Metabolism of phospholipids and cholesterol

Phospholipids

- Are polar, ionic compounds composed of an alcohol that is attached by a phosphodiester bridge to either diacylglycerol or sphingosine (amphipathic)

  هي مركبات أيونية قطبية تتكون من كحول مرتبط بجسر فوسفودايستر إما بثنائي أسيل جليسرول أو سفينجوزين (مادة أمفيباثية)

- Phospholipids are the predominant lipids of cell membranes that function as a **reservoir for intracellular messengers** and for some proteins, they serve as **anchors to cell membranes**.

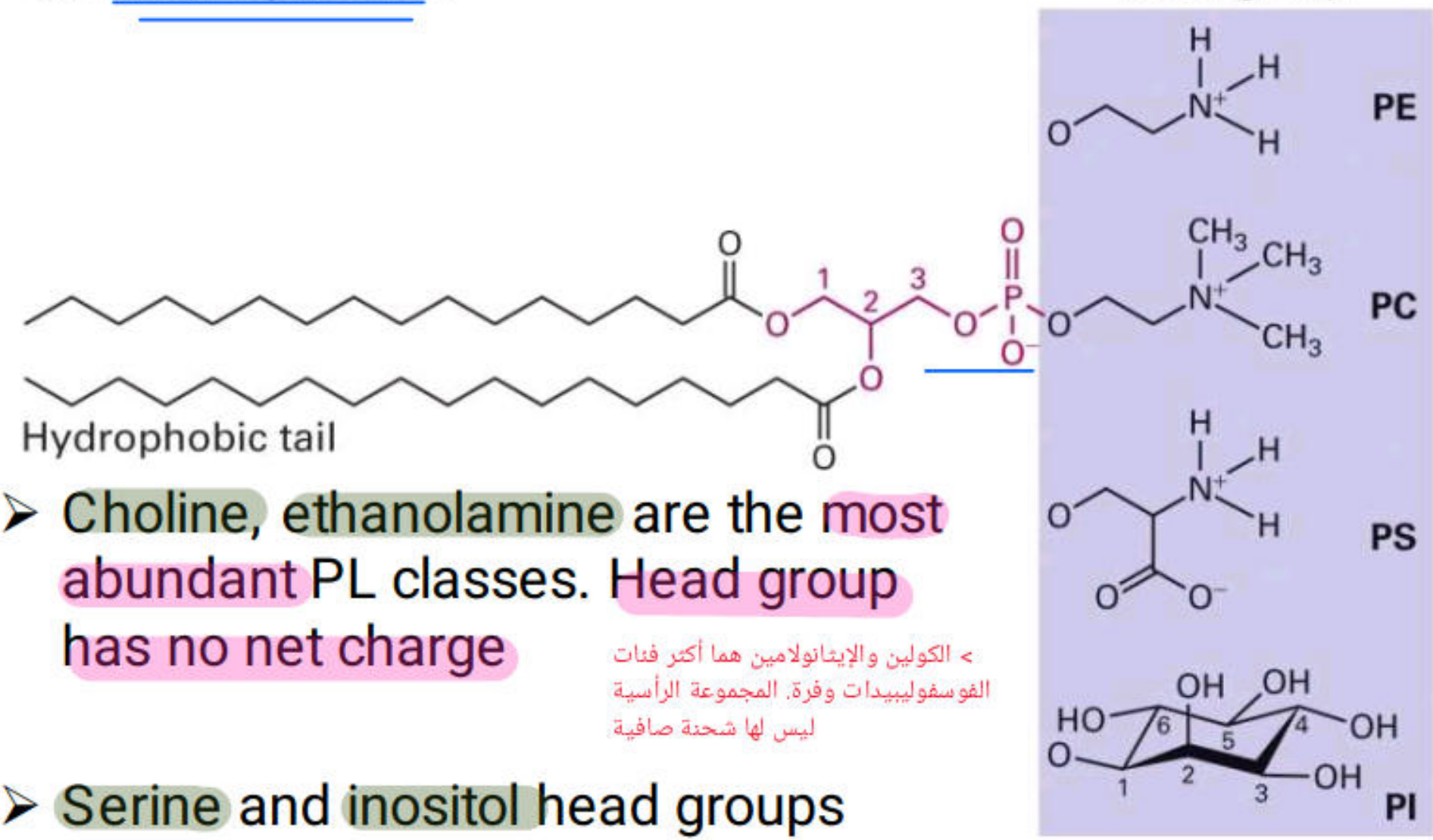
  الفوسفوليبيدات هي الدهون السائدة في أغشية الخلايا التي تعمل كمخزن للرسل داخل الخلايا، وبالنسبة لبعض البروتينات، فإنها تعمل كمثبتات لأغشية الخلايا.

- Nonmembrane-bound phospholipids serve additional functions in the body, as components of **lung surfactant** and essential components of **bile** that aid in the **solubilization of cholesterol**

  تؤدي الفوسفوليبيدات غير المرتبطة بالغشاء وظائف إضافية في الجسم، كمكونات للسطح الرئوي ومكونات أساسية للصفراء التي تساعد في إذابة الكوليسترول

Different types of phospholipids

(a) Phosphoglycerides



- Choline, ethanolamine are the most abundant PL classes. Head group has no net charge

> الكولين والإيثانولامين هما أكثر فئات الفوسفوليبيدات وفرة. المجموعة الرأسية ليس لها شحنة صافية

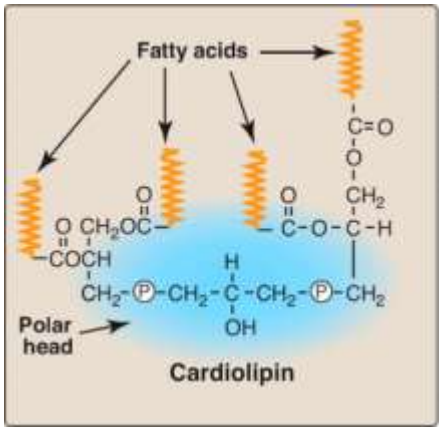
- Serine and inositol head groups have net negative charges

> المجموعات الرأسية للسيرين والإينوزيتول لها شحنات سالبة صافية

Phospholipids

- **Cardiolipin:** cardiolipin is virtually exclusive to the inner mitochondrial membrane, where it is required for the maintenance of certain respiratory complexes

الكارديوليبين: يتواجد الكارديوليبين بشكل حصري تقريبًا في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، حيث يُعد ضروريًا للحفاظ على بعض المركبات التنفسية

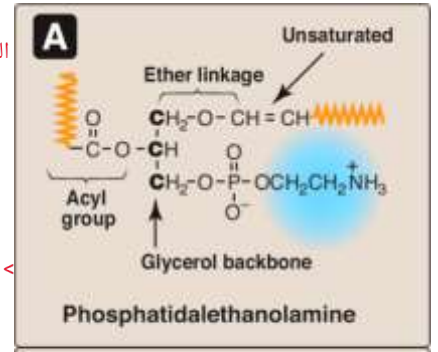


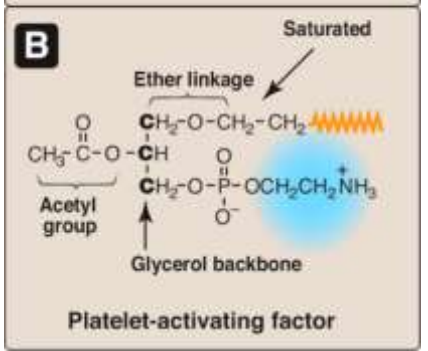
- **Plasmalogens:** when an unsaturated alkyl group attached by an ether linkage to the core glycerol molecule, a plasmalogen is produced. phosphatidalethanolamine (abundant in nerve tissue, phosphatidalcholine (abundant in heart muscle) is the other quantitatively significant ether lipid in mammals.

البلازمالوجينات: عند ارتباط مجموعة ألكيل غير مشبعة برابطة إيثرية بجزيء الجلسرين الأساسي، يتم إنتاج البلازمالوجين. يُعدّ فوسفاتيديل إيثانولامين (الموجود بكثرة في الأنسجة العصبية) وفوسفاتيديل كولين (الموجود بكثرة في عضلة القلب) من الدهون الإيثرية الأخرى ذات الأهمية الكمية في الثدييات.

- **Platelet-activating factor (PAF):** is an unusual ether glycerophospholipid, with a saturated alkyl group in an ether link to carbon 1 and an acetyl residue at carbon 2

عامل تنشيط الصفائح الدموية (PAF): هو جليسرول فوسفوليبيد إيثري غير عادي، يحتوي على مجموعة ألكيل مشبعة في رابطة إيثرية مع ذرة الكربون 1 وبقايا أسيتيل عند ذرة الكربون 2.





- It binds to surface receptors, triggering potent thrombotic and acute inflammatory events. PAF activates inflammatory cells and mediates hypersensitivity, acute inflammatory, and anaphylactic reactions. It causes platelets to aggregate and degranulate, and neutrophils and alveolar macrophages to generate superoxide radicals

يرتبط بمستقبلات سطحية، مما يؤدي إلى أحداث تخثرية قوية والتهابية حادة. ينشط PAF الخلايا الالتهابية ويتوسط في فرط الحساسية والالتهابات الحادة وردود الفعل التأقية. يتسبب في تجمع الصفائح الدموية وتحللها، وفي قيام العدلات والبلعميات السنخية بتوليد جذور الأكسجين الفائقة

Sphingophospholipids sphingomyelin

- The backbone of sphingomyelin is the amino alcohol sphingosine, rather than glycerol .

