيدروكسي حمض الزبدة لاستخدامها كوقود بدلاً من الغلوكوز عند الصيام من قبل النسيج الدماغي والعضلي.

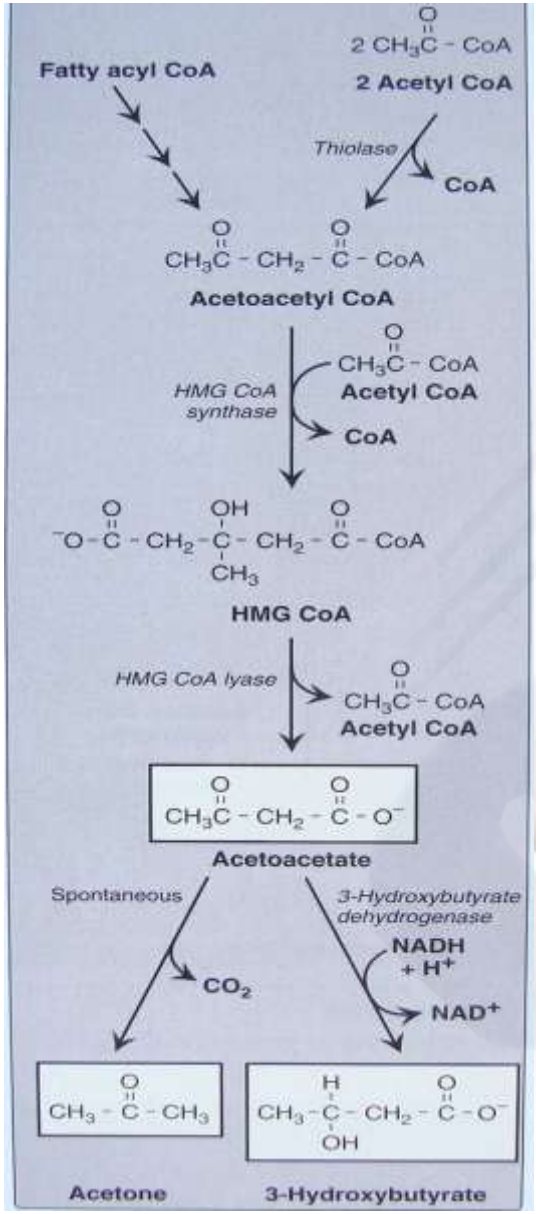


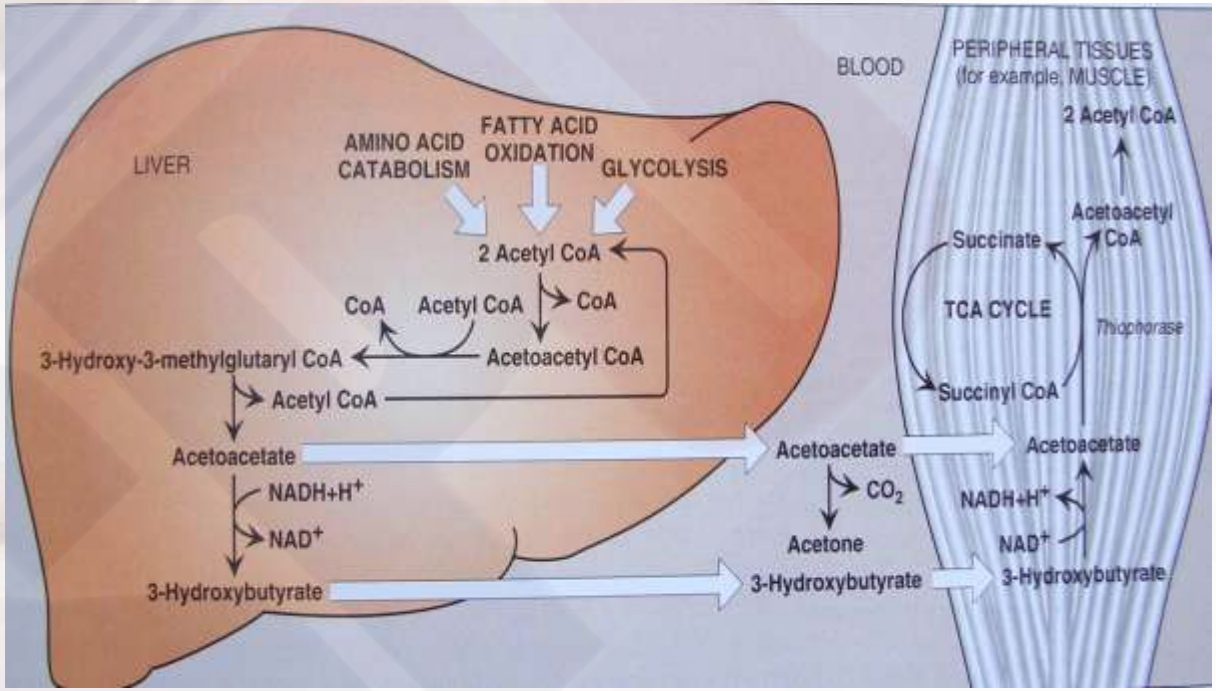
- **تنظيم استقلاب الدسم ودور الهرمونات:**

