

استقلاب الشحوم

يقصد باستقلاب الشحوم استقلاب التري غليسيريدات والفسفوليبيدات والستيرونيدات، بالإضافة إلى نواتج استقلابها الحموض الدسمة الحرة والغليسيرول والأجسام الكيتونية.

عند الحاجة تتحرر الحموض الدسمة من التري غليسيريدات وتشكل مصدراً هاماً للطاقة لعدد الأنسجة (من VLDL كبد أو CM أمعاء أو تحلل نسيج شحمي).

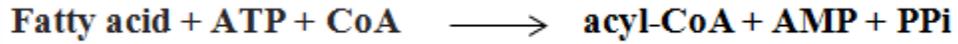
تتميز التري غليسيريدات عن السكاكر والبروتينات بكونها مخزن غني للطاقة يفوق بقيمتها الطاقة الناتجة عن السكاكر والبروتينات.

أكسدة الحموض الدسمة

1- تفعيل الحموض الدسمة:

كما هو الحال مع جزيئات الغلوكوز يجب تفعيل جزيئة الحمض الدسم عبر قرنهما مع كواينزيم A، حيث يقوم إنزيم acyl-CoA synthetase بوجود جزيئة ATP وجزيئة coenzyme A بتحويل الحمض الدسم إلى حمض مفعول ويسمى أسيل كو acyl-CoA A كما يتشكل AMP وجزيئة بيروفسفات PPi "هنا لا تتشكل رابطة فوسفات وإنما يخرج على شكل فوسفات حر".

يتواجد إنزيم acyl-CoA synthetase خارج الميتوكوندريا وداخلها.



أسيتيل كو A هو CH₃CO CoA (2C) أما أسيل كو A هو RCH₂CO CoA (متعدد الكربون حسب طول الحمض الدسم).

2- نقل الحموض الدسمة ودور الكارنتين:

إن أكسدة الحموض الدسمة تتم داخل الميتوكوندريا، وإن وجود الحموض الدسمة ذات السلسلة الطويلة خارج الميتوكوندريا يشكل مشكلة في كيفية دخولها للميتوكوندريا، لذا يتدخل ناقل خاص وهو الكارنتين والذي يوجد بشكل واسع في الأنسجة وخاصة العضلات ويصنع داخل الجسم بدءاً من الليزين.

يتم النقل لداخل الميتوكوندريا بإشراف إنزيم كارنتين أسيل ترانسفيراز.

بالنسبة للحموض الدسمة ذات السلسلة القصيرة فهي لا تحتاج لمساعدة الكارنتين.

يسوق الكارنتين كدواء في أدوية التحيف كحارق للشحوم، فما دقة ذلك؟

كما رأينا أن الجسم يحوي كارنتين داخلي المنشأ يستعين به لأكسدة الحموض الدسمة "حرق الشحوم" وإن زيادة كمية الكارنتين عبر دواء لن تحرض الجسم على تحريك مخزونه من الشحوم الثلاثية لحرقها، وبالتالي لن نستفيد من الكارنتين.

إذن متى يفيد الكارنتين؟

عند الرياضات الشديدة والمجهدات العضلات نفذ لديها مخزون الغليكوجين والمصادر الأخرى وتعتمد على أكسدة الحموض الدسمة بشكل أساسي، في حال كانت الكمية كبيرة والمجهود كبير قد لا تكفي كمية الكارنتين داخلي المنشأ لنقل عدد كبير من الحموض الدسمة للداخل، لذلك نستعين بكارنتين خارجي المنشأ لتسريع عملية أكسدة الحموض الدسمة أو ما يسمى بحرق الشحوم
أي أن الكارنتين يفيد كدواء حارق للشحوم فقط عند الرياضات الشديدة فقط، ولا يقدم فوائد لإنسان عادي.

الآن أصبح الحمض الدسم جاهزاً للدخول بسبيل الأكسدة، يوجد 3 أنواع أشهرها الأكسدة البائية.

الأكسدة البائية

تتواجد جميع إنزيمات هذا المسلك ضمن الميتوكوندريا.

