

استقلاب الكولسترول

مقدمة :

يوجد الكولسترول في النسيج وفي البروتينات الشحمية بالبلازما إما على شكل كولسترول حر أو مرتبط مع حمض دهني طويل السلسلة كإستر الكولسترول ويتم تخليقه في العديد من الأنسجة بدءاً من أستيل CoA ويتم في النهاية التخلص منه من الجسم في الصفراء على شكل كولسترول أو أملاح صفراوية.

والكولسترول هو الطليعة لكل الستيرويدات الأخرى في الجسم مثل الستيرويدات القشرية والهرمونات الجنسية والأحماض الصفراوية والفيتامين D. وهو على نحو نموذجي ينتج من الأيض عند الحيوانات لذلك فهو يوجد في الأغذية ذات المنشأ الحيواني مثل صفار البيض واللحم والكبد والدماغ .

يعد الكولسترول مكوناً بنويوا أساسيا في الأغشية والطبقة الخارجية من البروتينات الشحمية في البلازما. وتنتقل البروتينات الشحمية الكولسترول الحر في الدم. ويعد الـ LDL وسيطا لقبط الكولسترول الحر وإستر الكولسترول الى أنسجة عديدة. وتتم إزالة الكولسترول الحر من الأنسجة عن طريق الـ HDL حيث ينقل إلى الكبد لتحويله إلى أحماض صفراوية في عملية تعرف بنقل الكولسترول المعكوس. ويعد الكولسترول المكون الأساسي للحصيات الصفراوية. إلا أن دوره في تكون التصلب العصيدي بالشرابين الرئيسية مسبباً أمراضا وعائية دماغية وتاجية ووعائية محيطية. ويتعلق التصلب التاجي بارتفاع نسبة كولسترول LDL إلى HDL في البلازما.

ويشتق الكولسترول بشكل متساو تقريبا من الغذاء ومن التخليق الحيوي، حيث ينشأ أكثر بقليل من نصف كولسترول الجسم عن طريق التخليق (حوالي 700مغ/100مل)، ويجري تأمين الباقي عن طريق الغذاء المتناسب. يؤمن الكبد مايقارب 10% من التخليق الكلي عند الانسان والأمعاء حوالي 10% أخرى . بينما تقوم خلايا الغدد التناسلية والمشيمة عند الحامل وخلايا أخرى بتشكيل باقي الكولسترول. تعتبر كل الخلايا المنواه قادرة على تخليق الكولسترول في السيتوبلازما وفي الشبكة السيتوبلازمية الملساء.

يعتبر الكوليسترول ذو المصدر الحيواني المثال النموذجي للستيرولات حيث يتكون من أربع حلقات و 27 ذرة كربون و زمرة هيدروكسيلية عند C3، و رابطة مضاعفة بين C5 و C6، و سلسلة هيدروكربونية مكونة من ثمانية ذرات ترتبط إلى الكربون 17 في الحلقة D ، ومجموعة ميثيل (وهي الكربون 19) ترتبط إلى الكربون 10 ، ومجموعة ميثيل ثنائية (وهي الكربون 18) ترتبط إلى الكربون 13. المخطط الاتي يوضح ذلك :

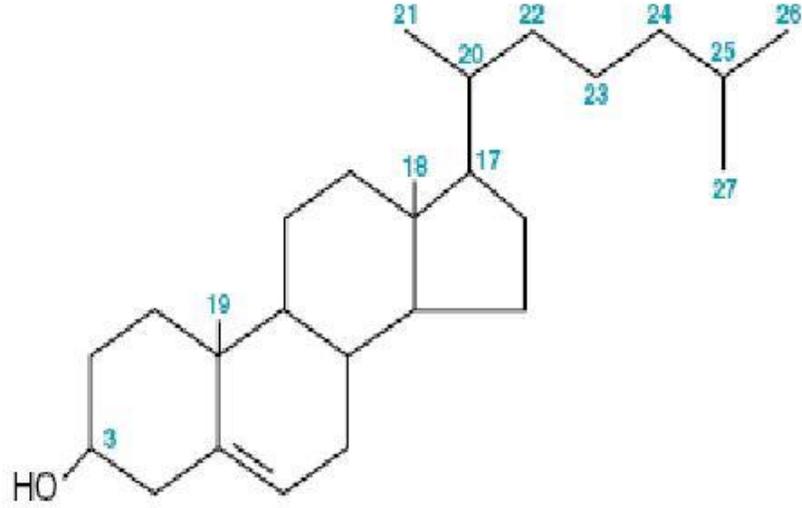


Fig. 34.2. The structure of cholesterol.

للکوليستيرول شكلين الأول الشكل الحر ويشكل ما يقارب ثلث کوليستيرول البلازما ،أما الشكل الثاني (المؤستر حيث يرتبط حمض دسم طويل السلسلة عادةً حمض اللينوليئيک برابطة إستيرية إلى زمرة الهيدروكسيل عند C3 في الحلقة A) يشكل مايقارب الثلثان الباقيان. معظم الخلايا الثديية قادرة على اصطناع الكوليستيرول لكن ،معظم الاصطناع الحيوي للكوليستيرول يحدث ضمن الخلايا الكبدية ، الأمعاء والغدد التناسلية (وكذلك المشيمة عند المرأة الحامل) تصنع أيضا كميات هامة من السيترول.

