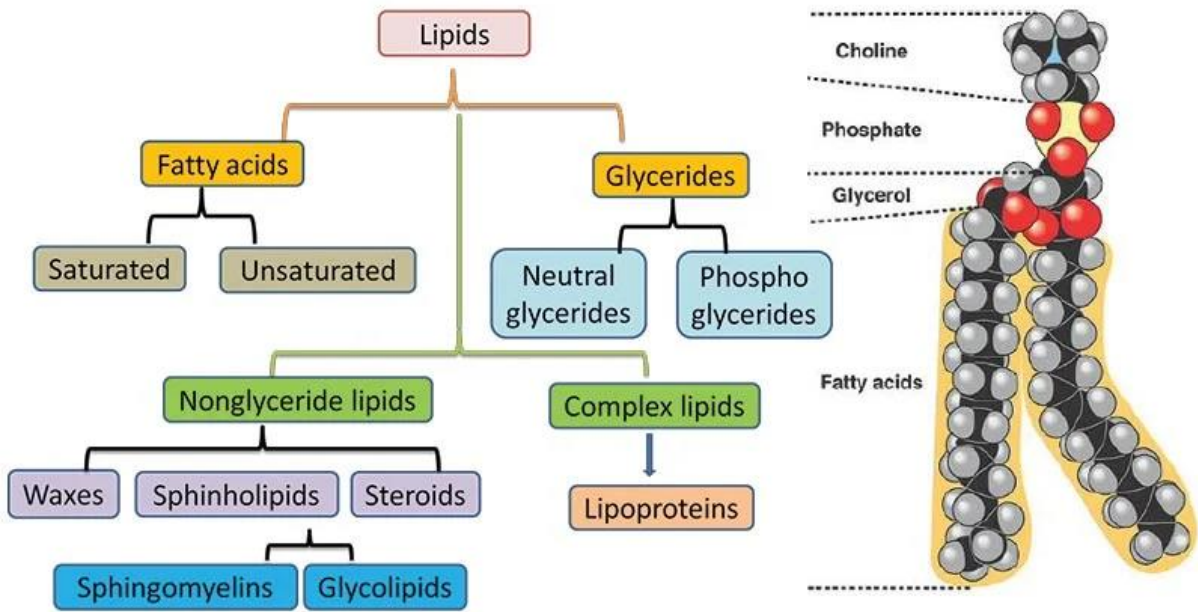


أيض الدهون (Lipid Metabolism)

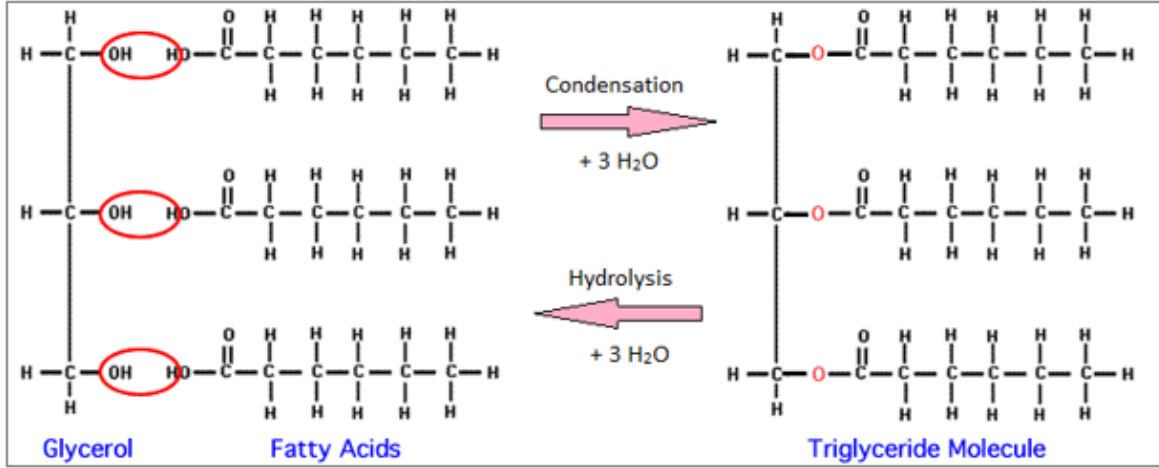
الدهون هي جزيئات حيوية غير متجانسة صنف تحت هذا الاسم اعتمادا على ذاتيتها في المذيبات غير القطبية وتتميز هذه المركبات بكونها مركبات غير بوليمرية اذ تتكون هذه المركبات من ارتباط عدد من الجزيئات الصغيرة نسبيا مع بعضها . تؤلف الدهون مع الكربوهيدرات والبروتينات اهم مكونات الغذاء اليومي للانسان وتعتبر مركبات الدهون ذات اهمية خاصة من الناحية البايوكيميائية وذلك لسببين التاليين:

1. الطاقة العالية التي يتضمنها المخزون الدهني داخل الجسم والتي تفوق الطاقة المخزونة على شكل كربوهيدرات .

2. الدور الذي تلعبه هذه المركبات في التراكم الخلوية حيث تدخل في تركيب الاغشية الخلوية والتي تفصل بين المواقع المائية عن غيرها في الخلايا بسبب احتواء مركبات الدهون مجاميع قطبية (محببة للماء Hydrophilic مثل مجاميع OH , PO_4 , NH_2 , $COOH$) ومجاميع غير قطبية (كارهة للماء Hydrophobic مثل المجاميع الالكيلية).