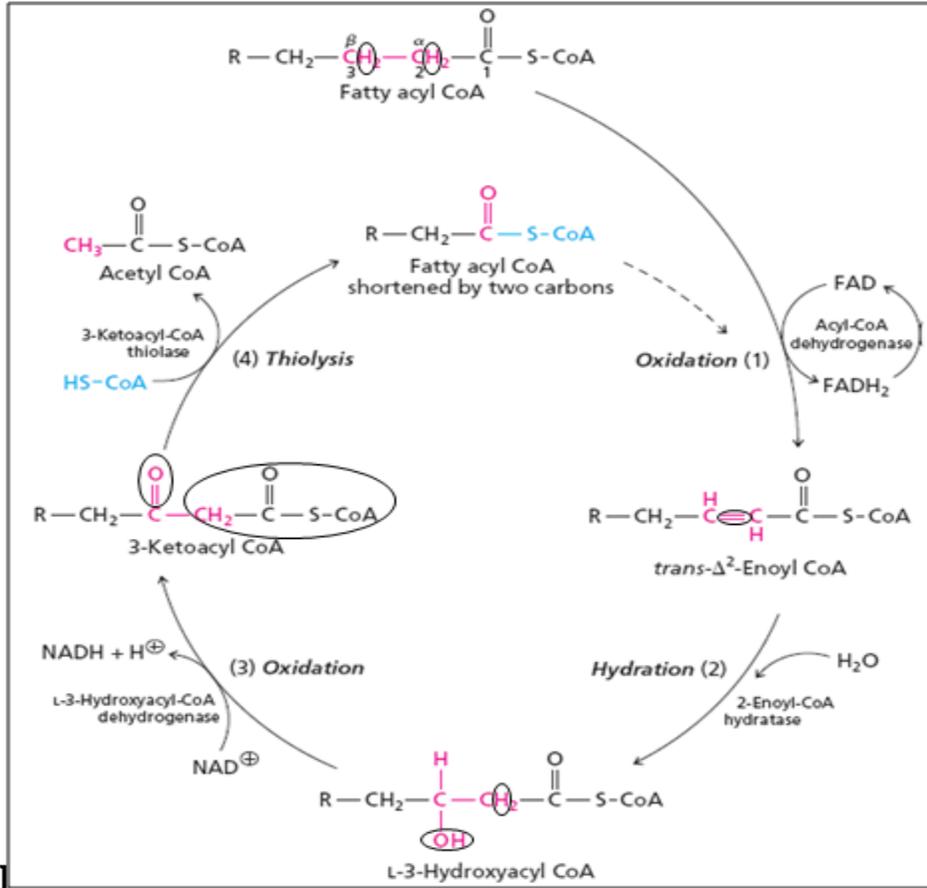
يخضع الحمض الدسم لتفاعلات انقسام متتالية ينتج عن كل تفاعل جزيئة أستيل كو A (C2) وجزيئة الحمض الدسم ناقصة ذرتي كربون، وهكذا يتم التتابع حتى تنتهي ذرات الكربون كاملة، وكل ذلك يترافق مع اختزان طاقة.

- يخضع جزيء أسيل كو A لتفاعل أكسدة ونزع هيدروجين ويتشكل رابطة مضاعفة بين ذرتي الكربون ألفا وبيتا (ألفا هي الأقرب لمجموعة COOH وبيتا هي التي تليها) أي أصبح حمض غير مشبع يسمى ترانس إينويل كو A، وذلك تحت تأثير إنزيم أسيل كو A دي هيدروجيناز و يترافق ذلك مع تحول جزيئة FAD إلى FADH2.
- يجري بعدها تفاعل إماهة بإضافة جزيء ماء على الرباط المضاعف ليتحول لرابط أحادي وتأخذ ذرة الكربون ألفا H وتأخذ بيتا OH أي يتشكل حمض غولي يسمى بيتا هيدروكسي أسيل كو A (بيتا لأن OH على ذرة بيتا) عبر إنزيم إينويل كو A هيدراتاز.
- يخضع جزيء بيتا هيدروكسي أسيل كو A لأكسدة ثانية على ذرة الكربون بيتا (لذلك سميت أكسدة بائية) ليتم نزع ذرتي هيدروجين وتتشكل مجموعة كيتونية ويسمى المركب بيتا كيتو أسيل كو A (حمض كيتوني)، بواسطة إنزيم بيتا هيدروكسي أسيل كو A دي هيدروجيناز وتتحول جزيئة NAD إلى NADH.
- يفصل جزيء مركب من ذرتي كربون بعد اتحاده مع جزيء CoA ليشكل أستيل كو A بالإضافة لجزيء أسيل كو A منقوص ذرتي كربون، وذلك بتوسط إنزيم تيولاز.

جزء أسيل كو A الناتج مماثل تماما للجزء البديهي لكنه ينقصه بذرتي كربون، وهذا الجزء يعاود الدخول في تفاعل الأكسدة من جديد لينزع منه مركب ثنائي الكربون (أسيتيل كو A) وهكذا حتى تنتهي ذرات الكربون فيه.

أسيتيل كو A الناتج يدخل في تفاعلات حلقة كريبس ليتحول إلى CO₂ و H₂O مع تخزين طاقة.

