



دار المنظومة
DAR ALMANDUMAH
الرواد في قواعد المعلومات العربية

العلاقة بين البروتين الشحمي السكري - a - و عوامل الخطورة و الوقاية من الامراض القلبية الوعائية	العنوان:
عبد، طلال	المؤلف الرئيسي:
أبو عسلي، عماد، الجيرودي، محمد محجوب(مشرف)	مؤلفين آخرين:
2002	التاريخ الميلادي:
دمشق	موقع:
1 - 128	الصفحات:
584230	رقم MD:
رسائل جامعية	نوع المحتوى:
Arabic	اللغة:
رسالة ماجستير	الدرجة العلمية:
جامعة دمشق	الجامعة:
كلية الطب البشري	الكلية:
سوريا	الدولة:
Dissertations	قواعد المعلومات:
الامراض القلبية، المختبرات الطبية ، الوقاية من الامراض	مواضيع:
http://search.mandumah.com/Record/584230	رابط:

© 2020 دار المنظومة. جميع الحقوق محفوظة.
هذه المادة متاحة بناء على الإنفاق الموقع مع أصحاب حقوق النشر، علما أن جميع حقوق النشر محفوظة.
يمكنك تحميل أو طباعة هذه المادة للاستخدام الشخصي فقط، ويمنع النسخ أو التحويل أو النشر عبر أي
وسيلة (مثل مواقع الانترنت أو البريد الالكتروني) دون تصريح خطي من أصحاب حقوق النشر أو دار المنظومة.

العلاقة بين البروتين السحمي السكري (a)
وعوامل الخطورة والوقاية من الأمراض القلبية الوعائية

بحث علمي أعد لفيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في الكيمياء الحيوية الطبية

برئاسة قسم الطب المخبري

الأستاذ الدكتور محمد محبوب جبرودي

باشراف

الأستاذ الدكتور عماد أبو عسلي

إعداد

د. طلال عيود

تقرير لجنة تحكيم و مناقشة رسالة الدكتور رطلال عبود

بعد المناقشة العلنية لرسالة طالب الدراسات العليا في الكيمياء الحيوية الطبية
و المتعلقة ب : العلاقة بين البروتين الشحمي السكري (a) , I.P(a) وعوامل الخطورة
والوقاية من الأمراض القلبية الوعائية .

اجتمعت اللجنة المكلفة بالتحكيم ومناقشة الرسالة و رأيت أن المناقش يستحق ما يلي :

- ١- المقدمة النظرية (جودتها وحدائث معلوماتها) : (١٢) علامة من أصل (٢٠)
 - ٢- الجهد المبذول بالدراسات العملية (الميداني أو احصائي أو المخبري الخ) (٠٠٠٠٠٠) (١٥) علامة من أصل (٢٠)
 - ٣- الدقة و الموضوعية بالدراسة و النتائج (١٠) علامة من أصل (٢٠)
 - ٤- وسائل الايضاح المستعملة (جداول ومخططات ورسوم وسلايدات الخ) (٠٠٠٠) (١٠) علامة من أصل (٢٠)
 - ٥- مقارنة النتائج مع دراسات محلية أو عالمية مشابهة . (٨) علامة من أصل (١٠)
 - ٦- التفسيرات والحجج المطروحة مع التوصيات (٨) علامة من أصل (١٠)
 - ٧- جودة المناقشة و تمكن المناقش من الموضوع (١٠) علامة من أصل (٢٠)
 - ٨- جودة اللغة وجودة الإلقاء الطني (١٢) علامة من أصل (٢٠)
- (٩٠) علامة من أصل (١٠٠) المجموع

وبذلك فان اللجنة تمنح الدكتور رطلال عبود

علامة ال ٩٠ على رسالته
دمشق / /

المشرف على الرسالة
أ.د. عماد أبو عسلي

عضو لجنة التحكيم
أ.د. محمد مكجوب جبرودي

عضو لجنة التحكيم
د. سميرة عصفورا



الإهداء



إلى من تعيش العطاء قدراً

إلى من تعيش العطاء قدراً

إلى أمي

كلمة شكر

لايسعني وأنا على مشارف نهاية هذه المبطة على طريق التحصيل العلمي إلا أن أتوجه
بجزيل الشكر لاسرة كلية الطب بجامعة دمشق ممثلة بعميدها الأستاذ الدكتور
محمد عدنان هومان الذي يبذل جل ما بوسعه للإرتقاء بسوية التحصيل والبحث العلمي
في كلية الطب .

ولن أنسى الأيادي البيضاء للأستاذ الدكتور عماد أبو عطي الذي كرس نفسه أستاذاً
جليلاً وأخاً فاضلاً طيلة فترة دراستي . كما كان له الفضل الكبير في إنجاز هذا البحث .
كما أتقدم بخالص الشكر والتقدير للأستاذ الدكتور محمد محبوب خيرودي رئيس
قسم الطب المخبري بكلية الطب الذي شرفني بتكريم هذا البحث .

كذلك أتوجه بالشكر الجزيل للدكتورة سميرة مصفورا التي شرفنتني بعضوية لجنة
الحكم كما كان لتوجيهاتها وجهدها كبير الأثر في إنضاج تحصيلي العملي والنظري .
وأعبر عن صادق امتناني ومدبتي لأعضاء قسم الفيزيولوجيا بكلية الطب وعلى رأسهم
الأستاذ الدكتور صباح قطان رئيس القسم الذي لم يوفر جهداً أو وقتاً في سبيل
مساعدتي لإتمام مسيرتي العلمية .

كما أتوجه بالشكر لأسرة منبر مشفى الأسد الجامعي وعلى رأسهم الأستاذة الدكتورة
فوزة منعم حيث تعلمت واكتسبت منهم الكثير في مجال الخبرة العملية .
والشكر الجزيل للأستاذة الدكتورة هيام بشور رئيسة قسم طب المجتمع بكلية الطب
التي كان لها الفضل في إنجاز الدراسة الإحصائية لهذا البحث .

