

اصطناع الحموض الأمينية

11\4\2019

د. محمد صفا زودة

الكيمياء الحيوية والسريرية

RB Medicine

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نقدم لكم المحاضرة الرابعة عشر من مادة الكيمياء الحيوية السريرية بعنوان "اصطناع الحموض الأمينية"

نرجوا أن نكون وفقنا بإيراد المعلومة بالشكل الأمثل، لاتنسونا من صالح الدعاء.

| الصفحة | الموضوع |
|--------|--|
| ٢ | تصنيف الحموض الأمينية |
| ٤ | اصطناع الحموض الأمينية المشتقة من ألفا- كيتو حمض α -Keto acid |
| ٥ | اصطناع الحموض الأمينية باضافة زمرة الأمين |

You can't fly, if you never try...



تصنيف الحموض الأمينية

✓ يتم تصنيفها من الناحية التغذوية إلى :

الحموض الأمينية الأساسية

- وهي غير ضرورية تغذوية.
- وهي مجموعة من الحموض الأمينية التي يستطيع الجسم اصطناعها بدءاً من وسائط (المركبات المتوسطة) الاستقلاب الموجودة أثناء التحلل السكري و دورة كريبس أو من الأحماض الأمينية الضرورية .
- وهذه الحموض الأمينية هي :

Asp, Asn , Glu, Gln, Gly, Cys, Pro , Ser, Tyr, Ala



Extra

△ للأحماض الأمينية الأساسية سبل تخليق حيوي قصيرة.

△ من بين الأحماض الأمينية الإثني عشر الأساسية تسعة أحماض تتشكل من متوسطات متقابلة والأحماض الثلاثة الباقية (السيستئين والتيروزين وهيدروكسي برولين) تتشكل من أحماض أمينية ضرورية تغذوياً.

△ تتدرك الأحماض الأمينية الفائضة ولا تخزن.

الحموض الأمينية الأساسية

- ضرورية تغذوياً.
- هي الحموض الأمينية التي لا يستطيع جسم الإنسان اصطناعها و إنما يجب أن يحصل عليها من الغذاء .
- وهي :

Arg , His , Ile, Leu, Lys, Met , Thr, Trp, Val, Phe



- بعض الأحماض الأمينية الموجودة في البروتينات مثل هيدروكسي بولين و هيدروكسي الليزين (لاتعد أحماض أمينية) تعدل بعد ترجمة البروتين.
- الهيستيدين و الأرجينين مصنفة بشكل عام على أنها غير ضرورية و بالرغم ذلك بسبب تراكمها الطبيعية المحدودة و خلال فترات نمو الأنسجة (كما الحال لدى الأطفال أو لدى فرد يتعافى من أمراض الهزال) يجب أن يزود الفرد بكل منها في النظام الغذائي.
- إن الحموض الأمينية والبروتينات لا تطرح في الحالة السوية ويجب أن تكون بتراكيز معينة في الجسم.

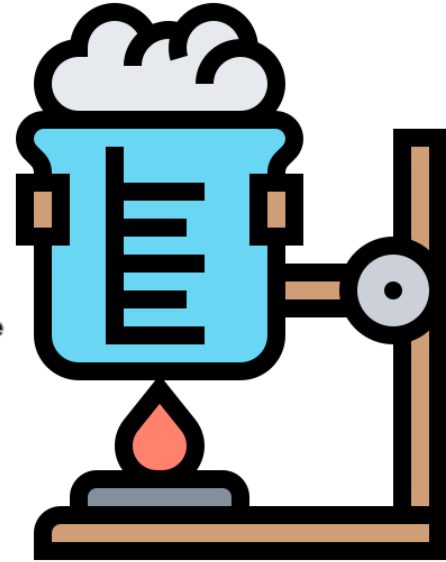
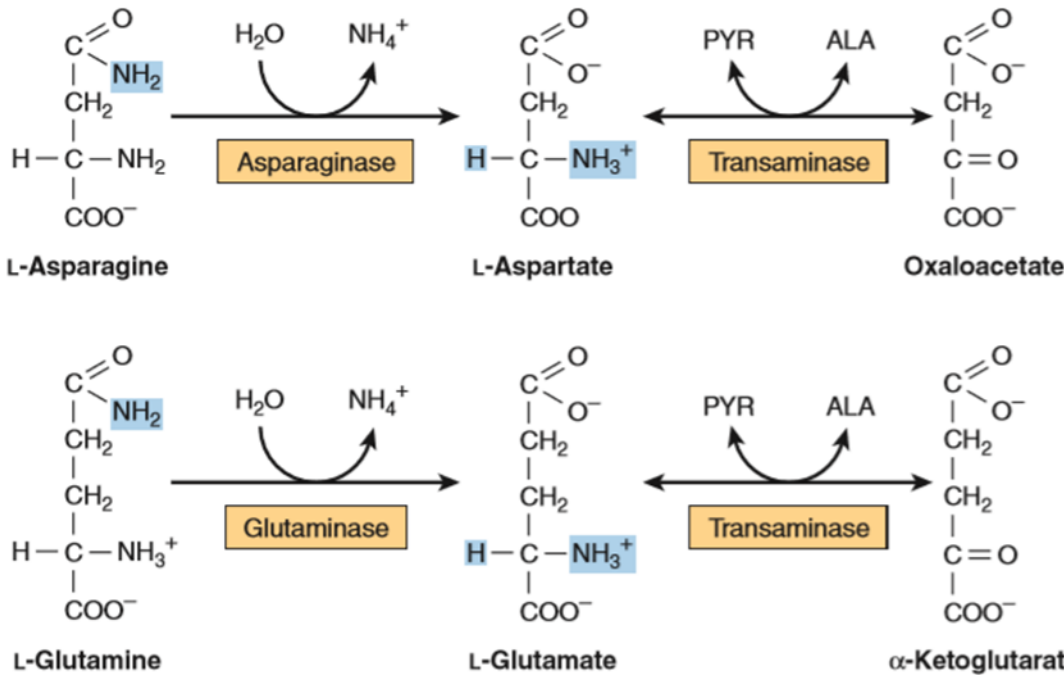
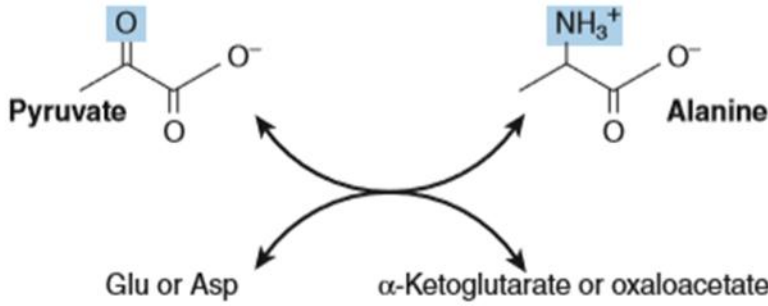
| الحموض الأمينية الضرورية | الحموض الأمينية اللاضرورية | غير الأساسية تغذوياً | الأساسية تغذوياً |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------|
| Arg | Asp | ألانين | أرجينين (1) |
| His | Asn | أسبارجين | هيستيدين (1) |
| Ile | Glu | أسبارتات | إيزولوسين |
| Leu | Gln | سيستين | لوسين |
| Lys | Gly | جلوتامات | ليسين |
| Met | Cys | جلوتامين | ميثيونين |
| Thr | Pro | جليسين | فينيل ألانين |
| Trp | Ser | هيدروكسي البرولين (2) | ثريونين |
| Val | Tyr | هيدروكسي الليسين (2) | تربتوفان |
| Phe | Ala | برولين | قالين |
| | | سيرين | |
| | | تيروزين | |

1 مصنفة مرجعياً أنها أحماض أمينية نصف أساسية

اصطناع الحموض الأمينية المشتقة من ألفا- كيتو حمض α -Keto acid

يمكن أن ينتج الحموض الأمينية عن طريق نقل زمرة الأمين بين حمض ألفا- كيتو و حمض أميني و يتوسط هذا التفاعل إنزيم **Aminotransferase** و هو تفاعل عكوس.

و بذلك تصنع كل من الاسبارتات و الغلوتامات و الألانين بدءاً من الأحماض ألفا- كيتو الأوكزالوأسيتات ، ألفا- كيتو غلوتارات و البيروفات على الترتيب(حيث تستبدل زمرة الكيتون في هذه المركبات بزمرة أمينية).

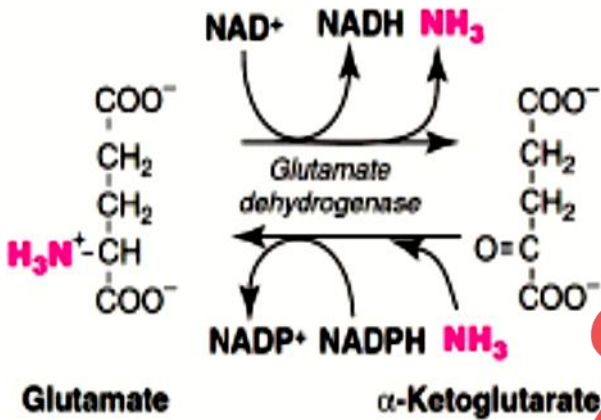


يتم الحصول على الغلوتامات أيضاً من خلال الأمانة الإرجاعية لحمض ألفا- كيتو غلوتارات بواسطة إنزيمات بعكس تفاعل نزع الأمين التأكسدي المحفز من قبل إنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز **Glutamate dehydrogenase**.

△ يتميز الغلوتامات أنه:

★ عندما تكون تراكيزه فائضة يعطي النشادر بواسطة أنزيم غلوتامات ديهيدروجيناز* (نزع الامين التاكسدي) والنشادر مادة شديدة السمية، تتحول داخل المتقدرات إلى البولة (اليوريا) عبر دورة اصطناع اليوريا.

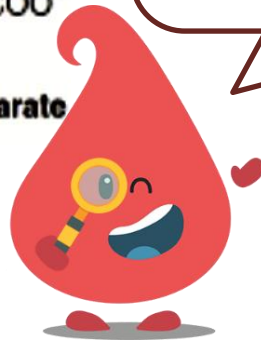
★ وعندما يكون تركيز الغلوتامات قليل يتم التفاعل بالاتجاه العكسي عن طريق نفس الأنزيم* من خلال الأمانة الإرجاعية (ضم الأمين الإرجاعي) لحمض ألفا-كيتوغلوتارات ليعطي الغلوتامات.



سؤال امتحاني

• ما هو الحمض الأميني المشتق من الأوكزالو أستيات^٢؟

الجواب : الأسبارتات

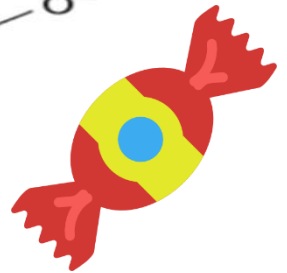
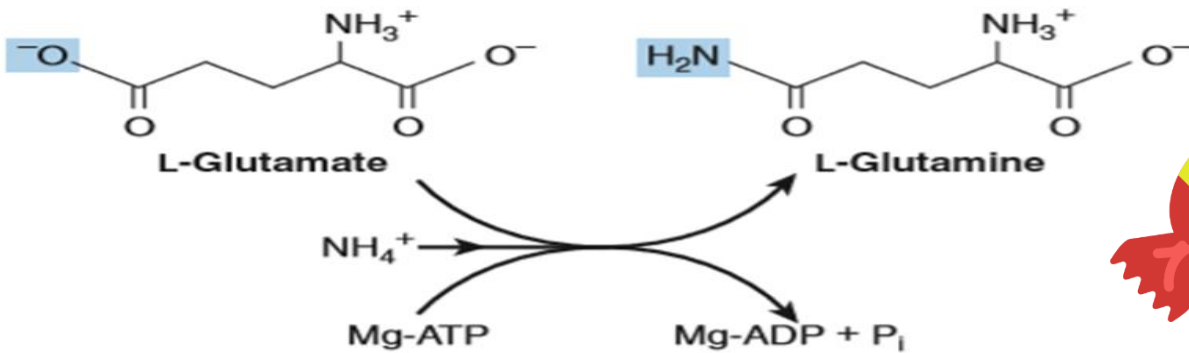


اصطناع الحموض الأمينية باضافة زمرة الأمين

الغلوتامين Glutamine

يتشكل هذا الحمض الأميني الذي يحوي على رابطة أميدية مع الأمونيا عند الكربوكسيل غاما من الغلوتامات و الأمونيا و بوجود ATP و شوارد المغنزيوم و يحفز التفاعل بواسطة إنزيم الغلوتامين سينتاز Glutamine Synthetase

الطاقة هنا هي كانت على شكل فسفرة من الـ ATP وليس على شكل اكسدة للـ NADH.



^٢ ممكن يتغير المشتق بصيغة السؤال ف بيتغير الجواب للحمض الاميني المناسب



Extra



تفاعلي الجلوتامين سنتاز ونازعة هيدروجين الغلوتامات مقترنان مع تفاعلات مطلقة للطاقة.

في حالة نازعة هيدروجين الغلوتامات هو أكسدة NADH ومن أجل سنتاز الجلوتامين هو حلمهة ATP .

الأسباراجين AsparagiN

يتشكل هذا الحمض الأميني (الذي يحتوي على الرابطة الأميدية مع الامونيا عند الكربوكسيل بيتا) من الأسبارتات و ذلك باستخدام الجلوتامين كمانح أمين وهذا التفاعل يحتاج إلى طاقة ATP و مساعدة أيونات المغنزيوم و إنزيم الأسبارجين سينتاز[^] Asparagine-Synthetase وأنزيم الغلوتاميناز هو تفاعل غير عكوس.

يتميز هذا التفاعل أنه يحتاج أنزيمين يعملان معاً .

ولكي يكون هذا التفاعل مفضل طاقياً تتشكل فيه البيروفوسفات ومن ثم فإن الحلمهة المقترنة ل PPI لتشكل PI بواسطة البيروفوسفاتاز تضمن بأن يكون التفاعل مفضل طاقياً.

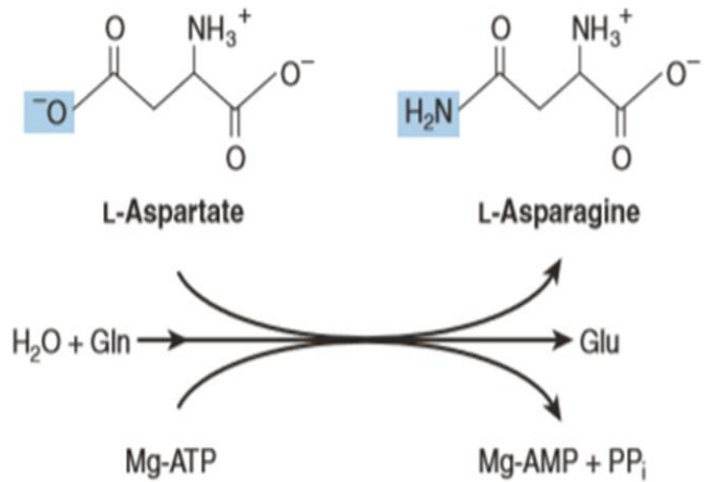
دائماً عند اقتران التفاعلات يجب أن تكون محصلة الطاقة كافية لإزاحة التفاعل باتجاه معين (الاتجاه المطلوب)، فعند حساب ΔG إذا لم يكن التفاعل مفضل طاقياً فإنه لن يحدث من الأساس.

وهكذا نجد أن تشكيل الأسبارجين يحتاج إلى حمضين أميين هما الأسبارتات والغلوتامين (أو الغلوتامات).

سؤال امتحاني :

ما هي الحموض الأمينية المشتقة من الغلوتامات؟

- الأسباراجين
- البرولين
- الغلوتامين



تشكيل البرولين

✓ يتم تشكيل الحيوي للبرولين من الغلوتامات حيث إن زمرة الكربوكسيل في السلسلة الجانبية للغلوتامات ترجع إلى زمرة الالدهيد

✓ بحيث يخضع لعملية نزع الماء و باستخدام NADH و يتحول إلى غلوتامات غاما⁺ سمي أدهيد γ -Glutamate وهو **مركب وسطي**.

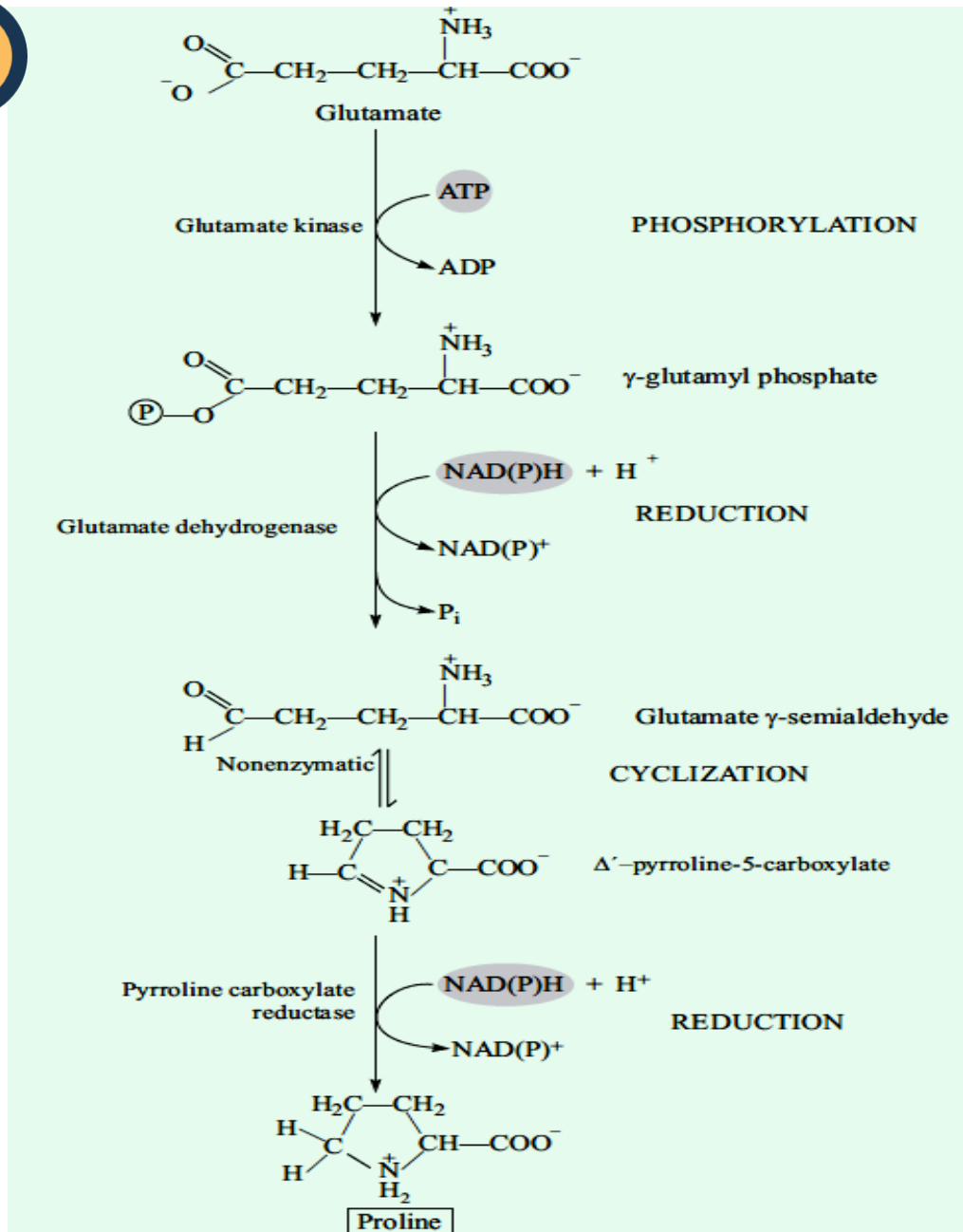
✓ و هذا المركب يخضع إلى عملية التحلق بنزع جزيئة ماء و يتحول إلى بيروليدين -5- كربوكسيلات -5-Pyrolidine-carboxylate هذا التفاعل عكوس تلقائي في وسط مائي.

✓ و يرجع هذا المركب إلى برولين باستخدام NADH.

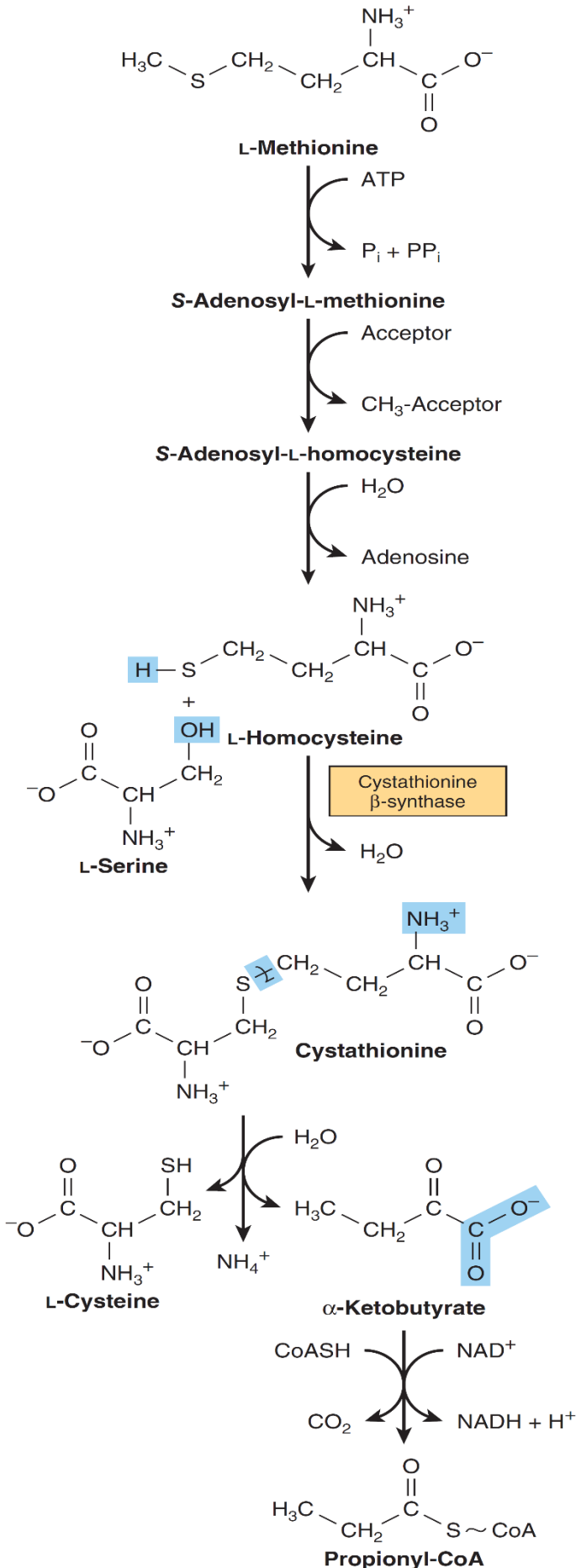


سؤال امتحاني:

ما هو المركب الوسطي & الناتج أثناء اصطناع البرولين أو ترتيب مراحل اصطناع البرولين؟



تشكيل الهوموسيرين و السيستئين



بالرغم من أن السيستئين حمض أميني غير ضروري تغذوياً ولكنه يتشكل من الميثيونين الذي يعد من الحموض الأمينية الضرورية من الناحية التغذوية.

يتكاثف الميثيونين مع ال ATP مشكلاً S-أدينوزيل ميثيونين (SAM) adenosylmethionine أو ما يدعى الميثيونين الفعال.

ثم يستغني SAM عن مجموعة الميثيل للمستقبل حيث ينتج عن عملية نزع زمرة الميثيل من الميثيونين الفعال مركب S-أدينوزيل هوموسيسستئين.

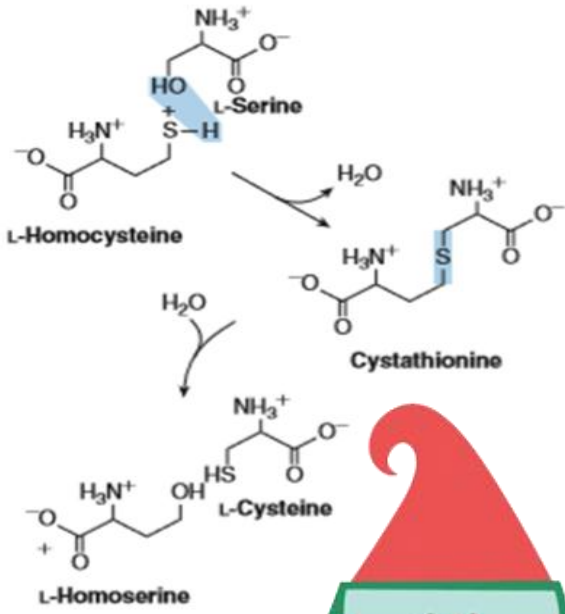
ثم هذا المركب يستغني عن الأدينوزين بعملية حلمهة و يعطي الهوموسيسستئين Homocysteine.

بارتباط الهوموسيسستئين مع الحمض الأميني السيرين بواسطة Cystathionin-β-Synthetase ليشكل السيستاتيونين Cystathionine مع خروج جزيئة ماء و تشكيل رابطة كبريتية.

وهنا يكون للمركب Cystathionine مصيرين إما:

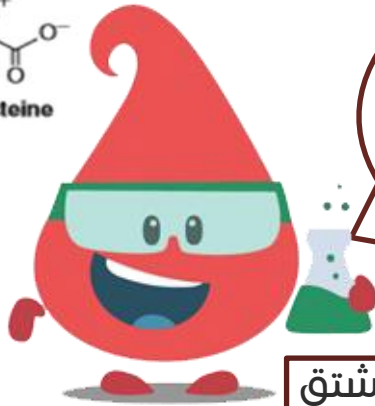
تحدث عملية حلمهة لفك الرابطة و ينتج عنها السيستئين و الهوموسيرين. وهنا نلاحظ أن الهيكل الكربوني للسيستئين قادم من السيرين والهيكل الكربوني للهوموسيرين قادم من الهوموسيسستئين.

أو تحدث حمهة و يعطي السيستئين + مركب ألفا كيتو بوتارات (يتشكل منه البروبيونيل coA).



يمكننا إعادة اصطناع السيرين و ذلك انطلاقا من السيستئين و الهوموسيرين.

يمكن إعادة توليد الميثيونين من الهوموسيسستين عن طريق نقل الميثيل من N5-ميثيل تتراهيدروفولات بوساطة إنزيم الميثيل ترانسفيراز الذي يستخدم الفيتامين B12.



المركبات التي تشتق مجموعتها الميثيلية من الميثيونين الفعال:

الكولين

الكرياتين

الايبينفرين

الميلاتونين

السااركوزين

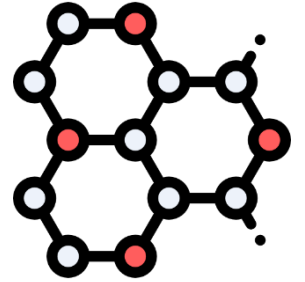
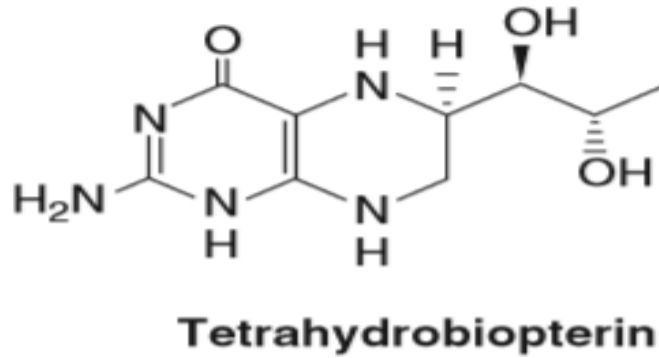
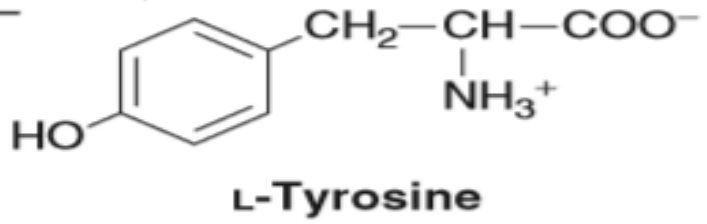
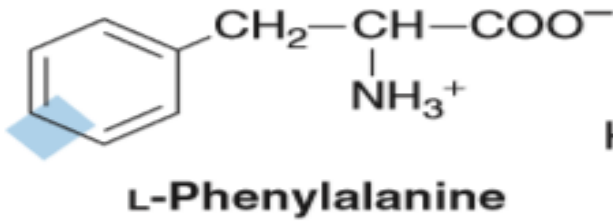
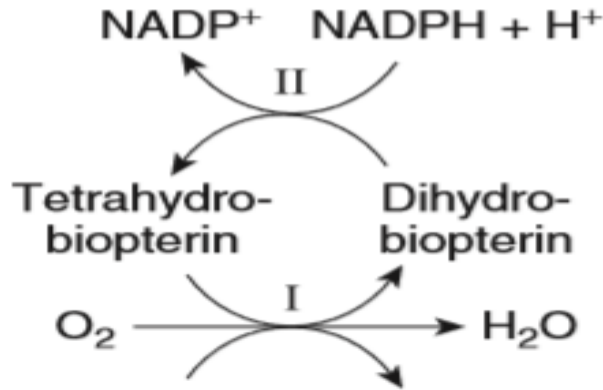
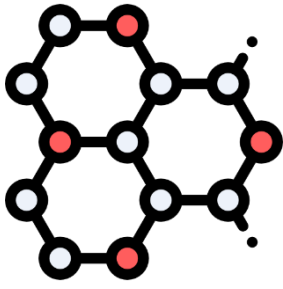
التيباين

تشكيل التيروسين

- يتشكل التيروسين بتفاعل هدركلسة للفينيل ألانين بوجود الفينيل هيدروكسيلاز حيث أن الفينيل ألانين حمض أميني ضروري تغذويا
- فإنه ليس من الشرط أن يتوافر التيروسين في غذاء يحوي كميات كافية من الفينيل ألانين.
- و يكون التفاعل غير عكسي و بذلك لا يمكن للتيروسين أن يلبي الحاجة التغذوية من الفينيل ألانين.
- و يعد الإنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز من إنزيمات الأوكسيجيناز مختلطة الوظيفة و يوجد في كبد الثدييات و لكنه يغيب من الأنسجة الأخرى.
- و يتضمن التفاعل اضافة ذرة واحدة من الأوكسجين الجزيئي في الموضع بارا من الفينيل الانين .
- في حين يتم ارجاع الذرة الأخرى ليتشكل الماء.

و تتأمن طاقة الارجاع من ال NADPH بشكل أساسي على الفور بشكل رباعي هيدرو البيوبتيرين^٢

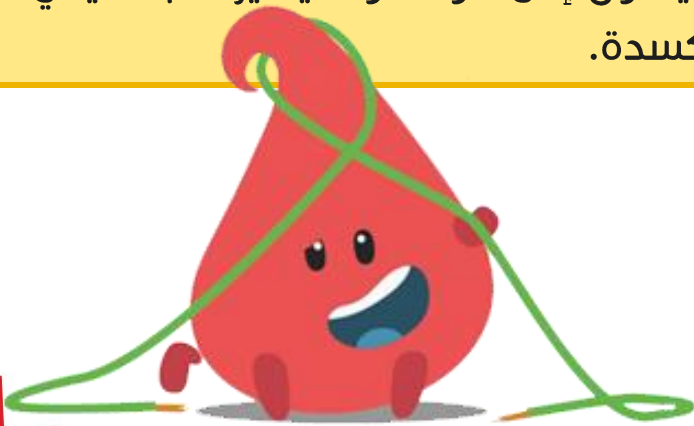
و فوق التفاعل التالي:



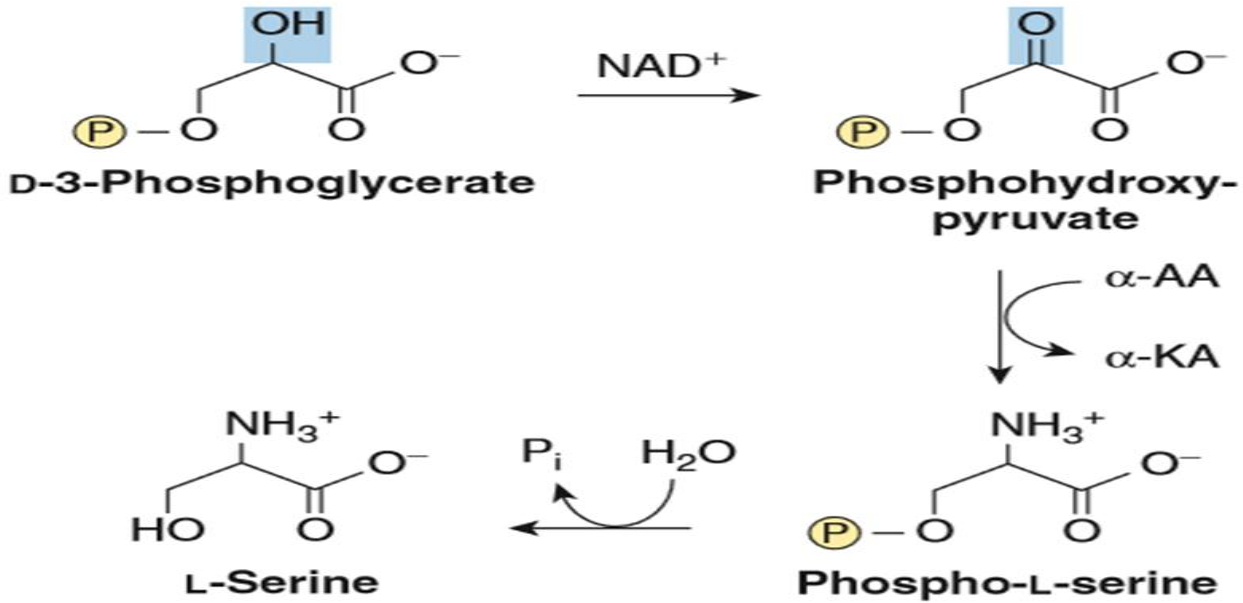
تشكيل السيرين

يتشكل للسيرين من مستقبلات سبيل التحلل السكر D-3- فوسفوغليسيرات حيث تتأكسد زمرة الهيدروكسيلية ألفا إلى زمرة إكسو بوساطة NAD+ ثم ينتقل إليها الأمين فيتشكل الفوسفوسيرين ، الذي ينزع الفوسفور منه بعد ذلك فيتشكل السيرين.

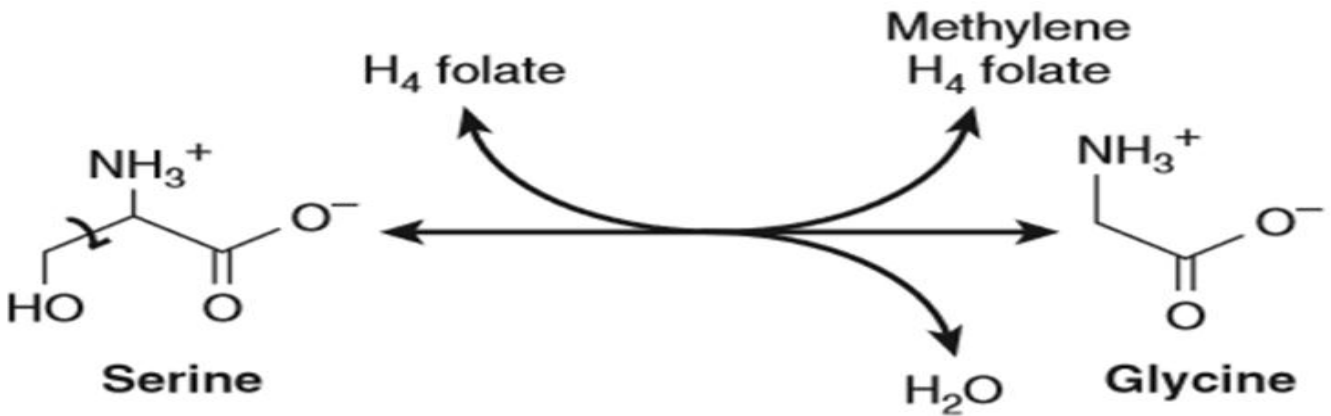
الجليسرول في الكبد عن طريق غليسرول كيناز يتحول إلى فوسفو غليسيرات بعمليتي الفسفرة والأكسدة.



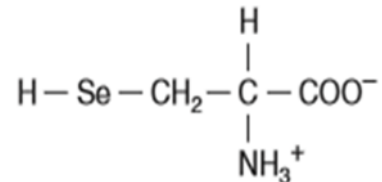
^٣ وهو بتيريدين يماثل حمض الفوليك.



يمكن أن يتشكل أيضاً من الغلايسين بواسطة إنزيم سيرين هيدروكسي ميتيل ترانسفيراز و بوجود المساعد الإنزيمي ميتيلين تتراهيدروفولات و فق التفاعل التالي:



تشكل السيلينيوسيستئين Selenocysteine



صيفته:

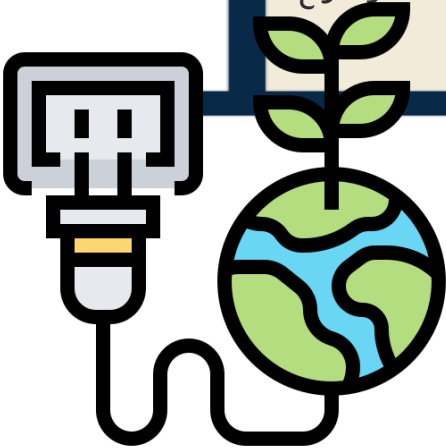
✓ هو الحمض الاميني ال 21 يركب جينياً (أي أنه قياسي له mRMA يركب أثناء ترجمة البروتينات على عكس هيدروكسي بروتين و هيدروكسي الليزين الذين ينتجان من التعديل بعد الترجمة).