إن خطوات الأكسدة البنائية أكسدة ثم حلمهة ثم أكسدة ثم شطر

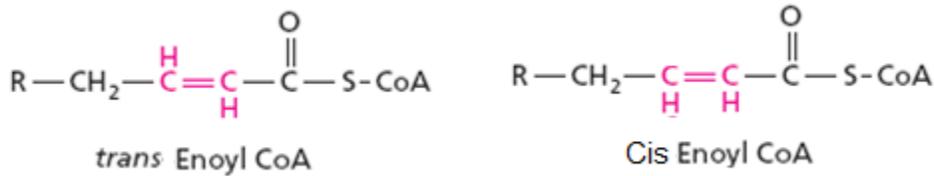


ماذا لو كان الحمض الدسم فردي وليس زوجي؟

تستمر تفاعلات الأكسدة حتى الوصول إلى مركب ثلاثي الكربون هو بروبيونيل كو A والذي يتحول بعد عدة مراحل إلى سوكسينيل كو A (نخسر فيها جزيئة ATP) الذي هو من مكونات حلقة كريبس ويتابع استقلابه فيها.

ماذا لو كان الحمض الدسم حمض غير مشبع؟

الرابطه المشبعة في الحموض الدسمة هي من النوع مقرون CIS أما الرابطه المزدوجة المتشكلة في أول خطوة أكسدة في الأكسدة البنائية هي من النوع مفروق TRANS.



تستمر دورات الأكسدة، ويخرج بعد كل دورة أستيل كو A، حتى الوصول قبل الرابطة المزدوجة، يتدخل إنزيم إيزوميراز خاص يحول الرابطة المزدوجة من CIS إلى TRANS.

الآن لدينا رابطة مزدوجة من النوع المفروق جاهزة لذلك لا داعي لأول خطوة أكسدة في الأكسدة البائية والتي تهدف لتشكيل رابطة مزدوجة، لذلك فإن مركب ترانس إينويل كو A جاهز دون أول خطوة أكسدة.

ننتقل للخطوة الثانية مباشرة وهي الإماهة (مركب غولي) ثم أكسدة (مركب كيتوني) ثم شطر وخروج أستيل كو A

- لا حاجة لإنزيم إيزوميراز في أكسدة الحموض الدسمة المشبعة.
- خسارة أول خطوة أكسدة تعني خسارة لجزيئة FADH2 أي خسارة 2ATP.

الميزان الطاقى للأكسدة البائية

خلال كل دورة يتحرر لدينا NADH + FADH2 وهذه تعادل 5 ATP، بالإضافة لجزيئة أستيل كو A التي تدخل حلقة كريبس وتعطينا 12ATP (3NADH + 1 FADH + 1GTP).

لو كان لدينا حمض دسم مشبع مكون من 18 ذرة كربون " زوجي"، هذا يعني أنه لدينا 8 دورات أكسدة بائية ينتج عنها:

$$8 * 5 = 40 \text{ ATP} \text{ بالإضافة لـ } 9 \text{ جزيء أستيل كو A تعطي ضمن حلقة كريبس } 9 * 12 = 108 \text{ ATP}.$$

هذا يعادل 148 ATP يطرح منها جزيئة ATP عند التفعيل لأول مرة لذا يتبقى لدينا 147 جزيئة ATP تنتج عن أكسدة حمض دسم مكون من 18 ذرة كربون.

جزيء الغلوكوز (6C) يعطي 38 ATP، أي ان 3 جزيئات غلوكوز (18C) تعطي 3*38=114 ATP.

