

كلية العلوم / قسم الكيمياء
العمليات الأيضية للدهون
تقويض الدهون

محاضرات الكيمياء الحياتية النظري
الكورس الثاني
المرحلة الرابعة صباحي ومساءلي

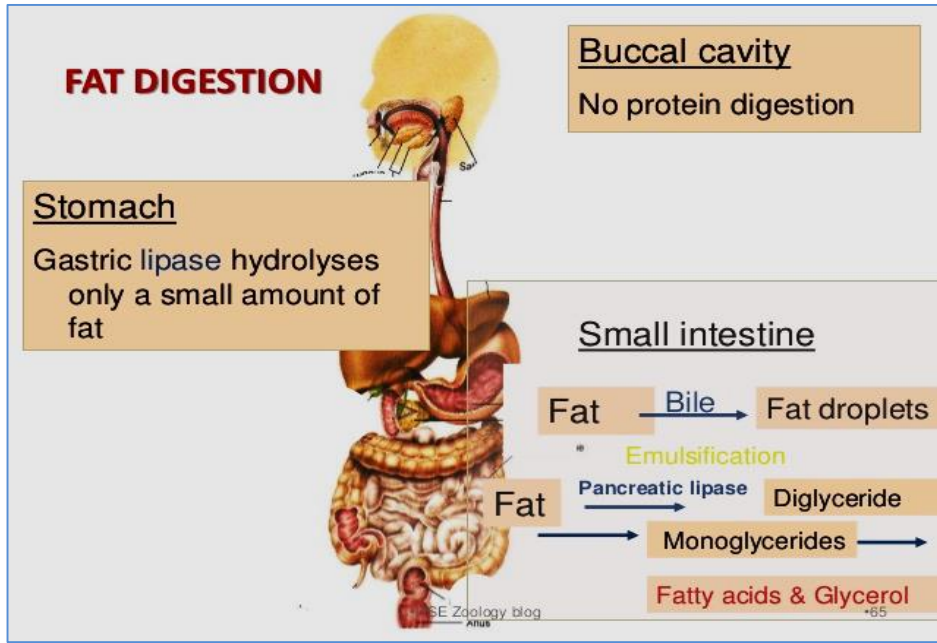
أ.م.د. شيرين فاروق شاكر

المقدمة

تخزن الدهون في النباتات والحيوانات بكميات كبيرة وعلى هيئة دهون بسيطة ومتعادلة هي كلسيريدات ثلاثية Triglycerides (وتسمى أيضا ثلاثي اسيل الكلسيرول Triacylglycerols) والتي تعد مصدرا جيد للطاقة ، و تعد الدهون الخزين الأساسي للطاقة في الخلايا ولها اهمية بايولوجية كبيره حيث تعمل بعض الدهون كمواد بنائية للأغشية الخلوية وبعضها الاخر كفيتامينات مثل الفيتامينات الذائبة في الدهون والجزء الاخر يعمل كناقل كما في حالة الهرمونات ، وهناك انواع من الدهون تعمل كمواد خازنه وناقله للوقود الأيضي metabolic fuel وهذه الدهون لها اهمية بالغه في عمليه البناء الخلوي حيث تكون مصدر للوقود المخزن في الأنسجة الشحمية adipose tissues وفي الحقيقة ان وجود الدهون بصوره كلسيريدات ثلاثية تعطي طاقة وبحدود(٢,٥) مره اكثر مما تعطيه البروتينات والكاربوهيدرات . والدهون لوحدها تجهز ٤٠% من الوقود الذي يحتاجه الانسان ذو الغذاء الاعتيادي من الوقود الذي يحتاجه الإنسان ذو الغذاء الاعتيادي. كما هناك كميات من الدهون تخزن تحت الجلد وتسمى الانسجة الدهنية او قد تخزن حول عدد من الأجهزة الداخلية للجسم مثل الكليتين والقلب ووظيفة هذه الدهون إضافة على انها مخازن للطاقة فهي ايضا تحمي هذه الأجهزة من الصدمات و الاذى الخارجي ، ان الدهن المخزون يستبدل وباستمرار بدهن جديد والقديم يمر الى الكبد اذ تتم اكسدته .

هضم و امتصاص ونقل الدهون Lipid absorption and transport

ان الدهون هي مواد كارهه للماء hydrophobic ولهذا فهي لا تذوب في الدم وحتى يتم امتصاصها ونقلها تدخل ضمن سلسله من العمليات المعقدة فبعد تناول وجبه من الغذاء المحتوي على كمية من الدهون بصوره كلسيريدات ثلاثية ينتقل محتوى المعدة الى الامعاء الدقيقة وهنا يتم امتصاص الدهون حيث تتحول الى مستحلب بعد ان تتكسر سلاسل الدهون الى اجراء اصغر بفعل عصارة البنكرياس والمرارة gall bladder التي تفرز الى تجويف الامعاء . ان عصارة البنكرياس تحتوي على انزيم اللابيز pancreation lipaes الذي يكسر الكلسيريدات الثلاثية الى كلسيريدات احاديه mono glycerides واحماض دهنية طليقة free fatty acids . اما المرارة gall bladder bile تحتوي على املاح الصفراء bile salts والليسيثين التي لها تأثير استحلابي على الدهون الغير ذائبة والمهضومة جزئياً . ويلاحظ ملخص لامتصاص ونقل وخزن الدهون الغذائية في الشكل (١-١)



الشكل 1-1: مختصر لعمليات امتصاص انتقال و تخزين الدهون

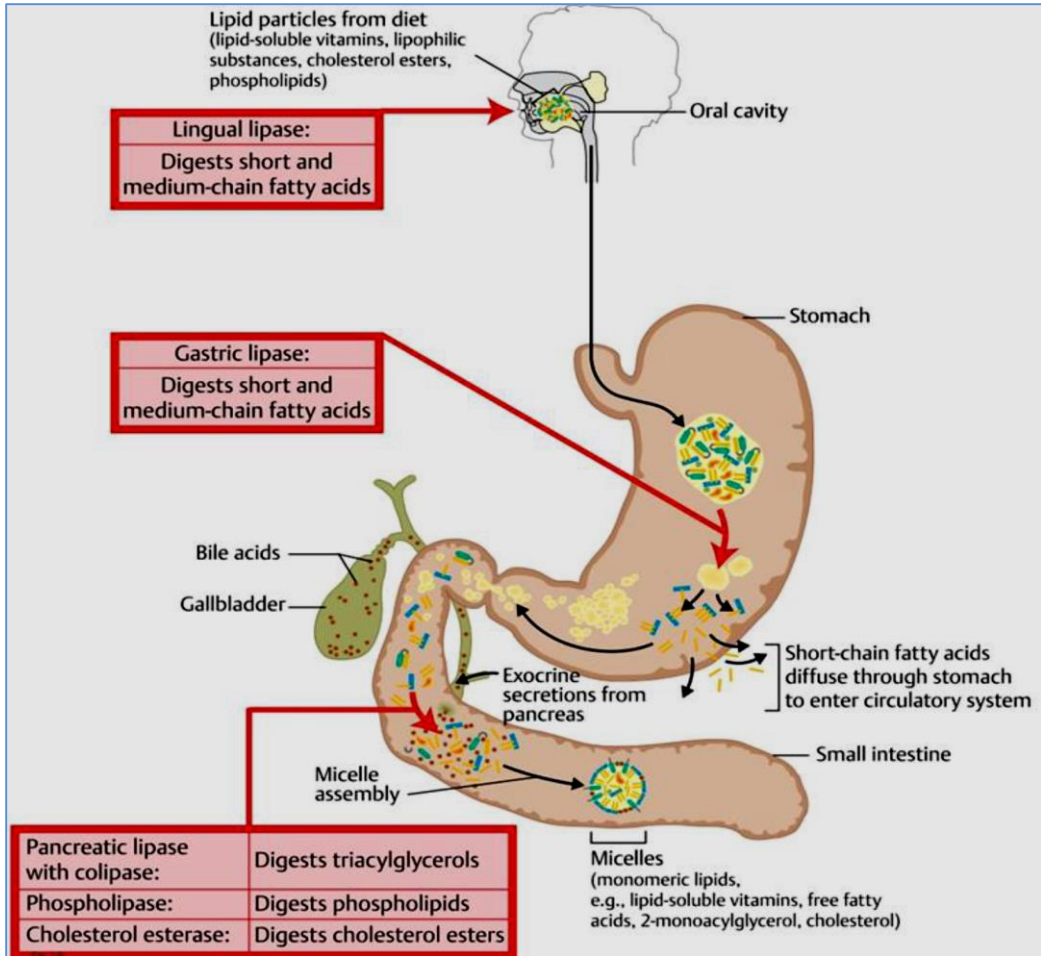
كما ان هذه المواد تكون المذيلات (micelle) والغذاء الدهني ذائب نوعا ما في الجزء الكاره للماء hydrophobic region .

مراحل هضم الدهون :

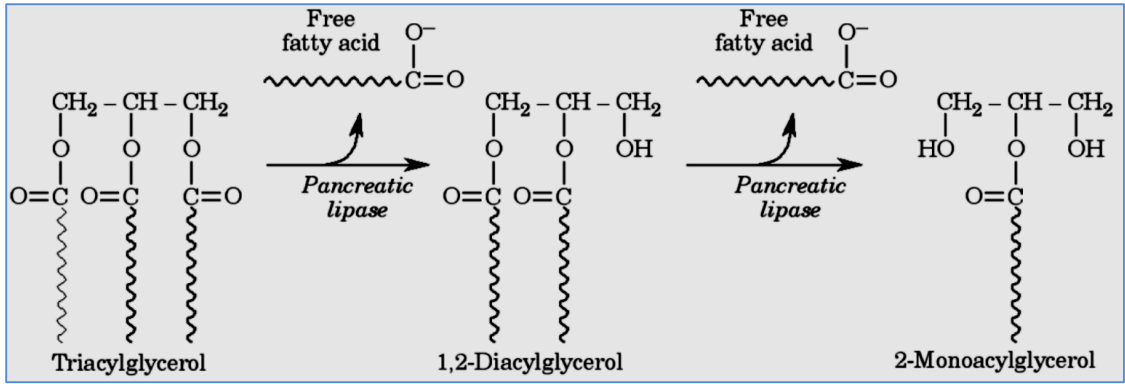
هناك عدة مراحل تتضمن هضم الدهون المختلفة كما حدث في هضم الكربوهيدرات :