من متطلبات أصطناع الكوليستيرول مايلي :

-الطليعة الأساسية لأصطناع الكوليستيرول هي الأسيثيل كوانزيم A. أي هو مصدر 27 ذرة كربون التي يتكون منها . يتم أصطناع الكوليستيرول بظروف التغذية الجيدة (ارتفاع نسبة الانسولين على نسبة الغلوغاغون)، وبالتالي نلاحظ بان مصدر هذه الطليعة هي السكريات والبروتينات من الشحوم. يوضح المخطط الاتي مصادر الأسيثيل كوانزيم A وأيضا اهم السبل الذي يسلكها بحسب الشروط الفيزيولوجية:

الكربون هو بيتا-هيدروكسي ميثيل غلوتاريل الكوأنزيم A (HMG-CoA). المخطط
الاتي يوضح تشكل HMG-CoA :

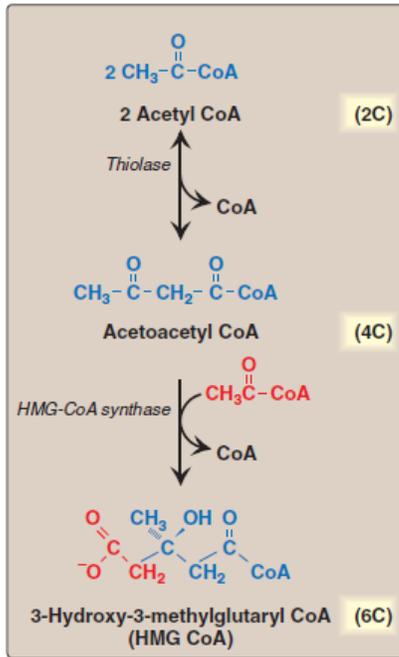


Figure 18.3
Synthesis of HMG CoA.

يخضع الناتج السابق لإرجاع على مرحلتين ليعطي الميفالونات و بتوسط أنزيم HMG-CoA ريدوكتاز الذي يشكل الميفالونات وبوجود NADPHH يوجد هذا الانزيم ضمن أغشية الشبكة البلاسمية الداخلية إن هذا التفاعل يعتبر التفاعل المنظم لسبيل اصطناع الكوليستيرول : يوضح المخطط الاتي الخطوات التفصيلية لاصطناع الميفالونات :

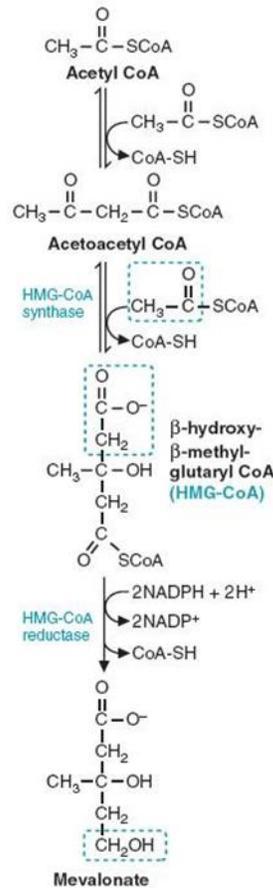


Fig. 34.3. The conversion of three molecules of acetyl-CoA to mevalonic acid.

-المرحلة الثانية : تحويل الميفالونات إلى وحدات من الإيزوبرين الفعال:

المرحلة الثانية من اصطناع الكوليسترول، تُنقل ثلاث زمر فوسفات من جزيئات ATP إلى الميفالونات: تجري تحول الميفالونات إلى الأيزوبنتينيل بيروفوسفات من ثلاث تفاعلات فسفرة وتفاعل نزع فسفرة ونزع CO₂ .

حيث يتم نقل زمري الفوسفات لالكربون 5 و زمرة فوسفات لـ الكربون 3 بتوسط انزيمات الكينياز من ATP .

يجري بعد ذلك نزع زمرة الفوسفات المرتبطة إلى هيدروكسيل الكربون 3 في المتوسط (3- فسفو 5- بيروفوسفوميفالونات). هذا ينتج رابطة مضاعفة في ناتج خماسي الكربون هو 3Δ- ايزوبنتينيل بيروفوسفات ، وهو الجزيء الأول من جزيئي

الإيزوبرين الضروريان لاصطناع الكوليسترول. يُشكل الجزيء الثاني من الإيزوبرين الفعال يتماكب Δ^3 - ايزوبنتيل بيروفوسفات إلى ثنائي ميثيل أليل بيروفوسفات .

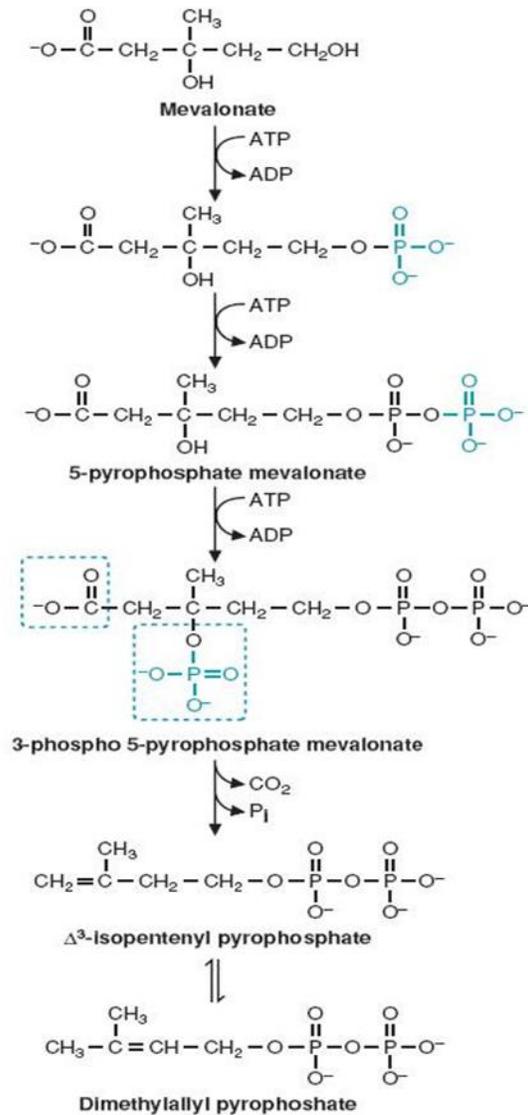


Fig. 34.5. The formation of activated isoprene units (Δ^3 -isopentenyl pyrophosphate and dimethylallyl pyrophosphate) from mevalonic acid. Note the large ATP requirement for these steps.

