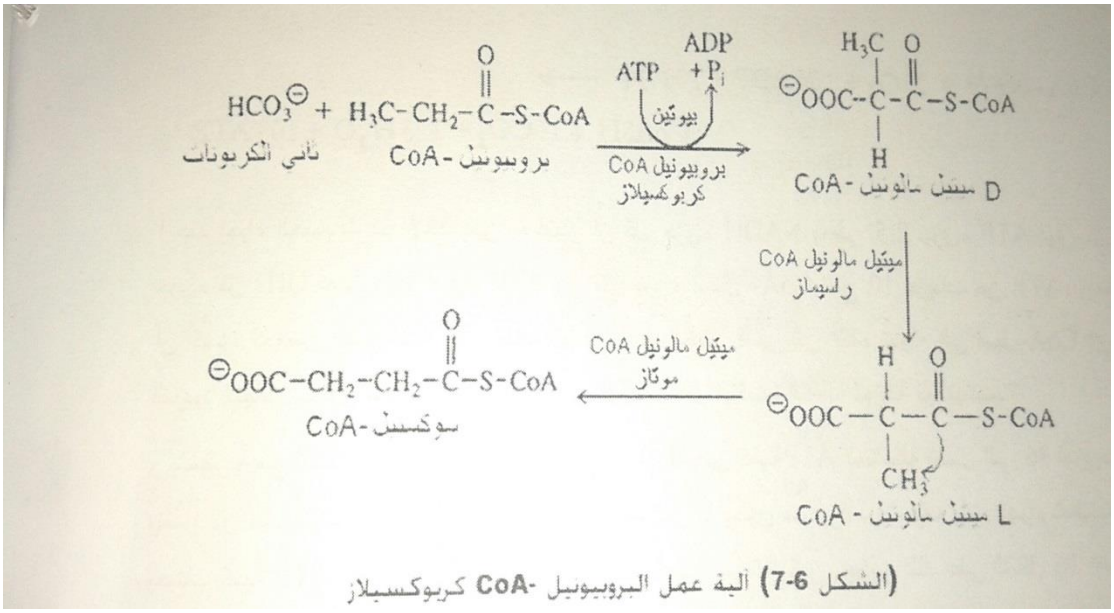
-اكسدة الحموض الدسمة ذات العدد المفرد من ذرات الكربون

B- Oxidation of odd-chain fatty acids

معظم الحموض الامينية الطبيعية تحتوي عددا شفيعا من ذرات الكربون .ولكن الحموض الدسمة مفردة السلسلة يمكن ان تصطنع بواسطة البكتيريا في المعدة المجترات Ruminants. يتم تأكسد الحموض مفردة السلسلة عبر نفس مجموعة التفاعلات التي تؤكسد الحموض شفعية السلسلة، ولكن ناتج التفكك التيولي thiolytic cleavage يكون مركب البربيونيل CoA- بدلا من الاستيل CoA-. تحوي كبد الثدييات على ثلاثة انزيمات تقوم بتحويل البربيونيل CoA- الى سوكسينيل CoA- :



الية عمل البروبيونيل CoA- كربوكسيلاز

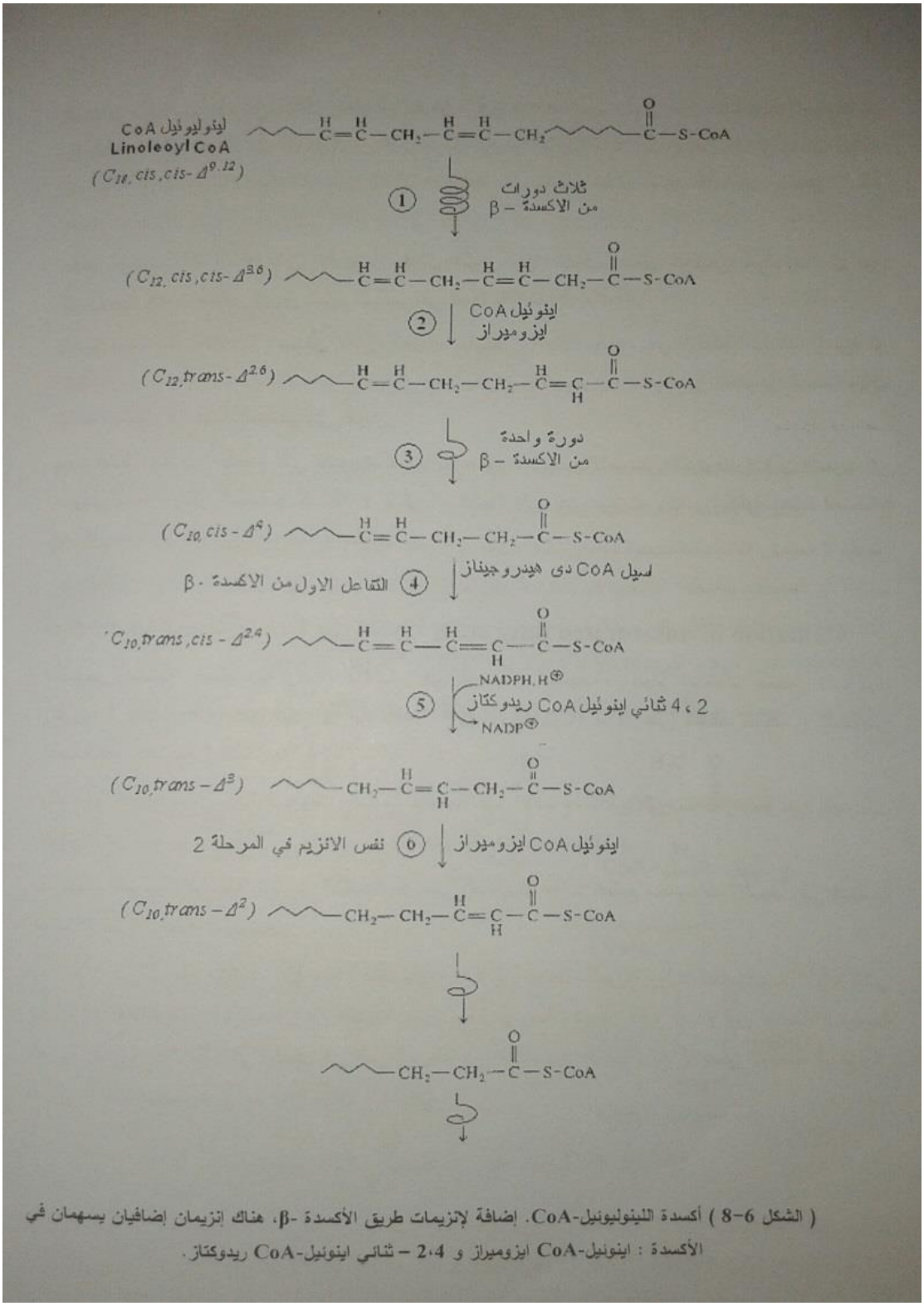
ينشط انزيم البربيونيل CoA- كربوكسيلاز propionyl-CoA carboxylase المعتمد على البيوتين biotin تفاعل اندماج ثاني الكربونات HCO3 في البربيونيل CoA- وتشكيل مركب D – ميثيل مالونيل CoA-. يتعرض المركب الاخير لفعالية انزيم الراسيماز methylmalonyl-CoA racemase الذي يحوله الى المماكب L- واخيرا يتعرض مركب L – ميتيل مالونيل CoA- لتأثير انزيم الموتاز methylmalonyl-CoA mutase ليعطي السوكسنيل-CoA. ان انزيم ميتيل مالونيل CoA- موتاز هو

