

الأكسدة بيتا β -Oxidation

هي عبارة عن عملية الأكسدة التي تحصل للأحماض الدسمة المشبعة بشكل أسامي وذلك في الموقع رقم بيتا بإنقاص ذرتي كربون في كل مرة حتى الوصول إلى أستيل CO-A وذلك على عكس عملية الاصطناع.

مكان الحدوث هو في المتقدرات أما الاصطناع فيتم في السيتوزول

- تستخدم لأكسدة الحموض الدسمة والحصول على الطاقة أو لتقصير الحمض الدسم.
- بما أنها تحدث بمطرق المتقدرات لذا فإن هذا السبيل لا يحصل بالدماغ والكريات الحمر.

نحصل على الطاقة على شكل مكافئات مرجعة NADH و $FADH_2$ ، تتأكسد بالفسفرة التأكسدية وكذلك نحصل على عدد من جزيئات الأستيل CO-A الذي يتأكسد بحلقة كربيس وهذه هي الفائدة الرئيسية علما أننا نستفيد منه أيضا في تشكيل الاجسام الكيتونية في الكبد. إذن لا نحصل على الطاقة بهذا السبيل من خلال الفسفرة على مستوى الركيزة.

• خطوات الأكسدة:

١. التفعيل (active): إن الحموض الدسمة التي تحول بالدوران برفقة الألبومين تعبر غشاء الخلايا بهيولى هذه الخلايا تفعل (بإضافة CO-A) لكي تتم الاستفادة منها وذلك بفضل أنزيم أسيل CO-A سانتاز.

(تيوكيناز: إضافة زمر CO-A وتشكيل رابطة تيواستيرية) ويتنج معنا أسيل CO-A

وفي هذه الخطوة تستهلك جزيئة ATP. إذن عملية التفعيل تحدث في السيتوزول

٢. النقل (Transport): إن خطوات الأكسدة تتم بمطرق المتقدرة لذلك على جزيئات الأسيل CO-A أن تعبر

الغشاء المتقدري.

الأحماض الدسمة ذات عدد ذرات الكربون الأقل من ١٢ تعبر أغشية المتقدرة بدون مساعدة أي وسيط أما الأحماض الدسمة ذات عدد ذرات الكربون أكثر من ١٢ فإن نقلها يحتاج لبروتينات مساعدة وهي الكارنيتين (البروتين الحامل للأسيل) [والذي يشكل مكوك الكارنيتين] ويوجد ثلاثة أنزيمات تعمل عليه:

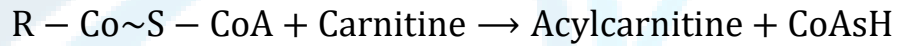
• CarnitinPalmitoylTransferase I (CPT I = CAT I)

ويتوضع بالغشاء المتقدري الخارجي

• Carnitin acyl carnitrintranslocase

• CarnitinPalmitoylTransferase II (CPT II = CAT II)

ويتوضعان بالغشاء المتقدري الداخلي.

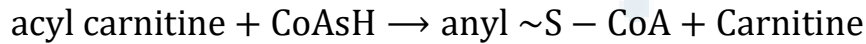


إن CO-ASH (زمر CO-A) تخرج من جديد للسيتوزول بينما أسيل كارنيتين يعبر الغشاء المتقدري الداخلي

بفضل Carnitine acyl carnitrintransLocase

ويصل الحمض الدسم لمطرق المتقدرة على شكل أسيل كارنيتين.

يخضع الأسيل كارنيتين لعمل CPT-II الذي يعاكس عمل (CPT-I) وتلخص عمل CPT-II وفق التالي :



إن الكارنيتين يخرج من جديد للفراغ بين الغشائين بواسطة ترانس لوكاز أما الأسيل Co-A المفعّل يخضع

لتفاعلات الأكسدة، إن عمل CPT-II يحتاج لاستهلاك جزيئة ATP

ملاحظة: إن زمرة CO-A التي تفاعل الأسيل كارنيتين بمطرق المتقدرات تأتي من غشاء المتقدرة الداخلي نفسه أو

من المطرق.