أن 90 % من الدهون المهضومة هي الكليسيريدات ثلاثية لإ Triglycerides والتي بعد اكتمال الهضم تحرر الكليسرول والاحماض الدهنية الحرة وبعد عملية الامتصاص فانها تنقل الى الانسجة اما لاكسدتها وتحرير الطاقة اذ ان الكليسرول تجرى عليه تفاعلات تختلف عن تفاعلات الاحماض الدهنية. اما المتبقي فيمثل كوليستيرول وكوليستيرول استر ودهون فوسفاتية واحماض دهنية حرة.

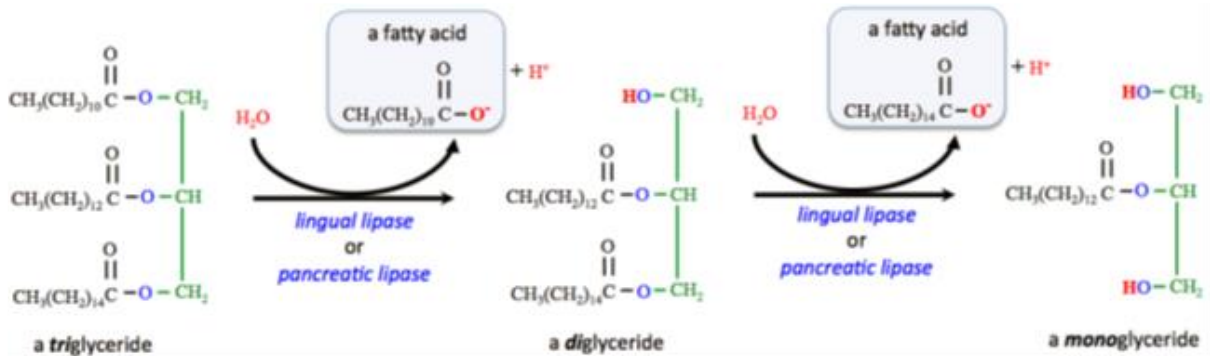


الكسريدات الثلاثية الغذائية سواء كان مصدرها نباتي أو حيواني عندما يتم أكسدتها تتحول طاقتها الكيميائية الكامنة إلى طاقة كيميائية بشكل ATP أما الفائض يمكن للجسم تخزينه كميات كبيرة من الدهون الثلاثية معظمها في الخلايا الدهنية.

المرحلة 1: الهضم Digestion

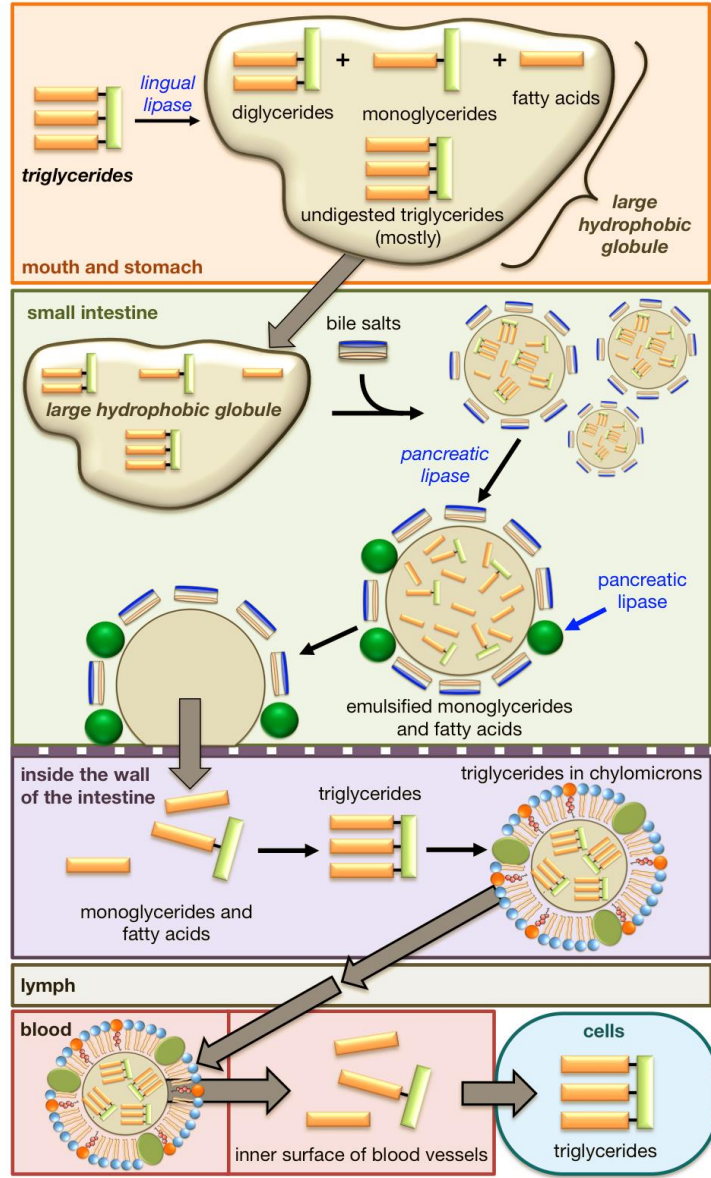
هضم الكسريدات الثلاثية Digestion of Triglycerides

يبدأ هضم الكسريدات الثلاثية في الفم والمعدة حيث يحفز اللبياز اللساني (lingual lipase) الذي يُفرز من غدد اللسان) التحلل المائي الجزئي لنسبة صغيرة جداً من الدهون الثلاثية. من أجل أن تمر الدهون الثلاثية عبر جدار الأمعاء بحيث يمكن استخدامها من قبل الجسم يجب أولاً الخضوع للتحلل المائي الجزئي لإنتاج ثنائي الكليسريد ثم إلى أحادي الكليسريد. كل واحدة من هذه التفاعلات تنتج حمض دهني (كما هو موضح أدناه).



