



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

الأجسام الكيتونية (KB)

تلجأ العضوية إلى سبيل تشكيل الأجسام الكيتونية لتوليد الطاقة في حالات الصيام المديدة وفي حال عدم توفر ركائز استحداث السكر ، إذ أن زيادة تحطم الحموض الدسمة يؤدي إلى تشكل فائض من أستيل $CO-A$ يفوق القدرة التاكسدية لحلقة كربيس فتلجأ العضوية إلى استخدامه في إنتاج الاجسام الكيتونية.

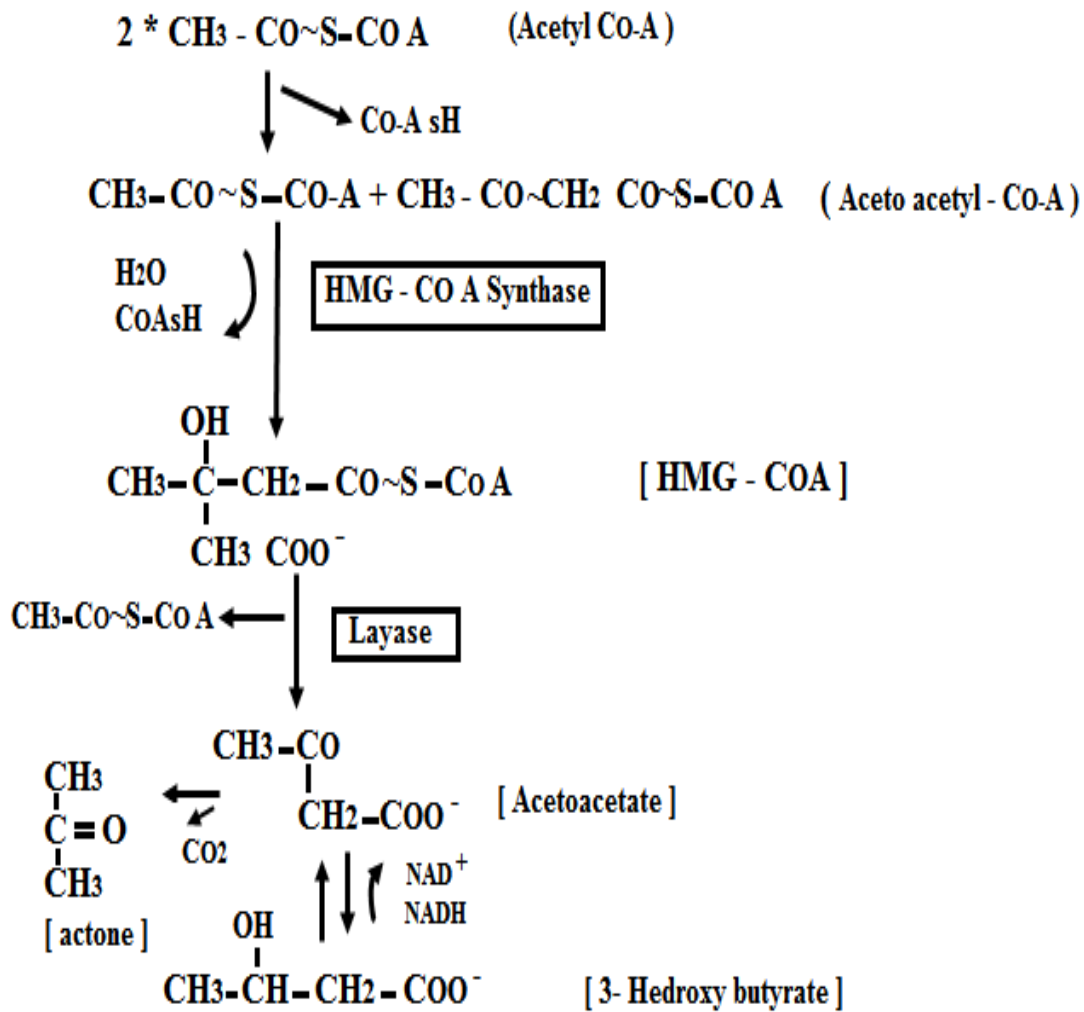
سبيل البناء (Ketogenesis)

- متى يتم الصنع؟ عند توافر الركيزة و بكمية كبيرة
- ماهي الركيزة؟ الأستيل $CO-A$ القادم من تحلل السكر أو أكسدة الحموض الدسمة.
- أين يتم الصنع؟ بالكبد (بالمتقدرات) .
- ما هي نواتج الاصطناع. الأجسام الكيتونية وهي: أسيتواسيتات وبيتا - بيتا هيدروكسي بيوتيرات والأسيتون.
- أهمية هذه النواتج : إمكانية استخدامها في الانسجة غير الكبدية لإنتاج الطاقة ويمكن ان تتحول من شكل إلى آخر.