واحد من الانزيمات القلائل التي تتطلب في عملها وجود الفيتامين B-12- مشتق الادينوزيل كوبال امين ليقوم بدور العامل المتمم cofactor تنشيط الانزيمات المعتمدة على الادينوزيل كوبال امين اعادة التنظيم داخل الجزيئي حيث تستبدل بذرة الهيدروجين كربون مجاور (وفق السهم المنحني في المعادلة الاخيرة اعلاه). يتحول السوكسنيل CoA- المتشكل بتأثير الميتيل مالونيل CoA- موتاز ،الى اوكسالواسيات. ونظرا لان الاوكسالواسيتات هو سويسترات تفاعلات الغلوكونيوجينيز، فان زمرة البروبيونيل الناتجة عن الحموض الدسمة مفردة السلسلة تتحول في نهاية المطاف الى غلوكوز. يجب التذكر انه في الاحياء التي لا تحدث عندها تفاعلات الغليوكسيلات يمكن للكربوهيدرات ان تتحول الى حموض دسمة، ولكن الحموض الدسمة لا يمكن لها التحول ال كربوهيدرات. وتبقى امكانية اعادة اصطناع الغلوكوز بدءا من البروبينيل CoA- استثناءا من ذلك .

اكسدة الحموض الدسمة غير المشبعة Oxidation of unsaturated fatty acids

الحموض الدسمة غير المشبعة واسعة الانتشار في المصادر الطبيعية ، وسيتم استخدام حمض اللينولئيك (اللينوليات linoleate) (**C18,cis,cis-Δ9,12**) مثالا على التفكك التأكسدي للحموض الدسمة غير مشبعة. وكما هو الحال عند غالبية الحموض الدسمة متعددة عدم الاشباع، تكون الروابط المزدوجة في اللينوليات منفصلة عن بعضها بواسطة الزمر الميتيلينية (روابط مزدوجة غير مترافقة).

يتم تفكك اللينوليات بواسطة انزيمات الاكسدة B- حتى وصول تفاعلات تقطيع مجموعات الاسيتيل في السلسلة المتفككة حتى الرابطة المزدوجة .بعد ثلاث دورات من الاكسدة B- يصل اللينوئيل CoA- الى مرحلة الجزيئة (**C12:cis,cisΔ3,6**) ثنائي اينول CoA- (المرحلة .I)، تحوي هذه الجزيئة على رابطة مزدوجة . مقرون **β** ، **γ** بدلا من الرابطة المزدوجة العادية. **مفروق α، β** والتي تتشكل في نفس المرحلة من الاكسدة – **β** ونتيجة لذلك لا يمكن للرابطة المزدوجة. مقرون **β** ، **γ** سوبستراتا لانزيم اينول CoA- هيدراتاز .



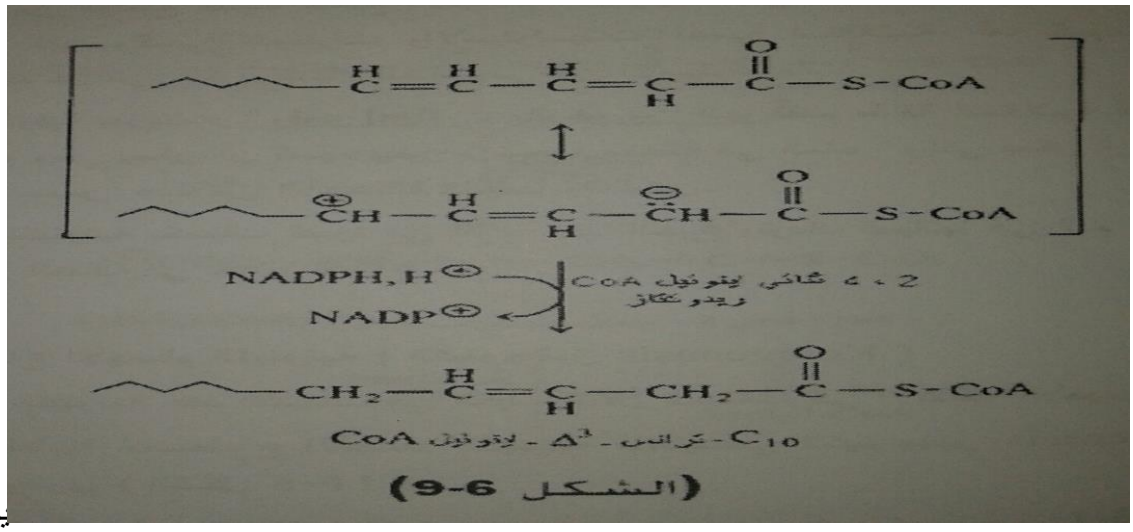
(الشكل 6–8) أكسدة اللينولينويل-CoA. إضافة لإنزيمات طريق الأكسدة -β، هناك إنزيمان إضافيان يسهمان في الأكسدة : اينويل-CoA ايزوميراز و 2،4 – ثنائي اينوئيل-CoA ريدوكتاز .

