

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale.

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان .

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

مذكرة التخرج لنيل شهادة الماستر
شعبة : علوم البيولوجيا
تخصص : علم السموم

تحت عنوان

الآليات البيو كيميائية المتدخلة في داء السكري وعلاقتها بالإجهاد التأكسدي و الـ COVID-19

تحت إشراف الأستاذة الدكتورة:

خليفي التهامي فاطمة حرم كرماني

تاريخ المناقشة: 2022.06.28

من إعداد الطالبات:

- بوبرطخ أصالة
- اومعر سارة
- عززور شيما

لجنة المناقشة

- | | | |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| رئيس اللجنة: الأستاذة امداح سعاد | استاذ التعليم العالي | جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1 |
| المشرفة: الأستاذة خليفي التهامي فاطمة | استاذ التعليم العالي | جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1 |
| عضو اللجنة: الأستاذة حمادو ايمان | استاذ محاضرة (A) | جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1 |

السنة الجامعية
2021 – 2022

شكر وتقدير

أولا وقبل كل شيء نشكر الله العلي القدير الذي انعم علينا بنعمة العقل والدين والذي أعطانا القوة والشجاعة للقيام بهذا العمل المتواضع ومكنا من متابعة دراساتنا بنجاح.

ثم نتوجه بخالص شكرنا وتقديرنا وعظيم امتناننا إلى الأستاذة المشرفة الفاضلة **“خلفي التهامي فاطمة”** التي لها الفضل بعد الله تعالى على هذا البحث منذ ان كان الموضوع عنوانا

وفكرة إلى ان صار رسالة وعلى ما قدمته لنا من توجيهات ونصائح سديدة وملاحظات قيّمة ومستمرة، ودعمها ومساندتها ورحابة صدرها لنا طيلة فترة البحث فلها منا كل الشكر والتقدير والعرفان

كما نتقدم بشكرنا الجزيل في هذا اليوم إلى الأساتذة الموقرين في لجنة المناقشة لتفضلهم علينا بقبول مناقشة هذه الرسالة، سائلين الله الكريم أن يثيبهم عنا خيرا

أخيرا، نود أيضا أن نشكر جميع الأشخاص

و الأصدقاء الذين شاركوا بشكل مباشر أو غير مباشر في تحقيق هذا العمل والتقدير ولكل الأساتذة الذين لهم الفضل في تكويننا ومرافقتنا خلال مراحل دراستنا في الليسانس والماستر بجامعة الاخوة متتوري -قسنطينة -



إهداء

ها قد وصلت رحلتي الجامعية إلى نهايتها بعد تعب ومشقة وها أنا ذا أختتم بحث
تخرجي بكل همة ونشاط وأمتن لكل من كان له الفضل في مسيرتي و ساعدني و لو
بالبسير

لذلك أهدي هذا العمل المتواضع الى:

أحلى هدية في الحياة إلى معنى الحب والحنان إلى بسملة الحياة وسر الوجود
وأنقى إنسان على وجوه الأرض بحر الاطمئنان وسريان الأمان، إلى من كان دعائها
سر نجاحي... "أمي".

إلى ملاكي في الحياة من جرع الكأس فارغا ليسقيني قطرة حب إلى من كلت أنامله
ليقدم لنا لحظة سعادة إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم إلى
القلب الكبير... "أبي".

كلمتان ما أنقاهما حفظهما الله وجعل لي في كل يوم تقواهما وأين ما كنت في مقامي
أبغى رضاهما.

إلى من كانوا يضيئون لي الطريق ويساندونني اخي "شهاب" صديقي وتوأم روحي
و أختي حبيبتي و وحيدة قلبي "لولي" و أخي الصغير بهجة حياتي "أوسم".
إلى أقربائي ومن ساندوا ظهري وقت الحاجة ودعموا إيماني وقت الضياع بالأخص
"خالاتي".

إلى أصدقائي الأعزاء من سعدت برفقتهم وساندوني في أحوج الأوقات ولو بالكلمة
الطيبة: شهاب ولولي ومنذرو ريم و رانيا
إلى كل من أحب أهدي هذا العمل.

أصالة

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

والحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على سيد الأولين والآخرين سيدنا محمد وأله
وصحبه ومن دعاه بدعوته وسار على سننه الى يوم الدين.

أما بعد أهدي عملي المتواضع الى:

من رعتني في عينها وكستني بعطفها وحنانها الى أحب الناس الى قلبي، الى التي افاضت علي
بدعواتها وبركاتهما الى من جعلت الجنة تحت اقدامها الى من يهتز لتضرعها عرش الرحمن،
الى التي لم أستطع أن أوفي حقها مهما قدمت لها حفظها الله وأبقاها تاجا فوق رأسي

أمي الحبيبة.

الى من أحسن تربيتي وكان لي دائما عوناً وسنداً، الى من عمل لأجلي، الى من أوفى صحته
وجهدته في سبيل نجاحي، أطال الله في عمره والدي العزيز.

الى إخوتي: ياسمين و هدى و إكرام و مريم و يونس

الى كل من قدم لي يد العون من قريب او بعيد جزاه الله كل خير

الى كل اصدقائي وزملائي

الى كل من هم في ذاكرتي ولم تسعهم مذكرتي

أهدي عملي هذا.

سارة

إهداء

مرت قاطرة البحث بكثير من العوائق ومع ذلك حاولت أن أتخطاها بثبات بفضل من الله

وها أنا اليوم أهدي عملي المتواضع الى

من أفضلها على نفسي ولم لا فلقد ضحت من أجلي، ولم تدخر جهدا في سبيل إسعادي

على الدوام أمي الحبيبة.

نسير في دروب الحياة ويبقى من يسيطر على أذهاننا في كل مسلك نسلكه صاحب الوجه

الطيب والأفعال الحسنة، فلم يبخل علي طيلة حياته والدي العزيز.

إلى أصدقائي وجميع من وقفوا بجواري وساعدوني بكل ما يملكون في أصعدة كثيرة

ولا ينبغي أن أنسى أساتذتي ممن كان لهم الدور الأكبر في مساندي ومدي بالمعلومات

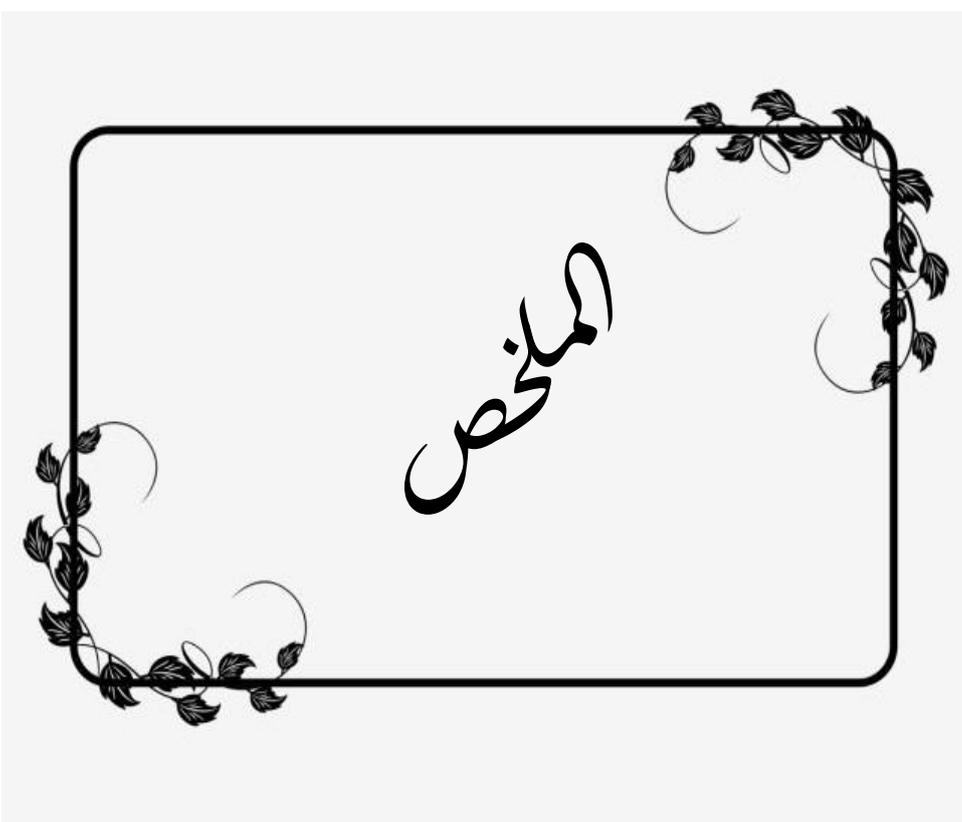
القيمة

أهدي لكم بحث تخرجي داعية المولى عز وجل أن يطيل في أعماركم ويرزقكم

بالخيرات.

شيماء





المـلـخـص

السكري هو مرض شائع يصيب نسبة كبيرة من سكان العالم ويعتبر من الامراض المزمنة الخطيرة الذي غالبا ما يكون قاتلا ويعتبر وباءا عالميا بسبب سعته التي تتفاقم بمرور السنين. ان خطورة المرض تكمن اساسا في المضاعفات التي تظهر تدريجيا بعد عدد من السنوات من تطور هذا المرض و سببه ارتفاع نسبة السكر في الدم ،يعرف الاجهاد التأكسدي على انه خلل في التوازن بين الجذور الحرة و الانظمة المضادة للأكسدة , حيث ان هناك ادلة كثيرة تشير الى ان داء السكري يترافق مع الاجهاد التأكسدية , هذا نتيجة لتركيزات عالية من الجلوكوز حيث تتدخل العديد من الاليات بما فيذلك الاكسدة التلقائية للجلوكوز و مسار البوليبول (Polyol) و مسار Hexosamine و مسار البروتين كيناز Protein kinase C والمنتجات النهائية للجلوكزة المتقدمة AGE. يؤدي الاجهاد التأكسدي في مرض السكري الى تغيير الجزيئات البيولوجية الكبيرة مما يؤدي الى حدوث تغيرات في نشاط عوامل النسخ و استقلاب أكسيد النيتريك المتغير و زيادة اكسدة البروتينات الدهنية (LDL و HDL).من العوامل التي تساهم في مضاعفات الاوعية الدموية في مرض السكري و هو السبب في نقص افراز الانسولين من قبل خلايا جزر لانجر هانس مما يؤدي الى تفاقم حالة مقاومة الانسولين في مرض السكري نوع 2 و تشكيل منتجات البروتين المتقدمة AGEs المتسببة بشدة في مضاعفات الاوعية الدموية و اعتلال الكلية و شبكة العين و اعتلال الجهاز العصبي , و بالتالي فان الاجهاد التأكسدي له دور كبير في مضاعفات مرض السكري.

لقد أثرت جائحة فيروس كورونا COVID-19 على كل بلدان العالم وغيرت طريقة وصولنا الى الرعاية الصحية، يمثل الوباء الحالي لمرض فيروس كورونا SARS-CoV-2 تحديا خاصا لمرضى السكري حيث تؤدي عدوى مرضى السكري ب COVID-19 الى تعقيدات شديدة الخطورة كما تضاعفت نسبة الوفاة بسبب آلياته المعقدة. تم تحديد مرض السكري بسرعة باعتباره أحد أكثر الامراض المصاحبة انتشارا بين المرضى المصابين ب COVID-19 كما تم تحديده كعامل مرتبط بأشكال حادة وعامل تنبؤي، نظرا للعديد من الدراسات حول العلاقة بين السكري و COVID-19 تأثير الامراض المصاحبة بمرض السكري و تأثير السيطرة على نسبة السكر في الدم و تأثير ال COVID-19 على خطر الإصابة بالسكري و تعزيز العدوى الفائقة التي تؤدي بمضاعفات حادة مرتبطة بفرط نسبة السكر في الدم التي تزيد بحد ذاتها من العدوى. من المهم نصح المرضى بالحصول على معدات كافية في المنزل وإجراء قياسات ذاتية منتظمة لنسبة السكر في الدم. كما تم اثبات ان الاجهاد التأكسدي له صلة أيضا مع فيروس الجائحة الجديدة COVID-19 بينما تزيد مستويات الاجهاد التأكسدي لدى مرضى COVID-19 حيث ان مضادات الاكسدة تساعد في تعافي المرضى ولها تأثير وقائي للمرض.

الكلمات المفتاحية

مرض السكري، ارتفاع نسبة السكر في الدم، مضادات الأكسدة، الاجهاد التأكسدي، فيروس كورونا، الجذور الحرة , منتجات AGEs , COVID-19 , مقاومة الانسولين.

Abstract

Diabetes is a common disease that affects a large proportion of the world's population and is considered a serious chronic disease that is often fatal and is considered a global epidemic due to its severity, which is exacerbated by the passage of years. The seriousness of the disease mainly lies in the complications that appear gradually after a number of years from the development of this disease and are caused by high blood sugar. Oxidative stress is defined as an imbalance between free radicals and antioxidant systems, as there is much evidence indicating that Diabetes mellitus is associated with oxidative stress, This is a result of high glucose concentrations where several mechanisms are involved, including the auto-oxidation of glucose, the polyol pathway, the hexosamine pathway, the protein kinase C pathway, and products Final Advance Percussion AGE. Oxidative stress in diabetes leads to alteration of biological macromolecules, resulting in alterations in the activity of transcription factors, altered nitric oxide metabolism, and increased oxidation of lipoproteins (LDL and HDL). Decreased insulin secretion by islet cells of Langerhans, which leads to exacerbation of the state of insulin resistance in type 2 diabetes and formation of advanced protein products (AGEs) that severely cause vascular complications, nephropathy, retinal ophthalmopathy and neuropathies, and therefore oxidative stress has A significant role in the complications of diabetes.

The COVID-19 pandemic has affected every country in the world and changed the way we access health care. The current epidemic of SARS-CoV-2 presents a special challenge for diabetics. Infection of patients with diabetes with COVID-19 leads to severe complications, and the proportion of patients with diabetes

has doubled. Death due to its complex mechanisms. Diabetes has been quickly identified as one of the most prevalent comorbidities among patients with COVID-19 and has been identified as a factor associated with severe forms and as a prognostic factor. In view of the many studies on the relationship between diabetes and COVID-19, the impact of diabetes-related diseases, the impact of glycemic control, the impact of COVID-19 on diabetes risk, and the promotion of superinfection that leads to severe complications associated with hyperglycemia that by itself, it increases infection. It is important to advise patients to have adequate equipment at home and to take regular self-measurements of blood glucose. It has also been proven that oxidative stress is also associated with the new pandemic virus COVID-19, while levels of oxidative stress increase in COVID-19 patients as antioxidants aid in the recovery of patients and have a protective effect on the disease.

Key words

Diabetes, Hyperglycemia, Oxidative stress, Antioxidants, radical libre, Covid-19, Products AGEs, insulin resistance.

Résumé

Le diabète est une maladie courante qui touche une grande partie de la population mondiale et elle est considérée comme une maladie chronique grave souvent mortelle et elle est considérée comme une épidémie mondiale en raison de sa gravité, qui est exacerbée par le passage des années. La gravité de la maladie réside principalement dans les complications qui apparaissent progressivement après plusieurs années à partir du développement de cette maladie et sont causées par une glycémie élevée. Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre les radicaux libres et les systèmes antioxydants, car il existe de nombreuses preuves indiquant que le diabète sucré est associé au stress oxydatif. Ceci est le résultat de concentrations élevées de glucose où plusieurs mécanismes sont impliqués, y compris l'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la voie des hexosamines, la voie de la protéine kinase C et les produits Final Advance Percussion AGE. Le stress oxydatif dans le diabète entraîne une altération des macromolécules biologiques, entraînant des altérations de l'activité des facteurs de transcription, une altération du métabolisme de l'oxyde nitrique et une oxydation accrue des lipoprotéines (LDL et HDL). La diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans, qui conduit à l'exacerbation de l'état d'insulino-résistance dans le diabète de type 2 et à la formation de produits protéiques avancés (AGE) qui provoquent sévèrement des complications vasculaires, des néphropathies, des ophtalmopathies rétinienne et des neuropathies, et donc le stress oxydatif a Un rôle important dans les complications du diabète.

La pandémie de COVID-19 a touché tous les pays du monde et a changé la façon dont nous accédons aux soins de santé. L'épidémie actuelle de SRAS-CoV-2 présente un défi particulier pour les diabétiques. L'infection de patients diabétiques par le COVID-19 entraîne de graves complications et la proportion de patients diabétiques a doublé. La mort due à ses mécanismes complexes.

Le diabète a été rapidement identifié comme l'une des comorbidités les plus prévalentes chez les patients atteints de COVID-19 et a été identifié comme facteur associé aux formes sévères et comme facteur pronostique. Au vu des nombreuses études sur la relation entre le diabète et le COVID-19, l'impact des maladies liées au diabète, l'impact du contrôle glycémique, l'impact du COVID-19 sur le risque de diabète, et la promotion de la sur infection qui entraîne des complications graves associée à l'hyperglycémie qui, à elle seule, augmente l'infection. Il est important de conseiller aux patients d'avoir un équipement adéquat à la maison et de faire des auto-mesures régulières de la glycémie.

Il a également été prouvé que le stress oxydatif est également associé au nouveau virus pandémique COVID-19, tandis que les niveaux de stress oxydatif augmentent chez les patients COVID-19 car les antioxydants aident à la récupération des patients et ont un effet protecteur sur la maladie.

Mots clés

Le Diabète, Hyperglycémie, le Stress oxydatif, les Antioxydants, les radicaux libres , Covid-19, Produits AGEs, l'insulinorésistant.



قائمة المختصرات

OMS: organisation mondiale de la santé

DID: Diabetes insulino-dependant

DNID: Diabetes No insulino-dependant

HLA: Humain leucocytes Antigen

GAD: Glutamate Acid Déscarboxylase

DRB: Diverses reactivities B

TG: Triglyceride

G6P: Glucose 6 phosphate

Glut 2: Glucose transporter 2

Glut 4: Glucose transporter 4

ACOA : Acetyl Coenzyme A

PEPCK-c: Pyruvate-phospho-enolpyruvate carboxykinase cytosolic

SREBP: Sterol regulatory element-binding protein 1

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

BNC: Billirubin No Conjugate

GLP_1: Glucagon Like peptide_1

GIP : Glucose-dependant insulinotrope peptide

Lp : Lipoproteine

IA2 : Anticorps anti-tyrosine phosphatase

PC1/3: pro hormone convertase 1/3

PC2: pro hormone convertase 2

DP: Degree of polymerization

1O₂: Singlet Oxygen

HNE- 4: 4-Hydroxynonenal

AP: Apurinic site

BER: Base excision repair

CAT: Catalase

GPx : Glutathione peroxidase

H₂O₂: Hydrogen Peroxide

MDA: Aldehydes malondialdehyde

Mn-SOD : Manganese superoxide dismutase

NOS: Nitric oxide synthases

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

O₂ •⁻ : Superoxide Anion Radical

•OH: Hydroxyl radical

Q10: Ubiquinone

ROS: Reactive oxygen species

RNS : Reactive nitrogen species

SOD: Superoxide dismutase

AGEs: Advanced Glycation End Products

AR: Aldose Reductase

AP-1: Activator protein-1

ADP: Adenosine diphosphate

DAG: Diacylglycerol

DHA-3-P: Dihydroxyacetone-3-Phosphate

ECM: Extracellular matrix

FFA: Free Fatty Acids

GFAT: Glutamine Fructose-6-Phosphate Amidotransferase

ICAM-1: InterCellular Adhesion Molecule

IKK: The I κ B kinase

JNK: c-Jun N-terminal kinase

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

NF-KB: Nuclear Factor-kappa B

NO: Endothelium

PKC: Protein Kinase C

P21: Cyclin-dependent kinase inhibitor 1

RAGE: Receptor for Advanced Glycation End Products

RNA_m : Messenger Ribonucleic Acid

SDH: Sorbitol Dehydrogenase

TGF - α : Transforming growth factor alpha

TGF- β 1 : Transforming growth factor beta

MERS-CoV : Middle East Respiratory syndrome Coronavirus

SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

ACE2: Angiotensin Converting Enzyme 2

DPP4: Dipeptidyl Peptidase 4

PEDV: Porcine Enteric Diarrhea Virus

Protein S : Protein Spike

Protein M : Protein Membrane

Protein N : Protein Nucleocapsid

NTD : N-Terminal Domain

RBM: Receptor Binding Motif

RBD: Receptor Binding Domain

TMPRSS2: Transmembrane Serine Protease 2

FP: Fusion Peptide

CH: Central Helix

CD: Connecting Domain

HR: Heptad Repeat

TM: Transmembrane Domain

CT: Cytoplasmic Tail

RAS: Renin Angiotensin System

Ang : Angiotensin

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

RAAS: Renin Angiotensin Aldosterone System

APS: Anti-Phospholipid Syndrome

mtROS : mitochondrial Reactive Oxygen Species

eNOS : endothelial Nitric Oxide Synthase

ORF9c: Open Reading Frame 9c

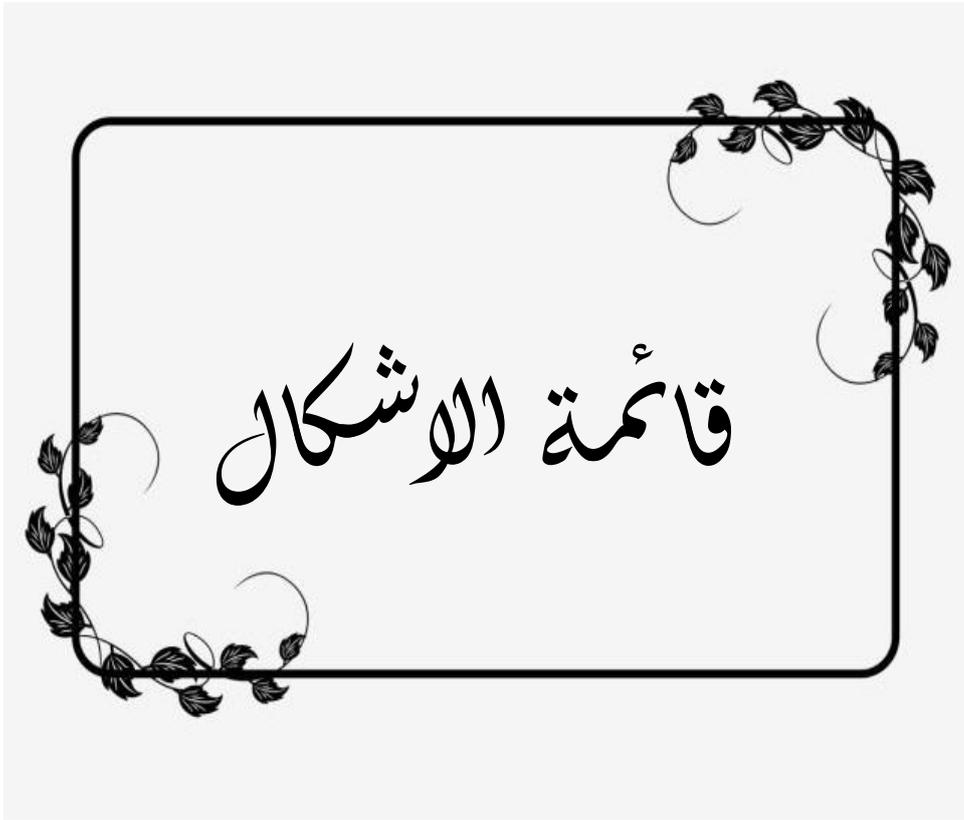
NSP7: Non-Structural Protein 7

NLRP3: NOD-LIKE receptor family Pyrin Domain Containing 3

TERF2 IP: Telomeric Repeat-Binding Factor 2-interacting protein

TRF2: Telomeric Repeat-Binding Factor 2

COVID-19: Coronavirus Disease 2019



قائمة الأشكال

- الشكل 1: يشير الجدول الزمني الى اكتشاف داء السكري والاكتشافات الجينية الرئيسية لهرمون الانسولين واستخدامه علاجياً.....05
- الشكل 2: رسم تخطيطي لخلية البنكرياس يوضح الآليات الرئيسية الثلاث التي ينشأ بواسطتها مرض السكري احادي الجين.....06
- الشكل 3: مخطط يوضح تصنيف أنواع داء السكري حسب منظمة الصحة العالمية (OMS).....09
- الشكل 4: يمثل تركيب وبنية الكربوهيدرات 11
- الشكل 5: مخطط توضيحي لأنواع واقسام الجلوسيدات.....13
- الشكل 6: مراحل هضم واستيعاب الجلوسيدات 14
- الشكل 7: الية امتصاص الجلوسيدات انطلاقاً من الدم الى غاية الكبد 15
- الشكل 8: يوضح آليات تنظيم الجلوكوز في الدم 16
- الشكل 9: يوضح تركيب Langerhans cells 17
- الشكل 10: بعض مصادر الجلوكوز في الجسم 17
- الشكل 11: يوضح الوظائف الرئيسية للكبد 19
- الشكل 12: تمثيل بنيوي لهيكل الجليكوجين 20
- الشكل 13: يوضح تنظيم ميتابوليزم الجليكوجين الكبدي في ظل ظروف الصيام واثناء القيام بالتمارين الرياضية.....21
- الشكل 14: يوضح دور الكبد في تنظيم الجلوكوز في الدم 22
- الشكل 15: يوضح البنية التشريحية لغدة البنكرياس 24
- الشكل 16: يوضح خلايا العنبيبية الأسينوس (Acinus cells) 26
- الشكل 17: مقطع نسيجي يوضح الخلية β لجزر لانجر هانس في البنكرياس 27
- الشكل 18: مقطع نسيجي يوضح شكل خلايا الغدد الصماء المكونة لجزر Langerhans 28
- الشكل 19: يوضح الية تنظيم الهرمونات المفترزة من الانسجة الدهنية والجهاز الهضمي وخلايا Langerhans في البنكرياس لمجموعة متنوعة من العمليات الفسيولوجية.....30

- الشكل 20: يوضح التركيبة الجزيئية لهرمون الانسولين.....31
- الشكل 21: يوضح الية تنظيم افراز هرمون الانسولين.....32
- الشكل 22: مخطط يمثل الية استحداث السكر الكبدى انطلاقا من Lactate و Alanine و glycerol.....34
- الشكل 23: يوضح تأثير الانسولين على مستوى الكبد.....36
- الشكل 24: مخطط يوضح تأثير الانسولين على العضلات والانسجة الدهنية.....37
- الشكل 25: يمثل تركيب وبنية جزئ الجلوكاجون38
- الشكل 26: يوضح معالجة الانسجة بالبروجلوکاجون39
- الشكل 27: يوضح الية افراز هرمون الجلوكاجون المعتمد على الجلوكوز من الخلايا α 40
- الشكل 28: يوضح عملية الحفاظ على مستويات الجلوكوز في الدم عن طريق الجلوكاجون والانسولين.....42
- الشكل 29: يمثل تركيب وبنية جزئ Somatostatin43
- الشكل 30: يوضح الإجراءات الهرمونية ل Somatostatin44
- الشكل 31: مخطط يوضح عدم التوازن بين المواد المؤكسدة ومضادات الأكسدة45
- الشكل 32: مخطط يوضح عملية تشكيل الجذور الحرة47
- الشكل 33: شكل يوضح آلية تشكل أنواع الأوكسجين النشطة49
- الشكل 34: يوضح إنتاج أكسيد النيتريك من خلال أكسدة NOS اللارجينين إلى سيترولين وأكسيد النيتروجين عن طريق استهلاك NADPH والأوكسجيني الجزيئي51
- الشكل 35: شكل تخطيطي لمصادر الجذور الحرة وتأثيراتها على جسم الإنسان.....52
- الشكل 36: مخطط يوضح المصادر الداخلية لإنتاج الجذور الحرة53
- الشكل 37: مخطط يوضح مواقع إنتاج الجذور الحرة في سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا54
- الشكل 38: شكل تخطيطي يوضح تأثير الجذور الحرة على مختلف الجزيئات الحيوية.....57
- الشكل 39: مخطط يوضح تفاعل قاعدة Guanine مع جذر الهيدروكسيل OH.....58
- الشكل 40: شكل تخطيطي يوضح إصلاح الاستئصال القاعدي لـ 8-oxo-7-8-dihydroguanine59
- الشكل 41: مخطط يوضح عملية فوق أكسدة الدهون60

- الشكل 42: مخطط يوضح تشكيل MDA والتمثيل الغذائي.....61
- الشكل 43: مخطط يوضح التعديل التأكسدي للبروتينات.....62
- الشكل 44: مخطط يوضح الجهاز الدفاعي مضاد الأكسدة.....64
- الشكل 45: يوضح المصادر المختلفة لمضادات الأكسدة.....65
- الشكل 46: مخطط يوضح التفاعلات المحفزة بواسطة الإنزيمات المضادة للأكسدة.....66
- الشكل 47: يوضح تفكيك (O₂.-) Anion Superoxide بواسطة Superoxide Dismutase
- 67.....
- الشكل 48: يوضح تقليل فوق أكسيد الهيدروجين (H₂O₂) إلى ماء والأكسجين عن طريق Catalase
- 67.....
- الشكل 49: مخطط يوضح تفاعل الأكسدة والاختزال (الأكسدة) لـ فيتامين C.....70
- الشكل 50: مخطط يوضح التركيب الكيميائي لأنواع tocopherol.....71
- الشكل 51: يوضح الهياكل الأساسية Cartenoids.....72
- الشكل 52: مخطط يوضح التركيب الكيميائي لبعض مركبات Flavonoids.....73
- الشكل 53: مخطط يوضح آلية عمل مضادات الأكسدة.....78
- الشكل 54: يوضح الاضرار الناتجة عن الاجهاد التأكسدي.....80
- الشكل 55: مخطط يوضح مسارات (استقلاب الجلوكوز) والمنتجات التي تتوسط في الإجهاد التأكسدي
- 84.....
- الشكل 56: مخطط يوضح أكسدة الجلوكوز والإجهاد التأكسدي الناتجة عن ارتفاع نسبة السكر في الدم
- 86.....
- الشكل 57: مخطط يوضح نشاط مسار Polyol الناتج عن ارتفاع السكر في الدم.....87
- الشكل 58: يوضح اختلال توازن الأكسدة والاختزال الناجم عن تنشيط مسار Polyol.....88
- الشكل 59: مخطط يوضح تنشيط بروتين Protein C kinase وتسبب الإجهاد التأكسدي في ارتفاع نسبة السكر في الدم.....89
- الشكل 60: يوضح نشاط مسار Hexosamine الناتج عن ارتفاع نسبة السكر في الدم.....91
- الشكل 61: مخطط يوضح تشكيل المنتجات النهائية المتقدمة (AGEs) الناتج عن ارتفاع نسبة السكر في الدم.....93
- الشكل 62: مخطط يوضح تأثير الاجهاد التأكسدي في افراز الأنسولين.....94
- الشكل 63: مخطط يوضح تطور مقاومة الأنسولين نتيجة خلل في الخلايا β.....96
- الشكل 64: جينومات وجينات وبروتينات الفيروسات التاجية المختلفة.....99

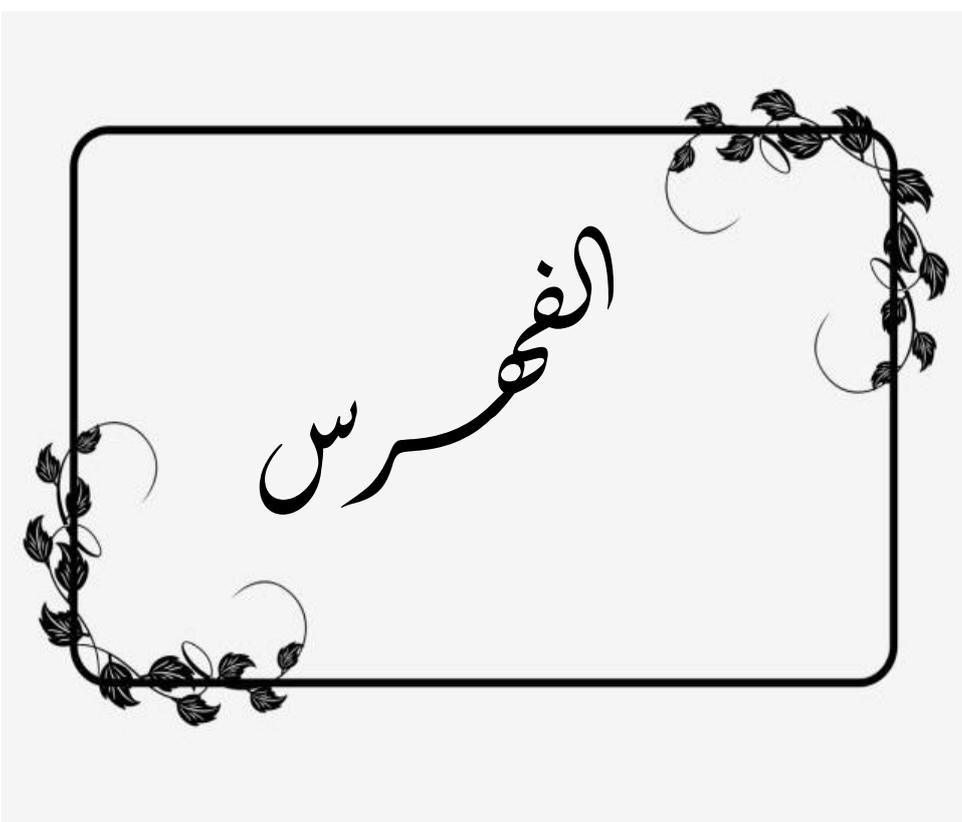
- الشكل 65: الاصول الحيوانية لفيروسات كورونا البشرية.....102
- الشكل 66: العلاقات التطورية في عائلة CORONA VIRUS الفرعية.....104
- الشكل 67: التحليل الوراثي لفيروسات MERSr-COV و SARS-CoV-2.....106
- الشكل 68: مناطق متغيرة في عزلات مختلفة SARS-cov و bat SARS-CoV.....108
- الشكل 69: البروتينات الهيكلية لفيروس كورونا.....112
- الشكل 70: مخطط مقترح لهيكل ثانوي لنهايات جينوم فيروس كورونا.....114
- الشكل 71: ارتباط الفيروس بالخلية عن طريق المستقبل ACE2 لخلية العائل.....115
- الشكل 72: الية عمل فيروس SARS-CoV-2 وكيفية دخوله الى خلايا جسم الانسان.....116
- الشكل 73: نظام الرنين RAAS والانجيوتونسين ACE.....118
- الشكل 74: يوضح عدوى COVID-19 عند الأشخاص المصابين بالسكري وتسبب عدوى COVID-19 في الاجهاد التأكسدي.....120
- الشكل 75: الاجهاد التأكسدي في SARS-CoV-2 والية نقص الاكسدة.....121
- الشكل 76: التأثيرات المفترضة ل SARS-CoV-2 على الخلل الوظيفي في الميتاكوندريا وزيادة انتاج mtROS والامراض البطانية اللاحقة.....124
- الشكل 77: الخلل الوظيفي للميتاكوندريا الناتج عن الإصابة بفيروس COVID-19.....126
- الشكل 78: الاليات الالتهابية والاختطاف الفيروسي للميتاكوندريا.....128
- الشكل 79: أهمية توازن الاكسدة والاختزال في ECs.....129
- الشكل 80: الاليات المقترحة لفيروس SARS-CoV-2 التي تتوسط زيادة انتاج mtROS.....130
- الشكل 81: يوضح التأثيرات ثنائية الاتجاه بين داء السكري و عدوى SARS-CoV-2.....133
- الشكل 82: يوضح العلاقة المتبادلة بين covid-19 و داء السكري.....134
- الشكل 83: يوضح رابطة التحكم في نسبة الجلوكوز في الدم ونتائجها لدى مرضى COVID-19 ومرض السكري.....135
- الشكل 84: يوضح تغيرات نظام RAAS وAngiotensin لمرضى السكري.....136
- الشكل 85: رسم تخطيطي يلخص الوظائف الفسيولوجية المرضية ل ACE2 و DPP4 ومساهمتها في مضاعفات COVID-19 لمرضى السكري نوع 2.....138
- الشكل 86: يوضح نموذج تخطيطي يلخص الاليات المختلفة التي يمكن ان يؤثر بها مرض السكري على COVID-19.....139

الشكل 87:	يوضح تأثير Covid-19 على مرضى السمنة والسكري نوع 2 والامراض المصاحبة...140
الشكل 88:	يوضح متلازمة التمثيل الغذائي "تفاعل" مع COVID-19142
الشكل 89:	مخطط يوضح علاقة الالتهابات بداء السكري وCOVID-19144
الشكل 90:	الاستجابة المتكاملة للضغط ومقاومة الانسولين.....144
الشكل 91:	مخطط يوضح مقاومة الانسولين المسببة للالتهابات.....145
الشكل 92:	مخطط يوضح مرض السكري والسمنة ومقاومة الأنسولين في COVID-19: الترابط
الجزئي والآثار العلاجية.....	146.....

قائمة الجداول

قائمة الجداول

- الجدول 01: الفرق بين داء السكري نوع 1 ونوع 2.....10
- الجدول 02: جدول شامل للنظام الغذائي الرئيسي من الكربوهيدرات.....12
- الجدول 03: يمثل أنواع الأكسجين النشطة الرئيسية الجذرية وغير الجذرية.....48
- الجدول 04: يوضح آليات العمل الرئيسية لبعض مضادات الأكسدة.....76
- الجدول 05: البروتينات غير الهيكلية ووظائفها وسماتها الجزيئية.....113



الفهرس

01.....	المقدمة
الفصل الأول: داء السكري	
04.....	أولاً: داء السكري
07.....	1-تاريخ داء السكري
07.....	2-تعريف داء السكري
07.....	3- تصنيف داء السكري
07.....	1-3- داء السكري نوع 1(المناعي الذاتي DID)
08.....	2-3- داء السكري نوع 2.DNID
08.....	3-3- أنواع أخرى من داء السكري
09.....	4-3- سكري الحمل Gestational diabetes mellitus
10.....	4- الفرق بين داء السكري نوع 1 و نوع 2
11.....	ثانياً: ميتابوليزم الجلوسيدات
11.....	1-تعريف الجلوسيدات
12.....	2-انواع الجلوسيدات
13.....	3-فسيولوجيا الجلوسيدات
13.....	1-3- هضم الجلوسيدات
14.....	2-3- امتصاص الجلوسيدات
15.....	4-ميتابوليزم الجلوسيدات
16.....	5-تنظيم الجلوكوز الدموي
17.....	1-5-مصادر الجلوكوز في الدم
18.....	2-5- الأعضاء المفرزة للجلوكوز الدموي
18.....	3-5- دور الكبد في تنظيم الجلوكوز الكبدي
19.....	1-3-5-ميتابوليزم الجليكوجين الكبدي
21.....	2-3-5-اهمية الكبد في تنظيم جلوكوز الدم
23.....	ثالثاً: العوامل الهرمونية المتدخلة في تنظيم نسبة السكر في الدم
23.....	1-الاستعمالات الخلوية للجلوكوز
23.....	2-غدة البنكرياس

- 23.....1-2-بنية البنكرياس
- 25.....2-2- الوظائف الفسيولوجية للبنكرياس
- 26.....2-3- التركيب الخلوي و الوظيفي لخلايا البنكرياس
- 29.....رابعا: النظام المخفض لنسبة السكر في الدم
- 29.....1-تعريف الانسولين
- 31.....2-تركيب و بنية الانسولين
- 32.....3-تنظيم افراز هرمون الانسولين
- 33.....4-تأثير الانسولين على استحداث الجلوكوز
- 35.....5-العمل الفسيولوجي للأنسولين
- 35.....5-1-عمل الانسولين على الجلوكوز
- 35.....5-2-عمل الانسولين على الدهون
- 36.....5-3-عمل الانسولين على البروتين
- 36.....6-التأثيرات الفسيولوجية للأنسولين على الانسجة الرئيسية المستهدفة
- 36.....6-1-تأثير الانسولين على الكبد
- 37.....6-2-تأثير الانسولين على العضلات
- 37.....6-3-تأثير الانسولين على الانسجة الدهنية
- 38.....خامسا: النظام الذي يعمل على رفع نسبة السكر في الدم
- 38.....1- تعريف الجلوكاجون
- 39.....2- تنظيم افراز هرمون الجلوكاجون
- 40.....3- تأثير الجلوكوز على افراز الجلوكاجون
- 41.....4- الدور الفسيولوجي للجلوكاجون
- 43.....5- سوماتوستاتين somatostatin

الفصل الثاني : الاجهاد التأكسدي و مضادات الأكسدة

- 45.....أولا : الاجهاد التأكسدي
- 45.....1- تعريف الاجهاد التأكسدي
- 46.....2-الجنور الحرة
- 46.....1-2-تعريف الجنور الحرة
- 47.....2-2-أنواع الجنور الحرة
- 48.....2-3-أنواع الجنور الحرة النشطة (ROS)

- 3- آليات إنتاج أنواع الاكسجين النشطة الرئيسية 49
- 1-3- أنيون أكسيد الفائق (O₂ • -) 49
- 2-3- بيروكسيد الهيدروجين (H₂O₂) 50
- 3-3- الهيدروكسيل الجذري (HO •) 50
- 4-3- الأكسجين الأحادي (1O₂) 50
- 5-3- أكسيد النيتريك (NO) 51
- 4- مصادر الجذور الحرة 51
- 1-4- المصادر الداخلية 53
- 1-1-4- الميتوكوندريا 53
- 2-1-4 Peroxysomes 54
- 3-1-4- الشبكة الأندوبلازمية 55
- 4-1-4- الأكسدة التلقائية للجزيئات الصغيرة 55
- 5-1-4- انزيم Xanthine oxidase 55
- 6-1-4- انزيم NADPH oxydase 56
- 2-4- المصادر الخارجية 56
- 5- الأدوار الفسيولوجية للجذور الحرة 56
- 6- تأثير ونتائج الجذور الحرة على الجزيئات البيولوجية 57
- 1-6- أكسدة الحمض النووي 58
- 2-6- أكسدة الدهون 59
- 3-6- أكسدة البروتينات 62
- 4-6- أكسدة السكريات 63
- ثانياً: مضادات الأكسدة** 63
- 1- تعريف مضادات الأكسدة 63
- 2- مصادر مضادات الأكسدة 64
- 3- نظام مضادات الأكسدة 65
- 1-3- نظام مضادات الأكسدة الذاتية الأنزيمية 65
- 2-3- نظام مضادات الأكسدة الغير انزيمية 68
- 1-2-3- مضادات الأكسدة غير الأنزيمية الذاتية 68
- 2-2-3- مضادات الأكسدة غير الأنزيمية الخارجية 70

- 76.....4-ألية عمل مضادات الأكسدة
- 79..... 5- الاجهاد التأكسدي وعلاقته بالأمراض

الفصل الثالث : العلاقة بين الاجهاد التأكسدي وداء السكري

- 81.....أولا :المقدمة.....
- 83.....1-ارتفاع السكر في الدم والاجهاد التأكسدي.....
- 83.....2- المسارات الجزيئية المرتبطة مع الاجهاد التأكسدي في داء السكري
- 84.... 1-2-مسار أكسدة الجلوكوز (تحلل الجلوكوز) (Glycolysis) / Glucose oxidation pathway
- 86.....2-2-مسار البوليول (pathway polyol)
- 88.....2-3-مسار البروتين (PKC) Protein kinase C
- 90.....2-4-مسار Hexosamine / Hexosamine Pathway
- 92.....2-5-مسار المنتجات النهائية للجلوكزة المتقدمة Advanced glycation ends product pathway (AGEs)
- 93.....3-تأثير الاجهاد التأكسدي على الأنسولين في داء السكري.....
- 94.....3-1-دور الاجهاد التأكسدي في افراز الأنسولين
- 95.....3-2-دور الاجهاد التأكسدي في مقاومة الأنسولين
- 96.....4-مضادات الاكسدة وداء السكري.....

الفصل الرابع : فيروس كورونا

- 98.....أولا :لمحة تاريخية عن فيروس كورونا Corona Virus
- 99.....1-تنوع فيروس كورونا.....
- 105.....2-الاصل الحيواني لفيروس كورونا.....
- 110.....3-التنظيم الهيكلي / المجسم لفيروس كورونا SARS-CoV2
- 111.....3-1- البروتينات البنيوية(الهيكلية)
- 113.....3-2-البروتينات غير البنيوية (غير الهيكلية)
- 114.....3-3-الجينوم الفيروسي.....
- 115.....4-ألية عمل فيروس SARS-CoV2

- 117..... Renin- Angiotansin System و الانجيوتونسين نظام الرنين و
119..... SARS-CoV2 الأمراض المرتبطة بفيروس

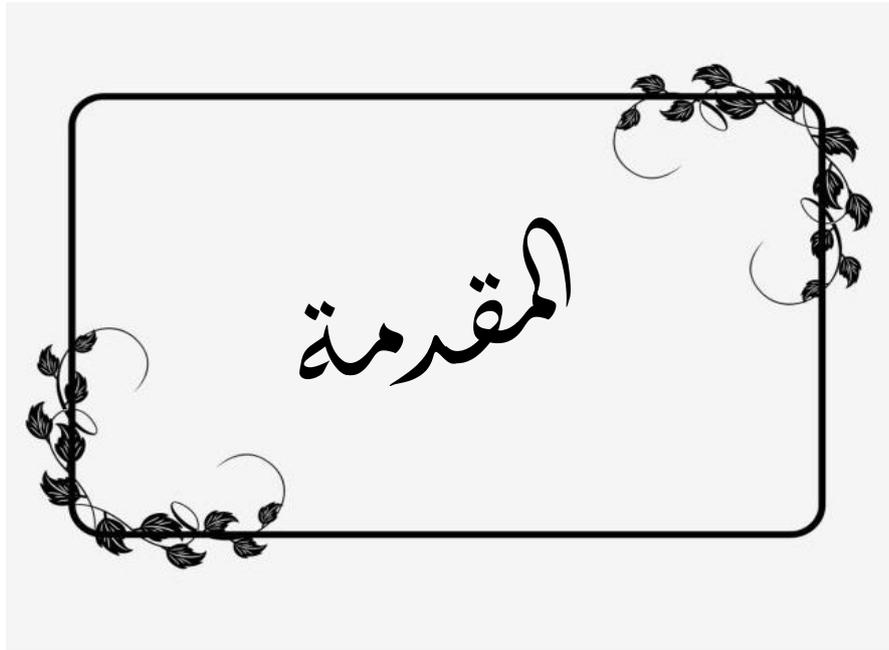
الفصل الخامس: العلاقة بين COVID-19 والاجهاد التأكسدي

- 120..... أولاً: مقدمة
121..... ثانياً : العلاقة بين الكوفيد19 والاجهاد التأكسدي
121..... 1- الاجهاد التأكسدي وفيروس COVID-19
122..... 2- دور الاجهاد التأكسدي في الاصابة بالمرض المناعي في فيروس COVID-19
123..... 3- الاجهاد التأكسدي ونقص الاكسجة في فيروس SARS-CoV2
125..... 4- تأثير مضادات الاكسدة على مرضى SARS-CoV2
125..... 5- الخلل الوظيفي لميتابوليزم الميتوكوندري الناتج عن الاصابة بفيروس COVID-19
127..... 6- الاختطاف الفيروسي للميتوكوندريا
128..... 7- اهمية توازن الاكسدة و الاختزال في Endothelial Cells(ECs)
129..... 8- الاليات المقترحة لفيروس SARS CoV2 التي تتوسط زيادة انتاج mtROS
131..... 9- دور الاجهاد التأكسدي في مرض COVID-19 طويل الامد

الفصل السادس العلاقة بين COVID-19 وداء السكري

- 133..... 1- الشدة المرضية لـ COVID-19 و علاقتها بداء السكري
134..... 2- اليات علاقة داء السكري و Covid-19
135..... 1-2- الانزيم المحول Angiotensin2 و نظام RAAS و محور Angiotensin1-7
136..... 2-2- انزيم Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)
138..... 3- الاليات المرتبطة بخصائص داء السكري من نوع 2
139..... 3- 1- السمنة
140..... 2-3- ارتفاع نسبة السكر في الدم
141..... 3-3- التخثر
142..... 4- الاليات المرتبطة بخصائص السكري نوع 1
143..... 4-1- الالية الجزيئية لمقاومة الانسولين في COVID-19 الاستجابة المتكاملة للضغط (ISR)
145..... 5- الالتهابات و مقاومة الانسولين في COVID-19
146..... 6- السمنة و مقاومة الانسولين في مرض السكري و COVID-19

147.....	7-ارتفاع السكر في الدم وغدد البنكرياس و علاقتها بـ covid-19
147.....	8-العلاج بالأنسولين
148	8-1- طرق العلاج بالأنسولين المختلفة
150	الخاتمة
.....	المراجع



داء السكري هو مشكلة صحية عامة عالمية، زاد انتشاره ووقوعه بشكل مطرد على مدى العشرين عاما الماضية فحسب منظمة الصحة العالمية OMS قدر عدد المصابين في سنة 1980 ب 108 مليون وارتفع العدد الى 422 مليون في سنة 2014. وتستمر زيادة الاصابة الى 642 مريضا في سنة 2040 (Lecompte,2012). داء السكري هو مجموعة من الاضطرابات الايضية التي تتميز بارتفاع نسبة السكر في الدم بسبب القصور الكامل او النسبي في افراز الانسولين و كذلك اضطرابات في استقلاب الكربوهيدرات و الدهون و البروتينات اذ تختلف مشاكل داء السكري من فرد لآخر و يتم تحديدها من خلال النظام الغذائي الصحي على الصعيد العالمي يكون تأثير حوالي 190 مليون نسمة من مختلف الاعداد مصابة بهذا الداء و يعتبر احد ابرز اسباب الضعف و الوفاة في العالم، كما ان لداء السكري مضاعفات الاوعية الدموية الدقيقة و اختلال وظيفي للأعضاء التي ممكن أن تؤثر على العينين (اعتلال شبكية) و الكلى (اعتلال الكلية) و احتشاء عضلة القلب و كذلك الجهاز العصبي (اعتلال الاعصاب) (Shahana,2020).

تختلف الفسيولوجية المرضية للداء السكري وبالتالي يصنف داء السكري الى نوعين من بينها:

داء السكري نوع 1 المعتمد على الانسولين وهو من الامراض المزمنة التي تتميز بتدمير الخلايا بيتا لجزر لانجر هانس في البنكرياس من خلال عملية المناعة الذاتية مما يؤدي الى عدم قدرة البنكرياس على انتاج ما يكفي من الانسولين وداء السكري نوع 2 الغير معتمد على الانسولين الذي يظهر بعد حدوث خلل في افراز الانسولين وبالتالي مقاومة الانسولين (Baalbaki,2012).

على غرار العديد من الحالات الصحية الاخرى مثل: السرطان و الاضطرابات التنكسية العصبية، تم ربط الاجهاد التأكسدي على نطاق واسع بحدوث داء السكري، حيث اظهرت العديد من الدراسات أن الاجهاد التأكسدي يعتبر عنصرا أساسيا في تطور مرض السكري و المضاعفات المرتبطة به و على هذا الاساس اقترح Brownlee أن الاجهاد التأكسدي عنصرا رئيسيا في الفسيولوجية المرضية لداء السكري و مضاعفاته اذ يحدث الاجهاد التأكسدي عندما يكون هناك خلل في توازن الاكسدة و الاختزال في الخلية مما يتسبب في تلف الاغشية و الجزيئات الحيوية مثل: الحمض النووي و البروتينات و الدهون ثبت ان الاجهاد التأكسدي يضر باليتين رئيسيتين للفشل أثناء مرض السكري و هما إفراز الانسولين و عمل الانسولين بحيث يؤدي الى تفاقم حالة المرض و المضاعفات المرتبطة به و تشير الادلة التجريبية الى دور انواع الاكسجينية النشطة (ROS) في ضعف وظيفة خلايا beta الناجم عن تفاعلات المناعة الذاتية و السيتوكينات و البروتينات النهائية في مرض السكري نوع 1 ، لوحظ ايضا ان ارتفاع نسبة السكر في الدم

يعزز الاجهاد التأكسدي من خلال توليد الجذور الحرة من جديد (de novo) و قمع انظمة الدفاع المضادة للاكسدة، في حالات فرط السكر في الدم المزمنة يستمر انتاج انواع الاكسجينية التفاعلية و بالتالي قمع الانزيمات المضادة للأكسدة و مضادات الأكسدة الغير انزيمية بشدة في مختلف انسجة الخلايا مما يؤدي الى تفاقم الاجهاد التأكسدي. اكدت العديد من الدراسات العلمية أن مرضى السكري يميلون الى امتلاك خلايا مؤكسدة وبيئات عضوية أكثر من الاشخاص الاصحاء وبالتالي يتم تنظيم العديد من المسارات الجزيئية التي تشارك في تحريض الاجهاد التأكسدي في مرض السكري (Igodaro,2018).

لقد كان لمرض فيروس كورونا 2019 المرض الفيروسي شديد العدوى الناجم عن severe acute respiratory syndrome (متلازمة الالتهاب التنفسي الحاد الوخيم) تأثيرا كارثيا على التركيبة البشرية في العالم، مما أدى إلى وفاة أكثر من 6 ملايين شخص في جميع أنحاء العالم اعتبارًا من مارس 2020 التي ظهرت كأكثر أزمة صحية عالمية منذ عصر جائحة الإنفلونزا عام 1918. بعد الإبلاغ عن الحالات الأولى لهذا المرض الفيروسي الذي يصيب الجهاز التنفسي في ووهان مقاطعة هوبي بالصين في أواخر ديسمبر 2019 اذ انتشرت العدوى بسرعة في جميع أنحاء العالم في فترة زمنية قصيرة فقد تم الإعلان عن جائحة عالمية في 11 مارس 2020. حيث اجتاح COVID-19 العديد من البلدان في جميع أنحاء العالم وغطت على العديد من أنظمة الرعاية الصحية (Casella et al., 2022).

يُعد مرض السكري أحد عوامل الخطر المعروفة للنتائج السريرية لدى مرضى فيروس كورونا 2019 (COVID-19) ومع ذلك يبدو أن العلاقة بينهما ثنائية الاتجاه حيث أثرت جائحة COVID-19 المستمرة بشكل كبير على التحكم في نسبة Glucose في الدم لدى مرضى السكري فيمكن تصنيف نتائج هذه التأثيرات إلى تأثيرات مباشرة (تلك المتعلقة مباشرة بالعدوى الفيروسية) وتأثيرات غير مباشرة (تلك المتعلقة بتأثير الجائحة على إدارة Glucose الدم أو استخدام العلاجات المقترحة للعدوى التي تؤثر أيضًا توازن Glucose) كتأثير مباشر أدت عدوى COVID-19 إلى تغييرات مذهلة في التمثيل الغذائي للمرضى مع ارتفاع كبير في نسبة السكر في الدم مما يعزز زيادة إطلاق Cytokines و Inflammatory mediators مما أدى إلى زيادة مقاومة الأنسولين وارتفاع السكر في الدم المرتبط به بالإضافة إلى ذلك فقد تم ترشيح COVID-19 كعامل متورط في تطوير داء السكري الحاد لدى بعض المرضى من خلال استهداف مستقبلات ACE2 الموجودة في الجزر البنكرياسية مما يؤدي إلى إصابة البنكرياس

(Nasser et al.,2021).

الهدف من هذه الرسالة تبيان تأثير الاجهاد التأكسدي على داء السكري ومرض فيروس COVID-19 وعلاقة داء السكري مع مرض فيروس COVID-19 ومدى تأثير مضادات الاكسدة على مكافحة المرض ولهذا تطرقنا في هذه الدراسة الى:

- داء السكري وانواعه.
- الاجهاد التأكسدي ومضادات الاكسدة.
- العلاقة بين داء السكري والاجهاد التأكسدي.
- مرض فيروس COVID-19 وعلاقته مع الاجهاد التأكسدي وداء السكري.

الفصل الأول

السكري

وإء

أولاً: داء السكري

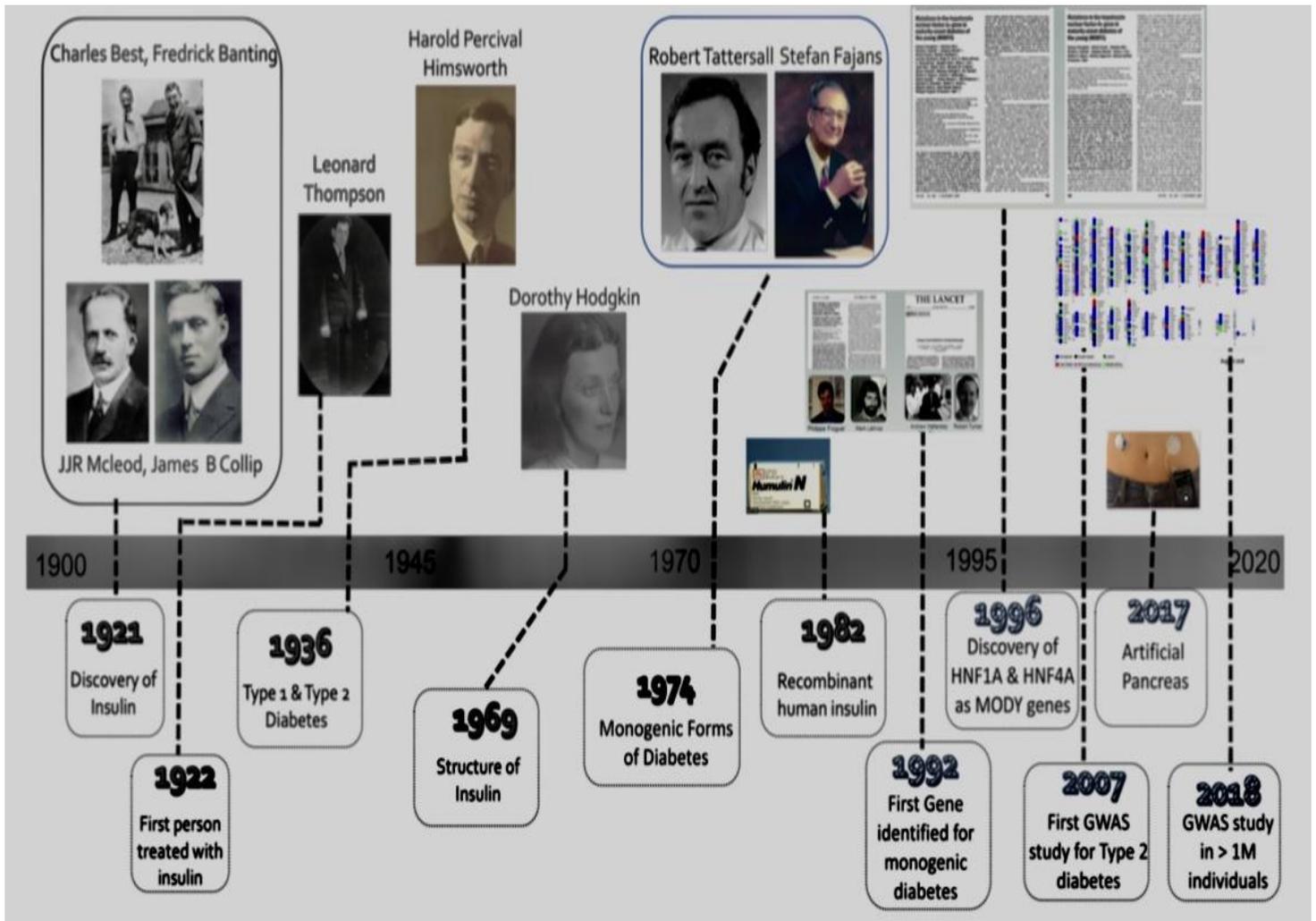
1- تاريخ داء السكري

تم وصف العلامات الأولى لمرض السكري في مصر منذ أكثر من 300 عام حيث اتضح بان عملية شرب الماء عند بعض البشر تؤدي فجأة الى كثرة التبول المتتالية وهذا قبل حوالي مئة سنة ولقد أطلقت تسمية مرض السكري من قبل طبيب يوناني الأصل حيث تم اعتبار مصطلح السكري كوصف لأشخاص مصابين بمرض خطير ادى الى الوفاة السريعة عند صغار السن. حيث أطلقوا عليه داء السكري من النوع 1 (Diabetes type1).

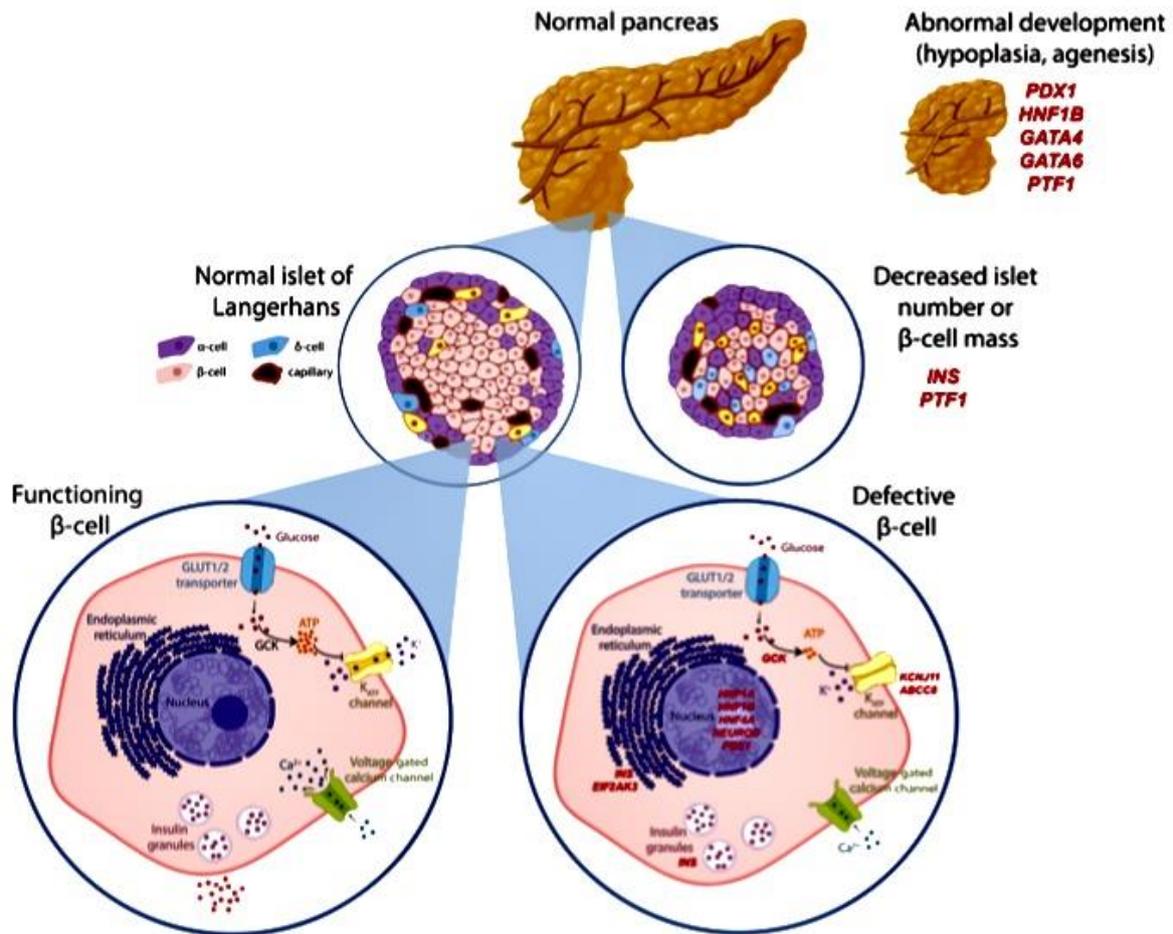
بعد ذلك اكتشف طبيب أوربي Paracelsus في بول مرضى السكري مادة على شكل مسحوق أبيض، لم يتعرف على مذاقها وبعد مئة سنة اكتشف أن بول مرضى السكري حلو المذاق ومن هنا أطلق على المرض ولأول مرة بداء السكري Diabetes mellitus حيث استغرق الأمر مئة عام أخرى ليكتشف Thomas Cawley أن المادة الموجودة في بول المرضى عبارة عن سكر و في عام 1869 بعد الميلاد اكتشف Langerhans في ألمانيا جزر البنكرياس التي تبلغ كتلتها 5 غ و عددها حوالي مليون جزيرة ويبلغ قطرها 0.2 سم وبعد عدة عقود استطاع Mering & Minkowski أن يكتشفا بأن الاستئصال الكامل للبنكرياس يسبب الإصابة بمرض السكري.

وفي عام 1902، اكتشف Eugène Opie أن مرضى السكري كانوا حاملين لتنكس Langerhans للبنكرياس ولقد استمرت وتيرة البحث والاكتشاف عن داء السكري (Monnier et al., 2014).

وفي سنة 1930 بعد عملية الاكتشاف الأول للأنسولين قام الباحث Harold Percival Himsworth و لأول مرة بالتمييز او التفرقة بين داء السكري نوع 1 (Diabetes Type1) و داء السكري من نوع 2 (Diabetes Type2) (Bryder&Harper ,2013). ومع ذلك كان في 1970 خلال عشرات السنين من الملاحظات المتتالية قاما كل من Stefan Fajans و Tattersall Robert بتوسيع هذا التصنيف الى معرفة وجود العديد من السكري نوعي النمط الجسمي المتوارث (Tattersall & Fajans, 1975) and (Tattersall , 1974). كما هو موضح في (الشكل 1) هذا النوع من السكري المتوارث يكمن في ظهور السكري عند الصغار من النوع الأول و في الآونة الحديثة نتيجة تقدم البحث تمكن العلماء من التوصل الى توضيح الوظائف العميقة لخلايا جزر Langerhans Pancreatic.β.cells وهذا ما يوضحه (الشكل 2) (Ikle & Gloyon ,2021).



الشكل 1: يشير الجدول الزمني الى اكتشاف داء السكري والاكتشافات الجينية الرئيسية لهرمون الانسولين واستخدامه علاجيا (Ikle & Gloyn, 2021).



الشكل 2: رسم تخطيطي لخلية البنكرياس يوضح الآليات الرئيسية الثلاث التي ينشأ بواسطتها مرض السكري احادي الجين (Ikle & Gloyn , 2021) .

2- تعريف داء السكري

داء السكري هو مجموعة من الاختلالات الأيضية الاستقلابية الراجعة لأسباب متعددة والتي تؤدي بدورها الى فرط في ارتفاع نسبة السكر في الدم المزمّن مع اضطرابات التمثيل الغذائي لكل من الكربوهيدرات والدهون وايضا البروتينات الناتجة عن خلل في إفراز أو عمل الأنسولين أو كليهما. حيث يرتبط ارتفاع نسبة السكر في الدم في هاية المطاف بمضاعفات عضوية معينة تؤثر بشكل خاص على البصر والكلى والقلب والأعصاب والأوعية الدموية. يتم تحديد داء السكري من خلال مستوى الجلوكوز في بلازما الشخص الصائم 1.26 جم/لتر او >2جرام/لتر (Drouin et al.,2000).

3- تصنيف داء السكري

يعتمد تصنيف داء السكري على المسببات المرضية والعلامات السريرية وهناك أربعة أنواع من داء السكري النمط الاول عبارة عن داء السكري نوع 1 والنمط الثاني عبارة عن داء السكري نوع 2 وسكري الحمل وأنواع محددة أخرى (الشكل 3). غالبا ما يعتمد تحديد نوع من مرض السكري للفرد على الظروف السائدة اثناء التشخيص ولا يتناسب العديد من مرضى السكري بسهولة مع فئة واحدة. وفقاً لمنظمة الصحة العالمية (1994) تفاقمت هذه المشكلة بسبب الديناميكيات الثقافية والاجتماعية السريعة منها شيخوخة السكان وزيادة التحضر والتغيرات الغذائية وانخفاض النشاط البدني وأنماط الحياة والسلوكيات الغير صحية الأخرى يمكن الآن العثور على داء السكري والأشكال الأقل من عدم تحمل الجلوكوز وخاصة ضعف تحمل الجلوكوز في كل سكان العالم تقريباً بحيث تشير الدلائل الوبائية إلى أنه بدون برامج الوقاية والسيطرة الفعالة من المرجح أن يستمر مرض السكري في الزيادة على مستوى العالم (Tiwari & Kumar , 2018).

1-3 داء السكري نوع 1 (المناعي الذاتي) Diabetes Insulinodendant DID

داء السكري نوع 1 هو اضطراب في المناعة الذاتية يتميز بنقص الأنسولين المفرط الناتج عن اتلاف خلايا β المكونة لجزر لانجر هانس المسؤولة عن إفراز هرمون الأنسولين من خلال عملية المناعة الذاتية في مرحلة البلوغ التي تحدث على أسس وراثية والتي تؤدي من الناحية الاكلينيكية الى ارتفاع نسبة السكر في الدم ونقص هرمون الانسولين وعادة ما يتم وصفه في ثلاث مراحل:
مرحلة الكمون: يتم تحديدها من خلال الاستعداد الجيني.
مرحلة ما قبل السريرية: تتميز بتنشيط الجهاز المناعي ضد خلايا جزر لانجر هانس حيث يمكن اكتشاف الأجسام المضادة الذاتية والخلايا التائية T ذاتية النشاط.

مرحلة سريرية: تتميز بارتفاع نسبة السكر في الدم تحدث بسبب اتلاف حوالي 80% من الخلايا البائية (Dubois-Laforgue , 2007). الأطفال المصابين بالسكري من النوع 1 عادة ما يشتكون من السمنة المميزة و اعراض كل من التبول المفرط و كذا العطش المفرط Polyuria /Polydipsia بالإضافة الى ذلك النصف من هؤلاء المرضى يمثلون حالة الحمض الكيتوني ketoacidosis (DkA)

(Rewers et al. , 2015) & (Jensen et al., 2021) in Diabetes care 2022

2-3 داء السكري نوع 2 Diabetes Non Insulinodependant DNID 2

يعتبر مرض السكري نوع 2 الآن مرض العصور هذا المرض الأيضي المزمن المرتبط بالتغيرات في نمط الحياة وعادات الأكل يرى أنه يزداد ظهوره بشكل كبير ويؤثر على أكثر من 350 مليون شخص حول العالم (Alexis, 2014).

مرض السكري من النوع 2 هو الشكل الأكثر شيوعًا حيث يمثل حوالي 90% من أشكال مرض السكري المشخصة ولهذا يعتبر من مسببات المرض المعقدة اذ تتضمن عوامل وراثية وبيئية، فالسمنة هي العامل الخطير الأول لمرض السكري وكذلك العمر و قلة النشاط البدني والوجبات الغذائية كثيفة الطاقة يُعتقد أن المرض ناتج عن عدم كفاية إفراز الأنسولين في مواجهة زيادة الطلب على الجسم الناجم وعن زيادة مقاومة الأنسولين في أنسجته المستهدفة مثل الكبد والعضلات والدهون فنقص الأنسولين هو في الدرجة الأولى كنتيجة لعدم قدرة خلايا β على إفرازه استجابة للجلوكوز (Tenenbaum et al., 2018).

تعرف مقاومة الانسولين من الناحية الفسيولوجية على عدم قدرة الانسجة مثل الكبد والعضلات الهيكلية والانسجة الدهنية للاستجابة لمستويات الانسولين الطبيعية و بالتالي تعتبر مقاومة الانسولين العنصر الممرض المحوري للعديد من امراض التمثيل الغذائي مثل مرض الكبد الدهني الغير كحولي (NAFLD) وتصلب الشرايين وداء سكري نوع 2 تسبق مقاومة الانسولين في ارتفاع تركيز الجلوكوز في بلازما الغير الفسيولوجية وهذا من اهم الاعراض السريرية لداء السكري نوع 2 في حالة من مقدمات السكري تزداد تركيزات الانسولين مما يؤدي الى فرط انسولين الدم وبالتالي فشل الخلايا β الناجم عن ارتفاع نسبة السكر في الدم (lee & Park , 2022).

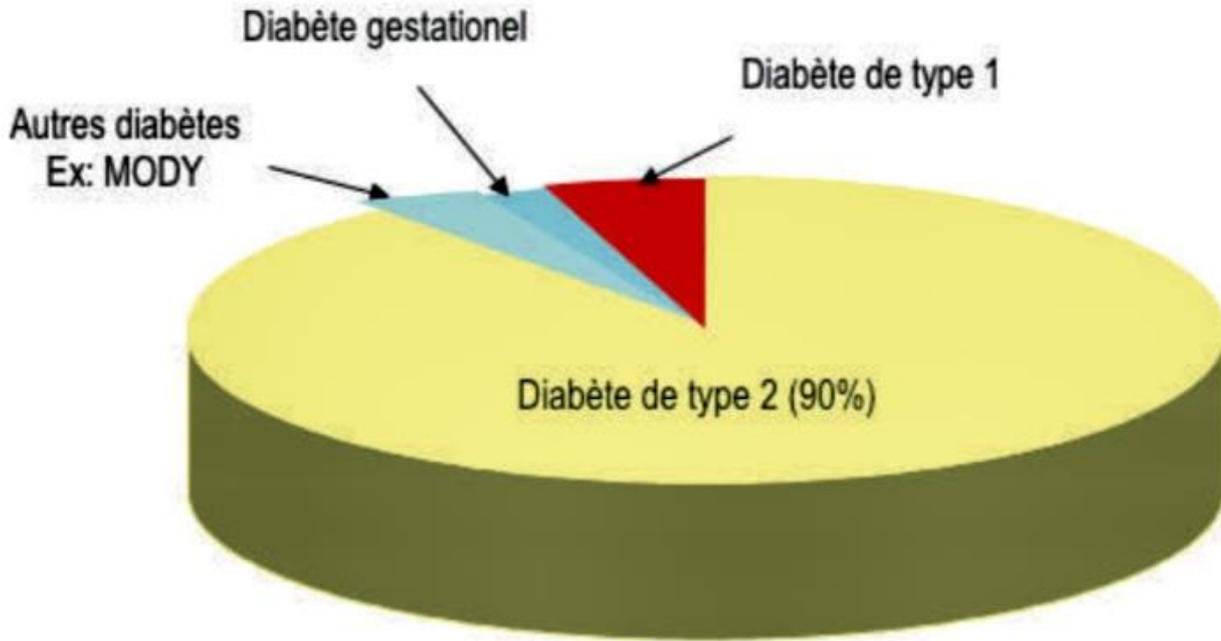
3-3 انواع اخرى من السكري

توجد أنواع أخرى من السكري التي يكمن ظهورها في العديد من الأسباب وهذه الأنواع تتمثل في متلازمات السكري احادي المنشأ monogenic diabetes syndrome (مثل سكري حديثي الولادة diabetes neonatal وسكري بداية النضج للصغار) وكذلك امراض البنكرياس كغدة خارجية مثل التليف الكيسي Cystic fibrosis والتهاب البنكرياس Pancreatitis والادوية او المواد الكيميائية التي تحرض السكري مثل استعمال مادة glucocorticoid لمعالجة HIV/AIDS او في عملية زرع الأعضاء (Care, 2022).

4-3 سكري الحمل Gestational diabetes mellitus

يشخص سكري الحمل في الثلاثي الثاني او الثلاثي الثالث من الحمل اذ يكون غير واضحا قبل الحمل

(Care,2022).



الشكل 3: مخطط يوضح تصنيف انواع داء السكري حسب منظمة الصحة العالمية (OMS)

(Tenenbaum et al. , 2018).

4-الفرق بين داء السكري نوع 1 ونوع 2

هناك العديد من الخصائص التي وضعت لتمييز داء السكري نوع 1 وداء السكري نوع 2 ومن بين هذه الاخيرة يمكن ذكر التكرار والعمر والاسباب والعلامات المنبهة وغيرها وهذا ما يوضحه الجدول رقم 1 (Hammiche & Brahamia,2012).

