

مراحل اصطناع الحموض الدسمة:

يمكن تقسيم مراحل اصطناع الحموض الدسمة الى خمس مراحل منفصلة:

شحن الطلائع وذلك بتشكيل مشتقين تيواسثيريين، ثم تكاثف هاتين الطليعتين، الارجاع الاول، الماء والارجاع الثاني.

وتتكرر (او يعاد) المراحل الاربع الاخيرة في هذا المخطط حتى يتم تشكل كامل سلسلة الحمض الدسم.

يسمى اصطناع الحمض الدسم غالباً اصطناع البالميتات وذلك لان البالميتات هي الناتج الارجح تشكلا في هذه التفاعلات. واما بقية الحموض فيتم تشكلها بتفاعلات اضافية (تفاعلات الاطالة).

1- مرحلة الشحن او التلقيح loading

يسهم في هذه المرحلة الانزيمين : استيل -CoA : ACP ترانس اسيلاز و مالونيل -CoA : ACP ترانس اسيلاز حيث يتم انتقال كل من الاستيل -CoA و المالونيل -CoA الى البروتين الناقل للاسيل . ACP .

2- مرحلة التكاثف condensation

يقوم انزيم كيتواسيل -ACP سينتاز، و الذي يسمى ايضا انزيم التكاثف condensing enzyme باستقبال الزمرة الاسيتيلية من استيل -ACP ويتحرر مركب ACP-SH .

ينشط انزيم كيتواسيل -ACP سينتاز بعدها نقل زمرة الاسيل الى المالونيل -ACP ومحرا CO₂ يشمل تفاعل كربلة تستهلك ATP.

ان الاستراتيجية في تفاعل الكربلة الاول ومن ثم نزع كربوكسيل المركب المستخدم في تفاعل الاصطناع ينتج تغيرات ملائمة في الطاقة الحرة لأجل تفاعلات اصطناع على حساب طاقة ATP المستهلكة اثناء مرحلة الكربلة.

هناك استراتيجية مشابهة تحدث عند كربلة البيروفات C3 اثناء اعادة اصطناع الغليكوجين gluconeogenesis . عند الثدييات وتشكيل الاوكسالو اسيتات C4 التي تتعرض لاحقا لنزع الكربوكسيل وتشكل فسفو اينول بيروفات C3 .

3 مرحلة الارجاع reduction

تتحول الزمرة الكيتونية في الالاسيتواستيل -ACP الى زمرة غولية مشكلا مركب -D-B - هيدروكسي بوتيريل -ACP ، في التفاعل المعتمد على NADPH و الذي ينشطه انزيم كيتواسيل -ACP ريدوكتاز .