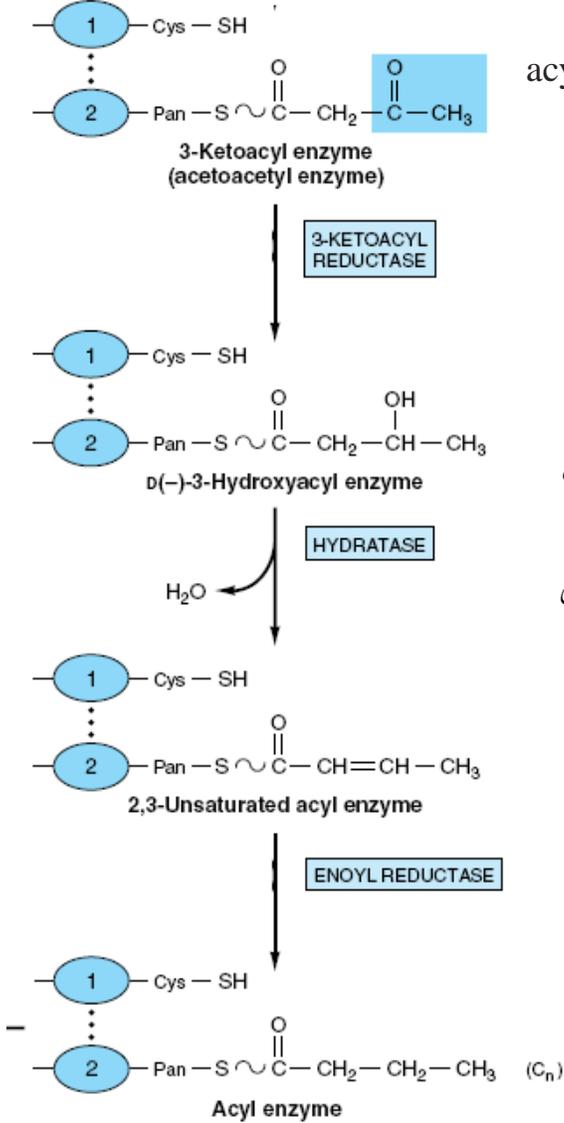
أي ان الحمض الدسم C₁₈ يعطي باحتراقه طاقة أكبر من ما يقابله من الغلوكوز بـ 33ATP.

في حال كان الحمض فردي فإن آخر جزيئة تتشكل هي بروبيونيل كو A والتي تتحول لسوكسينيل كو A يتحول ضمن حلقة كريبس إلى سوكسينات (1 ATP) ثم فومارات (2 ATP) ثم مالات ثم أوكسالوأسينات (3 + ATP) أي بالمجموع 6 ATP، ينقص منها 1 ATP استهلكت في تفاعلات تحويله لسوكسينيل كو A أي يتشكل منه 5 ATP، في حين جزيئة أستيل كو A تعطي 12 ATP.

في حال كان حمض دسم غير مشبع أي يحوي رابطة مزدوجة واحدة أو أكثر، هذا يعني خسارة 2 ATP لكل رابطة مزدوجة.

اصطناع الحموض الدسمة

يبدأ اصطناع الحموض الدسمة بدءاً من جزيئة أستيل كو A (2C)، والتي تتحول عبر إنزيم أستيل كو A كربوكسيلاز إلى مالونيل كو A (3C)، وهو التفاعل المحدد للمعدل والذي تنظم عمله الهرمونات، فمثلاً الأنسولين يحفز هذا الأنزيم لصالح بناء الشحوم.



يتدخل وسيط تفعيلي آخر ليحل محل CoA وهو acyl carrier protein (ACP) ليتحول كل من أستيل كو A و مالونيل كو A إلى من أستيل ACP و مالونيل ACP.

يندمج جزيئي أستيل ACP و مالونيل ACP لتشكيل جزيء رباعي الكربون أسيتوأسيتيل ACP (أي حمض كيتوني أو كيتوأسيل) مع خروج CO₂، وهي تعادل الخطوة الأخيرة في الأكسدة البانية.

يتدخل إنزيم كيتوأسيل ريدكتاز لتشكيل حمض غولي وهو هيدروكسي أسيل ACP، ويتحول NADPH إلى NADP.

الآن يجري تفاعل نزع ماء هيدراتاز لتشكيل حمض غير مشبع ترانس إينويل ACP.

يتم إرجاع ترانس إينويل ACP عبر إينويل ريدكتاز لينتج لدينا أسيل ACP مؤلف من أربع ذرات كربون، أي حمض دسم مؤلف من 4 ذرات كربون، ويتحول NADPH إلى NADP.

يدخل المركب في حلقة أخرى ويضاف له مالونيل ACP من جديد ليتشكل كيتوأسيل ACP مؤلف من ست ذرات كربون مع خروج CO₂.

يخضع كيتوأسيل ACP إلى تفاعل إرجاع ثم نزع ماء ثم إرجاع ليشكل أسيل ACP مؤلف من ثمان ذرات كربون وهكذا.

➤ إذن مالونيل هو المركب الذي يهب ذرتي كربون كل دورة، وهو يتشكل من أستيل كو A.