- **الهضم في الفم :** لا يحدث هضم للدهون على الرغم من افراز انزيم اللابيبز من قبل اللسان وذلك لان فترة بقاء الطعام في الفم قليلة وغير كافية لهضم الدهون .
- **الهضم في المعدة :** يحدث هضم للكليسيريدات الثلاثية بنسبة 30% في المعدة ، بفعل انزيم اللابيبز الذي يفرزه اللسان والذي يكون فعال مع الطعام وصولا للمعدة ويعمل بدرجة حموضة (2.5-6) حيث يعمل على السلاسل القصيرة للكليسيريدات الثلاثية . تؤدي تقلص المعدة المتتالية الى مزج الدهون مع الماء وتكون مستحلب (Emulsion) .
- **الأمعاء الدقيقة :** يتم هضم الدهون بشكل رئيسي في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة بعد وصول العصير البنكرياسي الذي يحتوي على انزيمات لهضم الدهون هي انزيم اللابيبز البنكرياسي والكوليسترول استريز والفوسفو لابيبز A₂ . يعتمد هضم الدهون أيضا على عصارة

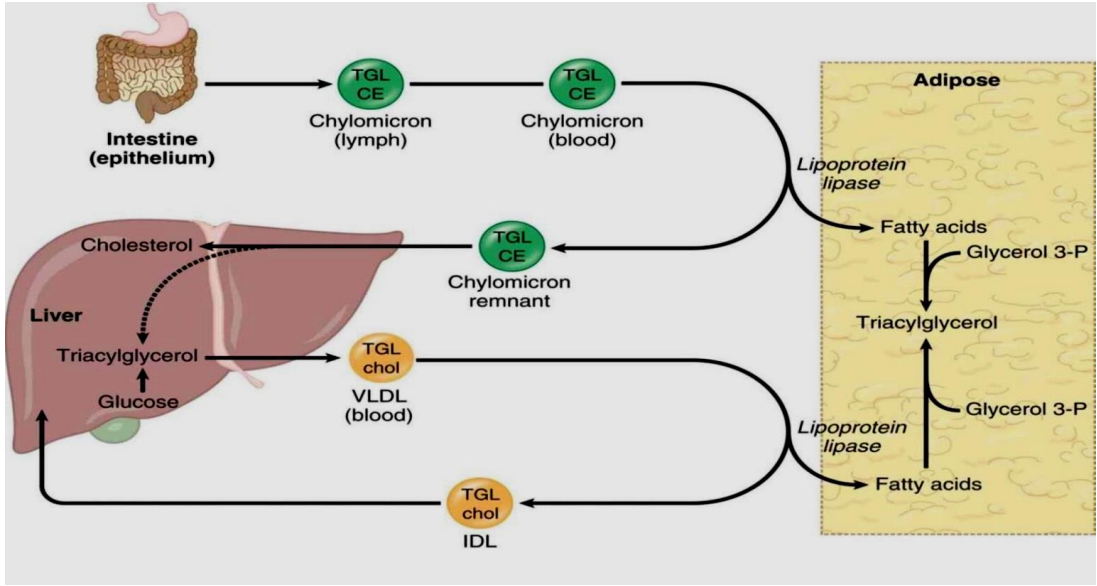
الصفراء التي تنتج في الكبد وتخزن في المرارة وتتكون عصارة الصفراء من الماء واملاح الصفراء وصبغة الصفراء والباقي فهو من الكوليسترول والاملاح غير العضوية . عند عبور محتويات المعدة الى الأمعاء تفرز عصارة الصفراء من المرارة وتمتزج عصارة الصفراء مع عصارة البنكرياس لتدخلوا معا الى الأمعاء وتباشران في هضم الدهون القادمة من المعدة . يوضح الشكل (١-٢) مراحل عملية هضم الدهون .



الشكل (١-٢) مراحل هضم الدهون



في المخطط أعلاه ملخص لتأثير انزيم اللايبيز واملاح الصفراء على الغذاء الدهني . لذلك يمكن لخلايا الغشاء المخاطي في الامعاء من امتصاص المذيلات وكذلك الشحوم المهضومة جزئياً . وتعود الاحماض الدهنية والكليسيريدات الأحادية مرة ثانية بشكل كيسيديدات ثلاثية. ان هذه الكليسيريدات تكون مع الشحوم الفوسفاتية واسترات الكوليسترول وانواع معينه من البروتين (يدعى ابوبروتين وهو بعدة أنواع مثل A,B,C,E) مركبات كروية تدعى الكايلومايكرونات chylomicron . والبروتينات الدهنية lipoprotein تمثل مذيل كبير micelle في التركيب ، وبهذا يمكن للكليسيريدات الثلاثية ان تذوب في الجزء الداخلي الكاره للماء في هذه المركبات واما الدهون الفوسفاتية والبروتينات الدهنية فتعمل كغلاف هايدروفيلي hydrophilic shell يحيط باللب الكاره للماء. اي ان الكايلومايكرونات تعمل كواسطة نقل للكليسيريدات الثلاثية الكارهه للماء في وسط مائي خلال الجهاز اللمفاوي وبالتالي خلال مجرى الدم . لقد توضح مؤخرا ان مكونات الدم واللمف من الكايلومايكرونات تزداد نسبينا بعد تناول وجبه دهنية وهذا يفسر سبب تعكر فصل الدم بعد وجبة غذائية دهنيه وهذه الظاهرة تسمى (postprandial lipema) . يتم تعبئة هذه الكايلومايكرونات بواسطة جهاز كولجي وبما انها كبيرة الحجم فأنها لاتستطيع المرور مباشرة الى الدم ولذلك تتجه الى الاوعية اللمفاوية التي تتحول بداخلها الى لايبوبروتينات وتنتقل الى الدورة الدموية والتي توزعها الى انسجة الجسم المختلفة ، اما الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة (12 ذرة كاربون او اقل) إضافة الى الكليسرول فأنها تنتقل مباشرة الى الكبد عن طريق الوريد البوابي دون ان تتحول الى كايلومايكرونات . اما الكوليسترول فأنه يمتص مع الكايلومايكرون عن طريق الاوعية اللمفاوية .



الشكل (١-٣) مراحل تحول الكايلومايكرون

يوضح الشكل أعلاه كيفية انتقال وتحول الكايلومايكرون ، ان الكايلومايكرونات اما ان تنتقل الى الأنسجة المحيطة لغرض توليد الطاقة مباشرة او ان تنقل الى الكبد لغرض بناء البروتينات الشحمية وبهذا يكون الكبد مسؤولاً عن انتاج ثلاثة انواع فرعيه ان البروتينات الشحمية : -

- بروتينات شحميه ذات كثافة واطنة جدا يرمز لها VLDL Very low density lipoprotein

- بروتينات شحميه واطنة الكثافة ويرمز لها LDL low density lipoprotein

- بروتينات عالية الكثافة ويرمز لها HDL High density lipoprotein

وكل واحد من هذه الانواع الثلاثة يختلف عن الاخر في الكثافة مقاسه (بالغرام / مليلتر) فالكايلومايكرونات والبروتينات الدهنية ذات الكثافة الواطئة جدا VLDL تحتوي على نسبة مئوية عالية من الشحوم ونسبه مئوية قليلة من البروتينات . وتكون هذه المركبات واطنة الكثافة باعتبار ان الدهون والزيوت لها كثافه أوطأ من الماء ولهذا فهي تطفو على سطح الماء.

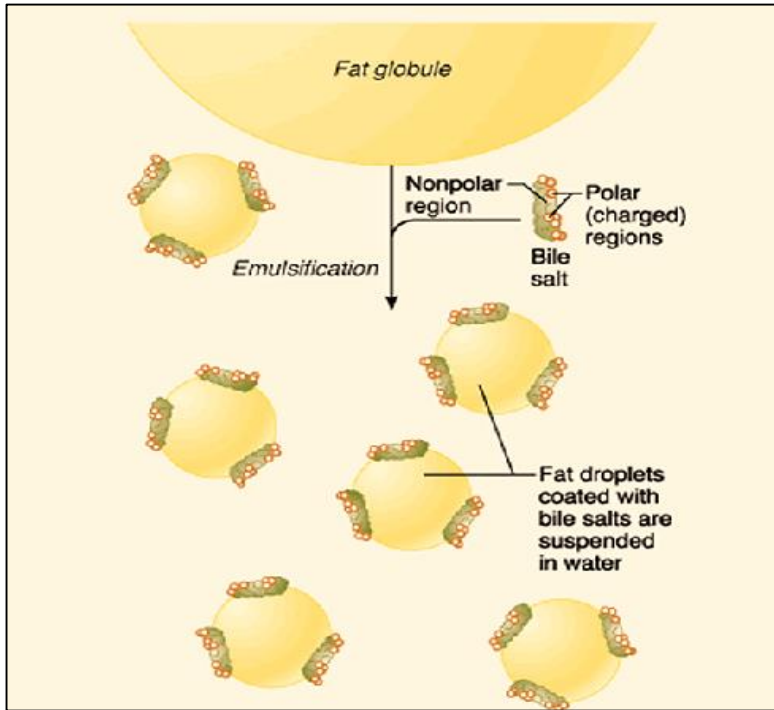
اما البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة والعالية الكثافة فهي تحتوي قليل من الشحم وكثير من

البروتين ولهذا فهي اكنف من الماء

وبعد البناء تنقل البروتينات الدهنية الى الانسجة الدهنية خلال مجرى الدم لغرض الخزن حيث تقع هذه الأنسجة تحت الجلد وحول الاوعية الدموية العميقة وحول الاعضاء وفي التجويف البطني وفي

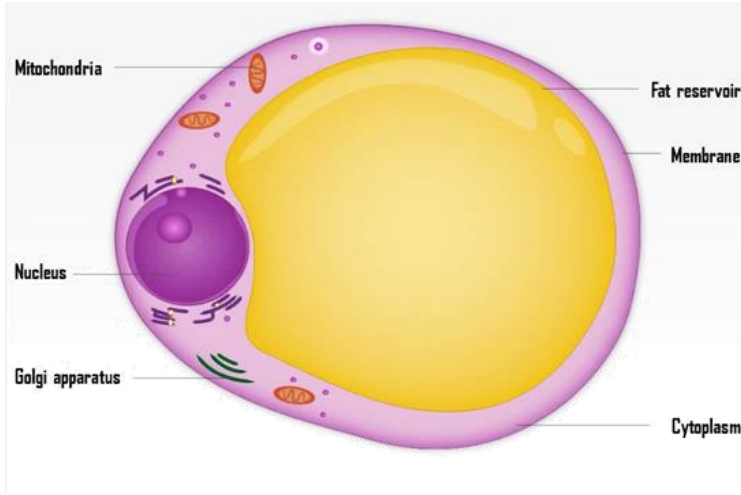
العضلات الهيكلية skeletal muscles. وفي البالغين الطبيعيين يحتوي هذا النسيج على حوالي (١٥) كيلوغرام من الكليسيريدات الثلاثية وهذا يعتبر النسيج العام للجسم ويتميز بنشاط ايزي ويتكون من خلايا دهنية خاصة يخزن فيها الكليسيريدات الثلاثية .

