

استقلاب الكوليسترول

I. نظرة عامة:

يصنعن الكوليسترول فعلياً في كل النسج ويعتبر كل من الكبد والأمعاء وقشر الكظر والنسج التوالدية (المبايض والخصية والمشميمة) المشاركات الكبرى في الجماعة الكوليسترولية في البدن. يشكل الكوليسترول الستيرول الأكثر توافراً في الجسم الإنساني، حيث ينجز عدداً من الوظائف الهامة، ويشكل مركباً مهماً للأغشية الخلوية، ويعمل كطليعة للحموض الصفراوية والهرمونات الستيروئيدية وفيتامين D.

II. مِنَاتُ الْكُولِيسْتَرُولِ:

A. يعطى الكوليسترول دوراً حرجاً في بنية ووظيفة الخلية، وإنه من الضروري أن يتتوفر في الجسم تزويده كافٍ ومستمر من هذا الستيرول، يلعب الكبد دوراً مركزاً في تنظيم توازن كوليسترول الجسم، حيث أن الكوليسترول يدخل في جميعة الكوليسترول الكبدية من عدة مصادر هي:

١. الكوليسترول القوي: تحوي بقايا الشيلوميكرون الكوليسترول القوي أو الكوليسترول المركب في مخاطية الأمعاء، ويعامل كل من الكوليسترول القوي وإسترات الكوليسترول في الأمعاء الدقيقة، ويتم قبطها بواسطة الخلايا المخاطية المعاوية، ثم تصدر من الخلية على شكل مركبات شيلوميكرونية.

٢. الكوليسترول خارج الكبد: حيث يصل إلى الكبد محمولاً بالبروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL).

٣. الكوليسترول المصنع في الكبد.

B. يترك الكوليسترول الكبد:

١. بعد اصطناع وإفراز الـ HDL و VLDL.
٢. على شكل كوليسترول حر في الصفراء.
٣. بعد تحوله إلى أملاح صفراوية تفرز في الصفراء.

III. بنية الكوليسترول:

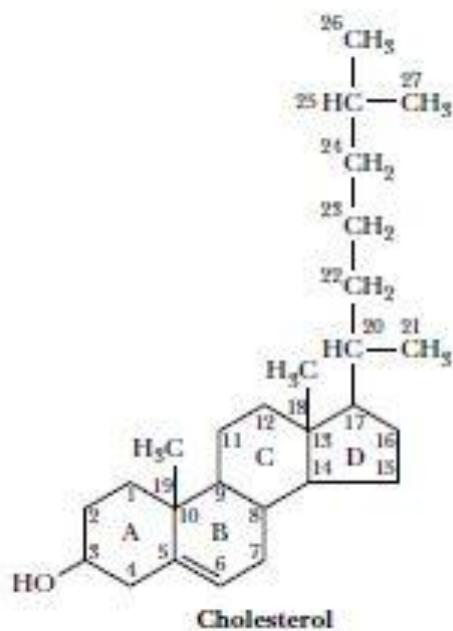
١. مركب مؤلف من نواة ستيروئيدية مؤلفة من أربع حلقات (معقدة) (تعرف بالأحرف الأبجدية الأربع الأولى) بالإضافة إلى ذرات كربون مرقمة بشكل متسلسل وزمرة ميتيل في الموقع C10 و C17 و C13. ويتضمن الكوليسترول ثمانية عناصر CH3 19

متفرعة بشكل سلسلة هيدروكربون مرتبطة بالحلقة D. لذلك يعتبر الكوليسترون مركباً كارهاً للماء.

٢. تصنف الستيروئيدات الحاوية من (٨-١٠) ذرات كربون في السلسلة الجانبية للكربون #١٧ وزمرة هيدروكسيل كحولية كستيرولات (ويعتبر الكوليسترون الستيرون الرئيسي في النسج الحيوانية).

٣. يحتوي الكوليسترون زمرة OH بيتا في الموقع C3 ورابطة مزدوجة بين C5 و C6
٤. إن أغلب الكوليسترون المصلي هو من الشكل المؤستر (مع حمض دسم مرتبط بالكربون #٣)، وهذا ما يجعله أشد كارهاً للماء.

٥. بسبب طبيعة الكوليسترون الكارهة للماء كان لا بد من أن ينتقل في الجسم إما برفقة البروتينات، كالبروتينات الشحمية، أو أن يذوب في الصفراء.
الاسم العلمي للكوليسترون هو (3-بيتا هيدرووكسيل 5، 6 كوليستين)



IV. وظائف الكوليسترون:

- ١ - دخوله في تركيب جميع الأغشية وبالأخص الغشاء الخلوي
- ٢ - مكون أساسى لغمد النخاعين في الدماغ و الجهاز العصبي المركزي وبكمية قليلة في الغشاء المتقدري الداخلي
- ٣ - يعد طليعة لانتاج : ١- الحموض الصفراوية

بـ- الهرمونات الستيروئيدية

ج - فيتامين D

يجب ان نعرف بأن جميع الأعضاء المنوأة قادرة على اصطناع الكولستروول وبالتالي كريات الدم الحمر غير قادرة على اصطناعه غير أن الاصطناع الأسامي كما ذكرنا يتم في الكبد و قشر الكظر والأنسجة التواليدية (مبيض - خصى - مشيمة) كما علينا ان نعرف ان الكولستروول الخارجي قليل مقارنة بالكولستروول المصنع داخليا والذي يمثل ٨٥ % من مجمل الكولستروول

٧. اصطناع الكوليسترول:

١٠. تُزود كل ذرات الكربون في الكوليستروول من الأسيتات، ويزود الـ NADPH مكافئات مرجعة. وقدررياً يسير السبيل بحلمه روابط ثيوإستر عالي الطاقة للأستيل كوانزيم A وروابط

يحدث إصطناع الكوليسترون في السيتوبلازم وذلك بأنزيمات الموجودة في العصارة الخلوية والحياز الشكي، الرملي، البطاني.

٢٠. يتشارك التفاعلان الأوليان في إصطناع الكوليسترون مع السبيل الذي ينتج الأجسام الkitوتونية، وبؤديان إلى إنتاج مركب ۳-هيدروكسي-۳-ميتيل غلوتاريل كوانزيم A (HMG CoA)

يتكشف جزيئاً أستيل كوانزيم A لتشكيل أسلتو أسيتيل كوانزيم A.

ب- بشكل تال يضاف جزء أستيل كوانزيم A ثالث منتجًا (HMG CoA).

- تكون الخطوة التالية هي إصطناع حمض الميفالونيك المحفز بواسطة إنزيم HMG CoA Reductase، والذي يشكك **الخطوة المحددة** في إصطناع الكوليستيرول، ويحدث ذلك في الجهاز الشبكي الميولى البطانى مستعملاً جزيئي NADPH كعوامل مرجعة، حيث يزيل بشكل حلمى الكوأنزيم A جاعلاً التفاعل غير عكوس.

