

الفيتامينات Vitamins

1. مقدمة:

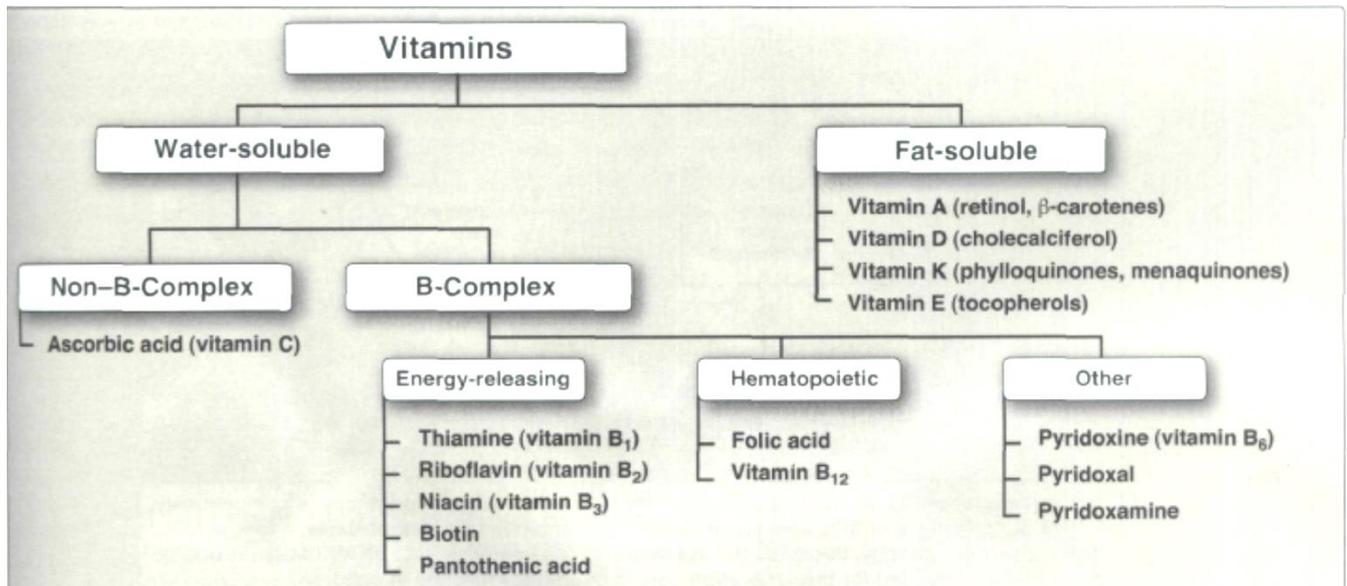
تدل كلمة فيتامين على عامل غذائي ضروري توفره للكائن الحي بكميات بالغة الضالة فحاجة الإنسان لكل نوع من الفيتامينات تتراوح ما بين 0.001 – 50 مغ يوميا. و يؤدي نقصه إلى ظهور أعراض مرضية مختلفة ناجمة عن عوز التي تعرف باسم أمراض نقص الفيتامينات و إن وصف أعراض العوز والمقادير الضرورية التي تقضي على هذا المرض هي في الواقع احد المواضيع المهمة في علم التغذية، لذلك فهي مركبات فعالة تلعب دورا هاما في نمو و تطور وبقاء الإنسان.

قسمت الفيتامينات قديما إلى قسمين كبيرين هما:

- الفيتامينات المنحلة في الدسم (Fat- soluble): A, D, K, E

- الفيتامينات المنحلة في الماء (Water- Soluble): Folic acid, C, B1, B2, B3, B6, B12, H, Pantothenic acid

جدول (1) تصنيف الفيتامينات



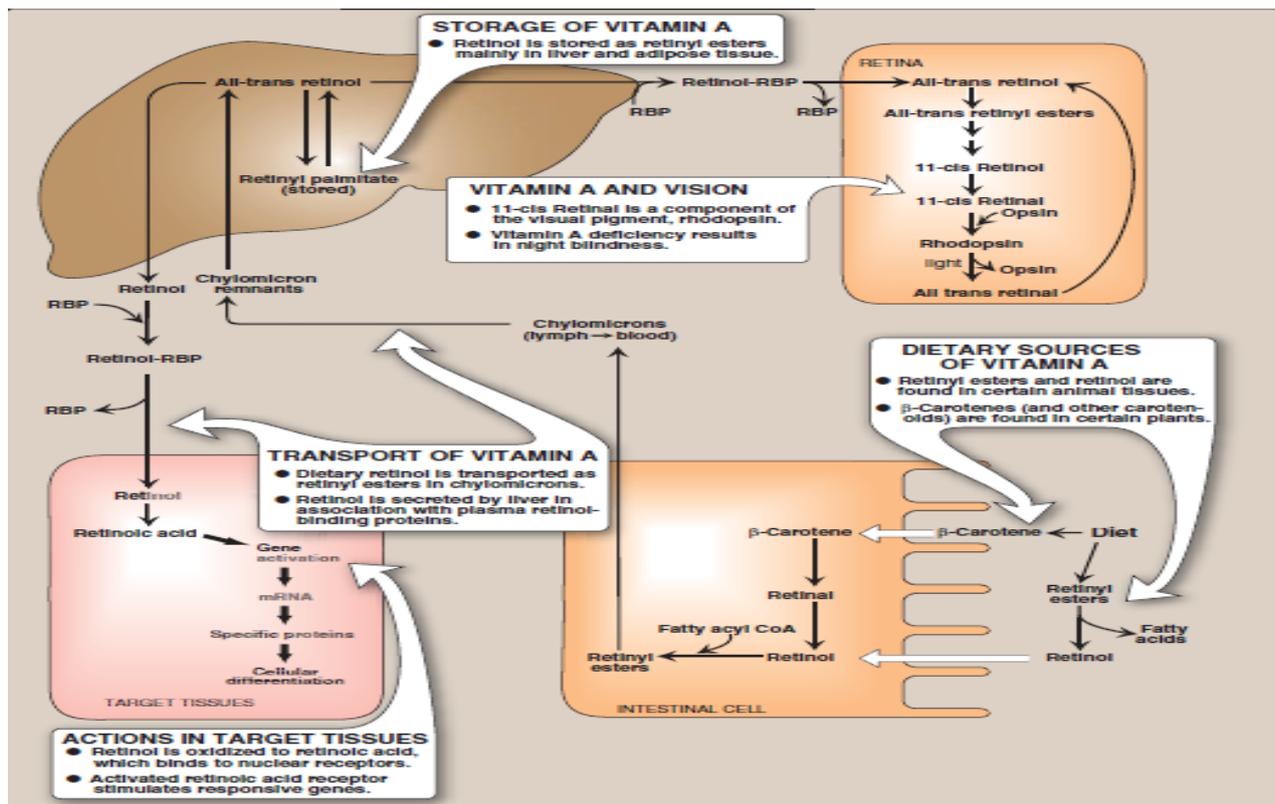
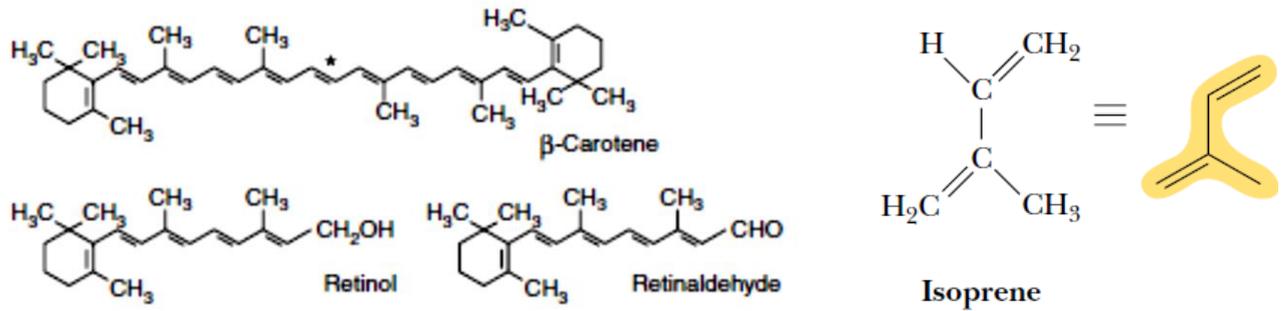
2- الفيتامينات المنحلة في الدسم:

الفيتامين A (Retinol):

الفيتامين A مركب متعدد الإيزومرن مرتبط مع حلقة الهكسنيل (حلقة β-ايونون)، وهو عبارة عن ثلاثة مركبات فعالة حيويًا تتمثل بالريتينول Retinol، الريتينال Retinal (ريتينالدهيد Retinaldehyde) وحمض الريتينويك Retinoic. يشتق كل مركب من المركبات السابقة من جزيئة طليعية توجد من النبات، وهي الكاروتينات α, β, γ ولكن تعتبر أكثرها فاعلية هي جزيئة الكاروتين β، تشطر جزيئة β-كاروتين

الموجودة في الأغذية ضمن لمعة الأمعاء من قبل إنزيم β -Carotenone dioxygenase و الاوكسجين الجزيئي بوجود الأملاح الصفراوية لنحصل على جزيئين من الريتنال و أيضا يتم إرجاع الريتنال إلى ريتينول في الغشاء المخاطي المعوي بواسطة إنزيم نوعي هو مرجع الريتنال الألدهيد Retinal aldehyde Reductase الذي يتطلب عمله وجود NADPH ثم يؤستر معظم الريتنول مع الحمض

الدهن المشبع كحمض النخيل ويتم نقله إلى الدم عن طريق دقائق كيلوسيه ويخترن في الخلايا الشحمية للكبد Lipocytes



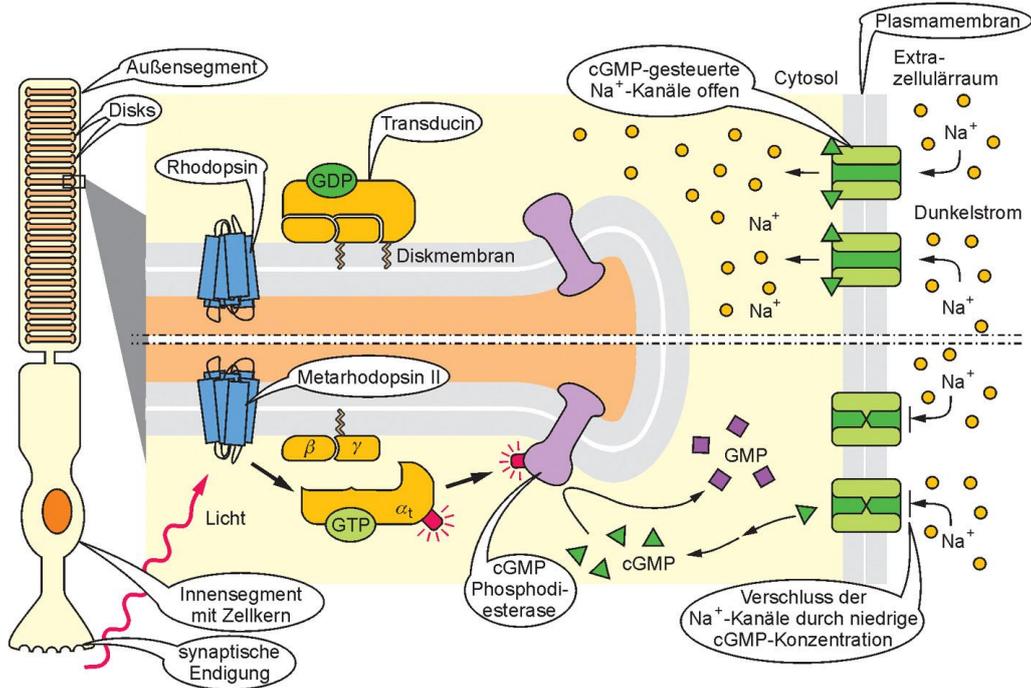
وفي داخل الخلايا خارج الكبدية يرتبط الريتنول بواسطة الرابط للريتنول الخلوي Cellular retinonol binding protein

يتم نقل الريتنول الى النسيج خارج الكبد بعد حلمته ومن ثم ارتباطه مع بروتين رابط لصميم الريتنول Aporetinol binding protein

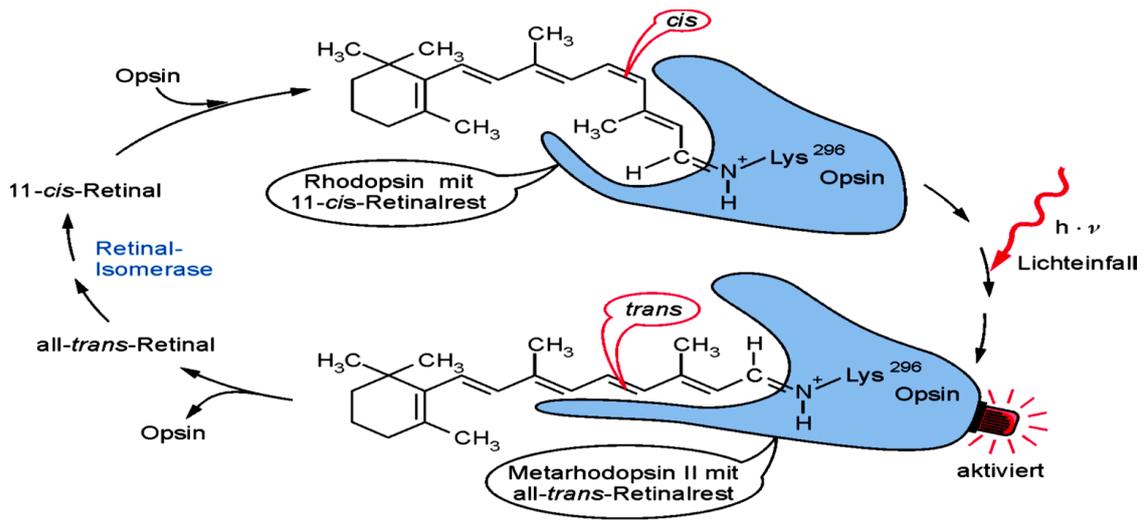
يرتبط الريتنول و حمض الريتنويك ضمن الخلايا مع مستقبلات بروتينية نوعية. يرتبط بعدها معقد مستقبل – فيتامين مع تسلسلات نوعية في العديد من الجينات التي تتحكم في النمو و التمايز مؤثرا بذلك على التعبير الجيني. وبذلك يعتبر كل من حمض الريتنويك و الريتنول كهرمونات . يلعب الريتنول دورا في اصطناع بعض البروتينات السكرية و عديدات السكاريد المخاطية الضرورية لإنتاج المخاط و تنظيم النمو الطبيعي . ويثبط الدور السابق للريتنول بفسفرة الريتنول إلى مركب الريتنيل فوسفات

الرؤية ودور الفيتامين A:

يتم تمييز الضوء من قبل نوعين من الخلايا التي توجد في شبكية العين، وهذه الخلايا هي الخلايا العصوية Rod cells والخلايا المخروطية Cones cells. يملك كلا النوعين من الخلايا صبغا مستقبلا للضوء يتوضع ضمن أغشية هذه الخلايا. إن المركب الحساس للضوء في عيون معظم الثدييات هو عبارة عن بروتين يدعى أوبسين Opsin والذي يكون مرتبطا مع الريتينال. يعرف أوبسين الخلايا المخروطية بالسكرتوبسين Scotopsin، بينما يعرف مستقبل الضوء في الخلايا العصوية بالرودوبسين Rhodopsin أو الأرجوان البصري Visual purple و المؤلف من الأوبسين و مقرون الريتينال-11 الذي تأخذ فيه جميع الروابط المضاعفة الوضع المفروق ماعدا تلك الموجودة ما بين كربون 11 و كربون 12 و التي تأخذ الوضع المقرون. يتوضع الرودوبسين ضمن أغشية الخلايا العصوية في الشبكة مرتبنا مع بروتين G (G-protein) نوعي يدعى تراندوسين Transducin. فعندما تتعرض العين لكمية فائضة من الضوء يتحول الأرجوان البصري مبدئيا إلى الأرجوان البصري الشاحب الذي يأخذ فيه الريتينال الشكل المفروق ويفتكك جزيئة الأرجوان البصري الشاحب إلى مكوناته الأساسية الأوبسين ومفروق الريتينال-11. يحرض امتصاص الضوء من قبل الريتينال على حدوث تغيرات شكلية ينتج عنها تشكل مركبات وسطية من أهمها ميتارودوبسين II Metarhodopsin II، بينما يؤدي تحرر الأوبسين إلى حدوث تغير شكلي في مستقبل الضوء مؤديا هذا إلى تنشيط التراندوسين من خلال تحول GDP إلى GTP الموجود في تحت الوحدة α - التراندوسين. إن تحت الوحدة α المنشطة من قبل GTP تنشيط إنزيم Phosphodiesterase الذي يحلمه الحلقي GMP (cGMP) إلى GMP. يلعب cGMP دورا في الحفاظ على قنوات الصوديوم في الخلايا العصوية بحالة مفتوحة. يؤدي تناقص في تراكيز cGMP إلى إغلاق تام لقنوات شوارد الصوديوم حيث يعتبر Metarhodopsin II مسؤولا عن بدء إغلاق هذه القنوات. ويمكن إعادة تشكيل الأرجوان البصري ثانية بطريقتين: إما أن تعرض العين للظلام حيث يتم عملية التمثيل الضوئي ويعاد تشكل الأرجوان البصري أو يتحول مفروق الريتينال-11 بواسطة الإنزيم Retinal-Isomerase إلى مقرون الريتينال –11.



Aus Müller-Esterl, Biochemie, © 2004 Elsevier GmbH



Aus Müller-Esterl, Biochemie, © 2004 Elsevier GmbH

يوجد الفيتامين A في منتجات الألبان، البيض، الكبد، الخضار الخضراء، الجزر.

العوز Deficiency: يتم اختزان الريتينول في الكبد والعوز يحدث بعد فقدان طويل الأمد لتناول الأغذية تتظاهر الأعراض بالباكرة لعوز

الفيتامين A بحدوث العمى الليلي. يؤدي العوز طويل الأمد إلى حدوث تردد في أغشية العين من خلال التقرن المرقى للقرنية حيث يعرف هذه

الحالة بجفاف الملتحمة Xerophthalmia. يعتقد أن زيادة خطر حدوث السرطان مرتبط باستنزاف β -Carotene الذي يعمل كمضاد

أكسدة يعمل على إنقاص خطر الإصابة بالسرطان الذي يحدث نتيجة لإنتاج الجذور الحرة.

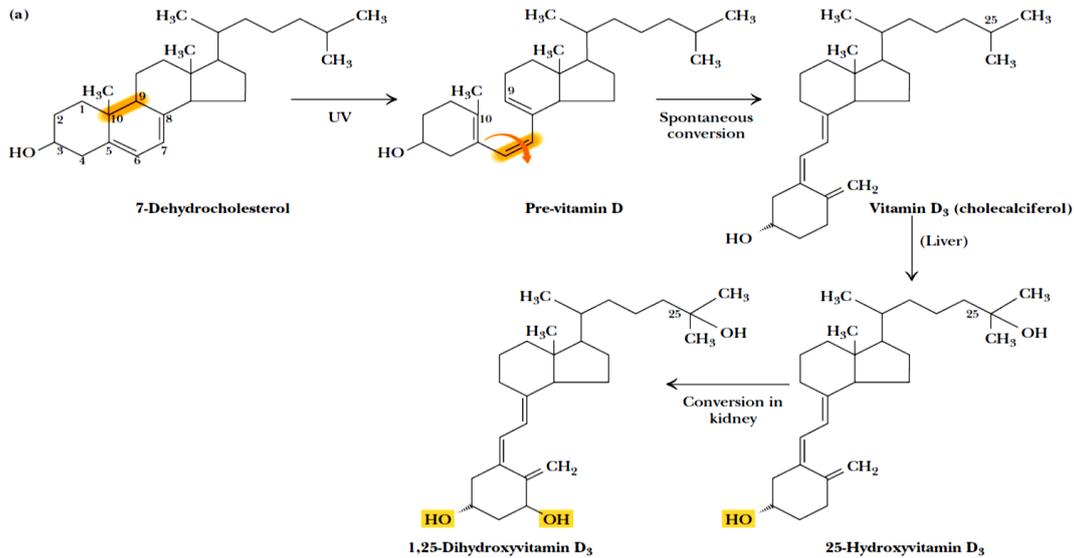
السمية: يؤدي الإفراط في تناول الفيتامين A إلى حدوث تراكمه في الكبد والذي يؤدي إلى حدوث مظاهر سمية تتظاهر بحدوث ألم عظمي، ضخامة كبد وطحال، غثيان والاسهال.

الفيتامين D (Calciferol):

الفيتامين D هرمون ستيروئيدي يعمل على تنظيم التعبير عن جينات نوعية بعد ارتباطه مع مستقبله الذي يتوضع ضمن الخلايا. نميز نوعين للفيتامين D و هما D3 (الكولي كالسيفرول) ، D2 (الأروغوكالسيفرول).

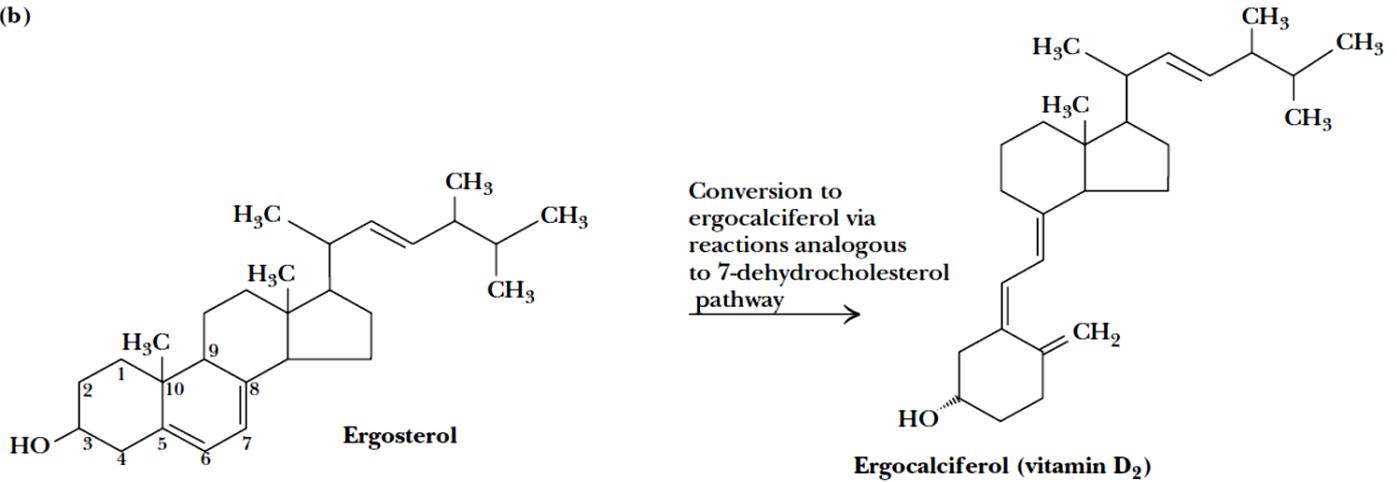
يختلف الشكل D2 عن الشكل D3 بوجود رابطة مضاعفة ومجموعة ميثيل.

يتم إنشاء الفيتامين D3 (الكولي كالسيفرول) في الإنسان و الحيوان بدءاً من الكولستيرول الذي يتأكسد إلى 7-ديهيدروكولستيرول وتحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية تفتتح الحلقة B ويتشكل الكولي كالسيفرول (Vit D3).



أما في النبات فيتم إنشاء الفيتامين D2 (الإروغوكالسيفرول) بدءاً من الأروغوستيرول وبشكل مشابه تماماً لإنشاء Vit D3.

(b)

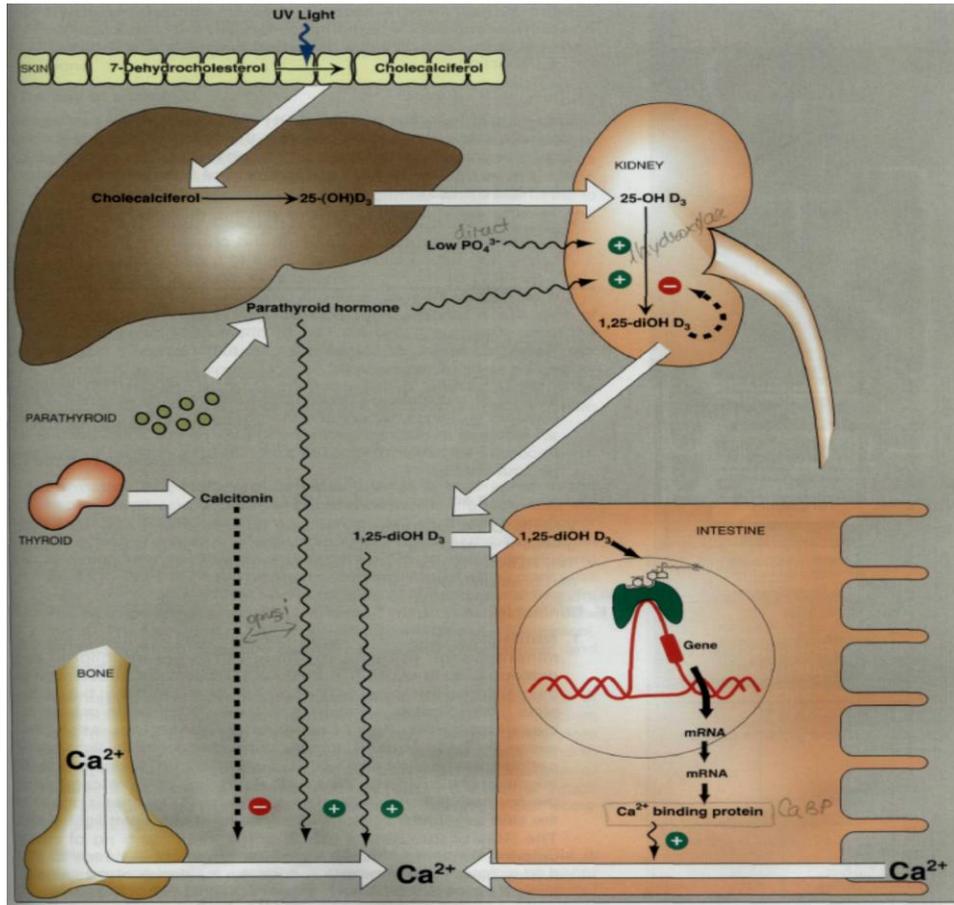


إن المركبين السابقين غير فعالين ويتم تفعيلهما بمرحلتين:

- أكسدة في الموقع 25 بإضافة زمرة هيدروكسيل ويتم ذلك في الكبد بتأثير إنزيم نوعي هو D3-25-hydroxylase

- أكسدة في الموقع 1 بإضافة زمرة هيدروكسيل وتتم العملية في الكلية بتأثير إنزيم نوعي هو D3-1-hydroxylase

يعمل الفيتامين D3 الفعال وهرمونات جارات الدرق (Parathyroid hormone) PTH والكالسيتونين الدرقي في ضبط معدل لشوارد الكالسيوم والفوسفور في الدم. فهرمون جارات الدرق PTH يفرز استجابة لانخفاض مستوى الكالسيوم في الدم ويعمل على إنتاج الشكل الفعال للفيتامين D3. يعمل الكالسيتريول في الظهارة المعوية كهرمون سيترونيدي من خلال إحداث التعبير عن بروتين CalbindinD_{28K} الذي يساهم في الامتصاص المعوي للكالسيوم. يتطلب الامتصاص المعوي للكالسيوم امتصاصا مترافقا لشوارد الفوسفور المشحونة سلبيا للحفاظ على حالة من التعادل الكهربائي. عندما تنخفض مستويات الكالسيوم البلازمية فإن المواقع الرئيسية للكالسيتريول و PTH هي العظام، حيث يعملان على ارتشاف العظم. يؤثر الكالسيتريول أيضا على الكلى حيث يثبطان من اطراح شوارد الكالسيوم وينشطان إعادة امتصاصه. يعمل الكالسيتونين على خفض المستويات العالية للكالسيوم البلازمي من خلال تثبيط الارتشاف العظمي

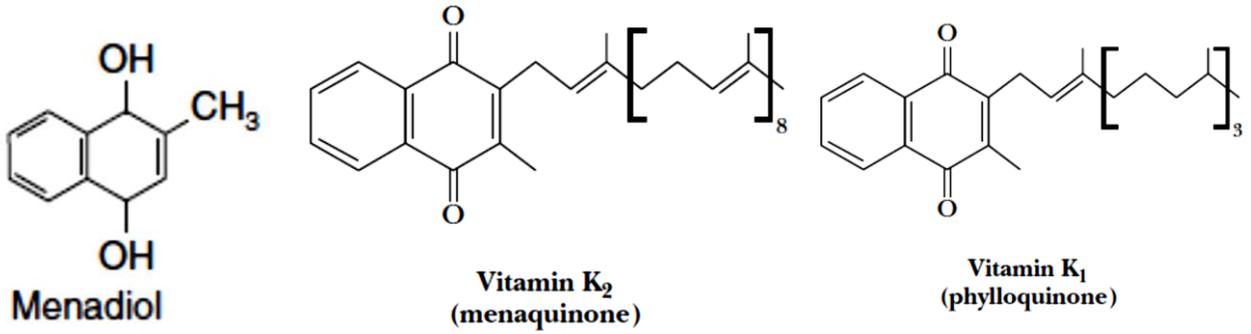


يؤدي عوز فيتامين D3 إلى الإصابة بالرخد (تشكيل مشوه للعظام) عند الصغار، ولين العظام عند الكبار. يؤدي تناول جرعات كبيرة من فيتامين إلى زيادة تركيز شوارد الكالسيوم والفوسفات وحدث ترسبات كلسية في الكثير من الأنسجة مثل الأنابيب الكلوية، جدران الشريان الأبهر، الرئتين، الغدد اللعابية. يوجد فيتامين D في زيت كبد الأسماك، صفار البيض، الحليب ومشتقاته. يصطنع جزء منه في الجلد بعد التعرض لأشعة الشمس.

الفيتامين K (Vit K):

ويسمى العامل المضاد للنزف أو عامل التخثر ويوجد في الطبيعة شكلان من الفيتامين K هما: K1 واسع الانتشار في النباتات ويسمى فيللوكينون (Phyllochinon)، الفيتامين K2 (Menaquinone) تصنعه الجراثيم الأمعاء. يعد كل من K1 و K2 مركب متعدد الإيزوبرن مرتبط مع نواة النافثوكينون. إن فيتامين K3 (Menadiol) فقد صنع في المخابر و استعمل كعلاج في إزالة أعراض نقص الفيتامين K يؤكل عند تناوله متحولا إلى فيتامين K2. يعتبر الفيتامين K3 منحلا في الماء ويمكن امتصاصه حتى بغياب الشحوم المعوية والصفراء وذلك بخلاف

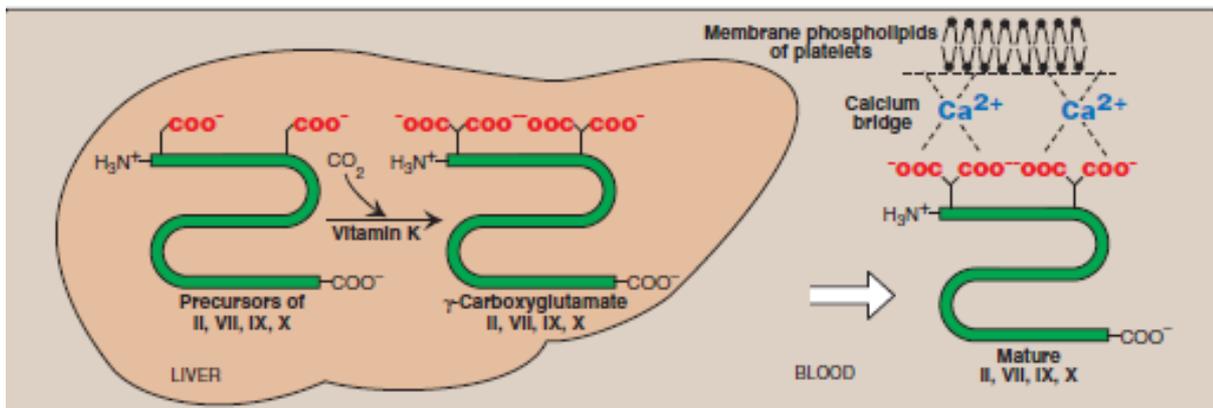
.K2, K1

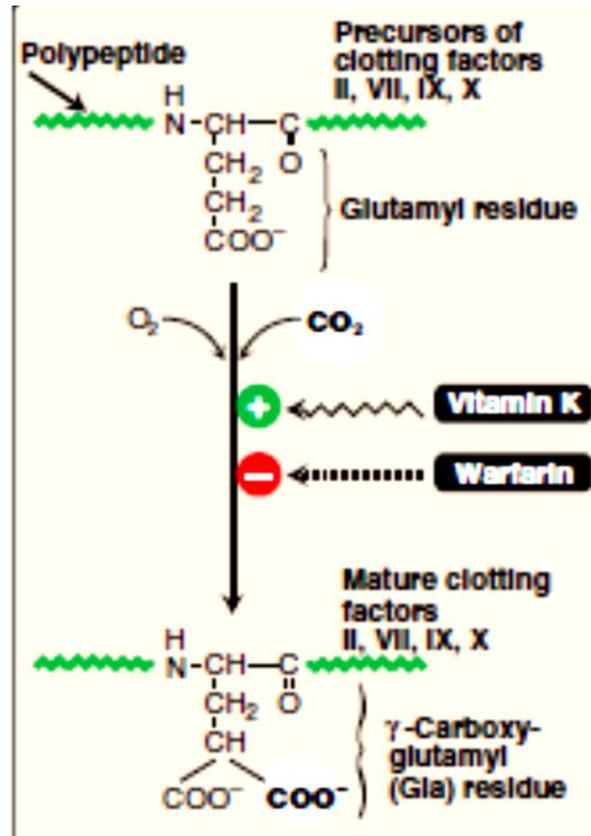


يلعب الفيتامين K دورا في الحفاظ على مستويات الطبيعية من بروتينات عوامل التخثر الدموية التالية: F.II (Prothrombin)،
F.VII (Proconvertin)، F.IX (Christmas)، F.X (Stuart-Prower) البروتين C و البروتين S و التي تصطنع في الكبد بشكل
طلائع بروتينية غير فعالة. إن تحول الأشكال الغير فعالة لعوامل التخثر إلى عوامل فعالة يتطلب تعديلات ما بعد الترجمة لثمالات غلوتامات
نوعية. تتظاهر التعديلات السابقة بعملية Carboxylation يتم توسطها من قبل إنزيم Carboxylase يتطلب عمله وجود فيتامين K كتميم
إنزيمي مؤديا إلى تشكل غاما كاربوكسي غلوتامات. مما يسمح لهذه البروتينات بربط الكالسيوم على شكل بروتين-كالسيوم الشكل الضروري
لإظهار الدور الحيوي لعوامل التجلط وتخثر الدم. تعمل مضادات التخثر مثل الوارفارين Warfarin على تثبيط تفاعل ارجاع Vitamin K
إلى k Oxide إلى الفيتامين K.

يتم امتصاص الفيتامين K (K1, K2) من الأمعاء بوجود الأملاح الصفراوية و شحوم أخرى من خلال التفاعل مع دقائق الكيلوسية. يمكن
لأمراض سوء امتصاص الدسم أن تؤدي إلى حالة عوز الفيتامين K ويمكن أن يترافق سوء الامتصاص الدسم مع سوء الوظيفة البنكرياسية
والأمراض الصفراوية أو أي سبب للإسهال الدهني. يمكن كذلك المعالجة المديدة بالصادات الحيوية أن تؤدي إلى حالة من عوز الفيتامين K
عند البالغين.

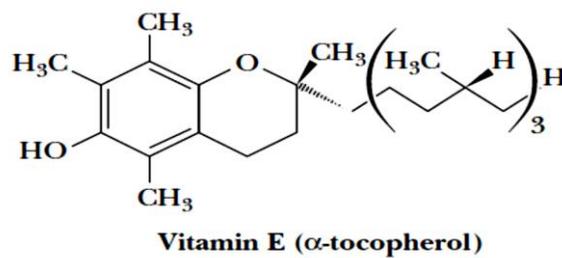
يتواجد هذا الفيتامين في الحبوب زيت دوار الشمس وأوراق الملوخية والملفوف.





الفيتامين E (Tocopherol)

الفيتامين E عبارة عن مزيج من المركبات المشتقة من الإيزوبرن المرتبط مع نواة الكرومان والتي تختلف عن بعضها بتوضع المجموعات الميثيلية على نواة الكرومان. ويعتبر α -Tocopherol من أكثر مركبات الفيتامين E فعالية.



يوجد الفيتامين E في زيت الذرة، زيت الصويا، القمح، بذور عباد الشمس، صفار البيض، اللحم، المكسرات، الخبز المحضر من القمح الكامل.

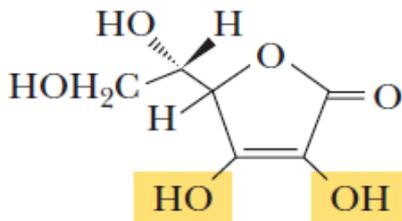
يتم امتصاص الفيتامين E من الأمعاء ضمن الدقائق الكيلوسية وينقل إلى النسيج ومن ثم إلى الكبد. يمكن الكبد أن يصدر الفيتامين E من جديد ضمن الشحوم البروتينية منخفضة الكثافة جداً VLDL. بسبب الطبيعة المحبة للشحوم للفيتامين E فإنه يتراكم في الأغشية الخلوية، الترسبات الشحمية، الشحوم البروتينية الجواله. إن المكان الرئيسي لتخزين الفيتامين E هو النسيج الشحمية.

إن الوظيفة الرئيسية للفيتامين E تتبع كونه مضاد أكسدة طبيعي يعمل على إزالة الجذور الحرة والأوكسجين الجزيئي والتي يؤدي تراكمها إلى تخريب الأنسجة. حيث تلعب الجذور الحرة دوراً في الآليات المرضية للسرطان والأمراض القلبية الوعائية. يتعزز دور فيتامين E كمضاد للأكسدة بوجود السيلينيوم الذي يدخل في تركيب إنزيم الغلوتاثيون بيروكسيداز الذي يعمل كمضاد لتشكيل فوق الأكاسيد، التي تنتج من قبل الجذور الحرة للحموض الدسمة متعددة عدم الإشباع الموجودة في الشحوم الفوسفورية للأغشية الخلوية، ذات التأثير الضار للأغشية والمكونات الخلوية الأخرى. يتركز الفيتامين E في البنى الشحمية التي يوجد فيها الأوكسجين الجزيئي بتركيز عالية كالكريات الحمراء والجهاز التنفسي.

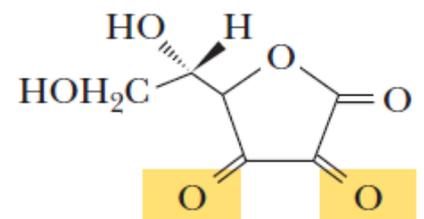
3- الفيتامينات المنحلة في الماء:

فيتامين C (حمض الاسكوربيك Ascorbic acids)

فيتامين C، يدعى أيضاً حمض الاسكوربيك، يشابه في تركيبه سكر أحادي مؤلف من ست ذرات كربون ولكنها تحوي على زمرة إندولية، حيث يشتق من الجلوكوز عن طريق مسلك اليورينيك . يعتبر الإنزيم L-guloconolactone Oxidase مسؤولاً عن تحول غولونولاكتون إلى فيتامين C ولكن غياب هذا الإنزيم يمنع هذا التركيب عند الحيوانات الرئيسية بما فيهم الانسان و عدد من الحيوانات الأخرى مثل الخنزير الغيني، بعض أنواع الخفافيش، الطيور . الأسماك واللافقاريات، مما يتطلب وجود هذا الفيتامين في الغذاء . وهو قابل للتأكسد بسرعة ليشكل حمض الاسكوربيك منقوص الهيدرجين.



Ascorbic acid (Vitamin C)



Dehydro-L-ascorbic acid

وبتلك الوظيفة الرئيسية له عامل مرجع في عدد من التفاعلات الحيوية. يملك الفيتامين قدرة على إرجاع السيتوكروم c, a المسؤولين عن السلسلة التنفسية وإرجاع الأوكسجين الجزيئي. كما يدخل الفيتامين C كتميم إنزيمي في تفاعل تشكيل هيدروكسي بروتين اعتباراً من ثلثات

البرولين الموجودة في طليعة الكولاجين (كما وجدنا سابقا). مما يجعل الفيتامين C عاملا ضروريا للحفاظ على النسيج الضام، التئام الجروح حيث يعتبر اصطناع النسيج الضام الخطوة الأولى في إعادة بناء النسيج المتأذية. يعتبر الفيتامين C ضروريا أيضا لإعادة بناء العظام بسبب وجود الكولاجين في المطرق العضوي للعظام. يدخل أيضا الفيتامين C كتميم إنزيمي في تفاعلات استقلاب الثيروزين، اصطناع النورأدرينالين من الثيروزين، اصطناع الحموض الصفراوية. يطرح الفيتامين من الجسم على شكل أوكزالات الكالسيوم غير الذوابة (10%) مما يؤهب لتشكيل الحصى الكلسية، ولكن الجزء الأكبر من الفيتامين يطرح كما هو أو بشكله المؤكسد. يتواجد فيتامين C في الخضار كالمفوف، الفليفله الخضراء، البندورة، الحمضيات.

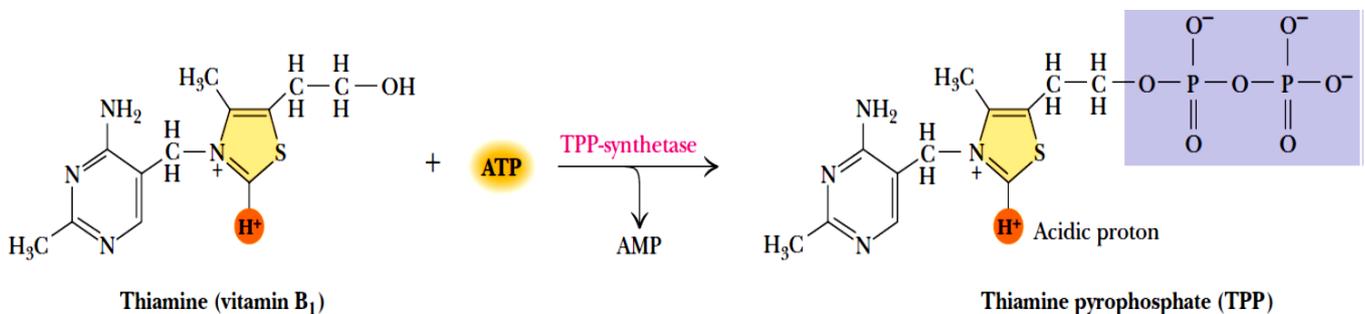
يؤدي عوز الفيتامين C إلى حدوث مرض البثع Scurvy بسبب دور الفيتامين في التعديلات ما بعد الترجمة لبروتين الكولاجين ويتصف ذلك المرض بحدوث تكدم الجلد، تعب عضلي، تورم اللثة، تأخر التئام الجروح، النزف، تخلخل العظام، فقر الدم.

مجموعة فيتامين B

إن الفيتامينات المجموعة B عبارة عن مركبات منحلة بالماء وبالتالي فهي تطرح عن طريق البول ولا تتراكم في الجسم. وتوجد هذه الفيتامينات إما بشكل مفرد أو بشكل معقد في العديد من المصادر الطبيعية. وهي عبارة عن تمانم يؤدي نقصها إلى توقف التفاعلات الاستقلابية التي تنشطها إضافة إلى التهابات جلدية وعصبية (نقص الشعر وتساقطه)، فقر الدم. نستعرض فيتامينات هذه المجموعة فيما يلي:

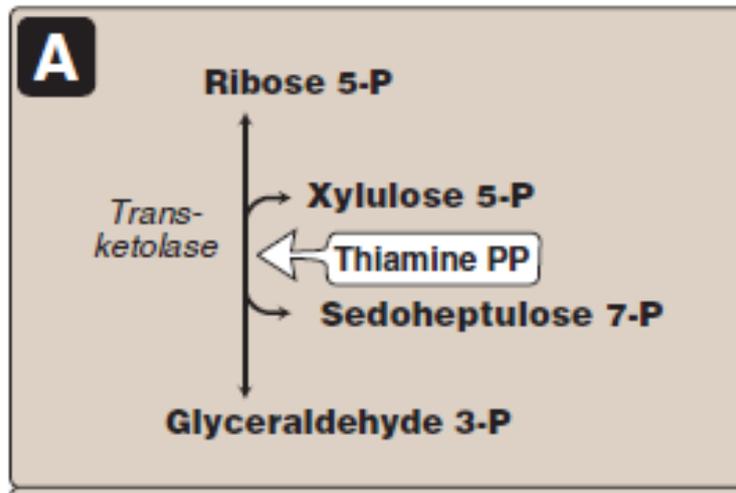
فيتامين B1 (الثيامين Thiamine):

يتألف الثيامين من نواة بيريميدين ذات أمين و ميثيل المرتبط بجسر الميثيلين إلى التيازول ذات الميثيل و هيدروكسي الإيثيل. هذا الفيتامين لا يكون فعالا إلا إذا تأستر بالفوسفور حيث يتحد مع زمري فوسفات ليشكل الثيامين ثنائي الفوسفات (Thiamin Pyrophosphate) ويرمز له اختصارا (TPP) ويعرف أيضاً ب: تميم الكاربوكسيلاز Cocarboxylase.

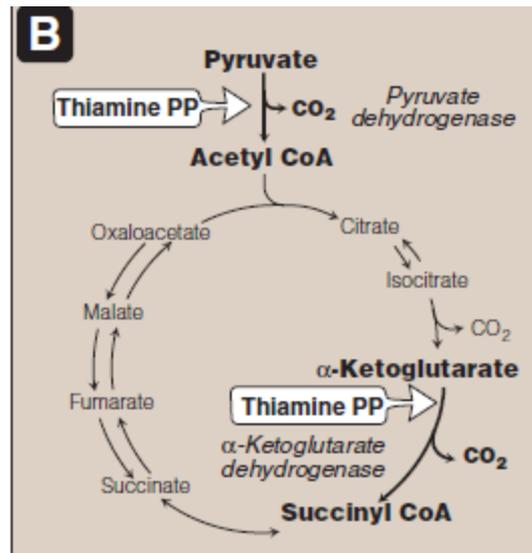


يتم كذلك تحول الفيتامين التيامين إلى الشكل الفعال TPP بسرعة في الدماغ والكبد بواسطة إنزيمات نوعية هي Thiamin diphosphotransferase. تكون ذرة الأزوت في نواة التيازول مشحونة ايجابيا وهي تعمل كمتقبل للإلكترون في التفاعلات التي يكون فيها TPP كتميم إنزيمي، يملك البروتون المرتبط على ذرة الكربون 2 من نواة التيازول خواصاً حمضية وعندما ينزع من هذا الكربون فإن ذلك يترافق مع تشكل شاردة الكربانيون والتي تكون جاهزة للتفاعل مع زمرة كاربونيل يساعد على ثبات شاردة الكربانيون وجود ذرة الأزوت المشحونة ايجابياً في نواة التيازول.

مثال الانزيمات التي تتوسط نقل الخلون Transketolase في مسلك البنتوز فوسفاتي عمل المسلك السابق على توليد الطاقة واختزانها على شكل NADPH الذي يعتبر ضرورياً لأنه مانح للإلكترونات في تفاعلات الاصطناع الحيوي.



يقوم التيامين ثنائي الفوسفات بعمله كتميم إنزيمي في التفاعلات الإستقلابية التي تتطلب نزع ال CO₂ من الحموض ألفا كيتونية (كحمض البيروفيك)



كذلك يلعب TPP دورا هاما كتميم إنزيمي في دورة كريبس حيث يترافق مع إنزيمات α -ketoacid dehydrogenase التي تتوسط نزع الكربوكسيل من الحموض الخلونية ألفا (تتحول بيروفات في هذا التفاعل إلى Acetyl CoA) وكذلك أيضا تحول ألفا-كيتو غلوتارات

إلى سوكسينيل تميم أ Succinyl-CoA

عدا عن ذلك يقوم TPP بأكسدة الزمر الكيتونية ويتداخل في استقلاب البورين وتوزع الماء وفي نقل السيالة العصبية ويعمل كتميم لتفاعلات نقل ونزع الأدهيد.

يتواجد في الأرز والقمح غير المقشورين وفي السمك والحليب، اللحم والبيض.

