Lipid metabolism
1- استقلاب الشحوم

د.السيد 2022

المحتوى

- نقل الشحوم
- هضم وامتصاص الشحوم
- استقلاب الليبوبروتينات
- تحلل واصطناع الدهون
- أكسدة الأحماض الدهنية

نقل الشحوم مفاهيم عامة

- الدهون والمواد الشحمية في العضوية قد تكون من مصادر خارجية exogenous أو داخلية endogenous
- نظرا لطبيعتها الكارهة للماء تنتقل المواد الشحمية (التريغليسيريدات وإسترات الكوليستيرول) في مجرى الدم بواسطة نواقل بروتينية كجزيئات شحمية بروتينية (ليبوبروتينات)
- يكون أيضا لبعض الفيتامينات المنحلة بالدسم والهرمونات الستيروئيدية نواقل خاصة في حين يقوم الألبومين بنقل الحموض الدهنية الحرة
- تسمى عملية نقل الشحوم بين الأعضاء المختلفة استقلاب الليبوبروتين Lipoprotein metabolism

بنية البروتينات الشحمية Lipoproteins

- للبروتينات الشحمية شكل كروي يكون مركزها (اللب) كارهاً للماء و يحوي على استرات الكوليسترول وثلاثيات الغليسيريد، أما سطحها فيكون محباً للماء و يحوي على الكوليسترول الحر والفوسفوليبيدات والبروتينات. حيث تضمن البروتينات و الفوسفوليبيدات انحلالية عالية للشحوم ضمن مجرى الدم، كما تقوم البروتينات السطحية بوظائف أخرى حيث تؤدي دور ربيطة لمستقبلات الخلية وعاملاً مساعداً للأنزيمات المسؤولة عن استقلاب البروتينات الشحمية.

- كل البروتينات الشحمية تحوي على بروتين واحد أو أكثر من بروتينات تدعى صمائم البروتينات apoproteins و يوجد لها عشر أنواع شائعة . و لها وظائف متعددة حيث تقوم بتوفير مواقع التعرف لمستقبلات سطح الخلية, كما تعمل كمفعّل(منشّط) إنزيمي أو تميم إنزيمي للإنزيمات الداخلة في استقلاب البروتينات الشحمية.

1- نقل الشحوم الخارجية إلى الكبد

هضم وامتصاص الشحوم الخارجية (بدء تشكل أول الليبوبروتينات في الأمعاء وهي جزيئات الكيلوميكرون)

- يتم امتصاص الدسم الطعامية الغليسيريدات وإسترات الكولسترول (التي تكون على شكل قطيرات دسمة أو دقائق كيلوسية (**كيلوميكرون**)) من قبل الظهارة المعوية بعد استحلابها وبفضل الحركات الحوية المعوية، وذلك بعد أن يعمل كل من الليباز اللعابي والبنكرياسي والحمض المعدي والفوسفولیباز والكولسترول إستراز على تفكيكها وتدخل قطيرات الكيلوميكرون بعدها اللمف إلى الدروران حيث تحمل جزيئات بروتينية تمنحها الظهارة هي Apo /b48، Apo c2 و Apo E
- يقوم Apo C2 بتفعيل الليبوبروتين ليباز الذي يقوم بتقويض التري غليسيريدات إلى حموض دسمة -تختزن في النسج الشحمية- وغليسيرول يستقلب في الكبد، يلتقم ما تبقى من الدقائق الكيلوسية من قبل الكبد لوجود مستقبلات لـ ApoE
- في الكبد تتحلل ثلاثيات الغليسيريد ويعاد توضيبها لترسل إلى النسيج الدهني
- تؤدي تجميعة الحموض الدهنية الحرة في النسيج الدهني ومستواها في البلازما دورا تنظيمياً إذ يكون للنسيج الدهني دور في تنظيم تدفق الحموض الحرة إلى البلازما وذلك يؤثر على عمل القلب والعضلات

2- استقلاب البروتينات الشحمية

نقل الشحوم من الكبد إلى الأعضاء المختلفة

- يشكل الكبد الليبوبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة جداً تكون كذلك لغناها بالدهون Very low density lipoprotein (VLDL) تتألف الجزيئات من الجزء الليبيدي (التريغليسيريد بشكل أساسي إضافة للكوليسترول والفوسفوليبيدد ويكون مصدر تلك المركبات خارجي أو داخلي) والجزء البروتيني Apo B100تتحد بنسبة جزيئة لجزيئة كما تحمل أيضاً جزيئات بروتينية Apo c2 و Apo E مثل الدقائق الكيلوسية التي تقوم كما VLDL بنقل ثلاثيات الغليسيريد لاستخدامها في الطاقة أو تخزينها(خلايا دسمة).
- يساعد كل صميم أو جزء بروتيني في استقلاب الجزيئات الشحمية البروتينية
- Apo E يساعد في وصولها للكبد و APO c في تفعيل الليباز و APO B100 في التقامها من النسج المحيطية

2- استقلاب البروتينات الشحمية - تتمة

نقل الشحوم من الكبد إلى الأعضاء المختلفة

- تعد البروتينات الشحمية ركازات للعديد من الأنزيمات.
يقوم أنزيم الليبوبروتين ليباز بالالتصاق على سطح لمعة البطانة الوعائية من خلال الارتباط ب كبريتات الهيبارين و يقوم بحلمهة ثلاثيات الغليسيريد في الكيلوميكرونات و VLDLو يتم تنشيط هذه العملية من خلال apolipoproteinC-II والهيبارين المتحرر من الخلايا البدينة و خلايا البالعات.

2- استقلاب البروتينات الشحمية - تتمة

نقل الشحوم من الكبد إلى الأعضاء المختلفة

- بعد حلمهة التري أسيل غليسيرول وقبطه من قبل النسج، تصبح الجزيئات خفيضة الكثافة low density (LDL) lipoproteinوذات محتوى أعلى من الكوليسترول (LDL أكثر كثافة من سابقتها (VLDL)، تكون أحد وظائف LDLهي نقل الكوليسترول للأنسجة المحيطية التي تتطلب الكوليسترول لتشكيل الغشاء أو اصطناع الهرمونات الستيروئيدية
- هناك جزيئة وسيطة بين VLDL وLDL تسمى Intermediate IDL density lipoprotein

3- استقلاب البروتينات الشحمية

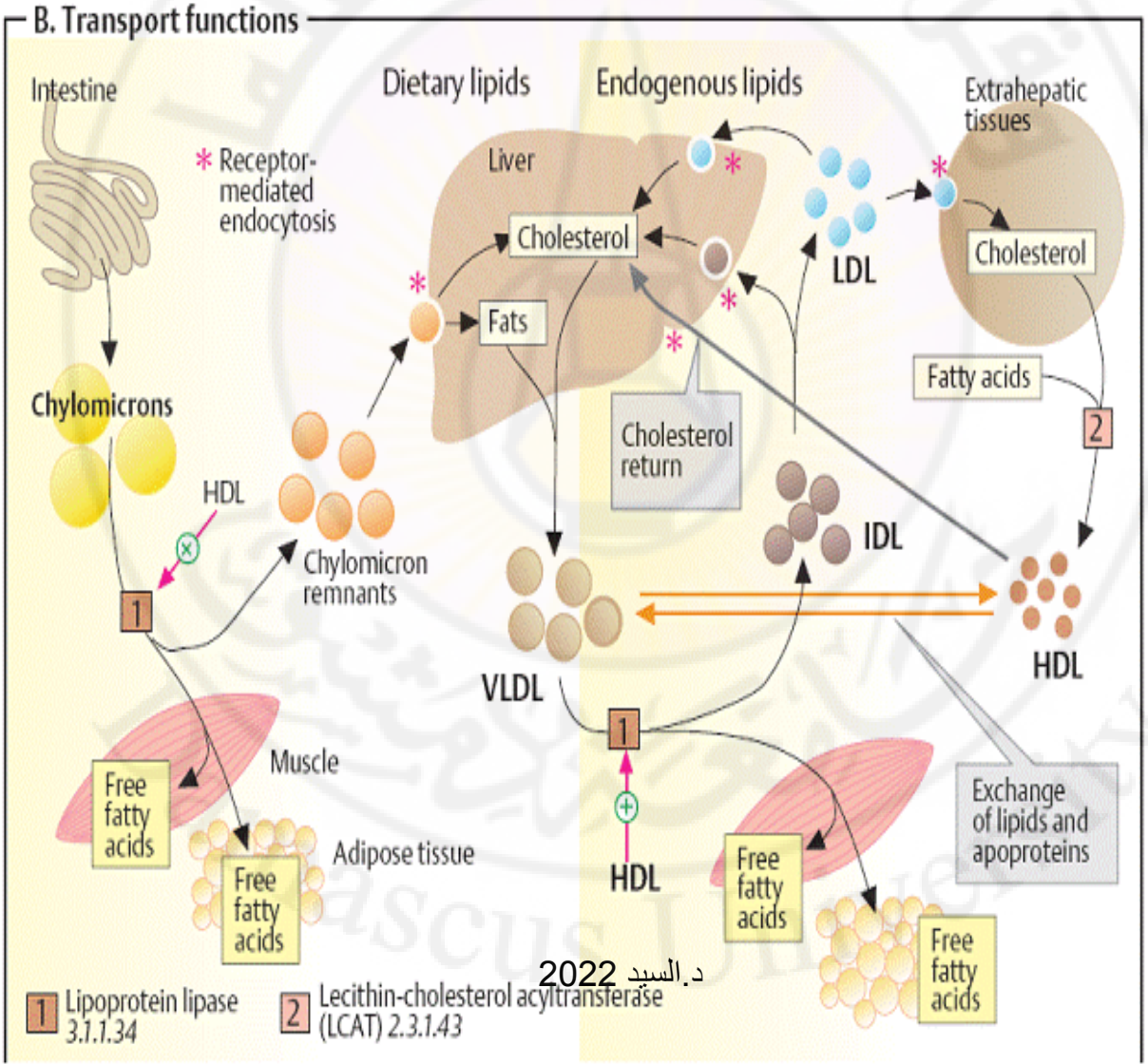
إعادة الشحوم من الدوران إلى الكبد

- تقوم جزيئة شحمية بروتينية مصنعة كبديا عالية الكثافة لغناها بالبروتينات والأنزيمات (APO A, LCAT, CETP) التي سيأتي تفصيلها لاحقاً وغيرها الكثير مما مر سابقا وتعطيه للجزيئات الشحمية البروتينية الأحرى لتسهيل استقلابها
- تكون كثافتة تلك الجزيئة قليلة لفقرها بالتريغليسيريد وتساعد تسهيل استقلاب البروتينات الشحمية الأخرى وأسترة الكوليسترول الحر ونقل الكوليسترول الحر والمؤستر وإعادته إلى الكبد
- تدعى هذه الجزيئة الليبوبروتين عالي الكثافة High Density Lipoprotein
- يقوم HDL بنقل الكوليسترول من الأنسجة المحيطية إلى الكبد ليتم إطراحه في الصفراء على شكل كوليسترول أو أملاح صفراوية.

أهمية البروتين الشحمي HDL

- يقوم HDLبالعديد من الوظائف الهامة منها:
- تزويد البروتينات الشحمية بالصمائم البروتينية :
- حيث يعد HDLمخزن للصميم البروتيني (apoC-II الذي يقوم بنقله إلى VLDLو الكيلوميكرونات ,كما يقوم apoC-II بتفعيل إنزيم (LPLو الصميم البروتيني) apoE الصميم البروتيني المطلوب في عملية الالتقام المتواسط بالمستقبل لجزيئات IDL و بقايا الكيلوميكرونات)
- قبط الكوليسترول غير المؤستر:
- حيث يقوم HDLبقبط الكوليسترول غير المؤستر من الأنسجة المحيطية غير الكبدية و إعادته إلى الكبد على شكل كوليسترول مؤستر . حيث يعد HDLمستقبل ممتاز للكوليسترول غير المؤستر بفضل محتواه العالي من الفوسفوليبيدات المهمة لانحلالية الكوليسترول في الماء.
- استرة الكوليسترول:
- عندما يقوم HDLبقبط الكوليسترول غير المؤستر تتم استرته بشكل مباشر بواسطة إنزيم بلازمي يدعى lecithin:cholesterol actyltransferase(LCAT) يصطنع هذا الإنزيم و يفرز من الكبد و من ثمّ يرتبط بالبروتين الشحميHDL الوليد و يتفعل بواسطة apoA-I حيث يقوم بنقل حمض دسم من الكربون الثاني للفوسفاتيديل كولين إلى الكوليسترول.
- يحصل النقل يواسطة بروتين Cholesterol ester transporter protein CETP

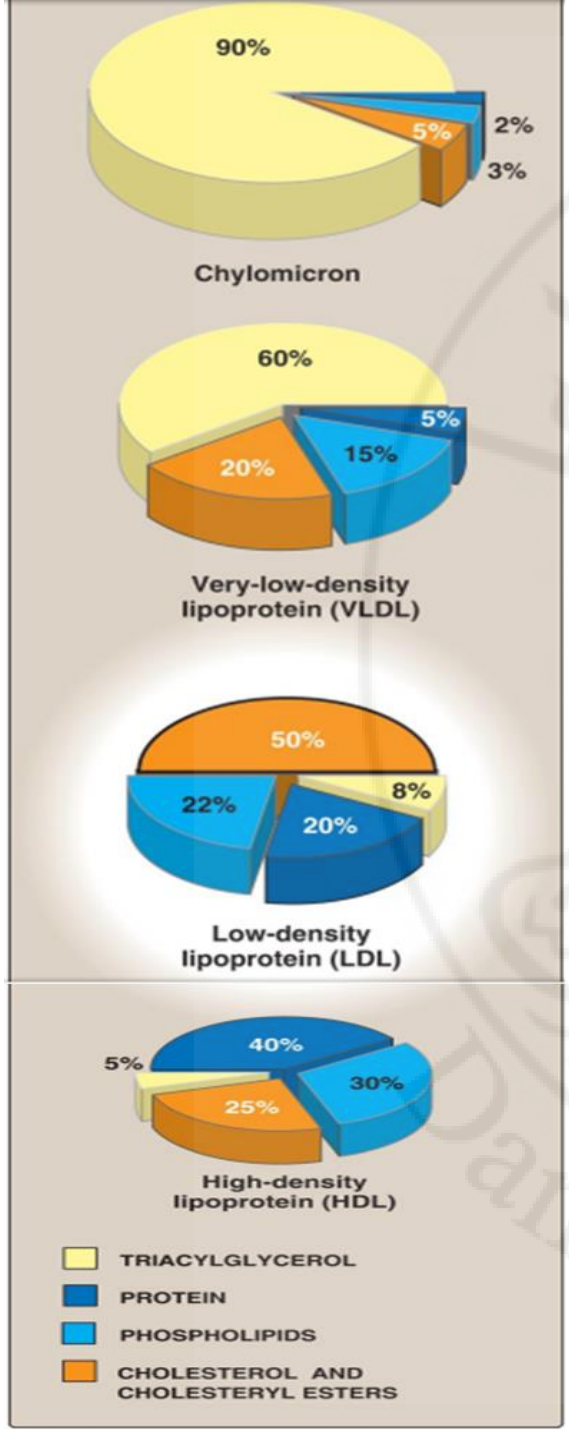
مخطط توضيحي لاستقلاب الليبوبروتين



البروتينات الشحمية Lipoproteins

TABLE 18.1 • الصمائم البروتينية في البروتينات الشحمية

الصميم البروتيني	الوزن الجزيئي	التركيز البلازمي غ/ل	التوزع في البروتينات الشحمية
ApoA-I	28,000	1.0–1.2	Chylomicrons, HDL
ApoA-II	17,000	0.3–0.5	Chylomicrons, HDL
ApoA-IV	46,000	0.15–0.16	Chylomicrons, HDL
ApoB-48	264,000	0.03–0.05	Chylomicrons
ApoB-100	512,000	0.7–1.0	VLDL, IDL, LDL
ApoC-I	7000	0.04–0.06	Chylomicrons, VLDL, HDL
ApoC-II	9000	0.03–0.05	Chylomicrons, VLDL, HDL
ApoC-III	9000	0.12–0.14	Chylomicrons, VLDL, HDL
ApoD	33,000	0.06–0.07	HDL
ApoE	38,000	0.03–0.05	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL



البروتينات الشحمية

- تختلف البروتينات الشحمية عن بعضها بالتركيب (نسبة الشحوم و البروتينات), الحجم, الكثافة, مكان المنشأ.
- تعد الكيلوميكرونات أقل البروتينات الشحمية كثافة و الأكبر حجماً كما تحوي أعلى نسبة من الشحوم(ثلاثيات الغليسيريد) و أقل نسبة من البروتين، و عند الانتقال من الكيلوميكرونات إلى VLDLو منه إلى LDLو أخيراً HDLتزداد الكثافة على التوالي و تزداد نسبة البروتين إلى الشحوم ضمن البروتين الشحمي ، حيث تعد جزيئات HDLالأصغر حجماً و الأكثر كثافة.

استقلاب HDL

- تتشكل جزيئات HDL الوليد في الدوران من خلال إضافة الشحوم إلى الصميم البروتيني apoA-1 ، يصطنع الصميم البروتيني و يفرز من الكبد و الأمعاء و يشكل نسبة 70% من الصمائم البروتينية في HDL .
- إنّ أسترة الكوليستول في HDL الوليد يحوله إلى HDL3 الفقير نسبياً باسترات الكوليسترول و الذي بدوره يتحول إلى HDL2 الغني باسترات الكوليسترول الذي ينقل استرات الكوليسترول للكبد.
- يساهم إنزيم الليباز الكبدي في تحويل HDL2 إلى HDL3 .
- انتقال الكوليسترول العكوس: و هو انتقال الكوليسترول من الأنسجة المحيطية إلى HDL و من HDL إلى الكبد لاصطناع الحموض الصفراوية أو إطراحه عبر الصفراء. هذا الانتقال يوضّح العلاقة العكسية بين تراكيز HDL في البلازما و التصلّب العصيدي و سبب تسمية HDL بالكوليسترول الجيد.
- يتواسط انتقال الكوليسترول من الأنسجة المحيطية إلى HDL البروتين الناقل (ATP-binding cassette transporter(ABCA1 , و في جزيء HDL يتم استرة الكوليسترول بواسطة إنزيم LCAT , و من ثم يتم انتقال الكوليسترول المؤستر عبر جزيئات HDL2 إلى الكبد و قبطه بواسطة المستقبلات الكانسة (scavenger receptor class B type 1) SR-B1 .
- غياب الناقل ABCA1يؤدي لمرض عوز HDL و الذي يدعى داء تَنغر(عوز البروتين الشحمي HDLالعائلي).

البروتينات الشحمية تأثير الحمية الغذائية على تركيز الشحوم

- ترفع الأحماض الدهنية المشبعة☹(منتجات الألبان,لحم البقر, الدواجن) من تركيز LDL-C عن طريق تخفيض استقلاب LDL المتواسط بالمستقبل .
- و كلما كان طول السلسلة أقل كلما كان التأثير أكبر.
- الأحماض الدهنية وحيدة عدم الإشباع: لها تأثير خافض للكوليسترول حيث تعزز من تصفية الصميم البروتيني apoB في LDL ، لكنها لا تسبب نقصان واضح في تراكيز LDL .
- الأحماض الدهنية متعددة عدم الإشباع: (الزيوت النباتية) لها تأثير واضح في خفض الكوليسترول كما تخفض من تراكيز ثلاثيات الغليسيريد.
- الأحماض الدهنية نمط ترانس: (حمض الإيلايديك) ترفع من تركيز LDL-C و تخفض من HDL-C كما أنها تزيد من تركيز apo(a).
- الكوليسترول: تأثيره على رفع كوليسترول البلازما أقل من تأثير الأحماض الدسمة
- الكربوهيدرات، الغلكوز ، الفركتوز: ترفع تركيز TG و تقلل HDL و بشكل خاص الكربوهيدرات ذات المنسب السكري المرتفع
- البروتين: له تأثير ضعيف على استقلاب الليبوبروتينات و البروتينات النباتية تقلل من تركيز الشحوم و الكوليسترول.

- للاطلاع

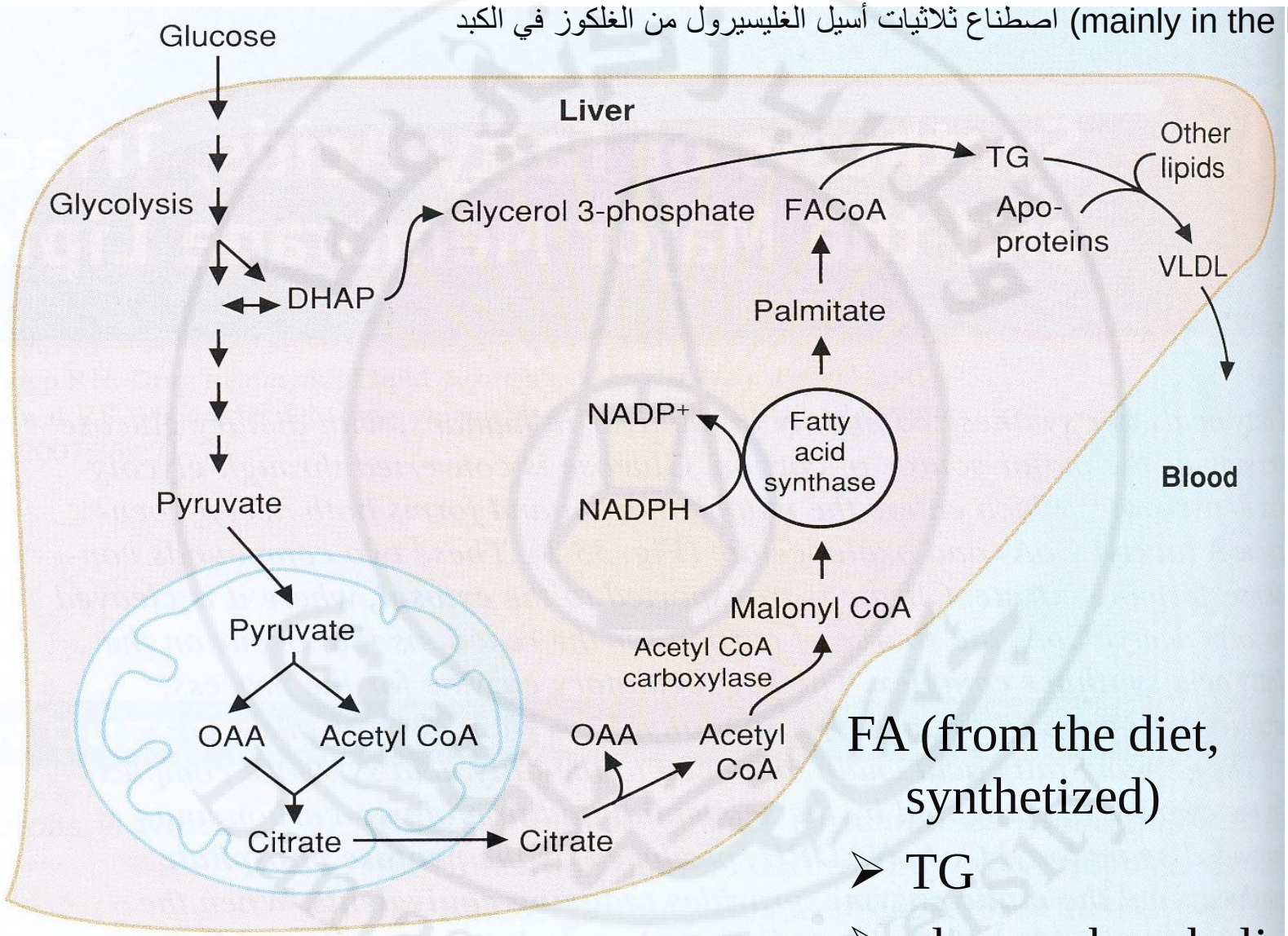
الدواء	التأثير	السبب
المدرات التيازيدية و مدرات العروة	TG↑ , LDL↑ , C↑	انخفاض الحساسية للأنسولين تزيد من إنتاج الكوليسترول في الكبد, تعدل من تمايز الخلايا الشحمية و تراكم TG
حاصرات بيتا	HDL↓,TG↑ ,	حاصرات بيتا غير الانتقائية لها التأثير الأكبر عن طريق زيادة المقاومة للأنسولين
أميوداورون	LDL↑	انخفاض التعبير عن مستقبل LDL
SGLT2 inhibitors	HDL↑ , LDL↑	تسبب زيادة في استخدام الشحوم مما يحرض زيادة اصطناعها بالكبد
المعالجة بالاستروجين	TG↑	تخفض تركيز LPL و الليباز الكبدي مما يخفض من تصفية TG
كورتيكوستيروئيدات	LDL↑TG↑	آليات متعددة(إعادة توزع للشحوم,مقاومة

تحلل الدهون Lipolysis واصطناعها
-1- Lipogenesis

- تتحلل التريغليسيريدات لدى انخفاض سكر الدم بفعل التنشيط الهرموني لليباز الحساسة للهرمون HSL(يفعلها الغلوكاجون والكاتيكولامينات وهرموني الدرق والنمو والستيروئيدات القشرية ويثبطها الإنسولين) إلى غليسيرول يصل الكبد و حموض دهنية حرة يحملها لاحقاً الألبومين
- يتم تحطيم الحموض الحرة للحصول على الطاقة كما يمكن أن تتم أستلتها وأسترتها إذا كان معدل إعادة الأسترة أعلى من معدل إعادة التحلل.
- لا يمكن أن تتم الأسترة في النسيج الدهني لافتقاره إلى غليسيرول كيناز ولهذا الأمر فائدة حيوية كبيرة
- الغلكوز والفركتوز يدعمان تصنيع الحموض الدسمة الحرة والغليسيرول التي تنطلق من الكبد إلى النسج على شكل تريغليسيريد.

Lipogenesis - the synthesis of triacylglycerols from glucose **-2-**

اصطناع ثلاثيات أسيل الغليسيرول من الغلكوز في الكبد (mainly in the liver)

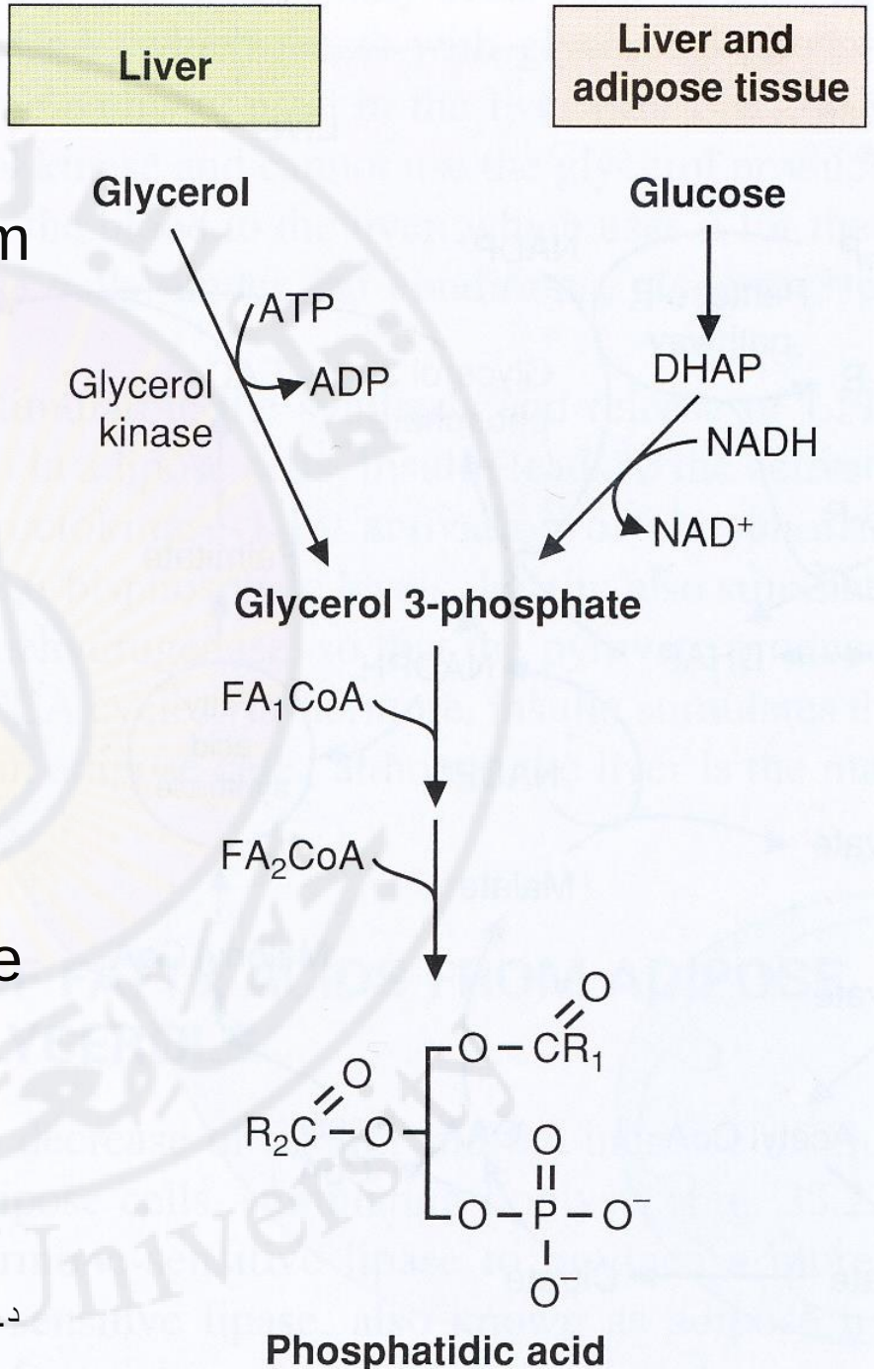


FA (from the diet, synthetized)

- TG
- glycerophospholipides
- sphingolipides

Synthesis of TG اصطناع ثلاثيات أسيل الغليسيرول من الغلكوز في الشبكة السيتوبلاسمية الملساء

in the smooth endoplasmic reticulum



The sources of glycerol 3-phosphate:

1. the phosphorylation of glycerol (*glycerol kinase*)

   liver

2. the reduction of dihydroxyacetone phosphate (from glycolysis)

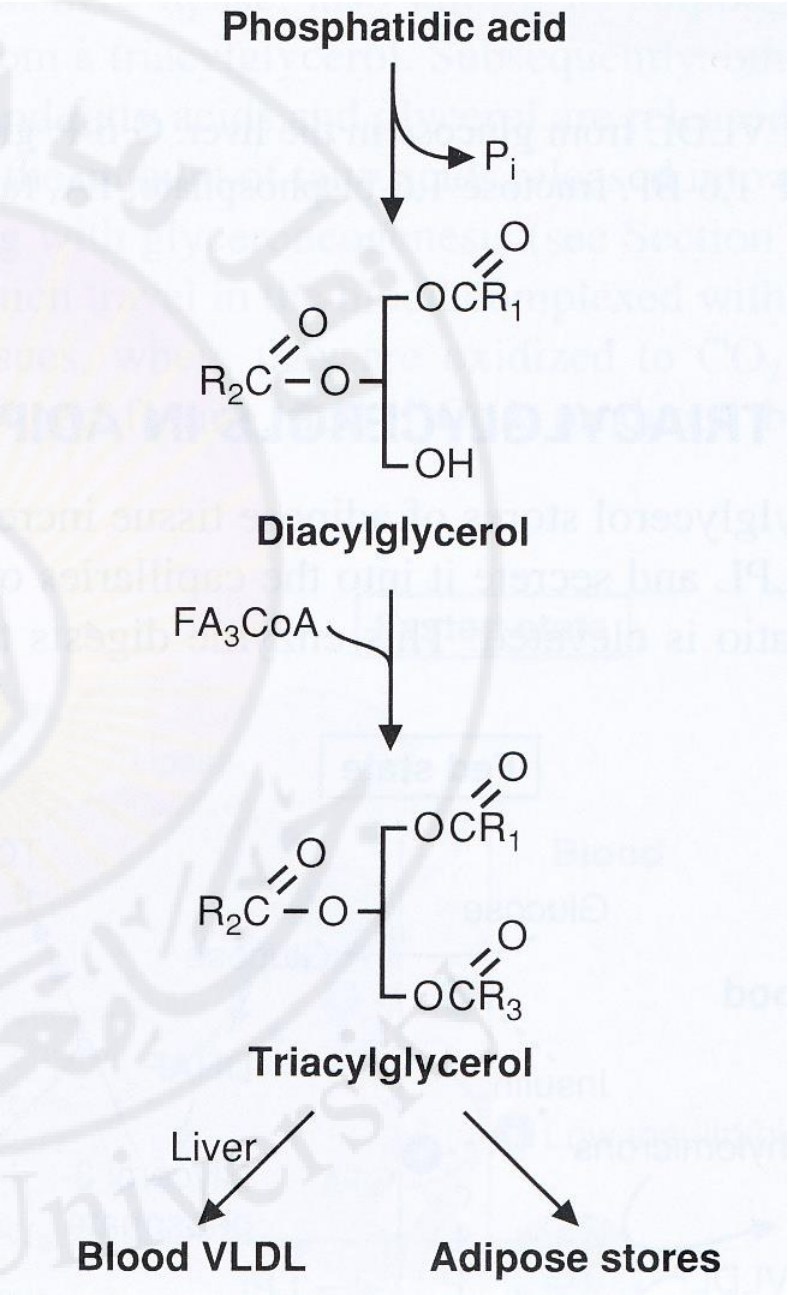
   liver, adipose tissue

Phosphatidic acid

Dephosphorylation:

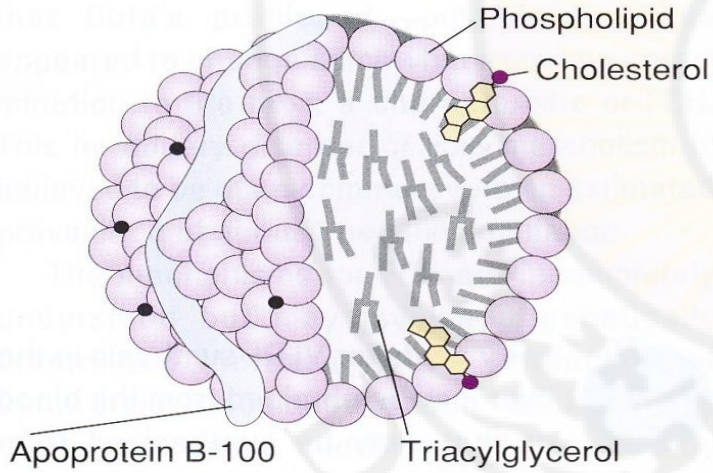
Addition of another acyl:

Formation of TG:



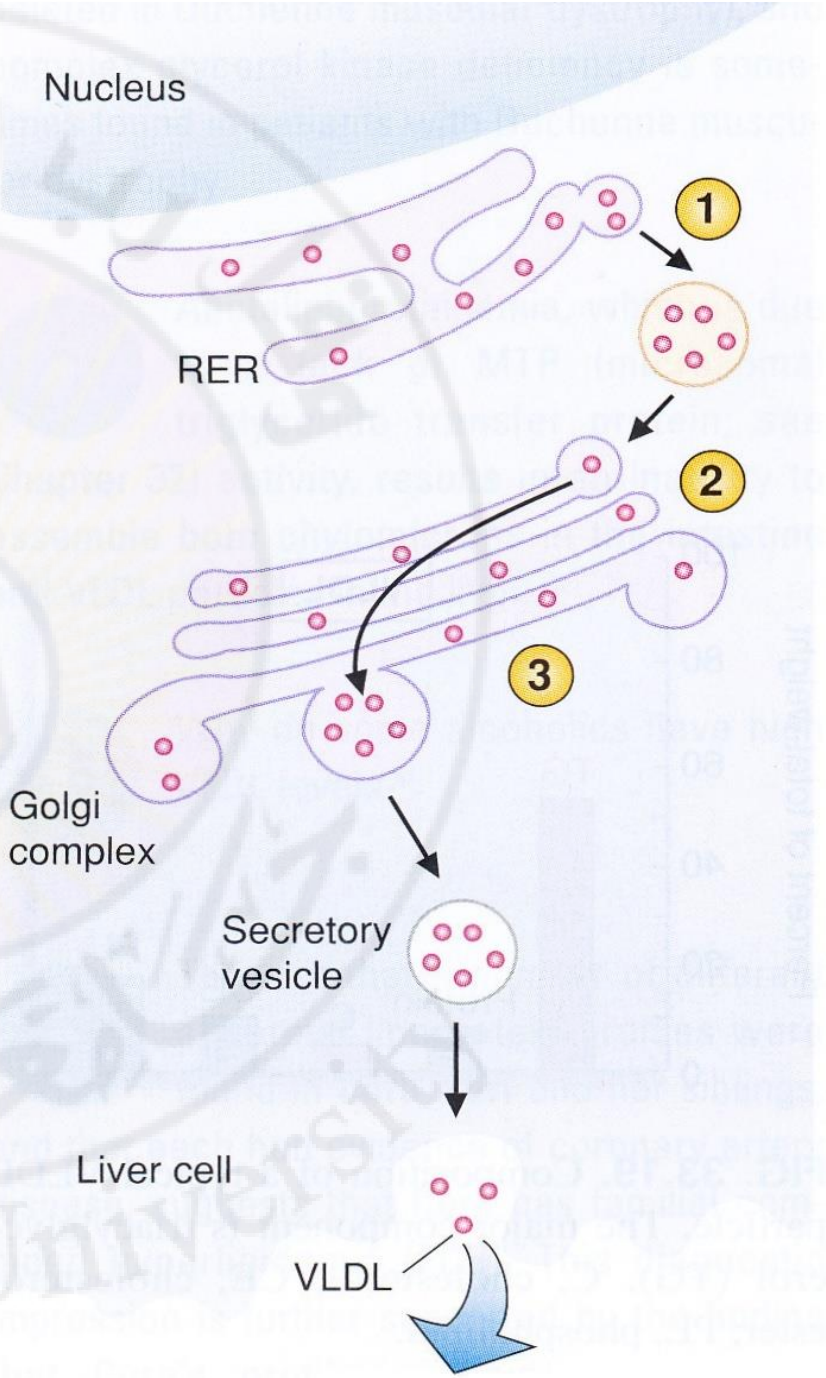
توضيب ثلاثيات الغليسيرول مع البروتين في الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية وجهاز غولجي وإفرازها خارج الكبد على شكل جزيئات شحمية بروتينية خفيضة الكثافة جدا very low density lipoprotein

- proteins synthesized on the rough ER are packaged with TG in the ER and GC to form VLDL



VLDL

TG, cholesterol, phospholipids and proteins



أكسدة واصطناع الحموض الدهنية

1- الأكسدة البيتائية للحمض الدهني

Oxidation and biosynthesis of fatty acids

1- beta oxidation of fatty acids

أين ومتى تحصل هذه العملية

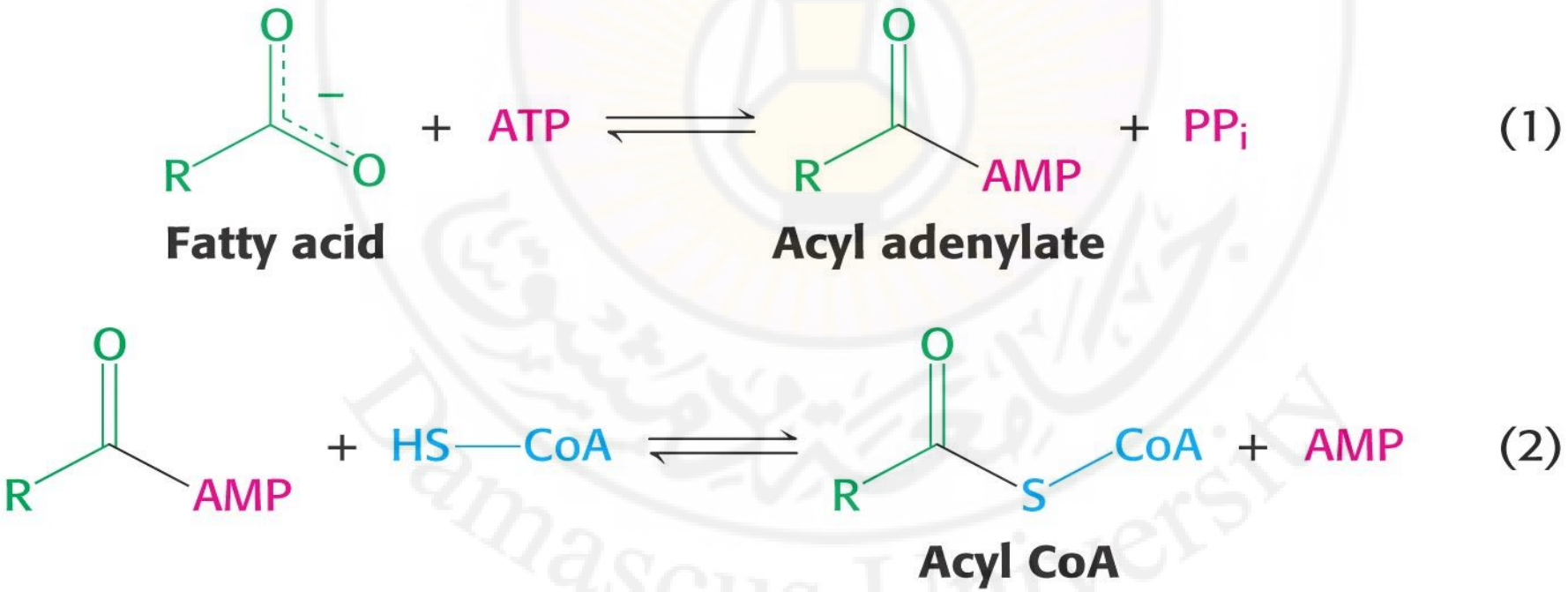
- تحصل العملية في الخلايا الحاوية على ميتوكوندريا ولكن ليس الخلايا الدماغية لأن الحموض الحرة تكون مرتبطة بالألبومين وبالتالي لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي
- تحصل العملية بما يؤمن احتياجات الطاقة للخلايا وخصوصا طاقة البناء
- الأكسدة البيتائية هي أكثر أنماط أكسدة الحمض الدهني شيوعاً

مراحل الأكسدة البيتائية (كيف تحصل العملية)

- 1- تنشيط الحمض الدهني عند الغشاء الخارجي للميتوكوندريا
- 2- نقل الحمض الدهني المنشط بين غشائي الميتوكوندريا إلى داخلها
- 3- بدء خطوات الأكسدة بتحطيم الهيكل الكربوني إلى جزيئات أستيل CoA بشكل متتابع في مادة (مطرس) الميتوكوندريا

1- تنشيط الحموض

- يتم تحويل الحموض إلى مشتقات أسيل تيوإيسترية بإنزيم ***acyl-CoA synthetase*** المعتمد على ATP (ATP dependent)
- تتم حلمهة البيروفسفات العضوية الناتجة إلى جزيئتي فسفات لا عضوية مما يجعل التفاعل غير عكوس
- يستهلك التفاعل جزيئتي ATP وفق المعادلة



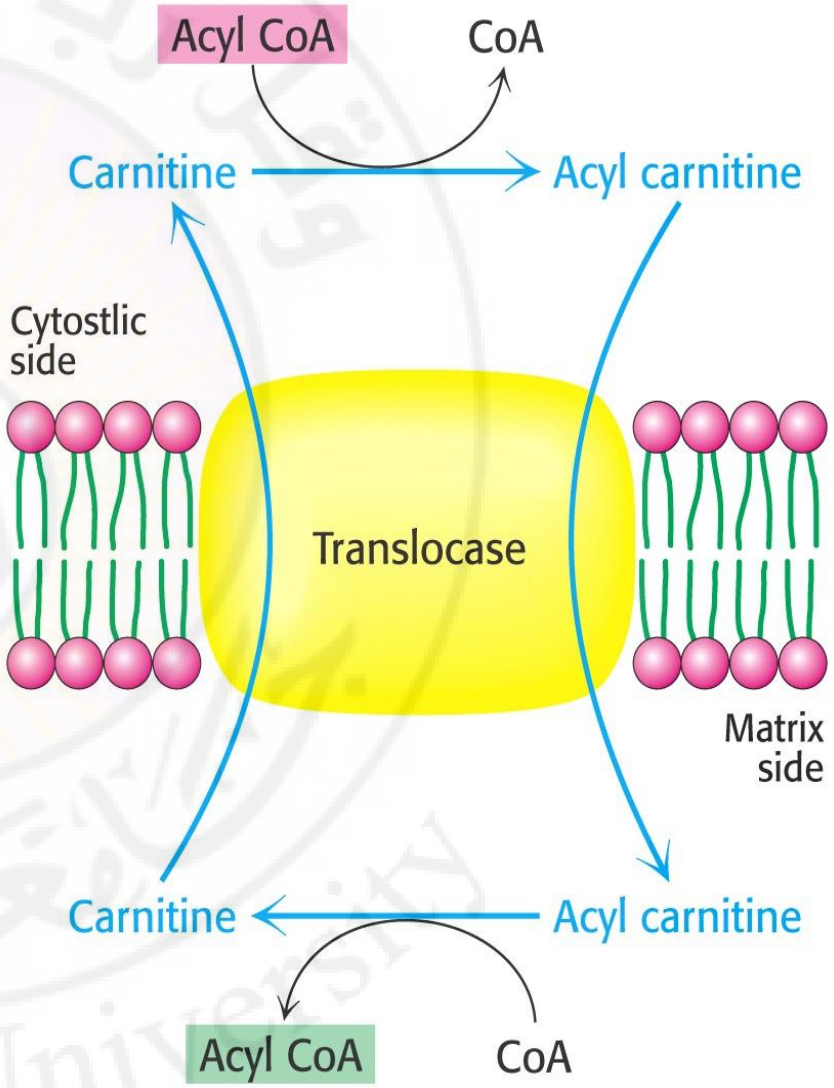
2- انتقال أسيل CoA إلى الميتوكوندريا

- **يتم الانتقال بوساطة مكوك الكارنيتين ويحصل ذلك للحموض الدهنية طويلة السلسلة**

- يتم أولا تحويل أسيل CoA إلى أسيل كارنيتين بوساطة الإنزيم *carnitine acyltransferase I* على الغشاء الخارجي للميتووكوندريا.

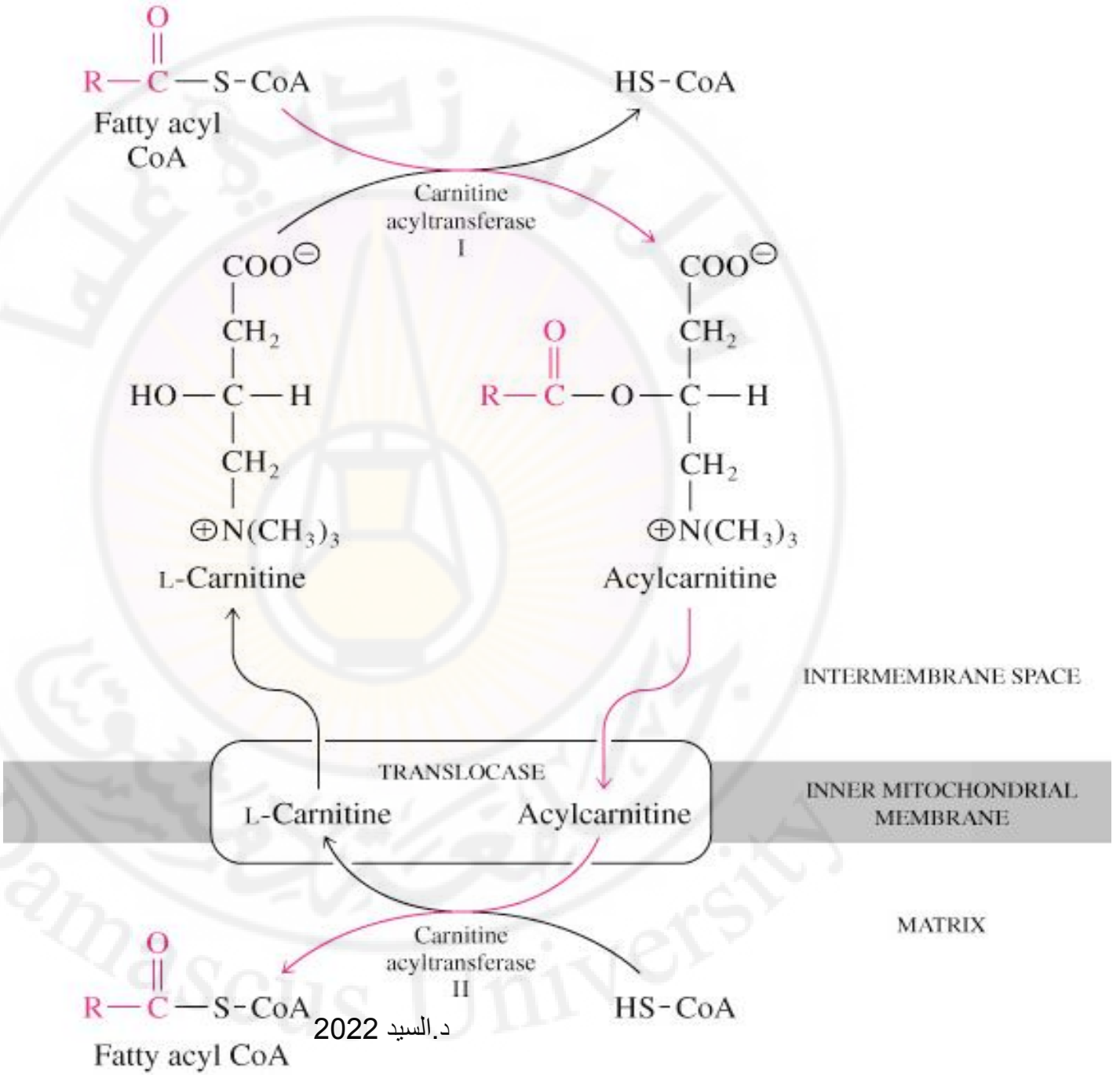
- ينتقل أسيل كارنيتين إلى الميتوكوندريا بواسطة *translocase*.

- تعود مجموعة الأسيل للارتباط بـ CoA بوساطة الإنزيم *carnitine acyltransferase II*) على الوجه الداخلي للغشاء الداخلي للميتوكوندريا.