اكسدة الينوليونيل -CoA . اضافة لانزيمات طريق الاكسدة -B ، هناك انزيمان اضافيان يسهمان في الاكسدة β اينونيل -CoA ايزوميراز و 2،4 – ثنائي اينوئيل -CoA ريدوكتاز .

وفي تفاعل بديل ينشطه انزيم اينوئيل –CoA ايزوميراز enoyl–CoA isomerase (المرحلة 2) يتم اعادة ترتيب الرابطة الزدوجة **من (Δ3) الى (Δ2)** لاعطاء مركب :مفروق، مقرون – ثنائي اينوئيل –CoA ، (trans,cis– $\Delta^{2,6}$ –dienoyl CoA) .

يتعرض المركب الناتج للأكسدة –β ويمكن لدورة اخرى من هذه التفاعلات ان تكتمل (المرحلة 3). اذا كان الحمض المتأكسد احادي الرابطة المزدوجة فان قد تم التعامل مع هذه الرابطة المزدوجة لديه وفق التفاعلات اعلاه وسوف تستمر تفاعلات الاكسدة –β بشكل عادي. اما في المثال اللينولياّت فان المركب الناتج C10 يحوي الرابطة المزدوجة في الكوبون –4:مقرون (Δ^4) اسيل – acyl CoA–(Δ4)– cis، و سيتعرض هذا المركب لفعالية انزيم اسيل –CoA دى هيدروجيناز الانزيم الاول في الاكسدة –B مشكلا الجزيء C10 : مفروق ؛ مقرون ($\Delta^{2,4}$) ثنائي اينوئيل –COA . ونظرا لان هذه المركب ثنائي الرابطة المزدوجة ثابت بالطنين resonance Stabilize ، فان الرابطة المزدوجة تكون سوبستراتاً غير ملائم للاماهة، على عكس الرابطة المزدوجة المعزولة .

يقوم انزيم 2‘4– ثنائي اينوئيل –COA ريدوكتاز dlenoy–CoA–redoctase 4,2 بتنشيط انضمام شربسة هيدريد الى الكربون المشحون ايجاباً (الكربون) واضافة بروتون الى الكربون الذي يحمل الشحنة السالبة (الانيون) في احد الاشكال الطنينية (الشكل 6–9) ‘ الشيء الذي يؤدي الى تشكل المركب C10– مفروق – (&) اينوئيل –CoA:

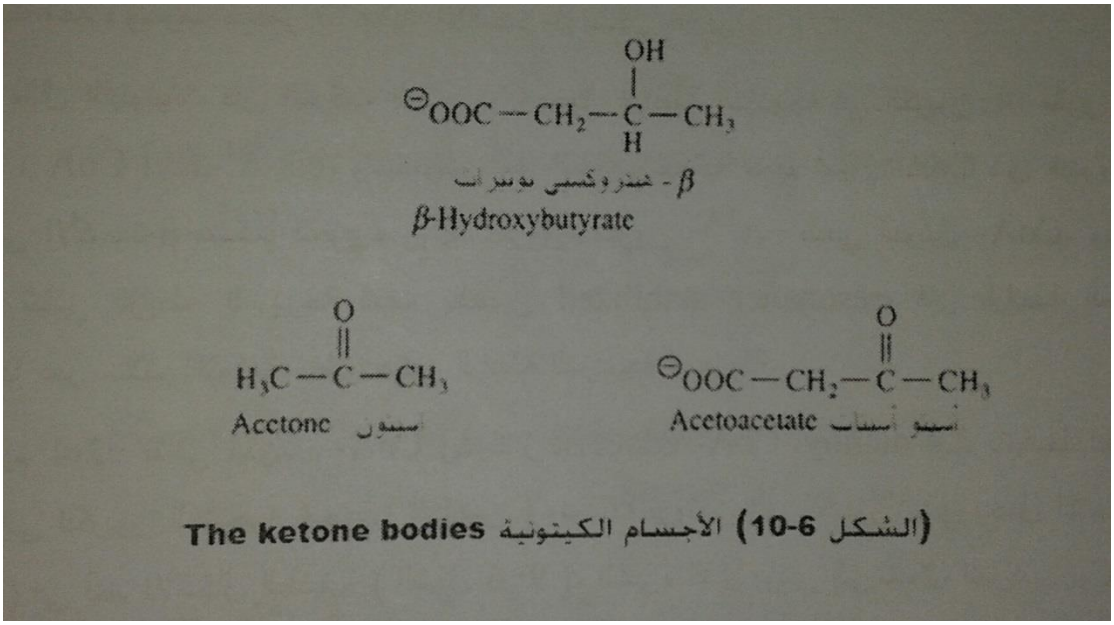


يكون

المركب الناتج (كما هو المماكب المقرون في المرحلة 2) سويستراتاً ملائما لانزيم اينوئيل–CoA ايزوميراز الذي يحوله الى مركب مفروق Δ^2. اينوئيل –CoA الذي يتابع تفاعله وفق طريق الاكسدة β.