أما غالبية الدهون الثلاثية الغذائية يتم هضمها في الأمعاء الدقيقة الكريات الكبيرة المقاومة للماء (غير القابلة للذوبان) والتي تتكون في الغالب من الدهون الثلاثية وعدد صغير من الكليسريدات الثنائية

والأحماض الدهنية الأحادية تدخل الأمعاء الدقيقة في الأمعاء الدقيقة تفكك أملاح الصفراء هذه الكريات الكبيرة الطاردة للماء وتستحلها إلى مذيلات صغيرة.



1. في الفم:

يقوم إنزيم الليبيز اللساني (الذي يُفرز من غدد اللسان) بعملية تحلل الليبيدات وتكسير الجليسيريد الثلاثي إلى أحماض دهنية طويلة السلسلة أو متوسطة السلسلة ولكن بسبب قصر المدة التي يبقى فيها الطعام داخل الفم لا يجعل للهضم في الفم أهمية تُذكر.

2. في المعدة:

لا يوجد إنزيمات خاصة بهضم الليبيدات (بسبب درجة الحموضة الشديدة للمعدة) ولكن تؤدي تقلصات المعدة المتتالية إلى مزج الأحماض الدهنية الناتجة من عمل الليبيز اللساني والليبيدات الغير مهضومة مع الماء وتكوين مستحلب Emulsion.

دور الكبد في عملية هضم الليبيدات:

• إنتاج العصارة الصفراء بصورة مستمرة وتخزينها في المرارة وإفرازها عند مرور الطعام من المعدة إلى الأمعاء.

• تساعد العصارة الصفراء على إستحلاب الليبيدات أثناء الهضم حيث تمتاز أملاح الصفراء بقدرتها على تكوين مذيلات مع الدهون وإستحلابها وبالتالي زيادة تسطيح الدهون وسهولة هضمها بواسطة إنزيم الليبيز البنكرياسي.

تتكون العصارة الصفراء من:

الماء وأملاح الصفراء وأصبغ الصفراء والكولستيرول والأملاح الغير عضوية

دور البنكرياس في عملية هضم الليبيدات:

• يُفرز البنكرياس عصارة قلبية تحتوي على إنزيمات خاصة بهضم الليبيدات وغيرها من الجزيئات الحيوية وتحتوي أيضا على الأملاح.

• تحوي هذه العصارة على إنزيم الليبيز البنكرياسي الذي يعمل في الأمعاء الدقيقة على كسر الرابطة الإستيرية بين الأحماض الدهنية والجليسرول في الموقعين الأول والثالث ليكون -2أحادي أسيل جليسرول وأحماض دهنية.

3. في الأمعاء الدقيقة:

• تُمتزج العصارة الصفراء مع عصارة البنكرياس لتدخلان معا إلى الأمعاء لتُكملا هضم الليبيدات الواردة من المعدة.

• عملية هضم الليبيدات تُنتج خليط من الأحماض الدهنية، الكليسرول والكليسيريدات الأحادية عندما تمر المذيلات بجانب زوائد خلايا الأمعاء تنفصل الأحماض الدهنية والكليسيريدات الأحادية عن المذيلات لتدخل خلايا الأمعاء بواسطة الانتشار البسيط.

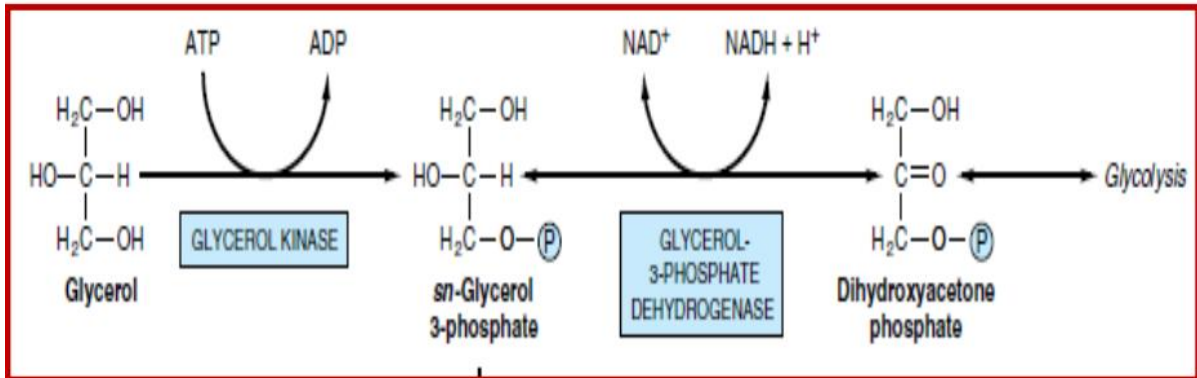
• قبل أن تنقل نواتج هضم الليبيدات الممتصة إلى الدورة الدموية يتم في خلايا الأمعاء إعادة تصنيع الدهون من الأحماض الدهنية والكليسيريدات الأحادية والكليسرول لتعطي ثلاثي أسيل الكليسرول.

• يتم تجميع جزيئات ثلاثي أسيل الكليسرول المتكونة في خلايا الأمعاء مع الكوليسترول والدهون المفسفرة وبروتين خاص في معقدات كبيرة تسمى الكايلومايكرونات chylomicrons تنتقل الكايلومايكرونات (لايوبروتين) عبر الأوعية اللمفاوية إلى الدم ومن ثم إلى الكبد.