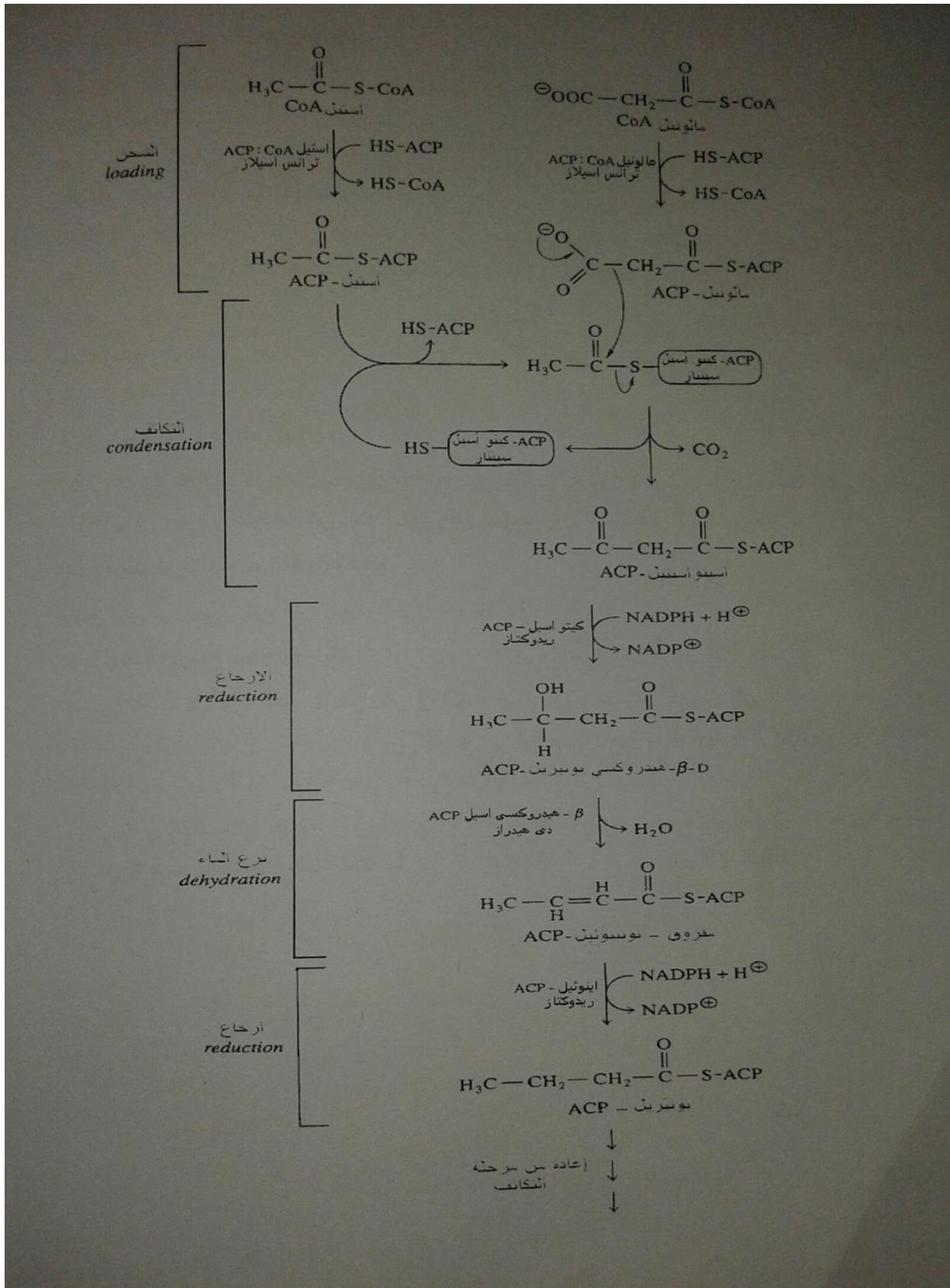
4- مرحلة نزع الماء Dehydration

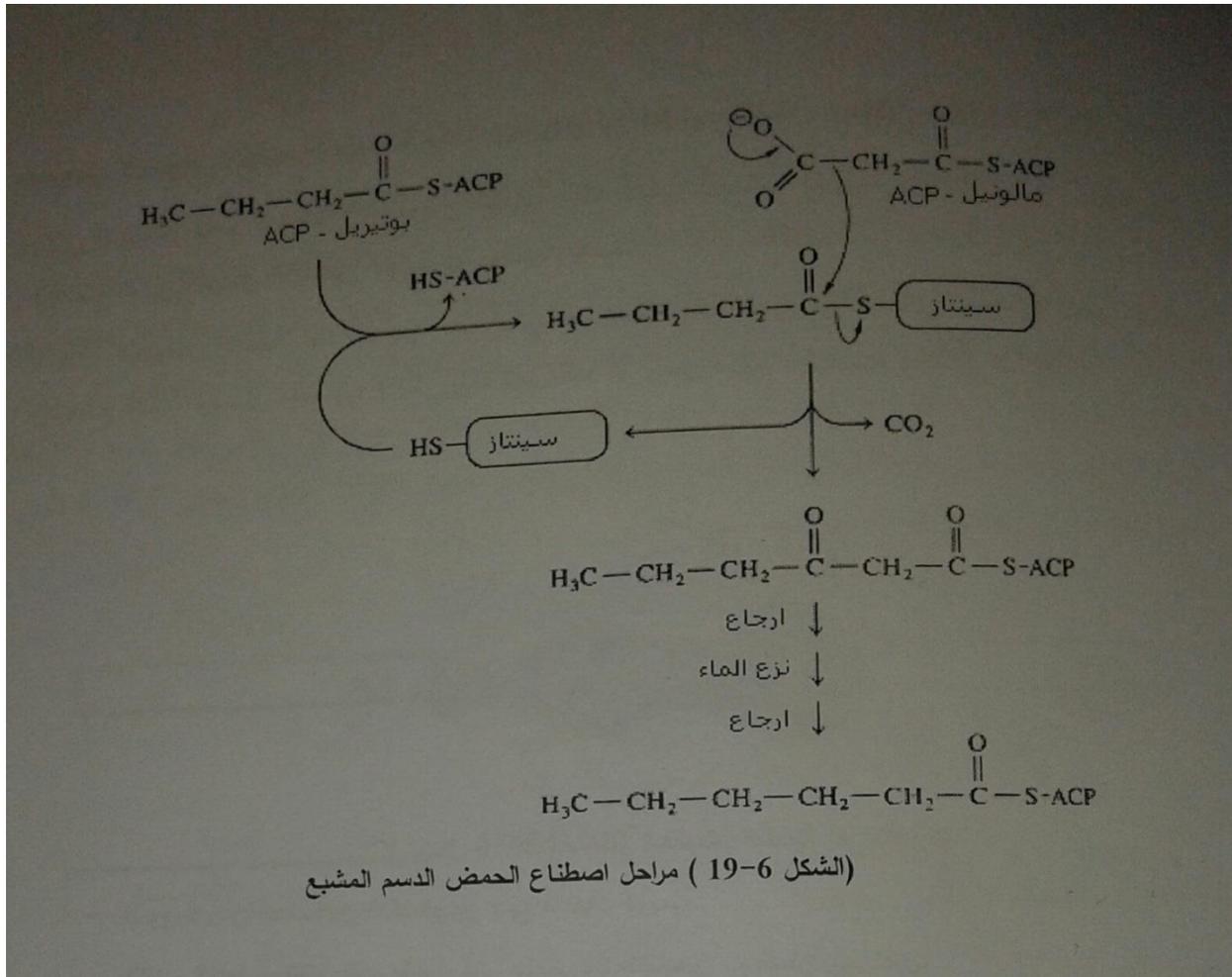
ينشط انزيم دي هيدراز نزع الماء مع تشكيل رابطة مزدوجة

5- مرحلة الارجاع Reduction

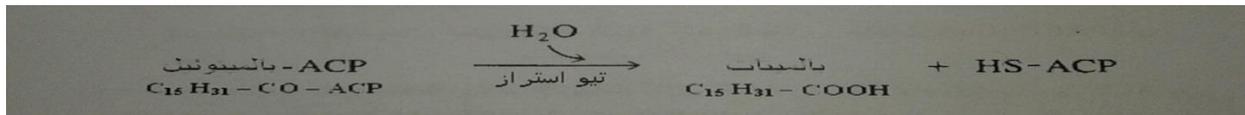
يسمى ناتج تفاعل نزع الماء السابق مفروق - بوت اينول -ACP ، وهو يتعرض في المرحلة الخامسة من النفاعلات الى الارجاع وتشكيل اسيل -ACP رباعي الكربون، والمسمى بوتيريل -ACP وينتشر التفاعل بواسطة انزيم اينول -ACP ريدوكتاز، و المتعلق ب NADPH .

يستمر تفاعل الاصطناع بتكرار النفاعلات من مرحلة التكاثر مع استمرار نمو السلسلة بإسهام جزيء مالونيل -ACP وانضمام مجموعة استيالية ثنائية الكربون الى السلسلة النامية في كل دورة.

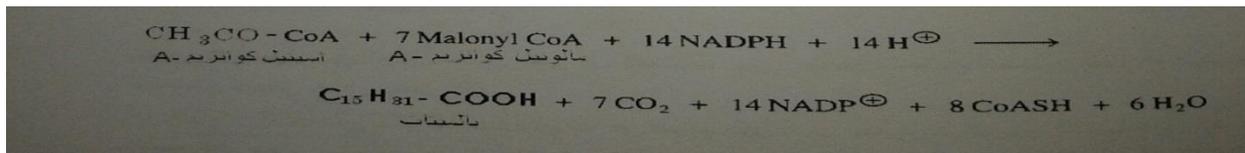




تستمر دورات الاصطناع حتى يتم اصطناع سلسلة البالميتي (C16) ويكون مركب بالمتوئيل ACP- سوبسترا لإنزيم ثيواستراز والذي ينشط تشكل البالميتات و ACP-SH:



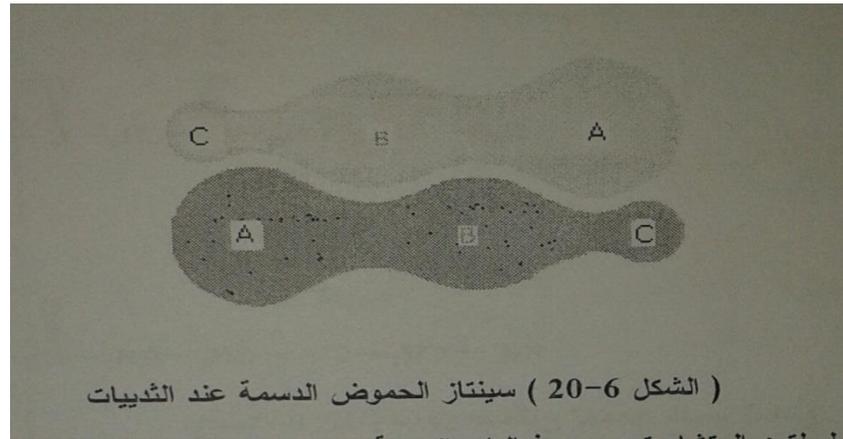
وتكون المعادلة الكلية لاصطناع جزيئة حمض البالميتك بدا من الاستيل CoA- والمالونيل CoA- على النحو التالي:



سينتاز الحموض الدسمة عند الثدييات:

يكون المخطط العام لاصطناع الحموض الدسمة عند الثدييات مشابها للتسلسل عند E.coli اضافة الى ان الملامح البنيوية لهذين النظامين الانزيميين متباينة بشدة .

فسينتاز الحموض الدسمة عند الثدييات هو ثنائي حد dimer يتكون من سلسلتين متعددي الببتيد متشابهتين . وتتوضع هاتان الوحدتان بعضهما لبعض راسا لذيل كما هو معبر عنهما بالمخطط:



يحتوي كل نصف من الانزيم الكامل على كل الفعاليات التي يتطلبها اصطناع الحمض الدسم ، وبالتالي يتم اصطناع جزيئتي حمض بنفس الوقت .

يتفاعل الاسيل CoA- مع ACP وتنتقل زمرة الاسيل بعدها الى الزمرة السلفهيدريلية في بقية سيستئين الكيتو اسيل ACP- سينتاز والذي يتوضع على وجه الوحدة الانزيمية، ويقوم ACP عندها بربط المالونيل CoA- عند اكتمال انضمام الناتج الى ACP ، تبدأ مرحلة التكاثف. خلال بقية التفاعلات التي تشمل الارجاع ونزع الماء و الارجاع الثانية ، تبقى السلسلة الكربونية ملتصقة مع ACP . ومن اجل دورات الاطالة اللاحقة ترتبط السلسلة رابعة الكربون مع الزمرة SH- في الكيتو اسيل ACP- سينتاز. يتقبل ACP المالونيل CoA- الاضافي وتستمر التفاعلات كما الدورة السابقة .