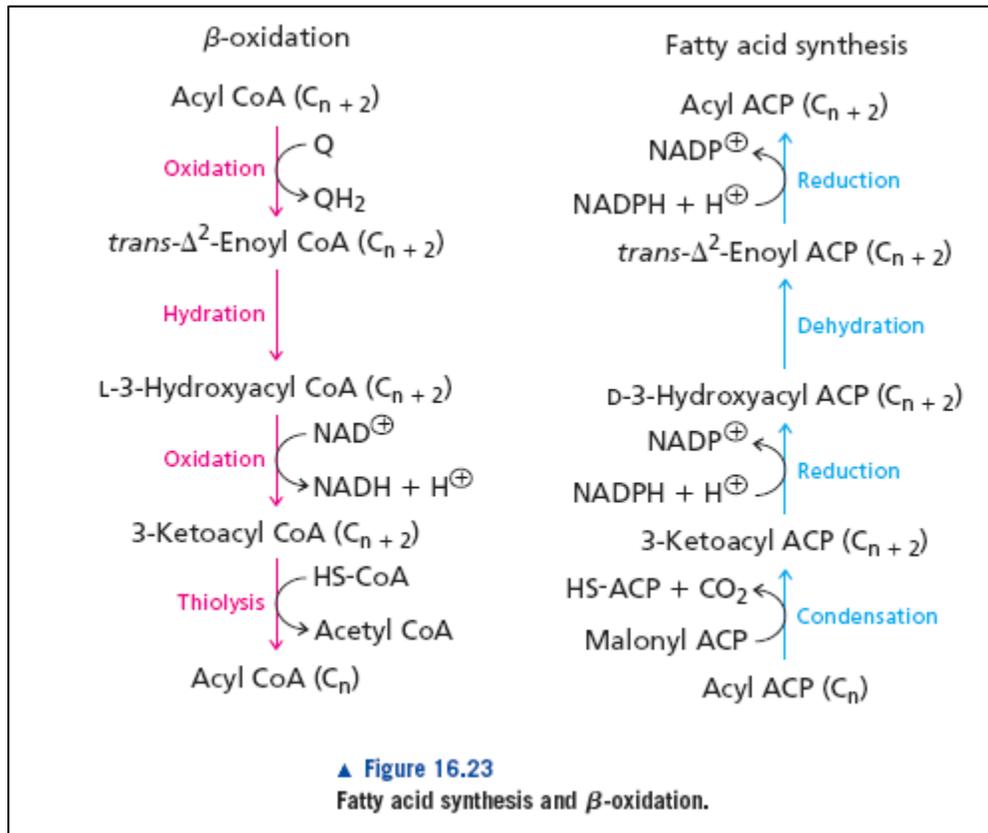
➤ نستهلك بكل دورة 2 NADPH

"لذلك فمسلك البنتوز فوسفات ضروري لتأمين NADPH الضروري لاصطناع الحموض الدسمة"

أي أن الأكسدة عكس التصنيع.

الأكسدة: أكسدة (إينويل) - حلمهة (حمض غولي) - أكسدة (حمض كيتوني) - شطر (حمض دسم منقوص ذرتين).

الاصطناع: اندماج (حمض كيتوني) - إرجاع (حمض غولي) - نزع ماء (إينويل) - إرجاع (حمض دسم زائد ذرتين).



ملاحظة: في حال وجود سكر فائض بالجسم ووصلنا لأقصى مرحلة من تخزين الغليكوجين يفعل الأنسولين إنزيم أستيل كو A كربوكسيلاز لتحويل الأستيل كو A الناتج عن استقلاب السكر إلى حموض دسمة، بمعنى آخر تحويل السكر الفائض لحموض دسمة.

تحرر الطاقة من الشحوم

يوجد توازن بين بناء التريغليسيرييد وبين هدمها في الجسم، فالنسيج الشحمي فيه شحوم ثلاثية وحموض دسمة حرة بينها توازن.

عند نقص مستوى الغلوكوز بالجسم ينقص اصطناع الغليسيرول منه، كون الغليسيرول يصطنع بدءاً من دي هيروكسي أسيتون فوسفات المادة التي تنتج أثناء تحلل السكر، لذلك ينزاح التوازن نحو تفكيك الشحوم الثلاثية وعدم بنائها.

وعند زيادة الغلوكوز يزيد تشكيل الغليسيرول الذي يرتبط بالحموض الدسمة الحرة ويزيح التوازن لصالح البناء.

لذلك نجد أن كميات الغليسيرول أساسية في تحديد مسار تحلل أو بناء الشحوم.

