

الفصل الثاني

استقلاب الحموض الدسمة

Fatty Acids Metabolism

1-1 مقدمة Introduction

الحموض الدسمة عبارة عن سلسلة فحمية طويلة تنتهي بمررة كربوكسيلية، وهي الحجر الأساس في بناء الشحوم الفوسفورية والشحوم السكرية. كما ترتبط الحموض الدسمة بالبروتينات لتوجهها إلى موقعها في الغشاء. ويُعد الحموض الدسمة من الجزيئات الوقودية، وهي تكون مختزنة بشكل جزيئات معتدلة غير متشردة تدعى بالشحوم الثلاثية Triglycerides. أخيراً مشتقات الحموض الدسمة تُستخدم كهرمونات Hormones و كمراسيل داخل الخلية Intracellular Messengers.

إن اصطناع وتحطم الحموض الدسمة، هما يشكل أساسي عمليتين متعاكستين:

عملية التحطم، تحول السلسلة الأليفاتية الهيدروكربونية إلى وحدات فعالة من مركب الأسيتيل كواينزيم (Acetyl CoA) التي تدخل في حلقة حمض الليمون.

عملية الاصطناع، تبدأ من وحدات صغيرة: مجموعة أسيل فعالة Acyl group وحدات مالونيل Malonyl units، حتى الوصول إلى السلسلة الهيدروكربونية المطلوبة، عادة حتى حمض دسم C_{16} .

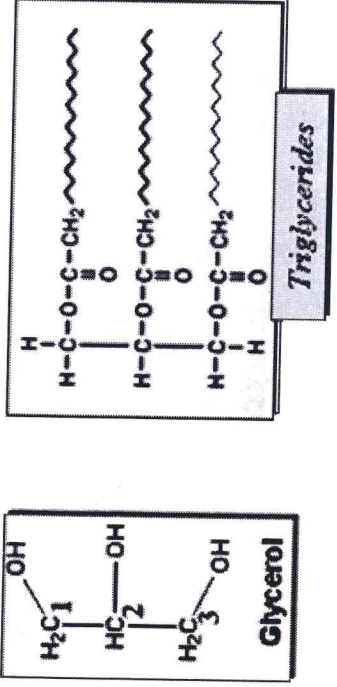
2-2 الغليسيريدات الثلاثية (الشحوم الثلاثية) Triglycerides

الغليسيريدات الثلاثية أو الشحوم الثلاثية هي المخازن الأساسية للطاقة في الجسم، لأنها مركبات غير مائية Anhydrous و تُرَجَّع بشكل كبير.

هي عبارة عن استرات مكونة من كحول الغليسيرول Glycerol ومن الحموض الدسمة بنوعها المشبعة وغير المشبعة، حيث ترتبط الزمر الهيدروكسيلية في الغليسيرول بثلاثة حموض دسمة بواسطة روابط استرية (الشكل 1).

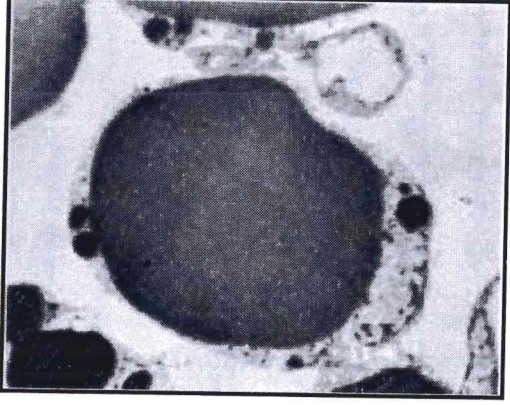
يُعد الـ Triglycerides مصدراً أساسياً للطاقة. حيث يؤمن الغليسيرول 5% من الطاقة والحموض الدسمة 95%.

الطاقة الناتجة من أكسدة الحموض الدسمة تقدر بـ 9 kcal g^{-1} أما الطاقة الناتجة من استقلاب السكريات فهي 4 kcal g^{-1} .



الشكل 1: الشحوم الثلاثية

الموقع الأساسي لتخزين الشحوم الثلاثية هو سيتوبلازما الخلايا الشحمية Adipose cells. تتجمع الشحوم الثلاثية فيها بشكل قطيرات كبيرة، تشغل كامل حجم الخلية تقريباً (الشكل 2).



الشكل 2: صورة لخلية شحمية مأخوذة بالمجهر الإلكتروني. يظهر فيها التجمع الكبير للشحوم الثلاثية.

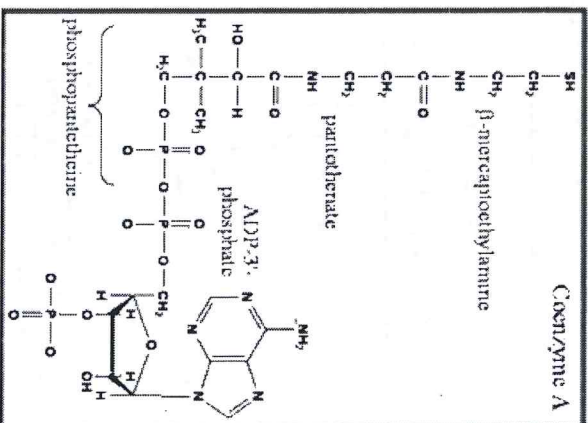
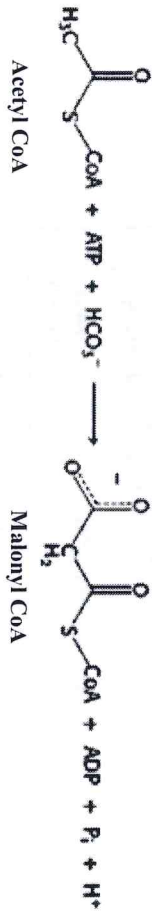
3-2 اصطناع الحموض الدسمة Fatty Acid Synthesis

يتم اصطناع الحموض الدسمة في السيتوبلازما ويتناقص الاصطناع بثلاث مراحل متكررة :

- اصطناع Malonyl-CoA
- إطالة السلسلة Elongation
- عدم الإشباع Desaturation

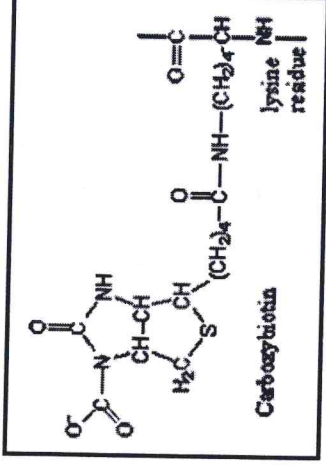
2-3-1 اصطناع المالونيل كوينزيم أ Malonyl Coenzyme A

تبدأ المرحلة الأولى والحاسمة في اصطناع الحموض الدسمة بإضافة زمرة كربوكسيل إلى المركب استيل كوينزيم Acetyl-CoA (الشكل 3)، الموجود في السيتوبلازما للحصول على Malonyl-CoA. هذا التفاعل غير عكوس.



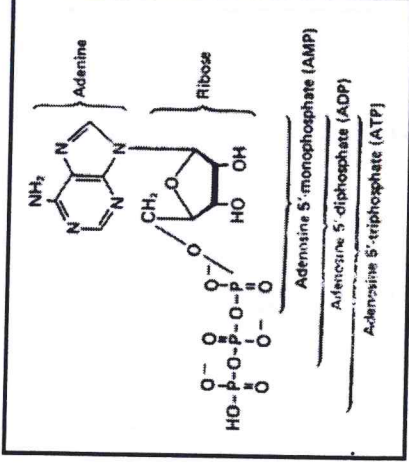
الشكل 3: بنية الـ Coenzyme A (CoA)

يتوسط هذا التفاعل إنزيم CoA carboxylase acetyl الذي يرتبط بالبيوتين Biotin ليؤدي وظيفته Carboxylase Biotin-dependent (الشكل 4). إذ إن هذا الإنزيم ينقل زمرة كربوكسيل إلى الركيزة Acetyl-CoA. يتشكل الكربوكسي بيوتين بارتباطه بزمرة الكربوكسيل CO₂ من طرف ويرتبط مع الإنزيم عن طريق ثمانية الليزين Lys من الطرف الآخر.



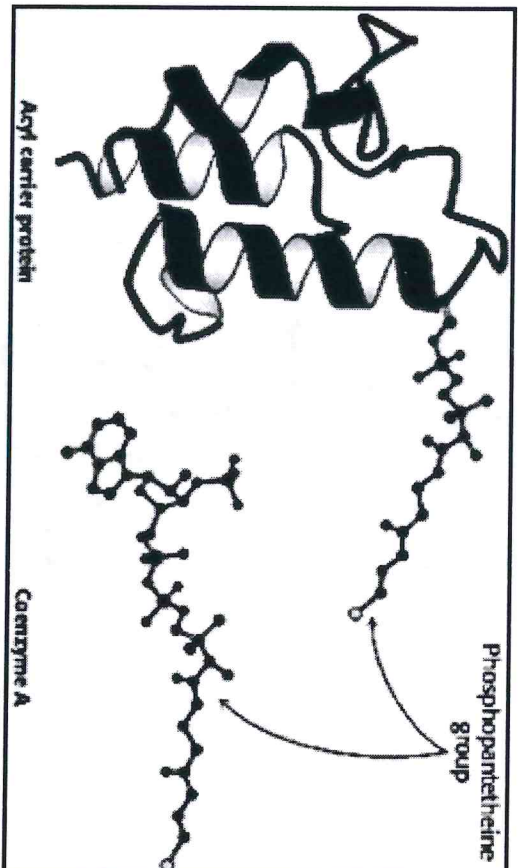
الشكل 4: مركب البيوتين الذي يربط الإنزيم CoA carboxylase من طرف ويربط زمرة الكربوكسيل من الطرف الآخر

إن تفاعل إضافة زمرة كربوكسيل إلى Acetyl-CoA يحتاج إلى طاقة يأخذها من جزيئة الـ ATP الذي يتحول إلى ADP (الشكل 5).



الشكل 5: بنية الأدينوزين أحادي، ثنائي وفثلاثي الفوسفات ATP, ADP, AMP

من ثم ترتبط المركبات الوسيطة الناتجة من المرحلة الأولى للاصطناع [Malonyl-CoA و Acetyl-CoA] مع بروتين يدعى البروتين الحامل للأسيل Acyl Carrier Protein (ACP) المكون من سلسلة ببتيدية وحيدة [77 مثالة حمض أميني]. يرتبط الـ ACP مع المركبات الوسيطة من خلال الجذر Sulfhydryl الذي يشكل النهاية الطرفية للمجموعة Phosphopantetheine المشابه للـ CoA والذي يكون مرتبطاً من طرفه الآخر بالبروتين مع مثالة السيرين (الشكل 6).



