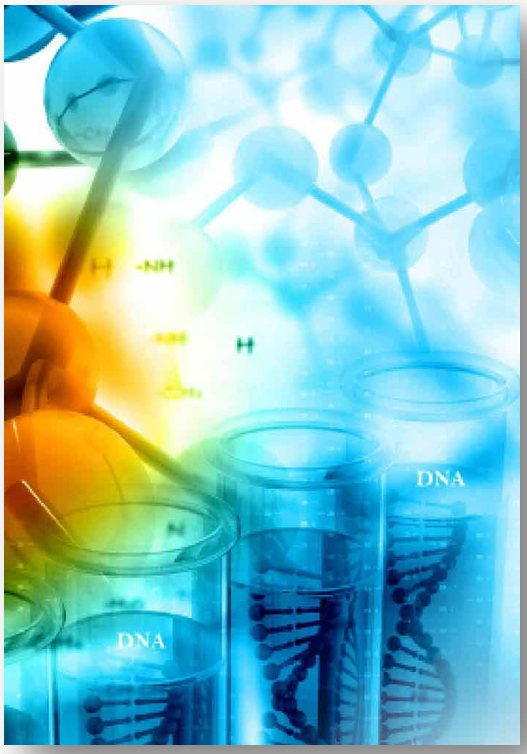
جامعة حماه – كلية طب الأسنان

السنة الثانية

الفصل الثاني



الكيمياء الطبية

Medical Chemistry

المحاضرة السادسة

د. أسامة مخزوم

الدهون المشتقة

عبارة عن مشتقات مشتقة من المركبات سابقة الذكر بعملية التحلل، ومنها الحموض الدهنية والستيروئيدات والستيرولات والبروستاغلاندينات.

أولا: الأحماض الدهنية

- هي عبارة عن سلسلة ذات رأس كربوكسيلي محب للماء، وذيل كاره للماء وهذا الذيل هو عبارة عن سلسلة هيدروكربونية أليفاتية طويلة تتميز بكرهها الشديد للماء وكلما زاد طول هذه السلسلة زاد كرهها للماء.
- الصيغة العامة للحموض الدسمة: R-COOH أقصرها حمض الخل CH3COOH

الخواص الطبيعية للأحماض الدهنية

1. الحموض الدسمة التي تحوي 6 ذرات كربون فأقل← تكون سائلة، أما الحموض الدسمة التي تحوي 8 ذرات كربون فأكثر ←تكون صلبة وهذه القاعدة تنطبق على الأحماض الدهنية المشبعة، في حين كلما زادت عدد الروابط المزدوجة كلما زادت سيولة الحمض وذلك في الأحماض الدهنية غير المشبعة .
2. الحموض الدسمة حتى 4 ذرات كربون فأقل← تمتزج في الماء، وكلما زاد عدد ذرات الكربون قلَّ امتزاجها بالماء، وبالتالي تزداد ذوبانية الحموض الدسمة في المُحِلَّات العضوية كلما زاد طول السلسلة الكربونية.

في الطبيعة يوجد نوعان من الحموض الدسمة:

1- حموض دسمة مشبعة:

- ✓ وهي الحموض لا تحوي على روابط مزدوجة في السلسلة الهيدروكربونية، وتكون صلبة غالبا عند درجة حرارة الغرفة.

مثال: حمض البالمتيك (حمض زيت النخيل):

الشكل العام: $CH_3(CH_2)_{14}COOH$

$CH_3(CH_2)_{14}$← [سلسلة الهيدروكربونية غير الذوابة في الماء]

COOH← [مجموعة الكربوكسيل الذوابة في الماء]

من أهم الحموض الدسمة المشبعة:

حمض البوتيريك C4 (حمض الزبدة) - حمض اللوريك C12 (حمض الغار) - حمض الميرستيك C14 - حمض البالمتيك C16 (حمض زيت النخيل) - حمض الستياريك C18 (حمض الشمع).