كما أن الفعل الكبير يعود لإنزيم الليباز الذي يفكك الشحوم الثلاثية بالنسيج الشحمي ويخضع بعمله إما تحفيزاً أو تثبيطاً للمهرمونات

- الأنسولين هرمون ابتنائي يثبط الليباز لصالح عدم حلمة الشحوم
- الأدرينالين ونورأدرينالين ويحفزان الليباز وبالتالي لصالح حلمة النسيج الشحمي ويعتبر أهم هرمون في ذلك "يفرز مثلًا أثناء الجوع والكرب والرياضة العنيفة".
- الكورتيزون يحفز الليباز وبالتالي لصالح حلمة النسيج الشحمي "يفرز مثلًا أثناء الكرب"، وقد يولد كيتونية كما في متلازمة كوشينغ "فرط إفراز الكورتيزول"
- هرمون النمو مشابه للكورتيزون لكن أضعف تأثيراً
- الغلوكاكورن له بعض التأثير الحال للشحوم
- هرمون الدرقية يحلل الدهون بناء على زيادة سرعة الاستقلاب

لذلك بالمحصلة متى ما توفر السكر بالجسم، يستعملها الجسم للطاقة، لأن توفر السكر يعني توفر الغليسيرول وبالتالي نكون أمام عدم تحلل للشحوم وعدم الاعتماد عليها كمصدر للطاقة، وعلى العكس عند وجود فائض من السكر يتحول السكر الفائض إلى حموض دسمة جديدة تختزن داخل النسيج الشحمي على شكل شحوم ثلاثية تحت إشراف الأنسولين حيث يفعل إنزيم أستيل كو أ كربوكسيلاز الإنزيم المهم في تحويل السكر لحموض دسمة. أي بالمحصلة السكريات مفضلة لدى الجسم عند تواجدها على الدهون.

بالعكس عند غياب السكر، لا يصنع غليسيرول وينزاح التوازن نحو التفكيك، كما يغيب الأنسولين ويفرز هرمونات لصالح التفكك.

لماذا يتحول السكر الفائض إلى شحوم، بمعنى آخر لماذا نخزن الطاقة الفائضة على شكل شحوم؟

لا يخزن الجسم سكر إلا لمئات من مليغرامات من الغليكوجين مقارنة بعدة كيلو غرامات من الشحوم، وإن غرام من الدهن يحوي 2.5 ضعف طاقة أعلى من غرام غليكوجين، لذلك الشحوم أفضل في اختزان الطاقة، حيث نخزن أعلى طاقة بأقل وزن ممكن.

الأجسام الكيتونية

تشمل الأجسام الكيتونية (الحموض الكيتونية) ثلاثة مركبات :
الأسيتون – أسيتوأسيتيك – بيتا هيدروكسي بوتيريك أسيد (بيتا هيدروكسي حمض الزبدة).

كيف تتشكل الأجسام الكيتونية؟

يحتوي الكبد الكثير من الحموض الدسمة، لكنه لا يستخدمها جميعها لأكسدته الخاصة، وإنما يحول قسم منها لأجسام كيتونية تنطلق خارجه ويغذي بها الخلايا خاص القلب والدماغ، لا ترتفع بالدم لكونها سريعة العبور عبر الأغشية الخلوية على الرغم من نقل كميات كبيرة منها.
ملاحظة: زيادة نسبة استقلاب الحموض الدسمة بالكبد يعني زيادة في تشكل الأجسام الكيتونية

لماذا تستخدم الأجسام الكيتونية كمصدر للتغذية؟

في حالات المخفضة وانخفاض كميات السكر مثلا، تتحول عديد الانسجة إلى أكسدة الحموض الدسمة، لكن الدماغ مثلا لا يستطيع الاستفادة من الحموض الدسمة طويلة السلسلة لأنها لا تعبر الحاجز الدماغي الشوكي، لذلك نحتاج لمصدر يعطي طاقة، يجد الجسم الحل في إنتاج الأجسام الكيتونية التي تستخدم كوقود مؤقت من قبل الدماغ مثلا ريثما يتم إصلاح الخلل أو اصطناع السكر من مصادر غير سكرية، فمثلا بعد صيام لـ 3 أيام يأخذ الدماغ ربع طاقته من الأجسام الكيتونية.

ما علاقة السكري غير المراقب مع الأجسام الكيتونية؟

مريض السكري خاصة النمط الأول (المعتمد على الأنسولين) في حال عدم أخذ الأنسولين فإن سكر الدم سيرتفع بشكل كبير، ومع ذلك فإن العضلات لا تستفيد منه لأنها بحاجة للأنسولين لدخول السكر إليها عكس غيرها من الأنسجة.

ومن اجل ذلك يزداد حل الشحوم بشكل كبير من النسيج الشحمي بفعل هرمونات الأدرينالين والكورتيزون والغلوكاكون، كما أن غياب الأنسولين بذاته يحرض على حل الشحوم.