المحتويات

63-1	القسم النظري
74-64	القسم العملي
106-75	النتائج والمناقشة
108-107	التوصيات والمقترحات
109	الاختصارات
128-110	المراجع

1 - القسم النظري :

- ١٠١ - البروتينات الشحمية
- ١٠١.١ - تصنيف البروتينات الشحمية
- ٢٠١.١ - صمام البروتينات الشحمية
- ٣٠١.١ - استقلاب البروتينات الشحمية
- أولاً: سبيل استقلاب البروتينات الشحمية خارجية المنشأ
- ثانياً: سبيل استقلاب البروتينات الشحمية داخلية المنشأ
- ثالثاً: سبيل مستقبلات LDL -
- رابعاً: سبيل نقل الكوليسترول المعكوس
- ٤٠١.١ - اضطرابات استقلاب البروتينات الشحمية
- أولاً: الاضطرابات الوراثية في سبيل استقلاب البروتينات الشحمية خارجية المنشأ.
- ثانياً: الاضطرابات الوراثية في سبيل استقلاب الشحوم داخلية المنشأ و LDL.
- ثالثاً: الخلل الوراثي في سبيل نقل الكوليسترول المعكوس.
- ٢٠١ - البروتين الشحمي (a), LP(a)
- ١٠٢.١ - LP(a) عند الاسان
- ٢٠٢.١ - نمط وراثه LP(a)
- ٣٠٢.١ - أنماط الصميم (a) وتراكيز LP(a)
- ٤٠٢.١ - التداخل بين مورثتي (a) apo والبلازمينوجين
- ٥٠٢.١ - الأساس الجزيئي للاختلافات الوراثية في (a) apo
- ٦٠٢.١ - نظرية نشوء وارتفاع apo (a) و LP(a)
- ٧٠٢.١ - أنماط الصميم (a) في ارتفاع الكوليسترول العائلي
- ٨٠٢.١ - وظيفة LP(a) و apo(a)
- ٩٠٢.١ - استقلاب LP(a)

١٠٠٢٠١ - علاقة LP(a) بالمرض القلبي الوعائي وتطور التصلب العصيدي

١١٠٢٠١ - سلوك LP(a) في أمراض متنوعة

١٢٠٢٠١ - لمحة عن طرائق معايرة LP(a)

٣٠١ - عوامل خطورة المرض القلبي الوعائي

١٠٣٠١ - أهم عوامل خطورة المرض القلبي الوعائي من الناحية السريرية

٢٠٣٠١ - الأوكسدة الفائقة للشحوم

٤٠٣٠١ - لمحة عن قياس المواد المتفاعلة مع حمض الثيوروباييتور

٤٠١ - عوامل الوقاية من المرض القلبي الوعائي

١٠١ البروتينات الشحمية:

الشحميات عموماً هي مركبات غير منحلة ونظراً لضرورة نقل الشحوم عبر البلازما للنسج المختلفة لتمارس دورها الاستقلابي فقد طورت العضوية طريقة لنقلها بشكل معقدات ضخمة الحجم يطلق عليها اسم البروتينات الشحمية.

من الناحية الكيميائية البروتينات الشحمية هي فركتات كروية الشكل تتركب من نواة تحوي شحوماً لا قطبية (ثلاثيات أسيل الغليسرول وأستيرات الكولسترول) ، أما بالنسبة للشحوم الأكثر قطبية (الشحوم الفوسفورية والكولسترول الحر) فهي تتوضع قريباً جداً من سطح الجسيمة (٦١) كما تحوي البروتينات الشحمية مكوناً بنيوياً ذو طبيعة بروتينية نوعية يسمى صميم البروتين الشحمي وقد يحوي البروتين الشحمي أكثر من نوع من الصمامات البروتينية ، حيث تتوضع الصمامات على سطح جسيمة البروتين الشحمي (٩٠).

يتم ارتباط الشحميات المتوضعة في لب جسيمة البروتين الشحمي مع الشحميات الفوسفورية السطحية وبروتينات غلاف الجسيمة (الصمامات) يتم بروابط لا تكافؤية تعتمد بشكل رئيسي على الروابط الهيدروجينية وقوى فاندر فالس. يعطي هذا النوع من الروابط البروتين الشحمي بنية رخوة نسبياً لكنها متينة وإن رخاوة هذه البنية تسمح بتبادل مكونات الجسيمة من شحوم أو صمامات على حد سواء مع أصناف أخرى للبروتينات الشحمية أو حتى مع أغشية الخلية وعضياتها المختلفة. كذلك فإن متانة وقوة بنية البروتينات الشحمية يسمح بعزل صنوف هذه البروتينات و تحت صفوفها باستخدام طرائق الكيمياء التحليلية المختلفة (١١١).

١٠١٠١ تصنيف البروتينات الشحمية: الجدول (١-١)

صنفت البروتينات الشحمية تاريخياً إلى ستة صفوف استناداً لخواصها الفيزيائية والكيميائية وقد اعتمد هذا التصنيف على فصل هذه البروتينات الشحمية باستعمال تقانة التنبيد الفائق استناداً إلى تفارق كثافتها في الأوساط المائية وهذه الصنوف هي:

- البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDL.
- البروتينات الشحمية الوليدة IDL.
- البروتينات الشحمية خفيفة الكثافة LDL.
- البروتينات الشحمية رقيقة الكثافة (HDL) الذي يقسم بدوره إلى تحت صنفين: HDL₂ و HDL₃ مختلفين من حيث الاستقلاب والأهمية السريرية (٧٤، ٦٠).
- الفائق الكيلوسية.

