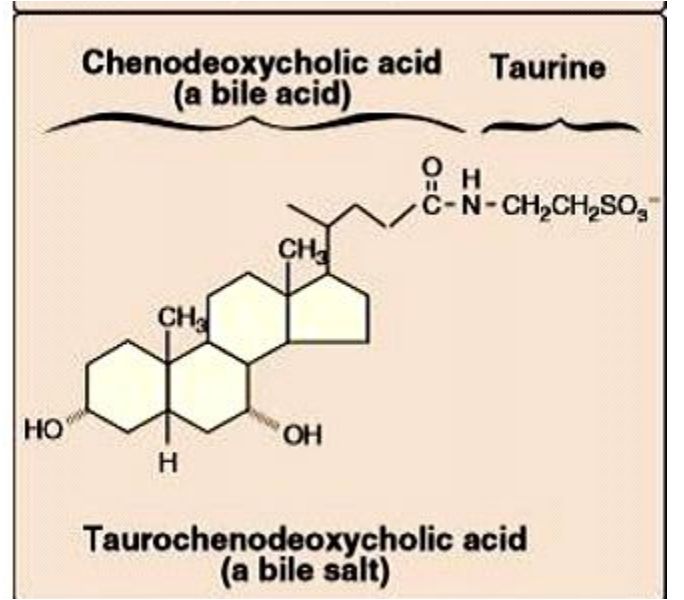
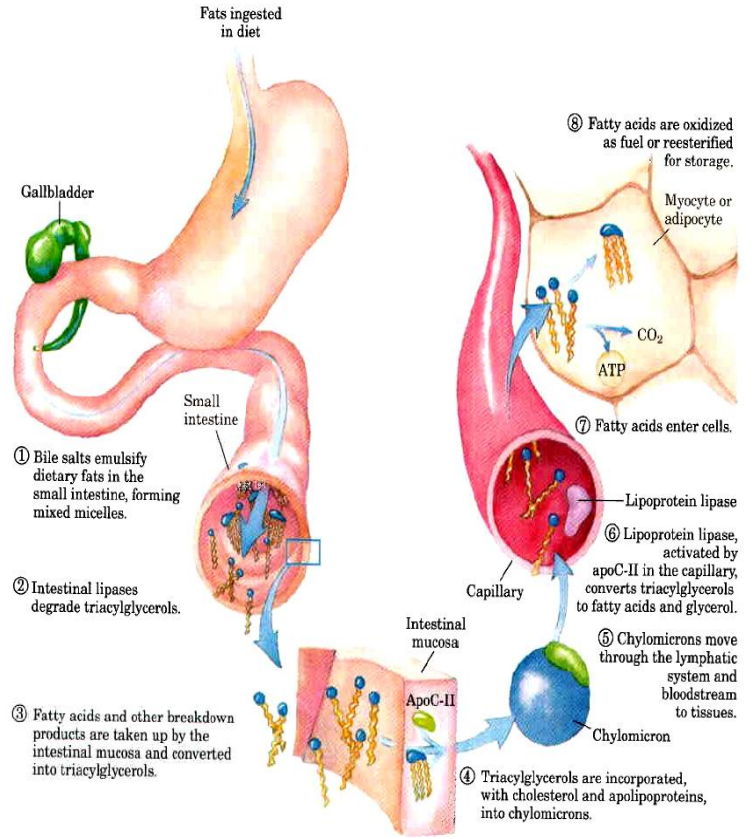


هضم و استقلاب الشحوم

1. هضم الشحوم : تُمتَصّ الشحوم من الغذاء وتُنقَل إلى العديد من الأنسجة لتُسَعمل كمصدر للطاقة كما في العضلات، أو تُخزَّن على شكل ثلاثيِّ غليسرول كما في الأنسجة الشحميَّة المتناثرة على الأعضاء باختلاف أنواعها. لا بد من التذكر بأن الشحوم لا تذوب بسهولة في الأوساط المائية، حتى لو كانت بشكل الحموض الدسمة . فالشحوم الثلاثية في اللمعة المعوية Intestinal lumen تكون بشكل قطيرات، لذا فإن الإنزيم الليباز البنكرياسي يستطيع فقط الوصول إلى السطح الخارجي لهذه القطيرات. لكي يعمل الليباز البنكرياسي بفعالية كبيرة يتوجب وجود وسيط يقوم ببعثرة هذه القطيرات الشحمية من خلال عوامل استحلاب . حيث تلعب الأملاح الصفراوية دور عامل استحلاب الشحوم لأنها جزيئات ثنائية الطبيعة Amphipathic molecules محبة و كارهة للماء ، تصطنع بدأ من الكولسترول في الكبد و تفرز من قبل المرارة من ثم إلى القسم العلوي للمعي الدقيق . الأملاح الصفراوية الرئيسية عند الإنسان هي توروبولات الصوديوم و غليكولات الصوديوم المشتقين من حمض الكوليك.



يهضم الليباز الشحوم الثلاثية إلى حموض دسمة حرة و إلى أحادي أسيل الغليسرول، هذه النواتج تحمل بواسطة مسيلات مكونة من الأملاح الصفراوية . فتكون هذه المسيلات بمثابة وسائط نقل لنواتج الهضم من لمعة الأمعاء الدقيقة نحو زغيبات الخلايا الظهارية المعوية حيث تمتص هناك ضمن الخلايا. ثم تعود الحموض الصفراوية إلى الكبد لتستخدم ثانية و لمرات عديدة. نواتج هضم الشحوم الثلاثية TAG (حموض دسمة و أحادي أسيل الغليسرول) يعاد تشكيلها في شبكة البلازما الداخلية . ثم تنتقل TAG ضمن حويصلات صغيرة مركبة من بروتينات شحمية Lipoprotein transport particles تدعى بالقائق الكيلوسيه Chylomicrons، و هي مكونة بشكل أساسي من الشحوم الثلاثية و مكون بروتيني هو Apo-48 حيث تدعى البروتينات الداخلة في تركيب البروتينات الشحمية بالصميم البروتيني Apoproteins أما الرقم فيدل على موضع المورثة التي اصطنع منها البروتين. كما تلعب دقائق كيلوسيه في نقل الكولسترول وكذلك دوراً في نقل الفيتامينات الذوابة في الدسم. ثم تنتقل هذه الدقائق الكيلوسيه إلى الأوعية اللمفاوية الموجودة في الزغابات المعوية و من ثم إلى الدم.



تحصل العضوية على الدسم من الغذاء ، وفي حال عدم وجود مصدر غذائي له فإنها قوم باصطناعه ، وذلك بأحد طريقتين:

❖ - في حال توافر الشحوم في الغذاء تتم في الأمعاء انطلاقاً من-2 احادي أسيل الغليسيرول الذي حصلنا عليه إثر عمل الليباز البنكرياسية ، ثم ينتقل عبر الشيليمكرونات Chylomicron إلى اللف ثم إلى أنحاء الجسم

❖ - في حال عدم توافر الشحوم بالغذاء يمكن صنعها انطلاقاً من ركائز موجودة ، وهذا يحدث في معظم النسيج ولكن بشكل أساسي في الكبد والنسيج الشحمي وغدة الثدي والغدد الجنسية ، وندعو هذه العملية اصطناع الدسم Lipogenesis.

وتحدث عملية الاصطناع هذه بشكل أساسي في:
الكبد : عملية الاصطناع هامة فيه لأنه يقوم بالمحافظة على التوازن الشحمي في البدن سواء كانت هذه الشحوم على شكل HDL أو LDL

النسيج الشحمي : لأنه النسيج الأساسي الذي تخزن فيه الشحوم الثلاثية كمصدر أساسي للطاقة
الغدة الثديية : من أجل صنع الأحماض الدسمة الداخلة بتركيب الحليب
الكلية : لتأمين المحفظة الشحمية التي تمنع الكلية من الهبوط ، بالإضافة إلى دور الكلية في تشكيل فيتامين D عن طريق عملية الهدر كسلة.

الرئة : لصنع مادة السورفاكتانت الضرورية لإنضاج رئة الجنين وعدم حدوث انخماص بها
الدماغ : لصنع غمد النخاعين والنواقل العصبية

فعند غياب المصدر القوتي تلجأ العضوية إلى اصطناع الشحوم بدءاً من طلائع استحداث و النتي تشمل السكتاكر و الأحماض الأمينية المولدة للكيوتون و عملية الاصطناع هذه تتم في السيتوبلازما و يهدف هذا المسلك هو الحصول على العناصر التي تدخل في بناء الأغشية الخلوية و الهرمونات الستيرويدية و تشكيل الحليب عند الأم المرضع و كذلك تخزين الفائض من الكربوهيدرات.

2- النسيج الشحمي Adipose Tissue:

يتألف النسيج الشحمي من خلايا الدهنية و هو نسيج عديم الشكل منتشر بصورة واسعة في الجسم فهو موجود حول الأوعية الدموية الداخلية و العميقة و كذلك تحت الجلد و في التجويف البطني....

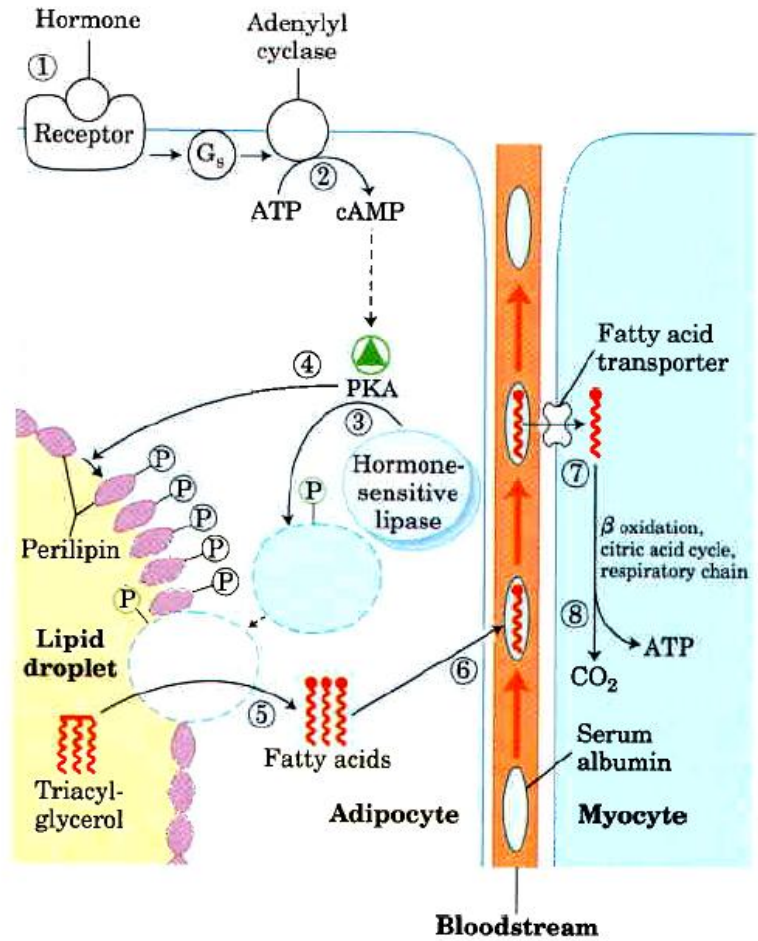
ترتبط دقائق الكيلوسيه الآتية من القناة المعوية بغشاء الخلايا الدهنية و تحت تأثير ليباز البروتين الشحمي الموجود على غشاء الخلايا الدهنية ، يعاد هضم الشحوم الثلاثية إلى حموض دسمة حرة و أحادي أسيل الغليسرول ليسهل امتصاصها ضمن النسيج و بعد دخولها إلى الخلايا الدهنية يعاد تشكيلها إلى الشحوم الثلاثية من جديد لتكون خزين لتحرير للطاقة اللازمة فيما بعد .

يعاني الأشخاص اللذين لديهم عوز وراثي في الإنزيم ليباز البروتين الشحمي و نتيجة لبقاء دقائق الكيلوسيه في الدورة الدموية لفترات طويلة من الزمن بعد الوجبات الغنية بالدهن ، من ازدياد تركيز الشحوم الثلاثية في دمهم و ترسبها.

3- تحلل الشحوم:

هي تلك العملية التي من خلالها تقوم العضوية بتحريك الشحوم الثلاثية TAG المخزنة لديها في النسيج الشحمي من أجل الاستفادة كمصدر أساسي للطاقة ، يتفعل الليباز الداخل الخلوي و ليس الواقع على سطح الخلية الدهنية تحت تأثير الأدرينالين ، النورادرينالين ، الغلوكاكورون و هرمونات مغذيات قشر الكظر (التي تعتبر محفزة لتحلل الدهن أما ارتفاع الانسولين فيعتبر مثبط لتحلل الشحوم). حيث تفعل هذه الجزيئات المستقبل 7TM الذي يفعل بدوره إنزيم أدينيلات سيكلاز. ارتفاع معدل ال حلقي أدينين أحادي الفوسفات cAMP يحرض البروتين كيناز A (PKA) على تفعيل الليباز و ذلك بفسفرته.

الحموض الدسمة الناتجة عن الحلمة تطرح في الدورة الدموية ، وكونها غير ذوابة في بلازما الدم فإنها ترتبط مباشرة مع الألبومين المصل الذي يلعب دور حامل للحموض الدسمة الحرة ليذهب إلى الأنسجة المختلفة في البدن بما فيها الكبد باستثناء الدماغ و الكريات الحمراء .

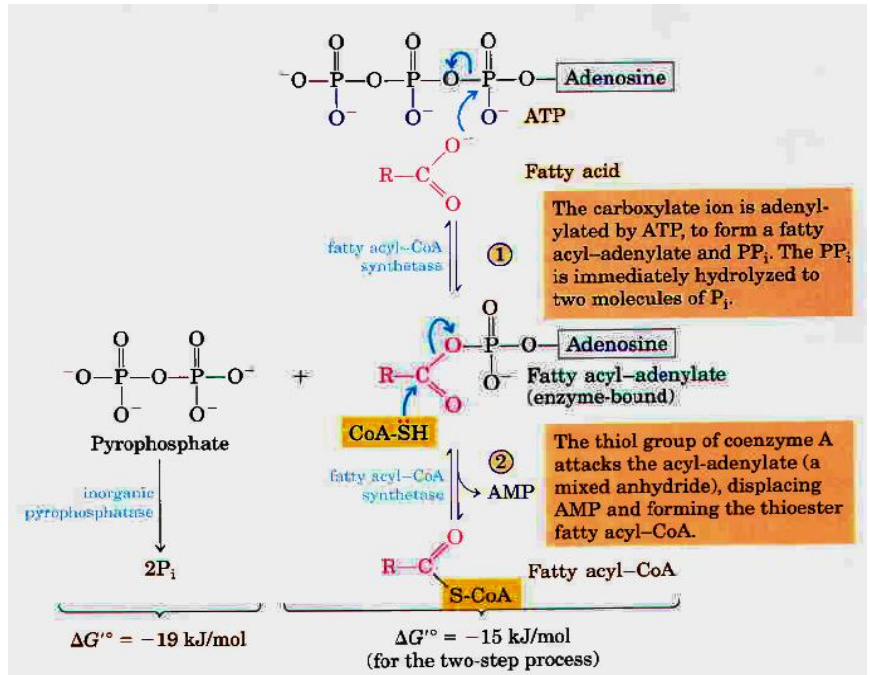


تخضع الحموض الدسمة إلى الأكسدة بيتا للحموض الدسمة للحصول على الطاقة أو عمليات اصطناع الأخرى كالتى تحدث في الكبد مثل اصطناع الأجسام الكيتونية *Kitogenesis* .
الجليسرول الناتج إما يذهب إلى الكبد أو الكلية أو الاثنتين معاً، حيث أن الجليسرول الكبدي هو الوحيد القادر على إعادة اصطناع ال TAG على شكل VLDL نظراً لوجود إنزيمات الجليسرول كيناز أو يتحول إلى DHAP ليدخل في عملية استحداث السكر أو تحلله.