- ✓ ويتطلب تشكله وجود السيستئين و السيلينات ، ATP ، و tRNASec مميز و العديد من الإنزيمات.
- ✓ على الرغم أن ظهوره غير مألوف في البروتينات يتواجد السيلينوسيستئين بالموقع الفعال في عدة من الإنزيمات عند البشر و بشكل خاص الإنزيمات المشرفة على تفاعلات الأكسدة و الأرجاع.
- ✓ و من هذه الإنزيمات الثيوريدوكسين ريدوكتاز Thioredoxin reductase ، الغلوتاتيون بيروكسيداز glutathione peroxidase ، نازعات اليود deiodinase التي تحول الثيروكسين إلى ثلاثي يودو التريونين.
- ✓ أثناء عملية اصطناع الأنزيمات سابقة الذكر تكون الرامزة ⁴UGA* في ال mRNA لا توقف الترجمة وإنما يضاف السيلينو سيستئين ويتابع البروتين شكله.
- ✓ إن استبدال السيلينوسيستئين بالسيستئين في موقع الفعال لتلك الأنزيمات يؤدي لانخفاض النشاط التحفيزي لها بشكل كبير. إن الفشل في تكوين سيلينوبروتين يتضمن في تكون الأورام و التصلب العصيدي و يترافق مع اعتلال عضلة القلبية ناقص السيلينيوم (مرض كيشمان).

السيرين هو هيكل كربوني للسيلينو سيستئين أي استبدلنا الاوكسجين بعنصر السيلينيوم.

مداخلة جغرافية

سمي مرض كيشمان نسبة للمقاطعة شمال شرق الصين، حيث لوحظ عام (١٩٦٠ - ١٩٧٠) أن الأشخاص الذين يعيشون في تلك المناطق لديهم اعتلالات قلبية وواعثلات في الشرايين وعندما بحثوا عن السبب حيث أن جميع السكان في هذه المنطقة كانت لديهم نفس الأعراض وجدوا أنه بسبب انخفاض عنصر السيلينيوم (حللوا التربة، وجدوها فقيرة بالسيلينيوم وبالتالي تكون النباتات النامية فيها فقيرة بهذا العنصر أيضاً) عالجوا هذا الموضوع بإضافة السيلينيوم للتربة.



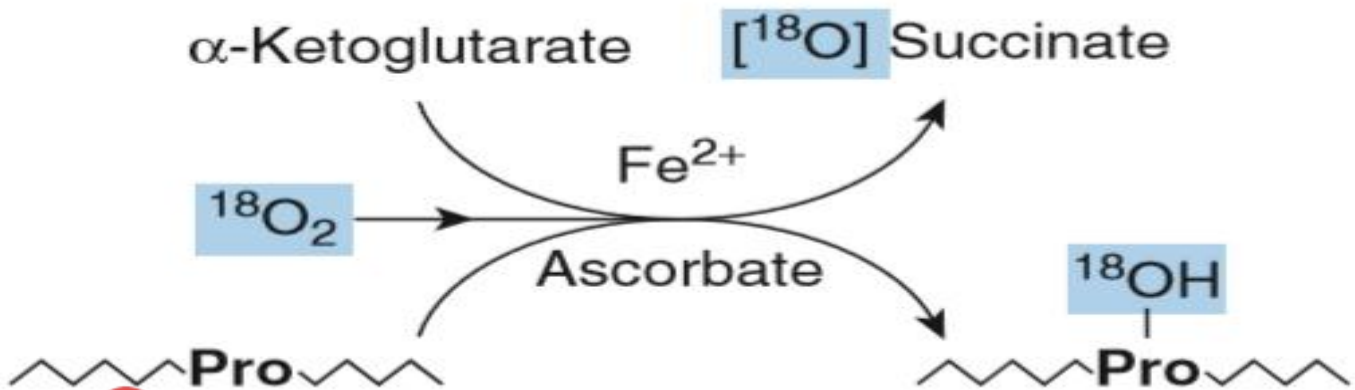
⁴ رامزة توقف الترجمة في حالات الترجمة الاعتيادية.

تشكل هيدروكسي بروتين و هيدروكسي ليزين

- △ ينشأ هيدروكسي بروتين و هيدروكسي ليزين من البرولين و الليزين نتيجة عمليات تعديل بعد الترجمة
- △ كما وجدنا في اصطناع الكولاجين حيث تتم هدرلة ثعالات البروليل و الليزيل المرتبطة بالببتيد بوساطة إنزيم البروليل هيدروكسيلاز و الليزيل هيدروكسيلاز في الأنسجة بما في ذلك الجلد و العضلات الهيكلية.
- △ إنزيمات الهيدروكسيلاز هذه هي من أنزيمات الأكسيجيناز مختلطة الوظيفة التي تحتاج بالإضافة للركيزة لكل من الاوكسجين الجزيئي والاسكوربات وشاردة الحديدي وألفا كيتوغلوتارات .
- △ ووجود خلل واحد في هذه المركبات يسبب عدم تشكل هيدوكسي الليزين أو البرولين.
- △ عندما تم وسم الاوكسجين الداخل في هذه العملية وُجد أنه أثناء التفاعل ذرة واحدة من O_2 يتم دمجها في البرولين أو الليزين (عملية هدركسلة) و ذرة الأوكسجين الأخرى دخلت إلى ألفا- كيتو غلوتارات لتحويله إلى سوكسينات.

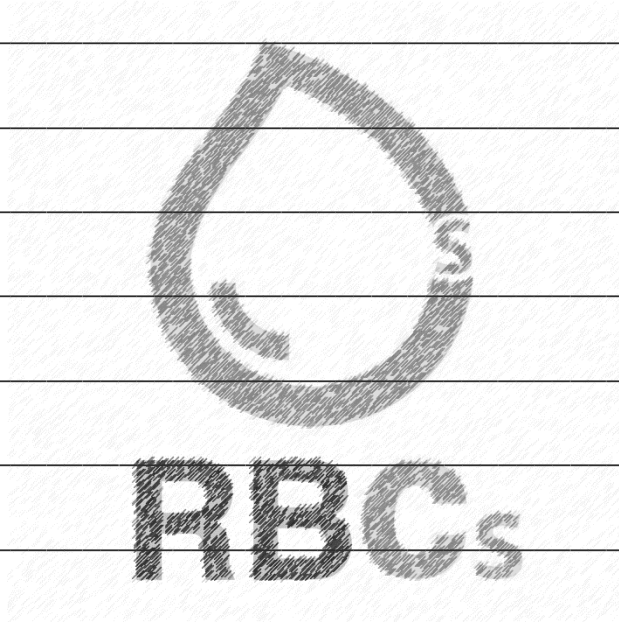


صنف فيتامين C في بعض المراجع أنه مرافق إنزيمي للبروليل هيدروكسيلاز فإن نقص فيتامين C يسبب مرض البثع.



خلصنا!!

ملاحظاتك



هضم و تقويض البروتينات و الحموض الأمينية

1- هضم البروتينات الغذائية في المعدة:

عندما يصل البروتين إلى المعدة يتنبه إفراز الهرمون الغاسترين Gastrin من الخلايا G الذي بدوره يحرض إفراز حمض كلور الماء من قبل الخلايا الجدارية Parietal cell في الغدد المعدية و الببسينوجين من قبل الخلايا الرئيسية Chief Cell. تقدر كمية العصارة المعدية في اليوم ب 2 ليتر تقريباً و هو سائل رائق أصفر شاحب من الحمض HCL 0,2% -5 له ال PH يساوي الواحد و يكون حوالي 99-97% من العصارة المعدية من الماء و يتألف الجزء الباقي من الميوسين و املاح غير عضوية و إنزيمات الهاضمة. يخضع افراز العصارة المعدية إلى سيطرة عصبية (روائح ، أفكار ، كافيئين...) و إلى سيطرة هرمونية.

تسبب الحموضة المنخفضة إلى تخريب في البنية الفراغية للبروتينات (تمسخ البروتين Denaturation) جاعلة روابطها الببتيدية الداخلية أكثر عرضة للحلمة الإنزيمية

يصطنع إنزيم الببسين Pepsin بشكله الطليعي الغير الفعال في الخلايا المعدية الرئيسية و يدعى حينها بالببسينوجين و تكون فيه بنية البروتين منطوية على بعضها مخبأة بذلك المركز الفعال و يجري تنشيطه بفعل الحمض ($PH < 4$) حيث يؤدي إلى تغير في بنيته حيث يفقد جزء من السلسلة الببتيدية بفعل الحمض و يفتح موقعه الفعال و يتحول إلى الببسين الفعال. ال PH المثلى لعمل الببسين هو أقل من 4. فعند درجة حموضة تعادل 5 يثبط جزئياً ، أما عند درجة حموضة بين 7-8 فيصبح الببسين غير فعال. يتوسط الببسين حلمة البروتينات إلى مزيج من الببتيدات متعددة الأطوال و قليل من الحموض الأمينية و ذلك بكسر الرابطة الببتيدية المشكلة للحموض الأمينية من طرف زمرة الكربوكسيلية التيروزين و فينيل ألانين و غلوتامات و أسباراتات

2- الهضم و الامتصاص في الأمعاء:

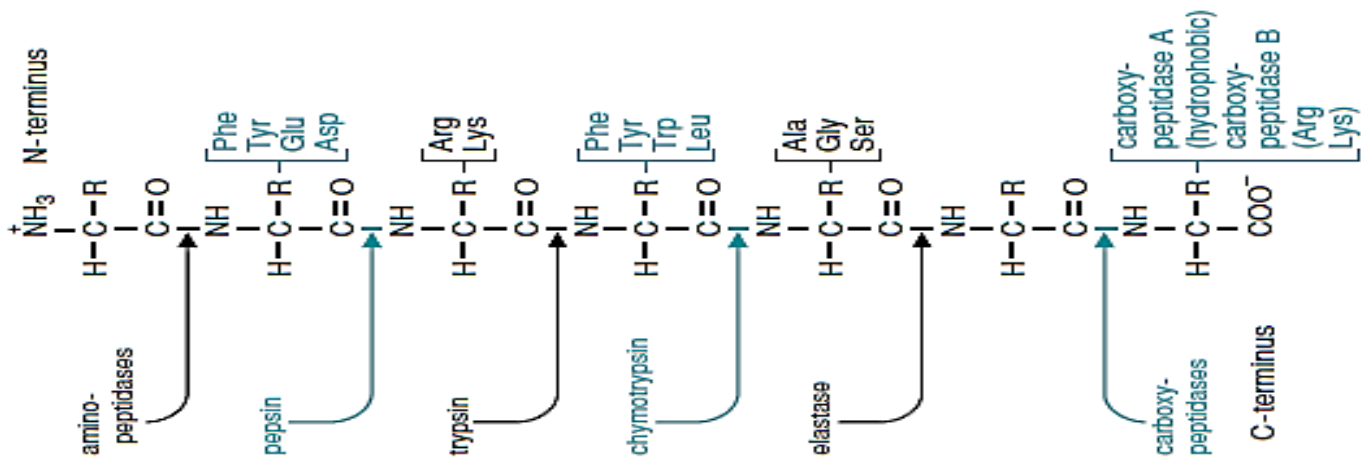
تدخل محتويات المعدة أو الكيموس (Chyme) بشكل متقطع خلال الهضم إلى الإثنا عشر عبر الصمام البواب و يقوم المحتوى القلوي للمفرزات البنكرياسية و الصفراوية بتعديل حموضة الكيموس ، و يغير ال PH هذه المادة إلى الجانب القلوي و يكون هذا الإنزياح ضرورياً لفعالية الإنزيمات الموجودة في العصارة البنكرياسية و المعوية و لكنها تثبط الفعل الاضافي للببسين.

تستمر عملية هضم البروتينات الغذائية و تكتمل في الأمعاء الدقيقة تحت تأثير مجموعة من الإنزيمات الحالة للبروتين أو البروتياز أو الببتيداز. فإن هضم البروتينات في الأمعاء يتطلب حضور إنزيمات البنكرياس Protease و إنزيمات المعوية المنشأ Peptidase. تكون ال PH المثلى لفعاليتها ما بين 7 و 8.

الإنزيمات البنكرياسية تقسم إلى قسمين : داخلية Endopeptidases و خارجية Exopeptidases

❖ الإنزيمات الداخلية Endopeptidases هي التربسين Trypsin ، و الكيموتربسين Chmotrypsin و الايلاستاز Elastase التي تهاجم البروتينات و متعددات الببتيد المتحررة من المعدة لتعطي كلا من الببتيدات و متعددات الببتيدات أو كليهما ، و يكون التربسين نوعياً للروابط الببتيدية فيحلّمه الروابط الببتيدية التي تكون فيها الزمر الكربوكسيلية تابعة لاحدى ثمالتى لليزين أو الأرجنين أما الكيموتربسين فيحلّمه الرابطة الببتيدية التي تكون فيها الزمرة الكربوكسيلية تابعة للفينيل ألانين أو التربتوفان أو للثيروزين (أحماض الأمينية العطرية) بينما الإيلاستاز فإنه يملك نوعية واسعة نوعاً ما في مهاجمة الروابط المجاورة لثمالات احماض أمينية صغيرة مثل الغلايسين ، الالانين ، و السيرين

❖ الإنزيمات الخارجية Exopeptidases هي الإنزيمات التي تمارس فعاليتها على اطراف سلسلة البروتين محررين بذلك الحموض الأمينية الطرفية فالإنزيمات التي تحرر الحموض الأمينية من الطرف الكربوكسيلي لسلسلة البروتين تدعى بال Carboxypeptidases أما الإنزيمات التي تحرر الحموض الأمينية من الطرف الأميني لسلسلة البروتين فتدعى بال Aminopeptidases.



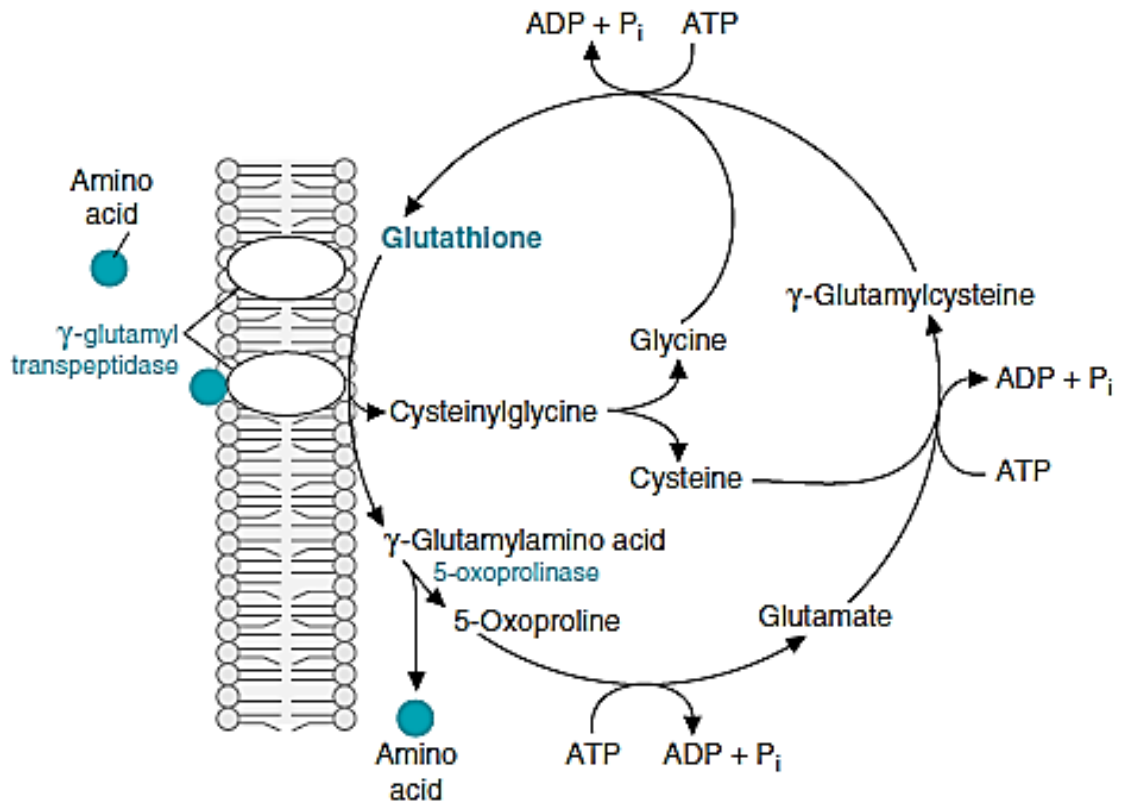
وهكذا عن طريق التأثير المتتالي لمجموعة الإنزيمات الحالة للبروتين و الببتيداز، تحلّمه البروتينات الغذائية لتعطي مزيجاً من الحموض الأمينية الحرة . أما الببتيدات القصيرة الغير مهضومة فتنتقل بواسطة نواقل خاصة إلى داخل الخلية الظهارية المعوية لتعاني من حلمة لاحقة ضمن الخلية بفعل أمينو ببتيداز الستوبلازمي إلى حموض أمينية.

تمتص الحموض الأمينية الحرة مباشرة عبر الخلايا الظهارية المبطنة للأمعاء الدقيقة في حال كان لها الخواص الكارهة للماء مثل Pro, Phe التي تخترق الغشاء بسهولة. أو عن طريق نواقل بروتينية خاصة على سطح غشاء الخلية في حال كان لها خواص محبة للماء و بالتالي تنتقل الحموض الأمينية الحرة إلى الكبد أولاً و ذلك بواسطة جملة الوريد البابي الواصل بين الأمعاء و العضو الذكور. و في الكبد إما ان تتعرض إلى عدد من التحولات الكيميائية أو أنها تستخدم مباشرة لعملية الاصطناع البروتيني. إلا أن جزءاً من الحموض الأمينية تخرج من الكبد و تتوزع بواسطة الدم إلى النسيج و

الأعضاء المختلفة ، حيث تنتشر عبر جدران الأوعية الدموية و تنتقل إلى السائل ما بين الخلوي، و من هناك تصل إلى الخلايا التي تستخدمها في عملية اصطناع بروتيناتها الخاصة أو لأغراض أخرى . يتم نقل الحموض الأمينية ضمن الخلايا بجمل نقل نوعية حيث يكون تركيز الأحماض الأمينية الحرة في السوائل خارج الخلوي أقل بشكل ملحوظ من تركيزها في خلايا الجسم. من المعروف أن هناك ما لا يقل عن سبعة آليات نقل مختلفة ذات نوعية متراكبة لمختلف الحموض الأمينية .

توجد جملة نقل واحدة تسمى حلقة غاما-غلوتاميل مسؤولة عن إعادة امتصاص في الأنابيب الكلوية و ذلك للأحماض الامينية التالية الليزين، السيستين ، الأورنيتين ، الأرجنين و يؤدي تعطل هذه الجملة الناقلة إلى ظهور الحموض الأمينية الأربعة في البول و ذلك نتيجة لاضطراب وراثي يدعى البلييه السيستينية (Cystinuria) حيث يحدث السيستينوريا بنسبة 1/7000 من الأفراد مما يجعلها واحدة من الأمراض الوراثية الأكثر انتشارا و الاضطراب الوراثي الأكثر شيوعاً في جمل نقل الأحماض الأمينية و هذا المرض يعبر عن نفسه سريريا من خلال ترسيب الحمض الأميني السيستين مما يؤدي إلى تشكل حصى كلوية تدعى الحصى السيستينية و التي يمكن أن تسد المسالك البولية مسببة مشاكل بولية.

تحدث حلقة غاما - غلوتاميل في الدماغ و المعى و الكلية حيث تكون أكثر فعالية في نقل الحموض الأمينية المتعادلة و هي جملة شائعة لنقل الحموض الامينية ما عدا البرولين ، حيث تستطيع نقل طيف واسع من الحموض الأمينية عبر الغشاء الخلية على داخل الهيولي و هي مجموعة من التفاعلات تبدأ بمركب و تنتهي بإعادة تشكله



في البداية يرتبط الغلوتاميون مع الحمض الأميني خارج الخلوي و تتشكل رابطة في الموقع غاما بين الغلوتاميل و الحمض الأميني بواسطة إنزيم غاما- غلوتاميل ترانسفيراز (غاما - غلوتاميل ترانسبيبتيداز) مشكلا غلوتاميل أمينو أسيل و ثنائي

الببتيد سيستئين-غلايسين (بوجود إنزيم سيستئينيل غلايسين ديهيبتيدياز تنفصم الرابطة الببتيدية مشكله غلايسين و سيستئين) إن الرابطة المتشكلة بين الحمض الأميني و غاما- غلوتاميل هي ليست ببتيديية. بوجود إنزيم غاما -غلوتاميل سيكلو ترانسفيراز ينفصل الحمض الأميني (داخل الخلية) و يتشكل بيروغلوتاميك (أوكسي يرولين). بتأثير إنزيم أوكسو بروليناز على بيروغلوتاميك و بوجود ATP مشكلا حمض الغلوتاميك و هذا التفاعل هو تفاعل محدد معدل في هذه الحلقة بيليه الاوكسو برولين هو مرض وراثي يؤدي إلى ارتفاع مستويات ال 5-أوكسو برولين (بيروغلوتاميك) في الدم و البول و إلى تشكل الحمض و الأذية العصبية . بعد تلك المرحلة يعاد تشكل الغلوتاتيون حيث يتشكل الثنائي الببتيد من تفاعل حمض الغلوتاميك مع السيستئين بواسطة إنزيم غاما- غلوتاميا سيستئين سينتاز و تشكل الرابطة الببتيدية يحتاج إلى طاقة تؤخذ من ATP ثم ينضم Gly إلى ثنائي بيتيد γ -Clu-cys و يحتاج ذلك إلى إنزيم الغلوتاتيون سينتاز و ATP

بعد هضم و امتصاص الحموض الأمينية القوتية يتطلب استقلاب معظم الحموض الأمينية حدثين متتاليين:

- في المرحلة الأولى من الاستقلاب يتطلب إزالة زمرة ألفا أمين عن طريق نقل الأمين أو بنزع الأمين التأكسدي لتشكيل الأمونيا و الحموض الفا- الكيتونية الموافقة
- توصف المرحلة الثانية باستقلاب الهيكل الكربوني للحمض الأميني بتحويل هيكلها الكربوني للحموض ألفا كيتونية إلى متوسطات شائعة في الاستقلاب الطاقى ، يمكن أن تستقلب هذه المركبات إلى غلوكوز أو حموض دسمه....إلخ سندرس لاحقا.

3- طرق تحولات الأزوت:

1-3- تقلب البروتيني:

تصنع و تتفكك معظم البروتينات في الجسم بشكل دائم و مستمر ، و تبقى الكمية الإجمالية لبروتين الجسم عند البالغين و الأصحاء مستقرة مادام معدل اصطناع البروتين كافيا ليتوازن مع كمية البروتين المتفككة. و يشير حدوث الانقلاب البروتين إلى حلماة و إعادة اصطناع من 125 إلى 225 غرام من بروتين الجسم يوميا يتغير معدل تقلب البروتين بشكل كبير تبعاً لنوعية البروتين فعلى سبيل المثال البروتينات الهيكلية البنيوية الخارج خلوي أنصاف أعمارها كبيرة و يكون نصف حياة البروتينات المصورة أو معظم البروتينات داخل الخلية أقل.لذلك يمكن تصنيف البروتينات حسب أنصاف أعمارها إلى:

- البروتينات قصيرة العمر: تتدرك بسرعة و تمتلك نصف عمر يقاس بدقائق أو ساعات و كمثال عنها العديد من البروتينات التنظيمية و البروتينات المطوية بشكل خاطئ .
- البروتينات طويلة العمر نصف عمرها من أيام إلى أسابيع و تشكل غالبية البروتينات في الخلية .
- البروتينات المستقرة و تمتلك نصف عمر أشهر أو سنوات مثل الكولاجين و البروتينات الهيكلية

لأن البروتينات لها أنصاف أعمار مختلفة فمن الواضح أن تدرك البروتين لا يمكن أن يكون عشوائياً بل يتأثر ببعض الجانِب البنيوي للبروتين و قد لوحظ أن نصف العمر للبروتين بطبيعة ثمالة النهاية الأمينية للبروتين، فعلى سبيل المثال تتميز البروتينات التي تحوي سيرين كحمض أميني في النهاية الأمينية للبروتين بأنها ذات نصف عمر طويل (يكون نصف العمر أكثر من عشرين ساعة) بالمقابل وجد أن البروتينات التي تحوي الأسبارتات في النهاية الأمينية للبروتين نصف عمرهم ثلاث دقائق فقط .بالإضافة إلى ذلك تتدرك يسرعه البروتينات الغنية بتسلسل يحوي على الحموض الامينية برولين ، الغلوتامات، السيرين، التريونين (يدعى تسلسل PEST ، تبعا للحرف الأول لكل من هذه الحموض الأمينية) ، و بالتالي تمتلك أنصاف أعمار داخل الخلية قصيرة.

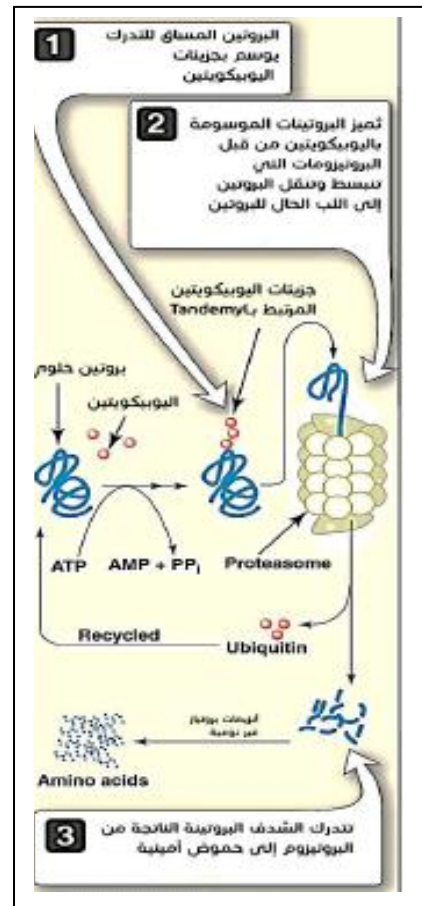
2-3- تقويض البروتين Protein Degradation:

هناك سبيلان رئيسيان يجري فيهما تدرك البروتينات داخل خلايا حقيقيات النوى. حيث تتدرك البروتينات خارج الخلية و البروتينات المرتبطة بالغشاء و البروتينات داخل الخلية ذات العمر الطويل في العضيات الخلية المسماة الجسيمات الحالة Lysosomes، بعمليات غير معتمدة على ال ATP . و بالمقابل يحتاج تدرك البروتينات الشاذة و البروتينات ذات العمر القصير لوجود ATP و اليوبيكيتين Ubiquitin يحدث ذلك في السيتوبلازما.

تقوم مستقبلات البروتينات السكرية اللاسيالية بربط البروتينات السكرية المحكوم عليها بالتدرك

بالنسبة للبروتينات في الدورة الدموية، كالهormونات الببتيدية، يؤدي فقدان جزء حمض السيلاليك من النهايات غير مرجعة بسلاسلها قليلة السكر إلى استهدافها للتدرك. و يتم التعرف على هذه البروتينات السكرية اللاسيالية وادخالها من قبل مستقبلاتها في الخلايا الكبدية ثم تتدرك في الجسيمات الحالة بواسطة إنزيمات بروتياز تسمى الكاتبسين Cathepsin.

يستهدف اليوبيكيتين العديد من البروتينات داخل الخلية للتدرك:



يوجد اليوبيكيتين، و هو بروتين صغير، في جميع خلايا حقيقيات النوى. و هو يستهدف البروتينات الداخلية الغير طبيعية أو البروتينات ذات العمر القصير داخل الخلية الموجهة إلى التدرك عن طريق آلية البروتيازوم- يوبيكيتين. يرتبط اليوبيكيتين بشكل تساهمي مع الركيزة الهدف و يحدث ذلك من خلال الربط بين α - كربوكسيل غلايسين من اليوبيكيتين إلى مجموعة γ - أمينو ليزين على ركيزة البروتين و تشكل تلك الرابطة تحتاج إلى طاقة من ال ATP. ثم يضاف عدد من جزيئات اليوبيكيتين لتعطي ركيزة ذات سلسلة متعدد اليوبيكيتين (بروتين موسوم باليوبكيتين). يتعرف البروتيازوم Proteasome على البروتين الموسوم باليوبكيتين و يقوم بتقطيعه إلى شدف ومن ثم المزيد من التدرك لنصل إلى الحموض الأمينية. البروتيازوم Proteasome هي جزيئة حالة للبروتينات كبيره على شكل اسطوانه و التي تكون وظيفتها التخلص من الفضلات .

3-3- التوازن النتروجيني:

بالمقارنة مع السكريات و الغليسيريدات الثلاثية التي تعمل بشكل أساسي على تزويد الطاقة فإن الدور الأول للحموض الأمينية هو العمل بشكل بنائي في تفاعلات الاصطناع الحيوي و بالأخص اصطناع البروتينات النسيجية و بشكل ثانوي تستخدم الحموض الأمينية كوقود. يقود استقلاب الحموض الأمينية إلى خسارة إضافية للأزوت من الجسم و ذلك بشكل تقريبي من (30-50 غرام) من البروتين عند البالغين الأصحاء، و لذلك يجب تعويض هذه الخسارة بالقوت للإبقاء على كمية بروتين الجسم ثابتة. إن الحصة القوتية المنصوح بها هي 56 g من البروتين يوميا لشخص يزن 70 kg، هذه الكمية تزيد من هامش الأمان لإعادة تزويد الحموض الأمينية المفقودة خلال السبل اللبناية و التقويضية. حيث أن نسبة النتروجين في البروتين تقدر ب 16%

يشير التوازن النتروجيني إلى الاختلاف بين المدخول الإجمالي من النتروجين و الخسارة الإجمالية من النتروجين في البراز و البول و التعرق . يلاحظ التوازن النتروجيني الايجابي، أي تناول نتروجين أكثر من المفرغ منه، عند كل من الأطفال في طور النمو و النساء الحوامل و هي حالات فيزيولوجية طبيعية و كذلك في حالات النقاهاة أو التماثل للشفاء. أما الأفراد البالغين العاديين تكون كمية النتروجين الداخلة إلى الجسم تعادل كمية النتروجين الخارجة من الجسم و هي الحالة السوية و تدعى بالتوازن النتروجيني. أما التوازن النتروجيني السلبي يتجاوز فيه اطراح النتروجين مدخوله و يحدث ذلك في الحالات التالية : الأمراض المنهكة للجسم ، و الحمى ، و التجويع، حالة داء السكري، السرطان المتقدم و قد يتبع الجراحة.

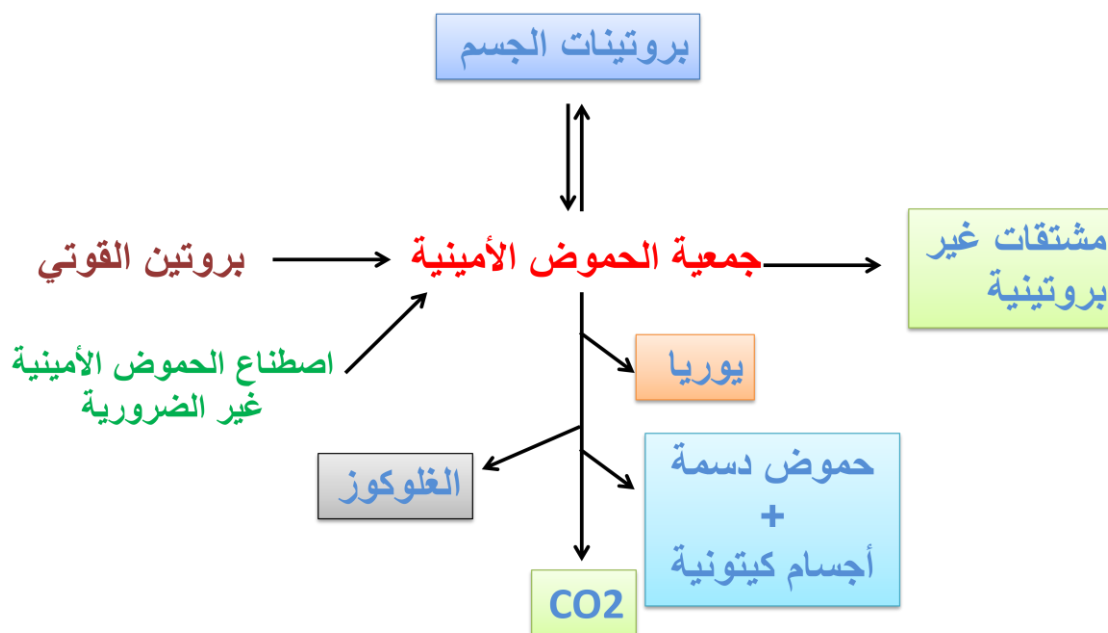
3-4- الفرق بين مرض مراسماس و كواشيوركور:

في مرض مراسماس Marasmus يكون لدينا حالة من نقص التغذية لجميع انواع المواد التي تعطي بتحللها الطاقة (سكريات ، دسم ، بروتينات) و بلغة أخرى عوز للدخول الحراري. بينما نجد في مرض كواشيوركور Kwashiorkor يكون النقص الغذائي محصورا فقط على البروتينات و نتيجة انقص البروتين بشكل عام يحدث نقص على صعيد بروتينات البلازما الدموية و منها الألبومين لبشكل رئيسي و بالتالي تنقص حلولية الدم جداً مما يؤدي إلى خروج الماء إلى الأنسجة و لا سيما التجويف البطني مسببة حدوث وذمات.



3-5- جمعية الحموض الأمينية:

الحموض الأمينية المتحررة نتيجة حلمة البروتين و الحموض الأمينية الحرة الموزعة في أرجاء الجسم تشكل مجتمعة جمعية الحموض الأمينية. تكون جمعية الحموض الأمينية المحتوية حوالي 100 g منها مقارنة بكمية بروتين الجسم حوالي 12 Kg في انسان يزن 70 kg . يشكل من هذه ال 100 g من الحموض الأمينية حوالي 50 % حموض أمينية على شكل غلوتامات و غلوتامين.



إن الأحماض الأمينية الصادرة عن تحلل بروتينات الغذائية أو تقويض بروتينات الأنسجة (التي تفككت في النسيج بعد انتهاء عمرها) و الهرمونات و الانزيمات ، المضادات الحيوية و الهيموغلوبين بعد تفككه أو المركبه حديثاً تخط مع الحموض الأمينية الموزعة في جميع الأنسجة . وعلى كل حال يسترد حوالي 50 % من الحموض الامينية الناتجة عن حلمة بروتين الجسم و ذلك للاصطناع الحيوي لبروتينات نسيج جديدة ، بينما يعمل الباقي كطلائع لمركبات متنوعة.

وتستخدم الحموض الأمينية الموجودة في هذه الجمعية في

- تركيب الغلوكوز ، الغليكوجين، الشحوم
- تشكيل حموض أمينية أخرى
- في اصطناع مركبات غير بروتينية مثل الهيم عند اصطناع الهيموغلوبين، الأدرينالين و البورفيرينات.....
- تتدرك و تعطي في النهاية ماء و غاز ثاني أوكسيد الكربون و يوريا و طاقة.