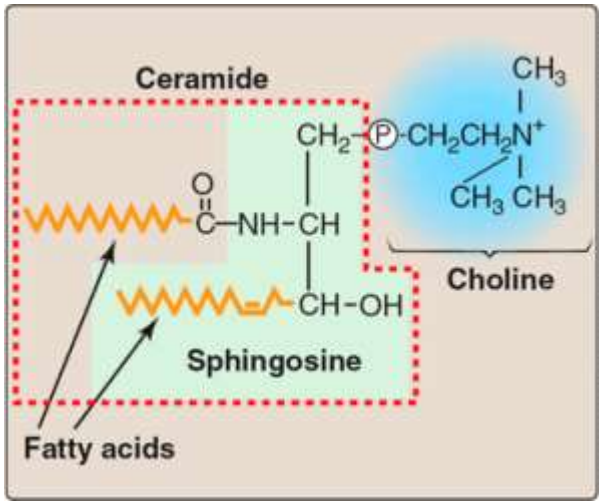
> العمود الفقري للسفينغوميلين هو كحول أميني، السفينغوزين، وليس الجليسرول.

- A long-chain fatty acid is attached to the amino group of sphingosine through an amide linkage, producing a ceramide, which can also serve as a precursor of **glycolipids**. The alcohol group at carbon 1 of sphingosine is esterified to phosphorylcholine, producing sphingomyelin, the only significant sphingophospholipid in humans.

> يرتبط حمض دهني طويل السلسلة بمجموعة الأمين في السفينغوزين برابطة أميدية، مما ينتج عنه سيراميد، والذي يمكن أن يكون أيضًا بمثابة طليعة للغليكوليبيدات. ترتبط مجموعة الكحول الموجودة على ذرة الكربون رقم 1 في السفينجوزين برابطة إسترية مع الفوسفوريل كولين، مما ينتج عنه السفينغوميلين، وهو السفينغوفوسفوليبيد الوحيد المهم في جسم الإنسان.

- Sphingomyelin is an important constituent of the **myelin of nerve fibers** that insulates and protects neuronal fibers of the central nervous system

> يُعد السفينغوميلين مكونًا هامًا من مكونات الميالين في الألياف العصبية التي تعزل وتحمي الألياف العصبية في الجهاز العصبي المركزي



Biosynthesis of membrane phospholipids

> تخليق جزيء العمود الفقري (الجلسرين أو السفينجوزين)
> ارتباط الأحماض الدهنية بالعمود الفقري برابطة إسترية أو أميدية.
> إضافة مجموعة رأس محبة للماء من خلال رابطة فوسفودايستر.

> يتطلب تخليق دهون الأغشية بشكل عام ما يلي:

- Synthesis of membrane lipids requires in general :
  - Synthesis of backbone molecule (glycerol or sphingosine)
  - Attachment of F.A to the backbone by ester or amide linkage.
  - Addition of hydrophilic head group through phosphodiester linkage.
  - Alteration or exchange of head group to yield final phospholipids.

> تغيير أو استبدال مجموعة الرأس لإنتاج الفوسفوليبيدات النهائية.

- PL Synthesis occur in smooth **endoplasmic reticulum** then goes to **Golgi apparatus** and then to membranes of organelles or the plasma membrane, or are secreted from the cell by exocytosis

> يحدث تصنيع الفوسفوليبيدات في الشبكة الإندوبلازمية الملساء، ثم ينتقل إلى جهاز جولجي، ثم إلى أغشية العضيات أو الغشاء البلازمي، أو يتم إفرازه من الخلية عن طريق الإخراج الخلوي

- All cells except mature RBC can synthesize phospholipid

> يمكن لجميع الخلايا باستثناء خلايا الدم الحمراء الناضجة تصنيع الفوسفوليبيد

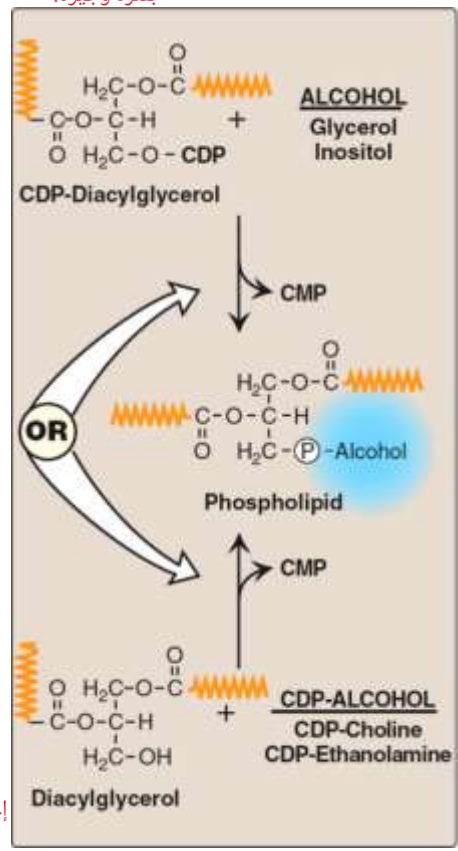
اخر فقرة

Synthesis of PE and PC

> يُعد ثنائي بالميتويل فوسفاتيديل كولين (DPPC)، الذي تُنتجه وتُفرزه الخلايا الرئوية من النوع الثاني، المكون الدهني الرئيسي للمادة الفعالة السطحية للرئة. تعمل المادة الفعالة السطحية على تقليل التوتر السطحي لهذه الطبقة السائلة، مما يقلل الضغط اللازم لإعادة نفخ الحويصلات الهوائية، وبالتالي يمنع انهيارها. يمكن تسريع نضج الرئة بإعطاء الأم الجلوكوكورتيكويدات قبل الولادة بفترة وجيزة.

- PC and PE are the most abundant phospholipids in most eukaryotic cells. Choline and ethanolamine are obtained either from the diet or from the turnover of the body's phospholipids.

يُعد كل من الفوسفاتيديل كولين (PC) والفوسفاتيديل إيثانولامين (PE) أكثر الفوسفوليبيدات وفرةً في معظم الخلايا حقيقية النواة. يُحصل على الكولين والإيثانولامين إما من النظام الغذائي أو من تجدد فوسفوليبيدات الجسم.



- **Synthesis from preexisting choline and ethanolamine**: by phosphorylation of choline or ethanolamine by kinases, followed by conversion to the activated form, CDP-choline or CDP-ethanolamine. Then, choline-phosphate or ethanolamine-phosphate is transferred from the nucleotide (CMP) to a molecule of diacylglycerol

>التخليق من الكولين والإيثانولامين الموجودين مسبقًا: عن طريق فسفرة الكولين أو الإيثانولامين بواسطة الكينازات، متبوعًا بالتحويل إلى الشكل النشط، CDP-كولين أو CDP-إيثانولامين. ثم، يتم نقل فوسفات الكولين أو فوسفات الإيثانولامين من النيوكليوتيد (CMP) إلى جزيء ثنائي أسيل جليسرول

- The reutilization of choline is important because, as humans can synthesize choline de novo, the amount made is insufficient for our needs.

إعادة استخدام الكولين مهمة لأنه، بما أن البشر قادرون على تصنيع الكولين من الصفر، فإن الكمية المصنعة غير كافية لاحتياجاتنا.

- dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) made and secreted by Type II pneumocytes, is the major lipid component of **lung surfactant**. Surfactant serves to decrease the surface tension of this fluid layer, reducing the pressure needed to reinflate alveoli, thereby preventing alveolar collapse. Lung maturation can be accelerated by giving the mother glucocorticoids shortly before delivery.

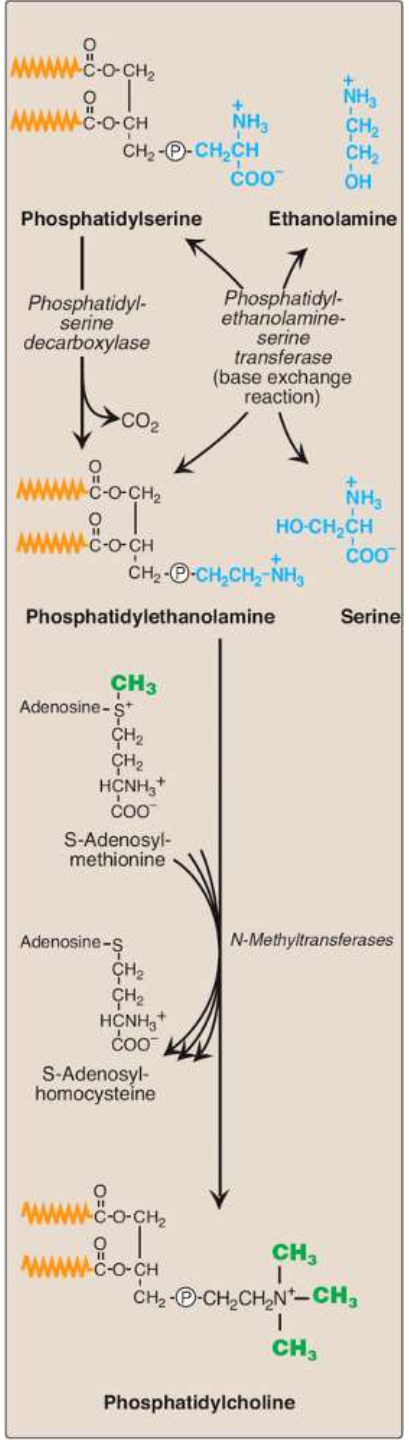
Synthesis of PE, PC and PS

- **Synthesis of PC from PS in the liver**: To provide the needed PC (secreted in bile), PS is decarboxylated to PE by PS decarboxylase, an enzyme requiring pyridoxal phosphate as a cofactor. PE then undergoes three methylation steps to produce PC

- Phosphatidylserine (PS): provided by the base exchange reaction, in which the ethanolamine of PE is exchanged for free serine to produce the PS required for membrane synthesis