الاجسام الكيتونية Ketone Bodies

يتحول معظم الاستيل –CoA الناتج عن اكسدة الحموض الدسمة لينضم الى تفاعلات حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل . ولكن عندما تزداد كمية هذا المركب عن ما يمكن ان تقدر هذه الحلقة ان تؤكسده ، تستخدم الزيادة في اصطناع الاجسام الكيتونية β – هيدروكسي بوتيرات β – hydroxybutyrate ، والاسيتواسيتات acetoacetate و الاسيتون acetone .



الاجسام الكيتونية The Ketone bodIes

وكما هو واضح من الصيغ ليست جميع الاجسام الكيتونية عبارة عن مركبات كيتونية . ومن المركبات الثلاثة اعلاه يكون فقط ليهدروكسي البوتيرات والاسيواسيتات اهمية استقلابية ، اما كميات الاسيتون القليلة فهي تتشكل عادة من تفاعل نزع الكربوكسيل اللاانزيمي من الاسيتواسيتات .

تعتبر الاجسام الكيتونية جزيئات وقود fuel، بالرغم من انها تقدم طاقة استقلابية اقل من الحموض الدسمة التي اشتقت منها، وهي يمكن ان تسهم بدور " شحوم منحلة في الماء " والتي يمكن ان تتأكسد بسرعة اكبر من الحموض الدسمة ضمن عدد من الاعضاء كالقلب و الكليتين.

تتشكل الاجسام الكيتونية بكميات كبيرة في الكبد عند الجوع وتزداد كمياتها في الدم لدرجة تصبح معها بديلا للغلوكور كمصدر للطاقة في خلايا الدماغ .

- اصطناع الاجسام الكتيونية (الكيتوجينيز ketogenasis)

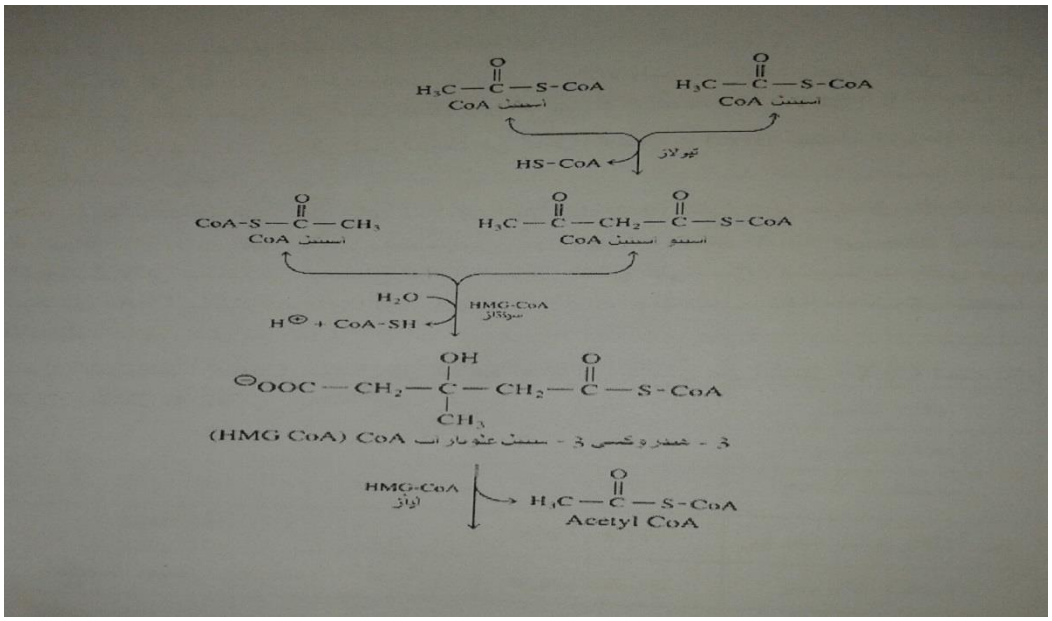
تصطنع الاجسام الكيتونية عند الثدييات في الكبد وتنتقل لتستخدم في الانسجة الاخرى .

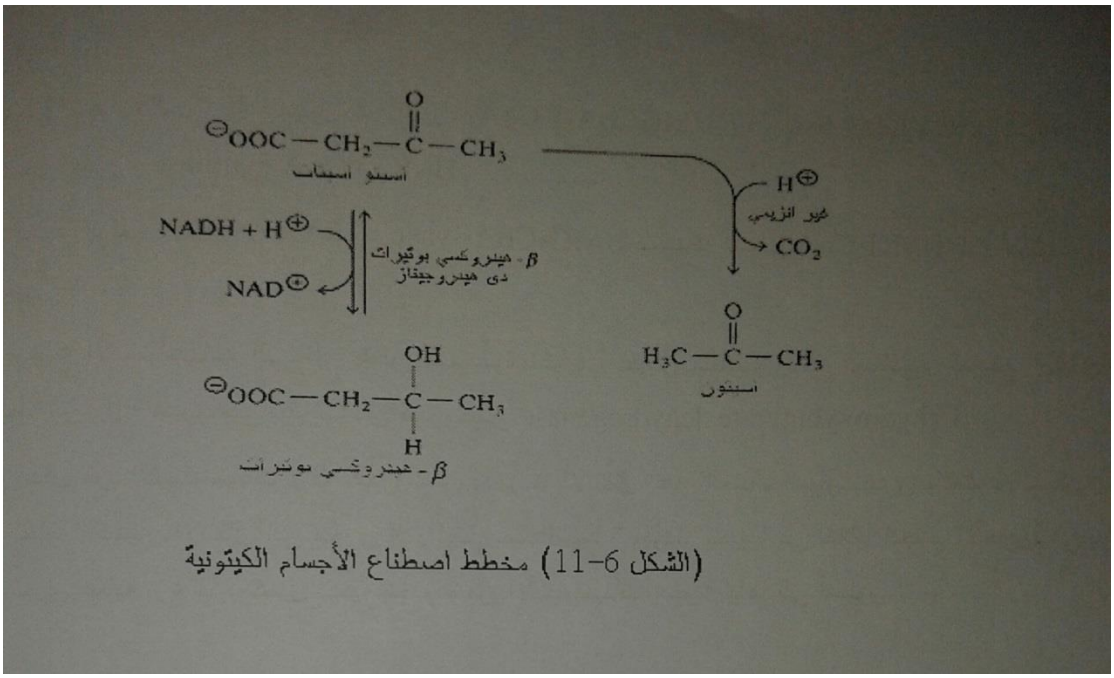
ان الطريق الاستقلابية لاصطناع الاجسام الكيتونية او ما يسمى الكيتوجينيز ketogenasis، والتي تجري في الماتركس الميتوكوندري.

