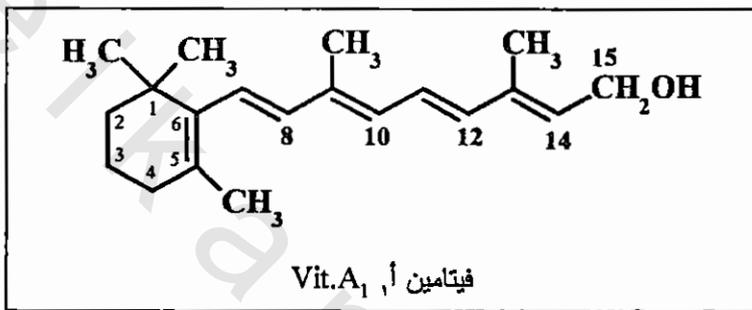


الفصل الثاني

فيتامين أ Vitamin A

١- التركيب الكيميائي



٢- المرادفات

١- العامل المضاد لالتهاب العين أو العامل المضاد للرمد الجاف

Antiophthalmic factor

٢- مانع الاصابة بالرمد الجاف (التهاب المتحمة) Axerophthol

٣- فيتامين أ, Vit. A₁

٤- الريتينول Retinol

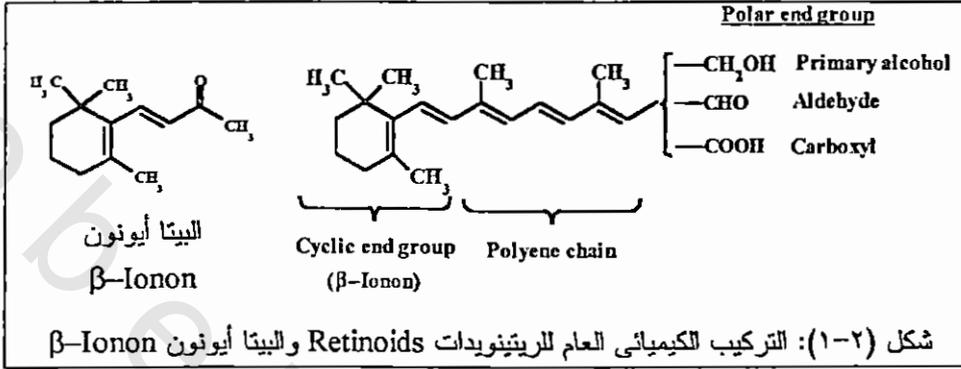
٣- الريتينويدات

تُعرف الريتينويدات Retinoids بأنها مجموعة فيتامينات أ التي سبق تخليقها (المُخلقة مسبقاً) Preformed Vit.A ومشتقاتها (جميع صور فيتامين ومشتقاته).

ويتكون جزئ الريتينويد من ثلاث أجزاء كما يوضحه شكل (٢-١) وهي:-

(١) مجموعة حلقيّة طرفية Cyclic end group: أغلب الريتينويدات تحتوى على

حلقة بيتا أيونون β -Ionon كمجموعة حلقيّة طرفية.



٢) سلسلة عديدة الروابط الزوجية Polyene chain: ترتبط سلسلة هيدروكربونية متعددة الروابط الزوجية بحلقة البيتا أيونون مباشرة. وتختلف الريتينويدات عن بعضها البعض في المشابهات الفراغية لهذه الروابط (في الوضع المضاهي *cis* أو الوضع المخالف *trans*).

٣) مجموعة قطبية طرفية Polar end group: وموقعها على نهاية (طرف) السلسلة الهيدروكربونية متعددة الروابط الزوجية. وقد تكون هذه الوحدة عبارة عن مجموعة كحول أول Primary alcohol أو مجموعة ألدهيدية Aldehyde أو مجموعة كربوكسيل Carboxyl.

وعندما تكون المجموعة الطرفية القطبية عبارة عن مجموعة كحول أول؛ يطلق عليه ريتينول Retinol (الصورة الكحولية للفييتامين). ويطلق على الريتينويد لفظ ريتينال Retinal أو ريتينالدهيد Retinaldehyde أو ريتينين Retinene عندما تكون هذه المجموعة عبارة عن ألدهيد (الصورة الألدهيدية للفييتامين). أما إذا كانت المجموعة الطرفية القطبية كربوكسيل فيطلق عليه حمض الريتينريك Retinoic acid (الصورة الحمضية للفييتامين).

٤- الخواص والتفاعلات

مظهر فيتامين أ: زيت أصفر Yellow oil، درجة الانصهار ٦٢,٦٤ °م،

الصورة البلورية: منشورية Prisms. فيتامين أ غير ثابت Labile تجاه كل من الحرارة والحمض Acid والأكسدة Oxidation والضوء Light (الأشعة فوق البنفسجية UV)؛ حيث تحت هذه الظروف يتحول من مشابه لآخر Isomerize. ولكنه ثابت تجاه الوسط القلوي Alkali والاختزال Reduction. هذا، والصورة الإسترية مع الأحماض العضوية (مثل الخلات Acetate) أو مع الأحماض الدهنية (مثل البالميتات Palmitate) أكثر ثباتاً من الفيتامين الحر.

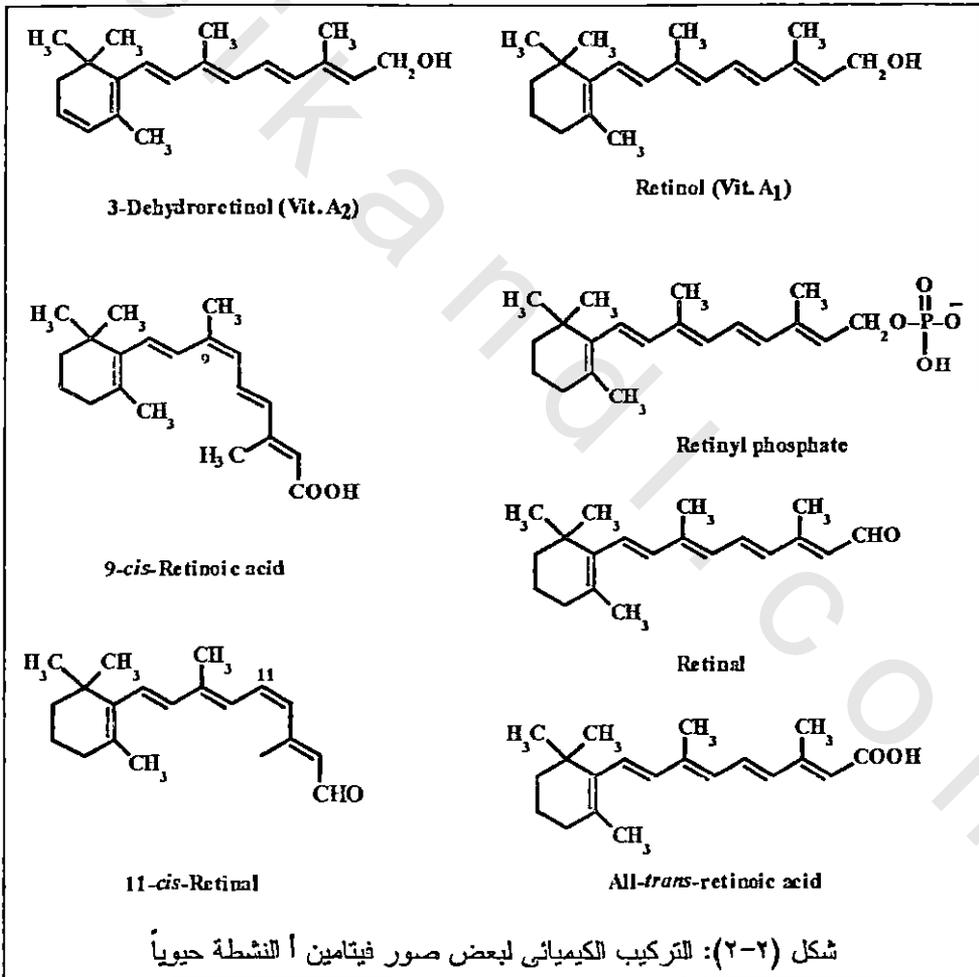
٥- صور الفيتامين النشطة

هناك مجموعتان من المركبات التي لها نشاط فيتامين أ Vit.A activity وهما:-

(١) الريتينويدات:- وهذه المجموعة تتضمن المركبات التالية:-
الريتينول الكل-مخالف All-trans-retinol وإسترته (خصوصاً فوسفات الريتينيل Retinyl phosphate)؛ ويطلق عليه فيتامين أ_١ Vit.A_١. مركب ٣-ديهيدروريتينول 3-Dehydroretinol وإسترته؛ ويطلق عليه فيتامين أ_٢ Vit.A_٢. الريتينال الكل-مخالف All-trans-retinal؛ ويطلق عليه فيتامين أ الدهيد Vit.A aldehyde. ٣-ديهيدروريتينال 3-Dehydroretinal؛ ويطلق عليه ريتينين ٢ Retinine_٢. حمض الريتينويك Retinoic acid، وغيرها. هذا، وشكل (٢-٢) يوضح التركيب الكيميائي لصور فيتامين أ النشطة حيوياً.

وكل من فيتامين أ_١ والريتينول ١١-مضاهي 11-cis-retinol والريتينال تمثل الصور التي لها وظائف تمثيلية Metabolic functions في الجسم. فهذه الصورة (11-cis-retinol) تمثل المجموعة الفعالة Prosthetic group الحقيقية لصبغات الرؤية Visual pigments في شبكية العين. أما الريتينول والريتينال فيمثلا المولدين الحيويين المباشرين لهذه المجموعة في دورة الرؤية Visual cycle. وينتج الريتينال وحمض الريتينويك للكل-مخالف All-trans-retinoic acid من الأكسدة المتعاقبة للريتينول. في خلايا الجسم، كل من صورتي حمض الريتينويك

الكل-مخالف All-*trans*-Retinoic acid و ٩-مضاهي 9-*cis*-Retinoic acid لهما وظائف تمثيلية معينة غير التي يلعبها الريتينول والريتيناك (يلعبان دوراً هاماً في تنظيم النمو وتمايز الخلايا). أما فيتامين أ_١ Vit.A_١ فهو يشابه فيتامين أ_٢ في التركيب الكيميائي، ولكن درجة نشاطه الحيوي تبلغ حوالي ٤٠٪ من درجة نشاط فيتامين أ_١. على هذا، هناك أكثر من صورة نشطة حيويًا لفيتامين أ وجميعها تختلف في درجة النشاط الحيوي؛ وكل صورة تلعب وظيفة تمثيلية معينة.



٦) البادئات الحيوية لفيتامين أ Provitamin A :- وهذه المجموعة تتضمن بعض أنواع الكاروتينات Carotenes (وليس كلها) والتي تتحول في الجسم إلى فيتامين أ.

٦- الوظائف الفسيولوجية والتمثيلية لفيتامين أ

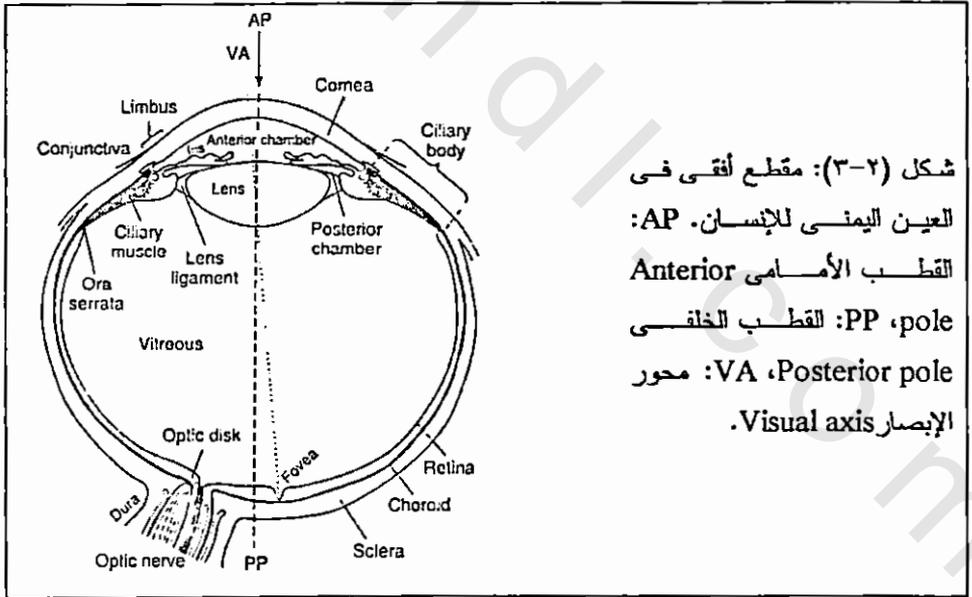
هناك وظائف فسيولوجية وتمثيلية Physiological and metabolic functions كثيرة يقوم بها فيتامين أ في الجسم والتي يمكن تلخيصها في النقاط التالية:-

١) دور فيتامين أ في الرؤية

قبل أن نخوض في تفاصيل دور فيتامين أ في الرؤية، لابد من إلقاء الضوء على شبكية العين Retina وتركيبها.

١. الشبكية

تعرف شبكية العين Retina (الغشاء الشبكي) بأنها الغشاء المعقد الداخلى للعين والممتد عبر الجسم الهدبي Ciliary body (شكل ٢-٣).



شكل (٢-٣): مقطع أفقى فى العين اليمنى للإنسان. AP: القطب الأمامى Anterior pole، PP: القطب الخافى Posterior pole، VA: محور الإبصار Visual axis.

وتتركب شبكية العين من عشر طبقات Ten layers، وتحتوى على أنواع مختلفة

من الخلايا مرتبة ترتيباً دقيقاً فوق بعضها البعض. وهذا الترتيب يتطابق تطابقاً دقيقاً جداً مع سيرورة Process آلية الرؤية والإحساس بالضوء.

وترتيب هذه الخلايا من الغشاء الوعائي للعين Choroid (الغشاء المشيمي) في اتجاه الجسم الزجاجي Vitreous (من الخارج للداخل) عادة ما يكون في صورة طبقات خلوية كما يلي:-

(أ) المستقبلات البصرية Visual receptors:- وهي عبارة عن طبقة من خلايا خاصة تقوم باستقبال الضوء الساقط عليها (النافذ في العين إلى الشبكية) وتستجيب له، ويطلق عليها أيضا الخلايا المستقبلة للضوء Photoreceptors. والمستقبلات البصرية نوعان من الخلايا هما:-

١- الخلايا العصوية Rod cells.

٢- الخلايا المخروطية Cone cells.