- المرحلة الثالثة : تكاثف ست وحدات من الإيزوبرين خماسي الكربون الفعال لتشكيل السكوالين ذو 30 كربون

تشمل المرحلة التالية من الاصطناع الحيوي للكوليسترول تكاثف رأس-إلى-ذيل للإيزوبنتنيل بيروفوسفات وثنائي ميثيل أليل بيروفوسفات. في هذا التفاعل، تُستبدل مجموعة بيروفوسفات واحدة، وتتسأ سلسلة ذات 10 ذرات كربون تُعرف جيرانيل بيروفوسفات.

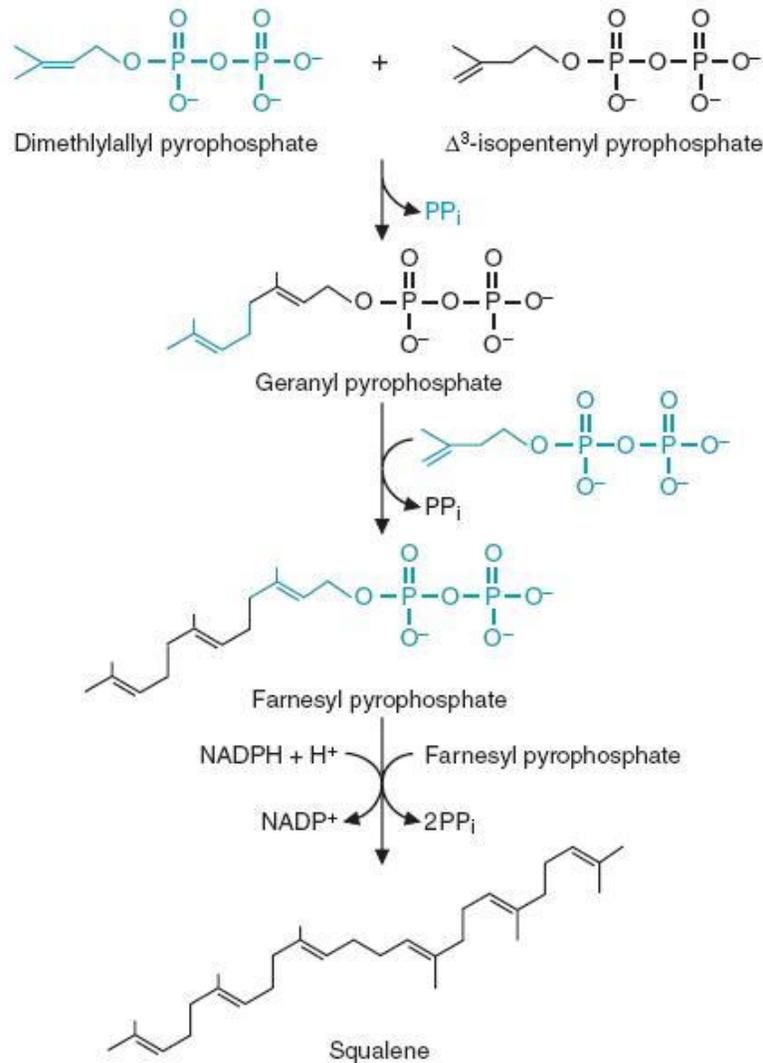


Fig. 34.6. The formation of squalene from six isoprene units. The activation of the isoprene units drives their condensation to form geranyl pyrophosphate, farnesyl pyrophosphate, and squalene.

(يرجع " الرأس " إلى التي ينضم إليها البيروفوسفات). ثم يخضع جيرانييل بيروفوسفات إلى تكاثف رأس- إلى- ذيل آخر مع ايزوبنتيل بيروفوسفات و يؤدي إلى تشكيل متوسط ذو 15 ذرة كربون هو فارنيزيل بيروفوسفات. بعد ذلك ، تخضع جزئتان من فارنيزيل بيروفوسفات لاندماج رأس- إلى- ذيل و تُزال كلا زمرتي بيروفوسفات ليتشكل السكوالين المكون من 30 ذرة كربون يخضع الأخير لأنزيم السكوالين أحادي الأوكسجيناز ذرة أوكسجين مفردة من جزيء O₂ إلى نهاية جزيء السكوالين مشكلةً إيبوكسيد. حينئذٍ تُرجع NADPH ذرة الأوكسجين الأخرى من جزيء O₂ إلى H₂O. وتُوصف ذرات الكربون غير المشبعة من السكوالين 2،3- إيبوكسيد بطريقة تسمح إيبوكسيد السكوالين الخطي التحول إلى البنية الحلقية وهذا يؤدي التحلق يقود لتشكيل لانوستيرول، وهو ستيرول ذو صيغة رباعية الحلقات مميزة للنواة الستيرويدية.

يخضع لانوستيرول إلى نزع الزمر CH₃ الزائدة وأشباع السلسلة الجانبية ونقل الرابطة المضاعفة إلى الموقع 5,6 من الحلقة B . لنحصل على الكولستيرول المكون من 27 ذرة كربون .

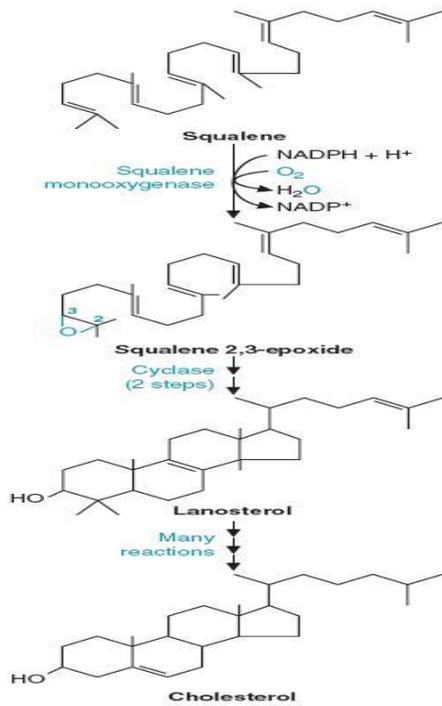


Fig. 34.7. The conversion of squalene to cholesterol. Squalene is shown in a different conformation than that of Fig. 34.6 to better indicate how the cyclization reaction occurs.

