

إستقلاب الكوليسترول

.I. نظرة عامة:

يصطنع الكوليسترول فعلياً في كل النسيج ويعتبر كل من الكبد والأمعاء وقشر الكظر والنسج التوالدية (المبايض والخصية والمشيمة) المشاركات الكبرى في الجمعية الكوليسترولية في البدن. يشكل الكوليسترول الستيروول 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. ميزات الكوليسترول:

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

1. الكوليسترول القوتي: تحوي بقايا الشيلوميكرون الكوليسترول القوتي أو الكوليسترول المركب في مخاطية الأمعاء، ويعامل كل من الكوليسترول القوتي وإسترات الكوليسترول في الأمعاء الدقيقة، ويتم قبطنها بواسطة الخلايا المخاطية المعوية، ثم تصدر من الخلية على شكل مركبات شيلوميكرونية.
2. الكوليسترول خارج الكبد: حيث يصل إلى الكبد محمولاً بالبروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL).
3. الكوليسترول المصنع في الكبد.

B. يترك الكوليسترول الكبد:

1. بعد اصطناع وإفراز ال HDL و VLDL.
2. على شكل كوليسترول حر في الصفراء.
3. بعد تحوله إلى املاح صفراوية تفرز في الصفراء.

.III. بنية الكوليسترول:

1. مركب مؤلف من نواة ستيروئيدية مؤلفة من أربع حلقات (معقدة) (تعرف بالأحرف الأبجدية الأربعة الأولى) بالإضافة إلى ذرات كربون مرقمة بشكل متسلسل وزمرتي ميتيل CH₃ 19 في الموقع C10 و CH₃ 17 في الموقع C13. ويتضمن الكوليسترول ثمانية عناصر

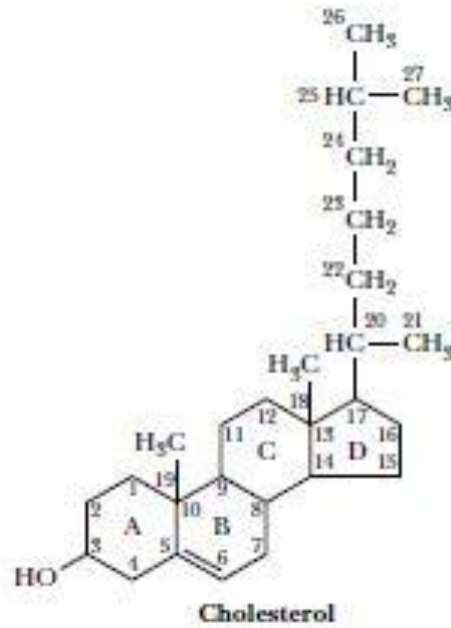
متفرعة بشكل سلسلة هيدروكربون مرتبطة بالحلقة D. لذلك يعتبر الكوليسترول مركباً كارهياً للماء.

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

٣. يحتوي الكوليسترول زمرة OH بيتا في الموقع C3 ورابطة مزدوجة بين C5 و C6

٤. إن أغلب الكوليسترول المصلي هو من الشكل المؤستر (مع حمض دسم مرتبط بالكربون #٣)، وهذا ما يجعله أشد كرهًا للماء.

٥. بسبب طبيعة الكوليسترول الكارهة للماء كان لا بد من أن ينتقل في الجسم إما برفقة البروتينات، كالبروتينات الشحمية، أو أن يذوب في الصفراء.
الاسم العلمي للكوليسترول هو (٣-بيتا هيدروكسيل ٥،٦ كولستين)



١٧. وظائف الكوليسترول:

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

ب- الهرمونات الستيرويدية

ج- فيتامين D

يجب ان نعرف بأن جميع الأعضاء المنواة قادرة على اصطناع الكوليسترول وبالتالي كريات الدم الحمر غير قادرة على اصطناعه غير أن الاصطناع الأساسي كما ذكرنا يتم في الكبد و قشر الكظر والانسجة التوالدية (مبيض - خصى - مشيمة) كما علينا ان نعرف ان الكوليسترول الخارجي قليل مقارنة بالكوليسترول المصنع داخليا والذي يمثل ٨٥ % من مجمل الكوليسترول

٧. اصطناع الكوليسترول:

١. تُزوّد كل ذرات الكربون في الكوليسترول من الأسيئات، ويُزود ال NADPH مكافئات مرجعة. و قدروياً يسير السبيل بحلمهة روابط ثيوإستر عالي الطاقة للأستيل كوانزيم A وروابط الفوسفات المطرافي لل ATP.

يحدث إصطناع الكوليسترول في السيتوزول وذلك بالأنزيمات الموجودة في العصارة الخلوية والجهاز الشبكي الهيولي البطاني.

٢. يتشارك التفاعلات الأوليان في إصطناع الكوليسترول مع السبيل الذي ينتج الأجسام الكيتونية، ويؤديان إلى إنتاج مركب ٣-هيدروكسي-٣-ميتيل غلوتاريل كوانزيم A (HMG CoA).

أ- يتكثف جزئياً أستيل كوانزيم A لتشكيل أسيتو أسيتيل كوانزيم A.

ب- بشكل تالٍ يُضاف جزيء أستيل كوانزيم A ثالث منتجاً (HMG CoA).

٣. تكون الخطوة التالية هي إصطناع حمض الميفالونيك المحفز بواسطة أنزيم HMG CoA Reductase، والذي يشكل الخطوة المحددة في إصطناع الكوليستيرول، ويحدث ذلك في الجهاز الشبكي الهيولي البطاني مستعملاً جزيئي NADPH كعوامل مرجعة، حيث يزيل بشكل حلمي الكوانزيم A جاعلاً التفاعل غير عكوس.