٤. بعدها (أي اعتباراً من حمض الميفالونيك) تسير التفاعلات كما يلي:

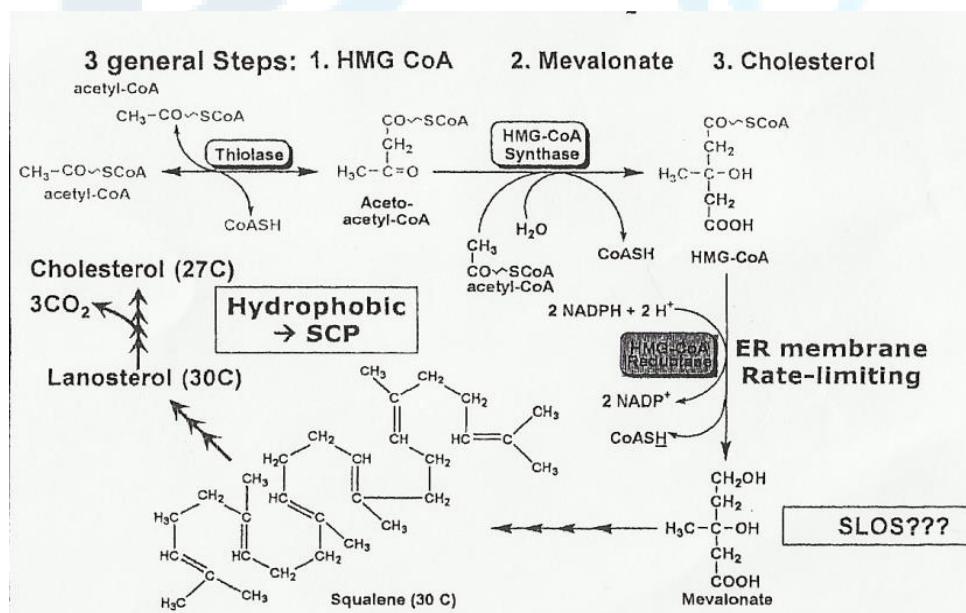
يتحول حمض الميفالونيك إلى 5-بيروفوسفات ميفاللونات خلال خطوتين في كل منها تنتقل زمرة فوسفات من جزء ATP.

- تتشكل وحدة إيزوبرين في الكربون الخامس (إيزوبينيتيل بيروفوسفات IPP)

بواسطة نزع الكربوكسيل لـ (5PPM) وهذا التفاعل يتطلب ATP.

- يتكون هذا المركبان (DPP, IPP) لتشكيل جيرانييل بيروفوسفات (GPP) Geranyl

- د- يتكشف الجزيء الثالث من IPP مع GPP لتشكيل فارنيزيل بيروفوسفات.
- ه- يتشارك جزيئان من (5- كربون فارنيزيل بيروفوسفات) لتشكيل بري سكوالين بيروفوسفات Pre-Squalene pyrophosphate
- و- تنتظم ذرات البري سكوالين وترجع بالNADPH المنتجة مركب ذي (30.) ذرة كربون هو السكوالين Squalene. وفي كل من هاتين الخطوتين يتحرر جزيء PP_i.
- ز- يتحول السكوالين إلى لانوستيرول Lanosterol بتفاعلين يستخدمان O₂ و NADPH. إن هدركسلة السكوالين تسبب التحلق Cyclization في بنية اللانوستيرول.
- ح- يشكل تحول اللانوستيرول إلى كوليستيرول حدثاً متعدد الخطوات يؤدي إلى تقصير السلسلة الهيدروكربونية من 30 إلى 27 ذرة كربون، وتتوسع كل الأنزيمات المحفزة في هذا التحول في الجهاز الشبكي الهيولي البطاني.



يمكن ايجاز خطوات اصطناع الكوليسترول بأربع خطوات اساسية هي:

- ١- تشكيل حمض الميفالونيك عبر تكثيف ٣ جزيئات من الاستييل كوازيم A
- ٢- تحويل الميفالونات إلى وحدات من الجزيئات الآيزوبرينية المفعالة
- ٣- تجميع هذه الوحدات مع بعضها وتشكيل مركبات (الجيبرانيل بيروفوسفات - الفارنيزيل بيروفوسفات) وصولا إلى السكوالين.

٤- تحلق السكوالين لتشكيل الحلقات الاربعة الخاصة بالنواة الستيروئيدية عبر مجموعة من التفاعلات (أكسدة ، حذف اونقل زمر الميتيل)

ملاحظات تتعلق بـ سبيل الإصطناع

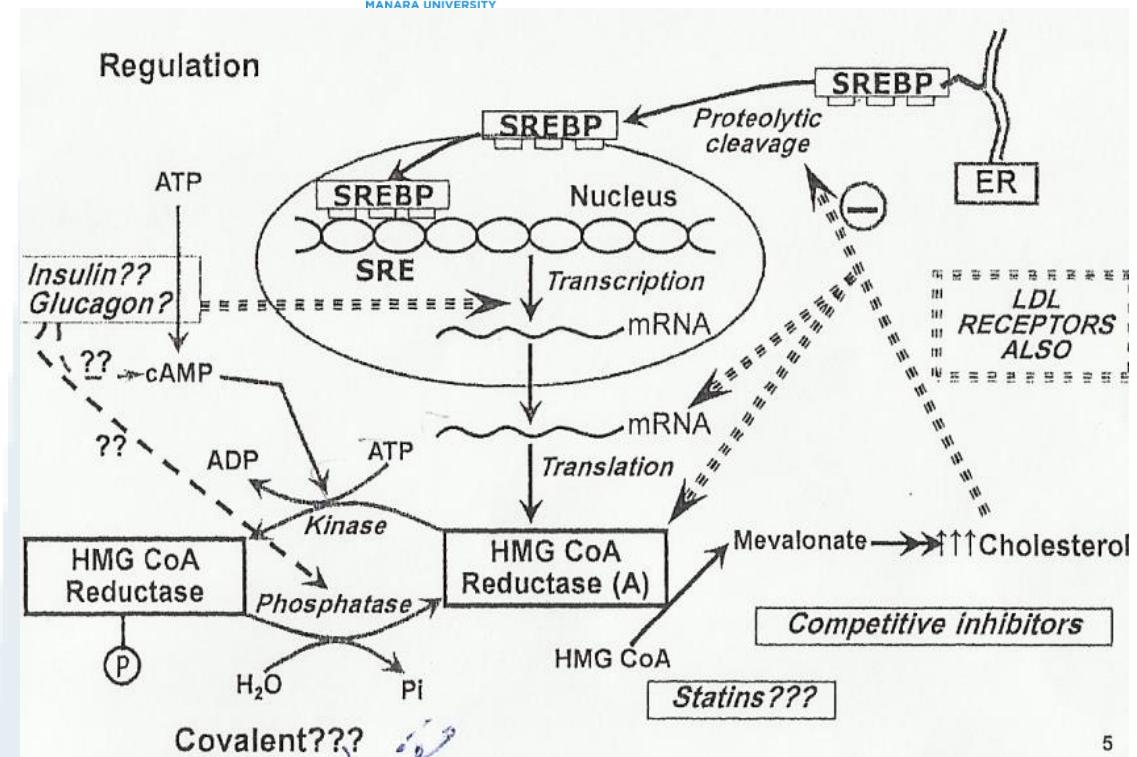
- الأشخاص الذين لديهم عوز بإنزيم (Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase) G6PD يكون لديهم نقص في الكوليسترول المصنع لأن ليس لديهم كمية وافرة من الـ NADPH اللازم للإصطناع .
- عوز الإنزيمات التي تؤدي إلى تكثيف الميفالونات يؤدي إلى إنهاء الطريق بتشكل حمض الميفالونيك و هو ما يطلق عليه اسم تنادر SLOS(Smith Limit Optiz Syndrom) الذي يتجلّى بفقد الكوليسترول محدثاً مشكلة في جميع خلايا الجسم وهذا التنادر لا يتوافق مع الحياة.