4 - استقلاب الحموض الأمينية:

إن الطاقة الاستهلاكية المتشكلة في النسيج تأتي من أكسدة السكريات و ثلاثي أسيل الغليسرول، حيث تؤمن حوالي 90 % من الطاقة اللازمة ، أما الطاقة المتبقية 10-15% فتأتي من أكسدة الحموض الأمينية . و على الرغم من أن الوظيفة الحموض الأمينية بصورة أساسية هي الإنشاء الحيوي للبروتينات ، إلا أنها يمكن أن تستقلب أو تهدم في ثلاث حالات مختلفة:

1. يمكن الحموض الأمينية المتحررة من البروتينات خلال الدوران الديناميكي أن تستقلب إذا لم تكن هناك حاجة لبناء بروتينات جديدة
2. الحموض الأمينية لا تخزن لذلك الفائض منها عن حاجة الجسم لاصطناع البروتينات يمكن أن تستقلب
3. تتحول إلى سكاكر لتعويض النقص أثناء الصوم أو الداء السكري

5- طرق استقلاب الحموض الأمينية:

يتم استقلاب الحموض الأمينية و فق ثلاث طرق

1-5- الطريق الأول إزالة النتروجين من الأحماض الأمينية (زمرة ألفا- الأمينية):

الخطوة الأولى في هدم جميع الحموض الأمينية تتضمن إزالة المجموعة الأمينية ألفا باحدى الطريقتين:

• نقل الأمين Transamination:

تعرض الحموض الأمينية الموجودة في الخلايا لبعض التحولات ، التي تؤدي إلى اصطناع حموض أمينية جديدة عن طريق نقل زمرة ألفا الأمينية ، حيث يحفز نقل المجموعات الأمينية من هيكل كربوني إلى آخر من قبل عاذلة من الانزيمات تسمى ناقلات الأمين Transaminase أو Aminotransferase و تحتوي جميع الإنزيمات الناقلة للأمين زمر ملحقة ذات ارتباط وثيق بها و تشترك في آلية التفاعل العام، هذه الزمرة الملحقة هي بيرودكسال فوسفات والذي يرتبط بشكل تساهمي مع المركز الفعال للإنزيم عن طريق ثمالة الليزين. يسمى أمينو ترانسفيراز تبعاً لمانح (معطي) المجموعة الأمينية لان مستقبل المجموعة الأمينية هو دائما تقريبا هو ألفا- كيتو غلوتارات كمثال على ذلك :

- **الانين أمينو ترانسفيراز Alanine Aminotransferase (ALT)** و يسمى أيضا حسب الناتج غلوتامات

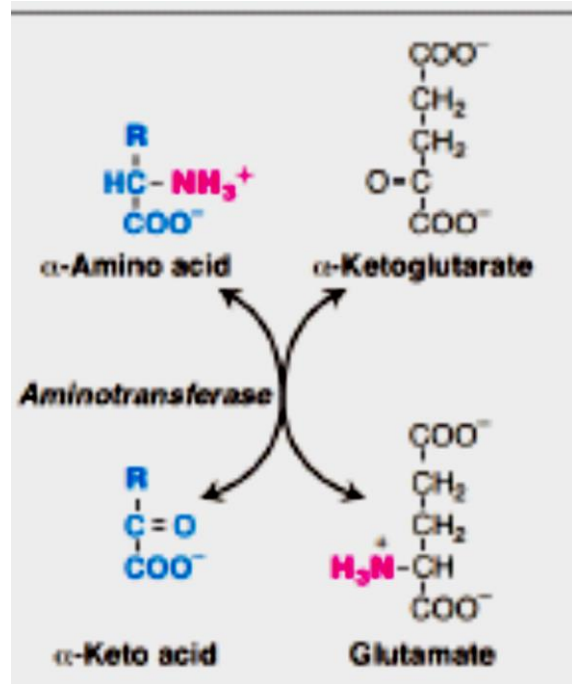
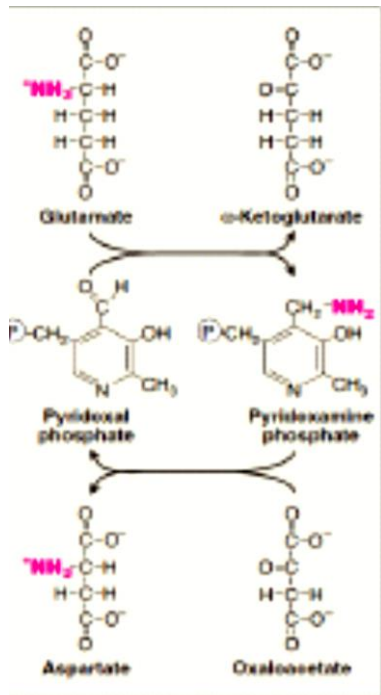
بيروفات ترانس أميناز **Glutamate Pyroate Transaminase (GPT)** موجود في العديد من الأنسجة.

- **أسبارتات أمينو ترانسفيراز Aspartate Aminotransferase (AST)** و يسمى أيضا حسب الناتج

غلوتامات أو كزالو أسيتات ترانس أميناز **Glutamate Oxaloacetate Transaminase (GOT)**

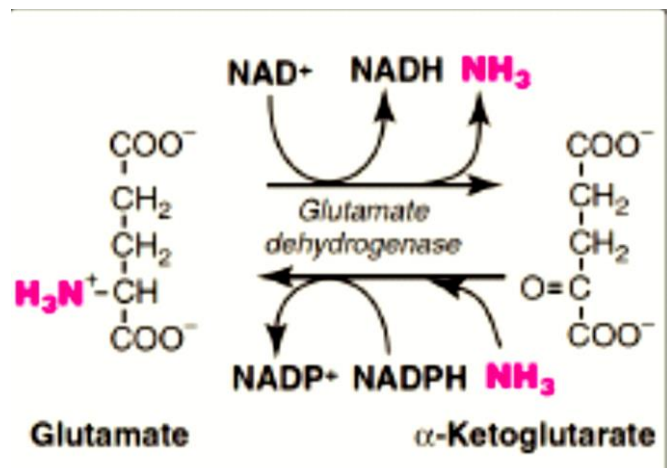
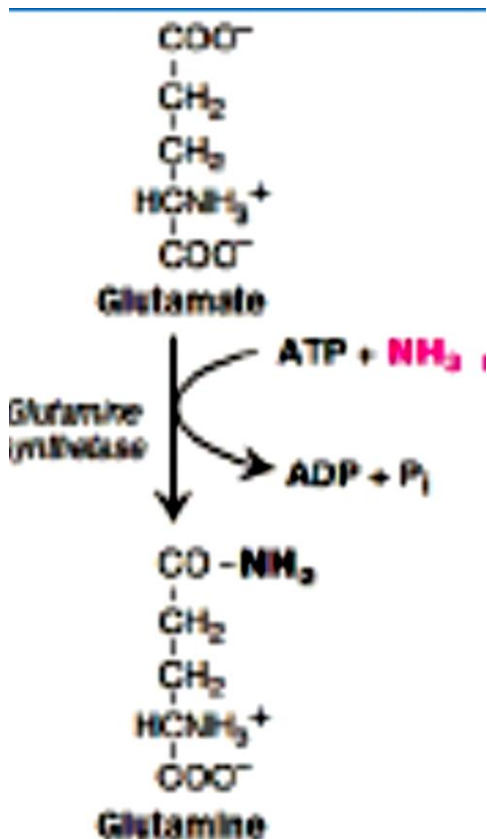
جميع الأحماض الأمينية باستثناء الليزين و الثريونتن تشارك في عملية نقل الأمين في مرحلة ما في هدمها ، حيث

هذان الحمضان الأمينيان بفقدان المجموعه الأمينية عن طريق نزع الأمين Deamination



• نزع الأمين التأكسدي **Oxydative Deamination**:

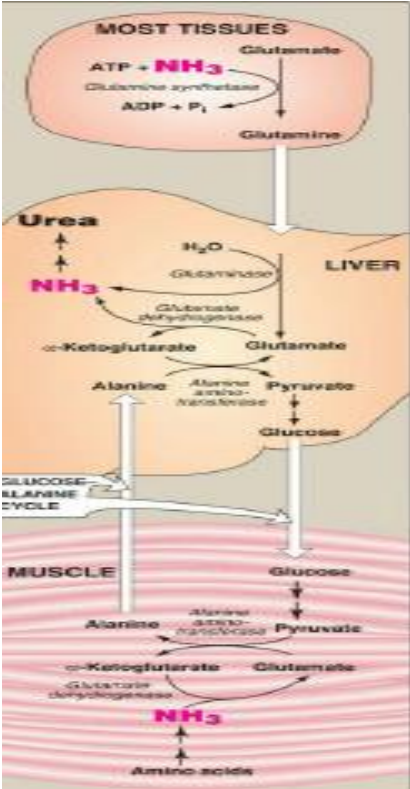
نزع الأمين التأكسدي يتم عبر إنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز *Glutamate dehydrogenase* و ينتج عنه تحرر المجموعة الأمينية كأمونيا حرة و الذي يحتاج إلى NAD^+ و هو تفاعل باتجاه واحد و حتى يصبح التفاعل بالاتجاه الآخر نستخدم NADPH (مضاد الأكسدة الداخلي) حيث يتحول ألفا - كيتو غلوتارات إلى غلوتامات . تحدث هذه التفاعلات بشكل أساسي في الكبد و الكلية . و الأمونيا الناتجة تطرح من الجسم على شكل مركب يوريا .



- **حلقة البولة:** إن الناتج الرئيسي و النهائي لتفكك البروتينات هي البولة . إلا أنه ينطرح مع البولة مركبات أخرى مثل أملاح الأمونيوم. هناك علاقة ثابتة بين هذه الأملاح و البولة ، حيث لوحظ بأن ازدياد كمية الأملاح الامونيوم المنطرحة في البول يؤدي إلى نقصان كمية البولة.

❖ مصادر الامونيا:

تتشكل الأمونيا في العديد من الانسجة و ذلك من حموض أمينية بوساطة تفاعلات إنزيمية (أمينوترانسفيراز ، و غلوتامات ديهيدروجيناز) الموضحة سابقا. هناك آليتان لنقل الأمونيا في جسم الكائن الحي من النسيج المحيطة إلى الكبد لتحويلها إلى اليوريا :



1- تشكل الغلوتامين من الغلوتامات توجد هذه الآلية في معظم الانسجة .

إن تشكيل الرابطة الأميدية بين الأمونيا (الناتجة من الغلوتامات ديهيدروجيناز) غاما- كربوكسيل للحمض الأميني غلوتامات يتم بوساطة إنزيم غلوتامين سينتاز Glutamine Synthetase ويحتاج هذا التفاعل طاقة على شكل ATP. ثم ينقل الغلوتامين عندما يرتفع عبر الدم إلى الكبد و بتأثير إنزيم الغلوتاميناز يحلمه الغلوتامين إلى يوريا و حمض الغلوتامات هو تفاعل غير عكوس.

2- نقل الأمين إلى بيروفات لتشكيل الألانين: تستخدم بشكل أساسي في العضلات كما وجدنا سابقاً

تتشكل الأمونيا في المخاطية المعوية بوساطة تفاعلات متعددة متضمنة حلمة الغلوتامين بواسطة إنزيم الغلوتاميناز المعوي وكذلك بتدريك الجرثومي للبولة في الأمعاء و تنتقل عبر الوريد البابي و منه إلى الكبد

تتشكل أيضا الامونيا في الكلى من الغلوتامين بوساطة الأحادية ، التي تستخدم كهرمونات أو نواقل عصبية تعطي ارتفاعا في الامونيا بواسطة إنزيم الأمين التأكسدي . تتحرر زمرة الأمين المرتبطة بالحلقات بشكل أمونيا و ذلك أثناء استقلاب كل من البورين و البيريبيدين.

❖ تشكيل البولة:

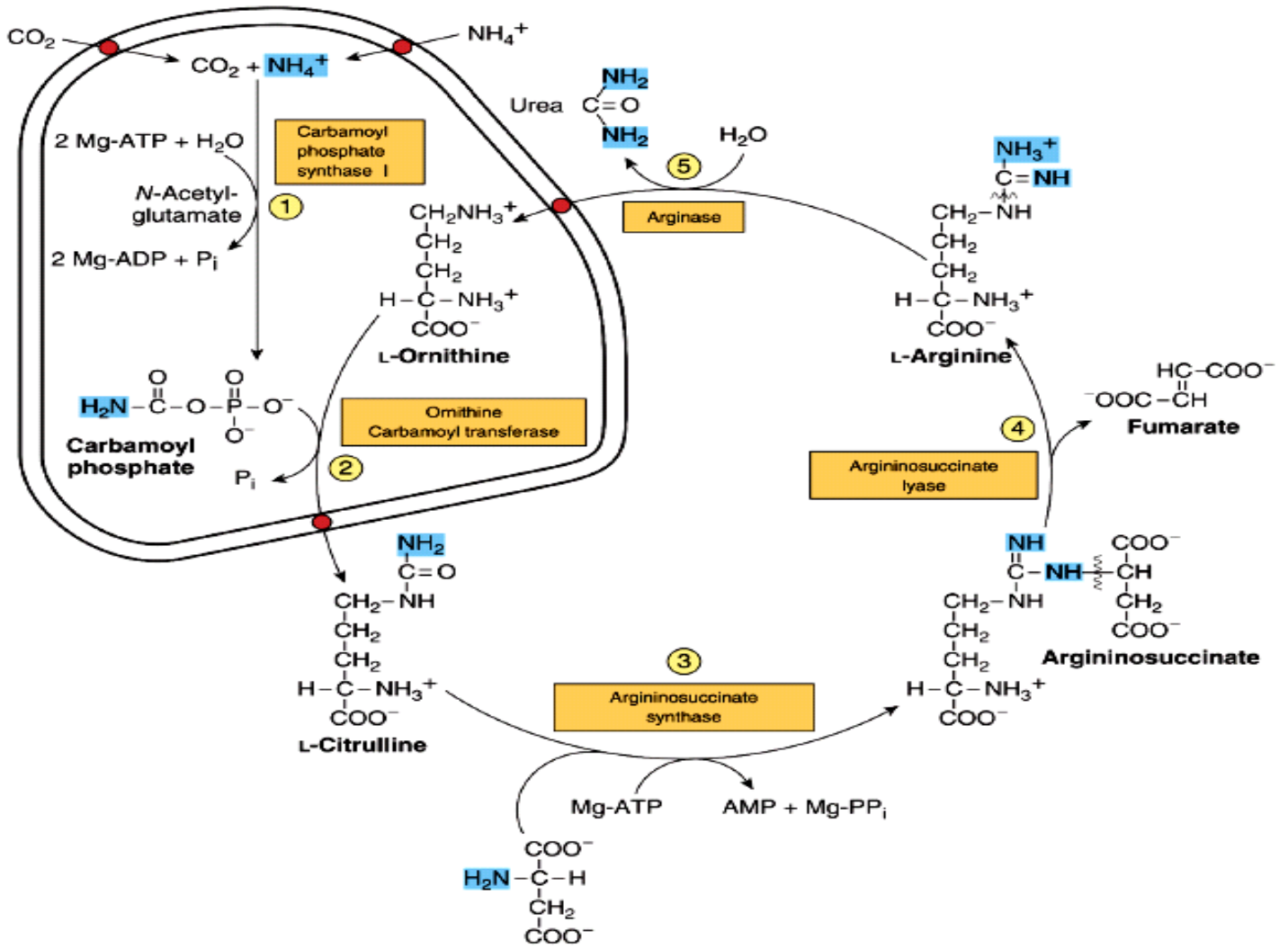
لنشكل جزيء واحد من اليوريا يتطلب إلى ثلاث جزيئات من ATP و جزيء واحد من كل من أيون الأمونيوم و ثاني أكسيد الكربون و نتروجين من ألفا -أمينو أسباراتات . و تقوم خمسة إنزيمات بتحفيز التفاعلات المرقمة و من بين الأحماض الأمينية الست المشاركة ، يقوم N-أستيل غلوتامات بدور منشطا للانزيم فحسب أما الإنزيمات الأخرى فتعمل كحوامل للذرات التي ستصبح في نهاية الأمر يوريا. تحدث بعض التفاعلات اصطناع اليوريا في المطرق المتقدرات ، في حين تحدث التفاعلات الأخرى في السيتوبلازما.

في داخل المتقدرات

التفاعل الأول: تبدأ تفاعلات حلقة البولة بتشكيل الكربوميل فوسفات وذلك بتكاثف ثاني أكسيد الكربون و الأمونيا و جزيئتين من ATP ، بتفاعل يحفزها الانزيم كربوميل فوسفات سينتاز I (Carbamoyl phosphate Synthetase I) ، و تحوي الأنسجة الإنسان شكلين من كربوميل فوسفات سينتاز هما:

- كربوميل فوسفات سينتاز I هو انزيم في متقدرات الكبد يستخدم الأمونيا في اصطناع اليوريا

- كربوميل فوسفات سينتاز II هو إنزيم في السيتوبلازما يستخدم الغلوتامين و ليس الأمونيا كمانح للنتروجين و يشترك في اصطناع الحيوي للبيريميدين.



يعتبر إنزيم كربامويل فوسفات سينتاز I هو المحدد للمعدل أو المحدد للخطوة إنزيم دورة يوريا، و يكون هذا الإنزيم المنظم نشيطاً فقط بوجود N-اسيتيل غلونات، الذي يتركب من أسيتيل كواينزيم أ و الغلونات و يزداد تركيزه بعد وجبة غنية بالبروتين مؤدياً إلى زيادة اصطناع اليوريا.

التفاعل الثاني: تشكل السيترولين: تحفز ناقلة كربامويل الأورثينين Ornithine Carbomoyl transferase نقل قسم كربوميل من الكربوميل فوسفات إلى الأورثينين فيتشكل و أورثو فوسفات ثم ينتقل السيترولين إلى السيتوبلازما عن طريق جملا للنقل عبر الغشاء المتقدري الداخلي.

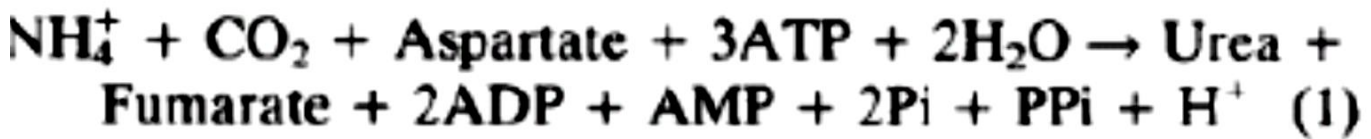
التفاعل الثالث تشكل الأرجينينوسكسينات: يربط الإنزيم الأرجينينوسكسينات سينتاز الأسباراتات بالسيترولين عن طريق الزمرة الأمينية للأسباراتات و هو بذلك يوفر النتروجين الثاني لليوريا و يتطلب هذا التفاعل ATP و Mg^{2+} .

التفاعل الرابع تشكل الأرجينين و الفورمات: يحفز إنزيم أرجينينو سوكسينات لياز Argininosuccinate lyase تفاعل انشطار الأرجينينوسكسينات و يبقى بالنتيجة النتروجين في الأرجينين الناتج و يتحرر هيكل الأسباراتات بشكل فومارات و تشكل إضافة الماء إلى الفورمات مركب L-مالات ثم بتفاعل أكسدة المالات المعتمدة على NAD^+ لتشكل

الاوكلوأسيتات ز و يحفز هذين التفاعلين ، مع أنهما مماثلان لتفاعلات دورة كربيس ، بواسطة الفومراز و مالات ديهيدروجيناز في السيتوبلازما بعد ذلك يؤدي نقل زمرة الأمين من الغلوتامات إلى أوكلوأسيتات إلى تشكل الأسباراتات

التفاعل الخامس تحرر اليوريا و اعادة تشكيل الأورثينين: يؤدي التفاعل النهائي في دورة اليوريا ، و هو انشطار بالحلمة لزمرة الغواندينو في الأرجينين المحفز بالأرجيناز Arginase الكبدية إلى تحرر اليوريا أما الناتج الآخر ، الأورثينين فيدخل المتقدرات الكبدية من جديد للمشاركة في جولات جديدة من دورة اليوريا.

التفاعل الإجمالي لاصطناع اليوريا في حلقة اليوريا



أن الدور الاستقلابي الأساسي للسيترولين و الأورثينين ، الأرجينينوسكسينات عند الثدييات هو تشكيل اليوريا و بما أن الأورثينين الذي يستهلك في التفاعل الثاني يعاد تشكيله فلا يوجد هناك فقدان أو كسب صافي للأورثينين أو السيترولين أو الأرجينينوسكسينات أو الأرجي بينما يستهلك كل من الأمونيا و ثاني أكسيد الكربون و الأسباراتات و ATP.

الاضطرابات الاستقلابية في حلقة اليوريا

Metabolic Disorders Of The Urea Cycle

1. تؤدي كل العيوب في تشكيل اليوريا إلى التسمم بالأمونيا.

2. الآثار تكون أكثر حدة عندما يحدث الإحصار الاستقلابي metabolic block في التفاعل

الأول والثاني (أي قبل تشكيل السيترولين):

3. الأعراض السريرية الشائعة لكل اضطرابات حلقة اليوريا تتضمن:1

✍️ **التقيؤ**، واجتناب الطعام عالي البروتين.

✍️ عدم انتظام الحركة (الرنح) المتقطع، تهيج.

✍️ **نوم، تخلف عقلي شديد.**

4. يحدث تحسن كبير ويتم التقليل من الضرر الدماغي عند الاعتماد على **نظام الغذائي قليل البروتين** وذلك بتناول وجبات صغيرة بشكل متكرر لتجنب الارتفاع المفاجئ في مستويات الأمونيا في الدم.

1. N-Acetylglutamate Synthase:

تنتج فرط أمونيا دم حاد،

الاستجابة للمعالجة بالـ N-Acetylglutamate

2. كاربوميل فسفات سينثاز 1 "Carbamoyl Phosphate Synthase 1"

تدعى بفرط أمونيا الدم **نمط 1** (Hyperammonemia type 1)

الأمراض الاستقلابية النادرة نسبياً

3. ناقل الأورنيثين The Ornithine Transporter (الذي ينقل الأورنيثين للمتقدرة):

متلازمة HHH {

- ✍️ فرط أورنيثين الدم (Hyperornithinemia)
- ✍️ فرط أمونيا الدم (Hyperammonemia)
- ✍️ متلازمة الهوموسيتروولينوريا (Homocitrullinuria)

الفشل في استيراد الأورنيثين⁴ الموجود في العصارة الخلوية (Cytosolic Ornithine) إلى مطرس الميتاكوندريا يؤدي إلى:

✓ جعل حلقة اليوريا **متعذرة التطبيق**، مع نتائج **بفرط أمونيا الدم**.

✓ ويرافقه تكدس وتراكم للأورنيثين السيتوزولي والذي ينتج **فرط أورنيثين الدم**.

وفي حالة فقد المستقبلات الطبيعية للأورنيثين، فإن فسفات الكاربوميل المتقدري يقوم بإضافة الكاربوميل (Carbamolates) إلى اللايزين Lysine ليحوّله إلى **هوموسيترولين⁵** (أي

شبيه السيترولين) وينتج **بيلة الهوموسيتروولين Homocitrullinuria**.

4. أنزيم ناقل كاربومويل الأورنيثين⁶ (Ornithine Transcarbamoylase):

"فرط أمونيا الدم نمط 2" "Hyperammonemia Type II" **مرتبط بالصبغي الجنسي X.**

تبدي **الأمهات** فرط أمونيا الدم أيضاً، ونفور للأطعمة عالية البروتين. ترتفع **مستويات الغلوتامين** في الدم، والسائل الدماغي الشوكي والبول ويجب تخفيف الوجبات التي تعطى للمريض بحيث تحوي **أقل كمية ممكنة من الحموض** وفي هذه الحالة يرتفع أيضاً الأورنيثين، ومن الممكن أن يرتفع الكاربامويل فوسفات أيضاً، ولا يوجد هنا ارتفاع في السيترولين

5. الأرجينينو سكسينات سينثاز Argininosuccinate Synthase:

فرط سيترولين الدم Citrullinemia

ترتفع مستويات سيترولين **البلازما والسائل الدماغي الشوكي**. يطرح الجسم 1-2 غ من السيترولين يومياً (عن طريق البول)⁷.

6. الأرجيننسكسيناز لياز Argininosuccinase Lyase:

بيلة الأرجيننسكسينات (Argininosuccinic aciduria)

مستويات عالية من الأرجيننسكسينات في الدم.

مستويات عالية من الأرجيننسكسينات **في السائل الدماغي الشوكي** يكون الشعر بشكل خصل سهل التقصف (تقصف الشعر العقيد Trichorrhexis Nodosa)

7. الأرجيناز Arginase:

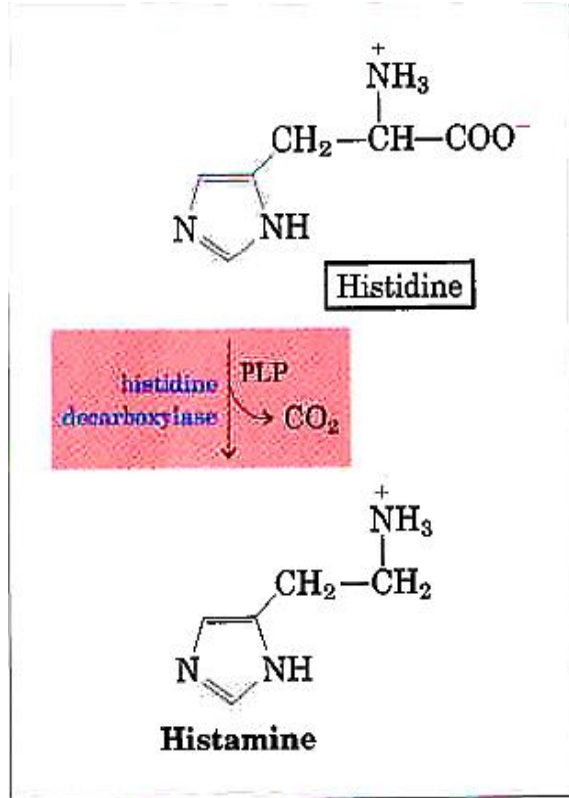
فرط أرجينين الدم (Hyperargininemia)

عيوب بالصبغيات الجسدية المتنحية

ترتفع مستويات الأرجينين في الدم والسائل الدماغي الشوكي

2-5 - الطريق الثاني نزع زمرة الكربوكسيل:

إن هذا التفاعل يتم بوجود إنزيم decarboxylase الذي يوجد في بكتريا الأمعاء و المرافق الإنزيمي هو البيرودكسال فوسفات و الأمينات الناتجة تسمى الأمينات المتناقلة



3-5- الطريق الثالث تفاعلات تدرك الهيكل الكربوني للحموض الأمينية:

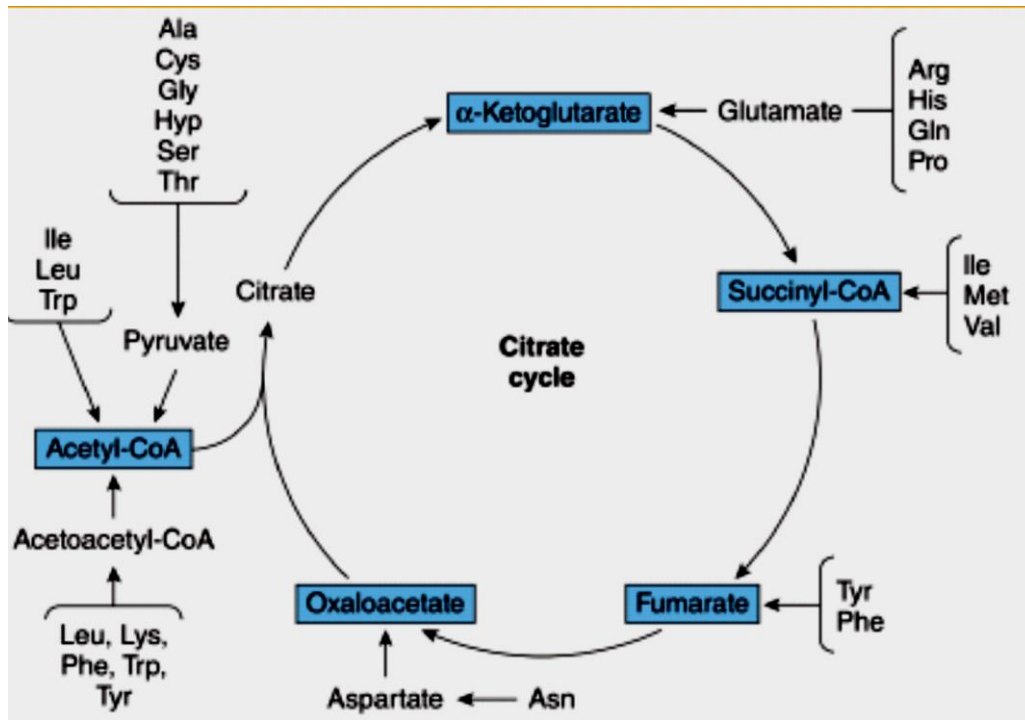
تصنف الحموض الأمينية بعدة تصنيفات مثل تصنيف الحموض الامينية حسب طبيعة السلسلة الجانبية R ، حسب تقسيم التغذية (حموض أمينية ضرورية و حموض أمينية غير ضرورية. و لتسهيل معرفة آلية استقلاب الهيكل الكربوني ، يمكن تصنيف الحموض الأمينية حسب التصنيف الاستقلابي إلى:

1. الحموض الأمينية المولدة للكيتون Ketogenic amino acids:

وهي الأحماض الأمينية التي يتدرك هيكلها الكربوني إلى أسيتو أسيتات acetoacetate أو أحد طلائعها (أسيتيل كواينزيم أ ، أسيتو أسيتيل كواينزيم أ) و تعتبر تلك المستقبلات ركائز في اصطناع الحموض الدسمة و الأجسام الكيتونية.

2. الحموض الأمينية المولدة للغلوكوز gluconic amino acids:

وهي الأحماض الأمينية التي يتدرك هيكلها الكربوني إلى بيروفات أو إلى أحد مستقبلات حلقة كريبس الأخرى (سوكسينيل كواينزيم أ ، ألفا - كيتو غلوتارات ، فومات ، أزكوالو أسيتات) و تعتبر هذه المستقبلات ركائز لسبيل استحداث السكر (gluconeogenesis) و بالتالي يمكن أن تؤدي إلى تشكيل الغلوكوز و منه إلى الغليكوجين في الكبد أو الغليكوجين في العضلات لذلك تستخدم هذه الحموض كذلك عند الحاجة للغلوكوز.



من المخطط نجد أن :

❖ الحموض الأمينية التي يتدرك هيكلها الكربوني ليعطي ألفا كيتو غلوتارات هي

Arg , His , Pro , Gln

❖ الحموض الأمينية التي تشكل بيروفات:

Ala, Cys , Gly, Hyp, Ser, Thr

هذه الحموض يمكن أن تستقلب لتعطي أيضاً أسيتيل كواينزيم أ.

❖ الحموض الأمينية التي تعطي أسيتيل كواينزيم أ:

Ile, Leu, Phe , Trp, Tyr

❖ الحموض الأمينية التي تشكل سوكسينيل كواينزيم أ:

Ile, Met , Val

❖ الحمضان الأمينيان يعطي فومارات : Phe , Tyr

❖ حمض أميني الذي يعطي أوكزالو أسيتات هو Asp ، Asn

❖ الحموض الأمينية التي تتدرك إلى أسيتو أسيتات كواينزيم أ:

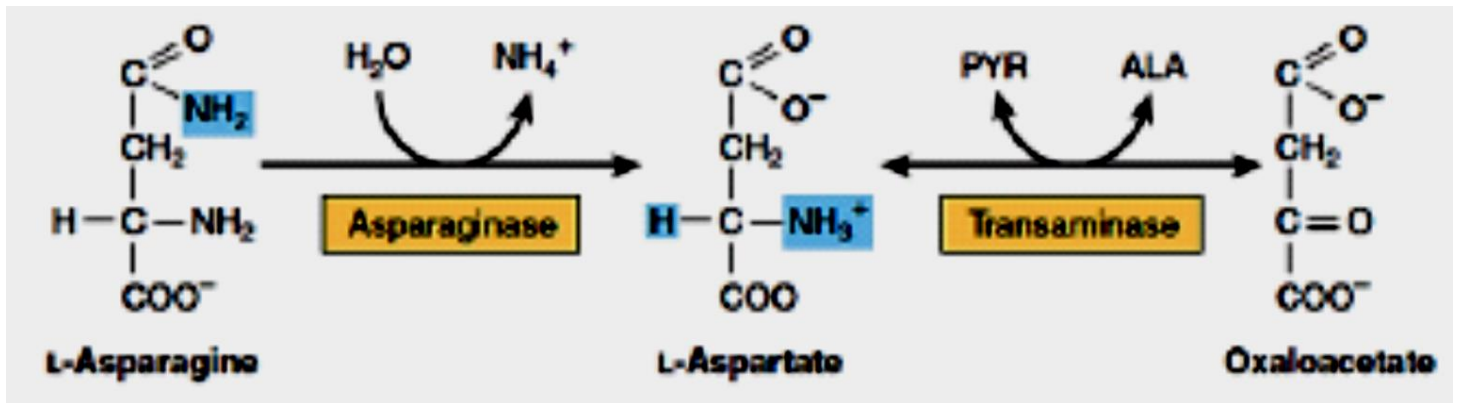
Leu, Lys, Phe, Trp, Tyr

| Glucogenic | Glucogenic and Ketogenic | Ketogenic |
|--|---|-------------------|
| Alanine Arginine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine | Tyrosine | |
| Histidine Methionine Threonine Valine | Isoleucine Phenylalanine Tryptophan | Leucine Lysine |

1-3-5 التفاعل الأولي هو نزع الزمرة الأمينية ألفا عادة: إن نزع النتروجيني الأميني ألفا عن طريق نزع الأمين هو بشكل عام التفاعل التقويضي الأول . و تكون ناقلتا أمين البيروفات و ألفا -كيتو غلوتارات غير نوعيتين نسبياً، حيث يشارك فيها الحمض الأميني كركيزة ، لذلك فهما يعملان على العديد من الأحماض الأمينية . إلا أن ذلك لا ينطبق على حالة البرولين و هيدروكسي البرولين ، الثريونين ، الليسين. و الهيكل الكربوني المتبقي يتدرك إلى مستقلبات كيتونية أو سكرية.

2-3-5-الأحماض الأمينية التي تعطي عند تقويضها الأوكزالوأسيتات :

تتحول ذرات الكربون للأسبارجين و الأسبارتات إلى الأوكزالوأسيتات من خلال الاسبارجيناز و ناقلات الأمين

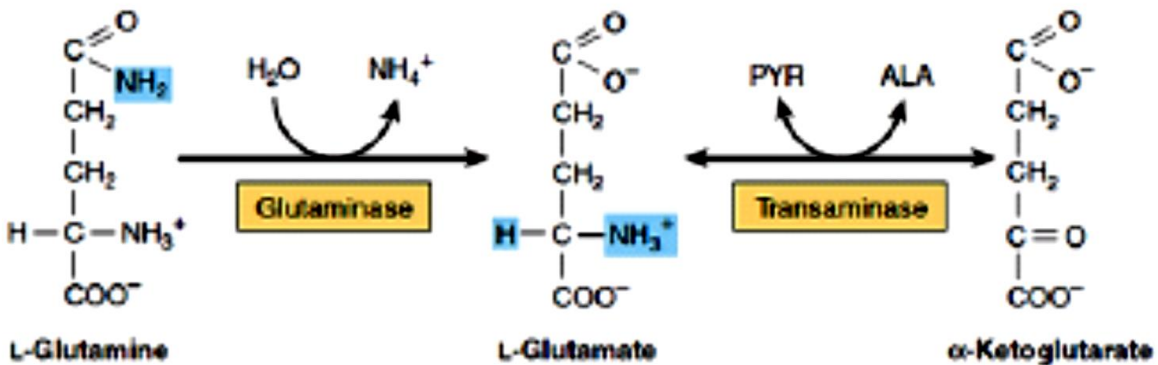


ربما لأن العيوب في ناقلات الأمين ، التي تنجز وظائف متقابلة الأساسية قد تكون غير متوافقة مع الحياة ، فإنه لا يوجد عيب ايضي معروف يترافق مع هذا السبيل التقويضي القصير.

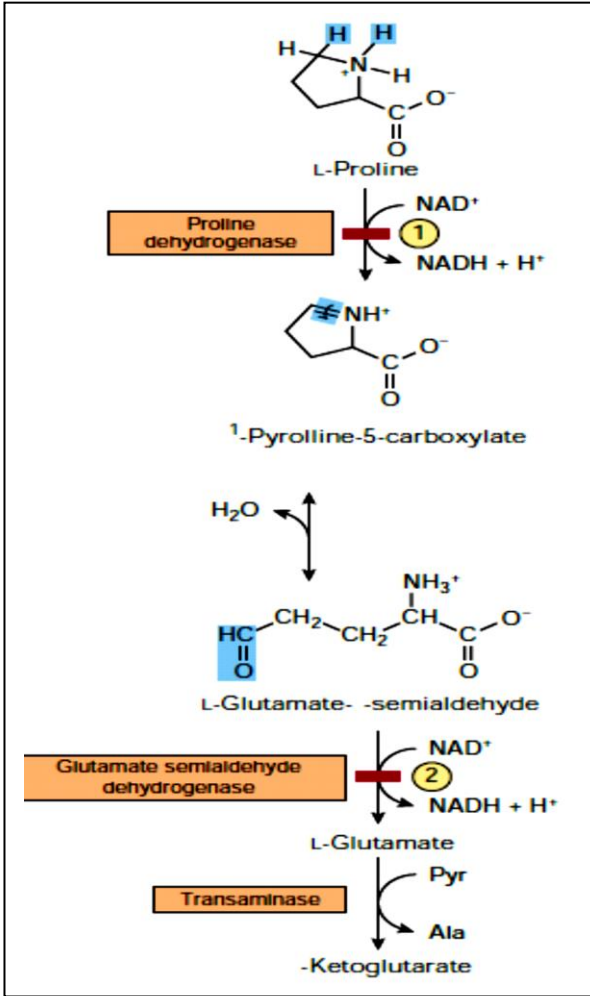
2-3-5-الأحماض الأمينية التي تعطي عند تقويضها ألفا- كيتو غلوتارات :

❖ الغلوتامين و الغلوتامات

يشبه عملية تقويض كل من الغلوتامات و الغلوتامين عملية تقويض الأسبارتات و الأسباراجين و لكن مع تشكل مركب ألفا كيتو غلوتارات . و نظراً لأن كلا من الغلوتامات و الأبيارات هما ركيذتان لناقلة الأمين نفسها ، فإن نزع أميد الغلوتامين يحفز بالغلوتاميناز . و لا توجد عيوب ايضية معروفة في سبيل تقويض غلوتامين و غلوتامات.



❖ البرولين:



تشكل ذرات الكربون الخمسة في البرولين α- كيتو غلوتارات حيث يتأكسد البرولين و يحفز التفاعل بواسطة الإنزيم برولين ديهيدروجيناز و بوجود NAD⁺ ومن ثم يضاف الماء و يتشكل غلوتامات- غاما- سيمي ألدهيد و ثم يخضع هذا المركب لعملية أكسدة ليتحول إلى الغلوتامات بواسطة إنزيم Glutamate-γ-semialdehyde dehydrogenase و كذلك بوجود NAD⁺ ثم يتم نقل زمرة الامين للغلوتامات (أو نزع الأمين التأكسدي) لتشكل α- كيتو غلوتارات. لقد وصفت حالتان وراثيتان واضحتان لفرط البرولين و يورث كلا من النمطين الأول و الثاني بشكل واضح، و على الرغم من حدوث الإعاقة العقلية في نصف الحالات المعروفة ، فيعتقد أن كلا النمطين الأول و الثاني لفرط البرولين ليس خطير للغاية.