الشكل 6: بنية Phosphopantetheine المشابهة لبنية الـ CoA

2-3-2 إطالة السلسلة Elongation

في هذه المرحلة من اصطناع الحموض الدسمة تتشكل لدينا المركبات Acetyl ACP و Malonyl ACP وذلك بانفصال الـ CoA بواسطة إنزيمات *Acetyl*

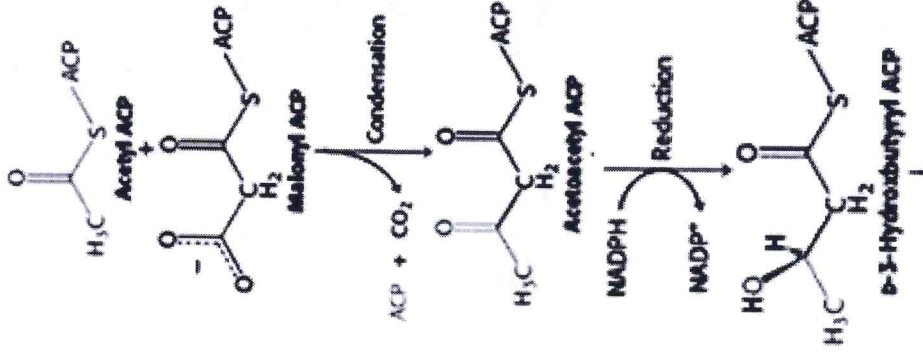
Malonyl transacylase و *transacylase*



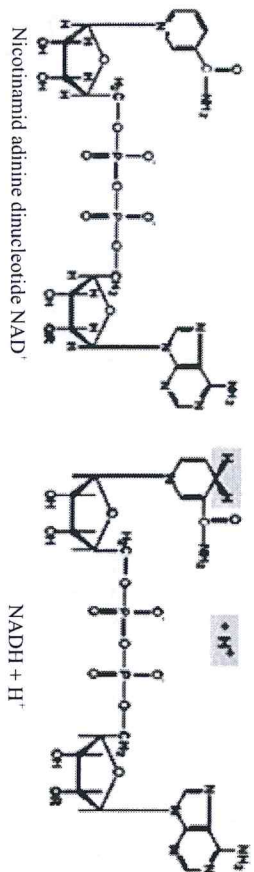
ومن ثم تتوالى المراحل التالية لإطالة سلسلة الحموض الدسمة:

- بعد ارتباط الـ Malonyl ACP والـ Acetyl ACP بموقعهما على ACP يتم التكاثف Condensation بينهما مع حذف جزيئة CO₂ والحصول على Acetoacetyl-ACP

(الحاوي على أربع ذرات كربون) بواسطة أنزيم β -ketoacyl ACP Synthase وفق التفاعل:



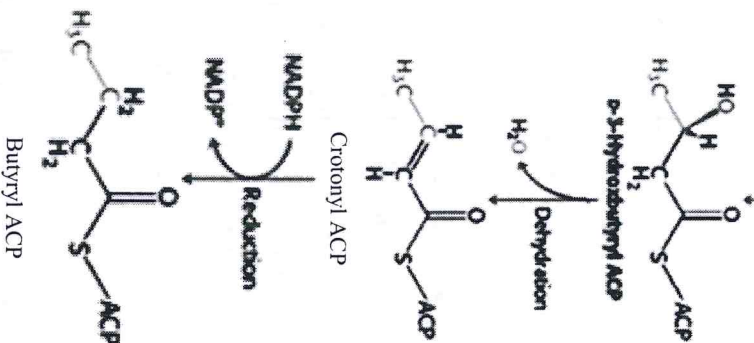
- ثم يحدث إرجاع Reduction للمركب Acetoacetyl-ACP عند ذرة الكربون C-3 فترجع من الشكل الكيتوني إلى مجموعة هيدروكسيل. التفاعل يتم بواسطة β -Nicotinamid Adenine Dinucleotide ووجود الـ *ketoacyl ACP reductase* (الشكل 7)، لينتج D-3-hydroxybutyryl ACP (NADPH) Phosphate.



الشكل 7: بنية نعيم الإيزيم

nicotinamid adenine dinucleotide

- ثم يتم حذف جزيئة ماء Dehydration من الناتج D-3-Hydroxybutyryl ACP فالنتج β -ketoacyl ACP *dehydratase* أو Crotonyl ACP بوساطة الذي هو مركب إنولي يحوي رابطة مضاعفة من النوع ترانس في الموقع 2 ويدعى trans- Δ^2 -Enoyl ACP.



- في المرحلة الأخيرة يحدث إرجاع للمركب Crotonyl ACP إلى Butyryl ACP بوساطة الإنزيم *Enoyl ACP reductase* ويوجد الـ NADPH ونكون قد حصلنا

على مركب يحوي ذرتين كربون إضافيتين عن المركب الـ Acetyl-CoA الذي تم منه الاصطناع.

بتكرار المراحل السابقة نستطيع الحصول على الحموض الدسمة حتى C16، إذ يُعد حمض النخيل Palmitic acid آخر حمض يمكن اصطناعه بواسطة الإنزيمات السابقة التي ورد ذكرها في التفاعلات، أما اصطناع C18 و C20، فيتم بعد الوصول إلى Palmitic acid بواسطة جمل أنزيمية مختلفة.

لا بد من الإشارة هنا إلى أن جميع الإنزيمات الداخلة في تفاعلات اصطناع الحموض الدسمة في حقيقيات النوى، تكون مرتبطة مع بعضها عبر سلسلة متعدد بيبتيدي طويلة. وهذا ما يميزها عن طليعات النوى (البكتيريا). هذا المعقد الإنزيمي المتعدد الوظائف يدع بـ Fatty acid synthase.

2-3-3 عدم الإشباع Desaturation

يتم الحصول على الحموض الدسمة الغير المشبعة وذلك باصطناع الحمض الدسم الموافق أي الحصول على عدد ذرات الكربون المطلوبة ولكن في الحالة المشبعة ثم يتم نزع ذرات الهيدروجين من المواقع المطلوبة على طول السلسلة الهيدروكربونية بواسطة جمل أنزيمية مؤلفة من الأوكسيداز وبوجود الـ NADH Dehydrogenase أو NADPH فنحصل بالنتيجة على الحمض الدسم الغير المشبع.

مثال تطبيقي: اصطناع حمض النخيل Palmitic acid.

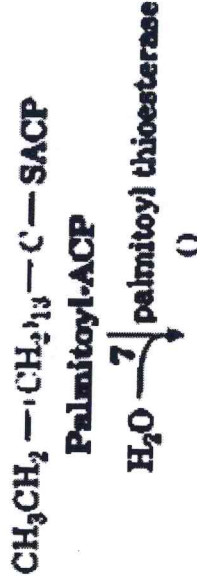
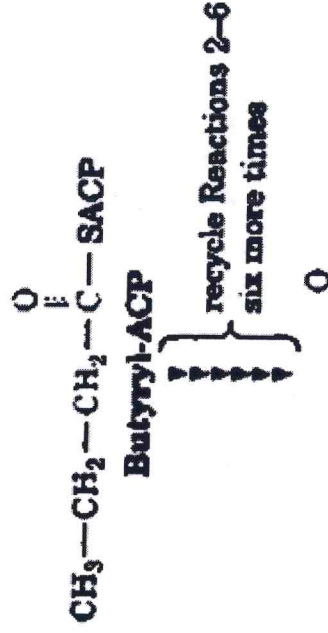
المعادلة المحصلة لتفاعل اصطناع حمض البالميتيك هي كالتالي:



حيث جزيئات الـ Malonyl CoA تم اصطناعها من الـ Acetyl CoA وفق المعادلة النهائية التالية:



بالتالي تصبح المحصلة:



4-3-2- نقل الـ Acetyl CoA من الميتوكوندريا إلى السيتوبلازما

Acetyl Groups from Mitochondria to the Cytosol

يتطلب اصطناع البالميتات 8 جزيئات CoA و 14 جزيئة NADPH و 7 جزيئات ATP. الاصطناع يتم في السيتوبلازما بينما الـ CoA يتم تشكله من البيروفات في الميتوكوندريا، لذلك يجب نقله من الميتوكوندريا إلى السيتوبلازما. غير أن غشاء الميتوكوندريا غير نفوذ للأستيل كوايزيم، لذلك يتم العبور بواسطة الـ Citrate الذي هو ناتج تكاتف الـ Oxaloacetate والـ Acetyl CoA في حلقة كريس Citric acid cycle (الشكل 8). تنتقل السيترات إلى السيتوبلازما وهناك تعود وتنقسم بواسطة الإنزيم *ATP-citrate lyase* لتحرر الـ Acetyl CoA حيث يتم اصطناع الحموض الدسمة FA.



أما الاوكسالوأسيتات يجب أن تعود إلى الميتوكوندريا، ولما كانت لا تستطيع عبور غشاء الميتوكوندريا، فيطراً عليها سلسلة من التفاعلات المهمة، تعود أهمية

الاوكسلاوأسيتات إلى قدرتها على توليد الكثير من جزيئات الـ NADPH اللازمة لعملية اصطناع الحموض الدسمة (الشكل 8).

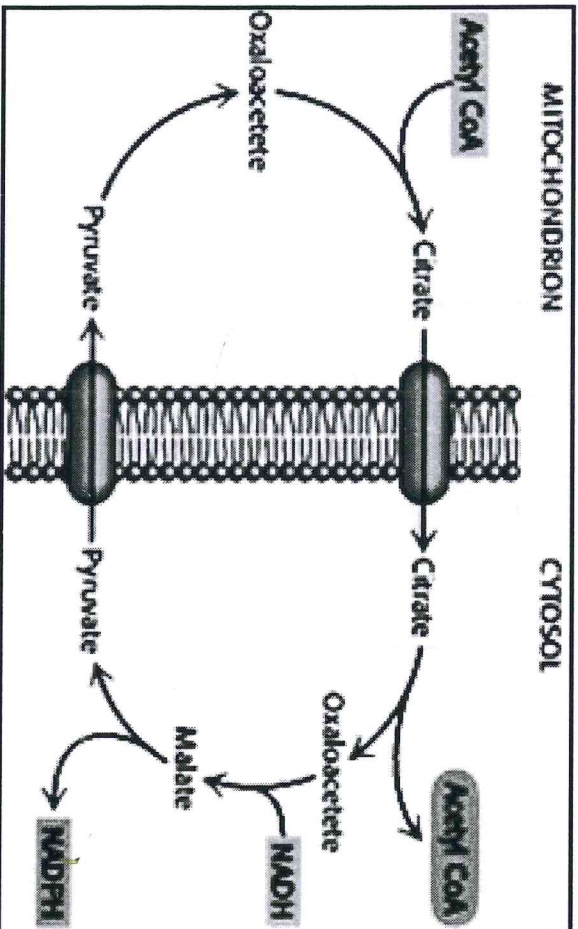
نُرجع أولاً الـ Oxaloacetate إلى المالات Malate في السيتوبلازما، بواسطة NADH وبواسطة الإنزيم *Malate dehydrogenase*.



ثم يتم نزع كربوكسيل من المالات بواسطة الـ NADP^+ المرتبط بالإنزيم *Malic enzyme*.



تدخل البيروفات المتشكلة المقترات حيث يضاف إليها زمرة كربوكسيل بواسطة الـ *Pyruvate carboxylase*.



الشكل 8: نقل Acetyl CoA من المقدرات إلى السيتوبلازما

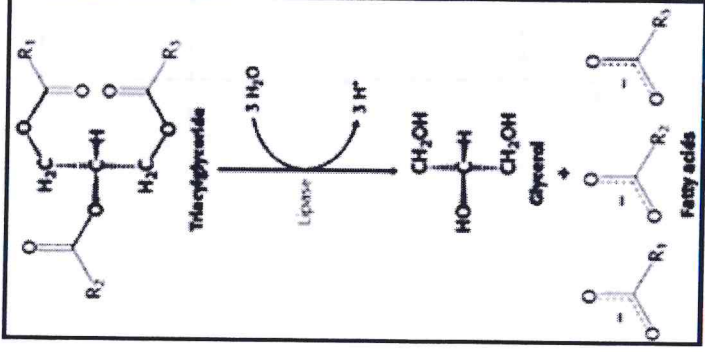
4-2 تحطم الحموض الدسمة Fatty acid Degradation

تؤمن الحموض الدسمة المختزنة في النسيج الشحمي ضمن الشحوم الثلاثية Triglycerides، الطاقة اللازمة للنسج المحيطية وذلك عبر ثلاث مراحل:

- تفكك الـ Triglycerides وتحرر الحموض الدسمة.
- تفعيل الحموض الدسمة ثم نقلها إلى الميتوكوندريا Mitochondria.
- تحطم الحموض الدسمة، ويطلق على هذه العملية بأكسدة الحموض الدسمة.