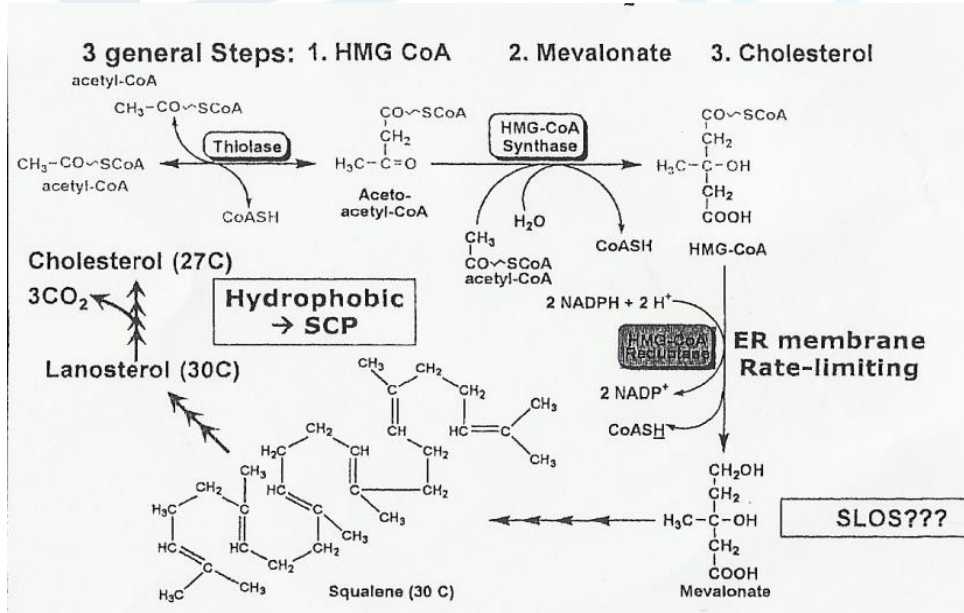
٤. بعدها (أي اعتباراً من حمض الميفالونيك) تسير التفاعلات كما يلي:

أ- يتحول حمض الميفالونيك إلى ٥-بيروفوسفات ميفالونات خلال خطوتين في كل منهما تنتقل زمرة فوسفات من جزيء ATP.

ب- تتشكل وحدة إيزوبرين في الكربون الخامس (إيزوبينيتيل بيروفوسفات IPP) بواسطة نزع الكربوكسيل لل (5PPM) وهذا التفاعل يتطلب ATP.

ج- يتكف هذان المركبان (DPP, IPP) لتشكيل جيرانيل بيروفوسفات (GPP) Geranyl Pyrophosphate.

- د- يتكثف الجزيء الثالث من IPP مع GPP لتشكيل فارنيزيل بيروفوسفات.
- هـ- يتشارك جزيئان من (5- كربون فارنيزيل بيروفوسفات) لتشكيل بري سكوالين بيروفوسفات Pre-Squalene pyrophosphate.
- و- تنتظم ذرات البري سكوالين وترجع بالنـADPH منتجـة 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 O_2 وNADPH. إن هدر كسلة 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، وتتوضع كل الأنزيمات المحفزة في هذا التحول في الجهاز الشبكي الهيولي البطاني.



يمكن إيجاز خطوات اصطناع الكوليستيرول بأربع خطوات أساسية هي:

- 1- تشكيل حمض الميفالونيك عبر تكثيف 3 جزيئات من الاستيل كوانزيم A-
- 2- تحويل الميفالونات إلى وحدات من الجزيئات الايزوبرينية المفعلة
- 3- تجميع هذه الوحدات مع بعضها وتشكيل مركبات (الجيرانيل بيروفوسفات - الفارنيزيل بيروفوسفات) وصولاً إلى السكوالين.

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

ملاحظات تتعلق بسبيل الاصطناع

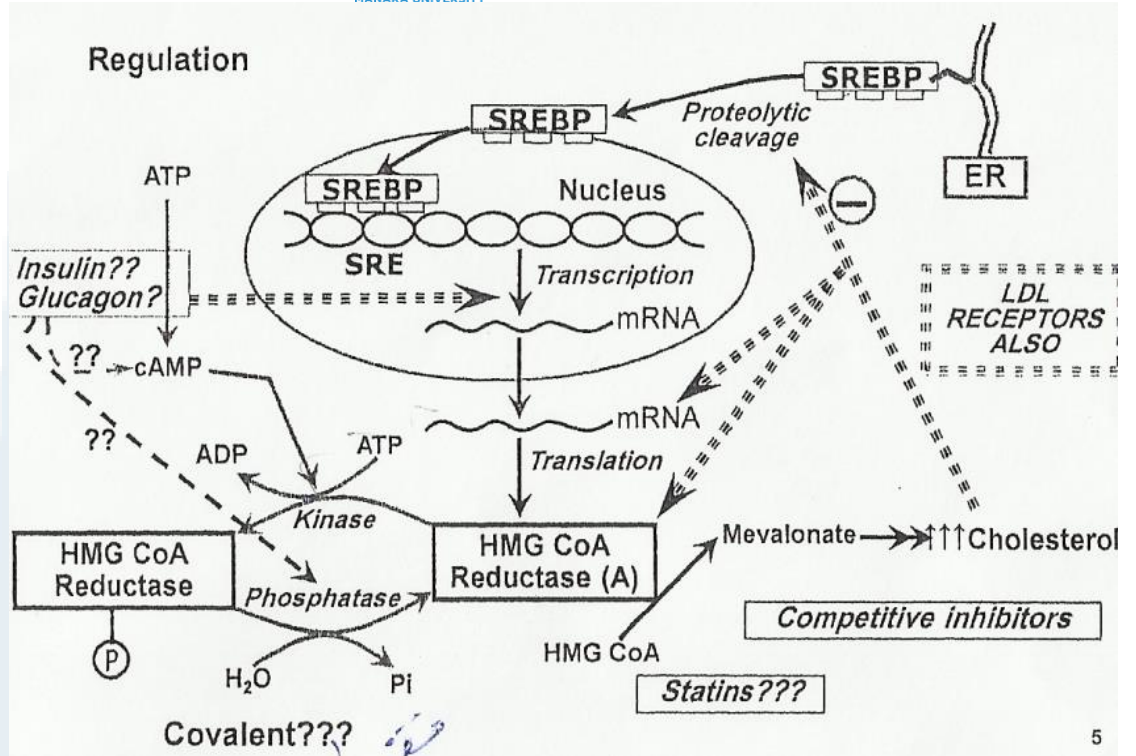
- الأشخاص الذين لديهم عوز بانزيم G6PD (Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase) يكون لديهم نقص في الكولسترول المصنع لأن ليس لديهم كمية وافرة من ال NADPH اللازم للاصطناع .

- عوز الانزيمات التي تؤدي إلى تكثف الميفالونات يؤدي إلى إنهاء الطريق بتشكيل حمض الميفالونيك و هو ما يطلق عليه اسم تناذر SLOS(Smith Limit Optiz Syndrom) الذي يتجلى بفقد الكولسترول محدثا مشكلة في جميع خلايا الجسم وهذا التناذر لا يتوافق مع الحياة.

