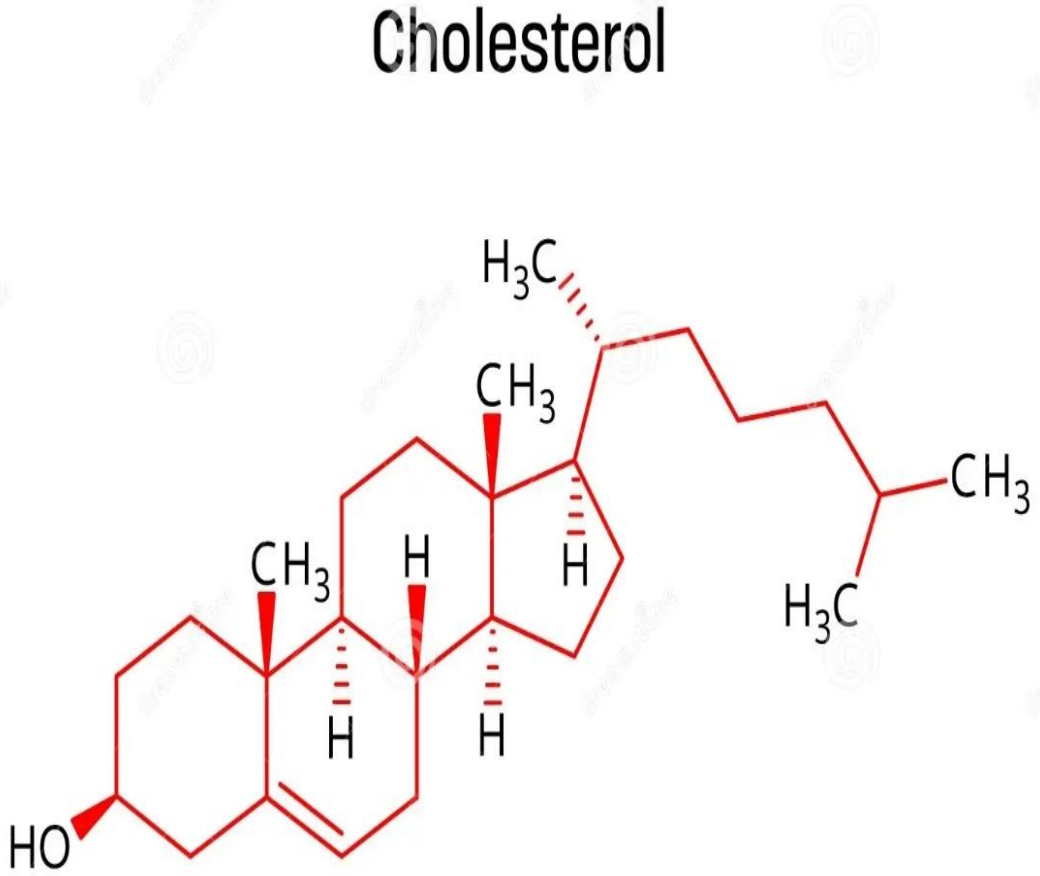
استقلاب الكوليسترول والبروتينات الشحمية والاملاح الصفراوية

د.انسام عبدالله

3. بنية الكوليسترول الكيميائية (Chemical Structure)

- **الهيكل الأساسي:** يتكون من **نواة الستيران (Sterane Core)** أو ما يسمى نواة "cyclopentanoperhydrophenanthrene".
- **المكونات التفصيلية:**
  - يتألف من **27 ذرة كربون**.
  - يحتوي على **أربع حلقات كربونية مدمجة** (تسمى A, B, C, D).
  - يمتلك **مجموعة هيدروكسيل (-OH)** عند ذرة الكربون رقم 3 (وهي الجزء القطبي الوحيد في الجزيء).
  - يحتوي على رابطة مضاعفة بين الكربونات 5 و 6 في الحلقة B.
  - يمتلك **سلسلة هيدروكربونية جانبية** (مرتبطة بالذرة رقم 17).