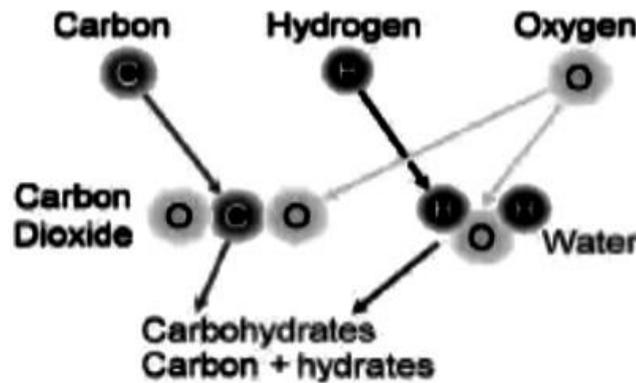
الجدول 1: يوضح الفرق بين داء السكري نوع 1 ونوع 2

أنواع السكري	سكري نوع 01	سكري نوع 02
التكرار	15%	85%
العامل الوراثي	ضعيف	قوي
السمنة	لا	نعم
علامات المناعة الذاتية	يوجد	لا يوجد
العمر	أقل من 20 سنة	أكبر من 30 سنة
إفراز الأنسولين	لا شيء	نقص نسبي
مقاومة الأنسولين	لا	نعم

ثانياً: ميتابوليزم الجلوسيدات

1-تعريف الجلوسيدات

تعتبر الجلوسيدات الرابط الأساسي لحيوية معظم العضيات وتكون على هيئة سكر ونشاء وبتالي فهي تشكل الجزء الأساسي للطاقة الكالورية لجسم الانسان ومعظم الحيوانات وأنواع كثيرة من الاحياء الدقيقة كما تعتبر السكريات مهمة جدا لميتابوليزم النباتات وكذا الاحياء ذات التخليق الضوئي والتي تستعمل الطاقة الشمسية لإنتاج المواد السكرية ابتداءً من ثاني أكسيد الكربون وجزيئة الماء. وللسكريات العديد من الوظائف البيولوجية فيعتبر النشاء والجليكوجين مكونات مهمة لعملية التخزين المؤقت للجلوكوز وبعض البوليمرات الغير قابلة للذوبان في بعض العناصر البنيوية وحماية الاغشية الخلوية والبكتيرية والنباتية للأنسجة الضامة وكذلك الانسجة الوفاية الخلوية للحيوانات كما تعمل بعض أنواع السكريات على تشحيم المفاصل الهيكلية ولصيانة الالتحام بين الخلايا واثبات التخصصات البيولوجية في مساحات الخلايا الحيوانية (الشكل 4)(Nelson & Cox, 2017).



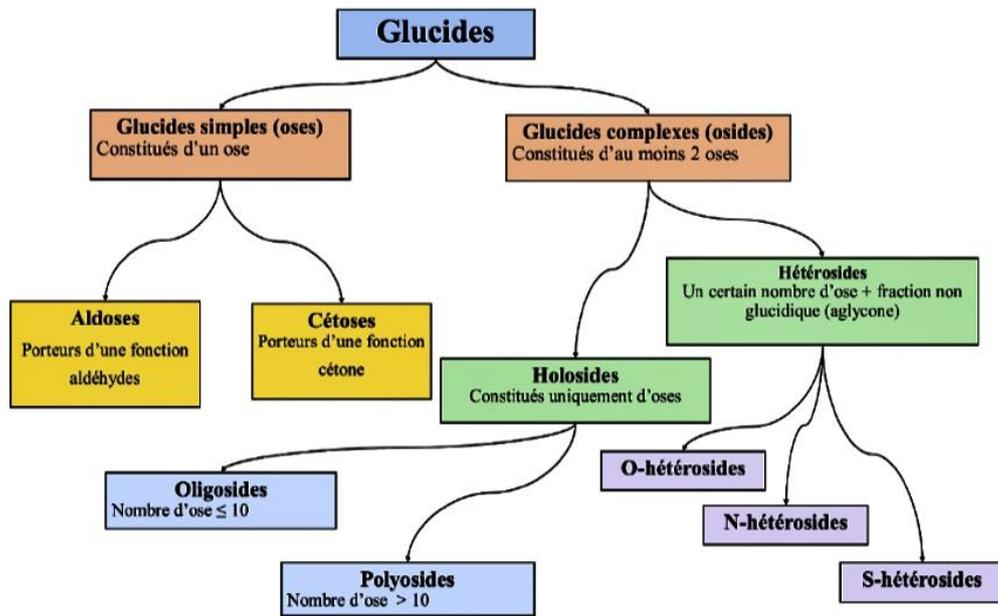
الشكل 4: يمثل تركيب و بنية الكربوهيدرات (Khowala & Deepak & Samudra , 2008).

2-انواع الجلوسيدات

الجلوسيدات عبارة عن الديهيدات او كيتونات متعددة الهيدروكسيل او هي مواد يمكن ان تكون مركبات متشابهة عن طريق التحليل المائي. كما ان لها تسمية أخرى وهي هيدرات الكربون وهذا الاسم يدل على أصل السكريات والان معظم المركبات من هذا النوع عبارة عن مركبات ملاحظة تجريبيا والتي تقترح ان الكربون مهدرج ومضاد و ان ذرات الكربون لها هيدروجين و اكسجين فمثلا الصيغة الاجمالية D-glucose هي عبارة عن $C_6H_{12}O_6$ والتي تكتب على الشكل التالي $(CH_2O)_6$ او $C_6(H_2O)_6$ حيث ان معظم الجلوسيدات تكون في صيغة المركب التجريبي $(CH_2O)_n$. و بالتالي فالجلوسيدات لها تحت وحدة مكونة لها (monomere) هي عبارة عن سكر (OSE) و بالتالي فحسب عدد و طبيعة و وجود او عدم وجود المجموعة الغير كربوهيدراتية (aglycone) يمكن إيضاح تقسيمها حسب (الجدول2) و (الشكل 5) (Oussmaal , 2018).

الجدول 2: يمثل النظام الغذائي للكربوهيدرات (Awuchi & Amagwula, 2021).

Class (DP)	subgroup	components
Sugar (1-2)	monosaccharides	Glucose,galactose,fructose,xylose
	disaccharides	Sucrose,lactose,maltose,trehalose
	polyols	Sorbitol,Mannitol
Oligosaccharides (3-9)	Malto-oligosaccharides	Maltodextrins
	Other oligosaccharides	Raffinose,strachyose,fructo-oligosaccharides
Polysaccharides (>9)	starch	Amylose,amylopectin,modified strach
	Non-starch polysaccharides	Glycogen,cellulose,hemicellulose,pectins,hydrocolloid S

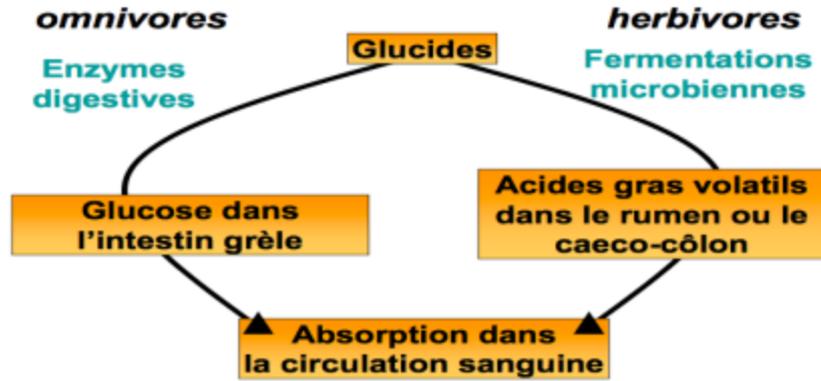


الشكل 5: مخطط توضيحي لأنواع واقسام الجلوسيدات (Oussmaal , 2017).

3- فسيولوجيا الجلوسيدات

3-1 هضم الجلوسيدات

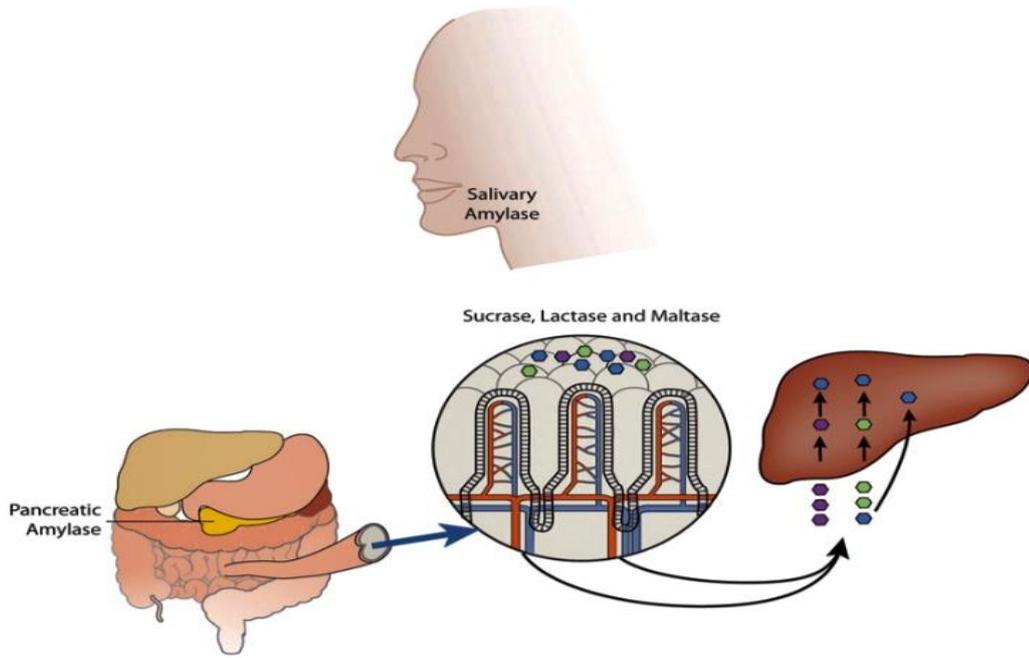
تتعرض الجلوسيدات أثناء الهضم لتغيرات تعتمد طبيعتها وشدتها بشكل أساسي على طبيعة وأصل الجلوسيد. يبدأ هضم الجلوسيدات في تجويف الفم بالمضغ وعمل اللعابي Amylase عند درجة الحموضة المتعادلة (pH = 7) بحيث تتحلل الجلوسيدات المعقدة (النشاء) إلى Dextrines و Maltose. كلما طال مدة المضغ كلما زادت قدرة الإنزيمات على العمل يستمر هضم النشاء في المعدة ثم يتوقف هناك حيث يعمل الرقم الهيدروجيني الحمضي (<4.5) على تثبيط نشاط Amylase اللعابي ويتم تكسير Dextrine و Maltose الذي يصل إلى الأمعاء الدقيقة بواسطة Amylase pancréatique إلى glucose و maltose و isomaltose تتحلل السكريات الثنائية (ماتوز وإيزوماتوز) الناتجة عن التحلل المائي للنشاء وكذلك السكروز واللاكتوز من الطعام إلى السكريات الأحادية (glucose و galactose و fructose) عن طريق Disaccharidase (saccharase و isomaltase و lactase) (الشكل 6) (Frédéric, 2012).



الشكل 6: مراحل هضم واستيعاب الجلوسيدات (Faure, 2012).

2-3 امتصاص الجلوسيدات

تحتوي الخلايا الموجودة في الأمعاء الدقيقة على أغشية تمتلك العديد من البروتينات الناقلة من أجل نقل السكريات الأحادية والعناصر الغذائية الأخرى إلى الدم حيث يتم توزيعها على باقي الجسم اين يمتص الفركتوز عن طريق الانتشار السهل بينما يتم نقل Glucose و Galactose بنشاط فالكبد هو اول عضو يتلقى Glucose و Fructose و Galactose محولا إلى Galactose إلى Glucose بينما يكسر Fructose إلى وحدات أصغر محتوية على الكربون حيث يخزن الجلوكوز على هيئة جليكوجين أو يصدره مرة أخرى إلى الدم بحيث تخضع مقدار الجلوكوز التي يصدرها الكبد إلى الدم للسيطرة الهرمونية فالجلوكوز أيضا ينظم تراكيزه في الدم. عند الحاجة للحصول على الطاقة يتم افراز الجلوكوز من الكبد الى مجرى الدم ولجميع الخلايا التي تحتاجه. يتم تحويل الجلوكوز الزائد الى جليكوجين في الكبد والعضلات اين يتم تخزينه في هذه الاعضاء ويوفر الجليكوجين المخزن في الكبد على نسبة الجلوكوز في الدم بين الوجبات تتجمع الانزيمات في الكبد والعضلات بين جزيئات الجلوكوز لتكوين الجليكوجين من خلال عملية تعرف باسم تكوين الجليكوجين (الشكل 7) (Byerley, 2022).



الشكل 7: آلية امتصاص الجلوسيدات انطلاقاً من الدم الى غاية الكبد.

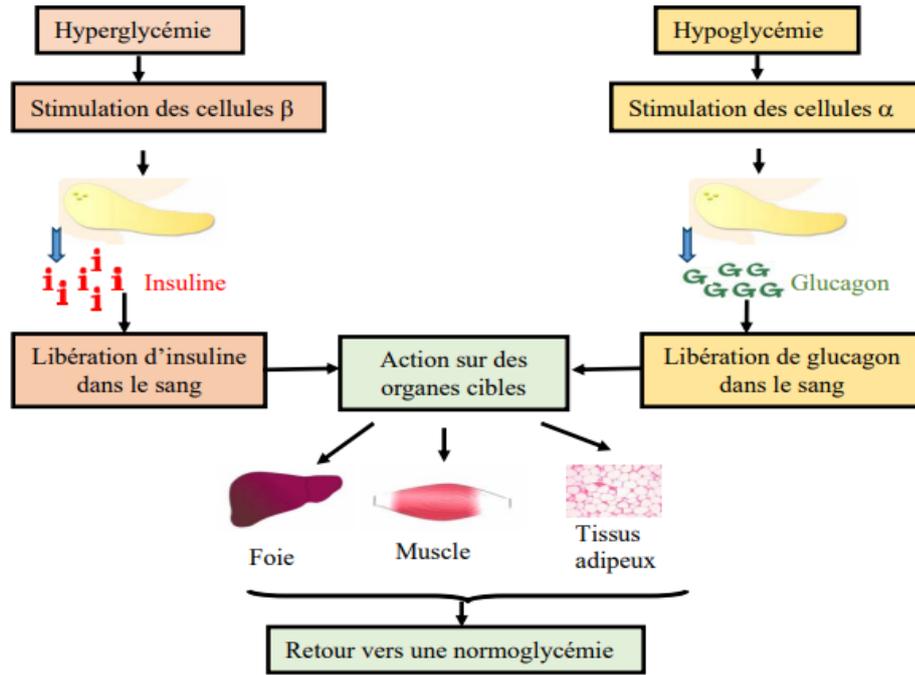
4 - ميتابوليزم الجلوسيدات

تمثل الكربوهيدرات ركيزة الطاقة الأكثر سرعة في الاستيعاب مقارنة بالدهون والبروتينات. حيث يتم استيعابها بسرعة أكبر بسبب تعقيدها الهيكلي المنخفض. على العكس من ذلك، فالسكريات المعقدة هي سلاسل متفرعة أو خطية من الكربوهيدرات البسيطة، وبالتالي تستغرق وقتاً أطول ليتم هضمها. يبدأ هضم الكربوهيدرات في تجويف الفم ويستمر في المعدة وينتهي في الأمعاء الدقيقة. خلال هذه المرحلة، سيتم تحلل الكربوهيدرات البسيطة والمعقدة من أجل امتصاصها من قبل الخلايا المعوية في الأمعاء. نظراً لأن هذا الامتصاص لا يمكن أن يحدث إلا للسكريات من أنواع السكريات الأحادية، فإن السكريات قصيرة السلسلة هي التي سيتم استيعابها بسرعة أكبر. هذا الامتصاص السريع لهذه السكريات يجعل لها خاصية محددة وهي نتيجة التمثيل الغذائي اعتماداً على الكميات التي يتم تناولها، ونسبتها داخل الوجبة التي يتم تناولها. تنعكس طبيعة السكريات سريعة المفعول أو بطيئة المفعول جزئياً في استخدام مؤشر نسبة السكر في الدم. تميل السكريات البسيطة إلى الحصول على مؤشر نسبة السكر في الدم أعلى. في بعض الحالات يمكن لهذه الأطعمة أن تولد ذروة لارتفاع نسبة السكر في الدم والرسالة التي يتلقاها الأنسولين في وقت متأخر فقط بسبب استيعابها السريع والقوي يتبع ذلك سباق مع الزمن من أجل التخلص من نسبة السكر في الدم سيتم إفراز مستويات عالية من الأنسولين بدورها ولكن بكميات زائدة هناك أيضاً مما يؤدي إلى نقص السكر في الدم التفاعلي المرتبط بهذه السكريات فبمجرد امتصاص الخلايا المعوية للسكريات سيتم نقل هذه الأخيرة عن طريق مجرى الدم من أجل تزويد جميع الخلايا التي تحتاجها سيستمر الفائض في طريقه وسيتم استخدامه لتخليق الجليكوجين الذي يشكل احتياطي الكربوهيدرات لدينا على المستوى الكبدي والعضلي أو تحويله إلى دهون ثلاثية وتخزينه داخل الخلايا الشحمية في حالة الاستهلاك الكثيف تسمى ظاهرة تخليق الجليكوجين هذه بتكوين الجليكوجين بينما يسمى تخليق الدهون الثلاثية بتكوين الدهون تبدأ هاتان الظاهرتان بوجود الأنسولين وهو هرمون ينظم نسبة

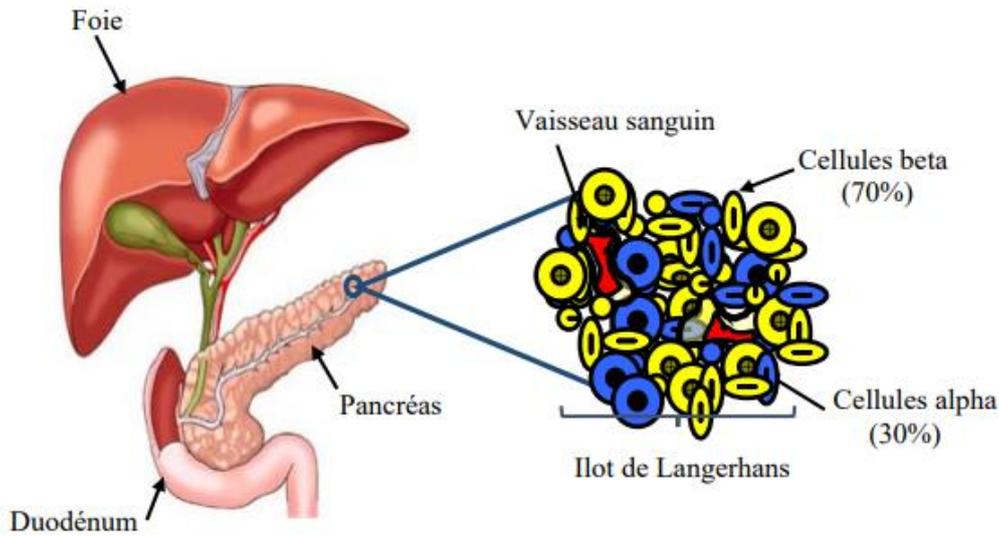
السكر في الدم الذي يتمثل دوره في تخزين الكربوهيدرات الزائدة من أجل الحفاظ على الاحتياطيّات المستدامة وبالتالي الحصول على مصادر الطاقة الذاتية على مدار اليوم مما يسمح لنا بالحد من تناول الطعام وتوفير جهود طويلة الأجل (Bastien, 2020).

5- تنظيم الجلوكوز الدموي

الأعضاء الرئيسية المشاركة في توازن الجلوكوز هي الدماغ والبنكرياس والعضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية والكبد والمستقبلات الحساسة للجلوكوز في خلايا الكبد حيث يعتبر الكبد العضو الوحيد القادر على إعطاء كميات معتبرة من الجلوكوز الى الخلايا التي تكون بحاجة ضرورية له بحيث تصل الكمية الاجمالية التي يستطيع الكبد إعطائها في 24 ساعة هي من 250 غرام الى 300 غرام. تفرز خلايا الغدد الصماء للبنكرياس المشكلة لجزر Langerhans هرمونين بروتينيين لهما إجراءات معدية: هرمون الأنسولين المفرز بواسطة الخلايا β لجزر Langerhans وهرمون الجلوكاجون المفرز بواسطة الخلايا α لجزر Langerhans. (الشكل 8) بحيث يحفز هرمون الانسولين على الاستهلاك الخلوي للجلوكوز و يعمل على تنشيط انزيمات بناء الجليكوجين في الخلايا الكبدية و الخلايا العضلية كما يحفز تكوين الدهون على مستوى الخلايا الدهنية و تثبيط الانزيمات المسؤولة عن تحلل السكر (Aurelien , 2010).



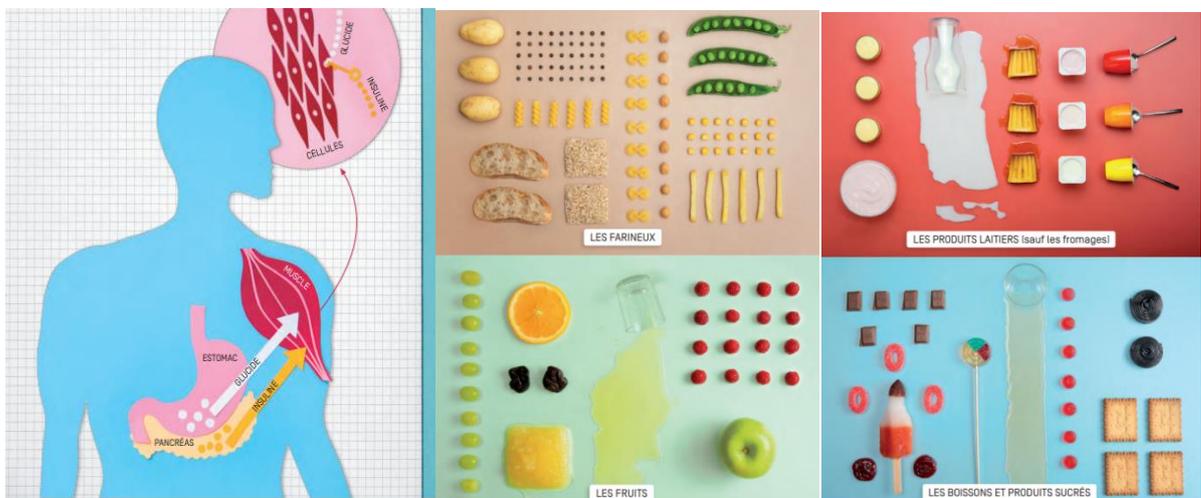
الشكل 8: يوضح آليات تنظيم الجلوكوز في الدم (Hamdi, 2019).



الشكل 9: يوضح تركيب Langerhans cells (Hamdi, 2019).

1-5 مصادر الجلوكوز في الدم

يمثل سكر الدم تركيز الجلوكوز في الدم لذلك يوجد الجلوكوز في جميع الأطعمة الغنية بالكربوهيدرات (النشويات والفواكه والحلويات وما إلى ذلك) (الشكل 10). كما يمكن للكبد أن يصنعه من خلال عملية امتصاص الجلوسيدات أثناء اخذ الوجبة ويقوم بتخزينها على شكل جليكوجين أثناء انتظار التحلل المائي للجليكوجين عن طريق تحلل الجليكوجين لتحويله إلى جلوكوز والذي يتجه من الوريد فوق الكبد الذي يعيد توزيعه على الكائن الحي بأكمله وهو ركيزة أساسية للطاقة يستخدم لعمل خلايا الدم الحمراء و خلايا الدماغ و العضلات و الأنسجة الدهنية (Hamdi, 2019).



الشكل 10 : بعض مصادر الجلوكوز في الجسم (Douesnard, 2007).

2-5 الأعضاء المفترزة للجلوكوز الدموي

يخضع تنظيم نسبة السكر في الدم لنظام فسيولوجي معقد ويعتمد على عدة أعضاء قبل عرض دور الأعضاء المنتجة للجلوكوز الدموي يمكن تبيان طريقتين لإنتاج الجلوكوز داخل الكائن الحي وتتمثل في :
تحلل الجليكوجين: وهو التحلل المائي وتحويل الجليكوجين المخزن في الكبد الى جلوكوز
استحداث الجلوكوز: و هو تخليق لجزيئات الجلوكوز من مركبات الغير الكربوهيدراتية (Hamdi , 2019).
البنكرياس: هو العضو الأساسي المسؤول عن تنظيم نسبة السكر في الدم بحيث يحتوي البنكرياس على جزئين متميزين:

بنكرياس الخلايا العنبيبية (Acinus) الذي يتدخل في عملية الهضم عن طريق إطلاق عصارة البنكرياس في منطقة الاثني عشر و بنكرياس الغدد الصماء الذي يقوم بإنتاج وافراز هرمونين أساسيين يشاركان بشكل مباشر في تعديل نسبة السكر في الدم هما الأنسولين والجلوكاجون (Lebreton , 2014).

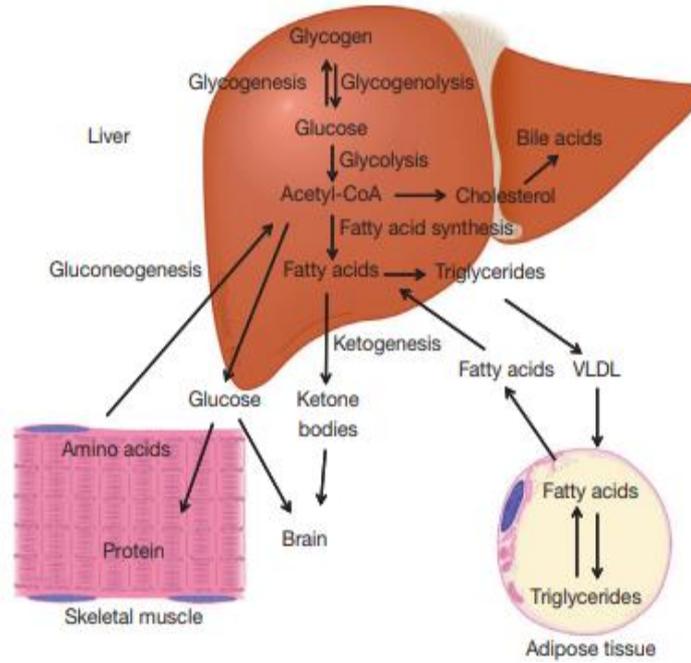
الكلية: يعتبر الجهاز الكلوي المنتج الداخلي للجلوكوز على الرغم من احتوائه على مخزون منخفض من الجليكوجين الا انه غير قادر على انتاج الجلوكوز عن طريق تحلل الجليكوجين بسبب عدم وجود glucose-6-phosphate في خلايا الكبد التي تحتوي على الجليكوجين. وبالتالي فان انتاج الجلوكوز عن طريق الكلى يأتي بالكامل من استحداث الجلوكوز يشتمل الجهاز الكلوي على قنوات ايونية متعددة وتعتمد على طريقة نقل نشطة تتطلب كميات كبيرة من ATP (Lebreton , 2014) .

الكبد: يحافظ على نسبة السكر في الدم عند مستوى ثابت بشكل أساسي عن طريق تقليل انتاج الجلوكوز في فترة ما بعد الاكل وعن طريق انتاج الجلوكوز خلال فترة الصيام من مخازن الجليكوجين (تحلل الجليكوجين) او من المركبات الغير كربوهيدراتية (Theirry , 2021) .

3-5 دور الكبد في تنظيم الجلوكوز الكبدي

الكبد هو أكبر عضو في جسم الإنسان، يمثل 2٪ من وزن جسم البالغ ويبلغ حجمه حوالي 1.5 كيلو غرام فهو يقوم بالعديد من الانشطة والادوار التي تدعم وظيفة الأعضاء الأخرى وتؤثر على جميع الأنظمة الفسيولوجية فالوظيفة الأساسية للكبد هي تخليق البروتين والتمثيل الغذائي بما في ذلك استقلاب الأحماض الأمينية والكربوهيدرات والدهون والفيتامينات فهو مسؤول عن ازالة مسببات الامراض والمستضدات الخارجية من الدورة الدموية الجهازية يسمح الموقع الرئيسي للكبد والاووعية الدموية له بإجراء عملية تحلل السموم والفضلات

(الشكل 11) يلعب الكبد دورًا رئيسيًا في تنظيم الجلوكوز في الدم من خلال الحفاظ على التوازن بين امتصاص وتخزين الجلوكوز عن طريق تكوينه وإطلاقه عند عملية تحلله وبالتالي فإن للكبد دورًا هامًا في الحفاظ على تركيز الجلوكوز في الدم عند منع تناول الطعام ويوفر الطاقة اللازمة لوظائف المخ (Bogdanos & Gao et al.,2013).

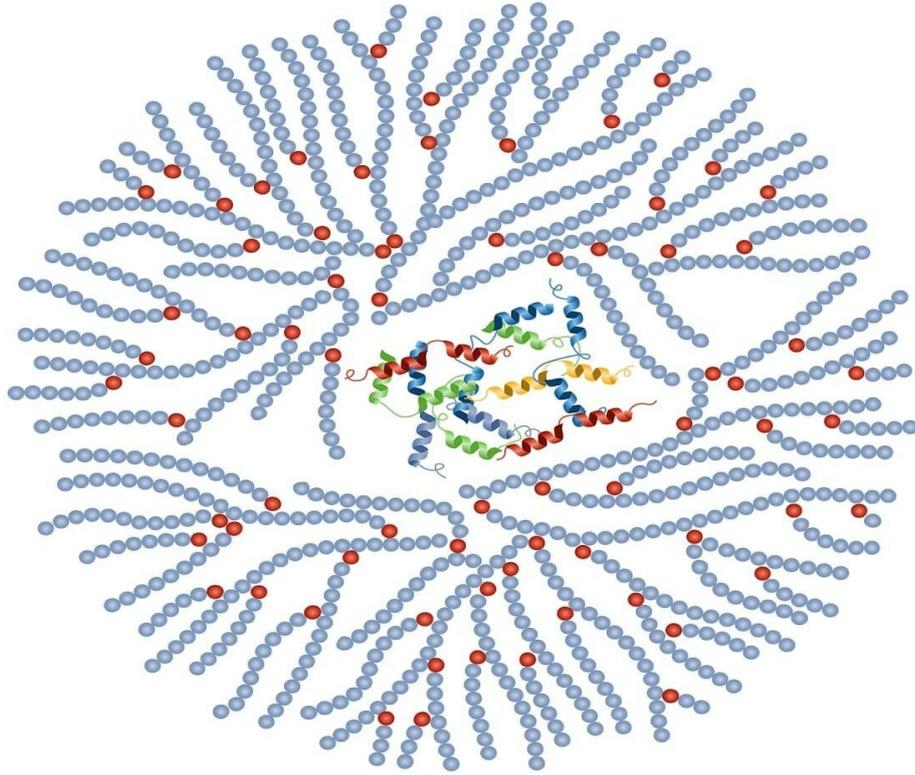


الشكل 11: يوضح الوظائف الرئيسية للكبد (Chiang John , 2014).

وظائف التمثيل الغذائي الرئيسية للكبد أثناء التغذية. يتم تخزين الجلوكوز في الكبد على هيئة جليكوجين ويمر الجلوكوز من خلال تحلل السكر لتوليد أسيتيل CoA ، والذي يستخدم لتخليق الأحماض الدهنية أو الكوليسترول يتم تحويل الكوليسترول إلى الأحماض الصفراوية وأسترة الأحماض الدهنية إلى الجلسرين لتشكيل الدهون الثلاثية والتي يتم تجميعها في VLDL لإفرازها ونقلها إلى الخلايا الدهنية للتخزين لإنتاج الطاقة ويتم امتصاص الجلوكوز عن طريق العضلات والأنسجة الأخرى لإنتاج الطاقة. في حالة الصيام يتم تحلل الدهون الثلاثية في الخلايا الدهنية إلى أحماض دهنية حرة والتي يتم نقلها إلى الكبد لتخليق الدهون الثلاثية والأجسام الكيتونية بحيث تستخدم هذه أجسام لإنتاج الطاقة في الدماغ والعضلات.

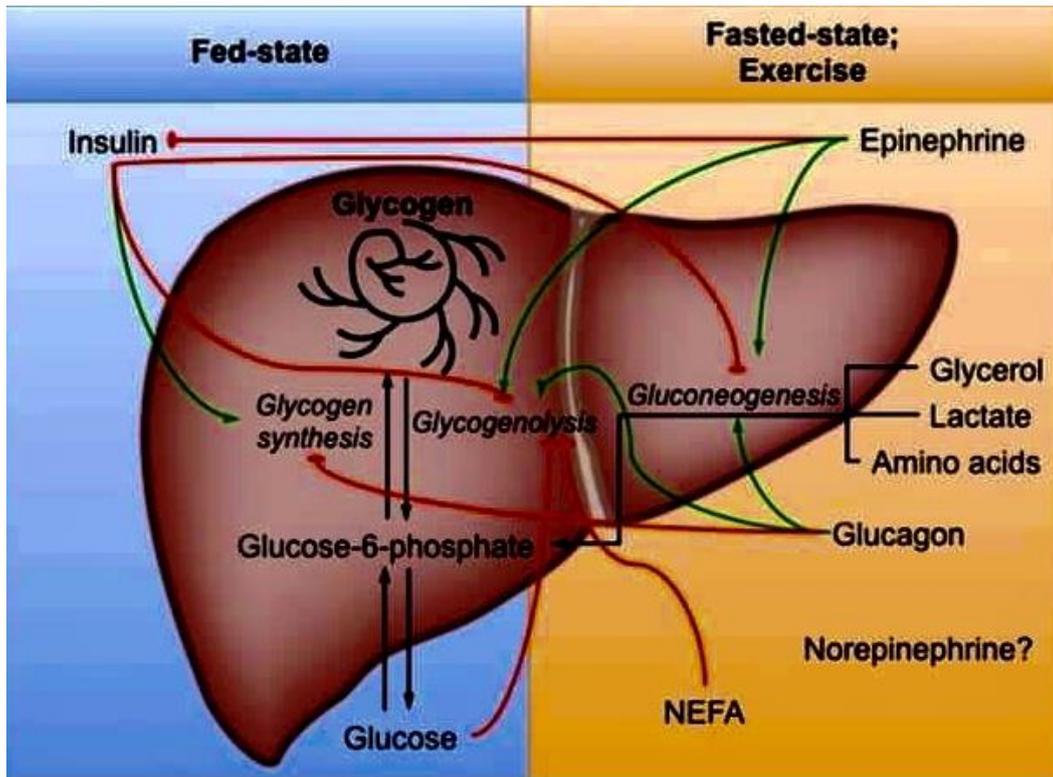
1-3-5 - ميتابوليزم جليكوجين الكبد

يعتبر الجليكوجين المصدر الرئيسي لتخزين الجلوكوز فهو يستخدم بسرعة بواسطة عضلات الهيكل العظمي والقلبي إذ يستطيع جسم الانسان تخزين حوالي 500 جرام من الجليكوجين في الكبد والعضلات ويوجد حوالي 80% من الجليكوجين في العضلات في حين أن تخليق هذا الأخير يتم من خلال تعاقب حدثين (الأنشطة الحيوية والكيميائية) ففي البداية ينتج الكبد الجليكوجين ثم بعدها يتم استقلابه إلى جلوكوز بواسطة إنزيمات. الجليكوجين عبارة عن سكر متعدد يتكون من تحت وحدات مرتبطة ببعضها البعض بواسطة روابط 1-4 مكونة من وحدات Glycosyl بين الكربون والفروع عند الروابط 1-6 التي تشكلها وحدات Glycosyl (الشكل 12) (Valérie Beaulieu, 2002).



الشكل 12 : تمثيل بنيوي لهيكل الجليكوجين (Swanson & Kim et al., 2010).

يمر الجلوكوز إلى الخلية الكبدية عبر مجرى الدم ويتم تخزينه على شكل جليكوجين على العكس من ذلك عندما تنخفض مستويات السكر في الدم و يطلق الجليكوجين الكبدي الجلوكوز في مجرى الدم بحيث يستمر تزويد الأعضاء التي لا تستطيع إنتاج الجلوكوز بنفسها بشكل منتظم في العضلات الهيكلية و يستخدم الجليكوجين كركيزة للطاقة بواسطة الخلية التي يتم تخزينه فيها (Bernoussi, 2018). يتم استعادة الجليكوجين الكبدي بشكل أساسي خلال فترة ما بعد الأكل في الأشخاص الأصحاء مصدر الجلوكوز التي تشكل جزيئات الجليكوجين في الكبد (المسار المباشر لتخليق الجليكوجين) أو مسار تكوين الجلوكوز (المسار الغير مباشر) والذي ينتج Glucose-6-phosphate من السلائف مثل : Alanine و Lactate في المرضى الذين يعانون من نقص glucokinase الخلقي ، يصبح المسار الغير مباشر أكثر أهمية من المسار المباشر لتخليق الجليكوجين بعد تناول الطعام لأن فسفرة Glucose إلى Glucose-6-phosphate في الكبد تتداخل مع استخدام الجلوكوز الغذائي إن دور السكريات الأحادية الأخرى مثل Galactose و Fructose كمصادر للجليكوجين الكبدي عند الانسان غير واضح حيث يُقَر Galactose الغذائي بحوالي 19٪ في تخليق الجليكوجين الكبدي لدى الأفراد الأصحاء ويتم الإبلاغ على أن مكملات Galactose أو Fructose أكثر فعالية من الجلوكوز في استعادة الجليكوجين الكبدي بعد التمرين عند الأشخاص المدربين (Adèva-Andany & Gonzalez-lucàn et al., 2016).



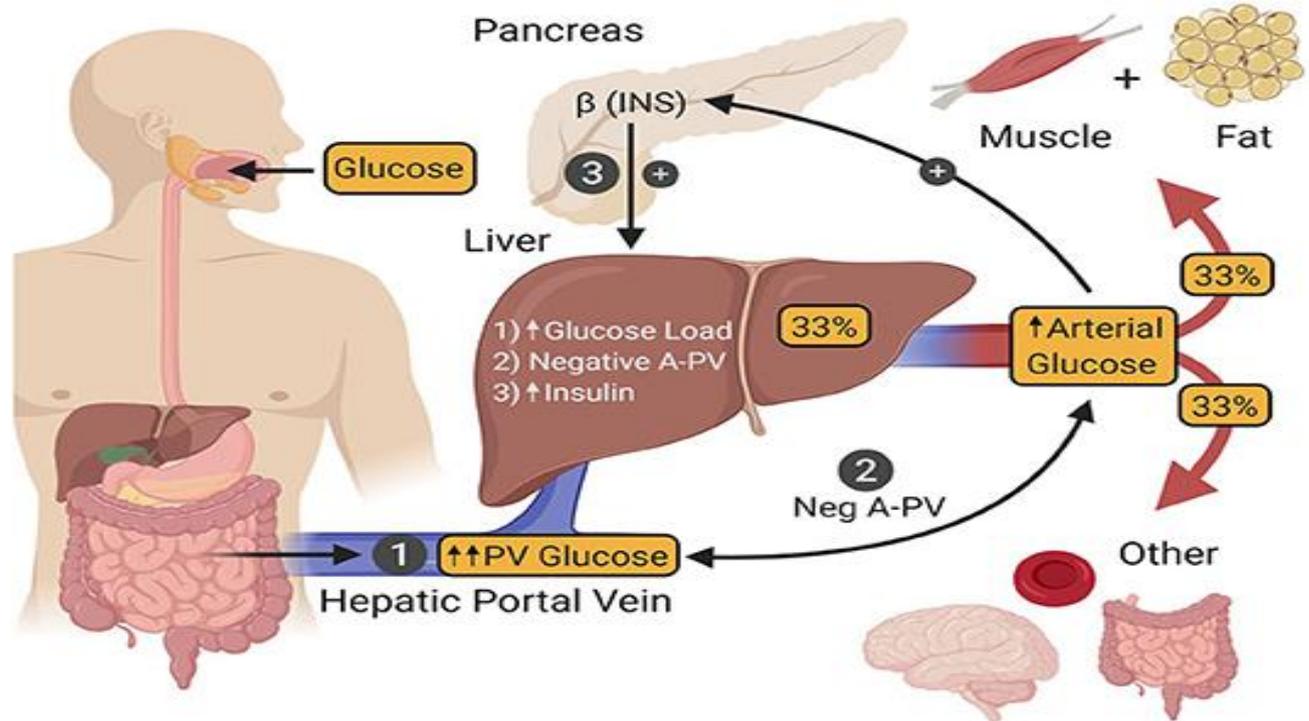
الشكل 13: يوضح تنظيم ميتابوليزم الجليكوجين الكبدي في ظل ظروف الصيام واثناء القيام بالتمارين الرياضية (Gonzalez et al., 2016).

يتم تحفيز تخليق الجليكوجين عن طريق الانسولين حيث يتم تثبيطه بواسطة الجلوكاجون (وبشكل غير مباشر عن طريق الادرينالين الذي يعمل على تثبيط الانسولين). يتم تحفيز تخليق الجليكوجين عن طريق Glucagon و epinephrine ويتم تثبيطه بواسطة الانسولين والجلوكوز والاحماض الدهنية غير الاسترية (NEFA) Non-esterified fatty acids. يتمثل دور Norepinephrine في استقلاب الجليكوجين الكبدي ومن المحتمل ان يكون ضئيلا عند البشر وتشير الخطوط الخضراء الى التحفيز بينما تشير الخطوط الحمراء الى التثبيط (الشكل 13) (Gonzalez et al., 2016).

2-3-5- أهمية الكبد في تنظيم جلوكوز الدم

الكبد هو العضو الأساسي لتنظيم نسبة السكر في الدم حيث تحدث معظم المسارات الأيضية المشاركة في تنظيم السكر في الكبد وتخزين الجلوكوز الزائد في شكل الجليكوجين يعتبر المورد الرئيسي للجلوكوز إما من الجليكوجين أو من ركائز أخرى (يحول الأحماض الأمينية و glycérol و lactate إلى glucose بكفاءة 100%). عن طريق تكوين السكر وتعتمد هذه الآلية على الطاقة التي يحصل عليها الكبد من أكسدة الأحماض الدهنية ويعتبر كذلك مقرا لتكوين الكيتون فهو العضو الرئيسي المستهدف للانسولين والجلوكاجون (Coulibaly, 2019). يمتلك الكبد البشري قدرة ملحوظة على إنتاج الجلوكوز الذي يتم إطلاقه في الدورة الدموية الجهازية وتستخدمه الأنسجة الأخرى وخاصة خلال فترات الصيام فإنتاج الجلوكوز الكبدي مستمد من هدم الجليكوجين (تحلل الجليكوجين) وبناء الجلوكوز (استحداث السكر) من جديد (De novo) يعتبر النسيج الكبدي البشري له المقدرة على تخليق

الجلوكوز على الرغم من اقترابه للكلى يمكن أن ينتج كمية محدودة من الهياكل العظمية للكربوهيدرات و ذلك من الأحماض الأمينية المستخدمة لإنتاج الأمونيوم مثل : glutamine حيث يقوم هذا الأخير بتحفيز تخزين الجليكوجين العضلي كما انه يحفز عملية gluconeogenesis عند الانسان العادي كما ان حمض Alanine له اهمية معتبرة في عملية gluconeogenesis بصفة خاصة للكبد و بالتالي فعند الانسان المصاب بالسكري من نوع 2 فان عملية تحويل glutamine الى glucose تزداد اكثر من تلك الخاصة ب Alanine خلال فترات الصيام قصيرة المدى يكون تحلل الجليكوجين هو المصدر السائد للجلوكوز الذي يتم إطلاقه في مجرى الدم و اما خلال فترات الصيام الطويلة فيتم استهلاك احتياطي الجليكوجين تدريجيا وينخفض تحلل الجليكوجين مع استنفاد مخزن الجليكوجين ثم يصبح استحداث السكر المصدر السائد للجلوكوز في جسم الإنسان بحيث تزداد مساهمة استحداث الجلوكوز في انتاج الجلوكوز الكبدي تدريجيا مع الصيام لفترات طويلة بحيث بعد 42 ساعة تقريبا من الصيام يكون تكوين السكر مسؤول عن انتاج الجلوكوز كله عند الأشخاص الاصحاء اثناء نقص مستوى السكر في الدم الناجم عن الانسولين و الذي يصيب فترات الجوع لدى الاصحاء يمثل انحلال الجليكوجين و بتالي تزداد مساهمة استحداث السكر (الشكل 14) (Adéva-Andany & Pérez-Felpete et al., 2016).



الشكل 14: يوضح دور الكبد في تنظيم الجلوكوز في الدم (Warner et al., 2020) .

بعد الابتلاع يتم امتصاص الجلوكوز في الوريد البابي الكبدي (PV) من الامعاء بحيث يمتص الكبد ثلث الجلوكوز الموجود في الوريد البابي الكبدي وبعد ذلك يتم توصيل الجزء المتبقي الى الانسجة الاخرى عن طريق شريان الدم يتم تنظيم امتصاص الجلوكوز الكبدي من خلال 3 عوامل اساسية:

اولا: زيادة تركيز الجلوكوز في الكبد نتيجة فرط في نسبة السكر في الدم الناجم عن امتصاص الجلوكوز المعوي.

ثانياً: هو التدرج السلبي للجلوكوز الشرياني الناتج عن امتصاص الجلوكوز من الامعاء الى الوريد البابي الكبدي.
ثالثاً: هو فرط انسولين الدم الذي يحدث نتيجة افراز الانسولين الناجم عن فرط نسبة السكر في الدم بواسطة الخلايا β .

ثالثاً: العوامل الهرمونية المتدخلة في تنظيم نسبة السكر في الدم

1-الاستعمالات الخلوية للجلوكوز

تحتاج خلايا الجسم إلى إمداد مستمر من الجلوكوز حيث يتم تمثيل هذه المساهمة من خلال الركيزة الرئيسية في إنتاج الطاقة الخلوية في صورة ATP (Bourlon, 2018). عندما يكون تناول الطعام متقطعاً فإن الاستهلاك المستمر للجلوكوز من قبل خلايا الجسم ضروري لعملها ولكنه يختلف وفقاً لنشاط هذه الخلايا فأثناء المجهود البدني يؤدي النشاط المتزايد لخلايا العضلات إلى زيادة استهلاكها للجلوكوز يأتي بعد ما يتم استخدامه من التحلل المائي لمخازن الجليكوجين العضلي وهو بوليمر متفرع من الجلوكوز ففي بداية المجهود البدني يتكون الجلوكوز المستهلك بشكل أساسي من التحلل المائي (يتم توفير جزء صغير فقط من الجلوكوز المستهلك عن طريق الدم). عندما يزداد المجهود العضلي يؤدي استنزاف الجليكوجين العضلي إلى انخفاض تدريجي في كمية الجلوكوز التي تأتي منه وزيادة نسبة الجلوكوز التي يوفرها الدم وبالتالي أثناء التمرين يتطلب استهلاك الجلوكوز المرتفع لخلايا العضلات استخدام جلوكوز الدم ومع ذلك يجب أن يحافظ الجسم على تركيز ثابت للجلوكوز في الدم أو نسبة السكر في الدم عند قيمة 1 جرام (Assistance scolaire personnalisée, 2010).

2-غدة البنكرياس

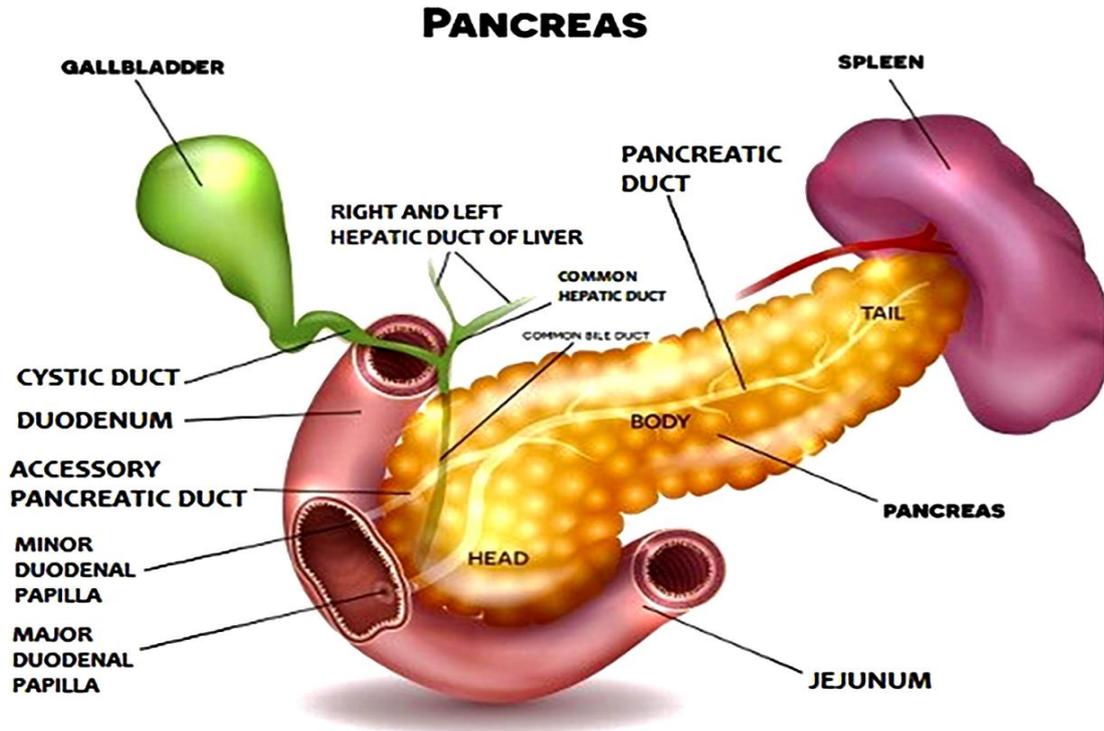
1-2 بنية البنكرياس

من الناحية التشريحية ينقسم البنكرياس الى الراس والجسم والذيل (الشكل 15) البرانشيمية البنكرياسية لها بنية متخصصة تحتوي على العديد من الحويصلات الافرازية التي تشكل 80-85% من كتلة العضو. تعتبر عملية افراغ او تدفق القنوات مهمة جدا للعملية الوظيفية للبنكرياس وبالتالي فكل فقاعة لها سلك صادر تعمل على الربط مع قنوات أخرى وبالتالي ترتبط بالقناة البنكرياسية (Main Duct).
القناة الرئيسية (Main duct) هي عبارة عن القناة البنكرياسية والتي بدورها تبدأ داخل ذيل البنكرياس وبالتالي تمتد على طول العضو بالكامل وبهذا تدخل امعاء الاثني عشر (Duodenum) من خلال أكبر حليلة (papilla) وتدعى ب (Vetera) وهناك أيضا جزءا منه عبارة عن قناة بنكرياسية ملحقة والتي تتصل حوالي 70% مع القناة البنكرياسية وأخيرا فان المادة المفترزة من طرف البنكرياس تنتقل من خلال كلتا القناتين وتذهب الى ما يسمى بحليلة الاثني عشر (Duodenal papilla).

من خلال البنية النسيجية للبنكرياس يمكن تمييز عنصرين هامين و يتمثلان في جزر البنكرياس (Pancreatic islets) او ما تسمى بجزر Langerhans و التي يبلغ عددها الى غاية 2 مليون جزيرة و هذه الأخيرة هي التي

تقوم بإفراز الهرمونات البنكرياسية و كذلك خلايا الافرازية (secretory cells) التي تشكل بقية العضو و تعتبر مسؤولة عن عملية افراز العصارة البنكرياسية و كذلك الانزيمات البنكرياسية (Pancreatic enzymes)

(الشكل 15)(Karpinska & Czauderna,2022) .



الشكل 15: يوضح البنية التشريحية لغدة البنكرياس (Karpinska & Czauderna , 2022).

البنكرياس: Pancreas

القناة المرارية: Cystic Duct

الاثني عشر: Duodenum

حليمة الاثني عشر الصغرى: Minor Duodenal papilla

حليمة الاثني عشر الرئيسية: Major Duodenal papilla

القناة البنكرياسية الملحقة: Accessory Pancreatic Duct

طحال: Spleen

مجرى الكبد الأيمن و الايسر: Right And left hepatic Duct of liver

القناة البنكرياسية: Pancreatic Duct

المرارة: Gallbladder

2-2- الوظائف الفسيولوجية للبنكرياس

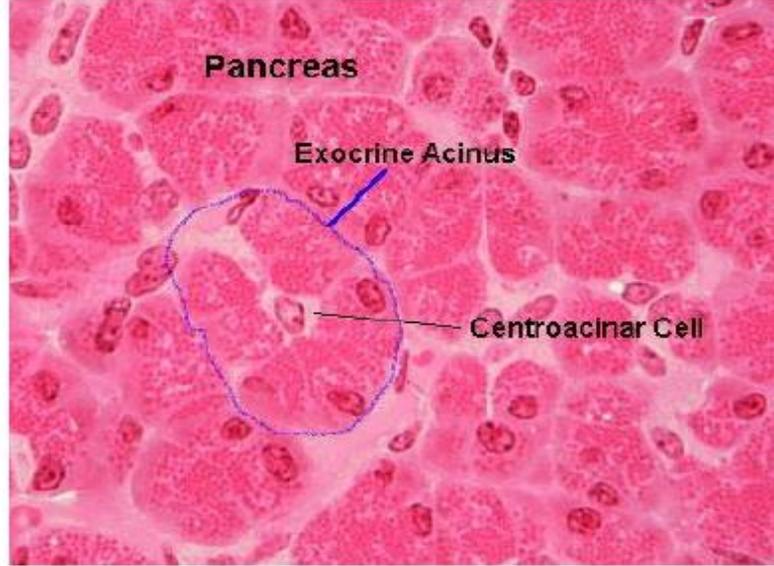
للبنكرياس وظيفتين هامتين و تعتبر من بين الوظائف المهمة في الجسم فالوظيفة الاولى فهي ذات الافراز الداخلي (و تتمثل في انتاج الهرمونات التي تقوم بتعديل نسبة السكر في الدم و الافراز الغدي) و الوظيفة الثانية ذات الافراز الخارجي (و تتمثل في وظيفة الغدة الهضمية) (Yamada et al., 2005).

النشاط الغدي الداخلي يتم اجراءه بواسطة خلايا لانجر هانس والتي تؤدي الى انتاج الهرمونات مثل: Insulin و proinsulin و amylin و c-peptide و somatostatin و pancreatic polypeptide (pp) حيث ان Insulin يساعد في عملية خفض مستوى السكر في الدم و Glucagon يتسبب في ارتفاع نسبة السكر في الدم و من جهة أخرى فان النشاط الغدي الخارجي يتكون من انتاج الانزيمات التي تعتبر جزءا من (Iso-osmotic) و العصارة البنكرياسية الالكالينية (Alkaline pancreatic juice) كما انها تدعم عملية هضم الغذاء داخل الأمعاء حيث ان الخلايا الداخلية تنتج المركبات الانزيمية للعصارة و التي تكون داخل منطقة الاثني عشر من خلال القنوات البنكرياسية و من جهة أخرى تفرز المخاط في قنوات البنكرياس عبر الاقداح الخلوية (goblet cells) تتكون العصارة البنكرياسية من الانزيمات التي تقوم بهضم البروتينات و الدهون و الكربوهيدرات و الاحماض النووية و كذا الالكتروليتات (electrolytes) و قليل من المادة المخاطية (Dabrowski et al., 2007) الانزيمات مثل Trypsin و Chymotrypsin و Carboxypeptidase و كذلك elastase التي تنتمي الى المجموعة الهاضمة او المحللة للبروتينات حيث ان Trypsin و Chymotrypsin تفرز على شكل انزيمات أولية (Proenzymes) و تتمثل في كل من Tripsinogen و chymotrypsinogen. الانزيمات البنكرياسية المحللة للبيبيدات و المتمثلة في كل من Phospholipase و lipase و esterase و التي تقوم بهضم الدهون و الانزيمات المحللة او الهاضمة للكربوهيدرات تتمثل في كل من Amylase و Lactase و التي تقوم بتحليل النشاء الى Maltose و Maltotriose و Dextrine اما بالنسبة للانزيمات المحللة للأحماض النووية (Nucleolytic enzymes) بما في ذلك كل من (Ribonuclease) و (Deoxyribonuclease) و التي تعمل على تحليل الاحماض النووية الى نيكليوتيدات أحادية – قليلة (Mono-oligonucleotides) حيث تعتبر كل من عملية استهلاك الطعام و ميكانيزم الهرموني العصبي تقوم بعملية افراز الانزيمات الهاضمة. تفرز العصارة البنكرياسية بحجم يتراوح بين لتر او أربعة لترات في اليوم الواحد وتعتمد هذه الأخيرة على عملية الغذاء المستهلكة من قبل الشخص (Karpinska & Czuderna , 2022).

2-3- التركيب الخلوي والوظيفي لخلايا البنكرياس

- خلايا الغنية (Acinus)

التي تساهم في افراز عصارة البنكرياس (pancreatic juice) من خلال قناة الاثني عشر التي تحتوي على انزيمات هضمية Trypsinogen و lipases و Amylases يتم نقلها الى الأمعاء الدقيقة على مستوى القناة البنكرياسية الرئيسية والملحق (Roder et al., 2016).



الشكل 16: يوضح خلايا الغنية الأسيينوس (Acinus cells) (Laverdet , 2013).

- خلايا الغدد الصماء البنكرياسية

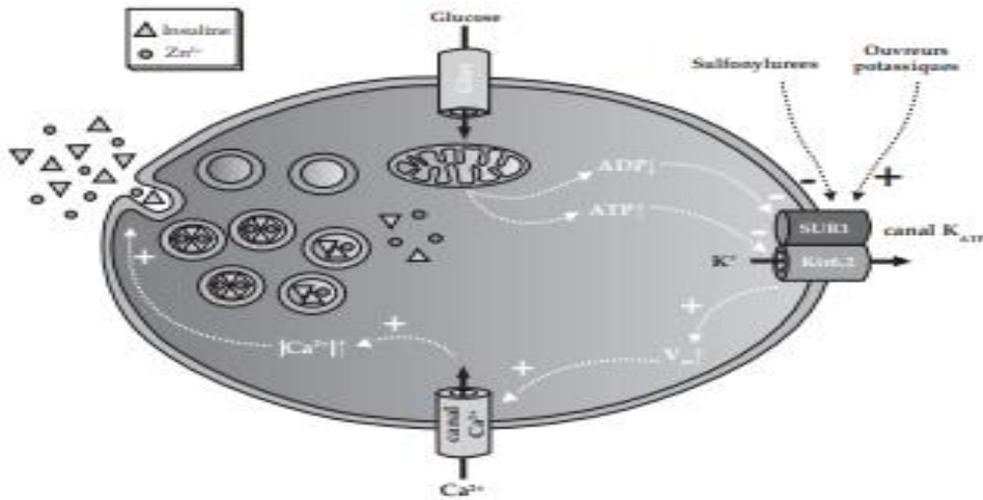
التي تساهم في افراز هرمونات البنكرياس في مجرى الدم وتتجمع خلايا الغدد الصماء للبنكرياس مع بعضها البعض مشكلة ما يسمى بخلايا لانجرهانس Langerhans هناك خمسة انواع من الخلايا المفرزة لهرمونات البنكرياس:

الخلايا ألفا α

تمثل الخلايا ألفا نسبة 15% الى 20% من خلايا Langerhans التي تعمل على افراز هرمون الجلوكاجون والذي يعمل على رفع نسبة السكر في الدم، ويعزز تحلل الجليكوجين الكبدي وتحفيز تكوين السكر في الكبد والكلى.

الخلايا بيتا β

تمثل خلايا β نسبة 65% الى 80% من خلايا لانجرهانس Langerhans وهي المسؤولة عن افراز Amyline و ببتيد c وهرمون الانسولين الذي يعمل على خفض نسبة السكر في الدم ويعزز بناء الجليكوجين وتكوين الدهون ودمج الاحماض الامنية في البروتينات فهو هرمون الابتنائية (Hormone Anabolizing) يعمل عكس نشاط الجلوكاجون (الشكل 17).



الشكل 17 : مقطع نسيجي يوضح الخلية β لجزر لانجر هانس في البنكرياس (Joshi et al., 2007).

الخلايا دالتا δ

تشكل 3% الى 10% من خلايا جزر لانجر هانس المنتجة لهرمون Somatostatin والتي تفرزه ايضا منطقة ما تحت المهاد Hypothalamus الذي يعمل على تثبيط افراز هرمونات الغدد الصماء والمتمثلة في كل من الانسولين والجلوكاجون.

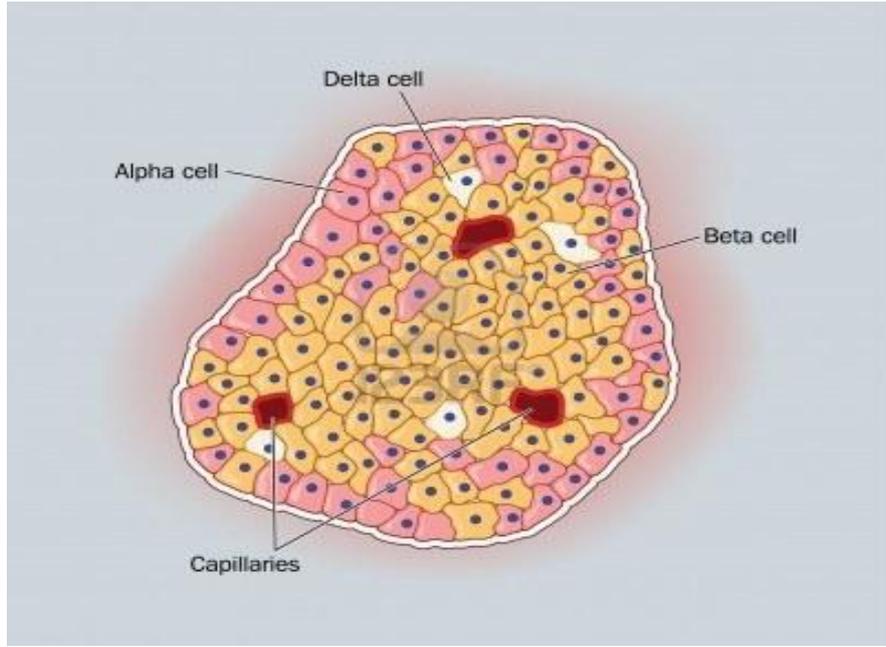
الخلايا الببتيدية البنكرياسية PP (Polypeptide pancreatic)

تشكل 3% الى 5% من خلايا لانجر هانس التي تعمل على انتاج هرمون متعدد الببتيد البنكرياسي PP الذي ينظم النشاط الافرازي لهرمونات الغدد الصماء للبنكرياس وافرازات البنكرياس الخارجية.

الخلايا γ

تمثل اقل من 1% من خلايا لانجر هانس منتجةً هرمون Ghrelin Hormone وهو عبارة عن هرمون الذي يحفز على الشهية ويدعى بهرمون الجوع.

-تعمل هذه الهرمونات وخاصة الانسولين و الجلوكاجون على توازن الجلوكوز و تنظيم مستوى السكر في الدم عند قيمة 4 الى 6 ميلي مولار (Roder , et al., 2016).



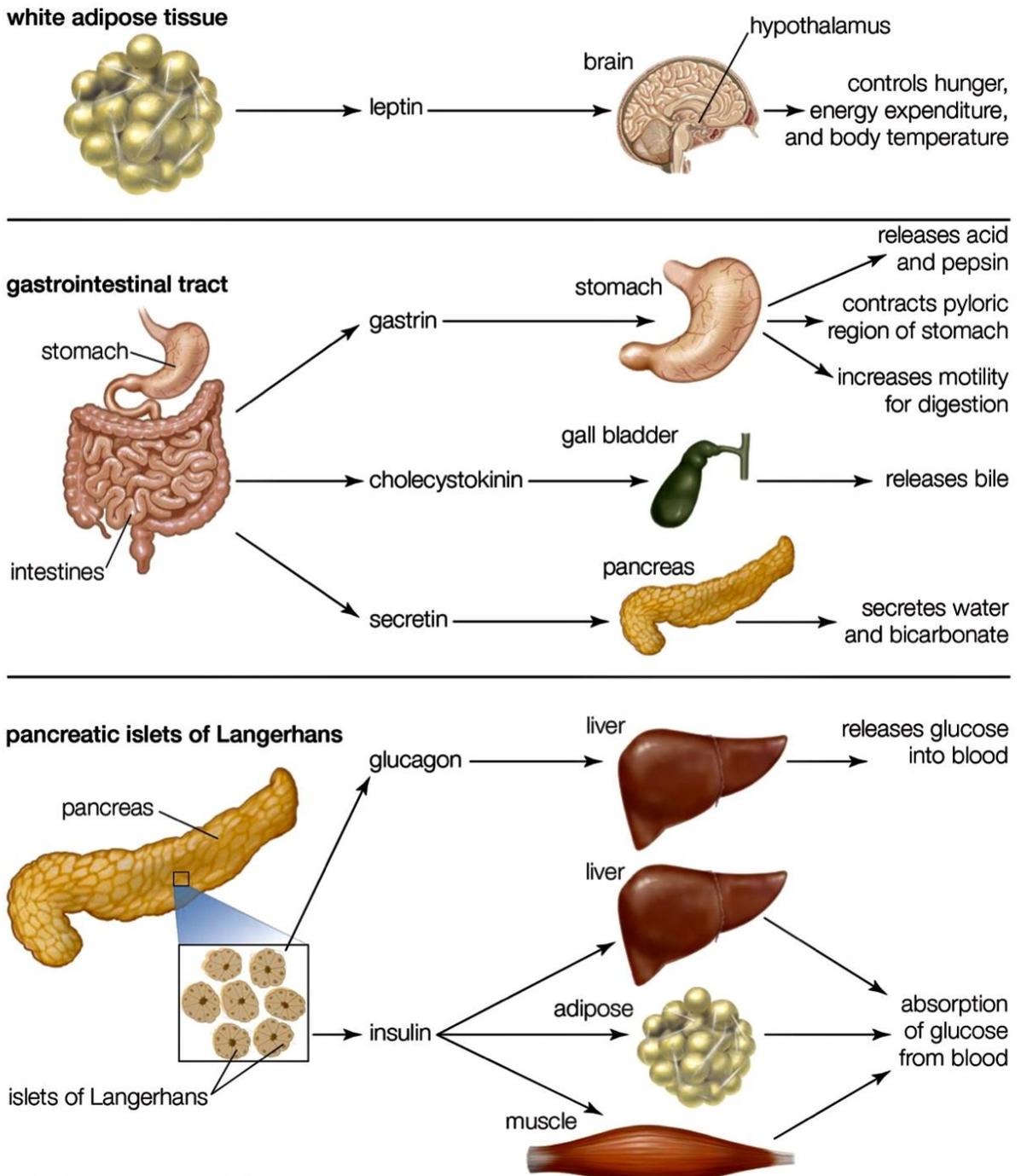
الشكل 18: مقطع نسيجي يوضح شكل خلايا الغدد الصماء المكوّنة لجزر لانجر هانس (Laverdet , 2013).

رابعاً: النظام المنخفض لنسبة السكر في الدم

1-تعريف الانسولين

الانسولين عبارة عن هرمون يقوم بتنظيم نسبة السكر (glucose) في الدم والذي يفرز بواسطة الخلايا beta لجزر (Langerhans cells) في البنكرياس يفرز الانسولين عندما ترتفع نسبة السكر في الدم بعد كل وجبة غذائية عندما تنخفض نسبة السكر في الدم فان افراز الانسولين يتوقف حينها و بالتالي فان الكبد يقوم بإطلاق الكبد في المجرى الدموي وقد تم استخلاص الانسولين و لأول مرة في سنة 1921 و قد تم تعريفه بواسطة العالم الكندي Frederick G.Banting و العالم Charles H.Best و كذا العالم الروماني Nicolas C.Paulescu و الذي اشتغل بتفوق و اطلق على هذه المادة " Pancrein " و بعد الأبحاث التي قام بها Banting و بعد عملية العزل الجيد للأنسولين بدأ الباحثين بالتعاون مع الباحث الاسكتلندي المختص في الفسيولوجيا و هو J.J.R.Macleod و الباحث الكيميائي الكندي James B.Collip.Banting بالاشتراك مع Macleod Shared حيث تحصلوا على جائزة نوبل في علم وظائف الأعضاء و الطب بسبب هذا العمل أي البحث (Robert, 2020). (الشكل 19)

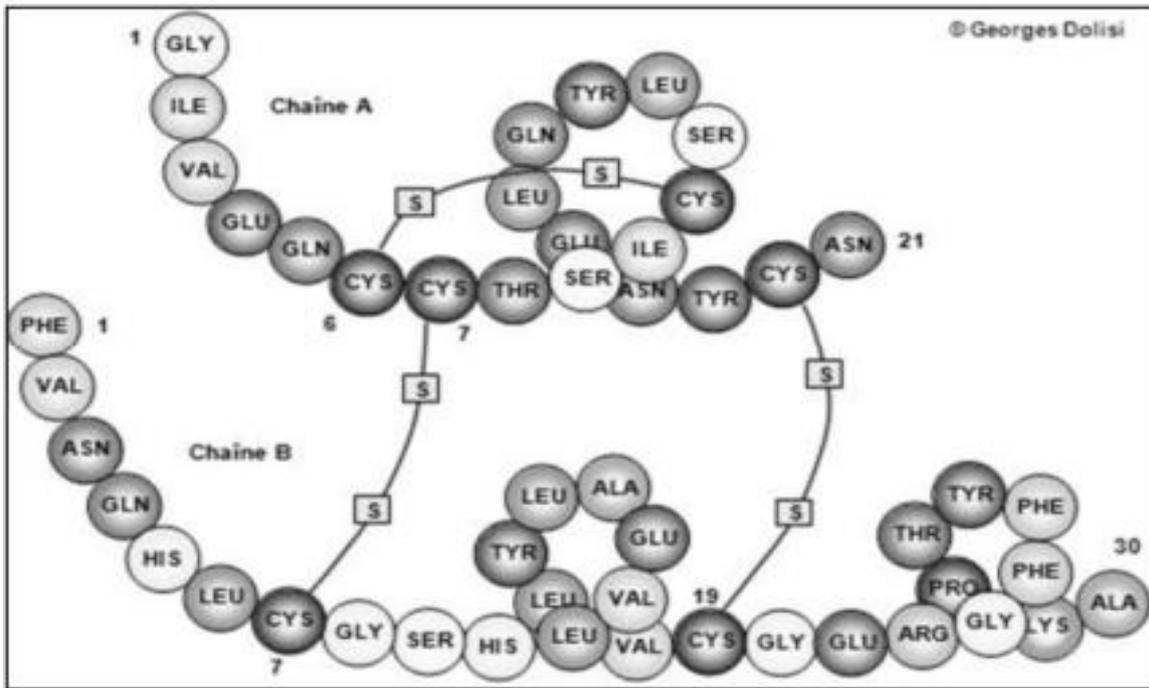
Effects of major hormones of adipose tissue, the gastrointestinal tract, and the pancreas



الشكل 19: يوضح الية تنظيم الهرمونات المفرزة من الانسجة الدهنية والجهاز الهضمي وخلايا Langerhans في البنكرياس لمجموعة متنوعة من العمليات الفسيولوجية (Robert, 2020).

2- تركيب و بنية الانسولين

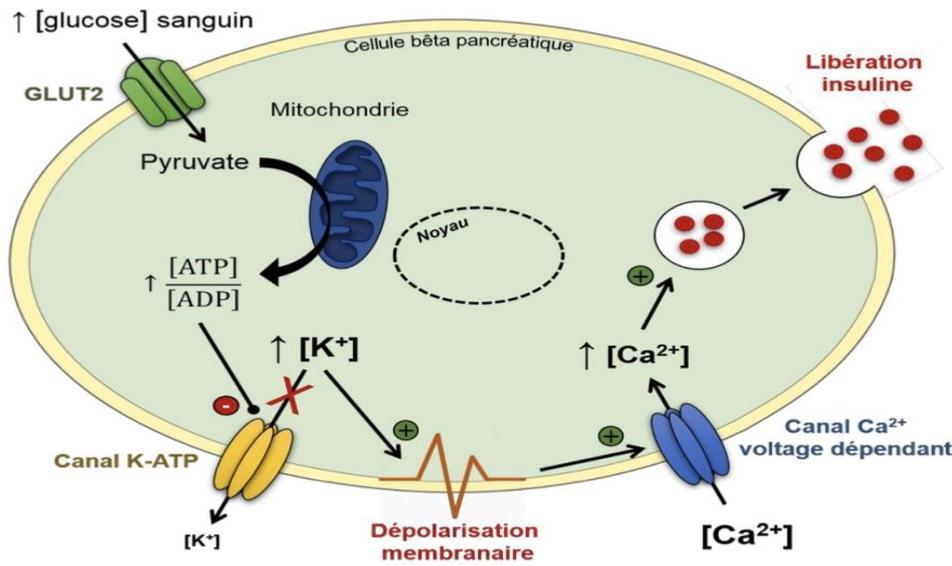
الانسولين عبارة عن بروتين يتكون من سلسلتين تتمثل في السلسلة A (حيث تحتوي على 21 حمض اميني) والسلسلة B (تحتوي على 30 حمض اميني) وترتبط السلسلتين مع بعضهما البعض بواسطة ذرات الكبريت (الشكل 20). يشتق الانسولين من جزيئة 74-amino-acid prohormone و الذي يطلق عليه اسم Proinsulin و يعتبر Proinsulin نسبيا غير نشط و في الظروف العادية بكمية قليلة منها يتم افرازه داخل الشبكة الاندوبلازمية المختصة بخلايا beta فان جزيئة Proinsulin تشتق الى مكانين فتعطي السلاسل A و B تصبح مرتبطة مع بعضها البعض بواسطة روابط ثنائية الكبريت (Sulfur-Sulfur) كل من Proinsulin و insulin و C peptide تخزن في حبيبات خلايا beta و التي تنطلق داخل الشعيرات الدموية لخلايا جزر Langerhans cells التي تستجيب لعملية التحفيز الملائمة هذه الشعيرات الدموية تخزن محتوياتها في portal vein (الوريد الباني) الذي يحمل الدم من المعدة و الأمعاء و البنكرياس الى الكبد فبنكرياس الشخص العادي يحتوي تقريبا على 200 وحدة من الانسولين داخل الجهاز الدوري و في المرضى يقل العدد اذ يتراوح بين 30 الى 50 وحدة (Robert, 2020).



الشكل 20 : يوضح التركيبية الجزيئية لهرمون الانسولين (Ludivine, 2013).

3-تنظيم افراز هرمون الانسولين

يلعب الانسولين دورا رئيسيا في تنظيم مستوى السكر في الدم مما يؤدي الى ارتفاع في نسبة دخول الجلوكوز الى الكبد و الخلايا β لجزر لانجر هانس التي تتخصص في دخول الجلوكوز عن طريق الناقل Glut 2 حيث يتم فسفرة الجلوكوز بواسطة glucokinase ثم يتم استقلابه الى pyruvate في السيتوبلازم يمر Pyruvate الى الميتاكوندريا حيث يتم استقلابه الى CO_2 و H_2O عبر دورة حمض السيترك. عندما يرتفع تركيز الجلوكوز خارج الخلية يؤدي الامتصاص السريع للجلوكوز عبر ناقلات Glut 2 الى الزيادة في التدهور الايضي للسكر و بالتالي تكوين ATP و يعتبر ارتفاع نسبة ATP/ADP في السيتوبلازم يؤدي الى تثبيط قنوات البوتاسيوم الحساسة ATP (قنوات KATP) و بالتالي إزالة استقطاب الغشاء و فتح قنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي و بالتالي الزيادة في تدفق الكالسيوم Ca^{2+} السيتوبلازمي منتهيا بخروج الحبيبات المحتوية على الانسولين في حالة عدم وجود الجلوكوز تكون نسبة ATP/ADP السيتوبلازمية منخفضة و قنوات البوتاسيوم (KATP) المفتوحة يفسر بإمكانية الغشاء السالب للخلية β (الشكل 21) (Botham , 2017).



الشكل 21: مخطط يوضح الية تنظيم افراز هرمون الانسولين (Thierry, 2021).