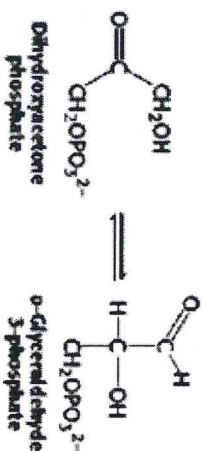
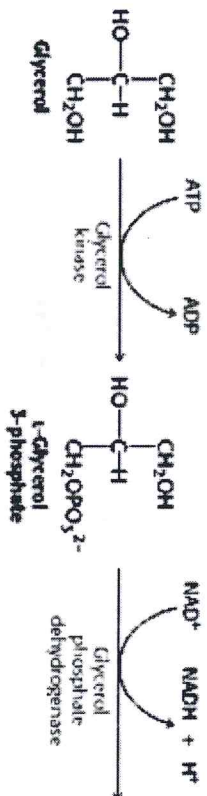
1-4-2 تفكك الشحوم الثلاثية Triglycerides

يتفكك الـ Triglycerides الذي يُعد الشكل الخزين للحموض الدسمة إلى الغليسيرول والحموض الدسمة بواسطة إنزيم الليپاز Lipase، تدعى هذه العملية بتخلل الدسم Lipolysis. يتم نقل هذه المكونات إلى النسج التي هي بحاجة إلى طاقة (الشكل 9).



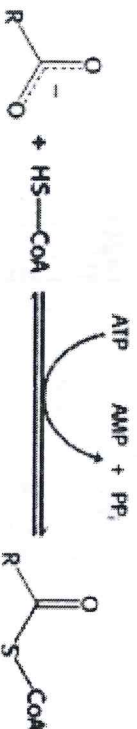
الشكل 9: تفكك الشحوم الثلاثية، تحلل الدسم Lipolysis.

يُمتص الغليسيرول الناتج بالكبد فيتأكسد إلى مركبات كيتونية يدخل في حلقة
تحل واصطناع السكر.

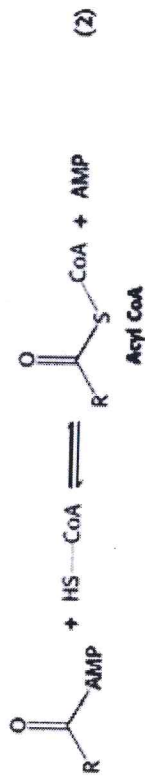
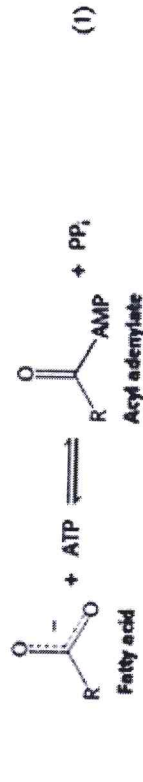


2-4-2 تفعيل الحوض الدسم ونقلها إلى المتقدرات:

يتم تفكك الحوض الدسم في المتقدرات ولكن قبل أن تدخل الحوض الدسم إلى المتقدرات تتفعل بارتباطها بالـ Coenzyme A، حيث يشتط الـ Adenosine (ATP) triphosphate فتشكل رابطة ثيو استرية بين الزمرة الكربوكسيلية للحمض الدسم وزمرة الثيول في الـ CoA لحصل على الـ Acyl CoA أو Fatty acyl Outer CoA. هذا التفاعل يحدث في الحايقة الخارجية لغشاء المتقدرات Outer mitochondrial membrane ويتوسطه الإنزيم *Acyl CoA synthetase* ويدعى أيضا Fatty acid thiokinase.

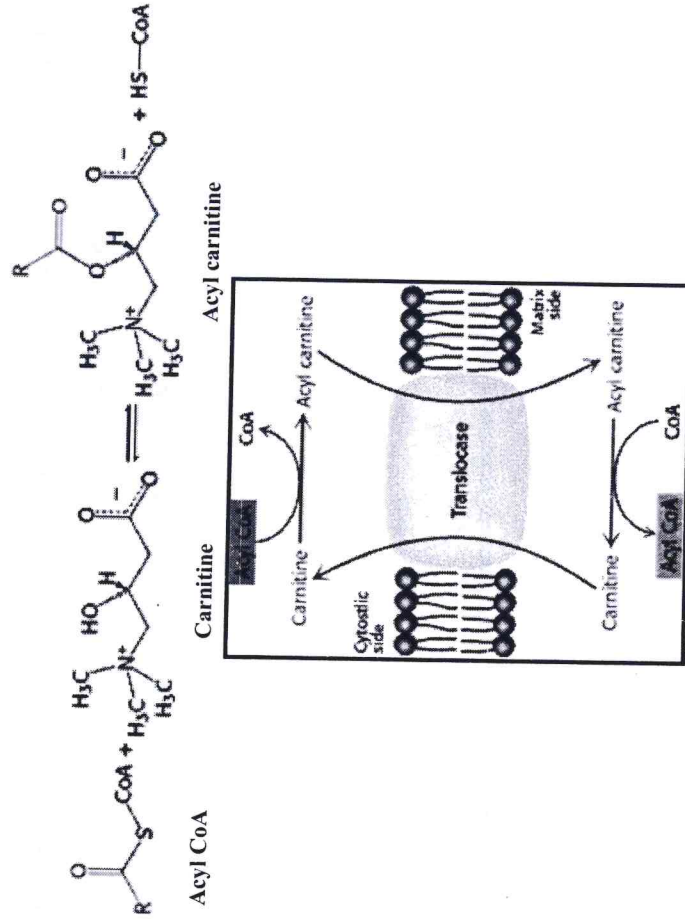


هذا التفاعل يحدث على مرحلتين:



ثم ينتقل الحمض الدسم المرتبط بالـ CoA أي الـ Acyl CoA إلى المقدرات عبر الغشاء (الشكل 10)، بآلية خاصة يتوسطها كحول معتدل alcohol Zwitterionic يدعى الـ Carnitine. يتوسط هذا التفاعل إنزيم Translocase يدعى الـ *Carnitine acyltransferase*. هذا الإنزيم نفسه يعيد الكارنيتين إلى السيستوبلازما بالتبادل مع الأسيل كارنيتين Acyl carnitine الداخل إلى المقدرات.

الحموض الدسمة ذات السلاسل الفحمية القصيرة (C₈-C₁₀) ليسوا بحاجة إلى الكارنيتين للدخول إلى المقدرات.



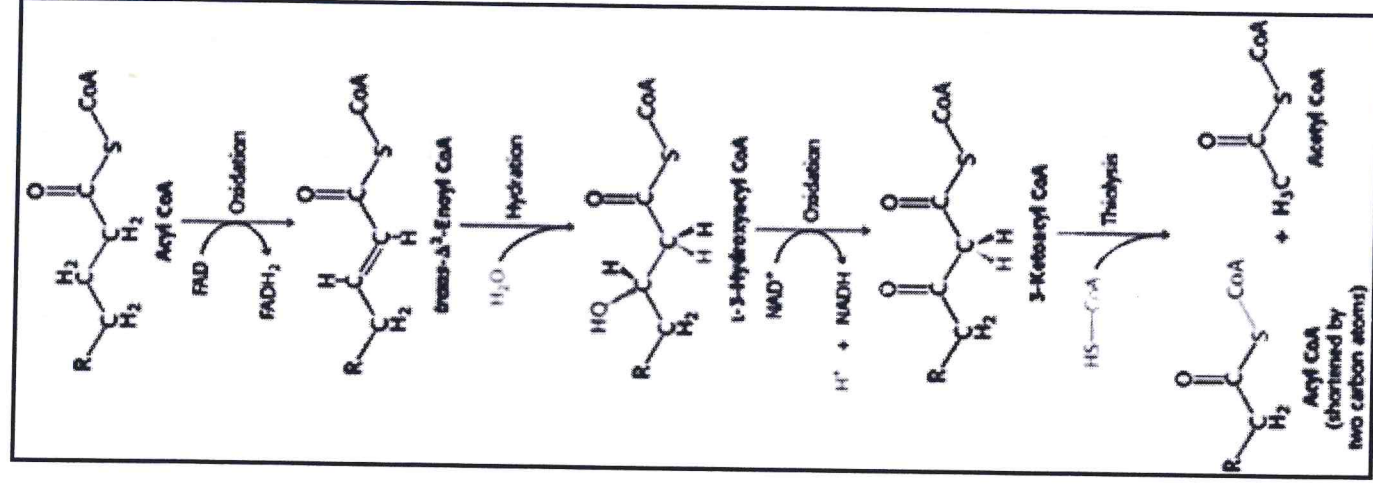
الشكل 10: آلية تفعيل ونقل الحموض الدسمة إلى داخل المقدرات

2-4-3-أكسدة الحموض الدسمة Fatty Acid Oxidation

في المقترحات تتفكك الحموض الدسمة المرتبطة بالـ CoA أي الـ Acyl

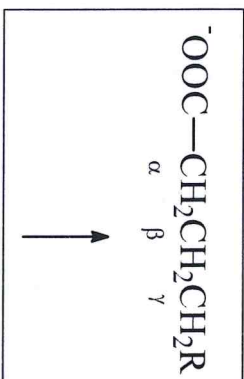
CoA بخطوات متتابعة لتحرر عدداً من جزيئات الـ CoA Acetyl الذي يدخل بدوره في حلقة حمض الليمون Citric acid cycle واصطناع FA وفق التفاعلات الأربعة التالية (الشكل 11):

- أكسدة بوساطة الـ (FAD) Flavin adenine dinucleotide والإنزيم *Acyl CoA dehydrogenases*
- دخول جزيئة ماء أو إضافة Hydration بوساطة الإنزيم الـ *Enoyl CoA hydratase*
- أكسدة بوساطة NAD^+ والإنزيم *l-3-Hydroxyacyl CoA dehydrogenase*
- تشكل رابطة ثيو استيرية مع جزيئة الـ CoA بوساطة الإنزيم *β -Ketothiolase*
- ونحصل على جزيئة CoA Acyl أقصر بجزئي كربون من جزيئة الـ Acyl CoA الأصلية.



الشكل 11: أكسدة الأحماض الدسمة في المقدرات

تُدعى عملية تحطم الحموض الدسمة بالأكسدة بيتا (β -Oxidation) لأنها تتم بحذف كربونين يتفاعل أكسدة في موقع الكربون β (β -carbon) من جزيئة الحمض الدسم التي تشكل جزيئة γ -CoA مع Acyl-CoA

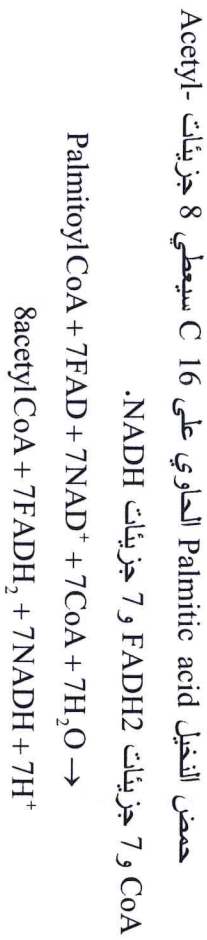


وهكذا تنتهي دورة واحدة في سلسلة تأكسد الحموض الدسمة وتبدأ دورة جديدة على الـ Acyl-CoA المتبقي. في كل دورة من الأكسدة يتم إنتاج جزيء واحد من Acetyl-CoA واستهلاك لجزيئة NAD^+ وجزيئة FAD وجزيئة Fatty acyl-CoA المعادلة المحصلة لكل دورة من سلسلة تفاعل الأكسدة:

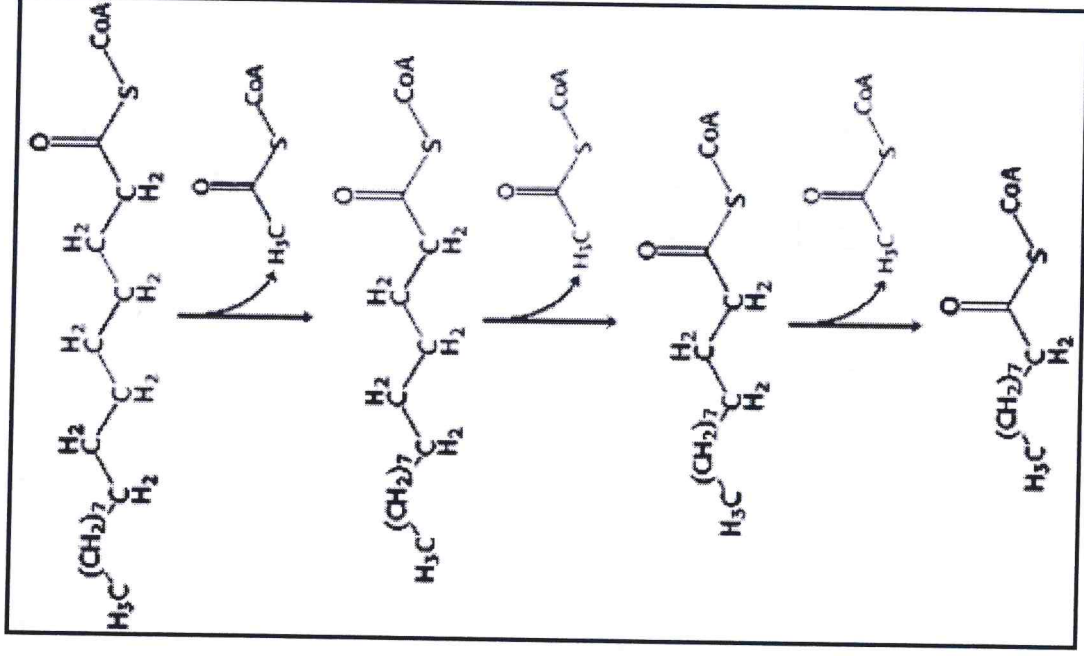


ومن ثم فإن أكسدة حمض دسم يحوي n ذرة كربون يُعطي عدداً يساوي $n/2$ من جزيئات Acetyl-CoA و $1 - n/2$ من جزيئات FADH_2 و NADH .