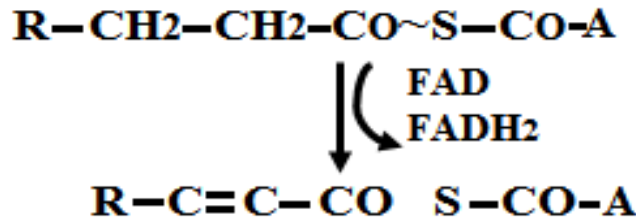
ملاحظة ٢: إن التراكيز المرتفعة من المالونيل CO-A المركب الخاص باصطناع الاحماض الدسمة يثبط نقل الأحماض الدسمة إلى داخل المتقدرات عبر تثبيطه لانزيم CPT-1 غير أن التراكيز المرتفعة للأحماض الدسمة المفعلة بزمر CO-A تعكس هذا التثبيط وتزيد من معدل تدرك الاحماض الدسمة.

لاحظنا أهمية الكارنيتين في نقل الاحماض الدسمة ومن هنا نستطيع القول إن العيوب الوراثية المتعلقة بالكارنيتين أو الانزيمات الناقلة للأسيل المعتمدة عليه تؤدي إلى خلل في عملية الاستقلاب والحصول على الطاقة لذا جرى اعتباره أحد أنواع الفيتامينات .

التفاعلات reactions:

هي ٤ تفاعلات اعتباراً من حمض دسم مؤلف من ٥ ذرة كربون.

التفاعل الأول: أكسدة بنزع الهيدروجين



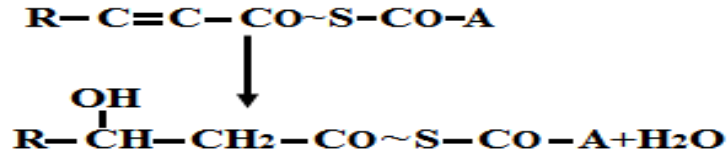
إن هذا التفاعل يحول الأسيل إلى Δ^2 - trans Enoyl - Co - A

(وهو مركب غير مشبع ويعد وسيطاً أساسياً مشتركاً في الكثير من التفاعلات الخاصة بأكسدة الحموض الدسمة) وهذا التفاعل يتم بوجود أنزيم Acyl-CoA dehydrogenase

وتمامة خمائية FAD تتحول لـ FADH_2 [أكسدة بنزع الهيدروجين] وهو بدوره يدخل في السلسلة التنفسية (المعقد ١) ويعطي ٢ ATP وهنا نرى أنه يمكن الاستفادة من الحمض الدسم في إنتاج الطاقة حتى في حال عوز

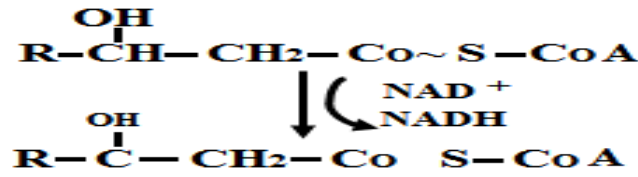
الانزيمات التالية .

التفاعل الثاني: تفاعل إمارة



يهدف لإشباع Δ_2 ترانس إينويل CO-A وذلك بإضافة جزيئة ماء بوجود أنزيم هيدراتاز فنحصل على β -hydroxy acyl-co-A