يحدث عوز الفيتامين B1 الهزال الرزي والمعروف باسم BeriBeri الذي يبدو باضطرابات عصبية ناجمة عن تنكس الأغمد النخاعية للألياف العصبية المحيطة والمركزية على السواء مما يجعل عديدا من الأعصاب متنبها باستمرار محدثا آلام منتشرة ومنتشعبة على مسير العصب نفسه. توجد ثلاثة أشكال لمرض ال BeriBeri:

- 1- الشكل الجاف: يصيب بشكل خاص كبار العمر، يتظاهر بحدوث اعتلال أعصاب محيطي (التهاب الأعصاب)، ضمور عضلي، شلل سفلي.
- 2- الشكل الرطب: يتظاهر بحدوث اعتلال أعصاب محيطي، تضخم القلب وحدوث حالة من اخفاق القلب الاحتقاني
- 3- الشكل الطفلي: ويشاهد عادة عند الولدان اللين يغذون عن طريق الإرضاع الوالدي و الذين تعاني أمهاتهم من وجود حالة من عوز التيامين ، يعاني مثل هؤلاء الأطفال في حال عوز بالتيامين لديهم من حدوث الإخفاق القلبي.

من الأمراض الأخرى لها علاقة بعوز التيامين متلازمة Wernicke-korsakoff المعرفة باسم بالاعتلال الدماغي ويتواجد هذا المرض بشكل شائع عند الكحوليين المزمنين بسبب نمط الحياة الفقيرة بالغذاء والغني بالسكريات (الرز والكحول)

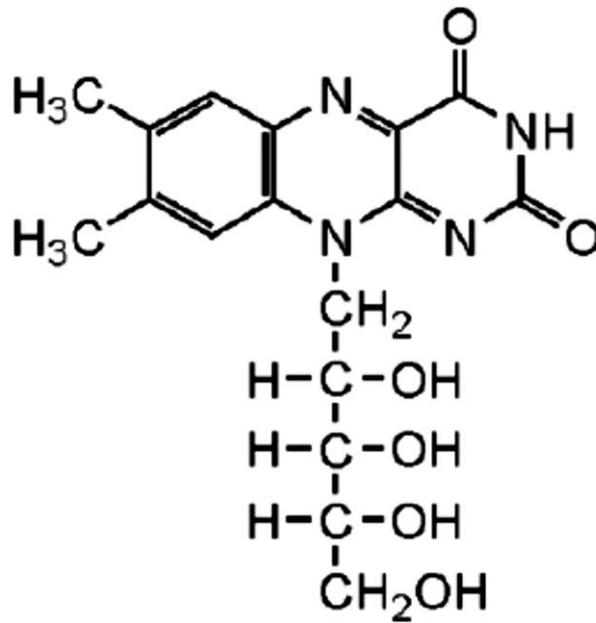
يثبط الكحول عمل إنزيم ATPase في الأمعاء وأخيراً يمكن لعوز أن ينتشأ نتيجة التناول المفرط للأسمك النينة والحاوية على إنزيم التيامين

.Thiaminase

فيتامين B2 (الريبوفلافين Riboflavin):

يتركب من كحول سكريدي D- ريبيتول المشتق من الريبوز ومرتبط بحلقة ايزو الوكسازين برابطة N-غليكوزيدية في الذرة رقم 9 ، وهو صبغ ذو لون أصفر ويتفكك بتعريضه للأشعة المرئية.

يصطنع في النباتات و الكائنات المجهرية ولا يصطنع من قبل الإنسان، يتواجد في الحبوب، اللحم، الألبان، الخضروات، البيض، ويستحصل عليه تجاريا من الوسط المغذي لبعض العضويات الدقيقة التي تنتج بمرود جيد.

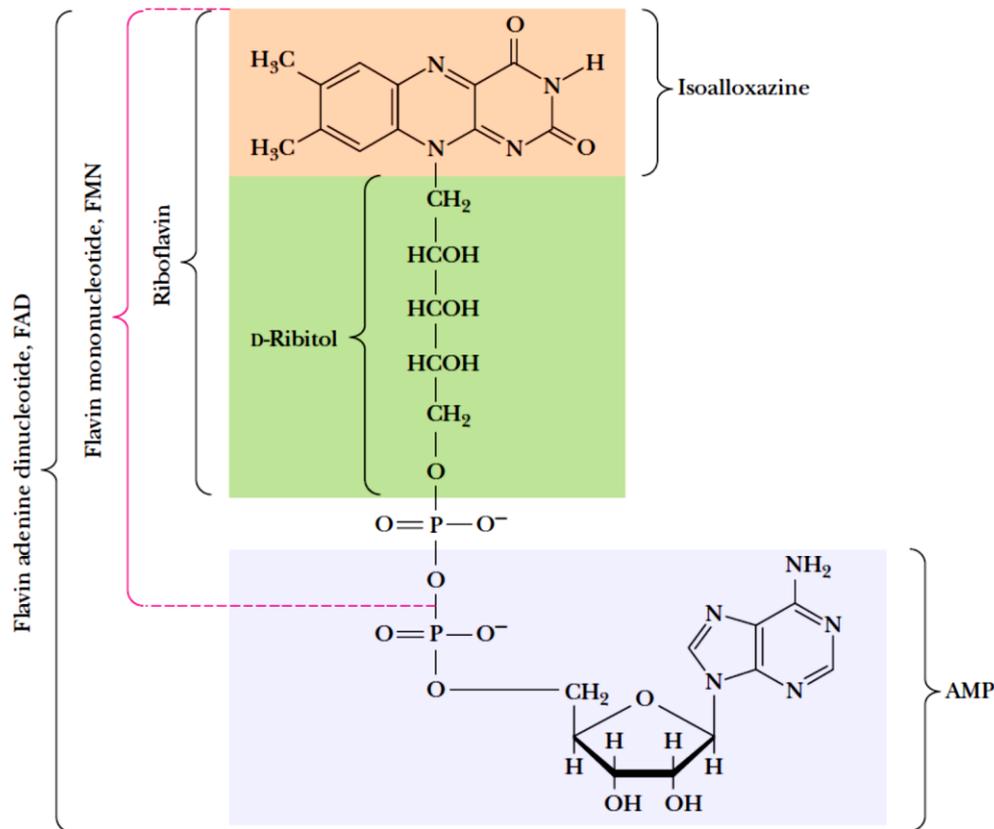


Riboflavin

الريبوفلافين يشكل تميمين إنزيمين مهمين معروفين باسم المرافقات الفلافينية. أولهما فلافين أحادي النيكليوتيد (Flavin- mononucleotide) ويرمز له ب FMN ويتكون من ريبوفلافين 5-فوسفات ، حيث يتشكل FMN في الأمعاء بعملية فسفرة للريبوفلافين ، وثانيهما هو FAD وهو رمز يشير إلى التميم فلافين أدينين ثنائي النيكليوتيد (FAD هو AMP + FMN)

إن الانزيمات التي تتطلب وجود FMN أو FAD كتمائم إنزيمية تعرف بالفلافوبروتينات و تحوي العديد من تلك الإنزيمات في بنيتها الكيميائية أيونات الحديد وبالتالي تدعى Metallflavoproteins. يدخل كل من FAD, FMN كتميم إنزيمي لإنزيمات الأكسدة و الإرجاع مثال أوكسيداز الحموض الامينية وعملية الإرجاع هذه تتم باستقبال ذرتي الهيدرجين من قبل ذرتي النتروجين رقم (1، 10) المتصلين بروابط مضاعفة مع ذرات الكربون في الجذر ايزوالوكسازين.

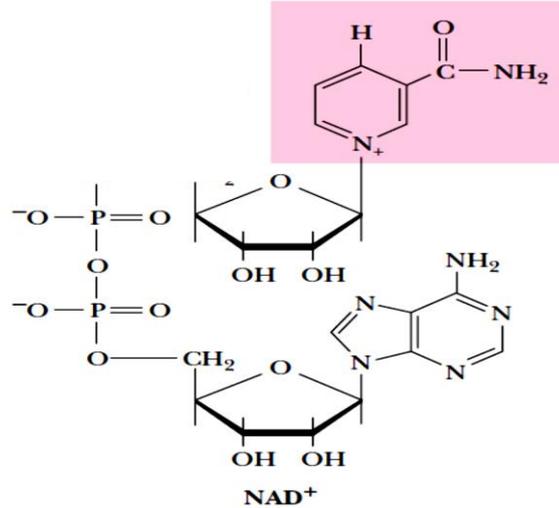
إن عوز فيتامين B2 يبدو خشونة في الجلد الناعم، سيلان دهني من المسامات الجلدية، تشقق الشفاه، التهاب الأغشية المخاطية للفم، فقر الدم.



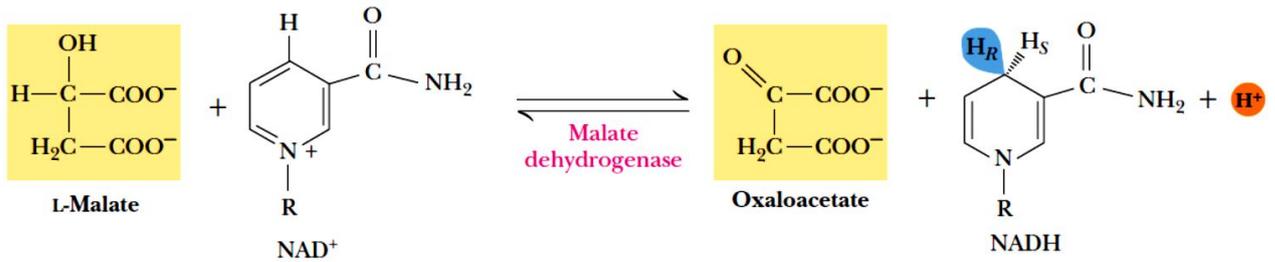
فيتامين B3 (النياسين) أو PP:

ويعرف باسم حمض النيكوتين وهو العامل الواقي من مرض البلاغرا (PP) (Pellaqra Preventive Facotor) و يتكون النياسين من حلقة بيريدين يتوضع عليها في الموضع رقم 2 زمرة كربوكسيل، كما يتكون الشكل الآخر للنياسين وهو نيكوتين أميد من استبدال زمرة الكربوكسيل بزمرة كربوكساميد.

ويكون لهذا التميم الإنزيمي شكلان أحدهما التميم الإنزيمي الأول ويرمز له NAD^+ وهونيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد، وثانيها التميم الإنزيمي الثاني و يرمز له اختصاراً ب $NADP$ وهي الأحرف الأولى من جملة نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد المفسفر NicotinamidAdenine Dinucleotide Phosphate. كما يبين الشكلين التاليين:



يلعب كل منهما دورا هاما في معظم تفاعلات الأكسدة و الإرجاع حيث يستطيعان نقل الهيدرجين من ركيزة إلى أخرى عن طريق إنزيم ديهيدروجيناز. تتضمن علية الأكسدة و الإرجاع الإضافة العكوسة لشاردة الهيدريد إلى حلقة البيريدن إضافة إلى تولد لبروتون الحر



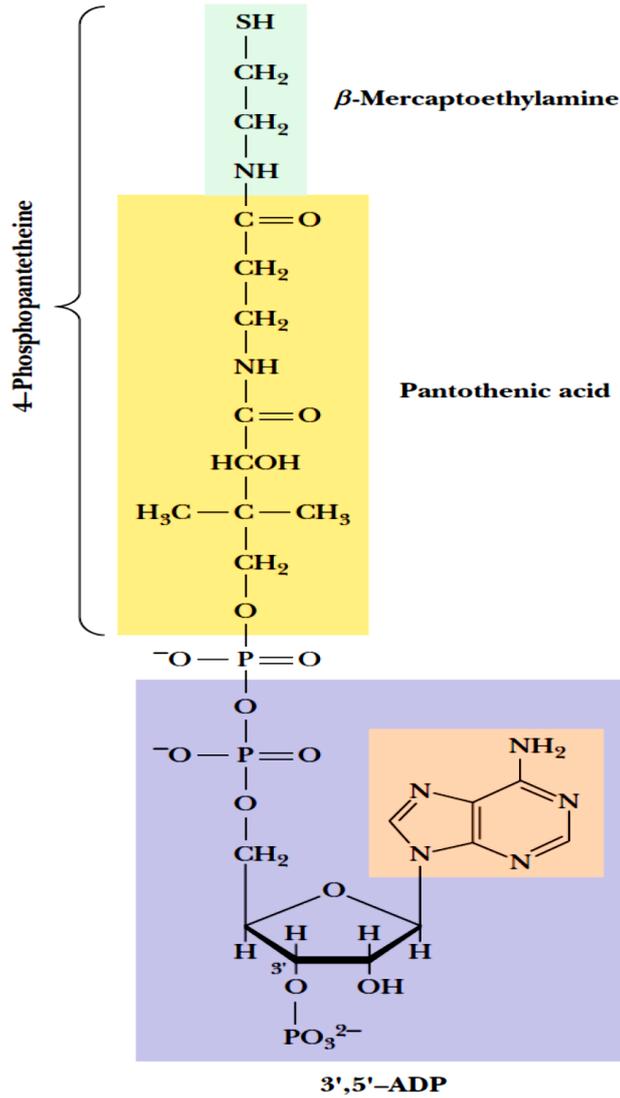
تؤدي العديد من الحالات الفيزيولوجية مثل مرض Hartnup و المتلازمة السرطانية الخبيثة Malignant Carcinoid تؤدي العديد من الحالات الفيزيولوجية مثل مرض Hartnup و المتلازمة السرطانية الخبيثة Malignant Carcinoid Syndrome بالإضافة إلى بعض المعالجات الدوائية كتناول الازونيازيد . الذي يستخدم لمعالجة الإصابة بمرض السل إلى حالة من عوز النياسين. في مرض Hartnup فإن امتصاص التربتوفان يضعف و في حالة المتلازمة السرطانية الخبيثة فإن استقلاب التربتوفان يتغير مؤديا إلى اصطناع المفرط للسيروتونين. يؤدي إعطاء حمض النيكوتين بجرعات دوائية تتراوح ما بين 2-4 gr يوميا إلى انخفاض مستويات الكولسترول البلازمية و يعود ذلك إلى التقليل من تحريك الحموض الدسمة من النسيج الشحمي ولكن تلك المعالجة تؤدي إلى نفاذ مخازن الغليكوجين و الشحوم في العضلات الهيكلية و القلبية مما يلاحظ وجود ارتفاع في مستويات سكر الدم وحمض البول عند المعالجة بحمض النيكوتين مما يجعل هذا عائقا أمام استخدام حمض النيكوتين لمعالجة الأشخاص السكريين أو المصابين بالنقرص. يسبب عوز النياسين البلاغرا والذي تتضمن أعراضه: نقص الوزن ، اضطرابات هضمية، إتهاب الجلد، الاكتئاب. يتواجد في اللحوم ، السمك، الحبوب، الحليب، البيض.

فيتامين B5 (حمض البانتوتينيك (Pantothenic acid):

يتشكل حمض البانتوتينيك من ارتباط حمض البانتويك مع β -ألانين برابطة أميدية، ترجع أهمية هذا الحمض إلى أنه يدخل في مكونات مرافق الإنزيم CoA الذي يقوم بعمل مانح للأستيل ومتقبل له ويرمز في حالته الحرة بالرمز CoA-SH الذي يتركب من (أدينين ، ريبوز 3-

فوسفات، 5-بيروفوسفات ، حمض البانتوتينيك، ثيو إيتانول أمين) وكذلك المكون للبروتين الحامل للأسيل ACP

إن مجموعة المركبتو هي الفعالة في هذا المرافق الإنزيمي إذ تنشط الأحماض الكربوكسيلية حيث يتم نقل مجموعة الأسيل إن أشهر مركباته هو أسيل كو انزيم أ



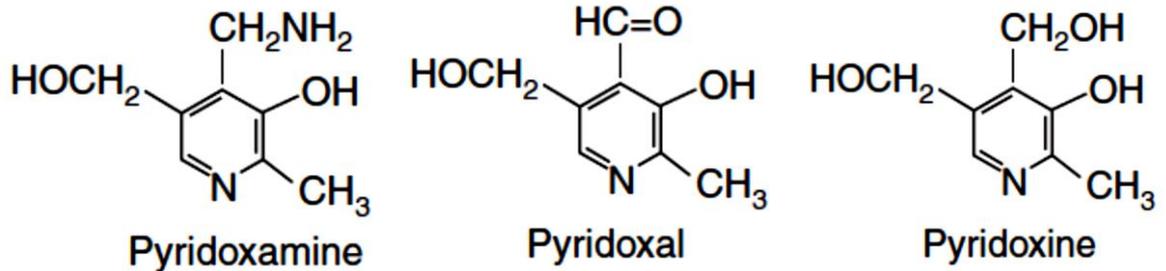
يتواجد في النسيج الحيوانية ، اللحوم، الحبوب ، البقوليات.

نقصه يؤدي إلى تقصف الشعر، وفقدان الشهية للطعام،

فيتامين B6 (البيرييدوكسين Pyridoxine):

هناك ثلاث مشتقات بيريدينية للفيتامين B6 وهي:

- البيريدوكسين (Pyridoxine) البيريدوكسال (Pyridoxal) البيريدوكسامين (Pyridoxamine)

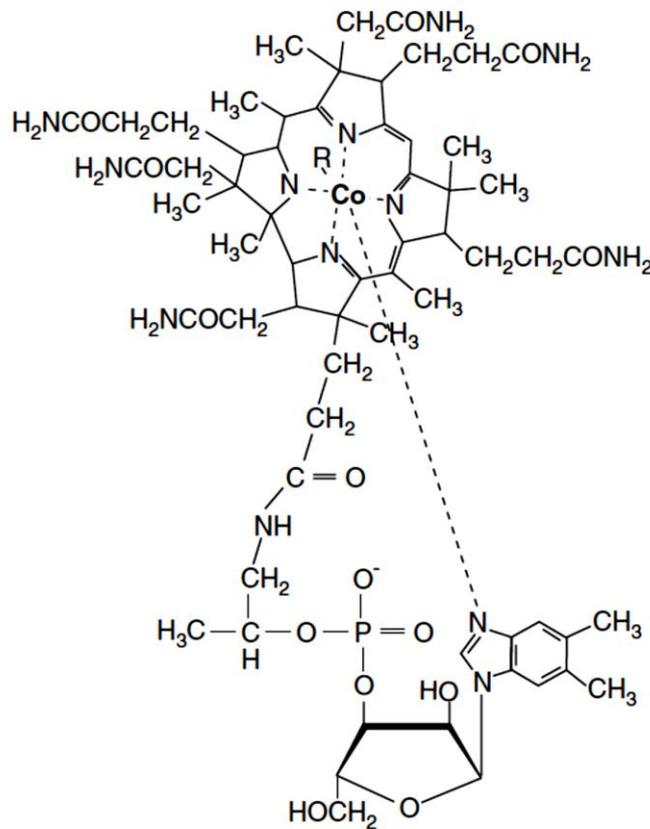


التي تشكل بمجموعها سلفاً لتميم البيريدوكسال فوسفات (الشكل الفعال) ، يرمز له ب PLP ، الضروري في العديد من التفاعلات الاستقلابية الضرورية. يتطلب تشكل بيريدوكسال فوسفات إنزيم بيريدوكسال كيناز و وجود ATP. وكمثال على دور الحيوي لفيتامين B6 نورد هنا كل من

1. يعمل PLP كتميم إنزيمي للإنزيمات التي تتوسط تفاعلات نقل الأمين Transaminase الضرورية لاصطناع و استقلاب الحموض الأمينية.
 2. يعتبر البيريدوكسال فوسفات كتميم إنزيمي للإنزيمات التي تتوسط نزع مجموعة الكربوكسيل بمساعدة الإنزيم المختص دي كربوكسيلاز و بذلك يتم تقصير سلسلة الحمض الأميني إلى سلسلة أقل كربوناً و خصوصاً نزع الكربوكسيل للحموض الأمينية التيروزين، الأرجينين، حمض الغلوتاميك.
 3. يلعب البيريدوكسال فوسفات دوراً في تحلل الغليكوجين، حيث يعمل كتميم إنزيمي لإنزيم غليكوجين فوسفوريلاز.
 4. يتطلب وجود الفيتامين B6 لاصطناع النياسين اعتباراً من الحمض الأميني التريبتوفان.
 5. يتطلب وجود الفيتامين B6 لاصطناع النواقل العصبية مثل السيروتونين، الدوبامين، و الأدرينالين.
 6. يسهم الفيتامين B6 في انقاص مستويات الهوموسيستئين Homocysteine في الدم بتحويلها إلى السيستئين مما يقلل من مخاطر الإصابة بأمراض القلب.
 7. أن اصطناع الهيم الجزء الغير بروتيني من خضاب الدم يتطلب الفيتامين B6 و بغياب كميات كافية من هذا الفيتامين فان الكريات الحمراء تصبح صغيرة الابعاد و غير قادرة على القيام بوظائفها الطبيعية مؤدياً إلى حدوث فقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ يوجد الفيتامين B6 في الحبوب و الفول السوداني، الذرة ، اللحم ، الأسماك، و الخضار الخضراء.
- يستعمل B6 لمعالجة الالتهابات الجلدية ، البلاغرا الكورية، و التسمم.

فيتامين B12 (الكوبالامين Cobalamin):

يتألف من معقد رباعي لحلقة البيرول (تدعى أيضا حلقة الكورين Corrin ring) والحاوية في مركزها على شاردة الكوبالت. يصنع الكوبالامين بواسطة الأحياء الدقيقة بشكل كامل، لذلك فهو لا يوجد في النباتات. يخزن الكوبالامين في الكبد الحيوانات مرتبطا إلى بروتين بشكل ميتيل كوبالامين ، أدينوزيل كوبالامين ، و هيدروكسي كوبالامين.



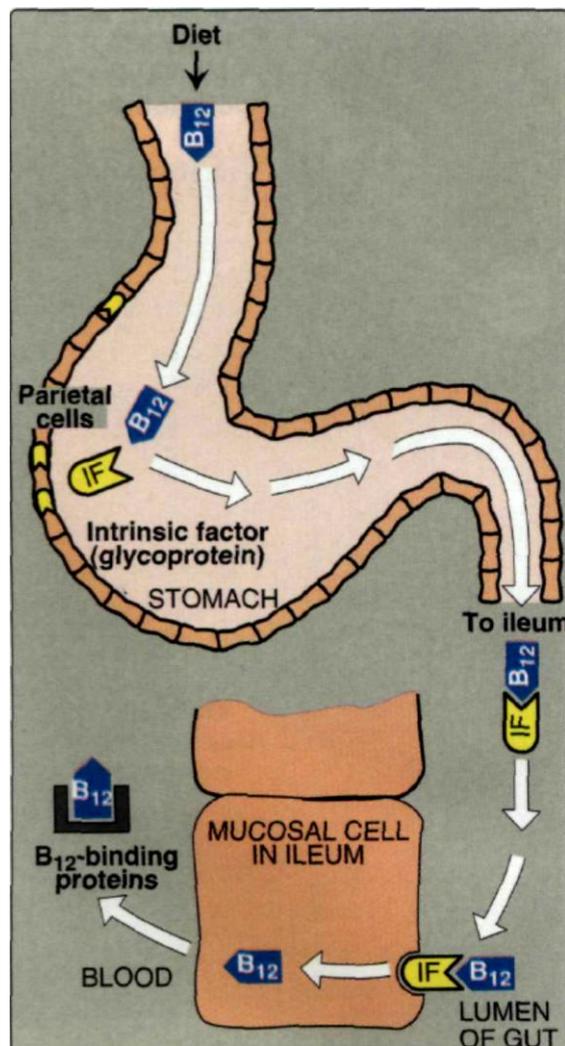
يمكن الحصول على فيتامين B12 من تناول المنتجات الحيوانية كالكبد، اللحوم الحمراء، والأسماك.

عادة ما يتصل مع شاردة الكوبالت زمرة السيانو فيتشكل السيانو كوبالامين الذي يعمل كتميم في تفاعلات مثل نقل الميتيل.

هنالك أمران هامان حول تأمين امتصاص الفيتامين B12 عبر الزغابات المعوية من جهة، ونقله في الدم من جهة ثانية.

الأمر الأول: عند تناول وجبة غنية باللحوم الحيوانية فإن Vit. B12 يخضع إلى عملية حلمهة من قبل الحمض المعدي أو في الأمعاء من قبل التربيسين لتحرر هذا الفيتامين من البروتين المرتبط به. ويرتبط بعد ذلك B12 مع بروتين سكري يدعى العامل الداخلي intrinsic factor ليشكل المعقد B12-IF Complex يؤمن الحفاظ على الفيتامين B12 من التخريب في الأمعاء و تأمين امتصاصه من قبل الزغابات المعوية عن طريق مستقبلات نوعيه وخاصة بالعامل الداخلي.

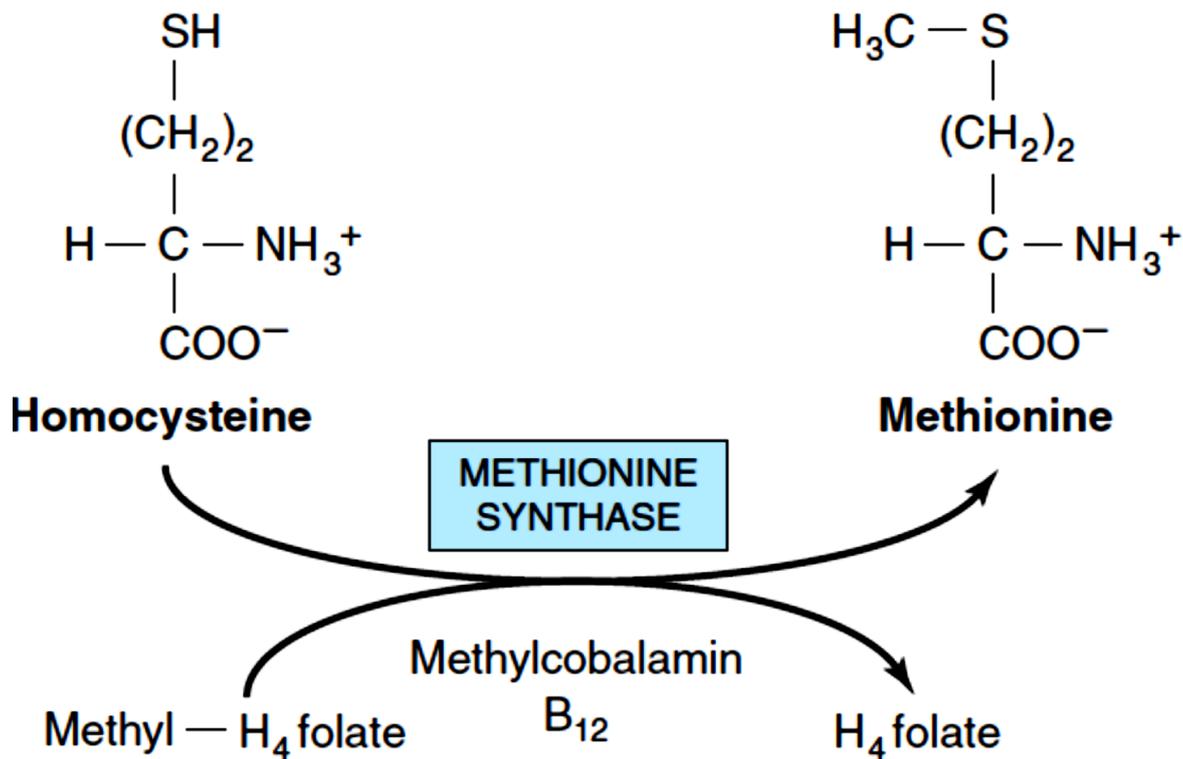
الأمر الثاني: فبعد امتصاص فيتامين B12 ودخوله تيار الدم يتحد مع ناقل نوعي به هو ترانسكوبالامين I ليشكل المعقد B12-Transcobalamin Complex يؤمن نقله في الدم إلى سائر أنحاء الجسم و يخزن في الكبد بعد ارتباطه مع Transcobalamin I.



يوجد تفاعلان هامان سريريا في الجسم، يتطلبان وجود Methyl cobalamin و Adenosyl Cobalamin الأشكال الفعالة للفيتامين

B12 كتمائم إنزيمية.

(a) تفاعل تحول Homocysteine إلى Methionin الذي يتم بواسطة إنزيم Methionine Synthase بوجود الميثيل كوبالامين كتميم إنزيمي. في التفاعل السابق يتم أولاً نقل مجموعة الميثيل من N⁵-methyltetrahydrofolate إلى Hydroxycobalamin. يخفض التفاعل السابق من مستويات Homocysteine البلازمية مما يقلل من مخاطر الإصابة بمرض القلب الإكليلي. يفيد التفاعل السابق أيضاً في الحفاظ على مخزون الميثيونين من جهة ويؤمن توفر Tetrahydrofolate (THF) الضرورية لاصطناع الأسس البورنية و البيرييميدينية و الحموض النووية.



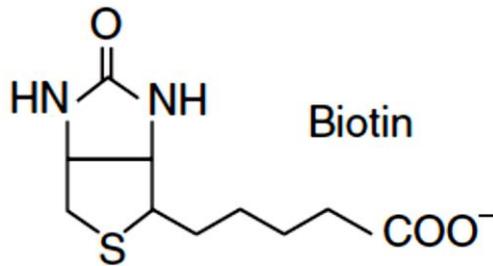
(b) تفاعل تحول Methylmalonyl-CoA إلى Succinyl-CoA الذي يتم بوجود تميم إنزيمي L-Methyl-Malonyl-CoA-Isomerase وبواسطة إنزيم deoxyadenosylcobalamin

يمكن للكبد تخزين الفيتامين B12 حتى فترة ست سنوات لذا فإن عوز هذا الفيتامين يكون نادراً. بالإضافة لذلك يطرح هذا الفيتامين في الصفراء ليصل إلى الأمعاء الدقيقة ويعاد امتصاصه من جديد. إن السبب الرئيسي لعوز هذا الفيتامين هو النقص في إنتاج العامل الداخلي في المعدة. يترافق نقص إنتاج العامل الداخلي مع حالة تدعى اللاكلوريدية الناتجة عن التقدم في العمر. ينجم عن العوز الشديد لفيتامين B12 حدوث

مرض الدم الوبيل Pernicious anemia الذي هو عبارة عن فقر دم تضخم الأرومات. يحدث فقر الدم الوبيل نتيجة إضعاف عملية اصطناع DNA بسبب توقف الاصطناع الحيوي للبورين و البيريميدين. يتصف فقر الدم الخبيث بوجود كريات حمراء كبيرة ووجود أرومات ضخمة في الدم ونقي العظام . يبدأ التنكس العصبي بعد مرور حوالي 3 سنوات من بداية فقر الدم ويحدث الموت بعد 2-5 سنوات في حال عدم المعالجة.

يعتبر Methylmalonyl-CoA مثبطا تنافسيا ل Malnoyl-CoA في عملية اصطناع الحيوي للحموض الدسمة. فإن هذا سوف يؤدي إلى تخريب فعلي لغمد النخاعين من خلال تشكل حموض دسمة متفرعة السلسلة يمكن لها أن تغير من البنية الطبيعية لأغشية الخلايا العصبية.

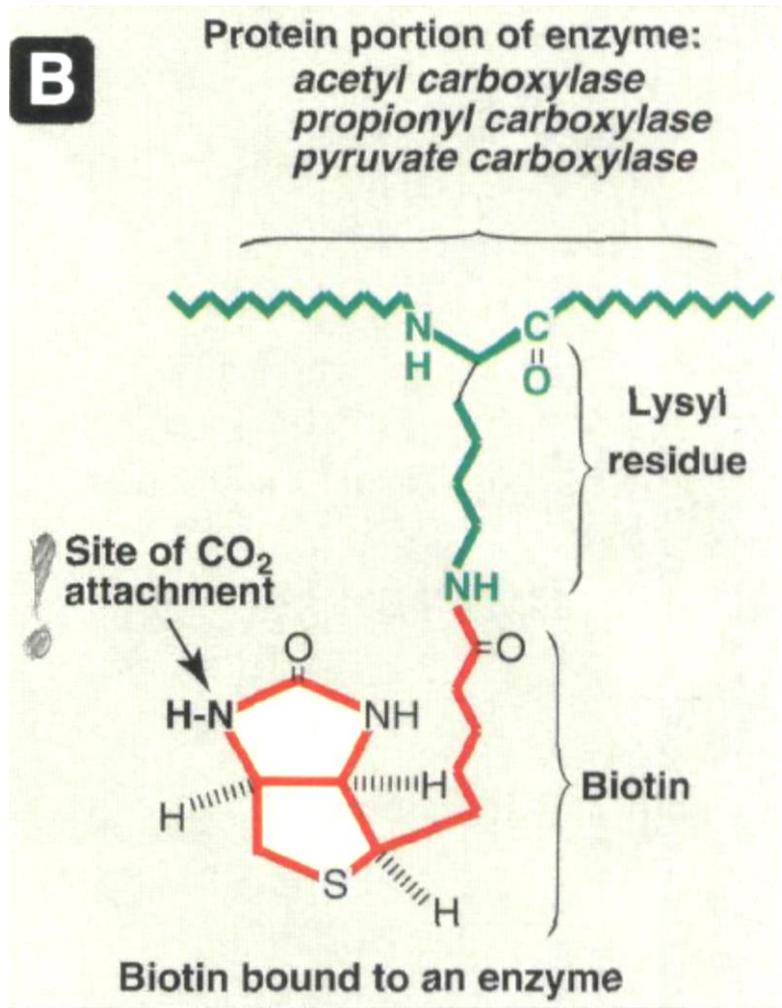
البيوتين Biotin:



البيوتين ويسمى أيضا ب الفيتامين H، هو مشتق إيميدازولي و يعد تميماً أنزيميا لبعض التفاعلات الكربسلة. حيث يقوم البيوتين بوظائفه كمكونة لإنزيمات نوعية التي تحفز تفاعلات الكربوكسيلاز. ترتبط شاردة الكربوكسيلات إلى N¹ في البيوتين مولدة إنزيم مفعول هو Carboxybiotin-Enzyme. مثال كربوكسيلاز البيروفات.

يتواجد في البندورة، صفار البيض، النسيج الحيواني.

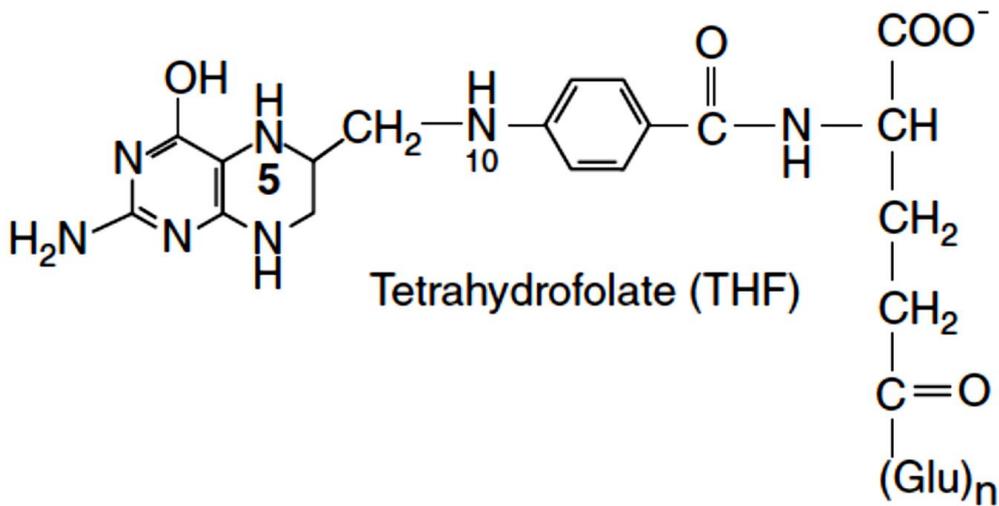
عوز البيوتين يؤدي إلى التهابات الجلدية و الاكزيما.



حمض الفوليك Folic acid:

يتألف من ارتباط حمض بتيروييك Pteric acid ، الناتج عن اقتران حلقة البتييريدين Pteridine ring مع حمض بارا أمينو بنزويك

.Glutamic acid مع حمض الغلوتام (PABA) Para-aminobenzoic acid.



يوجد حمض الفوليك في الخضار الورقية الداكنة مثل السبانخ، كبد الحيوانات و البيض و الحبوب الكاملة. يوجد حمض الفوليك المختزن في الكبد أو المتناول مع الأطعمة يشكل متعدد الغلوتامات. تزيل خلايا المخاطية المعوية بعض ثملات الغلوتامات من خلال تأثير الإنزيم Conjugase ليشكل حمض الفوليك وحيد الغلوتامات ويمتص من خلال الغشاء القاعدي للخلايا الظهارية المعوية ومن ثم الوصول إلى الدم. لنقل حمض الفوليك إلى الدم فإن مجموعة ميتيل يجب أن ترتبط به. وبهذا الشكل فإن حمض الفوليك ينتقل إلى الكبد و بقايا الخلايا . يتم إرجاع حمض الفوليك ضمن الخلايا و خصوصا الخلايا الكبدية إلى (Tetrahydrofolate (THF) الشكل الفعال لحمض الفوليك و ذلك من خلال تأثير إنزيم Dihydrofolatereductase (DHFR) الذي يتطلب عمله وجود تميم الإنزيمي NADPH. بدون وجود الفيتامين B12 فإن الفولات تبقى مرتبطة إلى المجموعة الميثيلية و لا يمكن ان تتحول إلى الشكل الفعال و تحتجز ضمن الخلايا بدون القدرة على استخدامها. إن عمل مشتقات THF يتمثل بنقل وحدات مؤلفة من كربون واحد (Methyl, Methylene, Methenyl, Formyl, Formimino) خلال الاصطناع الحيوي. حيث تعتبر تفاعلات نقل كربون واحد ضرورية للاصطناع الحيوي للسيرين، الكولين، الميثونين، الغليسين، النيكليوتيدات البورينية، (Deoxy thymidine monophosphate (dTMP).

عوز الفولات نادر بسبب وجوده بكميات كافية في الغذاء. يمكن أن تؤدي العادات الغذائية السيئة عند الكحوليين المزمنين إلى حالة من عوز الفولات. يؤدي عوز الفولات إلى مضاعفات مشابهة للأعراض الناتجة عن عوز فيتامين B12 تتمثل بحدوث فقر الدم الذي يتصف بالتهاب اللسان، الفم، تصبغ الجلد، إسهال، اكتئاب، الاضطرابات في الوظيفة العصبية. يؤثر عوز الفولات في اصطناع DNA بسبب إضعاف اصطناع dTMP الذي يؤدي إلى توقف دورة الخلية في الطور S. وكذلك يؤدي عدم اصطناع ال DNA خلال نضج الكريات الحمراء إلى كريات حمراء كبيرة الحجم.

الطاقة الحيوية و الاستقلاب ودورة حمض الليمون

1. الطاقة الحيوية (الترموديناميك الكيمائي الحيوي):

هو دراسة تغيرات الطاقة المرافقة للتفاعلات الحيوية.

يمكن لبعض الجمل اللاحيوية أن تستعمل الطاقة الحرارية للقيام بعملها، أما الجمل الحيوية فهي بشكل أساسي متعادلة الحرارة لذلك فهي تستخدم الطاقة الكيميائية لإجراء التفاعلات الحيوية.

2. الأهمية الحيوية الطبية Biomedical Importance :

لا بد من توافر وقود ليزود العضوية بالطاقة اللازمة لاستمرارها بالقيام بوظائفها الطبيعية. تعد طريقة حصول العضوية على الطاقة انطلاقا من الطعام ضرورية لفهم عمليات التغذية و الاستقلاب حيث تخضع المواد الغذائية التي يتناولها الإنسان إلى مجموعة عمليات و تحولات ندعوها بالاستقلاب نحصل منها على الطاقة و تخزينها و تأمين الركائز لاصطناع مركبات الجسم. يحدث الموت بسبب الجوع عندما تستنفذ مخازن الطاقة، كما أن هنالك أنماط من سوء التغذية تترافق مع خلل توازن الطاقة.

يتم تنظيم معدل الطاقة المتحررة و الذي يقاس بمعدل الاستقلاب من خلال تأثير الهرمونات الدرقية ومنه فإن اضطراب وظائف هذه الهرمونات يسبب العديد من الأمراض، ويؤدي التخزين الزائد للطاقة الفائضة إلى البدانة.

3. اقتران التفاعلات الحيوية Coupling of biological Processes

يقصد باقتران التفاعلات الحيوية أن التفاعلات الآخذة للطاقة تجري باقتران مع التفاعلات المعطية للطاقة، حيث أن التفاعلات الحيوية مثل تفاعلات الاصطناع و النقل العضلي و نقل السائلة العصبية، و تفاعلات النقل الفعال تحصل على الطاقة اللازمة لحدوثها خلال الارتباط الكيمائي أو اقتران بتفاعلات الأكسدة و الإرجاع.

وبالتالي نميز نوعين من تفاعلات الاستقلاب:

- 1- التقويض (الهدم) Catabolism: وهي عبارة عن تفاعلات مطلقة للطاقة ناتجة عن عمليات أكسدة المواد الغذائية
- 2- البناء Anabolism: وهي تفاعلات اصطناع مركبات الجسم المختلفة اعتبارا من نواتج الهدم و هي تفاعلات ماصه للطاقة.

4. مراحل تشكل الطاقة: وتشمل على ثلاث مراحل

(a) الهضم و الامتصاص: تتحول المركبات إلى وحداتها الأساسية . لا يتم الحصول في هذه المرحلة على أي طاقة.

يبدأ من الفم بتناول الطعام و ينتهي بامتصاص المركبات البسيطة في الأمعاء و انتقالها إلى خلية الهدف

- البروتينات ← حموض أمينية

- الشحوم ← غليسرول و حموض دسمة
- سكريات المتعددة ← سكريات أحادية

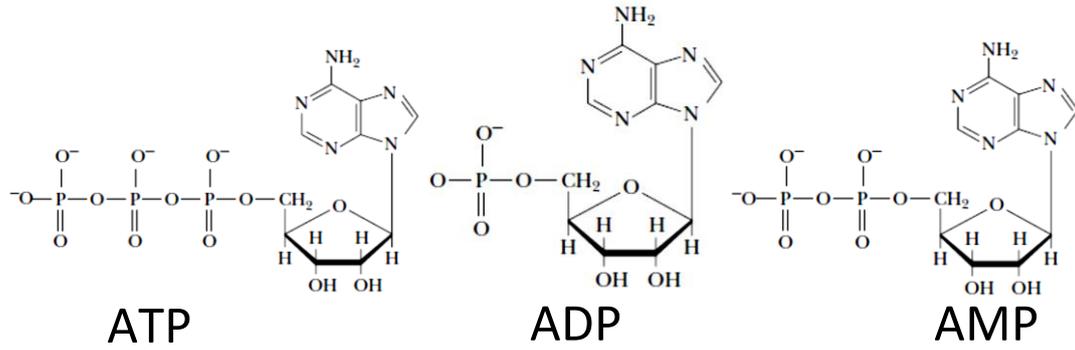
(b) تتحول الوحدات الرئيسية إلى مركبات الطاقة الرئيسية:

- تحلل السكر ← البيروفات + طاقة (مكافئات مرجعة)
 - و تتحول بعد ذلك البيروفات إلى أستيل التميم أ و طاقة (مكافئات مرجعة)
 - نقل و نزع أمين الحموض الأمينية ← تتحول هياكلها إلى مركبات الطاقة الرئيسية
 - أكسدة الحموض الدسمة ← أستيل التميم أ + طاقة (مكافئات مرجعة)
- (c) أكسدة أستيل التميم أ Acetyl Co A: ينتج عن أكسدة أستيل التميم أ بوجود مجموعة من الإنزيمات، التي تشكل مع بعضها دوره حمض الليمون Tricarboxylic acid cycle، مكافئات مرجعة (GTP, FADH₂, NADH).
تعاد أكسدة التمام السابقة بالسلسلة التنفسية حيث يتم نقل المكافئات المرجعة إلى الأوكسجين الجزيئي لينتج بالنهاية الماء، و يقترن بعملية نقل الالكترونات إنتاج الطاقة و ذلك باصطناع ال ATP (الذي يعد الحامل الأساسي في البدن) في المتقدرات (الفسفرة التأكسدية).
ملاحظة : الفائض من الطاقه يساهم في الحفاظ على درجة حرارة الجسم

5. دور المركبات الفوسفات عالية الطاقة:

من أجل الحفاظ على العمليات الحيوية، يجب أن تملك كافة العضويات الحيوية في وسطها المحيط مصدر للطاقة . يعمل ATP خلال تفاعلاته في الخلية كمعقد مع شوارد Mg²⁺ حيث يلعب ال ATP دوراً أساساً في التقاط و نقل الطاقة الحرة من التفاعلات الناشئة للطاقة إلى تفاعلات الآخذة للطاقة.

اقترح العالم ليبمان استعمال الرمز P (للإشارة إلى وجود مركبات الفوسفات عالية الطاقة . ينتج لدى انتقال المجموعة المرتبطة بهذا الربط إلى مستقبله المناسب انتقال أكبر كمية من الطاقة الحرة. يمتلك ال ATP مجموعتي فوسفات عالية الطاقة، و يمتلك ال ADP مجموعة فوسفات عالية الطاقة واحدة بينما لا يمتلك ال AMP أية مجموعة فوسفاتية عالية الطاقة لأن الربط بين مجموعة الفوسفات و السكر هو رباط استري فوسفوري عادي.



يسمح مركب ATP باقتران التفاعلات غير المفضلة ترموديناميكياً بأخرى مفضلة وكمثال على مثل هذه التفاعلات نذكر التفاعل الأول في طريق تحلل الجلوكوز هو فسفرة الجلوكوز إلى جلوكوز-6-فوسفات و هو تفاعل آخذ للطاقة و لا يمكن أن يحدث تحت شروط الفيزيولوجية الطبيعية.



وحتى يتم هذا التفاعل يجب أن يقترن مع تفاعل آخر معطي للطاقة أكبر من الطاقة اللازمة لفسفرة الجلوكوز ومثل هذا التفاعل هو حلمهة مجموعة الفوسفات الطرفية من ال ATP



عندما يقترن التفاعلان السابقان بوساطة إنزيم هيكسوكيناز يمكن لفسفرة الجلوكوز أن تجري بتفاعل معطي للطاقة بشدة



نلاحظ أن الطاقة الحرة المعيارية الناتجة عن حلمهة ال ATP تقدر ب 30,5 KJ/mol لكل من مجموعة من مجموعتي الفوسفات النهائيين. إن القيمة الوسطية للطاقة الحرة لحلمهة ال ATP تتصف بدلالة حيوية هامة مقترنة مع مركبات الفوسفات العضوية الأخرى. يبين الجدول التالي قيم الطاقة الحرة المعيارية لحلمهة العديد من المركبات الفوسفات الحيوية الهامة.

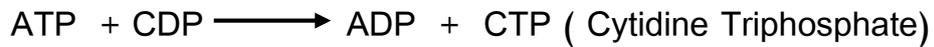
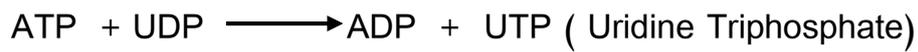
Compound	ΔG° (kJ · mol ⁻¹)
Phosphoenolpyruvate	-61.9
1,3-Bisphosphoglycerate	-49.4
ATP → AMP + PP _i	-45.6
Phosphocreatine	-43.1
ATP → ADP + P _i	-30.5
Glucose-1-phosphate	-20.9
PP _i → 2 P _i	-19.2
Glucose-6-phosphate	-13.8
Glycerol-3-phosphate	-9.2

نظراً لموقع ال ATP في وسط قائمة الطاقة الحرة المعيارية يمكن أن تقسم القائمة إلى مجموعتين:

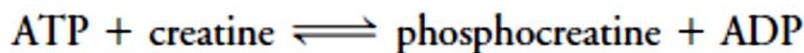
المجموعة الأولى: المركبات عالية الطاقة بما فيها ال ATP عادة تكون بلا ماءات Anhydridres (مثل 1,3- ثنائي فوسفوغليسيرات) أو بشكل اينول فوسفات (فوسفوا ينول بيروفات) أو بشكل غوانيديين (كرياتين فوسفات، أرجينين فوسفات).

المجموعة الثانية: المركبات ذات الطاقة الفوسفاتية المنخفضة والممتلئة باسترات الفوسفات الموجودة كمركبات وسطية في تحلل الجلوكوز وهي تملك قيمة للطاقة الحرة أصغر من تلك الخاصة بال ATP. و ينتمي إلى تلك الفئة جلوكوز - 6- فوسفات، جلوكوز - 1- فوسفات، الغليسرول - 6- فوسفات، بيروفوسفات، ADP، AMP .

يمكن للنيكلوزيدات ثلاثية الفوسفات المماثلة لل ATP و المحتوية على أساس آخر غير الأدينين أن تصطنع انطلاقاً من نيكليوزيدات ثنائية الفوسفات و ذلك بوجود إنزيم نيكليوزيد ثنائي الفوسفات كيناز و تلعب كل من هذه المركبات ثلاثية الفوسفات دوراً هاماً في عمليات الفسفرة داخل الخلية.