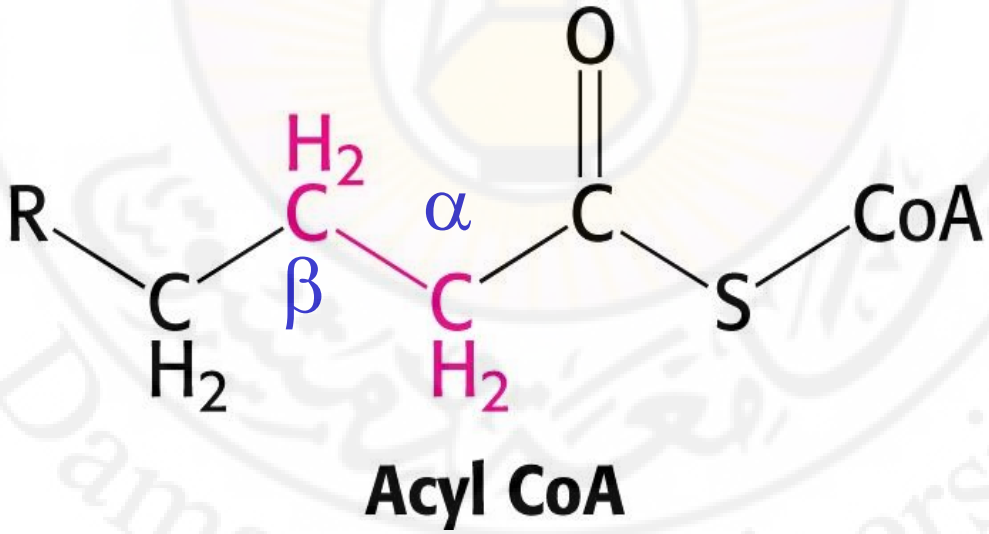
- **نظام نقل الكارنيتين**

مجموعة الأسيل المنتقلة باللون الأحمر



3- تفاعلات الأكسدة البيتائية

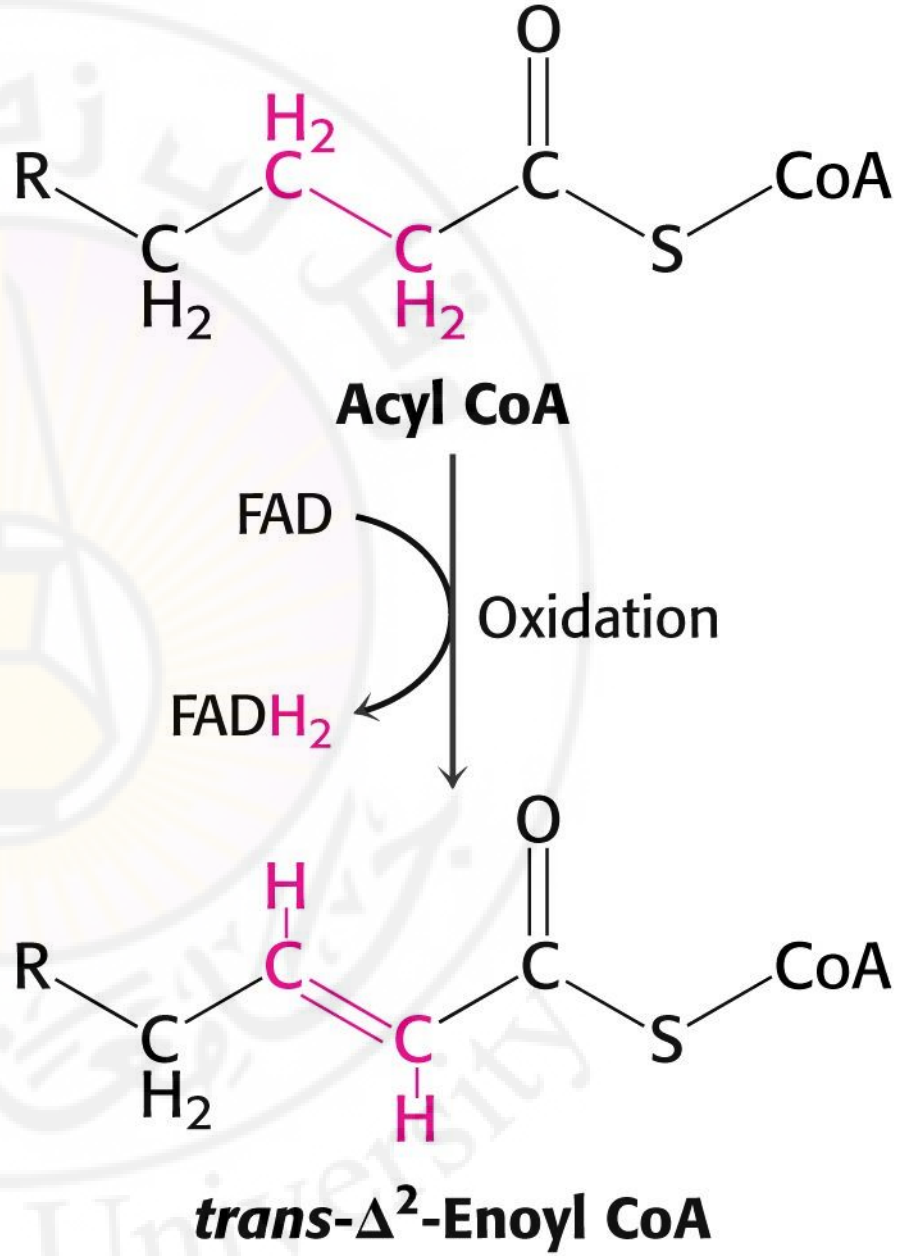
- يحصل نزع ذرتي هيدروجن أسيل CoA الحمض الدهني عند الكربون β أو **الكربون الثالث**



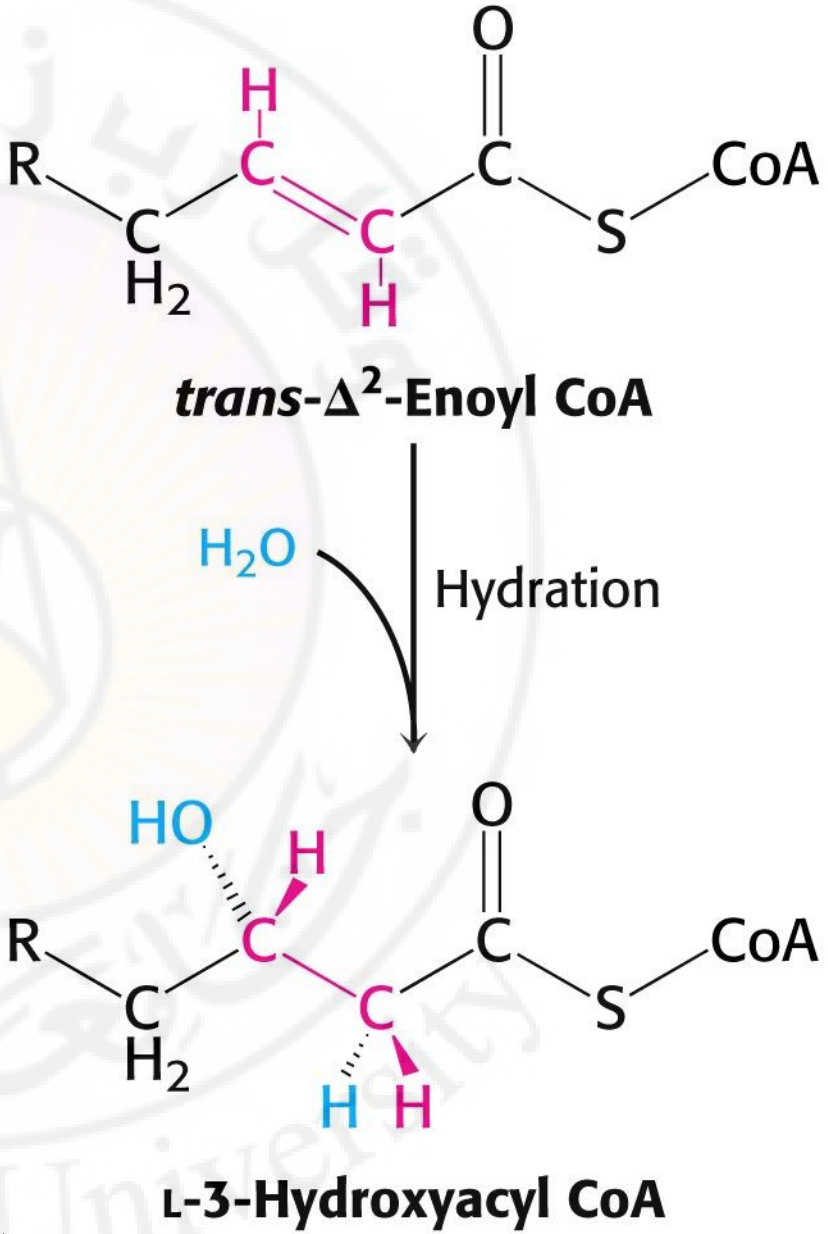
Acyl CoA

1-الأكسدة تعطي إينويل CoA

Coenzyme - FAD

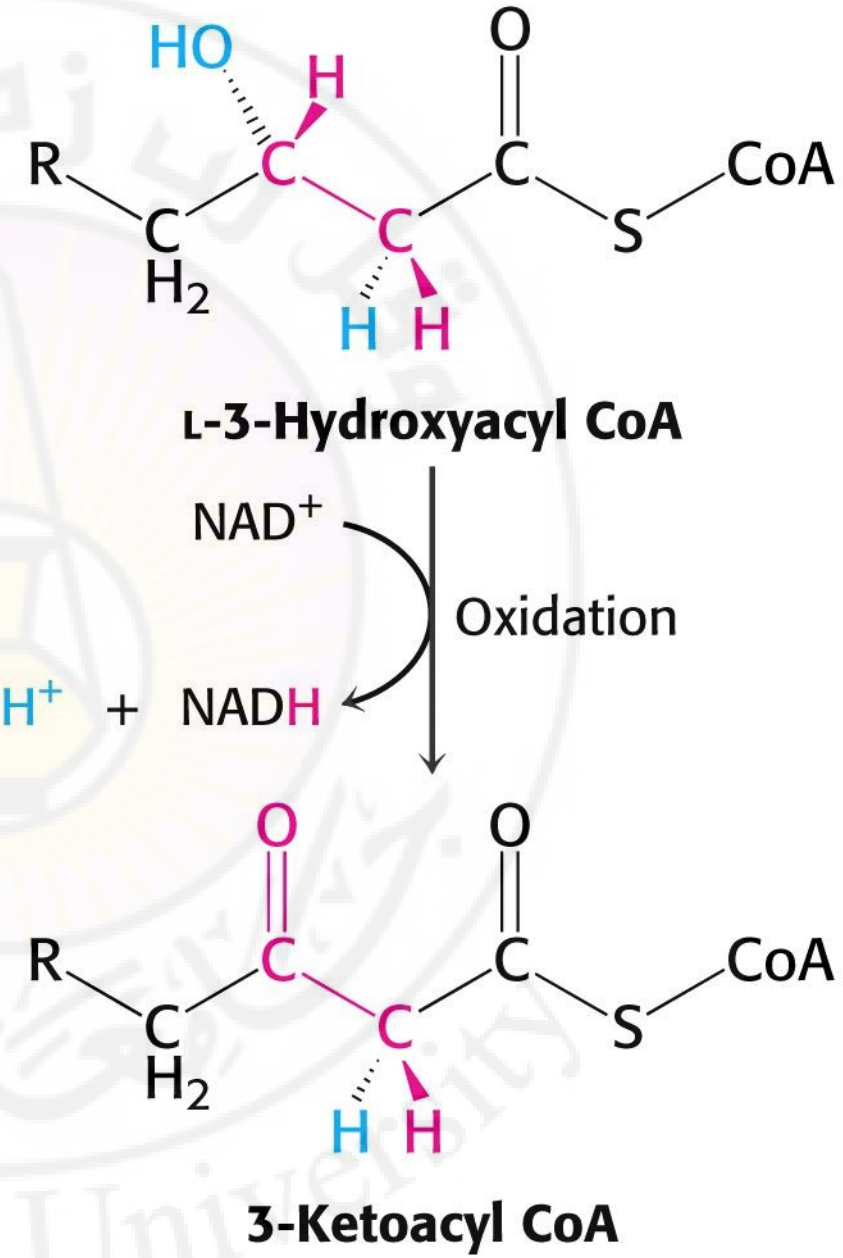


2. هجوم نيكليوفيلي للماء عند الرابط المضاعف لإعطاء هيدروكسي أسيل



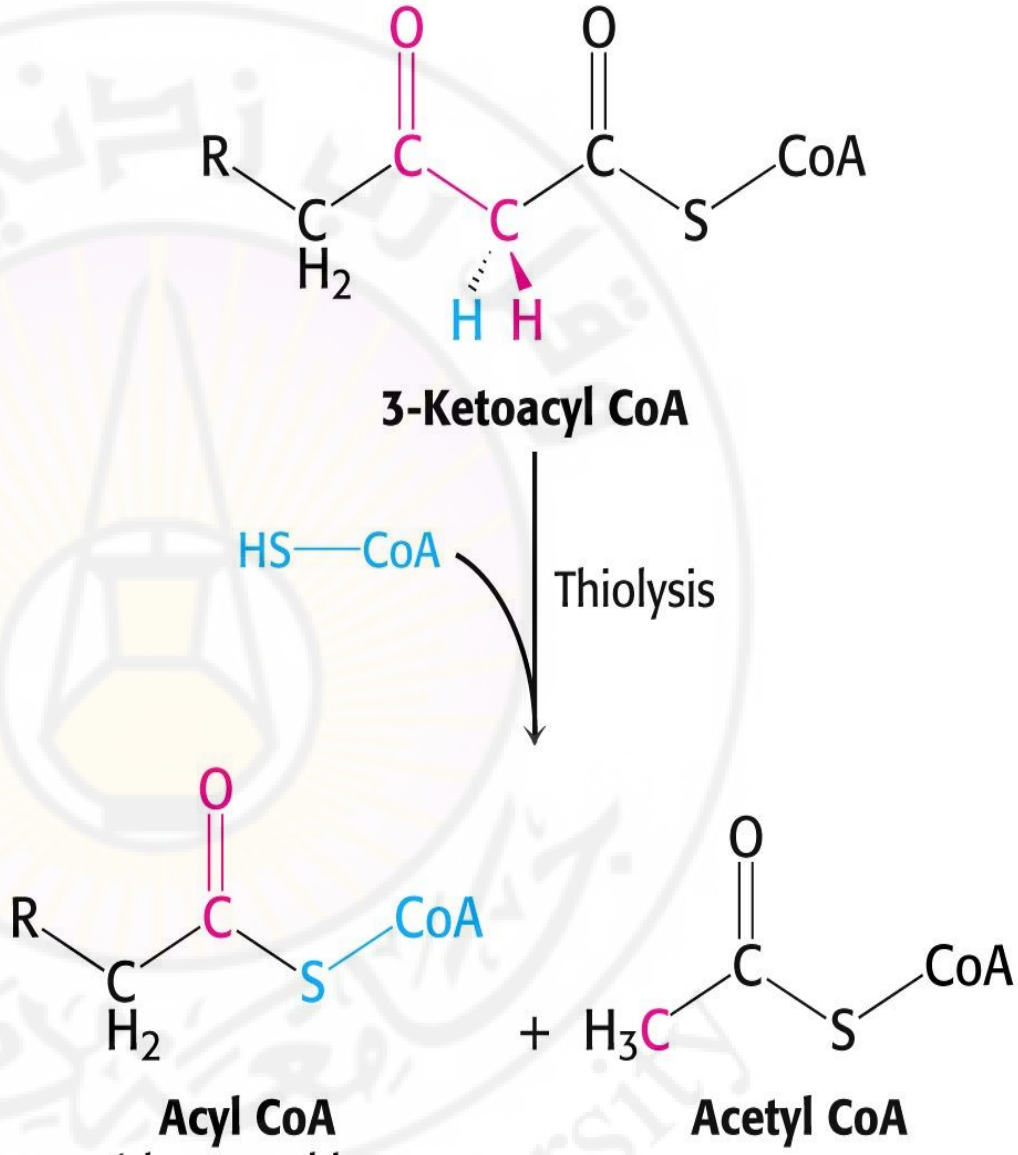
3-أكسدة المركب الأخير
بديهيدروجيناز لإعطاء كيتو أسيل
CoA

Coenzyme – NAD^+

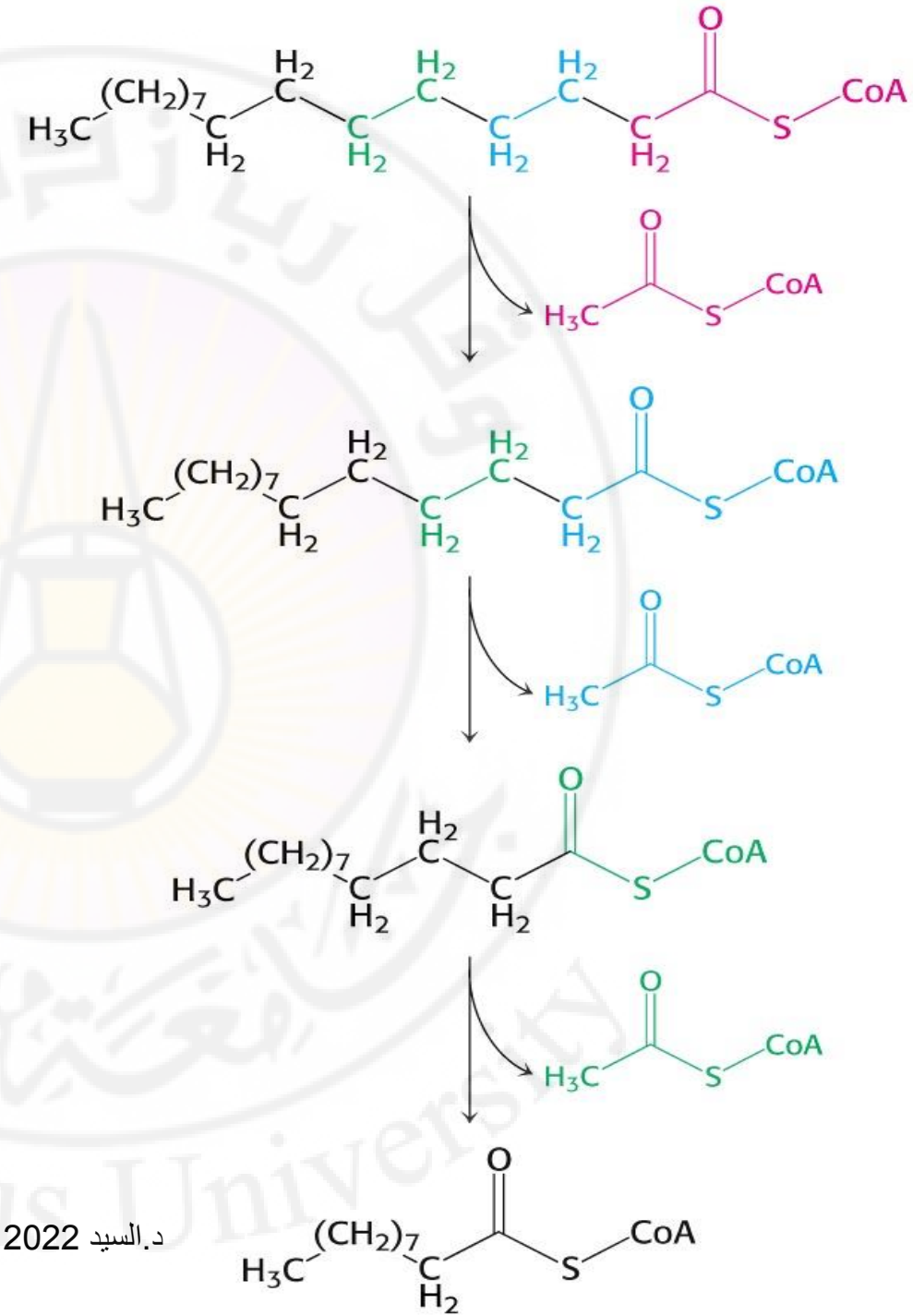


4. يتم شطر كيتوأسيل بعد انضمام مجموعة CoA جديدة حيث ينشطر أسيل CoA وخروج أسيتيل CoA مما ينقص الحمض الدسم كربونين

- β-ketothiolase.

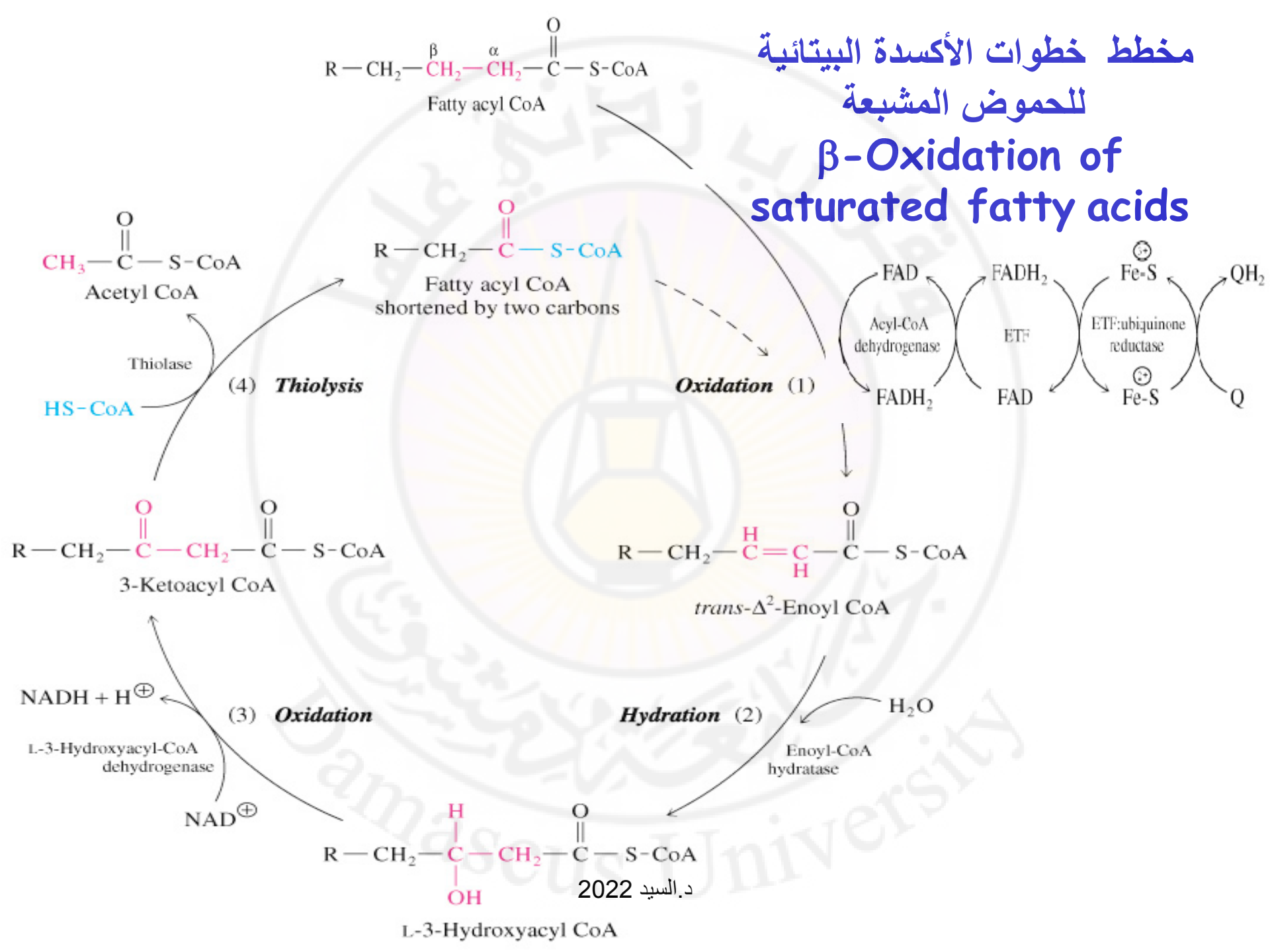


تتكرر العملية حتى أكسدة كامل السلسلة ويكون عدد الحلقات عدد ذرات الكربون مقسوماًعلى 2 -1



مخطط خطوات الأكسدة البيتائية للحموض المشبعة

β-Oxidation of saturated fatty acids



- كل دورة أكسدة تتضمن 4-خطوات إنزيمية تنتج

$FADH_2$

NADH

Acetyl CoA

Fatty acyl CoA(أقصر بذرتي كربون)

تتحول المكافئات المرجعة لطاقة في السلسلة التنفسية

يدخل أسيتيل CoA في حلقة كريبس ويعطي ما يعطيه من طاقة ومكافئات

يدخل أسيل CoA المتبقي دورة أكسدة بيتائية جديدة

ATP Generation from Fatty Acid Oxidation

حساب الـ ATP الناتجة عن أكسدة حمض النخيل البالميتات

Palmitate ($C_{15}H_{31}COOH$) - 7 دورات - n/2-1

- معادلة الأكسدة الإجمالية

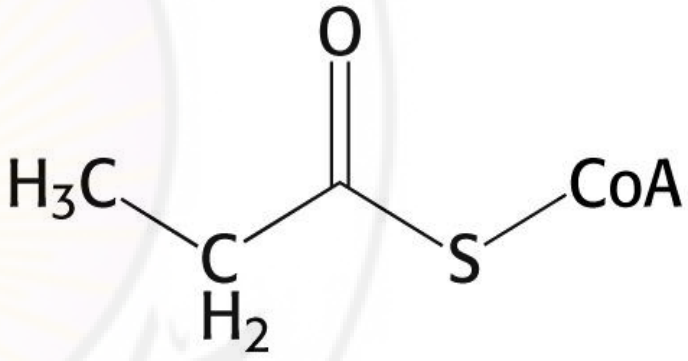
Palmitoyl CoA + 7 HS-CoA + 7 FAD^+ + 7 NAD^+ + 7 H_2O
→ 8 Acetyl CoA + 7$FADH_2$ + 7 NADH + 7 H^+

	ATP generated
8 acetyl CoA	10x8=80
7 $FADH_2$	7x1.5=10.5
7 NADH	7x2.5=17.5
	108 ATP
ATP	-2
Net yield:	**106 ATP**

الأكسدة البيتائية للحموض الدسمة مفردة عدد ذرات الكربون

β-OXIDATION OF ODD-CHAIN FATTY ACIDS

- تتواجد تلك الحموض في الميكروبات والبكتيريا
- يكون ناتج الأكسدة النهائي هو بروبيونيلCoA propionyl CoA
- يتحول الأخير بثلاثة تفاعلات إنزيمية إلى succinyl CoA أحد متواسطات كريبس

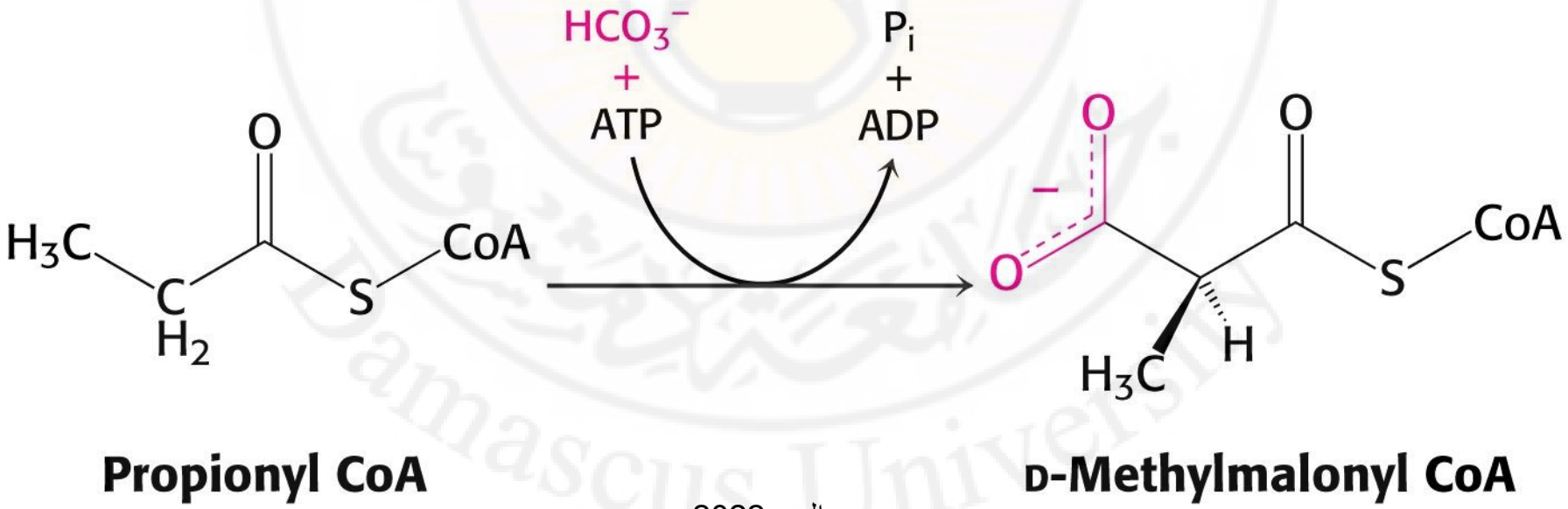


Propionyl CoA

تحويل البروبيونيل CoA إلى سوكسينيل CoA

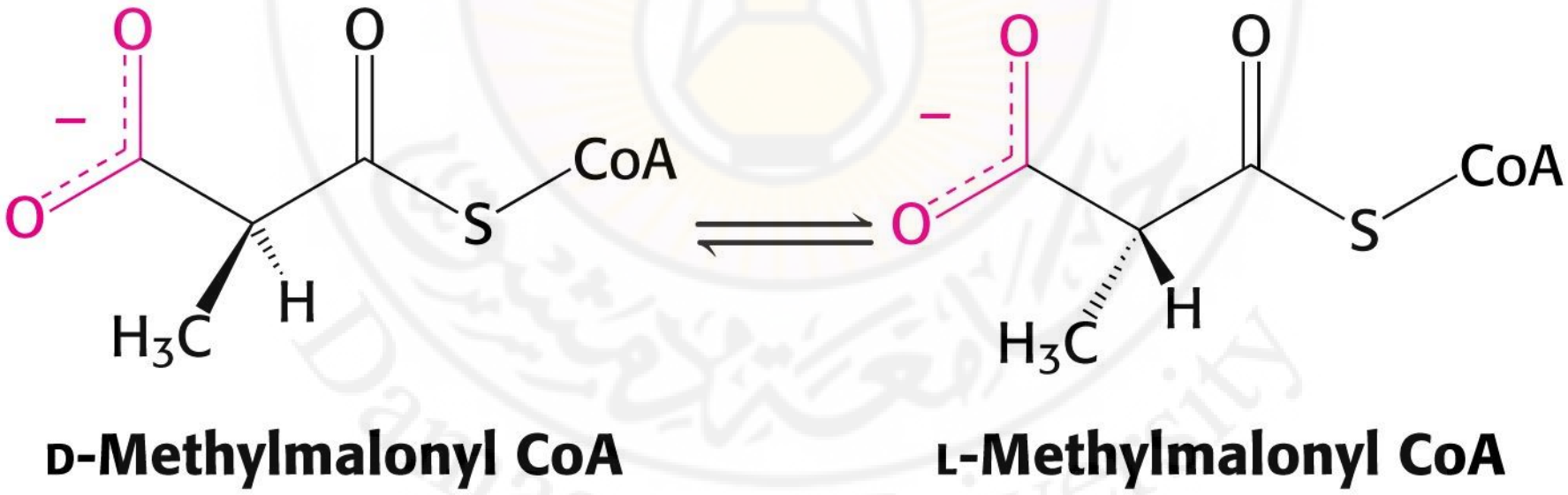
1. كرسلة البروبيونيل CoA إلى D ميتيل مالونيل CoA واستهلاك جزيئة ATP

Enzyme: ***propionyl CoA carboxylase***
Coenzyme: ***biotin***



2- تحويل المماكب D ميتيل مالونيل إلى L isomer

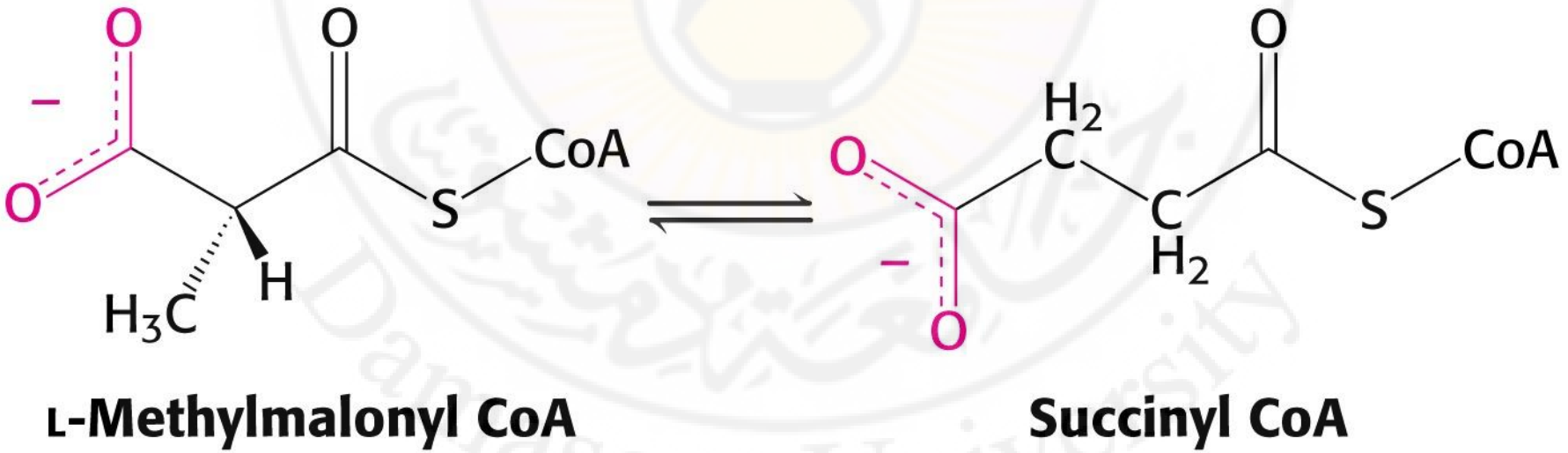
Enzyme: ***methylmalonyl-CoA racemase***



3- تحويل المماكب من الميتيل مالونيلCoA L isomer of .
methylmalonyl CoA إلى سكسينيلCoA
succinyl CoA

Enzyme: ***methylmalonyl CoA mutase***

Coenzyme: ***vitamin B_{12} (cobalamin)***



L-Methylmalonyl CoA **Succinyl CoA**

طرق استقلابية أخرى لأكسدة الحمض الدهني (الدسم)

الأكسدة ألفا Alpha oxidation

الأكسدة تحصل للحموض المتشعبة التي يكون فيها موقع بيتا محصورا بمجموعة ميتيل مثلا ليست لإنتاج الطاقة بل لإنتاج وسائط البناء للحموض الدسمة مفردة السلسلة وشحوم الجملة العصبية ...

الأكسدة أوميغا Omega oxidation

تحصل على الحموض متوسطة السلسلة C12-C18

وتنتج حموض ثنائية الكربوكسيل

الأكسدة بيتا في البيروكسيزومات Peroxisomal beta oxidation

تحصل للحموض الدسمة الطويلة جدا في البيروكسيزومات بهدف تقصيرها إلى C8 ثم تتابع في الميتوكوندريا، وتلعب دورا في تقصير السلسلة الجانبية عند تصنيع الحموض الصفراوية والدوليكول والشحميات الغليسيرولية

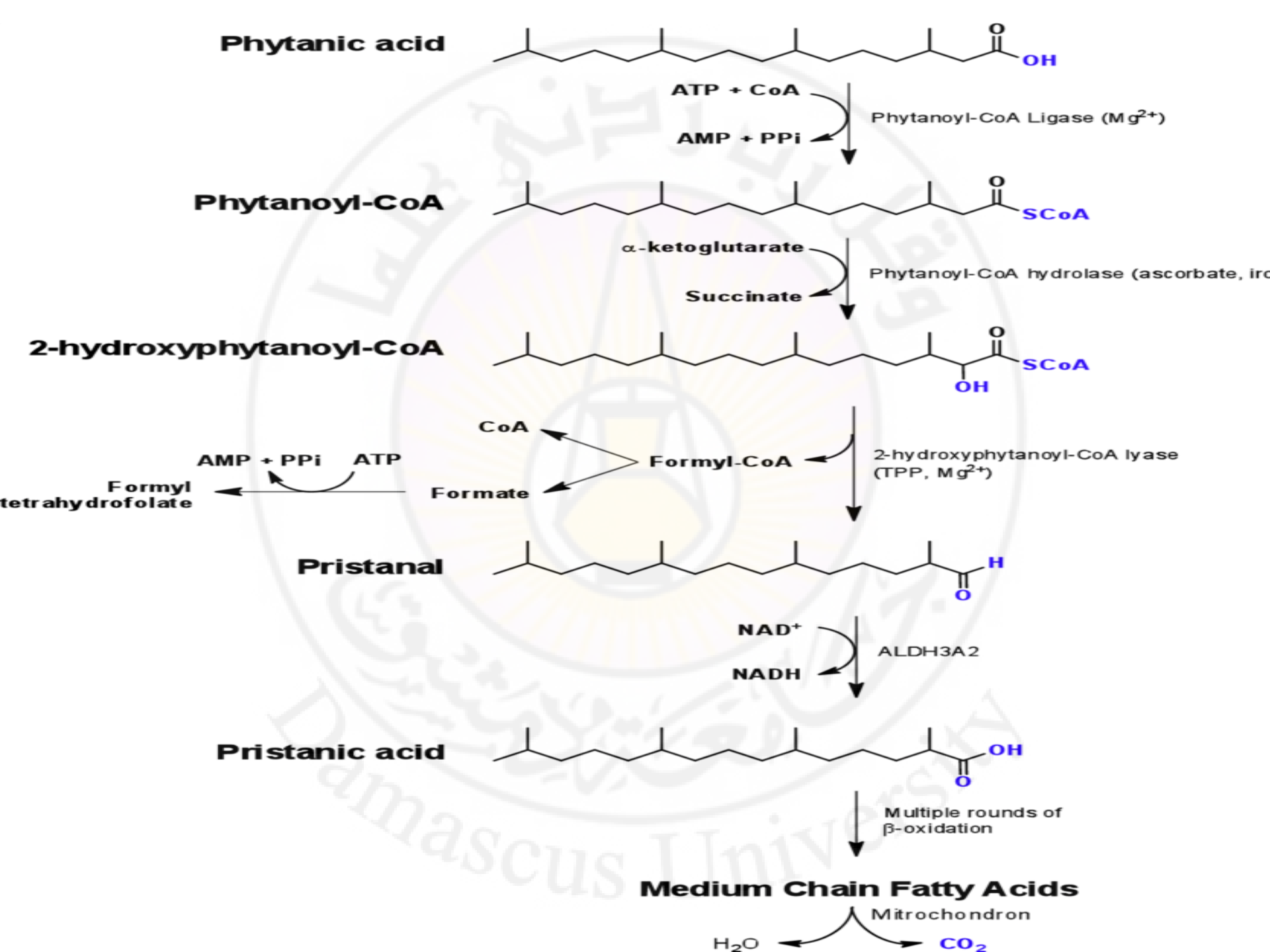
الأكسدة ألفا

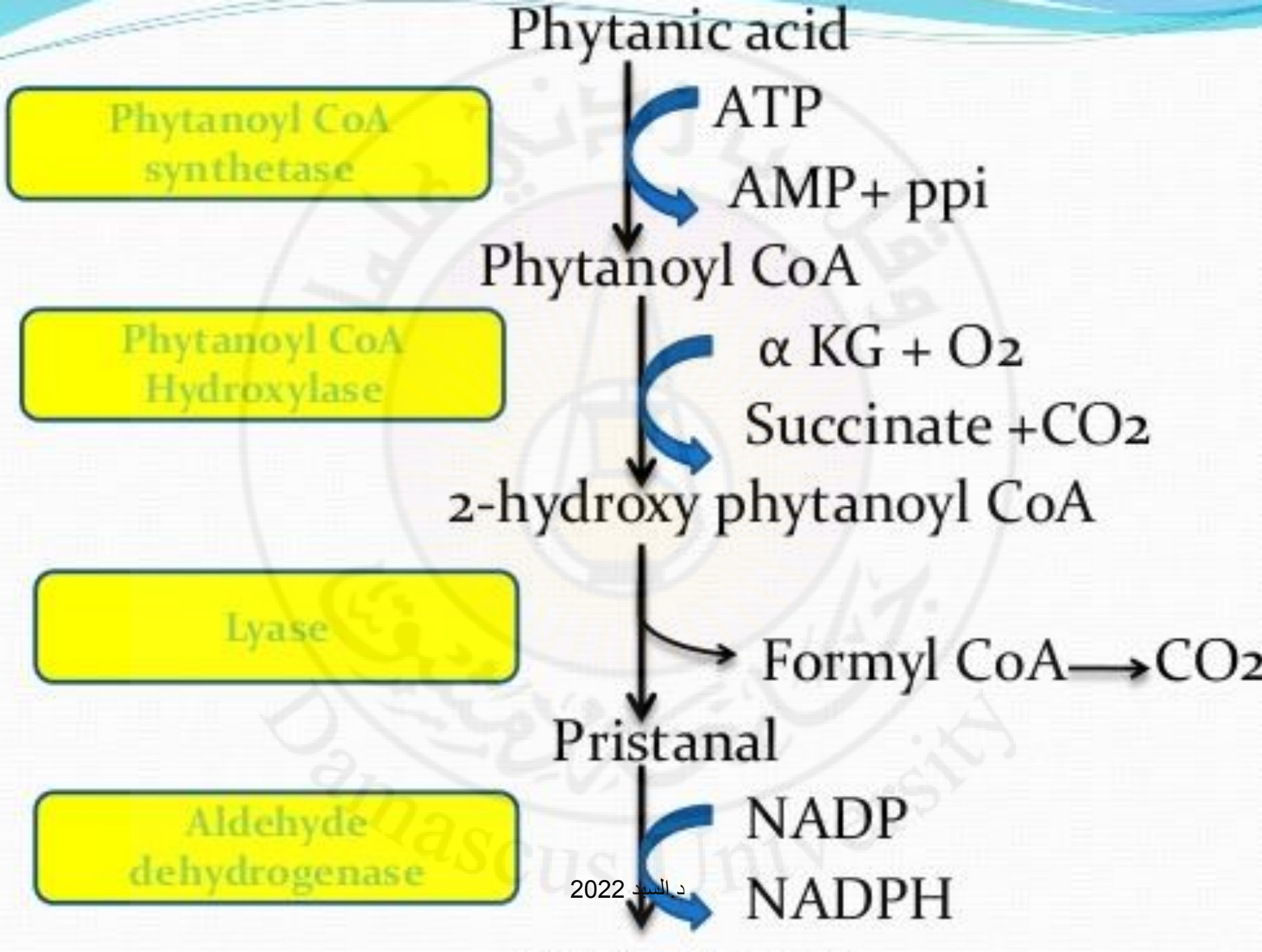
الخطوات:

تنتهي بأسيتيل وبروبيونيل وميتيل بروبيونيل CoA

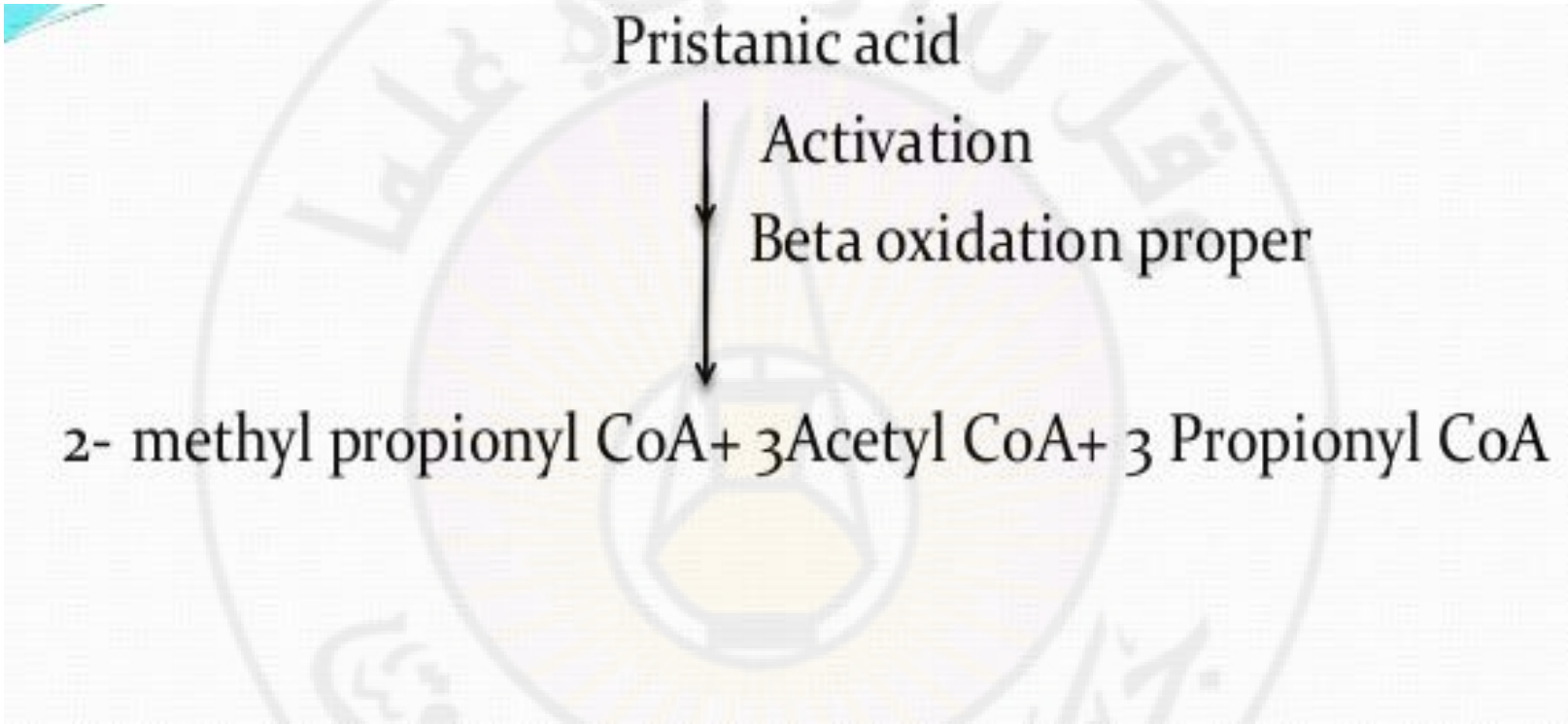
الأهمية:

أكسدة الحموض المتشعبة السلسلة وإنتاج متواسطات لبناء الحموض الدهنية العصبية ومفردة عدد ذرات الكربون


Phytanic acid
OH
ATP + CoA
AMP + PPi
Phytanoyl-CoA Ligase (Mg^{2+})
Phytanoyl-CoA
SCoA
α-ketoglutarate
Succinate
Phytanoyl-CoA hydrolase (ascorbate, iro
2-hydroxyphytanoyl-CoA
SCoA
OH
CoA
AMP + PPi
ATP
Formyl-CoA
Formyl tetrahydrofolate
Formate
2-hydroxyphytanoyl-CoA lyase (TPP, Mg^{2+})
Pristanal
H
O
NAD^+
NADH
ALDH3A2
Pristanic acid
OH
O
Multiple rounds of β-oxidation
Medium Chain Fatty Acids
Mitrochondron
H_2O
CO_2

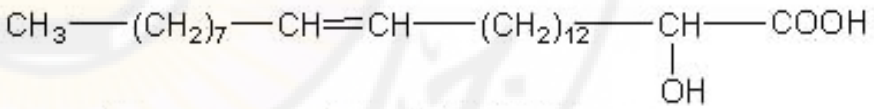

Phytanic acid
ATP
AMP+ ppi
Phytanoyl CoA synthetase
Phytanoyl CoA
α KG + O2
Succinate +CO2
Phytanoyl CoA Hydroxylase
2-hydroxy phytanoyl CoA
Formyl CoA⟶CO2
Lyase
Pristanal
NADP
NADPH
Aldehyde dehydrogenase

Alpha Oxidation cont.

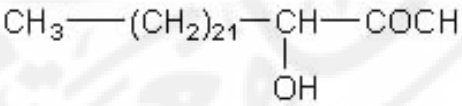


Importance of alpha oxidation

- Oxidation of methylated fatty acid
- Production of cerebronic acid which synthesizes cerebroside and sulfatides
- Production of odd chain fatty acids



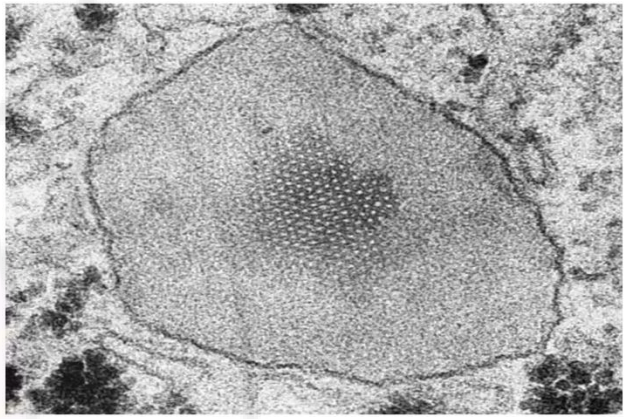
hydroxynervonic acid (24:1 (n-9) OH)

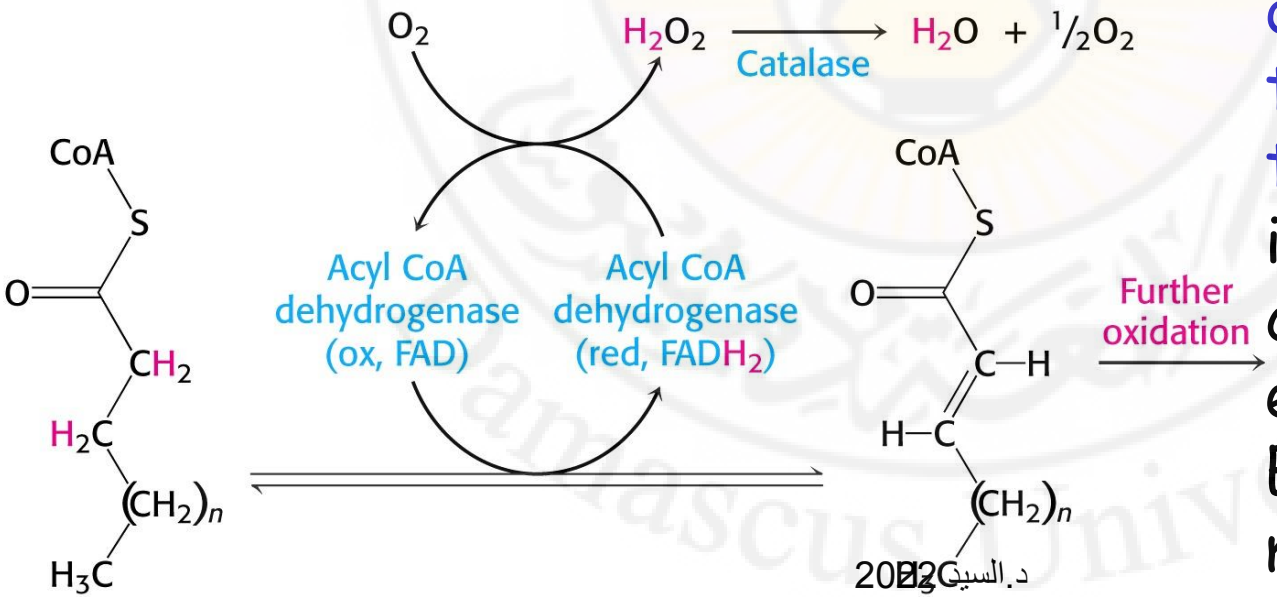


cerebronic acid (24:0 OH)

أكسدة الحموض الدهنية في البيروكسيزومات بواسطة الكاتالاز

Peroxisomes - organelles containing enzyme ***catalase***, which catalyzes the dismutation of hydrogen peroxide into water and molecular oxygen

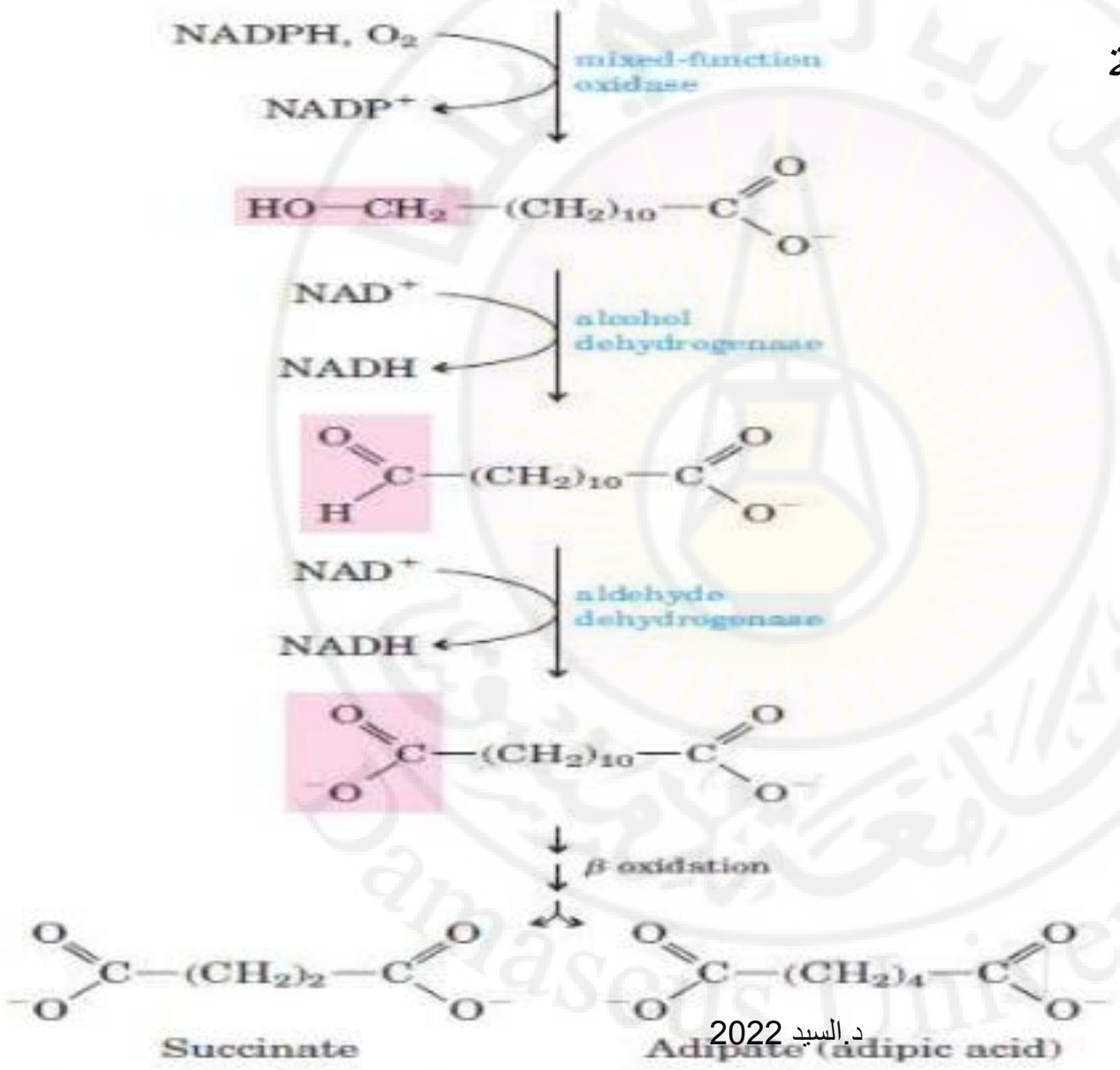




Acyl CoA dehydrogenase transfers electrons to O_2 to yield H_2O_2 instead of capturing the high-energy electrons by ETC, as occurs in mitochondrial β-oxidation.

