

كلية العلوم / قسم الكيمياء العمليات الأيضية للدهون بناء الدهون

محاضرات الكيمياء الحياتية

المحاضرة العاشرة

أستاذ المادة : د. شيرين فاروق شاكر

بناء الدهون Lipid anabolism

المقدمة

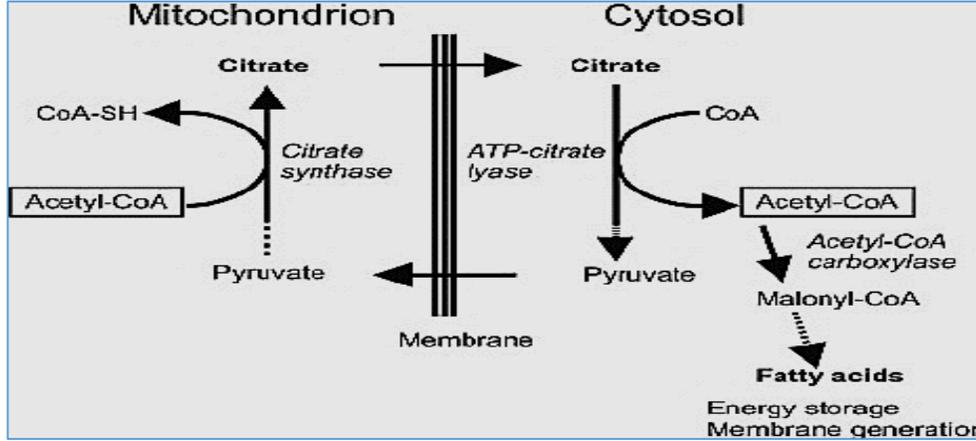
يتم بناء الاحماض الدهنية في الكبد وكذلك في النسيج الدهني وتحدث هذه العملية عندما توجد زيادة في الكربوهيدرات والاحماض الأمينية والتي لا يحتاج الجسم لها لغرض انتاج الطاقة بشكل جزيئات ATP ولهذا فان هذه المركبات تنهدم الى استيل مساعد الانزيم A (Acetyl - COA) وتستخدم جزيئات الاخير في عملية بناء الاحماض الدهنية .

يتم بناء الاحماض الدهنية من الاستيل مساعد الانزيم A بعدة عمليات معقدة محفزه أنزيما وان عملية بناء الاحماض الدهنية ليست المسار العكسي للتهديم حيث تشترك في عملية البناء مجموعه من الانزيمات والعوامل المساعدة وتكون مختلفة عن التي في عملية الهدم وتتم في سايتوبلازم الخلية و جدول (١-٢) يوضح الفرق بين بناء وتهديم الحوامض الدهنية .

بناء الأحماض الدهنية	تقويض الأحماض الدهنية
1- تتم العملية في السايتوبلازم (السايتوسول)	1- تتم العملية في المايكوكوندريا (الحشوة).
2- المركبات الوسطية لعملية البناء مرتبطة مع مجاميع الثايول للبروتين الحامل للأسيل ACP.	2- المركبات الوسطية لعملية التقويض مرتبطة مع CoA.
3- تكون إنزيمات البناء على شكل مجمع إنزيمي معقد.	3- تكون إنزيمات التقويض متفرقة ومختلفة.
4- تستخدم في عملية البناء المرافق الإنزيمي NADPH.	4- تستخدم في عملية التقويض المرافقات الإنزيمية FAD و NAD ⁺ .
5- المادة الناتجة من عملية البناء هو الحامض الدهني البالمتيك والذي منه يمكن استطالته أو جعله حاوياً على أواصر غير مشبعة.	5- المادة الناتجة من عملية التقويض أسيتايل CoA والذي منه يمكن تقويضه ليتحول الى CO ₂ وماء في مساري كربس والفسفرة التأكسدية.
6- عملية البناء تتم بإضافة ذرتي الكربون المشتقة من مركب أسيتايل CoA والمتحول إلى المالونيل ACP.	6- عملية التقويض تنتج مركبات على شكل أسيتايل CoA.

جدول (١-٢) الفروقات بين بناء وتقويض الاحماض الدهنية

ان مصدر ذرات الكربون للأحماض الدهنية هي جزيئه الاستيل مساعد الانزيم A الذي تكون اعتياديا في الماييتوكوندريا اثناء عملية تهديم الكاربوهيدرات والاحماض الأمينية وبسبب عدم مقدرة الاستيل مساعد الانزيم A لاختراق الماييتوكوندريا والعبور الى الساييتوبلازم لذلك فانه يتفاعل مع الاوكزالواسيتيت لتكوين الستريت الذي يعبر الى الساييتوبلازم وبعد ذلك ينشط لينتج عنه اسيتيل مساعد الانزيم A بواسطة انزيم Citrate lyase والاوكرالواسيتيت . يمثل الشكل (١-٢) كيفية انتقال الاسيتيل مساعد الانزيم من الماييتوكوندريا الى الساييتوبلازم



الشكل (١-٢) انتقال mitochondrial acetyl - CoA الى الساييتوبلازم

البناء الحياتي للأحماض الدهنية Biosynthesis of fatty acids

١- تعريف العملية:

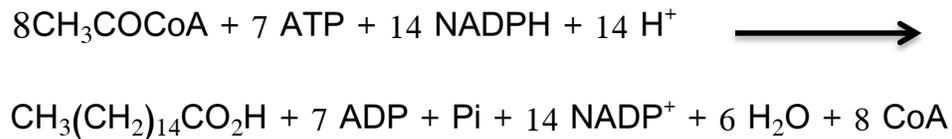
هي عملية بناء الأحماض الدهنية من الأسيتايل CoA ويطلق عليها البناء الحياتي الحقيقي Denovo biosynthesis أي بناء الأحماض الدهنية من مركبات أولية غير دهنية.

٢- موقع العملية في الجسم: تحدث العملية في الكبد والكلية والدماغ والرئة والأنسجة الدهنية.

٣- موقع العملية في الخلية: الساييتوبلازم.

٤- المعادلة الكلية:

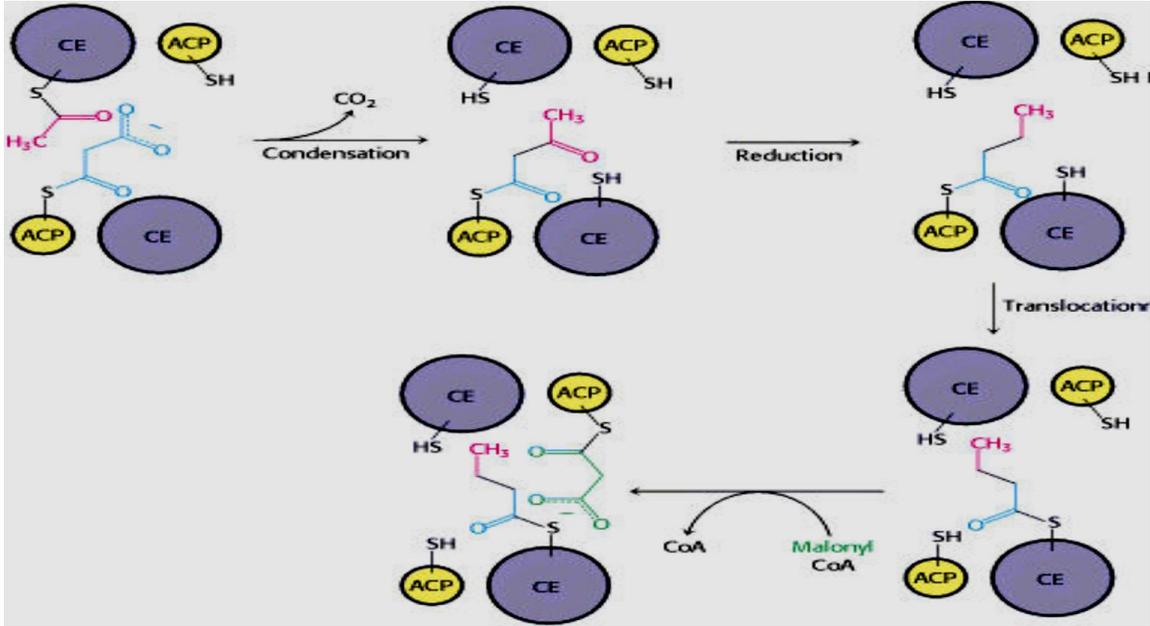
عند بناء حامض البالميتيك (C16:0) تكون المعادلة الكلية:



٥- الغاية من العملية:

بناء الأحماض الدهنية المختلفة التراكيب بعد بناء الحامض الدهني البالميتيك.