إن البروتين الشحمي (a) هو صف مميز من البروتينات الشحمية رغم أن البعض يربطه مع (LDL) بنيوياً وهذا عائد لاحتوائه الصميم (B-100) بشكل مماثل لـ (LDL) لكن في الواقع LP(a) يحتوي مكوناً بروتينياً سكرياً فريداً هو الصميم (a) الذي يرتبط مع (B-100) بجسر ثنائي الكبريت ، وسوف يتم تناول LP(a) بشكل مفصل في فصل لاحق.

بالنسبة لثلاثيات أسيل الغليسرول فإن معظمها يتركز في حالة الصيام في (VLDL) أما في غير الصائم فإن الدقائق الكينوسية هي التي تدعم بشكل عابر جميعة وإفراز TAG الكليتي البلازما .

أما بالنسبة للكوليسترول فالبروتين الشحمي خفيض الكثافة (LDL) يحمل حوالي 70% من كوليسترول البلازما الكلي إضافة لكميات قليلة من TAG في حين يحتوي البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL (20% - 30%) من كوليسترول البلازما (٩٠) إحدى الطرائق المتبعة في فصل البروتينات الشحمية الرحلان الكهربائي على الهلام، أسينات السيلوز ، الورق وكذلك هلام البولي أكريلاميد (PH = 8.6).

وعند تطبيق الرحلان يتحرك HDL مع الغلوبولين α بينما يتحرك LDL مع الغلوبولين B، ويحصل IDL حيزاً عريضاً ما بين B وما قبل B غلوبولين. وتبقى الدقائق الكيلوسية في نقطة البداية. وقد صنفت البروتينات الشحمية استناداً إلى سلوكها في حقل الرحلان إلى :

- ما قبل B (بيتا) (VLDL)

- B (بيتا) (LDL)

- α (ألفا) (HDL)

(٦١، ١١١، ١٤)

٢٠١١١ صمائم البروتينات الشحمية:

هي عبارة عن المكونات البروتينية للبروتينات الشحمية وقد تم إيضاح ملامحها في جدول (٣-١) والجدير بالذكر أن كل صف من البروتينات الشحمية يحتوي صمائم بروتينية تدخل في تركيبه بنسب مختلفة عدا (LDL) الذي يحتوي فقط الصميم (B-100) (١٤).

الصميم (A-1) هو البروتين الرئيسي في (HDL)، في حين تتواجد الصمائم C-II، C-I، E، C-III بنسب مختلفة في كل البروتينات الشحمية عدا LDL.

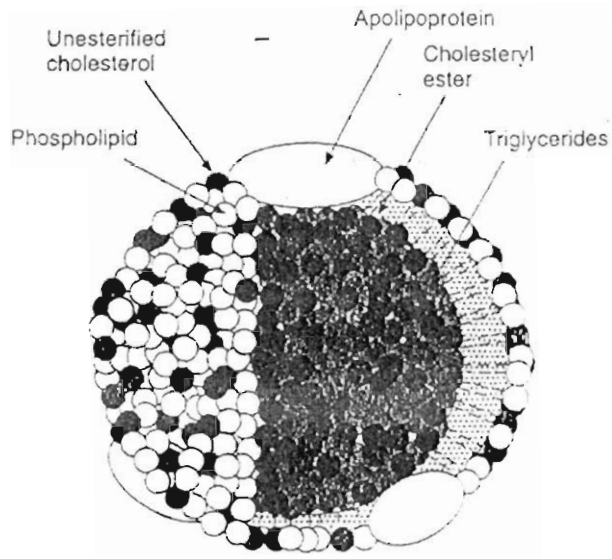
لصمائم بشكل عام ثلاثة وظائف رئيسية:

١- تنشيط أنزيمات مهمة في مسيل استقلاب البروتينات الشحمية. لجدول (٣-١)

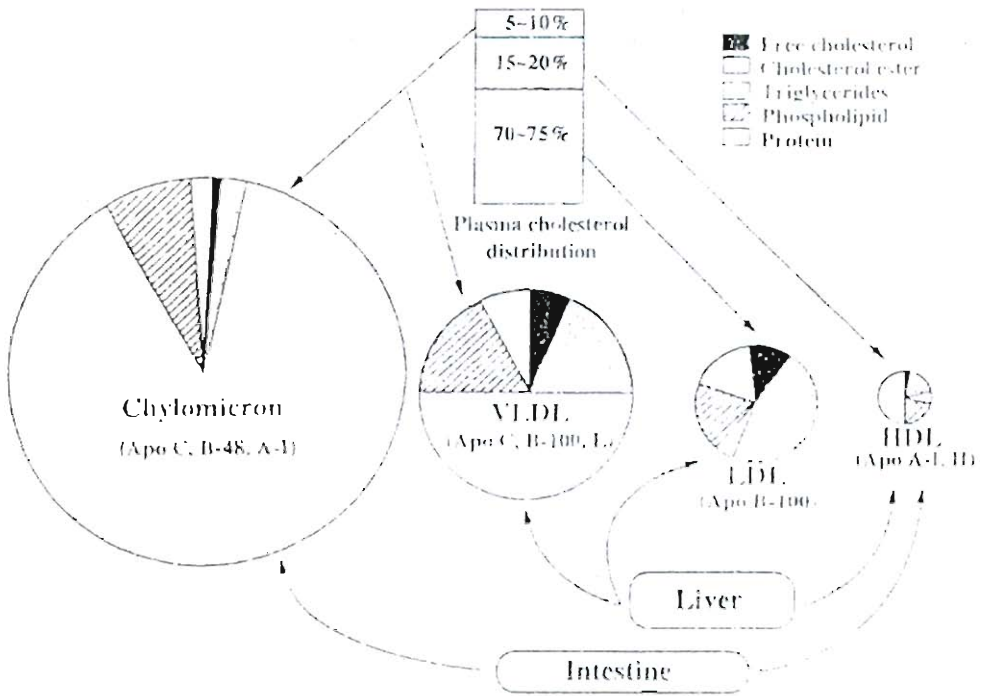
٢- المحافظة على التكامل البنيوي للمعقدات البروتينية الشحمية.