(ب) العصبونات (الخلايا العصبية):- يلي المستقبلات البصرية طبقة من الخلايا العصبية تعرف باسم العصبونات Neurons. ويوجد منها أربعة أنواع هي:-

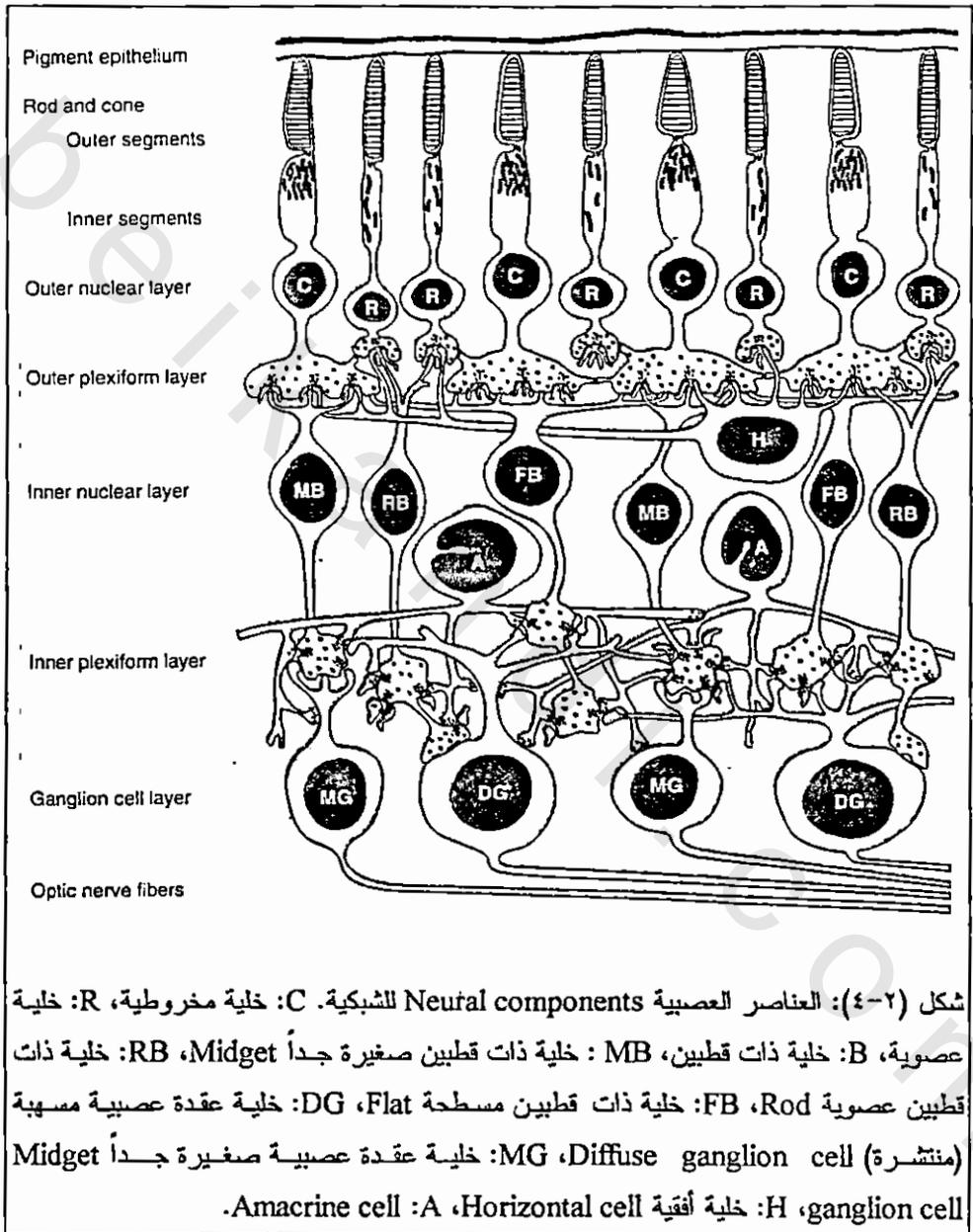
١- الخلايا ذات القطبين Bipolar cells.

٢- خلايا العقد العصبية Ganglion cells.

٣- الخلايا الأفقية Horizontal cells.

٤- Amacrine cells.

وتتشابك Synapse الخلايا العصوية والمخروطية مع الخلايا ذات القطبين، والخلايا ذات القطبين بدورها مع خلايا العقد العصبية. وتجمع المحاور العصبية Axons الخاصة بخلايا العقد العصبية مع بعضها البعض وتخرج من العين في صورة عصب واحد يطلق عليه العصب البصري Optic nerve (شكل ٢-٤). تقوم الخلايا الأفقية بربط (اتصال) الخلايا المستقبلة للضوء (العصوية والمخروطية) بعضها ببعض في طبقة واحدة تعرف باسم الطبقة الضفيريّة الخارجية Outer



أما خلايا Amacrine cells فهي تقوم بوصل خلايا العقد العصبية بعضها ببعض فى طبقة واحدة تعرف باسم الطبقة الضفيريّة الداخلية Inner plexiform layer. وهذه الخلايا (الأقنية والعقد العصبية) لا تحتوى على محاور عصبية، ودورها ينحصر فى عمل اتصالات (ارتباطات) بين العناصر العصبية المتجاورة (خلايا الطبقة الواحدة) قبل وبعد التشابكات العصبية Pre- and post- synaptic connections. وتوجد نقطة التقاء Convergence كبيرة للمستقبلات على الخلايا ذات القطبين، كما توجد أيضاً نقطة التقاء للخلايا ذات القطبين على خلايا العقد العصبية.

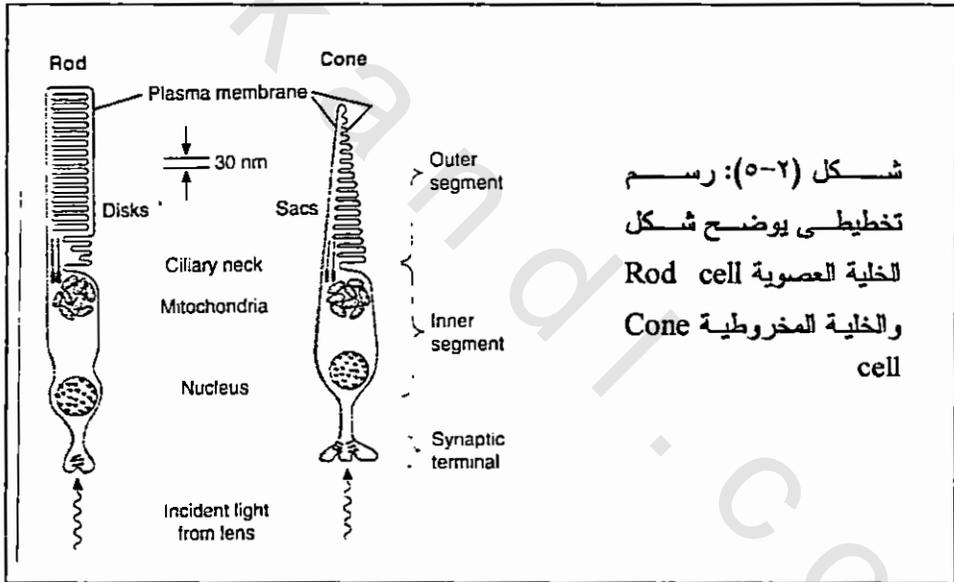
وحيث أن الطبقة المستقبلية Receptor layer (الخلايا العصبية والمخروطية) تستقر على طبقة من الخلايا الطلائية Epithelial cells تسمى الطبقة الطلائية الصبغية (الظهارة الصبغية) Pigment epithelium ثم يعقبها الغشاء الوعائى للعين، فلا بد أن تنفذ الأشعة الضوئية خلال طبقتى الخلايا ذات القطبين وخلايا العقد العصبية حتى تصل إلى الخلايا العصبية والمخروطية. وتقوم الطبقة الطلائية الصبغية بامتصاص الأشعة الضوئية، وهى بذلك تمنع الأشعة أن تنعكس إلى الخلف مرتدة إلى الشبكية؛ أى تمنع انعكاس Reflection الأشعة. فإذا فرض عدم وجود هذه الطبقة، بعد أن تنفذ الأشعة خلال الشبكية وتستجيب الخلايا له تنعكس الأشعة مرة أخرى للشبكية ولكن من الخلف. وهذا الانعكاس بالطبع يؤدي إلى عدم وضوح الصورة البصرية Visual images.

وترتبط العناصر العصبية Neural elements للشبكية مع بعضها البعض بخلايا Glial cells يطلق عليها خلايا مولر Müller cells. وعمل هذه الخلايا هو تكوين غشاء داخلى محدود Internal limiting membrane على السطح الداخلى للشبكية وتكوين غشاء خارجى محدود External limiting membrane فى الطبقة المستقبلية.

٢. الخلايا المستقبلة للضوء

تتركز الخلايا المخروطية بالقرب من مركز الشبكية، وهي المسئولة عن رؤية (إبصار) الألوان Color vision، أما وظيفة الخلايا العصوية فتتخصص في الرؤية في الضوء الخافت Dim light vision والرؤية الليلية Night vision. تتكون أى خلية مخروطية أو عصوية من ثلاثة أجزاء (شكل ٢-٥) هي:-

- ١- الجزء الخارجى Outer segment.
- ٢- الجزء الداخلى Inner segment.
- ٣- منطقة التشابك العصبى Synaptic zone.



والأجزاء الخارجية محورة إلى أهداب Cilia، وهذه الأهداب عبارة عن أكوام منتظمة Regular stacks من جريبات مسطحة Flattened saccules فى الخلايا المخروطية؛ أو عبارة عن أقراص مسطحة Flat disks فى الخلايا العصوية. وما الجريبات المسطحة أو الأقراص إلا عبارة عن أغشية حيوية مزدوجة الطبقات

Double biomembranes. وهذه الجريبات والأقراص تحتوى على مركبات حساسة للضوء Photosensitive compounds. وهذه المركبات يدخل فى تركيبها إحدى مشتقات فيتامين أ، وهى سريعة التأثير بالضوء. فعندما يسقط عليها الضوء، يحدث تفاعل كيميائى من نوع خاص وبه تبدأ مسارات الإبصار (مسارات الرؤية) Visual pathways.

أما الأجزاء الداخلية فتتضمن المنطقة النووية Nuclear region (تحتوى على أنوية الخلايا)، وهى غنية بالميتوكوندريا Mitochondria. وهذا الجزء يقوم بعمليات التمثيل الغذائى اللازمة للخلية.

والخلايا العصوية سميت بهذا الاسم نظراً لشكل أجزائها الخارجية الرقيق Thin والمماثل للعصا Rod-like. والخلايا المخروطية بوجه عام تحتوى على أجزاء داخلية سميكة Thick وقطع خارجية مخروطية الشكل Conical؛ ومن هنا أشتق اسمها. هذا، ويختلف الشكل الظاهرى (المورفولوجى) للخلايا المخروطية من مكان لآخر فى الشبكية. وتتشكل الجريبات فى الأجزاء الخارجية للخلايا المخروطية عن طريق إنثناءات (التفافات) Infoldings للغشاء الخلوى. أما فى الخلايا العصوية، فكل قرص يفصل عن الآخر، كما تتفصل الأقراص عن الغشاء الخلوى. والجزء الخارجى فى الخلية العصوية يحتوى على ما يقرب من ٥٠٠ قرص، كل قرص منها ينطوى على غشاء مزدوج.

وتتجدد الأجزاء الخارجية للخلايا العصوية باستمرار عن طريق تكوين (تخليق) أقراص جديدة عند الطرف الداخلى Inner edge (الحافة الداخلية) للجزء الخارجى، وفى نفس الوقت تتم بلعمة Phagocytosis الأقراص القديمة (أى يقضى عليها)، وتتم هذه العملية (البلعمة) من قبل خلايا الظهارة الصبغية. أما تجديد الخلايا المخروطية فيحدث عند مواضع متعددة Multiple sites فى الأجزاء الخارجية. وتحدث هذه العملية بدرجة كبيرة (أكثر انتشاراً) More diffuse process.

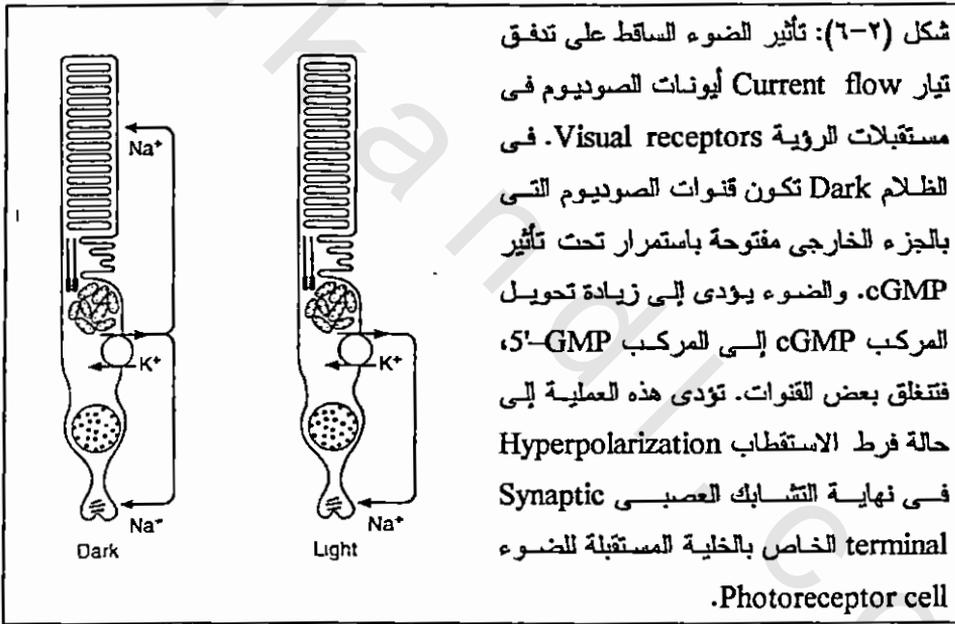
والبقعة الصفراء Fovea (فى العين) لا تحتوى على خلايا عصبية، وكل خلية مخروطية فى هذه المنطقة (تسمى خلية مخروطية خاصة بالبقعة الصفراء Foveal cone) لها خلية واحدة صغيرة جداً من الخلايا ذات القطبين Single midget Bipolar cell (MB) تربطها بخلية عقدة عصبية واحدة Single ganglion cell. لذلك، كل خلية مخروطية من خلايا البقعة الصفراء ترتبط بليفة عصبية واحدة Single fiber فى العصب البصرى. والأجراء الخارجية للشبكية يسود فيها الخلايا العصبية، ويوجد بها مقدار كبير من نقاط الالتقاء.

تقوم الخلايا ذات القطبين المسطحة Flat bipolar cells (FB) بربط التشابك العصبى Synaptic contact مع عدة خلايا مخروطية، أما الخلايا ذات القطبين العصبية Rod bipolar cells (RB) فتقوم بربط التشابك العصبى مع عدة خلايا عصبية. وحيث أنه يوجد حوالى ٦ مليون خلية مخروطية و ١٢٠ مليون خلية عصبية فى كل عين من عيني الإنسان، فقط حوالى ١,٢ مليون ليفة عصبية Nerve fibers فى كل عصب بصرى، إذا نسبة نقاط الالتقاء الكلية للمستقبلات الضوئية خلال الخلايا ذات القطبين إلى خلايا العقد العصبية تساوى حوالى ١:١٠٥.