٦- مخطط العملية البنائية بشكل عام (الشكل ٢-٢):

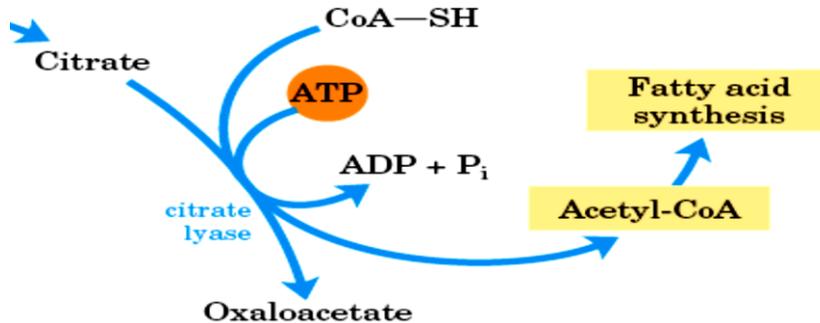


شكل (٢-٢) خطوات بناء الاحماض الدهنية

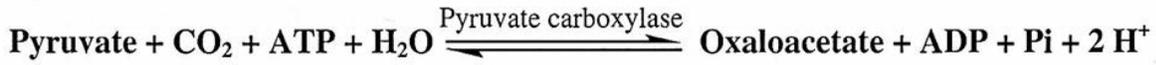
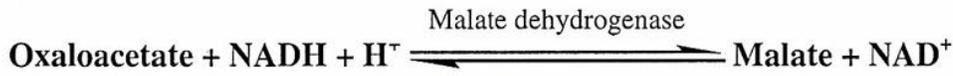
٧- الخطوات التفصيلية لبناء الأحماض الدهنية :

عملية بناء الأحماض الدهنية تحتاج إلى وحدات من الأسيتايل CoA التي يمكن أن تأتي من عدة مصادر في الجسم ومن أهمها:

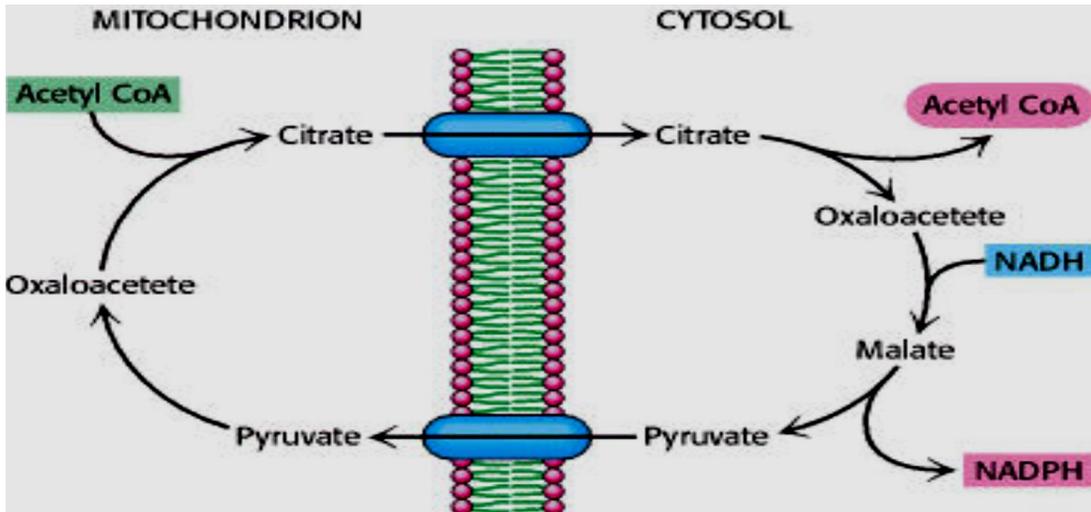
أ - تحلل الستريت القادم من الماييتوكوندريا بفعل إنزيم ستريت لايبز Citrate lyase اذ أن جدار الماييتوكوندريا لا يسمح بخروج الأسيتايل CoA من الماييتوكوندريا إلى الساييتوبلازم كما في المعادلة الاتية :



يرجى العلم بأن الأوكزالوأسيتيت الناتج من المعادلة أعلاه يمكن أن يستخدم لتكوين القوى المختزلة على شكل NADPH والبايروفيت بوساطة إنزيم ماليك Malic enzyme (الذي يحتاج المرافق الإنزيمي $NADP^+$) ثم بعد ذلك يدخل البايروفيت مرة أخرى إلى المايوتوكونديريا لتكوين الأسيثيل CoA أو الأوكزالوأسيتيت. إذ إن خروج الستريت إلى الساييتوبلازم وتكوين الأسيثيل CoA والأوكزالوأسيتيت وتحول الأخير إلى البايروفيت ورجوعه إلى المايوتوكونديريا مرة أخرى تدعى دورة الستريت - ماليك - بايروفيت (الشكل ٢-٣) والغاية منها إنتاج جزيئة NADPH في الساييتوبلازم لكل جزيئة أسيثيل CoA تتكون من الستريت وتستخدم هذه القوى المختزلة بوصفها أحد المصادر لبناء الدهون كما في المعادلات الآتية:



مجموع التفاعلات السابقة:



شكل (٢-٣) دورة الستريت - ماليك - بايروفيت

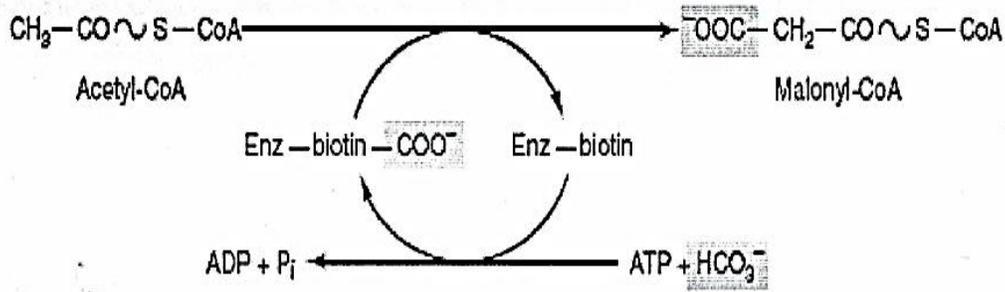
ب- أكسدة الأحماض الدهنية القادمة عن طريق الغذاء في الماييتوكونديريا.

ج- عملية تقويض الكربوهيدرات خلال مسارات عدة لتكوين البايروفيت التي تتحول إلى الأسيثيل CoA.

د- بعض الأحماض الامينية يمكن تحويلها إلى الأسيثيل CoA بطرائق عدة (نتعرف على ذلك في فصل ايض الاحماض الامينية)

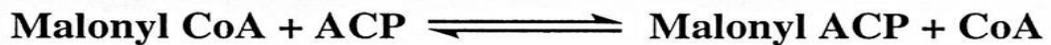
بعد أن تم التعرف عن مصادر الأسيثيل CoA يمكن إدراج تفاعلات بناء الأحماض الدهنية (الشكل ٢-٤) كما يأتي:

١- يتحول الأسيثيل CoA إلى مالونيل CoA عن طريق إضافة مجموعة CO₂ بفعل إنزيم أسيثيل CoA كاربوكسيليز (Acetyl CoA Carboxylase وهو من الإنزيمات المنظمة) وبوجود البايوتين وجزيئة واحدة من ATP التي تحلل إلى (ADP + Pi) إذ يعد هذا التفاعل أول خطوة لبناء الأحماض الدهنية كما في المعادلات الآتية:

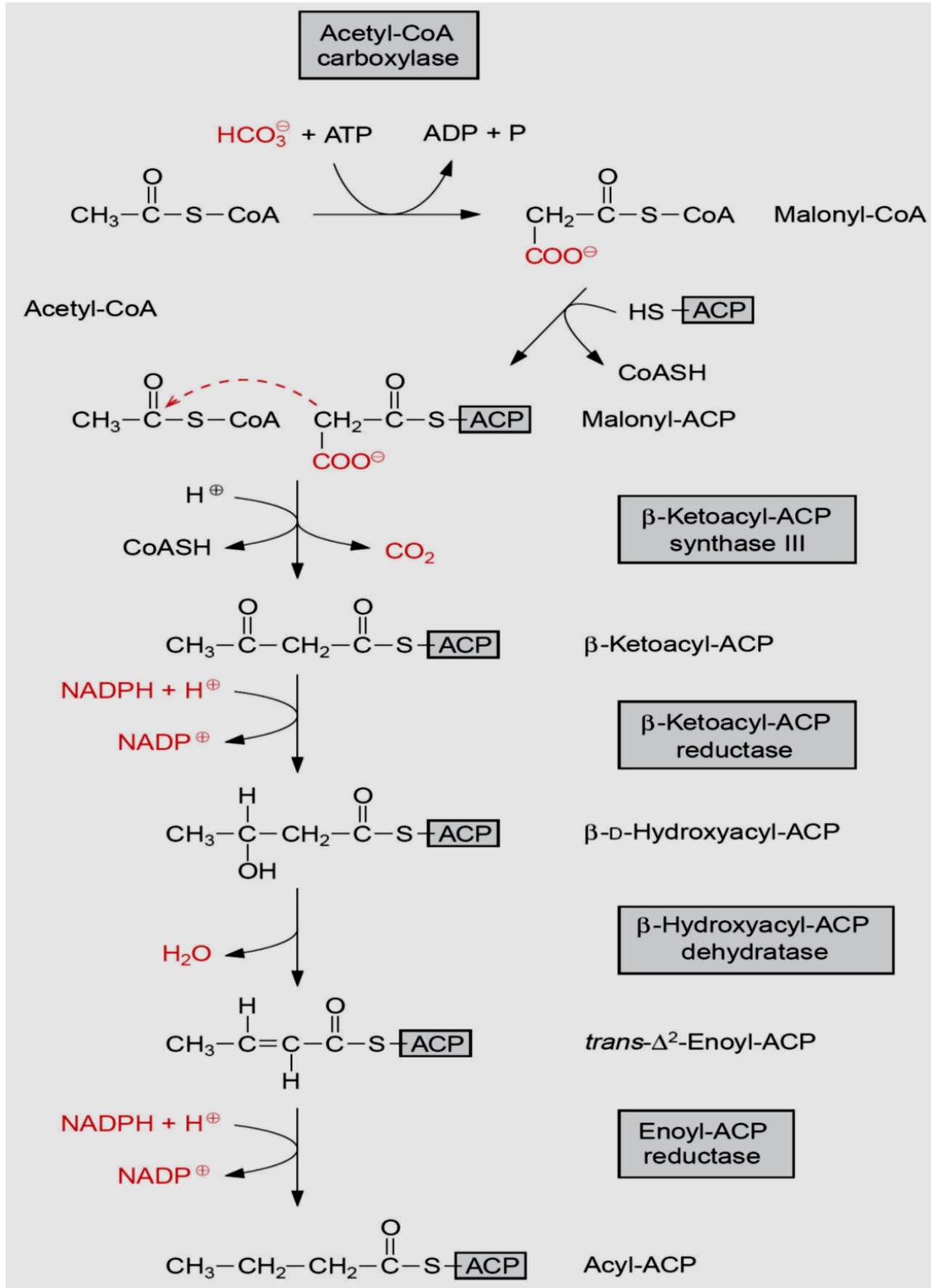


2- تبدأ عمليات إضافة الأسيثيل CoA على المالونيل CoA بوجود NADPH وبفعل المجمع الإنزيمي المعقد والمسمى Fatty acid synthetase الذي يعد من الببتيدات المتعددة الذي يحتوي على سبعة إنزيمات مختلفة، وقبل أن تجري عملية إضافة أسيثيل CoA على المالونيل CoA يجب أن ترتبط كل منهما في البدء مع البروتين الحامل للأسيل (ACP) Acyl carrier protein