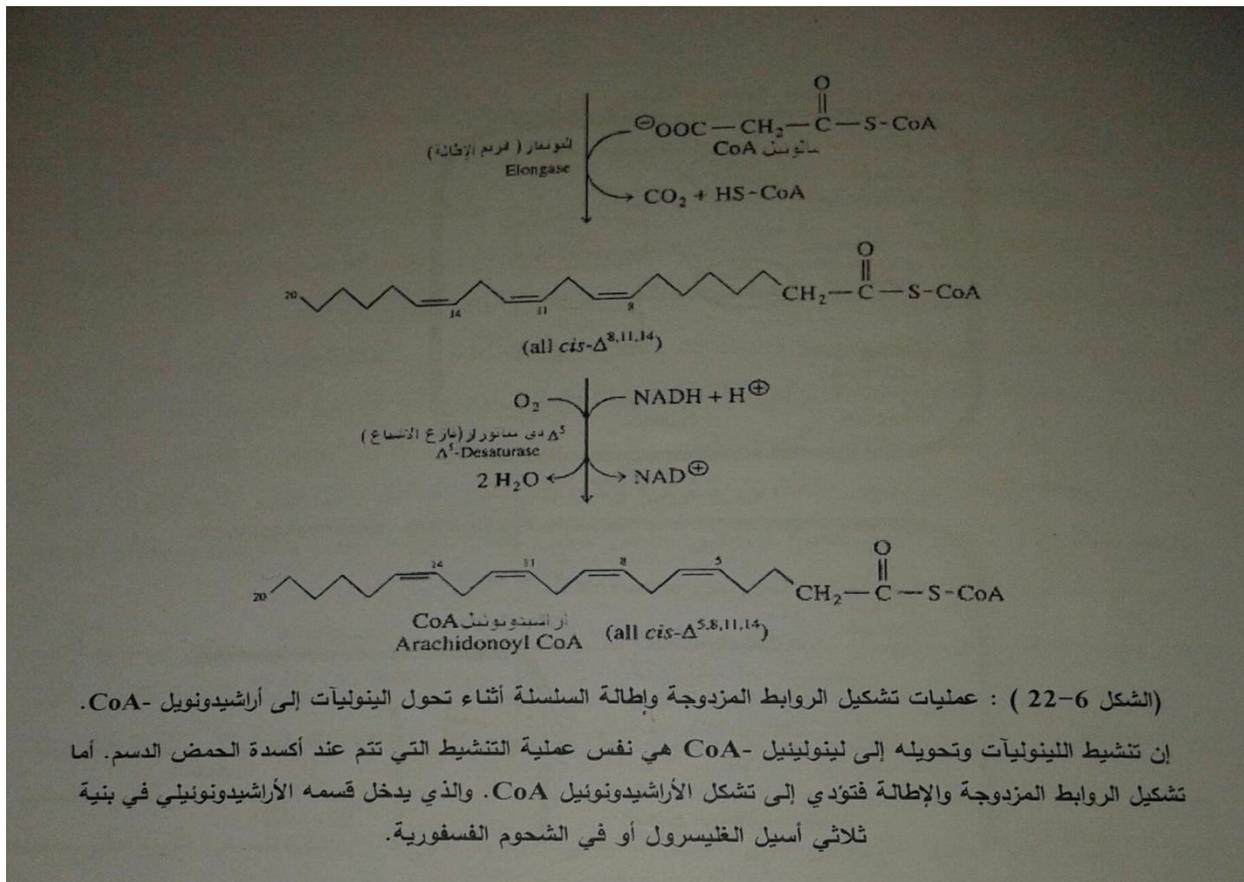
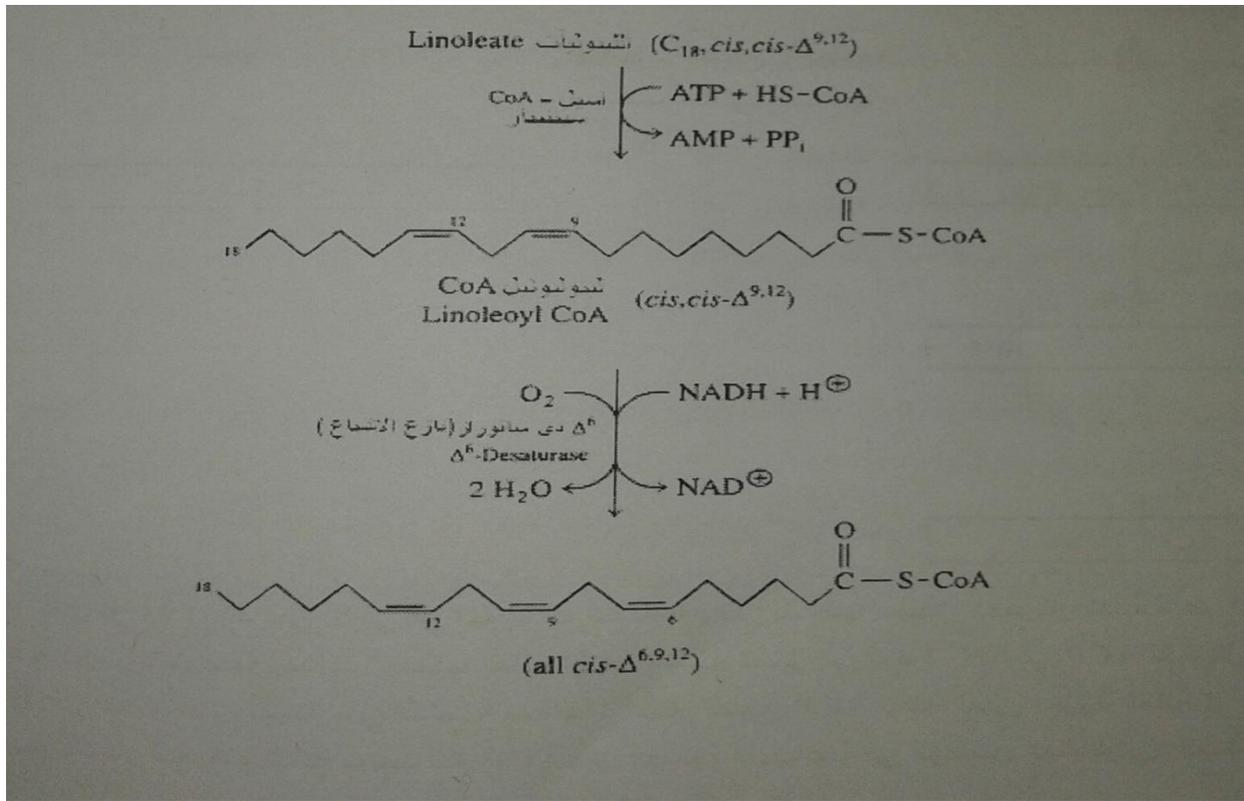
تفاعل الاطالة Elongation وتفاعل تشكيل الروابط غير المشبعة Desaturation

يعتبر حمض البالميتيك الناتج الاول الاكثر شمولية عند النباتات و الحيوانات . ويتطلب اصطناع المجموعات الاخرى من الحموض الدسمة واسعة الانتشار، وجود مجموعات انزيمية اضافية توجد في الشبكة البلازمية الداخلية و في الميتوكوندري .