عندما يحتاج الانسان الى طاقة تتحرك الانسجة الدهنية باتجاه تكسير الكليسيريدات الثلاثية الى احماض دهنية حره (Free fatty acid (FFA وهذه الاحماض الدهنية تنتقل من الانسجة الشحمية الى الأنسجة المجاورة لتوليد الطاقة واعتياديا تكون الاحماض الدهنية مرتبطة الى البومين المصل اي البروتين لكي تنتقل خلال مجرى الدم . بالإضافة الى ذلك هناك فئتان صغيرتان وهي البروتينات الدهنية متوسطة الكثافة والتي تكون وسيطة بين LDL , VLDL ومخلفات الكالولومايرون وهي البروتين والدهون المتبقية بعد الانتهاء من استخراج ثلاثي اسيل الكليسرول



الشكل (١-٤): تهديم واستحلاب الدهون

في الشكل (١-٥) خليه نسيجه مشحمة يلاحظ فيها الفجوة الكبيرة المحتوية على الكليسيريدات الثلاثية وهذه الفجوة الكبيرة تشغل نسبة كبيرة من حجم الساتوبلازم .



الشكل (١-٥): خلية نسيج مشحم

الامراض الناتجة عن الاختلال في امتصاص الدهون

عندما لا تمتص الدهون الموجودة في الطعام من قبل الامعاء الدقيقة فان كميته كبيره من هذه المواد تطرح الى الخارج مع الغائط مسببه الاسهال الدهني (steatorrhea). وتتسبب هذه الحالة عن سوء امتصاص الدهون (lipid malabsorption) .

ان نقص امتصاص الدهون ينتج من :-

- (أ) نقص في تكسير الكليسيريدات الثلاثية في الامعاء الدقيقة
- (ب) نقص في عمل الخلايا المخاطية للأمعاء مما يؤدي الى ازدواجية في تكوين الكليسيريدات والكايلومايكرونات .
- (ت) ارتباطات غير طبيعية بين الاعضاء تتدخل في عملية الامتصاص ونقل الدهون

ان الخلل في عملية تهديم الكليسيريدات الثلاثية قد ينتج من نقص في انزيم اللابيز البنكرياسي . او نقص في الاملاح الصفراوية . ان نقص الانزيم يتسبب من تلف في البنكرياس او عدم عمله بصورة طبيعية اولاً . او انسداد قناة البنكرياس اما بحصى او نوع من الورم غير الطبيعي ثانياً او قد تكون نقص طبيعي في عملية تصنيع الانزيم نفسه . ومهما يكون السبب فالنتيجة واحدة وهي نقصان في افراز اللابيز الى الامعاء الدقيقة وبالتالي فالكليسيريدات الثلاثية سوف لا تتحطم الى كليسيريدات احادية واحماض دهنية حرة وسوف تتمثل بنفس تركيبها خلال الجسم . ان عمل الخلايا المخاطية بصورة غير

طبيعية يحدث ازدواجية في اعادة تصنيع الكليسيريدات الثلاثية والكيلومايكرونات . ولهذا وبالرغم من تهديم الكليسيريدات الثلاثية وتكوين المالك اي المذيب واحتمالية حدوث امتصاص خلال التجويف المعوي من كيلومايكرونات قد لا تتكون وبالتالي تتخفض مستواها في الدم . واخيراً فالسبب الثالث وهو الارتباط غير الطبيعي بين الاعضاء والذي يحدث كنقص وراثي قد يسبب ازدواجية في امتصاص الدهون فمثلاً الاتصال غير الطبيعي بين القناة البولية urinary tract والجهاز اللمفاوي للأمعاء الدقيقة يؤدي الى حدوث ادرار دهني ابيض اللون حليبي وهذه الحالة تسمى (البيلة الكلوية) ويحدث انخفاض في مستوى الكيلومايكرون في الدم . ومن الملاحظ أيضاً ان نقص امتصاص الدهون من الامعاء قد يسبب ايضاً نقص في الفيتامينات الذائبة في الدهون وهي (A,D,E,K) ولهذا قد تحدث حالات مرضية اخرى مثلاً اذا قل امتصاص فيتامين K تقل نسبة فيتامين K وبالتالي يحدث اختلال في عملية تخثر الدم .

كميات البروتينات الدهنية غير الطبيعية والصحة

– ازدياد البروتينات الدهنية Hyper lipoproteinemia

كما وضحنا فيما سبق هنالك اربع انواع للبروتينات الدهنية وهي الكيلومايكرونات والبروتينات الدهنية ذات الكثافة الواطئة جداً والبروتينات الدهنية ذات الكثافة الواطئة والبروتينات الدهنية ذات الكثافة العالية .

ان هذه البروتينات تختلف في الكثافة والحجم وفي مكوناتها من الدهون والبروتينات ويمكن ان نميزها عن بعضها بالحجم والكثافة او بالشحنة الكهربائية او ازدياد نسبة البروتينات الدهنية عن النسبة الطبيعية تعني وجود حالة مرضية فمثلاً حالة ازدياد البروتينات الدهنية المسماة Hyper lipo- proteinmia تعني زيادة واحدة او اكثر من البروتينات الدهنية في مستوى الدم وهناك خمسة انواع من حالات Hyper lipo proteinmia وهذه جميعها ناتجة عن نقص وراثي في تمثيل البروتينات الدهنية والجدول ١ يوضح ويحدد النقص الجيني لكل منها . حالات ازدياد البروتينات الدهنية.

الجدول ١ : يوضح ويحدد حالات النقص الجيني وازدياد البروتينات الدهنية

النقص الجيني	البروتينات الدهنية في الدم	كولسترول الدم	الكليسيريدات الثلاثية في الدم	النوع
نقص في البروتين الدهني لايبيز	زيادة الكايلومايرون	زيادة طفيفة	زيادة	I
غير مشخص	زيادة LDL, VLDL	زيادة	طبيعية	II
غير مشخص	زيادة VLDL	زيادة	زيادة	III
أختلال في ايض VLDL	زيادة VLDL وقليل او لا يوجد من مايكرونات	زيادة طفيفة	زيادة	IV
نقص جيني متعدد في ايض البروتينات الدهنية	زيادة VLDL والكايلومايرون	زيادة	زيادة	V

- كولسترول HDL وامراض القلب الاكليلية

HDL Cholesterol and coronary heart disease

بالرجوع الى الجدول ١ (انواع البروتينات الدهنية) يلاحظ ان البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة للمصل LDL تحتوي على نسبة مئوية عالية جداً من الكولسترول واستراته . وزيادة هذه المركبات في الخلايا يؤدي الى حدوث حالة تصلب Atherosclerosis ومع تراكم الكولسترول فوق سطح الجدران الشريانية تحدث حالة انسداد شرياني . ان ال HDL على ما يبدو يتداخل او يتربط مع جزيئات ال LDL وهذا قد يمنع تراكم الكولسترول على جدران الخلية الشريانية . وقد اظهرت الدراسات الحديثة ان زيادة معدل الكولسترول HDL في مصل الدم قد يبدو مفيد لصحة الانسان لاحظ جدول ٢ . والنسبة العالية للكولسترول في HDL يمثل اقل خطورة لاحتمالية التعرض لأمراض القلب الاكليلية . حيث تعمل جزيئات HDL على احتواء الكولسترول داخلها وفي الجزء الكاره للماء hydrophobic regions مما يمنع حدوث جلطة الكولسترول في جدران الخلايا الشريانية .

الجدول ٢: كولسترول HDL وعامل الخطورة لمرض القلب

كولسترول HDL السيرم ملغم /100 مل	عامل الخطورة	
	رجل	امرأه
30	1.82	-
40	1.22	1.94
50	0.82	1.25
60	0.55	0.80
70	-	0.52

المسارات التقويضية والبنائية للدهون

يتضمن ايض الدهون المسارات التقويضية والبنائية الاتية :

١- تقويض ثلاثي اسيل الكليسرول (الكليسيريدات الثلاثية)

٢- البناء الحيوي لاجسام كيتون

٣- بناء الاحماض الدهنية

٤- تقويض الدهون المفسفرة

٥- بناء الكليسيريدات الثلاثية

٦- بناء الكليسيريدات المفسفرة (الدهون المفسفرة)

٧- بناء الدهون الاسفنجية

٨- بناء الكوليستيرول

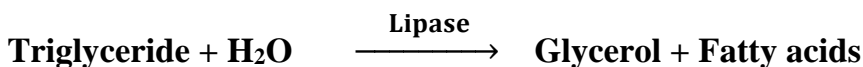
٩- تقويض الكوليستيرول وبناء الاحماض الصفراء

تقويض ثلاثي اسيل الكليسيرول (الكليسيريدات الثلاثية)

وهي عملية تحليل الدهون المخزونة او القادمة عن طريق الغذاء بشكل ثلاثي اسيل الكليسيرول الى كليسيرول والاحماض الدهنية بواسطة انزيمات اللابيز Lipases وتتضمن مرحلتين الأولى : يتم فيها تحلل الدهون ، والثانية : عملية تقويض الاحماض الدهنية (اكسدة بيتا β -Oxidation للأحماض الدهنية) . تتم هذه العملية في الانسجة الدهنية وتنتقل الاحماض الدهنية بواسطة الالبومين الى الكبد او القلب او الكلية او العضلات او الرئة .

تتم مرحلة تحلل الدهون في الساييتوبلازم اما عملية تقويض الاحماض الدهنية (اكسدة بيتا) فتتم في الماييتوكوندريا .

المعادلة العامة :



ان الكليسيرول الناتج يمكن ان يدخل الى مسار الكلايكوليسيس بعد بعض التحويرات عليه اما الاحماض الدهنية فتنقل الى الماييتوكوندريا ليتم تقويضها بعملية اكسدة بيتا .

الغاية من العملية :

- انتاج طاقة على شكل ATP
- استخدام جزيئة الكليسيرول الناتجة في بناء الكلوكوز عن طريق مسار كلوكونيوجنزيس او تحويلها الى البايروفيت لإنتاج الطاقة .
- انتاج قوى مختزلة على شكل مرافقات انزيمية NADH و FADH .
- انتاج اسيتايل مرافق الانزيم A الذي يدخل في عدة مسارات ايفية .

الخطوات التفصيلية للعملية :

تتم عملية تقويض ثلاثي اسيل الكليسيرول بثلاث مراحل :

المرحلة الأولى : يتم فيها تحلل ثلاثي اسيل الكليسيرول (تحلل الدهون Lipolysis) الى الكليسيرول والاحماض الدهنية

المرحلة الثانية : وفي هذه المرحلة يتم تحول الكليسيرول الى ثنائي هيدروكسي اسيتون الفوسفات
المرحلة الثالثة : وهي المرحلة الأخيرة يتم فيها أكسدة الاحماض الدهنية (اكسدة بيتا) .