٦. تنظيم الإصطناع:

إن HMG CoA ريدوكتاز هو الإنزيم المحدد المعدل في إصطناع الكوليسترول، وهو موضوع لأنواع مختلفة من الضوابط الإستقلالية:

- أ- الضبيط البرموني: حيث أن الغلوكاغون يفضل تحويل إنزيم HMG CoA ريدوكتاز عاطل، ولهذا ينخفض معدل إصطناع الكوليسترول، والعكس بالنسبة للأنسولين.
- ب- الضبيط الألوستيري: حيث إن LDL و CM تخفض الإصطناع الحيوي للكوليسترول.





5

التعبير المورثي عن إنزيم HMG-COA Reductase أساسي في تنظيم عملية الاصطناع وهذا الإنزيم موجود في الغشاء الداخلي للشبكة الهيولية الباطنة المنساء ، إنزيمات الـ Protease Cleavege تسيطر هذا الإنزيم ثم يذهب إلى السيتوبلازم ومنه إلى النواة .. SREBP البروتين المرتبط بالعنصر المنظم للتعبير المورثي للإنزيم يدخل إلى النواة ويرتبط بال DNA ثم يتم انتسخ نسخة عن هذا العامل المسؤول عن التعبير المورثي لإنزيم HMG-COA Reductase ففيتشكل mRNA ثم يتكون هذا الإنزيم .

صنع الكوليسترول مرتبط بإنزيمات البروتياز وال SREBP الضروريان لتشكل إنزيم HMG-COA Reductase.

الأنسولين يزيد عملية الاصطناع لأنه يزيل فسفرة إنزيم HMG-COA Reductase ويجعله فعالاً الغلوكاجون يثبط عملية الاصطناع لأنه يفسر الإنزيم ويجعله غير فعالاً أخيراً إن المستاتينات تلعب دور منيع لإنزيم HMG-COA Reductase ومن هنا تستخدم المستاتينات في معالجة فرط كوليسترول الدم وهي أكثر المركبات الدوائية استخداماً في العالم بعد الأسبرين

تدرك الكوليسترول:

١. لا تستقلب البنية الحلقيّة للكوليستيرول إلى CO_2 و H_2O في الجسم الإنساني، ولكن تُزال حلقة الستيروول الكاملة من الجسم بواسطة طريقتين:
 - أ- التحول إلى أملاح صفراوية تفرغ في البراز.
 - ب- ذوبانية الكوليستيرول في الصفراء التي تنقله إلى الأمعاء للتخلص منه.
٢. يُعدّ بعض الكوليستيرول في الأمعاء بواسطة الجراثيم قبل التخلص منه. وتعتبر المركبات الأركية المصنوية/ الكوبروستانول مشتقات مرجعة من الكوليستيرول، تشكل هذه المركبات ثلاثة مجتمعة معظم الستيروولات البرازية المتعادلة.



الحموض الصفراوية

تمہارا

تتألف الصفراء من خليط مائي من مركبات عضوية ولا عضوية، ويشكل الفوسفاتيديل كولين (الليسيتين) والأملأح الصفراوية كمياً المركبات الأكثر أهمية في الصفراء.

يمكن للصفراء أن تعبر مباشرة من الكبد إلى العفع عبر القناة الصفراوية الرئيسية أو تخزن بالملاراة حتى وقت إحتياجها من الجسم. يشكل حمض الكولييك وحمض الـكينوبيوكسي كولياء المركبات الألكثر شيوعاً في الصفراء، حيث تتضمن بنيتها على (٢٤) ذرة كربون مع (٢) أو (٣) زمرة هيدروكسيل وسلسلة جانبية تنتهي بزمرة كربوكسيل (-COOH).

إن الحموض الصفراوية ثنائية الجانب، حيث أن كل زمرة الهيدروكسيلية هي ألفا في الإتجاه (فوق مستوى الحلقة) وزمرة الميتيليلية (بيتا) أي تحت مستوى الحلقة، لذلك تمتلك الجزيئات وجهين، قطبي ولا قطبي، ويمكن أن تعمل كعوامل مستحلبة في الأمعاء مساعدةً بشكل مباشر على تهيئة TAG من أجل التدرك بالأنزيمات المختلطة.

تزود الأملأح الصفراوية الطريق الهام الوحيد لإفراغ الكوليستيرول، وذلك إما كناتج إستقلابي من الكوليستيرول، أو كمساعد ضروري في إفراغ الكوليستيرول من خلال الصفراء.

II. اصطناع الحموض الصفراوية:

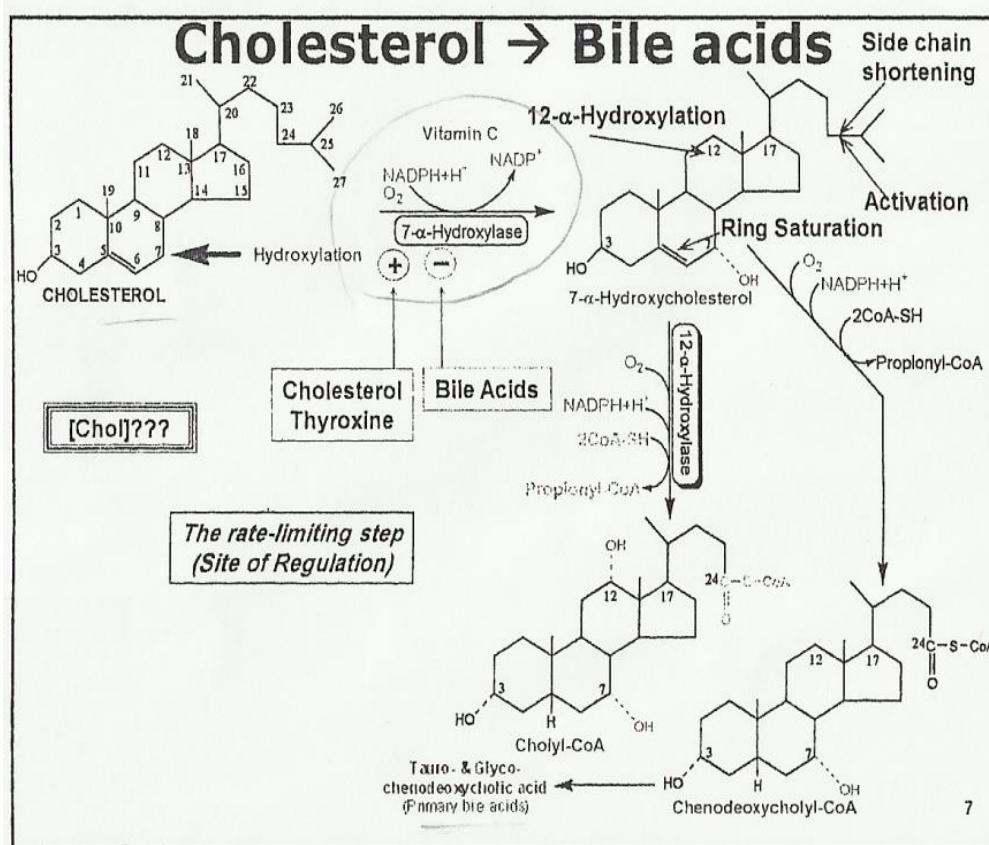
قبل أن تغادر الحموض الصفراوية الكبد تقتربن مع أحد جزيئين، إما الغلسين أو التورين، برابط بيبيدي بين زمرة الكريوكسل للحمض الصفراوي وزمرة الأمين للمركب المضاف، تدعى هذه المركبات الجديدة بالأملاح الصفراوية، وتتضمن على الغليوكولين والغليوكينوديوكتي كوليكت والتوروكوليكت والتوروكينوديوكتي كوليكت.