يؤدي هذا لتوفر كميات كبيرة من الحموض الدسمة بالدوران وفي الكبد:

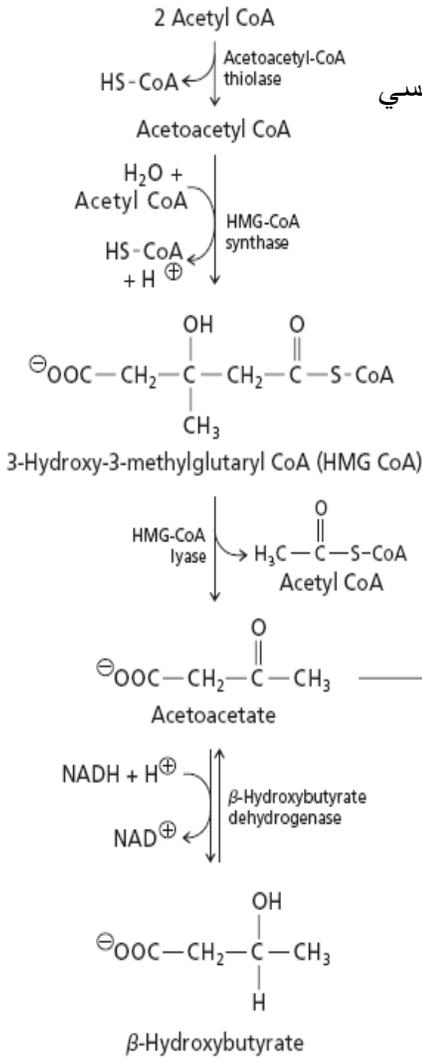
- أولا: إن زيادة نسبة استقلاب الحموض الدسمة بالكبد يعني زيادة في تشكل الأجسام الكيتونية.
- ثانيا: يقوم الكبد بأكسدة هذه الحموض الدسمة إلى أستيل كو A حيث ينتج منها الكثير، ولأجل أن تدخل حلقة كريبس يجب أن ترتبط مع الأوكسالوأسيتات، لكن بسبب تواجد الغلوكاكون بتركيز عالية يزداد استحداث السكر بالكبد وتستخدم مادة الأوكسالوأسيتات في ذلك مما يؤدي لاستنزافها داخل الكبد، فلا تجد الكميات الكبيرة من أستيل كو A ما تندمج معه لتدخل حلقة كريبس لذلك تندمج مع بعضها وتشكل كميات كبيرة جدا من الأجسام الكيتونية تدخل للدم، وإن هذه الكميات الكبيرة جدا من الحموض التي تدخل للدم ستؤدي إلى تغيير في حموضة الدم بما يسمى الحماض الكيتوني (انخفاض PH الدم لأنها مركبات حمضية) وهي حالة خطيرة وتحتاج دخول المشفى.

إذن الأجسام الكيتونية قد تكون مصدراً لتغذية أنسجة مثل الدماغ في حال المخصصة، وقد تكون سبباً في الحمض الكيتوني كما هو الحال لدى مرضى السكري خاصة النمط الأول

ماهي مراحل إنتاج الأجسام الكيتونية في الكبد؟

في الكبد عند أكسدة الحموض الدسمة تنتج كميات من أستيل كو A.

وبدلاً من أن تندمج جزيئة أستيل كو A مع مع الأوكسالوأسيتات وتدخل حلقة كريبس، تتكاثف جزيئتين من أستيل كو A لتشكيل أسيتوأسيتيل كو A.



• يتكاثف جزيء أسيتوأسيتيل كو A مع جزيء أستيل كو A آخر ليشكل هيدروكسي

ميثيل غلوتاريل كو A 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA

(HMG CoA) تحت تأثير إنزيم HMG-CoA synthase،

وإن هذا الإنزيم يتواجد ضمن ميتوكوندريا الكبد فقط لذلك لا تصنع الأجسام

الكيتونية إلا في الكبد.

• يخضع المركب السابق إلى تفاعل شطر ليعطي مركبي أستيل كو A

وأسيتوأسيتيك (تخلصنا من مشاركة CoA).

• يشكل أسيتوأسيتيك أول الأجسام الكيتونية، في حين

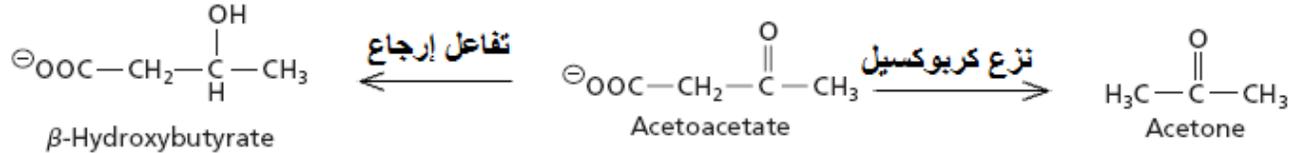
يتحول إلى بيتا هيدروكسي حمض الزبدة (بيتا هيدروكسي

بوتيريك أسيد) عبر تفاعل إرجاع، أما الأسيتون يتشكل

بدءاً من أسيتوأسيتيك عبر تفاعل نزع كربوكسيل.