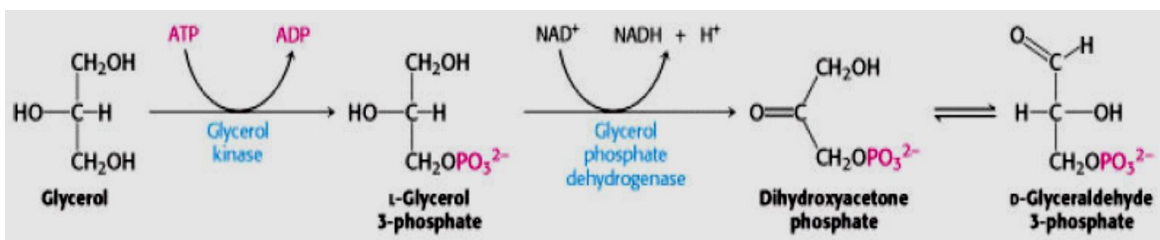
١- المرحلة الأولى : تحلل الدهون Lipolysis

عملية تحلل الدهون تتم باستخدام انزيمات اللايباز Lipases والتي تنتشط بواسطة البروتين كايينز المعتمد على cAMP او الكلوكاكون وتنتشط بواسطة الانسولين ، حيث تعد هذه العملية اول خطوة في توليد الطاقة من المواد الدهنية وتحليلها الى مكوناتها من الكليسيرول والاحماض الدهنية اذ تنتقل هذه المواد الى الانسجة الفعالة لتحرير الطاقة . تستطيع معظم الخلايا في الجسم بصورة عامة عدا خلايا الدماغ استخدام الاحماض الدهنية بالتبادل مع الكلوكوز .

٢- المرحلة الثانية : تحول الكليسيرول الى ثنائي هيدروكسي اسيتون

ان الكليسيرول الناتج عن عملية التحلل الدهني يتحول الى ثنائي هيدروكسي اسيتون بخطوتين :

- فسفرة الكليسيرول الى كليسيرول 3- فوسفات بواسطة انزيم كليسيرول كايينز بوجود ATP
- اكدسة كليسيرول 3- فوسفات الى ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات وإنتاج جزيئة من NADH بفعل انزيم كليسيرول فوسفات ديهيدروجينيز ثم يدخل ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات مسار الكلايكوليسيس بتحوله الى كليسير الديهايد 3- فوسفات ويستمر تحوله خلال المسار الى البايروفيت او قد يتحول (ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات) في الكبد الى الكلوكوز بمسار الكلوكونيوجنزيس استنادا الى حاجة الخلية كما في المعادلات التالية :



٣- تقويض الاحماض الدهنية

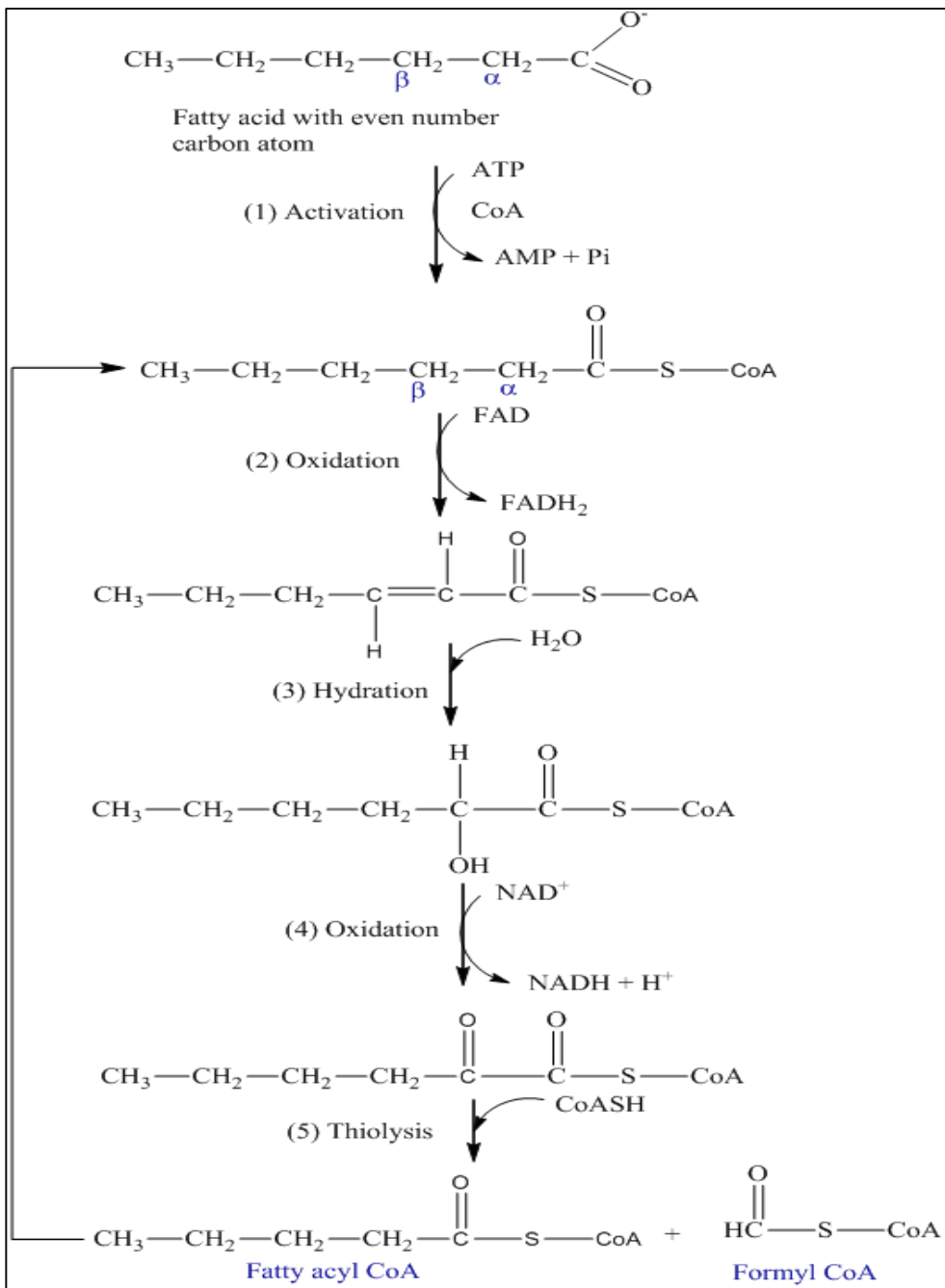
ان المسار الرئيسي لتقويض الاحماض الدهنية هو اكدسة بيتا (β -Oxidation) بسبب تعرض ذرات الكاربون β للحامض الدهني لعملية الاكدسة لذلك سميت العملية بأكدسة بيتا . يتم مسار التقويض في المايكوندريا لأكدسة الاحماض الدهنية الى وحدات من الاسيتايل مرافق الانزيم A

والتي يمكن ان تتحول في مراحل لاحقة الى طاقة او تستخدم لبناء مركبات مختلفة (مثل الكوليستيرول وغيرها) استنادا الى حاجة الجسم .

تشمل هذه العملية عدة خطوات انزيمية ملخصة في الشكل ١-٦

الخطوة الاولى والثانية :-

كما هو معروف توجد الدهون في النسيج الشحمي ولهذا يجب ان يتحرك اولاً من هذا النسيج وينتقل الى الانسجة المجاورة لمزيد من عمليات التهديم واطلاق جزيئات ATP . وحركة الكليسيريدات الثلاثية تتم عندما يقوم انزيم اللايباز المتأثر هرمونياً hormone sensituic lipase بتهديم الكليسيريدات الى احماض دهنية وكليسيرول والاحماض الدهنية هذه ترتبط بالبروتين مصل الدم لغرض انتقالها في النسيج الشحمي الى النسيج الطلائي والكبد . وتنشيط انزيم اللايباز بأنزيم البروتين كيناز protein kinase الذي يقوم بتنظيم نشاطه بهورمون الابنفرين (epinephrine) . ويحتوي النسيج الشحمي على اللايباز ايضا ولكنه لا يقع تحت سيطرة هرمونية ويدعى Hormone insensitaic lipase .



الشكل ١-٦: ملخص عمليات تهديم الحامض الدهني اكسدة بيتا

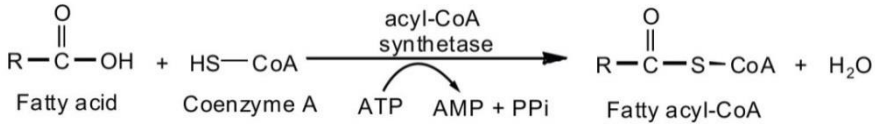
بعد انتقال الاحماض الدهنية خلال مجرى الدم الى النسيج المحيطي تحت عدة خطوات تهديمية اخرى وتشمل هذه :-

- (أ) انتقال الاحماض الدهنية الى داخل الخلية
- (ب) تنشيط الاحماض الدهنية في الساييتوبلازم
- (ت) انتقال الاحماض الدهنية النشطة وبشكل (Fatty acyl . coA) الى حشوة الماييتوكوندريا .
- (ث) اكسدة المركبات الوسيطة للأحماض الدهنية لإنتاج (FADH2 , NADH)
- (ج) انغلاق سلسلة الحامض الدهني المتسلسلة لإنتاج (acyl - coA) استيل مساعد الانزيم A .

وتنتقل الكترولونات FADH2 , NADH خلال نظام الانتقال الالكتروني وينتج من هذه العمليات جزيئات ATP . واخيرا يقوم استيل مساعد الانزيم A المتكون خلال عملية تهديم الاحماض الدهنية بالدخول الى دورة الحامض الثلاثي الكاربوكسيل لإنتاج مزيد من جزيئات FADH2 , NADH لغرض اطلاق جزيئات ATP .

: الخطوة الثالثة : التنشيط Activation :

بعد انتقال الاحماض الدهنيه الى الساييتوبلازم الخلوي وتنشيط بجزيئة ATP ومساعد الانزيم A وتحفز العملية بالانزيم اسيل مساعد الانزيم سنتتيز acyl . co A synthatase طبقاً لتفاعل الاتي :

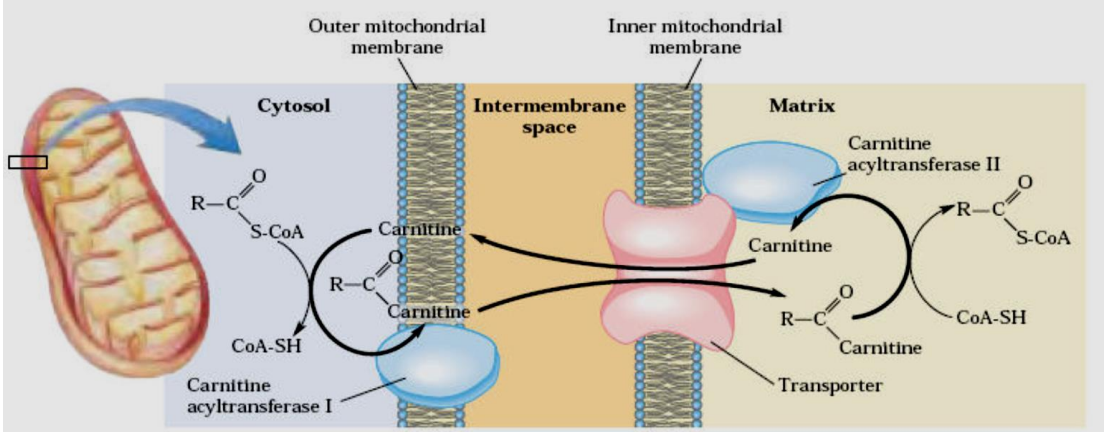


والمصطلح اسيل (acyl) يمثل طول السلسلة الهيدروكاربونية للحامض الدهني والتفاعل يشمل تكوين acyl . coA Fatly كما ان جزيئة ATP تعاني من انغلاق البايرونوسفيت pyrophosphate cleavage لإنتاج AMP والفوسفيت غير العضوي (ppi) . والبايروفوسفيت بالتالي ينشطر الى جزيئتين من الفوسفيت (pi) يتأثر انزيم الفوسفاتيز اللاعضوي in organic pyro phosphatase اي ان أصرتين فوسفاتية ذات طاقة عالية تمثل تنشيط جزيئة حامض دهني .