والذي يتكون من مجموعة رابطة (ترقيعية) Prosthetic للمجمع الإنزيمي المعقد وحاوياً على مجموعة الثايول (- SH) وتكون عملية ارتباط ACP مع المالونيل CoA والأسيثيل CoA كما في المعادلات الآتية:



يلاحظ ان انزيم اسيثيل S- سنثيز Acetyl S-synthase يحفز عملية التكوين الحياتي للحامض الدهني بواسطة تكاثره مع المالونيل . كما في الشكل (٢-٤)



الشكل (٢-٤) تفاعلات بناء الحامض الدهني

٣- تتكاثف جزيئتا المالونيل والأسيتايل الحاويتان على البروتين الحامل للأسيل (ACP) بفعل إنزيم التكتيف بيتا كيتو أسيل ACP synthase III سنيز β -ketoacyl ACP مكونا بيتا كيتو أسيل ACP (β -ketoacyl ACP) الذي يسمى أيضا الأسيتو أسيتايل (Acetoacetyl ACP) ACP

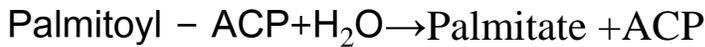
٤- يختزل بيتا كيتو أسيل ACP بفعل إنزيم بيتا كيتو أسيل ACP ردكتيز β -ketoacyl_ACP reductase بوجود NADPH ليتكون بيتا هيدروكسي بيوتاريل ACP (β -Hydroxybutyryl ACP)

٥- يعاني بيتا هيدروكسي بيوتاريت ACP من إزالة جزيئة ماء Dehydration بفعل إنزيم بيتا

هيدروكسي أسيل ACP ديهيدرتيز β -Hydroxybutyryl ACP dehydratase ومكونا ترانس اينول (ACP) (الذي يسمى ايضا كروتونيل (Crotonyl ACP) ACP)

٦- يختزل ترانس اينول ACP ألى بيوتاريل ACP بواسطة إنزيم اينول ACP ردكتيز

Enoyl-ACP-reductase وبوجود NADPH، ويتكوين البيوتريل يكون قد أنهى إضافة وحدة واحدة من الأسيتايل CoA (أي اضافة ذرتي كاربون) والذي استكمل الدورة الأولى لعملية البناء وتكون خلال هذه العملية أربع ذرات كاربون. ولبناء الحامض الدهني البالمتيك الذي يتكون من ١٦ ذرة كاربون فإن العملية تحتاج إلى ست دورات أخرى وفي كل دورة تدخل جزيئة واحدة من المالونيل ACP (والتي تحتاج إلى ATP) الى أن يتكون في النهاية البالماتويل Palmitoyl ACP الذي ينفصل عن ACP بفعل إنزيم ثايواستريز Thioesterase (وهو أحد إنزيمات الهايدروليز) لينتج حامض البالمتيك كما في المعادلة الآتية:

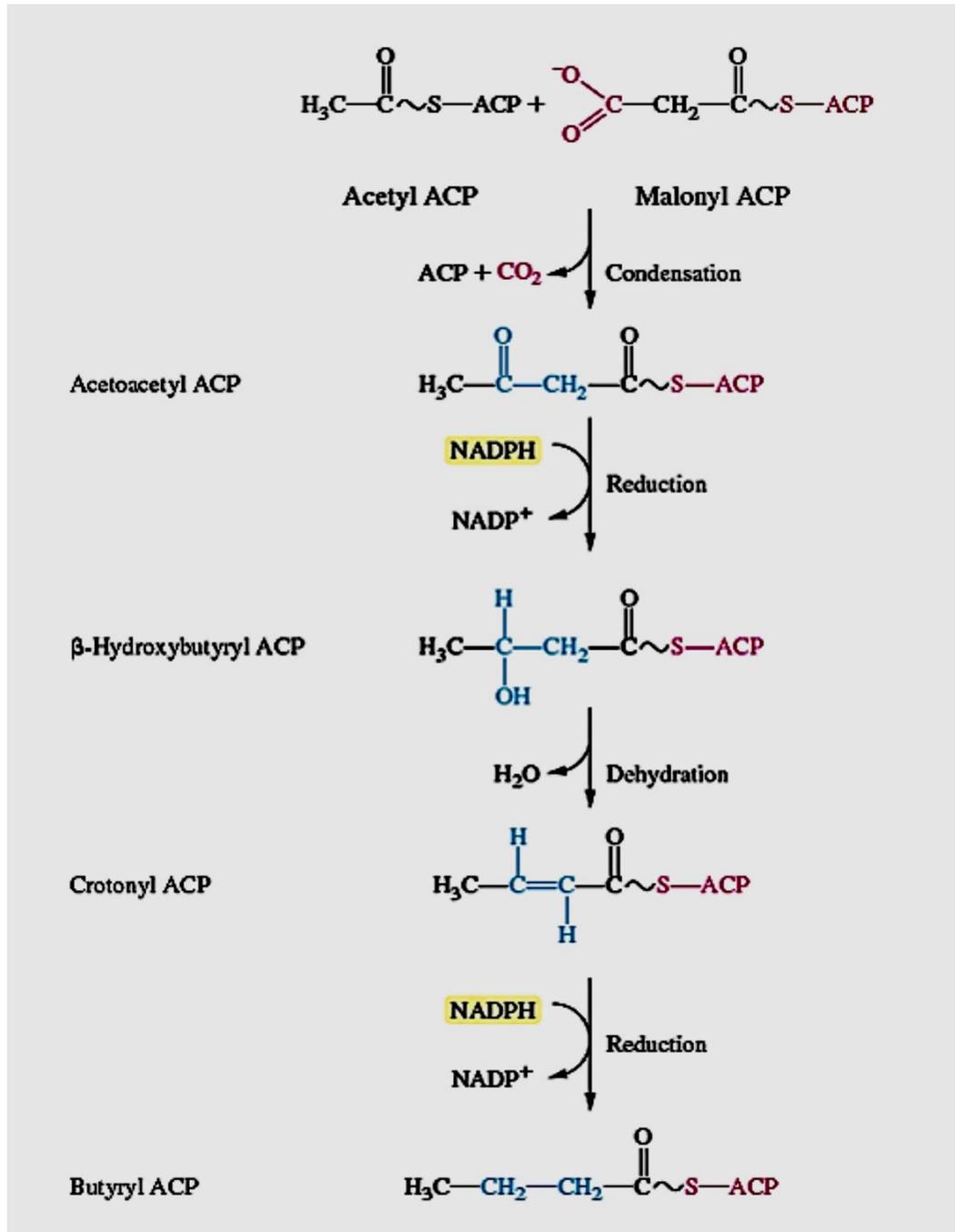


ملاحظات عن عملية بناء الاحماض الدهنية

أ- إن مسار أكسدة بيتا لتقويض الأحماض الدهنية في المايكوكونديريا يمكن أن ينعكس ليكون جزيئات للحامض الدهني. غير ان نسبة الأحماض الدهنية المتكونة عبر هذا المسار تكون ضئيلة لان السايكوبلازم هو المركز الرئيس في الخلية لتكوين الأحماض الدهنية.

