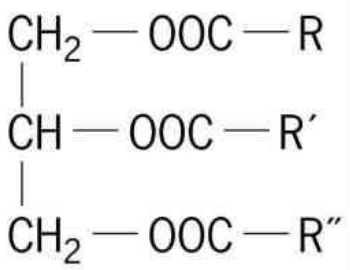
ايض الحوامض الدهنية Fatty Acids Metabolism

الحوامض الدهنية مركبات تحتوي على سلسلة هيدروكاربون طويلة ومجموعة كاربوكسيل طرفية. للحوامض الدهنية اهميتان فسلجيتان:

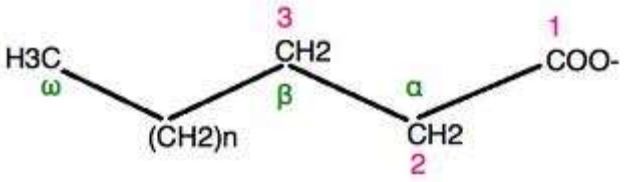
اولا/ تكوين مركبات فوسفوليبيد وكلايكوليبد وهي مكونات مهمة في الاغشية الخلوية.

ثانيا/ الحوامض الدهنية عن جزيئات الوقود ، حيث تخزن بشكل كليسيريدات ثلاثية وهي الدهون المتعادلة .



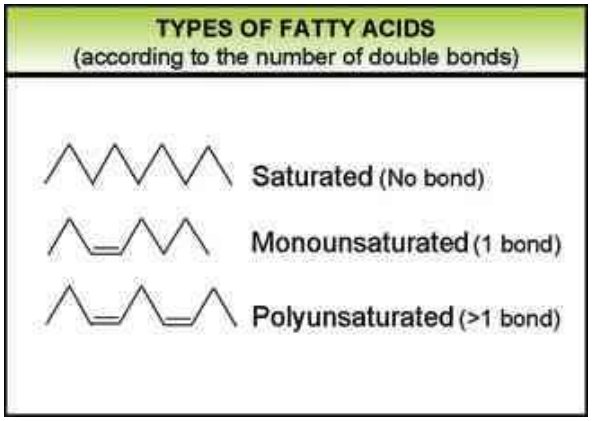
ان رمز 18:0 يعني حامض دهني يحتوي على 18 ذرة كربون ولا يحتوي على آصرة مزدوجة، بينما 18:2 يعني حامض دهني يحتوي على آصرتين مزدوجة . وترقيم ذرات الكربون في الحامض الدهني يبدأ من الكربوكسيل الطرفي:

يشار لذرة الكربون 2 و 3 بأنها α و β على التوالي. وذرة الكربون الطرفية (في مجموعة الميثان CH_3) تدعى w . وموقع الاصرة المزدوجة يشار لها بالرمز Δ .



تختلف الحوامض الدهنية في طول السلسلة ودرجة التشبع:

الحوامض الدهنية في الانظمة البيولوجية تحتوي على عدد من ذرات الكربون ، يتراوح عددها ما بين 14 – 24 ، وتعتبر الاحماض الدهنية 16 – 18 هي الاكثر شيوعا. وسلاسل الهيدروكربون في الحوامض الدهنية الحيوانية تكون غالبا غير متفرعة . قد توجد آصرة مزدوجة واحدة او اكثر .



ان صفات الحوامض الدهنية والدهون المشتقة منها تعتمد بالدرجة الاساس على طول السلسلة ودرجة تشبعها. الحوامض الدهنية غير المشبعة لها درجة ذوبان واطئة مقارنة بالمشبعة ذات نفس طول السلسلة. مثال / درجة ذوبان حامض الستيارك هي 69.6 م بينما درجة ذوبان حامض الاوليك (التي تحتوي على آصرة مزدوجة واحدة) هي 13.4 م. ودرجة ذوبان الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة ذات طول سلسلة 18 هي عادة اقل . طول السلسلة يؤثر ايضا على درجة الغليان، حيث ان حامض البالمتيك (C16) يذوب بدرجة 6.5 م وهي اقل من درجة غليان حامض الستياريك (18C) . وبذلك فأن الاحماض الدهنية قصيرة السلسلة غير المشبعة تجعل الحوامض الدهنية ومشتقاتها بصورة سائلة.