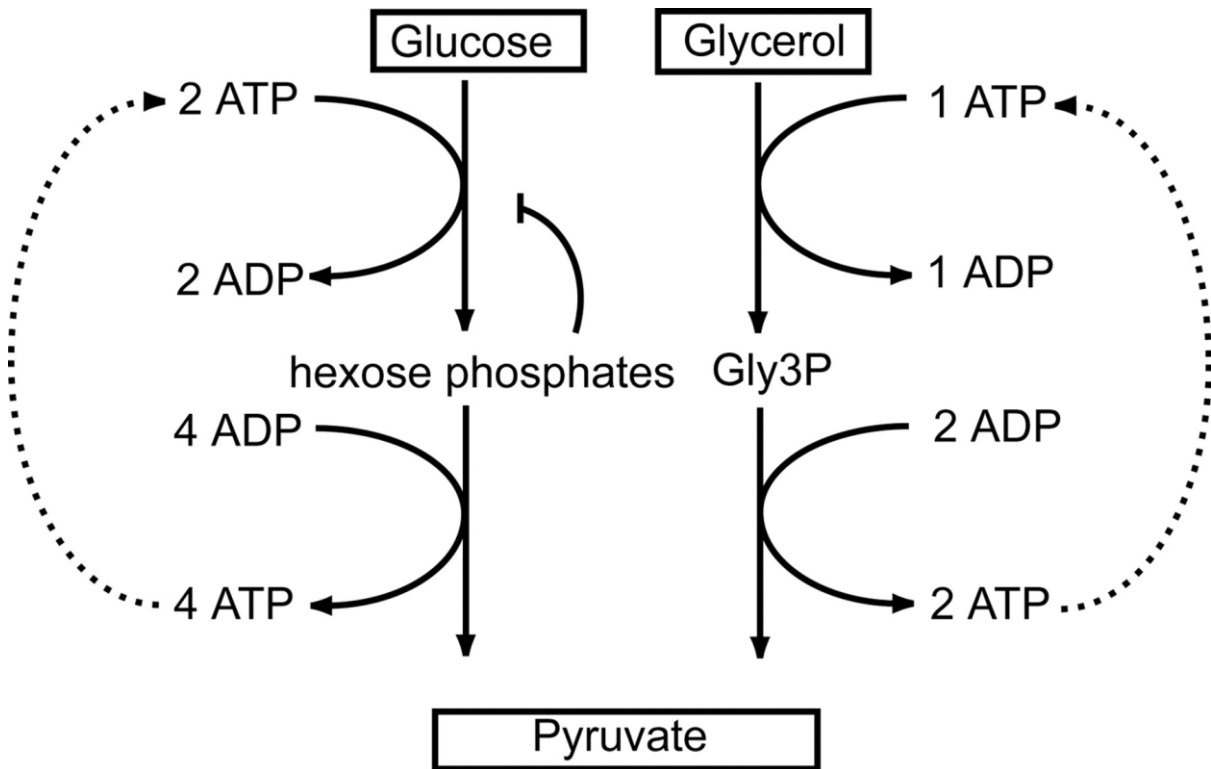
المرحلة 2: إنتاج أسيتيل أنزيم أ Acetyl-Coenzyme A Production

أكسدة الكليسرول Catabolism of Glycerol

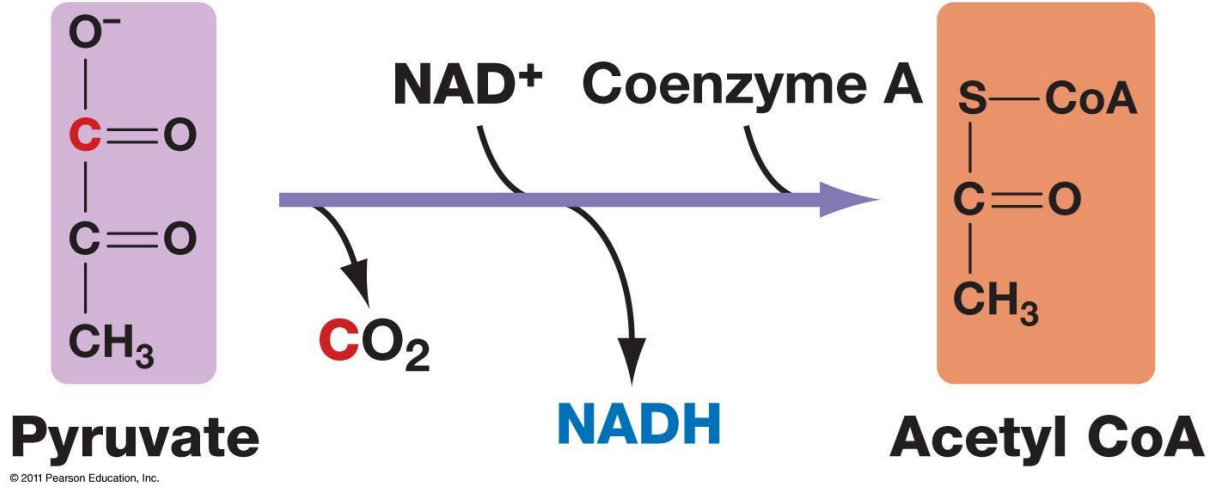
تحدث هذه العملية في الساييتوبلازم في الكبد حيث يعاني الكليسرول من تفاعلات أكسدة حيوية بوجود انزيمات متخصصة فيتحول الى المركب Dihydroxy acetone Phosphate(DHAP) والذي يعتبر احدى المركبات الوسيطة في تفاعلات الكلايكوليسز Glycolysis (تفاعل رقم) وكما مبين أدناه.