ب- يعد حامض البالمتيك الناتج الرئيس المتكون في السايكوبلازم ومن اجل استطالة Elongation الحامض الدهني هذا، تستخدم وحدات من الأسيتايل CoA بدلاً المالونيل CoA وبالتالي إضافة ذرتي كاربون لكل استطالة والتي قد تصل مقدار الاستطالة 18-24 ذرة كاربون في المايكوكونديريا. أما في الرايبوزومات والشبكة الاندوبلازمية فان عملية استطالة الأحماض الدهنية غير المشبعة تحتاج إلى المالونيل CoA بدلاً من الأسيتايل CoA ، وبالتالي يمكن معرفة كيفية استطالة الحامض الدهني كالاتي والتي تحدث بفعل

انزيم (الاستطالة) ايلونكيز Fatty acid elongase (الشكل ٥-٢)



الشكل (٥-٢) استطالة الحامض الدهني في المايكروزوم

الاحماض الدهنية الاساسية Essential fatty acids

ان الانسان وياقي اللبائن لا تتمكن من بناء بعض الاحماض الدهنية غير المشبعة داخل اجسامها مثل حامض اللينولك واللينولينك وعليه يجب توفرها عن طريقه الغذاء اليومي وتسمى هذه الاحماض الدهنية الاساسية :

١- بناء الكليسيريدات الثلاثية Triglyceride synthesis

إن الكليسيريدات الثلاثية كما هو معلوم مكون من الكليسيرول وأحماض دهنية ولذلك فعملية بنائه تحتاج إلى هاتين المادتين، فالكليسيرول يشتق من تفاعلين وهما:

١- مسار الكلايكولسيس عند تكون مادة ثنائي هيدروكسي أسيتون التي يمكن أن تتحول إلى كليسيرول

١- فوسفات بفعل إنزيم كليسيرول فوسفات ديهيدروجينيز Glycerol phosphate dehydrogenase

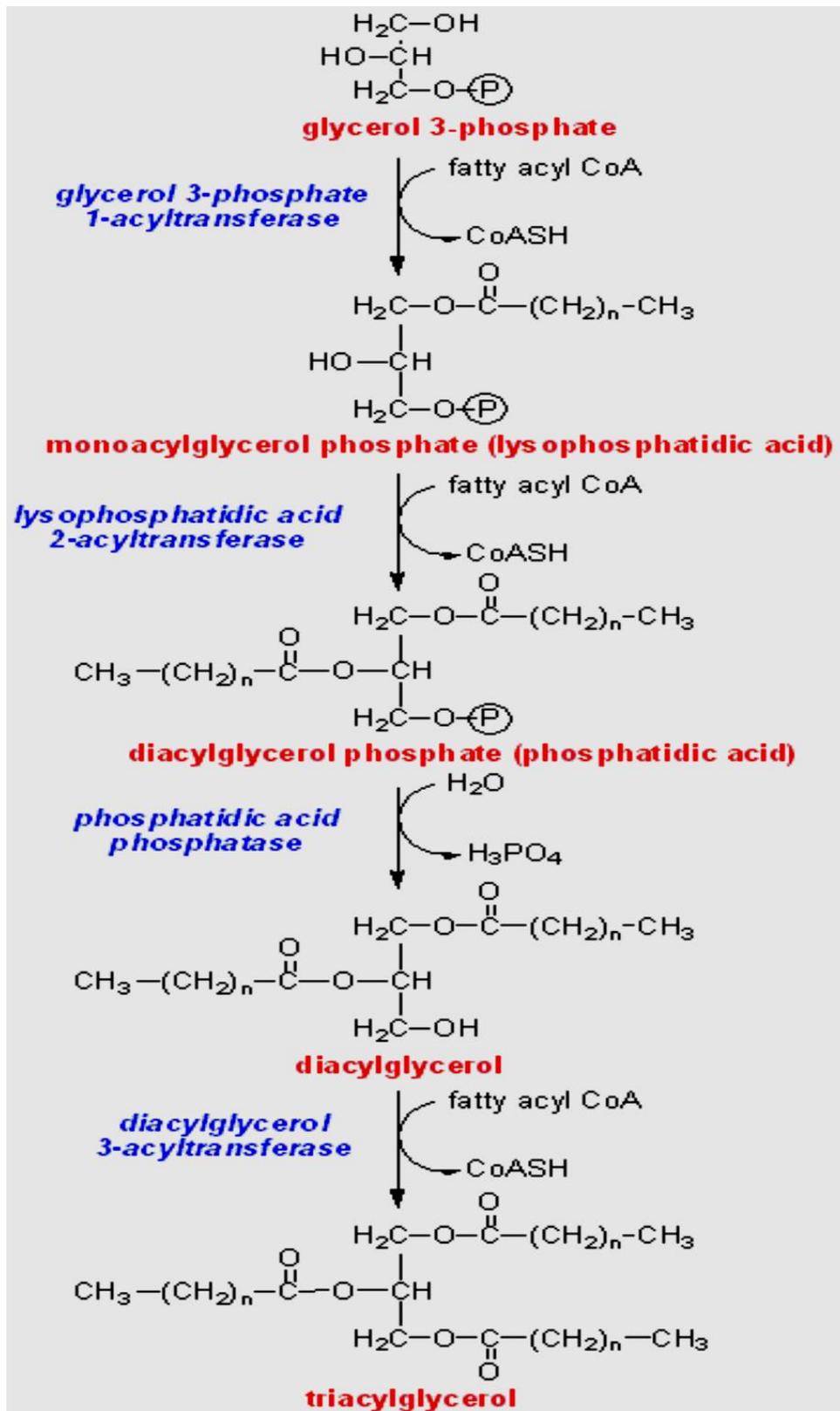
وبوجود المرافق الإنزيمي NADH

٢- فسفرة الكليسيرول بفعل إنزيم كليسيرول كاينيز Glycerol kinase وبوجود ATP

إن المصدر الرئيس للكليسيرول فوسفات هو من المسار الأول لذلك خلال الصوم لا تتم هذه العملية، فضلاً عن ذلك فإن الأنسجة الدهنية لا تحتوي على إنزيم كليسيرول كاينيز.

أما الحامض الدهني فيتم تنشيطه قبل دخوله في بناء الكليسيريدات الثلاثية بتحويله إلى أسيل CoA بفعل إنزيم سننتيز Synthetase (أو يسمى أيضاً ثايوكاينيز Thiokinase) وبوجود ATP و CoA

ويوضح الشكل (٢-٦) كيفية بناء الكليسيريدات الثلاثية باستخدام الكليسيرول 3 - فوسفيت ، عندما تكون جزيئه الاسيل مرافق الانزيم A (fatty acyl-COA) وانفصالها من المجمع الأنزيمي المعقد Fatty acid synthetase يمكن ان يتكون كل من الكليسيريد الاحادي والثنائي والثلاثي .



الشكل (٢-٦) مخطط يبين بناء الكسيريدات الثلاثية

٢- بناء الدهون المفسفرة Phospholipid biosynthesis

تتم عملية بناء الكليسيريدات المفسفرة (الدهون المفسفرة) في غشاء الشبكة الاندوبلازمية التي تحتوي على الانزيمات الضرورية للعملية في جميع خلايا انسجة الجسم عدا انسجة الدم والجلد ، اذا تبنى الدهون المفسفرة في الكليسيريدات الثنائية من مركب وسطي يدعى سايتدين ثلاثي الفوسفيت *cttidine triphosphate* (CTP) . الفوسفاتيديل ايتانول امين والفوسفاتيل سيرين والفوسفاتيديل كولين هي امثلة للدهون المفسفرة .

ولناخذ مثلا بناء الفوسفاتيديل ايتانول امين والذي يبدو التفاعل فيه بعملية فسفره للايتانول امين بوجود ATP وانزيم الكاينيز ويكون الناتج فوسفو ايتانول امين الذي يتفاعل مع السايتدين ثلاثي الفوسفيت (CTP) لإعطاء مركب السايتدين ثنائي فوسفيت الايتانول امين . يتشابه CTP مع ATP في كونه يملك طاقة عالية في الطرف المحتوي على مجاميع الفوسفيت الثلاثية حيث يعاني عن عملية تحلل مع اطلاق طاقة حرة . يوضح الشكل (٧-٢) كيفية بناء أنواع من الدهون المفسفرة (الفوسفاتيديل ايتانول امين وفوسفاتيديل سيرين وفوسفاتيديل ايتانول امين وكليبرول وكاردولايين) .