Fatty acid

الأكسدة أوميغا
إنتاج الحموض ثنائية الكاربوكسيل



الأخطاء الاستقلابية لأكسدة الحموض الدهنية

1- الاضطرابات المتعلقة بالكارنيتين 1- Carnitine related deficiencies

- عوز الكارنيتين
- العوز الموروث في ناقل كارنيتين –بالميتويل 1 يصيب الكبد أعراضه تشحم الكبد ونقص سكر الدم
- العوز في كارنيتين –بالميتويل 2 يصيب العضلات بالدرجة الأولى وعندما يكون شديداً يصيب الكبد، أعراضه تنخر العضلات وبيلة الميوغلوبين

2- عوز أسيل CoA ديهيدروجيناز للحموض الدهنية متوسطة السلسلة الموروث Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency

العوز الأكثر شيوعا، نقص سكر دم، نعاس، إقياء، ضخامة كبد وقصوره



Ackee fruit

- العوز العائد للمثبطات كما في الإقياء الجامايكي (تناول ثمار غير ناضجة حاوية الهيبوغليسين المثبط للإنزيم)

الأعراض: نقص سكر الدم اختلاجات وسبات

3- متلازمة زيلفيغر Zellweger syndrome

- نقص البيروكسيزومات في خلايا الكبد والكلية والدماغ
- تراكم الحموض طويلة السلسلة وحمض الفيتانيك في الدماغ والبلازما ونقص تصنيع الشحوم الإيترية والحموض الصفراوية والكوليستيرول

4- داء ريفسم Refsum s disease

عوز أكسيداز حمض الفيتانيك تراكم الحمض في الدماغ والأنسجة الأخرى مما يؤدي لظهور أعراض عصبية (عمى وصمم)

استقلاب الدهون 2
اصطناع لحموض الدهنية

اصطناع الحموض الدهنية أين؟

- تحصل العملية في كل النسج ويتم تخزين الحموض بشكل ثلاثيات الغليسريد TG بشكل أساسي في الكبد والخلايا الدهنية وخلايا غدة الثدي لدى المرضع
- تحصل في سيتوبلاسم الخلايا بطريق استقلابي مستقل بالكامل عن أكسدة الحموض الدهنية لكن ترتبط تنظيميا حيث تثبط نواتج الأكسدة (مالونيل كو A الذي سيشكل حجر الأساس في الاصطناع) الكارنيتين وبالتالي تعيق استمرار الأكسدة.
- ركيزة الاصطناع هي الأستيل CoA الناتج عن استقلاب الغلكوز بشكل أساسي ولكن ليس الوحيد (هناك تداخل بين استقلاب الغلكوز واستقلاب الدهون وفرة أحدهما تتحول للآخر)

تتضمن عملية الاصطناع ثلاث مراحل رئيسية (كيف؟)

1- نقل الأستيل CoA إلى السيتوزول

2- كرسلة الأستيل CoA

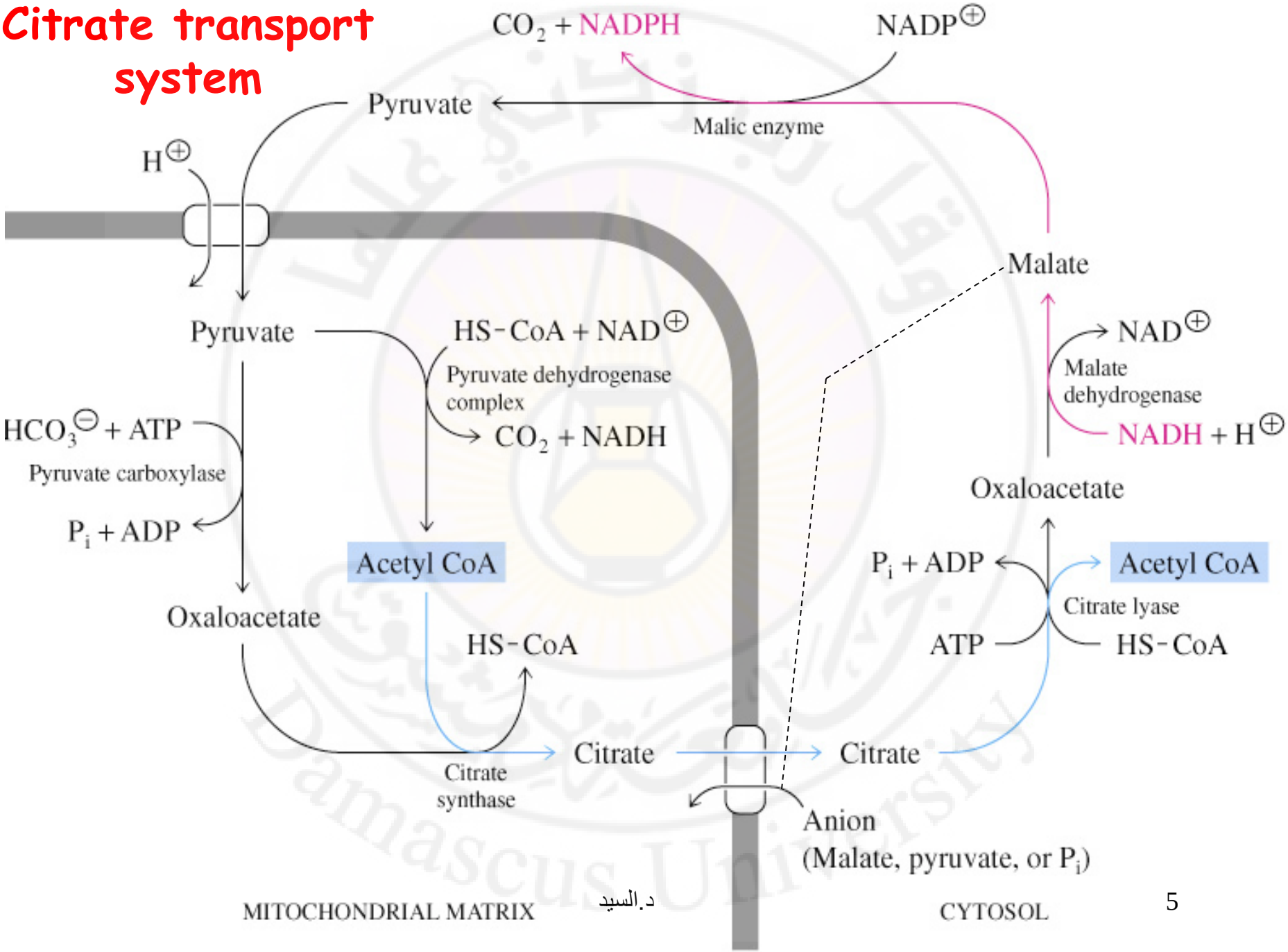
3- تجميع سلسلة الحمض الدهني في معقد Fatty acyl synthase

وهنالك مرحلة رابعة لا تحصل دائما هي إطالة الحمض الدهني في الشبكة الهيولية الباطنية

1- نقل أستيل CoA إلى السيتوزول

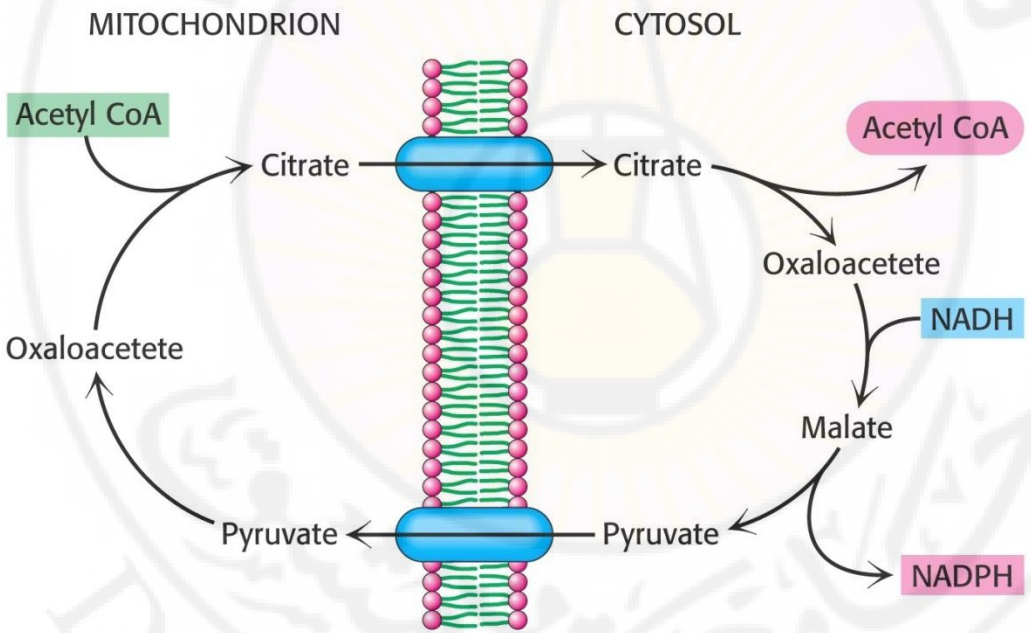
- يتم نقل الجزيئة Acetyl CoA (الناتجة عن استقلاب الغلكوز والحموض الأمينية) من الميتوكوندريا إلى السيتوزول بنظام نقل السيترات ولهذا النظام فائدة أخرى هي تحويل NADH السيتوزولي إلى NADPH ليستخدم في عمليات الاصطناع
- تستهلك العملية (نقل جزيئة Acetyl CoA) جزيئتي ATP

Citrate transport system



مصادرNADPH لاصطناع الحموض الدهنية

1- إنتاج جزيئة NADPH مقابل كل جزئية أستيل CoA تغادر الميتوكوندريا إلى السيتوزول عبر إنزيم الماليك (malic enzyme)

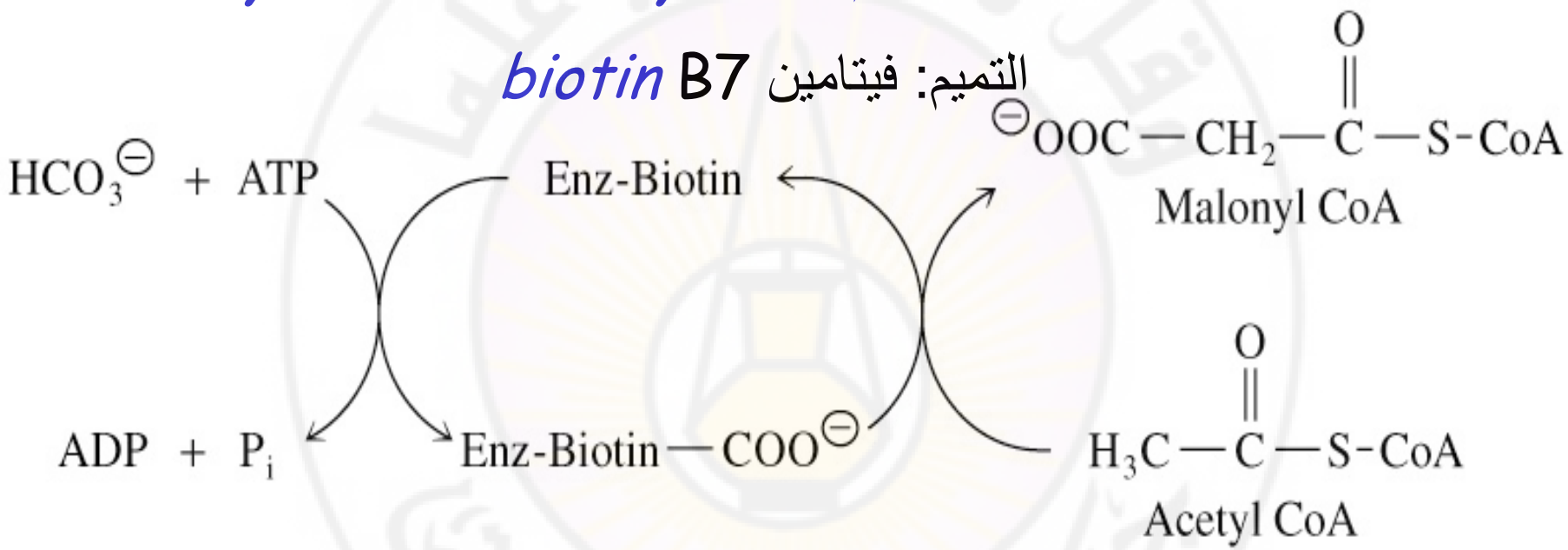


2- تنتج من تحويلة البنتوز فسفات pentose phosphate pathway

2-كرسلة الأستيل CoA

الإنزيم: *acetyl CoA carboxylase*

التميم: فيتامين B7 *biotin*

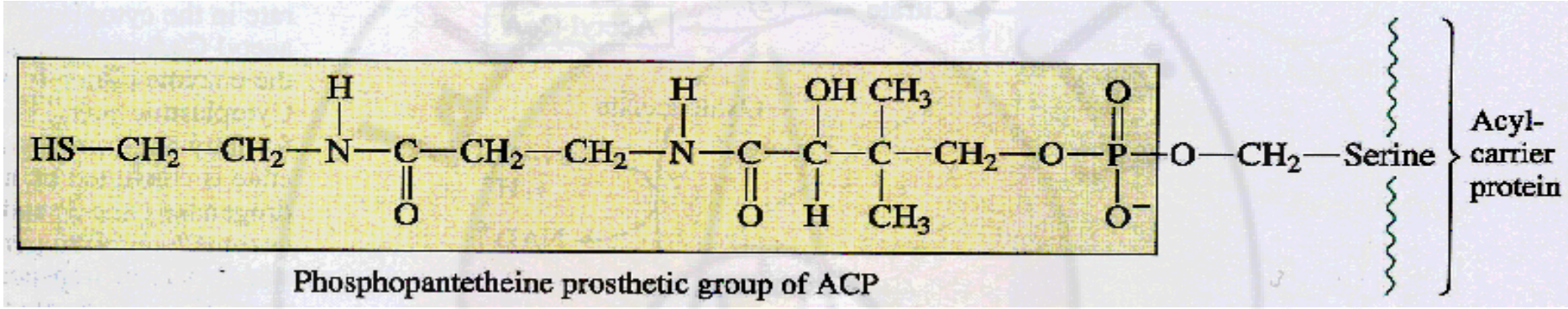


يتشكل معقد وسيط كاربوكسيبيوتين carboxybiotin ينقل CO2 لتشكيل مالونيل CoA يحتاج إتمام التفاعل استهلاك جزيئة ATP ويعد هذا الإنزيم هو الإنزيم المنظم للعملية.

3- التفاعل ضمن معقد الاصطناع Fatty acyl synthase يتضمن 5 مراحل

- 1- تحميل المركبات طلائع الاصطناع كمشتقات إستيرية كبريتية
- 2- التكاثف بين الطلائع
- 3- إرجاع
- 4- نزع الماء
- 5- إرجاع

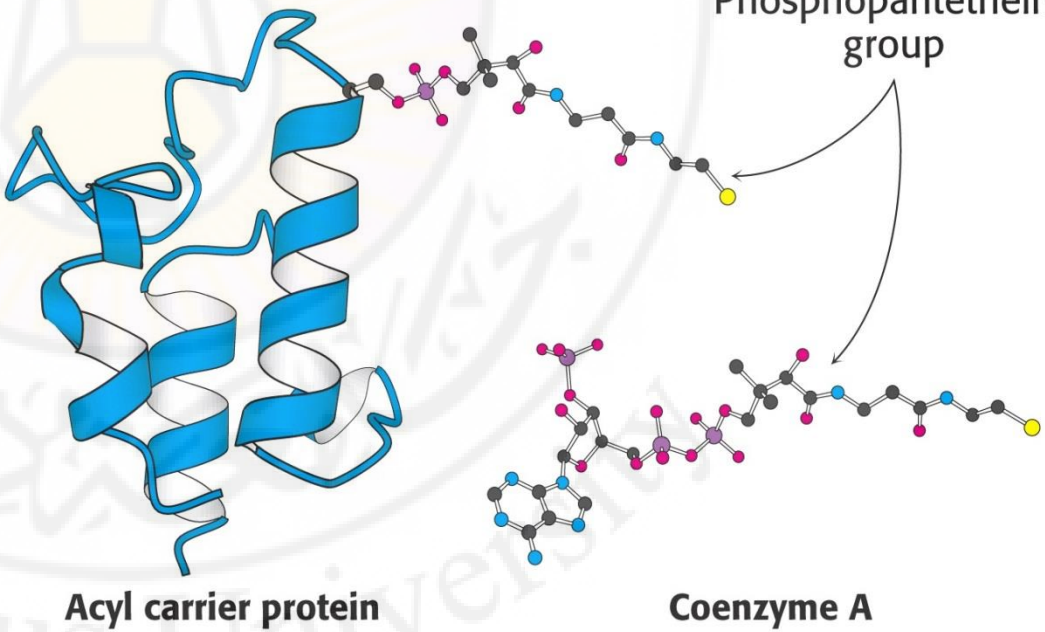
خلال الاصطناع يتم تحميل المتواسطات إلى البروتين حامل الأسيل acyl
وهو مشابه للـCoA ضمن معقد carrier protein (ACP-SH) fatty acyl
synthase



يشكل البانتوتينيك أسيد أو فيتامين B5

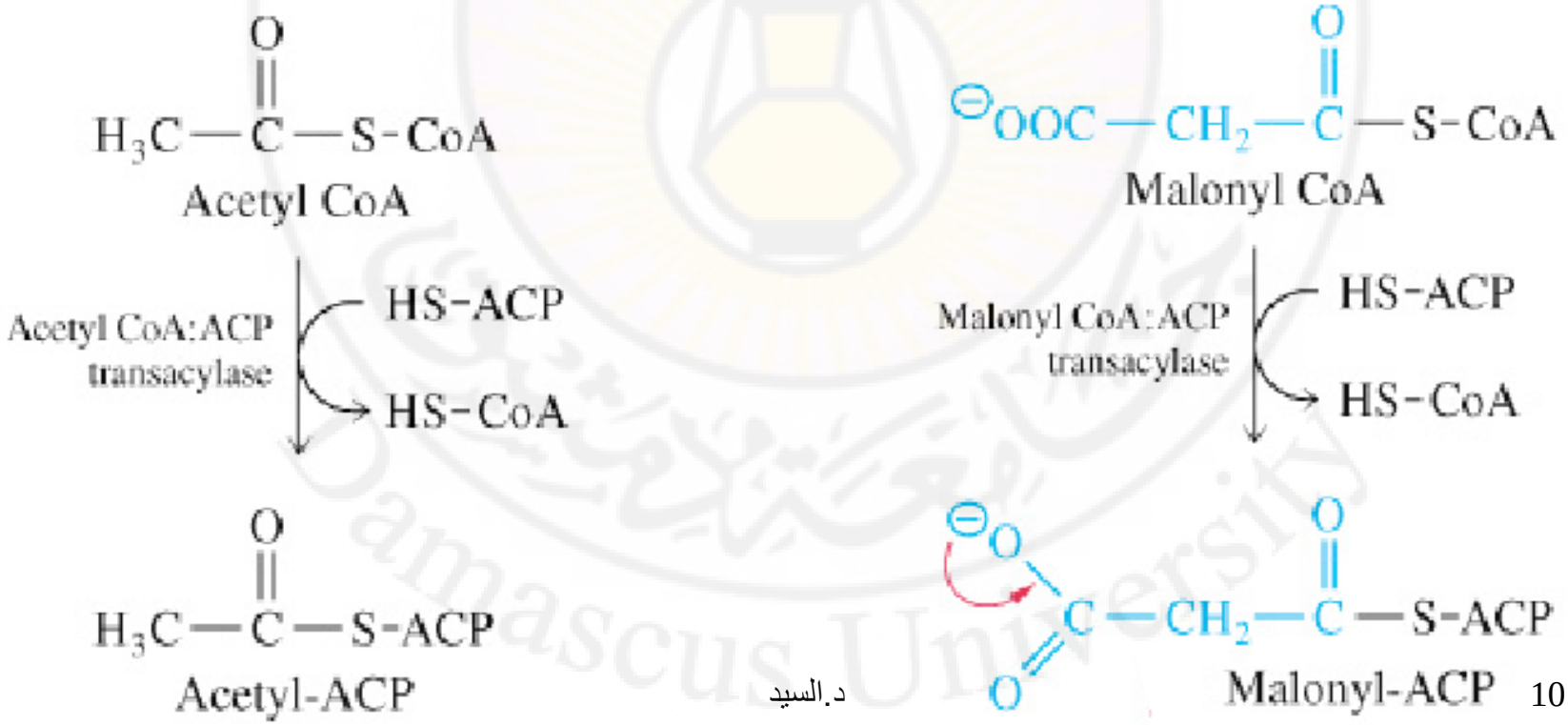
جزءا مهما في سبيل الاصطناع للحمض الدهني حيث ترتبط المتواسطات إلى النهاية السلفهيدرية لمجموعة الفوسفوبانتين

phosphopantotheine group.



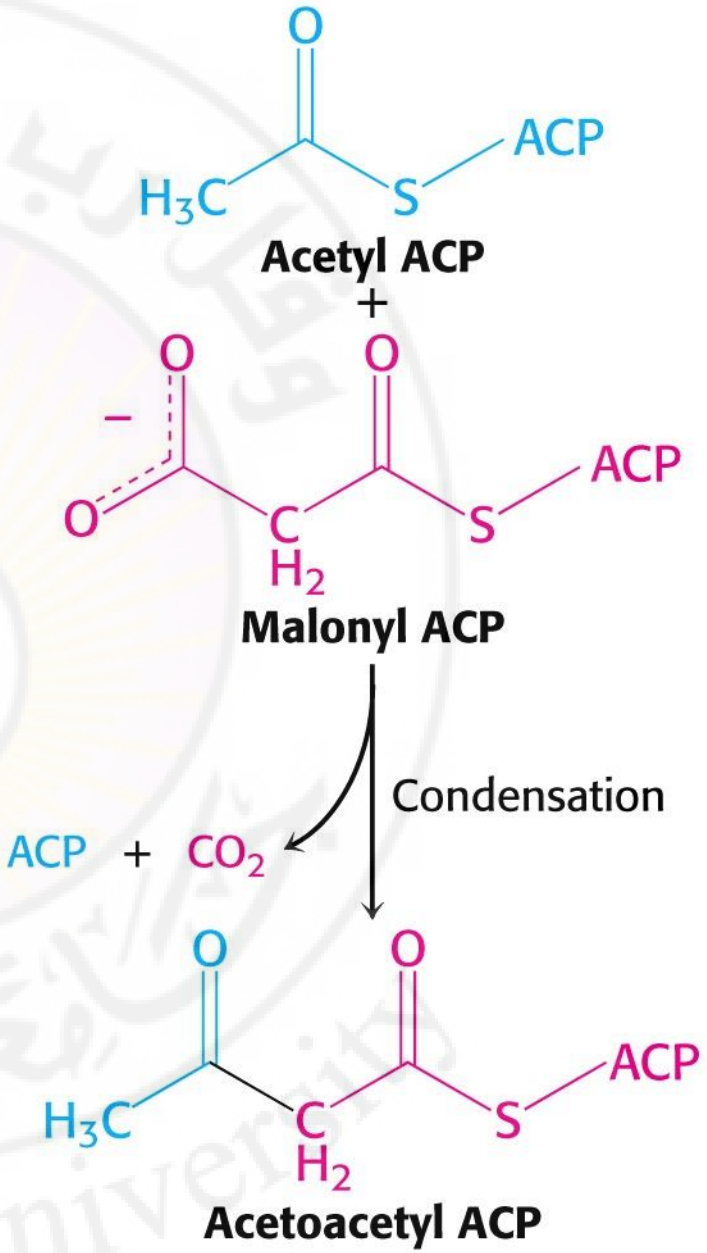
بدء تشكيل السلسلة بتشكيل acetyl ACP and malonyl ACP بتواسط *Acetyl transacylase و malonyl transacylase*

Acetyl CoA + ACP ⇔ acetyl ACP + CoA
Malonyl CoA + ACP ⇔ malonyl ACP + CoA



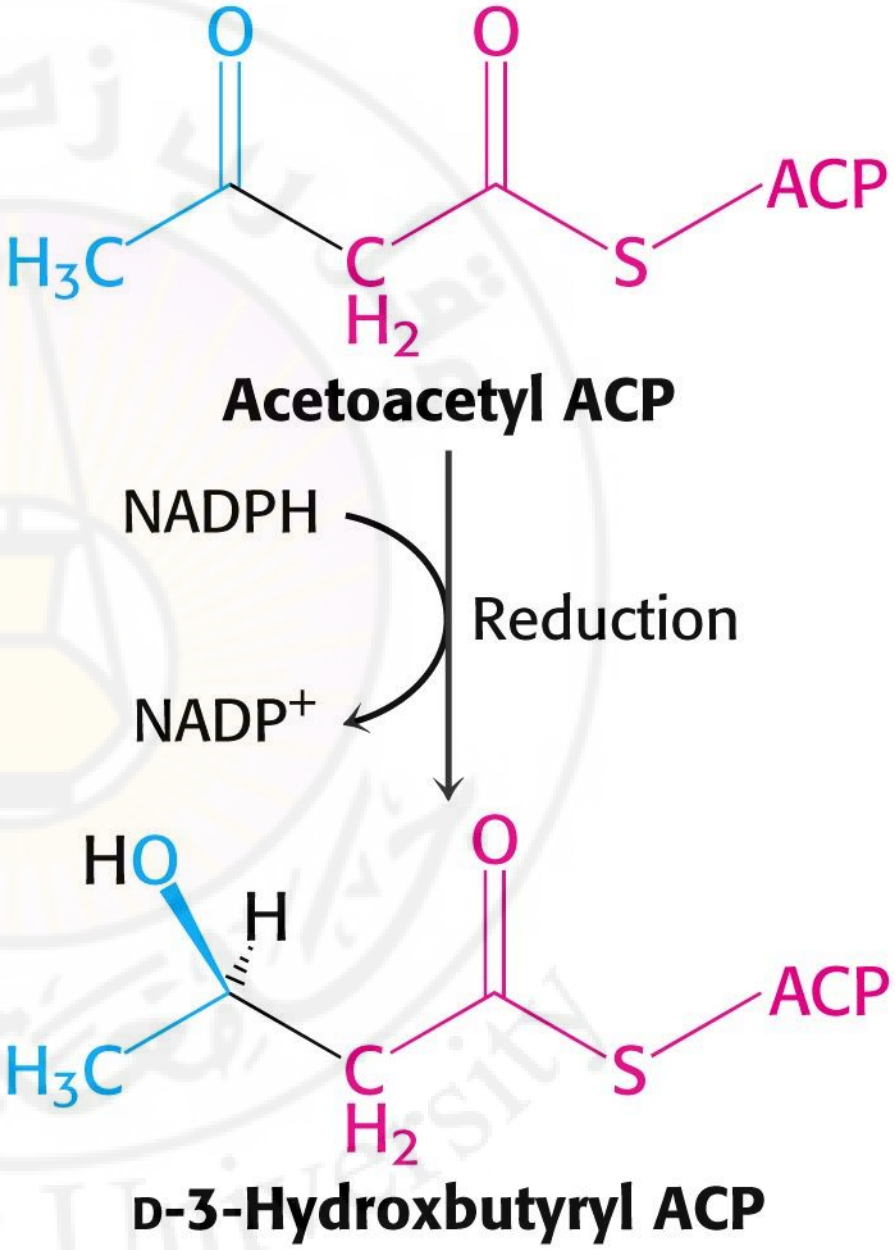
التكاثف بين الأستيل ACP
والمالونيل ACP وتشكيل
أسيتوأستيلACP

Enzyme -
acyl-malonyl ACP condensing enzyme.



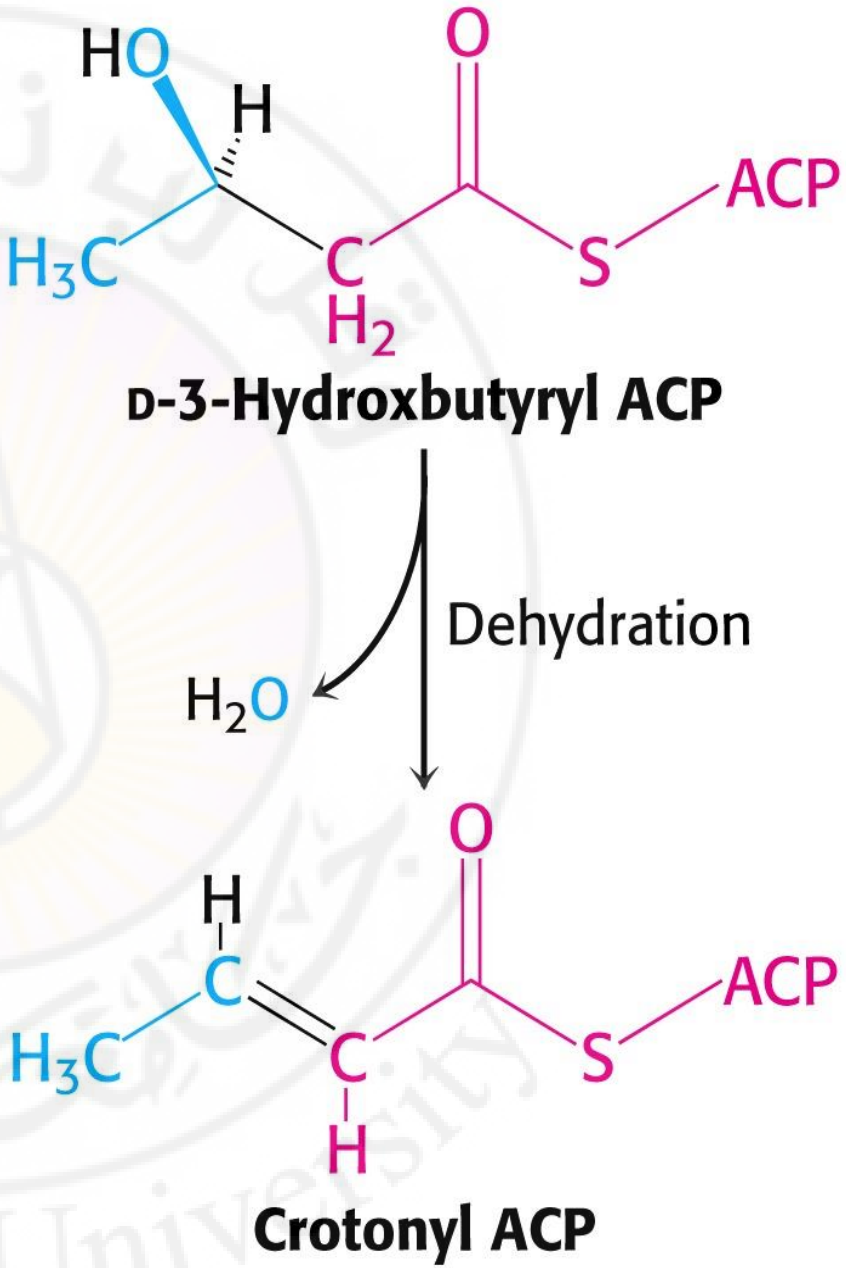
الإرجاع: يحص إرجاع الأسيتوأسيتيل إلى هيدروكسي بوتيريل وتستخدم مكافئات من NADPH بإنزيم ريدوكتاز موافق

Enzyme: *β-ketoacyl ACP reductase*



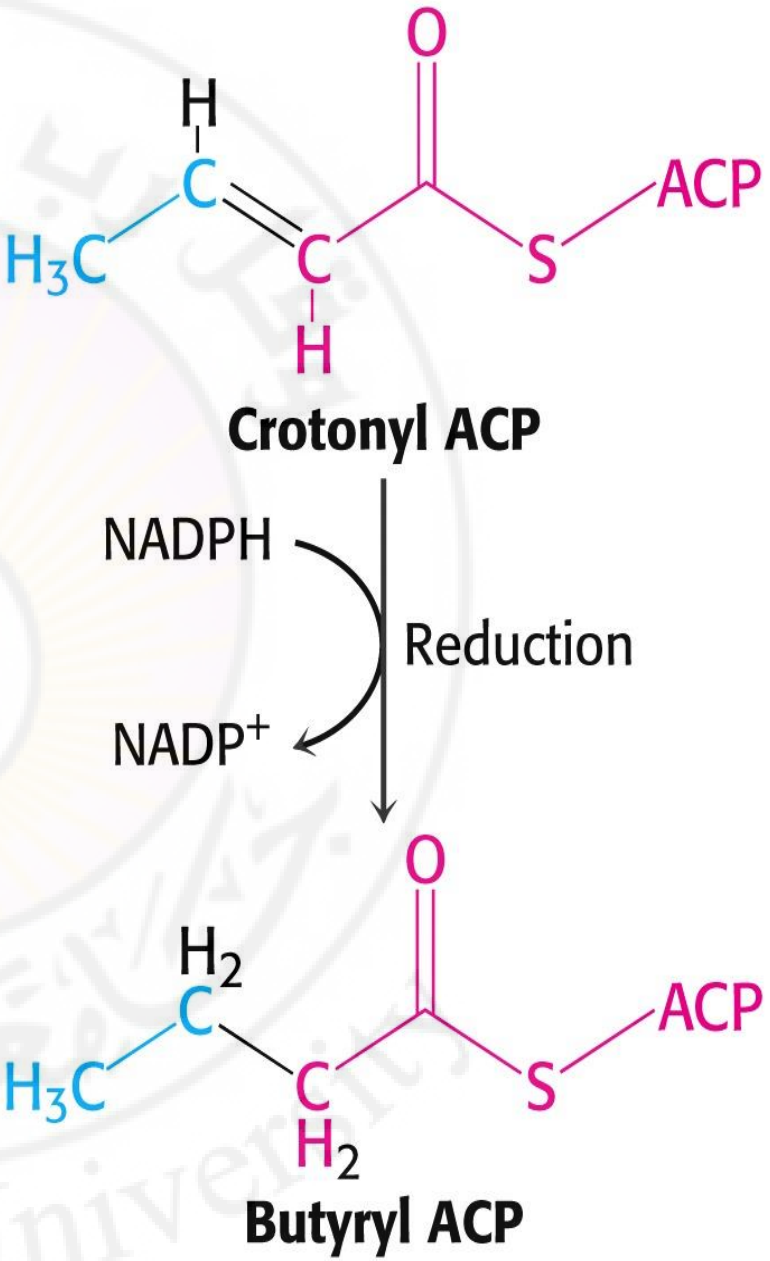
ثم عملية نزع ماء لتشكيل كروتونيلACP .

Enzyme:
3-hydroxyacyl ACP dehydratase



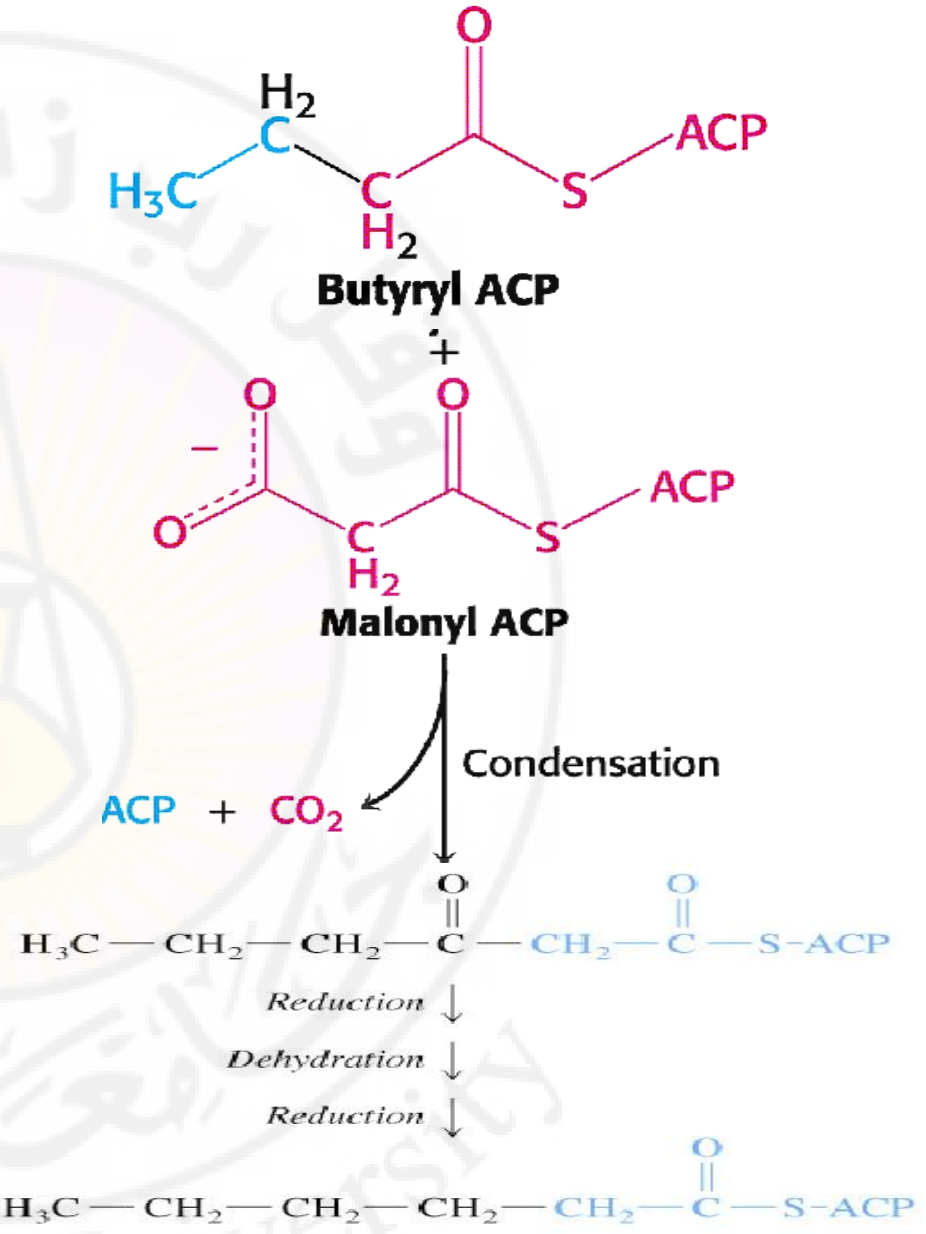
وتحصل عملية إرجاع أخيرة مع مكافئات من NADPH لتشكيل butyryl ACP
بوتيريلACP بإنزيم ريدوكتاز موافقة

Enzyme - ***enoyl ACP reductase.***



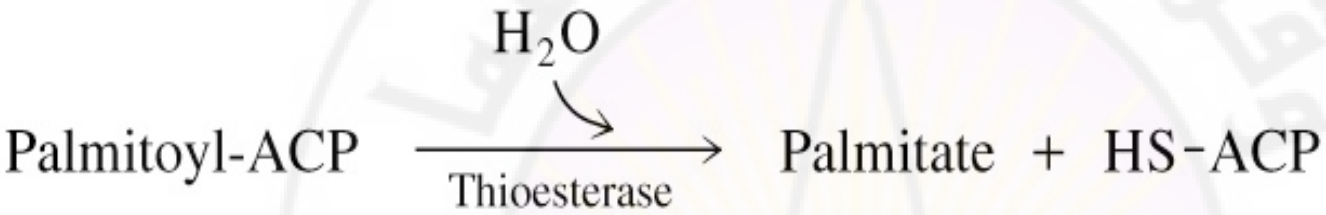
وتكون هذه نهاية حلقة الإطالة الأولى

تتكاثف بعد ذلك جزيئة بوتيريل ACP مع مالونيل ACP أخرى وتخرج جزيئة CO2 لتشكيل مشتق كيتوأسيل سداسي ذرات الكربون وتتابع المراحل (إرجاع، نزع ماء،إرجاع) كما في السابق ، وتتكرر الدورات لنصل إلى الطول المطلوب للسلسلة غالبا ما يكون هو حمض النخيل 16 ذرة كربون.



الخطوة الأخيرة في الاصطناع

- تتم حلمهة البالميتويل الناتج عن الحامل البروتيني بالتيوإستيراز



ويمكن كتابة المعادلة الإجمالية للاصطناع كما يلي

Acetyl CoA + 7 Malonyl CoA + 14 NADPH + 14 H^+

Palmitate + 7 CO_2 + 14 $NADP^+$ + 8 HS-CoA + 6 H_2O

↓

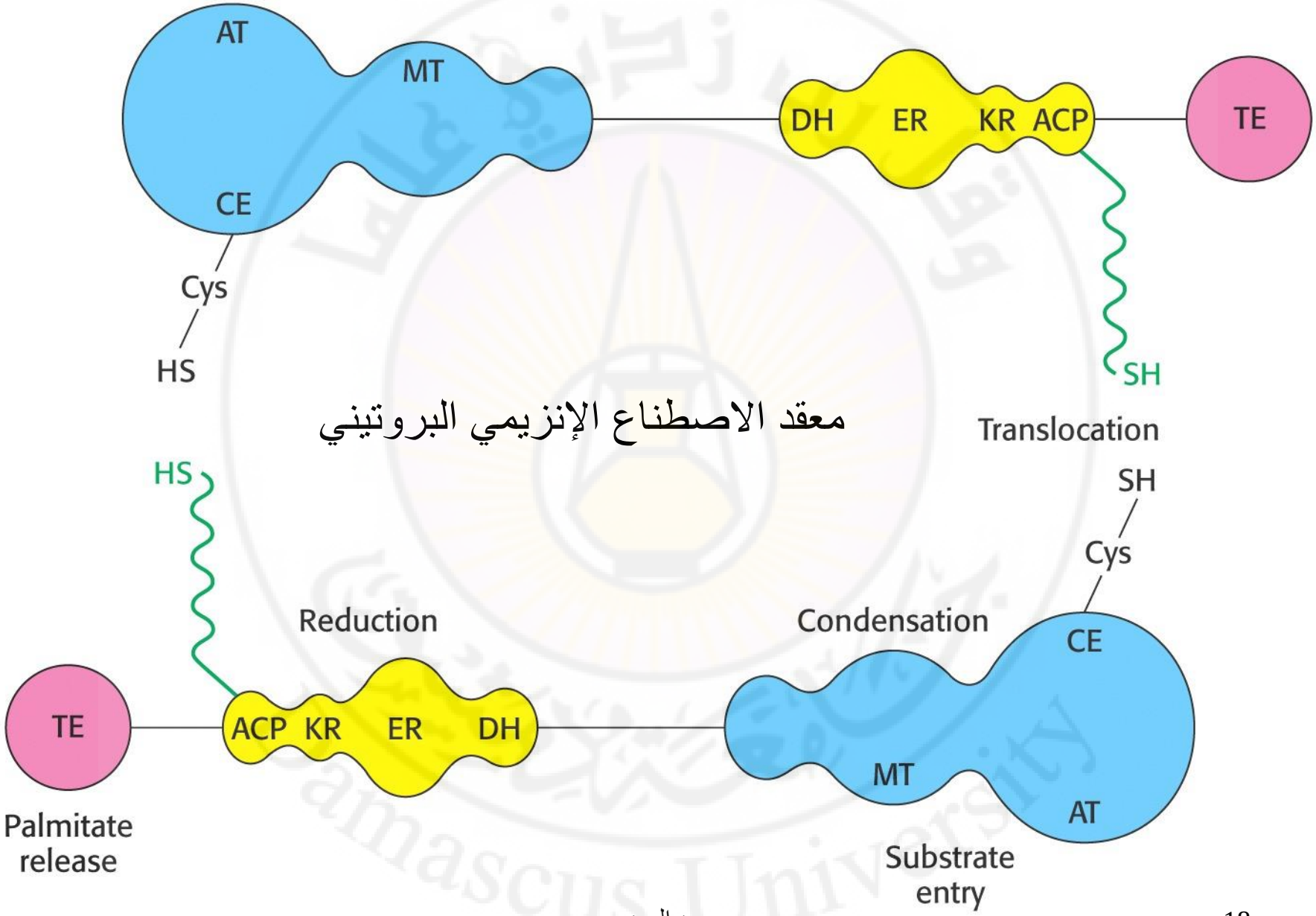
تنظيم معقد الاصطناع

المعقد الإنزيمي البروتيني لتصنيع الحموض الدهنية هو مثنوي يتألف من وحيدتين متوازيتين بشكل متعاكس لكل وحيدة ثلاثة مجالات

الأول يحوي ناقل الأسيل وإنزيم التكثيف

الثاني يحوي البروتين الحامل للأسيل وإنزيمات الإرجاع ونزع الماء

الثالث يحوي التيواستيراز


AT
MT
CE
Cys
HS
DH
ER
KR
ACP
TE
SH
Translocation
معقد الاصطناع الإنزيمي البروتيني
HS
Reduction
TE
ACP
KR
ER
DH
Palmitate release
SH
Cys
Condensation
CE
MT
AT
Substrate entry

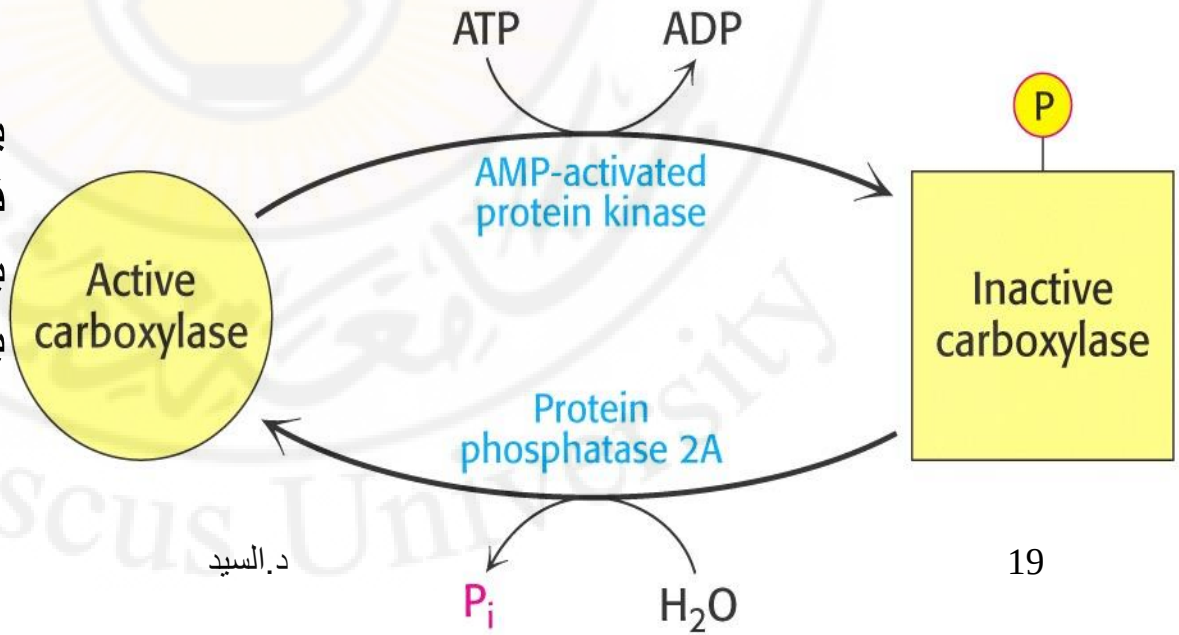
تنظيم عملية الاصطناع (متى؟)

1- التنظيم الهرموني للكاربوكسيلاز (تفعيل بالإنسولين وتثبيط بالغلوكاجون والإيبينفرين)

الشكل الفعال هو منزوع الفسفور وغير الفعال هو المفسفر

2- للركائز دور تنظيمي أيضاً حيث يتفعل الكاربوكسيلاز تفارغيا(Allosterically) بالسيترات ويتثبط ببالميتويل CoA وانخفاض الطاقة. 3- التنظيم طويل المدى يكون على مستوى الانتساخ

يتم تفعيل البروتين كيناز الذي يقود فسفرة الإنزيم بالـ AMPوتتثبط بالـ ATP أي أن الإنزيم يتثبط بانخفاض الطاقة



.

إطالة ونزع تشبع الحمض الدهني

- الإطالة أكثر للحصول على الحموض طويلة السلسلة أو طويلة السلسلة جداً تحصل في الميكروزومات أو الشبكة الهيولية الباطنة وهناك أيضاً يحصل نزع الإشباع بإنزيمات نازعة الإشباع (فقط حتى الكربون 9) مثل تحويل بالميتيك أسيد إلى بالميتوئيك أسيد، وأوليك أسيد إلى أوليئيك أسيد ويكون ذلك مهماً في الدماغ.
- تتناقص فعالية جملتي إزالة التشبع والتطويل كثيراً في حالة المخمصة ونقص الأنسولين وزيادة الغلوكاجون والأدرينالين

الاستجابة الهرمونية للحمية

حالة الشبع Well fed state:

تزداد مستويات الإنسولين الذي يعمل على:

1- تثبيط حلمهة التريغليسيريدات

2- تشكيل مالونيل CoA الذي يثبط الكارنتين أسيل ترانسفيراز I *وبذلك تبقى الحموض الدهنية الحرة في البلاسما*

حالة المخمصة Starvation: يفرز فيها الإيبينفرين والغلوكاجون اللذان يقودان تأثيرات معاكسة لما ذكر مع الإنسولين.

تأثير الغلكوز والفركتوز على استقلاب الدهون

تتحول زيادة الغلكوز إلى إنتاج الغليسيرول

كما تتحول إلى أستيل CoA

يحفز السكروز أيضاً تشكل الدهون لأن الفركتوز يتجاوز ضبط فركتوز-1-فسفات كيناز.

content المحتوى

-تعريف الشحوم Definition

-الأهمية الحيوية للشحوم Importance

-التصنيف والتوزع Classification & Distribution

–الغليسيروليبيد والفوسفوليبيد glycerolipid and phospolipid

–الشحوم السفنغوزية sphingolipids

– الاستقلاب Metabolism

Definition التعريف

مركبات كيميائية عضوية كارهة للماء

Hydrophobic organic chemicals

تنحل في المحلات العضوية organic solvents

كالكحول والإيتر والكلوروفورم والأسيتون أي أنها ذات صفات فيزيائية مشتركة أكثر منها كيميائية مشتركة

الأهمية الحيوية للشحميات

- عازل حراري وكهربي (الشحميات غير القطبية)
- مكون تغذوي مهم جدا وبعضه أساسي أو ضروري تغذويا
- مكون بنيوي في الأغشية البيولوجية البلازمية والمتقدرية
- العديد من الهرمونات مواد شحمية
- لها دور في امتصاص الأغذية (الحموض الصفراوية)

الأهمية الحيوية للشحميات

تتمة

- مصدر للطاقة لا يحتاج تخزينه للماء
- **تشكل الحموض الدسمة مصدراً مهماً للطاقة إذ يعطي كل غرام 9 كيلوكالوري أو ما يقارب 36 كيلوجول في حين يعطي الغرام من الكاربوهيدرات والبروتين 4 كيلوكالوري.**
- الكيلوكالوري أو الكالوري هو كمية الحرارة المطلوبة لرفع درجة حرارة 1 كغ من الماء درجة سيلزيوس واحدة.
- كل ATP تحرر مايقارب 7.5 كيلوكالوري/ مول

(تمكنك معرفة القيم السابقة من حساب كمية السعرات الدقيقة التي تحررها الأغذية)

المركبات الشحمية

- الحموض الدسمة أو الدهنية وسيأتي ذكرها بالتفصيل لاحقا
- الكحول الدهنية
- استرات الكوليسترول
- طلائع ومشتقات المركبات السابقة

تعاريف أساسية

الشحوم Lipids

بسيطة كالدهون المعتدلة والشموع ومعقدة كالشحوم الفوسفورية والسكرية والبروتينية والكبريتية والبروتينات الشحمية ومشتقات المركبات الشحمية.

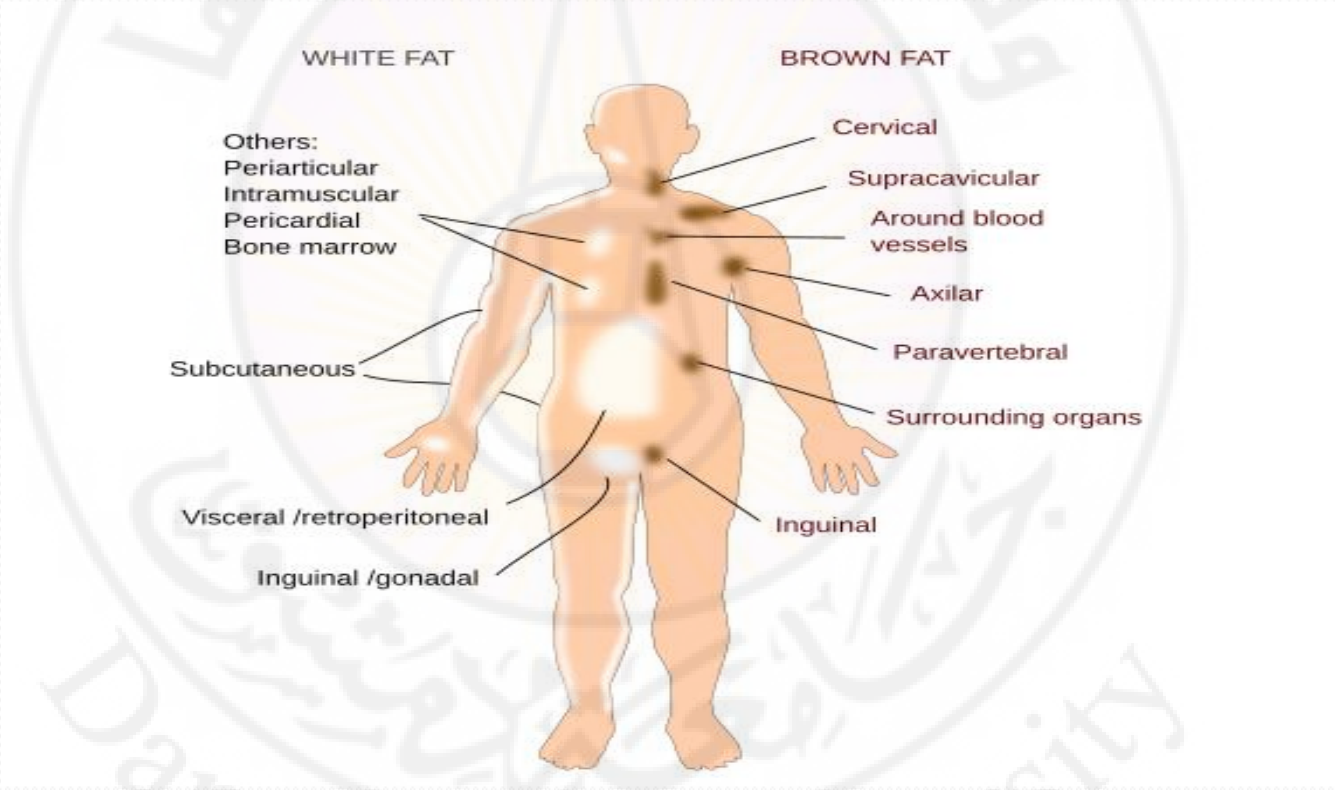
الدهون Fats

ثلاثيات أسيل الغليسيرول الصلبة

الزيوت Oils

الثلاثيات أسيل الغليسيرول السائلة

توزع و أنماط النسيج الشحمي 1

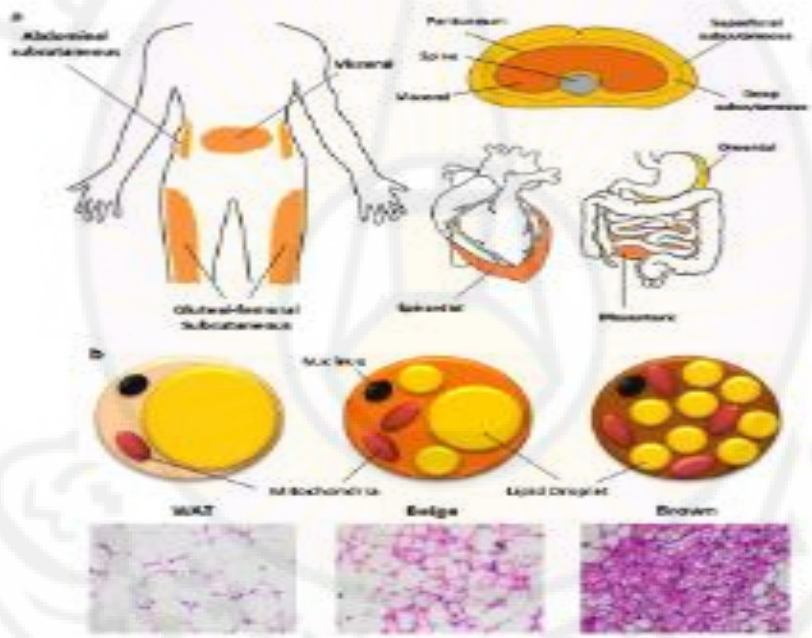


- أماكن توزع النسيجين الدهنيين الأبيض والبني

توزع و أنماط النسيج الشحمي 2

- يكون لكل عضو نسيجه الشحمي الخاص به الذي يؤمن له العزل والحماية.
- لدينا نسيج شحمي محيطي تحت الجلد SAT Sub Cutaneous Adipose Tissue ونسيج شحمي حشوي VAT Visceral adipose Tissue ويسبب ازدياد كتلة الأخير خللا استقلابيا أشد خطورة
- تكون الخلايا الدهنية في النسيج الدهني البيض قليلة العضيات وتشتمل بمعظمها على دهون في حين تكون في البني غنية بالعضيات كالميتوكوندريا وقطيراتها الدهنية أصغر حجماً، بشكل النسيج الدهني الأسمرنسيجا وسطاً بين النسيجين السابقين ويمكن تحويل النسيج الأبيض إلى أسمر بدرجات الحرارة المنخفضة (انظر الشكل التالي)*

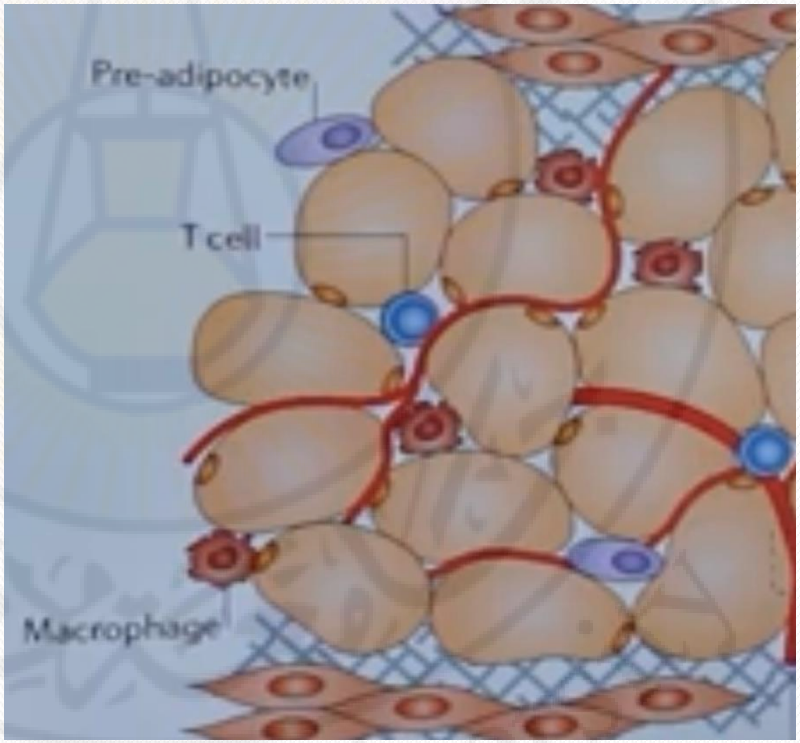
توزع و أنماط النسيج الشحمي 2



Heterogeneous adipose organ in humans. (a) White adipose tissue (WAT) depots in humans are shown in orange. Major subcutaneous WAT includes superficial and deep abdominal depots and gluteal-femoral depot. Major visceral WAT includes epicardial, omental and mesenteric. (b) Morphological differences between WAT, beige and brown adipose tissue (BAT) adipocytes as shown by cartoon and hematoxylin/eosin staining (×40 magnification).