تتكاثف اولا جزيئتا استيل CoA- لتشكل جزيئة استيواستيل CoA- ويتحرر CoASH في تفاعل ينشطه انزيم التيولاز thiolase. يتبع ذلك اضافة جزيئة ثالثة من الاستيل CoA- الى الاستيواستيل CoA- فيتشكل مركب 3- هيدروكسي-3-ميتيل غلوتاريل CoA- (HMGCoA) في تفاعل ينشطه انزيم HMG – CoA – سينتاز، HMG – CoA synthase.

يقوم بعدها انزيم HMG-CoA-lyase ليآز HMG-CoA بتنشيط انشطار HMG-CoA الى اسيتواسيتات واستيل CoA- يتم ارجاع الاسيتواسيتات الى β- هيدروكسي بوتيرات في تفاعل يتطلب وجود المكافئ المرجع NADH وينشطه انزيمβ- هيدروكسي بوتيرات دى هيدروجيناز β- hdroxybutyrate dehydrogenase .

يمكن لكلٍ من الاسيتواسيتات و β- هيدروكسي بوتيرات الانتقال عبر الغشاء الميتوكوندري والغشاء السيتوزولي في الخلية الكبدية والانتقال الى مجرى الدم ليتم استخدامها " وقودا " حيوياً في خلايا الجسم الاخرى .في تيار الدم تجري عملية نزع الكربوكسيل لكمية محدودة من الاسيتواسيتات محولة اياها الى استيون .





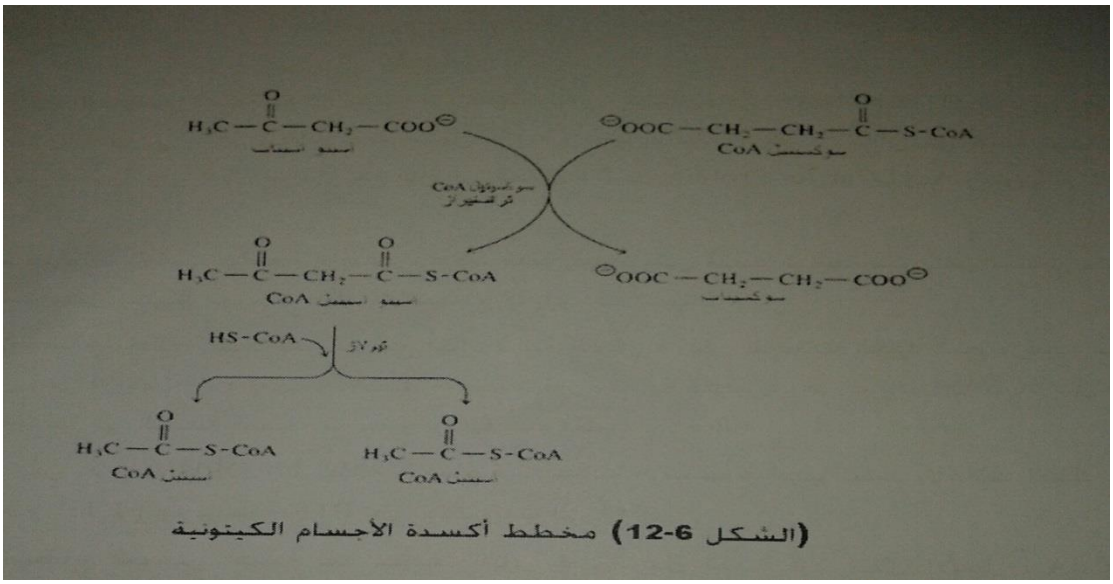
(الشكل 6-11) مخطط اصطناع الأجسام الكيتونية

- **اكسدة الاجسام الكيتونية في الميتوكوندري**

في الخلايا التي تستخدم β – هيدروكسي بوتيرات و الاسيتواسيتات كوقود حيوي يدخل المركبان الى الميتوكوندري ، حيث يتحولان الى استيل CoA– ومن ثم التأكسد في حلقة حمض الليمون . يتحول β – هيدروكسي بوتيرات الى االسيتواسيتات في تفاعل ، قريب من التعادل ، ينشطه انزيم β– هيدروكسي بوتيرات دى هيدروجيناز .

يتفاعل استيواسيتات مع السوكسنيل CoA– لتشكل اسيتواسيتيل CoA– بإسهام انزيم سوكسنيل CoA– ترانسفيراز. ان هذا التفاعل يستهلك جزءا من طاقة السوكسنيل CoA– في حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل والتي تستخدم في اصطناع GTP – تفاعل الفسفرة على مستوى السويسترات والذي ينشطه انزيم سوكسنيل CoA– سينتيتاز succinyl–CoA–synthetase ، حيث تذهب طاقة هذا المركب لتنشيط تحويل الاسيتواسيتات الى استره مع CoA .

يتحول الاسيتواسيتات CoA– المتشكل في التفاعل اعلاه الى جزيئتين من الاستيل CoA– تحت تأثير انزيم التيولاز.



(الشكل 6-12) مخطط أكسدة الأجسام الكيتونية

- **الاصطناع الحيوي للشحوم Lipids Bisoynthesis**

6-7-1- الاصطناع الحيوي للحموض الدسمة

يتم اصطناع الحموض الدسمة عند الثدييات على الغالب في الكبد وفي النسيج الشحمي adiocytes، وفي حالات اقل يتم في خلايا متخصصة في شروط معينة ، كما في خلايا الغدد اللبنية اثناء الارضاع. يتم اصطناع الحموض الدسمة وتفككها بطريقين مختلفين كليا . ويلخص (الجدول) الفروق بين العمليتين .

