المحاضرة السادسة

الهرمونات الجنسية Sex Hormones

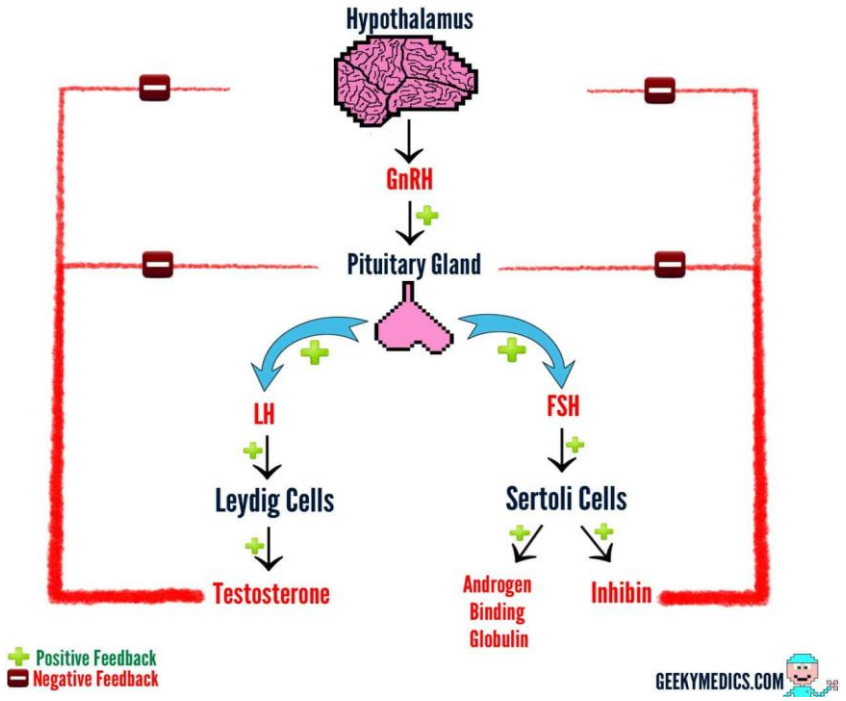
تعد هذه الهرمونات العامل الرئيسي في البلوغ الجنسي من حيث الشكل والوظيفة إذ تضمن تمايز الصفات الجنسية عند الذكر والانثى كما تؤمن الوظيفة الهامة وهي التكاثر من أجل استمرار النوع. تصطنع هذه الهرمونات في الغدد الجنسية والتي بعكس الغدد الباقية يبدأ عملها عند عمر محدد هو عمر البلوغ.

1. الهرمونات الجنسية الذكرية

على الرغم من ان البلوغ يشير إلى نضج المحور التناسلي وتطور الصفات الجنسية الثانوية، فإنه يتضمن استجابة متناسقة لجمل هرمونية متعددة تشمل الغدة الكظرية ومحور هرمون النمو. يتم ابتداء تطور الصفات الجنسية الثانوية بواسطة البلوغ الكظري والذي يحدث عادة بين عمر الـ6 – 8 سنوات عندما تبدأ قشر الكظر بإفراز الأندروجينات ولا سيما الدي هيدرو ايبي اندروستيرون. تتسارع عملية النضج الجنسي عبر تفعيل المحور الوطائي - النخامي وإنتاج الهرمون الموجه للأقناد (GnRH).

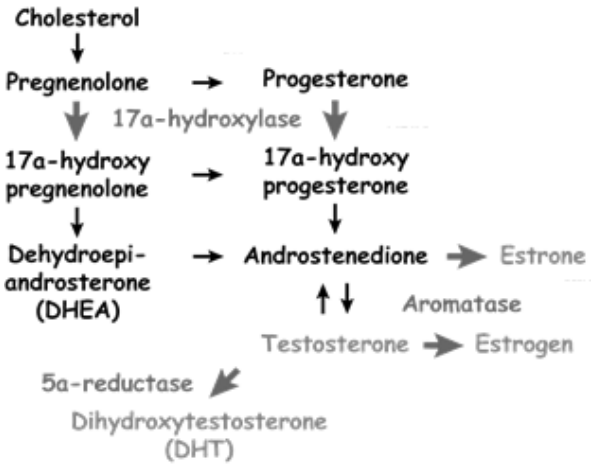
تنظيم المحور الوطائي – النخامي – الخصوي لذى الذكر البالغ

ينظم الـ GnRH انتاج موجهات القند من النخامى وهي الهرمون المحرض للجريب FSH و الهرمون الملوتن LH. يتحرر الـ GnRH بشكل نبضات منفصلة حوالي كل ساعتين. يؤدي ذلك إلى نبضات مترافقة من الـ LH والـ FSH تفسر هذه النبضات الهرمونية الديناميكية جزئيا الاختلافات الواسعة في الـ LH و التستوستيرون حتى لدى الفرد الواحد. يحرض الـ LH خلايا ليدغ في الخصية على إفراز التستوستيرون. في المقابل يقوم التستوستيرون والإستروجين بالتلقيم الراجع على النخامى والوطاء. يعمل الـ FSH على خلايا سيرتولي محرضا اصطناع النطاف وإنتاج منتجات سيرتولي مثل الانهيبين B والذي يثبط انتقائيا الـ FSH من النخامى.



خلايا ليدغ واصطناع الاندروجين

يرتبط الـ LH بمستقبلته المرتبطة بالبروتين G ليفعل الأدينوزين فوسفات الحلقي AMPc. يفعل ذلك الـ البروتين الحاد المنظم لتوليد الستيروئيد (Steroidogenic acute regulatory protein) أو الـ StAR برفقة انزيمات عدة مشمولة باصطناع الاندروجين في المتقدرات. وظيفة هذا البروتين هي إدخال الكولسيتيرول داخل الميتوكوندرية. كما رأينا سابقا تشترك مجوعة السيتوكروم والدي هيدروجيناز في عملية الاصطناع حيث يلعب أنزيم الـ CYP17 الدور البارز في ذلك. إن التعديل الانتقائي بعد الترجمة (الفسفرة) لهذا الأنزيم ووجود التمائم الأنزيمية النوعية يمنح الفعالية الانتقائية للـ 20 – والـ 17 لياز في الخصية والمنطقة الشبكية في الكظر. يمكن تحويل التستوستيرون إلى الديهيدروتستوستيرون DHT الأكثر فعالية بواسطة أنزيم 5-Alpha reductase كما يمكن ان يؤرمت (يحول من حلقي إلى عطري) إلى استراديول بواسطة الـ SYP 19 (أروماتاز).



نقل واستقلاب التستوستيرون

يشتق 95 % من التستوستيرون المحيطي من الانتاج الخصيوي (10-3 مغ/يوم) ويشكل الافراز المباشر للتستوستيرون من الكظر ومن التحول المحيطي للأندروستينيديون إلى تسيتوستيرون 0.5 مغ /يوم إضافية من التستوستيرون. كمية قليلة فقط من الـ 70) DHT مكغ/يوم) تفرز مباشرة من الخصية. معظم ال DHT في الدوران يأتي من التحول المحيطي للتستوستيرون. معظم الإنتاج اليومي من الأستراديول (حوالي 45 مكغ/يوم) لدى الذكور يشتق من التحول المحيطي المتواسط بالاروماتاز للتستوستيرون والاندروتيستوستيرون. يرتبط التستوستيرون في الدوران ببروتينين بلاسميين هما الغلوبين الرابط للهرمون الجنسي (SHBG) والألبومين علما أن الهرمون الحر هو الوحيد الفعال. يتم استقلاب التستوستيرون بشكل رئيسي في الكبد عبر سلسلة من التفاعلات الانزيمية التي تفضي إلى تحوله في النهاية اندروستيرون، etiocholamine و DHT و3-alpha androstanediol والتي تتم ربطها بالغلوكورونيد قبل طرحها عن طريق الكلية.

تاثيرات هرمون التيستوستيرون

من أهمها الاختلاف بين الرجل البالغ والطفل الصغير، حيث أن هرمون (Testosterone) مسؤول عن ظهور الصفات الجنسية الاولية والثانوية في الرجل البالغ. والمقصود بالصفات الجنسية الاولية "الاعضاء التناسلية" نمو واكتمال الأعضاء الجنسية لدى الرجل، ويصاحب ذلك ظهور الصفات الثانوية وهي خشونة الصوت، وظهور الشعر في أماكن مختلفة من الجسم، تطور الحنجرة والعضلات ، ونمو

ونضوج الهيكل العظمي في الجسم، ويعتبر اكتمال ظهور الصفات الثانوية دليل على اكتمال الصفات الجنسية الاولية " العضو التناسلي". كما أن له دور في تميز الجلد (مع أن الاعضاء الداخلية في الجسم لا تستجيب لهذا الهرمون)، كما أن له دور في نمو العظام الذي يميز الذكر عن الانثى حيث يكون الحوض صغيراً لدى الرجل بينما المرأة تمتاز بكبر الحوض، ويكون الكتفين لدى الرجل عريضين.

يعتبر التيستوستيرون مركب بنائي يساعد في تركيب البروتينات ويؤثر على عملية توزان الأملاح، ويستخدم هرمون التيستوستيرون في علاج السرطان مثل (سرطان الثدي)، ومن المركبات التي يتم تصنيعها في علاج سرطان الثدي عند النساء هو مركب ميثيل تيستوستيرون. يلعب دورا هاما في تمايز خلايا سيرتولي المولدة للنطاف. وله الدور الأساسي للرغبة الجنسية سواء عند الرجل أو المرأة

2- الهرمونات الجنسية الأنثوية

الإستروجين Estrogen :الإستراديول Estradiol

من الهرمونات الأنثوية يفرزه المبيض وهذا الهرمون يتوقف إفرازه عند الأنثى عند بلوغها سن انقطاع الحيض، ونقص هرمون الإستروجين يؤدي إلي الإصابة بهشاشة العظام.

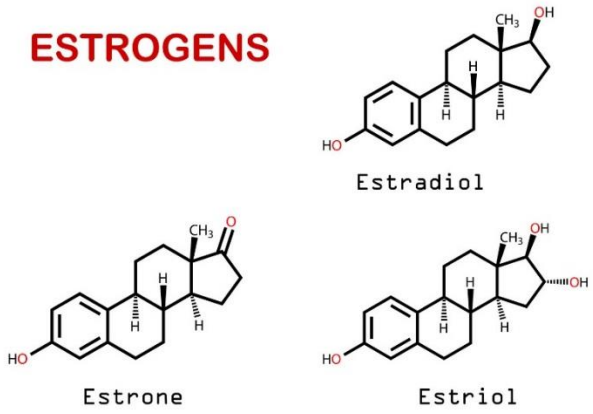
وهرمون الأستروجين يسبب نمو وتطور الصفات الجنسية الأنثوية في الإنسان وحيوانات أخرى. كما يؤثر الأستروجين في الدورة التكاثرية الأنثوية، ويعتبر الأستراديول أكثر أنواع الأستروجين العديدة نشاطًا عند النساء.

تتغير كمية الأستروجين التي تفرزها المبايض خلال الدورة التناسلية. وكلما تقدمت المرأة في العمر تفرز مبايضها كمية أقل من الأستروجين. وعندما يصبح مستوى الأستروجين في الدم منخفضًا جدًا، بحيث لا يثير باطن الرحم، فإن الحيض لن يحدث ويقال إن المرأة في الإياس (انقطاع الحيض). كذلك ينتج الأستروجين في الغدتين الكظريتين وغدد الذكورة. أما وظيفة الأستروجين عند الذكر غير واضحة.

التركيب الحيوي: الاصطناع والاستقلاب والاطراح

الهيكل الأساسي في الإستروجينات هو الحلقة الستيروئيدية وهناك ثلاثة إستروجينات طبيعية يحوي كل منها 18 ذرة كربون سميت كلها الستيروئيدات الفينولية، لوجود وظيفة فينولية على الكربون 3 من الحلقة A وهي: الإسترون أو الفوليكولين (الهرمون الجريبي)،والإستراديول والإستريول.

تتكون الإستروجينات في المرأة في سن النشاط التناسلي بشكل دوري يتماشى مع أطوار الدورة الطمثية، فالطبقة القشرية الداخلية من المبيضين في الطور الجريبي من الدورة الطمثية هي التي تكوّن الأندروجينات اللازمة من الكولسترول ثم تحولها إلى إستروجينات، وذلك بسلسلة طويلة من التحولات وبوساطة بعض الأنزيمات، وتحت تأثير الجملة العصبية والوطاء hypothalamus وهرمونات الفص الأمامي النخامي الموجهة للمنسل (الغدة التناسلية)، وتنتهي بتشكل الإسترون من الأندروستينديون والإستراديول estradiol من التستوسترون testosterone، ويتوازن الإسترون والإستراديول في الجسم بتفاعلات قابلة للعكس بينهما وبفعل أنزيم نوعي .



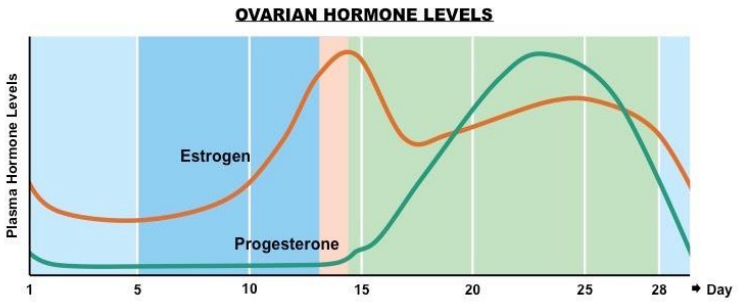
أما في الطور اللوتيئيني فيقوم الجسم الأصفر الوظيفي بتركيب الإستروجينات بدلاً من قشرة المبيضين. وفي أثناء الحمل يُنتج الجسم الأصفر الحملي في الأسابيع الاثني عشر الأولى كميات كبيرة من الإسترون والإستراديول وتفرز المشيمة بعد ذلك كمية كبيرة من الإستراديول بتحويل طلائع الستيروئيدات الأندروجينية التي يفرزها كظر الجنين إلى إسترون وإستراديول وتنتقل هذه الهرمونات بطريق الدم إلى الحامل

الإستريول، هو المستقلب الكبدي للإسترون والإستراديول خارج أوقات الحمل، ويصبح في فترة الحمل هرموناً مسيطراً وشاهداً على حياة الوحدة الجنينية ـ المشيمية. أما في الذكر فتنتج خلايا ليديج في الخصيتين الإستراديول والإسترون.

يحدث استقلاب الإستروجينات في الكبد من خلال تحول الإستراديول والإسترون بتأثير الأنزيمات التي تستقلب الهرمونات الستيروئيدية إلى مشتق إستروني ثم إلى إستريول ويتحول جزء قليل منها إلى مشتقات متيلية. تقترن هذه الإستروجينات بعد ذلك مع حمض الغلوكورونييك (95%) أو سولفات (5%)، وتؤدي دورة معوية كبدية إلى دوران الإستروجينات في الدم، ويطرح 65% منها مع البول و10% مع البراز.

الاستروجينات والدورة الشهرية

وتختلف كمية الإستروجينات التي تجول في الدم بحسب أطوار الدورة الطمثية تبعاً لتأثير موجهات الأقناد المتبادل، إذ ترتفع الإستروجينات تدريجياً بعد الطمث حتى تصل إلى الذروة قبل الإباضة، ثم تهبط لتعود للارتفاع من جديد بعد الإباضة لتبلغ ذروة جديدة توافق ذروة عمل الجسم الأصفر، ثم تهبط تدريجياً لتبلغ أخفض مستوى قبل الطمث مباشرة. أما بعد انقطاع الطمث فيهبط مقدار الإستروجينات بشدة بالنسبة للإستراديول والإسترون.



Follicular phase
- Estrogen levels rise as estrogen is produced by developing follicles (progesterone not produced)

Ovulation
- Estrogen levels drop upon ovulation (follicle is ruptured, cannot produce estrogen)

Luteal phase
- Progesterone levels rise with the development of the corpus luteum (estrogen levels also rise)

Menstruation
- When the corpus luteum degenerates, estrogen and progesterone levels fall

التأثيرات الفيزيولوجية

تعرف الإستروجينات بأنها هرمونات الأنثى الجنسية لأنها تؤثر في كثير من صفات الأنثى المميزة كتوزع الشحوم ونمو الثديين والأعضاء التناسلية الظاهرة. وعدا هذه التأثيرات في جهاز المرأة التناسلي وصفاتها الثانوية، تؤثر في الغدد الصم وفي ضبط بروتين الدم وشحومه وفي النسج الداعمة ولا سيما في الجهاز الوعائي والعظام.

التأثير في الجهاز التناسلي

يبدأ البلوغ عند الأنثى بزيادة مفرزات موجهات الأقناد النخامية التي تحرض المبيض على إفراز الإستروجينات التي تؤدي إلى سرعة نمو الرحم والمهبل والغدد التناسلية الملحقة في الأعضاء التناسلية الخارجية والحوض والثديين وأشعار العانة والإبطين. وفي سن النشاط التناسلي يبدو تأثير الإستروجينات في كل أعضاء الجهاز التناسلي.

ـ تأثير الاستروجينات على المهبل: يزيد الاستروجين تكاثر خلايا المهبل الظهارية، وتحل فيها محل الخلايا المكعبة المنخفضة المؤلفة من طبقتين أو ثلاث طبقات، طبقات كثيرة من خلايا تتقرن السطحية منها تختلف شدته ونسبته تبعاً لأطوار الدورة الطمثية.

ـ تأثير الاستروجينات على عنق الرحم: يسبب الاستروجين ليونة عنق الرحم وانفتاح فوهته وزيادة افراز المواد المخاطية التي تساعد حركة النطاف في اجتيازها العنق لداخل الرحم.

ـ تأثير الاستروجينات على جسم الرحم: تزيد الاستروجينات حجم جسم الرحم وتثخن بطانته وتفرز أوعيته وتنمو غدده.

ـ تأثير الاسترجينات المبيضين: تنمو فيهما جريبات دوغراف ويتحرض تركيب البروستاغلاندين الذي يسهل الإباضة في نهاية الطور الإستروجيني للدورة الطمثية.

ـ تأثير الاسترجينات على الأثداء : تنمو فيهما القنوات اللبنية ويزداد تلون الهالة وتنتعظ الحلمة.

التأثير في الغدد الصم

تؤثر الإستروجينات كذلك في الغدد الصم تأثيرات مختلفة تفضي في النهاية على تنظيم الدورة الشهرية.

ـ تأثير الاسترجينات على النخامى: يؤدي موجه الأقناد FSH الذي تفرزه إلى تحريض المبيض على إفراز الإستروجينات، تتأثر بهذه الإستروجينات تأثراً عكسياً، إذ تلجم فيها إفراز الـ F.S.H منذ بدء الدورة الطمثية حتى قبيل الإباضة حينما تصبح كمية الإستراديول في الذروة، فتنخفض كمية الـ FSH وتزداد كمية LH حتى تبلغ الذروة بعد 24-36 ساعة مما يؤدي إلى تحريض الإباضة.

التأثير في الاستقلابات

هناك تأثير في استقلابات مختلفة منها ما يلي

ـ استقلاب الكالسيوم: تثبت الإستروجينات الكالسيوم في العظام، لذلك يؤدي نقصها في مرحلة البلوغ إلى عيب في التحام المشاشات، كما يؤدي نقصها الكبير بعد سن انقطاع الطمث إلى الإصابة بتخلخل العظام وكثرة حدوث الكسور المرضية ولا سيما كسور عنق الفخذ.

ـ استقلاب البروتينات: تنبه الإستروجينات استقلاب البروتينات فيزيد عدد من بروتينات الدم النوعية ولا سيما في أثناء الحمل كالتيروكسين المقترن بالغلوبولين (وهو بروتين نقل الهرمون اليودي مما يؤدي

إلى ظهور فرط نشاط الدرق عند الحامل)، والترانسكورتين (وهو بروتين نقل الكورتيزول مما يؤدي إلى ظهور أعراض فرط الكظر في أثناء الحمل كذلك)، والانجيوتانسين، والعامل المخثر التاسع IX، وفيبرينوجين المصورة.

ـ استقلاب الشحوم: تزيد الإستروجينات استقلاب الشحوم وتؤدي إلى حدوث مجمعات شحمية في النسج تحت الجلد ولاسيما في منطقة الثديين والوركين والإليتين. تلعب دورا في زيادة الليبوبروتينات العالية الكثافة HDL وإنقاص الليبوبروتينات المنخفضة الكثافة LDL ولما كان عمل الـHDL نزع الكولسترول المتراكم على خلايا جدران الأوعية وحملها إلى الكبد لتخريبها فإن ذلك يؤدي إلى الوقاية من الأمراض العصيدية في القلب والأوعية، ومن المشاهد كثرة هذه الحوادث عند النساء بعد انقطاع الطمث أي حين تنخفض الإستروجينات انخفاضاً كبيراً.

ـ عناصر الدم: تزيد الإستروجينات عوامل تخثر الدم ولا سيما العوامل II وVII وIX وX مما يؤدي إلى ظواهر الصِّمات emboli فيمن يستعملن الإستروجينات مدة طويلة كاستعمال حبوب منع الحمل.

ـ الماء والإلكتروليتات electrolytes، تزيد الإستروجينات انحباس الماء والإلكتروليتات في النسج مما يفسر حدوث الوذمة قبل الطمث وفي أثناء الحمل.

ـ السرطانات: يؤدي إدخال مقادير كبيرة من الإستروجينات في حيوانات التجربة إلى حدوث السرطان في النسج الحساسة بهذه الهرمونات كالرحم، ويفسر ذلك بالتنبيه الكبير للفعاليات الانقسامية والانقسام الخلوي الناجمة عن إعطاء الهرمون.