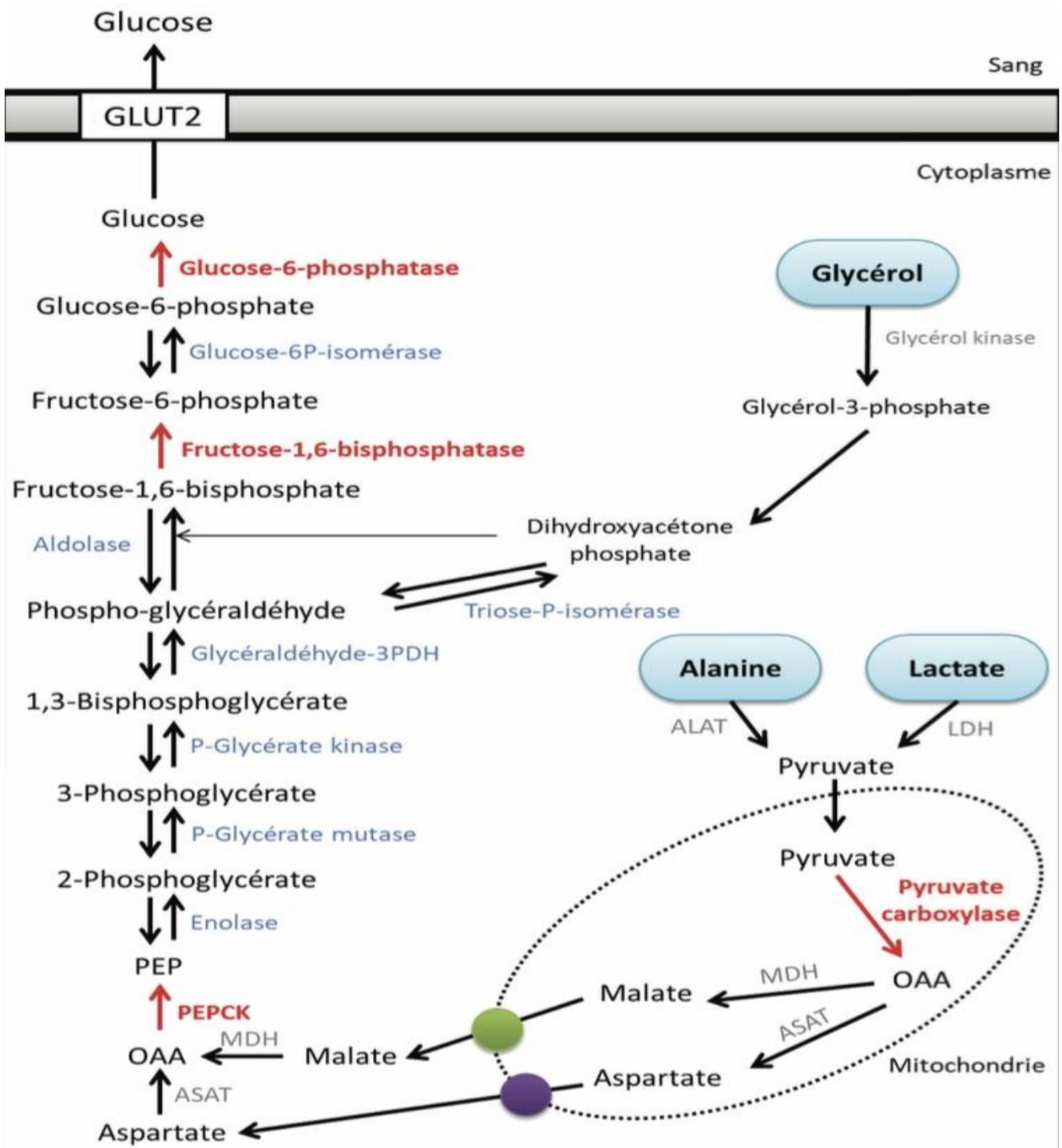
بعد ارتفاع نسبة السكر في الدم يتم نقل الجلوكوز الى الخلايا β عبر ناقلات الجلوكوز Glut 2 (اللون الاخضر الموضح في الشكل 21) ليتم استقلابه هناك بواسطة الميتاكوندريا لإنتاج ATP الذي يتسبب في اغلاق قنوات البوتاسيوم KATP (الموضحة باللون الاصفر) مما يؤدي الى تراكم ايونات K^+ في السيتوبلازم الذي يغير الشحنة الكهربائية للخلية ويزيل استقطاب غشاء البلازما (اللون البرتقالي). مما يؤدي الى فتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد (اللون الأزرق) وتدفق كبير في ايونات Ca^{2+} اللازمة لإخراج حبيبات الانسولين (اللون الأحمر).

4-تأثير الانسولين على استحداث الجلوكوز

يُعد استحداث الجلوكوز عبارة عن تخليق للجلوكوز من جديد من مركبات غير كربوهيدراتية lactate و pyruvate و الاحماض الامينية المكونة للجلوكوز فهناك العديد من المواقع الرئيسية التي تعتمد على التمثيل الغذائي عن طريق الركائز الاساسية لتكوين الجلوكوز في الكبد هي Glycerol و Alanine و Lactate في حين ان الكلى تستخدم بشكل تفضيلي Alanine و lactate و glutamine بينما تستخدم الامعاء Glutamine بشكل اساسي و بدرجة اقل Glycerol كركيزة لتكوين السكر.

يتم تحويل Lactate و Alanine الى Pyruvate لاستحداث الجلوكوز بحيث يتدخل Glycerol لاستحداث السكر عبر DHAP ممّا يؤدي الى دخول الجلوكوز في مجرى الدم عن طريق الناقل GluT2 و يتم استحداث السكر بواسطة بعض الانزيمات الشائعة في تحلل السكر لأنها قادرة على العمل في كلا الاتجاهين.

يتم استحداث الجلوكوز بثلاث خطوات رئيسية تتمثل الخطوة الاولى في عملية تحول Pyruvate الى Phosphoenolpyruvate الذي يتضمن Pyruvate carboxylase في الميتاكوندريا و carboxykinase في cytosolique في السيتوبلازم اما الخطوة الثانية تتمثل في تحول Fructose-1,6 -biphosphate الى Fructose-6-phosphate عن طريق Fructose-1,6 biphosphatase و الخطوة الثالثة فتمثل في عملية تحول Glucose-6-phosphate الى Glucose بواسطة G6Pase الذي حفز pyruvate carboxylase على تشكيل oxaloacétate من pyruvate في الميتاكوندري . يتم التعبير عن هذه الانزيمات pyruvate carboxylase و PEPCK-c و Fructo-1,6-biphosphatase في العديد من الانسجة بينما يقتصر تعبير G6pase على ثلاثة اعضاء هي الكبد والكلى و الأمعاء حيث يمنحهم القدرة على انتاج الجلوكوز (الشكل 22) (Vily-Petit, 2021).



الشكل 22: مخطط يمثل الية استحداث السكر الكبدية انطلاقاً من glycerole و Alanine و lactate

(Vily-Petit, 2021).

الانزيمات المذكورة باللون الأزرق شائعة في تحلل السكر وتكوين السكر والانزيمات المحددة باللون الأحمر لوحظت لتكوين الجلوكوز حيث يتم تحويل alanine و lactate و pyruvate من اجل دمج استحداث السكر ويدخل glycéról في مسار استحداث السكر عبر (dihydroacétone phosphate) DHAP ثم يتم إطلاق الجلوكوز المنتج في مجرى الدم بواسطة الناقل 2.Glut.

5- العمل الفسيولوجي للأنسولين

الأنسولين هو الهرمون (البروتين) الأول الذي تم تحديد تسلسله بالكامل وهو ضروري للحفاظ على توازن الجلوكوز وتنظيم عملية التمثيل الغذائي للدهون والبروتينات والكربوهيدرات حيث يمارس الأنسولين عددًا من التأثيرات المختلفة من خلال الارتباط بمستقبلاته المحددة (Annane & Bougle, 2009).

1-5 عمل الانسولين على الجلوكوز

يزيد الأنسولين من استخدام الجلوكوز ويمنع تخليقه ويعتمد نقل الجلوكوز من الدم إلى معظم الأنسجة (باستثناء الكبد وخلايا الدم الحمراء) على هذا الأخير حيث يحفز الأنسولين عن طريق تحريض تخليق مركب الجليكوجين بالإضافة إلى العديد من الإنزيمات المحللة للسكر في الوقت نفسه يمنع الأنسولين تخليق الإنزيمات الرئيسية في استحداث السكر و يعزز الأنسولين دخول الجلوكوز إلى الخلايا عن طريق زيادة عدد الناقلات في غشاء البلازما للخلايا ويُعرف نوعان من النواقل فالنقل الأول يتمثل في النقل المعتمد على Na^+ والنقل المستقل عن Na^+ يحدث النقل المعتمد على الصوديوم في العديد من الأنسجة مثل الظهارة المعوية حيث أن امتصاص الجلوكوز هو دلالة على تدرج تركيزه عن طريق اقتران دخوله إلى الخلية بدخول الصوديوم وبالتالي يعتمد هذا النقل على تدرج تركيز الصوديوم الذي يتم الحفاظ عليه بواسطة مضخة $Na-K-ATPase$ توجد ناقلات الجلوكوز المستقلة في سبعة أشكال مختلفة GLUT1 إلى GLUT7 بحيث GLUT4 هو الناقل ذو أعلى تركيز في الأنسجة الحساسة للأنسولين (عضلات الهيكل العظمي و عضلة القلب و الدهون) يتحكم الأنسولين في العديد من الإنزيمات الموجودة على مفترق طرق المسارات المختلفة مثل Glucose-6-phosphatase (Annane & Bougle, 2009).

2-5 عمل الانسولين على الدهون

الأنسولين له تأثير مضاد لتحلل الدهون عن طريق تقليل إطلاق الأحماض الدهنية الحرة والجلسرين من الأنسجة الدهنية و هذا النسيج حساس بشكل خاص لعمل هذا الهرمون الذي يمارس هذه التأثيرات بتركيزات بلازما أقل 7 إلى 10 مرات من تلك اللازمة لأفعاله الأخرى في الخلايا الدهنية إذ يعزز الانسولين امتصاص الدهون الثلاثية عن طريق زيادة نشاط lipase البروتين الدهني و يزيد من تخليق هذا الأخير من glucose او aspartate كما يتم تحفيز دخول البروتينات الدهنية في المصل الى هذه الخلايا بواسطة الانسولين على مستوى الكبد يعزز تخليق الاحماض الدهنية الحرة و استرة الدهون الثلاثية و أخيرا يعمل كمنظم لتركيزات الكيتونات المنتشرة عن طريق تقليل اطلاقها بواسطة الانسجة الدهنية و اكسدة الاحماض الدهنية الحرة و Acetyl CoA عن طريق زيادة استهلاك الكيتونات على المستوى العضلي (Annane & Bougle, 2009).

3-5 عمل الانسولين على البروتين

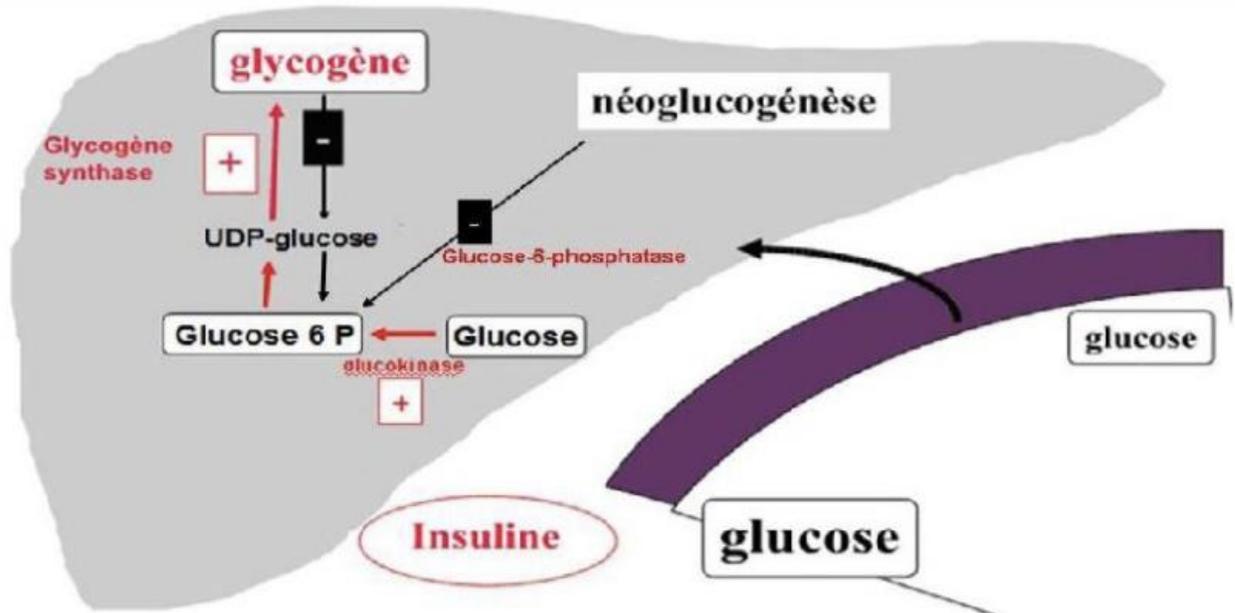
الأنسولين مسؤول عن الحفاظ على توازن النيتروجين بحيث يمارس نشاطه الابتنائي Anabolizing على المستوى العضلي والكبدى بطريقتين تتمثل الطريقة الأولى في عملية تحفيز تخليق البروتين من الأحماض الأمينية البلازمية في الخلية عن طريق تنشيط النسخ والترجمة وفي نفس الوقت تقليل تدهور البروتين (التأثيرات التي تعتمد على AMP الدوري). اما الطريقة الثانية فتتمثل في عملية تثبيط هدم البروتين (انخفاض في تخليق اليوريا) وتكوين السكر من الأحماض الأمينية التي تشكل الجلوكوز (Massik,2008).

6-التأثيرات الفسيولوجية للأنسولين على الانسجة الرئيسية المستهدفة

يلعب الانسولين دورًا أساسيًا في تنظيم كربوهيدرات الجسم من خلال تأثيره بشكل رئيسي على الكبد والعضلات والانسجة الدهنية (Boden, 2004).

1-6- تأثير الانسولين على الكبد

لوحظت التأثيرات الكبدية للأنسولين بشكل رئيسي خلال المرحلة الاولى من افراز الهرمونات ومن اهم تأثيرات الانسولين على الكبد هو التحفيز على تكوين الجليكوجين في خلايا الكبد والانزيمات الرئيسية التي تم تنشيطها بواسطة الانسولين تتمثل في انزيم Glucokinase الذي يقوم بتحويل glucose الى -6- glucose phosphate و Glycogen synthetase بغرض تكوين و بناء glycogen في نفس الوقت يعمل الانسولين على تثبيط الانزيمات المسؤولة على استحداث السكر للحد من التركيز الخلوي للجلوكوز (G6P, Fru-1,6-BD, PEPck-c) و تثبيط الانزيمات المسؤولة عن تحلل الجليكوجين (phosphorylase glycogen) عندما يتجاوز تركيز الجلوكوز الاحتياجات الايضية يحفز الانسولين تحويل الجلوكوز الفائض الى احماض دهنية و ثلاثي الجليسيريد (Triglyceride) اي تكوين الدهون (الشكل 23) (Pons Anne , 2009).



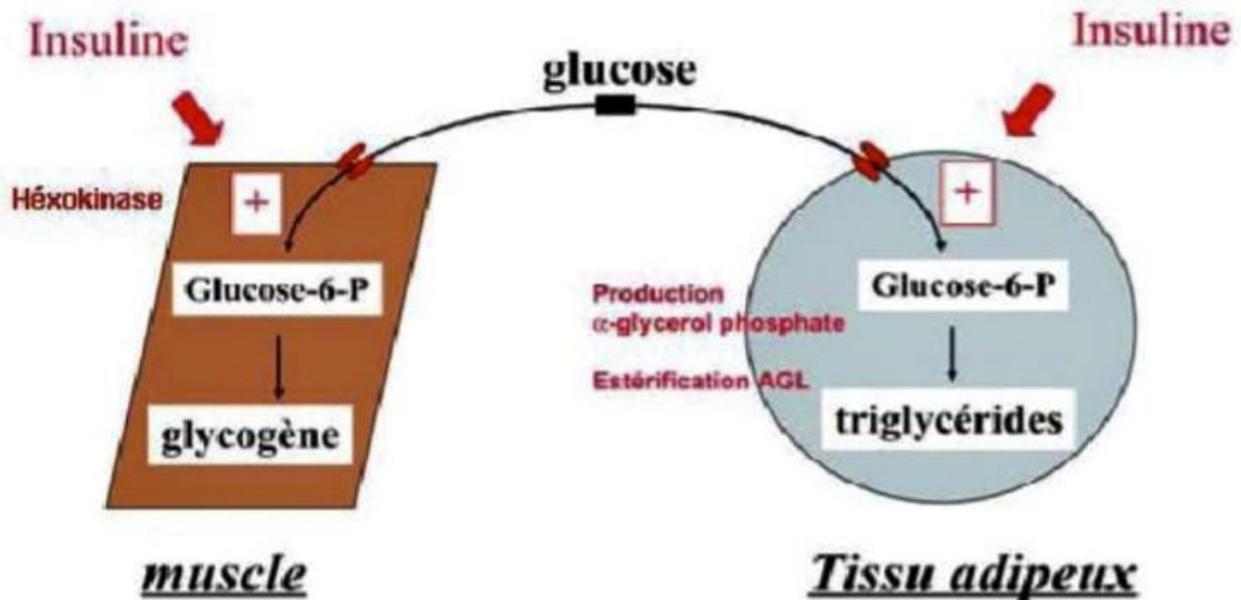
الشكل 23: يوضح تأثير الانسولين على مستوى الكبد (Boden, 2004).

2-6- تأثير الانسولين على العضلات

تعتبر العضلات اكبر نسيج مستهدف للأنسولين و يعد الموقع الرئيسي لترسب المغذيات الزائدة حيث يتم تخزين جزء كبير من الجلوكوز داخل الخلايا العضلية بشكل جليكوجين و ذلك بواسطة تحفيز الانسولين على تكوين و بناء الجليكوجين النشط عندما يكون تركيز الاحماض الامينية في الدم مرتفع تصبح العضلات الموقع الرئيسي لتخزينها يحفز الانسولين النقل النشط للأحماض امينية المنتشرة في الخلايا العضلية والذي يعزز على تخليق البروتين في الخلايا العضلية كما يعتبر الانسولين مثبت محتمل لتحلل البروتين و ان قدرة الانسولين على تخليق البروتينات تجعله مهم لنمو الكائن الحي (Pons Anne , 2009) & (Boden,2004).

3-6- تأثير الانسولين على الانسجة الدهنية

من بين المواقع الرئيسية الأخرى لعمل الانسولين هي الانسجة الدهنية حيث يحفز الانسولين على تكوين الدهون وتخزينها بشكل دهون ثلاثية (TG) كما يسمح بالتقاط الجلوكوز بواسطة الخلايا الدهنية واستخدامه في تحلل السكر مما يؤدي الى انتاج استيل CoA عن طريق نزع الكربوكسيل المؤكسد من Pyruvate و اكسدة هذا الاخير في دورة كريبس ويعمل الانسولين على تحلل الدهون الثلاثية الذي ينتج عنه تكوين احماض دهنية غير استيرية (AGNE) كما له تأثير مثبت على تحلل الدهون الثلاثية المخزنة (الشكل 24) (Pons Anne, 2009) .

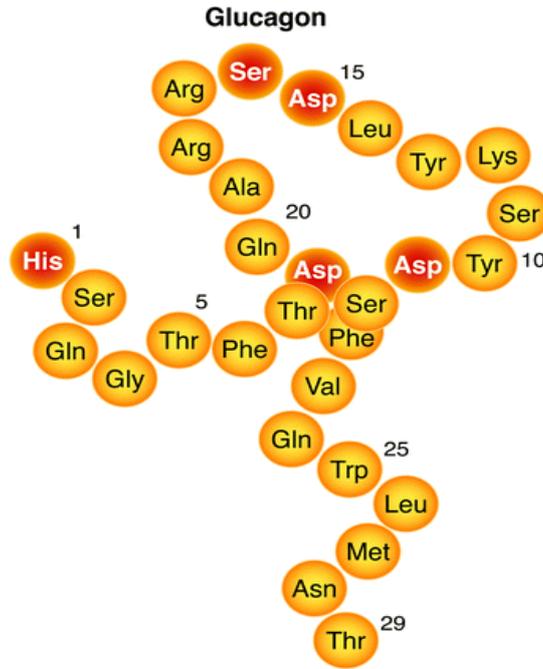


الشكل 24: مخطط يوضح تأثير الانسولين على العضلات والانسجة الدهنية (Boden, 2004) .

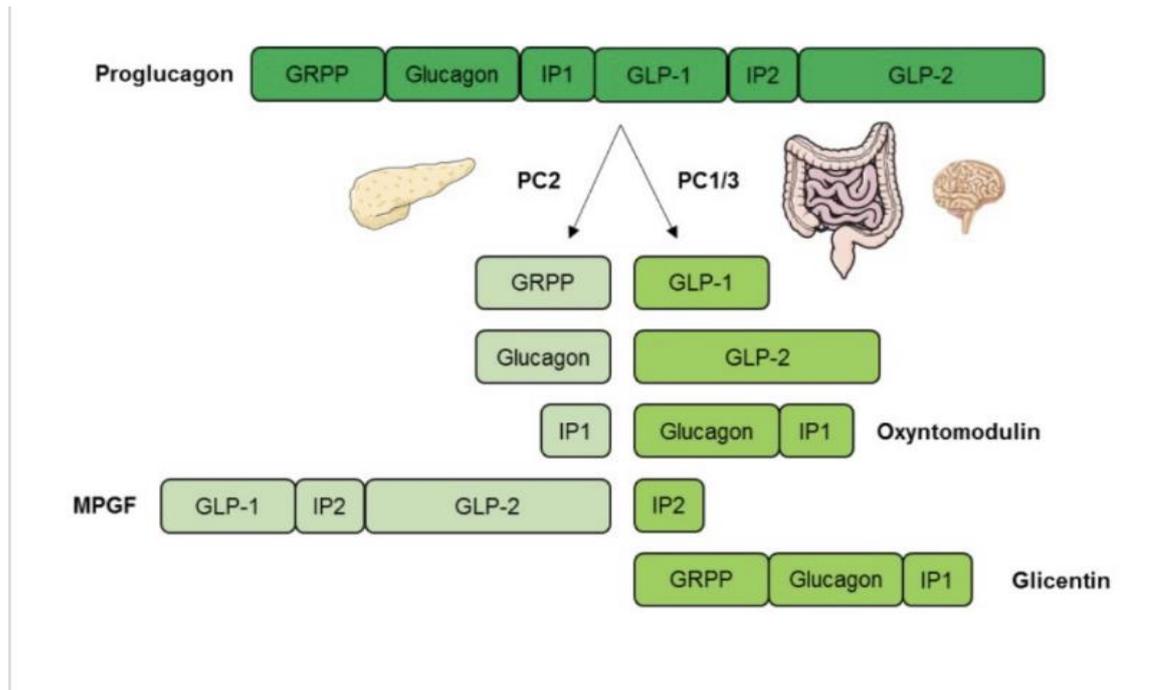
خامسا: النظام الذي يعمل على رفع نسبة السكر في الدم

1- تعريف الجلوكاجون Glucagon

الجلوكاجون هو جزيء ذو بنية بسيطة يتكون من 29 حمض اميني على شكل سلسلة احادية يبلغ وزنه الجزيئي 3,5 كيلو دالتون ولا يحتوي على جسور ثنائية الكبريت (الشكل 25) (Grimaladi, 2005). تم اكتشافه اول مرة في عام 1920 من مستخلص البنكرياس حيث تعمل على ارتفاع نسبة السكر في الدم (Wendt & Eliasson, 2022). يفرز هرمون Glucagon من الخلايا α لجزر Langerhans في البنكرياس و يلعب دورًا مهمًا في الحفاظ على توازن الجلوكوز عن طريق تحفيز انتاج الجلوكوز في الكبد يشق Glucagon من سابق الجلوكاجون (pro-glucagon) الذي يتم التعبير عنه في الخلايا α للبنكرياس و خلايا المعوية الصماء ECL (Enteroendocrine-like cell) و بنسبة طفيفة في الخلايا العصبية (جذع الدماغ). يعمل الجلوكاجون على عكس طبيعة عمل الانسولين اذ يعرف هذا الاخير على انه هرمون محفز للجلوكوز فإن تركيزات الجلوكوز المرتفعة التي تحفز افراز الانسولين من الخلايا β تؤدي الى منع افراز الجلوكاجون، بينما تعتبر تركيزات الجلوكوز المنخفضة من اقوى محفزات افراز الجلوكاجون تتم معالجة سابق الجلوكاجون pro-glucagon بواسطة انزيمات معالجة 1/3 prohormone convertase و 2 prohormone convertase حيث يتم تحويل pro-glucagon الى glucagon عن طريق 2 prohormone convertase و ذلك على مستوى البنكرياس بينما يتم معالجة سابق الجلوكاجون proglucagon بواسطة PC1 على مستوى الامعاء و الدماغ مما يؤدي الى تكوين الببتيد الشبيه بالجلوكاجون GLP-1 و GLP-2 (الشكل 26) (Rix et al., 2019).



الشكل 25: يمثل تركيب وبنية جزيء الجلوكاجون (Unson , 2007).



الشكل 26: يوضح معالجة الانسجة ب Proglucagon (Rix et al., 2019).

تتم معالجة الانسجة الخاصة ب Proglucagon في Glucagon وpancreatic Polypeptide المرتبط ب glicentin و الببتيد المتداخل 1 (IP1) و جزء proglucagon الرئيسي بواسطة الانزيم المحول (PC2). في الامعاء والدماغ تتم معالجة ال Proglucagon بواسطة PC1/3 ويعرف ب prohormone convertase الى الببتيد الشبيه ب glucagon 1 (GLP-1) و الببتيد الشبيه ب glucagon 2 (GLP-2) و oxyntomodulin و الببتيد المتداخل 2 (IP2) و glicentin.

2 - تنظيم افراز هرمون الجلوكاجون

يتم افراز هرمون الجلوكاجون استجابة لنقص مستوى السكر في الدم والصيام لفترات طويلة والتمارين الرياضية والوجبات الغنية بالبروتين كما ينظم افراز الجلوكاجون من خلال العديد من مسارات الغدد الصماء و paracrine عن طريق الوجبات الغذائية و الجهاز العصبي اللاإرادي بواسطة اخراج حويصلات الببتيد المخزنة التي تبدأ بمحفزات افرازية للخلية α البنكرياسية تشمل منظمات تحفيز افراز الجلوكاجون نقص نسبة السكر في الدم و الاحماض الامينية و هرمون الامعاء المعتمد على الجلوكوز عن طريق امتصاص البروتينات و ببتيدي الانسولين و glucose-dépendant insulinotrope peptide (GIP) في حين ان ارتفاع نسبة السكر في الدم فوق 1,6 جرام و Glucagon like peptide-1 (GLP-1) يمنع افراز الجلوكاجون كما يتم تثبيطه بطريقة paracrine بواسطة عوامل مثل: insulin و somatostatin و zinc وربما amylin قد ينظم افراز الجلوكاجون بشكل غير مباشر عن طريق التأثير المحفز على الخلايا β لإفراز الانسولين على عكس الجلوكوز بحيث يبدو ان منظمات افراز الجلوكوز غير الجلوكوز تتوسط في عملها من خلال التغيرات في مستويات cAMP بدلا من المسار المعتمد على الكالسيوم Ca_2^+ (Rix et al., 2019).

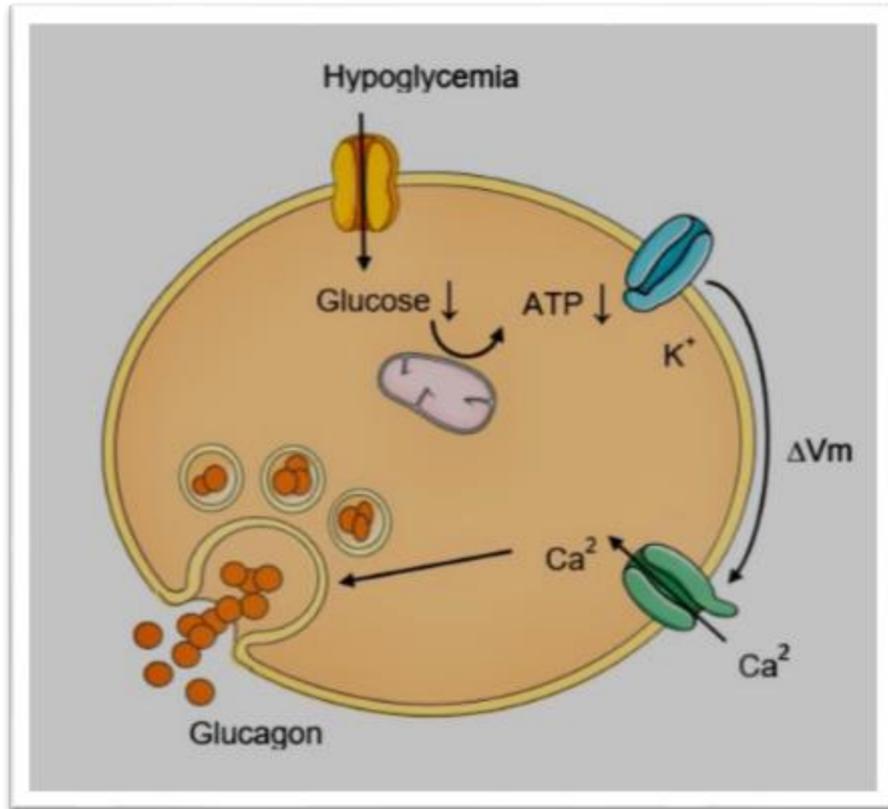
3 - تأثير الجلوكوز على إفراز الجلوكاجون

يعتبر الجلوكوز المنتشر اقوى منظم لإفراز الجلوكاجون حيث تحفز عملية نقص مستوى السكر في الدم

الخلايا α لإفراز الجلوكاجون كما يثبط ارتفاع مستوى السكر في الدم إفراز الجلوكاجون (Gromada et al., 2007) تتضمن الآلية الخلوية لإفراز الجلوكاجون امتصاص الجلوكوز بواسطة ناقل الجلوكوز Glut 1 في الغشاء الخلوي للخلايا α وتحلل الجلوكوز الذي ينتج عنه ATP في ميتاكوندريا خلايا α البنكرياسية.

يؤدي نقص مستوى السكر في الدم و انخفاض مستويات ATP داخل الخلية الى اغلاق قنوات البوتاسيوم الحساسة لل ATP قنوات (KATP) حيث يتم التقليل من تدفق البوتاسيوم K^+ يؤدي هذا الى ازالة استقطاب غشاء الخلية و الذي بدوره يفتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد الكهربائي التي تسمح بتدفق Ca^{2+} مما يسمح بزيادة مستويات الكالسيوم داخل الخلايا وهو المحفز الرئيسي لإخراج حبيبات الجلوكاجون من خلايا الفأ α للبنكرياس على العكس من ذلك فإن الزيادة في مستويات الجلوكوز يزيد من تدفق هذا الاخير الى داخل الخلايا الفأ α مما يؤدي الى زيادة تركيز ATP داخل الخلايا و فتح قنوات KATP الذي يؤدي الى غلق قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد الكهربائي و بتالي منع تدفق Ca^{2+} و إفراز الجلوكاجون (الشكل 27)

(Müller et al., 2017) .



الشكل 27: يوضح الية إفراز هرمون الجلوكاجون المعتمد على الجلوكوز من الخلايا α

(Rix et al., 2019) .

اثناء نقص مستوى السكر في الدم ينخفض تركيز الجلوكوز داخل الخلية مع انخفاض في ATP الناتج عن تحلل السكر في ميتاكوندريا الخلية يؤدي هذا الى اغلاق قنوات البوتاسيوم K^+ الحساسة ل ATP بتالي يزداد تركيز البوتاسيوم داخل الخلية مما يؤدي الى إزالة استقطاب غشاء الخلية وبالتالي فتح قنوات Ca_2^+ المعتمدة على الجهد الكهربائي مما يسمح بتدفق الكالسيوم , تؤدي زيادة تركيز Ca_2^+ داخل الخلية الى افراز الجلوكاجون من خلال افراز الخلايا.

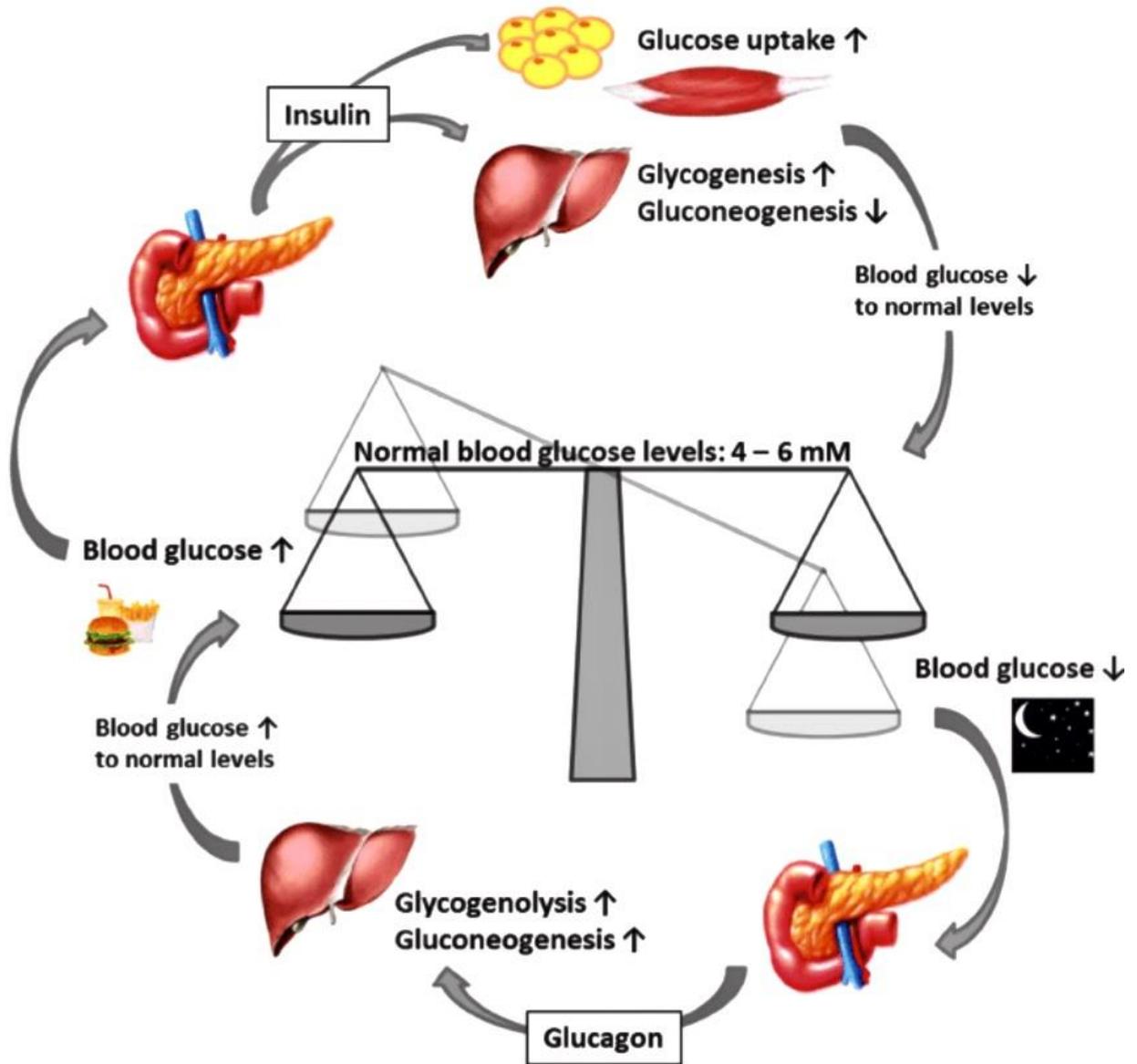
4-الدور الفسيولوجي لل Glucagon

الجلوكاجون هو هرمون مهم للحفاظ على مستوى السكر في الدم في ظل الظروف الفسيولوجية مثل الصيام وممارسة الرياضة يعرف بهرمون الطاقة الأهداف الخلية التي تحمل المستقبل المناسب بشكل أساسي هي خلايا الكبد والخلايا الدهنية وخلايا جزر لانجر هانس ومنطقة ما تحت المهاد والقلب والكليتين.

في الكبد يزيد انتاج الجلوكوز عن طريق تثبيط تخليق الجليكوجين وتحفيز تحلل الجليكوجين وتكوين الجلوكوز فهو محفز لتكوين الكيتون ويمنع تكوين الدهون الكبدية.

يقلل الجلوكاجون من تركيز البلازما للأحماض الامينية عن طريق زيادة امتصاصها الكبدية واستخدامها في تكوين الجلوكوز اثاره متعددة على مستوى كل من الكلى فهو يؤدي الى زيادة إفراز البول للفوسفات والصوديوم وزيادة معدل ترشيح الكبد.

وبالنسبة لتأثيره على القلب فله تأثيرات إيجابية في التقلص الزمني والتقلص العضلي اذ انه علاج فعال للصدمة القلبية وفشل القلب الحاد وفشل القلب المرتبط بجرعة زائدة من مضادات الكالسيوم أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (الشكل 28) (Grimaldi, 2005).



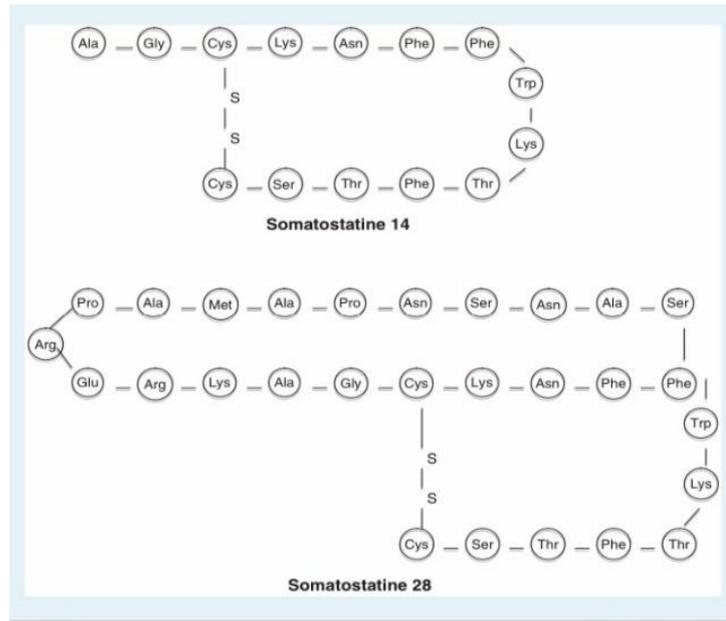
الشكل 28 : يوضح عملية الحفاظ على مستويات الجلوكوز في الدم عن طريق الجلوكاجون والانسولين

(Roder & Wu et al., 2016).

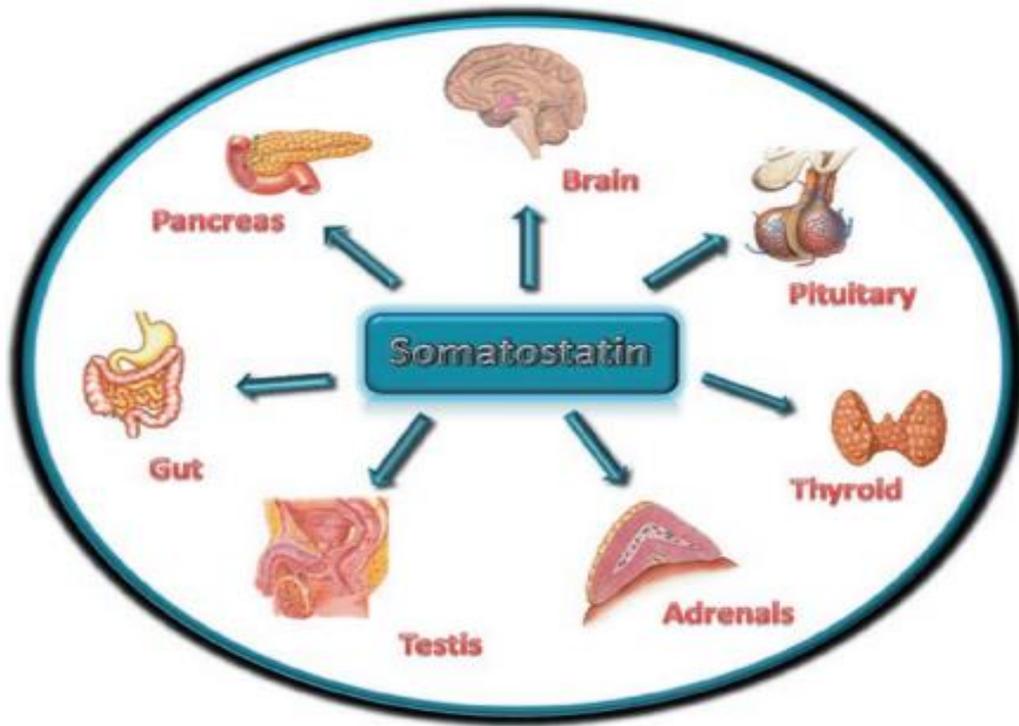
عندما تكون مستويات الجلوكوز في الدم منخفضة يعمل البنكرياس على افراز هرمون الجلوكاجون مما يزيد من مستويات السكر في الدم من خلال تحلل الجليكوجين بعد تناول الوجبة عندما تكون مستويات الجلوكوز في الدم مرتفعة يتم بذلك افراز هرمون الانسولين ولتحفيز امتصاص الجلوكوز في العضلات والانسجة الدهنية المعتمدة على الانسولين وكذلك لتعزيز تكوين الجليكوجين.

5- هرمون Somatostatin

هرمون Somatostatin هو ببتيدي دوري يتميز بآثاره التنظيمية القوية في جميع أنحاء الجسم يُعرف أيضاً باسم الهرمون المثبط لهرمون النمو ويتم إنتاجه في العديد من المواقع ، والتي تشمل الجهاز الهضمي (GI) و البنكرياس والجهاز العصبي المركزي (CNS) يوجد نوعان نشطان من الببتيدي يختلفان في الطول ببتيدي يتكون من 14 حمض اميني و الاخر مكون من 28 حمض اميني يتداخل الشكلان بشكل كبير في النشاط ويختلفان بشكل أساسي في موقع تأثيرهما حيث يعمل الببتيدي الأقصر المتكون من 14 حمضاً بشكل أساسيا في الدماغ بينما يعمل الببتيدي الأطول المتكون من 28 حمضاً أمينياً في الجهاز الهضمي نصف عمره ما بين 1 إلى 3 دقائق. يعمل Somatostatin على تثبيط افرازات الجهاز الهضمي والغدد الصماء والافرازات الخارجية والبنكرياس والغدة النخامية. يفرز هرمون Somatostatin بواسطة الخلايا دالتا التي تشكل 5 % من خلايا جزر لانجر هانس للبنكرياس (الشكل 29) (Sharma, 2019). يفرز Somatostatin استجابة لارتفاع تركيزات الجلوكوز حيث يتم تحفيزه بواسطة الاحماض الامينية lysine و Arginine ارتباط Somatostatin بمستقبلاته الموجودة على سطح خلايا البنكرياس α و β يؤدي الى تثبيط افراز هرمون الجلوكاجون والانسولين (Hartig & Cox, 2020).



الشكل 29: يمثل تركيب و بنية جزئ السوماتوستاتين (Fрати & Antoine, 2011).



الشكل 30: يوضح الإجراءات الهرمونية لسوماتوستاتين (Kumar & Grant, 2009).

A

Adéva-Andany, M. M., González-Lucán, M., Donapetry-García, C., Fernández-Fernández, C., & Ameneiros-Rodríguez, E. (2016). Glycogen metabolism in humans. *BBA clinical*, pp 5, 85-100.

Adéva-Andany, M. M., Pérez-Felpete, N., Fernández-Fernández, C., Donapetry-García, C and Pazos-García, C. (2016). "Liver glucose metabolism in humans." *bioscience reports* 36 (6): 1–15. <https://doi.org/10.1042/BSR20160385>.

Alexis, G.D. (2014). étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Amphithéâtre Charpak, Saint Denis de La Réunion. pp (170), 18.

Annane, D., Bougle, A. (2009). Effect of insulin: from the cell to the total body. In *Annales Francaises D'anesthesie et de Reanimation* (Vol. 28, No. 5, pp. e193-9).

Assistance scolaire personnalisée. 2010 "le contrôle des flux de glucose dans l'organisme" , reu des écoles https://www.assistancescolaire.com/eleve/terminale/specialite-svt/reviser-le-cours/t_spesvt_14#:~:text=La%20consommation%20de%20glucose%20par,l'activit%C3%A9%20de%20ces%20cellules. pp (8), 1

Auralien, P. (2010). Profils glycémiques périopératoires des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de l'aorte abdominale. thèse de doctorat, Université Henri Poincaré, Nancy 1, Faculté de médecine de Nancy 9 avenue de la forêt de Haye. pp :(90), 17.

Awuchi, C. G., & Amagwula, I. O. (2021). Biochemistry and nutrition of Carbohydrates. *global journal of research in agriculture and life sciences*, India (12), 6.

B

Baalbaki, L. (2013). Les traitements innovants du diabète de type:1 focus sur la greffe des ilots de Langerhans (son historique, son optimisation de ses défis réglementaire). Université Joseph Fourier Grenoble pharmacie. HAL Id : dumas-00773110. pp :(131), 18.

Bastein, S. (2020). Les Produits sucres quelle sont les impacts sur les métabolismes ? Travail presenter à :ednh école de diabétique et nutrition humaine campus de Nice pp:(18), 2-3.

- Bernoussi, M. (2018).** “Maladies héréditaires du métabolisme : les glycogenoses.” université Mohammed v de rabat.N :138 pp:(200).
- Boden, G. (2004).** Gluconéogenèses and glycogénolyses in health and diabetes. Journal of Investigative Medicine, 52(6), 375-378.
- Bogdanos, D. P., Gao, B., & Gershwin, M. E. (2013).** Liver immunology. Comprehensive Physiology, American physiological society. pp: 3(2), 567-598.
- Botham M.K., Anthony, W & Rodwel, V.W., Kennelly P. J & Bender D.A.(2017).** Biochimie de Harper. Métabolisme des glucides. Ed De Boeck Supérieure. 192p.
- Bourlon, M. (2018).** "L'intérêt du glucose intraveineux dans l'amélioration du travail obstétrical : étude des pratiques en lorraine to cite this version : HAL Id : Hal-01868082 Soutenance et Mis à Disposition de l'ensemble de La contact : Ddoc-Memoires Contact@univ-Lorr.” university of lorraine.p:21.
- Byerley. (2022).** Apus : An Introduction To Nutrition version 1. Open Education Resource (OER) LibreTexts Project. University of california.pp: (269), 4-3-1.

C

- Care, D. (2022).** Classification and diagnosis of diabetes:standards of medical Care in Diabetes—2022. American diabetes association professional practice committee .Diabetes Care, 45, S17-S38.
- Chiang John,Y.L. (2014).** Liver physiology: Metabolism and detoxification.Pathobiology of human diseases, (2014). 1770-1782.
- Coulibaly, N. (2019).** Troubles hypoglycémiques chez les nouveau-nés de 0-7 jours à l'hopital nianankoro fomba de segou, faculté de médecine et d'odontostomatologie (Doctoral dissertation, USTTB).pp:23.

D

- Dąbrowski, A., Jurkowska, G., and Wereszczyńska-Sięmiątkowska, U. (2007).** “Choroby trzustki,” in choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, ed. A. Szczeklik (Warszawa: Medycyna Praktyczna),857-880.
- Drouin, P., Blicke, J.F and Charbonnel, B., Eschwege, E & Guillausseau P.J., Plouin, et al. (2000).** Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères.In Annales médicales de Nancy et de Lorraine Diabetes et metabolism (Paris) ; 2000. 25 :72-83

Dubois-Laforgue ,D.(2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)Endocrinologie-Nutrition, 10-366-C-10

Douesnard,S. (2007). “Brochure d’information sur le diabète.” Unité d'Endocrinologie - Diabétologie pédiatrique.pp(44):15.

F

Faure, P. (2012). “Digestion et absorption des glucides.” In , Université Joseph Fourier de Grenoble-Tous droits réservés. www.medatice-grenoble.fr.Doi:10.1684/abc.2011.0588. pp.(39): 3

Frédéric,D.(2012)." Collection sucre et santé digestion et métabolisme des glucides" <http://docplayer.fr/20136571-Collection-sucre-et-sante-digestion-et-metabolisme-des-glucides.html>.chef de service d'endocrinologie au Centre Hospitalier de Luxembourg.pp. (19):7.

Frati, A., Antoine, M., Rodenas, A., Gligorov, J., Rouzier, R., & Chéreau, E. (2011, July). Somatostatin in breast cancer. In Annales de biologie clinique (Vol. 69, No. 4, pp. 385-391).doi:10.1684/abc.2011.0588

G

Gonzalez, J. T., Fuchs, C. J., Betts, J. A., & Van Loon, L. J. (2016). Liver glycogen metabolism during and after prolonged endurance-type exercise. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 311(3), E543-E553.

Grimaldi, A. (2005). “Traité de diabétologie glucagon.” Paris: Flammarion, pp. 67-89.

Gromada, J., Franklin, Wollheim, C.B. (2007). Alpha-cells of the endocrine pancreas & I: 35 years of research but the enigma remains. Endocr. Rev;28(1):84–116. [PubMed]

H

Hartig, S.M., and Cox, A.R. (2020). Paracrine signaling in islet function and survival. J Mol Med (Berl) 98, 451–467.

Hamdi, T. (2019). “Analyse de l’évolution de la glycémie des patients diabétiques Insulinodépendants To Cite This Version :” toulon école national des sciences Informatiques (Tunis),2019.Français.pp:(135), 14-19.

Hammiche, A., & Brahamia, B. R. (2012). Essai d'évaluation des coûts de prise en charge du diabète sucré en Algérie : cas du pied diabétique au C.H.U de sétif (Doctoral dissertation, Université Abderrahmane mira bejaia/aboudaou). (220),13.

I

Ikle, J. M., & Gloyn, A. L. (2021). 100 Years of insulin: A brief history of diabetes genetics: insights for pancreatic beta-cell development and function. 250(3), R23-R35.

J

Jensen, E.T., Stafford, J.M&Saydah, S & Tandon, N et al.(2021). Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care;44:1573–1578 Google Scholar Crossref PubMed.

Joshi, S. R., Parikh, R. M., & Das, A. K. (2007). Insulin-history, biochemistry, physiology and pharmacology. Journal-association of physicians of India, 55(L), 19.

k

Khowala, S., Deepak, V & Samudra, P.B. (2008). Biomolecules :(introduction , structure , function). Carbohydrates Drug Development and Biotechnology Indian Institute of Chemical Biology 4, Raja S. C. Mullick Road. Kolkata-700032. INDIAEmail: sumankhowala@iicb.res.in Revised 04-June-2008.

kumar, U & Grant, M.(2009) “Somatostatin and Somatostatin Receptors.” Results and Problems in Cell Differentiation 50 (March): 137–84.
https://doi.org/10.1007/400_2009_29.

Karpińska, M., & Czauderna, M. (2022). Pancreas—Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism. Frontiers in Physiology, 317.

L

Laverdet, B. (2013). Physiopathologie du pancréas : Rôle de l'inflammation dans la cancérogénèse du Pancréas exocrine. Université de Limoges. (88), 13-16.

Lebreton, F. (2014). Signaux électriques des îlots pancréatiques enregistrés sur matrices de microélectrodes : caractérisation et application au phénotypage d'animaux transgéniques (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux). (221), 29-30

Lecompte, S. (2012). étude du rôle du gène PROX1 dans le diabète de type 2. Université du droit Et de la santé Lille 2 : Thèse de Doctorat en sciences de la vie et de la santé. p (160), 19.

Ludivine, M. (2013). “Activité Physique et Produits Dérivés Du Soja : Intérêts dans la Prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1.education. Université Rennes 2,2012.français (285) , 14.

Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15-37.

M

Massik ,K. (2008). “Introduction de l’insuline et de diabète.” <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14736/P0162008.pdf>.

Monnier, L, Colette C. (2014). Définition et classifications des états diabétiques. Diabétologie Elsevier Masson SAS : 33p.

Müller, T. D., Finan, B., Clemmensen, C & DiMarchi, R. D., & Tschöp, M. H. (2017). The new biology and pharmacology of glucagon. *Physiological reviews*, 97(2), 721-766.

N

Nelson, D.L.,Cox,M.M.(2017).lehninger principales of Biochemistry Ed:W,H.freeman & Coltd;7H ed.2017édition (1 janvier2017) 1328p.

O

Ousmaal,M.F.(2017).cours de biochimie les glucides.université d'amger 01.Biochimie. pp: 3-53.

P

Pons Anne, E. (2009). Influence de l'obésité sur l'insulinémie chez le chien sain : étude expérimentale (Doctoral dissertation).école national veterinaire Toulous Thése : 2009 – TOU 3 – 4009.(173), 55-56.

R

Rix, I., Nexøe-Larsen, C., Bergmann, N. C., Lund, A., & Knop, F. K. (2019). Glucagon physiology.(Updated 2019 Jul 16) Center for Clinical Metabolic Research.National Library of Medicine.

Robert, D.U. (2020). Insulin: Additional information. Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School. New from Britannica. pp:6.

Rewers, A., Dong, F., Slover, R. H., Klingensmith, G. J., & Rewers, M. (2015). Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *Jama*, 313(15), 1570-1572.

Roder, P. V., Wu, B., Liu, Y., & Han, W. (2016). Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental and Molecular Medicine*. 48, 1-19.

S

Sharma, S. (2019). Physiology, Somatostatin, (sandeep.sharma@bhsi.com). Mercy Nazareth Hospital Philadelphia PA. (3), 1

Seino, S., Shibasaki, T., & Minami, K. (2011). Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J. cl. Inv.*, 121(6), 2118-2125.

Swanson, T, Kim, S., & Glucksman, M. (2010). Glycogen metabolism. In Swanson, T, et al. (Eds.), *Biochemistry, Molecular Biology and Genetics* (5th ed., pp. 97–104). Lippincott, Williams & Wilkins.

T

Tattersall, R. B. (1974). Mild familial diabetes with dominant inheritance. *QJM: An International Journal of Medicine*, 43(2), 339-357.

Tattersall, R. B., Fajans, S. S., & Arbor, A. (1975). A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*, 24(1), 44-53.

Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018 502p, 26-32.

Thierry, C. (2021). Rôle du propeptide de la sortiline et de ses dérivés dans les mécanismes de survie de la cellule bêta pancréatique, Guillaume DAZIANO Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire - UMR7275 CNRS, 3 décembre 2021 à l'IPMC, Valbonne Sophia Antipolis p:41.

Tiwari, K., & Kumar, D. (2018). Recent classification of diabetes mellitus. *Himalayan Journal of Health Sciences*. pp. 52-57.

U

Unson, C. G. (2007). Glucagon and the glucagon receptor: Merrifield years at the interface of chemistry and biology. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 13(1), 19-27.

V

Valérie Beaulieu, B.Sc. (2002). Modifications induites par l'entraînement en endurance sur la compartimentation et la structure du glycogène hépatique (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières). (70), 2-3.

Vily-Petit, J. (2020). Effets protecteurs de la néoglucogenèse intestinale dans le développement de l'obésité et de ses complications (Doctoral dissertation, Université de Lyon). *Journal of Health Sciences*, p : 52-57.

W

Warner, S.O., Yao, M.V., & Cason, R.L. and Winnick, J.J., (2020). Exercise-induced improvements to whole body glucose metabolism in type 2 diabetes: the essential role of the liver. *Frontiers in Endocrinology*, pp.567.

Wendt, A., & Eliasson, L. (2022). Pancreatic alpha cells and glucagon secretion: Novel functions and targets in glucose homeostasis. *Current Opinion in Pharmacology*, 63, 102199.

Wewer Albrechtsen, N. J., Kuhre, R. E., Pedersen, J., Knop, F. K., & Holst, J. J. (2016). The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia. *Biomarkers in medicine*, 10(11), 1141-1151.

Y

Yamada, T., Hasler, W. L., and Inadomi, J. M. (2005). "Structural anomalies and hereditary diseases of the pancreas," in *Gastroenterology*, ed. Y. Yamada (Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins), p: 80–90.

الفصل الثاني

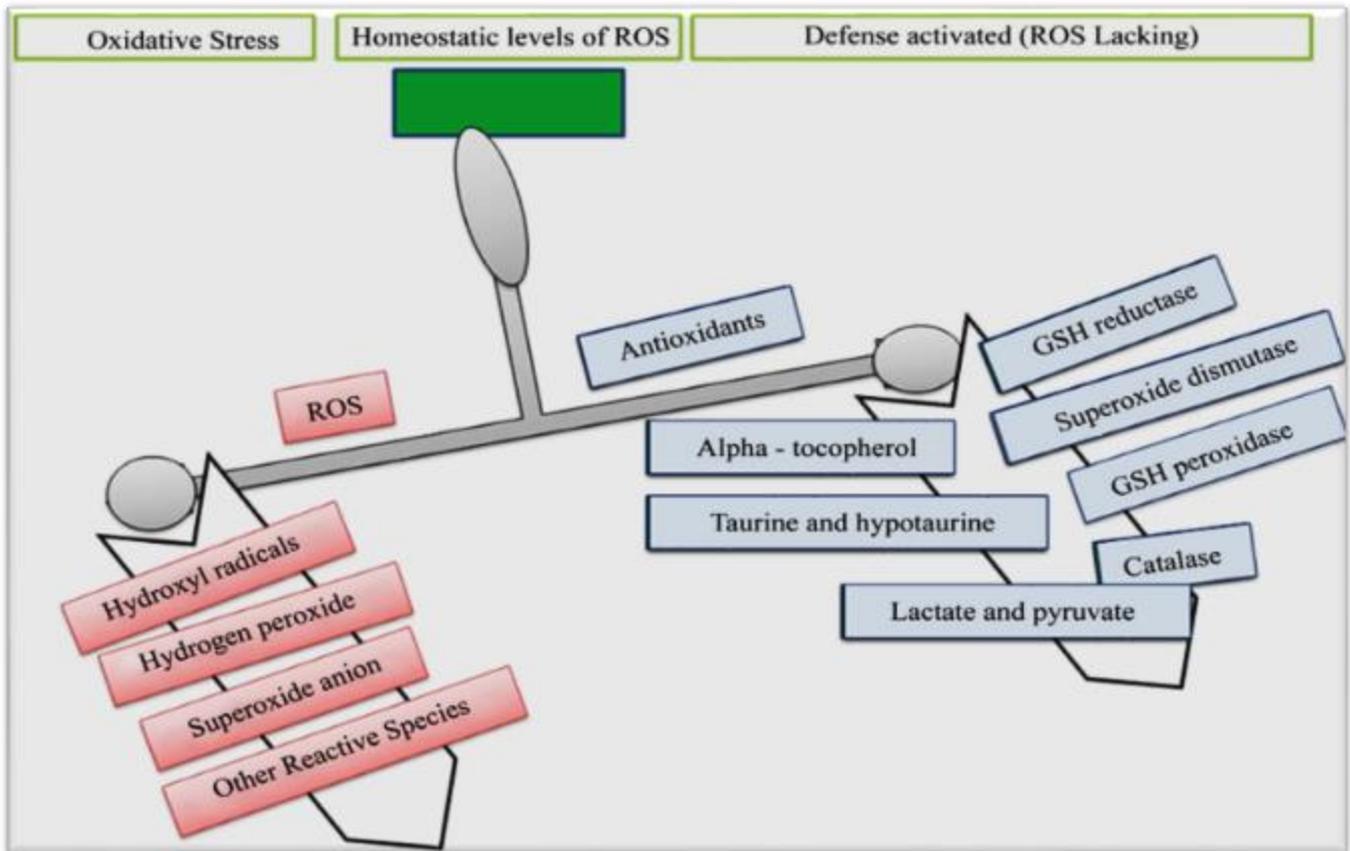
الاجتهاد التأكسري

أولا : الاجهاد التأكسدي

1-الاجهاد التأكسدي

تم تعريف مفهوم "الإجهاد التأكسدي" في الأصل من قبل Sies في عام 1985 على أنه اختلال في التوازن بين إنتاج أنواع الأكسجين النشطة (ROS) ومضادات الأكسدة (Antioxydants) التي من المحتمل أن تؤدي إلى أضرار هيكلية ووظيفية مما يؤدي إلى خلل في الوظائف الخلوية وتعطيل العمليات الخلوية الحيوية، حيث تتسبب العديد من العمليات البيولوجية الطبيعية في أجسادنا مثل التنفس هضم الطعام واستقلاب الكحول والأدوية وتحول الدهون إلى طاقة وأيضا عاداتنا الغذائية السيئة في الزيادة بشكل غير طبيعي في إنتاج الجذور الحرة في أجسامنا على المدى الطويل تتسبب في إتلاف الجزيئات الحيوية الأساسية مثل أكسدة الدهون والحمض النووي والبروتينات حيث تنتج العديد من الاختلالات الخلوية عن هذه الأضرار البيو كيميائية متغيرة حسب مستوى الإجهاد فقد تم تحديد العديد من الأمراض المزمنة التي تنطوي عن الإجهاد التأكسدي مثل أمراض القلب و الأوعية الدموية و السرطان و الاضطرابات التنكسية العصبية وكذلك مرض السكري

(Di Meo et al., 2020) and (Sharifi-Rad et al., 2020) (الشكل 31).



الشكل 31: مخطط يوضح عدم التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة (Taibur et al., 2012) .

2- الجذور الحرة

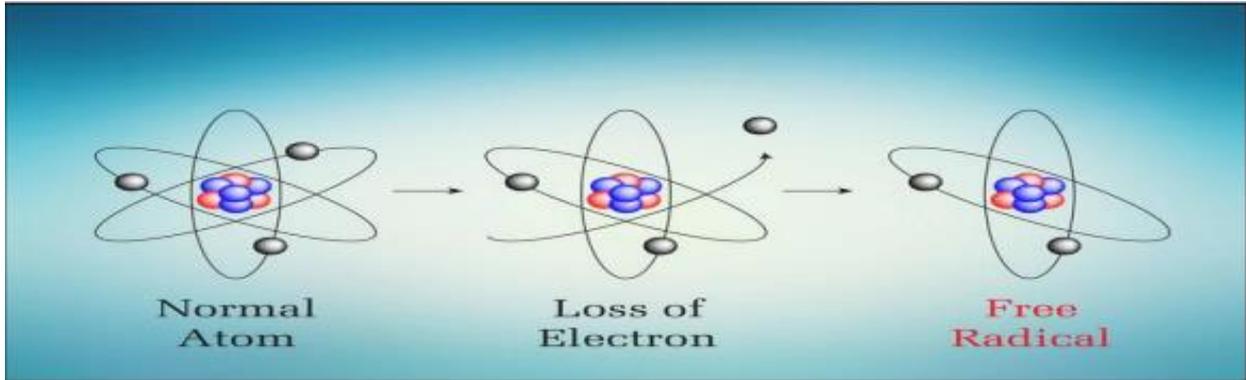
ان مصطلح أنواع الأكسجين النشطة هو مصطلح لا يشمل فقط الأنواع الجذرية المشتقة من الأكسجين مثل أنيون فائق الأكسيد ($O_2^{\bullet-}$) ولكن يشمل أيضا بعض المشتقات الغير جذرية مثل فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) فهي عبارة عن أنواع كيميائية تحتوي على واحد أو أكثر من الإلكترونات الغير مزدوجة في مداراتها الخارجية حيث يتم إنتاجها بشكل مستمر في جسم الكائن الحي و تتفاعل بسهولة مع جميع الجزيئات البيولوجية الكبيرة مما يؤدي إلى تأكسدها وفقدانها الوظيفية، عندما لا يتم تحييد الجذور الحرة في الكائن الحي تتطور العديد من الحالات المرضية لذلك طورت أنظمة دفاع مضادة للأكسدة للحماية منها وتحويل هذه المواد السامة لصالحها من خلال استخدامها في العمليات الفسيولوجية بالتالي يشير هذا إلى أن أنواع الأكسجين النشطة مواد لها دور مزدوج سواء كانت تعمل كعوامل ضارة أو وقائية (Halliwell, 1993) and (Di Meo et al., 2020).

2-1- تعريف الجذور الحرة

ان الجذور الحرة عبارة عن جزيئات تتكون في جسمنا أو تنتجها عوامل خارجية

(Pham-Huy et al., 2008)، حيث تعتبر تفاعلاتها الكيميائية جزءا من العمليات الكيميائية الأساسية لعملية التمثيل الغذائي الطبيعي حيث يمكن أن تعمل كجزيئات إشارات مهمة في ظل الظروف الفسيولوجية والفيزيولوجية المرضية (Phaniendra et al., 2015)، إن الجذور الحرة عبارة عن ذرة أو جزيء يحتوي على واحد (أو أكثر) من الإلكترونات الغير مرتبطة نتيجة لفقدان واحد (أو أكثر) من الإلكترونات في مدارها الخارجي مما يؤدي إلى تكوين رابطة نصفية يجب إشباعها بالنهب المحلي للإلكترونات من خلال تفاعل الشوارد الحرة مع جزيئات مستقرة من أجل الوصول إلى استقرارها الكهروكيميائي حيث أن الجزيء المستقر الذي يأخذ منه الإلكترون يصبح بدوره جذرا حرا لكونه يصبح أيضا بإلكترون غير مزدوج وبالتالي بدء تفاعل تسلسلي حقيقي يدمر الخلايا (Guerra et al., 2020) (الشكل 32).

تعرف هذه الجزيئات النشطة باسم أنواع الأكسجين النشطة (ROS) وأنواع النيتروجين النشطة (RNS) (Niedzielska et al., 2016) حيث تنتج باستمرار في ظل الظروف الفسيولوجية (Taibur et al., 2012).



الشكل 32 : مخطط يوضح عملية تشكيل الجذور الحرة (Pillou, 2014).

2-2- أنواع الجذور الحرة

من بين جميع أنواع الجذور الحرة المحتمل حدوثها في الخلايا من الضروري التمييز بين ثلاثة مجموعات هي تتمثل في الآتي :

الجذور الأولية: تلعب دور خاص في علم وظائف الأعضاء تتشكل بنقل الإلكترونات إلى ذرة الأكسجين، متوسط عمرها قصير جدا مثل أنيون فائق الأكسيد ($O_2^{\cdot-}$) وجذر الهيدروكسيل (OH^{\cdot}) أو الى ذرة نيتروجين مثل أكسيد النيتريك (NO^{\cdot}) (Favier, 2003).

➤ **الجذور الثانوية:** هي تلك التي تشكلت عن طريق نقل جذر أولي إلى ذرة من جزيء عضوي أو عن طريق تفاعل جذرين أوليين مع بعضهما البعض، تتميز بمتوسط عمر أطول (Avello et al., 2006).

➤ **أنواع أخرى مشتقة من الأوكسجين:** ليست جذورا حرة ولكنها أيضا نشطة ويمكن أن تكون سلانف جذرية مثل الأكسجين المفرد ($1O_2$) و فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2).

الجذور الحرة وسلانفها هي من عائلة كيميائية نشطة تسمى أنواع الأكسجين النشطة (Favier, 2003).

3-2- أنواع الجذور الحرة النشطة (ROS)

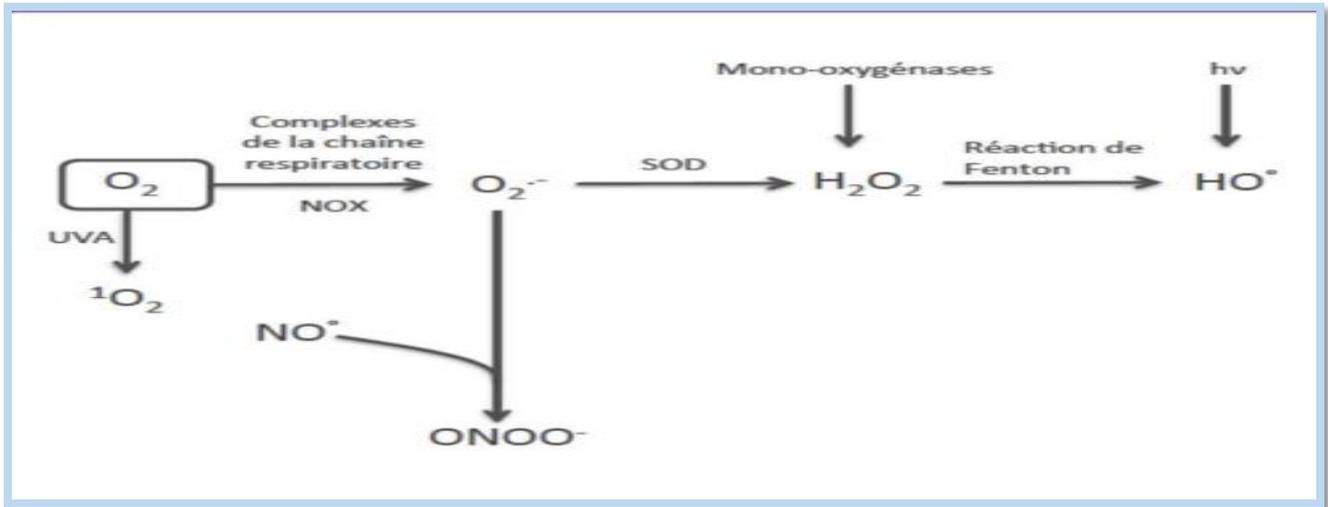
أنواع الجذور الحرة النشطة (ROS) هي مجموعة من مشتقات الأوكسجين الجزيئي التي تحدث كسمة طبيعية للحياة الهوائية اذ تتكون عن طريق تفاعلات الأوكسدة والاختزال أو الإثارة الإلكترونية وتنقسم إلى نوعين جذرية وغير جذرية (Sies et al., 2020)، بحيث ان الأنواع الجذرية هي الأنواع التي تحتوي على إلكترون واحد على الأقل غير مرتبط في ما يحيط بنواة الذرة وهي قادرة على الوجود المستقل حيث أن جزيء الأوكسجين نفسه هو جذري والأنواع الغير جذرية ليست جذورا حرة ولكن يمكن أن تؤدي بسهولة إلى تفاعلات الجذور الحرة في الكائنات الحية (Phaniendra et al., 2015) (الجدول 3) .

الجدول 3: يمثل أنواع الأوكسجين النشطة الرئيسية الجذرية والغير جذرية (Dwassy, 2014) .

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)	
Radicalaire	Non radicalaire
Radical superoxyde: $O_2^{\bullet -}$	Peroxyde d'hydrogène: H_2O_2
Radical hydroxyle: OH^{\bullet}	Ion hypochlorite: ClO^-
Peroxyle: RO_2^{\bullet}	Ozone: O_3
Alkoxyde: RO^{\bullet}	Oxygène singulet: 1O_2
Hydroperoxyde: HO_2^{\bullet}	Peroxynitrite: $ONOO^-$

3- آليات إنتاج أنواع الاكسجين النشطة الرئيسية

هي أنواع مشتقة تتشكل من اختزال الأوكسجين الجزيئي، حيث يعتبر الأوكسجين حيويًا وشديد التأثير لأنه يحتوي في مداراته الخارجية على إلكترونين عازبان يدوران بالتوازي يمنحها التكوين استقرارًا عاليًا للغاية وتفاعلية منخفضة مما يسمح لها بالتفاعل فقط مع جزيئات مثلها و من ناحية أخرى ورهنا بإمدادات كافية من الطاقة يمكن لجزيء الأوكسجين بسهولة الحصول على إلكترون إضافي عن طريق الاقتران بأحد إلكتروناته الغير مرتبطة (Ighodaro, 2018) and (Guerra et al., 2020) من 2 إلى 3٪ من الأوكسجين يتحول إلى أنواع أوكسجين نشطة، ففي الخطوة الأولى يتم تكوين جذر أنيون فائق الأوكسيد ($O_2^{\bullet -}$) مما يؤدي لاحقًا إلى إنتاج أنواع أخرى من أنواع الأوكسجين النشطة (Dwassy, 2014) (الشكل 33) .



الشكل 33: يوضح آلية تشكل أنواع الأوكسجين النشطة (ROS) (Ouznadji & Desmons, 2020).

3-1- أنيون فائق الأوكسيد ($O_2^{\bullet -}$)

أنيون فائق الأوكسيد يتكون نتيجة اختزال أحادي التكافؤ للأوكسجين الجزيئي من خلال إضافة إلكترون إلى الأوكسجين الجزيئي (Wilson et al., 2003)، بحيث يدخل أحد المدارات لتشكل زوج إلكترون هناك لكي يعطي جذر أنيون فائق الأوكسيد ($O_2^{\bullet -}$) (Halliwell, 2006) الذي يعتبر تفاعله منخفضًا مع المركبات البيولوجية (Michel, 2012) وهو مستقر نسبيًا و ليس شديد النشاط ويكون نصف عمره قصير في الوسط المائي بسبب المنافسة بين تفاعلات الاختزال وعدم التناسب و يساهم في تكوين أنواع جذرية أكثر تفاعلاً

(St- Louis, 2011) and (Bensakhria, 2018).



2-3- فوق أكسيد الهيدروجين (H₂O₂)

ينتج فوق أكسيد الهيدروجين عن اختزال الأوكسجين بمقدار إلكترونين (Wilson et al., 2003) حيث يخضع أنيون فائق الأوكسيد (O₂^{•-}) في وسط بروتوني عموماً لتفاعل غير تناسبي تلقائي مما يؤدي إلى تكوين فوق أكسيد الهيدروجين (H₂O₂) والأوكسجين (St-Louis, 2011) حيث يعتبر فوق أكسيد الهيدروجين من الجذور الحرة المحتملة السامة قليلة التفاعل، بالإضافة إلى قدرتها على عبور الأغشية (Shields et al., 2021).



3-3- جذر الهيدروكسيل (HO[•])

جذر الهيدروكسيل (OH[•]) هو من الجذور الأكثر سمية التي تظهر تفاعلية شديدة، نصف عمره محدود (9-10) ثوان فهو يعمل وفقاً لآليات معينة، أما عن طريق تمزيق إلكترون أو ذرة هيدروجين أو عن طريق الإضافة معاً على الروابط المزدوجة، أهدافهم البيولوجية هي معظم الجزيئات العضوية وغير عضوية للخلايا ولا سيما الحمض النووي حيث يتم إنشاؤه في الخلايا (Michel, 2012) and (Di Meo & Venditti, 2020) إما عن طريق :

- إنشاء جذر الهيدروكسيل (HO[•]) عن طريق تفاعل فوق أكسيد الهيدروجين (H₂O₂) مع أنيون فائق الأوكسيد (O₂^{•-}) (Phaniendra et al., 2015) (réaction d'Haber-Weiss) حسب التفاعل الآتي :



- أو تحلل فوق أكسيد الهيدروجين (H₂O₂) المحفز بالمعادن الانتقالية، خاصة الحديد (Fe) أو النحاس (Cu) من خلال تفاعل فينتون (Shields et al., 2021) (la réaction de Fenton) حسب التفاعل الآتي :



3-4- الأوكسجين الأحادي (1O₂)

الأوكسجين الأحادي ليس جذراً حراً ولكن يمكن أن يتشكل في بعض ردود الفعل الراديكالية حيث ينشأ من جزيئات فوق أكسيد الهيدروجين، فعند تحلله يولد جزيئات أنيون فائق الأوكسيد (O₂^{•-}) وجذر الهيدروكسيل (HO[•]) (Shiv, 2011) ويتميز هذا النوع من الأوكسجين بوجود إلكترونات محيطية ذات دوران مضاد فهو غير مستقر للغاية

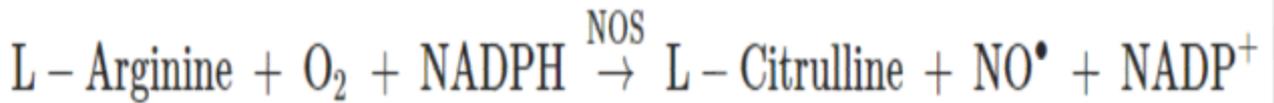
ومتفاعل للغاية يتم تعطيله عند ملامسته للجزيئات الموجودة في بيئته وخاصة الماء عن طريق إطلاق الطاقة ، عمرها محدود للغاية (Bensakhria, 2018) .