الكليسيريدات الثلاثية هي مخازن للطاقة

تعتبر الكليسيريدات الثلاثية مخازن للطاقة الحيوية لانها غير متميئة . ان ناتج الاكسدة الكلية للحوامض الدهنية حوالي 9 كيلوسعرة / غم مقارنة ب 4 كيلو سعرة / غم للكربوهيدرات والبروتين. وسبب الفرق الكبير بالطاقة المنتجة هو كون الاحماض الدهنية لها القابلية الكبيرة على الاكسدة بالاضافة لكونها غير قطبية وبذلك فهي تخزن بشكل غير متميئ ، بينما الكربوهيدرات والبروتين تكون اكثر قطبية وبذلك تكون متميئة اكثر . في القيقة فأن 1 غم من الكلايكوجين الجاف يرتبط مع حوالي 2 غم من الماء ، وعكس ذلك فأن 1 غم من الدهن غير المتميئ يحتوي على طاقة اكبر بمقدار 6 مرات من تلك التي يخزنها 1 غم من الكلايكوجين المتميئ. واهذا السبب تعتبر الكليسيريدات الثلاثية مخازن رئيسية للطاقة.

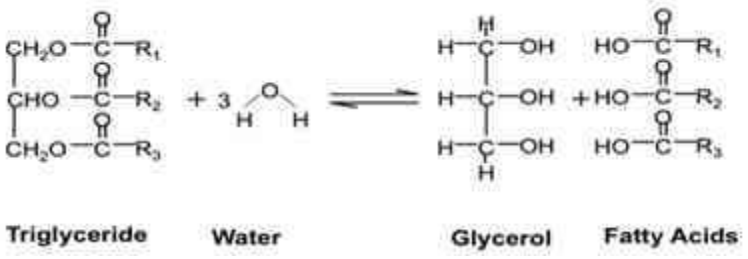
مثال/ افرض الوزن النموذجي لرجل 70 كغم ، ولديه مخزون طاقة 100000 كيلوسعرة بشكل كليسيريدات ثلاثية و 25000 كيلو سعرة بشكل بروتين (معظمه في العضلات) و 600 كيلو سعرة بشكل كلايكوجين و40 كيلو سعرة بشكل كلوكوز. وتمثل الكليسيريدات الثلاثية حوالي 11 كغم من وزنه الكلي . واذا خزنت هذه الكمية من الطاقة بشكل كلايكوجين فأن هناك زيادة في الوزن قدرها حوالي 55 كغم.

في اللبائن تخزن الكليسيريدات الثلاثية في سايتوبلازم الخلايا الدهنية ، هذه الخلايا متخصصة لبناء وخزن الكليسيريدات الثلاثية وتحويلها الى جزيئات وقود حيث تنقل الى انسجة اخرى عبر الدم.

تميؤ اسيل الكليسيرول الثلاثي بواسطة انزيم اللايبيز:

ا ن اول مرحلة في عملية استهلاك الدهن كمصدر للطاقة هو تميؤ الدهن (تحلل مائي) بواسطة انزيم اللايبيز.

Triacylglycerols +3H_2O→Glycerol + 3Fatty acids



ويتم السيطرة على فعالية انزيم اللايبيز في الخلية الدهنية بواسطة الهرمونات التالية:

ابينفرين ، نور ابينفرين ، كلوكاكون ، ادرينالين ، هذه الهرمونات تقوم بتحفيز مركب أدينايل سايكليز Adenyl cyclase في الخلايا الدهنية . أن ارتفاع مستويات AMP يحفز بالتلي مجموعة انزيمات Kinases والذي بالتالي يحفز انزيم اللايبيز بواسطة الفسفرة وبذلك يمكن القول ان الهرمونات المذكورة اعلاه تسبب تحلل الدهون (lipolysis) . وعلى العكس فأن الانسولين يثبط الادينايل سايكليز وبالتلي يوقف عملية تحلل الدهن lipolysis . وبذلك فأن AMP هو المسؤول الثاني في السيطرة على عملية تحلل الدهن في الخلايا الدهنية.