- ماهي خطوات البناء ؟

1. تشكيل الأسيتوأسيتيل $CO-A$: إما من تكاثف جزيئين من الأستيل $CO-A$ أو من التحطم غير التام ل $F.A$ أو انعكاس تفاعل أنزيم التيولاز في أكسدة $F.A$
2. تشكيل 3-هيدروكسي -3-ميتيل-غلوتاريل $CO-A$ ($HMG - CO-A$) عبر ارتباط جزيئة أستيل $CO-A$ مع الأسيتوأسيتيل $CO-A$ بواسطة ($synthase HMG-COA$) وبوجود جزيئة ماء .
3. انشطار ($HMG-CO-A$) بواسطة $HMG-COA$ لياز وينتج جزيئة أستيل $CO-A$ أسيتواسيتات .
4. يمكن للأسيتوأسيتات أن يتحول إلى 3-هيدروكسي بوتيرات (بيتا-هيدروكسي بوتيرات) بعملية أكسدة بنزع الهيدروجين بوجود هيدروكسي بيوتيرات دي هيدروجيناز و NAD^+ كمرافق أنزيمي .
5. قد يتحول الاسيتوأسيتات إلى أسيتون بعملية نزع كربوكسيل عفويًا.

- التفاعلات التي تخص عملية البناء:



سبيل التحلل (Ketolysis)

- أين يتم تحلل Kb ?

في النسيج خارج الكبدية [الكبد هو الوحيد غير القادر على اتباع سبيل تحلل Kb لعدم توافر أنزيمات تيوفيراز فيه بينما هذه الخمائر توجد بالنسيج الأخرى وخصوصاً الدماغ والعضلات].

- ماهي نواتج التحلل؟ الأستيل $CO-A$.

ما هو مصير الناتج؟ يتأكسد بحلقة كربيس في الخلايا الحاوية على متقدرات أو يخرج للكبد ليستحدث منه السكر.

- متى تتبع العضوية سبيل التحلل؟ عند حاجتها لطاقة بعد استنفاذ مصادرها الأخرى كالسكر أو بعد توقف سبيل تحلل الحموض الدسمة.

- ما هي أكثر الخلايا اتباعاً لهذا السبيل؟ الخلايا الدماغية والكريات الحمر التي تحتاج بشكل دائم للسكر لعملها، والعضلات التي تتبع سبيل تحلل Kb بعد استنفاذ السكر والجليكوجين خلال التمارين الشديدة في حالات الجوع (الصوم).

بعد تشكل الأجسام الكيتونية بالكبد تخرج للدوران وتنقل فيه دون الحاجة لبروتين وذلك لأنها تنحل بالماء ولذلك يعتبر سبيل سهل للحصول على الطاقة والوقود وغير مكلف من الناحية الطاقية.

• خطوات التحلل:

١. تعاد أكسدة البيتا هيدروكسي بيوترات إلى أسيثوأسيثات بواسطة خميرة بيتا هيدروكسي بيوترات دي هيدروجيناز منتجاً $NADH$.

٢. تتلقى الأسيثوأسيثات زمرة $CO-A$ وترتبط فيها بواسطة خميرة تيوفيراز ($CO-A$ ترانسفيراز) وينتج أسيثو أستيل $CO-A$ [تفاعل عكوس].

٣. يتم شطر أسيثو أستيل $CO-A$ بواسطة خميرة تيولاز وبوجود زمرة $CO-A$ فنحصل على جزئي أستيل $CO-A$.