3-5- أكسيد النيتريك (NO[•])

أكسيد النيتريك (NO[•]) هو رسول بين الخلايا موجود في جميع الفقاريات، يعدل تدفق الدم وتجلط الدم والنشاط العصبي وغيرها من العديد من الأنشطة البيولوجية (Phaniendra et al., 2015) .

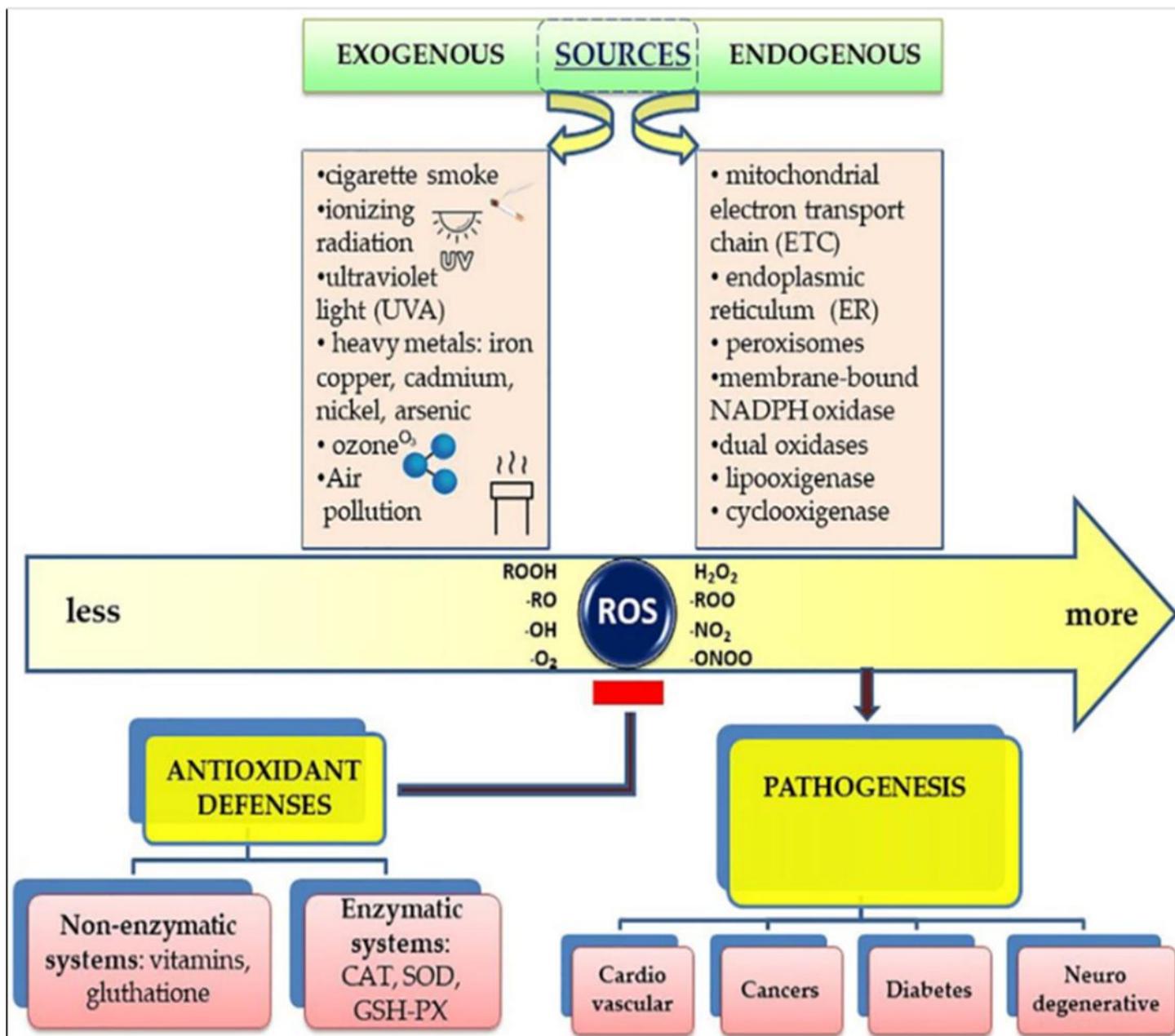
يتكون جذر أكسيد النيتريك (NO[•]) من ذرة أكسجين وذرة نيتروجين ويتم انتاجه من الأحماض الأمينية (arginine) بواسطة انزيم NO-synthase (NOS) ويتأكسد الأرجينين بنصف جزيء من الأكسجين والآخر يشكل جزيء من جذر أكسيد النيتريك (NO[•]) في ظل الظروف الفسيولوجية اذ يكون أكسيد النيتروجين ضعيف التفاعل إن عمل أنيون فائق الأكسيد على أكسيد النيتروجين هو الذي يؤدي إلى تكوين كواشف ذات تفاعل عال (Boyer, 2011) and (Pacher et al., 2007) (الشكل34) .



الشكل 34: يوضح إنتاج أكسيد النيتريك (NO[•]) من خلال أكسدة Arginine NOS إلى Citrulline وأكسيد النيتروجين عن طريق استهلاك NADPH والأكسجين الجزيئي (Phaniendra et al., 2015) .

4-مصادر الجذور الحرة

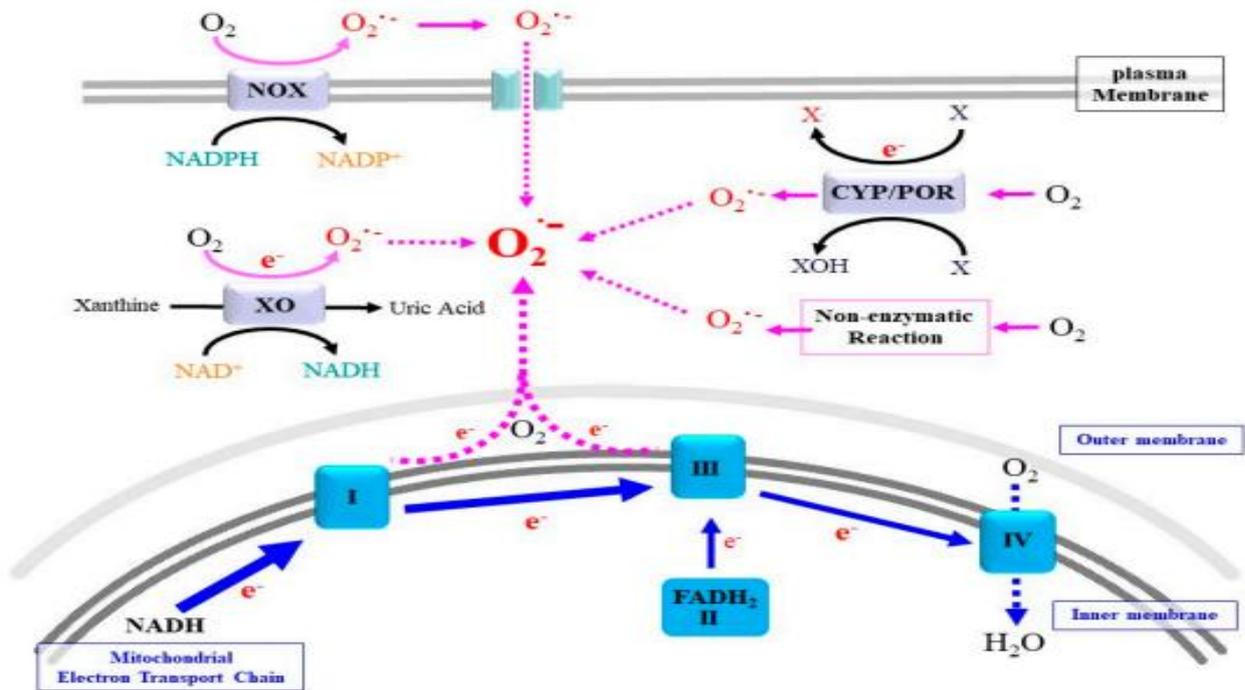
عادة يكون إنتاج الجذور الحرة دائما ومستمر في الخلايا نتيجة لتفاعلات إنزيمية وغير إنزيمية، حيث أن التفاعلات الأنزيمية (Atasoy & Yücel, 2021) يتم إنتاجها داخليا أثناء استقلاب الميتوكوندريا في peroxisomes وكذلك عن طريق مجموعة متنوعة من أنظمة إنزيم العصارة الخلوية و تتولد داخل الخلايا من الأكسدة التلقائية أو التعطيل من الجزيئات الصغيرة ، أيضا يمكن لعدد من العوامل الخارجية إنتاج أنواع الأكسجين النشطة (ROS) (Rao, 2011) and (Taibur et al., 2012) (الشكل35).



الشكل 35: شكل تخطيطي لمصادر الجذور الحرة وتأثيراتها على جسم الإنسان (Sharifi-Radet al., 2020).

1-4- المصادر الداخلية

إن إنتاج الجذور الحرة (ROS) في خلايا الثدييات هو أساسا من أصل إنزيمي وينتج من عدة مصادر هي oxidase NADPH الغشائي والمركب الأنزيمي للميتوكوندريا في السلسلة التنفسية هما العنصران الرئيسيان حيث يمكن أن تلعب المصادر الأخرى مثل العصارة الخلوية أو الموجودة داخل العضيات الخلوية المختلفة دورا في تعديل الإشارات داخل الخلايا مثل Xanthine oxidase وإنزيمات مسار acid Arachidonic و peroxysomes acid و إنزيمات الشبكة الإندوبلازمية الملساء (cytochromes P450) (Beaudeux et al., 2006) (الشكل 36).

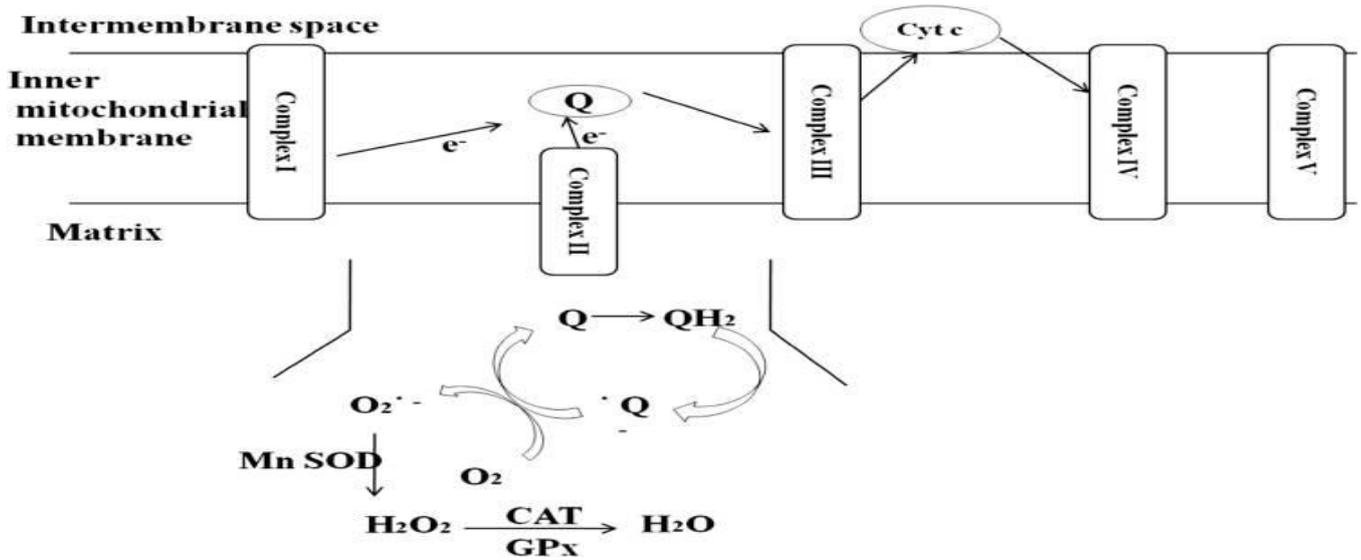


الشكل 36: مخطط يوضح المصادر الداخلية لإنتاج الجذور الحرة (ROS) (Fujii et al., 2022).

1-1-4 الميتوكوندريا

يتم إنتاج أنواع الأكسجين النشطة في الميتوكوندريا أثناء التمثيل الغذائي الهوائي نظرا لأن أكثر من 90% من الأكسجين الذي يتم استهلاكه يتم استخدامه في الميتوكوندريا حيث يرتبط توليد الجذور الحرة ROS (التمثيل الغذائي المؤكسد) ارتباطا وثيقا بتخليق ATP (الفسفرة المؤكسدة) من خلال أربعة مجمعات بروتينية المضمنة في غشاء الميتوكوندريا الداخلي يتم نقل الإلكترونات إلى المستقبل النهائي وهو الأكسجين الذي يتم تقليله تماما إلى ماء (H₂O) (المركب IV)، حيث يولد تدفق الإلكترونات هذا تدرجا كهروكيميائي لأيونات H⁺ على جانبي غشاء الميتوكوندريا

الداخلي الذي ينشط المركب V (ATP synthase)، تنتسرب نسبة كبيرة من الأوكسجين من الاختزال الكامل إلى ماء (H_2O) وتخضع للاختزال الأحادي على مستوى المجمعين الأول والثالث ubiquinone cytochrome c (reductase) من السلسلة التنفسية، ينتج عن هذا توليد أنيون فائق الأوكسيد ($O_2^{\bullet -}$) وتراكمه على مستوى المصفوفة والفضاء بين الغشاء في الميتوكوندريا (Ifeanyi, 2018) and (Di Meo, 2016) (الشكل 37) .



الشكل 37: مخطط يوضح مواقع إنتاج الجذور الحرة في سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا

(Phaniendra et al., 2015) .

Peroxisomes -2-1-4

Peroxisomes هي عضيات خلوية يحدها غشاء واحد موجودة في جميع الخلايا وهي العضيات الخلوية الوحيدة مع الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية لاستهلاك الأوكسجين أثناء عملية التمثيل الغذائي (Michel, 2012) و تعتبر Peroxisome عضية أساسية لعملية التمثيل الغذائي للدهون، كما تعتبر مصدرا مهما لإنتاج فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) الخلوي كما أنها تحتوي على العديد من الإنزيمات التي تولد كمية كبيرة من فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) ومع ذلك يتم إزالة سمومه المتولدة بسرعة بواسطة Peroxisomal Catalase الذي يلعب دورا خاصا في التوازن، يكون هذا التفاعل كلويا وكبديا بشكل خاص لأن الخلل الوظيفي في Peroxisomal Catalase (Boveriset et al., 1972) and (Servais, 2004) .

4-1-3- الشبكة الإندوبلازمية

الشبكة الإندوبلازمية هي جزء فرعي من الخلية إذ يتم فصلها إلى شبكة إندوبلازمية محببة وملساء تشارك بشكل أساسي في التخليق الحيوي للدهون والبروتينات حيث تحتوي الشبكة الإندوبلازمية الملساء على إنزيمات تحفز تفاعلات إزالة السموم للأدوية التي تنوب في الدهون وغيرها من المستقلبات السامة أشهر هذه الإنزيمات هو السيتوكروم P450 الذي يعمل على أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة والمواد الغريبة الحيوية أثناء إنتاج أنواع الأكسجين النشطة (Eddhima, 2019) and (Thannickal & Fanburg, 2000).

4-1-4- الأكسدة التلقائية للجزيئات الصغيرة

تعد الأكسدة التلقائية للجزيئات مثل Dopamine و Flavine و Adrenaline مصدرا مهما للجذور الحرة النشطة (Halliwell, 2012) و في الغالب يكون المنتج المباشر لهذه الأكسدة التلقائية هو $(O_2 \cdot^-)$ وبالتالي فإن الأكسدة الذاتية لل Dopamine تشارك جزئيا في عملية موت الخلايا المبرمج أثناء أمراض التنكس العصبي ولا سيما أثناء مرض باركنسون (Parkinson disease) (Thannickal & Fanburg, 2000).

4-1-5- انزيم Xanthine oxidase

هو إنزيم قابل للذوبان ينتج عنه ROS ، يوجد هذا الإنزيم في الدم والخلايا البطانية للشعيرات الدموية وفي الكبد والأمعاء الدقيقة حيث يوجد أساسا في السيتوبلازم و يكون إنتاج ROS بواسطته منخفضا في الظروف القاعدية (Dwassy, 2014) و هو انزيم يحفز تحلل Hypoxanthine إلى Uric acid في ظل ظروف ارتفاع الطلب على ATP ونقص الأكسجين ولكن يمكن أيضا أن تحفز أكسدة Xanthine وفي Uric acid ولا سيما أثناء نقص التروية وضخه أو نقص الأكسجين، في هذا التفاعل يعمل الأكسجين الجزيئي كمستقبل للإلكترون وبالتالي ينتج أنيون فائق الأكسيد $(O_2 \cdot^-)$ (Garait, 2006).

Xanthine oxydase



4-1-6-1-4 NADPH oxydase انزيم

تتكون عائلة NADPH oxidases (Nox) في جسم الانسان من سبعة إنزيمات متشابهة اذ تتمثل وظيفتها في تحفيز اختزال الأوكسجين الجزيئي إلى أنيون أكسيد الفائق ($O_2^{\bullet -}$) والذي سيؤدي لاحقا إلى ظهور أنواع الأوكسجين النشطة (ROS) والمواد المؤكسدة والمواد السامة (Chuong Nguyen et al., 2015).

و هو إنزيم يشارك في الدفاع المناعي ضد مسببات الأمراض بعد تنشيط البلعمة، يحفز هذا الإنزيم الموجود في غشاء البلازما في الخلايا البلعمية وينتج أيونات فائق الأوكسيد ($O_2^{\bullet -}$) عن طريق تقليل ثنائي الأوكسجين بواسطة NADPH وهناك أيضا NADPH Oxydase في الخلايا غير البلعمية الذي يتمثل دوره في تنظيم نمو الخلايا (Krause, 2004) and (Karimi, 2014) و هذا حسب التفاعل الآتي :

NADPH oxydase



4-2-المصادر الخارجية

البيئة ونمط الحياة هما أصل تكوين أنواع الأوكسجين النشطة وتراكمها، فتعتبر من العوامل المولدة للإجهاد التأكسدي حيث يمكن تمثيل المصادر الخارجية (William, 2013) مثل التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو الأشعة السينية وبالتالي للإشعاع قادر على توليد الجذور الحرة إما عن طريق تقسيم جزيء الماء في حالة الأشعة السينية المؤينة أو أشعة جاما أو عن طريق ترسيب الطاقة في الحمض النووي مما يؤدي إلى طرد الإلكترونات مما يؤدي إلى تكوين الجذور الحرة التي بدورها تؤدي إلى تلف تأكسدي للجزيئات الحيوية المتمثلة في (DNA)

(Di Meo & Venditti, 2020) والتلوث الموجود في الهواء الذي نتنفسه وفي الماء وفي الطعام الذي نستهلكه أو التعرض لدخان السجائر كما تحتوي الأطعمة المطهية أو المحروقة أيضا على الكثير من الجذور والكحول و تناول الأدوية وحبوب منع الحمل أيضا ممارسة الرياضة بشكل مكثف و الضغط الفكري أو العاطفي وكذلك التلوث والتعرض للمعادن الثقيلة والتلامس مع المواد المسرطنة (Juliette , 2013) and (William, 2013).

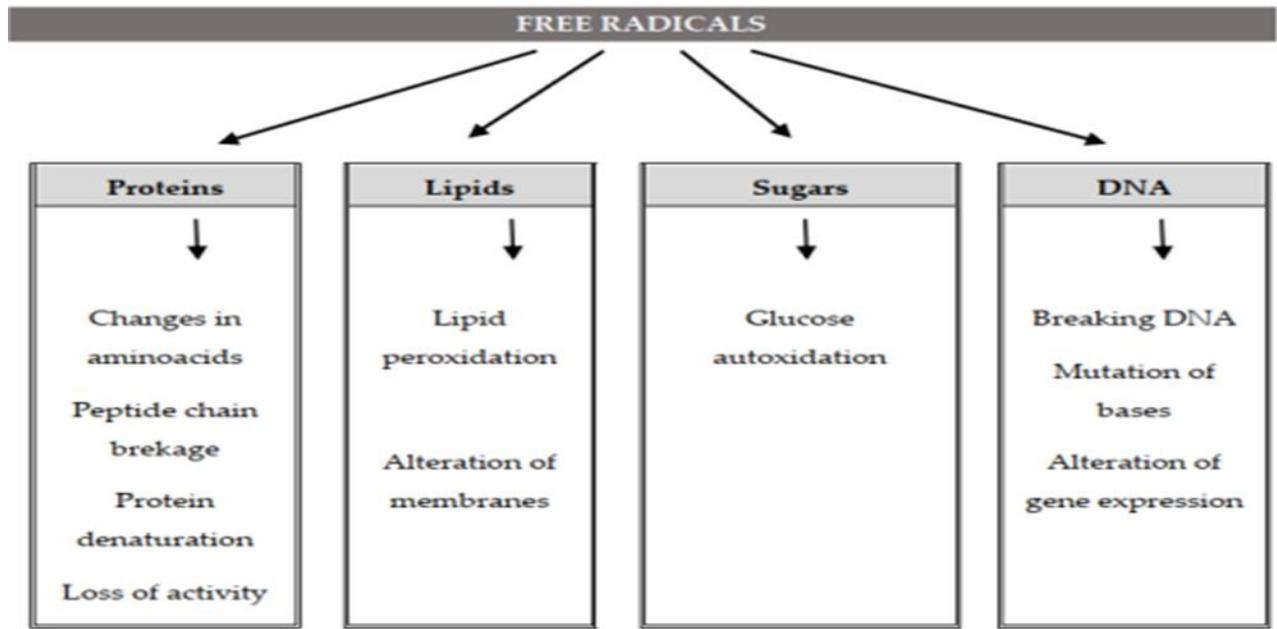
5- الأدوار الفسيولوجية للجذور الحرة

تطور مفهوم الإجهاد التأكسدي و خاصة مع ظهور علم الأحياء الجزيئي والذي أظهر أن الجذور الحرة ROS لها أيضا دورا فسيولوجيا مهما (Defraigne & Pincemail, 2008) فبكميات منخفضة إلى متوسطة تلعب الجذور الحرة دورا أساسيا في العديد من العمليات البيولوجية حيث أن العديد من هذه العناصر ضروري للحياة مثل تدمير

البكتيريا داخل الخلايا بواسطة الخلايا البلعمية وخاصة بواسطة الخلايا المحببة والخلايا البلعمية فقد اعتقد أن الجذور الحرة تشارك أيضا في بعض عمليات الإشارات الخلوية المعروفة بإسم إشارات الأوكسدة والاختزال (Sharifi-Rad et al., 2020) كما أنها مفيدة في تنظيم الجينات والمشاركة في عمل بعض الإنزيمات وتوسع الأوعية الدموية وعمل بعض الخلايا العصبية أو إخصاب البويضة وأخيرا التدمير عن طريق موت الخلايا المبرمج للخلايا الورمية، فهي عمليات طبيعية تتطلب وجود الجذور الحرة (Favier, 2003).

6- تأثير ونتائج الجذور الحرة على الجزيئات البيولوجية

يؤدي الإنتاج المفرط للجذور الحرة إلى احداث ضررا تأكسديا للجزيئات البيولوجية (أكسدة الحمض النووي والبروتينات والدهون والكربوهيدرات) (Di Meo & Venditti, 2020) (الشكل 38).



الشكل 38: شكل تخطيطي يوضح تأثير الجذور الحرة على مختلف الجزيئات الحيوية

(Martemucci et al., 2022).

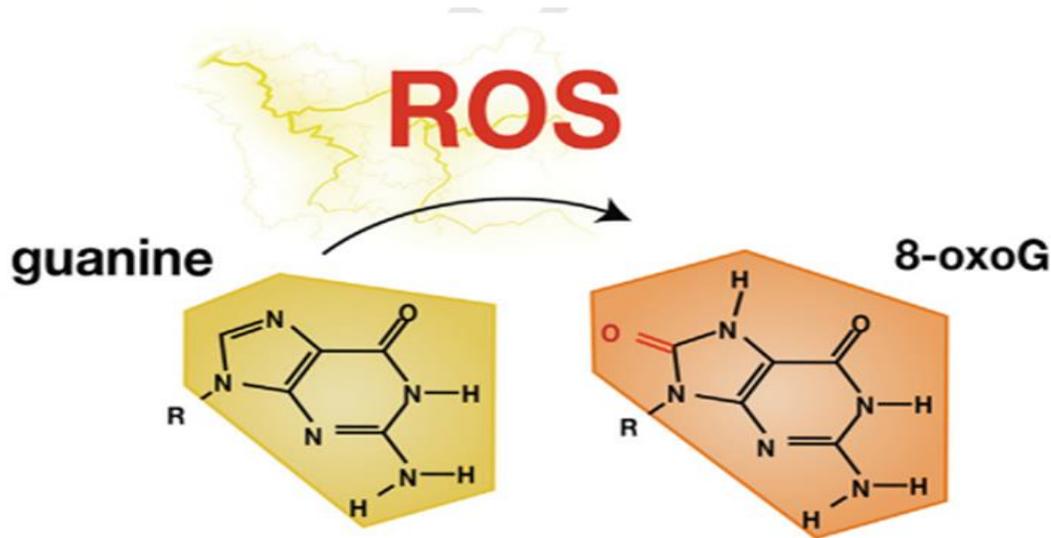
يمكن أن يؤثر الإنتاج المفرط أنواع الجذور الحرة (RNS / ROS) على جزيئات الخلايا الرئيسية ويؤدي إلى أكسدة البروتينات مع تغيرات في الأحماض الأمينية وتفكيك سلسلة الببتيد والتنشيط الأنزيمي ومسح البروتينات وفقدان نشاطها وأيضا أكسدة الدهون وتغيير وظائف الغشاء وأكسدة الجلوكوز و تجزئة خيوط الحمض النووي والطفرة الأساسية وتغيير التعبير الجيني، كل هذا يؤدي إلى إصابات الخلايا وتلف الأنسجة والاضطرابات المرضية اللاحقة

(Martemucci et al., 2022).

1-6-أكسدة الحمض النووي

نظرا لكون انتاج الجذور الحرة أساسا من أصل الميتوكوندريا فإن الحمض النووي للميتوكوندريا هو أكثر عرضة لهجوم الجذور الحرة ، بحيث أنه في يوم واحد تولد خلايا الإنسان أربعة ملايين من جذر الهيدروكسيل (OH^\bullet) التي يمكنها مهاجمة الجزيئات الحيوية حيث تتفاعل مباشرة مع جميع مكونات الحمض النووي مثل قواعد purine و pyrimidine مما تتسبب في احداث كسر السلسلة وتعديل القواعد والروابط المتقاطعة لبروتينات الحمض النووي و تحريض الطفرات من بين قواعد الحمض النووي يعتبر Guanine هو الأكثر عرضة للتلف التأكسدي حيث يمكن أن يتفاعل الحمض النووي مع جذر الهيدروكسيل (OH^\bullet) لتكوين 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) والذي بدلا من الاقتران مع السيتوزين (Cytosine) سوف يتزاوج مع الأدينين (Adenine)، مما يتسبب في حدوث طفرات داخل الحمض النووي ويؤدي إلى تغييرات في الرسالة الجينية المتورطة في بداية السرطان والشيخوخة

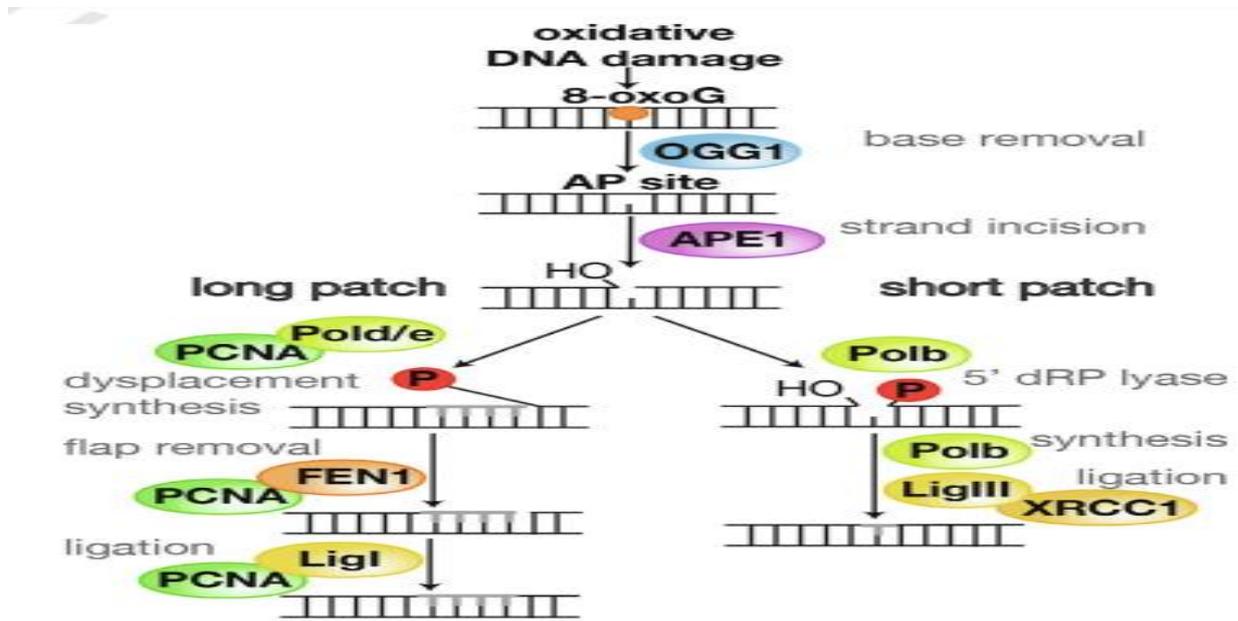
(Poetsch, 2020) and (Atasoy & Yücel, 2021) (الشكل39).



الشكل 39: مخطط يوضح تفاعل قاعدة Guanine مع جذر الهيدروكسيل (OH^\bullet) (Poetsch, 2020).

يتم إصلاح تلف الحمض النووي المؤكسد من خلال مسارات متعددة ومتداخلة كإصلاح استئصال القاعدة (BER) من خلال إزالة القاعدة المؤكسدة ، حيث يتم تكوين موقع apurinic تفاعلي (موقع AP) ، يؤدي شق سلسلة الى خلق كسرا واحدا في السلسلة ، ثم يتم إصلاح الموقع التالف من خلال التصحيح القصير أو الطويل (BER)، فلإصلاح (oxoG-8) يتم استئصاله بواسطة 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) تاركا موقع (AP) apurinic يمكن أن تكون هذه الخطوة الأولى من الإصلاح فعالة للغاية حيث يستمر نصف عمر oxoG-8 لمدة 11 دقيقة فقط تتم معالجة مواقع AP في خيط واحد من الحمض النووي عبر جذر الهيكل (backbone) لـ AP-

endonuclease1 (APE1) في الإصلاح الطويل للإستئصال القاعدي ، يتم استبدال القاعدة وبعض النيوكليوتيدات الإضافية اعتمادا على نشاط epsilon (Pole) و polymerase delta (Pold) و (Pole) مع مستضد الخلية النووية المتكاثر (PCNA) تتم إزالة السلسلة القديمة بواسطة Flap-endonuclease 1 (FEN1) قبل أن يربط ligase I (LigI) الهياكل معا مرة أخرى حيث يكون إصلاح الاستئصال القاعدي من خلال التصحيح القصير من polymerase (Polb) (beta) ليحل محل القاعدة الوحيدة المفقودة و ligase III (LigIII) الذي يربط هيكل الحمض النووي (DNA backbone) معا مرة أخرى والبروتين التكميلي لإصلاح الأشعة السينية 1 (XRCC1) الذي يساعد في العملية (Poetsch, 2020) (الشكل 40) .



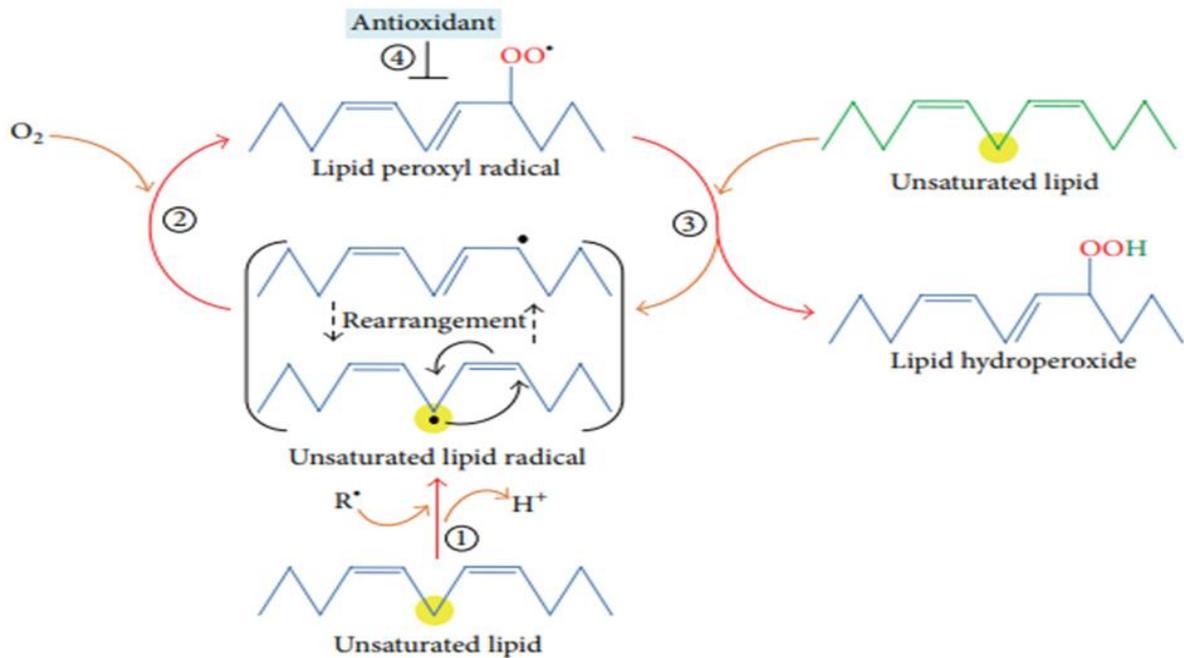
الشكل 40: شكل تخطيطي يوضح إصلاح الاستئصال القاعدي لـ 8-oxo-7-8، 8-dihydroguanine (8-oxoG)، (Poetsch, 2020) .

2-6-أكسدة الدهون

فوق أكسدة الدهون هو تفاعل متسلسل للدهون بواسطة الجذور الحرة حيث يعتبر أحد أكبر مصادر الجذور الحرة داخل الجسم ويؤدي ذلك إلى تغيير لا رجعة فيه في غشاء الخلية مما يؤدي إلى موت الخلية (Valko, 2007)، تتم فوق أكسدة الدهون على الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (LH) الموجودة على أغشية الخلايا في وجود الأكسجين من خلال تفاعل متسلسل جذري والذي ينقسم إلى ثلاث مراحل يمكن توضيحها فيما يلي :

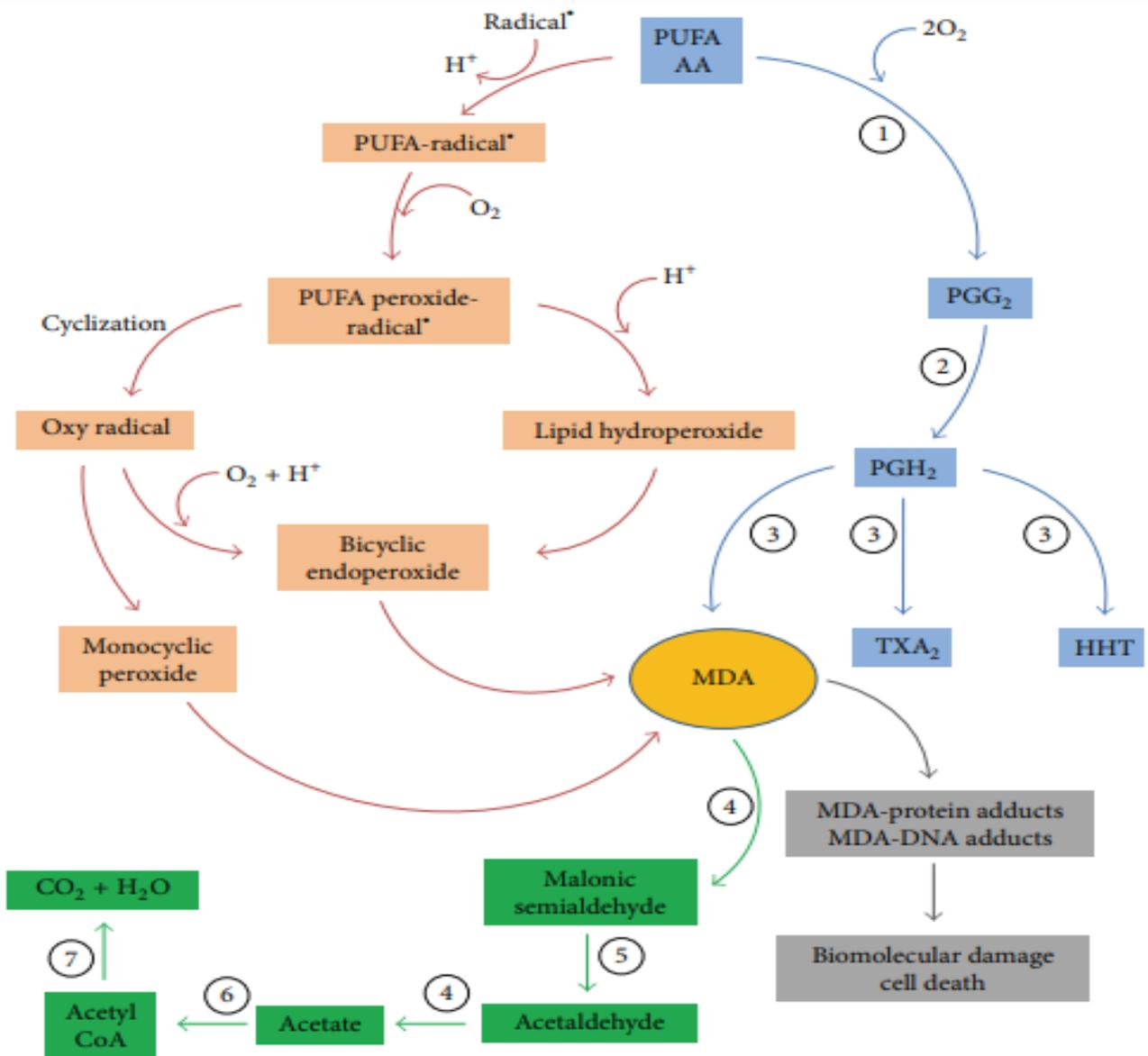
- **مرحلة البداية:** ترجع مرحلة البدء إلى هجوم نوع جذري (R^\bullet) متفاعل بدرجة كافية لاستخراج الهيدروجين من رابطة مزدوجة من أجل تكوين جذر دهني (LH) قادر على التفاعل بسهولة مع الأكسجين لإعطاء جذر بيروكسيل (LOO^\bullet) .

- **مرحلة الانتشار :** في هذه المرحلة تهاجم هذه الجذور شديدة التفاعل الأحماض الدهنية الأخرى التي تشكل hydroperoxides دهنية (LOOH) وبالتالي تخلق تفاعلا متسلسلا وسيشكل (LOOH) تحت تأثير المعادن (Fe_2^+) أو (Cu^+) و Alkoxy جذرية $(LO \cdot)$ و hydroxyl $(HO \cdot)$.
- **مرحلة النهاية:** و أخيرا سوف سيتم تقليل جزء من hydroperoxides المتكونة ومعادلته بواسطة glutathione peroxidases وسوف تتحلل الأكاسيد المائية غير المخفضة بسهولة إلى منتجات مختلفة والأكثر دراسة هي aldehydes malondialdehyde (MDA) و hydroxynonenal (4-HNE) أو إلى isoprostanes (Phaniendra et al., 2015) and (Ayala et al., 2014) (الشكل 41).



الشكل 41: مخطط يوضح عملية فوق أكسدة الدهون (Ayala et al., 2014) .

يمكن إنشاء MDA في جسم الكائن الحي عن طريق تحلل arachidonic acid (AA) و PUFAs الأكبر كمنتج جانبي من خلال العمليات الأنزيمية أثناء التخليق الحيوي thromboxane (TXA₂) و I-hydroxy-12 و 2 (TXA₂) و 5,8,10- heptadecatrienoic acid العمليات غير الأنزيمية عن طريق endoperoxides ثنائية الحلقات التي تنتج أثناء أكسدة الدهون (المسار الأحمر) يمكن استقلاب MDA المتشكل إنزيميا (المسار الأخضر)، حيث أن الإنزيمات الرئيسية المشاركة في تكوين واستقلاب MDA هي cyclooxygenases (1) و prostacyclin (2) و hydroperoxidase و thromboxane synthase (3) و aldehyde dehydrogenase (4) و acetyl (5) و CoA synthase (6) و tricarboxylic acid cycle (7) (الشكل 42). (Ayala et al., 2014)

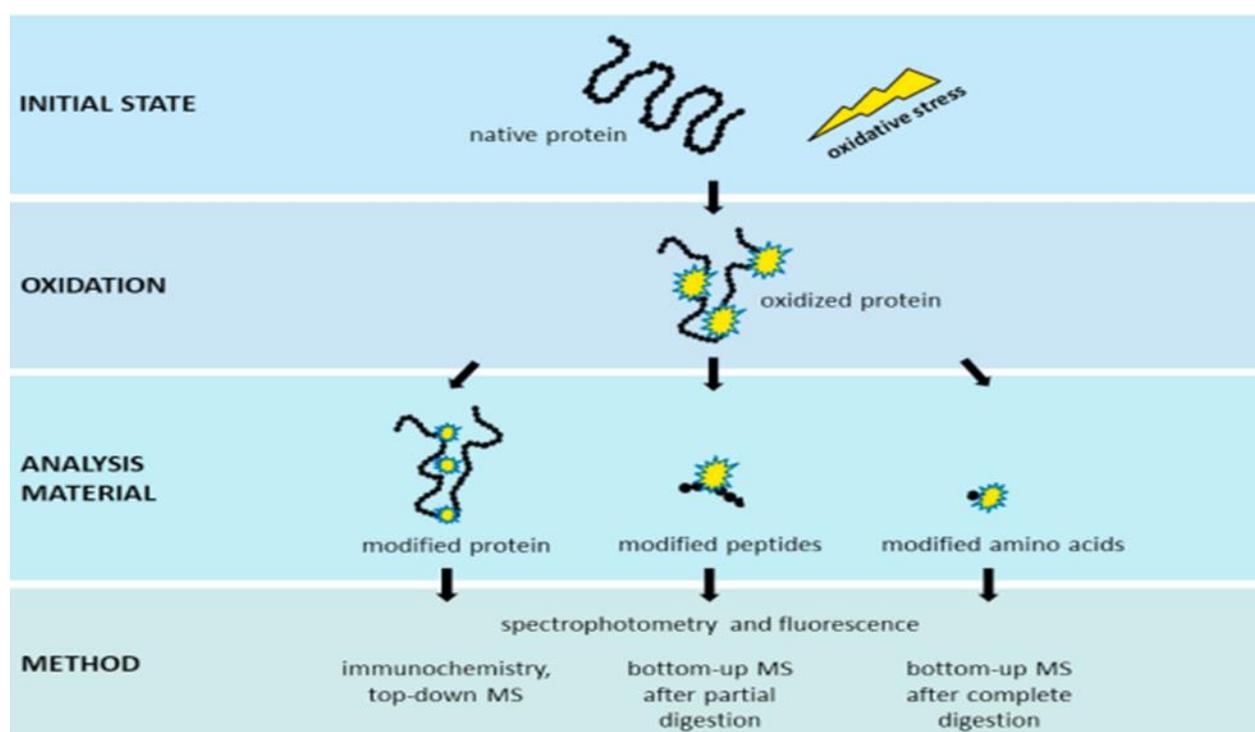


الشكل 42: مخطط يوضح تشكيل MDA والتمثيل الغذائي (Ayala et al., 2014).

6-3-أكسدة البروتينات

تعتبر البروتينات التي تحتوي على مجموعة Sulfhydryl (SH) الأكثر عرضة لهجوم الجذور الحرة وبالتالي تؤدي الجذور الحرة الى أكسدة و تعطيل الأحماض الأمينية المختلفة الموجودة في البروتينات، يمكن للبروتينات بعد ذلك إما أن تخضع للربط المتشابك عن طريق تكوين جسور ثنائية الكبريت أو الخضوع للهجوم في حالة حدوث هجوم قوي أو إجراء تعديلات على بعض الأحماض الأمينية في حالة الهجوم المعتدل حيث تفقد البروتينات المعدلة بالأكسدة خصائصها البيولوجية (الإنزيم و مضاد الإنزيم و المستقبلات و إلخ)، فتصبح البروتينات المؤكسدة أكثر حساسية لعمل Protease وخاصة البروتيازوم وأيضا كارهة للماء إما عن طريق إزالة مجموعات الأمين المؤينة أو عن طريق اخراج المناطق الكارهة للماء

(Favier, 2003) and (Martemucci et al., 2022) (الشكل 43).



الشكل 43 : مخطط يوضح التعديل التأكسدي للبروتينات (Ouznadjj & Desmons, 2020).

6-4-أكسدة السكريات

يمكن أن تعمل الجذور الحرة أيضا على الجلوكوز وتولد مواد وسيطة تفاعلية (Pastre, 2005) حيث أن الجذور الحرة مثل (HO^{\bullet} ...) قادرة على قطع جزيئات السكر وبالتالي تكوين روابط بين السكريات والبروتينات مما يسبب سماكة الأغشية و تسبب الجذور الحرة للأكسجين أيضا تفتيت بوليمرات الكربوهيدرات (Pasquier, 1995).

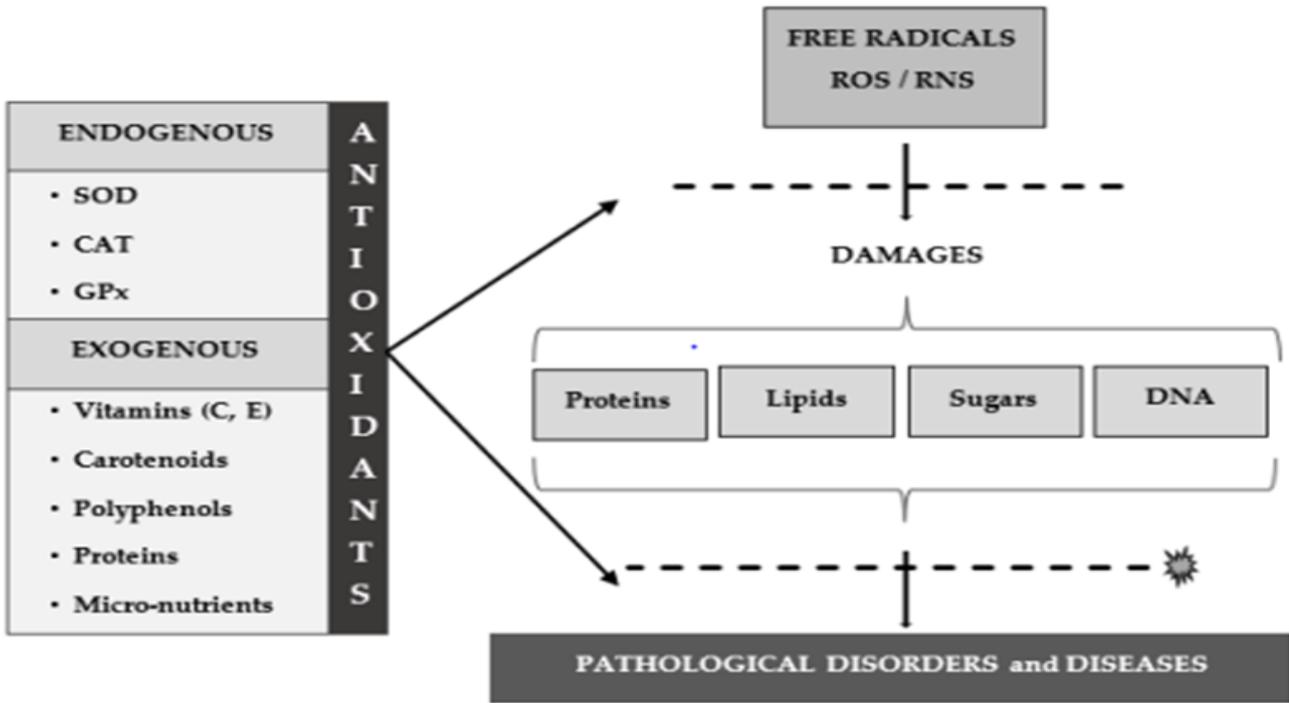
ثانيا: مضادات الأكسدة

1-تعريف مضادات الأكسدة

نظرا لأهمية الحفاظ على توازن الأكسدة والاختزال في الخلايا تحتوي الخلايا على شبكة من آليات الدفاع المضادة للأكسدة لتقليل مخاطر الضرر التأكسدي عند زيادة إنتاج الجذور الحرة (Shields et al., 2021) ، بما أن إنتاج الجذور الحرة بشكل عفوي وضروري داخل أجسامنا فإن مضادات الأكسدة تعمل على تقليل الضرر الناجم عن هذه الأخيرة والحماية من الإنتاج المفرط للجذور الحرة ويؤدي عجز أو خلل في هذه الأنظمة إلى زيادة تلف الأنسجة فمضادات الأكسدة تتمثل في أنظمة إنزيمية وغير إنزيمية

(Ighodaro et al., 2018) and (Sharifi-Rad et al., 2020)

فهي عبارة عن جزيئات تعمل على تحييد الجذور الحرة في تفاعل الأكسدة وجعلها غير ضارة، لذلك فهي الترياق المثالي لمحاربة الآثار المخيفة للجذور الحرة (Juliette, 2013) من خلال قدرتها على تحييد الجذور الحرة بالتبرع بإلكترون لجذر حر هائج أي التقاط الإلكترونات الفردية وتحويلها إلى جزيئات مستقرة (Lobo et al., 2010) تختلف إمكانات مضادات الأكسدة اعتمادا على العادات الغذائية أو نمط حياة الفرد بحيث يمكن تقوية أنظمة مضادات الأكسدة الضعيفة باتباع نظام غذائي طبيعي ومتوازن (Atasoy et al., 2021) (الشكل 44).

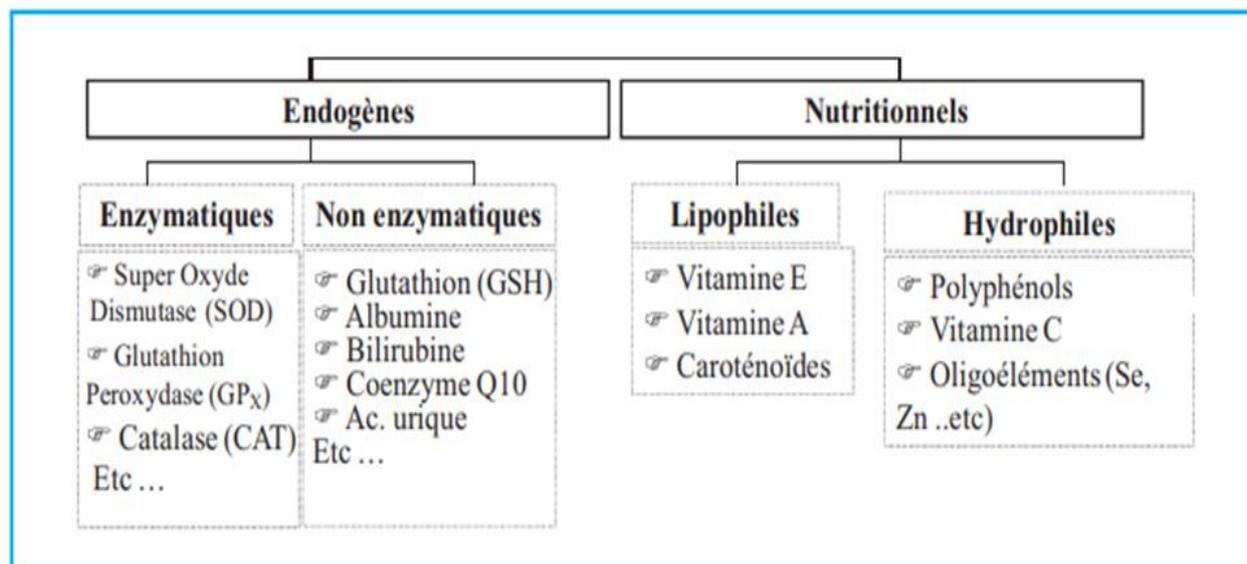


الشكل 44: مخطط يوضح الجهاز الدفاعي المضاد للأكسدة (Martemucci et al., 2022).

2- مصادر مضادات الأكسدة

يمتلك جسم الكائن الحي مجموعة نظام الدفاع المضاد للأكسدة اذ يوجد مصدرين لمضادات الأكسدة أحدهما يتم توفيره عن طريق الطعام على شكل فواكه وخضروات غنية بالفيتامينات مثل فيتامين C و فيتامين E و Carotenoids و Flavonoids و Glutathione و Uric acid (مضادات الأكسدة الغير انزيمية) والآخرى داخلية المنشأ تتواجد في الميتوكوندريا و السيتوبلازم والفضاء خارج خلوي و في Peroxisomes، كما تتمثل في الإنزيمات المضادة للأكسدة (SOD) Superoxide dismutase و (GPx) Glutathione peroxidase و (CAT) Catalase يضاف إلى ذلك بعض العناصر النادرة مثل السيلينيوم (Se) والنحاس (Cu) والزنك (Zn) التي تعد عوامل مساعدة للإنزيمات المضادة للأكسدة التي مصدرها الغذاء

(Shields et al., 2021) and (Haleng et al., 2007) (الشكل 45).

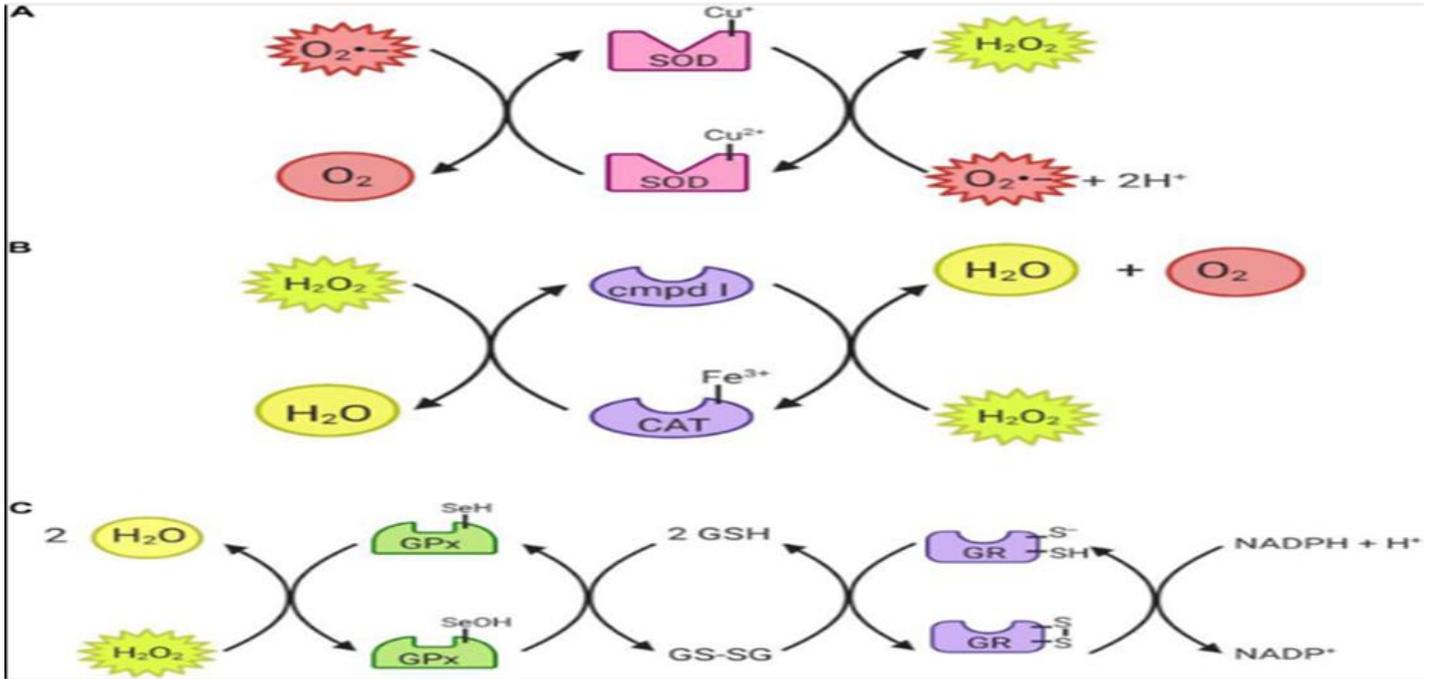


الشكل 45: يوضح المصادر المختلفة لمضادات الأكسدة (Durand et al., 2013).

3-نظام مضادات الأكسدة

3-1-نظام مضادات الأكسدة الذاتية الأنزيمية

تعتبر مضادات الأكسدة الإنزيمية superoxide dismutase (SOD) و catalase (CAT) و glutathione peroxidase (GPx) والجلوتاثيون المختزل (GSH) خط دفاع ضد أنواع الأكسجين النشطة حيث تساعد في منع تكوين أنواع جديدة من أنواع الأكسجين النشطة من خلال تحويلها إلى جزيئات أقل ضرراً قبل أن تتفاعل مما يمنع إنتاجها من الجزيئات الأخرى (Aguilar Paredes et al., 2018) (الشكل 46).



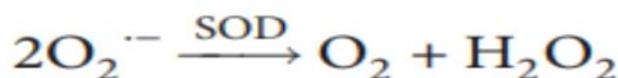
الشكل 46: مخطط يوضح التفاعلات المحفزة بواسطة الإنزيمات المضادة للأكسدة (Shields et al., 2021).

❖ Superoxide Dismutase(SOD)

إنزيمات فوق أكسيد الديسموتاز هي مجموعة من الإنزيمات المعدنية، تشكل SODs خط الدفاع الأمامي ضد الإصابات الناتجة عن أنواع الأكسجين النشطة (ROS) تحفز هذه البروتينات تفكيك الجذور الحرة لأنيون فائق الأكسيد ($O_2^{\bullet-}$) إلى أكسجين جزيئي وفوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وتقليل مستوى الأكسجين (O_2) الذي يضر الخلايا عند التركيز المفرط (Younus, 2018).

عند درجة حموضة متعادلة لا يتم إنتاج هذا الأخير بشكل مستمر ولكن تركيزه يزيد استجابة للهجوم التأكسدي ، من ناحية أخرى يتم إنتاج شكلي SOD والنحاس (Cu) والزنك (Zn) بشكل مستمر حتى في الظروف اللاهوائية ويشترك

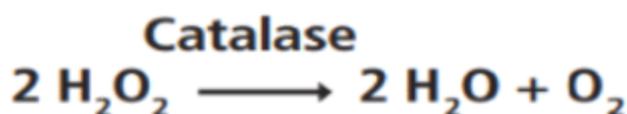
في عملية تحفيز كل من النحاس (Cu) والمنغنيز (Mn) (Wilson & Salamatian, 2003). في جسم الانسان تم تمييز ثلاثة أشكال إيسوية مجزأة من إنزيم SOD كيميائياً حيويًا وجزيئياً وكلها تتطلب معدن انتقالي في موقعها النشط لتحديد أيونات فائق الأكسيد من خلال المرور بدورات الأكسدة والاختزال حيث يوجد في العصارى الخلوية SOD1 أما SOD3 يتواجد خارج الخلية والتي تستخدم النحاس والزنك كعوامل مساعدة (Cu / Zn-SOD) بينما يتواجد SOD2 في الميتوكوندريا و يستخدم المنغنيز (Mn-SOD) (Kurutas, 2015) (الشكل 47).



الشكل 47: يوضح تفكيك Superoxide Anion ($\text{O}_2^{\cdot-}$) بواسطة (SOD) superoxide dismutase
(Di Meo et al., 2020).

❖ Catalase (CAT)

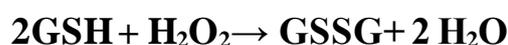
هو إنزيم الهيم القادر على تحويل فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) إلى ماء وأكسجين جزيئي حيث أنه يوجد بشكل رئيسي في خلايا الدم الحمراء Erythrocyte و Peroxisomes (Bensakhria, 2018) ، يتكون Catalase من أربع وحدات فرعية كل منها يحتوي على مجموعة هيم وجزء NADPH يوجد هذا الإنزيم في Peroxisome الخلايا الهوائية وهو فعال للغاية في تعزيز تحويل فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) إلى ماء وأكسجين جزيئي، يمكن لجزء Catalase الواحد تحويل ما يقارب 6 ملايين جزيء من فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) إلى ماء وأكسجين في كل دقيقة حيث يوجد أكبر نشاط له في الكبد وخلايا الدم الحمراء و يوجد بعضه في جميع الأنسجة (Kurutas, 2015) (الشكل 48).



الشكل 48: يوضح تقليل فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) إلى ماء والأكسجين عن طريق Catalase
(Baudin, 2020).

❖ Glutathione Peroxidase (GSH-Px)

يوجد Glutathione Peroxidase (GPX) في بلازما الدم وأيضاً في خلايا الدم الحمراء (العصارة الخلوية والغشاء) وتعتمد إنزيمات هذه العائلة على السيلينيوم (Se) الذي يحفز تقليل فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وبيروكسيدات الدهون (peroxide) باستخدام (GSH) glutathione كمانح للهيدروجين وذلك حسب التفاعل الآتي :



على العكس من ذلك، فإن Glutathione Peroxidase (GPX)، المعتمد على السيلينيوم (Se) له صلة قوية بفوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وبالتالي يحفز التخلص منه حتى الموجود بتركيزات منخفضة جدا، كذلك توجد إنزيمات أخرى مضادة للأكسدة في الجسم مثل اختزال glutathione (GR) المرتبط بـ NADPH الذي يسمح بتجديد glutathione المختزل (Baudin, 2020) and (Zerargui, 2018) وذلك حسب التفاعل الآتي :



2-3- نظام مضادات الأكسدة الغير انزيمية

2-3-1- مضادات الأكسدة غير الأنزيمية الذاتية

هناك العديد من المضادات الذاتية التي تشارك في حماية الكائن الحي ضد الجذور الحرة (ROS) وأهمها glutathione و bilirubin و uric acid و coenzyme Q و estrogen و melatonin و melanic acid و lipoic acid (Michel, 2012) .

❖ Glutathione (GSH)

الجلوتاثيون هو ثلاثي الببتيد يتكون من ثلاثة أحماض أمينية glutathione و Cysteine و Glycine (γ -L-Glutamyl- L- cystéinyglycine) الموجود في شكل مؤكسد أو مختزل ، يتم تصنيع glutathione بشكل أساسي في الكبد وينتقل إلى الأنسجة أين يتواجد بتركيزات عالية اذ يتمركز في ثلاثة حجرات خلوية تتمثل في العصارة الخلوية (80-85٪) والميتوكوندريا (10-15٪) والشبكة الإندوبلازمية (< 1٪) يتم تحقيق وظيفة GSH في مضادات الأكسدة إلى حد كبير بواسطة تفاعلات النشاط الأنزيمي Glutathione Peroxidase المحفزة حيث يتأكسد GSH إلى GSSG ثم يتم اختزال GSSG بدوره إلى GSH على حساب NADPH ويمكن أن يتفاعل الجلوتاثيون مباشرة مع مجموعة متنوعة من الجذور عن طريق التبرع بذرة الهيدروجين، كما يمثل أحد الإجراءات المضادة للأكسدة الرئيسية لـ GSH في العمل كركيزة لـ GPX للتخلص من فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) والأكسدة المائية العضوية علاوة على ذلك يشارك الجلوتاثيون (GSH) أيضا في اختزال مضادات الأكسدة الأخرى في الخلية بما في ذلك فيتامين (E) و فيتامين (C) وفي هذا الصدد فقد ثبت أن الجلوتاثيون (GSH) يختزل جذور فيتامين E التي تتشكل في تفاعلات كسر السلسلة مع جذور alkoxyl أو دهون peroxyل ويمكن أن يختزل GSH جزئياً semidehydroascorbate جذر فيتامين (C) المشتق من إعادة تدوير فيتامين (E)، تساعد التفاعلات التي تتم بوساطة الجلوتاثيون (GSH) في الحفاظ على الموارد المحدودة لكل من فيتامين (E) و فيتامين (C) في الحالة المخفضة على حساب (GSH) الجلوتاثيون (Lu, 2013) and (Powers & Jackson, 2008).

❖ Bilirubin

Bilirubin هو منتج نهائي لندهور الهيم وينتج بشكل أساسي عن هدم الهيموغلوبين بواسطة الخلايا الشبكية البطانية و هو مركب غير قابل للذوبان في الماء يرتبط بالألبيومين بنسبة 1/1 مما يمنع تغلغلها في الأنسجة الغنية بالدهون مثل الدماغ (Haleng et al., 2007)، يمتلك Bilirubin إمكانات قوية لمضادات الأكسدة ضد جذور peroxy وقد ثبت أنه يحمي الخلايا من المستويات السامة لـ فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2)، قد تم اقتراح أن التأثيرات الفسيولوجية القوية المضادة للأكسدة Bilirubin هي نتيجة لدورة تضخيم حيث يعمل Bilirubin كمضاد للأكسدة ويؤكسد نفسه مرة أخرى إلى biliverdin ثم يعاد تدويره مرة أخرى إلى Bilirubin عبر اختزال biliverdin (Powers & Jackson, 2008).

❖ (ubiquinone) Coenzyme (Q10)

يعتبر لإنزيم المساعد Q10 المسمى ubiquinone منتشرًا في الخلايا حيث تصنع الخلايا البشرية هذا الإنزيم من خلال مسار التخليق الحيوي للكوليسترول، ان كره الماء والوزن الجزيئي الكبير لهذا الإنزيم يؤثر على امتصاصه الذي يكون بطيئا ومحدودا في النهاية، حيث أنه مشتق من benzoquinolic مع سلسلة جانبية طويلة من isoprene هذه السلسلة الجانبية تعطي جزيء ذو طبيعة محبة للدهون يسمح له بإدخال نفسه في الأغشية والبروتينات الدهنية فهو يلعب دورا أساسيا في سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا وهو مثبت قوي فوق الأكسدة الليبيدية lipid peroxidation بالتآزر مع فيتامين (E) (Haleng et al., 2007) and (Galli et al., 2012).

❖ Uric Acid

من بين مضادات الأكسدة الذاتية في سائل البطانة الظهرية يوجد Uric Acid بتركيزات أعلى بحيث وجد أن المستويات العالية منه في البلازما لها القدرة على أن تكون مؤكسدة في ظل ظروف معينة مما يزيد في العديد من الأمراض المرتبطة بالاجهاد التأكسدي كما يمتلك Uric Acid دورا مهما في إزالة الجذور الحرة ROS مثل جذور الهيدروكسيل ($HO \cdot$) والأكسجين الأحادي ($1O_2$) فهو منتج نهائي لاستقلاب purine (Fujikawa, 2020) فعند درجة الحموضة الفسيولوجية يتم تحويل كل Uric Acid تقريبا إلى urate بحيث يمكنها أن تحمي من أضرار الأكسدة من خلال العمل كمتبرع للإلكترون وهو قادر أيضا على تخليب أيونات المعادن مثل الحديد والنحاس ومنعها من تحفيز جذور الهيدروكسيل ($HO \cdot$) عبر Fenton reaction (Powers & Jackson, 2008).

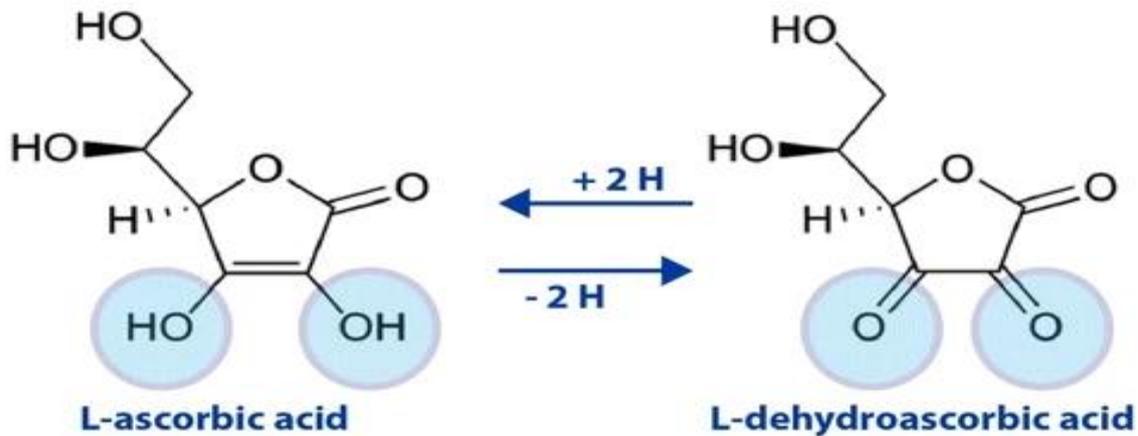
3-2-2- مضادات الأكسدة غير الأنزيمية الخارجية

مضادات الأكسدة الخارجية هي مركبات لا يمكن إنتاجها في الجسم بل تتوفر من خلال الأطعمة أو المكملات الغذائية مثل فيتامين E وفيتامين C و carotenoids والمعادن النادر (Se, Cu, Zn, Mn) و flavonoids يمكن العثور عليها في الغذاء بشكل طبيعي مثل الفاكهة والخضروات والمكسرات والبذور

(Martemucci et al., 2022).

❖ (vitamin C) Ascorbic acid

Ascorbic acid أو فيتامين C هو أحد مضادات الأكسدة أحادية السكاريد الموجود في كل من الحيوانات والنباتات إذ لا يمكن تصنيعه في العضوية يجب الحصول عليه من النظام الغذائي (Lobo et al., 2010) ، يمكن أن يتأكسد Ascorbic acid في البيئة خارج الخلية في وجود أيونات معدنية إلى Dehydroascorbic acid والذي يتم نقله إلى الخلية من خلال ناقل الجلوكوز، يشترك في ذلك مع مضادات الأكسدة كفيتامين E و carotenoids بالإضافة إلى العمل بمفرده مع إنزيمات مضادات الأكسدة حيث يتأزر فيتامين C مع فيتامين E في تجديد α -tocopherol من جذور α -tocopherol في الأغشية والبروتينات الدهنية ويرفع أيضا من مستويات glutathione في الخلية وبالتالي فهو يلعب دورا مهما في حماية مجموعة بروتين Thiol ضد الأكسدة الخلوية، يتم الحفاظ عليه في شكله المختزل عن طريق التفاعل مع glutathione الذي يحفز بواسطة protein-disulfide isomerase و Glutaredoxin ، ان فيتامين C هو عامل مختزل ويمكن أن يقلل من الأكسدة وبالتالي يحيد أنواع الأكسجين النشطة مثل فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) (Kurutas, 2015) (الشكل 49).

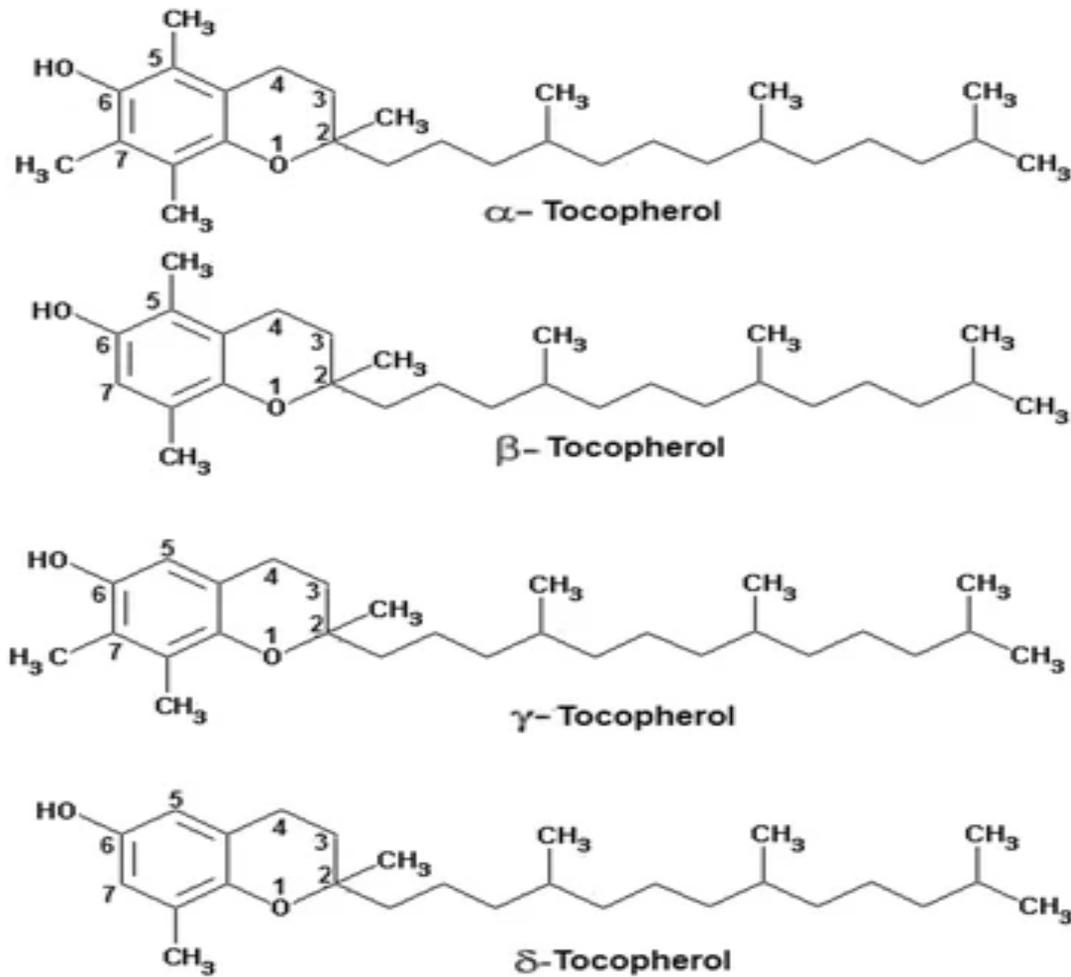


الشكل 49: يوضح تفاعل الأكسدة والاختزال (الأكسدة) لفيتامين C (Kurutas, 2015).

Vitamin (E) ❖

يوجد فيتامين E في ثمانية أشكال مختلفة (δ ، γ ، β ، α) حيث أن α -tocopherol هو أكثر الأشكال نشاطا لدى الانسان كما يوجد في الزيوت النباتية وبشكل رئيسي في جنين القمح وعباد الشمس وفول الصويا والفول السوداني كما يتواجد أيضا في الحبوب واللوز والخضروات وهو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية المحبة للدهون و يقوم بتعطيل تفاعلات الجذور الحرة على أهدافها تتفاعل بسرعة أكبر من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة مع Peroxyl radicals H_2O_2 وبالتالي تعمل على كسر سلسلة تفاعل lipid peroxide يشكل جذرا مستقرا نسبيا من Tocopheroxyl بالإضافة إلى دوره كمضاد للأكسدة له أيضا دور هيكلي في تثبيت الأغشية، كما وجد أن α -tocopherol و Ascorbic acid يعملان معا أثناء تفاعل مضادات الأكسدة حيث يتم تحويل α -tocopherol إلى جذري α -tocopherol مع انتقال ذرة الهيدروجين إلى جذور lipid peroxyl أو الدهون حيث يمكن اختزال جذور Ascorbic acid إلى شكلها الأصلي من α -tocopherol

(Kurutas, 2015) and (Atasoy & Yücel, 2021) (الشكل 50).