٧١. تنظيم الاصطناع:

إن HMG CoA ريدوكتاز هو الأنزيم المحدد المعدل في إصطناع الكوليستيرول، وهو موضوع لأنواع مختلفة من الضوابط الإستقلابية:

- أ- الضبط الهرموني: حيث أن الغلوكاغون يفضل تشكل أنزيم HMG CoA ريدوكتاز عاطل، ولهذا ينخفض معدل إصطناع الكوليستيرول، والعكس بالنسبة للأنسولين.
- ب- الضبط الألوستيري: حيث ال LDL و CM تخفض الإصطناع الحيوي للكوليستيرول.



التعبير المورثي عن انزيم HMG-CoA Reductase أساسي في تنظيم عملية الاصطناع وهذا الانزيم موجود في الغشاء الداخلي للشبكة الهيولية الباطنة الملساء ، أنزيمات ال Protease Cleavage تشطر هذا الانزيم ثم يذهب الى السيتوزول ومنه إلى النواة .. SREBP البروتين المرتبط بالعنصر المنظم للتعبير المورثي للانزيم يدخل الى النواة ويرتبط بال DNA ثم يتم انتساخ نسخة عن هذا العامل المسؤول عن التعبير المورثي لانزيم HMG-CoA Reductase فيتشكل mRNA ثم يتكون هذا الانزيم .

صنع الكوليسترول مرتبط بانزيمات البروتياز وال SREBP الضروريان لتشكيل ال HMG-CoA Reductase .

الانسولين يزيد عملية الاصطناع لأنه يزيل فسفرة انزيم HMG-CoA Reductase ويجعله فعالا الغلوكاكون يثبط عملية الاصطناع لأنه يفسر الانزيم ويجعله غير فعالا

أخيرا إن الستاتينات تلعب دور مثبت لانزيم HMG-CoA Reductase ومن هنا تستخدم الستاتينات في معالجة فرط كوليسترول الدم وهي أكثر المركبات الدوائية استخداما في العالم بعد الاسبرين

تدرك الكوليسترول:

١. لا تستقلب البنية الحلقية للكوليستيرول إلى H_2O و CO_2 في الجسم الإنساني، ولكن تُزال حلقة الستيرول 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. يُعدّل بعض الكوليستيرول في الأمعاء بواسطة الجراثيم قبل التخلص منه. وتعتبر المركبات الأركية المصنوية/ الكوبروستانون مشتقات مرجعة من الكوليستيرول، تشكل هذه المركبات الثلاثة مجتمعة معظم الستيرولات البرازية المتعادلة.

الحموض الصفراوية

ا. تمهيد:

تتألف الصفراء من خليط مائي من مركبات عضوية ولا عضوية، ويشكل الفوسفاتيديل كولين (الليسييتين) والأملاح الصفراوية كيميائياً المركبات الأكثر أهمية في الصفراء. يمكن للصفراء أن تعبر مباشرة من الكبد إلى العفج عبر القناة الصفراوية الرئيسية أو تخزن بالمرارة حتى وقت إحتياجها من الجسم. يشكل حمض الكوليك وحمض الكينوديوكسي كوليك المركبات الأكثر شيوعاً في الصفراء، حيث تتضمن بنيتهما على (٢٤) ذرة كربون مع (٢) أو (٣) زمر هيدروكسيل وسلسلة جانبية تنتهي بزمرة كربوكسيل (COOH-). إن الحموض الصفراوية ثنائية الجانب، حيث أن كل زمرة الهيدروكسيلية هي ألفا في الإتجاه (فوق مستوى الحلقة) وزمرها الميتيلية (بيتا) أي تحت مستوى الحلقة، لذلك تمتلك الجزيئات وجهين، قطبي ولا قطبي، ويمكن أن تعمل كعوامل مستحلبة في الأمعاء مساعداً بشكل مباشر على تهيئة الTAG من أجل التدرك بالأنزيمات المعنكلية. تزود الأملاح الصفراوية الطريق الهام الوحيد لإفراغ الكوليستيرول، وذلك إما كنتاج إستقلابي من الكوليستيرول، أو كمساعد ضروري في إفراغ الكوليستيرول من خلال الصفراء.

ii. اصطناع الحموض الصفراوية:

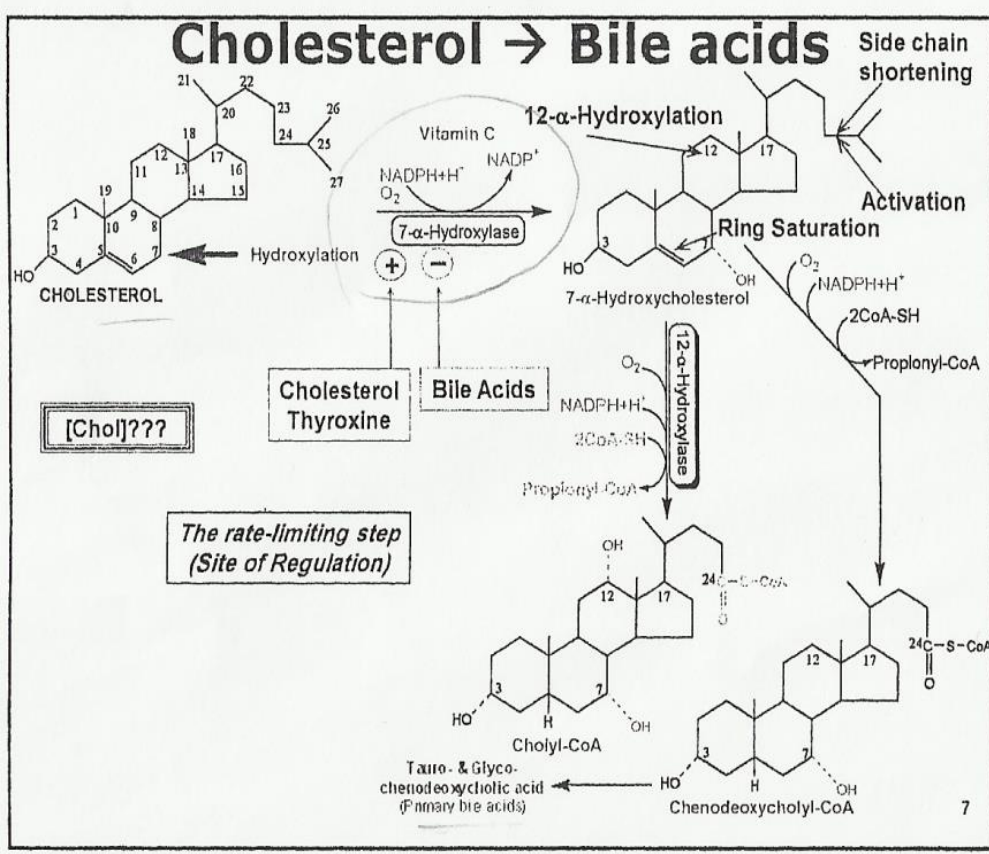
١. تصطنع الحموض الصفراوية في الكبد بواسطة سبل متعددة، حيث أن زمر الهيدروكسيل تنفرز في أوضاع معينة على الحلقة الكوليستيرولية ويرجع الرابط المزدوج لحلقة الكوليستيرول B، وتقصير السلسلة الهيدروكربونية بمقدار ٣ كربون مقدمة زمرة الكربوكسيل إلى نهاية السلسلة. تدعى المركبات الناتجة، حمض الكوليك وحمض الكينوديوكسي كوليك، بالحموض الصفراوية الأولية؛ والخطوة المحددة المعدلة في الإصطناع هي تقديم زمر الهيدروكسيل إلى الكربون #٧ للحلقة الستيروئيدية، والأنزيم المطلوب هو (٧-ألفا- هيدروكسيلاز) الذي يتثبط بحمض الكوليك.
٢. قبل أن تغادر الحموض الصفراوية الكبد تقترن مع أحد جزيئين، إما الجلسرين أو التورين، برابط بيتيدي بين زمرة الكربوكسل للحمض الصفراوي وزمرة الأمين للمركب المضاف، تدعى هذه المركبات الجديدة بالأملاح الصفراوية، وتتضمن على الغليكوكولين والغليكوكينوديوكسي كوليك والتوروكوليك والتوروكينوديوكسي كوليك.

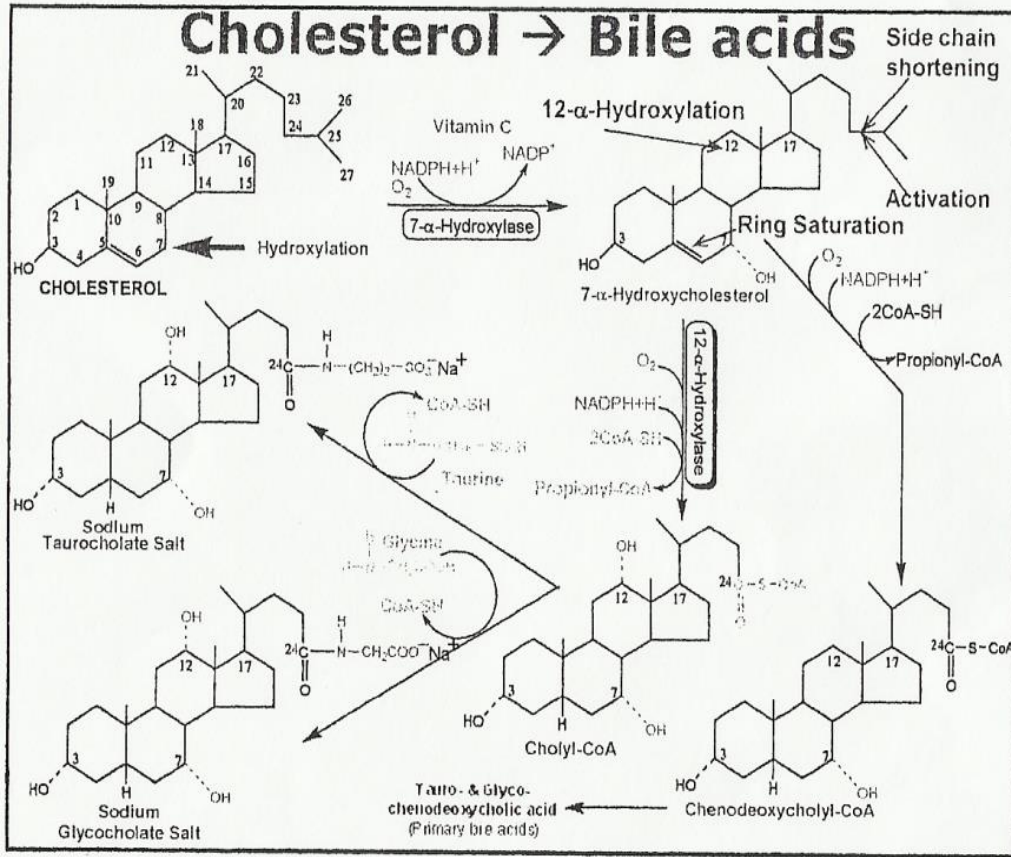
تؤدي إضافة الغليسين أو التورين إلى وجود إما زمرة كربوكسيل ذات Pka منخفض (من الغليسين) أو زمرة فوسفات (من التورين) حيث أن كليهما مشحونة سلبياً في ال PH الفيزيولوجيين وتشكل نسبة الغليسين إلى التورين في الصفراء 1/3.

و في الأمعاء وبفعل الجراثيم المعوية تزال زمرة الهيدروكسيل من الحموض الصفراوية الأولية منتجة حموض صفراوية ثانوية وهي الديوكسي كولييك من حمض الكولييك والليثوكولييك من حمض الكينوديوكسي كولييك.

يعاد امتصاص نحو 95% من الحموض الصفراوية الواصلة إلى الأمعاء وتعاد إلى الكبد لاستخدامها مجددا وهذا ما يعرف بالدورة المعوية الكبدية.