ان الكليسيرول المتكون في عملية lypolysis يستطيع ان يدخل الى مسلك glycolytic pathway عند تحويله الى داي هيدروكسي اسيتون فوسفات:

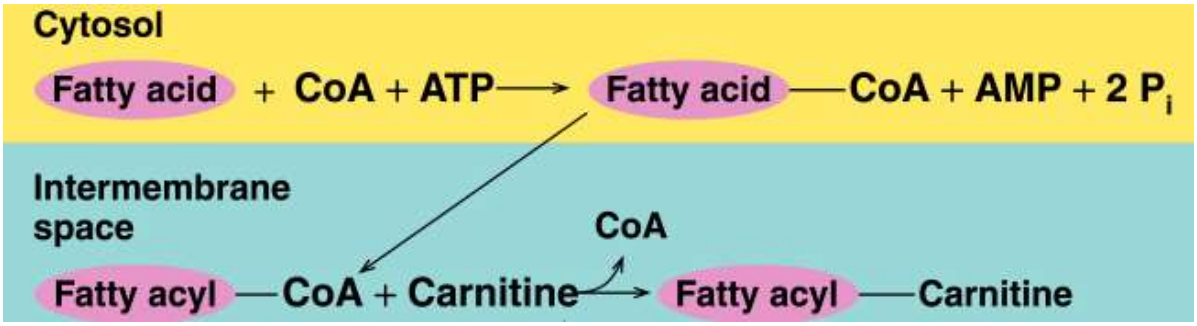
انحلال الاحماض الدهنية بواسطة الازالة المتتالية لوحدات الكربون المزدوجة:

انحلال الاحماض الدهنية يتم بواسطة الاكسدة عند الموقع β-Carbon :

ارتباط الاحماض الدهنية ب CoA قبل اكسدتها:

تتأكسد الاحماض الدهنية في الميتوكوندريا ، حيث يتم تنشيطها اولا قبل دخولها للميتوكوندريا. ويقوم ATP بدفع عملية تكوين آصرة الثايواستر ما بين مجموعة الكربوكسيل في الحامض الدهني ومجموعة السلفاهيدريل S-H من CoA . تفاعل التنشيط هذا يحدث في غشاء الميتوكوندريا الخارجي . ويتم تسريع التفاعل بواسطة Acyl CoA Synthetase والذي يدعى ايضا fatty acid thiokinase :

$$R - COO^- + ATP + HS - CoA \leftrightarrow R - C0 - S - CoA + AMP + PPi$$



لقد بين Paul Bery ان تنشيط الحامض الدهني يحدث بخطوتين:

الاولى : يتفاعل الحامض الدهني مع ATP لتكوين اسيل اديناليت Acyl adenylate ، حيث ترتبط مجموعة الكاربوكسيل من الحامض الدهني مع مجموعة الفوسفات في AMP ، وتتحرر مجموعة الفوسفات الاخرى من ATP بشكل PPi (بايروفوسفات). ثم تقوم مجموعة السلفاهيدريل (S-H) من CoA بمهاجمة اسيل اديناليت التي ترتبط بقوة بالانزيم لتكوين Acyl CoA و AMP .

هذه التفاعلات تكون عكسية وثابت التوازن لمجموع هذه التفاعلات = 1 :

$$R - COO^- + HS - CoA + ATP \leftrightarrow Acyl\ CoA + AMP + PPi$$

حيث يتم كسر آصرة واحدة غنية بالطاقة (ما بين PPi و AMP) وتتكون آصرة واحدة غنية بالطاقة (آصرة الثايواستر في Acyl CoA).