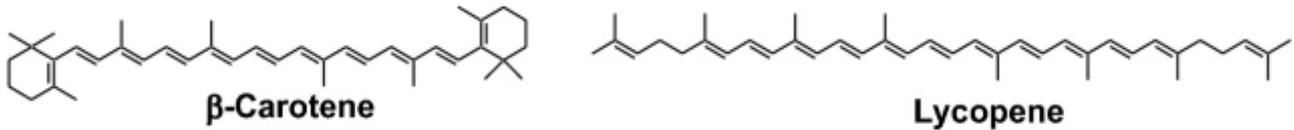
الشكل 50: يوضح التركيب الكيميائي لأنواع tocopherols (Kurutas, 2015).

❖ Carotenoids

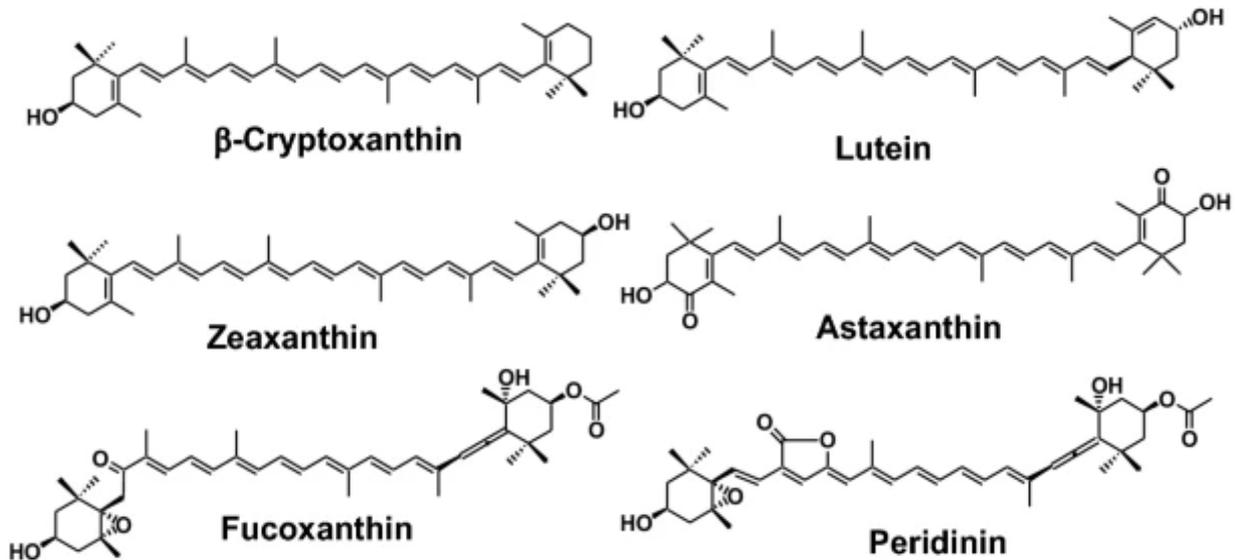
تم عزل أكثر من 600 نوع من الكاروتينويدات المختلفة من المصادر الطبيعية ولكن يوجد عدد قليل منها فقط في دم وأنسجة الحيوانات و الفواكه والخضروات التي تعتبر مصادر لها الغذائية الرئيسية ، يبدو أن Carotenoids قادرة على منع ومقاطعة عمليات الأكسدة عن طريق تحييد الأكسجين الأحادي والجذور الحرة فهي قادرة على تحييد الأكسجين المفرد من خلال التقاط طاقة التنشيط دون تعديل كيميائي، يبدو أن القدرات المضادة للأكسدة لها تختلف باختلاف تركيبها الجزيئي وما يصاحب ذلك من وجود مغذيات أخرى مضادة للأكسدة (مثل فيتامين E) حيث أن أهم Carotenoids هي β -carotène ويسمى أيضا بروفيتامين (A) لأنه بعد التحلل المائي الكبدي ينتج جزيئين من فيتامين (A) ليس كل Carotenoids تمتلك هذه الخاصية بالذات حيث يوجد β -carotène في المشمش والبطيخ والجزر والخضروات مثل السبانخ والخس وما إلى ذلك ، فهو يعتبر عنصر قابل للذوبان في الدهون وهو أحد مضادات الأكسدة القوية وهو أفضل مضاد أكسدة يقضي على الأكسجين الأحادي ($1O_2$) (Pham-Huy et al., 2008) and (Haleng et al., 2007) (الشكل 51).

3

Carotenes



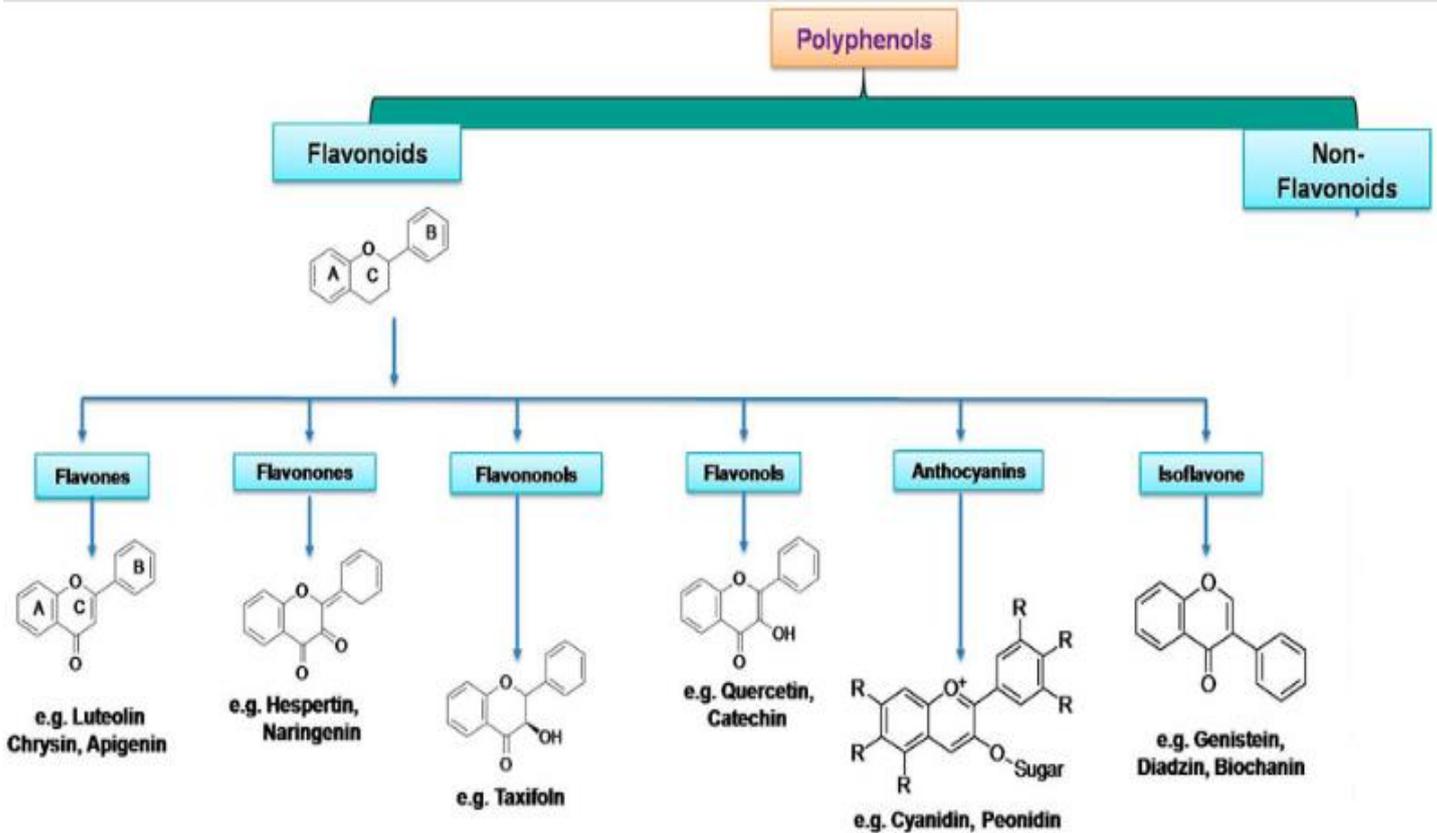
Xanthophylls



الشكل 51 : يوضح الهياكل الأساسية Carotenoids (Maoka, 2020) .

❖ الفلافونويدات Flavonoids

مركبات Flavonoids هي مركبات فينولية phenolic موجودة في معظم النباتات و وفرتها في الأطعمة والمشروبات المختلفة وفقا للتركيب الكيميائي كما تتواجد بكثرة وهي مركبات منخفضة الوزن الجزيئي هيكلها مكون من حلقتين عطريتين A و B وتحملان العديد من وظائف phenol وتربطهما سلسلة من ثلاث ذرات كربون (C6-C3-C6) diphenylpyrans وغالبا ما تشارك الأخيرة في دورة غير متجانسة مع ذرة أكسجين ، إن وجود العديد من وظائف phenol يعطي هذه المركبات خصائص مضادة للأكسدة أو مؤكسدة و مذبذبة واعتمادا على موضع phenolic والوسط الذي يحدث فيه التفاعل فمن المعروف أن استهلاكها له آثار وقائية ضد الأمراض المزمنة المختلفة ، تقوم مركبات Flavonoids بكسح الأكسجين النشط خاصة في شكل أنيون أكسيد الفائق ($O_2^{\cdot-}$) أو جذر الهيدروكسيل (HO^{\cdot}) أو Lipid peroxidation أو Hydroperoxides وبهذه الطريقة تمنع الفعل الضار لتلك المواد الموجودة على الخلايا (Stoclet & Schini-Kerth, 2011) and (Martínez-Flórez et al., 2002) (الشكل 52).



الشكل 52: مخطط يوضح التركيب الكيميائي لبعض مركبات Flavonoids (Rudrapal et al., 2022) .

❖ المغذيات الدقيقة Oligo-elements

المغذيات الدقيقة Trace elements هي مواد مضادة للأكسدة تعتبر ضرورية للعديد من الوظائف البيولوجية والفسيوولوجية في الجسم يتم توفيرها عن طريق الطعام أو التغذية الاصطناعية ، يعد الحفاظ على الحالة المثلى للعناصر النادرة أو استعادتها هدفا يساهم في الوقاية الغذائية من الأمراض المزمنة حيث أنها تشارك بقوة في توازن الطاقة مثل المنغنيز (Mn) والنحاس (Cu) والزنك (Zn) والسيلينيوم (Se) هي عوامل مساعدة أساسية في التفاعلات الأيضية للإنزيمات المضادة للأكسدة وبشكل أساسي (SOD) Superoxide Dismutase و (CAT) Catalase و (GPx) Gluthation Peroxidase (Berger & Roussel, 2017) and (Harani et al., 2012)

▪ السيلينيوم (Se)

يتواجد السيلينيوم العضوي Organic selenium في الغذاء بشكل أساسي مرتبطا بحمض أميني Cysteine ، حيث يتم امتصاص السيلينيوم العضوي بشكل أفضل ويخضع لعملية التمثيل الغذائي الكبدي مما يؤدي إلى مواد وسيطة ضرورية لتكوين المشتقات النشطة من الناحية الفسيولوجية مثل glutathione peroxidase (Kieliszek et al., 2021) .

السيلينيوم عنصر ضئيل ذو ألفة كهربائية ملحوظة يمكن إدخالها في هياكل البروتين لتلعب دورها المهم في استقلاب فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) والإشارات (Galli et al., 2012) ، السيلينيوم هو جزء لا يتجزأ من glutathione peroxidase المعتمد عليه وهو مجموعة من الإنزيمات القابلة للذوبان في الماء والتي تحفز تهلكة Hydroperoxides القابلة للذوبان في الماء وفي بعض الحالات Hydroperoxides المرتبطة بالغشاء، أثناء نقص (Se) يتم تقليل أنشطة glutathione peroxidase المعتمدة على (Se) في أعلى من المطلوب للنمو الأمثل ، حيث أن هناك زيادة طفيفة إلى معتدلة في أنشطة glutathione peroxidase المعتمدة على (Se) (Bettger, 1993) .

▪ الزنك (Zn)

يلعب الزنك (Zn) دورا لا غنى عنه في عمليات التمثيل الغذائي المتعددة من تخليق البروتين إلى بناء المناعة إلى التعبير الجيني ، حيث يتكون الزنك من أكثر من 1000 عامل نسخ ويعمل كمكون هيكل وتنظيمي لأكثر من 300 إنزيم في الجسم الحي وبالتالي يمكن تخيل أن نقص الزنك يمكن أن يؤدي إلى مجموعة واسعة من الاضطرابات في جسم الإنسان (Li et al., 2022) ، كما يلعب الزنك دورا مضادا للأكسدة من خلال ضمان الحفاظ على إنزيم SOD حيث أن نشاط هذا الإنزيم لا ينخفض أثناء نقص الزنك وعادة ما ينخفض نشاطه عند تناول كميات عالية من الزنك وبالتالي قد يعمل كمضاد أكسدة خاص بالموقع من خلال آليتين أولاً، يتنافس مع الحديد

والنحاس في الارتباط بأغشية الخلايا وبعض البروتينات لتقليل تكوين جذر الهيدروكسيل من جذرفوق أكسيد الهيدروجين ، ثانيا يربط الزنك مجموعات Sulfhydryl بالبروتينات مما يحميها من الأكسدة . (Bettger, 1993) and(Powell, 2000) .

■ النحاس (Cu) Copper

النحاس (Cu) Copper في الحالة الأيونية قادر على تحفيز تكوين مشتقات مخفضة للأكسجين وجذر فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وجذر الهيدروكسيل ($HO\cdot$)، حيث أن مشتقات الأكسجين هذه شديدة السمية للخلية لأنها تستطيع أن تسبب تحريض وانتشار فوق الأكسدة الليبيدية Lipid peroxidation ولا سيما من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة من أغشية الخلايا (Strain, 1994) and (Evans & Halliwell, 2001) ، ان النحاس هو العامل المساعد للإنزيمات مثل انزيم SOD وبالتالي حماية الخلية من التأثير السام للجذور الحرة ومع ذلك باعتباره معدنا انتقاليا فإنه يلعب دورا مهما في إثارة تفاعلات إنتاج الجذور الحرة (Fenton reaction) ROS (Haleng et al., 2007) .

■ المنغنيز (Mn) Manganese

المنغنيز (Mn) Manganese هو أحد مكونات العديد من الإنزيمات المشاركة في الأحماض الدهنية والكولسترول الحيوي وكذلك (Mn-SOD) الميتوكوندري، اذ يؤدي العجز أو النقص في التوافر البيولوجي للمنغنيز في الأنسجة الغنية بالميتوكوندريا إلى تعطيل نشاط (Mn-SOD) مما قد يزيد من الإجهاد التأكسدي (Evans & Halliwell, 2001) .

4- آلية عمل مضادات الأكسدة

يمكن أيضا التمييز بين مضادات الأكسدة وفقا لآلية تدخلها ولكن بشكل خاص وفقا للمستوى الذي تتدخل فيه في عملية الأكسدة (Durand et al., 2013) (الجدول 4).

الجدول 4: يوضح آليات العمل الرئيسية لبعض مضادات الأكسدة (Pastre, 2005) .

	Nature	Mode d'action
Défenses non enzymatiques	- Vitamine E - Vitamine C - Bêta carotène - Ubiquinone, Acide urique,.....	Fixation des métaux de transition
Défenses enzymatiques	Superoxyde dismutase	Catalyse la dismutation de l'O ₂ ⁻
	Catalase	Métabolise le H ₂ O ₂
	Glutathion peroxydase	Réduction de H ₂ O ₂ et les HO ₂ [*]

• نظام الدفاع الأولى

نظام الدفاع الأولى هو مجموعة من مضادات الأكسدة تعمل على قمع أو منع تكوين أنواع الأكسجين النشطة في الخلايا حيث أنها سريعة جدا في تحييد أي جزيء يؤدي إلى تشكيل جذور حرة أخرى أهمها انزيم Catalase Superoxide Dismutase و Glutathione Peroxidase (Ighodaro, 2018) ، تقوم بتفكيك جذور أنيون فائق الأكسيد (O₂⁻) وتكسير فوق أكسيد الهيدروجين (H₂O₂) و Hydroperoxides إلى جزيئات غيرضارة وهي كحول وماء وتشتمل الفئة أيضا على بروتينات تحبس الأيونات المعدنية مثل Transferrin و Ceruloplasmin والتي تعمل على عزل الحديد والنحاس وبالتالي منعها من تكوين الجذور الحرة

(Lobo et al., 2010).

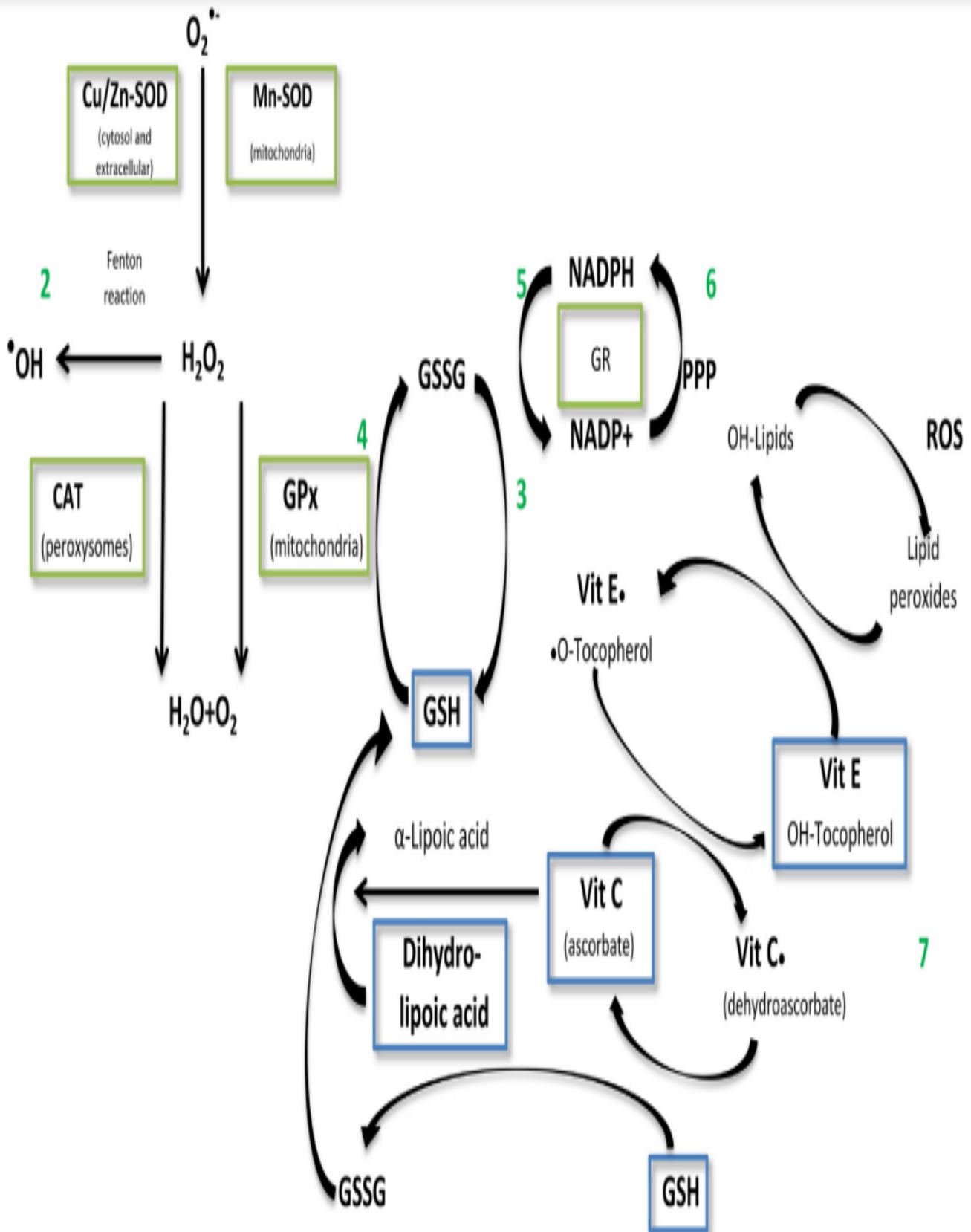
• نظام الدفاع الثانوي

نظام الدفاع الثانوي هو مجموعة من مضادات الأكسدة التي تنظف الجذور النشطة لمنع بدء السلسلة و كسر تفاعلات انتشار السلسلة ،حيث تزيل الجذور الحرة من خلال التبرع بالإلكترون لها فتصبح جذورا حرة ولكن أثرها أقل ضررا وبالتالي يمكن تحييدها بسهولة وجعلها غير ضارة تماما ، حيث ان مضادات الأكسدة هذه بعضها محبة للماء والبعض الآخر محبة للدهون مثل فيتامين C و Uric acid و bilirubin و albumin و thiols وهي مضادات أكسدة محبة للماء في حين أن فيتامين E و ubiquinol محبة للدهون

. (Lobo et al., 2010) and (Ighodaro, 2018)

• نظام الدفاع لاصلاح الضرر

مجموعة الدفاع لاصلاح الضرر هي الفئة من مضادات الأكسدة لا تدخل حيز التنفيذ إلا بعد حدوث ضرر جذري حيث يتمثل عملها في إصلاح الضرر الذي لحق بالجزيئات المستهدفة أو في القضاء على المنتجات السامة الناتجة عن الهجمات الجذرية في النهاية ضمان استعادة الوظائف المتغيرة ، كما يبدو أن مضادات الأكسدة يمكن أن تعمل بشكل مباشر كرسل خلوية تسمح بتنظيم مستويات مركبات مضادات الأكسدة أو الإنزيمات اللازمة لمحاربة الهجمات التأكسدية (Durand et al., 2013)(الشكل 53) .

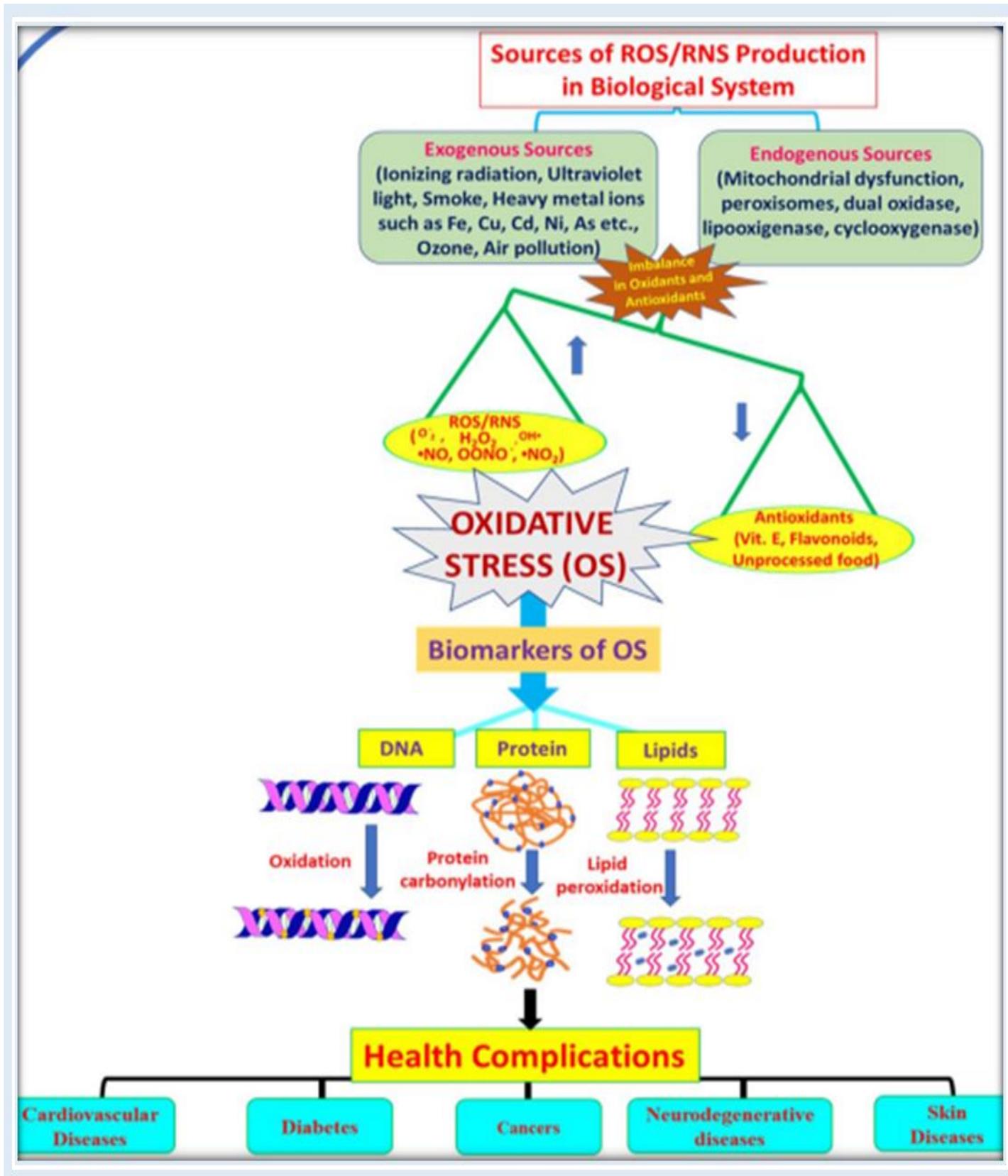


الشكل 53: مخطط يوضح آلية عمل مضادات للأكسدة (Mirończuk-Chodakowska et al., 2018).

5- الإجهاد التأكسدي وعلاقته بالأمراض

الإجهاد التأكسدي يعد ظرف غير طبيعي تتعرض له الخلايا أو أحد الأنسجة من خلال الإنتاج المفرط الداخلي أو الخارجي للجذور الحرة فتتجاوز قدرة أنظمة مضادات الأكسدة ، فالكميات المفرطة من هذه الجذور الحرة ضارة جدا بالجزيئات الكبيرة الأساسية للخلايا فتؤدي الى تغييرات لا رجعة فيها بما في ذلك البروتينات والكربوهيدرات والدهون والأحماض النووية مما يتسبب في حدوث تشوهات التعبير عن الجينات ومستقبلات الغشاء و تكاثر الخلايا أو موتها و اضطرابات المناعة و الطفرات و رواسب البروتين أو الدهون في الأنسجة بالتالي يرتبط الإجهاد التأكسدي بالعديد من الأمراض (Liu, 2019)and(Sharifi-Rad et al., 2020) وتطور المضاعفات المرتبطة بها (مثل مرض السكري) على سبيل المثال أكسدة الدهون هو عامل يساعد في حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية في حين تم العثور على أن الحمض النووي في مختلف المراحل التي تؤدي لتطور السرطان أي أن الإجهاد التأكسدي ليس مرضا في حد ذاته بل يشكل أرضية مواتية لتطور العديد من الأمراض

(Defraigne & Pincemail, 2008) and (Baudin, 2020) (الشكل54) .



الشكل 54 : يوضح الأضرار الناتجة عن الاجهاد التأكسدي (Singh et al., 2022) .

A

Aguilar Paredes, O. A., Castillo Guevara, C., Díaz Godínez, R., Nieto Camacho, A., & Méndez Iturbide, D. (2018). Antioxidantes e inhibición de radicales libres: lipoperoxidación y carbonilación. Mexican journal of biotechnology, 3(1), 60-72.

Atasoy, N., & Yücel, U. M. (2021). Antioxidants from plant sources and free radicals. BoD - Books on Demand Amazon France,(311),292-293.

Avello, M., & Suwalsky, M. (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Atenea (Concepción), (494), 161-172.

Ayala, Antonio Mario F. Muñoz, and Sandro Argüelles (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxidative medicine and cellular longevity, 2014 Spain , (32), 3-6 .

B

Baudin, B. (2020). Doser les enzymes du stress oxydant, oui ou non ? Revue Francophone des Laboratoires, 2020 France , (522), 62-65.

Baudin, B. (2020). Stress oxydant et protections antioxydantes. Revue Francophone des Laboratoires, 2020 France ,(522), 22-30.

Beaudeau, J. L., Peynet, J., Bonnefont-Rousselot, D., Therond, P., Delattre, J., & Legrand, A. (2006, November). Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote : Implication dans la transcription et la régulation des gènes. In Annales pharmaceutiques françaises (Vol. 64, No. 6, pp. 373-381). Elsevier Masson.

Bensakhria, A. (2018). Le stress oxydatif. Toxicologie générale,(17), 70-86.

Berger, M. M., & Roussel, A.-M. (2017). Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? Nutrition Clinique et Métabolisme .France, 31(2), 93–102.

Bettger, W. J. (1993). Zinc and selenium, site-specific versus general antioxidation. Canadian journal of physiology and pharmacology, 71(9), 721-724.

Boveris, A., Oshino, N., & Chance, B. (1972). The cellular production of hydrogen peroxide. Biochemical Journal, U.S.A ,128(3), 617-630.

Boyer, L. (2011). Rôle du monoxyde d'azote (NO) et des NO synthases dans la physiopathologie de la BPCO et de ses complications cardiovasculaires (Doctoral dissertation, Université Paris-Est). (121),36 .

C

Chuong Nguyen, M. V., Lardy, B., Paclet, M. H., Rousset, F., Berthier, S., Baillet, A., ... & Morel, F. (2015). Les NADPH oxydases, Nox: une nouvelle famille d'isoenzymes. M/S Revues.(10),1-3 .

D

Defraigne, J. O., & Pincemail, J. (2008). Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. Revue médicale de Liège, 63, 10-19.

Di Meo, S., Reed, T. T., Venditti, P., & Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. Oxidative medicine and cellular longevity, 2016.(45),1-8.

Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020.(32),1-5.

Durand, D., Damon, M., & Gobert, M. (2013). Le stress oxydant chez les animaux de rente : principes généraux. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 48(5), 218–224.

DWASSY, A. (2014). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques (Doctoral dissertation).(171),18-66.

E

EDDHIMA, Z. (2019). Les radicaux libres : effets mecanismes et approches therapeutiques (Doctoral dissertation).(228),14-51.

Evans, P., & Halliwell, B. (2001). Micronutrients: oxidant/antioxidant status. British journal of nutrition, 85(S2), S67-S74.

F

Favier, A. (2003). Le stress oxydant. L'actualité chimique, 108(10), 863-832.

Fujii, J., Homma, T., & Osaki, T. (2022). Superoxide radicals in the execution of cell death. antioxidants, 11(3), 501.

Fujikawa, H., Sakamoto, Y., Masuda, N., Oniki, K., Kamei, S., Nohara, H., ... & Shuto, T. (2020). Higher blood uric acid in female humans and mice as a

protective factor against pathophysiological decline of lung function. *Antioxidants*, 9(5), 387.

G

Galli, F., Battistoni, A., Gambari, R., Pompella, A., Bragonzi, A., Pilolli, F., ... Cabrini, G. (2012). Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822(5), 690–713.

Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin® (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I). (196), 7-26.

Guerra, Y. H., Gómez, A. R., Reinante, J. V., Silva, I. M., & Hernández, C. M. M. (2020). Influencia de los radicales libres en la génesis de la aterosclerosis. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 10(2), 170-178.

H

Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-38.

Halliwell, B. (1993). The chemistry of free radicals. *Toxicology and industrial health*, 9(1-2), 1-21.

Halliwell, B. (2006). Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of neurochemistry*, 97(6), 1634-1658.

Halliwell, B. (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition reviews*, 70(5), 257-265.

Harani, H., Otmame, A., Makrelouf, M., Ouadahi, N., Abdi, A., Berrah, A., ... & Koceir, E. A. (2012, November). Évaluation primaire du statut antioxydant oligominéral chez le patient diabétique de type 2 algérien: intérêt particulier du manganèse et du chrome. In *Annales de biologie clinique* (Vol. 70, No. 6, pp. 669-677).

I

Ifeanyi, O. E. (2018). A review on free radicals and antioxidants. *Int. J. Curr. Res. Med. Sci*, 4(2), 123-133.

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants - superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX):

Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria journal of medicine, 54(4), 287-293.

J

Juliette poyat-leclère en 2013. Livre diététique : radicaux libres et antioxydants.(104).

Justine P., Odile P., Carole P. (2005). Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Thèse de doctorat Université Paul-Sabatier de Toulouse.(120) P : 14.

K

Karimi, G. (2014). Etude de l'assemblage de la NADPH Oxydase du phagocyte (Doctoral dissertation, Paris 11).

Kieliszek, M., Bano, I., & Zare, H. (2021). A comprehensive review on selenium and its effects on human health and distribution in Middle Eastern countries. Biological Trace Element Research, 1-17.

Krause K.H. (2004). Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. Jpn. J. Infect. Dis. 57 : 28-29.

Kurutas, E. B. (2015). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. Nutrition journal, 15(1), 1-22.

L

Li, J., Cao, D., Huang, Y., Chen, B., Chen, Z., Wang, R., ... & Liu, L. (2022). Zinc intakes and health outcomes: An umbrella review. Frontiers in nutrition,(14) , 9.

Liu, Z.-Q. (2019). Bridging free radical chemistry with drug discovery: A promising way for finding novel drugs efficiently. European Journal of Medicinal Chemistry, 112020.

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacognosy reviews, 4(8), 118.

Lu, S. C. (2013). Glutathione synthesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1830(5), 3143–3153.

M

Maoka, T. (2020). Carotenoids as natural functional pigments. *Journal of natural medicines*, 74(1), 1-16.

Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health. *Oxygen*, 2(2), 48-78.

Martínez-Flórez, S., González-Gallego, J., Culebras, J. M., & Tuñón, M. (2002). Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición hospitalaria*, 17(6), 271-278.

Michel Démarchez (samedi 16 juin 2012). Le stress oxydant cutané - [Biologie de la peau]. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article64>.

Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68–78.

N

Niedzielska, E., Smaga, I., Gawlik, M., Moniczewski, A., Stankowicz, P., Pera, J., & Filip, M. (2016). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Molecular neurobiology*, 53(6), 4094-4125.

O

Ouznadji, A., & Desmons, A. (2020). Les réactions d'oxydation des protéines et leurs biomarqueurs. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(522), 31-38.

P

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, 87(1), 315-424.

Pasquier C. (1995). Stress oxydatif et inflammation. *Rev Fr Lab. juin (276) :87-92*.

Pastre, J. (2005). Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques (Doctoral dissertation).

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30(1), 11-26.

Pillou, F (2014). « Radicaux libres – Définition », *Journal des Femmes*.

Poetsch, A. R. (2020). The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*.(13),2-3.

Powell, S. R. (2000). The antioxidant properties of zinc. *The Journal of nutrition*, 130(5), 1447S-1454S.

Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*, 88(4), 1243-1276.

R

Rao, P. S., Kalva, S., Yerramilli, A., & Mamidi, S. (2011). Free radicals and tissue damage: Role of antioxidants. *Free radicals and antioxidants*, 1(4), 2-7.

Rudrapal, M., Khairnar, S. J., Khan, J., Dukhyil, A. B., Ansari, M. A., Alomary, M. N., ... & Devi, R. (2022). Dietary polyphenols and their role in oxidative stress-induced human diseases: insights into protective effects, antioxidant potentials and mechanism (s) of action. *frontiers in pharmacology*, (15),5 .

S

Servais, S. (2004). Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone: effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3 (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).(163),19-35.

Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... & Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 694.

Shields, H. J., Traa, A., & Van Raamsdonk, J. M. (2021). Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: A comprehensive review of comparative and experimental studies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 181.

Shiv K. (2011). Free radicals and antioxidants: human and food system. *Adv. Appl. Sci. Res.* 2 (1): 129-135.

Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383.

Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2022). Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules*, 27(3), 950.

St-Louis, R. (2011). Implication des espèces réactives de l'oxygène dans le contrôle central de l'osmorégulation (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).(172),35-49.

Stoclet, J. C., & Schini-Kerth, V. (2011, March). Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 69, No. 2, pp. 78-90). Elsevier Masson.(13).

Strain, J. J. (1994). Newer aspects of micronutrients in chronic disease: copper. *Proceedings of the Nutrition Society*, 53(3), 583-598.

T

Taibur R., Ismail H., M. M. Towhidul I., HossainUddin S. (2012). Oxidative stress and human health. 3: 997-1019.

Thannickal, V. J., & Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279(6), L1005-L1028.

V

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.

W

William R. (2013). Nouvelle stratégie de fonctionnalisation de surfaces d'électrodes à base de sels de diazonium : application aux capteurs à antioxydants. Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse. P : 35.

Wilson, A., & Salamatian, L. (2003). Les radicaux libres: Une question d'équilibre. *Université de.*(37),7-17.

Y

Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. International journal of health sciences, 12(3), 88.

Z

Zerargui, F. (2018). Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L. et caractérisation des substances bioactives (Doctoral dissertation).(169),3-23.

الفصل الثالث

العلاقة بين الاجراء التأسري

وداء السكري

أولا : مقدمة

بطريقة مماثلة يعتبر كل من مرض هشاشة العظام osteoporosis ومتلازمة cushing وتصلب الجلد scleroderma وداء السكري diabets مجموعة من الاضطرابات الميثابوليزمية التي تتميز بارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم hyperglycemia كذلك قلة الكمية اللازمة في انتاج هرمون الانسولين او خلل في عمل الانسولين الناتج من طرف البنكرياس داخل الجسم و كما تطرقنا سابقا بأن الانسولين عبارة عن بروتين يخلق من طرف الخلايا بيتا β للبنكرياس و الذي له استجابة للعديد من المحفزات مثل الـ glucose و arginine و sulphonylureas مع ذلك يبقى الجلوكوز المحدد الرئيسي لعملية ارتفاع مستويات السكر في الدم طويلة الأمد عادة ماتكون مرتبطة بتعقيدات وعائية قلبية Macrovascular و كذلك تعقيدات الاوعية الدموية الدقيقة Microvascular و التي تؤدي بدورها الى الامراض القلبية و السكتة الدماغية و العمى و الامراض الكلوية الى جانب عامل ارتفاع نسبة السكر في الدم hyperglycemia فهناك العديد من العوامل التي تلعب دورا لا يستهان به في باتولوجية داء السكري فعلى سبيل المثال ارتفاع مستوى الليبيدات في الدم hyperlipidemia والاجهاد التأكسدي oxidative stress التي تؤدي بدورها الى مخاطر عالية للتعقيدات المختلفة حيث يعتبر داء السكري طاقم من الاضطرابات و التي يكون المريض على مستواها معرض في أي وقت للتعقيدات و هذه الأخيرة ممكن ان تكون تعقيدات على مستوى الاوعية الدموية الكبيرة (مرض القلب التاجي و مرض الاوعية المحيطية و كذلك السكتة الدماغية) وكذلك على مستوى الاوعية الدموية الدقيقة (اعتلال الاعصاب Neuropathy و اعتلال شبكية العين retinopathy و اعتلال الكلى Nephropathy) و أخيرا على كل المستويين كل من اعتلال الاوعية الدموية الدقيقة و الصغيرة فإنها تؤدي الى القدم السكري diabetes foot و عموما ممكن تصنيف تعقيدات السكري الى مجموعتين ، المجموعة الاولى تتمثل في التعقيدات الميثابوليزمية الحادة و تكون قصيرة المدى و تجمع كل من hyperglycemia و ketoacids و hypersmolar non ketonic coma اما المجموعة الثانية فتتمثل في التعقيدات طويلة الأمد و تشمل كل من microangiopathy و diabetic nephropathy و diabetic neuro & retinopathy و أخيرا الملوثات الجرثومية .

اثبت الباحثين بان الاجهاد التأكسدي يلعب دورا مهما في تطوير تعقيدات الاوعية الدموية عند الإصابة بداء السكري وخاصة داء السكري نوع 2 فعند الإصابة بداء السكري يمكن ان يرجع ارتفاع مستويات الجذور الحرة النشطة (ROS) التي يكون سببها انخفاض او هدم في المواد المضادة للأكسدة (CAT و SOD و GSH) وبالتالي فالتغيرات التي تحصل لهذه الانزيمات تجعل الانسجة سريعة التأثر للاجهاد التأكسدي الذي يؤدي بدوره الى تطور و زيادة تعقيدات داء السكري ولقد أظهرت الدراسات الخاصة بعلم الأوبئة بان الموت المتسببة بالإصابة بداء السكري تفسر بشكل ملحوظ بواسطة الزيادة في الامراض الوعائية الدموية مقارنة بالموت الذي سببه يكمن في ارتفاع مستويات السكر في الدم، بالنسبة للفيسيولوجية الباتولوجية للاجهاد التأكسدي في داء السكري في وقتنا الحاضر هناك العديد من الأدلة و الأبحاث العلمية التي اكدت دور الاجهاد التأكسدي في باتولوجية كل من داء

السكري نوع 1 و نوع 2 ، يتكون الجذر الحر في داء السكري عن طريق الجلطة اللاانزيمية للبروتينات وأكسدة الجلوكوز glucose oxidation و زيادة فوق أكسيد الليبيدات lipid peroxidation الذي يؤدي الى الخلل أي ضرر الانزيمات ، كما ان الآلات الخلوية cellular machinery و كذلك زيادة مقاومة الانسولين تتسبب في الاجهاد التأكسدي كما أظهرت الأبحاث الأخيرة ليس فقط فوق أكسدة الليبيدات التي تتدخل في هذه الظاهرة بل مكون apolipoprotein المكون لـ LDL تشكل تراكمات غير قابلة للذوبان مؤكسدة نتيجة الجذر الهيدروكسيلي المحرض عبر الرابط Hydroxyl radical induced cross linkage بين apo-B- monomers الذي يعتبر مسؤولاً عن التعقيدات التي تظهر عند الإصابة بداء السكري في مرض السكري تعتبر الميتاكوندريا هي المنبع الرئيسي للاجهاد التأكسدي فأتثناء الاجهاد الميتابوليزمي الذي يحصل على مستوى الميتاكوندريا فانه المكون الذي يستعمل الاكسجين يخترل الى الماء والمتبقي من الاوكسجين يتحول الى جذرا حرا لأكسجين oxygen free radical الذي يعتبر عنصرا هاما بين الجذور الأكسجينية النشطة (ROS) والذي يمكن ان يتحول الى أنواع جذرية مثل ONOO و HO· و H₂O₂ ، يتم تعديل ارسال الإشارات الخاصة بالأنسولين بواسطة ROS/RNS عن طريق نوعين من المسارات من الجانب الأول فالنسبة لاستجابة الانسولين فان ROS/RNS تتشكل لكي تلعب دورها الفيسيولوجي الوظيفي بالكامل و من جانب اخر فان كل من ROS/RNS قد حصلت على التنظيم السلبي على ارسال الإشارات الخاصة بالأنسولين و التي تؤدي الى ظهور و تطور مقاومة الانسولين و التي بدورها تعتبر عاملا في ظهور داء السكري من النوع 2 و بالنسبة لعلاقة الاجهاد التأكسدي مع تعقيدات داء السكري فقد بينت العديد من الأبحاث التجريبية بأن هناك علاقة وطيدة بين السكري و الاجهاد التأكسدي و ذلك عن طريق العديد من المؤشرات الحيوية و التي تتضمن المؤشرات الحيوية الخاصة بهيكل DNA و كذا منتجات فوق الاكسدة الليبيدية و المتأكد منه بان بداية تطور تعقيدات داء السكري المتأخرة راجع الى الجذور الحرة التي تلعب دور رئيسي و الذي يؤدي بدوره الى مقدرته على تهلكة الليبيدات و البروتينات و DNA وبالتالي فالعديد من الأوضاع الباثولوجية تحرض بواسطة الاجهاد التأكسدي والمثال على ذلك التهاب المفاصل والسرطان وتحرض كل من الجذور الحرة والاجهاد التأكسدي على مضاعفات السكري بما في ذلك Neuropathy و nephropathy و stroke ولقد عززت الدراسات in vivo من ارتفاع نسبة السكر في الدم التي تؤدي الى ظهور وتوليد الاجهاد التأكسدي الذي يؤدي الى الاختلال الوظيفي الطائفي الداخلي للأوعية الدموية لمرضى السكري وبالتالي فزيادة مستويات الجلوكوز والانسولين بمحاذاة الاضطراب في ليبيدات الدم dislipidemia المرضى الذي يعانون من السكري من تشكل اعتلال الاوعية الدموية الكبيرة والسبب في ذلك هو الاجهاد التأكسدي الذي يؤدي الى تصلب الشرايين (Ismail et al., 2016) .

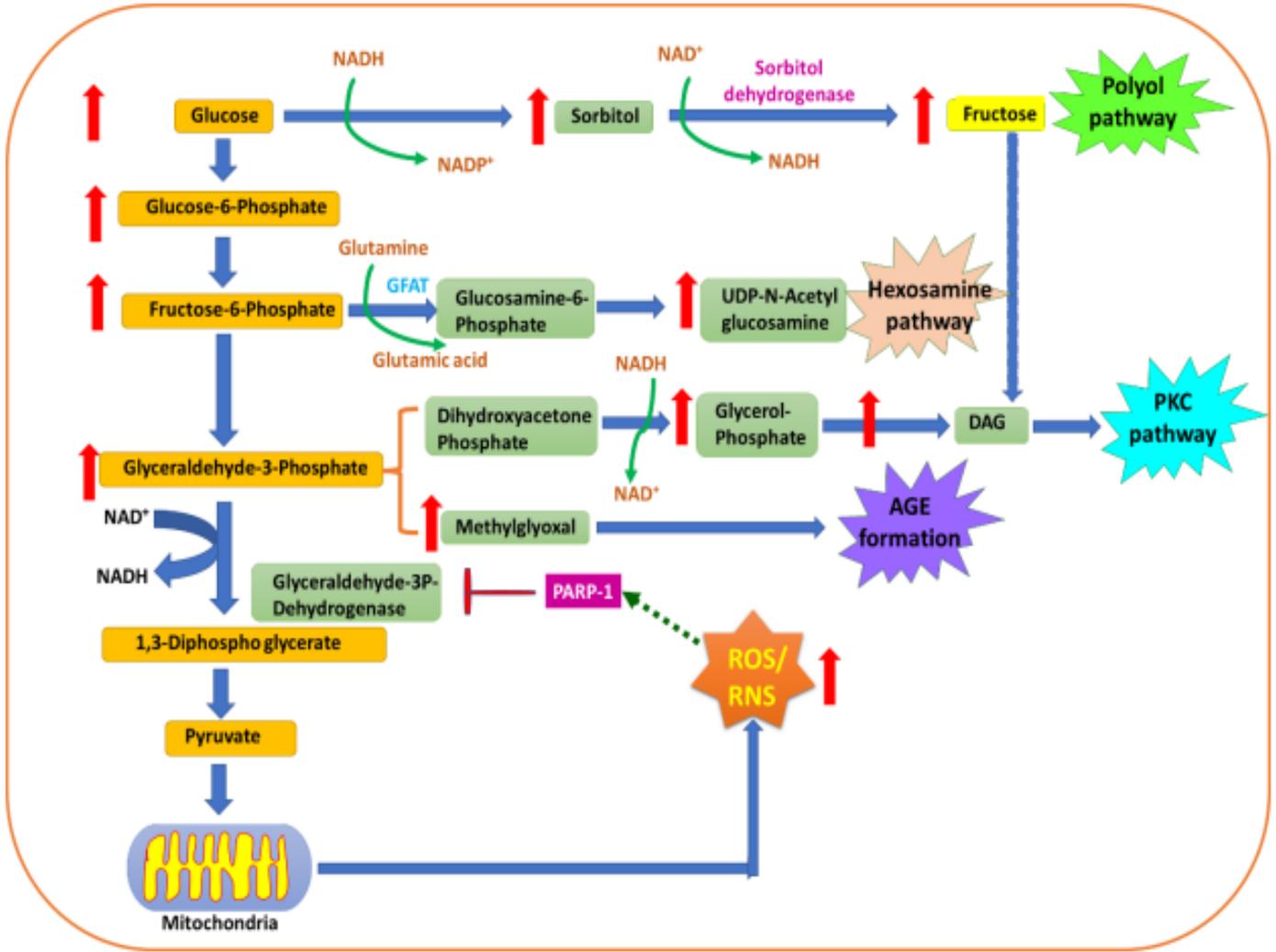
1-ارتفاع نسبة السكر في الدم والاجهاد التأكسدي

يعتبر ارتفاع نسبة السكر في الدم hyperglycemia احدى الميزات المعروفة لداء السكري ، فقد تورطت هذه الأخيرة في تعزيز الأغلبية الساحقة لمستويات كل من الأنواع الأوكسجينية (ROS) و النيتروجينية النشطة (RNS) و كذلك جلزمة البروتين Protein glycation ، تتوسط عملية ارتفاع السكر في الدم في توليد وتراكم الجذور الحرة (ROS) التي تحدث من خلال مظهرا جزيئيا واحدا أو بتجمع المظاهر الجزيئية معا والمتسببة في كل من تشوه أو خلل مسارات جلزمة البروتين Protein glycation و النشاط البين خلوي لـ Sorbitol polyol الأوكسدة الذاتية للجلوكوز glucose auto-oxidation و كذلك البروتينات اللا انزيمية (Singh et al.,2022).

2- المسارات الجزيئية المرتبطة مع الاجهاد التأكسدي في داء السكري

المسارات الجزيئية التي تساهم في عملية الاجهاد التأكسدي في حالة داء السكري و التي اما انها تتورط في ميتابوليزم الجلوكوز glucose metabolism او ميتابوليزم الدهون lipid metabolism ، هذه المسارات الخلوية يمكن توضيحها في المسارات الآتية :

- ✓ مسار أكسدة الجلوكوز Glucose oxidation pathway .
- ✓ مسار الجلزمة المتقدمة للمنتجات النهائية (AGEs) Advanced glycation end products .
- ✓ مسار البوليول The Polyol pathway .
- ✓ مسار تكوين Diacylglycerol و نشاط Protein Kinase (PKC) .
- ✓ مسار Hexosamine / Hexosamine Pathway (Singh et al., 2022) (الشكل 55) .



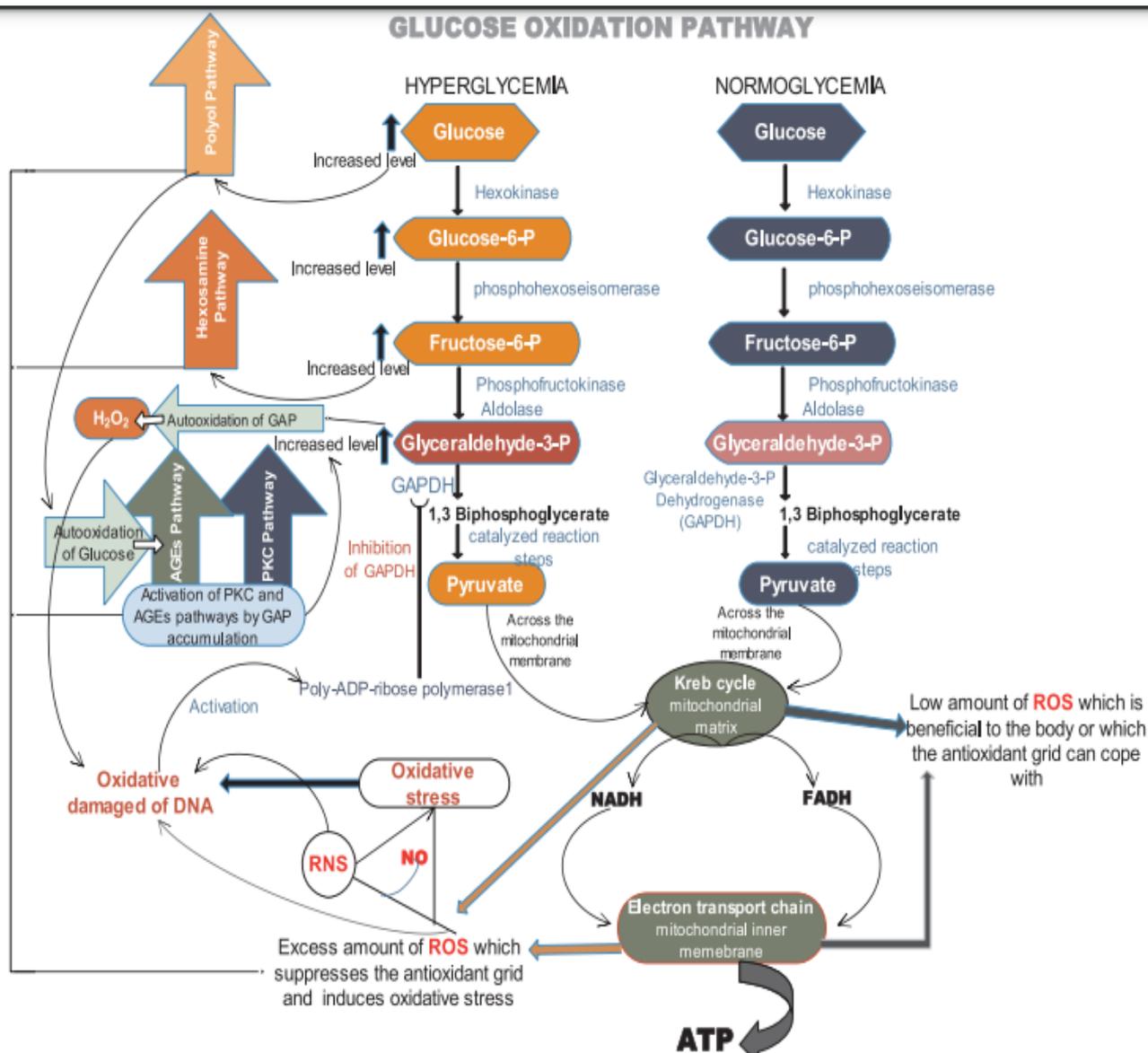
الشكل 55: مخطط يوضح مسارات (استقلاب الجلوكوز) والمنتجات التي تتوسط في الإجهاد التأكسدي (Singh et al.,2022).

1-2- مسار أكسدة الجلوكوز (تحلل الجلوكوز) / Glucose oxidation pathway (Glycolysis)

من الضروري جدا أكسدة الجلوكوز داخل خلايا الجسم حيث أن العملية الأولى التي تحدث تسمى عملية تحلل الجلوكوز (Glycolysis) ، هناك عشرة خطوات لمسار تحفيز الانزيم حيث المسار الأول من بين مسارات التفاعل يكمن في (حلقة Krebs و سلسلة نقل الالكترونات) التي تنتج الطاقة على شكل ATP من الجلوكوز حيث يبدأ مسار تحلل الجلوكوز بفسفرة الجلوكوز بواسطة Hexokinase و Glucokinase فيتحول الجلوكوز أولا إلى Glucose-6-Phosphate (G6P) ثم إلى Fructose-6- Phosphate (F-6-P) من خلال عمل phosphoglucoisomerase حيث يمكن لـ (G6P) أن يتوجه داخل مسار Pentose phosphate لكي يولد بدوره NADPH من خلال $NADP^+$ للتفاعلات التركيبية الخلوية ، بدلا من ذلك يستمر مسار تحلل الجلوكوز

لكي يستمر (Glyceraldehyde-3-Phosphate) (GAP) الذي يفسر بواسطة انزيم -3-glyceraldehyde (GAPDH) phosphate dehydrogenase من خلال العديد من الخطوات التفاعلية لكي يكون المنتج النهائي لعملية تحلل الجلوكوز و هي عبارة عن ال- Pyruvate و الذي عندما تجتمع عملية نزع الكربون مع الانزيم المساعد A (Coenzyme A) ، تبدأ دورة Krebs في حشوة الميتوكوندريا . يتوسط المسار الثاني Krebs cycle بصفة خاصة NAD المختزل (NADH) و كذلك ال- FAD المختزل (FADH2) و التي كل منها يتأكسدان بعد ذلك لتوليد البروتون المتدرج في التركيز لتخليق ال- ATP في الغشاء الداخلي الميتوكوندريا من خلال ظاهرة تعرف بسلسلة نقل الالكترونات .

في ظل الظروف الفسيولوجية العادية فإن العمليات الخلوية (بما في ذلك أكسدة الجلوكوز) التي تنتج في الميتوكوندريا مثل جذر أكسيد الفائق أنيون ($O_2^{\cdot-}$) الذي يجمع أنظمة مضادات الأكسدة و بالتالي يؤدي الى الاجهاد التأكسدي و مع ذلك فإن شبكة النظام المضاد لتأكسد في الجسم يمكن أن يتغلب عليه ومع ذلك في حالات ارتفاع نسبة السكر في الدم (Hyperglycemia) هناك إنتاج مفرط لجذر أنيون فائق الاكسيد ($O_2^{\cdot-}$) ، الذي يجمع أنظمة الجسم المضادة للأكسدة و بالتالي يلحق الضرر بالحمض النووي وكذلك الجزيئات الحيوية الأخرى و تكمن نتيجة تلف الحمض النووي في تنشيط إنزيم إصلاح الحمض النووي ، poly-ADP-ribose polymerase-1 (PARP1) هذا الإنزيم (PARP-1) يثبط GAPDH مما يؤدي إلى زيادة مستويات GAP وغيرها من المواد الناتجة عن تحلل الجلوكوز مثل F-6-P و G-6-P وكذلك جزيئة الجلوكوز يحفز تراكم هذه الجزيئات في الخلية مسارات أخرى محرضة للأكسدة مثل AGE و PKC التي بدورها تسبب زيادة مستوى GAP ومسارات كل من Hexosamine و Polyol التي تسبب زيادة مستويات F-6-P و الجلوكوز على التوالي إلى جانب ذلك يمكن أن يتسبب تراكم GAP في الأكسدة الذاتية للجزيئة ، مما يؤدي إلى إنتاج فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) الذي بدوره يعزز من الإجهاد التأكسدي وبالمثل فإن الأكسدة الذاتية للجلوكوز يمكن أن تنبع من تراكم جزيئة الجلوكوز في الخلايا و في العادة ينتج عن هذا تكوين Glyoxal الذي يعد مقدمة للمنتجات النهائية (AGEs) التي تساهم في الإجهاد التأكسدي الخلوي (Ighodaro, 2018). (الشكل 56) .



الشكل 56: مخطط يوضح أكسدة الجلوكوز والإجهاد التأكسدي الناتجة عن ارتفاع نسبة السكر في الدم

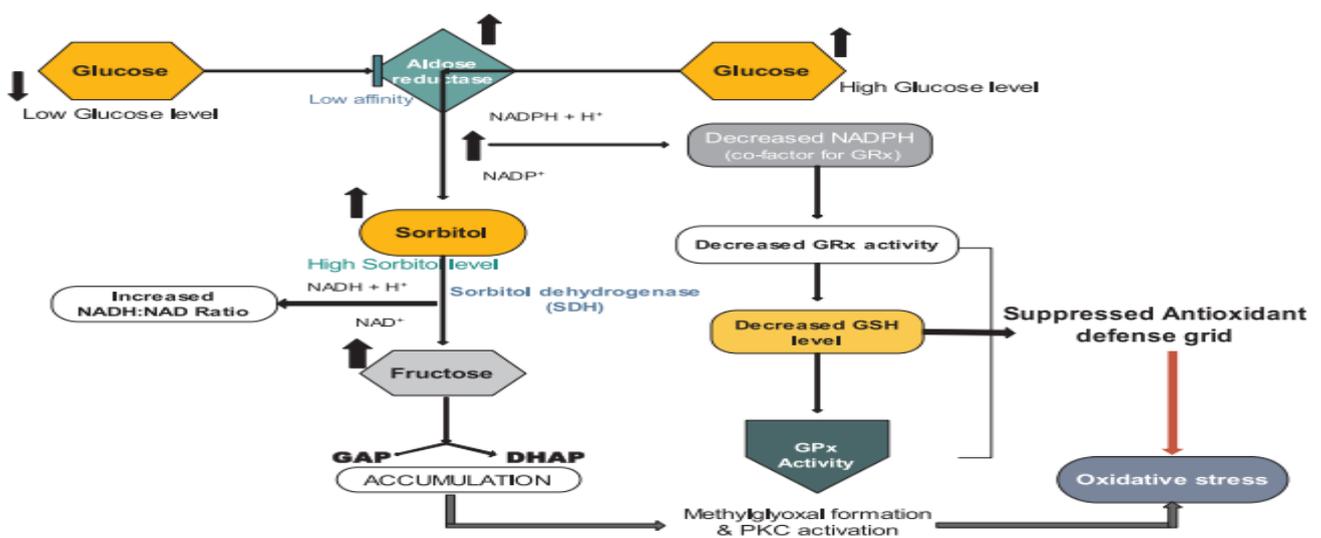
(Ighodaro, 2018) (Hyperglycemia)

2-2- مسار البوليول (polyol pathway)

يعتبر مسار polyol أصغر مسار لميتابوليزم الجلوكوز في الخلايا وهذا راجع الى aldose reductase والذي يعتبر اول انزيم لهذا المسار له ألفة منخفضة للجلوكوز، هذا الانزيم يحفز اختزال الجلوكوز الى polyalcohol المعروف باسم sorbitol حيث ان عملية استعمال reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) صفة مميزة لـ ado-keto التابعة لعائلة الانزيمات المختزلة ذات المجال الواسع للمركبات الكربونية ولقد تبين تحت الظروف التي يكون فيها نسبة الجلوكوز معتدلة فان الجلوكوز

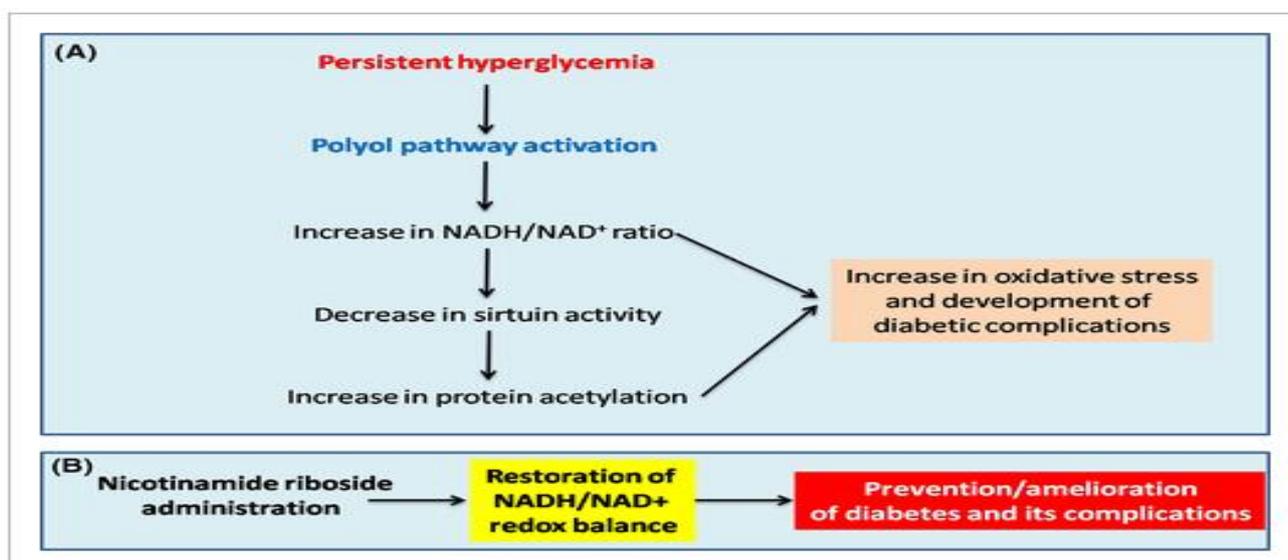
لا يختزل بواسطة aldose reductase وبدلا من ذلك فهو يستمر مساره بشكل عادي أي تحلل الجلوكوز و مع ذلك ففي حالة ارتفاع نسبة السكر في الدم هذه الجزيئة تتجه في مسار البوليبول و تكون النتيجة دعم تكوين sorbitol و الاستهلاك العالي ل NADPH ، حيث يلعب دورا أساسيا في الحفاظ على دورة الاكسدة والاختزال الخلوية التي تتضمن أنشطة الانزيمات المضادة للأكسدة glutathione peroxidase (GPX) و glutathione reductase (GRX) و التي تستعمل جزيئة NADPH كعامل مساعد Co-factor للحفاظ على جزيئة (GSH) و الذي يعتبر جزيئة داخلية مضادة للأكسدة لالتهام الجذور الحرة في حالتها النشطة وأكثر من ذلك فان النشاط المضاد للتأكسد الخاص ب GPx التي تنخفض بسبب انخفاض تركيز (GSH) الخلوي والذي يعتبر المادة الفعالة لهذا الانزيم بناءا على ذلك فالجهاز المضاد للأكسدة يكون مكبوتا وبالتالي تزداد قابلية الجزيئات النشطة بيولوجيا لتهاكدة الاكسدة وذلك عن طريق الاجهاد التأكسدي.

أما الانزيم الثاني في مسار polyol هو sorbitol dehydrogenase (SDH) الذي يحفز تحويل Sorbitol الى Fructose باستخدام NAD^+ كعامل مساعد Co-factor حيث يؤدي تنشيط مسار polyol في حالة ارتفاع السكر في الدم الى زيادة نشاط SDH وتكوين كمية كبيرة من جزيئات Fructose الذي تم فسفرته بسهولة وتحلله بالماء الى glyceraldehyde-3-phosphate و dihydroxyacetone-3-phosphate ، ثم تتراكم هذه الفوسفات الثلاثية بسبب زيادة نسبة $NADH$ و NAD^+ مما يزيد من تكوين (AGE) عن طريق الاكسدة التلقائية وتفعيل مسار PKC و عن طريق تخليق جديد ل diacylglycerol DAG فتؤدي لتعريض الخلايا الى الاكسدة الخلوية (Lorenzi, 2007) and (Ighodaro, 2018). (شكل 57).



الشكل 57: مخطط يوضح نشاط مسار Polyol الناتج عن ارتفاع السكر في الدم (Ighodaro, 2018).

عندما يكون مستوى السكر في الدم مرتفعا يتم تنشيط Aldose reductase مما يؤدي إلى زيادة مستوى Sorbitol الذي يتحول بواسطة انزيم Sorbitol dehydrogenase إلى Fructose ، حيث يؤدي ارتفاع مستوى Fructose الى تراكم GAP و DHAP مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي عن طريق تكوين Methylglyoxl وتفعيل PKC أيضا، كذلك زيادة نشاط Aldose reductase تؤدي إلى انخفاض كبير في مستوى NADPH مما يؤدي لاحقا إلى انخفاض نشاط glutathione peroxidase ومستوى glutathione حيث يتسبب هذا الوضع في قمع الجهاز الدفاعي المضاد للأكسدة مما يؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي (Ighodaro, 2018) .

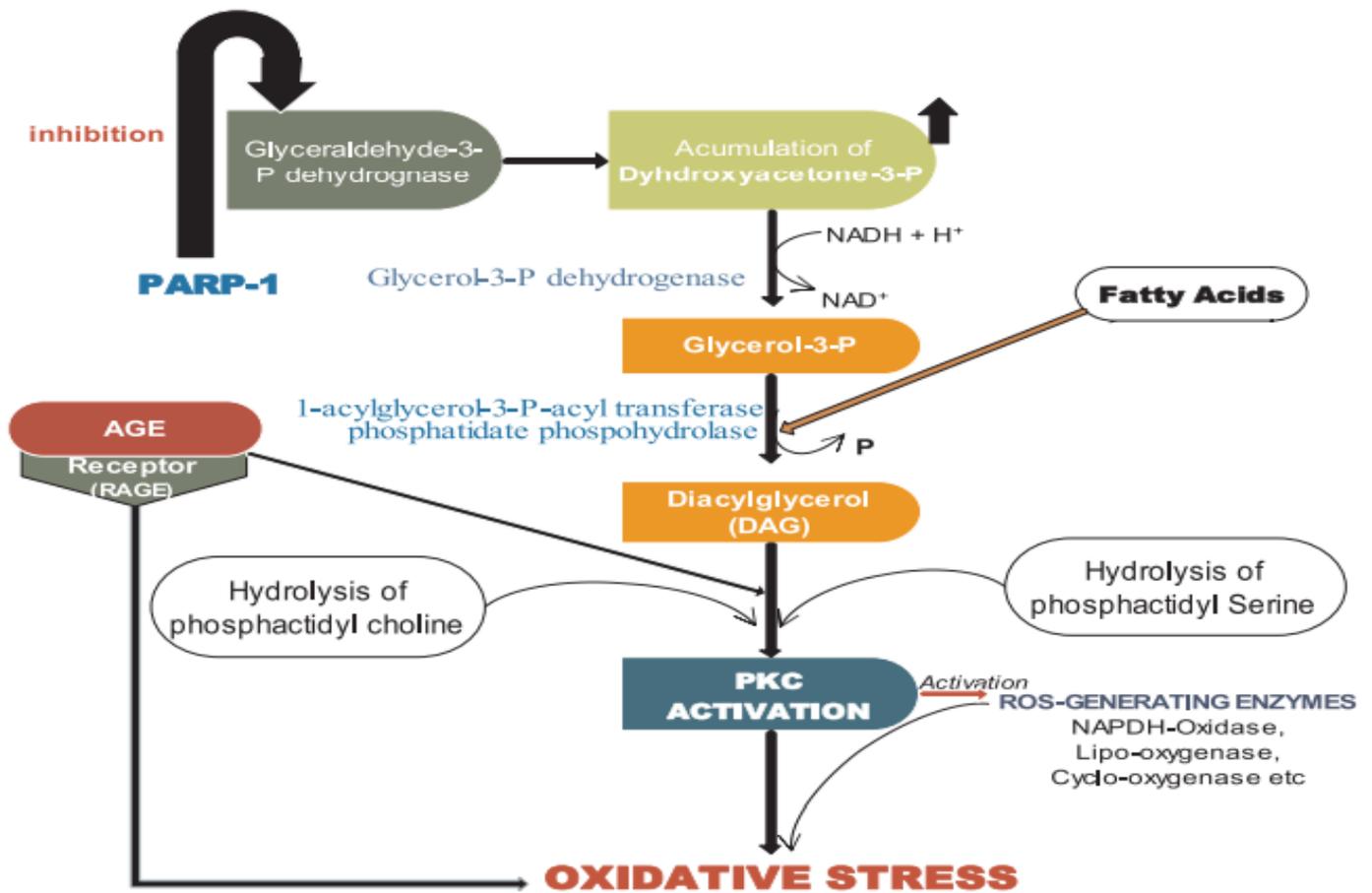


الشكل 58: يوضح اختلال توازن الأكسدة والاختزال الناتج عن تنشيط مسار Polyol (Yan, 2018) .

3-2- مسار البروتين Protein kinase C (PKC)

ينتمي بروتين Protein Kinase C (PKC) إلى عائلة البروتينات التي تعمل على تعديل أنشطة البروتينات الأخرى من خلال ظاهرة الفسفرة التي تتم في سلسلة من التفاعلات البيوكيميائية ، حيث يعتبر PKC عنصرا رئيسيا في مسارات الإشارات الخلوية التي تتضمن diacylglycerole (DAG) و Phosphatidyl serine و calcium يوجد حوالي أحد عشر شكلا من الأشكال المتماثلة هذا الإنزيم الذي ينتمي إلى عائلة serine و threonine ، في حالة ارتفاع نسبة السكر في الدم يؤدي تراكم glyceraldehyde-3-phosphate و يؤدي إلى تثبيط إنزيم glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase في حالة ارتفاع مستوى (DHA-3-P) ثم يتم بعد ذلك اختزال DHA-3-Phosphate إلى glycerol-3-Phosphate

والذي يتحد بدوره مع الأحماض الدهنية فيؤدي الى تخليق جديد لـ DAG من خلال إجراءات
 ينتج أيضا من التحلل المائي لـ phosphatidate و 1-acylylycerol-3-p-acyl transferase
 phosphatidyl و phosphatidyl choline وخاصة serine up الذي ينظم مسار PKC ، حيث تبين انه يمكن ان يحفز بواسطة تداخل AGEs مع المستقبلات
 الخارج خلوية (RAGE) كما أوضح الباحث بانه عند زيادة أنشطة مسار PKC التي تعمل على تحفيز
 الانزيمات المولدة للجذور الحرة الاوكسيجينية مثل NADPH Oxidase وكذلك lipooxygenases التي
 تتدخل مع بعضها البعض لتفاقم الاكسدة الخلوية (Ighodaro, 2018) and (Singh et al., 2022) .
 (شكل 59) .

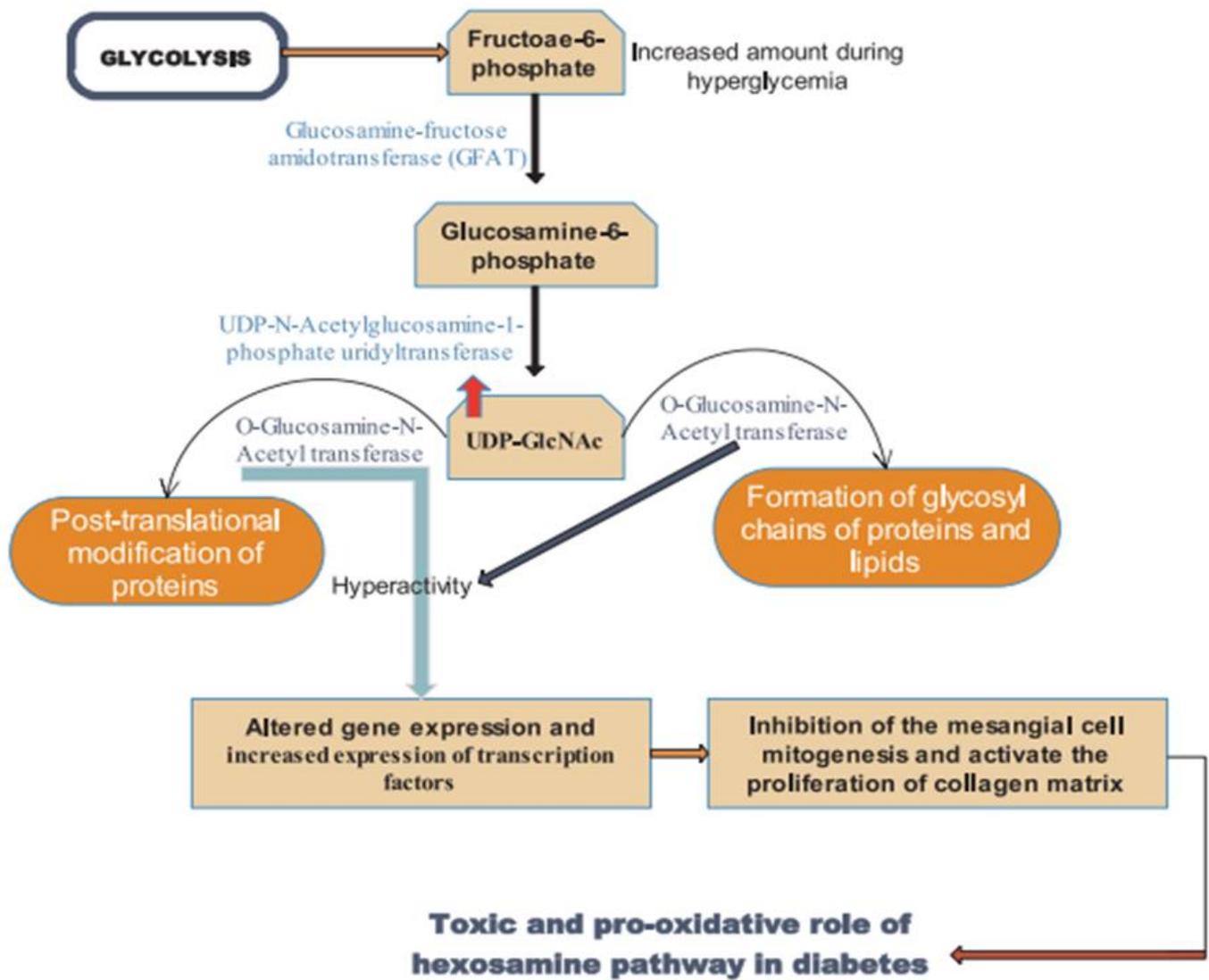


الشكل 59: مخطط يوضح تنشيط بروتين kinase C وتسبب الإجهاد التأكسدي في ارتفاع السكر في الدم (Ighodaro, 2018).

