كلية العلوم / قسم الكيمياء

العمليات الايضية للدهون
تقويض الدهون

محاضرات الكيمياء الحياتية

المحاضرة التاسعة

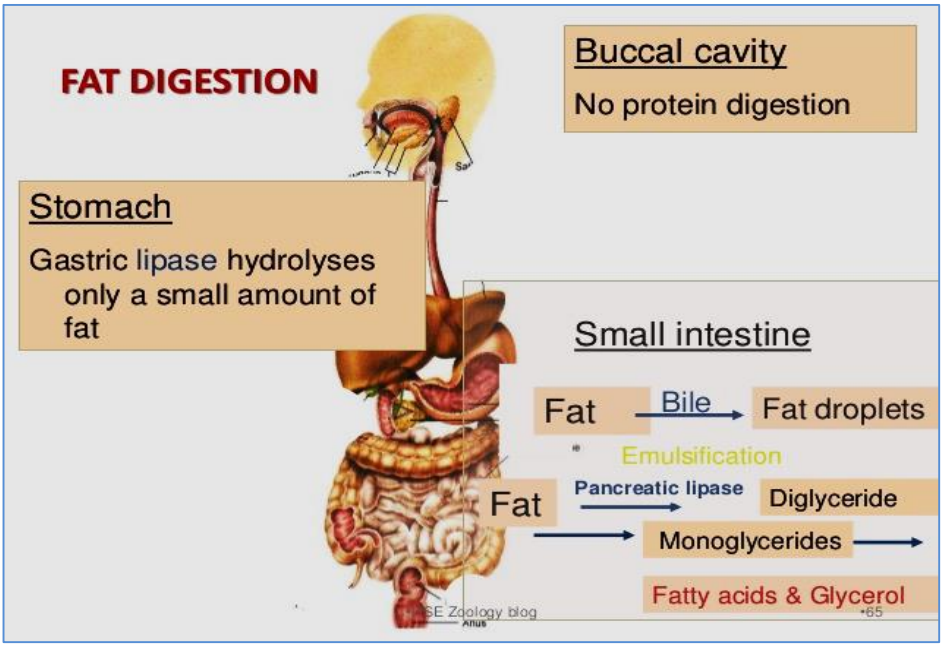
أستاذ المادة : د. شيرين فاروق شاكر

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 اهميه 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 كليسيريدات ثلاثية ينتقل محتوى المعدة الى الامعاء الدقيقة وهنا يتم امتصاص الدهون حيث تتحول الى مستحلب بعد ان تتكسر سلاسل الدهون الى اجراء اصغر بفعل عصاره البنكرياس والمرارة gall bladder التي تفرز الى تجويف الامعاء . ان عصاره البنكرياس تحتوي على انزيم اللايبيز pancreation lipaes الذي يكسر الكليسيريدات الثلاثية الى كليسيريدات 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 ١-١: مختصر لعمليات امتصاص انتقال وخزن الدهون

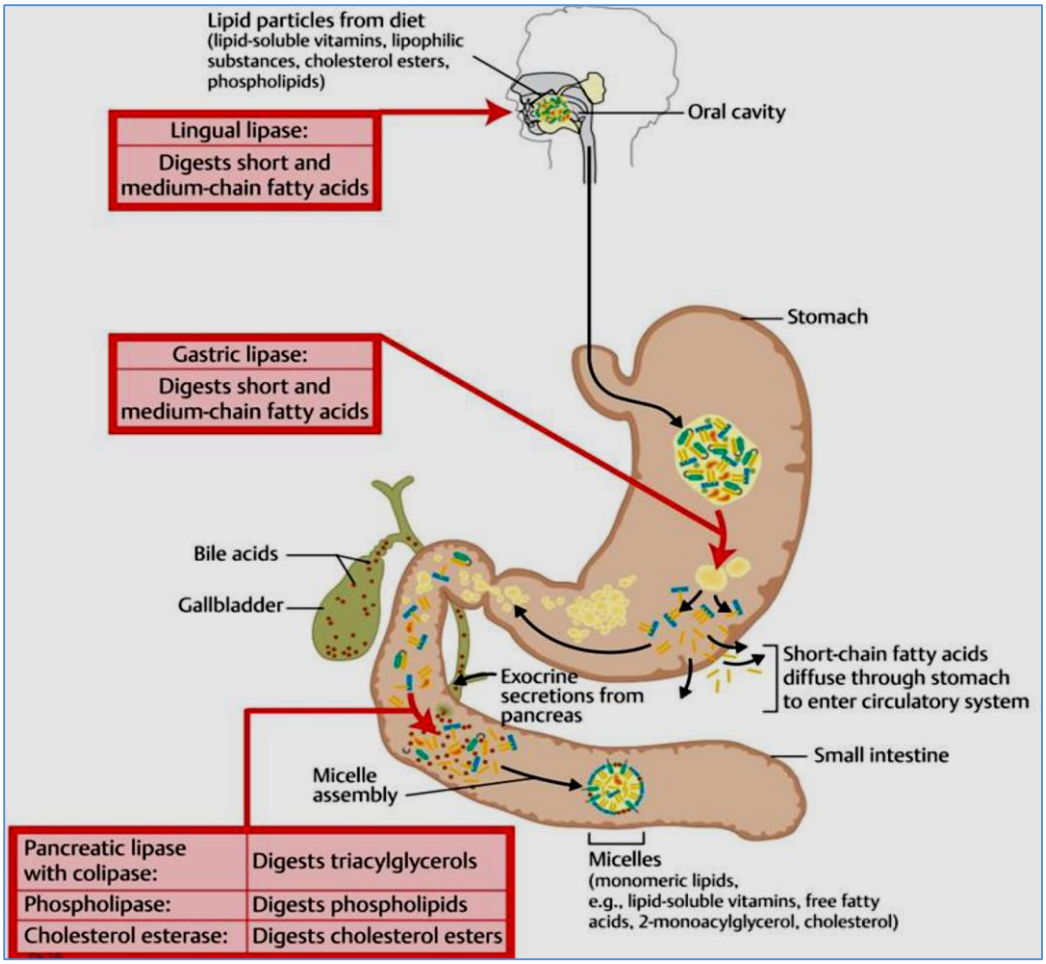
كما ان هذه المواد تكون المذيلات (micelle) والغذاء الدهني ذائب نوعا ما في الجزء الكاره للماء hydrophobic region .

مراحل هضم الدهون :

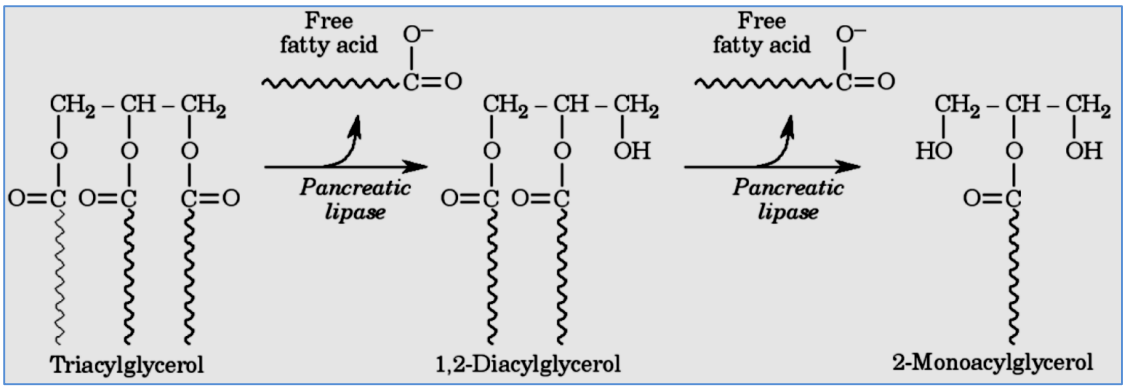
هناك عدة مراحل تتضمن هضم الدهون المختلفة كما حدث في هضم الكاربوهيدرات :

- **الهضم في الفم :** لايحدث هضم للدهون على الرغم من افراز انزيم اللايبيز 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 اللايبيز 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 اللايبيز البنكرياسي والكوليسترول استريز والفوسفو لايبيز A_2 . يعتمد هضم الدهون أيضا على عصارة