٣. آلية المستقبل الضوئى

تتوالد التغيرات الجهدية Potential changes فى الشبكية عن طريق فعل الضوء على المركبات الحساسة للضوء الموجودة فى كل من الخلايا المخروطية والعصبية. فعندما يسقط الضوء على هذه الخلايا، تقوم تلك المركبات بامتصاص الضوء ويتغير تركيبها الكيمىائى، ثم يعقب هذا التغيير تتابع عمليات هامة والتى من خلالها يبدأ (يستهل) النشاط العصبى. فجهد الخلية المخروطية المستقبلة Cone receptor potential له بداية ونهاية حادة Sharp onset and offset، بينما جهد الخلية العصبية المستقبلة Rod receptor potential فله بداية حادة ونهاية بطيئة Slow offset.

وآلية المستقبل الضوئي Photoreceptor mechanism للخلايا المخروطية والعصوية تتضمن مرور أيونات خلال هذه الخلايا. فالأجزاء الخارجية لهذه الخلايا تحتوى على قنوات أيونات الصوديوم Na^+ Channels. وفي الظلام تكون هذه القنوات مفتوحة Open، لذلك يمر تيار الأيونات من الجزء الداخلى إلى الجزء الخارجى (شكل ٢-٦). وفي نفس الوقت، يمر تيار الأيونات أيضاً إلى نهاية التشابك العصبى Synaptic ending الخاص بالخلية المستقبلة للضوء. وإنزيم $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase الكائن فى الجزء الداخلى يقوم بالمحافظة على الاتزان الأيونى.



فى الظلام، يكون انطلاق المواد الناقلة من نقطة التشابك العصبى Synaptic transmitters (المواد التى تؤدى إلى انتقال الإشارات أو النبضات العصبية من خلية إلى أخرى عن طريق نقطة الاتصال العصبى) يكون مستقراً وثابتاً. وعندما يصطدم الضوء بالجزء الخارجى، تبدأ مجموعة معينة من التفاعلات تؤدى فى

انهاية إلى غلق Close بعض قنوات الصوديوم. والنتيجة النهائية لهذا يتكون جهد عالى الاستقطاب (فرط استقطاب) للمستقبل Hyperpolarization receptor potential. وهذا الاستقطاب المفرط (العالى) Hyperpolarization يعمل على تقليل (خفض) انطلاق المواد الناقلة من نقطة التشابك العصبى، وهذا بدوره يولد الإشارة Signal التى تؤدى فى نهاية المطاف إلى جهود فعالية Action potentials فى خلايا العقد العصبية. وبعد ذلك تنتقل جهود الفعالية هذه إلى المخ ليترجم هذه النبضات إلى صورة مرئية.

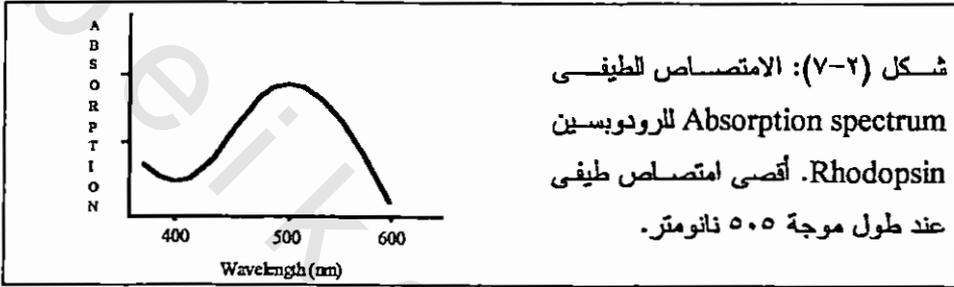
٤. المركبات الحساسة للضوء

تخلق المركبات الحساسة للضوء Photosensitive compounds فى عين الإنسان ومعظم الحيوانات من شقين: بروتين يسمى أوبسين Opsin وريتئينين_١ Retinene_١ (الدهيد فيتامين أ_١). ويستخدم لفظ ريتئينين_١ لتمييز هذا المركب عن الريتئينين_٢ Retinene_٢ الذى يوجد فى عيون بعض الحيوانات.

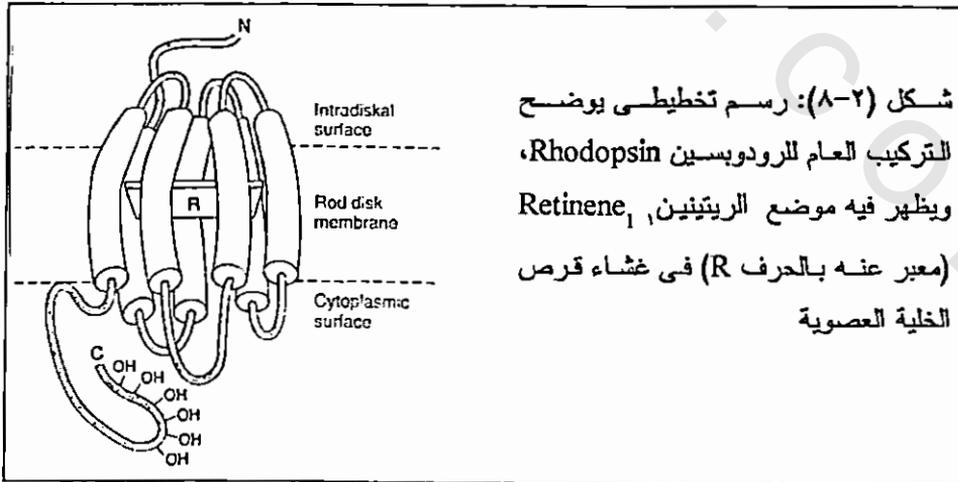
(١) الرودوبسين

الصبغات الحساسة للضوء الموجودة فى الخلايا العصبية تسمى الرودوبسين Rhodopsin أو الأرجوان البصرى Visual purple. والأوبسين (الشق البروتينى فى الرودوبسين) عبارة عن سلسلة بيتيد عديد Polypeptide chain واحدة فى صورة سبعة إنتشاءات (التفافات)، ويطلق عليه سكوتوبسين Scotopsin. وأقصى حساسية Peak sensitivity للودوبسين عند طول موجى ٥٠٥ نانومتر nm. والأوبسين فى حد ذاته لا يمتص أشعة الضوء المرئى Visual light، أما الرودوبسين فيمتص طيف الأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet (U.V)، ويمتص بشدة طيف الانبعاث المرئى Visual emission spectrum لأشعة الشمس بأقصى امتصاص عند طول موجة ٥٠٥ نانومتر (شكل ٢-٧). ولهذا، يكون الريتئينين_١ هو

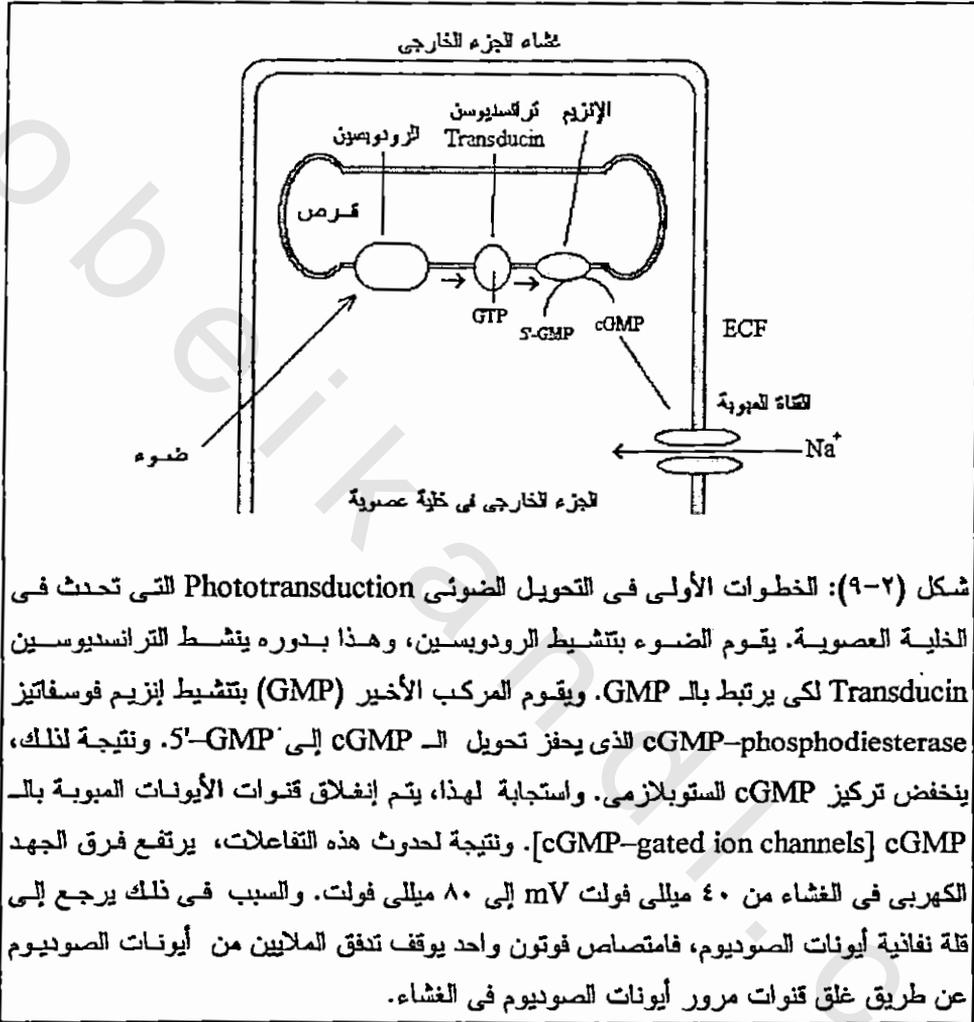
الكرموفور Chromophore في الرودوبسين؛ أي حامل اللون في الرودوبسين. الوزن الجزيئي للرودوبسين الأدمي (الخاص بالإنسان) ٤١ ٠٠٠، وهو يوجد في الأغشية الخاصة في أقرص الخلايا العصبية، ويمثل ما يقرب من ٩٠٪ من البروتين الكلي في هذه الأغشية.



والرودوبسين يمثل أحد أنواع المستقبلات الملتفة Serpentine receptors المقترنة (المرتبطة) Coupled بالبروتينات من النوع G (G proteins). ويتوازي الريتينين، مع سطح الغشاء (شكل ٨-٢) حيث يرتبط (الريتينين) مع وحدة الحمض الأميني ليسين Lysine التي عند الموضع ٢٩٦ والواقعة في الانثناء (الانفاف) السبع العابر خلال الغشاء Seventh transmembrane domain.



في الظلام، يكون الريتينين، المتمركز في الرودوبسين في الوضع الفراغى ١١- مضاهى *cis configuration* 11- والفعل الوحيد للضوء على هذا الرودوبسين هو تغيير الوضع الفراغى للريتينين، حيث يتحول تحت تأثير الضوء إلى المشابه الكل- مخالف *All-trans isomer*. ثم يتبع ذلك تغييراً في الوضع الفراغى للأوبسين. وتغيير الوضع الفراغى للأوبسين يعمل على تنشيط البروتين G المرافق *Associated heterotrimeric G protein* والذي يطلق عليه في هذه الحالة ترانسديوسين *Transducin* أو G_{11} . وبتنشيط البروتين G تستبدل الـ *GDP* بالـ *GTP* وتتصل تحت الوحدة ألفا α -Subunit (الوحدة الفرعية ألفا). وتقوم تحت الوحدة ألفا بتنشيط إنزيم *cGMP phosphodiesterase* المجاور للترانسديوسين؛ والذي يعمل على تحويل المركب *cGMP* إلى $5'$ -*GMP* (شكل ٢-٩). وعادة ما يعمل الـ *cGMP* مباشرة على قنوات الصوديوم لكي يحافظ عليها في الوضع المفتوح، ولذلك انخفاض تركيز الـ *cGMP* في سيتوبلازم الخلية *Cytoplasmic cGMP* يحدث (بسبب) انغلاقاً لبعض قنوات الصوديوم، وبذلك يتوقف تدفق أيونات الصوديوم داخل الجزء الخارجى من الخلية العصبية، وبذلك يصبح الغشاء أكثر سالبية *More negative* من الداخل. وهذا بطبع يحدث عدم إيزان كهربى *Electrical imbalance* عبر غشاء الخلية، وتصبح الخلية في حالة استقطاب مفرط. ومعنى ذلك أن المحصلة النهائية لهذا التفاعل المتسلسل تحت تأثير الضوء هي انغلاق بعض قنوات الصوديوم نتيجة لانخفاض تركيز الـ *cGMP* في سيتوبلازم الخلية، وهذا بدوره يحدث جهد استقطاب مفرط *Hyperpolarizing potential* في الخلية المستقبلية للضوء. وتظل تحت الوحدة ألفا نشطة حتى ينشط إنزيم *GTPase* الذى يحلل المركب *GTP* مائياً إلى *GDP* وفوسفات غير عضوية *Pi*. وتزداد أيضاً سرعة انتهاء نشاط الترانسدوسين عن طريق ارتباطه مع مركب β -Arrestin.



تحدث سلسلة التفاعلات هذه بسرعة كبيرة جداً، كما أنها تقوم بتكبير Amplify الإشارة الضوئية. وهذا التكبير يساهم بلا شك فى تفسير الحساسية الفائقة لمستقبلات الضوء العصبية، فهذه المستقبلات تستطيع أن تحدث استجابة يمكن ملاحظتها عند تعرضها لأقل كمية من الضوء؛ ألا وهى فوتون Photon واحد. ومعنى ذلك أنها تقوم بأسر (مسك) كل فوتون يسقط عليها.

وتتابع هذه الأحداث (التفاعلات) فى المستقبلات الضوئية عندما يسقط عليها الضوء
يؤدى إلى إنتاج الإشارة Signal فى الوحدة العصبية التالية Next succeeding
neural unit فى الشبكية. وشكل (٢-١٠) يلخص تتابع هذه الأحداث.