الذي ينتج من أكسدة الكليسرول هو $\text{pyruvate ions} + \text{ATP} + \text{NADH} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}$



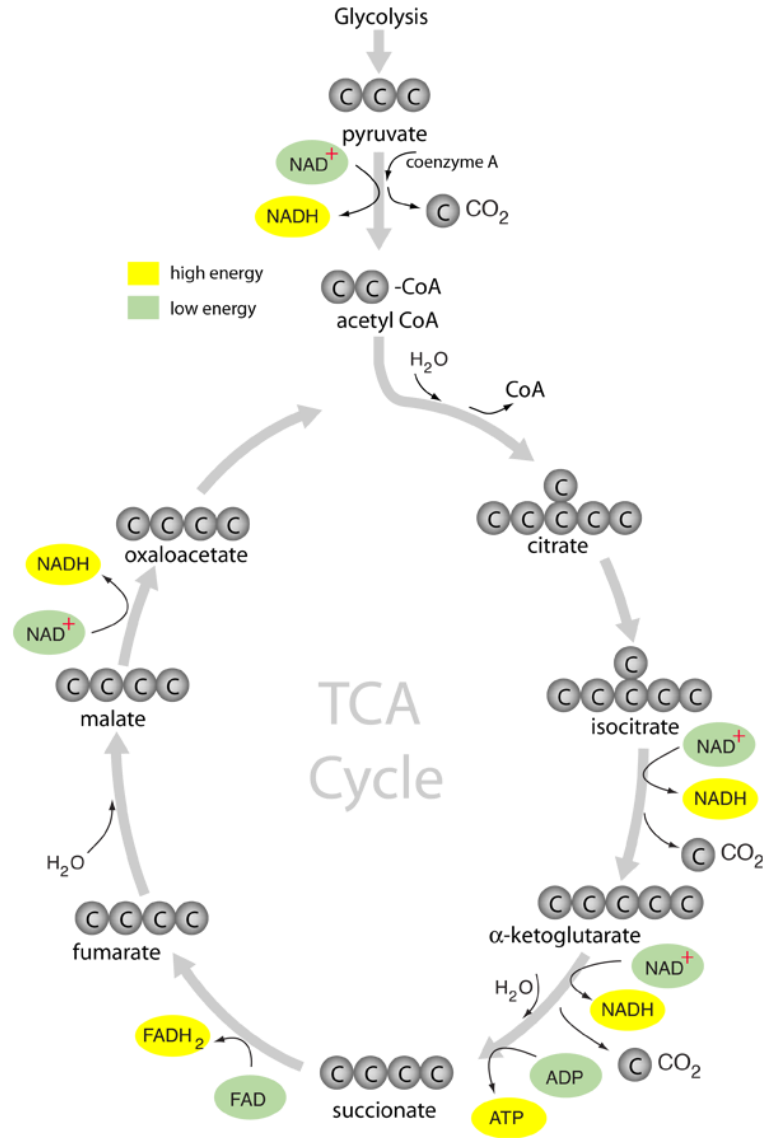
حيث يتأكسد البيروفات بوجود الأوكسجين ويفقد مجموعة ثاني اوكسيد الكربون CO_2 ويتحول الى أسيتيل أنزيم أ Acetyl-Coenzyme A يحدث هذا التفاعل في مايتوكوندريا الخلايا او الانسجة الهوائية مثل الكبد.



Stage 3: The Citric Acid Cycle

المرحلة 3: دورة حامض الستريك

تتم الاكسدة الهوائية في المايتوكوندريا وبوجود الاوكسجين يتأكسد pyruvate الى Acetyl CoA والذي بدوره يدخل سلسلة من التفاعلات تسمى دورة كريس Krebs cycle وكما تم شرحه في أيضا الكربوهيدرات.



أكسدة الاحماض الدهنية Catabolism of Fatty Acids

وتسمى أيضا أكسدة بيتا **Beta Oxidation** وتبدأ بعد دخول الأحماض الدهنية Fatty Acids إلى الخلايا تتحول إلى مشتقات للمرفق الإنزيمي أ Fatty Acyl-CoA بواسطة إنزيم الثيوكينيز ThioKinase الموجود في السيتوبلازم وكما موضح ادناه:



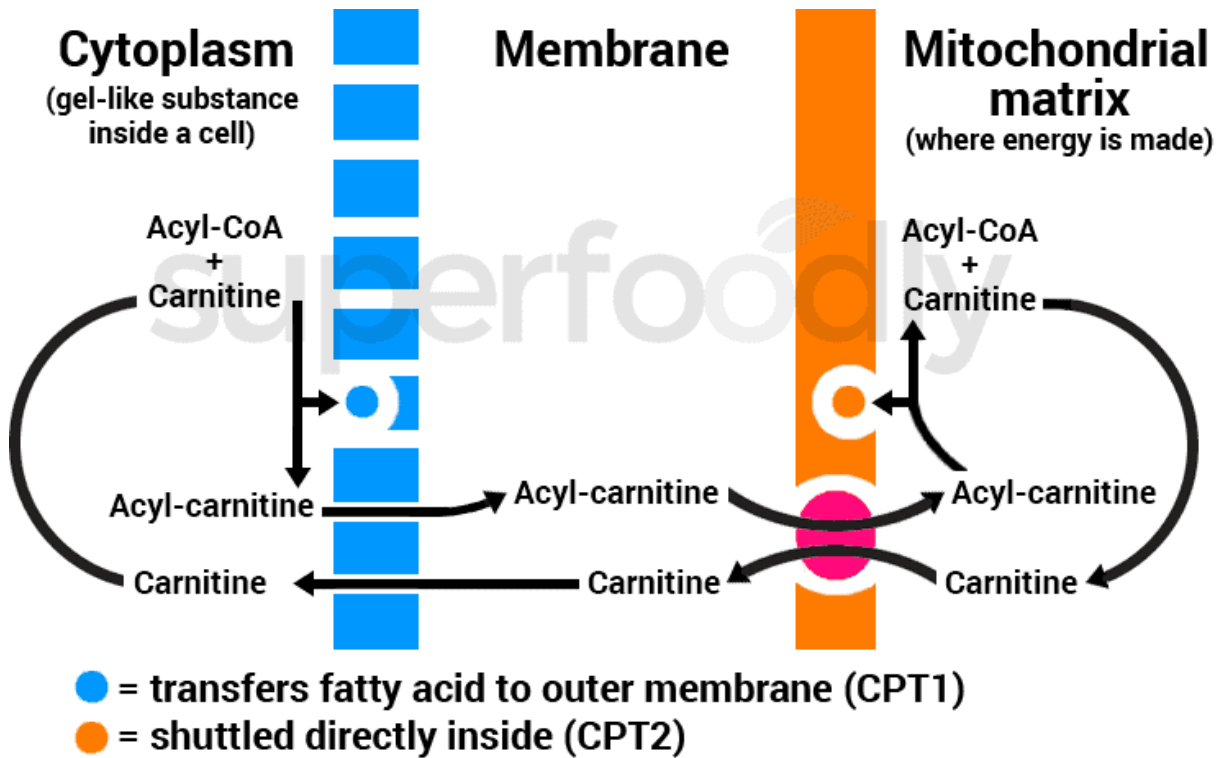
بما أن عملية أكسدة بيتا تتم في الميتوكوندريا لذلك يجب نقل الأحماض الدهنية والتي أصبحت على هيئة أسيل المرفق الإنزيمي أ من السيتوبلازم إلى الميتوكوندريا من خلال غشاء الميتوكوندريا الذي يسمح بمرور مركبات مستقطبة مثل المرفق الإنزيمي أ.