مثال:



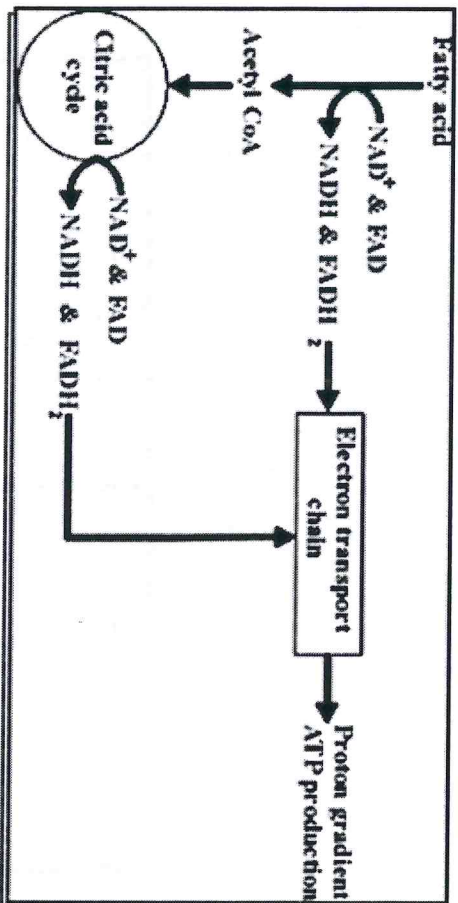
الـ fatty acyl-CoA الأقصر بذرتي كربون C shorter 2 يدخل في دورات أكسدة أخرى تبدأ دائماً دائماً بواسطة الإنزيم *acyl CoA dehydrogenas* (الشكل 12).



الشكل 12: دورات أكسدة الحمض الدهني

4-4-2- الحموض الدسمة مصدر أساسي للطاقة
 إن الـ Acetyl-CoA الناتج من كل دورة أكسدة يدخل حلقة كريبس (حلقة حمض الليمون) حيث يؤكسد هناك إلى CO_2 مع إعطاء جزيئات NADH و FADH_2 و ATP.

وإن جزيئات $FADH_2$ و $NADH$ الناتجة عن مراحل أكسدة الحمض الدهني بالإضافة لتلك الناتجة عن أكسدة $Acetyl-CoA$ في حلقة حمض الليمون، تدخل في طريق الأكسدة التنفسية $Respiratory\ chain$ أو $Electron\ transport\ chain$ لإعطاء جزيئات ATP أخرى (الشكل 13).



الشكل 13: الحموض الدهنية مصدر للطاقة

مثال تطبيقي :

ما هو عدد جزيئات الـ ATP الناتجة من أكسدة حمض النخيل $Palmitic\ acid$ ؟
 عدد ذرات الكربون في حمض النخيل تساوي 16، عند أكسدته β -oxidation:



سوف نحصل على 8 جزيئات $Acetyl-CoA$ و 7 جزيئات $FADH_2$ و

جزيئات $NADH$:

- أكسدة الـ $Acetyl-CoA$ في حلقة كريبس يعطي 10 جزيئة ATP في كل دورة.
 $ATP\ 80 = (10 \times 8)$

- كل جزيئة $NADH$ تعطي تقريبا 2.5 جزيئة من الـ ATP عبر سلسلة النقل الإلكتروني $respiratory\ chain$.
 $ATP\ 17.5 = (2.5 \times 7)$

- كل جزيئة FADH2 تعطي تقريباً 1.5 جزيئة ATP عبر سلسلة النقل الإلكتروني. $\leftarrow (1.5 \times 7) = 10.5 \text{ ATP}$

عدد جزيئات الـ ATP الناتجة = $(10.5 + 17.5 + 80) = 106$
حيث نطرح 2 جزيئة ATP لأن عملية تفعيل الحمض الدسم بارتباطه بالـ

CoA تستهلك جزيئين ATP.

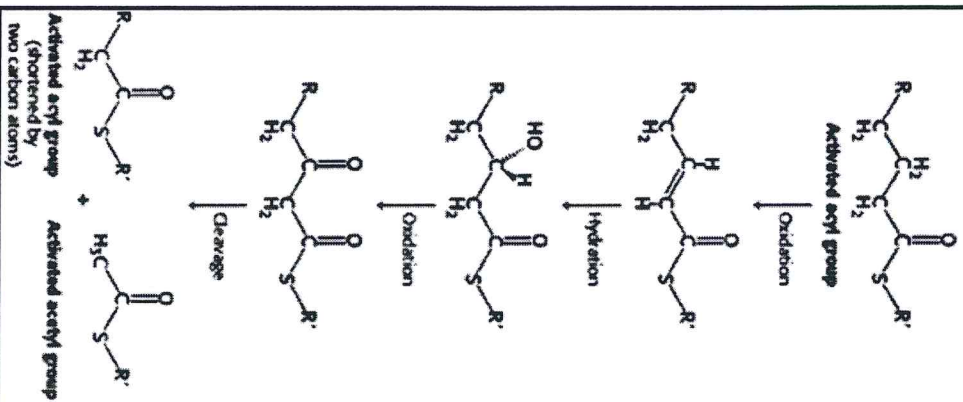
2-4-5 مقارنة بين اصطناع وأكسدة الحموض الدسمة

إن تفكك الحموض الدسمة ليس بكل بساطة الطريق المعاكس لإصطناعها. إنما كل عملية تستخدم مواقع وجمل إنزيمية مختلفة (الشكل 14، الجدول 1).

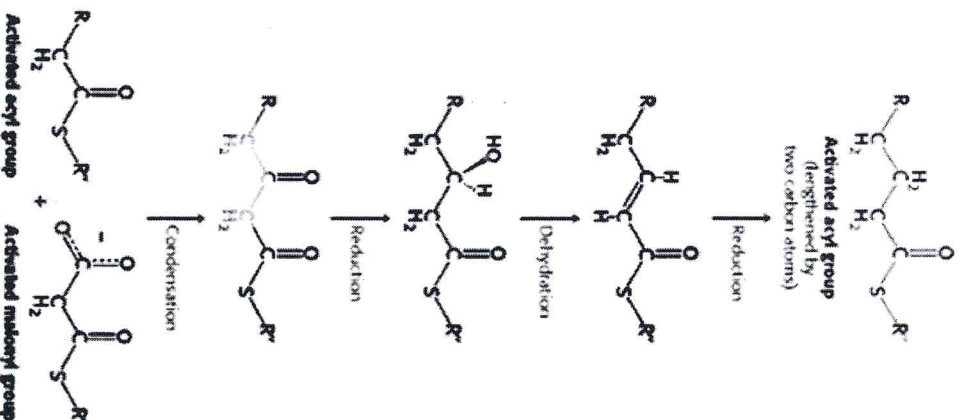
الجدول 1: مقارنة بين اصطناع وأكسدة الحموض الدسمة

الأكسدة (التحطم)	الاصطناع
يحدث في المقدرات	يحدث في الميتو بلاسما
ترتبط المركبات الوسطية A - coenzyme (CoA)	ترتبط المركبات الوسطية (intermediates) بشكل تشاركي مع البروتين Acyl Carrier Protein (ACP)
الإنزيمات عبارة عن بروتينات منفصلة	الإنزيمات ترتبط بسلسلة ببتيدية تدعى fatty acid synthase
العوامل المؤكسدة هي: NAD^+ و FAD	العامل المرجع هو تميم الإنزيم NADPH
كل السلاسل يمكن تفكيكها	أطول سلسلة يمكن اصطناعها هي Palmitate (C_{16})

FATTY ACID DEGRADATION



FATTY ACID SYNTHESIS



الشكل 14: مقارنة بين اصطناع وأكسدة الحوض الدهنة

- ۸۷۸ -

الفصل الثالث

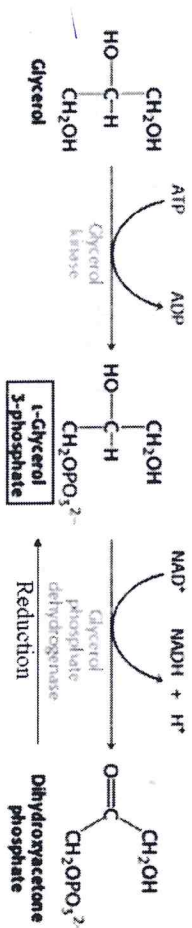
الاصطناع الحيوي لشحوم الغشاء والستيرويدات

The Biosynthesis of Membrane Lipids and Steroids

1-3 اصطناع الشحوم الفوسفورية والجليسيريدات الثلاثية

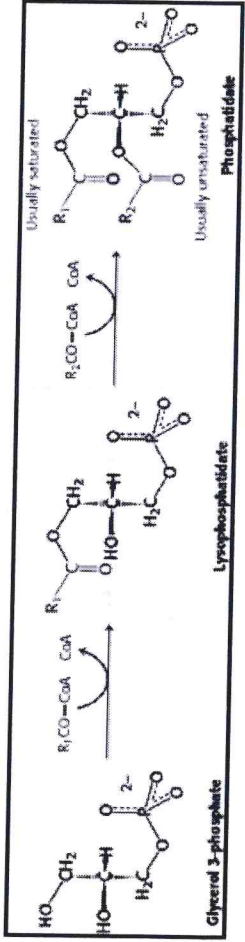
Synthesis of Phospholipids and Triacylglycerols

إن الخطوة الأولى في اصطناع الشحوم الفوسفورية كبناء غشاء الخلية واصطناع الجليسيريدات الثلاثية كمخازن للطاقة، هي اصطناع جزيئة الفوسفاتيدات واصطناع الجليسيريد أو Diacylglycerol 3-phosphate. يتم اصطناع الفوسفاتيدات في الشبكة البلازمية الداخلية Endoplasmic reticulum لخلايا الثدييات وفي الغشاء الخارجي للمتغيرات Outer mitochondrial membrane. يتم الاصطناع بإضافة حمضين دسمين إلى Glycerol 3-phosphate (الشكل 1)، ينتج الـ Glycerol 3-phosphate من إرجاع Dihydroxyacetone phosphate الناتج من تحلل الغلوكوز Glycolysis. أو بشكل أقل من فسفرة الجليسيرول:



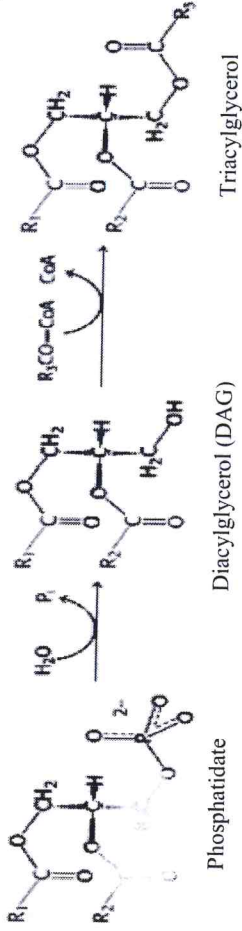
تبدأ الخطوة الأولى لاصطناع الفوسفاتيدات بأسترة الهيدروكسيل في الموقع (1) للمركب Glycerol 3-phosphate بواسطة Acyl-CoA للحصول على Lysophosphatidate، ثم أسترة الهيدروكسيل في الموقع (2) للحصول على الفوسفاتيدات (الشكل 1). يتوسط التفاعل الإنزيم *Glycerol phosphate acyltransferase*.