2- الحموض الدسمة غير المشبعة:

- ✓ هي التي تحتوي على روابط مزدوجة (واحدة أو أكثر) في السلسلة الهيدروكربونية، وتكون سائلة عند درجة حرارة الغرفة، وتصنف إلى:
- ✓ وحيدة عدم الإشباع: وتحوي رابطة مزدوجة واحدة (أوليئيك Oleic 18C أو حمض الزيت).
- ✓ ثنائية عدم الإشباع: وتحوي على رابطتين مزدوجتين (لينوليئيك Linoleic 18C:2 أو حمض زيت الكتان).
- ✓ ثلاثية عدم الإشباع: تحوي على ثلاث روابط مزدوجة (لينولينيك Linolenic 18C:3).
- ✓ رباعية عدم الإشباع: تحوي على أربع روابط مزدوجة (أراشيدونيك Arachidonic 20C:4).

إذاً تُسمى حسب عدد الروابط المزدوجة في السلسلة الهيدروكربونية.

مثال على وحيدة عدم الإشباع:

حمض الأوليئيك Oleic acid (حمض الزيت):

$CH_3(CH_2)_7–CH=CH(CH_2)_7–COOH$

ويحتوي هذا الحمض على 18 ذرة كربون ولديه رابطة مزدوجة وحيدة في الموقع 9 (بالنسبة للرابطة الكربوكسيلية) فنرمز له: **$18:1(\Delta^9)$**، حيث (18 عدد ذرات الكربون، 1 عدد الروابط المضاعفة، 9 موقع الرابطة المضاعفة بالنسبة للوظيفة الكربوكسيلية).

مثال على عديدة عدم الإشباع:

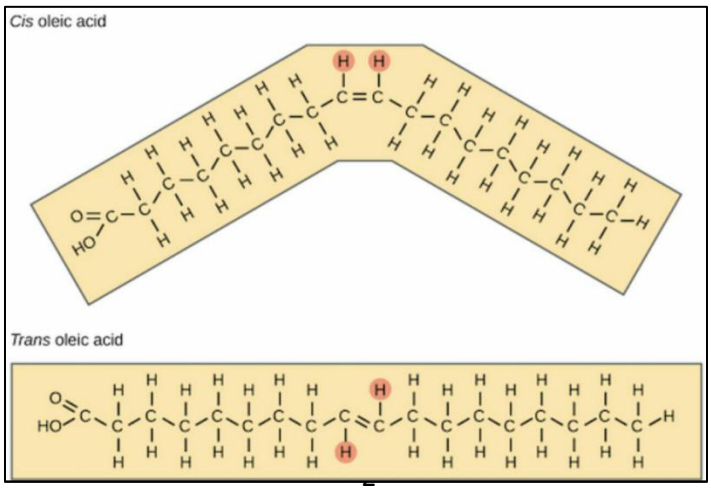
حمض اللينوليئيك Linoleic acid (حمض بذر الكتان):

$CH_3-(CH_2)_4CH=CHCH2CH=CH(CH_2)_7COOH$

18:2 ($\Delta^{9،12}$) يحتوي على 18 ذرة كربون، ولديه رابطتين مضاعفتين في المواقع (12،9) بالنسبة للوظيفة الكربوكسيلية.

ملاحظة1 :

بسبب وجود الرابطة المزدوجة للحمض غير المشبع يكون للحمض الدهني صورتين متشابهتين؛ إحداهما (مقرون أو متقارب) والأخرى (متباعد أو مفروق)، وكلٌّ منهما يختلف عن الآخر في الصفات الطبيعية.



ملاحظة 2:

ترتبط الحموض الدسمة المشبعة مع ارتفاع نسب الكوليسترول السيء LDL (قد يكون ذلك نتيجة زيادة إنتاجها ضمن البلازما وإنقاص عملية إزالتها) وبالتالي زيادة الأمراض القلبية الوعائية، على عكس التأثيرات المفيدة للحموض غير المشبعة التي تترافق مع خفض الكوليسترول السيء LDL (قد يكون ذلك عبر زيادة مستقبلات LDL وبالتالي تسريع إزالتها من الدوران).