نقل الأحماض الدهنية إلى الميتوكوندريا:

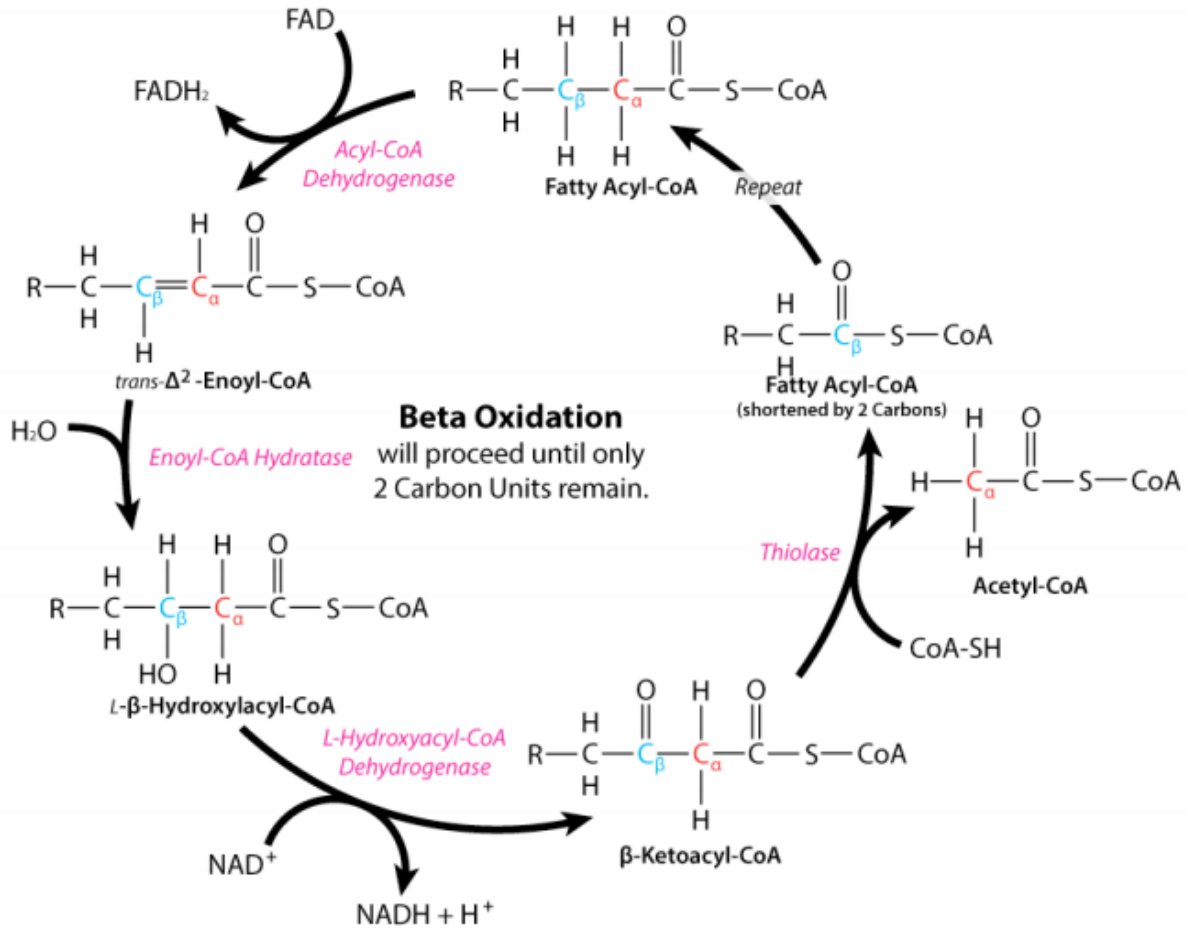
• يتم نقل مجموعة الأسيل من السيتوبلازم إلى الميتوكوندريا عن طريق إرتباطها بناقل مخصص لها موجود على غشاء الميتوكوندريا وتسمى هذه العملية بـ Carnitine Shuttle.