4-2- مسار Hexosamine / Pathway Hexosamine

يتورط مسار Hexosamine بسبب ميتابوليزم انحلال الجلوكوز Glycolysis ابتداء من Fructose-6-phosphate هذه الظاهرة تتورط في تحديد نشاط إنزيم glucosamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT) الذي يبيض Fructose-6-phosphate إلى glucosamine-6-phosphate الذي يعتبر وسيطا اذ يتحول بعد ذلك إلى Uridine diphosphate-NAcetylglucosamine (UDP-GlcNAc) من خلال عمل UDP-NAcetylglucosamine synthase ، يعتبر UDP-NAcetylglucosamine مركب أيضا حيوي في عملية تكوين سلاسل glycosyl خاصة بالبروتينات والليبيدات كما أنه يستعمل تحور البروتينات البروتينات المراقبة بواسطة إنزيم O-Glucosamine-N-Acetyltransferase .

في حالة المستويات الاعتيادية لنسبة السكر في الدم فإن كمية قليلة من Fructose-6-phosphate تتوجه من عملية تحلل الجلوكوز إلى مسار Hexosamine وبالتالي فإن نشاط المسار و GFAT تكون منخفضة نسبيا أو عادية لكن في حالة ارتفاع السكر في الدم بكميات وفيرة من Fructose-6-phosphate تتوجه الى مسار Hexosamine و بناء على ذلك يتم تنظيم نشاط GFAT و هذا التأثير يعمل على زيادة UDP-GlcNAc (UDP-NAc Hexosamine) و بالتالي يؤدي الى تصاعد O-Glucosamine-N-Acetyl transferase النشاط المفرط لهذا الإنزيم ومسار Hexosamine يتورط في التغيرات التي تحدث على مستوى التعبير الجيني وبالتالي زيادة التعبير عن عوامل النسخ مثل $TGF-\alpha$ و $TGF-\beta$ التي تثبط mesangial cell mitogenesis وتنشط انقسام حشوة الكولاجين وكذا سماكة الغشاء القاعدي، تجتمع هذه الأخيرة مع بعضها البعض لتكون مسؤولة عن سمية و تحريض دور الأوكسدة الخاصة بمسار Hexosamine في حالة الإصابة بداء السكري والمضاعفات المرتبطة به وخاصة الاعتلال الكلوي (Ighodaro, 2018). (الشكل 60) .

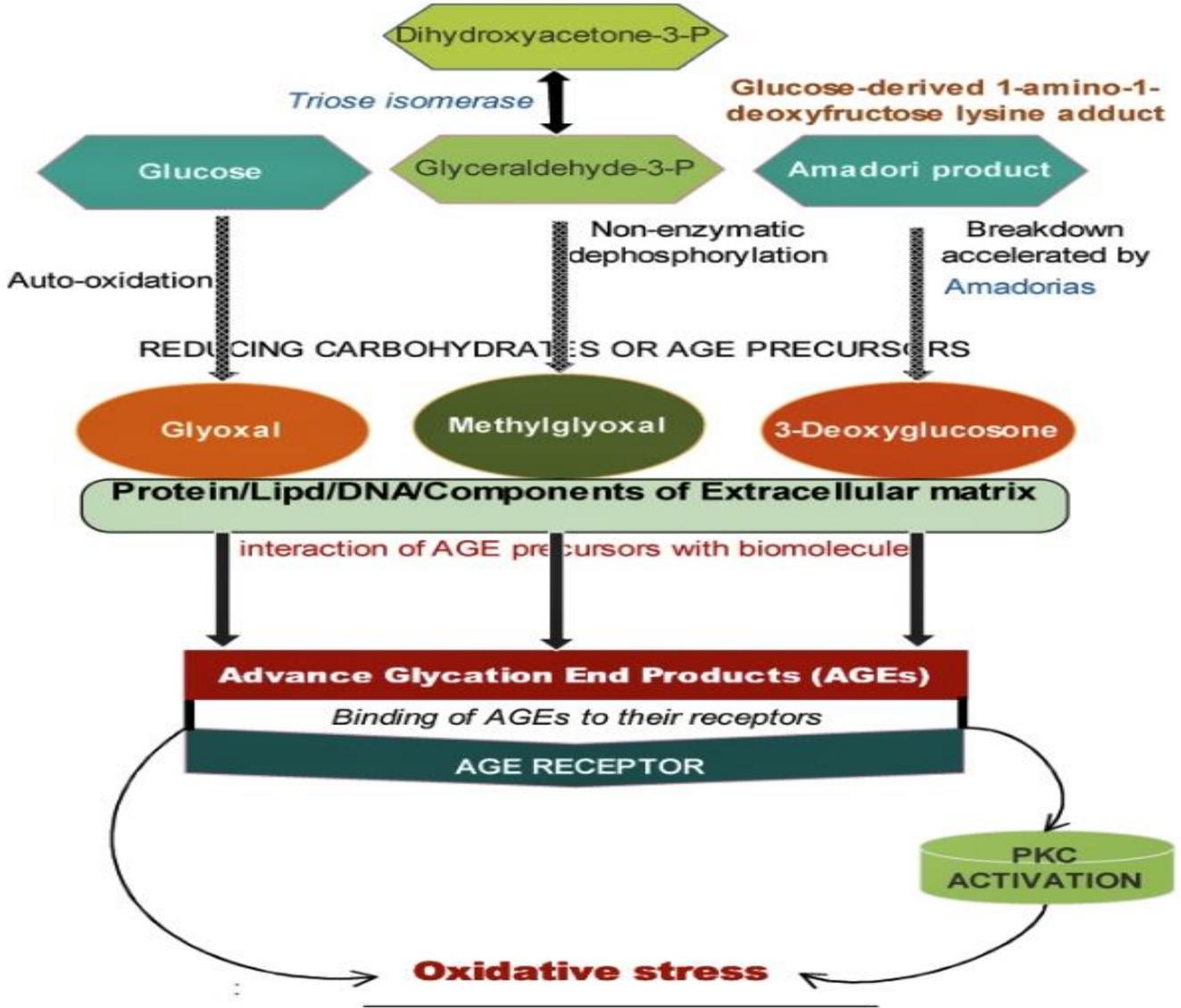


الشكل 60: يوضح نشاط مسار Hexosamine الناتج عن ارتفاع نسبة السكر في الدم (Ighodaro, 2018).

2-5- مسارات المنتجات النهائية للجلوكزة المتقدمة (Advanced glycation ends product (AGEs) pathway

بصفة خاصة تقوم المنتجات النهائية للجلوكزة المتقدمة (AGEs) بتعديل البروتينات ويحدث ذلك في المقصورات الداخل خلوية. كل من البروتينات الداخل خلوية و الخارج خلوية يتم تعديلها باتجاه AGEs مع التغيير الوظيفي و ذلك عندما تتداخل المجاميع المكونة للاحماض الامينية مع اسلاف AGE و المتمثلة في (Reducing carbohydrates) مثل glycoxal و methylglyoxal و deoxyglucosone بمجرد تشكيلها يمكن لAGE و المتمثلة في (AGE-R1, age-R2, AGE-R3 & RAGE) او تتداخل بصفة غير طبيعية مع مكونات الحشوة الخارج خلوية تؤدي الى توليد أنواع الجذور الحرة النشطة كما يعطي تفضيلا مستديما للاجهاد التأكسدي. بجانب ذلك فان كل من البروتينات والليبيدات والاحماض النووية و الكربوهيدرات و بعض مكونات الحشوة الخارج خلوية يمكن لها ان يتم تعديلها الى AGEs ان تشكيل سوابق AGE يدلي في البداية الى ارتفاع نسبة السكر في الدم يمكن ان يؤدي الى الاكسدة الذاتية و بالتالي يؤدي الى تشكيل Glyoxal. و في نفس الوريد فان non-enzymatic dephosphorylation of the triose phosphates (glyceraldehyde-3-phosphate and dihydroxyacetone-3-phosphate) تؤدي الى تكوين و انتاج methylglyoxal السابق الثالث ل AGEs و المعروف ب 3-deoxyglycosone يتشكل من خلال انفصال glucose- lysine derived-amino-deoxyfructose الناتج الإضافي عادة و المشار اليه مثل منتج اما دوري (amadori product) تسهل الاجهاد التأكسدي و كذلك تعمل على تحفيز مسارات تحريض الاجهاد التأكسدي pro-oxidative stress pathway مثل مسارات PKC (Ighodaro, 2018).

تقلل AGEs من التوفر البيولوجي لبطانة NO وتسبب الافراط في توليد و انتاج الجذور الحرة فقد اظهرت بعض الدراسات ان المعقد AGEs-RAGE يساهم في حدوث مضاعفات الاوعية الدموية الدقيقة كاعتلال شبكة العين و الاعصاب و الكلى المرتبطة بداء السكري بالتالي فان مسار AGE يؤثر على تحفيز الاعتلال العصبي عن طريق اعاقه توسع الاوعية الدموية والغشاء القاعدي الشعيري و التضخم البطاني. بالإضافة الى ذلك فإنه يؤثر سلبا على التئام قرحة السكري مؤديا بذلك الى زيادة الموت المبرمج للخلايا و تقليل تكاثر الخلايا الليفية و تقليل نشاط عوامل النمو (Deng et al., 2021) (شكل 61) .



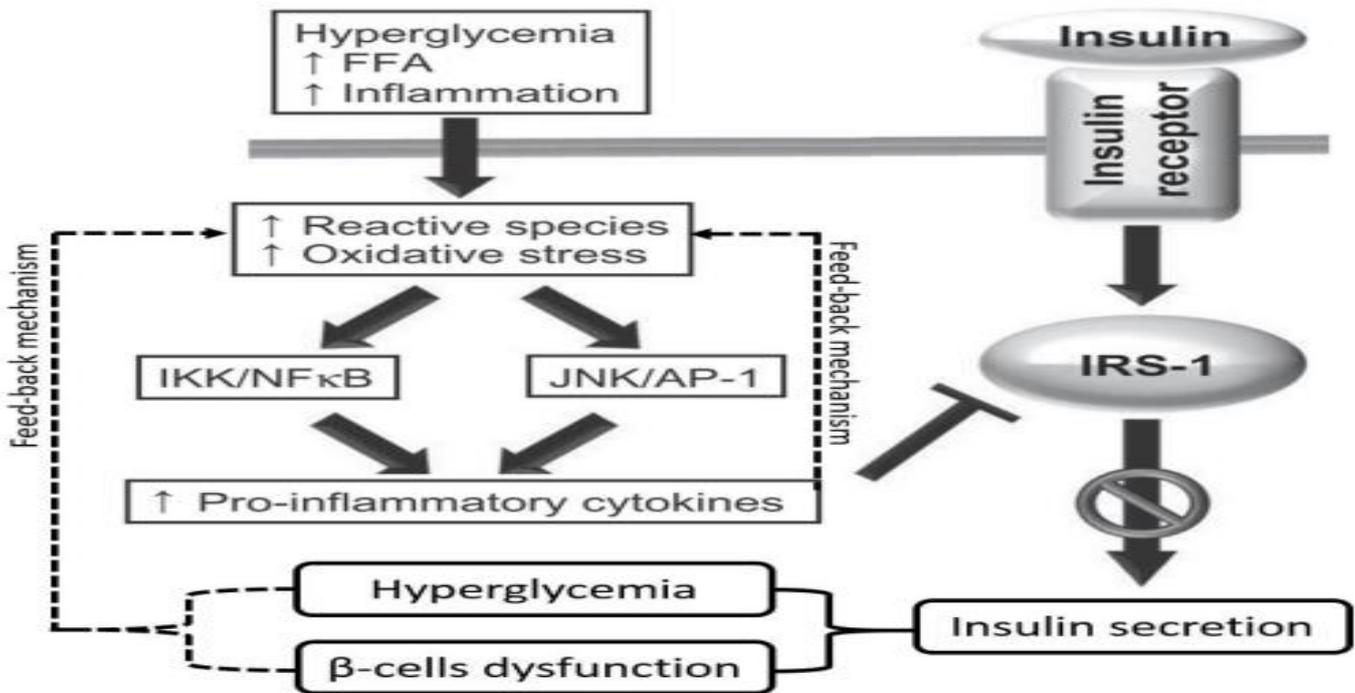
الشكل 61: مخطط يوضح تشكيل المنتجات النهائية المتقدمة (AGEs) الناتج عن ارتفاع السكر في الدم (Ighodaro , 2018) .

3-تأثير الاجهاد التأكسدي على الانسولين في داء السكري

تتميز الاضطرابات المزمنة لداء السكري بارتفاع مستويات السكر في الدم الناتج عن خلل في إفراز الأنسولين (داء السكري من النوع الأول) أو مقاومة عمل الأنسولين (النوع الثاني من داء السكري) أو كلاهما (Phaniendra et al., 2015).

3-1 دور الاجهاد التأكسدي في افراز الأنسولين

يلعب الأنسولين دوراً مهماً في عملية التمثيل الغذائي فهو يفرز بواسطة الخلايا β في جزر لانجرهانس للبنكرياس استجابة لارتفاع مستويات الجلوكوز حيث وجد أن الإجهاد التأكسدي يتسبب في انخفاض إفراز الأنسولين من قبل هذه الخلايا من خلال أنواع الأكسجين النشطة التي تضر بالبنكرياس ، مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج للخلايا β بسبب عدد من المحفزات مثل ارتفاع نسبة السكر في الدم و ارتفاع مستويات الأحماض الدهنية الحرة (FFA) التي تؤثر على الميتوكوندريا فتؤدي إلى الزيادة في إنتاج الأنواع الجزيئية النشطة ، هذا بدوره يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي. تعمل المؤكسدات على تنشيط محوري JNK / AP-1 و IKK – NF κ B مما يؤدي إلى زيادة إنتاج السيتوكينات والمواد المتفاعلة حيث أن السيتوكينات تضعف عمل ركيذة مستقبلات الأنسولين مما يؤدي إلى ضعف عمل الأنسولين بالإضافة إلى ذلك في حالة الاجهاد التأكسدي، فقد ثبت أن وجود ROS يثبط إفراز الأنسولين عن طريق تدخل الجلوكوز مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج ATP وبالتالي التأثير على نسبة ATP / ADP هذه الأنواع النشطة قادرة أيضاً على إحداث فرط استقطاب الغشاء عن طريق التنشيط المباشر لقنوات K + ATP وهي عملية ستحافظ على إغلاق قنوات الكالسيوم مما يضعف إفراز الأنسولين (Garcia-Bailo et al., 2011) and (Singh et al., 2022) (الشكل 62).

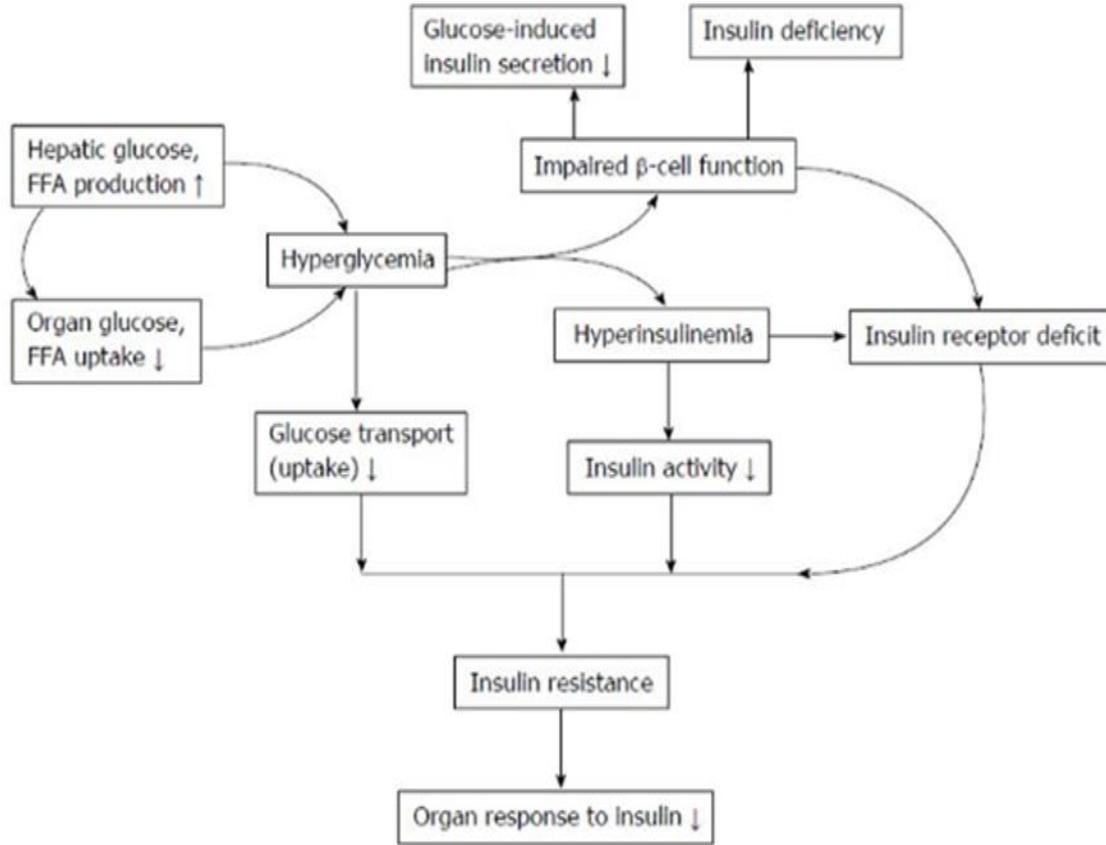


الشكل 62: مخطط يوضح تأثير الاجهاد التأكسدي في افراز الأنسولين (Rehman et al., 2017).

3-2- دور الاجهاد التأكسدي في مقاومة الأنسولين

تعتبر مقاومة الانسولين و نقص في انتاج الانسولين من الخصائص الرئيسية لأمراض السكري نوع 2 فمن المسببات الأولى لداء السكري نوع 2 هي نمط الحياة الحديث الخمول البدني و السمنة و كذلك الافراط في adipokines بحيث تؤدي مستويات الجلوكوز المرتفعة و FFA و الانسولين الى زيادة انتاج الأنواع الأكسجينية النشطة و تطوير الاجهاد التأكسدي و بالتالي تنشيط مسارات الاجهاد مما يؤدي الى تثبيط نشاط الأنسولين و تثبيط افرازه، حيث يلعب الاجهاد التأكسدي دورا رئيسيا في مقاومة الانسولين من خلال تعطيل إشارات الانسولين و خلل تنظيم الخلايا الدهنية حيث تحفز زيادة مستويات الجلوكوز في الدورة الدموية و وظيفة الخلايا β عن طريق افراز هرمون الانسولين بكميات مناسبة و الذي يؤدي الى الاجهاد التأكسدي هذه العمليات معقدة و تعتمد على العديد من العوامل كاستقلاب الجلوكوز في الميتوكوندريا الذي يعتبر ضروريا لربط التحفيز بإفراز الانسولين مما يتسبب في تلف الميتاكوندريا و الافراز الحاد للأنسولين.

فقد اقترحت العديد من الدراسات التي أجريت على مرضى السكري نوع 2 بان التعرض المستمر لمستويات الجلوكوز العالية يؤدي الى اتلاف الخلية و فشل الوظيفة الخلوية و لان الخلايا β تحتوي على مستويات قليلة من الانزيمات المضادة للأكسدة، (Superoxyde dismutase و catalase و Glutathion peroxydase) مما يؤدي تعرض الخلايا β للإجهاد التأكسدي الى تنشيط مثبطات P21 Kinase زيادة الانسولين mRNA و ATP وانخفاض تدفق الكالسيوم في الميتوكوندريا و العصارة الخلوية مما يؤدي الى الموت المبرمج للخلايا، تشير بعض النتائج الى ان الميتاكوندريا في الخلايا β مسؤولة عن افراز الانسولين الناتج عن الجلوكوز و تتأثر بزيادة الاجهاد التأكسدي (Tangvarasittichai, 2015) (شكل 63) .



الشكل 63: مخطط يوضح تطور مقاومة الأنسولين نتيجة خلل في الخلايا β (Tangvarasittichai, 2015).

4-تأثير مضادات الاكسدة على داء السكري

أظهرت العديد من الدراسات العلمية ان الاجهاد التأكسدي يلعب دورا كبيرا في الاصابة بمرض السكري بحيث تتشكل الجذور الحرة بشكل مفرط في مرض السكري عن طريق اكسدة الجلوكوز و تكسير البروتين الغير انزيمي فالمستويات العالية من الجذور الحرة و الانخفاض المتزامن في آليات الدفاع المضادة للأكسدة يؤدي الى تلف العضيات و زيادة بيروكسيد الدهون و بتالي تطوير مقاومة الانسولين حيث تحتوي البلازما على مضادات الاكسدة و التي تستخدم كمؤشرات بيوكيميائية لقياس الاجهاد التأكسدي هناك العديد من المركبات الموجودة في البلازما و التي تحمي الجزيئات الحيوية من الاجهاد التأكسدي حيث ترتبط الزيادة في الاجهاد التأكسدي بانخفاض قدرة مضادات الاكسدة و بالتالي حدوث مضاعفات مرض السكري ، حيث يمكن الحصول على مضادات الاكسدة من مصادر غذائية مختلفة تستخدم لمنع انتاج الجذور الحرة عن طريق تثبيط العديد من الانزيمات المنتجة

للجذور الحرة و بالتالي منع تطوير الاجهاد التأكسدي و تقليل احتمالية تفاقم مضاعفات مرض السكري بشكل كبير بحيث توجد العديد من الاليات المختلفة الانزيمية و الغير انزيمية و ذلك من اجل ازالة الانواع الاكسجينية النشطة الضارة حيث يشمل نظام مضادات الاكسدة الغير انزيمية على Ascorbic acid و Retinol و Glutathion و Carotenoids Tocopherols و العناصر النادرة (traces elements) مثل السيلينيوم و الزنك و النحاس و الانزيم المساعد Q10 و Acid folic و acid uric و Thiamine و Riboflavine .

في المضاعفات القلبية المزمنة لمرض السكري تتجه الانزيمات المهمة الى العضلات الملساء لذلك فإن الاعضاء الرئيسية المتأثرة بشكل مباشر لمرض السكري هي القلب و الكلى ففي آلية الدفاع الانزيمية المضادة للأكسدة يعتبر SOD و Glutathion reductase امرامهما بحيث يعمل Glutathion reductase على تجديد Glutathion الذي يستخدم كمصدر و مانح للهيدروجين بواسطة Glutathion peroxydase و من خلال التخلص من Peroxide hydrogen يحول SOD superoxide الى peroxide hydrogen، و بالتالي تساعد مضادات الأكسدة التي يتم الحصول عليها من الطبيعة في تحديد الانواع الاكسجينية النشطة و بتالي التقليل من احتمالية تفاقم مضاعفات مرض السكري بشكل كبير و هي واحدة من الاساليب العلاجية الواعدة لعلاج امراض السكتة الدماغية و تصلب الشرايين و السرطان و امراض العصبية التنكسية بالإضافة لداء السكري . (Shahana et al., 2020)

A

Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. Saudi pharmaceutical journal, 24(5), 547-553.

D

Deng, L., Du, C., Song, P., Chen, T., Rui, S., Armstrong, D. G., & Deng, W. (2021). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing. Oxidative medicine and cellular longevity, 2021.(11),1-2.

G

Garcia-Bailo, B., El-Sohemy, A. Haddad, P. S., Arora, P., BenZaied, F., Karmali, M., & Badawi, A. (2011). Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. Biologics: targets & therapy, 5, 7.

I

Ighodaro, O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomedicine & Pharmacotherapy, 108, 656-662.

L

Lorenzi, M. (2007). The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. Experimental diabetes research, 2007.(11),1-5.

P

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian journal of clinical biochemistry, 30(1), 11-26.

R

Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2017). Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: How Are They Interlinked? Journal of Cellular Biochemistry, 118(11), 3577–3585.

S

Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2022). Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes. *Molecules*, 27(3), 950.

T

Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 6(3), 456.

Y

Yan, L. J. (2018). Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal models and experimental medicine*, 1(1), 7-13.

الفصل الرابع

فيروس SARS COV-2

أولاً: لمحة تاريخية عن فيروس كورونا Covid-19

اكتشفت الفيروسات البشرية التابعة لـ Corona في سنة 1960 وسميت بـ E229 وفي سنة 1968 اكتشف نوع آخر من الفيروسات تسبب في عملية التهاب البلعوم الانفي وسميت بـ OC43 وسمي هذا الفيروس على اساس سطحه الذي يأخذ شكلا اكليليا يشبه الهالة الشمسية وفي سنة 1975 صنفت عائلة Coronaviridae التابعة لرتبة Nidovirales في المجموعة التصنيفية للفيروسات حيث اكتشفت ستة أنواع من Coronavirus تصيب مجموعة من الحيوانات تتمثل في المواشي والقطط والكلاب وغيرها وأعطيت اسماء مختلفة وتتمثل في كل من :

HCov-UHK و HCov-OC43 و SARS-Cov و MERS-CoV و HCov-E229

وفي 2002 و 2003 ظهر فيروس كورونا SARS-Cov2 الذي تسبب في المتلازمة الحادة للجهاز التنفسي حيث أدى الى ما يقارب 10٪ من الوفيات، كما اكتشف نوع اخر NL63 الذي يمثل مجموعة الفيروسات التاجية وكذا HKU1 التي وضعت بالتصنيف التالي:

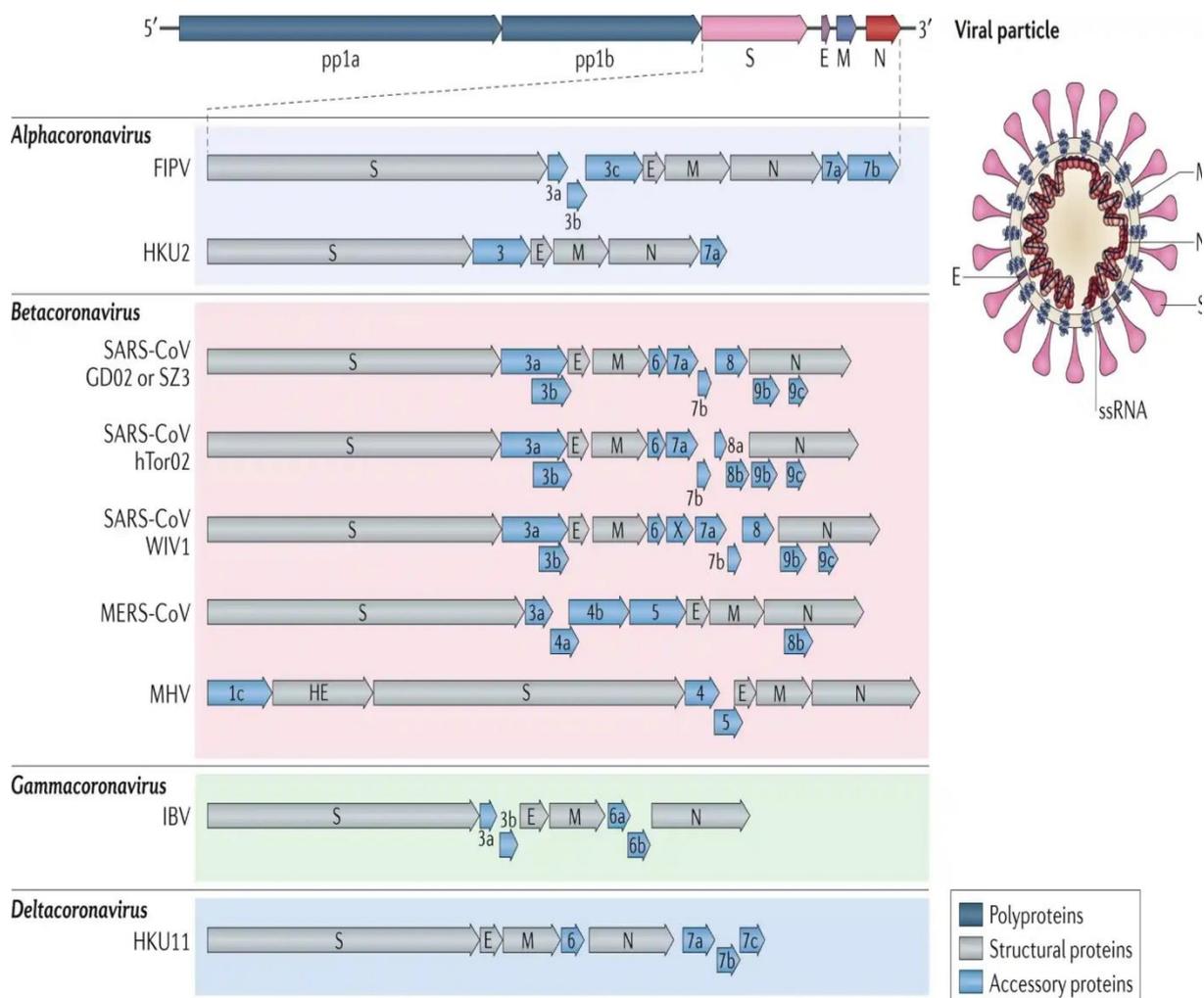
HKU1 beta و beta و OC34 L36 alpha و E229 alpha N

وبالتالي ففيروسات كورونا Coronavirus تسبب اصابة الجهاز التنفسي و المعوي عند كل من الحيوانات و الإنسان، حيث لم تعتبر مسببة للمرض بشكل مرتفع بالنسبة للبشرية حتى ظهرت في انها تؤدي الى او تسبب المتلازمة الحادة للجهاز التنفسي و ذلك في سنتي 2002، 2003 بمدينة Guangdong بالصين و هذه الفيروسات انتشرت بعد هذه الفترة حيث اصاب انسان و ادت الى الامراض المعدية المناعية على مستوى البشرية، بعد عشرة سنوات منذ ظهور SARS ظهرت كذلك مسببات مرضية عالمية لفيروسات كورونا Coronavirus التي تسببت في متلازمة الجهاز التنفسي الحاد و سميت بـ Middle East respiratory coronavirus syndrome (MERS-CoV) حيث تفشت في بلدان الشرق الاوسط. تؤدي فيروسات (MERS-CoV) الى عدوى الخلايا الطلائية الشعبوية التنفسية وكذلك الخلايا التنفسية من النوع 2 (Pneumocysts type2) حيث تستعمل هذه الاخيرة لـ Angiotensin-converting enzyme 2 كمستقبل في حين MERS-CoV فهي تستعمل DPP4 (Dipeptidyl peptidase 4) المعروف كذلك باسم CD62 كمستقبل لعدوى واصابة الخلايا التنفسية من النوع 2 وكذلك الخلايا الطلائية الشعبوية التنفسية. انتقلت كل من SARS-CoV و MERS-CoV مباشرة للإنسان والزباد Maricet civets والجمال العربية Dromeday camels بالتوالي وذلك في سنة (2012، 2013، 2014) وكل من النوعين لفيروسات كورونا يعتبر أصله من الخفافيش (2015، 2016، 2017، 2018، 2019، 2020، 2021) (Cui et al., 2021).

1-تنوع فيروس كورونا

وبالنسبة لتنوع فيروس كورونا فتعتبر Coronavirus مجموعة من تحت عائلة Coronavirinea وتتبع لرتبة Nidovirales وهذا حسب الجمعية العالمية لعلم تصنيف الفيروسات (International committee of Taxonomy of virus)، هذه التحت عائلة تشمل اربعة اجناس مختلفة:

Coronavirus delta و Coronavirus gamma و Coronavirus beta و Coronavirus alpha

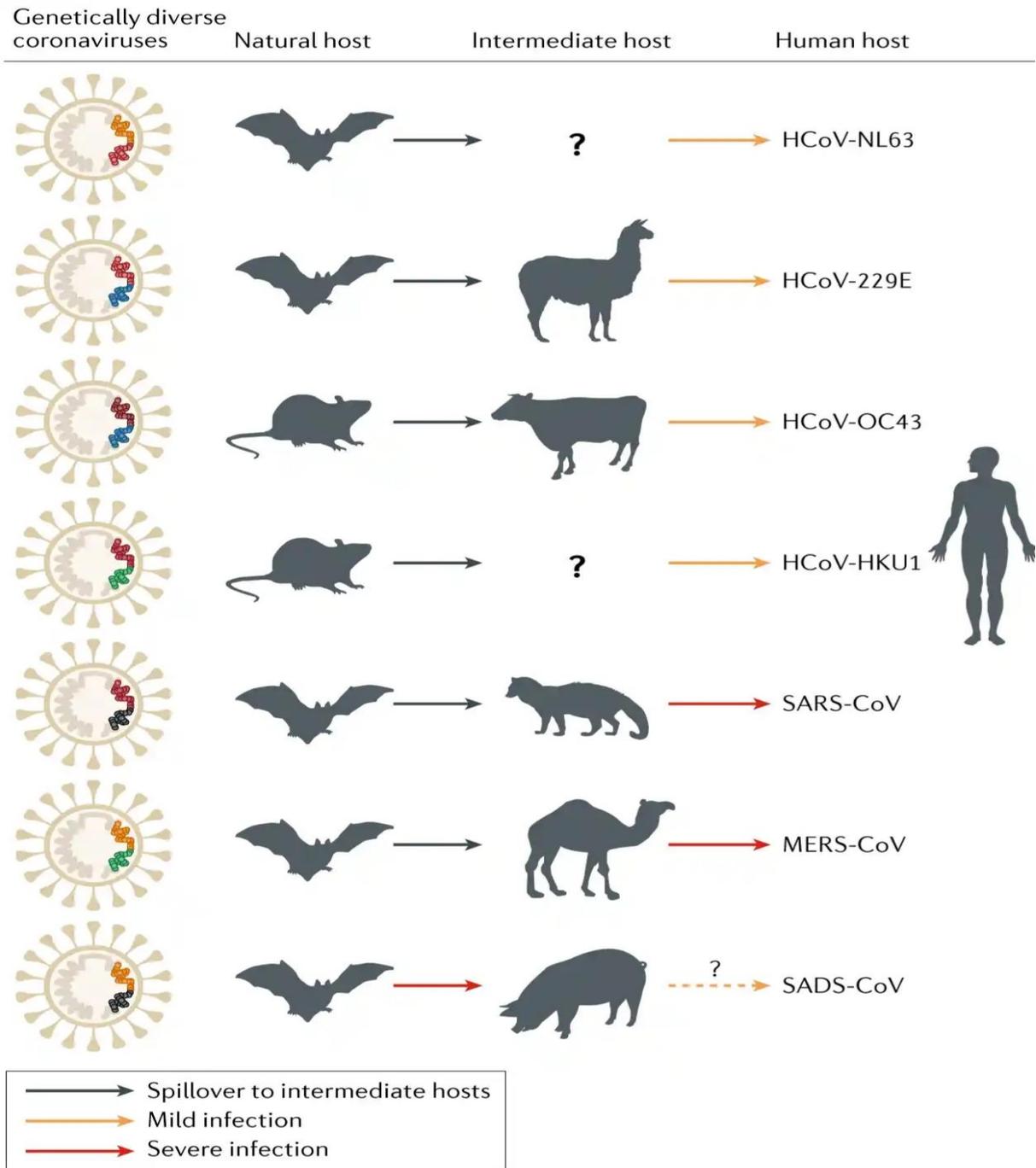


الشكل 64: جينومات وجينات وبروتينات الفيروسات التاجية المختلفة (Cui et al., 2019).

تشكل فيروسات كورونا جسيمات كروية ومغلفة يبلغ قطرها 100-160 نانومتر. تحتوي على جينوم الحمض النووي الريبي أحادي الشريطة موجب المعنى والذي يتراوح حجمه بين 27 و32 كيلو بايت. يشفر الجينوم '5-terminal- ثلاثي الجينوم Polyproteins ، pp1b ، والذي ينقسم إلى 16 بروتينًا غير بنيوي تشارك في نسخ الجينوم وتكرارها. ترمز الجزء الطرفي '3 البروتينات الهيكلية ، بما في ذلك الغلاف الجليكوبروتيني السنبل Spike والغلاف التركيبي للجينات المشفرة (E) والغشاء (M) والنيوكليوكاسبيد Nucliocaspids (N) بالإضافة إلى الجينات التي تشفر البروتينات الفيروسية proteins virus الهيكلية ، هناك جينات ملحقة مختصة تضمن مقارنة السلالات النموذجية والتمثيلية لأربعة أجناس من فيروسات التاجية: فيروس التهاب الصفاق السنوري (FIPV) Feline infection peritonitis virus ، فيروس كورونا الخفافيش رينولوفوس Corona virus bat rhinolophus HKU2 ، فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (SARS-CoV) severe acute respiratory syndrome coronavirus سلالات GD02 و SZ3 من البشر المصابين خلال المرحلة المبكرة من السارس الوباء ومن ققط الزباد ، على التوالي ، سلالة السارس - CoV hTor02 من البشر المصابين خلال المرحلتين الوسطى والمتأخرة من وباء السارس ، سلالة الفيروس التاجي المرتبطة بالسارس The strain of coronavirus bat SARS-related coronavirus SARSr-CoV WIV1 associated with SARS متلازمة الشرق الأوسط التنفسية التاجية (MERS-CoV) syndrome Middle Est respiratory ، فيروس التهاب الكبد الفأري (MHV) mouse hepatitis virus وفيروس التهاب الشعب الهوائية المعدي (IBV) infectious bronchitis virus وفيروس كورونا البلبل HKU11 Corona virus bulbul (Cui, J et al., 2019). (الشكل 64).

وعلى أساس العلاقة الفيلوجينية phylogenic والتركيب الجينومي فإن كل من Coronavirus alpha و Coronavirus beta و Coronavirus gamma فقط وبالنسبة ل Mammals الثدييات و Coronavirus delta و Coronavirus تعدي الطيور لكن البعض من هذه الأخيرة ممكن ان تعدي الثدييات. كل من alpha coronavirus و coronavirus beta عادة ما تسبب امراض الجهاز التنفسي للإنسان وامراض الجهاز الهضمي الالتهابية عند الحيوانات. كل من مسببات المرضية الفيروسية القوية تحدث في كل من MERS-CoV و SARS-CoV حيث تسبب المتلازمة التنفسية الشديدة عند الانسان (severe respiratory syndrome) و أربعة انواع اخرى من فيروس كورونا و المتمثلة في كل من (HCoV-NL36 و E299 و HCoV و HCoV-OC34 و HKU1) تحرض فقط الامراض التنفسية المناعية لمتطفلاتها و كذلك البعض منها تسبب التهابات عند الرضع و عند الاطفال الصغار و كذلك كبار السن، و بالنسبة ل alpha Coronavirus و Coronavirus beta يمكن انه حرجا لمرض شديد للماشية هذه الفيروسات تشمل

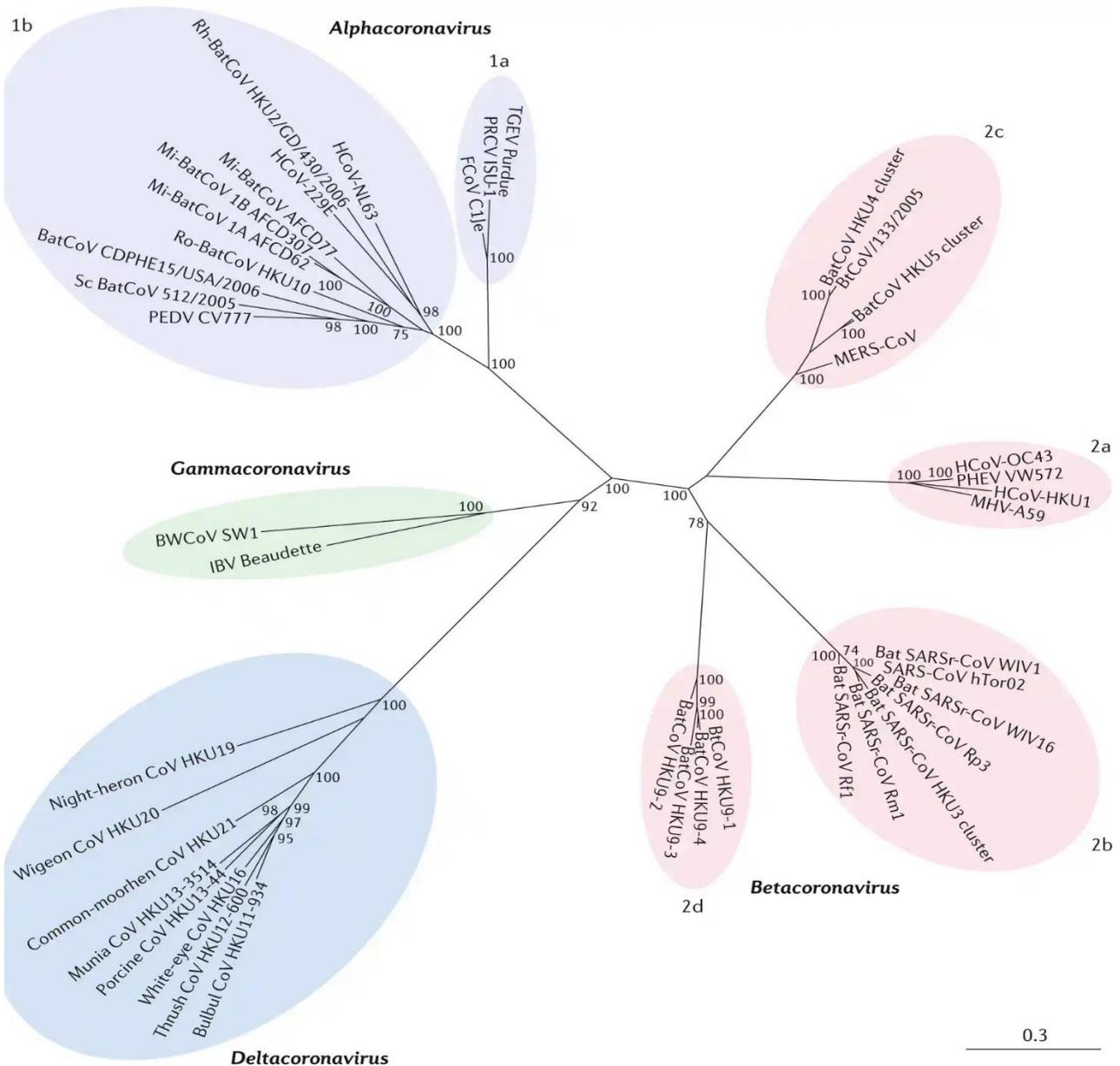
الفيروس الذي ينتقل للخنزير و هو فيروس يصيب الجهاز الهضمي حيث يؤدي إلى التهاب المجاري الهضمية gastroenteritis و تسمى حينئذ بـفيروس الالتهاب المعدي gastroenteritis virus ونوع آخر الى الاسهال المعوي و يدعى (Porcine enteric diarrhoea) و حديثا يحدث متلازمة حادة للإسهال المعوي (acute diarrhoea syndrome corona virus) و بالتالي فبناء على هذه المعطيات المتتالية فكل فيروسات كورونا يعتبر اصلا حيواني. فكل من SARSr-CoV و MERS-CoV و HCoV-NL36 وكذلك HCoV-E299 تعتبر من أصل الخفافيش، وكل من HCoV-OC43 وكذا HKU1 ذات أصل القوارض، وبالتالي فالحيوانات ممكن لها ان تلعب ادوارا هامة فقد تكون عوائل وسيطة حيث تعمل على نقل الفيروس من العوائل الطبيعية Natural hosts إلى الانسان وكذلك فالحيوانات الاليفة في حد ذاتها قد تتأذى بحد ذاتها وتعاني من الامراض التي تتسبب بواسطة ولادة الخفافيش او تلك التي لها علاقة بـفيروسات كورونا، وذلك لأن التسلسلات الجينومية تتشابه جدا إلى PEDV المنزوع من الخفافيش. وكذلك SARS-CoV حديثا تم انتشارها وامتدادها وذلك بانتقالها من الخفافيش إلى الخنازير. (Cui et al., 2019) (الشكل 65).



الشكل 65: الاصول الحيوانية لفيروسات كورونا (Cui et al., 2019).

فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (SARS-CoV) Severe Acute Respiration Syndrome هو فيروس جديد ظهر من خلال إعادة تركيب فيروسات كورونا المرتبطة بالسارس (SARSr-CoVs) أو التي لا علاقة لها بالخفافيش. أصاب هذا الفيروس البشر وقط الزباد وتكيف مع هؤلاء المضيفين قبل التسبب في وباء السارس. يمكن ان يكون فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (MERS-CoV) قد امتد من الخفافيش إلى الجمال العربية قبل 30 عامًا على الأقل، ومنذ ذلك الحين انتشر في الجمال العربية. عادةً ما يتسبب فيروس HCoV-229E وفيروس HCoV-NL63 في حدوث عدوى خفيفة في البشر المؤهلين مناعياً. ولقد تم العثور مؤخرًا على أسلاف هذه الفيروسات في الخفافيش الأفريقية، ومن المحتمل أن تكون الإبل مضيفات وسيطة لـ HCoV-229E وHCoV-OC43 و HKU1، يعتبر كل من HCoV و HKU1 غير ضارة للإنسان مثلما هو موجود في القوارض و في الأونة الأخيرة، ظهرت متلازمة الإسهال الحاد للخنازير في الخنازير الصغيرة والمسماة corona virus (SADS-Coronavirus) SADS، هذا المرض ناجم عن سلالة جديدة من فيروس كورونا الخفافيش التابعة لجنس Rhinolophus وهي HKU2 و اعطي لها اسم SARS Coronavirus لا يوجد دليل على إصابة البشر. في الشكل تشير الاسهم السميكة إلى البيانات المؤكدة وتشير الأسهم المتقطعة إلى مقدره انتقال محتمل بين الأنواع اما الأسهم السوداء فتشير إلى إصابة الحيوانات الوسيطة، وتشير الأسهم الصفراء إلى إصابة خفيفة في البشر، بينما تشير الأسهم الحمراء إلى إصابة شديدة في البشر أو الحيوانات (Cui et al., 2019) (الشكل 65).

واليا سبعة أنواع من ضمن احدى عشرة نوعا من ICTV اكدت انها من انواع الفا (Alphacoronavirus specis) واربعة انواع اخرى من ضمن تسعة انواع فهي من انواع بيتا (Betacoronavirus specis) حيث تم ايجادها فقط عند الخفافيش (الشكل 66).



الشكل 66: العلاقات التطورية في عائلة Coronavirus الفرعية. (Cui et al., 2019)

تنتمي فيروسات كورونا شديدة العدوى للإنسان إلى تحت عائلة (Coronavirinae) والتابعة لعائلة (Coronavirinae). تنقسم المجاميع الفيروسية التابعة لتحت هذه العائلة إلى أربعة اجناس (النوع الاولي prototype او ظهور السلالات التمثيلية) وهي كالتالي:

(يظهر النموذج الأولي أو السلالات التمثيلية): Alphacoronavirus ذات اللون (الأرجواني)، Betacoronavirus ذات اللون (الوردي)، Gammacoronavirus ذات اللون (الأخضر) و Deltacoronavirus ذات اللون (الأزرق).

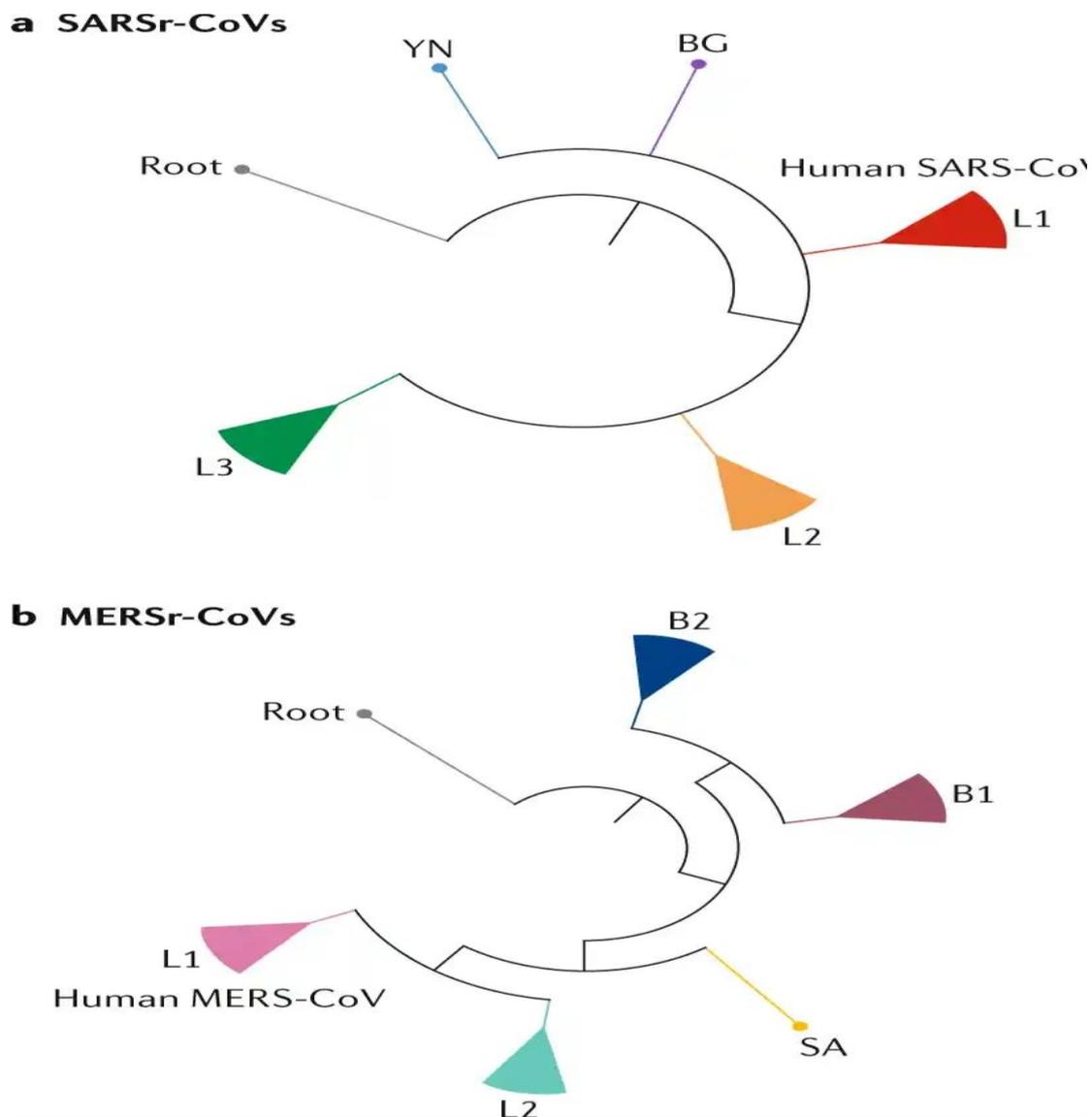
التصنيف الكلاسيكي لتحت المجاميع تم وضعه بالشكل التالي:

فبالنسبة لـ (Alphacoronavirus) وضعت تحت التسمية a1 و b1 في حين فيروسات (Betacoronavirus) وضعت تحت التسمية d2-d1. وقد اعيد تصنيفها حسب تسلسل منطقة RNA والمسماة بـ Complete RNA dependent RNA polymerase-coding region (طريقة الاحتمالية القصوى بموجب نموذج I + GTR + لاستبدال Nucleotides كما تم تنفيذه في PhyML. فقط العقد مع دعم التمهيد أعلى من 70٪ معروضة. Infectious bronchitis virus (IBV) فيروس التهاب الشعب الهوائية المعدي. Middle East Respiratory Syndrome MERS-CoV فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية ؛ MHV mouse hepatitis virus ، فيروس التهاب الكبد الفيروسي viral hepatitis virus ؛ porcine enteric diarrhea virus PEDV ؛ severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV ؛ الإسهال المعوي الخنازير ؛ SARS-CoV فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة ؛ SARS bat related SARS-CoV فيروس كورونا المرتبط بالسارس. (Cui et al., 2019) (الشكل 66).

وبالتالي تعتبر الخفافيش هي أكبر خزانات طبيعية لكل من فيروسات بيتا (Betacoronavirus)

2- الاصل الحيواني وتطور SARS-CoV

عند ظهور جائحة SARS اغلبيية المرضى تعرضوا للتقرب من لحيوانات قبل تطور المرض، و بعد عملية معرفة و تصنيف عامل SARS فقد وجد بانه مضادات اجسام تتواجد عند الحيوانات الثديية المسمى market palm civets (Paguna larvota) و حيوان اخر متداول في السوق، لكن مؤخرا اظهرت نتائج ابحاث كثيرة و معتبرة اكدت بأنه SARS-CoV متواجدة في انواع الزباد و تنقل الى الانسان عبر حيوانات اخرى، و في 2005 اظهرت فريقين من الباحثين مختلفين اكتشاف فيروسات كورونا جديدة لا علاقة سميت بـ SARS-CoV related viruses او SARS-like Coronavirus و ذلك على مستوى حدوة حصان الخفافيش من جنس (Rhinolophus) و هذا الاكتشاف يوضح بأن الخفافيش ممكن ان تكون عوائل طبيعية لكن civets تعتبر عوائل وسيطة، وبالتالي فالعديد من أنواع فيروسات كورونا فيلوجينيا لا علاقة بـ (SARS-CoV) تم اكتشافها في الخفافيش في العديد من المدن التابعة للصين و كذلك المدن الاوروبية و الافريقية و جنوب شرق اسيا (الشكل 67).



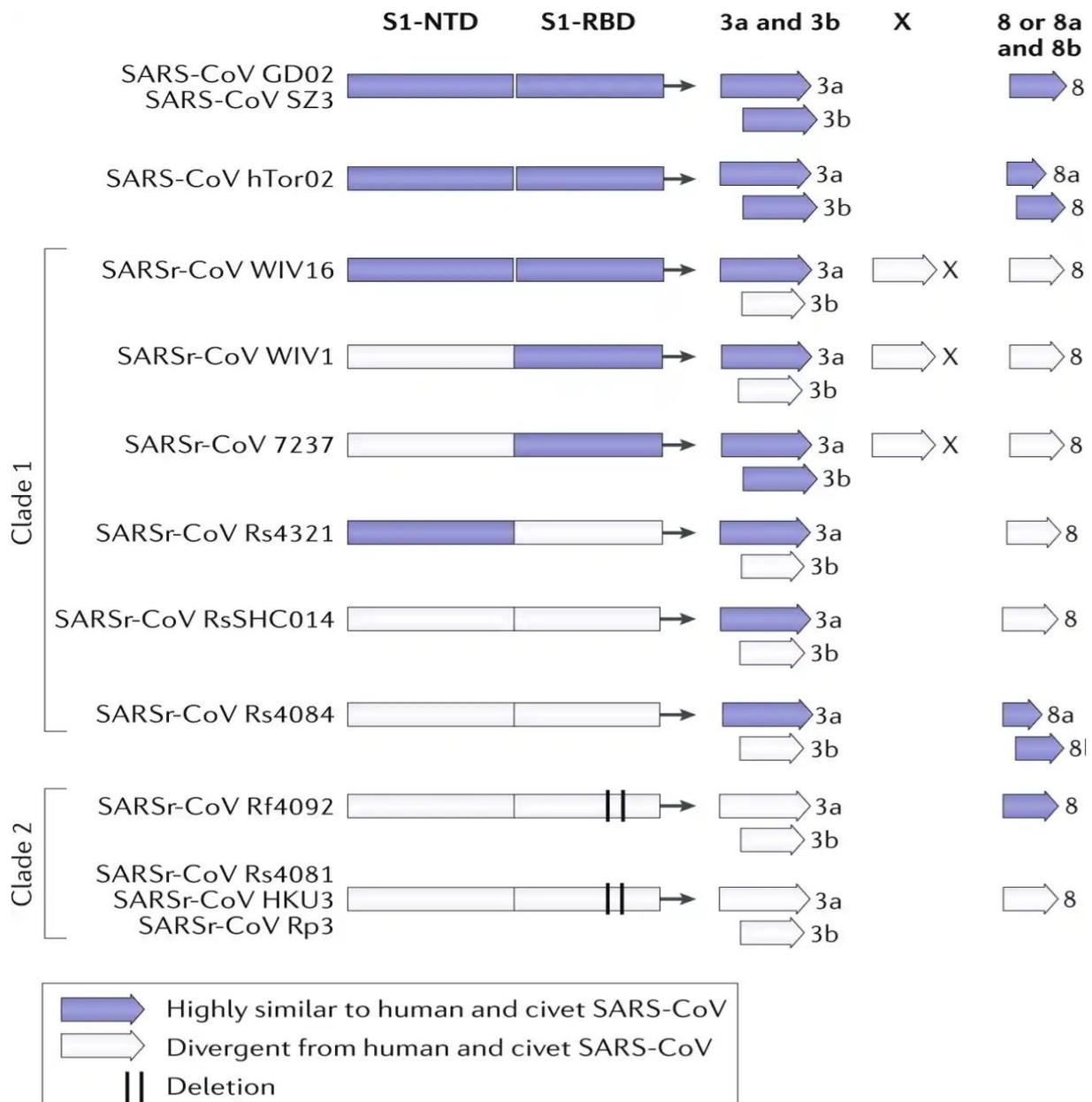
الشكل 67: التحليل الوراثي لفيروسات SARSr-CoVs وMERs-CoVs. (Cui et al., 2019).

a/ يوضح الشكل a الشجرة الفيلوجينية المبسطة لفيروسات كورونا المرتبطة بمتلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة (SARSr-CoVs) . ينسب فيروس SARSr-CoVs إلى ثلاث سلالات، L3_L1، واتضح بأن الفيروسات البشرية المتسببة للمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة والمسماة ب (SARSr-CoVs) human severe acute respiration syndrome coronavirus تضم إلى السلسلة L1. ولقد اتضح بأنه هناك نوعين من فيروسات (SARSr-CoVs) لا تنتمي إلى هذه السلاسل النسبية و تتمثل في فيروس تم عزله في مدينة Yunnan Province بالصين و تسمى (YN)، اما الفيروس الثاني فقد تم عزله من دولة بلغاريا Bulgarie التابعة لأوروبا . تستند الشجرة إلى الأشجار المنشورة وإعادة بنائها باستخدام تسلسل منطقة ترميز polymerase الحمض النووي الريبي المعتمد على الحمض النووي الريبي الكامل (طريقة الاحتمالية القصوى بموجب نموذج + GTR + I لاستبدال Nucleotides، تم استخدام السلالة (GenBank No. KF636752) كجذر

b/على النقيض من ذلك، تشكل فيروسات كورونا المرتبطة ب Middle Est respiratory syndrome coronavirus متلازمة الشرق الأوسط التنفسية (MERSr-CoV)، سلالتين فيروسيين رئيسيين، L1 وL2. تم العثور على L1 في البشر والجمال، وL2 وجد فقط في الإبل. تم العثور على مجموعتين صغيرتين، B1 (الخفافيش 1) وB2، وفيروس واحد، SA، من جنوب إفريقيا وجدت هذه الأخيرة في الخفافيش. تستند شجرة النشوء والتطور الوراثي الخاصة بـ MERSr-CoVs إلى شجرة ما تم نشره في كل من وأعيد بناؤها باستخدام محاذاة الجينوم الكامل لجميع مناطق الترميز باستخدام نفس الطريقة المذكورة أعلاه. HUK4-1(EF065505) وHUK5-1(EF065509) ، اثنان من فيروسات كورونا beta Coronavirus، كانا بمثابة جذر الشجرة. يمكن العثور على أشجار النشوء والتطور التفصيلية ومعلومات التجميع في الشكل التكميلي S1. فيروس كورونا المسبب ل Middle east respiratory syndrome) متلازمة الشرق الأوسط التنفسية)

(Cui et al., 2019) (الشكل 67).

حسب المنظمة العالمية ICTV فإن أنواع SARS-CoV تتواجد على مستوى الخفافيش التي تعيش في البلدان الأوروبية والبلدان الجنوب اسبوية وكذا بلد الصين، في حين الخفافيش التي تعيش في افريقيا فلا علاقة فقط بـ SARS-CoV والتي بالإمكان تصنيفها كأنواع جديدة لفيروسات كورونا. وهذه المعلومات توضح بأن SARS-CoV متوزع بشكل واسع جغرافيا وممكن ان يكون منتشرًا في الخفافيش منذ مدة طويلة جدا. اظهرت النتائج لمدة خمس سنوات من البحث تواجد SARS-CoV بانتشار على مستوى عشائر الخفافيش ذلك في مدينة Yunnan بالصين، هذه المنظمة تعتبر بقعة ساخنة وتعتبر فيروسات SARS-CoV في هذه المنطقة المتنوعات الجينية المتواجدة في مناطق اخرى بالصين بالإضافة إلى ذلك فالسلالات الفيروسية المتواجدة في المنطقة الوحيدة تحتوي كل العناصر الجينية التي بحاجة لتشكيل فيروس SARS-CoV (الشكل 68).



الشكل 68: المناطق المتغيرة لمختلف أنواع MERSr-CoV و SARSr-CoV-2 المعزولة من الخفافيش (Cui et al., 2019).

يؤثر التقلب وتكيف الأنواع بشكل كبير على ثلاثة أنواع من فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (SARSr-CoV) وبروتينات فيروس كورونا المرتبط بالسارس (SARSr-CoV): بروتين Spive (S) (كلا المجالين الأميني S1 (S1-RBD) وNTD-S1) ويظهر مجال ربط مستقبلات S1 (S1-RBD) تبايناً وORF3 (a و b) وORF8 (a و b). يمثل SARS-CoV GD02 و hTor20 سلالات تم عزلها من المرضى خلال المرحلة المبكرة والمتوسطة أو المتأخرة من وباء السارس في 2002-2003، على التوالي؛ SARSr-CoV CZ3 هو ممثل لسلاسل معزولة من الزباد في عامي 2003 و2004. تم اكتشاف جميع الخفافيش SARSr-CoVs، باستثناء HKU3 وRp3، في مقاطعة يونان خلال 2011-2015. على

أساس عمليات الحذف في RBD، يمكن تقسيم Bat SARSr-CoVs إلى جزأين. يمكن تقسيم أولئك الذين لم يتم حذفهم وبالتالي بحجم مماثل في S1 إلى SARS-CoV إلى أربعة أنماط وراثية: النمط الجيني 1 ، الذي يمثلته WIV16 ، يشبه إلى حد كبير SARS-CoV في كل من NTD و RBD؛ النمط الجيني 2 ، الذي يمثلته WIV1 ، يختلف في NTD عن SARS-CoV؛ النمط الجيني 3 ، الذي يمثلته Rs4231 ، يختلف في RBD عن SARS-CoV؛ والنمط الجيني 4 ، الذي يمثلته SHC014 و Rs4084 ، يختلف في كل من NTD و RBD عن SARS-CoV2. تؤثر الاختلافات في S على ارتباط المستقبلات الخاصة بالأنواع، بينما تؤثر الاختلافات في البروتينات الإضافية، بما في ذلك (X) ORFX المكتشف حديثاً، بشكل أساسي على الاستجابات المناعية والتهرب المناعي الفيروسي. لم يتم العثور على سلف مباشر لفيروس SARS-CoV في عشائر الخفافيش بالرغم من الابحاث التي استمرت مدة خمس عشر سنة فتبين انه اعادة تركيب RNA مثلا يكون متكررا داخل فيروسات كورونا Coronavirus.

أظهرت النتائج التي تم جمعها عن التطور الوراثي وربط المستقبلات والتسبب في المرض أن فيروس SARS-CoV منشأه الاصل من الخفافيش من خلال إعادة التركيب المتسلسل لفيروس SARSr-CoVs اذ من المحتمل أن يحدث إعادة التركيب في الخفافيش قبل إدخال فيروس SARS-CoV في مقاطعة Guangdong من خلال اصابة فقط الزباد أو الثدييات الاخرى المصابة حيث خضع فيروس SARS-CoV الذي تم إدخاله إلى طفرات سريعة في S وorf8 وانتشر بنجاح في زباد السوق. بعد عدة تداعيات مستقلة على البشر حيث خضعت بعض السلالات لمزيد من الطفرات في S وأصبحت وباءً أثناء ظهور SARS في 2002-2003 ومع ذلك بينت التحاليل والكشوفات المصلية الحديثة وجود أجسام مضادة ضد nucleocapsid لفيروس SARSr-CoV في البشر الذين يعيشون حول كهف الخفافيش ولكن لم تظهر عليهم علامات سريرية للمرض، مما يشير إلى أن الفيروس يمكن أن يصيب البشر من خلال الاتصال المتكرر.

ربما حدث نفس السيناريو بالنسبة لـ MERS-CoV. منذ ظهوره في عام 2012 ولقد تم العثور على فيروسات من النوع MERSr-CoV وفيروسات كذلك ذات العلاقة بهذه الاخيرة وتتمثل في فيروسات كل من (HKU4 و HKU5) والتي وجدت في خمس قارات حيث تصيب الخفافيش. حالياً، لا تتوفر علاجات سريرية أو استراتيجيات وقائية لأي فيروس كورونا البشري. بالنظر إلى RBDs المحفوظة لفيروس SARS-CoV و SARSr-CoVs Bat، يجب اختبار بعض الاستراتيجيات المضادة لـ SARS-CoV قيد التطوير، مثل الأجسام المضادة لـ (Anti RBD anti body) RBD أو اللقاحات المعتمدة على RBD، يمكن اختبارها ضد فيروسات الخفافيش (SARSr-CoVs). أظهرت الدراسات الحديثة أن الاستراتيجيات المضادة لفيروس السارس عملت ضد WIV1 فقط. بالإضافة إلى ذلك، تتوفر معلومات قليلة عن السلالات

المرتبطة بـ HKU3 والتي لها توزيع جغرافي واسع. وبالإضافة إلى ذلك معلومات قليلة متاحة على السلالات ذات العلاقة بـ HKU3 لأنه واسع التوزيع أو الانتشار لا يمكن للأجسام ال مضادة anti-S antibodies لـ S ضد فيروس كورونا أن تحمي من العدوى بالفيروس الكاذب الذي يحمله الخفاش MERSr-CoV S. بالإضافة إلى ذلك، هناك معلومات قليلة على تكاثر فيروسات الخفافيش و طريقة تطور المرض لهذه الاخيرة، و هكذا فالأبحاث المستقبلية يمكن ان تركز على الخصائص البيولوجية لهذه الفيروسات و بالتالي استعمال طرق عزلها و تطبيق علم الوراثة العكسي و كذلك اختبارات العدوى in vivo و vitro. قد تساعد النتائج البيانية في الحماية والمراقبة المستجدة لأنواع الامراض الفيروسية التي تتشابه مع انواع الفيروسات (SARS-CoV2) و (MERS-Like) مستقبلا. من المقبول على نطاق واسع أن العديد من الفيروسات كانت متواجدة في مستودعاتها الطبيعية لفترة طويلة جدًا. يعود الانتشار المستمر للفيروسات من العوائل الطبيعية إلى البشر والحيوانات الأخرى إلى حد كبير إلى الأنشطة البشرية، بما في ذلك الممارسات الزراعية الحديثة والتوسع الحضري. لذلك، فإن الطريقة الأكثر فعالية للوقاية من الأمراض الحيوانية المنشأ الفيروسي هي الحفاظ على الحواجز بين الخزانات الطبيعية والمجتمع البشري، مع مراعاة مفهوم "الصحة الواحدة" One health (Cui et al., 2019).

3-التنظيم الهيكلي /المجسم لفيروس كورونا SARS-CoV2

يأخذ فيروس SARS-CoV2 شكل كروي، مغلف، يتراوح قطره بين 80 و 120 نانومتر حيث يحتوي على بروتينات مجلزة (glycosylated S) تظهر على شكل ثلاثي متجانس (Homotrimeric) يبدو على شكل تاج شمسي و لهذا اعطي له اسم CoVs، يغلف هذا الاخير بغلاف ليبيدي مزدوج مزود بقفيصة حلزونية متماثلة و هي عبارة عن القفيصة النووية (Nucleocapsid) تحتوي بدورها على معقد من +ssRNA و كذلك قفيصة من البروتينات، اذ تبين بأنها تتكون من اربعة انواع من البروتينات التركيبية الهامة و تتمثل في بروتين السنبل (S) Spike و بروتين الغشاء (M) Membrane و بروتين القفيصة Nucleocapsid (N) و هذه الاخيرة مشفرة بواسطة جينات هيكلية متوضعة بداخل المنطقة النهائية 3' للجينوم (Proceeding'3 end of genome) بالإضافة إلى تواجد بروتينات هيكلية هناك العديد من البروتينات غير الهيكلية او بروتينات ملحقة و التي تتجمع مع بعضها البعض لتصبح مسؤولة عن المظاهر التركيبية و الوظيفية للفيروس. ويمكن تلخيص انواع البروتينات ذات المظاهر التركيبية البنوية والوظيفية فيما يلي :

3-1-البروتينات البنوية (الهيكلية)

• **بروتين (S):** من النوع 1 الغشائي وهو بروتين مجلّز، يحتوي هذا الأخير على 1273 حمض أميني. تلعب درجة مختلفة عبر حفظ عائلة الفيروسات المسماة بـ Coronavirus والتي يتبعها فيروس كورونا. أثناء عملية تخليق البروتينات تتجمع ثلاث سلاسل متعددة الببتيدات التابعة لـ S protein لكي تشكل تجمع ثلاثي متجانس (homotrimeric assemblage)، كل واحد من S protein يحتوي على وحدات S1 وS2. حيث تتجمع مع بعضها البعض لتعطي مجال متعدد الوظائف وذلك ابتداءً من السلسلة النهائية N إلى C، وذلك بالشكل الآتي:

N-terminal domain (NTD), receptor binding motif (RBM), containing receptor binding domain (RBD) furin cleavage site (S1/S2) (TMPR انزيم بواسطة انزيم و SS2 protease) و Central helix (CH) Fusion peptide (FP) و domain connecting (CD) و Heped repeat HR 1 /2 domaine

و transmembrane domain (TM) و cytoplasmic tail (TM) وبالإضافة إلى ذلك، كل بروتين S monomeric يتكون إلى ثلاث أجزاء تركيبية (هيكلية) توبولوجية على التوالي:

.Head, stalk, and cytoplasmic hail

يلعب البروتين S أكبر دوراً في معرفة الاستجابة المناعية المرضية للعائل، وكذلك الباتولوجيا الفيروسية عبر نشاط استجابة إجهاد الشبكة الإندوبلازمية المحببة (ER) وأي طفرات تحدث ممكن أن تؤدي إلى تغيير في طريقة تطور المرض.

• **بروتين (M):**

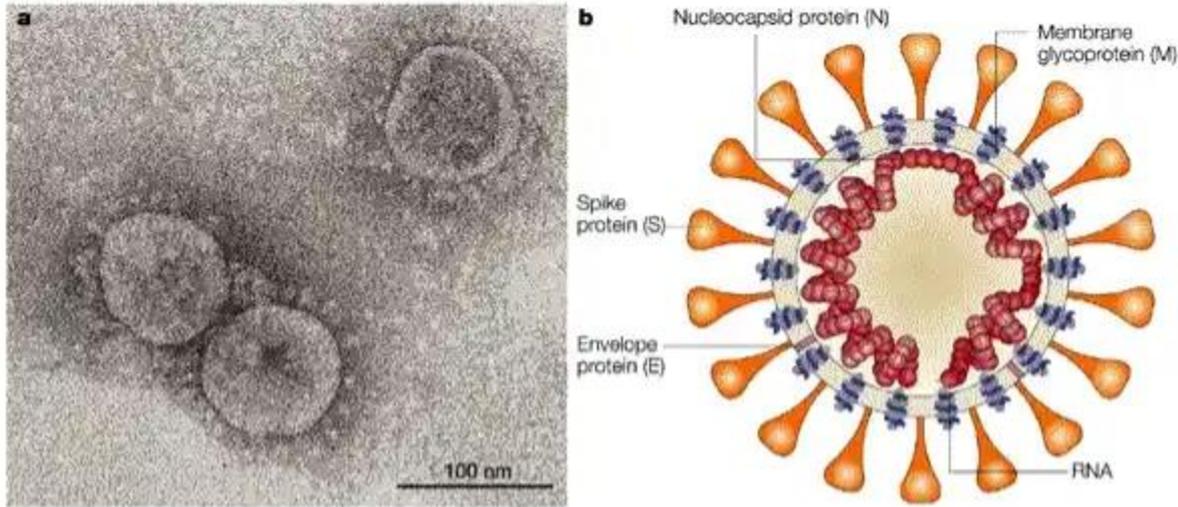
بروتين الغشاء أو ما يسمى The membrane (M) protein ، و هو عبارة عن بروتين مجلّز (Protein is O-linked) ، يبلغ وزنه الجزيئي (25-30 KDa) و يعتبر بروتين الغشاء أكثر وفرة مقارنة بالبروتينات الهيكلية، و يمكن لنا أن نميز ثلاثة أنواع من هذه البروتينات الغشائية و هي Homodimeric M protein ، و تكون مجتمعة مع بروتينات هيكلية فيروسية أخرى بالإضافة إلى Nucleocapsid ، و تقوم بتسهيل عملية التجميع الجزيئي للأجزاء الفيروسية و التي تتضمن أثناء الحالة المرضية، كما أن بروتين M يحتوي أنواع مختلفة من الأحماض الأمينية لكن هيكله هذا الأخير خاصة بأجناس مختلفة. فيما عدا P-CoVs و S-CoVs التي تبين بأن الارتباطة O لاصقة بحملة الجلوكزة (O-linked glucosylation) و بروتينات M الخاصة بفيروسات أخرى يكون ارتباطها بالارتباطة N-linked glucosylation (N).

ويجدر الإشارة بأن عملية الجلزمة تلعب دوراً حيوياً في عملية تجمع مجموعة من الخلايا (عضو) المستهدفة والمتساهلة للفيروس (Orange trypsin) وكذلك عملية ارسال ال اشارات NFN INF signalling.

•بروتين (N):

بروتين نووي The N nucleocapsids protein (N) هو عبارة عن بروتين معقد التنظيم لتشكيل القفيصة النووية ويمكن تمييز ثلاث نطاقات مميزة جدا وتتمثل في N-terminal domain و RNA-binding domain أو linker region واخيرا C-terminal domain وقد لوحظ بأن ا ثلاث نطاقات (مجالات) تتنسق مع بعضها لكي تعمل على ربط RNA. ولقد اظهرت الدراسات بأن النطاقات الثلاث ممكن ان تشكل مع بعضها البعض تنسيقاً لربط RNA وكذلك عملية الفسفرة.

(Cui et al., 2019).



شكل 69: البروتينات الهيكلية لفيروس كورونا (Stadler et al., 2022).

نلاحظ في (الشكل 69) a / تنوعات كبيرة على شكل مضرب تتكون من بروتين Spike تشكل إكليلاً يشبه التاج يعطي الفيروس اسمه. b / تمثيل تخطيطي للفيروس. طبقة دهنية ثنائية تتكون من بروتين Spike، وبروتين سكري غشائي وبروتين مغلف يحجب القابس Nucleocapsid الحلزونية، التي تتكون من بروتين Nucleocapsid المرتبط بالحمض النووي الريبي الفيروسي. في حالة فيروسات كورونا، يُشتق الغلاف الدهني من الأغشية داخل الخلايا (Stadler et al., 2022).