فمثلا تحتوي الخلايا الحيوانية على عدد من انزيمات دي ساتوراز Desaturases والتي تنشط تشكيل الروابط المزدوجة على بعد تسع ذرات كربون من النهاية الكربوكسيلية للحمض الدسم . اما تشكيل الروابط المزدوجة في المواقع الابعد من الكربون فيمكن ان ينتشط فقط بإنزيمات دي ساتوراز ذات المنشأ النباتي .

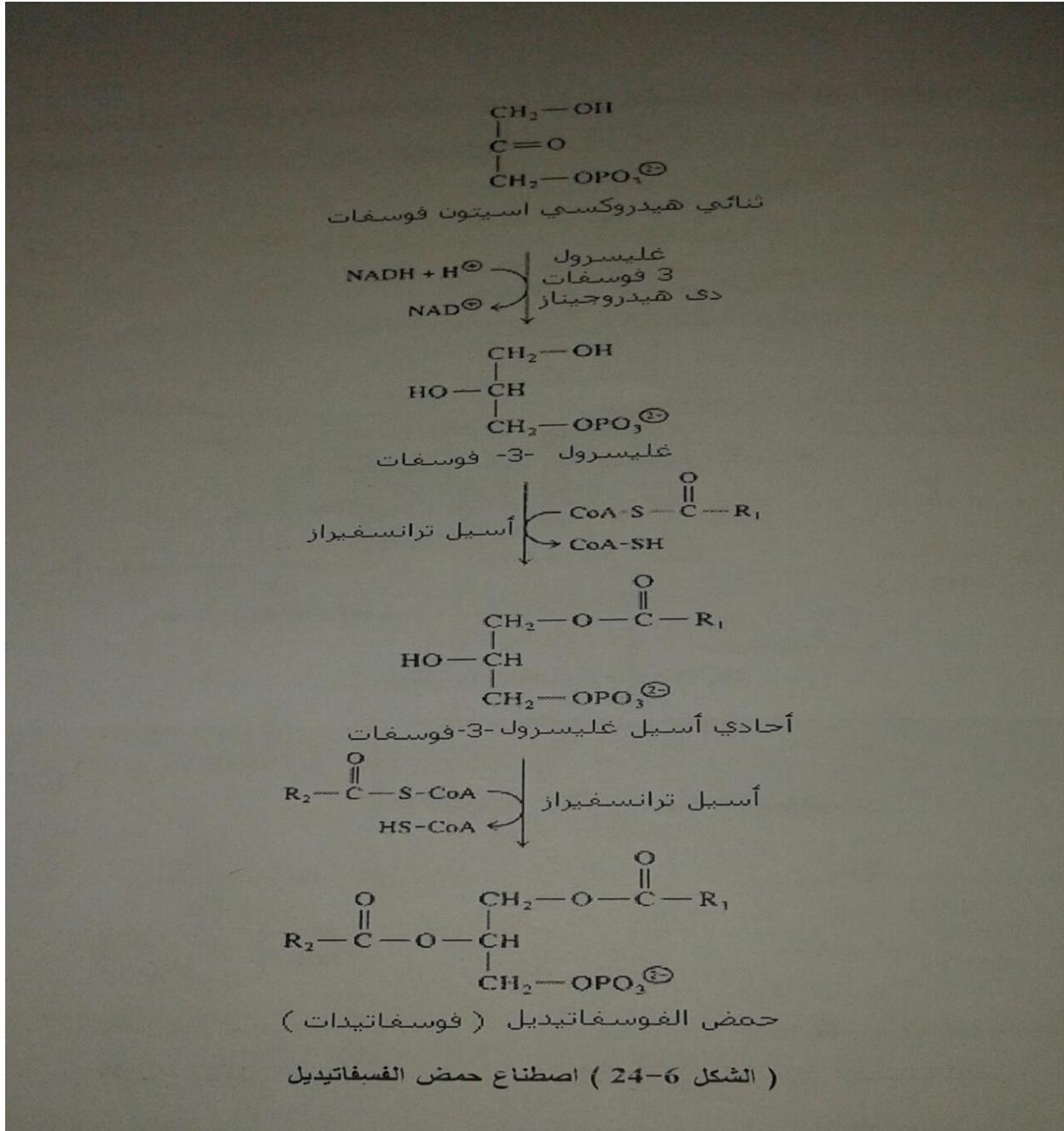
يعتبر الحمض الدسم لينوليآت (حمض الكتان) $18 \text{ Cis Cis}\Delta 9,12$ من الحموض الدسمة غير المعوضة، لأن الخلايا الحيوانية لا يستطيع اصطناعه ووجوده لديها ضروري لهذا يجب الحصول عليه مع الغذاء. وتعتبر اللينوليآت سلفا لحمض اراشيدونويل - CoA وبالتالي يعتمد على فعالية انزيم اسيل - CoA كربوكسيلاز. ولكن سلسلة التفاعلات تنتشط بواسطة انزيمات تختلف عن تلك في سينتاز الحموض الدسمة.

يمكن ان يسهم الجزء الاراشيدونويلي arachidonoyl من الاراشيدونويل - CoA في تشكيل ثلاثي اسيل غليسول او في الفسفوليبيدات . و الاراشيدونات المشتقة من الفسفوليبيدات تشكل طليعة (سلفا) للاكوسانويديات eicosanoids .



اصطناع ثلاثيات اسيل غليسرول و الفسفوليبيدات المتعادلة :

توجد غالبية الحموض الدسمة في الخلايا و المصادر الحيوية للفسفوليبيدات على المصدر الاستقلابي لها ويصنفها اما كفسفو ليبيدات متعادلة (ثنائية الاقطاب) مثل فسفاتيديل الكولين وفسفاتيديل الايتانول امين. أو يعتبرها فسفوليبيدات حمضية (أنيونية) مثل فسفاتيديل الاينوزيتول وفسفاتيديل السيرين.



