استقلاب الشحوم Lipid Metabolism

مقدمة

عند النظر لحادثة الهجرة عند الطيور مثلا ، يمكن ملاحظة ان بعض الانواع قادرة على ان تطير 1000 ميل دون توقف وبسرعة 25 ميلا في الساعة. ان الطاقة اللازمة لإنجاز مثل هذا العمل يمكن تحقيقها عندما يكون مصدر الطاقة المستخدم هي الشحوم . اما الغليكوجين وهو المخزن المهم الاخر للطاقة يمكن تزويد العضلات بكمية من ATP تكفي للاستخدام ساعة واحدة كحد اعظمي. ومثال اخر على اسوبسرات الطاقة لإنجاز الكثيف للعمل هناك هجرة الجراد وسباقات الماراثون والتي تتزود بالطاقة نتيجة استقلاب ثلاثيات اسيل الغليسرول. وفي هذا الفصل ستتم دراسة الطرق الاستقلابية التي تتاكسد بواسطتها الشحوم لتحرير الطاقة منها والطرق الاستقلابية التي تصطنع بها هذه الشحوم بهدف ادخارها. اضافة الى التعرض لاستقلاب الشحوم الغشائية والشحوم الاشارة lipid signal molecules والكولسترول .

تشكل الغليسيريدات الثلاثية (الشحوم الثلاثية) معظم الشحوم في الجسم، وهي الشحميات الرئيسية في التوضعات الدهنية في الجسم، حيث تشكل ما بين ٥ الى ٢٠ كغ في النسيج الشحمي والطعام (المصدر الرئيسي للطاقة الاستقلابية، مصدر ل ٤٠ % من الكالوريات الاجمالية التي يحتاجها الانسان، حيث ١ غ يعطي ٩,٣ كيلو كالوري، وبالتالي اذا كانت الشحوم الثلاثية مساوية ل ١٢ كغ، فإن هذه الكمية تحوي ١١٠,٠٠٠ كيلو كالوري، وهي كافية للحفاظ على الحياة لمدة تزيد عن ٣ اشهر دون تناول الطعام)، بالإضافة للشحوم الفوسفورية التي تشكل بوجه خاص المكونات الرئيسية للأغشية الخلوية والاغشية الاخرى. كما ان الشحوم الفوسفورية ذات دور هام في استقلاب الشحوم الاخرى .

لذلك سنطرح الان استقلاب هذين النوعين في اصطناعها و تدركهما .

-هضم الشحوم الغذائية .

ان مركبات ثلاثي اسيل الغليسيرول هي الدهون الرئيسية في نظام الانسان الغذائي، وتتضمن ثلاثة حموض دسمة مؤسترة مع الغليسيرول. يحدث الهضم المحدود لهذه الشحميات في الفم. ينتج الليباز الفموي والمعدي من قبل خلايا في مؤخرة اللسان وفي المعدة على التوالي. وهذه الليبازات تفضل حلمهة الحموض الدسمة قصيرة

ومتوسطة طول السلسلة (المتضمنة ١٢ او اقل من ذرات الكربون) من ثلاثي اسيل غليسرول المتناولة ولذلك فهي اكثر فعالية في الناشئين والاطفال الصغار الذين يشربون كميات كميات كبيرة نسبيا من حليب الابقار والذي يحتوي على غليسريدات ثلاثية تحوي نسبة عالية من الحموض الدسمة قصيرة و متوسطة السلسلة .

- فعل الاملاح الصفراوية :

تغادر الدهون الغذائية المعدة وتدخل الامعاء الدقيقة حيث (تعلق كجزيئات صغيرة في الوسط المائي) بواسطة الاملاح الصفراوية. الاملاح الصفراوية هي مركبات امفيباتية (تحتوي كلا من المكونات المحبة والكارهة للماء) وتصطنع في الكبد _ و تفرز عبر المرارة في لمعة الامعاء. تقلص المرارة و افراز الانزيمات المعثكلة يُحرضَان من قبل هرمون معوي هوكولي سيستوكينين والذي يفرز من الخلايا المعوية عندما تدخل محتويات المعدة الى الامعاء. تعمل الاملاح الصفراوية بالتعاون مع عندما الحركة التمعجية (الحوية) للعضلات المعوية. بحيث تهضم الشحوم المستحلبة والتي يزداد مساحة سطحها مقارنة مع الدهون غير المستحلبة من قبل الانزيمات الهاضمة من المعثكلة .

- فعل الليباز المعثكلي :

ان الانزيم الرئيسي الذي يحمله الشحوم المتواجد في الغذاء هو الليباز المنتج من المعثكلة. يفرز الليباز المعثكلي وشوارد البيكربونات والتي تعدل الحموضة التي تدخل مع الغذاء المهضوم جزئيا من المعدة. ترفع البيكربونات قيمة PH للمحتويات الموجودة في لمعة المعي الى معدل PH=6 تقريبا وهو الامثل لعمل كل الانزيمات الهاضمة في الامعاء – يُحرض افراز البيكربونات من المعثكلة من قبل هرمون السكريتين الذي يحرر من الامعاء عندما يدخل الحمض الى العفج (الاثني عشر).

تنتج الغدد الثديية الحليب الذي يشكل المصدر الرئيسي لتغذية اطفال الرضع. ويختلف نوع الحمض الدسم لحليب الانسان المتواجد ضمن الشحوم الثلاثية وفقا لنظام الام الغذائي. على اية حال فان الحموض الدسمة طويلة السلسلة هي الغالبة وخاصة حمض النخيل – حمض الاولئيك وحمض اللينولئيك. ورغم تشابه كمية الدهون الموجودة في الحليب الانسان مع حليب البقر فان حليب البقر يحتوي حموض دسمة قصيرة ومتوسطة السلسلة اكثر ولا يحوي على حموض دسمة طويلة السلسلة. والحموض الدسمة عديدة الاشباع متواجد في حليب الانسان وهي ضرورية وهامة لتطور الدماغ.

رغم ان تراكيز الليباز المعثكلي والاملاح الصفراوية منخفضة في لمعة الامعاء للاطفال حديثي الولادة فان دهون حليب الانسان تمتص بسرعة وسهولة. وهذا صحيح لان الليباز الفموي والمعدي ينتج عند الاطفال بما يعوض ويكافئ جزيئاً المستويات المنخفضة من الليباز المعثكلي. وكذلك فان الغدد الثديية عند الانسان تنتج ايضاً الليبازات التي تدخل الحليب. وأحد هذه الليبازات و الذي يتطلب مستويات منخفضة من الاملاح الصفرواية الليباز المعثكلي لا يتخرب بحموضة المعدة و الوظائف في الامعاء لعدة ساعات .

يحمله الليباز المعثكلي الحموض الدسمة (اياً كان طول السلسلة) الموجودة في المواقع 3،1 من جزء الغليسرول ثلاثي اسيل الغليسرول. منتجا حموض دسمة حرة و 2 – احادي اسيل غليسرول وهذا يعني غليسرول مع حمض دسم مؤستر في الموقع (2). وينتج البنكرياس ايضا استرات تحرك الحموض الدسمة من المركبات (مثل استرات الكولسترول) و الفوسفوليباز A2 والذي يحمله الشحوم الفوسفورية الى حموض دسمة حرة وليزو الشحوم الفوسفورية .

امتصاص الشحوم الغذائية :

تجمع الحموض الدسمة و مركبات 2 – احادي اسيل غليسرول الناتجة عن الهضم في المزيلات، قطيرات مجهرية صغيرة تستحلب بالاملاح الصفراوية كذلك تجمع الشحوم الغذائية الاخرى مثل الكولسترول، الفيتامينات الذوابة في الدهون في هذه المذيلات.

تغادر المذيلات من خلال طبقة من الماء الى الزغيبات (الزغابات المجهرية) على سطح الخلايا الظهارية المعوية. حيث تمتص الحموض الدسمة و مركبات 2–احادي اسيل غليسرول وغيرها من الشحوم الغذائية ولكن تبقى الاملاح الصفراوية في لمعة الامعاء. يعاد امتصاص الاملاح الصفراوية على نطاق واسع عندما تصل الى اللفائفي (القسم الاخير من المعي). واكثر من 90 % من الاملاح الصفراوية يعاد دورانها، راحلة عبر الدوران المعوي الكبدي الى الكبد الذي يفرز في الصفراء لتخزينها في المرارة وقذفها الى لمعة المعي خلال دورة هضمية اخرى.

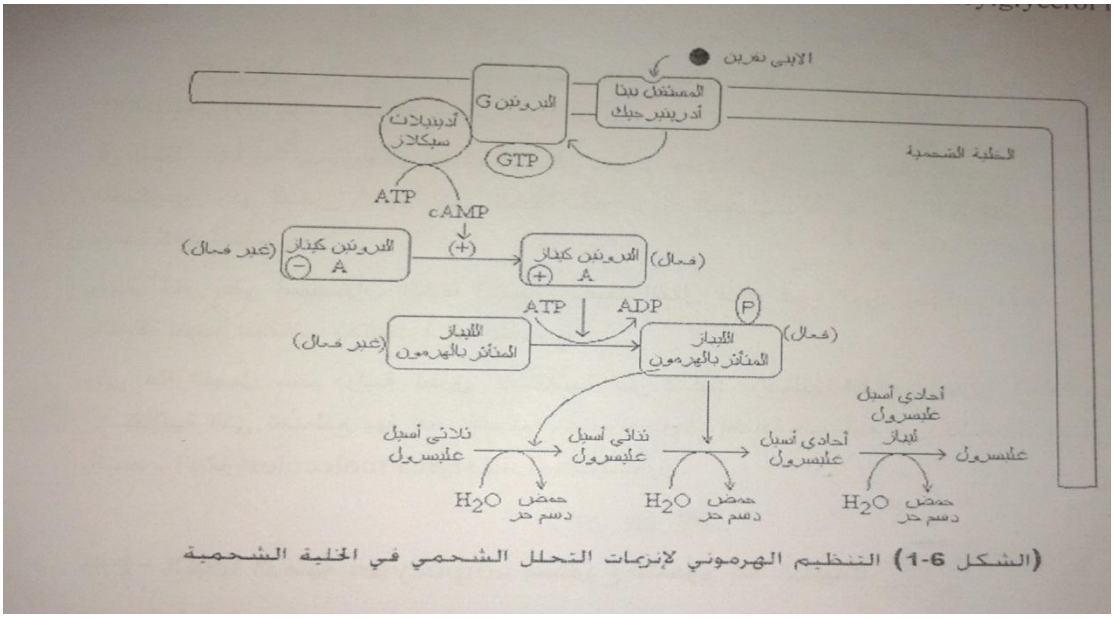
لا تتطلب الحموض الدسمة قصيرة و متوسطة السلسلة (عدد ذرات الكربون من 4 الى 12) املاح صفراوية لامتصاصها انما تمتص مباشرة الى الخلايا الظهارية المعوية. لأنها ليست بحاجة لان تجمع من اجل زيادة انحلاليتها وتدخل الى الدم البابي (فضلا عن اللمف) وتنقل الى الكبد مرتبطة مع البومين المصل.

تفرز الخلايا خارجية الافراز في البنكرياس فوسفوليباز A2 في الشكل غير الفعال من الزيموجين وهو طليعة فوسفوليباز A2 يفعل الانزيم في اللمعة المعوية بالتحلل البروتيني بواسطة التربسين يفرز الليباز المعثكل على اية حال بشكله الفعال ويحتاج فقط لان يرتبط مع الكوليباز و الركيزة لكي يصبح فعالا ونشطاً.

- الخلايا الدهنية adipocytes مستودع الشحوم عند الثدييات:

تحوي الخلية الدهنية على قطيرة كبيرة من الدسم تحيط بالنواة وبقية العضلات الخلوية الموجودة في غلاف رقيق من السيتوزول. تدخر الحموض الدسمة في هذه الخلايا على شكل ثلاثيات اسيل غليسرول و السيطرة الهرمونية تحقق تنظيم توازن دقيق تتحرر وفقه الحموض الدسمة او تدخر اعتمادا على الحاجة الاسقلابية الراهنة. يتثبط تفاعل حلمهة ثلاثيات اسيل الغليسرول او التحلل الشحمي lipolysis بواسطة هرمون الانسولين، ويزداد معدل التحلل الشحمي عندما ينخفض تركيز الانسولين في الدم. ويتنشط التحلل والليبيدي lipolysis عنما يرتفع مستوى الايبينفرين epinephrine في الدم كما يحدث عند الصوم او بذل الجهد. ان مخطط تثبيط تحرر الحموض الدسمة بواسطة الانسولين غير مفهوم بشكل تام على الرغم من الجهود المستمرة في الابحاث. يرتبط الايبي نفرين epinephrine (الأدرينالين سابقا) بالمستقبل B – أدرينيرجيك B-adrenergic receptor في الخلية الشحمية، والذي يؤدي الى تنشيط انزيم أدينيلات سيكلاز adenylate cyclase والذي ينشط انتاج مركب حلقي الأدينوزين احادي الفسفات cAMP . يؤدي ارتفاع مستوى cAMP في الخلية الكبدية يؤدي الى تنشيط فسفرة الليباز الحساس للهرمونات hormone-sensitive lipase.

ينشط الليباز المذكور حلمهة ثلاثي اسيل الغلسيرول الى حمضين دسمين حرين واحادي اسيل غليسرول. وعلى الرغم من ان هذا الانزيم يستطيع تفكيك احادي اسيل الغليسرول الى غليسرول وحمض دسم حر. الا ان الخلية الكبدية تحتوي على انزيم اكثر تخصصا واكثر فاعلية هو احادي اسيل غليسرول ليباز Monoacylglycerol lipase :



(الشكل 6-1) التنظيم الهرموني لإنزيمات التحلل الشحمي في الخلية الشحمية

التنظيم الهرموني لانزيمات التحلل الشحمي في الخلية الشحمية

ينتقل الغليسرول والحموض الدسمة الحرة عبر الاغشية البلازمية الى تيار الدم. يتم استقلاب الغليسرول في الكبد. علما بان جزءا كبيرا من كميته تتحول الى غلوكوز في تفاعلات الغلوكونيوزجينيز gluconeogenesis. اما الحموض الدسمة وهي ضعيفة الانحلال في الاوساط المائية وتنتقل في الدم مرتبطة مع ألبومينات مصل الدم وهي واحدة من البروتينات الرئيسة من بروتينات المصل – ألبومينات المصل تعد تقريبا نصف كتلة بروتينات المصل. تنتقل الحموض الدسمة في تيار الدم الى عدد من النسج، بما فيها القلب والعضلات الهيكلية والكبد حيث تتعرض في هذه النسج للأكسدة في ميتوكوندري خلايا تللك النسج محررة الطاقة المدخرة فيها.

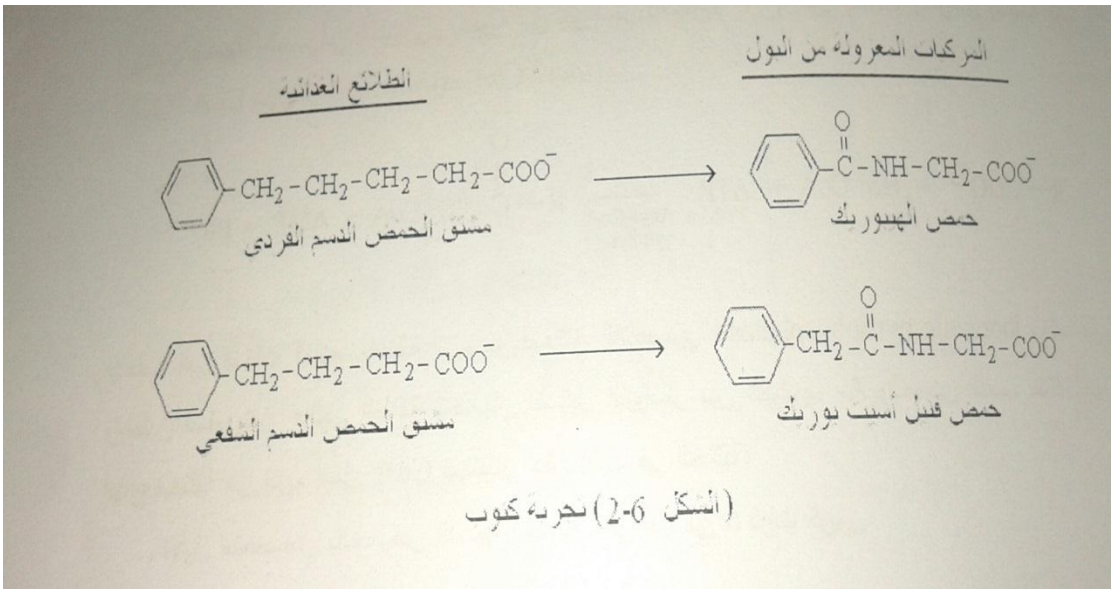
– اكسدة الحموض الدسمة :

الأكسدة –B او أكسدة كنوب Knoop oxidation:

قام الباحث فرانز كنوب عام 1904 بإجراء تجاريه البيوكيميائية الكلاسيكية والتي ادت الى الشرح الكامل لتفاعلات تفكك الحموض الدسمة . فقد قام هذا الباحث بإطعام الكلاب مشتقات حموض دسمة تحتوي على زمر فينيلية مرتبطة مع الكربون الطرفي في سلاسلها . ثم قام بعزل المركبات الفينيلية في بول هذه الكلاب . وقد كان الهدف من اضافة كنوب للزمر الفينيلية الى الحموض الدسمة ان تسمح له بتحديد المركبات الناتجة

عند استخلاص نواتج التحولات التي تعرضت لها هذه المركبات في جسم حيوانات التجربة، وقد كانت هذه التجارب من الاعمال الاولى التي اجريت لدراسة الاستقلاب الحيوي للمركبات .

عندما حوت المشتقات الفينيلية للحموض الدسمة على عدد فردي من ذرات الكربون (تسمى حمض دسم فردي السلسلة) فانه اعطى بعد الهضم حمض الهيبوريك (hippuric acid الناتج عن ارتباط البنزوات مع الغليسين) :



(الشكل 6-2) تجربة كنوب

وعندما تم هضم مشتق حمض شفعي تم العثور في البول على حمض فنيل اسيت يوريك ، الناتج عن تكاثف الفنيل اسيتات مع الغليسين .

من الواضح ان السلسلة الاسيلية لم تتفكك بشكل احادي الكربون كل مرة والا فإن كلا النوعين من الحموض الدسمة – الفردية والشفيعية سيعطي حمض الهيبوريك في هذه الحالة. واذا تمت عملية التفكك بشكل مجموعات تحوي الواحدة منها اكثر من ذرتي كربون، فإنه من المنطقي ان يتم الحصول على مشتقات فينيلية اكبر مما تم الحصول عليه تجريبيا .

ولهذا افترض كنوب وبشكل صحيح (حيث تم التأكد فيما بعد من صحة استنتاجاته) بأن الحموض الدسمة تقصر بذرتي كربون في نفس الوقت اثناء كل عملية تفكك نتيجة الأكسدة في الكربون B– . وهو ما يطلق عليه (الأكسدة B–oxidation pathway, B–) .

ان الجزء ثنائي الكربون الذي ينتج عن الأكسدة B– للحمض الدسم قد تم التأكد في الوقت الحاضر بأنه ينتقل الى الكونزيم A– ليشكل مركب الاستيل كوانزيم A– .

يمكن تقسيم التفاعل الاجمالي لتفكك الحمض الدسم في الخلايا الى ثلاث مراحل :

A– تنشيط الحمض الدسم في السيتوزول .

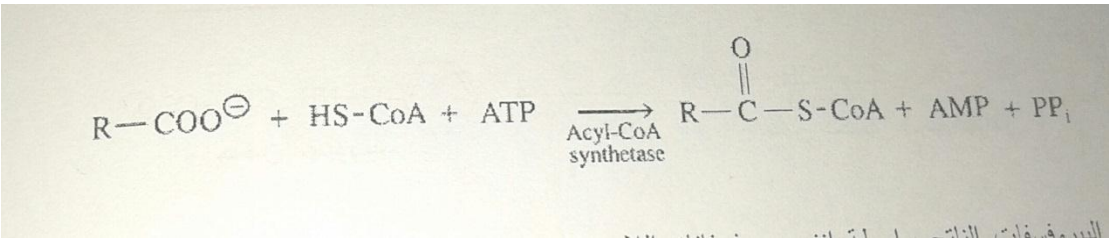
B– الانتقال الى الميتوكوندري .

C – التفكك التأكسدي على شكل ثنائيات كربونية .

سيتم فيما يلي دراسة هذه المراحل بالتفصيل وسيتم التركيز اولا على أكسدة الحموض الدسمة المشبعة ذات العدد الشفعي من ذرات الكربون، و التفاعلات الخاصة الضرورية لأكسدة الحموض الدسمة ذات العدد المفرد من ذرات الكربون، و الحموض غير المشبعة سيتم التعرض لها في موقع خاص.

A . تنشيط الحمض الدسم Activation of fatty acid

يتنشط الحمض الدسم في السيتوزول بتحوله الى استر للكوانزيم A– (اسيل CoA–) . والذي ينشطه انزيم اسيل CoA– سينتيتاز acyl –CoA–synthetase :



يتحمله البيروفسفات الناتج بواسطة انزيم بيروفسفاتاز اللاعضوي inorganic pyrophosphatase وهكذا فان رابطتين فوسفوريتين عاليتي الطاقة تتحلمهان لتشكل التيواستر بين الكوانزيم A– والحمض الدسم .

هناك اربعة انواع مختلفة من انزيم اسيل CoA سينتيتاز عثر عليها في الخلايا :

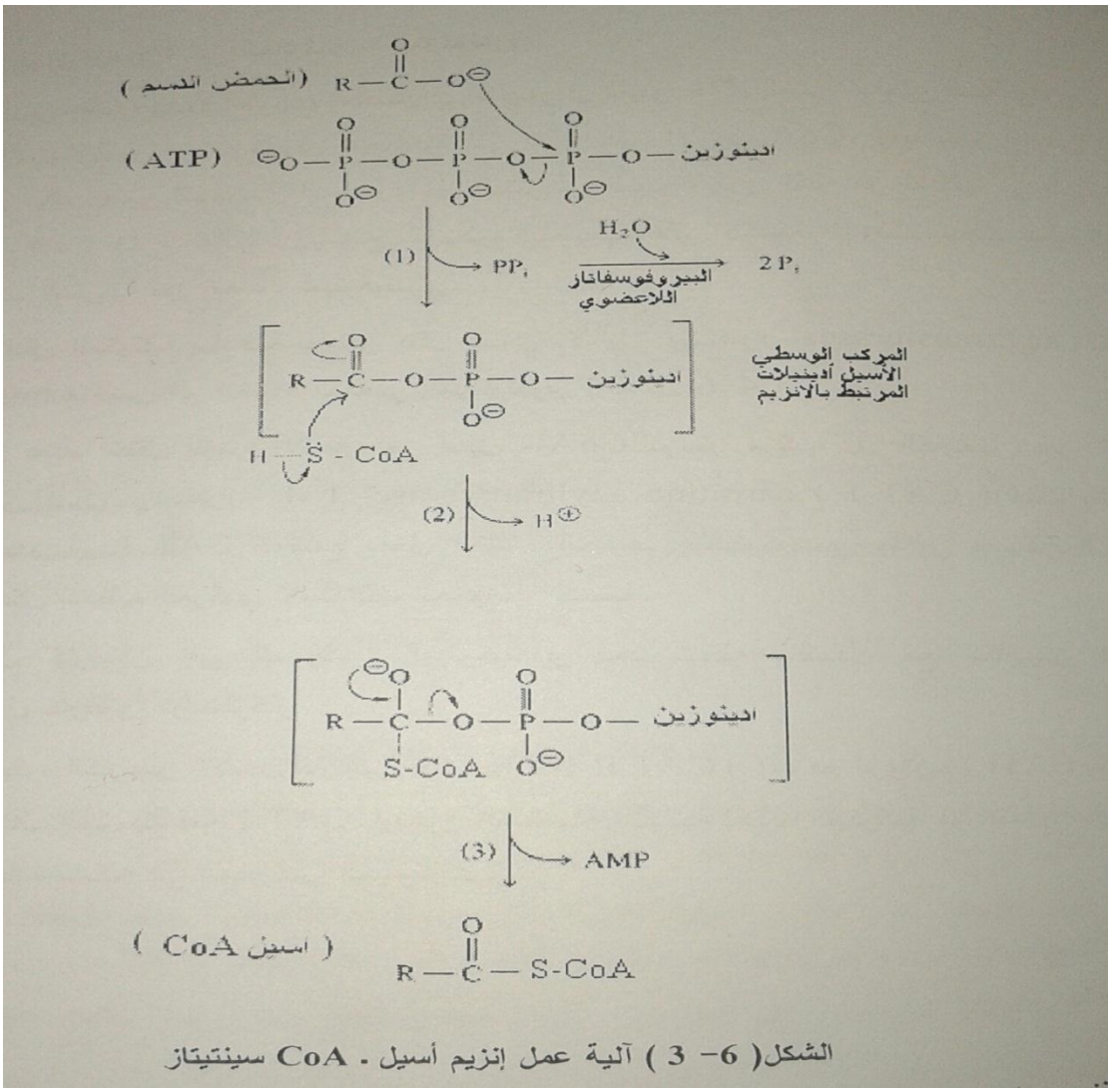
الاول متخصص بالحموض الدسمة الحاوية على اقل من ٦ ذرات كربون .

الثاني يتخصص بالسلاسل من 6 وحتى 12 ذرة كربون .

الثالث يتخصص بالسلاسل من 13 وحتى 16 ذرة كربون .

الرابع يتخصص بالسلاسل الاطول من 16 ذرة كربون .

تضمن الية التنشيط تشكل اسيل ادينيلات وسطي عند تفاعل الحمض الدسم مع ATP (الشكل 6–3) :



الشكل(6– 3) آلية عمل إنزيم أسيل . CoA سينتيتاز

الشكل (3-6) الية عمل انزيم اسيل -CoA سينتيتاز

1الانزيم يربط المركب الوسطي اسيل . ادينيلات ومشكلا البيروفسفات الذي يتحمله الى جزيئتي اوروفسفات مع تحرير كمية كبيرة من الطاقة الحرة .

(2)تتفاعل الزمرة التيولية في الكوانزيم –A مع الكربون الكربونيلي للمركب الوسطي.

(3)يتبع ذلك انفصال AMP وتحرر اسيل –CoA .

تقوم ذرة الكبريت في الكوانزيم –A بهجوم نوكليوفيلي على الكربون الكربونيلي في الزمرة الاسيلية المؤدية الى تحرر AMP وتيو استر اسيل الكوانزيم –A. الى تحرر AMP وتيو استر اسيل الكوانزيم –A .

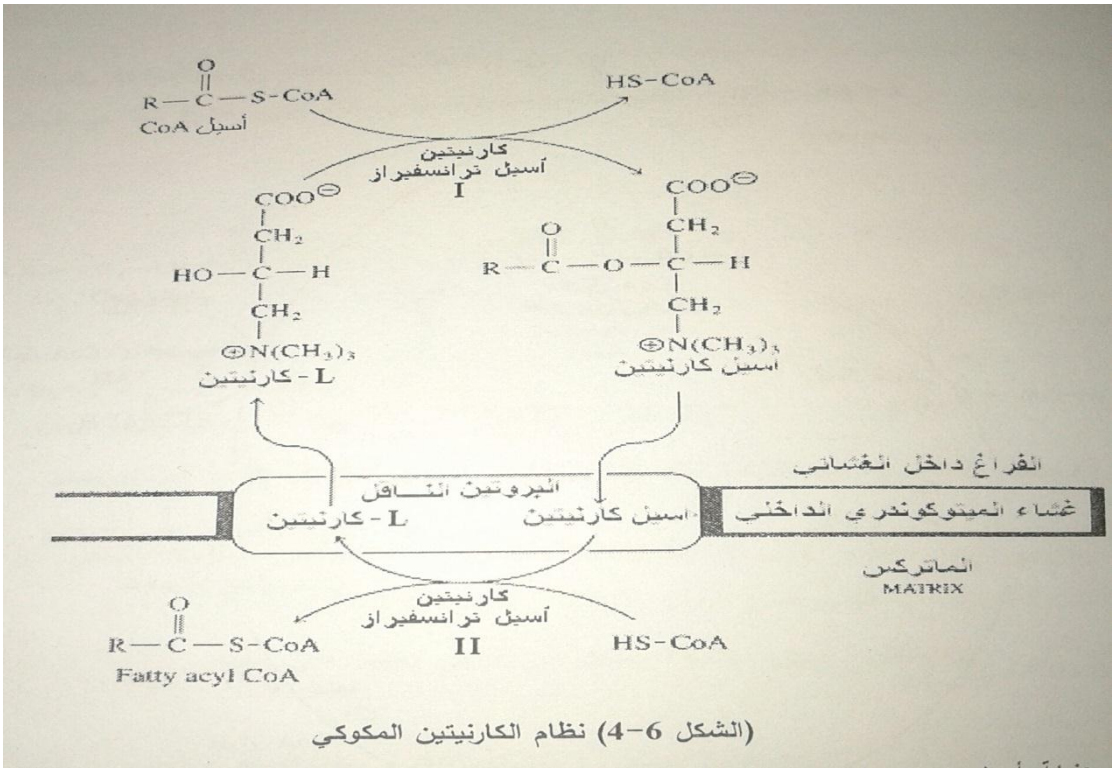
B – انتقال اسيل – CoA الى الماتركس الميتوكوندري :

لا يستطيع اسيل – CoA (acyl–CoA) المتشكل في السيتوزول العبور خلال الغشاء الداخلي للميتوكوندري والدخول الى الماتركس الميتوكوندري، حيث تجري التحولات التي تطرأ على الاسيل CoA .