• ملاحظات عن هذا السبيل:

- لا تستطيع الخلايا الكبدية أن تسلكه لافتقارها لخميرة تيوفيراز .
 - في العضلات يتم جلب زمرة $CO-A$ اللازمة لتفعيل الأستيوأستيات أثناء تحول سكسونيل- CO لسوكسينات في حلقة كربيس بواسطة أنزيم خاص هو سكسونيل- $CO-A$ أستيوأستيات- COA ترانسفيراز. يدخل الأستيل $CO-A$ الناتج من تحلل Kb بالعضلات لحلقة TCA فنحصل على طاقة وذلك خلال التمارين الشديدة بعد استنفاد الغلوكوز أما خلال التمارين العضلية العادية (الروتينية) أو التمارين المجهدة بتوافر الغلوكوز تتبع العضلات سبيل تحلل السكر وتستخدم حلقة كوري لتأمينه
 - بحال عدم توافر O_2 وتحول البيروفات إلى لاكتات.
- بينما الخلايا الدماغية تستخدم تحلل Kb للحصول على الأستيل $CO-A$ والذي يستحدث منه السكر خارج الدماغ و من ثم تلتقط الخلايا الدماغية السكر من الدم لتحلله ونحصل على طاقة وكذلك تحلل الروابط خلال $Ketolysis$ يعطي كمية من الطاقة.

- يتبع سبيل التحلل ل Kb بعد سلسلة عمليات استقلابية تسبقه وفق التالي :

١. خلايا عضلية:

حالة شبع: الاستفادة من سكر الغذاء، تحلل الغليكوجين، استحداث سكر، تحلل $F.A$ ، تحلل Kb .

ومن جميع العمليات السابقة نحصل على أستيل $CO-A$ يدخل بكربيس للحصول على طاقة ولكن بحال التمارين الشديدة بتوافر الغلوكوز وبغياب O_2 تسلك العضوية سبيل تحول البيروفات إلى لاكتات الذي ينقل للكبد يتم استحداث سكر منه وتستخدم بذلك حلقة كوري التي تعيد الغلوكوز للعضلات لتحلل من جديد لا هوائياً وهكذا... وكذلك تسلك تحلل $F.A$ لتأمين طاقة أكبر.

أما بحالة الجوع (صيام) والتمارين الشديدة لا تحلل العضلات سكر لعدم توافر الغلوكوز تلجأ لتحلل الغليكوجين واستحداث سكر، ولكن الغلوكوز الناتج لا يحلل بل يذهب للخلايا الدماغية الأولى فيه وتحصل

العضلات على اطاقاة اللازمة لعملها بشكل أساسي من تحلل $F.A$ وازيادة تحلل $F.A$ يزداد تشكل Kb التي تستخدم الخلايا الدماغية كمصدر للسكر العضلية وكمصدر للطاقة (كما مر سابقاً) بعد أن تسلك سبيل تحلل $F.A$ وبعد الانقطاع عن الطعام لعدة أيام تتبع العضوية سبيل تحلل البروتينات لتأمين الطاقة والوقود. لا يتم أكسدة جميع الحموض الدسمة مرة واحدة لأن لهذه الحموض وظائف بنائية أخرى مهمة كتشكيل الهرمونات.

٢. خلايا دماغية: حالة شبع وتقوم بمجهود فكري تتبع سبيل تحلل السكر.

حالة الصوم (جوع): تسخر العضوية لتأمين الغلوكوز للام لعملها حيث:

١. تحلل غليكوجين لتأمين غلوكوز لعمل الدماغ.

٢. استحداث سكر من مصادر غير سكرية.

٣. تحلل الأجسام الكيتونية.

لا تتبع الخلايا الدماغية سبيل تحلل $F.A$ أو حلقة كريبس كمصدر للطاقة لافتقارها للمتقدرات.

إمراضيات تتعلق بسبيل استقلاب Kb :

الكيتونية: ارتفاع كمية Kb بسبب زيادة معدل التشكل مما يسبب ظهورها بالبول ($Ketonuria$) أو ارتفاع نسبتها بالدم ($Ketonemia$).

الأسباب:

١. صوم مديد (جوع شديد)

٢. مرضى السكر نمط أول [نقص السكر بالخلايا]

٣. حمية فقيرة بالكربوهيدرات وغنية بالدسم.

جميع تلك الأسباب تؤدي لنقص السكر بالخلايا ومنها بالدم (فينقص الأنسولين وترتفع مضاداته كالغلوغاكون) وتحلل الحموض الدسمة أو يتشكل الأستيل $CO-A$ بكمية زائدة ، وبسبب نقص الانسولين تنقص اكسدة الغلوكوز في الكبد و بالتالي ينقص انتاج الاوكزالواسيتات مما يبطل حلقة كريبس وينزاح التفاعل لصالح تشكيل ال KB إذتتحفز أنزيمات تشكل Kb فيزداد معدل تشكل Kb وقد تصل نسبتها إلى ما فوق ٣ ملغ/دل وقد تصل ل (٤٠٠٠-٣٠٠٠) ملغ/دل وخصوصاً عند السكري وبعدها تظهر بالبول.