الكوليسترول

مركب ستيرولي وهو عبارة عن مادة شمعية لاتذوب في الماء يتواجد حصرا في الأنسجة الحيوانية ولا يوجد في النباتات وينتقل في الدم عبر بروتينات شحمية لأن الدم وسط مائي ويعتبر مادة أساسية في الحياة لأهميته البالغة

مصادر الكوليسترول

١ـالمصدر الداخلي يشكل حوالي ٧٠-٨٠٪ من كوليسترول الجسم ويتم ذلك بشكل رئيسي بالكبد مع اصطناعه في بقية الأنسجة مثل الكظر والخصية والمبيض ومخاطية الأمعاء

٢ـ المصدر الخارجي وهو الكوليسترول القوتي

الاسم العلمي ٣ـبيتا هيدروكسيل ٥,٦ كوليستين

2. أهمية الكوليسترول الحيوية (Biological Importance)

رغم السمعة الشائعة عنه كعنصر ضار، إلا أن الكوليسترول مادة أساسية للحياة لعدة أسباب:

- **بنية الأغشية الخلوية:** يدخل في تركيب الغشاء البلازمي لجميع خلايا الجسم، ويتحكم في **مرونة وسيولة الغشاء (Membrane Fluidity)**.
- **اصطناع الهرمونات:** يعتبر السلف الأساسي (Precursor) لإنتاج **الهرمونات الستيرويدية** (مثل الكورتيزول، الألدوستيرون، والهرمونات الجنسية كالتستوستيرون والإستروجين).
- **إنتاج فيتامين د (Vitamin D):** يصطنع الجسم فيتامين د في الجلد عند التعرض لأشعة الشمس انطلاقاً من مركب مشتق من الكوليسترول (Dehydrocholesterol-7).
- **تصنيع الأملاح والrun الأحماض الصفراوية (Bile Acids):** الضرورية جداً في الأمعاء لهضم وامتصاص الدهون والفيتامينات المنحلة بالدهن (A, D, E, K).
- **الغمد الميالييني:** يدخل بكثافة في تركيب العزل العصبي (الميالين) في الجهاز العصبي.

الاصطناع الحيوي للكوليسترول

الموقع الخلوي يحدث في السيتوبلازما والشبكة الهيكلية الباطنية الملساء ويتم عبر ٥ مراحل :

١ـ تكثيف ٣ جزيئات الاستيل Acetyl -CoA لتشكل مركب HMG-CoA ثم يقوم انزيم HMG-COA reductase بارجاعه وإنتاج الميفالونات (ويعتبر هذا الانزيم هو الخطوة المحددة لسرعة التفاعل وتعمل عليه أدوية الستاتينات الخاصة للكوليسترول)

٢ـ تتحول الميفالونات بوجود ATP إلى مركبات ايزوبرين خماسي الكاربون

٣ـ تتكثف الوحدات الايزوبرينية تدريجيا لتشكل مركب خطي مكون من ٣٠ كاربون يسمى السكوالين squalene