٣- تسهيل قسب البروتينات الشحمية لداخل الخلايا عن طريق التعرف عليها من قبل مستقبلات خلوية سطحية نوعية.

بالنسبة للصمغ (a) فهو بروتين نوعي مميز يتواجد فقط في LP(a) وله خواص مميزة كيميائياً ومناعياً إضافة إلى ميزة التماس البنيوي مع البلازمينوجين وسوف يتم التعرض له بشكل مفصل (٢٠).



شكل (١-١) بنية جسيمة البروتين الشحمي النموذجي (١٠)



شكل (٢-١) تصنيف البروتينات الشحمية و مكوناتها (٦١)

الفطر مقدراً بالنانومتر	الوزن الجزيئي (10 ⁶)	الصبغات التي تدخل في تركيب جسيمة البروتين الشمعي	المنشأ (مكان الاصطناع)	الحركية في حقل الرحلان الكهربائي	الكثافة غ/مل	البروتين الشمعي
80-1200	50-1.000	C.I,II,III B-48,100 A-1,II,IV E	الدمعي	الموقع الأساسي	0.93	الدقائق الكيوسية
40-80	10-80	B-100 C.I,II,III E	الكبد	قبل بينا	0.93-1.006	البروتين الشمعي وضيق VLDL, الكثافة
30-10	5-15	B-100 C.III E	تقويض VLDL	قبل بينا البطني	1.006-1.019	
18-30	3	B-100	تقويض LDL	بيننا	1.019-1.063	البروتين الشمعي خفيض LDL, الكثافة
5-12	0.36-0.20	A-I,II C.I,II,III E	الدمعي ، الكبد	ألفا	1.063-1.21	البروتين الشمعي رفيع HDL, الكثافة
2.5-3.5	5	B-100 (a)	الكبد	قبل بينا	1.050-1.100	البروتين الشمعي (a) L.P(a)

جدول (1-1) تصنيف البروتينات الشمعية

الهدف امل المساعدة	التوصيات أو الموقع	الوظيفة	الركائز	المصدر التسجي الرئيسي	الإنزيمات
الاصمغ (I-1)	العصلات ، السنج الشحمي ، الشعيرات الدموية.	حمية ثلاثيات اميل الغليسول	ثلاثيات اميل الغليسول والشحوم الفوسفورية الخاصة بالذئاق الكليوسية و VI,DI.	الاصمغ الشحمي الرئيسي	ليوبروتين ليباز
الاصمغ (I-1)	الكبد	حمية ثلاثيات اميل الغليسول	ثلاثيات اميل الغليسول والشحوم الفوسفورية الخاصة و HDI, و VI,DI.	الكبد	الليباز الكبدى (HDL.P)
الاصمغ (I-1)	البلاصما	استرة الكولسترول الحر	الكولسترول و الفوسفاتيدل كولين الخاص بـ HDL.	الكبد	ليستين - كولسترول اميل (I.CAT)

جدول (١-٢) الإنزيمات التي تتدخل في سبل استقلاب البروتينات الشحمية

النقطة النظرية في حقل
الرحلان الكهربائي

الكتلة النسبية	تركيز البارما السوية (ملغ/ دل)	المصدر الرئيسي	الوظائف	الصمام
27.000	100-200	الكبد و المعى	- المكون البروتيني الرئيسي لـ HDL - ينشط I.CAT - مسؤول عن ارتباط HDL مع مستقبلاته	A-I
17.400	20-50	الكبد	- بروتين بنوي في HDL - ينشط I.CAT	A-II
38000	10-20	المعى	- يعزز فاعلية ليباز TAG الكبدية	A-IV
$10^5 \times 5.4$	70-12.5	الكبد	- مكون بروتيني بنوي رئيسي في VLDL و LDL - هو المسؤول الأساسي عن الارتباط مع مستقبلات LDL	B-100
2.6×10^5	$5 >$	المعى	- المكون البروتيني الأولي للذئبق الكليوسية	B-48
6630	5-8	الكبد	- ينشط LPL	C-I
8835	3-7	الكبد	- ينشط LPL - ينشط I.CAT	C-II
9960	10-12	الكبد	- ينشط LPL	C-III
34.145	3-15	الكبد	- ينشط عملية تعرف المستقلة على الصميم E يرتبط مع مستقلة I.DL و مستقبلات اليقايا	E2,3,4
$3-7 \times 10^5$	$30 >$	الكبد	- بروتين بنوي في LP(a) - ممكن أن ينشط فاعلية تنشيط البلازمينوجين	(a) الصميم

جدول (٣-١) صمام البروتينات الشحمية

٢٠١٠١ استقلاب البروتينات الشحمية:

بعد استقلاب البروتينات الشحمية أحد سبل الاستقلاب المعقدة في العضوية الحية فقد

أجمعت الدراسات الحديثة على تقسيمه إلى (٤) سبل رئيسية:

أولاً: سبيل استقلاب البروتينات الشحمية داخلية المنشأ.

ثانياً: سبيل استقلاب البروتينات الشحمية خارجية المنشأ.

ثالثاً: سبيل مستقلبات (LDL).