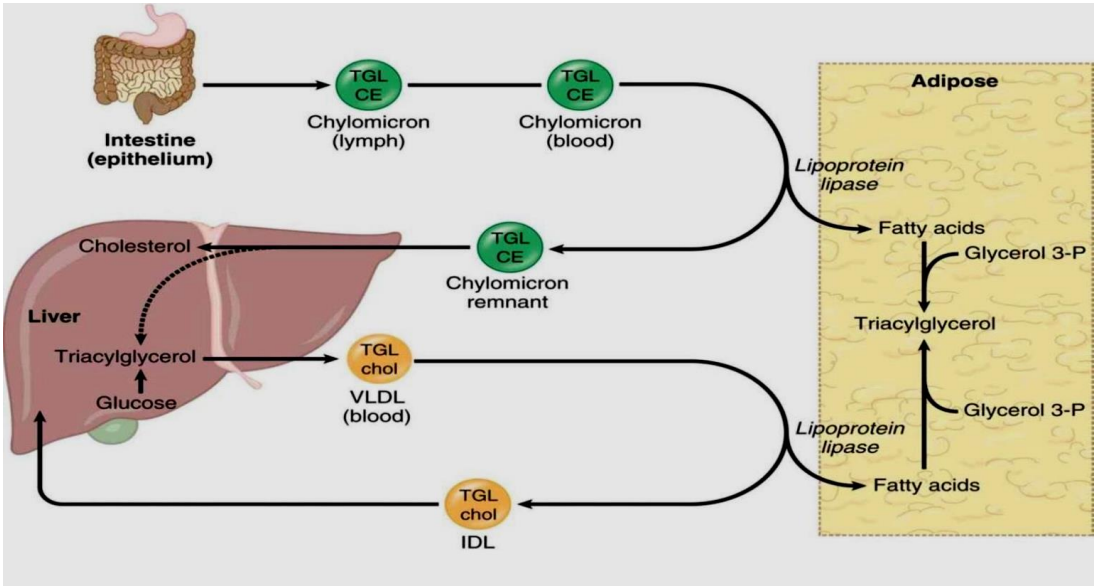
الصفراء التي تنتج في الكبد وتخزن في المرارة وتتكون عصارة الصفراء من الماء واملاح الصفراء وصبغة الصفراء والباقي فهو من الكوليسترول والاملاح غير العضوية . عند عبور محتويات المعدة الى الأمعاء تفرز عصارة الصفراء من المرارة وتمتزج عصارة الصفراء مع عصارة البنكرياس لتدخلا معا الى الأمعاء وتباشران في هضم الدهون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



الشكل (٢-١) 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 ثانيه بشكل كيسيريدات ثلاثية. ان هذه الكليسيريدات تكون مع الشحوم الفوسفاتية واسترات الكولسترول 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 الفوسفايتة 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 مباشره او ان تنقل الى الكبد لغرض بناء البروتينات الشحمية وبهذا يكون الكبد مسؤولا عن انتاج ثلاثة انواع فرعيه ان البروتينات الشحمية : -

- بروتينات شحميه ذات كثافة واطئة جدا يرمز لها VLDL Very low density lipoprotein
- بروتينات شحميه واطئة الكثافة ويرمز لها LDL low density lipoprotein
- بروتينات عالية الكثافة ويرمز لها HDL High density lipoprotein

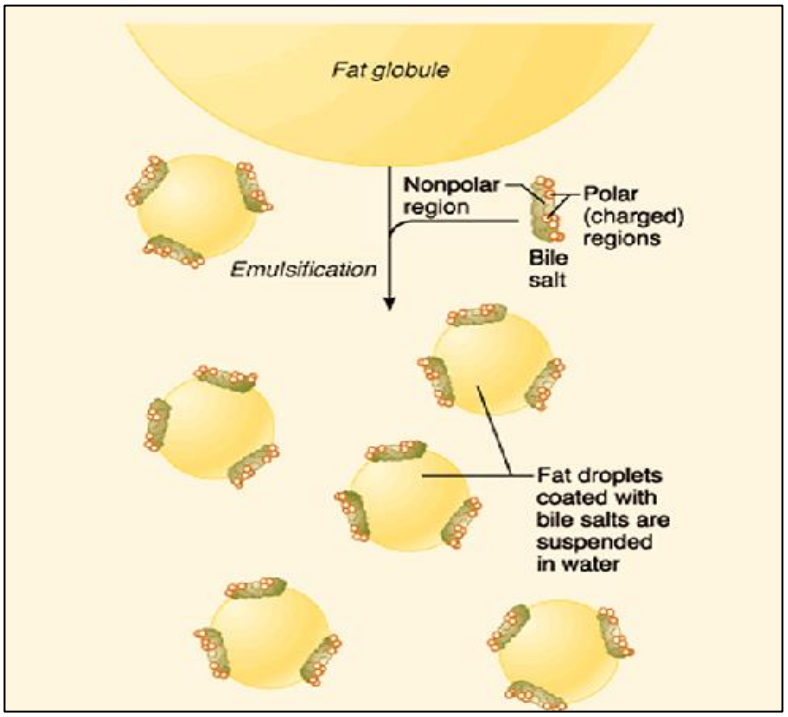
وكل واحد من هذه الانواع الثلاثة يختلف عن الاخر في الكثافة مقاسه (بالغرام / مليلتر) فالكايلومايكرونات والبروتينات الدهنية ذات الكثافة الواطئة جدا VLDL تحتوي على نسبه مئوية عالية من الشحوم ونسبه مئوية قليله من البروتينات . وتكون هذه المركبات واطئة الكثافة باعتبار ان الدهون والزيوت لها كثافه أوطأ من الماء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

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

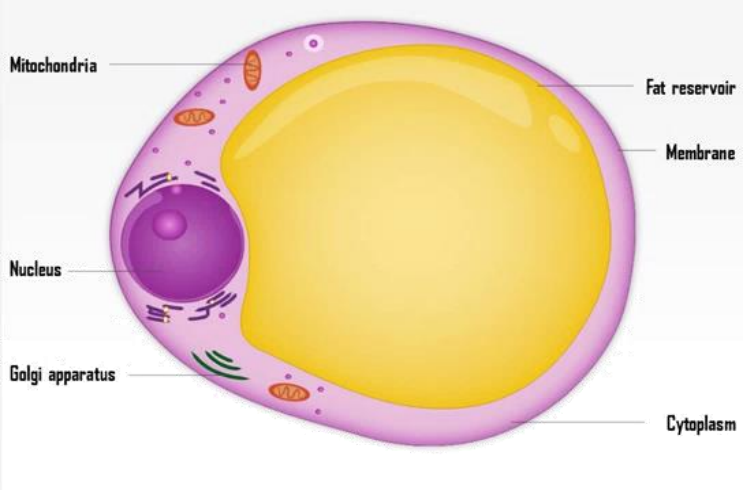
العضلات الهيكلية skeletal muscles. وفي البالغين الطبيعيين يحتوي هذا النسيج على حوالي (١٥) كيلوغرام من الكليسيريدات الثلاثية وهذا يعتبر النسيج العام للجسم ويتميز بنشاط ايضي ويتكون من خلايا دهنية خاصة يخزن فيها الكليسيريدات الثلاثية .

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 VLDL , LDL ومخلفات الكايلومايكرون وهي البروتين والدهون المتبقية بعد الانتهاء من استخراج ثلاثي اسيل الكليسرول



الشكل (١-٤): تهديم واستحلاب الدهون

في الشكل (١-٥) خليه نسيجيه مشحمه يلاحظ فيها الفجوة الكبيرة المحتوية على الكليسيريدات الثلاثية وهذه الفجوة الكبيرة تشغل نسبه كبيره من حجم الساتيوبلازم .



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 كميه 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 اللايبيز 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 اللايبيز 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 والكايلومايكرونات . ولهذا وبالرغم من تهديم الكليسيريدات الثلاثية وتكوين الماليك اي المذيب واحتمالية حدوث امتصاص خلال التجويف المعوي من كايلومايكرونات قد لا تتكون وبالتالي تنخفض 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 الكايلومايكرون في الدم . ومن الملاحظ أيضا ان نقص امتصاص الدهون من الامعاء قد يسبب ايضا 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 lipoprotienemia

كما وضحنا فيما سبق هنالك اربع انواع للبروتينات الدهنية وهي الكايلومايكرونات 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.