٤ـ cyclization of squalene يتحول من مركب خطي إلى مركب حلقي يدعى lanosterol

الاصطناع الحيوي للكوليسترول

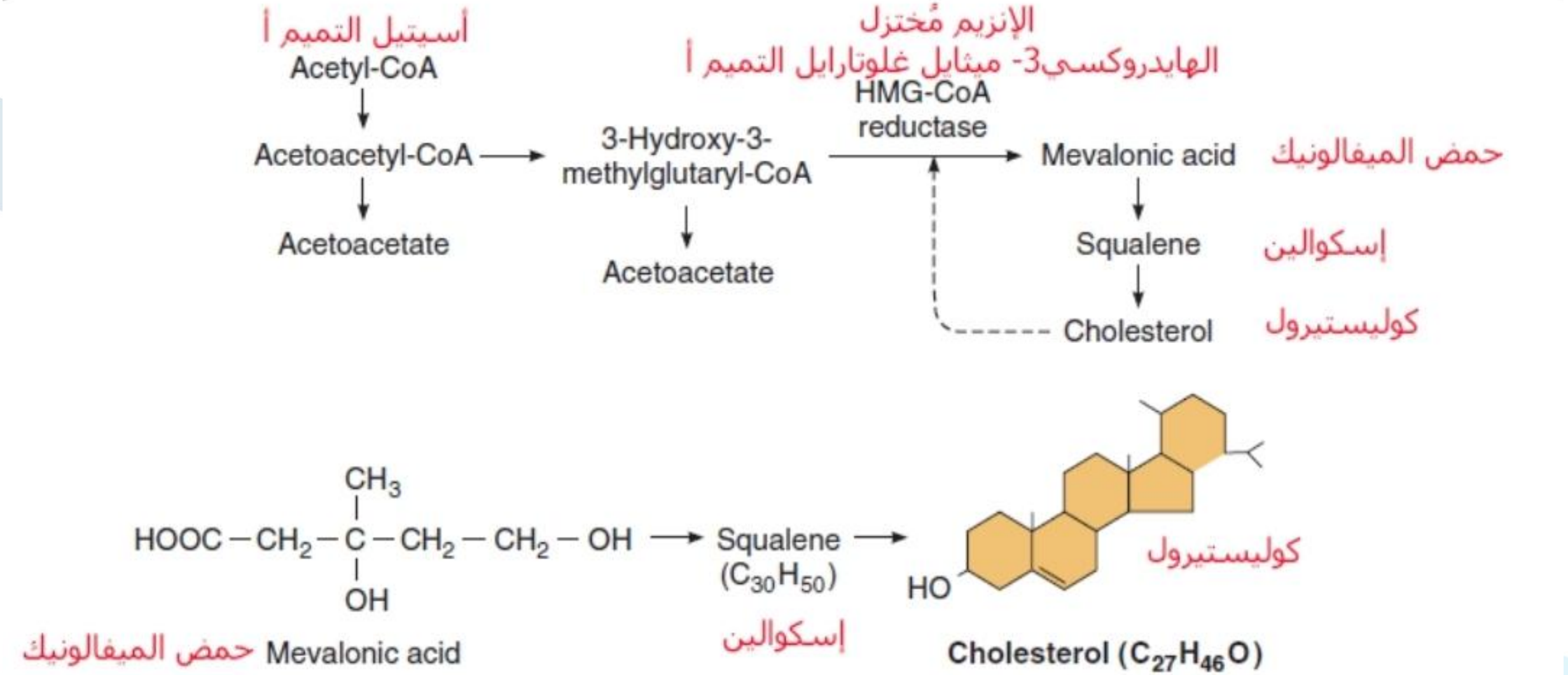
٥ـ إنتاج الكوليسترول النهائي (٢٧كاربون) وذلك بعد أن يخضع اللانوستيرول إلى ٢٠ تفاعل انزيمي متتالي يشمل إزالة مجموعة متيل وهدرجة روابط

تنظيم الاصطناع عبر الضبط الهرموني لانزيم HMG-COA REDUCTASE حيث يحفز بالانسولين ويثبط بالغلوكاغون وكذلك يتثبط بوجود LDL, CM

ملاحظات هامة :

١ـ المرضى الذين لديهم عوز G6PD يكون لديهم نقص باصطناع الكوليسترول بسبب عدم وجود كمية كافية من NADPH

٢ـ تناذر SLOS يحدث نتيجة عوز الانزيمات التي تعمل على تكثف الميفالونات وبالتالي يحدث فقد اصطناع كوليسترول في جميع خلايا الجسم وهو غير متوافق مع الحياة



رسم توضيحي لمراحل تصنيع الكوليستيرول في الكبد من أسيتيل التميم أ Acetyl-CoA.

6. تدرك الكوليسترول وإطراحه (Degradation & Excretion)

- **عدم القدرة على الأكسدة:** لا تمتلك الخلايا البشرية الأنزيمات الكافية لتفكيك حلقة الستيران وتحويل الكوليسترول إلى ثاني أكسيد كربون وماء (أي لا ينتج طاقة).
- **السبيل الرئيسي للتخلص منه:** يتم التخلص من جزيء الكوليسترول عبر **الكبد** بطريقتين:

1. تحويله إلى **أحماض صفراوية (Bile Acids)** وإفرازها في المرارة ثم الأمعاء، حيث يُطرح جزء منها مع البراز (بينما يعاد امتصاص الجزء الآخر عبر الدوران المعوي الكبدي).
2. إفرازه مباشرة كما هو كـ **كوليسترول حر (Free Cholesterol)** مع العصارة الصفراوية إلى الأمعاء للتخلص منه.