> فوسفاتيديل سيرين (PS): يتم توفيره عن طريق تفاعل تبادل القاعدة، حيث يتم استبدال إيثانولامين PE بالسيرين الحر لإنتاج PS المطلوب لتخليق الغشاء

> تخليق الفوسفاتيديل كولين من الفوسفاتيديل سيرين في الكبد: لتوفير الفوسفاتيديل كولين اللازم (المفرز في الصفراء)، يتم نزع الكربوكسيل من الفوسفاتيديل سيرين إلى فوسفاتيديل إيثانولامين بواسطة إنزيم نازع الكربوكسيل من الفوسفاتيديل سيرين، وهو إنزيم يتطلب فوسفات البيريدوكسال كعامل مساعد. ثم يخضع الفوسفاتيديل إيثانولامين لثلاث خطوات مثيلة لإنتاج الفوسفاتيديل كولين



Synthesis of PI

- PI is synthesized from free inositol and CDP-diacylglycerol

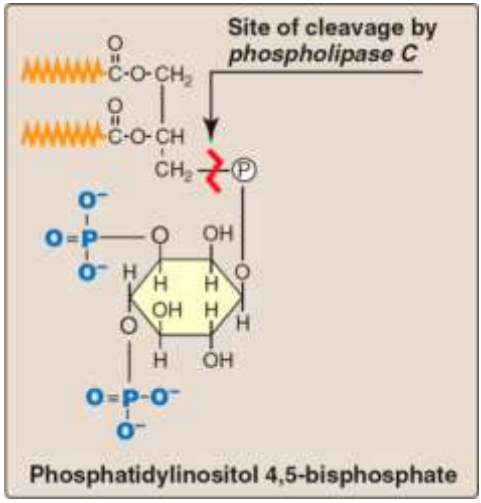
يُصنَع الفوسفاتيديل إينوزيتول من الإينوزيتول الحر وCDP ثنائي أسيل جليسرول

- PI is an unusual phospholipid in that it often contains stearic acid on carbon 1 and arachidonic acid on carbon 2 of the glycerol

< الفوسفاتيديل جليسرول هو فوسفوليبيد غير عادي لأنه غالبًا ما يحتوي على حوض الستياريك على ذرة الكربون ١ وحمض الأراكيدونيك على ذرة الكربون ٢ من الجليسرول

- PI serves as a reservoir of arachidonic acid in membranes and, thus, provides the substrate for prostaglandin synthesis when require

< يعمل الفوسفاتيديل جليسرول كمخزن لحمض الأراكيدونيك في الأغشية، وبالتالي يوفر الركيزة اللازمة لتخليق البروستاجلاندين عند الحاجة



- Phosphatidylglycerol is a precursor of cardiolipin. It is synthesized by a two-step reaction from CDP-diacylglycerol and glycerol 3-phosphate.

الفوسفاتيديل جليسرول هو طليعة الكارديوليبين. يتم تصنيعه من خلال تفاعل من خطوتين من ثنائي أسيل جليسرول CDP وجليسرول 3-فوسفات.

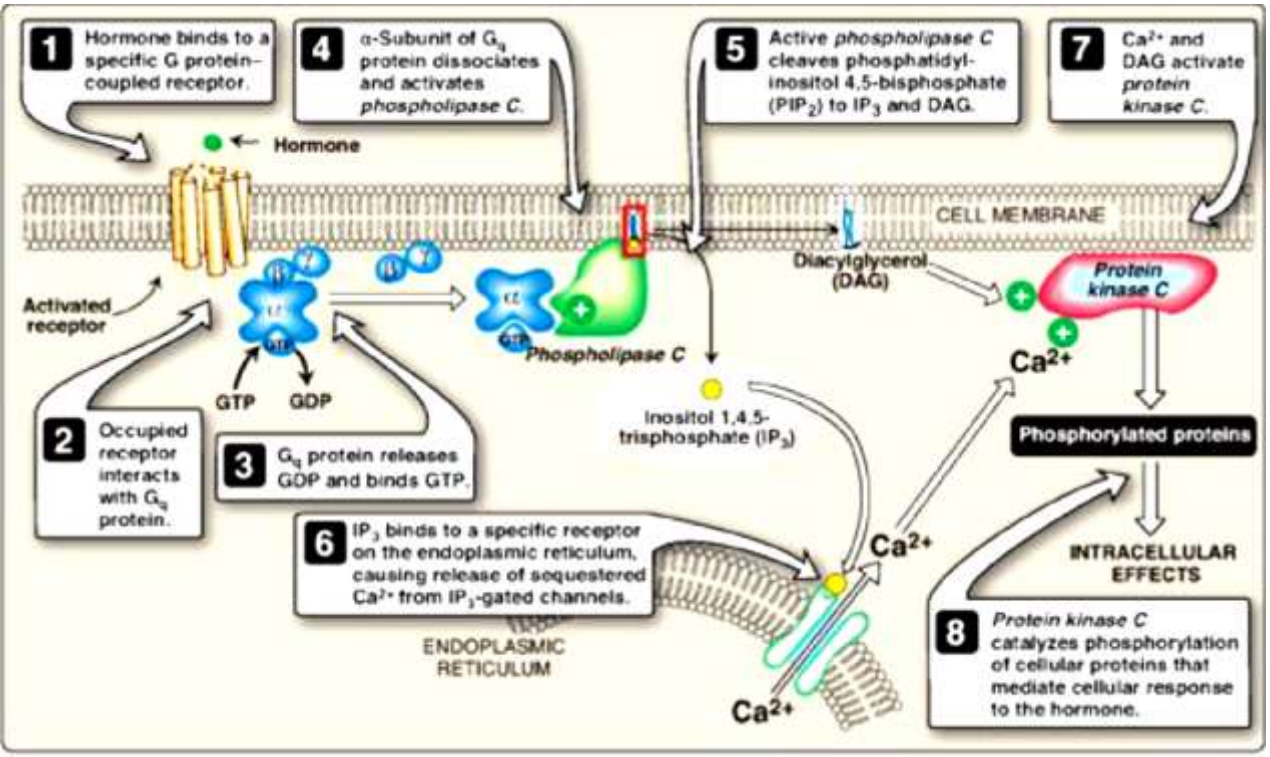
- Cardiolipin is synthesized by the transfer of diacylglycerophosphate from CDP-diacylglycerol to a preexisting molecule of phosphatidylglycerol.

< يتم تصنيع الكارديوليبين عن طريق نقل ثنائي أسيل جليسيروفوسفات من ثنائي أسيل جليسرول CDP إلى جزيء موجود مسبقًا من الفوسفاتيديل جليسرول.