1. فرط البرولين من النمط الأول:

إن نمط الإعاقة الاستقلابية في هذا النمط هو للبرولين

ديهيدروجيناز Proline Dehydrogenase مقارنة مع النمط الثاني لفرط البرولين حيث لا يوجد هنا ترافق مع ضعف في تقويض الهيدروكسي البرولين .

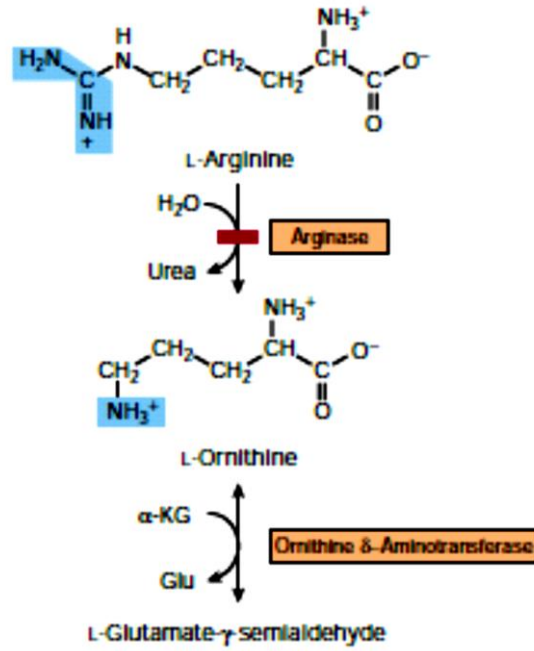
2. فرط البرولين من النمط الثاني:

يزيد مجال فرط البرولين من النمط الثاني عن ذلك المشاهد عند المرضى من النمط الأول يقع موقع الإصابة هنا في إنزيم غلوتامات غاما سيمي ألدهيد ديهيدروجيناز الذي يحفز أكسدة غلوتامات – غاما- سيمي ألدهيد، و بما أن وظيفة الديهيدروجيناز هي واحدة في تقويض الهيدروكسي برولين بأكسدة غاما هيدروكسي غلوتامات غاما سيمي ألدهيد إلى إرتيرو غاما هيدروكسي غلوتامات فإن كلا من تقويض البرولين و الهيدروكسي برولين يتأثر. ويحوي البول على مستقلب الهيدروكسي برولين المعروف باسم برولين هيدروكسي كربوكسييلات.

❖ الأرجينين :

يتشكل ألفا – كيتو غلوتارات من تقويض الحمض الأميني سداسي الكربون، الأرجينين، و يتطلب استقلاب الأرجينين خطوة واحدة هي الحلمة التي تنقل مجموعة الغوانيديين و يحفز هذا التفاعل بواسطة إنزيم الأرجيناز ثم يخضع الأورنيثين الناتج

إلى عملية نقل الأمين مشكلاً غلوتامات - غاما - سيمي الدهيد و يتابع كما ذكرنا في مخطط البرولين إلى تشكل ألفا كيتو غلوتارات أو يدخل الأورنيثين في حلقة البولة. يوجد اضطرابان وراثيان يؤديان إلى فرط اورنيثين الدم.



- a. ضمور الشبكية ذو التلايف (Gyrate atrophy of the Retina) : تتضمن خلله الصبغي الوراثي الجسدي المتنحي هذه تنكساً شبكياً ، مع ضياع تدريجي بالرؤية المحيطية ورؤية ظلامية (مبهمة) ثم العمى في نهاية الأمر. و تكون مستويات الأورنيثين في البلازما مرتفعة. اما العيب فهو ناقلة أمين - الأورنيثين و يتضمن المعالجة الحد من الأرجينين في الغذاء.
- b. متلازمة فرط الأورنيثين -أومونيا الدم يبدو ان هذا الاضطراب الوراثي المتنحي المتميز بارتفاع الأورنيثين و الأمونيا في الدم ينتج عن خلل في نقل الأورنيثين للمتقدرات و تكون نتيجة اضطراب في اصطناع الحيوي لليوريا
- c. فرط الأرجينين: الاضطرابات الاستقلابية لتقويض الارجينين و التي يتأثر بالانزيمات الكبدية (الأرجيناز) تشترك في اضطرابات حلقة البولة.

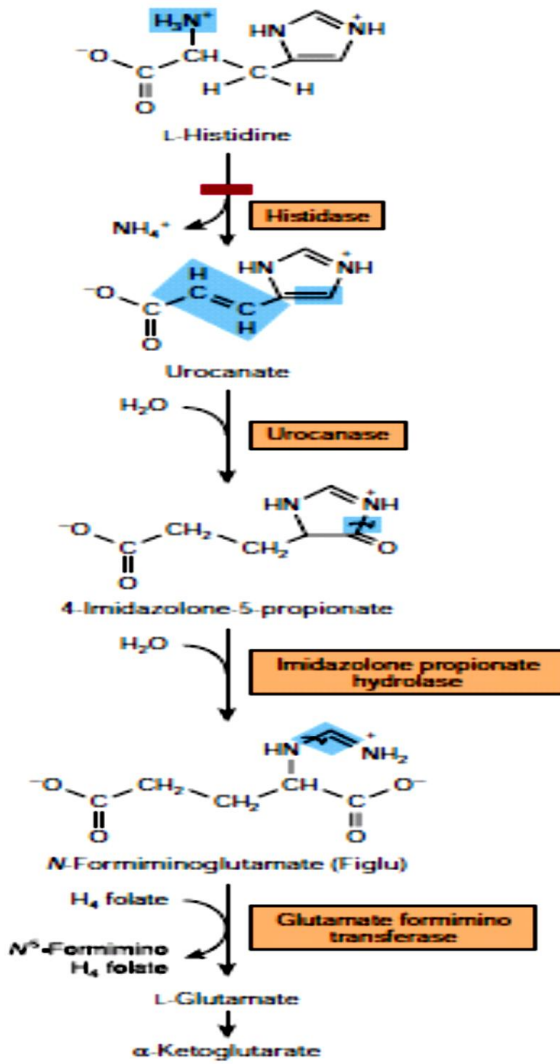
❖ الهيستدين:

كما نعلم أن الهيستدين يحوي في بنيته ست ذرات كربون و أنه يتدرك هيكله الكربوني ليعطي ألفا - كيتو غلوتارات. و هذا يتطلب إلى نقل الكربون الإضافي و الأزوت من الهيستدين مما يتطلب خمس تفاعلات :

- يحفز إنزيم هيستيداز نزع الأمين الهيستدين و يتشكل اليوروكانات Urocanate
- بتأثير إنزيم اليوروكاناز على اليوروكانات يتشكل المركب 4- إيميدازولون 5- بروبيونات و يتضمن التفاعل إضافة ماء و عملية أكسدة داخلية.
- بحلقة المركب السابق 4- إيميدازولون 5- بروبيونات بواسطة إنزيم إيميدازولون بروبيونات هيدرولاز يتشكل

N- فورممينوغلوتامات (Figlu) N-Formiminoglutamate

- ثم يتم نقل مجموعة الفورم إيمينو Formimino group إلى التتراهيدروفولات (حمض الفوليك THF) مشكلة غلوتامات و يتحفز هذا التفاعل بواسطة إنزيم غلوتامات فورممينوترانسفيراز ، حيث يعاق هذا التفاعل جزئياً أو كلياً في حال عوز THF و يفرغ مركب N-Formiminoglutamate في البول و يستفاد من ذلك في اختبار التشخيصي لعوز حمض الفوليك و ذلك في حال إفراغ مركب Figlu عقب جرعة من الهيستدين
- في المرحلة الأخيرة يتم نقل الزمرة الأمينية لحمض الفوليك ليتشكل ألفا- كيتو غلوتارات.



- الاضطرابات الاستقلابية في تقويض الهيستدين:

ارتفاع هيستدين الدم Histidinemia

تحدث الأخطاء الاستقلابية في الهيستدين نتيجة الفعالية غير الكافية للهيستيداز الكبدية و التي تضعف تحول الهيستدين إلى اليوروكانات لذلك يزداد تركيز الهيستدين في الدم و البول

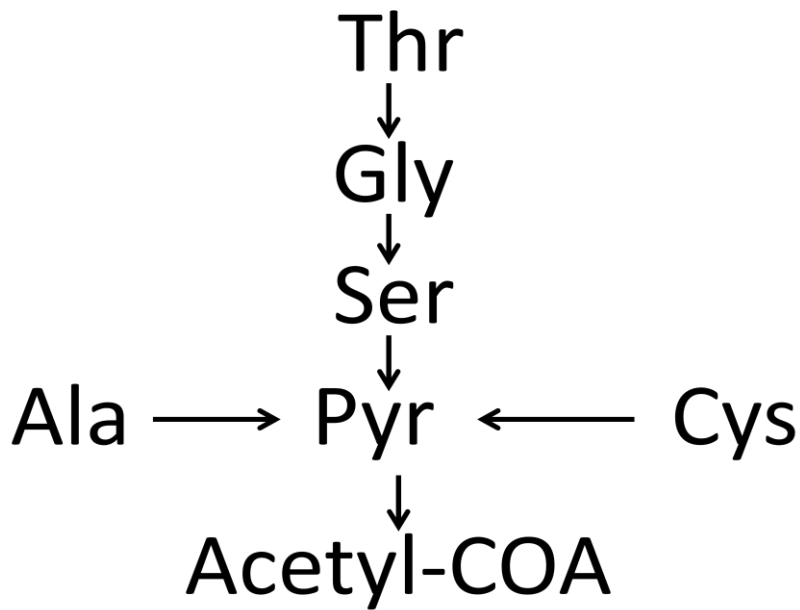
بيلة حمض اليوروكانيك Urocanic

التي تؤدي إلى زيادة إفراغ لاليوروكانات نتيجة خلل في إنزيم اليوروكاناز و زيادة إفراغ حمض اليوروكانيك هي العلامة الوحيدة لهذا الاضطراب.

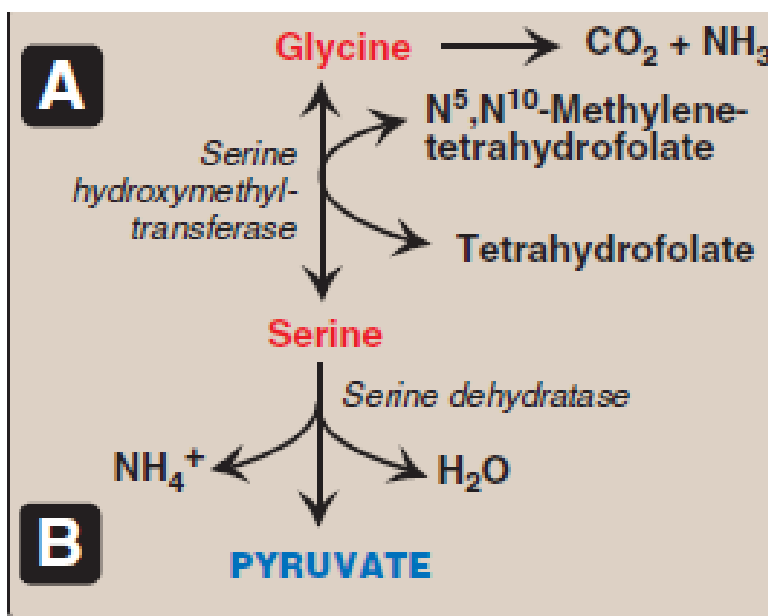
تشاهد زيادة واضحة في اطراح الهيستدين عند الحوامل في اضطرابات فرط التوتر الحلمي و لا تنتج هذه الزيادة عن أخطاء استقلابية ، و إنما تحدث نتيجة تغيرات كلوية وظيفية في الحمل الطبيعي، كما أن التغيرات في اطراح لا تقتصر فقط على الهيستدين بل تشمل جميع الحموض الأمينية.

3-3-5 الحموض الأمينية التي تشكل البيروفات :

يتحول الهيكل الكربوني للأحماض الأمينية الستة (الألانين ، السيستين ، الغلايسين ، السيرين ، هيدروكسي برولين، بينما فقط ذرتي كربون من التريونين) إلى البيروفات و من ثم قد تتحول على أسيتيل كو إنزيم أ.



❖ **تقويض الغلايسين:** بما إن الغلايسين يمكن ان يشكل البيروفات عن طريق التحول الأولي إلى السيرين ، فإن انشطار الغلايسين يشكل على الأرجح الطريق الرئيسي لتقويض الغلايسين و السيرين عند الإنسان و العديد من الفقاريات الأخرى . و يقوم المعقد الإنزيمي Glycine Synthase و هو معقد إنزيمي كبير الجزيء في المتقدرات الكبدية ، بشطر الغلايسين إلى ثاني أوكسيد الكربون و الأمونيا و $N^{10}-N^5$ - ميثيلين تترا هيدروفولات بتفاعل عكسي. و يحتاج عمل الإنزيم PLP



الاضطرابات الاستقلابية لتقويض الغلايسين:

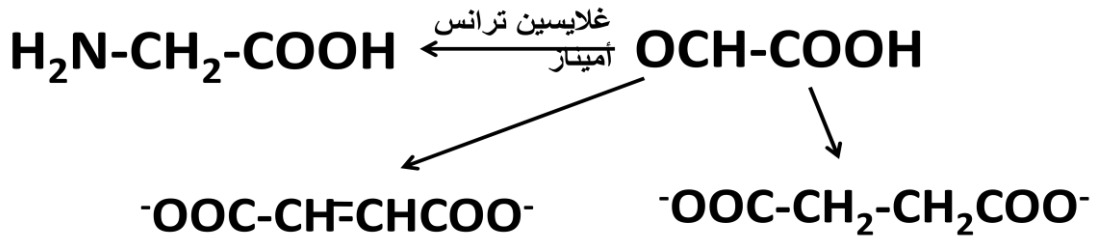
• بيله الغلايسين: تتميز بيله الغلايسين بزيادة الاطراح البولي للغلايسين المترافق مع ميل لتشكيل حصيات كلوية أوكزالية على الرغم من أن كمية الأوكزالات المطروحة في البول طبيعية . يورث هذا المرض بشكل واضح بالارتباط مع الصبغي X . يكون مستوى الغلايسين في المصل طبيعياً ، بينما يتراوح الإطراح البولي للغلايسين ما بين 600 – 1000 mg/ dl يومياً. يعزى إطراح الغلايسين إلى خطأ في عودة الامتصاص النبيبي للغلايسين في مستوى النبيات الكلوية.

• فرط أوكزالات البولي الابتدائي: يتميز فرط أوكزالات البول الابتدائي بإطراح بولي مستمر و مرتفع من الأوكزالات ، و الذي لا يكون مرتبطاً مع الحمية المتناولة من الأوكزالات (ليس له علاقة مع الوارد الغذائي لحمض الحماض) . تشمل القصة المرضية

- التحصي البولي المتقدم بأوكزالات الكالسيوم
- أخماج متكررة في الجهاز البولي
- تحدث الوفاة في الطفولة أو عند الشباب بسبب القصور الكلوي أو ارتفاع التوتر الشرياني .

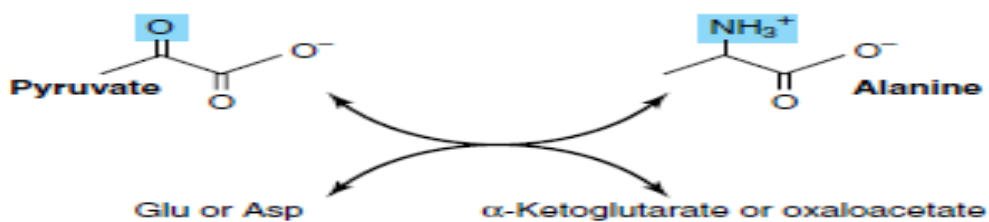
يعتبر الخطأ الاستقلابي أخطاء في استقلاب الغليوأوكزالات المترافق مع خلل في تحول الغليوأوكزالات إلى فومات أو غلايسين و بالنتيجة فإن الزائد من الغليوأوكزالات يتأكسد إلى أوكزالات.

و يكون الشرح الكيميائي الحيوي للأمراض الاستقلابية المورثة لفرط الاوكزالات البول الابتدائي بأنها تترافق نقص غلايسين ترانس أميناز أو بعض الضعف في أكسدة الغليوأوكزالات إلى فومات



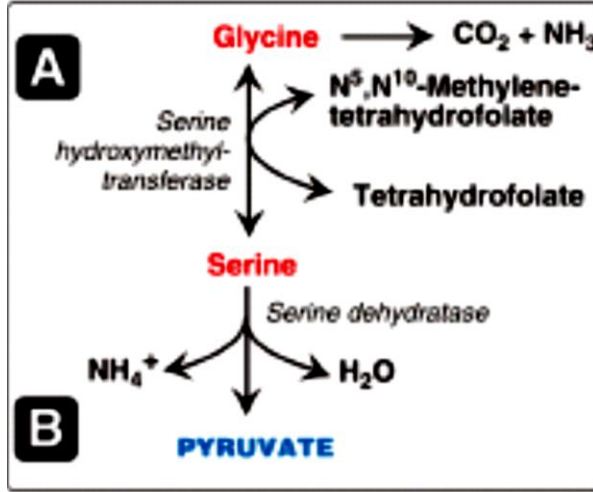
تقويض الآلانين:

وجدنا سابقاً ان الآلانين يتحول إلى بيروفات بواسطة إنزيم ترانس أميناز و بحضور الشكل الفعال للفيتامين B6



تقويض السيرين:

يتحلل السيرين عند الانسان و كثير من الفقاريات أولاً إلى غلايسين و $N^{10}-N^5$ -ميتيلن تترا هيدروفولات و يحدث هذا التفاعل عن طريق إنزيم سيرين هيدروكسي ميتيلن ترانسفيراز و من ثم يندمج في طريق استقلاب الغلايسين. يمكن ان يتحول السيرين إلى بيروفات في أكباد القوارض إلى بيروفات بواسطة سيرين دهيدراتاز و الذي يحتاج إلى بيرووكسال فوسفات وذلك من خلال حذف الأمونيا و الماء و هذا التفاعل غير عكوس.

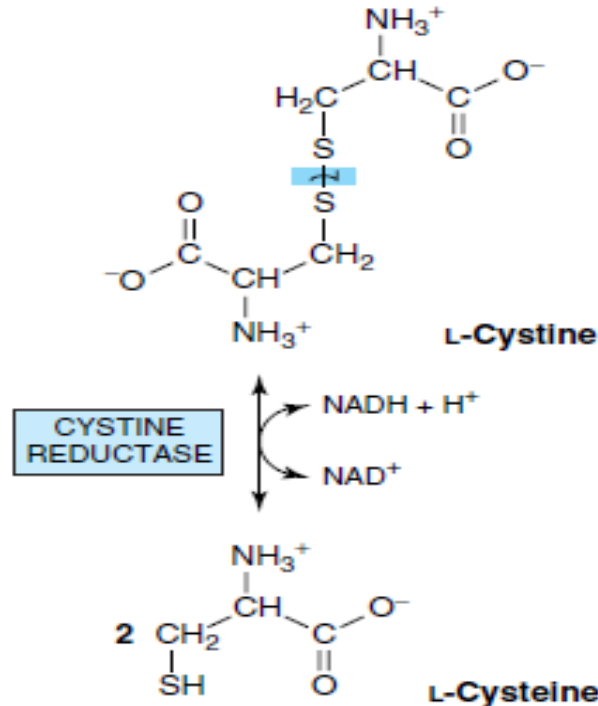


تقويض السيستين:

يطرح الإنسان حوالي 2-3 ميلي مول من الكبريت يومياً و يكون 8% منه على الأقل بشكل كبرينات لاعضوية.

يتم إرجاع السيستين Cystine إلى السيستئين Cysteine بواسطة إنزيم السيستين ريدوكتاز و يندمج بعدها

تقويض السيستين مع تقويض السيستئين

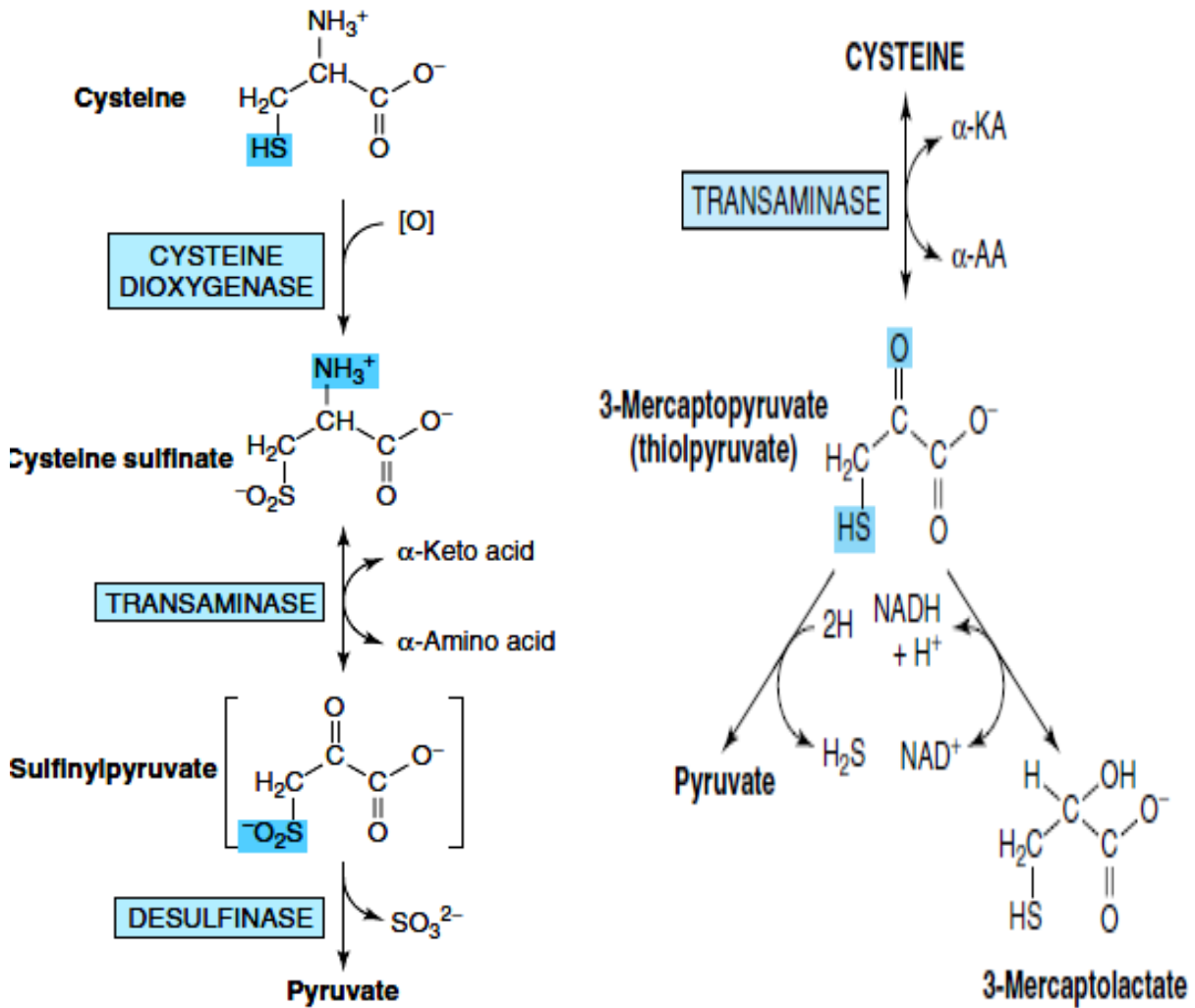


تقويض السيستئين:

يتقوض السيستئين في الثدييات من خلال إحدى الطريقتين:

❖ طريق الأوكسدة المباشرة لتقويض السيستئين: (سيستئين سولفينات)

يحفز تحول السيستئين إلى سيستئين سولفينات بالسيستئين دي أوكسيجيناز و هو إنزيم يتطلب إلى شاردة الحديد الثنائية و NAD(P)H , H^+ ، و يتطلب تقويض سولفينات السيستئين إلى عملية نقل و مجموعة الأمين لوساطة إنزيم ترانس أميناز ليعطي β -سلفينيل حمض البيروفيك كمستقلب غير قابل للعزل و الذي يستقلب إلى البيروفات بعملية نزع الزمرة الكبريتية بوساطة إنزيم نازع الزمرة الكبريتية Desulfinate .



❖ طريق نقل الأمين لتقويض السيستئين: (3- ميركابتو بيروفات)

يحفز نقل الأمين العكوس الحاصل في السيستئين متحولاً إلى 3 - ميركابتو بيروفات (ثيول بيروفات) بوساطة إنزيم ترانس أميناز للسيستئين ، أو غلوتامات أو أسبارتات ترانس أميناز الكبدية و الكلوية عند الثدييات. يرجع

3 – ميركابتو بيروفات إلى 3- ميركابتو لاكتات في تفاعل يحفز بواسطة لاكتا تده هيدروجيناز، إن الناتج 3- ميركابتو لاكتات مكون طبيعي للبول البشري يكون بشكل مزيج ثنائي سلفيد مع السيستئين (كمركب مرتبط برابطة ثنائي كبريت مع السيستئين) و يطرح بكميات كبيرة عند مرضى المصابين ببيلة ثنائية السلفيد ميركابتو لاكتات سيستئين. و كذلك يخضع المركب 3- ميركابتو بيروفات بشكل اختياري إلى نزع كبريت مشكلا البيروفات و H2S بوجود إنزيم Sulfur transferase.

الاضطرابات الاستقلابية للحموض الأمينية الحاوية على الكبريت:

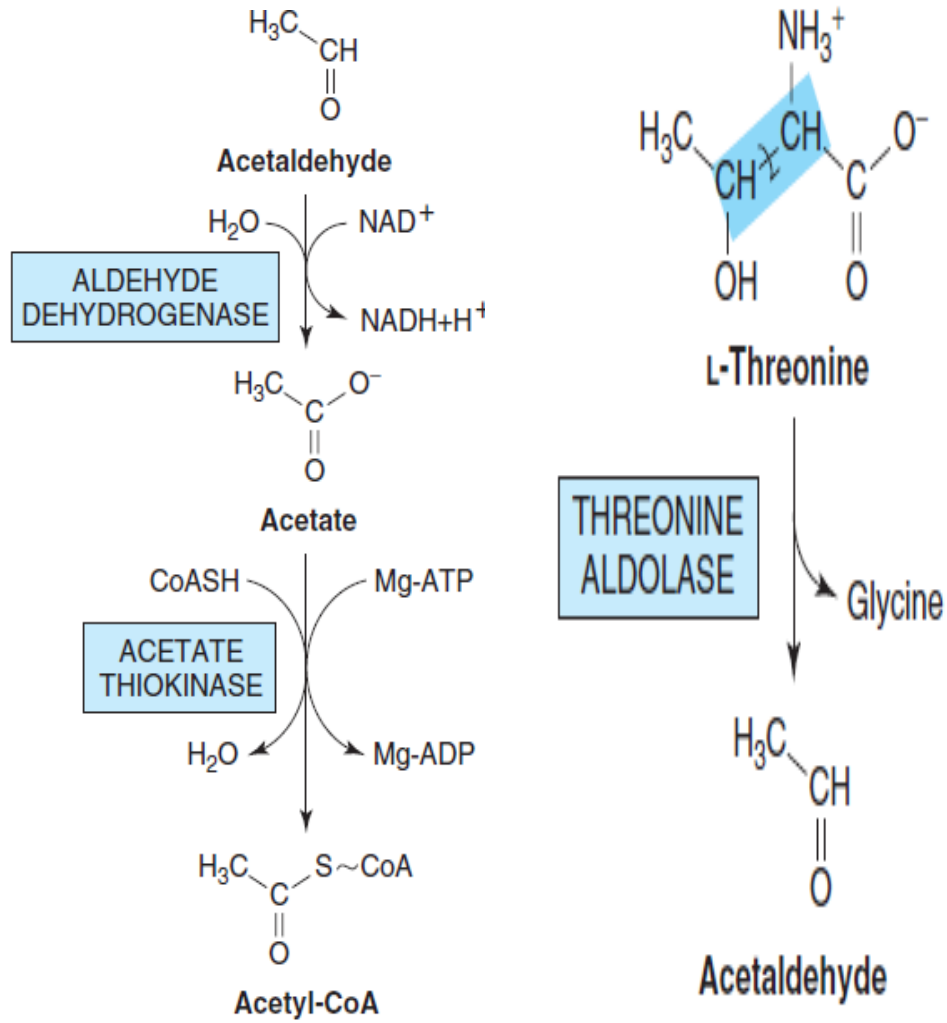
1. البيلة السيستينية (سيستين- ليزين) Cystinuria يتميز هذا المرض الاستقلابي الوراثي باطراح البولي للسيستين بكمية أكبر من السوي بحدود 20-30 ضعفاً و يزداد أيضاً و بوضوح اطراح كل من الليزين و الأرجينين و الأورنيثين. مما يفترض وجود خلل في آليات عودة الامتصاص الكلوي لهذه الحموض الأمينية الأربعة. يعتبر اصطلاح البولة السيستينية مغلوطاً ، لذلك يفضل استخدام اسم البولة الليزينية- السيستينية. بما أن السيستين غير ذواب نسبياً فإنه قد يترسب في الأنابيب الكلوية و تتشكل حصاة السيستينية.

2. داء السيستين (مرض خزن السيستين) هو اضطراب نادر في الجسيمات الحالة و يكون أيضاً مورثاً ، حيث تترسب بلورات السيستين في العديد من الأنسجة و الأعضاء و يترافق الداء السيستين عادة ببيلة أحماض أمينية عامة. و تضرر أيضاً وظائف كلية أخرى بشكل خطير يؤثر على المريض و تحدث الوفاة في أعمار مبكرة مع مظاهر القصور الكلوي الحاد.

3 . بولة مشابهات السيستين: يقدر حدوث هذا الخلل المتوارث في تقويض الميثيونين بنسبة اصابة من كل 160000 من الولادات ، يطرح مشابهات السيستين (هومو سيستين) في البول (حتى 30 mg/ dl) المترافق مع S- أدينوزيل ميثيونين و في بعض الحالات تكون مستوى الميثيونين البلازما مرتفع. حيث يعرف على الأقل أربعة أخطاء استقلابية تحدث ببيلة مشابهات السيستين . يترافق النمط الأول الناتج عن خلل في إنزيم سيستاثيونين β- سينتاز من بولة مشابهات السيستين مع ظواهر سريرية تتمثل بحدوث تخلخل عظام و انفصال العدسات العينية (خلل في عدسة العين) و في كثير من الأحيان التخلف العقلي .

تقويض التريونين:

يشطر التريونين إلى الأسيت الأدهيد و الغلايسين بواسطة إنزيم تريونين ألدولاز و من ثم ينتشل CO2 و الاسيتيل كوانزيم أ. حيث يتأكسد أدهيد الخل إلى حمض الخل و الذي يحول إلى كوانزيم أ بواسطة إنزيم أسيتات ثيوكيناز



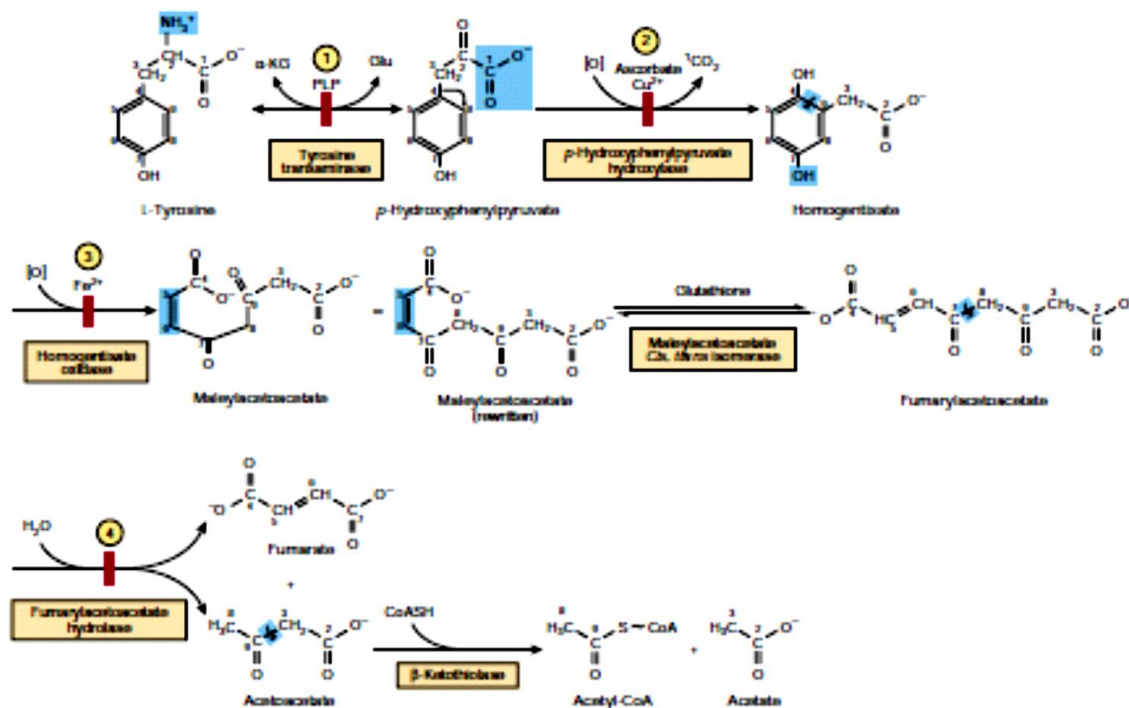
4-3-5 الحموض الأمينية التي تشكل الأستيل كو إنزيم أ:

كل الحموض الأمينية التي تشكل بيروفات (Ala, Cys, Gly, Hyp, Ser, Thr) قابلة للتحويل إلى أستيل كو إنزيم أ بواسطة إنزيم بيروفات ده هيدروجيناز (كما وجدنا سابقا) . هناك خمس حموض أمينية تشكل الأستيل كو إنزيم أ دون أن تشكل بيروفات أولا و هي تيروزين ، التربتوفان ، فينيل ألانين ، الليزين ، و اللوسين .

تفويض التيروزين:

تمر مراحل الاستقلابية للحمض الأميني التيروزين وفق ما يلي:

1. نقل الأمين حيث يتحول التيروزين إلى P- هيدروكسي فينيل ألانين و يحفز ذلك بواسطة إنزيم تيروزين α-كيتو غلوتارات ترانس اميناز الذي يستحدث في الكبد عند الثدييات و يتطلب عمل الانزيم لوجود بيرووكسال فوسفات.



2. يشكل P- هيدروكسي فينيل بيروفات الهوموجينيتيزات: يتضمن هذا التفاعل غير العادي هدركسلة (ضم هيدروكسيل) متناسقة للحلقة و تغير موضع السلسلة الجانبية (أكسدة مترافقة مع هجرة الكربون) و نزع الكربوكسيل و ذلك بوجود حمض الاسكوربيك و أيونات النحاس و إنزيم p- هيدروكسي بيروفات هيدروكسيلاز.

3. تمزيق الحلقة العطرية: أكسدة الهوموجينيتيزات إلى ماليل أسيتو أسيتات و ذلك بوجود شوارد الحديد و بتحفيز أوكسيداز هوموجينيتيزات.

4. تشكل المصاوغه المقرونه- المفروقة تؤدي مصاوغه الماليل استو أسيتات بتحفيز إيزوميراز ماليل أستو أسيتات المفروق- المقرون و بوجود الغلوتاتيون إلى تشكيل فورماريل أسيتو أسيتات

5. حلمة الفورماريل : تؤدي حلمة الفورماريل أسيتو أسيتات بواسطة هيدرولاز الفورماريل أسيتو أسيتات إلى تشكيل الفورمات و الأسيو أسيتات

6 . يخضع أسيتو أسيتات إلى عملية شطر عن طريق تفاعل محفز ب β - كيتو ثيولاز معطياً أسيتات و أستيل كو إنزيم أ.

الاضطرابات الاستقلابية لتقويض التيروسين:

تصادف العديد من الاضطرابات الاستقلابية بفرط التيروسين و فرط بولة التيروسين و بيله الحموض الفينولية.

1. فرط التيروسين الدم من النمط الأول Tyrosinemia

يتصف بتراكم المستقلبات التي تؤثر في فعاليات عدة إنزيمات و جمل النقل . الفيزيولوجيا المرضية لهذه الاضطرابات معقدة و العيب الاستقلابي المحتمل هو في الفورماريل أسيتو أسيتات هيدرولاز و ربما أيضا ماليل أسيتو أسيتات هيدرولاز. و تكون مستويات التيروسين البلازما مرتفعة (12-6 mg / dl) مثل مستويات الميثيونين لقد عرف نوعين لهذا المرض عند الأطفال و هما :

- الشكل الحاد: يبدي الأطفال المصابين في الداء التيروسيني الحاد إسهالا و إقياء له رائحة الملفوف و ضعف في النمو و في حال عدم المعالجة تحدث الوفاة خلال 6-8 اشهر بسبب القصور الكبدي.
- الشكل المزمن فنلاحظ الاعراض مشابهة لتلك في النمط الحاد و لكنها أخف فيحدث الموت بشكل عام بعمر 10 سنوات.

يشمل العلاج حماية منخفضة المحتوى من التيروسين و الفينيل ألانين و في حالات معينة فقير بالمثيونين أيضاً

2 . فرط التيروسين الدم من النمط الثاني (متلازمة راينغر- هانهرت):

إن الموقع المحتمل للخطا الاستقلابي هو تيروسين تراني أميناز (التفاعل الأول) و يلاحظ ارتفاع مستويات التيروسين في البلازما 4-5 mg / dl و آفات عينية و جلدية و تخلفا عقليا معتدلاو يعد التيروسين الحمض الوحيد الذي يكون تركيزه مرتفعا في البول . إلا أن التصفية الكلوية للتيروسين و إعادة الامتصاص في الكلية تقع ضمن حدود السوية و يشاهد أيضا في البول المستقلبات التالية بارا هيدروكسي فينيل بيروفات ، بارا هيدروكسي فينيل لاكتات ، بارا هيدروكسي فينيل أسيتات ، N – أستيل تيروسين و تيرامين.