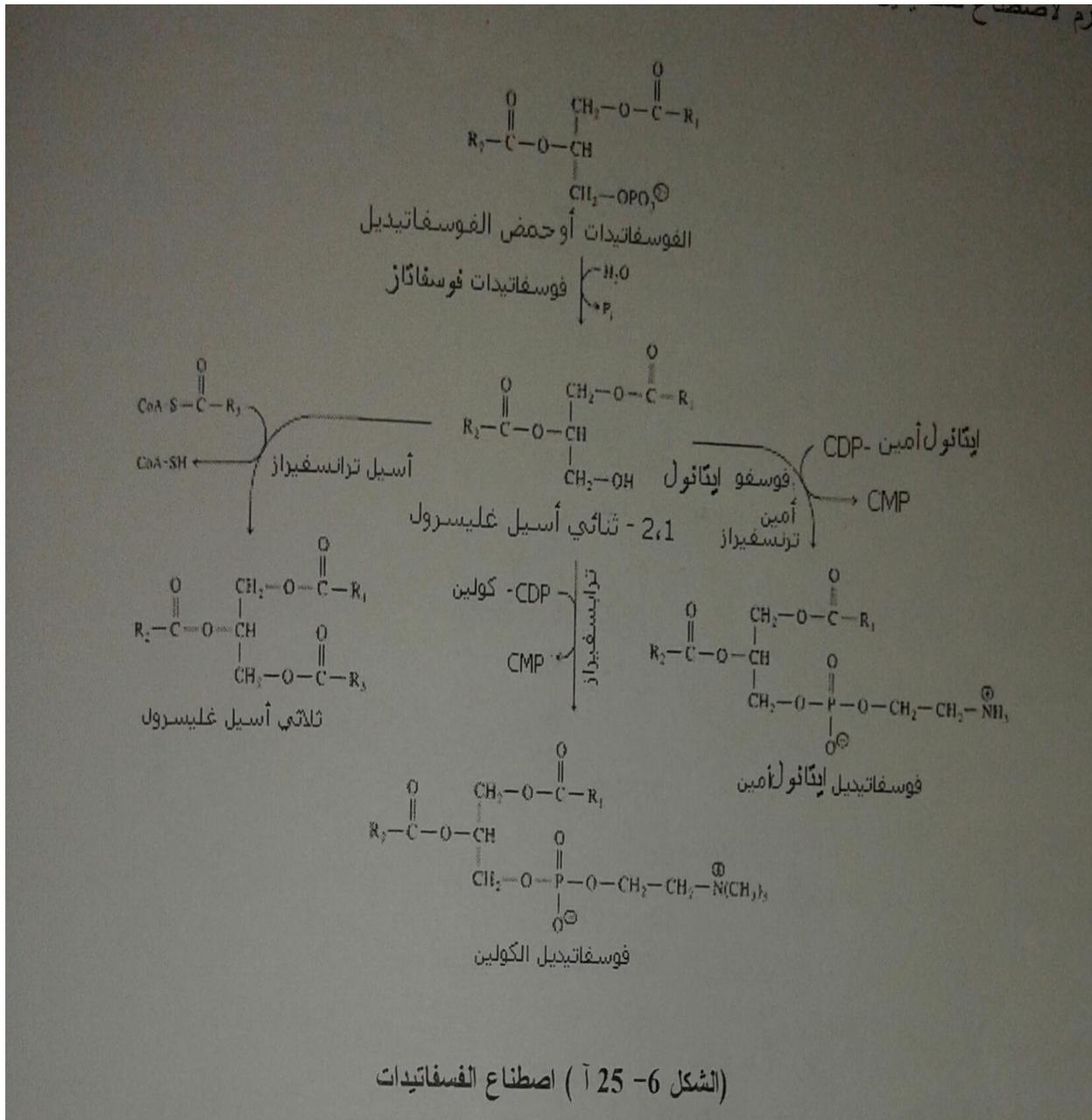
يتم اصطناع ثلاثيات اسيل الغليسرول والفسفوليبيدات المتعادلة (فسفاتيديل الكولين وفسفاتيديل الايتانول امين) بطرق مشترك. يعرض الشكل 4-24) الجزء الأول منه فأولاً يتعرض مركب ثنائي هيدروكسي اسيتون فسفات (الذي يتشكل اثناء الغليكوليز)، الى تفاعل ارجاع مشكلا الغليسرول 3- فسفات بتفاعل ينشطه انزيم غليسرول 3فسفات دي هايدروجيناز. يلعب الغليسرول 3فسفات بعد تشكله دور الهيكل لتفاعل اسلة متعاقبي بواسطة انزيم اسيل ترانسفيراز مستقلين، حيث تمنح جزيئتا أسيل -CoA .

يكون تفاعل الاسيل ترانسفيراز الثاني والذي له ألفة كبيرة تجاه السلاسل الأسيلية غير المشبعة، فانه ينشط الاسترة في الكربون C2 لأحادي اسيل الغليسرول 3-فسفات.

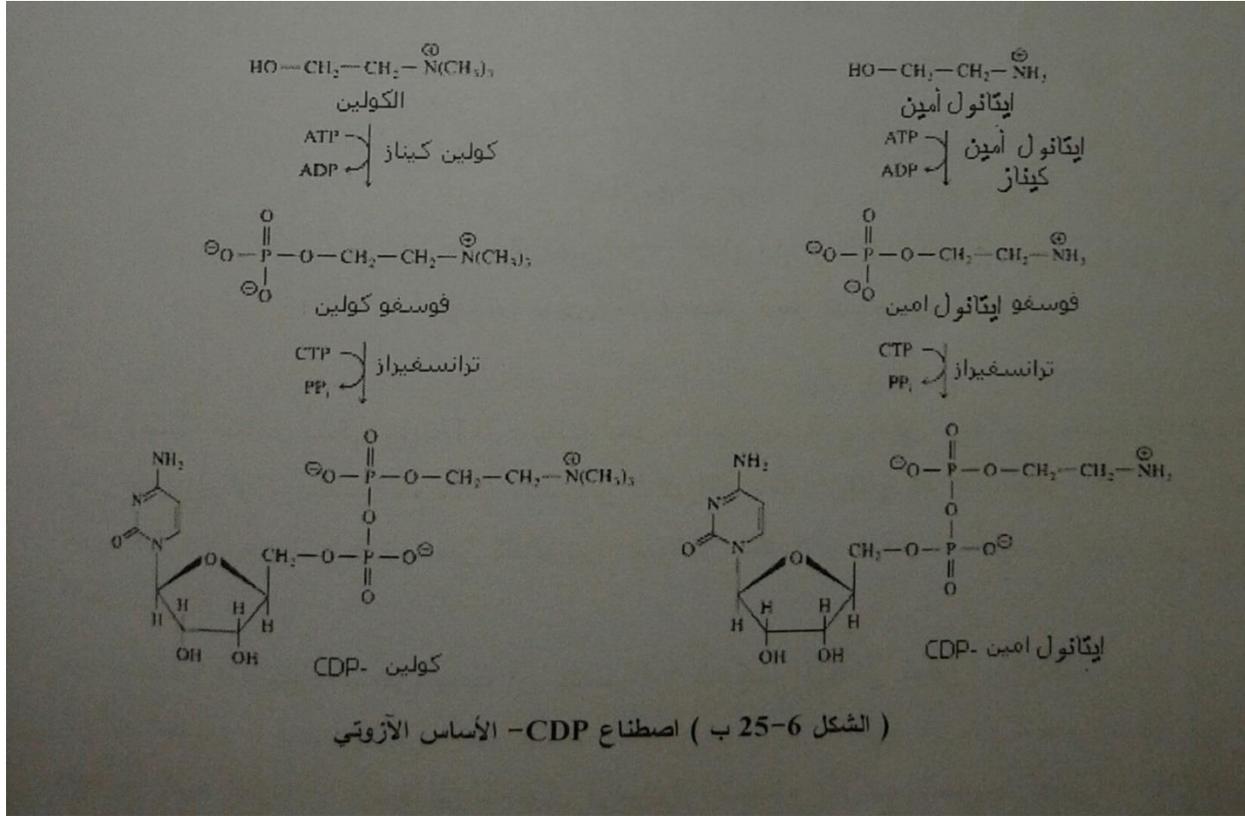
تكون حصيلة التفاعلين السابقين تشكل جزيء حموض الفسفاتيديل، والذي يفضل تسميته الفسفاتيديات (يشمل المصطلح مجموعة من المركبات التي تعتمد خواصها النوعية على بنية الزمر الأسيلية المرتبطة).

تشمل المرحلة التالية من اصطناع ثلاثيات اسيل غليسرول والفسفوليبيدات المتعادلة، نزع الفسفور من الفسفاتيديات والذي ينشطه انزيم الفسفاتيديات فسفاتاز.

