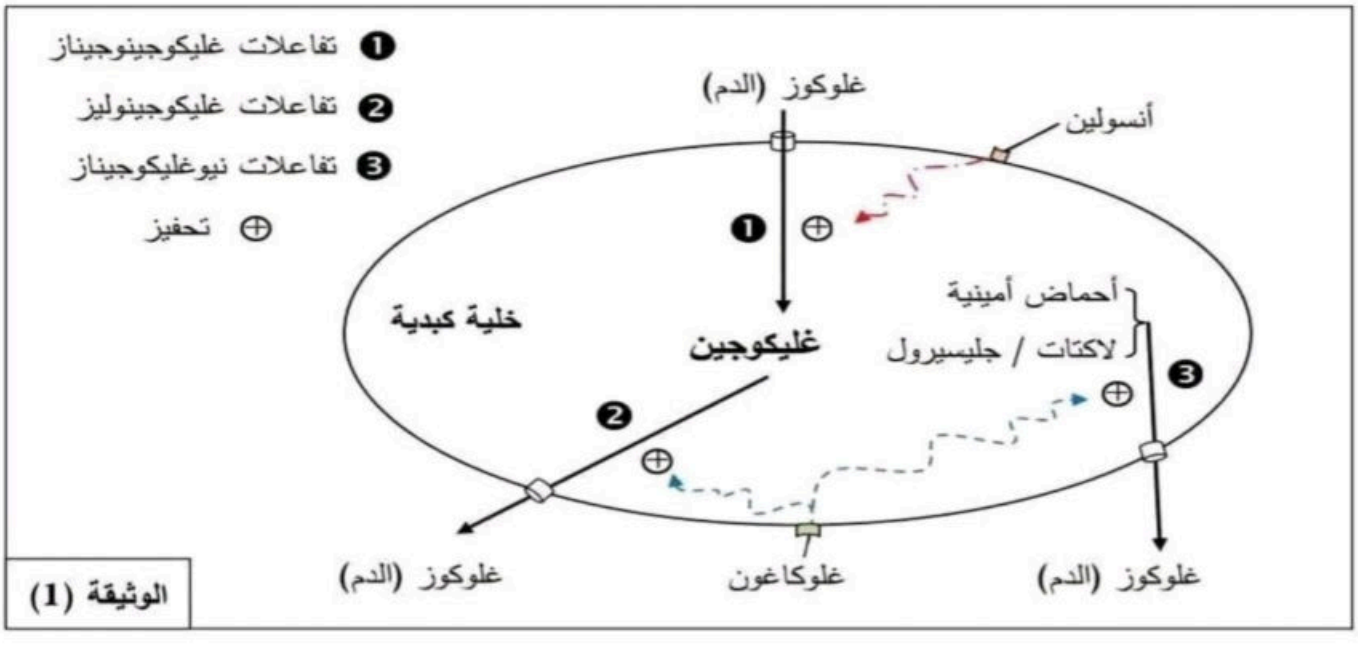


يتم تنظيم بعض **التفاعلات البيوكيميائية** عن طريق هرمونات متنوعة، إلا أنه يمكن حدوث خلل في آلية تأثير هذه الهرمونات. **الميتفورمين** (Metformine) دواء لعلاج **داء السكري من النوع II** حيث يساهم في تعديل التّحلون طيلة اليوم (نهارا بعد الوجبات خاصة و ليلا خلال الامتناع عنها) يباع تحت الاسم التجاري Glucophage. لمعرفة آلية عمل هذا الدواء نقترح الدراسة التالية :

الجزء الأول :

من أهم أعراض **داء السكري من النوع II** ارتفاع تركيز نسبة السكر في الدم. يتميز الكبد بدوره المزدوج كعضو منفذ في تعديل نسبة السكر في الدم، تمثل **الوثيقة (1)** مسارات متنوعة لاستقلاب (أيض) الغلوكوز في الخلايا الكبدية عند شخص سليم.



الوثيقة (1)

– **اقترح** فرضيتين تفسّر بهما آلية عمل دواء الميتفورمين في تعديل نسبة السكر في الدم **باستغلالك** للوثيقة (1).