3. فرط التيروسين الولادي : ينتج هذا الاضطراب عن ضعف نسبي في بارا هيدروكسي فينيل بيروفات هيدروكسيلاز (التفاعل 2) و تكون المستويات الدموية للتيروسين و الفينيل الألانينو يرتفع في البول مستوى التيروسين و بارا هيدروكسي فينيل أسيتات و N- أستيل تيروسين و تيرامين و يعتمد العلاج باتباع حماية فقيرة بالبروتين.

4. البيلة الألكابتونية (Alkaptonuria)

لوحظ هذا الاضطراب الاستقلابي الموروث في الدراسات الطبية التي أجريت في أوائل القرن السادس عشر حيث تم وصفه عام 1859. لهذا المرض أهمية تاريخية لأنه بشكل أساسي أفكار العالم جارود الذي اهتم بدراسة الاضطرابات الاستقلابية القابلة للتوارث. المظهر السريري الاكبر لفتاً للنظر في هذه الحالة هي أن البول يصبح غامق اللون عند تعرضه للهواء وله رائحة مميزة. و في المراحل المتأخرة من الداء يحدث اصطباغ عام في الانسجة الضامة و التهاب مفاصل . الخطأ الاستقلابي هنا عوز الهوموجنتيزات أوكسيداز حيث تطرح الهوموجنتيزات في البول و تتأكسد في الهواء

منحولة إلى اللون الاسود البني. وقد أشارت الدراسات على وجود أكثر من 600 حالة سببه في الصبغي الكروموزومي المتنحي و قد قدرت الإصابات بنحو 2-5 لكل مليون ولادة حية.

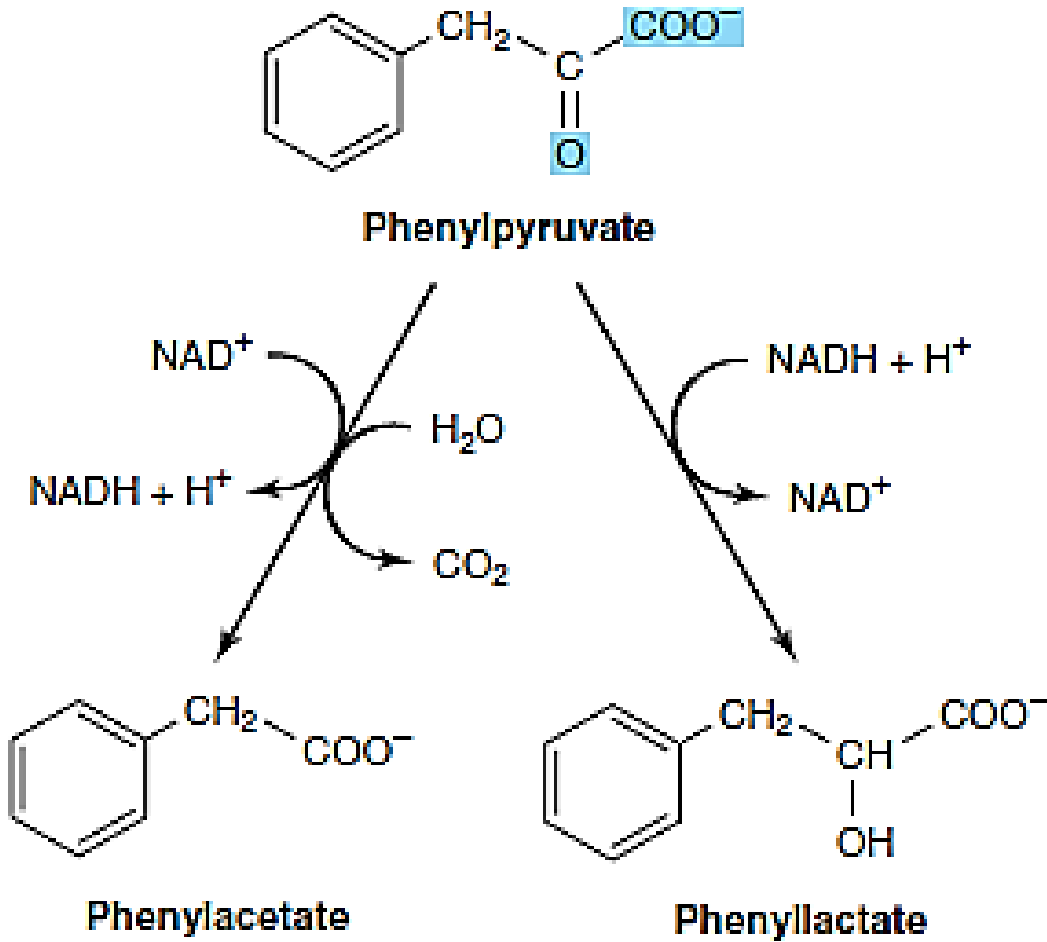
تقويض الفينيل الألانين:

يتحول فينيل الألانين أولاً إلى تيروسين بواسطة الفينيل الألانين هيدروكسيلاز (الطريق الاستقلاب الرئيسي) كما درست سابقا. إن نمط النواتج الوسيطة هي الفومارات و الالستيوأسيئات و التي تماثل تلك الناتجة من التيروسين.

الاضطرابات الإستقلابية لتقويض الفينيل الألانين:

يحدث في بعض الأحيان سوء إستقلاب للفينيل الانين ، حيث يفشل في التحول إلى تيروسين ، و يخضع لتفاعلات استقلاب مختلفة بواسطة ترانس أميناز و حمض ألفا-كيتوني متحولا إلى فينيل بيروفات الذي

- إما أن يخضع لتفاعل ارجاع فيتحول إلى فينيل لاكتات
- او أن يتم عليه عملية أكسدة فيتشكل فينيل اسيتات الذي يعطي فينيل اسيتيل غلوتامين بوجود الغلوتامين



تترافق معظم الإضطرابات الإستقلابية مع ضعف في القدرة على تحويل الفينيل ألانين إلى تيروزين حيث عن الفينيل ألانين يحتاج لانزيم الفينيل ألانين هيدروكسيلاز Phenylalanine Hydroxylase و يتطلب عمل هذا الانزيم للأوكسجين و المساعد الإنزيمي تيتراهيدروبيوبتيرين Tetrahydrobioptenin و هذا المساعد الإنزيمي يحتاج للدهيدروبيوبتيرين ريدوكتاز Dihydrobioptenin Reductase حتى يتشكل . لذلك الخلل في أي من هذه الأمور السابقة يسبب خلل في تحول الفينيل ألانين على تيروزين و بالتالي ارتفاع الفينيل ألانين. إذا ارتفاع فينيل الانين في الدم Hyperphenylalaninemias يكون بسبب عدم هدركسلة الفينيل ألانين و تحوله إلى تيروزين و ينشا ذلك نتيجة عوز (حدوث عيب) في:

- الفينيل ألانين هيدروكسيلاز (خلل نادر الحدوث) يسبب النوع الأول من ارتفاع فينيل ألانين الدم او بيله الفينيل كيتون الكلاسيكية Classic Phenylketonuria (PKU) أي يصبح الفينيل ألانين في البول.
- خلل في الدهيدروبيوبتيرين ريدوكتاز يحدث فرط الفينيل ألانين من النمط II , III
- عيب في التخليق الحيوي لثنائي هيدرو بيوبتيرين (خلل في الدهيدروبيوبتيرين بيوسنتاز) يحدث فرط فينيل ألانين من النمط IV , V.

إن العاقبة الرئيسية لفرط فينيل ألانين الدم من النمط الأول غير المعالج (بيله الفينيل ألانين الكلاسيكية PKU) هي التخلف العقلي . تتضمن العلامات السريرية الأخرى كلا من النوبات ، الذهان ، الأكزيما ، رائحة الفم (خاصة عند الأطفال في سن السادسة) . يمكن تجنب هذه الأعراض بالتشخيص المبكر و بدء العلاج المناسب. تكون الاضطرابات في PKU قابلة للتوارث بتكرار 1 / 10000 ولادة حية .

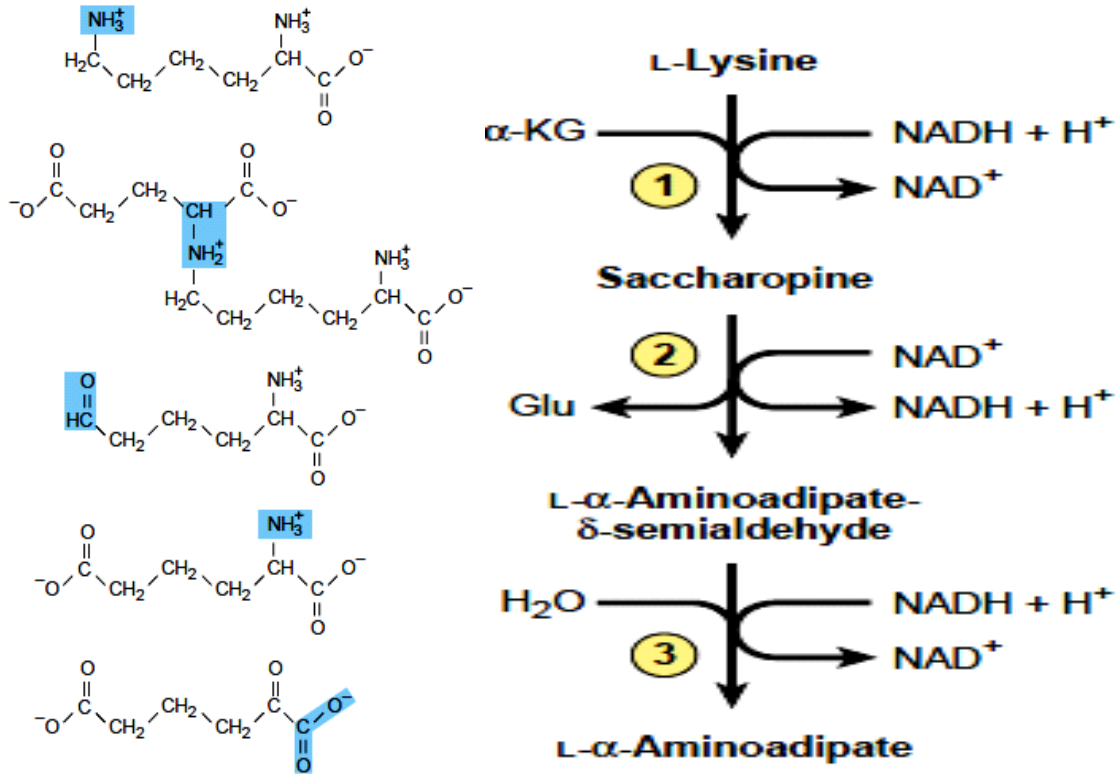
يعادل مستوى المركب الأول من الفينيل ألانين هيدروكسيلاز الكبدية حوالي 25% من القيمة الطبيعية و لا يكون الهيدروكسيلاز حساسا للتنظيم من قبل الفينيل ألانين. و نظرا لان المرضى غير قادرين على تحويل فينيل ألانين على تيروزين ، فتكون النواتج التقويضية البديلة هي الفينيل اسيتات و الفينيل لاكتات و الفينيل اسيتيل غلوتامين حيث يتدمج معظم الفينيل أسيتات مع الغلوتامين في الكبد و ينطرح في البول. و يمكن منع حدوث التخاف العقلي في لبه الفينيل كيتون عند الأطفال بغذاء يحوي مستويات منخفضة من الفينيل الانين ويمكن ايقاف اعطاء هذا الغذاء بعمر ست سنوات حيث لا تعود التراكيز المرتفعة من الفينيل ألانين و مشتقاته قادر على اذية الدماغ.

النسبة الطبيعية للفينيل ألانين في المصل هي 1-2 mg / dl أما في بولة فينيل كيتون فترتفع إلى 15-63 mg / dl.

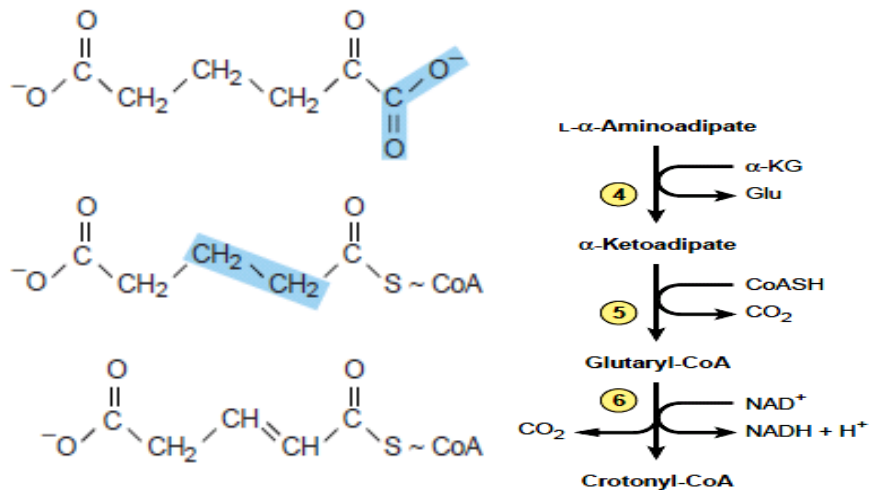
قد لا يظهر التركيز المرتفع و غير الطبيعي من الفينيل الانين في الدم عند المواليد المرضى (المصابين بالبيله) قبل اليوم الثالث أو الرابع من الولادة بسبب المقدار المنخفض من الغذاء البروتيني المتناول . و قد تظهر النتائج الإيجابية الخاطئة عند المواليد الخدج بسبب تأخر اصطناع الإنزيمات اللازمة لتقويض الفينيل ألانين.

تفويض الليزين:

يمثل الليزين استثناء عن القاعدة في الخطوة الأولى في اقويض الحموض الأمينية (نقل زمرة الأمين ألفا بواسطة ناقل الأمين Transaminase) و إنما تخضع زمرة الأمين في السلسلة الجانبية إلى نزع الأمين حيث يشكل الليزين أساس شيف مع ألفا- كيتو غلوتارات الذي يرجع إلى سكاروبين، ثم يؤكسد بنازع هيدروجين و بإضافة ماء يتشكل غلوتامات و أمينو أدبيات –غاما-سيمي الدهيد.



يحدث نقل الزمرة الأمينية لمركب ألفا –أمينو حمض الأديبيك و يتشكل كيتو حمض الأديبيك و من المحتمل ان يتبع ذلك عملية نزع كربوكسيل تأكسدي ليشكل غلوتاريل كوإنزيم أ.



الاضطرابات الاستقلابية لتقويض الليزين:

لقد وصف نوعان نادران من الشذوذ الإستقلابي لتقويض الليزين و ينتج كلاهما عن خلل في الإنزيمات تقويض الليزين إلى أسيتو أستيل كو إنزيم أ وفي كلا الحالتين يظهر الخلل الرئيسي بضعف تحول الليزين و ألفا- كيتو غلونات إلى السكاروبين.

• فرط الليزين الدوري المترافق مع فرط الأمونيا:

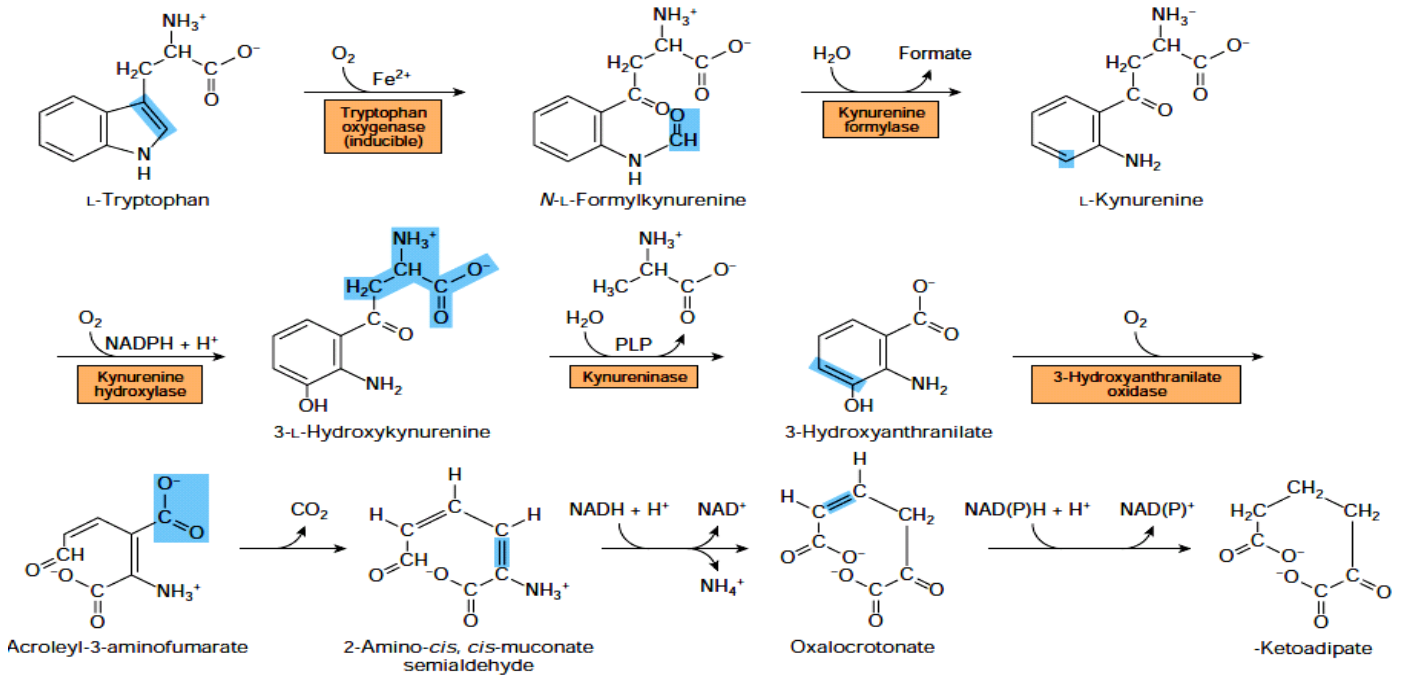
يحرص تناول مستويات مرتفعة من البروتين حدوث فرط الليزين الدم ، ثم تثبط المستويات الليزين المرتفعة في الكبد أرجيناز الكبدى بشكل تنافسي مما يسبب فرط امونيا الدم و يؤدي المعالجة بالسوائل و الحد من مدخول الليزين على تخفيف كل من فرط أمونيا الدم و مظاهره السريرية و بالمقابل يؤدي اعطاء كمية من الليزين على تسريع الازمات الخطرة و السبات و لا تتوافر أي معلومات تهتم بالأساس الوراثي لهذا الاضطراب

• فرط الليزين المستمر بدون فرط الأمونيا

اختلفت الموجودات السريرية الحيوية و الكيميائية بشكل كبير في اثنا عشر حالة قد أخبر عنها من فرط الليزين المتواصل حيث كان بعض المرضى معاقين عقليا و ليس جميعهم. و لا يوجد أي ترافق مع فرط الأمونيا . قد تتراكم مستقلبات الليزين او لا تتراكم في السوائل الحيوية . لقد اعتقد أن فرط الليزين المستمر قد يكون موروثا بواسطة صبغي جسمي ذي طبيعة متنحية بالإضافة إلى ضعف تحول الليزين و ألفا-كيتو غلونات إلى سكاروبين. وعند بعض المرضى لا يمكنهم شطر السكاروبين أي لديهم ضعف في تحول السكاروبين إلى غلوتامات و ألفا – كيتو أمينو غاما سيمي ألدهيد.

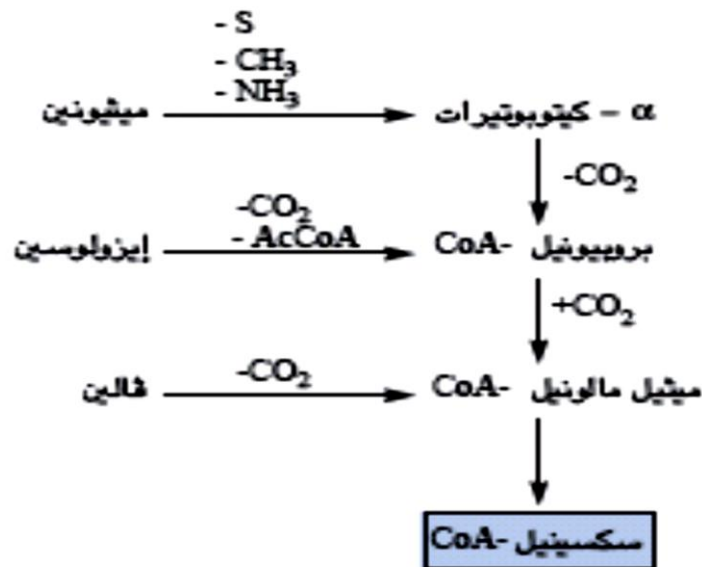
تقويض التربتوفان:

يمكن لذرات الكربون في السلسلة الجانبية و الحلقات العطرية بالتربتوفان ان تتدرك بشكل كامل إلى متوسطات استقلابية عن طريق الكينورينين الانترانيات . يحفز التربتوفان أوكسيجيناز (يدعى ايضا التربتوفان بيرولاز و هو بروتين معدني الحديد الفابل للتحريض في الكبد بسيترونيديات قشر الكظر و بالتربتوفان و يثبط هذا الانزيم بمشتقات حمض النيكوتينيك) انشطار حلقة الاندول مع دمج ذرتين من الاوكسجين الجزئي فيتشكل N – فورميل كينورينين و يؤدي نزع زمرة الفورميل منه بواسطة الكينورينين فورميلاز الكبدى على انتاج الكينورينين و يمكن أن ينتزع أمين الكينورينين بنقل الأمين.



4-3-5 الحموض الأمينية التي تشكل سوكسينيل كواينزيم أ:

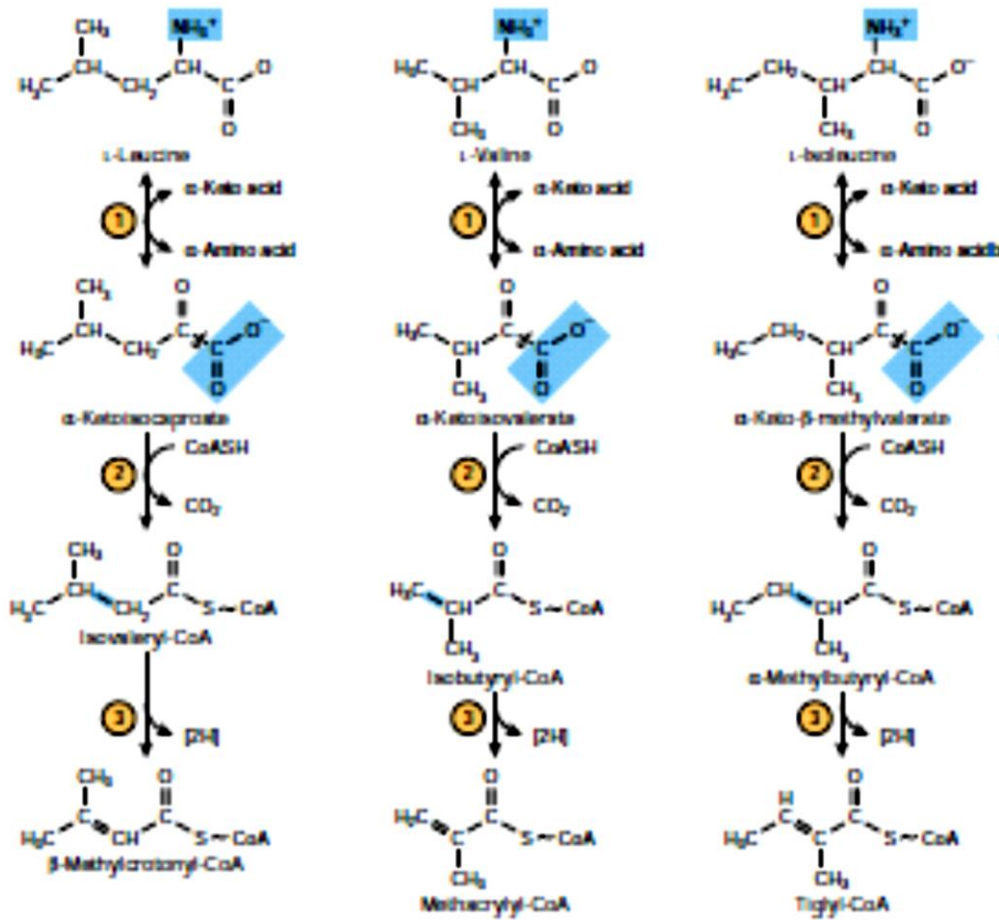
حيث يكون السوكسينيل كواينزيم أ هو الناتج الرئيسي لتقويض كلا من الميثيونين و الفالين و الايزولوسين، فإن أجزاء فقط من الهياكل تتحول. حيث أن أربعة اخماس ذرات كربون فالين و ثلاثة أخماس ذرات الميثيونين و نصف التي في الايزواوسين تشكل السوكسينيل كواينزيم أ. و تشكل ذرات كربون الكربوكسيل لكل هذه الأحماض الثلاث ال CO_2 أما الكربونان الطرفيان للإيزولوسين فيشكلان أسيتيل كواينزيم أ، و ينتزع الزمرة الميثيلية من الميثيونين



درسناه سابقا في بحث تخليق الحموض الأمينية غير الضرورية تغذويا.

تقويض اللوسين – الفالين- الايزولوسين:

يجري تقويض الاحماض الأمينية متفرعة السلسلة في الكبد و الكلية و العضلات و القلب و النسيج الشحمي و يبدأ بدخولها للخلايا عن طريق ناقل في الغشاء الخلوي. نظراً لتشابه البنية فيعتقد أن تقويض كل من Val , Leu, Ile يتضمن بدنياً نفس التفاعلات الثلاث الأولى و من ثم يتفرع كل حمض أميني على حده في استقلاب هيكله الكربوني



تتشابه التفاعلات الثلاث بالنسبة للحموض الأمينية الثلاثة أما المنتجات النهائية فهي

- مولد للسكر مثل الفالين - مولد للكيتون مثل اللوسين - مولد للسكر و الكيتون مثل الإيزولوسين

الخطوات الرئيسية للتفاعلات الأساسية:

- نقل الامين:

يحفز عملية نقل الأمين القابلة للعكس للحموض الأمينية المتفرعة الثلاث و الحاصلة في أنسجة الثدييات على الأغلب ترانس أميناز واحد . و يعلل عكس هذه التفاعلات بإمكانية حلول الحموض ألفا - كيتو محل الحموض الأمينية في الغذاء و ذلك في حال كانت مصادر النتروجين المتاحة غير كافية و تدخل الأحماض ألفا - كيتو الناتجة إلى المتقدرات.

- نزع الكربوكسيل التأكسدي و تشكيل أسيل كو إنزيم أ:

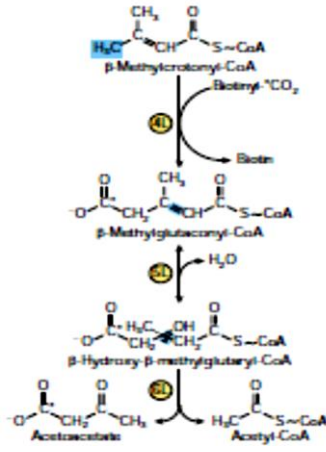
ينزع الكربوكسيل التأكسدي من حموض ألفا- كيتو بنزع كربوكسيل وحيد للأحماض ألفا- كيتو ذات السلايل المنفرعة و هذا الانزيم عبارة عن معقد من الانزيمات المرتبطة بالغشاء الداخلي للمتقدرات و يشابه هذا المعقد الانزيمي الفا- كيتو ده هيدروجيناز مركب البيروفات ده هيدروجيناز و يثبط المعقد الانزيمي (ألفا- كيتو ده هيدروجيناز) عندما يفسر بال ATP و بروتين كيناز و يعاد تنشيطه بواسطة إنزيم فوسفو بروتين فوسفاتاز غير المعتمد على شوارد الكالسيوم. و يثبط الكيناز البروتيني بكل من ال ADP و الأحماض ألفا- كيتو متفرعة السلسلة و بالعوامل الخافضة لشحوم الدم مثل الكلوبيبرات و الديكلورو اسيتات و بتيوأسترات كوإنزيم أ.

- نزع الهيدروجين ثيو استرات أسيل كو إنزيم أ :

يكون التفاعل الثالث مشابهها لتفاعلات نزع الهيدروجين الثيو استرات أسيل كوإنزيم أ في تقويض الأحماض الدسمة. لم يعرف فيما إذا كان إنزيم واحد هو الذي يحفز نزع الهيدروجين للثيو استرات كوإنزيم - للحموض الثلاثة . تشير الأدلة غير المباشرة إلى مساهمة إنزيمين على الأقل. ففي إحمضاض الدم بحمض الايزوواليريك ، يؤدي تناول أطعمة غنية بالبروتين إلى ارتفاع المستويات الدموية للإيزو واليريك حيث لا تحدث زيادة الحموض ألفا- الكيتونية المتفرعة الأخرى.

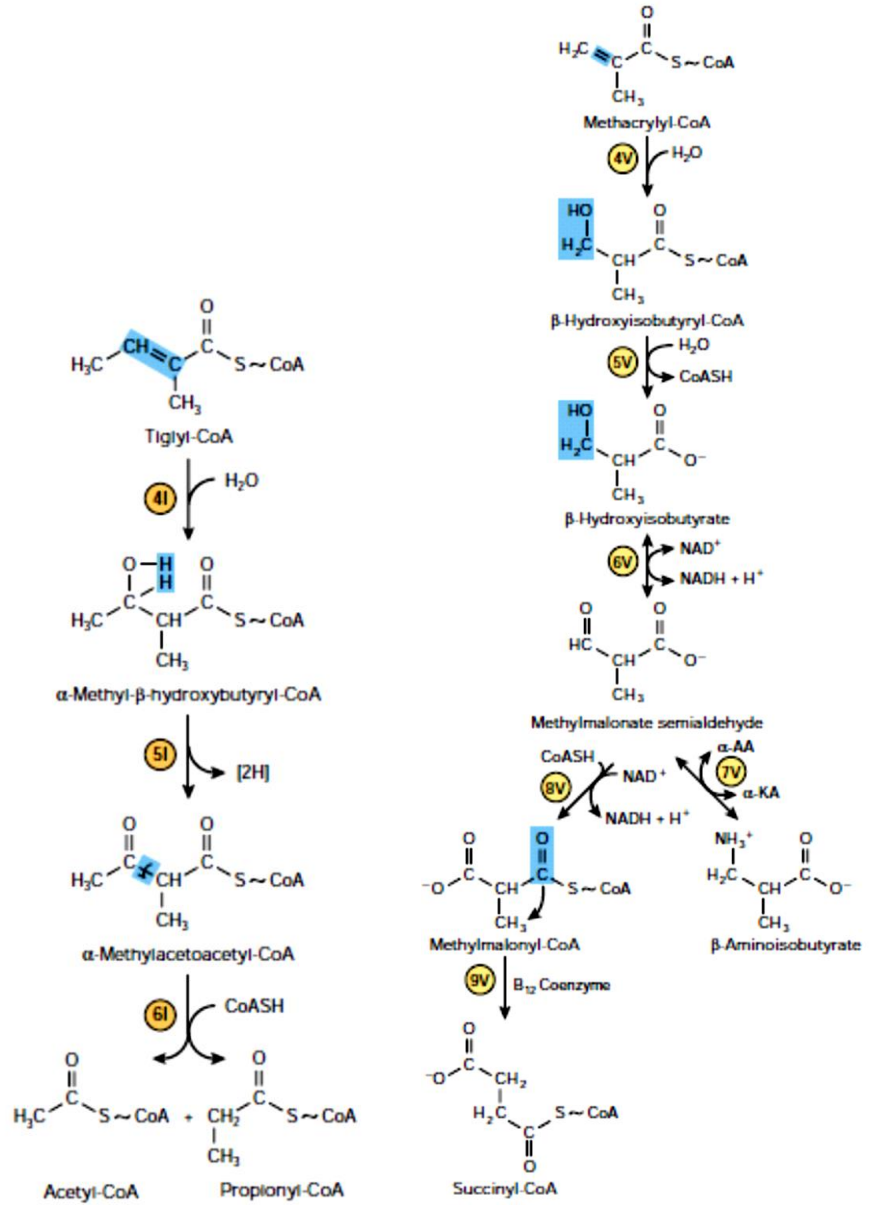
التفاعلات النوعية لتقويض اللوسين

- التفاعل 4L: أن المفتاح الملاحظة الذي يقود إلى فهم الفعل المولد الكيتوني للوسين هو اكتشاف أن مول واحد من CO2 يرتبط تكافؤيا مع مول من الزمرة الإيزوبروبيلية بالوسين المتحولة إلى أستو اسيتات. إن تثبيث CO2 بحتاج إلى بيوتنيل - CO2 المتشكل من الارتباط الإنزيمي ببيتين البيوتين و CO2 على حساب ATP و يتشكل β -ميتيل غلوتاكونيل كو إنزيم أ.



- التفاعل 5L: بإمهاة β -ميتيل غلوتاكونيل كوايزيم أ يتشكل β -هيدروكسي β -ميتيل غلوتاريل كوايزيم أ (HMG-CoA) الذي يعد أساس ليس فقط للجسام الكيتونية و لكن أيضاً للمفالونات و من ثم الكولسترول وكافة متعددات الايزوبرينويد
- التفاعل 6L: أن تفاعل انشطار HMG-CoA إلى أسيتيل كوايزيم أ و الأستيو أسيتات في المتقدرات الكبدية و الكلية و القلب بواسطة HMG-CoA lyase مسؤول عن تأثير اللوسين المولد للكيتون .

التفاعلات النوعية لتقويض الفالين:



التفاعل 4V حلمة ميتيل أكريليل كوإنزيم أ:

التفاعل 5V نزع الأسيل ل β-هيدروكسي إيزو بوتيريل كو إنزيم أ

التفاعل 6V أكسدة β- هيدروكسي إيزوبوتيرات مشكلاً مينيل مالونات سيمي ألدهيد

التفاعل 7V تشكل β-أمينو بوتيرات بنقل زمرة الأمين

التفاعل 8V و 9V تشكل سوكسينيل كوإنزيم أ

التفاعلات النوعية لتقويض الإيزولوسين

التفاعل 4I حلمه Tiglyl- COA

التفاعل 51 نزع الهيدروجين ألفا – ميتيل بيتا هيدروكسي بوتيريل كوينزيم أ

التفاعل 61 التحلل الكبريتي ل ألفا- ميتيل اسيتو أسيايل كو إنزيم أ

الأخطاء الإستقلابية في تقويض الحموض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة:

1. فرط الفالين: يتميز هذا المرض الاستقلابي بارتفاع مستوى الفالين في المصل و الذي يعكس عدم القدرة على نقل أمين الفالين إلى ألفا- كيتو إيزوقاليرات، إن نقل الأمين للوسين و الايزولوسين لا يتأثر.

2. مرض البول الشرابي الغامق

داء بول شراب القيقب (Maple syrup) (بيلا الكيتون متفرع السلسلة): إن المظهر الأكثر وضوحاً لهذا الاضطراب الوراثي الجسدي المتنحي (معدل الإصابة 1 من كل 185,000 ولادة حية في العالم) هو رائحة البول، التي تشبه رائحة شراب القيقب أو السكر المحروق (الكرميل). وترتفع المستويات البلازمية والبولية لكل من اللوسين والإيزولوسين والفالين وأحماضها الكيتونية- α . كما تظهر أيضاً كميات ضئيلة من الأحماض α - هيدروكسي متفرعة السلسلة، التي تتشكل بإرجاع الأحماض الكيتونية- α .

ويصبح المرض واضحاً بنهاية الأسبوع الأول من الحياة خارج الرحم. فيبدي الطفل صعوبة في تناول الطعام، وقد يتقيأ وقد يكون خاملاً. ومن الممكن إجراء التشخيص قبل الأسبوع الأول من العمر بالتحليل الإنزيمي أو الجيني فقط. وتحدث أذية دماغية شاملة عند الأطفال الذين يبقون على قيد الحياة. ويحدث الموت عادة في نهاية السنة الأولى من العمر إن لم يعالج الطفل. ويكون العيب الكيميائي الحيوي هو

غياب نازعة كربوكسيل الحمض الكيتوني- α أو تناقص فعاليتها بشكل كبير (التفاعل 2، الشكل 25-32). وما تزال آلية التسمم غير معروفة. ويحول بدء المعالجة في الأسبوع الأول من الحياة دون العواقب الوخيمة بشكل كبير. وتتضمن المعالجة استبدال البروتين الغذائي بمزيج من الأحماض الأمينية التي يُستبعد منها اللوسين والإيزولوسين والفالين. وعندما تنخفض مستويات هذه الأحماض الأمينية في البلازما إلى الحدود السوية، فإنه يمكن أن تُعاد بشكل حليب وأطعمة أخرى وبكميات لا تتجاوز أبداً الحاجة الأيضية.