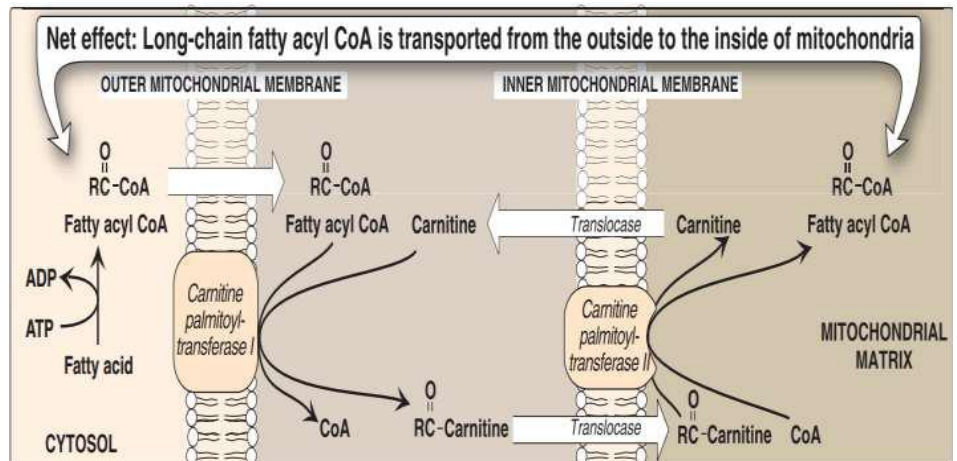
4- تحطم الحموض الدسمة *Degradation of Fatty Acid*:

1-4 تفعيل الحموض الدسمة ونقلها إلى المتقدرات:

تتم عملية الأكسدة للحموض الدسمة في المتقدرات ولكن قبل أن تدخل الحموض الدسمة إلى المتقدرات تتفعل بارتباطها بال Coenzyme A ، وتتطلب هذه الخطوة الطاقة (ATP) وتتم بواسطة *Acyl-CoA Synthetase* بوجود CoA. فنتشكل الرابطة ثيو استرية بين الزمرة الكربوكسيلية للحمض الدسم وزمرة الثيول في ال CoA لنحصل على ال *Acyl-CoA*. هذا التفاعل يحدث في الطبقة الخارجية لغشاء المتقدرات ويحدث التفاعل على مرحلتين



لا يستطيع *Acyl-CoA* اختراق الغشاء الداخلي للمتقدرة لذا يتطلب وجود الكارنيتين *Caranitine* وبوساطة الإنزيم *CPT-I* (*Caranitine Acyltransferase - I*) يتم تحويل *Acyl-CoA* إلى *Acyl-Caranitine* القادر على اختراق



الغشاء الداخلي للمتقدرة بتوسط إنزيم Translocase. ثم يتحول Acyl-Carnitine إلى Acyl-CoA داخل المتقدرة وذلك بوجود CoA والإنزيم CPT-II (Caranitine Acyltransferase -II) ويعيد كذلك الإنزيم Translocase الكارنيتين مرة أخرى إلى منطقة بين الغشاء الداخلي والخارجي للمتقدرة. الحموض الدسمة ذات السلاسل الفحمية القصيرة (C8- C10) ليسوا بحاجة إلى الكارنيتين للدخول إلى المتقدرات

2-4 أكسدة الحموض الدسمة Oxidation of Fatty Acid:

في المتقدرات تتفكك الحموض الدسمة المفعلة بال CoA بخطوات متتابعة لتحرر عدداً من Acetyl CoA و مكافئات المرجعه و فق التفاعلات الأربعة التالية:

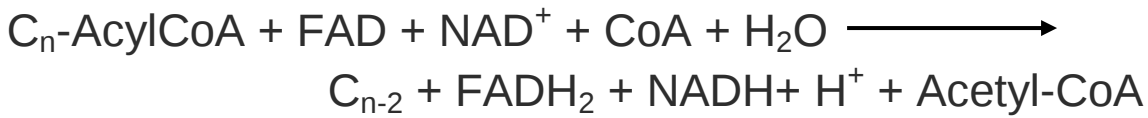
❖ أكسدة بواسطة ال FAD و الإنزيم Acyl- CoA dehydrogenase

❖ أمأة أو دخول جزيئة ماء بواسطة EnoylCoA hydratase

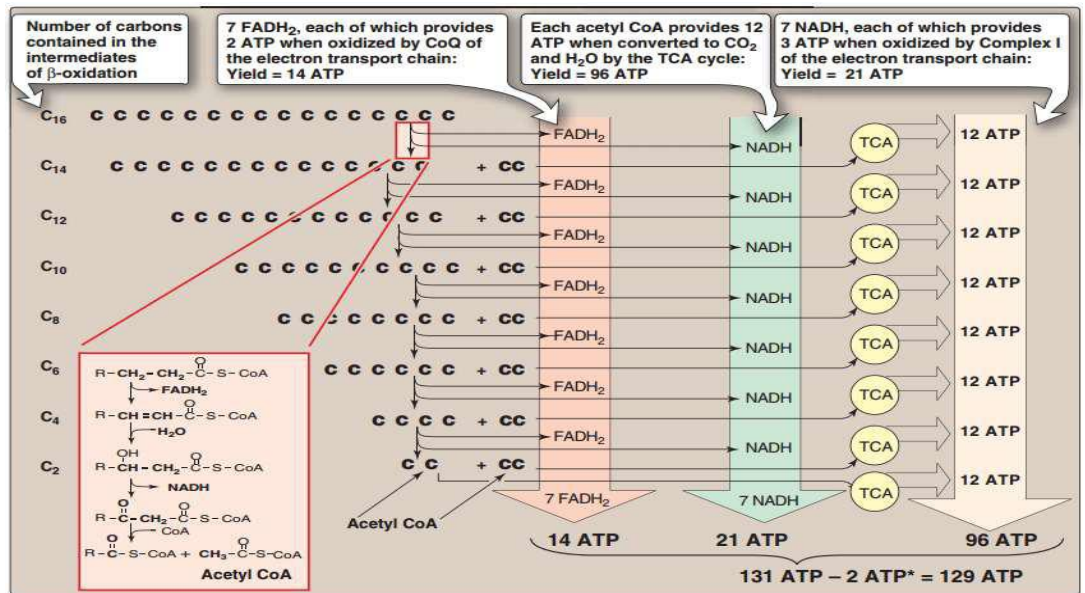
❖ أكسدة بواسطة NAD⁺ و الإنزيم L-3 Hydroxyacyl CoA dehydrogenase

❖ تشكل رابطة ثيو استرية مع جزيئة ال CoA بواسطة الإنزيم β-Ketothiolase

و نحصل على جزيئة Acyl-CoA أقصر بذرتي كربون من جزيئة Acyl-CoA الأصلية. تدعى عملية التحطم الحموض الدسمة بالأكسدة بيتا لأنها تتم حذف كربونين بتفاعل أكسدة في الموقع الكربون β من جزيئة حمض الدسم وهذا تنتهي دورة واحدة في سلسلة تأكسد الحموض الدسمة و تبدأ دورة جديدة على ال Acyl-CoA المتبقي و في كل دورة من الأكسدة يتم إنتاج جزيء واحد من Acetyl-CoA و استهلاك جزيئة FAD , NAD⁺ وفق المعادلة :



و من ثم فإن أكسدة حمض دسم يحوي n ذرة كربون يعطي عدداً يساوي n/2 من جزيئات Acetyl-CoA و n/2 - 1 من جزيئات FADH₂ و NADH



3-4 بعض امراضيات الأكسدة بيتا:

إن المصدر الأساسي للكارنيتين الذي يعتبر حامل للأسيل من السيتوزول إلى داخل الميتوكوندريا هو المنتجات الحيوانية الواردة عبر القوت بينما يشكل الاصطناع الحيوي له بالجسم فقط 5% ، حيث يصطنع في الكبد و الكلية من الحموض الأمينية أهمها الليزين و متيونين

عوز الكارنيتين يسبب خلل في أكسدة بيتا ونقص بكمية ATP و خصوصاً بالصوم ويرجع هذا العوز إلى

- عوز مكتسب مثل أمراض الكبد ، أو سوء التغذية حيث يلاحظ عند الأشخاص النباتيين ، أو حالات التي تحتاج زيادة من الكارنيتين (الحمل و الارضاع) وكذلك انتانات شديدة وحالات رضوض واخيرا فإن في حال التحال الدموي يؤدي إلى عوزه بسبب زيادة اطراح الكارنيتين.
- عوز خلقي ولادي هناك عدة أسباب تؤدي إلى عوزه منها الأمراض المتعلقة بالأنايبب الكلوية او خلل في الإنزيم الهضمي و نقص معدل القبط الخلوي له ، عوز او خلل في احدى المركبات CPT- system

حيث أن عوز الموروث في إنزيم CPT-I يظهر أساساً في الكبد مؤدياً إلى خلل في أكسدة الحموض الدسمة ذات السلاسل الطويلة و تراجع في إنتاج ATP و نقص سبيلي استحداث السكر و تشكيل الأجسام الكيتونية مما يؤثر سلباً على الدماغ و يسبب ال COMA (الغيبوبة)

بينما عوز CPT-II يسبب قصور بعمل العضلات الهيكلية وخصوصاً أثناء التمارين العضلية الشديدة بحالات الصوم (الجوع) كما يسبب قصور القلب ضخامي بسبب تراكم الأسيل كارنيتين بمطرق الميتوكوندريا و عدم القدرة على أكسدته وهو بهذا يؤثر على فعالية العضلة القلبية و يصاب المريض ببيلة الميوغلوبين يوريا

و بالتالي يكون العلاج بعدم الاعتماد على الحموض الدسمة ذات السلاسل الكربونية الطويلة في الغذاء و إنما تناول الحموض القصيرة و المتوسطة فهي تستطيع عبور الغشاء الداخلي للميتوكوندريا و بالتالي هؤلاء المرضى ننصحهم بشرب الحليب كمصدر أساسي للدسم و كذلك عدم الصوم لفترات طويلة كي لا تلجأ العضوية إلى أكسدة بيتا و تناول حمية عالية من الكربوهيدرات

النباتيون معرضون للسمنة أكثر من غيرهم لأن الحموض الدسمة التي يصنعها الجسم تتراكم و لا تتأكسد وعود ذلك إلى عوز الكارنيتين في أجسامهم .

أكسدة الحمض الدسمة ذات العدد الفردي من ذرات الكربون و المشبعة يتم بنفس مراحل الأكسدة بيتا و لكن الناتج المرحلة الأخيرة هو بروبينيل كو إنزيم أ (ثلاث ذرات كربون) الذي يتعرض لعملية الكربسلة بوجود فيتامين البيوتين و أيونات المغنيزيوم و بي كربونات و ATP و إنزيم بروبينيل كوإنزيم أ كربوكسيلاز و ينتج عن ذلك

D-methylmalonyl-CoA ونظراً لعدم وجود إنزيمات تستطيع العمل عليه يحول بواسطة إنزيم راسيماز إلى الماكب من الشكل L-methylmalonyl-CoA حيث يطرح بالبول أو يستقلب إلى سوكنيل كوإنزيم أ بتأثير الإنزيم Methylmalonyl-CoA mutase حيث يلعب سوكنيل دوراً هاماً في اصطناع الهيم بتكاتفه مع الغليسين أو يدخل بحلقة كريبس.

4-4 أكسدة الحموض الدسمة غير المشبعة:

تتجلى أهمية الحموض الدسمة غير المشبعة بشكل رئيسي في عمليات البناء و خاصة الدماغ و جميع الأغشية الخلوية تقريباً أكثر من أهميتها في إنتاج الطاقة. حيث إن معظم الحمض الدسمة الموجودة بثلاثي الغليسريدات و الفوسفوليبيدات في النبات و الحيوان تكون غير مشبعة و تكون هذه الروابط آخذة الشكل مقرون.

يخضع الحمض الدسم غير مشبع بشكل اعتيادي لأكسدة بيتا لنصل إلى الحمض الدسم غير المشبع الذي يحوي على الرابطة المضاعفة بالموقع 3 (بالموقع بيتا) حيث يقوم الإنزيم Δ^3, Δ^2 enoyl-CoA isomerase مشكلاً بذلك Δ^2 Trans-enoyl-CoA حيث يتابع الإنزيم Enoyl-CoA hydratase بإضافة جزيء ماء إلى الرابطة المضاعفة و بالتالي في هذه المرحلة لكم نستخدم إنزيم ديهيدروجيناز و إنتاج FADH2 ثم تتابع الإنزيمات الأخرى

عملية الاستقلاب حيث يلي ذلك عمل الانزيم 3hydroxyacylCoSA-dehydrogenase و تميم الانزيمي NAD^+ لنزع الهيدرجين من الزمرة الهيدروكسيلية و الحصول على زمرة المربونيل من أجل عملية التي تليها و شطر الرابطة بين ذرتي كربون 2 و 3 بوساطة الانزيم الثيولاز Thiolase لاعطاء Acetyl-CoA و Acyl-CoA ثم يتابع عملية الأكسدة بيتا الإعتيادية إذا لم يحوي رابطة مضاعفة ثانية.

4-5 أكسدة البيروكزيمية للحموض الدسمة:

❖ الأكسدة بيتا البيروكزيمية :تتم هذه العملية على الحموض الدسمة ذات السلاسل الطويلة (C20 , C22) فقد

أمكن اكتشاف وجود شكل معدل من الأكسدة بيتا في الجسيمات البيروكزيمية حيث تحتوي هذه الجملة على سيتوكروم P450 و أنزيم نازع الهيدرجين مرتبط من الفلافين و الكاتالاز و تتم هذه العملية في الخلايا التي لا تحوي مقدرات و لكنها بحاجة لأكسدة الحموض الدسمة عندما تستنفذ جميع الآليات الأخرى لإنتاج الطاقة . لا تهاجم الجسيمات البيروكزيمية الحموض الدسمة القصيرة . يؤدي استقلاب الحموض الدسمة ذات السلاسل الطويلة بوساطة بيروكزيمات إلى تشكيل استيل كواينزيم أ و الماء الاوكسجيني ،الذي يتم تحطيمه بوساطة الكاتالاز ، و تنتهي الأكسدة البيروكزيمية عند أوكتانويل كواينزيم أ . فيما بعد تراح كل من مجموعات الأوكتانويل و الأستيل من البيروكزيمات على شكل أوكتانويل و استيل كارنيتين ، ثم توكدان في المقدرات وفق أكسدة بيتا للحموض الدسمة. تلعب أيضاً البيروكزيمات فائدة في استقلاب الكولستيرول حيث تشارك الجسيمات البيروكزيمية في تقصير السلسلة الجانبية للكواستيرول عند تشكيل الأحماض الصفراوية.

❖ الأكسدة ألفا : إن الأكسدة بيتا (البيتائية) في المقدرات هي من الناحية الكمية السبيل الأكثر أهمية لأكسدة الحموض الدسمة . لكن تبين أن الأكسدة ألفا ، أي نزع ذرة كربون واحدة في كل مرة من النهاية الكربوكسيلية للجزء تجري في النسيج المخي . و لا تحتاج هذه الأكسدة لمتوسطات ال كواينزيم أ و لا تولد زمراً فوسفاتية عالية الطاقة و تتم الأكسدة ألفا على الحموض الدسمة التي ترتبط بزمرة ميتيل في الموقع بيتا لان هذه الزمر تعطل الأكسدة البيتائية (بيتا) لذلك نتخلص منها أولاً و الحمض الناتج يؤكسد بالأكسدة بيتا.

❖ الأكسدة اوميغا ω : تحدث في البيروكزيمات على الحموض الدسمة المتوسطة الهدف منها تعويض عن عوز إنزيمات Medium acyl dehydrogenase وهي في الحالة السوية سبيل ثانوي جداً يجري على الطرف الاخير لسلسلة الحمض الدسم بوساطة إنزيمات الهيدروكسيلاز التي تتطلب السيتوكروم P450 في الشبكة الداخلية السيتوبلازما حيث تتحول هنا الزمر الميتيلية إلى زمرة غولية CH_3OH - التي تتأكسد فيما بعد إلى $COOH$ - فيتشكل بذلك حمض ثنائي الكربوكسيل. الناتج الأخير يخضع لأكسدة بيتا و ينتج أسيل كواينزيم أ و السوبيريك (C8) و حمض الأديبيك (C6) اللذان يطرحان في البول أو يتراكم فيحدث حماض بالحموض الثنائية الكربوكسيل .

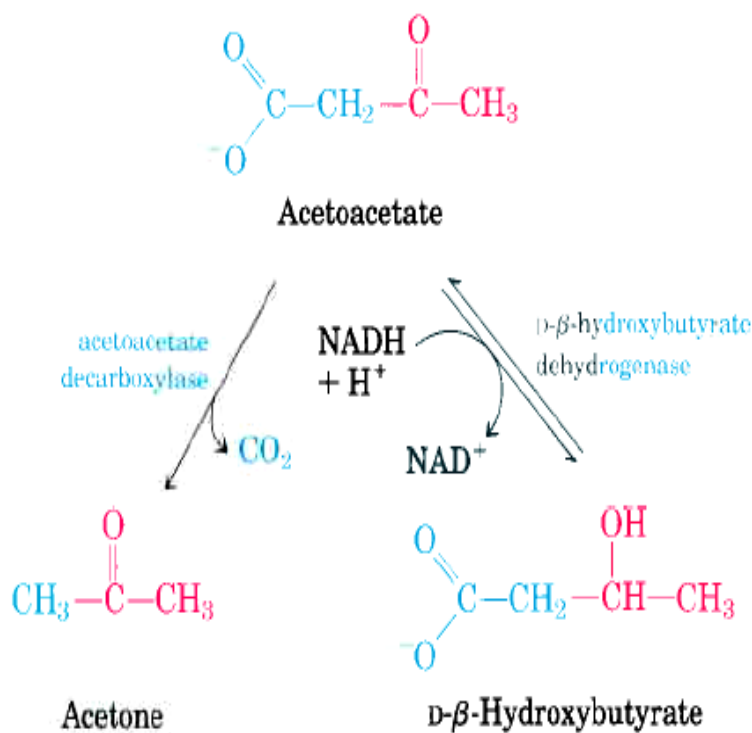
5 الأجسام الكيتونية:

في الحالة الطبيعية تحصل العضوية على الطاقة من خلال تحلل السكر و الأحماض الدسمة أما في حالات الصيام تستخدم العضوية مخزون الغليكوجين في الكبد (في أول ثماني ساعات) ثم تستخدم الأحماض الدسمة القصيرة. ولكن في حالات الصيام المديد تقوم العضوية باستحداث السكر من الأحماض الأمينية وهذه العملية غير محبذة لأجل إنتاج الطاقة ، لذلك فإن البديل عنها هو استخدام الحموض الدسمة في الكبد لتشكيل الأجسام الكيتونية . تتشكل الأجسام الكيتونية في مقدرات الكبدية خلال الفترات التي تكون فيها كمية الأسيتيل كواينزيم أ الموجودة تفوق الاستطاعة التأكسدية للكبد أو خلال الصيام حيث أن الأسيتيل كواينزيم أ ينتج عن طريق تحلل السكر و أكسدة الحموض الدسمة و تدرك الحموض الأمينية . الأجسام الكيتونية KB لها ثلاثة أشكال هي الأسيتو أسيتات ، 3- هيدروكسي بيوترات ، و الأسيتون