الجزء الثاني :

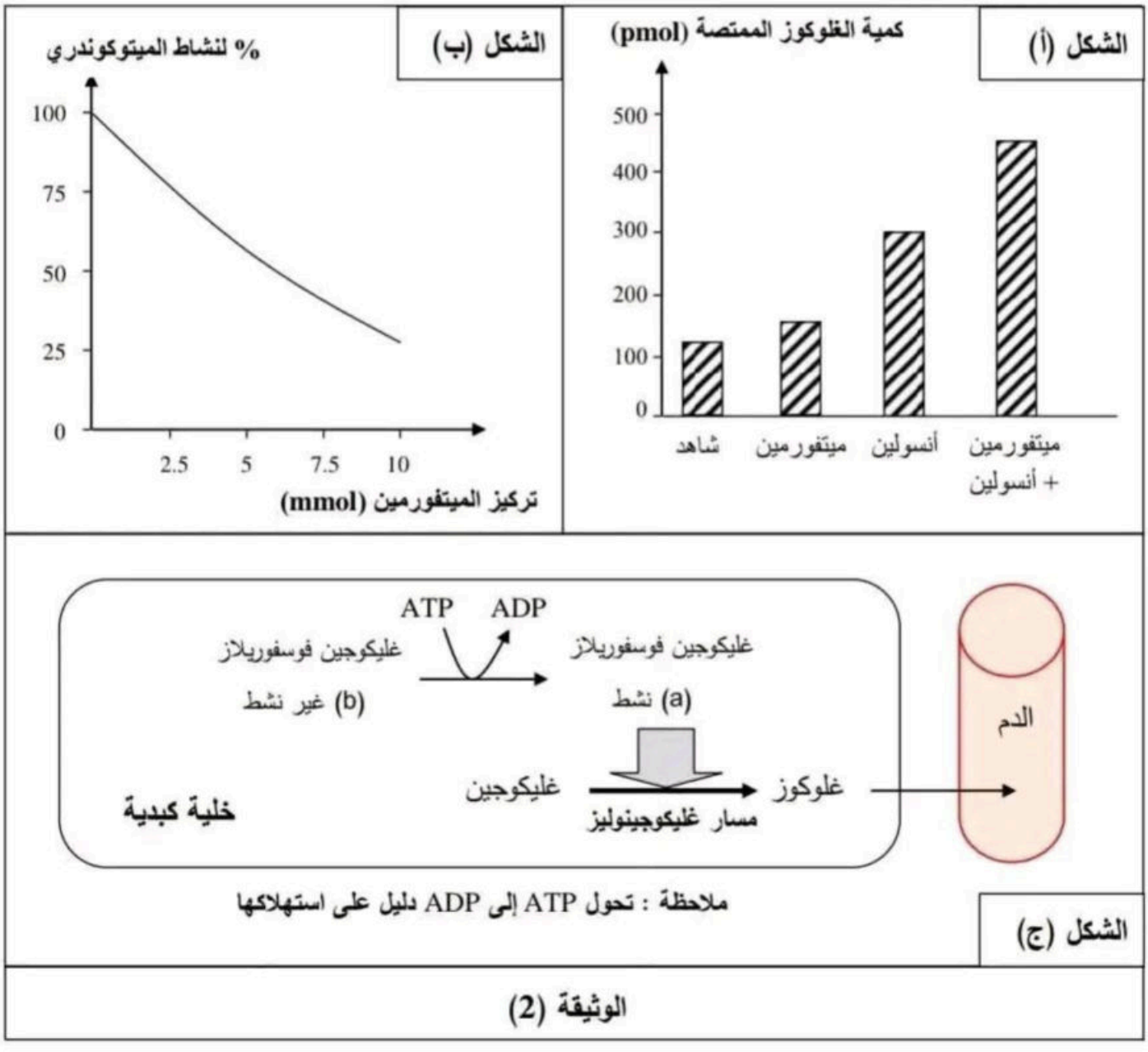
للتحقق من صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا نقدم **الوثيقة (2)** حيث :

الشكل (أ) : يوضّح تأثير الميتفورمين على **الخلايا العضلية** لأربع مجموعات من الفئران في شروط تجريبية مختلفة ثم يتم قياس كمية الغلوكوز التي تنفذ داخل هذه الخلايا من الدم.