Role of PI

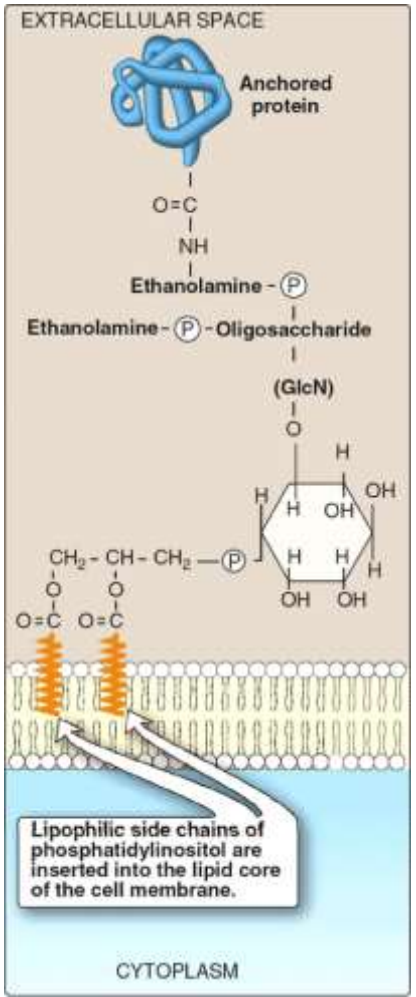
في نقل الإشارة عبر الأغشية PI

- PI in signal transmission across membranes

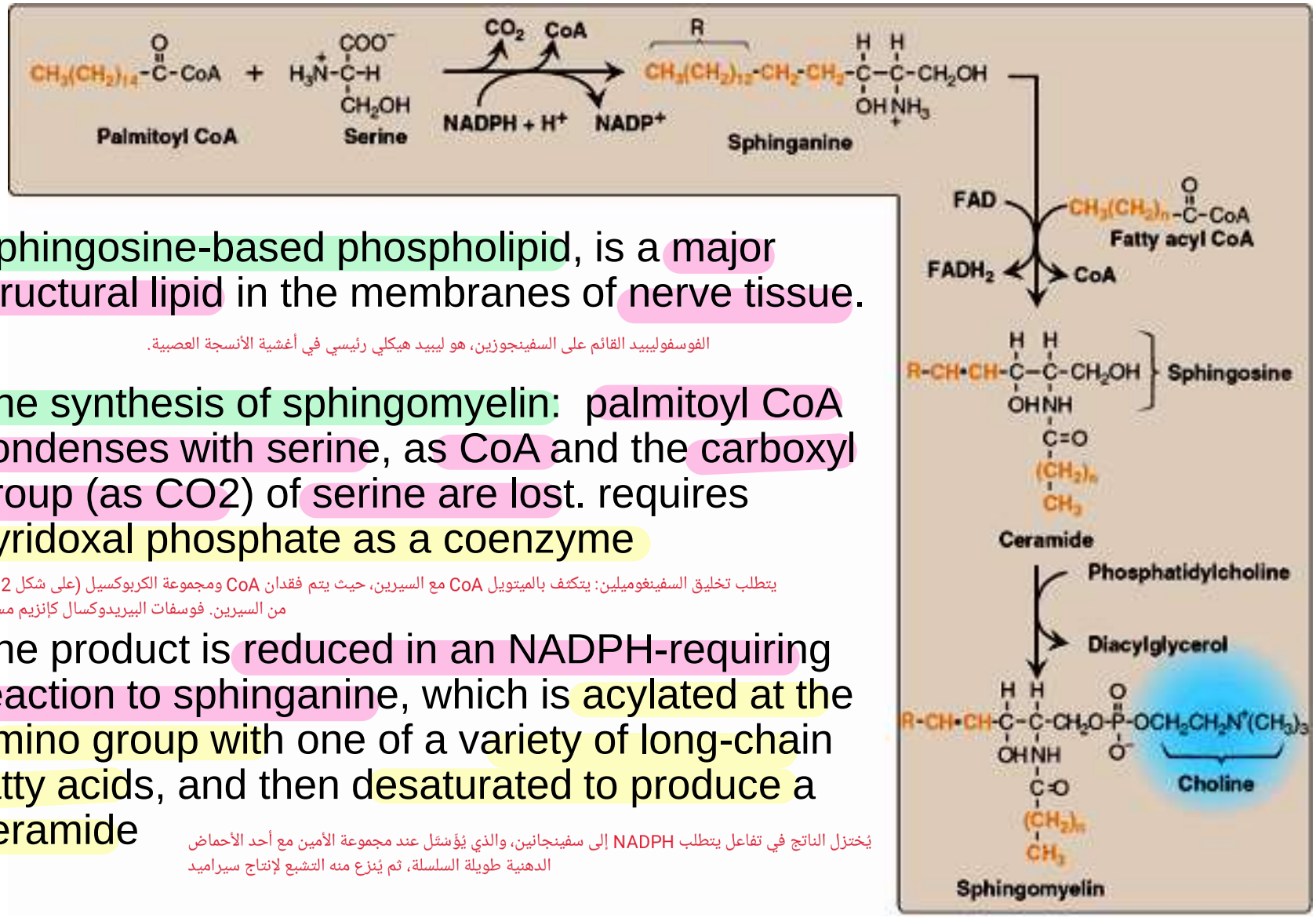


في تثبيت بروتين الغشاء PI <

- PI in membrane protein anchoring



Synthesis of sphingomyelin



- Sphingosine-based phospholipid, is a major structural lipid in the membranes of nerve tissue.

الفوسفوليبيد القائم على السفينجوزين، هو ليبيد هيكلي رئيسي في أغشية الأنسجة العصبية.

- The synthesis of sphingomyelin: palmitoyl CoA condenses with serine, as CoA and the carboxyl group (as CO2) of serine are lost. requires pyridoxal phosphate as a coenzyme

يتطلب تخليق السفينغوميلين: يتكثف بالميتويل CoA مع السيرين، حيث يتم فقدان CoA ومجموعة الكربوكسيل (على شكل CO2) من السيرين. فوسفات البيريدوكسال كإنزيم مساعد

- The product is reduced in an NADPH-requiring reaction to sphinganine, which is acylated at the amino group with one of a variety of long-chain fatty acids, and then desaturated to produce a ceramide

يُختزل الناتج في تفاعل يتطلب NADPH إلى سفينجانين، والذي يُؤسَّل عند مجموعة الأمين مع أحد الأحماض الدهنية طويلة السلسلة، ثم يُنزع منه التشبع لإنتاج سيراميد

Degradation of phosphoglycerides

- performed by phospholipases found in all tissues and pancreatic juice

يتم بواسطة الفوسفوليبازات الموجودة في جميع الأنسجة والعصارة البنكرياسية

- Some toxins and venoms have phospholipase activity, and several pathogenic bacteria produce phospholipases that dissolve cell membranes and allow the spread of infection.

بعض السموم لها نشاط فوسفوليباز، والعديد من البكتيريا الممرضة تنتج فوسفوليبازات تذيب أغشية الخلايا وتسمح بانتشار العدوى.

- Phospholipases hydrolyze the phosphodiester bonds of phosphoglycerides, with each enzyme cleaving the phospholipid at a specific site.

تقوم الفوسفوليبازات بتحليل روابط الفوسفودايستر في الفوسفوجليسريدات، حيث يقوم كل إنزيم بفصل الفوسفوليبيد في موقع محدد.

- Phospholipases release molecules that can serve as messengers (DAG and IP3), or that are the substrates for synthesis of messengers (arachidonic acid).

تُطلق الفوسفوليبازات جزيئات يمكن أن تعمل كناقلات (DAG وIP3)، أو تكون ركائز لتخليق الناقلات (حمض الأراكيدونيك).

- phospholipases A1 and A2 remove specific fatty acids from membrane-bound phospholipids; these can be replaced with alternative fatty acids using fatty acyl CoA transferase. This mechanism is used as one way to create the unique lung surfactant, DPPC and to insure that carbon 2 of PI (and sometimes of PC) is bound to arachidonic acid

تُزيل الفوسفوليبازات A1 وA2 أحماضًا دهنية محددة من الفوسفوليبيدات المرتبطة بالغشاء، ويمكن استبدالها بأحماض دهنية بديلة باستخدام ناقل أسيل COA الدهني.
تُستخدم هذه الآلية كإحدى طرق إنتاج مادة DPPC، وهي مادة فعالة سطحية فريدة للرئة، ولضمان ارتباط ذرة الكربون رقم 2 في PI (وأحيانًا في PC) بحمض الأراكيدونيك

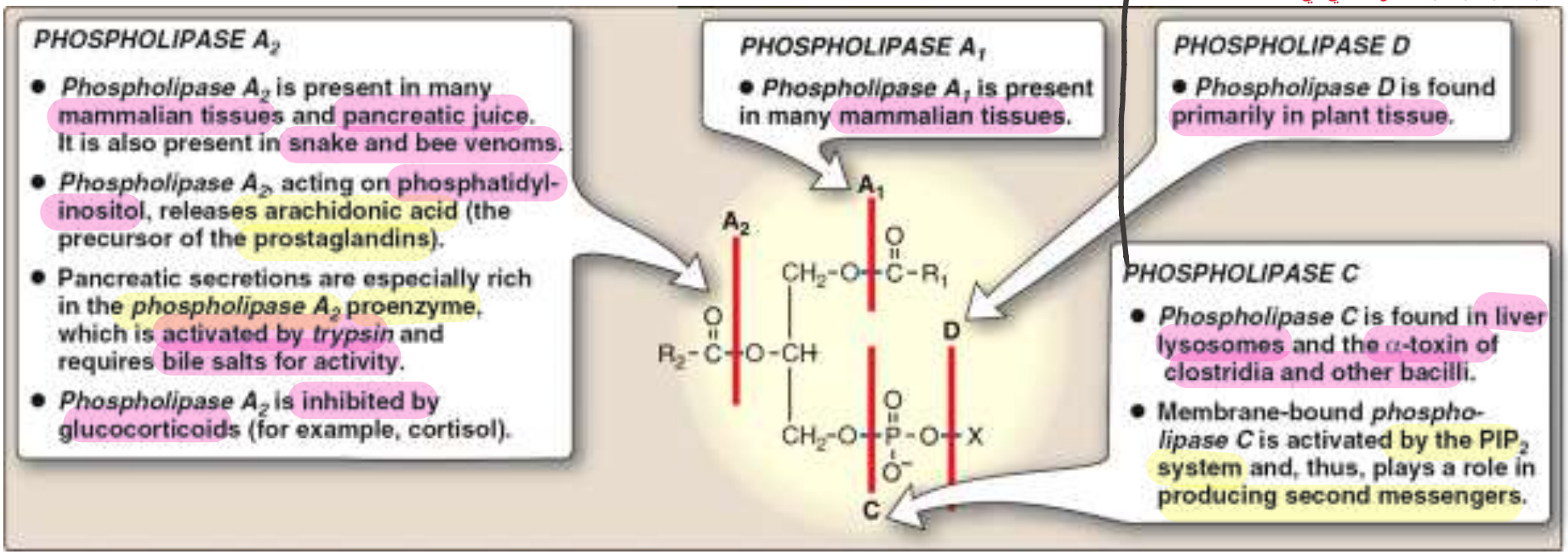
Degradation of phosphoglycerides

• يوجد فوسفوليباز ج في الليزوزومات الكبدية وسموم المطفيات والعصيات الأخرى. • يتم تنشيط فوسفوليباز ج المرتبط بالغشاء بواسطة PIP، وبالتالي، يلعب دورًا في إنتاج الرسل الثانويين.

• يوجد فوسفوليباز أ في العديد من أنسجة الثدييات وعصارة البنكرياس. كما يوجد في سموم الثعابين والنحل. • يعمل فوسفوليباز أ على فوسفاتيديل إينوزيتول، ويطلق حمض الأراكيدونيك (سلف البروستاجلاندينات). • إفرازات البنكرياس غنية بشكل خاص بإنزيم فوسفوليباز أ، وهو طليعة الإنزيم، والذي يتم تنشيطه بواسطة التربسين ويتطلب أملاح الصفراء للنشاط. • يتم تثبيط فوسفوليباز أ بواسطة الجلوكوكورتيكويدات (على سبيل المثال، الكورتيزول)

• يوجد فوسفوليباز أ في العديد من أنسجة الثدييات.

• يوجد فوسفوليباز د بشكل أساسي في الأنسجة النباتية.