هنالك مجموعة اخرى من المعقدات تلعب دوراً في تخزين الفوسفات عالية الطاقة و هي تتضمن الكرياتين فوسفات التي تتشكل في العضلات الهيكلية و القلب و النطاف و الدماغ و كذلك الأرجينين فوسفات المتشكلة في عضلات اللافقاريات. تحت الظروف الفيزيولوجية الطبيعية و في وقت الراحة يسمح الكرياتين فوسفات لتراكيز ال ATP أن تبقى ثابتة في العضلات غير أن هذا ال ATP يستهلك بسرعة كمصدر للطاقة خلال عملية النقل العضلي. ومن جهة أخرى عندما يصبح تركيز ال ATP عالياً (تكون النسبة ATP/ ADP عالية) فإن الكرياتين فوسفات يتشكل و يلعب دور مخزن لمجموعة الفوسفات عالية الطاقة. لقد تم وصف و دراسة ما يدعى بناقل الكرياتين فوسفات في العضلة و تبين أنه عبارة عن آلية تقوم بنقل الفوسفات عالي الطاقة من المتقدرات إلى الغمد الليف العضلي، كما تقوم بدور دائرة للفوسفات عالي الطاقة في عضلة القلب و هي دائرة ذات أهمية بالغه في تأمين الحماية الفورية من تأثيرات احتشاء العضلة القلبية.



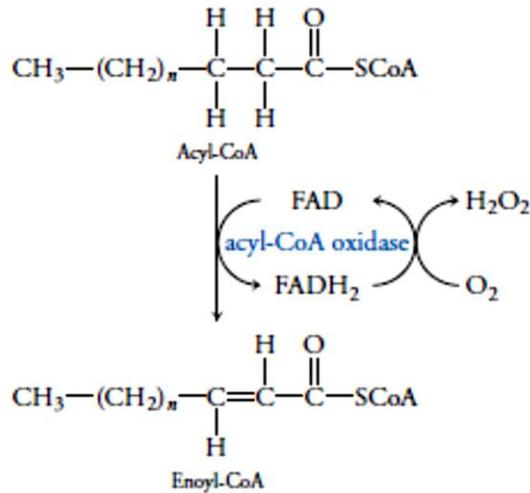
تتضمن تفاعلات و عمليات الهدم على عدد من تفاعلات الأوكسدة و الإرجاع التي تنتقل فيها الإلكترونات من مركب إلى آخر.

تعرف الأوكسدة : بأنها عملية نزع الالكترونات (نزع الهيدرجين ، تثبيت الأوكسجين) ، كما يعرف الإرجاع بأنه عملية اكتساب الالكترونات (تثبيت الهيدرجين ، نزع الأوكسجين) و كذلك يكون تفاعلي الأوكسدة و الإرجاع متلازمين.

في الأوكسدة الهوائية لا تتم أكسدة مركبات الوقود مباشرة بالأوكسجين الجزيئي لأنه يحرر مقدار كبير من الطاقة مما يؤدي إلى تلف الخلية الحية، لذلك تلجأ الخلايا إلى عملية المناقلة الإلكترونية لتجزئه الطاقة المحمولة بواسطة المكافئات المرجعة إلى عدة مراحل. حيث تبدأ بنقل هذه المكافئات المرجعة إلى ثلاث توائم متخصصة و هي NAD^+ , $NADP^+$, FAD .

تصنف الإنزيمات التي تشترك بعمليات الاكسدة و الإرجاع :

أ- إنزيمات الأوكسيداز **Oxidase**: وهي تحفز عملية نزع الهيدروجين من الركيزة بواسطة الأوكسجين و ينتج الماء أو فوق أوكسيد الهيدروجين (الماء الأوكسجيني)



أهمها:

- الفلافوبروتينات تحوي الانزيمات الفلافوبروتينات على زمرة ضميمية FAD , FMN مرتبطة معها ارتباط لا تكافؤي
- السيتوكروم أوكسيداز: هو بروتين هيمي موجود في العديد من الأنسجة يحتوي على زمرة الهيم كزمرة ضميمية و زمرة الهيم مشابهة تماما لزمرة الهيم الموجودة في الهيموغلوبين و الميوغلوبين ، ويطلق عليه أيضاً اسم السيتوكروم aa_3 وهو المركب الأخير في السلسلة التنفسية.
- كزانيتين أوكسيداز: أحد أنزيمات التي تشارك في استقلاب الأسس البورينية التي تستقلب إلى حمض البول.
- الغلوكوز أوكسيداز: يستخلص من بعض الفطور و يستخدم في معايرة الغلوكوز.

ب- إنزيمات الديهيدروجيناز dehydrogenase: هي الانزيمات تقوم بنقل الهيدروجين في تفاعلات الأكسدة و الارجاع من ركيزة لأخرى، و لا تستطيع استعمال الأوكسجين كمستقبل للهيدروجين، كما في:

- انزيمات التحلل السكري اللاهوائي
- الانزيمات المشاركة في السلسلة التنفسية فهي تشارك كحوامل للالكترونات من الفلافوبروتينات إلى السيتوكروم أوكسيداز، وهي بروتينات هيمية حديدية تتذبذب فيها ذرة الحديد ما بين رقمي الأكسدة Fe^{+2} و Fe^{+3} خلال عملية الأكسدة و الارجاع. يرافق عمل تلك الانزيمات تائم إنزيمية NAD^+ , $NADP^+$, FAD , FMN ، فكل السيتوكرومات هي إنزيمات نازعة للهيدروجين ما عدا السيتوكروم الأوكسيداز، و كذلك السيتوكروم P450 الذي يتواجد في الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية

ج- أنزيمات الهيدروبيروكسيداز ينتمي إلى تلك الفئة انزيمات البيروكسيداز و إنزيمات الكاتالاز وهي إنزيمات تقوم بحماية الجسم من البيروكسيدات الضارة حيث يؤدي تراكم البيروكسيدات في الخلية إلى توليد الجذور الحرة التي تسبب في تخريب الأنسجة و ربما تؤدي للسرطان. كمثال على تلك الأنزيمات الغلوتاتون بيروكسيداز الذي يحتوي على عنصر السيلينيوم كزمره ضميمية فهو يقوم بتحطيم الماء الأوكسجيني المتشكل داخل الكرية الحمراء.



أما الكاتالاز فهو بروتين هيمي يحوي على أربع زمر هيمية، يتواجد في الكريات الحمراء و نقي العظام و الأغشية المخاطية و الكلى و الكبد.

كما وجدت الأجسام الصغرية (البيروكسيزومات وهي غنية بأنزيمات الأوكسيداز و الكاتالاز) في العديد من الأنسجة و منها الكبد.

د- إنزيمات الأوكسيجيناز Oxygenase: تدخل تلك الانزيمات في اصطناع و تدرك العديد من المستقلبات أكثر مما تشارك و تخزين الطاقة في الخلية و هي تحفز إدخال الاوكسجين إلى الركيزة ويتم ذلك بمرحلتين:

- ربط الأوكسجين بمركز الفعال للانزيم
- نقل الرابطة الاوكسجينية إلى الركيزة

و تقسم هذه الإنزيمات إلى قسمين:

- 1- إنزيمات الأوكسيجيناز الأحادية : وهي تدخل ذرة أوكسجين واحدة فقط للركيزة و الأخرى ترجع للماء و من أهمها P450 المتقدري حيث تحفز ضم زمرة الهيدروكسيل إلى المركبات الستيروئيدية كما تحفز ضم هذه الزمرة إلى العديد من العقاقير و المواد للتخلص منها (مثل المورفين)
- 2- إنزيمات الأوكسيجيناز الثنائية (أوكسجين ترانسفيراز) تدخل ذرتي الأوكسجين للركيزة ومن تلك الإنزيمات هوموجينيتيسات دي أوكسيجيناز.

7. الفسفرة التأكسدية Oxidative Phosphorylation:

و هي العملية التي يتم فيها إنتاج الطاقة على شكل ATP و تتجلى بنقل الالكترونات من المكافئات المرجعة NADH و $FADH_2$ الناتجة عن استقلاب المركبات الكيميائية الحيوية (السكريات ، الدسم ، بروتينات) إلى الأوكسجين عبر سلسلة من حوامل الإلكترون. إن المكافئات المرجعة إما أن توجد في مطرق المتقدرات أو السيتوزول وهي تعتبر وقود السلسلة التنفسية .

تتم السلسلة التنفسية في الغشاء الداخلي للمتقدرات حيث لإنتاج الطاقة يجب أن تترافق عملية الأكسدة بعملية الفسفرة

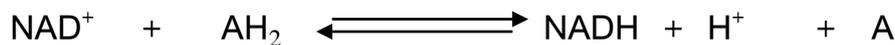
8. سلسلة نقل الإلكترون Electron Transport chain (ETC) :

هي مجموعة الإنزيمات و النواقل الإلكترونية الموجودة داخل المققدرات و المرتبة بحسب فرق الكمون الأكسدة و الإرجاع - اختصاراً ردوكس Redox- المسؤولة عن نقل المكافئات المرجعة من الركائز إلى الأوكسجين الجزيئي.

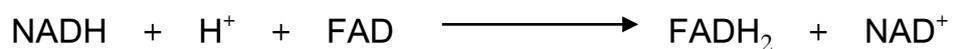
أهم الإنزيمات و النواقل في السلسلة التنفسية:

(1) إنزيمات نازعات الهيدروجين تائمها النيكوتين أميد (NAD^+)

يؤكسد ال NAD^+ الركائز وفق المعادلة:



تعاد أكسدة H^+ و $NADH$ بالبروتينات الفلافينية وبذلك يقوم ال NAD^+ بنقل المكافئات المرجعة من الركائز إلى التائم الفلافينية



(2) إنزيمات نازعات الهيدروجين تائمها FAD أو FMN (الفلافو بروتينات) هي بروتينات تعمل كجسور ارتباط بين إنزيمات و تائمها من جهة و بين السيتوكروم من جهة أخرى.

ينقل جزيء الفلافين المكافئات المرجعة من مصدرين هما

❖ إما من الركائز مباشرة وفق المعادلة:



❖ أو من توائم ال H^+ و NADH

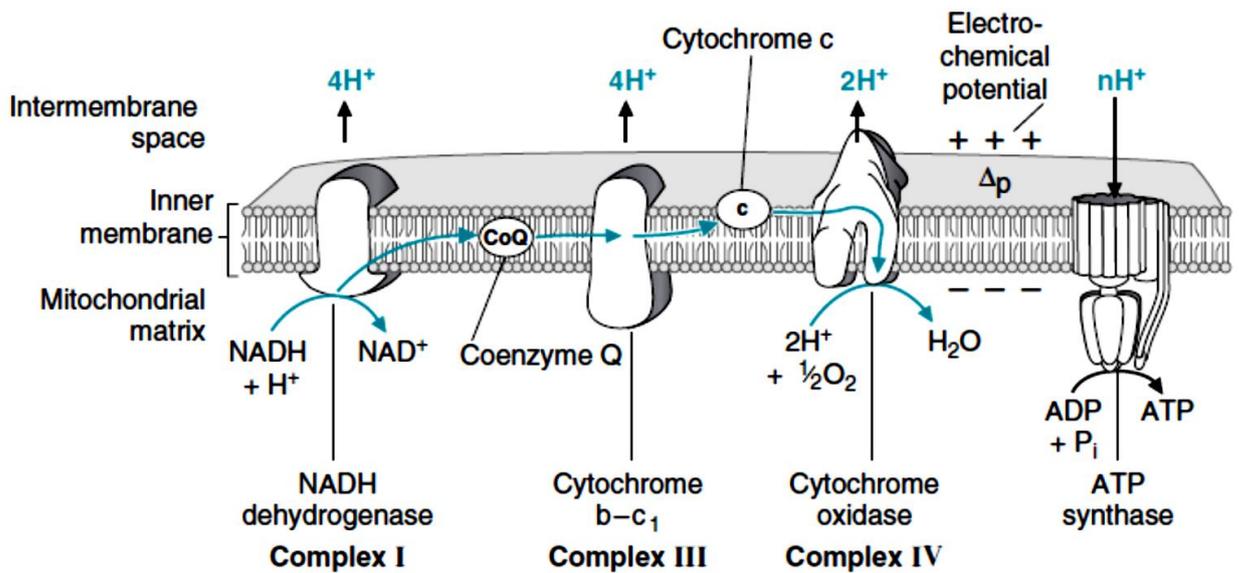
وتعاد أكسدتها في السلسلة التنفسية بوساطة التميم اليوبيكينون.

(3) اليوبيكينون (الكوانزيم Q) Co Q :

مادة دسمة موجودة في المتقدرات وهو مشتق فينوكينون يحوي سلسلة جانبية ايزوبرن (يشبه تركيبها الفيتامين K) يقوم اليوبيكينون بنقل المكافئات المرجعة من التوائم الفلافينية إلى الصبائغ.

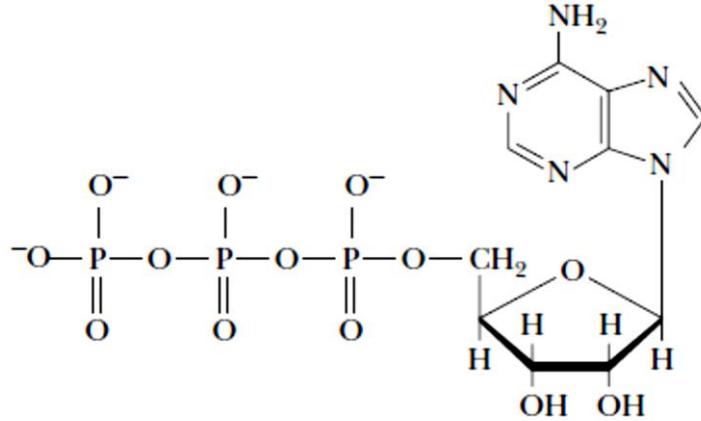
(4) سلسلة الصبائغ ((السيتوكرومات)) $a/a_3, C, C_1, b$

تتركب الصبائغ C, C_1, b من بروتين وهيم الحاوي على الحديد القابل للتذبذب بين Fe^{+2} و Fe^{+3} أثناء عمليات الأكسدة و الإرجاع و بالتالي نقل المكافئات المرجعة من اليوبيكينون إلى أكسيداز الصبائغ a_3/a حيث يتركب ال a_3/a من بروتين و هيم الحاوي على النحاس وبالتالي يملك إلفه عالية تجاه الأوكسجين لذلك تعاد أكسدته بالأوكسجين الجزيئي الذي هو المتقبل الأخير للمكافئات المرجعة



مفهوم السلاسل التنفسية و الفسفرة التأكسدية:

معظم الطاقة المتحررة أثناء عمليات الإستقلاب توجد على شكل مكافئات مرجعة. تقوم السلاسل التنفسية بنقل هذه الإلكترونات حتى تصل إلى تفاعلها الأخير مع الأوكسجين لتشكل الماء و تقتنص الطاقة بشكل مركبات فوسفات عالية الطاقة على شكل ATP .



صنفت مقومات السلسلة التنفسية إلى معقدات ومركبات تسمى حوامل المتحركة للسلسلة التنفسية

❖ المعقد I : نازع الهيدروجين ال NADH (NADH dehydrogenase)

❖ المعقد II : نازع الهيدروجين السوكسينات (Succinate dehydrogenase)

❖ الحامل : الأوبيكينون Co Q

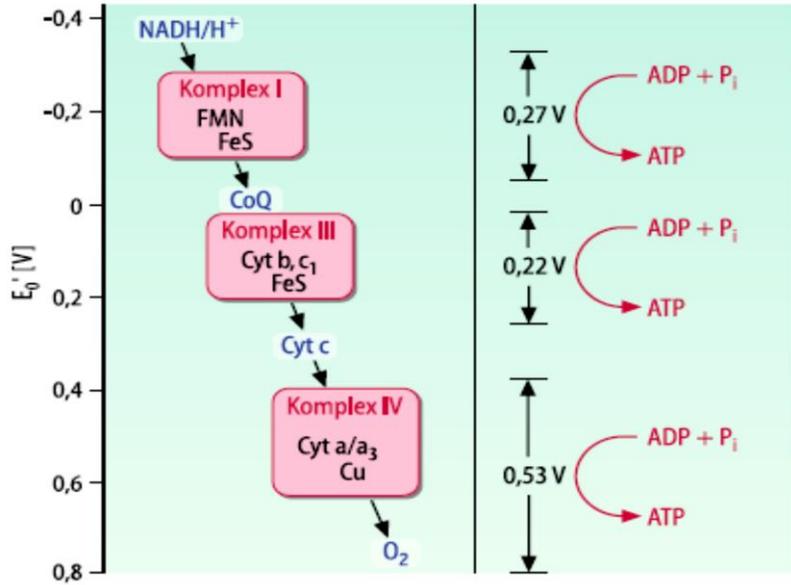
❖ المعقد III: المعقد السيتوكروم bc1

❖ الحامل : السيتوكروم C

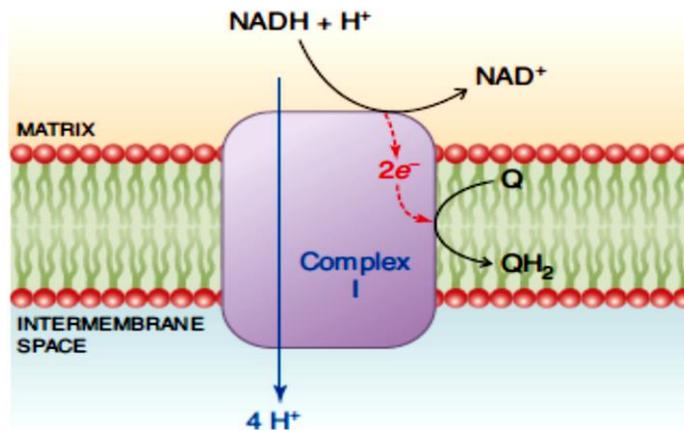
❖ المعقد IV: السيتوكروم C أوكسيداز

تقع مقومات السلسلة التنفسية في المقدرات مرتبة بحسب تزايد كمون الأكسدة و الإرجاع بحيث تتناسب المكافئات المرجعة

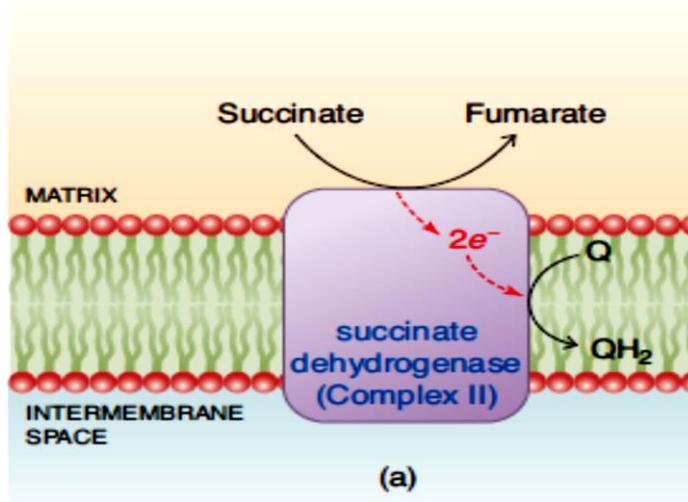
على شكل متدرج



❖ المعقد I (NADH-ديهيدروجيناز): إن البروتون الحر و أيون الهيدريد المحمولين ب H^+ , $NADH$ ينتقلان إلى إنزيم $NADH$ -دهيدروجيناز وهو يوجد ضمن الغشاء المتقدري الداخلي يحوي على جزيء قوي الارتباط من الفلافين أحادي النكليوتيد الذي يستقبل ذرتي هيدروجين ($2H, 2e^-$) ليصبح $2FNMH$ وبالتالي مرور الالكترن يترافق مع تحرر H^+ إلى السيتوزول. كما يحوي المعقد $NADH$ -دهيدروجيناز على مراكز الحديدية الكبريتية $Fe-S$ هذه المراكز الحديدية ضرورية لنقل ذرات الهيدرجين إلى العنصر التالي في السلسلة و هو معقد اليوبيكينون ومرور الالكترن في مراكز الحديد كبريت أيضاً يترافق مع تحرير H^+ إلى السيتوزول. كل الكترن يدخل عبر المعقد الأول يمر عبر الموضعين السابقين أي كل الكترن يترافق بتحرر $2H^+$ وبالتالي يصبح عدد البروتونات الكلية المحررة إلى السيتوزول من المعقد الأول هو $4H^+$.

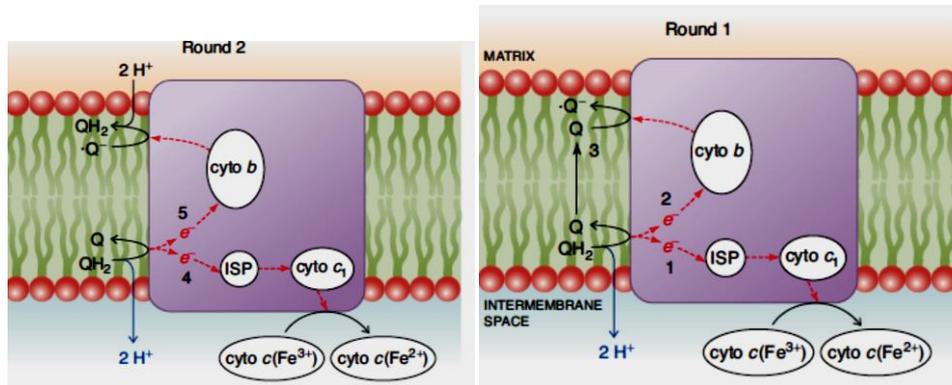


❖ المعقد II (سوكسينات ديهيدروجيناز): يحوي على أربع سلاسل ببتيدية و كذلك على المرافقين FAD و مراكز الحديد-كبريت . يتصف هذا المعقد بأنه على تماس مع السطح الداخلي للمتقدرات، ينقل الالكترونات من حمض السوكسونيك (من حلقة كريبس) ويسلمها FAD لتصبح FADH₂ ثم تنتقل إلى الكوايزيم Q، إن المعقد II لا يلعب دور مضخة بروتينية و بالتالي لا يترافق مرور الالكترون فيه بتحرير البروتون إلى السيتوزول.



❖ المعقد III سيتوكروم C1 b: يختلف عن غيره بأنه ثنائي القسم مكون من 11 سلسلة ببتيدية ، و من هيم b و هيم C1 و مراكز الحديد -كبريت. يقوم هذا المعقد بنقل الالكترونين من كوايزيم Q إلى السيتوكروم C ويتم ذلك على مرحلتين :

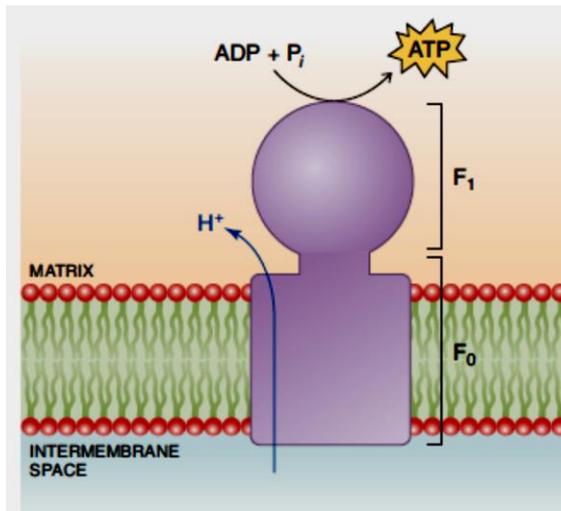
الأولى: من الهيم b إلى Fe-S و يترافق بتحرير 2H⁺ إلى السيتوزول.
الثانية: من Fe-S إلى الهيم C1 و يترافق أيضاً بتحرير 2H⁺ إلى السيتوزول.
وبالتالي يكون مجموع البروتونات المتحررة إلى السيتوزول من المعقد الثالث هو 4H⁺



❖ السيتوكروم C هو بروتين هيمي صغير الحجم و لكنه مفعوله كبير بسبب قدرته على الحركة لتمتعه بدرجة عالية من الحلولية وظيفته نقل الالكترونين من المعقد الثالث إلى المعقد الرابع

❖ المعقد IV سيتوكروم C أوكسيداز: يتكون من هيم a و هيم a₃ و نحاس . ينقل الالكترونين من سيتوكروم C إلى الأوكسجين و هو المعقد الوحيد القادر على تثبيت الالكترونين على الأوكسجين فيربطان بروتونين و يتشكل الماء و يبقى لدينا في النهاية بروتونين يسخان إلى السيتوزول .

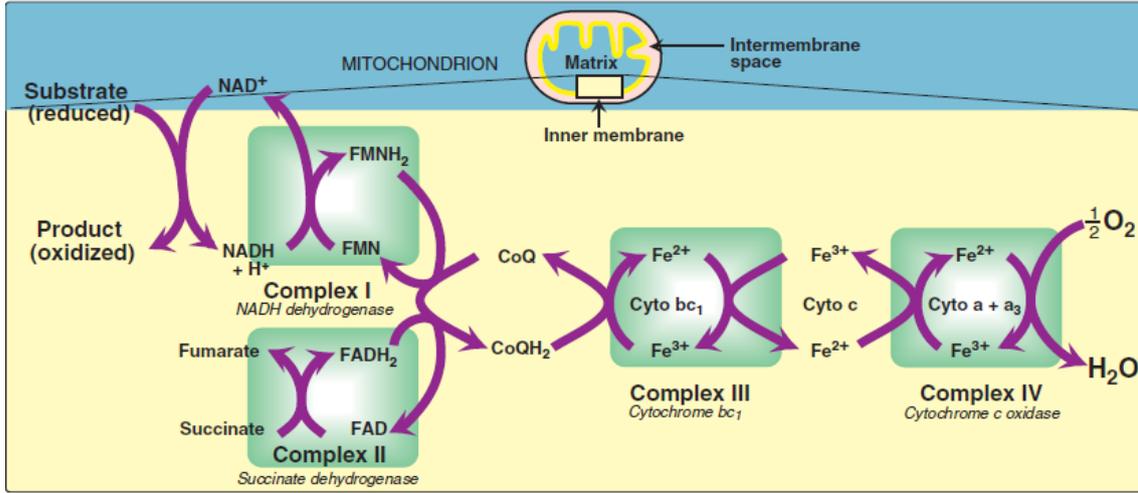
❖ المعقد V (ATPase)



دعي كذلك بسبب قدرته على حملية ATP في حال فصله من الغشاء الخلوي . بينما اسمه الحقيقي هو ATP-Synthase . يتألف من وحدتين F0 توجد في الغشاء المتقدري الداخلي و F1 توجد في المطرق . تحوي قناة لمرور البروتونات فهي تعد من البروتينات المتممة العابرة للغشاء ، تعبرها البروتونات التي تحررت إلى السيتوزول في المراحل السابقة لتعود إلى المطرق من جديد و تساهم في تشكيل ATP .

تقترح نظرية ميتشل أن البروتونات بعد انتقالها إلى القسم السيتوزولي من الغشاء المتقدري الداخلي فإنها تعود لتدخل مطرق المتقدرات عن طريق قناة في المعقد ATPase مؤدية إلى اصطناع ATP بدء من ADP و P_i . كل بروتونين يسهمان في تشكيل جزيئة واحدة من ATP و بالتالي 4H⁺ تسهم في تشكيل جزيئة ATP و استهلاك ذرة أوكسجين إذا:

- يتشكل من أكسدة جزيئة NADH ثلاث جزيئات ATP و تستهلك ذرتي أوكسجين وتكون نسبة P/O هو 3/2
- يتشكل من أكسدة جزيئة FADH₂ جزيئتين ATP و تستهلك ذرة أوكسجين وتكون نسبة P/O هو 2/1



و قد حددت مناطق اختزان الطاقة في السلسلة التنفسية في المراكز التالية:

- المركز الأول: أكسدة ال NADH بواسطة FAD
- المركز الثاني: أكسدة الستيوكروم b
- قبل أوكسيداز الصبائغ a₃a مباشرة

10. مثبطات السلسلة التنفسية و الفسفرة التأكسدية:

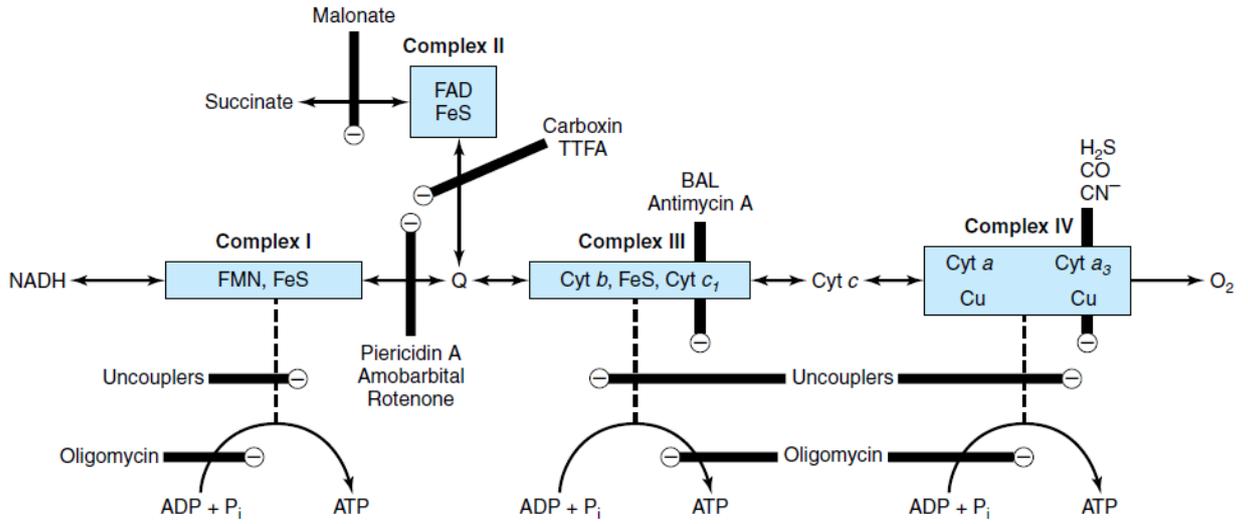
- مثبطات تامة توقف السلسلة التنفسية في ثلاث مناطق تتوافق مع مراكز اختزان الطاقة.
يثبط المركز الأول بتأثير كل من الأميثال Amytal و الروتونون Rotenon يرتبط ب Co Q
يثبط المركز الثاني تحت تأثير مركب الأنيمييسين أ Antimycin A يرتبط ب Cyto b C1
أما المركز الثالث فيثبط بأول أوكسيد الكربون أو السيانيد أو غاز كبريت الهيدروجين عند أوكسيداز الصبائغ a₃a
- مثبطات الفسفرة التأكسدية: حيث يتم تثبيط نواقل ADP و ATP إلى داخل و خارج المتقدرات. مثل أوليغومايسين oligomycin يرتبط ب F0
إن أي خلل في مكونات السلسلة التنفسية يؤدي إلى خلل كلي أو جزئي في إنتاج الطاقة . و هذا الخلل إما يتعلق بإنتاج ATP أو يتعلق بخلل بالأكسدة و الفسفرة
إن المثبطات تؤدي إلى تثبيط سلسلة نقل الإلكترون و تنقص إنتاج ATP و تنقص من استهلاك الأوكسجين، و تزيد من نسبة NADH / FADH₂

- مفككات الاقتران في هذه الحالة تستمر عملية الأكسدة دون الفسفرة التأكسدية .حيث

1- تنقص مدرج البروتونات 2- تنقص انتاج ATP 3- تزيد من استهلاك الأوكسجين 4- تزيد من اكسدة

NADH (دون الحصول على الطاقة و هذا يؤدي إلى ارتفاع حراره)

أمثله عنها 2,4- ثنائي نثرو فينيل ، اسبرين (فاكي ارتباط ناشر للحراره)



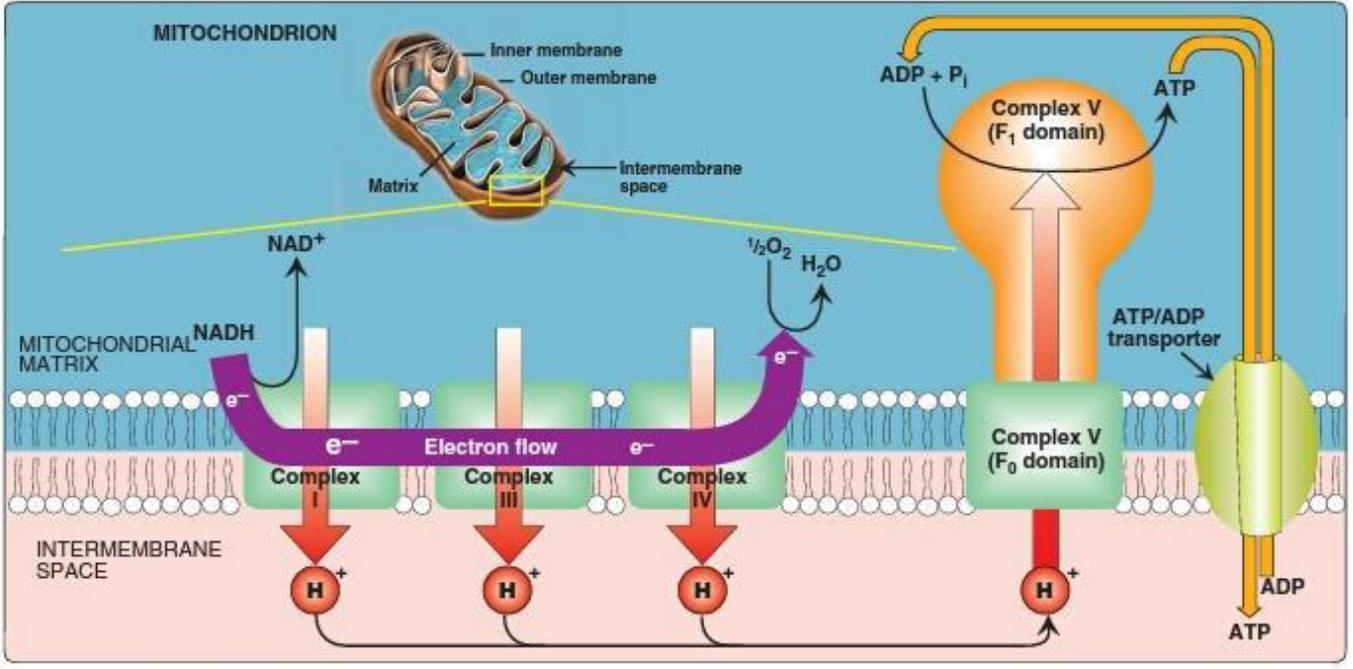


Figure 6.13

Electron transport chain shown coupled to the transport of protons. [Note: Protons are not pumped at Complex II.]

مواضع استقلاب الجزيئات الحيوية في الخلية:

تتم العمليات الاستقلابية في أماكن محددة من الخلية و بالتالي تصنف مواضع استقلاب الجزيئات الحيوية في ثلاث مواضع:

- ❖ **السيتوبلازما:** تجرى في سيتوبلازما تفاعلات الاستقلابية التالية تحلل السكر ، سبيل فوسفات البننوز ، اصطناع الحموض الدسمة و الغليسرول و كولسترول ، اصطناع الستيروئيدات في الشبكة الملساء و اصطناع البروتينات في الشبكة الهيولييه الخشنة
- ❖ **المتقدرات:** سندرس التفاعلات الاستقلابية لكل من دورة جمض الليمون ، الفسفرة التأكسدية، أكسدة الأحماض الدسمة، تشكل الأستيل التميم أ من البيروفات
- ❖ **المتقدرات و السيتوبلازما:** في بعض السبل الاستقلابية نجد أن بعض التفاعلات تتم في السيتوبلازما و قسم الآخر يتم في مطرق المتقدرات و كمثال على ذلك استحداث السكر، حلقة اليولة ، اصطناع الهيم.

أنظمة النقل الغشائية:

الأغشية الخلوية هي بنى عالية اللزوجة ذات مرونة نسبية، وذات نفوذية عالية انتقائية تشكل حواجز حول الخلايا (الغشاء السيتوبلازمي) وحول متعضيات الخلية (النواة ، المتقدرات،....). فالغشاء الخلوي هي بنى معقدة مركبة من

الشحوم و البروتينات والسكريات . ويحتوي على قنوات channels ، مضخات pumps للشوارد و الركائز وبذلك يؤمن النفوذية الانتقائية و تخصص الاغشية الخلوية للانزيمات مكانها الخاص كما تؤمن مواضع انتاج الطاقة كما في الفسفرة التأكسدية.

إن الغشاء الداخلي للمتقدرات كتيمة و غير نفوذ لمعظم المواد المشحونة أو المحبة للماء ، يسمح بمرور جزيئات معينة من السيتوزول على المادة الأساسية للمتقدرات من خلال قنوات التي هي عبارة عن بروتينات. من أنظمة النقل الغشائية :

- نظام نقل ال ATP-ADP يتم استخدام ATP و تحويله إلى ADP في الكثير من التفاعلات المستهلكة للطاقة لذلك لا بد من نقل ATP من داخل مطرق المقدرات إلى السيتوزول ونقل Pi,ADP بالاتجاه المعاكس (من الستوزول إلى المتقدرة و يقوم بتلك الوظيفة حامل الادنين نيكليوتيد ويثبط هذا النقل بشدة بالسسم النباتي Atractyloside مما يؤدي إلى استنفاد الADP داخل المتقدرات و توقف عملية اصطناع ATP.

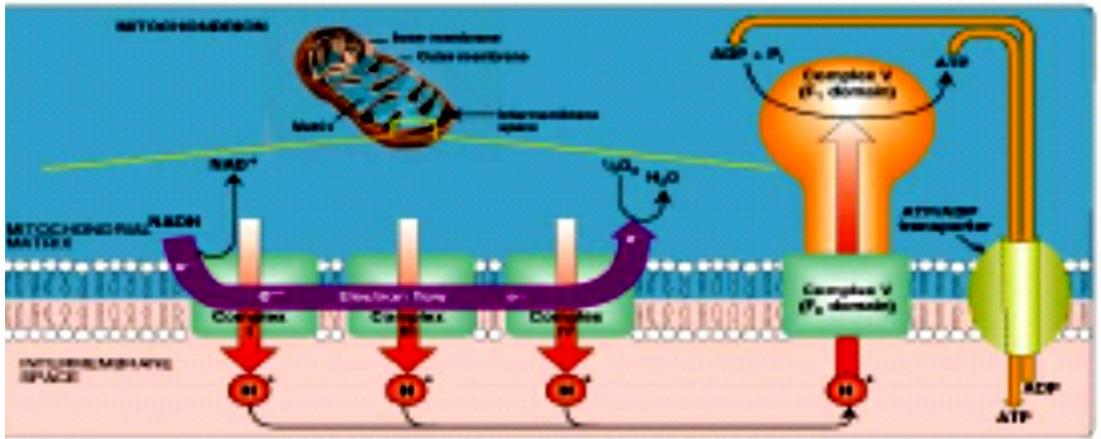
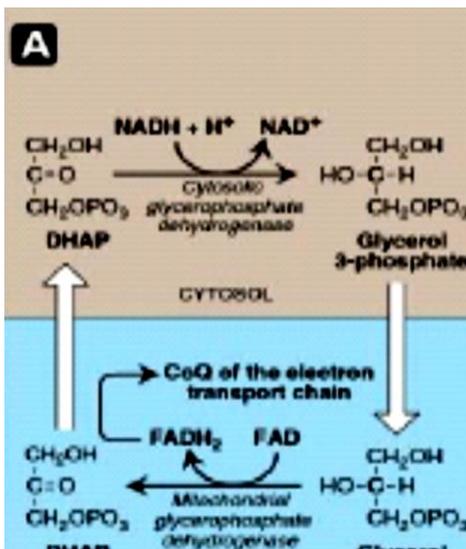


Figure 6.13 Electron transport chain shown coupled to the transport of protons. (Note: Proteins are not pumped at Complex II.)

- نقل المكافئات المرجعة: الغشاء المتقدري الداخلي غير نفوذ ل NADH لانه لا يحوي على بروتين ناقل له. و مع ذلك يتم نقل الالكترونين من NADH,H+ من الستوزول إلى مطرق المتقدرات عن طريق آليات مكوكية (طرق غير مباشر)



❖ طريق فوسفو غلسيرات Glycerophosphate: يتم نقل

الالكترونين الناتجين من NADH, H+ الموجود في السيتوزول

خلايا كل من العضلات أو الدماغ إلى السلسلة التنفسية في

المتقدرات عبر هذا الطريق على شكل FADH₂ .

يؤكسد $NADH, H^+$ عن طريق الانزيم السيتوزولي

غليسر فوسفات ديهيدوجيناز

Glycerophosphatedehydrogenase

باستخدام الركيزة DHAP معطياً غليسرول-3-فوسفات الذي ينتقل عبر الغشاء الداخلي للمتقدرات و

هنالك تحت تأثير الإنزيم المتقدري نازع الهيدروجين غليسر فوسفات

Glycerophosphatedehydrogenase و FAD كمرافق إنزيمي موجود في المتقدرات لينتج

فوسفو ثنائي هيدروكسي أسيتون DHAP الذي يعبر من داخل المتقدرات إلى الستوزول

❖ طريق مالات- أسبرتات Malate-Asparatate يتم هذا الطريق في نقل الالكترونين ال $NADH, H^+$ في

الخلايا الكبد و الكلية و القلب و يتم ذلك عبر المراحل التالية:

- في السيتوزول يستقلب أوكزالوأسيتات الموجود في السيتوزول باستخدام Malate-

dehydrogenase ومرافق الانزيمي $NADH, H^+$ إلى مالات حيث تعتبر المالات من الجزيئات

النفوذه للغشاء المتقدري

- يقوم الانزيم المتقدري Malate-dehydrogenase و مرافق الانزيمي المتقدري NAD^+ بتحويل

المالات إلى أوكزالوأسيتات و نحصل بذلك على $NADH, H^+$ في المتقدرات و تدخل السلسلة التنفسية

لانتاج ATP

- تحت تأثير إنزيم Asparatate-Transaminase على الركازتين غلوتامات و الأوكزالوأسيتات

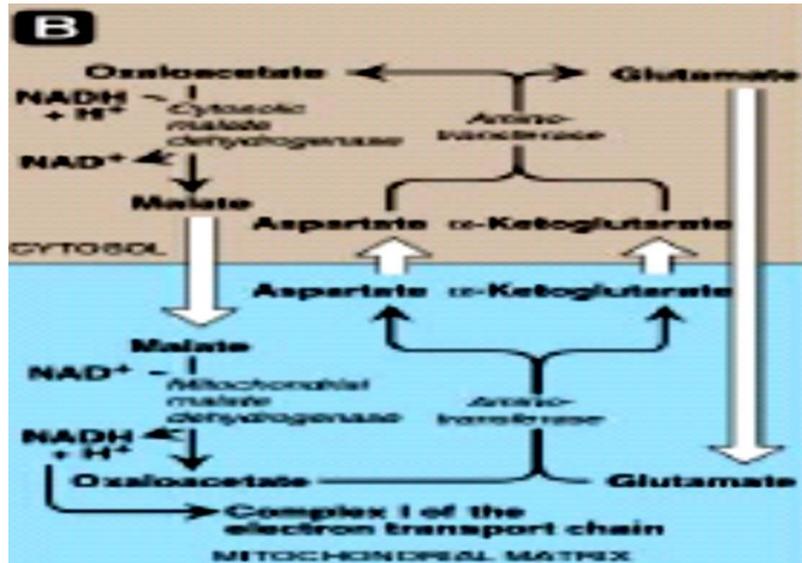
الموجودتين في المتقدرات ينتج ألفا-كيتو غلوتارات و أسباراتات و ثم النواتج تعبر الغشاء المتقدري

عبر بروتينات ناقله لها

- في السيتوزول و عبر انزيم السيتوزولي Asparate-transaminase تتشكل أوكزالوات من جديد في

السيتوزول و غلوتامات من ألفا كيتو غلوتارات حيث أن غلوتامات تعتبر أيضاً نفوذه عبر الغشاء

المتقدري



دورة حمض الليمون Tricarboxylic Acid Cycle (حلقة كريبس)

تعد حلقة الليمون المحور الاستقلابي المركزي في الخلية و هي البوابة الاستقلابية ضمن الشروط الهوائية لأي جزيئة يمكن أن تتحول إلى مجموعة الأستيل Acetyl-group كما تعد حلقة الليمون المصدر لحجر بناء الكثير من المركبات و ليس فقط لأشكال خزن الوقود. مثل اصطناع الحموض الأمينية و الأسس الأزونية النيكليوتيدية، الكولسترول، البورفيرين ، الحموض الدسمة. و قد اكتشفها العالم هانس كريبس. حيث يستمد الجسم أكثر من 95% من الطاقه من حلقة كريبس (مرتبطه مع السلسله التنفسية)

وتتضمن حلقة كريبس مجموعة التفاعلات الجارية في المتقدرات التي نحصل منها على الطاقة اللازمة لإنجاز العمليات الحيوية في الجسم فهي السبيل النهائي للاستقلاب و تؤمن وسائل أكسدة أستيل التميم أ الذي ينتج عن استقلاب الحموض الأمينية ، الحموض الدسمة، و الكربوهيدرات.

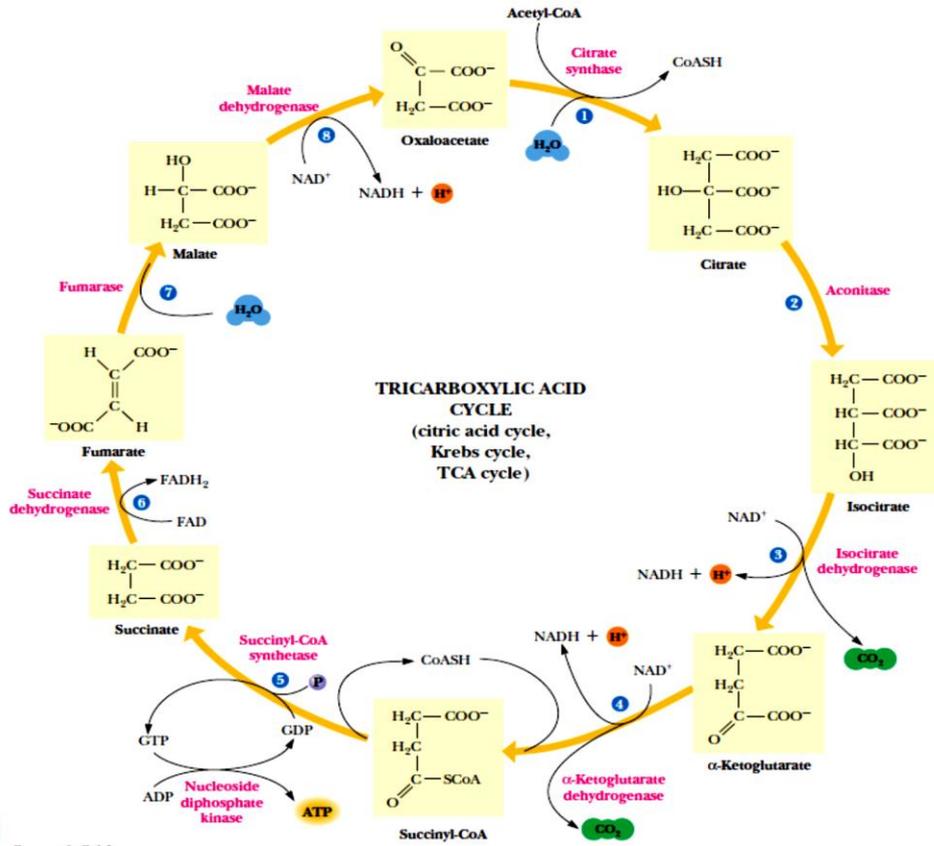
تشمل هذه الدورة على ثماني مراحل محفزة بسبع إنزيمات أما الإنزيم الثامن فيترافق مع سلسلة نقل الإلكترونات ضمن الغشاء الداخلي للمتقدرة. يعتبر أستيل التميم أ الركيزة و الأساس لبدء تفاعلات حلقة كريبس.