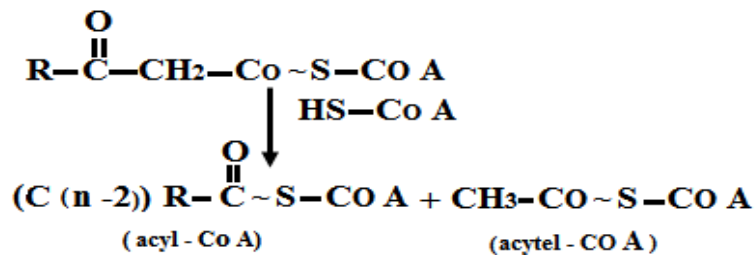
التفاعل الثالث: أكسدة بنزع الهيدروجين



إن هذا التفاعل أكسدة بنزع الهيدروجين لذرة الكربون β بواسطة

β -hydroxy acyl co-A dehydrogenase وبوجود NAD^+ يتحول NADH ونحصل على مركب يحوي زمري كربوكسيل هو β -Keto acyl - Co-A ال NADH يدخل مباشرة السلسلة التنفسية إلى المعقد / الموجود في الغشاء المتقدري الداخلي ونرى أيضا انه يمكننا الاستفادة من الحمض الدسم بإنتاج الطاقة حتى في حال عوز الانزيم الأخير المتبقي وهو التبولاز .

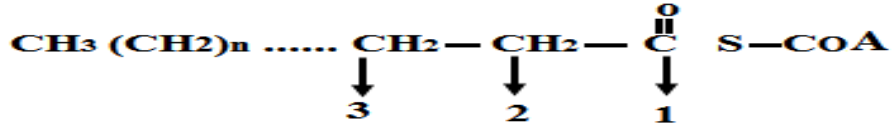
التفاعل الرابع: شطر بواسطة التبولاز



تفاعل شطر بوجود HS-Co A بواسطة تيولاز (thiolase) فنحصل على أستيل

Co-A، وأسيل Co-A (حمض دسم ينقص عن سابقه بمقدار ذرتي كربون).

ملاحظة: ترقيم ذرات الكربون بالحمض الدسم كالتالي:



تسمى (٢) ألفا ، (٣) بيتا ، والأخيرة أوميغا، إن خطوات تفاعلات الأكسدة بيتا تحدث على ذرة الكربون بيتا من الحمض الدسم لذلك تسمى بهذا الاسم .

• الحصول الطاقى لكل دورة أكسدة:

كل دورة (حلقة) تعطي 1 NADH , 1 FADH₂ و أستيل Co-A ينتج من أكسدة المكافئات بالفسفرة التأكسدية :

1 NADH ← 3ATP (لا يحتاج لمكوك مباشرة ينقل للمعقد الأول).

2ATP ← 1 FADH₂

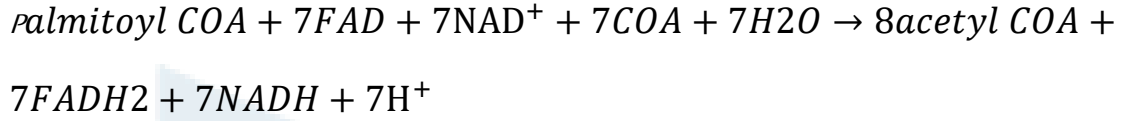
أما أكسدة جزيئة الأستيل Co-A بحلقة حمض الليمون يعطي 12 ATP .

- الحصول الطاقى لأكسدة حمض البالميتيك إلى CO₂ و H₂O (نواتج كربيس) : هذا الحمض يحوي ١٦ ذرة كربون ويخضع لسبع حلقات من الأكسدة β فنحصل بالنهاية على 7 NADH , 7 FADH₂ , ٨ أستيل COA أي نحصل على طاقة تعادل 131 ATP تستهلك منها جزيئتان من اجل التفعيل فيكون الناتج 129 ATP .

بالمقارنة مع حرق جزيئة غلوكوز بالسبيل الهوائى وفي حال دخل الأستيل COA لحلقة كربيس ينتج معنا (٣٦-

٣٨) ATP ويمكننا ملاحظة الفرق الهائل بكمية ATP بكلا السبيلين .

التفاعل الإجمالي لأكسدة الحمض الدسم (البالميتيك كمثال) :



ملاحظة: الحموض الدسمة التي تجرى عليها الأكسدة بيتا هي حموض مشبعة و تتألف من عدد زوجي من ذرات الكربون.

إن العضوية تسلك هذا السبيل للحصول على الطاقة بحالة الصوم (عدم توافر غلوكوز) وأكثر النسيج التي تتبعه النسيج الكبدي والعضلي.