وهنا يبدو انه من الملائم اكثر تشكل اسيل –CoA من الحموض الدسمة داخل الماتركس الميتوكوندري اكثر من تشكلها في السيتوزول ، ولكن تشكل اسيل –CoA خارج الماتركس يسمح بالسيطرة التنظيمية على الاكسدة –B وذلك بتنظيم عملية انتقال جزيئات الحمض الدسم المكوكية عبر الغشاء الميتوكوندري .

تتم عملية النقل المكوكية بواسطة بروتين ناقل يحوي الاسيل ترانسفيراز acyltransferase والترانس لوكاز Trans–locase منغمس في الغشاء الداخلي للميتكوندري .

يستهل النقل عندما تنتقل الزمرة الاسيلية في اسيل –CoA لتؤستر مركب L –الكارنيتين عبر تفاعل ينشطه انزيم كارنيتين اسيل ترانسفيراز –I،I–carnitine acyltransferase (CAT I) حيث يتشكل الاسيل كارنيتين. ويبدو ان CAT I تتوضع داخل الغشاء الخارجي للميتوكوندري وتكون السيطرة التنظيمية على CAT I تشكل التنظيم المركزي لاستقلاب الحموض الدسمة. يدخل الاسيل كارنيتين الميتوكوندري بعد تشكله بالتبادل مع الكارنيتين الحر بإسهام الكارنيتين :أسيل كارنيتين ترانسكلوكاز. في الماتركس يقوم الكارنيتين الاسيل كارنيتين ترانسفيراز CAT II II ، وهو ايزوانزيم ل CATI بتنشيط التفاعل المعاكس للتفاعل الذي ينشطه CAT I. وتكون المحصلة النهائية للألية المكوكية هو انتقال اسيل –CoA من السيتوزول واعادة تشكله في الماتركس الميتوكوندري .

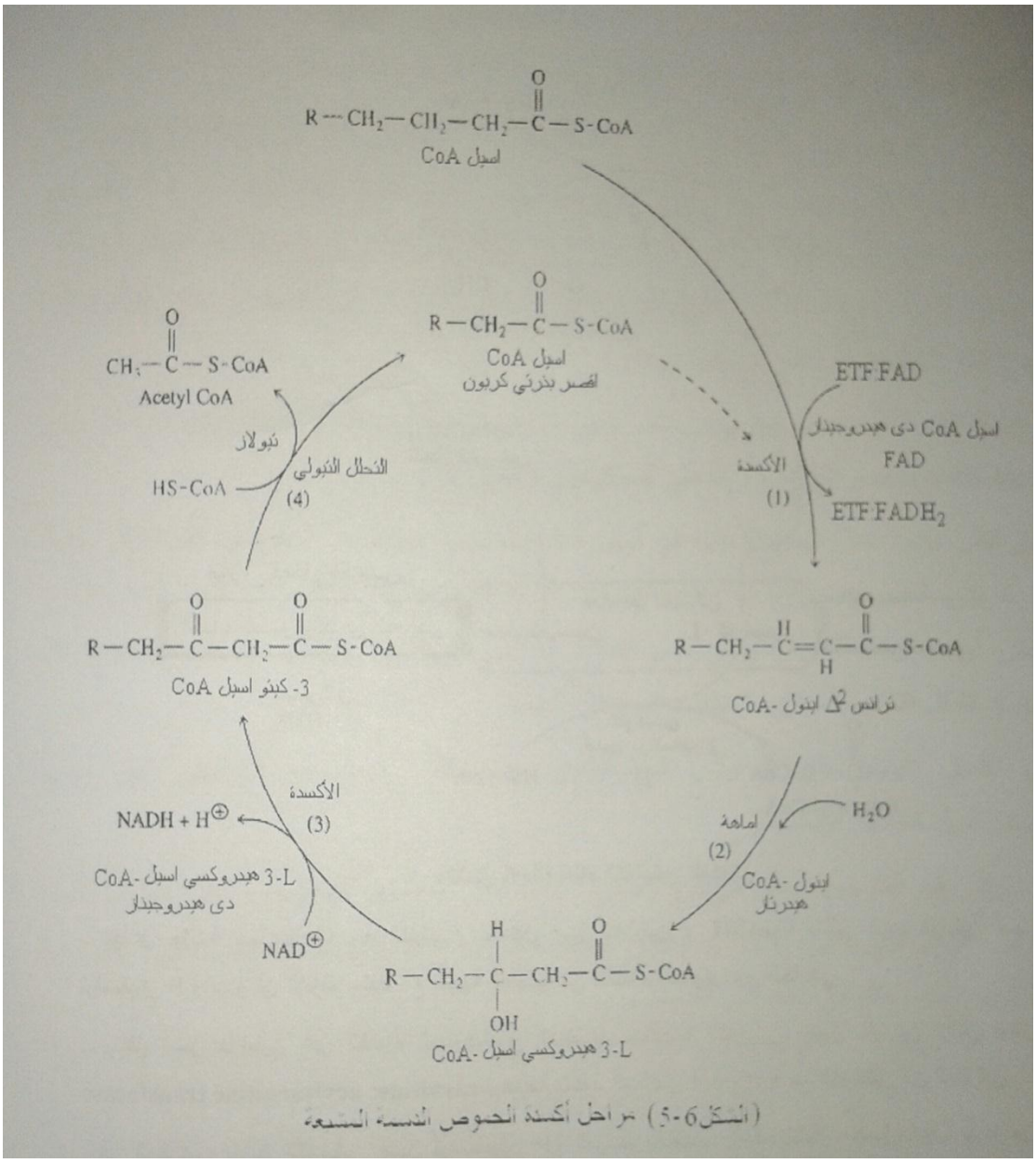


(الشكل 6-4) نظام الكارنيتين المكوكي

- تتفاعل جزيئة اسيل CoA- مع الكارنيتين لتشكل اسيل كارنيتين و CoASH بتأثر انزيم كارنيتين اسيل ترانسيفراز I- ويبدو ان الانزيم يرتبط مع جهة الداخلية في الغشاء الميتوكوندري الخارجي .
- ينتقل اسيل كارنيتين عبر الغشاء الميتوكوندري الداخلي ، مستخدما الكارنيتين اسيل كارنيتين ترانس لوكاز carnitine: acylcarnitine translocase بواسطة النفوذ المعاكس antiport مع الكارنيتين من الماتركس .
- في الماتركس ينشط الكارنيتين اسيل ترانسيفراز II- المرتبط بالغشاء ، اعادة تشكل الاسيل CoA- بدءا من CoASH .

C . اكسدة الحموض الدسمة المشبعة Saturated fatty acid oxidation

يتم تحول الاسيل CoA– Acetyl –CoA ، عبر اربع مراحل تشمل الاكسدة الاماهة ثم الاكسدة واخيرا التحلل التيولي thiolysis (التفكك) (الشكل 6–5) :



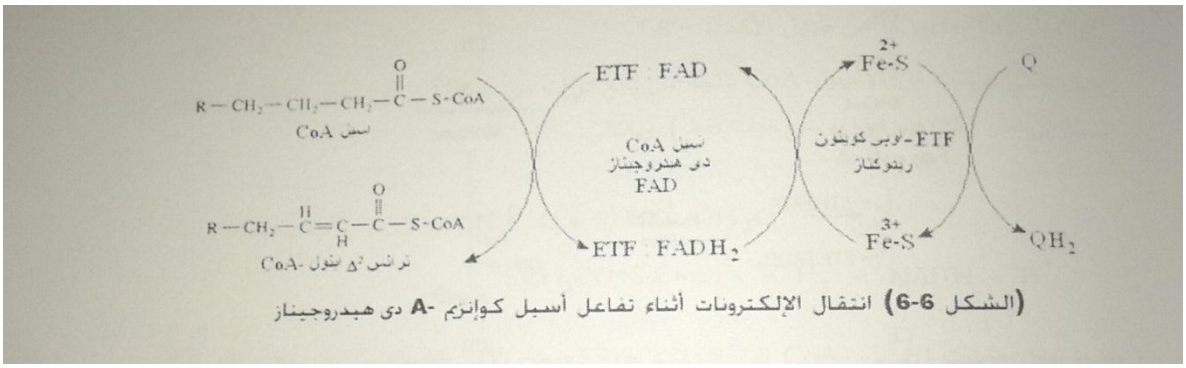
(الشكل 6–5) مراحل اكسدة الحموض الدسمة المشبعة

في المرحلة الاولى ينشط انزيم اسيل كوانزيم A– دى هيدروجيناز acyl – CoA dehydrogenase تشكل رابطة مزدوجة بين الكربونين – a و B في المجموعة الاسيلية مشكلا مركب : مفروق – ٢Δ - اينول CoA– (trans– Δ2 enol–CoA). يوجد عند الثدييات اربعة ايزوزيمات مختلفة تنشط المرحلة الاولى هذه كل منها يختص بسلسلة ذات طول معين: قصيرة ومتوسطة وطويلة جدا .

يرافق المرحلة الاولى مجموعة من انتقالات الالكترونية (الشكل 6–6) . حيث تنقل الالكترونات من الاسيل CoA– الى الزمرة الضمية prosthetic group في انزيم اسيل CoA– دى هيدروجيناز – جزيء FAD ثم تنتقل بعدها الى ضمية اخرى مرتبطة مع بروتين منحل بالماء يسمى الفلافوبروتين الناقل للالكترون Electroc– transferring flavoprotein والذي يرمز له (ETF) .

تمر الالكترونات بعدها الى فلافوبروتين حديدي – كبريتي مرتبط بالغشاء يسمى ETF – اوبي كوينون ريدوكتاز والذي ينشط ارجاع الاوبي كوينون (Q).

ETF ثنائي حد غير متجانس يحتوي مجموعة واحدة من FAD تتفاعل مع الانزيم المرتبط بالغشاء. وتضم مجموعة فلافوبروتينات غير مرتبطة مع استقلاب الحموض الدسمة، وهكذا فإن ETF كما هو الحال مع Q يشكل ناقل متنقل لمكافئات المرجعة .



(الشكل 6-6) انتقال الإلكترونات أثناء تفاعل أسيل كوانزيم -A دى هيدروجيناز

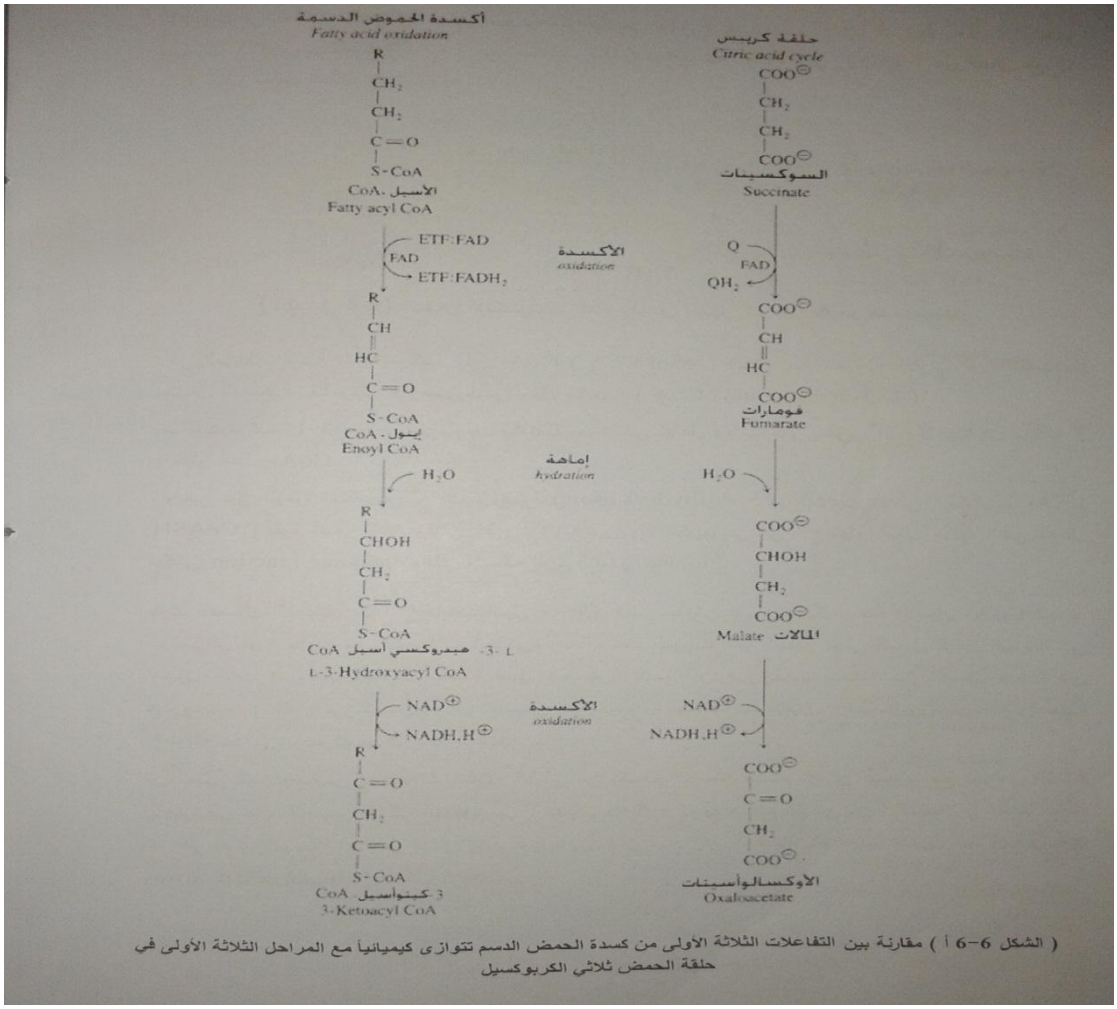
(الشكل –6–6) انتقال الالكترونات اثناء تفاعل اسيل كوانزيم A– دى هيدروجيناز

- في المرحلة الثانية يتميه مركب اينول–CoA الناتج عن المرحلة الأولى من الاكسدة β ليتشكل المماكب L– لمركب 3–هيدروكسي اسيل COA– (L–3–hydroxyacyl CoA).
- يتأكسد مركبL – 3–هيدروكسي اسيل COA– (L–3–hydroxyacyl CoA) بعدها في تفاعل يعتمد على وجود NAD+ ليتشكل مركب 3 –كيتو اسيل CoA– .

- واخيرا فان السلفهيدريلية النوكليوفيلية nucleophilic sulfhydryl group في الكوانزيم A– CoA (CoASH) تقوم بهجوم نوكليوفيلي على ذرة الكربون C3 الكربونيلي في 3– كيتو اسيل CoA– في تفاعل تفككي cleavage reaction والذي ينشطه انزيم التيولاز thiolase .

يترك انفصال الاسيتيل CoA– مركب اسيل CoA– اقصر بذرتي كربون. ويكون هذا الاسيل CoA– الجديد سويستراتا لدورة جديدة من التفاعلات المذكورة اعلاه، هذه الدورات التي تستمر حتى تتحول كامل الجزيئة الى اسيتيل CoA–. وكلما قصرت سلسلة اسيل الحمض الدسم فان ايزوزيمات مختلفة من الاسيل CoA– دى هيدروجيناز (تلك التي تتعامل بشكل تفضيلي مع الاطوال المختلفة للسلاسل – القصيرة والمتوسطة والطويلة و الطويلة جدا) سوف تسهم في التفاعلات .

من المثير للملاحظة ان التفاعلات الثلاثة الاولى من اكسدة الحمض الدسم تتوازى كيميائيا مع المراحل الثلاثة الاخيرة في حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل، ولكن مع التذكر بان الاكسدة B. ليست حلقية كما هي تفاعلات حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل، بل تعتبر مثالا عن الحلقات الاستقلابية الدورية الحلزونية spiral metabolic pathway .

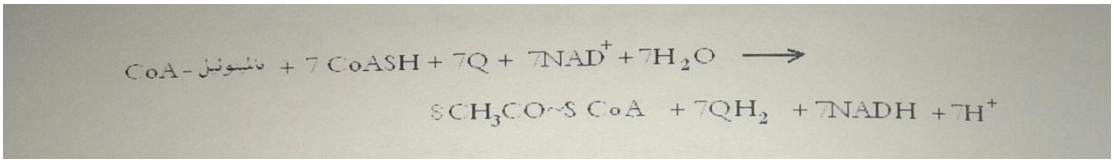


(الشكل 6-6 أ) مقارنة بين التفاعلات الثلاثة الأولى من كسدة الحمض الدسم تتوازى كيميائياً مع المراحل الثلاثة الأولى في حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل

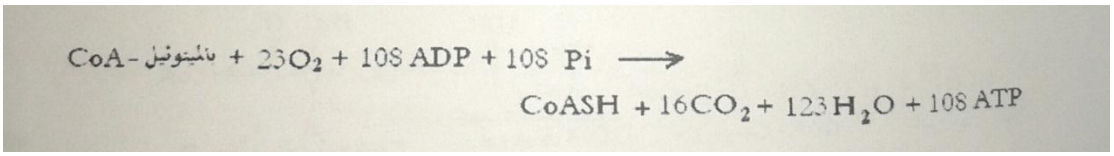
(الشكل –6–6–أ) مقارنة بين التفاعلات الثلاثة الاولى من كسدة الحمض الدسم تتوازى كيميائيا مع المراحل الثلاثة الاولى في حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل.

– الطاقة المتحررة من اكسدة الحمض الدسم :

يمكن تقييم الطاقة الناتجة من اكسدة الحمض الدسم من كمية جزيئات الاستيل NADH و HQ2 و CoA– المتشكلة . ولحساب هذه الكمية التي تنتج عند اكسدة جزيئة واحدة من البالميتوئيل palmitoyl–CoA (C15H31–CO~S–CoA) عن طريق الاكسدة –B: يتشكل ثماني جزيئات من الاستيل –CoA ناتجة عن سبع دورات من الاكسدة–B (يجب التذكر انه لتقطيع سلسلة الى ثمان قطع ، يتم قطعها سبع مرات فقط) ، وبالتالي:



وعندما تدخل جزيئات الاستيل CoA– الى تفاعلات حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل فإنها تؤدي الى تشكل مزيد من جزيئات NADH و QH2 سواء الناتجة عن حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل اوعن الاكسدة B– فإنها تدخل الى سلسلة نقل الالكترونات لتنتج جزيئات ATP نتيجة الفسفرة التأكسدية . كما ينتج الماء ايضا نتيجة للتفاعلات في سلسلة نقل الالكتونات وكناتج لتشكل ATP عند تكاثف ADPوpi . وبالتالي تصبح المعادلة الكلية لتفكك البالميتوئيل CoA– عبر تفاعلات الاكسدة B– وحلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل وسلسلة نقل الالكترونات على الشكل :



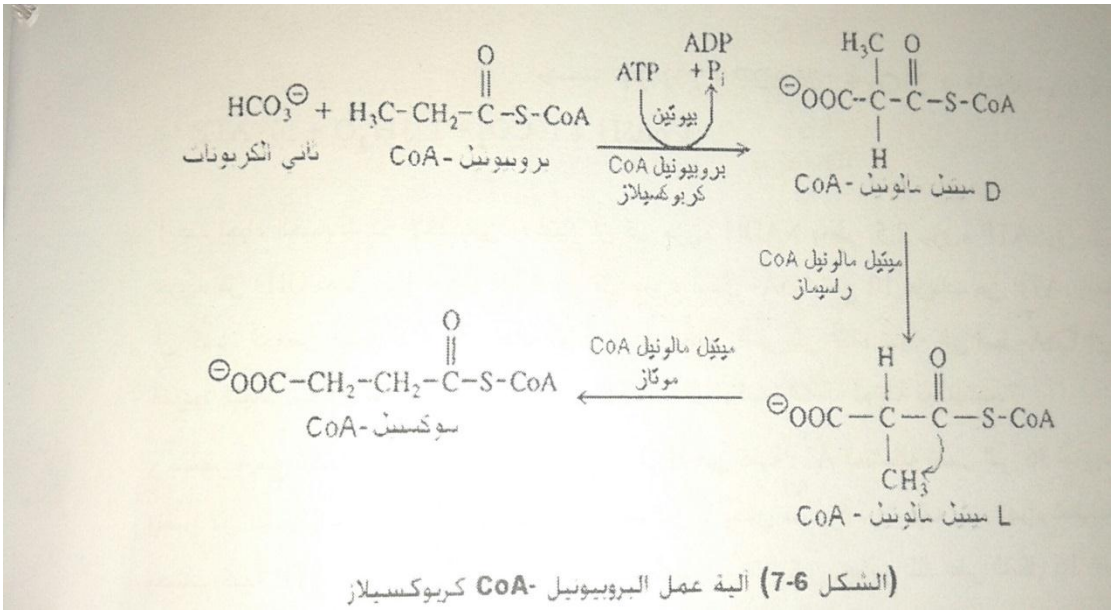
(عند اجراء الحسابات تم الاخذ بعين الاعتبار ان كل جزيء NADH يعطي 2.5 جزيءATP . وان كل جزيء من QH2 يعادل 1.5 جزيء ATP وان كل جزيء استيل CoA– تنتج 10 جزيئات من ATP. وبما ان اكسدة الحمض الدسم قد استهلك طاقة تعادل طاقة رابطتين فسفوريتين اثناء تحوله الى اسيل CoA– فان المردود النهائي سيكون مساويا 106 جزيئات من ATP مقابل الاكسدة الكاملة لجزيئة البالميتات. وبالمقارنة مع تأكسد جزيئة الغلوكوز الى CO2 وH2O فان كمية ATPالمتشكلة تصل الى 36 جزيء ونظرا لان البالميتات مكونة من 16 ذرة كربون والغلوكوز لا يحوي سوى 6 ذرات فانه يلزم اجراء تصحيح وحساب كمية ATP المتشكلة فيما لو تأكسد 16 ذرة كربون من الغلوكوز. ويكون ذلك على الشكل 16÷6 ×32=85 جزيئة ATP . وبمقارنة كميتي ATP المتشكلين في حال تأكسد كل من الحمض الدسم والغلوكوز يمكن التأكد من ان هذه الكمية في حالة الغلوكوز تقل عن ٨٠% مما يعطيه الحمض الدسم. تنتج الحموض الدسمة طاقة اكبر مما تنتجه الكربوهيدرات عند تأكسدها (محسوبة بالنسبة لذرة الكربون الواحدة) نظرا لان الكربوهيدرات تعتبر متأكسدة جزئيا مقارنة مع الحموض الدسمة. ومن المهم بشكل خاص بالنسبة لدور الحموض الدسمة مصدرا للطاقة هو كراهيتها للماء والتي تسمح بادخارها بكميات كبيرة دون وجود ماء مرتبط بها على عكس ما هو متوقع بالنسبة للكربوهيدرات. والادخار اللمائي يسمح بتخزين كميات اكبر من الطاقة في وحدة الوزن (وهنا

يمكن بسهولة تفهم لماذا فضل مستكشفوا القطب مثل Roald Amundsen الدسم عن الكربوهيدرات كاحتياطي للطاقة : وقاموا بحمل مايكفيهم لجولة بحدود 1500 ميلا حول القطب الجنوبي. وعندما تستخدم الدهون مصدرا للطاقة فان الجسم يستخدم كميات كبيرة من الطاقة.123 جزيء ماء مقابل تأكسد الجزيء الواحد من حمض البالميتوئيل –CoA . يدخر سنام الجمل احتياطي من الدسم والتي تمد الحيوان بالماء وبالطاقة والتي تسمح للجمل ان يرحل مسافات طويلة دون التزود بالماء .

–اكسدة الحموض الدسمة ذات العدد المفرد من ذرات الكربون

B– Oxidation of odd–chain fatty acids

معظم الحموض الامينية الطبيعية تحتوي عددا شفيعا من ذرات الكربون .ولكن الحموض الدسمة مفردة السلسلة يمكن ان تصطنع بواسطة البكتيريا في المعدة المجترات Ruminants. يتم تأكسد الحموض مفردة السلسلة عبر نفس مجموعة التفاعلات التي تؤكسد الحموض شفعية السلسلة، ولكن ناتج التفكك التيولي thiolytic cleavage يكون مركب البربيونيل –CoA بدلا من الاستيل –CoA. تحوي كبد الثدييات على ثلاثة انزيمات تقوم بتحويل البربيونيل –CoA الى سوكسينيل –CoA :



(الشكل 7-6) الية عمل البروبيونيل -CoA كربوكسيلاز

الية عمل البروبيونيل –CoA كربوكسيلاز

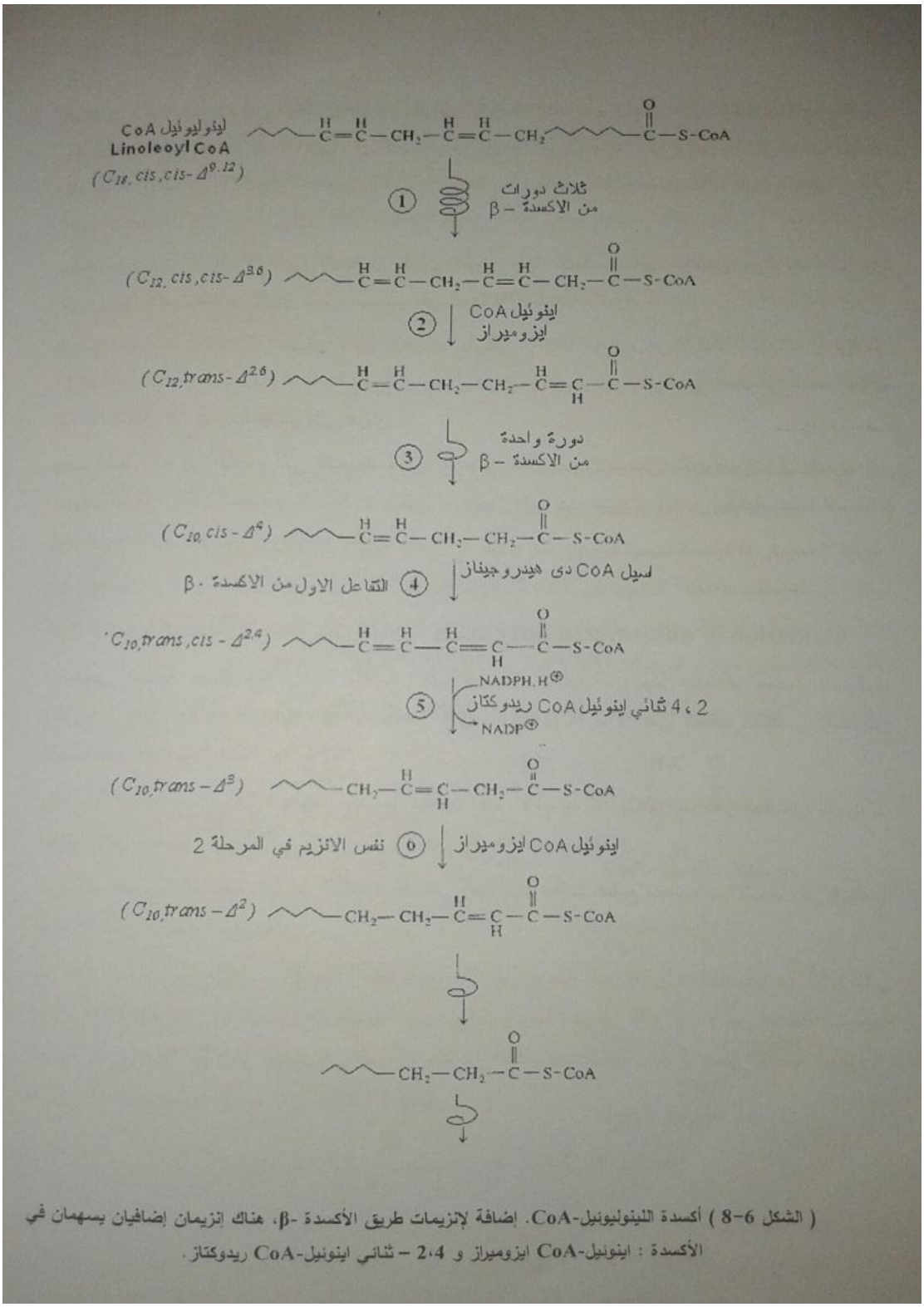
ينشط انزيم البربيونيل CoA– كربوكسيلاز propionyl–CoA carboxylase المعتمد على البيوتين biotin تفاعل اندماج ثاني الكربونات HCO_3 في البربيونيل CoA– وتشكيل مركب D – ميثيل مالونيل CoA–. يتعرض المركب الاخير لفعالية انزيم الراسيماز methylmalonyl–CoA racemase الذي يحوله الى المماكب L– واخيرا يتعرض مركب L – ميتيل مالونيل CoA– لتأثير انزيم الموتاز methylmalonyl–CoA mutase ليعطي السوكسنيل–CoA. ان انزيم ميتيل مالونيل CoA– موتاز هو واحد من الانزيمات القلائل التي تتطلب في عملها وجود الفيتامين B–12– مشتق الادينوزيل كوبال امين ليقوم بدور العامل المتمم cofactor تنشيط الانزيمات المعتمدة على الادينوزيل كوبال امين اعادة التنظيم داخل الجزيئي حيث تستبدل بذرة الهيدروجين كربون مجاور (وفق السهم المنحني في المعادلة الاخيرة اعلاه). يتحول السوكسنيل CoA– المتشكل بتأثير الميتيل مالونيل CoA– موتاز ،الى اوكسالواسيات. ونظرا لان الاوكسالواسيتات هو سويسترات تفاعلات الغلوكونيوجينيز، فان زمرة البروبيونيل الناتجة عن الحموض الدسمة مفردة السلسلة تتحول في نهاية المطاف الى غلوكوز. يجب التذكر انه في الاحياء التي لا تحدث عندها تفاعلات الغليوكسيلات يمكن للكربوهيدرات ان تتحول الى حموض دسمة، ولكن الحموض الدسمة لا يمكن لها التحول ال كربوهيدرات. وتبقى امكانية اعادة اصطناع الغلوكوز بدءا من البروبينيل CoA– استثناءا من ذلك .