مراحل دورة حمض الليمون (حلقة كريبس)

1- تشكل السيترات: يتكاثف حمض الحماض الخلي Oxaloacetate مع أستيل التميم أ Acetyl-CO A ليشكل

حمض الليمون Citrate بوجود إنزيم الصانع لحمض الليمون Citratesynthase

- 2- تشكل الازوسيترات: تحويل حمض الليمون Citrate إلى حمض الليمون النظير Isocitrate بوجود إنزيم Aconitase وفيه يتم تشكيل مماكب السيترات عن طريق حذف و اضافة جزيئة ماء و تشكل الاكونيتات المقرون كمركب مرحلي مرتبطين انزيميا ان إنزيم الأوكتيياز هو بروتين يحوي على ذرات الحديد و الكبريت سمي بهذا الاسم بالنسبة إلى المركب الوسطي المتشكل Cis-Aconitate
- 3- أكسدة الازوسيترات : يتحول حمض الليمون النظير إلى ألفا- كيتو غلوتارات بأكسدته بنزع الكربوكسيل و ذلك بوجود إنزيم نازع هيدروجين حمض الليمون النظير isocitrate dehydrogenase و تنتج أول جزيئة NADH, H+ و CO2
- 4- تشكل السوكسونيل كوانزيم A: هو تفاعل نزع الكربوكسيل التأكسدي من الفا- كيتو غلوتارات، يحفز المعقد الانزيمي ألفا- غلوتارات ديهيدروجيناز و هو تفاعل الأكسدة الثاني في الحلقة و هنا ينتج ثاني جزيئة NADH, H+ و ثاني جزيئة CO2 لمستقلبات هذا التفاعل أهمية في الاصطناع الحيوي (يتكاثف السوكسونيل كو إنزيم أ مع الغليسين ليشكل الهيم)
- 5- تشكل السوكسينات: تتولد رابطة فوسفات عالية الطاقة من تحول سوكسينيل التميم أ Succinyl- CO A إلى السوكسينات Succinate و ذلك بوجود GDP و فوسفات لاعضوي و إنزيم سوكسينات ثيوكيناز Succinatthikinase و هنا يتم نقل الطاقة الموجودة في GTP إلى ADP لتشكيل ATP
- 6- تشكل الفومارات: يتأكسد السوكسينات بنزع الهيدروجين إلى الفومارات Fumarate و ذلك بوجود إنزيم سوكسينات ديهيدروجيناز Succinate dehydrogenase و التميم الإنزيمي FAD وهذا التفاعل يعد التفاعل الوحيد في الدورة الذي يتم فيه نقل المكافئات المرجعة من الركيزة إلى البروتينات الفلافينية دون اشتراك ال NAD⁺
- 7- تشكل المالات: ينتج عن إماهة الفومارات Fumarate حمض L-مالات L-Malate بوجود إنزيم فوماراز Fumarase
- 8- أكسدة المالات: يعاد تشكيل حمض الحماض الخلي بنزع هيدروجين من حمض المالات بوجود إنزيم مالات ديهيدروجيناز و يتطلب ذلك وجود ال NAD⁺



دورة حمض الليمون (دورة كريبس)

أخيراً محصلة تفاعلات دورة كريبس تتمثل بالمعادلة التالية:



الطاقة الناتجة عن أكسدة جزيئة من أستيل التميم أ عبر حلقة كريبس

إن عمليات الأكسدة التي قامت بها إنزيمات نازعات الهيدرجين في دوره كريبس أدت إلى تشكيل 3 جزيئات NADH و جزيئه من FADH₂. تتناسب هذه المكافئات المرجعة إلى السلسلة التنفسية المتوضعة على الغشاء الداخلي للمتقدرات لتعاد

أكسدها و بالتالي يكون عدد جزيئات ال ATP الناتجة هي:

- 3 جزيئات NADH تكافئ 3 * 3 = 9 جزيئات ATP

- جزيئه واحدة من FADH₂ تعادل 1 * 2 = 2 جزيئه ATP

- بالإضافة إلى جزيئه واحدة من ATP تم تشكيلها على مستوى الركيزة خلال دورة كريبس.

و بالتالي تكون محصلة الطاقة الناتجة تساوي 12 جزيئه ATP.

دور حلقة كريبس في الاصطناع الحيوي: تعد حلقة الليمون أهم مسلك استقلابي في البدن بالإضافة إلى دورها الحيوي في إنتاج المكافئات المرجعه و بالتالي إنتاج ATP من خلال السلسلة التنفسية فإن مستقبلاتها تلعب دوراً هاماً في الاصطناع الحيوي

- i. دور حلقة كريبس في عملية نزع و نقل الأمينات يمكن اصطناع الكثير من الحموض الأمينية انطلاقاً من مستقبلات حلقة الليمون (حمض الأسبارتيك، حمض الغلوتاميك، الألانين) و كذلك سنجد تدرك الهيكل الكربوني للحموض الأمينية لتعطي مستقبلات حلقة كريبس
- ii. دور حلقة كريبس في اصطناع الحموض الدسمة و الكولسترول فعند وجود فائض من السعيرات (مخزون طاقة مرتفع)، تنقل السعيرات بواسطة مكوك السعيرات إلى السيتوزول لاصطناع الدسم
- iii. اصطناع الهيم و الأجسام الكيتونية
- iv. استحداث السكر عن طريق المالات الذي يتحول إلى أوكزالوأسيتات ثم إلى فوسفواينول بيروفات الذي يدخل سبيل استحداث السكر

تنظيم حلقة كريبس: إن حلقة كريبس تحدث في حالتي الجوع و الشبع. ففي حالة الشبع فإن الوقود الحلقة -Acetyl CoA متوفر و في حالة الجوع تأتي الركائز من المصادر الأخرى كهدم الدسم و البروتين.

وجدنا ان هنالك تفاعلات غير عكوسه أثناء دراسته حلقة كريبس. إن الآليات المقترحة لتنظيم حلقة الليمون

- تنظيم السعيرات سينتاز: يتفعل هذا الانزيم بوجود ADP و يثبط في حال ارتفاع تركيز السعيرات أو ATP
- تنظيم الايزوسعيرات ديهيدروجيناز: يتفعل هذا الانزيم ب NAD^+ و ADP و يثبط ب السوكسينيل كو إنزيم أ و ATP و NADH
- تركيز أوكزالو أسيتات إن الاوكزالوأسيتات هو من يبدأ و يختم به حلقة الليمون . و يكون تركيزه ثابتاً أي لا يتم إنتاج جديد له ، بينكما الاستيل كوانزيم أ هو مركب متحول فيتغير بحسب كميته و مصدر
- تنظيم المقعد بيروفات ديهيدروجيناز PDH سنتكلم عنه لاحقاً وأخيراً لا بد من الإشارة أيضاً أن هنالك مشبطات صناعية لحلقة كريبس
 - ❖ المألونات: مشبط للسوكسينات ديهيدروجيناز
 - ❖ الزرنيخ : يثبط إنزيم ألفا كيتو غلوتارات ديهيدروجيناز
 - ❖ فلورأسيتات: يثبط إنزيم أوكتيناز.

هضم و استقلاب السكريات

1. هضم السكريات

إن أوسع السكريات انتشار في الطبيعة و التي يتناولها الإنسان، هي عديدات السكريات مثل النشاء ، والسيللوز التي تؤمنها الأغذية النباتية و الغليكوجين المؤمن عن طريق الأغذية ذات المنشأ الحيواني. هضم السكريات يتم عند الرابطة الغليكوزيدية ألفا ($1 \leftarrow 4$) و ألفا ($1 \leftarrow 6$) تحت تأثير إنزيمات مختلفة موجودة في الفم و الأمعاء بتحطيم و فيها تتحول السكريات بجميع أنواعها إلى سكر أحادي. إن النواتج النهائية لهضم السكريات هي معظمها الغلوكوز، الفركتوز و الغالاكتوز وسرعان ما ينقلب معظم الفركتوز و الغالاكتوز بعد المرور في الأمعاء إلى غلوكوز، وبالتالي يصبح الغلوكوز هو المسلك النهائي الشائع لنقل معظم السكريات إلى الخلايا النسيجية.

1.1 هضم السكريات يبدأ من الفم:

يفرز اللعاب من قبل الغدد اللعابية والذي يتألف من 99,5% ماء وتكون درجة PH له 6,8. يبدأ هضم السكريات في الفم بشكل جزئي و يعود ذلك أن عملية مضغ الطعام في الفم تكون لفترة قصيرة من الزمن، حيث يقوم إنزيم أميلاز اللعابي حيث يحطم الروابط ألفا ($1 \leftarrow 4$) الغليكوزيدية و بذلك تتفكك كمية قليلة من عديدات السكريات إلى سكريات أبسط حيث يتمثل ناتج هضم السكريات في الفم بتأثير إنزيم اللعابي بتشكيل المالتوز و الإيزومالتوز و الديكستريانات النشائية (ألفا - ديكستريانات) . يعطل عمل الإنزيم السابق مباشرة عند دخول الطعام إلى المعدة عند ال PH مساوية 4 وبالتالي لا تحدث أي عملية هضم للسكريات.

2.1 هضم السكريات في الأمعاء:

يلعب كل من أميلاز البنكرياس و العصارة المعوية في الأمعاء الدقيقة دورا هاما في استقلاب السكريات، حيث تتابع إنزيمات البنكرياسية هضم النشاء، وهنا تكتمل عملية تحويل النشاء الطعام بكامله إلى سكر ثنائي مالتوز. لا تتأثر السكريات الأحادية و السيللوز بالعصارة البنكرياسية حيث يؤمن السيللوز الغير مهضوم الألياف اللازمة لتأمين الحركة المعوية المناسبة للهضم. من جهة أخرى فإن إنزيم ألفا أميلاز لا يبدي أي نشاط تجاه الرابطة α ($1 \leftarrow 6$) في نقاط الارتباط و له نشاط ضعيف تجاه الرابطة α ($1 \leftarrow 4$) في نهاية السلسلة . يقوم إنزيم α ($1 \leftarrow 6$) غليكوزيداز بحلمتها. تحتوي العصارة المعوية على عدد من الإنزيمات ثنائيات السكريداز pissaccharidases التي تفرز من البنكرياس و مخاطية المعي، فمثلا إنزيم المالتاز يعمل على تحويل سكر المالتوز المتكون إلى السكر الأحادي غلوكوز، كما يتحول السكروز (سكر القصب) إلى غلوكوز و فركتوز تحت تأثير إنزيم السكراز و بمعنى آخر إن السكروز يبقى بدون هضم في الفم و المعدة ولا يتم هضمه إلا في الأمعاء الدقيقة يتم هضم سكر اللاكتوز بواسطة إنزيم اللاكتاز إلى غلوكوز و غالاكتوز لهذا يوجد إنزيم اللاكتاز في العصارة المعوية بكثرة عند الأطفال و يقل عند الكبار . معظم البالغين من السلالات الأسوية و الإفريقية يبدي عدم تحمل اللاكتوز $\text{Lactose intolerance}$ الناجم عن عوز إنزيم اللاكتاز ،

فيبقى اللاكتوز غير مهضوم في الأمعاء ، حيث يخضع جزء منه إلى تخمرات بتأثير البكتريا المعوية و ينتج عن ذلك إسهالات و تشكل غازات معوية.

الإنزيم	التأثير
اللاكتاز Lactase	يحطم اللاكتاز السكر الثنائي إلى الجلوكوز و الغالاكتوز
المالتاز Maltase	يحطم المالتوز إلى جزيئين من الجلوكوز
السكراز Sucrase	يحطم السكروز إلى جلوكوز و فركتوز
التريهالاز	يحطم التريهالوز إلى جزيئين من الجلوكوز

2. امتصاص السكريات الأحادية Absorption of Monosaccharides

تتحول المركبات الكربوهيدرات إلى سكريات أحادية تتجمع في الأمعاء الدقيقة مثل الجلوكوز ، الفركتوز ، الغالاكتوز . حيث يتم الامتصاص بالاعتماد على نواقل نوعية حيث أن الغشاء الخلوي يتمتع بخاصية الانتقائية و يتم امتصاص الجلوكوز بإحدى الآليتين

❖ النقل بالانتشار الميسر المستقل عن الصوديوم

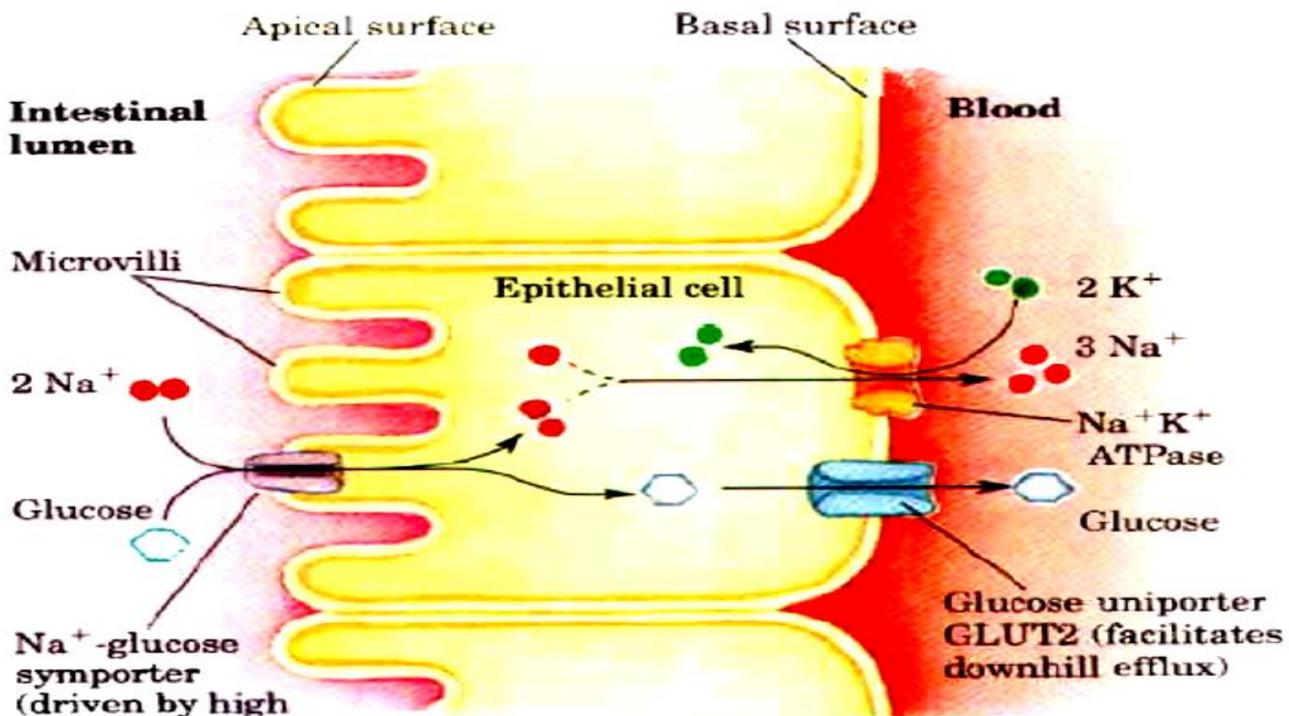
نواقل الجلوكوز لا تعتمد على الصوديوم يتم حسب مدرج التركيز (من التركيز المرتفع إلى التركيز المنخفض) دون الحاجة إلى الطاقة لذلك يعتبر هذا المسلك مفضل طاقياً. يتوسط هذا النقل عائلة من ناقلات بروتينية للجلوكوز تتوضع ضمن الأغشية الخلوية تسمى هذه النواقل بنواقل الجلوكوز و قد وجد منها 14 نوع، وتظهر نمطا تعبيريا نوعيا لكل نسيج فبعضها متخصص بإدخال الجلوكوز إلى خلايا الدماغ و بعضها متخصص بإدخاله إلى الكريات الحمراء، وكذلك هناك نواقل محكومة بالأنسولين مثل GLUT-4 (الخلايا الشحمية و العضلية الهيكلية و القلب) يزداد نشاطها بإفراز الانسولين و هنالك نواقل مستقلة عن الأنسولين مثل خلايا الدماغ و الكريات الحمر و الكبد و مخاطية الأمعاء. إن نقص في إنتاج ناقلات الجلوكوز هي أحد الآليات المتهمه بداء السكري حيث يؤدي إلى عدم قدرة الخلايا على قبط الجلوكوز فيبقى في الدم كما في حال الهزال شديد و نقص بروتيني الحاد (مرض كواشركور) الجدول التالي يوضح مواقع هذه النواقل و خصائصها.

TABLE 11-3 Glucose Transporters in the Human Genome

Transporter	Tissue(s) where expressed	Gene	Role*
GLUT1	Ubiquitous	<i>SLC2A1</i>	Basal glucose uptake
GLUT2	Liver, pancreatic islets, intestine	<i>SLC2A2</i>	In liver, removal of excess glucose from blood; in pancreas, regulation of insulin release
GLUT3	Brain (neuronal)	<i>SLC2A3</i>	Basal glucose uptake
GLUT4	Muscle, fat, heart	<i>SLC2A4</i>	Activity increased by insulin
GLUT5	Intestine, testis, kidney, sperm	<i>SLC2A5</i>	Primarily fructose transport
GLUT6	Spleen, leukocytes, brain	<i>SLC2A6</i>	Possibly no transporter function
GLUT7	Liver microsomes	<i>SLC2A7</i>	—
GLUT8	Testis, blastocyst, brain	<i>SLC2A8</i>	—
GLUT9	Liver, kidney	<i>SLC2A9</i>	—
GLUT10	Liver, pancreas	<i>SLC2A10</i>	—
GLUT11	Heart, skeletal muscle	<i>SLC2A11</i>	—
GLUT12	Skeletal muscle, adipose, small intestine	<i>SLC2A12</i>	—

❖ النقل التآزري (سكر أحادي - صوديوم):

ينقل الغلوكوز و الغالاكتوز ضمن الخلية بألية تعتمد على وجود أيونات الصوديوم في لمعه المعى الدقيق آلية الانتقال هذه تستخدم الطاقة المتولدة من تدرج تراكيز أيونات الصوديوم داخل و خارج الخلية حيث يضمن هذا التدرج نقل الغلوكوز و الغالاكتوز إلى داخل الخلايا الظهارية. أما الفركتوز فينتقل إلى داخل الخلية بواسطة GLUT 5.



3. استقلاب السكريات Carbohydrates Metabolism :

1.3 استقلاب الجلوكوز Glucose Metabolism :

بعد دخول الجلوكوز إلى داخل الخلية و بعد الفسفرة لا بد من تحديد السبيل الاستقلابي و هذا يعتمد على الحالة الفيزيولوجية حيث يخضع الجلوكوز في الجسم إلى أحد من المسالك الاستقلابية

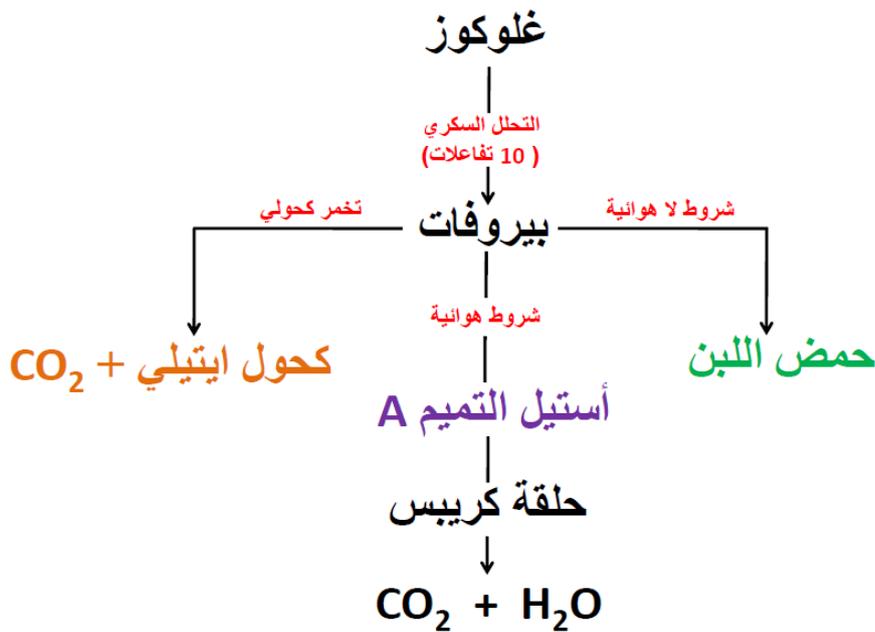
❖ أكسدة الجلوكوز لإنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP و تحصل العملية السابقة في النسيج المحيطية وبشكل خاص في الدماغ ، العضلات، و الكلى.

❖ تخزين الجلوكوز بشكل غليكوجين Glycogen

❖ تحويل الجلوكوز إلى حموض دسمة يتم اختزانها في النسيج الشحمية بشكل ثلاثيات الغليسيريد.

4. أكسدة الجلوكوز Glucose Oxidase :

تتحقق الخطوات الأولى في تقويض الجلوكوز عن طريق المسلك التحلل السكري (10 تفاعلات) وفيه يتم تشكيل البيروفات الذي يعطي نواتج استقلابية تختلف بحسب الشروط البيئية المحيطية (استقلاب هوائي للجلوكوز أو استقلاب اللاهوائي للجلوكوز)



5. التحلل السكري:

هو عملية أكسدة جزيء الجلوكوز لتشكيل جزيئين من حمض البيروفيك (البيروفات) من خلال (10 تفاعلات) كيميائية متتالية محفزة بإنزيمات موجودة في السيتوبلازما و يمكن تقسيم تحلل السكر إلى طورين:

أ- الطور الأول: تشكيل فوسفوتيروزات حيث يتم فسفرة الجلوكوز مرتين و تنتشر إلى جزيئين من الغليسرألدهيد - 3- فوسفات (5 مراحل).

ب-الطور الثاني: استخدام فوسفوتيروزات لاصطناع ال ATP و إنتاج الطاقة (5 مراحل)

سنستعرض جميع تفاعلات التحلل السكري بدءاً من الجلوكوز وحتى تشكل البيروفات.

1- تشكل الجلوكوز -6- فوسفات: فسفرة الجلوكوز بتأثير الهكسوكيناز (غلوكوكيناز الموجود فقط في الخلايا الكبدية و خلايا بيتا البنكرياس) للحصول على جلوكوز -6- فوسفات يتصف هذا التفاعل بكونه تفاعلاً لا عكوساً.



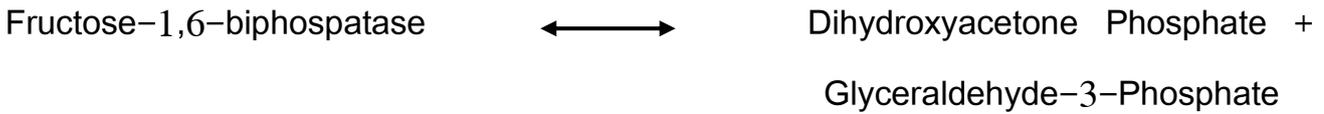
2- تحويل الجلوكوز -6- فوسفات إلى فركتوز -6- فوسفات: يتحول الجلوكوز -6- فوسفات إلى فركتوز -6- فوسفات بتوسط إنزيم فوسفوهيكسوزايزوميراز وهو تفاعل عكوس.



3- تحويل فركتوز -6- فوسفات إلى الفركتوز 6,1- ثنائي فوسفات: و تمثل هذه المرحلة خطوه هامه تتحكم بسرعة التحلل السكري حيث يتحول الفركتوز -6- فوسفات إلى فركتوز -6,1- ثنائي فوسفات بتأثير إنزيم فوسفوفركتوكيناز-1 (PFK-1) و باستهلاك جزيئة ATP و يحتاج أيضا إلى أيونات المغنيزيوم و التفاعل غير عكوس.



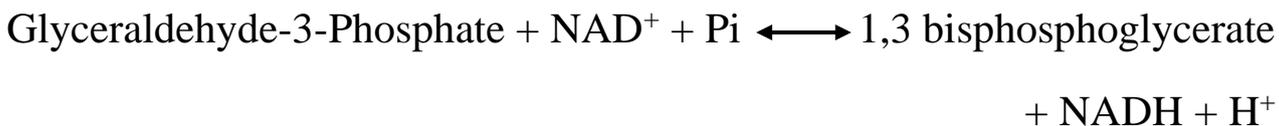
4- شطر الفركتوز 6-1 ثنائي الفوسفات: تنشطر جزيئة الفركتوز -6,1- ثنائي فوسفات بتأثير الألدولاز أ Aldolase A إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات DHAP و غليسرألدهيد-3- فوسفات DGAP ويتصف هذا التفاعل بكونه عكوس.



5- مزامرة ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات: يتحول ثنائي هيدروكسي أسيتون بتأثير إنزيم تريوز فوسفات إيزوميراز إلى غليسرألدهيد-3- فوسفات وهو تفاعل عكوس.



6- أكسدة و فسفرة DGAP: يتأكسد غليسرألدهيد -3- فوسفات إلى 3,1 ثنائي فوسفوغلوسيريديت بتأثير غليسرألدهيد -3- فوسفات ديهيدروجيناز و يحتاج هذا التفاعل إلى NAD^+ و استهلاك جزيئة فوسفات لا عضوي و يتصف هذا التفاعل بكونه عكوساً.



7- اصطناع 3-فوسفوغليسيرات و انتاج ال ATP: يتشكل ATP اعتباراً من 3,1- ثنائي فوسفوغليسيرات و بتأثير إنزيم فوسفوغليسيرات كيناز Phosphoglycerate Kinase عليه حيث يتكون أيضاً 3- فوسفوغليسيرات وهذا التفاعل عكوس.



8- تفاعل نقل مجموعه فوسفات من الكربون C3 إلى الكربون C2: يتحول 3- فوسفوغليسيرات إلى 2- فوسفوغليسيرات بوجود إنزيم فوسفوغليسيرات موتاز وهو تفاعل عكوس.



9- نزع الماء من 2- فوسفو غليسيرات: ينزع الماء من 2- فوسفوغليسيرات بتأثير إنزيم الإينولاز معطياً 2-فوسفواينول بيروفات PEP وهو مركب عالي الطاقة سيتفكك في المرحلة القادمة ليطلق طاقة تساهم في اصطناع ATP و يعد هذا التفاعل عكوس.



10- تحول PEP إلى البيروفات و انتاج ATP في مستوى الركيزة: في المرحلة الأخيرة من تحلل السكر يتشكل البيروفات من 2- فوسفواينولبيروفات بتأثير إنزيم البيروفات كيناز وتنتقل الطاقة العالية للفوسفات إلى ADP لتشكل جزيئة ATP وهو تفاعل اللاعكوس و يؤدي عوز البيروفات كيناز في كريات الحمر إلى فقر الدم الانحلالي



نلاحظ من عملية التحلل السكري أنه يتشكل في نهاية الطور الأول من التحلل السكري (التفاعل الخامس) جزيئتين من السكر الثلاثي المفسفر وبالتالي فإن كل مركب أو جزيء يدخل أو ينتج من تفاعلات الطور الثاني (التفاعلات الأخيرة في التحلل السكري) يجب ضربها ب 2، وبالتالي تكون محصلة الطاقة الناتجة عن عملية التحلل السكري لجزيء واحد من الغلوكوز هي:

- الطور الأول: هو طور مستهلك للطاقة مستخدماً جزيئتين من ال ATP (التفاعل 1 و 3)
- الطور الثاني: يتم إنتاج الطاقة

1- يعطي التفاعل 7 جزيئتين ATP

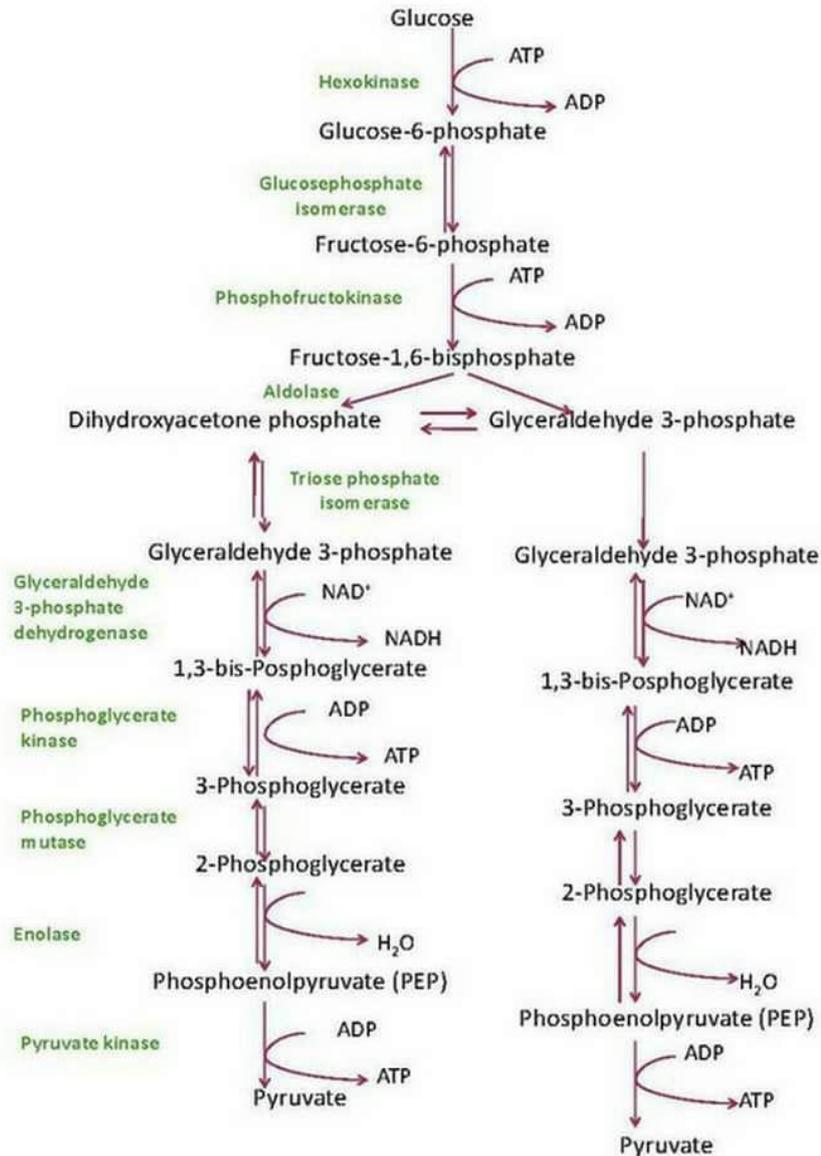
2- ينتج التفاعل 10 أيضاً جزيئتين ATP

3- يعطي التفاعل 6 جزيئين من NADH

نلاحظ من عملية التحلل السكري **Glycolysis** أن جميع التفاعلات في سبيل التحلل السكر عكوسة باستثناء ثلاث تفاعلات غير عكوسة هي التي تضبط سبيل تحلل السكر و هي:

- فسفرة الجلوكوز : التفاعل (1)
- فسفرة الفركتوز -6-فوسفات ، التفاعل (3) وهي الخطوة المحددة للتفاعل
- تشكل البيروفات : التفاعل (10)

المغنزيوم هام جداً في سبيل التحلل السكري و غالباً مرضى السكري يعانون من نقص المغنزيوم و أخيراً نلاحظ أن مكسبنا الطاقى في هذا السبيل هو 2 ATP ، إن الربح الطاقة يكون ضئيل جداً بالمقارنة مع الربح الطاقة في عمليات الفسفرة التأكسدية و السلسلة التنفسية ، فهذه العمليات تجري دون مشاركة الأوكسجين



6. تنظيم التحلل السكري:

يتم ذلك عن طريق ثلاث إنزيمات في التفاعلات الغير العكوسة في عملية التحلل السكري.

• الغلوكيناز و الهكسوكيناز:

الغلوكوكيناز هو إنزيم موجود بشكل رئيسي في الكبد و بشكل ثانوي في خلايا بيتا البنكرياسية، و تكون قيمة Km عالية للغلوكوز (إلفة منخفضة) و Vmax عالية، أي يعمل فقط عندما تكون تراكيز الغلوكوز مرتفع داخل الخلية و بذلك يسمح للكبد أن يزيل بشكل فعال تدفق الغلوكوز من وريد الباب (عند تناول وجبة غنية بالسكريات) و بذلك يمنع دخول كميات كبيرة من الغلوكوز إلى الدورة الدموية لذلك يعد من الانزيمات المنظمة لمستوى سكر الدم.

الهكسوكيناز: مختص بفسفرة السكريات السداسية يتم تنظيم فعاليته بطريقتين إما:

-التنظيم طويل الأمد: وهو المتعلق بالتعبير المورثي و انتساخ الانزيمات و يخضع لحالتي الجوع و الشبع

-التنظيم قصير الأمد: يتنبط بناتج التفاعل (الغلوكوز 6 - فوسفات)

يملك الهكسوكيناز Km منخفضة للغلوكوز و هذا يسمح بالفسفرة الفعالة و الاستقلاب للغلوكوز بالرغم من التراكيز السكر في النسيج منخفضة أيضاً يملك Vmax منخفضة للغلوكوز و بالتالي لا يستطيع فسفرة كميات كبيرة من الغلوكوز.

• الفوسفوفركتوكيناز-1 (PFK-1): يتوسط الخطوة المحددة للتفاعل و يتأثر بمخزون الطاقة في الخلية ، و ينظم

بشكل آني (قصير الأمد) حيث يتنبط PFK-1 بواسطة التركيز المرتفعة للسترات و ATP وهما يدلان على

مخزون طاقي مرتفع أي الخلية لا حاجة للطاقة ، و يتفعل PFK-1 عند ارتفاع تركيز ال AMP و الفركتوز 6,2-

ثنائي الفوسفات. و كذلك ينظم فوسفو فركتوكيناز -1 خلال الانزيم فوسفو فركتوكيناز -2

حيث يقوم بتحول الفركتوز 6- فوسفات الكبدى إلى فركتوز 6,2- ثنائي فوسفات و هذا الإنزيم يتأثر بحالتي

الجوع و الشبع بعبارة اخرى يتأثر بارتفاع و انخفاض هرمون الغلوكاغون و الانسولين. ففي حالة الجوع أي عندما

تكون مستوى الغلوكاغون مرتفع يثبط PFK-2 مما يؤدي إلى انخفاض تركيز الفركتوز 6,2- ثنائي الفوسفات و

بالتالي إلى تثبيط فعالية PFK-1 مما يوقف تحلل السكر و يفعل استحداث السكر، و اخيرا يحدث التثبيط عند

الجوع نتيجة عدم وجود مصادر بروتينية لاصطناع الانزيمات.

أما في حالة الشبع (انخفاض مستويات الغلوكاغون وارتفاع مستويات الانسولين) يتفعل فوسفو فركتوكيناز-2

و بالتالي يزداد تركيز فركتوز 6,2- ثنائي الفوسفات الكبدى، الذي يعمل كمؤشر على توافر الغلوكوز ، ومما

يؤدي إلى تفعيل PFK-1 و تنشيط التحلل السكري.

• بيروفات كيناز PK : يعبر عن التفاعل الأخير في سبيل التحلل السكري (التفاعل 10) يثبط عند وجود فائض

من الطاقة أي ارتفاع النسبة ATP/AMP في الخلية و ينشط عند ارتفاع تركيز فركتوز 6,1 فوسفات.

7. امراضيات سبيل التحلل السكري:

إن عوز الغلوكوكيناز في الخلايا الكبدية يؤدي إلى ضعف تحول الغلوكوز إلى غلوكوز 6- فوسفات مما يؤدي إلى

خروج الغلوكوز إلى تيار الدم و ارتفاع سكر الدم . إن عدم تحول فركتوز 6-فوسفات إلى فركتوز 6,1 - ثنائي فوسفات

نتيجة عوز الانزيم PFK-1 يؤدي إلى تراكم فركتوز 6- فوسفات مما يقود إلى قلة السعة الحركية للعضلات ويحدث ذلك

عند الاشخاص اللذين يعتمدون بشكل مطلق على السكريات في غذائهم. من الامراضيات الأكثر شيوعاً في سبيل التحلل السكري هو عوز الانزيم بيروفات كيناز PK الذي يؤدي إلى فقر الدم الانحلالي المزمن Chornic Hemolytic بينما عوز الانزيم الالدولاز يؤدي إلى فقر الدم الانحلالي و هو ما يعرف بعدم تحمل الفركتوز الوراثي لان تراكم و عدم انشطار الفركتوز 6,1 - ثنائي الفوسفات يأتي أيضاً من استقلاب الفركتوز.

8. دور ال NADH في سبيل التحلل السكري:

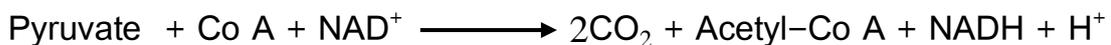
وجدنا أن NADH 2 ناتجة من سبيل التحلل السكري و يعتمد مصيرها على كون التحلل سيكمل بالطريق الهوائي أم لا . فإذا استمر التحلل بالطريق الهوائي في الخلايا التي تحوي على المتقدرات (كبد - كلية - عضلات - القلب...) فإن ذلك يتطلب دخول NADH إلى المتقدرات ومدة إلى السلسلة التنفسية عبر طريق النقل غليسرول فوسفات ليعطي مكافئات مرجعه من FADH2 لتدخل السلسلة التنفسية و ينتج 2 ATP او عن طريق أسبارتات- مالات ليعطي مكافئات مرجعة من NADH المتقدري و ينتج عنها 3 ATP . أما اذا استمر التحلل في الطريق اللاهوائي فإن ال NADH تستخدم في عملية ارجاع البيروفات إلى لاكتات بواسطة LDH (اللاكتات ديهيدروجيناز) في السيتوبلازما.

9. مصير البيروفات:

من محصلة تفاعلات تحلل السكر نلاحظ استهلاكاً لجزيئات NAD⁺ التي ترجع إلى H⁺, NADH. إن جزيئات ال NAD⁺ هي مشتقة من فيتامين النياسين الذي يحصل عليه البشر من الغذاء، و كون كمية جزيئات ال NAD⁺ محدودة في الخلية، لذلك لا بد من طريقة لإعادة إنتاجها حتى تستمر عملية التحلل السكري. هذه الطريقة هي عبر استقلاب البيروفات. أن عملية التحلل السكري هي نفسها تقوم بها جميع أنماط الخلايا بعكس مصير تفاعلات البيروفات حيث يوجد ثلاثة تفاعلات أساسية للبيروفات: تحولها إلى الايتانول ، إلى حمض اللبن، و إلى غاز ثاني أوكسيد الكربون و ماء.

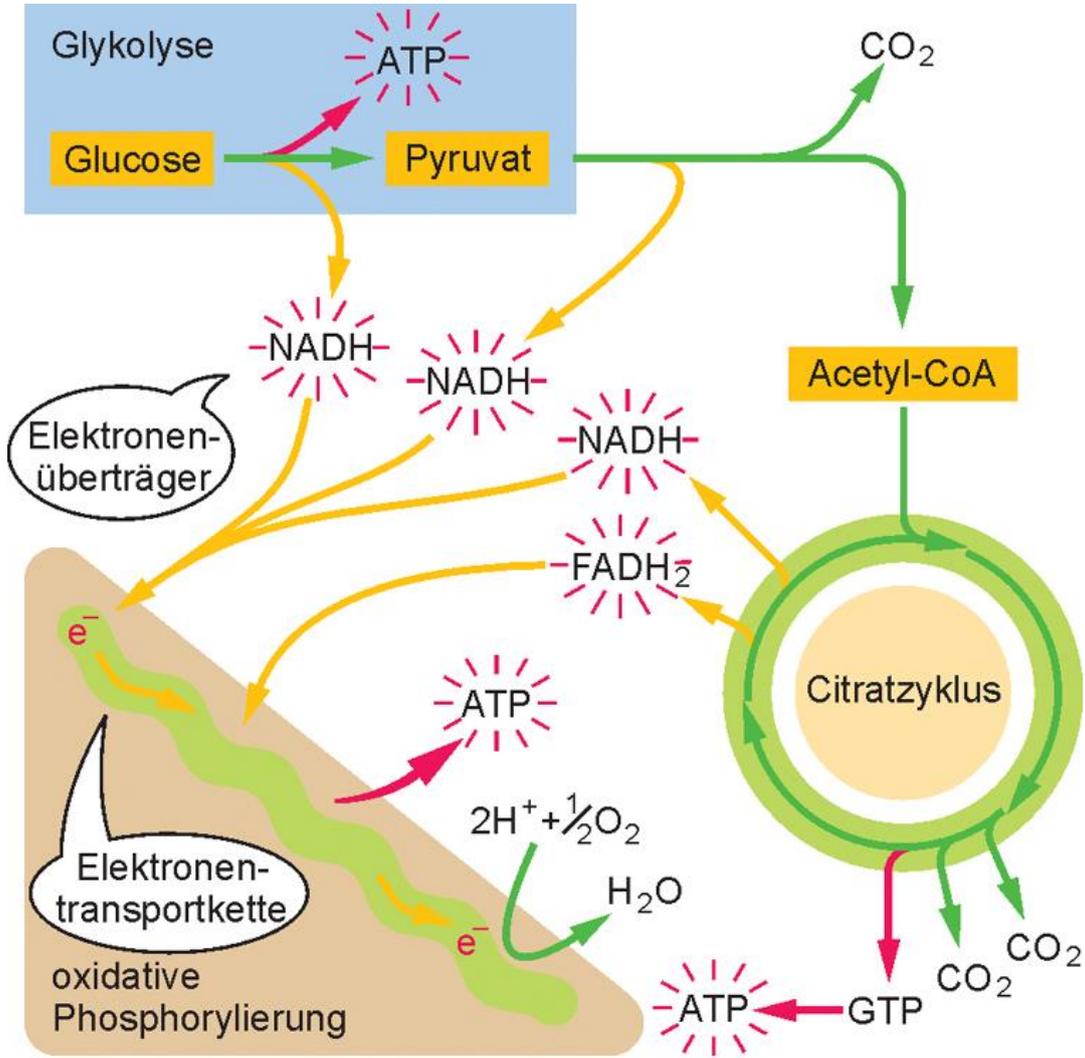
1.9 الإستقلاب الهوائي للغلوكوز (السبيل العادي) Aerobic Metabolism of Glucose

تحدث الأكسدة التامة للبيروفات ضمن المتقدرات ليتحول إلى أستيل التميم A و غاز ثاني أوكسيد الكربون بوساطة إنزيم معقد نازع هيدروجين البيروفات (المعقد بيروفات ديهيدروجيناز PDH: المؤلف من تحت وحدات إنزيمية E1, E2, E3) و تحتاج لتمام فاعليته إلى وجود مرافقات الإنزيمية التيامين بيروفوسفات و حمض الليبوتيك و التميم أ بالإضافة إلى NAD⁺ و FAD



يتم فيما بعد أكسدة مركب أستيل التميم أ بسلسلة من التفاعلات تدعى دورة كريبس و يترافق هذا في إنتاج المزيد من ATP كما وجدنا سابقاً فإن التفاعل الاجمالي لتفاعل تحلل السكر هو:





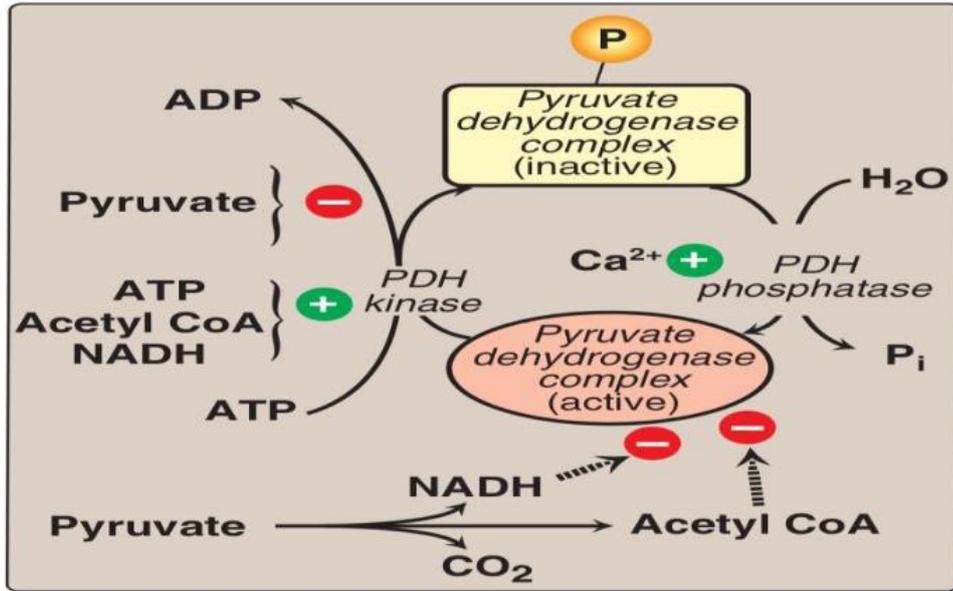
يتم تنظيم فعالية البيروفات ديهيدروجيناز PDH بواسطة:

❖ التثبيط بالنواتج: يثبط فعالية PDH عند ارتفاع NADH و أستيل كو إنزيم A

❖ التحول بين الشكل المفسفر و الشكل غير المفسفر

(a) الشكل المفسفر للإنزيم: وهو غير فعال و ينجم عن تأثير إنزيم PDH-كيناز مما يؤدي إلى نقص في إنتاج أستيل كوإنزيم A و يتحرض إنزيم PDH-كيناز بارتفاع مستويات ATP, Acetyl-CoA, NADH و يؤدي ذلك إلى فسفرة المعقد بيروفات ديهيدروجيناز (الشكل غير الفعال).

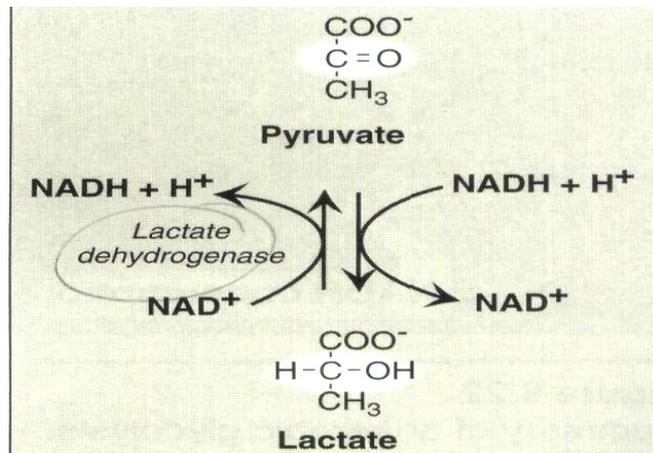
(b) الشكل غير المفسفر للمعقد الأنزيمي بيروفات ديهيدروجيناز: و هو الشكل الفعال و ينجم عن تأثير إنزيم PDH-فوسفاتاز الذي يتحرض في حال انخفاض مستويات ATP, NADH (بوجود AMP, NAD⁺) و شوارد الكالسيوم و الانسولين .



وكذلك في حال عوز التيامين سيتعطل تحول البيروفات إلى أستيل كو انزيم أ و ستتحول البيروفات إلى لاكتات عوضاً عن ذلك مما يؤدي إلى حدوث احماض لبني شديد قد يؤدي إلى الوفاة يحدث ذلك لدى مدمني الكحول لان تغذيتهم تكون سيئة و امتصاصهم للغذاء يكون سيئاً.

2.9 الاستقلاب في الشروط اللاهوائية (مسلك اميدن - مايرهوف) Anaerobic glycolysis

وهو سبيل تضطر أن تنتهجه الخلايا في حال الطوارئ و الإحتياج الشديد للطاقة و عدم توفر كمية كافية من الأوكسجين وبالتالي لا يصل الأوكسجين إلى المنقدرات بسرعة كافية لأكسدة جميع ال NADH لأكسدها عبر السلسلة التنفسية وهذه يعتبر أيضاً الطريق النهائي لتحلل السكري اللاهوائي في الخلايا حقيقية النوى (التي لا تحوي على منقدرات مثل كريات الحمراء) ، بالتالي في هذه الحالة ترجع البيروفات المشكله بعملية تحلل السكر إلى حمض اللبن بوجود إنزيم نازع هيدرجين حمض اللبن (Lactate dehydrogenase) LDH و يرافق تفاعل إرجاع البيروفات إلى اللاكتات مع عملية أكسدة NADH إلى NAD⁺

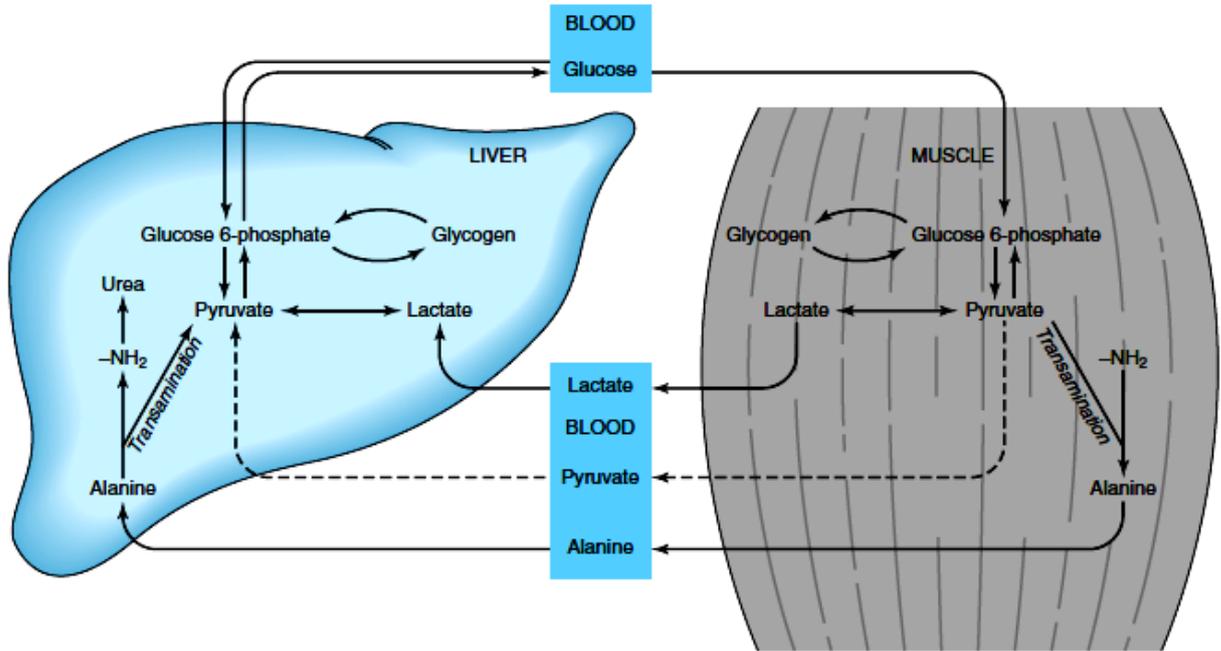


التفاعل الإجمالي لتفاعل التحلل السكري في الشروط اللاهوائية (Anaerobic glycolysis) :



أثناء التعب العضلي الشديد يتجاوز إنتاج NADH السعة للسلسلة التنفسية مؤدياً لارتفاع NADH/NAD⁺ و تتراكم اللاكتات في العضلات و قد ينتشر اللاكتات في الدوران الدموي مؤدياً إلى حمض اللبني . يعتمد اتجاه تفاعل لاكتات ديهيدروجيناز LDH على التراكيز داخل الخلية من البيروفات و اللاكتات و نسبة NADH/NAD⁺ في الخلية. تكون نسبة NADH/NAD⁺ في القلب و الكبد أقل منها في الخلايا العضلية المجهدة و يمكن لتلك النسج أن تأخذ اللاكتات و تؤكسدها ففي الكبد إما أن تتحول البيروفات إلى غلوكوز (استحداث السكر) أو تؤكسد في حلقة كريبس أما في العضلة القلبية فإن اللاكتات تتأكسد حصرياً إلى غاز ثاني أوكسيد الكربون و ماء بواسطة حلقة كريبس. أي يتم نقل اللاكتات المتشكلة إلى نسج أخرى حيث يمكن أن تخضع إلى إحدى العمليتين:

- التحول إلى بيروفات الذي يؤكسد ليدخل في سلسلة من التفاعلات محصلتها النهائية إنتاج كمية كبيرة من ال ATP
- التحول إلى الغلوكوز في الكبد



3.9 تتحول البيروفات إلى الايتانول و ثاني أوكسيد الكربون في تفاعلات التخمر في بعض الفطور

يؤدي الايتانول إلى تشكل الاسيتات بواسطة تفاعل مؤلف من تفاعلي أكسدة

(a) تشكل الأسييت أدهيد في الكبد بتأثير الكحول ديهيدروجيناز و هذا يحتاج إلى الأوكسجين و السيتوكروم P450 , و .NADPH

(b) تشكل الأسييتات حيث يتأكسد الأسييت الأدهيد إلى أسييتات في الكبد أيضاً بواسطة أدهيد ديهيدروجيناز.