يعد الكبد هـ العضو الوحيد القادر على اصطناعها لكنه غير قادر على استخدامها لافتقاره لانزيم الثيوفيراز Thiophenase. الأجسام الكيتونية هي مواد قابل للانحلال لانتقالها إلى الأنسجة التي تستخدمها و بالتالي لا تحتاج إلى

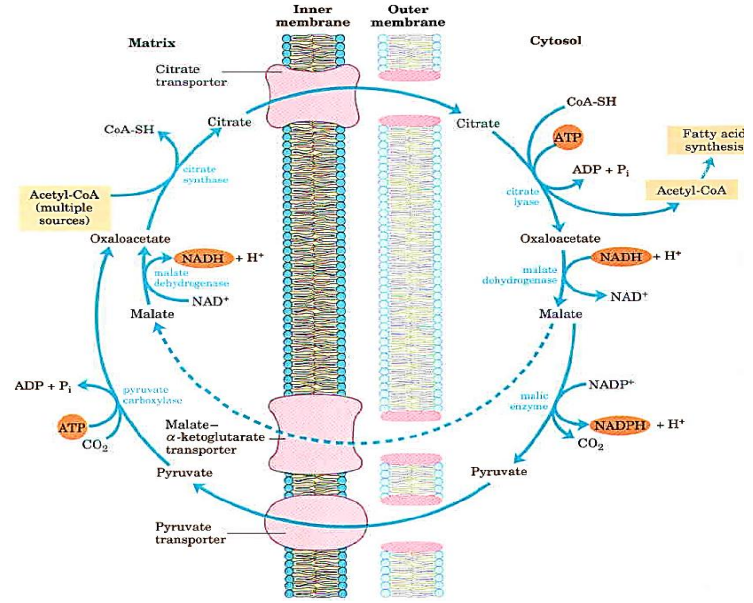
بروتينات الشحمية أو أن تحمل بواسطة الألبومين . تستخدم الأجسام الكيتونية من قبل الأنسجة خارج الكبدية مثل العضلات القلبية و الهيكلية و القشر الكلوي وذلك بصورة متناسبة مع تركيزها في الدم يمكن أيضا الدماغ أن يستخدمها للمساعدة في سد الحاجيات الطاقة إذا ارتفعت مستوياتها بصورة كافية . تستخدم الأجسام الكيتونية كذلك من قبل الأعضاء الحالية من المتقدرات مثل الدماغ الذي يتأقلم لاستعمال لأستيوأسيئات و ال بيتا هيدروكسي بوتيرات في حالات المجاعة (Starvation). الاسيتون ينتج بكمية قليلة جداً مقارنة ببقية الأجسام الكيتونية ووجوده دليل على وجود حالة مرضية . يبدأ اصطناع الأجسام الكيتونية بواسطة الفائض من الأسيتيل كوانزيم أ ، وخاصة عند مرضى السكري اللذين يعانون من خلل في استقلاب الغلوكوز. تتكاثف جزيئي AcetylCoA لتعطي أسيتو أسيتات كوانزيم أ بتأثير إنزيم كيتوالثيولاز ثم تخضع الأسيتو أسيتيل كوانزيم أ إلى تكثيف آخر مع جزيئة أسيتيل كوانزيم أ و بوجود HMG-CoA Synthase و وجود جزيئة ماء يتشكل β -Hydroxy- β -Methyl-Glutarate-CoA (HMG-CoA). يخضع الناتج الأخير لعملية شطر بواسطة HMG-CoA layase و ينتج جزيئة Acetyl-CoA و أسيتو أسيتات .

المركب الكيتوني أسيتو أسيتات الناتج إما أن يعطي أسيتون بتفاعل نزع كربوكسيل منه بتوسط إنزيم أسيتوأسيتات دي كربوكسيلاز و هو تفاعل غير عكوس أو أن يعطي β -hydroxybutarate إنزيم الديهيدروجيناز و يستهلك جزيئة NADH, H+ كما هو الشكل



6- الاصطناع الحيوي للحموض الدسمة:

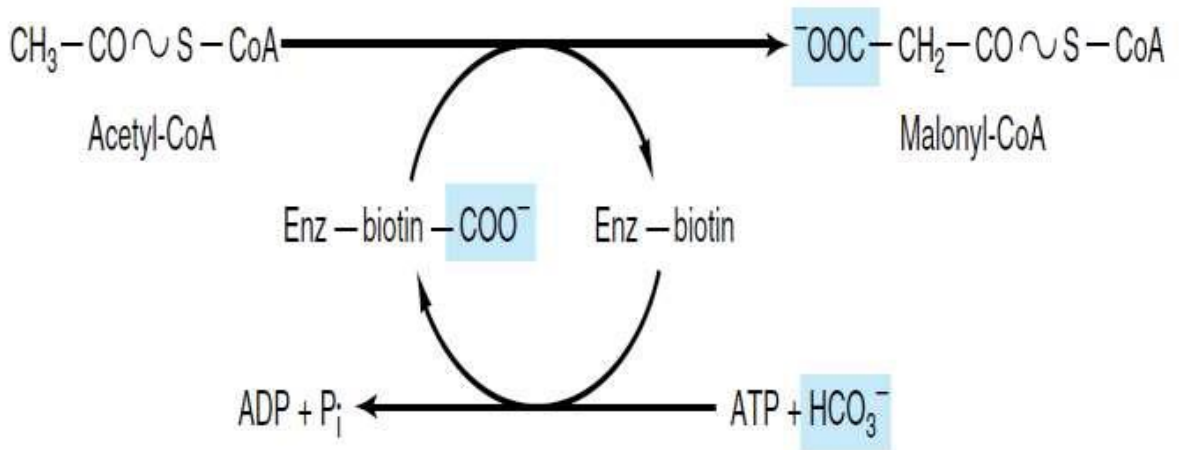
- تصطنع الحموض الدسمة في السيتوبلازما ابتداء من Acetyl-CoA . هناك آليتان لخروج الأسيتيل كوانزيم أ من المتقدرات و هذه الآليات تعتمد بشكل رئيسي على سلامة المتقدرات :
- ❖ يستطيع الأسيتيل كوانزيم أ عبور غشاء المتقدرات بعد أن يتخلّى عن الجزء الفعال CoA و تتحول إلى الأسيتات التي تخرج إلى الهيولي و تتفاعل ب CoA و تحدث تلك العملية بتراكم كل من الأسيتيل كوانزيم أ و السيترات في مطرق المتقدرات.
 - ❖ ينتقل أسيتيل كوانزيم أ بشكل غير مباشر حيث يتفاعل مع أوكزالو أسيتات داخل المتقدرات مشكلا السيترات داخل المتقدرات تنتقل السيترات عبر الغشاء المتقدري إلى السيتوبلازما ثم تتحول السيترات إلى أوكزالوأسيتات و ثم مالات ثم بيروفات حيث يعبر الغشاء المتقدري و يتشكل من جديد أوكزالو أسيتات



تمر عملية اصطناع الحموض الدسمة بثلاث مراحل

- اصطناع مالونيل كوانزيم A
- اطالة السلسلة
- عدم الاشباع

تتطلب عملية اصطناع مالونيل كوانزيم أ عوامل مساعدة كالبيوتين و HCO_3^{-2} و NADPH و ATP و Mn^{+2} و إنزيم Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) و يكون التفاعل غير عكوس و هو الذي يتحكم بعملية الصنع حسب كل عضو و حسب الظروف



يشرف على اطالة السلسلة الكربونية للحمض الدسم إنزيم يسمى المعقد اصطناع الحموض الدسمة الذي يوجد في السيتوبلازما و هو أكثر الإنزيمات تعقيداً و بوظيفته و بنيته حيث يتألف Fatty Acid Synthase Complex من اتحاد وحديتين متماثلتين و كل وحيدة عبارة عن عديد ببتيدي يحوي على سبع مواقع خاصة (حقول) وكل حقل يملك فعالية إنزيمية مختلفة هي:

KS : β -ketoacyl-ACP Synthase
MAT:Malonyl Acetyl Transferase
DH:Hydratase

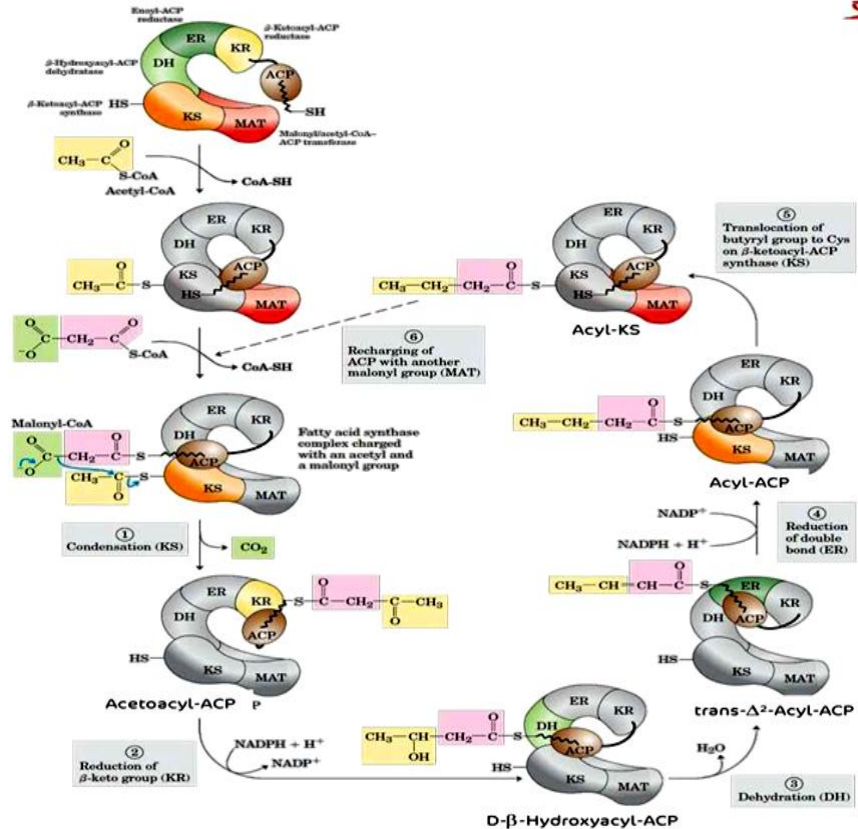
ER-KR:Enoylreductase -Ketoacylreductase

ACP:

TE:thioesterase

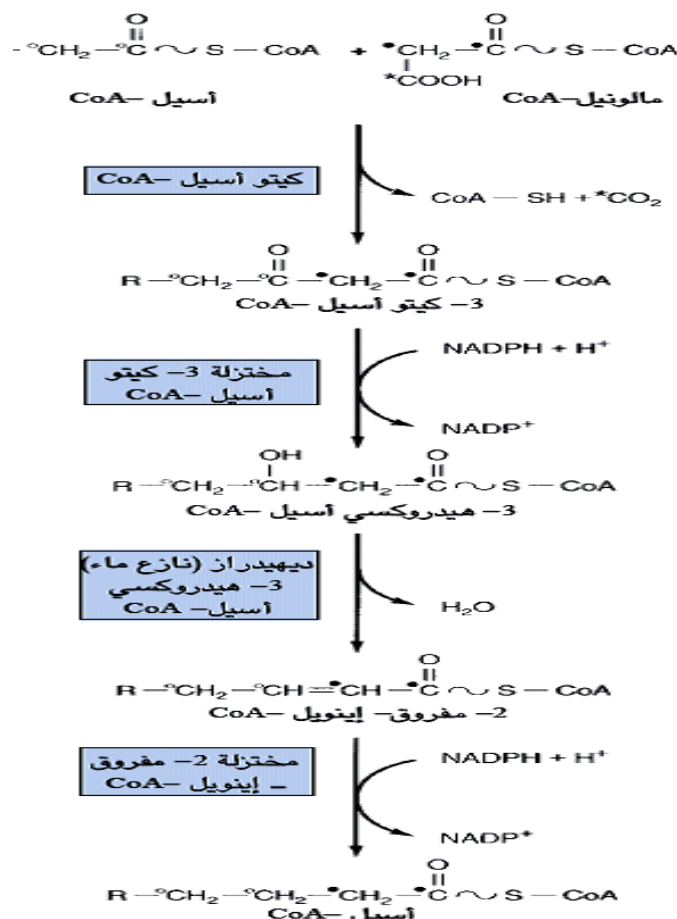
خطوات اصطناع الحموض الدسمة

- تكتف: ترتبط جزيئة Acetyl-CoA مع مجموعة -SH في السيستئين الموجودة في KS كما ترتبط جزيئة Malonyl-CoA مع مجموعة -SH المتوضعة على ACP و يتحفز هذا الارتباط بوساطه MAT و تصبح جزيئات الأستيل و مالونيل متجاورتان. حيث يحفز β -Ketoacyl-ACP Synthase (KS) التكاثف بين الاستيل و مجموعة المتيلين في جزيئة المالونيل معطياً مركب ال Acetoacetyl-ACP الذي يتكون من أربع ذرات كربون و رابطتين مضاعفتين و تتحرر جزيئة CO₂ و تصبح زمرة -SH حرة في KS
- ارجاع: يخضع المركب Acetoacetyl-ACP إلى عملية ارجاع بتوسط KR و NADPH في الكربون الثالث معطياً المركب D- β -hydroxyacyl-ACP
- نزع جزيئة ماء: ينزع DH الماء من الكربونين 2 و 3 للمركب السابق D- β -hydroxyacyl-ACP مشكلاً المركب Trans- Δ^2 -Acyl-ACP
- ارجاع ثان : ترجع الرابطة المضاعفة في Trans- Δ^2 -Acyl-ACP ليشكل المركب Acyl- ACP و يتحفز التفاعل بوساطة (Enoyl-ACP-Reductase) ER و بوجود NADPH وهكذا تشكل أسيل كواينزيم أ يزيد على المالونيل بذرتي كربون و بالتالي الآن يقوم ال ACP في كل مرة بادخال المالونيل لاضافة ذرتي كربون حتى الوصول إلى حمض البالميتيك (تدعى حلقات لينين) و تكون طول السلسلة الكربونية حسب العضو ففي الدماغ يكون الاصطناع إلى فوق ست عشرة ذره كربون، النسيج الشحمي يصل إلى 16-18 ذرة كربون في الخلايا الثديية تتوقف عملية الاصطناع عند تسع او عشر ذرات كربون.



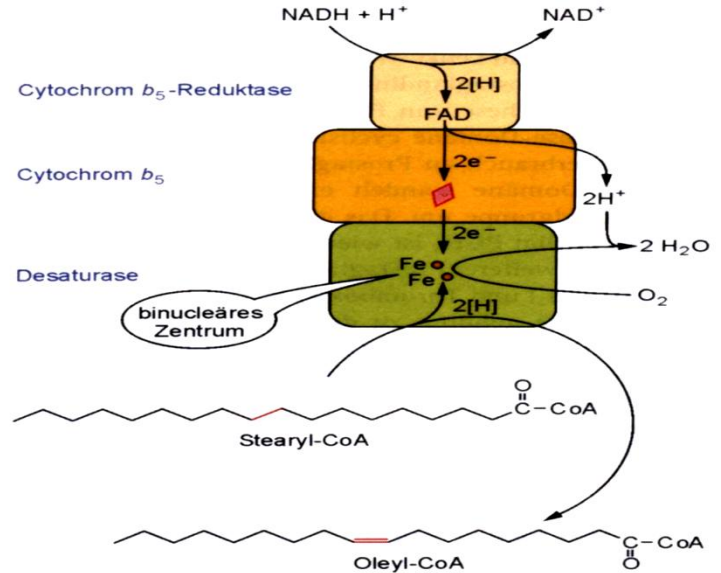
تجري إطالة الحمض الدسم في الشبكة الهيولية الباطنية:

تقوم الجسيمات الصغيرة Microsomal بتحويل أسيل كواينزيم أ إلى مشتق أسيل كواينزيم أ الذي يحوي ذرتي كربون أكثر. و ذلك باستخدام مالونيل كو إنزيم أ كمانح لجذر الاستيل و ال NADPH كمرجع بتحفيز جملة من إنزيمات إطالة الحمض الدسم . تتوقف عميلة إطالة السلسلة بشكل كبير بتأثير الصيام و داء السكري المعالج بالأنسولين. في حين تزداد إطالة السيتريل كواينزيم أ في الدماغ بشكل سريع في أثناء تكون ميلين لتأمين أحماض الدهنية بعدد ذرات الكربون C22 و C24.



تخليق الحموض الدسمة أحادية اللاشباع بواسطة جملة نزع الإشباع

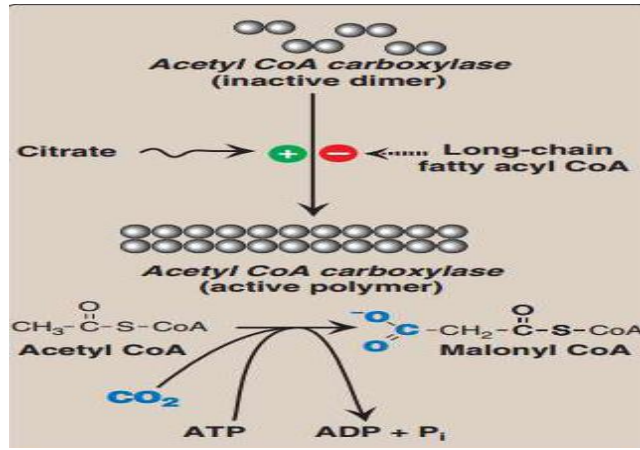
إن حمض البالميتويليك و الأوليك غير أساسيين في الغذاء ، لأن الأنسجة قادرة على إدخال رابطة مضاعفة عند موضع Δ^9 في الحمض الدسم المشبع الموافق. بينما نجد أن Linoleic Acid و α -Linolenic Acid هما الحمضان الـ الدسمان الوحيدان المعروف بأنهما أساسيان للتغذية الكاملة للعديد من الحيوانات ، بما فيها الإنسان. لذلك بقدر ما تكون الأحماض الدسمة غير المشبعة مهمة، بقدر ما تكون العديد من الأنسجة بما فيها الكبد مسؤولة عن تشكيلها من الأحماض الدسمة المشبعة. حيث أن الرابطة الأولى التي يتم ادخلها في الحمض الدسم المشبع تكون دائماً تقريباً في الموضع Δ^9 . تتواجد الجملة الإنزيمية النازعة للإشباع Desaturase في الشبكة الهيولية الباطنية ، تحفز تحول البالميتويل كواينزيم أ و السيترويل كواينزيم أ إلى البالميتويلويل كو إنزيم أ و أوليويل كواينزيم أ على الترتيب. و يتطلب هذا التفاعل وجود الأوكسجين و NADH (أو NADPH) و جملة من أحادية أوكسيجيناز متضمنة السيتوكروم b₅ المؤلفة من ثلاث مكونات بروتينية .