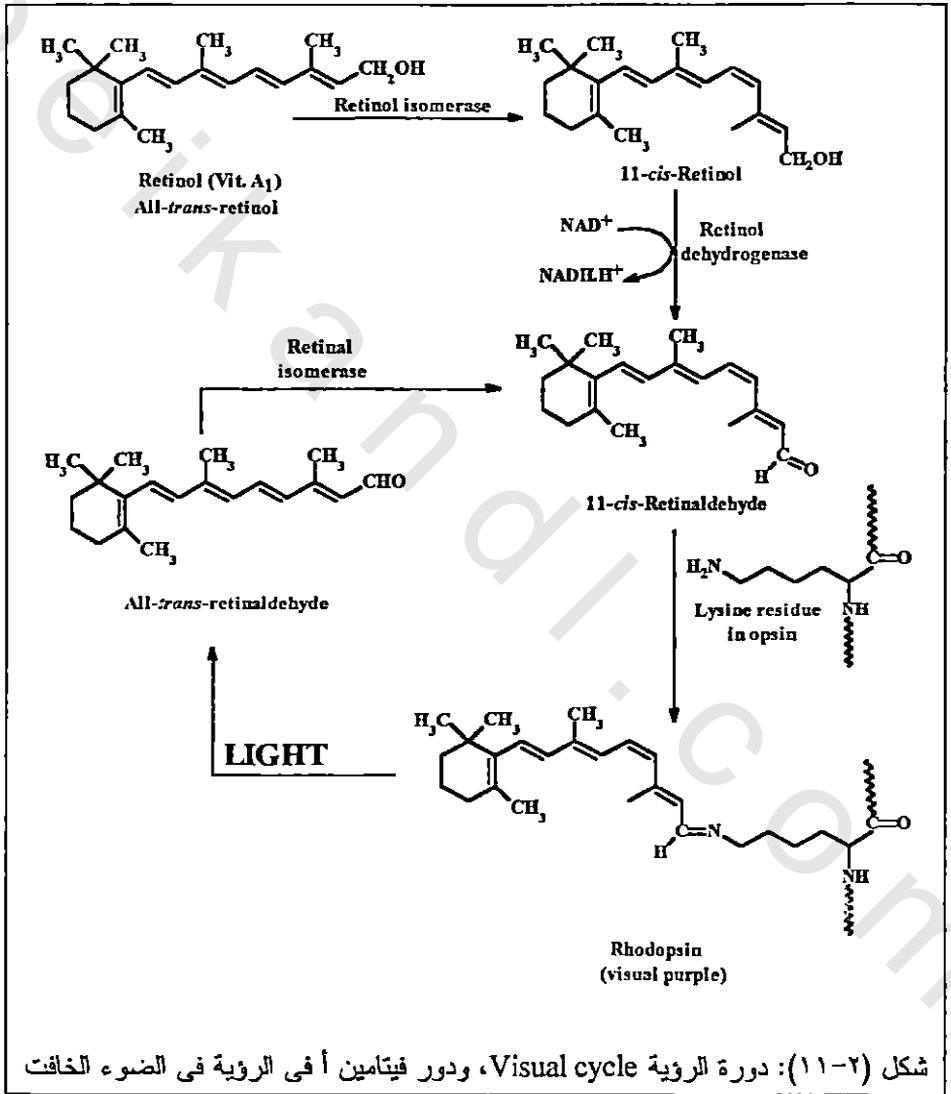
وبعد أن يتحول الريتينين، إلى الوضع الفراغى الكل-مخالف *All-trans* يفصل عن الأوبسين وبذلك يزول لونه (يقصر لونه) *Blanching*. يعاد تجديد *Regenerate* بعض الرودوبسين مباشرة حيث يتحول الريتينال الكل-مخالف إلى ريئينال ١١-مضاهى بفعل إنزيم ريئينال أيزوميريز *Retinal isomerase* ثم يرتبط بعد ذلك مع البروتين سكوتوبسين *Scotopsin* من جديد مكوناً الرودوبسين، وتعاد الدورة من جديد (شكل ٢-١١). فى نفس الوقت، يختزل بعض الريتينين، إلى فيتامين أ، بواسطة إنزيم *Alcohol dehydrogenase* فى وجود المعاون الإنزيمى $NADH.H^+$.

وجميع تلك التفاعلات؛ فيما عدا تكوين المشابه الكل-مخالف للريتينين؛ لا تعتمد على شدة الضوء *Light intensity*. وهى تحدث بنفس الكيفية وبنفس المعدل سواء فى الضوء أو الظلام. وعلى ذلك، كمية الرودوبسين فى المستقبلات تتناسب عكسياً مع مستوى الضوء الساقط عليها، أى تكون كميته كبيرة إذا كان مستوى الضوء الساقط عليها قليلاً، والعكس بالعكس.

ومن ناحية أخرى، فى حالة اشتراك جزيء الريتينول الكل-مخالف *All-trans* فى هذه الدورة، فإنه يخضع فى البداية أيضاً لعملية تغيير فى التركيب الجزيئى *Isomerization* بواسطة إنزيم ريئينول أيزوميريز ويتحول للمشابه ١١-مضاهى *11-cis-retinal*، ثم يتأكسد بعد ذلك إلى ريئينال ١١-مضاهى *11-cis-retinol* بواسطة إنزيم ريئينول ديهيدروجينيز *Retinol dehydrogenase* فى وجود المعاون الإنزيمى NAD^+ . وباستمرار تكرار هذه الدورة تفقد بعض جزيئات الريئينال، لذلك يجب مداها باستمرار بجزيئات ريئينول جديدة. تنتقل إلى الشبكية جزيئات الريئينول فى صورة إسترات ريئينول *Retinol esters* مع حوامل *Carriers* خاصة، ثم تتحلل هذه الجزيئات (إسترات الريئينول) إلى ريئينول حر

٢- فيتامين أ

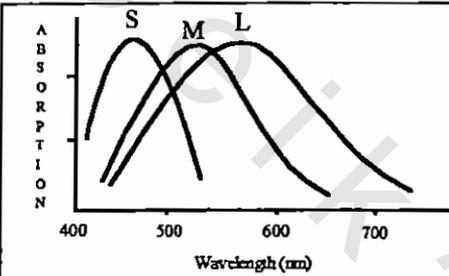
أحماض دهنية حرة بفعل إنزيم الليباز Lipase. وعلى ذلك، عندما يقل تركيز الريتينول أو الريتينال في العين (حالة نقص فيتامين أ)، فإن الإنسان يعجز عن الرؤية في الضوء الخافت. ومما هو جدير بالذكر، حمض الريتينويك ليس له نشاط في دورة الإبصار (دورة الرؤية) Visual cycle ورؤية الألوان Color vision.



شكل (١١-٢): دورة الرؤية Visual cycle، ودور فيتامين أ في الرؤية في الضوء الخافت

٢) صبغات الخلايا المخروطية

هناك ثلاث أنواع مختلفة من الصبغات البصرية في الخلايا المخروطية Cone pigments. وهذه المستقبلات تساعد على إبصار (رؤية) اللون Color vision. وأقصى استجابة للضوء لهذه الصبغات عند أطوال موجية ٤٤٠، و٥٣٥، و٥٦٥ نانومتر (شكل ٢-١٢).



شكل (٢-١٢): الامتصاصات الطيفية

Absorption spectra لصبغات الخلايا

المخروطية الثلاث في شبكية عين الإنسان.

صبغة الموجة القصيرة S لها أقصى

امتصاص طيفي عند طول موجة ٤٤٠

نانومتر، وهي حساسة للون الأزرق؛ صبغة

الموجة للمتوسطة M لها أقصى امتصاص طيفي عند طول موجة ٥٣٥ نانومتر، وهي حساسة

للون الأخضر؛ صبغة الموجة الطويلة L لها أقصى امتصاص طيفي عند طول موجة ٥٦٥

نانومتر، وهي حساسة للون الأصفر. وفي حالة الصبغة الأخيرة (L)، على الرغم من أقصى

امتصاصها الطيفي في الجزء الأصفر من الطيف إلا أن طيفها يمتد بمقدار كافي جداً في

الموجات الضوئية الطويلة لدرجة أنها تكون حساسة للضوء الأحمر.

وكل جزيء من هذه الصبغات يحتوي على أوبسين وريتينين، والأوبسين فيها يماثل

(يشابه) الرودوبسين، وأيضاً يلتف كل منها سبعة إنتشاءات عابراً غشاء الخلية

المخروطية. ولكن لكل منها تركيباً خاصاً ومميزاً لكل نوع من أنواع الخلايا

المخروطية. فكما ذكر من قبل، غشاء الخلايا المخروطية ينشئ مكوناً جريبات، ولا

يوجد بها أفراس كما هو الحال في الخلايا العصبية.

وضعت نظرية تسمى نظرية Young-Helmholtz theory تفسر إبصار اللون

في الإنسان. وهي تقترض وجود ثلاث أنواع مختلفة من الخلايا المخروطية، كل

منها يحتوى على صبغة ضوئية معينة ومختلفة عن تلك الموجودة فى النوع الآخر. وكل صبغة لها درجة حساسية قصوى لأحد الألوان الرئيسية Primary colors الثلاث. والتردد النسبى Relative frequency للنبضات Impulses المنبعثة من كل نظام من نظم الخلايا المخروطية هذه هو الذى يحدد الإحساس Sensation بأى لون يسقط عليها. وقد بُرهن على صحة هذه النظرية عن طريق تحديد الخواص الكيميائية لكل صبغة من هذه الصبغات بتكنيكات Recombinant DNA techniques.

النوع الأول من هذه الصبغات يطلق عليه صبغة الموجة القصيرة Short-wave pigment (S)، وهى حساسة للضوء الأزرق Blue-sensitive، وتمتص الضوء بحد أقصى فى الجزء الأزرق-البنفسجى Blue-violet portion من الطيف عند طول موجة ٤٤٠ نانومتر (شكل ٢-١٢). والنوع الثانى من هذه الصبغات يطلق عليه صبغة الموجة المتوسطة Middle-wave pigment (M)، وهى حساسة للضوء الأخضر Green sensitive، وتمتص الضوء بحد أقصى فى الجزء الأخضر من الطيف عند طول موجة ٥٣٥ نانومتر. أما النوع الثالث من هذه الصبغات فيطلق عليه صبغة الموجة الطويلة Long-wave pigment (L)، وهى حساسة للضوء الأحمر Red sensitive، وتمتص الضوء بحد أقصى فى الجزء الأصفر Yellow portion من الطيف عند طول موجة ٥٦٥ نانومتر، لكن طيفها يمتد بمقدار كافى جداً فى الموجات الضوئية الطويلة لدرجة أنها تكون حساسة للون الأحمر. واللون الأزرق والأخضر والأحمر هى الألوان الرئيسية للضوء، لكن الخلايا المخروطية التى لها أقصى حساسية فى الجزء الأصفر من الطيف تكون حساسة بدرجة كافية فى الجزء الأحمر من الطيف حتى تستجيب للضوء الأحمر عند بداية أقل عن اللون الأخضر. الصبغتان M (الحساسة للون الأخضر) و L (الحساسة للون الأحمر) متماثلتان فى التركيب بدرجة كبير جداً. فجزئ الأوبسين

الخاص بهما يظهر درجة من التماثل Homology تبلغ ٩٦% فى تتابع الأحماض الأمينية Amino acid sequences، بينما كل منهما له درجة تماثل مع الأوبسين الخاص بالصبغة S (الحساسة للون الأزرق) تبلغ ٤٣% فقط. ومما هو جدير بالذكر، جميع الصبغات الثلاث لها درجة من المماثلة مع الرودوبسين تبلغ ٤١% فقط. كثير من الحيوانات ترى لوانان فقط؛ ويطلق عليها ثنائية اللون Dichromates، أى أنها تحتوى على نوعين فقط من صبغات الخلايا المخروطية وهما صبغة الموجة القصيرة وصبغة الموجة الطويلة. أما الإنسان والقرود Apes وقرود العالم القديم Old word monkeys فترى الثلاث ألوان؛ ويطلق عليها ثلاثية اللون Trichromates. وعيونها تحتوى على ثلاث أنواع من صبغات الخلايا المخروطية، مع انفصال بين الصبغتين M وL (الموجة المتوسطة والموجة الطويلة). والإحساس باللون يوضح مدى مقدرة خلايا شبكية العين على تمييز ألوان الضوء المختلفة. ويتكون الإحساس بالضوء حسب الخلايا المخروطية التى يسقط عليها الضوء ثم تستجيب له. فالخلايا المخروطية المختلفة يمكنها أن تُستثار (تُنبه) بالضوء فى آن واحد ولكن بدرجات متفاوتة، ويؤدى ذلك إلى الإحساس بالألوان المختلفة.

فى بعض الأشخاص، يلاحظ لديهم الاضطراب فى رؤية الألوان أو ضعف الشعور بالألوان أو انعدام الشعور ببعض الألوان أو انعدام الشعور بجميع الألوان فى حالات خاصة (عمى ألوان). والسبب فى ذلك بالطبع يرجع إلى غياب بعض مستقبلات الضوء فى خلايا الشبكية. ومما يدل على عظمة الخالق عز وجل، ذكر أحد المراجع العلمية أن عين الإنسان يمكنها ملاحظة Detect أكثر من ١٠ مليون لون مختلف!. أما عن تفاصيل استجابة الخلايا المخروطية للضوء، فهى مماثلة بدرجة كبيرة لتلك العمليات التى تحدث فى الخلايا العصبية. يقوم الضوء بتنشيط الريتينين_١، وهذا بدوره ينشط البروتين G_{١٢} (بروتين G) يختلف نوعاً قليلاً عن الترانسدوسين

"بروتين G_{11} " الخاص بالخلايا العصبية). وبعد أن ينشط البروتين G_{12} ، يقوم بعد ذلك بتنشيط الإنزيم Phosphodiesterase الذى يحفز تحويل المركب cGMP إلى $5'$ -GMP. وهذا بدوره يؤدي إلى انغلاق قنوات الصوديوم بين السائل خارج الخلية Extracellular fluid وسيتوبلازم الخلية المخروطية، وبذلك ينخفض تركيز أيونات الصوديوم فى داخل الخلية Intracellular. وهذا يؤدي إلى حدوث استقطاب فى نهايات التشابكات العصبية الخاصة بالخلايا المخروطية Cone synaptic terminals.

٥. إعادة تخليق مركب GMP الحلقى (Cyclic GMP)

يعمل الضوء على خفض تركيز أيونات الكالسيوم Ca^{++} وتركيز أيونات الصوديوم أيضاً فى المستقبلات الضوئية. وهذا الانخفاض الذى يحدث فى تركيز أيونات الكالسيوم ينشط إنزيم Guanylyl cyclase الذى يقوم بحفز تخليق الـ GMP الحلقى (cGMP) أكثر وأكثر، كما يقوم أيضاً بتنشيط إنزيم Phosphodiesterase الذى يقوم الضوء بتنشيطه Light-activated. وكلا الفعلين يعجلا (يسرعا) استعادة وتجديد قنوات الصوديوم إلى وضعها المفتوح.

٦. التكيف مع ظروف الإضاءة

يعرف التكيف (الأقلمة) Adaptation مع ظروف الإضاءة بأنه المقدرة على الرؤية فى ظروف الإضاءة المختلفة، وهى خاصية تتميز بها عين الإنسان. فإثناء الإضاءة الساطعة، تقوم الخلايا المخروطية بوظيفة الرؤية، وفى هذه الظروف تتحلل صبغة الرودوبسين (فى الخلايا العصبية) بالكامل وتفقد وظيفتها. وعند انتقال الإنسان فجأة من مكان معتدل أو شديد الإضاءة (ضوء ساطع) إلى مكان آخر خافت الإضاءة (ضوء خافت) Dim light، فإنه فى البداية لا يرى شيئاً، ولكن تستعاد الرؤية بالتدريج، وهذا لإعادة تكوين الرودوبسين فى الخلايا العصبية. ومعنى ذلك أن الإنسان يأخذ فترة من الوقت حتى يتكيف (يتأقلم) مع ظروف الإضاءة الجديدة. ولذا

يعرف التكيف مع الضوء الخافت Dim (dark)-adaptation بأنه القدرة على الرؤية أفضل في الضوء الخافت بعد الانتقال من الظروف معتدلة الإضاءة. وسرعة التكيف مع الضوء الخافت تعتمد على سرعة إعادة تكوين Reformation الرودوبسين بعد تفككه إلى مكوناته الأصلية (الأوبسين و الريتينين^١). وهذا التكيف بالطبع يضطرب اضطراباً شديداً (يتلف) في حالات نقص فيتامين أ. ويجرى اختبار التكيف مع الضوء الخافت بطريقة بسيطة، يمكن لأي شخص أى يجريه بنفسه. فى هذا الاختبار، تعرض العين للضوء الساطع ثم يغلق مصدر الإضاءة. يحسب بعد ذلك الزمن المنقضى قبل أن يرى الإنسان الأشياء بوضوح قياسى (كامل) Standard brightness. ومما هو جدير بالذكر، تتأثر النتائج المتحصل عليها من هذا الاختبار تأثراً كبيراً بالحالة النفسية Psychological conditions للشخص. ومع ذلك، فى فترة من الفترات (فى السبعينيات من القرن العشرين)، اعتبر الانخفاض فى التكيف مع الضوء الخافت (أى الأقل من المعايير الطبيعية Normal standard) مؤشراً ودليلاً الأكثر حساسية Most sensitive index لنقص فيتامين أ فى الإنسان.