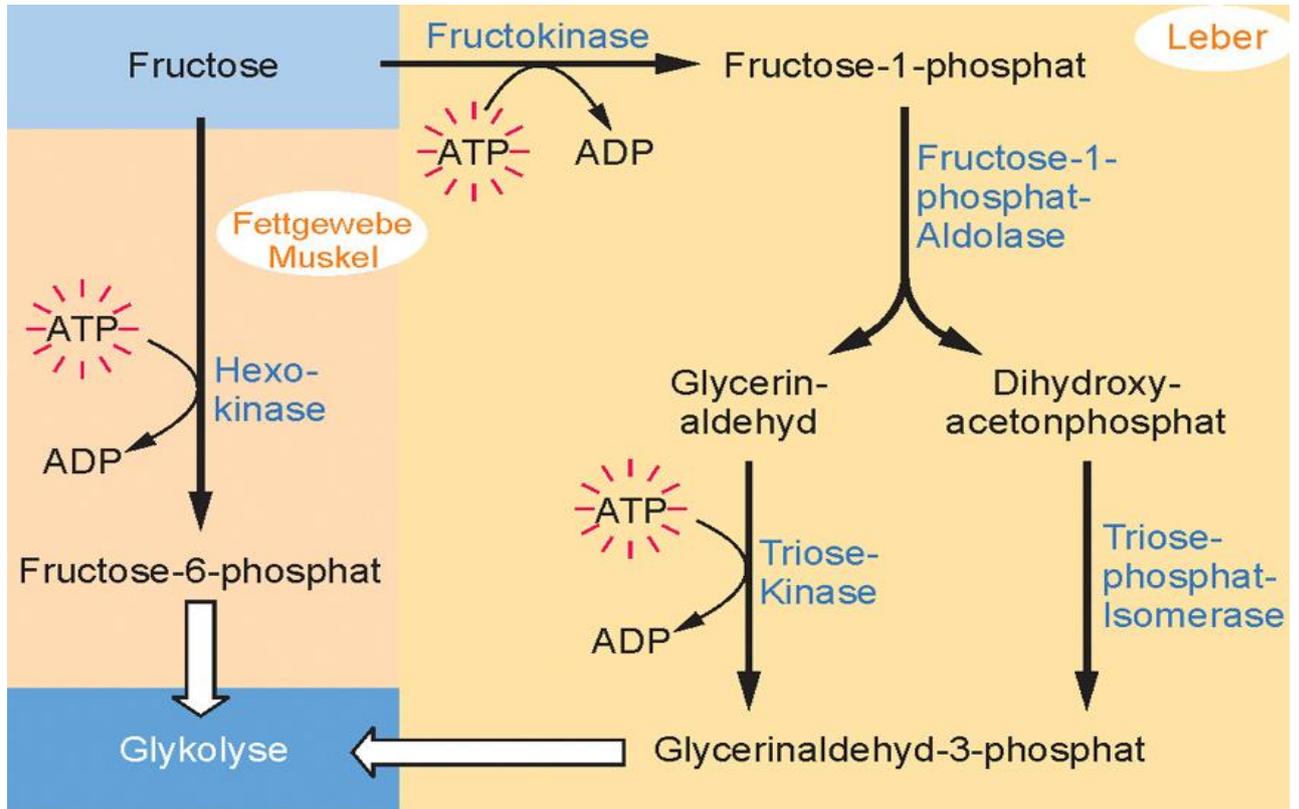
4.9 كرسلة البيروفات إلى أوكزالوأسيتات بواسطة بيروفات كربوكسيلاز و هذا يعتمد على مجموعة التماثم الإنزيمية وهو تفاعل هام لأنه يزود دورة كريبس بالوسائط اللازمة لاستحداث السكر

10. دخول السكريات الأخرى سبيل التحلل السكري

إن السكريات السداسية المختلفة عن الجلوكوز تستطيع دخول سبيل التحلل السكري و تشمل الفركتوز و الغالاكتوز حيث أن العتبة الكلوية لهما منخفضة و بالتالي فإن الجسم يتخلص منها بسرعة بتحويلها إلى جلوكوز

1.10. استقلاب الفركتوز:

يأتي الفركتوز في الدرجة الثانية بعد الجلوكوز في الاستقلاب الوقودي عند الإنسان فتتم عملية الفسفرة للفركتوز بإنزيم الفركتوكيناز و بوجود ATP الذي يتواجد في الكبد ليعطي فركتوز-1-فوسفات ، الذي لا يتاثر بالأنسولين أو الصيام بخلاف الجلوكوكيناز و هذا ما يفسر اختفاء الفركتوز من دم المصابين بالداء السكري وتكون Km لهذا الإنزيم منخفضة . ينشط الفركتوز-1- فوسفات بوجود إنزيم الدولاز B إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات و غليسرالدهيد الذي سرعان ما يتحول إلى غليسرالدهيد -3-فوسفات بوجود إنزيم تريوزكيناز و ال ATP



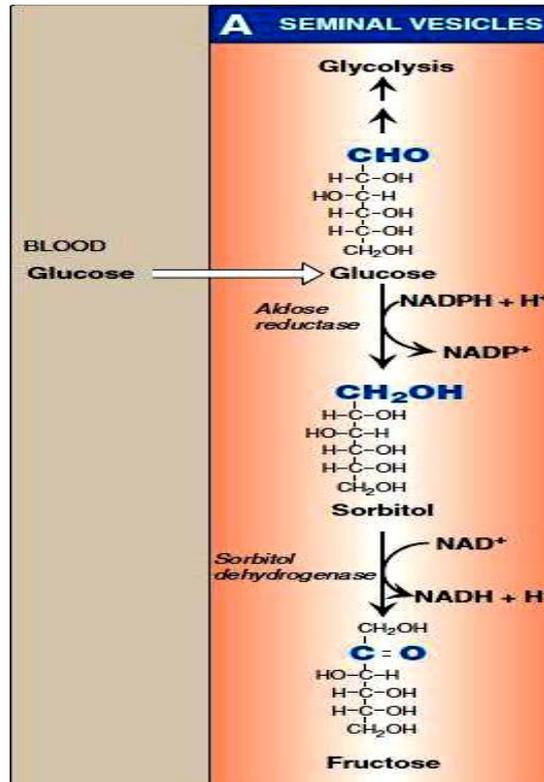
أما ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات فيتحول إلى غليسر ألدهيد 3- فوسفات بتأثير إنزيم تريوز فوسفات إيزوميراز و من ثم يدخل سبيل التحلل السكري كما هو واضح في المخطط.

يدخل أيضاً الفركتوز سبيل التحلل السكري في النسيج خارج الكبدية مثل نسيج الشحمية و العضلات عن طريق فسفرة الفركتوز بوجود إنزيم الهكسوكيناز Hexokinase إلى الفركتوز 6- فوسفات .

هنالك سبيل خاص بالفركتوز يخص الحويصلات المنوية حيث تعتمد الحيوانات المنوية كمصدر للطاقة على الفركتوز و ليس على الغلوكوز لذلك تقوم الحيوانات المنوية على تركيبه بدء من الغلوكوز و فق تفاعلين المتتاليين:

- بعد دخول الغلوكوز الحويصلات المنوية و تحت تأثير إنزيم Aldose reductase و بوجود $NADPH, H^+$ (الذي يؤخذ من سبيل البنتوز) نحصل على السوربيتول.

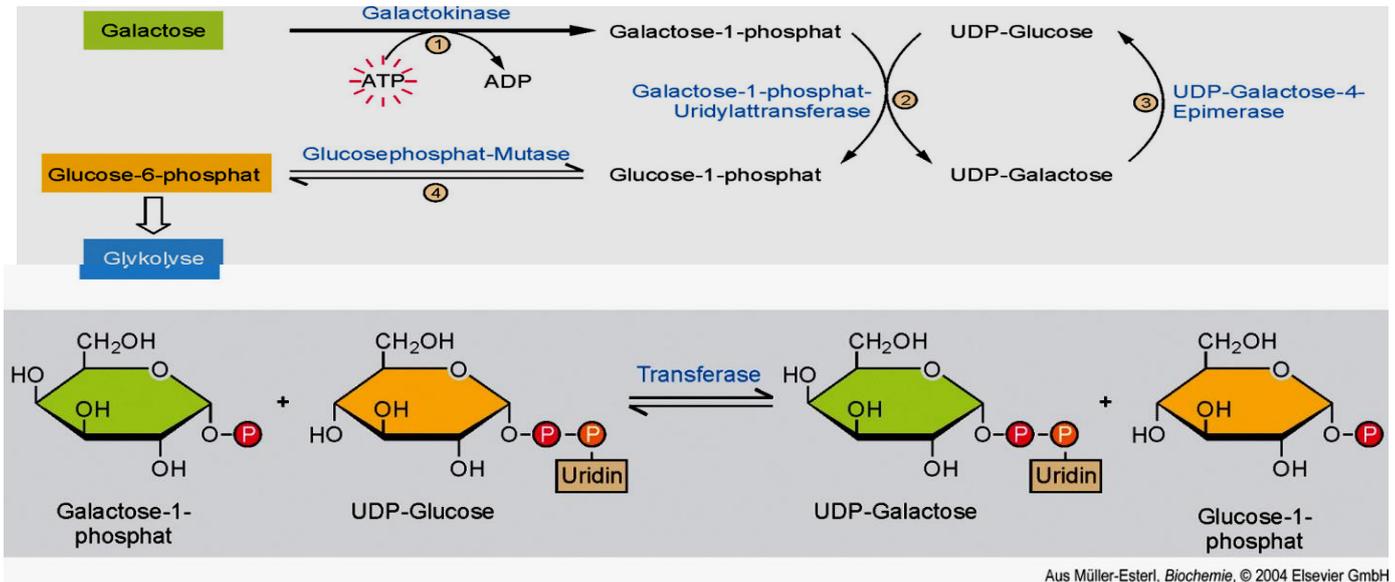
- يخضع السوربيتول لتأثير إنزيم Sorbitol dehydrogenase و بوجود المرافق الانزيمي NAD^+ فيتشكل الفركتوز.



2.10. استقلاب الغالاكتوز:

تتم فسفرة الغالاكتوز في الكبد بواسطة ATP و محفزاً بالغالاكتوكيناز ليعطي ADP و الغالاكتوز-1- فوسفات، ثم يتفاعل مع اليوريدين ثنائي فوسفات غلوكوز UDPG ليعطي غلوكوز -1- فوسفات متشكلاً في نفس الوقت اليوريدين ثنائي فوسفات غالاكتوز وذلك بوجود إنزيم ترانسفيراز ليعود ويتحول غالاكتوز - UDP إلى غلوكوز - UDP بفعل إنزيم

إبيميراز. أما الغلوكوز -1- فوسفات فيتحول بدوره بفعل إنزيم فوسفوغلوكوزموتاز إلى غلوكوز-6-فوسفات ليُدخل في سبيل التحلل السكري ويتابع الاستقلاب.



استحداث الغلوكوز Gluconeogenesis

يعد الغلوكوز الوقود الأساسي الذي يستخدمه الدماغ و الذي تستخدمه الكريات الحمراء . حاجة الدماغ اليومية للإنسان البالغ من الغلوكوز هي حوالي 120 gr ، حيث حاجة اليومية لكامل الجسم تقدر ب 160 gr. إن كمية الغلوكوز الموجود في السوائل الجسم تقدر ب 20 gr . أما في حال الصيام فيتحتم على الجسم تأمين الغلوكوز من مصادر غير سكرية. استحداث الغلوكوز هو سبيل استقلابي يقوم بتوليد الغلوكوز من ركائز كربونية غير سكرية non-carbohydrate من سبل استقلابية أخرى . إن مسلك استحداث السكر مهمته تحويل البيروفات إلى الغلوكوز. ففي البداية تتحول مصادر الغلوكوز غير سكرية إلى بيروفات أو يمكن أن تدخل هذه المصادر من مصدر جانبي على مسلك استحداث السكر . من أهم مصادر الغلوكوز غير سكرية هي:

- ❖ الحموض الأمينية المولدة للسكر، جميع الحموض الأمينية ما عدا الليزين و اللوسين و ذلك بنزع زمرة الامينية للحموض الأمينية (بنقل زمرة الأمين transaminase أو نزع أمين deamination) و تدخل سبيل استحداث السكر عن طريق بشكل مباشر على شكل بيروفات أو أوكزالواسيتات أو حلقة غلوكوز- ألانين أو غير مباشر عبر حلقة أو كريبس.

- ❖ الغليسرول : ينشا من حلمة الشحوم الثلاثية TAG في الخلايا الشحمية ثم ينقل الغليسرول عن طريق الدم إلى الكبد . حيث يقوم غليسرول كيناز الكبدي بفسفرته إلى غليسرول فوسفات ليتابع في عملية استحداث السكر

- ❖ اللاكتات تؤمنها العضلات الهيكلية النشطة من خلال التنفس اللاهوائي و يمكن تأتي أيضاً من الكريات الحمراء و التي لا تحوي على المتقدرات ، كما نعلم أن نهاية التحلل السكري في الشروط الهوائية هو البيروفات ، بينما

نهاية التحلل السكري اللاهوائي هو اللاكتات ، حيث تخرج اللاكتات إلى الكبد و تتحول إلى بيروفات بواسطة لاكتات ديهيدروجيناز .

❖ البروبيونات

الموقع الأساسي لعملية استحداث السكر هو الكبد بنسبة 80% و يليه الكلية بنسبة 20% وبالتحديد في قشر الكلية Kidneys cortex حيث إن الكبد و الكلية تمتلك المجموعة الكاملة للإنزيمات الضرورية لهذه العملية بينما الدماغ و النسيج العضلي لا يقومان بهذه الآلية لافتقارهما لأحد الإنزيمات الضرورية لها (غلوكوز-6- فوسفات فوسفوريلاز).

تحدث عملية استحداث السكر عند نقص الغلوكوز حيث تحدث تحديداً خلال الصيام، المجاعة ، التمارين المجهدة ، و في حال ارتفاع الاندروجينات.

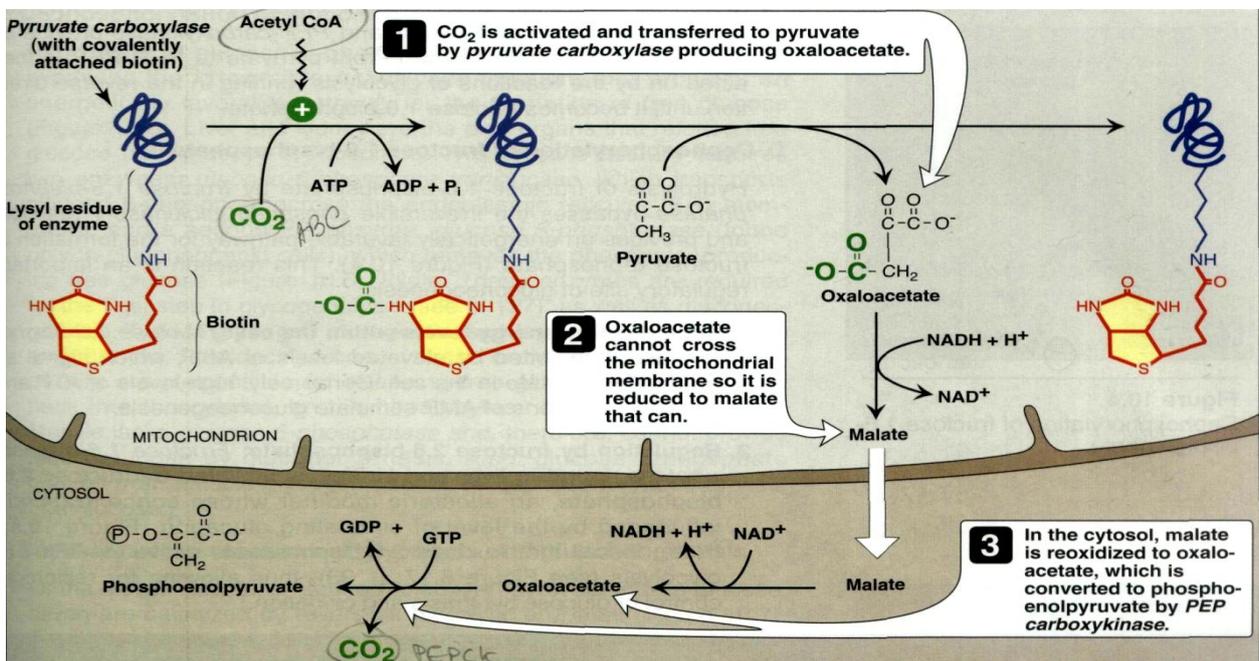
لأسباب ترموديناميكية لا يعد استحداث السكر عملية عكوسة بسيطة لتحلل السكر لوجود ثلاثة إنزيمات تحفز التفاعلات 1 و 3 و 10 غير عكوسة هي الغلوكوكيناز ، فوسفوكتوكيناز ، بيروفات كيناز .

لذلك في استحداث السكر تستبدل هذه التفاعلات الثلاث بتفاعلات أخرى مختلفة وخطوات جديدة:

1- تحول البيروفات إلى فوسفواينول بيروفات عبر الأوكزالوايسيتات:

الطريق الأول عندما يكون البيروفات أو ألانين هي طليعة استحداث السكري حيث ينجز هذا التحول في أربع مراحل:

❖ كريكسلة بيروفات في المتقدرة ليتشكل الأوكزالوايسيتات وذلك بوجود إنزيم بيروفات كربوكسيلاز الذي يحتاج إلى البيوتين لتتمام فاعليته، وهذا التفاعل يستهلك طاقة ATP و ايونات المغنيزيوم



❖ الغشاء المتقدي لا يملك ناقل للأوكزالوأسيتات لذلك ترجع الأوكزالوأسيتات إلى المالات بواسطة إنزيم المالات ديهيدروجيناز

❖ تغادر المالات المتقدرة عبر ناقل المالات لتتأكسد و تشكل الأوكزالوأسيتات بواسطة إنزيم مالات ديهيدروجيناز السيتوزولي

❖ في السيتوبلازما ينزع من الأوكزالوأسيتات زمرة الكربوكسيل ليتشكل في النهاية فوسفواينول بيروفات و يتطلب ذلك وجود إنزيم فوسفواينول بيروفات كربوكسي كيناز و بتحويل GTP إلى GDP .

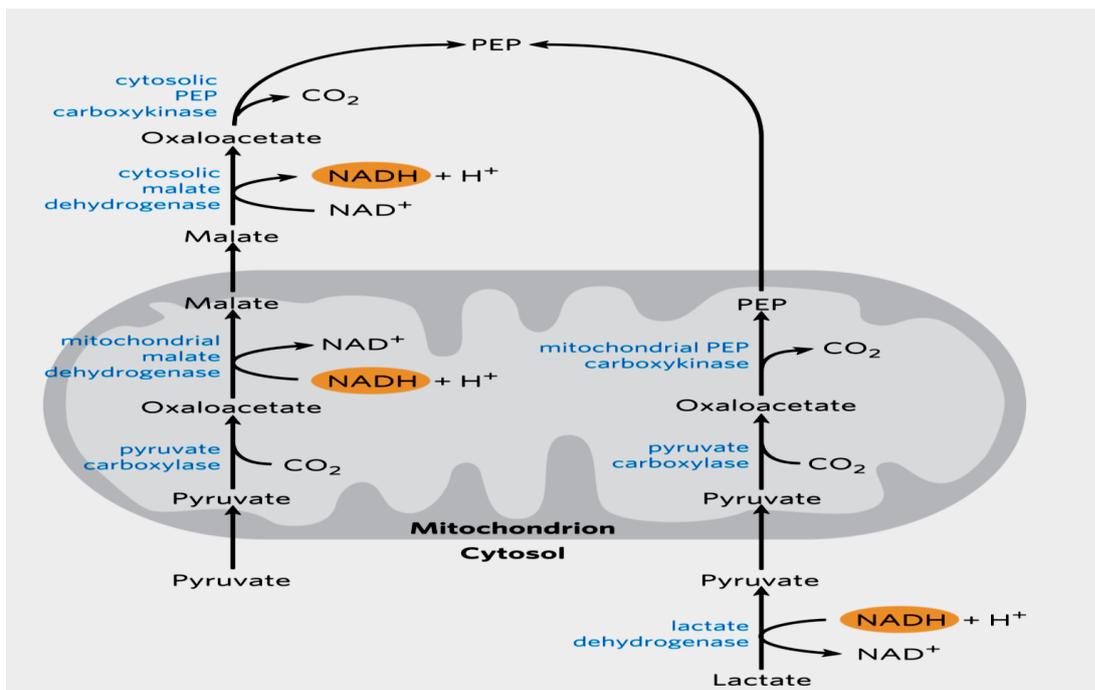
الطريق الثاني: عندما تكون اللاكتات هي طليعة استحداث السكر:

❖ في البداية تتحول اللاكتات إلى البيروفات في السيتوبلازما للخلايا الكبدية و ينتج NADH و يتم ذلك عن طريق إنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز

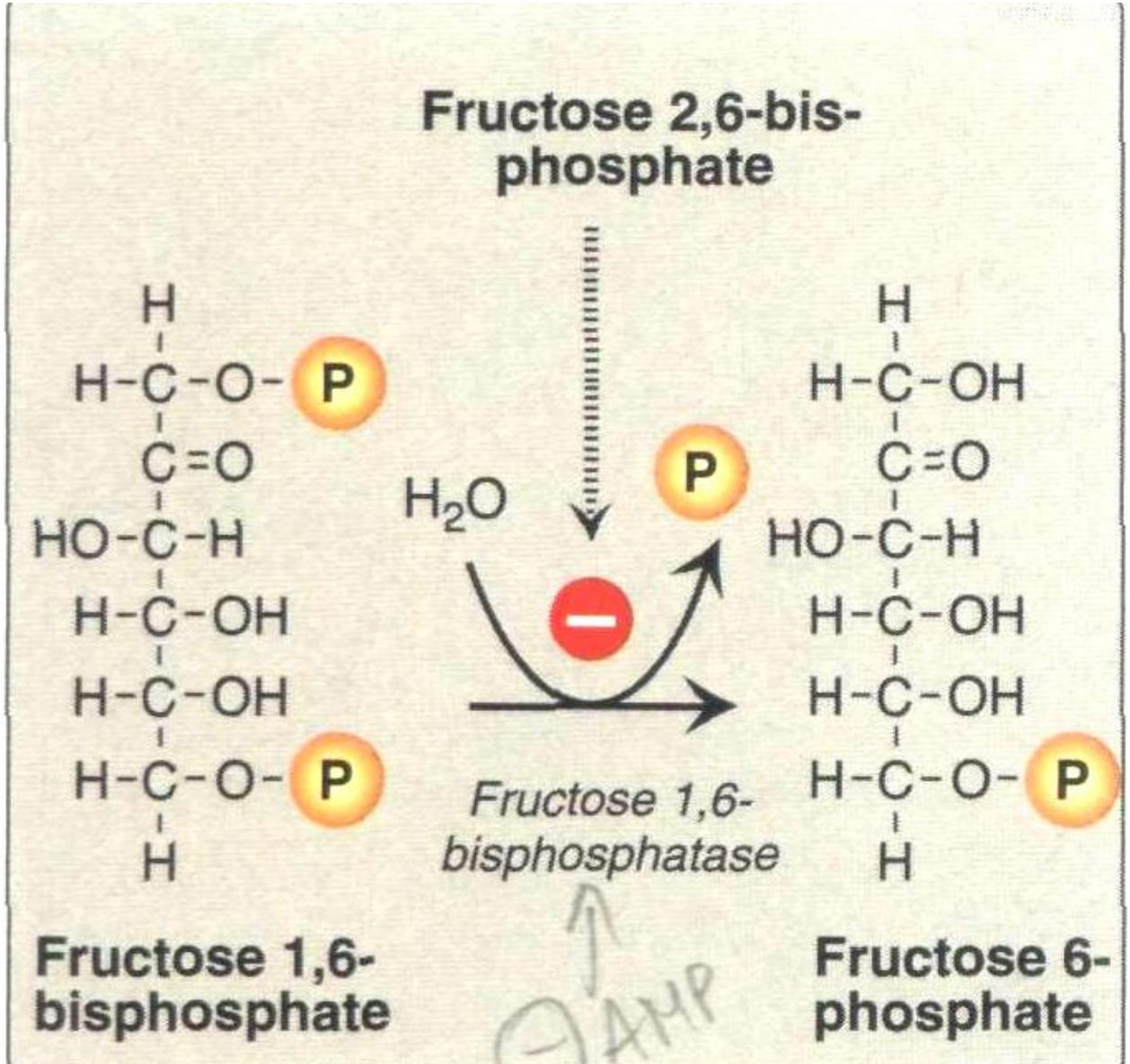
❖ تنتقل البيروفات إلى المتقدرة و تستقلب إلى أوكزالوأسيتات بواسطة بيروفات كربوكسيلاز

❖ تم تتحول أوكزالوأسيتات مباشرة إلى فوسفو إينول بيروفات ، في هذا الطريق لا حاجة لتصدير NADH من المتقدرة كونها نتجت عند دخول تحول اللاكتات إلى البيروفات في السيتوبلازما الخلية الكبدية ، عن طريق الانزيم المتقدي الفوسفو إينول بيروفات كربوكسي كيناز .

❖ ينقل بعد ذلك الفوسفو إينول بيروفات PEP إلى خارج المتقدرة ليستمر في سبيل استحداث السكري .



2- تحول الفركتوز 6,1 ثنائي فوسفات إلى فركتوز-6-فوسفات ال PEP المتشكلة تستقلب بواسطة إنزيمات تحلل السكري و لكن في الاتجاه المعاكس. حيث تتم سلسلة من التفاعلات العكسية تحت شروط خلوية مناسبة لحدوث تفاعل استحداث السكر حتى الوصول إلى مركب fructose 1,6 bisphosphate الذي يتحلّمه إلى Fructose 6-phosphate و زمرة الفوسفات Pi بواسطة الإنزيم فركتوز 6,1 ثنائي فوسفاتاز

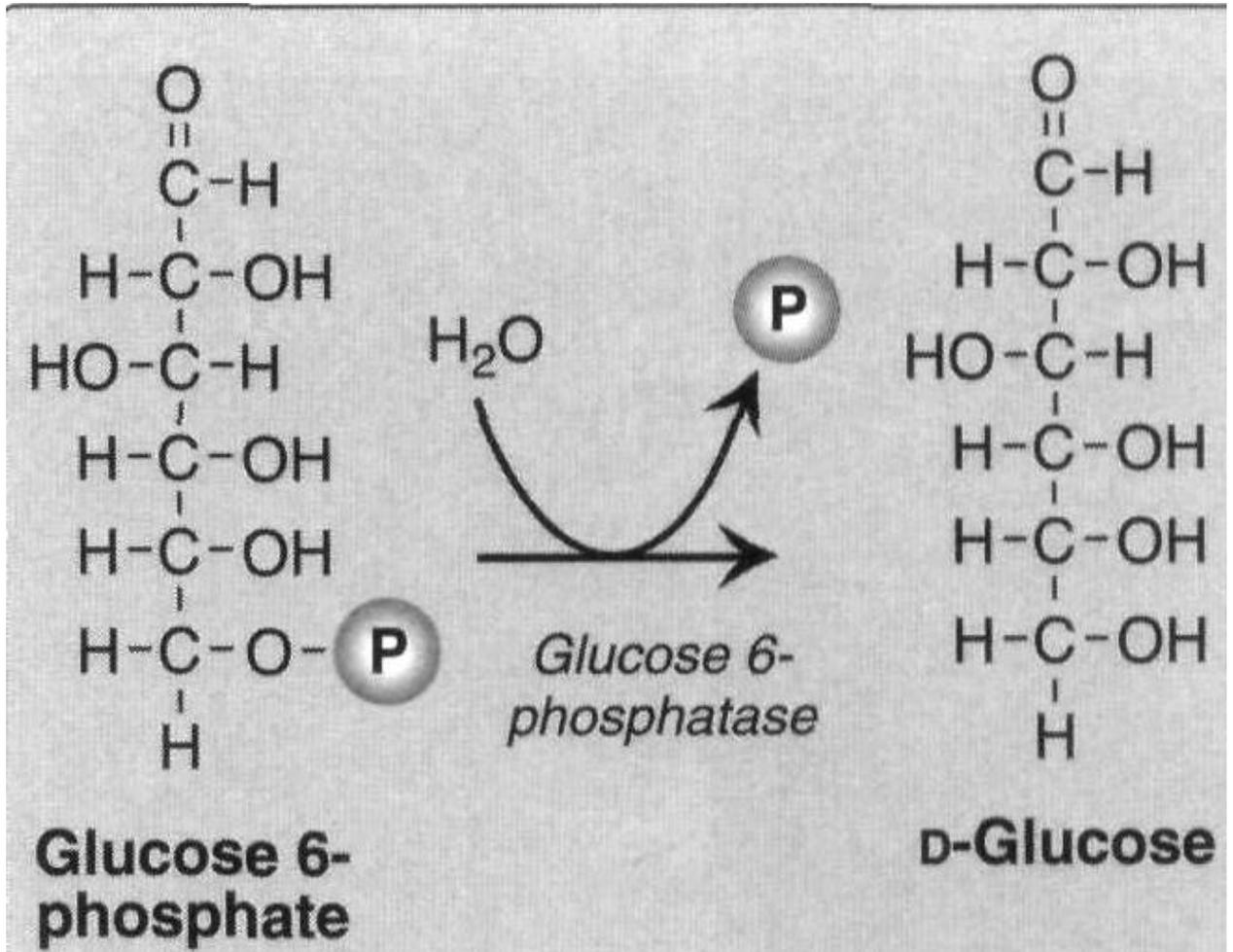
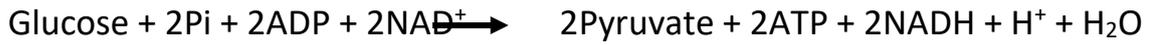


2- تحول الغلوكوز-6-فوسفات إلى غلوكوز حر: الفركتوز 6-فوسفات المتشكل يتحول بفعل الإنزيم إيزوميراز و بواسطة إنزيمات تحلل السكر و لكن في الاتجاه المعاكس إلى غلوكوز-6- فوسفات الذي يتحلّمه بدوره إلى الغلوكوز و زمرة الفوسفات Pi بواسطة الإنزيم غلوكوز 6- فوسفاتاز الموجود في غشاء الشبكة الداخلية ER.

بالنتيجة نلاحظ أن المعادلة المحصلة لعملية استحداث السكر هي:

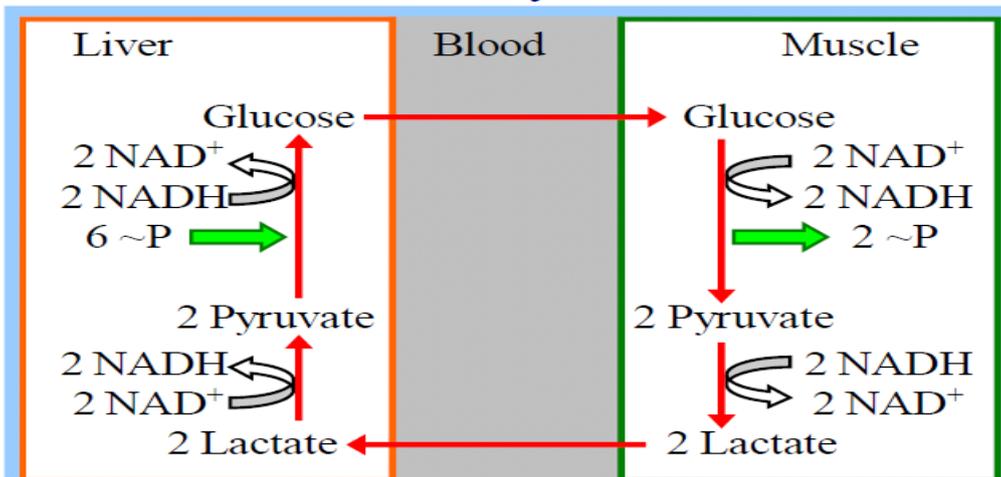


بينما لاحظنا أن معادلة التحلل السكري هي:



بالمقارنة بين المعادلتين نلاحظ أن اصطناع الجلوكوز من البيروفات في عملية استحداث السكر ، يستهلك 6 نيكليوتيدات ثلاثية فوسفات . بينما تتحرر لدينا جزيئتان ATP في تحول الجلوكوز إلى بيروفات في عملية التحلل السكري إذا كلفة استحداث السكر لاصطناع جزيئة جلوكوز من بيروفات هي أربع جزيئات فوسفاتية. هذه الأربع جزيئات الإضافية لازمة لتحويل التفاعل الغير مفضل طاقياً . كما توضحه حلقة كوري

Cori Cycle



حلقة كوري Cori Cycle : هي مجموعة من التفاعلات التي تتضمن تحويل الجلوكوز إلى لاكتات (في العضلات) و تحويل اللاكتات إلى جلوكوز (في الكبد) فعند القيام بجهد عضلي بسيط ، فإن العضلات تستهلك بداية الفوسفات المخزن في فوسفوكرياتين متحولاً كرياتينين الذي يطرح في البول و تأخذ العضلات الطاقة الموجودة في رابطة الفوسفور ، و عندما يستنفذ الفوسفوكرياتين تزود العضلة بالطاقة بال ATP بشكل أساسي بالتحلل السكري الذي يطرأ على الجلوكوز القادم كمن تفكك الغليكوجين ز من قبط الجلوكوز من الدم. وفي حال المجهود الطويل فإن الاستقلاب الهوائي للشحوم هو الأهم في تأمين الطاقة و لكن مع استمرار التمرين و زيادة شدته ،ستنقص كمية الأوكسجين فتلجأ العضلة إلى الحصول على الطاقة من السكر عبر تفاعل لا هوائي أن ناتج التحلل اللاهوائي هو بيروفات الذي يتحول إلى لاكتات عند ارتفاع تركيز اللاكتات في العضلة (يحصل التعب و الالم التعضل) ، حيث اللاكتات تنتقل إلى الكبد لان العضلة لا تحوي المجموعة الإنزيمية التي تستعمل اللاكتات كركيزة في استحداث السكر. في الكبد تحول اللاكتات إلى بيروفات بوساطة إنزيم LDH و NAD^+ كما مر معنا ثم تدخل البيروفات في استحداث السكر و بعد ذلك ينتقل الجلوكوز إلى مجرى الدم و منه إلى العضلة ليدخل الجلوكوز في المسلك اللاهوائي للحصول على الطاقة.

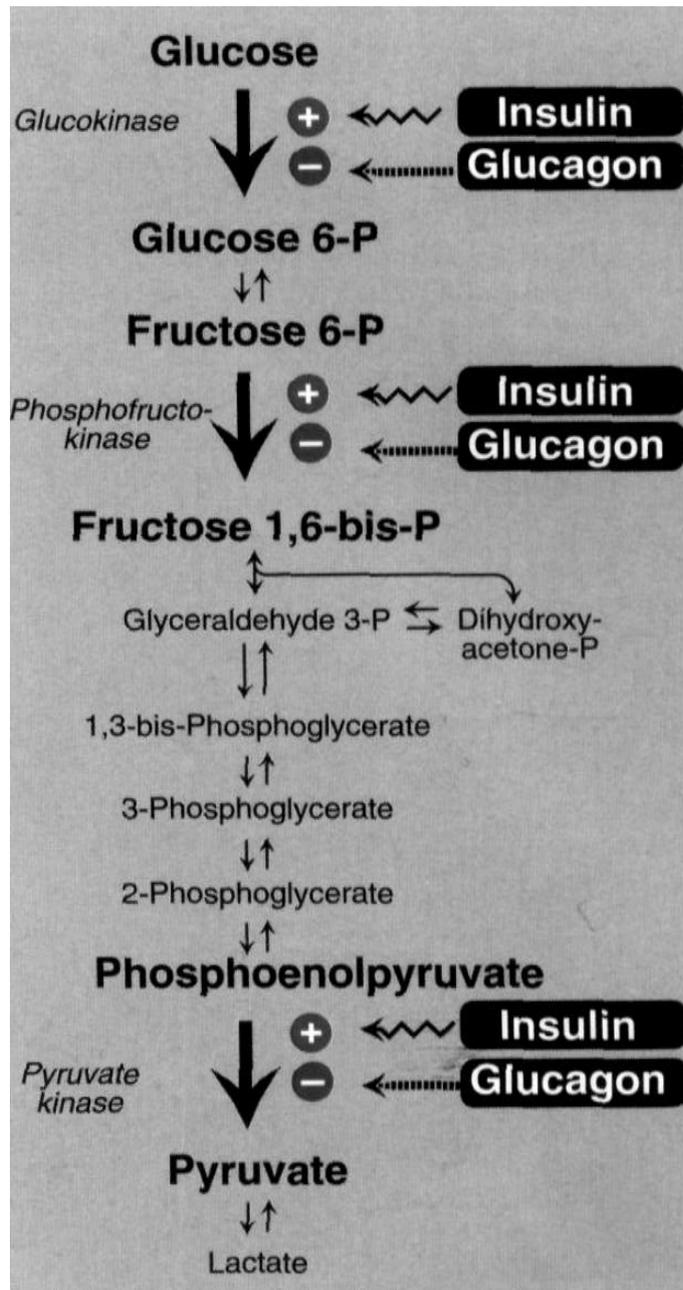
6. تنظيم استقلاب السكريات و دور الهرمونات

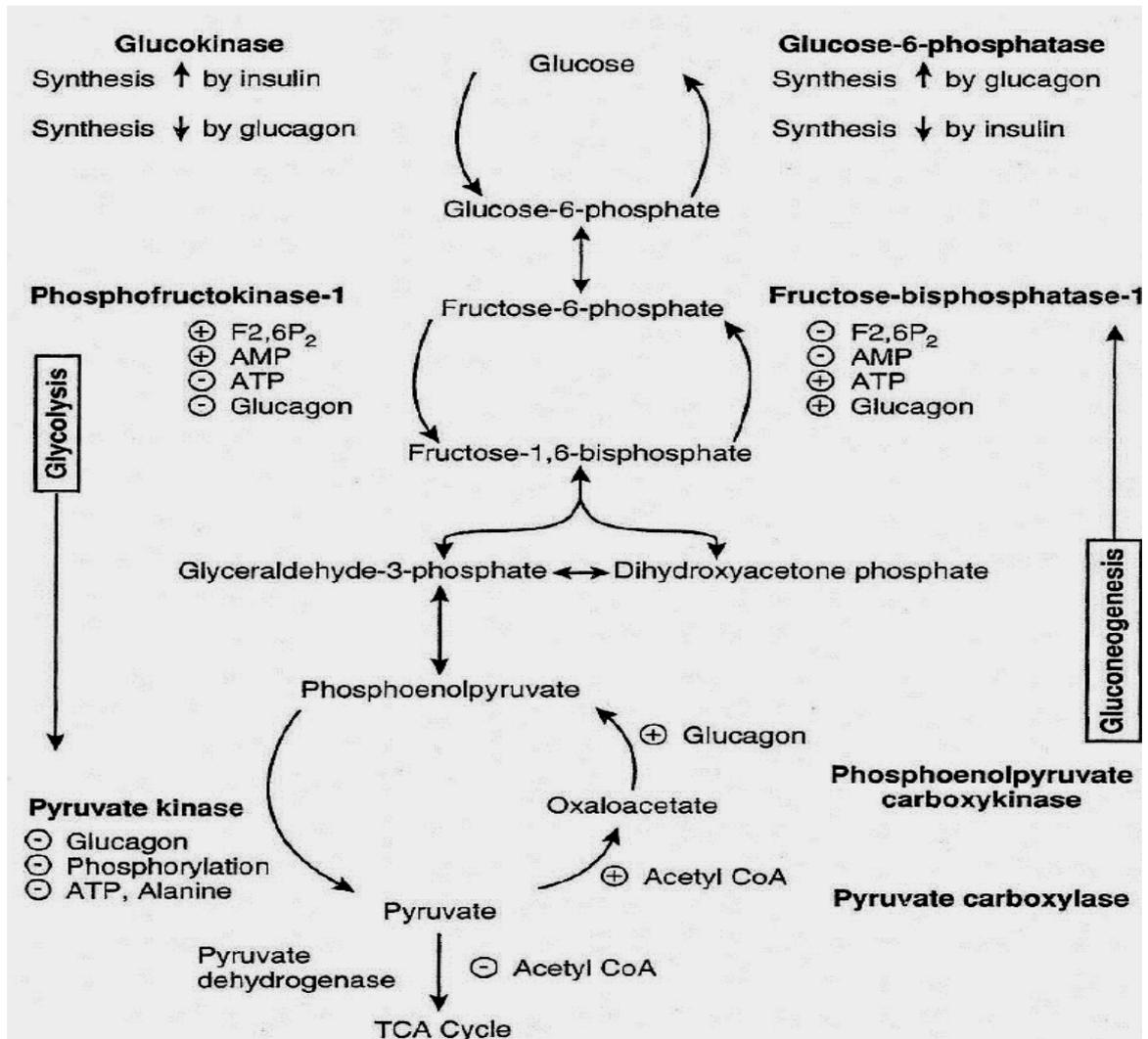
يلعب الكبد دوراً هاماً في تنظيم استقلاب السكريات، ففي حال انخفاض السوية السكرية في الدم يتفكك الغليكوجين و يرتفع مقدار الجلوكوز، العكس صحيح فهذه العلاقة ذات اتجاهين متعاكسين يختار الجسم الاتجاه المناسب وفق متطلباته و حاجته و الذي ينظم هذا الاستقلاب هرمونات محده أهمها:

- ❖ **الإنسولين:** يخفض معدل الجلوكوز في الدم بزيادة نفوذته لغشاء الخلايا و يتحول إلى جلوكوز -6- فوسفات و لا يستطيع العودة إلى الدم و إنما يدخل سبيل التحلل السكري أو يختزن على شكل غليكوجين
- ❖ **الغلوكاغون:** يفرز من قبل البنكرياس و يقوم برفع نسبة جلوكوز في الدم وذلك بتفكيك الغليكوجين في الكبد.
- ❖ **هرمونات القشرية السكرية:** ترفع أيضاً معدل الجلوكوز في الدم وذلك بتنشيطها عملية استحداث السكر.
- ❖ **الأدرينالين:** وهو من هرمونات لب الكظر يفرز عادة في حالات الشدة و يقوم كذلك برفع معدل جلوكوز الدم عن طريق إما تفكيك الغليكوجين في الكبد أو يؤدي إلى زيادة تفكيك الغليكوجين إلى إنتاج البيروفات و حمض اللبن في العضلات.

يؤدي المأخوذ الدائم من الجلوكوز من مصدر غذائي إلى زيادة اصطناع الشحوم، حيث لا يتم طرح الفائض من الجلوكوز المتناول بعد تحوله إلى غليكوجين كبدي و عضلي و إنما يتم تحويله إلى شكل تخزيني يستخدم كوقود مثل ثلاثيات الغليسريد التي يتم تخزينها في النسيج الشحمي عن طريق تحول الجلوكوز إلى بيروفات بعملية التحلل السكري ثم تتحول البيروفات إلى أستيل التميم أ الذي يعتبر المادة الأولية لاصطناع الحموض الدسمة. يتم اصطناع الحموض الدسمة في

الكبد الذي يتبع بتحول الحموض الدسمة إلى الشحوم الثلاثية في الكبد أيضاً ثم نقل TAG من الكبد إلى النسيج الشحمية ليتم إختزانها





نلاحظ من المخطط أن المركبات التي تؤدي إلى تنشيط إنزيمات التحلل السكري تثبط في نفس الوقت إنزيمات استحداث السكر و العكس صحيح

سبيل فوسفو البنتوز (الأكسدة مباشرة للجلوكوز)

The Pentose Phosphatase Pathway

بإضافة إلى طرق استقلاب الجلوكوز عن طريق ايميدن مايروف توجد طرق أخرى لا تقل أهمية عن ذلك، وهي طريق البنتوز (واربورغ- ديكنيز - ليبمان). إن هذا السبيل يحدث في السيتوبلازما و هو فعال في الكبد و الكلى (قشر الكلى) و النسيج الشحمي و الكريات الحمراء و الخصيتين و الغدد الثديية المرضعة و لا يقود إلى إنتاج ATP أي ليس لها دور طاقي لكنها مسؤولة عن وظيفتين أساسيتين:

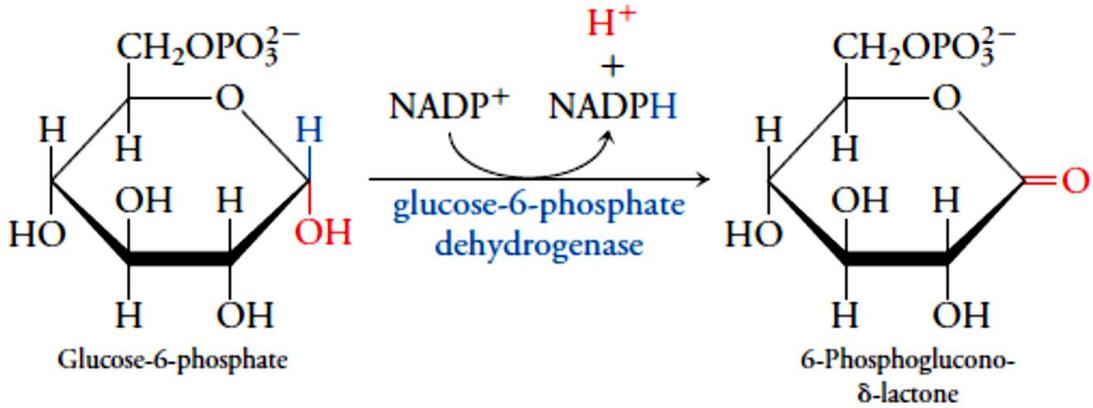
❖ **تشكيل NADPH**: إنه السبيل الوحيد لإنتاج NADPH في الجسم حيث تلعب المكافئات المرجعه NADPH دوراً مهماً في الخلية في اصطناع الحموض الدسمة و الستيروئيدات و ضروري لعمل Glutathione reductase و تفاعلات أخرى.

❖ **إنتاج الريبوز**: يساهم هذا السبيل في تأمين السكريات الخماسية اللازمة لاصطناع الحموض النووية فالإنسان لا يعتمد على الطعام للحصول عليها لتصنيع النيكلوتيدات ، وإنما يعتمد على تصنيعه داخل الجسم.