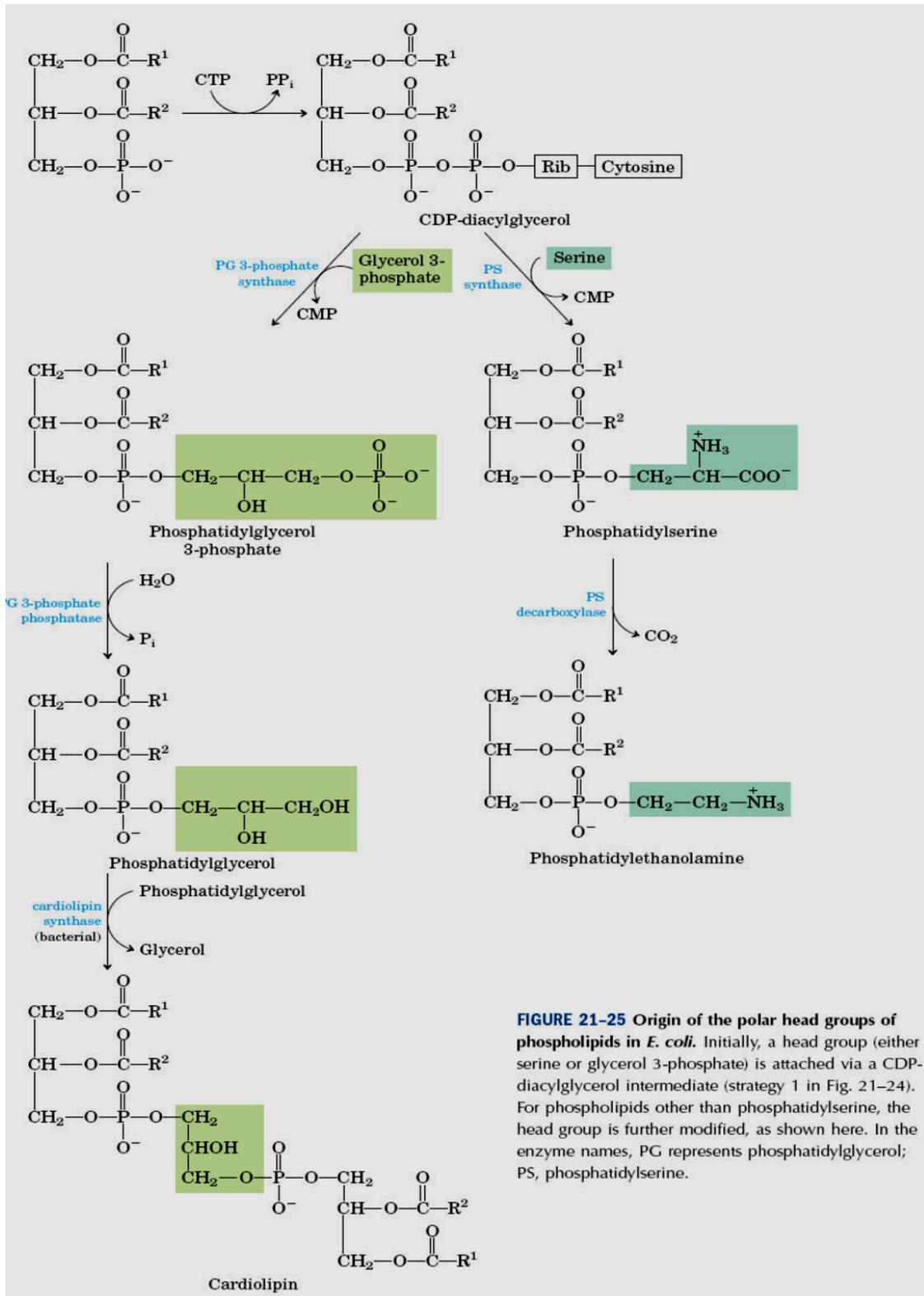


FIGURE 21-25 Origin of the polar head groups of phospholipids in *E. coli*. Initially, a head group (either serine or glycerol 3-phosphate) is attached via a CDP-diacylglycerol intermediate (strategy 1 in Fig. 21-24). For phospholipids other than phosphatidylserine, the head group is further modified, as shown here. In the enzyme names, PG represents phosphatidylglycerol; PS, phosphatidylserine.

الشكل (٧-٢) بناء الفوسفاتيديل ايثانول امين وفوسفاتيديل سيرين وفوسفاتيديل ايثانول امين وكليبرول وكاردولايبين

البناء الحياتي لاجسام كيتون (كيتوجنزيس)

Biosynthesis of ketone bodies (Ketogenesis)

١- تعريف العملية

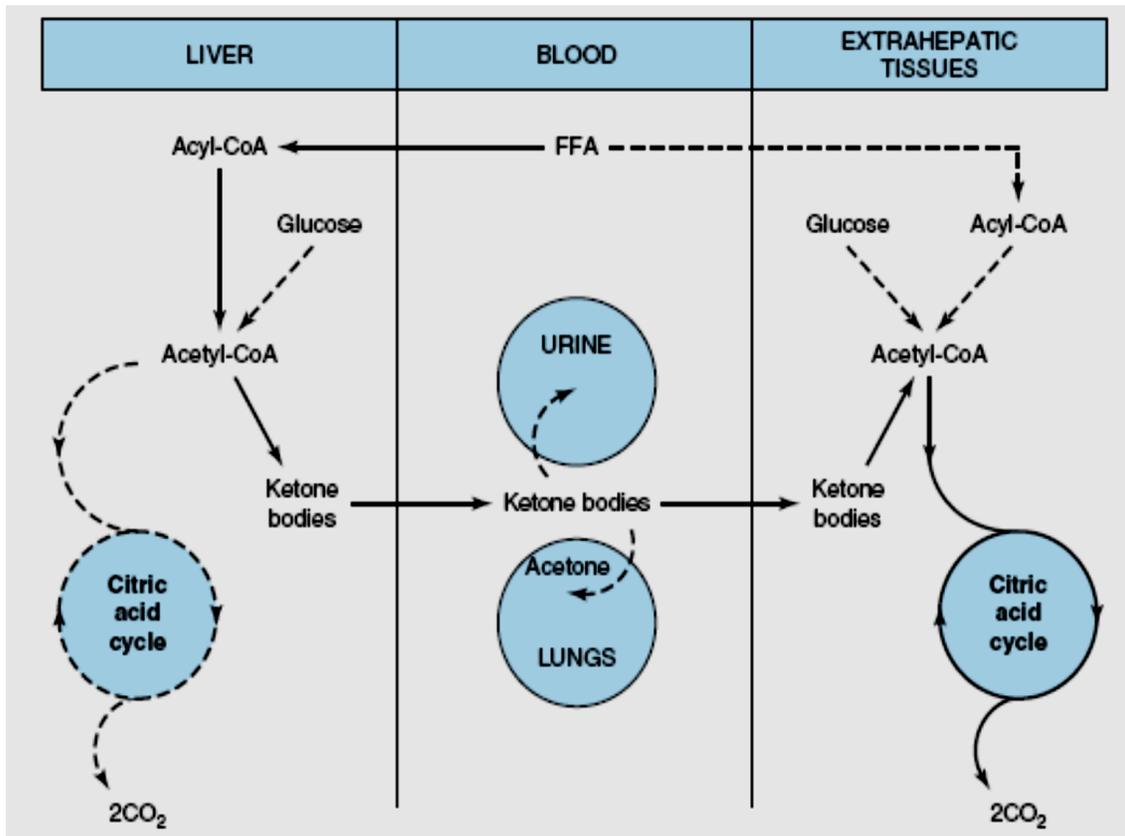
تعرف عملية الكيتوجنزيس بأنها عملية تكوين أجسام كيتون والتي تشمل ثلاثة مركبات هي:

أسيتوأسيتيت وبيتا-هيدروكسي بيوتيريت والأسيتون من الأسيتايل مرافق الإنزيم . A

٢- موقع العملية في الجسم: الكبد.

٣- موقع العملية في الخلية: المايٲوكونديريا.

٣- المخطط العام لعملية البناء واستخدام أجسام كيتون (الشكل ٢-٨) :



الشكل (٢-٨) مخطط تكوين واستخدام وطرح اجسام كيتون

٥- الغاية من البناء:

تستخدم تقريباً ٦٥% من أجسام كيتون مصدراً للطاقة في حالة الجوع المستمر أو الإصابة بداء السكر، إذ أن أجسام كيتون المتكونة في الكبد تنتقل عن طريق الدم إلى الأنسجة المحيطة بالدماغ والقلب والكلية والعضلات إذ يمكن أن يستفاد منها الجسم عن طريق أكسبتها بواسطة دورة كريس وإنتاج الطاقة.

٦- الخطوات التفصيلية لعملية بناء أجسام كيتون:

تأخذ خلايا الكبد مركب الأسيتايل CoA ليتم عملية بناء أجسام كيتون في التفاعلات الآتية (الشكل ٢-٩)

أ- تتكاثف جزيئتان من أسيتايل CoA ليتكون أسيتو أسيتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase.

ب- تتكاثف جزيئة أخرى من الأسيتايل CoA مع أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم هيدروكسي مثيل كلوتاريل CoA سنتيز HMG-CoA synthase ويوجد الماء ليتكون ٣- هيدروكسي ٣- مثيل كلوتاريل CoA (HMG-CoA)

ج- تنشط جزيئة HMG-CoA إلى أسيتو أسيتيت وأسيتايل CoA بواسطة إنزيم الانشطار

HMG-CoA لايز (HMG-CoA lyase) HMG-CoA Cleavage enzyme ويمكن كتابة المحصلة الكلية للتفاعلات السابقة كالآتي:

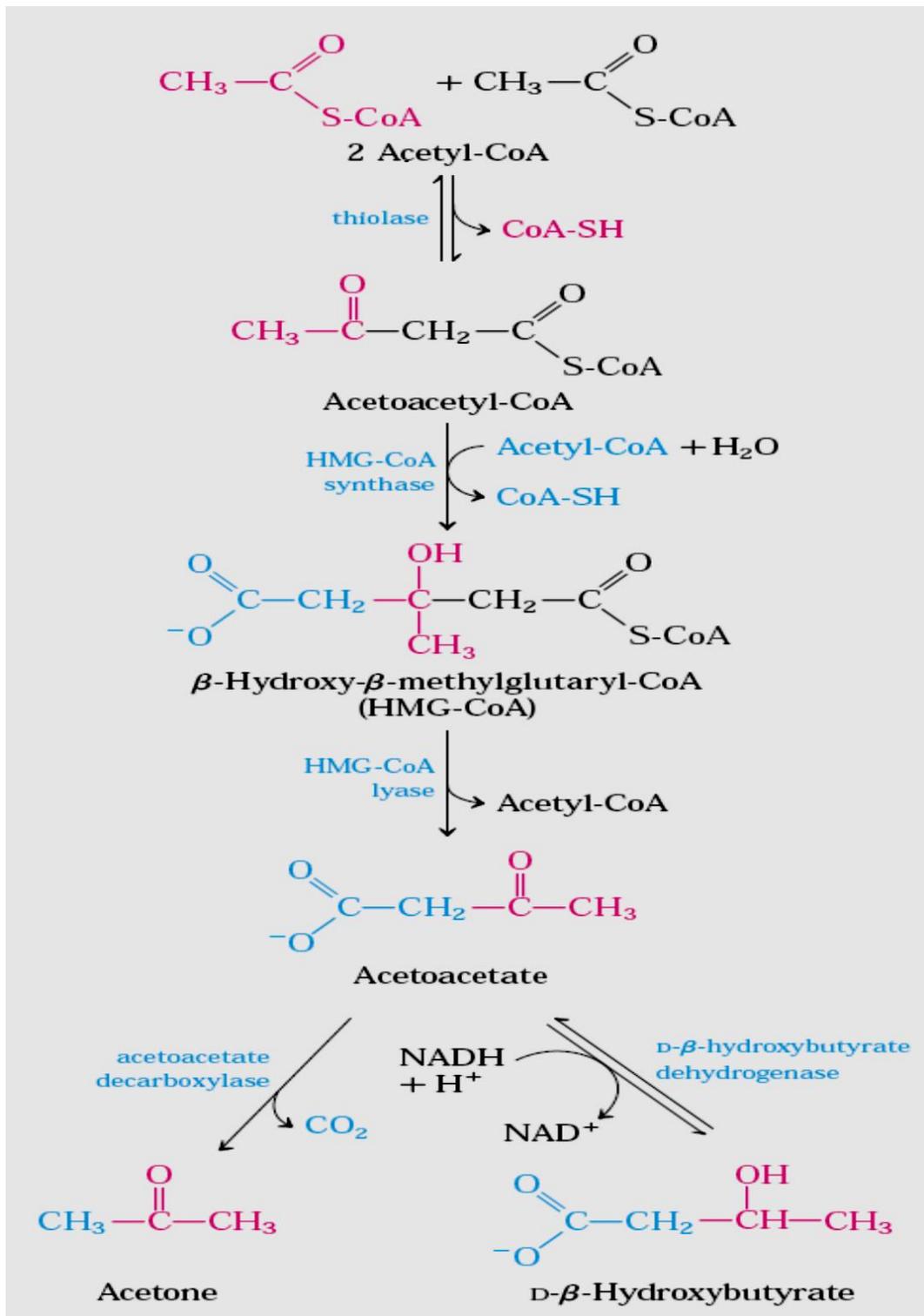


د- يختزل الأسيتو أسيتيت إلى β - هيدروكسي بيوتريت بفعل إنزيم β - هيدروكسي بيوتريت

ديهيدروجينيز β -Hydroxybutyrate dehydrogenase وبوجود NADH .

هـ- يمكن أيضاً لجزيئة أسيتو اسيتيت أن تفقد CO_2 بفعل إنزيم أسيتو اسيتيت ديكاربوكسيليز

Aceto acetate decarboxylase لتتحول إلى الأسيتون Acetone.



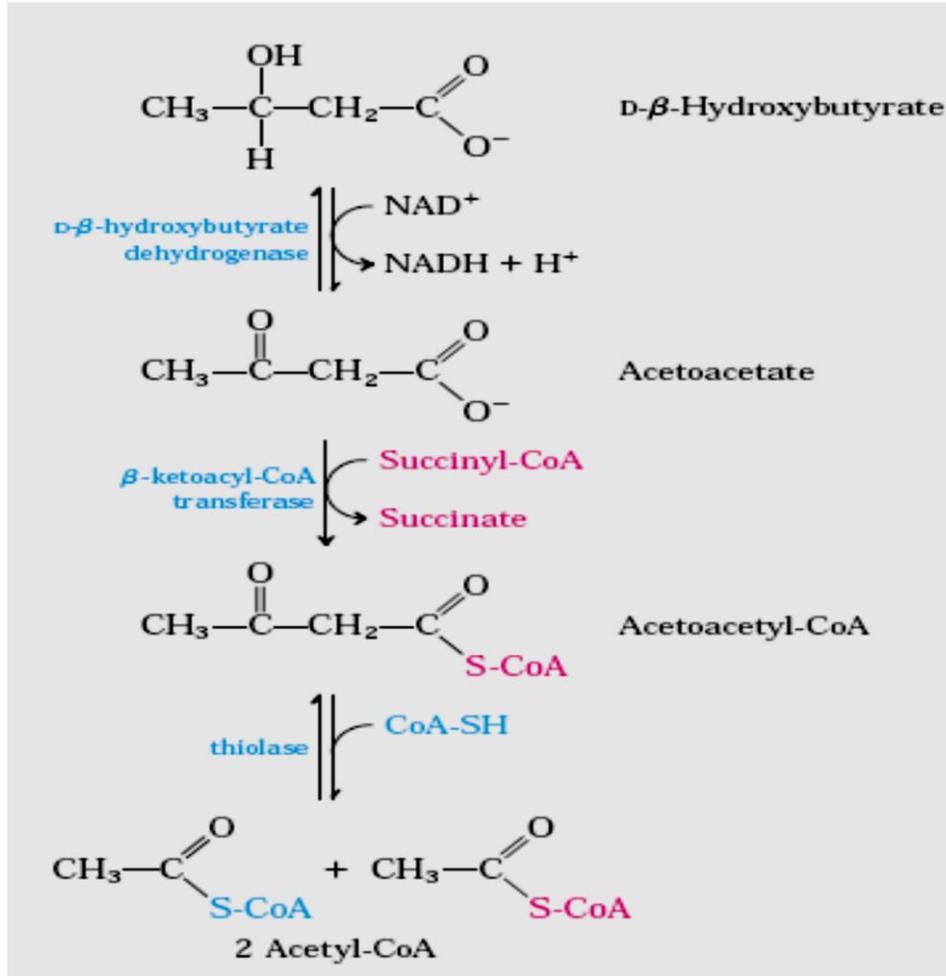
الشكل (٢-٩) عملية بناء اجسام كيتون

أما عند أكسدة أجسام كيتون فيمكن توضيح تفاعلات الأكسدة كالاتي (الشكل ٢-١٠)

أ- يتحول بيتا - هيدروكسي بيوتاريت الى أسيتوأسيتيت بفعل إنزيم بيتا- هيدروكسي بيوتاريت ديهيدروجينيز β -Hydroxybutyrate dehydrogenase الذي يتكون من هذا التفاعل المرافق الإنزيمي **NADH**.

ب- يتحول أسيتوأسيتيت إلى أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم بيتا-كيتو أسيل مرافق الانزيم A ترانسفيريز β -Ketoacyl CoA transferase وبوجود سكسنايل CoA التي تتحول إلى سكسنيث.

ج- إن أسيتو أسيتايل CoA يعاني انشطاراً لتتكون جزئتان من أسيتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase وبوجود CoA. ومن ثم تدخل الجزئتان من أسيتايل CoA دورة حامض الستريك لإنتاج الطاقة. أن إنزيم الثايوليز متوفر في جميع أنسجة الجسم عدا الكبد (أي أن عملية الأكسدة لأجسام كيتون لا تتم في الكبد).



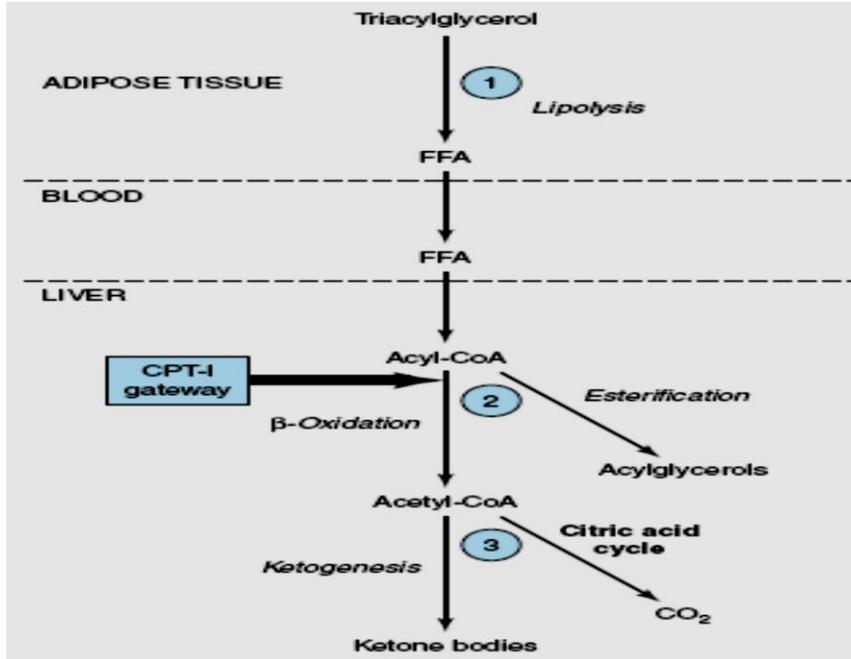
الشكل (٢-١٠) اكسدة مركبات اجسام كيتون

٧- الوسائل التنظيمية لعملية بناء اجسام كيتون

هناك ثلاث وسائل تنظيمية تستخدم لتنظيم عملية كيتوجنزيس وهي :

- ١- إن حدوث حالة الكيتوزيس Ketosis تتم عند زيادة عالية للأحماض الدهنية الحرة والمتكونة، لذلك فان العوامل التنظيمية لعملية البناء يجب أن تحصل من خلال توازن الأنسجة الدهنية Adipose tissues وتحلل الدهون فيها Lipolysis لاحظ الشكل (٢-١١) .
- ٢- بعد عملية دخول الأحماض الدهنية إلى الكبد فإنها: أما أن تعاني عملية أكسدة بيتا وتحول إلى أجسام كيتون أو تعاني من عملية أسترة Esterification لتتحول إلى ثلاثي الكلسيرايد والدهون المفسفرة. وإن عمليات الأكسدة يتم تنظيمها باستخدام إنزيم كارنيتين ترانسفيراز (CPT-I) والذي تقل فعاليته عند التغذية ويزداد نشاطه عند الجوع (وخاصة المجاعة Starvation) وهذا الإنزيم يمكن عده أيضاً من أحد الإنزيمات المنظمة لعملية أكسدة بيتا للأحماض الدهنية .
- ٣- إن جزيئة أسيتايل CoA الناتجة من عملية أكسدة بيتا إما أن تتأكسد في دورة حامض الستريك أو تدخل في مسار بناء أجسام كيتون. وعند زيادة الأحماض الدهنية في الدم بكميات كبيرة تتحول إلى أجسام كيتون (بناء أجسام كيتون Ketogenesis) وقسم قليل منها يتأكسد في دورة حامض الستريك Citric acid cycle إلى CO₂ لذلك فان عملية دخول أسيتايل CoA إلى مسار بناء أجسام كيتون أو إلى دورة حامض الستريك تعد احد الوسائل التنظيمية بالاعتماد على كمية ATP التي يحتاجها الجسم. إذ بعملية أكسدة حامض البالمتيك تعطي ١٢٩ جزيئة (ATP) كما ذكر سابقاً بينما تعطي ٢٤ جزيئة ATP عند أكسدة أسيتوأسيتيت و٢٧ جزيئة من ATP عند أكسدة ٣- هيدروكسي بيوتارايت.