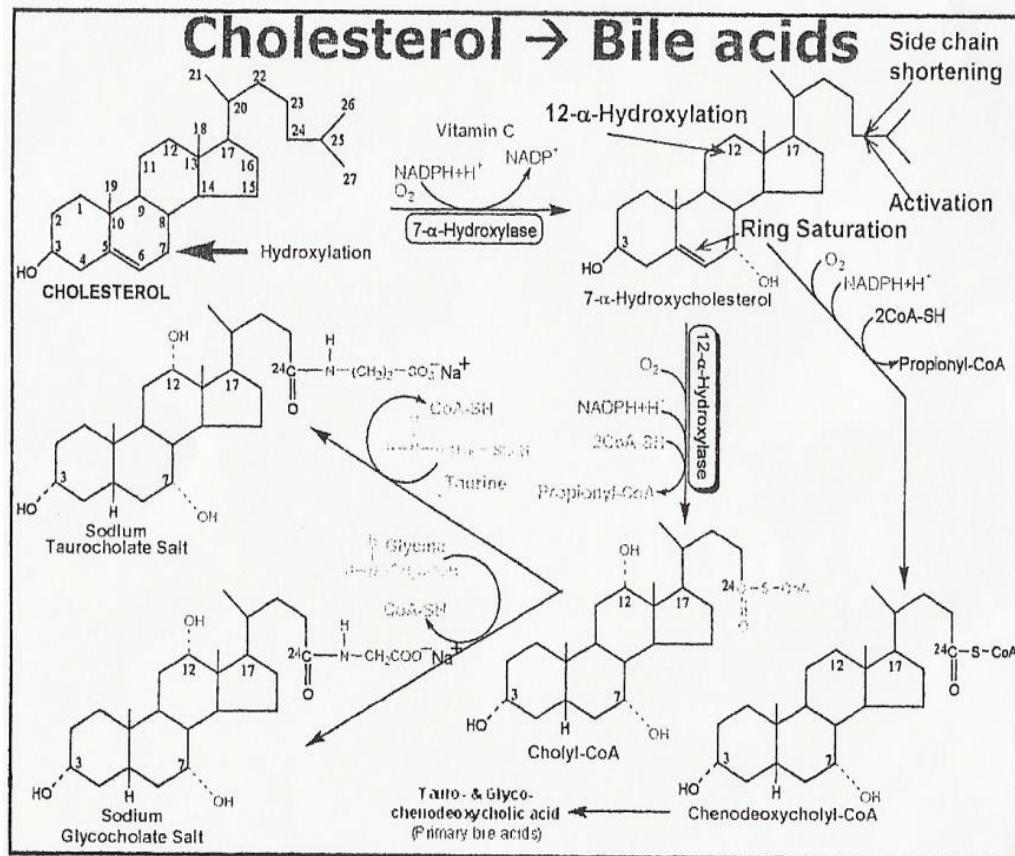
تؤدي إضافة الغليسين أو التورين إلى وجود إما زمرة كربوكسيل ذات Pka منخفض (من الغليسين) أو زمرة فوسفات (من التورين) حيث أن كلتيهما مشحونة سلبياً في الـPH الفيزيولوجي وتشكل نسبة الغليسين إلى التورين في الصفراء 3/1.

و في الأمعاء وبفعل الجراثيم المعوية تزال زمرة البيدوكسيل من الحموض الصفراوية الأولية المنتجة حموض صفراوية ثانوية وهي الديوكسي كوليک من حمض الكوليک والليثوكوليک من حمض الكينوديوكسي كوليک.

يعاد امتصاص نحو ٩٥% من الحموض الصفراوية الواسطة إلى الأمعاء وتعاد إلى الكبد لاستخدامها مجدداً وهذا ما يعرف بالدورة المعوية الكبدية.

ويمكن توضيح ذلك بالخطوات التالية:

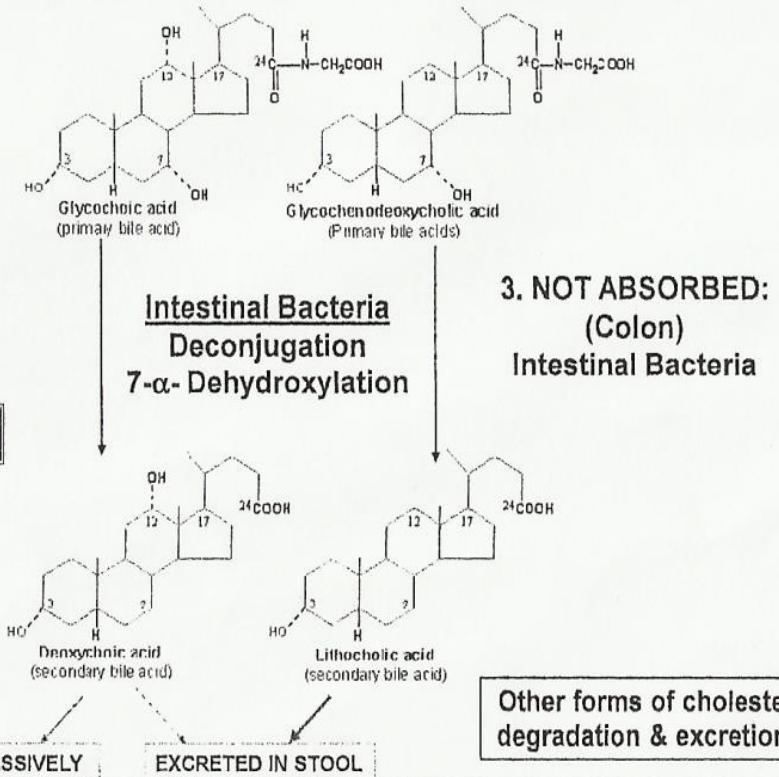




deda
öJiöJi

MANARA UNIVERSITY

Bile salts in the intestine



ödele
öjli öji
MANARA UNIVERSITY

استقلاب البروتينات الشحمية

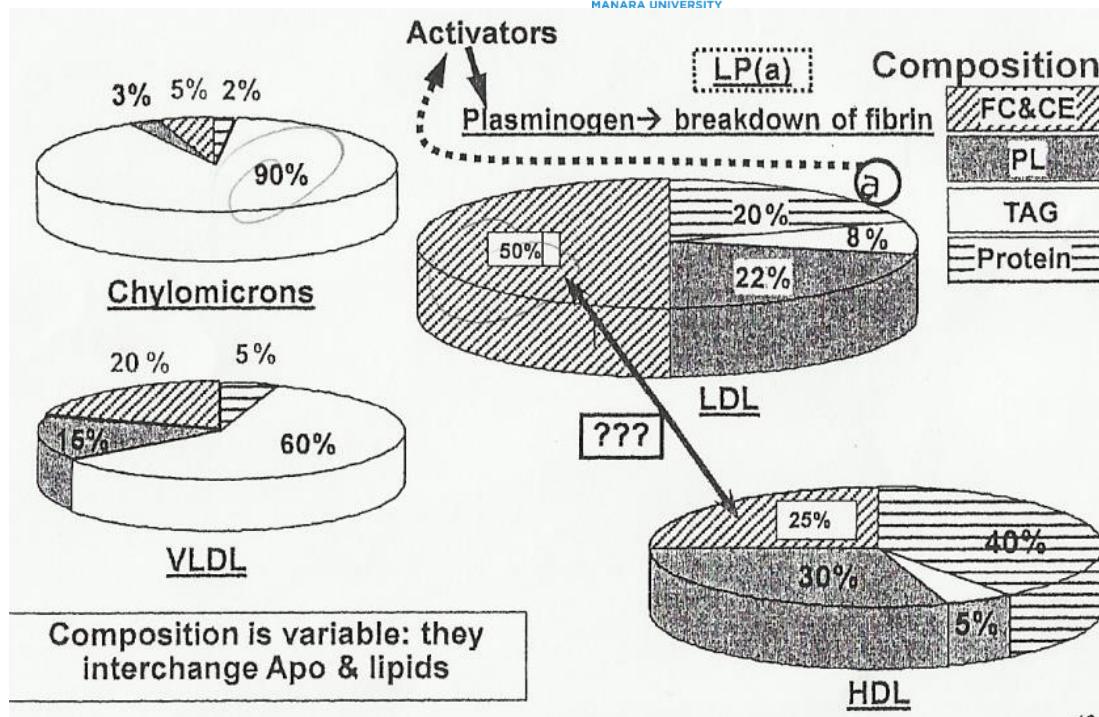
I. نظرة عامة:

تشكل البروتينات الشحمية معقدات من الشحوم والبروتينات النوعية والتي تدعى بالبروتينات الصميمية ApoProteins. تكون هذه الجسيمات في حالة مستقرة من الإصطناع والتدرك والإزالة من المchorة. تشمل هذه الجسيمات: الشيلوميكرونات (CM) والبروتين الشحمي وضيق الكثافة (VLDL)، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) والبروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL). تعمل البروتينات الشحمية على حفظ الشحوم ذراوة في الماء، كما تعمل على نقلها في المchorة لتزود آلية لتسليم محتوياتها الشحمية إلى النسيج.

إن الشحوم الرئيسية المحمولة بواسطة جسيمات البروتينات الشحمية هي TAG و TC الناتجان عن القوت أو من الإصطناع الحيوى.

وتتشكل البروتينات الشحمية من لب شحامي متوازن الشحنة محاط بقشرة من الصميم البروتيني (الآببروتين) والشحميات الفوسفورية (الفوسفوليبيدات) والكوليسترول غير المؤستر، وبشكل تكون فيه محتوياتها القطبية متوجهة نحو سطح البروتين الشحمي جاعلة الجسيم ذواب في محلول الماء. تملك البروتينات الصميمية (الآببروتينات) عدداً من الوظائف، حيث تخدم كعناصر بنوية للجسيمات مزودة مواضع التعرف على مستقبلات سطح الخلية وتعمل أيضاً كعوامل تميمية للأنزيمات المطلوبة في إستقلاب البروتينات الشحمية. وفيما يلي التركيب الكيميائي الحيوي للبيبروتينات:





II. وظائف الابوبروتينات (الصمائم البروتينية)

١-دور تمائم أنزيمية او منشط للإنزيمات (مثل ابوبروتين II C الذي يعد منشطا لخميره الليبوبروتين ليبارز LPL الموجود في جدر الاوعية الشعرية وكذلك ابوبروتين A-1 منشط خميره LCAT

٢-عوامل رابطة : تعمل الصمائيم البروتينية كموقع تعرف تتيح للمستقبلة التعرف على جزيئه الليبوبروتين ونذكر هنا مثالين أ-ابوبروتين B-100 في ال LDL

ب-ابوبروتين E رابطة ال IDL وبقايا الشيليمكرون

٣-بعضها يلعب دورا بنريا (Integral)

٤-الدور الناقل للبيبيدات مثل الصميم D في CETP البروتين الناقل لاستيرات الكوليسترول

٥-بعض الصمائيم لا تزال وظائفه غير معروفة

يرتبط بمرض الزهايمر D في مرض الزهايمر اذ أن عوز النوع D و E حاليا يدرس دور الصميمين

III. الإنزيمات المهمة والبروتينات الضرورية في استقلاب البروتينات الشحمية

أولا: ليباز البروتين الشحمي (LPL) LipoProtein Lipase

يتوضع على الجدار الخارجي للأوعية الشعرية والمرتبطة بالبطانة ، ويقوم بحلمة الشحوم الثلاثية في كل من الشيليميكرونات CM والبروتينات الشحمية وضيغة الكثافة VLDL إلى احماض TAG

دسمة حرة وغليسروول ، تنقل الاحماض الدسمة الحرجة إلى النسج بالأخص النسيج الشحمي والقلبي والعضلي وتذهب كمية أقل إلى الكبد بشكل غير مباشر.

ثانياً: الليباز الكبدية (Hepatic Lipase)

موجودة على سطح الخلية الكبدية
وظيفتها : حلمة TAG الداخل إلى الكبد إلى حموض دسمة و غليسروول
يختص بال TAG الموجود في VLDL و HDL

ثالثاً: الليستين كوليسترول اسيل ترانسفراز (LCAT) Lecithin Cholesterol Acyltransferase

وظيفته : إضافة الليستين إلى الكوليسترول لتشكيل الكوليسترول المؤستر

رابعاً: البروتين الناقل لاسترات الكوليسترول (CETP) Cholesterol Ester Transfer Protein

نقل البروتين من مركب لآخر

مثال نقل الآبوبورتين C من VLDL إلى HDL لانضاجه

IV. استقلاب الشيلوميكرونات:

١. تنتج الشيلوميكرونات في خلايا مخاطية الأمعاء، وتحمل (TAG) وإسترات الكوليسترول القوية إلى النسج المحيطة.

٢. تدعى الجسيمات المتحررة من الخلية المخاطية المغوية بالشيلوميكرونات الوليدة، وتحوي بشكل سائد على الآبوبورتين (Apo B). عندما تصل المصورة تحول بسرعة إلى شيلوميكرونات ناضجة متلقية الصميم البروتيني E والصميم البروتيني C من أجل تفعيل أنزيم الليبوبورتين ليباز الذي يدرك TAG. (مصدر هذه البروتينات الصميمية هو الـ HDL الجائل في الدم).