ان سلاسل الاسيل مساعد الانزيم A الطويلة والمتوسطة والقصير لها انزيمات سنثتيز متخصصة small , medium ,and long chain acyl Co A synthetaes لإعطاء هذا المعدل من اطوال السلاسل .

الخطوة الرابعة والخامسة : تكوين الناقل Carrier formation :

بما ان سلاسل الاحماض الدهنية الطويلة لا تستطيع بسهولة اختراق جدار الماييتوكوندريا الداخلي لذلك تحتاج الى جزيئة حاملة Carrier mole لتتقلها خلال الجدار الى حشوة الماييتوكوندريا . هذه الجزيئة تسمى الكارنتينين Carnitine ، اذ نستخدمها لمساعدة الانزيم كارنتينين اسيل ترانس فيريز carnitine acyl transferase مكونه اسيل كارنتينين الذي ينتقل عبر الغلاف الداخلي للماييتوكوندريا



الشكل ٧-١ دخول الاحماض الدهنية الى الماييتوكوندريا عبر نواقل الكارنتينين

الخطوة السادسة :

عندما تدخل جزيئة الاسيل كارنتينين الى حشوة الماييتوكوندريا . يتحلل الكارنتينين من الحامض الدهني ويتكون الاسيل الدهني لمساعد الانزيم A . ويغادر كارنتينين الماييتوكوندريا الى الساييتوبلازم لاعادة استخدامه . اما الاسيل الدهني فيتحطم بسلسلة من انزيمات الماييتوكوندريا مزيلاً جزيئة (استيل مساعد الانزيم A acyl coA) والذي ينقص عن الاسيل الدهني المساعد الانزيم A بذرتي كاربون . يوضح الشكل ٨-١ كيفية انتقال الحامض الدهني

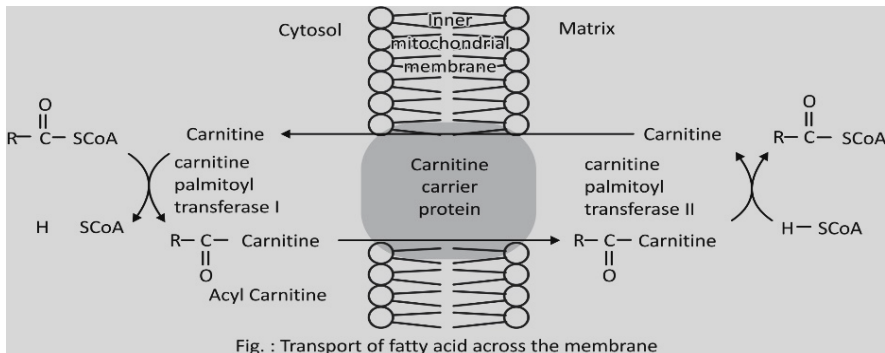
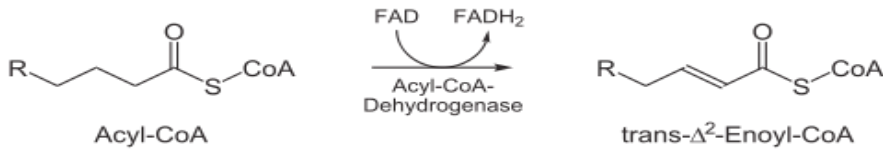


Fig. : Transport of fatty acid across the membrane

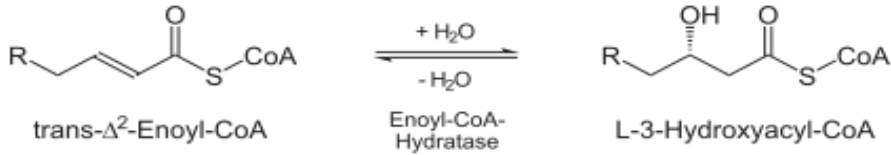
الخطوة السابعة:- ازالة الهيدروجين Dehydrogenation:

يعمل انزيم الديهايدروجينيز لمساعد انزيم A الدهني (Fatty acyl coA dehydrogenation) على ازالة ذرتي هيدروجين (اي الالكترونين) من ذرات الكربون للحامض الدهني بعملية اكسدة . وبسبب تعرض ذرة الكربون β للحامض الدهني لعملية الاكسدة تسمى العملية بأكسدة بيتا (β -oxidation) . ويلعب FAD دور المستقبل الالكتروني Hydrogen electron accepts وبهذا يتكون FADH2 حيث تدخل الالكترونات الى دورة الانتقال الالكتروني ATP .



الخطوة الثامنة :- اضافة الماء Hydration

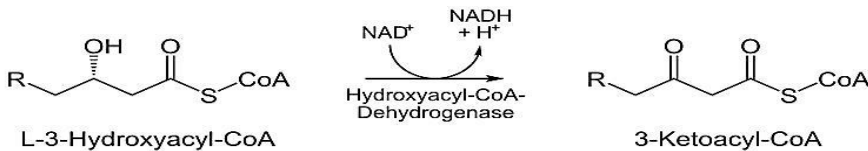
الخطوة التالية تشمل اضافة جزيئة ماء الى الاصرة المزدوجة وتكوين هيدروكسي اسيل مساعد انزيم A Hydroxy acyl Co A ويحفز التفاعل بواسطة انزيم اينويل هيدراتيز Enoyl Co A hydratase .



الخطوة التاسعة :- ازالة الهيدروجين الثانية second dehydrogenation

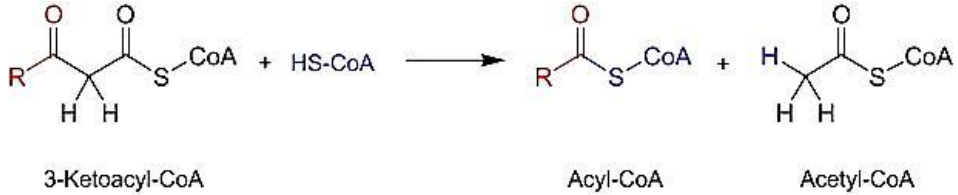
الاكسدة الثانية تحفز بالانزيم هيدروكسي اسيل مساعد الانزيم A ديهدروجينيز .

Hydroxy acyl Co A dehydrogenase حيث تتم ازالة الهيدروجين التي يستقبلها NAD فيتكون NADH الذي يمنح الالكترونات خلال السلسلة لغرض تصنيع ATP .



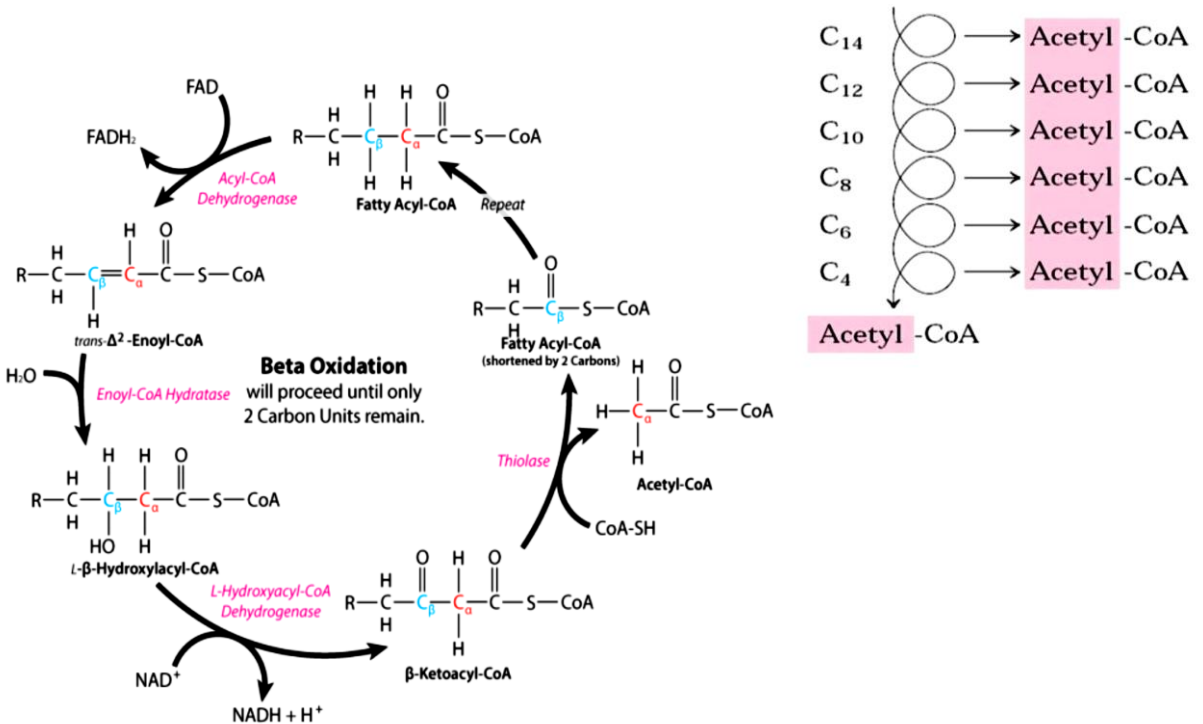
الخطوة العاشرة :- انفلاق الثايول Thiol cleavage :

المركب كيتو اسيل مساعد الانزيم A يعاني انفلاقا بواسطة انزيم ثايوليز Thiolase حيث يتحد مع مساعد الانزيم A الطليق لتكوين اسيتايل مساعد الانزيم (A Acetyl Co A) واستر مساعد الانزيم A للحامض الدهني الذي ينقص بذرتي كربون .



الخطوة الاخيرة :-

الاستر الدهني المساعد الانزيم A (الذي ينقص بذرتي كربون) يعيد الدورة مرة ثانية ويعاني من عمليات اكسدة وازفافة ماء واكسدة مرة ثانية ثم انفلاق مكونا مزيد من NADH , FADH_2 وجزئيات الاستر الدهني . اي ان السلسلة الهايدروكربونية للحامض الدهني تتعرض لعملية تقويض تدريجية حيث تزال في كل دورة ذرتي كربون خلال اكسدة البيتا.