اكسدة الحموض الدسمة غير المشبعة Oxidation of unsaturated fatty acids

الحموض الدسمة غير المشبعة واسعة الانتشار في المصادر الطبيعية ، وسيتم استخدام حمض اللينولئيك (اللينوليات linoleate) (**C18,cis,cis–Δ9,12**) مثالا على التفكك التأكسدي للحموض الدسمة غير مشبعة. وكما هو الحال عند غالبية الحموض الدسمة متعددة عدم الاشباع، تكون الروابط المزدوجة في اللينوليات منفصلة عن بعضها بواسطة الزمر الميتيلينية (روابط مزدوجة غير مترافقة).

يتم تفكك اللينوليات بواسطة انزيمات الاكسدة B– حتى وصول تفاعلات تقطيع مجموعات الاسيتيل في السلسلة المتفككة حتى الرابطة المزدوجة .بعد ثلاث دورات من الاكسدة B– يصل اللينوئيل CoA– الى مرحلة الجزيئة (**C12:cis,cisΔ3,6**) ثنائي اينول CoA– (المرحلة I.)، تحوي هذه الجزيئة على رابطة مزدوجة

. مقرون **β** ، **γ** بدلا من الرابطة المزدوجة العادية. **مفروق α، β** والتي تتشكل في نفس المرحلة من الاكسدة – **β** ونتيجة لذلك لا يمكن للرابطة المزدوجة. مقرون **β** ، **γ** سوبستراتا لانزيم اينول –CoA هيدراتاز .



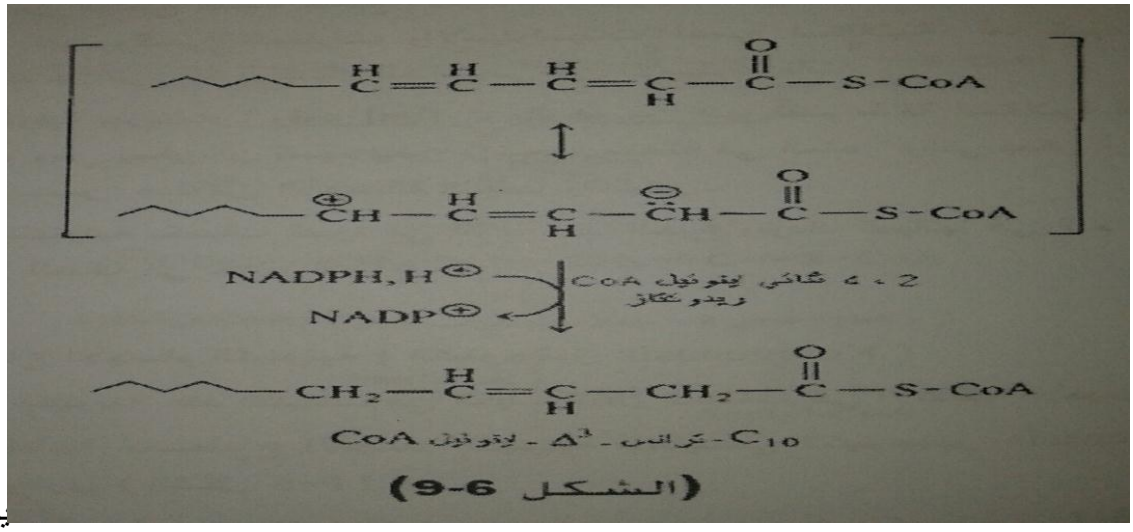
(الشكل 6-8) أكسدة اللينولينويل-CoA. اضافة لإنزيمات طريق الأكسدة -β، هناك إنزيمان إضافيان يسهمان في الأكسدة : اينويل-CoA ايزوميراز و 2،4 – ثنائي اينويل-CoA ريدوكتاز .

اكسدة الينوليونيل -CoA . اضافة لانزيمات طريق الاكسدة -B ، هناك انزيمان اضافيان يسهمان في الاكسدة β اينونيل -CoA ايزوميراز و 4،2 – ثنائي اينوئيل -CoA ريدوكتاز .

وفي تفاعل بديل ينشطه انزيم اينوئيل –CoA ايزوميراز enoyl–CoA isomerase (المرحلة 2) يتم اعادة ترتيب الرابطة الزدوجة **من** (Δ٣) **الى** (Δ٢) لاعطاء مركب :مفروق، مقرون – ثنائي اينوئيل –CoA ، (trans,cis– $\Delta^{2,6}$ –dienoyl CoA) .

يتعرض المركب الناتج للأكسدة –β ويمكن لدورة اخرى من هذه التفاعلات ان تكتمل (المرحلة 3). اذا كان الحمض المتأكسد احادي الرابطة المزدوجة فان قد تم التعامل مع هذه الرابطة المزدوجة لديه وفق التفاعلات اعلاه وسوف تستمر تفاعلات الاكسدة –β بشكل عادي. اما في المثال اللينولياّت فان المركب الناتج C10 يحوي الرابطة المزدوجة في الكوبون –4:مقرون (Δ^{4}) اسيل – cis –(Δ4)–acyl CoA، و سيتعرض هذا المركب لفعالية انزيم اسيل –CoA دى هيدروجيناز الانزيم الاول في الاكسدة –B مشكلا الجزيء C10 : مفروق ؛ مقرون ($\Delta^{2,4}$) ثنائي اينوئيل –COA . ونظرا لان هذه المركب ثنائي الرابطة المزدوجة ثابت بالطنين resonance Stabilize ، فان الرابطة المزدوجة تكون سوبستراتاً غير ملائم للاماهة، على عكس الرابطة المزدوجة المعزولة .

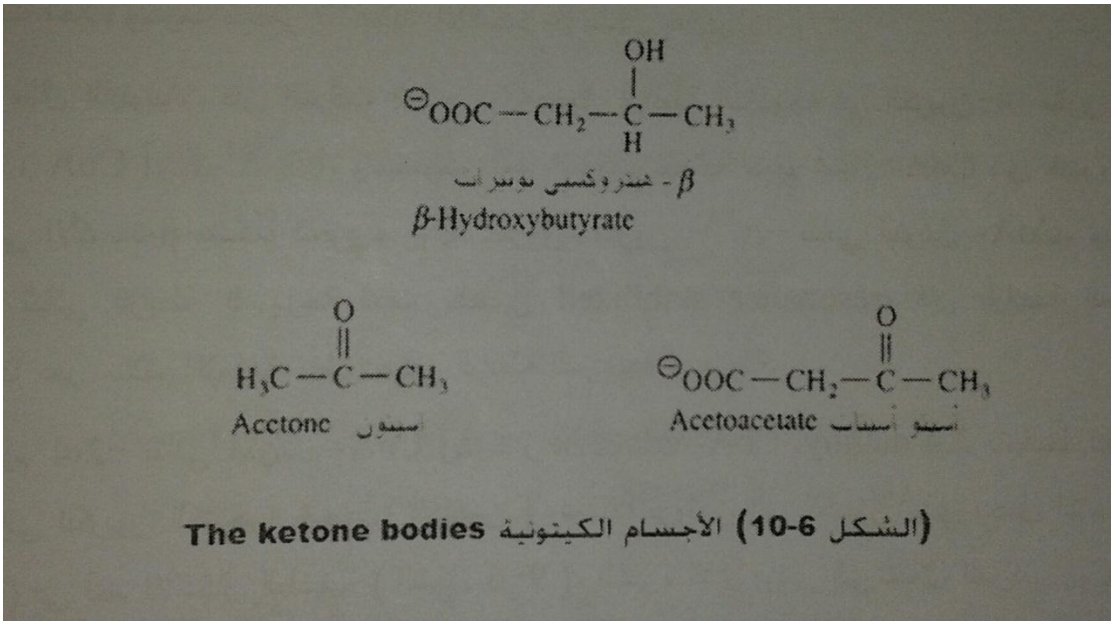
يقوم انزيم 2‘4– ثنائي اينوئيل –COA ريدوكتاز dlenoy–CoA–redoctase 4،2 بتنشيط انضمام شربسة هيدريد الى الكربون المشحون ايجاباً (الكربون) واضافة بروتون الى الكربون الذي يحمل الشحنة السالبة (الانيون) في احد الاشكال الطنينية (الشكل 6–9) ‘ الشيء الذي يؤدي الى تشكل المركب C10– مفروق – (&) اينوئيل –CoA:



يكون المركب الناتج (كما هو المماكب المقرون في المرحلة 2) سويستراتاً ملائما لانزيم اينوئيل–CoA ايزوميراز الذي يحوله الى مركب مفروق .Δ^2. اينوئيل –CoA الذي يتابع تفاعله وفق طريق الاكسدة β.

الاجسام الكيتونية Ketone Bodies

يتحول معظم الاستيل –CoA الناتج عن اكسدة الحموض الدسمة لينضم الى تفاعلات حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل . ولكن عندما تزداد كمية هذا المركب عن ما يمكن ان تقدر هذه الحلقة ان تؤكسده ، تستخدم الزيادة في اصطناع الاجسام الكيتونية β – هيدروكسي بوتيرات β – hydroxybutyrate ، والاسيتواسيتات acetoacetate و الاسيتون acetone .



الاجسام الكيتونية The Ketone bodIes

وكما هو واضح من الصيغ ليست جميع الاجسام الكيتونية عبارة عن مركبات كيتونية . ومن المركبات الثلاثة اعلاه يكون فقط ليهدروكسي البوتيرات والاسيواسيتات اهمية استقلابية ، اما كميات الاسيتون القليلة فهي تتشكل عادة من تفاعل نزع الكربوكسيل اللاانزيمي من الاسيتواسيتات .

تعتبر الاجسام الكيتونية جزيئات وقود fuel، بالرغم من انها تقدم طاقة استقلابية اقل من الحموض الدسمة التي اشتقت منها، وهي يمكن ان تسهم بدور " شحوم منحلة في الماء " والتي يمكن ان تتأكسد بسرعة اكبر من الحموض الدسمة ضمن عدد من الاعضاء كالقلب و الكليتين.

تتشكل الاجسام الكيتونية بكميات كبيرة في الكبد عند الجوع وتزداد كمياتها في الدم لدرجة تصبح معها بديلا للغلوكور كمصدر للطاقة في خلايا الدماغ .

- اصطناع الاجسام الكتيونية (الكيتوجينيز ketogenasis)

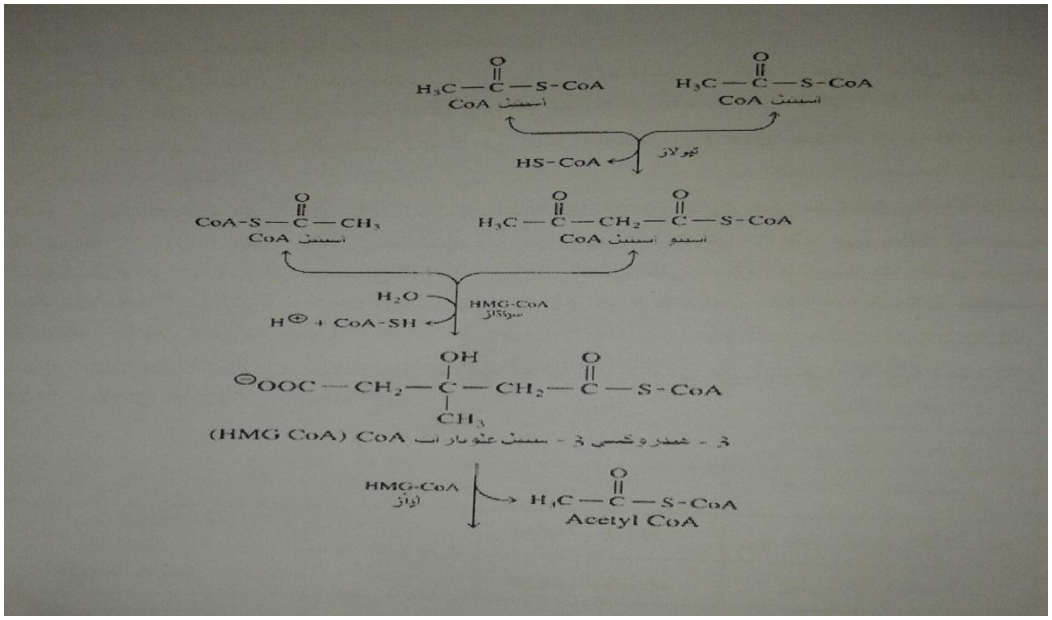
تصطنع الاجسام الكيتونية عند الثدييات في الكبد وتنتقل لتستخدم في الانسجة الاخرى .

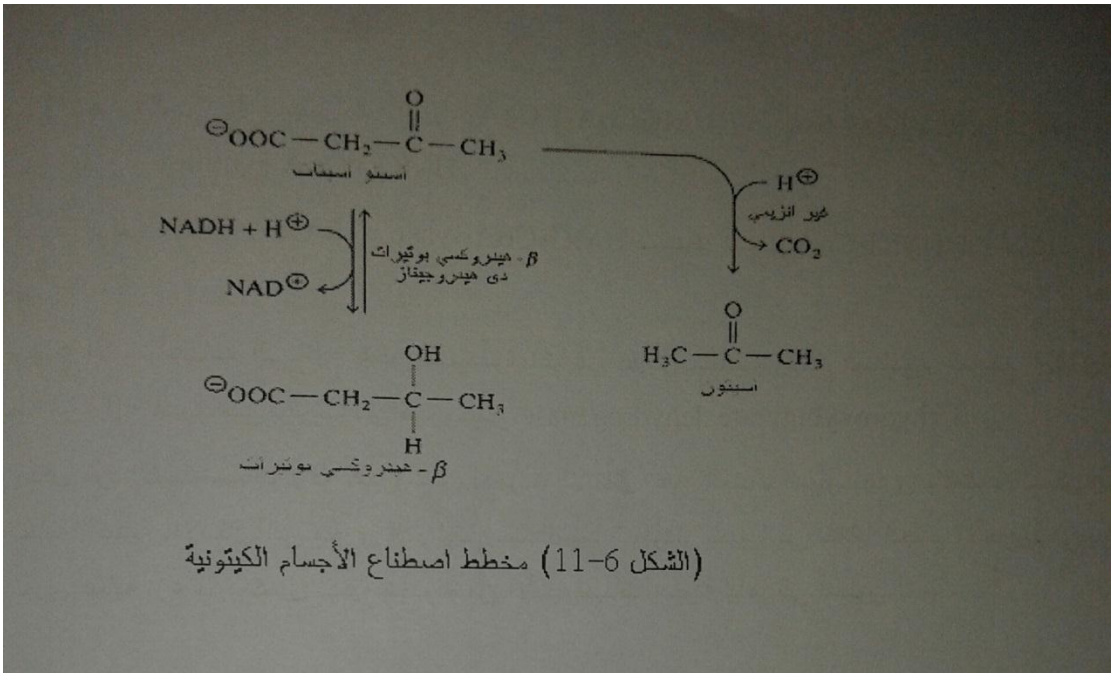
ان الطريق الاستقلابية لاصطناع الاجسام الكيتونية او ما يسمى الكيتوجينيز ketogenasis، والتي تجري في الماتركس الميتوكوندري.

تتكاثف اولا جزيئتا استيل CoA- لتشكل جزيئة استيواستيل CoA- ويتحرر CoASH في تفاعل ينشطه انزيم التيولاز thiolase. يتبع ذلك اضافة جزيئة ثالثة من الاستيل CoA- الى الاستيواستيل CoA- فيتشكل مركب 3- هيدروكسي-3-ميتيل غلوتاريل CoA- (HMGCoA) في تفاعل ينشطه انزيم HMG – CoA – سينتاز، HMG – CoA synthase.

يقوم بعدها انزيم HMG-CoA ليآز HMG-CoA-lyase بتنشيط انشطار HMG-CoA الى اسيتواسيتات واستيل CoA- يتم ارجاع الاسيتواسيتات الى β- هيدروكسي بوتيرات في تفاعل يتطلب وجود المكافئ المرجع NADH وينشطه انزيمβ- هيدروكسي بوتيرات دى هيدروجيناز β- hdroxybutyrate dehydrogenase .

يمكن لكلٍ من الاسيتواسيتات و β- هيدروكسي بوتيرات الانتقال عبر الغشاء الميتوكوندري والغشاء السيتوزولي في الخلية الكبدية والانتقال الى مجرى الدم ليتم استخدامها " وقودا " حيوياً في خلايا الجسم الاخرى .في تيار الدم تجري عملية نزع الكربوكسيل لكمية محدودة من الاسيتواسيتات محولة اياها الى استيون .





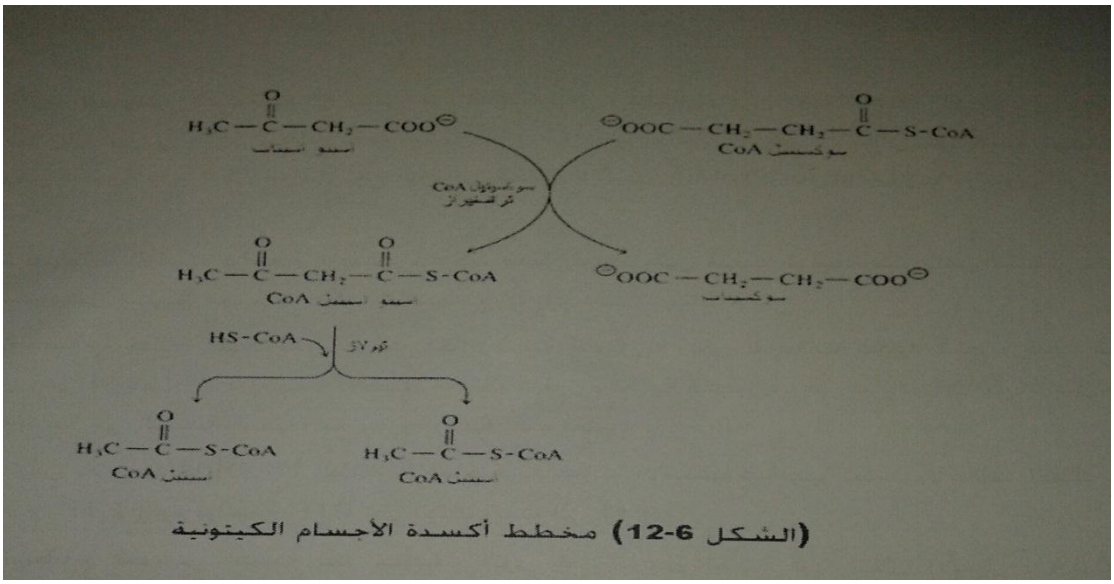
(الشكل 6-11) مخطط اصطناع الأجسام الكيتونية

- **اكسدة الاجسام الكيتونية في الميتوكوندري**

في الخلايا التي تستخدم β – هيدروكسي بوتيرات و الاسيتواسيتات كوقود حيوي يدخل المركبان الى الميتوكوندري ، حيث يتحولان الى استيل –CoA ومن ثم التأكسد في حلقة حمض الليمون . يتحول β – هيدروكسي بوتيرات الى االسيتواسيتات في تفاعل ، قريب من التعادل ، ينشطه انزيم β– هيدروكسي بوتيرات دى هيدروجيناز .

يتفاعل استيواسيتات مع السوكسنيل –CoA لتشكل اسيتواسيتيل –CoA بإسهام انزيم سوكسنيل –CoA ترانسفيراز. ان هذا التفاعل يستهلك جزءا من طاقة السوكسنيل –CoA في حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل والتي تستخدم في اصطناع GTP – تفاعل الفسفرة على مستوى السويسترات والذي ينشطه انزيم سوكسنيل –CoA سينتيتاز succinyl–CoA–synthetase ، حيث تذهب طاقة هذا المركب لتنشيط تحويل الاسيتواسيتات الى استره مع CoA .

يتحول الاسيتواسيتات –CoA المتشكل في التفاعل اعلاه الى جزيئتين من الاستيل –CoA تحت تأثير انزيم التيولاز.



(الشكل 6-12) مخطط أكسدة الأجسام الكيتونية

- الاصطناع الحيوي للشحوم Lipids Bisoynthesis

6-7-1- الاصطناع الحيوي للحموض الدسمة

يتم اصطناع الحموض الدسمة عند الثدييات على الغالب في الكبد وفي النسيج الشحمي adiocytes، وفي حالات اقل يتم في خلايا متخصصة في شروط معينة ، كما في خلايا الغدد اللبنية اثناء الارضاع. يتم اصطناع الحموض الدسمة وتفككها بطريقين مختلفين كليا . ويلخص (الجدول) الفروق بين العمليتين .

	الاكسدة	الاصطناع
االموضع	الميتوكوندري	السيتوزول
ناقل الاسيل	CoA	البروتين الناقل الاسيل ACP
الوحدات الكربونية	C2	C2
المستقبل / المانح	(c2) CoA	مالونيل CoA (يساهم بمنح الكربون الثالث CO2)
ناقل الالكترونات الحركي	NAD * EtF	NADPH
الانتظار الانزيمي	انزيمات المنفردة	انزيمات متعددة الوظائف

الفروق بين تفاعلات الاصطناع الحيوي للحموض الدسمة وتفاعلات تأكسدها

تتم اكسدة الحموض الدسمة بشكل رئيس في الميتوكوندري ، بينما يحدث الاصطناع في السيتوزول . ويكون التيواستر الفعال في تفاعل الاكسدة هو مشتق Co-A بينما يرتبط المركب الانتقالي في عملية اصطناع الحموض الدسمة على شكل تيواستر مع البروتين الحامل للاسيل Acyl Carrier Protein والذي يرمز له ب (ACP) .

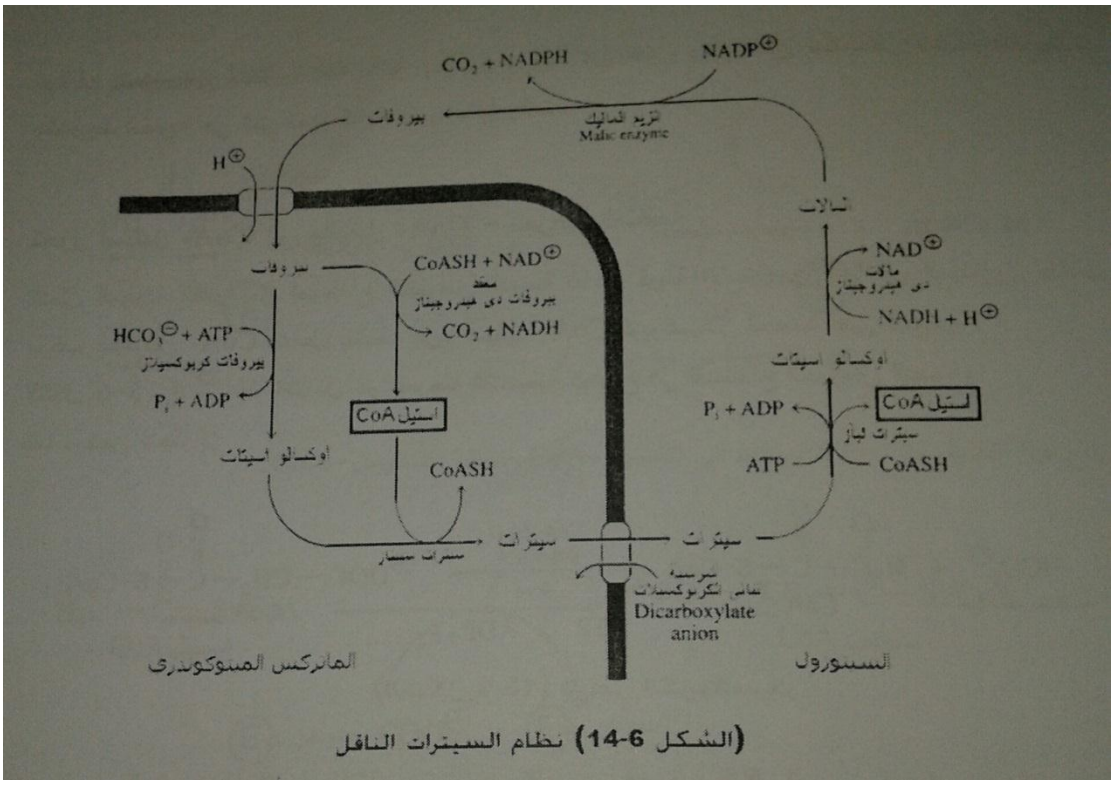
تتنشط تفاعلات الاكسدة بواسطة انزيمات متفرقة ، بينما يقوم بروتين متعدد الوظيفة مكون من سلسلتي متعدد ببتيد متشابهتين بتنشيط معظم تفاعلات الاصطناع الحيوي عند اللبونات . يتم الاصطناع وكذلك التفكك بالتعامل مع اجزاء ثنائية الكربون ، ولكن تفاعلات التفكك تنتج مركبات ثنائية الكربون وهي الاستيل CoA- ، بينما الاصطناع يتطلب اجزاء ثلاثية الكربون ، وهو المالونيل-CoA ، الذي ينقل وحدات ثنائية الى السلسلة النامية ، مع تحرر CO2 اثناء ذلك.

واخيرا تؤمن جزيئات NADPH الطاقة الارجاعية لتفاعلات الاصطناع ، بينما تعتمد تفاعلات التفكك على NADPHو ETF (يتم بواسطة ETF نقل الالكترونات الى Q).

يعتمد اصطناع الحموض الدسمة عند حقيقيات النوى على مراحل ثلاث . اولا انتقال الاستيل –CoA من الميتوكوندري الى السيتوزول ، ثم كربلة الاستيل –CoAلاصطناع المالونيل –CoA ، والذي يشكل سوبسترات تفاعلات الاطالة و التي تطيل سلسلة الحمض الدسم الذي يجري اصطناعه . تعتبر عملية كربلة الاستيل –CoA مرحلة تنظيمية في اصطناع الحمض الدسم . و في النهاية تنجز مراحل عمليات الاصطناع بواسطة سينتاز الحموض الدسمة fatty acid sybthase .

السيترات نظام النقل الذي يؤمن تزويد السيتوزول بمركب استيل –CoA

يتطلب اصطناع الحمض الدسم في سيتوزول حقيقات النوى تأمين وصول هذا المركب من الميتوكوندري حيث يتم انتاجه من مصادر سكرية . تسمى الشبكة التي تقوم بنقل الاستيل–CoAمن الميتوكوندري " نظام السيترات الناقل citrate transport " يتم بشكل غير مباشر ويتطلب مجموعة من الخطوات.



(الشكل 6-14) نظام السيترات الناقل

في المرحلة الاولى يتكاثف استيل CoA– الميتوكوندري المنشأ مع حمض الحماض الخلي بتفاعل ينشطه انزيم سترات سينتاز citrate synthase ، والذي هو تفاعل الاول في حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل ايضا . ثم يتم عبور السيترات خارج الميتوكوندري بواسطة الناقل : حمض الليمون – الحمض ثنائي الكربوكسيل ، متعاكسا مع انتقال الانيون ثنائي الكربوكسيل . وفي السيتوزول تنقسم السيترات لتعطي حمض الحماض الخلي واستيل CoA– بتفاعل يتطلب اسهام ATP وينشطه انزيم سيترات ليآز citrate lyase .