الجدول١ : يوضح ويحدد حالات النقص الجيني وازدياد البروتينات الدهنية

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

- **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 Atheroscleros ومع تراكم الكولسترول فوق سطح الجدران الشريانية تحدث حالة انسداد شرياني . ان ال HDL على ما يبدو يتداخل او يترابط مع جزيئات الLDL 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 الكلسيرول (الكلسيريدات الثلاثية)
٢- البناء الحيوي لاجسام كيتون
٣- بناء الاحماض الدهنية
٤- تقويض الدهون المفسفرة
٥- بناء الكلسيريدات الثلاثية
٦- بناء الكلسيريدات المفسفرة (الدهون المفسفرة)
٧- بناء الدهون الاسفنجية
٨- بناء الكوليستيرول
٩- تقويض الكوليستيرول وبناء الاحماض الصفراء

تقويض ثلاثي اسيل الكلسيرول (الكلسيريدات الثلاثية)

وهي عملية تحليل الدهون المخزونة او القادمة عن طريق الغذاء بشكل ثلاثي اسيل الكلسيرول الى كلسيرول والاحماض الدهنية بواسطة انزيمات اللايبيز 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 السايتوبلازم اما عملية تقويض الاحماض الدهنية (اكسدة بيتا) فتتم في المايتوكوندريا .

المعادلة العامة :

$$\textbf{Triglyceride} + H_2O \xrightarrow{\textbf{Lipase}} \textbf{Glycerol + Fatty acids}$$

ان الكلسيرول الناتج يمكن ان يدخل الى مسار الكلايكولسيس بعد بعض التحويرات عليه اما الاحماض الدهنية فتنتقل الى المايتوكوندريا ليتم تقويضها بعملية اكسدة بيتا .

الغاية من العملية :

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

الخطوات التفصيلية للعملية :

تتم عملية تقويض ثلاثي اسيل الكلسيرول بثلاث مراحل :

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

المرحلة الثانية : وفي هذه المرحلة يتم تحول الكلسيرول الى ثنائي هيدروكسي اسيتون الفوسفات

المرحلة الثالثة : وهي المرحلة الأخيرة يتم فيها أكسدة الاحماض الدهنية (اكسدة بيتا) .

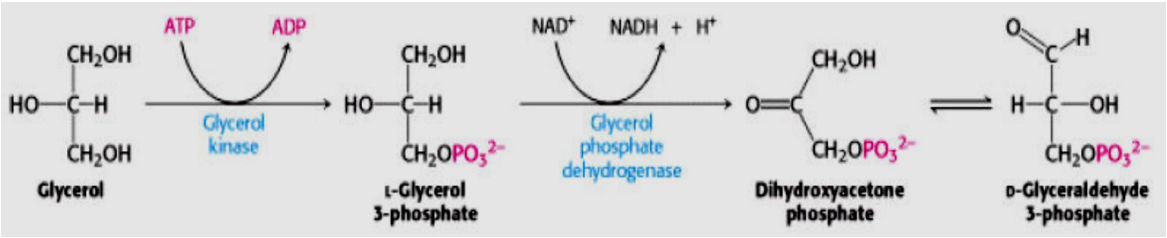
١- المرحلة الأولى : تحلل الدهون Lipolysis

عملية تحلل الدهون تتم باستخدام انزيمات اللاييز Lipases والتي تتنشط بواسطة البروتين كاينيز المعتمد على cAMP او الكلوكاكون وتتثبط بواسطة الانسولين ، حيث تعد هذه العملية اول خطوة في توليد الطاقة من المواد الدهنية وتحليلها الى مكوناتها من الكلسيرول 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 الكلسيرول الى ثنائي هيدروكسي اسيتون

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

- فسفرة الكلسيرول الى كلسيرول 3- فوسفات بواسطة انزيم كلسيرول كاينيز بوجود ATP
- اكسدة كلسيرول ٣- فوسفات الى ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات وإنتاج جزيئة من NADH بفعل انزيم كلسيرول فوسفات ديهيدروجينيز ثم يدخل ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات مسار الكلايكولسيس بتحوله الى كلسير 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

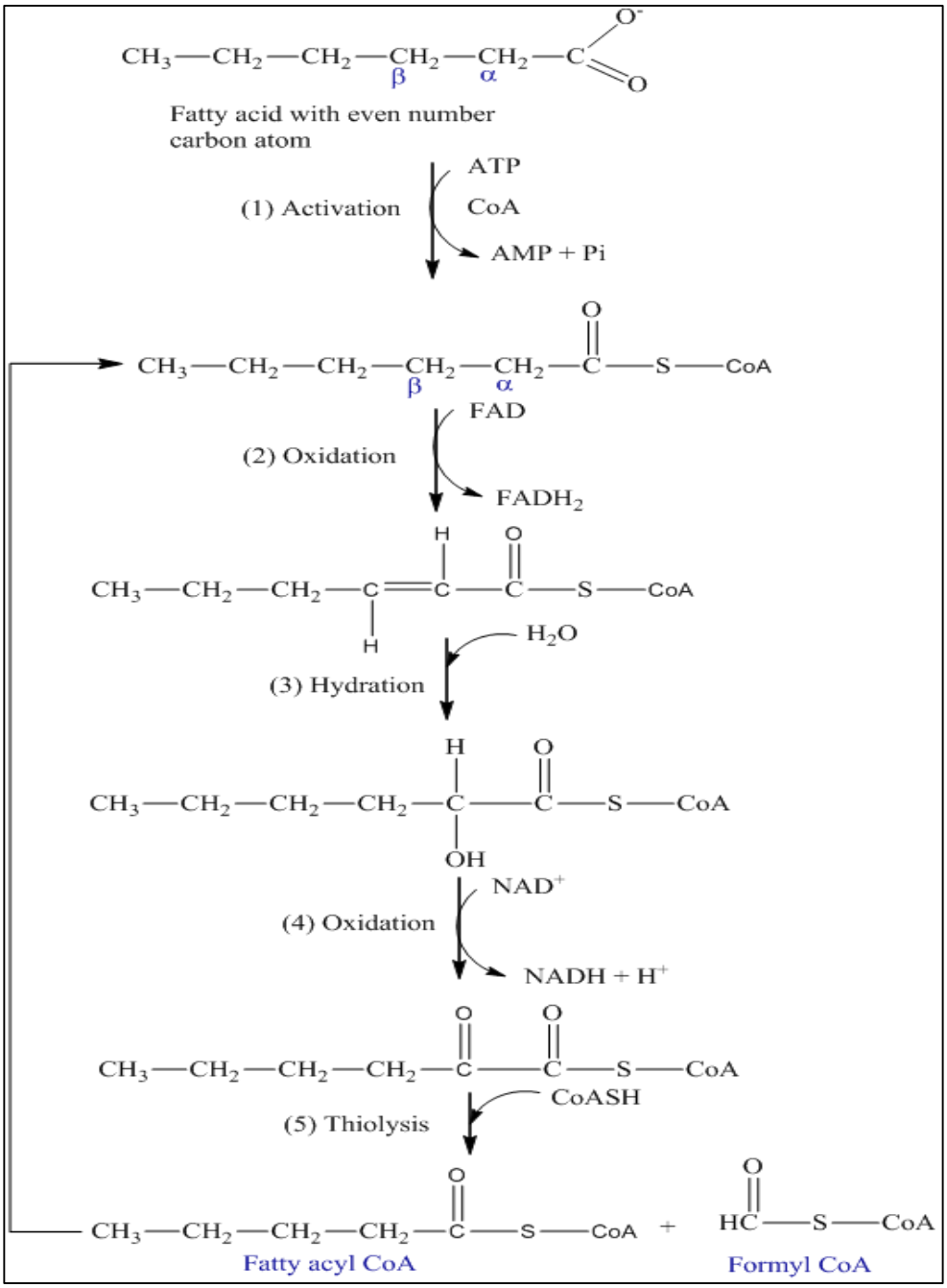
ان المسار الرئيسي لتقويض الاحماض الدهنية هو اكسدة بيتا (β-Oxidation) بسبب تعرض ذرات الكاربون β للحامض الدهني لعملية الاكسدة لذلك سميت العملية بأكسدة بيتا . يتم مسار التقويض في المايتوكوندريا لأكسدة الاحماض الدهنية الى وحدات من الاسيتايل مرافق الانزيم A

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 اللايبيز المتأثر هرمونياً hormone sensituic lipase بتهديم الكليسيريدات الى احماض دهنية وكليسيرول والاحماض الدهنية هذه ترتبط بالبومين مصل الدم لغرض انتقالها في النسيج الشحمي الى النسيج الطلائي والكبد . وتنشيط انزيم اللايبيز بأنزيم البروتين كاينيز protein kinase الذي يقوم بتنظيم نشاطه بهورمون الابنفرين (epinephrine) . ويحتوي النسيج الشحمي على اللايبيز ايضا ولكنه لا يقع تحت سيطرة هرمونية ويدعى Hormone insensitaic lipase .