3-2- البروتينات غير البنيوية (غير الهيكلية)

بالإضافة إلى البروتينات الهيكلية لفيروس كورونا التي تم ذكرها، هناك العديد من البروتينات غير الهيكلية، والمسماة من رقم 1 إلى رقم 10 على التوالي:

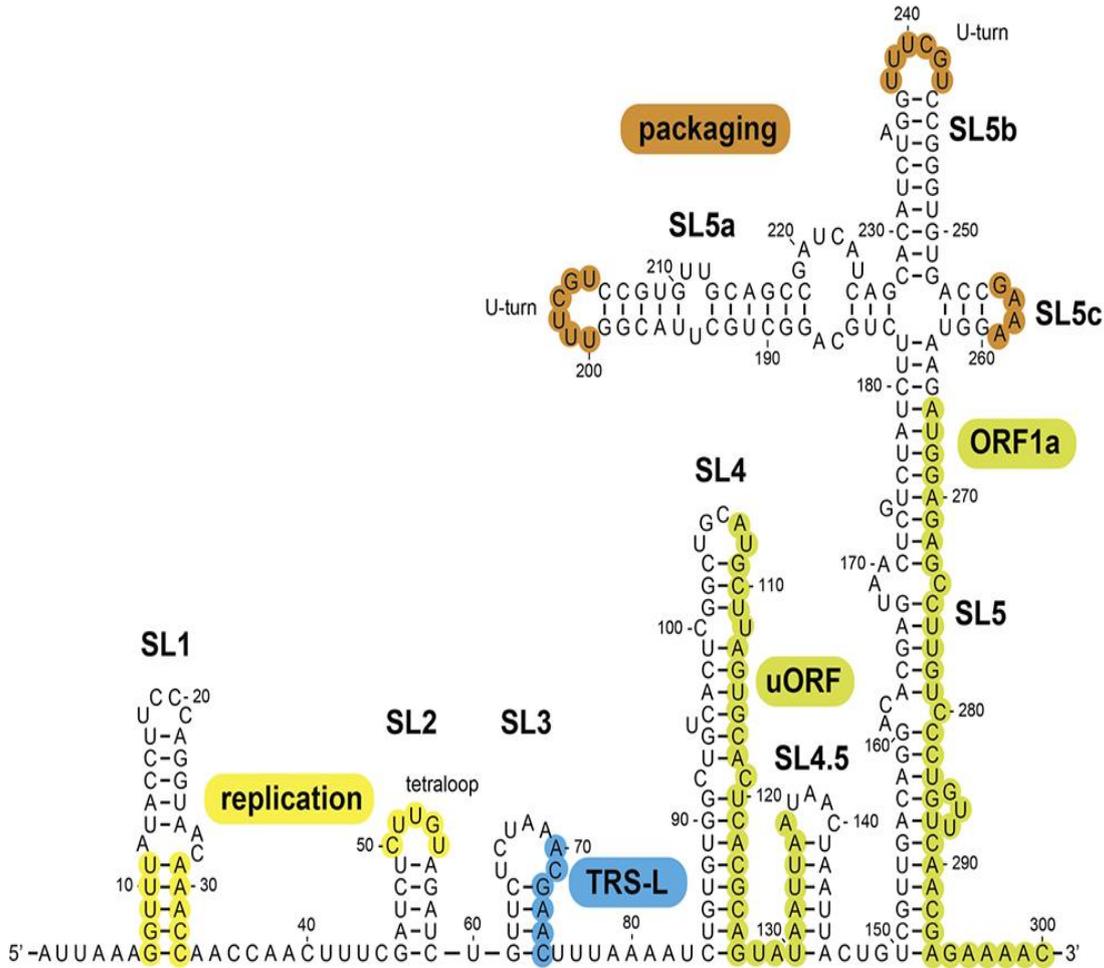
NSP1 إلى NSP 10 وكذا رقم 12 و رقم 16 أي NSP12 و NSP16 وهي مشفرة بواسطة الجينات المتوضعة داخل المنطقة '5 من جينوم الحمض النووي الريبي الفيروسي . هذه البروتينات غير الهيكلية وظائفها المختصة إلى جانب المميزات الجزيئية الأخرى المرتبطة بها، وهذا ما هو موضح في(الجدول 5).(Yadav et al.,2021).

الجدول 5: البروتينات غير الهيكلية و وظائفها و سماتها الجزيئية (Yadav et al.,2021).

Name	Protein (Full Name)	Length (aa)	Range	
NSP1	N-terminal product of the viral replicase	180	1–180	Leader protein inhibitor .
NSP2	N-terminal product	638	181–818	Binds to RNA polymerase II
NSP3	Papain-like proteinase	1945	819–2762	Responsible for cleavage of NSP3 from NSP1

3-3- الجينوم الفيروسي

ينقسم الجينوم الفيروسي إلى ثلاثة اجزاء، ثلثا منه يشفر جينا مكررا واسعا يتمثل في (ORF1A و ORFb1) اذ يترجم إلى العديد من انواع البروتينات يتم شطرها فيما بعد الى ستة عشر بروتينا غير هيكلية (بنوية) ، اما الثلث المتبقي من الجينوم فيشفر البروتينات الهيكلية و المتمثلة في (N بروتين، M بروتين، بروتين E، S بروتين) و يعتبر الجينوم الفيروسي اهم منطقة من الفيروس فهي تسمح له بالانتشار كما تشارك في التمثيل الغذائي العام للفيروس في الخلية البشرية المصابة، كما تقوم باختطاف الالية الانتقالية للخلية لدفع تخليق البروتين نحو الانتاج الحصري للبروتينات الفيروسية الخلوية و هذا ما يجعل هذا الفيروس يشكل تهديدا ضخما على صحة الانسان لذا ركز الباحث على معرفة دورة حياته ميكانيكيا لتسهيل تصميم الأدوية المضادة للفيروس، الا انه لم يتم بعد فهم هذه الدورة او الالية على وجه الخصوص، و بالتالي تم وضع مخططا مقترحا لهيكل ثانوي لنهايات جينوم فيروس كورونا غير المترجمة.(شكل 70) (Martin,et al., 2020).

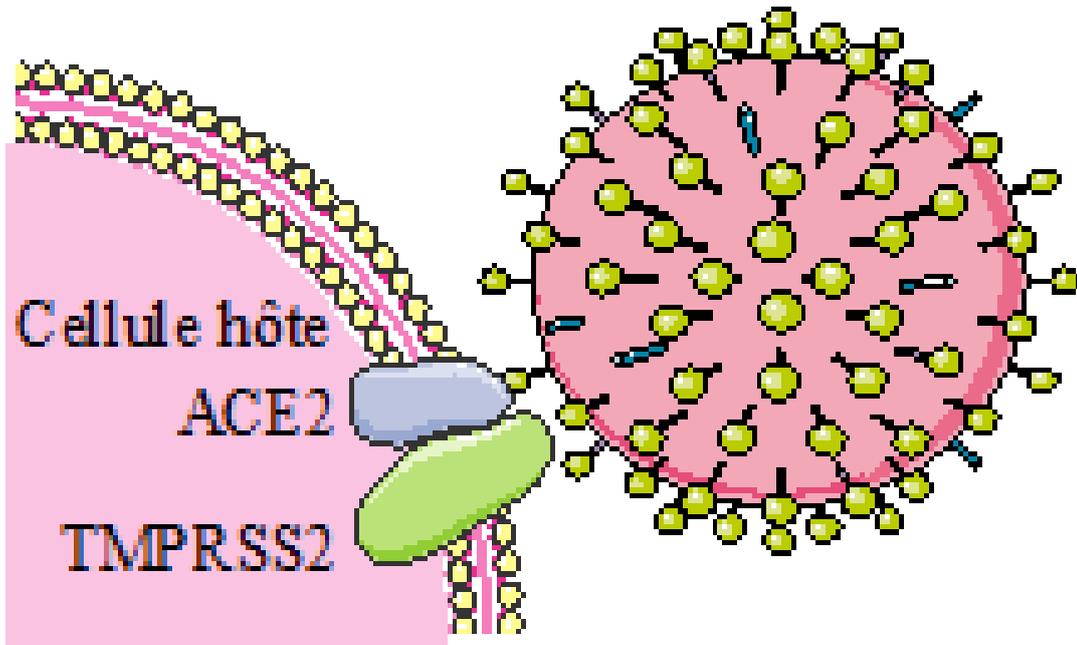


شكل 70: مخطط مقترح لهيكل ثانوي لنهايات جينوم فيروس كورونا. (Martin et al., 2020).

حيث ينتهي الحمض النووي الريبي في شكل دبوس شعر او حلقة جذعية يرمز لها ب (SL)، لها تسمية من النهاية 5' إلى النهاية 3' ب 5LS، 4SL، SL3، SL2، SL1، وهيكل اضافي 5-SL4. الشيء الذي تم وصفه لحد الان من خلال الأبحاث هو ان النهاية 5' تحتوي على هياكل مستقرة بما في ذلك تقاطع رباعي الاتجاهات مستقر جدا بالقرب من الشفرة AUG للحمض. (Martin,et al., 2020).

4-آلية عمل فيروس SARS-CoV2

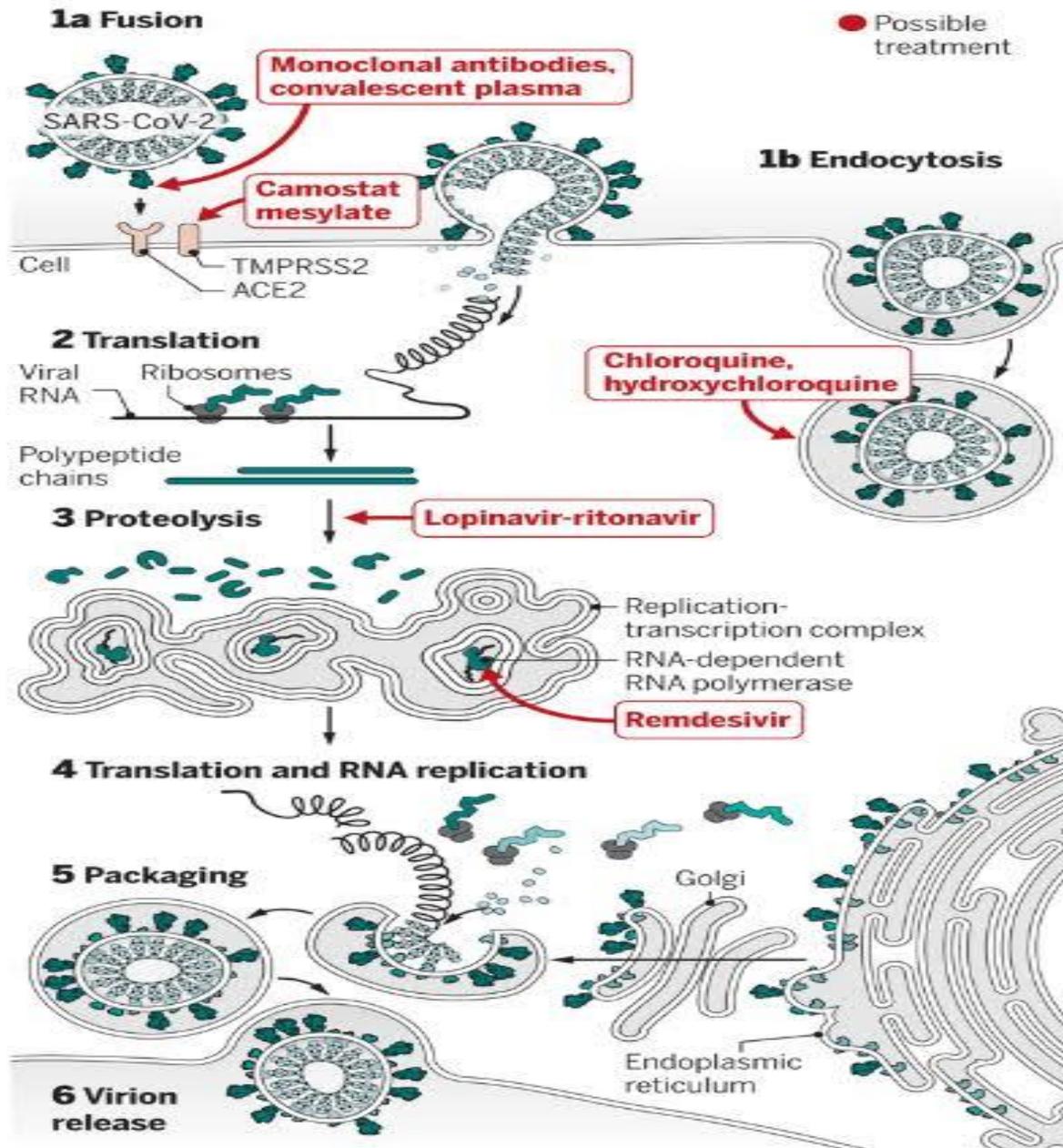
يستخدم الفيروس التاجي البروتين سبايك لنقل العدوى و الدخول إلى خلايا جسم الإنسان، حيث يتواجد على سطح بعض خلايا جسم الإنسان الانزيم المحول للانجيوتونسين 2 (Angiotensin-converting enzyme 2)، لذا اتضح ان البروتين الفيروسي (S) يتكامل مع الانزيم ACE2 تكاملا بنيويا مشكلا مركبا بلوريا ثلاثي الأبعاد، اذ يتم دمج الفيروس مع غشاء البلازما بواسطة Protein TMPRSS2 المنشط بواسطة درجة الحموضة و الموجود على سطح الخلية المصابة (الشكل 71)، و يجدر الذكر بأن كل من الغشاء الفيروسي و غشاء الخلية المستهدفة يتكون من طبقة ثنائية الدهون ما يسهل عملية تقارب و دمج الاغشية مع بعضها البعض عن طريق cellular endosytosis. يحرر الفيروس بعد اندماجه في الخلية المضيفة جينوم RNA في السيتوبلازم وكونه يمتلك النهاية 5'-3' فيمكنه بذلك الارتباط بالريبوزوم من أجل ترجمة واستنساخ حمضه النووي الريبي بالاعتماد على ماكينة الخلية المضيفة لينتج بذلك نسخا جديدة ويتشكل بروتين طويل متكون من جميع البروتينات مرتبطة ببعضها البعض (Cissoko.2022).



الشكل 71: ارتباط الفيروس بالخلية عن طريق المستقبل CE2A لخلية العائل (Cissoko.2022).

Cellule hôte=خلية العائل

تتحلل خلية العائل بعد عملية التكاثر الفيروسي فتزداد الاستجابة المناعية لتواجد مستقبلات ACE2، بالإضافة الى انتاج Cytokines



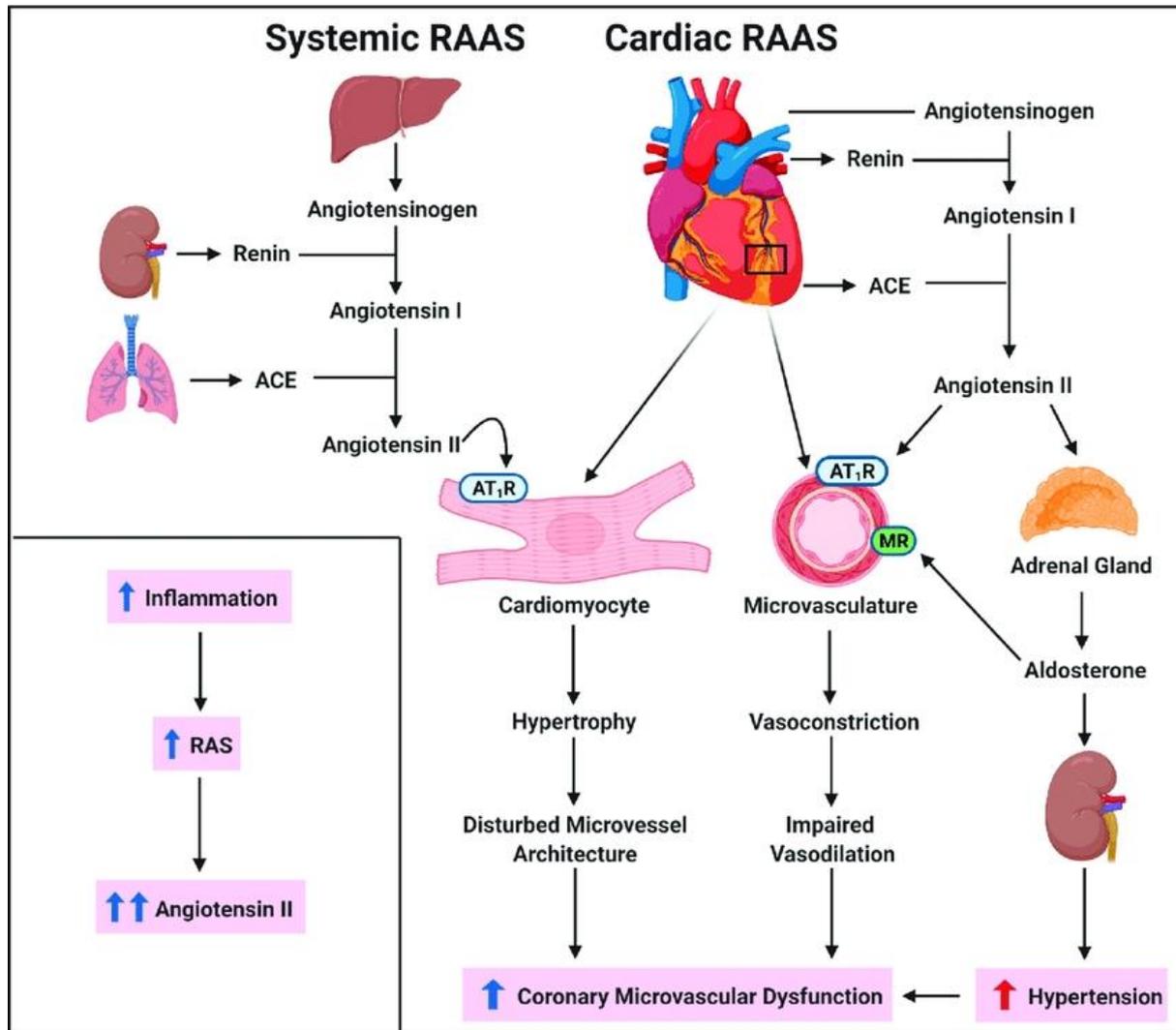
الشكل 72: آلية عمل فيروس SARS-CoV2 و كيفية دخوله إلى خلايا جسم الإنسان

(Babarb.2022).

السيتوكينات IL6 و INF Gamma ، تؤدي هذه الاستجابة المناعية المفرطة إلى تدهور الأغشية المخاطية للرئة، الذي يؤدي إلى SARS-CoV متلازمة الضائقة التنفسية. (الشكل 72)(Aloisi,2020).

5-نظام الرنين و الانجيوتونسين Renine-Angiotansin system

نظام (RAS) Renine-Angiotansin system ، عبارة عن Angiotansin Converting Enzyme وAngiotansin Converting Enzyme 2، يتميزان بالتماثل الى 60 ٪ من التماثل كما لهما أدوارًا متعاكسة. في Renine-Angiotansin system ، اذ يشق الرنين مولد الأنجيوتنسين إلى أنجيوتنسين 1 (Angiotansin1)، والذي يتم تحويله بعد ذلك إلى أنجيوتنسين 2 (Angiotansin 2) يعمل Angiotansin 2 على مستقبلات الأنجيوتنسين من النوع الأول Angiotansin (AT1R) Receptor ، مما يزيد من مستويات ضغط الدم عن طريق إحداث تضيق الأوعية الدموية وزيادة امتصاص الكلى للصوديوم وكذلك الماء. علاوة على ذلك، يعزز Angiotansin 2 الإجهاد التأكسدي والالتهاب والتليف، بالإضافة إلى ذلك فهو يتسبب في حدوث الوذمة الرئوية اي إصابة الرئة، كما انه بإمكانه أن يؤدي أيضًا إلى مقاومة الأنسولين و dysfunction endothelial و proteinuria. هذه التأثيرات لـ ACE-2Ang 2 معاكسة مباشرة لتأثيرات تحويل الإشارة ACE2-Ang-(1-7)-ACE ACE2-Ang-2(7-1). اذ يقوم ACE2 بتحويل Ang 2 إلى Ang 1-7، والذي يعمل على مستقبلات Mas ويخفض مستويات ضغط الدم عن طريق التدخل في توسع الأوعية الدموية، وتعزيز إفرازات الكلى للصوديوم والماء ويمنع الاستجابة الالتهابية ومستويات الإجهاد التأكسدي عن طريق إنتاج أكسيد النيتريك. كما أن لها تأثيرات مضادة للتليف، ومضادة للتكاثر، ومضادة للتخثر. لذلك، يمكن للمحور التنظيمي ACE Ang II-AT1R الكلاسيكي والمحور المضاد للتنظيم ACE2-Ang1-7-MAS الحفاظ على التوازن في الحياة. إن الإنزيم المحول Ang2 ضروري لتنظيم توازن الرئة والوقاية من الاصابات الرئوية. بعد أن يربط SARS-CoV-2 مستقبلات ACE2 على سطح الخلايا Epithelial السنخية، يتم تنظيم تعبيرات ACE2 في الخلايا Epithelial السنخية عن طريق الاستيعاب، والتساقط، والتكاثر الفيروسي وآليات أخرى. بعد ذلك ، تؤدي المستويات المرتفعة من Ang 2 إلى استجابات التهابية ، مما يؤدي إلى ظهور Neutrophils والبلاعم ونضج الفبرين ، مما يؤدي إلى تفاقم نفاذية الأوعية الدموية والوذمة الرئوية و بالتالي تؤدي هذه التأثيرات إلى فقدان التهوية الرئوية ، وصعوبة الأوكسجين المستمرة ، وزيادة خطر الإصابة بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) acute respiratory distress syndrome. لذلك، أثناء التسبب في مرض SARS-CoV-2، يشارك ACE2 في دخول الفيروس وفي حماية الرئة من الإصابة. (الشكل 73)(Xie,L et al.,2021).



الشكل 73: نظام الرنين و الانجيوتنسين (Najjar, et al., 2021)

نظام الرنين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون (RAAS). يتم تنظيم RAAS في ظل ظروف التهابية، مما يؤدي إلى تخليق منظم لأنجيوتنسين (Ang)II يمكن أن يحدث إنتاج Ang2 بشكل منهجي وعلى مستوى الأعضاء ويمكن أن يؤثر على الأوعية الدموية الدقيقة النخابية عن طريق تعزيز تضيق الأوعية الدموية وتضخم عضلة القلب عبر مستقبل (ATR1) Ang II type 1. بالإضافة إلى ذلك، يزيد الألدوستيرون من امتصاص الصوديوم في الكلى، مما يعزز زيادة حجم الدم وارتفاع ضغط الدم. يزيد Aldosterone أيضاً من نشاط مستقبلات القشرانيات المعدنية (MR) على البطانة، مما يؤدي إلى تفاقم الخلل البطاني. هذا يزيد من مقاومة الأوعية الدقيقة. بشكل تراكمي، تؤدي هذه التأثيرات إلى ضعف الأوعية الدموية الدقيقة التاجية. (الشكل 73) (Najjar 2021).

6-الامراض المرتبطة بفيروس SARS-COV2

نظرا للانتشار السريع لجائحة فيروس كورونا تم تسجيل أكبر نسبة الوفيات عبر العالم والتي تتمثل بـ70٪ للأشخاص المصابين.

• الامراض القلبية وامراض الاوعية الدموية: كالدخبة الصدرية، قصور القلب، الانسداد الرئوي، ارتفاع ضغط الدم الشرياني.

• بعض السرطانات: كسرطان الكبد، سرطان الرئة.

• أمراض الجهاز التنفسي: الربو، التهاب الشعب الهوائية، التهاب الجيوب الانفية المزمن.

• امراض الجهاز الهضمي: كتليف الكبد

• الامراض العصبية والعضلية: كالصداع المزمن والسكتة الدماغية.

• امراض النساء والمسالك البولية: كتكيس المبايض والفشل الكلوي.

• امراض الدم: كنقص المناعة، الاورام اللمفاوية.

• انخفاض مستوى الفيتامين D.

• أمراض الغدد الصماء: كالسكري. (Berthon. 2022).

A

Abrignani,S., Backer, S., Fickmann, M., Kelenk , H., Massignani, V., Rappuoli, R and Stadlet, K. 2022,SARS — beginning to understand a new virus, Nature reviews microbiology,pages (209-218) .

<https://www.nature.com/articles/nrmicro775>

Aloisi, A. le 05 Mai 2020. [Covid-19] Comment le coronavirus pénètre dans nos cellules et s'y réplique... Et comment le contrer. l'usine Nouvelle

Anuradha. M-I., Rolta, R., Salaria, D., Trividi, S and Yadav, R.2021. In silico screening of hundred phytochemicals of ten medicinal plants as potential inhibitors of nucleocapsid phosphoprotein of COVID-19, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics 39 (18), 7017-7034, 2021.

Arielle,M S., Brett,J Wong.,Najjar, R and Rafaella,F. 2021.Berries and Their Polyphenols as a Potential Therapy for Coronary Microvascular Dysfunction: A Mini-Review,Join for free

https://www.researchgate.net/figure/Renin-angiotensin-aldosterone-system-RAAS-in-CMD-The-RAAS-is-upregulated-under_fig1_350395412

B

Berthon, M 2022. Popularisé par la pandémie de Covid-19, Le métier d'infectiologue passionné, Deuxième avis.fr.

<https://www.deuxiemeavis.fr/blog/article/585-decouvrez-le-metier-d-infectiologue>

Borok ,M. 2020.LE CYCLE VIRAL DE SARS-COV-2

Par . Institut Mondor de Recherche Biomédicale – Université Paris-Créteil

C

Cascella, M., Rajnik, M and Aleem, A. 2022. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)

Chen, Y., Lu, D., Xie , L., Wang, Q Wu,W and Zhang, Z. 2021.COVID-19 and Diabetes : A Comprehensive Review of Angiotensin Converting Enzyme 2, Mutual Effects and Pharmacotherapy, *Frontiers in Endocrinology*

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.772865/full>

Cissoko, Y., Dao,S., Hama Hamidou,I., Konate,I .2022.Penetration du SARS-CoV-2 dans la cellule apres fixation a l ACE2 ,*ResearchGate* (31).

Cui, J., Li,F., Li-Shi,Zheng.2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses,*Nature reviews Microbiology*,pages (181-192)

<https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9#article-info>

D

Daoud, A., Misra, A and Nasser, M. 2021.Diabetes Mellitus and COVID-19: Review Article.*ELSEVIER*(1-9)

E

Erian,G., Martin, F., Miao, Z and Tidu, A .2020. Modèle de structure secondaire de l'extrémité du génome du SARS-CoV-2, Architecture et réactivité de l'ARN, *Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IBMC) - (CNRS), 2 allée KonradRoentgen,67084Strasbourgcedew.*

H

Halimi, S and Sultan , A 2021.Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données *Relationship between type 2 diabetes and COVID-19 : An update, Science direct.*(1-7)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255720301188>

K

Kraft, K and Vollbrachat, C. 2022. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID : Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C, *Frontiers in Pharmacology*.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.899198/full>

P

Paquot, N.,_Radermecker, R . 2020.diabete and covid19, Google scholars.

https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/252970/1/23%20PAQUOT%20COVID-Diab%20C3%20A8te%20%20288%2029.pdf&hl=fr&sa=X&ei=8O-mYqefJ4WVy9YPguGT4Ag&scisig=AAGBfm1DyEsfhOCh9v_oLNbmdyQNdjbizg&oi=scholar

Paul-Henri, R. 2021.La voie antioxydante, une cible potentielle pour traiter la Covid-19, Fondation air liquide.

<https://www.fondationairliquide.com/voie-antioxydante-cible-potentielle-traiter-covid-19>

S

Singh, E. 2021. Management of COVID-19-induced cytokine storm by Keap1-Nrf2 system ,*inflammopharmacology*.(1347-1355)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373972/>

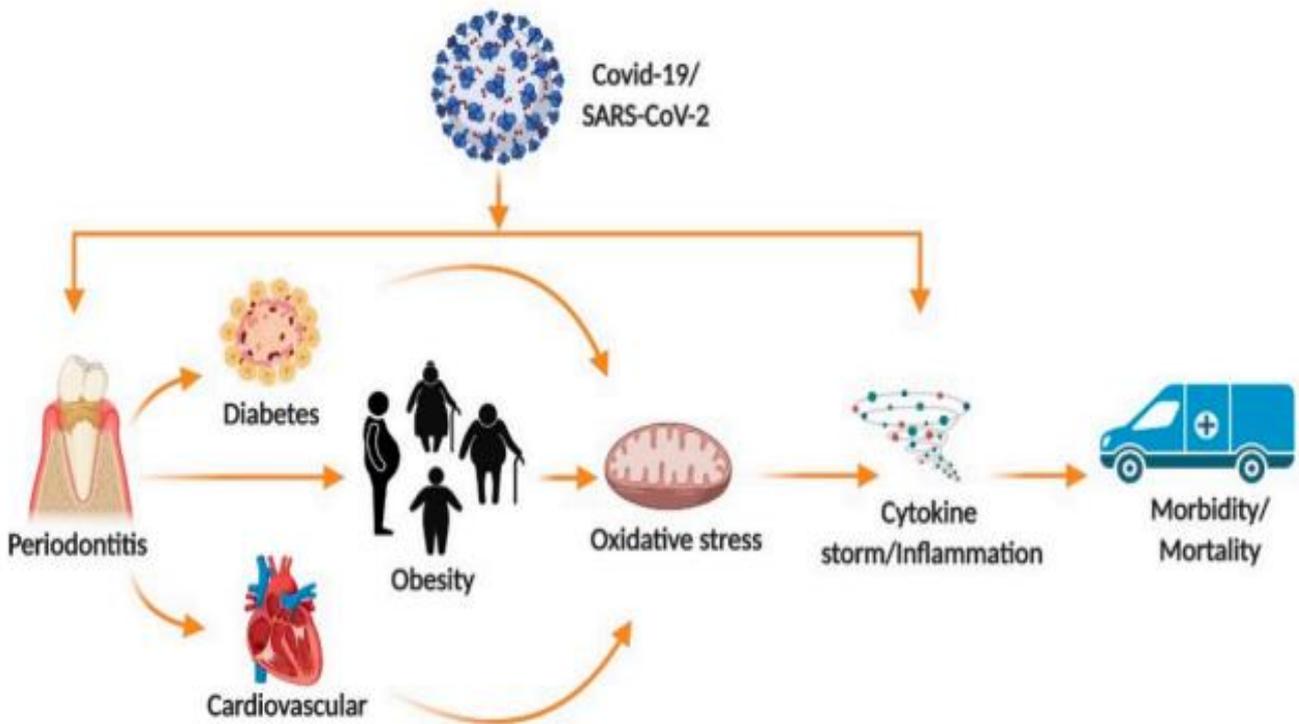
الفصل الخامس

العلاقة بين الاجراء التاكسيري

و SARS COV-2

اولاً: مقدمة

يسبب مرض الالتهاب الرئوي الحاد (SARS-CoV-2) مرض فيروس كورونا الجديد 2019 (COVID-19) مع أمراض مصاحبة أخرى مثل مرض السكري، الذي هو السبب الأكثر شيوعاً لاعتلال الكلى و الذي ينسب إلى ارتفاع السكر في الدم، حيث يسبب مرض كوفيد-19 مضاعفات خطيرة لدى مرضى السكري، ذلك لأن COVID-19 ومرض السكري يشتركان في مسارات الالتهاب لتطور المرض حيث يتسبب ارتباط SARS-CoV-2 بـ ACE-2 في استنفاد ACE-2 (angiotensin-converting enzyme 2) من الأوعية الدموية ، وبالتالي يتفاعل angiotensin-II مع مستقبلات angiotensin-I من الأغشية الوعائية التي تنتج NADPH oxidase و الإجهاد التأكسدي و انقباض الأوعية الدموية. نظراً لأن مرض السكري و COVID-19 يمكن أن يولدا إجهاداً تأكسدياً فإننا نفترض أن COVID-19 المصاحب لأمراض مثل مرض السكري يمكن أن يزيد الإجهاد التأكسدي مما يؤدي إلى الفشل الكلوي في نهاية المرحلة و الموت. لذلك قد تمنع مضادات الأكسدة الموت الناجم عن تلف الكلى عن طريق تثبيط الأكسدة وبالتالي يمكن أن تساعد في حماية الأشخاص من الأمراض المرتبطة بـ COVID-19 أشارت بعض التجارب السريرية إلى مدى فعالية العلاج المضاد للأكسدة في مواجهة تحسين أعراض COVID-19 (Coke et al., 2021).

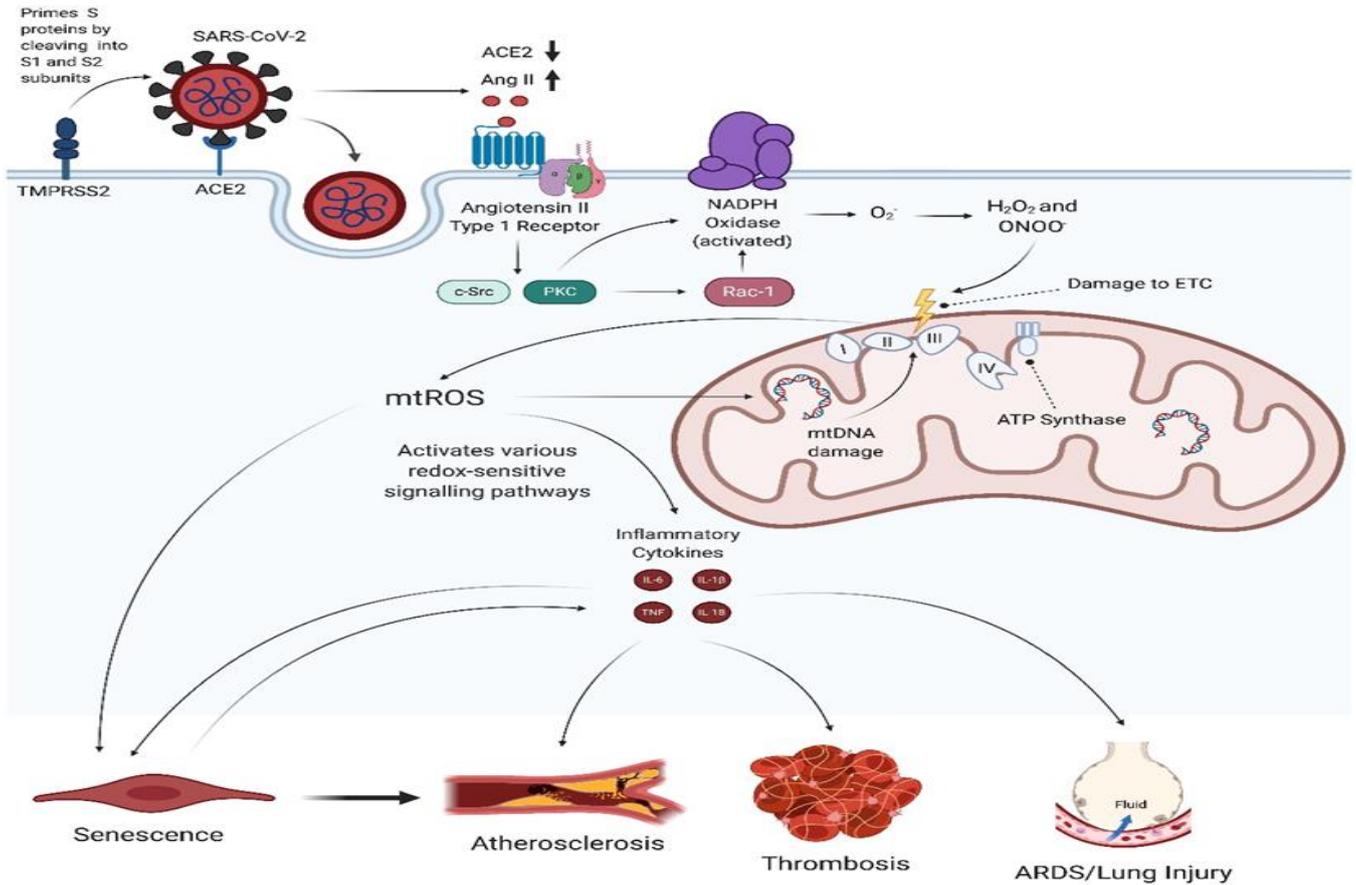


الشكل 74 : يوضح عدوى COVID-19 عند الأشخاص المصابين بالسكري و تسبب عدوى COVID-19 في الإجهاد التأكسدي (Coke et al., 2021).

ثانيا: العلاقة بين COVID-19 و الاجهاد التأكسدي

1-الاجهاد التأكسدي و فيروس الكوفيد19

اتضح بان الخلايا البطانية Endothelial cells ، تلعب دورا رئيسيا في عدوى SARS-COV 2 وكذا الامراض الالتهابية الخاصة ب Covid 19 بالتالي فإن الخلل الوظيفي للخلايا الطلائية يمكن أن يؤدي للإلتهاب المزمن و كذا سلسلة من التغيرات المرضية مثل الجلطات الدموية Thromboses و تصلب الشرايين Arteriosclerosis و اعتلال الرئة Lung injury من خلال الخلايا البطانية ، تنظم الميتوكوندريا هذه المسارات الالتهابية عبر إشارات الأوكسدة والاختزال ، والتي تتحقق بشكل أساسي من خلال أنواع الأوكسجين النشطة للميتوكوندريا (mtROS) ، حيث تسبب المفرطة إجهادًا تأكسديًا يمكن أن يؤدي إلى ظهور الشيخوخة وتفاقمها ، وهي حالة تؤدي إلى الإلتهاب والخلل الوظيفي المزمن للخلايا البطانية. يمكن أن يؤدي الإجهاد التأكسدي أيضًا إلى تنشيط حلقات التغذية الرجعية الذي يؤدي الخلل الوظيفي في الميتوكوندريا والإفراط في إنتاج mtROS (الشكل 75) (Chang et al.,2021).



الشكل 75: التأثيرات المفترضة لـ SARS-CoV-2 على الخلل الوظيفي في الميتوكوندريا ، وزيادة إنتاج mtROS ، والأمراض البطانية اللاحقة (Chang et al.,2021).

تبدأ عدوى SARS-CoV-2 عندما يتم تحلل البروتينات السنبلية Spike عن طريق TMPRSS2 ، والتي تمكنها من الارتباط بـ ACE2 وبدء الالتقام الفيروسي في EC. يؤدي هذا إلى زيادة كمية Ang II المرتبطة بـ ATR1 ، والذي بدوره ينشط Hoxidases NADPH وبالتالي يعمل على تحريض زيادة إنتاج mtROS عبر الأضرار التأكسدية والنتروجينية لـ ETC تتوسط هذه mtROS الزائدة مسارات الإشارات التي ترفع إنتاج السيتوكينات الالتهابية. يلحق mtROS أيضا أضرارا بميتوكوندريا ونووية التي تؤيد الخلل الوظيفي في الميتوكوندريا وتزيد من شيخوخة الخلايا ، تزيد تفاعلات التغذية الذاتية هذه بشكل كبير من خطر الإصابة بتصلب الشرايين والتخثر وإصابة الرئة لدى الأشخاص المصابين بفيروس SARS-CoV-2 ، TMPRSS2 ، protease ، Transmembrane 2 ، serine 2 ، ACE2 ، angiotensin-converting enzyme 2 ، Ang II ، angiotensin II receptor 1 ، ATR1 ، من النوع 1 ؛ ETC ، سلسلة نقل الإلكترون ؛ و mtROS أنواع الأكسجين النشطة للميتوكوندريا ؛ IL ، interleukin ، TNF و عامل نخر الأنسجة. (Chang et al.,2021).

2- دور الاجهاد التأكسدي في الباتولوجية المناعية في COVID-19

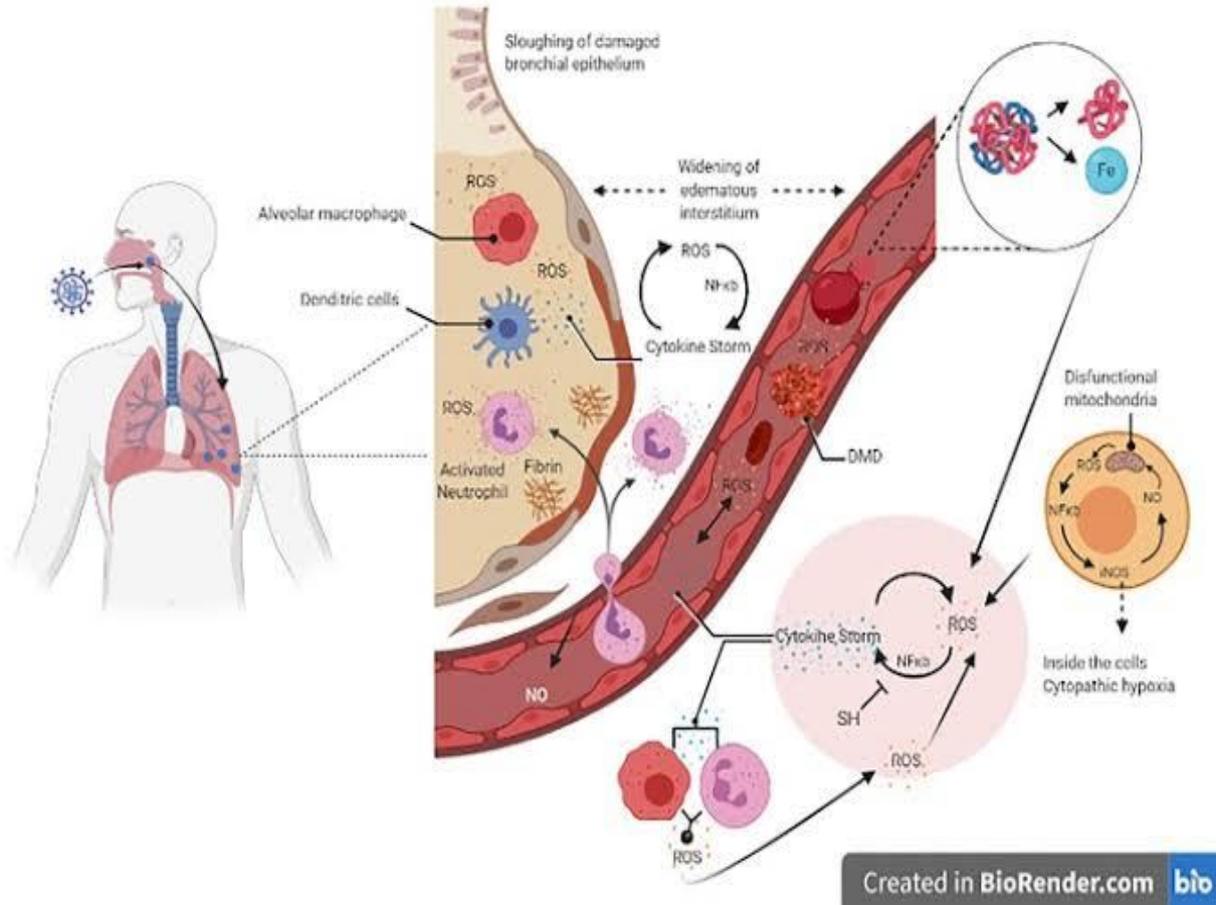
يلعب الاجهاد التأكسدي اكبر دورا في الباتولوجية المناعية في الكوفيد19، يعرف الإجهاد التأكسدي بعدم التوازن بين المستويات المرتفعة لأنواع الأكسجين النشطة (ROS) وانخفاض تركيز / نشاط مضادات الأكسدة مما يؤدي إلى تلف الخلايا . في المستويات المنخفضة تعتبر الانواع الاكسجينية النشطة الميتوكوندرية (mtROS) ذات اهمية للحفاظ على التوازن البطاني و عملية تنظيم الاستجابات المناعية للعدوى و كذا الضغوطات البسيطة الاخرى، و مع ذلك في حالة المستويات المرتفعة لل(mtROS) عكس هذه الاخيرة قد تؤدي إلى الالتهاب المزمن و الخلل الوظيفي البطاني و الزيادة المستمرة من خطر الإصابة بالامراض الوعائية القلبية. يعتبر ROS سبباً ونتيجة في الفيزيولوجية المرضية للمظاهر المعدية . من ناحية أخرى ، يعد إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية آلية فعالة لاستهداف العدوى ، ولكن من ناحية أخرى ، يمكن أن يؤدي الإفراط في إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية إلى إتلاف الأنسجة مما يؤدي إلى تلف الأعضاء والخلل الوظيفي البطاني وضعف تلف وظيفة الخلايا الليمفاوية وزيادة الاستجابة الالتهابية و انخفاض الضغط . في الوقت نفسه ، يتسبب الالتهاب والتخثر في تكوين متجدد لـ ROS ، مما يؤدي إلى حلقة مفرغة من الإجهاد التأكسدي والالتهاب وتطور المرض. في مرضى COVID19 الحاد ، ترتبط الوسائط الالتهابية بالمؤشرات البيوكيميائية للإجهاد التأكسدي ، ولوحظ أقوى ارتباط بين مؤشر الإجهاد التأكسدي وIL-6. إن الإجهاد التأكسدي والالتهاب يعززان بعضهما البعض . الإجهاد التأكسدي المستمر الذي كان واضحا من خلال زيادة فوق أكسيد الميتوكوندريا وبيروكسيد الدهون المرتبط بتنشيط الالتهاب ، ساهم كلاهما بشكل متآزر في زيادة شدة المرض . تم التأكيد بشكل أكبر على تأثير الإجهاد التأكسدي على الالتهاب من خلال ملاحظة أن إفراز IL-β1 المشتق من التهاب الجراثيم بواسطة الخلايا الوحيدة المعرضة لـ SARS-CoV2 في

المختبر كان يعتمد جزئياً على بيروكسيد الدهون. الأهم من ذلك ، استمر كل من الإجهاد التأكسدي المتزايد والتنشيط الالتهابي بعد تعافي المريض على المدى القصير مما يشير إلى أنهما أهداف محتملة للعلاج الموجه من قبل المضيف من أجل التخفيف من الالتهاب المبكر لـ Covid19 وكذلك نتائج طويلة المدى ببدء SARS-CoV-2 سلسلة مسببة للأمراض لأنه يتجنب استجابة IFN-I/III ينتج عن هذا تكاثر مطول وواسع للفيروس في الخلايا الطلائية للرئة وفي الخلايا البطانية للأوعية. نتيجة لذلك ، يتم تجديد الخلايا المناعية على نطاق واسع للأنسجة الملتهبة وتنتج كميات كبيرة من أنواع الأكسجين النشطة مما يؤدي إلى استجابة غير متوازنة للإجهاد التأكسدي. يؤدي هذا إلى أنماط جزيئية مرتبطة بالتلف التي تؤدي بدورها إلى إفراز السيتوكين المؤيد للالتهابات وبالتالي تنشيط عامل النسخ الحساس للاختزال NF-B. بسبب العديد من حلقات التغذية المرتدة الإيجابية بين (-TNF و IL-1 β) Cytokine وإنتاج ROS ، قد ينتج عن سلسلة مسببة للأمراض والتي تساهم في تلف الأعضاء ، وكبت المناعة . إن أوجه القصور في الخلايا T المضادة للفيروسات CD8 وفي خلايا CD4+ T ، والتي تعتبر مهمة في مساعدة الخلايا البائية على إنتاج الأجسام المضادة المعادلة وإنشاء مناعة طويلة الأمد ، تمنع حدوث انخفاض فعال في الحمل الفيروسي. إن هذا يخلق حلقة مفرغة تمنع استجابة مناعية محددة ضد SARS-CoV-2 وتنطوي على موازنة علاجية لـ ROS بمضادات الأكسدة مثل فيتامين C. قد تؤدي حلقة الإشارة إلى حالة التهابية مطولة في حالة COVID19 الشديدة (Vollbracht et al.,2021).

3- الاجهاد التأكسدي و نقص الاكسجة في فيروس SARS-CoV-2

يتسبب فيروس SARS-CoV عن طريق الارتباط بالهيموغلوبين في خلايا الدم الحمراء إلى نقص الاكسجة، وتؤثر هذه الأخيرة على الدماغ و القلب و الكلى و غالباً ما تنتهي بالموت. يحفز تفاعل الفيروس مع الهيموغلوبين إطلاق الحديد الذي يؤدي إلى الاجهاد التأكسدي و يعزز عاصفة التهابية. تنجم الاستجابة المناعية الفطرية بتنشيط الخلايا الضامة و التغصنية عبر مستقبلات Toll-like و NOD ضد إنتاج السيتوكينات الالتهابية و أنواع الاكسجين التفاعلية ROS. تتضرر كريات الدم الحمراء بسبب انواع الاكسجين التفاعلية و آليات التهابية اخرى، تنتج البلاعم و الخلايا المتعادلة Neutrophils انفجارات تنفسية تولد جذور (O_2^-) و (H_2O_2) مما يؤدي إلى الاجهاد التأكسدي الذي يحول بالاضافة إلى الحديد الحر الفيبرينوجين البلازمي القابل للذوبان إلى جلطات فيبرين غير الطبيعية في شكل راسب متعرجة كثيفة مما يؤدي إلى تجلط الدم الدقيق في الرئة، تحدث عاصفة السيتوكينات من خلال تنظيم التعبير الخلوي عبر NF-B، ثم تحفز عاصفة السيتوكينات الاجهاد التأكسدي عن طريق الانسجة الضامة و نشاط انفجار الجهاز التنفسي العدلات، و يحفز الاجهاد التأكسدي كذلك يمنع الفيروس Nrf2 المسؤول عن زيادة مضادات الاكسدة الانزيمية، هذه الدورة تسبب تلفاً خطيراً للانسجة. نشير كذلك إلى احتمال وجود خلل في الميتوكوندريا، مما يؤدي بدوره بالإضافة للاجهاد التأكسدي إلى بدأ الفيروس بحلقة مرتدة تعزز حالة الالتهاب المزمنة و الضرر البطاني، حيث يحفز الفيروس اولا تنشيط NADPH Oxidases الذي ينتج (O_2^-)

و هو من بين الجذور الحرة التي تشارك في التفاعلات المدمرة لسلسلة نقل الالكترن، يؤيد هذا الاجهاد المتزايد و الالتهاب الناتج عن خلل وظيفي في الميتوكوندريا بدأ حلقة تغذية مرتدة تعمل على استمرار تنشيط NADPH Oxidase، خلل الوظيفي في الميتوكوندريا، انتاج السيتوكينات الالتهابية و تلف الانسجة.(الشكل76). (Chang et al.,2021)



الشكل 76: الاجهاد التأكسدي في SARS-CoV 2 آلية نقص الاكسجة (Cecchini et al.,2021).

- Core Sublomain: المجال الفرعي الاساسي
- Cytokin strom: عاصفة السيتوكين
- Alveolar macrophage: البلاعم النسخية
- Dend tric cels: الخلايا الجذعية

➤ ROS: أنواع الاكسجين النشطة

➤ Desfonctional mitochondria: خلل وظيفي في الميتوكوندريا

ان احتمال وجود ضعف في الميتوكوندريا يؤدي إلى تعفن الدم و نقص الانسجة الخلوية، كما يؤدي إنخفاض الهيموغلوبين و ارتفاع الافرازات البروتينية في الرئة إلى نقص الاكسجة الرئوي نقص الانسجة الخلوي و تلف بطانة الاوعية الدموية، و يؤدي التخثر المنتشر إلى تلف اعضاء متعددة (Cecchini et al.,2021).

4-تأثير مضادات الاكسدة على مرضى SARS-CoV2

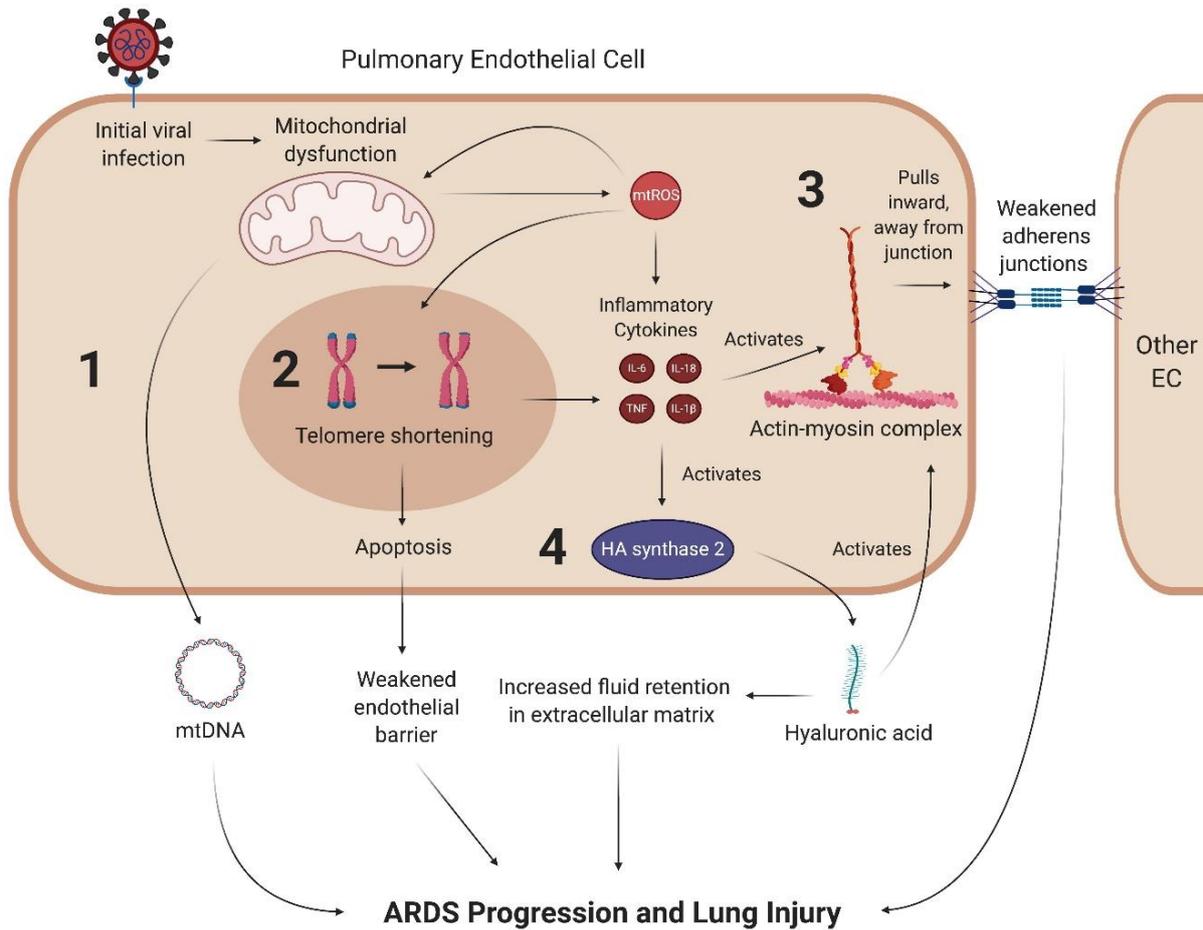
ان عاصفة السيتوكينات الناتجة من الاجهاد التأكسدي تزيد من تفاقم حالة مرضى الكوفيد19 بطريقة قاتلة، حيث يطور الجسم دفاعات ضد المؤكسدات المستنشقة لحماية الرئتين و محاربة الفيروس. يعد مسار مضادات الاكسدة NRF2/KEAP1 الذي تنشطه هذه المواد المؤكسدة، احد العناصر الرئيسية في حماية الجسم من خلال السماح بالتعبير عن البروتينات المضادة للاكسدة (Paul-Henri et al. , 2022).

يحافظ NRF2/KEAP1 على مستوى منخفض من NRF2 عن طريق التواجد في كل مكان أي انه منظم سفلي له، لتعزيز انتاج مضادات الاكسدة البيولوجية لذا يجب منع KEAP1 واطلاق NRF2. يكون NRF2 في حالة غير منظمة لذلك ينتقل إلى النواة لتحفيز عنصر الاستجابة المضادة للاكسدة الموجودة في الجينات المضادة للاكسدة. تعمل مضادات الاكسدة الحيويّة على تنشيط التخليق الحيوي لمضادات الاكسدة البيولوجية من خلال الجينات المسؤولة عن انتاج مضادات الاكسدة. تساعد آلية الدفاع المضادة للاكسدة في جسم الإنسان في مواجهة الاعراض التي تحدثها عاصفة السيتوكينات في الكوفيد19 لذا فإن زيادة انتاج مضادات الاكسدة امر مرغوب فيه للغاية في مثل هذه الحالة (Sing al. , 2021).

5-الخلل الوظيفي لميتابوليزم الميتوكوندري الناتج عن الاصابة بفيروس SARS-CoV2

يمكن لفيروس SARS-COV2 ان يؤدي إلى الاصابة بالرئة من خلال الخلل الوظيفي للميتوكوندريا والالتهاب. بمجرد أن يتسبب الفيروس التاجي في البداية في حدوث الخلل الوظيفي الميتوكوندري في Ecs، يمكن ان تتشكل حلقة انقسامية (Feed back loop) تسرب السوائل الوعائية وإصابة الرئة ، مع أربع آليات موضحة (الشكل3). فبالنسبة للآلية الاولى يُعتقد أن الميتوكوندريا المختلة تؤدي إلى إخراج mtDNA في البلازما ، وهو ما يرتبط بتسرب السوائل و SARS. بينما يُفترض أن mtDNA في البلازما يساهم في تطور SARS، تظل الآلية الدقيقة لهذا المسار بحاجة إلى توضيح. أما الآلية الثانية فيمكن لـ mtROS المصطنعة بواسطة الميتوكوندريا المختلة أن تحفز الشيخوخة من خلال مسارات مختلفة ، وعلى الأخص عن طريق التفاعل لتكوين أيونات Hydroxile التي تدمر Telomeres. تخضع الخلايا الشائخة لموت الخلايا المبرمج بمعدل أعلى بكثير من

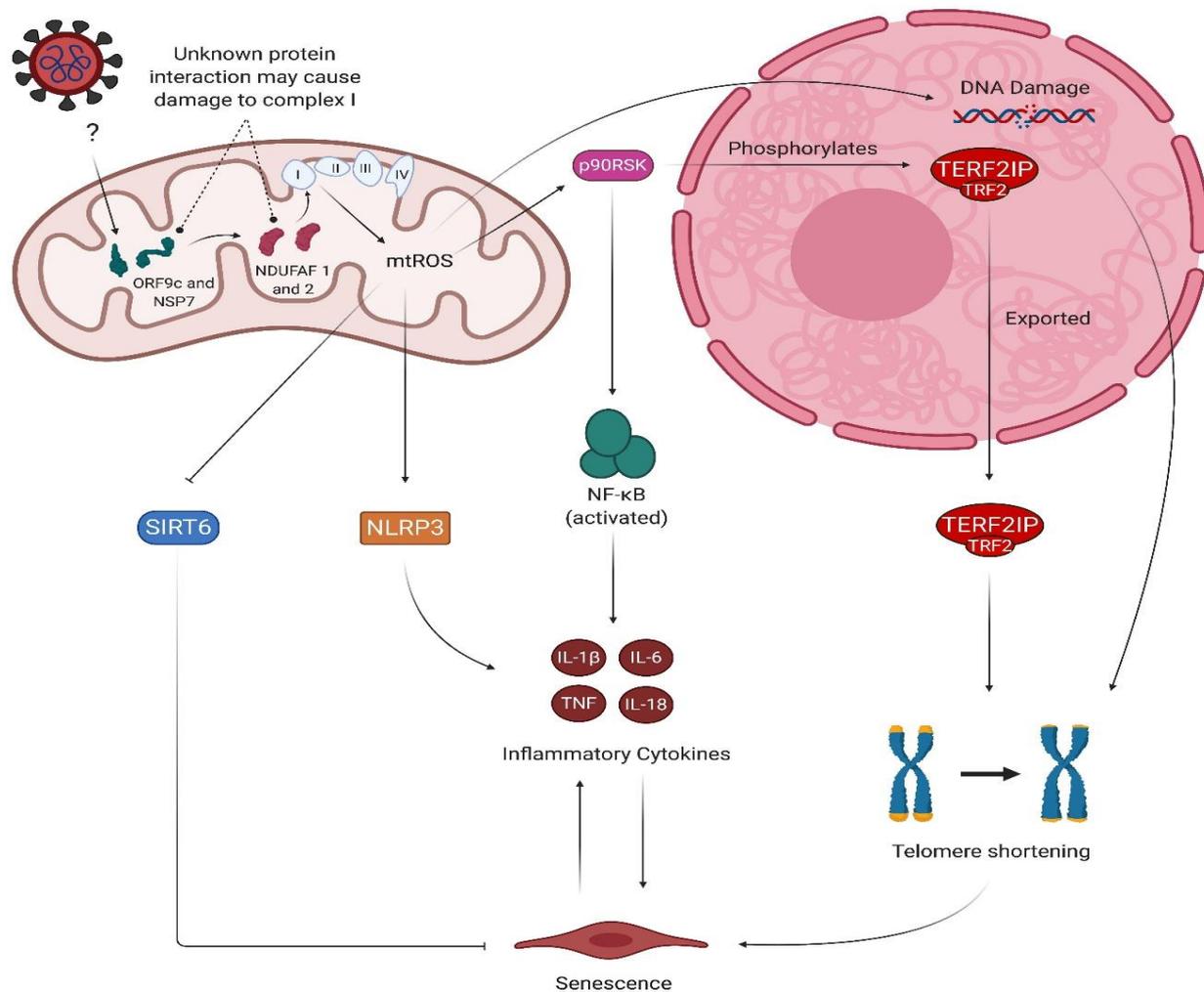
نظيراتها السليمة ، مما يزيد من ضعف الحاجز البطاني.والالية الثالثة تدلي بأن تضعف السيتوكينات الالتهابية الحاجز البطاني عن طريق تنشيط مركب Actine-miocine المقلص ، والذي يسحب VE-cadherine إلى الداخل وبعيدًا عن شريكه الملزم ، وبالتالي فتح فجوة في الحاجز البطاني. وأخيرًا بالنسبة للرابعة فتؤدي هذه السيتوكينات أيضًا إلى تنشيط مركب حمض Hyaloronic senthse 2 ، الذي يصنع حمض Hyaloronic . يُعتقد أن Hyaloronic يعزز SARS عن طريق تنشيط مركب Actine-miocine من خلال مسارات Rhoa kinase وزيادة احتباس السوائل في الفضاء خارج الخلية في الرئة. أنواع الأكسجين mtROS ، عامل نخر الأنسجة. mtDNA ، حمض dioxi-ribonucleic التفاعلي للميتوكوندريا؛ IL ، انترلوكين. عامل نخر الأنسجة. mtDNA ، حمض dioxi-ribonucleic الميتوكوندريا(الشكل77) (Chang et al., 2021).



الشكل77:الخلل الوظيفي الميتوكوندري الناتج عن الإصابة بفيروس كوفيد19 (Chang et al., 2021).

6-الاختطاف الفيروسي للميتوكوندريا

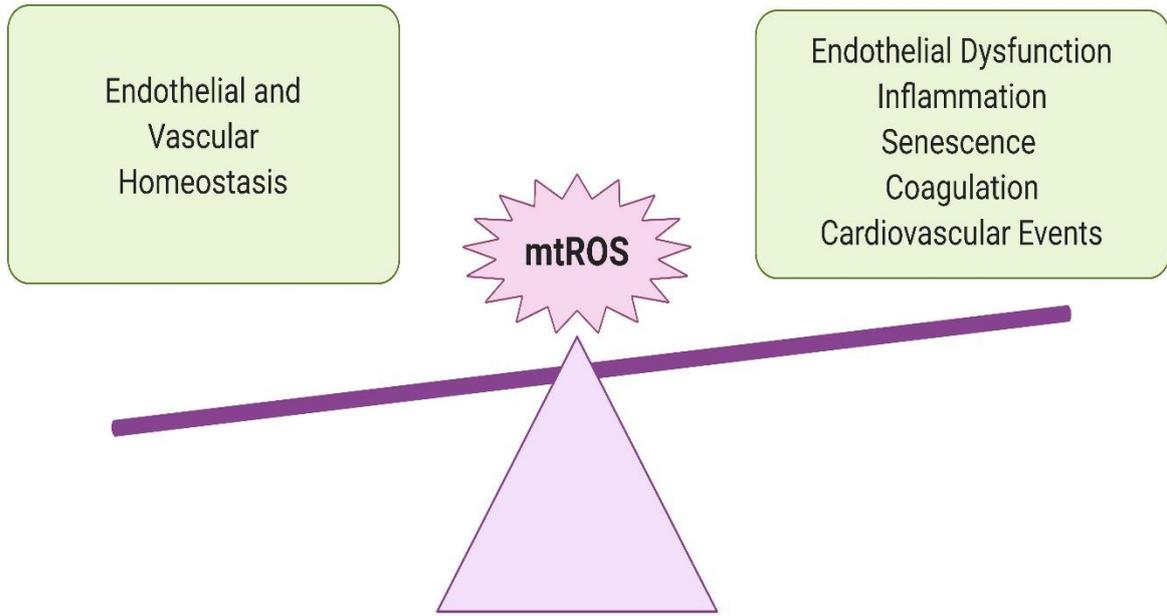
قد يؤدي الاختطاف الفيروسي للميتوكوندريا إلى حدوث خلل وظيفي للميتوكوندريا و عملية الالتهاب. فظهرت الدراسات بأن تفاعل البروتينات الفيروسية (NSP7 و ORF9c) تتداخل مع بروتينات الميتوكوندريا (NDUFAF1 و2). في حين أن الطبيعة الدقيقة لهذا التداخل غير معروفة ، فإن معقدات كل من NDUFAF 1 و2 مع ETC تشير إلى أن التداخل ممكن او قد يؤدي إلى خلل تنظيم تكوين معقدات ETC، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج mtROS. يتدخل mtROS في نشاط p90RSk التي تؤدي إلى توهين SIRT6 المضاد للشيخوخة وفسفرة TERF2IP، والتي يتم تصديرها من النواة مع TRF2. هذا يسبب تقصير Telomere والحث او التحريض اللاحق للشيخوخة و SASP حيث تشمل العوامل الأخرى المساهمة في SASP بما في ذلك التنشيط التأكسدي لجسم NLRP3 inflammasome وإشارات NF-KB التي تتوسط عن طريق مجمع-TERF2IP TRF2. تعاني ECs Senescent حساسية أكبر للإجهاد التأكسدي بسبب انخفاض نشاط NOS و إفراز inflammation cytokines، وبالتالي إدامة دورة الإجهاد التأكسدي والالتهاب SASP (الشكل78) (Chang et al., 2021).



الشكل 78: الآليات الالتهابية و الاختطاف الفيروسي للميتوكوندريا. (الشكل 81). (Chang et al., 2021).

7- أهمية توازن الاكسدة و الاختزال في ECs

يعد معرفة التأثير المحتمل لعدوى SARS-CoV2 على مستويات mtROS في ECs أمرًا بالغ الأهمية بالأحداث القلبية الوعائية والرئوية في مرضى COVID-19 المتعافين. في المستويات المنخفضة تعتبر الأنواع الاكسجينية النشطة الميتوكوندرية mtROS ضرورية للحفاظ على التوازن البطاني وعملية تنظيم الاستجابات المناعية للعدوى وكذا الضغوطات البيئية الأخرى. ومع ذلك، في حالة المستويات المرتفعة لل (mtROS) يمكن لهذه الأخيرة ان تؤدي إلى الالتهاب المزمن و الخلل الوظيفي البطاني و للزيادة المستمرة من خطر الإصابة بالأمراض الوعائية القلبية (الشكل 79) (Chang et al., 2021).

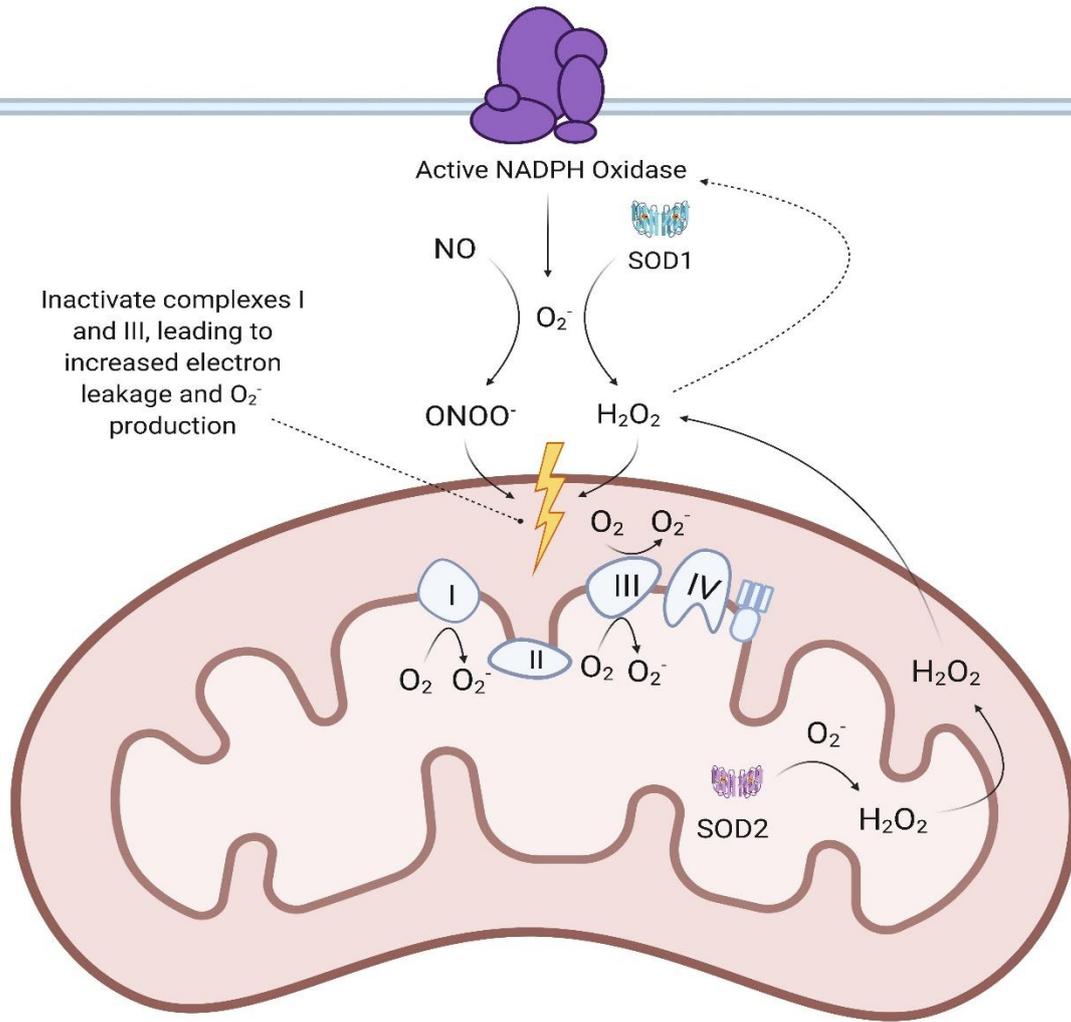


الشكل 79: أهمية توازن الاكسدة و الاختزال في Endothelial Cels. (Chang et al.,2021).

8-الاليات المقترحة لفيروس SARS-CoV2 التي تتوسط زيادة انتاج mtROS

عندما ترتبط بروتينات فيروس SARS-CoV2 بمستقبلات ACE2 للدخول إلى ECs فإنه يُعتقد أن ADAM17 قد تم تنشيطه وشق المجال الخارجي لـ ACE2، هذا يؤدي إلى تقليل تنظيم ACE2. تؤدي هذه إلى تراكم Ang2 الذي يرتبط بـ AT1R، وهو مستقبل مقترن بالبروتين G. ينشط ربط Ang II بـ AT1R المؤثرات النهائية مثل Src و PKC و Rac-1، والتي تسهل تجميع وتنشيط NADPH oxidase. ينتج oxidase O_2^- ، الذي يتفاعل مع NO لتشكيل ONOO- ويتحول أيضاً إلى H_2O_2 بواسطة SOD. يعمل كل من ONOO- و H_2O_2 على خمول معقدات ETC، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج O_2^- . يمكن لانزيم SOD2 الميتوكوندري بعد ذلك تحويل O_2^- إلى H_2O_2 ، الذي له القابلية للانتشار عبر الأغشية (الشكل 80)

. (Chang et al.,2021)



الشكل 80: الآليات المقترحة لفيروس SARS-CoV2 التي تتوسط زيادة إنتاج mtROS (Chang et al) (2021).

TMPRSS2: transmembrane protease, serine 2; ACE: angiotensin-converting enzyme; ETC: electron transport chain; mtROS: mitochondrial reactive oxygen species; SOD: superoxide dismutase; c-Src: proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src; PKC: protein kinase C

9- دور الاجهاد التأكسدي في مرض Covid-19 طويل الامد

يبدو أن الإجهاد التأكسدي يتورط بقوة في الفيزيولوجيا المرضية لجميع العوامل التي تسبب مرض COVID-19 طويل المدى وأعراضه. تؤدي أنواع الأكسجين التفاعلية إلى حدوث الالتهاب وتضرر أي تهلكة البطانة ، و التي تؤدي إلى تخثر الشعيرات الدموية microthrombosis والتهاب عصبي Neuroinflammation، ويؤدي ذلك الى تكوين الأجسام المضادة الذاتية وتعطيل عملية تجميع الناقل العصبي. يمكن أن يكون الإجهاد التأكسدي ، إلى حد ما ، سبباً مهماً في COVID طويل المدى وبالتالي قوة دافعة في الحلقة المفرغة المناعية البطانية والعصبية . تحتوي الخلايا العصبية والمناعة على أعلى تركيزات فيتامين C لجميع الخلايا من أجل حماية نفسها على سبيل المثال من الإجهاد التأكسدي . تكون التفاعلات بين هذين النوعين من الخلايا ثنائية الاتجاه ، حيث ينتقل الخل بسهولة من كل نظام إلى الآخر. تعتبر الأنظمة البيولوجية الرئيسية المشاركة في الاستجابة للضغط ، محور الوطاء، الغدة النخامية، الغدة الكظرية (- hypothalamic-pituitary-Adrenal system) ، أو الجهاز العصبي اللاإرادي (autonomic Nerve system) ، مهمة أيضاً في تنظيم الاستجابة المناعية . لذلك من المنطقي التفكير في الجمع بين الاستراتيجيات التي تقلل مستويات التوتر ، بما في ذلك التدخل النفسي والاجتماعي ، ودعم الاستجابة المناعية المعدلة من أجل منع استمرار الفيروس. اوضح الطبيب النفساني الامريكي Cohen في 2021 بأن عوامل الإصابة بفيروس Covid19 تكمن في التدخين و انخفاض فيتامين C وكذلك الاجهاد النفسي الاجتماعي المزمن و الدعم الاجتماعي و النشاط الفيزيائي و قلة النوم و هذه الاخيرة تؤدي إلى متلازمة الإعياء المزمن (Chronic fatigue syndrome (CFS) كما بينت بحاث انجلترا بأن الإصابة بفيروس كورونا طويل المدى تتشابه إلى حد كبير مع Post-traumatic stress disorder (PTSD) و (CFS) تكون مصحوبة بإجهاد تأكسدي oxidative stress الذي يتسبب في كل من تهلكة عصبية Amygdala وHippocampus القشرة الجبهوية Frontal cortex و التي تعتبر مسؤولة عن تنظيم الاجهاد Stress. فيتامين C الذي تم تناوله في النماذج الحيوانية قادر على تقليل الزيادة في الإجهاد التأكسدي في الحُصين الناجم عن الإجهاد اللاحق للصدمة وبالتالي التخفيف من ضعف الذاكرة . يتم أيضاً التوسط في السمية العصبية عن طريق الالتهاب داخل الأوعية الدموية والتخثرات التي تنشط الخلايا الدبقية الصغيرة في الدماغ وتسبب التهاباً عصبياً مستمراً. ونتيجة لذلك ، فإن مجموعة الناقلات العصبية المتوازنة بدقة تتعرض للاضطراب الشديد. هناك نقص في الناقلات العصبية مثل dopamine و Glutamates و serotonin و Neuradrenaline ، بينما يرتفع تركيز acid Kinolic و بسرعة. يؤدي هذا أخيراً إلى تحفيز الحمل الزائد وموت الخلايا المبرمج للخلايا العصبية (السمية المثيرة) ، و هذا يؤدي إلى اعراض نفسية عصبية، قد تمنع او تحمي الجرعات العالية من لفيتامين C تلف الدماغ الثانوي بعد السكتة الدماغية

عن طريق إعادة البرمجة للجينات الواقية مما يؤدي الخلل الوظيفي البطاني الناجم عن الالتهاب والإجهاد التأكسدي إلى حدوث المناعة الذاتية. هناك ميل لدى مرضى COVID 19 لتطويع أكثر من 15 نوعاً منفصلاً من الأجسام المضادة الذاتية و 10 من أمراض المناعة الذاتية المتميزة مثل متلازمة مضادة للفوسفوليبيد (Antiphospholipid syndrome (APS) أو متلازمة Guillaume-barre sendrom أو مرض Kawasaki يمكن أن يكون فقدان الشم أيضاً مظهرًا من مظاهر المناعة الذاتية (Vollbracht et al., 2021)

Cecchini, R and Cecchini-Lourenço, A. 2020.SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression, Sciencedirect.(143).110102.