يمكن لنا أن نقول أكسدة الحمض الدسم يستفاد منها في غير إنتاج الطاقة في إنتاج المزيد من أستيل COA والذي يعد الوقود الرئيسي لحلقة كريبس وبالتالي عندما يفوق إنتاج الاستيل COA من تحطم الحموض الدسمة السعة التأكسدية لحلقة كريبس يمكن للعضوية أن تستفيد منه في إنتاج الأجسام الكيتونية التي يستخدمها الدماغ كمصدر بديل للطاقة في حال الصيام المديد.

بعض امراضيات سبيل الأكسدة بيتا:

- أكثرها يتعلق بالكارنيتين ولكن ما هو الكارنيتين؟ هو البروتين الحامل للأسيل.
- المصدر الأساسي له المنتجات الحيوانية وبشكل الكارنيتين الوارد عبر القوت حوالي 95% من كميته الموجود بالجسم بينما يشكل الاصطناع الحيوي له حوالي 5% منه.
 - يصنع بالكبد و الكلية باستخدام حموض أمينية أهمها (لايزين ، ميثيونين)
 - يخزن أغلب الكارنيتين بالعضلات الهيكلية.

وظائفه:

١. يعمل كناقل للأسيل (الحموض الدسمة) من السيتوزول لمطرق المتقدرات لكي تخضع للأكسدة.

٢. ينقل الأسييل (الحموض الدسمة) التي نتجت من عملية الأكسدة بيتا الجزيئية (أي الحموض المتوسطة و القصيرة) من المتقدرة للسيتوزول .

٣. يعمل كفيتامينات (فهو يشبه الفيتامينات كونه يأتي من خارج الجسم بشكل أساسي) ويعتبر كتميم أنزيمي لكثير من التفاعلات.

٤. حمل زمر الاسيل التي لم يتم استقلالها و طرحها عن طريق الكلية

- ماذا يسبب عوز الكارنيتين؟

يسبب خلل بالأكسدة بيتا وهذا بدوره بسبب نقص بكمية ATP وخصوصاً بالصوم.

- ما هي أسباب العوز؟ تصنف إلى عوز مكتسب ثانوي و عوز خلقي وولادي

العوز المكتسب (الثانوي)	العوز الخلقي (الولادي)
١- أمراض الكبد	١- الأمراض المتعلقة بالانابيب الكلوية
٢- سوء التغذية (كما عند النباتيين)	٢- و خلل بأنبوب الهضم (نقص أو عدم إمكانية امتصاص الكارنتين)
٣- حالات زيادة الحاجة للكارنيتين (الحمل، الإرضاع) انتانات شديدة، حالات رضوض (حرق + رض) وخصوصاً لو أصاب العضلات	٣- نقص معدل القبط الخلوي له
٤- التحال الدموي بسبب زيادة اطراح الكارنيتين	٤- عوز بأحد مركبات CPT system (خلل أو عوز بأنزيمات CPT) ومنها عوز CPT-II.
٥- عند الخدج	

من هنا فإن العديد من الكيمائين الحيويين يصنفون الكارنيتين كفيتامين .

الاضطرابات المتعلقة بجملة ال *CPT* :

١- عوز *CPT-I* :

العوز الموروث في انزيم *CPT-I* يظهر تأثيره أساسا في الكبد مؤديا إلى خلل في أكسدة الحموض الدسمة طويلة السلسلة وتراجع في إنتاج الطاقة *ATP* و نقص في سبيلي استحداث السكر وتشكيل الاجسام الكيتونية مما يؤثر سلبا على الدماغ ويسبب ال *COMA*.

2- عوز *CPT-II* (كارنيتين بالميتويل ترانس فيراز-II) :

- يسبب قصور بعمل العضلات الهيكلية وخصوصاً أثناء التمارين العضلية الشديدة [بحالات الصوم (الجوع)] خصوصاً.
- يسبب قصور قلب ضخامي (وليس احتقاني) بسبب تراكم الأسيل كارنيتين بمطرق المتقدرات وعدم القدرة على أكسدته وهو بهذا الشكل مما ينقص فاعلية القلب بضخ الدم ويصاب المريض ببيلة الميوغلوبين يوريا (ظهور الميوغلوبين بالبول) وذلك لأن العضلات عند عمله لا يصله ما يكفي من الهيموغلوبين بسبب عدم ضخ القلب له بشكل جيد فتلجأ لاستخدام الميوغلوبين المخزن فيها والذي يطرح بالبول.