ارتفاع نسبة الاجسام الكيتونية في الدم يحدث حماضاً وتجفاف وقد يدخل المريض في حالة سبات كما تظهر الاجسام الكيتونية في بول المريض وتلجأ العضوية إلى القلاء الاستقلابي المعاوض كما تزيد من معدل التنفس لاطراح المزيد من CO_2 وتخفيف تاثير الحماض وإضافة إلى ما سبق نشم رائحة نفس كريهة للمريض هي رائحة الاسيتون.

من الممكن ان تحدث الكيتونية عند مرضى السكري المعتمد على الأنسولين إذ ان سكر الدم يكون مرتفعاً لكن بسبب النقص المطلق في الانسولين لا تستفيد العضوية من هذا الغلوكوز الزائد وتلجأ إلى سبيل تحلل الاحماض الدسمة ومن ثم تشكيل الاجسام الكيتونية .

العوامل المولدة للكيتونات : هي الشحوم بانواعها- الحموض الدسمة - الحموض الامينية المولدة للكيتون- والهرمونات المضادة للانسولين

العوامل التي تقلل من تشكيل الأجسام الكيتونية هي : الكربوهيدرات - البروتينات - الانسولين - الغليسول

الحموض الدسمة الخاصة: البروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة بها

إن البروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة بها:الثرمبوكسان و اللوكوترينات هي فعالة بشكل كبير ولقد كانت سابقاً صعبة الدراسة بسبب عمرها القصير جداً وإنتاجها القليل جداً، ورغم مقارنتها مع الهرمونات في مدة فعاليتها فهي تختلف عن الهرمونات الحقيقية بأنها تتشكل في أغلب النسيج تقريباً بدلاً من أنها متخصصة و

تعمل بشكل موضعي عموماً بدلاً من انتقالها عبر الدم إلى مواضع بعيدة. تستقلب البروستاغلاندينات إلى منتجات عاطلة في مواضع تركيبها وهي لا تخزن في أي نسيج للمدى ملموس.

• اصطناع البروستاغلاندينات:

١. الطليعة القوتية للبروستاغلاندينات هي حمض اللينولتيك (١٨ ذرة كربون، ورابطة ثنائية) حيث تتحول إلى طلائع مباشرة للبروستاغلاندينات (٢٠ ذرة كربون، عديدة اللإشباع) ويشكل حمض الأراشيدونيك (14 ، 8١، 5، 20:4 Δ طليعة السائدة للبروستاغلاندينات

٢. إن الخطوة الأولى للإصطناع هي أكسدة وتحلق *Cyclization* لحمض الأراشيدونيك الذي يعطي PGG_2 و PGH_2 ، ويتحفز ذلك بواسطة المعقد الأنزيمي (بروستاغلاندين أنيدوبيروكسيدسنتيتاز) وهو أنزيم جسي صغير يحوي على فاعليتين تحفيزيتين:

▪ أنزيم سيكلوأوكسيجيناز لآحماض الدسم الذي يتطلب جزئياً O_2 .

▪ أنزيم البيروكسيداز الذي يعتمد على الغلوتاتيون المرجع.

٣. إن ال PGH_2 طليعة لعدد من البروستاغلاندينات و الترمبوكسانات.

يمكن أن يتثبط إصطناع البروستاغلاندينات بواسطة:

▪ الكورتيزول: لتثبيطه الفوسفوليبياز A_2 .

▪ الأسبرين و الأندوميتاسين و الفينيلبوتازون لتثبيطها أنزيم (بروستاغلاندين أنيدوبيروكسيدسنتيتاز).

• الوظائف الحيوية للبروستاغلاندينات و الترمبوكسانات واللوكوترينات:

١. تلعب دوراً مضاداً للألم والالتهاب والحى والغثيان والإقياء.

٢. لها دور في الإرقاء، حيث البروستاغلاندين (PGI_2) يثبط التصاق الصفائح.

٣. اللوكوترينات تعتبر وسائط التفاعلات الأرجية والالتهابية، حيث تعتبر مضيقات قصبية. كما تعتبر

لل LKB_4 دوراً في حركة الانجذاب الكيميائي للكريات البيض.