نقل الشحوم

(البروتينات الشحمية)

جميع الدهون سواء الممتصة من الغذاء او الشحميات المصنعة في الكبد والنسيج الشحمي بين الانسجة والنسج المختلفة يجب أن تنقل وذلك لاستعمالها أو لتخزينها.

والشحميات مواد غير ذوابة في الماء. ولكي يتم نقلها في البلازما (وسط مائي) ترتبط الشحميات غير القطبية (ثلاثي أسيل غليسرول واسترات الكولسترول) مع الشحميات متقابلة الزمر (الشحميات الفوسفورية والكولسترول) و البروتينات لتشكل البروتينات الشحمية المزوجة (القابلة للامتزاج بالماء).

تتوسط البروتينات الشحمية بنقل الشحميات من الأمعاء على شكل دقائق كيلوسية. ومن الكبد على شكل بروتينات شحمية وضيعة الكثافة (VLDL) إلى أغلب الأنسجة لأكسدتها وإلى النسيج الشحمي لتخزينها. وتتحرك الشحميات من النسيج الشحمي على شكل أحماض دهنية حرة FFA مرتبطة مع ألبومين المصل.

تسبب حالات عديدة نقص أو زيادة في البروتينات الشحمية في الدم وأكثرها شيوعا هو الداء السكري: حيث أن انخفاض الانسولين يؤدي إلى تحريك مفرط للـ FFA واستعمالا ضئيلا للدقائق الكيلوسية و الـ VLDL مما يؤدي الى فرط ثلاثي أسيل الغليسرول (الشحوم الثلاثية) في الدم.

معظم الحالات المرضية الأخرى: من عيوب في تخليق قسم الصميم البروتيني من البروتين الشحمي أو الانزيمات الأساسية أو في مستقبلات البروتين الشحمي. تؤدي الى فرط في كولسترول الدم وتصلب الشرايين وتؤدي الى الترسبات الدهنية المفرطة لحدوث البدانة التي تؤدي الى فرط ضغط الدم والداء السكري غير المعتمد على الأنسولين ولفرط شحمات الدم وسكر الدم.

وللعلم توجد شحميات البلازما على شكل :

45% ثلاثي أسيل الغليسرول

35% الشحميات الفوسفورية

15% استر الكولسترول والكولسترول

5% كمية بسيطة من الأحماض الدهنية الحرة غير المؤستره وهي الأكثر نشاطا استقلابيا من الشحميات الأخرى.

تنقل الشحميات في البلازما على شكل بروتينات شحمية ويوجد أربع صنوف رئيسية من الشحميات في البروتينات الشحمية:

1-الدقائق الكيلوسية CM:

المشتقة من الامتصاص المعوي لثلاثي أسيل الغليسرول. ويكون هو السائد.

2-البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDL أو قبل البروتينات الشحمية β:

وهي تشتق من الكبد من أجل تصدير ثلاثي أسيل الغليسرول. ويكون هو السائد.

3-البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL أو البروتينات الشحمية β:

تمثل المرحلة النهائية من تقويض VLDL.ويكون الكولسترول هو السائد.

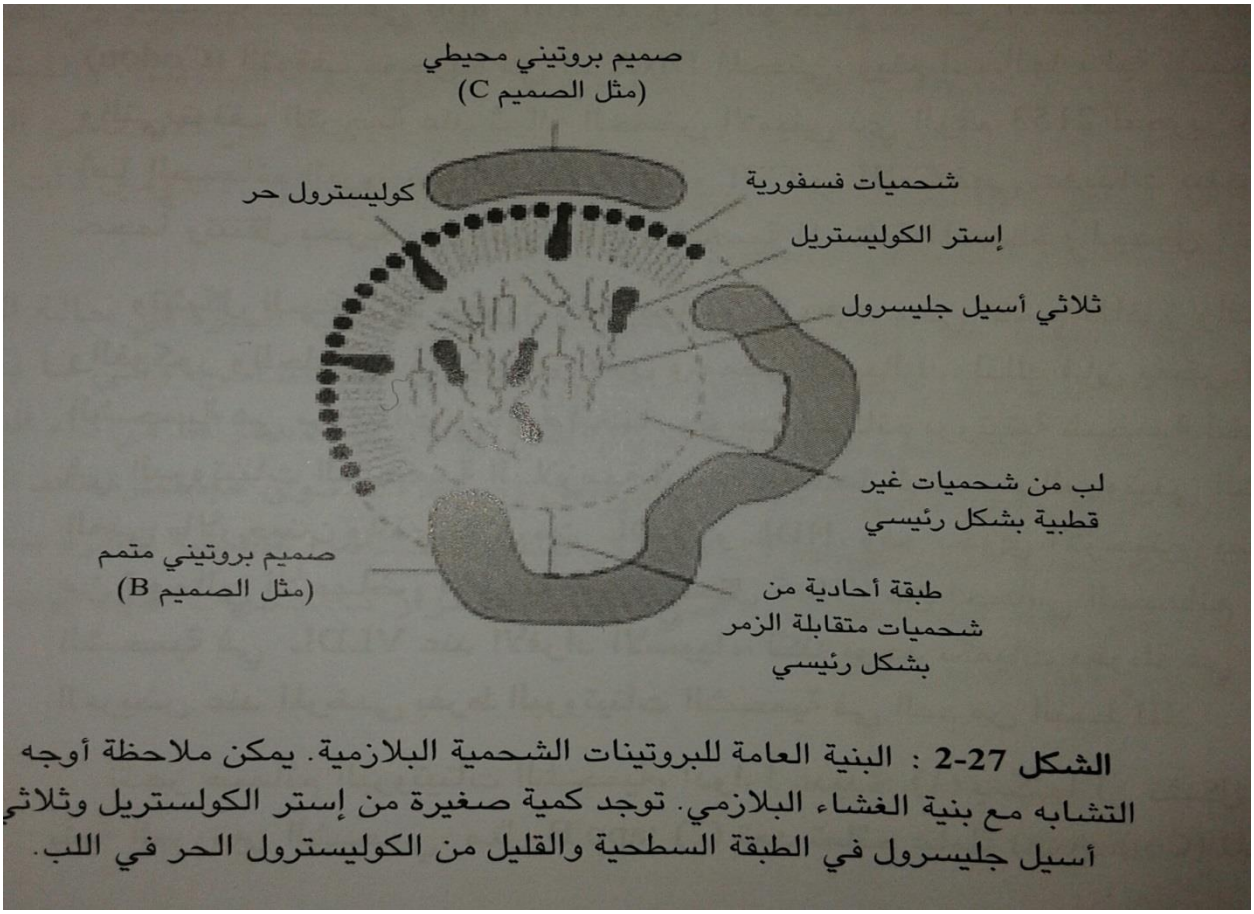
4-البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL أو البروتينات الشحميةα:

وهي تشترك في استقلاب VLDL والكيلوسات الدقيقة ونقل الكولسترول. وتكون الشحميات الفوسفورية هو السائد.

- تشكل البروتينات الشحمية معقدات من الشحوم والبروتينات النوعية تدعى بصمائم البروتينات الشحمية (صمائم البروتينات Apoprotiens) والهدف من تشكلها هو نقل الشحوم ضمن بلازما الدم (البيئة المائية).

- يتألف البروتين الشحمي من نواة تشتمل على دسم كاره للماء و بشكل خاص ثلاثي الغليسرايدت والكولسترول المؤستر(لا قطبي) و محاطة بطبقة واحدة سطحية مكونة من جزيئات قطبية مثل : الشحوم الفوسفورية و الكولسترول الحر .

- يوضح المخطط الاتي البنية العامة للبروتينات الشحمية:



الشكل 27-2 : البنية العامة للبروتينات الشحمية البلازمية. يمكن ملاحظة أوجه التشابه مع بنية الغشاء البلازمي. توجد كمية صغيرة من إستر الكولستريل وثلاثي أسيل جليسرول في الطبقة السطحية والقليل من الكوليسترول الحر في اللب.

- إن الهدف من وجود البروتينات الشحمية و عملها هو حفظ الشحوم ذوابة كما تعمل على نقلها في المصل إلى مختلف الأنسجة بهدف الأكسدة أو التخزين .

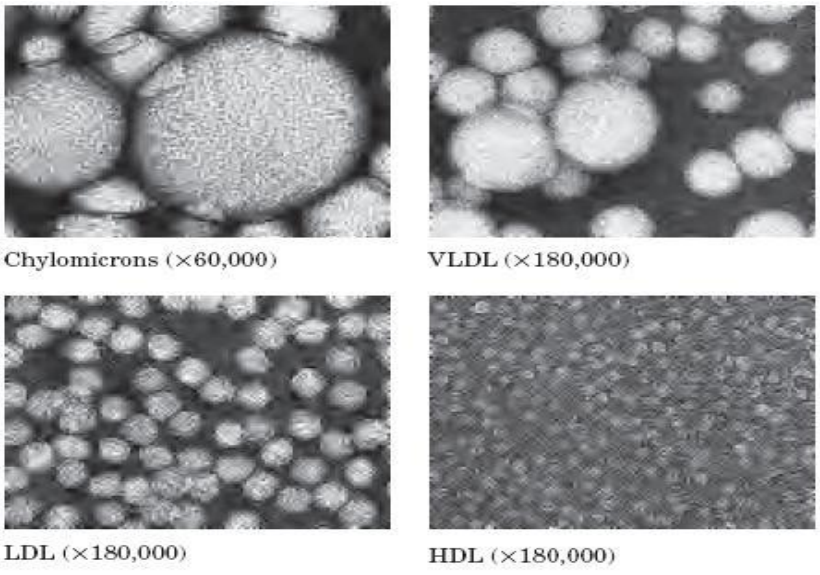
- **الصمائم البروتينية :**

تسمى الصمائم اعتماداً على الأبجدية بالأحرف A , B , C , D , E . أهمها: B(B100 . B48).(A–I) A(. E (E2, E3, E4) . C–II,) C.

- **تقوم بالأدوار الهامة التالية :**

- 1–تقوم بأدوار كو أنزيمية للأنزيمات المساهمة في تقويض البروتينات الشحمية
- 2–تقوم بأدوار بنيوية .

- تساهم بدور هام بحيث تكون مواقع ارتباط للتأثر مع مستقبلات البروتين الشحمي في النسج (E , B100 بالنسبة لمستقبلات LDL ، A–I لمستقبلات HDL) .



(b)

microscope after negative staining. Clockwise from top left: chylomicrons, 50 to 200 nm in diameter; VLDL, 28 to 70 nm; HDL, 8 to 11 nm; and LDL, 20 to 25 nm. For properties of lipoproteins, see Table 21–2.