بعد تأمين الاستيل CoA– في السيتوبلازما ، يجب ان تجري مرحلة اضافية لتأمين عودة الجزء الكربوني المتبقي من السيترات المتفكك الى الميتوكوندري . يشكل المالات دى هيدروجيناز السيتوزولي احد ايزوزيمات المالات دى هيدروجيناز الميتوكوندري ، وهو ينشط تفاعل تحول الاوكسالو اسيتات الى مالات المترافق مع تحول NADH الى NAD+ . ثم يتعرض المالات الناتج لتفاعل نزع الكربوكسيل متحولا الى بيروفات بتأثير انزيم الماليك malic enzyme و المترافق بإرجاع NADP+ الى NADPH ، وهكذا يقوم نظام النقل سيترات

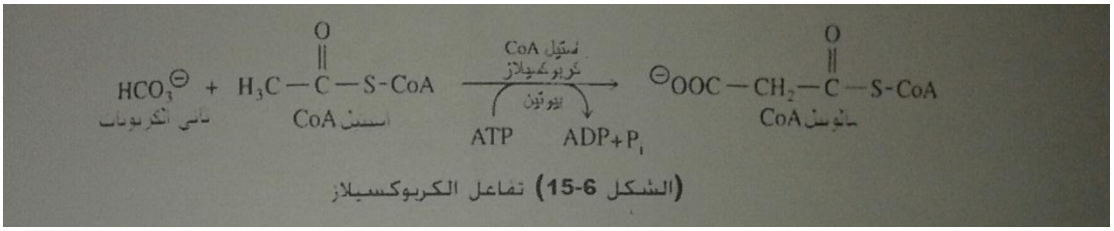
اضافة الى نقله الاستيل – CoA من الميتوكوندري الى السيتوبلازما بتجديد احتياطي NADPH السيتوزولي . ان نصف كمية NADPH اللازمة لاصطناع الحموض الدسمة تتأمن عن طريق فعالية نظام النقل سيترات ، بينما يتم الزود بالنصف الباقي من سلسلة تفاعلات السكاكر الخماسية المفسفرة .

تدخل البيروفات المتشكلة حديثا الى الميتوكوندري عبر البيروفات ترانس لوكاز Pyruvate translocase .

ونظرا لان البيروفات في الميتوكوندري قابلة للكربلة متحولة الى اوكسالو اسيتات بتفاعل يتطلب اسهام ATP ، او يمكن لها ان تتحول الى استيل –CoA بتأثير معقد البيروفات دى هيدروجيناز ، فإن هذا يكمل سلسلة التفاعلات. والشروط الخلوية هي التي تحدد كيفية التزود بالبيروفات .

تحول اسيتيل –CoA الى مالونيل –CoA – المرحلة المنظمة:

تشمل المرحلة الثانية من اصطناع الحموض الدسمة تفاعل كربلة الاستيل –CoA في السيتوزول وتشكل مركب المالونيل –CoA بتفاعل ينشطه انزيم اسياتيل –CoA كربوكسيلاز المعتمد على البيوتين. ان هذا التفاعل هو المرحلة التنظيمية المفتاح في اصطناع الحموض الدسمة ، (كما سيتبين لاحقا) .



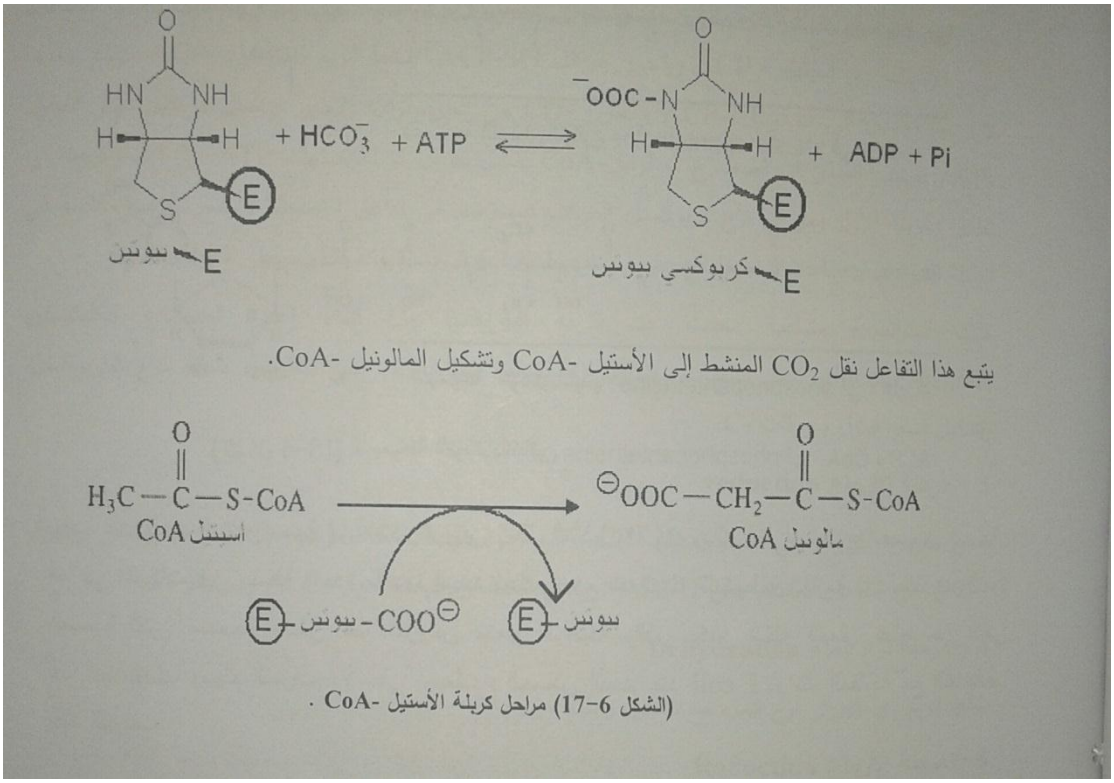
(الشكل 6-15) تفاعل الكربوكسيلاز

وفي E.coli تقوم بهذا التحول ثلاثة بروتينات مستقلة ، هي البروتين الناقل المسمى كربوكسي بيوتين البروتين الناقل (BCCP) ، biotin carbxyl crrier protein ، وانزيمات البيوتين كربوكسيلاز والترانس كربوكسيلاز . اما عند الحيوانات و الخمائر فتكون جميع هذه الفعاليات مشمولة في سلسلة واحدة متعددة الببتيد.

E. coll	الحيوانات و الخمائر

البروتين الناقل كربوكسي البيوتين وحدتين 22.500=M لكل منهما البيوتن كربوكسيلاز 2 وحدة 51 M الف لكل وحدة	نسختان من بولي بتيد واحد تملكان كامل الفعالية الوظيفية وحدتين M= 230 الف و M= 290 الف الوزن الجزيئي الكلي 460–580 الف
ترانس كربوكسيلاز 2 وحدة M =30 الف لكل واحدة 2 وحدة M= 30 الف لكل واحدة	
الوزن الجزئي الكلي 277 الف	

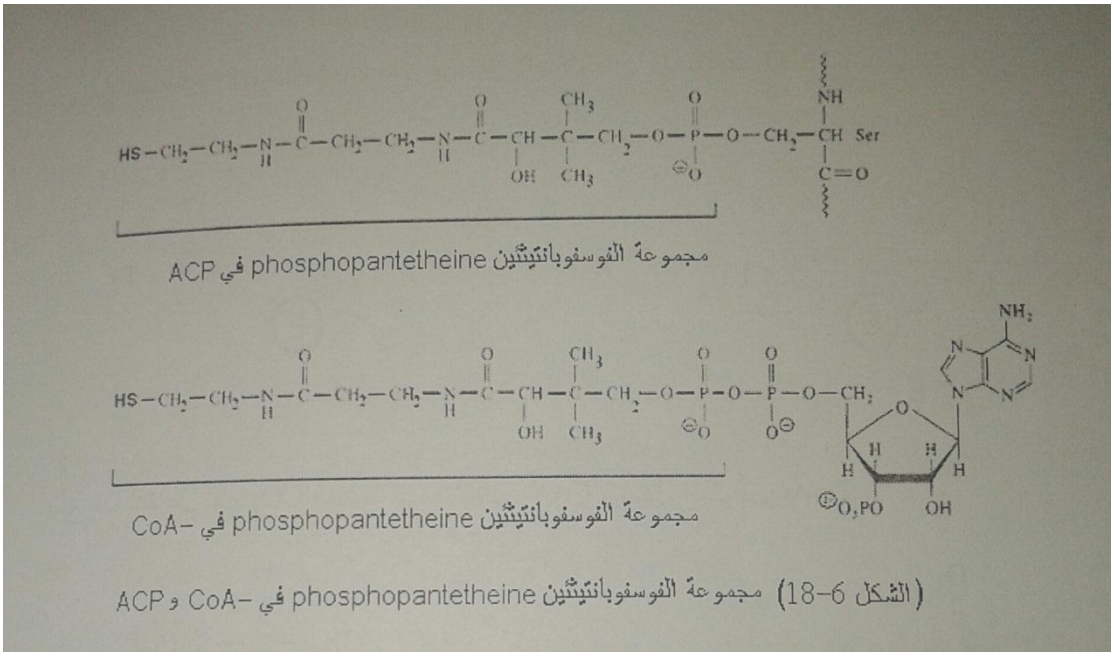
(الجدول) كربلة الاستيل –CoA



(الشكل 6–17) مراحل كربلة الأستيل -CoA .

العوامل المنشطة لاصطناع الحموض الدسمة عند E. coli وعند الثدييات

يتم اصطناع الحموض الدسمة انطلاقا من الاستيل –CoA والمالونيل –CoA بعد ان يتم انتقال رمز الاستيل وزمر المالونيل الى زمرة الفسفو بانتيثين الضمية phosphopantetheine ، وهي نفس الزمرة الموجودة في الكوانزيم –A في E. coli ترتبط هذه الزمرة مع البروتين الناقل للاسيل ACP :



(الشكل 6-18) مجموعة الفوسفوبانتيثين phosphopantetheine في –CoA و ACP

يجب عند E. coli توفر سبعة انزيمات والبروتين الناقل للاسيل ACP وذلك ليتم اصطناع الحموض الدسمة .

اما في اللبونات فإن سلسلة واحدة متعددة الببتيد تملك جميع الفعاليات التنشيطية اللازمة لاصطناع ، والزمرة الضمية تكون مندمجة ضمن هذا البروتين متعدد الوظيفة والذي يكون شكله الفعال عبارة عن ثنائي حد dimmer، وسيتم التعرف اولا على اصطناع الحمض الدسم عند E. coli ثم تتم المقارنة مع التفاعلات عند اللبونات .

مراحل اصطناع الحموض الدسمة:

يمكن تقسيم مراحل اصطناع الحموض الدسمة الى خمس مراحل منفصلة:

شحن الطلائع وذلك بتشكل مشتقين تيواستيريين، ثم تكاثف هاتين الطليعتين، الارجاع الاول، الماء والارجاع الثاني.

وتتكرر (او يعاد) المراحل الاربع الاخيرة في هذا المخطط حتى يتم تشكل كامل سلسلة الحمض الدسم.

يسمى اصطناع الحمض الدسم غالباً اصطناع البالميتات وذلك لان البالميتات هي الناتج الارجح تشكلا في هذه التفاعلات. واما بقية الحموض فيتم تشكلها بتفاعلات اضافية (تفاعلات الاطالة).

1- مرحلة الشحن او التلقيم loading

يسهم في هذه المرحلة الانزيمين : استيل –CoA : ACP ترانس اسيلاز و مالونيل –CoA : ACP ترانس اسيلاز حيث يتم انتقال كل من الاستيل –CoA و المالونيل –CoA الى البروتين الناقل للاسيل ACP .

2- مرحلة التكاثف condensation

يقوم انزيم كيتواسيل –ACP سينتاز، و الذي يسمى ايضا انزيم التكاثف condensing enzyme باستقبال الزمرة الاسيتلية من استيل –ACP ويتحرر مركب ACP–SH .

ينشط انزيم كيتواسيل –ACP سينتاز بعدها نقل زمرة الاسيل الى المالونيل –ACP ومحررا CO_2 يشمل تفاعل كربلة تستهلك ATP.

ان الاستراتيجية في تفاعل الكربلة الاول ومن ثم نزع كربوكسيل المركب المستخدم في تفاعل الاصطناع ينتج تغيرات ملائمة في الطاقة الحرة لأجل تفاعلات اصطناع على حساب طاقة ATP المستهلكة اثناء مرحلة الكربلة.

هناك استراتيجية مشابهة تحدث عند كربلة البيروفات C3 اثناء اعادة اصطناع الغليكوجين gluconeogenesis .عند الثدييات وتشكيل الاوكسالو اسيتات C4 التي تتعرض لاحقا لنزع الكربوكسيل وتشكل فسفو اينول بيروفات C3 .

3 مرحلة الارجاع reduction

تتحول الزمرة الكيتونية في الاسيتواستيل –ACP الى زمرة غولية مشكلا مركب –D–B – هيدروكسي بوتيريل –ACP ، في التفاعل المعتمد على NADPH و الذي ينشطه انزيم كيتواسيل –ACP ريدوكتاز .

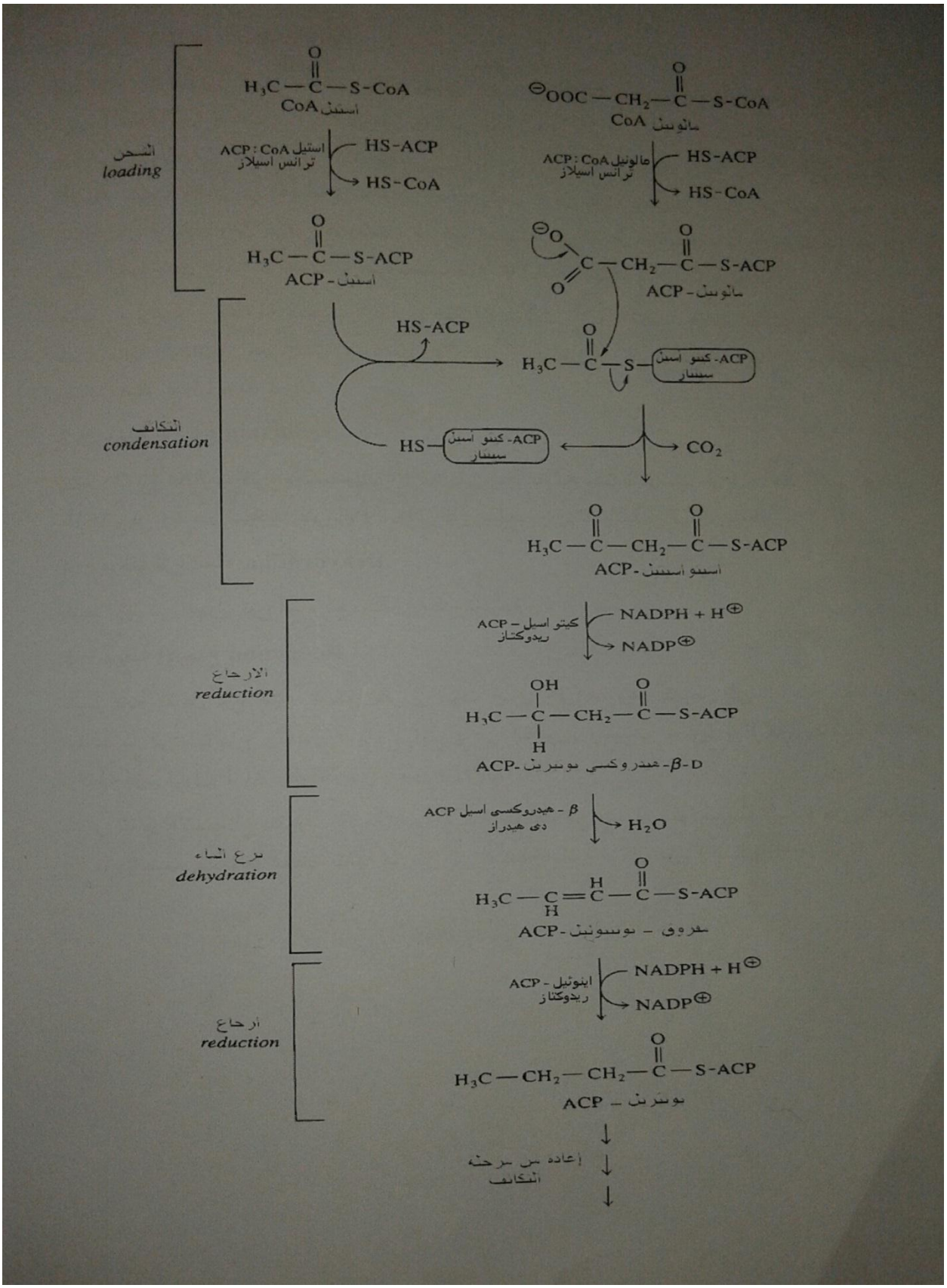
٤– مرحلة نزع الماء Dehydration

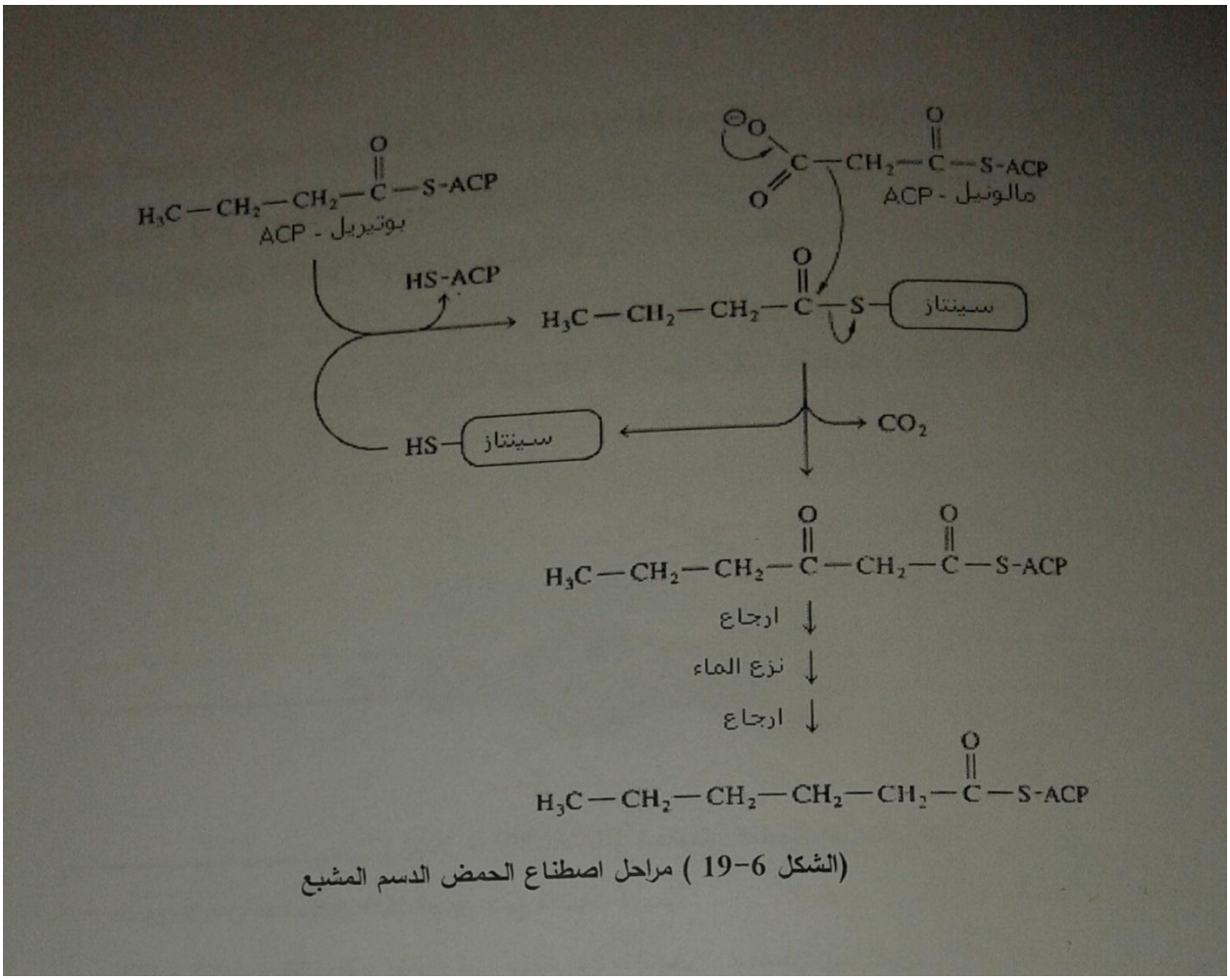
ينشط انزيم دي هيدراز نزع الماء مع تشكيل رابطة مزدوجة

٥– مرحلة الارجاع Reduction

يسمى ناتج تفاعل نزع الماء السابق مفروق – بوت اينول –ACP ، وهو يتعرض في المرحلة الخامسة من النفاعلات الى الارجاع وتشكيل اسيل –ACP رباعي الكربون، والمسمى بوتيريل –ACP ويتنشط التفاعل بواسطة انزيم اينول –ACP ريدوكتاز، و المتعلق ب NADPH .

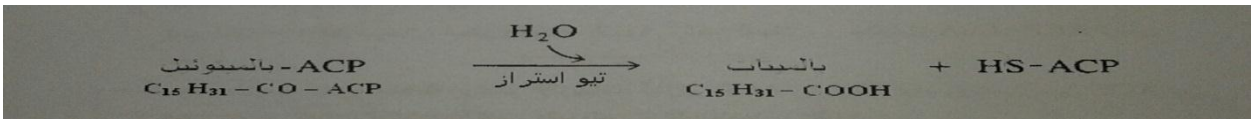
يستمر تفاعل الاصطناع بتكرار التفاعلات من مرحلة التكاثف مع استمرار نمو السلسلة بإسهام جزيء مالونيل –ACP وانضمام مجموعة استيلية ثنائية الكربون الى السلسلة النامية في كل دورة.


الشحن
loading
أسيتيل CoA
مالونيل CoA
أسيتيل CoA : ACP ترانس أسيلاز
مالونيل CoA : ACP ترانس أسيلاز
HS-ACP
HS-CoA
أسيتيل - ACP
مالونيل - ACP
التكاثف
condensation
كيتو أسيتيل - ACP سينثار
CO2
أسيتو أسيتيل - ACP
الإرجاع
reduction
كيتو أسيل - ACP ريدوكتاز
NADPH + H⊕
NADP⊕
β-D-هيدروكسي بوتيريل - ACP
نزع الماء
dehydration
β - هيدروكسي أسيل ACP دي هيدراز
H2O
كروتونيل - بوتيريل - ACP
إرجاع
reduction
إينويل - ACP ريدوكتاز
بوتيريل - ACP
إعادة من مرحلة التكاثف

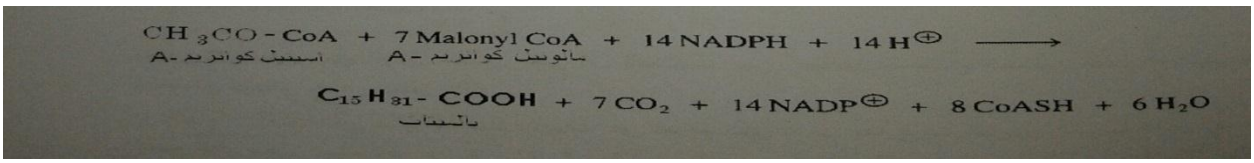


(الشكل 6-19) مراحل اصطناع الحمض الدسم المشبع

تستمر دورات الاصطناع حتى يتم اصطناع سلسلة البالمتي (C16) ويكون مركب بالمتوئيل –ACP سوبسترا لإنزيم تيواستراز والذي ينشط تشكل البالميتات و ACP–SH:



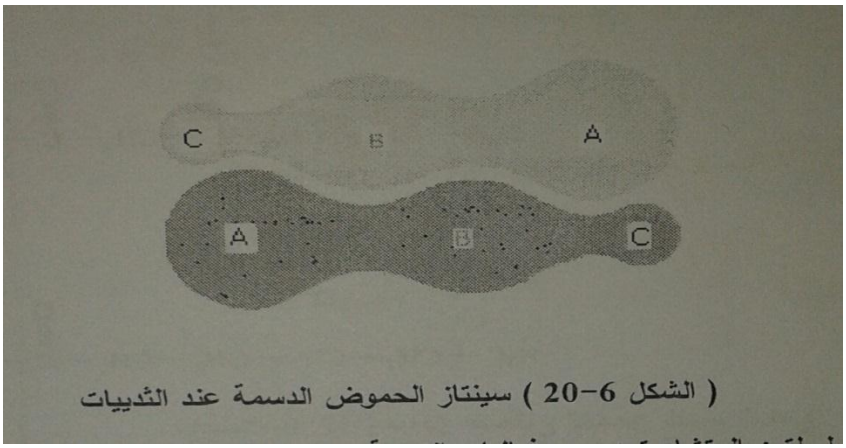
وتكون المعادلة الكلية لاصطناع جزيئة حمض البالمتيك بدا من الاستيل –CoA والمالونيل –CoA على النحو التالي:



سيناتاز الحموض الدسمة عند الثدييات:

يكون المخطط العام لاصطناع الحموض الدسمة عند الثدييات مشابها للتسلسل عند E.coli اضافة الى ان الملامح البنيوية لهذين النظامين الانزيميين متباينة بشدة .

فسيتناز الحموض الدسمة عند الثدييات هو ثنائي حد dimmer يتكون من سلسلتين متعددي الببتيد متشابهتين . وتتوضع هاتان الوحدتان بعضهما لبعض راسا لذيل كما هو معبر عنهما بالمخطط:



(الشكل 6-20) سينتاز الحموض الدسمة عند الثدييات

يحتوي كل نصف من الانزيم الكامل على كل الفعاليات التي يتطلبها اصطناع الحمض الدسم ، وبالتالي يتم اصطناع جزيئتي حمض بنفس الوقت .

يتفاعل الاسيل CoA– مع ACP وتنتقل زمرة الاسيل بعدها الى الزمرة السلفهيدريلية في بقية سيستئين الكيتو اسيل ACP–سينتاز والذي يتوضع على وجه الوحدة الانزيمية، ويقوم ACPعندها بربط المالونيل CoA– عند اكتمال انضمام الناتج الى ACP ، تبدأ مرحلة التكاثف. خلال بقية التفاعلات التي تشمل الارجاع ونزع الماء و الارجاع الثانية ، تبقى السلسلة الكربونية ملتصقة مع ACP . ومن اجل دورات الاطالة اللاحقة ترتبط السلسلة رباعية الكربون مع الزمرة SH– في الكيتو اسيل ACP– سينتاز . يتقبل ACP المالونيل CoA– الاضافي وتستمر التفاعلات كما الدورة السابقة .