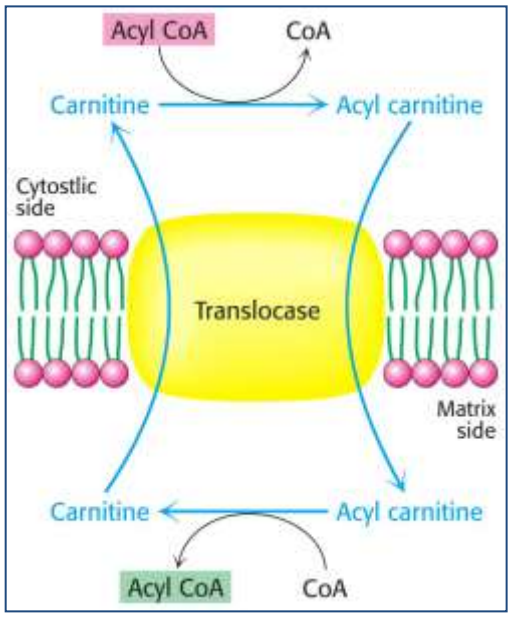
اما كيف يستمر هذا التفاعل للامام؟ الجواب هو ان البايروفوسفات يتم تحلله مائيا وبسرعة بواسطة انزيم بايروفوسفاتيز Pyrophosphatase .

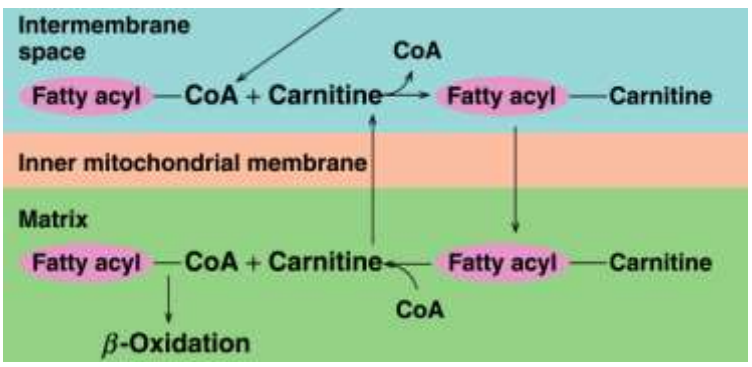
$$R - COO^- + CoA + ATP + H_2O \rightarrow Acyl\ CoA + AMP + 2Pi + H^+$$

وهذا يجعل التفاعل بكامله لاعكسيا بسبب استهلاك آصرتين غنية بالطاقة بينما تتكون آصرة واحدة غنية بالطاقة فقط. وهناك مقولة بالكيمياء الحيوية تقول بأن الكثير من التفاعلات الحيوية تصبح لاعكسية بواسطة التحلل المائي للبايروفوسفات اللاعضوي.

نقل الاحماض الدهنية طويلة السلسلة المنشطة بواسطة الكارنتين الى داخل الميتوكوندريا:

يتم تنشيط الاحماض الدهنية في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا ، بينما تتم اكسدتها في داخل الميتوكوندريا. ونظرا الى ان جزيئات Acyl CoA طويلة السلسلة لا يمكن ان تخترق الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ، اذن هناك حاجة الى ميكانيكية خاصة بالنقل. يتم النقل بواسطة الكارنتين Carnitine ، حيث تنقل Acyl group من ذرة الكبريت في CoA الى مجموعة الهايدروكسيل في الكارنتين لتكوين اسيل الكارنتين acyl carnitine الذي بأستطاعته النفاذ عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلي ، وعند هذا الغشاء الداخلي تنقل مجموعة الاسيل مرة ثانية الى CoA ، وهذا الاحتمال وارد من الناحية الثرموديناميكية لان O – acyl link في الكارنتين لها جهد نقل عالي . تفاعلات الاستله هذه transacylation يتم تسريعها بواسطة انزيم Carnitine fatty acid transferase :





توليد Acyl CoA و NADH و $FADH_2$ في كل جولة من اكسدة الحامض الدهني:

يتحلل acyl CoA بواسطة سلسلة متكررة من اربع تفاعلات:

1- الاكسدة oxidation تتعلق ب FAD .
2- التميؤ Hydration .
3- الاكسدة oxidation : تتعلق ب NAD^+ .
4- Thiolysis بواسطة CoA .