الحموض الصفراوية Bile Acids

وهي مركبات ستروئيدية قطبية يتم اصطناعها في الكبد من الكوليسترول وتعتبر المكون العضوي الأساسي العصارة الصفراوية وهي Amphipathic تمتلك جزءا كارها للماء(الهيكل الستروئيدية) وجزءا محبا للماء (مجموعة الهيدروكسيل والكاربوكسيل)

الوظائف الحيوية

١ـ استحلاب الدهون وتحويلها لقطيرات مجهرية يسهل على انزيم الليباز البنكرياسي هضمها

٢ـ تشكيل Micelles المذيلات لنقل الأحماض الدهنية والفيتامينات الذوابة في الدسم عبر بطانة الأمعاء لامتصاصها

٣ـ أطراح الكوليسترول

اصطناع الحموضة الصفراوية

يحدث حصرا في خلايا الكبد عبر مسار معقد يتضمن مرحلتين :

١ـتشكيل الحموض الصفراوية الأولية : ويتم صناعتها من الكوليسترول و تشمل مركبين أساسيين

حمض الفوليك Choli acid / حمض كينوديوكسي كوليك Chenodeoxycholic acid

وتعتبر الخطوة الأولى التي يتم فيها إضافة OH عند ذرة الكربون رقم 7 بواسطة انزيم alpha 7 hydroxylase هي الخطوة المحددة لسرعة التفاعل

٢ـ عملية الاقتران وذلك قبل إفرازها إلى المرارة حيث يتم قرنها مع حموض امينية وذلك لزيادة قطبيتها وقدرتها على العمل كمنظف في الأمعاء حيث يتم قرنها مع **glycine / taurine** ويطلق عليها بعد الاقتران الأملاح الصفراوية ويتم إفرازها

9. تدرك الحموض الصفراوية وتحولها (Degradation & Modification)

لا تتفكك الحموض الصفراوية إلى جزيئات بسيطة (مثل CO_2 وماء)، وإنما يطرأ عليها تعديل بنيوي بواسطة **البكتيريا المعوية** في القولون (Intestinal Microbiota):

الحموض الصفراوية الثانوية (Secondary Bile Acids)

تقوم بكتيريا الأمعاء بإزالة مجموعة الهيدروكسيل عند الكربون 7 (Dehydroxylation) وإزالة الأحماض الأمينية المقترنة، مما ينتج عنه:

- تحول حمض الكوليك إلى **حمض ديوكسي كوليك (Deoxycholic Acid)**.
- تحول حمض كينوديوكسي كوليك إلى **حمض ليثوكوليك (Lithocholic Acid)**.

- **إعادة الامتصاص:** بعد أن تؤدي الأملاح الصفراوية (الأولية والثانوية) دورها في هضم الدهون، يُعاد امتصاص حوالي **95%** منها بنشاط في نهاية الأمعاء الدقيقة (اللفائفي - Ileum).
- **العودة للكبد:** تنتقل عبر وريد الباب (Portal Vein) عائدة إلى الكبد.
- **إعادة الإفراز:** يقوم الكبد بالتقاطها، وإعادة اقترانها، وإفرازها مجدداً في الصفراء.
- **الإطراح النهائي:** الـ **5%** المتبقية فقط (حوالي 0.5 غرام يومياً) لا تمتص وتُطرح خارج الجسم مع البراز، وهي الكمية التي يعوض الكبد اصطناعها يومياً من الكوليسترول الجديد.

Lipoprotein

هي معقدات جزيئة كبيرة كروية تعمل ناقلات حيوية للدهون الكراهة للماء عبر الدم وتتميز ببنية هندسية ذكية ومنظمة تنقسم إلى :

١ـ Hydrophobic core يقع في الداخل ويحتوي الدهون الكارهة للماء وهي الشحوم الثلاثية واسترات الكوليسترول

٢ـ Amphipathic sell وهي تحيط باللب وتحميها وتتكون من مواد ذات طبيعة مزدوجة

Phospholipids/Free cholesterol/ Apoproteins

البروتينات الصمغية Apoproteins وهي المكون الرئيسي القشرة لها دور مهم في استقرار المركب وذوبانه وكذلك تعتبر رموز تعريفية بمستقبلات الخلايا وكذلك منشطات لانزيمات استقلاب الدهون