عندما تتلف الطفرة مختزلة ثنائي هيدروليبوات (E_3)، فإنه يحدث عجز مشترك بنزع كربوكسيل البيروقات و α - كيتوجلوتارات والأحماض الكيتونية - α متفرعة السلسلة. وإذا أخذنا في الحسبان تعقيد المعقد متعدد الإنزيمات الذي يحوّل الأحماض الكيتونية - α متفرعة السلسلة إلى ثيوإسترات أسيل-CoA الموافقة، فإنه ليس مدهشاً أن تؤدي طفرات متعددة إلى داء بول شراب القيقب. فعلى سبيل المثال، يكون العيب في الحي القديم «لانكستر» في بنسلفانيا، حيث يبلغ معدل الإصابة بداء بول شراب القيقب 1:175، هو طفرة متماثلة الزيغوت من التيروزين 395 إلى الأسبارجين في الوحيدة α -E1 من نازعة الكربوكسيل التي يختل ارتباطها مع الوحيدات - β E1.

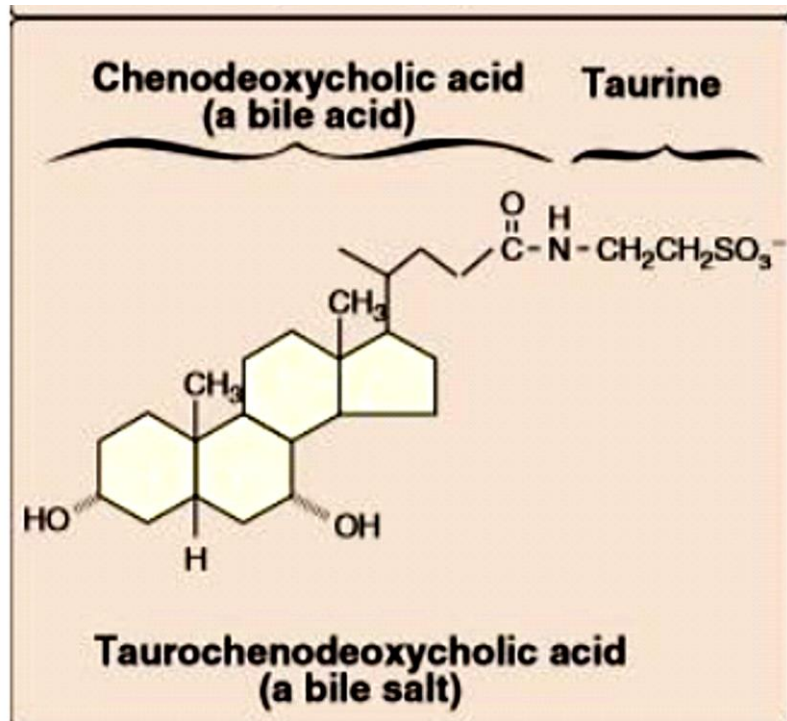
3 احمضاض الدم بحمض الأيزوفاليريك (Isovaleric Acidemia): يكون الإنزيم المعيب هنا هو نازعة هيدروجين إيزوفاليريل-CoA (التفاعل 3، الشكل 25-32). ويتراكم إيزوفاليريل-CoA ويحلّمه إلى إيزوفاليرات، ويفرغ في البول والعرق. وتتضمن الأعراض رائحة «تشبه الجبن» في النفس وسوائل الجسم وقيء وحماضاً وسباتاً ينتج عن تناول كميات مفرطة من البروتين.

4 . البيلة الكيتونية متفرعة السلسلة المتقطعة: هذه الحالة شكل مختلف من داء بول شراب القيقب وتعكس على الأغلب تعديلاً بنيوياً أقل وخامة في نازعة كربوكسيل الأحماض الكيتونية - α . ونظراً لأن الأفراد المصابين يمتلكون قدرة مضطربة، لكنها متميزة، على تقويض اللوسين والقالين والإيزولوسين، فإن الأعراض تظهر بشكل متأخر في الحياة وبشكل متقطع تماماً، ويكون التوجه للمعالجة الغذائية هو الأفضل لهذه الحالة.

يمثل داء بول شراب القيقب والبيلة الكيتونية متفرعة السلسلة المتقطعة طفرات تؤدي إلى تبدلات مختلفة في البنية الأولية للإنزيم نفسه. لذلك يمكن أن نجد عند الأفراد طيفاً من الفعاليات التي تتراوح من المرض الواضح سريراً عبر التظاهرات المتقطعة إلى القيم السوية.

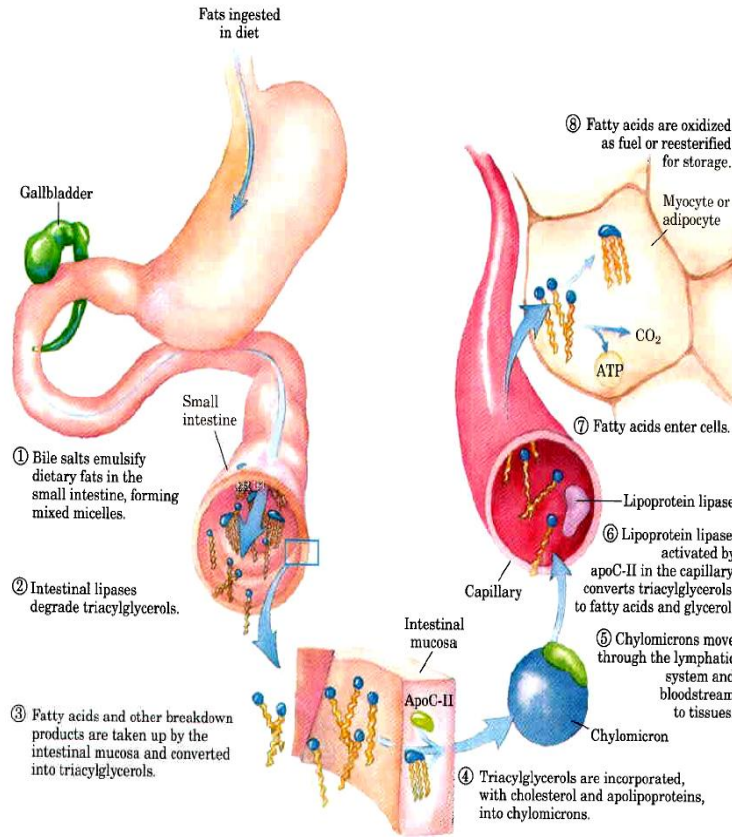
هضم واستقلاب الشحوم

1. هضم الشحوم: تُمتَصَّ الشحوم من الغذاء وتُنقَل إلى العديد من الأنسجة لتُستعمل كمصدر للطاقة كما في العضلات، أو لتُخزَّن على شكل ثلاثي غليسرول كما في الأنسجة الشحمية المتناثرة على الأعضاء باختلاف أنواعها. لا بد من التذكُّر 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 وكارهة 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 توركولات الصوديوم و غليكولات الصوديوم المشتقين من حمض الكوليك.



يهضم الليباز الشحوم الثلاثية إلى حموض دسمة حرة و إلى أحادي اسيل 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 ولمرات 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 بالدقائق الكيلوسية 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 Apo proteins أما الرقم فيدل على

موضع المورثة التي اصطنع منها البروتين. كما تلعب دقائق كيلوسيه في نقل الكولسترول وكذلك دوراً في نقل الفيتامينات الذوابة في الدم. ثم تنتقل هذه الدقائق الكيلوسيه إلى الأوعية المفاوية الموجودة في الزغابات المعوية و من ثم إلى الدم.



تحصل العضوية على الدم 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 الدم 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

الغدد 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 الهدركسلة.

الدماغ : لصنع غمد النخاعين والنواقل العصبية

فعند غياب المصدر القوتي تلجأ العضوية إلى اصطناع الشحوم بدأ من طلائع استحداث و التي تشمل السكاكر و الأحماض الأمينية المولدة

للكيتون 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 وهو 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 .

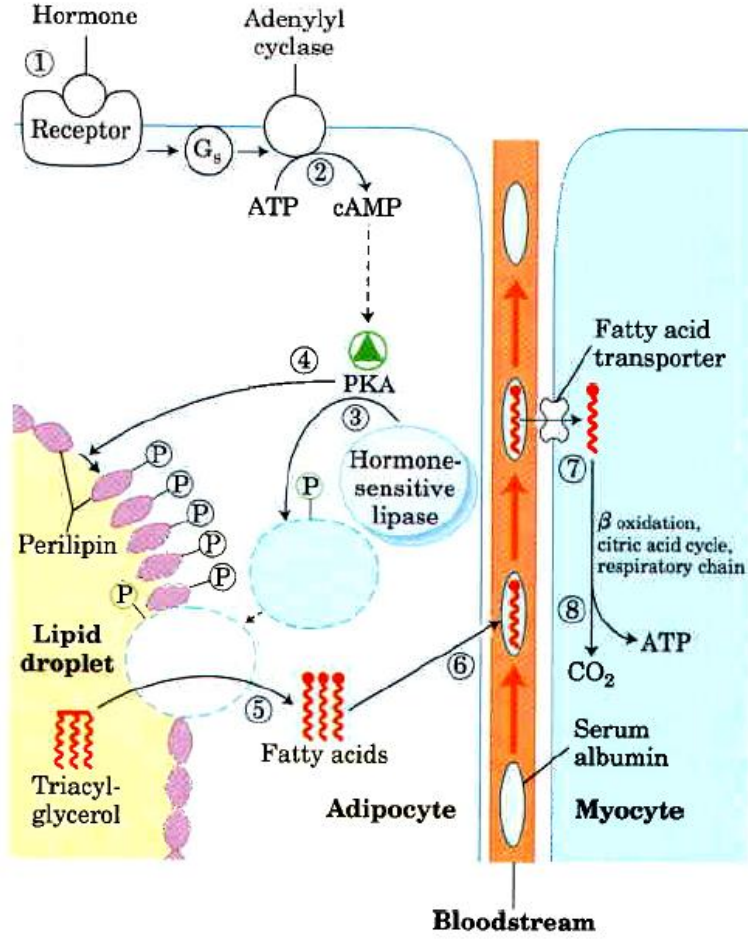
يعاني الأشخاص اللذين لديهم عوز وراثي في الإنزيم ليباز البروتين الشحمي و نتيجة لبقاء دقائق الكيلوسيه في الدورة الدموية لفترات طويلة من الزمن بعد الوجبات الغنية بالدهن ، من ازدياد تركيز الشحوم الثلاثية في دمهم و ترسبها.

3- تحلل الشحوم:

هي تلك العملية التي من خلالها تقوم العضوية بتحريك الشحوم الثلاثية TAG المخزنة لديها في النسيج الشحمي من أجل الإستفادة كمصدر أساسي للطاقة ، يتفعل الليباز الداخل الخلوي و ليس الواقع على سطح الخلية الدهنية تحت تأثير الأدرينالين ، النورادرينالين ، الغلوكاكور 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 أدنين أحادي الفوسفات cAMP يحرض البروتين كيناز A (PKA) على تفعيل الليباز و ذلك بفسفرته.

الحموض الدسمة الناتجة عن الحلمهة 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 .

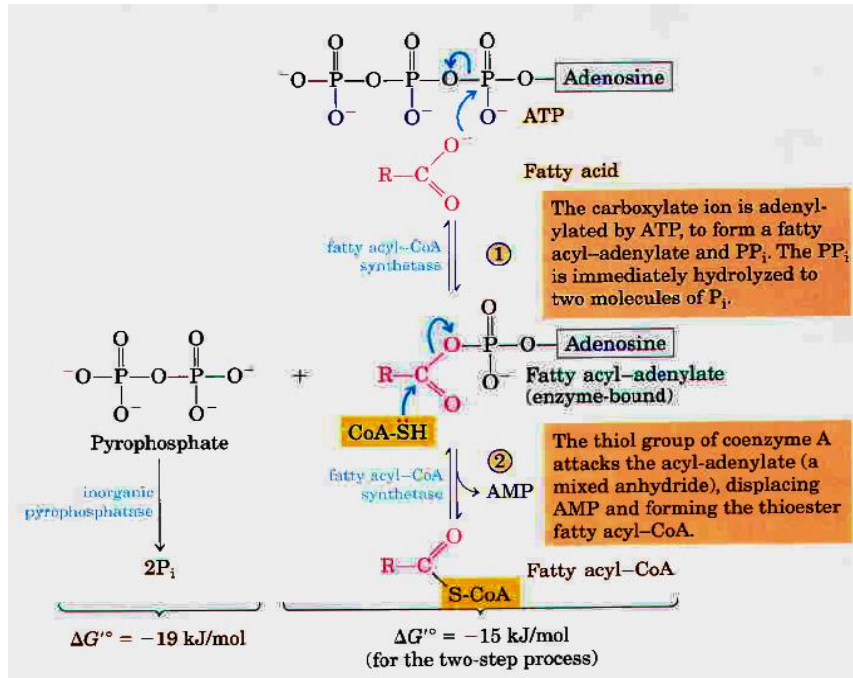


تخضع الحموض الدسمة إلى الأكسدة بيتا للحموض الدسمة للحصول على الطاقة أو عمليات اصطناع الأخرى كالتالي تحدث في الكبد مثل اصطناع الأجسام الكيتونية Kitogenesis .
الجليسرول الناتج إما يذهب إلى الكبد أو الكلية أو الاثنين معاً، حيث أن الجليسرول الكبدي هو الوحيد القادر على إعادة اصطناع ال TAG على شكل VLDL نظراً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

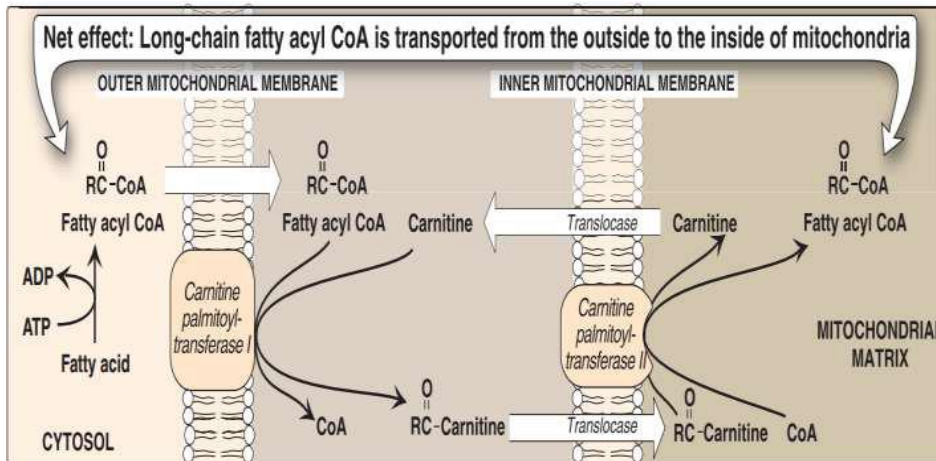
4- تحطم الحموض الدسمة Degradation of Fatty Acid:

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) و تتم بواسطة Acyl-CoA Synthetase بوجود CoA. فتتشكل الرابطة ثيو استرية بين الزمرة الكربوكسيلية للحمض الدسم و زمرة 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 Caranitin و بوساطة الإنزيم CPT-I (Caranitin Acyltransferase – I) يتم تحويل Acyl-CoA إلى Acyl-Caranitin القادر على اختراق



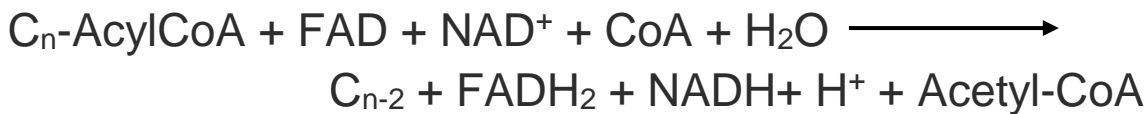
الغشاء الداخلي للمتقدرة بتوسط إنزيم Translocase. ثم يتحول Acyl-Caranitin إلى Acyl-CoA داخل المتقدرة و ذلك بوجود CoA و الإنزيم CPT-II (Caranitin Acyltransferase –II) و يعيد كذلك الإنزيم Translocase الكارنيتين مرة أخرى إلى منطقة بين الغشاء الداخلي و الخارجي للمتقدرة. الحموض الدسمة ذات السلاسل الفحمية القصيرة (C8- C10) ليسوا بحاجة إلى الكارنيتين للدخول إلى المتقدرات

2-4 أكسدة الحموض الدسمة Oxidation of Fatty Acid:

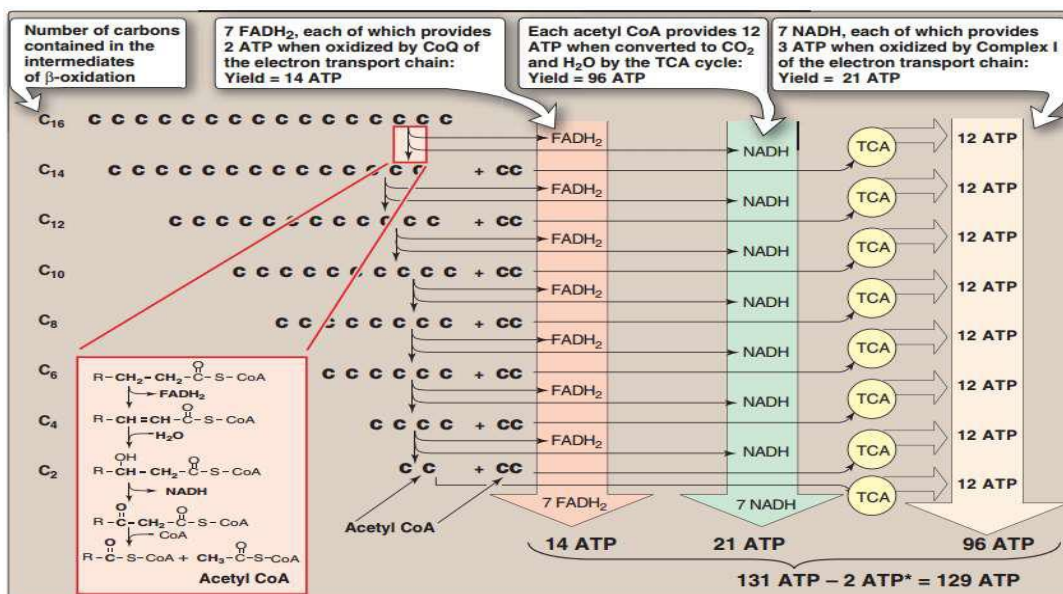
في المتقدرات تتفكك الحموض الدسمة المفعلة بال CoA بخطوات متتابعة لتحرر عدداً من Acetyl CoA و مكافئات المرجعه و فق التفاعلات الأربعة التالية:

- ❖ أكسدة بوساطة ال FAD و الإنزيم Acyl-CoA dehydrogenase
- ❖ أماهة أو دخول جزيئة ماء بوساطة EnoylCoA hydratase
- ❖ أكسدة بوساطة NAD⁺ و الإنزيم L-3 Hydroxyacyl CoA dehydrogenase
- ❖ تشكل رابطة ثيو استرية مع جزيئة ال CoA بوساطة 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 $NADH$ و $FADH_2$



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 واخيراً فإن في حال التحال الدموي يؤدي إلى عوزه بسبب زيادة اطراح الكارنيتين.

- عوز خلقي ولادي هناك عدة أسباب تؤدي إلى عوزه منها الأمراض المتعلقة بالأنايب الكلوية او خلل في الإنبوب 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 اثناء التمارين العضلية الشديدة بحالات الصوم (الجوع) كما يسبب قصور القلب ضخامي بسبب تراكم الأسيل كارنيتين بمطرق المتقدرات و عدم القدرة على أكسدته وهو بهذا يؤثر على فعالية العضلة القلبية و يصاب المريض ببيليه 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 للمتقدرات و بالتالي هؤلاء المرضى ننصحهم بشرب الحليب كمصدر اساسي للدهن و كذلك عدم الصوم لفترات طويلة كي لا تلجأ العضوية إلى أكسدة بيتا و تناول حمية عالية من الكربوهيدرات

النباتيون معرضون للسمه 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 المشبعه يتم بنفس مراحل الاكسدة بيتا و لكن الناتج المرحلة الأخيرة هو بروبينيل كو إنزيم أ (ثلاث ذرات كربون) الذي يتعرض لعملية الكريكسلة بوجود فيتامين البيوتين و

ايونات المغنيزيوم و بي كربونات و ATP و إنزيم بروبيونيل كوانزيم أ كربوكسيلاز و ينتج عن ذلك

D-methylmalonyl-CoA ونظراً لعدم وجود إنزيمات تستطيع العمل عليه يحول بوساطة إنزيم راسيماز إلى الماكب من الشكل L-methylmalonyl-CoA حيث يطرح بالبول أو يستقلب إلى سوكنيل كوانزيم أ بتأثير الانزيم 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 الانزيم Δ^3, Δ^2 enoyl-CoA isomerase مشكلاً بذلك Δ^2 Trans-enoyl-CoA حيث يتابع الانزيم Enoyl-CoA hydratase بإضافة جزيء ماء إلى الرابطة المضاعفة و بالتالي في هذه المرحلة لم نستخدم إنزيم ديهيدروجيناز و إنتاج FADH₂ ثم تتابع الانزيمات الأخرى عملية الاستقلاب حيث يلي ذلك عمل الانزيم 3hydroxyacylCoSA-dehydrogenase و تميم الانزيمي NAD⁺ لنزع الهيدرجين من الزمرة الهيدروكسيلية و الحصول على زمرة الكربونيل 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 الاعتيادية 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 كوانزيم أ و الماء الاوكسجيني ،الذي يتم تحطيمه بوساطة الكاتالاز ، و تنتهي الأكسدة البيروكزيمية عند أوكتانويل كوانزيم أ . فيما بعد تتراح 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 للكولستيرول 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 للجزيء تجري في النسيج المخي . و لا تحتاج هذه الأكسدة لمتوسطات ال كوانزيم 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 المتيلية إلى زمرة غولية CH_3OH - التي تتأكسد فيما بعد إلى $-COOH$ فيتشكل بذلك حمض ثنائي الكربوكسيل. الناتج الأخير يخضع لأكسدة بيتا و ينتج أسيل كوانزيم أ و السوبيريك (C8) و حمض الأديبيك (C 6) اللذان يطرحان في البول أو يتراكم فيحدث حماض بالحموض الثنائية الكربوكسيل .

5 الأجسام الكيتونية:

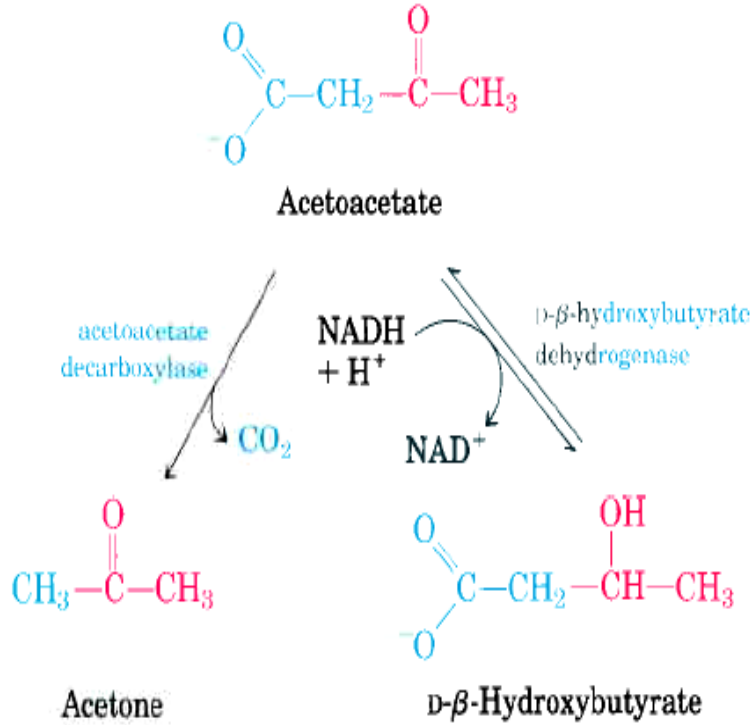
في الحالة الطبيعية تحصل العضوية على الطاقة من خلال تحلل السكر و الأحماض الدسمة أما في حالات الصيام تستخدم العضوية مخزون الغليكوجين في الكبد (في أول ثماني ساعات) ثم تستخدم الأحماض الدسمة القصيرة. ولكن في حالات الصيام المديد تقوم العضوية باستحداث السكر من الأحماض الأمينية وهذه العملية غير محبذة لأجل إنتاج 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 كوانزيم أ الموجودة تفوق الاستطاعة التأكسدية للكبد أو خلال الصيام حيث أن الأسيتيل كوانزيم 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 بيوتيرات ، و الأسيتون

يعد الكبد هو العضو الوحيد القادر على اصطناعها لكنه غير قادر على استخدامها لافتقاره لانزيم الثيوفيراز Thiopherase. الأجسام الكيتونية هي مواد قابل للانحلال لانتقالها إلى الأنسجة التي تستخدمها و بالتالي لا تحتاج إلى بروتينات الشحمية أو أن ينقل 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 الطاقية إذا ارتفعت مستوياتها بصورة كافية . تستخدم الأجسام الكيتونية كذلك من قبل الأعضاء الحالية من المقدرات مثل الدماغ الذي يتأقلم لاستعمال أسيتوأسيتات 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 الجلوكوز. تتكاثف جزيئي AcetylCoA لتعطي أسيتو أسيتات كوانزيم أ بتأثير إنزيم كيتوالثيولاز ثم تخضع الأسيتو أسيتيل كوانزيم أ إلى تكثيف آخر مع جزيئة أسيتيل كو إنزيم أ و بوجود HMG-CoA Synthase و وجود جزيئة ماء يتشكل β -Methyl-Glutarate-CoA β -Hydroxy- (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 يتفاعل نزع كربوكسيل منه بتوسط إنزيم أسيتوأسيتات دي كربوكسيلاز و هو تفاعل غير عكوس أو أن يعطي β -hydroxybutarate إنزيم الديهيدروجيناز و يستهك جزيئة NADH, H+ كما هو الشكل

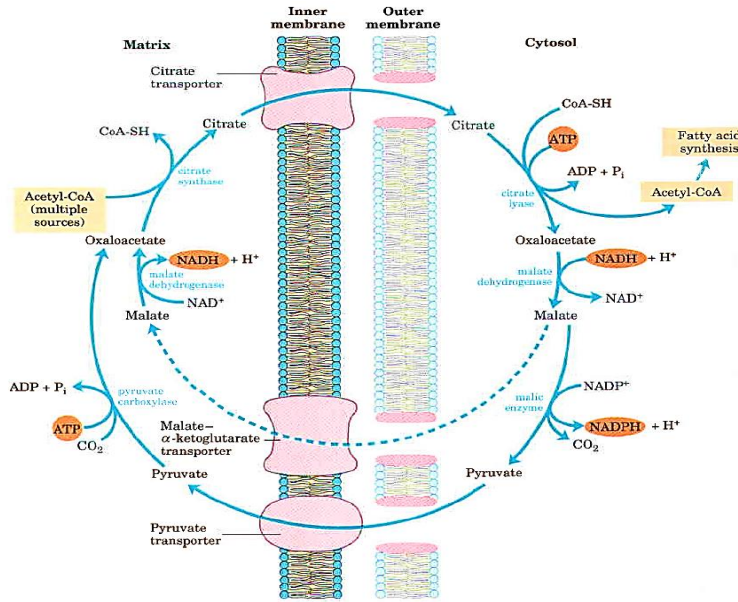


6- الاصطناع الحيوي للحموض الدسمة:

تصطنع الحموض الدسمة في السيتوبلازما ابتداء من Acetyl-CoA . هناك آليتان لخروج الأستيل كوانزيم أ من المتقدرات و هذه الآليات تعتمد بشكل رئيسي على سلامة المتقدرات :

❖ يستطيع الأستيل كوانزيم أ عبور غشاء المتقدرات بعد أن يتخلى عن الجزء الفعال CoA و تتحول إلى الأسيئات التي تخرج إلى الهيولي و تتفاعل ب CoA و تحدث تلك العملية بتراكم كل من الأستيل كوانزيم أ و السيترات في مطرق المتقدرات.

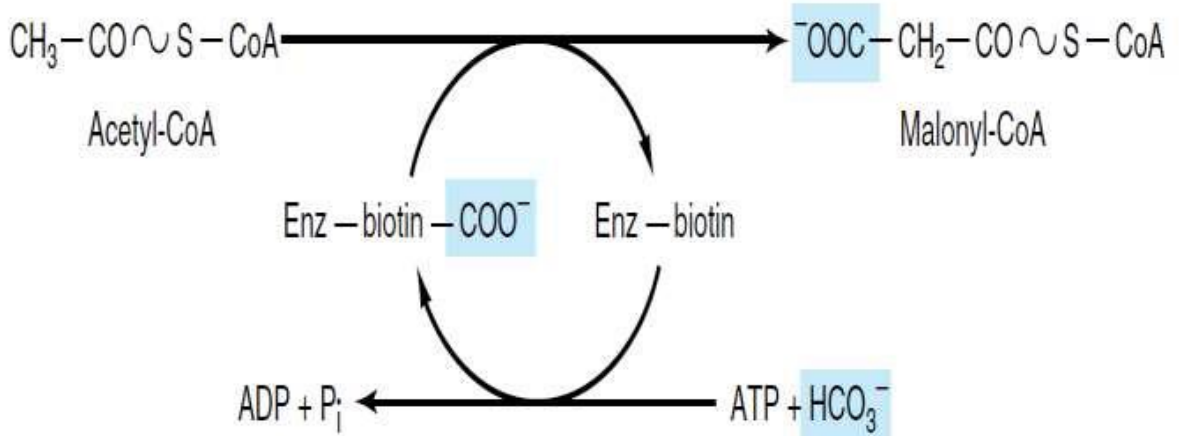
❖ ينتقل أستيل كوانزيم أ بشكل غير مباشر حيث يتفاعل مع أوكزالو أسيتات داخل المتقدرات مشكلا السيترات داخل المتقدرات تنتقل السيترات عبر الغشاء المتقدري إلى السيتوبلازما ثم تتحول السيترات إلى أوكزالوأسيتات و ثم مالات ثم بيروفات حيث يعبر الغشاء المتقدري و يتشكل من جديد أوكزالو أسيتات



تمر عملية اصطناع الحموض الدسمة بثلاث مراحل

- اصطناع مالونيل كواينزيم A
- اطالة السلسلة
- عدم الاشباع

تتطلب عملية اصطناع مالونيل كواينزيم 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 بوظيفته و بنيته حيث يتألف Fatty Acid Synthase Complex من اتحاد وحدتين متماثلتين و كل وحدة عبارة عن عديد ببتيد يحوي على سبع مواقع خاصة (حقول) وكل حقل يملك فعالية إنزيمية مختلفة هي:

KS : β -ketoacyl-ACP Synthase

MAT:Malonyl Acetyl Transferase

DH:Hydratase

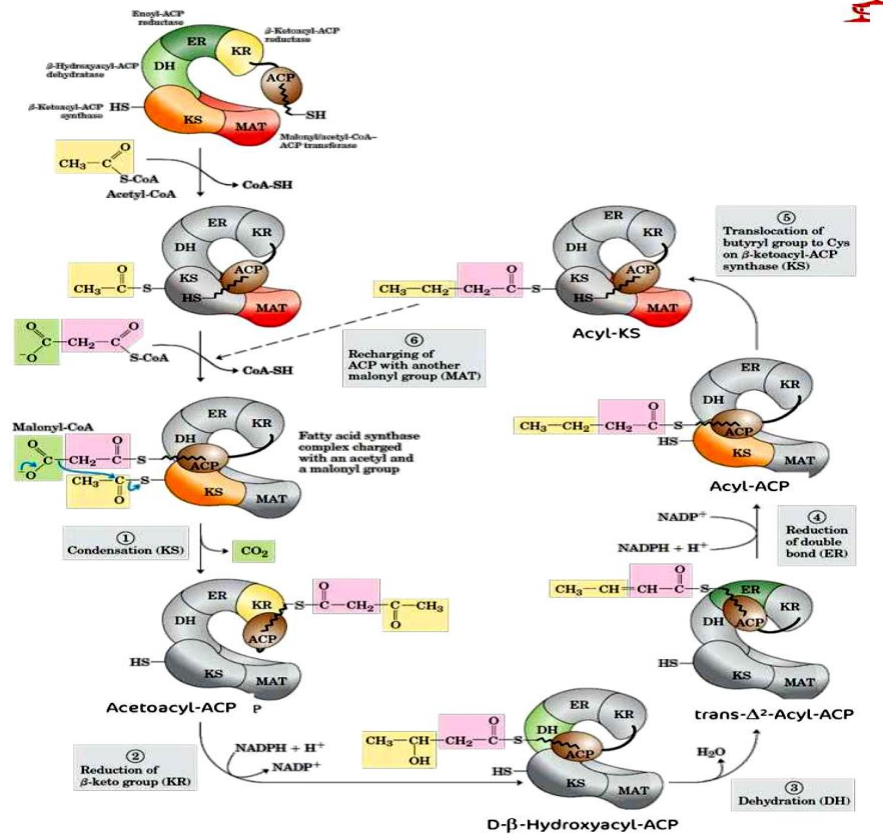
ER-KR:Enoylreductase -Ketoacylreductase

ACP:

TE:thioesterase

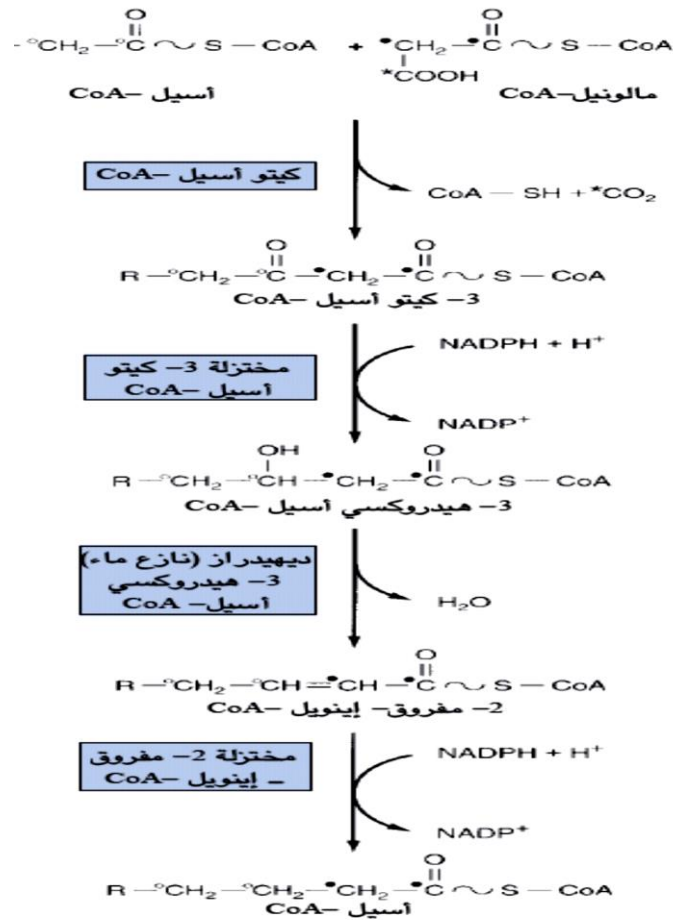
خطوات اصطناع الحموض الدسمة

- تكثف: 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) التكتاف 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 ER (Enoyl-ACP-Reductase) 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.



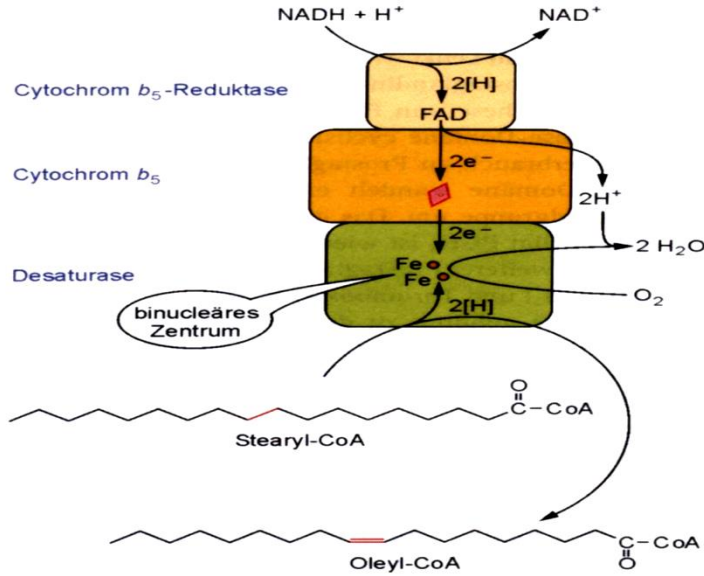
تجري إطالة الحمض الدسم في الشبكة الهيولية الباطنية:

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 عملية 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 اللإشباع بواسطة جملة نزع الإشباع

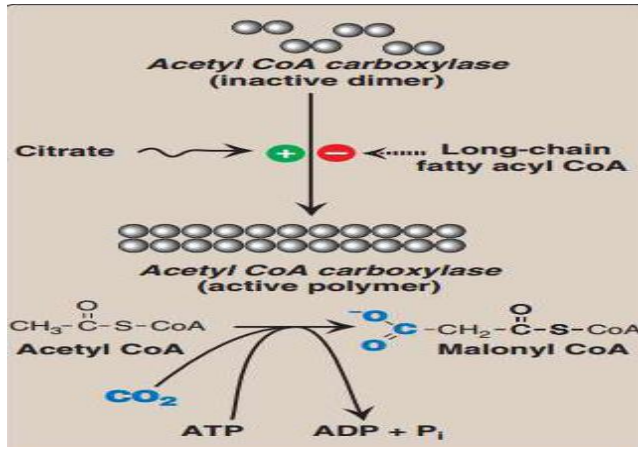
إن حمض البالمتوليك و الأوليك غير أساسيين في الغذاء ، لأن الأنسجة قادرة على إدخال رابطة مضاعفة عند موضع Δ^9 في الحمض الدسم المشبع الموافق. بينما نجد أن Linoleic Acid و α -Linolenic Acid هما الحمضان ال دسمان الوحيدان المعروف بأنهما أساسيان للتغذية الكاملة للعديد من الحيوانات ، بما فيها الإنسان. لذلك بقدر 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 ، تحفر تحول البالمتويل كواينزيم أ و السيترويل كواينزيم أ إلى البالمتولويل كو إنزيم أ و أولويل كواينزيم أ على الترتيب. و يتطلب هذا التفاعل وجود الأوكسجين و NADH (أو NADPH) و جملة من أحادية أوكسيجيناز متضمنة السيوكروم b₅ المؤلفة من ثلاث مكونات بروتينية .