تكون حصيلة التفاعل تشكل جزيئة 2-1ثنائي اسيل غليسرول، والذي يمكن ان يتأسيل مباشرة لاعطاء ثلاثي اسيل غليسرول او ان يتفاعل مع مشتق السيتيدين ثلاثي الفسفات - والذي هو اما الكولين - CDP او الايتانول امين - CDP لاعطاء اما احد الشحمين الفسفوريين. فسفاتيديل الكولين او فسفاتيديل الايتانول امين، على التوالي (الشكل 25-6) ليتم اصطناع فسفاتيديل الكولين يجب ان يتشكل اولاً المركب الانتقالي كولين - CDP وذلك من مشتق الكولين المفسر - الكولين والذي ينشط تشكله انزيم الكولين كيناز،



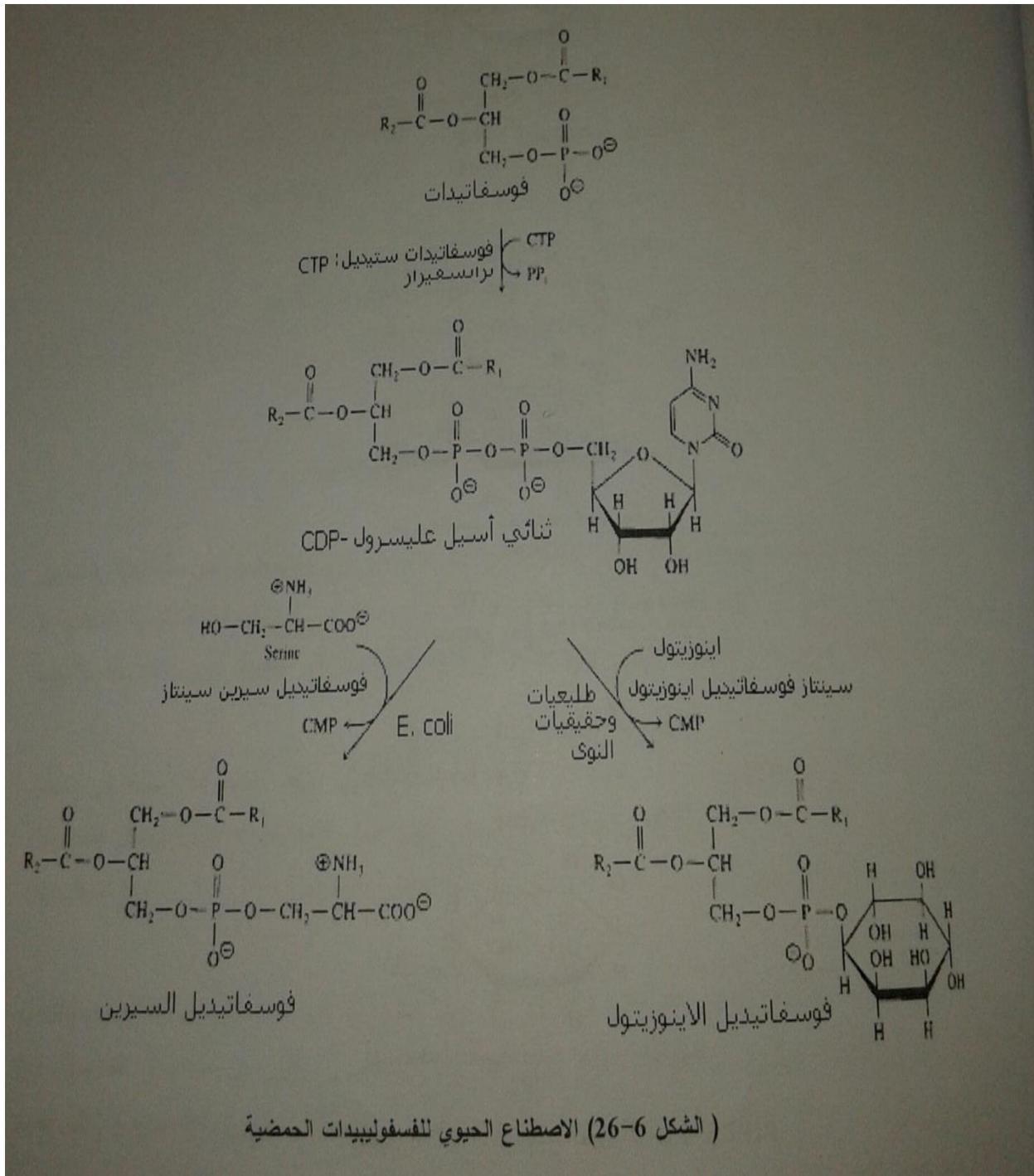
ثم يتبع تشكله التفاعل مع CTP بمساهمة انزيم CTP - فسفوكولين سينتيديل ترانسفيراز لاعطاء المركب المطلوب كولين - CDP وهناك مجموعة موازنة من التفاعلات ينشطها انزيم ترانسفيراز مختلفين لتشكيل الايثانول امين - CDP لازم لاصطناع فسفاتيديل الايثانول أمين .



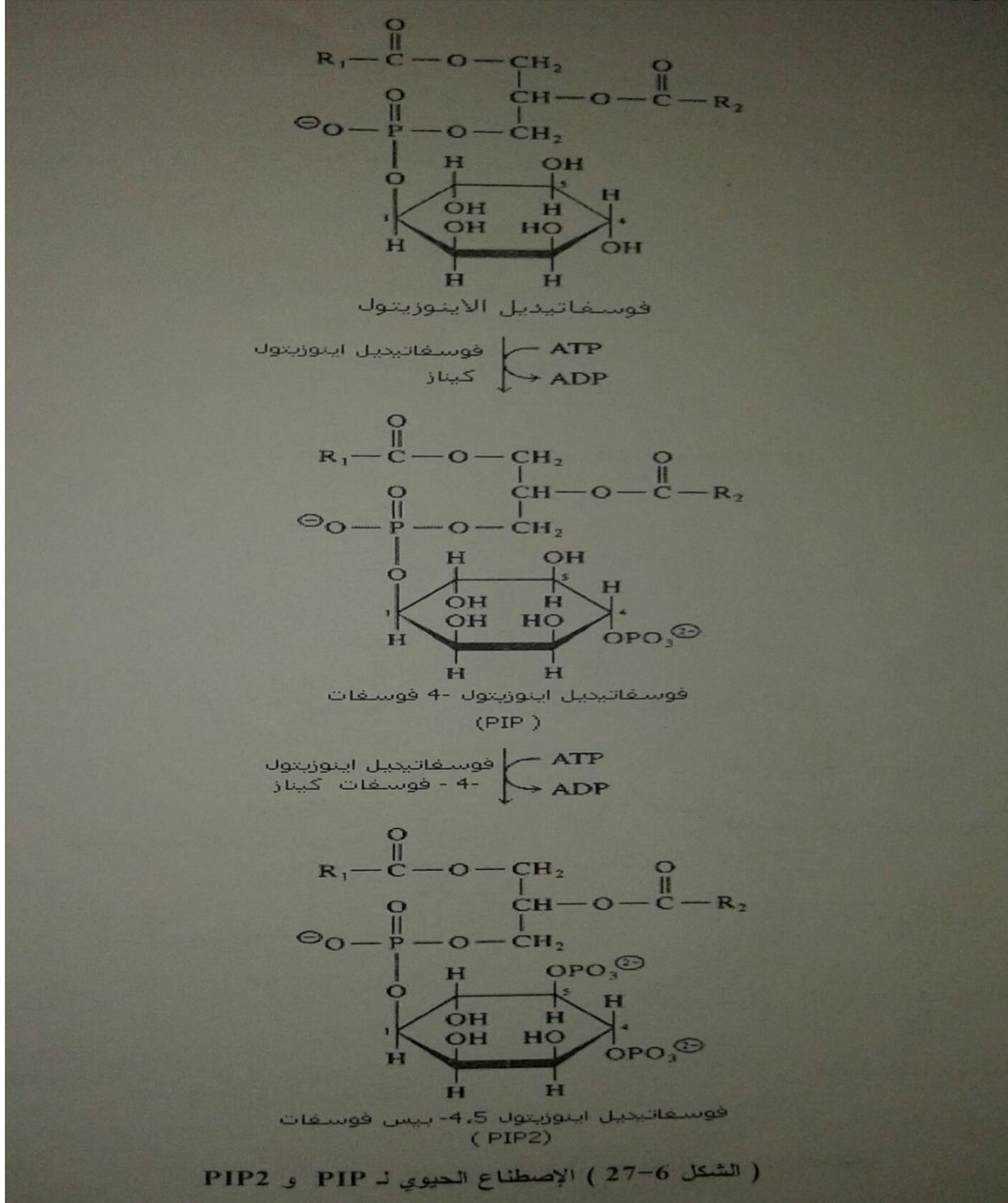
الاصطناع الحيوي للفسفوليبيدات الحمضية acidic phospholipids :

للفسفوليبيدات الحمضية شحنة صافية سالبة في قيم pH الفيزيولوجية . ويكون الطليعة البنيوية لهذه الفسفاتيديات هي حمض الفسفاتيديك و الذي مرت تفاعلات اصطناعه سابقا.