Histology of adipose tissue بنية النسيج الدهني

يحنوي النسيج الدهني وهو أحد النسج الضامة على خلايا دهنية ومناعية بالعات ولمفاويات تائية، يؤدي ازدياد كتلة وحجم الخلايا نتيجة تراكم الدهون لتسرب الأحماض الدهنية ومركبات أخرى منها إلى مجرى الدم كما يؤدي ذلك إلى انضغاط الخلايا مما يجعلها عرضة للتنخر والتفعيل المناعي وتكون البدانة المركزية أسوأ بالمعنى الاستقلابي من البدانة المحيطية

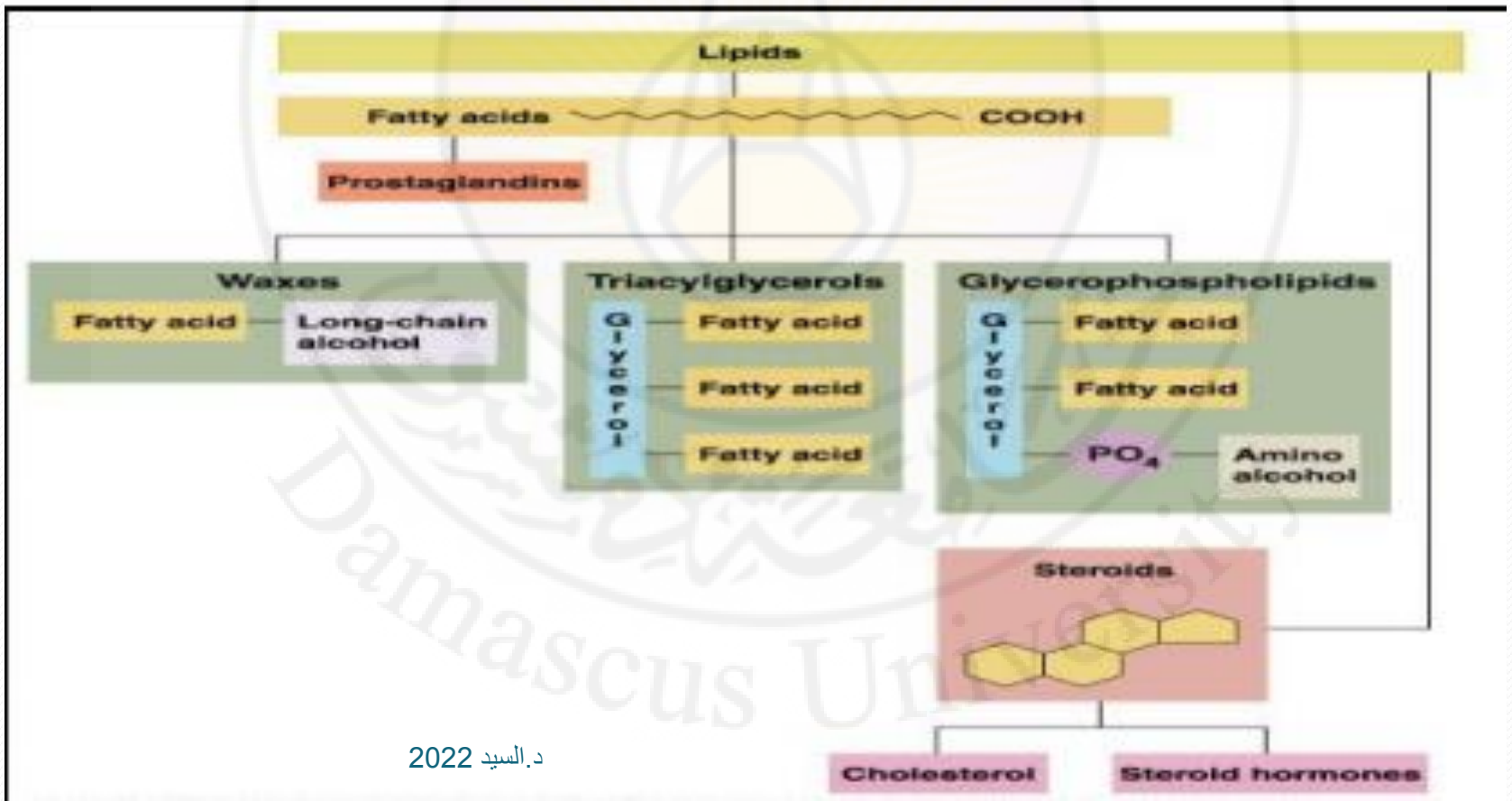


التصنيف

- الشحميات البسيطة ثلاثيات أسيل الغليسيرول استرات الحموض الدهنية مع الغليسرول أو مع كحول آخر وإذا كان الكحول دسم كبير الوزن الجزيئي حصلنا على الشموع
- الشحميات المركبة أو المعقدة تحوي مجموعات كيميائية أخرى فوسفورية كبريتية سكرية بروتينينة
- طلائع تلك المركبات
- قد تكون الشحوم معتدلة أو ذات شحنة

Major classes of lipids

المخطط الأول المجموعات الشحمية المختلفة



الحموض الدهنية

- الحموض الدهنية وهي إما زوجية وهو الغالب أو فردية عدد ذرات الكربون. خطية وهو الغالب أو متشعبة، قد تكون مشبعة أو غير مشبعة بشكل مفروق أو مقرون
- توجد مؤسترة أو حرة
- تصنف حسب طول السلسلة أي عدد ذرات الكربون إلى قصيرة، متوسطة 4-12، طويلة السلسلة وطويلة السلسلة جداً
- أهم الحموض الكربوكسيلية الدهنية المشبعة:

الفورميك 1، الأسيتيك2، البروبيونيك 3، البوتيريك4 ، الفاليريك 5، كابروئيك 6، كابريليك 8، كابريك 10، لوريك 12، ميريستيك 14، بالميتيك 16، ستياريك 18، أراكيديك 20، بيهينيك 22، ليغنوسيريك 24

2- الحموض الدهنية

- من الحموض الدهنية غير المشبعة أحادية عدم الإشباع البالميتولئيك، الأوليئيك، النيرفونيك
- من الحموض الدهنية ثنائية عدم الإشباع اللينولئيك وثلاثية عدم الإشباع اللينولينيك غاما وألفا
- رباعية عدم الإشباع الأراشيدونيك وخماسية عدم الإشباع التيمنودونيك والكوبانودونيك وسداسية عدم الإشباع السيرفونيك

تسمية وكتابة الحمض الدهني

- تكتب الصيغة لحمض يحوي 16 ذرة كربون بالشكل التالي:.
$CH_3(CH_2)_{14}$-COO H يدعى الكربون الأول بعد الجذر الحمضي الكربون ألفا وعادة مايبدأ عد الذرات منه وكربون جذر الميثيل الكربون أوميغا وممكن أيضا أن يبدأ العد لذارت الكربون منه.
- **يشار عند كتابة صيغة الحمض الدسم إلى عدد وموضع الروابط المضاعفة في حال وجودها فمثلاً حمض دسم عدد ذرات الكربون فيه 16 ويحتوي رابطاً مضاعفاً وحيداً بين الكربونين 9 و10 يكتب على الشكل 16:1 cis ويرمز له بدلتاΔ^9.**
- **وتشير Cis إلى الوضع الفراغي للرابط المضاعف وهو هنا مقرون cis. وتنتج الروابط المفروقة Trans عن هدرجة بعض الزيوت جزئياً وهي ضارة صحياً لأن العضوية لا تمتلك أنزيمات استقلابها**

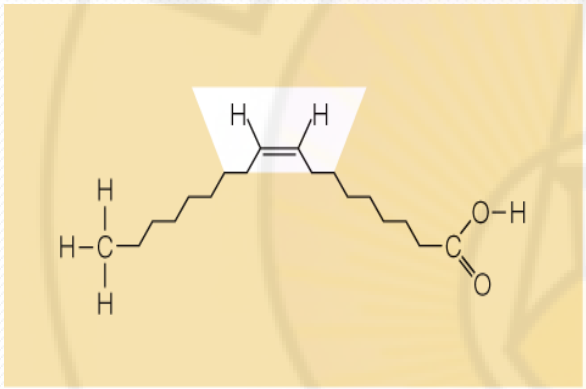
2- تسمية وكتابة الحمض الدهني

- أمثلة أخرى حول كتابة الأحماض الدهنية:

- 14:0 myristic acid; 16:0 palmitic acid; 18:0 stearic acid
- 18:1 cis Δ^{9} oleic acid (octadecanoic)
- 18:2 cis $\Delta^{9,12}$ linoleic acid
- 18:3 cis $\Delta^{9,12,15}$ a-linonenic acid
- 20:4 cis $\Delta^{5,8,11,14}$ arachidonic acid
- 20:5 cis $\Delta^{5,8,11,14,17}$ eicosapentaenoic acid (an omega-3)

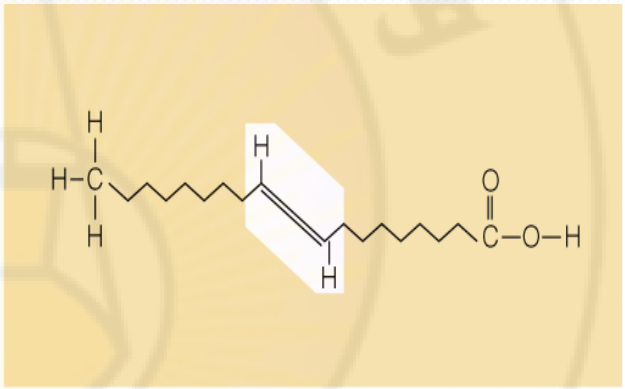
- في نظام جنيف تضاف اللاحقة anoic للحمض المشبع وenoic لغير المشبع

التوضع المفروق والمقرون للروابط



cis-fatty acid

A *cis*-fatty acid has its hydrogens on the same side of the double bond; *cis* molecules fold back into a U-like formation. Most naturally occuring unsaturated fatty acids in foods are *cis*.



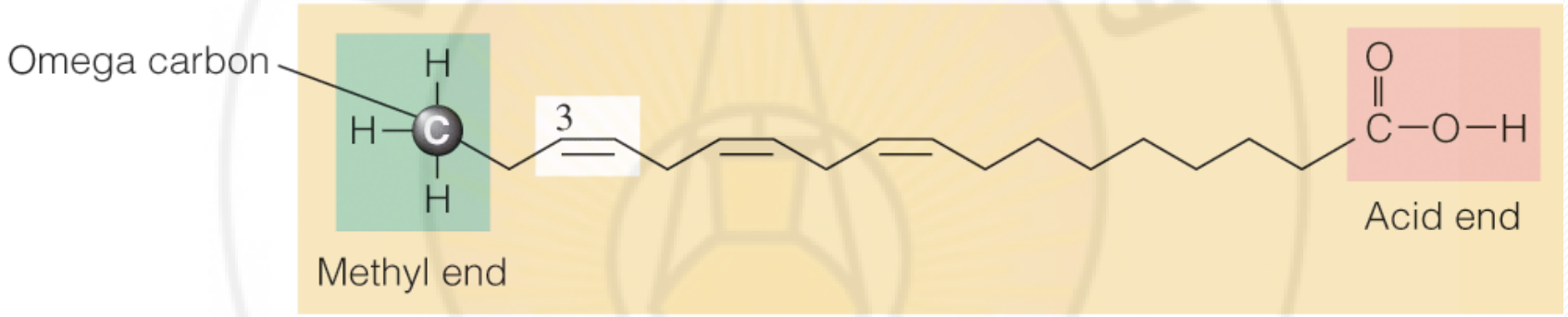
trans-fatty acid

A *trans*-fatty acid has its hydrogens on the opposite sides of the double bond; *trans* molecules are more linear. The *trans* form typically occurs in partially hydrogenated foods when hydrogen atoms shift around some double bonds and change the configuration from *cis* to *trans*.

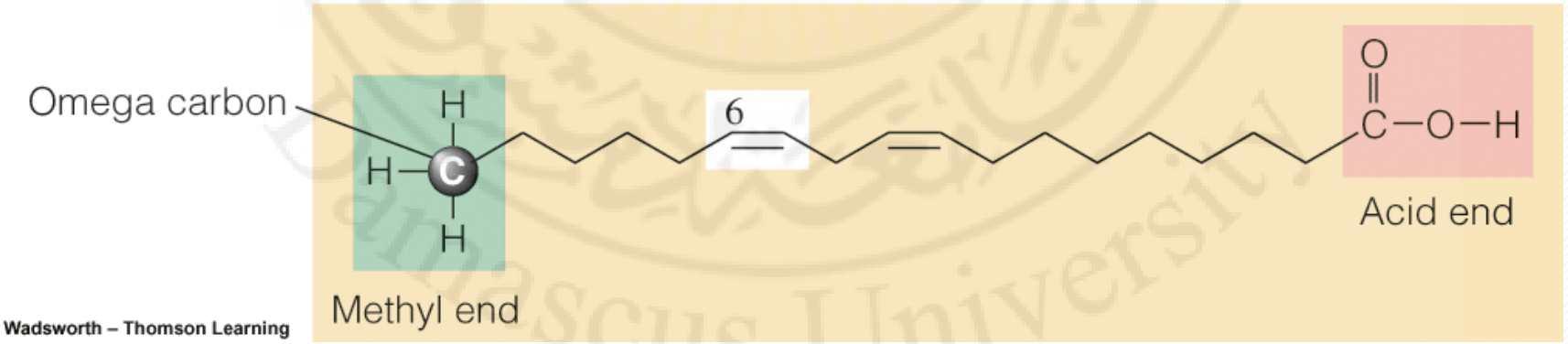
© Wadsworth – Thomson Learning

الحموض الدهنية الضرورية تغذوياً

Linolenic acid, an omega-3 fatty acid



Linoleic acid, an omega-6 fatty acid

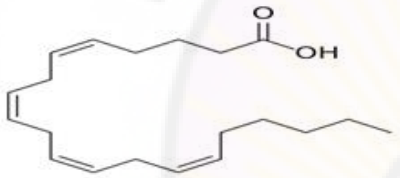


© Wadsworth – Thomson Learning

الحموض الدهنية (تتمة)

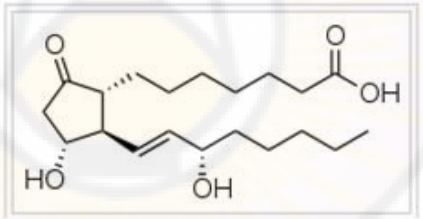
- الحموض الهيدروكسيلية السيريبرونيك والأوكسينيرفونيك، والمشتقات الحلقية التي تحوي مجموعات أكسيجينية وتسمى الإيكوسانوئيدات (تشتق من حمض الأراشيدونيك 20 ذرة كربون وإيكوسا في اللاتيني 20)
- الحموض ثنائية الكاربوكسيل تفيد في تشكيل البلمرات (عديدات الأميد وعديدات الإستر) الأكسالات، المالونات 3 ذرات كربون، السكسينات 4، الغلوتارات 5، الأدبيات 6

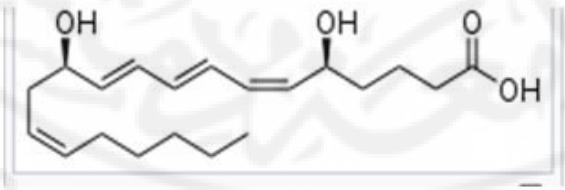
الحموض الدهنية العصبية والالتهابية



Arachidonic acid

prostaglandins





leukotreine

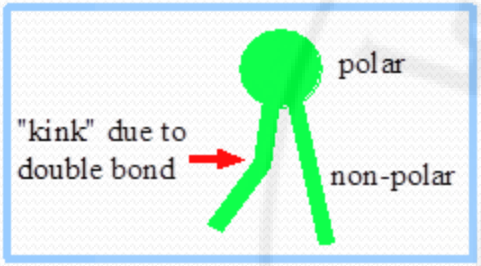
الشحوم الثلاثية Triglycerides والفوسفورية phosphatides

- تكون الحموض الدسمة متأسترة مع الغليسرول كما في الزيوت أودهون الاختزان في العضوية
- وعند ارتباط إحدى مجموعات الغليسيرول الغولية بجذر فوسفات تدعى الفوسفاتيدات وعندما ترتبط الفوسفاتيدات بمادة قطبية (كولين، سيرين، إيتانول أمين، إينوزيتول) نحصل على الغليسيروفوسفوليبيد وهي مركبات تؤدي دورا بنائياُ هاماً لدخولها في بنية الغشاء الخلوي. وعموما تكون تلك المحتوية على الكولين ذات النسبة الأكبر منها

الخصائص والتفاعلات الكيميائية التي تبديها الحموض الدهنية في المواد الدهنية

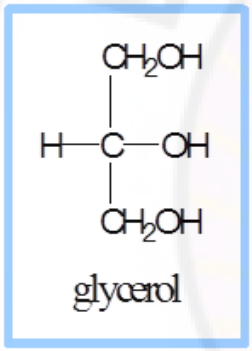
- تتفاعل الحموض الدهنية لتشكيل الصوابين أو الأملاح القلوية للحمض الدهني (رقم التصبن تعبير كمي مكافئ لكمية المادة القلوية الكافية لتعديل غرام من الحموض الناتجة عن حلمهة التريغليسيريد بتصبينها) ومن الصوابين الذوابة صوابين الصوديوم والبوتاسيوم.
- رقم اليود (رقم مكافئ لكمية الروابط غير المشبعة في الحموض الدهنية ضمن المادة الدهنية)
- رقم الحموضة عدد ملليغرامات ماءات البوتاسيوم لتعديل حموضة الحموض الحرة يجب أن يكون صفر
- التزنخ للمادة الدهنية بالأكسدة، بالحلمهة أو بتأثير بعض الفطور ينتج كيتونات سيئة الرائحة وسامة.

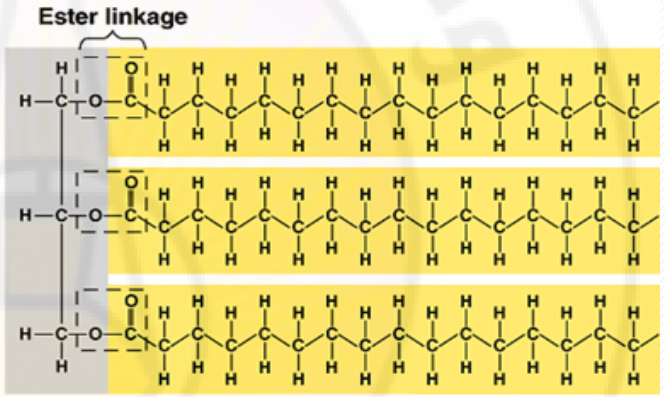
أنماط الشحوم الفوسفورية

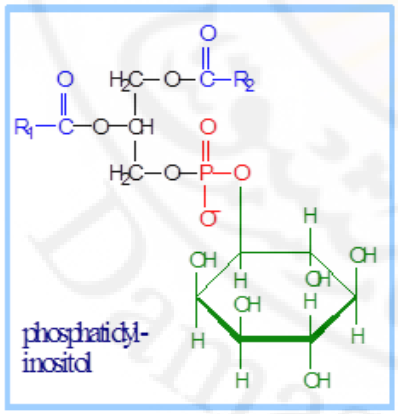


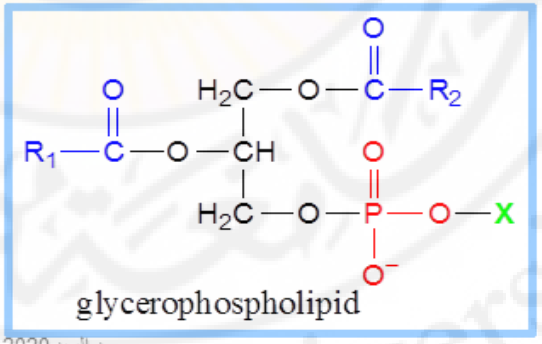
- الفوسفاتيدات
- الليسيتينات (فسفاتيديل الكولين)
- الكارديوليبين
- السيفالينات (فسفاتيديل السيرين وفسفاتيديل إيتانول أمين)
- الليبوزيتولات (فسفاتيديل الإينوزيتول)
- الليزوفسفوليبيدات (منزوعة الحمض الدهني في الموضع 2)
- البلازمالوجينات (الحمض الأول مرتبط برابط إينولي)
- السفنغوميلينات

الغليسيروفوسفوليبيد والبلازمالوجين

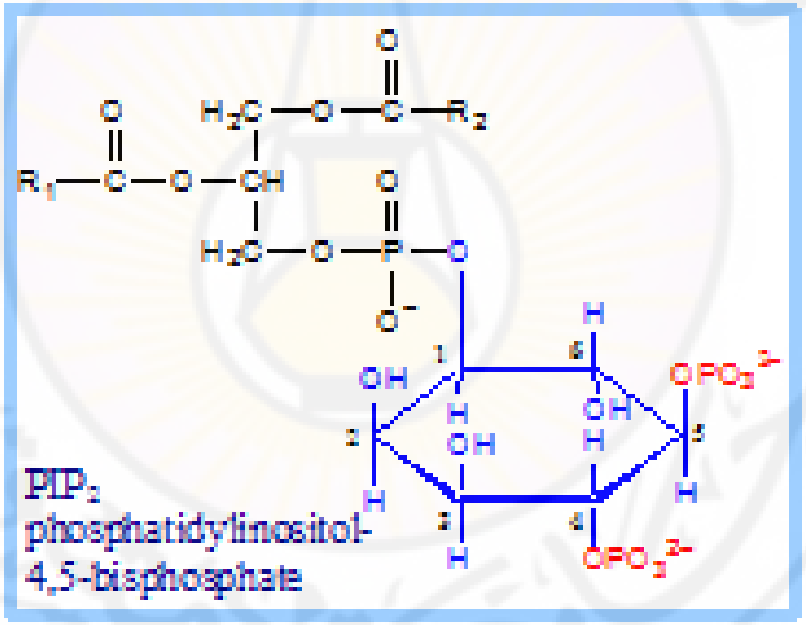




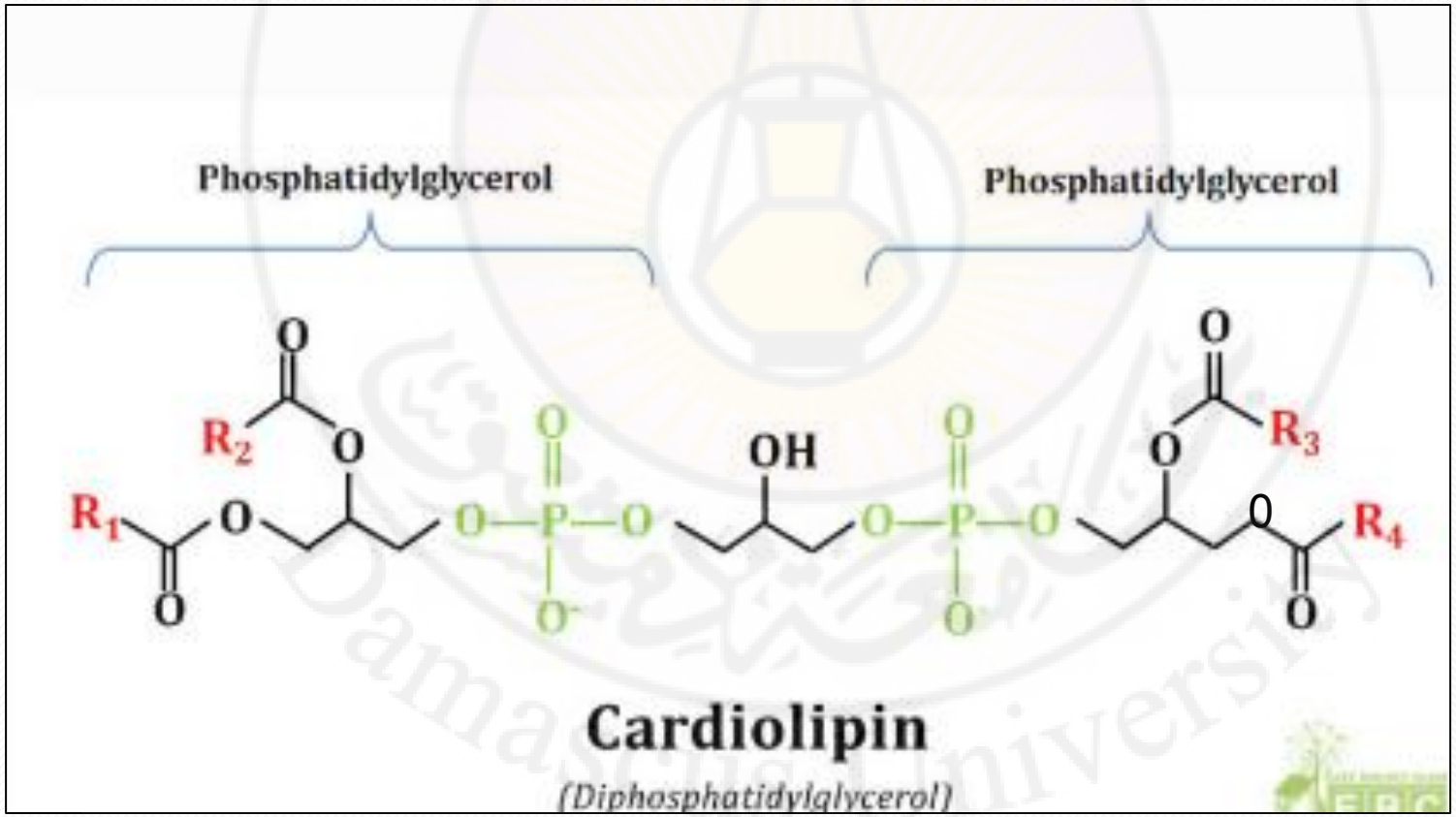




فسفاتيديل إينوزيتول



ثنائي غليسيروفوسفوليبيد



تتوزع الشحوم الفوسفورية بنيويا في مختلف أنحاء الجسم –1

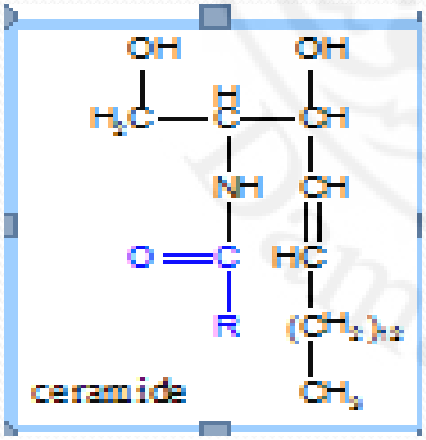
- تتوضع الفوسفوليبيدات الحاوية الكولين للخارج في بنية الغشاء الخلوي، في حين تكون الحاوية الإيتانولأمين في المرتبة الثانية وتتوضع مع الحاوية على السيرين نحو الداخل في بنية الغشاء الخلوي المضاعف الطاق للفوسفوليبيد وتؤدي دوراً أساسياً في نقل الإشارة (الإشعار) وتفعيل قنوات نقل الشوارد، وإنزيمات تشكيل حويصلات الالتقام ENDOCYTOSIS والإخراج EXOCYTOSIS وفي تشكيل وحركة الإندوزومات
- الفسفاتيديل كولين (الليسيتن) له دور أساسي كمزلق للأسناخ الرئوية Surfactant يؤدي نقصه إلى حصول متلازمة العسرة التنفسية Respiratory distress syndrome وهو أيضاً فسفوليبيد غشائي يغزر في عضلة القلب.
- يؤدي الفسفاتيديل سيرين (السيفالين) دوراً في تخثر الدم

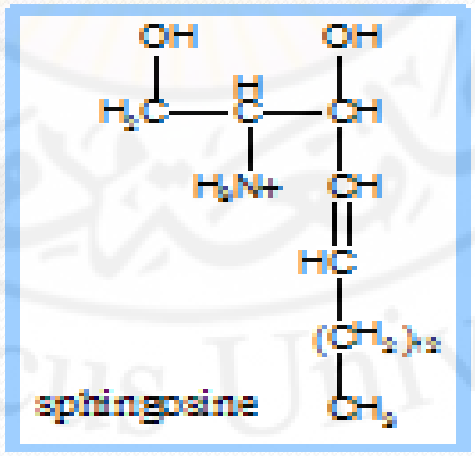
2- تتوزع الشحوم الفوسفورية بنيويا في مختلف أنحاء الجسم

- الفسفاتيديل إينوزيتول يؤدي دوراً في نقل الإشارة الخلوية (مرسال ثاني)،.
- الكارديوليبين أوثنائي فسفاتيديل غليسيرول ويتوضع على مستوى الخلية في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (هذا المركب ذو قدرة مستضدية وقد تتشكل له أضداد في بعض أمراض المناعة الذاتية (أضداد الفوسفوليبيد)).
- العامل المفعل للصفيحات PAF (غليسيروفوسفوليبيد إيثري) وينتمي لمجموعة البلاسمالوجينات التي تضم جزيئات أخرى وتتواجد أيضا في العضلات

Sphingolipids السفنغولييبيدات

- اكتشفت هذه المركبات في خلاصات الدماغ عام 1870ولطبيعتها الغامضة أعطيت البادئة Sphinx (أبو الهول في الميثولوجيا المصرية) يمكن أن تتشكل السفنغولييبيدات من الليبيد الغولي سفنغوزين الكحول الأميني ذي السلسلة الهيدروكربونية الطويلة والتي تحوي رابطاً مضاعفاً.
- يمكن أن تشكل المجموعة الأمينية في السفنغوزين رابطاً أميدياً مع كربوكسيل حمض دسم (طويل السلسلة) لتعطي السيراميدات.





يشكل السيراميد طليعة لكل من :
الفوسفوسفنغولييبيدات
والغليكوسفنغولييبيدات

الغليكوسفنغولييبيدات -1-

- يعطي السيراميد مع رأس سكري **السيريبروزيد ات** وتكون السكاكر المحتملة هي الغلوكوز، الفكوز، المانوز،الغالاكتوز، أسيتيل غلوكوزامين ، أسيتيل غالاكتوز امين إما سكر وحيد أو أكثر من واحد وتدعى حينها الغلوبوزيدات.
- لا تحوي الغليكولييبيدات مجموعة فوسفات وهي معتدلة الشحنة وإذا ارتبطت بها مجموعات سلفات دعيت بالسلفاتيدات كمركب سلفوغالاكتوزيل سيراميد SM4. تؤدي السيريبروزيدات دورا في الالتصاق والتعرف الخلوي وكمستقبلات

2- الغليكوليبيدات

- و إذا كان الرأس السكري هو عدد من الجزيئات السكرية مع واحدة أوأكثر من جزيئات حمض السياليك (N- Acetyl Neuraminic acid NANA) تنتج مركبات **الغانغليوزيدات** وهي غليكوسفنغولييبيدات هامة عصبياً إذ تشكل 5-8% من شحوم الدماغ ، تمتلك الغانغليوزيدات شحنة سالبة وتؤدي دورا في التعرف الخلوي والنمو وارتباط الهرمونات والذيفانات البكتيرية وبالتالي فأهميتها الطبية كبيرة في حالات التسرطن وفي الحالات الإنتانية.

الشحوم السفنغوزية المعقدة

- الشحميات السكرية Glycolipids
- السيريبروزيدات Cerebrosides

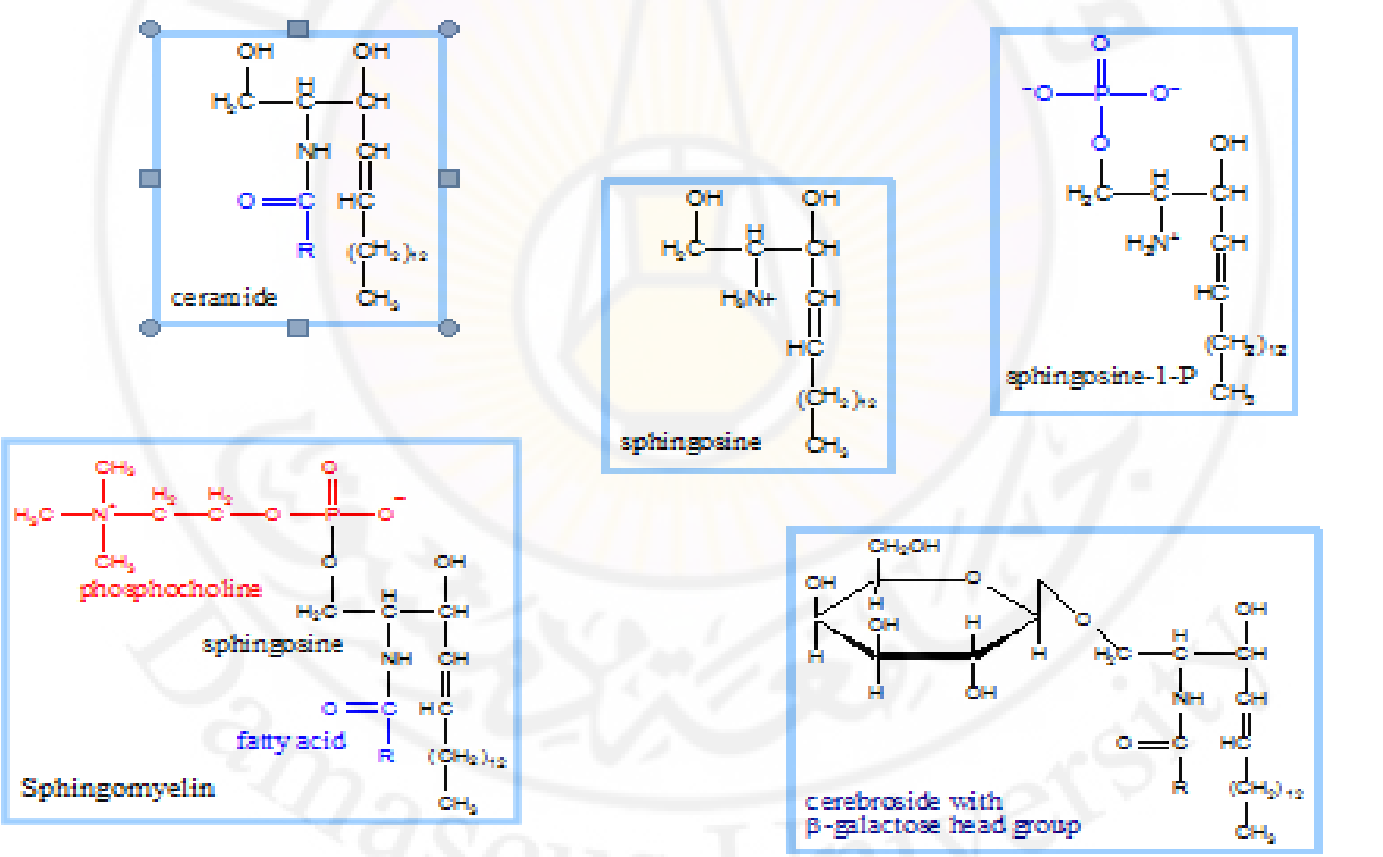
ومنها بحسب الحمض الدهني في الموقع 2 السيريبرون النيرفون الأوكسينيرفون، الكيراسين

- الغانغليوزيدات Gangliosides

قد تكون وحيدة أو ثنائية أو ثلاثية حمض السياليك (يسمى أيضا N-acetyl (neuraminic acid)

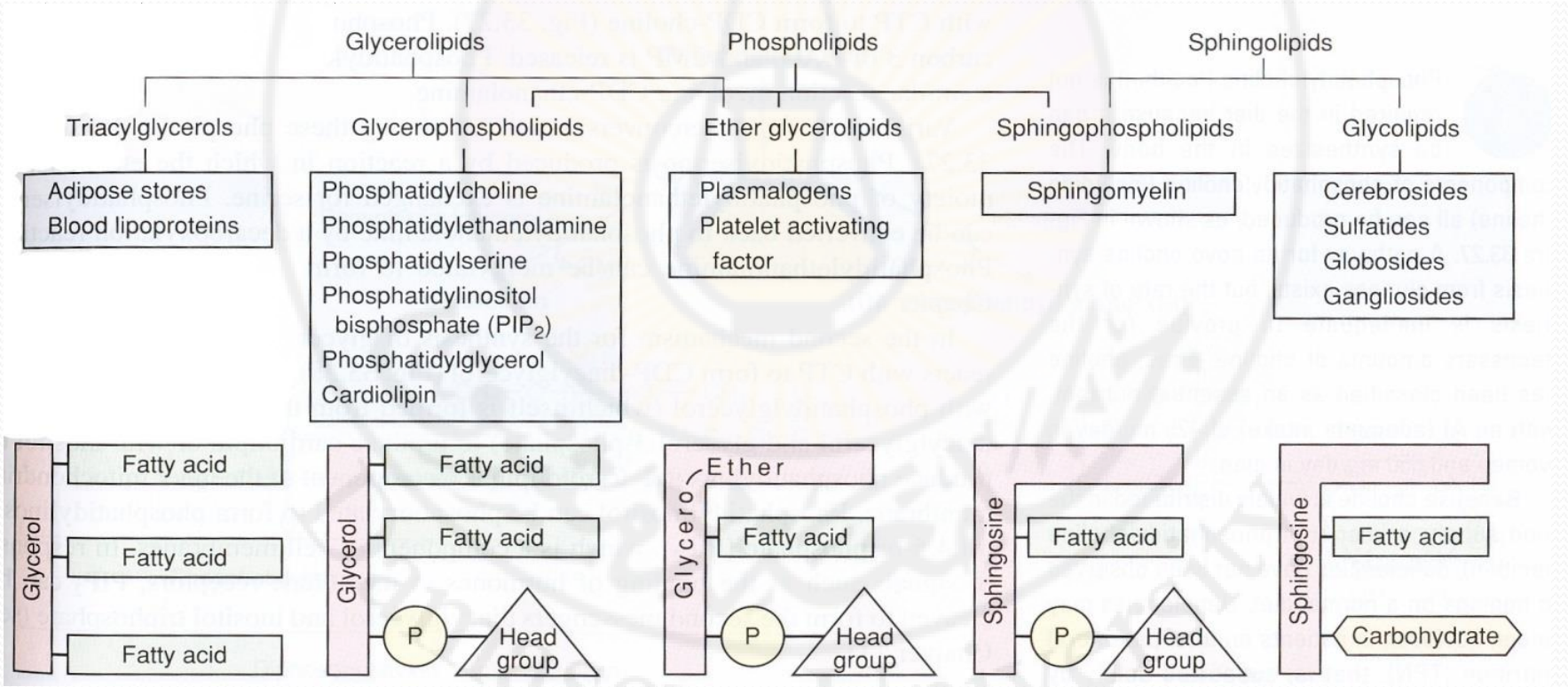
- الشحميات الكبريتية Sulfatides

عندما يكون الكحول الشحمي هو السفنغوزين يعطي مع الحمض الدهني سيراميد يربط ثمالة سكرية لتشكيل السفنغوليبيدات والغليكوليبيدات

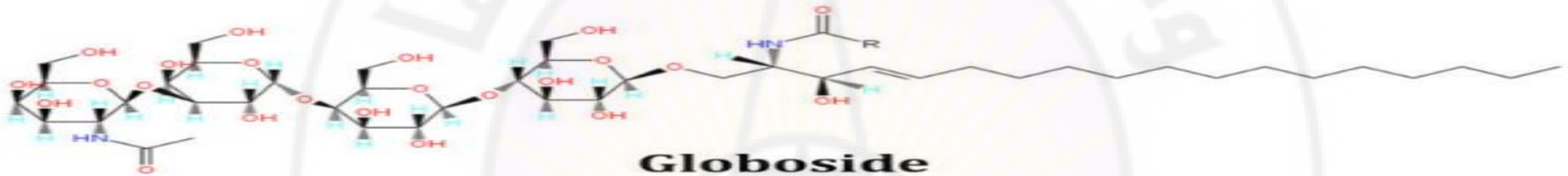


Glycerolipids, phospholipids, sphingolipids

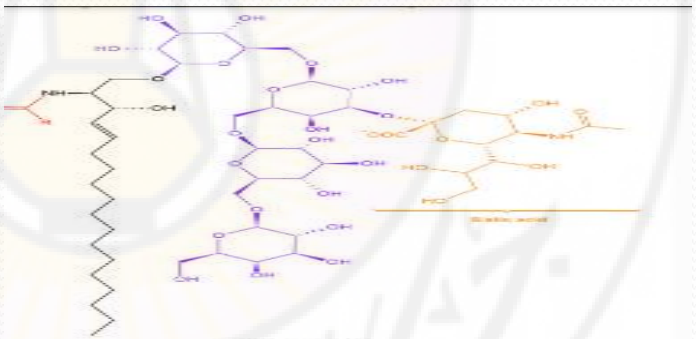
- المخطط الثاني المواد الدهنية والشحمية المختلفة المشتقة من إسترات



(السيريبروزيدات والغلوبوزيدات الغانغليوزيدات)



Globoside



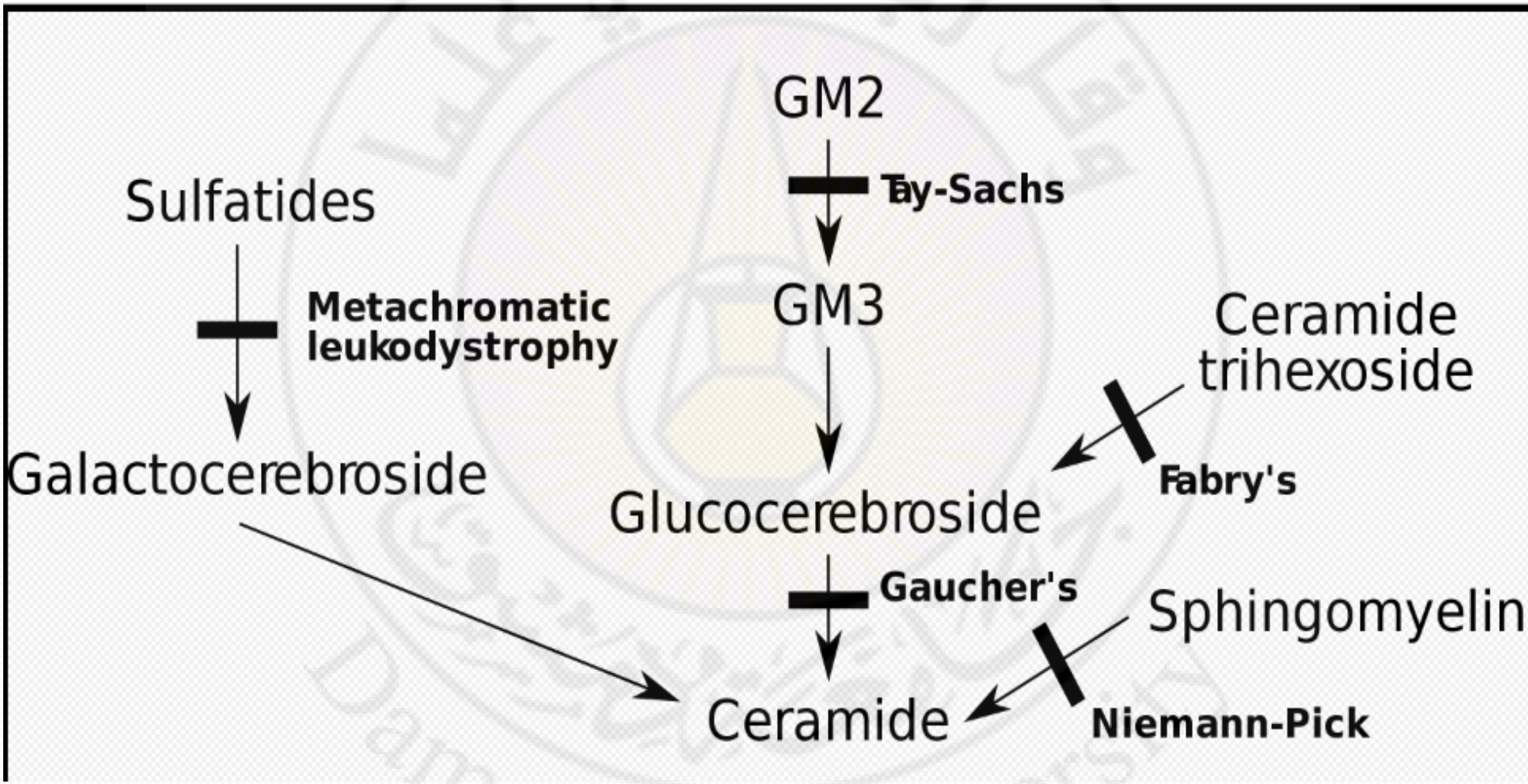
sulphatide



الشحام العصبي sphingolipidoses

- يتم تقويض الشحوم السكرية العصبية ببلعمتها وتفكيكها في الليزوزوم ويؤدي عوز أنزيمات (الهيدرولاز) التي تقوض تلك المركبات في الجسيمات الحالة إلى أمراض عصبية خطيرة سيئة الإنذار (sphingolipidoses) ومنها داء نيمان بيك (عوز السفنغوميلييناز)، داء تاي ساكس (تراكم الغانغليوزيد)، داء غوشر (تراكم الغلوكوسيريبروزيد) وداء فابري (عوز ألفا غالاكتوزيداز) وحثل المادة البيضاء متبدل التلون (تراكم السلفاتيد). وهي اضطرابات جسمية متنحية نادرة عدا فابري فهو متنحي مرتبط بالصبغي X.

Sphingolipidosis



الشحوم المشتقة من وحدات الإيزوبرين

الستيرولات الكوليسترول

الستيروئيدات

الحموض الصفراوية

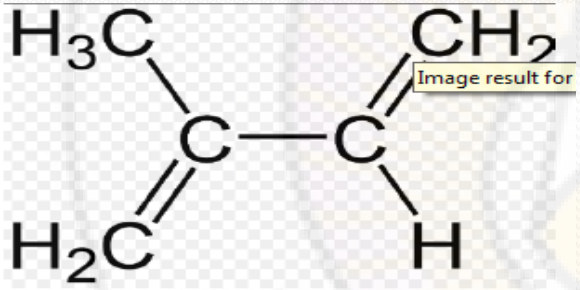
الهرمونات الستيروئيدية

الكورتيكوستيروئيد

الستيروئيدات المعدنية

الكاروتينوئيدات

التيربينات



الإيزوبرين

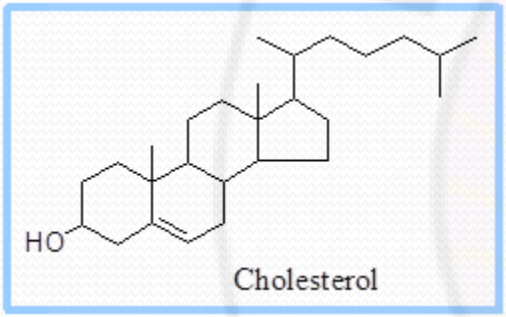
الشحوم المشتقة من وحدات الإيزوبرين

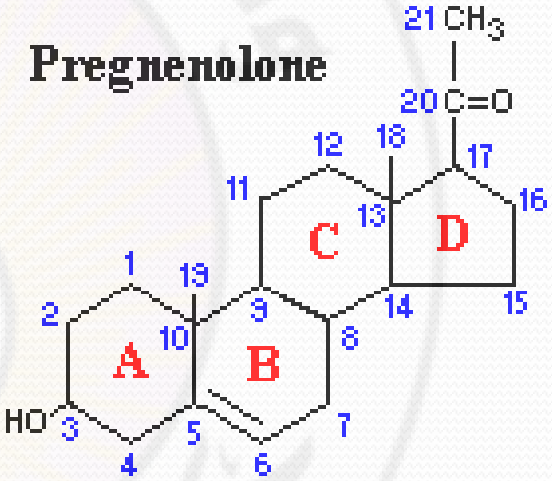
- أحاديات التيربين ثنائيات الإيزوبرين مثال (الجيرانيول)
- ثنائيات التيربين 4 إيزوبرين مثال (الفيتول)
- ثلاثية التيربين 6 إيزوبرين مثال (السكوالين)
- رباعية التيربين 8 إيزوبرين مثال (الكاروتينوئيدات)
- عديدات التيربين 20-71 إيزوبرين مثال (الدوليكول)
- المطاط (آلالف الوحدات من الإيزوبرين)

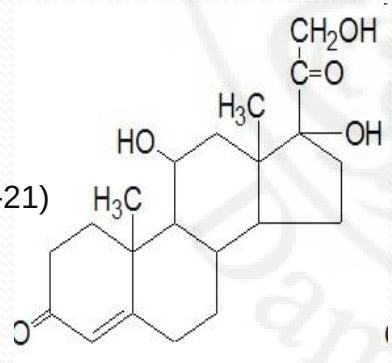
الكوليستيرول ومشتقاته

- الشحوم ستيروئيدية البنية كالكولسترول وإستراته والهرمونات ذات البنية الستيروئيدية التي تصنع في قشر الكظر والغدد التناسلية والمشيمة
- الحموض الصفراوية
- الفيتامين د

بنية الكوليستيرول والبريغنونولون

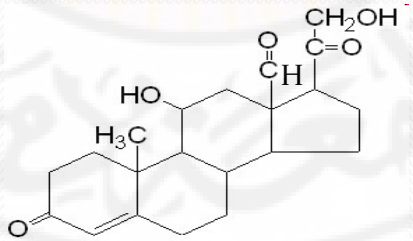






Cortisol (C-21)

Aldosterone (C-21)



الكوليسترول ومشتقاته

أولا- الهرمونات الستيروئيدية

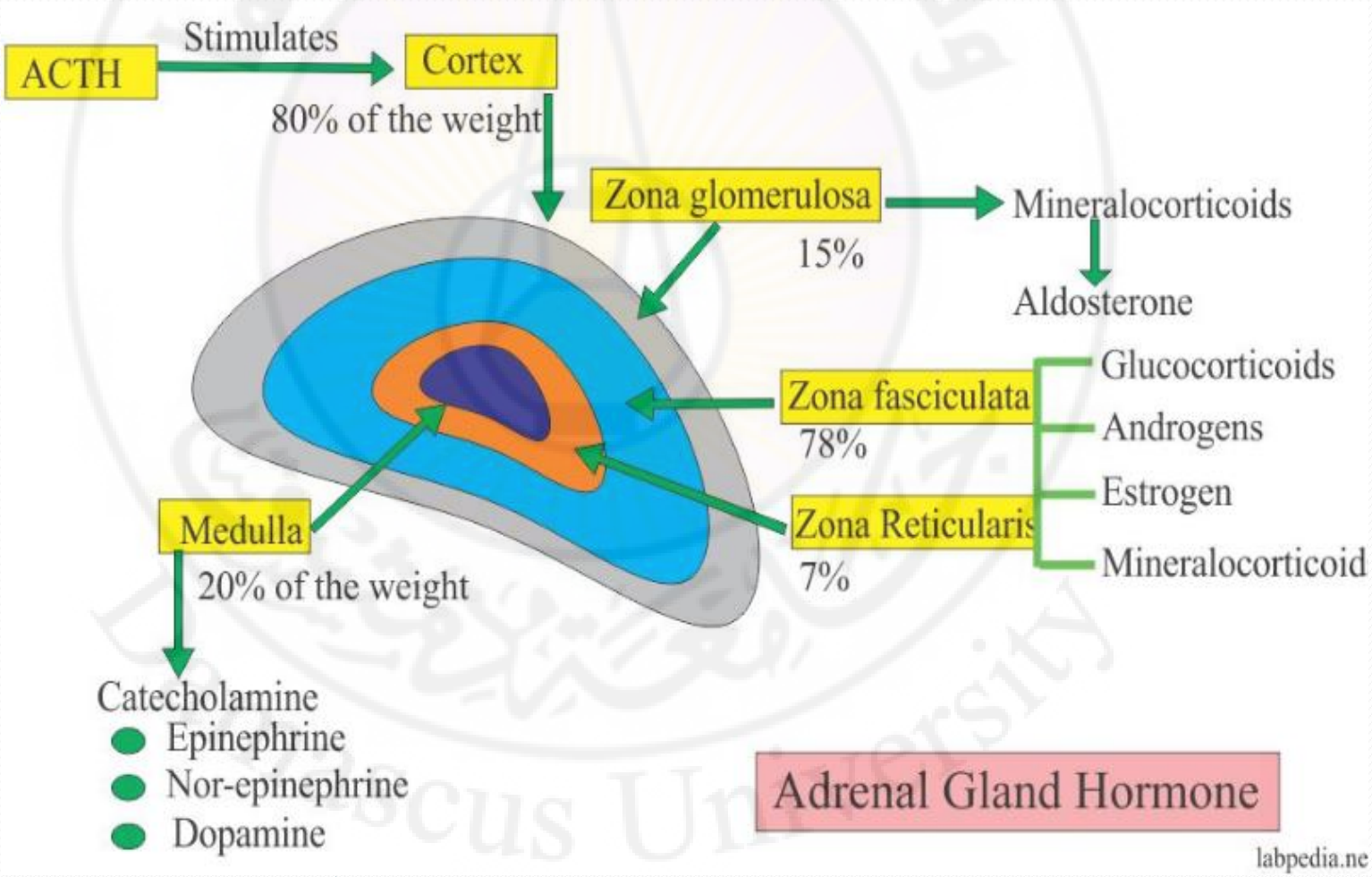
يحصل الاصطناع في الغدة الكظرية وتكون كل منطقة من القشر مختصة بتصنيع نوع من هذه الهرمونات الكبيبية للألدوستيرون والحزمية للكورتيزول بشكل رئيسي والشبكية للأندروجينات (الشكل في الشريحة التالية)

يحصل الاصطناع بدءا من الكوليسترول ثم البريغنونولون فالبروجسترون وصولا للكورتيزول والألدوستيرون و الأندروجينات طلائع التستوستيرون والإستروجين لدى الرجال والنساء.