• تتم هذه العملية عن طريق نقل مجموعة الأسيل من الأسيل المرفق الإنزيمي أ في السيتوبلازم إلى الكارنيتين عن طريق إنزيم Carnitine Acyltransferase I والذي يوجد على السطح الخارجي للميتوكوندريا لتكوين مركب أسيل كارنيتين.

• يتم نقل مجموعة الأسيل كارنيتين عبر غشاء الميتوكوندريا إلى داخل الميتوكوندريا حيث يتم فصل مجموعة الأسيل من الكارنيتين وإرتباطها مرة أخرى مع المرفق الإنزيمي أ عن طريق نفس الإنزيم Carnitine Acyltransferase II والموجود في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا.



بعد دخول أسيل المرفق الإنزيمي أ إلى الميتوكوندريا تبدأ عملية أكسدة بيتا في أربع خطوات:



الخطوة الأولى (الأكسدة بواسطة FAD)

- أكسدة الحمض الدهني تتم بواسطة تحفيز إنزيم الـ Acyl-CoA Dehydrogenase في هذا التفاعل تُزال ذرة هيدروجين مرتبطة بذرة الكربون ألفا وأخرى مرتبطة بذرة الكربون بيتا لتكوين رابطة ثنائية بين ذرتي الكربون C=C رقم 2 و 3 ويختزل مركب الـ FAD إلى FADH₂.

الخطوة الثانية (إضافة جزيئة ماء)

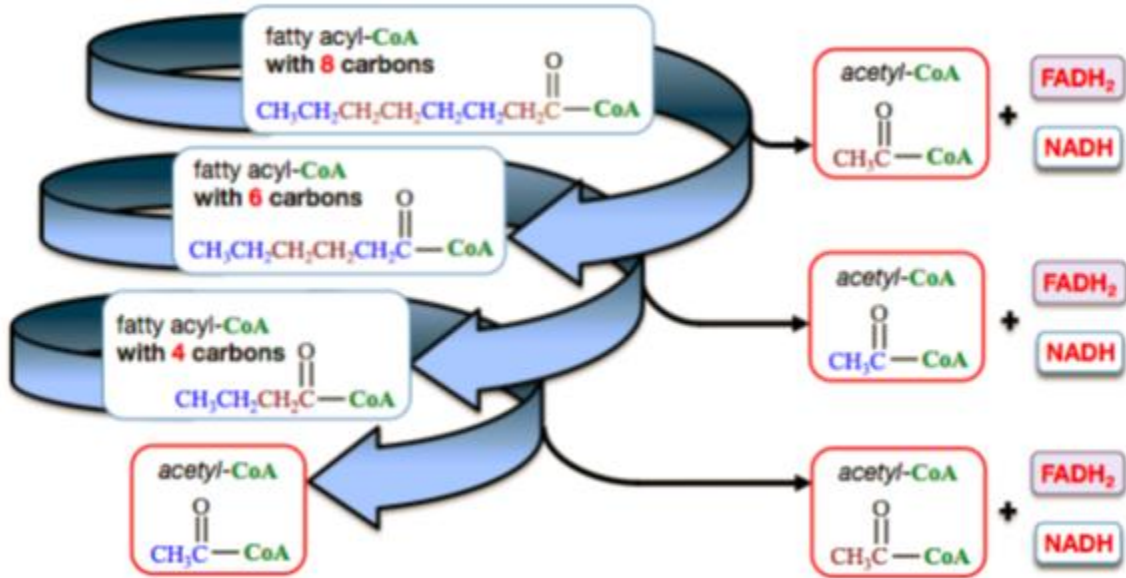
- يتم إضافة جزيئة ماء لكسر الرابطة المزدوجة الغير مشبعة بين ذرتي الكربون رقم 2 و 3 الموجودة في مركب الإنويل المرفق الإنزيمي أ ليكون هيدروكسي أسيل المرفق الإنزيمي أ يُحفز هذا التفاعل العكسي إنزيم الإنويل كوا هيدراتيز Enoyl-CoA hydratase.

الخطوة الثالثة (الأكسدة بواسطة NAD⁺)

- يتم أكسدة مركب الـ L-3-هيدروكسي أسيل المرفق الإنزيمي أ بواسطة الـ NAD⁺ لتتحول مجموعة الهيدروكسيل إلى مجموعة كيتون ويتكون مركب الـ 3-كيتو أسيل المرفق الإنزيمي أ يُحفز هذا التفاعل العكسي إنزيم الـ Hydroxy Acyl-CoA dehydrogenase.

الخطوة الرابعة (إنشطار السلسلة الكربونية)

- يُحفز إنزيم البيتا كيتو ثيوليز في وجود المرفق الإنزيمي أ إنشطار السلسلة الكربونية عن طريق التحلل الكبريتي وكسر الرابطة بين ذرة الكربون ألفا وبيتا يكون ناتج التحلل جزيء أسيتيل المرفق الإنزيمي أ + حامض دهني منقوص ذرتي كربون في صورة أسيل المرفق الإنزيمي.
- الأسيل المرفق الإنزيمي أ الناتج من الخطوة الرابعة يدخل مرة أخرى في دورة تحلل ذرتي كربون (أكسدة بيتا) وتتكرر عملية الأكسدة حتى يكون الناتج النهائي من سلسلة الحمض الدهني الطويلة هي ذرتي كربون في صورة أسيتيل المرفق الإنزيمي أ.
- أي أن نحصل على عدد جزيئات من الأسيتيل المرفق الإنزيمي أ تساوي نصف عدد ذرات الحمض الدهني الأصلي.
- جميع جزيئات الأسيتيل المرفق الإنزيمي أ الناتجة تدخل في دورة كريس لتعطي طاقة مختزنة في صورة + ATP + ماء + ثاني أكسيد الكربون.
- على سبيل المثال سيخضع حمض الأسيل الدهني المكون من ثمانية كربون لثلاث دورات من تفاعلات الأكسدة β.