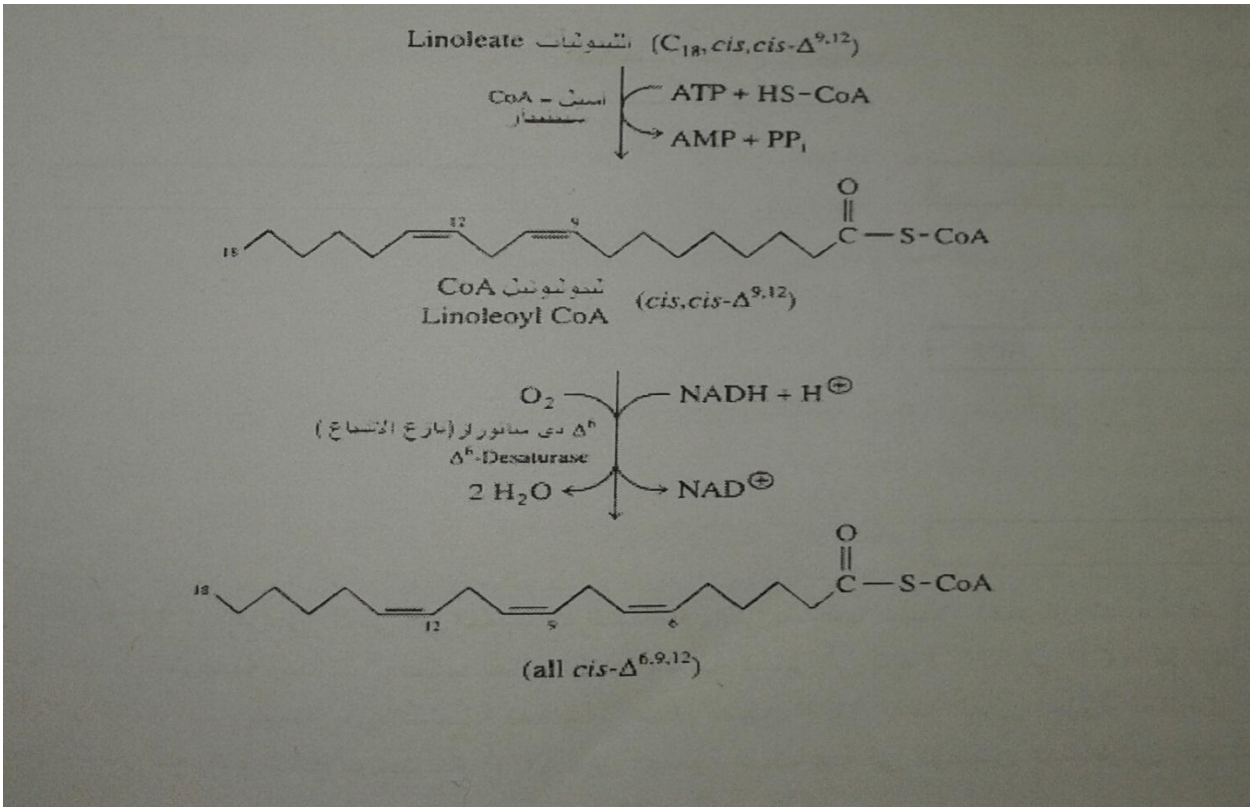
تفاعل الاطالة Elongaiton وتفاعل تشكيل الروابط غير المشبعة Desaturation

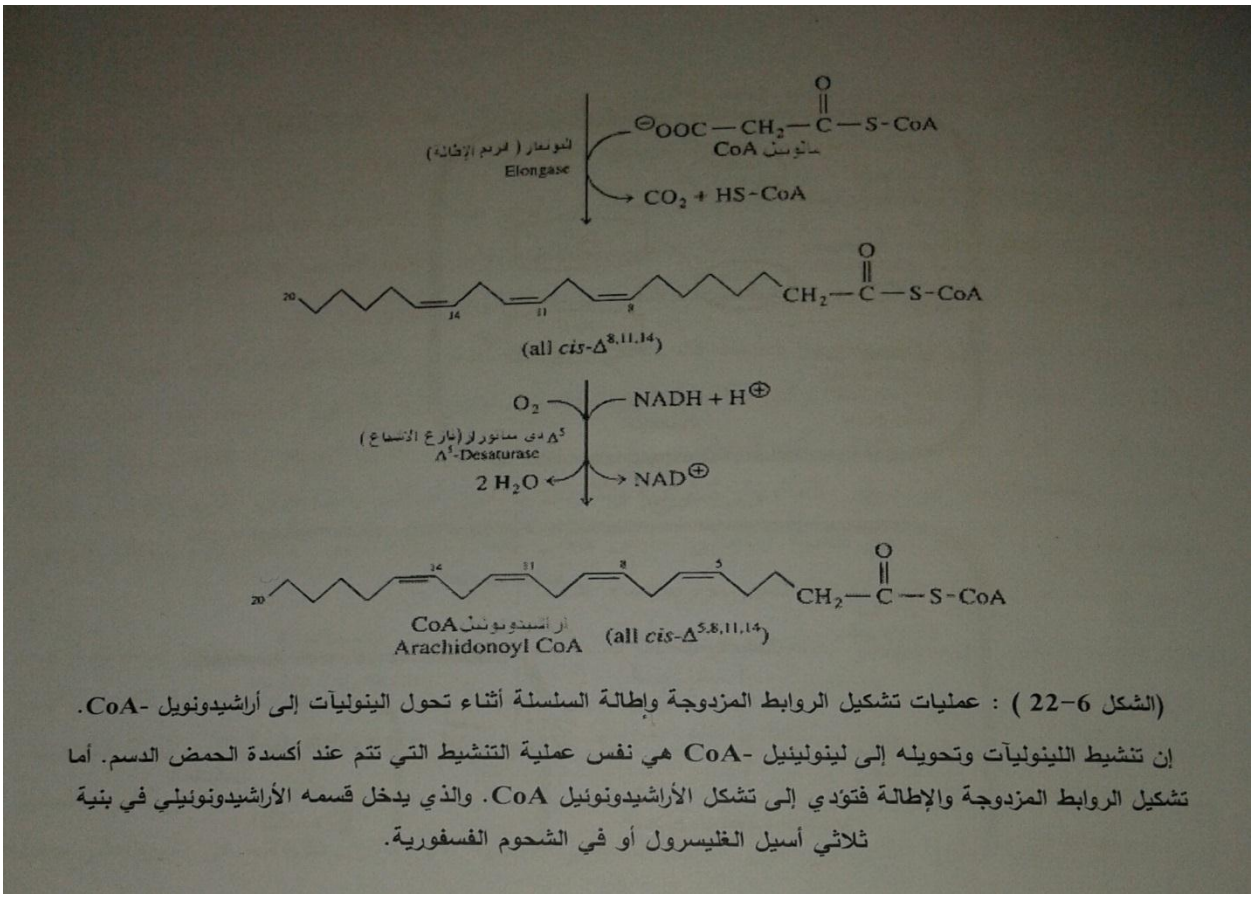
يعتبر حمض البالميتيك الناتج الاول الاكثر شمولية عند النباتات و الحيوانات . ويتطلب اصطناع المجموعات الاخرى من الحموض الدسمة واسعة الانتشار، وجود مجموعات انزيمية اضافية توجد في الشبكة البلازمية الداخلية و في الميتوكوندري .

فمثلا تحتوي الخلايا الحيوانية على عدد من انزيمات دي ساتوراز Desaturases والتي تنشط تشكيل الروابط المزدوجة على بعد تسع ذرات كربون من النهاية الكربوكسيلية للحمض الدسم . اما تشكيل الروابط المزدوجة في المواقع الابعد من الكربون فيمكن ان يتنشط فقط بإنزيمات دي ساتوراز ذات المنشأ النباتي .

يعتبر الحمض الدسم لينوليآت (حمض الكتان) 18 Cis CisΔ9,12 من الحموض الدسمة غير المعوضة، لأن الخلايا الحيوانية لا يستطيع اصطناعه ووجوده لديها ضروري لهذا يجب الحصول عليه مع الغذاء. وتعتبر اللينوليآت سلفا لحمض اراشيدونوئيل – CoAوبالتالي يعتمد على فعالية انزيم اسيل – CoAكربوكسيلاز. ولكن سلسلة التفاعلات تتنشط بواسطة انزيمات تختلف عن تلك في سينتاز الحموض الدسمة.

يمكن ان يسهم الجزء الارشيدونوئيلي arachidonoyl من الاراشيدونوئيل –CoA في تشكيل ثلاثي اسيل غليسرول او في الفسفوليبيدات . و الاراشيدونات المشتقة من الفسفوليبيدات تشكل طليعة (سلفا) للاكوسانوئيدات eicosanoids .



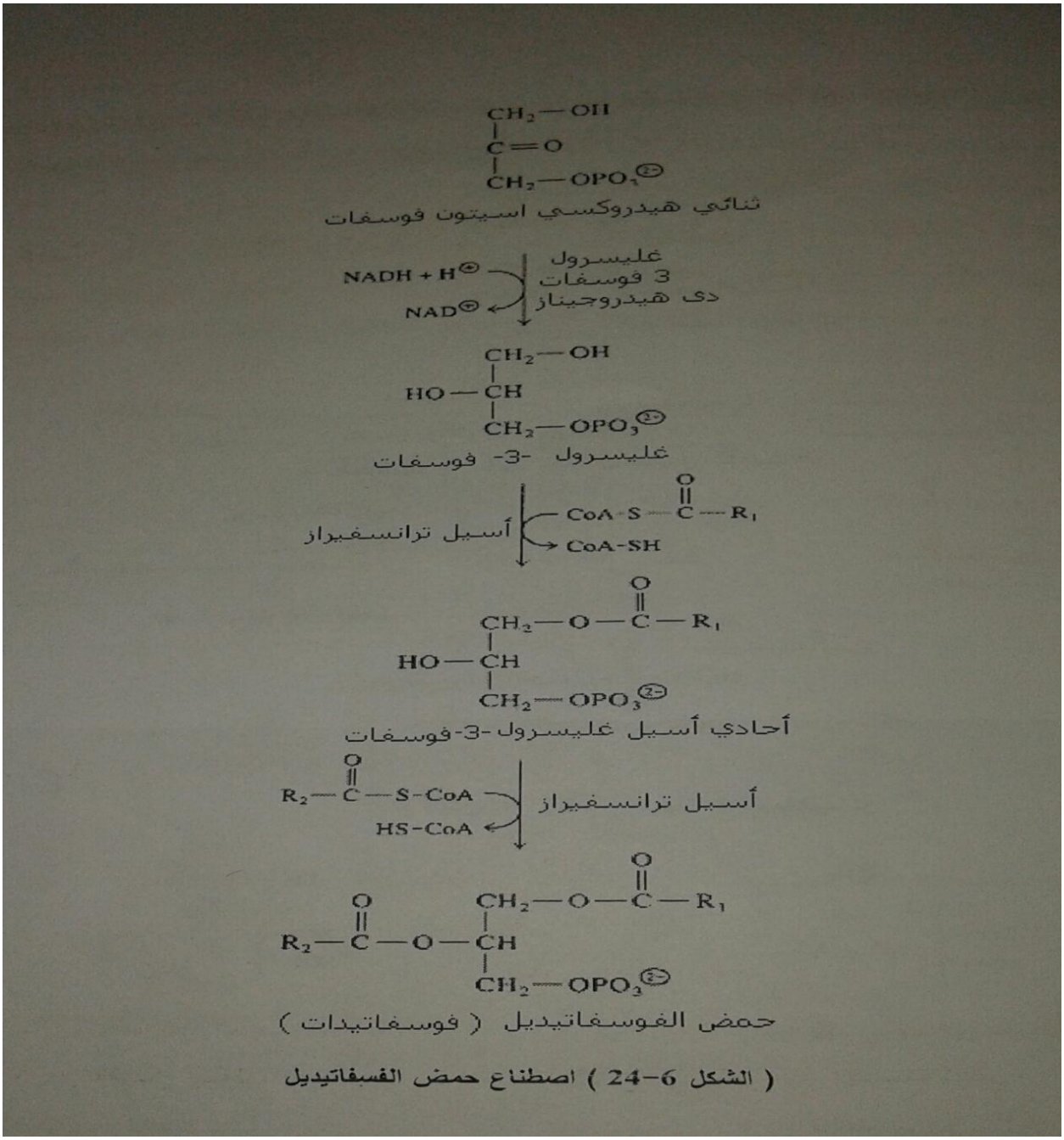


(الشكل 6–22) : عمليات تشكيل الروابط المزدوجة وإطالة السلسلة أثناء تحول الينولييآت إلى أراشيدونويل -CoA.

إن تنشيط الليونولييآت وتحويله إلى لينولينيل -CoA هي نفس عملية التنشيط التي تتم عند أكسدة الحمض الدسم. أما تشكيل الروابط المزدوجة والإطالة فتؤدي إلى تشكل الأراشيدونويل CoA. والذي يدخل قسمه الأراشيدونويلي في بنية ثلاثي أسيل الغليسرول أو في الشحوم الفسفورية.

اصطناع ثلاثيات اسيل غليسرول و الفسفوليبيدات المتعادلة :

توجد غالبية الحموض الدسمة في الخلايا و المصادر الحيوية للفسفوليبيدات على المصدر الاستقلابي لها ويصنفها اما كفسفو ليبيدات متعادلة (ثنائية الاقطاب) مثل فسفاتيديل الكولين وفسفاتيديل الايتانول امين. أو يعتبرها فسفوليبيدات حمضية (أنيونية) مثل فسفاتيديل الاينوزيتول وفسفاتيديل السيرين.



(الشكل 6-24) اصطناع حمض الفسفاتيديل

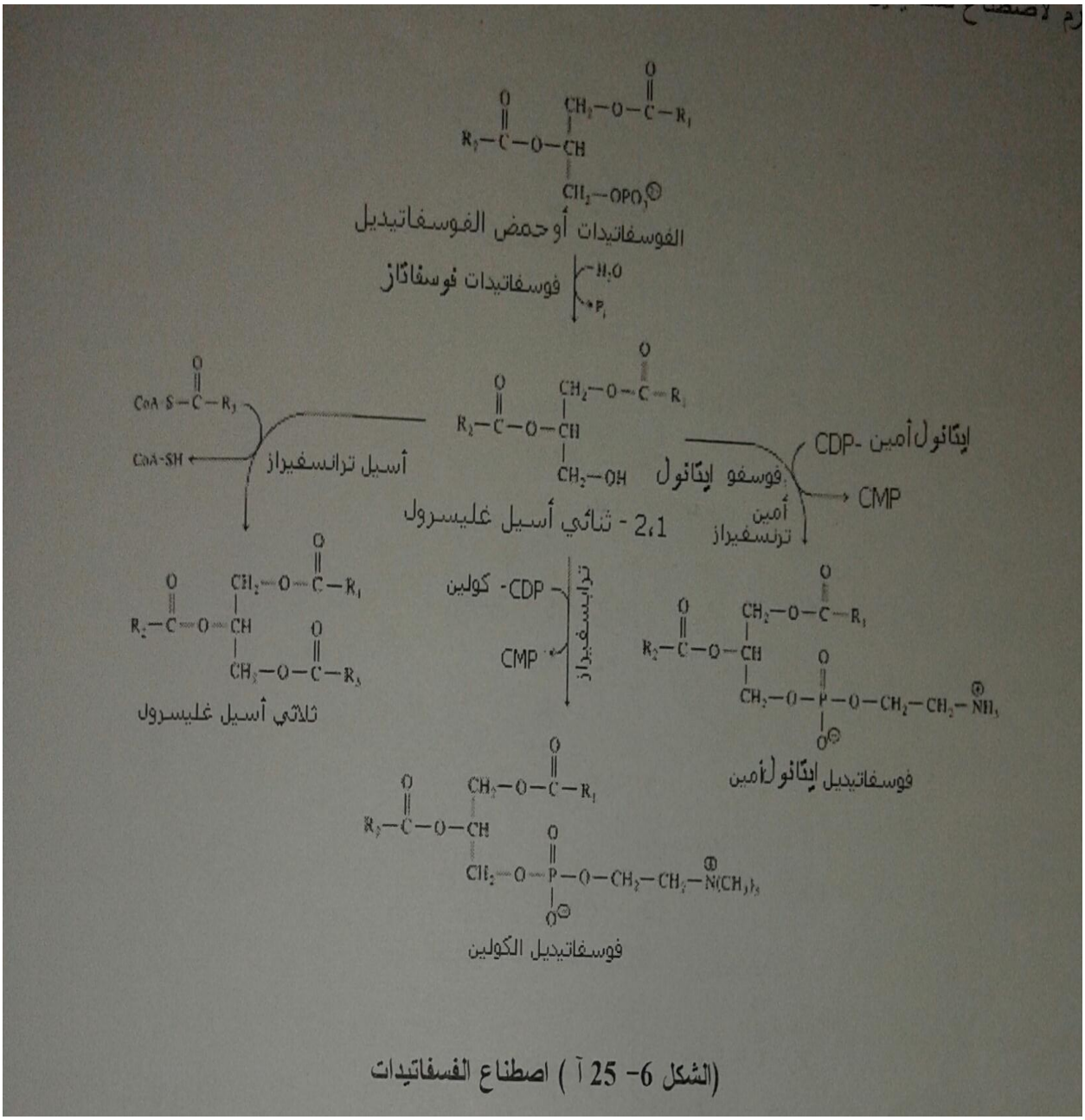
يتم اصطناع ثلاثيات اسيل الغليسرول والفسفوليبيدات المتعادلة (فسفاتيديل الكولين وفسفاتيديل الايتانول امين) بطرق مشترك. يعرض الشكل ٤-٢٤) الجزء الأول منه فأولا يتعرض مركب ثنائي هيدروكسي اسيتون فسفات (الذي يتشكل اثناء الغليكوليز)، الى تفاعل ارجاع مشكلا الغليسرول ٣- فسفات بتفاعل ينشطه انزيم غليسرول ٣فسفات دي هايدروجيناز. يلعب الغليسرول ٣فسفات بعد تشكله دور الهيكل لتفاعل اسللة متعاقبي بواسطة انزيم اسيل ترانسفيراز مستقلين، حيث تمنح جزيئتا أسيل -CoA .

يكون تفاعل الاسيل ترانسفيراز الثاني والذي له ألفة كبيرة تجاه السلاسل الأسيلية غير المشبعة، فانه ينشط الاسترة في الكربون C2 لأحادي اسيل الغليسرول ٣-فسفات.

تكون حصيلة التفاعلين السابقين تشكل جزيء حموض الفسفاتيديل، والذي يفضل تسميته الفسفاتيدات(يشمل المصطلح مجموعة من المركبات التي تعتمد خواصها النوعية على بنية الزمر الأسيلية المرتبطة).

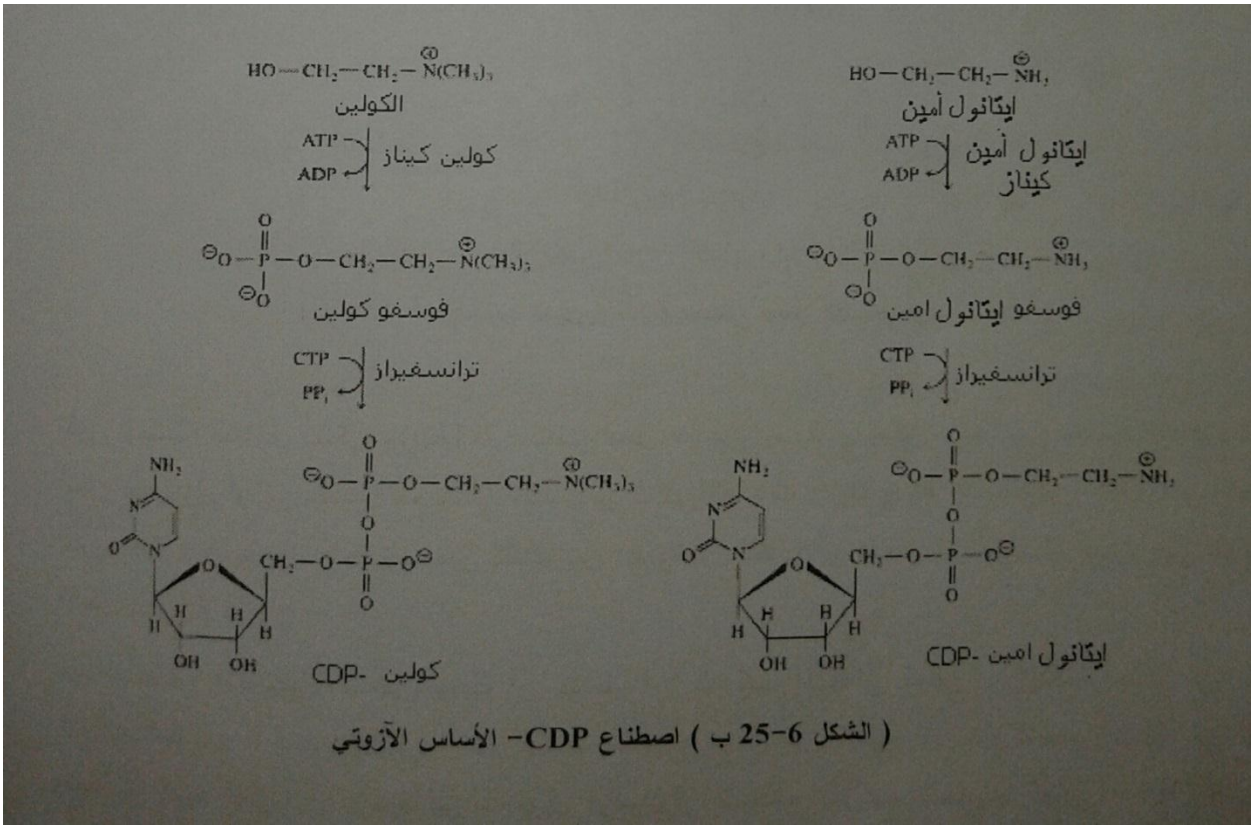
تشمل المرحلة التالية من اصطناع ثلاثيات اسيل غليسرول والفسفوليبيدات المتعادلة، نزع الفسفور من الفسفاتيدات والذي ينشطه انزيم الفسفاتيدات فسفاتاز.

تكون حصيلة التفاعل تشكل جزيئة 2-1ثنائي اسيل غليسرول، والذي يمكن ان يتأسيل مباشرة لاعطاء ثلاثي اسيل غليسرول او ان يتفاعل مع مشتق السيتيدين ثلاثي الفسفات - والذي هو اما الكولين - CDPاو الايتانول امين- CDPلاعطاء اما احد الشحمين الفسفوريين. فسفاتيديل الكولين او فسفاتيديل الايثانول امين، على التوالي (الشكل 25-6آ) ليتم اصطناع فسفاتيديل الكولين يجب ان يتشكل اولا المركب الانتقالي كولين - CDPوذلك من مشتق الكولين المفسفر - الكولين والذي ينشط تشكله انزيم الكولين كيناز،



(الشكل 6- 25 آ) اصطناع الفسفاتيدات

ثم يتبع تشكله التفاعل مع CTPبمساهمة انزيم CTP – فسفوكولين سيتيديل ترانسفيراز لاعطاء المركب المطلوب كولين – CDP وهناك مجموعة موازنة من التفاعلات ينشطها انزيم ترانسفيراز مختلفين لتشكيل الايثالنول امين– CDPالازم لاصطناع فسفاتيديل الايثانول أمين .

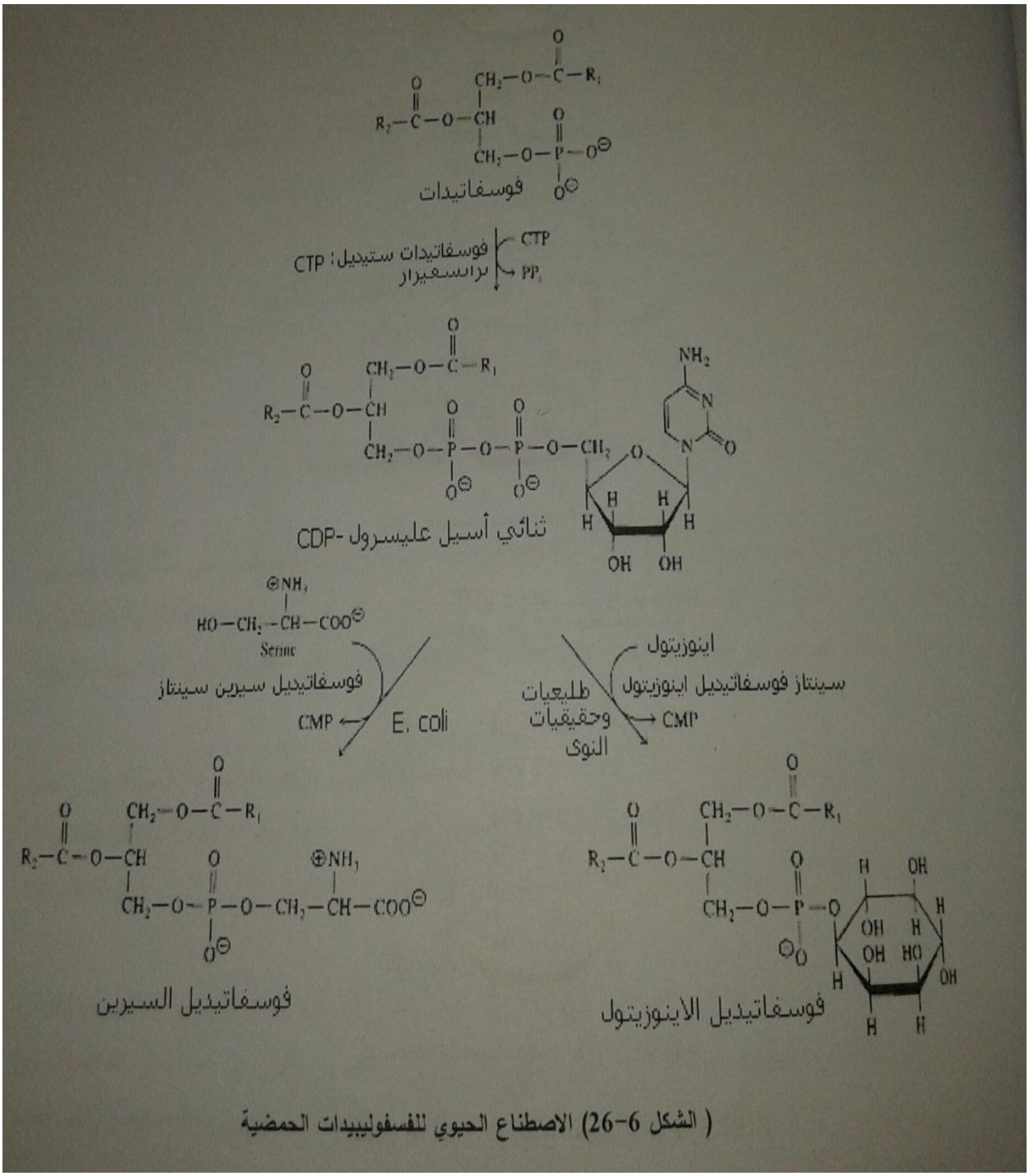


(الشكل 6-25 ب) اصطناع CDP- الأساس الآزوتي

الاصطناع الحيوي للفسفوليبيدات الحمضية acidic phosphplipids :

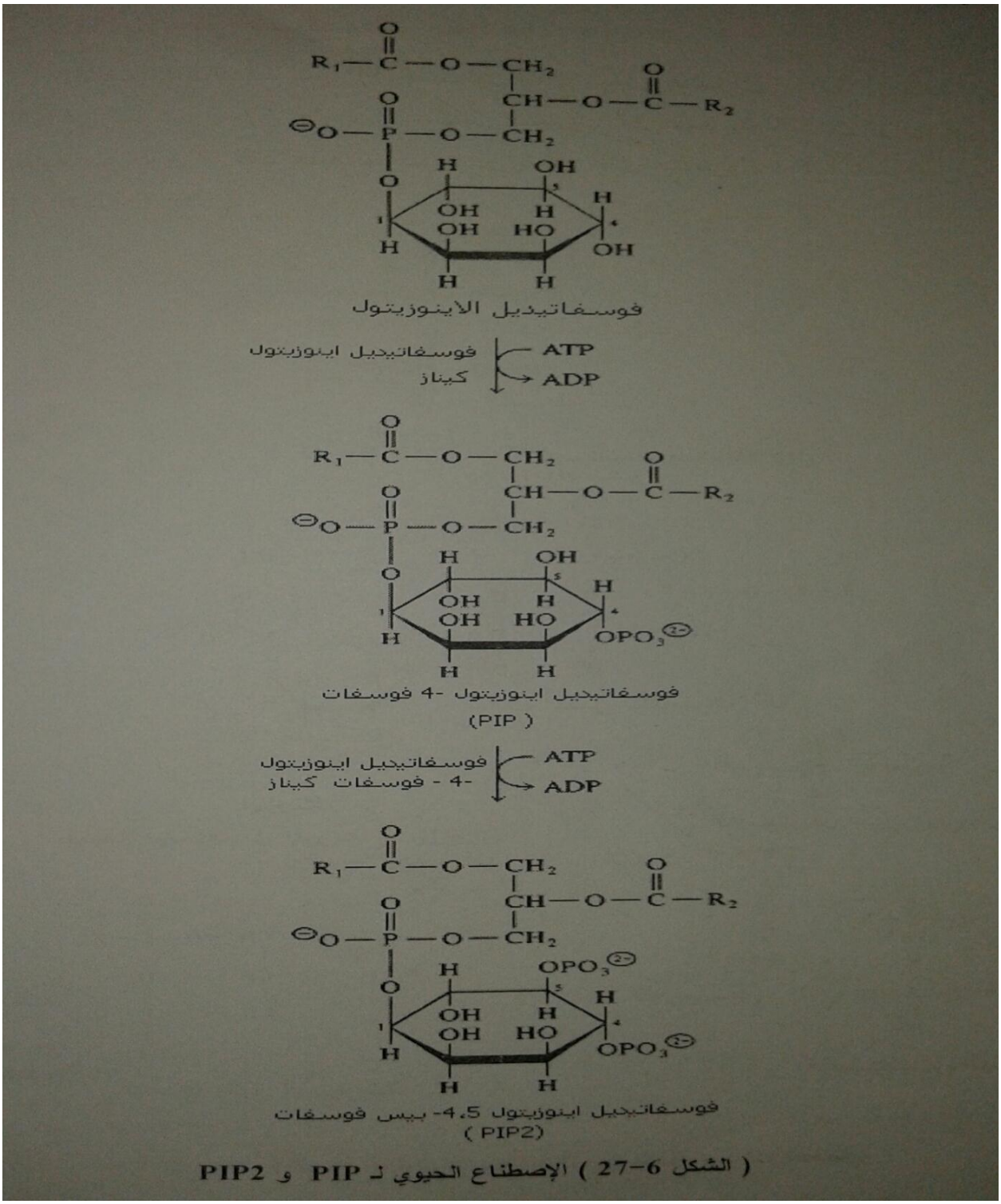
للفسفوليبيدات الحمضية شحنة صافية سالبة في قيم pHالفيزيولوجية . ويكون الطليعة البنيوية لهذه الفسفاتيدات هي حمض الفسفاتيديك و الذي مرت تفاعلات اصطناعه سابقا.