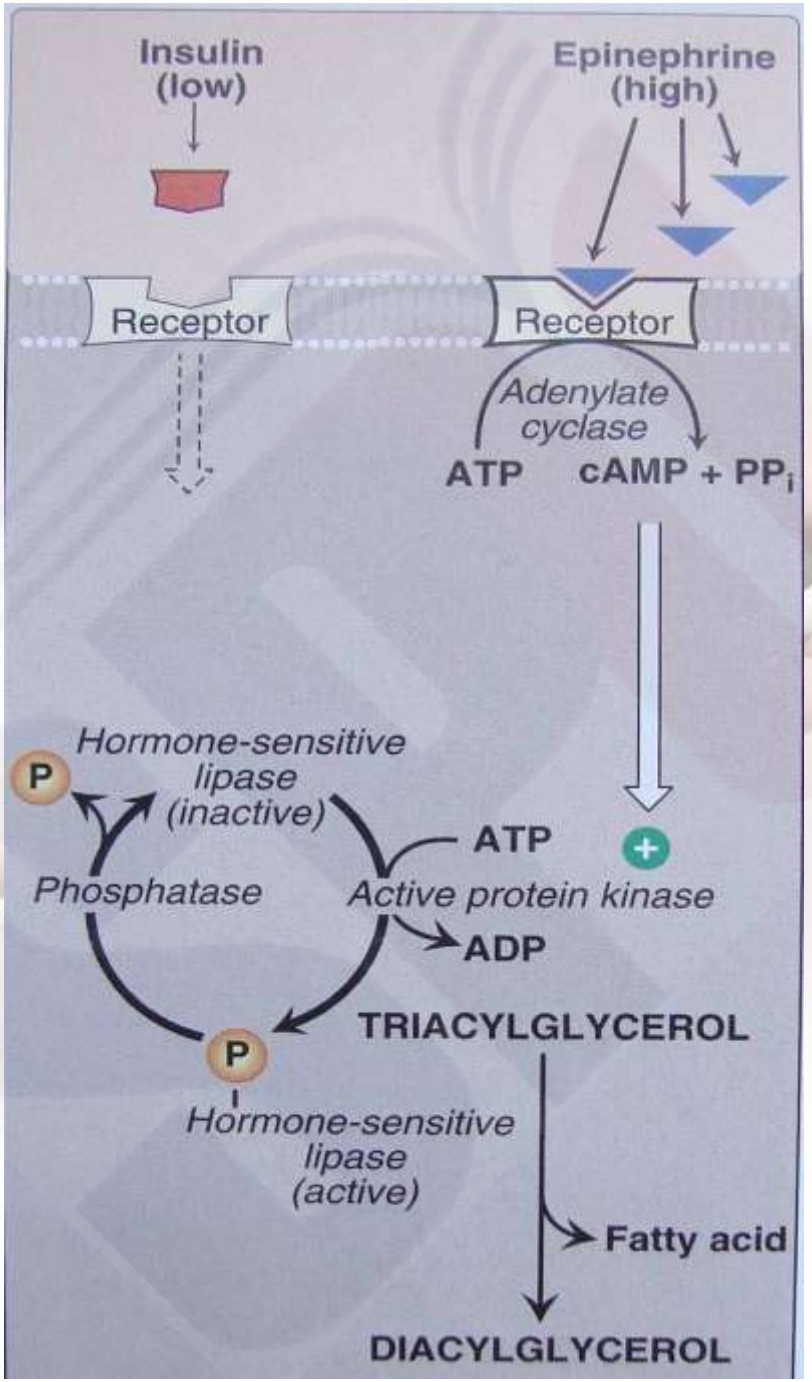
تقوض الشحميات عندما ينقص الغلوكوز تحت ظرف الكرب وخلال التمرين.

- الأنسولين: يفرز في حالات ارتفاع غلوكوز الدم ← تثبيط أنزيمات الأكسدة البتائية وبالتالي تنشيط إنشاء الحمض الدسم.

- الغلوكاكون والكاتيكولامينات (الأدرينالين والنورأدرينالين): تحرك الحموض الدسمة ليتم استخدامها عن طريق تنشيط أنزيم ثلاثي أسيل غليسيرول ليباز وتنشيط الأكسدة البتائية.


Fatty acyl CoA
2 CH3C - CoA
2 Acetyl CoA
Thiolase
CoA
CH3C - CH2 - C - CoA
Acetoacetyl CoA
HMG CoA synthase
CH3C - CoA
Acetyl CoA
CoA
HMG CoA
HMG CoA lyase
CH3C - CoA
Acetyl CoA
CH3C - CH2 - C - O-
Acetoacetate
Spontaneous
CO2
3-Hydroxybutyrate dehydrogenase
NADH + H+
NAD+
CH3 - C - CH3
CH3 - C - CH2 - C - O-
Acetone
3-Hydroxybutyrate


LIVER
BLOOD
PERIPHERAL TISSUES (for example, MUSCLE)
AMINO ACID CATABOLISM
FATTY ACID OXIDATION
GLYCOLYSIS
2 Acetyl CoA
CoA
Acetyl CoA
CoA
3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA
Acetoacetyl CoA
Acetyl CoA
Acetoacetate
NADH+H+
NAD+
3-Hydroxybutyrate
Acetoacetate
CO2
Acetone
3-Hydroxybutyrate
2 Acetyl CoA
Acetoacetyl CoA
Succinate
TCA CYCLE
Thiophorase
Succinyl CoA
Acetoacetate
NADH+H+
NAD+
3-Hydroxybutyrate


Insulin
(low)
Epinephrine
(high)
Receptor
Receptor
Adenylate
cyclase
ATP
cAMP + PPi
Hormone-sensitive
lipase
(inactive)
P
ATP
+
Phosphatase
Active protein kinase
ADP
TRIACYLGLYCEROL
P
Hormone-sensitive
lipase
(active)
Fatty acid
DIACYLGLYCEROL

النهاية

THE END