أ- إن أنزيم الليبوبورتين ليباز هو أنزيم خارج خلوي (يوجد في الأوعية الشعرية للنسج الشحمي والعضلي الهيكلي) وهو يحفز حلمة TAG ← حموض دسمة وغليسروول.

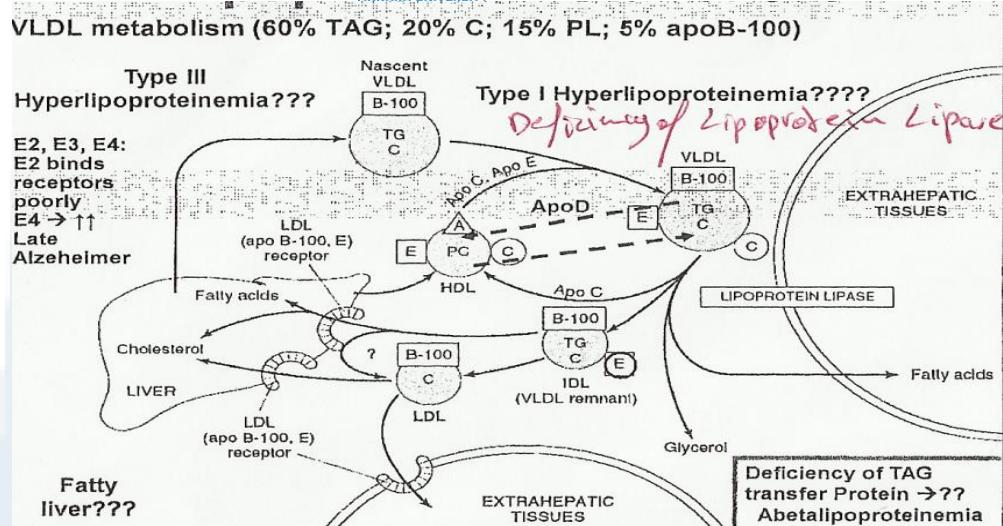
ب- إن أنزيم الليبوبورتين ليباز ضروري لدرك TAG البروتينات الشحمية الموجودة في الدورة الدموية، لذلك يؤدي عوزه إلى تراكم البروتينات الشحمية الغنية بالـ TAG.

٣. عندما يدور الشيلوميكرون في الدم ويدرك TAG الموجود فيه يبدأ الجسم بالإنكماش، بالإضافة لذلك تعود البروتينات الصميمية C راجعة إلى HDL، يدعى الجسم المتبقى بالبقية remnant. تزال هذه البقايا الشيلوميكرونية في الجسم البشري من الدورة الدموية بواسطة الكبد كما يلي:

- تحوي أغشية الخلايا الكبدية على مستقبلات بروتينية شحمية تميز تركيب البروتينات الصميمية B و E في نفس الجسيم. ترتبط هذه البقايا الحاوية على الصميم B و E إلى هذه المستقبلات وتدخل الخلايا بواسطة الإلتقام الخلوي. بعد ذلك ينصلح الحويصل الملقم مع الجسم الحال وتدرك البروتينات الصميمية وإسترات الكوليستيرول والحموض الدسمة.
- يظهر الكوليسترون المتحرر من الشيلوميكرون لينظم معدل إصطناع الكوليسترون في الكبد، فيخفض محتوى الخلية من ال HMG CoA ريدوكتاز بدلاً من التثبيط المتفاраг (الألوستيري) للأنزيم مباشرة.

٧. استقلاب VLDL:

١. ينتج VLDL في الكبد، ويتشكل من ال TAG، ويعمل على حمل الشحم من الكبد إلى النسج المحيطية، وهناك يتدرك ال TAG بواسطة الليبوبروتين ليباز كما في تدرك ال CM.
٢. عندما يتحرر ال VLDL من الكبد يُكون جسيمات وليدة، ويجب أن يحصل على الصميم البروتيني CII من ال HDL الدائير قبل أن يتدرك TAG الموجود فيه. إن الصميم البروتيني الأولي الموجود في ال Apo B هو VLDL الصميم E من ال HDL.
٣. عندما يعبر ال VLDL الدورة الدموية تتغير بنيته بالآليات التالية:
 - يُزاح ال TAG بواسطة الليبوبروتينات ليباز مسبباً إنكماش ال VLDL.
 - تنتقل المكونات السطحية (الفوسفوليبيد/ الكوليسترون/ الصمامات البروتينية, C E) إلى HDL.
 - تنتقل إسترات الكوليستيرول من ال HDL إلى VLDL بتفاعل تبادل ينقل بشكل متلازم ثلاثي أسيل الغليسيرول أو الشحم الفوسفوري من ال VLDL إلى ال HDL.
 - يتم هذا التبادل بواسطة البروتين الناقل لإستر الكوليسترون، وهو مكون من مكونات ال HDL.
٤. بعد هذه التحويلات يتحول ال VLDL في المchora إلى LDL. (انظر المخطط)



VI. استقلاب الـLDL

تحتفظ جسيمات الـLDL بالصميم البروتيني B، ولكن تفقد بروتيناتها الصميمية الأخرى لـHDL، كذلك تفقد أغلب TAG إلى VLDL، وتملك تركيز كبير من الكوليسترول وإسترات الكوليسترول.

إن جسيمات الـLDL صغيرة كفاية لتغادر الأوعية الدموية، وتدخل في المطرق خارج الخلوي، حيث تستطيع التنقل بين الخلايا.

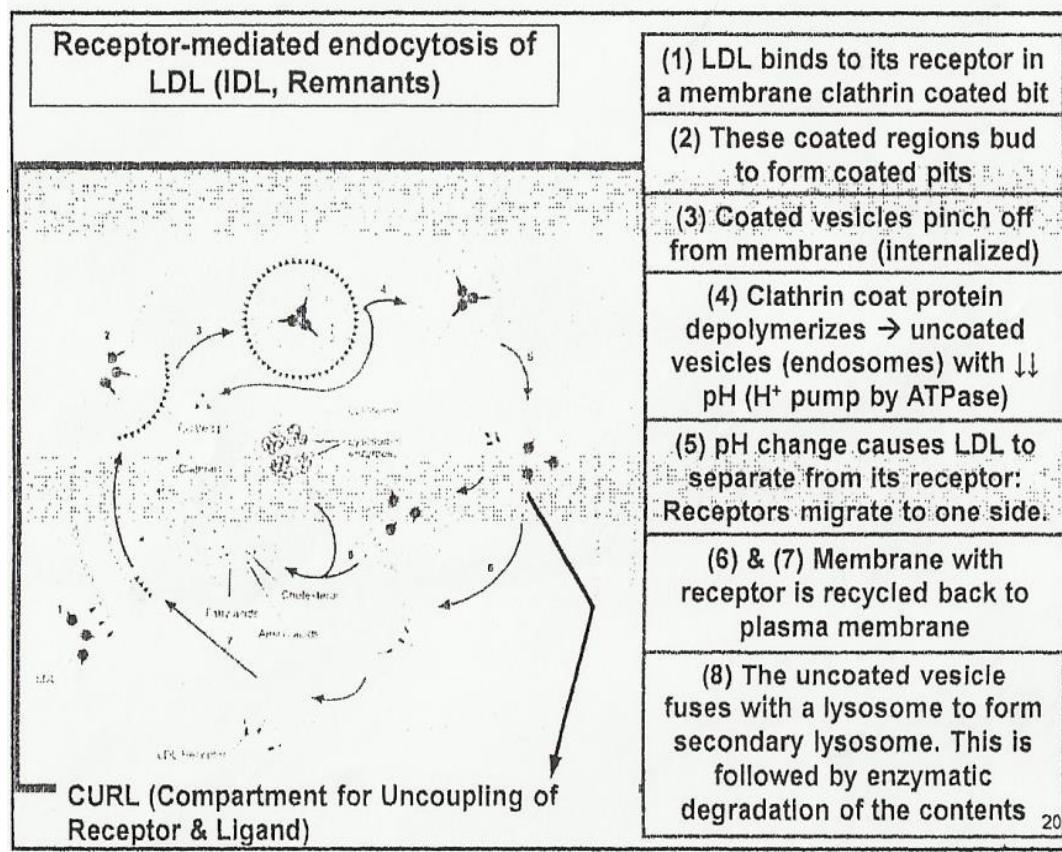
إن الوظيفة الأولية لجسيمات الـLDL هي تزويد الكوليسترول إلى الأنسجة المحيطية، وهي تعمل ذلك بواسطة ترسيب الكوليسترول الحر على أغشية الخلايا، حيث تصطدم بسطح الخلية وترتبط على مستقبلات سطح الخلية التي تميز الصميم البروتيني B. ويمكن أن نوجز قبط وتدرك جسيمات الـLDL كما يلي:

- إن مستقبلات الـLDL هي جزيئات بروتينية سكرية مشحونة سلبياً تجتمع في حفرة على الأغشية الخلوية، يكون الجانب داخل الخلوي من الحفرة مغطى ببروتين الكلاترين ...Clathrin
- بعد الإرتباط يدخل الـLDL بشكل جزيئات كاملة بواسطة الإلتقام الخلوي Endocytosis
- يفقد الحويصل الحاوي على الـLDL معطفه الكلاتريني وينصهر مع حويصلات أخرى مشابهة لتشكيل حويصلات كبيرة تدعى الجسيمات الداخلية Endosomes
- يهبط الـPH لمحتويات الجسم الداخلي ساماً بفصل الـLDL عن مستقبلاته، ومن ثم تهاجر المستقبلات إلى طرف واحد من الجسم الداخلي، بينما يبقى الـLDL حراً داخل الحويصل (تدعى هذه البنية بالـCURL: جوبة تفارق المستقبل والربطة)

٥. يمكن أن تعد المستقبلات للعمل بينما تدرك بقايا البروتين الشحمي بواسطة الأنزيمات **المحلمية** محررة الكوليسترول والحموض الأمينية والحموض الدسمة و... من الشحوم الفوسفورية، حيث يعد استخدام هذه المركبات داخل الخلية.

وهنا نشير إلى ملاحظتين هامتين هما:

١. يتتنوع عدد مستقبلات البروتين الشحمية وفقاً لوجود هذه الجسيمات البروتينية الشحمية ووفقاً لاحتياجات الخلية، فإذا وجدت كميات كبيرة من البروتينات الشحمية في الدورة الدموية، فسوف تنخفض عدد المستقبلات على سطح الخلية، وإذا احتاجت الخلايا للكوليسترول فسوف يزداد عدد المستقبلات على سطح الخلية.
٢. يؤثر الكوليسترول المشتق من بقايا الشيلوميكرونات وال LDL على كمية الكوليسترول الخلوي.



VII. استقلاب الـ HDL:

١. تصطぬ جسيمات ال HDL في الكبد وتحرر في المجرى الدموي بالتسرب Exocytosis وهي

تنجز عدداً من الوظائف الهامة وهي:

أ- تلعب دور مدخل دائم للصميم CII والذي ينتقل إلى VLDL وCM و تستعمل كمفعل لأنزيم الليبوبورتين ليباز.

ب- إزالة الكوليسترول الحر (غير المؤستر) من النسج خارج الكبدية وإستره باستخدام أنزيم هو الفوسفاتيدل كولين، كوليسترول أسييل ترانس فيراز PCAT، ويعرف أيضا باسم LCAT حيث (L) نسبة للغليسرين.

ج- نقل إسترات الكوليسترول إلى VLDL و LDL بتبادل مع TAG.

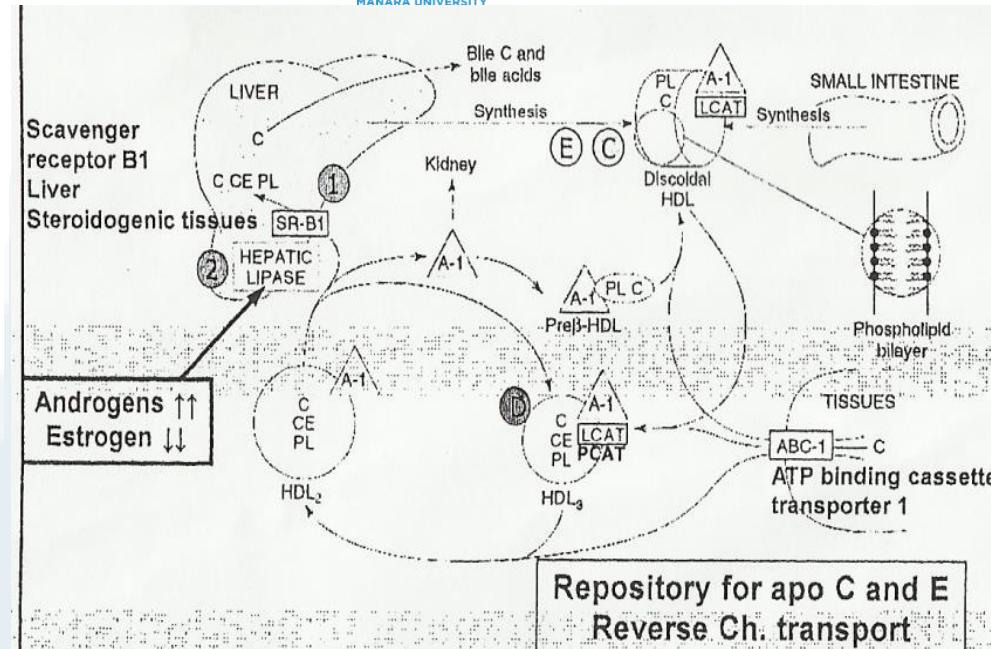
د- حمل إسترات الكوليسترول إلى الكبد حيث يتدرك ال HDL ويتحرر الكوليسترول.

٢. يكون ال HDL المفرز حديثاً بشكل جسيمات تشبه القرص، حاوية على الكوليسترول غير المؤستر والشحم الفوسفوري وعدد من الصمامات البروتينية مثل الصميم A-I و C، Eg، تنقلب جسيمات ال HDL بسرعة إلى جسيمات كروية وذلك خلال تراكمها بالكوليسترول. وحالما يقبط الكوليسترول الحر يؤستر مباشرة بواسطة أنزيم PCAT الذي يفعل بواسطة الصميم A-I الموجود في HDL.