الشكل (٢-١١) تنظيم عملية بناء اجسام كيتون



٨ - ملاحظات عامة عن عملية بناء اجسام كيتون :

أ- تزداد أجسام كيتون عند:

١- انخفاض كمية الكربوهيدرات المتناولة.

٢- زيادة تناول الدهون بكميات كبيرة.

٣- حالة الجوع الشديد.

٤- الإصابة بداء السكر.

٥- العوامل التي تؤدي إلى فقدان الكلوكوز عن طريق البول. مثل حالة تسمم بالفلوريزين Flourazine أو حالات السكري الكلوي (زيادة طرح السكر عن طريق البول).

ب- تتكون أجسام كيتون نتيجة الهدم المستمر للدهون ولا يستطيع الجسم تصريفها بنفس سرعة تكوينها ولهذا ترتفع نسبتها في الدم (وخاصة في داء السكر) وارتفاع نسبتها عن الحدود الطبيعية (الحدود الطبيعية 1.5-2 ملغم / 100 مل دم) تنتج حالة كيتونيميا Ketonemia وفي نفس الوقت تزداد حموضة الدم (Ketoacidosis (Ketosis) (أي قيمة الأس الهيدروجيني تنخفض إلى أقل من 7.38) فضلاً عن انها تخرج عن طريق البول فتسمى الحالة عندئذ Ketonurea والتي عند زيادتها بكميات عالية قد تؤدي إلى الغيبوبة نتيجة تثبيط مراكز المخ وفي بعض الحالات قد تصل الى حالة الموت.

ج- إن بناء أجسام كيتون في الكبد تنتقل الى الأنسجة الهادفة (مثل الأنسجة العضلية) لأداء وظيفتها الأساسية في إعطاء الطاقة اللازمة بعد أكسبتها وتحولها الى مركبات قابلة للدخول في دورة حامض الستريك عن طريق السكسينيت او الأسيثيل CoA المتكونة من الأكسدة لإنتاج الطاقة .

ايض الكوليسترول Cholesterol metabolism

يقوم الجسم اعتيادياً بتصنيع حوالي 1.5-2.0 ملغم من الكوليسترول يوميا واكثر الاعضاء التي فيها تكوين الكوليسترول هو الكبد بالإضافة الى القشرة الادرينالية والأعضاء التناسلية . ان اهمية الكوليسترول تمكن في كونه يدخل في تركيب الأغشية الحيوية والاملاح الصفراوية وكذلك الهرمونات الستيرويدية . يتم بناء الكوليسترول بواسطة تفاعلات معقدة تشمل 25 تفاعل انزيمي ضمن مسار يعرف بمسار يعرف بمسار الميفالونات وتقريبا كل الانسجة تحتوي على الانزيمات الضرورية لبنائه .

بناء الكوليستيرول

1- إن مصدر الكوليستيرول في الجسم إما أن يكون خارجياً Exogenous cholesterol يأتي عن طريق الغذاء اذ يمتص من خلال الجهاز الهضمي وينقل بواسطة البروتينات الدهنية Lipoproteins ، أو داخلياً يصنعه الجسم Endogenous cholesterol .

2- إن عملية بناء الكوليستيرول الداخلي تتم في الساييتوبلازم في العديد من الأنسجة إلا أن الكبد يعد الموقع الرئيس لبنائه ، فضلا عن ذلك يبني في الجلد وخلايا الأمعاء والخصية

3- أن المصدر الرئيس لعملية بناء الكوليستيرول هو الأسيثيل CoA ، إذ يمكن تلخيص عملية بنائه الى ثلاث مراحل وكالاتي: يبين الشكل (2-12) مخطط بناء الكوليستيرول

المرحلة الأولى: تكوين الميفالونيت Mevalonate من تكاتف ثلاث جزيئات من الأسيثيل CoA وكالتالي

أ- تتكاتف وحدتان من الأسيثيل CoA لتكوين أسيثو أسيثيل CoA بفعل إنزيم الثابوليز .

ب- تتكاتف جزيئة ثالثة من أسيثيل CoA مع أسيثو أسيثيل CoA ليتكوين بيتا- هيدروكسي بيتا-

ميثيل كلوتاريل CoA (HMG CoA) بواسطة إنزيم HMG CoA سنثيتز .

ج- تعاني HMG CoA اختزالاً بفعل إنزيم HMG CoA reductase وبوجود جزيئتان من المرافق الإنزيمي NADPH لتكوين الميفالونيت (التي تحتوي على ست ذرات كاربون) إذ يعد إنزيم HMG CoA رديكتيز من الإنزيمات المنظمة لبناء الكوليستيرول فهو ينشط بآلية التغذية المرتدة، و إن زيادة تركيز الكوليستيرول عن طريق الغذاء يؤدي إلى تثبيط هذا الإنزيم وبالتالي إيقاف مسار تكوين الكوليستيرول (وكذلك عند زيادة تركيز الميفالونيت او الأحماض الصفراء فضلا عن قابلية تثبيطه بفعل العديد من العقاقير مثل مركبات الستاتين (Statins)

المرحلة الثانية

تتحول الميفالونيت بعد تكوينها الى وحدات من الأيزوبرينويد Isoprenoid والذي يعد الوحدات البنائية لمركبات الستيرويدات (ومنها الكوليستيرول)

المرحلة الثالثة

أ- تتكاثف ست وحدات من الأيزوبرينويد لتكوين السكوالين Squalene الذي يتحول بعد ذلك إلى لانوستيرول Lanosterol الذي هو عبارة عن ستيرويد (ويحتوي على ٣٠ ذرة كربون).

ب- يعاني لانوستيرول من عدة تفاعلات مختلفة ليتكون الكوليستيرول (C27)

إن الكوليستيرول الناتج يمكن أن يتكون منه أحماض الصفراء (C24) أو يتحول الى هورمونات ستيرويدية (C21) والذي يمكن أن يشتق منه الهرمونات الذكرية C19 أو الأنثوية C18 أو يتكون منه أيضا بروفيتامين D3 (Provitamin D3) الذي يسمى 7-ديهيدروكوليستيرول 7-dehydrocholesterol

تقويض الكوليستيرول

يزاح من الجسم يومياً ما يقارب واحد غرام من الكوليستيرول، وتطرح تقريباً نصف الكمية عن طريق الخروج بعد تحوله إلى أحماض الصفراء والمتبقي يطرح على شكل الكوليستيرول. إذ يعد مركب كوبروستانول Coprostanol المركب الناتج من عملية تحول الكوليستيرول في الأمعاء بفعل البكتيريا، وفيما يأتي توضيح لعملية تحول الكوليستيرول إلى أحماض الصفراء:

إن أحماض الصفراء تبنى في الكبد من الكوليستيرول والمخطط الآتي (الشكل ٢-١٣) يوضح عملية تكون حامض الكوليك Cholic acid (احد أنواع أحماض الصفراء والموجود بكميات كبيرة) وحامض كينوديوكسي

كوليك Chenodeoxycholic acid

١- يتحول الكوليستيرول إلى 7- ألفا- هيدروكسي كوليستيرول بفعل إنزيم 7- ألفا- هيدروكسيليز بوجود فيتامين C و NADPH والاكسجين .

٢- ينقسم مسار بناء أحماض الصفراء إلى قسمين ثانويين:

أ- القسم الأول يتكون منه كوليل CoA (Cholyl CoA) بعملية إضافة مجموعة OH في الموقع رقم

12 بفعل إنزيم 12- α - Hydroxylase وبوجود NADPH و O₂ وجزيئين من CoA-SH وبعده خطوات.

ب- القسم الثاني يتحول مركب كويليل CoA وبعده خطوات إلى مركب كينوديوكسي كويليل CoA

(Chenodeoxycholy CoA) بوجود NADPH و O₂ وجزيئين من CoA-SH

3- يتحول كويليل CoA إلى حامض تايروكوليك Taurocholic acid بإضافة التايورين Taurine، وأيضاً

يمكن أن يتحول (كويليل CoA) إلى حامض كلايكوكوليك Glycocholic acid بإضافة الكلايسين،

والذي يمكن أن يتحول إلى حامض ديوكسي كوليك بإزاحة الجزء المرتبط (الكلايسين) وإزالة مجموعة

الهيدروكسي في الموقع 7

4- كينو ديوكسي كويليل (Chenodeoxycholy- CoA) CoA

يمكن أن يرتبط المركب أعلاه أيضاً بالتايورين والكلايسين لينتكون حامض تايور وكلايكو كينوديوكسي كوليك الذي يمكن أيضاً ان يزال منه الجزء المقترن (من التايورين والكلايسين) لينتكون حامض ليثوكوليك Lithocholic acid.