ويبين الجدول الأحماض الدهنية المشهورة المشبعة وغير المشبعة

Table 9.1 Some common fatty acids (anionic forms)

Number of carbons	Number of double bonds	Common name	IUPAC name	Molecular formula	Melting point, °C
12	0	Laurate	Dodecanoate	$CH_3(CH_2)_{10}COO^{\ominus}$	44
14	0	Myristate	Tetradecanoate	$CH_31(CH_21)_{12}COO^{\ominus}$	52
16	0	Palmitate	Hexadecanoate	$CH_31(CH_21)_{14}COO^{\ominus}$	63
18	0	Stearate	Octadecanoate	$CH_3(CH_2)_{16}COO^{\ominus}$	70
20	0	Arachidate	Eicosanoate	$CH_3(CH_2)_{18}COO^{\ominus}$	75
22	0	Behenate	Docosanoate	$CH_3(CH_2)_{20}COO^{\ominus}$	81
24	0	Lignocerate	Tetracosanoate	$CH_3(CH_2)_{22}COO^{\ominus}$	84
16	1	Palmitoleate	*cis*-Δ^9-Hexadecenoate	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7COO^{\ominus}$	−0.5
18	1	Oleate	*cis*-Δ^9-Octadecenoate	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COO^{\ominus}$	13
18	2	Linoleate	cis, *cis*-$\Delta^{9,12}$-Octadecadienoate	$CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_2(CH_2)_6COO^{\ominus}$	−9
18	3	Linolenate	all *cis*-$\Delta^{9,12,15}$-Octadecatrienoate	$CH_3CH_2(CH{=}CHCH_2)_3(CH_2)_6COO^{\ominus}$	−17
20	4	Arachidonate	all *cis*-$\Delta^{5,8,11,14}$-Eicosatetraenoate	$CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_4(CH_2)_2COO^{\ominus}$	−49

الأحماض الدهنية الأساسية:

الأحماض الدهنية الأساسية تعني عدم استطاعة الجسم تركيبها ويجب توفرها في الغذاء، وهي حمض اللينوليئيك **Linoleic acid** (ثنائي عدم الإشباع) واللينولينيك **Linolenic acid** (ثلاثي)، ومن الجدير بالذكر أن زيت الزيتون أو المنتجات الحيوانية فقيرة بها بينما الزيوت النباتية وبذورها غنية بها (الكتان، فول الصويا، عباد الشمس وغيرها).

الحموض الدهنية أوميغا φ:

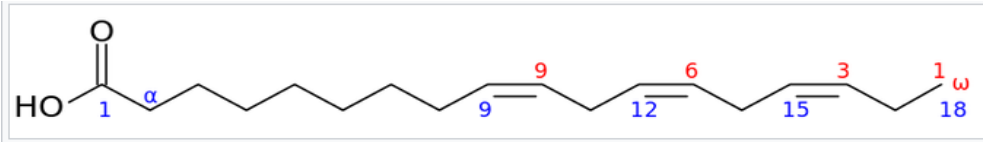
يوجد مصطلح أحماض دهنية تدعى اوميغا 3 وأوميغا 6 وأوميغا 9.

يشير الاسم اوميغا φ إلى مكان الرابط المزدوج الأول في سلسلة الحمض الدهني بالنسبة للبداية **CH3** (وليس بالنسبة للكربوكسيل كما نبدأ بالعد عادة).

فعندما يكون الرباط المزدوج الأول موجودا في المكان الثالث بالنسبة للبداية **CH3**، يسمى الحمض الدهني باسم "الاوميغا 3" بغض النظر عن عدد الروابط المزدوجة، أما إذا كان أول رباط مزدوج في المكان السادس سمي أوميغا 6 وهكذا.