والكوليسترول المؤستر يُزال من ال HDL بنقله إلى LDL أو VLDL بواسطة البروتين الناقل لإستر الكوليسترول ويبقى في ال LDL حتى يقبط الجسيم من قبل الخلية.

٣. لا تلعب جسيمات HDL فقط دوراً مصدراً للجسيمات البروتينية المطلوبة للإستقلاب الملائم للبروتينات الشحمية الأخرى، لكن أيضاً تأخذ ثانية أغلب هذه البروتينات قبل إرتباط بقایا ال CM و LDL المستقبلتها على سطح الخلية والتقامها الخلوي.

٤. تقطب جسيمات ال HDL الكروية بواسطة الكبد وتدرك إسترات الكوليسترول، لذلك يمكن إعادة جمع الكوليسترول المتحرر إما بالبروتينات الشحمية متولاً إلى حموض صفراوية، أو يفرز في الصفراء للتخلص منه.



ملاحظات :

نسبياً ال LDL بالكوليسترول السيء وال HDL الكوليسترول الجيد (الجميد)

توجد آلية أخرى لكتن ال LDL وذلك عبر البالعات الكبيرة وتسماً pathway of modified LDL

ولكنها غير نوعية لل LDL ولا تتدخل في عملية التنظيم

وفيها يتم تجميع الكوليسترول في البالعات فتحول إلى خلايا رغوية Foam Cells اما أن يتم التخلص منها او تراكم مبدئاً عملية تخثر الدم لذا فإن جميع المرضى الذين عندهم خثرات يعالجون باعطاء مضادات الكوليسترول ومن هنا جاءت النظرية القائلة بأن التصلب العصيدي هو مرض التهابي لأن الأشخاص الذين عندهم ارتفاع ب CRP هم الأكثر تعرضاً للإصابة بالتصلب العصيدي بسبب دور البالعات الكبيرة في كتن ال LDL.

نظراً لكون ال HDL هو الكوليسترول الجيد فإن الأشخاص الذين عندهم نقص فيه هم الأكثر عرضة للإصابة بزيادة الوزن والتصلب العصيدي وهؤلاء هم :

- ١- النساء والرجال المدخنين
- ٢- النساء اللواتي عندهن نقص بالاستروجين
- ٣- الأشخاص قليلو الحركة .

في نهاية بحث الدسم يمكننا تقييم احتمال إصابة الشخص بالتصلب العصيدي وامراض القلب الالكليلية عبر النظر في العوامل التالية :

١- هل يوجد خلل في شحوم الدم او في عوامل الالتهاب:

نطلب معايرة TAG ثلاثي اسيل الغليسروول

ومعايرة الكوليسترونول الإجمالي TC

القيم الطبيعية TAG حتى ١٥٠ و تقبل حتى ٢٠٠ و TC تقبل حتى ٢٠٠

كما ننظر الى CRP

في حال كانت قيم ال TC مرتفعة نطلب معايرة LDL و HDL فاذا كانت قيمة ال LDL هي المرتفعة فاحتمال الخطورة موجود

٢- عوامل الخطر القابلة للتعديل مثل التدخين وارتفاع التوتر الشرياني و البدانة و

نقص النشاط البدني وداء السكري وهذه العوامل قابلة للتعديل بتغيير نمط الحياة

٣- عوامل غير قابلة للتعديل مثل العمر والجنس والعوامل الوراثية



استقلاب الشحميات الفوسفورية (الفوسفوليبيدات)

I. بنية الفوسفوليبيدات:

١. الفوسفوغليسيريدات: تدعى الفوسفوليبيدات الحاوية على الغليسروول بالفوسفوغليسيريدات، وكلها تحتوي على حمض الفوسفاتيدين (ثنائي أسيل غليسروول مع زمرة فوسفات على الكربون #3).

ويُعد حمض الفوسفاتيدين الفوسفوغليسيريد الأبسط، حيث يشكل طليعة لأعضاء أخرى من هذه المجموعة، حيث يمكن لزمرة الفوسفات هذه أن تتأثر بنفسها إلى مركب آخر حاوي على زمرة تحول Alcohol، على سبيل المثال:



ويُدعى جزيئاً الحمض الفوسفاتيدين المؤسرين من خلال زمرهما الفوسفاتية بواسطة جزء إضافي من الغليسروول بالكارديولين.

وعندما يرتبط الحمض الدسم عن طريق إيتير بدلاً من إستر في الكربون #1 لجزيء الغليسروول اللب ينتج البلاسمولوجينات

٢. السفنغومنيلين: وهذا يشكل السفنغووزين الهيكلي الأساسي بدلاً من الغليسروول. ويرتبط الحمض الدسم مع السفنغووزين منتجًا السيراميد، وتتأثر زمرة الكحول في الكربون #1 للسفنغووزين إلى فوسفوتيديل كولين منتجة السفنغوميالين.

II. استقلاب الفوسفوليبيدات:

❖ طلائعها:

١. الغليسرول-٣-فوسفات الذي يتشكل من استقلاب الغلوكون.
٢. الـحموض الدسمة التي تتآثر من الحمية

❖ موقع الاصطدام:

الجزء الأمثل من الشبكة السيتوبلاسمية الباطنة والغشاء المتقدري الداخلي.

❖ وظائفها:

١. مكون رئيسي للأغشية الخلوية.
٢. مكون رئيسي للبيبروتيكتينات.

٣. مكون رئيسي للصفراء
 ٤. تدخل في تركيب السورفاكتنت الرئوي (دي باليتيل فوسفاتيديل كولين)
 ٥. مصدر رئيسي للحموض الدسمة عديدة الالإشباع (PuFA) لحمض الأراسيدونيك.

III. خطوات الاصطناع:

١. تركيب (اصطناع) الجزيئة المكونة لهيكل الفوسفوليبيد:

الغليسروـل من أـجل

السفنفووزين من أجل السفنغولبيبيادات.

٢. ربط الجموض الدسمة (FA) مع المركب (المكون) الهيكلي من خلال رابط إيسيري أو أميدي .
٣. إضافة الزمرة المحبة للماء (Hydrophilic) من خلال رابطة ثنائية الاستر .

الخطوة التالية هي تفعيل الزمرة الرئيسية (Head Group) بواسطة (CDP) ليتشكل الغليسروفوسفوليبيد.

٤. تدرک الفوسفولیپیدات:

يتم ذلك بواسطة أنزيمات الفوسفوليپاز، توجد في كل النسج وكذلك في العصارة المغذكية، بالإضافة إلى ذلك يمتلك عدد من الديفانات والسموم فاعلية الفوسفوليپاز.

❖ أنماط أنزيمات الفوسفوليباز:

- تحلمه أنزيمات الفوسفوليباز الإستر والروابط الفوسفو ثنائية الإستر للفوسفوليبات؛ يشطر كل أنزيم فوسفوليبيد في موضع خاص .
يتدرك السفنغوميالين بواسطة الفوسفوميليناز الذي يزيح بشكل محلمه الفوسفوريل كولين تاركاً السيراميد والذي ينشطر بواسطة السيراميناز إلى سفنغوزين وحمض دسم حر.