في معظم الفوسفاتيدات يكون الحمض الاسم المرتبط بالكربون C-1 مشبعًا، أما في الموقع C-2 يكون الحمض الاسم غير مشبعًا.



الشكل 1: اصطناع الفوسفاتيدات

في اصطناع الغليسريدات الثلاثية [الشحوم الثلاثية] Triacylglycerol، تتحلله الفوسفاتيدات بواسطة إنزيم خاص *Phosphatase* لتحصل على Diacylglycerol الذي يختصر بـ (DAG). وهذا بدوره يتم عليه تفاعل أسئلة لتحصل على المركب النهائي Triacylglycerol وذلك بواسطة الإنزيم *acyltransferase*. *Diglyceride* Triacylglycerol الإنزيمان مرتبطان بشكل معقد *Triacylglycerol synthetase complex* يغشاء الشبكة البلازمية الداخلية *Endoplasmic reticulum*.

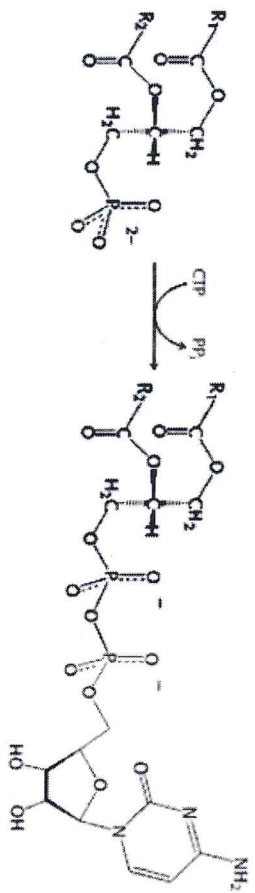


الكبد هو الموقع الأساسي لاصطناع الغليسريدات الثلاثية [الشحوم الثلاثية]، ومنه تنتقل إلى العضلات *Muscles* لتتحول إلى الطاقة أو إلى النسيج الشحمية *Adipocytes* لتخزن فيها.

1-1-3 اصطناع الشحوم الفوسفورية يتطلب وسيط فعال

Synthesis of Phospholipids Requires an Activated Intermediate

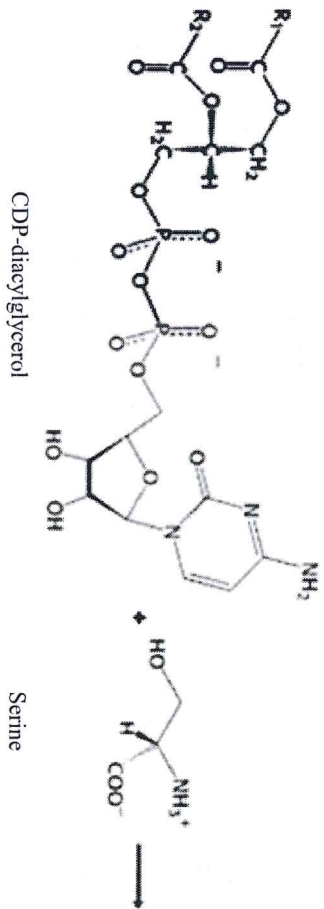
لاصطناع الشحوم الفوسفورية لابد من اتحاد جزيئة الـ Diacylglycerol مع جزيئة كحول *Alcohol*. لذلك لا بد من تفعيل احد المركبين أو حليهما. - يبدأ الاصطناع عبر تفعيل الـ DAG بتفاعل الفوسفاتيدات مع السيتيديين ثلاثي الفوسفات *triphosphate* (CTP).



Phosphatidate

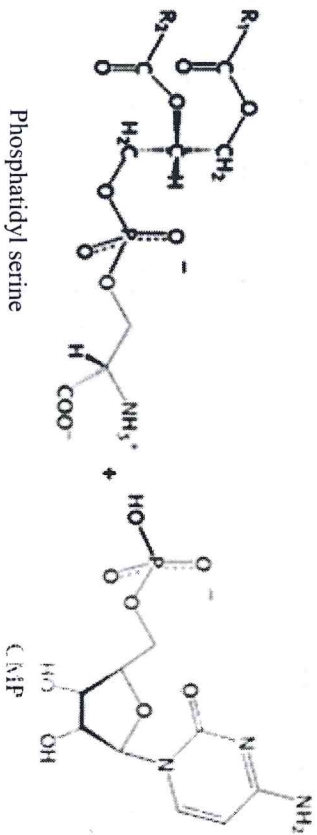
CDP-diacylglycerol

ثم يتفاعل الـ CDP-diacylglycerol مع Cytidine diphosphodiacylglycerol (CDP-diacylglycerol) مع زمرة الهيدروكسيل للكحول ليتشكل رابطة فوسفو دي استر Phosphodiester linkage، فإذا كان الكحول هو السيرين فالمركبات الناتجة تكون فوسفاتيديل سيرين Phosphatidyl serine وسيتدين أحادي الفوسفات Cytidine monophosphate (الشكل 2). ويتشكل بنفس النمط، الفوسفاتيديل إنوزيتول Phosphatidyl inositol.



CDP-diacylglycerol

Serine



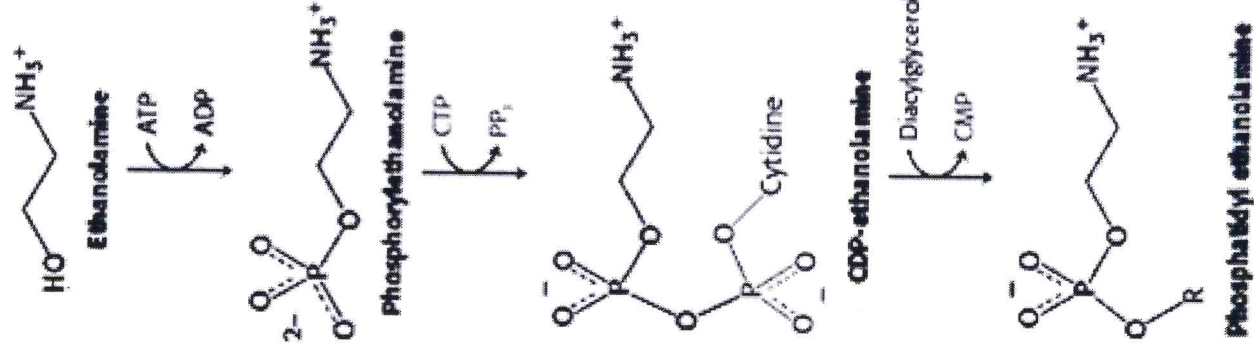
Phosphatidyl serine

CDP-diacylglycerol

الشكل 2: اصطناع الفوسفاتيديل سيرين phosphatidyl serine

إن محتوى الشحوم الفسفورية من الحموض الدسمة متغير جداً، لذلك يمكن للخلية الواحدة أن تحتوي على آلاف الأنواع من الشحوم الفوسفورية، فيما عدا الفوسفاتيديل إينزيتول الذي يكون محتواه ثابت من الحموض الدسمة، يحتل عادة حمض الشمع Stearic acid الموقع C-1 وحمض فستق العبيد Arachidonic acid الموقع C-2.

- الاصطناع عبر تفعيل الكحول [أخذ على سبيل المثال الإيتانول أمين Ethanolamine] يتم بتشكيل المركب CDP-Ethanolamine وفق المراحل الموضحة بالشكل الجانبي.



يمكن أن يُصطنع الفوسفاتيديل كولين أخرى إضافية، حيث يمكن للكبد أن يصطنع الفوسفاتيديل كولين من الفوسفاتيديل إيتانول أمين *Phosphatidyl ethanolamine* على الإنزيم *ethanolamine methyltransferase* الذي يتوسط تفاعل مثالة الفوسفاتيديل إيتانول أمين.

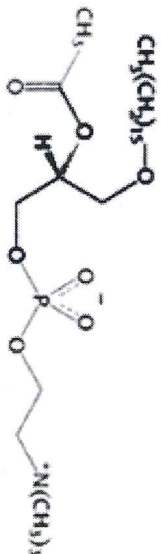
ملاحظة: بالمقارنة بين الاصطناع الحيوي للفوسفوليبيدات والاصطناع الحيوي للغليسيرين نجد أن نيكليوزيد السيتيدين CTP يقوم بنفس دور نيكليوزيد اليوريد UTP من ناحية تفعيل المركبات الوسطية للاصطناع: CDP-alcohol or CDP- Diacylglycerol, UDP-glucose)

2-1-3 اصطناع البلاسمالوجين و الشحوم الفوسفورية الإيثيرية الأخرى

Synthesis of Plasmalogens and Other Ether Phospholipids

تحتوي الشحوم الفوسفورية الإيثيرية في الموقع C-1 زمرة إثير Ether unit عوضاً عن أسيل أسيل على سبيل المثال ' العامل المفعّل للصفائح عوصاً عن أسيل أسيل Acyl unit. نأخذ على سبيل المثال ' العامل المفعّل للصفائح

1-alkyl-2-acetyl ether analog of [PAF] Platelet-activating factor



الذي [phosphatidyl choline

يتوسط العديد من الاستجابات

الانتهائية والنفسية. حيث

Platelet-activating factor

بحرض تجمع صفائح الدم،

تقلص العضلات الملساء وخلايا الجهاز المناعي.

يتم اصطناع الشحوم الفوسفورية الإيثيرية بدءاً من Dihydroxyacetone phosphate بدلاً من Glycerol 3-phosphate وفق المراحل التالية:

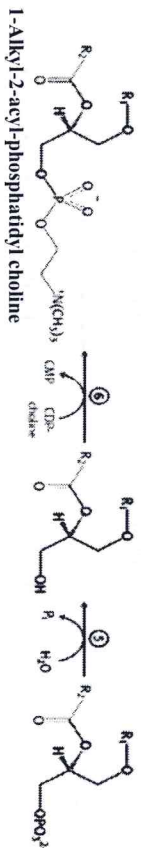
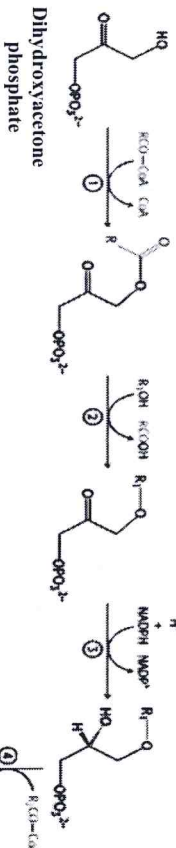
1- أسلة Dihydroxyacetone phosphate بواسطة Acyl CoA.

2- تبديل زمرة كربوكسيل بزمرة هيدروكسيل.

3- إرجاع بواسطة NADPH.

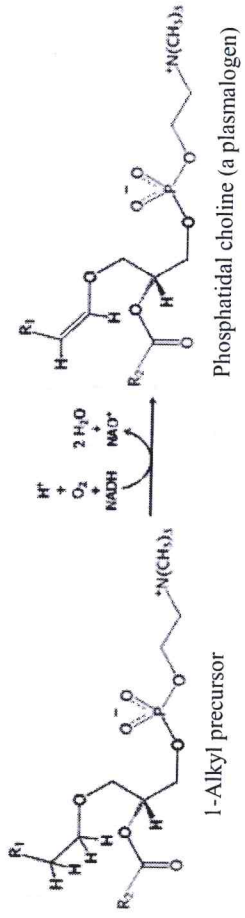
4- أسلة e بواسطة Acyl CoA آخر.