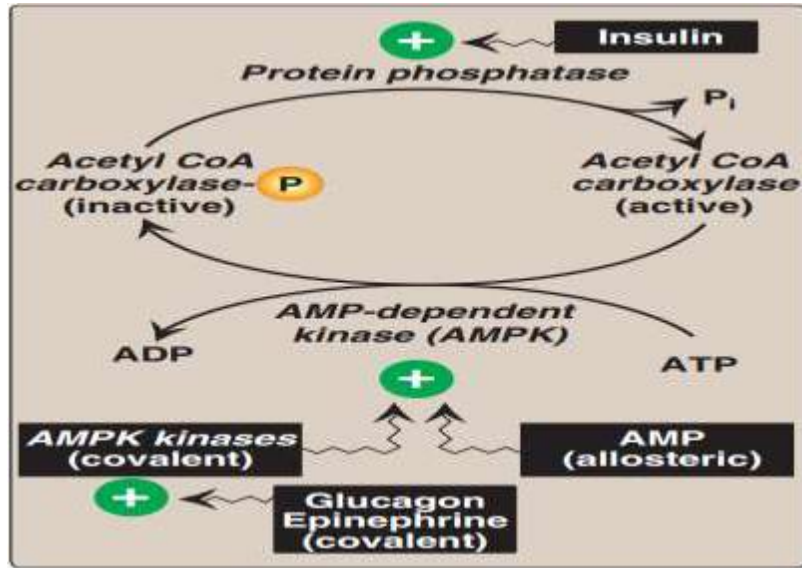
تنظيم اصطناع الشحوم :Regulation of Lipogenesis

تعتمد عملية التنظيم الشحوم بشكل أساسي على الفعالية الإنزيمية و على الحالة التغذوية
 ❖ تنظيم قصير الأجل يكون وفق الحالة التغذوية: إن الحالة الغذائية للعضوية هي العامل الرئيسي الذي يراقب سرعة تكون الشحوم . فالإنسان يتناول الغذاء على شكل وجبات متباعدة لذلك يجب عليه أن يخزن معظم الطاقة من القوت لاستعمالها بين الوجبات. تتعلق عملية تكون الشحوم بتحول الجلوكوز و المركبات المتوسطة مثل حمض البيروفيك و حمض اللين و أستيل كواينزيم أ إلى شحم. حيث تراقب عملية اصطناع الخموض الدسمة عن طريق تنظيم ألوسثيري (المتفارعه) و التغيرات المتكافئة للإنزيمات

- التنظيم الألوسثيري: إن التفاعل المحدد للسرعة في السبيل المكون للشحم هو مرحلة أستيل كواينزيم أ كربوكسيلاز (ACC) ، حيث يكون هذا الإنزيم موجود بشكله غير الفعال (المفسفر) و يكون في هذه الحالة على شكل ثنائي القسم Dimer ، هذا الشكل غير الفعال يتحول إلى شكله الفعال بشكل Polymer بوجود الستيرات أو الإيزوسيتيرات التي تأتي من حلقة كريبس TCA و تكون متوافرة في حالة الشبع ، إلا أن ACC يثبط بجزيئات الأسيل كواينزيم أ طويلة السلسلة. و بناء عليه، فإذا تراكم أسيل كواينزيم أ بسبب عدم أستيرته بسرعه كافية فإنه سينقص تلقائياً اصطناع الخموض الدسمة الجديدة . و يتضمن التنسيط الألوسثيري للإنزيم تجمع الأشكال Dimer-ACC إلى Polymer-ACC.



- التعديل المكافئ: وهو عبارة التحويل التساهمي ما بين الشكل الفعال و الشكل غير الفعال و ذلك عن طريق إزالة أو إضافة زمرة الفوسفات للإنزيم ACC



ففي حالة التغذية الجيدة (الشبع) يزداد تركيز الإنسولين ، و يحفز عمل إنزيم الفوسفاتاز الذي بدوره يعمل على نزع زمرة الفوسفات الموجودة على الإنزيم أستيل كواينزيم أ كربوسيلاز و يحوله من شكله المفسفر و الغير فعال إلى شكله الغير مفسفر و الفعال. بينما في حالة الجوع أو الصيام المديد ترتفع نسبة هرمونات الجوع في الدم (غلوكاغون ، الأدرينالين ، النورأدرينالين) التي تعمل على مستقبلات G-Protein-recptor التي تحفز الأدينيل سيكلاز و بدوره يعمل لاعلى حلمهة ال ATP مشكلاً حلقي أدينوزين أحادي الفوسفات CAMP يقوم الأخير بتنشيط بروتين كيناز فيقوم بفسفرة إنزيم أستيل كواينزيم أ كربوسكسلاز (الشكل الغير فعال).

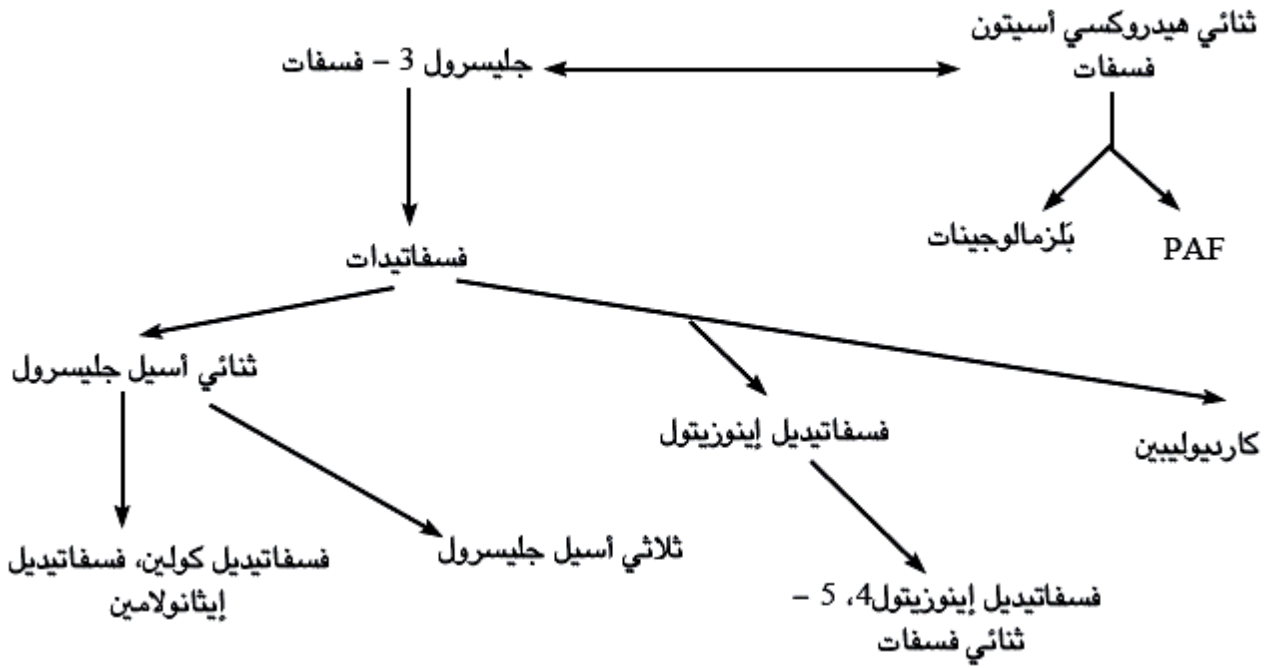
❖ تنظيم طويل الأجل : تتلاءم هذه الإنزيمات مع احتياجات الجسم الفيزيولوجية بأن تزداد كميتها الإجمالية في حالة الشبع و تنخفض في حالة الصيام أو تناول الدهون أو في داء السكري و يعتبر الإنسولين هرموناً هاماً مسبباً تحريض لعملية الإصطناع الحيوي للإنزيم و يعاكس هذا التأثير هرمون الغلوكاغون. تحتاج هذه التأثيرات على تكون الشحوم لعدة أيام لتصبح ظاهرة بشكل تام و أخيرا إن تناول الحموض الدسمة غير المشبعة ينظم بشكل متناسق عملية تنشيط تعبير الإنزيمات الأساسية في سبيلي تكون الشحوم و تحلل السكري .

الاصطناع الحيوي لشحوم الغشاء و الستيرويدات

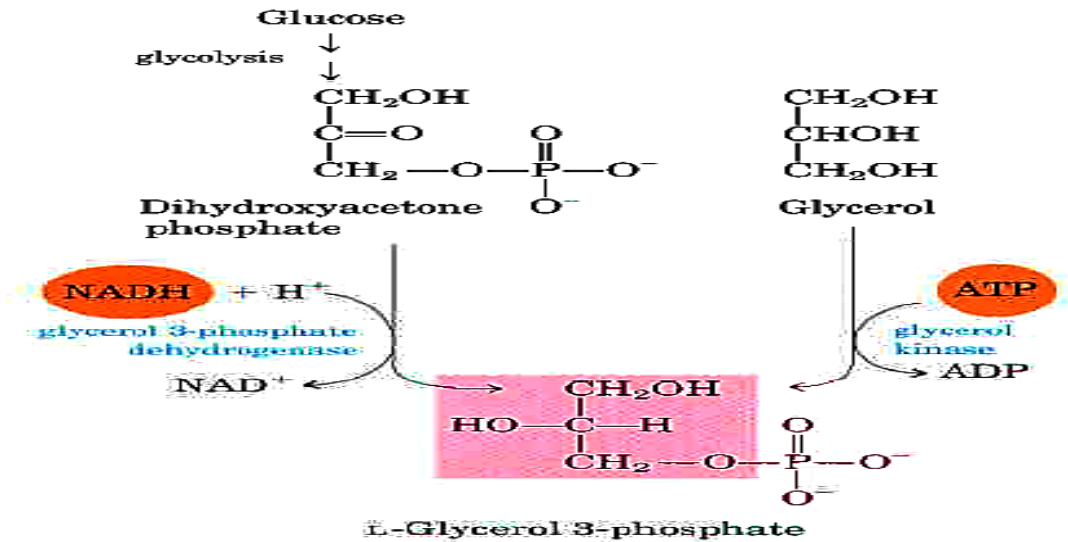
The Biosynthesis of Membrane Lipids and Steroid

١. اصطناع الشحوم الفوسفورية و الغليسيريدات الثلاثية:

إن الخطوة الاولى في اصطناع الشحوم الفوسفورية كبناء غشاء الخلية و اصطناع الغليسيريدات الثلاثية كمخازن للطاقة، هي اصطناع جزيئة الفوسفاتيدات Diacylglycerol أو Phosphatide . يتم اصطناع الفوسفاتيدات في الشبكة البلازمية الخارجية لخلايا الثدييات و في الغشاء الخارجي للمتقدرات. يتم بإضافة حمضين دسمين إلى غليسرول- 3 - فوسفات .



ينتج ال غليسرول - 3- فوسفات بشكل أساسي من إرجاع ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات الناتج عن تحلل الجلوكوز أو بشكل أقل من فسفرة الغليسرول (في الكبد لوجود إنزيم غليسرول كيناز)



1.1 الاصطناع الحيوي لثلاثي أسيل الغليسرول:

تبدأ الخطوة الاولى لاصطناع الفوسفاتيديات بأسترة الهيدروكسيل في الموقع (1) للمركب غليسرول - 3 - فوسفات بوساطة أسيل كو إنزيم (حمض دسم مفعل بال كو إنزيم أ) للحصول على الليزوفوسفاتيديات ، ثم أسترة الهيدروكسيل في الموقع (2) للحصول على الفوسفاتيديات ، يتوسط التفاعل إنزيم Glycerol phosphate acyl transferase. في معظم الفوسفاتيديات يكون الحمض الدسم في الموقع (1) مشبعاً و في الموقع (2) يكون حمض دسم غير مشبعاً

في اصطناع الغليسيريدات الثلاثية الشحوم ، تتحلّمه الفوسفاتيديات بوساطة إنزيم خاص Phosphatase لنحصل على ثنائي أسيل غليسرول الذي يختصر ب DAG. و هذا بدوره يتم عليه تفاعل أسلة لنحصل على المركب النهائي TAG Triacylglycerol وذلك بوساطة الإنزيم Diglyceride acyltransferase. يكون كلا الإنزيمين مرتبطان بشكل معقد Triacylglycerol synthetase complex مرتبط بغشاء الشبكية البلازمية الداخلية كما في الشكل لاصطناع الحيوي لثلاثي أسيل الغليسرول و الشحوم الفوسفورية. الكبد هو الموقع الأساسي لاصطناع الغليسيريدات الثلاثية و منه تنتقل إلى العضلات لتتحول إلى الطاقة أو إلى النسيج الشحمية لتخزن فيها.

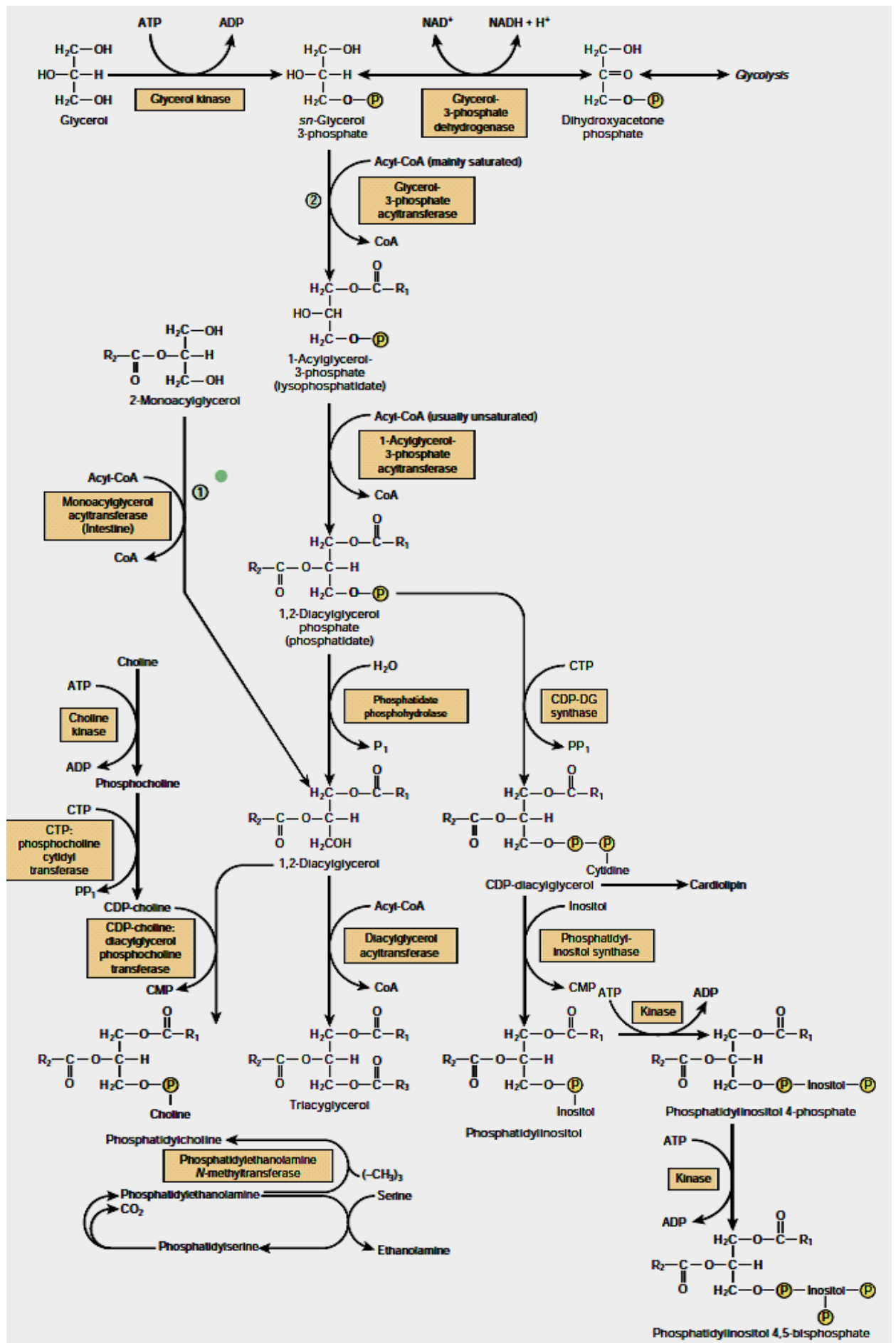
2.1 اصطناع الشحوم الفوسفورية :

لاصطناع الشحوم الفوسفورية لابد من اتحاد جزيئة ال DAG مع جزيئة الكحول بينهما جزيئة فوسفات. لذلك لابد من تفعيل أحد المركبين أو كليهما.