يمكن تلخيص الخطوات السابقة لتقويض الحامض الدهني :

مسار اكسدة بيتا β -Oxidation :

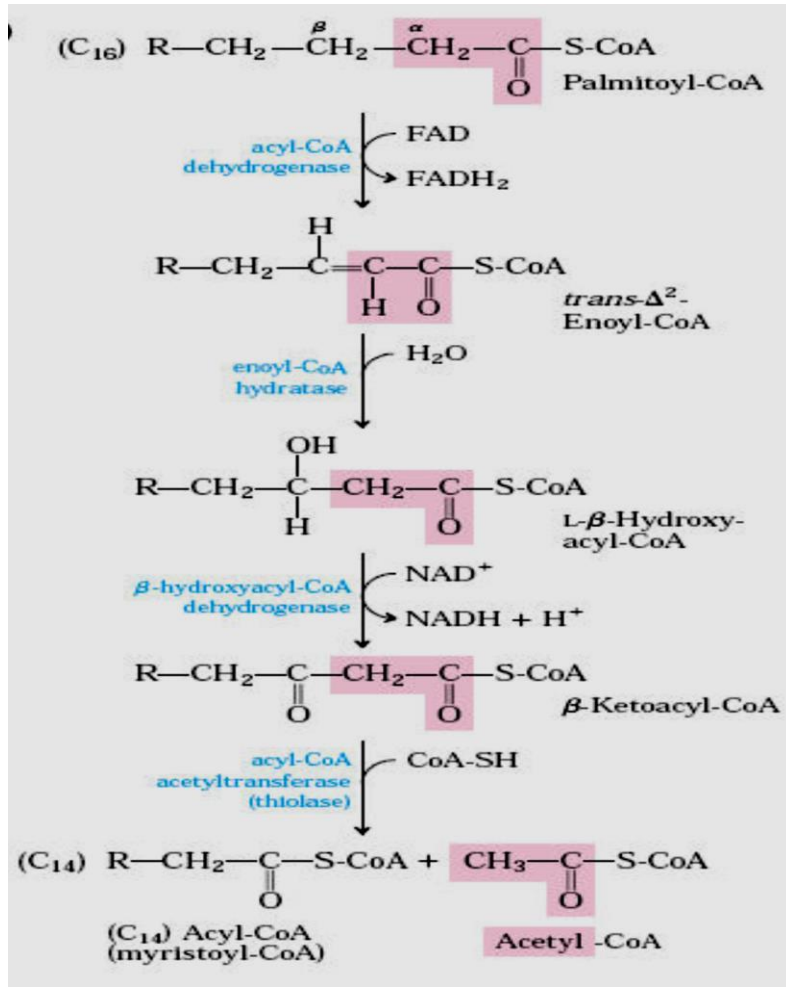
يمكن تعريف مسار اكسدة بيتا بأنه مسار يتم من خلاله حذف وحدتين من الكربون الواقعتين في نهاية الكربوكسيل للأسيل الدهني CoA منتجا اسيتايل CoA و NADH و FADH والتي تحدث في المايوتوكونديريا . ناخذ مثال للحامض الدهني هو حامض البالميتيك (C₁₆) ، مراحل الاكسدة تتضمن :

أ - اكسدة الاسيل الدهني CoA الى اسيل دهني غير مشبع CoA : تتم عملية الاكسدة بفعل انزيم اسيل CoA ديهيدروجينيز (Acyl CoA dehydrogenase) والمرافق الانزيمي FAD وتتضمن إزالة ذرتي هيدروجين من موقعي بيتا وكاما وتكوين الاصرة المزدوجة على شكل ترانس trans وجزئية FADH₂ والتي تدخل السلسلة التنفسية لتوليد جزئيتين من ATP .

ب - إضافة جزئية ماء Hydration : تتم إضافة جزئية الماء الى الاصرة المزدوجة للأسيل الدهني غير المشبع CoA بفعل انزيم اينول CoA هيدراتيز Enol CoA hydratase منتجاً بيتا - هيدروكسي اسيل مرافق الانزيم A (β -Hydroxyacyl CoA) .

ج- اكسدة هيدروكسي اسيل مرافق الانزيم A الى بيتا - كيتو اسيل مرافق الانزيم A (β -Ketoacyl CoA) : وتتم بواسطة انزيم هيدروكسي اسيل CoA ديهيدروجينيز (β -Hydroxyacyl CoA dehydrogenase) والمرافق الانزيمي NAD⁺ الذي يختزل الى NADH ثم يدخل الى السلسلة التنفسية لتوليد ثلاث جزئيات من ATP .

د- انفلاق (تحرر) الثايول Thiol cleavage : المركب 3- كيتو اسيل مساعد الانزيم A يعاني انفلاقاً بواسطة انزيم ثايوليز Thiolase حيث يتحد مع جزئية CoA لتكوين اسيتايل CoA واستر CoA للحامض الدهني منقوص منها ذرتي كربون (المتحررة على شكل اسيتايل CoA) (او مايسمى اسيل مرافق الانزيم A اسيتايل ترانسفيريز Acyl CoA acetyl transferase) وهكذا تستمر عملية الاكسدة للحامض الدهني اذ كل مرحلة من مراحل اكسدة بيتا يتم حذف ذرتين من الكربون من السلسلة الهيدروكربونية للحامض الدهني وتكوين جزئية من FADH وجزئية من NADH . يوضح الشكل 9-1 مراحل اكسدة بيتا للحامض الدهني (البالميتيك) .

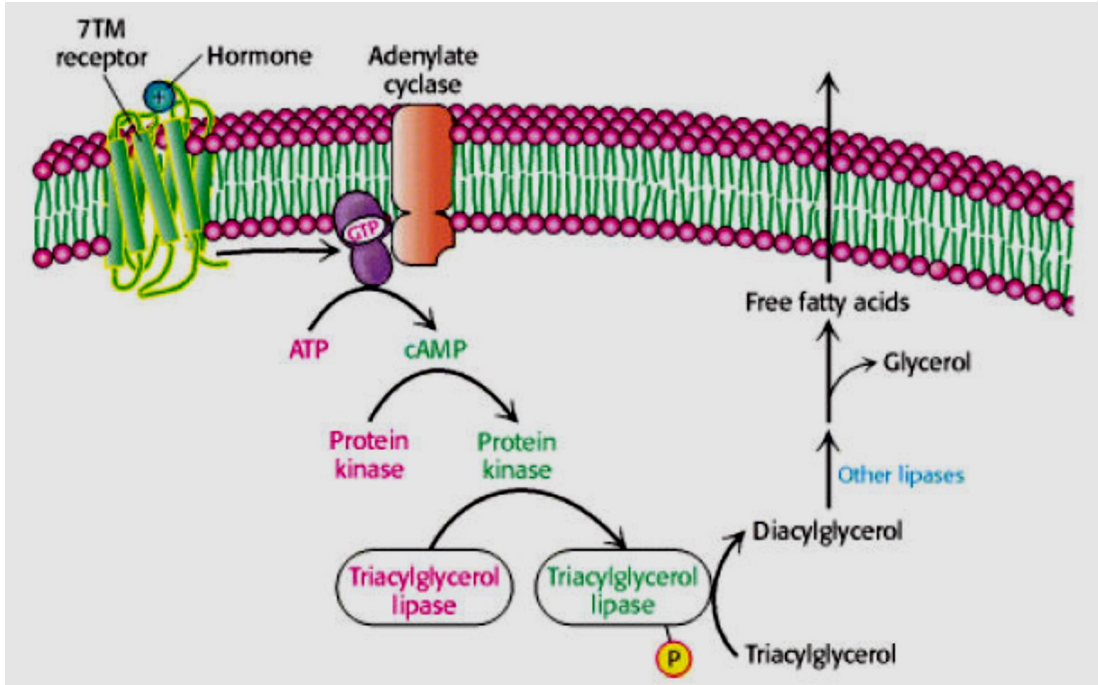


الشكل ٩-١ مراحل اكسدة بيتا للحمض الدهني (البالميتيك)

- اكسدة بيتا للحمض الدهنية بالازاحة المتتالية لذرات الكربون على صورة اسيتايل CoA
- اسيتايل CoA الناتج سوف يدخل بعد ذلك الى دورة كريس .
- في كل دورة من اكسدة بيتا يتم انتاج :
- جزيء واحد من NADH (تعطي 3 ATP في سلسلة الالكترونات)
- جزيء واحد من FADH₂ (تعطي 2 ATP)
- يكون الناتج النهائي 5 جزيئات من ATP من كل دورة