5- حلقة زمرة الفوسفات.



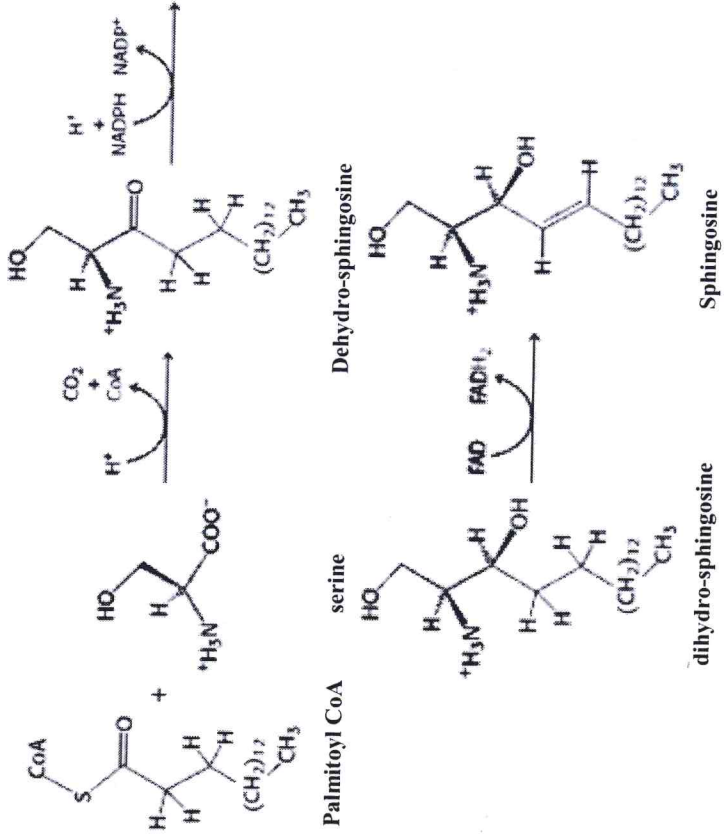
البلاسمالوجين Plasmalogens شحم فوسفوري يحتوي على إثير غير مشبع

في الموقع C-1. يُصنع البلاسمالوجين وفق التفاعل التالي:

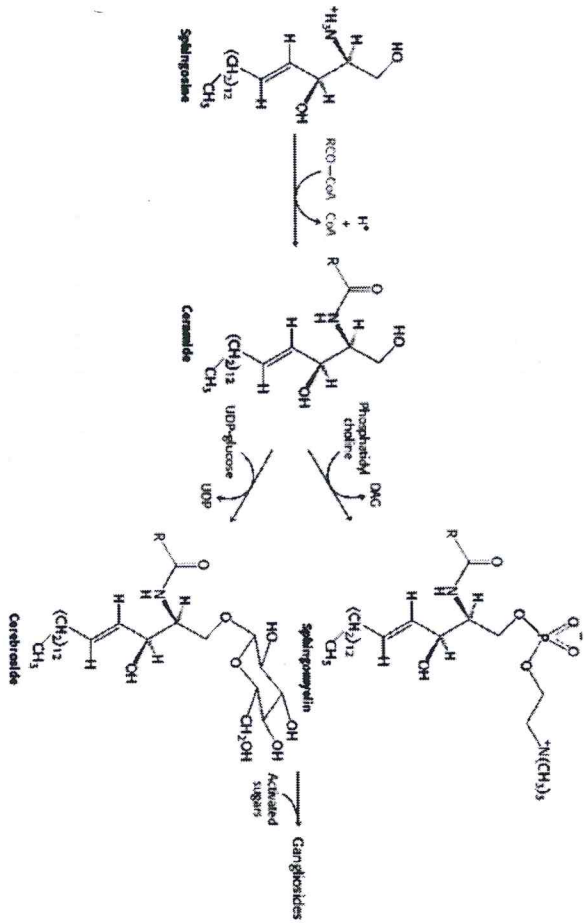


3-1-3 اصطناع السفنغوليبيدات Sphingolipids

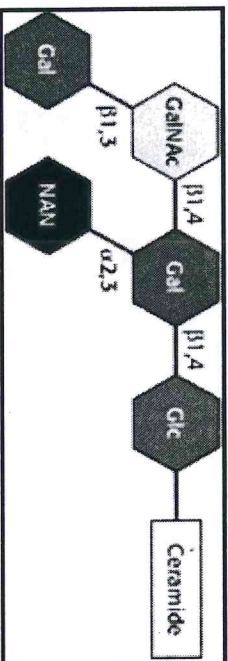
تتشكل السفنغوليبيدات في غشاء الخلية لحقيقات النوى، تركيزها يكون كبيراً في خلايا الجهاز العصبي المركزي Central nervous system. السفنغوليبيدات مشتقة من السفنغوزين عوضاً عن الغليسيرول الذي اصطناعه يتم وفق التفاعل التالي:



في جميع السفنغوليبيدات يحدث تفاعل أسلة لزمرة الأمين في السفنغوزين ومنه نحصل على السيراميد Ceramide (N-acyl sphingosine) الذي يتوسط تشكل السفنغوميلين Sphingomyelin والغانغليوزيدات Gangliosides:



في السفغوميلين، الجزيئة المستبدلة لزمرة الهيدروكسيل للسيراميد هي الفوسفوريل كولين. أما في السيربروزيد الجزيئة المستبدلة هي جزيئة غلوكوز أو غالاكتوز. في الغانغليوزيد المستبدل هو سكر قليل التعدد Oligosaccharide مرتبط بزمرة الهيدروكسيل في السيراميد. مثال G M1 Ganglioside الموضح بالشكل 3.



الشكل 3: اصطناع G M1 Ganglioside

glucose (Glc), galactose (Gal) N-acetylgalactosamine (GalNAc), N-acetylneuramine (NAN)

2-2- اصطناع الكوليسترول Cholesterol Biosynthesis

إن وجود الكوليسترول في غشاء الخلية يغير من مرونة الغشاء كما يُعد المركب الطليعة للهرمونات الستيروئيدية مثل: Progesterone, Estradiol, Cortisol.

يأتي الكولسترول من الغذاء أو يُصطنع في الجسم. يُعد الكبد الموقع الأساسي لاصطناع الكولسترول كما يُصطنع أيضاً بكميات ليست بقليلة في الأمعاء.

عدد ذرات الكربون في الكوليسترول = ٢٧ ذرة وكلها تأتي من مركب الـ Acetyl CoA بآلية اصطناع تحدده ثلاث مراحل أساسية:

- اصطناع المركب isopentenyl pyrophosphate.

- تكاثف condensation الـ isopentenyl pyrophosphate لتشكيل مركب

السكوالين Squalene.

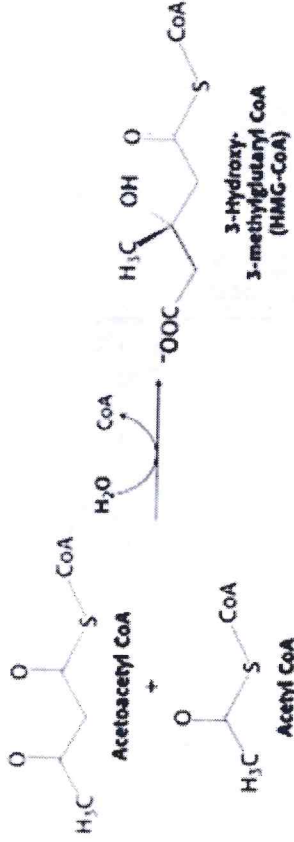
- تحلق Cyclizes السكوالين ليتحول إلى الكولسترول.

1-2-3 اصطناع isopentenyl pyrophosphate

الإيزوبنتنيل بيروفوسفات هو الشكل المُفعّل للإيزوبرن. يتم اصطناعه بدءاً من

الـ Acetyl CoA وفق سلسلة من التفاعلات التي تتم في السيتوبلازما:

- تشكل المركب 3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl CoA (HMG CoA)

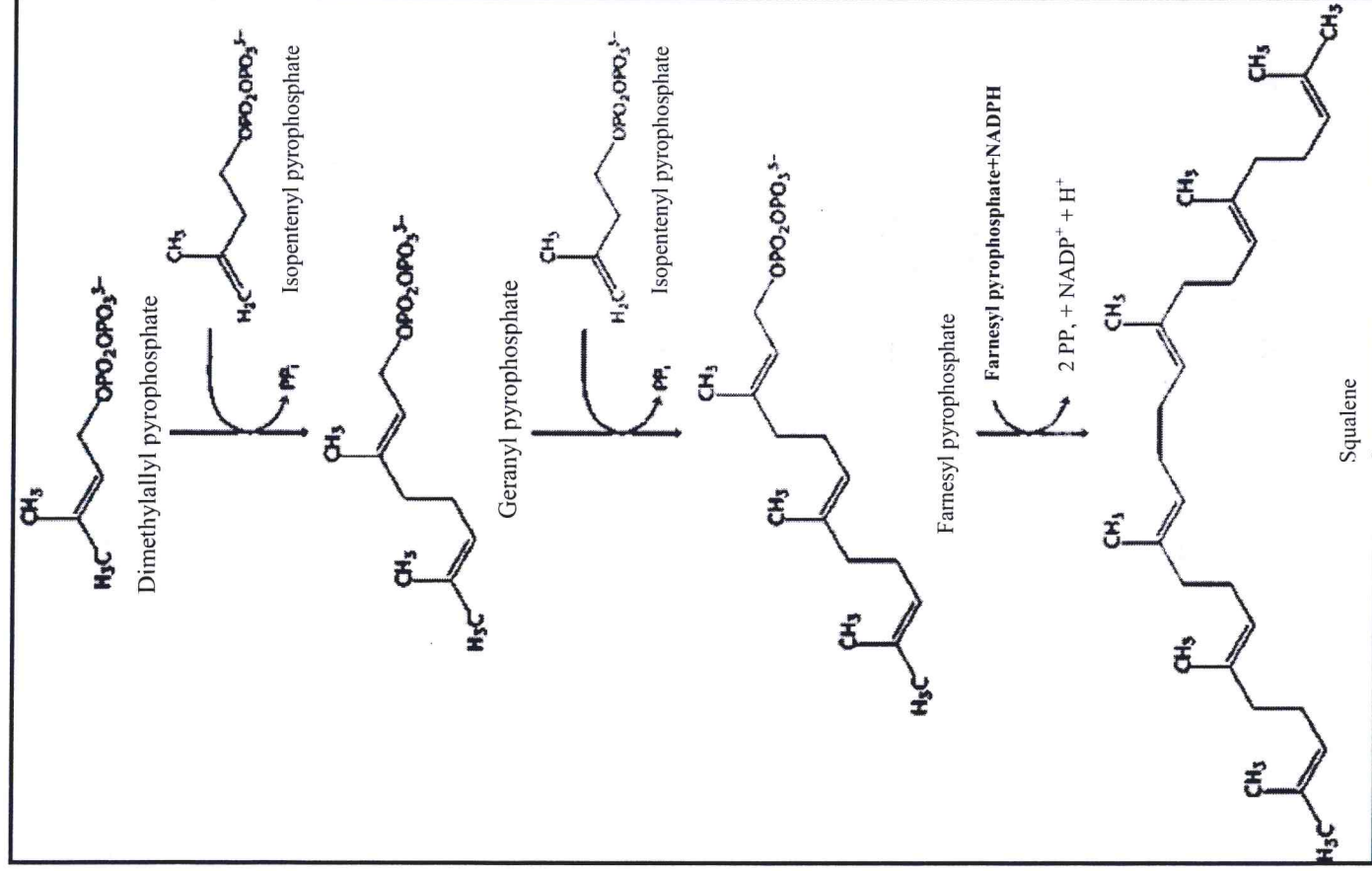


- إرجاع الـ HMG CoA إلى الميفالونات Mevalonate في السيتوبلازما وتُعد

هذه المرحلة، أي اصطناع الميفالونات هي المرحلة المفتاح في اصطناع

الكولسترول. يتوسط هذا التفاعل إنزيم *HMG-CoA reductase*. أما في

الميتوكوندريا فالحديث هو تفكك الـ HMG CoA إلى الأجسام الكيتونية.