٧. تأثير نقص الفيتامينات على العين

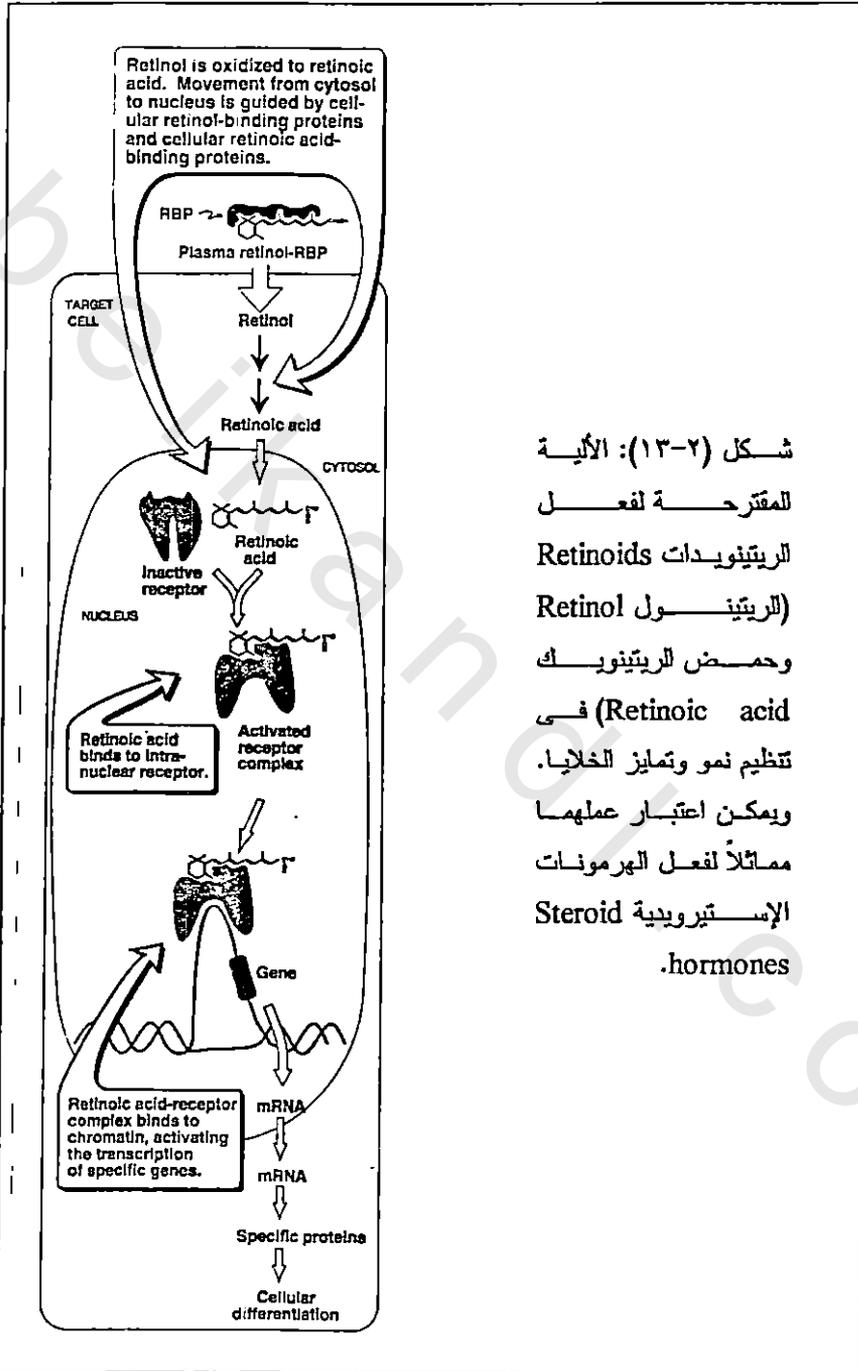
نظراً لأهمية فيتامين أ فى تخليق الريتينين، ودوره الهام جداً فى الرؤية سواء فى الخلايا العصبية أو الخلايا المخروطية، فإن نقص فيتامين أ Avitaminosis A بلا ريب سوف يؤدي إلى حالات رؤية غير طبيعية Visual abnormalities. ومن أبرز هذه الحالات مرض العشى الليلي Nyctalopia Night blindness الذى يظهر فى بداية حدوث هذا النقص (يظهر مبكراً جداً). فى الواقع، أطلقت هذه الحالة فى بادئ الأمر نظراً لدور فيتامين أ فى الخلايا العصبية، ولكن نقص فيتامين أ يحدث أيضاً ضموراً (انحلالاً) فى الخلايا المخروطية Cone degeneration نتيجة لهذا النقص. نقص فيتامين أ لفترة طويلة يرتبط بحدوث تغيرات تشريحية

Anatomic changes فى الخلايا العصبية والمخروطية، ثم يعقبها ضموراً (انحلالاً) فى الطبقات العصبية الخاصة بالشبكية Neural layers. ويمكن استعادة وظيفة الريتينال عن طريق المداواة (المعالجة) Treatment بفيتامين أ إذا أعطى قبل حدوث تلف فى المستقبلات (أى قبل أن تتلف الخلايا العصبية والمخروطية).
الفيتامينات الأخرى، خصوصاً مجموعة فيتامين ب المركب، ضرورية أيضاً للوظائف الطبيعية للشبكية والأنسجة العصبية الأخرى.

٢) علاقة فيتامين أ بتنظيم نمو وتمايز الخلايا

تلعب الريتينويدات (الريتينول وحمض الريتينويك) دوراً رئيسياً فى تنظيم نمو بعض الخلايا وتمايزها الطبيعي Normal differentiation. فعند حاجة هذه الأنسجة لفيتامين أ، ينطلق الريتينول من الكبد محمولا فى البلازما على بروتين خاص يسمى البروتين البلازمى الخاص بالارتباط مع الريتينول Plasma retinol-binding protein (RBP) حتى يصل إلى الأنسجة الأخرى Extrahepatic tissues (الأنسجة خارج الكبد). وعلى سطح الخلية الهدف Target cell التى تحتاجه (مثل الخلية الطلائية) يرتبط معقد Retinol-RBP مع مستقبلات خاصة Specific receptors على سطح الخلية حتى يؤذن له بالدخول فيها. وهناك العديد من الأنسجة التى تحتوى على بروتينات متخصصة لنقل الريتينول إلى مراكز معينة فى النواة يطلق عليها البروتينات الخلوية الخاصة بالارتباط مع الريتينول Cellular retinol-binding protein. وفى هذه الأنسجة يعمل فيتامين أ بنمط مشابه للهرمونات الإستيرودية Steroid hormones.

ينقل الريتينول من سيتوسول Cytosol الخلية الهدف إلى النواة محمولا على البروتينات الخلوية الخاصة بالارتباط مع الريتينول Cellular retinol-binding protein (شكل ٢-١٣). وبعد أن يتأكسد الريتينول إلى حمض رييتينويك، يوجه الأخير (حمض رييتينويك) أيضاً إلى النواة محمولا على بروتينات متخصصة أخرى



شكل (٢-١٣): الألية المقترحة لفعل الريتينويدات Retinoids (الريتينول Retinol وحمض الريتينويك Retinoic acid) في تنظيم نمو وتمايز الخلايا. ويمكن اعتبار عملهما مماثلاً لفعل الهرمونات الإستيرويدية Steroid hormones.

يطلق عليها البروتينات الخلوية الخاصة بالارتباط مع حمض الريتينويك Cellular retinoic acid-binding protein (RABP). وفى النواة، يرتبط حمض الريتينويك مع مستقبل خاص يسمى المستقبل داخل النواة Intracellular receptor. وأخيراً يرتبط معقد حمض الريتينويك مع المستقبل الخاص به retinoic acid-receptor مع الكروماتين Chromatin، وهذا الارتباط من شأنه ينشط عملية نسخ Transcription مورثات (جينات) معينة Specific genes. وهذا بالطبع يؤثر على تخليق البروتينات الداخلة فى تنظيم نمو الخلايا وتمايزها. ومن هذا المنطلق، يمكن اعتبار عمل كل من الريتينول وحمض الريتينويك مماثلاً لفعل الهرمونات الإستيرويدية وفيتامين د فى تنظيم نمو وتمايز الخلايا (الارتباط بالمستقبلات النووية Nuclear receptors ثم تنظيم عملية نسخ الجينات (Transcription of genes).

فى الأنسجة المختلفة، هناك العديد من الجينات الحساسة للغاية لسيطرة (تحكم) الريتينول وحمض الريتينويك فى المراحل المختلفة من التكاثر Development. فى بعض الحالات، يلزم كل من حمض الريتينويك الكل-مخالف وحمض الريتينويك 9-cis-Retinoic acid معاً لعمل النواة Nuclear action. وبعض مستقبلات الريتينويك الأخرى يلزم لها التفاعل مع مستقبلات فيتامين د أو هرمون الثيرويد (هرمون الغدة الدرقية) Thyroid hormone قبل أن ترتبط مع الحمض النووى DNA لتعديل التعبير الجينى Gene expression.

٣) علاقة فيتامين أ بالنمو

الحيوانات المحرومة من فيتامين أ، فى البداية تعاني من فقد شهيتها لتناول الطعام Appetite. من المحتمل يرجع السبب فى ذلك إلى حدوث نقص Keratinization لبراعم حاسة التذوق Taste buds. كما يحدث أيضاً بطؤ فى نمو العظام. وهذا بالطبع يؤدى إلى حدوث أضرار فى الجهاز العصبى المركزى Central nervous

system، حيث لا يتمشى نمو الجهاز العصبى مع نمو العظام. ومن ثم يمكن القول أن فيتامين أ لازم للنمو العام بصورة طبيعية، ولازم أيضاً لنمو (نشوء) العظام Bone development.

٤) علاقة فيتامين أ بالتناسل

الريتينول والريتينال ضروريان للتناسل (التكاثر) Reproduction الطبيعى فى الذكور والإناث على حد سواء. ففي الذكور، يقوم المركبان بدعم عملية تكوين المنى Spermatogenesis. أما فى الإناث، فإنهما يحولا دون إعادة امتصاص الجنين Fetal resorption. وحمض الريتينويك ليس له نشاط فى المحافظة على التناسل، ولكنه يدفع نمو وتمايز Differentiation الخلايا الطلائية. وعلى ذلك، الحيوانات التى تُعطى (تتناول) حمض الريتينويك فقط من ساعة ولادتها تصاب بالعمى وتكون عقيمة.

٥) علاقة فيتامين أ بتخليق الجليكوبروتينات والسكريات العديدة المخاطية

يتحول الريتينول فى الجسم إلى فوسفات الريتينيل Retinyl phosphate، ويعمل هذا المركب كمعطى لشق كربوهيدراتى Glycosyl donor فى تخليق بعض الجليكوبروتينات Glycoproteins والسكريات العديدة المخاطية Mucopolysaccharides بنفس النمط الذى يقوم به المركب فوسفات الدوليكول Dolichol phosphate فى تخليق الجليكوبروتينات معينة لازمة لتنظيم النمو الطبيعى والإفرازات المخاطية Mucus secretion.

٦) فيتامين أ والعناية بالأنسجة والخلايا الطلائية

يلعب فيتامين أ دوراً رئيسياً فى العناية بكل من الخلايا الطلائية والأنسجة الطلائية والأعضاء البولية والمحافظة عليها، كما يحافظ على الجلد فى كامل نضارته ضد العوامل الخارجية. كما يساهم أيضاً فى مقاومة العدوى من خلال محافظته وعنايته

بهذه الأنسجة. لهذا، يوصى الأطباء بتناول فيتامين أ في حالات الإصابة بالبرد والأنفلونزا محافظة على الأنسجة الطلائية ومنعاً للإصابة بالعدوى الميكروبية. كما يقوم فيتامين أ بالعناية بالـ Myelin وبالأغشية الحيوية Membranes وثباتها.

٧) علاقة فيتامين أ ببعض عمليات التخليق Synthesis

يلعب الريتينول ١١-مضاهى 11-cis-retinol دوراً مساعداً Cofactor role في تخليق الكوليستيرول (الاسكوالين Squaline ← الكوليستيرول Cholesterol). كما يلعب دوراً عاماً في تخليق الأغشية الحيوية Membranes. ويساهم فيتامين أ في تخليق الجلوكوز من المصادر غير الكربوهيدراتية Gluconeogenesis وتخليق السكريات العديدة المخاطية Mucopolysaccharides وتخليق الهرمونات الستيرويدية Steroid hormones (مثل الكورتيكوستيرون Corticosterone).