	الاكسدة	الاصطناع
االموضع	الميتوكوندري	السيتوزول
ناقل الاسيل	CoA	البروتين الناقل الاسيل ACP
الوحدات الكربونية	C2	C2
المستقبل / المانح	(c2) CoA	مالونيل CoA (يساهم بمنح الكربون الثالث CO2)
ناقل الالكترونات الحركي	NAD * EtF	NADPH
الانتظار الانزيمي	انزيمات المنفردة	انزيمات متعددة الوظائف

الفروق بين تفاعلات الاصطناع الحيوي للحموض الدسمة وتفاعلات تأكسدها

تتم اكسدة الحموض الدسمة بشكل رئيس في الميتوكوندري ، بينما يحدث الاصطناع في السيتوزول . ويكون التيواستر الفعال في تفاعل الاكسدة هو مشتق Co-A بينما يرتبط المركب الانتقالي في عملية اصطناع الحموض الدسمة على شكل تيواستر مع البروتين الحامل للاسيل Acyl Carrier Protein والذي يرمز له ب (ACP) .

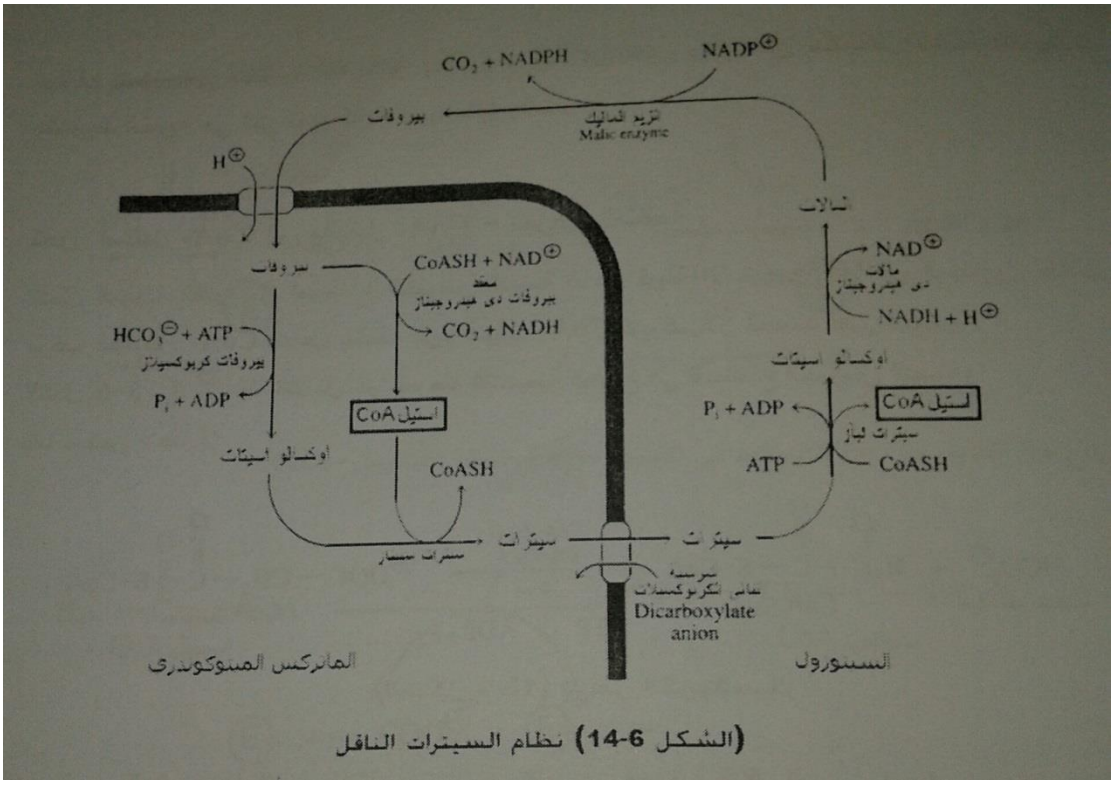
تتنشط تفاعلات الاكسدة بواسطة انزيمات متفرقة ، بينما يقوم بروتين متعدد الوظيفة مكون من سلسلتي متعدد ببتيد متشابهتين بتنشيط معظم تفاعلات الاصطناع الحيوي عند اللبونات . يتم الاصطناع وكذلك التفكك بالتعامل مع اجزاء ثنائية الكربون ، ولكن تفاعلات التفكك تنتج مركبات ثنائية الكربون وهي الاستيل CoA- ، بينما الاصطناع يتطلب اجزاء ثلاثية الكربون ، وهو المالونيل CoA- ، الذي ينقل وحدات ثنائية الى السلسلة النامية ، مع تحرر CO2 اثناء ذلك.

واخيرا تؤمن جزيئات NADPH الطاقة الارجاعية لتفاعلات الاصطناع ، بينما تعتمد تفاعلات التفكك على NADPHو ETF (يتم بواسطة ETF نقل الالكترونات الى Q).

يعتمد اصطناع الحموض الدسمة عند حقيقيات النوى على مراحل ثلاث . اولا انتقال الاستيل –CoA من الميتوكوندري الى السيتوزول ، ثم كربلة الاستيل –CoAلاصطناع المالونيل –CoA ، والذي يشكل سوبسترات تفاعلات الاطالة و التي تطيل سلسلة الحمض الدسم الذي يجري اصطناعه . تعتبر عملية كربلة الاستيل –CoA مرحلة تنظيمية في اصطناع الحمض الدسم . و في النهاية تنجز مراحل عمليات الاصطناع بواسطة سينتاز الحموض الدسمة fatty acid sybthase .