- **– استقلاب الدقائق الكيلوسية CM :**

تصطنع الدقائق الكيلوسية في الخلايا المخاطية المعوية و تنقل الشحوم الثلاثية والكولسترول المؤستر القادمين من القوت باضافة للشحوم الفوسفورية والفيتامينات الذوابة بالدهن (إضافة إلى الشحوم التي يتم اصطناعها في تلك الخلايا) إلى النسج المحيطية.

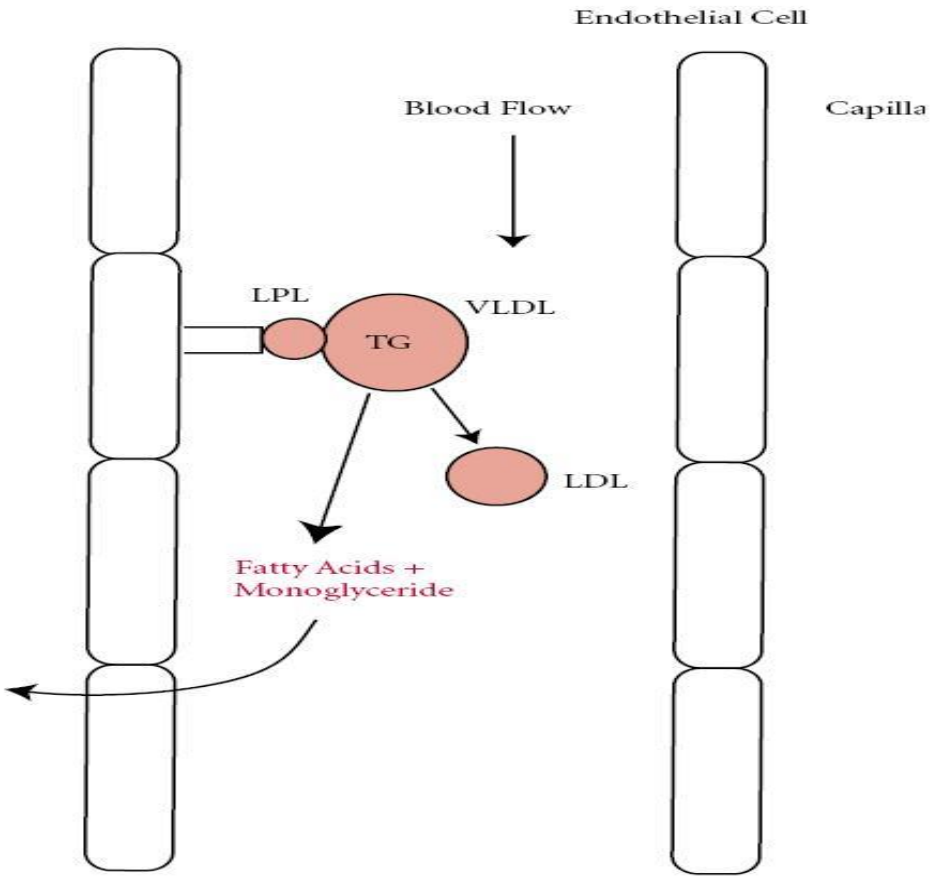
تسمى الجسيمات المتحررة ضمن الخلية المخاطية المعوية بـ CM الوليدة و تحتوي بشكل سائد على الصميم البروتيني 48B و A تعبر من الامعاء الى القناة اللمفاوية الصدرية عبر الاوعية اللمفاوية حيث تصب في الدوران وعندما تصل إلى المصورة تحور بسرعة حيث ينقل إليها الصميم البروتيني E (حيث يعمل بجانب B لتميزه المستقبلات الكبدية) و البروتينات C (تحديداً البروتين C–II) حيث يقوم بدور هام (كوأنزيمي) لأنزيم ليباز البروتين الشحمي مع الشحوم الفوسفورية الذي يحلمهة الشحوم الثلاثية في الـCM ، وإن مصدر البروتينات الصميمة السابقة هو HDL .

إن أنزيم ليباز البروتين الشحمي الخاص بالنسيج القلبي Km منخفضة وغير خاضعة للانسولين .

أما ليباز البروتين الشحمي الخاص بالنسيج الشحمي فيكون خاضعا للتنشيط بالانسولين (يعزز اصطناع الانزيم في الخلايا الشحمية ومن ثم ازفاءها الى السطح اللمعي لبطانة الشعيرات) والـ Km مرتفعة .

عندما يدور الـ CM بالدم و تتدرك الشحوم الثلاثية الموجودة في لبه بواسطة الأنزيم السابق يبدأ الجسيم CM بالانكماش ، حيث يزال حوالي 80– 90 % منه و يعود الصميم البروتيني CII و فقط إلى HDL ، ليتشكل جسيم يدعى بقايا الدقائق الكيلوسية Remnant of CM .

حيث تزال هذه البقايا بواسطة الكبد، حيث تدخل الى فراغ يسمى فراغ ديسس حيث ترتبط اولا بسلفات الهيبارين للبروتيوغليكان ومن ثم ترتيط بمستقبلات البروتينات الشحمية على سطح الخلايا الكبدية التي تحتوي في أغشيتها على البروتينات الصميمة B ، E حيث ترتبط هذه البقايا الحاوية على B ، E إلى هذه المستقبلات، لتدخل الخلايا بواسطة عملية الاحتساء المتواسط بالمستقبلة النوعية (المستقبلة نوعية للصميم E) لالتقام الخلوي .