- يبدأ الاصطناع عبر تفعيل ال DAG: بتفاعل الفوسفاتيديات مع السيستدين ثلاثي الفوسفات CTP. ثم يتفاعل ال Cytidine diphosphodiacylglycerol (CDP-diacylglycerol) مع زمرة الهيدروكسيل ليتشكل رابطة فوسفو دي استر ، فإذا كان الكحول هو السيرين فالمركبات الناتجة تكون فوسفاتيديل سيرين و سيستدين أحادي الفوسفات CMP و يتشكل بنفس النمط الفوسفاتيديل الاينوزيتول.

أن محتوى الشحوم الفوسفورية من الحموض الدسمة متغير جداً ، لذلك يمكن للخلية الواحدة أن تحتوي على آلاف من الشحوم الفوسفورية فيما عدا الفوسفاتيديل الاينوزيتول الذي يكون محتواه ثابت من الحموض الدسمة يحتل عادة حمض الشمع Stearic acid الموقع C-1 و حمض فستق العبيد Arachidonic acid الموقع C-2.

- الاصطناع عبر تفعيل الكحول: نأخذ على سبيل المثال الايتانول الأمين حيث يتم أولاً تشكيل المركب CDP-Ethanolamine بتفاعل الإيتانول أمين مع CTP. يتفاعل المركب الناتج CDP-Ethanolamine مع DAG لتشكيل الفوسفاتيديل الايتانول أمين.

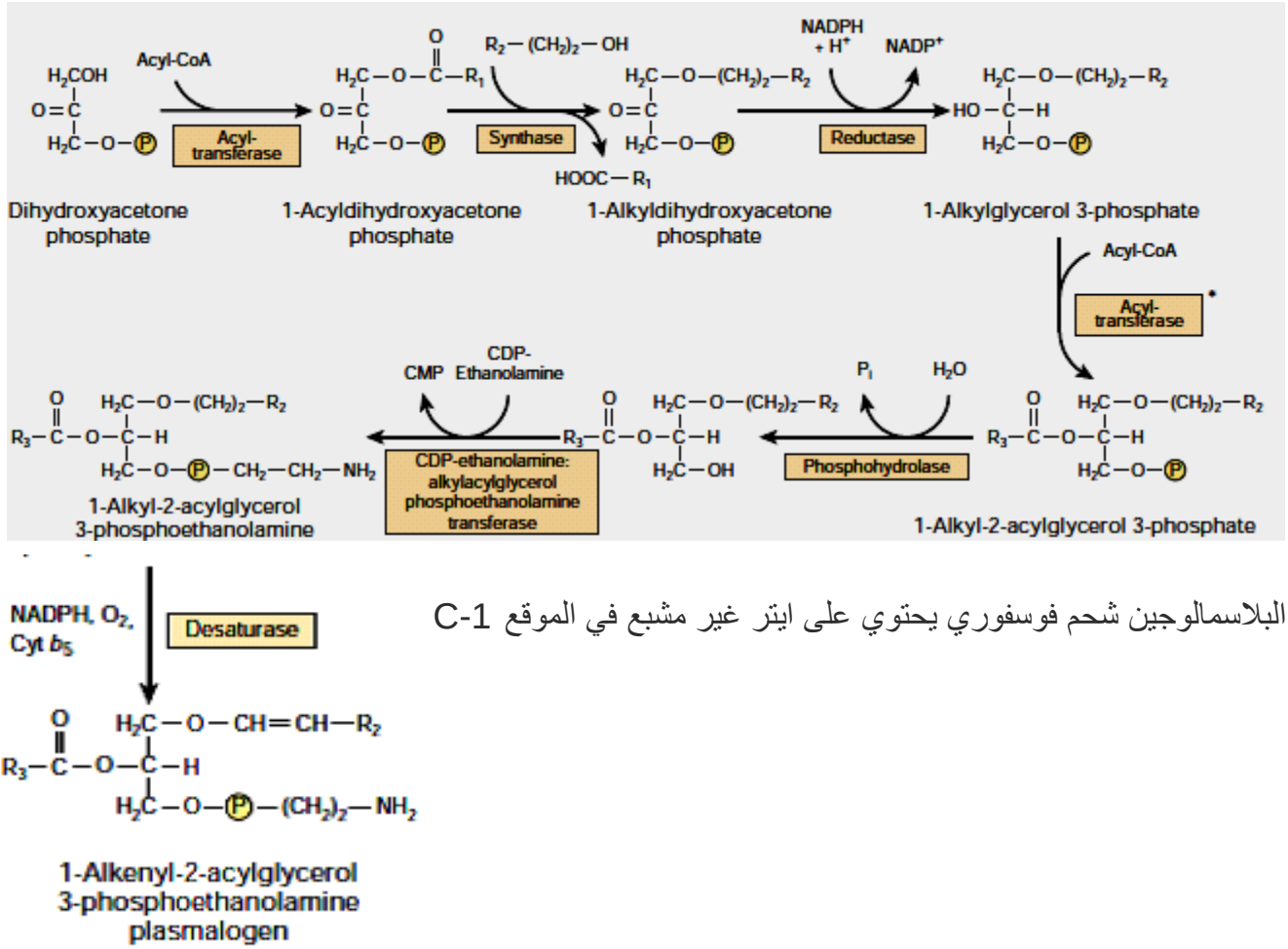


الاصطناع الحيوي لثلاثي أسيل الغليسرول و الشحوم الفوسفورية.

3.1 اصطناع البلاسمالوجين و الشحوم الفوسفورية الايتيرية الأخرى:

تحتوي الشحوم الفوسفورية الايتيرية في الموقع C-1 زمر ايتير عوضاً عن أسيل . نأخذ كمثال العامل المفعّل للصفائح
Platelet-activating factor (PAF) الذي يتوسط العديد من الاستجابات الالتهابية و التحسسية . حيث يحرض
 تجمع صفائح الدم، تقلص العضلات الملساء و خلايا الجهاز المناعي.
 يتم اصطناع الشحوم الفوسفورية الايتيرية بدءاً من ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات بدلاً من غليسرول — 3- فوسفات و
 فق المراحل الآتية:

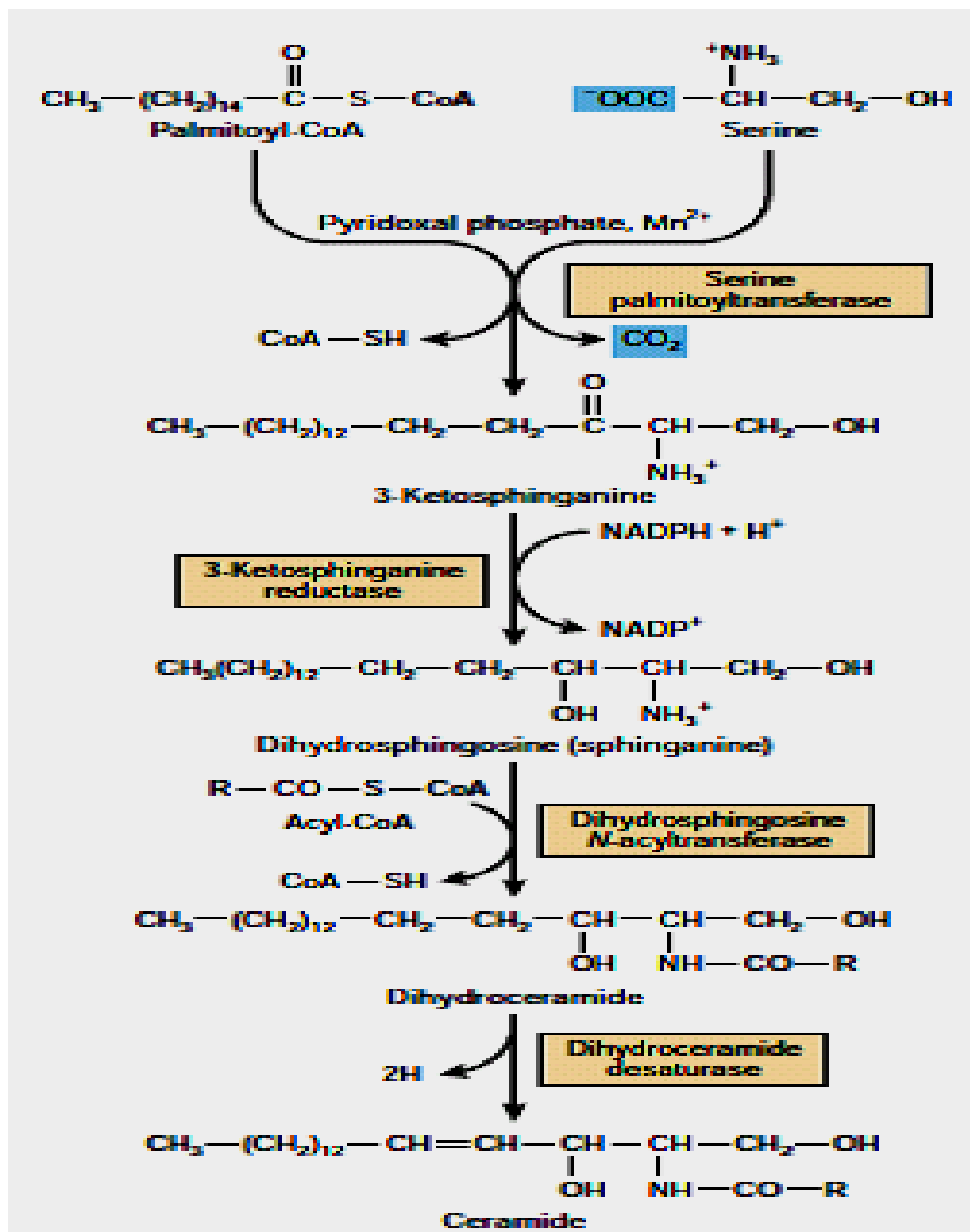
- 1- أسلة Dihydroxyacetone phosphatase بواسطة Acyl-CoA 2- تبديل زمرة كربوكسيل بزمرة
 هيدروكسيل 3- إرجاع بواسطة NADPH 4- أسلة بواسطة Acyl-CoA آخر 5- حلمه زمرة الفوسفات
 6- نقل جزيئة كولين مفعلة.



4.1 اصطناع السفينغولبيدات Synthesis of sphingolipids

- يتم اصطناع السفينغولبيدات في الشبكة الهيولية الباطنية . الاصطناع الحيوي للسفينغولبيدات يتم في أربع مراحل
- 1- اصطناع السفينغانين ذي 18 كربون :حيث يجري أولاً اتحاد الحمض الأميني السيرين بعد أن يتم تنشيطه بارتباطه مع فوسفات البيروكسال ، مع بالميتويل كواينزيم أليشك 3-كيتو سفينغانين
 - 2- ارجاع الزمرة الكربوكسيلية إلى الغولية و هنا يستخدم تميم الإنزيمي NADPH و إنزيم الردوكتاز
 - 3- أسلة لزمرة الأمين
 - 4- تشكيل الرابطة المضاعفة باستخدام إنزيم نازع الأشباع Desaturase و مرافقه الانزيمي FAD

في السفينغوميلين الجزيئة المستبدلة لزمرة الهيدروكسيل للسيراميد هي الفوسفوريل كولين أما في السيربروزيد الجزيئة المستبدلة هي جزيئة الغلوكوز أو غالاكتوز و الغانغليوزيد المستبدل هو سكر قليل التعدد تلعب جزيئة السيراميد ادوار وظيفية هامة في نقل الاشارة و موت الخلية المبرمج و الدورة الخلوية و تمايز الخلية



الكولسترول Cholesterol

1. مقدمة: يوجد الكوليسترول في النسيج و البروتينات الشحمية بالبلازما إما على شكل كولسترول حر او متحد مع حمض دسم طويل السلسلة . إن وجود الكوليسترول في البدن ذو أهمية كبيرة إذ هو مركب أساسي من المركبات الأغشية الخلوية فهو يغير من مرونة الغشاء و هو المسؤول عن ثباتية الغشاء الخلوية كما يشكل طليعة الهرمونات الستيرويدية الهامة في النسيج التوالدية و كما يعد الكوليسترول طليعة للأحماض الصفراوية التي تلعب دوراً هاماً في استقلاب الليبيدات و أيضاً هو طليعة للفييتامين D .

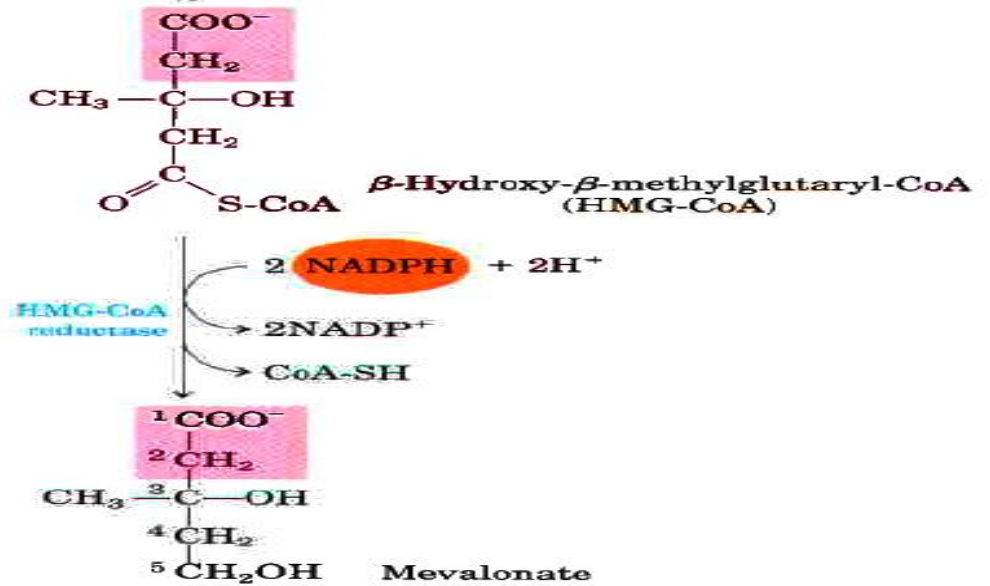
يأتي الكوليسترول من الغذاء ذات المنشأ الحيواني مثل صفار البيض و اللحم و الكبد و الدماغ ،أو يصطنع في الجسم. ينشأ أكثر بقليل من نصف الكوليسترول الجسم عن طريق اصطناعه و الكبد مسؤول عن 10% تقريباً من كامل الكوليسترول المصنع عند الانسان كما يصطنع أيضاً بكميات ليست بقليلة في الأمعاء 10% تقريباً فعليا تعتبر جميع النسيج الحاوية على خلايا ذات نوى قادرة على اصطناع الكوليسترول.

2. اصطناع الكوليسترول:

- عدد ذرات الكربون في الكوليسترول هي 27 ذرة و كلها تأتي من مركب أستيل كواينزيم أ بالية تحده ثلاث مراحل أساسية
- ❖ اصطناع المركب إيزوبنتيل بيروفوسفات
 - ❖ تكاثف المركب إيزوبنتيل بيروفوسفات لتشكيل مركب السكوالين
 - ❖ تحلق السكوالين ليتحول إلى الكوليسترول

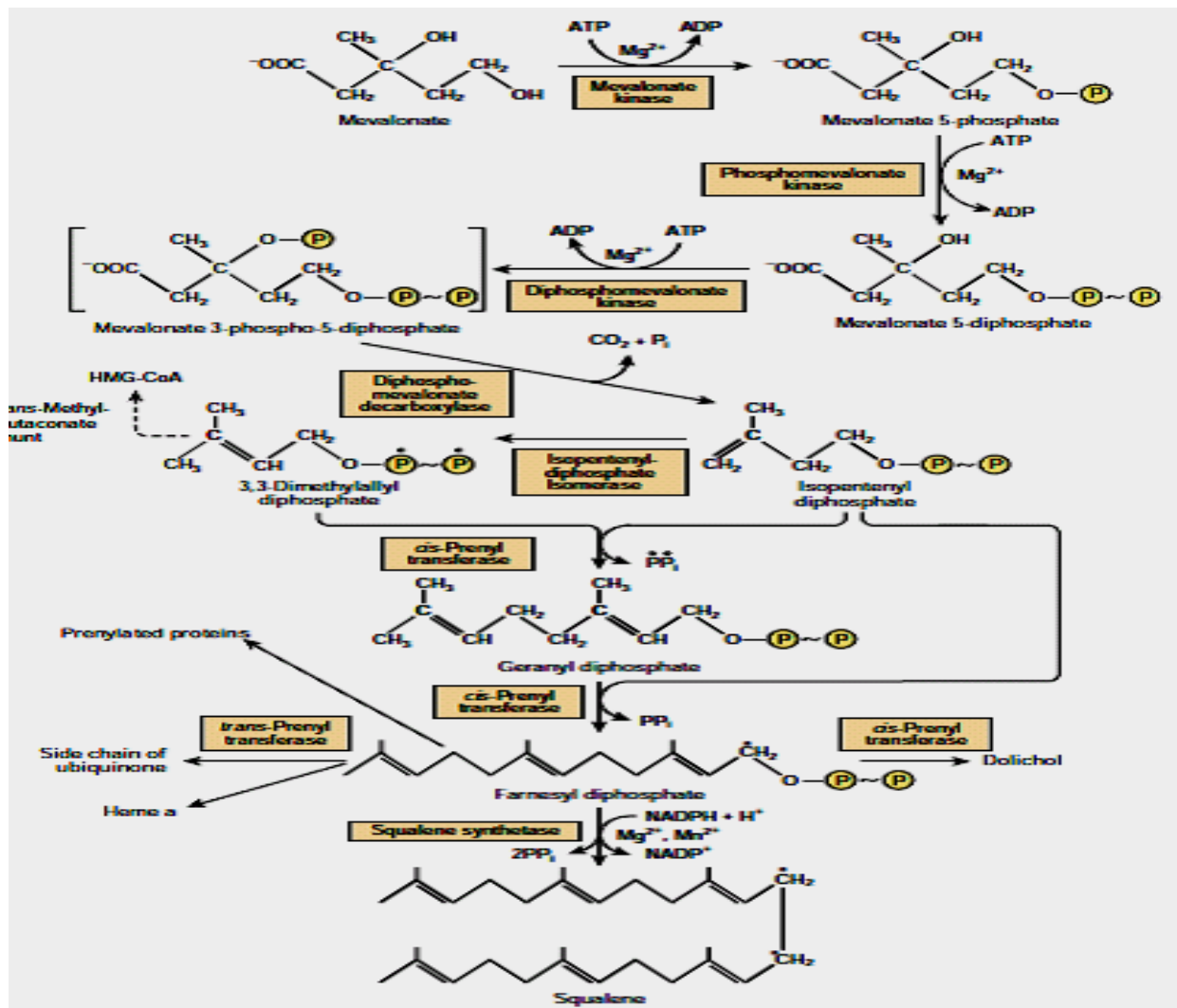
1.2 اصطناع المركب إيزوبنتيل بيروفوسفات Isopentenylpyrophosphate:

يتشكل الايزوبنتيل بيروفوسفات بدء من ال Acetyl-CoA حيث تتكاثف جزيتان منه لتشكيل أسيتوأسيتيل كواينزيم أ بتحفيز إنزيم الثيولاز و ذلك في السيتوبلازما ثم يتكاثف أسيتوأسيتات كواينزيم أ مع جزيء آخر من الأسيتيل كواينزيم أ بتحفيز HMG- synthase لتشكيل HMG-CoA



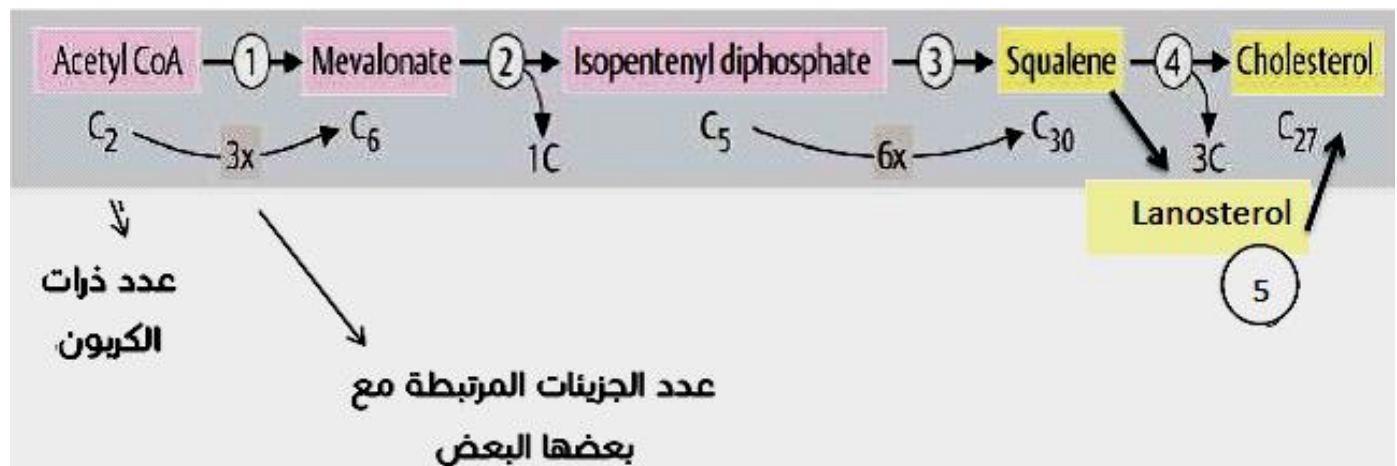
ارجاع HMG-CoA إلى الميفالونات في السيتوبلازما و تعد هذه المرحلة ، أي اصطناع الميفالونات هي المرحلة المفتاح في اصطناع الكوليسترول . يتوسط هذا التفاعل إنزيم HMG-CoA بوجود التميم الإنزيمي NADPH (جزيئين) ، اما في المتقدرات فالذي يحدث هو تفكك ال HMG-CoA إلى الأجسام الكيتونية (كما وجدنا سابقاً)

في الخطوة التالية تتحول الميفالونات إلى Isopentenyl Pyrophosphate خلال ثلاثة تفاعلات متتالية تتطلب الـ ATP ثم تفاعل أخير عبارة عن نزع زمرة كربوكسيل لينتج إيزوبنتيل بيرو فوسفات (C5)



2.2 تكاثف المركب ايزوبنتيل بيرو فوسفات لتشكيل السكوالين:

تتكاثف ست جزيئات من ايزوبنتيل بيرو فوسفات لتشكيل السكوالين عبر سلسلة من التفاعلات



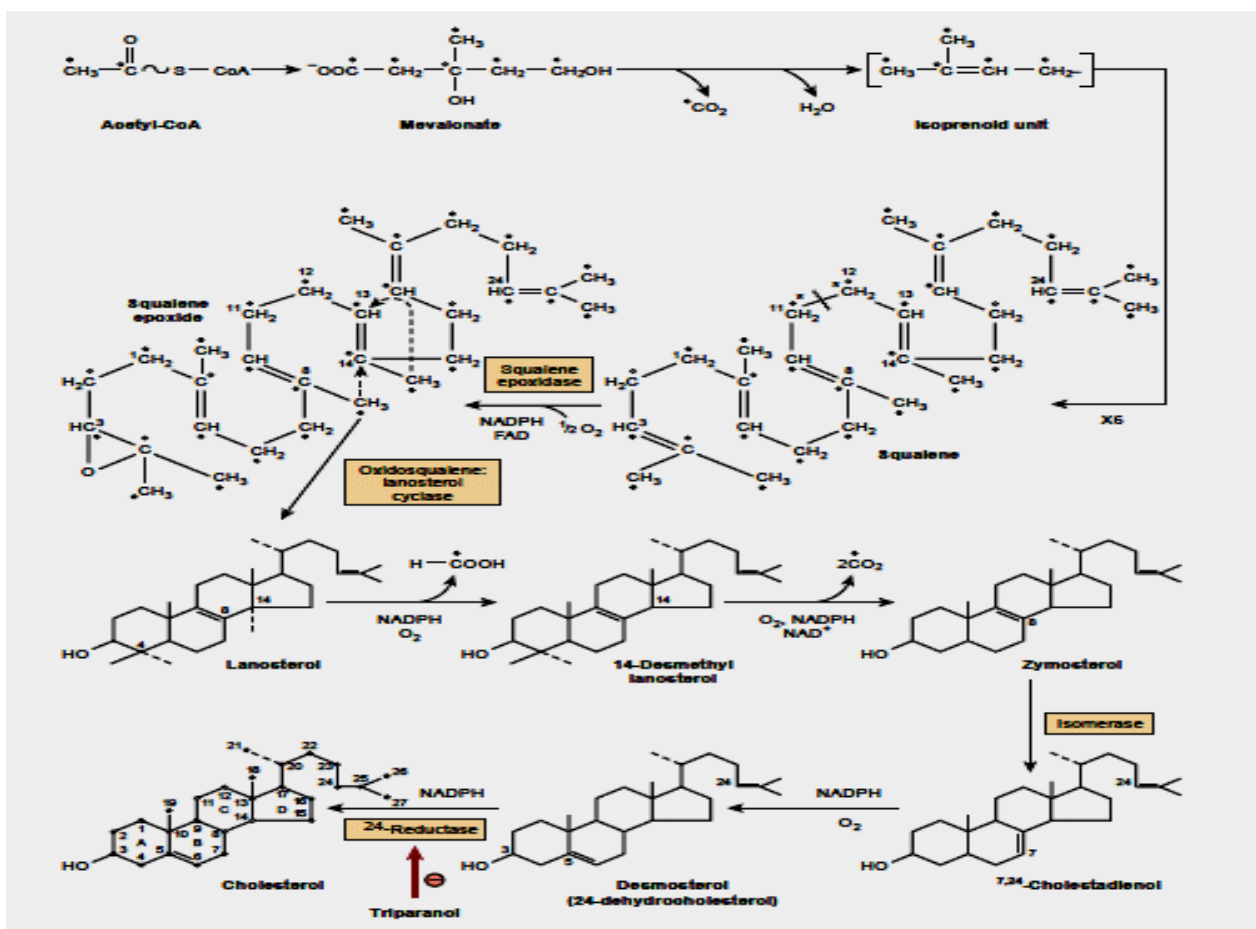
و يتم ذلك وفق المراحل الآتية:

- يتحول ايزوبنتنيل بيروفوسفات إلى ثنائي متيل أليل بيروفوسفات بعملية مزامرة
- تكاثف الشكلان المنتصاوغان السابقان لينتج مركب يحوي 10 ذرات كربون C10 جيرانيل بيروفوسفات يتوسط التفاعل إنزيم Geranyl transferase
- يرتبط ال Geranylpyrophosphate ب Isopentenyl Pyrophosphate ليعطي مركب ذو 15 ذرة كربون يدعى Farnesylpyrophosphate يتوسط التفاعل إنزيم Transferase
- في المرحلة الأخيرة يصطنع السكوالين عن طريق تكاثف لجزيئين Farnesylpyrophosphate يتوسط هذا التكاثف إنزيم Squalene synthase و يتطلب Mg^{+2} , Mn^{+2} , NADPH

3.2 تحلق السكوالين Squalene cyclizes:

في المرحلة الأخيرة في اصطناع الكوليسترول يتحلق السكوالين ليتحول إلى الكوليسترول و لكن هذا التحلق يتم على المراحل:

- في البداية يتفعل السكوالين بتحوله إلى سكوالين إيبوكسيد Squalene epoxide و يدعى أيضاً 2,3-oxidosqualene يتطلب ذلك الأوكسجين الجزيئي و NADPH و الإنزيم Squalene epoxidase
- يتم تحلق المركب الأخير ليعطي لانوسترول Lanosterol بواسطة الإنزيم Oxidosqualenecyclase
- عبر سلسلة من التفاعلات المعقدة يتخللها حذف ثلاث زمر ميثيل ، و ارجاع الرابطة المضاعفة بواسطة ال NADPH و هجرة الرابطة المضاعفة إلى موقع آخر يتحول اللانوسترول إلى الكوليسترول.

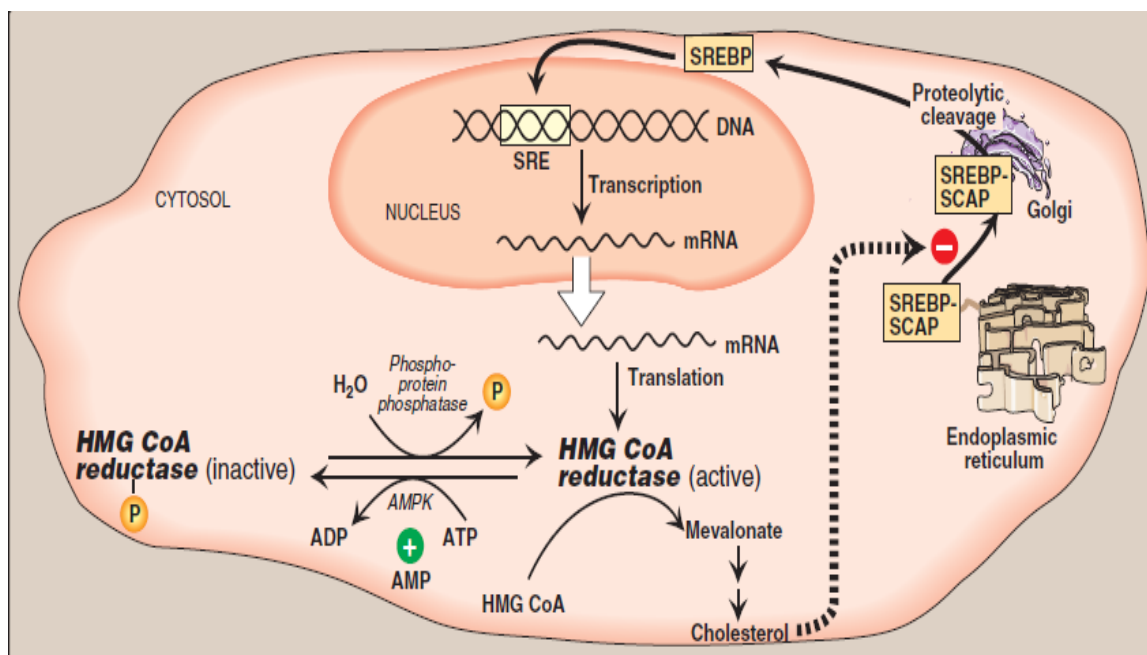


3- تنظيم اصطناع الكوليسترول Regulation of Cholesterol Biosynthesis

يصطنع الكوليسترول في الكبد و كما يصطنع أيضاً بكميات ليست بقليلة في الأمعاء و كذلك في النسيج التوالدية . إن سرعة تشكل الكوليسترول في هذه الأعضاء متعلق بمعدل الكوليسترول في الخلية .ارتفاعه يؤدي إلى تثبيط عملية الاصطناع و انخفاضه يفعلها و ذلك للحفاظ على التوازن.

تنظم عملية الاصطناع هذه تخضع إلى الإنزيم HMG CoA-Reductase المسؤول عن تشكيل المركب الأساسي في عملية اصطناع الكوليسترول و هو الميفالونات و يسيطر عليه بعدة طرق:

❖ السيطرة على ال mRNA المسؤول عن اصطناع HMG CoA-Reductase ، وذلك بواسطة عوامل الانتساخ التي هي عبارة عن بروتينات تدعى Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP)



من خلال تنظيم انتساخ المورثة المرمزة للإنزيم HMG-CoA reductase استجابة لمستويات الكوليسترول حيث يتم التحكم في هذه المورثة من قبل عائلة بروتينية صغيرة تدعى SREBP ولكن الجزء الفعال من هذه البروتينات هي من نهايتها الأمينية لذا تحتاج إلى بروتين لشطر هذه النهاية لتصبح حرة (فعالة) ، يعمل بروتين SCAP على الارتباط بالبروتين SREBP مما يؤدي إلى شطره عندما تنخفض مستويات الكوليسترول ، حيث تعبر SRE الغشاء النووي و يرتبط بموقع المحفز للمورثة التي تنسخ mRNA و تفعيل اصطناع HMG-CoA reductase ، أما عند زيادة الكوليسترول يرتبط الكوليسترول ب SREBP-SCAP-Complex مما يعيق انشطار النهاية الأمينية و بالتالي يتوقف انتساخ المورثة المرمزة لل HMG-CoA reductase فتتبط عملية اصطناع الكوليسترول.

❖ استجابته لهرمونات الشبع و الجوع : ففي حالة الشبع يكون تركيز الانسولين مرتفع و بالتالي يتحفز إنزيم الفوسفاتاز الذي ينزع زمرة الفوسفات من HMG-CoA reductase و يتحول من الشكل غير الفعال إلى الشكل الفعال اما في حالة التي تكون فيها مستويات ATP منخفضة يكون تركيز غلوكاغون مرتفع و يفعل عن طريق CAMP بروتين الكيناز الذي بدوره يحفز عملية فسفرة الإنزيم HMG-CoA reductase و يتحول إلى الشكل غير الفعال و تنقص فعاليته.

❖ تعد الأدوية الستاتينات من الأدوية المثبطة ل HMG-CoA reductase من خلال التثبيط التنافسي و من هذه الأدوية Lovastatin, pravastatin, Simvastatin, Compactin حيث أن جزء من بنية هذه الستاتينات مشابه للميفالونات.

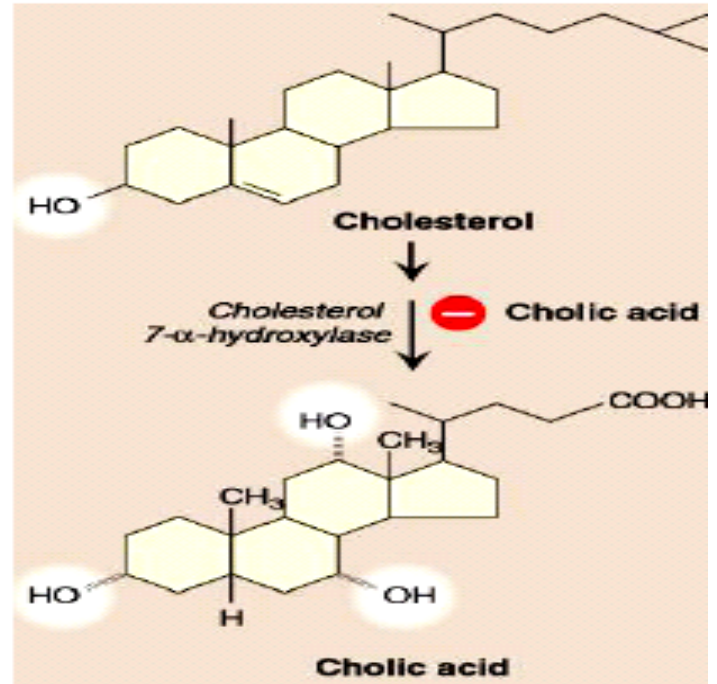
❖ يمكن حرم الخلية من مصادر الكولسترول أيضاً من خلال تثبيط إعادة الامتصاص في الأمعاء للأملاح الصفراوية التي هي مشتقات الكولسترول . هذا التثبيط يتحقق بعلاج فموي لبولمير مشحون إيجابياً مثل Cholestyramine الذي يرتبط بالأملاح الصفراوية المشحونة سلباً فيمنع امتصاصها من قبل الأمعاء.