13. أنواع البروتينات الشحمية (Types & Classification)

تُصنف البروتينات الشحمية بناءً على **كثافتها** (التي تتناسب عكساً مع محتواها من الدهون؛ فكلما زادت الدهون قلت الكثافة وكبر الحجم)، وتنقسم إلى 5 أنواع رئيسية:

النوع	الاسم بالإنجليزية	المصدر الأساسي	المكون الطاغي فيه	الوظيفة الرئيسية
الدقائق الكيلوسية	Chylomicrons	الأمعاء الدقيقة	الدهون الثلاثية (الغذائية) 90%	نقل الدهون المتناولة من الأمعاء إلى الأنسجة (العضلات والدهن).
شديدة انخفاض الكثافة	VLDL	الكبد	الدهون الثلاثية (المصنعة داخلياً) 60%	نقل الدهون الثلاثية المصنوعة في الكبد إلى الأنسجة المحيطية.
متوسطة الكثافة	IDL	ينتج من تفكك VLDL	كوليسترول + دهون ثلاثية	مرحلة انتقالية أثناء تحول VLDL إلى LDL في مجرى الدم.
منخفضة الكثافة (الضار)	LDL	ينتج من تفكك IDL	**إسترات الكوليسترول 50%**	نقل الكوليسترول من الكبد إلى خلايا الجسم والأنسجة المحيطية.
عالية الكثافة (الجيد)	HDL	الكبد والأمعاء	البروتينات 50%	**النقل المعاكس:** تجميع الكوليسترول الزائد من الأنسجة وإعادته للكبد.

الانزيمات الضرورية لاستقلاب البروتينات الشحمية

١- LPL Lipoprotein lipase موجود على جدران أوعية الشعرية في النسيج الشحمي والعضلات ويقوم بحلمهة الشحوم الثلاثية في CM والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDL إلى أحماض دسمة وغليسيرول

٢- HL Hepatic lipase موجود على سطح الخلية الكبدية يختص بحلمهة الشحوم الثلاثية المرتبطة ب LDL ,HDL

٣- LCAT Lecithin Cholesterol Acyl Transferase وظيفته إضافة الليستين إلى الكوليسترول لتشكيل الكوليسترول المؤستر

٤- CETP Cholesterol Ester Transfer Protein وظيفته نقل البروتين من مركب لآخر

الصميمة البروتينية (Apoprotein)	مكان التواجد الرئيسي (Lipoprotein)	الوظيفة الحيوية الرئيسية (Function)
Apo A-I	**HDL** (بشكل رئيسي)، والدقائق الكيلوسية	• يمثل المكون البنيوي الأساسي لجزيئات HDL. • **ينشط إنزيم LCAT** المسؤول عن أسترة الكوليسترول الحر لجمعه داخل HDL.
Apo B-48	**الدقائق الكيلوسية (Chylomicrons)** وبقاياها	• المكون البنيوي الفريد للدقائق الكيلوسية. • **ضروري لإفراز وتوليد** الدقائق الكيلوسية من الأمعاء الدقيقة إلى اللمف والدم.
Apo B-100	**VLDL, IDL, LDL**	• المكون البنيوي الأساسي للناقلات المصنعة داخلياً في الكبد. • يعمل كـ **مفتاح رابط (Ligand)** تتعرف عليه مستقبلات الـ LDL في الخلايا لامتصاص الكوليسترول.
Apo C-II	الدقائق الكيلوسية، **VLDL**, HDL	• يعمل كـ **منشط أساسي لإنزيم Lipoprotein Lipase (LPL)** المسؤول عن تفكيك الدهون الثلاثية وتغذية الخلايا بها.
Apo C-III	الدقائق الكيلوسية، VLDL, HDL	• يعمل كـ **مثبط لإنزيم Lipoprotein Lipase (LPL)** (يعاكس عمل Apo C-II تنظيمياً). • يمنع الالتقاط المبكر لبقايا الدهون من قبل الكبد.
Apo E	بقايا الدقائق الكيلوسية، **IDL**, HDL, VLDL	• يعمل كـ **مفتاح تعارف رئيسي (Ligand)** تلتقطه مستقبلات الكبد. • يضمن التخلص السريع وإعادة امتصاص بقايا الناقلات (Remnants) في الكبد.