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

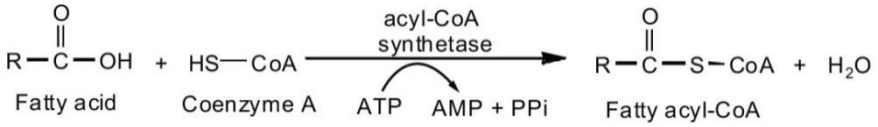
بعد انتقال الاحماض الدهنية خلال مجرى الدم الى النسيج المحيطي تحت عدة خطوات تهديمية اخرى وتشمل هذه :-

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

وتنتقل الكترونات 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 السايتوبلازم الخلوي وتنشيط بجزيئة ATP ومساعد الانزيم A وتحفز العملية باانزيم اسيل مساعد الانزيم سنثتيز acyl . co A synthatase طبقاً لتفاعل الاتي :

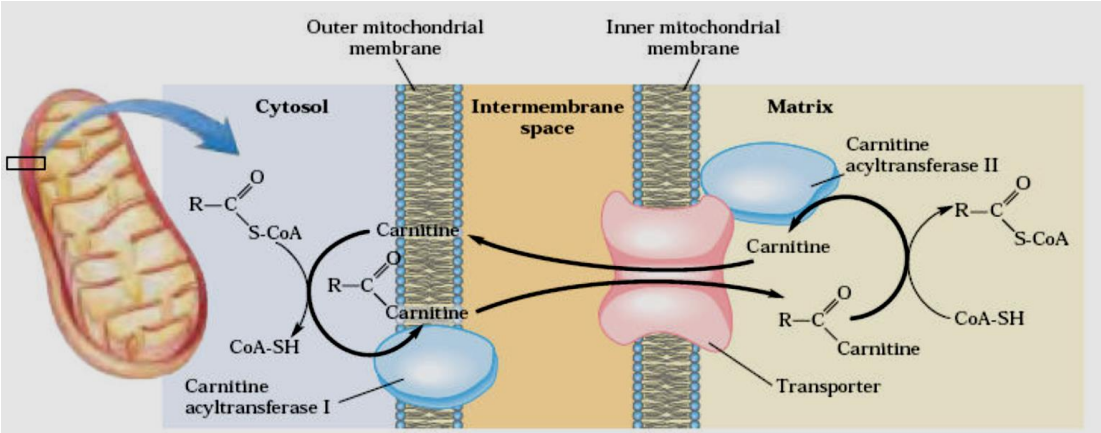


والمصطلح اسيل (acyl) يمثل طول السلسلة الهيدروكاربونية للحامض الدهني والتفاعل يشمل تكوين acyl . coA Fatly كما ان جزيئة ATP تعاني من انغلاق البايرونوسفيت pyrophosphate cleavage لإنتاج AMP والفوسفيت غير العضوي(ppi). والبايروفوسفيت بالتالي ينشطر الى جزيئتين من الفوسفيت (pi) يتأثر انزيم الفوسفاتيز اللاعضوي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

ان سلاسل الاسيل مساعد الانزيم A الطويلة والمتوسطة والقصير لها انزيمات سنثيتيز 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 المايتوكوندريا الداخلي لذلك تحتاج الى جزيئة حاملة Carrier mole لتنقلها خلال الجدار الى حشوة المايتوكوندريا . هذه الجزيئة تسمى الكارنتين Carnitine ، اذ نستخدمها لمساعدة الانزيم كارنتين اسيل ترانس فيريز carnitine acyl transferase مكونه اسيل كارنتين carnitine الذي ينتقل عبر الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا



الشكل ١-٧ دخول الاحماض الدهنية الى المايتوكوندريا عبر نواقل الكارنتين

الخطوة السادسة :

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

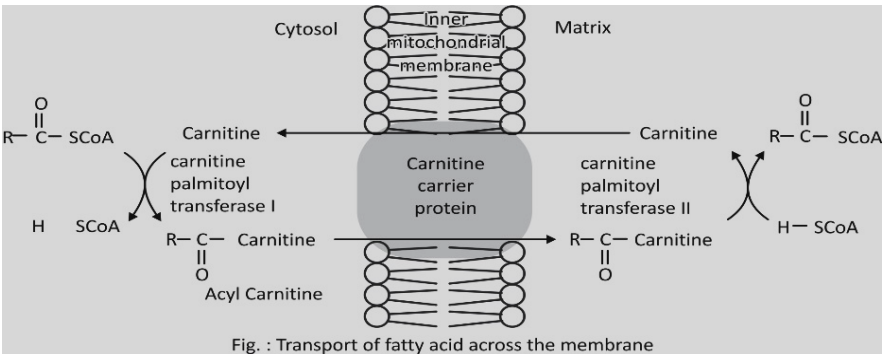
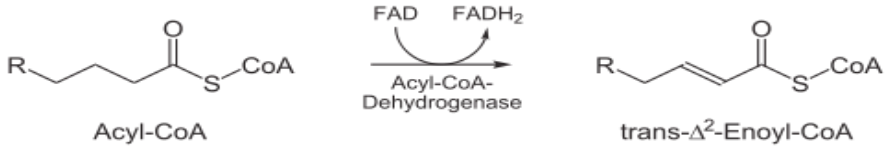


Fig. : Transport of fatty acid across the membrane

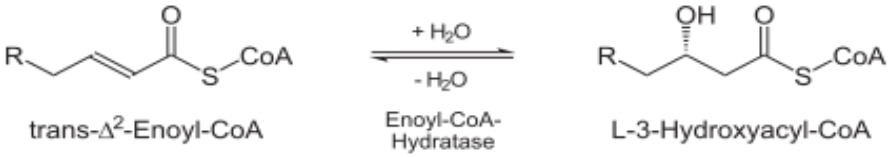
الخطوة السابعة:- ازالة الهيدروجين Dehydrogenation:

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



الخطوة الثامنة :- اضافة الماء Hydration

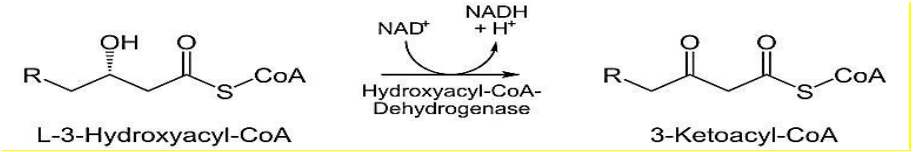
الخطوة التالية تشمل اضافة جزيئة ماء الى الاصرة المزدوجة وتكوين هيدروكسي اسيل مساعد انزيم A Hydroxy acyl Co A ويحفز التفاعل بواسطة انزيم اينويل هيدرتيز Enoyl Co A hydratase .



الخطوة التاسعة :- ازالة الهيدروجين الثانية second dehydrogenation

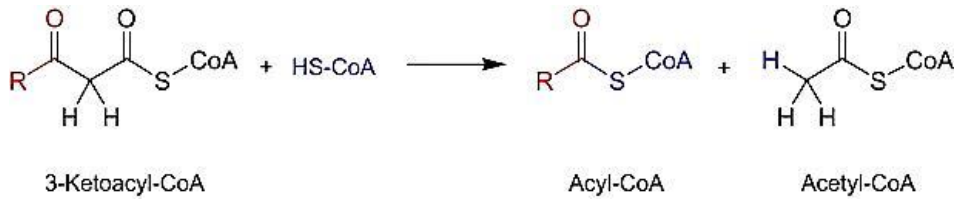
الاكسدة الثانية تحفز باانزيم هيدروكسي اسيل مساعد الانزيم A ديهيدروجينيز .