هرمون البروجيستيرون (Progesterone)

يُفرز هرمون البروجستيرون من جزء معين في المبيض يسمى الجسم الاصفر (Corpus Luteum) وذلك أثناء النصف الثاني من الدورة الشهرية (يكون اثناء اكتمال البويضات في المبيض). يعد هرمون البروجيسترون مهما في تحضير الرحم وتهيئته لعملية تعشيش البويضات وذلك بالإمداد الدموي للغشاء المبطن للرحم مما يجعله جاهزآ لعملية تثبيت البويضة الملقحة ، ويحافظ هرمون البروجيستيرون أيضآ على الحمل ويضاد هرمون البروجستيرون عمل هرمون الاستروجين في أنسجة معينة مثل المهبل وعنق الحم ، حيث يعمل على منع زرع البويضات في المبيض ، كما أنه مهم في تنظيم الدورة الشهرية في الاناث حيث تختلف كميته بشكل وصفي أثناء الدورة الشهرية.

هرمون موجهة القند المشيمائية (HCG) أو (Human Chorionic Gonadotropin)

يفرز من المشيمة بعد التعشيش يستخدم هذا الهرمون كمؤشر على بعض السرطانات كما انه مؤشر جيد للحمل. يعتبر تحليل اختبار الحمل (Pregnancy Test) من أهم وسائل تشخيص الحمل المبكرة وفكرته بسيطة حيث يعتمد على افراز هرمون موجهة القند المشيمائية (HCG) في بول السيدة الحامل. يتزايد هذا الافراز تدريجيا أثناء الحمل ليصل إلى أقصاه في الاسبوع العاشر، ثم يعود إلى الهبوط ليصل إلى مستوى ثابت بعد الأسبوع الخامس عشر وإلى انتهاء الحمل.

تختلف حساسية هذا الاختبار حيث يمكن الكشف عن الحمل بعد 3 أيام من موعد غياب آخر حيض، ولاختبار أقل حساسية يجب أن يمر على الاقل 14 يوم عن موعد غياب آخر دورة شهرية. ويصل الهرمون للذروة في الدم خلال الأسبوع 8 – 11 من الحمل ويراعى عند اختبار الحمل الاتي:

•يفضل البول الصباحي (حيث يكون أكثر تركيزاً) خاصة في الـ 15 يوم الاولى.
•يجب ألا يحتوي البول على بروتين أو دم (حتى لا يعطي الاختبار نتيجة ايجابية كاذبة).
يفيد القياس الكمي لهرمون (HCG) في الحالات التالية:
متابعة مسار الحمل- تشخيص الأورام خاصة أورام الخصية عند الرجل

اضطرابات البلوغ

سن البلوغ (Puberty) مرحلة البلوغ هي المرحلة التي تبدا الأعضاء التناسلية فيها بالعمل الكامل وهو العمر الذي تبدأ فيه الخواص الجنسية لكل جنس من ذكر أو أنثى بالظهور، ويكون متوسط عمر سن البلوغ في بدء هذه المرحلة في الذكور ما بين 13 - 16 سنة، وفي الاناث ما بين 11 - 14 سنة ، وتتميز هذه المرحلة عند الذكور بإفراز السائل المنوي في القضيب عند الوصول إلى الشبق الجنسي، ونمو شعر اللحية وشعر العانة، وخشونة الصوت، وفي الإناث بدء الطمث الشهري ونمو الأثداء وتكورها ونمو شعر العانة ، وحدة نبرات الصوت وارتفاعها. ويمكن معرفة اسباب البلوغ المبكر والمتأخر بقياس نسبة الهرمونات التناسلية، والهرمونات المنشطة للغدد التناسلية (Gonadotrophins).

الدورة الشهرية الطبيعية

•**الدور الأول الجريبي (Follicular Phase)** يبدأ في الايام من 1 - 14 من الدورة ، ويكون مستوى هرمون الاستروجين في بدايتها منخفضاً مما يؤثر سلبياً(Negative Feed Back) على كل من الوطاء والغدة النخامية وبالتالي يؤدي إلى زيادة إفراز هرموني(LH) و(FSH) ويكون هرمون البروجيستيرون منخفضاً، وبنهاية هذه المرحلة يرتفع مستوى الاستروجين مؤدياً إلى تأثير إيجابي (Positive Feed Back) على كل من الوطاء والغدة النخامية مما يسبب زيادة مستوى الهرمونات المنشطة للغدد التناسلية(Gonadotrophins) وفي هذا الدور تبدأ البويضة بالتكون حتى تصل إلى مرحلة النضج ويتقشر غشاء الرحم المتكون من الدورة السابقة ويحل محله غشاء جديد يكون مستعداً لتسلم البويضة المخصبة.

•**الدور الثاني مرحلة الإباضة (Ovulatory Phase)** يستغرق حوالي 48ساعة في منتصف الدورة فيكون مستوى الاستروجين و(LH) و(FSH) مرتفعاً وتخرج البويضة من المبيض حيث تمر خلال قناة فالوب وهي مستعدة للقاء الخلية الذكرية الجنسية(النطفة) وهذه هي فترة الإخصاب في الدورة الشهرية حيث يمكن أن يتم فيها الحمل إن حدث الجماع الجنسي فيها.

•**الدور الثالث دور الحسم الأصفر Corpus Iuteum phase** يقع في الأيام 15-23 وهو دور فعالية الجسم الأصفر(Corpus Iuteum) الذي يجعل غشاء الرحم يمسك بالبويضة الملقحة عند وصولها.

•**الدور الرابع الدور الملوتن (Luteal Phase)** يتميز بارتفاع مستوى البروجيستيرون والاستروجين مع الانخفاض التدريجي لهرمونات (LH)و(FSH) ويمتد من الأيام 23-28، وهو وقت التنكس عند عدم حدوث الحمل حيث يستعد غشاء الرحم للتقشر والسقوط من جديد. يوجد اختلاف كبير في أوقات العادة الشهرية للحيض فهناك عدة نساء يطمثن بفترة تتراوح ما بين 27إلى 29يوماً وعدد آخر بين 26إلى 30يوماً ويقّدر مقدار الدم المنساب في كل حيض بـ 180 إلى 241 غ. هناك تغيرات تحدث في إفراز هرمونات الأندروجن(Androgen) مثل التيستستيرون أثناء الدورة الشهرية وتكون ذروة هذه التغيرات في منتصف إلى نهاية الدورة مما يؤدي إلى زيادة الرغبة الجنسية في هذا الوقت.

عدم انتظام الدورة الشهرية

1-انقطاع الطمث

يحدث غالباً أول طمث ما بين 12إلى 13سنة وقد يعتبر التأخير إلى سن18في ضمن الحدود الطبيعية ولكن إن استمر إلى أبعد من ذلك فتصبح الحالة حينذاك مرضية ويقال لها انقطاع الطمث الإبتدائي، ومن بين أسباب انقطاع الحيض هو عجز في نشوء المبيضين أو النقص في إفراز هرمونات الغدة الدرقية أو الكظرية، كما يحدث في الحالات الشديدة من سوء التغذية وفقر الدم والسل والروماتيزم والحمى والتيفوئيد ويتبع فترة توقف الطمث هذا ألم شديد أسفل البطن وقد يدل على حمل خارج الرحم أحياناُ وهذا يعني بقاء الجنين في قناة فالوب بدلاً من الرحم وعند استمرار الجنين بالنمو يتمزق أنبوب فالوب ويسبب حدوث نزف داخلي شديد.

2-غزارة الطمث

هو تتابع حالة النزف في غير وقته أو استمرار الحيض لوقت طويل، وأكثر الأسباب لهذا الاضطراب هو وجود ورم ليفي في الرحم أو مرض التهابي في منطقة الحوض، وهناك أسباب أخرى هي عدم اكتمال الغشاء الداخلي للرحم أو عدم التوازن الهرموني أو نقص في إفراز هرمونات الغدة الدرقية أو صدمة نفسية أو عقلية، وكل حالة يستمر فيها الحيض أكثر من ثمانية أيام يجب أن تعتبر غير طبيعية.

3-عسر الطمث (طمث يصاحبه الألم)

هي تشنجات وأوجاع تحدث أثناء دورة الطمث الشهرية، ويمكن أن يكون سببها ضيق أو أنحناء في عنق الرحم أو ورم تليفي في الرحم او كيس في المبيض او نتيجة سوء تغذية فقط أو حالة تنكس صحي عام، يبدأ الألم قبل بدء الطمث ببضع ساعات وقد يستمر الألم طيلة بقاء الحيض وتكون أكثر ألماً اسفل البطن وتمتد إلى المهبل واسفل الظهر والفخذين ويبقى التشنج المؤلم حوالي ثلاث دقائق مع فترة راحة بين تشنج وآخر يمتد من 15 - 20 دقيقة ويتكون الأعراض الاخرى المصاحبة هي الصداع ووجع الظهر والتوتر العصبي وسرعة الإثارة والبول المتكرر. والعلاج الإعتيادي لمثل هذه الحالة هو الراحة في السرير ووضع جسم حار على أسفل البطن وأخذ حبوب مهدئة ومسكنة للألم كالكودئين والبارسيتامول وقد تساعد بعض التمرينات الرياضة على التغلب على التوعك وخاصة باستعمال ما يدعى بـمشية الكنغر والتي باتت اليوم كثيرة الاستعمال ، أما إذا استمر التشنج فلا بد من إجراء عملية توسيع عنق الرحم.

يقوم هرمونان من هرمونات المبيض بالسيطرة وتنظيم الطمث الشهري وهما الأستروجين الذي يسبب الطمث، والبروجستيرون الذي يحافظ على الحمل والذي يمكن أن يُحدث حالة شبه الحمل أيضآ ، ويوجد هذين الهرمونين في تركيب حبوب منع الحمل.

من المألوف أن تشعر النساء بنوع من التوعك وعدم الراحة أثناء الحيض كالشعور بالصداع والغثيان وشعور بالضغط وبالثقل أسفل البطن ويجب ألاّ تحتلط هذه الأعراض مع أعراض عسر الطمث الذي يتميز بعدم إنتظام الحيض وظهور ألم أصيل فيه.

ويكون عسر الطمث على نوعين، أولي وثانوي

•**عسر الطمث الأولي** ويحدث عند الشابات من النساء، وذلك نتيجة عدم توازن هرموني في الغالب وتزول أعراضه أو تقل كثيرآ بعد الحمل والولادة.

•**عسر الطمث الثانوي** وهو أوجاع الطمث المكتسبة وقد تكون بسبب التهابات في منطقة الحوض أو وضعية غير طبيعية للرحم أو وجود ورم ليفي فيه ، كما يمكن أن يكون الإمساك المزمن وحالات الوقوف الخاطئة سبباً لحدوثه ايضاً ، ويزداد عادة عند التوتر الإنفعالي والنفسي.

يزيل إعطاء بعض الهرمونات خاصة الاستروجين اعراض حالات عسر الطمث الأولي بفعالية في اغلب الأحيان، وكذلك قد يزيل استعمال المواد المهدئة المعتدلة والكمادات الحارة هذه الأعراض، وإذا بدأت شابة صغيرة في أول دوراتها الحيضية تشكو من تشنجات شديدة في بداية كل دورة فيجب عدم إهمال شكواها ومراجعة الطبيب المختص لإجراء كشف دقيق عليها لأن إخبارها بأن الألم سيزول بمضي الوقت لن يخفف من حالتها ولا يفيدها شيئاً. قد تكون الجراحة ضرورية في حالات عسر الطمث الثانوي لإعادة وضعية الرحم إلى حالته الطبيعية أو إزالة الورم الليفي من الرحم ، كما أن توسيع عنق الرحم هو وسيلة أخرى قد تساعد في إزالة الاعراض التي سببها هذا الاضطراب العضوي، أما الحالات التي يكون سببها مرض التهابي ، فيُعالج المرض طبيّاً لإزالة الاعراض.

4-النزف الرحمي

وهو نزف بين ايام الحيض الشهرية إما ببقع أو بنزف حقيقي ، وهو إشارة بوجود ورم ليفي في الرحم أو سرطان فيه، وإّذا ظهرت هذه الحالة عند امرأة لم تشكو من قبل من اضطراب في عادتها الشهرية فيجب أن تسرع لطلب نصيحة طبيبها حالاً وعرض نفسها لفحص دقيق.

5-الشعرانية (Hirsutism)

كثيراً ما يكون ذلك عرضاً جانبياً لاستعمال الأدوية المختلفة ، ولكن في بعض الحالات يكون السبب هو زيادة في إفراز هرمون التيستوستيرون الذي إذا زاد بنسبة كثيرة فإنه قد يؤدي إلى ترجل السيدات (Virilism).

6-سن اليأس (Menopause)

وببلوغ هذا السن (40 - 50سنة) يرتفع مستوى (LH) و (FSH) مع انخفاض مستوى كل من الإستروجين والبروجسترون، مما يؤدي في البداية إلى اضطرابات في الدورة الشهرية التي تنتهي بتوقفها تماماً ، وتصبح السيدة غير قادرة على الإنجاب بعد هذا السن.

المحاضرة السابعة

هرمونات البنكرياس Pancreatic Hormones

أولاً: هرمون الأنسولين

هرمون الأنسولين هو هرمون بروتيني يُنتج بواسطة خلايا بيتا (β) الموجودة في جزر لانجرهانس بالبنكرياس، وهو المسؤول عن استهلاك وخفض مستوى الغلوكوز (السكر) في الدم، ولذلك يتم تحديد مستواه ومستوى ما قبل الأنسولين (Proinsulin) وأجزاءه (C-peptide) في مرض البول السكري (Diabetes Mellitus) . يتم اعطاء هرمون الانسولين عند نقصه عن طريق حقنه بالدم وليس عن طريق الفم لأنه بروتين من السهل تحطيمه في المعده.

بنية الانسولين

الأنسولين هو بروتين طبيعي يتألف من 51 حمضاً أمينياً، تشكل سلسلتين، السلسلة A وتتضمن 21 حمضاً أمينياً، والسلسلة B وتتضمن 30 حمضاً أمينياً. يربط بين السلسلتين جسران من ثنائي الكبريتيد disulfide bridge وجسر مماثل إضافي يربط الحمض الأميني السادس بالحمض الأميني الحادي عشر من السلسلة A. يختلف أنسولين الإنسان بعض الاختلاف عن الأنسولين الحيواني المستعمل في العلاج. فالأنسولين الخنزيري يختلف عن أنسولين الإنسان بحمض أميني واحد فقط، إذ يشغل الآلانين alanine مكان الثريونين threonin في الموضع 30 من السلسلة B، أما الأنسولين البقري فيختلف عن أنسولين الإنسان بثلاثة حموض أمينية، الآلانين بدلاً من الثريونين في الموضع 8 من السلسلة A وكذلك في الموضع 30 من السلسلة B، والفالين valine بدلاً من الإيزولوسين isoleucine في الموضع 10 من السلسلة A.

إفراز الأنسولين

توضع مورثة أنسولين الإنسان insulin gene على الذراع الصغير للصبغي رقم 11، ويتم أولاً تركيب جزيء طليعي preproinsulin يتألف من سلسلة طويلة من الحموض الأمينية ووزنه الجزيئي 11.500، يتم تركيبه في الشبكة السيتوبلازمية الخشنة من خلايا بيتا في البنكرياس، ويدير تركيب الحمض الريبي النووي RNA الرسول المركب طبقاً للتعليمات الوراثية التي يحملها الحمض الريبي النووي المنقوص الأكسجين DNA الذي يشكل المورثة. يفكك الجزيء الطليعي بعد تركيبه إلى طليعة الأنسولين proinsulin من قبل أنزيمات الجسيمات الصغرية (الميكروزومات) الخلوية ثم ينقل إلى جهاز غولجي Golgi حيث يختزن ويتحول إلى أنسولين. تفرز غدة البنكرياس الطبيعية نحو 40 - 50 وحدة من الأنسولين في اليوم، ويبلغ التركيز الأساسي للأنسولين في الدم في حالة الصيام نحو 10 ميكرو وحدة/مل. ويزداد إفراز الأنسولين بعد 8 - 10 دقائق من تناول الطعام ويصل إلى ذروة تأثيره بعد 30 - 40 دقيقة، ويعمل ذلك على تخفيف مستوى غلوكوز المصورة ليصل إلى حده الطبيعي بعد 90 – 120 دقيقة من تناول الطعام.

مستقبلة الأنسولين

تنتمي مستقبلة الانسولين إلى زمرة التيروزين كيناز الغشائية. يبدأ عمل الأنسولين بارتباط الأنسولين بمستقبل موجود على سطح الغشاء الخلوي للخلية الهدف. إن معظم خلايا الجسم تملك مستقبلات نوعية

للأنسولين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات GLUT1,2,3,4 . يرافق ارتباط الأنسولين بمستقبلاته ظهورُ استجابة له في هذه النسج. هذه المستقبلات ذات نوعية specificity عالية للأنسولين، كما أن ولعها بالأنسولين عالٍ لدرجة تمكنها من الارتباط به حتى لو كان موجوداً في الدم بتراكيز منخفضة.

تأثيرات الأنسولين

الوظيفة الأساسية للأنسولين هي تحريض الأنسجة على اختزان العناصر الغذائية nutriments وخاصة الجوكوز، ولا يحتاج بعض الأعضاء والأنسجة كالدماغ والكريات الحمر والأنابيب الكلوية وبطانة الأمعاء إلى الأنسولين ليتمكن من الاستفادة من السكر.

يؤثر الأنسولين على نحو أساسي في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي

آ - **التأثير في الكبد** العضو الأول المهم الذي يصل إليه الأنسولين المفرز من البنكرياس هو الكبد ويتضمن تأثير الأنسولين في الكبد التحريض على تركيب الغليكوجين وفي الوقت نفسه الحد من تحلله، كذلك يحرض الأنسولين على تركيب البروتين والشحوم الثلاثية الجيسريد triglycerides ويثبط استحداث السكر gluconeogenesis ويثبط من صنع الأجسام الخلونية ketogenesis.

ب - **التأثير في العضلات** ينشط الأنسولين تركيب البروتين في العضلات تنشيطاً أساسياً عن طريق زيادة دخول الحموض الأمينية إلى الخلية العضلية، وإضافة إلى ذلك ينشط تركيب الغليكوجين لتعويض الغليكوجين المستهلك في أثناء العمل العضلي، ويتم هذا عن طريق زيادة دخول الغلوكوز إلى داخل الخلية العضلية وما يتلو ذلك من تغيرات استقلابية، وتبلغ كمية الغليكوجين المختزنة في عضلات شخص وزنه 60 كغ نحو 500 - 600غ.

ج - **التأثير في النسيج الشحمي** يعد ادخار الدهن أو الدسم fat أهم وسيلة لادخار الطاقة في الجسم ويعمل الأنسولين على ادخار الدهن في الخلايا الشحمية بعدة آليات

- يحرض على إنتاج خميرة ليباز البروتين الشحمي lipoprotein lipase وهي الخميرة المرتبطة بالخلايا البطانية في أوعية النسيج الشحمي وفي الأعضاء الأخرى، وهي تعمل على تحلل الشحوم الثلاثية الغليسريد الموجودة في الدوران.
- يعمل الأنسولين على دخول الغلوكوز إلى داخل الخلايا الشحمية مما يوفر الغليسيرول الضروري لتركيب الشحوم.
- يثبط الأنسولين تحلل الشحوم المختزنة وذلك بتثبيط خميرة الليباز داخل الخلوية المسماة الليباز الحساسة بالهرمون

اضطرابات افراز الانسولين

فرط الأنسولين

يفرز الأنسولين إفرازاً زائداً ويرتفع مستواه في الدم في الكثير من الحالات أهمها البدانة الشديدة التي ترافقها مقاومة لفعل الأنسولين، وفي الإصابة بأورام البنكرياس المفرزة للأنسولين المسماة أورام خلايا بيتا.

أ - مقاومة الأنسولين: إن اضطراب عدد مستقبلات الأنسولين على سطح الخلايا واختلاف ولعها بالأنسولين يؤثر في عمل الأنسولين. وكذلك فإن ازدياد مستوى الأنسولين ازدياداً مستمراً كما يحدث في

البدانة، وعند تناول كميات كبيرة من الأنسولين تزيد على حاجة الجسم وعند تناول كميات كبيرة من السكريات، يؤدي إلى نقص عدد المستقبلات وإلى تناقص ولعها بالأنسولين مما يخفف من تأثيره. أما الصيام والرياضة فيؤديان إلى مفعول عكسي ففيهما ينقص مستوى الأنسولين في المصل ويزداد تأثيره.

ب - أورام البنكرياس المفرزة للأنسولين: يتميز ورم البنكرياس المفرز للأنسولين insulinoma بأنه ورم صغير، سليم في 90% من الحالات ومفرد غير منتشر في معظم الحالات ويتوضع في البنكرياس في 99% من الحالات، أما في 1% من الحالات فيكون هنالك انتقالات ورمية إلى أماكن أخرى من الجهاز الهضمي مثل جدار العفج (الأثنا عشري).

ـ الأعراض: إن نقص السكر العفوي في حالة الصيام عند إنسان صحيح الجسم ولا يتناول أي أدوية يعود غالباً إلى إصابته بهذا الورم، والصورة النموذجية للحالة السريرية هي نقص السكر الذي يتجلى باضطراب في وظائف الجملة العصبية المركزية يشابه الصرع أو الأمراض النفسية أو نوب نقص التروية الدماغية. وبعض المرضى يتعلمون كيف يتخلصون من الأعراض بتناول الطعام. تشاهد البدانة عند 30% من المصابين بالأورام المفرزة للأنسولين.

ـ التشخيص: العلامة المخبرية المميزة للورم المفرز للأنسولين هي استمرار ارتفاع الأنسولين على الرغم من انخفاض سكر الدم، ويتم عادة إجراء اختبار الصيام المديد تحت المراقبة في المستشفى، ويستمر الاختبار من 24 إلى 72 ساعة. وعندما تظهر أعراض نقص السكر على المريض يتم سحب عينة من الدم لمعايرة السكر والأنسولين وينهى الاختبار.

ـ العلاج: عند ثبوت التشخيص بالاختبارات المناسبة يجرى العمل الجراحي المناسب لاستئصال الورم.