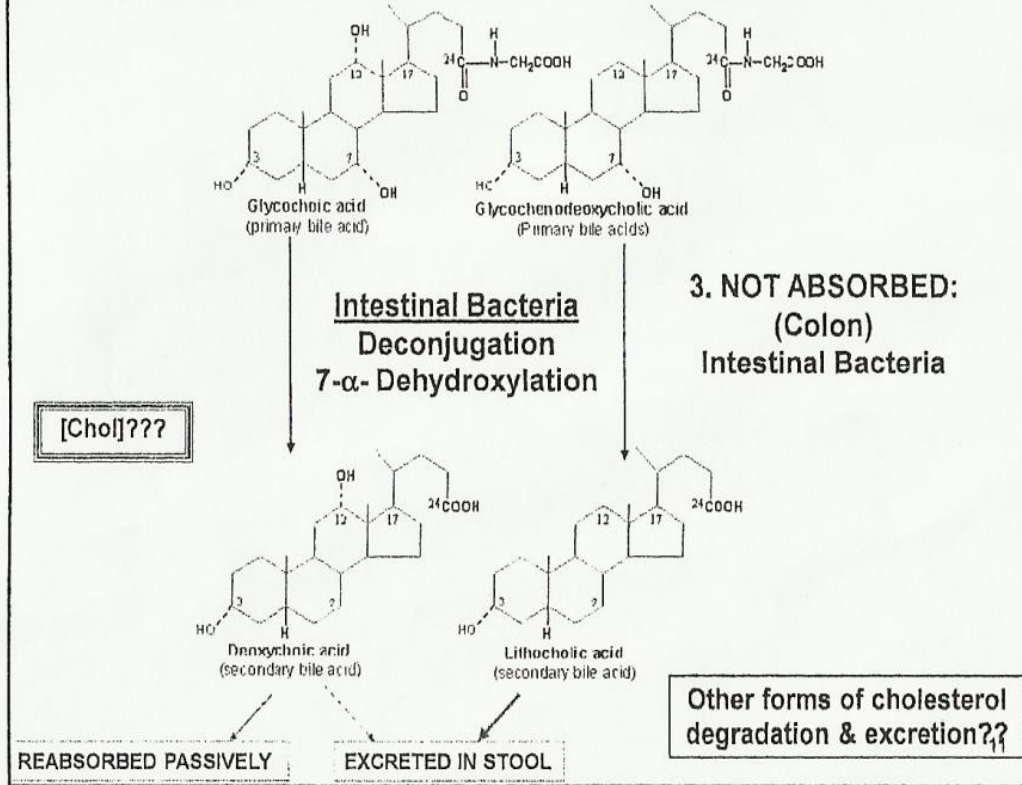
ويمكن توضيح ذلك بالمخططات التالية:







Bile salts in the intestine



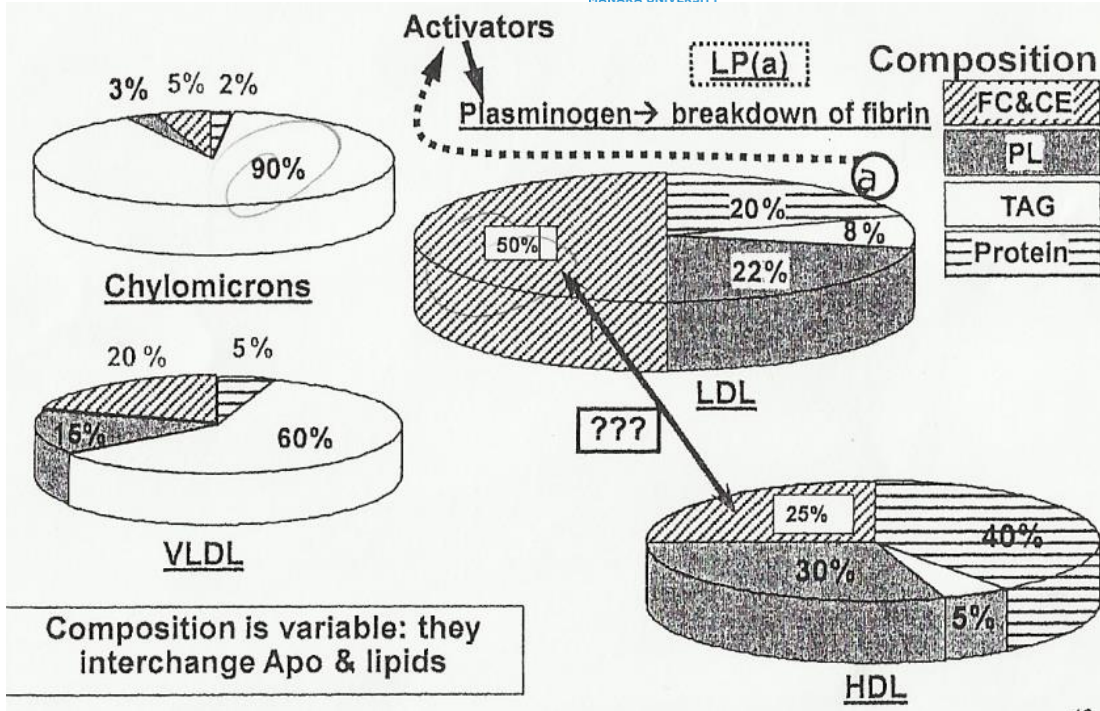
إستقلاب البروتينات الشحمية

ا. نظرة عامة:

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

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

وتتشكل البروتينات الشحمية من لب شحي متعادل الشحنة محاط بقشرة من الصميم البروتيني (الأبوبروتين) والشحيمات الفوسفورية (الفوسفوليبيدات) والكوليسترول غير المؤستر، وبشكل تكون فيه محتوياتها القطبية متجهة نحو سطح البروتين الشحي جاعلة الجسيم ذواب في المحلول المائي. تملك البروتينات الصميمة (الأبوبروتينات) عدداً من الوظائف، حيث تخدم كعناصر بنيوية للجسيمات مزودة مواضع التعرف على مستقبلات سطح الخلية وتعمل أيضاً كعوامل تميمية للأنزيمات المطلوبة في إستقلاب البروتينات الشحمية. وفيمايلي التركيب الكيميائي الحيوي لليوبروتينات:



ii. وظائف الـايوبروتينات (الصمائم البروتينية)