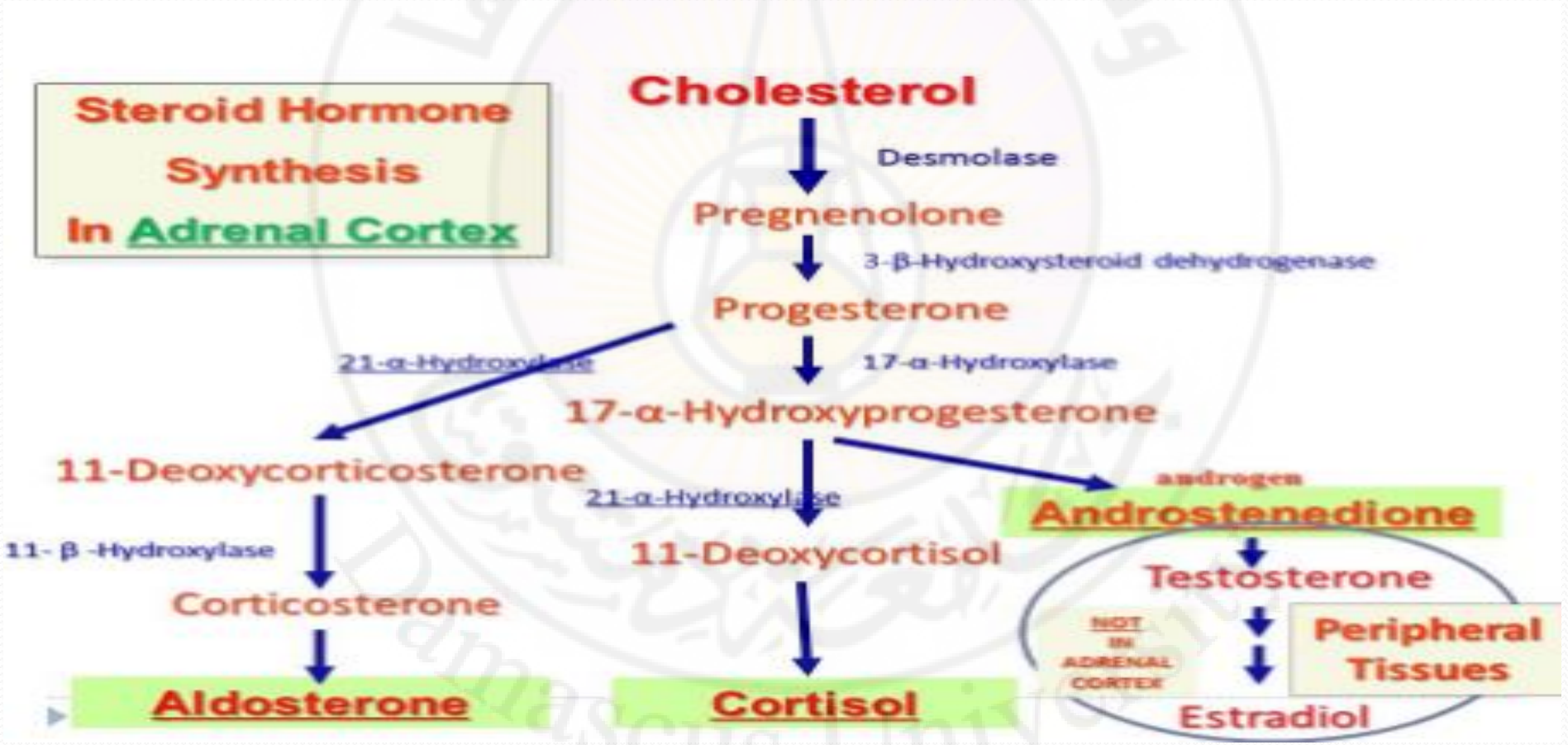
يؤدي عوز إنزيمات الهيدروكسيلاز (السيتوكرومات) في خطوات الاصطناع إلى نقص في الهرمون التالي للعوز وتراكم في سبل الاصطناع المؤدية للهرمونات الأخرى فمثلا يؤدي عوز 21 هيدروكسيلاز إلى غياب جزئي أو كامل للهرمونات القشرية والمعدنية وتراكم للأندروجينات (وهوالشكل الأشيع لفرط التصنع الكظري الولادي CONGENITAL ADRENAL HYPERTROPHY)

في حين يؤدي عوز الأروماتاز في تصنيع الهرمونات الستيروئيدية إلى عوز الإستروجين

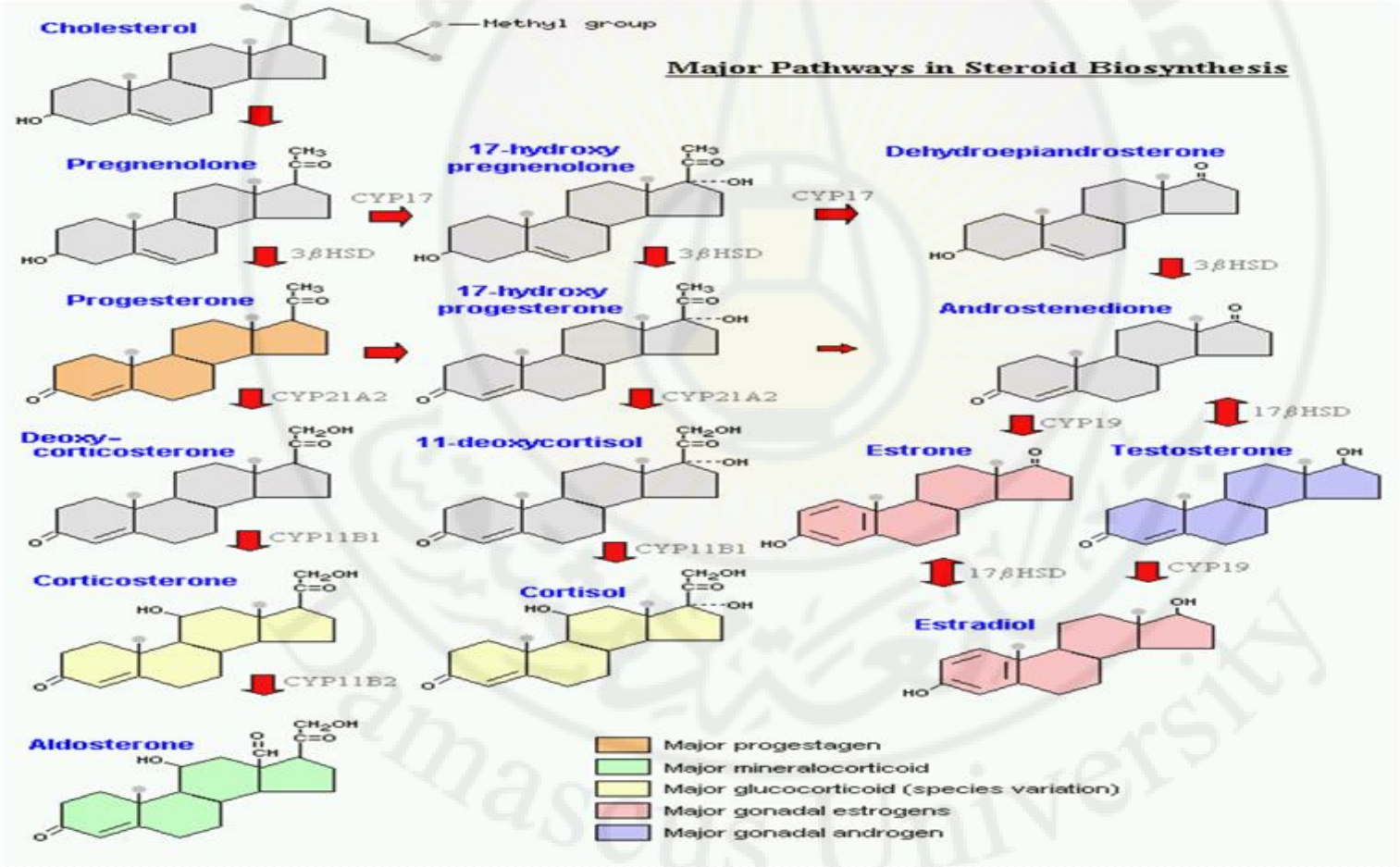
تذكرة – بنية قشر الكظر



تصنيع الهرمونات الستيروئيدية في قشر الكظر من الكوليسترول



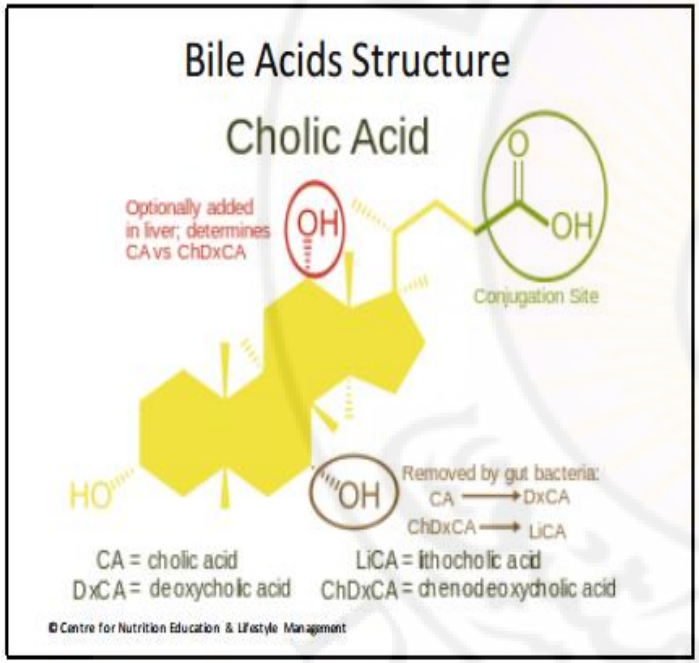
الكوليسترول ومشتقاته

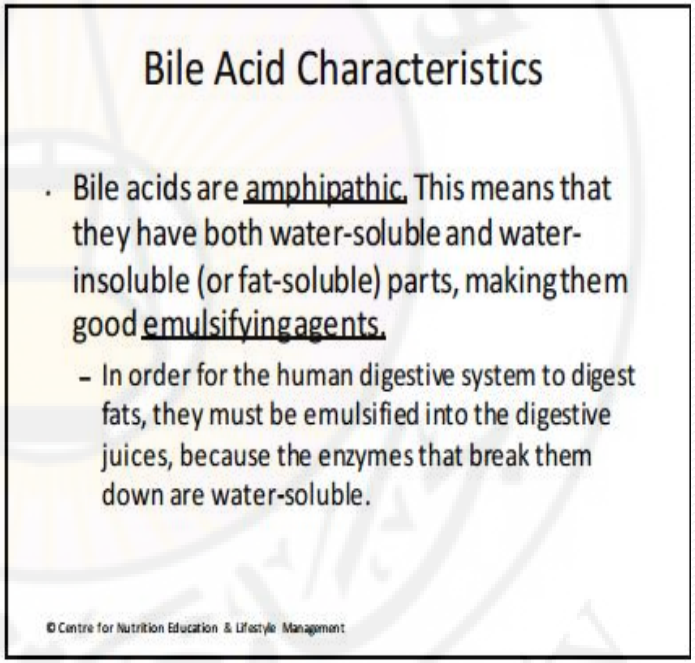


Steroidogenic Enzymes

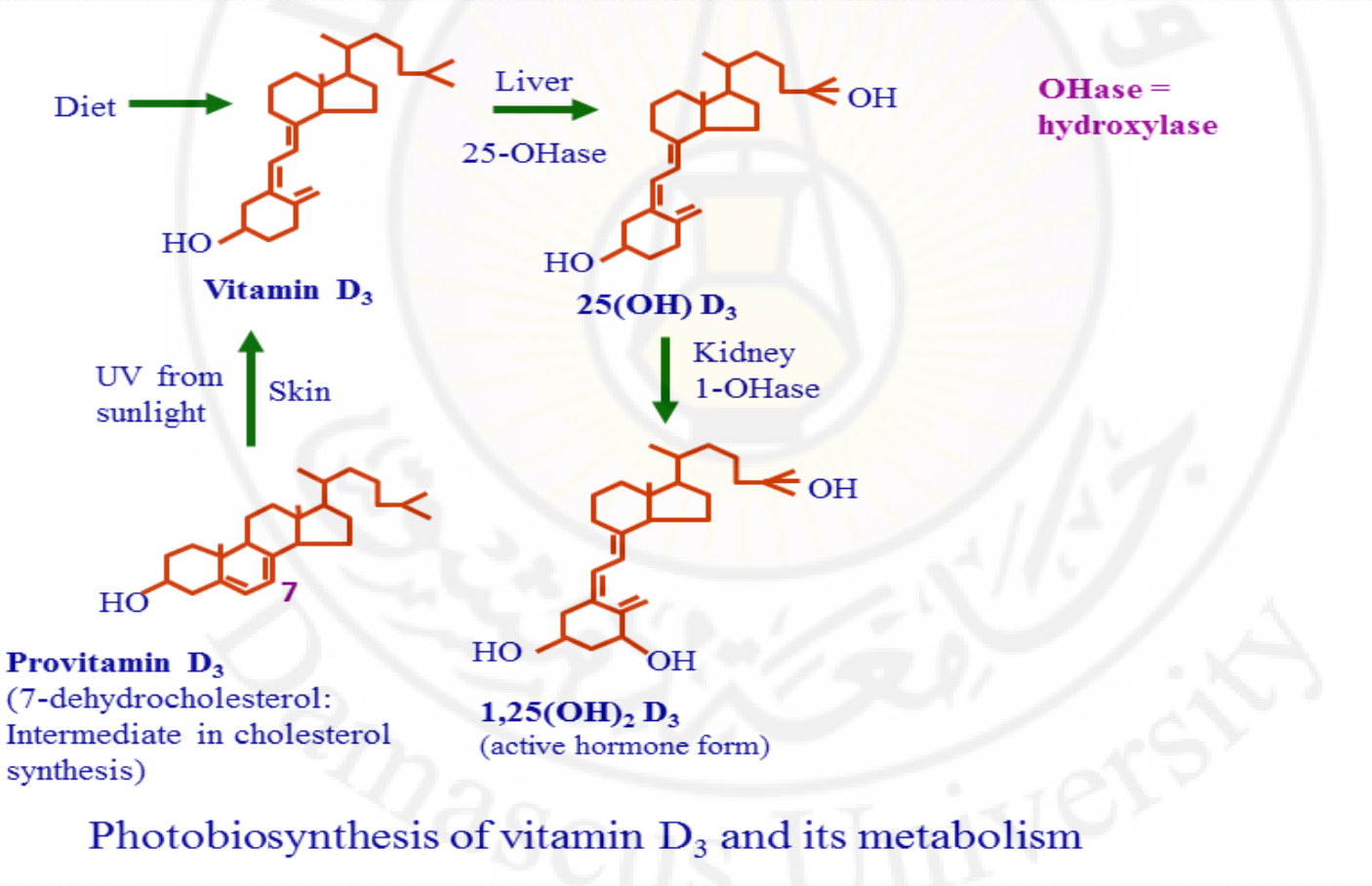
Common name	"Old" name	Current name
Side-chain cleavage enzyme; desmolase	$P450_{SCC}$	CYP11A1
3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase	3 beta-HSD	3 beta-HSD
17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase	$P450_{C17}$	CYP17
21-hydroxylase	$P450_{C21}$	CYP21A2
11 beta-hydroxylase	$P450_{C11}$	CYP11B1
Aldosterone synthase	$P450_{C11AS}$	CYP11B2
Aromatase	$P450_{aro}$	CYP19

الحموض الصفراوية





الكولستيرول طليعة فيتامين D



Photobiosynthesis of vitamin D_3 and its metabolism

Lipid anchor المرساة الشحمية

يمكن أن تساعد بعض الليبيدات الغشائية على ربط السكر والبروتينات ومن الأمثلة

الليبيد الرابط	المادة المرتبطة بليبيد
phosphatidylinositol	Glycosyl phosphatidyl inositol (glycans)
Myristic acid	Myristosyl (amide linkage)
Isoprenoid lipids (geranyl-pharnesyl-geranylgeranyl-dolichol)	Thioether (cysteine)
Fatty acids	Thioester and hydroxy ester(cysteine-serine)

- يؤدي عوز غليكوزيل فسفاتيديل إينوزيتول GPI إلى فقدان الكريات الحمراء لبروتينات السطح التي تستخدم تلك المرساة الشحمية (ومن تلك البروتينات مستضدات التمايزCD59- CD55* التي تعرّف الذات وتحمي الكريات من مهاجمة بروتينات المتممة لها)
- يؤدي ذلك إلى تحطم الكريات الحمر نتيجة اختلاف بنيتها ومهاجمة جهاز المتممة المناعي لها
- ظهور أعراض البيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيابية PNH Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
- CD cluster of differentiation*

يكون في الغشاء الخلوي مناطق مكروية من شحوم معقدة سغنغوية وفوسفوليبيدية وبروتينة وكوليسترول تًشكل طوفاً شحميا عائما يسهم في نقل الإشعار وتشكيل حويصلات الالتقام

Lipid rafts act as functional platforms for multiple cellular signaling and trafficking processes.

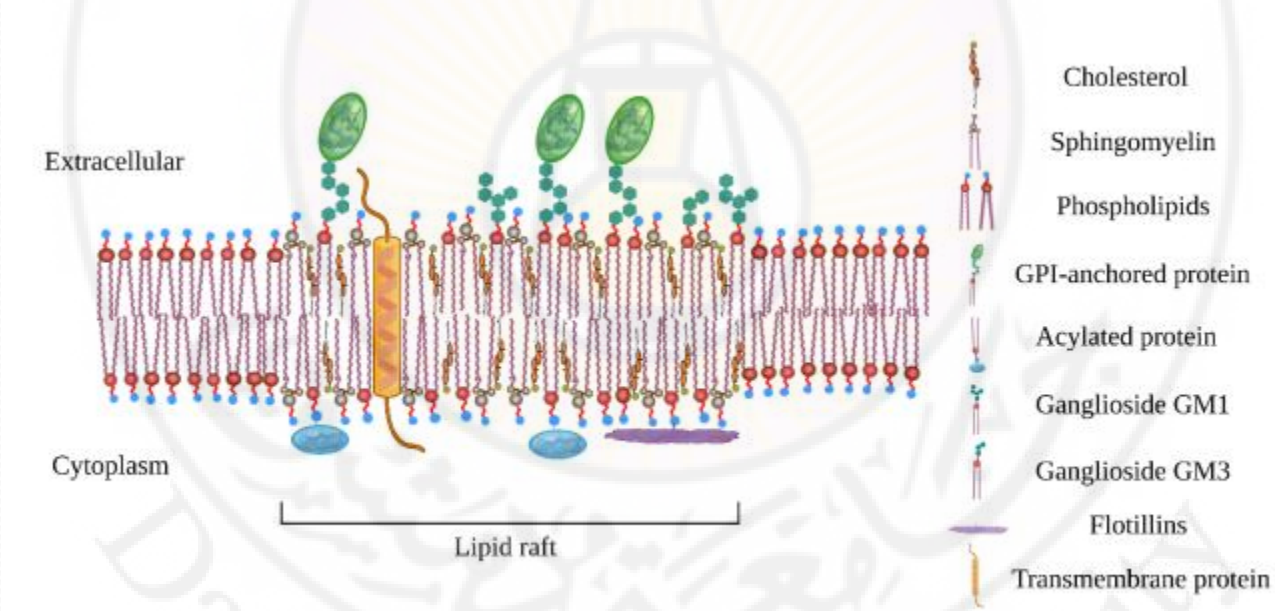


Figure 1. Plane structure diagram of lipid rafts. Constitutive LR residents include GM1, GM3, and GPI-anchored proteins on the outside of the plasma membrane, acylated proteins and flotillins inside the plasma membrane, and transmembrane proteins embedded in the plasma membrane.

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

استقلاب الشحوم القسم الرابع

المحتوى:

1- اصطناع الأراشيدونيك أسيد

تخزين الأراشيدونيك أسيد والحموض الدهنية اللامشبعة

تحرير الأراشيدونيك أسيد

2- اصطناع الإيكوسانوئيدات

اصطناع البروستاغلانينات والبروستاسيكلين والترومبوكسان بفعل السيكلوأكسيجيناز

اصطناع اللوكوترئينات بفعل الليبوأكسيجيناز

3- اصطناع البلاسمالوجينات وفوسفو ليبيد الغشاء

4- صطناع السفنغوليبيدات

اصطناع السسفنغوزين والسيراميد

اصطناع السفنغوميلين

اصطناع السفنغوليبيدات السكرية (السيريبروزيدات والغليكوليبيدات)

اصطناع الأراشيدونيك أسيد

- الأراشيدونيك أسيد هو أحد الحموض أوميغا 6 (الكربون أوميغا هو الأخير في السلسلة الهيدروكربونية للحمض الدسم) وبما أن الجسم البشري ليس لديه أنزيمات نزع التشبع بعد الكربون ألفا 9 (العد من النهاية الكربوكسيلية) تكون تلك الحموض (أوميغا 3 وأوميغا 6 ضرورية تغذوياً. بالتالي يمكننا الحصول على الأراشيدونات من الغذاء أوتصطنع من غاما لينولينيات
- يتم عموما عند البالغين تناول كميات من Linoleic acid تصل إلى 10g/day. ويحصل تحويل كمية قليلة منه فقط في الكبد بعملية إطالة سلسلة الكربون
carbon chain elongation وإزالة الإشباع desaturation ليتم تشكيل
Arachidonic acid (Eicosatetraenoic acid) وإلى حدٍّ ما Dihomo- DHA
γlinolenic acid (Eicosatrienoic acid).
- إذا لا يكون الأراشيدونيك أسيد ضروريا تغذوياً إلا في حال نقص الحموض الدهنية الأساسية

Arachidonic acid synthesis اصطناع الأراشيدونات

للاطلاع



تخزين وتحرير الأراشيدونيك أسيد والحموض متعددة عدم الإشباع

- تخزن الحموض متعددة عدم الإشباع على شكل إسترات

1- ضمن فوسفوليبيد الغشاء وغالبا تكون الأسترة esterificationعلى الموضع Sn -2 أي مع الهيدروكسيل المرتبط مع ذرة الكربون 2

- تخزن على شكل إسترات للكولسترول
- تعمل بعض الهرمونات والمركبات على تفعيل الفوسفولیباز فتتحرر تلك الحموض موضعيا
- ستكون تلك الحموض طليعة لاصطناع المتواسطات ذات الأثر الفيزيولوجي

مواقع تأثير Phospholipases المختلفة على الفوسفوليبيد (شكل ثاني)

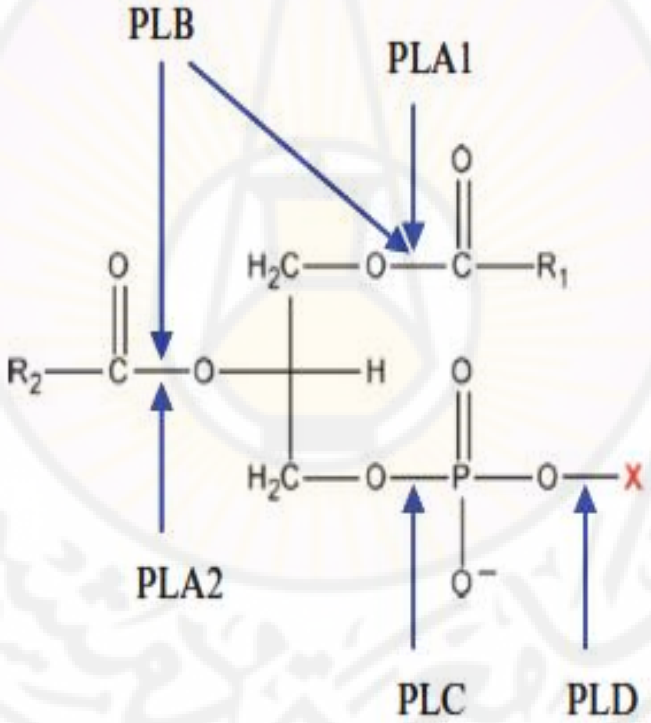
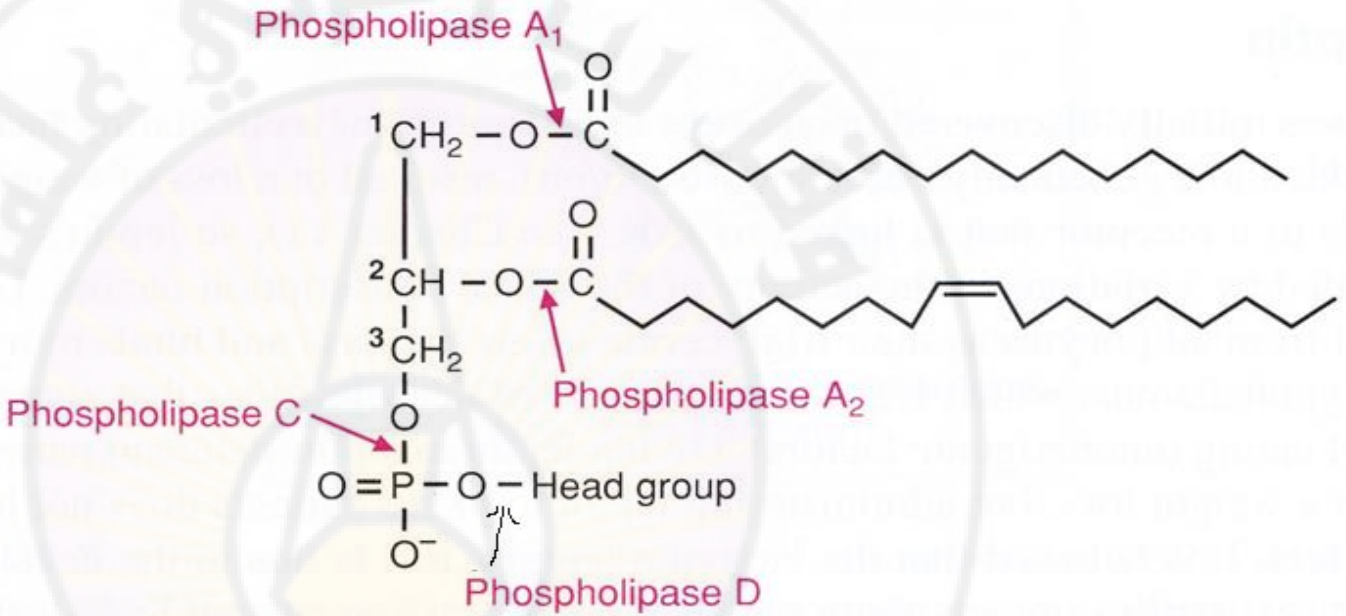


Fig. 1. The site of action of various phospholipases on phospholipid. A generalized depiction of a phospholipid, where X = phospholipid common base (e.g., choline, ethanolamine, inositol). The various sites of attack for hydrolytic cleavage of the various phospholipase types A1, A2, B, C, and D are shown with *arrows*.

تصنيع الغليسيرو فوسفوليبيدات وتحطيمها -2- التحطيم

Degradation of glycerophospholipids



Phospholipases

located in cell membranes or in lysosomes

Phospholipase A2

Arachidonic acid - eicosanoids second messengers

Repair mechanism for membrane

Phospholipase C

Hydrolysis of PIP_2 - the second messengers

DAG and inositol PIP_2

الإيكوسانوئيد البنية والاستقلاب

يصطنع من الحموض الدهنية غير المشبعة ذات العشرين كربونا بعد اصطناعها أو تحريرها من فوسفوليبيد الغشاء (بالفوسفولييباز A2) متواسطات أو معدلات كيميائية بالغة الأهمية الفيزيولوجية .

-تسمى تلك المركبات الإيكوسانوئيدات

وهي

- البروستانوئيدات (بروستاغلاندين وبروستاسيكلين)
- الترومبوكسانات
- اللوكوترئينات
- الليبوكسينات

Prostanoids (prostaglandins PGs , prostacyclines PG1,)

-thromboxans TXs

- Leukotrienes LTs
- Lipoxins LXs

خطوات إنتاج الأيكوسانوئيدات من الأراشيدونات والحموض متعددة عدم الإشباع

- يفعل كل من البراديكينين والإيبينفرين والترومبين والفازوبريسين والإشارات الهرمونية المماثلة أنزيم **الفوسفو ليباز A2** فيتحرر الأراشيدونيك أسيد (أو حموض أخرى تذكر لاحقا) من فوسفوليبيد الغشاء البلاسمي وتعد هذه الخطوة هي الخطوة المحددة لسرعة التفاعل الأنزيمي
- يوجد في خلايا الثدييات سبيلان رئيسيان لاستقلاب Arachidonic acid ركازة كلا السبيلين هو الحمض غير المؤستر Unesterified arachidonic acid.
- سبيل Cyclooxygenase (COX) ينتج البروستانوئيدات والترومبوكسانات.
- سبيل Lipoxygenase (LOX). ينتج الليبوكسينات واللوكوترئين
- تثبط الستيروئيدات بداية العملية التصنيعية بتثبيطها فوسفوليباز A2

Eicosanoids synthesis

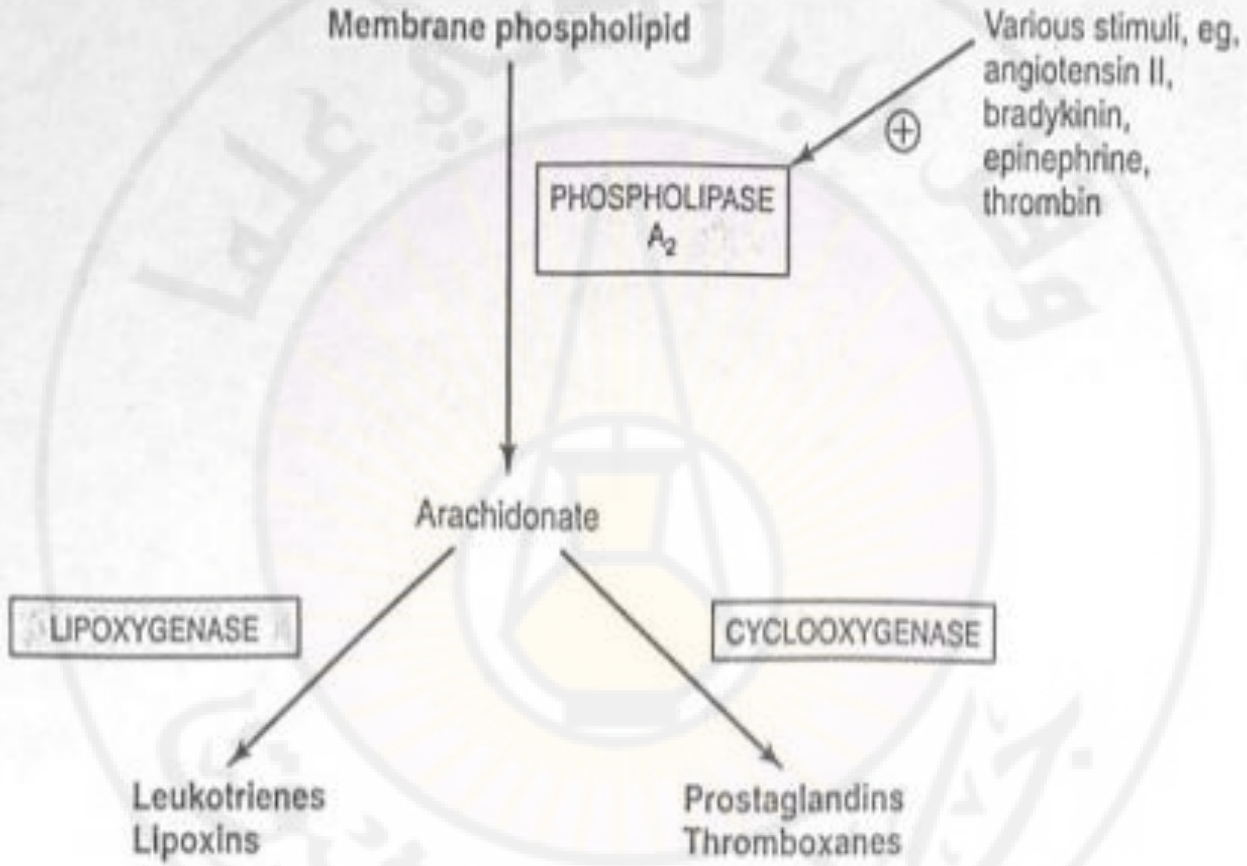


Figure 25–5. Conversion of arachidonic acid to prostaglandins and thromboxanes via the cyclooxygenase pathway and to leukotrienes and lipoxins via the lipoxygenase pathway.

الإيكوسانوئيد البنية والاستقلاب تتمة

تصنف الأيكوسانوئيدات بحسب الحموض ذات 20 ذرة كربون غير المشبعة التي تشتق منها إلى مجموعات

المجموعة الأولى تنتج عن حمض اللينولينيك غاما DHA (ثلاثي الرابطة المضاعفة) وتشمل مركبات 1 بروستاغلاندين وترومبوكسان و 3 لوكوترئين (تشير الأرقام 1 و3 إلى عدد الروابط المضاعفة في البنية)

- **المجموعة الثانية وهي التي سنركز عليها لأنها أهمها وأكثرها انتشاراً تنتج عن حمض الأراشيدونيك (رباعي الرابطة المضاعفة) وتشمل مركبات 2 بروستاغلاندين** (تشير الأرقام 2و4 إلى عدد الروابط المضاعفة **وترومبوكسان و4 لوكوترئين وليبوكسين** في البنية)

المجموعة الثالثة تنتج من حمض التيمنودونيك EPA (خماسي الرابطة المضاعفة) وتشمل مركبات 3 بروستاغلاندين وترومبوكسان و5 لوكوترئين (دلالة الأرقام كما سبق)

تصطنع هذه المركبات في **مختلف الخلايا** عدا الكريات الحمراء وذلك بفعل أكسيجينازات نوعية وهي إجمالاً تؤدي دورا في تقبض وارتخاء الأوعية والعضلات الملساء إفراز المادة المخاطية، التصاق الصفيحات والعديد من الأدوار المناعية ويحدد نوع الخلية والتنبيه الذي تتلقاه ما يتم تصنيعه من هذه المركبات.

مجموعات الإيكوسانوئيدات (انظر البنى التفصيلية لاحقا)

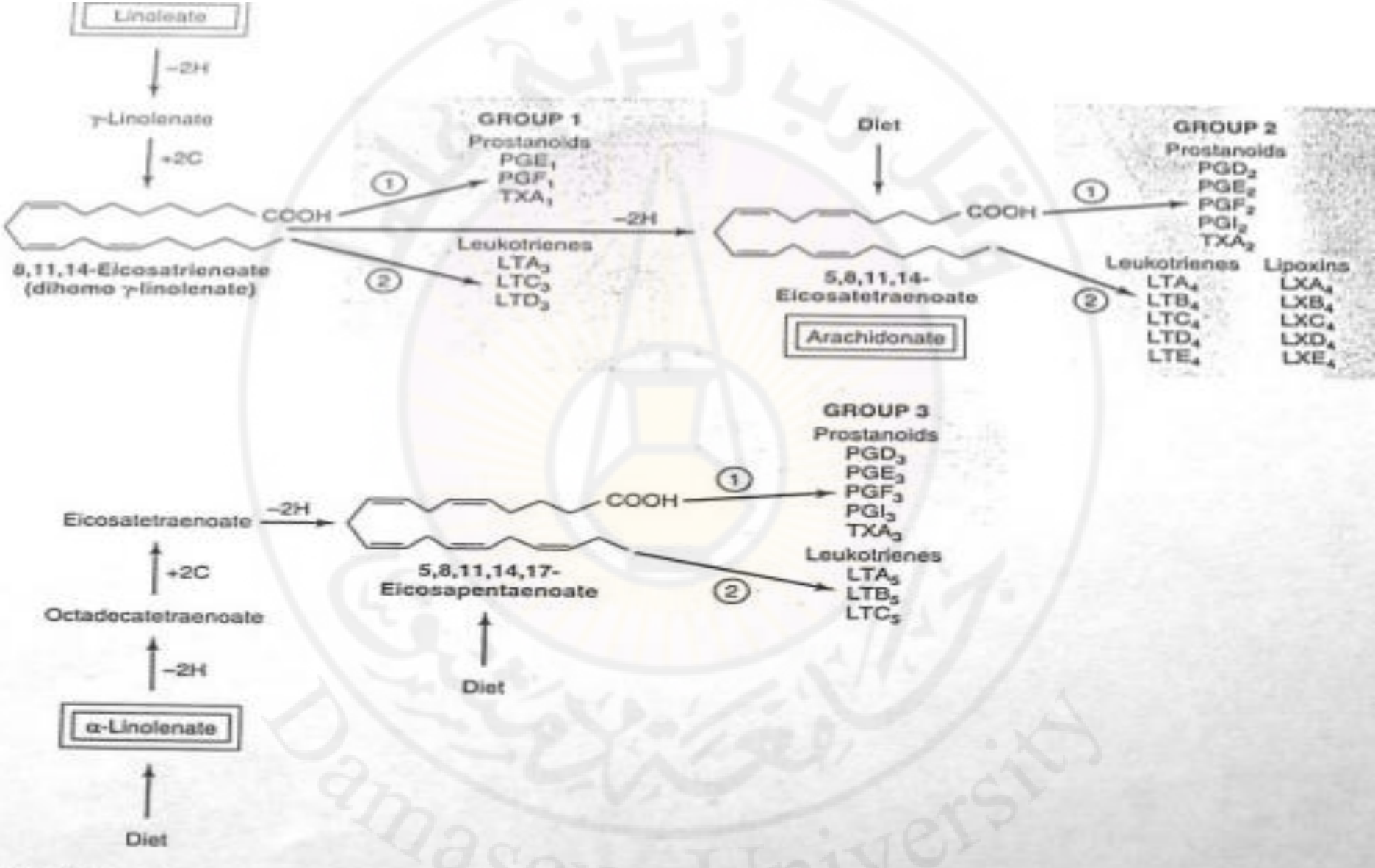


Figure 25–6. The three groups of eicosanoids and their biosynthetic origins. (PG, prostaglandin; PGI, prostacyclin; T thromboxane; LT, leukotriene; LX, lipoxin; ①, cyclooxygenase pathway; ②, lipoxygenase pathway.) The subscript notes the total number of double bonds in the molecule and the series to which the compound belongs.

Damascus University

1- اصطناع البروستاغلاندينات والترومبوكسان سبيل سيكلوأكسيجيناز COX

- تصطنع البروستانوئيدات (بروستاغلاندين/ بروستاسيكلين والترومبوكسان) بإنزيمات سيكوأكسيجيناز COX1 و COX2 وبيروكسيداز كما وتدعى مختلف أنزيمات هذه الجملة المعقد Prostaglandin synthase (PGS)، والذي يتواسط عملية الحلقنة التأكسدية Oxidative cyclization للحمض الدسم متعدد عدم الإشباع.

- يتواجد النظيران الأنزيميان بشكل مختلف في النسج حيث يكون CoX-1 شائعا يصورة أكير في مختلف النسج المعدة الكلية القصبات البطانة الوعائية وغيرها... في حين يتم تفعيل CoX-2 أكثر في الحالات الالتهابية في الكريات البيضاء والصفيحات

البروستاغلاندينات والثرومبوكسان

- تشتق كل صفوف البروستاغلاندينات من المركب الأصل وهو حمض البروستانويك Prostanoic acid

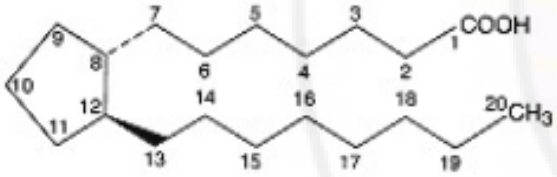


Figure 10.63
Structure of prostanoic acid.

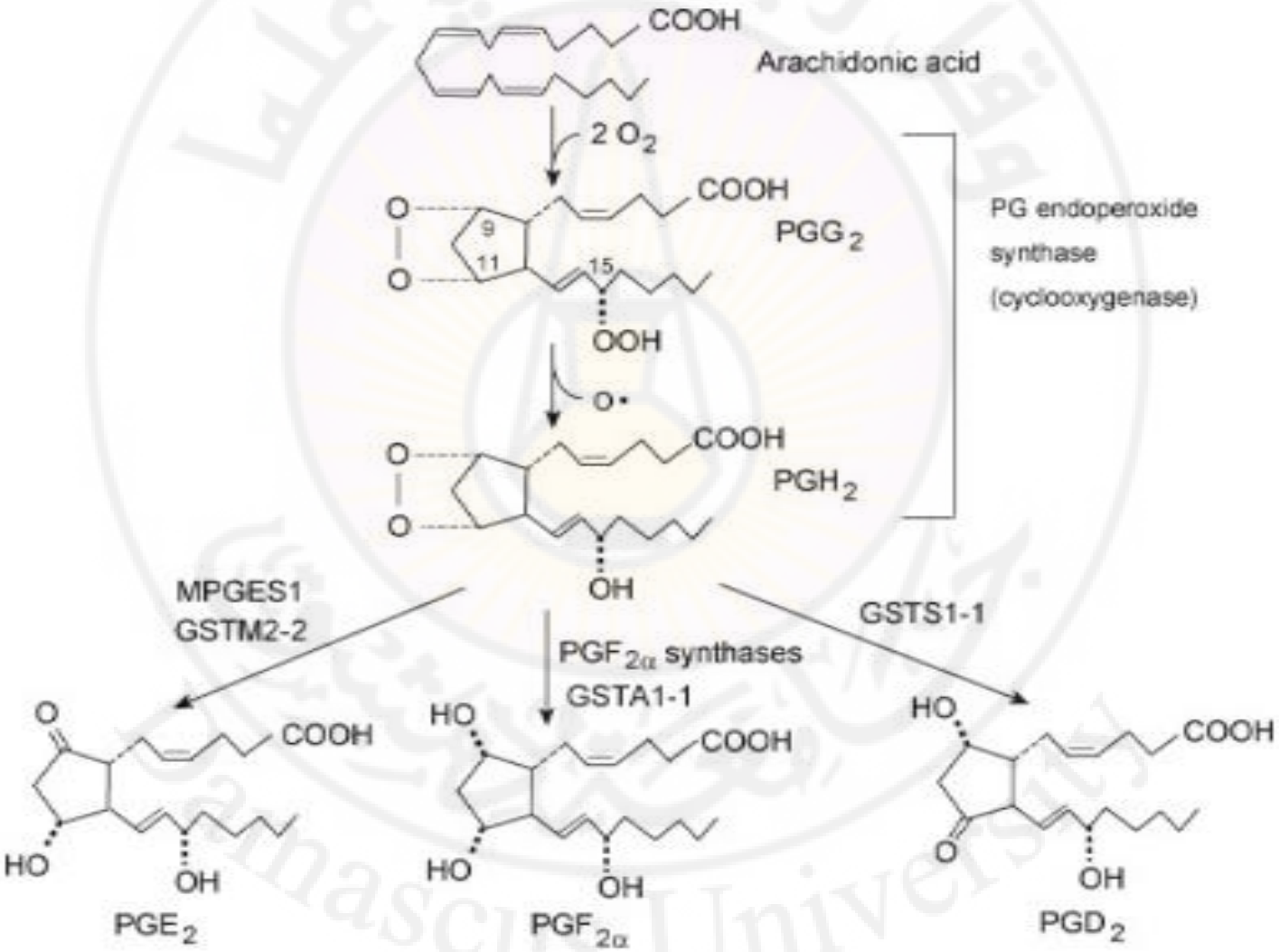
- تم اكتشاف البروستاغلاندينات من خلال تأثيرها على العضلات الملساء، خاصةً، قدرتها على إحداث تقلص للعضات الملساء المعوية intestinal والرحمية uterine وقدرتها على خفض ضغط الدم.

اصطناع البروستاغلاندينات والترومبوكسان

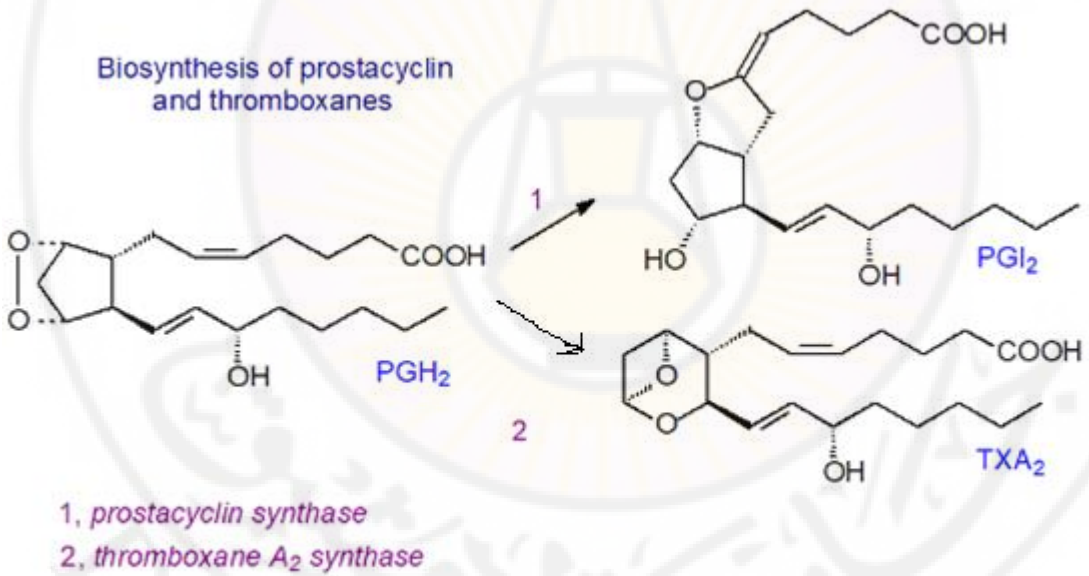
1-(إضافةً للرقم الدال على الحمض الدهني المصدر كما سبقت الإشارة (ثلاثي ، رباعي ، خماسي عدم الإشباع) تعطى المركبات أيضا بحسب بناها الكيميائية الخاصة ومتبادلاتها الأكسيجينية حرفا مميزا A,E,F,I,D
أول بروستاغلاندين يتم اصطناعه هو PGG2 الذي سرعان ما يتحول إلى PGH2

-يشير الرمزان α ß إلى التوضع الفراغي لمجموعة OH– على الكربون رقم 9، (أسفل ألفا أو أعلى بيتا) من المستوي المار بحلقة السيكلوبنتان.

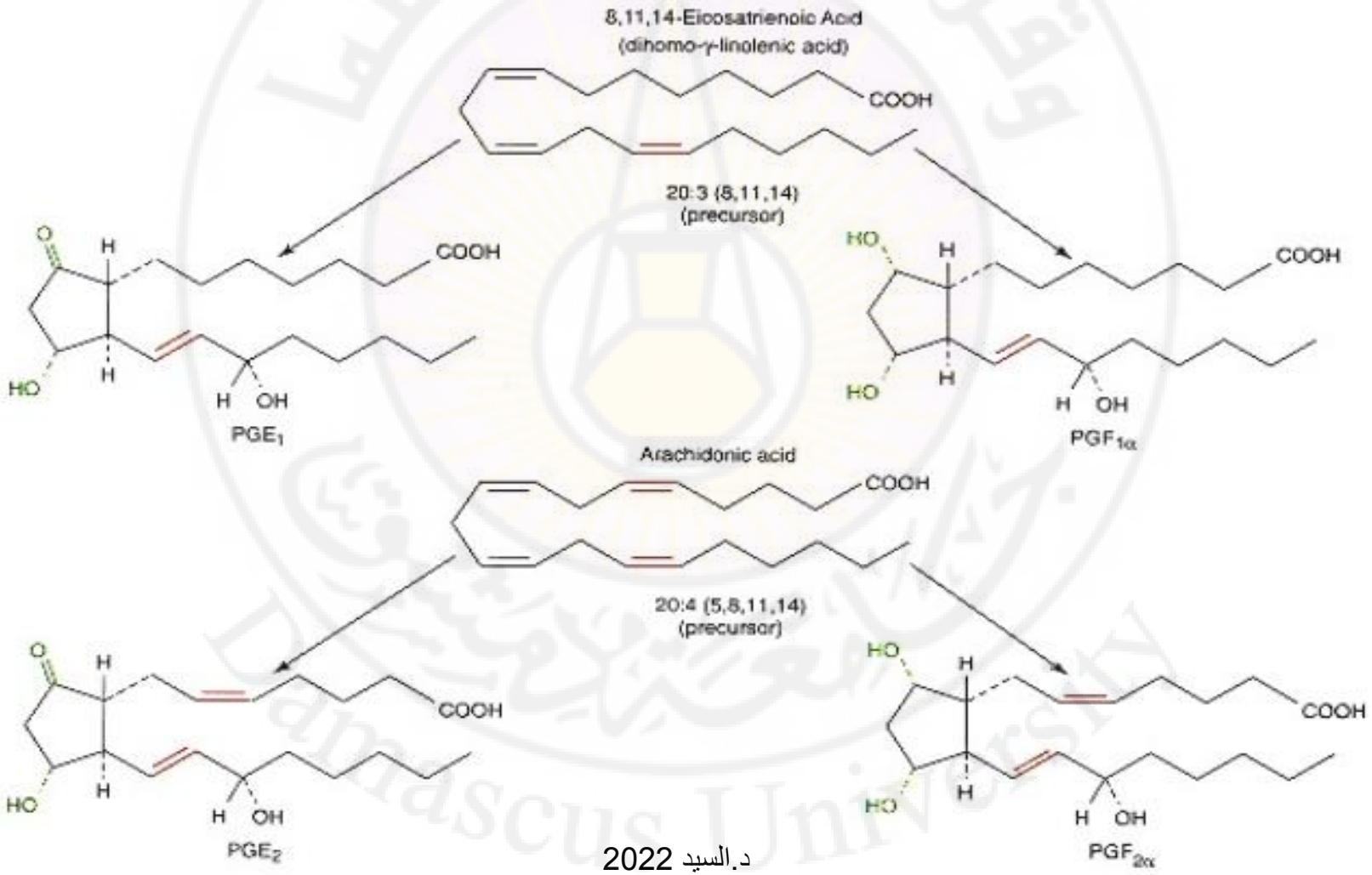
إنتاج البروستاغلاندينات المختلفة



إنتاج البروستاسيكلين والترومبوكسان (الاصطناع من البروستاغلاندين PGH2 لاحظ تشابه البنى)



الـDHA والأراشيدونات واـ EPA طليعة لبروستاغلاندينات متنوعة



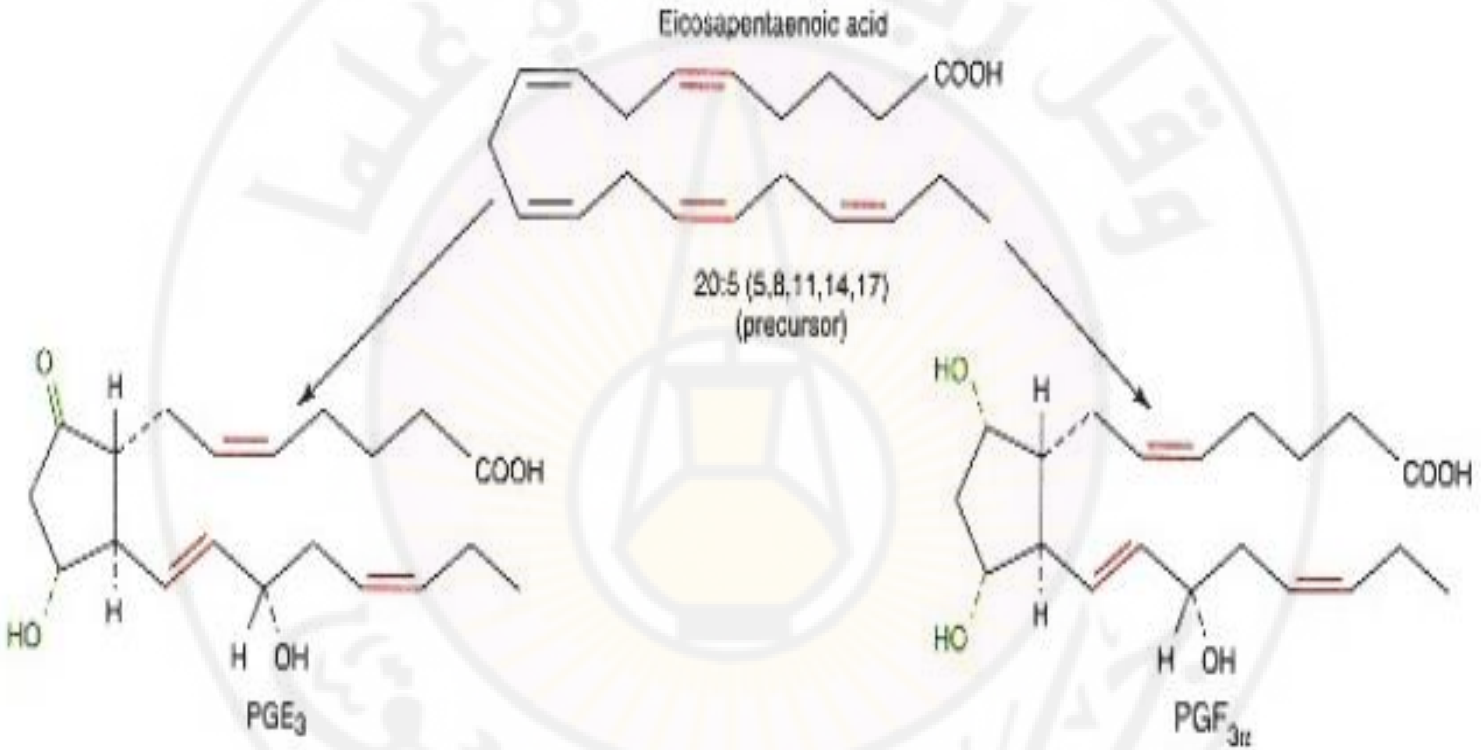


Figure 10.64
Synthesis of E and F prostaglandins from fatty acid precursors.