عوز الأنسولين

الأنسولين هو الهرمون الأساسي الذي يعمل على إدخال السكر إلى داخل الجسم لتتم الاستفادة منه في العمليات الاستقلابية أو لاختزانه بشكل غليكوجين، أما في الداء السكري فيحصل اضطراب في إفراز الأنسولين أو في تأثيره.

آ ـ النمط الأول من الداء السكري: أو الداء السكري المعتمد على الأنسولين يفقد فيه البنكرياس قدرته على إفراز الأنسولين بسبب تخرب الخلايا المفرزة ويكون عوز الأنسولين شديداً وتظهر جميع المظاهر العوزية وخاصة ارتفاع سكر الدم وزيادة تحلل الدسم وتركيب الأجسام الخلّونية في الكبد ويتجلى ذلك بحالة تسمى الحماض الخلّوني السكري diabetic ketoacidosis وهي حالة خطيرة تهدد الحياة، وتعالج هذه الحالة بالأنسولين والسوائل الوريدية ومحاليل الشوارد مثل الصوديوم والبوتاسيوم، وأحياناً الفوسفات، والبيكربونات، ويعد الأنسولين ضرورياً للحياة عند مرضى الداء السكري من النمط الأول.

ب ـ النمط الثاني من الداء السكري: أو الداء السكري الكهلي أو غير المعتمد على الأنسولين، وهو نمط تنضم تحته نماذج كثيرة من الداء السكري تتميز جميعاً بكون الأنسولين غير ضروري للحياة فيها، إلا إذا فشل العلاج بالوسائل الأخرى كالحمية وخافضات السكر الفموية، ولا يتعرض المريض للحماض الخلوني السكري إذا لم يتناول الأنسولين إلا نادراً عندما يصاب بمرض حاد وشديد مثلاً. في هذا النمط من الداء السكري يغلب أن يكون مستوى الأنسولين في الدم طبيعياً أو مرتفعاً ولكن تقل فعاليته بسبب

وجود مقاومة محيطية أو نقص في التأثير على الخلايا مع وجود كمية كافية في الدوران، ولهذه المقاومة آليات وأسباب مختلفة أهمها البدانة كما ذكر آنفاً.

ج - الداء السكري الحملي: هو نمط من الداء السكري يظهر أثناء الحمل ويعد الأنسولين العلاج الأساسي فيه بسبب عدم إمكانية إعطاء خافضات السكر الفموية.

العوامل المؤثرة على إفراز الانسولين

يعد الغلوكوز أقوى محرض لإفراز الأنسولين، ويحتاج إفراز الأنسولين من خلايا بيتا إلى وجود شاردة الكلسيوم. ويؤثر في إفراز الأنسولين الكثير من العوامل الهرمونية والعصبية مثل الايبينفرين والنورايبينفرين اللذين يثبطان افرازهما ان حاصرات B تثبط افرازه.

السكري والغيبوبة

•أسباب ارتفاع مستوى السكر في الدم مرضياً:

مرض البول السكري (Diabetes Mellitus) ، الفرق في وظيفة أي من الغدد الاتية:

الدرقية، الكظرية والنخامية، وأحياناً يرتفع السكر في بعض امراض الكبد.

•أسباب انخفاض مستوى السكر في الدم مرضياً:

فرط افراز الانسولين ، قصور في عمل الغدة فوق الكلوية والغدة النخامية، وأحياناً في فشل الكبد. وينخفض السكر أيضاً مع الاستعمال السيء لادوية خفض نسبة السكر ، وعند حدوث حساسية عن بعض الناس لوجبات معينة. وينتج من ارتفاع وانخفاض مستوى السكر بالدم ما يسمى بـ "غيبوبة السكري".

1. 1. 1. غيبوبة السكر

هناك نوعان من غيبوبة السكر

أ- غيبوبة ارتفاع السكر(Hyperglycaemic Coma)

وهي حالة يفقد فيها الانسان وعيه نتيجة ارتفاع السكر، واسبابها هي إهمال علاج السكر خاصة النوع الاول منه. أعراض غيبوبة السكر:

1- زياة معدل التنفس.
2- رائحة الاسيتون(الذي تشبه رائحته الكحول) بالفم.
3- النبض يكون سريعاً وضعيفاً جداً.
4- الجلد يكون جافاً واللسان كذلك.
ومن التحاليل يتبين وجود ارتفاع شديد للسكر بالدم ووجوده أيضاً بالبول ونجد أجسام كيتونية

(Ketones Bodies) (عبارة عن مركبات كحولية سامة تنتج عن تخمر السكر) في البول.

وينصح الاطباء مريض السكر تنظيم علاج السكر والالتزام بالحمية في الوجبات الغذائية اليومية لعدم تكرارمثل هذه الغيبوبة بالمستقبل.

ب- غيبوبة انخفاض السكر (Hypoglycaemic Coma)

تحدث دائماً مع الاستعمال السيء للأدوية المخفضة للسكر، مع اهمال بعض الوجبات مما يؤدي إلى انخفاض نسبة مستوى السكر بالدم عن 60 مغ / 100 مل دم مؤدياً إلى الغيبوبة لأن المخ قد تعود على نسبة عالية من السكر. •أعراضها هي

1- معدل التنفس طبيعي.
2- رائحة الفم طبيعية.
3- النبض سريع وقوي.
4- الجلد يكون مبتلاً نظراً للعرق الشديد.

وفي التحاليل يتبين انخفاض مستوى السكر بالدم، وعدم وجوده في البول وتواجد اجسام كيتونية بالبول.

وينصح في حدوث مثل هذه الغيبوبة بتناول أي مادة سكرية مثل قوالب السكر مع الاستعمال السليم لحقن الانسولين، واقراص علاج مرض السكر، وعدم اهمال الوجبات اليومية المنتظمة حتى لا تتكرر مثل هذه الغيبوبة والتي تعتبر أخطر من سابقتها لأنها قد تؤثر على خلايا المخ (إذا إستمرت أكثر من 24 ساعة) التي تعتمد على الغلوكوز كمصدر رئيسي للطاقة.

1. 1. 2. الفحوصات الخاصة بالسكر

تحليل السكر في الدم والبول

يوجد عدة طرق للكشف عن السكر في الدم والبول منها

1.اعتماداً على قوة الارجاع الخاصة بالغلوكوز فإنه يمكن استخدام محلول فهلينغ (Fehling) أو بندكت (Benedict) للكشف عن الغلوكوز في البول حيث يتحول لونهما الأزرق إلى راسب أحمر مع التسخين.

2.استخدام الشرائط (Strips) التي تحتوي على أنزيم أوكسيد الغلوكوز (Glucose Oxidase) وهذا التحليل أشمل وأدق من سابقه.

3.إستخدام أجهزة تحليل الغلوكوز (Glucose Analyzer) وهذه تعتمد على ارجاع الغلوكوز بواسطة إنزيم (Glucose Oxidase) وخروج الاكسجين الذي يتم تقديره عن طريق قياس قطب الأوكسجين (Oxygen Electrode) ومن ثم قياسه إلكترونياً بواسطة هذه الأجهزة، وتعتبر هذه الطريقة من أدق الطرق في تحليل الغلوكوز في المختبرات الطبية.

4.تحليل السكر العشوائي (Random Blood Glucose):
فائدته فقط أنه يعطي فكرة عامة عن مستوى السكر في دم المريض حيث يتم تحليل العينة في أي وقت خلال اليوم ، وتؤخذ نتائج هذا التحليل إلى الطبيب ليقوم بتقويم حالة المريض.

5.تحليل سكر الصيامي (Fasting Blood Glucose) :
يجرى هذا التحليل على المريض بحيث يكون صائماً من 8 – 12 ساعة علماً أن المستوى الطبيعي للسكر في الدم يتراوح ما بين 70 – 110 مجم لكل 100 ملليتر دم فإذا زادت النسبة عن 120 فهذا مؤشر لحدوث الاصابة بالسكر في المستقبل، وإذا تجاوزت 130 فهذا يعتبر مريضاً بالسكر، ويتم التأكد من ذلك بإعادة التحليل لفترتين أو 3 فترات متتابعة على الأقل بفاصل اسبوع بين كل قياس.

6.تحليل السكر بعد ساعتين من الأكل (Post Prandial Blood Glucose):

يتم هذا التحليل على المريض بعد وجبة طبيعية (أو 75 جرام جلوكوز) ثم نقيس له السكر في الدم بعد ساعتين من الاكل ، وفائدة هذا التحليل أنه يعطينا فكرة عن مستقبل حدوث مرض السكر عند هذا المريض وهل سوف سيحتاج إلى تحليل منحنى السكر أو لا. فإذا تجاوزت النسبة 140مغ بعد ساعتين من الأكل فهذا يدل على ان هناك خللاً في عودة السكر إلى مستواه الطبيعي.

7.تحليل منحنى تحمل السكر (Glucose Tolerance Test) ويختصر بـ (GTT):
يجرى هذ التحليل عندما يكون هناك شك في الإصابة بمرض السكر ويعطينا فكرة عن احتمال الإصابة بالسكر من عدمه. عند إجراء التحليل لا بد أن يكون المريض صائماً من 8 – 12 ساعة ثم نأخذ عينة دم وبول ثم يتناول المريض جرعة غلوكوز مقدارها 75 غ (أو 1 غ لكل كيلوغرام من وزن المريض) ثم نأخذ عينة دم وبول كل نصف ساعة لمدة 3 ساعات ونقيس السكر في كل عينة دم ، ونكشف عنه في كل عينة بول. في المنحنى الطبيعي يظهر أن مستوى السكر الصائم من 70 – 110 مجم ثم يصل إلى أقصى درجة وهي 120 – 130 مجم بعد ساعة ونصف ثم يعود إلى مستواه الطبيعي مرة أخرى بعد 2 إلى 3 ساعات ، ويمكن ينخفض أقل من الطبيعي ثم يعود مرة أخرى لمستواه الطبيعي وذلك ما يسمى بـ " القذفة الأنسولينية" (Insulin Shot) وسببها زيادة إفراز الانسولين في بعض الأشخاص.

في منحنى مريض السكر يظهر أن مستوى سكر الصائم أكثر من 130 ويتعدى 180مجم بعد ساعة ونصف ثم ينخفض مرة أخرى ولكن لا يصل إلى نقطة البداية في خلال ساعتين ونصف. إذا لم يرجع مستوى السكر إلى مستواه الطبيعي في خلال 2 – 3 ساعات فهذا مؤشر لإمكانية الإصابة بالسكر مستقبلاً علماً بأن سكر الصائم طبيعياً.

8.الهيموغلوبين السكري (Glycosylated Haemoglobin - HbA 1c)
الهيموغلوبين السكري عبارة عن بروتين (غلوبيولين) مرتبط مع الحديد في مجموعة (Haem) وهذا البروتين (الهيموغلوبين) مرتبط بسكر الغلوكوز وهناك أنواع عديدة من الهيموغلوبين ولكن ما يهمنا هو A1c لأنه يتميز بإرتباطه مع الغلوكوز، حيث ترتبط نسبة قليلة من الهيموغلوبين لا تتعدى 5 - 10%من الهيموغلوبين بغلوكوز الدم ويطلق على هذ الجزء المرتبط (HbA1c). نسبة ارتباط الغلوكوز بالهيموجلوبين بعتمد على مستواه في الدم فكلما زادات نسبة الغلوكوز ازدادت نسبة (HbA1c)، ولكن هذا الارتباط يتم ببطء وينفك ببطء، ولا تتأثر نسبة السكر المحمولة عليه بالوجبات الغذائية ويعطينا مؤشراً عن نسبة السكر في الدم في خلال فترة حياة كريات الدم الحمراء وهي حوالي 120 يوماً ونسبته الطبيعية تتراوح ما بين 5 - 8% ويزداد في مرض السكر في حالة عدم الانتظام في العلاج وكذلك في مرض السكر من النوع الاول إذا كان المريض في حاجة إلى زيادة جرعة الإنسولين.

1. 1. 3. نصائح مهمة للمصاب بمرض السكري

1- وعي المريض لحقيقة مرض السكر هو أساس العلاج.
2- إن إتباع الحمية الغذائية والقيام بالرياضة الجسمانية أهم دواء.
3- يجب أن يسعى المريض بالسكر إلى الوصول إلى الوزن المثالي تدريجياً الذي يحسب بطريقة تقريبية كالتالي (طول القامة بالسنتيمتر يطرح منها 103 كجم للرجال أو 105 كجم للنساء) والطبيب هو الذي يحدد الوزن المثالي للمريض بحسب العمر، الجنس ، الطول ، الوزن، طبيعة العمل ونوع مرض السكر.

4- إن المشي يومياً نصف ساعة مرتين أو إستعمال الدراجة الثابتة في المنزل أو القيام بحركات جسمانية ربع ساعة مرتين باليوم من غير إجهاد يساعد في خفض نسبة السكر في الدم.
5- يفضل أخذ كأس كبير من الماء قبل الطعام أو شرب لتر ونصف من الماء يومياً.
6- يجب وزن الجسم وتسجيله اسبوعياً لمراقبة الوزن ، ويجب أن يكون الأكل في أوقات محددة وحسب نظام الوجبات اليومية دون إضطراب.
7- يجب الإكثار من المواد التي تكثير فيها الألياف (الخضراوات).

ثانياً: الغلوكاغون

هو من الهرمونات الهامة التي تفرز في البنكرياس، ويعمل هرمون الغلوكاغون على تنظيم الإتزان البدني للجلوكوز وقد اكتشف من قبل العالمين كمبال ومورلن. وقد لاحظ العديد من الباحثين بأن حقن مستخلصات البنكرياس في الحيوانات المصابة بداء السكر يؤدي إلى حدوث زيادة مؤقتة في سكر الدم قبل ملاحظة التأثيرات المخفصة لمستوى السكر في الدم لهده المستخلصات. مما يبين أن هذه المستخلصات تحتوي إضافة إلى الأنسولين على عامل يزيد تخليق واستقلاب السكر سمي الغلوكاغون.

بنية الغلوكاغون

يتركب هرمون الغلوكاغون من ببتيد يحتوي على 29 حامض أميني. وقد تم تحديد ترتيب أحماضه الأمينية عام 1957. ويشتق الجلوكاجون من جزئية كبيرة تسمى بري بروهرمون والتي تتعرض الى تغيرات كيميائية تؤدي بالنهاية الى تكوين الگلوكاگون. ويكون ترتيب الأحماض الأمينية متماثلا في غلوكاغون الأبقار والأغنام والأرانب والجرذان والإنسان. ويعتقد أن الغلوكاغون ينتقل في الدم من دون أن يرتبط ببروتين حامل. ويتراوح عمره 3-4 دقائق. ويتجزأ تجزئة رئيسية في الكبد والكلية.

إفراز الغلوكاغون

يفرز الهرمون من جزر لانغرهانس في البنكرياس وتقوم الخلايا α الموجودة فيها ، بإفراز هرمون الجلوكاجون ووظيفته تحلل الغليكوجين و اطلاق سكر الغلوكوز المخزن في الكبد والعضلات ليرتفع منسوب السكر في الدم ويغطي حاجة الجسم من الغلوكوز ويتم إفراز الجلوكاجون عادة في أوقات الجوع حيث تنخفض نسبة الغلوكوز الموجودة في الدم عن الحد الأدنى لها. ويعتبر انخفاض منسوب الغلوكوز في الدم في أوقات الجوع هو الحافز الرئيسي لإفراز هرمون الجلوكاجون من خلايا اللانجر هانز.

مستقبلة الغلوكاغون وآلية تأثيره

تنتمي مستقبلو الغلوكاغون على زمرة المستقبلات الغشائية المرتبطة بالبروتين G والتي يؤدي تفعيلها إلى تحريض إنتاج الـ AMPc وإحداث تأثيرات تعاكس تأثيرات الأنسولين.

يؤثر الغلوكاغون على مستوى الكبد بتنشيط حلمهة الغليكوجين الكبدي مما يرفع من نسبة السكر في الدم. تتنبه الخلايا α بإنخفاض نسبة السكر في الوسط الداخلي في حالة الصيام فترسل هذه الخلايا رسائل هرمونية بتركيز الغلوكاغون الذي ينقله الدم إلى المنفذ (الكبد) وهكذا يؤثر الجهاز المنظم على الجهاز المنظم بزيادة غلوكوز الدم.

وظيفة الغلوكاغون

يعد الكبد هو العضو الرئيسي المستهدف للغلوكاغون. حيث يزيد الهرمون من تركيز السكر في الدم من خلال زيادته لتحليل الجلايكوجين. كما يحفز عملية التكوين الجديد للسكر في خلايا الكبد. حيث أن الغلوكاغون بتركيزه الطبيعي يحفز تحول الأحماض الأمينية إلى جلوكوز في خلايا الكبد (استحداث الغلوكوز). كما أنه يعزز من تحويل الأحماض إلى سكريات وتحليل السكر في الكبد (تحلل الغليكوجين). كما أن الجلوكاجون يحفز تحليل الدهون في النسيج الدهني، وأن الأحماض الدهنية الحرة والغلسيرول المتحررين من الخلايا الدهنية يتم استعمالها إلى حد قليل في خلايا الكبد في عملية التكوين الجديد للسكر (استحداث الغلوكوز). يؤمن كل من الأنسولين والغلوكاغون من خلال تأثيراتهم المتعاكسة الحفاظ على نسبة السكر الثابتة في الدم و العودة إلى القيمة الطبيعية تتم بواسطة الأعضاء المنفذة التي تستجيب للرسائل الهرمونية وذلك عن طريق تركيز هاذين الهرمونيين في الدم.

ثالثاً: السوماتوستاتين

السوماتوستاتين المعروف أيضا باسم هرمون مثبط هرمون النمو (GHIH) هو هرمون ببتيد ينظم عمل الغدد الصم ويؤثر على النقل العصبي والانقسام الخلوي من خلال التفاعل مع مستقبلات السوماتوستاتين المرتبط بالبروتين G وتثبيط إطلاق العديد من الهرمونات مثل الأنسولين والغلوكاغون. يملك شكلين فعالين ينتجان عن انشطار طليعة بروتينية واحدة preproprotein واحد يتكون من 14 حمضًا أمينيًا والآخر يتكون من 28 حمضًا أمينيًا. يتم إفراز السوماتوستاتين بواسطة خلايا دلتا في عدة مواقع في الجهاز الهضمي ، وبالتحديد الغار البوابي ، والاثني عشر والجزر البنكرياسية.

ينتشر السوماتوستاتين الذي يصدر في الغشاء البوابي عبر النظام الوريدي البابي إلى القلب، ثم يدخل الدورة الدموية النظامية للوصول إلى المواقع حيث تحدث آثاره المثبطة.

في المعدة ، يعمل السوماتوستاتين مباشرة على الخلايا الجدارية المنتجة للحمض عن طريق مستقبل يقترن بروتين G (الذي يثبط الداء الأدينيلات ، وبالتالي يثبط التأثير التحفيزي للهيستامين بشكل فعال) لتقليل إفراز الحمض. السوماتوستاتين يمكن أيضا أن يخفض إنتاج حمض المعدة بشكل غير مباشر عن طريق منع إفراز الهرمونات الأخرى ، بما في ذلك الغاسترين والسرامين والهستامين الذي يبطئ بفعالية عملية الهضم.

المحاضرة الثامنة

تقويض البروتينات واستقلاب النيتروجين

Protein Catabolism and of Amino Acid Nitrogen

تحوي الحموض الأمينية النيتروجين والكربون والهيدروجين والأوكسيجين ولا يمكن تخزين النيتروجين في الجسم ويتم تخريب الحموض الأمينية الفائضة عن حاجة الاصطناع الحيوي في الجسم. تتألف المرحلة الأولي من استقلاب الحموض الأمينية إزالة المجموعة الأمينية بواسطة عملية نقل الأمين transamination أو بعملية نزع الأمين التأكسدي oxidative deamination وينتج عنها الأمونيا والحمض الكيتوني ألفا الموافق (تبعاً للحمض الأميني). يطرح جزء من الأمونيا بشكلها الحر في البول ولكن بالمقابل يدخل معظمه في اصطناع البولة، ويمثل اصطناع البولة أكثر الطرق أهمية في التخلص من النتروجين من الجسم. في المرحلة الثانية من الاستقلاب يتم تحويل الهيكل الكربوني للحموض الكيتونية ألفا إلى وسائط معروفة في الطرق الاستقلابية المنتجة للطاقة ويتم تحويلها في النهاية إلى CO2 والماء والغلوكوز والحموض الدسمة أو الأجسام الكيتونية.

أولاً: الاستقلاب الكلي للنتروجين

استقلاب الحموض الأمينية هو جزء من عملية أكبر لاستقلاب كل المركبات الحاوية على الآزوت. يدخل الآزوت من العديد من المركبات في الطعام وأهمها الحموض الأمينية في البروتينات الغذائية. يغادر الآزوت الجسم بشكل بولة وأمونيا وغيرها من المركبات المشتقة من استقلاب الحموض الأمينية. إن دور بروتينات الجسم في هذه التحولات الحيوية يشمل فكرتين أساسيتين: مخزون الحموض الأمينية amino acid pool والوارد البروتيني protein turnover.

مخزون الحموض الأمينية

توجد الحموض الأمينية الحرة في كل أنحاء الجسم كما في الخلايا والدم والسائل خارج الخلوي. هنا نعتبر كل هذه الحموض الأمينية كبنيان واحد يسمى مخزون الحموض الأمينية amino acid pool. يزود هذا المخزون بالحموض الأمينية من ثلاثة مصادر:

1) الحموض الأمينية الناتجة عن تخرب البروتينات في الجسم
2) الحموض الأمينية من الوارد الغذائي
3) اصطناع الحموض الأمينية غير الأساسية من وسائط استقلابية بسيطة.