في E.coli تتكاثف الفسفاتيدات مع CTPلتشكيل ثنائي اسيل غليسرول – CDPثم يتم استبدال السيرين بالجزء CMPفي المركب السابق لتشكيل فسفاتيديل السيرين. اما عندما يتم استبدال الاينوزيتول بالجزء CMP سواء عند طليعيات النوى او عند حقيقيات النوى فان ثنائي اسيل غليسرول –CDPسيعطي مركب فسفاتيديل الاينوزيتول.



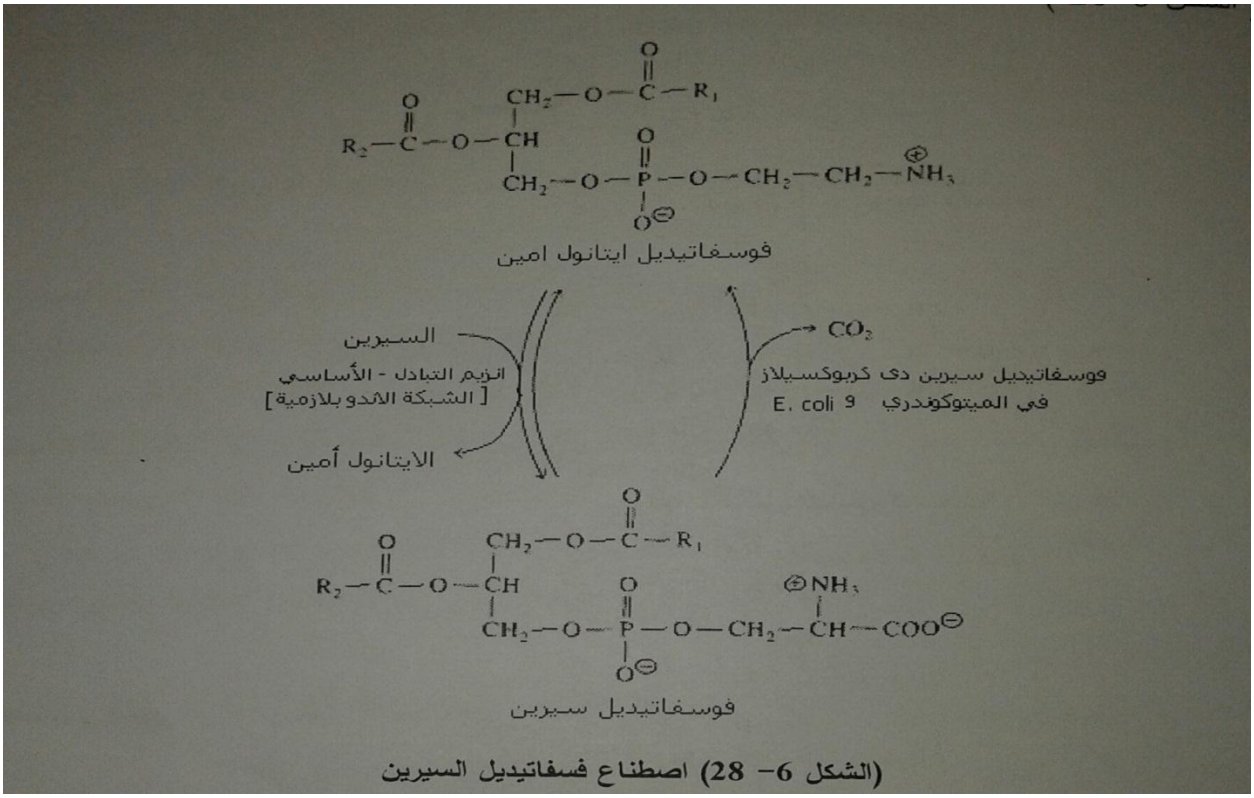
(الشكل 6-26) الاصطناع الحيوي للفسفوليبيدات الحمضية

ومن خلال تفاعلات الفسفرة المتعاقبة يمكن الحصول على مركب الفسفاتيديل اينوزيتول —4فسفات (PIP) ومركب الفسفاتيديل اينوزيتول -5-4 - بيس فسفات (PIP):



(الشكل 6-27) الإصطناع الحيوي لـ PIP و PIP2

اما عند الثدييات فإن فسفاتيديل السيرين يتشكل نتيجة فعالية انزيم التبادل القاعدي enzyme base exchange- " والذي ينشط الازاحة العكوسية لمجموعة الايتانول امين من فسفاتيديل الايتانول امين بواسطة السيرين (الشكل 6-28).

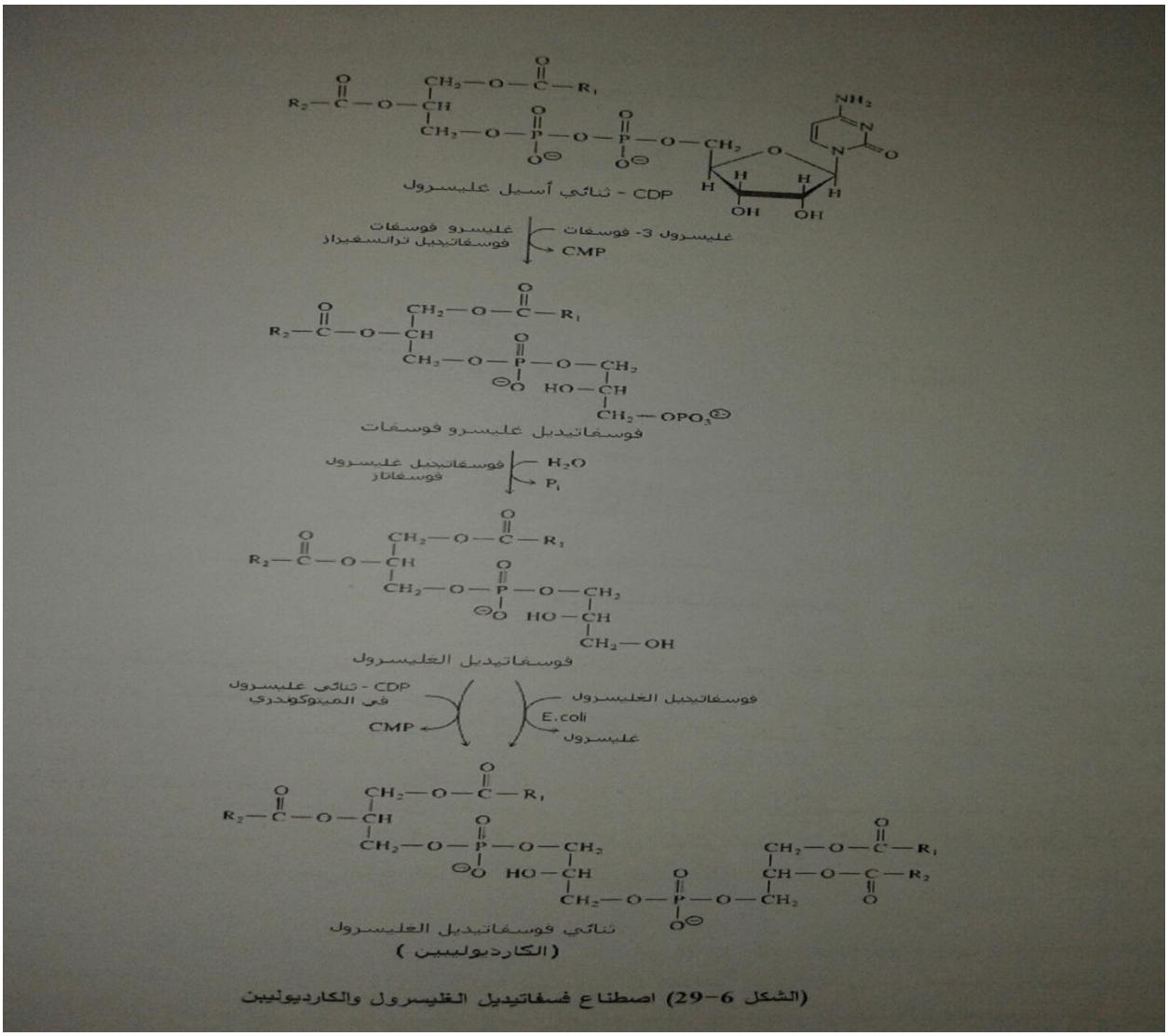


(الشكل 6- 28) اصطناع فسفاتيديل السيرين

أما تحول الفسفاتيديل سيرين الى فسفاتيديل الايتانول أمين فانه يتم عبر نزع الكربوكسيل من فسفاتيديل السيرين بفعالية انزيم فسفاتيديل سيرين دي كربوكسيلاز . يتم تفاعل التبادل الأساسي في الشبكة البلازمية الداخلية (الشبكة الندوبلازمية) عند حقيقيات النوى ،بينما يتم تفاعل نزع الكربوكسيل في الميتوكوندري ،كما يحدث أيضآ عند E.coli .

في E.coli وفي الميتكوندري يمكن للغليسرول 3- فسفات ذاته ان يسهم كمجموعة رئيسة في تشكل الفسفوليبيدات. حيث يزيح الغليسرول 3- فسفات CMP من ثنائي اسيل غليسرول-CDP ليشكل فسفاتيديل غليسرول فسفات والذي يتعرض لنزع الفسفات متحولآ الى فسفاتيديل الغليسرول .

وعند هذه المرحلة يتشعب الطريق عند الميتوكوندري عنه في E.coli. ففي الميتوكوندري يتكاثف فسفاتيديل الغليسرول مع ثنائي غليسرول –CDP، بينما في E.coli يتكاثف جزيء ثاني من فسفاتيديل الغليسرول مع الاولى. وتكون النتيجة في الحالتين تشكل نفس المركب ثنائي فسفاتيديل الغليسرول والمعروف اكثر باسم الكارورديوليبين cardiolipin.



(الشكل 6–29) اصطناع فسفاتيديل الغليسرول والكارديوليبين

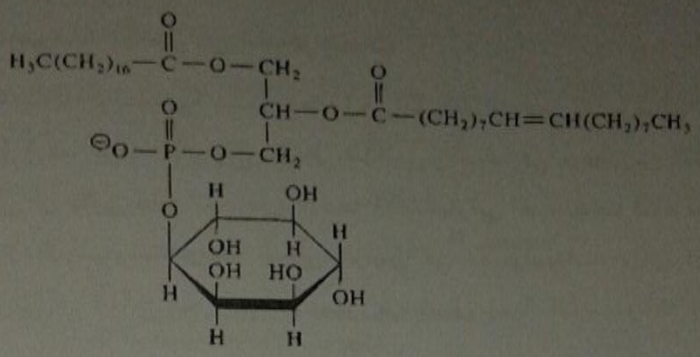
تبادل مجموعات الأسيل في الفسفوليبيدات

إن الفسفوليبيدات المتعادلة والحمضية تتشكل اعتباراً الفسفاتيدات عبر ثنائي أسيل غليسرول أو ثنائي أسيل غليسرول – CDP. ولكن تداخل السلاسل الأسيلية في صفين من الفسفوليبيدات واضح بشكل جلي .

وهذا لا يمكن أن يكون حالة الحموض الدسمة الإنشائية في الفسفوليبيدات أثناء تحولها إلى الناتج النهائي الفسفوليبيدي . فمثلاً الأراشيدونات ليست المكون الرئيس في الفسفوليبيدات، ولكن في فسفاتيديل الايتوزيتول وفسفاتيديل الايتوزيتول – 5,4 – بيس فسفات يمكن أن تصل نسبة الأراشيدونات إلى 40% من مجموع الحموض الدسمة .

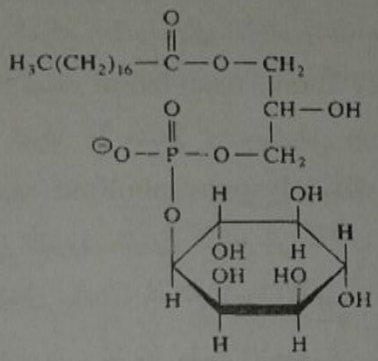
ومن الواضح أن الأنواع الجزيئية من الفسفوليبيدات الغنية بالأراشيدونات قد تم اختبارها لأجل اصطناع فسفاتيديل الايتوزيتول، وبدلا من ذلك يمكن القول أن جزئيات فسفاتيديل الاينوزيتول تجهز بشكل ماكأن يتم نزع الأوليات من الموقع –2 وإحلال الأراشيدونات مكانها. يتم إنجاز مثل هذا العمل بواسطة آلية، نزع الأسيلة / إعادة الأسيلة، dencylation/reacylation" والتي يقوم بها إنزيم الفسفوريلاز A2 بإزاحة الحمض الدسم الأصلي من الموقع –2 مشكلاً 1– ستياروئيل غليسرو–3– فسفوليتوزيتول.

يسمى المركب الناتج ليزو فسفوليبيد lysophospholipid(وذلك لأن وجوده بتراكيز عالية في الخلايا يمكن أن يؤدي إلى تحللها). يتعرض الليزوفسفاتينيل الناتج إلى تفاعل إعادة الأسيلة بتأثر إنزيم أسيل ترانسفيراز والذي يستخدم مركب الأراشيدونوئيل –CoA كمانح لزمرة الأسيل، يمكن للفسفوليبيدات المصطلعة حديثاً الأخرى أن تتعرض لتعديل بنيتها جزئياً بنفس الألية ، ويمكن للحمض الدسم في الموقع –1 أن يستبدل به آخر تحت تأثير الفسفوريلاز A1 في مرحلة نزع الأسيلة .



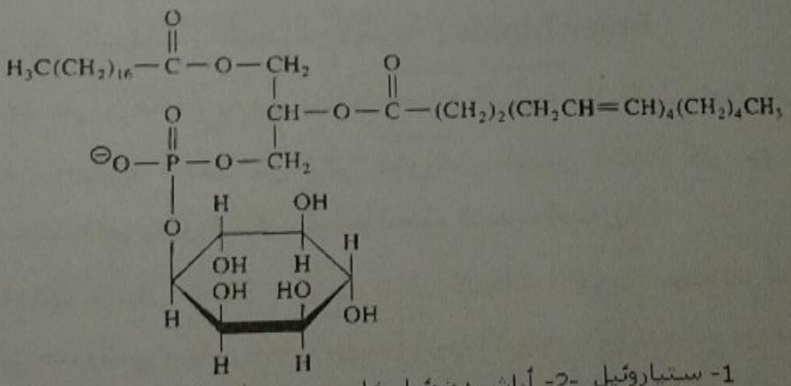
1 - ستياروئيل -2 اوليئيل غليسرو -3- فوسفو اينوزيتول

فوسفوليباز A2 ← أوليآت



1- ستياروئيل غليسرو - 3 - فوسفو اينوزيتول

أسيل ترانسفيراز ← أرشيدونوئيل -CoA / CoASH



1- ستياروئيل -2- أراشيدونوئيل غليسرو -3- فوسفو اينوزيتول

(الشكل 6-30) تفاعلات الإزاحة وتداخل السلاسل الأسيلية في الفسفوليبيدات

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 بنيويا أساسيا في الأغشية والطبقة الخارجية من البروتينات الشحمية في البلازما. وتنقل 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 الكولستيرول المكون الأساسي للحصيات الصفراوية. إلا أن دوره في تكون التصلب العصيدي بالشرايين 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 (حوا

لي ٧٠٠مغ/١٠٠مل)، ويجري تأمين الباقي عن طريق الغذاء المتناسب. يؤمن الكبد مايقارب ١٠% من التخليق الكلي عند الانسان والأمعاء حوالي ١٠% 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 ٢٧ ذرة كربون و زمرة هيدروكسيلية عند C3، و رابطة مضاعفة بين C5 و C6، و سلسلة هيدروكربونية

مكونة من ثمانية ذرات ترتبط إلى الكربون ١٧ في الحلقة D ، ومجموعة ميثيل (وهي الكربون ١٩) ترتبط إلى الكربون ١٠ ، ومجموعة ميثيل ثانية (وهي الكربون ١٨) ترتبط إلى الكربون١٣. المخطط الاتي يوضح ذلك :

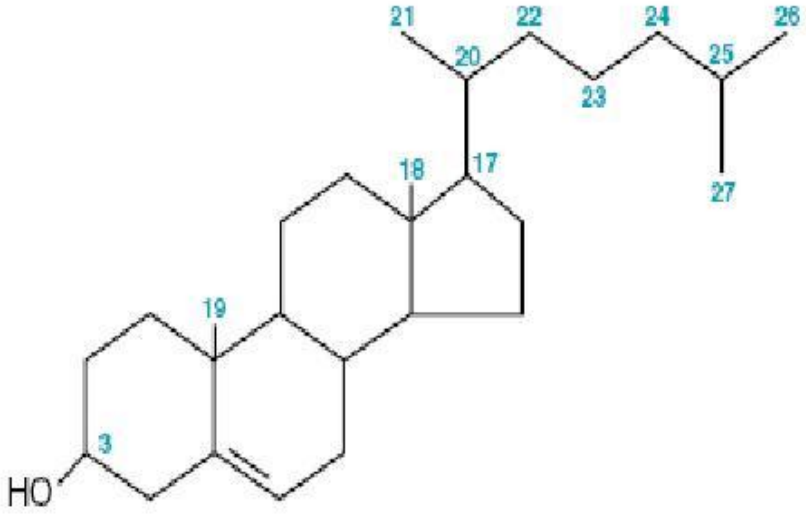


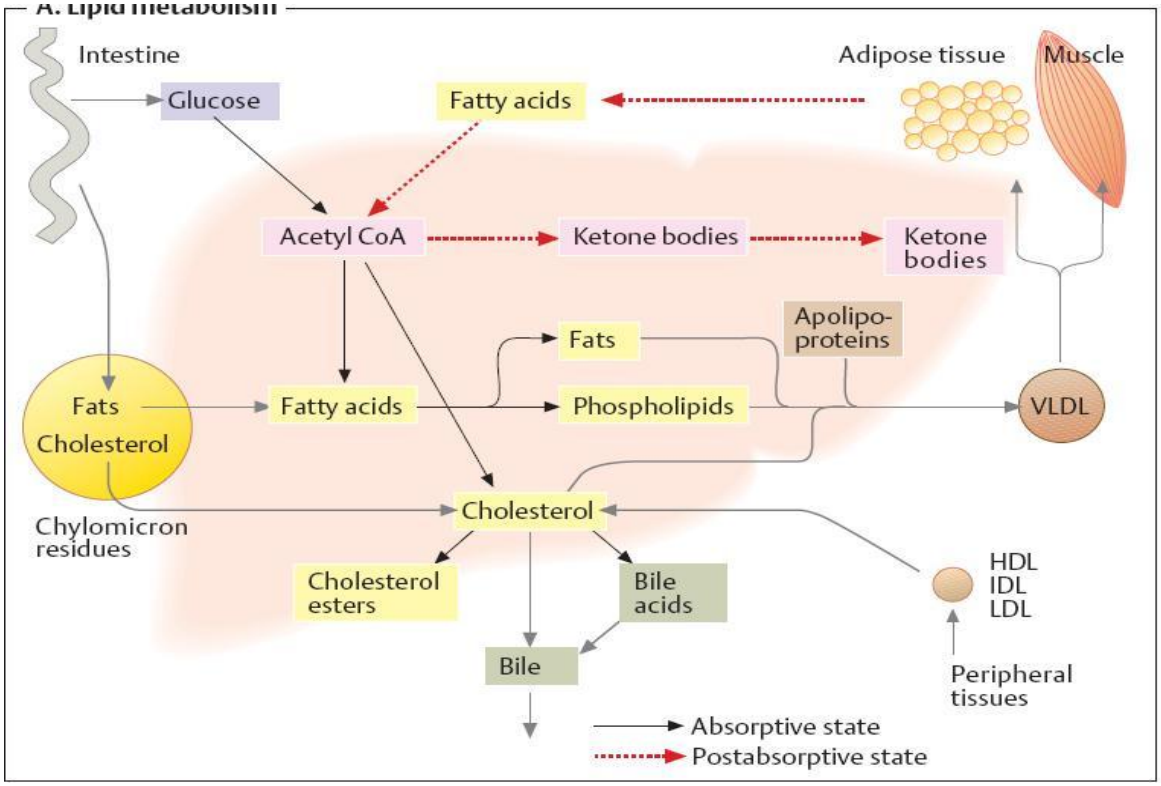
Fig. 34.2. The structure of cholesterol.

للكولسترول شكلين الأول الشكل الحر ويشكل ما يقارب ثلث كوليسترول البلازما ،أما الشكل الثاني (المؤستر حيث يرتبط حمض دسم طويل السلسلة عادةً حمض اللينوليئيك برابطة إستيرية إلى زمرة الهيدروكسيل عند C3 في الحلقة A) يشكل مايقارب الثلثان الباقيان.

معظم الخلايا الثديية قادرة على اصطناع الكوليسترول لكن ،معظم الاصطناع الحيوي للكوليسترول يحدث ضمن الخلايا الكبدية ، الأمعاء والغدد التناسلية (وكذلك المشيمة عند المرأة الحامل) تصنع أيضا كميات هامة من السيترول.

من متطلبات أصطناع الكولسترول مايلي :

-**الطليعة الأساسية** لأصطناع الكولسترول هي الأسيتيل كوأنزيم A. أي هو مصدر ٢٧ذرة كربون التي يتكون منها . يتم أصطناع الكولسترول بظروف التغذية الجيدة (ارتفاع نسبة الانسولين على نسبة الغلوغاغون)، وبالتالي نلاحظ بان مصدر هذه الطليعة هي السكريات والبروتينات من الشحوم. يوضح المخطط الاتي مصادر الأسيتيل كوانزيم A وأيضا اهم السبل الذي يسلكها بحسب الشروط الفيزيولوجية:



-**المتطلب الثاني لأصطناع الكولسترول** :

وجود قوة إرجاعية على شكلNADPH و يؤمَّن هذا من سبيل الهكسوز أحادي الفوسفات, والمصدر الثاني هو أنزيم الماليك .

من جهة أخرى تجري تفاعلات اصطناع الكوليسترول على مستوين هما السيتوزول، والشبكة السيتوبلاسمية الملساء .

أما المتطلب الطاقي فيؤمن من حلمهة الروابط الإستيرية العالية الطاقة للأسيتيل كوأنزيم أو حلمهة الروابط في ATP.

يحدث اصطناعه على أربع مراحل.

المرحلة الأولى : اصطناع الميفالونات من الأسيتيل كوأنزيم A

المرحلة الأولى: من سبيل اصطناع الكوليسترول تؤدي لإنتاج مركب متوسط هو الميفالونات .

تجري من خلال تكاثف جزيئتان من الأسيتيل كوأنزيمA مشكلةً أسيتوأسيتيل كوأنزيم A. الذي يتكاثف بدوره مع جزيئة ثالثة من الأسيتيل كوأنزيم A لتشكيل مركب سداسي الكربون هو بيتا-هيدروكسي ميثيل غلوتاريل الكوأنزيم A (HMG-COA). المخطط الاتي يوضح تشكل HMG-COA :

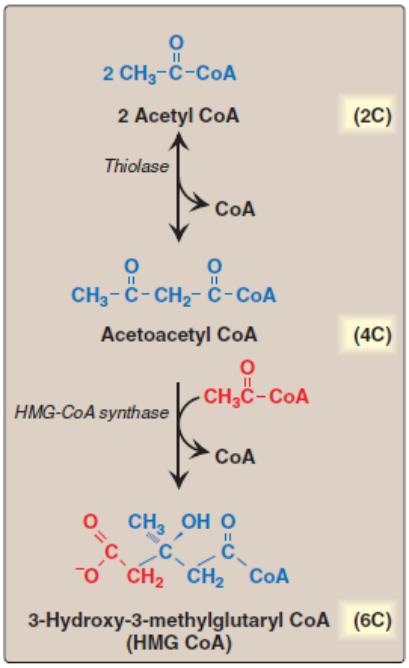


Figure 18.3
Synthesis of HMG CoA.

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 الكوليسترول : يوضح المخطط الاتي الخطوات التفصيلية لاصطناع الميفالونات :

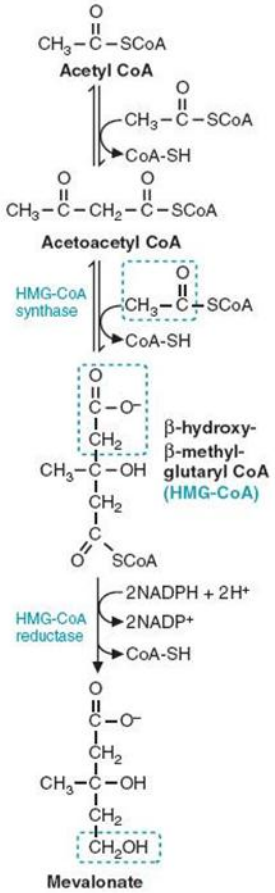


Fig. 34.3. The conversion of three molecules of acetyl-CoA to mevalonic acid.

-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 الى الأيزوبنتينيل بيروفوسفات من ثلاث تفاعلات فسفرة وتفاعل نزع فسفرة ونزع CO_2 .

حيث يتم نقل زمرتي الفوسفات لـالكربون ٥ و زمرة فوسفات لـ الكربون ٣ بتوسط انزيمات الكينياز من ATP .

يجري بعد ذلك نزع زمرة الفوسفات المرتبطة إلى هيدروكسيل الكربون ٣ في المتوسط (٣- فوسفو ٥- بيروفوسفوميفالونات). هذا ينتج رابطة مضاعفة في ناتج خماسي الكربون هو Δ٣- ايزوبنتنيل بيروفوسفات ، وهو الجزيء الأول من جزيئي الإيزوبرين الضروريان لاصطناع الكوليسترول. يُشكل الجزيء الثاني من الإيزوبرين الفعال يتماكب Δ٣- ايزوبنتنيل بيروفوسفات إلى ثنائي ميثيل أليل بيروفوسفات .

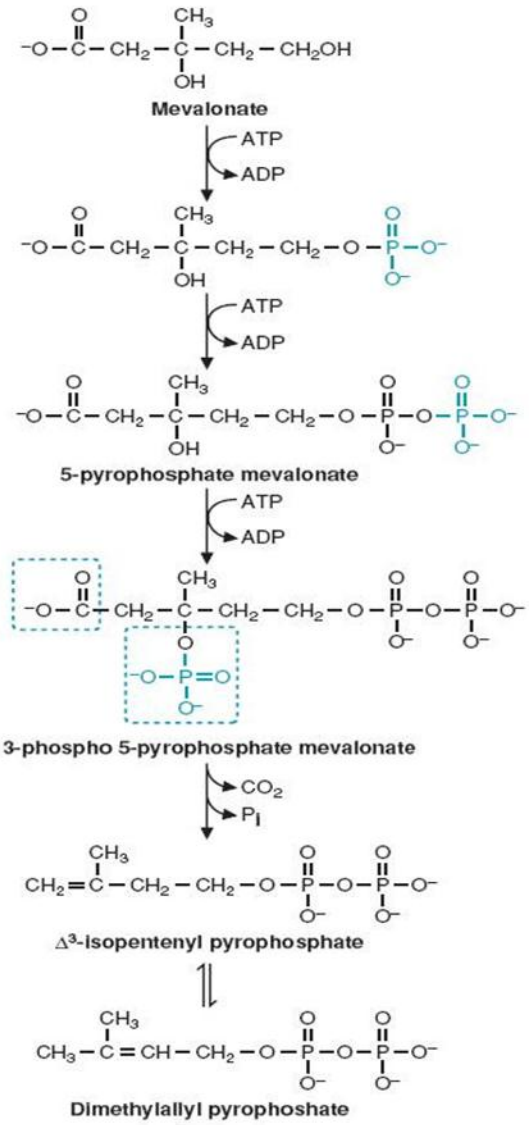


Fig. 34.5. The formation of activated isoprene units (Δ^3-isopentenyl pyrophosphate and dimethylallyl pyrophosphate) from mevalonic acid. Note the large ATP requirement for these steps.

– المرحلة الثالثة : تكاثف ست وحدات من الإيزوبرين خماسي الكربون الفعال لتشكيل السكوالين ذو ٣٠ كربون

تشمل المرحلة التالية من الاصطناع الحيوي للكوليسترول تكاثف رأس- إلى-ذيل للايزوبنتنيل بيروفوسفات و ثنائي ميثيل أليل بيروفوسفات . في هذا التفاعل، تُستبدل مجموعة بيروفوسفات واحدة، وتتشأ سلسلة ذات ١٠ ذرات كربون تُعرف جيرانيل بيروفوسفات .