أوميغا 3: تضم ألفا حمض لينولينيك (ALA)، حمض ايكوسابنتينويك خماسي عدم الإشباع eicosapentaenoic acid 20C:5 (EPA)، docosahexaenoic acid 22C:6 (DHA).

يتواجد حمض لينولينيك في الزيوت النباتية مثل بذور الكتان والجوز، أما EPA و DHA فتتواجد في زيت السمك البحري.
يستطيع الجسم في بعض الاوقات اصطناع حموض EPA و DHA بدءاً من حمض لينولينيك في حال توفره داخل الجسم، وقد تتناقص هذه القدرة مع التقدم بالعمر أو في ظروف أخرى، لذا يعتبر EPA و DHA حموض دهنية أساسية ضمن ظروف خاصة يجب تأمينها عبر الغذاء.



Chemical structure of α-linolenic acid (ALA), a fatty acid with a chain of 18 carbons with three double bonds on carbons numbered 9, 12, and 15. Note that the omega (ω) end of

أوميغا 6: تضم حمض لينوليئيك، حمض الأراشيدونيك وغيرها.

تتواجد ضمن المأكولات النباتية وزيوتها مثل بذور وزيوت الذرة وعباد الشمس وفول الصويا والكتان والسمسم.

Linoleic acid (ω6, 18:2, $\Delta^{9,12}$)

أوميغا 9: تضم حمض الأوليك وغيرها لكنها تصنف من الحموض الدهنية غير الأساسية التي يمكن للجسم اصطناعها.

Oleic acid (ω9, 18:1, Δ^{9})

بالنسبة لفوائد الأوميغا خاصة 3 و 6 فهي مهمة جدا للنمو ولصحة ووظائف الدماغ، وتقلل خطورة الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية وتخفض مستويات الشحوم الثلاثية وتزيد HDL ومضادة للالتهابات ومقوية للمناعة.

الزناخة:

عند تعرض الدهون "الشحوم الثلاثية خاصة" للهواء والضوء والرطوبة والحرارة تتحرر كمية من الأحماض الدهنية، وهذه تسرع من عمليات التأكسد وتنطلق رائحة الألدهيدات والكيتونات كنتيجة لعملية الأكسدة، مما يؤدي إلى ظهور رائحة وطعم غريبين يطلق عليهما "زنخة الدهن".

يمكن منع أو الإقلال من حدوث عملية التزنخ بإضافة مادة مانعة للأكسدة (مثل فيتامين E) الذي يوجد بصورة طبيعية في كثير من الزيوت النباتية.

هدرجة الزيوت:

يتم فيها تحويل الزيوت "تحوي حموض دسمة غير مشبعة" إلى مركبات مشبعة وذلك باستخدام الهيدروجين وبوجود عوامل مساعدة، فيتحول الزيت إلى الحالة الصلبة لتشكيل السمن النباتي مثل تحول حمض اللينوليئيك واللينولينيك، وغالبا ما يستخدم زيت فول الصويا وزيت بذرة القطن من أجل ذلك.

نتيجة هذه الهدرجة تزداد قابلية حفظ الزيوت ضد الأكسدة (التزنخ) إضافة إلى تغيرات في طبيعتها الفيزيائية والكيميائية.

لكن هذه الدهون المهدرجة (دهون متحولة) لها مضار من خلال تخفيض نسبة HDL وزيادة LDL، مما يعطيها تأثيرات معصدة للشرايين.

ثانيا: إيكوسانوئيدات Eicosanoids

تتألف مركبات إيكوسانوئيدات من 20 ذرة كربون وتقسم إلى: البروستاغلاندينات Praostanaglandins ولوكوترينات Leukotriene.

كلاهما يشتقان بدءاً من حمض الأراشيدونيك، والذي يتحرر من الفسفوليبيدات الغشائية الحاوية عليه نتيجة فعل إنزيم الفوسفوليباز A2 على هذه الفسفوليبيدات.