Degradation of sphingomyelin

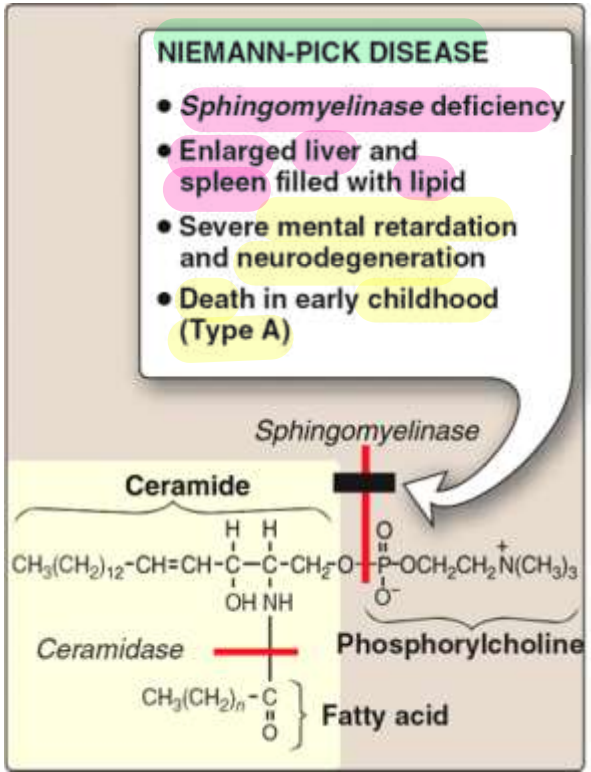
- Sphingomyelin is degraded by the lysosomal sphingomyelinase.

> يتحلل السفينغوميلين بواسطة إنزيم السفينغوميليناز الليزوزومي.

- Ceramides appear to be involved in the response to stress, and sphingosine inhibits protein kinase C

يبدو أن السيراميدات تشارك في الاستجابة للإجهاد، ويثبط السفينغوزين بروتين كيناز C

• نقص إنزيم سفينغوميليناز • تضخم الكبد والطحال الممتلئ بالدهون • تخلف عقلي شديد وتدهور عصبي • الوفاة في الطفولة المبكرة (النوع أ)



Synthesis of PGH_2

الخطوة الأولى في تخليق البروستاجلاندينات هي التدوير التأكسدي لحمض الأراكيدونيك الحر لإنتاج PGH، بواسطة إنزيم سينثاز بيروكسيد البروستاجلاندين (سينثاز PGH).

- The first step in the synthesis of prostaglandins is the oxidative cyclization of free arachidonic acid to yield PGH_2 by prostaglandin endoperoxide synthase (PGH synthase).

- This enzyme is an endoplasmic reticulum membrane-bound protein that has two catalytic activities:

هذا الإنزيم هو بروتين مرتبط بغشاء الشبكة الإندوبلازمية وله نشاطان تحفيزيان:

  - fatty acid cyclooxygenase (COX), which requires two molecules of O_2, and

> سيكلوأكسيجيناز الأحماض الدهنية (COX)، والذي يتطلب جزيئين من الأكسجين، و

  - peroxidase, which is dependent on reduced glutathione

> بيروكسيداز، والذي يعتمد على الجلوتاثيون المختزل

- PGH_2 is converted to a variety of prostaglandins and thromboxanes, by cell-specific synthases.

> يتم تحويل PGH إلى مجموعة متنوعة من البروستاجلاندينات والثرومبوكسانات، بواسطة سينثازات خاصة بالخلايا.

Isozymes of PGH synthase

> يُعرف إنزيمان متماثلان من هذا الإنزيم

- Two isozymes of the synthase are known.
  - COX-1 is made constitutively in most tissues, and is required for maintenance of healthy gastric tissue, renal homeostasis, and platelet aggregation.

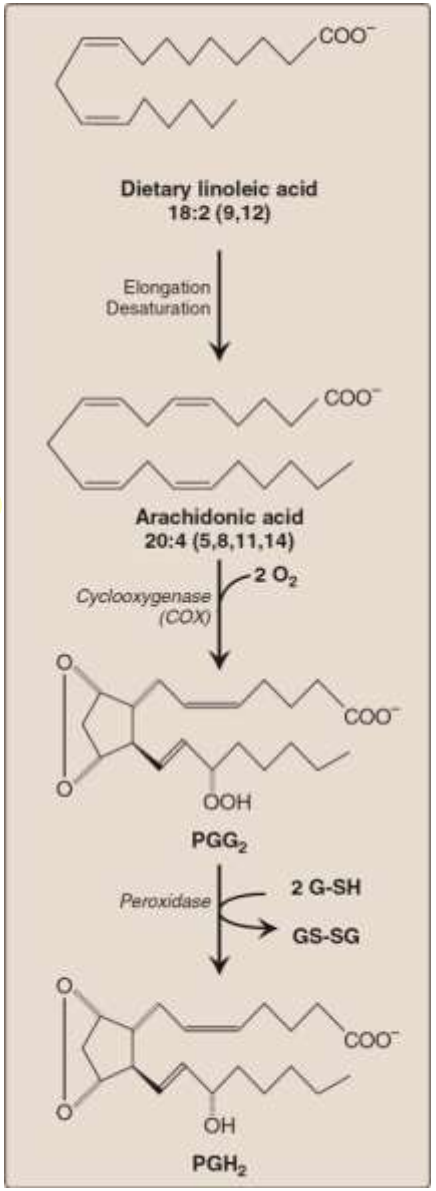
> يُصنع إنزيم COX-1 بشكل دائم في معظم الأنسجة، وهو ضروري للحفاظ على صحة أنسجة المعدة، واستتباب الكلى، وتجمع الصفائح الدموية.

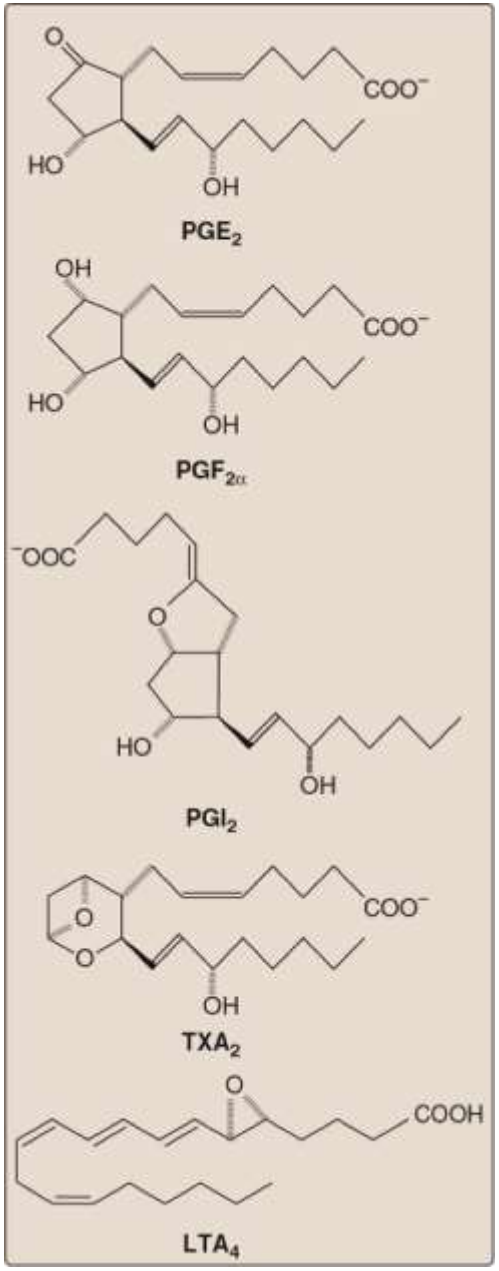
  - COX-2 is inducible in a limited number of tissues in response to products of activated immune and inflammatory cells.

> يمكن تحفيز إنزيم COX-2 في عدد محدود من الأنسجة استجابةً لمنتجات الخلايا المناعية والالتهابية المنشطة.

- The increase in prostaglandin synthesis subsequent to the induction of COX-2 mediates the pain, heat, redness, and swelling of inflammation, and the fever of infection.

> يؤدي ازدياد تخليق البروستاجلاندين الناتج عن تحفيز إنزيم COX-2 إلى التوسط في الألم، والحرارة، والاحمرار، والتورم الناتج عن الالتهاب، وحمى العدوى.




O
COO⁻
HO
OH
PGE2
OH
COO⁻
HO
OH
PGF2α
⁻OOC
O
HO
OH
PGI2
COO⁻
O
O
OH
TXA2
O
COOH
LTA4

Inhibition of prostaglandin synthesis

- The synthesis of prostaglandins can be inhibited by a number of unrelated compounds. For example, cortisol (a steroidal anti-inflammatory agent) inhibits phospholipase A_2 activity and so, the precursor of the prostaglandins is not available.

> يمكن تثبيط تخليق البروستاجلاندين بواسطة عدد من المركبات غير المرتبطة. على سبيل المثال، يثبط الكورتيزول (عامل ستيرويدي مضاد للالتهابات) نشاط فوسفوليباز A، وبالتالي، لا يتوفر طليعة البروستاجلاندين.

- Aspirin, indomethacin, and phenylbutazone (all nonsteroidal anti-inflammatory agents [NSAIDS]) inhibit both COX-1 and COX-2 and so, prevent the synthesis of the parent prostaglandin, PGH_2.

يثبط الأسبرين والإندوميثاسين والفينيل بيوتازون (جميعها عوامل غير ستيرويدية مضادة للالتهابات) كلاً من COX-1 وCOX-2، وبالتالي، يمنعون تخليق البروستاجلاندين الأصلي، PGH2.

- Aspirin's toxicity is due to the systemic inhibition of COX-1, leading to damage to the stomach and the kidneys, and impaired clotting of blood.

تعود سمية الأسبرين إلى التثبيط الجهازي لـ COX-1، مما يؤدي إلى تلف المعدة والكليتين، وضعف تخثر الدم.