بشكل معاكس ينقص المخزون من الحموض الأمينية بثلاثة طرق:
1) اصطناع بروتينات الجسم
2) استهلاك الحموض الأمينية لاصطناع مركبات أساسية حاوية على الآزوت
3) تحول الحموض الأمينية إلى غلوكوز وغليكوجين والحموض الدسمة والأجسام الكيتونية أو CO2 وH2O. على الرغم من كون مخزون الحموض الأمينية صغير (100-90 غ من الحموض الأمينية) بالمقارنة مع كمية البروتين في الجسم (حوالي 12 كغ في ذكر وزنه 70 كغ) فإنه يشكل محول استقلاب الآزوت في كل الجسم.

الوارد البروتيني protein turnover

يتم اصطناع معظم بروتينات الجسم بشكل مستمر ومن ثم تتخرب مما يسمح بإزالة البروتينات غير الضرورية أو الشاذة. يتم تنظيم اصطناع البروتينات عادة اعتماداً على تركيز البروتينات في الخلية ويلعب هنا تدرك البروتين دوراً ضئيلاً، ويمكن أن يتم تنظيم اصطناع البروتينات التي تكون سرعة اصطناعها ثابتة اعتماداً على تدركها الانتقائي.

إن كمية البروتين الكلية في جسم البالغ تبقى ثابتة بسبب كون سرعة اصطناع البروتين كافية لتعويض البروتينات المتدركة وتسمى هذه العملية protein turnover وهي تؤدي إلى حلمهة وإعادة اصطناع حوالي 300-400 غ من بروتينات الجسم يومياً . تختلف سرعة هذا الاصطناع بشكل كبير بين البروتينات فمثلاً البروتينات ذات العمر النصفي القصير (مثل البروتينات المنظمة والبروتينات التي تنطوي بشكل غير صحيح) تتقوض بسرعة في حين تشكل البروتينات ذات العمر النصفي الطويل (من أيام إلى أسابيع) معظم بروتينات الخلية. بعض البروتينات البنيوية مثل الكولاجين هي ثابتة استقلابياً ويقدر العمر النصفي لها بأشهر أو سنوات.

ثانياً: تقويض البروتينات protein degradation

هناك مجموعتين رئيسيتين من الأنزيمات التي تقوم بتقويض البروتينات المتأذية وغير الضرورية أحدها هو في سيتوزول الخلية وهو ATP-dependent ubiquitin-proteasome والآخر في الليزوزومات وهو غير معتمد على الـATP ويعرف بـ ATP-independent degradative enzyme system. تساهم البروتيازوم في تقويض البروتينات داخل الخلية في حين تقوم أنزيمات الليزوزومات (مثل الهيدرولاز الحمضي) بتقويض البروتينات خارج الخلوية مثل بروتينات البلازما.

Ubiquitin هو عديد ببتيد يحتوي على 76 حمضًا أمينيًا ويتم حفظه في جميع الكائنات حقيقية النواة (الخمائر والحيوانات والنباتات). يتم وسم البروتينات التي ستتحلل بارتباط ubiquitin إلى المجموعة الأمينية من السلسلة الجانبية للحمض الأميني lysine. ثم يتم إضافة جزيئات ubiquitin إضافية لتشكيل سلسلة multiubiquitin. يتم التعرف على هذه البروتينات المرتبطة بعديد ubiquitin وتقويضها من قبل معقد حال بروتيني كبير multisubunit يسمى proteasome. يتم تحرير Ubiquitin بعد إنهاء العملية لذلك يمكن إعادة استخدامه في دورة أخرى. من الجدير بالذكر أن كل من ارتباط ubiquitin وتقويض البروتينات تتطلب طاقة على شكل ATP.

ثالثاً: هضم البروتينات المأخوذة مع الغذاء

يستهلك الإنسان معظم النتروجين من الأغذية البروتينية ولكن البروتينات هي كبيرة لا يمكن امتصاصها في الأمعاء. (ملاحظة: هناك استثناء وهو عند حديثي الولادة الذين يمكنها امتصاص الأضداد الآتية من حليب الأم). يجب أن يتم حلمهة البروتينات أولاً منتجة ببتيدات ثنائية وثلاثية وحموص أمينية حرة يمكن عندئذ امتصاصها. تتواجد الأنزيمات الهاضمة في ثلاثة أعضاء هي المعدة والبنكرياس والأمعاء الدقيقة.

هضم البروتين بواسطة الإفرازات المعدية

يبدأ هضم البروتين في المعدة التي تفرز العصارة المعدية الحاوية على مزيج من حمض كلور الماء وطليعة الببسين pepsinogen.

1. حمض كلور الماء: يكون حمض المعدة ممداً pH=2-3 حتى يقوم بحلمهة البروتينات.

2.الببسين: هو endopeptidas ثابت بالحرارة يفرز من الخلايا الرئيسة من المعدة كطليعة غير فعالة proenzyme أو zymogen تسمى pepsinogen ويتحول إلى الشكل الفعال الببسين إما بواسطة الـHCl أو يحفز نفسه بنفسه بواسطة جزيئات ببسين مفعلة مسبقاً. يحرر الببسين الببتيدات وكمية بسيطة من الحموض الأمينية الحرة من البروتينات الغذائية.

هضم البروتين بواسطة أنزيمات البنكرياس

لدى دخول عديدات الببتيد الكبيرة الناتجة عن تأثير الببسين المعوي إلى الأمعاء تتحول إلى أوليغوببتيدات وحموض أمينية بتأثير أنزيمات البروتياز البنكرياسية.

1.النوعية: تملك كلا من هذه الأنزيمات نوعية للسلاسل الجانبية للحموض الأمينية القريبة من الرابطة الببتيدية. مثلاً يشطر التربسين الروابط الببتيدية فقط عندما يكون كربونيل الرابطة الببتيدية تابع للأرجينين أو اللايزين. إن هذه الأنزيمات مثل الببسين المذكور سابقاً تصطنع وتفرز كطلائع غير فعالة

2.تحررطلائع الأنزيمات zymogens: يتم تحرر وتفعيل طلائع أنزيمات البنكرياس تحت تأثير إفراز الـcholecystokinin والـsectretin وهما هرمونات بوليبتيدية تابعة للجهاز الهضمي.

3.تفعيل الطلائع الأنزيمية: يحول أنزيم الـendopeptidase (المعروف سابقاً بـenterokinase) وهو أنزيم يفرز ويتوضع على الغشاء اللمعي للخلايا المعوية، يحول طلائع أنزيمات البنكرياس (التربسينوجين إلى تربسين) عبر إزالة سداسي ببتيد من الطرف N من بروتين التربسينوجين. يحول التربسين المتشكل بدوره جزيئات التربسينوجين الأخرى إلى تربسين.

اضطرابات هضم البروتينات: تحدث لدى الأشخاص الذين يعانون من نقص في إفرازات البنكرياس (العائدة مثلاً إلى التهاب البنكرياس المزمن، أو التليف الكيسي أو الاستئصال الجراحي للبنكرياس) نقص في هضم وامتصاص الدسم والبروتينات مما يسبب ظهور غير طبيعي للدسم يعرف بـsteatorrhea والبروتينات غير المهضومة في البراز

هضم عديدات الببتيد بواسطة أنزيمات الأمعاء الدقيقة

إن السطح اللمعي للأمعاء الدقيقة يحوي aminopeptidases وهي عبارة عن exopeptidases تقطع الحموض الأمينية من الطرف N من عديدات الببتيد معطية ببتيدات أصغر وحموض أمينية حرة.

امتصاص الحموض الأمينية من الأمعاء

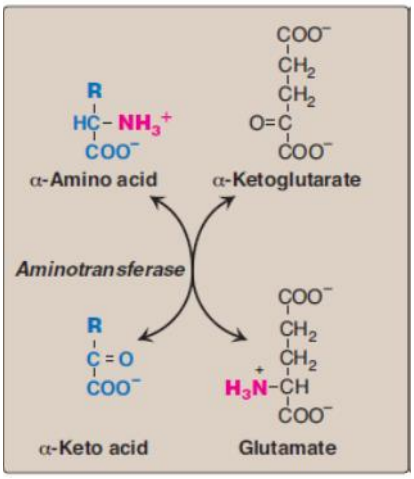
تمتص الحموض الأمينية إلى داخل الخلايا المعوية بواسطة نظام نقل معتمد على الصوديوم على الغشاء القمي للخلية في حين يتم قبط الببتيدات الثنائية والثلاثية عبر نظام نقل مرتبط بشوارد الهيدروجين. يتم حلمهة الببتيدات في السيتوزول إلى الحموض الأمينية التي تتحرر بدورها إلى الدوران الكبدي البابي بالانتشار المسهل وبهذا تشاهد فقط الحموض الأمينية في الوريد البابي بعد تناول وجبة حاوية على البروتين. يتم استقلاب الحموض الأمينية في الكبد أو تتحرر إلى الدوران العام (ملاحظة: إن الحموض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة هي مثال عن الحموض الأمينية التي لا تستقلب في الكبد وإنما تنتقل عبر الدم إلى العضلات).

رابعاً: إزالة النتروجين من الحموض الأمينية

تتضمن الخطوة الأولى في استقلاب الحموض الأمينية إزالة المجموعة الأمينية α ، ومن ثم يتم إدخال النتروجين في مركبات أخرى ويطرح. سوف يتم هنا شرح تفاعلين هما نقل الأمين transamination أو بعملية نزع الأمين التأكسدي oxidative deamination والناتج النهائي لهذين التفاعلين هو الأمونيا والأسبارتات وكلاهما يمثل مصدر لنتروجين البولة.

1-نقل الأمين: تحويل المجموعات الأمينية إلى غلوتامات

إن الخطوة الأولى لاستقلاب معظم الحموض الأمينية هي نقل المجموعة الأمينية ألفا إلى مركب الـ α-كيتوغلوتارات مما ينتج عنه تشكل حمض كيتوني ألفا (تختلف صيغته حسب الحمض الأميني) والغلوتامات كما هو موضح في الشكل التالي:

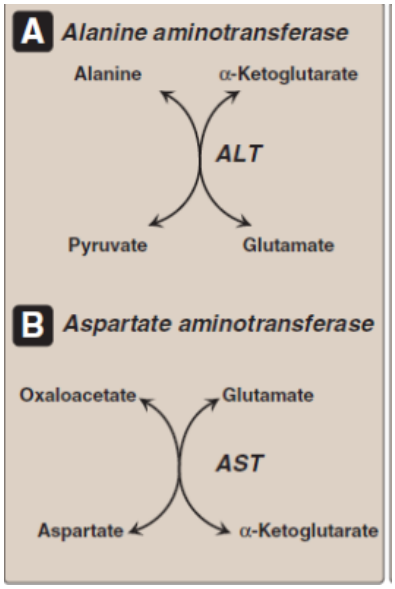


الشكل يمثل نقل المجموعة الأمينية الفا

إن الدور الفريد الذي يلعبه الـ α-كيتوغلوتارات في استقلاب الحموض الأمينية نتيجة تقبله لمجموعة الأمين وتحوله إلى غلوتامات التي بدورها قد تستقلب بطريق نزع الأمين التأكسدي أو يمكن أن تمنح المجموعة الأمينية لاصطناع الحموض الأمينية غير الأساسية nonessential amino acids ويتوسط تفاعل نقل المجموعة الأمينية من هيكل كربوني إلى آخر مجموعة من الأنزيمات تسمى ناقلات الأمين aminotransferases أو تعرف أيضاً بـtransaminases. تحدث عملية نقل الأمين على كل الحموض الأمينية في إحدى مراحل استقلابها ما عدا الحمضين الأمينيين اللايزين والثريونين.

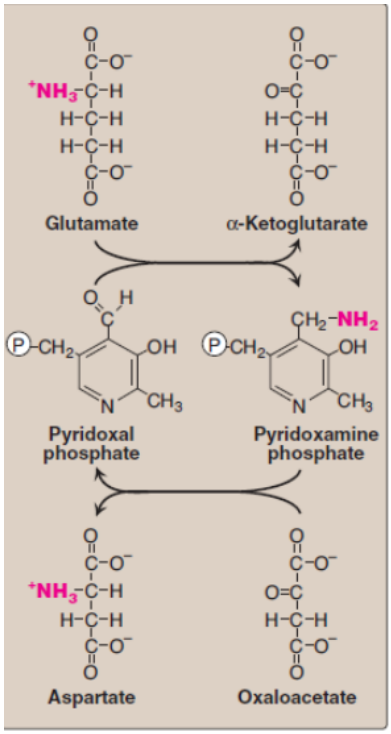
نوعية ناقلات الأمين للركيزة substrate specificity of aminotransferases

يكون كل من ناقلات الأمين نوعياً لواحد أو على الأكثر بضع من المجموعات المانحة للأمين. يعطى اسم الأنزيم اعتماداً على اسم مانح المجموعة الأمينية كون المركب المستقبل لها هو دائماً الألفا-كيتوغلوتارات. إن أهم التفاعلات المحفزو بالأنزيمات الناقلة للأمين هي تلك المحفزة بأنزيم alanine aminotransferase (ALT) و aspartate aminotransferase (AST) .



الشكل: نقل الزمرة الأمينية في الألانين والأسبارتات

alanine aminotransferase (ALT): يتواجد في العديد من النسج ويحفز هذا الأنزيم نقل مجموعة الأمين من الألانين إلى ألفا كيتوغلوتارات وينتج عن التفاعل البيروفات والغلوتارات. وهذا التفاعل عكوس بسهولة ولكن أثناء تقويض الحموض الأمينية يعمل أنزيم ALT (كغيره من ناقلات الأمين) باتجاه تشكيل الغلوتامات التي تعمل كملتقط للآزوت من الألانين.



الشكل يوضح ناقلات الأمين

aspartate aminotransferase (AST): هو استثناء للقاعدة المعروفة عن ناقلات الأمين التي تنقل المجموعة الأمينية إلى الغلوتامات، حيث ينقل الـAST المجموعات الأمينية من الغلوتامات إلى الأوكزالوأسيتات مشكلاً الأسبارتات التي تعمل كمصدر للآزوت في حلقة البولة. (ملاحظة: تفاعل الـAST أيضاً عكوس)

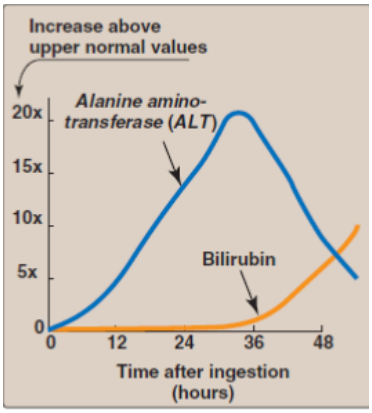
آلية عمل ناقلات الأمين:

تتطلب كل ناقلات الأمين التمامة الأنزيمية الفوسفات بيريدوكسال وهو مشتق من الفيتامين B6 وتعمل ناقلات الأمين على نقل المجموعة الأمينية من حمض أمينية إلى البيريدوكسال فوسفات متحولة إلى بيريدوكسامين فوسفات. يشكل البيريدوكسامين ضمن التميمة الأنزيمية يتفاعل مع حمض الألفا كيتو محولاً إياه إلى حمض أميني وبنفس الوقت يعود البيرويدوكسامين إلى شكله الألدهيدي. يبين الشكل التالي مثالاً عن كيفية التفاعل المحفز بـAST.

القيمة التشخيصية لناقلات الأمين في البلازما:

إن ناقلات الأمين هي أنزيمات داخل خلوية ولهذا تكون مستوياتها في البلازما ضئيلة معبرة عن التحرر البسيط للمكونات الخلوية أثناء عمليات التجدد الخلوي الطبيعية. يشير ارتفاع تراكيز ناقلات الأمين

البلازمية إلى حدوث أذية في الخلايا الغنية بهذه الأنزيمات فمثلاً تؤدي الرضوح الميكانيكية أو الأمراض التي تسبب انحلال الخلية إلى تحرر الأنزيمات داخل الخلوية إلى الدم ومن بين هذه الانزيمات تمثل الـAST و ALT أنزيمات ذات قيمة تشخيصية خاصة عند تواجدها في البلازما.



الأمراض الكبدية: ترتفع مستويات AST و ALT البلازمية في كل الأمراض الكبدية تقريباً ولكنها تكون مرتفعة جداً في الأمراض المسببة لتنخر الخلايا الكبدية مثل التهاب الكبد الفيروسي والأذية السمية والوهط الدوراني المطول. يعتبر الـALT أكثر نوعية من الـAST للأمراض الكبدية ولكن يعتبر الـAST أكثر حساسية بسبب أن الخلايا الكبدية تحوي كميات أكبر من الـAST. يساعد قياس الأنزيمات بشكل متتابع بتحديد طبيعة الأذية الكبدية. يبين الشكل التالي التحرر المبكر للـALT إلى المصل بعد إعطاء جرعة من سم كبدي (لاحظ أن ارتفاع البيليروبين المصلي يتأخر وهو ينتج عن أذية الخلية الكبدية التي تسبب نقص في قدرة الكبد على قرن البيليروبين وطرحه)

التحرر المبكر للـALT إلى المصل بعد إعطاء سم كبدي

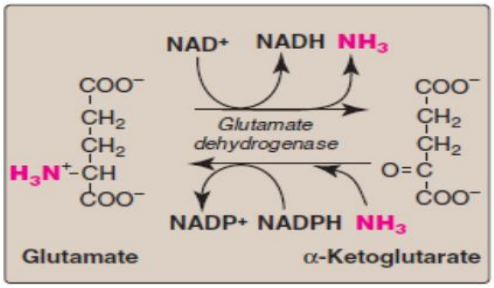
الأمراض غير الكبدية: قد ترتفع ناقلات الأمين في أمراض غير كبدية مثل احتشاء العضلة القلبية والأمراض العضلية. ولكن يمكن تمييز هذا الأمراض من الأعراض السريرية عن الأمراض الكبدية.

2-نزع الأمين التأكسدي

على عكس تفاعلات نقل الأمين التي يتم فيها نقل المجموعة الأمينية، تتحرر المجموعة الأمينية بشكل أمونيا (نشادر) عند حدوث نزع الأمين التأكسدي. تحدث مثل هذه التفاعلات في الكبد والكلية وينتج عنها الأحماض الكيتونية α (التي تدخل في تفاعلات الاستقلابية لإنتاج الطاقة) والأمونيا (التي تستخدم كمصدر للنتروجين في اصطناع البولة)

أنزيم glutamate dehydrogenase

كما ذكر سابقاً في الأعلى تنتقل المجموعات الأمينية للحموض المينية في النهاية إلى مركب الغلوتامات بواسطة نقل الأمين إلى مركب α كيتو غلوتارات. تنفرد الغلوتامات بكونها تدخل بسرعة في تفاعل نزع الأمين التأكسدي بفعل تخفيز أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز. وبالتالي ينشأ هنا طريق استقلابي جديد تتحرر فيه المجموعات الامينية لمعظم الحموض الأمينية بشكل أمونيا نتيجة التفاعلات المتتالية لنقل الأمين (التي تنتج عنها ارتباط المجموعات الأمينية من الحموض الأمينية بمركب α كيتو غلوتارات) ومن ثم حدوث نزع الأمين التأكسدي على الغلوتامات (الذي ينتج عنه إعادة تشكيل الـ α كيتو غلوتارات).



التمائم الأنزيمية: يتميز أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز بخاصية فريدية كونه من الممكن أن يستعمل الـNAD+ أو الـNADP+ كتمائم أنزيمية.

اتجاه التفاعل: يعتمد اتجاه التفاعل على التراكيز النسبية لمكونات التفاعل من غلوتامات و α كيتو غلوتارات والأمونيا والنسبة بين الشكل المؤكسد والمرجع للتمائم الأنزيمية. فعلى سبيل المثال بعد تناول وجبة غذائية غنية بالبروتين ترتفع تراكيز الغلوتامات في الكبد ويحدث التفاعل باتجاه تحطيم الحموض الأمينية وتشكيل الأمونيا (الشكل السابق A) كما يمكن أن يتجه التفاعل نحو اصطناع حموض أمينية أخرى بدءاً من الـحموض الكيتونية α

نقل الأمونيا إلى الكبد

هناك آليتان لنقل الأمونيا من النسج المحيطية إلى الكبد كي تتحول إلى بولة. أولها الموجودة في معظم النسج وهي تستعمل أنزيم الـglutamine synthetase ويربط الأمونيا مع الغلوتامات متحولة إلى غلوتامين و ثانيها هي آلية نقل موجودة في العضلات بشكل رئيسي وتتضمن تفاعل نقل الأمين محولة البيروفات إلى ألانين وينقل الألانين مع الدم إلى الكبد حيث يتحول هناك إلى بيروفات بعملية نقل الأمين ثانية ويمكن استخدام البيروفات في الكبد عبر عمليات تشكيل السكر واصطناع الغلوكوز الذي يدخل الدم ويذهب إلى العضلات للاستهلاك ويسمى هذا بحلقة الغلوكوز-ألانين glucose-alanine cycle.

خامساً: حلقة البولة Urea Cycle

إن حلقة البولة هي الطريقة الرئيسي للتخلص من المجموعات الأمينية المشتقة من الحموض الأمينية وهي تمثل حوالي 90% من المركبات الحاوية على البول الموجودة في البول.

تفاعلات حلقة البولة

يحدث أول تفاعلين من تفاعلات الحلقة في الميتوكوندريا (المتقدرات) ولكن باقي التفاعلات تحدث في السيتوزول . (ملاحظة: يتواجد أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز في المتيوكوندريا أيضاً مما يؤمن تشكل الأمونيا للارتباط بالكارباموبل فوسفات).