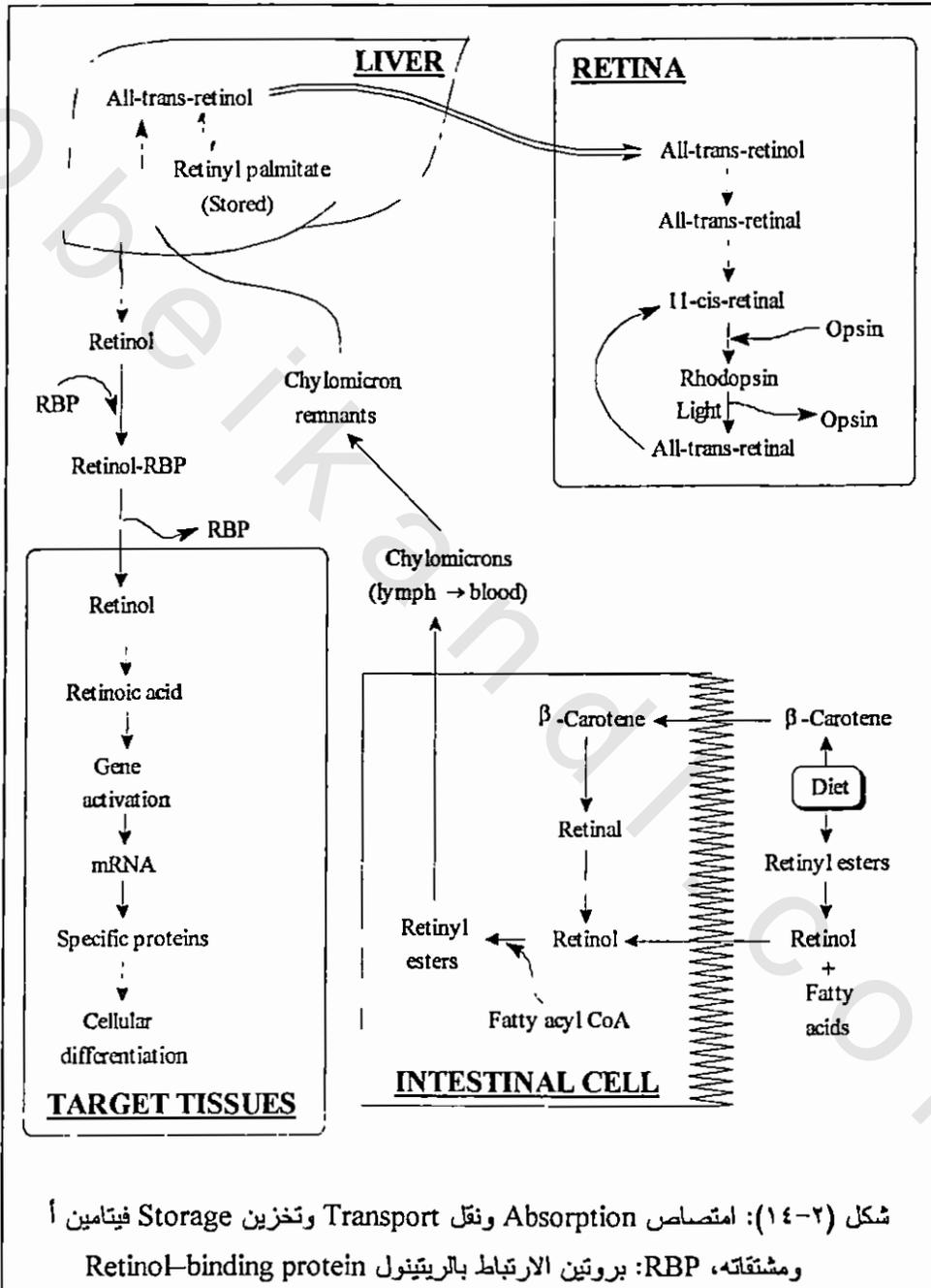
٧- امتصاص فيتامين أ

المصادر الغذائية لفيتامين أ نوعان: إسترات الريتينول Retinyl esters والريتينول ويوجد في المصادر الغذائية الحيوانية، وبادئات فيتامين أ (خصوصاً البيتا-كاروتين) وتوجد في المصادر النباتية. في تجويف الأمعاء الدقيقة، تتحول إسترات الريتينول إلى ريتينول وأحماض دهنية حرة تحت تأثير إنزيم الليبيز في وجود أملاح الصفراء (شكل ٢-١٤). وتقوم الخلايا الطلائية للأمعاء الدقيقة بامتصاص كل من الريتينول وبادئته الحيوى والريتينال (إذا وجد). ويمتص فيتامين أ في الأمعاء بصورة أفضل من امتصاص بادئته الحيوى.

في داخل الخلايا الطلائية للأمعاء الدقيقة تتم عمليتان هامتان هما:-

١- يتحول البيتا-كاروتين إلى ريتينال ثم إلى ريتينول، ويتحول الريتينال الممتص إلى ريتينول.

٢- في وجود شقوق الأحماض الدهنية النشطة Fatty acyl CoA، يتحول جميع الريتينول (الممتص والمتحول) إلى إسترات الريتينول.



شكل (٢-١٤): امتصاص و نقل و تخزين و Storage فيتامين أ
 و مشتقاته، RBP: بروتين الارتباط بالريتينول

وتغادر إسترات الريتينول الخلايا المعوية إلى ليمف القناة الصدرية في صورة كيلوميكرونات Chylomicrons ثم إلى الدم.

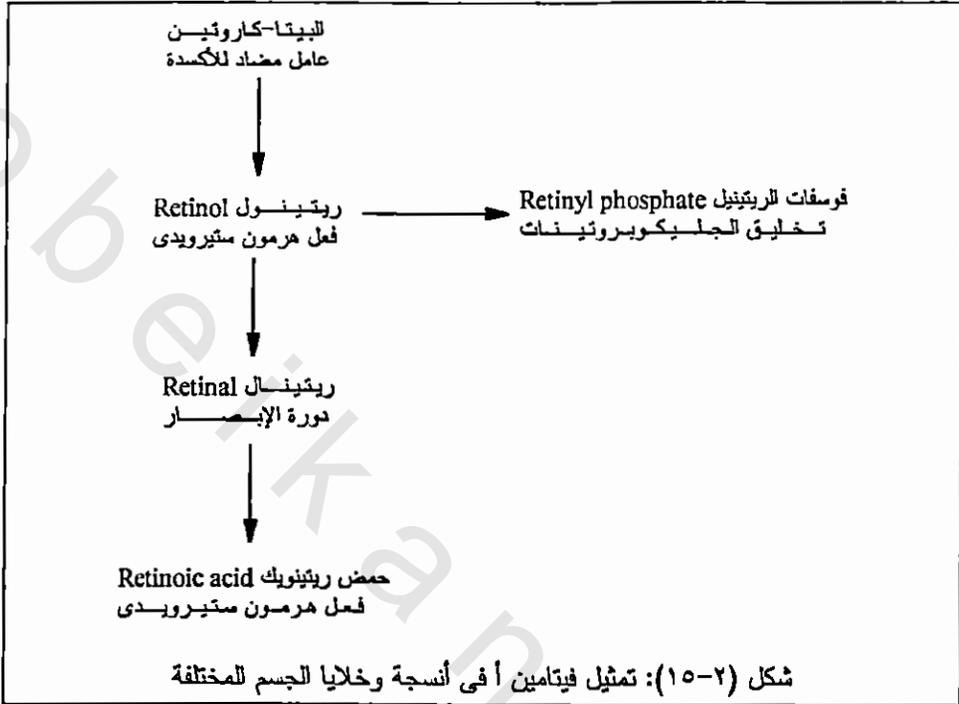
أما امتصاص حمض الريتينويك (حمض فيتامين أ)، فيمتص مستقلاً عن الميسلات المختلطة بأحماض الصفراء ويغادر الأمعاء الدقيقة في الدم البابي.

٨- تخزين فيتامين أ

يخزن فيتامين أ في كبد الحيوانات البرية (مثل البقر والجاموس والغنم) وفي كبد الحيوانات البحرية (مثل الأسماك والحيتان) وفي الكلى Kidneys (القطط Cats والفئران Rats) في صورة بالميتات الريتينول Retinyl palmitates (شكل ٢-١٤). وبالطبع، يوجد الريتينال في شبكية العين بكميات كبيرة جداً كجزء وظيفي Functional molecule (في دورة الرؤية) وليس لغرض التخزين.

٩- تمثيل فيتامين أ

في خلايا الأمعاء الدقيقة، يتحول البيتا-كاروتين (البادئ الرئيسي لفيتامين أ؛ عامل مضاد للأكسدة Antioxidant) إلى ريتينول (فعله يماثل الهرمون الإستيرويدي Steroid hormone)، والذي يتحول بعد ذلك إلى ميتابوليات فيتامين أ Vit.A metabolites. ويتحول الريتينول في الخلايا المستقبلة للضوء في العين إلى ريتينال (يساهم في دورة الإبصار Visual cycle). وفي النسيج الهدف Target tissue (كل نسيج يستخدم فيتامين أ مثل الأنسجة الطلائية) يتأكسد الريتينول على مرحلتين؛ إلى ريتينال ثم إلى حمض ريتينويك؛ والمركب الأخير له فعل يماثل الهرمون الإستيرويدي في هذه الخلايا. ومن ناحية أخرى، يتحول الريتينول إلى فوسفات ريتينيل Retinyl phosphate الذي يساهم في تخليق الجليكوبروتينات Glycoprotein synthesis. هذا، وشكل (٢-١٥) يعرض رسم تخطيطي مبسط يوضح تمثيل فيتامين أ Vitamin A metabolism في أنسجة وخلايا الجسم المختلفة.



١٠- نقص فيتامين أ

عند تناول كميات غير كافية من فيتامين أ قد تظهر أعراض نقصه بعد فترات طويلة جداً، وهذا يرجع إلى أنه يخزن في الكبد. والأعراض المرضية لنقص فيتامين أ كثيرة، ولكن يمكن تلخيصها في النقاط التالية: - عشى ليلي Night blindness، (nyctalopia)، ضمور (تفسخ أو انحلال) الشبكية Degeneration of retina، رمد جاف (التهاب الملتحمة) Xerophthalmia، فقد الشهية Loss of appetite، إعاقة النمو Retardation of growth (أنسجة وعظام وأسنان)، اضطرابات عصبية Nervous disorders، زيادة العدوى (الخمج) بالأمراض Increased infection الميكروبية، إعتلال الجلد Skin disorders، تقرن الأنسجة الطلانية Defective Keratinization of epithelial tissues، انخفاض القدرة التناسلية

reproduction، حصوات بولية (Urinary calculi (urolithiasis، تشوهات فى الأجنة Fetal malformation and resorption، اضطرابات فى إدرار اللبن Disorders of lactation، فقر دم Anemia وإذا استمر نقص الفيتامين فإنه يؤدي إلى الموت Death فى نهاية الأمر.

١) علاقة نقص فيتامين أ بالعشى الليلي

العشى الليلي عرض مبكر لنقص فيتامين أ، أى بمعنى أنه أحد العلامات Signs المبكرة الأولى لنقص فيتامين أ. وفى مراحل الأكثر تقدماً، النقص الحاد فى الفيتامين يؤدي إلى تقرن متقدم Progressive keratinization فى قرنية Cornea العين، والذي يعرف باسم جفاف الملتحمة. أما المراحل المتأخرة والأخيرة، عادة ما تحل العدوى بالعين ويؤدي ذلك إلى نزيف Hemorrhage فى العين وفقدان دائم فى حاسة الإبصار Permanent loss of vision؛ وهذا بسبب حدوث فقد غير عكسي Irreversible loss فى الخلايا المستقبلية للضوء.

٢) علاقة نقص فيتامين أ بجفاف الملتحمة

يعرف مرض جفاف الملتحمة بأنه جفاف مرضى Pathologic dryness فى الملتحمة Conjunctiva (الغشاء المخاطي لباطن الجفن) وقرنية العين Cornea. ونقص الحاد فى فيتامين أ ولفترات طويلة يمكن أن يؤدي إلى عواقب وخيمة جداً. وفى الأطفال هذا النقص يؤدي إلى جفاف الملتحمة. وفى بادئ الأمر يتسبب النقص فى حالة العشى (العمى) الليلي Night blindness وفى نهاية المطاف يترتب عليه عمى كلى Total blindness. ويمكن الوقاية من هذا المرض بتناول كميات كافية ومناسبة من فيتامين أ أو مشتقاته أو بادئاته، أو تدعيم الوجبات الغذائية (فى حالات الضرورة) بكميات إضافية من تلك المركبات. ولسوء الحظ، فى البلاد التى تعاني من المجاعات Famines القاحلة كما يحدث فى البنجلاديش Bangladesh وكمبوديا Cambodia، أعباء سوء التغذية Malnutrition والمرض تؤدي إلى

العمى الكلى فى آلاف الأطفال.

وإذا لم تعالج هذه الحالة فى مراحلها الأولى تؤدي إلى تقرح قرنية العين Corneal ulceration، وفى النهاية تؤدي إلى عمى دائم. ويرجع العمى الدائم إلى تكوين نسيج معتم من جراء القروح Opaque scar tissue. وهذه الحالات كثيراً ما تُرى فى أطفال البلدان الاستوائية النامية. ويقدر عدد الأطفال الذين يصابون بالعمى من جراء جفاف الملتحمة المتسببة من عدم تناول ما يكفى من فيتامين أ بحوالى نصف مليون طفل سنوياً فى العالم كله.

٣) علاقة نقص فيتامين أ بالتقرن

يتميز نقص فيتامين أ غير الحاد Mild vit.A deficiency بظهور حالات التقرن الحويصلى المفرط (جلد متقرن خشن يشابه نتوءات الإوزة Goosebumps). فعلى أساس ما هو معروف عن الآليات البيوكيميائية الخاصة بدور وعمل فيتامين أ، من السهل علينا تفسير وفهم التأثيرات الحيوية لنقص الفيتامين. فعلى سبيل المثال، فيتامين أ ضرورى للمحافظة على سلامة الأنسجة الطلائية وتمتعها بالصحة. الريتينول و/أو حمض الريتينويك لازمين لصد (منع) Prevent نخليق صور الكيراتين Keratin (المادة القرنية) كبيرة الوزن الجزيئى High M.W. forms. وفوسفات الريتينيل لازمة لتخليق الجليكوبروتينات (مكون هام فى المواد المخاطية التى تفرزها العديد من الأنسجة الطلائية). ونقص إفراز المخاط يؤدي إلى جفاف Drying هذه الخلايا وزيادة فى تخليق الكيراتين كبير الوزن الجزيئى، ونتيجة لذلك يتخلف سطح كيراتينى متصلب (سطح قرنى) Horny keratinized surface فى مكان الطبقة الطلائية، والتى فى حالتها الطبيعية تكون رطبة ومرنة.

٤) علاقة نقص فيتامين أ بفقر الدم

نقص فيتامين أ قد يؤدي إلى فقر الدم (أنيميا) Anemia، والذي ينشأ عن تلف

تحرك الحديد من الكبد. ويعزى ذلك إلى أن الريتينول و/أو حمض الريتينويك لازمين لتخليق بروتين نقل الحديد Iron transport protein المسمى ترانسفيرين Transferrin. وفي هذه الحالة (فقر الدم الناشئ عن نقص فيتامين أ) من الناحية البيوكيميائية يتكافئ نقص فيتامين أ مع أنيميا نقص الحديد على الرغم من تناول كميات كافية ومناسبة من الحديد.

٥) علاقة نقص فيتامين أ بانخفاض المناعة

الحيوانات التي تعاني من نقص فيتامين أ تكون أكثر عرضة للإصابة بالأمراض المعدية (زيادة القابلية للعدوى Infections) والسرطان. ويعتقد أن انخفاض المقاومة تجاه الأمراض المعدية يرجع إلى تفرن الخلايا المخاطية Mucosal cells المبطننة للأجهزة التنفسية والهضمية والبولية والتناسلية. فتحت هذه الظروف (نقص فيتامين أ)، تظهر بسرعة تشققات Fissures فى الأغشية المخاطية Mucosal membrane، وهذا بالطبع يسمح بدخول الكائنات الحية الدقيقة ومهاجمتها بسهولة لهذه الأنسجة. ومما هو جدير بالذكر، نقص فيتامين أ قد يصيب أيضاً جهاز المناعة Immune system ببعض الأضرار.

١١- فرط (زيادة) فيتامين أ

يتركب فيتامين أ ويخزن فى الكبد، وتناول كميات كبيرة من فيتامين أ لفترات طويلة جداً يتسبب فى ظهور أعراض سمية يطلق عليها حالات فرط (زيادة) فيتامين أ Hypervitaminosis A. والتسمم الحاد بفيتامين أ Acute vit.A intoxication لوحظ أول مرة فى مكتشفى المنطقة القطبية الشمالية Arctic explorers، الذين كانوا يشعرون بصداع Headache وكانوا يعانون من الإسهال Diarrhea والدوار (الدوخة) Dizziness أثر تناولهم كبد الدب القطبى Polar bear liver. وكان ذلك من جراء التسمم بفيتامين أ، حيث يعتبر كبد الدب القطبى غنى جداً بهذا الفيتامين. وقد ثبت بالفعل أن تناول جرعات تتراوح بين ٢٥٠٠٠-٥٠٠٠٠ مكافئ ريتينول

Retinol equivalent يومياً ولفترات طويلة تبلغ عدة شهور أو بضع سنوات يكون ساماً للعديد من الأطفال والبالغين.