رابعاً: سبيل نقل الكوليسترول المعكوس. (٢٠)

أولاً: سبيل استقلاب البروتينات الشحمية خارجية المنشأ:

بعد أن يتم امتصاص الشحوم والفيتامينات الذوابة في الدهن من قبل خلايا الزغابات المعوية، تقوم عضيات هذه الخلايا المختصة بتعبئة هذه الشحوم في حويصلات كبيرة الحجم (٤٠٠ - ٥٠٠) نانومتر يطلق عليها اسم الدقائق الكيلوسية وعندما تكون هذه الدقائق حديثة الولادة فهي تتألف بشكل رئيسي من ثلاثيات الغليسريد بنسبة (٩٠%) إضافة إلى مكونات بروتينية هي بأغلبها مكونة من الصميم (B- 48) حيث أعطي هذا الترقيم نسبة للنظام المثوي حيث يعادل حجمه حوالي 48% من الصميم (B-100) (١٤). وقد تم إثبات ذلك بعدة دراسات اعتمدت على حل الدقائق الكيلوسية ودراسة محتواها بطرائق الترحيل على هلامات SDS والبولي أكريلاميد (١١١). كذلك تحتوي الدقائق الكيلوسية كميات قليلة من الصمائم C-I، C-II، A-4-C-III (٦١) يتم إفراز هذه الدقائق إلى اللف المعوي ومنه تذهب للقناة الصدرية لتغادر منها لدوران العام، وعند وصولها للشعيرات الدموية المحيطة ينشط الصميم CII المتوضع على سطح هذه الجسيمات إنزيم (LPL) المتوضع على الخلايا البطانية للشعيرات الدموية فيقوم هذا الأنزيم بحلمة نواة الدقائق التي تتشكل بشكل رئيسي من TAG وتحرر الحموض الدسمة التي تؤخذ من قبل النسيج الشحمي وخلايا العضلات الهيكلية وبعد هذه العملية تتحول الدقائق إلى ما يسمى بقايا الدقائق الكيلوسية، التي تعتبر غنية نسبياً بستررات الكوليسترول وتحتوي أيضاً الصمائم E & (B-40) وتتقل هذه البقايا للكبد حيث تلغمها الخلايا الكبدية عبر فاعلية مستقلبات LDL ومستقلبات بقايا الدقائق الكيلوسية، وتتمتع هذه الأخيرة بفاعلية مزدوجة من حيث كونها أيضاً مستقلبات للجلوبولين الكبرى (٢٠)

ثانياً: سبيل استقلاب البروتينات الشحمية داخلية المنشأ:

يتمتع الكبد بقدرة اصطناع ثلاثيات أسيل الغليسرول اعتباراً من الفحوم المائية والحموض الدسمة وكذلك فهو يقوم باصطناع الكولسترول في حالة كون الكولسترول القوتي غير كاف ويتم اصطناع الكولسترول عبر زيادة فاعلية أنزيم HMG-CoA ريديوكتاز. (١٤)

- تتجمع ثلاثيات الغليسيريد مع الكولسترول الداخلي المنشأ والفيتامينات الذوابة في الدهن ثم تعبأ في حويصلات يطلق عليها اسم VLDL، تتسم بغناها بالـ TAG الذي يشكل حوالي (٥٥%) من كتلة الجسيمة كما تحوي جسيمة VLDL جزيئة واحدة من الصميم (B-100) كصميم رئيسي وكميات قليلة من الصميم E و الصميم C(٦١). تخضع ثلاثيات الغليسيريد الموجودة في VLDL لعملية حلمهة (مشابهة لما حصل لثلاثيات الغليسرين القونية أي بتواسط C-II وفاعلية LPL) وبنتيجة عملية الحلمهة تتحول VLDL لسما يسمى لـ IDL ويذهب الصميم (c) إلى (HDL).

تتميز جسيمات IDL بصغر حجمها وارتفاع كثافتها بالمقارنة مع VLDL وينتظرها مصيران محتملان:

- إما أن تخضع لتصفية كبدية مباشرة عن طريق التداخل ما بين مستقبلات LDL والصميم E.

- أو تخضع لفاعلية إنزيم ليباز ثلاثيات الغليسيريد الكبدية الذي يتوضع في أشباه الجيوب الكبدية حيث يحلمه الإنزيم السابق ثلاثيات الغليسيريد ويستبدلها باسترات الكولسترول (٢) خلال هذا المسار الاستقلابي تذهب جميع الصمائم لبروتينات شحمية أخرى ولا يبقى سوى الصميم (B-100)، ونتيجة هذا التحول النهائية هي (LDL) (٩٠)

ثالثاً سبيل مستقبلات LDL: الشكل (٦-١)

هناك مستقبلات خاصة تتوضع في جوبات مغطاة تأخذ مكانها على سطح النشاء البلازمي. وتقوم بالتعرف على الصميم (B-100)، الخاص بجزيئة (LDL)، وربطه (٩٠). بعد ذلك تدخل جسيمات LDL في الجوبات المغطاة سالفة الذكر وتتصهر في محتواها لتشكل الإندوزومات، ينفصل بعدها LDL عن المستقبلات التي تعود لسطح الخلية ليعاد استعمالها، ويذهب LDL إلى الجسيمات الحالة وفيها يتدرك الصميم (B-100) لبيبتيدات صغيرة وحموض أمينية (٦١). وتحلمه استرات الكولسترول و يتحرر الكولسترول بالنتيجة. الكولسترول الحر يستخدم حسب الحاجة له مثلاً في عمليات اصطناع العشاء الخلوي أو تركيب الهرمونات الستيروئيدية في النسيج الهدف.....

الحموض الصفراوية في الخلايا الكبدية.....

تمتلك بعض الخلايا قدرة على تنظيم محتواها من الكوليسترول حيث أن الزيادة في كميته تعود إلى:

١- تخفيض معدل اصطناع الكوليسترول الداخلي المنشأ بتثبيط إنزيم (HMG-CoA) ريدوكتاز.

٢- زيادة تشكيل استيريات الكوليسترول التي يتم تقويضها فيما بعد بفاعلية ACAT

٣- كبت اصطناع مستقبلات LDL جديدة وذلك بتثبيط ترجمة وانتساخ مورثة هذه المستقبلات. (١١٠).

يمكن أن يتم أخذ (LDL) من قبل نسيج خارج كبدية بعملية امتصاص السوائل الخلوية (Pino cytos) وهي لا تعتمد على وجود المستقبلات (١٤).

إن الالتقام غير المعتمد على المستقبل يزداد وضوحاً في حالة ارتفاع تراكيز LDL البلازمية، وفي حالات ارتفاع الكوليسترول العائلي (FH) وهذا النوع من الالتقام غير قابل للالتحاق أو للتنظيم (٦١).