البروستاغلاندينات:

- أول ما أُكتُشِفت البروستاغلاندينات في البروستات عند الأغنام وثدييات أخرى ومن هنا جاءت تسميتها (بروستاغلاندينات).
- وهذه المجموعة من المركبات لها فاعلية حيوية شديدة وسريعة.
- تعريفها:

هي عبارة عن حموض دسمة تحتوي على 20 ذرة كربون وحلقة كربونية خماسية غالبا، وتختلف عن الهرمونات بأنها تُنتج في أغلب النسج الحيّة بدلاً من أن تكون متخصصة في الغدد وتعمل بشكل موضعي (أي يكون تأثيرها في نفس المكان التي تُنتج فيه).

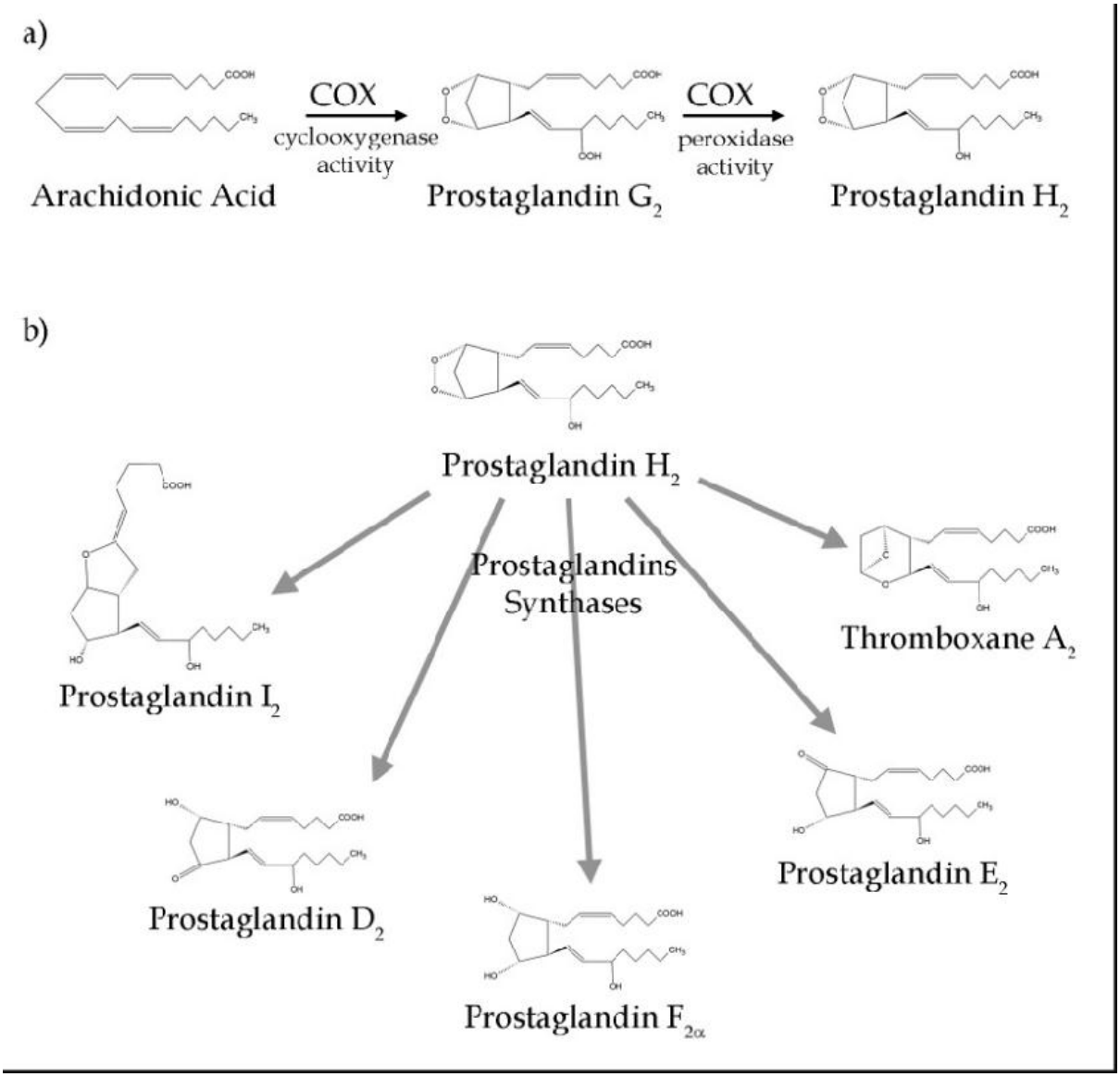
- مصدرها:

هي مستقلبات من حمض الأراشيدونيك تنتج بعد أكسدته عبر أنزيمات سيكلوأوكسجيناز COX1 أو COX2 كالتالي:

ينتج بالبدء PGG_2 والذي يتحول إلى PGH_2 .

يمكن أن يعطي PGH_2 مجموعة أنواع:

PGD_2 -PGE_2 - PGF_2 - PGI_2 (بروستاسكلين)- TXA_2 (ترمبوكسان)



- وظائفها: لها عدة وظائف منها:
  - خفض ضغط الدم.
  - تحرض تقلص الرحم وبالتالي قد تحرض على المخاض.
  - تساهم بحماية المعدة من الحمض عبر تعزيز افراز الطبقة المخاطية فيها.
  - تساهم في الارقاء الدموي.
  - عوامل مهمة رافعة للحرارة ومولدة للالتهاب، كما أن لها دور كبير في الإحساس بالألم.
- يوجد نوعان للبروستاغلاندينات يساهمان في عملية الإرقاء:

هما البروستاسيكلين $PG\ I_2$ الذي تنتجه الخلايا البطانية للأوعية الدموية، والثرومبوكسان TXA_2 المتشكل من الصفيحات الدموية.

البروستاسيكلين: يوّسع الأوعية الدموية ويمنع تخثّر الدم.

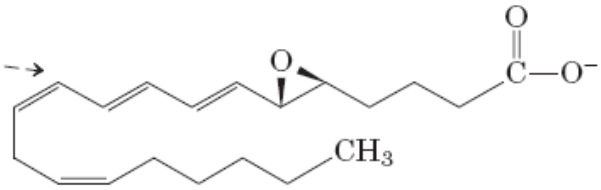
الثرومبوكسان: يعمل على تكدّس الصفيحات الدموية وعندما تتكدس يخرج منها الثرومبوكسان لأجل إتمام عملية التخثر.

يعمل الأسبرين بجرعات منخفضة على تثبيط تصنيع الترمبوكسان في الصفيحات الدموية دون أن يؤثر على البروستاسكلين (يثبط إنزيم COX1 بشكل غير عكوس)، لذلك يستخدم كمميع دم ويثبط تجمع الصفيحات بجرعات منخفضة.

تعمل أدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAID مثل الإيبوبروفن وديكلوفيناك وغيرها على تثبيط إنزيم COX بدءاً من حمض الأراشيدونيك وبالتالي تثبيط تصنيع البروستاغلاندينات، وبالتي هي تستخدم كمسكنات للألم ومضادات للالتهاب ولها تأثيرات مرخية للعضلات الملساء مثل عضلة الرحم، لكن لها تأثيرات رافعة للضغط ومقرحة للمعدة كتأثيرات جانبية.

اللوكوترينات:

وسائط التهابية تنتج بأكسدة إنزيم ليبوأوكسجيناز-5 لحمض الأراشيدونيك، وتلعب دوراً كبيراً في حالات التحسس والربو، وهناك نوع من الأدوية يعاكس تأثيرها على مستقبلها وبالتالي يستخدم لعلاج الربو (مونتليوكاست).