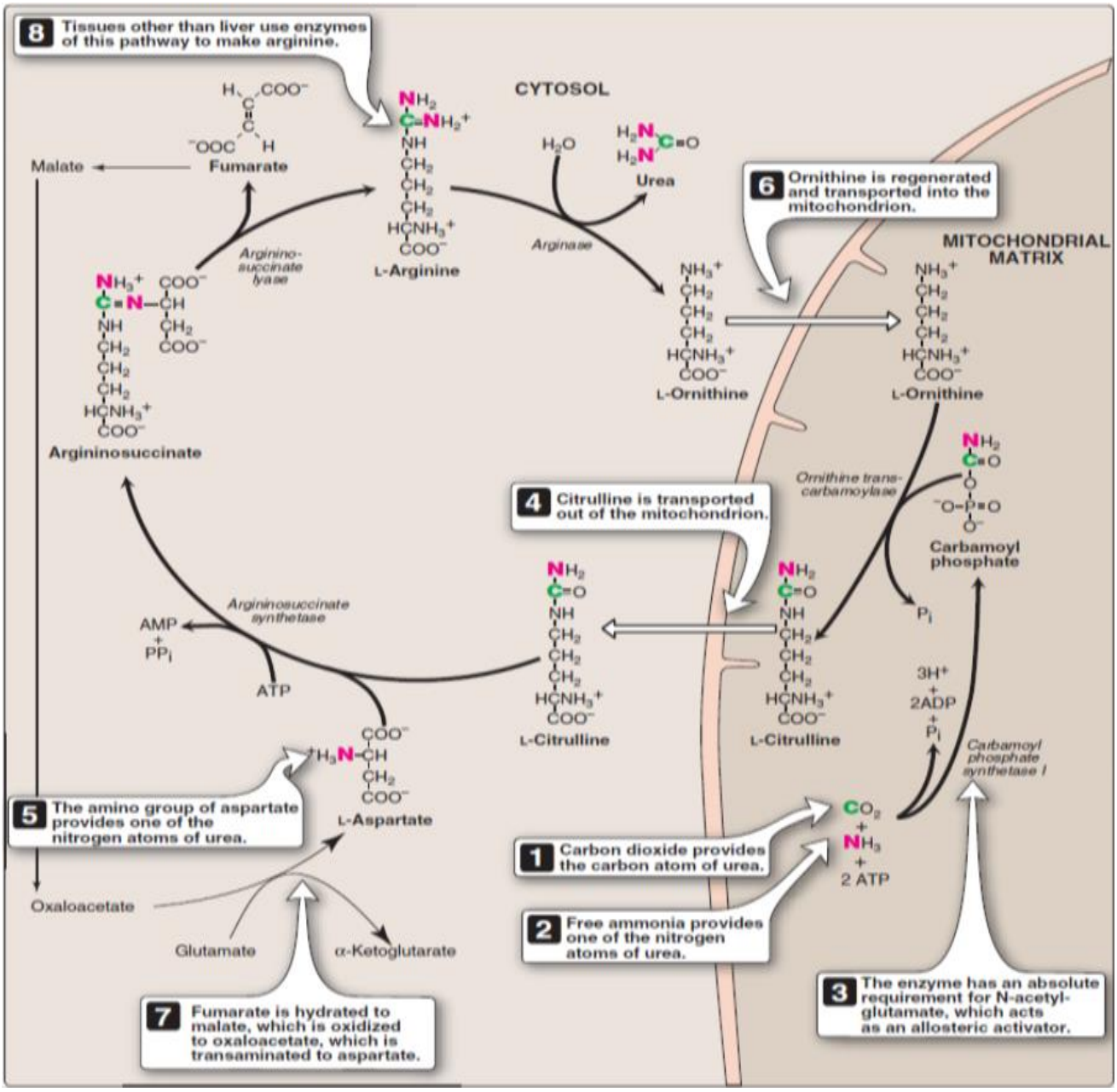
1-تشكل الكارباموبل فوسفات

يتشكل مركب الكارباموبل فوسفات بفعل أنزيم carbamoyl phosphate synthease I و يتطلب التفاعل جزيئتي ATP. تنتج الأمونيا الداخلة في تركيب الكارباموبل فوسفات عن تفاعل نزع الأمين التأكسدي للغلوتامات (كما ذكر سابقاً)، وبالنهاية تدخل ذرة النتروجين المشتقة من هذه الأمونيا في تركيب البولة الناتجة في النهاية. يحتاج أنزيم carbamoyl phosphate synthease I إلى مركب N- أستيل غلوتامات من أجل فعاليته (ملاحظة: هناك أنزيم آخر carbamoyl phosphate synthease II لا يحتاج الـN-أستيل غلوتامات وهو يقوم باصطناع البيريميدنات ويوجد في السيتوبلاسما).

2-تشكيل السيترولين

إن كلاً من السيترولين والأورنيثين Ornithine هما من الحموض الأمسنية الأساسية التي تشترك في حلقة اصطناع البولة ولكنها لا تدخل في تركيب البروتين بسبب عدم وجود كودونات تشفر هذه الحموض الأمينية. يدخل الأورنيثين في حلقة البولة ويعاد توليده من جديد في كل مرة في حلقة البولة. إن تحرر

الفوسفات عالية الطاقة من مركب الكاربامويل فوسفات (بشكل Pi) يدفع التفاعل باتجاه الأمام ويتشكل السيترولين الذي يغادر الميتوكوندريا إلى السيتوبلاسما .



تفاعلات حلقة البولة urea cycle

3-اصطناع الأرجينينوسكسينات argininosuccinate

يتكاثف السيترولين مع مركب الأسبارتات مشكلاً الأرجينينوسكسينات. تشكل المجموعة الأمينية α من الأسبارتات مصدراً لذرة النتروجين الثانية في البولة الناتجة في النهاية. يتحرض تشكيل الأرجينينوسكسينات بفعل تحلل جزيء ATP إلى AMP و PPi ويكون هذا الجزيء هو جزيء الـATP الثالث والأخير الذي يستهلك في حلقة البولة.

4-تحطيم الأرجينينوسكسينات cleavage of argininosuccinate

يتحطم الأرجينوسكسينات متحولاً إلى الأرجينينarginine والفومارات fumarate يعد الأرجينين المتشكل بهذا التفاعل طليعة جاهزة لتشكيل البولة في حين تدخل الفومارات في تفاعلات متنوعة كأن تتحلمه إلى مالات malate تنتقل بدورها إلى الميتوكوندريا لتدخل في حلقة كريبس أو قد تتأكسد المالات في السيتوبلاسما إلى أوكزالوأسيتات oxaloacetate والتي يمكن أن تتحول إلى غلوكوز أو أسبارتات.

5-تحطيم الأرجينين إلى أورنيثين وبولة

يشطر أنزيم الـarginase جزيئة الأرجينين إلى أورنيثين وبولة. يوجد أنزيم الأرجيناز بشكل حصري في الكبد وبناء على ذلك فإن النسج تقوم باصطناع الأرجينين في حين فقط الكبد يستطيع تحطيمه واصطناع البولة (يرجى الاستعانة بالشكل السابق: حلقة البولة).

مصير البولة

تنتشر البولة من الكبد وتنتقل عبر الدم إلى الكلى حيث يتم تصفيتها وإطراحها في البول، كما يصل جزء من البولة إلى الأمعاء عبر الدم وتنقسم هناك إلى CO_2 ونشادر NH_3 بواسطة أنزيم اليورياز الجرثومي. يطرح جزء من النشادر المتشكل مع البراز ويتم امتصاص الجزء الآخر ثانية إلى الدم. في حالة القصور الكلوي ترتفع تراكيز البولة في الدم مما يجعل كمية أكبر منها تنتقل من الدم إلى الأمعاء حيث يصبح عمل أنزيم اليورياز مصدراً هاماً للأمونيا في الدم ويساهم في ارتفاع الأمونيا الدموي hyperammonemia لدى مرضى القصور الكلوي. يعطى النيومايسين الفموي لهؤلاء المرضى مما ينقص من الجراثيم المعوية المسؤولة عن إنتاج النشادر.

التفاعل الإجمالي لحلقة البولة:

$$Aspartate + NH_3 + CO_2 + 3ATP \text{ ----> } Urea + fumarate + 2\ ADP + AMP + 2Pi + PPi + 3H_2O$$

تنظيم حلقة البولة: N- أسيتيل غلوتامات هو محفز هام لأنزيم carbamoyl phosphate synthase I وهو الذي يتواسط المرحلة الأهم في حلقة البولة وترتفع تراكيز هذا المركب بعد تناول وجبة غنية بالبروتين مما يزيد معدل اصطناع البولة.

سادساً: استقلاب الأمونيا

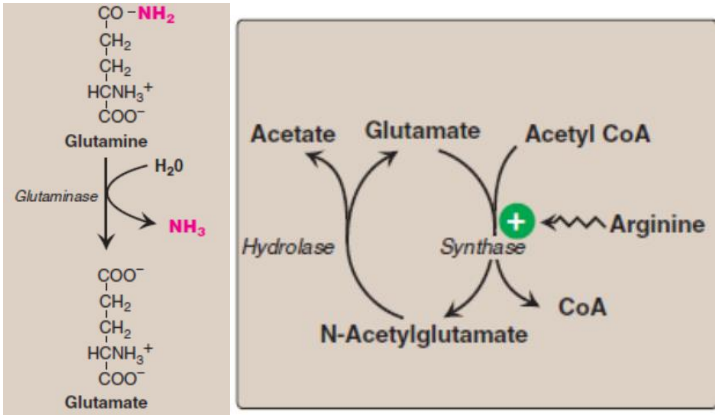
على الرغم من دخول الأمونيا في تشكيل البولة في الكبد يجب أن تبقى مستويات الأمونيا في الدم منخفضة قدر الإمكان بسبب كون ارتفاع تراكيزها (المعروف بـhyperammonemia) ولو بشكل طفيف ساماً للجهاز العصبي المركزي. لهذا توجد آليات استقلابية يتم بواسطتها التخلص من النتروجين من النسج المحيطية إلى الكبد لطرحها بشكل بولة وتحافظ بنفس الوقت على تركيز الأمونيا منخفضاً في الدوران.

مصادر الأمونيا

تنتج الأمونيا عن استقلاب العديد من المركبات في الجسم أهمها من حيث الكمية الحموض الأمينية التي تمثل المصدر الأساسي للأمونيا لا سيما في الغذاء الغني بالبروتينات.

1-من الحموض الأمينية تنتج الأمونيا من العديد من النسج لا سيما الكبد من الحموض الأمينية نتيجة عمليات نقل الأمين وتفاعلات الغلوتامات ديهيدروجيناز المشروحة سابقاً

2-من الغلوتامين تتشكل الأمونيا في الكلى من الغلوتامين نتيجة فعل الأنزيم الكلوي الغلوتاميناز ، ويطرح معظم هذه الأمونيا في البول بشكل $NH4+$ وهي تشكل آلية هامة لضبط التوازن الحمضي القلوي في الجسم. تنتج الأمونيا أيضاً من حلمهة الغلوتامين بفعل أنزيم الغلوتاميناز المعوي وتحصل المخاطية المعوية على الغلوتامين إما من الدم أو من البروتينات الغذائية.



اصطناع وتدرك N- أسيتيل غلوتامات حلمهة الغلوتامين مشكلاً الأمونيا

3-من فعل الجراثيم في الأمعاء تحطم الجراثيم المعوية البولة منتجة الأمونيا التي تمتص وتنتقل عبر الوريد البابي إلى الكبد حيث تتحول هناك إلى بولة.

4-من الأمينات تنتج من الأمينات الغذائية أو من الهرمونات أحاديات الأمين بفعل أنزيم أمين أوكسيداز.

5-من البيورينات والبيريميدنات عند استقلاب الأسس الأزوتية البيورينية والبيريميدينية تتحرر المجموعات الأمينية المتصلة بالحلقات في بنيتها بشكل أمونيا.

نقل الأمونيا في الدوران على الرغم من الإنتاج المستمر للأمونيا في العديد من النسج فإن تراكيزها الدورانية تبقى منخفضة جداً بسبب الإزالة السريعة من الدم في الكبد ، إضافة إلى أن معظم النسج خاصة العضلات تحرر آزوت الحموض الأمينية بشكل غلوتامين أو ألانين وليس بشكل أمونيا حرة.

فرط أمونيا الدم إن ارتفاع تراكيز الأمونيا في الدم يشبب أعراض التسمم بالأمونيا والتي تتضمن الرجفان واضطرابات الكلام واضطرابات الرؤية، ويمكن أن تسبب التراكيز العالية من الأمونيا السبات والموت

آلية السمية بالأمونيا يعزى التأثير السمي للتراكيز المرتفعة من الأمونيا إلى تحول التفاعل المتوازن للغلوتامات ديهيدروجيناز باتجاه تشكيل الغلوتامات:

$$\alpha\text{-Ketoglutarate} + NADPH + H+ + NH3 \leftrightarrow \text{glutamate} + NADP$$

إن حدوث هذا ينهي تراكيز الألفا كيتوغلوتارات وهو وسيط رئيسي في حلقة كريبس مما يؤدي إلى نقصان الأكسدة الخلوية وإنتاج الـATP. يعتبر الدماغ أكثر حساسية لارتفاع تراكيز الأمونيا كونه يعتمد على حلقة كريبس (حلقة حمض السيتريك) للمحافظة على مستوى عال من إنتاج الطاقة.

المحاضرة التاسعة

استقلاب الهيكل الكربوني للحموض الأمينية

يتم استقلاب الحموض الأمينية العشرين في البروتينات عبر إزالة المجموعة الأمينية متبوعةً بتقويض الهيكل الكربوني المتبقي، وينتج عن تقويض الهياكل الكربونية الناتجة من الحموض الأمينية سبع مركبات هي: أوكزالوأسيتات oxaloacetate، α - كيتوغلوتاراتketoglutarateα-،البيروفاتpyruvate ، فومارات fumarate ، أسيتيل CoA Acetyl CoA، أسيتوأسيتيل CoA والسكسنيل Succinyl CoA CoA. تدخل هذه المركبات السبل الاستقلابية وينتج عنها إما اصطناع الغلوكوز أو الدسم أو ينتج عنها الطاقة عبر أكسدتها إلى CO2 وماء عبر حلقة حمض السيتريك.

استقلاب الهيكل الفحمي للحموض الأمينية

أولاً: الحموض الأمينية المولدة للكيتون ketogenic والمولدة للغلوكوز glucogenic

يمكن تصنيف الحموض الأمينية على أنها إما مولدة للكيتون أو مولدة للغلوكوز وذلك حسب النواتج النهائية للطريق الاستقلابي (ملاحظة: تصنف الحموض الأمينية أيضاً كحموض أساسية أو غير أساسية وذلك اعتماداً على القدرة على اصطناعها في الجسم البشري).

- **الحموض الأمينية المولدة للكيتون ketogenic**

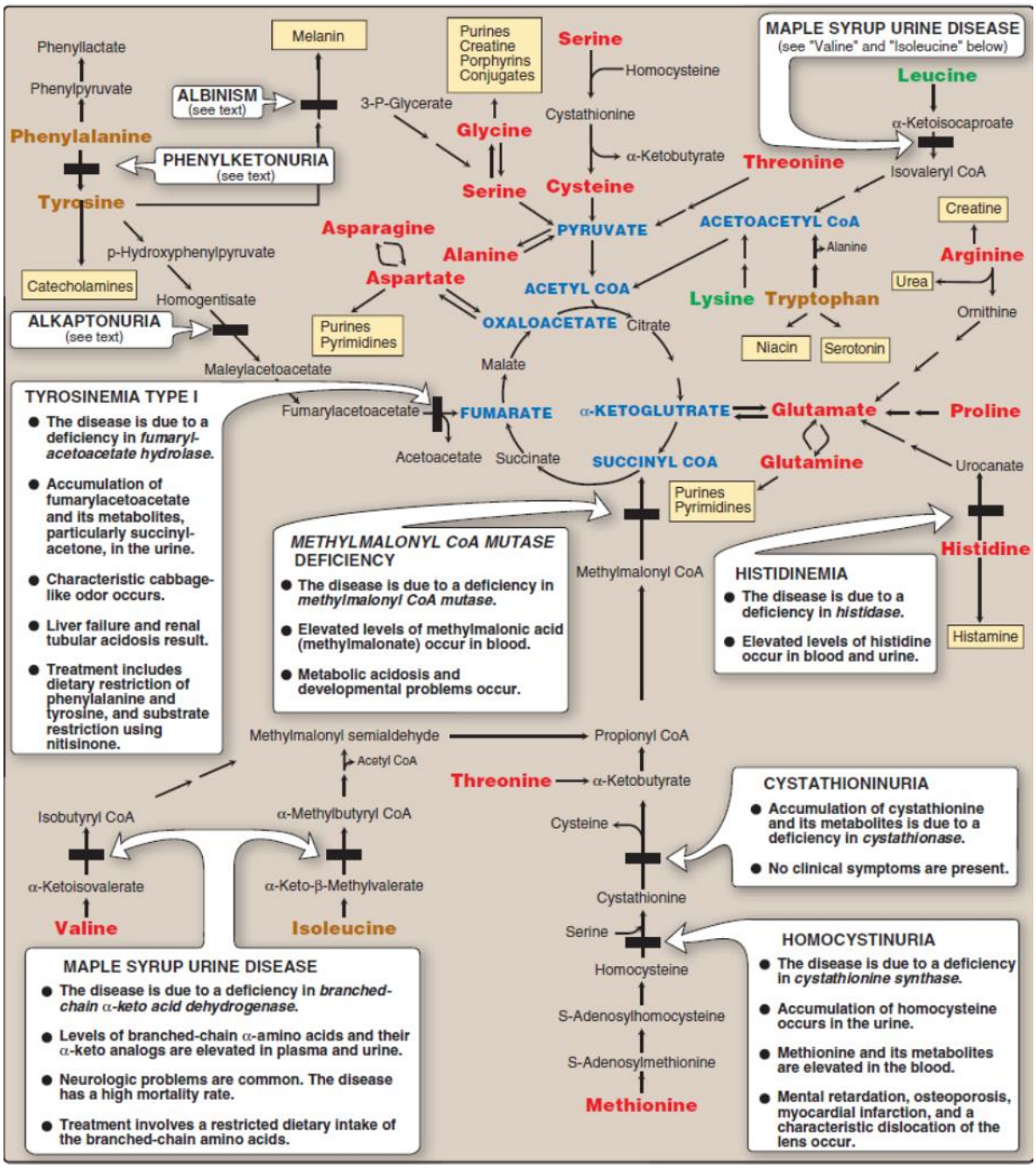
وهي حموض أمينية ينتج عن استقلابها أسيتوأسيتات أو أحد طلائعه (أي المركبات التي تؤدي إلى تشكله) من الأسيتيل CoA أو الأسيتوأسيتيل CoA . إن الأسيتوأسيتات هو واحد من الأجسام الكيتونية الثلاثة التي تضم أيضاً الـ3-hydroxybutyric acid والأسيتون. يعتبر اللوسين والليزين الحمضين الأمينيين الوحيدين المولدين للكيتون بشكل صرف.

- **الحموض الأمينية المولدة للغلوكوز glucogenic**

وهي تشمل الحموض الأمينية التي ينتج عن استقلابها البيروفات أو أحد الوسائط في حلقة حمض السيتريك (غير الأسيتيل أو الأسيتوأسيتيل) وهي تعرف بـglucogenic أو glycogenic (كما هو موضح في الشكل: تصنيف الحموض الأمينية). تعتبر هذه الوسائط ركائز لعملية اصطناع الغلوكوز في الجسم وبالتالي تؤدي إلى تشكل الغليكوجين في الكبد والعضلات.

	Glucogenic	Glucogenic and Ketogenic	Ketogenic
Nonessential	Alanine Arginine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine	Tyrosine	
Essential	Histidine Methionine Threonine Valine	Isoleucine Phenyl-alanine Tryptophan	Leucine Lysine

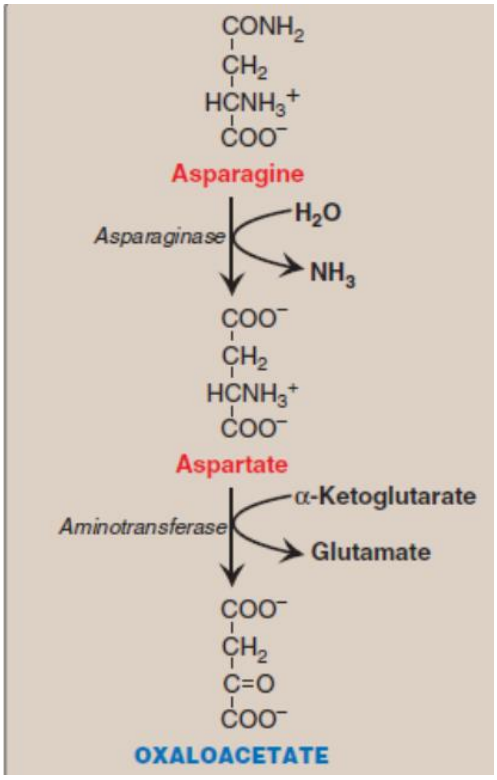
الشكل يوضح تصنيف الحموض الأمينية



الشكل استقلاب الحموض الأمينية

1- الحموض الأمينية المولدة للأوكزالوأسيتات

الأسباراجين: يتحلمه الإسباراجين asparagines بفعل أنزيم الأسباراجيناز محرراً الأمونيا والأسبارتات، وتفقد الأسبارتات مجموعتها الأمينية عبر تفاعلات نقل الأمين متحولة إلى أوكزالوأسيتات.



الشكل يوضح استقلاب الأسباراجين والأسبارتات

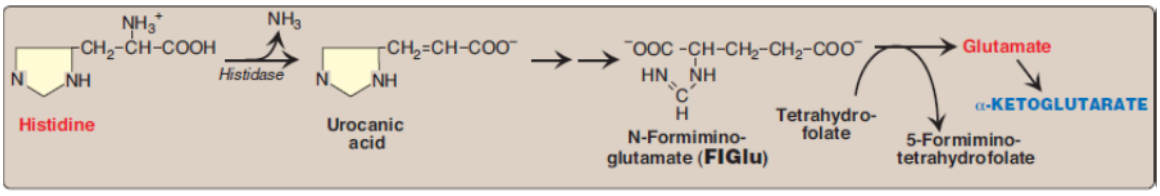
2- الحموض الأمينية المولدة لألفا كيتوغلوتارات

الغلوتامين يتحول الغلوتامين إلى غلوتامات وأمونيا بفعل أنزيم الغلوتاميناز، ومن ثم تتحول الغلوتامات إلى ألفا كيتوغلوتارات بعمليات نقل الأمين أو نزع الأمين التأكسدي بفعل أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز.