ضممت مثبطات خاصة بـ COX-2 (مثل سيليكوكسيب) لتقليل العمليات الالتهابية المرضية مع الحفاظ على الوظائف الفسيولوجية لـ COX-1

- Inhibitors specific for COX-2 (e.g. celecoxib) were designed to reduce pathologic inflammatory processes while maintaining the physiologic functions of COX-1

Leukotrienes

- Leukotrienes are linear molecules produced by the lipoxygenase pathway from arachidonic acid

> الليكوترينات جزيئات خطية تُنتج عن طريق مسار الليبوكسيجيناز من حمض الأراكيدونيك

- Neutrophils contain 5-lipoxygenase, which converts arachidonic acid to 5-hydroxy-6,8,11,14 eicosatetraenoic acid (5-HPETE) which is converted to a series of leukotrienes.

تحتوي العدلات على ٥-ليبوكسيجيناز، الذي يحول حمض الأراكيدونيك إلى ٥-هيدروكسي-٦،٨،١١،١٤ حمض إيكوساتيترابنويك (٥-HPETE) والذي يتحول إلى سلسلة من الليكوترينات.

- Lipoxygenases are not affected by NSAIDS. Leukotrienes are mediators of allergic response and inflammation.

لا تتأثر الليب أوكسيجينازات بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية.
الليكوترينات هي وسائط الاستجابة التحسسية والالتهاب.

- Inhibitors of 5-lipoxygenase and leukotriene receptor antagonists are used in the treatment of asthma

تُستخدم مثبطات 5-ليبوكسيجيناز ومضادات مستقبلات الليكوترين في علاج الربو

Cholesterol

- cholesterol is a structural component of all cell membranes, modulating their fluidity,

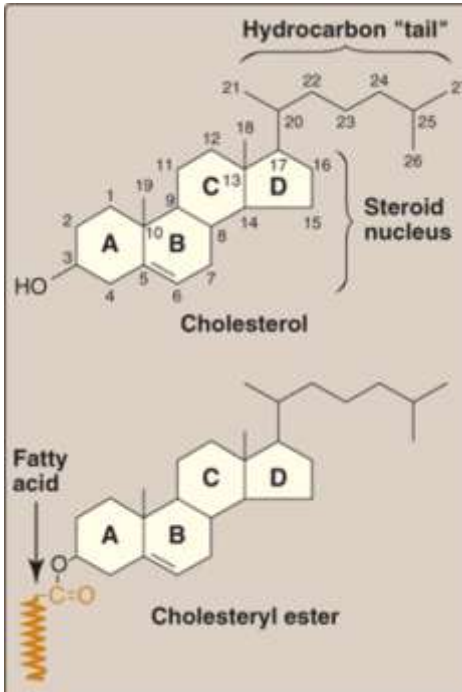
الكوليسترول مكون هيكلي لجميع أغشية الخلايا، وينظم سيولتها،

- In specialized tissues, cholesterol is a precursor of bile acids, steroid hormones, and vitamin D

في الأنسجة المتخصصة، يُعد الكوليسترول طليعة للأحماض الصفراوية والهرمونات الستيرويدية وفيتامين د

- Cholesterol is a very hydrophobic compound. It consists of four fused hydrocarbon rings (A, B, C, and D, called the “steroid nucleus”), and it has an eight-carbon, branched hydrocarbon chain attached to C-17 of the D ring. Ring A has a hydroxyl group at C-3, and ring B has a double bond between C-5 and C-6

الكوليسترول مركب كاره للماء للغاية. يتكون من أربع حلقات هيدروكربونية ملتحمة (أ، ب، ج، ود، وتسمى "نواة الستيرويد")، وله سلسلة هيدروكربونية متفرعة مكونة من ثماني ذرات كربون متصلة بذرة الكربون رقم 17 من الحلقة. تحتوي الحلقة أ على مجموعة هيدروكسيل عند ذرة الكربون رقم 3، وتحتوي الحلقة ب على رابطة مزدوجة بين ذرتي الكربون رقم 5 ورقم 6



Cholesterol synthesis

يتم تخليق الكوليسترول بواسطة جميع أنسجة الإنسان، على الرغم من أن الكبد والأمعاء وقشرة الغدة الكظرية والأنسجة التناسلية، بما في ذلك المبايض والخصيتين والمشيمة، تُساهم بأكبر قدر في مخزون الكوليسترول في الجسم.

- Cholesterol is synthesized by all tissues in humans, although liver, intestine, adrenal cortex, and reproductive tissues, including ovaries, testes, and placenta, make the largest contributions to the body's cholesterol pool.

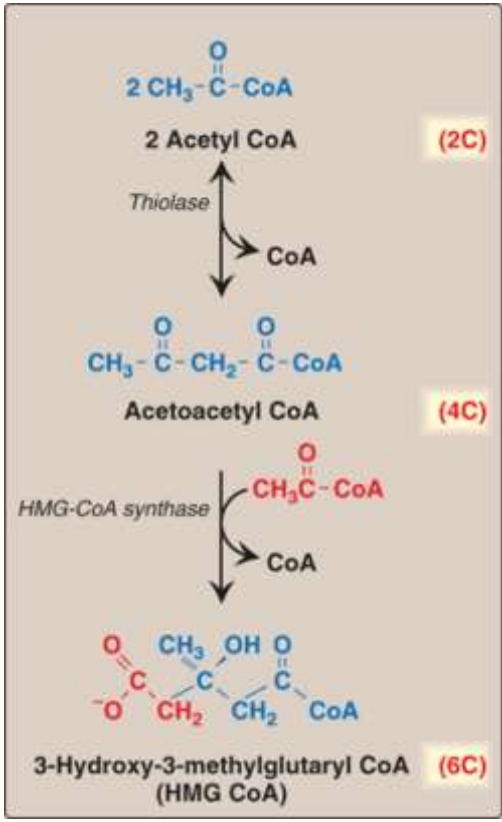
يحدث التخليق في السيتوبلازم، مع وجود إنزيمات في كل من السيتوسول وغشاء الشبكة الإندوبلازمية.

- Synthesis occurs in the cytoplasm, with enzymes in both the cytosol and the membrane of the endoplasmic reticulum.

يُشبه التفاعلان الأولان في مسار تخليق الكوليسترول التفاعلات الموجودة في المسار الذي يُنتج الأجسام الكيتونية. ويؤديان إلى إنتاج HMG CoA

- The first two reactions in the cholesterol synthetic pathway are similar to those in the pathway that produces ketone bodies. They result in the production of HMG CoA
- Liver parenchymal cells contain two isoenzymes of HMG CoA synthase

> تحتوي خلايا الكبد الحشوية على إنزيمين متماثلين من إنزيم HMG COA synthase



Cholesterol synthesis

- The next step, the reduction of HMG CoA to mevalonic acid, is catalyzed by HMG CoA reductase, and is the rate-limiting and key regulated step in cholesterol synthesis.

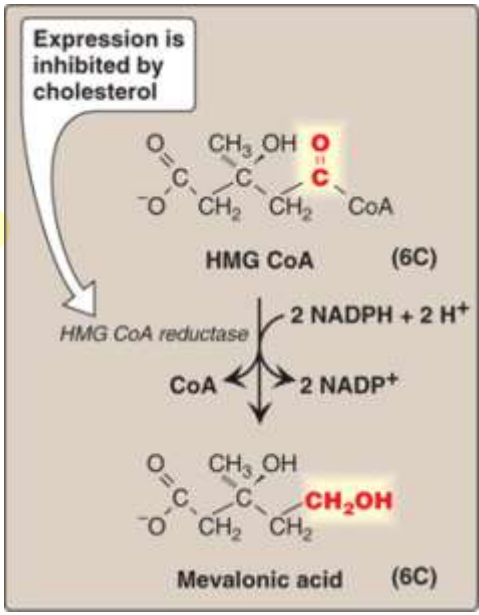
> الخطوة التالية، وهي اختزال HMG COA إلى حمض الميفالونيك، يتم تحفيزها بواسطة مختزلة HMG CoA، وهي الخطوة المحددة لمعدل التفاعل والخطوة الرئيسية المنظمة في تخليق الكوليسترول.

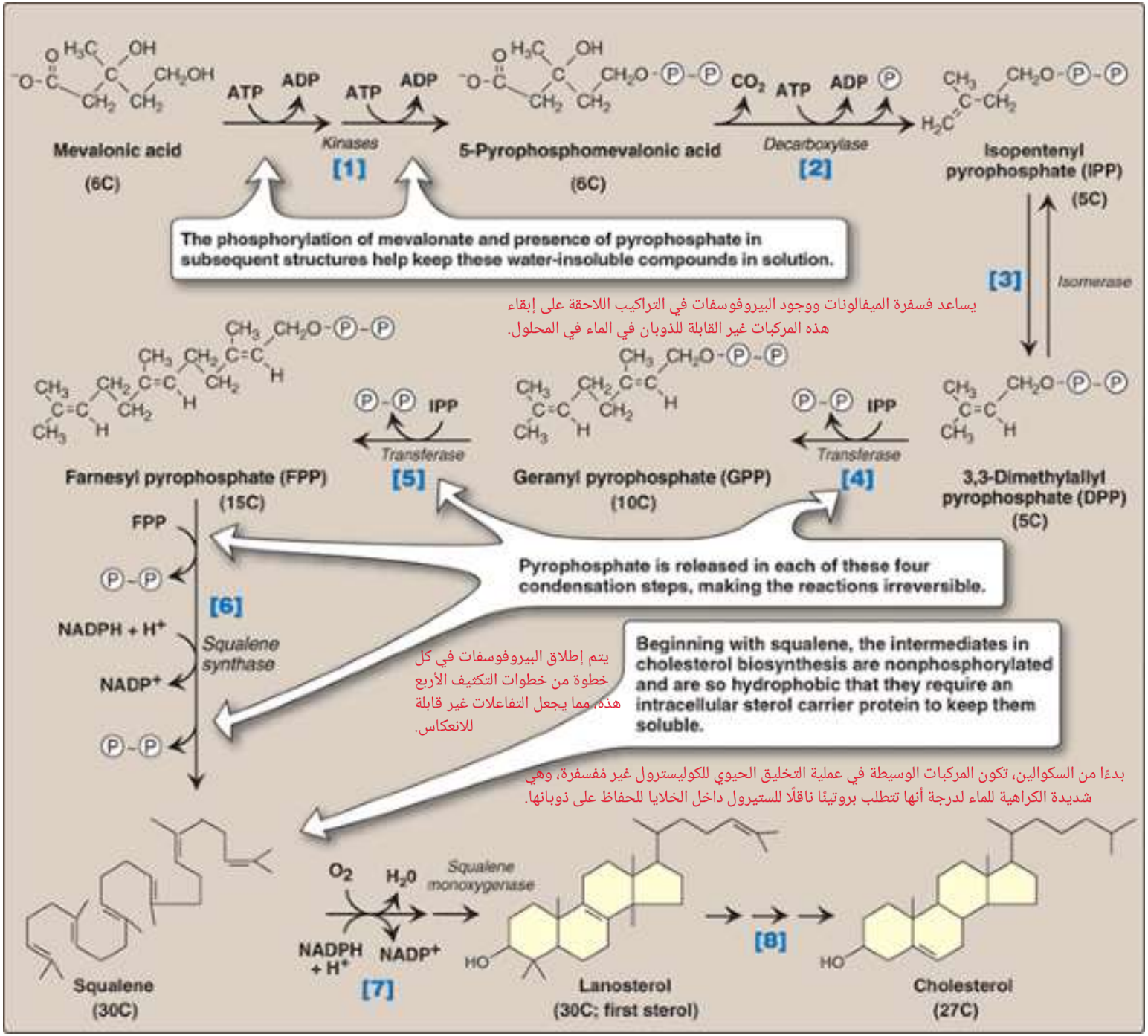
- It occurs in the cytosol, uses two molecules of NADPH as the reducing agent, and releases CoA, making the reaction irreversible