ان سلسلة الاسيل الدهنية تختزل الى ذرتي كربون نتيجة التفاعلات الاربعة المذكورة ، يتبعها تكون FADH2 و NADH و acetyl CoA . هذه المجموعة من التفاعلات يطلق عليها : β – Oxidation pathway .

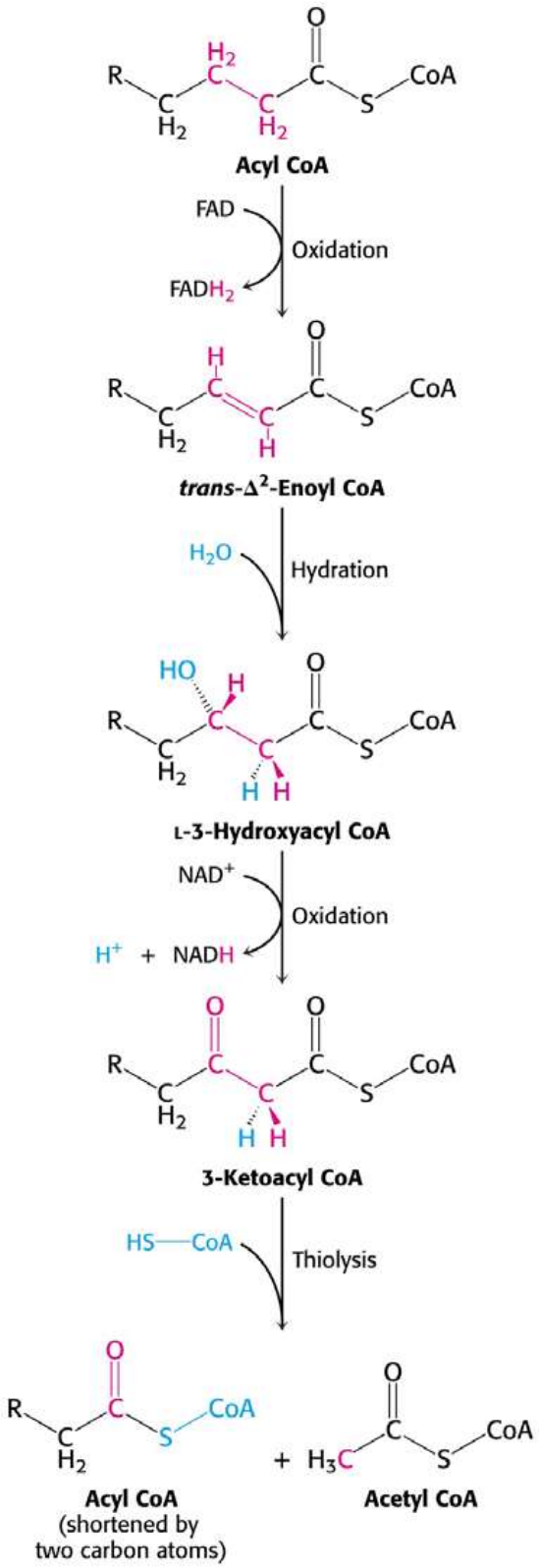
اول تفاعل في كل جولة تحلل هو اكسدة acyl CoA بواسطة acyl CoA dehydrogenase لتكوين enoyl CoA ، مع ظهور آصرة مزدوجة من نوع trans ما بين C2 و C3 .