السيترات نظام النقل الذي يؤمن تزويد السيتوزول بمركب استيل –CoA

يتطلب اصطناع الحمض الدسم في سيتوزول حقيقات النوى تأمين وصول هذا المركب من الميتوكوندري حيث يتم انتاجه من مصادر سكرية . تسمى الشبكة التي تقوم بنقل الاستيل–CoAمن الميتوكوندري " نظام السيترات الناقل citrate transport " يتم بشكل غير مباشر ويتطلب مجموعة من الخطوات.



(الشكل 6-14) نظام السيترات الناقل

في المرحلة الاولى يتكاثف استيل CoA– الميتوكوندري المنشأ مع حمض الحماض الخلي بتفاعل ينشطه انزيم سترات سينتاز citrate synthase ، والذي هو تفاعل الاول في حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل ايضا . ثم يتم عبور السيترات خارج الميتوكوندري بواسطة الناقل : حمض الليمون – الحمض ثنائي الكربوكسيل ، متعاكسا مع انتقال الانيون ثنائي الكربوكسيل . وفي السيتوزول تنقسم السيترات لتعطي حمض الحماض الخلي واستيل CoA– بتفاعل يتطلب اسهام ATP وينشطه انزيم سيترات ليآز citrate lyase .

بعد تأمين الاستيل CoA– في السيتوبلازما ، يجب ان تجري مرحلة اضافية لتأمين عودة الجزء الكربوني المتبقي من السيترات المتفكك الى الميتوكوندري . يشكل المالات دى هيدروجيناز السيتوزولي احد ايزوزيمات المالات دى هيدروجيناز الميتوكوندري ، وهو ينشط تفاعل تحول الاوكسالو اسيتات الى مالات المترافق مع تحول NADH الى NAD+ . ثم يتعرض المالات الناتج لتفاعل نزع الكربوكسيل متحولا الى بيروفات بتأثير انزيم الماليك malic enzyme و المترافق بإرجاع NADP+ الى NADPH ، وهكذا يقوم نظام النقل

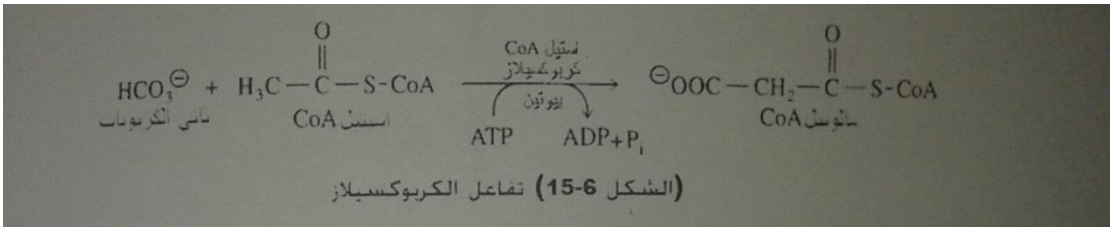
سيترات اضافة الى نقله الاستيل – CoA من الميتوكوندري الى السيتوبلازما بتجديد احتياطي NADPH السيتوزولي . ان نصف كمية NADPH اللازمة لاصطناع الحموض الدسمة تتأمن عن طريق فعالية نظام النقل سيترات ، بينما يتم الزود بالنصف الباقي من سلسلة تفاعلات السكاكر الخماسية المفسفرة .

تدخل البيروفات المتشكلة حديثا الى الميتوكوندري عبر البيروفات ترانس لوكاز Pyruvate translocase .

ونظرا لان البيروفات في الميتوكوندري قابلة للكربلة متحولة الى اوكسالو اسيتات بتفاعل يتطلب اسهام ATP ، او يمكن لها ان تتحول الى استيل –CoA بتأثير معقد البيروفات دى هيدروجيناز ، فإن هذا يكمل سلسلة التفاعلات. والشروط الخلوية هي التي تحدد كيفية التزود بالبيروفات .

تحول اسيتيل –CoA الى مالونيل –CoA – المرحلة المنظمة:

تشمل المرحلة الثانية من اصطناع الحموض الدسمة تفاعل كربلة الاستيل –CoA في السيتوزول وتشكل مركب المالونيل –CoA بتفاعل ينشطه انزيم اسياتيل –CoA كربوكسيلاز المعتمد على البيوتين. ان هذا التفاعل هو المرحلة التنظيمية المفتاح في اصطناع الحموض الدسمة ، (كما سيتبين لاحقا) .