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



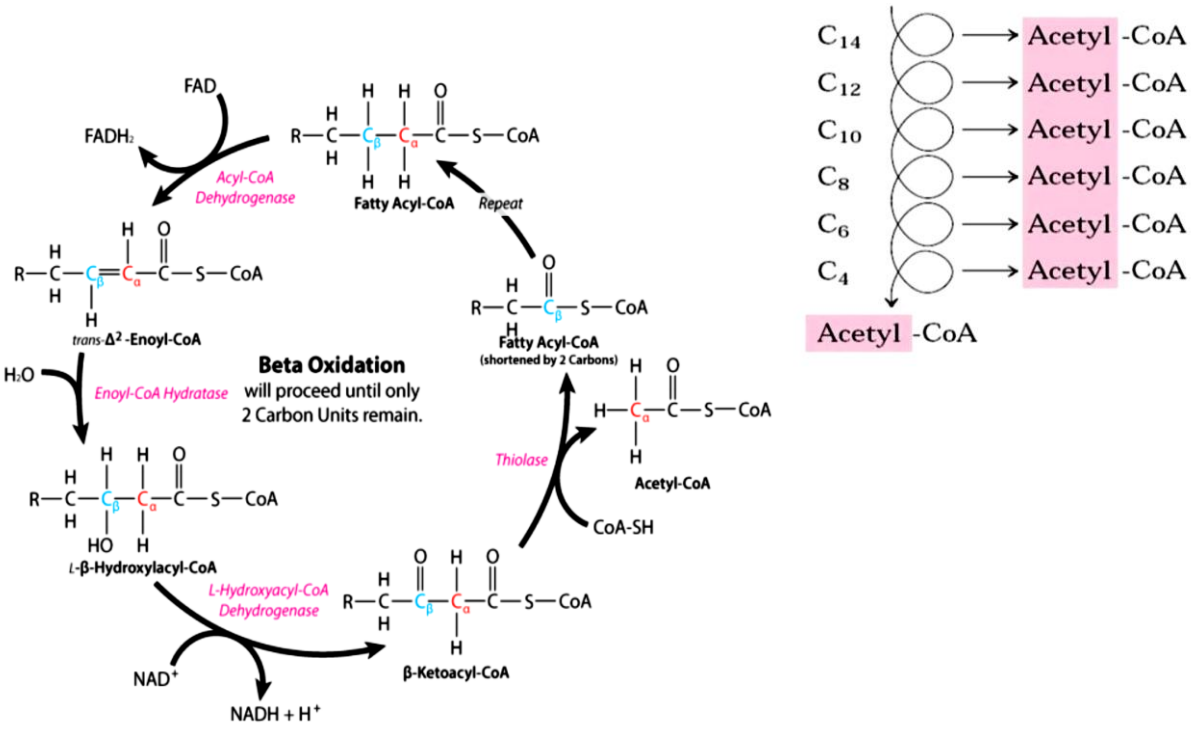
الخطوة العاشرة :- انفلاق الثايول Thiol cleavage :

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 كاربون .



الخطوة الاخيرة :-

الاستر الدهني المساعد الانزيم A (الذي ينقص بذرتي كاربون) يعيد الدورة مرة ثانية ويعاني من عمليات اكسدة واضافة ماء واكسدة مرة ثانية ثم انغلاق مكونا مزيد من NADH , FADH2 وجزيئات الاستر الدهني . اي ان السلسلة الهايدروكاربونية للحامض الدهني تتعرض لعملية تقويض تدريجية حيث تزال في كل دورة ذرتي كاربون خلال اكسدة البيتا.



يمكن تلخيص الخطوات السابقة لتقويض الحامض الدهني :

مسار اكسدة بيتا β-Oxidation :

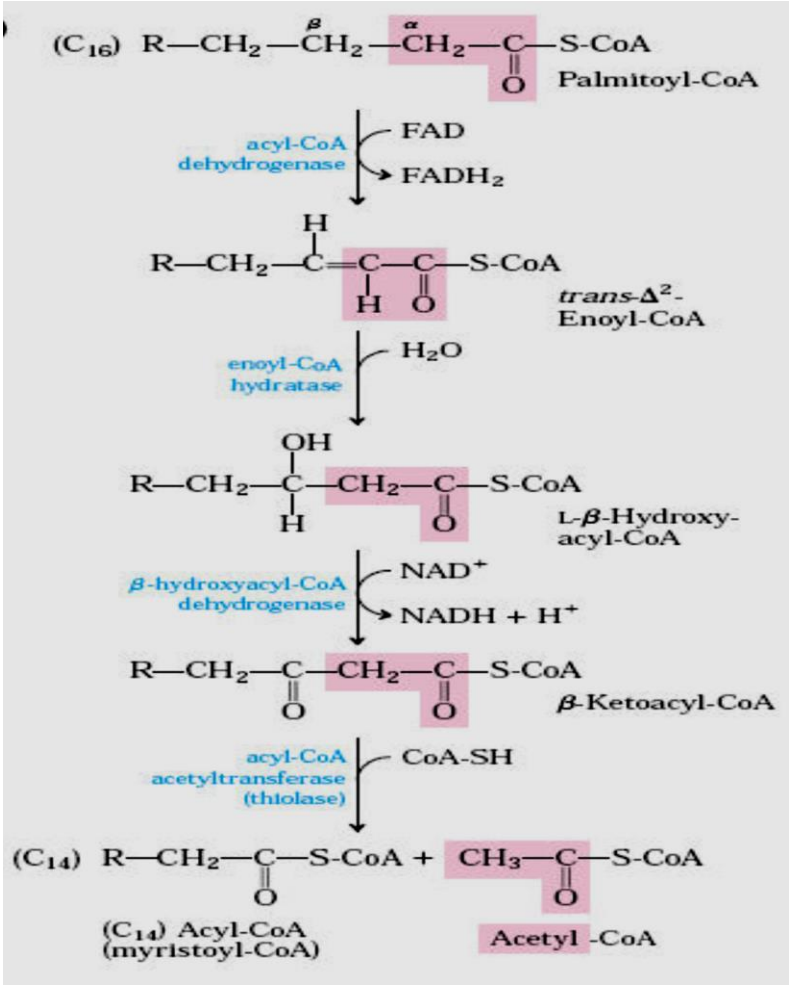
يمكن تعريف مسار اكسدة بيتا بأنه مسار يتم من خلاله حذف وحدتين من الكاربون الواقعتين في نهاية الكاربوكسيل للأسيل الدهني CoA منتجا اسيتايل CoA و NADH و FADH والتي تحدث في المايتوكوندريا . ناخذ مثال للحامض الدهني هو **حامض البالمتيك (C_{16})** ، مراحل الاكسدة تتضمن :

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 وجزيئة $FADH_2$ والتي تدخل السلسلة التنفسية لتوليد جزيئتين من ATP .

ب - **إضافة جزيئة ماء Hydration :** تتم إضافة جزيئة الماء الى الاصرة المزدوجة للاسيل الدهني غير المشبع CoA بفعل انزيم اينول CoA هيدرتيز Enol CoA hydratase منتجا 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 جزيئات من ATP .

د- **انفلاق (تحرر) الثايول Thiol cleavage :** المركب 3- كيتو اسيل مساعد الانزيم A يعاني انفلاقا بواسطة انزيم ثايوليز Thiolase حيث يتحد مع جزيئة CoA لتكوين اسيتايل CoA واستر CoA للحامض الدهني منقوص منها ذرتي كاربون (المتحررة على شكل استايل CoA) (او مايسمى اسيل مرافق الانزيم A اسيتايل ترانسفريز Acyl CoA acetyl transferase) وهكذا تستمر عملية الاكسدة للحامض الدهني اذ كل مرحلة من مراحل اكسدة بيتا يتم حذف ذرتين من الكاربون من السلسلة الهيدروكاربونية للحامض الدهني وتكوين جزيئة من FADH وجزيئة من NADH . يوضح الشكل ١-٩ مراحل اكسدة بيتا للحامض الدهني (البالمتيك) .