Acyl CoA + E – FAD → rnas Δ^2 – enoyl CoA + E – $FADH_2$

ان التفاعلات الثلاثة الاولى في كل جولة من تحلل الحوامض الدهنية تشابه تماما الخطوة الاخيرة في دورة حامض الستريك:

Acyl CoA → enoyl CoA → hydroxyl acyl CoA → Keto acyl CoA

Succinate → fumarate → malate → oxaloacetate



شكل: تسلسل التفاعل في تحلل الاحماض الدهنية (الاكسدة ثم التميؤ ثم الاكسدة واخيرا الثايوليسز.

الخطوة التالية هي تميؤ الاصرة المزدوجة ما بين C_2 و C_3 بواسطة enoyl CoA hydratase :

Trans – Δ^2 – enoyl CoA + H2O → L – 3 - hydroxyacyl CoA

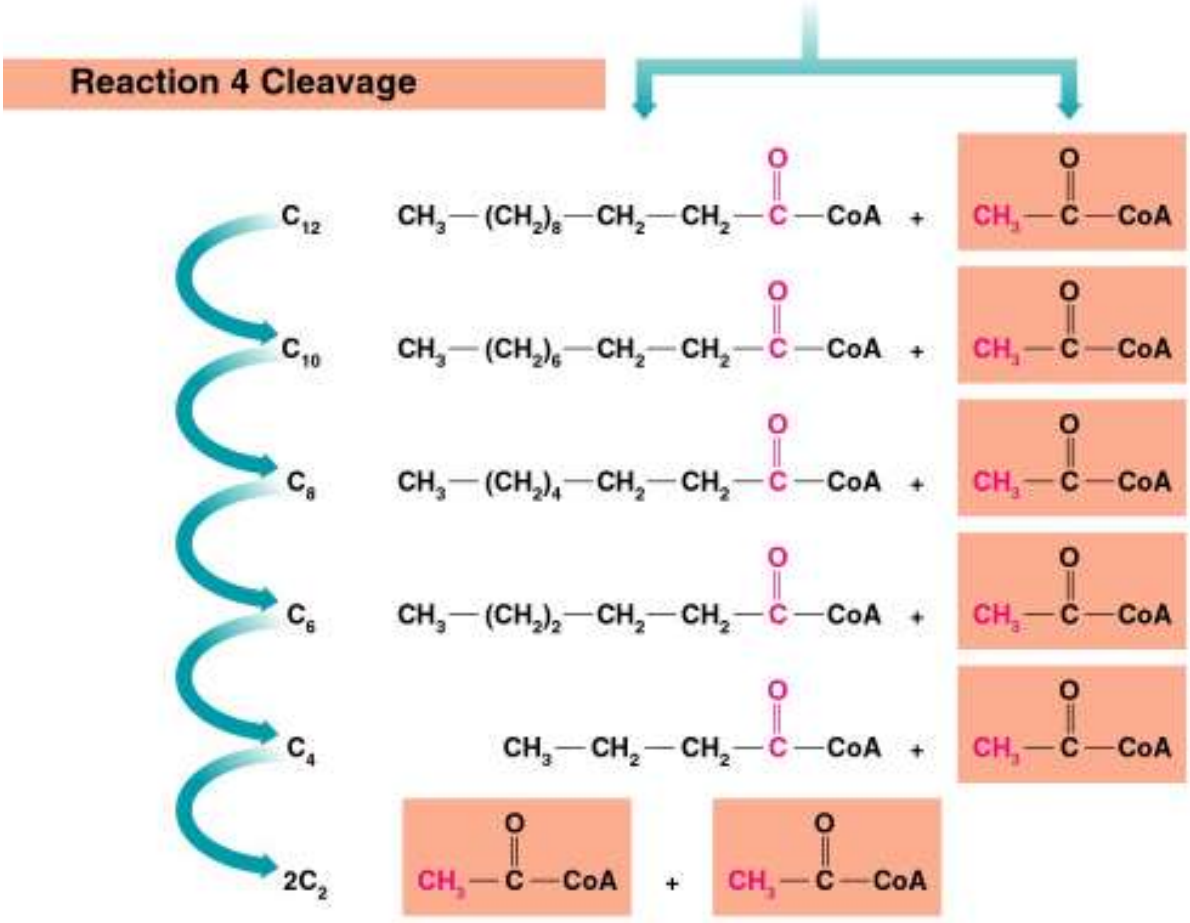
ان تميؤ enoyl CoA هو مقدمة للاكسدة الثانية التي فيها تتحول مجموعة الهيدروكسيل عند C3 الى مجموعة كيتونية مع تكون NADH . عملية الاكسدة هذه تتم بمساعدة انزيم 1 – 3 – hydroxyl acyl CoA dehydrogenase .