14. استقلاب البروتينات الشحمية (Metabolism)

يقسم استقلاب هذه الناقلات إلى مسارين رئيسيين متداخلين:

أولاً: المسار خارجي المنشأ (Exogenous Pathway) - خاص بالدهون الغذائية

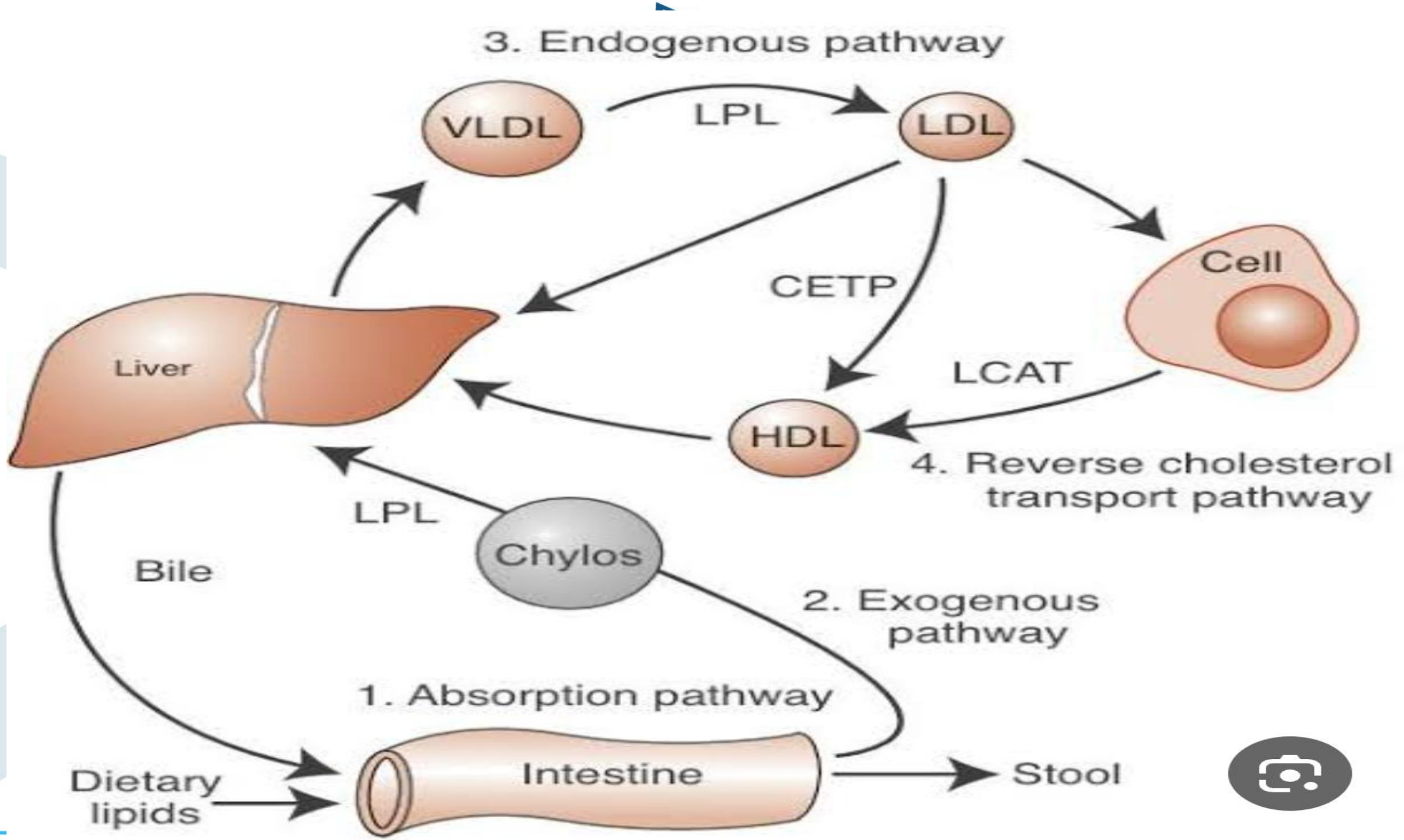
1. تُمتص الدهون في الأمعاء وتُحزم على شكل **دقائق كيلوسية (Chylomicrons)** وتفرز إلى اللمف ثم الدم.
2. في الأوعية الدموية للأنسجة (العضلات والدهن)، يقوم إنزيم **Lipoprotein Lipase (LPL)** بتفكيك الدهون الثلاثية الموجودة داخل الدقائق وتحويلها لأحماض دهنية تستفيد منها الخلايا.
3. تتقلص الدقائق الكيلوسية وتتحول إلى "بقايا الدقائق الكيلوسية" (Remnants)، والتي يلتقطها الكبد بسرعة ويتخلص منها عبر مستقبلات خاصة (Apo E).