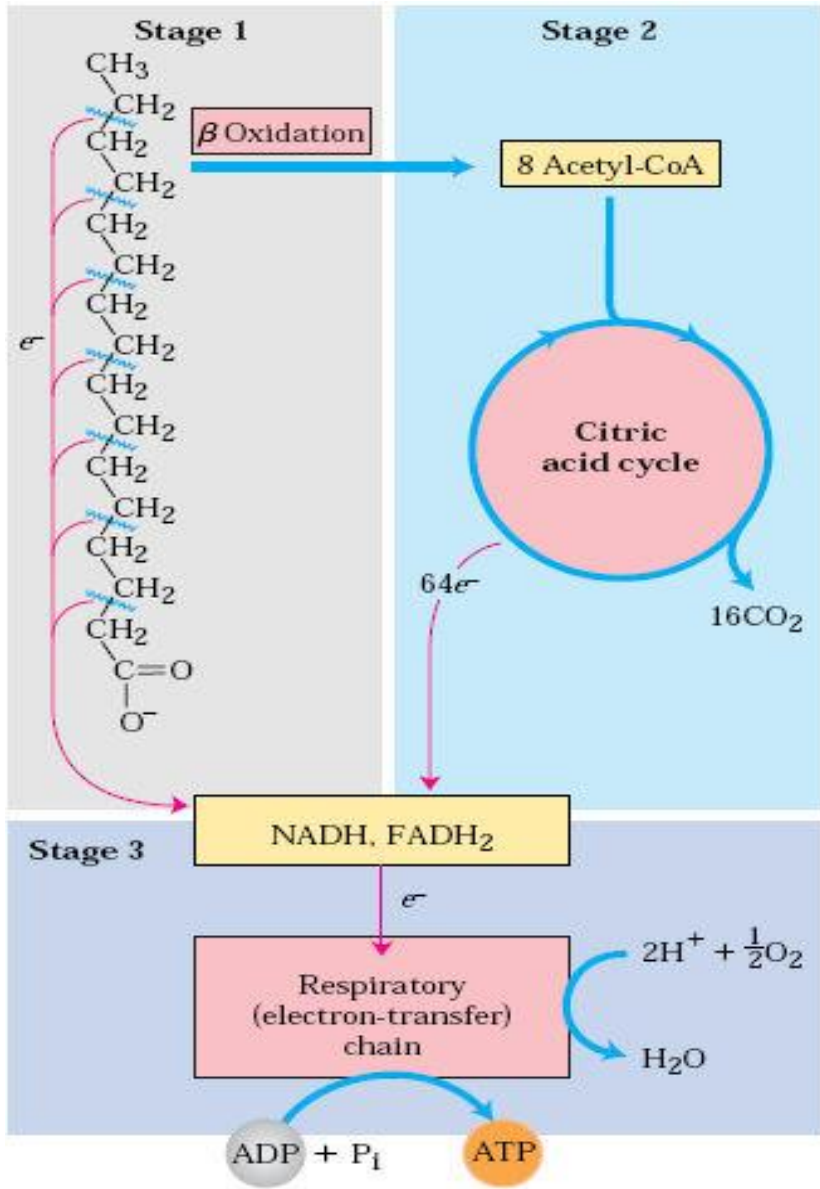
ملاحظات عن عملية التقويض

أ - ان انزيمات اللايبيز تعمل على التحلل المائي لأواصر الاستر للدهون المتعادلة والتي تقع تحت تأثير هرمونات الكاتيول امين والكلوكاكون والتي تقوم بدورها على تنشيط انزيم ادنالييت سايكليز Adenylate cyclase الذي يحول ATP الى AMP الحلقي (cAMP) وبدوره يقوم بتنشيط بروتين كايبيز Protein kinase والأخير يعمل على تنشيط انزيمات اللايبيز . مثال لذلك ثلاثي اسيل كلسيرول لايبيز Triacylglycerol lipase التي تعمل على تحلل الدهون الى الاحماض الدهنية والكلسيرول ، نلاحظ ذلك في المخطط التالي :



الشكل ١-١٠ تحلل ثلاثي اسيل الكلسيرول Triacyl glycerol (ثلاثي الكلسيريد)

ب - ان الاحماض الدهنية عند اكسبتها تتحول الى الاسيتايل مرافق الانزيم A في المرحلة الأولى ثم تدخل الى دورة حامض الستريك لتنتج طاقة وقوة مختزلة في المرحلة الثانية ، وهذه القوة المختزلة والناجمة من اكسدة بيتا تدخل سلسلة نقل الالكترونات والفسفرة التأكسدية لانتاج الطاقة أيضا في المرحلة الثالثة والأخيرة لتتأكسد بشكل نهائي الى ماء . يبين الشكل ١-١١ مراحل اكسدة الاحماض الدهنية



الشكل ١-١١ مراحل أكسدة الأحماض الدهنية في المرحلة الأولى (Stage 1) عملية أكسدة بيتا β -Oxidation ، وفي المرحلة الثانية (Stage 2) عملية إنتاج الطاقة لأكسدة أسيتايل مرافق الانزيم A في دورة حامض الستريك وفي المرحلة الثالثة (Stage 3) تحول القوى المختزلة الى طاقة على شكل ATP خلال عملية سلسلة نقل الإلكترونات والفسفرة التأكسدية

ج- ان العملية الرئيسية للأكسدة أعلاه تحدث في المايتوكوندريا بواسطة اكسدة بيتا وسميت بذلك نسبة الى اكسدة ذرة الكربون الواقعة على موقع بيتا للحامض الدهني ، أي لذرة الكربون الثانية بعد مجموعة الكربوكسيل في الحامض الدهني . اما اكسدة ألفا للأحماض الدهنية فهي تحدث في خلايا الدماغ للحيوان وتحدث أيضا في بذور وانسجة الأوراق للنبات كما ان اكسدة اوميكا للأحماض الدهنية تحصل بنسبة ضئيلة في خلايا الكبد وكذلك في البكتريا الهوائية .

د- ان كل دورة من اكسدة بيتا للأحماض الدهنية تنتج جزيئة واحدة من كل من اسيتايل CoA و NADH و FADH₂ وتستمر الاكسدة على الاسيل CoA للحامض الدهني حتى تنتهي جميع ذراته الكربونية .

امثلة لحساب الطاقة :

أ - مثال ١ : احسب عدد الجزيئات الغنية بالطاقة على شكل ATP من اكسدة الحامض الدهني C16:0 (حامض البالمتيك)

الحل : - يحتوي الحامض الدهني على 16 ذرة كربون وعند اكسدته بواسطة اكسدة بيتا فإن ناتج الاكسدة يمكن معرفته بتقسيم العدد 16 على 2 وينتج 8 وهو عدد الاسيتايل CoA الناتجة

- ان العملية تحتاج الى 7 دورات لأجراء أكسدة بيتا
- يمكن إيجاد عدد الدورات لأكسدة أي حامض دهني بتطبيق القانون التالي :

$$\text{عدد الدورات} = \frac{\text{عدد ذرات الكربون للحامض الدهني}}{2} - 1$$

- ان اكسدة حامض البالمتيك ينتج عنها 8 جزيئات من اسيتايل CoA من خلال 7 دورات بأكسدة بيتا حسب القانون السابق
- ان كل دورة تنتج 7 من NADH و 7 من FADH₂ و 8 اسيتايل CoA .
- في كل دورة من اكسدة بيتا يتم انتاج :
- جزيء واحد من NADH (تعطي 3 ATP في سلسلة الالكترونات)
- جزيء واحد من FADH₂ (تعطي 2 ATP)
- يكون الناتج النهائي 5 جزيئات من ATP من كل دورة
- يعني من خلال 7 دورات تتكون (5 من ATP في دورة واحدة)

- لذلك فإن $5 \times 7 = 35$ من جزيئات ATP
- أي ان سبع دورات تنتج 35 من ATP
- ان 8 جزيئات من الاسبيتايل CoA سوف تدخل دورة كريس بحيث في كل دورة تعطي 12 جزيء من ATP ، لذلك فإن 8 جزيئات سوف تعطي ($8 \times 12 = 96$ جزيء من ATP)
- الناتج النهائي للطاقة يكون كالتالي : $35 + 96 = 131$ جزيء ATP يطرح منه 2 جزيء من ATP تستخدم في تنشيط الاحماض الدهنية لذلك يكون الناتج النهائي :

$$131 - 2 = 129 \text{ جزيء من ATP}$$

- ان اكسدة حامض البالميتيك (C16) نحصل على 129 من ATP
- ب - مثال 2 : احسب عدد الجزيئات الغنية بالطاقة على شكل ATP من اكسدة الحامض الدهني C18:0 (حامض الستياريك)

$$\text{الحل ؛ عدد الدورات} = \frac{\text{عدد ذرات الكربون للحامض الدهني}}{2} - 1$$

$$\text{عدد الدورات} = \frac{18}{2} - 1 = 8 \text{ وعليه يتكون :}$$

$$9 \text{ Acetyl CoA , } 8 \text{ FADH}_2 , 8 \text{ NADH}$$

$$148 = 12 \times 9 + 2 \times 8 + 3 \times 8$$

$$148 - 2 = 146 \text{ جزيئة من ATP ناتجة من اكسدة C18:0}$$

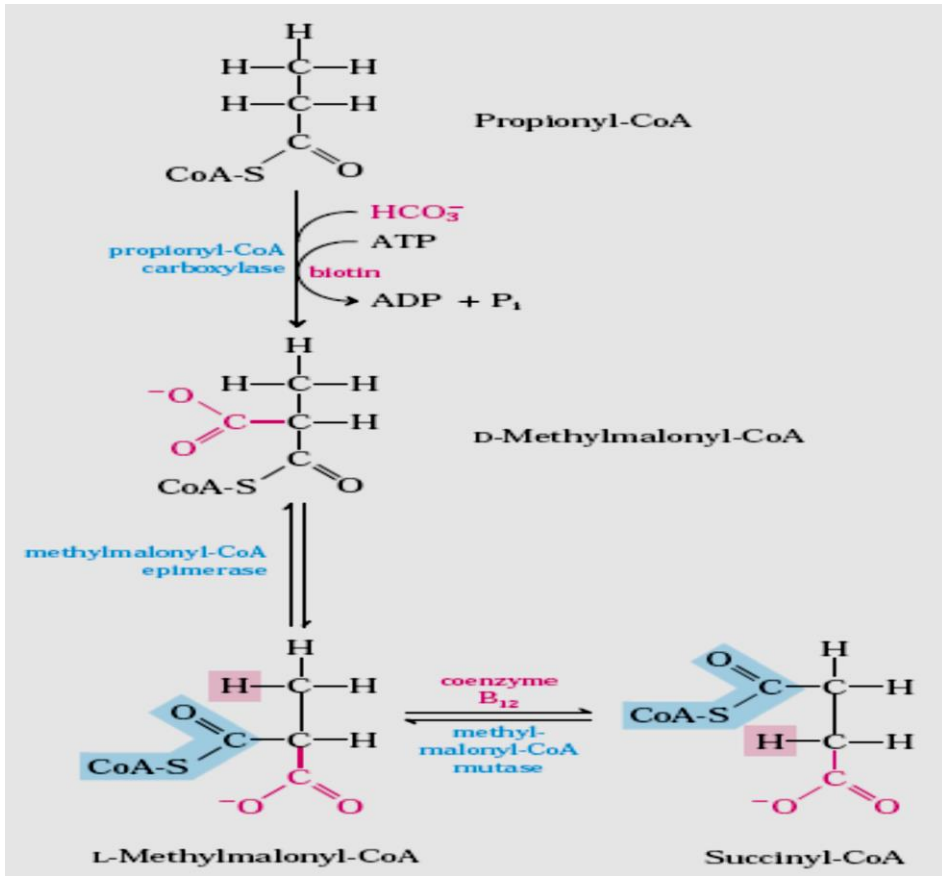
عند مقارنة هذا العدد لجزيئات ATP المتولدة من اكسدة الدهون بعدد جزيئات ATP الناتجة من اكسدة الكلوكوز بعملية الكلايكوليسس يتبين سبب كون الدهون ذات طاقة اعلى . واخيراً فان الاحماض الدهنية غير المشبعة يمكن ان تتهدم بنفس الطريقة التي تمت بها اكسدة بيتا .