العلاج:

١. عدم الاعتماد على *L.F.A* في الغذاء وإنما تناول الحموض القصيرة و المتوسطة وهي أكثر انحلالا بالماء وهؤلاء المرضى ننصحهم بشرب الحليب كمصدر للدسم .
٢. عدم الصوم لفترة طويلة كي لا تلجأ للأكسدة بيتا.
٣. حمية عالية الكربوهيدرات.
٤. أخذ الكارنيتين .

ملاحظة: النباتيون معرضون للسمنة أكثر من غيرهم لأن الحموض الدسمة التي يصنعها الجسم تتراكم ولا تؤكسد لافتقار أجسادهم من الكارنيتين، وتنشط سبيل (*Lipogenesis*).

ملاحظة: عوز الكارنيتين أو أحد مركبات *CPT* بشكل عام ينقص معدل الأكسدة بيتا ويسبب نقص بتشكيل الأجسام الكيتونية فتتقص كمية *ATP* وينقص استحداث السكر فينقص سكر الدم الصائحي مما يؤثر سلباً على الدماغ ويسبب *Coma*.

تمت الاستفادة من ذلك بمعالجة مرضى السكر وذلك باستخدام مركبات سلفونيل يوريا ونذكر من أهم مركبات الـ *Sulfonyluria* المركبات التالية

(*glyburide [glibenclamide] & tolbutamide*)

التي تعمل على إنقاص عمل *CPT* فينقص استحداث السكر.

سؤال لماذا ينقص سكر الدم عند الأشخاص المعوزين لانزيمات الكارنيتين *CPT*؟

يؤدي نقص انزيمات الكارنيتين إلى خلل في مسلك الأكسدة بيتا مؤدياً إلى نقص إنتاج الاستيل كو انزيم *A* الضروري لأميرين:

١- نقصه يحدث خلافاً في مجمل مكوك اذفاء السيترات وبالتالي ينقص استحداث السكر

٢- أيضاً عدم وجود فائض من الاستيل *CO-A* يعني توقف تشكيل الاجسام الكيتونية كون المصدر الوحيد للاستيل *CO-A* في حال عدم وجود الأكسدة بيتا هو انطلاقاً من البيروفات لذا فإن المعوزين لانزيمات الكارنيتين ينصحون بتناول حميات عالية الكربوهيدرات.

- بعض إمرضيات الأكسدة بيتا تعود لأنزيمات الـ هيدروجيناز وتعرف باسم عوز انزيمات نازعات الهيدروجين المتعددة [*MADD*]