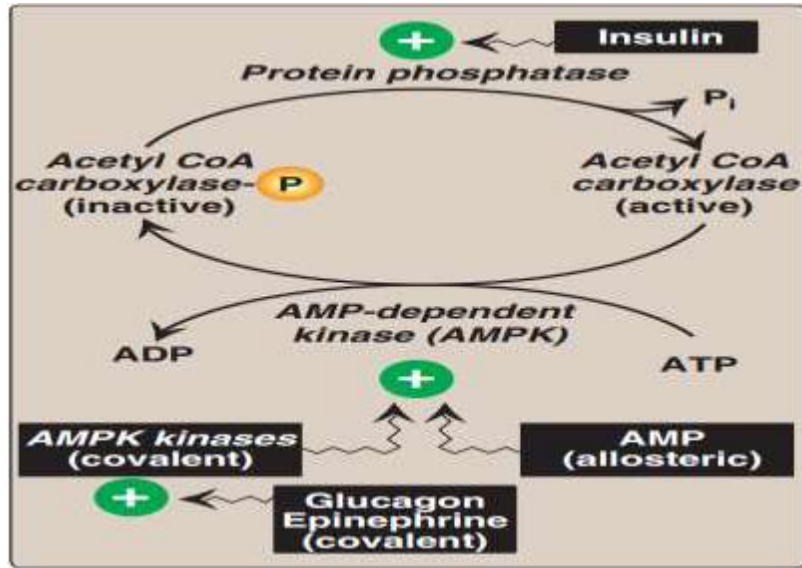
تنظيم اصطناع الشحوم :Regulation of Lipogenesis

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 اللبن و أستيل كواينزيم أ إلى شحم. حيث تراقب عملية اصطناع الحموض 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 ان ACC يثبط بجزينات الأسيل كواينزيم أ طويلة السلسلة. و بناء عليه، فإذا تراكم أسيل كواينزيم أ بسبب عدم أسترته بسرعه كافية فإنه سينقص تلقائياً اصطناع الحموض الدسمة الجديدة . و يتضمن التنسيط الألوسثيري للإنزيم تجمع الأشكال Dimer-ACC إلى Polymer-ACC.



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



في 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-receptor التي تحفز الأدينيل سيكلاز و بدوره يعمل لاعلى حلمة ال ATP مشكلاً حلقى أدينوزين أحادي الفوسفات cAMP يقوم الأخير بتنشيط بروتين كيناز فيقوم بفسفرة إنزيم أستيل كواينزيم أ كربوسيلاز (الشكل الغير فعال).

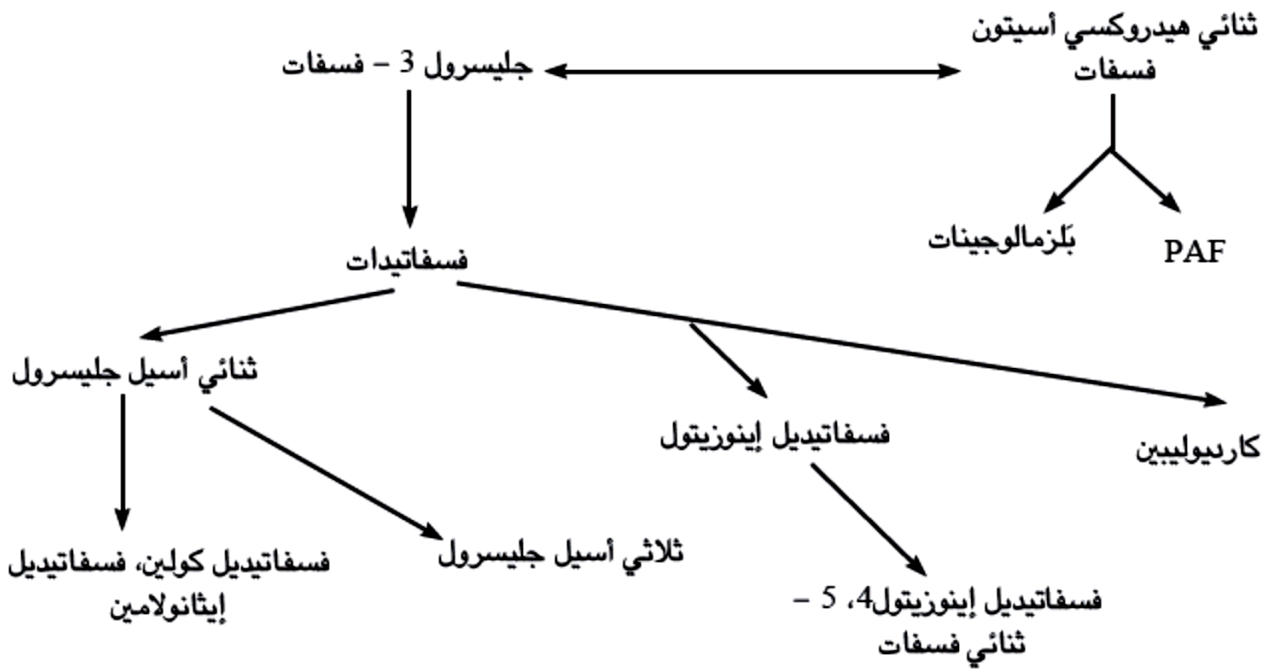
❖ تنظيم طويل الأجل : تتلاءم هذه الإنزيمات مع احتياجات الجسم الفيزيولوجية بأن تزداد كميتها الإجمالية في حالة الشبع و تنخفض في حالة الصيام أو تناول الدهون أو في داء السكري و يعتبر الإنسولين هرموناً هاماً مسبباً تحريض لعملية الإصطناع الحيوي للإنزيم و يعاكس هذا التأثير هرمون الغلوكاغون. تحتاج هذه التأثيرات على تكون الشحوم لعدة أيام لتصبح ظاهرة بشكل تام و أخيراً 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 الستيروئيدات

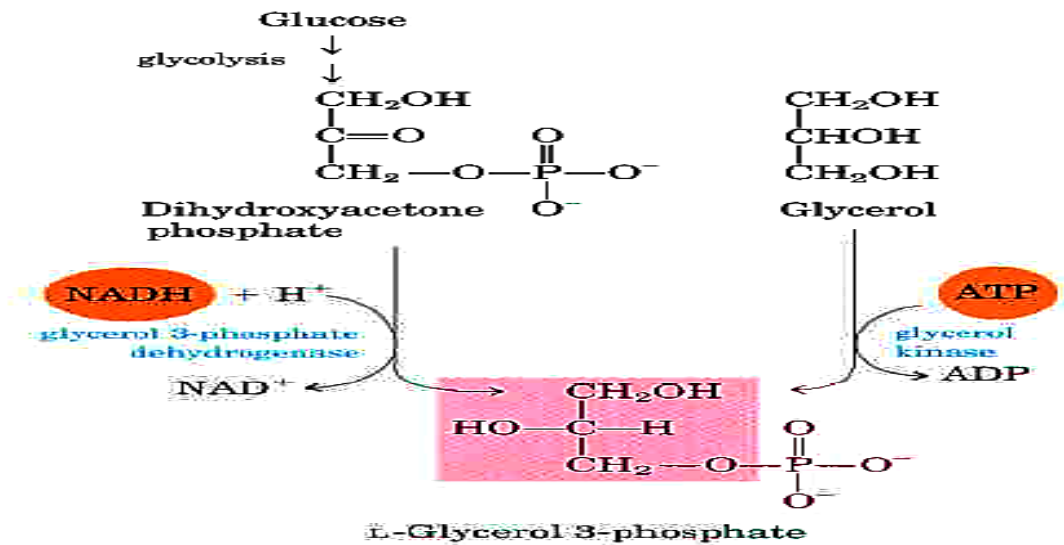
The Biosynthesis of Membrane Lipids and Steroid

1. اصطناع الشحوم الفوسفورية و الغليسيريدات الثلاثية:

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



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



1.1 الاصطناع الحيوي لثلاثي أسيل الغليسرول:

تبدأ الخطوة الأولى لاصطناع الفوسفاتيدات بأسترة الهيدروكسيل في الموقع (1) للمركب غليسرول - 3 - فوسفات بواسطة أسيل كولين (حمض دسم مفعّل بال كولين أ) للحصول على الليزوفوسفاتيدات ، ثم أسترة الهيدروكسيل في الموقع (2) للحصول على الفوسفاتيدات ، يتوسط التفاعل إنزيم Glycerol phosphate acyl transferase. في معظم الفوسفاتيدات يكون الحمض الدسم في الموقع (1) مشبعاً و في الموقع (2) يكون حمض دسم غير مشبعاً

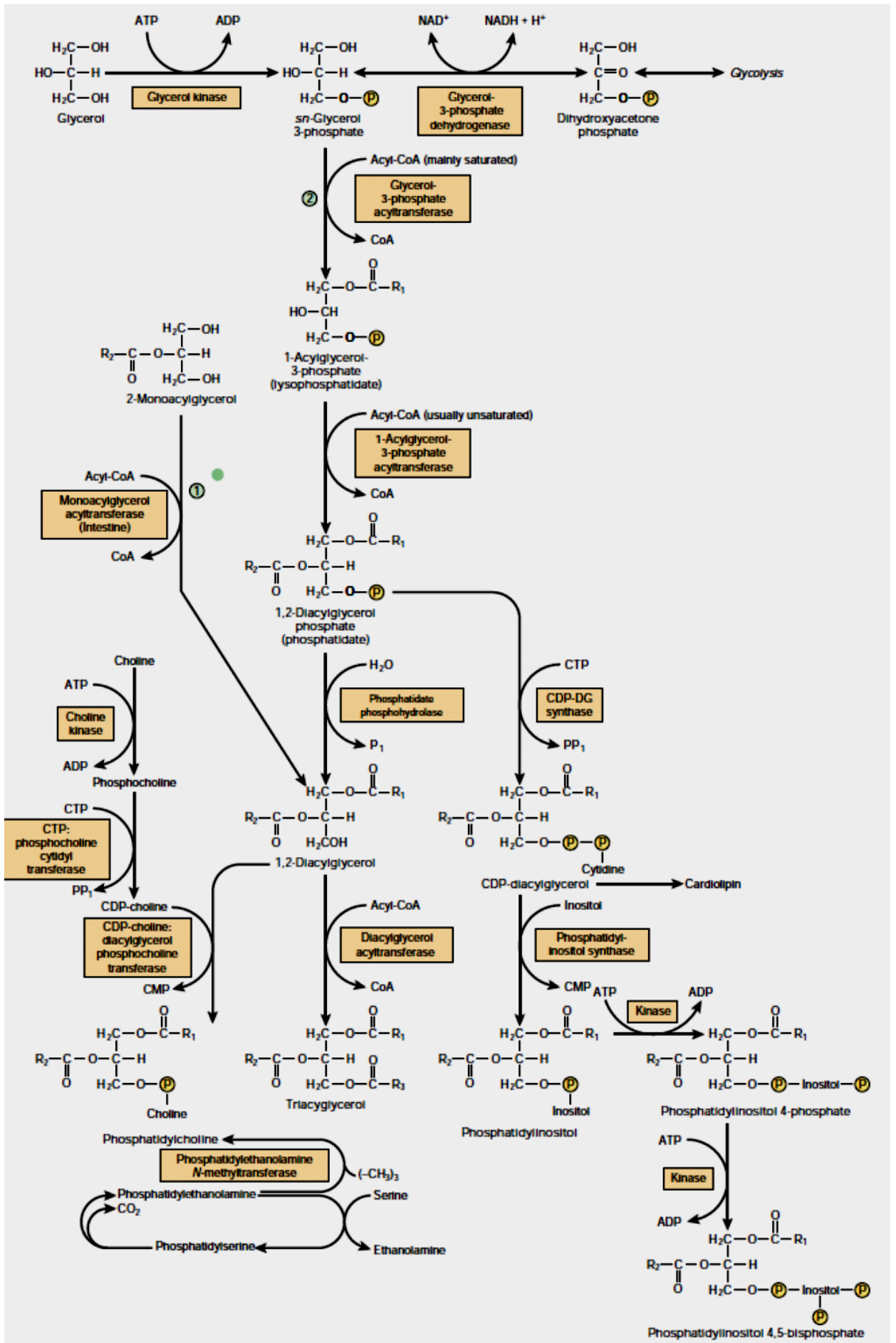
في اصطناع الغليسيريدات الثلاثية الشحوم ، تتحلّم الفوسفاتيدات بواسطة إنزيم خاص Phosphatase لنحصل على ثنائي أسيل غليسرول الذي يختصر ب DAG. و هذا بدوره يتم عليه تفاعل أسللة لنحصل على المركب النهائي TAG Triacylglycerol وذلك بواسطة الإنزيم Diglyceride acyltransferase. يكون كلا الإنزيمين مرتبطان بشكل معقد 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 الفوسفاتيدات 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 الايتانول أمين مع CTP. يتفاعل المركب الناتج CDP-Ethanolamine مع DAG لتشكيل الفوسفاتيديل الايتانول أمين.

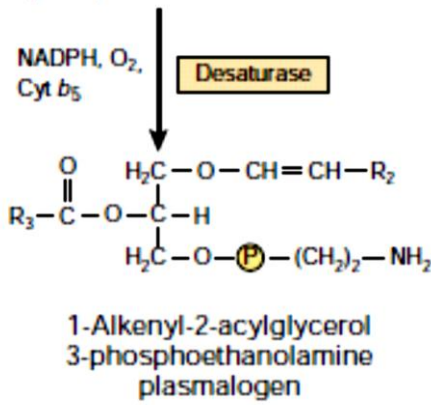
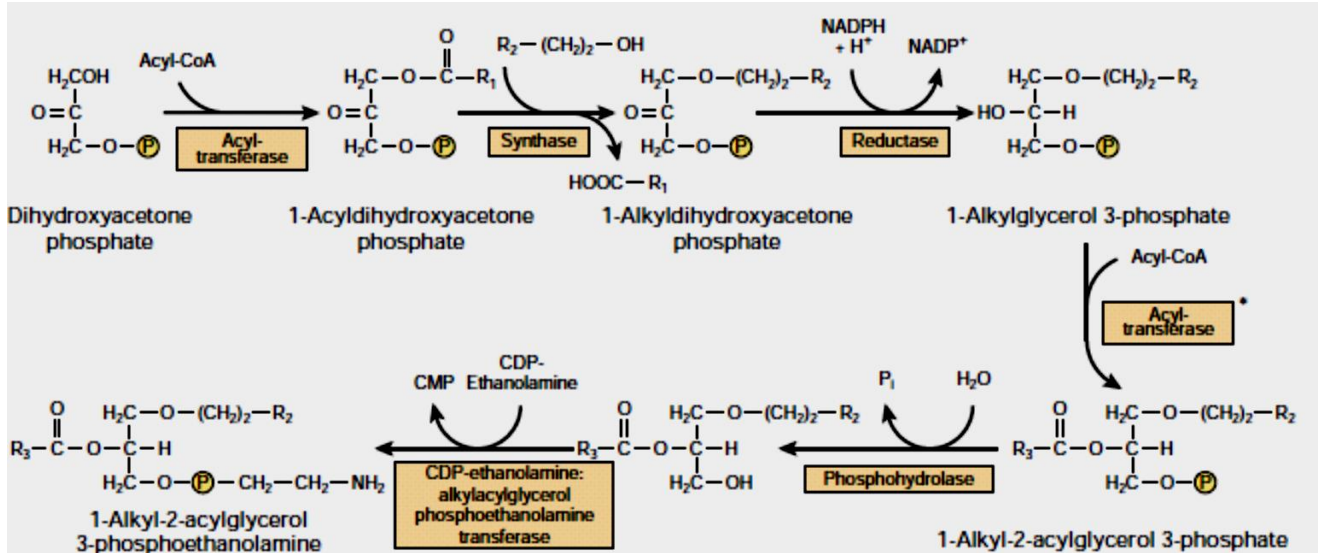


الاصطناع الحيوي لثلاثي أسيل الغليسرول و الشحوم الفوسفورية.

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 بوساطة NADPH 4- أسلة بوساطة Acyl-CoA آخر 5- حلمه زمرة الفوسفات 6- نقل جزيئة كولين مفعلة.

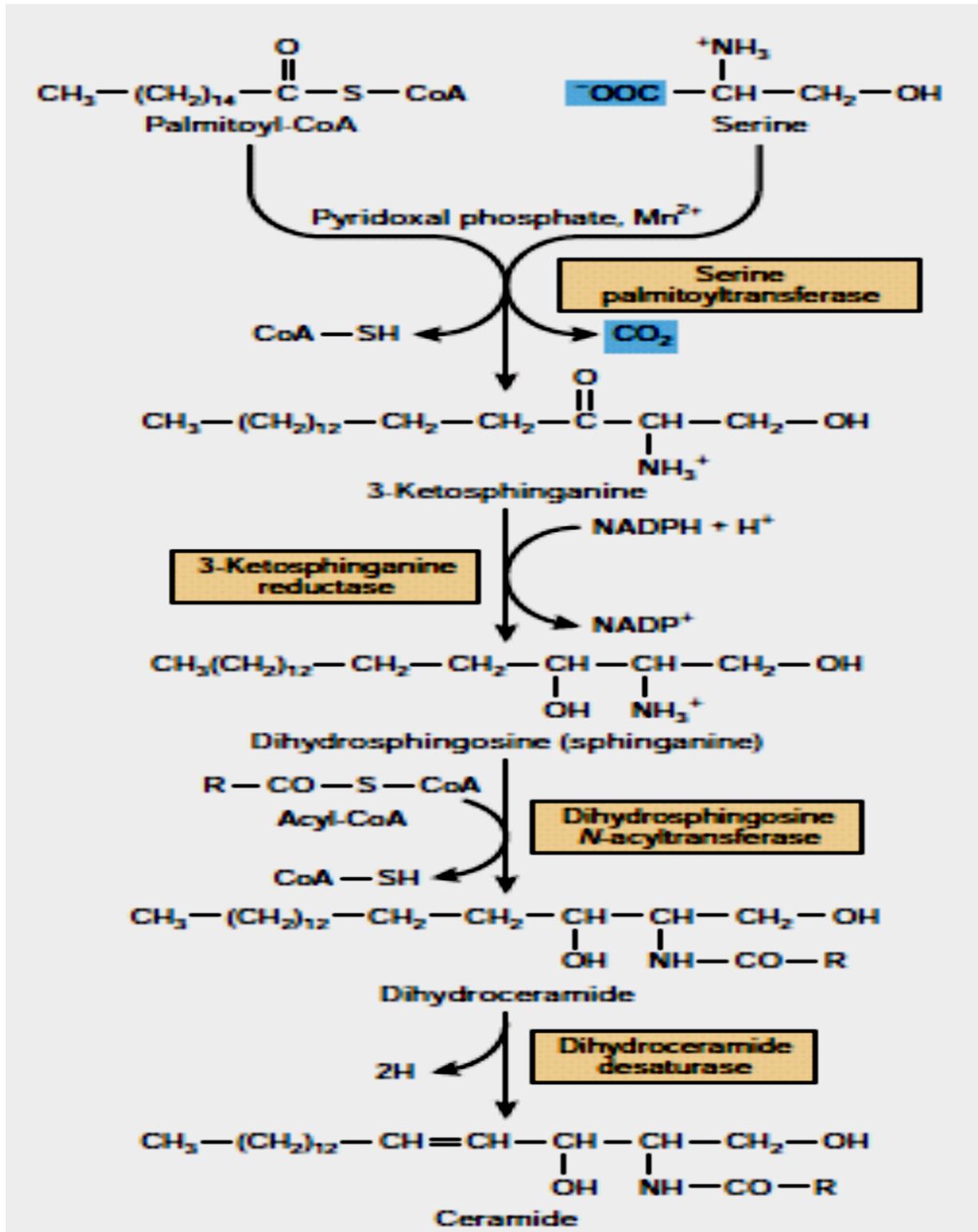


البلاسمالوجين شحم فوسفوري يحتوي على ايتير غير مشبع في الموقع C-1

4.1 اصطناع السفينغوليبيدات Synthesis of sphingolipids

- يتم اصطناع السفينغوليبيدات في الشبكة الهيولية الباطنية . الاصطناع الحيوي للسفينغوليبيدات يتم في أربع مراحل
- 1- اصطناع السفينغانتين ذي 18 كربون: حيث يجري أولاً اتحاد الحمض الأميني السيرين بعد أن يتم تنشيطه بارتباطه مع فوسفات البيروكسال ، مع بالميتويل كواينزيم أ ليشكل 3-كيتو سفينغانتين
 - 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 الإنزيمي 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 كوليسترول 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 الخلية 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 للفيتامين 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% تقريبا فعليا تعتبر جميع النسيج الحاوية على خلايا ذات نوى قادرة على اصطناع الكوليسترول.

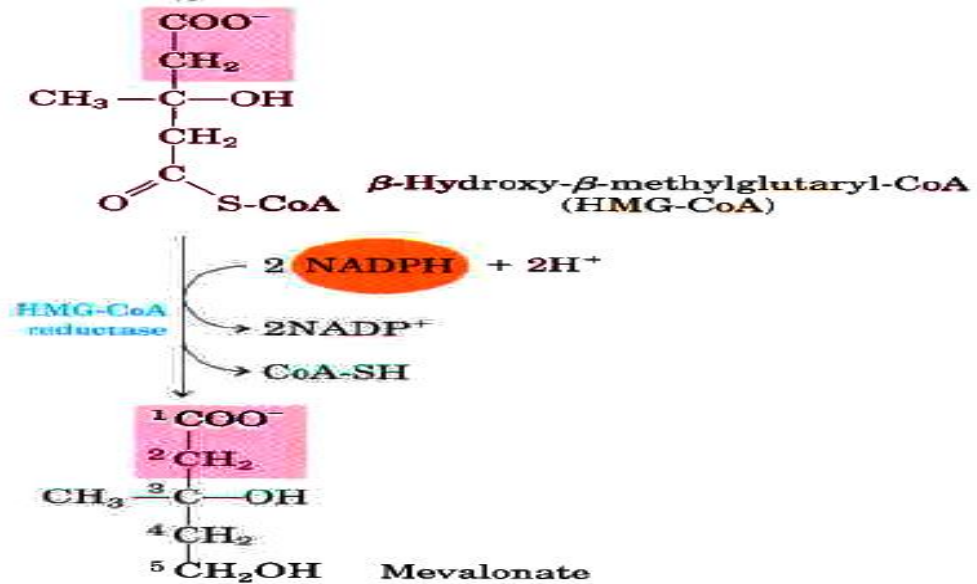
2. اصطناع الكوليسترول:

عدد ذرات الكربون في الكوليسترول هي 27 ذرة و كلها تأتي من مركب أستيل كواينزيم أ بألية تحده ثلاث مراحل أساسية

- ❖ اصطناع المركب إيزوبنتيل بيروفوسفات
- ❖ تكاثف المركب إيزوبنتيل بيروفوسفات لتشكيل مركب السكوالين
- ❖ تعلق السكوالين ليتحول إلى الكوليسترول

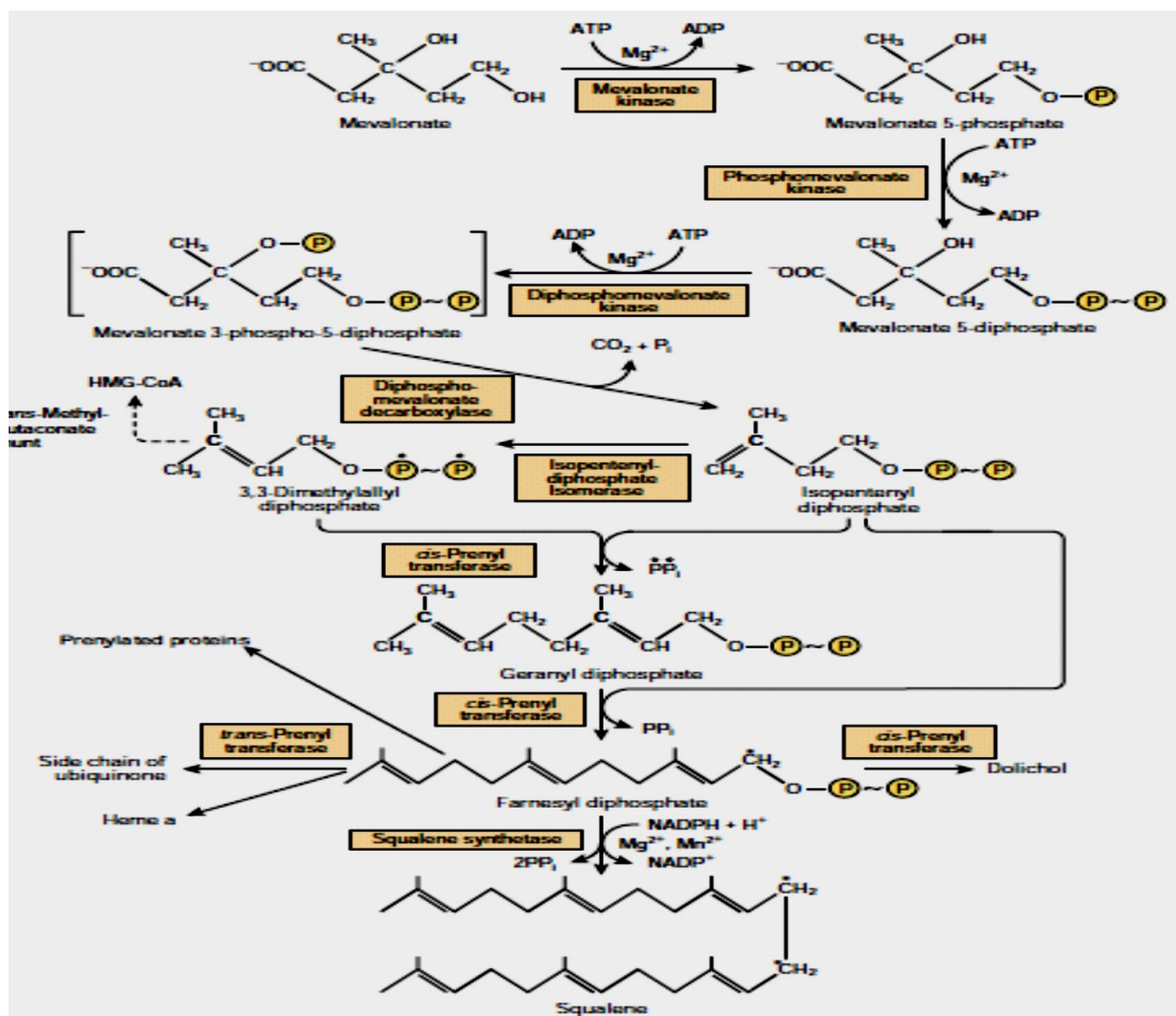
1.2 اصطناع المركب إيزوبنتيل بيروفوسفات Isopentenylpyrophosphate:

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



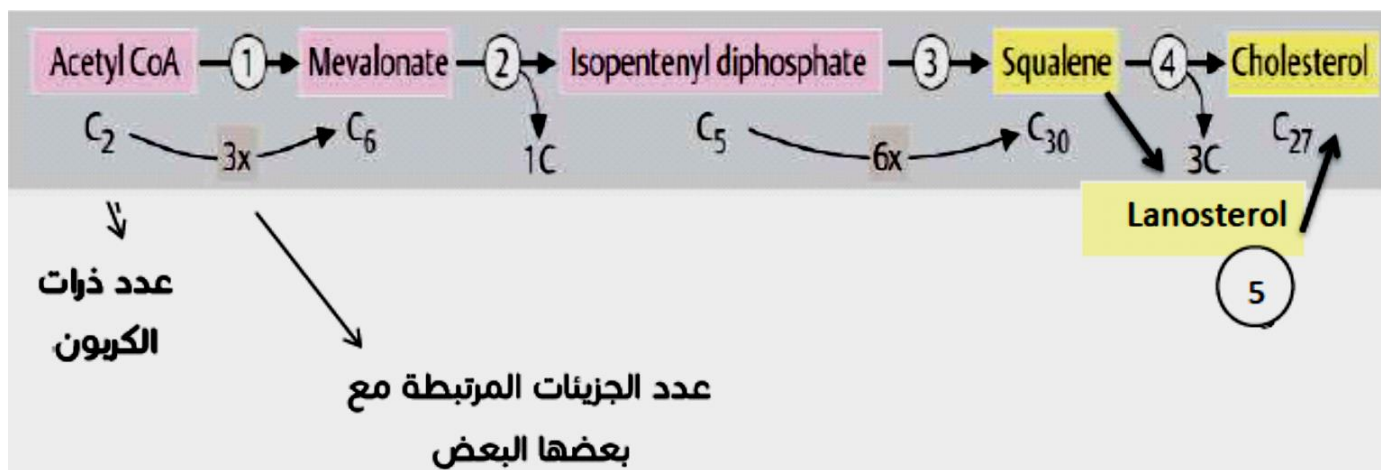
ارجاع HMG-CoA إلى الميفالونات في الستوبلازما و تعد هذه المرحلة ، أي اصطناع الميفالونات هي المرحلة المفتاح في اصطناع الكوليسترول . يتوسط هذا التفاعل إنزيم HMG-CoA بوجود التميم الإنزيمي NADPH (جزيئين) ، اما في المتقدرات فالذي يحدث هو تفكك ال HMG-CoA إلى الأجسام الكيتونية (كما وجدنا سابقاً)

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



2.2 تكايف المركب ايزوبنتنيل بيرو فوسفات لتشكيل السكوالين:

تتكافئ ست جزيئات من ايزوبنتنيل بيرو فوسفات لتشكيل السكوالين عبر سلسلة من التفاعلات



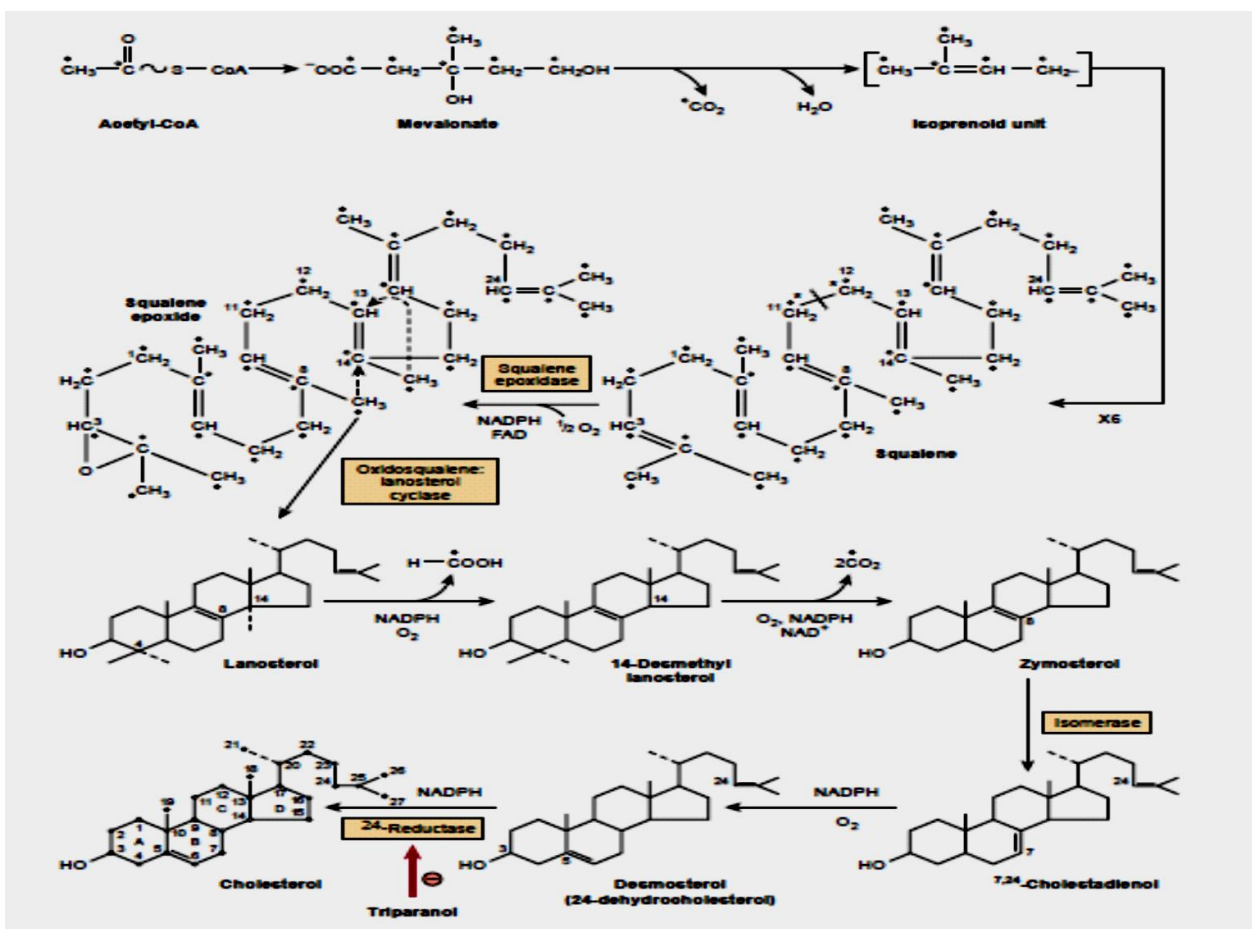
و يتم ذلك وفق المراحل الآتية:

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

3.2 تحلق السكوالين Sequalene cyclizes:

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

- في البداية يتفعل السكوالين بتحوله إلى سكوالين إيبوكسيد Sequalene epoxide و يدعى أيضاً 2,3-oxidosequalene يتطلب ذلك الأوكسجين الجزيئي و NADPH و الإنزيم Sequalene 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 الكولسترول.

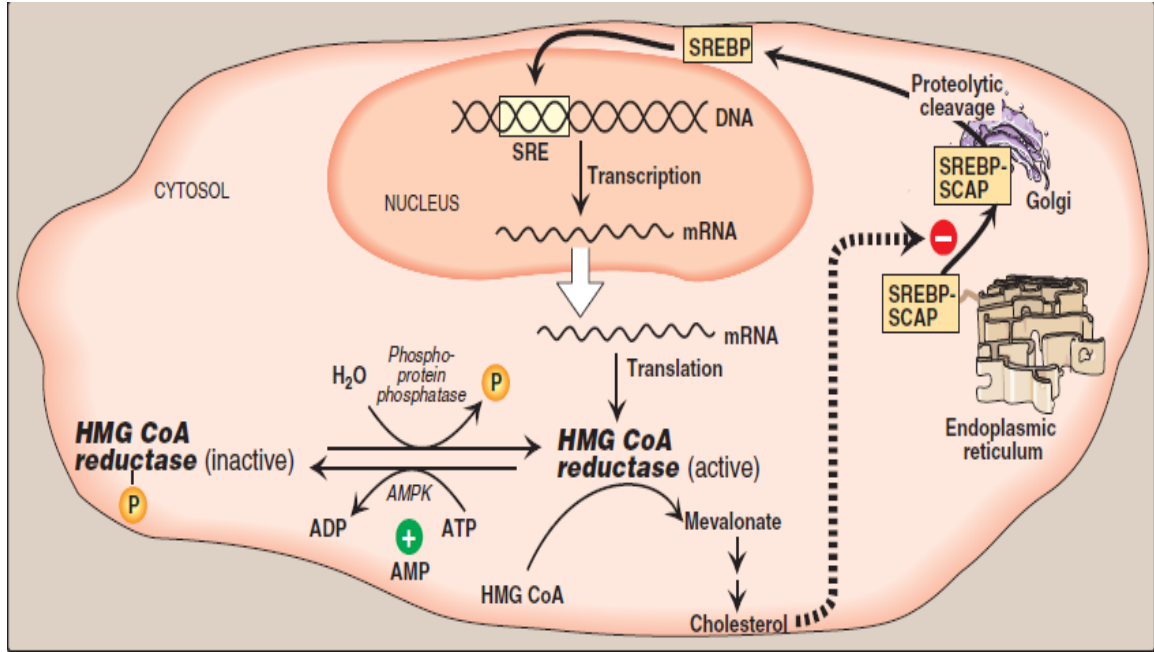


3- تنظيم اصطناع الكوليسترول Regulation of Cholesterol Biosynthesis:

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 فتثبط 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.