الشكل (ب) : يوضّح تأثير الميتفورمين على نشاط الميتوكوندري داخل الخلايا الكبدية.

الشكل (ج) : يمثل مخططا مبسطا لعمل إنزيم غليكوجين فوسفوريلاز على مستوى **الخلايا الكبدية**.

ملاحظة : الميتوكوندري عُضية تعمل على إنتاج جزيئة طاقوية (ATP).



– **اشرح** آلية عمل دواء الميتفورمين في تعديل نسبة السكر في الدم ما يسمح لك بالمصادقة على صحة إحدى الفرضيات المقترحة **باستغلالك** للوثيقة (2).

الجزء الثالث :

انطلاقا مما سبق و من معارفك، **وضّح** في مخطط آلية تأثير دواء الميتفورمين في تعديل نسبة السكر في الدم عند شخص مصاب بالداء السكري من النوع II.

الحل النموذجي:

• الجزء الأول:

• اقتراح فرضيتين تفسيريتين لآلية عمل دواء الميتفورمين في تعديل نسبة السكر في الدم:

• استغلال الوثيقة 1:

• تمثل الوثيقة (1) مخططا يوضح ثلاث مسارات متنوعة لاستقلاب (أيض الغلوكوز) في الخلايا الكبدية عند شخص سليم حيث نلاحظ:

- بعد نفوذ الغلوكوز الدموي داخل الخلية الكبدية يدخل في المسار الأول (تفاعلات غليكوجينوجيناز) حيث يتكاثف إلى غليكوجين بتحفيز من الأنسولين.

- يدخل الغليكوجين في المسار الثاني (تفاعلات غليكوجينوليز) حيث يتفكك إلى غلوكوز ليتحرر في الدم بتحفيز من الغلوكاغون

- يتم إنتاج (استحداث) غلوكوز كبدي وتحريره في الدم عبر المسار الثالث (تفاعلات نيوغليكوجيناز) انطلاقا من مواد أيض غير سكرية (أحماض أمينية، لاكتات، وجليسيرول) بتحفيز من الغلوكاغون.

• الاستنتاج: يحفز الأنسولين حدوث تفاعلات بناء الغليكوجين لخفض نسبة السكر في الدم ويحفز الغلوكاغون حدوث تفاعلات هدم الغليكوجين وتفاعلات استحداث الغلوكوز لرفع نسبة السكر في الدم.

ومنه:

• يتميز الداء السكري من النوع II بارتفاع نسبة السكر في الدم

ويشمل دواء الميتفورمين لحقنها.
ومن خلال المسارات الثلاثة لاستقلاب الغلوكوز نقترح الفرضيتين التاليتين:

① - يرفع دواء الميتفورمين من مقاومة الغلوكوز في داخل الأعضاء المختلفة وينشط حدوث تفاعلات المسار الأول لتركيب الغليكوجين وهذه تحقق تثبيت السكر في الدم.

② - يثبط دواء الميتفورمين حدوث تفاعلات المسار الثاني فلا يتم الغليكوجين الكبدي ولا يتحرر الغلوكوز في الدم ما يسهل تعديل تثبيت السكر في الدم.

• الجزء الثاني:

• شرح آلية عمل دواء الميتفورمين في تعديل تثبيت السكر في الدم والمحافظة على صحة إحدى الفرضيتين:

• استغلال الوثيقة (2):

* تمثل السكل (2): أعمدة بيانية توضح كمية الغلوكوز المستهلكة من طرف الخلايا العضلية لأربع مجموعات من الفئران في ظروف تجريبية مختلفة حيث نلاحظ:

• في الحالة الشاهدة: كمية الغلوكوز التي تنفذ إلى الخلايا العضلية عادية تقدر تجوالي 130 pmol.