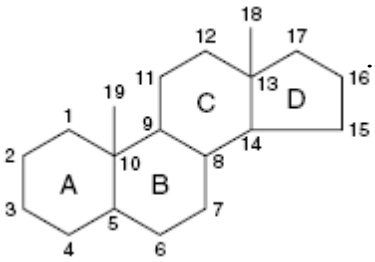


Leukotriene A_4

ملاحظة 1: لا تعطى مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لمريض يعاني من الربو لأنها تثبط تحول حمض الأراشيدونيك إلى البروستاغلاندين عبر تثبيط COX وبالتالي يزداد تحوله في السبيل الآخر إلى اللوكوترين وتقبض القصبات.

ملاحظة 2: تثبط الكوتيزونات والتي تسمى مضادات الالتهاب الستيروئيدية تثبط تصنيع البروستاغلاندينات واللوكوترين سويا، لذا فهي مضادة للالتهاب وتستخدم أيضا لعلاج الربو، لك لها تأثيرات جانبية كثيرة رافعة للضغط ومقرحة للمعدة وتقلل تكلس العظام.

ثالثاً: الستيروئيدات Steroids

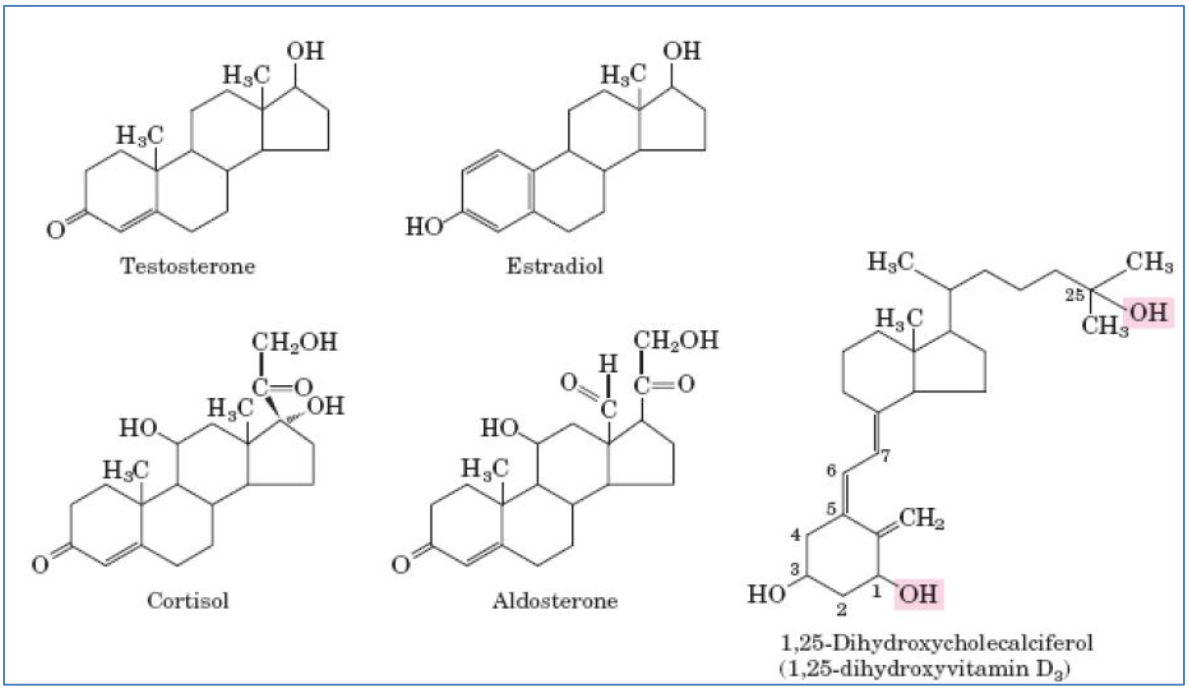


الستيروئيدات مركبات مشتقة من النواة الأساسية المسماة بيرهيدرو سيكلوبنتانو فينانترين Perhydro cyclopentano phenanthrene وهي 4 حلقات هيدروكربونية [A,B,C,D].