كذلك فبعض الخلايا خارج الكبدية تستطيع التقام الكوليسترول عبر فاعلية مستقبلات كانسة (٢) حيث هذه المستقبلات الكانسة تتعرف على (LDL) المعدل أو المحور وتتواجد في البلاعم وفي أنماط خلوية أخرى وهي التي تساعد على دخول LDL للبلاعم وتحولها لما يسمى الخلايا الرغوية (Foam cells) (٩٠). إن تثلي (LDL) يحرك عادة عبر مستقبلات (LDL) والمتبقي يحرك بواسطة نظام الخلايا الكانسة.

رابعاً: مسبيل نقل الكوليسترول المعكوس: الشكل (٥-١)

يصطنع الكبد جزيئات (HDL) ويفرزها وتكون في البداية ذات شكل قرصي وهي تتألف بشكل رئيسي من الصميم (A-I)، والشحوم الفوسفورية (٧٤). وهذه الجسيمات تتمتع بخاصية جذب الكوليسترول الحر الزائد من الخلايا خارج الكبدية ومن البروتينات الشحمية الأخرى. حيث يؤسّر الكوليسترول بفعل إنزيم ليبستين كوليسترول أسيل ترانسفيراز LCAT ويعتبر الصميم (A-I) عاملاً مساعداً مهماً لهذا الإنزيم. (٧٤)

تتوضع استيريات الكوليسترول هذه في نواة (HDL) الذي يزداد حجمه تدريجياً نتيجة ازدياد حجم نواته، وتتكرر زيادة حجم جسيمة (HDL) بانتقال صماتم بروتينية وشحوه فوسفورية وحتى ثلاثيات الغليسريد من بروتينات شحمية أخرى (٩٠).

وتتحول جزيئة DL بشكل تدريجي لتأخذ الشكل الكروي. ومن هذا يلاحظ وجود صيف واسع لجزيئات HDL من حيث الحجم والكثافة ولسهولة الدراسة فهي تصنف بشكل رئيسي لـ

HDL₂ & HDL₃ حيث أن HDL₂ يحتوي على ضعف كمية الكوليسترول الموجودة في HDL₃ ، تقوم جزيئات HDL بتسليم محتواها من الكوليسترول للكبد بإحدى الآليات التالية:

- (١) يتم أخذ استيريات الكوليسترول من (HDL) بشكل انتقائي في الكبد عبر فاعلية مستقبلات (HDL) كبدية ، وتعاد جسيمات (HDL) للدوران من أجل عملية نقل أخرى.
 - (٢) تنقل استيريات الكوليسترول من (HDL) ليبروتينات شحمية أخرى في الكبد بواسطة البروتين الناقل لاسترات الكوليسترول.
 - (٣) يتم التعرف على الصمغ (E) الخاص بـ (HDL) من قبل مستقبلات البقايا الكبدية والتي تساعد في تحريكه للكبد.
- تسمى العمليات السابقة بمجموعها مسار نقل الكوليسترول المعكوس التي ينقل عبرها الكوليسترول من الخلايا المخيطية وبعض البروتينات الشحمية للكبد بشكل راجع ليستخدم أو يخزن (١٤).

١٠١٠٤؛ اضطرابات استقلاب البروتينات الشحمية:

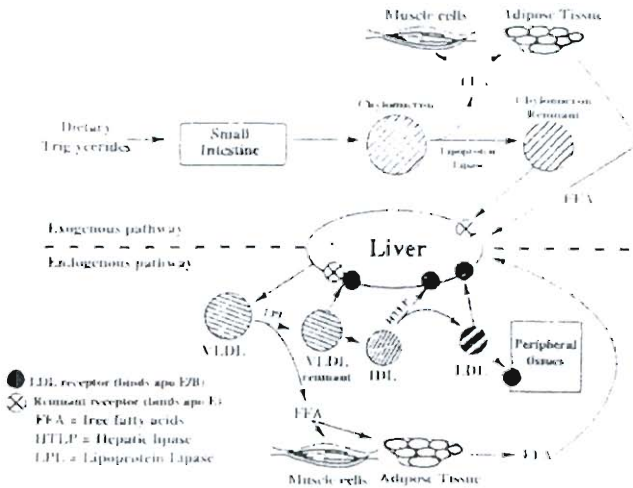
سوف يتم شرح اضطرابات استقلاب البروتينات الشحمية التي تتعرض كل مسار على حدة. علماً أن ما يهمنا سريريًا كعامل خطورة للمرض القلبي الوعائي هو الاضطرابات التي تسرع حدوث وتطور تصلب العصيدية. وتنتج اضطرابات استقلاب البروتينات الشحمية بشكل عام عن:

- (١) زيادة إنتاج البروتينات الشحمية.
 - (٢) اضطراب العمليات داخل الوعائية (على سبيل المثال الحزمة الإنزيمية لـ TAG) .
 - (٣) خلل الالتقام الخلوي للبروتينات الشحمية.
- وعلى العكس فإن انخفاض تراكيز البروتينات الشحمية ينجم عن انخفاض الإنتاج أو زيادة تحريك هذه البروتينات الشحمية. (١٢ ، ٢٥)

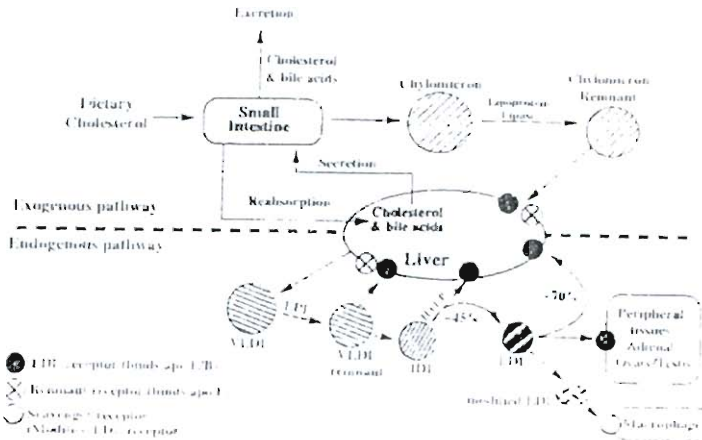
أولاً: الاضطرابات الوراثية في سبيل استقلاب البروتينات الشحمية خارجية المنشأ:

- (١) العوز التام للبروتين الشحمي B ، انخفاضه ، داء حجز الدقائق الكينوسية :
العوز التام للبروتين الشحمي (B) أو انخفاض البروتين الشحمي (B) متمثل للواقع تشخص بعجز عن إنتاج الدقائق الكينوسية الحاوية للصمغ (B) و (LDL) و (VLDL)

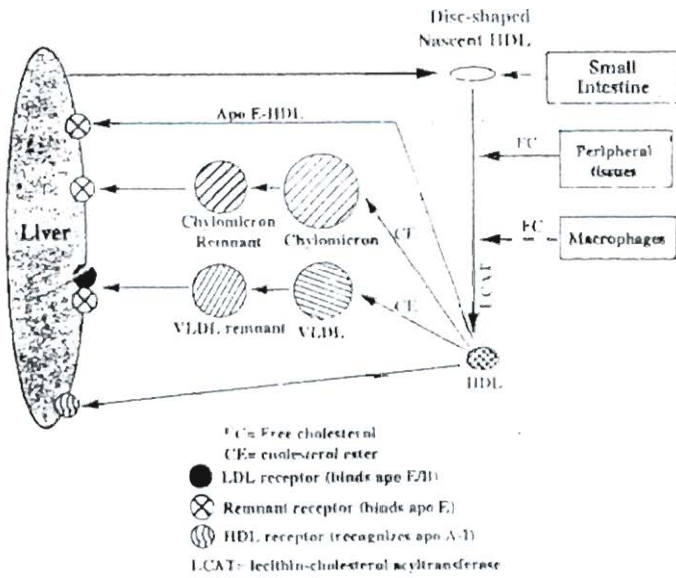
الشكل (٣-١) سبيل استقلاب ثلاثيات اسيل الغليسرول بقسميه الداخلي والخارجي (٦١)

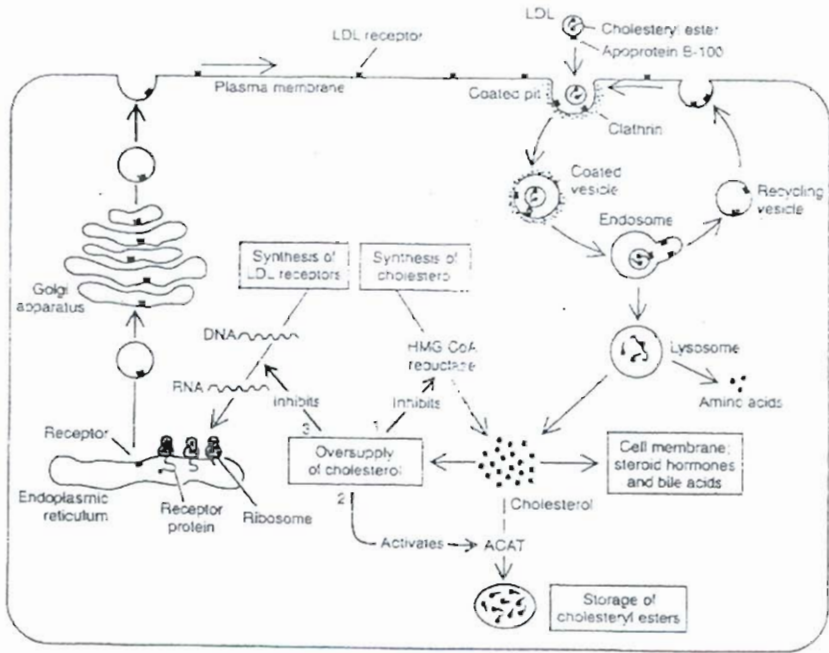


الشكل (٤-١) سبيل استقلاب الكوليسترول بقسميه الداخلي والخارجي (٦١)



الشكل (٥-١) ممر نقل الكوليسترول المعكوس (٦١).





شكل (١-٦) سبيل مستقبلة (LDL) (٢٠)

نظراً لتواجد الصميم (B-100) على سطح جسيمة LDL، فهناك مستقبلات خاصة تتعرف على هذا الصميم وتتوضع هذه المستقبلات في جوبات معطاة coated pits ثم توخذ لداخل الخلية على شكل حويصلات مغلفة تنصهر معا فيما بعد لتشكل الإندوزومات.

إن الوسط الحمضي في داخل الإندوزومات، يسبب انفصال جسيمة LDL عن المستقبلات سالفة الذكر التي تعود لسطح الخلية لتمارس دورها من جديد.

أما جسيمات LDL فتوخذ للجسيمات الحالة حيث يحطم الصميم (B-100) لحموض أمينية بينما يتحول الكوليسترول العوضر لكوسترون حو يستخدم وفقاً لحاجة الخلية.

إن تنظيم سويات الكوليسترون الخلوية يتم بشكل ذاتي.

يسبب التزويد الزائد بالكوليسترون:

١- خفض اصطناع الكوليسترون بتثبيط HMG-coA ريدوكتاز.

٢- زيادة حزن استيرات الكوليسترون بتثبيط ACAT.

٣- تثبيط صنع مستقبلات LDL جديدة وذلك عن طريق ترجمة وانتساح مورثة هذه المستقبلات.

مما ينتج عنه ضعف في امتصاص الدهون ومتلازمات عوز الفيتامينات الذوابة في الدهن وهذا يقود لتتكس الشبكية وتتكس دماغي ونخاعي شوكي وفاقات دم انحلالية (٢٥) .