يوضح المخطط العام التالي جميع خطوات اصطناع الكوليستيرول :

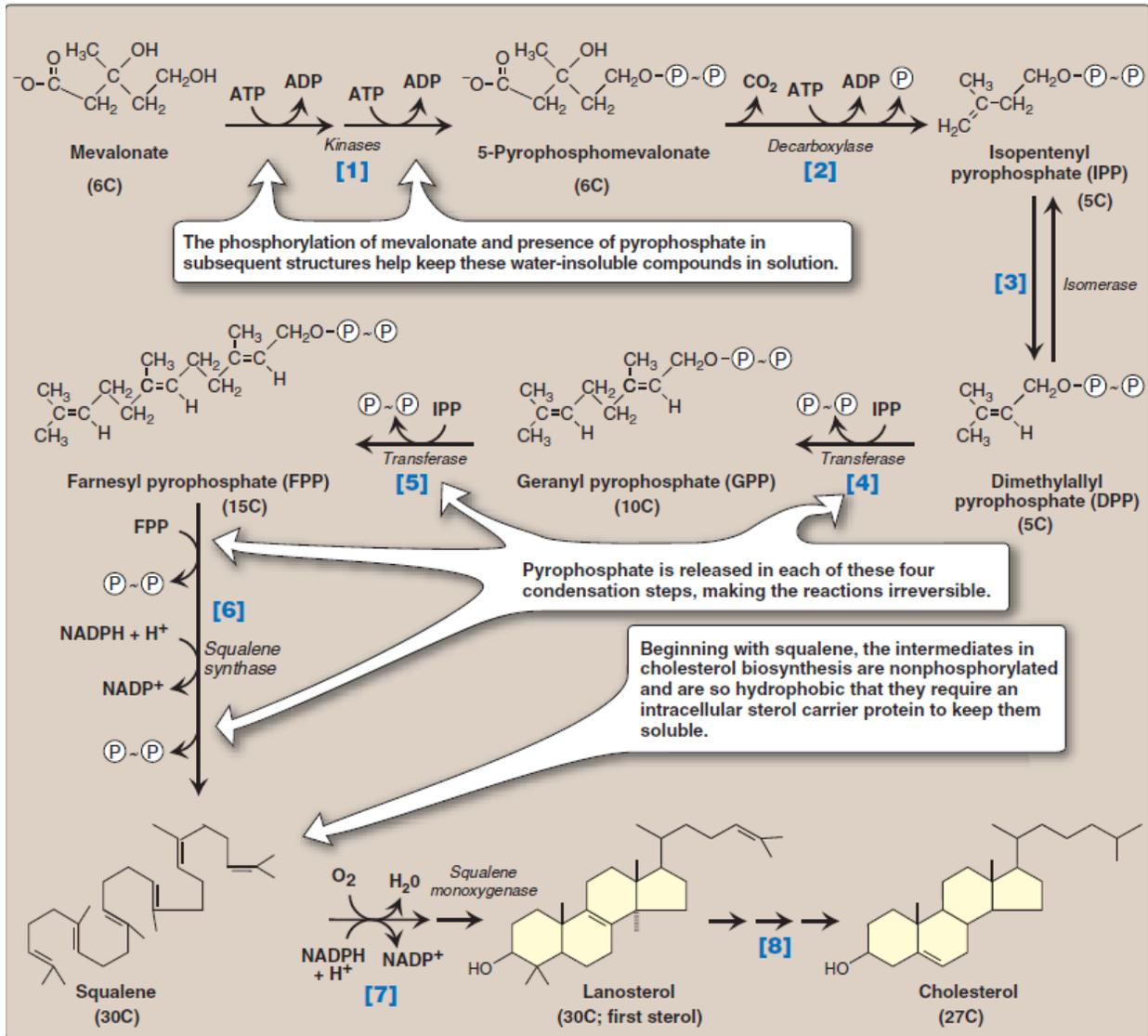


Figure 18.5
Synthesis of cholesterol from mevalonate.

يخزن الكوليستيرول داخل الخلايا على شكل كوليستيرول مؤسטר ويتم ذلك بتوسط أنزيم اسيل كو انزيم A الكوليستيرول اسيل ترانسفيراز (ACAT) وهو يحفز عمل نقل الأسيل من الأسيل كو انزيم A إلى زمرة الهيدروكسيل في الكربون 3 من الكوليستيرول. المخطط الاتي يوضح ذلك :

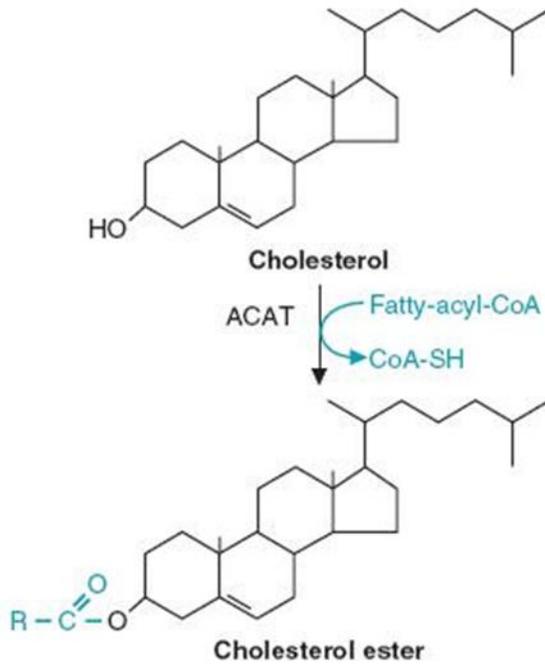


Fig. 34.8. The ACAT reaction, producing cholesterol esters. ACAT = acyl-CoA:cholesterol acyl transferase.

-تنظيم سبيل أصطناع الكولستيرول داخل خلايا الجسم :

يتم ذلك من خلال تنظيم فعالية الأنزيم HMG-COA ريديوكتاز الأنزيم المنظم لهذا السبيل :
يتم ذلك بعدة طرق منها .