- عدد دورات المسار الايضي اكسدة بيتا يمكن حسابه:

$$\text{عدد الدورات} = (N/2) - 1$$

حيث N يمثل عدد ذرات الكاربون في الحامض الدهني.

المرحلة 4: الفسفرة المؤكسدة Stage 4: Oxidative Phosphorylation

يتم تحويل الطاقة من NADH و FADH₂ (التي كانت في الأصل في الغذاء) إلى طاقة كهروكيميائية داخل الميتوكوندريا. (وكما تم توضيحه في ايض الكربوهيدرات).

• محصلة الطاقة الناتجة من الكلايوليسز

1. جزيئة ATP
2. جزيئة واحدة NADH الذي يعطي 3ATP
3. جزيئة واحدة NADH الذي يعطي 3ATP ناتجة من اكسدة البيروفات الى Acetyl-CoA لتكون المحصلة النهائية لدورة واحدة تساوي 7ATP

• محصلة الطاقة الناتجة من دورة حامض الستريك

- جزيئة واحدة Acetyl-CoA يدخل دورة كربس ليعطي 12ATP
- محصلة الطاقة الناتجة من أكسدة بيتا
- في نهاية كل دورة من أكسدة بيتا نحصل على:

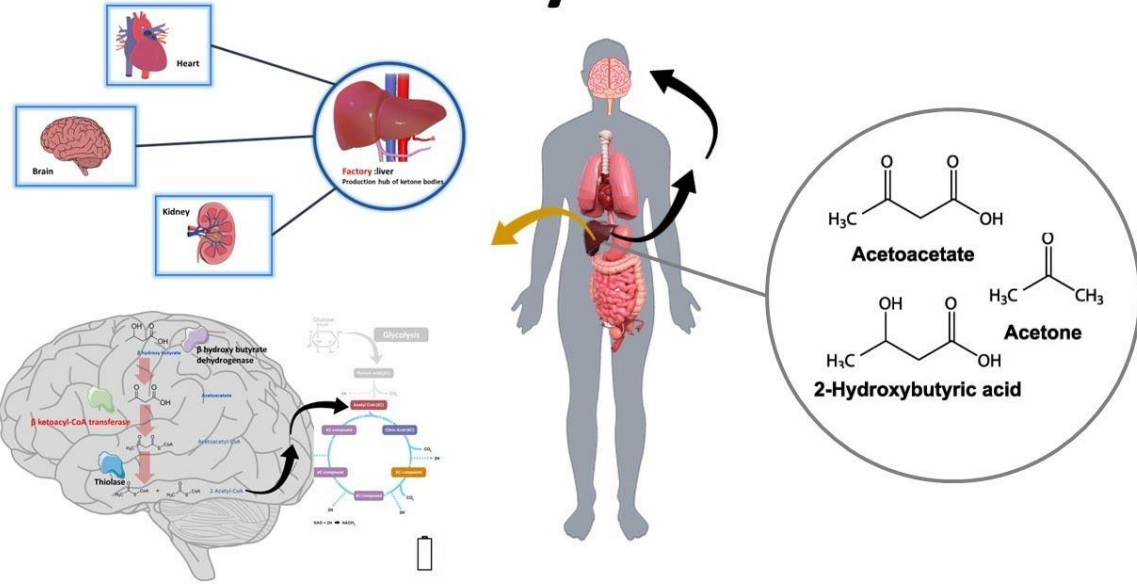
1. جزيئة واحدة FADH₂ الذي يعطي 2ATP
 2. جزيئة واحدة NADH الذي يعطي 3ATP
 3. جزيئة واحدة Acetyl-CoA يدخل دورة كربس ليعطي 12ATP
- لتكون المحصلة النهائية لدورة واحدة تساوي 17ATP

الأجسام الكيتونية Ketone Bodies

الأجسام الكيتونية لها ثلاثة أنواع: الأسيوأسيتيت وبيتا هيدروكسي بيوتيريت والأسيون

- يزيد إنتاج الأسييتيل المرفق الإنزيمي أ من تحلل الدهون، يتحول الأسييتيل كواً إلى أجسام كيتونية وتسمى هذه العملية بالكيتوجينيسيس Ketogenesis. تحدث عملية الكيتوجينيسيس في ميتوكوندريا خلايا الكبد ثم تنقل المركبات الكيتونية عن طريق الدم إلى الأنسجة حيث يمكن أن تتأكسد لتنتج طاقة بواسطة دورة كربس.

Ketone body utilization



طبيعياً يكون تركيز الأجسام الكيتونية في الدم قليل ولكن قد ترتفع نسبة هذه المركبات في الدم بصورة كبيرة في حالات خاصة مثل: عندما يتغذى الإنسان على كميات كبيرة من الدهون والقليل من الكربوهيدرات عند اعتماد الجسم على تحلل الدهون بدلاً من الكربوهيدرات لإنتاج الطاقة مثل الصيام الطويل المجاعة، أو داء السكري.

- عندما يزيد إنتاج هذه المركبات قد يصل تركيزها إلى حد التسمم وتسمى هذه الحالة الكيتوسز ketosis وكذلك يحصل زيادة في حموضة الدم الأجسام الكيتونية Ketoacidosis والتي قد تؤدي للوفاة. الكيتوليسس Ketolysis: هي عملية أكسدة الأجسام الكيتونية إلى ثاني أكسيد الكربون + ماء في ميتوكوندريا جميع الأنسجة (ماعدا الكبد) لإحتوائها على الإنزيمات اللازمة لهذه العملية