حيث ينصهر الحويصل الملتقم مع الجسيم الحال و تتدرك البروتينات الصميمة و أسترات الكولسترول والمركبات الأخرى بشكل محلمه لتتحرر الحموض الأمينية و الكولسترول الحر و الحموض الدسمة. العمر النصفي CM ساعة واحدة.

يساهم الكولسترول المتحرر ضمن CM في تنظيم معدل اصطناع الكولسترول الحيوي في الكبد بواسطة خفض محتوى الخلية من أنزيم HMG–CoA ريدوكتاز . ويوضح المخطط الاتي تدرك CM :

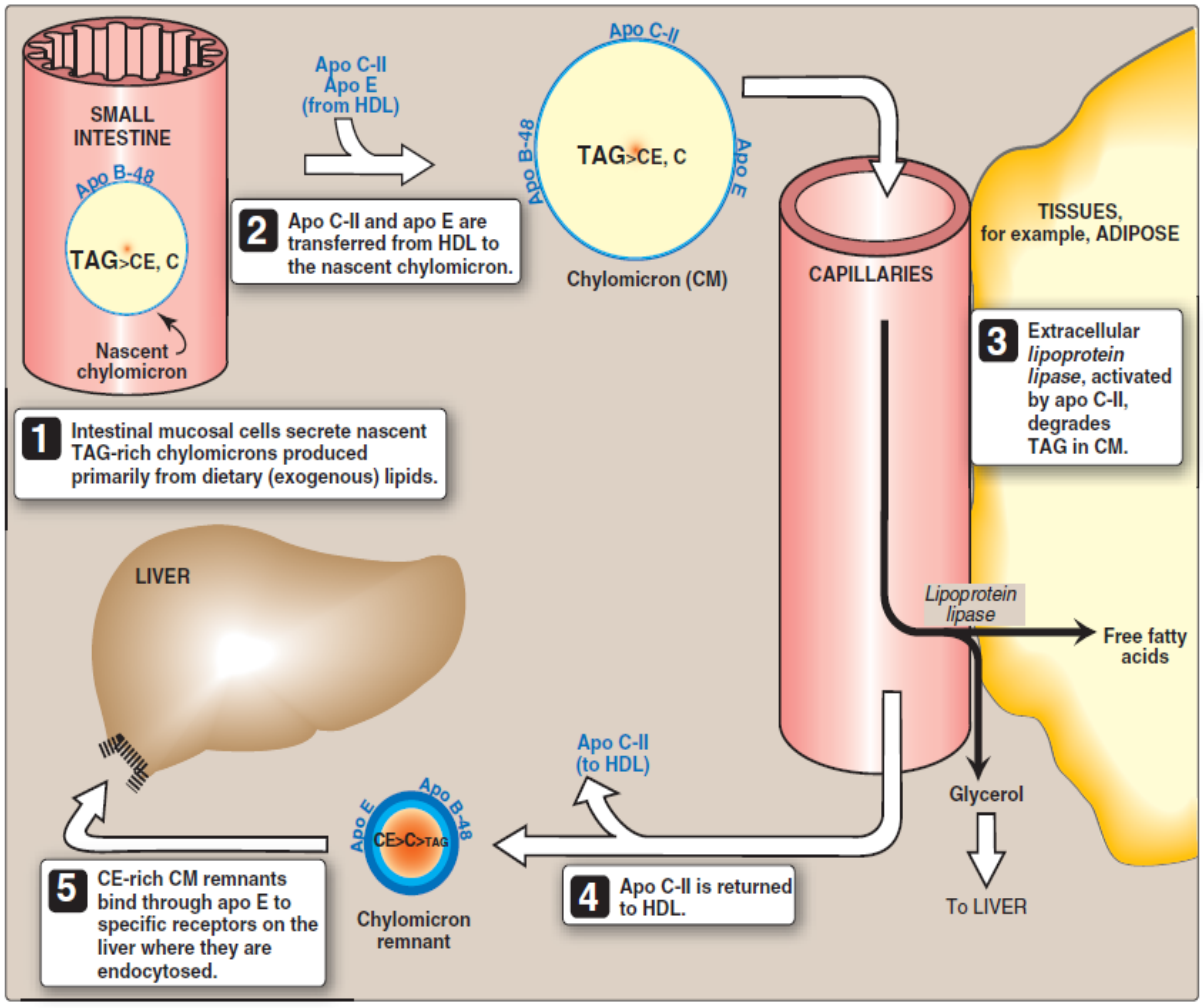


Figure 18.16
Metabolism of chylomicrons. CM = chylomicron; TAG = triacylglycerol; C = cholesterol; CE = cholesteryl esters. Apo B-48, apo C-II, and apo E are apolipoproteins found as specific components of plasma lipoproteins. The lipoproteins are not drawn to scale (see Figure 18.13 for details of the size and density of lipoproteins).

- **2- استقلاب VLDL :**

يصطنع ويفرز VLDL من الكبد حيث ينقل بشكل أساسي الشحوم الثلاثية ذات المنشأ وكمية صغيرة من الشحوم الاخرى ويتم ذلك في ER وجهاز غولجي, و يقوم بنقلها من الكبد إلى النسج المحيطية(يحرر VLDL بطريقة التسربExocytosis) .

و خلال تواجده في الأوعية الدموية تدرك الشحوم الثلاثية فيه عبر ليباز البروتين الشحمي كما في تدرك CM .

عندما يتحرر VLDL من الكبد يكون بشكل جسيمات وليدة و بالتالي خلال وجودها في الأوعية الدموية تقوم بأخذ الصميم البروتيني C-II من HDL الدائر في الدم .