1 – 3 – Hydroxy acyl CoA + NAD + ↔ 3 – ketoacyl CoA + NADH + H^+

واخر خطوة هي انشطار 3 – Ketoacyl CoA بواسطة مجموعة الثايول thiol في جزيئة CoA الثانية والتي فيها يتكون acetyl CoA من اختزال acyl CoA . هذا التفاعل يتم بمساعدة انزيم β – ketothiolase :

3 – keto acyl CoA + HS – CoA ↔ acetyl CoA + acyl CoA

ان acyl CoA المختزل يبدأ جولة اخرى من الاكسدة مبتدا بالتفاعل الذي يتم بمساعدة انزيم acyl CoA dehydrogenase كما في الشكل ادناه: Lairoc acid C12



ان طول سلسلة الحامض الدهني يحدد عدد جولات الاكسدة وكذلك يحدد عدد مجاميع Acetyl CoA كما يلي:

Carbons in fatty acid	Acetyl CoA (C/2)	B–oxidation cycle (C/2-1)
12	6	5
14	7	6
16	8	7
18	9	8

الاكسدة وانتاج ATP β- oxidation and ATP :

تنشيط الحامض الدهني = 2 ATP

3 ATP = 1 NADH

2 ATP = 1 $FADH_2$

Acetyl CoA الذي يدخل الى دورة حامض الستريك ينتج :

12 ATP = 1 Acetyl CoA

ATP production for Lauric Acid C12:

Activation of Lauric Acid = - 2 ATP

6 acetyl CoA :

6 Acetyl CoA x 12 ATP / acetyl CoA = 72 ATP

5 oxidation cycle:

5 NADH x 3 ATP / NADH = 15 ATP

5 $FADH_2$ x 2 ATP / $FADH_2$ = 10 ATP

Total 95 ATP

ان كفاءة حفظ الطاقة في اكسدة الحوامض الدهنية يمكن تقديرة من عدد ATP المتكونة ومن التغير بالطاقة الحرة لاكسدة الحامض الدهني الى ثاني اوكسيد الكربون والماء مقدرة بالسعرات الحرارية.

ان الطاقة الحرة القياسية لتميؤ 95 جزيئة ATP = 693.5 كيلو سعرة (95 x -7.3 kcal) . والطاقة الحرة القياسية لاكسدة حامض لوريك = - 2120 كيلو سعرة . مع هذا فأن كفاءة حفظ الطاقة في اكسدة الحوامض الدهنية تحت الظروف القياسية هي حوالي 40% وهي قيمة مقاربة لقيمة مقاربة لتلك في عملية تحلل السكر ودورة حامض الستريك والفسفرة التأكسدية.

تكوين الاجسام الكيتونية من Acetyl CoA عند سيادة تكسر الدهون:

أن Acetyl CoA المتكون من أكسدة الحوامض الدهنية سوف يدخل الى دورة حامض الستريك ، اذا كان هناك تناسب ملائم في تحلل الدهن والكربوهيدرات.