ثانياً: المسار داخلي المنشأ (Endogenous Pathway) - خاص بدهون الكبد

1. يصنع الكبد دهوناً ثلاثية وكوليسترول ويفرزها في الدم على شكل **VLDL**.
2. يسير VLDL في الدم، ويتعرض لنفس الإنزيم (LPL) الذي يأخذ منه الدهون الثلاثية لتغذية الخلايا، فيصغر حجمه ويتحول إلى **IDL**.
3. يفقد الـ IDL المزيد من الدهون الثلاثية بفضل إنزيم آخر (Hepatic Lipase) ليتحول في النهاية إلى **LDL** (الغني جداً بالكوليسترول).
4. يدور الـ LDL في الدم ليزود الخلايا بحاجتها من الكوليسترول عبر مستقبلات الـ LDL الذكية (LDL Receptors).

ثالثاً: مسار النقل المعاكس للكوليسترول (Reverse Cholesterol Transport) - دور البطل HDL

1. يفرز الكبد جزيئات **HDL فارغة** أو بدائية (Nascent HDL) في الدم.
2. تجوب هذه الجزيئات الأنسجة وتلتقط الكوليسترول الفائض والزائد عن حاجة الخلايا وجدران الشرايين (بمساعدة إنزيم LCAT الذي يحول الكوليسترول إلى شكل إستري داخل الـ HDL).
3. يعود الـ HDL محملًا بالكوليسترول الزائد إلى الكبد، حيث يتخلص الكبد منه إما بإفرازه في العصارة الصفراوية أو تحويله لأحماض صفراوية، مما يحمي الشرايين من التصلب (Atherosclerosis).


3. Endogenous pathway
VLDL
LPL
LDL
Cell
CETP
Liver
LCAT
HDL
4. Reverse cholesterol transport pathway
LPL
Chylos
Bile
2. Exogenous pathway
1. Absorption pathway
Intestine
Dietary lipids
Stool