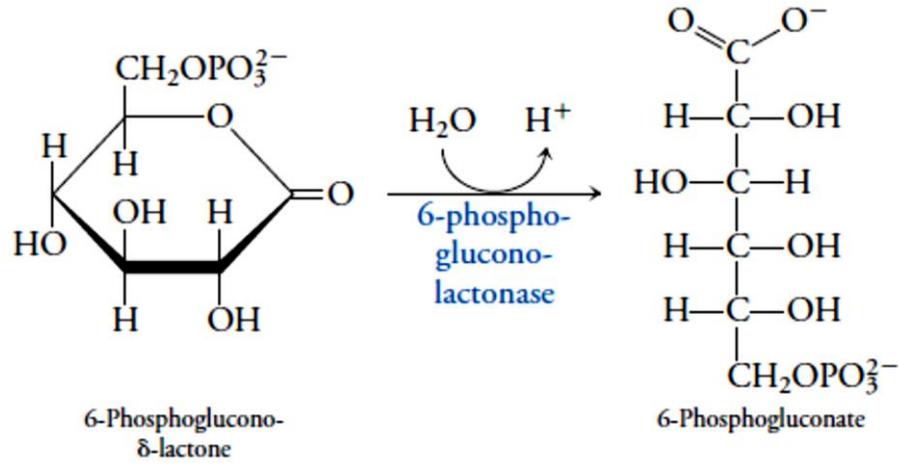
يتألف سبيل فوسفو السكريات الخماسية على طورين

- **الطور التأكسدي غير العكوس**: يبدأ الطور التأكسدي من ثلاثة جزيئات جلوكوز 6 - فوسفات، و يتألف من ثلاثة تفاعلات تأكسدية غير عكوسة و يؤدي إلى تشكيل جزيئين من NADPH و جزيئة CO₂ و ريبولوز-5- فوسفات.

1- أكسدة الجلوكوز 6-فوسفات إلى جلوكونولاكتون 6- فوسفات: يحدث نزع هيدروجين من الجلوكوز 6- فوسفات ليشكل المركب 6-فوسفو جلوكونولاكتون يتوسط هذا التفاعل إنزيم جلوكوز 6-فوسفات ديهيدروجيناز **G6PDH** و ينتج عن ذلك إرجاع جزيئة NADP⁺ إلى NADPH :

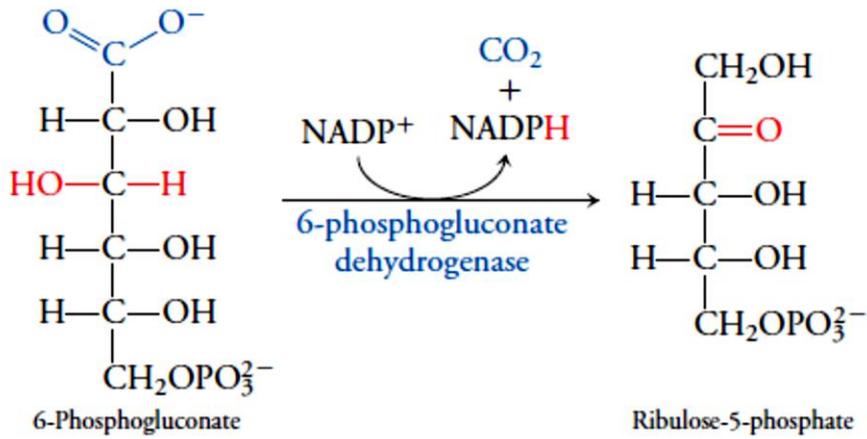


2- **تشكيل الغلوكانات 6- فوسفات**: بتأثير إنزيم 6-phosphogluconolactonase يتم إضافة جزيئة ماء للمركب 6- فوسفو جلوكونولاكتون و ينتج بذلك الغلوكانات 6- فوسفات:

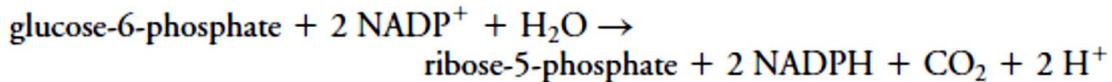


3- تشكل الريبولوز 5- فوسفات:

يؤكسد فيما بعد 6-phosphogluconate عن طريق إنزيم آخر هو فوسفوجلوكونات ديهيدروجيناز و بوجود المرافق الانزيمي NADP^+ لا يمكن عزل المركب المتوسط بسبب فقدانه السريع لجزيئة ثاني أوكسيد الكربون كي يتحول إلى ريبولوز 5- فوسفات و ينتج كذلك الجزيئة الثانية من NADPH وفق التفاعل:



في هذه المرحلة حولنا السكاكر السداسية إلى سكاكر خماسية (ريبولوز 5- فوسفات) و تم إنتاج جزيئتي NADPH و تحرر CO_2 وذلك من كل جزيئة غلوكوز 6- فوسفات من الجزيئات الثلاثة.



• الطور الثاني: الطور غير التأكسدي العكوس

تعمل جزيئتين من ريبولوز 5- فوسفات كركيزة لانزيمين مختلفين الايزوميراز و الابدوميراز الذي يؤدي تحفيزهما إلى تشكل ريبوز 5- فوسفات و إلى كسيلولوز 5- فوسفات على الترتيب.



الريبوز 5- فوسفات الناتج يمكن أن يذهب في إحدى طريقتين:

- لاصطناع النوكليوتيدات ، DNA ، RNA

- أو الإتحاد مع إحدى جزيئتي الكسيلولوز - فوسفات الناتجتين عن التفاعل السابق مشكلة سكر من عشر ذرات كربون حيث ينشطر السكر ذو عشر ذرات الكربون بواسطة أنزيم ترانس كينولاز و TPP إلى سكرين:

• ثلاثي (غليسر ألدهيد 3- فوسفات)

• سباعي (سيدوهبتولوز 7- فوسفات sedoheptulose-7-phosphate)

حيث يتم في هذه المرحلة نقل وظيفة كيتونية ($\text{CH}_2\text{CO}-$) من سكر كيتوني إلى سكر ألدهيدي بفضل التميم الإنزيمي TPP و إنزيم ترانس كيتولاز إذ بفضل هذا التفاعل ومن سكرين خماسيين نحصل على سكر سباعي هو سيدو هبتولوز و آخر ثلاثي هو تريوز .

$$\text{C10} \longrightarrow \text{C3} + \text{C7}$$

يمكن للسكرين الثلاثي و السباعي الناتجين أن يعاودا الإتحاد مرة أخرى لتشكيل السكر ذو عشر ذرات كربون ثم ينشطر مجدداً بواسطة إنزيم ترانس ألدولاز و TPP أي تنتقل المجموعة ($\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CHOH}$) من سيدو هبتولوز إلى غليسر ألدهيد 3 - فوسفات و يتشكل:

• سكر رباعي اريتروز 4- فوسفات

• سكر سداسي فركتوز 6- فوسفات



بتأثير إنزيم فوسفو هكسوز إيزوميراز يتحول فركتوز 6- فوسفات إلى غلوكوز 6- فوسفات و بالتالي عاد الغلوكوز 6- فوسفات إلى مجرى الرئيسي لتحلل الغلوكوز

بعد تلك المرحلة يتم نقل وظيفة الكيتونية من الكسيلوز إلى الاريتروز بواسطة إنزيم ترانس الألدولاز و مرافق الإنزيمي TPP مما يؤدي لتشكيل

• سكر ثلاثي التريوز 3- فوسفات

• سكر سداسي فركتوز 6- فوسفات.

نلاحظ من كل هذا بأن هذه الطريقة تؤدي على تشكل جزيئة من تريوز - 3- فوسفات واحده بدلا من اثنتين كما في طريق التحلل السكري. تريوز 3- فوسفات تتابع طريقها في تشكيل البيروفات أو تعيد تشكيل الغلوكوز بدءاً من جزيئتين تريوز - 3 فوسفات إن الفائدة الرئيسية من طريق البنوز في أنها مولدة ل NADPH كذلك إلى اصطناع الريبوز الضروري لبناء الحموض النووية.

وينظم هذا السبيل وفق نسبة $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$

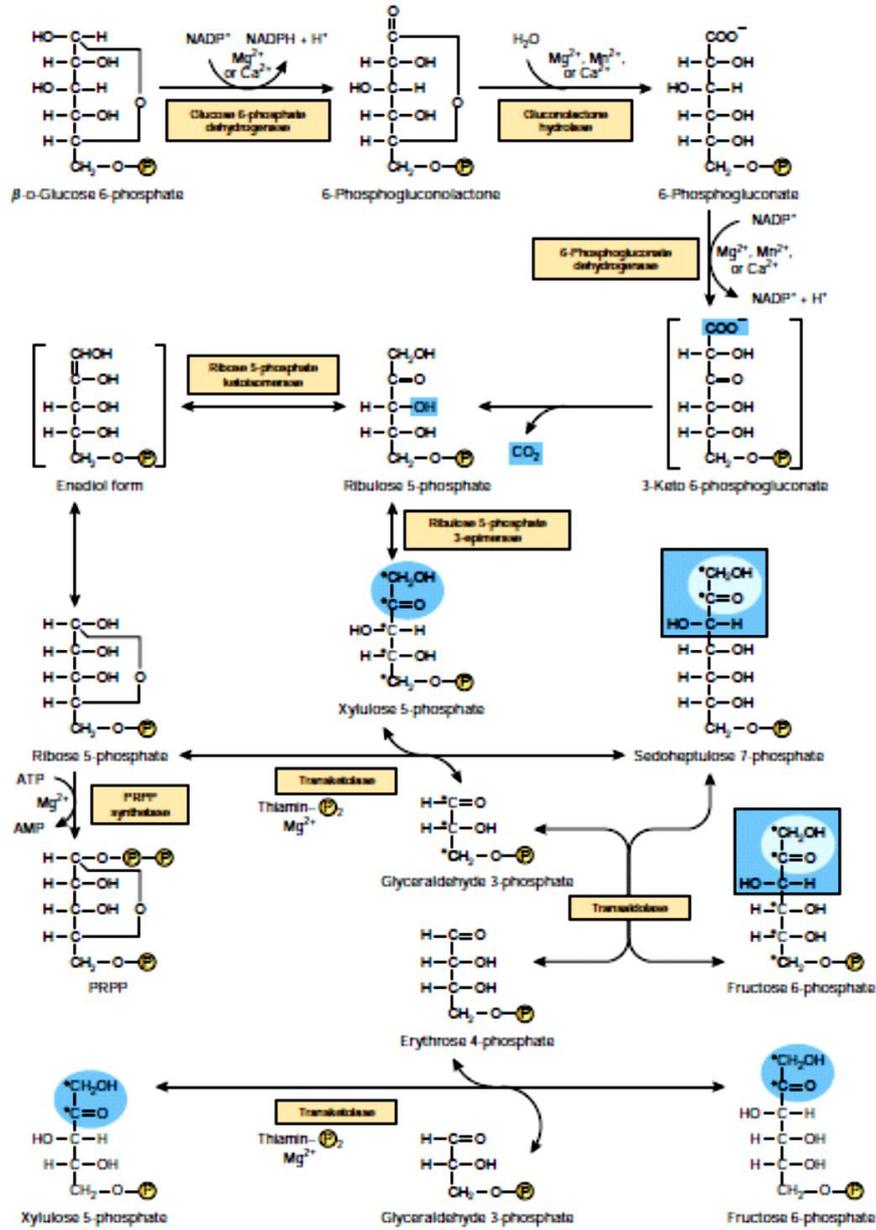


FIGURE 21-2 The pentose phosphate pathway. (P, $-\text{PO}_3^{2-}$; PRPP, 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate.)

عوز الانزيم G6PDH:

لوحظ أن أكل الفول ني يحدث لدى عدد من الناس حالات مشابهة من فقر الدم الانحلالي (الفوال : هجمة انحلال دم مهددة للحياة تحدث غالبا بعد تناول الفول بعد 24-48 ساعة).

في حال عوز إنزيم G6PDH الذي يتوضع في غشاء كريات الحمراء وهو عوز وراثي حيث تؤدي الطفرات الوراثية لاصطناعه و لكنه قليل الفعالية و تكون إلفته تجاه الركيزة . هناك أكثر من 100 مليون شخص لديهم عوز نسبي في إنزيم وهذا الانزيم هو المصدر الوحيد لاصطناع NADPH . وهو أمر ضروري للكربية الحمراء لكي تستطيع الدفاع عن نفسها بوجه العوامل المؤكسدة التي تخرب بنية الخضاب. فالعوامل المؤكسدة يمكنها أكسدة الزمر الثيول -SH لتتحول إلى جسور كبريتية (ثنائي سلفيد S-S) مما يسبب تلاصق السلاسل الببتيدية للخضاب بشكل غير سليم و يمنعه من أداء وظيفته.



الاختبارات الكيفية للمواد الدسمة

د. سماح رحال

8/3/2019

RB Medicine

الكيمياء السريرية 111 Clinical Chemistry

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

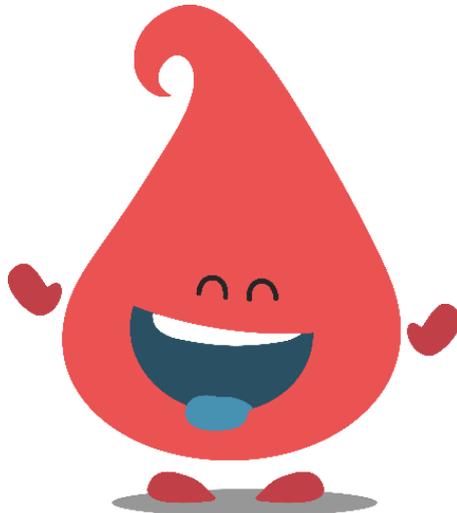
نبدأ معكم الفصل الثاني بالمحاضرة الأولى من الكيمياء الحيوية والسريرية ١

القسم العملي راجينہ تعالی ان نوفق في ايرادها بالشكل الأمثل ...

دكاترة العملي: د. سماح رحال د. هبة حبال

باشراف الدكتور: د. محمد صفا زودة.

بسم الله نبدأ...

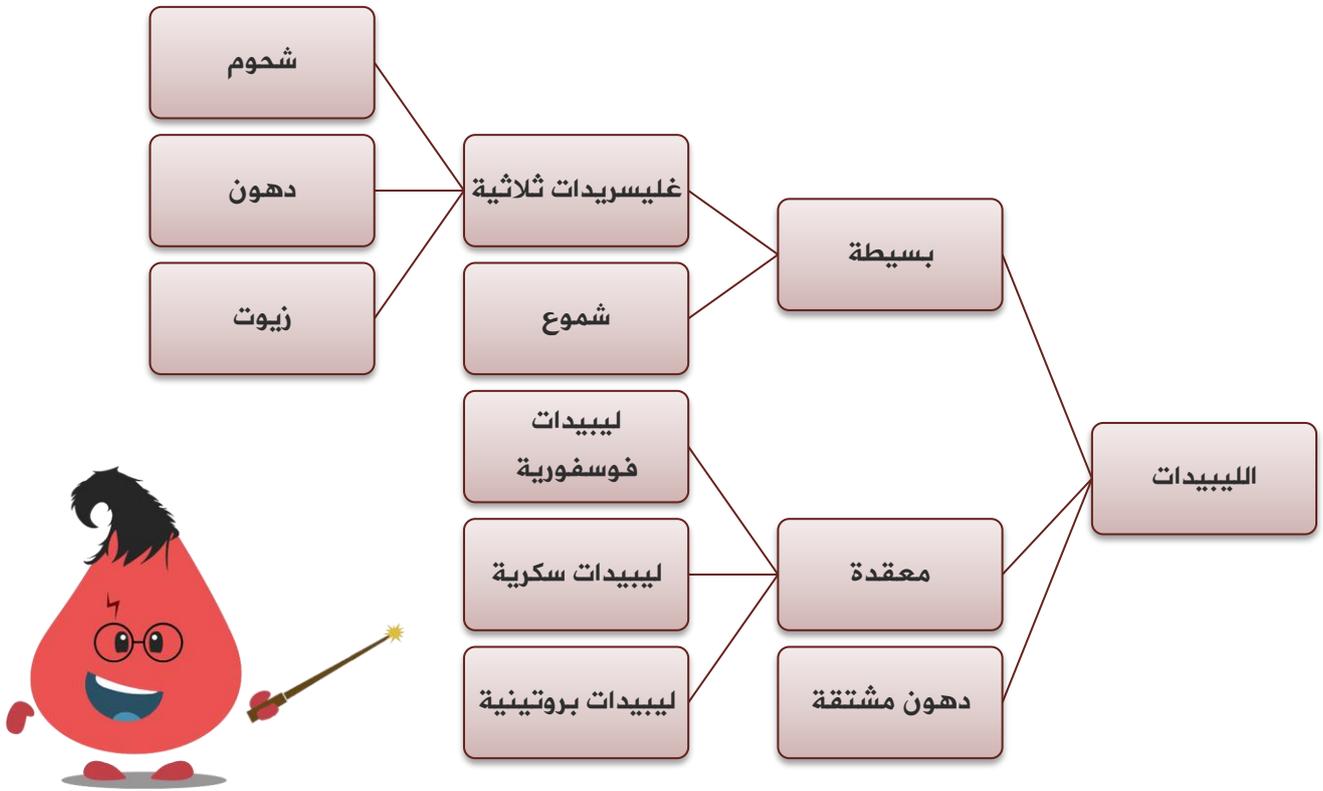


الاختبارات الكيفية للمواد الدسمة Lipids

تشكل المواد الدسمة زمرة كبيرة من المركبات الطبيعية التي لها صفة تجمعها وهي:

- الانحلال في المحلات العضوية (البتترول-الايتير-الكوروفورم-الاسيتون-ثنائي كبريت الكربون S₂C).
- عدم انحلالها بالماء.

-أما من الناحية الكيميائية فيمكن أن نقسمها إلى الزمر التالية:



ملاحظة:

الليبيدات السكرية **Glucolipids** (قسم سكري+قسم شحمي).

الليبيدات البروتينية **Lipoprotines** (قسم بروتيني+قسم شحمي).



الدهون المشتقة

تعريفها:

هي مواد مشتقة من المجموعتين السابقتين (الليبيدات البسيطة والليبيدات المعقدة).



أقسامها:

يمكن تقسيمها إلى

A. الأحماض الدهنية:

▪ نادراً ما تتواجد في حالة حرة.

▪ إنما تدخل في تركيب الغليسيريدات الثلاثية والدهون المركبة واستيرات الكوليسترول والشموع

B. الستيرويدات.

C. البروستاغلاندينات: مواد دهنية مشابهة للهرمونات في عملها كمرسل كيميائي، وتنشأ جميعها من مادة واحدة

هي الحمض الدهني المعروف بـ **حمض الأراكيدونيك** لتشكل حمضاً كربوكسيمياً غير مشبع يتكون من ٢٠ ذرة

كربون بالإضافة إلى حلقة خماسية، وهي مستقلبات حمض الأراكيدونيك تنتج من فعل الفوسفوليباز على الدهن

الفوسفوري الغشائي تلعب دوراً هاماً في الكائنات الحية.

D. الفيتامينات الذوابة في الدهون (A-E-D-K).

أهمية المواد الدسمة في جسم الإنسان

تقوم المواد الدسمة بأدوار هامة لعضوية الإنسان، فهي:

١. مصدر من مصادر الطاقة.

٢. تشكل أحد العناصر الهيكلية للخلية الحية.

٣. تشكل معقدات ثنائية مع البروتينات.

٤. لها دور فيزيولوجي كبير في الجسم.

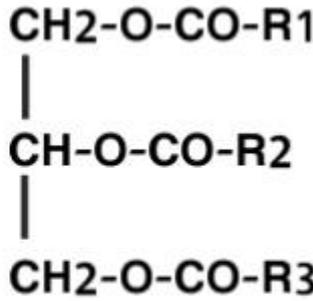
٥. بعض الاستيرات تشكل عدداً من المركبات ذات الفعالية الفيزيولوجية العالية (مثل بعض الهرمونات-الحموض

الصفراوية-طليعة الفيتامين D).

الليبيدات البسيطة (الجليسيريدات الثلاثية)

تسمى بالشحوم المعتدلة، وهي عبارة عن استيرات مؤلفة من (الكحول (الثلاثية (الجليسيرول) وحموض دسمة ذات وزن جزيئي مرتفع، ولذا تعرف هذه المركبات باسم الجليسيريدات الثلاثية.

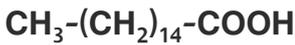
لها البنية الآتية: (جليسيرول + 3 حموض دهنية).



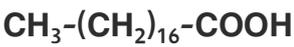
البنية العامة للجليسيريدات الثلاثية

- حيث R_1 - R_2 - R_3 تمثل جذور حموض دسمة مثل: حمض النخيل-حمض الشمع-حمض الزيت.

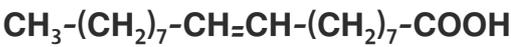
أمثلة عن الحموض الدسمة:



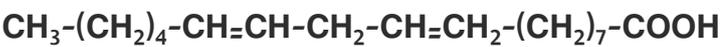
✓ حمض النخيل C_{16} حمض البالميتولييك



✓ حمض الشمع C_{18}



✓ حمض الزيت $C_{18}:1\Delta^9$ حمض الأولييك



✓ حمض الكتان $C_{18}:2\Delta^{9,17}$ حمض الليبولييك



✓ حمض الأراكيدونيك

فالحمضين الأول والثاني عبارة عن حموض مشبعة، والحموض الأخرى حموض غير مشبعة تحوي رابطة أو رابطتين أو ثلاث روابط مضاعفة.



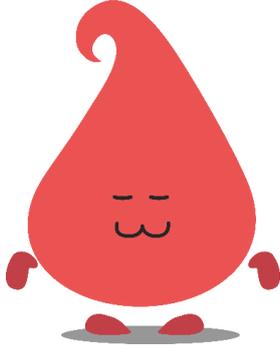
ملاحظات:

❖ وجود حمض يحوي روابط مضاعفة في جزيئة الغليسيريدات يعطيها صفات فيزيائية وكيميائية مختلفة عن جزيئة الغليسيريد التي لا تحوي حموض غير مشبعة.

❖ في بنية الغليسيريدات الثلاثية:

☒ وجود الحموض الدسمة المشبعة يمثل الدهون والشحوم.

☒ أما وجود الحموض الدسمة غير المشبعة يمثل الزيوت بأنواعها.



الاختبارات الكيفية

١. انحلال المواد الدسمة

من الخواص الهامة للغليسيريدات الثلاثية (الشحوم والدهون والزيوت) انحلالها في المحلات العضوية وعدم انحلالها في الماء.

طريقة العمل:

خذ ٣ أنابيب اختبار، ضع في كل منها حوالي ٢ مل من المذيب العضوي، وأضف للأول نقطتين من الزيت وللثاني كمية صغيرة من السمعة وللثالث كمية صغيرة من الشحمة ثم رج محتويات الأنبوب بشكل جيد ولاحظ تشكل طور واحد، بينما يتشكل طورين في حال إضافة الماء بدلاً من المذيب.

٢. استحلاب الزيوت

✎ عندما نرج الزيت بقوة مع الماء فيتشكل سائل ذو لون أبيض يعرف بالمستحلب (الزيتي)، وفيه يتوزع الزيت إلى فتيتات صغيرة مبعثرة ومعلقة في الماء ويصبح لون المزيج أبيض.

✎ ولكن إذا ترك المزيج بحالة سكون فإن الزيت ينفصل عن الماء أما إذا أضيفت بعض المواد (محلول صابون- كربونات الصوديوم-أملاح الحموض الصفراوية) فإن المستحلب الناتج يثبت ولا ينفصل إلى طبقتين لذلك تدعى هذه المواد بالعوامل الاستحلابية.

طريقة العمل:

حضر ٣ أنابيب نظيفة، ضع في كل منها ٥ قطرات زيت، أضيف للأول ٢ مل من الماء، والثاني ٢ مل من محلول الصابون، والثالث ٣ مل من محلول كربونات الصوديوم. خض الجميع بقوة ولاحظ بعد عدة دقائق المستحلبات.



٣. اختبار الأكرولين

يستخدم للكشف عن (الجليسيرول الحر) أو الموجود ضمن المركبات التي تحتوي عليه.

مبدأ التفاعل:

يعتمد على تسخين الجليسيرول أو المادة الحاوية عليه مع أحد العوامل المجردة للماء، خاصة الكبريتات الحامضية (كبريتات البوتاسيوم الحامضية $KHSO_4$ أو حمض البول H_3PO_3 أو حمض الكبريت)، بحيث تقوم بسحب جزيئي ماء من الجليسيرول وتشكل مركب ألدهيدي غازي ذو رائحة واخزة وأبخرة بيضاء تدعى الأكرولين.



طريقة العمل:

نضع في أنبوب ١ مل من الجليسيرول وفي أنبوب آخر ١ مل من الزيت ثم نضيف للأنبوبين ٢ غ من $KHSO_4$ ثم نقوم بالتسخين بحذر على لهب ضعيف (أو حمام مائي) فتطلق رائحة حادة مميزة وهي دليل على تشكل الأكرولين.

٤. تفاعلات الضم

على الرابطة الثنائية.

A. اختبار الروابط غير المشبعة (اختبار اليود): $Cl-B-F$

- لا تتفاعل الحموض الدسمة المشبعة مع الهالوجينات أما الحموض فهي تسعى إلى ضم الهالوجينات إليها وذلك لإشباع الروابط المضاعفة.
- نستطيع الاستدلال على وجود الأحماض الدسمة غير المشبعة في الزيوت والدهون عندما تزيل هذه المواد لون اليود مشبعةً به روابطها المضاعفة، وعندما ينصبغ المحلول بلون اليود تكون قد أشبعت جميع الروابط المضاعفة الموجودة في الزيت.

طريقة العمل:

نأخذ ٣ نقاط من الزيت ونحلقها بمحل عضوي ثم نضيف نقطة واحدة من اليود ونحرك فنلاحظ زوال لون اليود ثم نضيف نقطة ثانية فتالفة إلى أن ينصبغ المحلول بلون اليود الأصفر فنقول عندها أن جميع الروابط الموجودة في الزيت قد أشبعت بضم اليود إليها.

B. ضم (الهيدروجين

لينتج الحمض الدهني المشبع وتسمى عملية (الهدرجة) (تستخدم لتحضير السمن الصناعي).

ه. اختبار خلاص النحاس



يعتمد هذا التفاعل على تشكيل محلول خلاص النحاس مع محاليل المواد الدسمة المتنوعة طبقات لونية مختلفة لكل مادة لون خاص بها (زيت القطن أبيض، زيت الزيتون أخضر، زيت دوار الشمس أصفر) (يتشكل طبقة زرقاء في الأسفل وأخرى ملونة في الأعلى).

طريقة العمل:

نأخذ ٤ أنابيب اختبار نضع فيها ٣ نقاط من المواد الدسمة التالية (زيت زيتون - زيت دوار الشمس - دهن نباتي - دهن حيواني) نحلقها بمحل عضوي ٣ مل ثم نضيف إلى كل أنبوب ٣ مل من خلاص النحاس ونخضها بشكل جيد ثم نتركها على حامل فنلاحظ ظهور طبقات ملونة.

تأثير حمض الكبريت (الكثيف على الكوليسترول):

بتأثير حمض الكبريت يفقد الكوليسترول جزيئة ماء اعتباراً من هيدروجين الحلقة الأولى ومن الزمرة الهيدروكسيلية وبالتالي تتشكل رابطة مضاعفة ثانية في الحلقة الأولى والمركب الناتج له لون **أحمر** يعرف باسم

الكوليسترولين.

طريقة العمل:

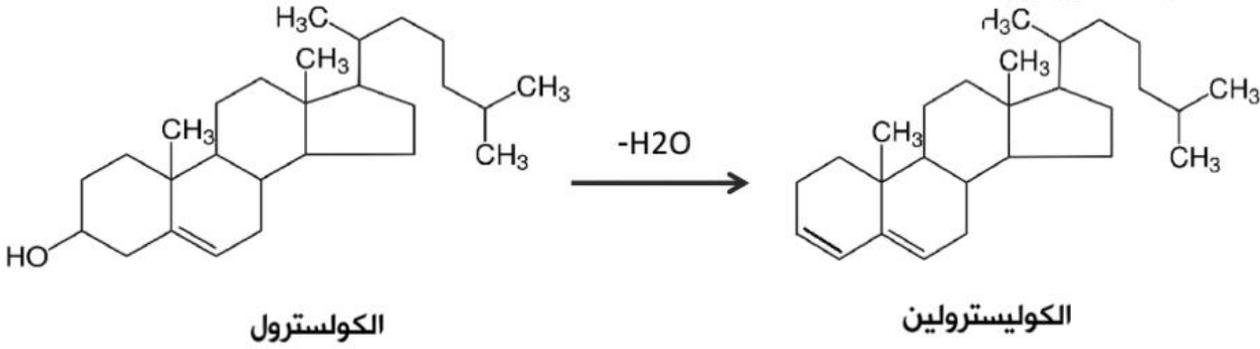
أضف ٢-٣ مل من محلول الكوليسترول أو الزيت وعلى جدران الأنبوب ١-٢ مل من حمض الكبريت وخض الأنبوب فتلاحظ لون أحمر أو برتقالي أو أحمر بنفسجي.

تفاعل ليبرمان على الكوليسترول:

- عند تفاعل الكوليسترول مع بلا ماء حمض الخل في وسط يحوي حمض الكبريت فإنه يتشكل كبريتات الكوليسترولين التي تتلون بالأخضر أو بالأخضر المزرق.
- إن لهذا التفاعل أهمية في طرق معايرة الكوليسترول في الدم.

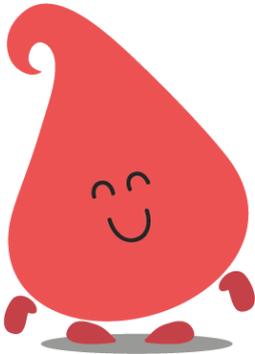
طريقة العمل:

يؤخذ في أنبوب اختبار ٢-٣ مل من محلول الكوليسترول الكلوروفورمي أو الزيت ثم يضاف إليه ١٠ نقاط من بلا ماء حمض الخل ثم أضف ٢-٣ مل من حمض الكبريت (تصب تدريجياً على جدران الأنبوب) يلاحظ خلال ٨-١٥ د ظهور لون أحمر ما يلبث أن ينقلب إلى اللون الأخضر.



اختبار التصبن (ها||م):

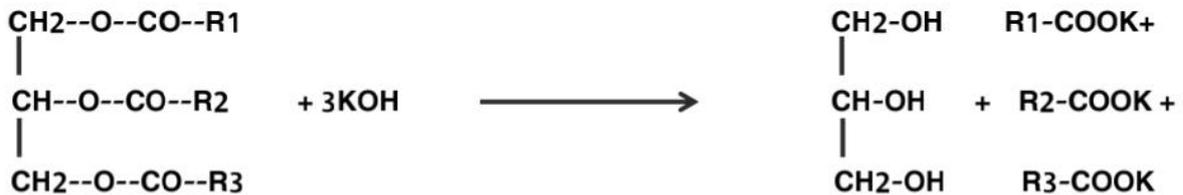
- تتفاعل القلويات مع الغليسيريدات الثلاثية مؤدية إلى تفكيكها وتشكيل أملاح الحموض الدسمة المتحررة مع القلوي المستعمل، تسمى هذه الأملاح بالصابون.
- يعتبر



الصابون الصودي من المركبات الصلبة

والصابون البوتاسي من المركبات السائلة

وكلاهما من الأملاح المنحلة. ويكون تفاعل التصبن على الشكل الآتي:

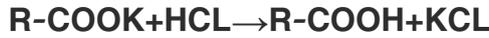


طريقة العمل:

نأخذ ٥ قطرات من الزيت ويضاف إليها ١٠ مل من ماءات البوتاسيوم الحامضية الكحولية نمزج محتويات الأنبوب ونضعه في حمام مائي لمدة ٣٠ د نلاحظ بعدها تحول المادة الدسمة إلى الصابون البوتاسي السائل نترك الأنبوب على الحامل لإجراء تجارب أخرى.

فصل المواد الدسمة الحرة:

إذا أضفنا إلى الصابون البوتاسي المحضر مسبقاً محلولاً حمضياً (حمض كلور الماء الممدد) نجد أن الصابون يتفكك وتحرر الحموض الدسمة حسب التفاعل التالي: (التفاعل مطلوب)

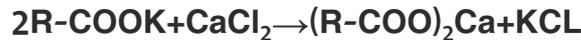


طريقة العمل:

نأخذ ٢ مل من محلول الصابون البوتاسي نضيف إليها ٢ مل من حمض كلور الماء الممدد، نمزج محتويات الأنبوب جيداً ونتركها على الحامل لمدة ١٠ دقائق فنلاحظ ظهور طبقة صفراء على السطح العلوي للأنبوب دليل تحرر الحموض الدسمة. (إذا فصلنا الطبقة وأضفنا إليها الكحول الأيتيلي فنلاحظ انحلالها).

تشكيل الصابون غير المنحل:

-تعتبر أملاح الحموض الدسمة مع الكالسيوم أو المغنيزيوم من الأملاح غير المنحلة في الماء، فعند إضافة كلور الكالسيوم أو كلور المغنيزيوم إلى محلول الصابون البوتاسي المحضر سابقاً فيتحول إلى صابون كلسي غير ذواب في الماء حسب التفاعل الآتي:



طريقة العمل:

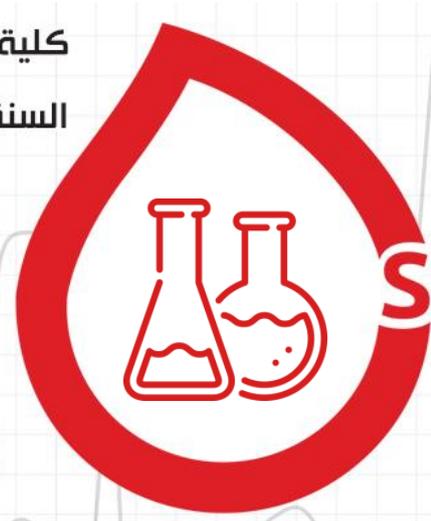
نأخذ ١ مل من محلول الصابون البوتاسي ونضيف إليه ٢ مل من محلول كلور الكالسيوم فنلاحظ تشكيل راسب غير منحل من الصابون الكلسي.





الفيتامينات

د. سماح رحال



2/4/2020

RB Medicine

الكيمياء السريرية 111 Clinical Chemistry

بسم الله الرحمن الرحيم

نقدم لكم المحاضرة الثانية في مادة الكيمياء الحيوية والسريرية القسم

العملي راجينه تعالى ان نوفق في ايرادها بالشكل الأمثل وأن تحقق الفائدة

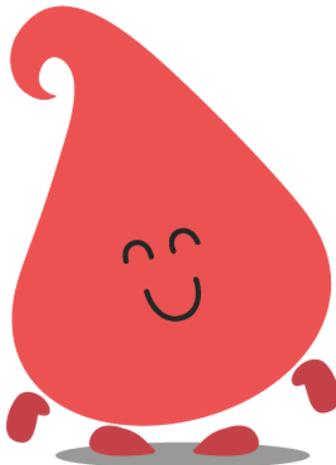
المرجوة منها ..

دكاترة العملي: د. سماح الرحال د. هبة حبال

باشراف الدكتور: د. محمد صفا زودة

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	تصنيف الفيتامينات
3	الفيتامينات المنحلة بالماء
4	الفيتامينات المنحلة بالدم



الفيتامينات



تتطلب الكثير من الإنزيمات عوامل مساعدة غير بروتينية للقيام بوظيفتها الاستقلابية.

هذه العوامل:

☒ إما أن تكون جزيئات عضوية تدعى تعامات Coenzymes.

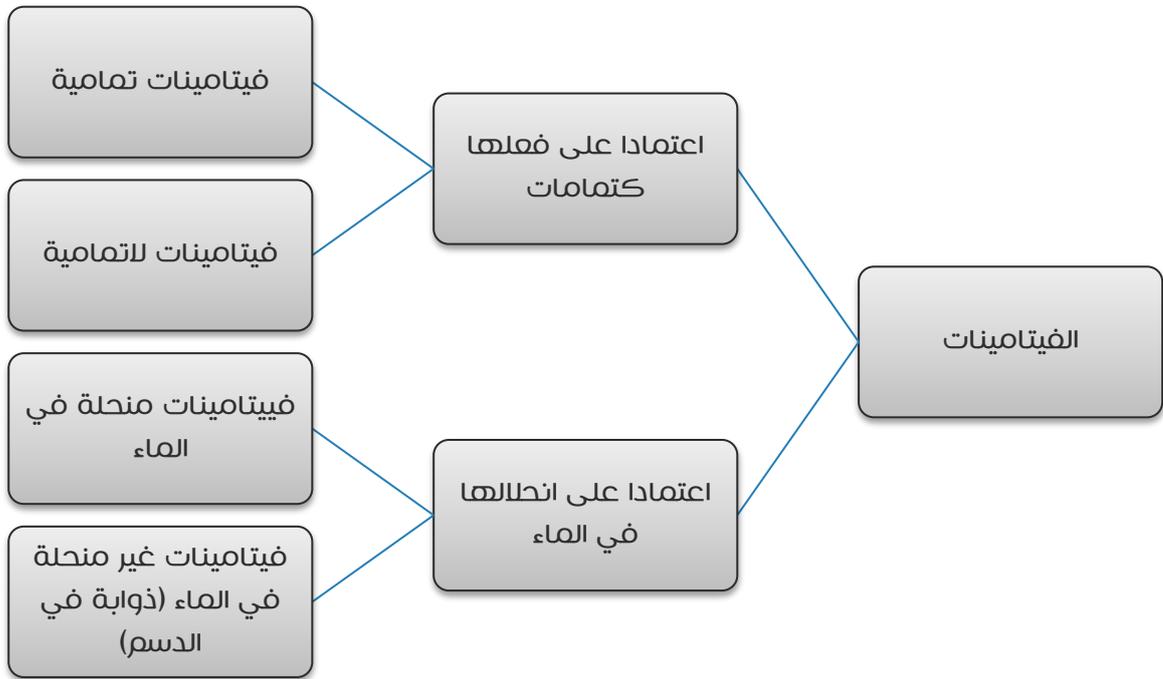
☒ أو بعض المركبات غير العضوية مثل الشوارد المعدنية.

ملاحظة:

التعامات: هي الفيتامينات التي تتواجد في الأغذية المتنوعة التي يطلبها الجسم البشري ومعظم الحيوانات بكميات صغيرة للنمو الطبيعي والاستقلاب الطبيعي.

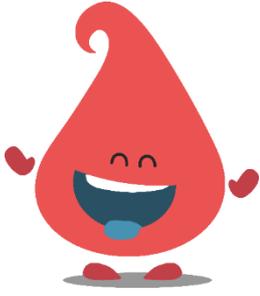
لكن الخلية الحيوانية لا تستطيع تصنيعها بكميات كافية ويمكن أن يؤدي أي عوز غذائي لأي من الفيتامينات لأعراض ممرضة نوعية، يمكن أن تزول بمجرد إعطاء الفيتامين المناسب.

تصنيف الفيتامينات



ملاحظات:

١. تعائم الإنزيمات ليست مركبات عضوية وهي لا تعد فيتامينات (Vit)، ولكن يكون التشابه بينهما من حيث العمل فقط.



٢. معظم الإنزيمات ثابتة تجاه الحرارة **ماعدا** فيتامين B1 وفيتامين C.

٣. الفيتامين متمم إنزيم coenzyme يقوم بوظيفة نوعية متخصصة.

٤. الإنزيمات تسرع التفاعلات ولا تدخل فيها نهائياً، ويستخدم الإنزيم نفسه في مجموعة تفاعلات، لذلك لا تتواجد الإنزيمات بكميات كبيرة في الجسم.

الفيتامينات المنحلة في الماء

تعريفها: هي مركبات مختلفة بالصيغة الكيميائية لكنها تشترك بصيغة أنها جزيئات قطبية (أي منحلة بالماء).



المسموح اليومي RDA: كمية الفيتامين الكافية لمختلف المراحل العمرية وتحت جميع الظروف الفيزيولوجية والبيئية وهي تضمن الاحتياج اليومي من الفيتامين الذي يمنع ظهور أي أعراض مرضية.

ميزاتها:

- ❖ يمكن أن يصنعها النبات.
- ❖ توجد في البقوليات والخضار.
- ❖ بسبب انحلالها بالماء فهي لا تختزن تخزين كامل في الجسم لذلك يجب أن تقدم بشكل متواصل في الغذاء، ما عدا فيتامين B12 الذي يمكن أن يختزن في الكبد لعدة سنوات.

أنوعها:

- نيكوتينك أسيد (نياسين) B3.
- ريبوفلافين B2.
- بيوتين H.
- كوبولامين B12.
- فيتامين B1.
- بيريدوكسين B6.
- فوليك أسيد.
- حمض الاسكوريك اسيد وهو غير تعاملي.



الفيتامينات المنحلة بالدم



✚ الخاصة المشتركة لها كونها جزيئات غير قطبية كارهة للماء وكلها مشتقة من (الإيزوبيرين).

✚ وهذه الفيتامينات تعامل من قبل الجهاز الهضمي معاملة الشحوم فهي تمتص بنفس طريقة امتصاص الشحوم. لذلك فالاضطرابات المعوية (تغوط شحمي)، يؤدي إلى نقص في امتصاص هذه المجموعة.

✚ تنتقل هذه الفيتامينات إلى الكبد على شكل **دقائق كيلوسية** (هي بروتينات وشحوم فوسفورية حاملة للمواد الدسمة) وهناك يتم اختزانها مثل فيتامين (A-D-K) أو الأنسجة الشحمية مثل فيتامين E ومن ثم تنقل في الدم بواسطة الشحوم البروتينية أو بروتينات ناقلة نوعية.

✚ لا تطرح بالبول وإنما بالبراز.

✚ يستطيع الجسم تخزين هذه الفيتامينات لذلك يمكن أن تحدث السمية نتيجة تناول جرعات زائدة منه.

فيتامين B2 (ريبوفلافين)

بنيته: عبارة عن 3 حلقات غير متجانسة مرتبطة بغول الريبيتول (لونه أصفر براق).

الحساسية للحرارة والضوء: بسبب وجود الحلقات الغير متجانسة المتعددة يكون ملون ثابت بالحرارة لا يتخرب ولكنه حساس للضوء وال UV (يشابه في ذلك خواص البيليروبين).

الموقع: يوجد بالأنسجة الحيوانية والنباتية (الألبان ومشتقاتها واللحوم) والكبد والكلية مصادر ممتازة له.

تصنيعه: النباتات قادرة على تصنيعه وكذلك الاحياء الدقيقة أما الإنسان فهو غير قادر على ذلك.

دوره الاستقلابي: يعمل كتمام لنقل الهيدروجين في تفاعلات الأكسدة والإرجاع وفي استقلاب السكر.

طرحه: عن طريق البول لهذا لا يتراكم بالجسم وبالتالي ليس له تأثير سام.

ملاحظة:

- ✓ إن زمر الفوسفات تأتي من حمض الفوسفور وهي مشحونة ومحبة للماء لذلك لا يشارك الريبوفلافين في صنع الأنسجة.
- ✓ يشارك في عملية الأكسدة في السلسلة التنفسية.

عوزه: تتجلى أعراض عوزه على الوجه والرأس، وهي كالتالي:

ملاحظة

جلد الإنسان
مرآة لنقص
الفيتامين.

١. التهاب الشفتين (تشقق زوايا الفم).

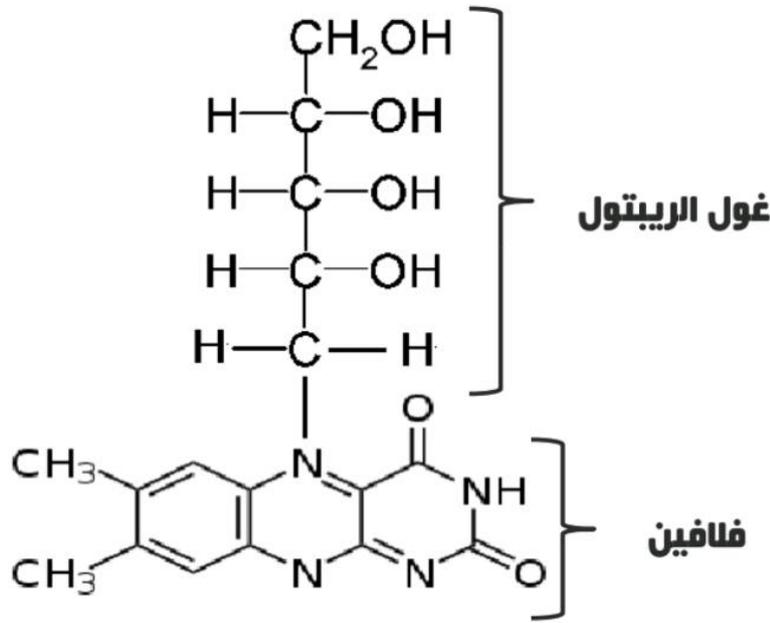
٢. التهاب اللسان حيث يصبح طرياً ويتلون مع ضمور في المخاطية (نسيج العنكبوت)، لسان أصلع.

٣. اضطرابات وظيفية عضوية في العين.

٤. التهاب جلدي تقشري يبدأ بالثنيات الأنفية ثم إلى الوجنتين مثل شكل الفرشاة.

كشفه: باختبار نترات الفضة.

١ مل من الريبوفلافين + ٥, ٠ مل من نترات الفضة ليعطي لون **وردي** (تناسب شدة اللون مع تركيز الريبوفلافين).



فيتامين C

هو سكر أحادي يحوي مجموعة إندول.

مميزاته: هو أقل الفيتامينات الذوابة في الماء ثباتاً، حساس للحرارة، مقاوم للتجمد.

مصادره: يوجد في الحمضيات والتوت والبطيخ والبندورة والفليفلة الخضراء والخضار الورقية.

دوره الاستقلابي:

١. له دور في تفاعلات الأكسدة والإرجاع دون أن يكون له دور كتمامة ويصنع في النبات، أما عند الإنسان فلا يتم اصطناعه لعدم توافر الإنزيم اللازم لذلك. (وظيفته الأساسية تحويل حمض البيروفيك إلى الأستيل تميم A مع فقدان Co2).



٢. يلعب دوراً في زيادة امتصاص الحديد المعوي، ويزيد من اختزان الحديد في الأنسجة.

عوزته: يسبب نقصه داء الاسقربوط (scurvy) ولا تظهر أعراضه إلا بعد ٣-٤ أشهر لإنسان عاش على قوت خال تماماً منه.

ويسبب عوزه رائحة الفم الكريهة.

أعراض الاسقربوط



A. نزف اللثة.

B. تخلخل الأسنان.

C. تأخر شفاء الجروح.

D. خلل في تكوين العظام وسرعة قابليتها للكسر.

إعطاء فيتامين C يخفف الأعراض.

الكشف عنه:

اختبار محلول النشاء واليود الذي يتضمن:

❖ ٢ مل نشاء ويود+ حمض الاسكوريك (عصرة ليمون).

❖ نضيف قطرة قطرة من الحمض ونحرك حتى زوال اللون.



فيتامين A

هو مركب متعدد الأيزوبرين.

الموقع: يوجد في الكبد والزبدة والحليب.

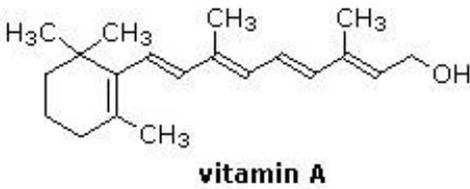
مصادره: كل الخضار والفواكه تحوي على طليعة الفيتامين A

وهي **β كاروتين** (وهي مادة صباغية صفراء تنشط في الكبد إلى فيتامين A).

دوره الاستقلابي:

يمتص في المعى الدقيق ثم إلى الكبد (يُخترن على شكل أستير في الخلايا الشحمية)، حيث ينشط ال β كاروتين في الكبد ويتحول إلى فيتامين A ويخزن فيه ويمكن يكفي حاجة الجسم لعدة سنوات.

-يرجع الريتنال إلى ريتنول في الغشاء المخاطي المعوي.





-يؤكسد جزء من الريتنال إلى حمض الريتنويك.

أشكاله: له ثلاثة أشكال جميعها فعالة:

١. ريتنول: يرتبط ببروتينات نووية ويصرف كهرمون ستروديدي.

٢. حمض الريتينوني: يعمل كحامل للعديد من السكاكر وله دور بالنمو والتمايز. (له تركيب البروتين السكري وعوزه يؤدي إلى تراكم الشحوم السكرية البسيطة غير الطبيعية قليلة الوزن الجزيئي).

٣. الريتانال: مكون أساسي للرومبسين أي له دور في الرؤية.

إذا دوره في الجسم:

A. المحافظة على أنسجة السطوح الظهرية للعين والرئة والسبيل المعدي والمعوي والبولي التناسلي.

B. الرؤية السليمة.

C. تنظيم نمو العظام في الحيوانات.

ملاحظة: β كاروتين هو مضاد أكسدة يثبت الجذور البيروكسيدية العضوية الحرة.