إن الصميم البروتيني الأولي الموجود في VLDL هو B100 ، و هو واحد من أطول سلاسل متعددة الببتيد الوحيدة المعروفة حيث يتألف من 4536 ثمالة حمض أميني و 5 % عبارة عن كربوهيدرات و أهمها المانوز و الغالاكتوز و الغلوكوز و حمض السياليك . فهو بروتين سكري .

أما الصميم البروتيني الأولي في CM هو B48 ، و هو أصغر من B100 و يصطنع في الأمعاء حيث 48 % من حجم B100 ، إذ يحوي 2177 حمض أميني .

يصطنع B100 في الكبد و يتم تشكيل الـ VLDL ليطلق إلى الدم ، حيث يعاني تغيرات في بنيته بالآليات التالية :

- يقوض الشحوم الثلاثية بواسطة الأنزيم ليباز البروتين الشحمي مسبباً انكماش الـ VLDL ليصبح أكثر كثافة .
- تنقل المكونات السطحية .
- تنقل أسترات الكولسترول من HDL إلى VLDL بتفاعل تبادلي ينقل بشكل متلازم ثلاثيات الغليسريد أو الشحم الفوسفوري من الـ VLDL إلى HDL ، و يتم هذا التبادل بواسطة البروتين الناقل لأستر الكولسترول CETP Cholesterol ester transfer protein و هو من مكونات HDL .
- بعد هذا التحوير يتحول VLDL في المصورة إلى LDL بمروره خلال مركب متوسط هو IDL البروتين الشحمي متوسط الكثافة، له مصرين مختلفين :

1- يقبط مباشرة من قبل الكبد عن طريق مستقبلة LDL. 2- يتحول الى LDL. (العمر النصفي له 3 ايام)

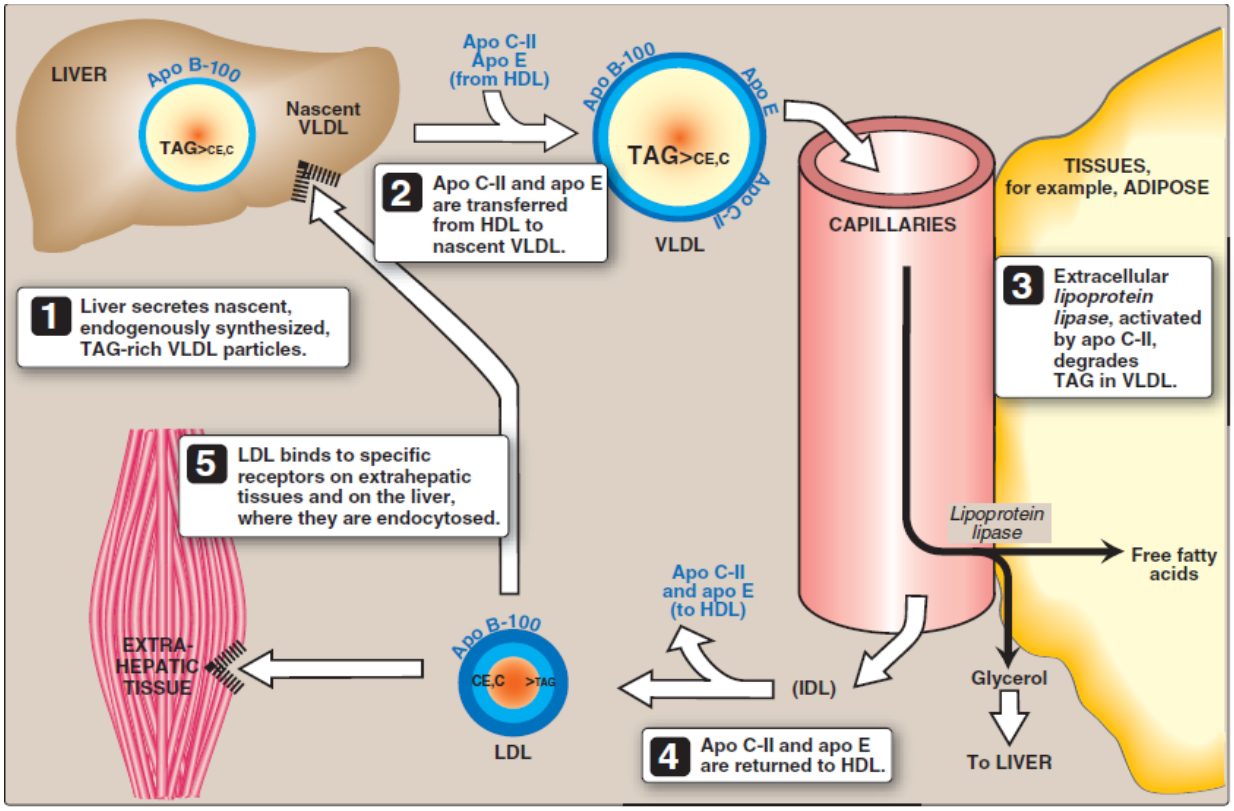


Figure 18.17
Metabolism of VLDL and LDL. TAG = triacylglycerol; VLDL = very-low-density lipoprotein; LDL = low-density-lipoprotein; IDL = intermediate-density lipoprotein; C = cholesterol; CE = cholesteryl esters. Apo B-100, apo C-II, and apo E are apolipoproteins found as specific components of plasma lipoproteins. Lipoproteins are not drawn to scale (see Figure 18.13 for details of the size and density of lipoproteins).