Phospholipids

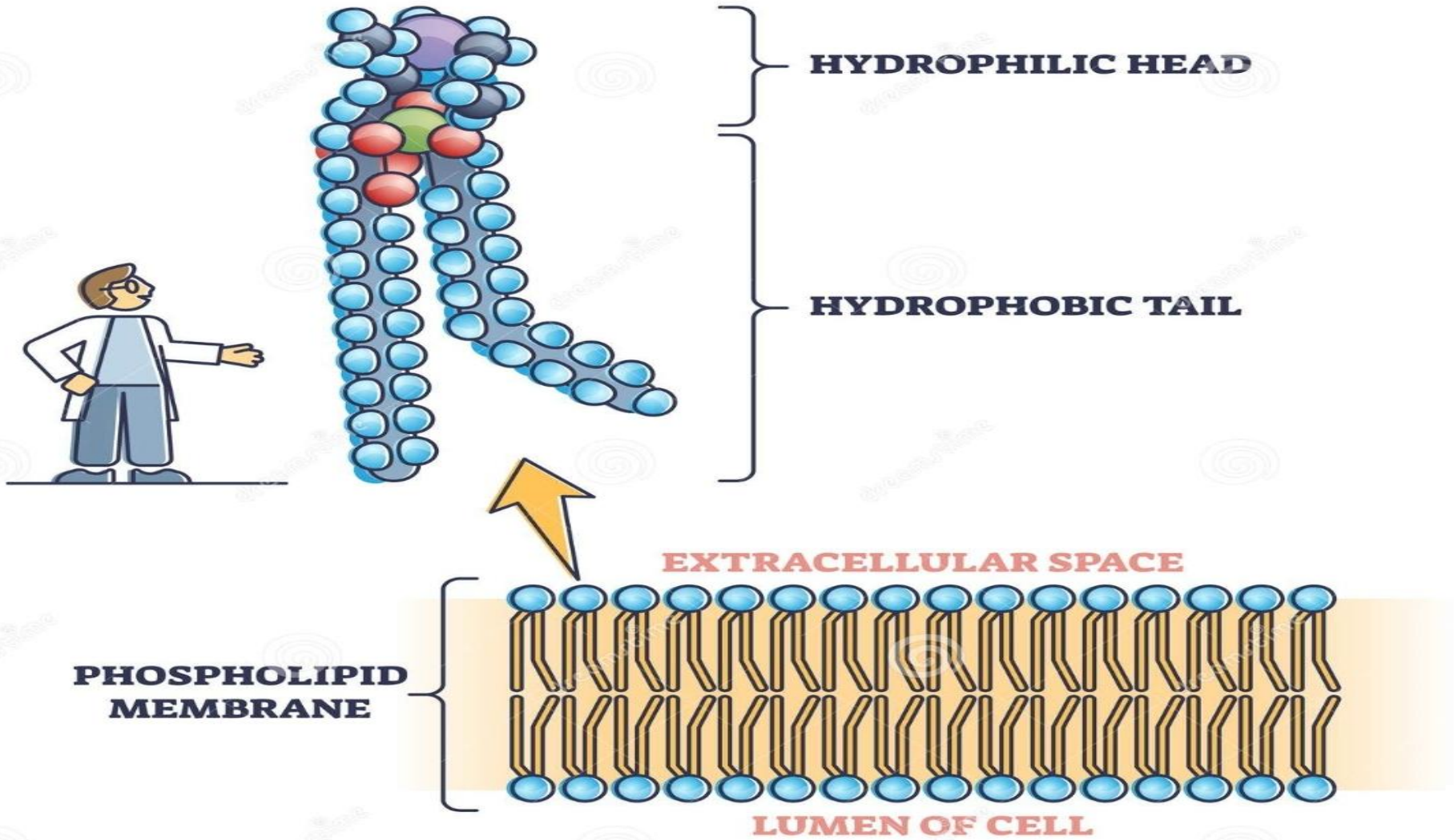
وهي دهون معقدة تحتوي على مجموعة فوسفات وهي Amphipathic تقسم بنيويا إلى :

١ـ فوسفوليبد غليسرول : حيث الكحول هو الغليسيرول مثل الليستين والسيفالين

٢ـ سفينغوفوسفو ليبيد : حيث الكحول هو السيفينغوزين مثل السيفينغو ميالين

لها دور أساسي في بناء الغشاء الخلوي لجميع الخلايا وشكل جزء أساسي من قشرة البروتينات الدهنية وبالإضافة إلى وظائف خاصة مثل السورفاكتانت يدخل بتركيبه الليستين والسيفينغوميالين يدخل في تركيب غمد الميالين العازل للأعصاب يتم تصنيعها في خلايا الجسم في السيتوزول على الشبكة الباطنة الملساء

PHOSPHOLIPID



تحطم الفوسفوليبيد

- **الآلية:** يتم تفكيك الفوسفوليبيدات مائياً بواسطة إنزيمات متخصصة تُدعى **فوسفولیباز (Phospholipases)**.
- **الأنواع والوظائف:** لكل إنزيم مكان قطع محدد في الجزيء:
  - **Phospholipase A1 & A2:** يقطعان الحموض الدهنية من الكربونات 1 و 2 (إنزيم A2 مسؤول عن تحرير حمض الأراشيدونيك المسبب للالتهاب).
  - **Phospholipase C:** يقطع مجموعة الفوسفات مع القاعدة النيتروجينية (مهم في إطلاق إشارات الكالسيوم داخل الخلية).
  - **Phospholipase D:** يقطع القاعدة النيتروجينية فقط ويترك حمض الفوسفاتيديك.