البرولين يتأكسد عبر مركب وسيط إلى غلوتامات والتي تتحول إلى ألفا كيتوغلوتارات بعمليات نقل الأمين أو نزع الأمين التأكسدي بفعل أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز (كما مر سابقاً)

الأرجينين يتحطم الأرجينين بفعل أنزيم الأرجيناز منتجاً الأورنيثين ويحدث هذا التفاعل في الكبد كجزء من حلقة البولة (كما ذكر سابقاً) وتحدث على الأورنيثين عملية نقل الأمين متحولاً إلى γ-glutamate semialdehyde الذي يتحول بدوره إلى ألفا كيتوغلوتارات.

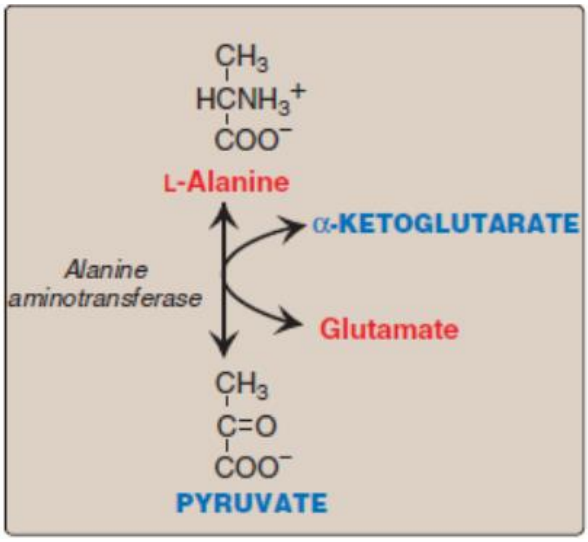
الهيستيدين يزال الأمين من الهيستيدين ومن ثم يتحلمه إلى مركب N-formiminoglutamate (FIGlu)) الذي يمنح مجموعته الـformimino إلى مركب تتراهيدروفولات تاركاً الغلوتامات التي تتحول ، كما ذكرنا سابقاً، إلى ألفا كيتوغلوتارات بعمليات نقل الأمين أو نزع الأمين التأكسدي بفعل أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز.



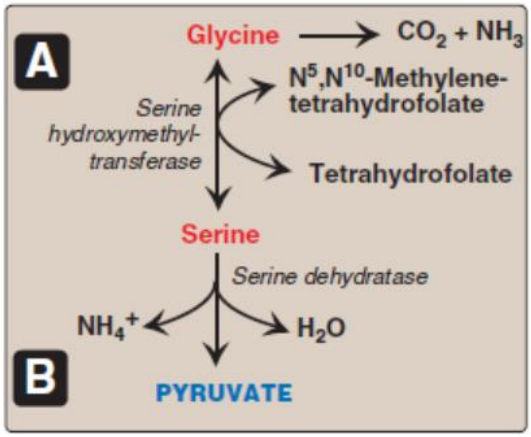
الشكل يوضح تقويض الهيستيدين

3- الحموض الأمينية المولدة للبيروفات

الألانين يفقد الألانين مجموعته الأمينية بعمليات نقل الأمين مولداً البيروفات
سيرين يمكن أن يتحول إلى بيروفات بفعل أنزيم serine dehydratase أو قد يتحول إلى غلايسين و مركب N5, N10 methylenetetrahydrofolate .
غليسين:يتحول إلى سيرين بإضافة مجموعة مثيلين أو قد يتأكسد إلى CO2 و NH4+.
الثريونين قد يتحول إلى بيروفات أو ألفا كيتوغلوتارات الذي يشكل السكسينيل CoA



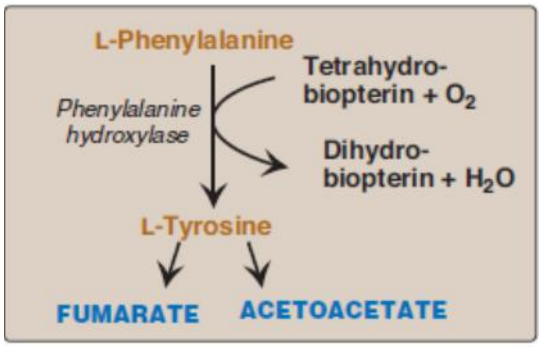
الشكل يوضح تقويض الآلانين



الشكل يوضح تقويض الغليسين

4- الحموض الأمينية المولدة للفومارات

الفينيل ألانين والتيروزين إن إضافة مجموعة هيدروكسي hydroxylation إلى الفينيل ألانين تحوله إلى تايروزين، ويتم ذلك بتحريض من أنزيم phenylalanine hydroxylase وهو يمثل أول خطوة في استقلاب الفينيل ألانين، وبناء على هذا تندمج الطرق الاستقلابية للفينيل ألانين والتيروزين منتجة في النهاية الفومارات و الأسيتوأسيتات، وبهذا يكون الفينيل ألانين والتيروزين مولدة للكيتونketogenic ومولدة للسكر glucogenic معاً.



الشكل يوضح تقويض الفينيل ألانين

الأعواز الوراثية يرتبط العوز الوراثي لأنزيمات استقلاب الفينيل ألانين والتيروزين بحدوث أمراض بيلة الفينيل كيتون phenylketonuria (PKU) وبيلة الألكابتون alkaptonuria والبهاق albinisim

5- الحموض الأمينية المولدة للسكسنيل CoA :succinyl CoA

يؤدي تقويض المثيونين والفالين والأيزولوسين والثريونين إلى تشكل السكسنيل CoA وهو عبارة عن وسيط في حلقة حمض السيتريك كما أنه مركب مولد للسكر.

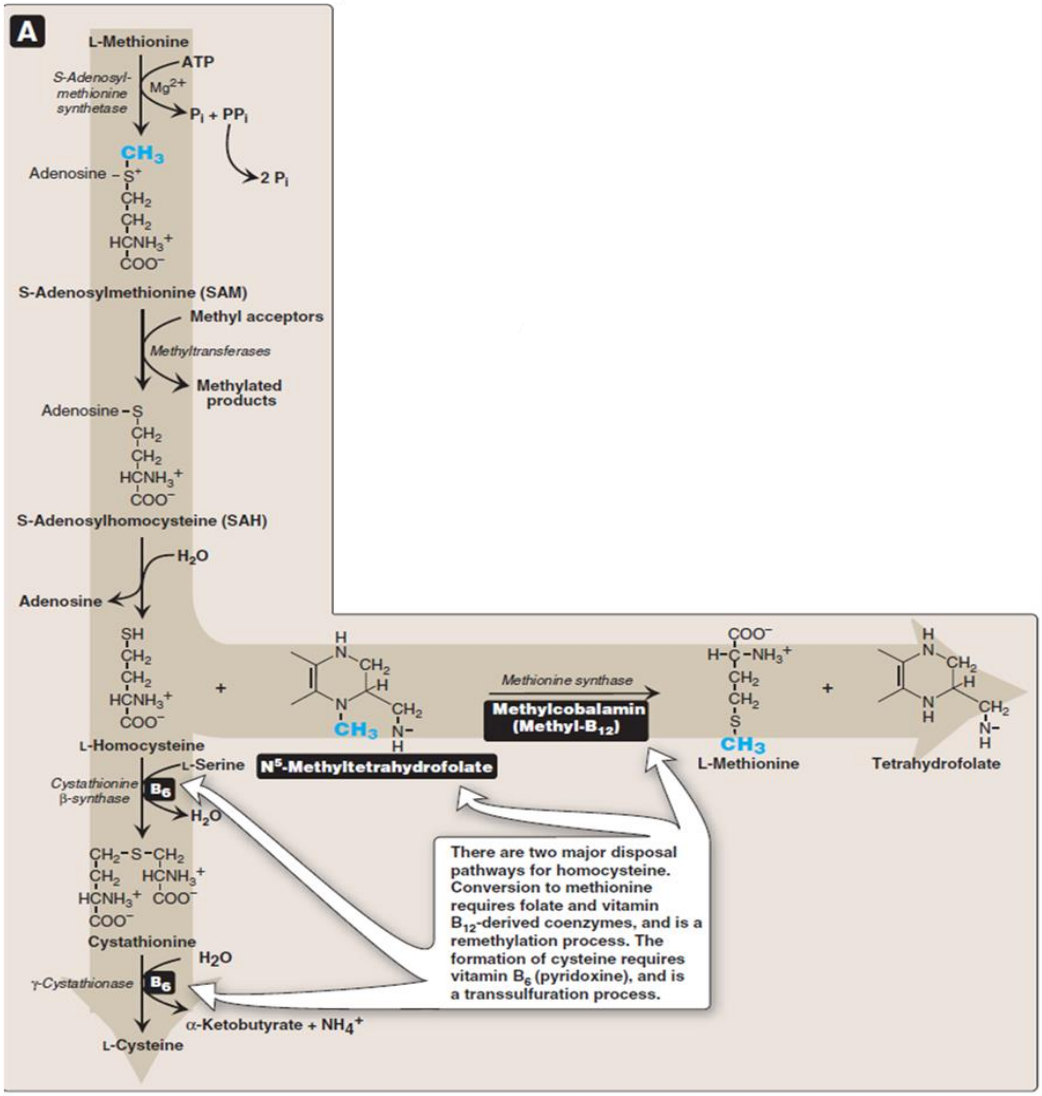
<u>المثيونين</u> يتحول هذا الحمض الأميني الكبريتي إلى مركب (SAM S-adenosylmethionine) وهو المانح الرئيسي لمجموعة المثيل في استقلاب أحاديات الكربون.

اصطناع الـSAM: يتكاثف المثيونين مع جزيئة ATP مشكلاً (SAM S-adenosylmethionine) وهو مركب عالي الطاقة رغم عدم احتوائه على فوسفات ولكن تشكله يحتاج تحلل 3 جزيئات ATP.

مجموعة المثيل المنشطة: إن مجموعة المثيل المرتبطة إلى الكبريت (الثلاثي الروابط) في الـSAM هي منشطة ويمكن أن تنتقل إلى العديد من المركبات المتقبلة الأخرى عبر ارتباطها إلى ذرات أوكسيجين أو آزوت ولكن ممكن أن ترتبط أحياناً مع ذرات كربون. ينتج عن انتقال المثيل مركب وسيط هو S-adenosylhomocysteine وهو نظير للمثيونين.

حلمهة الـSAM: بعد منح مجموعة المثيل يتحلمه الـ S-adenosylhomocysteine إلى هوموسيستين والأدينوزين، وهنا يخضع الهوموسيستين لمصيرين:

- **<u>اصطناع السيستئين cysteine:</u>** يرتبط الهوموسيستين مع ثريونين منتجاً مركب cystathionine الذي يتحلمه إلى ألفا-كيتوغلوتارات وسيستين ، وبالتالي يتحول السيرين نتيجة هذا التسلسل من التفاعلات إلى سيستين في حين يتحول الهوموسيستين إلى ألفا كيتوغلوتارات التي تخضع لعملية إزالة كربوكسيل تأكسدية oxidative decarboxylation مشكلة البروبيونيل CoA. يتحول البروبيونيل CoA بدوره إلى سكسنيل CoA .
- **إعادة اصطناع المثيونين:** يمكن للهوموسيستين أن يستقبل مجموعة مثيل من الـN5-methyltetrahydrofolate (N5-methyl THF) في تفاعل معتمد على التميم الأنزيمي methylcobalamine المشتق من الفيتامين B12. تنقل مجموعة المثيل من مشتق فيتامين B12 إلى الهوموسيستين ويعاد ربط الكوبالامين مع مجموعة مثيل من الـN5-methyl THF.



الشكل يوضح تدرك وإعادة اصطناع المثيونين

الفالين والأيزولوسين عبارة عن حموض أمينية ذات سلاسل جانبية متفرعة تولد السكسينيل CoA

الثريونين يتحول الثريونين عبر إزالة الماء إلى ألفا كيتوبيوتيرات α-ketobutyrate الذي يتحول إلى بروبيونيل CoA (propionyl CoA) (ملاحظة: يمكن أن يتحول الثريونين إلى بيروفات كما ذكر سابقاً) بينهما إلى أقسام متساوية.

6- الحموض الأمينية المولدة للأسيتيل CoA والأسيتوأستيل CoA

تشكل الحموض الأمينية الأربعة التالية الأسيتيل CoA أو الأسيتوأسيتيل CoA مباشرة بدون توسط البيروفات. وكما ذكرنا سابقاً يمكن للفينيل ألانين والتايروزين أن ينتجا الأسيتوأسيتيل CoA أثناء تقويضهما وبالتالي هناك ستة حموض أمينية مولدة للكيتون.

لوسين هو حمض أميني مولد للكيتون بشكل صرف أثناء تقويضه حيث يشكل الأسيتوأسيتيل CoA و الأسيتوأسيتات. إن الخطوات الأولى في تقويض اللوسين مشابهة لتلك المستخدمة لتقويض الحموض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة.

الأيزولوسين هو حمض أميني مولد للكيتون ومولد للسكر كونه ينتج عن استقلابه الأسيتيلCoA والبروبيونيل CoA. إن الخطوات الثلاثة الأولى في تقويض الأيزولوسين مماثلة لتلك المستخدمة لتقويض الحموض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة والفالين واللوسين.

الليزين هو حمض أميني مولد للسكر بشكل صرف كونه يعطي الأسيتوأسيتيل CoA.

التربتوفان يتحول التربتوفان إلى الأسيتوأسيتيل CoA.

تقويض الحموض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة

إن الحموض الأمينية الأيزولوسين واللوسين والفالين هي من الحموض الأمينية الضرورية التي لا يمكن اصطناعها في الجسم، ويختلف استقلابها عن باقي الحموض الأمينية بأن تقويضها يتم في النسج المحيطية ولا سيما العضلات عوضاً عن الكبد. وسيتم شرح تقويضها معاً كونها تشترك بطريقة التقويض.

نقل الأمين

يتم تحفيز نقل الأمين منها بواسطة أنزيم branched-chain α-amino acid aminotransferase

إزالة الكربوكسيل التأكسديةoxidative decarboxylation

تتم فيه إزالة مجموعة الكربوكسيل من الحموض الكيتونية-ألفا المشتقة من اللوسين والفالين والأيزولوسين ويحفز هذا التفاعل أنزيم معقد هو branched-chain α-keto dehydrogenase complex وهو يستعمل الثيامين بيروفوسفات كأحد تمائمه الأنزيمية. يشبه هذا التفاعل تحول البيروفات إلى أسيتيل CoA وأكسدة الألفا-كيتوغلوتارات إلى سكسينيل CoA . من الممكن أن يحدث عوز وراثي في أنزيم branched-chain α-keto dehydrogenase مسبباً تراكم الحموض الكيتونية المتفرعة السلسلة في البول معطياً البول رائحة الحلويات ويعرف هذا العوز الوراثي باسم بيلة شراب القيقب maple-syrup urine disease.

إزالة الهيدروجين dehydrogenation

تحدث أكسدة لسلاسل الحموض الكيتونية المتشكلة في المرحلة السابقة معطية جذور حموض دسمة غير مشبعة.

النواتج النهائية

يؤدي تقويض الإيزولوسين إلى تشكل الأسيتيل CoA والسكسينيل CoA مما يجعله مولداً للكيتون والسكر. يعطي الفالين السكينيل CoA وبهذا فهو مولد للسكر في حين يستقلب اللوسين إلى أسيتوأسيتات والأسيتيل CoA وبهذا فهو مولد للكيتون.

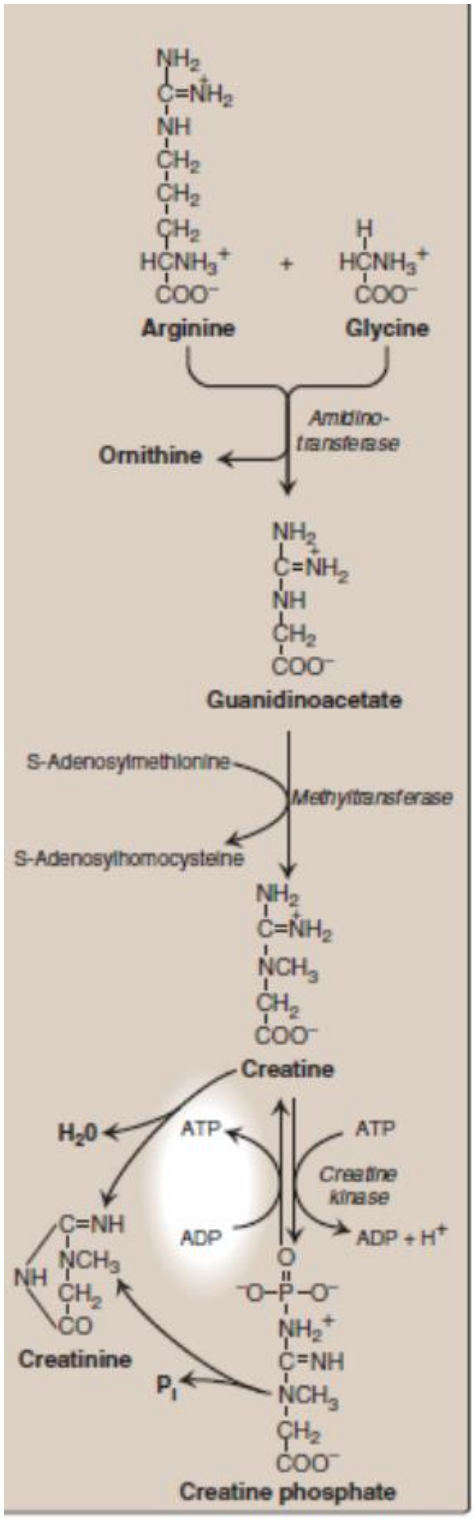
المحاضرة العاشرة الأخيرة

انقلاب الحموض الأمينية إلى منتجات متخصصة

تعتبر الحموض الأمينية طلائع للعديد من المركبات الحاوية على الآزوت والتي لها وظائف فيزيولوجية هامة تتضمن هذه المركبات البورفيرينات النواقل العصبية الهرمونات، البيورينات والبيريميدينات

1- الكرياتين creatine

يوجد فوسفات الكرياتين، وهو المشتق المفسفر من الكرياتين في العضلات وهو عبارة عن مركب عالي الطاقة يمكن أن يمنح وبشكل عكوس مجموعة فوسفات إلى الـADP محولاً إياه إلى ATP . يحفز أنزيم الكرياتين كيناز creatine kinase (CK)هذا التفاعل مؤمناً مخزوناً عالي الطاقة وضئيل ولكنه سريع ويمكن أن يستعمل للمحافظة على المستويات داخل الخلوية للـATP خلال الدقائق القليلة الأولى من التقلص العضلي الشديد. ملاحظة: إن وجود الكرياتين كيناز في البلازما هو دليل على حدوث أذية نسيجية ويستعمل في تشخيص احتشاء العضلة القلبية).



الشكل اصطناع تدرك الكرياتين

اصطناع الكرياتين

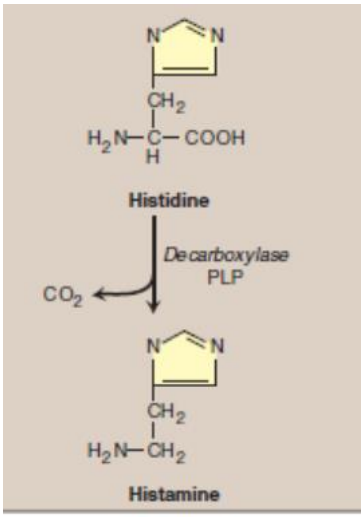
يصطنع الكرياتين من الغلايسن ومجموعة الغوانيدينو في الأرجنين إضافة إلى مجموعة متيل من الـS-adenosylmethionine ، ويتم فسفرة الكرياتين إلى كرياتين فوسفات والذي يعرف أيضاً بفوسفوكرياتين phosphocreatine بفعل الكرياتين كيناز باستعمال الـATP كمانح للفوسفات. يعمل الـفوسفوكرياتين كمخزن للفوسفات عالي الطاقة (ملاحظة: إن مستوى الفوسفوكرياتين يتناسب طرداً مع الكتلة العضلية).

تدرك الكرياتين

يتحول الكرياتين والفوسفوكرياتين بشكل تلقائي بطيء وثابت إلى كرياتينين الذي يطرح في البول، وتتناسب كمية الكرياتينين التي تطرح عبر البول مع الكمية الكلية للفوسفوكرياتين في الجسم ، ولذلك يمكن استخدامه كتقدير للكتلة العضلية في الجسم. عندما تتناقص الكتلة العضلية لأي سبب (مثل الشلل أو الضمور العضلي) ينقص محتوى البول من الكرياتينين المطروح، بشكل مشابه إن أي ارتفاع في كرياتينين الدم هو مؤشر حساس لحدوث الفشل الكلوي كون الكرياتينين يطرح من الدم بسرعة عبر الكلى . يطرح الذكر البالغ حوالي 15 ميلي مول من الكرياتينين في اليوم وإن ثبات هذا الإطراح يمكن أن يستخدم لاختبار عينات البول المجموع خلال 24 ساعة، فإذا كانت كمية الكرياتينين قليلة جداً يكون هذا دليلاً على عينة غير مأخوذة بشكل مثالي.