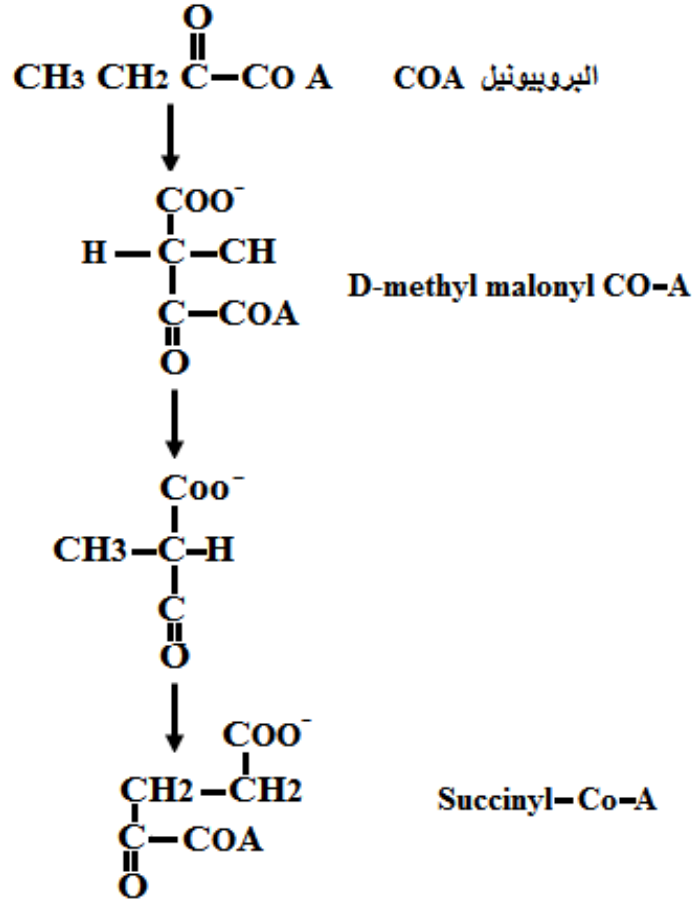
فعوز أنزيمات الادي هيدروجيناز اللازمة لأكسدة أحد أنواع الحموض الدسمة (, *L.C.F.A* , *V.L.C.F.A*)
 يسبب نقص *ATP* ونقص استحداث السكر ، تراكم الحموض الدسمة و اصطناع *TAG*
 بكميات أكبر . فمثلاً عوز أنزيمات نازعات الهيدروجين الخاصة بأكسدة *M.C.F.A* أو *S.C.F.A* أكثر ما يتظاهر
 عند الولدان الذي يعتمدون على الحليب بغذائهم وهذا العوز قد يعود لأكسدة حموض غير مشبعة لكن لا
 تتأمن من كمية الطاقة اللازمة وقد يسبب ذلك موت مفاجئ للوليد وهو ما يطلق عليه اسم تناذر الموت
 المفاجئ للوليد (*Sudden Infant death syndrome [SIDS]*) او تناذر *Reye's* .

● أكسدة الحموض الدسمة ذات العدد الفردي من ذرات الكربون والمشبعة:

يتم بنفس مراحل الأكسدة بيتا لكن الناتج النهائي هو حمض البروبيونيك الذي يتألف من ٣ ذرات كربون.
 يتفعل هذا الحمض بزمرة *CO-A* بواسطة أسيل *CO-A* سانتاز بوجود *ATP* و *CO-A* وينتج (بروبيونيل *CO-A*)
 الذي يتعرض لعملية كربسلة بواسطة بروبيونيل (*CO-A*) كربوكسيلاز وبوجود البيوتين و ال *ATP* فينتج (*D-methyl malonyl Co-A*)
 ولكن لا يوجد أنزيمات تستطيع العمل عليه فيتحول لمماكه الايسر (*L-methyl malonyl CO-A*)
 بواسطة راسيماز (*racemase*)
 إن (*L-methyl malonyl CO-A*) يطرح بالبول أو يتحول لسكسونيل *CO-A* بواسطة خمائر موتاز (وأهمها
 الإيزوميراز) بوجود *Vit B12* (أهم خاصة له) .

إن السكسونيل *CO-A* يدخل بحلقة *TCA* أو يتكاثف مع الغليسين فينتج الهيم.
 ومن هنا نلاحظ أهمية البروبيونات باصطناع الهيموغلوبين ونستطيع الحصول على البروبيونات من غير
 أكسدة الحموض الدسمة ذات العدد الفردي من ذرات الكربون وذلك عبر تفاعلات تخمر اللحم والحليب ومن
 الأحماض الأمينية التي تكون البروتينات (لوسين، فيتيونين).