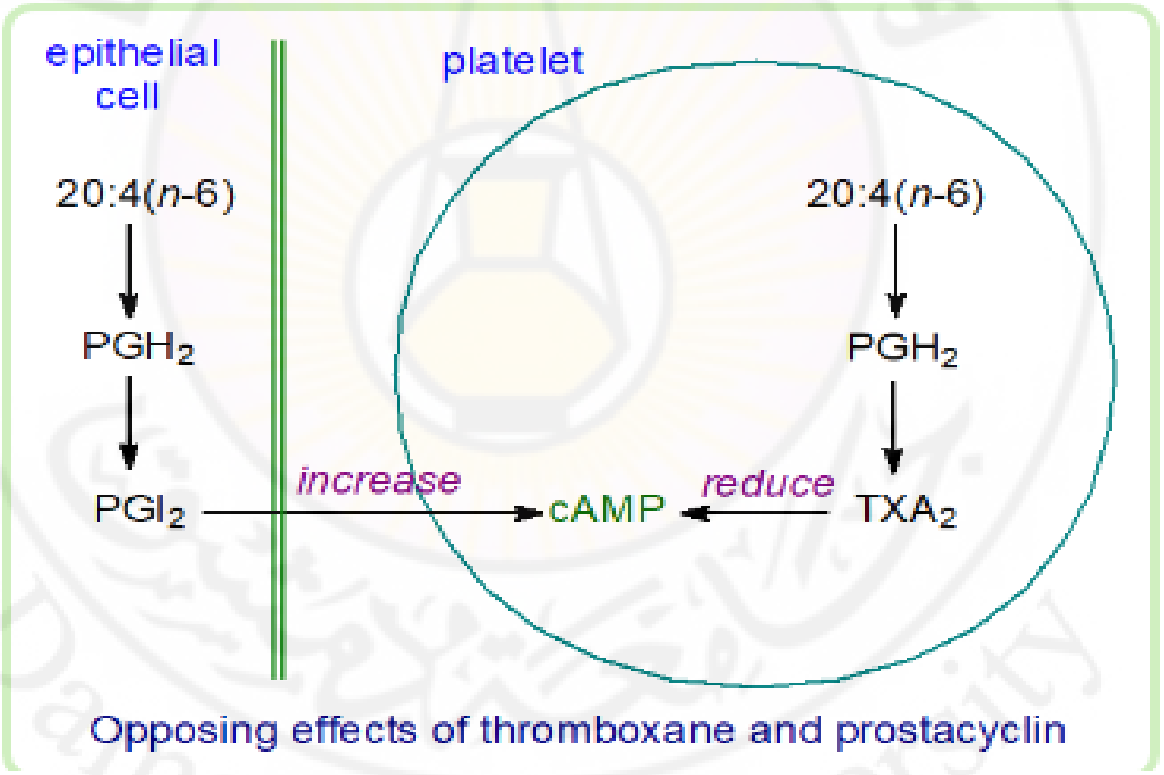
الأثر الفيزيولوجي للبروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة

تعد مركبات العائلتين المشتقتين من حمض الأراشيدي (PGE2 و PGF2α) البروستاغلاندينات الأساسية عند الإنسان، ولها أدوار هامة بيولوجياً.

يعمل PGE2 مع البرستاسيكلين PGI على ارتخاء الأوعية والعضلات الملساء إفراز المادة المخاطية، ومنع التصاق الصفيحات

ويؤدي PGF2α إضافة للترومبوكسان TXA2 اللذان يزداد إنتاجهما نتيجة تحفيز COX-2 في الحالات الالتهابية الذي تفرزه الصغيحات المفعلة دوراً معاكسا محثاً تقلصاً للأوعية الموية والتصاقاً للصفيحات.

الأفعال المتعاكسة للترومبوكسان والبروستاسيكلين



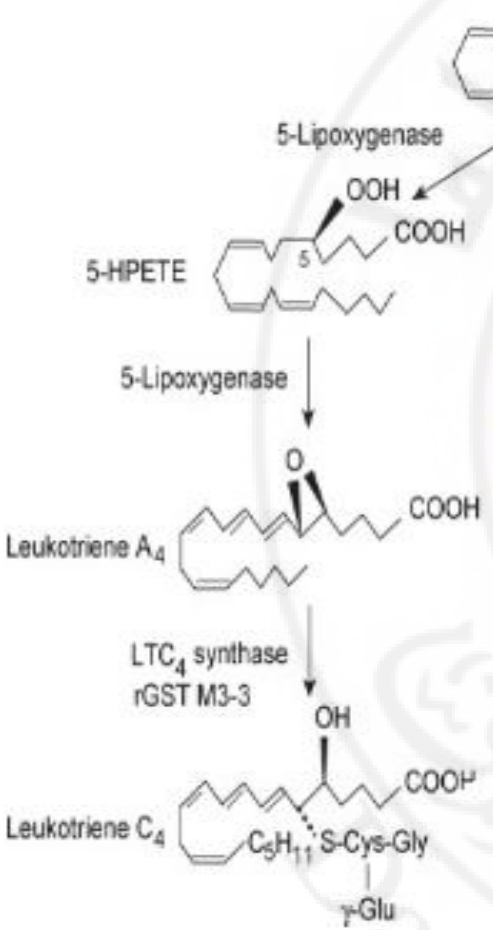
Opposing effects of thromboxane and prostacyclin

البروستاغلاندينات والثرومبوكسان

- يعد تشكيل البروستاغلاندينات من السبل غير الهامة لاستقلاب الأحمض الدسمة من الناحية الكمية، ذلك لأن الإطراح اليومي للبروستاغلاندينات ومستقلباتها يقدر بحوالي 1 mg فقط.
- بنفس الوقت، يعتمد استقلاب البروستاغلاندينات كلياً على وارد غذائي منتظم وثابت من Linoleic acid. وبالتالي عندما يكون الغذاء معوزاً بـ Linoleic acid، يكون هنالك نقص في إنتاج البروستاغلاندينات.
- على النقيض من معظم الهرمونات، لا يتم تخزين البروستاغلاندينات، وإنما يتم اصطناعها وتحريرها فوراً.
- (تثبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs السبيل السابق إما بشكل غير انتقائي مثال Ibuprofen أوانتقائي لـ Cox-2 مثال celecoxib) ومن آثارها الفيزيولوجية يمكن استنتاج الآثار العلاجية والجانبية لتثبيط إنتاجها

2- سبيل الليبوأكسيجيناز

- تصطنع اللوكوترئينات والليبوكسينات بإنزيمات ليبوأكسيجيناز 5-LOX في الكريات البيضاء والعدلات والصفيحات والخلايا البدينة ويحتوي بعضها ضمن البنية الغلوتاتيون أو حمض أميني.تعمل هذه المركبات على تفعيل رد الفعل الالتهابي وتقبض القصبات (يثيبط دواء المونتيلوكاست العملية)

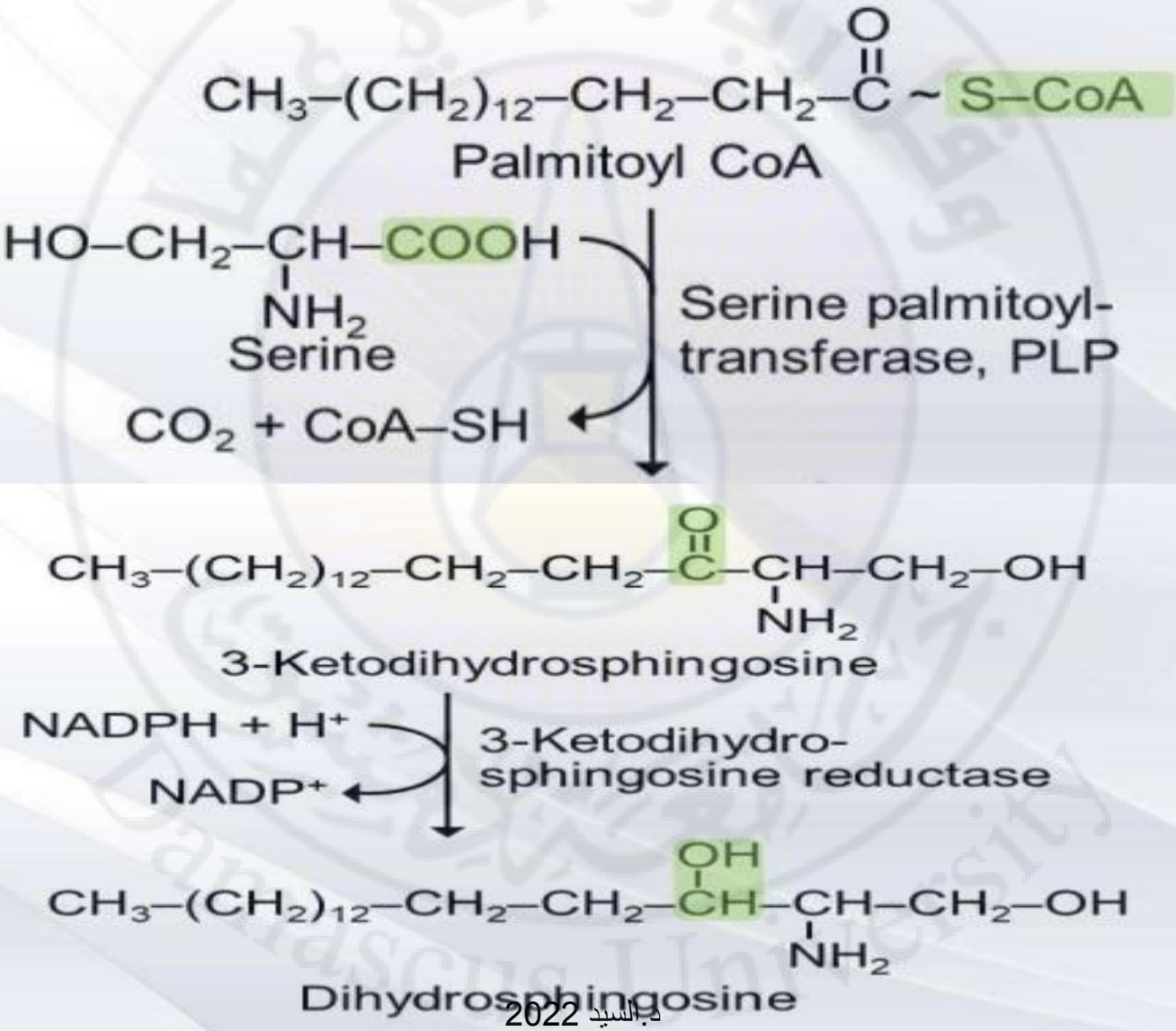


اصطناع اللوكوتريئينات بواسطة 5- ليبوأكسيجيناز LOX ثم إضافة الأحماض الأمينية لإنتاج لوكوتريئين A2 أولا ثم باقي اللوكوتريئينات

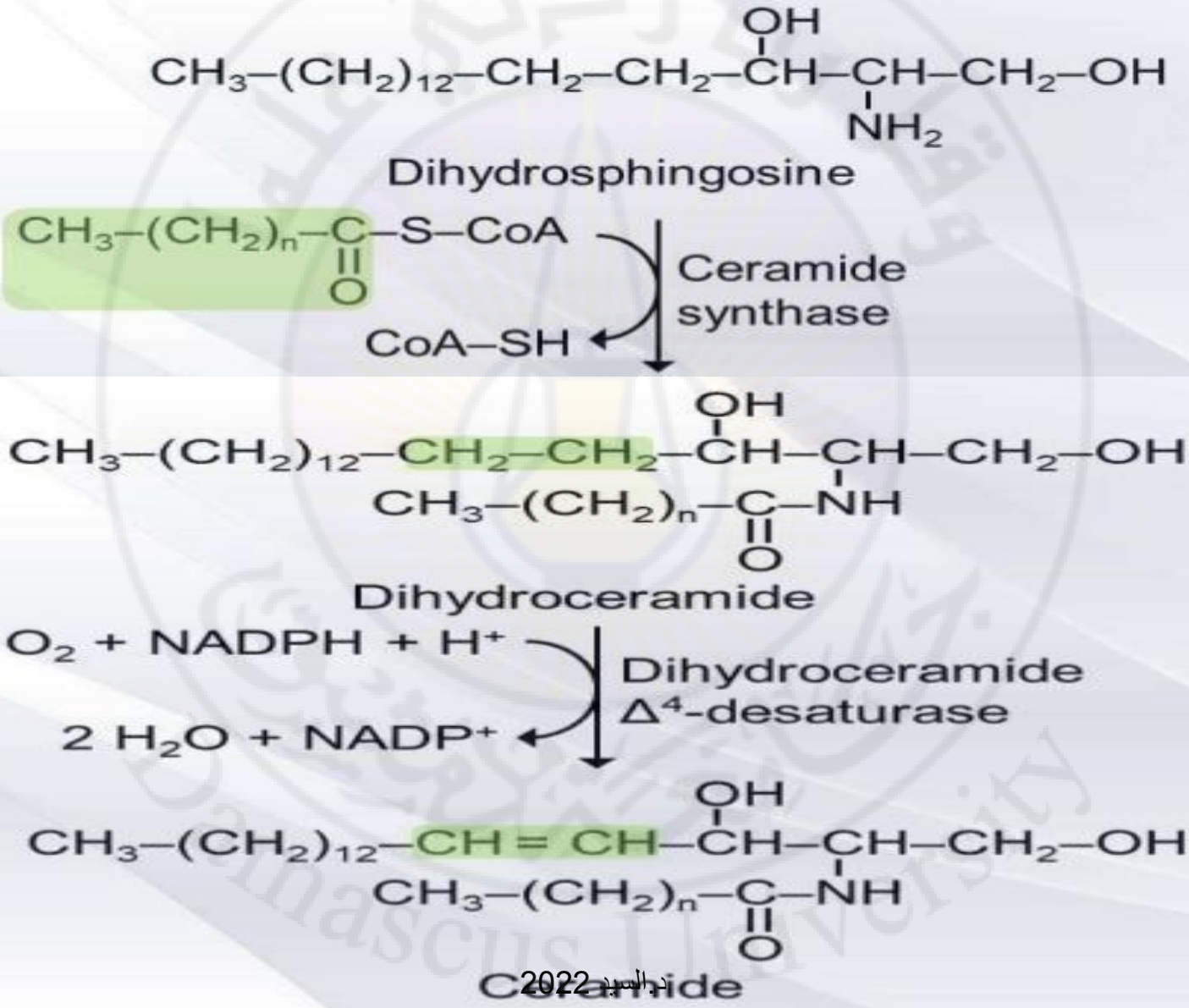
اصطناع السفنغولييبيدات

1- تحصل العملية في الشبكية الهيولية الباطنية
2- يبدأ الاصطناع بالسيرين وبالميتويل CoA بوجود البيريدوكسال فوسفات والمنغنيز.
3- وتتابع خطوات إرجاع يؤمن فيها NADPH الهيدروجن وصولا إلى ثنائي هيدروسفنغوزين ينضم إليه الحمض الدهني لنحصل على السيراميد
4- السيراميد هو مرسال ثاني يعاكس دور ثنائي أسيل الغليسيرول ويفيد في نقل إشارة تموت وتمايز الخلايا، كما يشكل حجر الأساس لتصنيع السفنغوميلين والسيريبروزيدات والغانغليوزيدات كما عرفنا سابقاً

Sphingolipids synthesis



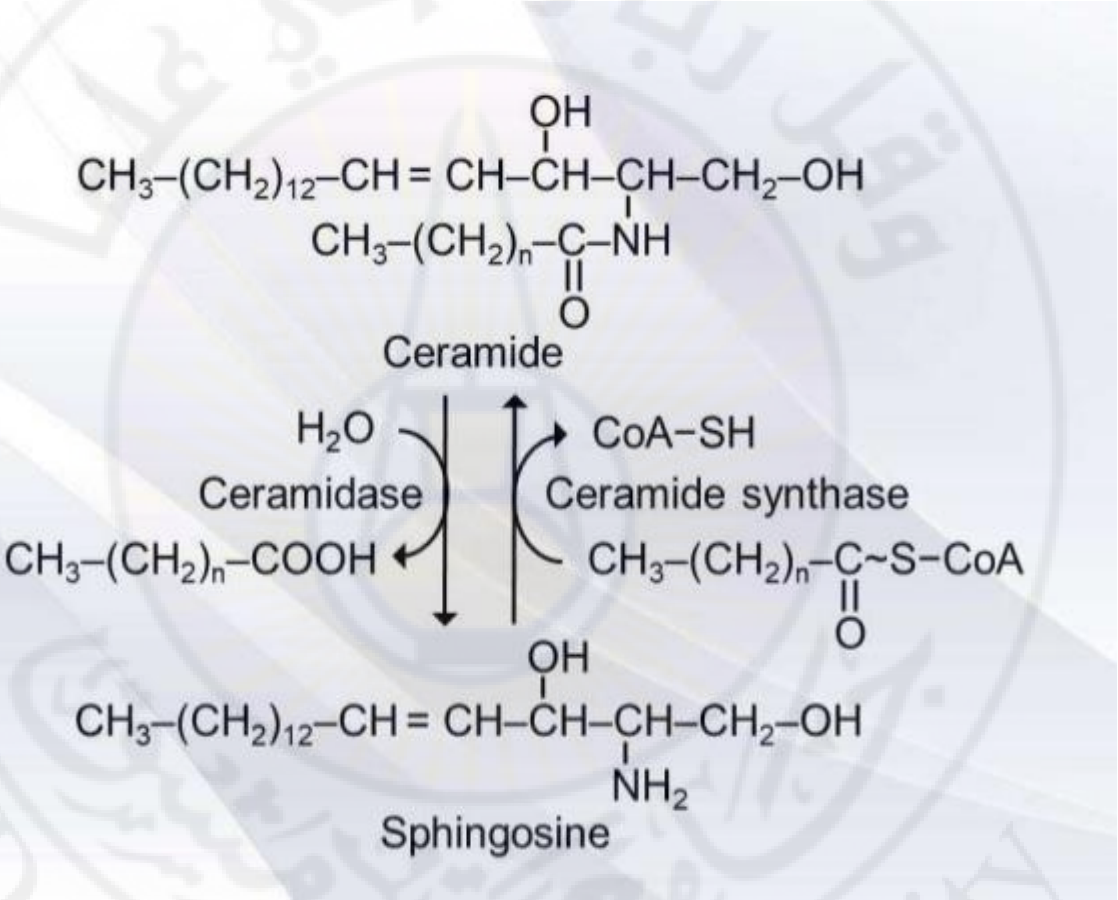
Sphingolipids synthesis cont.



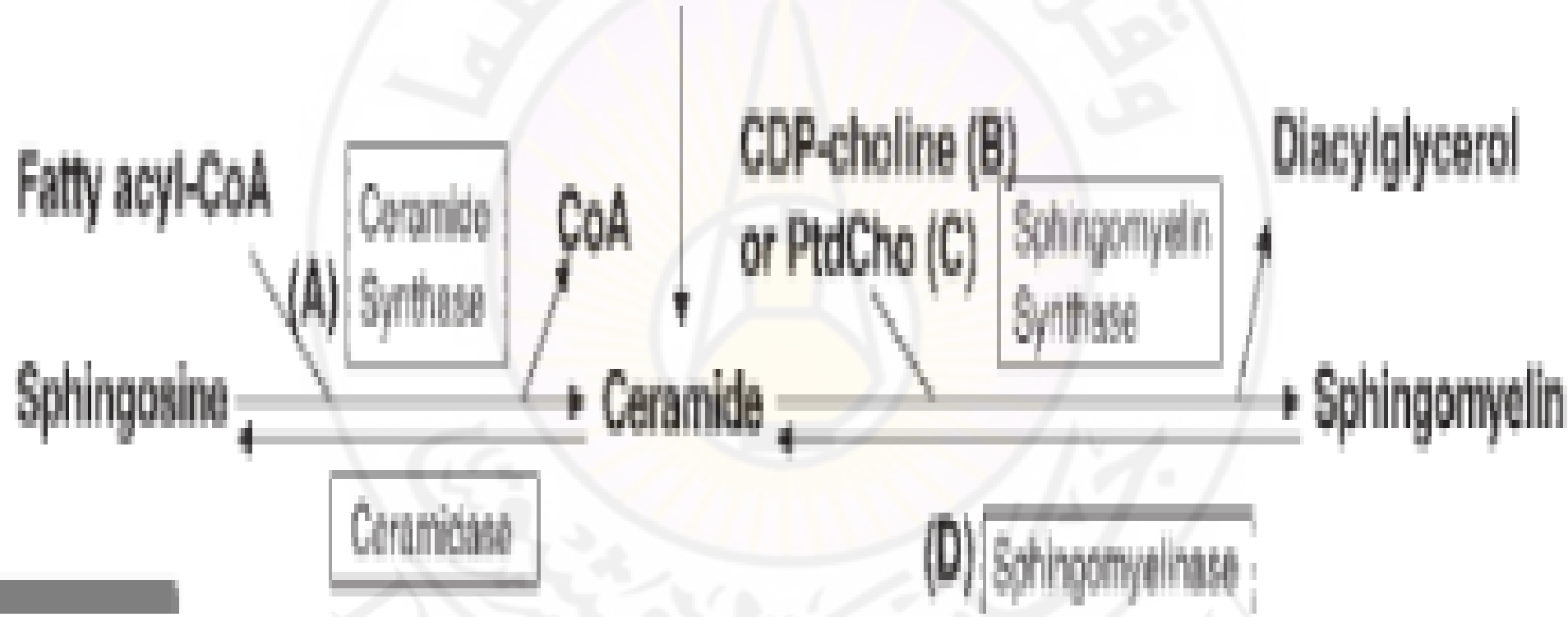
اصطناع السفنغوليبيدات (تتمة).

- تحصل عملية تصنيع الدهون السفنغوزية (السفنغوميلين والسيريبروزيدات والغانغليوزيدات) من السيراميد في **جهاز غولجي حيث ينتقل إلى هناك بناقل بروتيني سيتوزولي وتؤمن جزيئات الـ CDP-CHOINE وفوسفوكولين الكولين لتشكيل** السفنغوميلين (فسفوكولين + سيراميد).

Sphingolipids synthesis cont.



Sphingomyelin synthesis cont.



اصطناع الدهون السفنغوزية (تتمة).

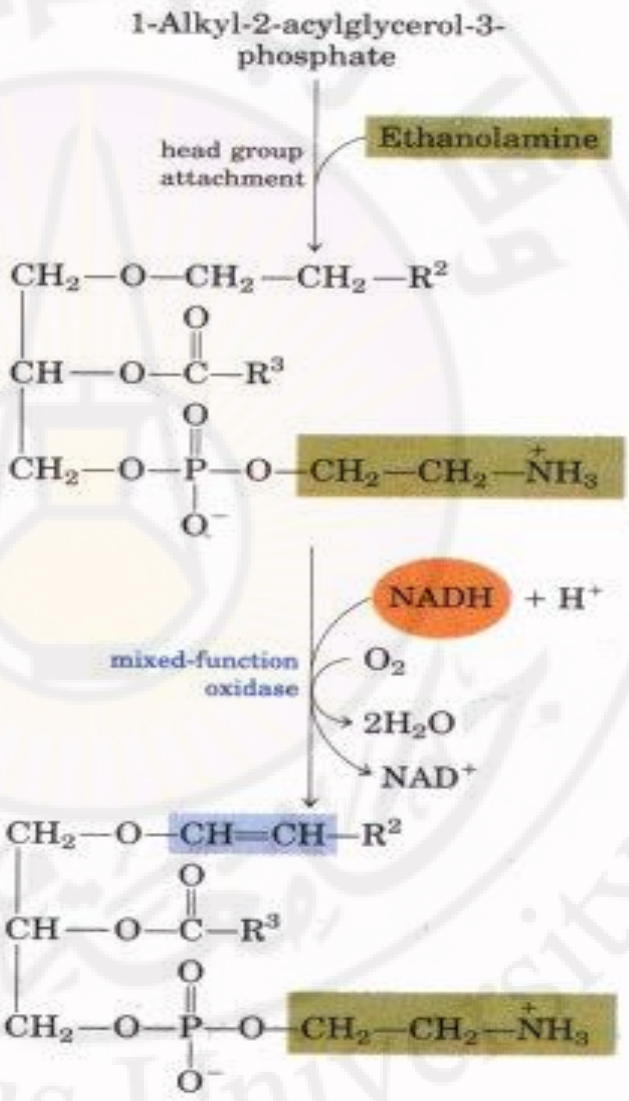
- تصنع في جهاز غولجي في الخلايا المعنية بإضافة الثمالات السكرية النشطة كل من 1- السيريبروزيدات (سيراميد لحموض دهنية طويلة السلسلة 24 ذرة كربون كالليغنوسيريك والسيريبرونيك والنيرفونيك + ثمالة سكرية تكون غالاكتوز-غالاكتوسيريبروزيد - في النسج العصبية، وغلكوز-غلكوسيريبروزيد- في مختلف النسج)

- 2- الغانغليوزيدات (سيراميد + سلاسل حمض السياليك)

Plasmalogen synthesis & function

خطوات تصنيع البلاسمالوجينات ذات الأدوار البنيوية والوظيفية الهامة (تزيد تلك المركبات بفضل بنيتها الخاصة سيولة الغشاء وتحافظ على سلامته وسلامة البروتينات المرتبطة به وتتواسط إصافة لما سبق تأمين ناقل المرسال الليبيدي الثاني في نقل الإشارة)

Plasmalogens synthesis



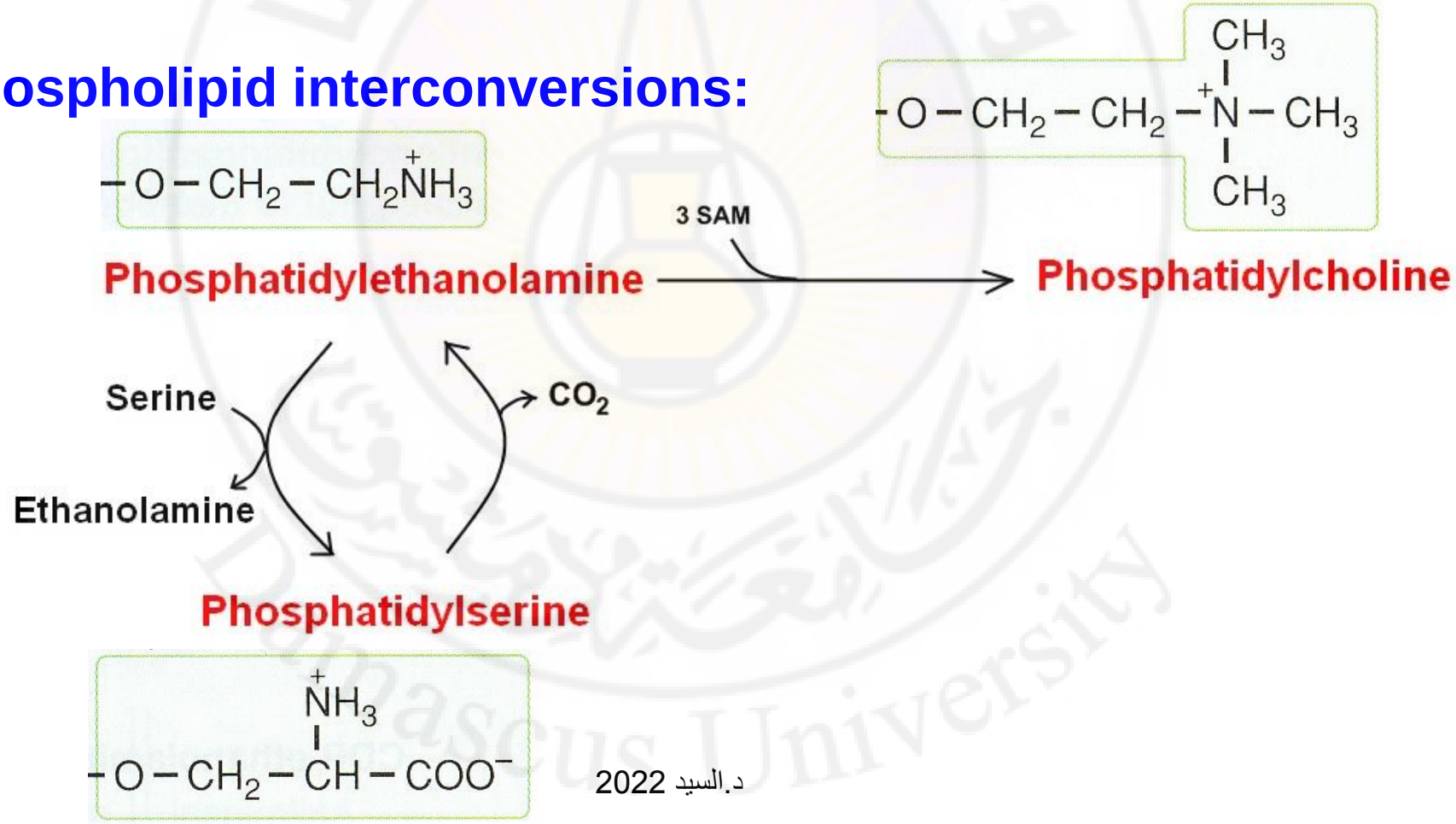
Plasmalogen

تصنيع الغليسيرو فوسفوليبيدات وتحطيمها -1- التصنيع

Synthesis of glycerophospholipids

1. Phosphatidic acid - addition of a head group to the molecule

2. Phospholipid interconversions:



لـ Phosphatidylinositol دور في ربط البروتينات السكرية إلى الغشاء الخلوي

- من البروتينات التي ترتبط على السطح الخارجي للغشاء الخلوي نذكر:
- Acetylcholine esterase
- Alkaline phosphatase
- 5-nucleotidase

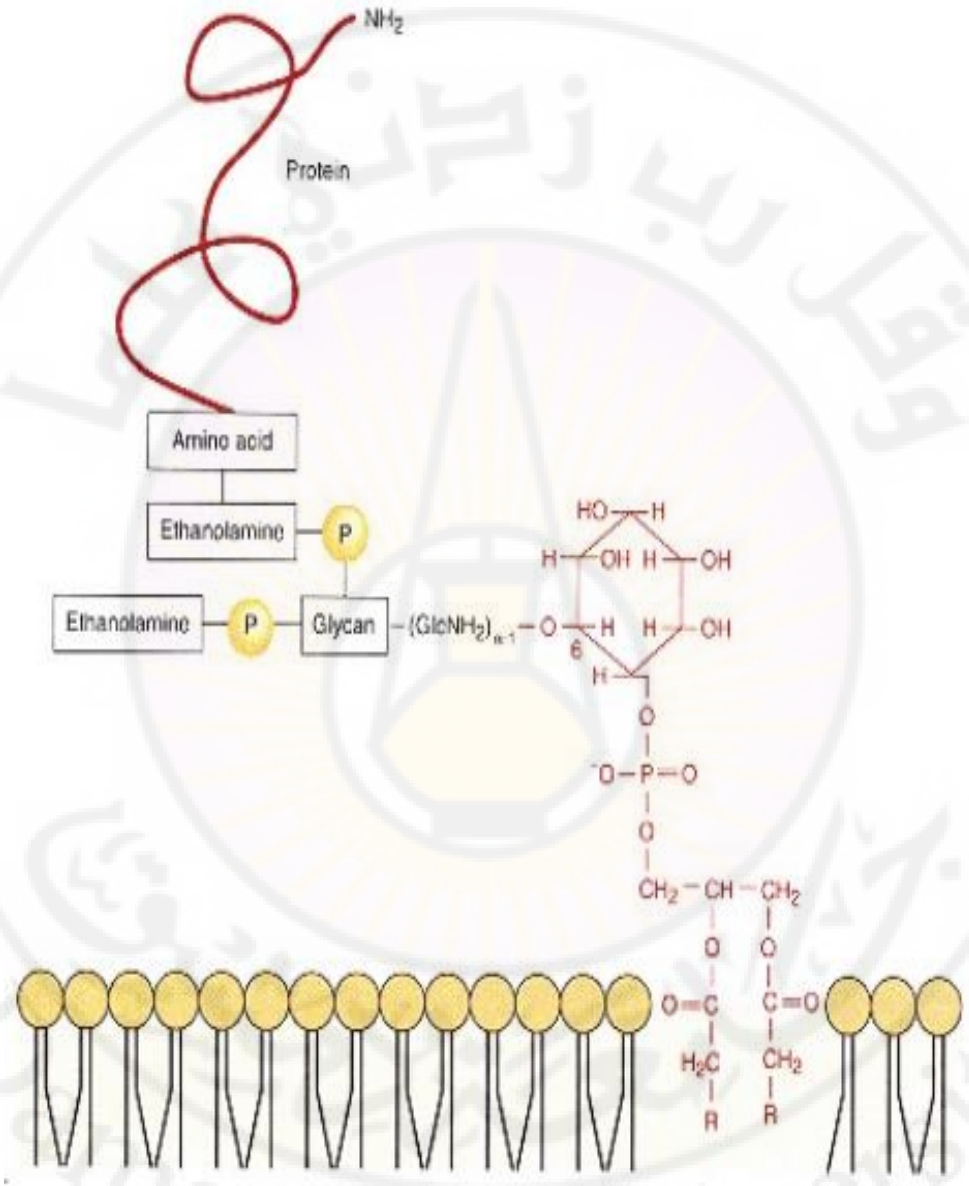


Figure 10.13

Structure of a typical phosphatidylinositol membrane protein anchor; $GlcNH_2$, glucosamine.

لمرتكز GPI العديد من الأدوار

- (1) يعطي للبروتين المرتبط به حركة غير محدودة ضمن الغلاف مضاعف الطاق للغشاء الخلوي، وبالتالي يسمح بحركة سريعة للبروتين على سطح الغشاء.
- (2) تسمح فعالية إنزيم Phospholipase C بتحرر البروتين المرتبط مع phosphatidylinositol.
- (3) تحرر DAG نتيجة فعالية Phospholipase C على phosphatidylinositol، والذي يقوم بدور مرسال ثانٍ يفعل البروتين كيناز Protein kinase C.

لمرتكز GPI العديد من الأدوار

مثال عن GPI:

- طفيليات Trypanosoma: يُغلَّف السطح الخارجي للغشاء الخلوي لهذه الطفيليات ببروتين يدعى Variable Surface Glycoprotein (VSG)، يرتبط إلى الغشاء عبر مرتكز فوسفوليبيدي سكري، وبالتحديد Phosphatidylinositol. يمكن لهذه الطفيليات أن تتخلص من المستضدات السطحية، وبالتالي تغير الغلاف المحيط فيها مما يسمح لها بالهروب من أضداد الجهاز المناعي.

الأجسام الكيتونية والكوليسترول (الاصطناع من Acetyl CoA)

1- تصنيع وتقويض الأجسام الكيتونية

تعريف وتسمية المركبات

(أهمية ومكان وتوقيت إضافة لكيفية حصول العمليتين)

2- اصطناع وإطراح الكوليسترول

(تركيب وخواص الكوليسترول واستقلابه في العضوية)

الأجسام الكيتونية Ketone Bodies (لمحة عامة)

- الأجسام الكيتونية هي مركبات منحلة في الماء تنتج عن أكسدة الشحوم و **تتشكل في متقدرات الكبد و الكلية** إثرانخفاض الغلكوز كما في الصيام الطويل أو الحمية المعتمدة على الشحوم ولا تستخدم أو يتم استقلابها في مكان تصنيعها.
- تصطنع الأجسام الكيتونية من مركب أستيل كوأنزيم A الناتج عن استقلاب الحموض الدسمة و الحموض الأمينية.المولدة للكيتون
- من الأجسام الكيتونية حمض الأسيتوأسيتيك و حمض بيتا –هيدروكسي بوتيريك (الشكل المرجع من حمض الأسيتوأسيتيك) تعد الأجسام الكيتونية عنصر تكيفي مهم في الصيام المديد (كما سيأتي تفصيله لاحقاً) حيث يُمكن أن تصل تراكيزها في الدم إلى أكثر من 3 ميلي مول، كما تعد مصدراً مهماً للطاقة لعديد من الأنسجة.

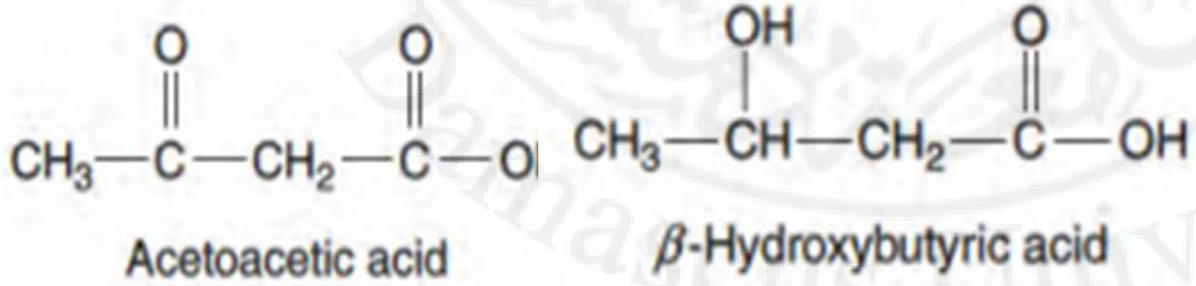


Figure 17.24 **Structures of ketone bodies.**

الأجسام الكيتونية Ketone Bodies (الأهمية)

- **استخدام الأجسام الكيتونية من قبل الأنسجة غير الكبدية:**

- ـ تُعد الاسيتو أسيتات و بيتا-هيدروكسي بوتيرات المنتجة في الكبد مصدراً ممتازاً للطاقة للعديد من الانسجة غير الكبدية مثل (عضلة القلب, العضلات الهيكلية, و الدماغ) و بشكل خاص عندما يقل إمداد الجسم بالغلوكوز كما في الصيام المديد أو عندما لا يستطيع الجسم استخدام الغلوكوز كما في حالة عوز الأنسولين . ففي هذه الحالات يقوم الجسم بأكسدة الحوض الدسمة الحرة و التي تكون تراكيزها مرتفعة في الدم عند نقص الأنسولين
- هذه العملية تقلل الحاجة إلى إنتاج الغلوكوز بواسطة استحداث السكر gluconeogenesisخلال الصيام المديد و تحافظ على البروتينات العضلية من المشاركة في استحداث السكر .

الأجسام الكيتونية Ketone Bodies (الأهمية)

- تعد الأجسام الكيتونية مصدراً مهماً للطاقة للأنسجة المحيطية للعديد من الأسباب منها:
- 1- الأجسام الكيتونية منحلة في المحاليل المائية مما يسهل نقلها من دون الحاجة إلى حوامل متخصصة.
- 2- يتم إنتاجها في الكبد عندما يتجاوز تركيز الأسيتيل كوإنزيم Aالقدرة التأكسدية للكبد أي كمنتج إضافي تال لأكسدة الدهون عموما.
- 3- يتم استخدام الأجسام الكيتونية من قبل الأنسجة المحيطية(قلب, عضلات هيكلية,مخاطية الأمعاء...) بما يتناسب مع تركيزها في الدم
- تعد الاسيتو أسيتات و بيتا-هيدروكسي بوتيرات طلائع لاصطناع اللبيدات الدماغية عند حديثي الولادة.

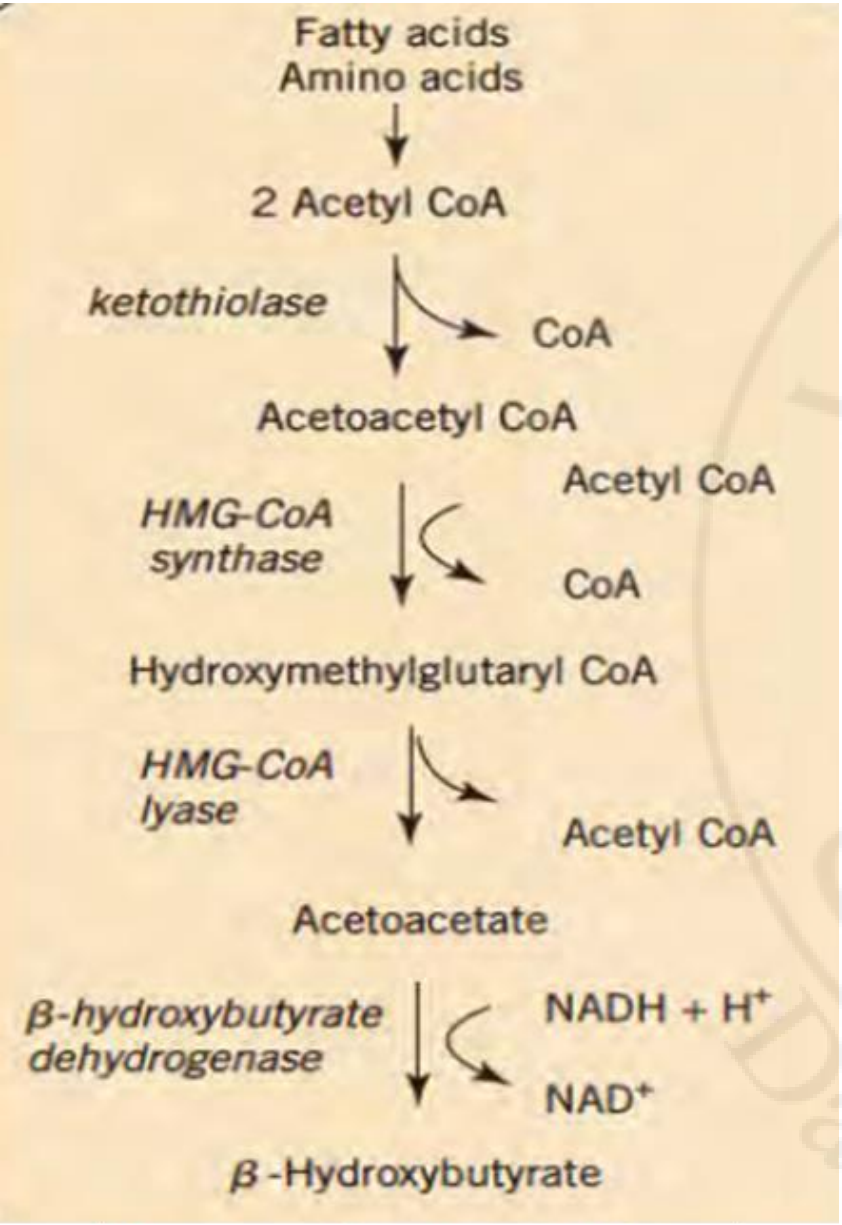
اصطناع الأجسام الكيتونية:

- إنّ المركب الأولي في اصطناع الأجسام الكيتونية أستيل كوإنزيم A ينتج عن أكسدة الحموض الدسمة ، كما ينتج أيضاً من استقلاب الحموض الأمينية المولدة للكيتون (ليزين, لوسين).
- لذلك عند حدوث اضطراب في أكسدة الحموض الدسمة ينتج لدينا انخفاض في مستوى الأجسام الكيتونية في الدم Hypoketosisبالإضافة إلى نقص سكر الدم Hypoglycemiaبسبب استنزاف الغلوكوز في انتاج الطاقة .
- تعتمد شدة تفاعل تحول الأسيتوأسيتات (أول المركبات تصنيعاً) إلى بيتا هيدروكسي بوتيرات على نسبة NADH/ + NADفي المتقدرات.
- يُصطنع HMG-CoA المستخدم في توليد الأجسام الكيتونية في متقدرات الكبد و الكلية بواسطة المتصاوغ المتقدري لإنزيم HMG-CoA synthase وتكون تراكيزه مرتفعة في الصيام المديد، بينما HMG-CoA المستخدم في اصطناع الكوليسترول يُصطنع بكميات قليلة في السيتوزول الخلوي لخلايا العديد من الأنسجة بواسطة المتصاوغ الخلوي لإنزيم . HMG-CoA synthase

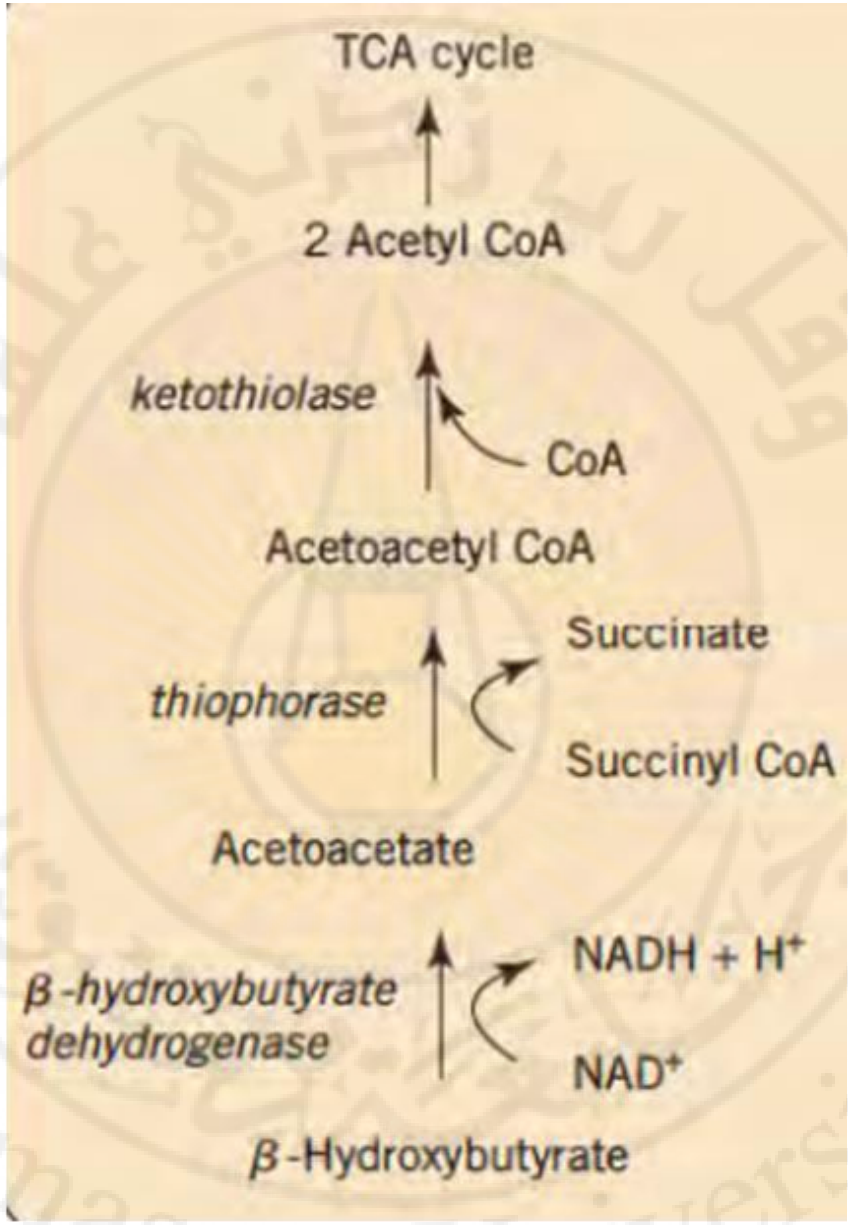
تحطيم استخدام الأجسام الكيتونية:

نلاحظ أن مسار اصطناع الأجسام الكيتونية و مسار استخدامها يتشاركان في خطوات عديدة،
و لكن في المقابل يكون هناك تفاعلات مميزة لكل مسار منهما.

- الإنزيمات المفتاحية في مسار الاصطناع هي HMG-CoA synthase و HMG-CoA lyase و يتم التعبير عنهما في الكبد و الكلية فقط .
- أما الإنزيم المفتاحي في مسار الاستخدام هو (thiophorase) و يوجد في العديد من الأنسجة و لكن لا يوجد في الكبد .
- هذه الفروقات تؤكد أنّ الأجسام الكيتونية يتم اصطناعها في الكبد و استخدامها من قبل الأنسجة الأخرى (احسب عدد جزيئات الـATP الناتجة عن أكسدة بيتا هيدروكسي بوتيرات)



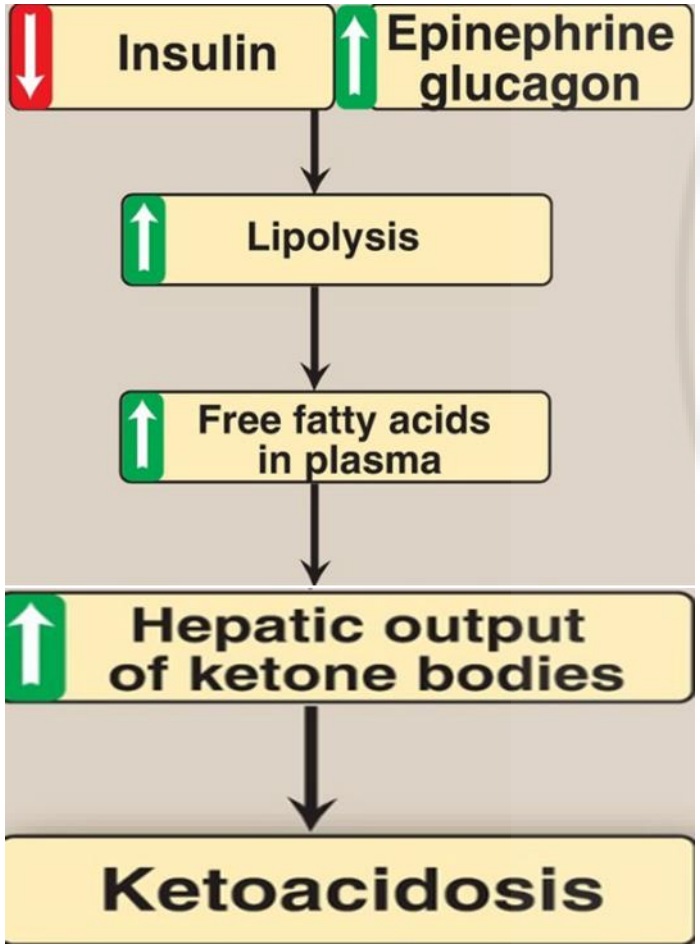
liver mitochondria



mitochondria of muscle, brain and other tissues

فرط إنتاج الأجسام الكيتونية عند مرضى السكري

:



- - عندما يتجاوز معدل اصطناع الأجسام الكيتونية معدل استخدامها ، تبدأ مستويات الأجسام الكيتونية بالارتفاع تدريجياً في الدم فينتج لدينا حالة فرط كيتون الدم Ketonemia
- و في مراحل متقدّمة تظهر الأجسام الكيتونية في البول محدثةً بيلة كيتونية . Ketonuriaتحدث هذه الاضطرابات غالباً لدى مرضى السكري من النمط الأول غير المضبوط،
- حيث يمكن أن تصل تراكيز الكيتون في الدم إلى 90 ملغ/دل (التركيز الطبيعي أقل من 3 ملغ/دل) كما يمكن أن يصل معدل إطراحها في البول إلى 5000 ملغ في 24 ساعة.
- - في مرض السكري غير المضبوط يتم تسرب الغلوكوز و الأجسام الكيتونية إلى البول مما يؤدي إلى حالة تجفاف, ونسبب زيادة نلك المركبات زيادة الحموضة في حجم منخفض من الدم يسبب حماض شديد يدعى بالحماض الكيتوني أو الحماض الكيتوني السكري . Diabetic Ketoacidosis (DKA)
- - من الأعراض الشائعة في الحماض الكيتوني ظهور رائحة فواكه في النفس (هواء التنفس) التي تنجم عم زيادة في إنتاج الأسيتون.
- - يحدث الحماض الكيتوني في حالات أخرى مثل الصيام المديد و استهلاك الكحول بشكل مفرط.