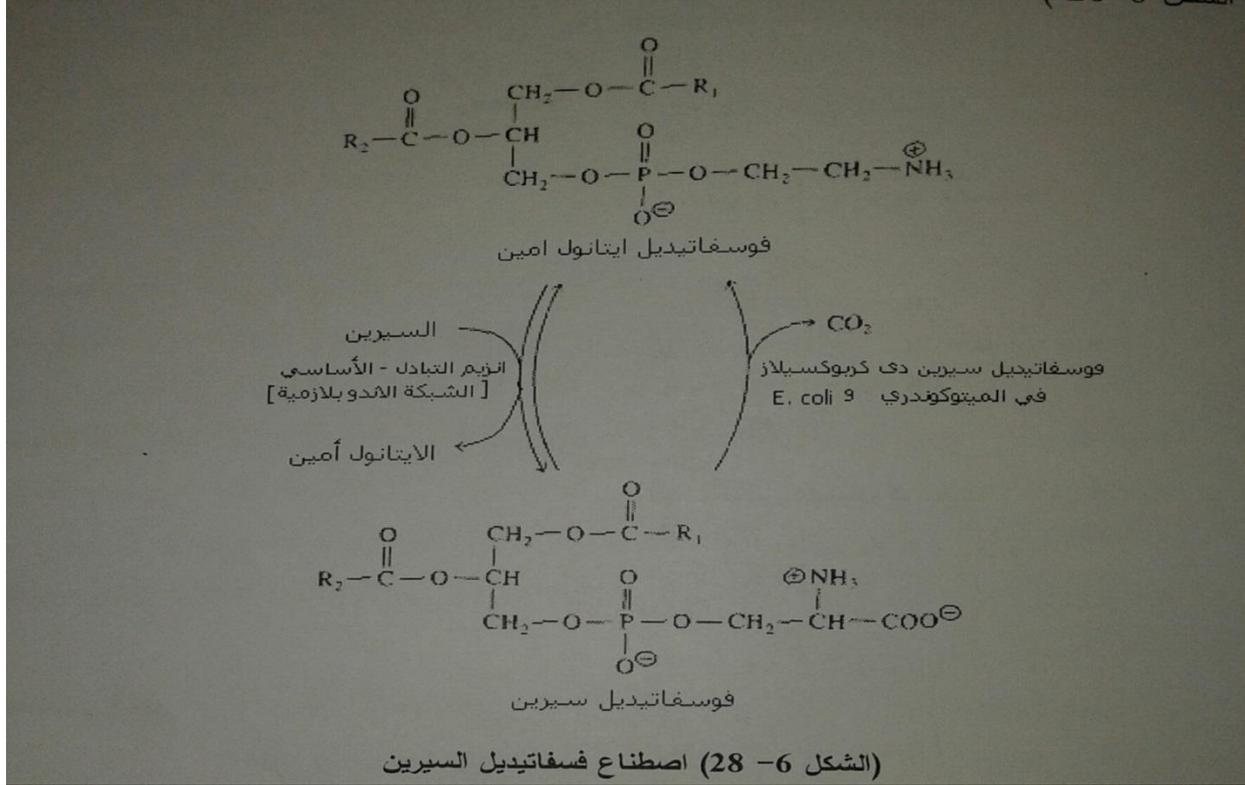
في E.coli تتكاثف الفسفاتيديات مع CTP لتشكيل ثنائي اسيل غليسرول - CDP ثم يتم استبدال السيرين بالجزء CMP في المركب السابق لتشكيل فسفاتيديل السيرين. اما عندما يتم استبدال الاينوزيتول بالجزء CMP سواء عند طليعات النوى او عند حقيقيات النوى فان ثنائي اسيل غليسرول - CDP سيغطي مركب فسفاتيديل الاينوزيتول.



ومن خلال تفاعلات الفسفرة المتعاقبة يمكن الحصول على مركب الفسفاتيديل اينوزيتول —4فسفات (PIP) ومركب الفسفاتيديل اينوزيتول -4-5 - بيس فسفات (PIP):



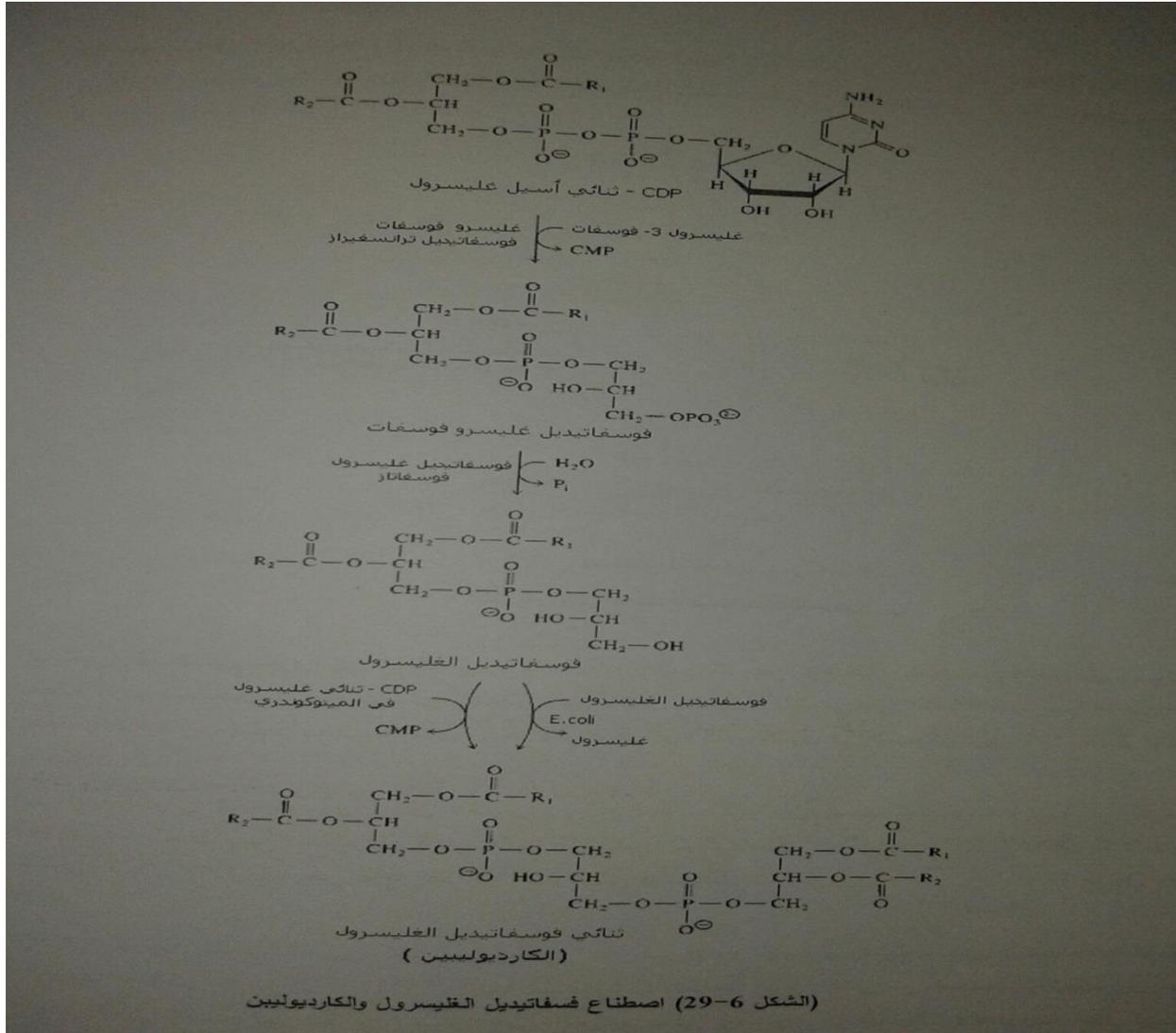
اما عند الثدييات فإن فسفاتيديل السيرين يتشكل نتيجة فعالية انزيم التبادل القاعدي enzyme base-exchange " والذي ينشط الازاحة العكوسية لمجموعة الايتانول امين من فسفاتيديل الايتانول امين بواسطة السيرين (الشكل 6-28).