العوز التام للبروتين الشحمي B هو اضطراب صبغي متنحي نادر المشاهدة وينجم عن خلل في إفراز الصميم B. وقد وجد أن الخلل المورثي يتوضع على المورثة المسؤولة عن تشفير البروتين الناقل لـ TAG الخاص بالجسيمات الصفرية (٢٨). الأشخاص متخالفي اللواقح لديهم سويات طبيعية من البروتينات الشحمية .

(ب) انخفاض البروتين الشحمي B ينجم عن اضطرابات في مورثة الصميم B . وهو نسبياً اضطراب نادر وصبغي سائد بالمشاركة co-dominant يتصف بسويات دورانية منخفضة من LDL (٥٩).

(ج) داء احتجاز الدقائق الكيلوسية (Anderson's D) ، يتصف بضعف في الامتصاص المعوي، غياب الصميم B-48 وسويات منخفضة لـ LDL الدوراني وهو اضطراب صبغي صاغر ونادر ولا ينتج عن خلل في مورثة الصميم B (٥٩).

(٢) عوز LPL ، الصميم C-II: يتصف كلا هذين الاضطرابين بوجود خلل في محتوى الدقائق الكيلوسية و VLDL (يتصف كلا هاتين الفرقتين بغناهما بـ TAG) وفي هذين الاضطرابين تلاحظ سويات مرتفعة جداً من VLDL والدقائق الكيلوسية إضافة لاصابات سريرية أخرى مثل التهاب البنكرياس الحاد، الأورام الجلدية الصفراوية، وما يهنا هنا أن مخاطر التصلب العصيدي لا تتزايد بشكل واضح (١٣).

يتم انتقال الاضطرابين السابقين بشكل صبغي صاغر وهما نادرين والسبب وجود اضطرابات متعددة في مورثة LPL الصبغي (22p 8) ومورثة الصميم C-II الصبغي (13q 19) (٢٠).

(٣) تصفية السقايا: عند وجود اضطراب في البروتين الشحمي B (نمط III من ارتفاع البروتينات الشحمية) ترتفع بوضوح سويات بقايا الدقائق الكيلوسية و IDL . إن هذا الاضطراب يرتبط بشكل ثابت مع خلل في مورثة الصميم E (الصبغي 13q 19) ومع اضطرابات في مورثات الصمائم CI ، CII .

الصميم E هنا يكون من النمط الشكلي E₂ (متماثل اللواقح) ويقفل هذا الصميم بالارتباط مع استقلاب LDL وبقايا الدقائق الكيلوسية . (٢٥ ، ٧٦)

في هذا النمط من اضطراب البروتينات الشحمية ترتفع سويات TAG و الكوليسترول بشكل معتدل وينتفق مع تكرارية مبكرة الحدوث للمرض القلبي الاكليني (CHD).

لكن خلل وظيفة الصمغ E أو حتى عوزه لا يكفي وحده لظهور هذه الحالة المرضية لكن يجب وجود اضطرابات مشاركة كالسكري ، وقصور الدرق أو اضطراب وراثي قاهر آخر (٥١،٧٦).

ثانياً: الاضطرابات الوراثية في سبيل استقلاب الشحوم داخلية المنشأ ومستقبلات LDL:

ارتفاع شحوم الدم المختلط: (FCHL) تتظاهر هذه الإصابة إما بارتفاع (TAG) أو الكوليسترول أو كلا النمطين. يتصف هؤلاء الأشخاص بقدرة فائضة على اصطناع B-100 في الكبد (٥٩) ويكون LDL عند هؤلاء الأشخاص يكون صغير الحجم وكثيفاً ومعرض بشدة وبصورة آنية للضرر التأكسدي (٥٢) ويعتبر LDL هذا من العوامل المولدة بشدة للتصلب العصيدي.

نمط وراثية هذا الداء غير واضح حيث أن مورثة الصمغ B تكون طبيعية، حيث عزا البعض هذا الاضطراب لخلل في فاعلية LPL أو لخلل في مورثة CIII (الذي يثبط فاعلية LPL) وقد يكون اشتراك هذين العاملين سبباً في (FCHL) . (٢٠٠٧)

ارتفاع الكوليسترول العائلي والخلل العائلي في الصمغ (B-100): يتصف ارتفاع الكوليسترول العائلي بأورام صفراوية تتوضع في أوتار العضلات وبارتفاع في تراكيز LDL و LDL- Ch ، وينجم هذا المرض بشكل رئيسي عن خلل في مورثة مستقبلات LDL وقد تم وصف العديد من الطفرات التي تصيب هذه المورثة مؤثرة في مسار عمل مستقبلات LDL في الخلية، بما في ذلك الارتباط مع الصمغ (B-100) و E (٥٢، ٩٦) تتوافق هذه الحالة مع إصابة CHD باكراً الوقوع، ويزداد الوضع سوءاً بوجود أليل معين للصمغ (a) ، apo (a) (١٣٩) وتتلطف بوجود أليل مخفض لتركيز LDL وموقع هذا الأليل مختلف عن موضع مورثة مستقبله (LDL) أو موقع الصمغ (B-100) . (٥٩)

إن متاثلي اللواقح المصابين بارتفاع الكوليسترول العائلي الناجم عن خلل مستقبلات LDL معرضين لهجمات قلبية أكيدة الوقوع في العقد الأول والثاني والموت قبل سن عشرين عاماً وهو عامل خطورة مؤكد.

- اضطراب الصمغ (B-100) يتوافق مع ارتفاع LDL-Ch. والسبب هو وجود الصمغ B-100 المتبذل [طفرة في CPG (ثنائي النوكليوتيد) الخاص بـرموز الحمض الأميني {3500} ينتج عنها تبديل الأرجنين بالغلوتامين].

إن LDL الذي يحتوي هذا الصمغ (B-100) المتبذل يفشل في الارتباط بمستقبلاته.