وغالباً ما تتميز حالات فرط فيتامين أ Hypervitaminosis A بالأعراض التالية:-

١- صداع Headache.

٢- غثيان Nausea.

٣- إسهال Diarrhea.

٤- يصير الجلد جافاً، ويصاحب ذلك ميل شديد للحكة Pruritic؛ وهذا يرجع إلى فرط تهيج الأنسجة (التهيجية Irritability).

٥- التهاب جلدى حرشفى (ذو قشور) Scaly dermatitis.

٦- فقد الشعر فى بقع معينة (مُرَقَع) Patchy loss of hair.

٧- آلام فى العظام Bone pain.

٨- تضخم الكبد والطحال Hepatosplenomegaly، وقد يصبح الكبد متليفاً Cirrhotic.

٩- فرط التعظم Hyperostosis.

١٠- أنوكسيا (نقص أوكسجين الأنسجة) Anoxia.

١١- إلحاق أضرار بالجهاز العصبى، فزيادة الضغط داخل الجمجمة Intracranial pressure (الناشئ عن زيادة نمو المخ وفرط تعظم الجمجمة) قد يتسبب فى

أعراض مماثلة لأعراض ورم المخ Brain tumor.

وفى واقع الأمر، من الصعب جداً بل من المستحيل تناول كميات كبيرة من فيتامين أ تصل إلى حد السمية عند تناول الأغذية الطبيعية المعتادة؛ فيما عدا تناول كبد الدب القطبى بانتظام (كل كيلو جرام منه يحتوى على حوالى ٦٠٠٠ مكافئ ريتينول).

ومعظم حالات سمية فيتامين أ ترجع إلى تناول جرعات كبيرة جداً Massive doses خلال إضافات فيتامين أ Vit. A supplements. ولحسن الحظ، نادراً ما

٢- فيتامين أ

يحدث ذلك نسبياً، وهذا لزيادة نسبة العالمين بسمية فيتامين أ. ومن ناحية أخرى، لا بد من تجنب تعاطى الجرعات التي تتعدى ٧,٥ ميللي جرام ريتينول لكل يوم. ومن هذا المنطلق، توجه تحذيرات شديدة للنساء الحوامل من خطورة هذه الحالات، لأنها قد تسبب في حدوث تشوهات خلقية Congenital malformation في الجنين النامي Developing fetus.

١٢- التعبير عن القيمة الغذائية لفيتامين أ

عادة ما يعبر عن القيمة الغذائية Dietary value لفيتامين أ بالوحدات الدولية والوحدات الوزنية. والوحدة الدولية (I.U) الواحدة من فيتامين أ تكافئ ٠,٣ ميكروجرام (μg) ريتينول، وتكافئ أيضاً ٠,٣٤٤ ميكروجرام (μg) خلاص ريتينيل Retinyl acetate (Vit.A acetate).

وتحسب كمية فيتامين أ الكلية (فيتامين أ الموجود بالفعل Preformed vit.A وبادئاته النشطة) الموجودة في الطعام معبراً عنها بالميكروجرامات Micrograms (μg) مكافئات ريتينول Retinol equivalents من المعادلة التالية:-

ميكروجرامات فيتامين أ الكلية = ميكروجرامات فيتامين أ الموجودة بالفعل

+ ١/٦ ميكروجرامات البيتا-كاروتين

+ ١/١٢ ميكروجرامات بروفيتامين أ الكاروتينويدية

الأخرى (Other provit.A carotenoids).

١٣- المصادر الغذائية لفيتامين أ

فيتامين أ ضروري لجميع الحيوانات الفقارية Vertebrates، ولا بد لهذه الكائنات أن تتناول هذا الفيتامين أو إحدى بادتئاته الحيوية النشطة من مصدر خارجي. البادتئات الحيوية لصور فيتامين أ النشطة تخلق في النباتات في صورة أكثر تعقيداً (تسمى الكاروتينويدات Carotenoids) والتي تتحول في معظم الحيوانات إلى ريتينول ويخزن في الكبد في صورة بالميتات الريتينول.

وتوجد جميع الريتينويدات في الأغذية الحيوانية Animal foods فقط. والمصادر الرئيسية لهذه المجموعة هي اللحوم Meats (خصوصاً الكبد Liver) واللبن Milk ومنتجات الألبان Milk products والبيض Eggs. يوجد فيتامين أ بكثرة في كبد أسماك المياه المالحة، أما فيتامين أ_٢ فيوجد في كبد الأسماك العذبة.

يعتبر الكبد وصفار البيض Egg yolk والزبد Butter واللبن كامل الدسم Full cram milk من المصادر الغنية جداً بالريتينول الذى سبق تخليقه Preformed retinol من بادئاته. أما الخضراوات شديدة الخضار Dark green vegetables (أخضر غامق) والخضراوات الصفراء، فعادة ما تكون من أفضل المصادر الغنية ببادئات فيتامين أ (الكاروتينويدات). والبيتا-كاروتين وبعض الكاروتينويدات الأخرى تمثل المصدر الرئيسى للفيتامين أ فى الوجبة الغذائية الأمريكية American diet. وفيتامين أ حساس جداً للأكسدة، ويكون أكثر ثباتاً فى صورة إستر وفى المحاليل الزيتية. وإستر الإيثايل لفيتامين أ هى الصورة الأكثر ثباتاً؛ لذلك فتداوله على أفضل وجه يكون فى صورة إستيرية.

١٤- الأدلة السريرية (الإكلينيكية) Clinical indications لفيتامين أ

على الرغم من الصلة التركيبية الوثيقة بين الريتينول وحمض الريتينويك إلا إن تطبيقاتهما العلاجية Therapeutic applications مختلفة بوضوح جلى. فالريتينول وبادئه الحيوى (البيتا-كاروتين) يستخدم كإضافات غذائية Dietary supplements، بينما الصور المختلفة من حمض الريتينويك فلها تطبيقات نافعة مختلفة فى علم الجلد وأمراضه Dermatology.

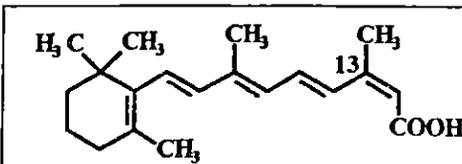
(١) النقص الغذائى

يستخدم فيتامين أ؛ والذى يُعطى (يُتناول) فى صورة ريتينول أو إسترات الريتينيل Retinyl esters؛ فى معالجة المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين أ (شكل ١٦-٢).

٢) حب الشباب والصدفية

تم علاج بعض المشكلات الجلدية مثل حب الشباب Acne والصدفية Psoriasis بكفاءة عالية عن طريق المداواة بحمض الريتينويك أو مشتقاته (شكل ٢-١٦). فالحالات البسيطة غير الحادة من حب الشباب (مرض Darier's disease) وشيخوخة (هرم) الجلد Skin aging تم معالجتها بالاستعمال الموضعي Topical application من مستحضر أكلق عليه Tretinoin، وهو عبارة عن حمض ريتينويك الكل-مخالف All-trans retinoic acid (شكل ٢-٢). وتعالج هذه الحالات أيضاً باستعمال بيروكسيد البنزويل Benzoyl peroxide والمضادات الحيوية Antibiotics. هذا، ويجب الإشارة إلى أنه إذا استخدم المستحضر Tretinoin عن طريق آخر غير الاستعمال الموضعي، فإنه يكون ساماً، ويقتصر استعماله فقط على العلاج الموضعي.

وهناك مستحضر آخر يوصى به كعلاج مختار للمرضى المصابين بحب الشباب التكيسي الحاد Severe recalcitrant cystic acne والذي لا يستجيب للعلاجات التقليدية، وهو Isotretinoin. وهذا المركب عبارة عن حمض ريتينويك ١٣-مضاهي 13-cis retinoic acid (شكل ٢-١٧)؛ ويعطى عن طريق الفم Orally. هذا، وقد ثبت أن استعماله لفترات طويلة يؤدي إلى حالة زيادة الدهون في الدم Hyperlipidemia وزيادة نسبة الليبوبروتينات منخفضة الكثافة إلى الليبوبروتينات مرتفعة الكثافة LDL/HDL ratio، وهذا بالطبع يزيد من مخاطر الإصابة بأمراض أو عية القلب Cardiovascular disease.



شكل (٢-١٧): التركيب الكيميائي لمستحضر Isotretinoin (حمض ريتينويك ١٣-مضاهي 13-cis retinoic acid)

الكاروتينويدات (بادئات فيتامين أ)

الكاروتينويدات Carotenoids (بروفيتامين أ Provitamin A) معروفة تمام المعرفة لدينا جميعاً بانتشارها في الأغذية النباتية الشائعة والتي يتراوح لونها بين البرتقالي والأحمر، والألوان الصفراء للعديد من الزهور. وقد تعددت المجالات البحثية التي تهتم بالكاروتينويدات، وعلى قمة هذه المجالات:- الأبحاث الطبية Medical researches وفسولوجيا النبات Plant physiology وعلوم الأغذية Food sciences وعلم التقسيم Taxonomy وأبحاث التقنية الحيوية Biotechnology والتخليق الكيميائي الصناعي Industrial chemical synthesis وعلوم البيئة Environmental sciences. ومما هو جدير بالذكر، يطلق المصطلح كاروتينويدات Carotenoids كمصطلحاً عاماً لجميع الكاروتينات Carotenes.

١٥- دور الكاروتينويدات في النبات

الكاروتينويدات ليست بصبغات بسيطة في النبات، بل هي ضرورية جداً وعنصر أساسي في عملية البناء الضوئي Photosynthesis. ودورها في النبات يتمثل في:-
١- حصد الضوء harvesting-Light المستخدم في البناء الضوئي. فتحت الظروف الأوكسجينية وبدون الكاروتينويدات، من الصعب جداً بل من المستحيل أن تحدث عملية البناء الضوئي.

٢- وقاية المكونات تحت الخلية ضد الأكسدة الضوئية التفسيرية (الدمرة) Destructive photooxidation. ففي وحدات البناء الضوئي (البلاستيدات الخضراء Chloroplasts)، توجد الكاروتينات في وضع تركيبى معين ملائماً لدورها كمواد مضادة للأكسدة حيث تقوم بالتقاط أى إلكترونات شارد أثناء تفاعلات

البناء الضوئي التي تتضمن العديد من انتقال الإلكترونات. ودورها في ذلك أهم بدرجة كبيرة عن دورها في حصد الضوء.

٣- بألوانها الجذابة تلعب دوراً في جذب واستمالة الإنسان والحيوانات.

١٦- انتشار الكاروتينويدات

الكاروتينويدات تمثل مجموعة من الصبغات الطبيعية واسعة الانتشار في النباتات. وانتشارها ليس مقصوراً فقط على النباتات، بل هي واسعة الانتشار في البكتريا Bacteria والقطريات Fungi والطحالب Algae والأعشاب البحرية Seaweed. تعتبر الطحالب من أغنى المصادر بالكاروتينويدات، وقد تم فصل أكثر من ١٠٠ كاروتينويد من هذه الكائنات وحدد تركيبها الكيميائي. ويقدر الإنتاج الكلي للكاروتينويدات في النباتات الأرضية بحوالي مائة مليون (١٠×١) طن سنوياً. أما في الأعشاب البحرية فيبلغ إنتاجها مئات الملايين من الأطنان سنوياً. وقد أمكن استخدامها في الآونة الأخيرة كدلائل للتقسيم النباتي Taxonomic markers.

والنباتات من أهم المصادر الغذائية للكاروتينويدات بالنسبة للإنسان، ولكن في أوراقها الخضراء غالباً ما يسود اللون الأخضر للكلوروفيل Chlorophyll ويغطي على اللون المميز للكاروتينويدات. عادة ما توجد الكاروتينويدات بتركيز منخفض، ولكن يتباين هذا تبايناً كبيراً من مصدر لآخر.

الكاروتينويدات هي المسؤولة عن اللون الجميل الرائع المميز للعديد من ثمار الفواكه مثل ثمار الحمضيات (الموالح) Citrus fruits والأناناس Pine apple، والخضراوات مثل الطماطم Tomatoes والفاصل الحلو Paprika، والأزهار Flowers مثل زهور النرجس Narcissus.

بعض الحيوانات تستخدم الكاروتينويدات في تلوين Coloration بعض أجزاء جسمها بألوان جميلة زاهية، خصوصاً الطيور (الريش الأصفر والأحمر)، مثل الألوان المميزة لطيور البشروش Flamingo وأبو منجل Ibis والكناري Canary.

وأنواع كثيرة Wide variety من الحيوانات اللافقارية Invertebrate animals بها ألوان مختلفة (أزرق، أخضر، أو أرجوانى) والتي تعزى إلى تكوين معقدات من الكاروتينويدات مع البروتين مما يؤدي إلى تحويل في ألوانها المميزة. وفي بعض الكائنات البحرية مثل سمك السلمون Salmon والسمك الذهبى Goldfish، والقشريات Crustaceans تدخل الكاروتينويدات أيضاً في تلوين أجسامها. وبعض الحشرات Insects أيضاً تدخل الكاروتينويدات في تلوينها مثل أبو العيد Lady bird.

١٧- امتصاص كاروتينويدات

تقوم الخلايا الطلائية للأمعاء الدقيقة بامتصاص الكاروتينويدات، مثلما تمتص الريتينول. وقد ثبت حديثاً من خلال تحليل كل من لبن وسيرم (مصل) الإنسان أنه يتم امتصاص وتمثيل ما يقرب من خمسين (٥٠) كاروتينويد من الفواكه والخضراوات.

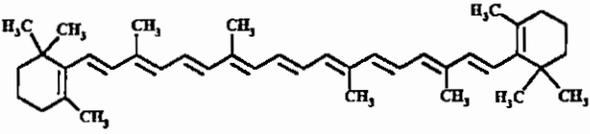
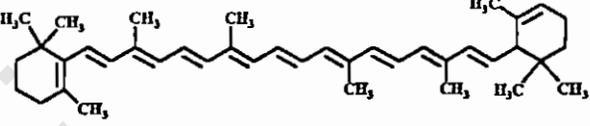
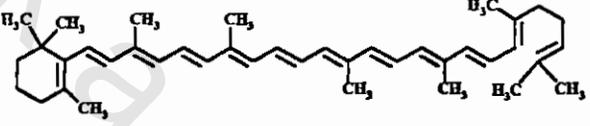
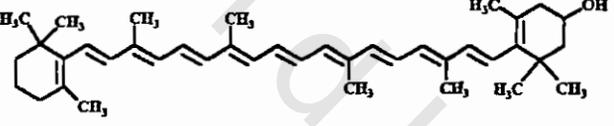
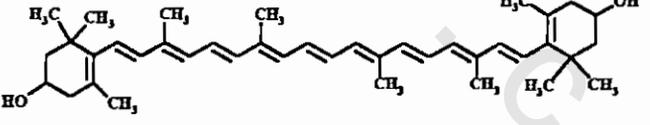
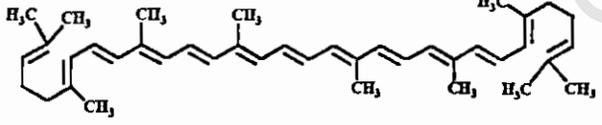
١٨- نشاط الكاروتينات كبادئات لفيتامين أ

الكاروتينات تتبع مجموعة المواد الملونة المنتشرة في الأنسجة النباتية وبعض الأنسجة الحيوانية. وتتباين الكاروتينات تبايناً كبيراً في نشاطها كبادئات لفيتامين أ وذلك تبعاً لتركيبها الكيميائى وما تحتويه من حلقات البيتا-أيونون. وجدول (٢-١) يعرض تركيب بعض الكاروتينات ونشاطها النسبى كفيتامين أ.