- **<u>استقلاب LDL :</u>**

من خلال حلمهة (IDL) بواسطة الليباز الكبدي ضمن الجيوب الكبدية ,يولد (LDL)من (IDL).

إن جسيمات (LDL)غنية بالكوليسترول واسترات الكوليسترول.

إن حوالي (60%) من (LDL) تنقل إلى الكبد هناك يرتبط (apoB100) إلى مستقبلات خاصة (apoB100) في الأغشية البلاسمية للخلايا الكبدية و سامحة للجسيمات أن تتلقم إلى داخل الخلية الكبدية،

أما الباقي وهو(40%) من جسيمات (LDL) تحمل إلى النسج خارج الكبدية مثل (قشر الكظر والخلايا الغدية التناسلية) والتي أيضاً تحوي مستقبلات (apoB100) سامحة لهم بإرتباط جسيمات (LDL) ويستعمل كوليستروله من أجل أصطناع الهرمونات السيتروئيدية،

بعض الكوليسترول من (LDL) يستعمل في كوحدات غشائية واصطناع فيتامين (D)إذا وجدت كمية فائضة من جسيمات (LDL)في الدم وهذا الإرتباط بتوسط مستقبلات النوعية(LDL) بواسطة الانسجة الكبدية و غير الكبدية يجعلها مشبعة .

إن جسيمات (LDL) الفائضة تكون الآن أكثر وفرة من أجل الإقتباط اللانوعي لل(LDL) بواسطة البلاعم(الخلايا الكاسحة)المتواجدة قرب الخلايا الظهارية للشرينات ,هذا التعرض للخلايا البطانية الوعائية لمستويات عالية من (LDL) يعتقد بأنها تحرض استجابة التهابية، تحرض بدء تسلسل معقد من التصلب العصيدي .

إن مستقبلات LDL هي جزيئات بروتينية سكرية مشحونة سلبياً تجتمع حفر على الأغشية الخلوية حيث يكون الجانب داخل الخلوي من الحفرة مغطى ببروتين الكلاثرين Clathrin .

بعد الارتباط يدخل LDL بشكل جسيمات كاملة بواسطة الالتقام الخلوي .

يفقد الحويصل الحاوي على LDL بسرعة معطفه الكلاثريني و ينصهر مع حويصلات كبيرة تدعى الجسيمات الداخلية Endosomes .

يسقط pH محتويات الجسم الداخلي سامحاً بفصل LDL عن مستقبلاته و من ثم تهاجر المستقبلات لطرف واحد من الجسيم الداخلي بينما LDL يبقى حراً في لمعة الحويصل .

يمكن أن تعود المستقبلات للعمل بينما تتدرك بقايا البروتين الشحمي بواسطة الأنزيمات المحلمهة محررة الكولسترول و الحموض الأمينية و الدسمة و هياكل الشحوم الفوسفورية . حيث يعاد استخدام هذه المركبات داخل الخلية .

يتنوع عدد مستقبلات البروتينات الشحمية وفقاً لوجود هذه الجسيمات البروتينية الشحمية المصلية و وفقاً لاحتياج الخلية .