أما تحول الفسفاتيديل سيرين الى فسفاتيديل الايتانول أمين فانه يتم عبر نزع الكربوكسيل من فسفاتيديل السيرين بفعالية انزيم فسفاتيديل سيرين دي كربوكسيلاز . يتم تفاعل التبادل الأساسي في الشبكة البلازمية الداخلية (الشبكة الندوبلازمية) عند حقيقيات النوى ,بينما يتم تفاعل نزع الكربوكسيل في الميتوكوندري ,كما يحدث أيضاً عند E.coli .

في E.coli وفي الميتوكوندري يمكن للغليسرول 3- فسفات ذاته ان يسهم كمجموعة رئيسة في تشكل الفسفوليبيدات. حيث يزيح الغليسرول 3- فسفات CMP من ثنائي اسيل غليسرول-CDP ليشكل فسفاتيديل غليسرول فسفات والذي يتعرض لنزع الفسفات متحولاً الى فسفاتيديل الغليسرول .

وعند هذه المرحلة ينتشعب الطريق عند الميتوكوندري عنه في E.coli. ففي الميتوكوندري يتكاثف فسفاتيديل الغليسرول مع ثنائي غليسرول -CDP، بينما في E.coli يتكاثف جزئياً ثاني من فسفاتيديل الغليسرول مع الاولى. وتكون النتيجة في الحالتين تشكل نفس المركب ثنائي فسفاتيديل الغليسرول والمعروف اكثر باسم الكارديوليبيين cardiolipin.

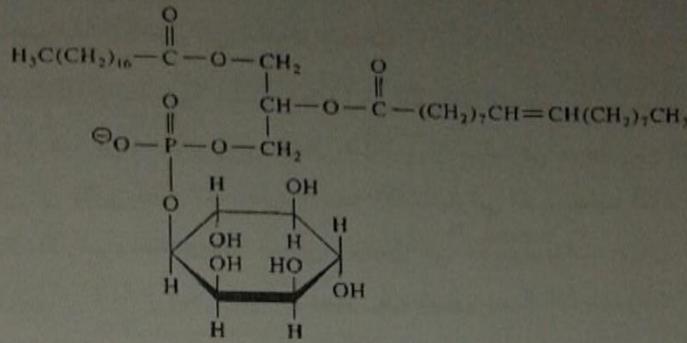


تبادل مجموعات الأسيل في الفسفوليبيدات

إن الفسفوليبيدات المتعادلة والحمضية تتشكل اعتباراً الفسفاتيديات عبر ثنائي أسيل غليسرول أو ثنائي أسيل غليسرول - CDP. ولكن تداخل السلاسل الأسيلية في صفيين من الفسفوليبيدات واضح بشكل جلي . وهذا لا يمكن أن يكون حالة الحموض الدسمة الإنشائية في الفسفوليبيدات أثناء تحولها إلى الناتج النهائي الفسفوليبيدي . فمثلاً الأراشيدونات ليست المكون الرئيس في الفسفوليبيدات، ولكن في فسفاتيديل الايتوزيتول وفسفاتيديل الايتوزيتول - 5,4 - بيس فسفات يمكن أن تصل نسبة الأراشيدونات إلى 40% من مجموع الحموض الدسمة .

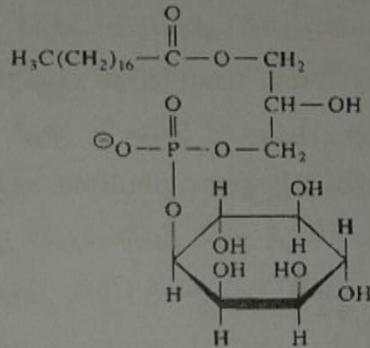
ومن الواضح أن الأنواع الجزئية من الفسفوليبيدات الغنية بالأراشيدونات قد تم اختبارها لأجل اصطناع فسفاتيديل الايتوزيتول، وبدلاً من ذلك يمكن القول أن جزئيات فسفاتيديل الايتوزيتول تجهز بشكل مآكأن يتم نزع الأوليات من الموقع -2 وإحلال الأراشيدونات مكانها. يتم إنجاز مثل هذا العمل بواسطة آلية، نزع الأسيلة / إعادة الأسيلة، "dencylation/reacylation" والتي يقوم بها إنزيم الفسفوريلاز A2 بإزاحة الحمض الدسم الأصلي من الموقع -2 مشكلاً 1- ستياروئيل غليسرول -3- فسفوليتوزيتول.

يسمى المركب الناتج ليزو فسفوليبيد lysophospholipid) وذلك لأن وجوده بتراكيز عالية في الخلايا يمكن أن يؤدي إلى تحللها). يتعرض الليزوفسفاتيديل الناتج إلى تفاعل إعادة الأسيلة بتأثر إنزيم أسيل ترانسفيراز والذي يستخدم مركب الأراشيدونويل -CoA كمانح لزمرة الأسيل، يمكن للفسفوليبيدات المصطلعة حديثاً الأخرى أن تتعرض لتعديل بنيتها جزئياً بنفس الألية ، ويمكن للحمض الدسم في الموقع -1 أن يستبدل به آخر تحت تأثير الفسفوريلاز A1 في مرحلة نزع الأسيلة .



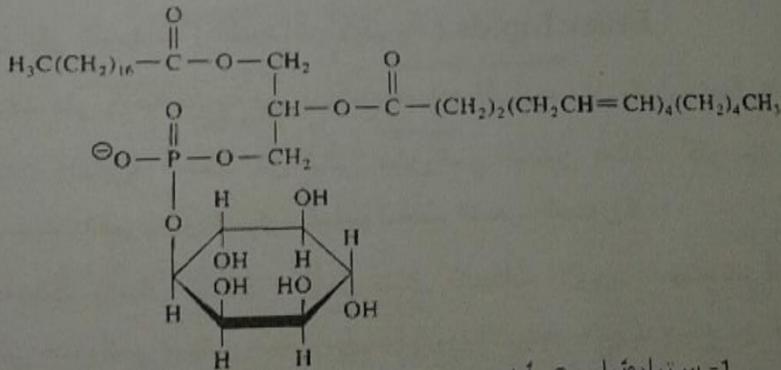
1- ستياروثيل-2- اوليثيل غليسرو-3- فوسفو اينوزيتول

أوليآت
فوسفوليبياز A2



1- ستياروثيل غليسرو-3 - فوسفو اينوزيتول

أرشيدينوثيل-CoA
أسيل ترانسفيراز
CoASH



1- ستياروثيل-2- أراشيدينوثيل غليسرو-3- فوسفو اينوزيتول

(الشكل 6-30) تفاعلات الإزاحة وتداخل السلاسل الأسيلية في الفسفوليبيدات