• في وجود دواء الميتفورمين: كمية الغلوكوز التي تنفذ إلى داخل الخلايا العضلية أكثر من الكمية العادية تقدر تجوالي 150 pmol.

• في وجود الأنسولين: كمية الغلوكوز التي تنفذ إلى داخل الخلايا العضلية كبيرة 300 pmol

• في وجود دواء الميتفورمين مع الأنسولين: كمية الغلوكوز التي تنفذ إلى داخل الخلايا العضلية كبيرة جدا حوالي: 450 pmol

• الإستنتاج: يرفع دواء الميتفورمين إلى جانب الأنسولين من تغاذية الخلايا العضلية للغلوكوز الدموي

• تمثل الشكل (ب): منحنى بياني يوضح تغيرات نشاط الميتوكوندري % داخل الخلايا الكبدية بدلالة تركيز الميتفورمين حيث نلاحظ:

• في غياب دواء الميتفورمين (التركيز 0mmol): النسبة المئوية لنشاط الميتوكوندري أعظمية 100%

• أما في وجود دواء الميتفورمين: تناقص النسبة المئوية لنشاط الميتوكوندري بزيادة تركيز دواء الميتفورمين.

• الإستنتاج: يثبط (يقلل) دواء الميتفورمين نشاط الميتوكوندري لينخفض إنتاج الطاقة على مستوى خلايا الكبد.

* تمثل الشكل (ج): مخطط مبسط لعمل إنزيم غليكوجين فوسفوريلاز على مستوى الخلايا الكبدية حيث نلاحظ:

- يتحول إنزيم غليكوجين فوسفوريلاز في الحالة غير النشطة (b) إلى الحالة النشطة (a) بإستهلاك الطاقة (ATP).

- يتدخل إنزيم غليكوجين فوسفوريلاز النشط ضمن مسار غليكوجينولين ما يسمح بهدم الغليكوجين الكبدي إلى غلوكوز يطرح في الدم.

• استنتاج: تتطلب تفاعلات هدم الغليكوجين (المسار الثاني: غليكوجينوليز) طاقة ATP.

• الربط: يعاني مرضى السكري من النوع II من ارتفاع حاد في نسبة السكر في الدم لكن استعمال دواء الميتفورمين الى جانب الأنسولين يسهل من نفاذية الغلوكوز إلى داخل الخلايا العضلية (تنخفض حالة مقاومة الأنسولين) ليتم تخزينه على شكل غليكوجين ومنه خفض نسبة السكر المرتفعة في الدم (خاصة بعد الوجبات). هذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة رقم (1).

* يثبط دواء الميتفورمين من نشاط عضيات الميتوكوندري على مستوى الخلايا الكبدية لينخفض إنتاج الطاقة الضرورية لتنشيط إنزيم غليكوجين فوسفوريلاز الذي يساهم في تفاعلات مسار غليكوجينوليز فلا يتم إماهة الغليكوجين الكبدي ولا يتحرر الغلوكوز إلى الدم ما يساهم في تعديل نسبة السكر في الدم (خاصة ليلا) وهذا ما يؤكد صحة الفرضية (2).

الجزء الثالث :

شخص مصاب بالداء السكري من النوع II

يعاني من

ارتفاع حاد في نسبة السكر في الدم

رغم

تحسس الخلايا β لجزر لانجرهانس

إفراز الأنسولين

دواء ميتفورمين + **العضلات :**

- ✓ رفع نفاذية الخلايا العضلية للغلوكوز ◄ بلمرته إلى غليكوجين

خفض نسبة السكر في الدم خاصة بعد الوجبات

دواء ميتفورمين + **الكبد :**

تثبيط نشاط الميتوكوندري

- ✓ خفض إنتاج الطاقة (ATP)
- ✓ توقف مسار غليكوجينوليز

عدم تحرير الغلوكوز في الدم خاصة ليلا

تعديل نسبة السكر في الدم طيلة اليوم (بواء ناجح)

مخطط يوضّح آلية تأثير دواء ميتفورمين في تعديل نسبة السكر في الدم عند شخص مصاب بالسكري من النوع II .