لاحظ:

- إنتاج الأجسام الكيتونية يتم في الكبد داخل الميتوكوندريا في حين تستهلك ضمن ميتوكوندريا أنسجة أخرى.
- تنشأ أسيتوأسثيل كو A (كمركب وسطي) أثناء الأكسدة البائية للحموض الدسمة المشبعة الزوجية عندما نصل لمرحلة 4 ذرات كربون.

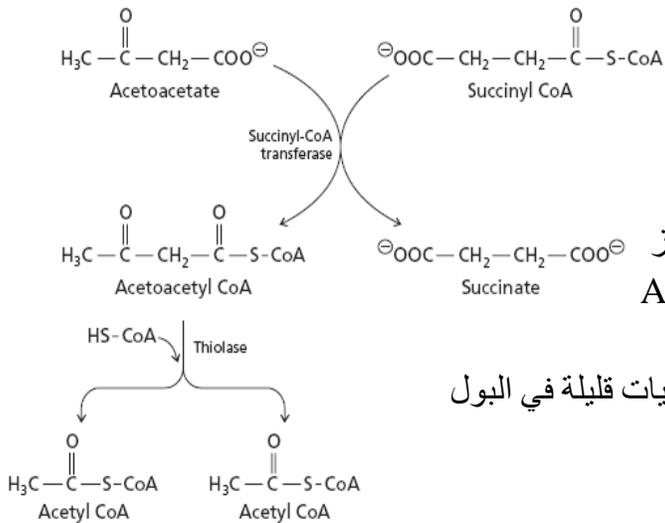


ملاحظة هامة

في الحالات الطبيعية تتجه كمية هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كو A المتشكلة لتشكيل الكوليسترول بشكل أساسي تحت إنزيم HMG-CoA REDUCTASE والذي يتواجد ضمن الهيولى وليس الميتوكوندريا كما في الإنزيم الذي يشطر المركب. وهو التفاعل المهم الذي يكون الجسم من خلاله كوليسترول داخلي المنشأ، وهو يشكل 80% من كمية الكوليسترول الكلية بالجسم. يوجد أدوية خافضة للكوليسترول تسمى الستاتينات والتي تعمل عبر تثبيط اصطناع الكوليسترول داخلي المنشأ عبر تثبيط إنزيم HMG-CoA REDUCTASE

كيف نستفيد من الأجسام الكيتونية كمصدر للطاقة؟

تستطيع جميع الأنسجة عدا الكبد، الاستفادة من الاجسام الكيتونية كمصدر للطاقة ضمن متقدراتها.



- يتحول بيتا هيدروكسي بوتيريك أسيد إلى أسيتوأسيتيك أسيد عبر تفاعل أكسدة.
- يتفاعل أسيتوأسيتيك ويكسب جزيئة HSCoA ليتشكل أسيتوأسثيل كو A (من جزيء سوكسينيل كو A).
- ينشطر جزيء أسيتوأسثيل كو A تحت تأثير إنزيم ثيولاز بوجود جزيئة HSCoA ليعطي جزيئين من أسثيل كو A واللذين تدخلان حلقة كريبس لإنتاج الطاقة.
- بالنسبة للأسيتون فهو يخرج غالبا مع هواء الزفير، وكميات قليلة في البول (لذلك في حالات الصيام نجد رائحة خاصة من الفم).

ما هي حمية الكيتو وما علاقتها بتشكل الأجسام الكيتونية؟

تعتمد حمية الكيتو على الدهون كمصدر أساسي للطاقة، وسيقل إنتاج الأنسولين في الجسم كون السكر لا يتواجد إلا قليلا في هذه الحمية، وهذا ما يحفز حلمة النسيج الشحمي وتفككه "بسبب غياب الأنسولين" وبالمحصلة زيادة كمية الحموض الدسمة بالدم واستقلابها، وبالتالي سترتفع الأجسام الكيتونية بالدم وتسمى هذه الحالة فرط كيتون الدم KETOSIS لكن لن نصل لدرجة الحماض الكيتوني لأن حل الشحوم لن يكون كبيرا كحالة السكري غير المراقب، كما أن الجسم سيتأقلم مع الوقت ويزيد كفاءة استقلاب الحموض الكيتونية من الدم بما فيها خلايا الدماغ.