تحدث في السيتوسول، وتستخدم جزيئين من NADPH كعامل مختزل، وتطلق COA، مما يجعل التفاعل غير قابل للانعكاس

- HMG CoA reductase is an intrinsic membrane protein of the endoplasmic reticulum (ER), with the enzyme's catalytic domain projecting into the cytosol

إنزيم HMG CoA reductase هو بروتين غشائي داخلي للشبكة الإندوبلازمية (ER)، حيث يمتد المجال التحفيزي للإنزيم إلى السيتوسول




Mevalonic acid
(6C)
ATP
ADP
ATP
ADP
Kinases
[1]
5-Pyrophosphomevalonic acid
(6C)
CO2
ATP
ADP
Decarboxylase
[2]
Isopentenyl pyrophosphate (IPP)
(5C)
[3]
Isomerase
The phosphorylation of mevalonate and presence of pyrophosphate in subsequent structures help keep these water-insoluble compounds in solution.
يساعد فسفرة الميفالونات ووجود البيروفوسفات في التراكيب اللاحقة على إبقاء هذه المركبات غير القابلة للذوبان في الماء في المحلول.
Farnesyl pyrophosphate (FPP)
(15C)
IPP
Transferase
[5]
Geranyl pyrophosphate (GPP)
(10C)
IPP
Transferase
[4]
3,3-Dimethylallyl pyrophosphate (DPP)
(5C)
FPP
[6]
NADPH + H+
Squalene synthase
NADP+
Pyrophosphate is released in each of these four condensation steps, making the reactions irreversible.
يتم إطلاق البيروفوسفات في كل خطوة من خطوات التكثيف الأربع هذه، مما يجعل التفاعلات غير قابلة للانعكاس.
Beginning with squalene, the intermediates in cholesterol biosynthesis are nonphosphorylated and are so hydrophobic that they require an intracellular sterol carrier protein to keep them soluble.
بدءًا من السكوالين، تكون المركبات الوسيطة في عملية التخليق الحيوي للكوليسترول غير مُفسفرة، وهي شديدة الكراهية للماء لدرجة أنها تتطلب بروتينًا ناقلًا للستيرول داخل الخلايا للحفاظ على ذوبانها.
Squalene
(30C)
O2
H2O
Squalene monooxygenase
NADPH + H+
NADP+
[7]
HO
Lanosterol
(30C; first sterol)
[8]
HO
Cholesterol
(27C)

Regulation of cholesterol synthesis

> إنزيم HMG COA reductase، وهو الإنزيم المحدد لمعدل التفاعل، ويخضع لتحكم أيضي مختلف.

- HMG CoA reductase, the rate-limiting enzyme, and is subject to different metabolic control.

1 -
- **Sterol-dependent regulation of gene expression**: Expression of the HMG CoA reductase gene is controlled by the transcription factor, SREBP (sterol regulatory element–binding protein that is bound to ER membrane) that binds DNA at the cis-acting sterol regulatory element (SRE) of the reductase gene. SREBP is associates with a second ER membrane protein SCAP (SREBP cleavage–activating protein).

> تنظيم التعبير الجيني المعتمد على الستيرول: يتم التحكم في التعبير عن جين HMG COA reductase بواسطة عامل النسخ SREBP (بروتين ربط عنصر تنظيم الستيرول المرتبط بغشاء الشبكة الإندوبلازمية) الذي يرتبط بالحمض النووي عند عنصر تنظيم الستيرول (SRE) المؤثر في جين الريدوكتاز. يرتبط بروتين SREBP ببروتين غشائي آخر في الشبكة الإندوبلازمية، وهو SCAP (بروتين تنشيط انقسام SREBP).

  - When sterol levels in the cell are low, the SREBP-SCAP complex is sent out of the ER to the Golgi. Where it generates a soluble fragment that enters the nucleus and functions as a transcription factor. This results in increased synthesis of HMG CoA reductase and cholesterol synthesis. If sterols are abundant, it results in the retention of the SCAP-SREBP in the ER, leading to down-regulation of cholesterol synthesis.

> عندما تكون مستويات الستيرول في الخلية منخفضة، يُرسل مُركب SREBP-SCAP من الشبكة الإندوبلازمية إلى جهاز جولجي. حيث يُنتج جزءًا قابلًا للذوبان يدخل النواة ويعمل كعامل نسخ. ينتج عن ذلك زيادة في تخليق إنزيم HMG COA reductase وتخليق الكوليسترول. إذا كانت الستيرولات وفيرة، فإن ذلك يؤدي إلى احتفاظ SCAP-SREBP في الشبكة الإندوبلازمية، مما يؤدي إلى تثبيط تخليق الكوليسترول.

- **Sterol-accelerated enzyme degradation**: The reductase itself is an integral protein of the ER membrane. When sterol levels in the cell are high, the reductase binds to insig proteins. This binding leads to ubiquitination and proteasomal degradation of the reductase.

تحلل الإنزيم المُسرَّع بالستيرول: إن إنزيم الريدوكتاز نفسه بروتين أساسي في غشاء الشبكة الإندوبلازمية. عندما تكون مستويات الستيرول في الخلية مرتفعة، يرتبط إنزيم الريدوكتاز ببروتينات الإشارة. يؤدي هذا الارتباط إلى إضافة اليوبيكويتين وتحلل إنزيم الريدوكتاز بواسطة البروتيازوم.

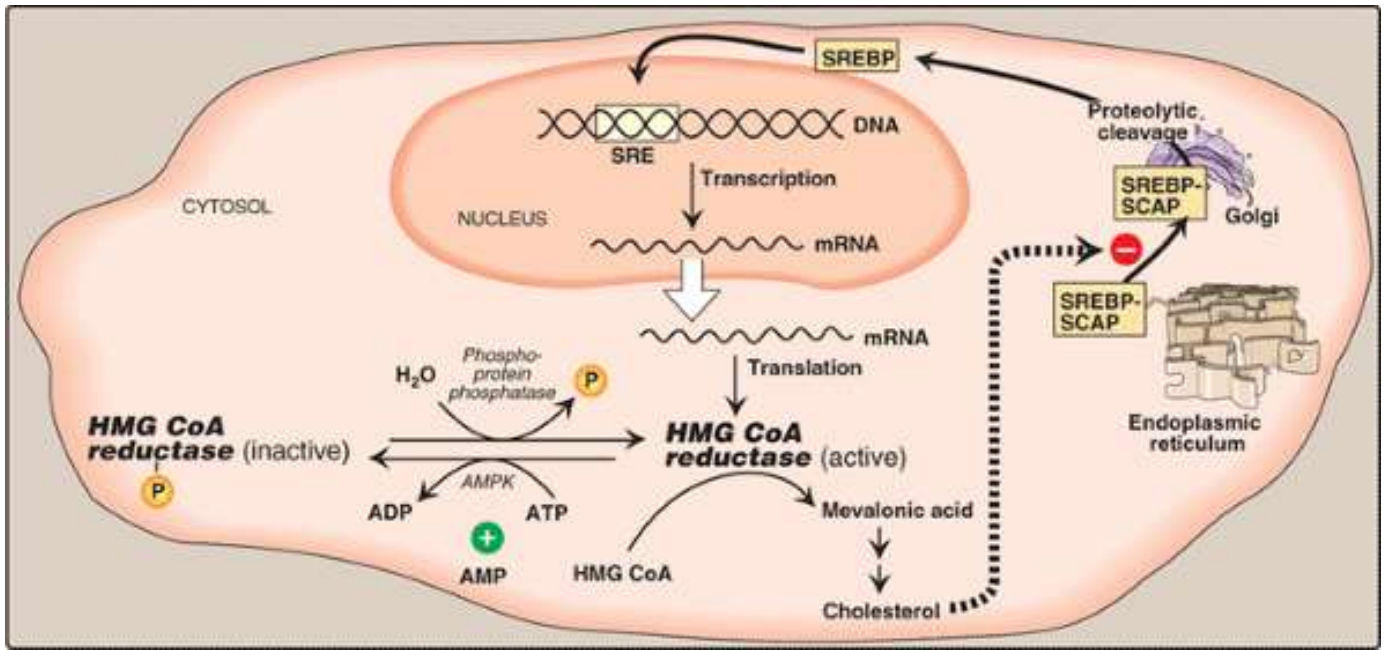
Regulation of cholesterol synthesis

الفسفرة/إزالة الفسفرة غير المعتمدة على الستيرول: يتم التحكم في نشاط إنزيم HMG COA reductase تساهميًا من خلال عمل بروتين كيناز المنشط بواسطة AMP (AMPK)، وفوسفاتاز البروتين الفسفوري. يكون الشكل المفسفر من الإنزيم غير نشط، لذلك ينخفض تخليق الكوليسترول، عندما ينخفض توافر ATP.