Chang, R., Dominic, A., Mamun, A and Tu-Le, N. 2021.SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction : The Potential Role of Chronic .Oxidative Stress, Frontiers in physiology.(1-11).654813.

Coke, C. J., Davison, B., Fields, N., Fletcher, J., Gangula, P. R., Roberson, L and Rollings, J. (2021). SARS-CoV-2 infection and oral health: therapeutic opportunities and challenges. Journal of clinical medicine, 10(1), 156.

K

Kraft, K and Vollbrachat, C 2022. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID : Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C, Frontiers in Pharmacology.

P

Paul-Henri, R. 2021. La voie antioxydante, une cible potentielle pour traiter la Covid-19, fondation air liquide.

S

Singh, E. 2021. Management of COVID-19-induced cytokine storm by Keap1-Nrf2 system ,inflammopharmacology.

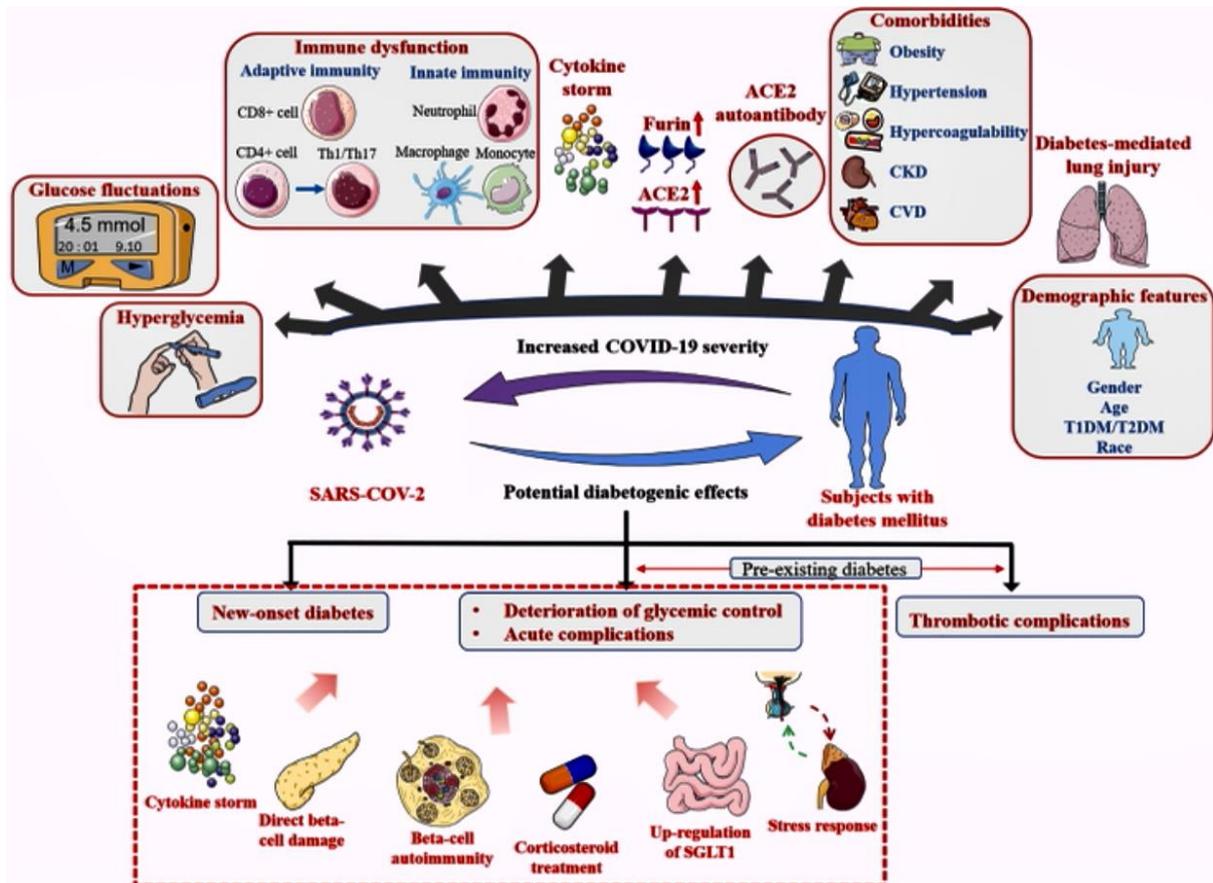
الفصل السادس

العلاقة بين SARS COV-2

و داء السكري

1-شدة المرضية COVID-19 و علاقتها بداء السكري

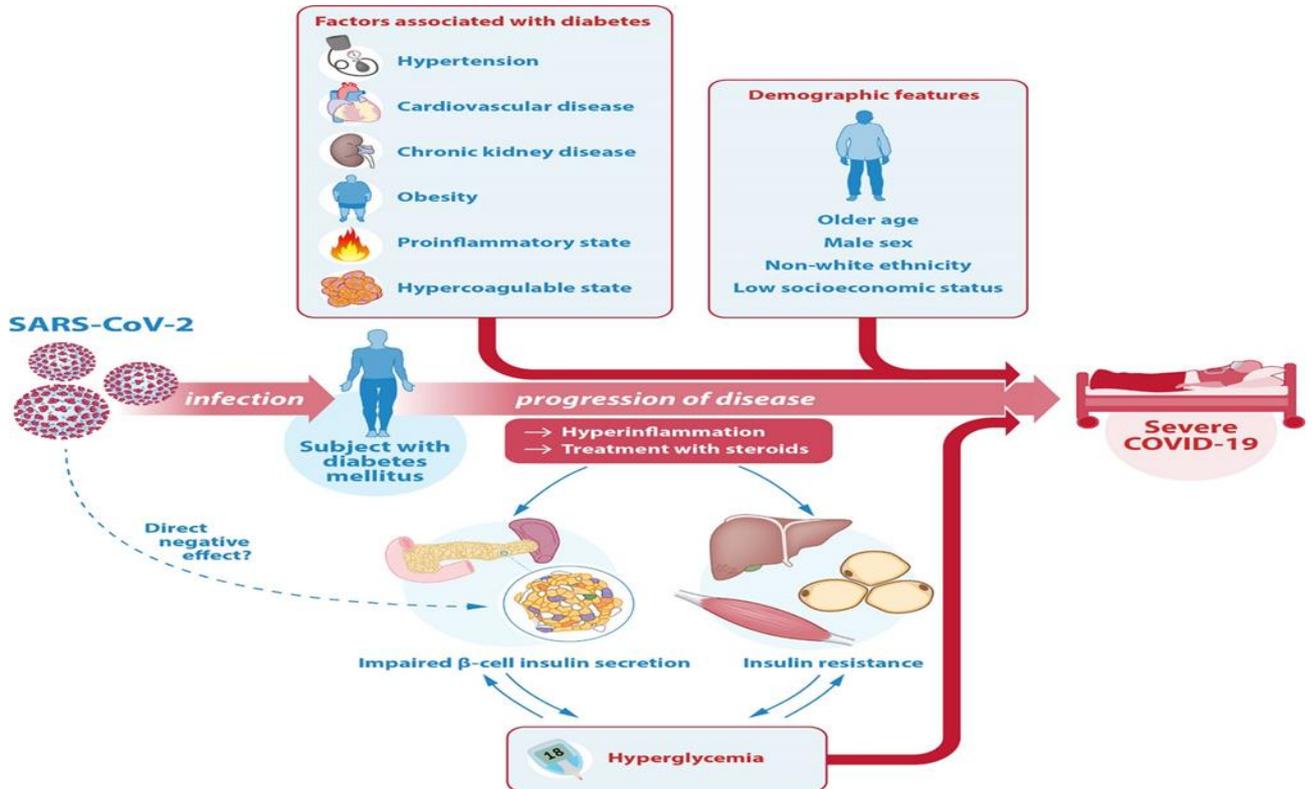
اظهرت الدراسات بأن داء السكري لا يزيد من خطر الإصابة بعدوى SARS-CoV-2، ولكنه يزيد بشكل كبير من شدة الإصابة بالـ COVID-19 وبالتالي زيادة معدلات الوفيات المرتبطة به و يتوسط في ذلك ارتفاع نسبة السكر في الدم و المواد الاستقلابية للجلوكوز في الدم، والتعبير عن بروتينات furin ومستقبلات ACE2، وإنتاج الأجسام المضادة الذاتية ACE2 والاختلالات في المسارات المناعية والالتهابية والمضاعفات المتعلقة بالسكري وكذلك الاعتلال الرئوي في حالة الإصابة بالسكري. بالإضافة إلى ذلك، تؤثر السمات الديموغرافية (مثل العمر والجنس) على تشخيص COVID-19 (Xie et al., 2020) (شكل 81).



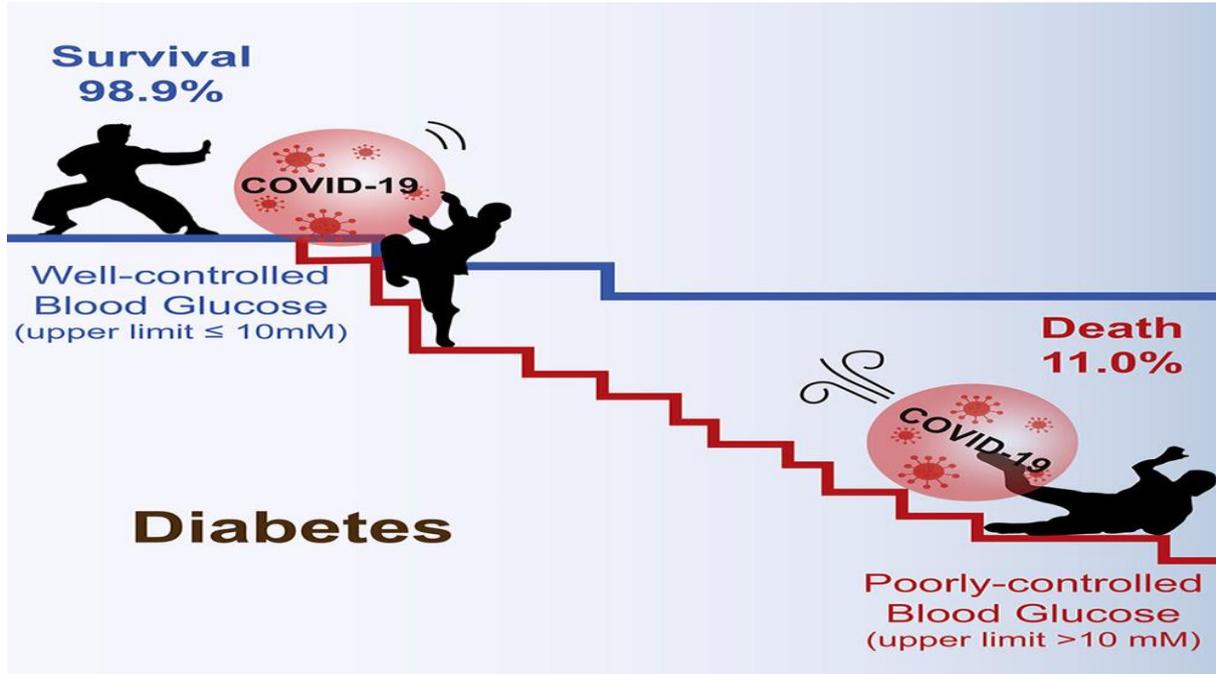
الشكل 81: يوضح التأثيرات ثنائية الاتجاه بين داء السكري و عدوى SARS-CoV-2 (Xie et al.,2020).

2-آليات علاقة داء السكري وداء COVID-19

تعتبر العلاقة بين مرض فيروس COVID-19 ومرض السكري معقدة وذات اتجاهين إذ يعد هذا الأخير أحد أهم عوامل الخطر المؤدية إلى الإصابة بفيروس COVID-19 الشديد. بالنسبة لمريض السكري يمكن أن تساهم الأمراض المصاحبة والمضاعفات المرتبطة بالسكري بالإضافة إلى بعض السمات الديموغرافية في زيادة خطر الإصابة بـ COVID-19 حادة من COVID-19، من ناحية أخرى يمكن أن يتسبب الالتهاب المفرط المرتبط بـ COVID-19 الحاد وكذلك علاجه بـ Steroides في حدوث أو تفاقم ارتفاع السكر في الدم من خلال التأثير على الأنسجة المستهدفة من الأنسولين (في الغالب خلايا الكبد والخلايا العضلية والخلايا الدهنية) مما يقلل من حساسية الأنسولين (مقاومة الأنسولين) وكذلك على خلايا beta البنكرياس التي تعمل على إفراز الأنسولين غير الكافي قد يكون هناك تأثير مباشر لـ SARS-CoV-19 على الخلية β من خلال مستقبل ACE-2 ولكن هذا مثير للجدل يمكن أن يؤدي ارتفاع نسبة السكر في الدم نفسه إلى تسمم الجلوكوز (الشكل 82)، وبالتالي تقليل حساسية الأنسولين ووظيفة إفراز الأنسولين بموجب هذا يزداد خطر الإصابة بـ COVID-19 الحاد لدى مرضى السكري بشكل أكبر) (الشكل 83) (Landsra et al.,2021).



الشكل 82: يوضح العلاقة المتبادلة بين COVID-19 وداء السكري. (Landstra et al., 2021)



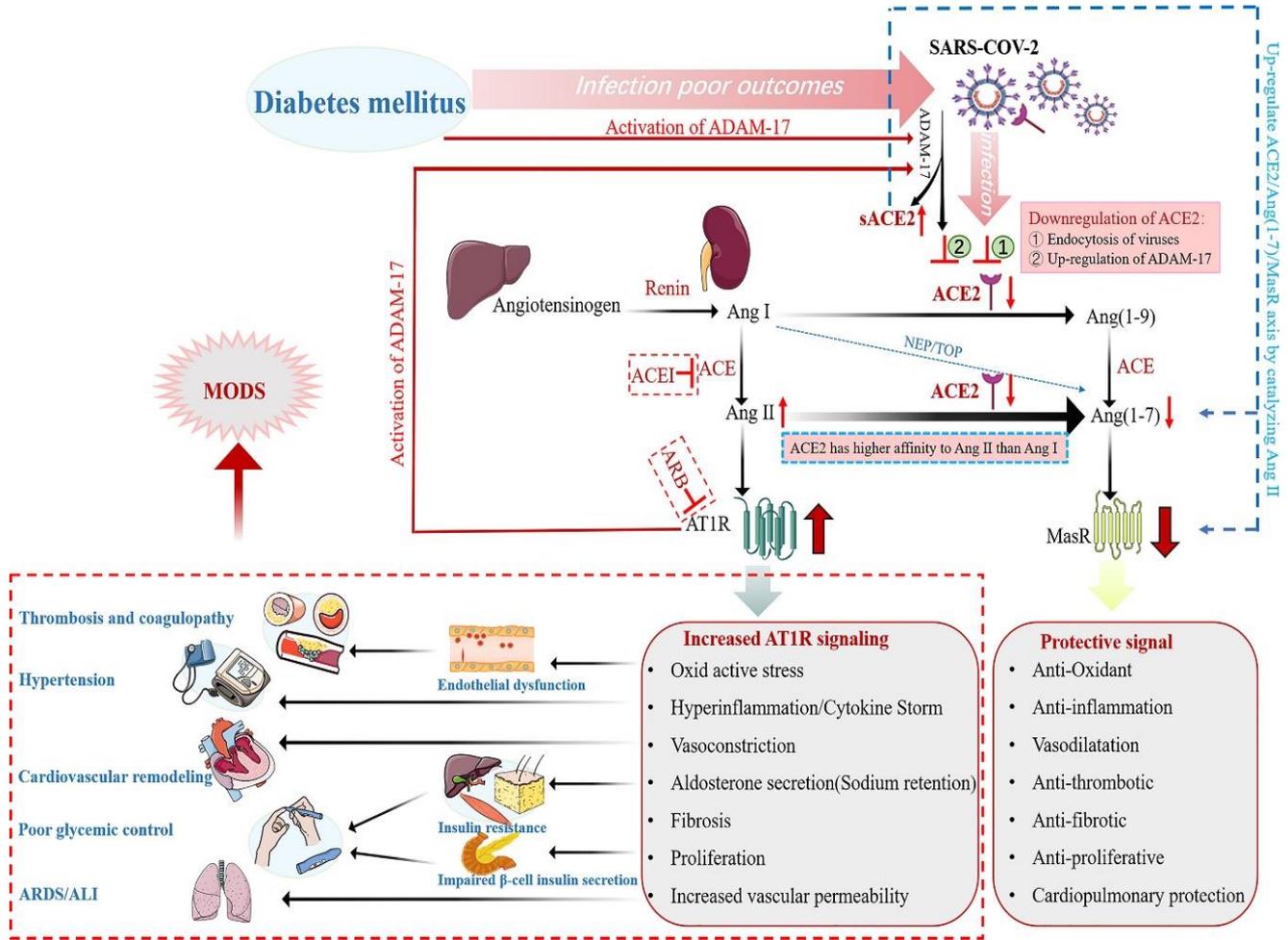
الشكل 83: يوضح رابطة التحكم في نسبة الجلوكوز في الدم ونتائجها لدى مرضى COVID-

19 ومرضى السكري (Landstra et al., 2021).

2-1-1-2- الإنزيم المحول Angiotensin2 و نظام RAAS و محور Angiotensin1-7

يعتبر الإنزيم المحول Angiotensin2 مستقبل خلوي إذ يتم التعبير عنه في أعضاء متعددة من الجسم مثل الرئتين والكلى والقلب والأمعاء كما يتم التعبير عنه أيضاً بشكل كبير في خلايا البنكرياس ويلعب دوراً مهماً في الحفاظ على توازن الجسم وعلى المستوى الفسيولوجي المرضي من خلال RAAS و ACE2 و محور Angiotensin 1-7/ MAS. إن محور Angiotensin1-7 عند التنشيط ينتج تأثيرات توسع الأوعية الدموية ووقائية الأوعية الدموية ومضاد التليف ومضاد التكاثر ومضاد للالتهابات. على العكس من ذلك، عندما يرتبط Angiotensin (Ang-II) بمستقبلات من النوع 1 (AT1R)، حيث تتم ممارسة تضيق الأوعية والتضخم والتليف والانتشار والالتهاب والإجهاد التأكسدي. إن تأثيرات Ang-II على مستقبلات Angiotensin من النوع 2 تتعارض مع التأثيرات المذكورة سابقاً بواسطة ATR1. حيث إن SARS-COV-2 يؤدي إلى تقليل تنظيم الإنزيم المحول Angiotensin 2 في أعضاء متعددة، مما ينتج عنه عدم توازن موضعي بين محور RAAS و ACE2 و Angiotensin1-7/ MAS، مما يؤدي إلى حدوث إصابات في الأعضاء، تم الكشف بالفعل عن الدور الدفاعي لـ ACE2 و Angiotensin1-7/ MAS في مرض السكري قبل ظهور COVID-19 حيث يدعم محور Angiotensin1-7/ MAS ACE2 في تحسين بقاء خلايا البنكرياس ويحفز إفراز الأنسولين ويساعد في تقليل مقاومة الأنسولين (شكل

(Khanam et al., 2021) (84).



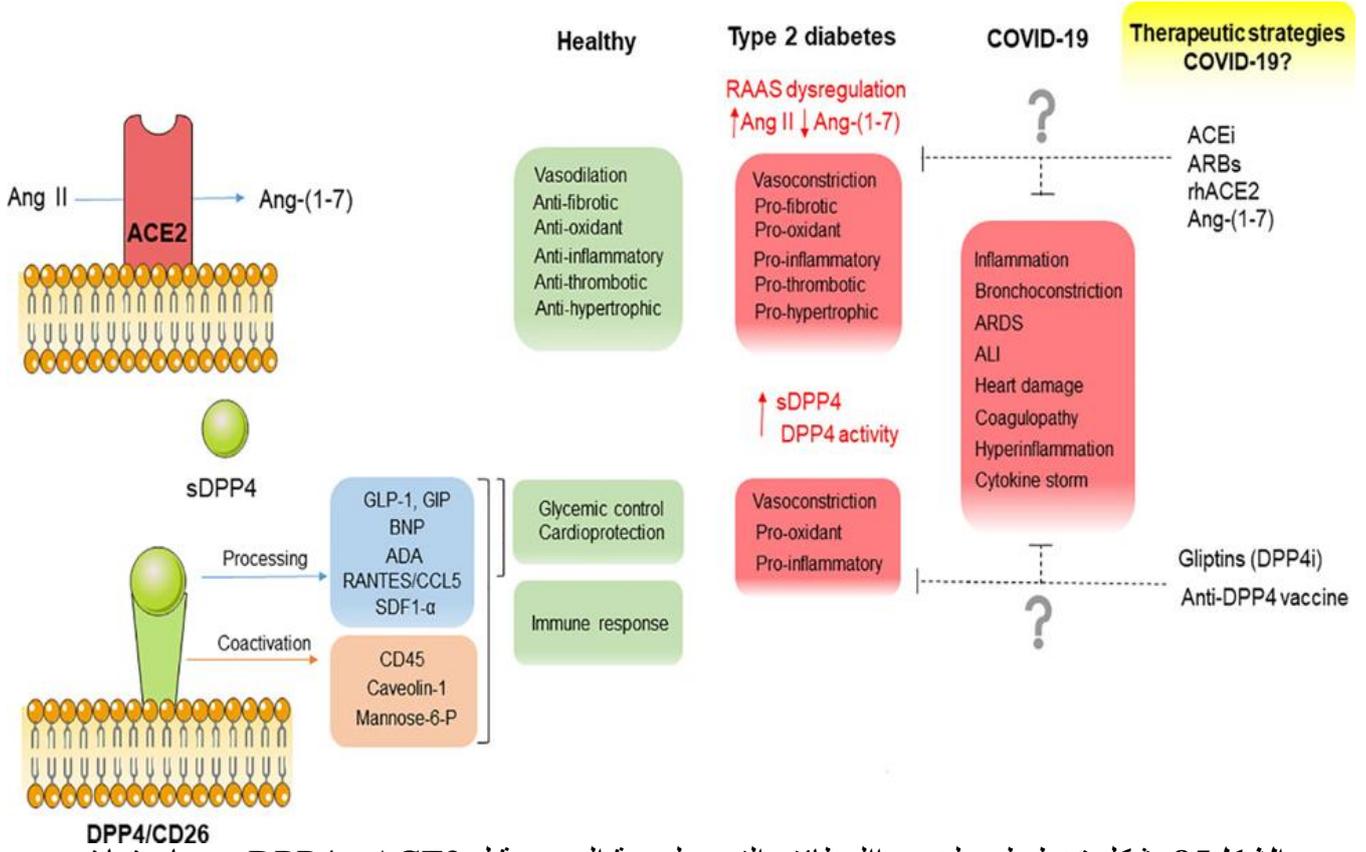
الشكل 84: يوضح تغييرات نظام RAAS و Angiotensin لمرضى السكري. (Xie et al., 2021).

2-2- إنزيم DPP4 (Dipeptidyl peptidase-4)

هناك مستقبل آخر يفسر العلاقة بين COVID-19 و داء السكري ألا وهو إنزيم-dipeptidyl peptidase-4 حيث يتم التعبير عنه في العديد من الأنسجة (مثل الكلى والرئتين والأمعاء والخلايا المناعية) والذي يلعب دورا رئيسيا في الالتهاب وكذلك في توازن الجلوكوز.

يعتبر DPP4 علاج شائع لداء السكري من النوع 2 (T2DM) فهو عبارة عن مستقبلات فعالة لفيروس كورونا تستطيع التخفيف من الحساسية لعدوى الفيروس التاجي، ففي حالات عدوى MERS-CoV يرتبط البروتين السكري RBD لـ MERS-CoV S بالمستقبل البشري dipeptidyl peptidase-4 (hDPP4) للتوسط لدخول الفيروس ، حيث تتوافق نسبة كبيرة من حالات COVID-19 مع شدة مختلفة من الأعراض العصبية فقد وجد أن الخلايا النجمية القشرية cortical astrocytes التي كان لديها أدنى مستويات من ACE2 ومستويات مرتفعة من DPP4 كانت مصابة بشكل كبير وبشكل رئيسي.

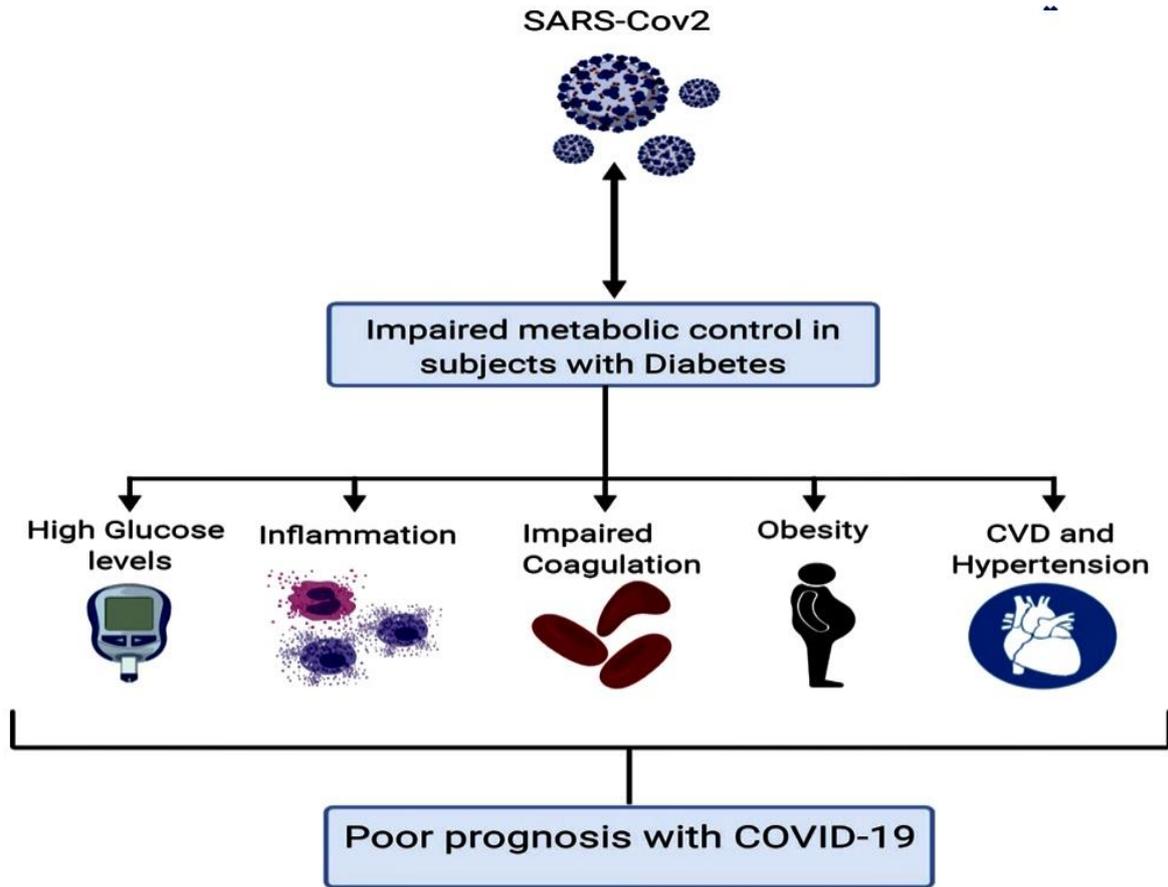
يمكن أن يؤدي تثبيط DPP4 إلى تخفيف العدوى الفيروسية وتقليل مستويات التعبير عن الإجهاد الخلوي ، ARCN ، حيث يتوسط DPP4 SARS-CoV-2 tropism للخلايا النجمية البشرية astrocytes ، مما يؤدي إلى الإصابة بتضخم دقيقي glial hyperplasia ، حيث يتوقع حدوث تفاعلات بين DPP4 / CD26 ومجال S1 لبروتين SARS-CoV-2 spike وبالتالي توضيح الالتحام المعقد لـ SARS-CoV-2 spike glycoprotein 2 و DPP4 هذا يعني أن التفاعل التكميلي virus-host كان بالإضافة إلى التفاعلات الرئيسية بين ACE2 وبروتين S حيث ذكر أن RBD لـ SARS-CoV-2 يمكن أن يربط 293 خلية T تعبر عن ACE2 البشري ، لكن في المقابل لا يمكنه ربط 293 خلية T تعبر عن DPP4 البشري. فقد أظهر تحليل التدفق الخلوي كذلك أن ارتباط SARS-CoV-2 RBD بـ 293 خلية T يمكن حظره بشكل كبير بواسطة بروتين ACE2 s ، ولكن ليس بواسطة DPP4 s ، علاوة على ذلك لا يمكن لـ SARS-CoV-2 RBD منع الفيروس MERS-CoV pseudovirus من دخول خلايا 293 T التي تعبر عن hDPP4 ومن ثم في حالة عدم وجود التحقق التجريبي يجب تفسير بيانات المعلوماتية الحيوية بحذر على الرغم من أنه من الضروري توضيح العلاقة المباشرة بين عدوى DPP4 و عدوى SARS-CoV-2 ، إلا أن الأدلة تشير إلى أن مثبط DPP4 (DPP-4i) يمكنه تنظيم الالتهاب وممارسة أنشطة مضادة للتأليف لذلك قد يكون لهذه الخصائص تطبيقات محتملة في منع التقدم إلى حالة الالتهاب المفرط المرتبطة بـ COVID-19 الوخيم. (الشكل 85). (Xie et al.,2021) .



الشكل 85: شكل تخطيطي يلخص الوظائف الفسيولوجية المرضية ل ACE2 و DPP4 و مساهمتها في مضاعفات Covid-19 لمرضى السكري نوع 2 (Valencia et al., 2020).

3- اليات المرتبطة بخصائص داء السكري من نوع 2 ومرض Covid19

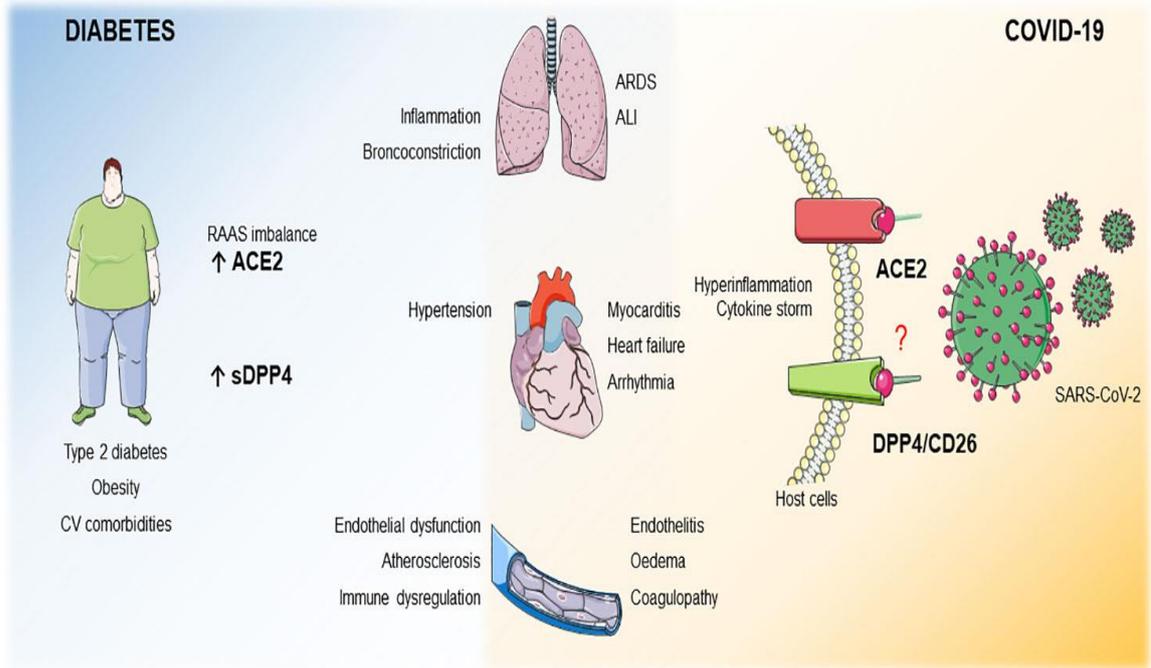
يعد مرض فيروس COVID-19 معدي ويحدث بسبب التهابات جهازية قوية في العديد من الاعضاء منها الرئة وغيرها حيث تم الإبلاغ عن أكثر من 10 ملايين حالة في جميع انحاء العالم مع معدل وفايات يقدر بنسبة 5-6% ، حيث ذكرت التقارير المبكرة ان الافراد المصابين بداء السكري معرضون بشكل كبير بخطر الإصابة بمضاعفات او الوفاة من Covid-19 الوخيم كما أشارت دراسات علمية ان عوامل الخطر مثل العمر و السمنة وارتفاع ضغط الدم والسمنة وارتفاع نسبة السكر في الدم الغير منضبط تزيد من المخاطر بشكل مستقل (الشكل 86) (ABU-Farha et al.,2020).



شكل 86 : يوضح نموذج تخطيطي يلخص الاليات المختلفة التي يمكن ان يؤثر بها مرض السكري على COVID-19 (ABU-Farha et al., 2020).

3-1- السمنة

المرضى الذين يعانون من السمنة أو الأمراض المصاحبة للسكري من النوع 2 يظهر لديهم غياب التوازن في نظام RAAS ومستويات DPP4 حيث تزيد هذه الأخيرة من خطر الإصابة بتضيق القصبات والتهاب الرئة وفشل القلب والخلل البطاني وتصلب الشرايين وعدم انتظام المناعة كما تؤدي الإصابة بفيروس SARS-CoV-2 (زيادة شدة Covid-19) مضاعفات ذاتية مثل قصور القلب والتهاب البطانة وعضلة القلب والأوعية الدموية وتجلط الدم غيرها (الشكل 87). (Valencia et al., 2020).



الشكل 87: تأثير Covid-19 على مرضى السمنة والسكري نوع 2 والأمراض المصاحبة

. (Valencia et al., 2020)

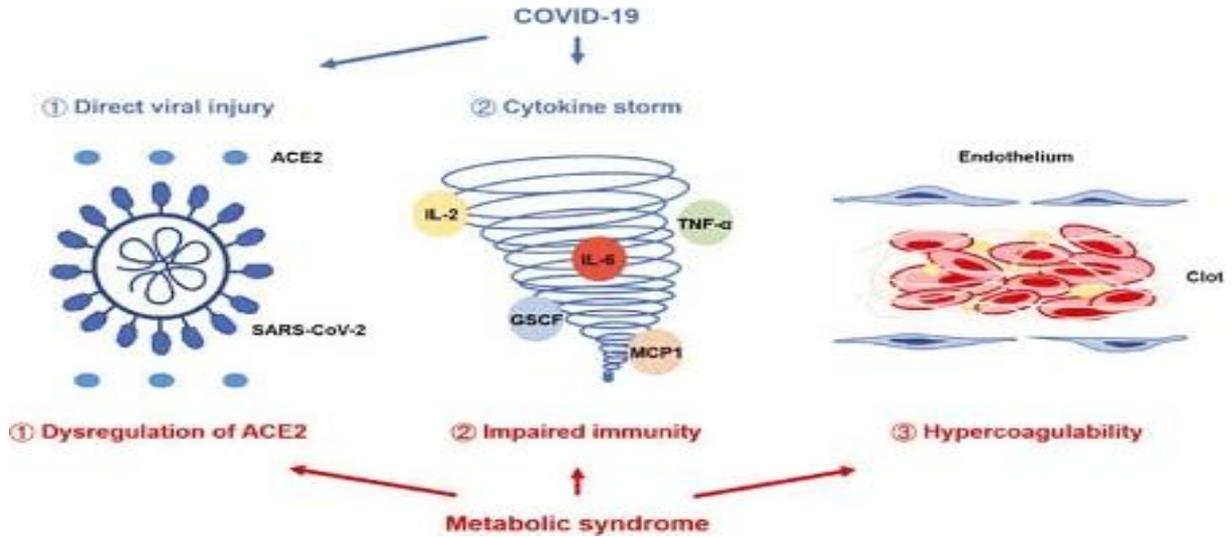
3-2- ارتفاع نسبة السكر في الدم

الآليات التي من خلالها يمكن أن يساهم ارتفاع نسبة السكر في الدم في تطور COVID-19، تشمل خلل في تنظيم الاستجابة المناعية للمريض مع حدوث تغييرات في إنتاج cytokines مثل IL-6 وكذلك تطور COVID-19 حيث قد يؤدي الإنتاج من عدوى COVID-19 إلى مقاومة الأنسولين أو تفاقمها أو ضعف إفراز الأنسولين ، مما يساهم في ارتفاع نسبة السكر في الدم بالإضافة إلى ذلك فإنه حسب ارتفاع نسبة السكر في الدم يعزز الارتباط glycosyl بمستقبلات ACE2 مما يسهل ارتباط فيروس SARS-CoV-2 بالمضيف مما يؤدي إلى تفاقم مدى إصابة الخلايا المضيئة بفيروس SARS-CoV-2 بالإضافة إلى ارتفاع نسبة السكر في الدم قد يرفع من التعبير الجيني عن البروتينات المعدنية المصفوفة التي قد تعزز انتشار الالتهاب وأخيرا قد يؤدي ارتفاع نسبة السكر في الدم إلى حدوث تجلط الدم عن طريق الزيادة في الإجهاد التأكسدي وخفض مستويات Heparanes sulfate مرض السكري هو عامل خطر راسخ لنتائج covid-19 الوخيمة من الممكن أن يؤدي مرض COVID-19 إلى تفاقم ارتفاع نسبة السكر في الدم من خلال الالتهابات والهرمونات المضادة في مرضى السكري كما يؤثر تطور فرط سكر الدم الناتج عن الإجهاد أثناء المرض الخطير لغير المصابين بالسكري، وينشأ عن زيادة إنتاج الكبد للجلوكوز بسبب عمل

cortisol وجد أن ارتفاع cortisol في الدم يرتبط بزيادة معدل الوفيات لدى مرضى COVID-19 ، مما يؤكد التفاعل بين الاستجابة للتوتر و ارتفاع نسبة السكر في الدم وضعف تشخيص COVID-19. (Hui-lee et al., 2021) .

3-3-التخثر

يرتبط COVID-19 على نطاق واسع بأحداث الانصمام الخثاري مثل الانسداد الرئوي والتخثر الوريدي العميق والسكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب، التي تمثل سببا سائدا للوفاة في المرضى المصابين ب COVID-19 الشديد ، على غرار الحالة المسببة للالتهابات حيث يرتبط مرض السكري أيضا بحالة فرط تخثر الدم ، يتعرض مرضى السكري بشكل عام لخطر متزايد من حدوث الانصمام الخثاري التي في حالة COVID-19 يمكن أن تزيد من مخاطر الوفاة حيث يعتقد أن فرط تخثر الدم في COVID-19 يحدث بسبب الاستجابة الالتهابية العميقة والعاصفة الخلوية التي لوحظت في بعض المرضى نظرا لأن مرضى السكري لديهم استجابة التهابية أكثر وضوحا فقد يكونون أكثر عرضة للإصابة بأحداث الانسداد التجلطي في حالة COVID-19 قد يكون ارتفاع نسبة السكر في الدم عاملا مهما آخر في مرضى السكري والذي ثبت سابقا أنه يزيد من المبالغة في التخثر بالإضافة إلى فرط أنسولين الدم مما يثبط نشاط تحلل fibrinolytic ، لم يتم إجراء أي دراسات سريرية حتى الآن حول انتشار أحداث الانصمام الخثاري في مرضى السكري مقارنة بالمرضى غير المصابين بالسكري حيث يمكن الافتراض أن المرضى المصابين ب COVID-19 ومرض السكري معرضون بشكل أكبر لخطر الانصمام الخثاري خاصة عند وجود عوامل ضارة أخرى مثل الشيخوخة والسمنة والالتهاب والشلل بسبب دخول المستشفى (الشكل 88) (Landstra et al., 2021) .



الشكل 88: يوضح متلازمة التمثيل الغذائي "تفاعل" مع COVID-19 (Guo et al., 2021)

اختلال التنظيم ACE2 Desregulation of ACE 2 ،

ضعف المناعة Imaired immunity ،

فرط تخثر الدم Hepercoagulability ،

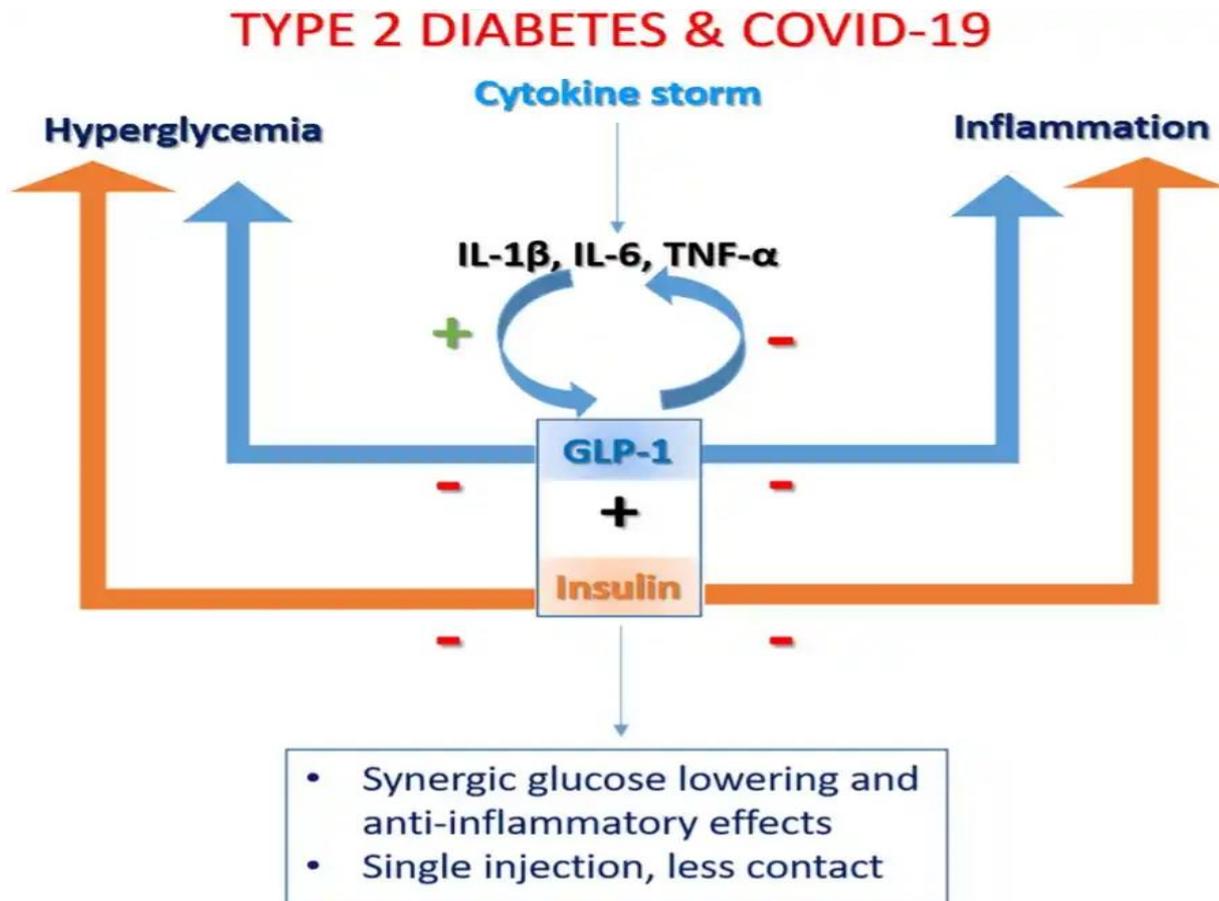
متلازمة الأيض Metabolic Syndrome ،

4-3-الالتهاب

تشمل نتائج التحاليل الأكثر شيوعاً بعد الوفاة التهاباً عميقاً في العديد من الأنسجة بالنسبة لمرضى COVID-19، المرضى الذين يعانون من متلازمة الضائقة التنفسية الحادة لديهم ارتفاع ملحوظ في علامات الالتهاب مثل البروتين التفاعلي (CRP) وC-reactive protein و ferritin وD-dimer و (IL-6) فقد تم العثور على شكل شديد من الالتهاب المفرط المرتبط بـ COVID-19 الشديد في بعض المرضى الذين يعانون من عاصفة خلوية وهي حالة غير خاضعة للسيطرة من الالتهاب المفرط تؤدي إلى تلف الأنسجة على نطاق واسع وفشل وموت متعدد الأعضاء. ترتبط تركيزات الدم المرتفعة من علامات الالتهاب Cytokines و Chemokines مع شدة COVID-19 والوفيات. يرتبط مرض السكري بحالة مسببة للالتهابات، مما قد يساهم في خطر حدوث مسار أكثر شدة لـ COVID-19 وزيادة خطر التعرض لعاصفة خلوية. إن Cytokines المنشطة للالتهابات والمستقبلات السامة الموجودة في عاصفة Cytokines مرتفعة بشكل مزمن بالفعل لدى الأفراد المصابين بداء السكري كجزء من الالتهاب المزمن. يعتقد أن واحدة من أهم الآليات الفسيولوجية المرضية الكامنة وراء المخاطر العالية لدى مرضى السكري

مسار NF-Kappa-B المسبب للالتهابات، والذي يتم تنشيطه بشكل مزمن في مرضى السكري. بالإضافة إلى ذلك يرتبط الالتهاب المزمن منخفض الدرجة الموجود في الأشخاص المصابين بداء السكري بالضامة المفرطة وتجنيد الخلايا الأحادية والخلايا T ، وانخفاض وظيفة الخلايا T التنظيمية . في العديد من الدراسات السريرية التي أجريت على مرضى السكري و COVID-19، تم تحديد ملامح التهابية أسوأ مع علامات التهابية أعلى مثل CRP و D-dimer و IL-6 و ferritin مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من مرض السكري. كان مرضى السكري أيضا أكثر عرضة لخطر الاستجابات المفرطة للالتهاب غير المنضبط شكل(90). بالإضافة إلى ذلك، تم العثور على مستويات مرتفعة من CRP و D-dimer، بالإضافة إلى مستويات أعلى من IL-6 و TNF- α و ferritin في غير الناجين مقارنة بالناجين المصابين بداء السكري . ارتبط ارتفاع مستوى Protein C النشط (CRP) بشكل مستقل بزيادة خطر الوفاة لمرضى السكري في المستشفى مع من بين مرضى السكري تتكون المجموعة الأكثر عرضة للالتهاب المفرط وعاصفة Cytokines في COVID-19 من الأفراد الذين يعانون من ضعف التحكم في نسبة السكر في الدم ، لأن ارتفاع السكر في الدم يحفز تخليق وإطلاق Cytokines.(الشكل89)

(Landstra et al.,2021).



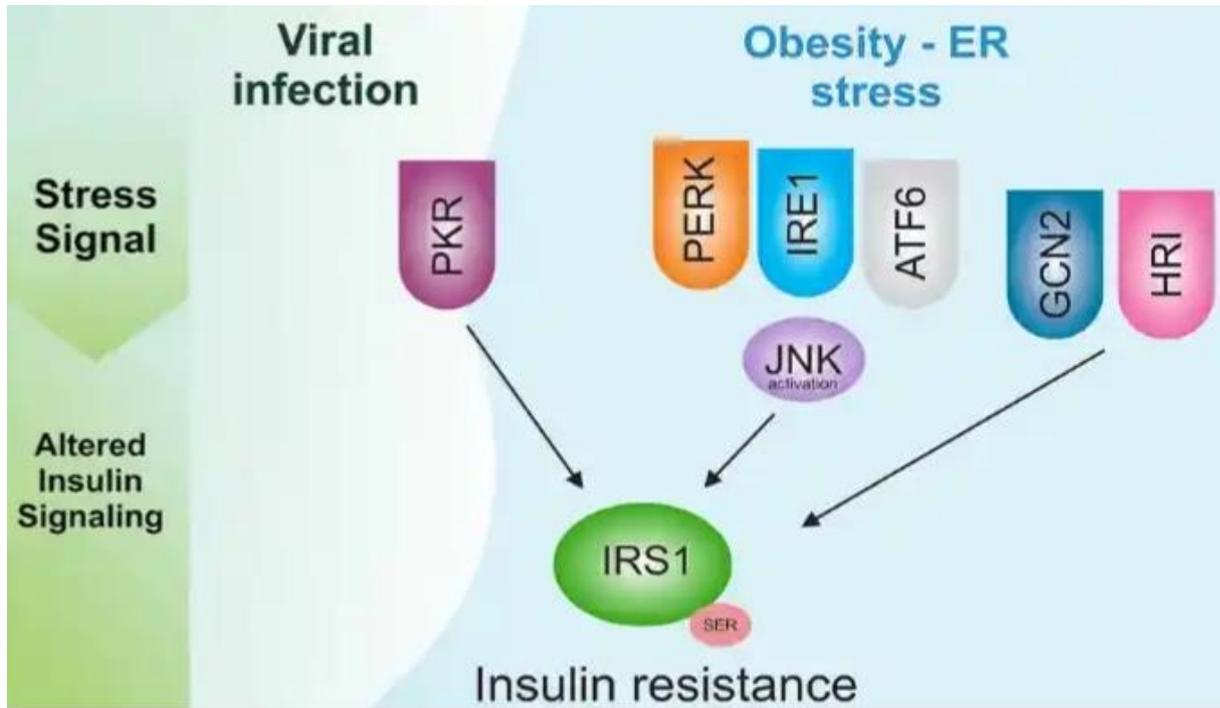
الشكل 89: علاقة الالتهابات بداء السكري و COVID-19 (Longo et al.,2020)

4- الآليات المرتبطة بخصائص السكري نوع 1

4-1- الآلية الجزيئية لمقاومة الانسولين في COVID-19 (الاستجابة المتكاملة للضغط (ISR)

يبدأ مسار إشارات ISR عندما تنشط الضغوط المختلفة عضوا واحدا على الأقل من عائلة مكونة من أربعة threonine–serine kinases هي PERK و PKR و HIR و GCN2، ستتقارب هذه التنشيطات للحث على فسفرة eIF2a على serine يمكن لاثنتين على الأقل من أربعة kinases threonine- serine التي يتم تنشيطها بواسطة ضغوط مميزة PERK و PKR تؤدي الى تقليل تنظيم مسار إشارات الأنسولين من خلال فسفرة السيرين لركائز مستقبلات الأنسولين مما يخفف من تأثير الأنسولين على وجه الخصوص لـ COVID19، يمكن لشظايا RNA virus تنشيط PKR والتي ستحث IRS-1 فسفرة serine وبالتالي مقاومة الأنسولين.(الشكل 90).

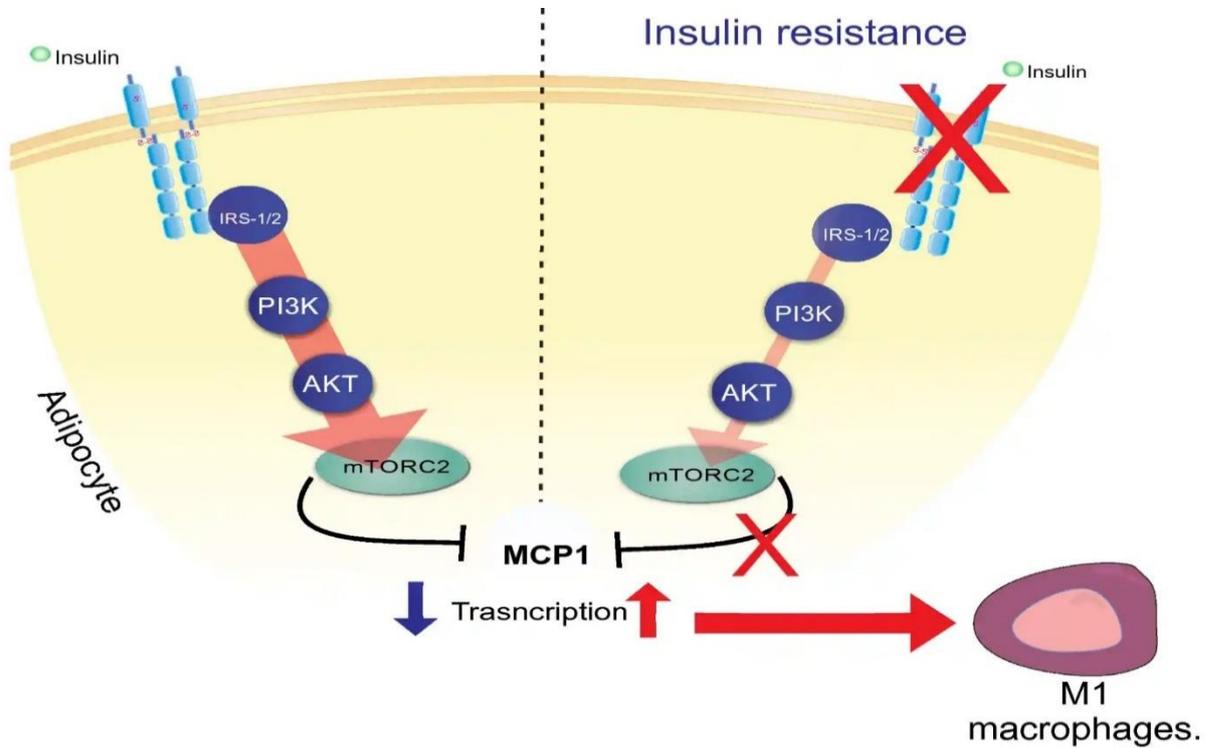
(Santos et al.,2021).



الشكل 90: الاستجابة المتكاملة للضغط ومقاومة الانسولين (Santos et al., 2021)

5-الالتهابات ومقاومة الانسولين في COVID-19

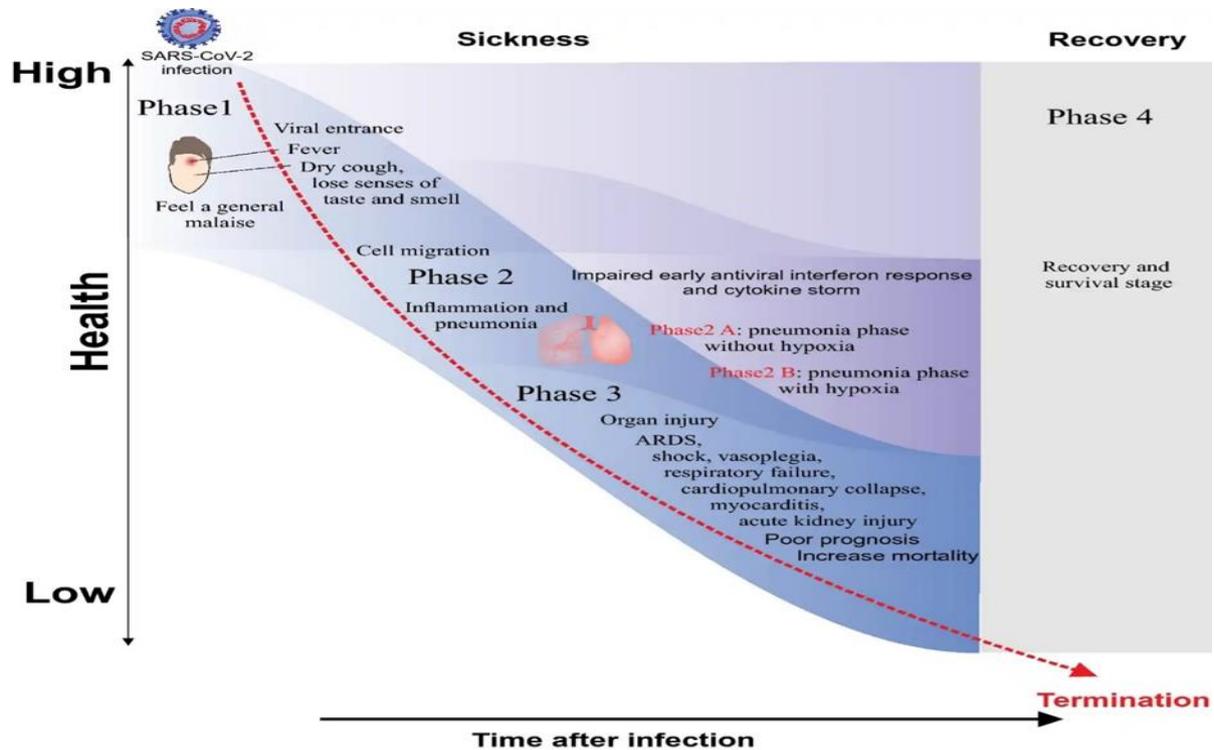
تسبب مقاومة الأنسولين التهابا يمكن أن يحفز مقاومة الأنسولين و العكس صحيح أي أن مقاومة الأنسولين في حد ذاتها يمكن أن تحفز أيضا الالتهاب ، تؤدي مقاومة الأنسولين في الأنسجة الدهنية إلى ارتشاح البلاعم مما يؤدي إلى حدوث حالة التهابية، حيث تبدأ الآليات الجزيئية لهذه العلاقة في التهلكة ولكن من المهم الإشارة إلى أنه في مسار إشارات الأنسولين نحو تنشيط AKT يوجد مركب protein threonine- serine kinases يسمى mTORC2 والذي يتم تنشيطه بواسطة AKT وهو أمر مهم وسيط عمل الأنسولين في استقلاب الجلوكوز والتعبير الجيني ، حيث أن أحد الجينات المهمة التي تم كبتها بواسطة mTORC2 في الدهون هو البروتين الجاذب الكيميائي أحادي الخلية 1 (MCP1) ، في هذا الصدد في حالات مقاومة الأنسولين فإن تقليل تنظيم إشارات الأنسولين مع انخفاض نشاط mTORC2 يزيل MCP1 ويجذب الخلايا الوحيدة إلى الأنسجة الدهنية والتي سيتم تحويلها إلى macrophage M1 يمكننا أن نقترح أن الالتهاب الناجم عن مقاومة الأنسولين قد يكون أيضا آلية مفاومة لعاصفة cytokine التي لوحظت في مرضى كوفيد-19 المصابين بالسمنة.(الشكل91). (Santos et al.,2021).



الشكل91: مقاومة الانسولين المسببة للالتهابات (Santos et al., 2021).

6- السمنة ومقاومة الانسولين في مرض السكري و covid-19

في المرضى الذين يعانون من أعراض مرض covid-19 يمكن تقسيم مسار المرض إلى أربع مراحل ، تبدأ المرحلة الأولى عندما يصاب الفرد بأعراض المرض حيث أن المظاهر الأكثر شيوعاً في هذه المرحلة هي الحمى والسعال الجاف وقد يفقد العديد من الأفراد حاسة التذوق والشم ويشعرون بالضغط العام وبالنسبة لمعظم الأفراد يقتصر المرض على هذه المرحلة أما المرحلة الثانية هي المرحلة الرئوية من المرض عندما يصاب الأفراد بالتهاب رئوي بناءً على وجود أو عدم وجود نقص الأكسجين ، بالتالي يمكن تقسيم هذه المرحلة إلى 2 أو a 2، حيث يحتاج معظم الأفراد إلى دخول المستشفى ويحتاج البعض ممن يعانون من نقص الأكسجين لفترات طويلة إلى تهوية ميكانيكية وعندما يكون هناك تقدم إلى المرحلة 3 فإن المرضى يصابون بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة ومتلازمة الالتهاب المفرط الجهازى خارج الرئة و الصدمة و شلل الأوعية و فشل الجهاز التنفسي و الانهيار القلبي الرئوي و التهاب عضلة القلب و إصابة الكلى الحادة مع سوء التشخيص وزيادة الوفيات، أخيراً المرحلة 4 هي مرحلة التعافي والبقاء على قيد الحياة (الشكل 92) . (Santos et al., 2021).



الشكل 92: مرض السكري والسمنة ومقاومة الأنسولين في COVID-19 الترابط الجزيئي والآثار العلاجية (Santos et al., 2021).

المرحلة 1: تسهيل الدخول الفيروسي viral entrance , حمى Fever , سعال جاف Dry cough , فقدان حواس التذوق و الشم lose sense of taste and smell .

المرحلة الثانية : التهابات رئوية: Inflammation and pneumonia , ضعف في الاستجابة للمبكرة للفيروسات المضادة Impaired early antiviral intrferon response and cytokine storm .

المرحلة الثانية A: التهابات رئوية مصاحبة لنقص الأكسجة Pneumonia phase without hypoxia
المرحلة الثانية B:التهابات رئوية غير مصاحبة لنقص الأكسجة Pneumonia phase with hypoxia
المرحلة الثالثة : إصابة العضو ب ARDS صدمة ,شلل الأوعية , فشل الجهاز التنفسي انهيار قلبي رئوي , التهاب عضلة القلب إصابة الكلى الحادة مع سوء التشخيص وزيادة الوفيات Organ injury ,ARDS ,Shock ,vasoplegia respiratory failure , cardipulmonary collapse, myocarditis ,acute kidney poor prognosis increase mortality .

المرحلة الرابعة : مرحلة التعافي و البقاء على قيد الحياة Recovery and survival stage

7-ارتفاع نسبة السكر في الدم و عدد البنكرياس وعلاقتها COVID19

ان SARS-CoV2 لا يمكن أن يضعف السيطرة على مرض السكري فحسب بل يمكن أن يفسر بعض الحالات الجديدة من مرض السكري حيث يمكن أن يؤدي هذا الفيروس المداري للخلية β بالتأكد إلى إضعاف إفراز الأنسولين ولكنه قد يؤدي أيضا إلى تدمير الخلايا β مما يؤدي إلى ظهور مرض السكري الجديد ، في جزء الغدد الصماء من البنكرياس فيروس كورونا يدخل جزر باستخدام ACE2 كمستقبل له ويضر الجزر مما ينتج عن ذلك مرض السكري الحاد ، لم يتم قبول هذا بشكل موحد لأن الهدف المفضل للعدوى الفيروسية الجزيرية يبدو أنه هياكل وقنوات الأوعية الدموية الدقيقة ، بدلا من خلايا الغدد الصماء، فيما يتعلق بالتعبير عن ACE2 في الجزر فإن نتائج الدراسات متناقضة فيما يتعلق بزيادة تعبيره أثناء الإصابة بـ SARS-CoV-2، يبدو أن هذا التناقض يمكن أن يحدث بسبب صعوبة عزل الجزر التي يمكن أن تؤثر على تعبير ACE2 (Santos et al., 2021) .

8-العلاج بالانسولين

ان متطلبات الأنسولين تزداد وترتبط بمستويات مصل CRP المرتفعة وشدة COVID-19 لذلك يمكن أن يؤدي ارتفاع نسبة السكر في الدم الناجم عن COVID-19 و الأشعة تحت الحمراء والاضطرابات الالتهابية المرتبطة بها إلى زيادة عبء خلايا البنكرياس لدى مرضى السكري وغير المصابين بمرض السكري ، تكون متطلبات الأنسولين أعلى لدى مرضى السكري نظرا لوجود حالة التهابية وأمراض

مصابة لأعراض القلب ففي مرضى COVID-19 يؤدي التفاعل المباشر مع خلايا البنكرياس بواسطة 2 إلى انخفاض كبير في إفراز الأنسولين، يتم رفع الببتيد C في Covid-19 مما يشير إلى أن SARS-CoV-2 قد يسبب سمية عابرة لخلايا β في البنكرياس حيث يتم الإبلاغ عن ارتفاع نسبة السكر في الدم بشكل شائع في الأمراض الخطيرة لضمان التحكم المناسب في ارتفاع نسبة السكر في الدم من خلال العلاج بالأنسولين ولمنع حدوث مضاعفات القلب والأوعية الدموية لذلك فإن العلاج المبكر بالأنسولين في الأمراض الحرجة كما يحدث في حالات ارتفاع نسبة السكر في الدم الناجم عن COVID-19.

8 – 1 طرق علاج الانسولين مختلفة

- الأنسولين يثبط cytokine المؤيد للالتهابات المرتبط بـ ARDS .
- الأنسولين يعزز استعادة نشاط البنكرياس والكلية AEC2 و ADAM-17 وتوازن RAS.
- يقلل العلاج بالأنسولين من مخاطر ارتفاع نسبة السكر في الدم والحمض الكيتوني السكري (Ketoacidosis) المرتبط بارتفاع معدلات الوفيات لدى مرضى كوفيد-19 أيضا يمارس العلاج بالأنسولين دورا وقائيا ضد ALI الناجم عن SARS- CoV2 و ARDS، لهذا يجب مراقبة أي مريض مصاب بفيروس كوفيد-19 لمعرفة مستوى الجلوكوز في الدم ونسبة Hba1c والمراقبة الصارمة لنسبة الجلوكوز في الدم ، حيث يجب إعطاء العلاج بالأنسولين بشكل صحيح يوصى كذلك بإجراء تقييم طويل المدى لوظيفة خلية البنكرياس للتأكد من تلف خلية المحتمل وتطور السكري في المستقبل حيث تكشف المستويات المرتفعة من بروتين C التفاعلي CRP وعدد الخلايا المتعادلة Neutrophils عن استجابة مناعية خلطية لدى مرضى السكري المصابين بـ COVID19، حيث يؤثر ارتفاع نسبة السكر في الدم على استجابة الجسم المضاد أثناء العدوى الفيروسية من خلال ضعف الخلايا الليمفاوية والضامة ووظائف الخلايا المتعادلة Neutrophils قد تتأثر استجابة الجسم المضاد للقاح SARS-CoV-2 في السكري بسبب ارتفاع نسبة السكر في الدم والأشعة تحت الحمراء لهذه الأسباب ينصح بعلاج الأنسولين الصارم للسيطرة على الخلية واضطرابات المناعة الخلطية لدى مرضى السكري المصابين بـ الكوفيد19 (AL-Kueishy et al.,2021).

A

Abdulghani.M., Abubaker, F., Abu-Farha, M., Ali, H.,Almulla, F., Alphonse-Thanaraj, T and Kavalakatt, S. 2020.Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19, *Frontiers*.(1-11).576818.

Al-Gareeb.,Alblihed,M., Al-kuraishy. H.,Batiha,G., Guerreiro.S and Martins.N 2021, Covid19 in relation to Hyperglycemia and diabetes Mellitus , *Frontiers*.(1-13).644095.

Anuradha, M-I., Rolta, R., Salaria, D., Trividi, S and Yadav, R. 2021.In silico screening of hundred phytocompounds of ten medicinal plants as potential inhibitors of nucleocapsid phosphoprotein of COVID-19, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 39 (18), 7017-7034, 2021

B

Ballastella, G., Caruso, P.,Esposito,K.,Giugliano,D., Longo, M and Maiorino Ida, M. 2020. Treating type 2 diabetes in COVID-19 patients: the potential benefits of injective therapies.

C

Chen, Y., Luand, D., Wang, Q., Weihua., Wu., Xie, L and Zhang, Z 2021, Covid-19 and diabète : A Comprehensive Review Of angiotansin Converting Enzyme 2, Mutual Effects and Pharmacotherapy, *Frontier.Endocrinol*.

E

Eckel, J., Lorenzo, O., Peiro, C., Romacho,T., Sanchez-Ferree, C and Valencia, I. 2020.DPP4 and ACE2 in Diabetes and COVID-19: Therapeutic Targets for Cardiovascular Complications?, *Frontiers Evangelista- Poderoso, R., Magro, D-O.,Saad,A and Santos, A., José, M*

.2021, Diabetes, Obesity, and insulin resistance in covid-19 Molecular interrelationship and therapeutic implications

G

Guo, Z .2021. Metabolic Syndrome “Interacts” With COVID-19,Bio Integration.

H

Hui-Lee,M.2021.Effects of hyperglycaemia on complications of covid19-KC-Meng.2021. Researchgate.net.

Hyun jae, B., kwon, H-S.,Lim,S and Nauk, M. 2021. COVID-19 and diabetes mellitus : from pathophysiology to clinical management, Pub Med.gov

K

Khanam, R. 2021. Departement of Biomedical Sciences, College of Medecin, Gulf Medical University, Ajman, UAE. PMCID :PMC8291120 PMID : 34349473.

Kraft, K and Vollbrachat, C 2022. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID : Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C, Frontiers in Pharmacology.

L

Landstra, C., Koning J-P De , E. 2021. Covid-19 and Diabetes : Understanding the interrelationship and risks for a severe Course,frontiers.

Z

Zhu, L. 2020. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes, ScienceDirect.

الخاتمة

يعتبر مرض السكري من بين أهم وأخطر أمراض الغدد الصماء الأيضية حيث تكمن خطورة هذا الأخير في كون مضاعفاته حادة ومزمنة مما يجعلها تهدد التشخيص الوظيفي للأفراد أو حتى الحيوي منه، حيث يلعب ارتفاع السكر في الدم دورًا رئيسيًا في تطوير الاجهاد التأكسدي، بحيث تشارك عدة آليات في التسبب في مرض السكري الناجم عن الاجهاد التأكسدي فهناك علاقة سريرية و وراثية بين مضاعفات مرض السكري و الإجهاد التأكسدي مما يستوجب عناية ومتابعة حذرة وصارمة طوال حياة الفرد المصاب حيث يكون هذا الأخير عرضة للإصابة بأنواع مختلفة من العدوى خاصة الفطرية منها أو حتى البكتيرية ومنه فيستلزم العناية بالأفراد المصابين والاهتمام بهم بشكل خاص يمكننا الحد من تطور مضاعفات المرض والسيطرة عليه الى حد ما عن طريق استخدام مضادات الاكسدة خاصة الطبيعية ذات التأثير الايجابي الكبير على علاج السكري.

كورونا أو ما يعرف بمرض فيروس COVID-19 هو فيروس خطير اكتشف في الآونة الأخيرة وتحول إلى وباء معدي سريع الانتشار بين الأفراد ويكون في أغلب الحالات قاتلا حيث يصيب فئات معينة بكثرة كالذكور وخاصة كبار السن وذلك لضعف مناعتهم وقد يكون الشخص تلقى العدوى لأصابته بأمراض أخرى مسبقا سواء كانت مزمنة أو غير مزمنة مثل ارتفاع ضغط الدم (HTA) وأمراض القلب والأوعية الدموية الدقيقة والسكري أو الأمراض الكلوية حيث تتأزم حالة المصابين مسبقا بهذه الأمراض.

اعتبر داء السكري من أكثر الأمراض مصاحبة لفيروس COVID-19 حيث تفشى وباء كورونا أكثر بين المصابين بمرض السكري وذلك لعدة عوامل مرتبطة مباشرة بأعراض مرض السكري أهمها ارتفاع نسبة السكر في الدم إضافة إلى ضعف المناعة و السمنة وارتفاع ضغط الدم، وداء السكري نوعان فمنه النوع الأول الذي يعد أقل خطورة من نظيره الثاني، لأن الأعراض تكون مشتتة أكثر عند المصابين بالنوع الثاني من داء السكري، وذلك لكثرة تفشيه وانتشاره بين الأفراد وخاصة كبار السن، ولكن لحد الآن لم يتم التوصل إلى نتيجة مباشرة حول العلاقة بين مرض السكري و فيروس COVID-19 لاسيما فيما يتعلق بالعلاجات الدوائية التي بإمكانها التحسين من تشخيص هذه الفئة من المصابين المعرضين لمخاطر عالية.

مذكرة تخرج لنيل شهادة الماستر

تحت عنوان :

الآليات البيوكيميائية في داء السكري وعلاقته بالاجهاد التأكسدي و ال COVID – 19

الملخص

السكري هو مرض شائع يصيب نسبة كبيرة من سكان العالم ويعتبر من الامراض المزمنة الخطيرة الذي غالبا ما يكون قاتلا ويعتبر وباء عالميا بسبب سعته التي تتفاقم بمرور السنين. ان خطورة المرض تكمن اساسا في المضاعفات التي تظهر تدريجيا بعد عدد من السنوات من تطور هذا المرض و سببه ارتفاع نسبة السكر في الدم، يعرف الاجهاد التأكسدي على انه خلل في التوازن بين الجذور الحرة و الانظمة المضادة للأكسدة , حيث ان هناك ادلة كثيرة تشير الى ان داء السكري يترافق مع الاجهاد التأكسدي , هذا نتيجة لتركيزات عالية من الجلوكوز حيث تتدخل العديد من الاليات بما في ذلك الاكسدة التلقائية للجلوكوز و مسار البوليبول (Polyol) و مسار Hexosamine و مسار البروتين كيناز Protein kinase C و المنتجات النهائية للجلوكزة المتقدمة AGE. يؤدي الاجهاد التأكسدي في مرض السكري الى تغيير الجزيئات البيولوجية الكبيرة مما يؤدي الى حدوث تغييرات في نشاط عوامل النسخ و استقلاب أكسيد النيتريك المتغير و زيادة اكسدة البروتينات الدهنية (LDL و HDL). من العوامل التي تساهم في مضاعفات الاوعية الدموية في مرض السكري و هو السبب في نقص افراز الانسولين من قبل خلايا جزر لانجر هانس مما يؤدي الى تفاقم حالة مقاومة الانسولين في مرض السكري نوع 2 و تشكيل منتجات البروتين المتقدمة AGEs المتسببة بشدة في مضاعفات الاوعية الدموية و اعتلال الكلية و شبكة العين و اعتلال الجهاز العصبي , و بالتالي فان الاجهاد التأكسدي له دور كبير في مضاعفات مرض السكري.

لقد أثرت جائحة فيروس كورونا COVID-19 على كل بلدان العالم و غيرت طريقة وصولنا الى الرعاية الصحية، يمثل الوباء الحالي لمرض فيروس كورونا SARS-CoV-2 تحديا خاصا لمرضى السكري حيث تؤدي عدوى مرضى السكري ب COVID-19 الى تعقيدات شديدة الخطورة كما تضاعفت نسبة الوفاة بسبب آلياته المعقدة. تم تحديد مرض السكري بسرعة باعتباره أحد أكثر الامراض المصاحبة انتشارا بين المرضى المصابين ب COVID-19 كما تم تحديده كعامل مرتبط بأشكال حادة و عامل تنبؤي، نظرا للعديد من الدراسات حول العلاقة بين السكري و COVID-19 تأثير الامراض المصاحبة بمرض السكري و تأثير السيطرة على نسبة السكر في الدم و تأثير ال COVID-19 على خطر الإصابة بالسكري و تعزيز العدوى الفائقة التي تؤدي بمضاعفات حادة مرتبطة بفرط نسبة السكر في الدم التي تزيد بحد ذاتها من العدوى. من المهم نصح المرضى بالحصول على معدات كافية في المنزل و لإجراء قياسات ذاتية منتظمة لنسبة السكر في الدم. كما تم اثبات ان الاجهاد التأكسدي له صلة أيضا مع فيروس الجائحة الجديدة COVID-19 بينما تزيد مستويات الاجهاد التأكسدي لدى مرضى COVID-19 حيث ان مضادات الاكسدة تساعد في تعافي المرضى ولها تأثير وقائي للمرض.

الكلمات المفتاحية

مرض السكري، ارتفاع نسبة السكر في الدم، مضادات الأكسدة، الاجهاد التأكسدي، فيروس كورونا، الجذور الحرة , منتجات , COVID-19 AGEs , مقاومة الانسولين.

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1

كلية علوم الطبيعة و الحياة

تخصص : علم السموم

قسم بيولوجيا الحيوان

لجنة المناقشة

- رئيس اللجنة: الأستاذة امداح سعاد استاذ التعليم العالي جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
-المشرفة: الأستاذة خليفي التهامي فاطمة استاذ التعليم العالي جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
-عضو اللجنة: الأستاذة حمادو ايمان استاذ محاضرة (A) جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1

السنة الجامعية

2021 – 2022