2-اصطناع الهيستامين Synthesis of histamine

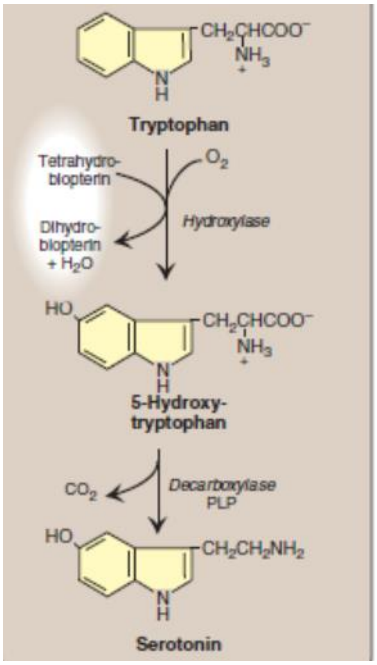
الهيستامين هو رسول كيميائي يتوسط العديد من الاستجابات الخلوية بما فيها التفاعلات الالتهابية والتحسسية والإفراز المعدي وأحياناً النقل العصبي في أجزاء من الدماغ. لا يوجد تطبيقات سريرية للهيستامين بحد ذاته ولكن هناك العديد من المركبات التي تستهدف آلية عمل الهيستامين ولها تطبيقات علاجية هامة. إن الهيستامين هو موسع وعائي فعال ويتشكل نتيجة إزالة الكاربوكسيل من الهيستيدين ويطرح من الخلايا الـmast cells كنيتجة للتفاعلات التحسسية أو الرضوح.



الاصطناع الحيوي للهيستامين

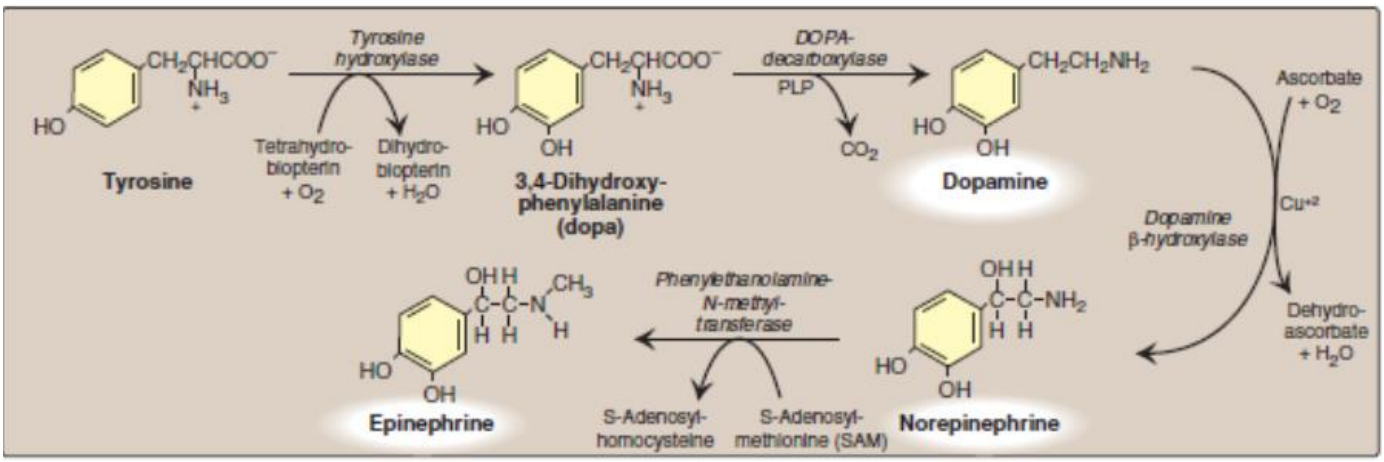
3-السيروتونين serotonin

يعرف السيروتونين أيضاً، 5- هيدروكسي تربتامين 5-hydroxytryptamine وهو يصطنع ويخزن في مواقع عديدة في الجسم، ولكن توجد أكبر كمية من السيروتونين في المخاطية المعوية في حين توجد كميات أقل منه في الصفيحات والخلايا العصبية المركزية. يملك السيروتونين العديد من الوظائف الفيزيولوجية مثل دوره في الإحساس بالألم والتصرفات الطبيعية وغير الطبيعية وتنظيم النوم وحرارة الجسم وضغط الدم، ويصطنع السيروتونين من التربتوفان بعد إضافة مجموعة هيدروكسيل في تفاعل مشابه لهدركسلة الفينيل ألانين إلى تايروزين بفعل أنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز وفي تفاعل اصطناع السيروتونين يتحول مركب 5-هيدروكسي تربتوفان إلى سيروتونين بعد إزالة مجموعة الكربوكسيل.



4-الكاتيكولأمينات

الدوبامين والنورإبينفرين والإبينفرين (الأدرينالين) هي أمينات فعالة فيزيولوجياً تسمى الكاتيكولأمينات. يعمل الدوبامين والنورإبينفرين كناقل عصبية في الدماغ والجهاز العصبي اللاإرادي في حين يتم أيضاً اصطناع والنورإبينفرين والإبينفرين في الغدة الكظرية.

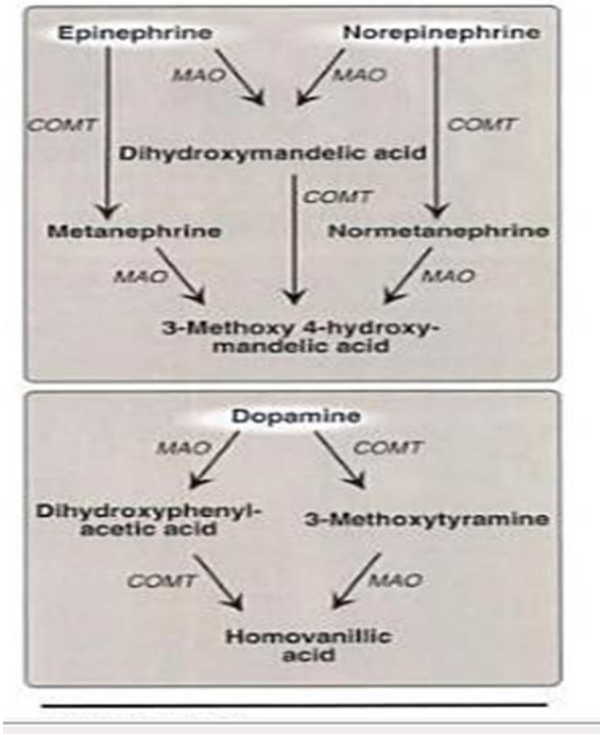


التأثيرات الفيزيولوجية

يعمل النورإيبينفرين خارج الجهاز العصبي المركزي ومشتقه الناتج عن المتيلة الإيبينفرين كمنظمات لاستقلاب الدسم والسكريات. يتحرر والنورإيبينفرين والإيبينفرين من الحويصلات المخزنة لهما في الغدة الكظرية تحت تأثير التعرض للخوف الشديد والتمارين الرياضية و انخفاض مستوى الغلوكوز في الدم ، ويزيد النورإيبينفرين والإيبينفرين تحلل ثلاثيات الغليسيريد والغليكوجين وزيادة الحصيل القلبي ورفع ضغط الدم. إن هذه التأثيرات هي جزء من استجابة متناسقة للطوارئ وتسمى عادة بتفاعلات القتال أو الهرب fight or flight reactions.

اصطناع الكاتيكولأمينات

يصطناع الكاتيكولأمينات من التيروزين الذي تضاف إليه مجموعة هيدروكسيل في البداية متحولاً إلى 3،4 يدهيدروكسي فينيل ألانين (3,4 dihydroxyphenylalanine- DOPA) ثم تزال مجموعة كربوكسيل من الـDOPA متحولاً إلى دوبامين ومن ثم تضاف مجموعة هيدروكسيل (بتوسط أنزيم هيدروكسيلاز حاو على النحاس) متحولاً إلى نورإيبينفرين. يتشكل الإيبينفرين عندما تضاف مجموعة متيل إلى النورإيبينفرين (N-methylation) وذلك باستخدام مجموعة مثيل من الـS-adenosine methoionine .



تدرك الكاتيكولأمينات

تزال فعالية الكاتيكولأمينات بفعل تفاعل نزع أمين تأكسدي يحفزه أنزيم MAO (monoamine oxidase) ومثيلة للأوكسيجين (O- methylation) بفعل أنزيم catechole-O-methyltransferase (COMT) ويمكن أن يحدث التفاعلان بأي ترتيب كان. تتم أكسدة الألدهيدات الناتجة عن تفاعل الـMAO إلى الحموض الموافقة. تطرح النواتج الاستقلابية النهائية لهذه التفاعلات في البول بشكل VMA (vanlilylmandelic acid)، و metanephrine و normetanephrine.

5-الميلانين melanine

الميلانين هو صبغة تتشكل في عدد من النسج في الجسم لاسيما العين والشعر والجلد. تسمى الخلايا المنتجة للميلانين في الجلد melanocytes ويصطنع الميلانين ليحمي الطبقة الخلوية التالية من التأثيرات الضارة لأشعة الشمس. إن الخطوة الأولى في اصطناع الميلانين هي إضافة هيدروكسيل للتايروزين متحولاً إلى DOPA بفعل تواسط أنزيم تيروزيناز حاو على النحاس. يعتقد أن التفاعلات التالية التي تؤدي إلأى تشكل الصبغة البنية أو السوداء قد تحدث بشكل تلقائي أو نتيجة تحفيز أنزيم التيروزيناز.

نهاية المحاضرات

تحلل الغلوكوز (Glycolysis) وحلقة كريبس

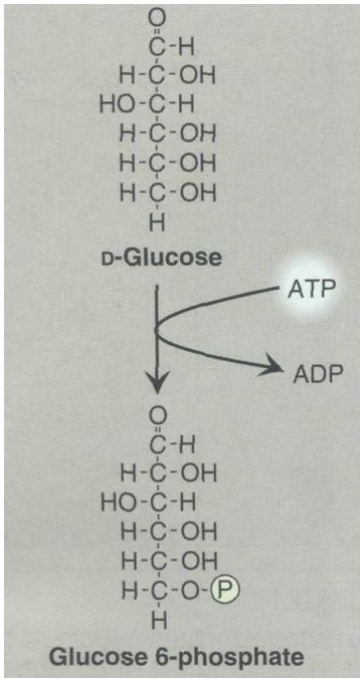
أولاً: تحلل الغلوكوز

1- لمحة عامة عن تحلل الغلوكوز تقوم كل الأنسجة بعملية تحلل الغلوكوز بهدف توليد الطاقة إضافة لتشكيل مركبات وسطية عديدة تدخل في تفاعلات استقلابية أخرى. يشكل تحلل الغلوكوز محور استقلاب السكاكر وذلك لأن معظم السكاكر التي نحصل عليها عن طريق الغذاء يمكن أن تتحول لغلوكوز. يقسم تحلل الغلوكوز إلى تحلل هوائي ولاهوائي حسب توفر الأوكسيجين حيث تكون البيروفات هي المنتج النهائي للتحلل الهوائي واللاكتات المنتج النهائي للتحلل اللاهوائي. بالرغم من أن مردرد الطاقة المنتجة في حالة التحلل اللاهوائي أقل بكثير من التحلل الهوائي إلا أنه وسيلة هامة لتوليد الطاقة للخلايا غير الحاوية على ميتوكونرية كالكريات الحمر أو في حال عوز الأوكسيجن.

2- تفاعلات تحلل الغلوكوز

في أول خمسة تفاعلات يتم استهلاك الطاقة على شكل ATP من أجل تفكيك الغلوكوز أما في المراحل التالية فيتم إنتاج الطاقة.

2-1: فسفرة الغلوكوز



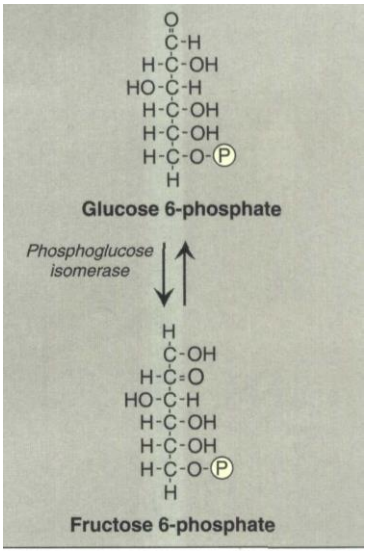
الشكل 1 فسفرة الغلوكوز

تمثل التفاعل الأول في تحلل الغلوكوز حيث يتم استهلاك أول ATP لإنتاج الغلوكوز-6-فوسفات (G6P) بوساطة أنزيمات الهيكسوكيناز. هدف هذه الفسفرة هو منع خروج الغلوكوز الداخل إلى الخلية عن طريق النواقل الخاصة حيث أن الـ G6P لا يملك أي ناقل. وهو غير قابل للتفكك بشكل طبيعي. هناك نوعين من الهيكسوكيناز تختلفان حسب ألفتها للغلوكوز, سرعتها الاستقلابية وتوزعها النسيجي. النوع الأول هو الهيكسوكيناز الواسعة الانتشار في النسج والتي تتميز بقدرتها على فسفرة الغلوكوز والفركتوز وغيره من السكريات البسيطة. إذا فنوعية هذا الأنزيم للغلوكوز ليست عالية ولكنه يتميز بألفة عالية للغلوكوز مما يعني أنه قادر على فسفرة تراكيز منخفضة من الغلوكوز. ولكنه غير قادر على العمل بسرعة كبيرة. يعتبر هذا الأنزيم من الأنزيمات المفتاحية الأساسية في عملية تحلل الغلوكوز (الشكل 1).

أما الأنزيم الآخر فهو الغليكوكيناز وهو ذو ألفة منخفضة للغلوكوز قادر على فسفرة كميات عالية من الغلوكوز أي أنه يفيد في سحب الغلوكوز بسرعة من الدم بعد تناول وجبات غنية بالسكر. يوجد هذا الأنزيم في الكبد والبنكرياس ويعمل في البنكرياس كحساس لوجود تراكيز عالية من الغلوكوز حيث يحرض إفراز الأنسولين.

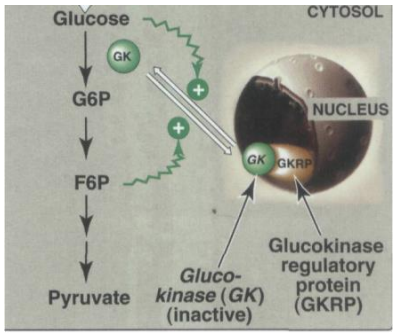
إن إفراز الأنسولين من البنكرياس ووصوله الى الكبد يؤدي إلى زيادة فعالية الأنزيم حيث يزيد نسبة فسفرة الغلوكوز.

2-2: تحول الغلوكوز 6- فوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات



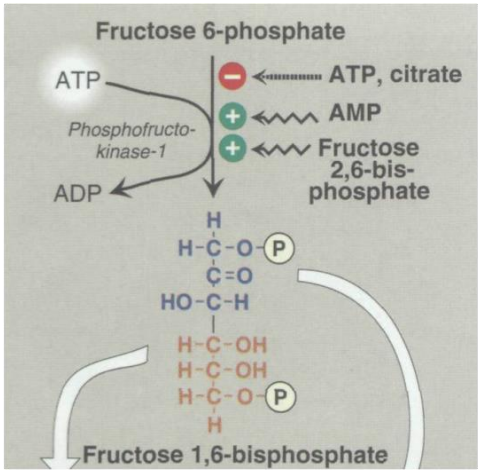
الشكل 2 تحول الغلوكوز 6- فوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات

عن طريق أنزيم الفوسفوغلوكوز إيزوميراز الشكل(2). يلعب الفركتوز 6 فوسفات دوراً منظماً لعمل الغليكوكيناز حيث يثبط فعاليتها من خلال دفعها للترابط مع بروتين مثبط لفعالية الغليكوكيناز (GKRP) كما في الشكل 3.



الشكل 3 تنظيم عمل الغلوكوكيناز

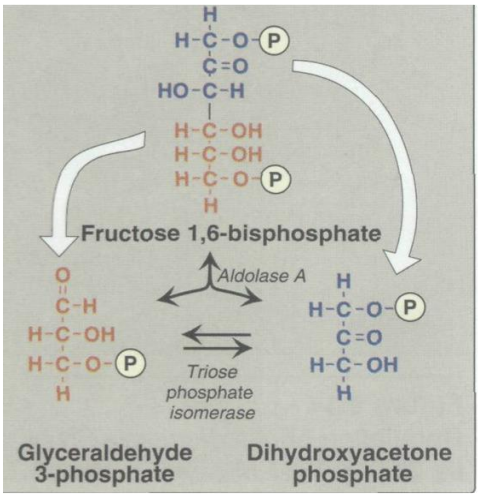
2-3: فسفرة الفركتوز 6 فوسفات واستهلاك جزيئة ATP ثانية



الشكل 4 تحول الفركتوز فوسفات إلى فركتوز بيفوسفات

حيث يتشكل الـ 1-6 بيفوسفات بواسطة أنزيم الفوسفو فركتوكيناز -1 (PFK-1) وهي تمثل المرحلة المفتاحية الثانية في ضبط تحلل السكر داخل الخلية. تلعب عوامل عدة دور المنظم لفعالية هذا الأنزيم مثل الـ ATP الذي يثبط فعالية الأنزيم والـ AMP الذي يزيد فعاليته إضافة إلى مركب الفركتوز 2-6 بيفوسفات الذي يحفز فعالية هذا الأنزيم PFK-1 (الشكل4). استقلاب الغلوكوز يكون دائما تحت سيطرة الهرمونين الأساسيين الغليكوجين (الذي يحرض تخزين السكر واستحداثه) والأنسولين الذي يحرض تحلل السكر.

2-4 انشطار الفركتوز 1-6 فوسفوات



الشكل 5 انشطار الفركتوز 1-6 فوسفات والأزمرة

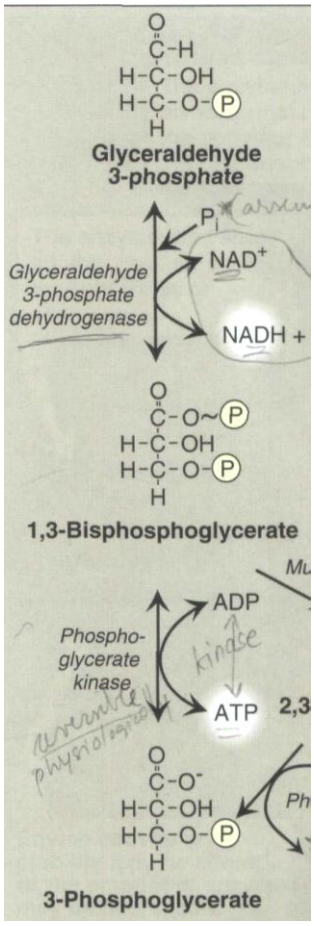
حيث يتشكل الديهيدروكسي أسيتون فوسفات والغلسيرالدهيد 3-فوسفات تحت تأثير أنزيم الألدولاز A كما في الشكل (5). هناك أنزيم آخر في الكبد هو الألدولاز B الذي يشطر الغلوكوز 6 -1 بيفوسفات عند استقلاب الفركتوز.

2-5 أزمرة ديهيدروكسي أسيتون فوسفات والغلسيرألدهيد 3-فوسفات

تحت تأثير التريوزفوسفات إيزوميراز يتحول المركبان بين بعضهما ولكن من يستمر بالتفاعلات هو الغليسيرألدهيد 3 فوسفات. إذاً تنتج كل جزيئة F 1-6 P جزيئتي غليسير ألدهيد 3- فوسفات.

2-6: أكسدة الغليسير ألدهيد 3- فوسفات

وهذا يعتبر التفاعل الأول في المرحلة المنتجة للطاقة في تحلل السكر. حيث يقوم أنزيم الغليسيرالدهيد 3 فوسفات ديهيدروجيناز بإنتاج 1-3 بيفوسفوغليسيرات. وهو أول تفاعل أكسدة/إرجاع في تحلل السكر (الشكل 6). يترافق هذا التفاعل بتشكل جزئية NADH لكل جزيئة غليسير ألدهيد- 3 فوسفات مؤكسدة والتي تؤكسد إلى +NAD في الميتوكوندرية (فسفرة تأكسدية خارج الموقع) لتعطي 3 جزيئات ATP



الشكل 6 أكسدة الغليسير ألدهيد 3- فوسفات وتحول 3-1 بيفوسفوغلسيسرات إلى 3فوسفوغليسيرات

2-7: تحول الـ 3-1 بيفوسفوغلسيسرات إلى 3فوسفوغليسيرات

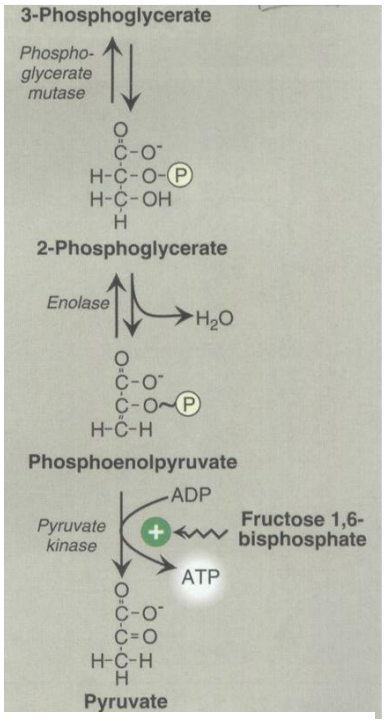
تحت تأثير الفوسفوغلسيرات كيناز والتي تولد أول ATP في تحلل السكر معوضة الـ ATP التي تم صرفها في المراحل الأولى. هذا مثال لما يدعى بالفسفرة على مستوى الركيزة وذلك للتفريق بين الفسفرة التأكسدية التي رأيناها سابقاً حيث يتم توليد الطاقة من خلال ربط عمليتي أكسدة وفسفرة مستقلتين في الميتوكوندرية أما هنا فيتم توليد الطاقة بشكل مباشر أثناء أكسدة الركيزة (الشكل 6).

2-8- انزياح الفوسفات من الموقع 3 إلى الموقع 2

بواسطة أنزيم الفوسفوغليسيرات موتاز ثم يتم بعد ذلك سحب جزيئة ماء من 2 فوسفوغليسيرات بواسطة أنزيم الإينولاز فيتشكل الفوسفواينول بيروفات الحاوي على طاقة عالية جداً تتمثل بوجود الإينول فوسفات (الشكل 7).