2- ➢ **Sterol-independent phosphorylation/dephosphorylation**: HMG CoA reductase activity is controlled covalently through the actions of AMP–activated protein kinase (AMPK), and a phosphoprotein phosphatase. The phosphorylated form of the enzyme is inactive, so cholesterol synthesis, is decreased when ATP availability is decreased.

التنظيم الهرموني: يتم تنظيم كمية ونشاط إنزيم HMG-COA reductase بالزيادة بواسطة الأنسولين والنقصان بواسطة الجلوكاجون.

3- ➢ **Hormonal regulation**: The amount and the activity of HMG CoA reductase is up-regulated by insulin and down-regulated by glucagon.



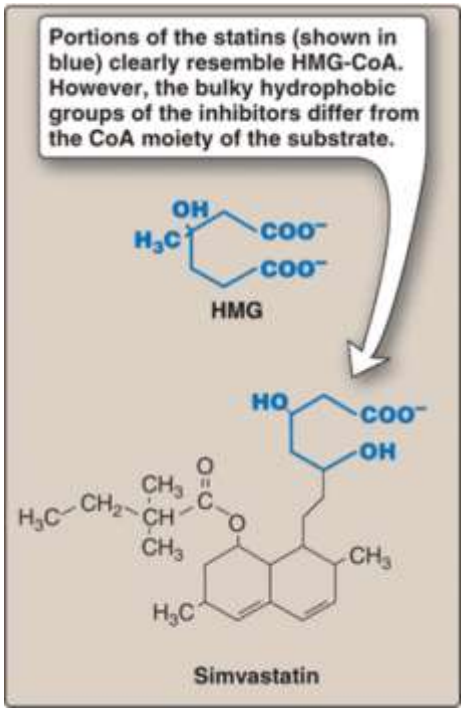
Drug Inhibitors of cholesterol synthesis

- The statin drugs (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin) are structural analogs of HMG CoA, and are (or are metabolized to) reversible, competitive inhibitors of HMG CoA reductase.

> تُعد أدوية الستاتين (أتورفاستاتين، فلوفاستاتين، لوفاستاتين، برافاستاتين، روسوفاستاتين، وسيمفاستاتين) نظائر هيكلية لـ HMG COA، وهي (أو يتم استقلابها إلى) مثبطات تنافسية قابلة للعكس لإنزيم HMG COA reductase.

- They are used to decrease plasma cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia

تُستخدم هذه الأدوية لخفض مستويات الكوليسترول في بلازما الدم لدى المرضى المصابين بارتفاع الكوليسترول في الدم



Degradation of Cholesterol

- The ring structure of cholesterol cannot be metabolized to CO_2 and H_2O in humans but the intact sterol nucleus is eliminated from the body by conversion to bile acids and bile salts, which are excreted in the feces, and by secretion of cholesterol into the bile, which transports it to the intestine for elimination.

> لا يمكن استقلاب البنية الحلقية للكوليسترول إلى ثاني أكسيد الكربون والماء في البشر، ولكن يتم التخلص من نواة الستيرول السليمة من الجسم عن طريق تحويلها إلى أحماض صفراوية وأملاح صفراوية، والتي تُفرز في البراز، وعن طريق إفراز الكوليسترول في الصفراء، التي تنقله إلى الأمعاء للتخلص منه.

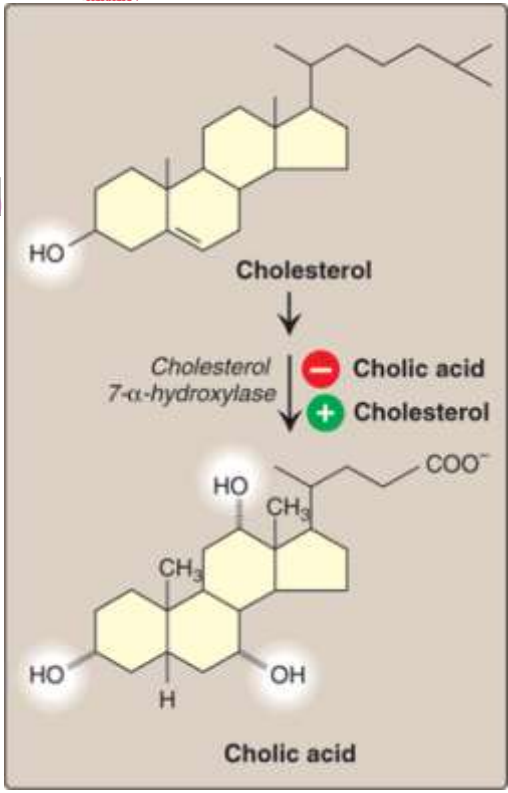
- Some of the cholesterol in the intestine is modified by bacteria before excretion. The primary compounds made are the isomers coprostanol and cholestanol, which are reduced derivatives of cholesterol.

يتم تعديل بعض الكوليسترول في الأمعاء بواسطة البكتيريا قبل إفرازه. المركبات الأساسية المتكونة هي المتصاوغات كوبروستانول وكوليستانول، وهي مشتقات مختزلة من الكوليسترول.

Synthesis of Bile acids

- Bile acids are synthesized in the liver by a multistep, multiorganelle pathway in which hydroxyl groups are inserted at specific positions on the steroid structure, the double bond of the cholesterol B ring is reduced, and the hydrocarbon chain is shortened by three carbons, introducing a carboxyl group at the end of the chain

تُصنّع الأحماض الصفراوية في الكبد عبر مسار متعدد الخطوات ومتعدد العضيات، حيث تُضاف مجموعات الهيدروكسيل في مواقع محددة على بنية الستيرويد، ويُختزل الرابط المزدوج لحلقة الكوليسترول B، وتُقصّر سلسلة الهيدروكربون بثلاث ذرات كربون، مما يُدخل مجموعة كربوكسيل في نهاية السلسلة



- The most common resulting compounds, cholic acid (a triol) and chenodeoxycholic acid (a diol), are called “primary” bile acids.

> تُسمى المركبات الناتجة الأكثر شيوعًا، حمض الكوليك (ثلاثي الهيدروكسيل) وحمض الكينوديوكسيكوليك (ثنائي الهيدروكسيل)، بالأحماض الصفراوية "الأولية".

- The rate-limiting step in bile acid synthesis is the introduction of a hydroxyl group at carbon 7 of the steroid nucleus by cholesterol-7-α-hydroxylase, an ER-associated cytochrome P450 (CYP) enzyme found only in liver

الخطوة المحددة لمعدل تخليق الأحماض الصفراوية هي إدخال مجموعة هيدروكسيل في ذرة الكربون 7 من نواة الستيرويد بواسطة كوليستيروك7-ألفا-هيدروكسيلاز، وهو إنزيم سيتوكروم P450 (CYP) مرتبط بالشبكة الإندوبلازمية موجود فقط في الكبد

- The enzyme is down-regulated by cholic acid and up-regulated by cholesterol

> يتم تثبيط الإنزيم بواسطة حمض الكوليك ويتم تنشيطه بواسطة الكوليسترول

Enterohepatic circulation of bile salts

- Bile salts secreted into the intestine are efficiently reabsorbed (greater than 95%) and reused. The mixture of primary and secondary bile acids and bile salts is absorbed primarily in the ileum. They are actively transported from the intestinal mucosal cells into the portal blood, and are efficiently removed by the liver parenchymal cells.

تُعاد امتصاص أملاح الصفراء المُفرزة في الأمعاء بكفاءة (أكثر من ٩٥٪) ويُعاد استخدامها. يُمتص خليط أحماض الصفراء الأولية والثانوية وأملاح الصفراء بشكل أساسي في اللفائفي. تُنقل بنشاط من خلايا الغشاء المخاطي المعوي إلى الدم البابي، وتُزال بكفاءة بواسطة خلايا الكبد.

- Bile acids are carried in blood by albumin as a noncovalent complex

> تُحمل أحماض الصفراء في الدم بواسطة الألبومين كمركب غير تساهمي

- The liver converts both primary and secondary bile acids into bile salts by conjugation with glycine or taurine, and secretes them into the bile to the duodenum where some are converted to bile acids, and their subsequent return to the liver as a mixture of bile acids and salts

> يُحوّل الكبد كلاً من أحماض الصفراء الأولية والثانوية إلى أملاح الصفراء عن طريق الاقتران مع الجليسين أو التورين، ويُفرزها في الصفراء إلى الاثني عشر حيث يُحوّل بعضها إلى أحماض صفراوية، ثم تعود لاحقًا إلى الكبد كمزيج من أحماض الصفراء وأملاحها

- Bile acid sequestrants, such as cholestyramine, and dietary fibers bind bile acids in the gut, prevent their reabsorption, and so promote their excretion.

تُلصق مُحوِّلات حمض الصفرا، مثل كوليستيرامين، وألياف النظام الغذائي حمض الصفرا في الأمعاء وتمنع إعادة امتصاصه، وبالتالي تُعزز إفرازه.