5- ان من الخطوات المنظمة لعملية بناء الأحماض الصفراء خطوة استخدام 7 ألفا- هايدروكسليز

7- α - hydroxylase ، اذ ان فعالية الإنزيم تنتشط بزيادة كوليستيرول الجسم ولكن يمكن أيضاً ان تقل وتنشط فعاليته عند نقصان فيتامين C وزيادة أحماض الصفراء والتي يمكن ان تقع أيضاً هذه العمليات تحت تأثير الهرمونات مثل الأنسولين والكلوكاكون وكلوكورتيكويد والهورمونات الدرقية.

تنظيم عملية بناء الكوليستيرول Regulation of cholesterol synthesis

إن مستوى الكوليستيرول في الجسم يسيطر عليه عدة عوامل وهي:

1- الغذاء المتناول.

2- أيض الكوليستيرول في الأنسجة والتي تتضمن:

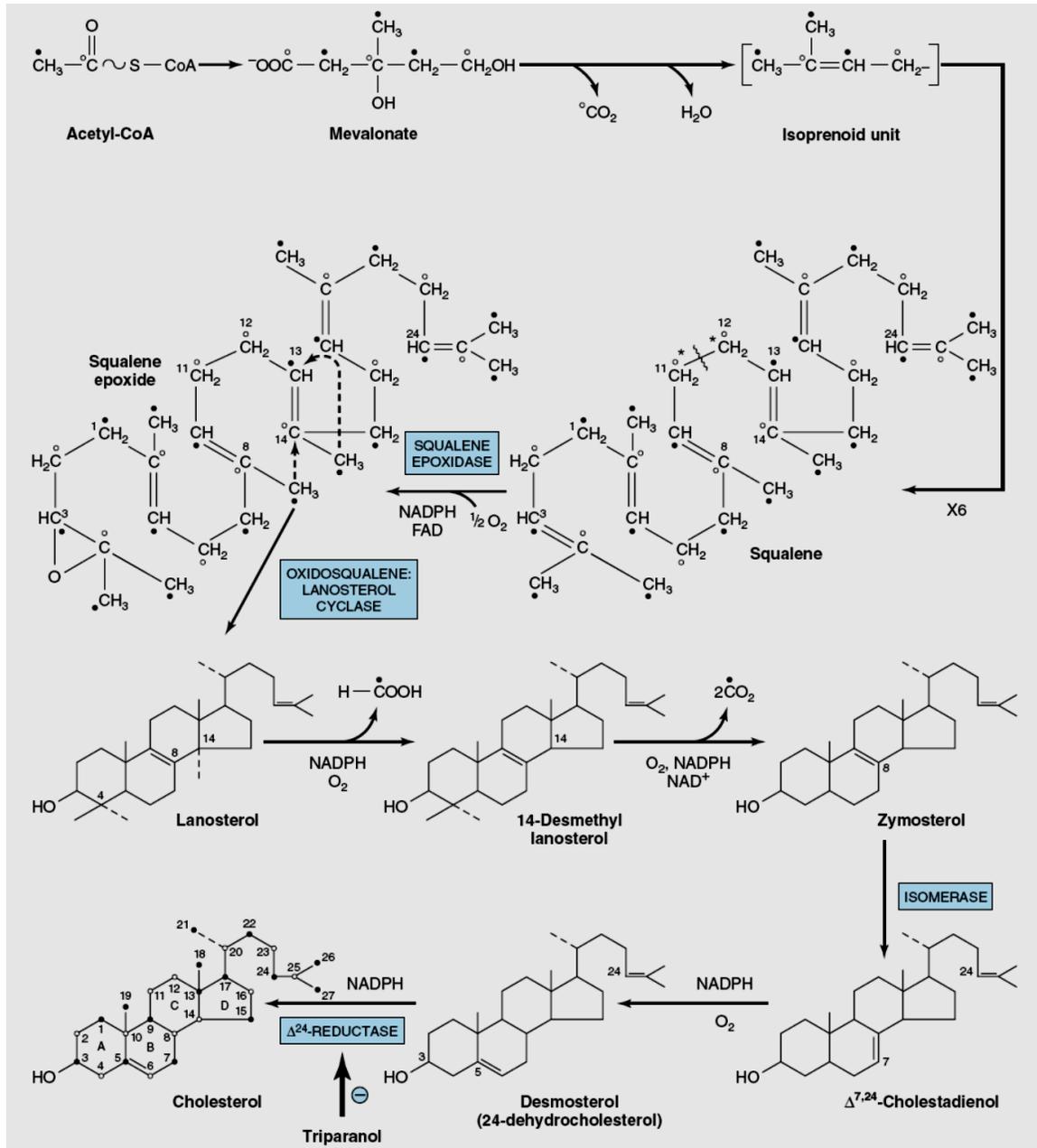
أ- البناء الحيوي للكوليستيرول.

ب- تقويض الكوليستيرول إلى أحماض الصفراء والهورمونات الستيرويدية.

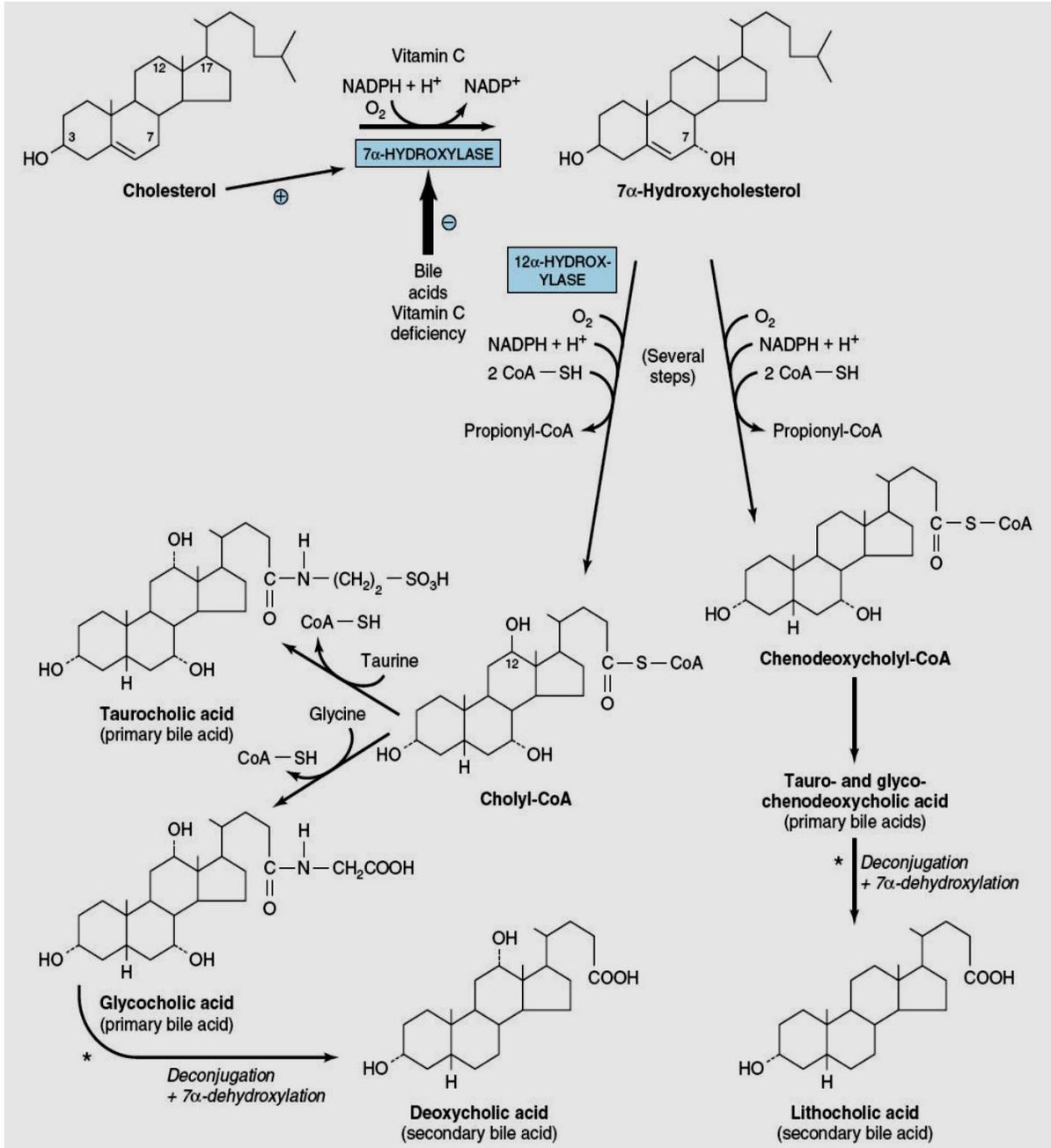
3- طرح الكوليستيرول خلال الخروج (الغائط) واختزاله بواسطة بكتريا الأمعاء إلى الكوليستانول

Cholesterol ان جميع العوامل المذكورة في أعلاه لها علاقة فيما بينها بحيث تؤثر احدهما على الأخرى إذ أن أحماض الصفراء تلعب دوراً مهماً في عملية التنظيم. وليس فقط لها دور بوصفها ناتجاً لعملية تقويض الستيروول ولكنها أيضاً تساعد على عملية امتصاص وهضم الدهون ومنها الكوليستيرول

ان المستويات العالية للكوليستيرول تعمل على تثبيط بنائه وزيادة تكون 7- هيدروكسي كوليستيرول الناتج من تقويض الكوليستيرول (والذي يستخدم في بناء الاحماض الصفراء)



الشكل (١٢-٢) بناء الكوليستيرول



الشكل (٢-١٣) تحول الكوليسترول الى احماض الصفراء وتحطيمها