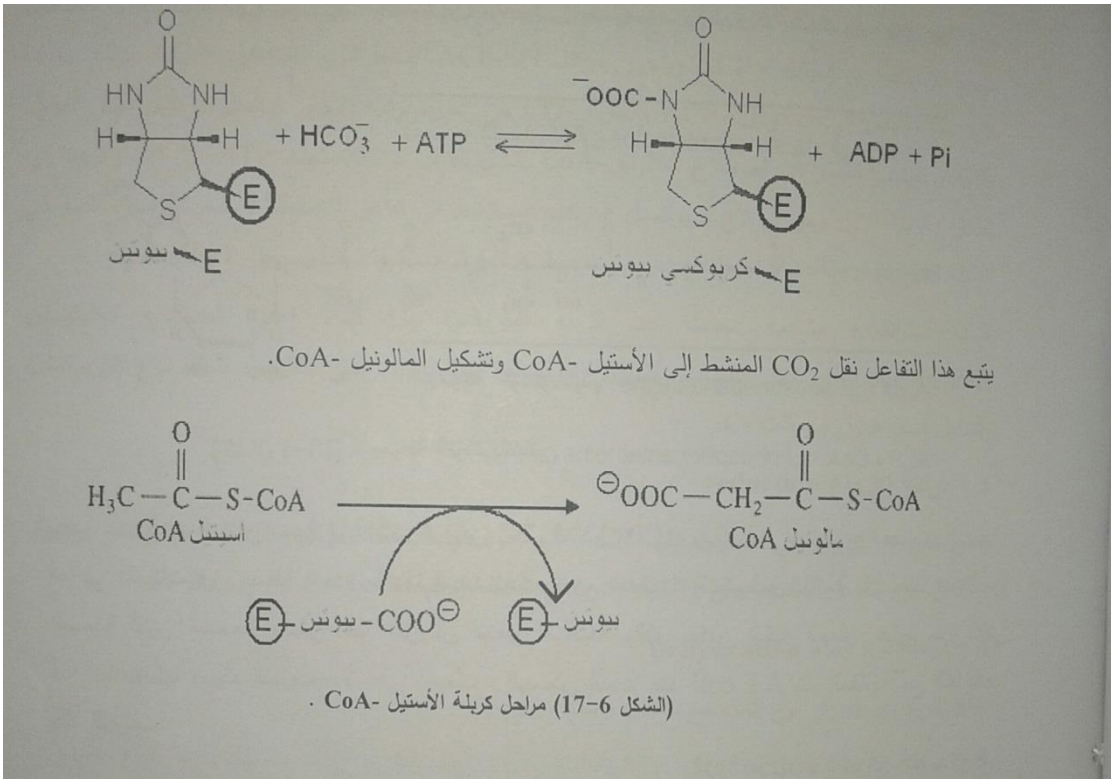


(الشكل 15-6) تفاعل الكربوكسيلاز

وفي E.coli تقوم بهذا التحول ثلاثة بروتينات مستقلة ، هي البروتين الناقل المسمى كربوكسي بيوتين البروتين الناقل (BCCP) ، biotin carbxyl crrier protein ، وانزيمات البيوتين كربوكسيلاز والترانس كربوكسيلاز . اما عند الحيوانات و الخمائر فتكون جميع هذه الفعاليات مشمولة في سلسلة واحدة متعددة الببتيد.

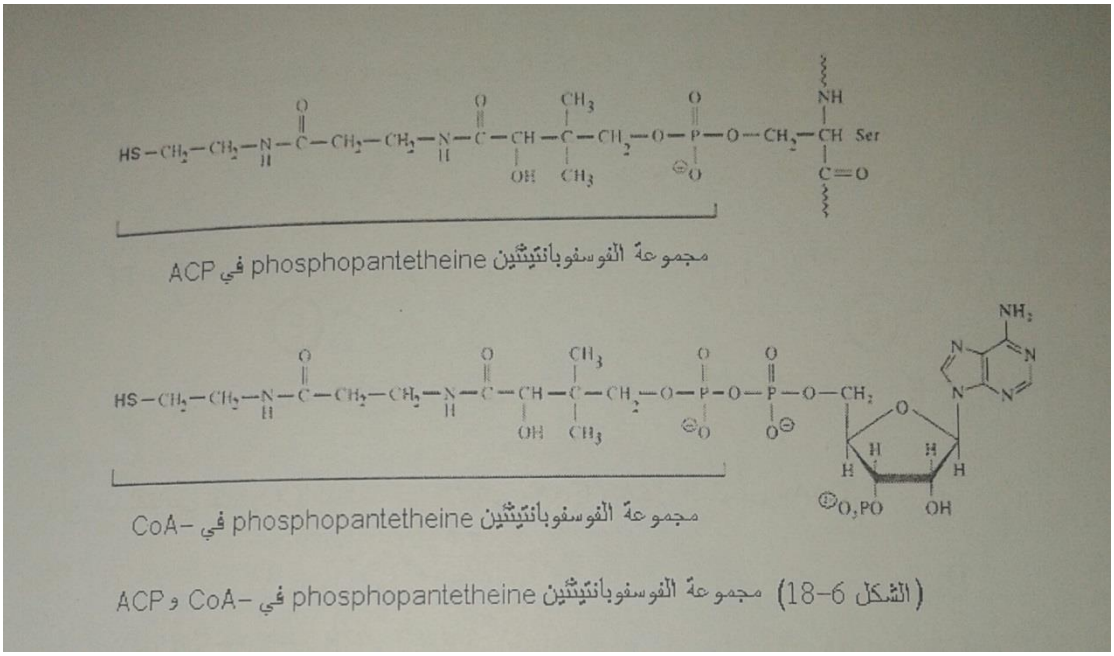
E. coll	الحيوانات و الخمائر
البروتين الناقل كربوكسي البيوتين وحدتين M=22.500 لكل منهما البيوتن كربوكسيلاز 2 وحدة M 51 الف لكل وحدة	نسختان من بولي بتيد واحد تملكان كامل الفعالية الوظيفية وحدتين M= 230 الف و M= 290 الف الوزن الجزيئي الكلي 460-580 الف
ترانس كربوكسيلاز 2 وحدة M =30 الف لكل واحدة 2 وحدة M= 30 الف لكل واحدة	
الوزن الجزئي الكلي 277 الف	

(الجدول) كربلة الاستيل CoA-



العوامل المنشطة لاصطناع الحموض الدسمة عند E. coli وعند الثدييات

يتم اصطناع الحموض الدسمة انطلاقا من الاستيل –CoA والمالونيل –CoA بعد ان يتم انتقال رمز الاستيل وزمر المالونيل الى زمرة الفسفو بانتيثين الضمية phosphopantetheine ، وهي نفس الزمرة الموجودة في الكوانزيم –A في E. coli ترتبط هذه الزمرة مع البروتين الناقل للاسيل ACP :



يجب عند E. coli توفر سبعة انزيمات والبروتين الناقل للاسيل ACP وذلك ليتم اصطناع الحموض الدسمة .

اما في اللبونات فإن سلسلة واحدة متعددة الببتيد تملك جميع الفعاليات التنشيطية اللازمة لاصطناع ، والزمرة الضمية تكون مندمجة ضمن هذا البروتين متعدد الوظيفة والذي يكون شكله الفعال عبارة عن ثنائي حد dimmer، وسيتم التعرف اولا على اصطناع الحمض الدسم عند E. coli ثم تتم المقارنة مع التفاعلات عند اللبونات .