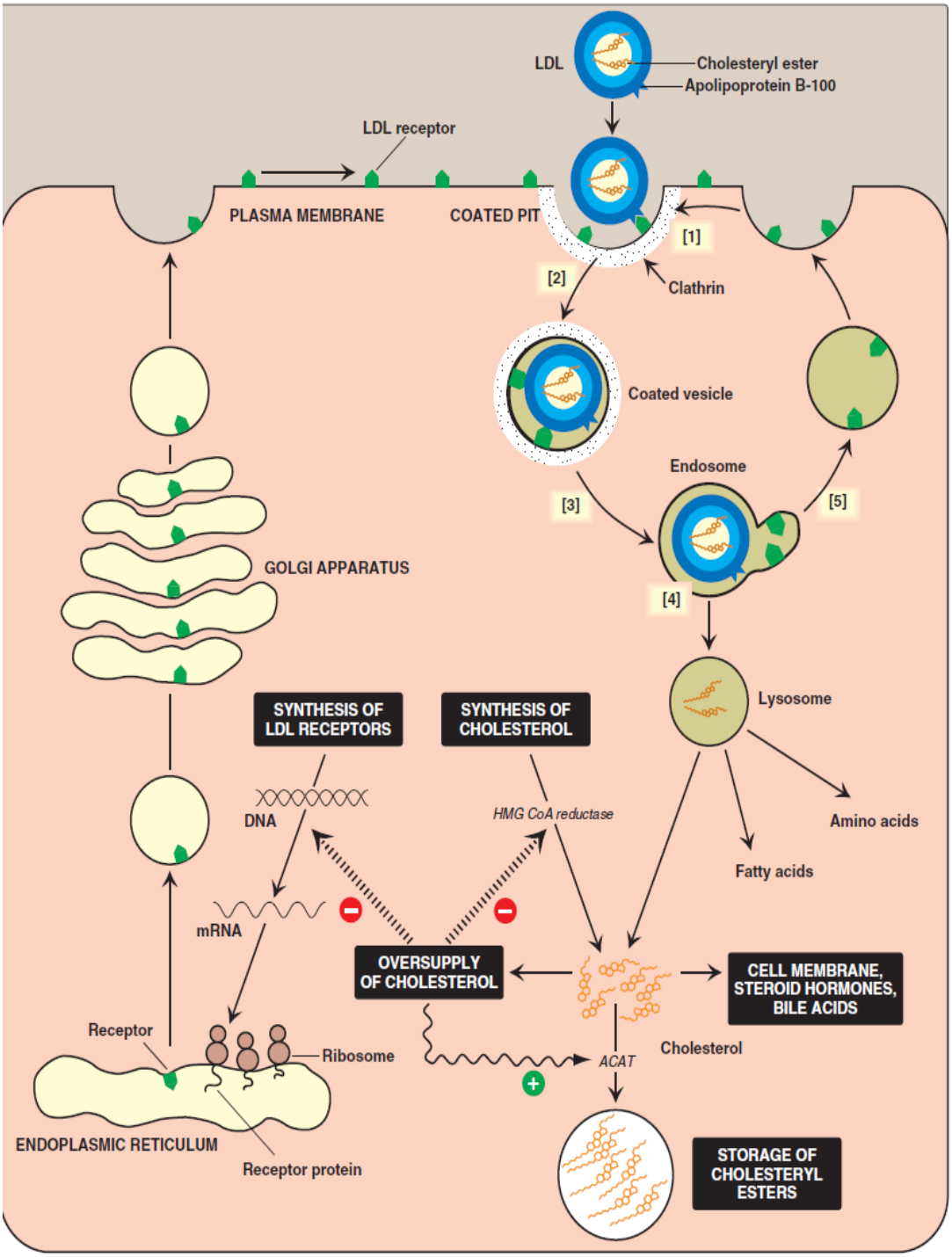


Figure 18.20
Cellular uptake and degradation of LDL. *ACAT = acyl CoA:cholesterol acyltransferase.*

- *تأثير الكولسترول القادم من بقايا CM و LDL و HDL على محتوى الكولسترول الخلوي :*

يخفض فعالية أنزيم HMG–CoA ريدوكتاز و بذلك يخفض اصطناع الكولسترول الحيوي .

إذا لم يطلب الكولسترول مباشرة لبعض الأهداف التركيبية و البنيوية يمكن أن يؤستر بواسطة أنزيم ACAT أسيل كو أنزيم A إلى كولسترول أسيل ترانسفيراز ، فينقل الأنزيم الحمض الدسم من مشتقه أسيل كو أنزيم A إلى الكولسترول ليشكل كولسترول مؤستر و يخزن في هذا الشكل للحاجة المستقبلية .

يخفض الاصطناع الجديد للبروتين المستقبل لـ LDL ، و بذلك يحد من الدخول التالي للكولسترول LDL إلى الخلية .

- **<u>استقلاب HDL :</u>**

تصطنع جسيمات HDL في كل من الكبد و الأمعاء على شكل HDL الوليد .

إن الـ HDL المفرز حديثاً من الأمعاء لا يحوي الصمائم البروتينية C أو E لكن يحوي الصميم A فقط . و الصميمان C و E يصطنعان في الكبد لينقلا من HDL الكبدي إلى HDL الأمعاء عندما يدخل الأخير البلازما.

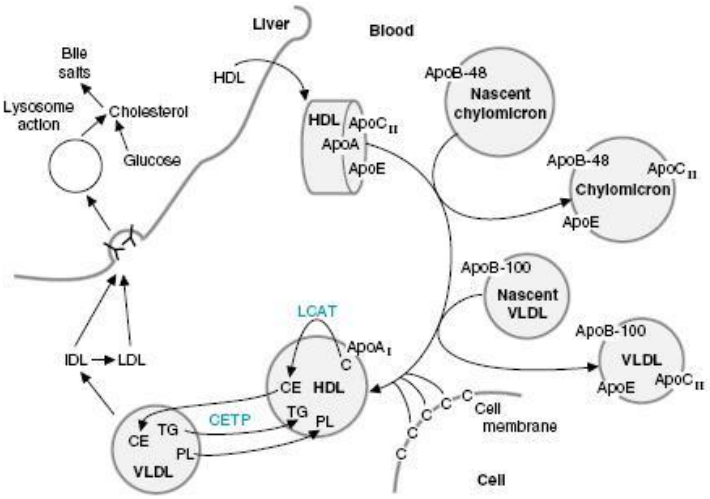


Fig. 34.16. Functions and fate of HDL. Nascent HDL is synthesized in liver and intestinal cells. It exchanges proteins with chylomicrons and VLDL. HDL picks up cholesterol (C) from cell membranes. This cholesterol is converted to cholesterol ester (CE) by the LCAT reaction. HDL transfers CE to VLDL in exchange for triacylglycerol (TG). The cholesterol ester transfer protein (CETP) mediates this exchange. PL = phospholipids.

- **HDL الكبدي يتحرر إلى المجرى الدموي بالتسرب Exocytosis و ينجز عدداً من الوظائف الهامة و هي :**

✓ دور مدخر دائر للصمائم البروتينية C ، E الهامين في استقلاب CM ، VLDL .

✓ إزالة الكولسترول الحر (غير المؤستر) من النسيج خارج الكبدي و أسترته باستخدام أنزيم LCAT ليستين كولسترول أسيل ترانسفيراز .

✓ حالما يقبط الكولسترول الحر يؤستر مباشرة بواسطة الأنزيم السابق LCAT الذي يفعل بواسطة الصميم A–1 الموجود في HDL حيث ينقل حمض دسم إلى الكولسترول من الليستين محولاً إياه إلى ليزو ليستين الذي يرتبط بالالبومين البلازما .