4. مشتقات الكولسترول:

يعد المركب الكولسترول المركب الطليعي للعديد من المكونات الستيرويدية مثل الأملاح الصفراوية و الهرمونات الستيرويدية و الفيتامين D.

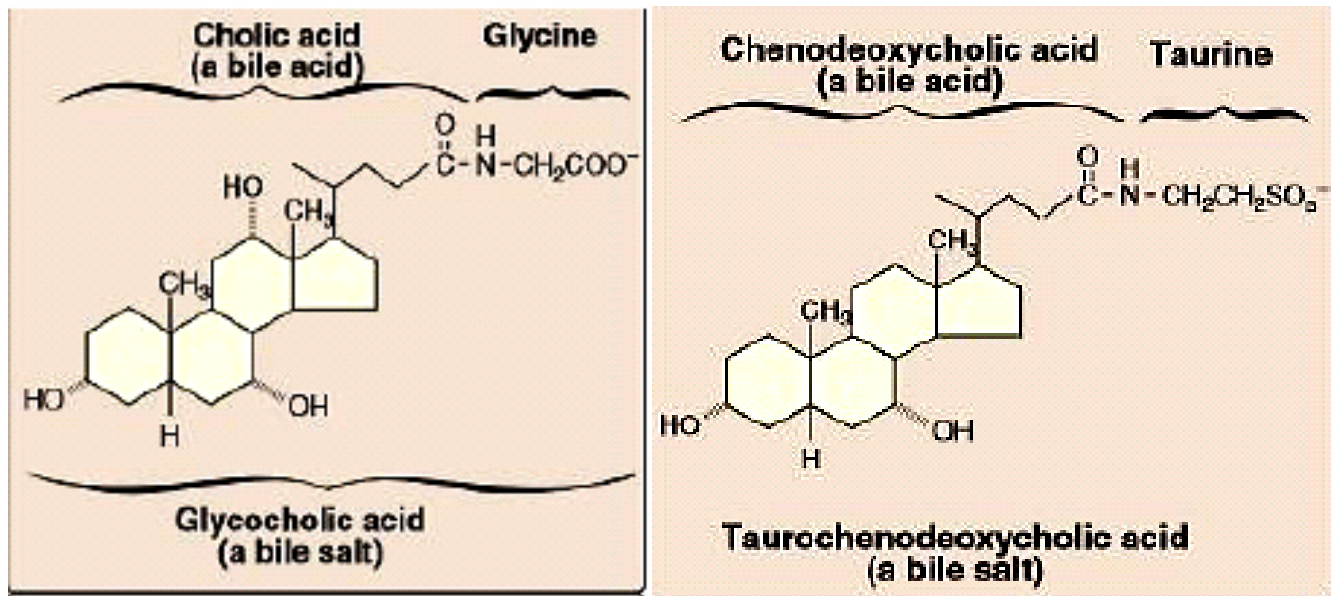
تنتج الأملاح الصفراوية من استقلاب الكولسترول فبتأثير إنزيم cholesterol-7- α -hydroxylase (الموجود في الميكروزومات) بوجود NADPH و الاوكسجين الجزيئي و يتطلب لعمله أيضاً السيوكروم P450 الموجود في الكبد فقط لينتج 7- α -hydroxycholesterol إن هدر كسلة الكولسترول في الموقع 7- ألفا هي الخطوة الأولى في عملية الاصطناع الحيوي للحموض الصفراوية و على الأغلب يعتبر التفاعل محدد السرعة في سبيل اصطناع هذه الحموض. و يتطلب يتشكل لدينا مجموعة من المركبات هي الكولييك و كينوديوكسي الكولييك و هذان حمضان صفراويان أوليان يتم تشكيلهما بعملية تتلخص بثلاث خطوات:

- 1- إضافة زمرة هيدروكسيلية على الكربون 7 للحلقة الستيرويدية
- 2- نقل الرابطة المضاعفة الموجودة بين الكربون 5 و 6 إلى موقع آخر أو اشباع هذه الرابطة
- 3- تقصير السلسلة الهيدروكربونية من 8 إلى 5 ذرات كربون



تتشكل بعد ذلك أملاح الصفراوية الأولية حيث تتحد مع غليسين و او التورين و يتم هذا في الكبد داخل الميكروزومات و يتشكل لدينا غليكولييك أو غليكوديوكسي الكولييك ثم تذهب هذه الأملاح الصفراوية إلى العفج و تخضع لفعل البكتريا المعوية و تتحول إلى الاحماض الصفراوية حيث تعمل البكتريا على إزالة الغليسين و التورين. قسم من هذه الحموض الصفراوية يطرح بالبراز بكمية ضئيلة لا تتجاوز 5% و 95% يعاد امتصاصه مرة أخرى للكبد بحلقة خاصة تدعى الحلقة المعوية الكبدية للحموض الصفراوية .

و أخيرا لابد من تنويه أنه عندما يكون هناك فائض من الكوليسترول (أعلى من الكمية المطروحة) بسبب عائق ما في القناة المرارة أو في القناة الجامعة سوف يؤدي ذلك إلى خلل في عملية الاستقلاب و هذا الخلل قد يؤدي إلى تشكل الحصيات الصفراوية في المرارة.



البروتينات الشحمية

1. مقدمة :

إن الشحوم الممتصة من الطعام و المصنعة من قبل الكبد و النسيج الشحمي يجب أن تنقل بين مختلف الأنسجة و الأعضاء لاستعمالها و تخزينها. و بما أن الشحميات غير ذوابة في الماء فالمشكلة تكون في كيفية نقلها إلى وسط مائي. تصبح هذه المواد ذوابة عن طريق اشتراك الليبيدات أحادية القطبية (ثلاثي أسيل الغليسرول ، و استرات الكوليسترول) مع الليبيدات المحبة للماء (الليبيدات الفوسفورية) و البروتينات لتشكيل البروتينات الشحمية الذوابة في الماء. تتوسط البروتينات الشحمية طريق نقل الشحميات من الأمعاء الدقيقة على شكل دقائق كيلوسيه، و من الكبد على شكل VLDL (البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جدا) إلى معظم الأنسجة بغية الأكسدة و إلى النسيج الشحمي لتخزن. تتحرك الشحوم من النسيج الشحمي على شكل حموض دسمة مرتبطة مع الألبومين.

2. بنية الليبوبروتينات

الليبوبروتينات هي عبارة عن معقدات مكونة بشكل أساسي من الليبيدات و البروتينات، و هذه الجزيئات تكون وظيفتها الأساسية نقل الليبيدات من الدوران الدموي إلى الأنسجة التي تكون بحاجة لها. الجزء الشحمي للليبوبروتينات هي ثلاثي أسيل الغليسرول ، الكوليسترول المؤستر و الغير المؤستر، الفوسفوليبيدات ، بالإضافة إلى كمية قليلة من الحموض الدسمة ذات السلاسل الطويلة و المواد المنحلة بالدم. و هذه الليبيدات نوعين : كاره للماء يتوضع في اللب و محب للماء يتوضع في المحيط.

الجزء البروتيني و يعرف بصميم البروتين الشحمي Apolipoprotein و يرمز له ب Apo حيث يوجد جزيء واحد من الصميم البروتيني أو أكثر في كل بروتين شحمي ، تشكل بعض ال Apo جزءاً ثابتاً في بنية البروتينات الشحمية بينما البعض الآخر يمكن أن ينتقل من بروتين شحمي إلى الآخر.

❖ دور الصميم البروتيني :يقع على عاتق صميم البروتين الشحمي مهام عدة منها:

- دور **بنيوي** لعص الصمائم البروتينية هي جزء لا يتجزأ من الليبوبروتين و في حال فقدته فإن الليبوبروتين يفقد شكله و يصبح بل أهمية

- درو **عامل مساعد** يعد Apo C-II كتميم إنزيمي لليبوبروتينات الليبار و يعد Apo A-I عامل مساعد للإنزيم Lecithin Cholesterol acyltransferase و يرمز له (LCAT)

- دور **مثبط** يقوم Apo C-III بتثبيط الإنزيم Lioprotein lipase

- دور **كرباط Ligand** حيث يرتبط هذا الصميم مع مستقبلات البروتينية الشحمية الموجودة على سطح الخلية فمثلاً يرتبط Apo B-100 و Apo E مع المستقبل LDL و يرتبط Apo A-I مع المستقبل HDL

3. تصنيف البروتينات الشحمية:

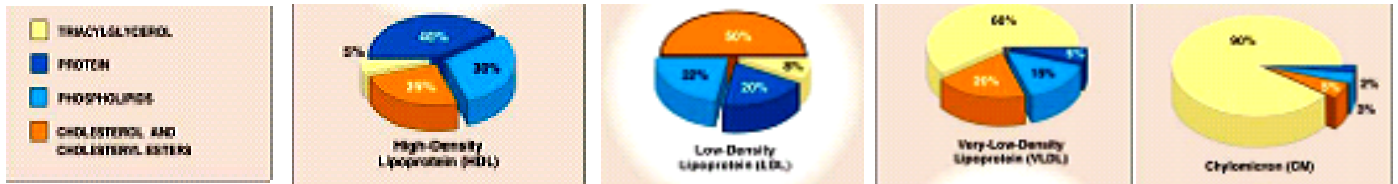
أمكن تعيين أربع مجموعات رئيسية من البروتينات الشحمية ذات أهمية فيزيولوجية و قيمة تشخيصية طبية و قد صنفّت تبعاً للكثافة وفق مايلي:

- الدقائق الكيلوسيه Chylomicron

- البروتينات الشحمية ذات الكثافة المنخفضة جداً (VLDL) Very Low Density Lipoprotein

- البروتينات الشحمية ذات الكثافة المنخفضة (LDL) Very Density Lipoprotein

- البروتينات الشحمية ذات الكثافة المرتفعة (HDL) High Density Lipoprotein



عملية استقلاب جزيئات الليبوبروتينات هي عملية مختلفة تماماً عن عملية استقلاب المركبات الأخرى إذ أنها مرتبطة مع بعضها البعض ، كما ان هناك بعض الصمائم البروتينية يجري مبادلتها و نقلها بحرية بين البروتينات الشحمية نورد بعض الإنزيمات المرتبطة بالسبل الاستقلابية لهذه المركبات:

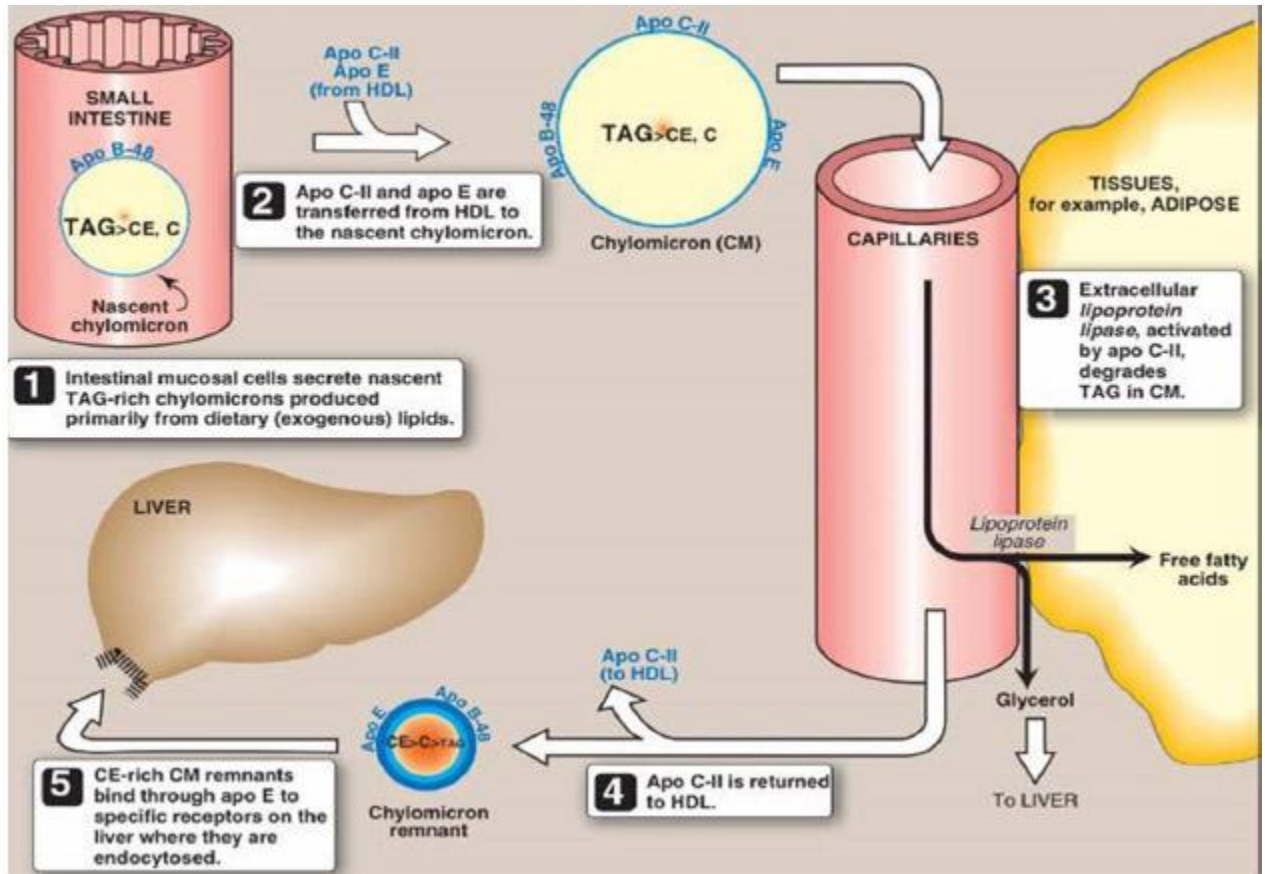
- الليبوبروتين الليبار: (LPL) هو عبارة عن إنزيم خارج الخلوي متوضع بشكل أساسي على جدار الشعيرات الدموية و يكون مسيطر في الانسجة الشحمية و القلبية و العضلية الهيكلية، لا يوحد هذا النوع في الكبد ، وظيفته الأساسية حلمة ثلاثي أسيل الغليسرول الموجود في دقائق كياوسيه و VLDL إلى أحماض دسمة و غليسرول
- الليبار الكبدي Hepatic Lipase (HL) تقع على جدار الخلية الكبدية و تعمل على حلمة ثلاثي أسيل الغليسرول الموجودة ببقايا VLDL و HDL
- الليستين كولسيترول أسيل ترانسفيراز (LCAT) تعمل على نقل الليستين إلى الكولسترول الحر فينتج الكولسترول المؤسّر

- البروتين الناقل لاسترات الكولسترول (CETP) عبارة عن بروتين موجود كجزء أساسي في بعض الليبوبروتينات و هي تعمل على نقل الكولسترول المؤسّر و تأخذ بدلا عنه مركب آخر مثل الشحوم الفوسفورية. غابا ما تكون الامراضيات المتعلقة بالبروتينات الشحمية متعلقة بالزيادة نسبتها و السبب هو عدم التوازن بين اصطناع الليبوبروتين و هدمه . لا تطلب معايرة الليبوبروتينات إلا عندما نكون متأكدين منة أن المريض لديه فرط كواسترول الدم أو فرط شحوم الدم ، لذلك في هذه الحالات نقوم بطلب تحليل الكولسترول و الشحوم الثلاثية ، ففي حال كانت نسبتها مرتفعة عندها نفكر بتحليل البروتينات الشحمية لتشخيص حالة ارتفاع الكولسترول و الشحوم الثلاثية التي تكون:
- إما بسبب أمراض معينة أدت إلى فرط الكولسترول و شحوم الدم
- أو سببة ارتفاع خلقي أو بدئي

تلك العملية لها فائدة كبيرة في تحديد درجة الانذار ، حيث اعتمدت منظمة الصحة العالمية عام 1980 م على تصنيف أمراض الشحوم تبعاً لارتفاع نسب الليبوبروتين وقد صنف العالم فريدريكسون ارتفاع الكوليسترول إلى خمسة أنواع و كل نوع له درجة انذار تختلف عن النوع الآخر:

4. استقلاب دقائق كيلوسيه Chylomicron (CM) :

تصنع من قبل خلايا الأمعاء المخاطية عن طريق تجميع 2-Mono Acyl glycyrol من الغذاء ، و بعدها تعمل على ضم الحموض الدسمة الموجودة في الخلية المعوية معه عن طريق إنزيمات أسيل كواينزيم ا ترانسفيراز مشكلة TAG بعدها تعمل الخلية المعوية على تصنيع الصمائم البروتينية (Apo-B- 48 , Apo A) تم تغلف TAG و كوليسترول بالصميم البروتيني و الشحوم الفوسفورية و تخزين الناتج في الحافة الفرجونية التي تكون على اتصال بالأوعية اللمفاوية و عندها يكون اسمه دقائق كيلوسيه (الشيليمكرون) الوليد . بعد ذلك تنتقل الشيليمكرون الوليد إلى الملف ثم إلى الدورات و تتحول إلى دقائق كيلوسيه ناضجة بعد انتقال إليها الصمائم البروتينية Apo CII و Apo E من HDL الموجود في الدوران. ثم بعد ذلك تذهب دقائق كيلوسيه حسب الحاجة إليها للأنسجة المستهدفة و على رأسها النسيج الشحمي . حيث يقوم Apo C-II بتنشيط إنزيم الليباز (LPL) المتوضعة على جدر الشعيرات الدموية و بذلك تخضع TAG الموجودة في دقائق كيلوسيه للحلمهة و يؤدي هذا التفاعل إلى استهلاك حوالي 90% من ثلاثي أسيل غليسرول من دقائق كيلوسيه و انتقال Apo C-II و ال ApoA إلى جزيئة ال HDL . إن البروتين الشحمي الناتج أو ما يدعى بقايا دقائق كيلوسيه chylomicrons remnant لها نصف قطر الحبيبة الكيلوسية الأم و تكون غنية نسبياً بالكوليسترول و استرات الكوليسترول (أن كمية الكوليسترول بقيت نفسها ولكن ازدادت بالنسبة على كمية الشحوم الثلاثية التي تم حلمتها). تقبض بقايا دقائق كيلوسيه من قبل الكبد و تتحللمه استرات الكوليسترول و ثلاثي أسيل غليسرول لوجود إنزيمات الليبازات الكبدية التي تعمل على بقايا دقائق كيلوسيه و ليس على دقائق كيلوسيه و بعدها تستقلب. ويبدو أن عملية القبط يتوسطها مستقبل نوعي للصميم E .