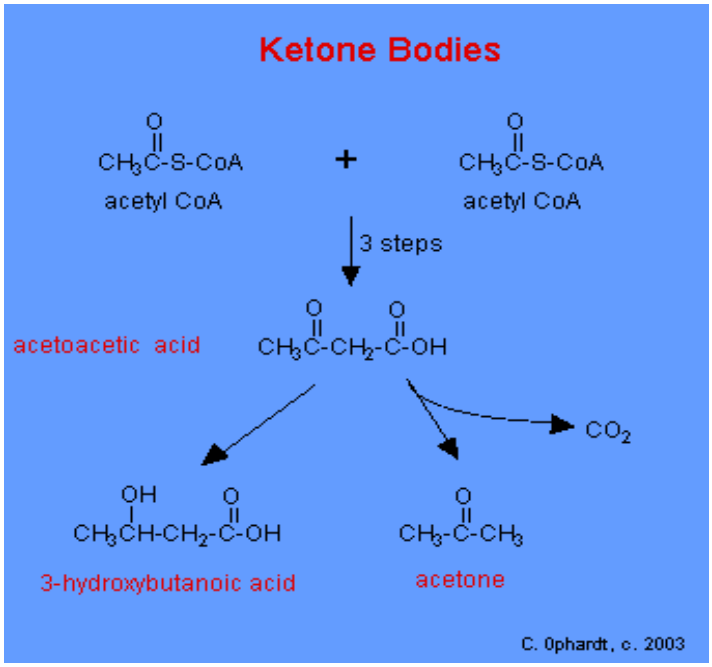
أن دخول Acetyl CoA الى دورة حامض الستريك يعتمد على توفر اوكزال اسيتات لتكوين السترات. اذا كان تكسر الدهون هو السائد ، فأن Acetyl CoA سيأخذ مصيره عدة صور. وسبب ذلك ان تركيز اوكزال اسيتات ينخفض اذا لم تتوفر الكربوهيدرات او اذا لم تستهلك. في الصيام او في مرضى السكر تستخدم اوكزال اسيتات لتكوين الكلوكوز ، وبذلك تكون هذه المادة غير متوفرة لتكثيفها مع Acetyl CoA . وتحت هذه الظروف ستستخدم Acetyl CoA لتكوين : acetoacetate, D-3-hydroxybutyrat, acetone . ويطلق على هذه المركبات اسم الاجسام الكيتونية Ketone bodies .

تتكون acetoacetate من Acetyl CoA كما يلي:

$$2\text{Acetyl CoA} + H^2O \rightarrow \text{acetoacetate} + 2\text{CoA} + H^+$$

يتكون 3-hydroxy butyrate بأختزال acetoacetate بواسطة NADH في المايتوكوندريا (matrix) . وتتعرض acetoacetate الى ازالة بطيئة ومستمرة لمجموعة الكربوكسيل وتكوين الاسيتون. ورائحة الاسيتون قد يكشف عنها في تنفس الشخص الذي لديه نسبة عالية من الاسيتون في دمه.

ان المكان الرئيسي لتكوين اسيتواسيتات و هيدروكسي بيوتريت هو الكبد وتنفذ هذه المواد من مايتوكوندريا الكبد الى الدم ثم تنقل الى الانسجة. هاتان المادتان تعتبران مصدرا للوقود للتنفس الخلوي وهي مهمة من الناحية الكمية كمصدر للطاقة. وتستخدم عضلات القلب وقشرة الكلية مادة الاسيتواسيتات بدلا من الكلوكوز. وعلى العكس فان الكلوكوز هو الوقود الاساسي للدماغ في الاشخاص الاصحاء الذين يتناولون غذاء متوازن. مع هذا فأن الدماغ يتكيف على استهلاك اسيتواسيتات خلال الجوع ومرض السكري.


Ketone Bodies
CH3C-S-CoA
acetyl CoA
+
CH3C-S-CoA
acetyl CoA
3 steps
acetoacetic acid
CH3C-CH2-C-OH
CO2
OH
CH3CH-CH2-C-OH
3-hydroxybutanoic acid
CH3-C-CH3
acetone
C. Ophardt, c. 2003