1-تنشيط الانزيمات المدركة للانزيمات: بالاضافة للتأثيرات التحريضية والتنشيطية المختلفة، فإنه ينظم فعالية الريديوكتاز بواسطة الفسفرة ونزع الفسفرة.

2-التنظيم التساهمي :

يجري ذلك من خلال الدور الهرموني المتمثل بالغلوغاغون والانسولين :

دور الغلوغاغون : يساهم هرمون الغلوكاغون بتنشيط سبيل الأصطناع من خلال تنشيط الانزيم المنظم الريديوكتاز من خلال فسفرته (بتوسط الكينياز)

دور الانسولين : ينشط هرمون الأنسولين سبيل الأصطناع من خلال تنشيط فعالية الريديوكتاز عن طريق تفعيل الفوسفاتاز الذي ينزع فسفرة الريديوكتاز .

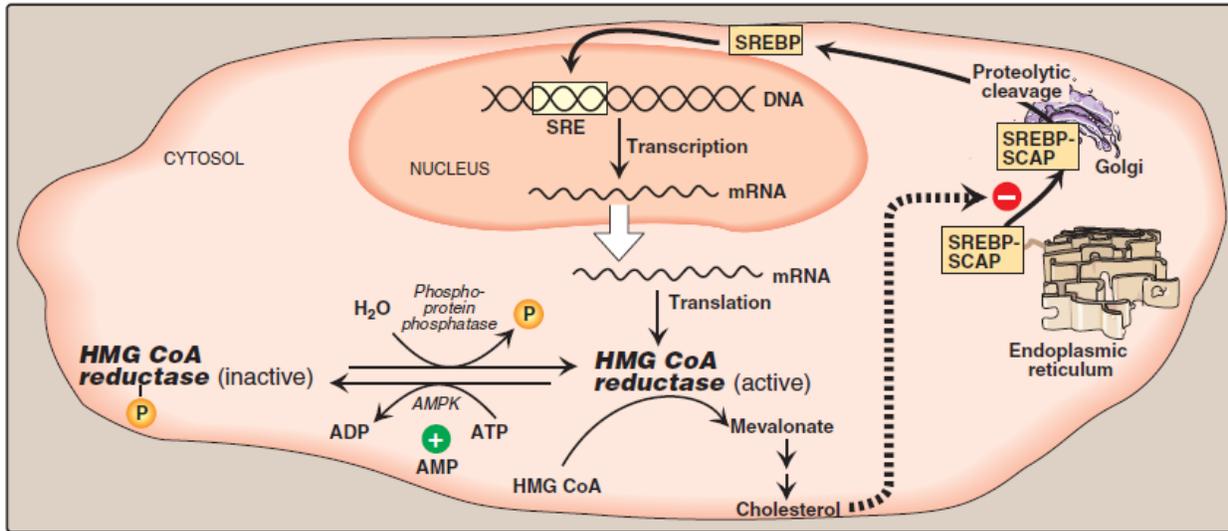
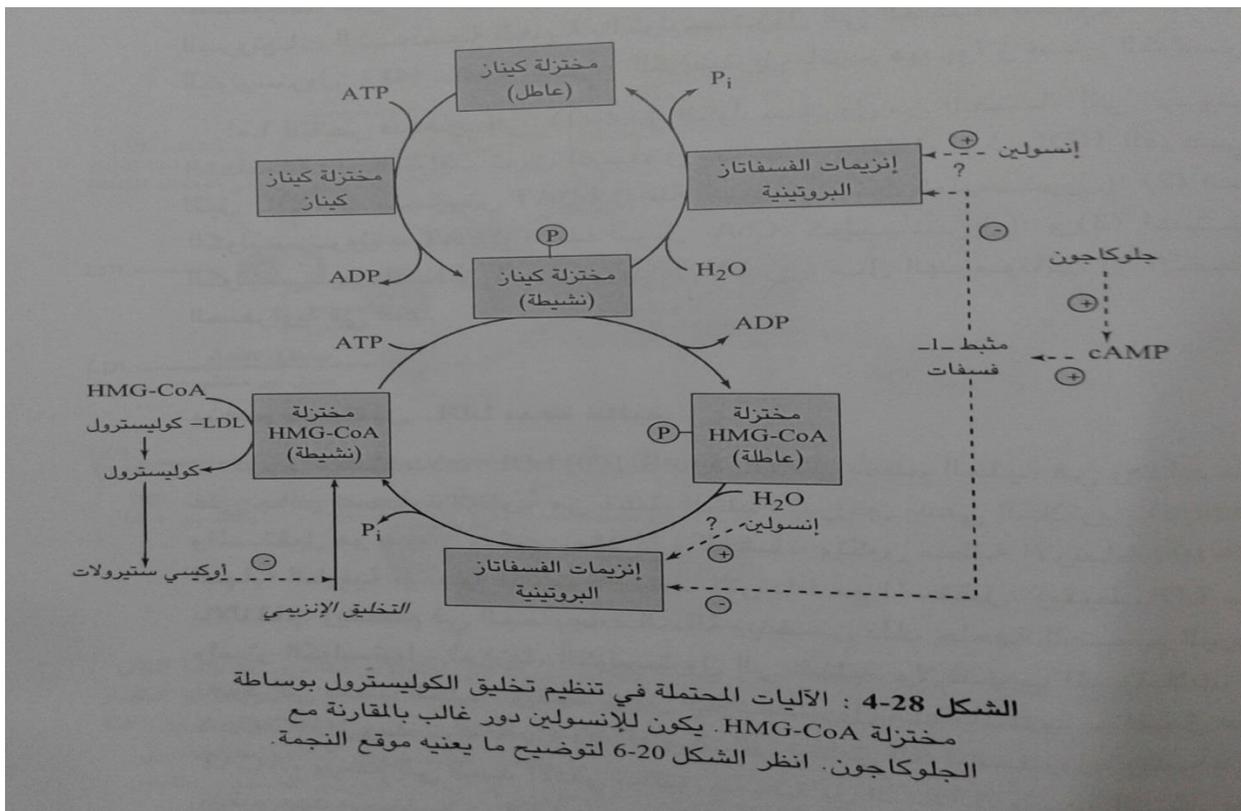


Figure 18.6 Regulation of HMG CoA reductase. SRE = sterol regulatory element; SREBP = sterol regulatory element-binding protein; SCAP = SREBP cleavage-activating protein.