The Atkin's diet الحمية المولدة للكيتون

- تؤكد الحميات منخضة الكربوهيدرات الشائعة في الوقت الحاضر على أهمية دور الأجسام الكيتونية كمصدر للطاقة في الجسم و خسارة الوزن الزائد. و قد تم توضيح هذا النوع من الحميات الغذائية من قبل الطبيب روبرت آتكينز في كتابه (The Atkin’s Revolution) .
- حمية الأتكينز هي حمية مرتفعة الشحوم و البروتين و منخضة الكربوهيدرات (أقل من 20 غرام كربوهيدرات في اليوم خلال المرحلة الأولية).
- تعتبر حمية الأتكينز مثير للجدل داخل الوسط الطبي و تعرضت لانتقادات عديدة بسبب محتواها المرتفع من الشحوم.
- ترتكز حمية الأتكينز على انتقال الحموض الدسمة من الأنسجة الشحمية إلى الكبد و تحويلها إلى أجسام كيتونية(أسيتو أسيتات, بيتا-هيدروكسي بوتيرات, أسيتون).بالإضافة إلى تناول الكربوهيدرات بشكل قليل جدّاً حيث أنها تثبط اصطناع الأجسام الكيتونية بسبب تثبيطها لتحلل الشحوم في الأنسجة الشحمية.
- إن معايرة الأجسام الكيتونية في البول هي الطريقة الموصوفة لتقصي الحالة الاستقلابية و خسارة الوزن خلال الحمية.
- إن إطراح الأجسام الكيتونية في البول و هواء التنفس يساهم في تقليل السعرات الحرارية و خسارة الوزن خلال الحمية و بالمقابل تحصل خسارة في الطاقة لكنها لا تتجاوز 100 ألف سعرة حرارية في اليوم.
- إن المحتوى المرتفع من الشحوم يقلل من الشهية و بالتالي يحد من تناول الطعام و بالمقابل فإن عدم وجود الكربوهيدرات يؤثر سلباً على الالتزام بالحمية.
- و بشكل عام يتطور الكيتوز عند تثبيط أكسدة الغلوكوز و تسريع استقلاب الشحوم

The Atkin's diet

- يوجد نوعان للكيتوز, الكيتوز الطبيعي الذي يحدث خلال الصيام و الكيتوز المرضي في الحماض الكيتوني السكري .
- تعد الأجسام الكيتونية مصدر الطاقة الوحيد الذي يمكن التحكم به و تغييره بشكل متوافق مع الحالة الطبيعية..
- أظهرت الدراسات بأنه خلال المجاعة المديدة يتم استخدام الأجسام الكيتونية كمصدر للطاقة بديل عن الغلوكوز في الدماغ ، و هذه العملية تقلل الحاجة إلى اصطناع الغلوكوز من الحموض الأمينية المشتقة بدورها من بروتينات الكبد و العضلات.
- في المراحل المبكرة من المجاعة تستهلك العضلات الأجسام الكيتونية للتزود بالطاقة ، لكن في المراحل اللاحقة تعتمد العضلات على أكسدة الحموض الدسمة كمصدر للطاقة و توفر الأجسام الكيتونية ليتم استقلابها من قبل الدماغ. و بذلك نستنتج بأنّ الأجسام الكيتونية مصدر طبيعي للطاقة للعديد من الانسجة .

المحتويات:

❖الكوليسترول:

- ❑تعريف الكوليسترول
- ❑بنية وانحلالية الكوليسترول
- ❑مصدر الكوليسترول
- ❑تركيز الكوليسترول
- ❑وظائف الكوليسترول
- ❑معايرة الكوليسترول
- ❑اصطناع الكوليسترول De Novo synthesis
- ❑تنظيم الاصطناع
- ❑أسترة الكوليسترول
- ❑تنظيم اصطناع الكوليسترول
- ❑اضطرابات اصطناع الكوليسترول (للاطلاع)
- ❑إطراح الكوليسترول
- ❑تشكيل الحموض الصفراوية (للاطلاع)

تعريف الكوليسترول:

- الكوليسترول هو الكحول الستيروئيدي المميِّز للأنسجة الحيوانية
- يقوم بالعديد من الوظائف الأساسيّة للجسم حيث يُعدّ الكوليسترول:
- 1- مكوِّن أساسي في بنية الأغشية الخلوية
- 2- طليعة لاصطناع الهرمونات الستيروئيدية
- 3- مصدر للأملاح الصفراوية
- 4- طليعة لفيتامين D .

- يتوزّع الكوليسترول على نحو واسع في الشكل الحر و الشكل المؤستر . و يعد مركب كاره للماء Hydrophobic.

بنية الكوليسترول:

- الكوليسترول مركب أليفاتي حلقي تتكوّن بنيته من نواة سيكلوبنتان الفينانترين
- (أربع حلقات هيدروكربونية مندمجة ثلاثة منها سداسية ABC (الفينانترين) و حلقة خماسيةD)

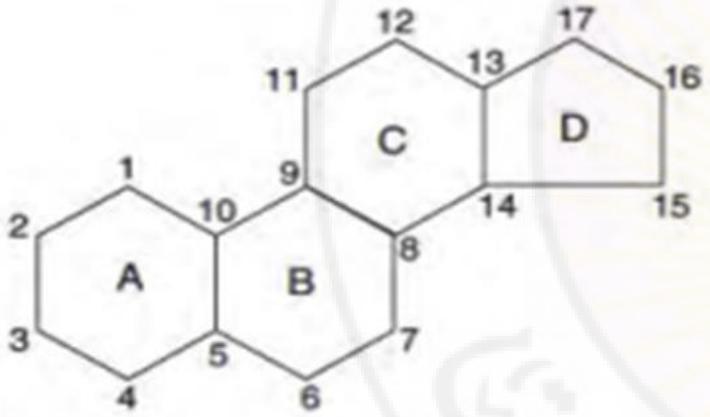
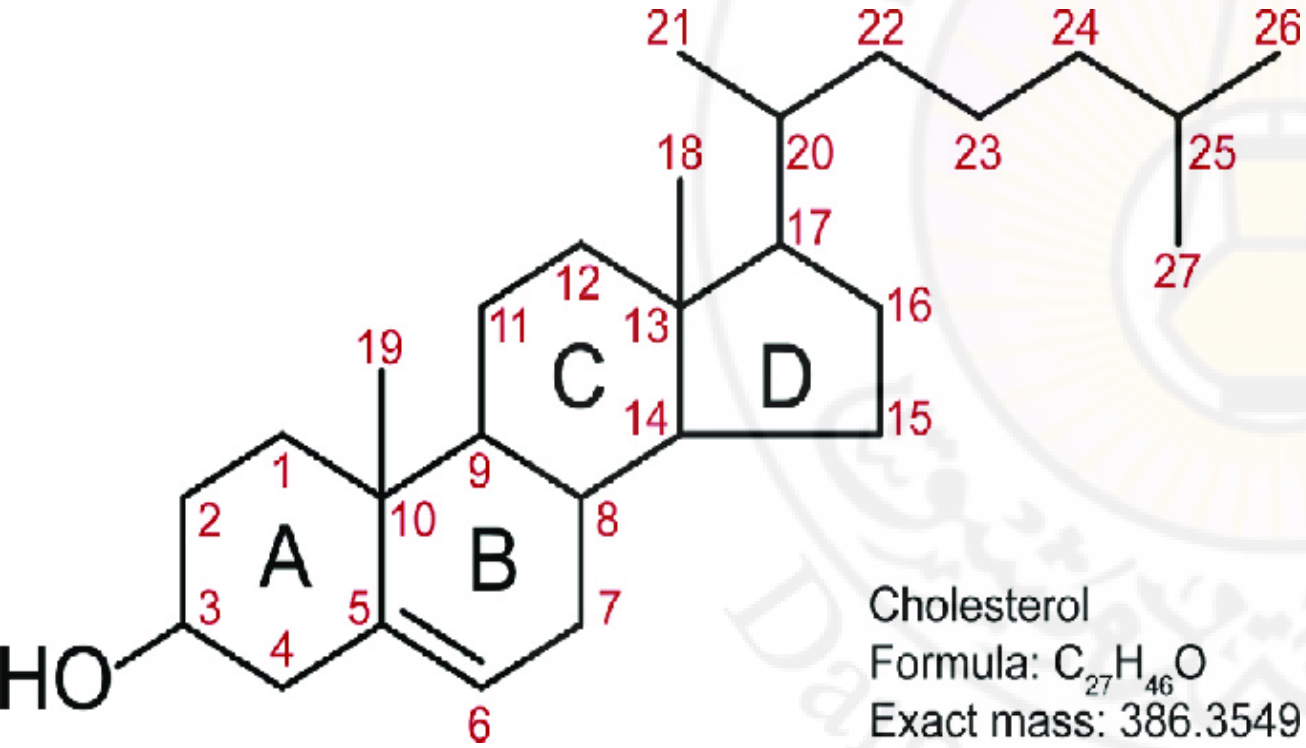


Figure 18.26 The cyclopentenophenanthrene ring.

بنية الكوليسترول:



- تحوي نواة السيكلوبنتان فينانترين على:
  - مجموعة هيدروكسيل على الكربون الثالث من الحلقة A
  - رابط غير مشبع بين الكربون الخامس و الكربون السادس على الحلقة B
  - سلسلة هيدروكربونية ثمانية متفرعة ترتبط بالحلقة D على الكربون 17
  - مجموعة ميتيل (تشكّل الكربون 19) و ترتبط على الكربون 10 , و مجموعة ميتيل (تشكّل الكربون 18) و ترتبط على الكربون 13

انحلالية الكوليسترول:

- ضعيفة جداً في الماء و عند درجة حرارة الغرفة 25 درجة مئوية ينحل ما يقارب 0.2 ملغ من الكوليسترول في 100 ديسي ليتر ماء .
- الكوليسترول الحر ينحل جزئياً بالماء بواسطة الفوسفوليبيدات التي تتمتع بخواص العوامل الفعالة على السطح و تتواجد في الصفراء, إنّ حدوث اضطراب مزمن في استقلاب الفوسفوليبيدات في الكبد يؤدي إلى ترسّب الحصيات الغنية بالكوليسترول في القناة الصفراوية. كما تساهم الأملاح الصفراوية (مستقلبات للكوليسترول) في انحلالية الكوليسترول بالماء.

تركيز الكوليسترول :

- يتراوح تركيز الكوليسترول في البلازما لدى الأشخاص الأصحاء بين (150-200) ملغ/دل ، و هذه القيمة توافق ضعف التركيز الطبيعي لغلوكوز الدم .
- في البلازما يكون 30% من الكوليسترول الكلي بشكل حر (غير مؤستر) و النسبة المتبقية الأكبر حوالي 70% من التركيز الكلّي يتواجد بشكل مؤستر مع حمض دسم طويل السلسة (غالباً يكون حمض اللينوليك) على مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بالكربون الثالث من الحلقة A , إن وجود الحمض الدسم يزيد من كره الكوليسترول للماء.
- و بينما يكون معظم الكوليسترول المتواجد بالبلازما بالشكل المؤستر، يكون في الأغشية الخلوية بشكله الحر غير المرتبط.
- يتواجد الكوليسترول بشكل كبير في الصفراء (التركيز الطبيعي 390 ملغ/دل و 4% منه يكون مؤستر) و تواجد الكوليسترول في الصفراء يحمي غشاءها من التهيج و الأذية بفعل اللأملاح الصفراوية.

مصدر الكوليسترول:

- نحصل على الكوليسترول بالاصطناع الكيميائي (اصطناع (de novo)) في كل خلايا الجسم
- عن طريق الوارد الغذائي ، حيث يتم امتصاص الكوليسترول من الأمعاء و يتواسط هذا الامتصاص بروتين يُدعى Niemann-Pick C1-like 1 protein(NPC1L1)الذي يعد هدف لدواء الإيزيتيمايب (و هو دواء خافض للكوليسترول من خلال تقليل امتصاصه من الأمعاء).

وظائف الكوليسترول:

- يعد الكوليسترول الستيرول الرئيسي لدى الانسان و مكون لجميع الأغشية الخلوية و يتحكم بسيولة fluidityالأغشية كما يشكل مع السفنغوزين جزءاً من الطوف الليبيدي.
- يتواجد الكوليسترول بشكل خاص في البنى الميلانينية للدماغ و الجهاز العصبي المركزي حيث يُعد ضروري لتشكيل الميالين و في طرق نقل الأشارة، و يتواجد أيضاً بكميات صغيرة في الغشاء الخارجي للمتقدرات.
- يعد الكوليسترول المصدر للعديد من الهرمونات الستيروئيدية مثل البروجيسترون , الستيروئيدات القشرية(كورتيزول, كورتيزون, كورتيكوستيرون) , الدوستيرون, و الهرمونات الجنسية (تستسترون و استروجين).
- الكوليسترول مصدر الحموض الصفراوية
- الكوليسترول مصدر لفيتامين D (7-ديهيدرو كوليسترول) الذي يتحوّل بواسطة الأشعة فوق البنفسجية المسلطة على الجلد إلى فيتامين D3

معايرة الكوليسترول:

- يتم قياس الكوليسترول الكلي في المخبر السريري بواسطة تفاعل ليبرمان-بوشلرد, و تُحدد نسبة الكوليسترول الحر و المؤستر عن طريق استشراب غاز-سائل أو بالاستشراب السائل عالي الأداء HPLC

اصطناع الكوليسترول :

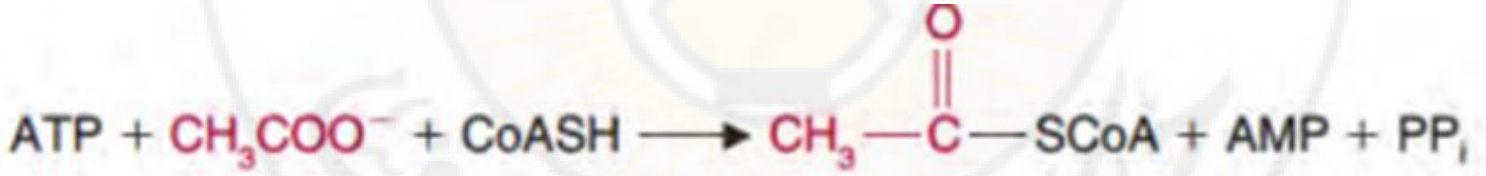
- على الرغم أنّ اصطناع الكوليسترول يحدث نظرياً في كل الخلايا المنوّاة ، لكن يتم اصطناعه بكميات أكبر في الكبد, الأمعاء, قشر الكظر , و الأنسجة التكاثرية مثل المبيضين و الخصيتين و المشيمة.
- يحدث اصطناع الكوليسترول في العصارة الخلوية و الشبكة الهيولية الباطنة >
- يحتوي الكوليسترول على 27 ذرة كربون و جميعها تُشتق من الأسيتات(أسيتيل كوإنزيمA)
- توجد مصادر عديدة للاستيل كو أنزيم Aمثل: الأكسدة βللحموض الدسمة , أكسدة الأحماض الأمينية المولدة للكيتون (لوسين , ايزولوسين) , تفاعل نزع هيدروجين البيروفات
- يتطلّب تفاعل الاصطناع الشكل منخفض الطاقة NADPH(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)كمكافئ مُرجع يتم الحصول عليه بشكل أساسي عن طريق أنزيم غلوكوز-6-فوسفات ديهدروجيناز و أنزيم 6-فوسفوغلوكونات ديهيدروجيناز في سبيل تحويلة المركبات السداسية أحادية الفوسفات

اصطناع الكوليسترول :

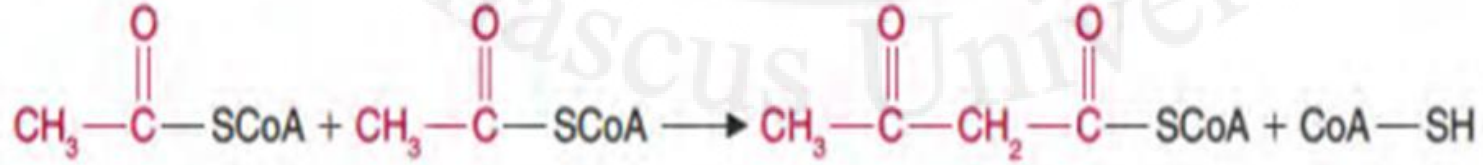
- 1- تشكيل مركّب أسيتو أستيل كوإنزيم A
- 2- تشكيل مركّب HMG_CoA
3- تشكيل حمض الميفالونيك(الميفالونات)
- 4- تشكيل مركب إيزو بنتينيل بيروفوسفات ثم فارنيسيل بيرو فوسفات
- 5- تشكيل مركّب السكوالين
- 6- تحول السكوالين إلى لانوستيرول
- 7- تحول اللانوستيرول الى كوليسترول

اصطناع الكوليسترول :

- 1- تشكيل مركّب أسيتو أستيل كوإنزيم A
- و يتم هذا التفاعل على مرحلتين:
- تتحول الأسيتات إلى أستيل كو أنزيم A (2C)عن طريق أنزيم أسيتو كيناز أو أسيتات تيوكيناز بوجود الأدينوزين ثلاثي الفوسفات . ATP



- تتكاثف جزيئتين من الأستيل كو أنزيم Aلتشكيل أسيتو استيل كو انزيم (4C) Aعن طريق انزيم أسيتو أستيل كو أنزيم Aتيولاز(استيل كو أنزيمA, استيل كو أنزيم Aأستيل ترانسفيراز):



اصطناع الكوليسترول :

- 2- تشكيل مركّب HMG_CoA
- يتم استخدام جزيء ثالث من الاستيل كو أنزيم لتشكيل 3- hedroxy 3- methylglutaryl-CoA
- HMG- بواسطة إنزيم (HMG CoA)(6C) CoAsynthas.
- يحفّز هذا الأنزيم تكاثف ألدول بين كربون الميتيل في جزيء الأستيل كو أنزيم Aو الكربون βفي جزيء الأسيتو استيل كو أنزيم Aبالترافق مع حلمهة الرابطة الاسترية الكبريتية في الأستيل كو أنزيم. A
- يتشكل جزيء HMG-CoAأيضاً من التدرك التأكسدي للحمض الأميني متفرع السلسلة (لوسين)،و ذلك عبر الوسائط 3- methylcrotonyl CoA 3- methylglutaconyl CoA.

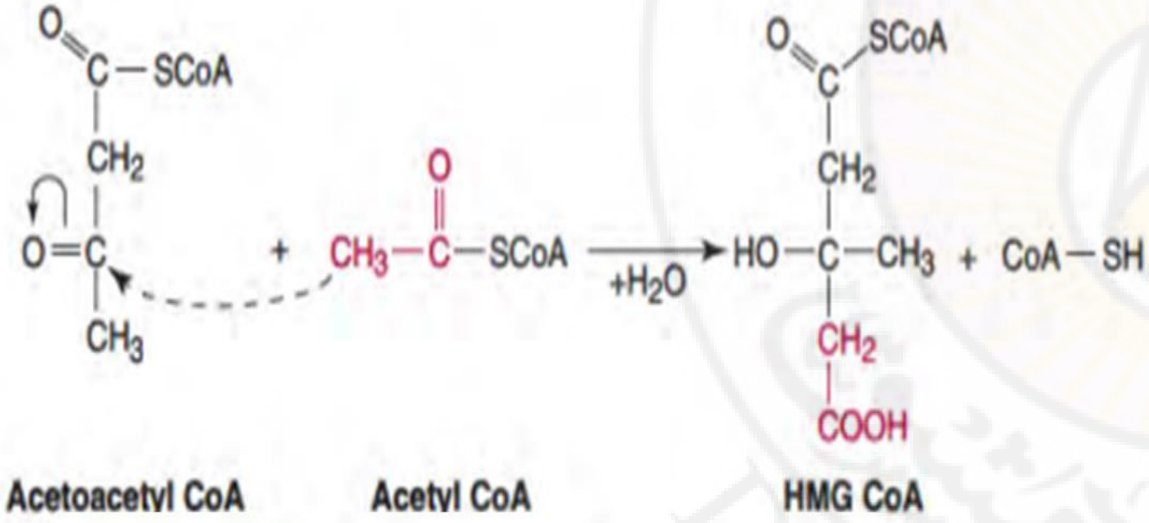
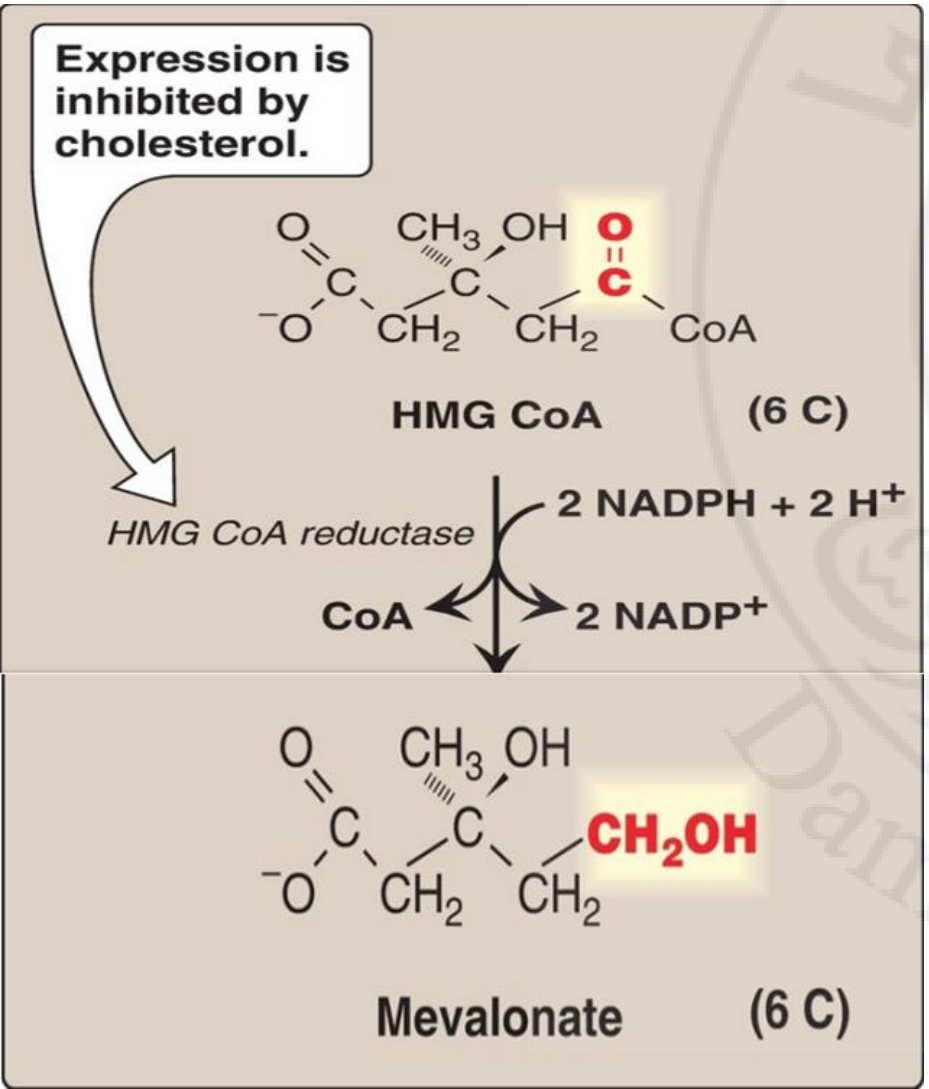


Figure 18.30 HMG-CoA synthase reaction.

اصطناع الكوليسترول :

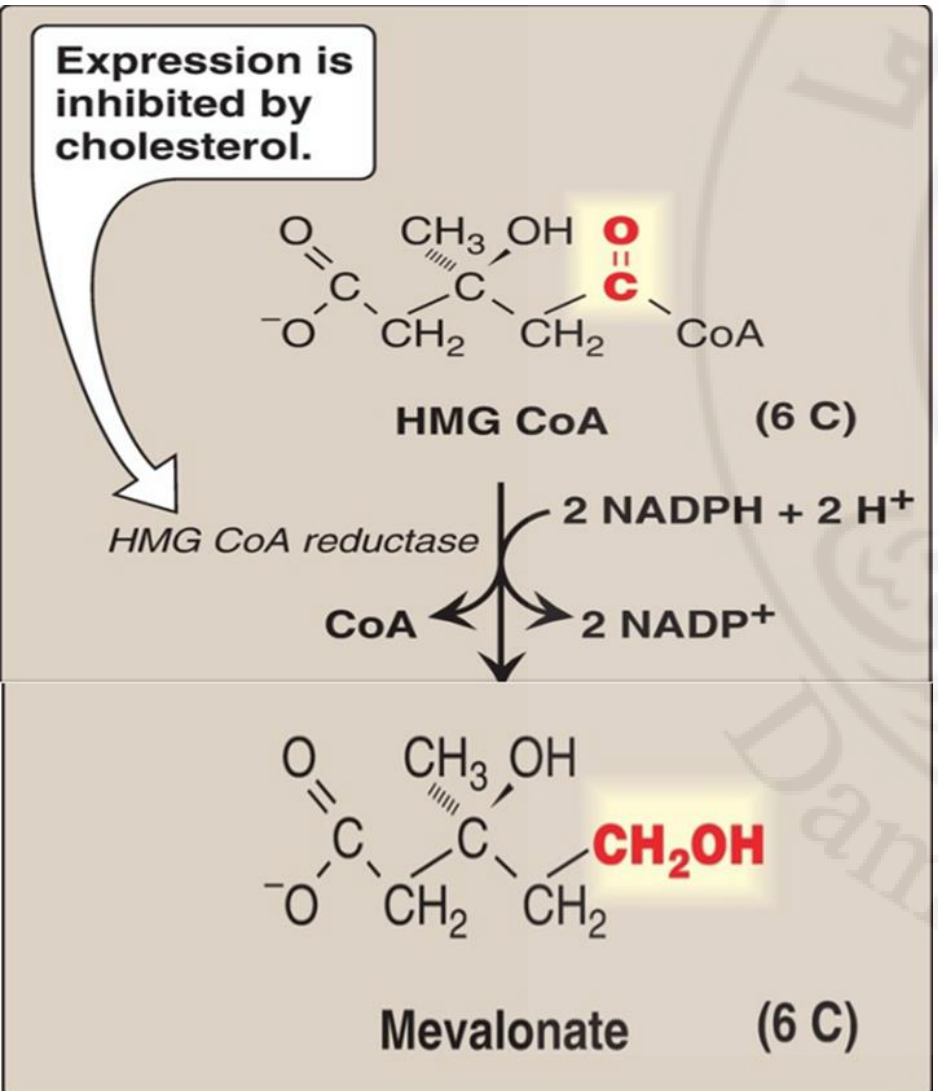


اصطناع الكوليسترول :



- 3- تشكيل حمض الميفالونيك(الميفالونات)
- يتشكل حمض الميفالونيك من HMG-CoA بواسطة أنزيم HMG-CoA reductase الشبكة الهيولية الباطنة (mevalonate:NADP oxidoreductase)، حيث يحتاج التفاعل إلى جزيئي NADPH و يتم فيه حلمهة الرابط الاستر الكبريتي في HMG-CoA و تشكيل مجموعة غولية أولية في الميفالونات. هذا التفاعل غير عكوس و يؤدي لتشكل الميفالونات على شكل مزيج راسيمي R+-
- يعد تفاعل اصطناع حمض الميفالونيك التفاعل المفتاحي (rate-limiting) في مسار اصطناع الكوليسترول
- أنزيم HMG-CoA reductase يحفز تفاعل الاصطناع الحيوي للكوليسترول و يعد بروتين أساسي في الشبكة الهيولية البطانة مع نهايته الكربونية الحفّزة التي يمتد تأثيرها إلى داخل العصارة الخلوية

اصطناع الكوليسترول :



- 3- تشكيل حمض الميفالونيك(الميفالونات)
- إن فسفرة هذا الأنزيم يلغي خاصيّته المحفّزة و يعزّز تفكّكه عن طريق زيادة قابليته للتحلل. و عند زيادة الكوليسترول داخل الخلوي تتحفّز عملية فسفرة الأنزيم.
- إن الدور الأساسي الذي يقوم به أنزيم HMG-CoA reductaseفي استتباب الكوليسترول يتضح من خلال تأثير زمرة من الأدوية تدعى الستاتينات عليه و التي تستخدم لخفض المستويات المرتفعة من الكوليسترول عن طريق حجب فعالية الأنزيم HMG-CoA reductase و بشكل خاص في الكبد . حيث تكون قادرة على تخفيض مستويات الكوليسترول الكلي و ال LDLبنسبة تقارب 50% .

اصطناع الكوليسترول :

- 4- تشكيل مركب فارنيسيل بيرو فوسفات بددءا من إيزوبنتينيل بيروفسفات (وحدة الإيزوبرين)
- 1- يحدث الانتقال التدريجي لمجموعة الفوسفات النهائية من جزيئتي ATPإلى الميفالونات (A)
- لتشكيل مركب 5-بيروفوسفوميفالونات(B) و يحفّز هذا التفاعل بواسطة أنزيمين هكا إنزيم ميفالونات كيناز (enzyme I) و أنزيم فوسفوميفالونات كيناز(enzyme II)
- 2- يتم نزع الكربوكسيل من مركب 5-بيروفوسفوميفالونات بواسطة إنزيم pyrophosphomevalonate decarboxylase لتشكيل مركب (D) IPP isopentyl pyrophosphate -3Δ و هو ايزوبرين يحوي 5 ذرات كربون.
- في هذا التفاعل المعتمد على , ATPينتج ADPو Piو غاز ثاني اوكسيد الكربون . CO2

3- يتحول مركب isopentenyl pyrophosphate(IPP) إلى مصاوغه الأللييلي

(E) isopentenyl pyrophosphate(DPP) 3-3dimethylallyl pyrophosphate بواسطة إنزيم isomeraseخلال تفاعل عكوس.

- 4- يتكاثف مركب (DPP) مع مركب (IPP) و يتشكل (F) geranyl pyrophosphate(GPP)
- 5- ثمّ تتكاثف جزيئة IPPمع مركب GPPلتشكيل مركب (C15) (G) farnesyl pyrophosphateخلال تفاعل يحفّز بواسطة إنزيم cytosolic prenyltransferaseالذي يدعى geranyltransferase

اصطناع الكوليسترول :

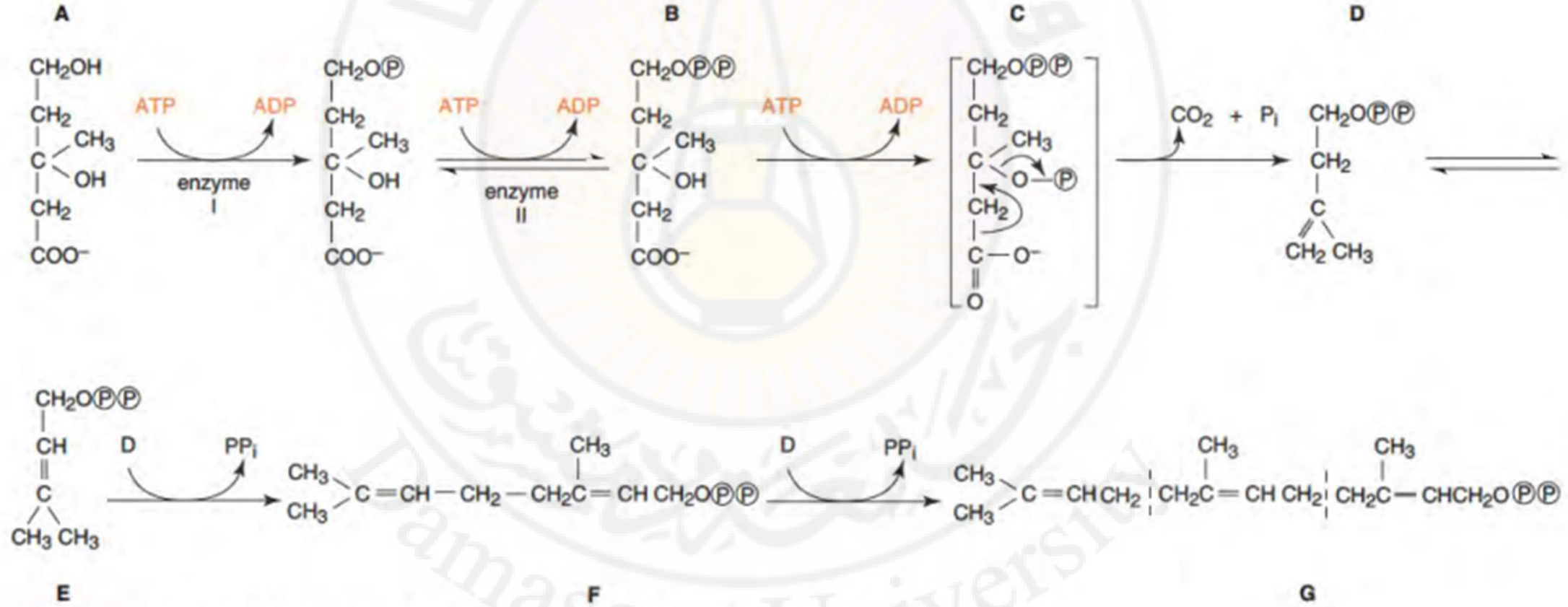


Figure 18.32 **Formation of farnesyl-PP (F) from mevalonate (A).** Dotted lines divide molecules into isoprenoid-derived units. D is 3-isopentenyl pyrophosphate.

اصطناع الكوليسترول :

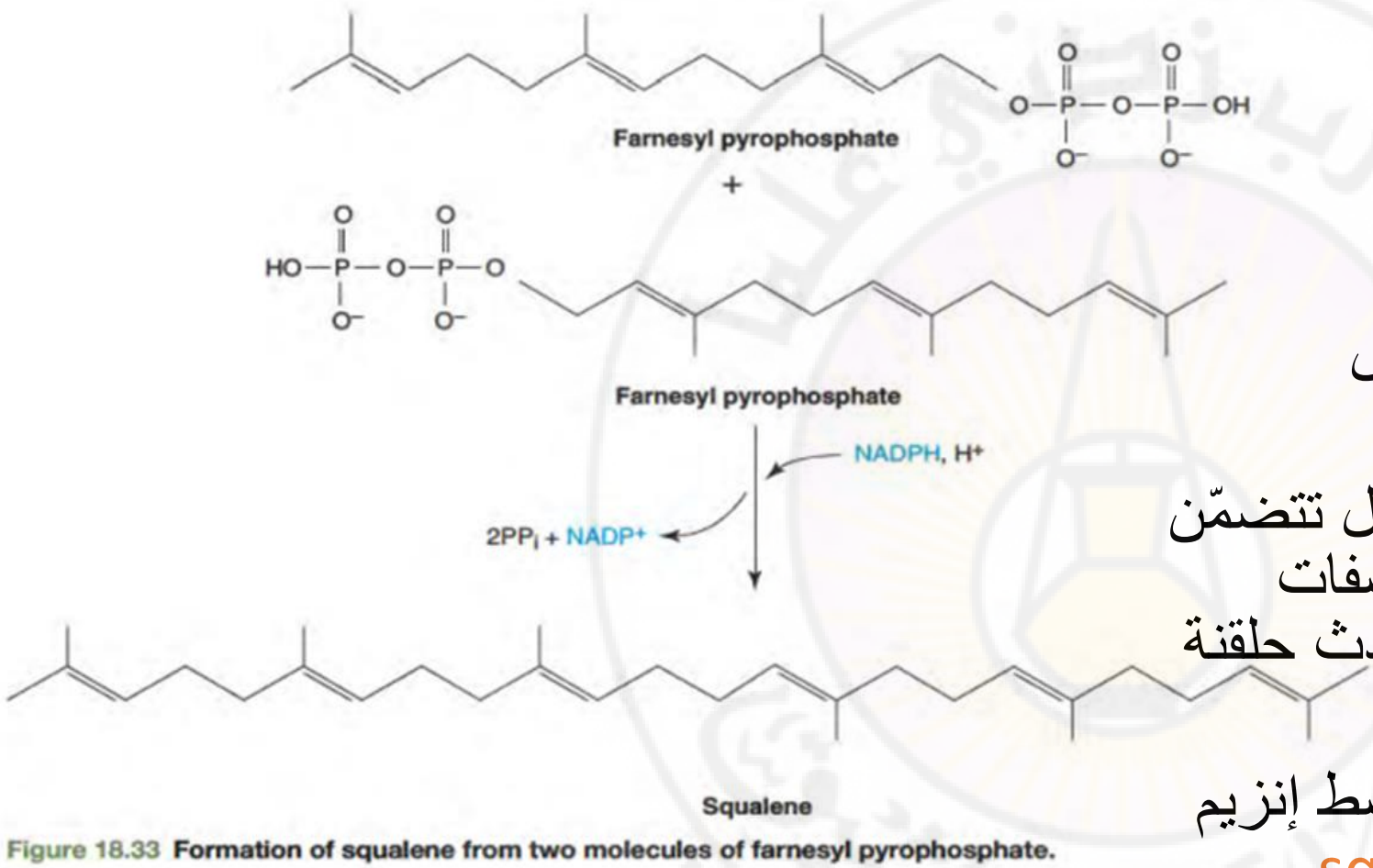
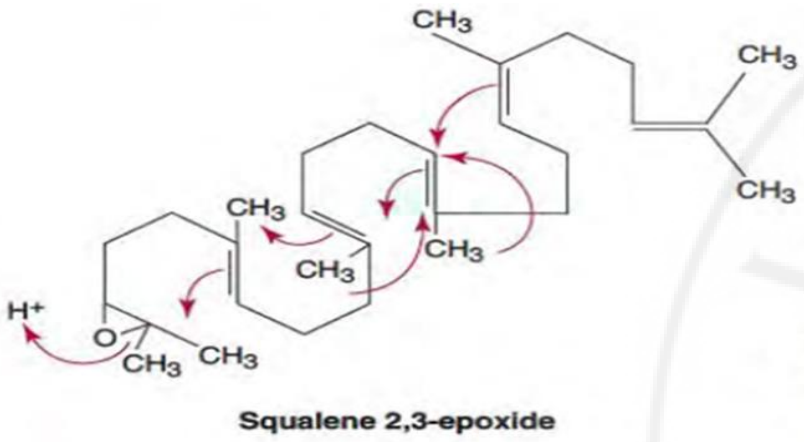


Figure 18.33 **Formation of squalene from two molecules of farnesyl pyrophosphate.**

- 5- تشكيل مركّب السكوالين
- يتشكل الكوليسترول من مركب الفارنيسيل بيروفوسفات عبر السكوالين.
- الخطوة الأخيرة من اصطناع الكوليسترول تتضمّن اندماج رأسي لجزيئتي فيرناسيل بيروفوسفات C15لتشكيل السكوالين C30و من ثم تحدث حلقنة للسكوالين و يتشكّل الكوليسترول .
- إن تشكيل السكوالين ((C30يحدث بتواسط إنزيم مصنعة السكوالين squalene synthase الموجود في الشبكة الهيولية الباطنة الذي يتطلّب عمله توافر مركب NADPHو يحرر مجموعتي بيرو فوسفاتPPi

اصطناع الكوليسترول :



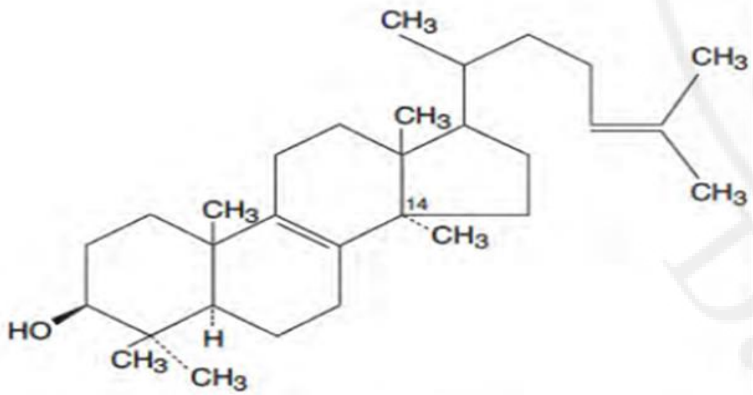


Figure 18.35 **Conversion of squalene 2,3-epoxide to lanosterol.**

- 6- تحول السكوالين إلى لانوستيرول
- تتضمن هذه المرحلة تحلقن (حلقنة) السكوالين لتشكيل اللانوستيرول(أول ستيرول يتم تشكيله).
- تبدأ عملية الحلقنة بتحوّل السكوالين إلى مركب إيبوكسي سكوالين Squalene 2,3 epoxide حيث يتشكل ايبوكسيد بين الكربونين الثاني و الثالث بواسطة إنزيم أوكسيداز متعدد الوظائف و يتطلب التفاعل توافر الأوكسجين و NADPH :

$$\text{Squalene} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \rightarrow \text{squalene 2,3-epoxide} + H_2O + \text{NADP}^+$$

- و من ثم تحدث حلقنة الايبوكسي سكوالين لتشكيل اللانوستيرول من خلال سلسلة من الانتقالات (shifts) لمجموعات الميتيل في مركب الايبوكسي سكوالين و إضافة مجموعة هيدروكسيل للكربون الثالث حيث إنّ إهدركسلة الكربون الثالث يحفّز حلقنة السكوالين و تحوّله الى لانوستيرول.

$$\text{Squalene} \rightarrow \text{squalene 2,3-epoxide} \rightarrow \text{lanosterol}$$

- إنّ تفاعل تحول السكوالين إلى لانوستيرول مروراً بمركب الايبوكسي سكوالين يتم بواسطة إنزيم ثنائي الوظيفة يحتوي على السكوالين ايبوكسيداز أو مونوأوكسيجيناز بالإضافة لفعالية السيكلاز .

اصطناع الكوليسترول :

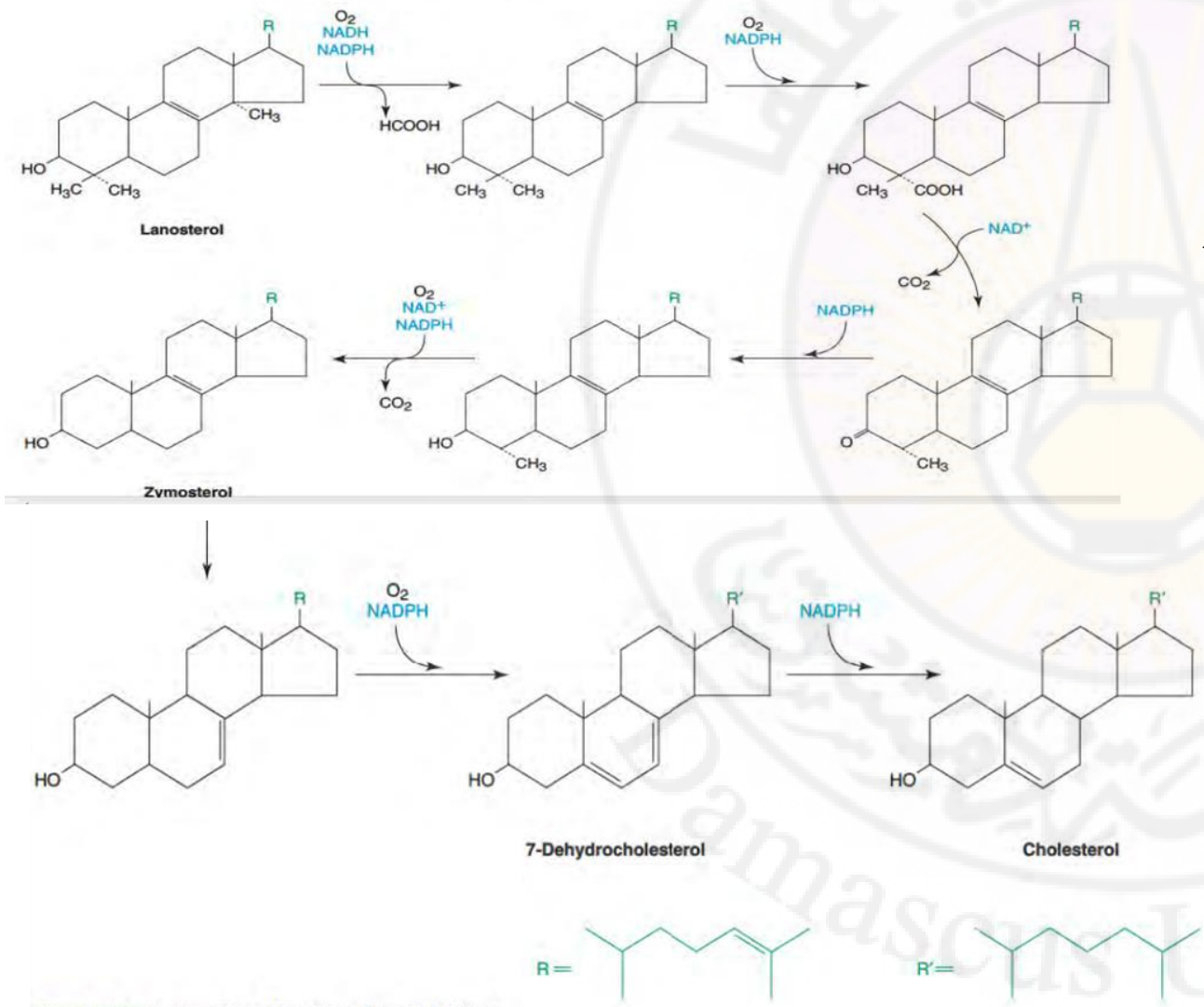
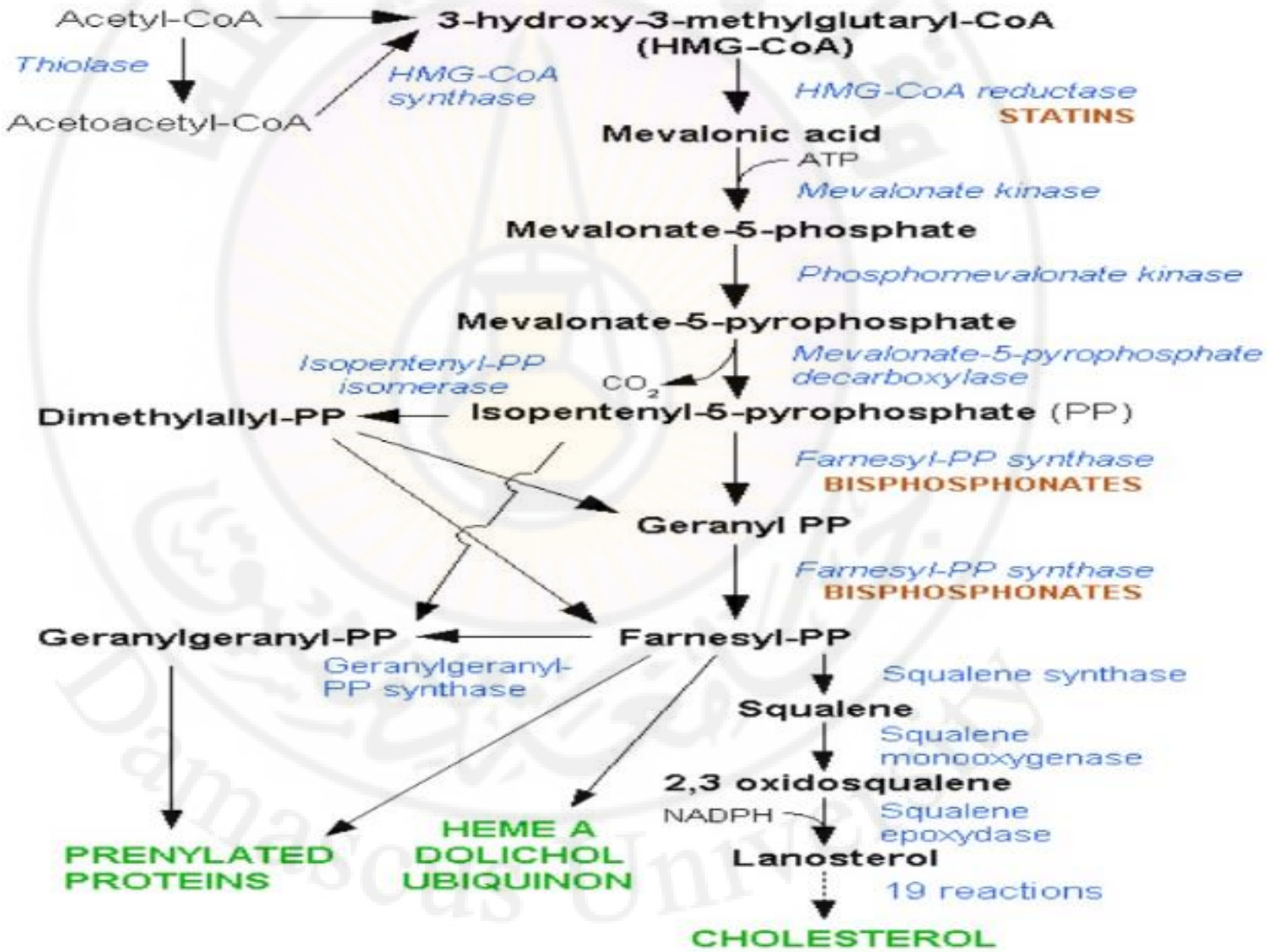


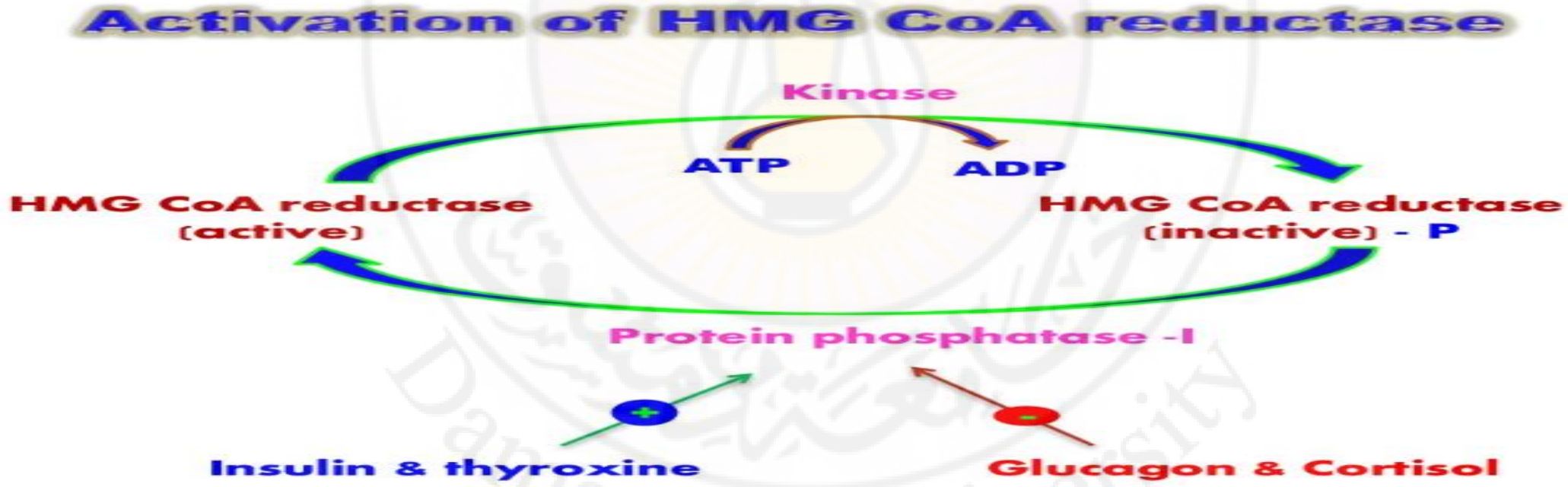
Figure 18.36 Conversion of lanosterol to cholesterol.

- 7- تحول اللانوستيرول الى كوليسترول
- يتضمن هذا التحوّل العديد من الخطوات غير المعروفة يشكل دقيق و العديد من الأنزيمات حيث يتضمن هذا التفاعل:
- إزالة مجموعة الميتيل على الكربون 14 ,
- إزالة مجموعتي ميتيل على الكربون الرابع ,
- انتقال الرابط المضاعف من الكربون 8 إلى الكربون 5 , إزالة الرباط المضاعف في السلسلة الجانبية بين الكربون 24 و الكربون 25 .