● تفاعلات البروبيونيل *CO-A* للحصول على سكسونيل *CO-A* :

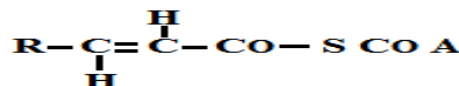


• أكسدة الحموض الدسمة غير المشبعة:

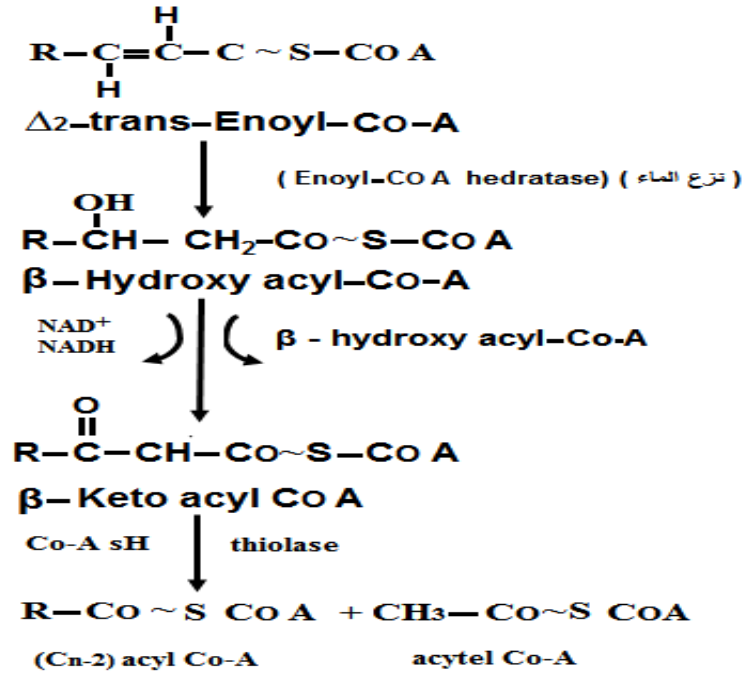
لا تعد أكسدتها مصدرا أساسيا للطاقة وإنما تعد مصدرا ثانويا

الحموض الدسمة غير المشبعة تنتج من المشبعة بعمليات نزع الإشباع بوجود خمائر إيزوميرازو NADPH ريدوكتاز. البالميتيك (مشبع) شكله غير المشبع هو (الأسيتيك).

إن الحموض الدسمة غير المشبعة قد تحوي على رابطة أو أكثر غير مشبعة و بمواقع مختلفة لذلك يخضع الحمض بشكل اعتيادي للأكسدة بيتا لنصل إلى الحمض الدسم غير المشبع الذي يحوي رابطة غير مشبعة بالموقع الثاني (بين ذرتي الكربون ألفا و بيتا) وتكون صيغته:



يخضع لأنزيمات الأكسدة بيتا نفسها لكن بدءاً من *Enoyl CoA hydratase* بدلاً من *Acyl-CoA dehydrogenase* وخطوات أكسدة الحمض الدسم غير المشبع من النمط *trans* (مفروق) كالتالي:



إن كمية الطاقة الناتجة من الحلقة التي تتم فيها أكسدة الرابطة غير المشبعة بالحمض الدسم أقل من أكسدة رابطة مشبعة وذلك لأن أكسدة الرابطة غير المشبعة يعطينا NADH ولا يعطي FADH_2 بسبب عدم الحاجة لأنزيمات (أسيل CO-A دي هيدروجيناز) وبالتالي كلما كان الحمض الدسم يحوي روابط غير مشبعة أكثر كانت كمية الطاقة الناتجة عن أكسدته أقل.

أما لو كانت الروابط غير المشبعة من النمط *Cis* (المقرون) فكل رابطة تتحول للنمط *trans* بفضل الإيزوميراز ومن ثم تؤكسد وبعدها تتحول الرابطة الثانية غير المشبعة من النمط *Cis* لعمل إيزوميراز من جديد وتكمل بالأكسدة وهكذا.

مثال:

- غياب البيروكومات يسبب تناذر (*Zell wager*) [*cerebronhePatorenal*] الاعتلال الدماغى الكبدي الكليويالذي يتحلل بتراكم (*VLFA*) بالدماغ و الكبد و الكلية وهذا التناذر وراثي مرتبط بالجنس و محمول على الصبغي X.