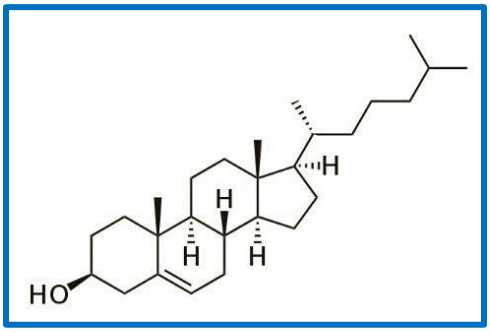
وتقسم إلى:

- الستيرولات Sterols : وأهمها الكولسترول والإرغوستيرول.
- الحموض الصفراوية

- الهرمونات الجنسية (تستسترون وبروجسترون)
- الهرمونات الكظرية (كورتيزون و ألدوستيرون)
- فيتامين D.

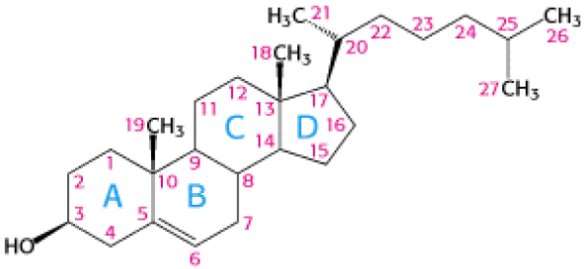


الستيرولات (الكوليسترول):



- الستيرولات من ضمن مجموعة الستيروئيدات.
- تشتق الستيرولات من الستيروئيدات بوجود (8-10) ذرّات كربون كسلسلة جانبية على الكربون رقم 17 بالإضافة لزمرة هيدروكسيل كحولية عند C_2 (ستيروئيدات كحولية).
- ومن أهم الستيرولات هو الكوليسترول في الحيوان والإنسان، أما النبات فيحوي الإرغوستيرول Ergosterol.

بالنسبة لبنية الكولسترول فهي :



الكوليستيرول.

الكوليسترول مركب هام جداً لأنه:

1. يدخل في بناء الأغشية الخلوية.
2. يدخل في تركيب الجهاز العصبي كالدماغ إذ يكون 25% من دهون الأغشية للخلايا العصبية.
3. يصنع من الكوليسترول هرمونات كثيرة، مثل هرمونات قشر الكظر، الهرمونات الجنسية الذكرية والأنثوية (الأستروجين والأندروجين).
4. يُصنع منه فيتامين D المهم جداً لتطور العظام.
5. يُصنع منه الحموض الصفراوية في الكبد.

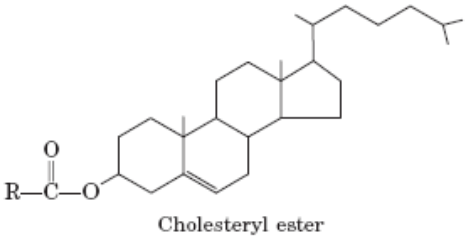
تأتي أهمية الحموض الصفراوية في هضم الدسم؛ حيث تشكّل مع الدسم مستحلبات وبذلك تتيح للأنزيمات الهاضمة هضم الدسم.

معظم الكوليسترول داخل الجسم هو من منشأ داخلي وليس من منشأ خارجي، حيث يتم تصنيعه ضمن الكبد، وارتفاع كميته في الدم نتيجة زيادة المصدر الخارجي عبر الغذاء (مثلا صفار البيض يحوي كميات مرتفعة من الكوليسترول) .

- ومن صفاته أيضاً:

يتواجد الكوليسترول داخل الجسم غالباً على شكل مؤستر حيث يرتبط مع حمض دسم، حيث يوجد على الكوليسترول زمرة OH ترتبط إلى حمض دسم لتعطينا إستر، وهذا يزيد في كرهه للماء.

الكوليسترول+ حمض دسم← كوليسترول مؤستر



Cholesteryl ester

إنّ هذه الطبيعة الكارهة للماء تستوجب عدم حركته في الدم بشكل حرّ بل برفقة بروتينات تدعى البروتينات الشحمية.