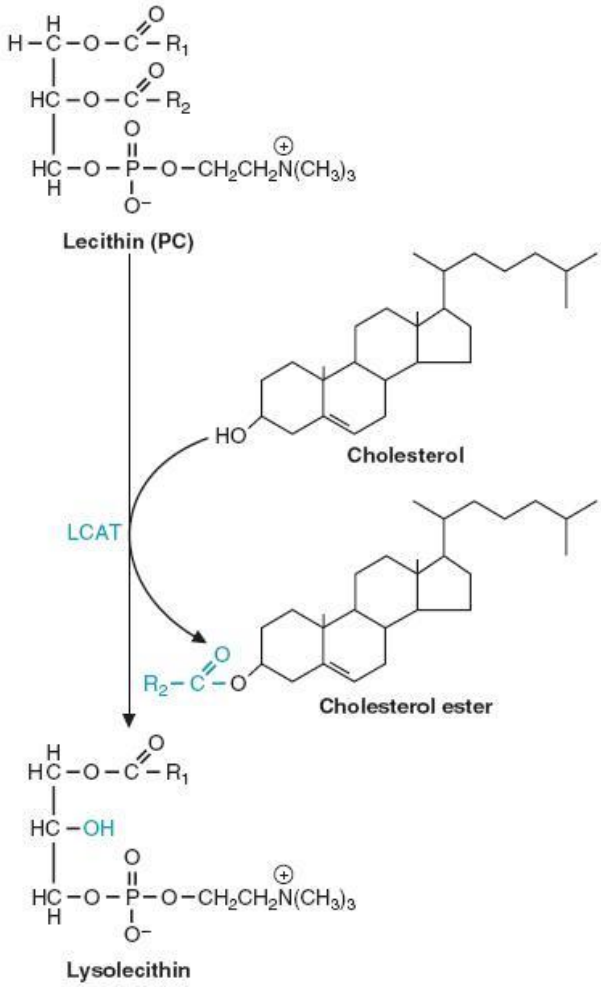


Fig. 34.15. The reaction catalyzed by LCAT. R1 = saturated fatty acid. R2 = unsaturated fatty acid.

- ✓ يساهم (HDL) بأسترة الكوليسترول الحر من أغشية الخلايا وبقية البروتينات الشحمية بواسطة أنزيم (LACT) ترانسفيراز المتوضع ضمن HDL كما في المخطط السابق, فإما أن ينقل (HDL) الكوليسترول المؤستر مباشرة إلى الكبد أو بواسطة (CETP) إلى البروتينات الشحمية الدائرة الغنية بالشحوم الثلاثية مثل (VLDL)وبقايا (VLDL).
- ✓ في تبادل الشحوم الثلاثية من البروتينات الشحمية الأخيرة تنقل إلى (LDL).
- ✓ إن التركيز الأعظم من البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية في الدم المنبه الأعظم لتلك المبادلات .
- ✓ لذلك سبيل تبادل(CETP) ربما يفسر الملاحظة, حيث كلما وجدت البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية في الدم بتراكيز مرتفعة, فإنه يزداد مستوى الكوليسترول الواصل إلى الكبد بواسطة(VLDL)و بقايا (VLDL)الفقيرة بالكوليسترول و يحدث النقص التناسبي في الكمية الكلية للكوليسترول و استرات الكوليسترول التي تنقل مباشرة إلى الكبد بواسطة(HDL).
- ✓ هناك جسيمات معينة من (HDL)مثل (HDL3)، بعد تفاعل (CETP) وفقدان الكوليسترول و ربح الشحوم الثلاثية، تصبح جسيمات أكبر ومعينة مثل (HDL2).
- ✓ يقبط HDL الكروي الناتج بواسطة الكبد ليتدرك محتواه من أسترات الكولسترول إلى حموض صفراوية أو يطرح الكولسترول في الصفراء مباشرة ليتم التخلص منه .

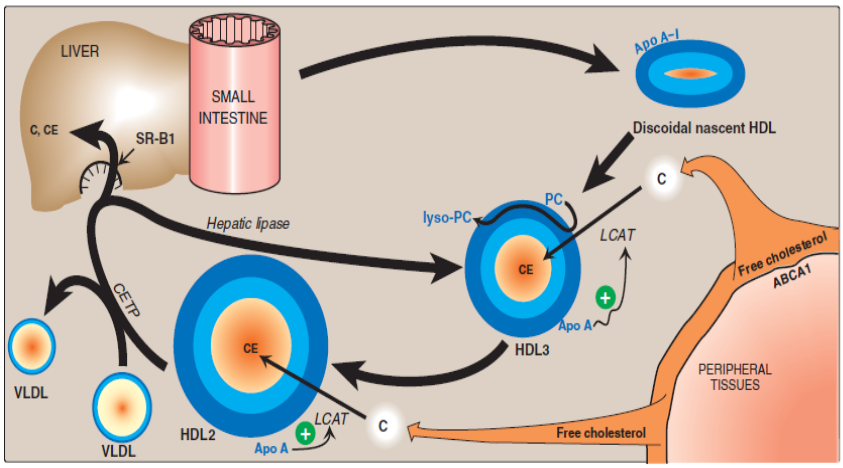


Figure 18.23
Metabolism of HDL. PC = phosphatidylcholine; lyso-PC = lysophosphatidylcholine. *LCAT = Lecithin cholesterol transferase*. CETP = cholesteryl ester transfer protein. ABCA1 = transport protein.
[Note: For convenience the size of VLDLs are shown smaller than HDL, whereas VLDLs are larger than HDL.]