الشكل 4: Squalene Synthesis

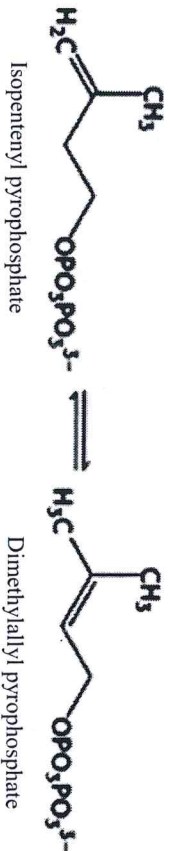
2-2-3 تكثف Isopentenyl pyrophosphate

تكثف 6 جزيئات من الـ Isopentenyl pyrophosphate لتشكيل السكوالين Squalene. إذ إن الـ Squalene يحوي 30 ذرة كربون (C30) والـ Isopentenyl Pyrophosphate (C5) يحوي 5 ذرات (C5) Isopentenyl Pyrophosphate فاصطناع السكوالين يكون عبر سلسلة من التفاعلات:



- في المرحلة الأولى يتحول Isopentenyl pyrophosphate إلى الـ Dimethylallyl Isopentenyl pyrophosphate.
Isomerization بعملية مزاملة

- يتكثف الشكلان السابقان C5 لينتج مركب يحوي 10 ذرات كربون C10 Geranyl pyrophosphate (الشكل 4). يتوسط التفاعل إنزيم *Geranyl transferase*.



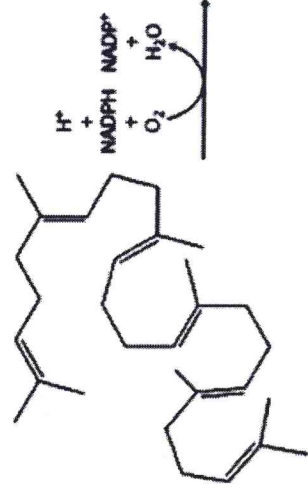
- يرتبط الـ Geranyl pyrophosphate بـ Isopentenyl pyrophosphate ليعطي مركب C15 يدعى Farnesyl pyrophosphate يتوسط التفاعل إنزيم *Geranyl transferase*.

- في المرحلة الأخيرة يُصطنع الـ Squalene عن طريق تكثف لجزيئين *Squalene synthase*. يتوسط هذا التكثف إنزيم

3-2-3 تحلق السكوالين Squalene cyclizes

في المرحلة الأخيرة في اصطناع الكوليسترول يتحلق الـ Squalene ليتحول إلى الكوليسترول ولكن هذا التحلق يتم على مراحل:

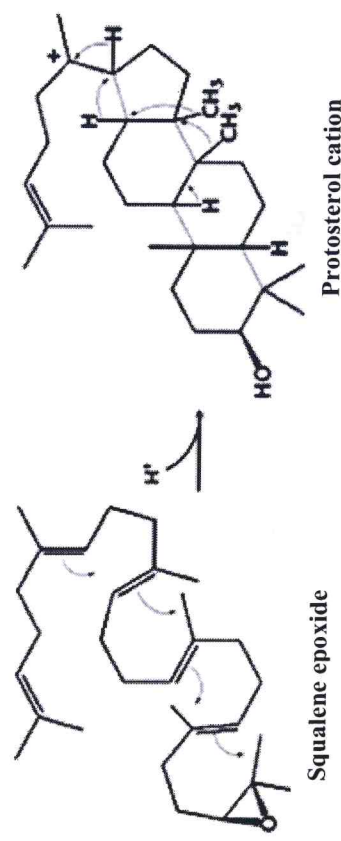
- في البداية يتفعل الـ Squalene بتحوله إلى Squalene epoxide ويدعى أيضا (2,3-oxidosqualene).



Squalene

Squalene epoxide

- ثم يتحول الـ Squalene epoxide إلى Lanosterol بواسطة الإنزيم *Oxidosqualene cyclase*.

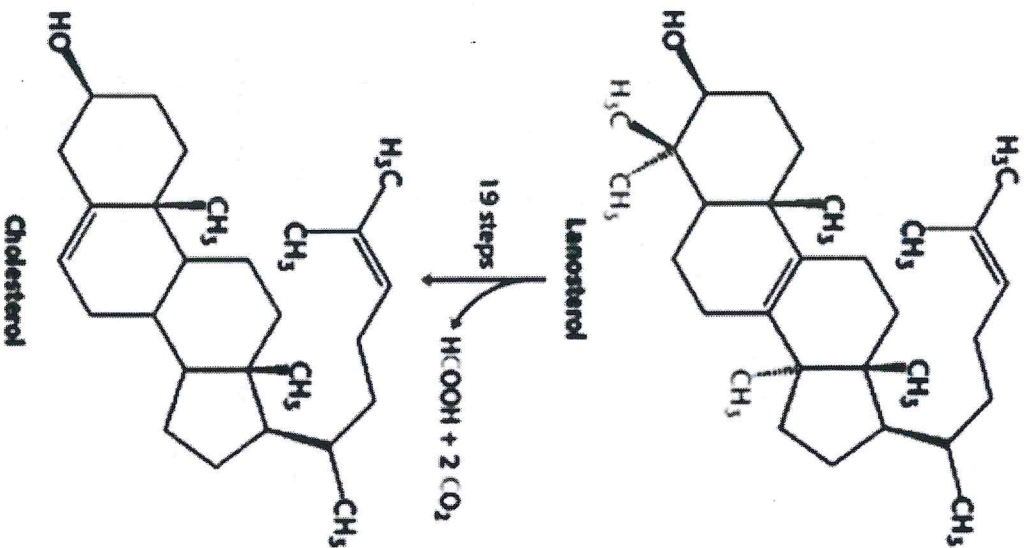


Squalene epoxide

Protosterol cation

Lanosterol

- يتحول الـ Lanosterol إلى الكولسترول عبر سلسلة من التفاعلات المعقدة يتخللها حذف ثلاث زمر Methyl، إرجاع الرابطة المضاعفة بواسطة الـ NADPH وهجرة الرابطة المضاعفة الأخرى إلى موقع آخر.



3-3- تنظيم اصطناع الكوليسترول Cholesterol Biosynthesis Regulation

يُصطنع الكوليسترول في الكبد، كما يصطنع أيضا بكميات ليست بقليلة في الأمعاء. إن سرعة تشكيل الكوليسترول في هذه الأعضاء متعلق بمعدل الكوليسترول في الخلية Cellular level of cholesterol. ارتفاعه يؤدي إلى تثبيط عملية الاصطناع وانخفاضه يرفعها، وذلك للحفاظ على التوازن.

تنظيم عملية الاصطناع هذه تخضع إلى الإنزيم 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase المسؤول عن تشكيل المركب الأساس في عملية

اصطناع الكولسترول وهو الميفالونات. هذا الإنزيم HMG CoA reductase يُسيطر عليه بعدة طرق:

1- السيطرة على الـ *mRNA* المسؤول عن اصطناع HMG CoA reductase، وذلك بواسطة عوامل الانتساح Transcription factor التي هي عبارة عن بروتينات تدعى Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP) لأنها ترتبط بمناطق خاصة على الـ RNA، تدعى هذه المناطق بالعناصر المنظمة للسيتيرول Element Sterol Regulatory Element (SRE). هذه البروتينات (SREBP) هي بروتينات عبارة لغشاء الشبكة البلازمية الداخلية Endoplasmic reticu أو الغشاء النووي Nuclear membrane. عندما تنخفض مستويات الكولسترول في الخلية، تتعرض عملية قطع إنزيمي Proteolytic cleavages لهذه البروتينات، لتحريرها من الأغشية المنغزة فيها، فتذهب إلى النواة وترتبط بالمناطق (SRE) على الـ *mRNA* ومن ثم تفعل اصطناع الـ HMG CoA reductase وبالتالي اصطناع الكولسترول.

2- تثبيط ترجمة الـ mRNA reductase بواسطة مستقبلات الميفالونات الغير ستيروئيدية وكذلك بواسطة الكولسترول الآتي من الغذاء.

3- إن الإنزيم HMG CoA reductase عبارة عن بروتين عابر لغشاء الشبكة البلازمية الداخلية Endoplasmic reticu، الجزء المطل منه على السيتوبلازما هو المسؤول عن الفعل الواسطي Catalysis والجزء الواقع ضمن الغشاء يتحسس الإشارات التي تقود إلى تحطمه أو انقسامه Degradation. الجزء الغشائي هذا يتعرض إلى تغيرات بنيوية استجابة إلى تراكيز مرتفعة للمركبات الستيروولية مثل الكولسترول. هذه التغيرات تجعل الإنزيم Reductase أكثر عرضة للانقسام الإنزيمي Proteolysis.

4- عملية فسفرة الإنزيم Reductase بواسطة البروتين كيناز AMP-activated protein kinase تنقص من فعاليته. لذلك اصطناع الكولسترول يتوقف عندما يكون مستوى الـ ATP منخفض.

1-3-3- البروتينات الشحمية الناقلة للكوسترول والدهون الثلاثية

Lipoproteins Transport Cholesterol and Triacylglycerols

ينتقل الكوليسترول والدهون الثلاثية في سوائل الجسم بشكل جزيئات أو حويصلات ناقلة للدهون تدعى بالبروتينات الشحمية (الليوبروتينات) Lipoprotein. تتألف هذه الجزيئات من قلب مكون من دهون كارهة للماء Hydrophobic lipids، محاط بطبقة من دهون أكثر قطبية polar lipids و more polar lipids وبروتينات تدعى بالمصمبم البروتيني Apoproteins. دور البروتينات في تركيب هذه الجزيئات، هو تأمين الانحلالية للدهون الكارهة للماء في سوائل الجسم المائية. كما تحمل هذه البروتينات الإشارات اللازمة للتوجه إلى الخلية الهدف Cell-targeting signals.

تصنف البروتينات الشحمية تبعاً إلى تزايد الكثافة وفق الجدول (1):

- الدقائق الكيلوسية Chylomicrons.
- بقايا الدقائق الكيلوسية Chylomicron remnants.
- البروتينات الشحمية شديدة منخفضة الكثافة Very Low Density Lipoproteins (VLDL).
- البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة Lipoproteins Intermediate-Density Lipoproteins (IDL).
- البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة Low-Density Lipoprotein (LDL).
- البروتينات الشحمية عالية الكثافة High-Density Lipoprotein (HDL).

يُصطنع ويُفرز المصمبم البروتيني Apoproteins الداخل في تركيب البروتينات الشحمية من الكبد والأمعاء.

الكوليسترول والدهون الثلاثية والدهون الأخرى الآتية من الغذاء، تحمل ضمن الأمعاء بشكل جزيئات كبيرة منخفضة الكثافة تدعى بالدقائق الكيلوسية Chylomicrons يتراوح قطرها 180–500 nm. تملك هذه الجزيئات كثافة منخفضة $d < 0.94 \text{ g cm}^{-3}$ لأن 99% من تركيبها هو دهون ثلاثية، وهذه الدهون تكون محاطة بالمصمبم البروتيني الشحمي B-48 Apolipoprotein الذي يكون فيه المصمبم

البروتيني apo B-48 ذو وزن جزيئي يُقدر بـ (240 kd). يتحرر جزء من الشحوم الثلاثية من الدقائق الكيلوسية بفعل حلمهة الإنزيم *Lipoprotein lipases*، فتصبح غنية بالكوليسترول فتدعى حينها ببقايا الدقائق الكيلوسية *Chylomicron remnants* التي يلتقطها الكبد.