• الأكسدة أوميغا:

- تتم على (*M.C.F.A*).
- تحدث بالبيروكومات .
- الهدف منها تعوض عوز أنزيمات (*medium acyl deherogenase*) التي تؤكسد (*M.C.F.A*).
- النواتج: مركب حمضي ثنائي الكربوكسيل (*Decarboxelacide*).
- مصير الناتج: يخضع للأكسدة بيتا وينتج منها الأسيل *CO-A* والسوربيك الذي يطرح بالبول أو يتراكم فيحدث حماض بالحموض الثنائية الكربوكسيل .
- استنتاج: يمكن للعضوية أن تسلك الأكسدة البيروكزيمية أوميغال تعويض عوز أنزيمات دي هيدروجيناز اللازمة لأكسدة (*M.C.F.A*)

• الأكسدة ألفا (α):

- تتم على الحموض الدسمة التي ترتبط بزمرة ميتيل ($-CH_3$) بالموقع بيتا لأن هذه الزمرة تعطل الأكسدة بيتا لذلك نتخلص منها أولاً. ومن الحموض الدسمة التي تتعرض للأكسدة ألفا هو فاييتينيك أسيد الذي يتوافر بالنبات.
- إن فاييتينيك أسيد يخضع لأنزيم هيدروكسيداز (هدركسلة بالموقع ألفا) يخضع الناتج لدي هيدروجيناز فنحصل على ألفا - كيتو فاييتينيك أسيد الذي يضاف له الكربوكسيل بفضل الكربوكسيلاز فيتشكل $-CH_3$ وحمض دسم تخلص من $-CH_3$ بالموقع بيتا والحمض الناتج يؤكسد بالأكسدة بيتا حتى الوصول الى الحمض الثلاثي الكربون البريونيل *CO-A* ثم تدخل بالاكسدة الخاصة بالاحماض الدسمة الفردية عدد ذرات الكربون.

- عوز الهيدروكسيدياز يسبب مرض تناذر *redzam* [تراكم حمض فايتينيك] وأكثر الأماكن الذي يتراكم فيها الكبد والدماغ والدم، وقد يصل للدوران وهذا التناذر يسبب اعتلال عصبي متعدد ويصيب الشباب أكثر من كبار السن.

في نهاية بحث الحموض الدسمة يمكن إيجاز نقاط الاختلاف في اصطناع وتدرك الحموض الدسمة بالجدول التالي:

اصطناع <i>Anabolisim</i>	تدرك <i>Catabolisim</i>	
بعد وجبة غنية بالسكريات	في الجوع	١. التدفق الأعظمي للسبيل.
$\frac{Insulin}{Glucagon}$ عالية	$\frac{Insulin}{Glucagon}$ منخفضة	٢. الحالة الهرمونية المفضلة.
الكبد النسيج الشحي	الكبد النسيج العضلي	٣. مواضع النسيج الرئيسية.
السيروزول	مطرق المتقدرات	٤. الموضع داخل الخلية.
الستيرات (من المتقدرة للسيروزول)	الكارنيتين (من السيروزول للمتقدرة).	٥. حوامل زمر الأسيل و الأستيل.
البروتين الحامل للأسيل $CO-$ (ACP)A	الكو أنزيم $A (CO-A)$	٦. الفوسفوباتيتين المتضمن على حوامل فعالة.
$NADPH$ (مرجعة)	FAD ، NAD (مؤكسد)	٧. العوامل التميمية.
مالونيل $CO-A$ (مانح)	أسيتيل $CO-A$ (ناتج)	٨. المانح لذرتي الكربون خلال الاصطناع والتدرك
الستيرات	-	٩. المفعلات
الأسيل $CO-A$ (يثبط <i>Acc</i>)	مالونيل $CO-A$ (يثبط الكارنيتين أسيل ترانسفيراز)	١٠. المثبطات

الأستيل <i>Co-A</i>	البالميتات	١١. النواتج
انطلاقا من الحمض الدسم وبعد التفعيل والنقل إلى المطرق اكسدة - اماهة - اكسدة - شطر	التفاعلات الأساسية الأربعة بالترتيب تكثيف - ارجاع - نزع ماء - ارجاع	١٢. تسلسل التفاعلات