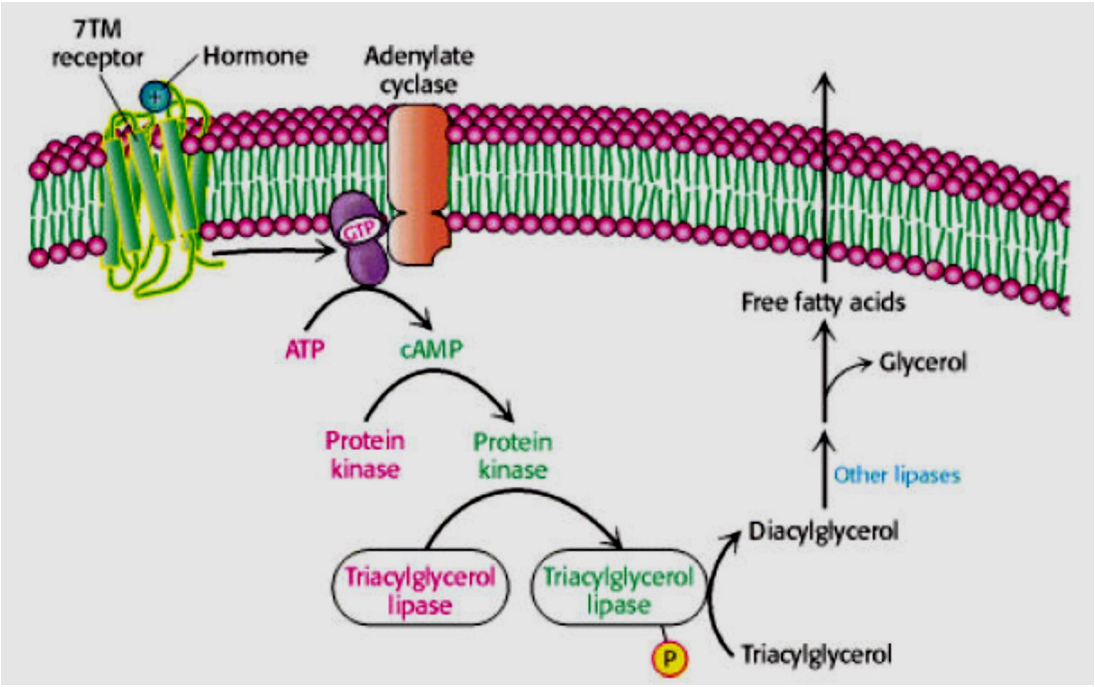


الشكل ١-٩ مراحل اكسدة بيتا للحامض الدهني (البالمتيك)

- اكسدة بيتا للاحماض الدهنية بالازاحة المتتالية لذرات الكاربون على صورة اسيتايل CoA
- اسيتايل CoA الناتج سوف يدخل بعد ذلك الى دورة كربس .
- في كل دورة من اكسدة بيتا يتم انتاج :
- جزيء واحد من NADH (تعطي 3 ATP في سلسلة الالكترونات)
- جزيء واحد من $FADH_2$ (تعطي 2 ATP)
- يكون الناتج النهائي 5 جزيئات من ATP من كل دورة

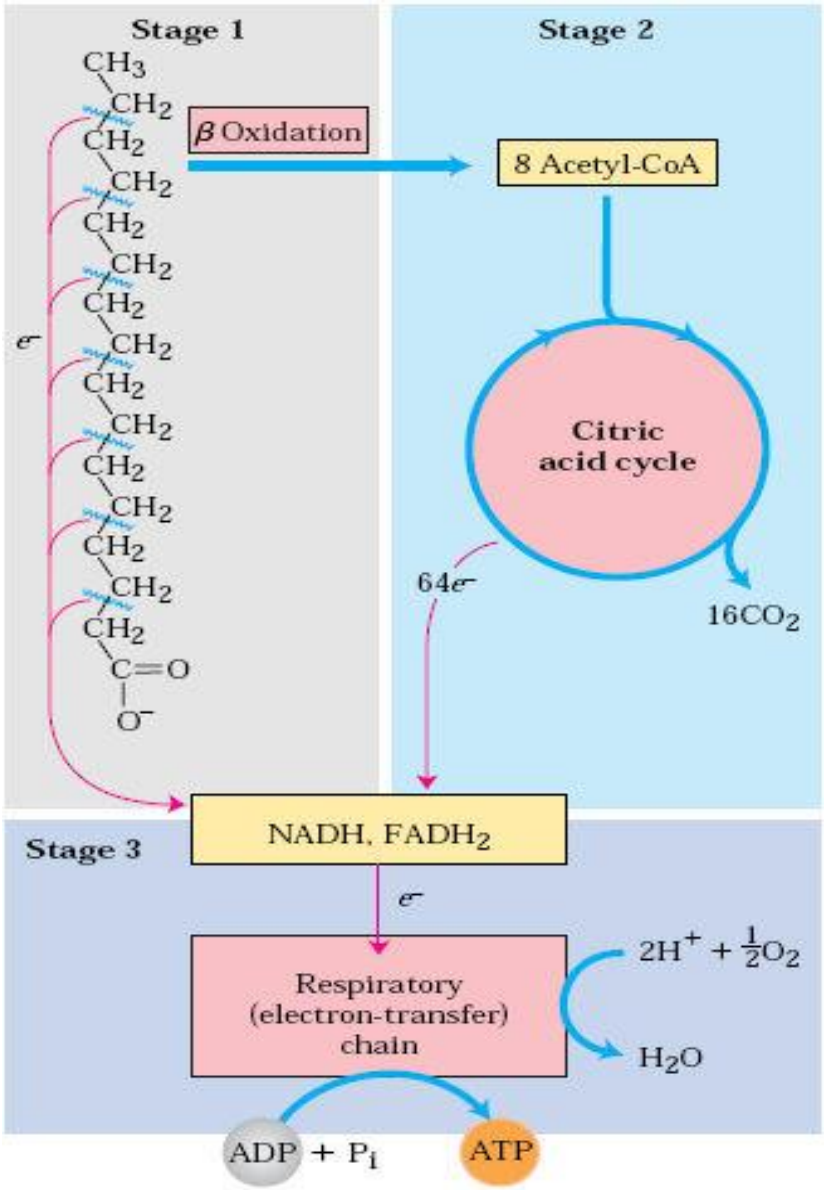
ملاحظات عن عملية التقويض

أ – ان انزيمات اللايبيز تعمل على التحلل المائي لأواصر الاستر للدهون المتعادلة والتي تقع تحت تأثير هرمونات الكاتيكول امين والكلوكاكون والتي تقوم بدورها على تنشيط انزيم ادناليت سايكليز Adenylate cyclase الذي يحول ATP الى AMP الحلقي (cAMP) وبدوره يقوم بتنشيط بروتين كاينيز 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 الكلسيرايد)

ب – ان الاحماض الدهنية عند اكسدتها 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 والناتجة 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 اكسدة الاحماض الدهنية في المرحلة الأولى **(Stage 1)** عملية اكسدة بيتا β-Oxidation ، وفي المرحلة الثانية **(Stage 2)** عملية انتاج الطاقة لأكسدة اسيتايل مرافق الانزيم A في دورة حامض الستريك وفي المرحلة الثالثة **(Stage 3)** تحول القوى المختزلة الى طاقة على شكل ATP خلال عملية سلسلة نقل الالكترونات والفسفرة التأكسدية

ج- ان العملية الرئيسية للأكسدة أعلاه تحدث في المايتوكوندريا بواسطة اكسدة بيتا وسميت بذلك نسبة الى اكسدة ذرة الكاربون الواقعة على موقع بيتا للحامض الدهني ، أي لذرة الكاربون الثانية بعد مجموعة الكاربوكسيل 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 $FADH_2$ وتستمر الاكسدة على الاسيل CoA للحامض الدهني حتى تنتهي جميع ذراته الكاربونية .