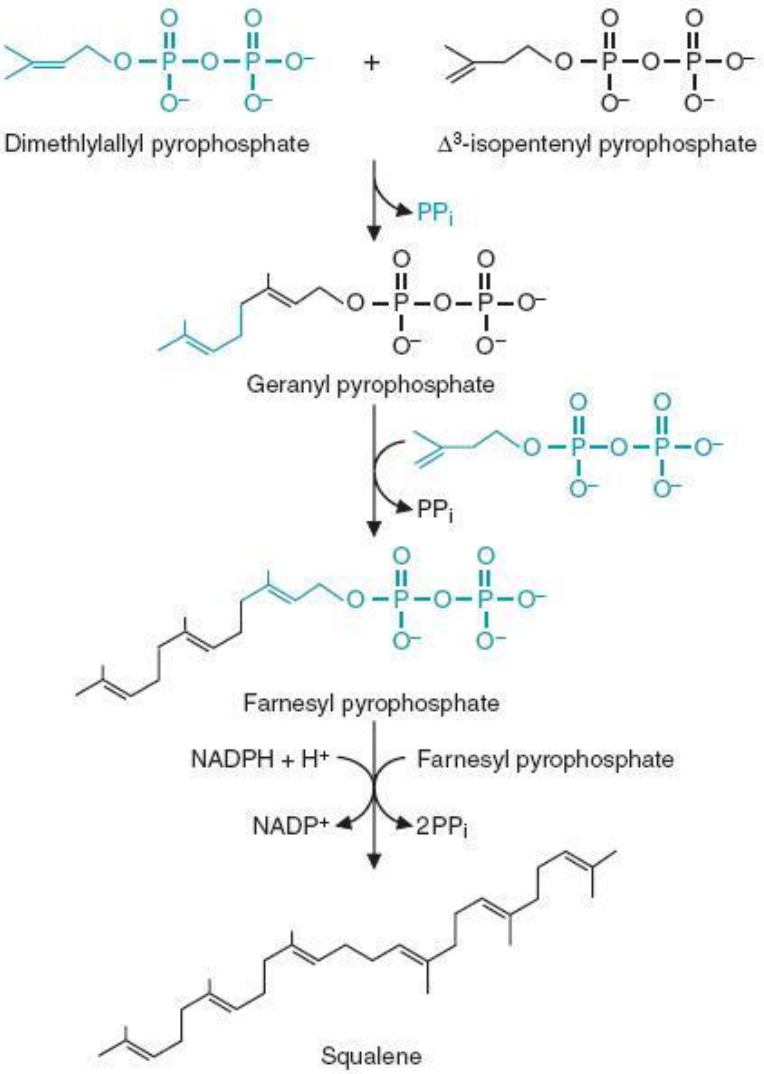


Fig. 34.6. The formation of squalene from six isoprene units. The activation of the isoprene units drives their condensation to form geranyl pyrophosphate, farnesyl pyrophosphate, and squalene.

(يرجع " الرأس" إلى التي ينضم إليها البيروفوسفات). ثمَّ يخضع جيرانيل بيروفوسفات إلى تكاثف رأس- إلى- ذيل آخر مع ايزوبنتيل بيروفوسفات و يؤدي إلى تشكيل متوسط ذو ١٥ ذرة كربون هو فارنيزيل بيروفوسفات. بعد ذلك ، تخضع جزيئتان 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. وتُرصف ذرات الكربون غير المشبعة من السكوالين ٢،٣- إيبوكسيد بطريقة تسمح إيبوكسيد السكوالين الخطي التحول إلى البنية الحلقية وهذا يؤدي التحلق يقود لتشكيل لانوستيرول، وهو ستيرول ذو صيغة رباعية الحلقات مميزة للنواةالستيروئيدية.

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

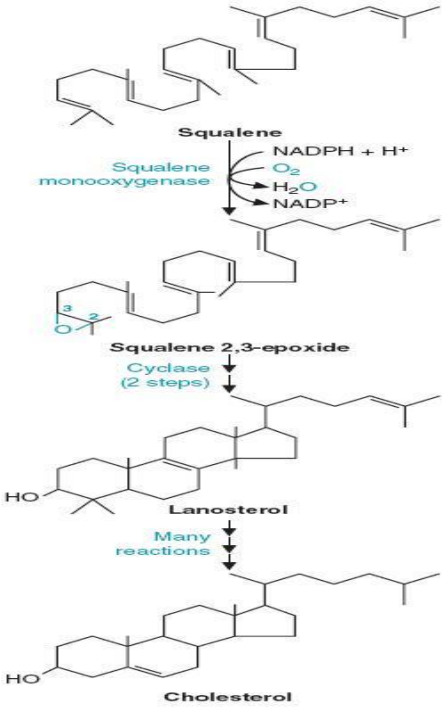


Fig. 34.7. The conversion of squalene to cholesterol. Squalene is shown in a different conformation than that of Fig. 34.6 to better indicate how the cyclization reaction occurs.

يوضح المخطط العام التالي جميع خطوات اصطناع الكولسترول :

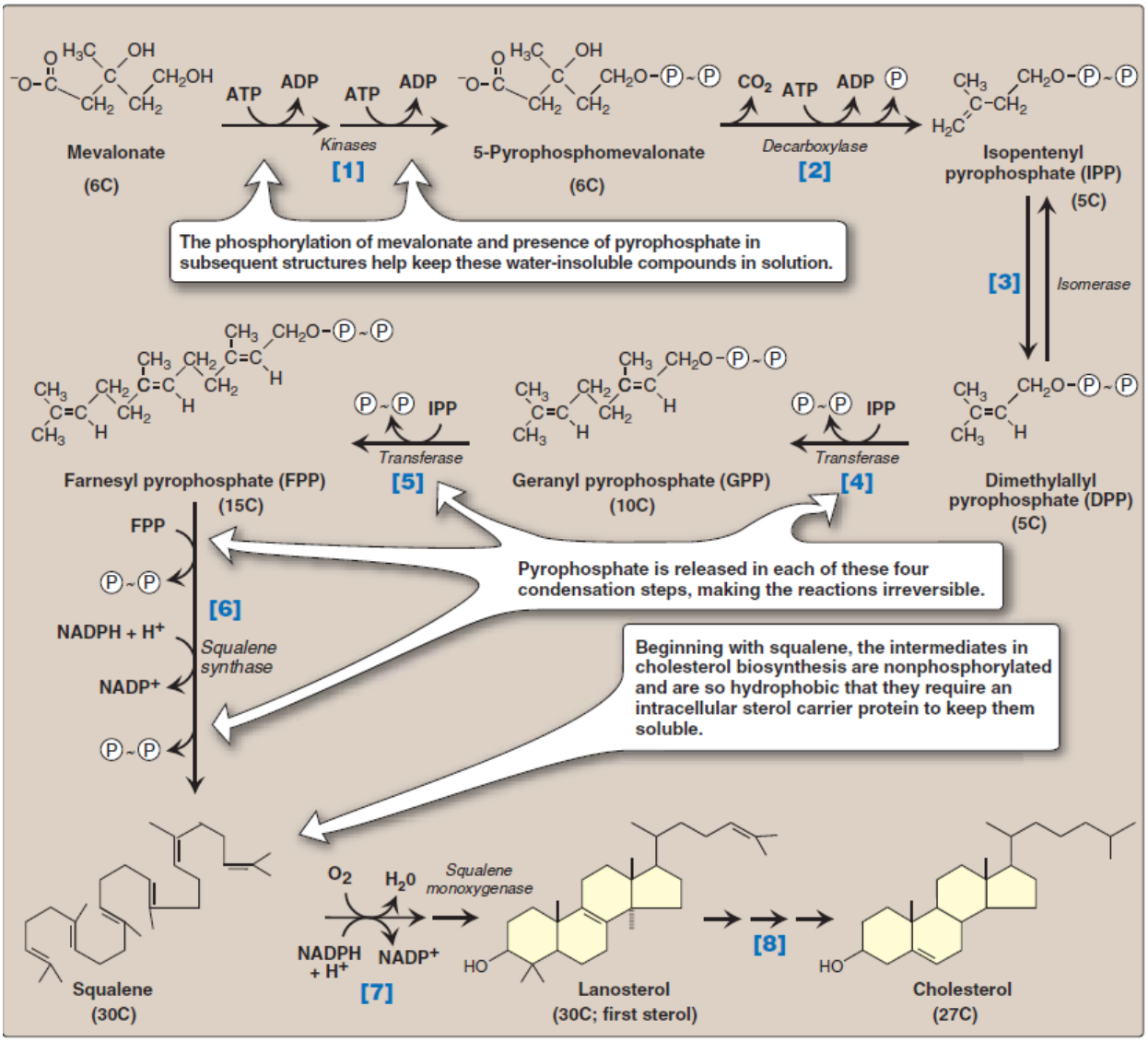


Figure 18.5
Synthesis of cholesterol from mevalonate.

يخزن الكولسترول داخل الخلايا على شكل كولسترول مؤستر ويتم ذلك بتوسط أنزيم اسيل كو انزيم A الكوليسترول اسيل ترانسفيراز (ACAT)وهو يحفز عمل نقل الأسيل من الأسيل كو انزيم Aإلى زمرة الهيدروكسيل في الكربون ٣ من الكوليسترول. المخطط الاتي يوضح ذلك :

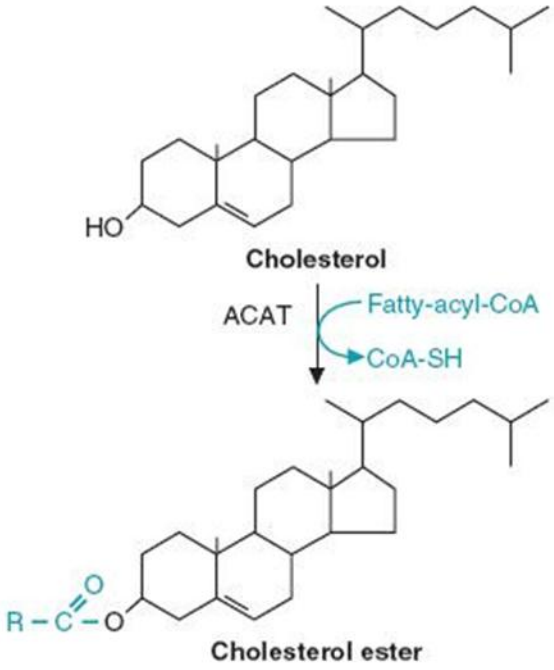


Fig. 34.8. The ACAT reaction, producing cholesterol esters. ACAT = acyl-CoA:cholesterol acyl transferase.

-تنظيم سبيل أصطناع الكولسترول داخل خلايا الجسم :

يتم ذلك من خلال تنظيم فعالية الأنزيم HMG-COA ريدوكتاز الأنزيم المنظم لهذا السبيل :

يتم ذلك بعدة طرق منها .

١-**تنشيط الانزيمات المدركة للانزيمات:** بالاضافة للتأثيرات التحريضية والتثبيطية المختلفة، فإنه ينظم فعالية الريدوكتاز بواسطة الفسفرة ونزع الفسفرة.

٢-التنظيم التساهمي :

يجري ذلك من خلال الدور الهرموني المتمثل بالغلوغاغون والانسولين :

دور الغلوغاغون : يساهم هرمون الغلوكاكون بتثبيط سبيل الأصطناع من خلال تثبيط الانزيم المنظم الريدوكتاز من خلال فسفرته (بتوسط الكينياز)

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

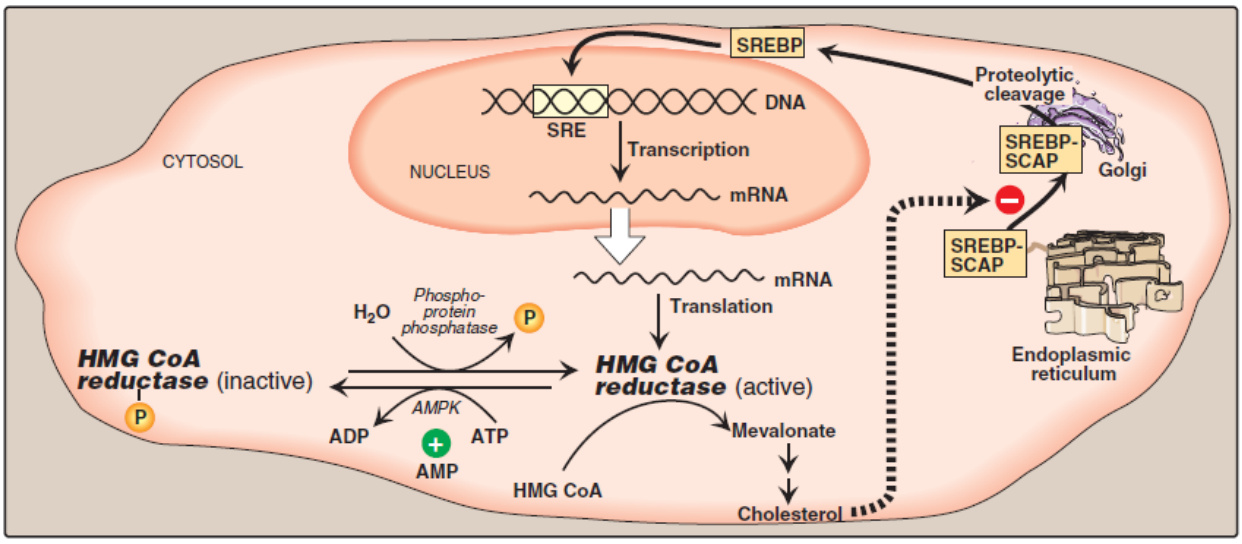
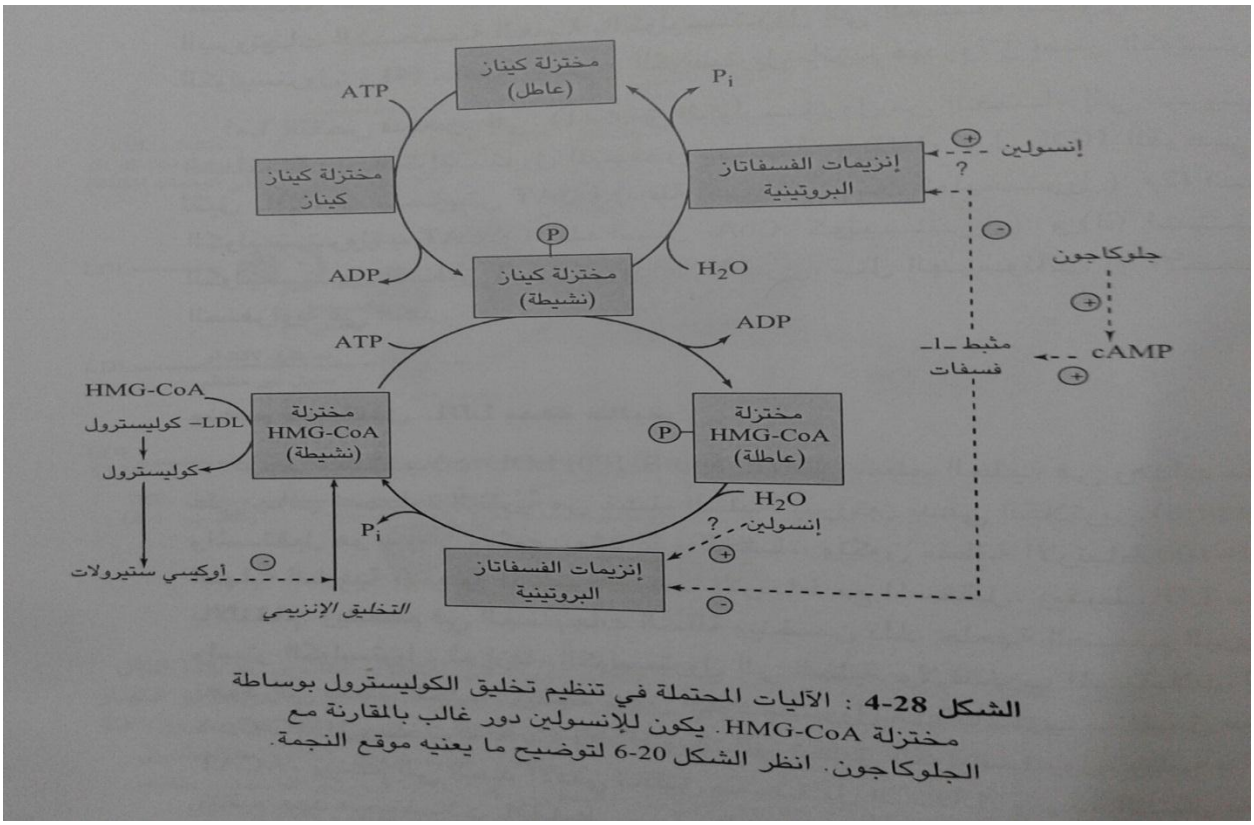


Figure 18.6
Regulation of *HMG CoA reductase*. SRE = sterol regulatory element; SREBP = sterol regulatory element-binding protein; SCAP = SREBP cleavage–activating protein.



الشكل 28-4 : الآليات المحتملة في تنظيم تخليق الكوليسترول بوساطة مختزلة HMG-CoA. يكون للإنسولين دور غالب بالمقارنة مع الجلوكاجون. انظر الشكل 6-20 لتوضيح ما يعنيه موقع النجمة.

اصطناع الحموض والأملاح الصفراوية :

تصطنع الأملاح الصفراوية في الكبد من الكوليسترول بوساطة تفاعلات هدركسلة النواة السيتروئيدية وشطر السلسلة الجانبية.

في التفاعل الاول:

تضاف زمرة الهيدروكسيل –ألفا إلى زمرة الكربون (٧) في الجانب –ألفا– من الحلقة (B) إن انزيم (٧–الفا–هيدروكسيلاز) من الانزيمات المنظمة للاصطناع الاملاح الصفراوية.

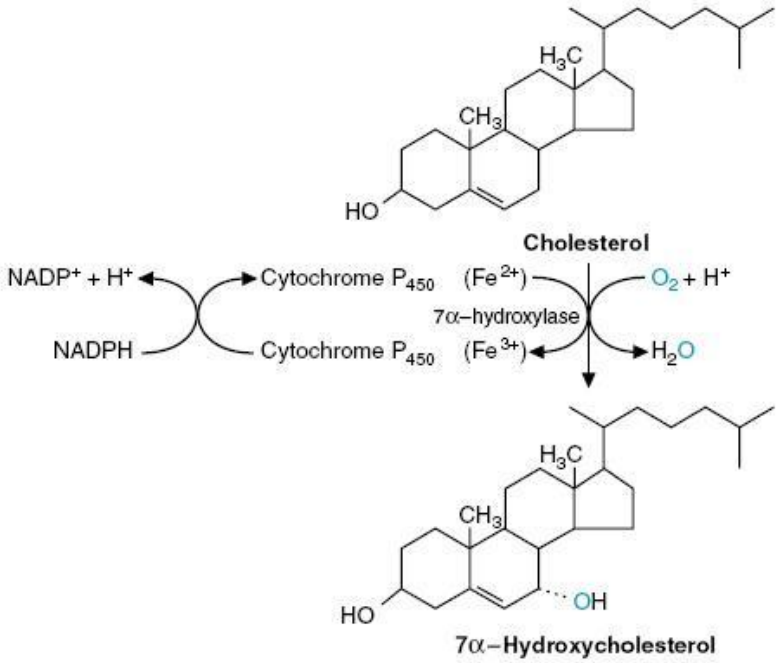
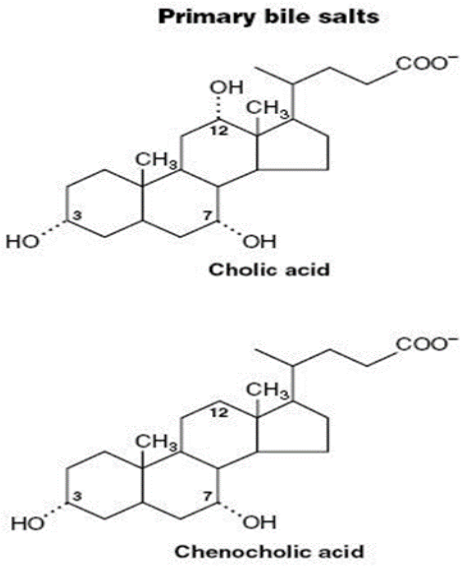


Fig. 34.9. The reaction catalyzed by 7α-hydroxylase. An α-hydroxyl group is formed at position 7 of cholesterol. This reaction, which is inhibited by bile salts, is the rate-limiting step in bile salt synthesis.

في الخطوات اللاحقة، ترجع الرابطة المضاعفة في الحلقة (B)،وربما تحدث هدركسلة إضافية، وتنتج مجموعتين مختلفتين بالمكونات، أحد المجموعتين فيها زمر ألفا-هيدروكسيل في المواقع(٣،٧،١٢)، وترجع لتعطي حمض الكوليك، أما المجموعة الأخرى تشتمل الزمر الهيدروكسلسة في (٣،٧) وتعطي حمض كينو كوليك :



تشتمل أصطناع الحموض الصفراوية الأولية :

شـــطر ثـــلاث ذرات كربـــون مـــن السلســـلة الجانبيـــة مـــع الأكســـدة السلســـلة المتبقيـــة المكونـــة مـــن ٥ذرات كربون وتنتهي بزمرة كربوكسيلة . المخطط الاتي يوضح ذلك :

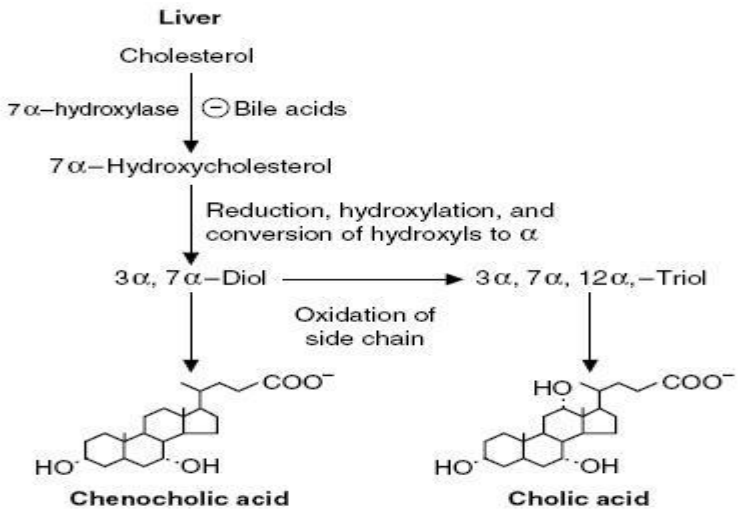


Fig. 34.10. Synthesis of bile salts. Two sets of bile salts are generated; one with α-hydroxyl groups at positions 3 and 7 (the chenocholate series), and the other with α-hydroxyls at positions 3, 7 and 12 (the cholate series).

١- إقتران الأملاح الصفراوية:

تفَعل زمرة الكربوكسيل في نهاية السلسلة الجانبية للأملاح الصفراوية بواسطة تفاعل يتطلب (ATP) وكو أنزيم (A).

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

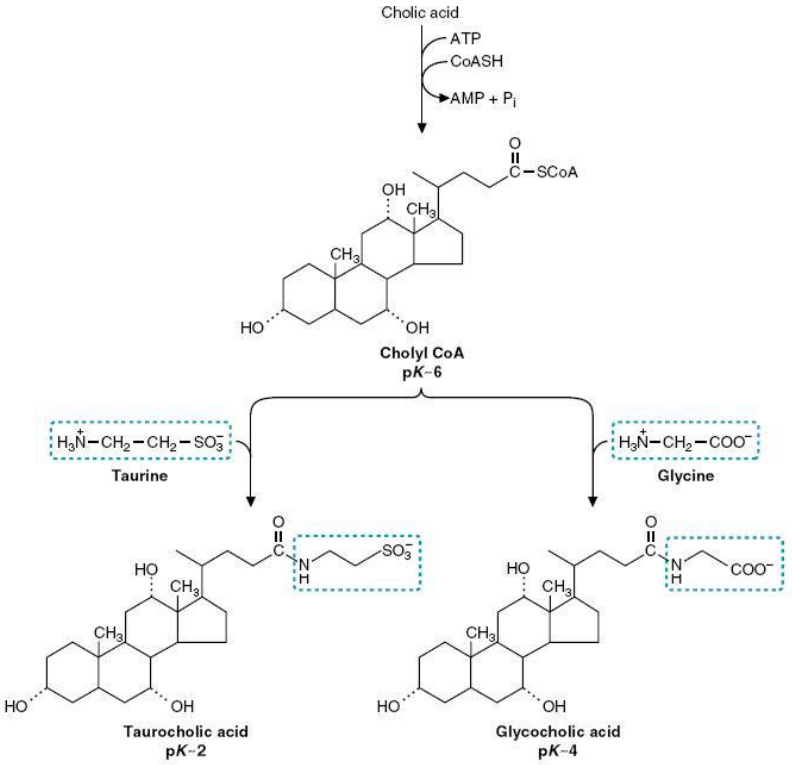


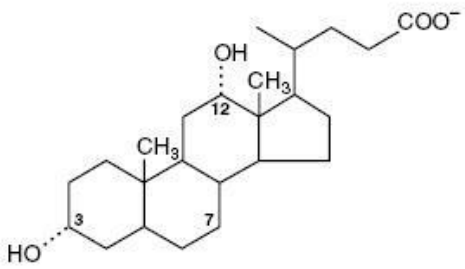
Fig. 34.11. Conjugation of bile salts. Conjugation lowers the pK of the bile salts, making them better detergents; i.e., they are more ionized in the contents of the intestinal lumen (pH ≈ 6) than are the unconjugated bile salts (pK ≈ 6). The reactions are the same for the chenocholic acid series of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

مصير أملاح الصفراء:

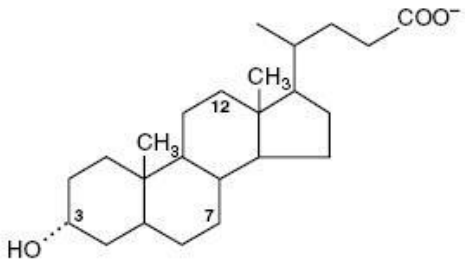
تصطنع أملاح الصفراء في الكبد و تفزر في الصفراء وهي تخزن في المرارة وتحرر في الأمعاء عند الوجبات ،حيث تخدم في هضم الشحوم القوتية .

إن البكتيريا المعوية تنزع إقتران وتنزع هيدروكسيل الأملاح الصفراوية .نازعة ثمالة الغليسين والتاورين و زمرة الهيدروكسيل في الموقع (٧). ونكون مع الحموض الصفراوية الثانوية :

Secondary bile salts



Deoxycholic acid



Lithocholic acid

إن أملاح الصفراء المنزوعة الهيدروكسيل في الموقع (٧)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 (٣)،وهو أقل ملح صفراوي ذوبانية ومصيره الأكبر إلى الإفراغ .

أقل من ٥% من أملاح الصفراء الداخلة إلى الأمعاء تطرح مع البراز كل يوم ،لأنه لايمكن تدرك النواة السيتروئيدية في الجسم ،ويخدم إطراح أملاح الصفراء كمسلك كبير لإزالة النواة السيتروئيدية وكذلك إطراح الكوليسترول من الجسم

الدوران المعوي الكبدي للحموض الصفراوية :

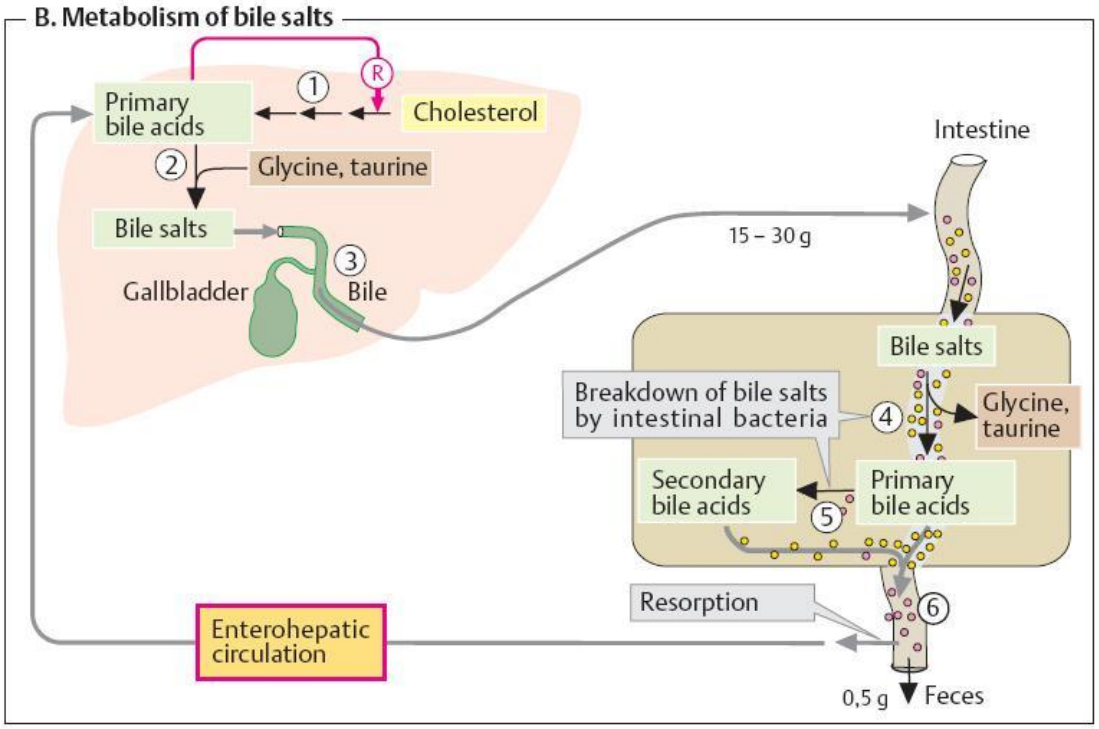
يتم امتصاص حوالي ٩٥% من الحموض الصفراوية الأولي و الثانوي في الامعاء وتعود للكبد عبر الدوران الكبدي المعوي عبر الدورة الدموية البابية وتدعى بالدوران الكبدي المعوي، حيث يفرز حوالي 12 – 32 غ من الأملاح الصفراوية من الكبد إلى العفج.