اصطناع الحموض والأملاح الصفراوية :

تصطنع الأملاح الصفراوية في الكبد من الكوليستيرول بواسطة تفاعلات هدر كسلة النواة الستيروئيدية وشطر السلسلة الجانبية.

في التفاعل الاول:

تضاف زمرة الهيدروكسيل ألفا إلى زمرة الكربون (7) في الجانب ألفا- من الحلقة (B) إن انزيم (7-ألفا-هيدروكسيلاز) من الانزيمات المنظمة للاصطناع الاملاح الصفراوية.

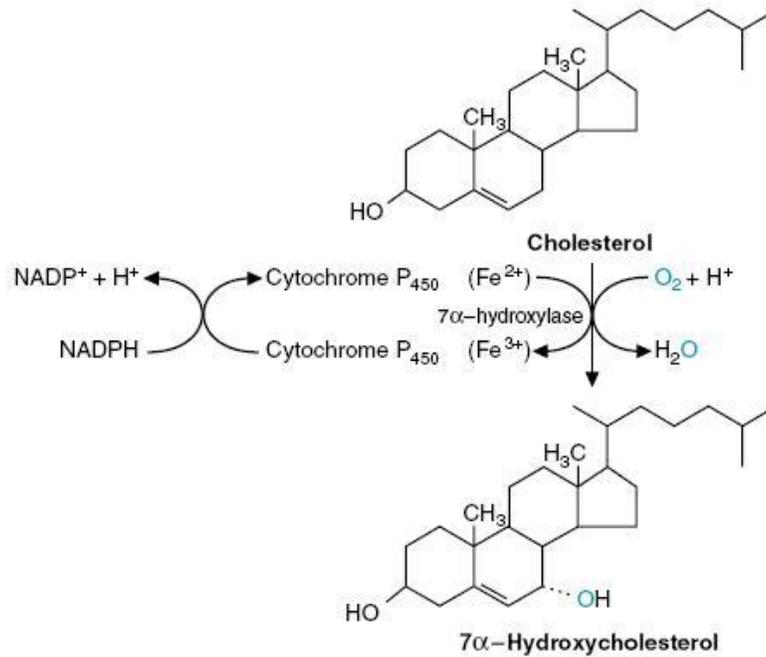
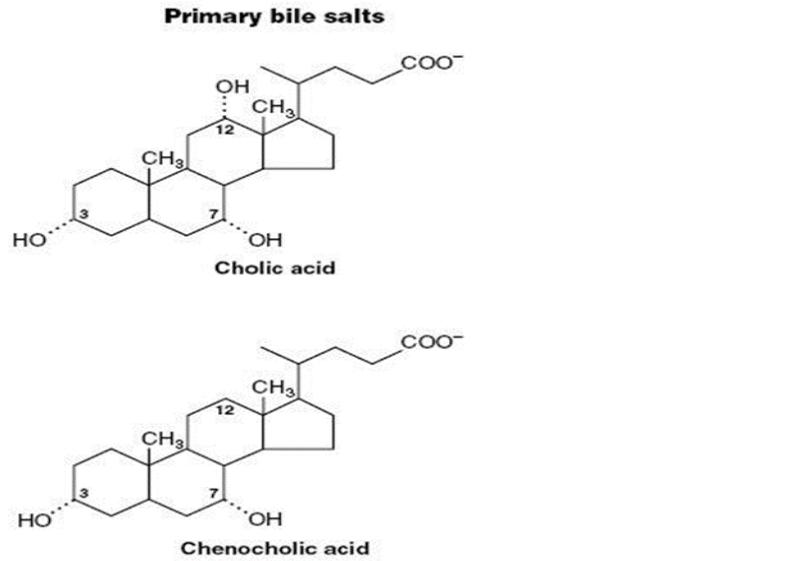


Fig. 34.9. The reaction catalyzed by 7 α -hydroxylase. An α -hydroxyl group is formed at position 7 of cholesterol. This reaction, which is inhibited by bile salts, is the rate-limiting step in bile salt synthesis.

في الخطوات اللاحقة، ترجع الرابطة المضاعفة في الحلقة (B)، وربما تحدث هدر كسلة إضافية، وتنتج مجموعتين مختلفتين بالمكونات، أحد المجموعتين فيها زمر ألفا-هيدروكسيل في المواقع (12,7,3)، وترجع لتعطي حمض الكولييك، أما المجموعة الأخرى تشتمل الزمر الهيدروكسلة في (7,3) وتعطي حمض كينو كولييك :



تشتمل أصطناع الحموض الصفراوية الأولية :

شطر ثلاث ذرات كربون من السلسلة الجانبية مع الأكسدة السلسلة المتبقية المكونة من كذرات كربون وتنتهي بزمرة كربوكسيلية . المخطط الاتي يوضح ذلك :

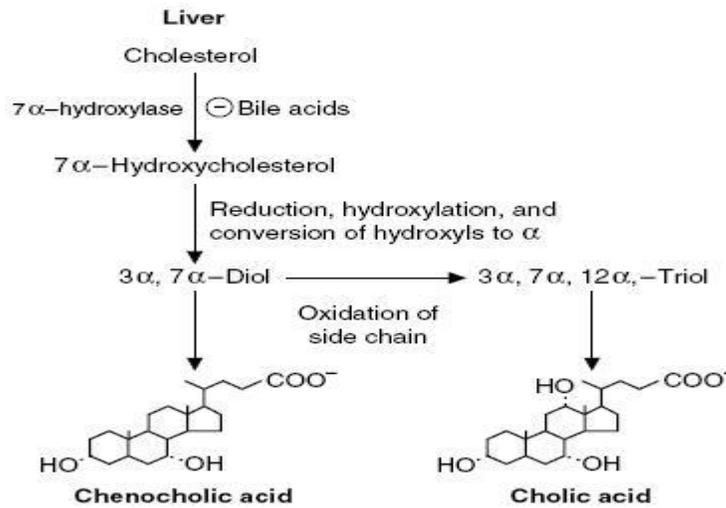


Fig. 34.10. Synthesis of bile salts. Two sets of bile salts are generated; one with α -hydroxyl groups at positions 3 and 7 (the chenocholate series), and the other with α -hydroxyls at positions 3, 7 and 12 (the cholates series).