أعراض نقصه:

❖ ضمور الظهارات.

❖ الشفع.

❖ التهابات بكتيرية.

❖ له دور كمضاد للجذور الحرة.

الكشف عنه: اختبار حمض الكبريت الكثيف.



-زيت السمك غني بالفيتامين A + 2 مل كلوروفورم، نزع محتويات الأنوب.

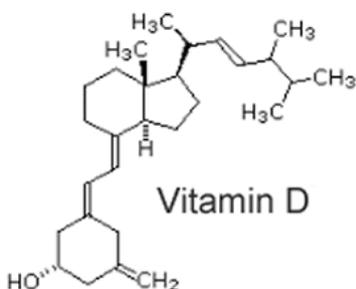
-ثم يضاف له عدة قطرات من حمض الكبريت الكثيف قطرة قطرة على جدار الأنوب، وهو موضوع على حامل نمزج محتويات الأنوب فنلاحظ ظهور لون بنفسجي محمر دليل على وجوده.

فيتامين D

هو من المركبات الستيرويدية (نواة الفينانترين + حلقة خماسية).

نميز وجود D3 & D2 يختلفان كيميائياً عن بعضهما بالسلسلة الجانبية

فقط، لكن كلاهما يملكان الفعالية البيولوجية لفيتامين D حيث:





- ✎ D2: في النبات إيرغوستول (طليعة) يتحول بال UV إلى إيرغوكالسيفرول=D2.
- ✎ D3: في الحيوانات ٧ دي هيدروكوليسترول يتحول إلى كولي كاليسيفرول =D3.

دوره في الاستقلاب:

- هو مجموع من D2 & D3 الذي يصل للإنسان.
- يمتص من الأمعاء ثم إلى الكبد.

دوره:

يتجلى في بناء الهيكل العظمي للكائن الحي من خلال دوره الهرموني في تنظيم امتصاص Ca و P في الأمعاء.

مصادره:

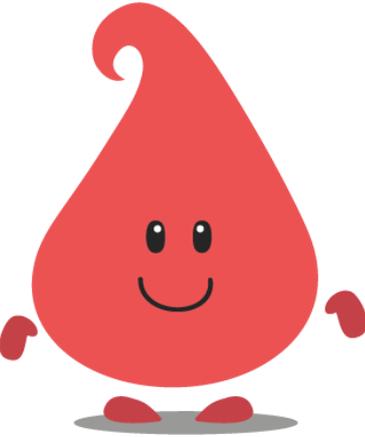
الحليب، صفار البيض، كل الشحوم خاصة كبد الحوت.

عوزه:

☒ الكساح عند الأطفال.

☒ تليين العظام عند البالغين.

☒ يؤثر على الأسنان فتصبح غير متكلسة ذات لون أصفر قاتم.



فرطه:

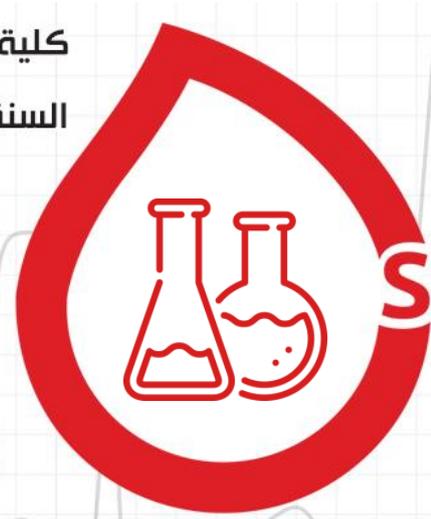
- حدوث ترسبات كلسية في الأنسجة خاصة الأنابيب الكلوية والشريان الأبهر (الشريان المغذي لكل الجسم).
- الأملاح الصفراوية تشارك في امتصاص فيتامين D.

ملاحظة

👉 قد يحدث عوز فيتامين D:

- ✓ اما لعدم وجود انتاج كافي من فيتامين D في الجسم.
- ✓ أو في حال عدم وجود أملاح صفراوية كافية للمساعدة على امتصاصه.
- 👉 كما أن قصور البنكرياس وتشمع الكبد له دور في تليين العظام عند البالغين





كيمياء البول

د. سماح رحال



13/4/2020

RB Medicine

Clinical Chemistry 111 الكيمياء السريرية

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

نقدم لكم المحاضرة الثالثة في مادة الكيمياء الحيوية والسريرية القسم

العملي راجينّه تعالى ان نوفق في ايرادها بالشكل الأمثل وأن تحقق الفائدة

المرجوة منها

دكاترة العملي: د. سماح الرحال د. هبة حبال

باشراف الدكتور: د. محمد صفا زودة

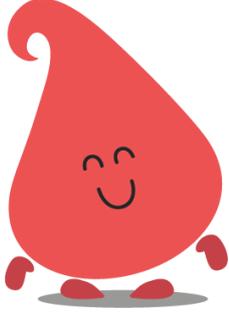
الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	مقدمة عن البول
3	الفحص الفيزيائي للبول
4	الفحص الكيميائي للبول



كيمياء البول

البول



✎ أحد الفضلات السائلة للجسم، تنتج الكليتان.

✎ بول الشخص السليم أصفر اللون حمضي الوسط.

✎ أثقل من الماء قليلاً، كثافته النوعية الطبيعية تتراوح بين 1.005 إلى 1.030.

✎ تضم مكونات الطبيعة:

✓ مركبات لاعضوية (شوارد) أهمها Mg^{+2} & K^{+} & Ca^{+2} & $C_2O_4^{-2}$ & PO_4^{-3} & SO_4^{-2} & NH_4^{+} & Cl^{-}

✓ مركبات عضوية أهمها: البولة، الكرياتينين، حموض البول والأصبغة الصفراوية.

ملاحظات:

- يحتوي بول الإنسان في الحالة الطبيعية على كميات ضئيلة جداً من البروتينات.
- وتقدر بشكل وسطي من ٣٠ إلى ٧٠ ملغ في بول يوم كامل وذلك في شروط تغذية يومية طبيعية، وهذه الكمية الضئيلة من البروتين تعطي مع كواشف البروتينات نتيجة

سلبية.

- أما في الحالات المرضية (التبول البروتيني)، فإن طرق الكشف عن البروتينات البولية مع كواشفها تعطي نتيجة إيجابية وهذه الكمية المرتفعة من البروتين في البول ناتج عن بروتينات البلازما وذلك بسبب إذية كلوية (نفوذية كيبية مرتفعة).

البيلة البروتينية

- ⊙ يمكن أن تنشأ نتيجة لفقر دم شديد من عوز الأوكسجين الكلوي.
- ⊙ ويمكن أن تنشأ بيلة بروتينية عابرة كالتى تحدث في الحمى والتمارين العنيفة والحوادث الوعائية المخية والحمل نتيجة الضغط الآلي على الأوردة الكلوية، بحيث تسبب احتقاناً وعائياً كلوياً.
- ⊙ وفي جميع هذه الحالات **لا** تصل بيلة البروتين إلى ٢ غ بروتين خلال ٢٤ ساعة.
- ⊙ أما (الأسباب الكلوية) فتنشأ البيلة البروتينية بسبب التسرب عبر الكبيبات الكلوية المتضررة، وتسبب هذه البيلة هبوط في امتصاص البروتين وقد يصل تركيز البروتين في البول إلى ٥ غ في ٢٤ ساعة.

الفحص البسيط للبول يشمل

A. الفحص الفيزيائي



A. اللون: اللون الطبيعي للبول (الأصفر الفاتح) يتغير إلى:

- ❖ الغامق في حال زيادة كمية الأصبغة الصفراوية.
- ❖ عديم اللون بسبب زيادة حجم البول مما يؤدي إلى تخفيف صبغات البول.
- ❖ أحمر بسبب وجود الدم في البول.

B. الحجم: يتراوح حجم البول السوي لإنسان بالغ خلال ٢٤ ساعة ما بين 750 إلى 2000 مل.

✍ إذا قل حجم البول إلى ٤٠٠ مل في اليوم فهو مؤشر إلى انحباس بولي.

✍ في حين أنه يزداد في بعض الأمراض (الكلية - السكر...) ولدى تناول العقاقير المدرة للبول.

C. pH:

☑ يكون البول عادة له صفة حمضية لإنسان بالغ يتناول غذاء متنوعاً، وتتراوح تغيرات ال PH بين ال (٦،٤-٨).

☑ يتغير ال PH بشكل كبير في حال: الخمج الجرثومي للمسلك البولي أو بتناول الأدوية المنشطة.

☑ الفواكة والخضار تؤدي لبول قلوي بينما اللحوم والبروتينات تؤدي لبول حامضي.

D. المظهر:

- المظهر الطبيعي للبول رائق.
- عند وجود عكر في عينة البول فذلك يعود إلى ترك البول لفترة طويلة فيتحول بفعل البكتيريا إلى عكر أو ترسب أملاح اليورات والفوسفات أو إلى وجود بعض الخلايا في البول (الصدید - الدم).

• الصدید (القيح): مادة سميكة تميل للون الأبيض أو الأصفر وتتكون من خلايا ميتة وكريات دم بيضاء.

• سبب ظهور الصدید في البول الأمراض الجنسية، التي تنتقل عن طريق الممارسة الجنسية.

• أسباب الإصابة بصدید البول التعرض لعدوى بكتيرية أو فيروسية وكذلك التهابات التي تنتج عن طريق الفطريات، ووجود حصى في الكلى يمكن أن يؤدي إلى نزول صدید مع البول.

• ومن الأسباب أيضاً: وجود خلل في غدة البروستات، التسمم الكيميائي وكذلك الإصابة بالسرطان في أحد أجزاء الجهاز البولي أو التناسلي.

ملاحظة

E. الرائحة:

- يمكن للبول المخموج بعضويات موجبة الغرام رائحة مميزة (رائحة الأمونيا)، وبول مرضى السكري تنبعث منه رائحة أسيتون.
 - وإذا ظهرت رائحة كريهة للبول (بعد مرور فترة زمنية) فهذا يشير إلى تفكك جرثومي ويكون عندها غير صالح لاجراء التحاليل الكيميائية.
- F. الكثافة النوعية:

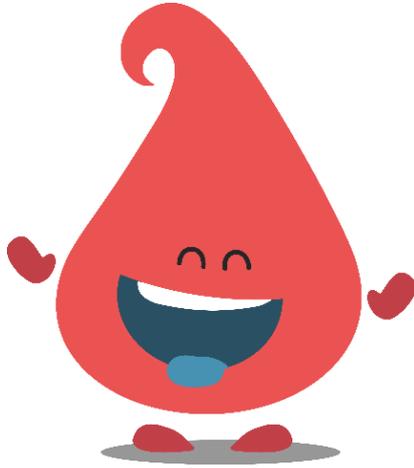
الكثافة الطبيعية للبول تتراوح بين 1.003 إلى 1.030 وهي تعطي مؤشر على مدى قدرة الكلى على تركيز (المواد الصلبة) في البول.

تزداد الكثافة النوعية للبول في:

- أ- تناذر النفرون (بسبب وجود البروتين في البول)
- ب- الداء السكري (بسبب وجود السكر في البول).
- ت- البييلة الخضابية (بسبب وجود الخضاب في البول).
- ث- جميع حالات التجفاف (ارتفاع الحرارة- الصيام- اقياءات...).
- ج- الشدة النفسية stress.

تنقص الكثافة النوعية للبول في:

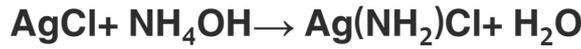
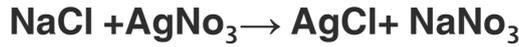
- أ- تناول السوائل بكثرة.
- ب- البييلة التفهة.
- ت- القصور الكلوي المزمن.



B. الفحص الكيميائي

(الكشف عن الكلوريدات في البول)

- ❖ يطرح الإنسان حوالي 5 إلى 11 غ من كلوريد الصوديوم في اليوم (نسبته الطبيعية ١,١٧ غ/ل).
- ❖ تنقص كمية إطراح شوارد الكلور عند التهاب الكليتين وحدوث الأمراض الانتانية التي تؤدي إلى احتباس البول.
- ❖ يمكن الكشف عن الكلوريدات في البول بإضافة نترات الفضة والراسب الناتج لا ينحل في حمض الأزوت وينحل تماما في محلول ماء(ت) (الأمونيوم).



طريقة العمل:

- ❖ نأخذ ١ مل من البول ونضيف إليه نقطتين من نترات الفضة ٠,٠١٪ فيتشكل راسب أبيض من كلوريد الفضة.
- ❖ نضيف إليه ١ مل من ماءات الأمونيوم فينحل الراسب.

(الكشف عن الفوسفات)



- يقوم انزيم الفوسفاتاز بنزع كمية من الفوسفات تتراوح ٢-٦ يومياً، وذلك من خلال عمليات الاستقلاب داخل الجسم.
- ومصدر الفوسفات داخل الجسم يأتي من ATP أحد مدخرات الطاقة الرئيسية في الجسم، كما أنه يدخل في تركيب العظام والأسنان والنسج العظمية.
- يتم الكشف عن الفوسفات بإضافة **مولبيدات (الأمونيوم)** في وسط حمضي، فيتشكل راسب **أصفر** لا يذوب في حمض الآزوت وينحل في محلول ماءات الأمونيوم حسب التفاعل الآتي:



فوسفوموليبيدات الأمونيوم

طريقة العمل:

- نأخذ ١ مل من الكاشف الموليبيديني ونسخنه حتى الغليان، ثم نضيف إليه عدة قطرات من البول فيتشكل راسب أصفر هو عبارة عن فوسفوموليبيدات الأمونيوم الذي ينحل في هيدروكسيد الأمونيوم.

يمكن الكشف عن الفوسفات بواسطة كلور المغنزيوم في وسط قلوي ليشكل راسب أبيض على شكل بلورات تتجمع فيما بعد في قعر الأنبوب.

ملاحظة

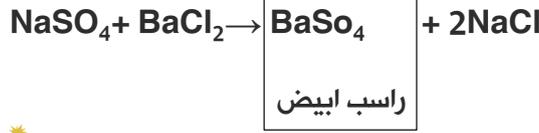
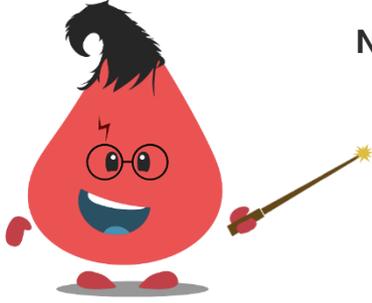
طريقة العمل:

- نأخذ ١ مل بول ثم نضيف ٠,٥ مل من ماءات الأمونيوم ثم ٠,٥ مل من كلور المغنزيوم.
- فيتشكل راسب أبيض على شكل بلورات من فوسفات المغنزيوم تتجمع فيما بعد في قعر الأنبوب.

(الكشف عن الكبريتات)

- إن شوارد الكبريتات في البول ناتجة عن تفكك المركبات البروتينية النسيجية.

■ وإن نسبة الكبريتات المطروحة في البول تتراوح ما بين 1.8-3.6 وتزداد هذه النسبة عند تناول اللحوم ويتم الكشف عن الكبريتات بواسطة الكاشف **كلوريد الباريوم** في وسط **حمضي** فيتشكل كبريتات الباريوم التي لا تذوب في الحموض والأسس حسب المعادلة التالية:



طريقة العمل:

- نأخذ 2 مل من البول ونضيف إليه 0.5 من حمض كلور الماء 10٪.
- 0.5 مل من محلول كلوريد الباريوم 10٪ فيتشكل راسب أبيض من كبريتات الباريوم لا ينحل بالحموض ولا ينحل بالأسس.

(الكشف عن اليوريا (البولة):

- ✓ $\text{NH}_2\text{-Co-NH}_2$ نسبتها الطبيعية ٣,٩ غ/ل.
- ✓ تنتج البولة من استقلاب الحموض الأمينية داخل الجسم وتتعلق كميتها المطروحة في اليوم بكمية البروتينات الغذائية ففي الحالة الطبيعية تتراوح وسطياً ٢٠-٣٠ في اليوم الواحد.
- ✓ -يتم الكشف عن البولة بتفاعلها مع هيبوبروميد الصوديوم في وسط قلوي حسب التفاعل الآتي:



طريقة العمل:

يوجد طريقتين:

(الأولى:

نأخذ ٥ مل من البول في أنبوب اختبار ونضيف إليها ٢ مل من محلول هيبوبروميد الصوديوم فنلاحظ انطلاق غاز الأزوت على شكل فقاعات على جدار الأنبوب.

(الثانية:



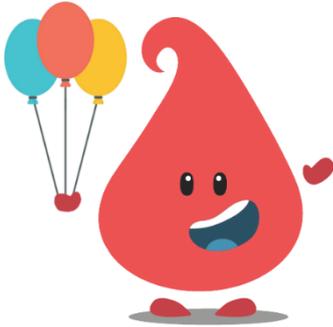
- ✓ يمكن الكشف عن اليوريا باستخدام اختبار النهدرين (مشروح مسبقاً في بحث الحموض الأمينية والبروتينات) وهو اختبار حساس ودقيق للكشف عن وجود الزمرة الأمينية.
- ✓ نأخذ ٣ مل من البول ونضيف نقطتين من محلول النهدرين ونسخن لمدة دقيقة واحدة، فيظهر معقد بنفسي اللون دليل على وجود البولة.

الكشف عن البروتينات في البول:

- ☒ تظهر البروتينات في البول على شكل البومين وغلوبيولين وتكون نسبة الألبومين أكثر بكثير من الغلوبيولين.
- ☒ تظهر البروتينات في البول نتيجة تخرب كبيبات الكلية في التصفية (فشل كلوي) فتمر عبرها الجزيئات الكبرى مثل الألبومين.
- ☒ يتم الكشف عن البروتينات باستخدام sulpho-5 حمض السالسيليك (لتحديد الألبومين في البول) ليظهر راسب أبيض.

طريقة العمل:**(الأولى):**

نضع ٥ مل من البول في أنبوب اختبار نضيف إليها ١ مل من حمض سلفوساليسليك ٥٪ فيظهر راسب أبيض يدل على وجود البروتين.

(الثانية):

- ☒ يمكننا استخدام اختبار بايوريت (عام إيجابي لوجود البروتين) وذلك للكشف عن وجود البروتينات في عينة البول.
- ☒ نأخذ ٢ مل من البول ونضيف إليه ١ مل من ماءات الصوديوم، ثم ٥ قطرات من كبريتات النحاس فنلاحظ ظهور معقد ذو لون بنفسجي دليل على وجود بروتينات.

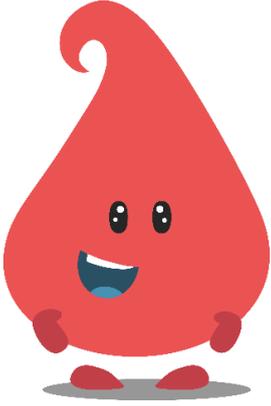
إن تسخين عينة البول الحاوية على بروتين يؤدي إلى تعكر مظهر البول بينما لا تتعكر العينة الخالية من البروتينات.

الكشف عن الأجسام الكيتونية:

- ◀ تنتج الأجسام الكيتونية داخل الجسم من أكسدة الحموض الدسمة والتي تتأكسد إلى H_2O & CO_2 في الشروط الطبيعية.
- ◀ أما في الحالات المرضية فإن الأجسام الكيتونية (الأسيتون - أسيتو حمض الخل - بيتا هيدروكسي بيوتريك أسيد) تتراكم في الدم وتخرج خارج الجسم عن طريق البول.
- ◀ تزداد نسبة الأجسام الكيتونية داخل الجسم في حالات مرض السكري غير المعالج وفي حالات الجوع الشديد (الصيام) والإجهاد وتناول قوت فقير بالكربوهيدرات وغني بالدهون - التجفاف الشديد - الحمى - فرط نشاط الدرق - أمراض خزن الغليكوجين.

طريقة العمل:

- ← نأخذ ٢ مل من البول ثم نضيف إليها ٢ مل من محلول كبريتات الأمونيوم و نتروروبوسيد الصوديوم ثم نضيف إليها ١ مل من الأمونيا الكحولية.
- ← نضع الأنبوب على الحامل و ننتظر مدة دقيقتين فنلاحظ ظهور حلقة بنفسجية اللون بين سطحي المحلولين تدل على وجود الأجسام الكيتونية.

(الكشف عن الأصبغة الصفراوية):

- ✦ وهي عبارة عن بيليروبين و بيليفيردين (تحول البيليروبين في البول غير متفاعل إلى بيليفيردين بالتعرض لضوء النهار أو ضوء الغلوسنت بشرط بقاء العينة في درجة حرارة الغرفة).
- ✦ تعتمد طريقة الكشف على البيليروبين على أكسدته فينتج ألوان حمراء - زرقاء - بنفسجية تدل على وجود البيليروبين (يدل وجود البيليروبين في البول على مرض اليرقان الكبدي أو انسدادى).

طريقة العمل:

- ✦ نأخذ ٢ مل من البول ثم نرش عليها الكبريت الحر على شكل بودرة، إن الكبريت يبقى معلقاً على سطح المحلول في الحالات الطبيعية.
- ✦ أما في الحالات المرضية (وجود الأملاح الصفراوية)، فإن الكبريت يترسب في قاع الأنبوب.

(الكشف عن الأملاح الصفراوية):

- ☉ وهي عبارة أملاح الصوديوم والبوتاسيوم.
- ☉ تتشكل هذه الأملاح في الكبد وتفرز إلى المرارة ومن ثم تمتص بواسطة الأمعاء بعد ذلك، وتزداد الأملاح الصفراوية في البول عند مرضى اليرقان.

طريقة العمل:

- ✦ نأخذ ٢ مل من البول ثم نضيف عليها الكبريت الحر على شكل بودرة، إن الكبريت يترسب في قعر الأنبوب.

(الكشف عن السكر في البول):

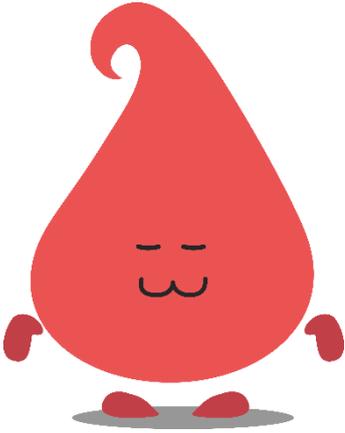
- ★ يتواجد السكر الغلوكوزي في الحالات الطبيعية في البول ولكن بنسبة ضئيلة جداً لا يمكن كشفها (٠-٠,٠٢٪) وتزداد هذه الكمية بشكل كبير في حالات التبول الغلوكوزي عند مرضى السكر والكحول ومرضى القلب والشرابيين.

★ يتم الكشف عن وجود السكر في البول باستخدام اختبار **فهلنغ** أو **بيندكت** ولكلا التفاعلين الآلية ذاتها (إرجاع شوارد النحاس إلى النحاسي).

طريقة العمل:

- ★ ضع ٢ مل من كاشف فهلنغ وأضف إليها ٢ مل من البول ثم سخن الأنبوب بدرجة الغليان لمدة ٣ دقائق.
- ★ فلاحظ ظهور راسب أخضر ← أصفر ← برتقالي ← أحمر من أوكسيد النحاسي مما يدل على وجود سكر الغلوكوز.

(الكشف عن الدم في البول):



- ☞ ينتج الدم عن تخرب الكبيبات الكلوية حيث يمكن مرور الدم عبر الكلية إلى البول وذلك في حالات الحصى الكلوية والرمل والتهاب المسالك البولية.
- ☞ ويمكن الكشف عن الدم في البول بإضافة البيينزيدين.
- ☞ ويتلخص التفاعل بأن فعالية البيروكسيد الموجود في الهيموغلوبين يفكك بيروكسيد الهيدروجين ويحرر الأوكسجين الذي يؤكسد البيينزيدين ويعطي لون أزرق للمحلول.

طريقة العمل:

- نأخذ ٢ مل من البيينزيدين في حمض الخل ثم نضيف إليها ٣ مل من البول ثم نضيف ١ مل من بيروكسيد الهيدروجين فلاحظ ظهور لون أزرق خلال عدة دقائق وذلك دليل وجود الدم في البول.

(الكشف عن حمض البول):

- ☞ ينتج حمض البول من عمليات تفكك الأسس البورينية الداخلة في تركيب البروتينات النووية.
- ☞ تبلغ كمية حمض البول المطروحة في اليوم الواحد ٠,٢-٠,٣ .
- ☞ يتم الكشف عن حمض البول بتفاعله مع كاشف فوسفو حمض التنغستيك معطياً لون أزرق.

طريقة العمل:

- ضع في أنبوب اختبار ٢ مل من البول وأضف إليه عدة نقاط من كاشف فوسفو حمض التنغستيك فيظهر لون أزرق دليل وجود حمض البول.



مدخل إلى الكيمياء السريرية

د. سماح رحال

8/3/2019

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ...

نقدم لكم المحاضرة الرابعة من مادة الكيمياء الحيوية والسريرية القسم
العملي راجينّه تعالى ان تخال إعجابكم وأن تحقق الفائدة المرجوة منها...

دكاترة العملي: د. سماح رحال د. هبة حبال

باشراف الدكتور: د. محمد صفا زودة.

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	الدم
2	نماذج الدم المستخدمة في التحاليل
4	مانعات التخثر
5	جمع نماذج الدم
6	سحب الدم الوريدي
9	مقدمة عن الضوء
10	طريقة حساب تركيز مادة مجهولة
12	المكونات الأساسية لمقياس الضوء

مدخل إلى الكيمياء السريرية

تلعب الكيمياء السريرية دوراً أساسياً في الممارسة الطبية. فهي تتيح للطبيب السريري معرفة تراكيز المواد الحيوية المختلفة في جسم مريضه مما يساعده في تحديد حالته الصحية، وفي اختيار التدابير العلاجية والوقائية التي سوف يستخدمها.

الدم

الدم سائل حيوي يتكون من مكونين أساسيين هما:

١. بلازما الدم (المصورة):

سائل رائق أحمر اللون يُؤلف حوالي (٥٥-٦٥٪) من حجم الدم ويطفو في أنبوب الاختبار فوق كريات الدم.

٢. كريات الدم (خلايا الدم):

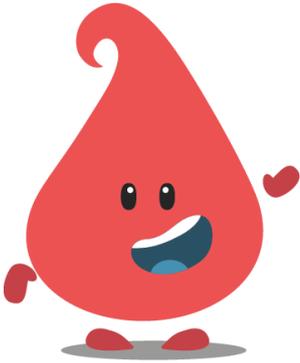
تؤلف حوالي (٣٥ - ٤٥٪) من حجم الدم، وتترسب في أنبوب الاختبار تحت البلازما.

تتمثل خلايا الدم في الأنواع الثلاث الآتية:

A. كريات الدم الحمراء: تترسب بدءاً من قعر الوعاء الذي يوضع فيه الدم، وذلك على شكل طبقة حمراء تشغل معظم المكون الخلوي للدم.

B. خلايا الدم البيضاء: تترسب فوق الخلايا الحمراء على شكل طبقة مبيضة رقيقة.

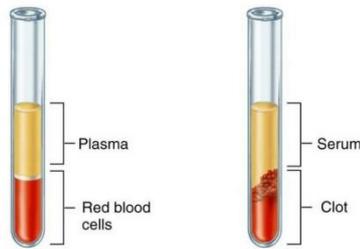
C. الصفائح الدموية: تترسب فوق الخلايا البيضاء تحت البلازما مباشرة بشكل طبقة رقيقة يصعب رؤيتها.



نماذج الدم المستخدمة في التحاليل

A. مصل الدم Serum

Blood Plasma vs Blood Serum



(a) Unclotted Whole Blood

(b) Clotted Whole Blood

- يمثل التركيب الكيميائي لمصل الدم **تقريباً** التركيب الكيميائي للبلازما، ويختلف عنه خلو المصل من بعض عوامل التخثر وأهمها الفيبرينوجين.
- يتم الحصول على المصل بوضع الدم المسحوب في أنبوب فارغ ووضعه لمدة ١٥ - ١٠ دقيقة في حمام مائي حرارته ٢٧ درجة مئوية ليتخثر تلقائياً، ومن



ثم تثفيله لبضع دقائق بسرعة ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة وذلك لفصل المصل عن الخثرة.

▪ يعتبر المصل النموذج المفضل لأغلب التحاليل الكيميائية.

B. بلازما الدم Plasma

- ✓ هي المصل الحاوي على الفيبرينوجين والبروثرومبين وبعض عوامل التخثر الأخرى.
- ✓ يتم الحصول على البلازما بمنع تخثر الدم عن طريق إضافة مضاد تخثر مناسب إليه وتثفيله فوراً.
- ✓ تشترك البلازما مع الكريات الحمراء بمكونات كيميائية كثيرة. بعضها بتراكيز مناسبة ومتقاربة كالغلوكوز والبولية. ومعظمها بتراكيز تزيد أو تنقص، ومن أبرز المكونات التي توجد في كريات الدم الحمراء بتراكيز أعلى مما هي عليه في البلازما: البوتاسيوم وأنزيم أنهيدراز واللاكتات LDH.

😊 تعتبر بلازما الدم خياراً بديلاً عن مصل الدم (وقد تكون أفضل منه) ولا سيما في:

- التحاليل الإسعافية: إذ أن البلازما تتمتع بأفضلية التثفيل الفوري لنموذج الدم إثر إضافته إلى مضاد التخثر مباشرة دون الحاجة لانتظار حدوث تخثر الدم.
- التحاليل التي تحتاج لكميات كبيرة من البلازما: وذلك لأن حجم البلازما المستخلصة من حجم معين من الدم هي أكبر من حجم المصل المستخلص من حجم الدم نفسه.
- تعتبر البلازما الخيار وحيد لاختبارات تخثر الدم (الفيبرينوجين، زمن البروثرومبين...).

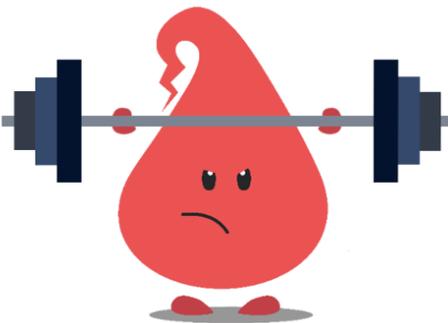
😊 مساوئ استخدام البلازما:

- ❖ تشكل خثرات أو أجزاء من الفيبرين عند حفظ البلازما وما ينجم عن ذلك من خطورة انسداد المسابر التي تأخذ العينات في أجهزة التحليل.
- ❖ البلازما غير ملائمة لإجراء الرحلان الكهربائي للبروتينات لأنها تحتوي على الفيبرينوجين (الذي هو بروتين) والذي يمكن أن يشوش تفسير نمط الرحلان الناتج.

C. الدم الكامل

✍ يتم الحصول على الدم الكامل **بمنع تخثره** عن طريق إضافة مضادات تخثر مناسبة ومزجها بشكل جيد دون اللجوء إلى التثفيل.

✍ قلما يستخدم الدم الكامل للتحاليل الكيميائية، ويقتصر استخدامه مع المكونات التي تتماثل أو تتقارب تراكيزها في كل من البلازما والخلايا الحمراء كالغلوكوز والبولية.



- ✦ يعتبر الدم الكامل الخيار الوحيد في الأعمال الدموية الروتينية كتعداد الكريات الحمراء والبيض والصفائح وزمرة الدم والخضاب الدموي كما يمكن استخدامه لفحص فلم الدم لأنه يحافظ على أشكال كريات الدم دون تشوه.
- ✦ وهو الخيار الوحيد أيضاً في معايرة أنزيمات الكريات الحمراء وغازات الدم والبرصا والزنبق.

مانعات التخثر

- عندما يراد استعمال الدم الكامل أو البلازما في التحاليل الكيميائية فيجب إضافة كمية محددة من مانعات تخثر إلى الدم وذلك حسب كمية الدم المستخدمة.
 - استعمال مانع التخثر غير الملائم ← تشوه أشكال الخلايا الدموية.
 - استعمال كمية كبيرة من مانع التخثر ← تمديد العينة.
 - توجد موانع تخثر بشكل جاهز ضمن أنابيب مغلقة محضرة تجارياً لكل منها لون خاص وهي تكفي لكمية محددة من الدم تكتب على الأنبوب (من مساوي الأنابيب الجاهزة أنها تحتاج لسحب كمية كبيرة من الدم) ويمكن أن تحضر ضمن المخبر حسب الحاجة وهو الأنسب.
- ومن أهم موانع التخثر نذكر:



١. E.D.T.A (Ethilin Diamine Tetra Accetate):

- الاستخدام:** يستخدم للحصول على الدم الكامل وذلك بنسبة ١,٥ ملغ غرام من مانع التخثر لكل ١ مل دم.
- يوجد في أنابيب جاهزة. أو يحضر في المخبر بإذابة ١ غرام من بودرة مانع التخثر في ١٠٠ مل من ماء مقطر ثم يؤخذ ١٥ من المحلول الناتج والتي تحوي ١,٥ من مانع التخثر وتوضع في أنبوب نظيف وتترك لتجف بدرجة الحرارة الغرفة (صلاحيتها دائمة) وهي كافية لمنع تخثر ١ مل دم.

آلية العمل: ربط الكالسيوم وإزالته من الدم (الكالسيوم هو العامل الرابع من عوامل التخثر البلازمية).

٢. سترات الصوديوم الثلاثية:

- الاستخدام:** يوجد في أنابيب جاهزة. أو يحضر في المخبر بإذابة ٢,٢ من بودرة السترات في ١٠٠ مل ماء مقطر (يحفظ في البراد والأنبوب مغلق لأنه يتبخر مع الزمن).
- يستخدم للحصول على البلازما ونعتبر البلازما الناتجة عن مزج الدم مع السترات النموذج المفضل في:
- ☒ اختبارات التخثر (زمن البروثرومبين PT، PPTK، الفيبرينوجين...) حيث يستخدم هنا بنسبة ١٠٪ (نضع في الأنبوب حجم واحد من السترات مقابل تسع حجوم من الدم (١,٨ مل دم + ٠,٢ مل سترات).

☒ قياس سرعة التثفل: حيث تستخدم هنا بنسبة ٢٠٪ (١,٦ مل دم + ٠,٤ مل سترات).

آلية العمل: ربط الكالسيوم.

٣. الهيبارين:

الاستخدام: تعتبر البلازما الناجمة عن مزج الدم مع الهيبارين النموذج الأكثر استعمالاً في التحاليل الكيميائية وهي أنسب من المصل للتحاليل الإسعافية والتحاليل التي تحتاج كمية كبيرة من المصل. يستخدم بنسبة ٢٠ وحدة هيبارين لكل مل من الدم.

آلية العمل: مضاد للثرومبين (الثرومبين يحول الفيبرينوجين المنحل إلى الفيبرينوجين غير المنحل).

جمع نماذج الدم

عند إجراء التحاليل المخبرية السريرية غالباً ما يستخدم الدم الوريدي وقد نحتاج أحياناً لدم شعيري ونادراً دم شرياني.

الدم الشعيري

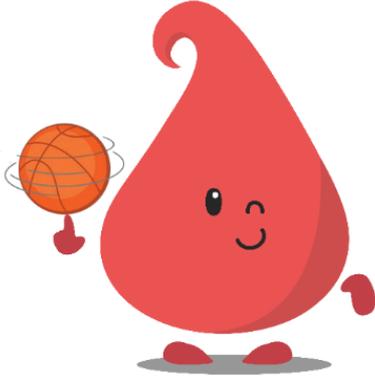
✓ يؤخذ من الشعيرات المحيطية بوخز الجلد (غالباً البنصر أو الإصبع الوسطى أو شحمة الأذن)، وذلك في الأعمار كلها باستثناء سن الطفولة المبكر والذي يناسبه وخز عقب القدم.

✓ يختار لبزل الجلد مكان خال من التغيرات الموضعية (الزراق، الرقعة، الالتهاب).

✓ يستخدم الدم الشعيري لتعيين:

⚡ زمن النزف وزمن التخثر.

⚡ بعض المعالم السريرية التي يكفي لتحليلها كميات قليلة من الدم.



الدم الشرياني

يقتصر استخدام الدم الشرياني في التحاليل الكيميائية السريرية على معايرة غازات الدم، ويمكن اللجوء إليه كخيار بديل عند فشل سحب الدم الوريدي.

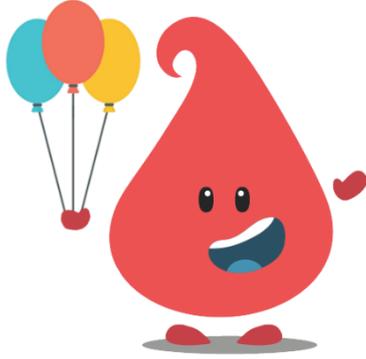
الدم الوريدي

هو الأكثر استخداماً وذلك بسبب سهولة الحصول على كميات كبيرة منه.



ملاحظات مهمة قبل سحب الدم الوريدي:

١. يجب على الشخص الذي يقوم بسحب الدم التأكد من ان المريض صائم إذا كان الصيام ضرورياً من أجل التحاليل المطلوبة (عادة صيام ٨ ساعات كافي لأغلب التحاليل).



٢. يجب أن يكون المريض جالساً بشكل مريح على كرسي خاص بسحب الدم أو مستلقياً عند عدم إمكانية الجلوس (وذلك ينقص الاختلافات في تراكيز مكونات الدم الناجمة عن تغيرات حجم الدم بحسب وضعية المريض).

٣. يجب أن يبسط المريض ذراعه على شكل خط مستقيم من الكتف إلى الرسغ.

٤. يجب عدم سحب الدم من الذراع الحاوية على ندمات شديدة أو ورم دموي في مكان سحب الدم.

٥. بالنسبة للمرأة التي أجرى لها استئصال الثدي يجب عدم سحب الدم من الذراع التي في جهة الثدي المستأصل لأن ذلك يؤثر على تركيز مكونات الدم.

٦. بالنسبة للمرضى المصابين بأمراض شديدة أو الذين يحتاجون إلى حقن وريدية متكررة (كمرضى السرطان الذين يخضعون للمعالجة الكيميائية أو مرضى قصور الكلية الذين يخضعون للديال الدموي دورياً) يجب ترك الأوردة الجيدة من أجل المعالجة واختيار موضع آخر لسحب الدم. كما يجب عدم سحب الدم من الذراع الحاوية على طيات أو نواسير شريانية وريدية دون موافقة طبيب المريض.

٧. في حال وجود تسريب وريدي للسوائل في الذراع (السيروم) يجب إيقاف جريان السائل لمدة ثلاث دقائق قبل سحب الدم، ويجب كتابة ملاحظة على جدول المريض وعلى طلب التحاليل الذي تسجل عليه النتائج بأنه تم سحب الدم للمريض أثناء التسريب الوريدي.

٨. قبل سحب الدم يجب أن يقدر حجم الدم اللازم وأن تختار الأنابيب الملائمة للتحاليل المطلوبة ويجب اختيار رأس إبرة مناسبة لحجم الوريد (عادة يستعمل المقاس ٢٠ / ١ لبزل الدم الوريدي عند البالغين في الحالات الطبيعية، وعندما يكون الوريد رقيقاً يستعمل المقاس ٢١ / ١)، ويجب أن تكون الإبرة عقيمة وحادة وخالية من الأتلام.

كيف يتم سحب الدم الوريدي



يعتبر الوريد (المرفقي الأوسط) (الواقع في الحفرة الأمامية أو انحناء المرفق) الوضع المفضل لحسب الدم من البالغين، لأن هذا الوريد كبير وقريب من سطح الجلد، ويمكن سحب الدم من الأوردة الموجودة على ظهر اليد أو الكاحل بأفضلية أقل (يجب تجنب سحب الدم من هذه الأوردة عن السكريين، أو المرضى الآخرين الذين لديهم ضعف الدوران الدموي، كما أن السحب من هذه الأوردة مؤلم أكثر بسبب رقة الجلد الموجود في هذه المناطق).

بعد اختيار الوريد المراد بزله نجسه بالإصبع للتأكد من حجمه ومساره، ومن ثم تظهر المنطقة المحيطة بمكان البزل بواسطة الكحول ٧٠٪ وذلك بحركة دائرية ابتداءً من موضع البزل إلى المنطقة المحيطة، يترك الجلد ليجف في الهواء قبل بزل الدم (لأن بقاء آثار من الكحول على الجلد يؤدي إلى انحلال الدم مما يؤثر على نتائج التحليل).

يجب عدم استعمال محلول بوفيدون لتنظيف الجلد لأنه يتداخل مع العديد من طرق التحليل الكيميائية، ويجب عدم لمس الجلد بعد تنظيفه إلا بعد الانتهاء من بزل الوريد.

بعد تنظيف الجلد تربط العاصبة على بعد ١٠ - ١٥ سم فوق موضع البزل لمنع رجوع الدم الوريدي إلى القلب ومن أجل انتفاخ الوريد (لا نربط العاصبة بشدة كبيرة جداً كيلا نقطع جريان الدم الشرياني).

▪ تفضل العاصبة المصنوعة من المطاط العادي على شكل شريط عرضه ٢,٥ سم وطوله ٤٠ سم.

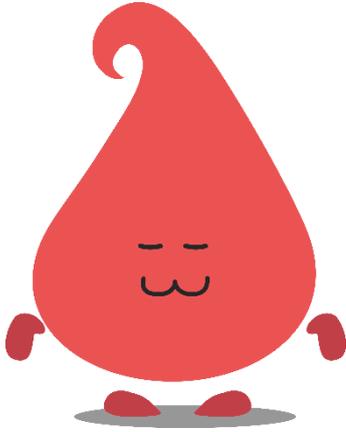
▪ يجب عدم تطبيق العاصبة أكثر من **دقيقتين**، وألا ندع المريض يفتح قبضته ويغلقها عدة مرات.

نجرّب مدحم الحقنة بسحبه قليلاً إلى الخلف ثم إرجاعه إلى وضعه وذلك للتأكد من صلاحية المحقنة ثم ندخل الإبرة ضمن الوريد بشكل مواز لمجرى الوريد الطولي بحيث تكون ثلثة الإبرة للأعلى (ندخل الإبرة لمسافة حوالي ٠,٥ سم داخل الوريد قبل سحب الدم لداخلها)

نفك العاصبة ونسحب الدم إلى المحقنة ببطء كيلا ينحل الدم.

بعد الانتهاء من سحب الدم نضع قطنة جافة فوق مكان البزل ونسحب الإبرة بسرعة من الوريد ونضغط على مكان البزل لعدة دقائق (يلجأ بعض المرضى لثني الذراع وهذا خطأ لأنه يسبب حدوث ورم دموي)، ومن ثم نضع لصاقة ضاغطة فوق مكان البزل.

ننزع الإبرة من المحقنة (انتبه أثناء إعادة الإبرة إلى غطاها ألا تخز إصبعك لأن ذلك قد ينقل لك أمراض معينة) ونفرغ الدم في الأنابيب (وببطء وعلى جدار الأنبوب كيلا ينحل الدم).



▪ لاتملاً الأنبوب عندما تكون الإبرة متصلة بالسيرنغ لان ذلك يمكن أن يحطم كريات الدم أثناء مرورها خلال الإبرة ويؤدي الى الانحلال.

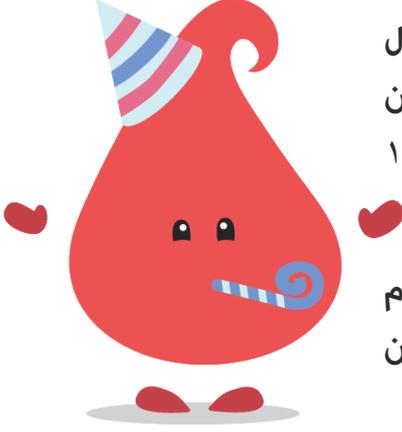
▪ نمزج الدم مع مانع التخثر الموجود في الأنابيب بلطف دون اللجوء إلى الرج التثديد.

▪ يفضل استخدام أنابيب مخلّاة من الهواء (Vaculainer) تأخذ كميات محددة بدقة من الدم.

مضاعفات البزل الوريدي

ليس للبزل الوريدي أي مضاعفات خطيرة على صحة أو حياة المريض.

✦ الإغماء: قد يشعر المرضى نتيجة رؤيتهم للدم بالدوار أو الإغماء وهنا يكفي أن نضع المريض بوضعية الاستلقاء مع رفع الأرجل قليلاً ليصحو بعد خمس دقائق.



✦ تأخر الإرقاء الدموي في مكان البزل الدموي: أحياناً قد يطول النزف من الوريد المبزول عند بعض المرضى الذين لديهم خلل في عوامل التخثر الدموية والذين يعالجون بمميعات دموية وهنا يكفي الضغط على الوريد بقوة ولفترة طويلة (حوالي ١٠ دقائق) ليتوقف النزف.

✦ الورم الدموي: من أهم مضاعفات البزل الوريدي تشكل الورم الدموي حيث يخرج الدم من الوريد إلى النسيج المجاورة وينجم عنه كدمة تحت الجلد قد تبقى لفترة طويلة من الزمن ويمكن أن تسبب قلقاً للمريض.

يمكن تجنب حدوث الورم الدموي بواسطة:

- ✦ التأكد من أن الوريد المنتقى كبير ومستقيم والمسار ليس فيه تعرجات وأن الإبرة بوضعية جيدة داخل الوريد مع تجنب سحبها فجأة خارج الوريد خلال عملية سحب الدم.
- ✦ تحرير العاصبة بعد الدخول في الوريد وقبل سحب الدم منه، وعدم إجراء مناورات كثيرة داخل الوريد.
- ✦ الاستمرار في تطبيق الضغط على مكان البزل حتى توقف خروج الدم، مع الطلب من المريض عدم ثني ذراعه بعد سحب الدم.

✦ انحلال عينة الدم: قد يحدث انحلال لعينة الدم المبزول وذلك بسبب تحطم كريات الدم مما يؤدي لأخطاء في النتائج وخاصة عند معايرة المركبات التي توجد داخل الكريات الحمراء بكميات كبيرة (بوتاسيوم - LDH)، كما يمكن للخصاب أن يتداخل لونياً في بعض المعايير.

ولتجنب حدوث الانحلال في عينة الدم نتبع ما يلي:

- ✦ نتأكد من أن كل ما يلامس الدم (الأنبوب والإبرة والمدحم) جاف ولا يحوي بقايا الماء أو المنظفات، ونتأكد من جفاف الجلد تماماً من الكحول قبل إدخال الإبرة بالوريد.
- ✦ لا تربط العاصبة المطاطية بقوة زائدة.
- ✦ لا تستخدم إبرة ذات ثقب رفيع بشكل زائد.
- ✦ لا نجرح الوريد ولا نحرك رأس الإبرة قبل دخولها بعمق زائد داخل الوريد.
- ✦ لا تسحب الدم بسرعة وقوة زائدة، ويجب ألا نسمح بتشكيل رغوة من الدم.



- ✚ نحرر الإبرة من السرنج قبل نقل الدم إلى الأنبوب المناسب ثم نسمح للدم أن يتدفق بلطف على جدار الأنبوب.
- ✚ نمزج الدم مع مانع التخثر جيداً وبلطف ونتجنب الرج العنيف.
- ✚ عندما يكون هناك حاجة للمصل نستخدم أنبوب زجاجي جاف ونعطي وقتاً كافياً للدم كي يتخثر ولا نبدأ التثفيل قبل تكامل تشكل الخثرة.
- ✚ نقل عينة الدم لفترة قصيرة من الزمن (٥ دقائق) وبسرعة تثفيل مناسبة (٣٠٠٠ دورة في الدقيقة).
- ✚ لا نخزن عينة الدم الكامل داخل المجمدة ولا نعرض الدم لحرارة عالية.

المبدأ الأساسي لمعايرة المركبات الكيميائية

- ⦿ عندما نحتاج إلى معرفة تركيز مركب كيميائي ما في جسم الإنسان، يجب علينا أولاً أن ندخل هذا المركب في تفاعل كيميائي (نوعي لهذا المركب بالذات) ينتج عنه لون شدته تتناسب طردياً مع تركيز هذا المركب، ومن ثم نقيس شدة اللون بواسطة أجهزة خاصة لقياس شدة الضوء.
- ⦿ وبمقارنة ما سبق مع شدة لون ناجمة عن تركيز معلوم من المركب يمكن معرفة التركيز في الدم.