ولا يعاد امتصاص حمض ليتثو الكوليك إلى الأمعاء بسبب عدم ذوبانه و ذلك مهما كانت كميته الموجودة

يفلت جزء صغير من الأملاح الصفراوية مقداره ٠,٥ غ يومياً، وهي تمثل السبيل الرئيسي للتخلص من الكولسترول، حيث يمكن تدوير 2 – 4 غ من الحموض الصفراوية يومياً عبر الأمعاء لمدة 6– 8مرات يومياً. وتبقى في هذا النظام لمدة اسبوع تقريبا، ثم يفرز فيما بعد.

وتقدر الكمية الضائعة يومياً بحدود ١–٢% و يتم تعويضها من الكولسترول .

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 الهدركسلة في الموقع ٧ التي يشرف عليها الأنزيم 7-α Hydroxylase .

إن الكولسترول يلعب دور محرض مورثي للأنزيم السابق بفعل الكولسترول 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 مقاربة لآلية الضبط لأنزيم HMG-CoA Reductase إنما هنا معاكسة ، فالشكل المفسفر هو الفعال و الشكل غير المفسفر غير فعال .

عوز الأملاح الصفراوية :

إن تحرك الكولسترول ضمن الكبد إلى الصفراء يجب أن يتواقت مع إفراز الشحم الفوسفوري (الليستين) والأملاح الصفراوية. و إن اختلال الاقتران يؤدي إلى دخول الكولسترول الصفراء بشكل أكبر من أن تستطيع الأملاح الصفراوية و الليستين الموجود أن تذيبه، مما يسمح أن يترسب الكولسترول في المرارة منذراً بمرض الحصيات المرارية الكولسترولية، بعض الحصيات تحتوي على الكولستيرول والاصبغة الصفراوية وبعضها الاخر تتالف فقط من الكولسترول .فقط ١٠% من الحصيات تحتوي على الكولسترول النقي والبيلروبين وبعض الاصبغة الصفراوية (التحصي الصفراوي)، وإن عوز الملح الصفراوي من عدد مختلف من الأسباب :

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

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 :

٤٥% ثلاثي أسيل الغليسرول

٣٥% الشحميات الفوسفورية

١٥% استر الكولسترول والكولسترول

٥% 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:

١-الدقائق الكيلوسية CM:

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

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

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

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

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

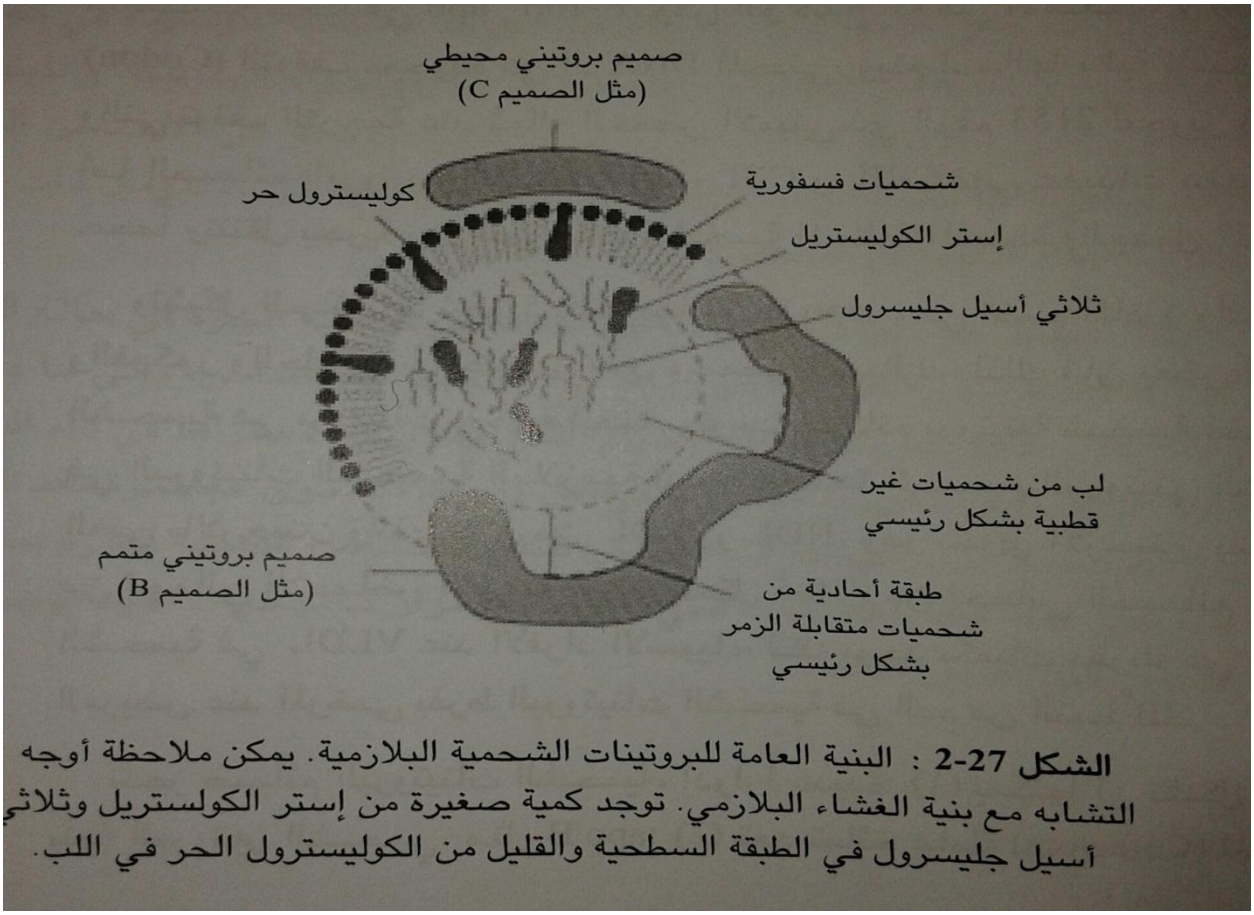
٤-البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL أو البروتينات الشحميةα:

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 .

- **<u>الصمائم البروتينية :</u>**

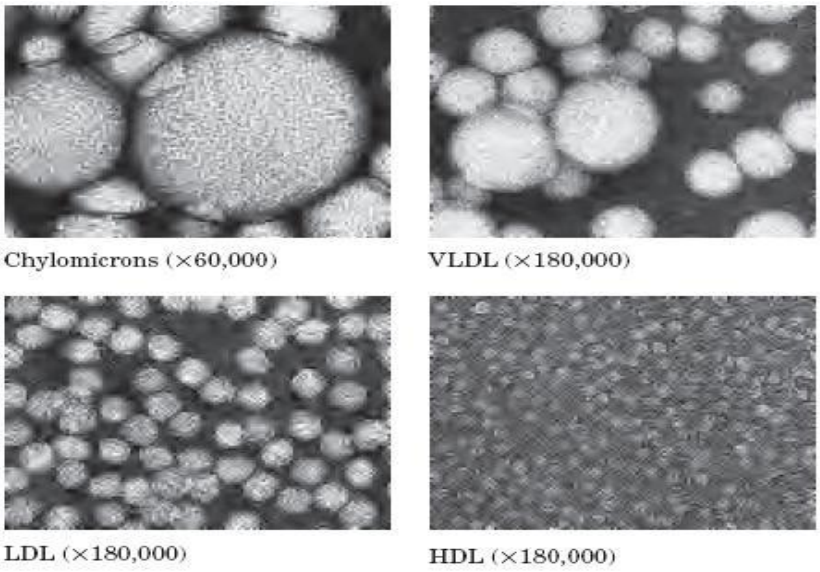
تسمى الصمائم اعتماداً على الأبجدية بالأحرف A , B , C , D , E . أهمها: B(B100 .
.C–II,) C(. E (E2, E3, E4) . A–I) A(.(B48

- **تقوم بالأدوار الهامة التالية :**

- ١–تقوم بأدوار كو أنزيمية للأنزيمات المساهمة في تقويض البروتينات الشحمية

- ٢–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.

- **<u>– استقلاب الدقائق الكيلوسية CM :</u>**

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.

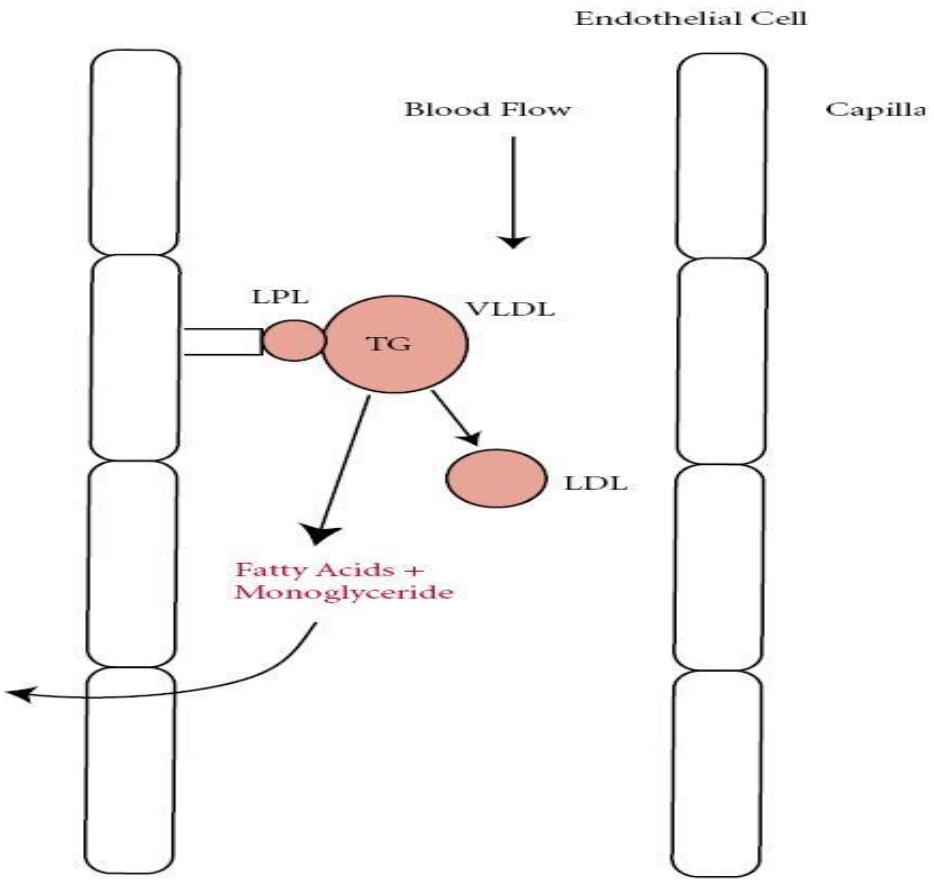
تسمى الجسيمات المتحررة ضمن الخلية المخاطية المعوية بـ CM الوليدة و تحتوي بشكل سائد على الصميم البروتيني 48B و A تعبر من الامعاء الى القناة اللمفاوية الصدرية عبر الاوعية اللمفاوية حيث تصب في الدوران وعندما تصل إلى المصورة تحور بسرعة حيث ينقل إليها الصميم البروتيني E (حيث يعمل بجانب B لتميزه المستقبلات 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 ٨٠- ٩٠ % 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 :

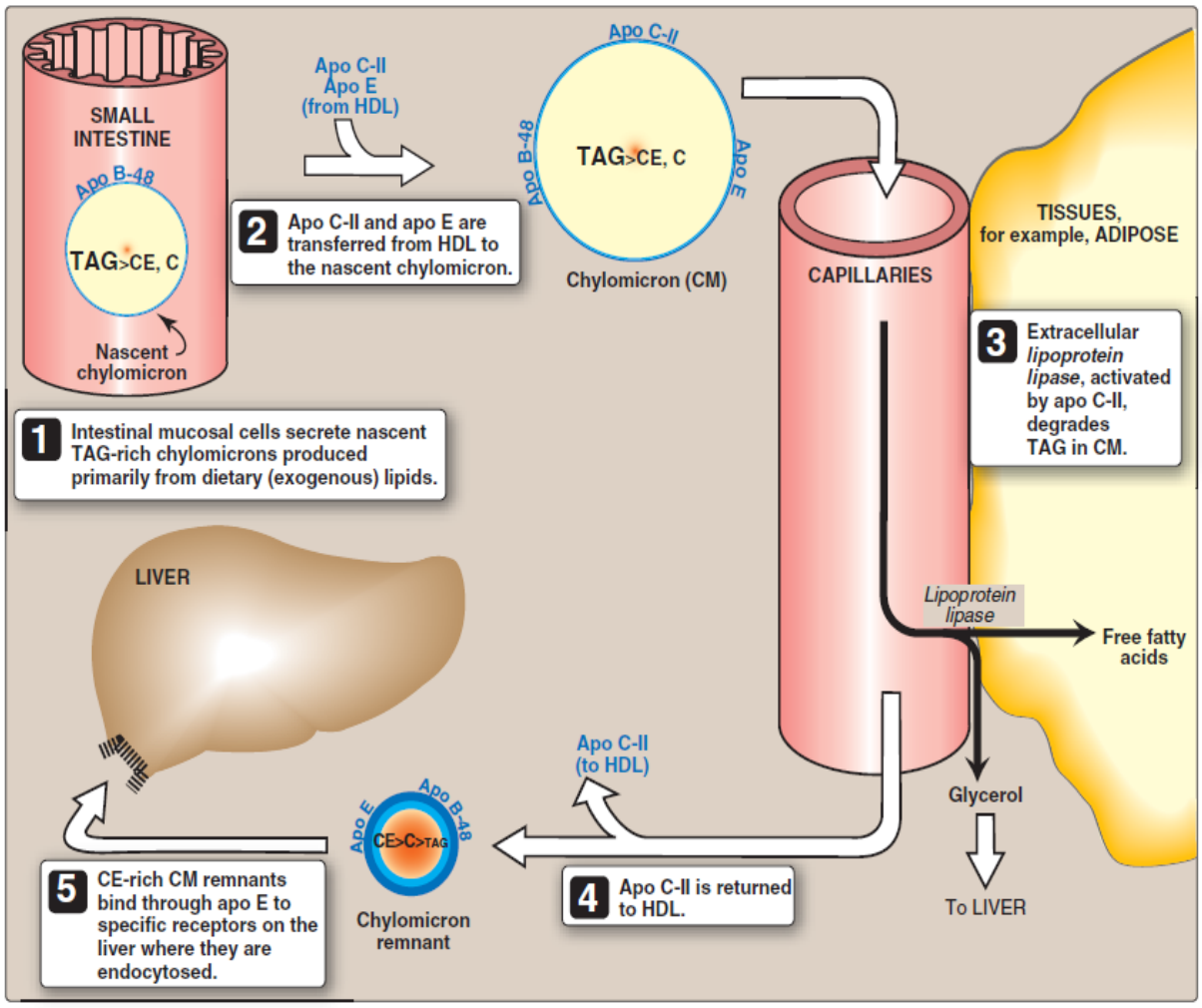


Figure 18.16
Metabolism of chylomicrons. CM = chylomicron; TAG = triacylglycerol; C = cholesterol; CE = cholesteryl esters. Apo B-48, apo C-II, and apo E are apolipoproteins found as specific components of plasma lipoproteins. The lipoproteins are not drawn to scale (see Figure 18.13 for details of the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

- **٢- 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 ٤٥٣٦ ثمالة حمض أميني و ٥ % 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 ٤٨ % من حجم B100 ، إذ يحوي ٢١٧٧ 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 :

١– يقبط مباشرة من قبل الكبد عن طريق مستقبلة LDL. ٢– يتحول الى LDL. (العمر النصفي له ٣ ايام)

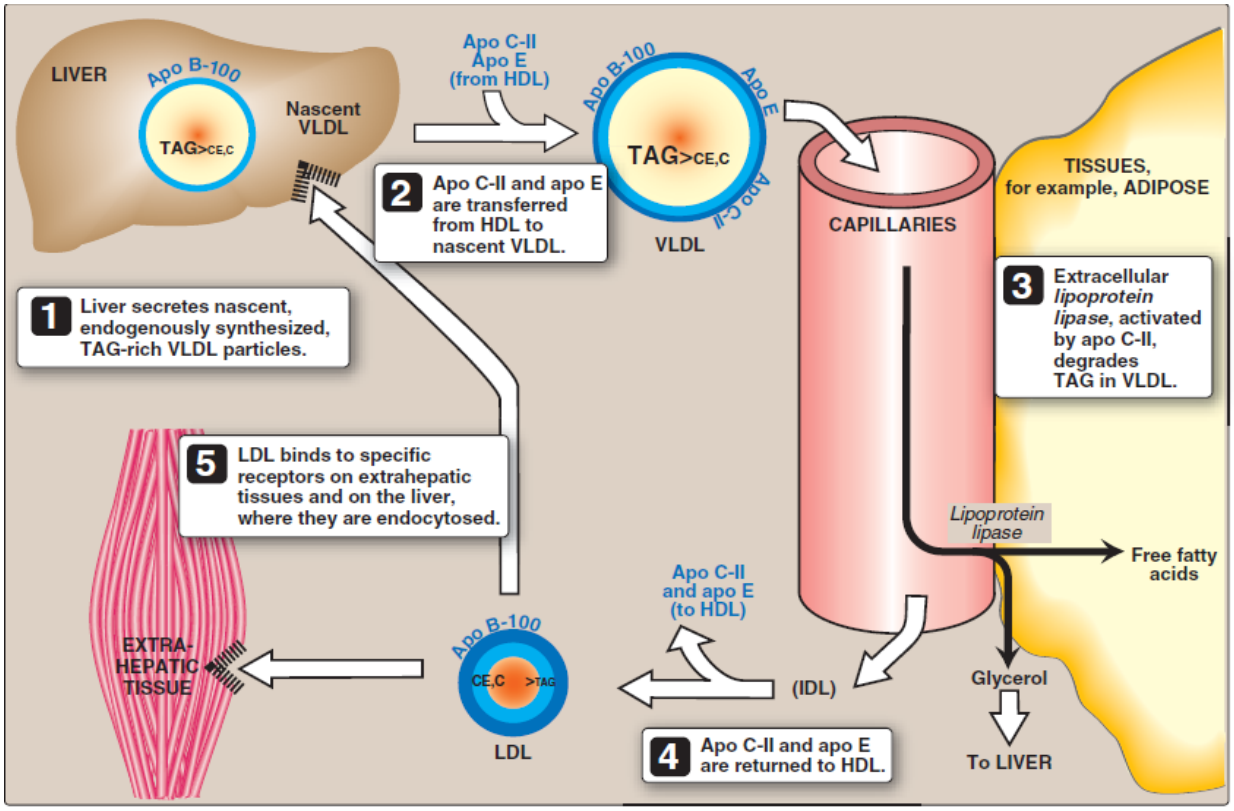


Figure 18.17
Metabolism of VLDL and LDL. TAG = triacylglycerol; VLDL = very-low-density lipoprotein; LDL = low-density-lipoprotein; IDL = intermediate-density lipoprotein; C = cholesterol; CE = cholesteryl esters. Apo B-100, apo C-II, and apo E are apolipoproteins found as specific components of plasma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

- **استقلاب LDL :**

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

إن جسيمات (LDL)غنية بالكوليسترول واسترات الكوليسترول.

إن حوالي (٦٠%) 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(٤٠%) 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 .

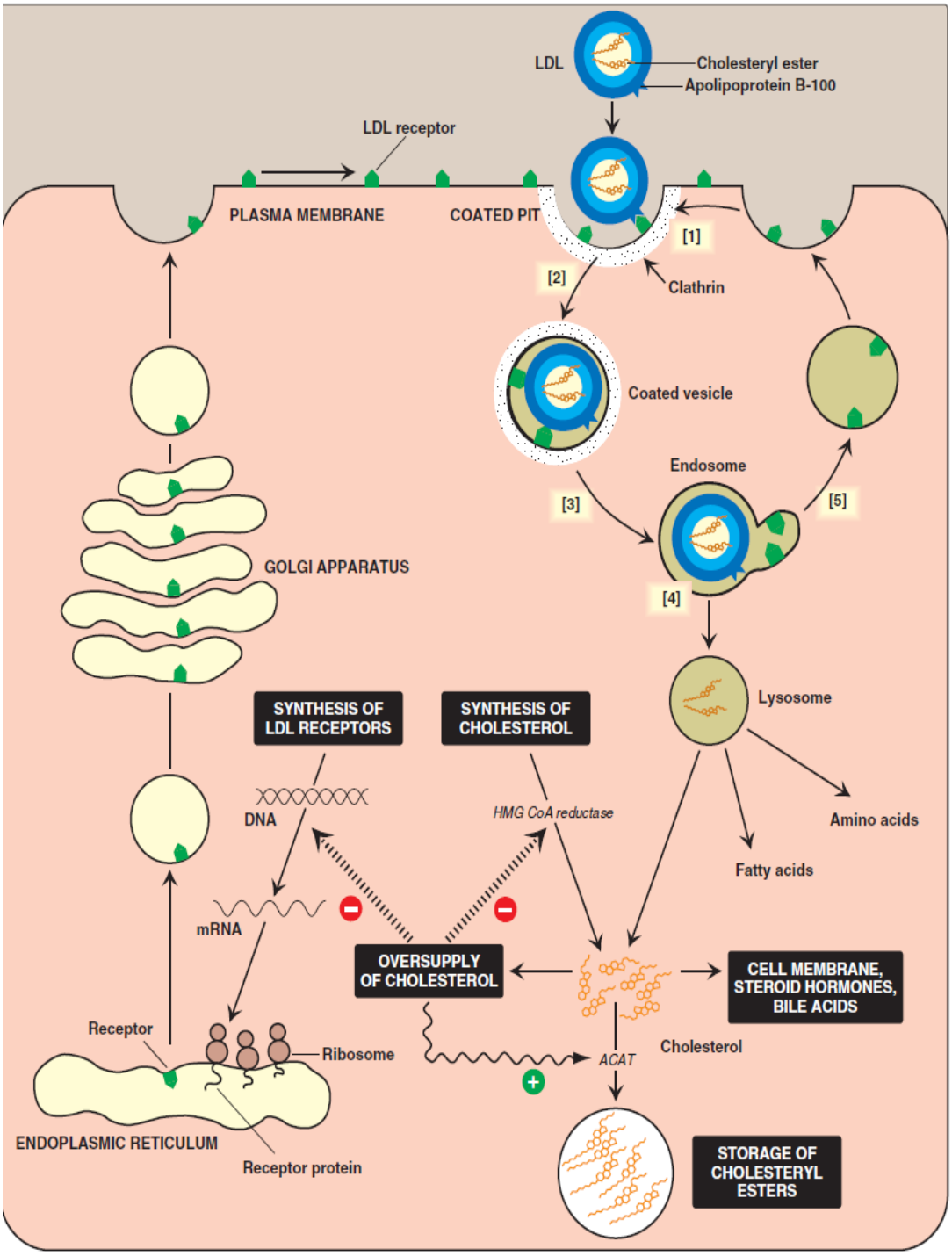


Figure 18.20
Cellular uptake and degradation of LDL. *ACAT = acyl CoA:cholesterol acyltransferase.*

- *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 للـ LDL ، و بذلك يحد من الدخول التالي للكولسترول LDL إلى الخلية .

- **استقلاب HDL :**

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.

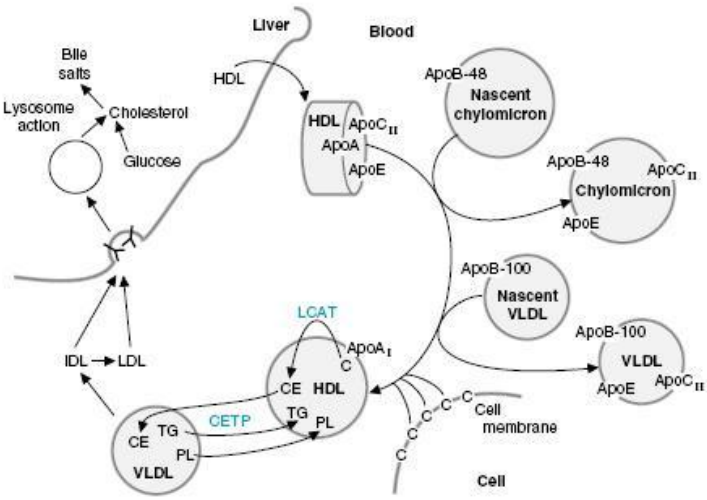


Fig. 34.16. Functions and fate of HDL. Nascent HDL is synthesized in liver and intestinal cells. It exchanges proteins with chylomicrons and VLDL. HDL picks up cholesterol (C) from cell membranes. This cholesterol is converted to cholesterol ester (CE) by the LCAT reaction. HDL transfers CE to VLDL in 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 .

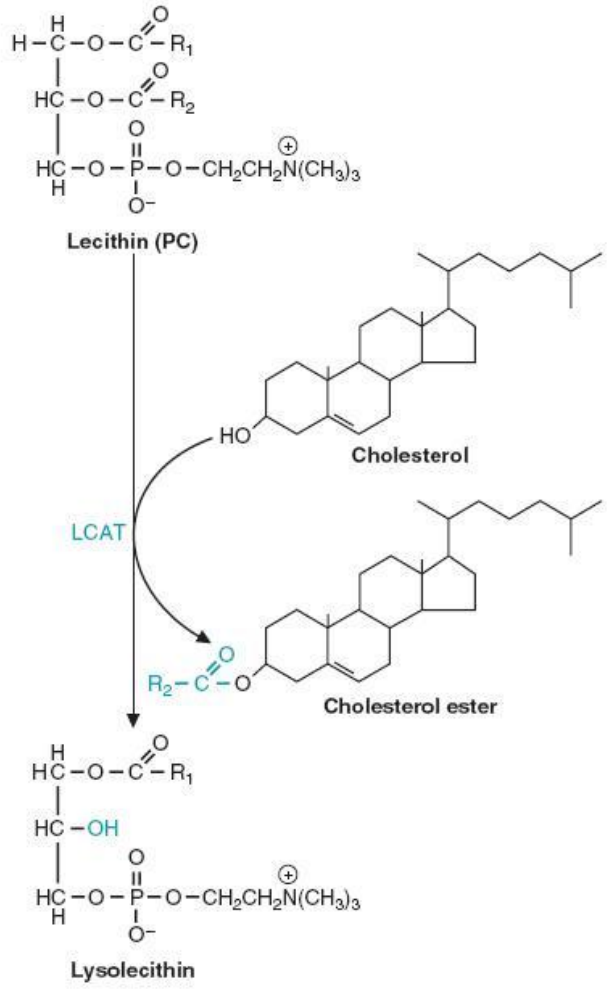


Fig. 34.15. The reaction catalyzed by LCAT. R1 = saturated fatty acid. R2 = unsaturated fatty acid.

- ✓ 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 .

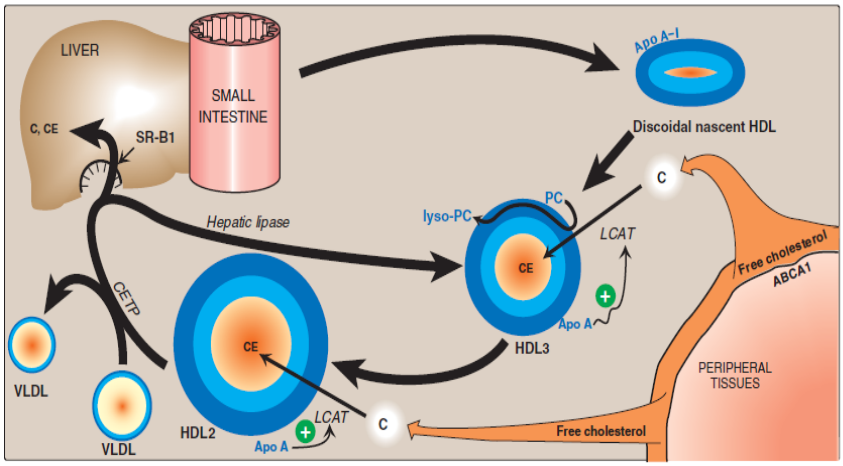


Figure 18.23
Metabolism of HDL. PC = phosphatidylcholine; lyso-PC = lysophosphatidylcholine. *LCAT = Lecithin cholesterol transferase*. CETP = cholesteryl ester transfer protein. ABCA1 = transport protein.
[Note: For convenience the size of VLDLs are shown smaller than HDL, whereas VLDLs are larger than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