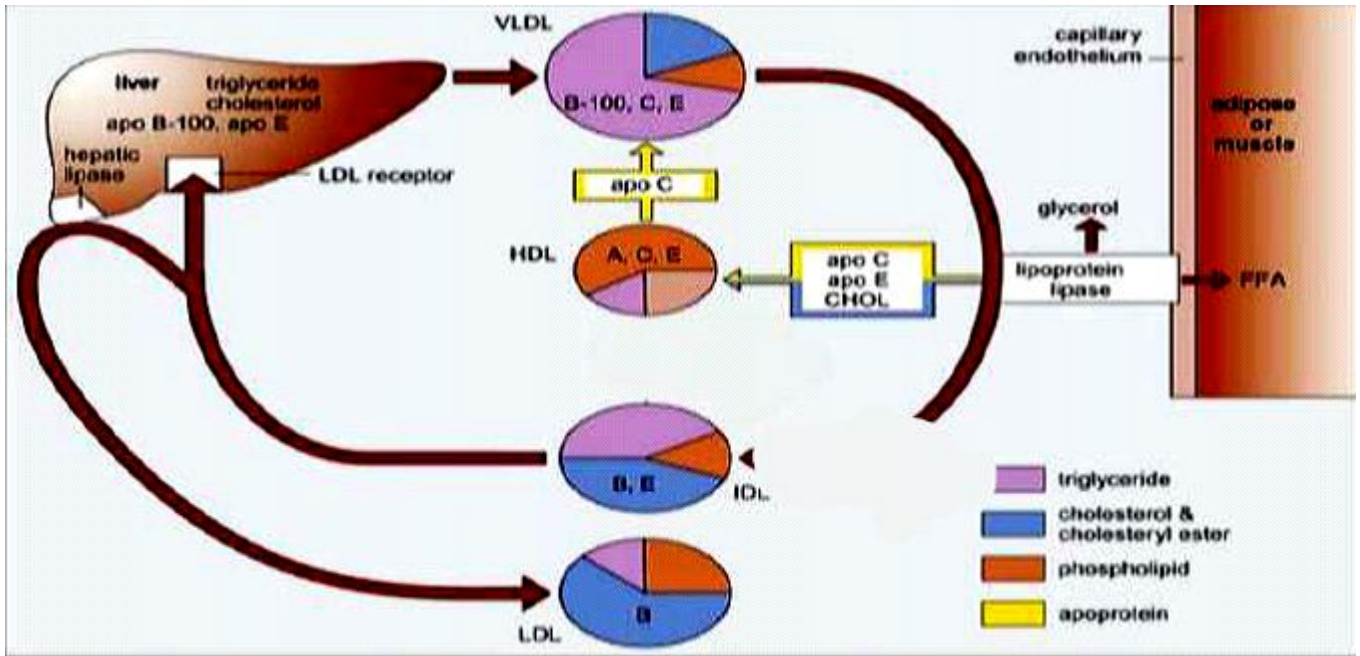


5. استقلاب VLDL (Very Low Density Lipoprotein) :

تصنع جزيئة VLDL في الكبد ، و تتألف جزيئة VLDL بشكل أساسي من ثلاثي أسيل غليسرول و كولسترول و من Apo B-100 و Apo C-II و Apo E اللذان ينقلان في مجرى الدوران من HDL . المكان الآخر لاصطناع VLDL هو الامعاء .تقوم جزيئة VLDL بنقل TAG الداخلي من الكبد إلى مختلف الأنسجة . تخضع جزيئة VLDL إلى إنزيم LPL (الليباز النسيجي) في الأنسجة مما يؤدي إلى :

- حلمة TAG و تحرر الحموض الدسمة
- تحرر ال Apo E و ال ApoC-II و جزيئات الكولسترول و انتقلها إلى HDL
- تحول جزيئة VLDL إلى جزيئة أصغر حجماً هي البروتين السحيمي متوسط الكثافة Intermediate IDL density lipoprotein

يزال قسم من IDL من قبل الكبد عن طريق مستقبلات بوساطة Apo E و Apo B-100 أما القسم الآخر من IDL فيتحول إلى LDL بعد إزالة قسم من ثلاثي أسيل الغليسرول بوساطة الليباز الكبدي



في حال عوز إنزيم إنزيم الليبوبروتين الليباز يؤدي إلى تراكم VLDL مسببة

- فرط شحوم أولي الذي يكون السبب الرئيسي هو ارتفاع CM

- فرط شحوم دم ثالثي الذي يكون السبب هو ارتفاع VLDL

حيث نميز بينهما بالرحلان الكهربائي لليبوبروتينات فقط . حسب تصنيف فريدريكسون المرضى المصابون بالنمط الاول او الثالثي هم أكثر عرضة للإصابة بتشمع الكبد و في المراحل المتأخرة من المرض قد يسبب الزهايمر و يرجع ذلك أن الدماغ يعتمد بشكل أساسي على الحموض الدسمة الطويلة غير المشبعة و بالتالي افتقاره لها هو احدى الآليات المتهمة بالإصابة بالزهايمر بالإضافة إلى العوامل الاخرى تؤدي إلى الإصابة بالزهايمر منها : زيادة العوامل المؤكسدة او الجذور الحرة التي تحدث عند بعض الأشخاص المدخنين و الأشخاص الذين يتعرضون لعوامل الشدة . و أخيراً مهما كان نوع الشحوم المسببة لفرط الشحوم فغن العلاج الوحيد هو حارقات الشحوم أو تثبيط اصطناع الكولسترول و تثبيط اصطناع الشحوم الثلاثية.

6. استقلاب LDL (Low Density Lipoproteine) :

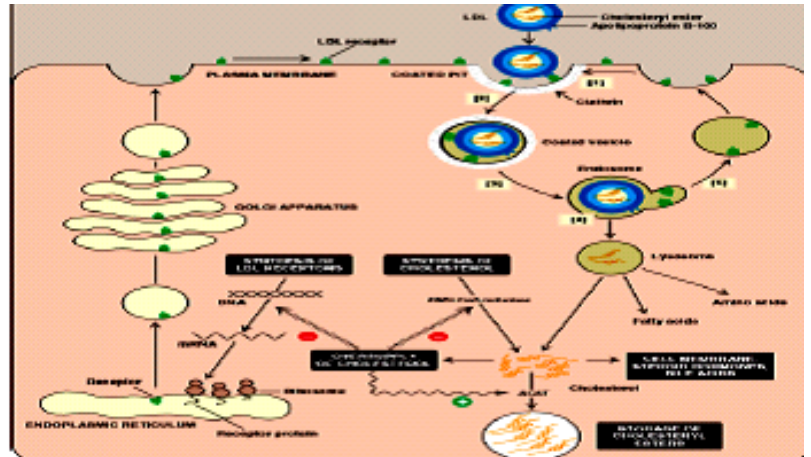
تصنع جزيئة LDL ابتداء من جزيئة VLDL مروراً بجزيئة IDL . و يتألف من الكوليسترول و استرات الكوليسترول و صميم البروتيني Apo B-100 و Apo E . يعد البيوبروتين منخفض الكثافة الحامل الأساسي للكوليسترول في الدم و فيه يكون الحمض الدسم المساهم في بنية الكوليسترول المؤسّر هو الحمض الكتان غير المشبع. يتجلى دور ال LDL بنقل الكوليسترول المصنع في الكبد إلى الأنسجة المحيطة التي بحاجة إليه. جميع الخلايا الحاوية على مستقبلات LDL تكون قادرة على قبض LDL من الدوران.

إن موضوع ارتفاع الكوليسترول أو انخفاض نسبة LDL وطرحه خارج الخلية متعلق بعدة عوامل هي:

❖ الالتقام بالمستقبل LDL حيث يتعلق بوجود أو عدم وجود المستقبلات:

مستقبلات LDL هي عبارة عن بروتينات سكرية ذات شحنة سالبة تتوزع ضمن انخفاضات على الأغشية الخلوية (لجميع الأنسجة ما عدا الكبد) و الجانب داخل الخلوي من الانخفاض مغلف ببروتين يدعى كلاثرين و الذي يقوم بالمحافظة على الانخفاض . بما أن المستقبل عبارة عن بروتينات فإن نقص عدد هذه المستقبلات هو بسبب خلل في المورثة المسؤلة عن تصنيع بروتينات تلك المستقبلات و بالتالي لا يمكن زيادته عددها و لكن يمكن زيادة فعاليتها و نشاطها بالاقلاع عن التدخين و ممارسة الرياضة بشكل منتظم. و يتمتع الهرمون الدرقي T3 بتأثير ايجابي على ارتباط LDL مع مستقبلاته و بالتالي فإن قصور الغدة الدرقية هو سبب شائع لفقر كوليسترول الدم.

آلية عمل المستقبلات LDL و تقويضها داخل الخلية : يرتبط LDL بالمستقبل ثم يدخلان عبر الالتقام الخلوي و يسكل حويصل محاط بالكلاثرين . داخل الخلية تفقد هذه الحويصلات غلافها من الكلاثرين بسرعة و تلتحم مع حويصلات أخرى تشبهها لتشكل حويصل اكبر حجماً تدعى Endosomes ثم تنخفض درجة PH داخل تلك الجسيمات و ذلك ضخ بروتينات لانزيم ATPase في الجسيمات و هو ما يسمح بانفصال LDL عن المستقبل . حيث يعاد استخدام المستقبلات لعمليات ادخال LDL مرة أخرى أما LDL تتفكك بواسطة الليزوزومات محررة بذلك الحموض الدسمة و الحموض الأمينية و الكوليسترول



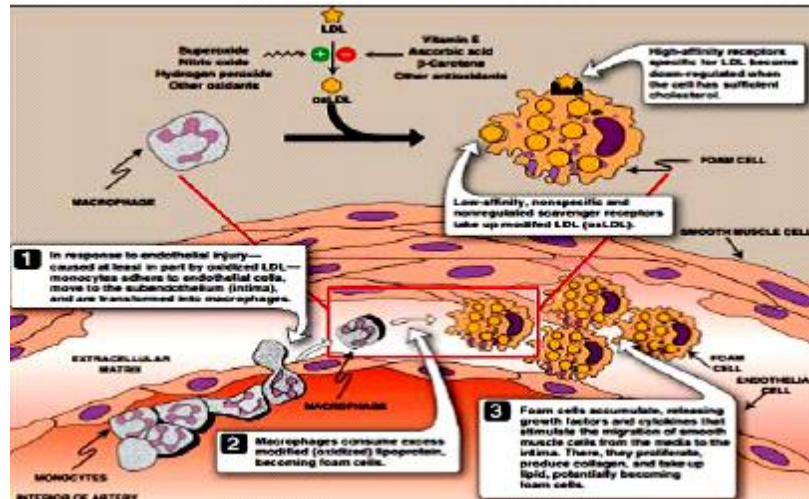
❖ تأثير الكوليسترول المأخوذ بالالتقام على استتباب الكوليسترول الخلوي

يؤثر الكوليسترول المشتق من بقايا دقائق كيلوسيه و LDL و HDL على محتوى الخلية من الكوليسترول بعدة طرق أهمها

1- تثبيط اصطناع كوليسترول جديد عن طريق تثبيط HMG-CoA reductase

2- تثبيط اصطناع بروتينات مستقبلات LDL الجديدة

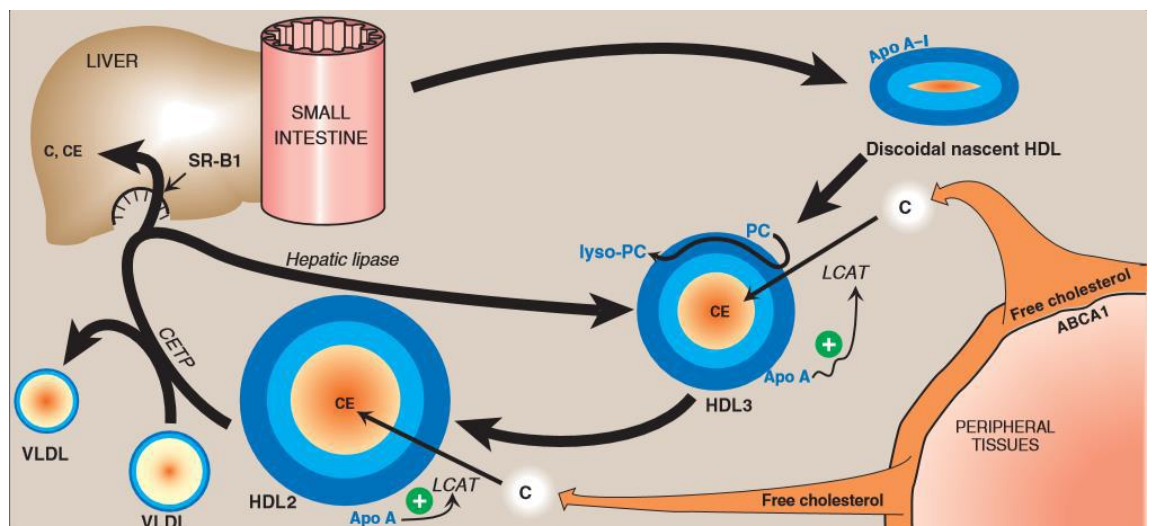
❖ عمل البالعات الكبيرة Macrophage: يتجلى عملها في كنس LDL من البدن و إن عملية الكنس هذه غير خاضعة للتنظيم لأنها لا تتعلق بمستوى LDL بالإضافة إلى أنها غير نوعية . هذه العملية تؤدي إلى زيادة محتوى البالعات الكبيرة من الكوليسترول المؤسّتر فإذا كانت كمية الكوليسترول أكبر من قدرة البالعات الكبيرة على التخلص منها ممكن أن يؤدي ذلك إلى تراكم الـ LDL التي كنستها البالعات إلى الكبيرة و بالتالي تترسب على جدران الأوعية الدموية و هذا الأمر يزيد من حدوث التصلب العصيدي و السبب أن البالعات الكبيرة تتحول على خلايا رغوية



7. استقلاب HDL:

يتم اصطناع HDL و افرازه من الكبد و الأمعاء على حد سواء إلا أن ال HDL الوليد من الأمعاء لا يحوي الصمائم البروتينية Apo C و Apo E بل يحوي فقط Apo A لذلك يتم اصطناع Apo C و Apo E في الكبد ثم ينتقلان من HDL الكبدي إلى HDL المعوي عندما يدخل الأخير إلى البلازما. إن الوظيفة الرئيسية ل HDL هي إنه يعمل كمخزن للصمائم C و E الضرورين لاستقلاب دقائق كيلوسيه و VLDL.

يتألف HDL الوليد من طبقات مضاعفة من الشحوم الفوسفورية شبيهة بالقرص تحوي Apo A و كولسترول حر ، يرتبط كل من LCAT (الليستين كولسترول أسيل ترانسفيراز) و Apo A-I و يؤدي إلى تحويل الشحميات الفوسفورية و الكولسترول الحر السطحية إلى استرات الكولستريل و الليزوليبيدينو تتحرك استرات كولستريل للدخل الكاره للماء لا من الطبقة المضاعفة . في حين ينقل الليزوليبيدين إلى البومين البلازما و يتواصل التفاعل مولدا لبا لا قطبيا و يصبح السطح مغطى من الشحميات القطبية و الصمائم البروتينية.



يرتبط HDL إلى المستقبل SR-B1 (Scavenger Receptor B1) الموجود في الكبد بوساطة Apo A-I ، حيث يتم نقل استرات الكولسترول و الكولسترول إلى الخلايا بشكل انتقائي دون إلتقام في حين تسهم بروتينات الناقلة ABC-1 (ATP-Binding Cassette transporter 1) في نقل الكولسترول من الخلايا إلى جزيء صغير يدعى HDL3 و تتم استرة الكولسترول في جزيئة HDL3 مما يؤدي إلى تشكيل جزيئة أكبر حجما و أقل كثافة تدعى HDL2 و يقوم بدوره HDL2 بنقل استرات الكولسترول بشكل انتقائي إلى الكبد بوساطة SR-B1 ليعاد تشكيل HDL3. لتقييم وضع شخص يريد التأكد من احتمال اصابته بالأمراض الوعائية كالتصلب العصيدي و الاطمئنان عن وضع الشحوم لديه ، علينا أن نكون على دراية تشخيص الخاص بمرض التصلب العصيدي حيث نقوم باجراء تحليل نطلب فيه المعايير التالية (CRP , HDL, LDL,TAG, TC Total Cholesterol) إذا كانت نتائج التحليل على الشكل التالي :

CRP مرتفع , LDL > 100 , TAG > 150 , HDL < 35 , TC > 200
فيكون المريض معرض للإصابة بأمراض التصلب العصيدي و أمراض القلب الوعائية.