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 كاربون وعند اكسدته بواسطة اكسدة بيتا فأن 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 :

$$\textbf{عدد الدورات} = 1 - \frac{\text{عدد ذرات الكاربون للحامض الدهني}}{\mathbf{2}}$$

- 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 $FADH_2$ 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 فأن 5 × 7 = 35 من جزيئات ATP
- **أي ان سبع دورات تنتج 35 من ATP**

- ان 8 جزيئات من الاسيتايل CoA سوف تدخل دورة كربس بحيث في كل دورة تعطي 12 جزيء من ATP ، لذلك فأن 8 جزيئات سوف تعطي **(8 × 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 جزيء من ATP

- **ان اكسدة حامض البالمتيك (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)

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

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

9 Acetyl CoA , 8 $FADH_2$, 8 NADH

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

148 – 2 = 146 جزيئة من ATP ناتجة من اكسدة C18:0

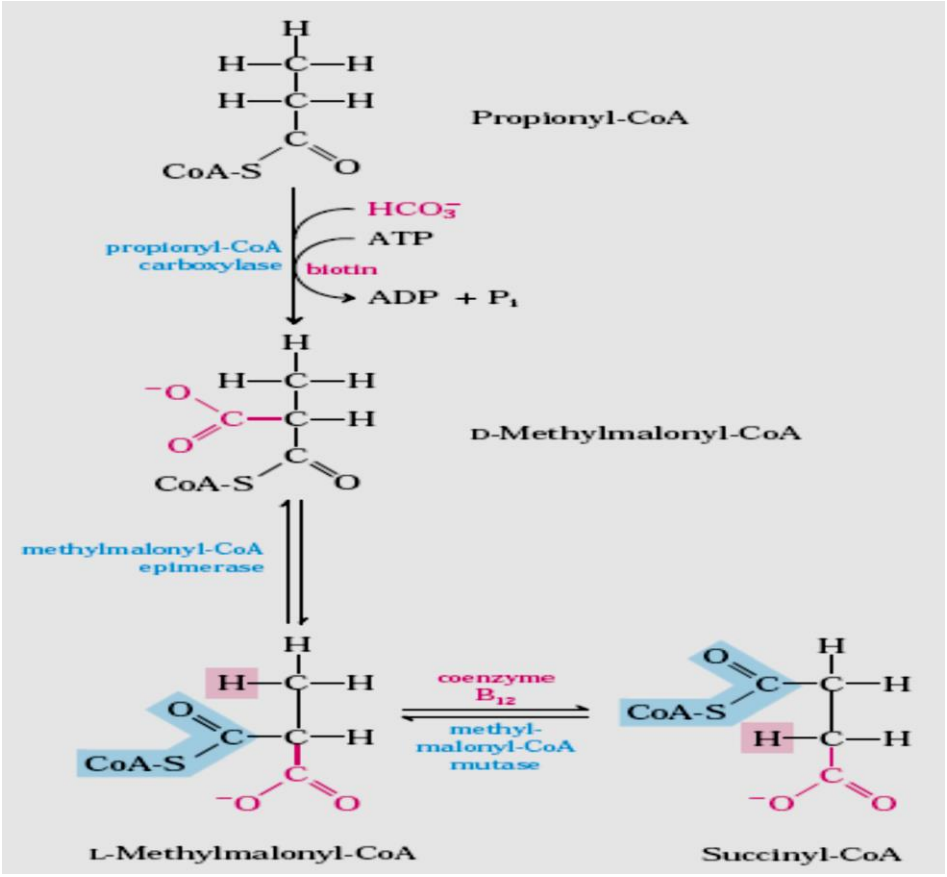
عند مقارنة هذا العدد لجزيئات ATP المتولدة من اكسدة الدهون بعدد جزيئات ATP الناتجة من اكسدة الكلوكوز بعملية الكلايكولسس يتبين سبب كون الدهون ذات طاقة اعلى . واخيراً فان الاحماض الدهنية غير المشبعة يمكن ان تنهدم بنفس الطريقة التي تمت بها اكسدة بيتا .

حالات اكسدة خاصة للأحماض الدهنية

د- أكسدة الأحماض الدهنية ذات العدد الفردي من الكاربون

إن معظم الأحماض الدهنية الموجودة في الطبيعة لها عدد زوجي من ذرات الكـاربون، ولكـن تتواجـد أحماض دهنية ذات أعداد فردية من الكاربون أيضاً مثل C15:0 و C17:0 (في بعض البكتريا والكائنات البحرية) فأكسدة هذه الأحماض الدهنية تتم بنفس طريقة أكسدة الأحماض الدهنية ذات الأعداد الزوجية مـن الكاربون ولكن في نهاية الأكسدة سوف يتكون بروبيونيل CoA الحاوي على ثلاث ذرات كاربون. إن هـذا المركب يعاني من تفاعلات مختلفة منها تحوله إلى مركب سكسنايل CoA الذي يعد احد المركبات الوسـطية لدورة حامض الستريك **(لاحظ الشكل 7-2)** والذي يمكن أن يـدخل دورة حـامض الـستريك لاسـتمرارية أكسدته، وفيما يلي وصف لهذه التفاعلات **(الشكل 5-3)**:

1- تحول البروبيونيل CoA إلى D- مثيل مالونيل CoA (D-Methyl malonyl CoA) بوساطة إنزيم بروبيونيل CoA كاربوكسليز Propionyl CoA carboxylase. إن عملية تثبيت CO_2 على جزيئـة البروبيونيل CoA تحتاج إلى جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي بايوتين.
2- تحول D- مثيل مالونيل CoA الى L- مثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA إبيميريـز Methyl malonyl CoA epimerase وهو تحول عكسي.
3- تحول L- مثيل مالونيل CoA إلى سكـسنايل CoA بفعـل إنـزيم مثيـل مالونيـل CoA ميـوتيز Methyl malonyl CoA mutase ويحتاج إلى أدينوسيل كوبـال أمـين Adenosyl cobalamin بوصفه مرافقاً إنزيمياً وهو احد مشتقات فيتامين B_{12}.



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

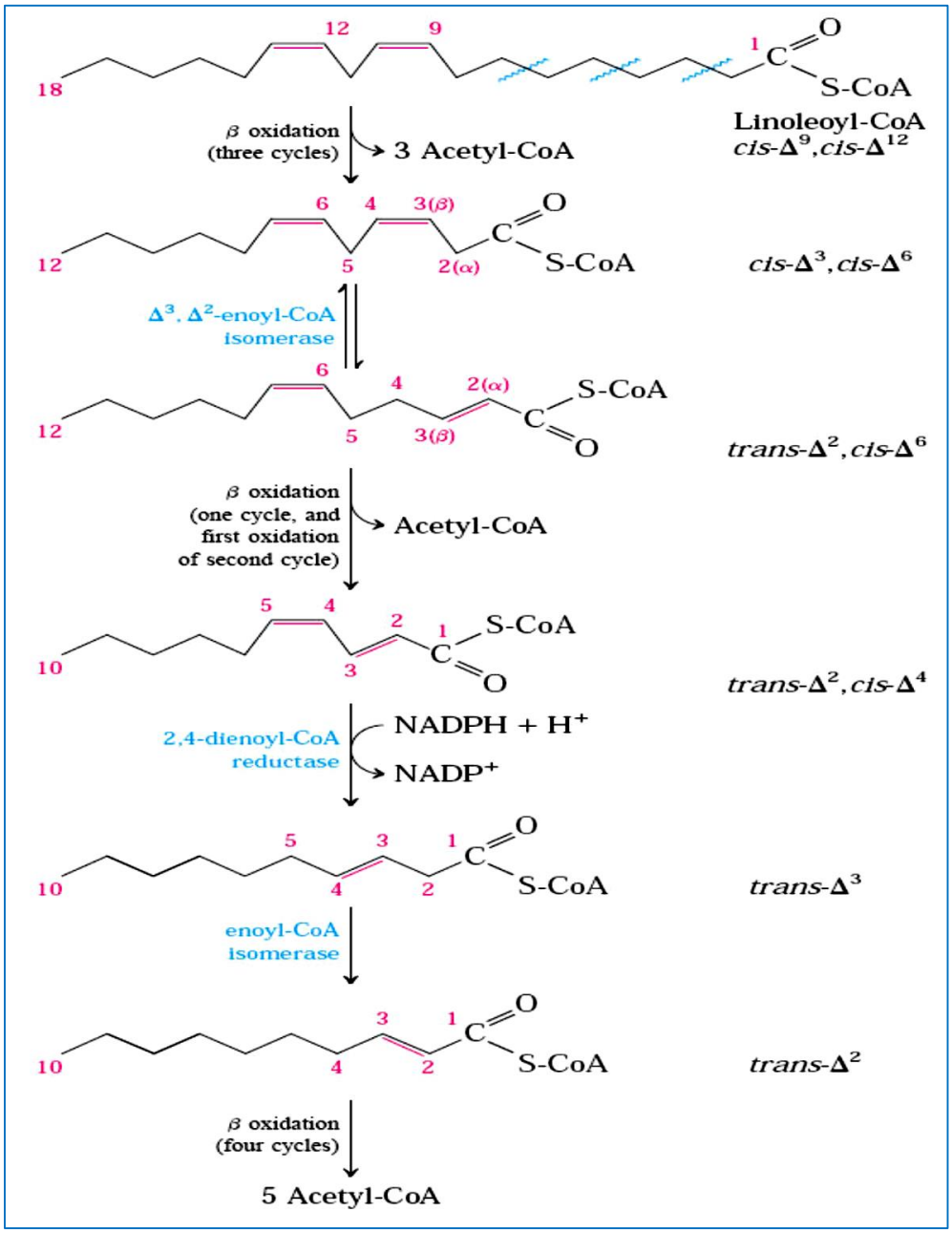
هـ- أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة

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 تقويضها وهما:**

1- الأحماض الدهنية غير المشبعة الطبيعية (مثل حامض الأوليك C18:1 واللينوليك C18:2) تكون الآصرة 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 كاربون في أكسدة بيتا تناظر من نوع Dienoyl cis-Δ^4، trans-Δ^2 والذي يجب ان يتحول الى trans-Δ^3-Enoyl-CoA بخطوتين وبوجود إنزيمي الردكتيز Reductase والأيزوميريز Isomerase لكي تستمر عملية الأكسدة وكما

في الشكل التالي : **اكسدة حامض لينوليك C18:2**



و – تقع جميع الانزيمات المسؤولة عن اكسدة بيتا في الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا ويعد 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 CO_2 وماء وطاقة بواسطة انزيمات دورة كربس والتي بدورها تكون في المايتوكوندريا أيضا .

ز – تحدث في الأمعاء الدقيقة الدرجة القصوى من تقويض الدهون المتعادلة بفعل انزيم اللايبيز 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 اللايبيز البنكرياسي منها :

١- ايونات الكالسيوم
٢- املاح الصفراء
٣- عدد الاحماض الدهنية في جزيئة ثلاثي اسيل الكلسيرول ولذلك وجد بأن الكلسيريدات الثلاثية تتحلل اسرع من الثنائية او الأحادية .
٤- طول سلسلة الاحماض الدهنية في جزيئة ثلاثي اسيل الكلسيرول ، فأن الدهون المحتوية على حامض الستياريك او البالمتيك 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 اللايبيز .

العلاقة بين ايض اللبيدات والمسارات الايضية الاخرى

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

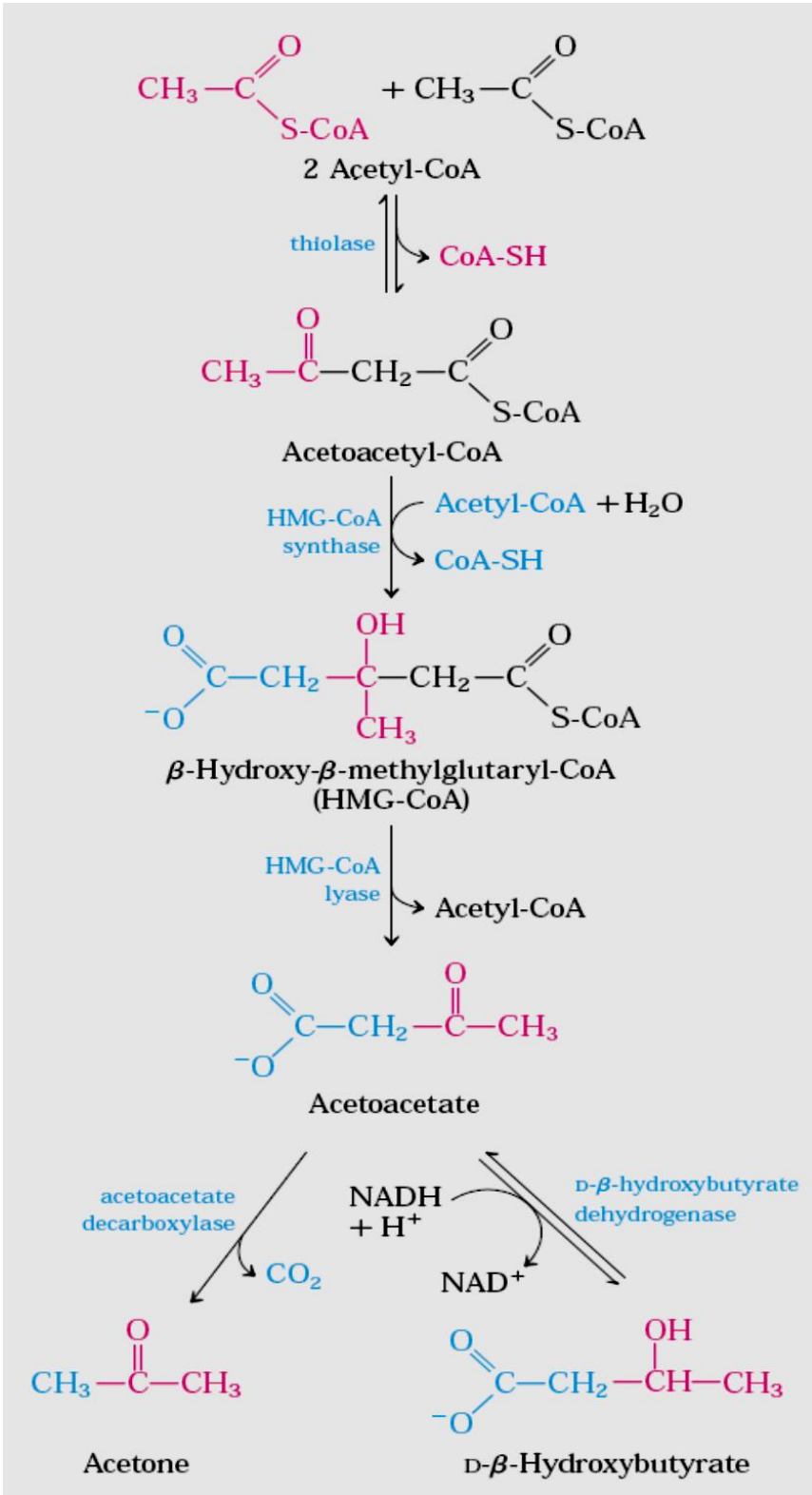
بعض الاعضاء تقوم بتمثيل (تأييض) كل من الكاربوهيدرات و اللبيدات لغرض تكوين الطاقة ولكن بكميات متفاوتة ، وعمليه التمثيل هذه تعتمد على الحالة الفيزيولوجية للإنسان فمثلا في حاله الاسترخاء العضلي ، تقوم العضلات الهيكلية بتمثيل الحوامض الدهنية لغرض انتاج ATP وخلال النشاط العضلي تشترك عمليه الأكسدة الهوائية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

نسيج العضلة القلبية يقوم بتمثيل الاحماض الدهنية والكاربوهيدرات والاجسام الكيتونية في حاله 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 حاله الجوع مثلا يستطيع الدماغ ان يقوم بتمثيل الاجسام الكيتونية للحصول على ما يحتاج من الطاقة .

فالاجسام الكيتونية هي اسيتواستيت acetoacetate وبيتا هيدروكسي بيوتريت β-huydroxy butarate والاسيتون acetone والتي تتكون في الكبد في حاله الجوع الشديد او عند الاصابة بمرض السكر مثلا في حاله الجوع تقل كميه الكاربوهيدرات المتناولة او تنعدم كما ينخفض مستوى الكلايكوجين المخزون وتزداد قابليه الكبد لإنتاج الاستيايل 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 نسبه الأجسام الكيتونية في الدم تسمى الحالة الكيتوزية ketosis والتي يمكن ان تسبب حالة حموضة كيتوزية ketoacidosis بسب تأثير هذه الاجسام الحامضي وقابليتها على خفض PH الدم . عملية تكوين وتمثيل الاجسام الكيتونية ملخصة في الشكل التالي (١-١٤) .


2 Acetyl-CoA
thiolase
CoA-SH
Acetoacetyl-CoA
HMG-CoA synthase
Acetyl-CoA + H2O
CoA-SH
β-Hydroxy-β-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)
HMG-CoA lyase
Acetyl-CoA
Acetoacetate
acetoacetate decarboxylase
CO2
NADH + H+
NAD+
D-β-hydroxybutyrate dehydrogenase
Acetone
D-β-Hydroxybutyrate