-1 إقتران الأملاح الصفراوية:

تفعل زمرة الكربوكسيل في نهاية السلسلة الجانبية للأملاح الصفراوية بواسطة تفاعل يتطلب (ATP) وكونزيم (A).

إن مشتقات كونزيم (A) الخاصة بحمض الكوليك وحمض كينوكوليك تتفاعل مع الغلايسين أو التاورين (الذي يشتق من السيستئين) وتتشكل أميدات تعرف بأملاح الصفراء المقترنة.

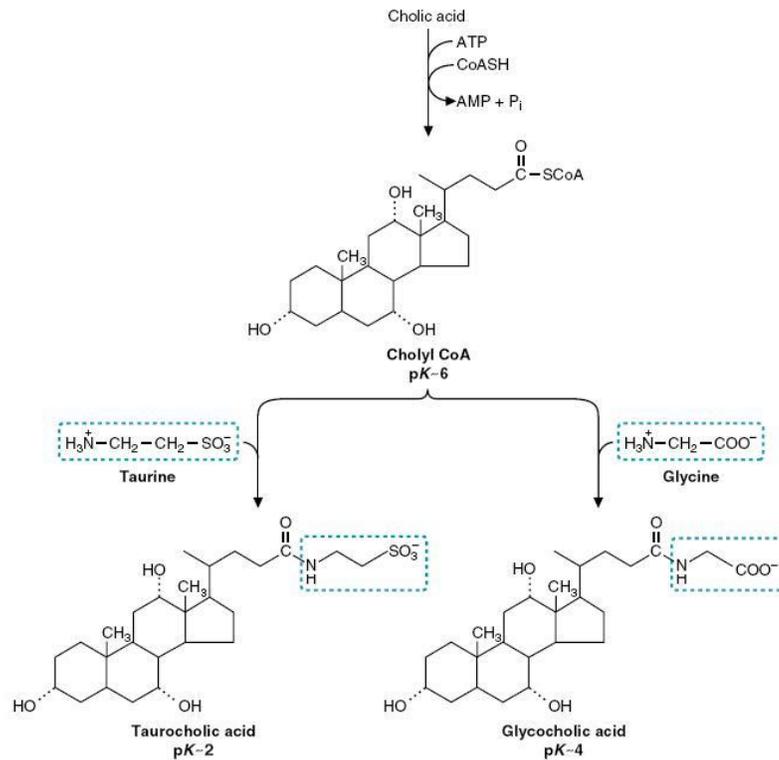
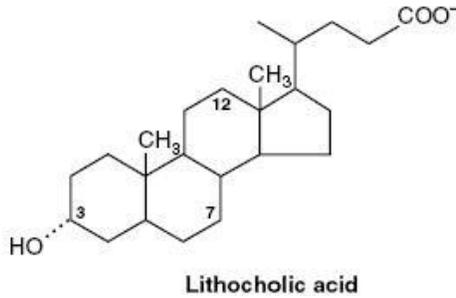
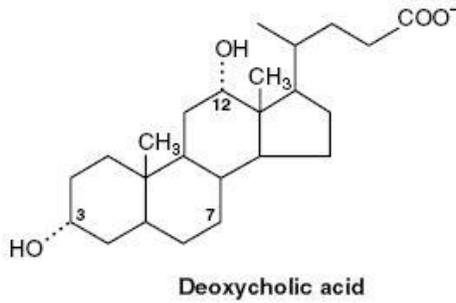


Fig. 34.11. Conjugation of bile salts. Conjugation lowers the pK of the bile salts, making them better detergents; i.e., they are more ionized in the contents of the intestinal lumen (pH ≈ 6) than are the unconjugated bile salts (pK ≈ 6). The reactions are the same for the chenocholic acid series of bile salts.

مصير أملاح الصفراء:

تصطنع أملاح الصفراء في الكبد و تقزر في الصفراء وهي تخزن في المرارة وتحرر في الأمعاء عند الوجبات ,حيث تخدم في هضم الشحوم القوتية .
إن البكتيريا المعوية تنزع إقتران وزمرة هيدروكسيل الأملاح الصفراوية .نازعة ثمانية الغليسرين والتاورين و زمرة الهيدروكسيل في الموقع (7). ونكون مع الحموض الصفراوية الثانوية :

Secondary bile salts



إن أملاح الصفراء المنزوعة الهيدروكسيل في الموقع (7)تدعى أملاح صفراوية ثانوية . أملاح الصفراء المنزوعة الاقتران وزمرة الهيدروكسيل أقل ذوباناً في ولذلك السبب فهي أقل سهولة للإرتشاف من لمعة الأمعاء من الأملاح الصفراوية التي لم تتعرض للفعل البكتيري .

حمض ليتو كوليك :هو ملح صفراوي ثانوي ويملك زمرة هيدروكسيل فقط في الموقع (3),وهو أقل ملح صفراوي ذوبانية ومصيره الأكبر إلى الإفراغ .