إن الكبد هو الموقع الأساسي لاصطناع الكوليسترول والشحوم الثلاثية، الفائض عن حاجة الكبد من الكوليسترول والشحوم الثلاثية، يُصدر إلى الدم بشكل جزيئات بروتينات شحمية شديدة منخفضة الكثافة *Very Low Density Lipoproteins* ($d < 1.006 \text{ g cm}^{-3}$).

تتخلط الشحوم الثلاثية الموجودة ضمن جزيئات بروتينات شحمية شديدة منخفضة الكثافة *Lipoproteins Very Low Density* كما في الدقائق الكيلوسية بواسطة إنزيم الليپاز *Lipases* وتبقى الجزيئات غنية بالكوليسترول المؤسّتر فتدعى حينئذٍ بجزيئات بروتينات شحمية متوسطة الكثافة *Intermediate-Density Lipoproteins* ($d < 1.019 \text{ g cm}^{-3}$). هذه الجزيئات لها مصيرين: نصفها يؤخذ من قبل الكبد ونصفها الآخر يتحول إلى جزيئات بروتينات شحمية منخفضة الكثافة *low-density lipoprotein* يتحرر كمية أكبر من الشحوم الثلاثية.

يُعدّ الليوبروتين منخفض الكثافة *low-density lipoprotein* (LDL) ($d < 1.063 \text{ g cm}^{-3}$)، الحامل الأساسي للكوليسترول في الدم (الشكل 5). وفيه يكون الحمض الدهن المساهم في بنية جزيئات الكوليسترول المؤسّتر *Esterified Cholesterol* هو حمض الكتان غير المشبع *Linoleate*.

يتجلى دور الـ LDL بنقل الكوليسترول المصنّع في الكبد إلى الأنسجة المحيطة *Peripheral tissues* التي هي بحاجة إليه، حيث تتعرف عليه الخلية بواسطة مستقبلات غشائية خاصة تدعى *endocytosis* (الشكل 6). كما ينظم الـ LDL في الخلايا اصطناع كوليسترول جديد وفق الآلية التي درسناها سابقاً.

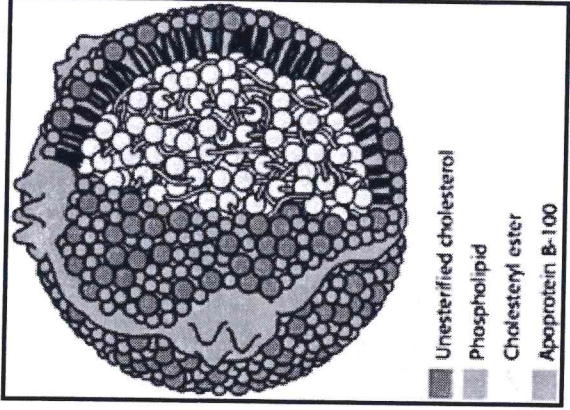
الكولسترول الموجود في الـ LDL يدعى بالكولسترول السيئ
 "bad cholesterol" لأن ارتفاعه بالدم يعطي دلالات سريرية مرضية منها صفائح
 التصلب العصيدي في الشرايين Atherosclerotic plaque.

أما دور الليوبروتين عالي الكثافة (HDL) فهو يلتقط الكولسترول المتحرر من
 الأنسجة المحيطية [الخلايا الميتة Dying cells و الأغشية الخلوية Membranes] في
 البلازما ويؤسثره ثم ينقله إلى الكبد ليستقلب هناك، أو ينقله إلى النسيج التي هي بحاجة
 إلى الكولسترول لاصطناع الهرمونات الستيرويدية. لذلك الكولسترول الموجود في الـ
 HDL يدعى بالكولسترول الجيد "Good cholesterol".

نسبة الـ LDL إلى الـ HDL تستخدم كمعيار لتشخيص تطور الأمراض القلبية
 Heart disease. عند الأشخاص الأصحاء، تكون النسبة LDL/HDL = 3.5.

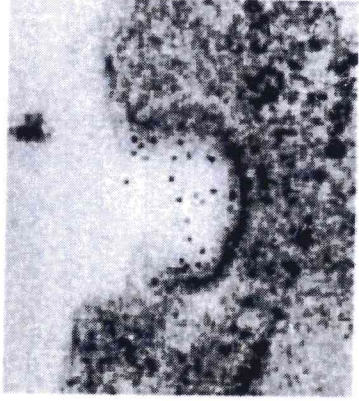
الجدول ١: تصنيف الليوبروتينات تبعاً لكثافتها وتركيبها من البروتينات الشحمية

Lipoproteins	Major core lipids	Apoproteins	Mechanism of lipid delivery
Chylomicron ($d < 0.94 \text{ g cm}^{-3}$)	Dietary triacylglycerols	B-48 (240 kd), C, E (34 kd).	Hydrolysis by lipoprotein lipase
Chylomicron remnant	Dietary cholesterol esters	B-48, E	Receptor-mediated endocytosis by liver
Very low density lipoprotein (VLDL) ($d < 1.006 \text{ g cm}^{-3}$)	Endogenous triacylglycerols	B-100 (513 kd), C, E	Hydrolysis by lipoprotein lipase
Intermediate-density lipoprotein (IDL) ($1.006 < d < 1.019 \text{ g cm}^{-3}$).	Endogenous cholesterol esters	B-100, E	Receptor-mediated endocytosis by liver and conversion into LDL
Low-density lipoprotein (LDL) ($1.019 < d < 1.063 \text{ g cm}^{-3}$)	Endogenous cholesterol esters	B-100	Receptor-mediated endocytosis by liver and other tissues
High-density lipoprotein (HDL) ($1.063 < d < 1.21 \text{ g cm}^{-3}$)	Endogenous cholesterol esters	A	Transfer of cholesterol esters to IDL and LDL

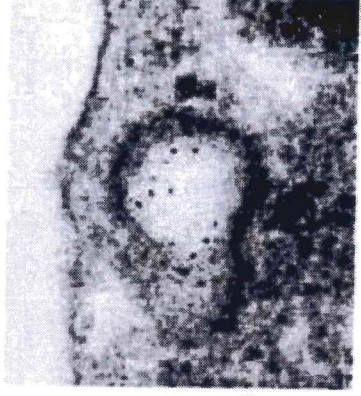


الشكل 5:

بنية الليبوبروتين منخفض الكثافة
low-density lipoprotein
22 nm (220 Å) قطرها يساوي تقريبا



(A)



(B)

الشكل 6: آلية عمل مستقبلات الـ LDL: حيث يظهر الـ LDL بالمجهر الالكتروني

بشكل كرات سوداء تقترب من مناطق غنية ببروتين الكلاثرين clathrin

على سطح الخلية وهناك المستقبلات LDL-receptors

تتوسط عملية البلعمة endocytosis لإدخال الكوليسترول إلى داخل الخلية

بشكل حويصلات وهناك تقوم إنزيمات الجسيمات الحالة

بحلجمة المكون البروتيني للـ LDL إلى الحموض الأمينية والكوليسترول المؤسّر

فيحلّمه الليباز. أما مستقبلات الـ LDL فتعود لتتوضع في غشاء الخلية.

3-2- تنظيم مستويات الكوليسترول سريريا

The Clinical Management of Cholesterol Levels

تتمكن آلية تخفيض المستويات العالية من الكوليسترول في الدم، في تحفيز الجين أو المورثة المسؤولة عن اصطناع أعداد اكبر من مستقبلات الـ LDL. إنتاج هذه المستقبلات ينظمه حاجة الخلية ذاتها إلى الكوليسترول، فارتفاع نسبة الكوليسترول في الخلية يثبط الجين المسؤول عن اصطناع مستقبلات الـ LDL عبر عوامل الانتساخ SREBP وفق آلية مشابهة للتي شاهدها في الجين المسؤول عن اصطناع HMG CoA reductase.

إذا الإستراتيجية المتبعة في تخفيض مستويات الكوليسترول هي حرم الخلية من مصادر الكوليسترول وهذا بدوره يعرض على إنتاج أعداداً اكبر من مستقبلات الـ LDL على سطح الخلية، والتي تقوم بإدخال الكوليسترول الموجود في البلازما إلى الخلية لتعويض النقص.

حرم الخلية من مصادر الكوليسترول يمكن أن يتحقق بشكلين:

- تثبيط إعادة الامتصاص في الأمعاء intestinal reabsorption للأملاح الصفراوية - Bile salts التي هي من مشتقات الكوليسترول وستعرف عليها بعد قليل. هذا التثبيط يتحقق بعلاج فموي لبوليمير مشحون إيجاباً مثل الـ Cholestyramine الذي يرتبط بالأملاح الصفراوية المشحونة سلباً فيمنع من امتصاصها من قبل الأمعاء.
- إيقاف عملية اصطناع جزيئات جديدة من الكوليسترول. هذا التثبيط يتحقق بمركبات تدعى بالستاتينات Statins مثل Lovastatin الذي هو مثبط للإنزيم HMG CoA reductase.

عادة تستخدم كلا الطريقتين لمعالجة ارتفاع مستويات الكوليسترول في الدم. يستخدم الـ Lovastatin بكثرة عند مرضى تصلب العصيدى.

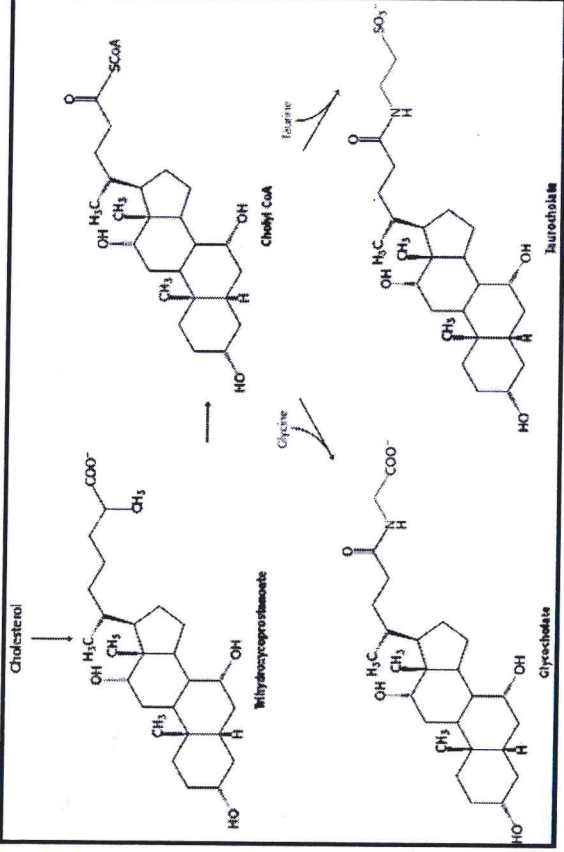
4-3 مشتقات الكولسترول Cholesterol Derivatives

يُعد الكولسترول المركب الطبيعي للعديد من المكونات الستيرويدية مثل الأملاح الصفراوية Bile salts، الهرمونات الستيرويدية Steroid hormones والفيتامين Vitamin D.

الأملاح الصفراوية عبارة عن منظفات فعالة Detergents لأنها تحتوي جزء محب للماء مشحون سلباً وجزء كاره للماء. يتم اصطناع الأملاح الصفراوية في الكبد وتُخزن في المرارة Gall bladder ثم تُصدر إلى الأمعاء الدقيقة.

تنتج الأملاح الصفراوية من تفكك الكولسترول، حيث يتحول الكولسترول أولاً إلى Trihydroxycoprostanate، ثم إلى Cholyl CoA الذي يُعد المركب الوسيط الفعال في عملية اصطناع أغلب الأملاح الصفراوية (الشكل 7).

تُعد الأملاح الصفراوية المكون الأساسي للصفراء Bile، وهي تقوم بتنشيط هضم الشحوم الآتية من الغذاء في الأمعاء، وذلك بزيادة المساحة المعرضة من الشحوم لعمل الإنزيم الليپاز Lipase البكرياسي. كما تهيئ الأملاح الصفراوية الشحوم ليسهل امتصاصها في الأمعاء.



الشكل 4: اصطناع الأملاح الصفراوية انطلاقاً من الكولسترول