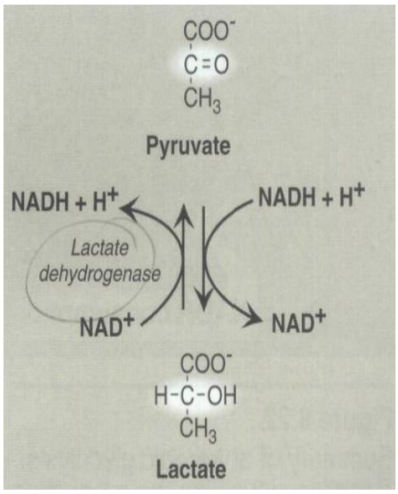
2-9 تشكل البيروفات و الـ ATP

يتحول الفوسفوإينول بيروفات إلى بيروفات عن طريق البيروفات كيناز وهذا ما يؤدي إلى تشكل الـ ATP وهو مثال آخر عن الفسفرة على مستوى الركيزة (الشكل7). يمثل هذا التفاعل التفاعل الثالث المفتاحي (وغير عكوس). من محفزات أنزيم البيروفات كيناز الفركتوز 1-6 بي فوسفات كما أن فسفرة البيروفات كيناز تثبط عملها كما يحدث في حالات افتقار الخلية للغلوكوز حيث يقوم أنزيم البروتين كيناز المعتمد على الـ AMP الحلقي (cAMP-dependant protein kinase) بفسفرة البيروفات كيناز مبطلاً عملها وذلك تحت تأثير الغلوكاغون الذي يثبط تحلل الغلوكوز لكونه يزيد تركيز الـ cAMP.



الشكل 7 المراحل النهائية لتحلل الغلوكوز

10-2 إرجاع البيروفات



يتم إرجاع البيروفات إلى لاكتات فقط في حالة التحلل اللاهوائي تحت تأثير اللاكتات دي هيدروجيناز LDH والذي يأخذ الـ NADH كتمامة (الشكل 8). يحدث هذا الأمر عند فقر الخلية بالأوكسيجين حيث أن ذلك يؤدي إلى عدو قدرة السلسلة على استيعاب الكمية الزائدة من الـ NADH كما رأينا. في حال عوز الأوكسيجين تتباطأ السلسة التنفسية يزيد تركيز الـ NADH مما يجبر تحول البيروفات إلى لاكتات لاستيعاب الكمية الزائدة من الـ NADH .

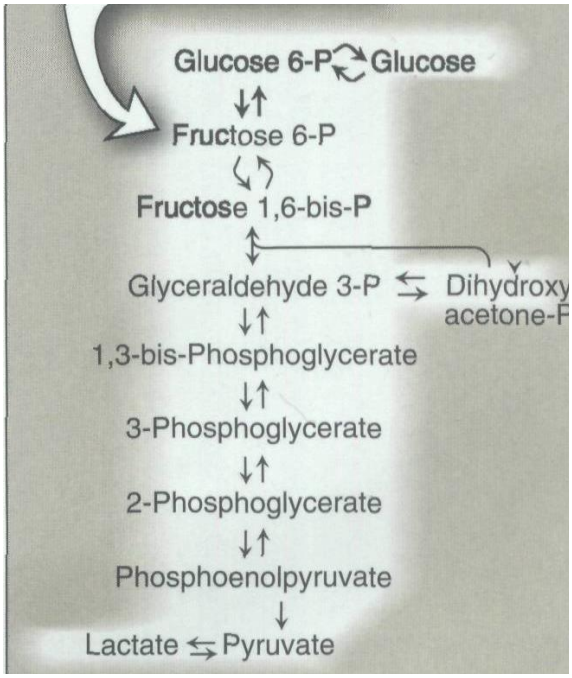
هناك حالات مرضية تترافق مع زيادة اللاكتات في الدم نتيجة عدم كفاية الأوكسيجين مثل حالات النزوف الشديدة أو احتشاء العضلة القلبية أو النفاخ الرئوي مما يسبب ما يسمى الحماض الاستقلابي.

الشكل 8 إرجاع البيروفات إلى لاكتات

3- المردود الطاقي لتحلل الغلوكوز

إن كل جزيئة NADH متشكلة تعطي 3 ATP في الفسفرة التأكسدية بتدخل السيتوكروم أكسيداز ووجود O_2 حيث يتشكل 6 ATP من جزيئتي NADH (أما في حالة FADH أوFMNH2 فكل منها يعطي 2 ATP)

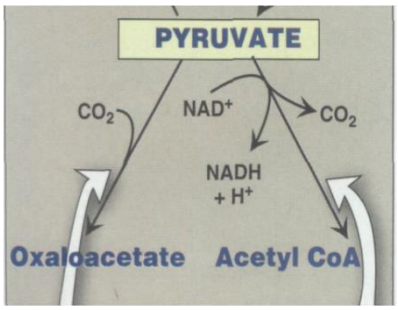
إضافة إلى تشكل 2 ATP من تحول جزيئتي الغليسير ألدهيد 3- فوسفات إلى 3-1 بيفوسفوغليسيرات وتشكل 2 ATP من تحول الفوسفوإينول بيروفات إلى بيروفات. إلا أننا استهلكنا 2 ATP لتشكيل الفركتوز 6-1 بيفوسفات لذا فإن المردود النهائي هو 8 ATP لكل جزيئة غلوكوز متحللة هوائياً. أما في الحالة اللاهوائية فإنه يتم استهلاك الـ NADH لتشكيل اللاكتات لذا فالمردود ينخفض إلى 2 ATP فقط.
يلخص الشكل 9 تفاعلات تحلل الغلكوز



الشكل 9 مجمل تفاعلات تحل الغلوكوز

4- مصير البيروفات:

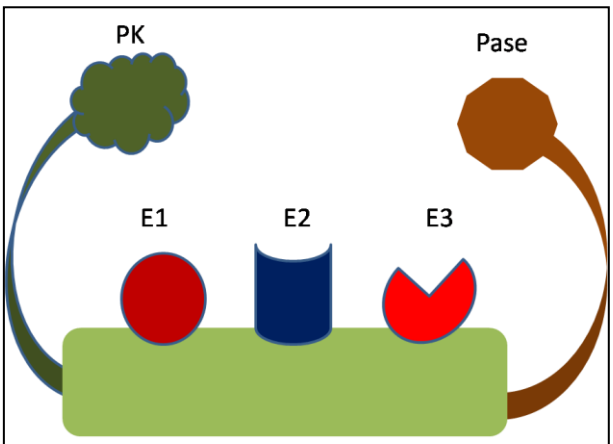
أما نزع الكربوكسيل التأكسدي أو إنتاج الأوكزالوأسيتات (الشكل10).



الشكل 10 مصير البيروفات

1-نزع الكربوكسيل التأكسدي

تتحول البيروفات إلى أسيتيل كوأنزيم A وذلك من خلال أنزيم البيروفات ديهيدوجيناز (وهو يحتاج تميمين أنزيميين التيامين بيروفوسفات TPPوالكوأنزيم A المتشكل من حمض الليبوئيك والبانتوتينات(B5 حيث يدخل أسيتيل كوأنزيم A في حلقة كريبس لتوليد مزيد من الطاقة أو تصنيع الحموض الدسمة.



الشكل 11 المعقد الأنزيمي بيروفات ديهيدروجيناز

البيروفات هي المنتج النهائي لعملية تحلل الغلوكوز هوائياً. إلا أنها يجب أن تنتقل إلى داخل القالب الميتوكوندري حيث حلقة كريبس. لذا فهي بحاجة لناقل خاص لعبور الغشاء الداخلي للميتوكوندرية حيث تتحول إلى الأستيل كوأنزيم A بعدما تصل إلى القالب بواسطة أنزيم البيروفات ديهيدروجيناز والذي هو عبارة عن معقد أنزيمي أي أنه مؤلف من مجموعة من الأنزيمات المرتبطة مع بعضها.

يتألف المعقد الأنزيمي من تجمع 3 أنزيمات هي البيروفات ديكاربوكسيلاز (E1) الديهيدروليبويل ترانس أسيتيلاز (E2) و الديهيدروليبويل دي هيدروجيناز (E3) بالإضافة إلى مكونات أنزيمية تلعب دور المنظم لفعالية هذا المعقد وهما بروتين له فعالية الكيناز (يقوم بالفسفرة) وآخر له فعالية الفوسفاتاز (يزيل الفسفرة) (الشكل 11).

تعمل الأنزيمات الموجودة في بنية المعقد بشكل تسلسلي بدون إنتاج أي مركب وسطي. ويقوم الكيناز بتثبيط الـ E1 من خلال فسفرته في حين يقوم الفوسفاتاز بتنشيطه من خلال إزالة الفسفرة. إضافة لذلك، تقوم بعض المركبات مثلATP, Acetyl CoA, NADH بتثبيط فعالية المعقد الأنزيمي وبالعكس تقوم مركبات مثل ADP, CoA, NAD^+ والبيروفات والكالسيوم بتنشيط هذا الأنزيم.

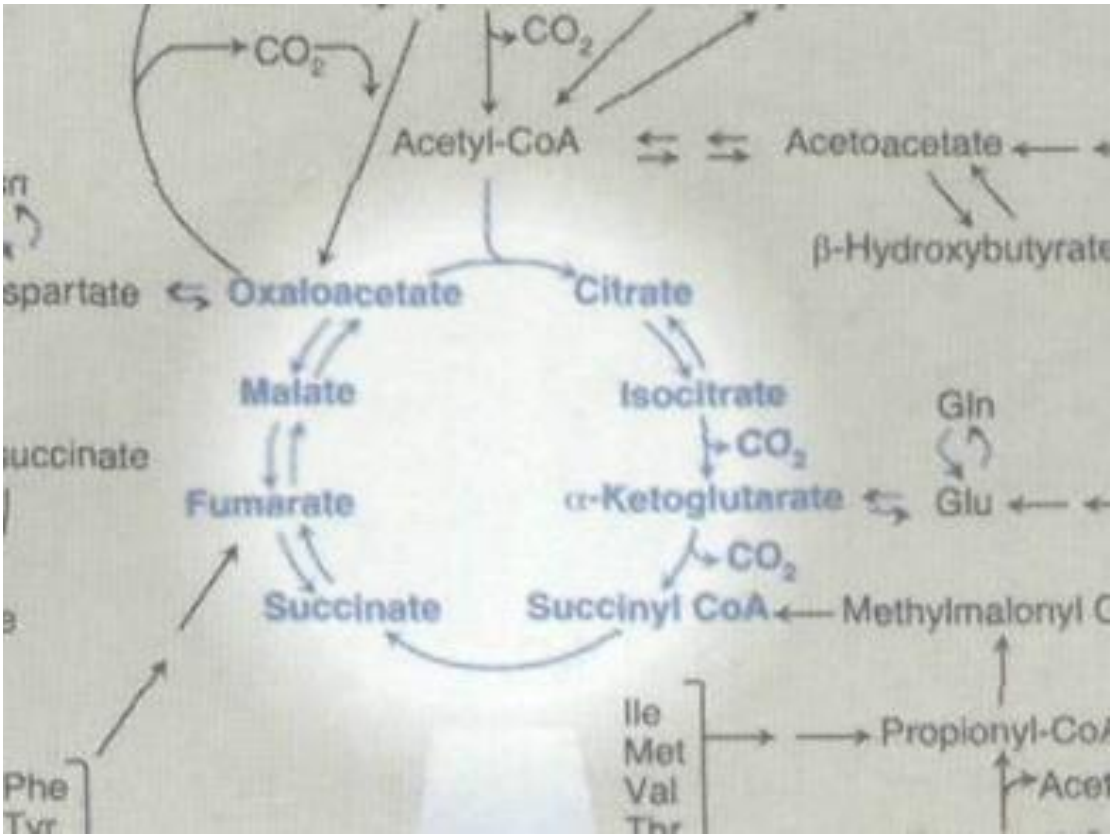
2-إنتاج الأوكزالوأسيتات بعد إضافة زمرة كربوكسيل بواسطة أنزيم البيروفات كربوكسيلاز يتم إنتاج الأوكسالوأسيتات الذي يدخل أيضا في حلقة كريبس أو يساهم في استحداث السكر عند الحاجة.

ثانياً: حلقة كريبس (حلقة حمض الليمون أو حلقة الحموض ثلاثية الكربوكسيل)

مقدمة

تلعب هذه الحلقة أدوارا حيوية عديدة فهي تشكل السبيل النهائي لاستقلاب الكربوهيدرات والحموض الدسمة والحموض الأمينية تأكسدياً حيث تتحول جميعها إلى ماء وثاني أوكسيد الكربون. تقوم هذه الحلقة بتوليد كمية كبيرة من الـ ATP كما تنوجد في الميتوكوندرية على مقربة من السلسلة التنفسية التي تقوم بأكسدة التمامات الأنزيمية الناتجة عن حلقة كريبس وتوليد الطاقة منها. تعتبر حلقة كريبس محطة التقاء السبل الاستقلابية كلها حيث يمكن من مركباتها الوسطية الآتية من تحطم الهيكل الكربوني للحموض الأمينية تصنيع الغلوكوز وبالعكس يمكن من مركباتها الوسطية بناء بعض الحموض الأمينية والهيم كما نجد أن اصطناع أو تحطم الحموض الدسمة يمر بها أيضاً لذا يجب ألا نتخيل أنها حلقة حقيقية وإنما مجموعة من المركبات التي تدور بطرية حركية فتنوجد بشكل أو بآخر حسب الحاجة.

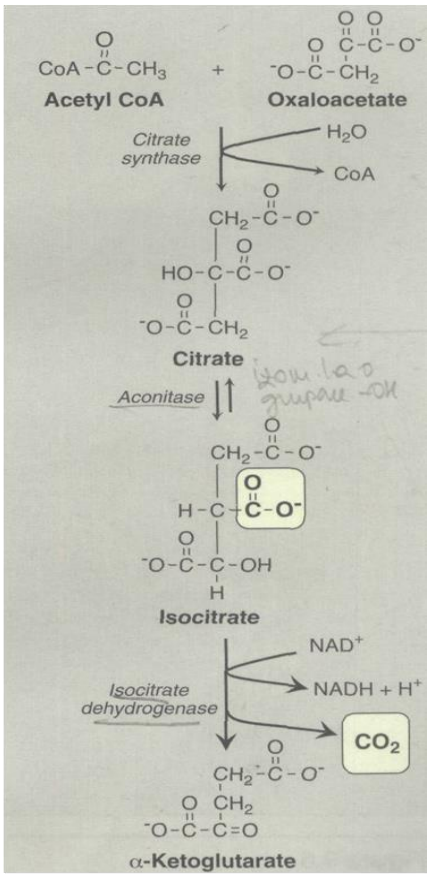
أول مركب يتشكل في حلقة كريبس هو السيترات (حمض الليمون) لذلك دعيت بحلقة حمض الليمون.



تفاعلات حلقة كريبس

تبدأ التفاعلات بتكاثف الأوكسالوأستات مع الأسيتيل كوأنزيم A إلا أن الأوكزالوأستات يعاد تشكلها من خلال الحلقة نفسها.

1-اصطناع السيترات من تكاثف الأسيتيل كوأنزيم A والأوكزالوأسيتات



بوساطة السيترات سينتاز وهنا أيضا تقوم مركبات مثل NAD^+ والكالسيوم بتنشيط التفاعل والمركبات مثل ATP, NADH بتثبيطه.

2-تماكب السيترات

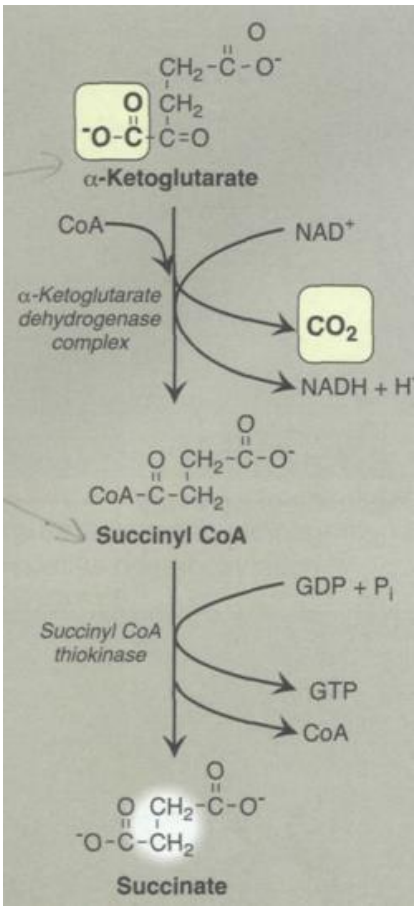
بواسطة أنزيم الأكونيتاز Aconitase حيث يتحول إلى الإيزوسيترات.

3- نزع الكربوكسيل التأكسدي من الإيزوسيترات

بوساطة أنزيم الإيزوسترات دي هيدروجيناز حيث تتشكل جزيئة NADH (أي 3 جزيئات ATP) وينتج الألفاكيتوغلوتارات. كما نلاحظ فإن التفاعل غير عكوس والأنزيم يعد من الأنزيمات المفتاحية ويتم تنشيطه بالـ ADP والكالسيوم وتثبيطه بالـ ATP, NADH.

4- نزع الكربوكسيل التأكسدي من الألفا كيتوغلوتارات

يقوم المعقد الأنزيمي ألفاكيتوغلوتارات ديهيدروجيناز بتوسط نزع الكربوكسيل التأكسدي من الألفاكيتوغلوتارات لإعطاء السوكسينيل كوأنزيم A (يشبه هذا المعقد الأنزيمي معقد البيروفات هيدروجيناز من حيث التنظيم). وهنا تتشكل جزيئة NADH ثانية. وهنا أيضاً، تقوم بعض المركبات مثل ATP, NADH تقوم بتثبيط فعالية المعقد الأنزيمي وبالعكس تقوم مركبات مثل NAD^+ , ADP والكالسيوم التي تنشط هذا الأنزيم.



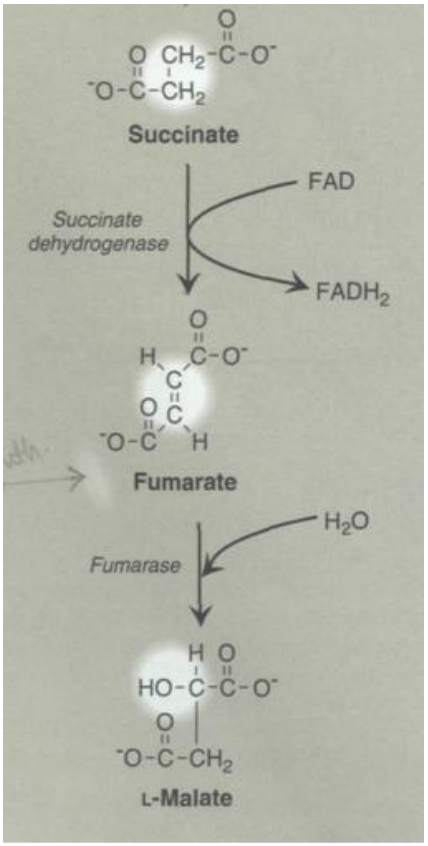
5- تحول السوكسينيل كوأنزيم A إلى سوكسينات

حيث تنشطر الرابطة الأستيرية عالية الطاقة مما يؤدي إلى إنتاج جزيئة GTP والتي تتحول إلى ATP عن طريق أنزيم النيكليوتيد دي فوسفات وهو تفاعل عكوس. (يمكن الحصول على سوكسينيل كوأنزيم A من عملية استقلاب الحموض الدسمة والعديد من الحموض الأمينية).

6- تحول السوكسينات إلى فومارات

بواسط السوكسينات دي هيدروجيناز حيث تتأكسد السكسينات لفومارات (الشكل 4-9) ويتم تشكيل جزيئة FADH2. نلاحظ هنا أن الأنزيم يأخذ الـ FAD^+ كتمامة وليس الـ NAD^+ وذلك لأن القدرة الإرجاعية للسوكسينات غير كافية لإرجاع مؤكسد مثل الـ NAD بل هي بحاجة لمؤكسد قوي مثل الـ FAD.

7- إماهة الفومارات



يتم إضافة جزيئة ماء للفومارات عن طريق أنزيم الفوماراز Fumarase حيث يتحول إلى مالات وهو تفاعل عكوس. (تتشكل الفومارات أيضاً من حلقة اليوريا واصطناع البورينات ومن تفكك الحموض الأمينية مثل الفينيل ألانين والتيروزين).

8- أكسدة المالات

تتأكسد المالات لأوكزالوأسيتات بواسطة المالات دي هيدروجيناز حيث يولد هذا التفاعل ثالث جزيئة NADH (يمكن توليد الأوكزالوأسيتات من عملية نقل الأمين لحمض الأسبارتيك الأميني).

المردود الطاقي لحلقة كريبس

نلاحظ هنا أن ذرتي كربون تدخلان كأسيتيل كوأنزيم A وتخرجان كـ CO_2 حيث أن الحلقة لا تؤدي لا لإنتاج ولا لاستقلاب الأوكزالو أسيتات أو أي مركب وسطي آخر.

من المنظور الطاقي، يتشكل لدينا 12 جزيئة ATP :

- 3 جزيئات NADH تعطي بالفسفرة التأكسدية 3×3 = 9 ATP
- وجزيئة FADH2 تعطي بالفسفرة التأكسدية 2 ATP
- و تحول السوكسينيل كوأنزيم A إلى سوكسينات يعطي GTP التي تتحول إلى 1 ATP

فالمجموع هو 12 ATP لكل جزيئة أسيتيل كوأنزيم A ، وباعتبار كل جزيئة غلوكوز تعطي جزيئتي أسيتيل كوأنزيم A فإن كل جزيئة غلوكوز تدخل حلقة كريبس تعطي: **8 ATP من التحلل + (12 ×2) من حلقة كريبس= 32 جزيئة ATP**

انتهت المحاضرات مع التمنيات بالنجاح والتوفيق- د. ريم حرفوش