مقدمة عن الضوء

- ❖ يتكون الضوء الأبيض (ضوء الشمس) من مجموعة من الألوان المتمازجة مع بعضها البعض (ألوان قوس قزح)، ويمكن فصلها بإسقاط الضوء الأبيض على موشور زجاجي فنحصل على ألوان تترتب من قمة الموشور إلى قاعدته كما يلي: الأحمر-البرتقالي-الأصفر-الأخضر-الأزرق-النيلي-البنفسجي.
- ❖ تدعى الظاهرة السابقة بالتبديد الضوئي بالموشور، ويمكن تعليلها بأن الألوان المكونة للضوء الأبيض هي موجات كهرومغناطيسية مختلفة التواتر، لكل منها طول موجة محدد.
- ❖ يتراوح طول موجة الضوء المرئي من قبل الإنسان بين ٣٦٠-٧٥٠ نانومتر.
- ❖ تدعى الأمواج الكهرومغناطيسية تحت ٣٦٠ بالأشعة فوق البنفسجية، بينما تدعى الأمواج الكهرومغناطيسية فوق ٧٥٠ بالأشعة تحت الحمراء، وكلا النوعين لا يُرى بالعين المجردة.



قانون بيير لامبرت

- عندما يسقط شعاع ضوئي على أنبوب يحوي محلولاً ملوناً فإن الجزيئات الملونة تمتص جزءاً من الضوء وينفذ الجزء الآخر، وإن النسبة بين كمية الضوء النافذ إلى كمية الضوء الساقط تتعلق بشدة اللون (بتركيز المادة التي أنتجت اللون)، كما تتعلق بالمسافة التي يقطعها الشعاع الضوئي عبر المحلول.



يُعبّر عن قانون بيير-لامبرت بالمعادلة التالية:

$$A = \epsilon b C$$

A: الامتصاصية (Absorbance).

C: تركيز المادة المراد قياسها.

b: طول المسار الضوئي: المسافة التي يقطعها الضوء عبر المحلول (قطر الأنبوب) وهي اسم في أغلب الأجهزة.

ϵ : ثابتة نسبية تدعى الامتصاصية المولية وهي تعتمد على الطبيعة الكيميائية للمادة، وقدرتها على الامتصاص، وعلى طول الموجة التي يجري عندها القياس...

طريقة حساب تركيز مادة مجهولة

عند إجراء أي عملية معايرة يلزمنا تحضير ثلاثة أنابيب:

١. أنبوب الشاهد Blank:

وهو يحوي الكاشف المستخدم وحده دون المصل (دون المادة المنتجة للون).

يستخدم فقط لضبط الجهاز على الامتصاصية، (أي أن المحلول لا يمتص أي كمية من الشعاع الضوئي المار)، أي لحذف القراءة الناجمة عن لون الكاشف والإبقاء على القراءة الناجمة عن التفاعل.

٢. أنبوب العياري Standard:

وهو يحوي الكاشف المستخدم + تركيز معلوم من المادة المراد معرفة تركيزها.

٣. أنبوب المجهول Unknown:

وهو يحوي الكاشف المستخدم + المصل المراد معرفة تركيز المادة فيه.



مثال: إذا أردنا معرفة تركيز السكر في مصل مريض فإننا نحضر ثلاثة أنابيب (أنبوب الشاهد + أنبوب العياري + أنبوب المجهول) وبعد المزج الجيد والحضن في درجة حرارة الغرفة أو في الحمام المائي (حرارة ٣٧) مدة من الزمن ينتهي التفاعل ويتشكل لون، هو اللون الذي نقيس امتصاصيته بواسطة الأجهزة.

◀ ندخل الأنبوب الأول للجهاز ونعاير الجهاز على الامتصاصية، (وكأننا نقول للجهاز اعتبر شدة هذا اللون، واحذفه من القياس لأنه ليس ناجم عن التفاعل).

◀ ندخل الأنبوب الثاني للجهاز ونسجل رقم امتصاصيته AS (مثلاً ٠,٢)

◀ ندخل الأنبوب الثالث للجهاز ونسجل رقم امتصاصيته AU (مثلاً ٠,١)

← نطبق قانون بيير-لامبرت من أجل المحلول العياري:

$$A_s = \epsilon \times C_s \times b$$

← ونطبق قانون بيير-لامبرت من أجل المحلول المجهول:

$$A_u = \epsilon \times C_u \times b$$

وبأخذ النسبة بين العلاقتين:

$$\frac{A_u}{A_s} = \frac{\epsilon \times C_u \times b}{\epsilon \times C_s \times b}$$

$$C_u = A_u \frac{C_s}{A_s}$$



تركيز المحلول المجهول = شدة امتصاص المحلول المجهول × شدة امتصاص المحلول العياري

نعوض فنجد أن تركيز السكر عند المريض:

$$C_u = 0.1 \frac{100}{0.2} = 50 \text{ ملغ / دل}$$

للسهولة يطلق على (تركيز المحلول العياري/شدة امتصاص المحلول العياري) اسم معامل التركيز Concentration Factor، لأننا عادة نحضر أنبوب العياري مرة واحدة فقط ونحسب معامل التركيز وفي المعايير التالية وللسهول نحضر فقط أنبوب المجهول ونطبق العلاقة:

$$C = A \times F$$

طريقة القراءة باستخدام جهاز BTS 310 صنع شركة بيوسيستم الإسبانية

1. عند تشغيل الجهاز يقوم بالفحص الذاتي ومن ثم تظهر عبارة Ready To Work Press Enter نضغط Enter فيطلب الجهاز إدخال التاريخ، ندخل تاريخ (رقمين لكل خانة).
2. تظهر القائمة الرئيسية: نختار رقم 1 Absorbance.
3. تظهر قائمة القراءة بموجة وحيدة أو بموجتين: نختار رقم 1 Monochromatic.
4. تظهر قائمة الموجات: نختار رقم الموجة المناسب ونضغط Enter.



٥. يطلب إدخال حجم السائل الذي سيحسب من الأنبوب إلى داخل الجهاز مقدراً بالميكرون (حجم الشفط Sipping Volume): فنكتب ٤٠٠ ونضغط Enter.

٦. يطلب إدخال الزمن اللازم للقراءة مقدراً بالثانية Sabilize Time: فنكتب ١ ونضغط Enter.

٧. يطلب إدخال الحرارة Temperature: فنكتب ٠ ونضغط Enter.

٨. يطلب إدخال البلانك Enter Base Line: ندخل أنبوب البلاستيك ونضغط pump وعند توقف صوت المضخة نسحب الأنبوب (لا تسجل أي قراءة)

٩. يطلب إدخال العينات Enter sample: ندخل أنبوب الستاندر ونضغط pump وعند توقف صوت المضخة نسحب الأنبوب ونسجل قراءته ومن ثم ندخل أنبوب العينة ونسجل قراءته، ونقوم بالحساب كما هو معلوم مسبقاً.

ملاحظات:

- ندخل أنبوب الشفط البلاستيكي جيداً داخل أنبوب المعايرة كي لا يدخل هواء مع السائل إلى داخل الجهاز لأن ذلك يسبب أخطاء كبيرة جداً.
- عند القراءة على الأجهزة يجب أن تكون المحاليل راتقة تماماً ولا تحوي أي عكارة، لأن العكارة تسبب أخطاء فادحة في قراءة الامتصاصية، وغالباً ما يكون سببها التلوث.
- السبب الأشيع للأخطاء التي تحدث أثناء المعايرات هو عدم الدقة في عملية سحب الكاشف أو العينة بواسطة الممصات نصف الآلية Micropipettes أو عدم مسح رأس الممص جيداً عند أخذ الحجوم الصغيرة.
- لا يوجد عمل دقيق ٠.٠١٪ لذلك فإن النتائج التي نحصل عليها لن تكون دقيقة تماماً وإنما يوجد نسبة من الخطأ لا يمكن التحكم بها، وعادة الخطأ المسموح به في بعض المعايرات قد يصل حتى ٠.١٪.

المكونات الأساسية لمقياس الضوء

تتكون معظم أجهزة مقياس الضوء من أجزاء أساسية مهما اختلفت أنواع هذه الأجهزة، وهذه الأجزاء هي:

A. مصدر ضوئي Light Source.

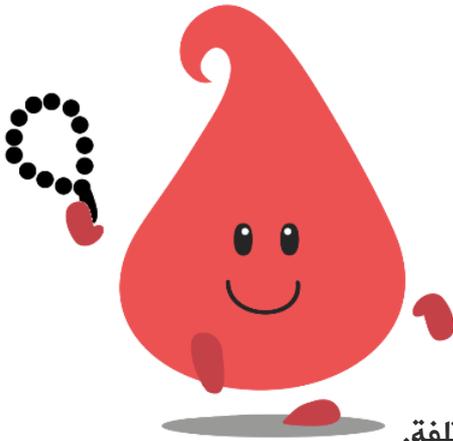
B. مستفرد الضوء الأحادي Monochromator.

C. الكوفيت Cuvette.

D. مكشاف شدة الضوء detector.

E. قارئة أو مسجلة recorder, meter.

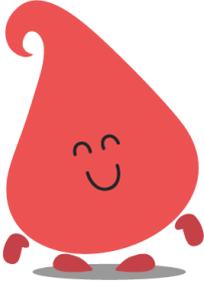
ويمكن الاختلاف بين جهاز وآخر في تفاصيل وعمل وتطور كل من هذه الأجهزة المختلفة.



١. المصدر الضوئي:

هو عادة مصباح Lamp من التنغستين Tungsten أو الدوتريوم Deutrium أو الهالوجين وهو الأكثر استعمالاً حالياً

٢. مستفرد اللون الأحادي:



مهمة هذا الجزء هي الحصول على حزمة ضوئية أحادية اللون، أي لها طول موجة محدد، وذلك لأن كل لون من الألوان التي قد تنتج عن التفاعلات المختلفة يمتص الضوء بشكل أعظمي عند طول موجة محددة هي التي نستخدمها لقياس الامتصاصية.

أنواع مستفردات اللون:

✓ المرشحات Filters: وهي قطع الزجاج لكل منها لون محدد، وعند مرور الضوء الأبيض عبرها فهي تعطي ضوءاً ملوناً له طول موجة Wavelength معين، أي أنها تمتص جميع ألوان الطيف ماعداً طيفاً واحداً له طول موجة محدد.

✓ المنشور الزجاجي Glass prism: وهو منشور زجاجي عادي يستعمل للحصول على الطيف في المجال المرئي (٢٦٠ - ٧٥٠) نانومتر، وللحصول على المجال فوق البنفسجي يستعمل منشور من مادة الكوارتز إذ أن الزجاج يمتص جزءاً كبيراً من الأشعة فوق البنفسجية.

✓ كاسرات الضوء المحززة Diffraction gratings: وتتكون من شريحة شفافة أو عاكسة للضوء، يوجد على سطحها عدد كبير جداً من التحويلات الطولية المتوازية، وعندما يسقط الضوء على سطحها تقوم هذه التحويلات بعمل المنشور الزجاجي وبالتالي تحلل الضوء ولكن بشكل أكثر انتظاماً واتساعاً من المنشور الزجاجي.

٣. الكوفيت:

هو الوعاء المستعمل لاحتواء السائل المراد قياس تركيز المادة فيه، وهو مصنوع غالباً من الزجاج أو البلاستيك، ولكنه لابد أن يكون من الكوارتز عند القياس في المجال فوق البنفسجي. ويفضل أن يكون بشكل مربعاً وبقطر داخلي ثابت ١ سم (السطح الدائري يسبب تشتت الضوء).

٤. مكشاف شدة الضوء:

وهو الجزء الأكثر أهمية في جهاز قياس الضوء الطبقي، إذ يقوم بتحويل الإشارة الضوئية إلى إشارة كهربائية تتناسب طردياً مع شدة الإشارة الضوئية.

٥. القارئة أو المسجلة:

تظهر شدة الإشارة الكهربائية الصادرة عن المكشاف إما بشكل أرقام على شاشة أو بشكل حركة لمؤشر على لوحة مرقمة...

امتحانات هامة

⊗ Kit: عبوات جاهزة تجارياً تحوي الكواشف اللازمة لاختبار معين مع العياري والنشرة الورقية المرفقة

ملاحظة هامة جداً: قبل البدء بإجراء أي معايرة نقرأ النشرة الورقية المرفقة بدقة لأنها تحتوي على كل معلومات التفاعل (درجة الحرارة-كمية الكاشف -كمية المصل-مدة الحضانة-طريقة العمل ...).

⊗ Micropipettes: الممصات الدقيقة التي يتم بواسطتها أخذ كميات صغيرة من المصل أو الكواشف، لها قياسات مختلفة من ٥ ميكروليتر حتى ٥ مل (١ مل = ١٠٠٠ ميكروليتر).

⊗ Sensitivity الحساسية: مقدرة الطريقة التحليلية على الكشف عن الفروق الصغيرة في تركيز المادة والتمييز بين هذه الفروق.

⊗ Specificity النوعية: إمكانية الطريقة التحليلية على تعيين المادة المعنية لوحدها دون تداخل Interference ملحوظ بوجود مواد أخرى.

⊗ Linearity الحدية: التركيز الذي تبدأ عنده الطريقة بالخروج عن قانون بير-لانبرت أي لا تعود الامتصاصية متناسبة مع التركيز بشكل خطي، (علمياً عندما نحصل على تركيز قريب أو أعلى من الحدية نعيد إجراء التحليل بعد تمديد المصل بالماء المقطر ومن ثم نضرب النتيجة بمقلوب نسبة التمديد).

نسبة التمديد = حجم المصل / (حجم المصل + حجم الماء المقطر)

اللون	اللون	الموجات مقدره بالنانومتر
	٤٠٠-٢٠٠	الاشعة فوق البنفسجية
أصفر مخضر	٤٥٠-٤٠٠ بنفسجي	الاشعة المرئية
اصفر	٤٨٠-٤٥٠ (ازرق)	
برتقالي	٤٩٠-٤٨٠ (ازرق مخضر)	
احمر	٥٠٠-٤٩٠ (أخضر مزرق)	
قرمزي	٥٦٠-٥٠٠ (أخضر)	
بنفسجي	٥٧٥-٥٦٠ (أخضر مصفر)	
ازرق	٥٩٠-٥٧٥ (اصفر)	
ازرق مخضر	٦٢٥-٥٩٠ (برتقالي)	
أخضر مزرق	٧٥٠-٦٢٥ (احمر)	

الفصل الرابع

استقلاب الغليكوجين

Glycogen Metabolism

1-4 مقدمة Introduction

يُعد الغليكوجين الشكل الخزين للجلوكوز، وكما رأينا سابقاً في فصل المدخل إلى السكريات، الغليكوجين عبارة عن بوليمر Polymer كبير ومتفرع مكون من تكاثف ثمالات الجلوكوز (الشكل 1)، لذلك عند تحطمه نحصل على جزيئات الجلوكوز وذلك عند حاجة الجسم إلى الطاقة. معظم ثمالات الجلوكوز في الغليكوجين تكون مرتبطة مع بعضها عبر الرابطة الغليكوزيدية α -1,4-Glycosidic bonds. بالنسبة للفروع، تظهر للرابطة الغليكوزيدية α -1,6-Glycosidic bonds كل عشر ثمالات جلوكوز. تذكر أن للرابطة α -Glycosidic linkages تعطي الشكل الحلزوني المفتوح لسلسلة الغليكوجين. يُعد الغليكوجين بشكله الفراغي هذا من المركبات الغير مُرجعة كما هو حال الحموض الدسمة، لذلك هو ليس غنياً بالطاقة مثلها. فالسؤال الذي يطرح نفسه لماذا إذاً يخزن الكائن الحي الطاقة بشكل الغليكوجين؟ لماذا لا يحول كل الطاقة الفائضة إلى حموض دسمة؟

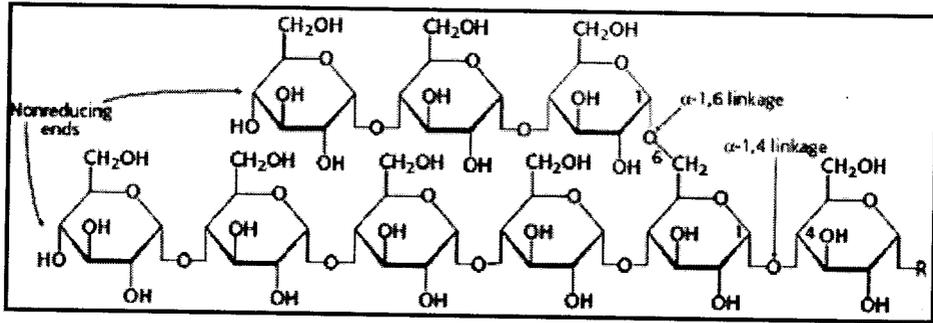
يُعد الغليكوجين احتياطي الوقود للجسم لعدة أسباب:

- إن السيطرة على تحطم الغليكوجين Glycogen Degradation وتحرير الجلوكوز، يزيد من كمية الجلوكوز المتوفرة بين وجبات الطعام. لذلك يلعب الغليكوجين دور المحافظة على مستويات ثابتة للجلوكوز في الدم. هذا الدور هو في غاية الأهمية كون الجلوكوز هو الوقود الوحيد للدماغ عدا في حالات الصيام الطويلة.
- الجلوكوز في الغليكوجين مؤهب لأي نشاط مفاجئ يقوم به الجسم.

- على خلاف الحموض الدسمة، تحرير الجلوكوز يزود الطاقة اللازمة في غياب الأوكسجين ويغطي جميع الفعاليات اللاهوائية Anaerobic activity.

المواقع الأساسية لتخزين الغليكوجين هي الكبد Liver والعضلات الهيكلية Skeletal muscle. غير أن تركيزه أعلى في الكبد منه في العضلات (10% مقابل 2% بالوزن). أما كتلة الغليكوجين المخزن في العضلات فتكون أكبر منها في الكبد. يوجد الغليكوجين في سيتوبلازما الخلية بشكل حبيبات يتراوح قطرها من 10 إلى 40 nm.

اصطناع الغليكوجين وتحطمه في الكبد، يكون بشكل منظم للحفاظ على مستويات ثابتة للجلوكوز في الدم بحسب حاجة الجسم. بينما في العضلات هذه العملية تُنظم وفق حاجة العضلة نفسها فقط.



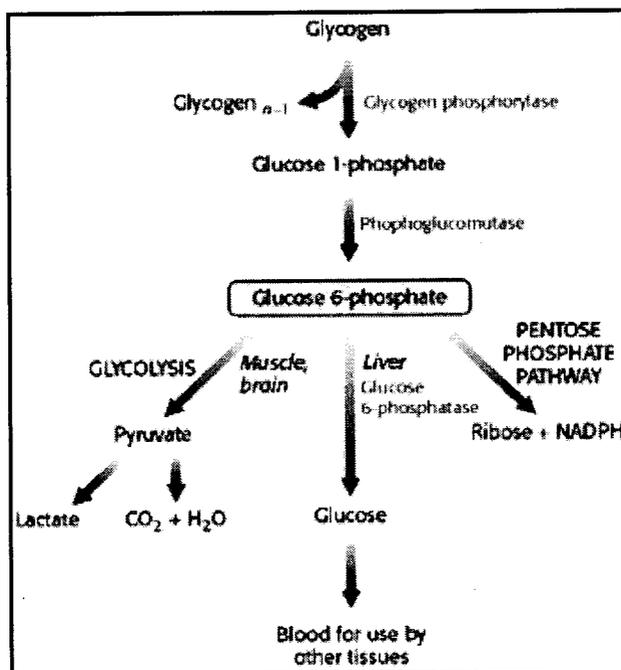
الشكل 1: بنية الغليكوجين.

يُعد تحطم واصطناع الغليكوجين عملية حيوية بسيطة. تحطم الغليكوجين Glycogen degradation يشمل ثلاث خطوات:

- 1- تحرير glucose 1-phosphate من الغليكوجين.
- 2- إعادة توضع الركازة الغليكوجين في الفراغ ليُسمح أو ليُصبح أكثر عرضة لعمليات التحطيم اللاحقة.
- 3- تحول Glucose 1-phosphate إلى Glucose 6-phosphate لإتمام مراحل الاستقلاب اللاحقة.

مصير الـ Glucose 6-phosphate المنشكل من عملية التحطيم يتمثل بثلاث اتجاهات (الشكل 2):

- 1- المركب الأساسي للدخول في عملية تحلل السكر Glycolysis.
- 2- يتجه ضمن مسلك Pentose phosphate لينتج الـ NADPH ومشتقات الريبوز.
- 3- يتحول إلى جزيئات غلوكوز حر تذهب إلى مجرى الدم. هذا التحول يحدث بشكل أساسي في الكبد وبشكل أقل في الأمعاء والكلية.



الشكل 2: مصير glucose 6-phosphate.

يتطلب اصطناع الغليكوجين Glycogen synthesis شكلاً فعالاً للغلوكوز، UDP-glucose (uridine diphosphate glucose). هذا المركب يتشكل من تفاعل الـ UTP مع الـ glucose 1-phosphate. ثم يضاف الـ UDP-glucose إلى النهاية غير المرجعة لجزيئة الغليكوجين. وكما هو الحال في تحطم الغليكوجين، على جزيئة الغليكوجين أن يعاد ترتيبها في الفراغ لإتمام عملية الاصطناع.

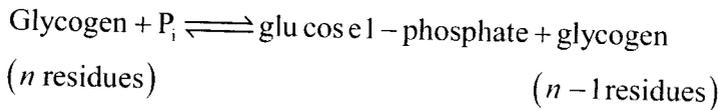
إن تنظيم عمليات تحطم واصطناع الغليكوجين في غاية التعقيد، فالعديد من الجمل الإنزيمية تعمل فيها، وهذه تستجيب إلى عدة مؤثرات في الخلية كالمستقلبات Metabolites أو هرمونات.

2-4- تحطم الغليكوجين Glycogen Breakdown

إن عملية تحطيم الغليكوجين لإنتاج الـ Glucose 6-phosphate اللازم لعملية الاستقلاب، تتطلب أربع إنزيمات: إنزيم لتحطيم الغليكوجين، إنزيمان لإعادة ترتيب جزيئة الغليكوجين في الفراغ لتبقى ركازة لعملية التحطيم Degradation وإنزيم يحول ناتج تحطم الغليكوجين إلى مركبات مناسبة لإتمام عملية الاستقلاب اللاحقة. سندرس فيما يلي فعالية هذه الإنزيمات بشيء من التفصيل.

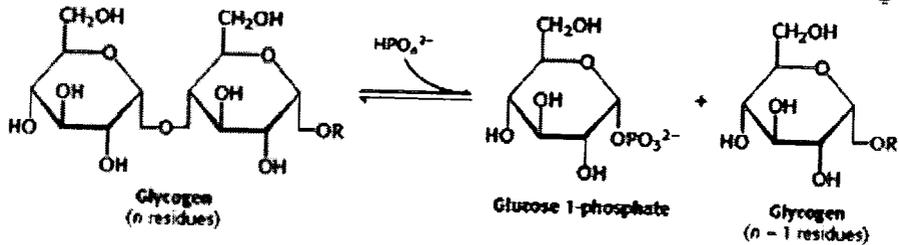
1-2-4- تفاعل تحطم الغليكوجين بواسطة Glycogen phosphorylase

يقطع الـ *Glycogen phosphorylase* ركازته جزيئة الغليكوجين عن طريق إضافة زمرة فوسفات (Pi) الموجودة ضمن بنيته (الشكل 3)، لإنتاج Glucose 1-phosphate وهذه العملية تعرف باسم Phosphorolysis.

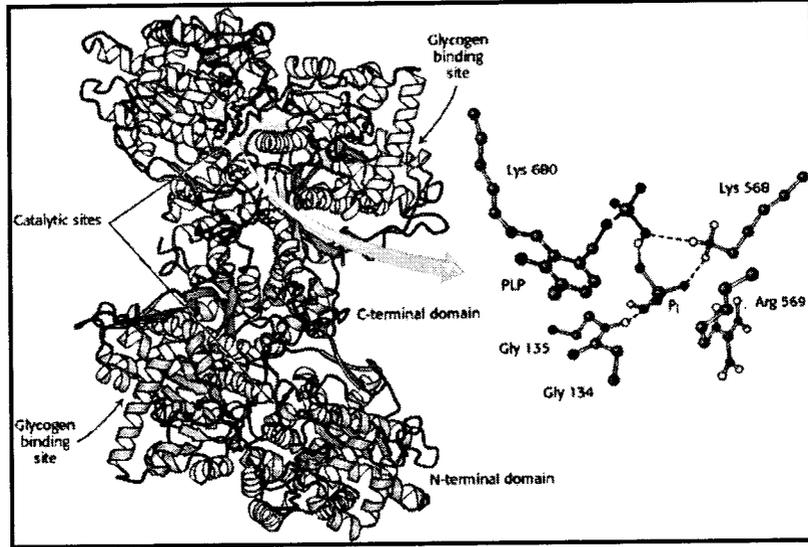


يتابع الـ Phosphorylase الإزالة المتسلسلة لثمالات الـ Glycosyl من النهاية غير المرجعة لجزيئة الغليكوجين التي تحمل مجموعة هيدروكسيل حرة على ذرة الكربون رقم 4-OH free (الشكل 1).

تقوم زمرة الفوسفات بكسر الرابطة الغليكوزيدية المتشكلة بين ذرة الكربون C-1 في ثمالة الجلوكوز الطرفية وذرة الأكسجين C-4 في الثمالة المجاورة.



إن تفاعل التحطم هذا بإدخال زمرة فوسفات Phosphorolytic cleavage، هو تفاعل محبذ طاقياً لأنه يحرر جزيئة غلوكوز مفعلة مرتبطة بالفوسفات. على خلاف تفاعل الانقسام بإضافة جزيئة ماء Hydrolytic cleavage حيث يكون الغلوكوز الناتج بحاجة إلى استهلاك جزيئة ATP. ميزة أخرى لتفاعل Phosphorolytic cleavage في خلايا العضلات، هي أن المركب الناتج Glucose 1-phosphate مشحون سلباً في الشروط الفيزيولوجية وبالتالي لا يستطيع الخروج من الخلية.



الشكل 3: بنية الـ Glycogen phosphorylase

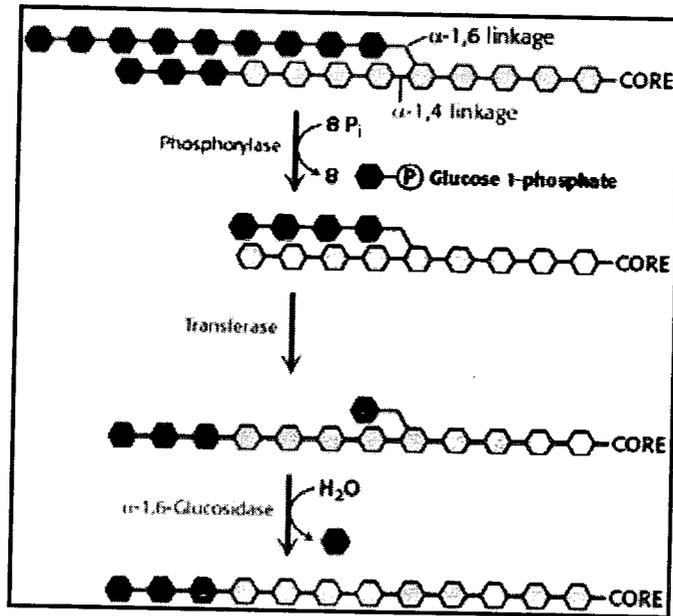
2-2-4- إنزيمات تزيل التفرع من أجل إتمام تحطم الغليكوجين

A Debranching Enzyme for the Breakdown of Glycogen

يُعد الـ *Glycogen phosphorylase* الإنزيم الرئيسي في عملية تحطم الغليكوجين، فهو قادر أن يقوم بالعملية لوحده في حال لم تصادفه عقبات. فالرابطة الغليكوزيدية α -1,6-Glycosidic bonds الموجودة في فروع الغليكوجين غير معرضة للانقسام بهذا الإنزيم. في الحقيقة، يتوقف الإنزيم فوسفوريلاز عن قطع الروابط الغليكوزيدية من النوع α -1,4 linkages، عند قبل وصوله إلى نقطة التفرع Branch point بأربع ثمالات. ولما كان كل فرع يتكون من 1-10 ثمالات غلوكوز، فتحطم الغليكوجين بالفوسفوريلاز لوحده سوف يتوقف بعد تحريره 6 جزيئات غلوكوز لكل فرع.

فالسؤال هنا كيف سيتم الاستفادة من جزيئة الغليكوجين المتبقية كوقود؟
 بعد توقف الفوسفوريلاز عن العمل يتدخل إنزيمان إضافيان لاستكمال عملية
 التحطم وهما: الـ *Transferase* والـ *α -1,6-Glucosidase*. اللذان يعيدان تشكيل
 الغليكوجين remodel the glycogen لاستكمال عملية التحطم بالفوسفوريلاز.
 آلية إعادة ترتيب شكل الغليكوجين هذه موضحة بالشكل 4:

- في البداية تتحطم الروابط α -1,4-Glycosidic Bonds في كل فرع بواسطة
 الفوسفوريلاز تاركاً أربع شمالات غلوكوز لكل فرع.
- يأتي الإنزيم *Transferase* ليزيح ثلاث شمالات من الفرع العلوي ليضمها إلى
 الفرع المجاور.
- يتم إزالة الشمالة الرابعة المتبقية والمرتبطة بالفرع السفلي عبر الرابطة α -1,6-
 Glycosidic bond بواسطة الإنزيم *α -1,6-Glucosidase*. بالنتيجة نحصل على
 سلسلة مستقيمة جميع روابطها من النوع α -1,4 linkages مما يسمح
 للفوسفوريلاز بمتابعة عمله. جزيئات الغلوكوز المتحررة يتم فسفرتها بواسطة
 الإنزيم *Hexokinase*.

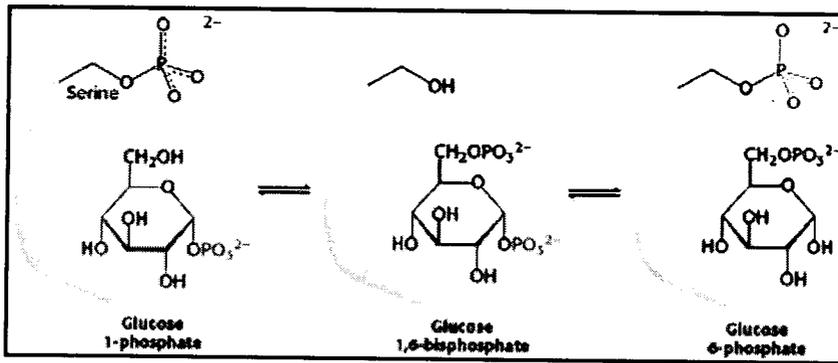


الشكل 4: إعادة تشكيل الغليكوجين Glycogen Remodeling

4-2-3- تحويل Glucose 1-phosphate إلى Glucose 6-phosphate بواسطة

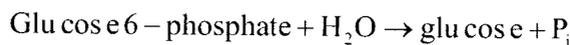
.Phosphoglucomutase

الـ Glucose 1-phosphate المتشكل من حلقة الروابط الغليكوزيدية للغليكوجين بإدخال زمرة فوسفات Phosphorolytic cleavage، يجب أن يتحول إلى Glucose 6-phosphate حتى نتابع من خلاله مسلك الاستقلاب. هذا الانزياح لزمرة الفوسفات يتوسطه الإنزيم *Phosphoglucomutase* (الشكل 5). الموقع الفعال للإنزيم يحوي ثمالة الحمض الأميني السيرين Serine مرتبطة بزمرة فوسفات. هذه الزمرة يتم نقلها إلى الركيزة Glucose 1-phosphate وتحديداً على ذرة الكربون C-6. ثم تنتقل زمرة فوسفات C-1 إلى ثمالة السيرين نفسها في الإنزيم. مما يؤدي إلى تشكل الـ Glucose 6-phosphate وإعادة تفعيل الإنزيم.



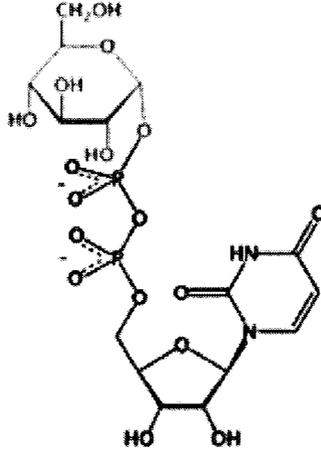
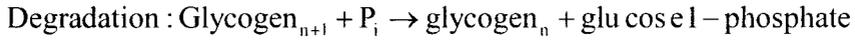
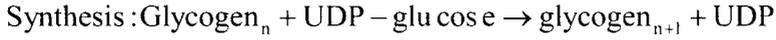
الشكل 5: تفاعل التحويل الذي يتوسطه الإنزيم *Phosphoglucomutase*.

الـ Glucose 6-phosphate لا يستطيع مغادرة الخلية، لذلك يحتوي الكبد على إنزيمات محلقة Hydrolytic enzyme تفصل زمرة الفوسفات لنحصل على الغلوكوز الجهد القادر على النفوذ من الخلية إلى الدم. الإنزيم المسؤول عن هذه العملية هو الـ Glucose 6-phosphatase وهو موجود على الوجه الداخلي لغشاء الشبكة الاستوبلازمية الداخلية الملساء Smooth Endoplasmic Reticulum. وهو الإنزيم نفسه الذي درسناه في عملية استحداث السكر [راجع آلية عمل الإنزيم من الفصل الثاني الفقرة 3].



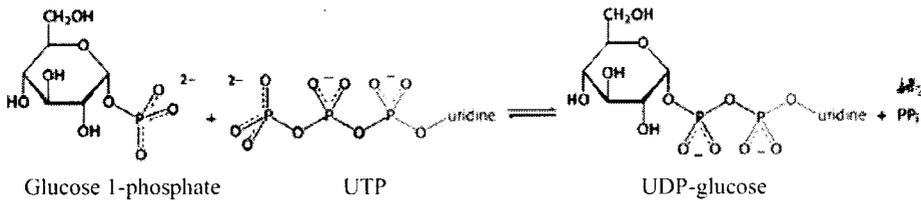
3-4 اصطناع الغليكوجين Glycogen synthesis

في مسلك اصطناع الغليكوجين يتم استخدام المركب Uridine diphosphate glucose (UDP-glucose) بدلاً من الـ glucose 1-phosphate كمصدر للغلوكوز الحر الفعال.



Uridine diphosphate glucose
(UDP-glucose)

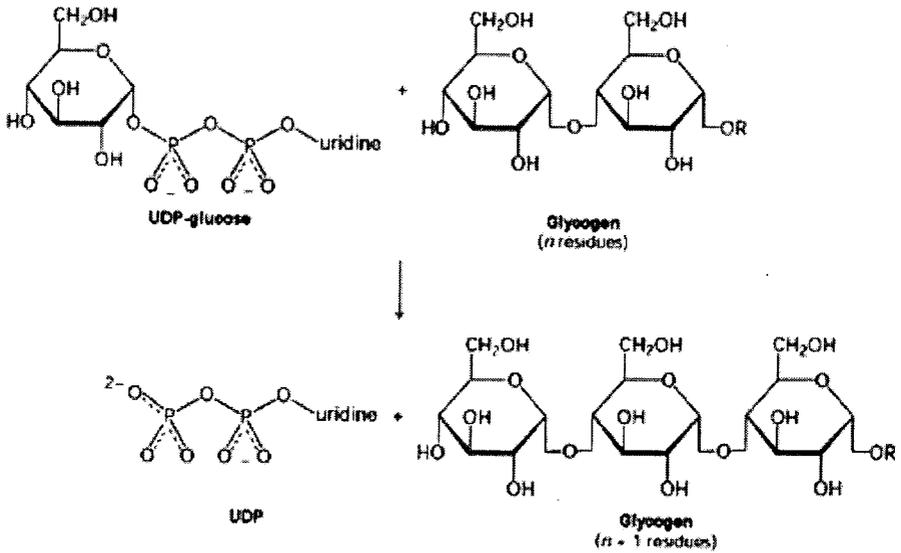
يتشكل المركب UDP-glucose من تفاعل Glucose 1-phosphate مع Uridine triphosphate (UTP) بواسطة الإنزيم *UDP-glucose Pyrophosphorylase*.



هذا التفاعل هو تفاعل عكوس، وفي الجسم يتم حلمهة البيروفوسفات المتشكلة *pyrophosphate (PPi)* إلى *Orthophosphate* بواسطة الإنزيم بيروفوسفاتاز الغير عضوي *Inorganic pyrophosphatase*.

1-3-4- نمو سلسلة الغليكوجين بواسطة Glycogen Synthase

نمو سلسلة الغليكوجين يتم بإضافة وحدة Glucosyl إلى النهاية الغير مرجعة لثمالات الغليكوجين. تنتقل وحدة الـ Glucosyl المفعلة (UDP-glucose)، إلى زمرة الهيدروكسيل المرتبطة بـ C-4 لثمالة الغلوكوز الطرفي في الغليكوجين، لتشكل معها رابطة من النوع α -1,4-Glycosidic linkage وتزويج بذلك مجموعة الـ UDP. هذا التفاعل يتم بواسطة الإنزيم *Glycogen synthase* الذي يُعد الإنزيم الرئيسي في عملية اصطناع الغليكوجين.



يضيف الإنزيم *Glycogen synthase* وحدة الـ Glucosyl إلى سلسلة السكر المتعدد Polysaccharide chain في حال احتوائه على الأقل أربع ثمالات. إذا اصطناع الغليكوجين يتطلب قطعة ابتدائية Primer. هذه القطعة تحمل على بروتين خاص يُدعى Glycogenin. هذا البروتين عبارة عن وحدتين Subunits، كل وحدة ترتبط عبر ثمالة الحمض الأميني التيروسين Tyrosine مع سلسلة قليلة التعدد من وحدات غلوكوز مرتبطة ببعضها α -1,4-glucose.

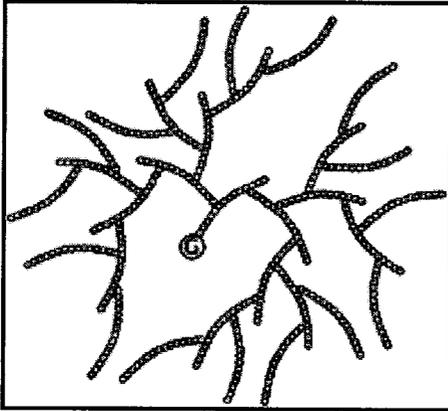
يتم تشكل هذه السلسلة عبر وساطة كل وحدة Subunit للبروتين Glycogenin لإضافة 8 وحدات غلوكوز إلى تحت الوحدة الأخرى. وهكذا بتأمين القطعة الابتدائية للغليكوجين، تتم متابعة اصطناع الغليكوجين.

2-3-4- إنزيمات التفرع لتشكل الرابطة الفرعية

A Branching Enzyme Forms α -1,6 Linkages

إن تشكيل الرابطة من النوع α -1,4 linkages يتم بتوسط الإنزيم *glycogen Synthase* فقط. لذلك لإتمام عملية الاصطناع نحن بحاجة إلى إنزيم آخر ليشكل الرابطة من النوع α -1,6 linkages المسؤولة عن إعطاء بوليمر الغليكوجين الشكل المتفرع. يحصل التفرع بعد عدة ثمالات غلوكوز مرتبطة مع بعضها α -1,4 linkages بواسطة *Glycogen synthase*. عملية التفرع تحصل بكسر الرابطة α -1,4 link وتشكيل الرابطة α -1,6 link (الشكل 6): هذا التفاعل مختلف عنه في عملية إزالة التفرع Debranching التي شاهدهاها في عملية تحطم الغليكوجين. تنتقل مجموعة من الثمالات [عادة 7 ثمالات] إلى موقع داخلي في الغليكوجين وتشكل هناك رابطة من

النوع α -1,6 linkage بواسطة إنزيم واحد *Transferase* الذي ينتمي إلى نفس عائلة إنزيمات إزالة التفرع والتي تُعرف بعائلة الاميلاز *α -Amylase family*. ترتبط أولاً سلسلة ثمالات الغلوكوز α -1,4 linkage مع ثمالة الاسبارتات *Aspartate* في الإنزيم وهذا ينقلها بدوره إلى عمق جزيئة الغليكوجين ليربطها به برابطة α -1,6 linkage.

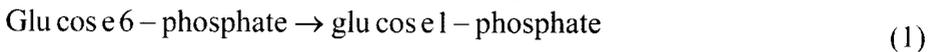


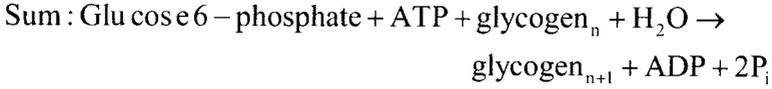
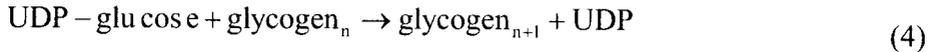
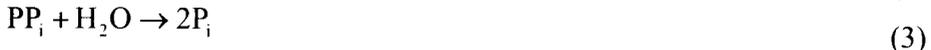
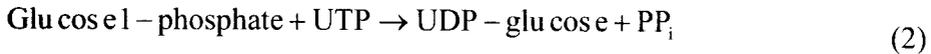
الشكل 6: التفرع في جزيئة الغليكوجين

والحرف G هنا يرمز إلى البروتين *glycogenin*

من عدد الثمالات الطرفية التي هي مواقع عمل الإنزيمات *Glycogen phosphorylase* و *synthase*. ومنه يزيد التفرع من سرعة اصطناع وتحطم الغليكوجين.

محصلة تفاعلات عملية اصطناع الغليكوجين تتمثل بالمعادلات:





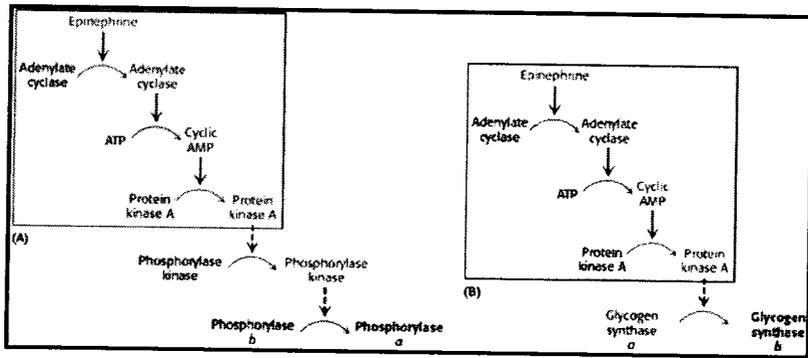
التفاعل الخامس يتوسطه الإنزيم *Nucleoside diphosphokinase*

4-4- تنظيم استقلاب الغليكوجين Regulation of Glycogen metabolism

إن عملية تحطم واصطناع الغليكوجين هي عملية منظمة بشكل تبادلي. وكنتا العمليتين يسيطر عليهما مؤثر هرموني يولد سلسلة من تفاعلات الـ cAMP عبر البروتين كيناز (الشكل 7). فالبروتين Protein Kinase A (PKA) المُفعّل بهذا المسلك، يضيف زمرة فوسفات إلى الإنزيم Phosphorylase kinase فيفعله. بالإضافة إلى ذلك، يضيف الـ Protein Kinase A زمرة فوسفات إلى الإنزيم Glycogen synthase، وهذا يقود إلى تخفيض فعاليته الإنزيمية. آلية التنظيم الهامة هذه تمنع الغليكوجين من أن يتم اصطناعه في نفس الوقت الذي يتم فيه تحطمه. السؤال الآن هو كيف تتعكس الفعالية الإنزيمية حتى تتوقف عملية التحطيم لتبدأ عملية الاصطناع؟

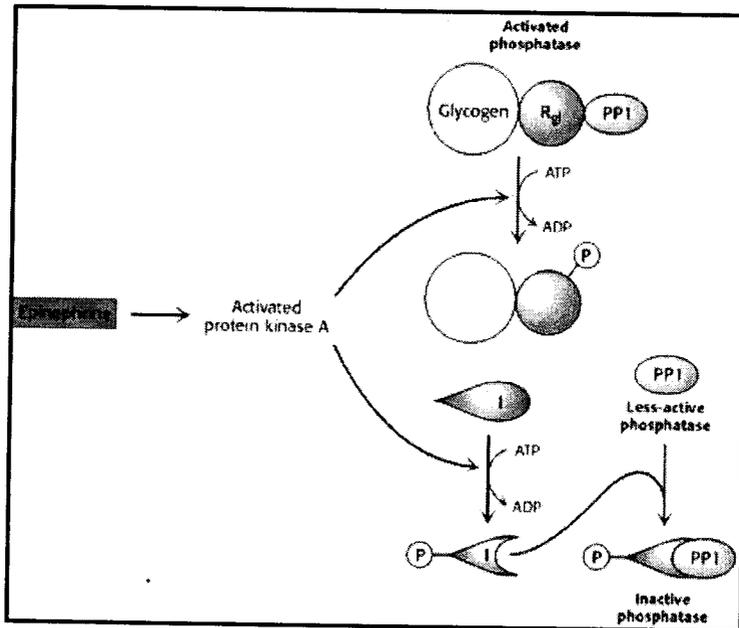
إن الفعالية الإنزيمية ينعكس دورها بتأثير من الإنزيم الفوسفاتاز (1) *Protein phosphatase 1* ويرمز له عادة بـ PPI الذي يزيل زمرة الفوسفات من الإنزيم Phosphorylase kinase وبالتالي يثبط فعاليته ويوقف عملية التحطم. بالمقابل يقوم الـ PPI بإزالة زمرة الفوسفات من الـ Glycogen synthase ليحوّله إلى الشكل الفعال PPI منه تنشيط عملية اصطناع الغليكوجين.

الآن السؤال ما الذي ينظم عمل الفوسفاتاز 1؟ الفوسفاتاز عبارة عن بروتين مؤلف من ثلاث وحدات: الوحدة PPI التي تقوم بفعل الوساطة Catalytic subunit، الوحدة R_{GI} التي لها ألفة عالية للغليكوجين والوحدة المثبّطة (I) Inhibitor subunit (الشكل 8).



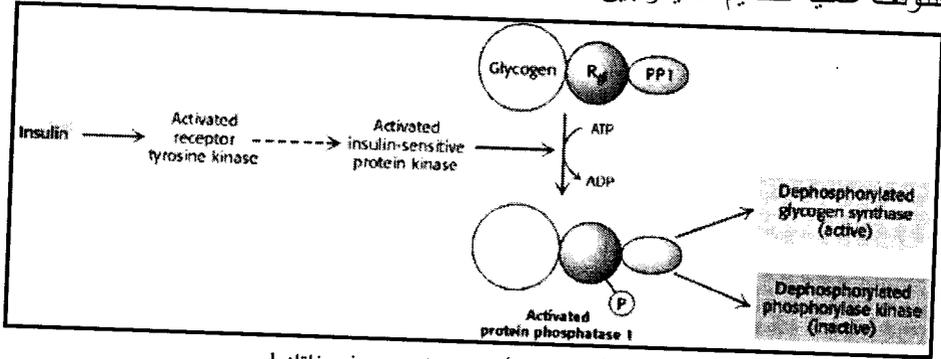
الشكل 7: التنظيم المنسق لاستقلاب الغليكوجين. الاستقلاب منظم تحت تأثير هرموني [الايبينفرين أو الادرينلين] الذي يولد شلال ال cyclic AMP. الطرف A يمثل التحطم والطرف B يمثل الاصطناع. المركبات باللون الأحمر هي الشكل غير الفعال والتي باللون الأخضر هي الشكل الفعال

لنفترض أننا أمام حالة تحطم الغليكوجين، في هذه الحالة يكون ال PKA مفعلاً تحت تأثير الهرمون. اثنتان من وحدات ال PPI هما ركازة للإنزيم PKA. فسفرة الوحدة R_{GI} بواسطة ال PKA تؤدي إلى فصلها عن الوحدة العاملة PPI وبالتالي إلى انخفاض في فعالية الفوسفاتاز (الشكل 8). فسفرة الوحدة (I) يفعل ارتباط هذه الوحدة بالوحدة PPI ومن ثم تثبيط كامل لفعالية الإنزيم.



الشكل 8: تنظيم عمل الفوسفاتاز I (PPI).

كيف تتعرض عملية اصطناع السكر؟ وجود الهرمون دليل أننا في حالة جوع وهذا بدوره يحرض الغليكوجين على التحطم ومن ثم الـ Glucagon يثبط في هذه المرحلة اصطناع الغليكوجين. في حال ارتفاع مستويات الغلوكوز بالدم، يتدخل هرمون الانسولين Insulin ليحرض عملية اصطناع السكر. وذلك بتعرض مسلك تفعيل الإنزيم Protein phosphatase 1 (الشكل 9). في الخطوة الأولى يرتبط الأنسولين بمستقبلات التيروسين كيناز Receptor tyrosine kinase الموجودة في غشاء الخلية. هذا الارتباط يفعل سلسلة من تفاعلات الفسفرة باتجاه فسفرة الوحدة R_{GI} ومن ثم تفعيل الفوسفاتاز على خلاف تأثير الـ Protein kinase A. من ثم يتوسط الفوسفاتاز الفعال إزالة فسفرة للإنزيم Glycogen synthase فتتفعل عملية اصطناع الغليكوجين في الكبد. وبالترايق يتوسط إزالة فسفرة للفوسفوريلاز كيناز Phosphorylase kinase فتتوقف عملية تحطيم الغليكوجين.



الشكل 9: تفعيل الأنسولين للبروتين فوسفاتاز 1