حالات اكسدة خاصة للأحماض الدهنية

د- أكسدة الأحماض الدهنية ذات العدد الفردي من الكربون

إن معظم الأحماض الدهنية الموجودة في الطبيعة لها عدد زوجي من ذرات الكربون، ولكن تتواجد أحماض دهنية ذات أعداد فردية من الكربون أيضاً مثل C15:0 و C17:0 (في بعض البكتيريا والكائنات البحرية) فأكسدة هذه الأحماض الدهنية تتم بنفس طريقة أكسدة الأحماض الدهنية ذات الأعداد الزوجية من الكربون ولكن في نهاية الأكسدة سوف يتكون بروبيونيل CoA الحاوي على ثلاث ذرات كربون. إن هذا المركب يعاني من تفاعلات مختلفة منها تحوله إلى مركب سكسنايل CoA الذي يعد احد المركبات الوسيطة لدورة حامض الستريك (لاحظ الشكل 7-2) والذي يمكن أن يدخل دورة حامض الستريك لاستمرارية أكسدته، وفيما يلي وصف لهذه التفاعلات (الشكل 5-3):

- 1- تحول البروبيونيل CoA إلى D-مثيل مالونيل CoA (D-Methyl malonyl CoA) بواسطة إنزيم بروبيونيل CoA كربوكسليز Propionyl CoA carboxylase. إن عملية تثبيت CO₂ على جزيئة البروبيونيل CoA تحتاج إلى جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي بايوتين.
- 2- تحول D-مثيل مالونيل CoA إلى L-مثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA إبيميريز Methyl malonyl CoA epimerase وهو تحول عكسي.
- 3- تحول L-مثيل مالونيل CoA إلى سكسنايل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA ميوتيز Methyl malonyl CoA mutase ويحتاج إلى أدينوسيل كوبال أمين Adenosyl cobalamin بوصفه مرافقاً إنزيمياً وهو احد مشتقات فيتامين B₁₂.



الشكل (3-5) : مراحل أكسدة بروبيونيل CoA الناتج من أكسدة الأحماض الدهنية ذات العدد الفردي

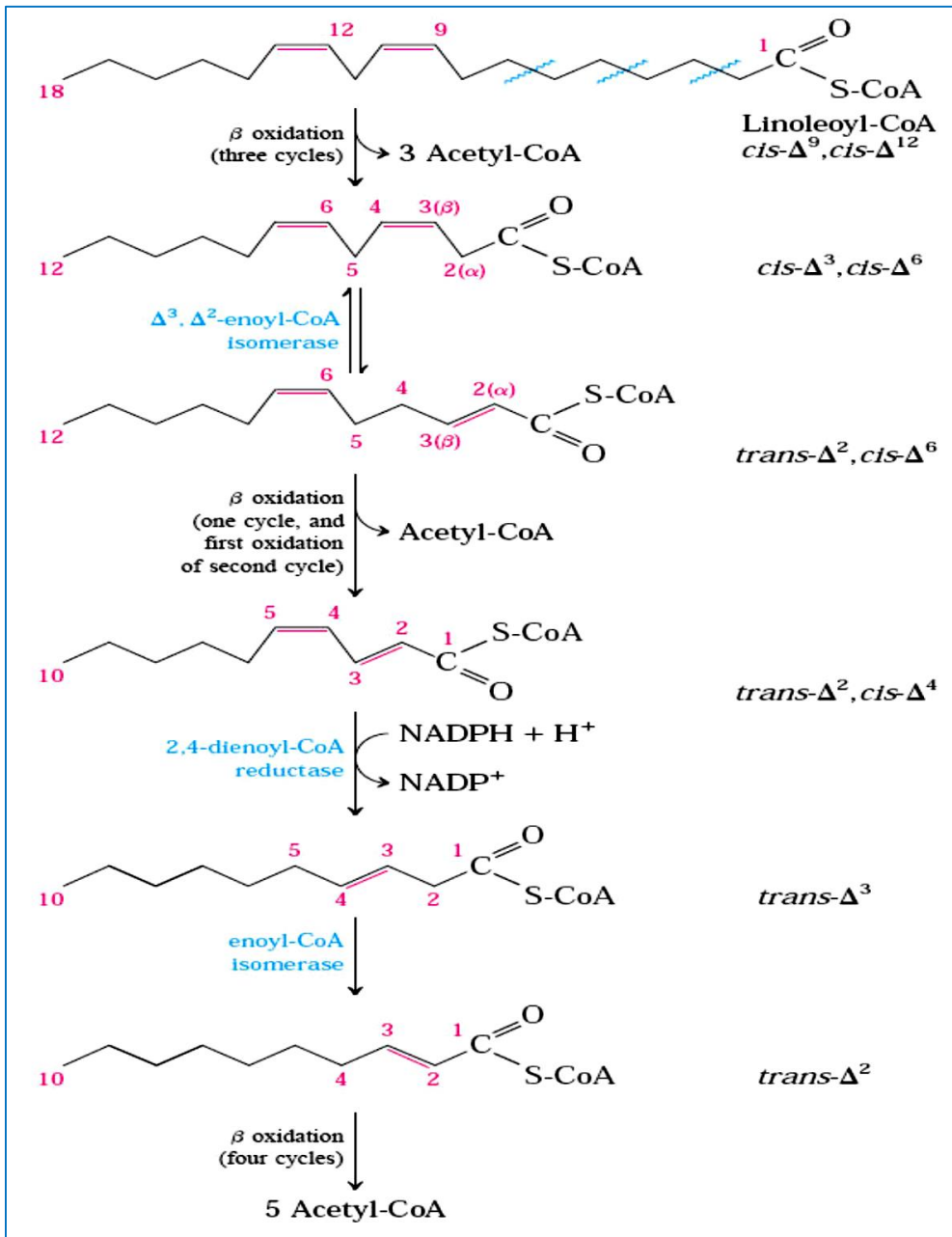
هـ- أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة

إن الأحماض الدهنية غير المشبعة القادمة بشكل رئيس عن طريق الغذاء تتم عملية أكسدتها كما في عملية أكسدة بيتا للأحماض الدهنية المشبعة ولكن هناك مشكلتين تمر أثناء عملية تفويضها وهما:

1- الأحماض الدهنية غير المشبعة الطبيعية (مثل حامض الأوليك C18:1 واللينولييك C18:2) تكون الأصرة المزدوجة على هيئة سيز cis بينما في أكسدة بيتا تنتج أصرة مزدوجة على هيئة ترانس trans وللتغلب على هذه المشكلة يتم استخدام إنزيم أيزوميريز .

2- ينتج في العديد من الأحماض الدهنية غير المشبعة عند إزالة ذرتي كربون في أكسدة بيتا تناظر من نوع trans- Δ^2 ، cis- Δ^4 Dienoyl والذي يجب ان يتحول الى trans- Δ^3 -Enoyl-CoA بخطوتين وبوجود إنزيمي الرديكتيز Reductase والأيزوميريز Isomerase لكي تستمر عملية الأكسدة وكما

في الشكل التالي : اكسدة حامض لينولييك C18:2



و - تقع جميع الانزيمات المسؤولة عن اكسدة بيتا في الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا وبعد هذا الغلاف أيضا موقع جهاز نقل الالكترونات وجهاز الفسفرة التأكسدية ولهذا الترتيب أهمية كبيرة في كفاءة عملية حفظ الطاقة الناتجة من اكسدة الاحماض الدهنية الى CO2 وماء وطاقة بواسطة انزيمات دورة كريس والتي بدورها تكون في المايتوكوندريا أيضا .

ز - تحدث في الأمعاء الدقيقة الدرجة القصوى من تقويض الدهون المتعادلة بفعل انزيم اللابيز البنكرياسي ، وان املاح الصفراء لها دور كبير في زيادة المساحة السطحية التي يعمل عليها الانزيم من خلال تكوينها استحلاب الدهون وهناك عدة عوامل تزيد من نشاط انزيم اللابيز البنكرياسي منها :

١- ايونات الكالسيوم

٢- املاح الصفراء

٣- عدد الاحماض الدهنية في جزيئة ثلاثي اسيل الكليسرول ولذلك وجد بأن الكليسيريدات الثلاثية تتحلل اسرع من الثنائية او الأحادية .

٤- طول سلسلة الاحماض الدهنية في جزيئة ثلاثي اسيل الكليسرول ، فأن الدهون المحتوية على حامض الستياريك او البالميتك تتحلل اسرع من تلك التي تحتوي على البيوتريك او الكابرويك .

٥- درجة عدم التشبع للأحماض الدهنية فكلما ازدادت عدد الاواصر المزدوجة تزداد نشاط فعالية انزيم اللابيز .

العلاقة بين ايض اللبيدات والمسارات الايضية الاخرى

هناك علاقة وثيقة بين ايض الكربوهيدرات واللبيدات والتي تتم بصوره منتظمة في معظم اعضاء جسم الانسان ذو الغذاء المتوازن الذي يتميز بعلاقة تنظيمية متوازنة من خلال العمليات الأيضية للكربوهيدرات و اللبيدات.

بعض الاعضاء تقوم بتمثيل (تاييض) كل من الكربوهيدرات و اللبيدات لغرض تكوين الطاقة ولكن بكميات متفاوتة ، وعملية التمثيل هذه تعتمد على الحالة الفيزيولوجية للإنسان فمثلا في حاله الاسترخاء العضلي ، تقوم العضلات الهيكلية بتمثيل الحوامض الدهنية لغرض انتاج ATP وخلال النشاط العضلي تشترك عملية الأكسدة الهوائية واللاهوائية للكربوهيدرات في انتاج كميات اخرى من الطاقة المطلوبة .

نسيج العضلة القلبية يقوم بتمثيل الاحماض الدهنية والكاربوهيدرات والاجسام الكيتونية في حالة النشاط الطبيعي بينما يعتمد الدماغ اكثر وبصوره رئيسيه على الكلوكوز لغرض الحصول على طاقه حيث لا يتمكن من تمثيل الحوامض الدهنية في انتاج الطاقة . في بعض الحالات كما في حالة الجوع مثلا يستطيع الدماغ ان يقوم بتمثيل الاجسام الكيتونية للحصول على ما يحتاج من الطاقة .

فالاجسام الكيتونية هي اسيتواسيتت acetoacetate وبيتا هيدروكسي بيوتريت β -huydroxy butarate والاسيتون acetone والتي تتكون في الكبد في حالة الجوع الشديد او عند الاصابة بمرض السكر مثلا في حالة الجوع تقل كميته الكاربوهيدرات المتناولة او تتعدم كما ينخفض مستوى الكلايوجين المخزون وتزداد قابليه الكبد لإنتاج الاستيائل مساعد الانزيم A والتي تتكون الاجسام الكيتونية من الكميات الإضافية منه .

الاجسام الكيتونية هذه يمكن ان تستخدم من قبل الدماغ والأنسجة المحيطة كالقلب والعضلات كمصدر تعويضي للطاقة في انخفاض مستوى الكاربوهيدرات المتناولة . ان الكميات الزائدة من الاجسام الكيتونية يمكن ان تزال عن طريق الادرار او تتحول الى الاسيتون ويمكن تشخيص رائحة الاسيتون في تنفس الاشخاص الذين لديهم نسبة عالية من الاسيتون في الدم وهذه الحالة تسمى التنفس الاسيتوني . acetone breath

كما زياده نسبة الأجسام الكيتونية في الدم تسمى الحالة الكيتوزية ketosis والتي يمكن ان تسبب حالة حموضة كيتوزية ketoacidosis بسبب تأثير هذه الاجسام الحامضي وقابليتها على خفض PH الدم . عملية تكوين وتمثيل الاجسام الكيتونية ملخصة في الشكل التالي (١٤-١) .