المخطط العام لاصطناع الإيزوبرين والكوليسترول



تنظيم اصطناع الكوليسترول 1
- تفعيل وتثبيط الأنزيم المحدد لسرعة الاصطناع تشاركيا (الفسفرة ونزع الفسفرة) التنظيم قصير الأمد



تنظيم اصطناع الكوليسترول
2- تنظيم انتساخ جين HMGCoA Reductase (التنظيم طويل الأمد)

- ينظم مستوى الكوليسترول داخل الخلية انتساخ جين كل من HMG COA reductase و LDL receptor
- يحوي الDNA تتاليات محددة تعرف بعناصر تنظيم الستيرولات Sterol regulatory element(SRE) يرتبط بهذه المواضع البروتين الرابط Binding Protein الخاص لتفعيلها (SREBP)
- يبقى هذا البروتين كطليعة غير فعالة مندخلة في غشاء جهاز غولجي عندما تكون مستويات الكوليسترول ضمن الخلية مرتفعة

تنظيم اصطناع الكوليسترول
1- تنظيم اصطناع جين HMGCoA Reductase تتمة

- لدى انخفاض مستويات الكوليسترول:

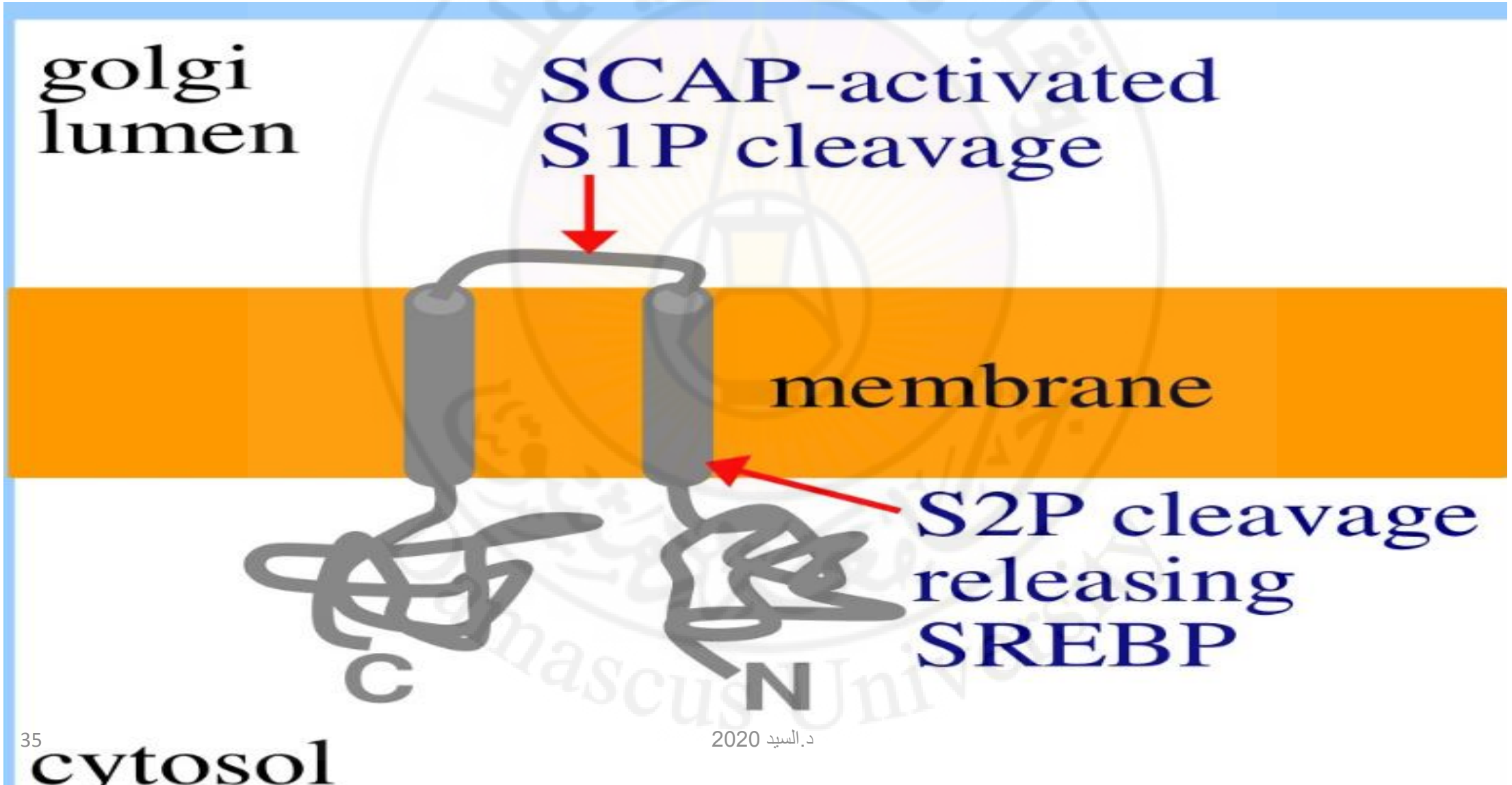
يقوم بروتين التنشيط لـ SREBP (بروتين بلازمي يتحسس مستويات الكوليسترول) بمرافقة الكوليسترول إلى جهاز غولجي وتنشيط شطر SREBP يسمى هذا البروتين

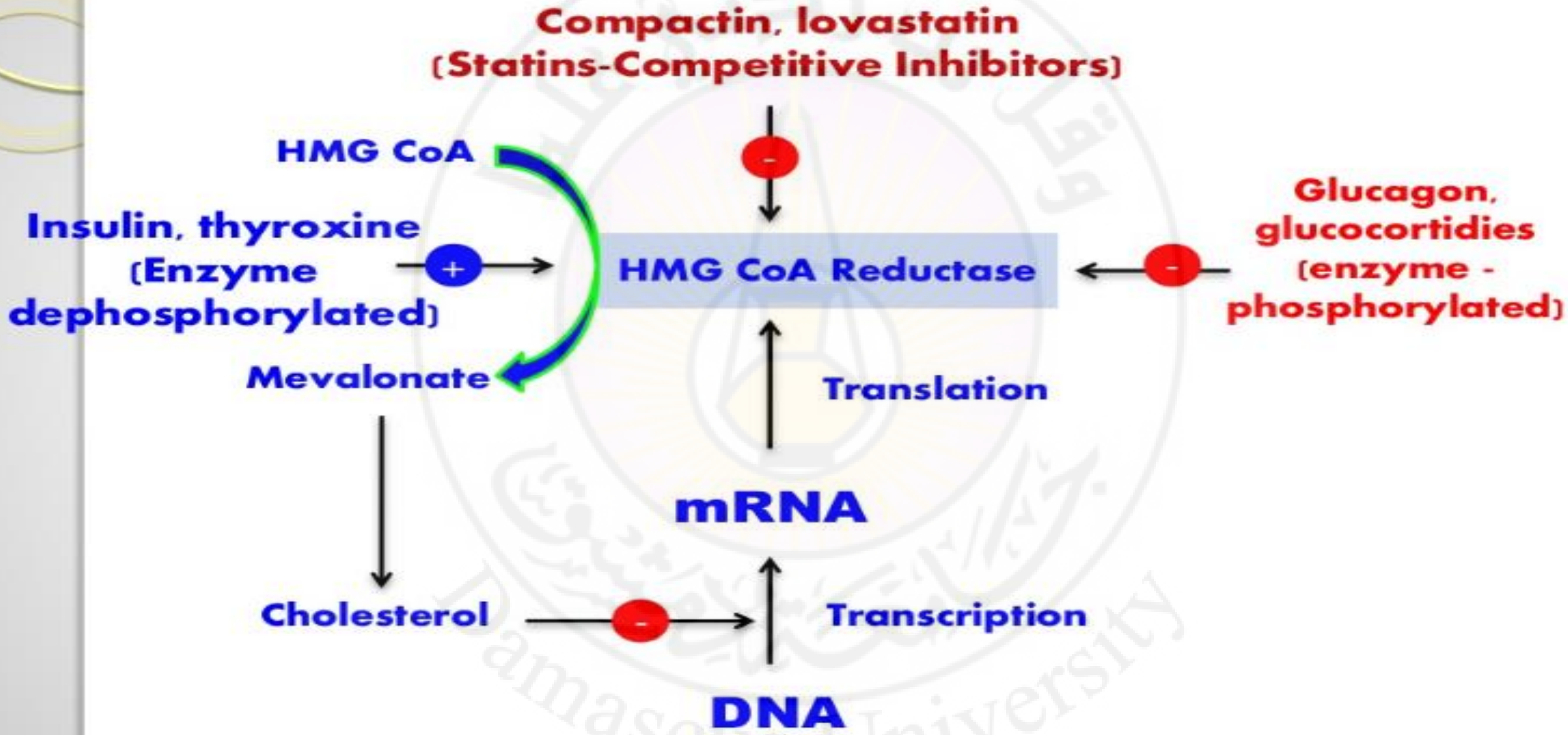
SRBP cleavage activator protein (SCAP)

يحوي جهاز غولجي بروتيازات خاصة (S1P&S2P) تعمل بالتتالي على تحطيم وتحرير الشكل الفعال من البروتين الرابط ليصل إلى الـDNA ويرتبط في المواقع المخصصة SREويفعل انتساخ جين HMG CoA reductase

انظر الرسم التالي

تنشيط وشطر البروتين الرابط لعناصر تنظيم الستيرول الجينية




Compactin, lovastatin
(Statins-Competitive Inhibitors)
HMG CoA
Insulin, thyroxine
(Enzyme
dephosphorylated)
HMG CoA Reductase
Glucagon,
glucocortidies
(enzyme -
phosphorylated)
Mevalonate
Translation
mRNA
Cholesterol
Transcription
DNA

Sources of Cholesterol for Steroid Synthesis

مصدر الكوليسترول لتصنيع الستيروئيدات هو كولسترول جزيئات LDL الشحمية البروتينية low density lipoprotein (LDL). التي تقبطها الخلايا عبر مستقبلات خاصة بها.

تحوي تلك الجزيئات إضافة للفوسفوليبيد والبروتين استرات الكوليسترول التي تتحلل لاحقا لتعطي الكولسترول

:



أسترة الكوليسترول:

- يُؤستر الكوليسترول بواسطة الأنزيم ليسيثين-كوليسترول أسيل ترانسفيراز lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) المرتبط مع HDL .
- يعد هذا التفاعل تفاعل عكوس ينتقل خلاله الحمض الدسم من مركب الفوسفاتيديل كولين إلى الكوليسترول-3-هيدروكسيل و يتشكل الاستر من تفاعل الحمض الدسم المنتقل مع مجموعة الهيدروكسيل الموجودة على الكوليسترول.

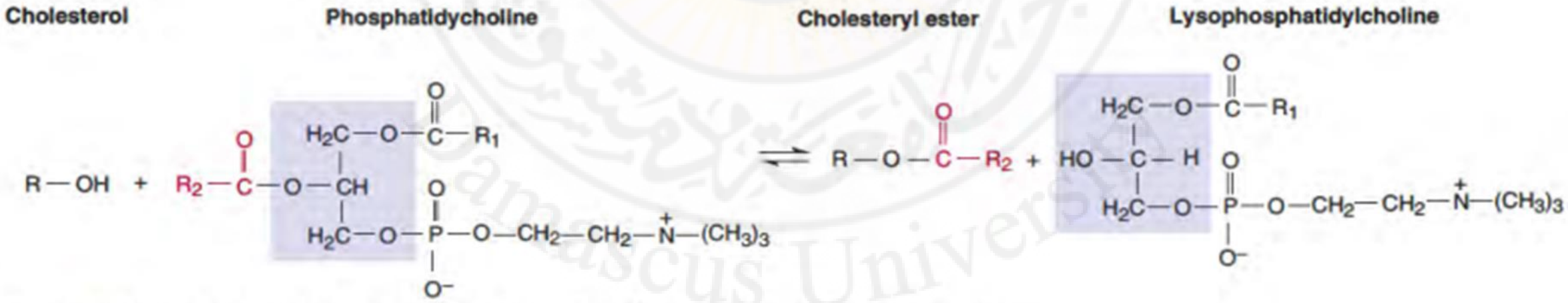


Figure 18.39 **Lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) reaction.** R-OH = cholesterol.

أسترة الكوليسترول:

- يتم إنتاج إنزيم **LCAT** بشكل رئيسي في الكبد ، و يرتبط مع HDLفي البلازما حيث يتفعّل بواسطة الصميم البروتيني apoA-I الموجد في HDL .
- الكوليسترول المؤستر المتشكل في تفاعل LCATينتقل إلى البروتينات الشحمية VLDLو LDL بواسطة البروتين الناقل لاستر الكوليسترول(Cholesteryl ester transfer protein)**CETP** المرتبط بالبروتين الشحمي HDL، و في النهاية يتم قبط الكوليسترول المؤستر من قبل الكبد.
- مصدر الفوسفاتيديل كولين: البروتين الناقل للفوسفوليبيد phospholipid transfer protein (**PLTP**)يحفّز نقل الشحوم و بشكل خاص الفوسفوليبيدات بين البروتينات الشحمية .
- يقوم PLTP بنقل الفوسفوليبيدات من سطح البروتينات الشحمية(VLDL و الكيلوميكرونات) إلى البروتين الشحمي HDLو بذلك نحصل على ركيزة لإنزيم LCATو يحدث انتقال الكوليسترول العكوس(من الأنسجة المحيطية إلى الكبد).

اصطناع الكوليسترول Cholesterol synthesis

المواضع الرئيسية للتصنيع هي الكبد وقشر الكظر والمبيضين والخصيتين والأمعاء مع كون جميع الخلايا المنواة قادرة على التصنيع بما فيها خلايا جدران الشرايين

على مستوى الخلية يتواجد جزء من إنزيمات التصنيع في الشبكة الهيولية

الباطنة وجزء في السيتوبلاسم الركيزة هي Acetyl CoA والمكافئات المرجعة من NADPH والطاقة من ATP

لإنتاج 1 مول من الكوليسترول نستهلك

18 مول Acetyl CoA

و16 مول NADPH

و36 مول ATP

ومن المفيد التذكير بأن الكوليسترول لا يهدف لإنتاج الطاقة

تنظيم اصطناع الكوليسترول:

- يعد الكبد المسؤول الأساسي عن ضبط تركيز الكوليسترول :
  - ❑يعبر عن النسبة الأكبر من مستقبلات LDL
  - ❑يعد الموقع الرئيسي لتحويل الكوليسترول إلى أملاح صفراوية
  - ❑ يحوي أعلى نسبة من إنزيم HMG-CoA reductase
- الكوليسترول الكلي في الجسم ناتج عن الوارد الغذائي و اصطناع الكوليسترول بشكل أساسي في الكبد
- و عندما ينخفض الوارد الغذائي من الكوليسترول يتم تعويضه عن طريق زيادة اصطناعه داخلياً .
- ينتقل الكوليسترول المصطنع من الكبد و الأمعاء إلى الأنسجة المحيطية بواسطة البروتينات الشحمية .
- عندما لا تكون هناك حاجة مباشرة لاستخدام الكوليسترول في بعض البنى أو عمليات الاصطناع، تتم أسترته بواسطة إنزيم acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) حيث يقوم هذا الإنزيم بنقل حمض دسم من fatty acyl CoA إلى الكوليسترول و تشكيل كوليسترول استر يتم تخزينه في الخلية. تزداد فعالية الإنزيم مع زيادة مستويات الكوليسترول الخلوي .

$$\text{Cholesterol} + \text{oleoyl CoA} \rightarrow \text{cholesteryl oleate} + \text{CoA}$$

تنظيم اصطناع الكوليسترول:

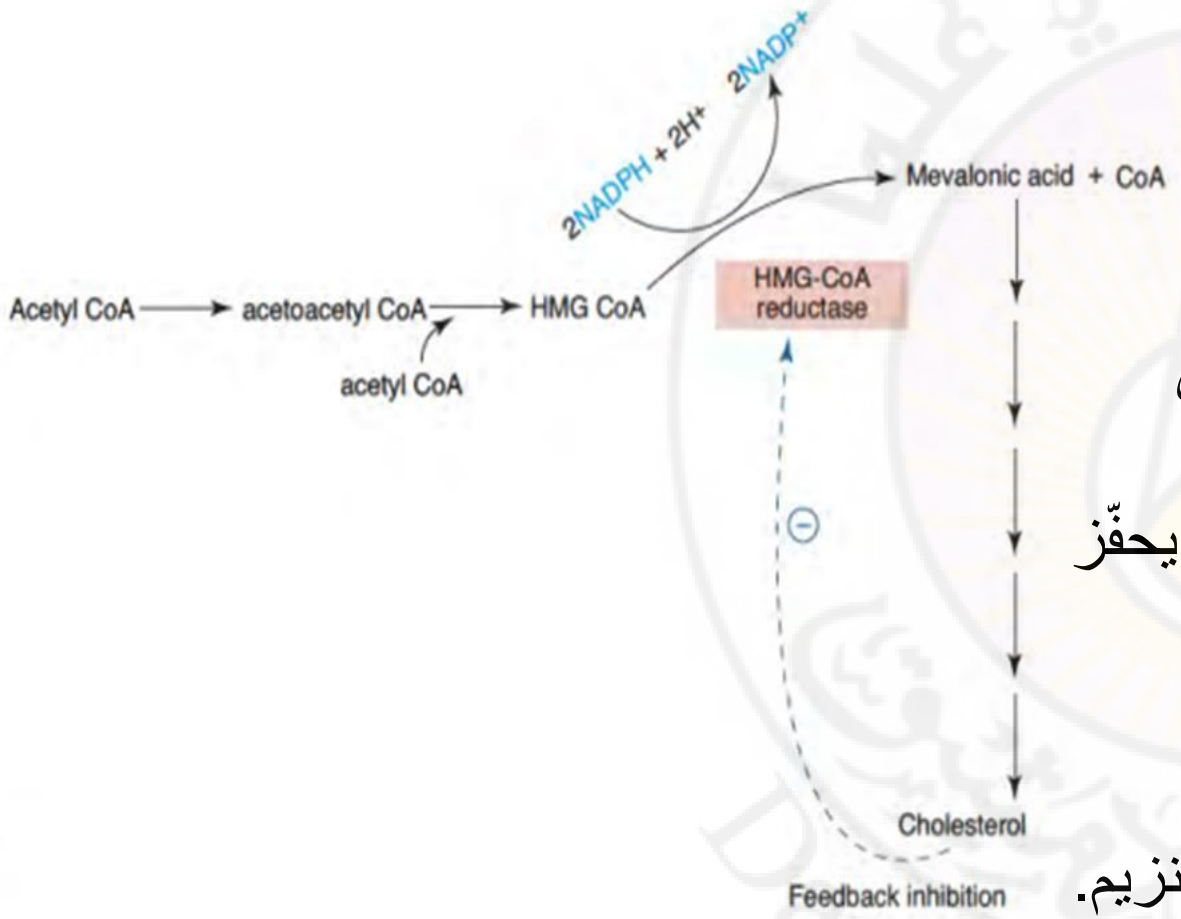


Figure 18.40 Summary of cholesterol synthesis indicating feedback inhibition of HMG-CoA reductase by cholesterol.

- **يرتكز تنظيم الكوليسترول على إنزيم HMG-CoA reductase و مستقبلات LDl .**
- يظهر الشكل التالي تفاعل اصطناع الكوليسترول .
- يقوم إنزيم HMG-CoA reductase بتحفيز تشكل حمض الميفالونيك.
- و من ثم يقوم الكوليسترول بتثبيط التلقيم الراجع للإنزيم و يحفّز تفككه . إنّ فسفرة الإنزيم HMG-CoA reductase تلغي فعاليته ، و يتم التحكّم بفعاليّته هرمونياً
- فزيادة الأنسولين تحّفز نزع فسفرة (تفعيل) الإنزيم
- بينما زيادة الغلوكاغون و الإبنفرين تحفّز فسفرة (تثبيط) الإنزيم.
- يتم تثبيط الإنزيم بواسطة زمرة دوائية تدعى الستاتينات و التي تعد مثبطات تنافسية عكوسة للإنزيم تعمل كخافضات للكوليسترول.

تنظيم اصطناع الكوليسترول:

- **2- تنظيم الاصطناع عبر مستقبلات LDL**
- البروتين الشحمي LDLيعد مسؤول عن نقل و إيصال الكوليسترول إلى الأنسجة المحيطية التي تستخدم الكوليسترول في اصطناع الأغشية الخلوية أو من أجل اصطناع الهرمونات الستيروئيدية .
- مستقبلات LDL (apoB-100/apoE):
- إن إزالة البروتين الشحمي LDLمن الدوران يتطلب وجود مستقبلات LDLعلى سطح الخلايا الكبدية و خلايا في المحيط الخارجي
- إن ارتباط LDL مع مستقبلات LDLعلى سطح الخلايا الكبدية و الخلايا في المحيط يتميز ب :
  - ❑ خاصية الإشباع
  - ❑ الألفة العالية
  - ❑درجة عالية من النوعية.
- يتعرف المستقبل على الصمائم البروتينية apoEو apoB-100الموجودة في البروتينات الشحمية . LDL,VLDLيحدث الارتباط على الغشاء البلازمي ضمن تجويف مغلف بالكلاثرين و يؤدي لتشكل معقد ربيطة-مستقبل الذي يدخل على شكل حويصل مغطى بالكلاثرين و تدعى هذه العملية بالالتقام المتواسط بالمستقبل . في داخل الخلية يفقد الحويصل الكلاثرين و يتحول إلى إندوزوم الذي يتحلل تحت تأثير الجسيمات الحالة(ليزوزوم) الحاوية على أنزيمات البروتياز و الكوليسترول استراز.
- في الوسط الحمضي داخل الخلية (PH 5.0)ينفصل المستقبل عن LDLو يعود إلى سطح الخلية،بينما تتحلمه استرات الكوليسترول بواسطة الكوليسترول استراز إلى كوليسترول و حمض دسم طويل السلسلة ، كما يتفكك البروتين لأحماض أمينية تضاف إلى مخزون الأحماض الأمينية للخلية

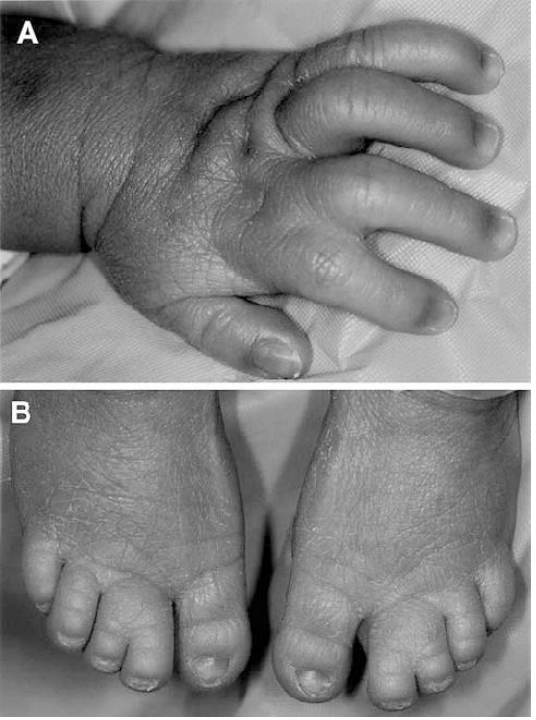
تنظيم اصطناع الكوليسترول:

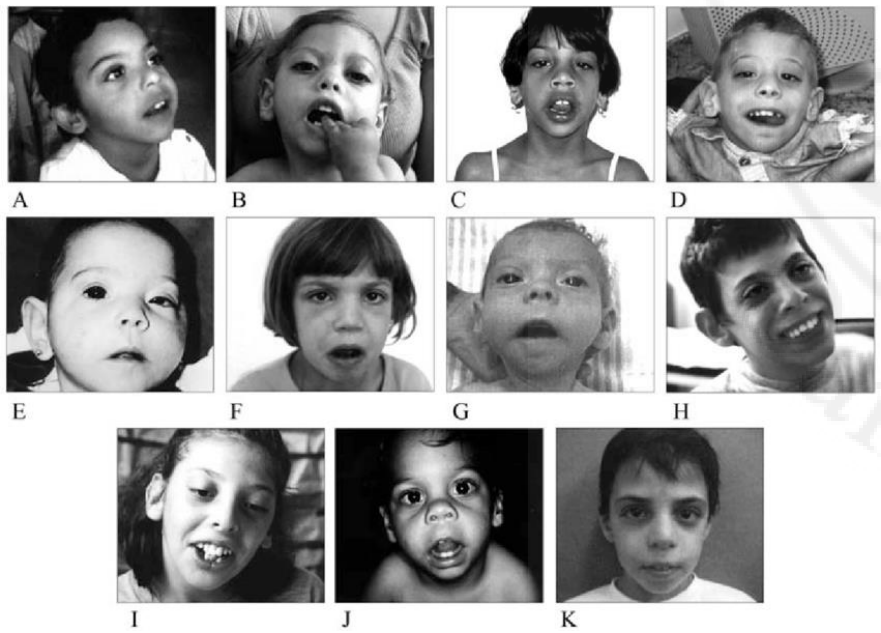
- **2- تنظيم الاصطناع عبر مستقبلات LDL**
- العوامل المؤثرة على عملية الالتقام المتواسط بالمستقبل لجزيئات LDL :
- تراكم الكوليسترول داخل الخلية يثبّط اصطناع و تجديد مستقبلات LDLمن خلال تثبيط التعبير عن هذه المستقبلات مما يؤدي إلى تثبيط قبط الكوليسترول و تراكمه في البلازما .
- في معظم حالات فرط كوليسترول الدم العائلي يكون هناك نقص في عدد مستقبلات LDLالوظيفية لأن الأليل الطافر ينتج القليل من بروتين المستقبل أولا ينتج أبداً.
- في حالات أخرى تُصطنع هذه المستقبلات و تتوضع على سطح الخلية ، و لكن حدوث استبدال لحمض أميني أو تغيير آخر في البنية الأولية لبروتين المستقبل يؤشر سلباً على ارتبط LDLبالمستقبل و نتيجة لذلك يرتبط عدد قليل من LDLمع المستقبل أو لا يرتبط أبداً ولا يتثبط اصطناع الكوليسترول فترتفع مستوياته في البلازما.
- و في بعض الحالات يتم اصطناع المستقبل و لكن يكون هنالك عيب في آلية النقل التي تنقل البروتين السكري إلى الغشاء البلازمي . كما توجد حالات أخرى تكون فيها مستقبلات LDLتملك عيوب في النهاية الكربوكسيلية السيتوبلازمية مما يمنع دخول معقد ربيطة-مستقبل (LDL-LDL receptor complex

تنظيم اصطناع الكوليسترول:

- **2- تنظيم الاصطناع عبر مستقبلات LDL**
- آلية عمل مستقبلات البلاعم الكانسة : إلى جانب مستقبلات apoB-100/apoEذات النوعية العالية و التنظيم في قبط جزيئات LDL، توجد لدينا المستقبلات الكانسة scavenger receptorsالتي توجد بفعالية عالية داخل البلاعم . تقوم هذه المستقبلات الكانسة بربط العديد من الركائز كما تتواسط في عملية التقام جزيء LDLالمعدل كيميائياً(و فيه تكون الشحوم أو صميم البروتين apoBمؤكسدة).
- إن المستقبلات الكانسة لا تخضع للتنظيم و لا يتم تثبيطها كاستجابة لارتفاع مستويات الكوليسترول داخل الخلية ، مما يؤدي لتراكم استرات الكوليسترول داخل البلاعم و تحولها إلى الخلايا الرغوية التي تساهم في تشكيل العصيدة

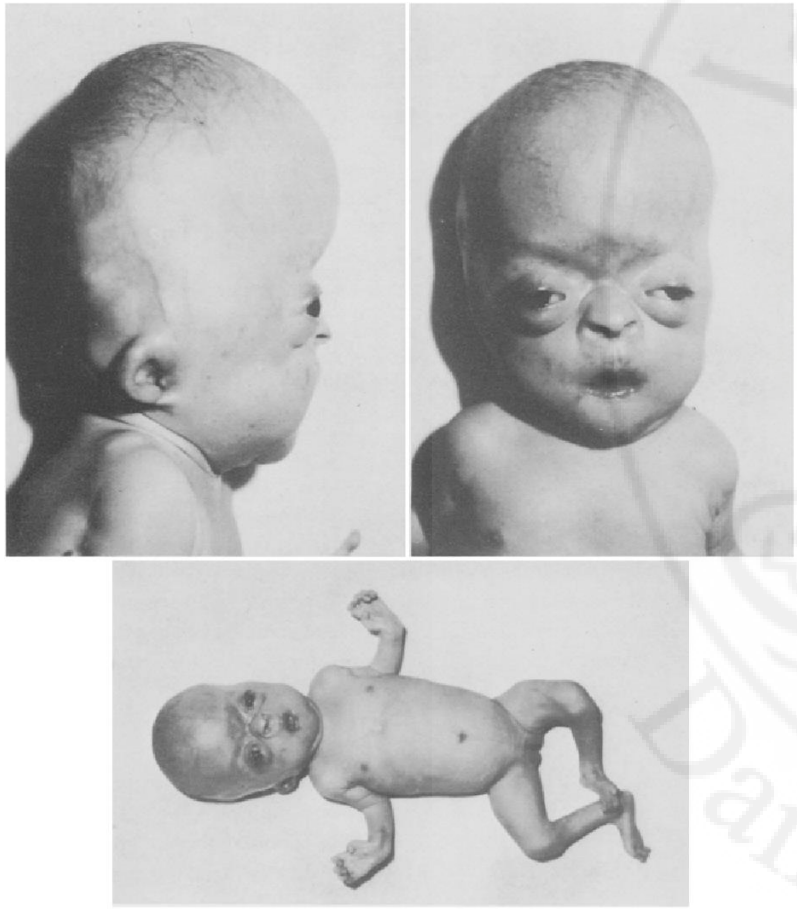
اضطرابات اصطناع الكوليسترول (للاطلاع):





- **Smiyh-Lemli-Optis Syndrome (SLOS)** :
- و تعد هذه المتلازمة الاضطراب النموذجي لاصطناع الكوليسترول و إلى جانب كونها نادرة الحدوث إلّا أنها تعتبر أكثر اضطراب شيوعاً بمعدل حدوث واحد من كل 50 ألف.
- توصف المتلازمة على أنها تراكم غير طبيعي لمركب 7 Dehydrocholesterol(7DHC)و انخفاض في اصطناع الكوليسترول .
- سبب المرض طفرة في المورثة المشفّرة لإنزيم DHC reductase 7 الذي يُرجع مركب 7 DHCإلى الكوليسترول.
- الأعراض تشمل: تشوهات في أصابع القدمين, صغر حجم الرأس, حنك مشقوق, تعدد أصابع, اعتلال عضلي, تشوهات في عضلة القلب, تشوهات تناسلية, عيوب سلوكية و تعلّمية كالتوحد.
- العلاج: مكملات الكوليسترول لتعويض النقص الحاصل في تركيز الكوليسترول ، لكنّه يُعد علاج محدود لكون الارتفاع في مستويات 7 DHCمستمر و ما يترتب على ذلك من اثار سامة بالإضافة لعدم قدرة الكوليسترول على عبور الحاجز الدموي الدماغي.

اضطرابات اصطناع الكوليسترول (للاطلاع):



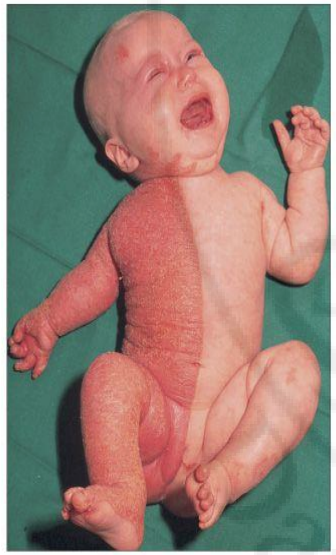
- **Antley-Bixler Syndrome**
- سبب المرض طفرة في مورثة PORالتي تشفر إنزيم السيتوكروم P450 oxidoreductaseالذي يعمل كمانح للالكترونات electron donorللعديد من أنزيمات السيتوكروم P450و منها إنزيم مولد للكوليسترول C14 lanosterol demethylase، و هذا يؤدي إلى تراكم و تخزين مركبين هما 4,4--dimethylcholesta-8(9),14-dien-3β-olو مركب 4,4--dimethylcholesta-8(9),14,24-trien-3β-ol .
- تشمل الأعراض : عيوب هيكلية, داء مشعرات عضلي, شذوذات في الوجه و القحف, أعضاء تناسلية ضامرة

اضطرابات اصطناع الكوليسترول (للاطلاع):

- **congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects(child syndrome) and CK syndrome :**
- متلازمة الطفل و تسمى أيضاً متلازمة فقد التآزر الشقي مع طفح جلدي سمّاكي الشكل و عيوب في الأطرف و التي تعد الأنماط الظاهرية للمرض . هي اضطراب وراثي مرتبط بالصبغي X و مميت للذكور.
- متلازمة CK تعد إضطراب إدراكي ذهني تشمل أعراض عديدة منها نوبات صرع, صغر حجم الرأس, , عيوب في القشرة المخية, تشوه في ملامح الوجه .و هي اضطراب وراثي متنحي مرتبط بالصبغي X .
- تشترك المتلازمتان بوجود طفرات في مورثة NADH steroid dehydrogenase-like(NSDHL) التي تشفر إنزيم الموافق لها NADH steroid dehydrogenase-like enzyme و هذا الإنزيم يدخل في تركيب معقد إنزيمي مسؤول عن نزع ميتيل الكربون الرابع من البنية الحلقية للكوليسترول و هذا يؤدي إلى تعطيل الاصطناع الحيوي للكوليسترول و انخاض مستوياته في الجسم بالإضافة إلى تراكم منتجات ثانوية قد تكون سامة .

Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform Erythroderma and Limb Defects Syndrome

- CHILD Syndrome
- Unilateral inflammatory epidermal nevi and ipsilateral limb hypoplasia or limb defect
- Features vary widely
- X-linked dominant
- NSDHL gene on Xq28 chromosome
- Suspect when unilateral epidermal nevi shows features of verruciform xanthoma



© 2003 Elsevier - Bolognia, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com

اضطرابات اصطناع الكوليسترول (للاطلاع):





- **Conradi-Hünermann-Happle syndrome :**
- و هي عبارة عن خلل بالتنسج الغضروفي النقطي ، و هي اضطراب وراثي مرتبط بالصبغي X.
- تنتج عن طفرات في المورثة التي تشفر بروتين Emopamil Binding Protein(EMP)و هو نفسه إنزيم C-8,7 sterol isomeraseالداخل في اصطناع الكوليسترول، لذلك نجد مستويات منخفضة من الكوليسترول و تراكم لمنتجات ثانوية سامة .
- الأعراض تشمل: قصر في القامة, جنف العمود الفقري, فرط/نقص تصبغ الجلد,جفاف في الجلد, تنقير في مشاشة العظم

إطراح الكوليسترول:

- البنية الحلقية للكوليسترول لا يمكن استقلابها إلى ماء و غاز ثاني اوكسيد الكربون عند الانسان.
- عند اتباع حمية منخفضة الكوليسترول من قبل أفراد بالغين أصحاء تكون كمية الكوليسترول المقدمة للكبد لإطراحها 1300 ملغ كل يوم ، بينما يتم اصطناع حوالي 800 ملغ من الكوليسترول يومياً لتعويض الكوليسترول والأملاح الصفراوية المنطرحة.

- يتم التخلص من الكوليسترول الناتج عن الوارد الغذائي و الناتج عن الأنسجة المحيطية ضمن عدة آليات هي:
- 1- إطراح الكوليسترول في العصارة الصفراوية على شكل أملاح صفراوية (250 ملغ) و كوليسترول (550 ملغ)
- 2- تخزين الكوليسترول على شكل استرات الكوليسترول.
- 3- اندماج الكوليسترول ضمن البروتين الشحمي VLDLو إفرازه إلى الدوران الدموي.

إطراح الكوليسترول على شكل حموض صفراوية:

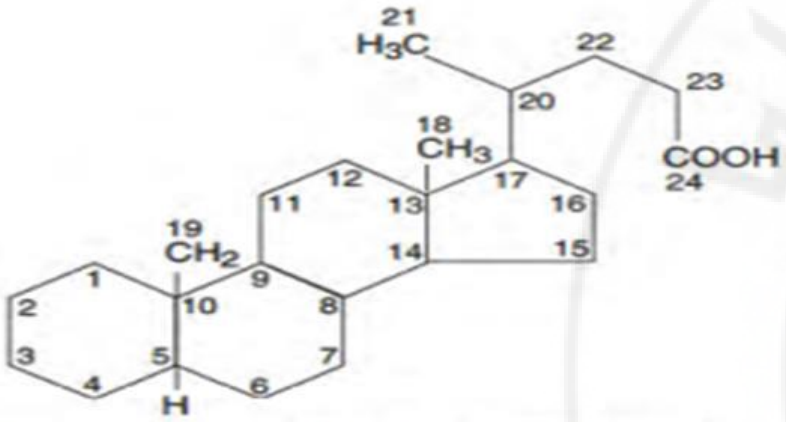


Figure 18.41 **Structure of cholanic acid.**

الحموض الصفروية هي منتجات استقلابية للكوليسترول، حيث تُصطنع الحموض الصفراوية الأولية من الكوليسترول في الخلايا الكبدية .

- تشتق الحموض الصفراوية من حمض الكولانيك .

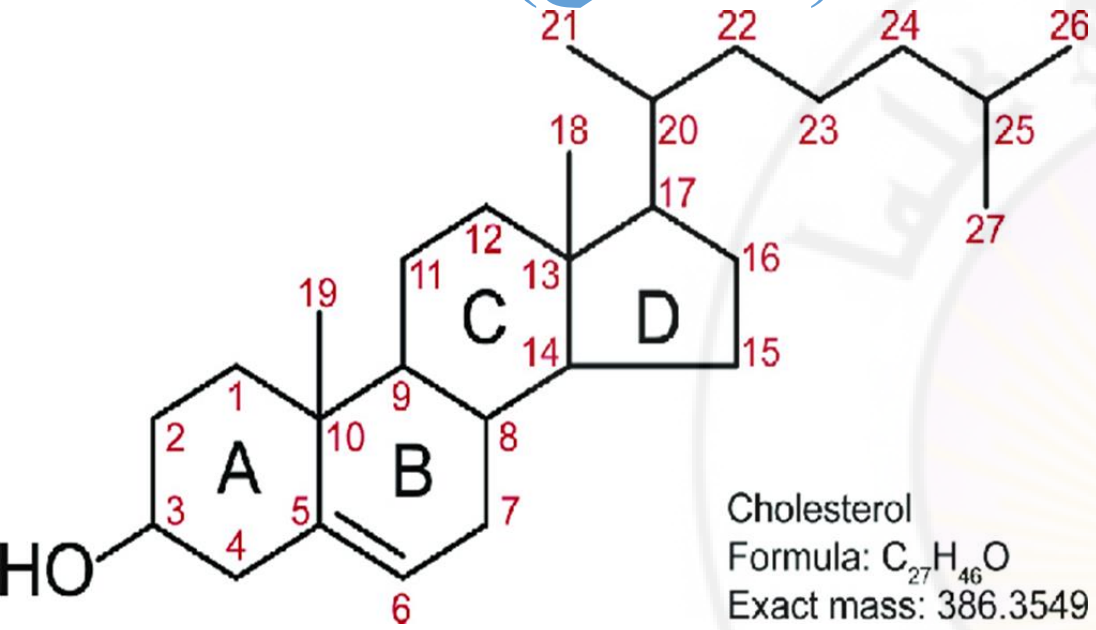
(ما تبقى حتى نهاية الفقرة للاطلاع)

- حمض الكوليك و حمض كينوديوكسي كوليك هي حموض مكونة من 24 ذرة كربون كما تحوي على مجموعات هيدروكسيل (ثلاث مجموعات في حمض الكوليك و مجموعتان في حمض الكينوديوكسي كوليك) ، و يوجد على الكربون 17 سلسلة جانبية تنتهي بمجموعة كربوكسيلية تتشرد في درجة حموضة PH 7.0
- ترتبط هذه المجموعة الكربوكسيلة برابط أميدي مع الغليسين فنحصل على حمض الغليكوليك أو ترتبط مع التورين برابط أميدي فنحصل على حمض التوروكوليك ، تدعى هذه العملية **بالاقتران Conjugation**
- تعد الحموض الصفراوية المقترنة أكثر فعاليّة من الحموض الصفراوي غير المقترنة حيث أن الاقتران يزيد من خواصها المذبذبة (الأمفيباتية) .

إطراح الكوليسترول على شكل حموض صفراوية (للاطلاع):

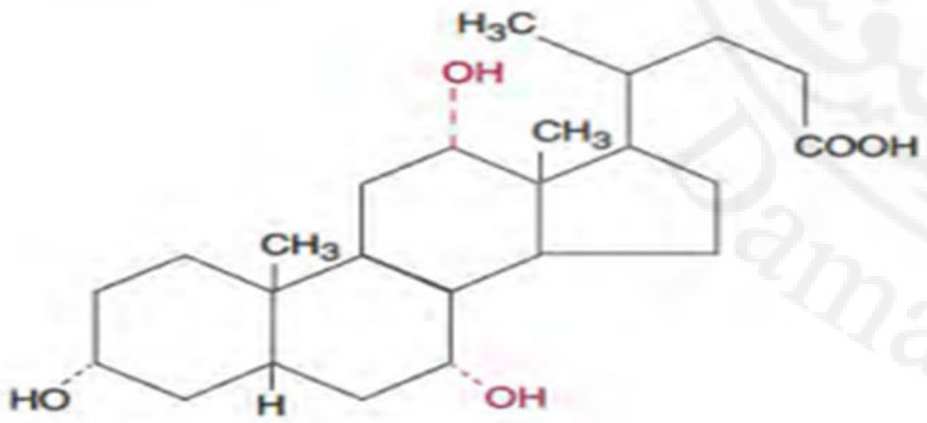
- تحوّل العضيات الدقيقة الموجودة في الأمعاء الحموض الصفراوية الأولية إلى حموض صفراوية ثانوية من خلال إزالة مجموعة الهيدروكسيل على الكربون السابع،.
- عند حذف مجموعة هيدروكسيل من حمض الكوليك نحصل على حمض الديوكسي كوليك ، و عند حذف مجموعة هيدروكسيل من حمض الكينوديوكسي كوليك نحصل على حمض الليثوكوليك

إطراح الكوليسترول على شكل حموض صفراوية (للاطلاع):



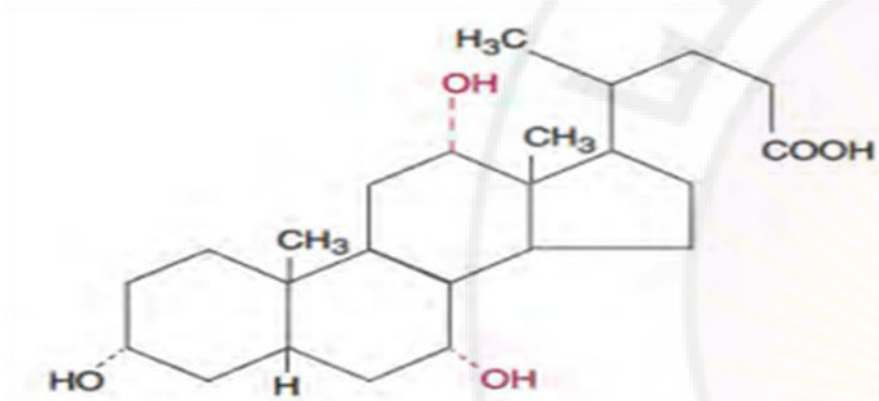
Cholesterol
Formula: $C_{27}H_{46}O$
Exact mass: 386.3549

- عملية تحول الكوليسترول إلى حموض صفراوية تتطلب:
- 1-تشكّل مصاوغات صنوية لمجموعة الهيدروكسيل β-OH .3
- 2-إزالة الرابط المضاعف على الكربون الخامس.
- 3-إدخال مجموعات هيدروكسيل على الكربون السابع (حمض الكينوديوكسي كوليك) أو على الكربون السابع و الكربون الثاني عشر (حمض الكوليك).
- 4-تحويل السلسلة الجانبية المكونة من 8 ذرات كربون إلى سلسلة جانبية مكونة من 5 ذرات كربون يكون فيها الكربون الأخير ضمن مجموعة كربوكسيلية COOHو ذلك من خلال إزالة مجموعة بروبيل

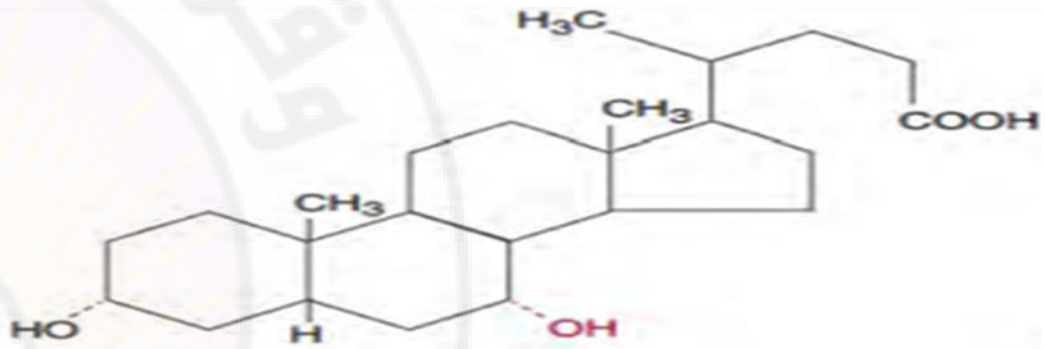


Cholic acid

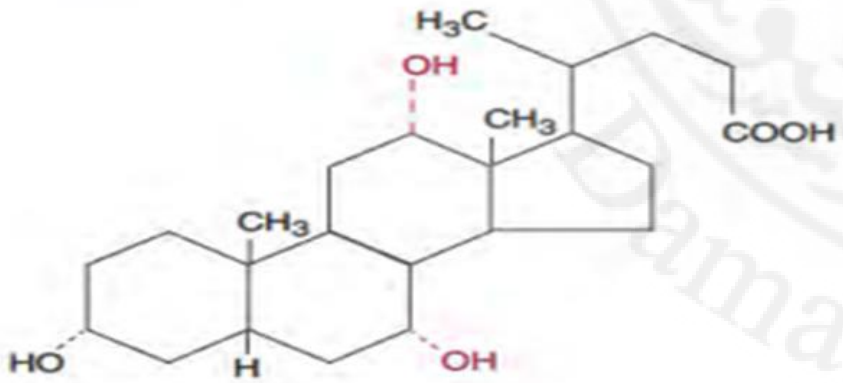
إطراح الكوليسترول على شكل حموض صفراوية (للاطلاع):



Cholic acid



Chenodeoxycholic acid



Cholic acid

Conjugation

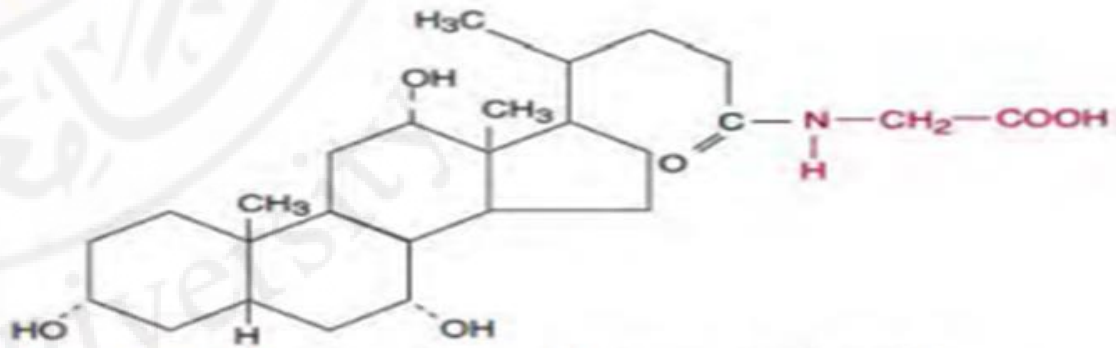


Figure 18.43 Structure of glycocholic acid, a conjugated bile acid.

إطراح الكوليسترول على شكل حموض صفراوية (للاطلاع):

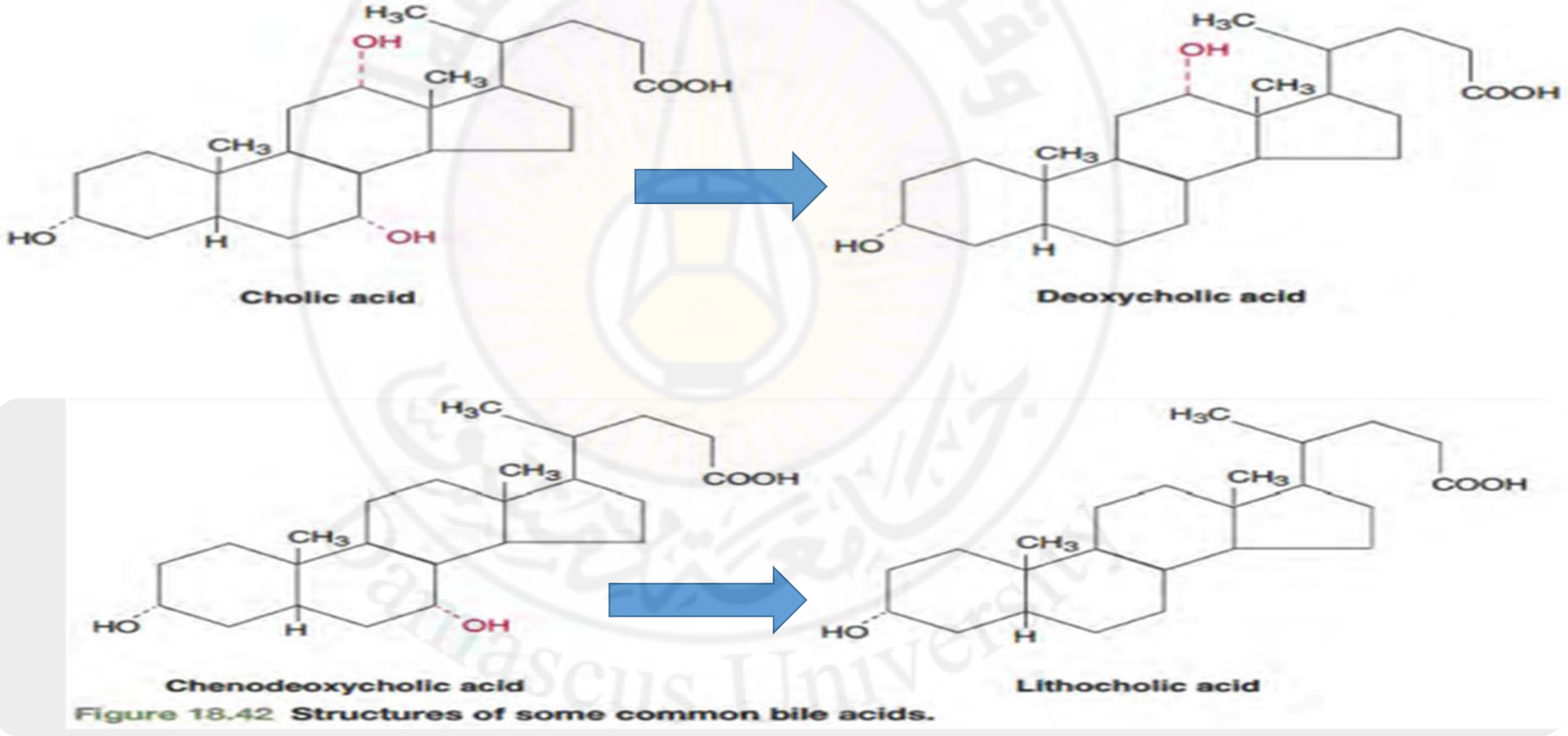


Figure 18.42 Structures of some common bile acids.

إطراح الكوليسترول على شكل حموض صفراوية:

- تفرز الحموض الصفراوية في الصفراء و تُخزّن في المرارة و من ثمّ تُفرز في الأمعاء الدقيقة(العفج) عبر القناة الصفراوية المشتركة
- . إنّ إنتاج الكبد من الحموض الصفراوية لا يكفي لتغطية جميع العمليات الفيزيولوجية ا، لذلك يتم إسترجاع الحموض الصفراوية من الأمعاء الدقيقة إلى الكبد عبر الدوران المعوي الكبدي عدة مرات في اليوم بحيث يتم إعادة امتصاص أكثر من 95% من الحموض الصفراوية .
- رابطات الحموض الصفراوية مثل الكوليسترامين تربط الحموض الصفراوية في الأمعاء و تمنع إعادة امتصاصها بالإضافة لزيادة إطراحها مما يؤدي إلى تنبيه اصطناعها في الكبد من الكوليسترول فيزيد قبط الكوليسترول من الكبد و تنخفض مستوياته .
- كما تقوم الألياف الغذائية بربط الأملاح الصفراوية و زيادة إطراحها.

إطراح الكوليسترول على شكل حموض صفراوية:

- وظائف الحموض الصفراوية:

I. تعملِ الحموض الصفراوية و الفوسفولبيدات على انحلال الكوليسترول في الصفراء مانعةً من ترسبه في المرارة.

II. تعد الحموض الصفراوية عوامل استحلابية تقوم بتسهيل حلمهة ثلاثيات الغليسريد بالليباز البنكرياسي، كما تلعب دوراً مباشراً في تفعيل إنزيم الليباز البنكرياسي.

III. تسهّل هذه الحموض من امتصاص الفيتامينات الذوابة في الدسم و بشكل خاص فيتامين D من الأمعاء.

التحصي الصفراوي Cholelithiasis :

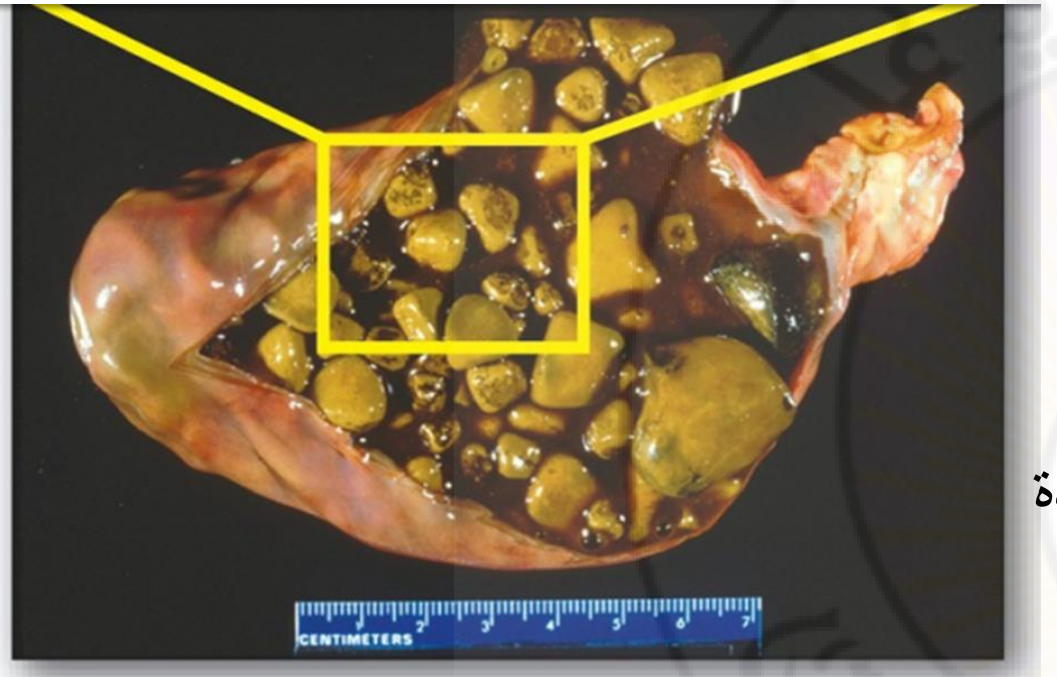


Figure 18.12 Gallbladder with gallstones.

- إنّ انتقال الكوليسترول من الكبد إلى الصفراء يجب أن يترافق مع إفراز متزامن للفوسفوليبيد و الأملاح الصفراوية .
- عندما يحدث اضطراب في هذه العمليات المترافقة و يزداد مستوى الكوليسترول بحيث لا تكفي كمية الأملاح الصفراوية و الفوسفوليبيدات الموجودة من إذابته (حلّه) ، يترسب الكوليسترول في المرارة و يتشكل لدينا مرض حصيات الكوليسترول أو التحصي الصفراوي.
- يحدث هذا الاضطراب عادةً بسبب انخفاض كمية الحموض الصفراوية في الصفراء ، كما يمكن أن ينتج أحياناً بسبب زيادة إفراز الكوليسترول في الصفراء الذي يحدث كأثر جانبي لاستخدام الفيبرات(جيمفيبروزيل) (دواء خافض للكوليسترول و الشحوم).
- العلاج: استئصال المرارة بالتنظير الجراحي يعد العلاج النموذجي للتحصي الصفراوي.
- أما بالنسبة للأشخاص الذين لا يستطيعون الخضوع للجراحة يتم معالجتهم عن طريق إعطائهم الأملاح الصفراوية (حمض كينو ديوكسي كوليك) فموياً مما يؤدي لانحلال الحصيات تدريجياً و تستغرق هذه المعالجة مدّة طويلة (أشهر لسنوات).