- 1- دور تماثم أنزيمية او منشط للانزيمات (مثل الـايوبروتين C-II الذي يعد منشطاً لخميرة الليبوبروتين ليباز LPL الموجود في جدر الاوعية الشعرية وكذلك الـايوبروتين A-I منشط خميرة LCAT
- 2- عوامل رابطة : تعمل الصمائم البروتينية كمواقع تعرف تتيح للمستقبله التعرف على جزيئة الليبوبروتين ونذكر هنا مثالين أ- الـايوبروتين B-100 في الـLDL
ب- الـايوبروتين E رابطة الـIDL وبقايا الشيليمكرون
- 3- بعضها يلعب دوراً بنيوياً (Integral)
- 4- الدور الناقل للبييدات مثل الصميم D في CETP البروتين الناقل لاستيرات الكولسترول
- 5- بعض الصمائم لا تزال وظائفه غير معروفة

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

iii. الانزيمات المهمة والبروتينات الضرورية في استقلاب البروتينات الشحمية :

أولاً : ليباز البروتين الشحمي (LPL) Lipoprotein Lipase

يتوضع على الجدار الخارجي للاوعية الشعرية والمرتبطة بالبطانة ، ويقوم بحلمهة الشحوم الثلاثية TAG في كل من الشيليمكرونات CM والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDL إلى احماض

دسمة حرة وجليسرول ، تنقل الاحماض الدسمة الحرة إلى النسيج بالأخص النسيج الشحي والشحي والقلبي والعضلي وتذهب كمية اقل إلى الكبد بشكل غير مباشر.

ثانيا: الليباز الكبدية (Hepatic Lipase) HL :

موجودة على سطح الخلية الكبدية

وظيفةها : حلمة TAG الداخل إلى الكبد إلى حموض دسمة و جليسرول

يختص بال TAG الموجود في بقايا VLDL و HDL

ثالثا: الليباز كوليسترول اسيل ترانسفيراز Lecithin Cholesterol Acyltransferase (LCAT)

وظيفة: إضافة الليبازين إلى الكوليسترول لتشكيل الكوليسترول المؤسّر

رابعا: البروتين الناقل لاستيرات الكوليسترول Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP)

نقل البروتين من مركب لآخر

مثال نقل الابدوبروتين C من HDL الى VLDL لانضاجه

IV. استقلاب الشيلوميكرونات:

١. تنتج الشيلوميكرونات في خلايا مخاطية الأمعاء، وتحمل (TAG) وإسترات الكوليسترول

القوتية إلى النسيج المحيطية.

٢. تدعى الجسيمات المتحررة من الخلية المخاطية المعوية بالشيلوميكرونات الوليدة، وتحتوي

بشكل سائد على الأبوبروتين B(Apo B). عندما تصل المصورة تتحول بسرعة إلى

شيلوميكرونات ناضجة متلقية الصميم البروتيني E والصميم البروتيني C من أجل تفعيل

أنزيم الليبوبروتين ليباز الذي يدرك TAG. (مصدر هذه البروتينات الصميمة هو الHDL

الجالل في الدم).

أ- إن أنزيم الليبوبروتين ليباز هو أنزيم خارج خلوي (يوجد في الأوعية الشعرية

للنسيج الشحي والعضلي الهيكلية) وهو يحفز حلمة TAG ← حموض دسمة

وجليسرول.

ب- إن أنزيم الليبوبروتين ليباز ضروري لتدرك TAG البروتينات الشحمية الموجودة في

الدورة الدموية، لذلك يؤدي عوزه إلى تراكم البروتينات الشحمية الغنية بال TAG.

٣. عندما يدور الشيلوميكرون في الدم ويتدرك الTAG الموجود فيه يبدأ الجسم بالإنكماش،

بالإضافة لذلك تعود البروتينات الصميمة C راجعة إلى HDL، يدعى الجسم المتبقي

بالبقية remnant. تزال هذه البقايا الشيلوميكرونية في الجسم البشري من الدورة الدموية

بواسطة الكبد كما يلي:

أ- تحوي أغشية الخلايا الكبدية على مستقبلات بروتينية شحمية تميز تركيب البروتينات الصميمة 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 ينصهر الحويصل الملتقم مع الجسيم الحال وتندرك البروتينات الصميمة وإسترات الكوليستيرول والحموض الدسمة.

ب- يظهر الكوليستيرول المتحرر من الشيلوميكرون لينظم معدل إصطناع الكوليستيرول في الكبد، فيخفض محتوى الخلية من ال HMG CoA ريدوكتاز بدلاً من التثبيط المتفارغ (الألوسيري) للأنزيم مباشرة.

٧. إستقلاب 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 يُكوّن جسيمات وليدة، ويجب أن يحصل على الصميم البروتيني CII من ال HDL الدائر قبل أن يتدرك ال TAG الموجود فيه. إن الصميم البروتيني الأولي الموجود في ال VLDL هو Apo B، لذلك يتلقى ال VLDL الصميم E من ال HDL.
٣. عندما يعبر ال VLDL الدورة الدموية تتغير بنيته بالآليات التالية:

- أ- يُزاح ال TAG بواسطة الليبوبروتينات ليباز مسبباً إنكماش ال VLDL.
- ب- تنتقل المكونات السطحية (الفوسفوليبيد/ الكوليستيرول/ الصمائم البروتينية C, E) إلى ال HDL.
- ج- 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 الكوليستيرول، وهو مكون من مكونات ال HDL.

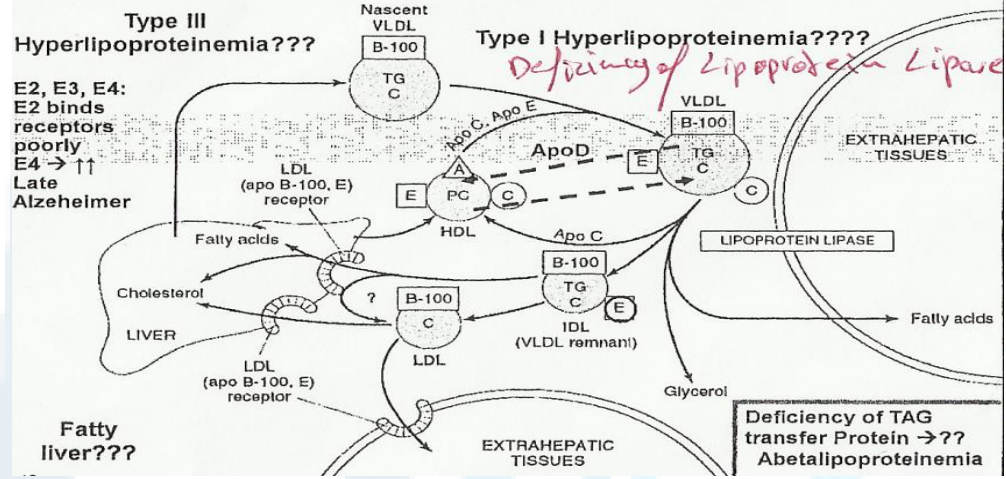
٤. بعد هذه التحويرات يتحول ال VLDL في المصورة إلى LDL. (انظر المخطط)



جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY

VLDL metabolism (60% TAG; 20% C; 15% PL; 5% apoB-100)



VI. إستقلاب الـ LDL:

تحتفظ جسيمات الـ LDL بالصميم البروتيني B، ولكن تفقد بروتيناتها الصميمة الأخرى للـ HDL، كذلك تفقد أغلب TAG إلى VLDL، وتملك تركيز كبير من الكوليسترل وإسترات الكوليسترول. إن جسيمات الـ LDL صغيرة كفاية لتغادر الأوعية الدموية، وتدخل في المطرق خارج الخلوي، حيث تستطيع التنقل بين الخلايا.

إن الوظيفة الأولية لجسيمات الـ LDL هي تزويد الكوليسترول إلى الأنسجة المحيطة، 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 الـ LDL كما يلي:

١. إن مستقبلات الـ LDL هي جزيئات بروتينية سكرية مشحونة سلبياً تجتمع في حفرة على

الأغشية الخلوية، يكون الجانب داخل الخلوي من الحفرة مغطى ببروتين الكلاترين

...Clathrien

٢. بعد الإرتباط يدخل الـ LDL بشكل جزيئات كاملة بواسطة الإلتقام الخلوي Endocytosis.

٣. يفقد الحويصل الحاوي على الـ LDL معطفه الكلاتريني وينصهر مع حويصلات أخرى

مشابهة لتشكل حويصلات كبيرة تدعى الجسيمات الداخلية Endosomes.

٤. يهبط الـ PH لمحتويات الجسيم الداخلي سامحاً بفصل الـ LDL عن مستقبلاته، ومن ثم

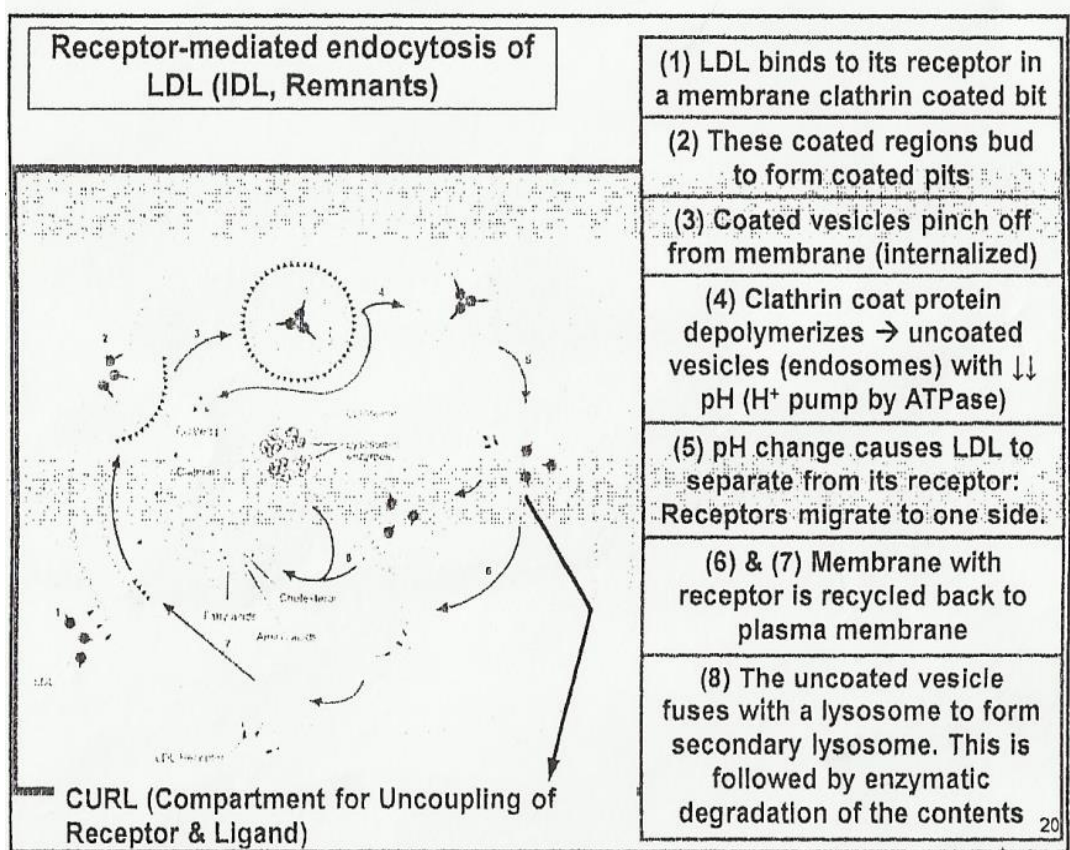
تهاجر المستقبلات إلى طرف واحد من الجسم الداخلي، بينما يبقى الـ LDL حراً داخل

الحويصل (تدعى هذه البنية بالـ CURL: جوية تفارق المستقبل والربطة)

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

وهنا نشير إلى ملاحظتين هامتين هما:

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



٧٧. إستقلاب الHDL:

١. تصطنع جسيمات ال HDL في الكبد وتتحرق في المجرى الدموي بالتسرب Exocytosis وهي تنجز عدداً من الوظائف الهامة وهي:
 - أ- تلعب دور مدخر دائم للصبغيم CII والذي ينتقل إلى VLDL و CM وتستهمل كمفعل لأنزيم الليبوبروتين ليباز.
 - ب- إزالة الكوليسترول الحر (غير المؤسّر) من النسج خارج الكبدية وإسّترته باستخدام أنزيم هو الفوسفاتيدل كولين، كوليسترول أسيل ترانس فيراز PCAT، ويعرف أيضا باسم LCAT حيث (L) نسبة للغليسين .
 - ج- نقل إسّترات الكوليسترول إلى VLDL و LDL بالتبادل مع TAG .
 - د- حمل إسّترات الكوليسترول إلى الكبد حيث يتدرك ال HDL ويتحرر الكوليسترول .
٢. يكون ال HDL المفرز حديثاً بشكل جسيمات تشبه القرص، حاوية على الكوليسترول غير المؤسّر والشحم الفوسفوري وعدد من الصمائم البروتينية مثل الصمغيم A-I و E و C، تنقلب جسيمات ال HDL بسرعة إلى جسيمات كروية وذلك خلال تراكمها بالكوليسترول. وحالما يقبض الكوليسترول الحر يؤسّر مباشرة بواسطة أنزيم PCAT الذي يفعل بواسطة الصمغيم A-I الموجود في HDL .
- والكوليسترول المؤسّر يُزال من ال HDL بنقله إلى LDL أو VLDL بواسطة البروتين الناقل لإسّتر الكوليسترول ويبقى في ال LDL حتى يقبض الجسيم من قبل الخلية .
٣. لا تلعب جسيمات HDL فقط دوراً كمصدر للجسيمات البروتينية المطلوبة للإستقلاب الملائم للبروتينات الشحمية الأخرى، لكن أيضا تأخذ ثانياً أغلب هذه البروتينات قبل إرتباط بقايا ال CM و LDL المستقبلاّتها على سطح الخلية وإلتقامها الخلوي .
٤. تقبض جسيمات ال HDL الكروية بواسطة الكبد وتندرك إسّترات الكوليسترول، لذلك يمكن إعادة جمع الكوليسترول المتحرر إما بالبروتينات الشحمية متحولاً إلى حموض صفراوية، أو يفرز في الصفراء للتخلص منه.

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

- ١- هل يوجد خلل في شحوم الدم او في عوامل الالتهاب:
نطلب معايرة TAG ثلاثي اسيل الغليسول
ومعايرة الكولسترول 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 و ارتفاع التوتر الشرياني و البدانة و نقص النشاط البدني و داء السكري وهذه العوامل قابلة للتعديل بتغيير نمط الحياة
- ٣- عوامل غير قابلة للتعديل مثل العمر والجنس والعوامل الوراثية

إستقلاب الشحميات الفوسفورية (الفوسفوليبيدات)

١. بنية الفوسفوليبيدات:

١. الفوسفوغليسيريدات: تدعى الفوسفوليبيدات الحاوية على الغليسرول بالفوسفوغليسيريدات، وكلها تحتوي على حمض الفوسفاتيديك (ثنائي أسيل غليسرول مع زمرة فوسفات على الكربون # ٣).

ويُعد حمض الفوسفاتيدي 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 Alcoholy، على سبيل المثال:

PA + السيرين ← فوسفاتيديل سيرين

PA + إيتانول أمين ← سيفالين

PA + غليسرول ← فوسفاتيديل غليسرول .

PA + إينوزيتول ← فوسفاتيديل إينوزيتول

ويدعى جزئنا الحمض الفوسفاتيدي المؤسرين من خلال زمريهما الفوسفاتية بواسطة جزئي إضافي من الغليسرول بالكارديولين

وعندما يرتبط الحمض الدسم عن طريق إيتير بدلاً من إستر في الكربون # ١ لجزئي الغليسرول اللب ينتج البلاسمولوجينات

٢. السفنغوميلين: وهنا يشكل السفنغوزين الهيكل الأساسي بدلاً من الغليسرول .

ويرتبط الحمض الدسم مع السفنغوزين منتجاً السيراميد، وتتأثر زمرة الكحول في الكربون # ١ للسفنغوزين إلى فوسفوتيديل كولين منتجة السفنغوميالين .

٢. إستقلاب الفوسفوليبيدات:

❖ طلائعيا:

١. الغليسرول-٣- فوسفات الذي يتشكل من إستقلاب الغلوكوز.

٢. الحموض الدسمة التي تتأتى من الحمية

❖ مواقع الإصطناع:

الجزء الأملس من الشبكة السيتوبلاسمية الباطنة والغشاء المتقدري الداخلي .

❖ وظائفها:

١. مكون رئيسي للأغشية الخلوية .

٢. مكون رئيسي لليبوبروتينات.

٣. مكون رئيسي للصفراء

٤. تدخل في تركيب السورفاكتنت الرئوي (دي بالمتبويل فوسفاتيديل كولين)

٥. مصدر رئيسي للحموض الدسمة عديدة اللاإشباع (PuFA) لحمض الأراشيدونيك.

III. خطوات الإصطناع:

١. تركيب (إصطناع) الجزيئة المكونة لهيكل الفوسفوليبيد:

- الغليسول من أجل

الغليسرو فوسفوليبيدات .

- السفنغوزين من أجل

السفنغوليبيدات .

٢. ربط الحموض الدسمة (FA) مع المركب (المكون) الهيكلي من خلال رابط إيسثري أو أميدي .

٣. إضافة الزمرة المحبة للماء (Hydrophilic) من خلال رابطة ثنائية الإستر .

٤. في بعض الحالات لابد من تغيير الزمرة المحبة للماء للحصول على المنتج الفوسفوليبيدي النهائي، علماً

أن هذه الزمر هي الإيتانول أمين - الكولين - السيرين - الغليسول - الخ

إذاً: يتضمن إصطناع الفوسفوليبيد إما منح حمض الفوسفاتيديل من CDP-ثنائي أسيل

غليسول إلى كحول، أو منح الفوسفوأحادي إستر للكحول من CDP-كحول إلى (١ ، ٢) ثنائي أسيل

الغليسول، وفي كلا الحالتين يتحرر CMP، لذلك يكون المفهوم المفتاحي في إصطناع الفوسفوليبيد

هو تفعيل ثنائي أسيل الغليسول بإضافة (الارتباط) مع النوكليوزيد ثنائي الفوسفات (CDP).

والخطوة التالية هي تفعيل الزمرة الرئيسية (Head Group) بواسطة (CDP) ليتشكل

الغليسرو فوسفوليبيد .

IV. تدرك الفوسفوليبيدات:

يتم ذلك بواسطة أنزيمات الفوسفوليبياز، توجد في كل النسيج وكذلك في العصارة المعثلية، بالإضافة

إلى ذلك يمتلك عدد من الدياتانات والسموم فاعلية الفوسفوليبياز .

❖ أنماط أنزيمات الفوسفوليبياز:

- تحلمه أنزيمات الفوسفوليبياز الإستر والروابط الفوسفو ثنائية الإستر للفوسفوليبيدات؛ يشتر 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 .