أقل من 5% من أملاح الصفراء الداخلة إلى الأمعاء تطرح مع البراز كل يوم ,لأنه لايمكن تدرك النواة السيترونيديية في الجسم ,ويخدم إطراح أملاح الصفراء كمسلك كبير لإزالة النواة السيترونيديية وكذلك إطراح الكوليسترول من الجسم

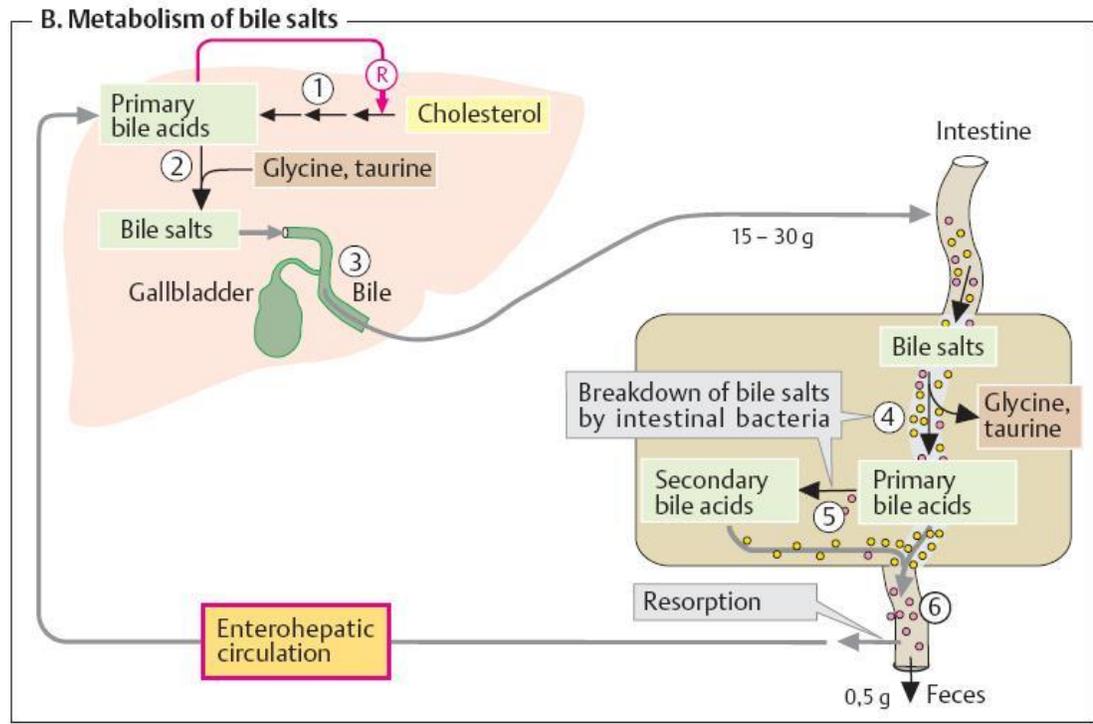
الدوران المعوي الكبدي للحموض الصفراوية :

يتم امتصاص حوالي 95% من الحموض الصفراوية الأولى و الثانوي في الامعاء وتعود للكبد عبر الدوران الكبدي المعوي عبر الدورة الدموية البابية وتدعى بالدوران الكبدي المعوي، حيث يفرز حوالي 12 - 32 غ من الأملاح الصفراوية من الكبد إلى العفج.

ولا يعاد امتصاص حمض ليتثو الكوليك إلى الأمعاء بسبب عدم ذوبانه و ذلك مهما كانت كميته الموجودة يفلت جزء صغير من الأملاح الصفراوية مقداره 0.5 غ يومياً، وهي تمثل السبيل الرئيسي للتخلص من الكولستيرول، حيث يمكن تدوير 2 - 4 غ من الحموض الصفراوية يومياً عبر الأمعاء لمدة 6-8 مرات يومياً. وتبقى في هذا النظام لمدة اسبوع تقريباً، ثم يفرز فيما بعد.

وتقدر الكمية الضائعة يومياً بحدود 1-2% و يتم تعويضها من الكولستيرول .

إن الحموض الصفراوية مركبات كارهة للماء لا بد لها من حامل للحموض الصفراوية في الدم البابي و هذا الحامل هو الألبومين الذي يحملها بشكل غير تساهمي بطريقة مشابهة للحموض الدسمة الحرة FFA المحمولة على الألبومين .



تنظيم اصطناع الحموض الصفراوية :

إن الخطوة الرئيسية المحددة لمعدل سرعة الاصطناع الحيوي للحموض الصفراوية هي خطوة الهدر كسلة في الموقع 7 التي يشرف عليها الأنزيم $7-\alpha$ Hydroxylase .

إن الكولستيرول يلعب دور محرض مورثي للأنزيم السابق بفعل الكولستيرول القوتي ، أما الحموض الصفراوية فتكظم الأنزيم السابق و بالتالي عودة الأملاح الصفراوية عن طريق الدوران الكبدي هي ضابط هام لأن تراجع كميتها يفعل الأنزيم السابق .

و إضافة إلى ذلك يضبط الأنزيم بالفسفرة و نزع الفسفرة و الآلية هنا مقارنة لآلية الضبط لأنزيم HMG-CoA Reductase إنما هنا معاكسة ، فالشكل المفسفر هو الفعال و الشكل غير المفسفر غير فعال .

عوز الأملاح الصفراوية :

إن تحرك الكولستيرول ضمن الكبد إلى الصفراء يجب أن يتوافق مع إفراز الشحم الفوسفوري (الليستين) والأملاح الصفراوية. و إن اختلال الاقتران يؤدي إلى دخول الكولستيرول الصفراء بشكل أكبر من أن تستطيع الأملاح الصفراوية و الليستين الموجود أن تذيبه، مما يسمح أن يترسب الكولستيرول في المرارة منذراً بمرض الحصيات المرارية الكولسترولية، بعض الحصيات تحتوي على الكولستيرول والاصبغة الصفراوية وبعضها الاخر تتألف فقط من الكولستيرول. فقط 10% من الحصيات تحتوي على الكولستيرول النقي والبيرويين وبعض الاصبغة الصفراوية (التحصي الصفراوي)، وإن عوز الملح الصفراوي من عدد مختلف من الأسباب :

- A. سوء إعادة الامتصاص للحموض الصفراوية من الأمعاء (المصابين بمرض لفانفي وخيم).
- B. انسداد المسلك الصفراوي يقطع الدورة المعوية الكبدية.
- C. الخلل الوظيفي الكبدي يؤدي لانقطاع الدورة المعوية الكبدية.