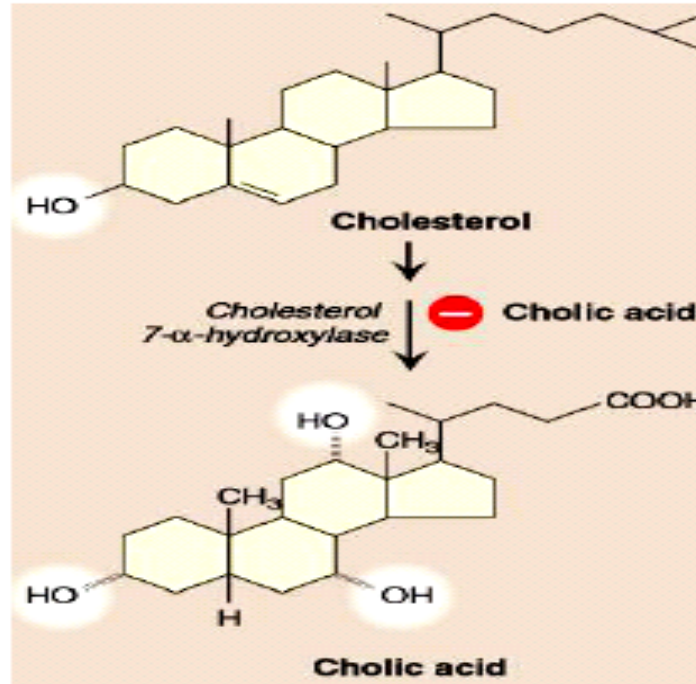
❖ يمكن حرم الخلية من مصادر الكولسترول أيضاً من خلال تثبيط إعادة الامتصاص في الأمعاء للأملاح الصفراوية التي هي مشتقات الكولسترول . هذا التثبيط يتحقق بعلاج فموي لبوليمر مشحون إيجابياً مثل Cholestyramine الذي يرتبط بالأملاح الصفراوية المشحونة سلباً فيمنع امتصاصها من قبل الأمعاء.

4. مشتقات الكولسترول:

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

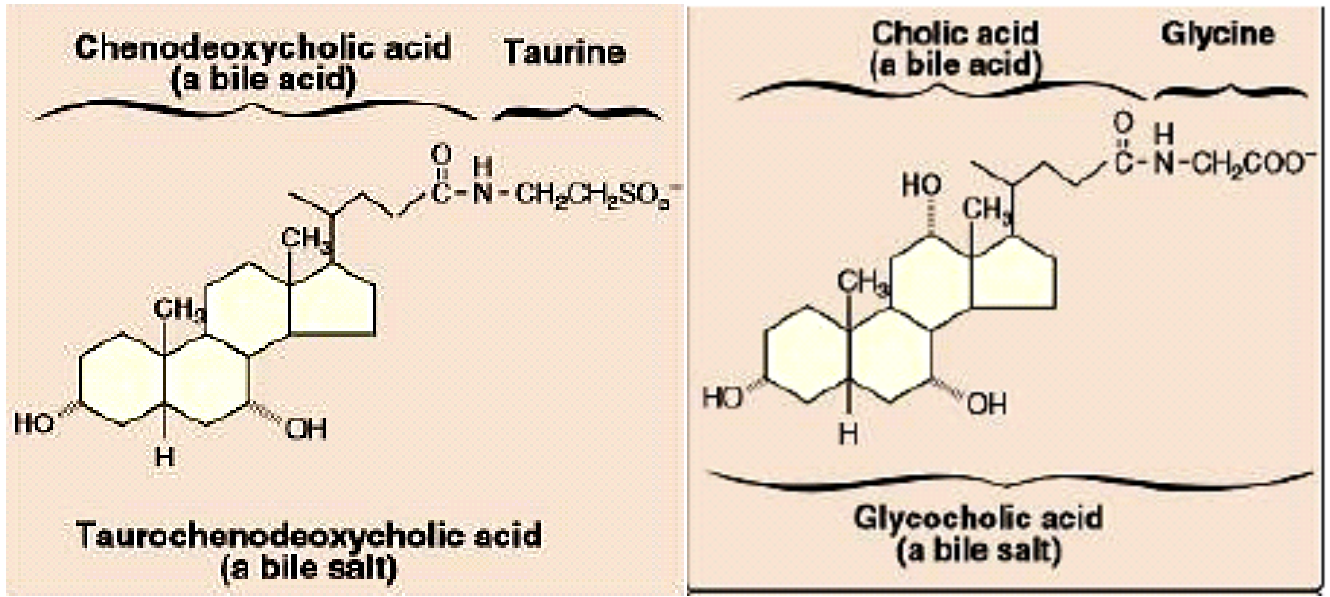
تنتج الأملاح الصفراوية من استقلاب الكولسترول فبتأثير إنزيم cholesterol-7- α -hydroxylase (الموجود في الميكروزومات) بوجود NADPH و الاوكسجين الجزيئي و يتطلب لعمله أيضاً السيوكروم P450 الموجود في الكبد فقط لينتج 7- α -hydroxycholesterol إن هدركلية الكولسترول في الموقع 7- ألفا هي الخطوة الأولى في عملية الاصطناع الحيوي للحموض الصفراوية و على الأغلب يعتبر التفاعل محدد السرعة في سبيل اصطناع هذه الحموض. و يتطلب بتشكيل لدينا مجموعة من المركبات هي الكوليك و كينوديوكسي الكيوليك 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 او 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 غليكوليك أو غليكويدوكسي الكوليك 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 والمصنعة من قبل الكبد والنسيج الشحمي يجب أن تنقل بين مختلف الأنسجة والأعضاء لاستعمالها وتخزينها. وبما أن الشحومات 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 الشحومات من الأمعاء الدقيقة على شكل دقائق كيلوسية، 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 لليبوبروتينات 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 لبعض الصمائم البروتينية هي جزء لا يتجزأ من الليبوبروتين و في حال فقده فإن الليبوبروتين يفقد شكله و يصبح بل أهمية
- درو عامل مساعد يعد Apo C-II كتميم إنزيمي لليبوبروتينات الليباز و يعد Apo A-I عامل مساعد للإنزيم Lecithin Cholesterol acyltransferase و يرمز له (LCAT)
- دور مثبط يقوم Apo C-III بتنشيط الإنزيم Lioprotein lipase
- دور كرابط 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:

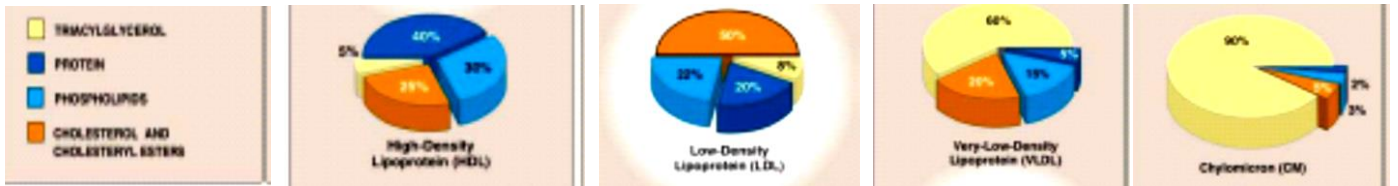
أمكن تعيين أربع مجموعات رئيسية من البروتينات الشحمية ذات أهمية فيزيواوجية و قيمة تشخيصية طبية و قد صنفت تبعاً للكثافة وفق مايلي:

- 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 الليباز: (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 يوجد هذا النوع في الكبد ، وظيفة الأساسية حلمة ثلاثي أسيل الغليسرول الموجود في دقائق كياوسيه و VLDL إلى أحماض دسمة و غليسرول
 - الليباز الكبدي Hepatic Lipase (HL) تقع على جدار الخلية الكبدية و تعمل على حلمة ثلاثي أسيل الغليسرول الموجودة ببقايا VLDL و HDL
 - الليستين كولستيرول أسيل ترانسفيراز (LCAT) تعمل على نقل الليستين إلى الكولسترول الحر فينتج الكولسترول المؤستر
 - البروتين الناقل لاسترات الكولسترول (CETP) عبارة عن بروتين موجود كجزء أساسي في بعض الليبوبروتينات و هي تعمل على نقل الكولسترول المؤستر 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 كولسترول الدم

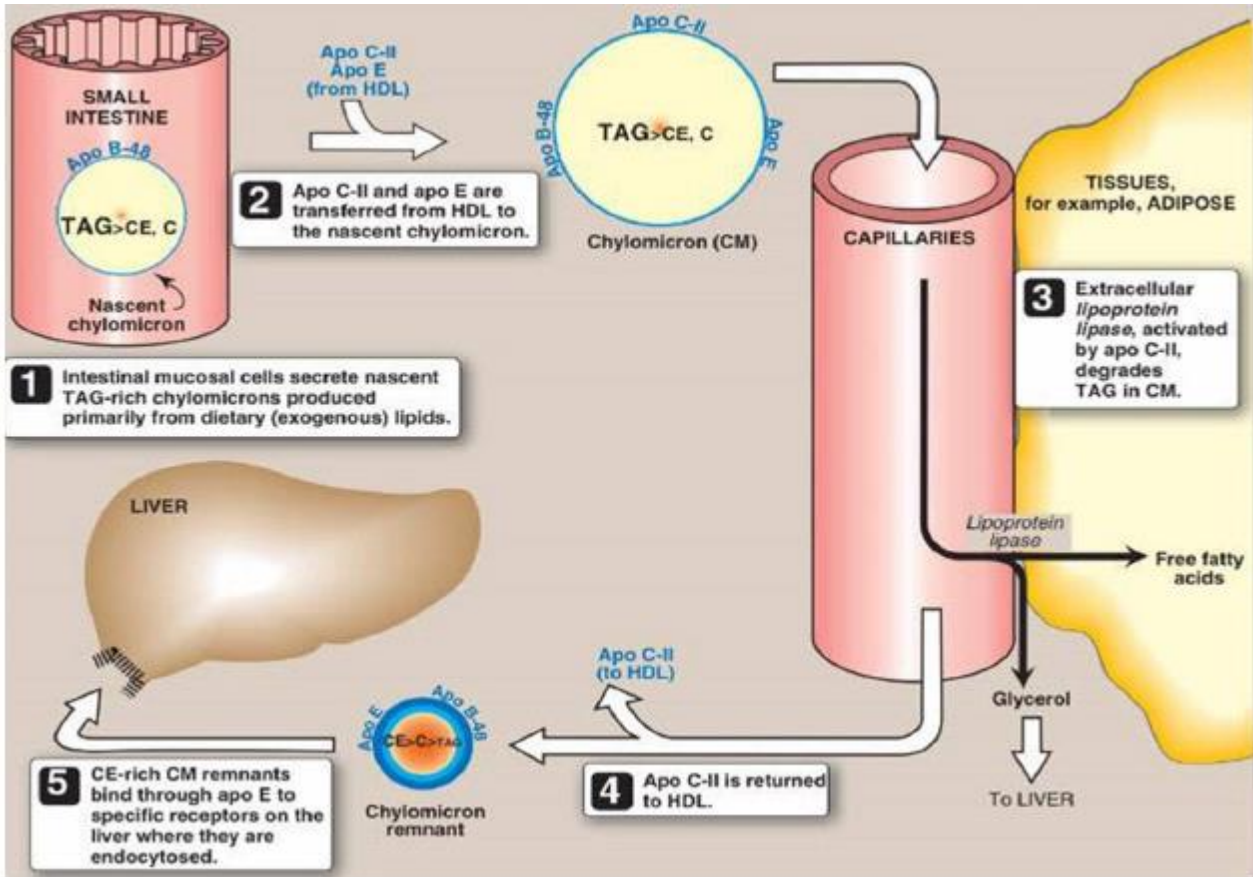
أو فرط شحوم الدم ، لذلك في هذه الحالات نقوم بطلب تحليل الكولسترول و الشحوم الثلاثية ، ففي حال كانت نسبتها مرتفعة عندها نفكر بتحليل البروتينات الشحمية لتشخيص حالة ارتفاع الكولسترول و الشحوم الثلاثية التي تكون:

- 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 الكولسترول إلى خمسة أنواع و كل نوع له درجة انذار تختلف عن النوع الآخر:

4. استقلاب دقائق كيلوسيه Chylomicron (CM):

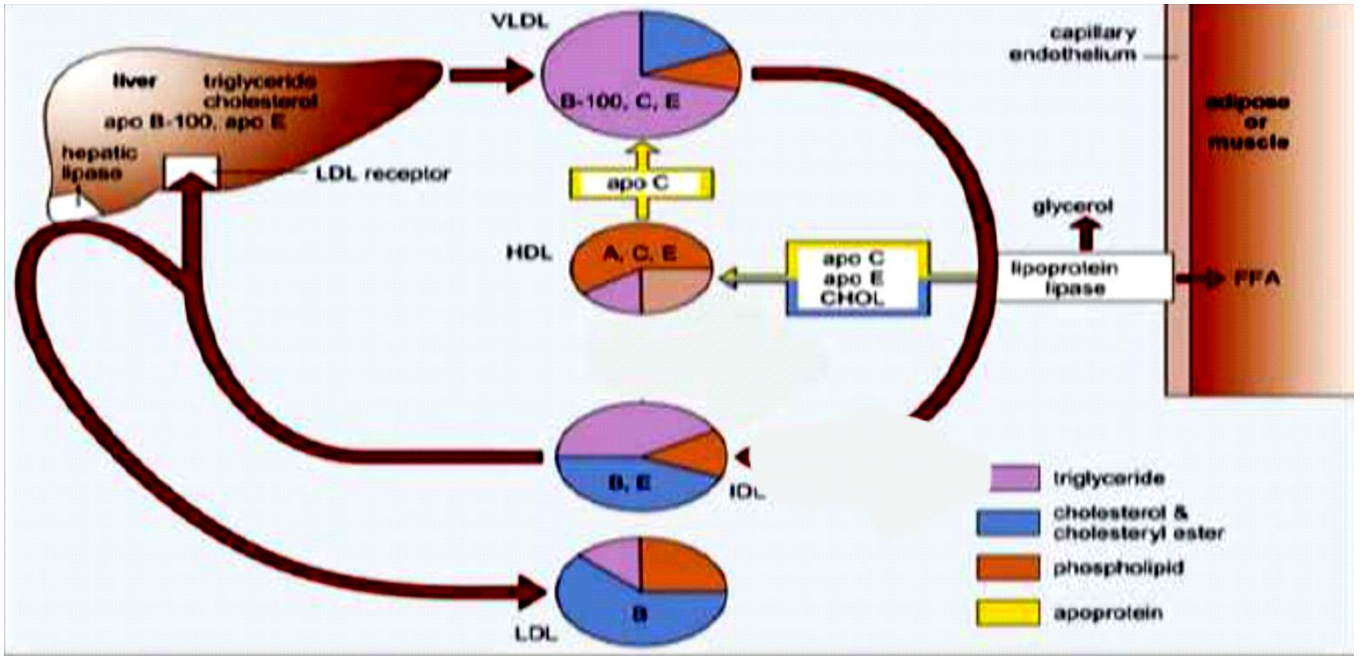
تصنع من قبل خلايا الأمعاء المخاطية عن طريق تجميع 2-Mono Acyl glycerol من الغذاء ، و بعدها تعمل على ضم الحموض الدسمة الموجودة في الخلية المعوية معه عن طريق إنزيمات أسيل كواينزيم ا ترانسفيراز مشكلة TAG بعدها تعمل الخلية المعوية على تصنيع الصمائم البروتينية (Apo A , Apo-B- 48) تم تغلف TAG و كولسترول بالصميم البروتيني و الشحوم الفوسفورية و تخزن 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 للحلمة 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 بالكولسترول و استرات الكولسترول (أن كمية الكولسترول بقيت نفسها ولكن ازدادت بالنسبة على كمية الشحوم الثلاثية التي تم حلمتها). تقبض بقايا دقائق كيلوسيه من قبل الكبد و تتحلمه استرات الكولسترول و ثلاثي أسيل غليسرول لوجود إنزيمات الليبازات الكبدية التي تعمل على بقايا دقائق كيلوسيه و ليس على دقائق كيلوسيه و بعدها تستقلب. و يبدو أن عملية القبط يتوسطها مستقبل نوعي للصميم E .



5. استقلاب (Very Low Density Lipoprotein) VLDL :

تصنع جزيئة VLDL في الكبد ، و تتألف جزيئة VLDL بشكل أساسي من ثلاثي أسيل غليسرول و كولسترول و من Apo E, Apo C-II و Apo B-100 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 :

- حلمهة TAG و تحرير الحموض الدسمة
 - تحرير ال Apo E و ال ApoC-II و جزيئات الكولسترول و انتقالها إلى HDL
 - تحول جزيئة VLDL إلى جزيئة أصغر حجماً هي البروتين السشمي 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 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 الأولي أو 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 إحدى الآليات المتهمة بالإصابة بالزهايمر بالإضافة إلى العوامل الأخرى تؤدي إلى الإصابة بالزهايمر منها : زيادة العوامل المؤكسدة أو الجذور الحرة التي تحدث عند بعض الأشخاص المدخنين و الأشخاص اللذين 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 (Low Density Lipoproteine) LDL :

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

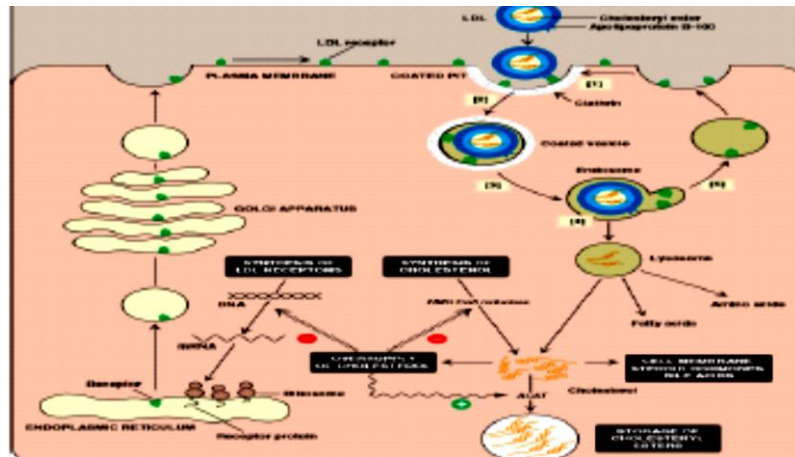
إن موضوع ارتفاع الكولسترول أو انخفاض نسبة LDL وطرحه خارج الخلية متعلق بعدة عوامل هي:

❖ الالتقام بالمستقبل LDL حيث يتعلق بوجود أو عدم وجودالمستقبلات:

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 لفرط كوليسترول الدم.

آلية عمل المستقبلات LDL و تفويضها داخل الخلية : يرتبط LDL بالمستقبل ثم يدخلان عبر الإلتقام الخلوي و يشكل حويصل محاط بالكلاثرين . داخل الخلية تفقد هذه الحويصلات غلافها من الكلاثرين بسرعة و تلتحم مع حويصلات أخرى تشبهها لتشكل حويصل اكبر حجما 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

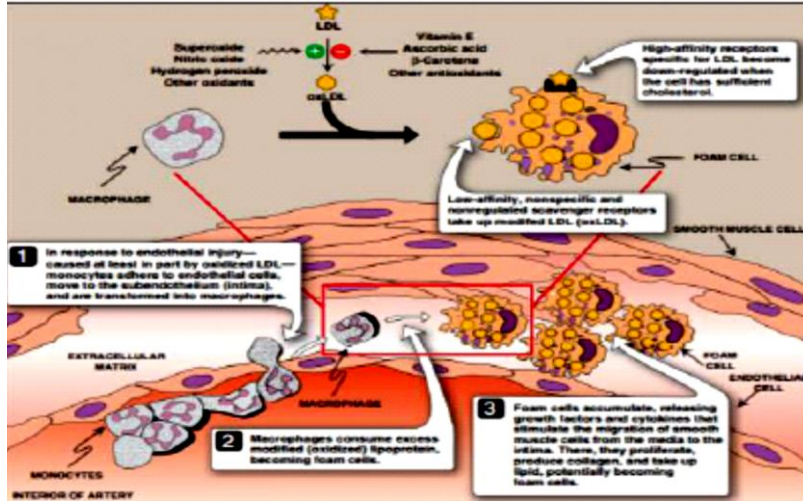


❖ تأثير الكوليسترول المأخوذ بالالتقام على استتباب الكوليسترول الخلوي
يؤثر الكوليسترول المشتق من بقايا دقائق كيلوسيه و LDL و HDL على محتوى الخلية من الكوليسترول بعدة طرق أهمها

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

2- تثبيط اصطناع بروتينات مستقبلات LDL الجديدة

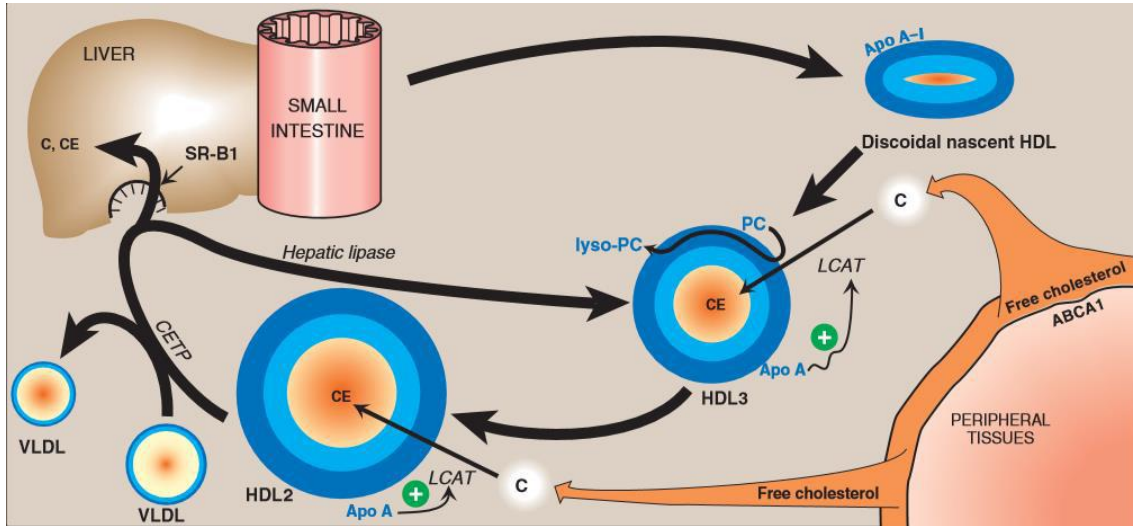
❖ عمل البالعات الكبيرة Macrophage: يتجلى عملها في كسب LDL من البدن و إن عملية الكسب هذه غير خاضعة للتنظيم لأنها لا تتعلق بمستوى LDL بالإضافة إلى أنها غير نوعية . هذه العملية تؤدي إلى زيادة محتوى البالعات الكبيرة من الكوليسترول المؤسّر فإذا كانت كمية الكوليسترول أكبر من قدرة البالعات الكبيرة على التخلص منها ممكن أن يؤدي ذلك إلى تراكم ال LDL التي كسبتها البالعات 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 الضروريين 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 الليزوليبيئين و تتحرك استرات كولستريل للداخل الكاره للماء لا من الطبقة المضاعفة . في حين ينقل الليزوليبيئين إلى البومين البلازما و يتواصل التفاعل مولدا لبا لا قطبيا و يصبح السطح مغطى من الشحميات القطبية و الصمائم البروتينية.



يرتبط HDL إلى المستقبل (Scavenger Receptor B1) SR-B1 الموجود في الكبد بواسطة Apo A-I ، حيث يتم نقل استرات الكولسترول و الكولسترول إلى الخلايا بشكل انتقائي دون إلتقام في حين تسهم بروتينات الناقله 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 بواسطة 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 بتشخيص الخاص بمرض التصلب العصيدي حيث نقوم باجراء تحليل نطلب فيه المعايير التالية (CRB , HDL, LDL, TAG, TC Total Cholesterol)
إذا كانت نتائج التحليل على الشكل التالي :

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

أمراضيات الشحوم

غالبا ما يصنف المرضى الذين يعانون من تراكيز بروتينات شحمية مرتفعة ضمن عدة أنماط و وضعت لأول مرة من قبل فريدريكسون Fredrickson. في بعض الحالات (النادرة نسبياً) هناك صفة وراثية تؤدي إلى هذه الحالة المرضية.

تصنف امراضيات الشحوم على صنفين :

1- ارتفاع الليبوبروتينات الأولي 2- ارتفاع الليبوبروتينات الثانوي

1- ارتفاع الليبوبروتينات الأولي:

يرتبط مباشرة بالشحوم و يميز بالخصائص التالية :

- مرض له قصة عائلية

- ارتفاع قيم محددة و معينة من الليبوبروتينات

- مظاهر جلدية تتميز بتورمات جلدية غنية بالشحوم Xanthoma (صفرومات)

- غالبا ما تكون مترافقة باضطراب في استقلاب السكريات و حمض البول

- مضاعفات قلبية – وعائية و تؤدي بصورة مبكرة للوفاة

- النمط I : مرض Burger-Grutz و هو فرط شحوم الدم مجهولة السبب . حيث نصادف فيه ارتفاع في الشحوم الثلاثية و ارتفاع دقائق كيلوسيه و يترافق مع ضخامة كبد و ضخامة طحال و انتفاخات جلدية نتيجة ترسب في الانسجة السطحية للجسم و هو ما يعرف بالورم الأصفر Xanthoma كذلك يكون المصل على الريق حليبي و الشحوم الثلاثية مرتفعة تصل إلى 1800 مع/ دل. و يعزى إلى عوز إنزيم ليباز البروتينات الشحمية مما يؤدي إلى تراكم دقائق كيلوسيه و الشحوم الثلاثية و عدم تقويضها . و من التظاهرات السريرية أيضاً يمكن أن نجدها ألام بطنية و عند ترسب الدهون في الأوعية الدموية في شبكية العين نلاحظ اصابه العين بنشحم الدم الشبكي نجده عند الأطفال ينتقل بشكل وراثي على الصبغي الجسدي بشكل متنحي.
هذه الأعراض السريرية تختفي خلال عدة ايام بعد وضع المريض على حمية فقيرة بالدسم أو محرومة منها.

- النمط IIa الورم الأصفر مع ارتفاع في الكوليسترول العائلي وهو الأكثر شيوعاً ينتقل بصفة وراثية على الصبغيات الجسدية بشكل مسيطر. ونلاحظ أن الشحوم الثلاثية مرتفعة عن الحد الطبيعي و كذلك يكون هناك ارتفاع في مستوى الكوليسترول قد يصل إلى 900 مع / دل مع

ازدياد VLDL , LDL اللذان يظهران على هلام الرحلان الكهربائي بحزم كبيرة . و سريرياً نجد كثير من الورام الأصفر مترافق مع درجة متطورة من التصلب العصيدي مما يندر إلى الوفاة بشكل مبكر.

• النمط IIB :

في هذا التصنيف نلاحظ ارتفاع في البروتينات الشحمية مع ارتفاع الكولسترول لحدود 500 مع/ دل و الشحوم الثلاثية 1200 مع/ دل و هو مشابه سريرياً للنمط السابق.

• النمط III:

نلاحظ نفس الأعراض السريرية للنمطين IIB , IIA و يكون الكولسترول مرتفعاً أيضاً و قد يصل إلى 500 مغ / دل ولكن يشاهد الاختلاف هو وجود بروتين شحمي غير طبيعي بين VLDL , LDL عند اجراء تحليل على هلام الرحلان الكهربائي.

• النمط IV: مرض Dahrens

هو ارتفاع الشحوم الثلاثي الوراثي بالإضافة إلى ارتفاع VLDL و نلاحظ المصل على الريق حليبي و الشحوم الثلاثية تصل إلى 1200 مع / دل و يظهر في تحليل الرحلان الكهربائي للبروتينات الشحمية حزمة عريضة ل VLDL أكبر مما هو عليه في الحالة الطبيعية و يلاحظ أيضاً ارتفاع في حمض البول و كذلك اضطراب في استقلاب الجلوكوز (عدم تحمل الجلوكوز و انخفاض الحساسية للإنسولين) هو يشابه النمط I من حيث أنه ينتقل على الصبغي الجسدي بشكل متنحي و كذلك يبدي الأعراض السريرية مشابهة للنمط I مع أعراض أخرى مثل السمنة و الاصابه بالداء السكري. في هذه الحالة وضع المريض في حمية فقيرة بالسكريات يحسن من حالته.

• النمط V:

في هذا التصنيف يكون فرط في الشحوم الثلاثية حيث يكون المصل على الريق يحوي كميته كبيرة من الشحوم الثلاثية قد تصل إلى 1000 مع / دل و ارتفاع دقائق كيلوسيه و VLDL و غالباً ما يترافق مع التهاب البنكرياس و الداء السكري و يكون الورام الأصفر متواجد و منتشر في الجسم.

2- ارتفاع الليبوبروتينات الثانوي:

هو نتيجة عن مرض أو مضاعفاته و غالباً ما تكون جميع انواع اللبيدات مرتفعة بشكل عام و لا يسبب باستحلاب المصل (حليبي). و تبقى الليبوبروتينات مرتفعة ما دام المرض المسبب مستمراً و لا تتراجع إلى مستوياتها الطبيعية إلا عند معالجة المرض و نلاحظ ارتفاع الليبوبروتينات الثانوي في الأمراض التالية:

❖ داء السكري Diabete:

نلاحظ عند هؤلاء المرضى اضطراب في مكونات اللبيدية المصلية نتيجة ارتفاع السكر و عدم المعالجة الدوائية المدروسة. إن اعطاء الأنسولين لهؤلاء المرضى و ضبط السكر المصلي يؤدي إلى تحسن الحالة بشكل جيد و تراجع هذا الاضطراب. و هذا يعود إلى أن للانسولين دور مثبط للانزيم الليباز في النسيج الشحمية مما ينقص من الحموض الدسمة الحرة في المصل و زيادة قبط الحموض الدسمة من قبل النسيج العضلية الهيكلية و أسترتها إلى غليسريدات ثلاثية

❖ أمراض الغدة الدرقية

عند فرط نشاط الغدة الدرقية نلاحظ زيادة في الشحوم الثلاثية و في قصور الدرق يزداد الكولسترول

❖ داء النقرس

يرتفع فيه الكولسترول و الشحوم الثلاثية

❖ الأمراض الكبدية

ينشأ عن الأمراض الكبدية بانواعها إلى اضطراب في توازن الليبوبروتينات:

- الانسداد اليرقاني مهما كان سببه يؤدي إلى ارتفاع الكولسترول و الليبوبروتينات VLDL , LDL
- التهاب الكبد يؤدي إلى زيادة الكولسترول و عودته إلى المجال الطبيعي تعني بداية لتحسن حالة المريض و انخفاضه دليل على تخرب خلوي حاد لخلايا الكبدية
- تنادر زيف Zieve : تتراكم الشحوم بزيادة افرازها من الكبد أو من جراء تناقص أكسدة الحموض الدسمة.
- تناول الكحول بشكل كبير يسبب ارتفاع الليبوبروتينات مع يرقان و انحلال دموي
- تشمع الكبد و انسداد الطرق الصفراوية يؤدي إلى زيادة البيلوربين و ارتفاع كل من VLDL, LDL مع لظهور أنماط غير طبيعية عند اجراء الرحلانم الكهربائي
- اضطراب في تخزين الغليكوجين و الذي يعطي كبد ضخ من نمط مرض فون غيرك Von-Gierke و هو عوز غلوكوز-6- فوسفاتاز حيث يؤدي على فرط الشحوم الثلاثية.

❖ إتهاب البنكرياس الحادة و المزمن

هذه الاصابات تؤدي في أغلب الاحيان إلى ارتفاع الليبوبروتين و بالعكس فإن ارتفاع الشحوم الثلاثية و زيادة تركيزها في المصل غالبا ما يؤدي إلى إتهاب البنكرياس و خاصة إذا كان منشؤها كحولي

❖ أمراض الكلية

تخرب الكلية نتيجة نقص ضغط الدم مما يؤدي إلى زيادة تحريض اصطناع البروتينات الشحمية و خاصة VLDL, LDL و يترافق ذلك مع طرح البروتين في البول مما يؤدي إلى هبوط شديد في الالبومين في الدم

❖ بعض الامراض المناعية

أحيانا يتشكل أضداد في الجسم يمنع من تقويض البروتينات الشحمية و تثبيط هذا التقويض مما يزيد من تركيزها في الدوران أو تثبيط من عمل إنزيم الليبوبروتين الليباز و بالتالي نلاحظ قيم مرتفعة من الشحوم الثلاثية و VLDL

التصلب العصيدي

هي بلاك شحمية مترسبة في الجدار الداخلي للشرايين و تكون متوضعة خاصة في مناطق تفرع الشرايين حيث السيلان الدموي يكون بطيئاً.

يشارك في هذه الترسبات كل من الكولسترول الحر و الكولسترول المؤستر بشكل رئيسي و يتواجد معها الفوسفوليبيدات و كلما كانت الأنسجة غنية بالكولسترول كلما كانت أكثر لمعة. و هذه الترسبات يمكن ان تتوضع و تشكل نسيج شرياني جديد مع تليف و نصلب للنسيج الشرياني. إن أكثر الشرايين إصابة هي الشرايين الأكليلية ، الدماغية ، الكلوية ، الأبهرية ، الحرقفي ، الفخدي.

تتعرف المستقبلات LDL الموجودة على سطح الخلية- كما وجدنا في المحاضرة السابقة -على الليبوبروتينات LDL عن طريق الصميم البروتيني Apo-B 100. فعند عوز في مستقبلات LDL أو نقص فعاليتها فان تكون قدره على التعرف على LDL. كما أن التدخين او التعرض للشدة النفسية تؤدي إلى تشكل جذور حرة قادرة على أكسدة LDL

فيتشكل ليوبروتين مؤكسد الذي يحرض الوحيدات monocytes على بلعته فتتحول إلى بالعات كبيرة macrophages التي تعتبره غريباً عن الجسم فتقوم ببلعته فتتحول على أجسام رغوية مما ينجم عنه تخريش في جدار الوعاء الدموية و تآذي الخلايا المبطنة لهذه الاوعية مما يحرض لتجمع الصفائح و تكاثر الخلايا العضلية الملساء و ترسب هذه البروتينات الشحمية المؤكسدة.

العوامل المؤثرة في التصلب العصيدي:

• قدرة البروتينات الشحمية الموجودة في الدم على تشكيل التصلب العصيدي:
حيث يعتبر الكولسترول هو أكثر مولداً لهذا التصلب لكن أيضا ارتفاع أو فرط الشحوم الثلاثية TAG يضيف ممن خطر اضافي لان VLDL تمر و ترشح عبر الجدران الشرياني و تسبب تفاعلات نسيجية مؤهبة لهذه الترسبات.

• العمر:

يزداد الكولسترول الدم بشكل تدريجي حتى عمر السبعون هذه الزيادة تكون بطيئة و منخفضة عند النساء قبل مرحلة انعدام الطمث ثم تزداد بعدها و كذلك هناك علاقة وثيقة بين التصلب العصيدي و بين بالمضاعفات القلبية الوعائية.

• المؤثرات الوراثية:

إن ارتفاع الكولسترول العائلي الورام الصفراوي من النمط All لها دور لا يمكن اهماله في تشكل التصلب العصيدي و بشكل مبكر بينما النمط الأول في فرط الشحوم الثلاثية فليس له تأثير كبير في حوادث التصلب العصيدي.

• العادات الغذائية:

تلعب دور هام و كبير فعند الانسان الطبيعي يجب أن يكون الوارد من الكولسترول يغطي فقط النقص من التصنيع الداخلي للكولسترول . و بشكل عام فإن الوارد غذائي غني بالحريرات و غني بالشحوم (الدسم المشبعة) لهما دور كبير في التصلب العصيدي بينما الدسم النباتي غير المشبعة لها دور أقل ضرراً.

كما ان الورد الغذائي من السكريات و زيادة تناول الكحول و التدخين بشكل عام كلها تزيد في حدوث الاصابة و خاصة إذا كانت هناك ظروف عائلية مهينه .

و كذلك الأشخاص المصابون بالسكري و اللذين يبدون اضطرابات استقلابية هم أكثر عرضة لحدوث التصلب العصيدي.

• الهرمونات:

عديدة و متنوعه و لها آليات مختلفة فمثلاً الاستروجين يحمي النساء خلال فترة ما قبل مرحلة انعدام الطمث و ان استعمال مانعات الحمل قد يكون لها تآثير في رفع البروتينات الشحمية . و كذلك الهرمونات الستيرويدية ترفع نسبة الكولسترول الدموي و يلعب الانسولين دورا في خفض البروتينات الشحمية و لذلك ارتفاع الشحوم عند مرضى السكري يجب مراقبته

• العوامل المناعية

أحيانا يتشكل أصداد في الجسم نمنع من تقويض البروتينات الشحمية و تثبط هذا التقويض مما يزيد من تركيزها في الدوران و ترسبها على الجدران الداخلية للشرايين. أو تثبيط من عمل إنزيم الليوبروتين الليياز.

يعد مرض السكري و ارتفاع حمض البول عاملين خطورة لحصول التصلب العصيدي لذلك فإن اجراء التحاليل التالية بشكل منتظم مهم للوقاية:

الكولسترول الكلي ، TAG ، البولة ، السكر ، حمض البول، التحري عن سكر البول (يجري على الريق بعد صيام 14 ساعة. هذه التحاليل تجرى كل عامين اعتبارا من الثلاثين عاما و كل عام اعتبارا من 45 عاما. من المعروف حاليا بأن الكولسترول مرتبط ب HDL و هو الكولسترول الجيد أي يحمل HDL الكولسترول من الدوران إلى الكبد ليت استقلابه و ثم طرحه بشكل أملاح صفراوية بعكس الكولسترول المرتبط ب VLDL , LDL التي لا يمكن طرحه.

عند الانسان السليم يجب أن تكون نسبة الكولسترول الكلي / الكولسترول HDL بين 2.5-3 وكذلك الصميم البروتيني A المرتبط ب HDL هو عامل حماية و يجب أن لا تقل قيمته عن 1.65 g/L أما الصميم البروتيني المرتبط ب LDL و VLDL يجب أن لا تزيد قيمته عن 1.35 g/L و باجراء التحليل الكيميائي ياجراء الرحلان الكهربائي على هلام الأغاروز للبروتينات الشحمية نحصل على الأشكال التالية :