١٩- تحول الكاروتين لفيتامين أ

تعتبر الكاروتينات (ممتلة أساساً في البيتا-كاروتين) المصادر الغذائية الرئيسية لفيتامين أ في جسم الإنسان والحيوان. وتتحول بعض الكاروتينات التى لها نشاطاً حيوياً في جسم الإنسان والحيوان إلى فيتامين أ النشط. وقد وضعت نظريات عديدة لتفسير ذلك التحول، ومن أبرز النظريات التى وضعت لتفسر آلية حدوث ذلك والإنزيمات الخاصة اللازمة لهذا التحول النظريتين التاليتين:-

جدول (٢-١): التركيب الكيميائي لبعض الكاروتينات ونشاطها النسبي كفيتامين أ

النشاط النسبي	الكاروتين
١٠٠٪ (يعطى جزيئات فيتامين أ)	 <p>بيتا-كاروتين β-Carotene</p>
٥٣٪	 <p>ألفا-كاروتين α-Carotene</p>
٣٠٪	 <p>جاما-كاروتين γ-Carotene</p>
٥٧٪	 <p>كريبتوزانثين Cryptoxanthine</p>
صفر	 <p>زانثوفيل (ليوتين) Xanthophyll (lutein)</p>
صفر	 <p>ليكوبين Lycopene</p>
٥٣٪	New- β -carotene B (9,15-di-cis)
٣٨٪	New- β -carotene U (9-cis)

(١) الكسر المركزي Central cleavage

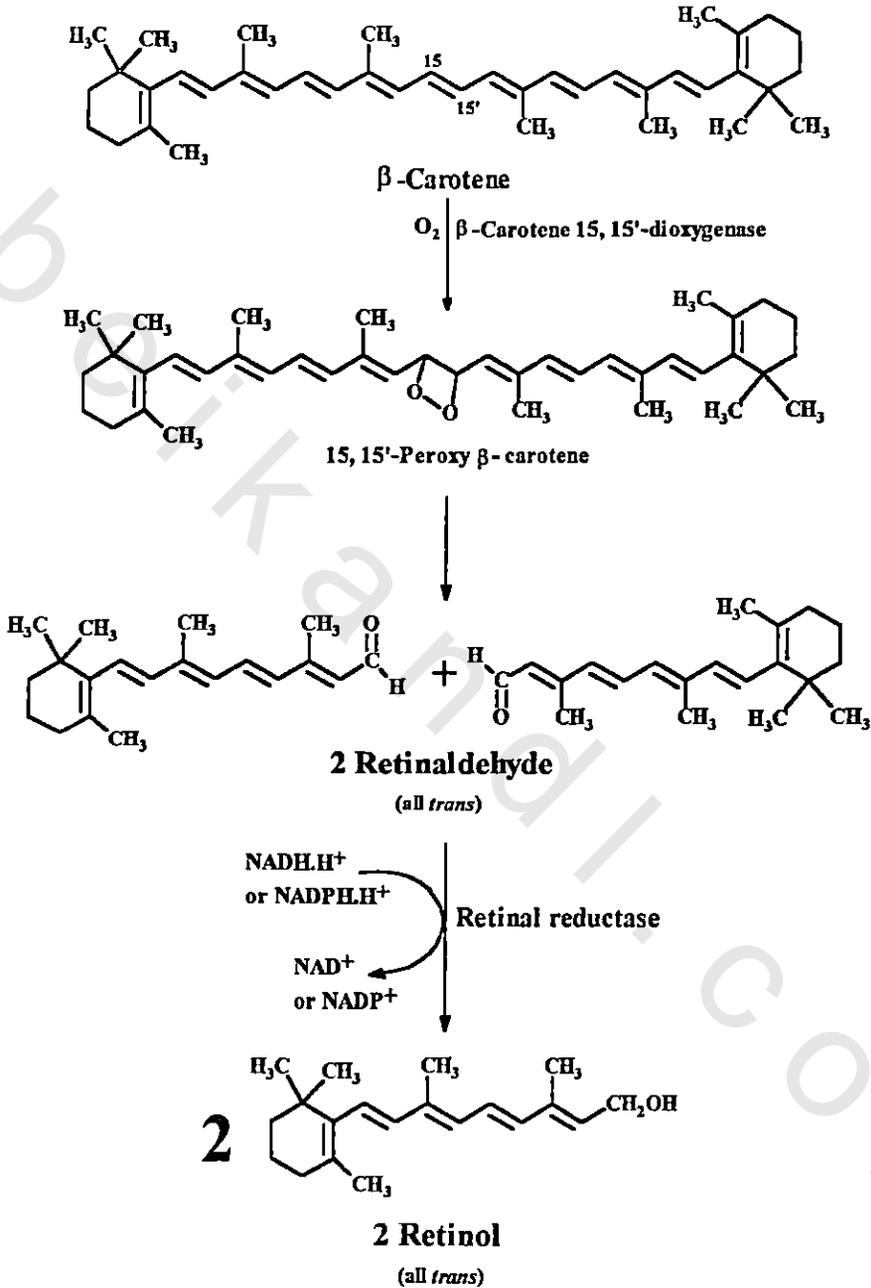
في هذه الآلية، يتحول جزيء البيتا-كاروتين (يحتوى على حلقتى بيتا-أيونون) إلى جزيئين فيتامين أ فى الميكوزا المعوية Intestinal mucosa (الخلايا الطلائية للأمعاء) كما هو واضح فى (شكل ٢-١٨)، وقد تم فصل من الميكوزا المعوية الإنزيمات المسؤولة عن ذلك. وهذه العملية تتضمن إنزيمين هما:-

١- β -Carotene 15,15'-dioxygenase

٢- Retinaldehyde reductase (Retinal reductase)

الإنزيم الأول يحفز كسر (شق) Cleavage البيتا-كاروتين عند الرابطة الزوجية المركزية (Δ^{15}) منتجاً جزيئين من الريتينال. ويتطلب هذا التفاعل جزيء واحد من الأكسجين. وهذا الإنزيم لا يتطلب عامل استحلاب Detergent، ويمكن تنشيطه بأملاح الصفراء Bile salts أو الليسيثين Lecithin (عوامل استحلاب). وقد أمكن فصل هذا الإنزيم وتنقيته جزئياً من أمعاء الفئران والأرانب والخنازير.

يختزل الريتينال المتكون من فعل الإنزيم الأول إلى ريتينول، ويقوم الإنزيم الثانى بحفر هذا التفاعل فى وجود المعاون الإنزيمى المختزل $NADH.H^+$ أو $NADPH.H^+$. وقد تم فصل وتنقية هذا الإنزيم من الجزء الذائب للميكوزا المعوية للفأر. ويتراوح وزنه الجزيئى بين ٦٠ و ٨٠ كيلو دالتون kDa. ويبدو أن هذا الإنزيم ضعيف التخصص نسبياً، حيث يمكنه اختزال الأدهيدات الأليفاتية ذات السلسلة الكربونية القصيرة Short chain أو المتوسطة Medium. وعندما يمتص الكاروتين من خلايا الميكوزا، فإنه يتحول إلى ريتينال، وتحت هذه الظروف الفسيولوجية يتأكسد جزء ضئيل جداً من هذا الريتينال إلى حمض ريتينويك، والجزء الأكبر يختزل إلى ريتينول. وخلايا ميكوزا أمعاء الفئران فلا يمكنها امتصاص البيتا-كاروتين سليمة بدون تغيير، بينما العديد من الأجناس الأخرى مثل الإنسان والبقرة والدجاج تمتص كميات قليلة من الكاروتينات سليمة بدون تغيير فى الليمف.



شكل (٢-١٨): تحول البيتا كاروتين إلى فيتامين أ (نظرية الكسر المركزي)

من المحتمل أن بعض الكاروتينات التي امتصت سليمة قد تتحول إلى فيتامين أ بواسطة إنزيم مماثل تماماً للإنزيم الأول والموجود في الكبد. وينتشر هذا الإنزيم بكثرة في الفقاريات Vertebrates، أما اللحميات Carnivores فقط (مثل القطط) فتفتقر لهذا الإنزيم.

٢) التفسير التدريجي Stepwise breakdown

عندما أعطى بيتا-كاروتين مُعلم (موسوم؛ أى يحتوى على ذرات مشعة) Labeled β -carotene (يحتوى على ذرات كربون مشعة) للفئران، وقدرت كمية الإشعاع في فيتامين أ الناتج، وجد أن كمية الفيتامين أقل من المفروض نظرياً. فالمفروض أن المول الواحد من البيتا-كاروتين يعطى مولين من فيتامين أ. وقد أثبتت التجارب أن المول الواحد من البيتا-كاروتين يعطى ١,٦ مول فيتامين أ. لهذا افترضت هذه النظرية (التفسير التدريجي) لتخليق فيتامين أ من البيتا-كاروتين والتي تنص على إن جزيء البيتا-كاروتين يخضع لعملية أكسدة طرفية تدريجية تبدأ من أحد أطرافه حتى يعطى في النهاية جزيء واحد من فيتامين أ. على هذا، تتعاون كلا الآليتين في تحويل البيتا-كاروتين أو الكاروتينويدات الأخرى المولدة لفيتامين أ (Other provit.A carotenoids) إلى فيتامين أ.

وتحسب كمية فيتامين أ الكلية الموجودة في الطعام معبراً عنها بالميكروجرامات Micrograms (μg) مكافئات ريتينول Retinol equivalents من المعادلة السابق ذكرها في بند ١٢ (التعبير عن القيمة الغذائية لفيتامين أ).

٢٠- حمل الكاروتينات وفيتامين أ

عندما تمتص جزيئات الكاروتينات سليمة من خلايا ميكوزا الأمعاء (كما في الإنسان والبقرة والدجاج) فإنها تُحمل خلال الليمف مع العديد من الحوامل Carriers البروتينية مثل β -Lipoproteins و α_1, α_2 -Globulins إلى الكبد. وهذه البروتينات تحمل أيضاً إسترات الريتينول (بالمينات الريتينويل Retinoyl

(palmitate) خلال الليمف، بالإضافة إلى ذلك تقوم الكيلومكرونات Chylomicrons بحمل إسترات الريتينول خلال الليمف.

٢١- الوظائف التمثيلية للكاروتينات

بالإضافة إلى الدور الذى تلعبه الكاروتينات كبادئات حيوية لفيتامين أ، قد تكون الكاروتينات فى حد ذاتها هامة أيضاً (للإنسان والحيوان). ففي الأنسجة الحية ونتيجة لعمليات التمثيل الغذائى المختلفة، تتولد مجموعات مختلفة من الشقوق الحرة (الشوارد) Free radicals، وهى مواد إلكترونية على درجة عالية جداً من النشاط. وتلك بدورها تسبب أنواع عديدة من التأثيرات الخطيرة متضمنة تلفاً فى الحمض النووى دنا Damage to DNA والتي قد تؤدي إلى ظهور السرطان Cancer. والكاروتينات تمثل أحد مجموعات المغذيات الصغرى Micronutrients المعروفة إجمالاً بأنها مغذيات مضادة للأكسدة Antioxidant nutrients، لأنه يمكنها وقف (صد) الأذى (الضرر) التأكسدى Oxidative damage الذى يحدث فى الخلايا. فالكاروتينات (خصوصاً البيتا-كاروتين) يمكنها أن تتفاعل مع الشقوق الحرة مكونة شقوقاً غير متفاعلة ثابتة نسبياً Relatively stable unreactive radicals وهذا يرجع إلى تمكن نظام الروابط الزوجية المتبادلة Conjugated double-bond system الذى تتميز به الكاروتينات من إزالة (التقاط) Delocalize الإلكترون غير المزدوج Unpaired electron الموجود فى الشقوق الحرة عن موضعه. وهناك أدلة علمية قوية على وجود علاقة وثيقة وقوية بين تناول كميات كبيرة من الكاروتينات وانخفاض المخاطر والأضرار الناشئة عن بعض صور السرطانات. أو بمعنى آخر، على الأقل هناك علاقة بين ظهور بعض صور السرطانات وتناول كميات منخفضة من الفواكه والخضراوات الغنية بالكاروتينات وانخفاض تركيز الكاروتينات فى البلازما والأنسجة. وفى النبات أيضاً، تلعب الكاروتينات دوراً هاماً جداً ومماثلاً لذلك.

٢٢- سمية الكاروتينويدات

من ناحية السمية، البيتا-كاروتين ليس مثل فيتامين أ، فهو ليس ساماً Not toxic حتى ولو أخذ منه جرعات عالية ولفترات طويلة نسبياً.

٢٣- المصادر الغذائية للكاروتينات

توجد الكاروتينات في الخضراوات ذات اللون الأصفر (مثل الجزر) والأحمر (مثل الطماطم) والأخضر (مثل السبانخ والبقدونس) وبعض الفواكه (مثل المشمش) وفي بعض الزيوت (مثل زيت النخيل). كما توجد أيضاً في منتجات اللحوم والألبان (مثل اللبن البقرى) Meat and dairy products والبيض (في المحج). هذا، وتباع في الآونة الأخيرة مستحضرات بيتا-كاروتين لأغراض طبية وصحية عديدة.

٢٤- استخدامات الكاروتينويدات

تستخدم الكاروتينويدات على نطاق واسع كمضافات غذائية Food additives، فهي تضاف كمواد ملونة Colorants لكثير من الأغذية المصنعة Manufactured foods والمشروبات Drinks وأغذية الحيوانات Animal feeds.

٢٥- المصادر التجارية للكاروتينويدات

١- المستخلصات الطبيعية Natural extracts من المصادر الطبيعية الغنية بالكاروتينويدات مثل الأناناس Annato.
٢- الكاروتينويدات المنتجة بطرق التقنيات الحيوية Biotechnology الحديثة. وهذه لها أهمية كبيرة جداً في الآونة الأخيرة.

٣- المركبات النقية المخلفة بالطرق الكيميائية Chemical synthesis. فعلى النطاق التجاري، يتوافر ست (٦) كاروتينويدات مخلفة Synthetic carotenoids من أبرزها البيتا-كاروتين (C40) و (C30) Beta-apo-8'-carotenal.

٢٦- الأدلة السريرية (الإكلينيكية) Clinical indications للكاروتينويدات

الوقاية من الأمراض المزمنة:- الكاروتينويدات تمثل عاملاً هاماً في صحة الإنسان.

فبإضافة إلى دور الكاروتينويدات كمصدر غذائى رئيسى لفيتامين أ (خصوصاً البيتا-كاروتين)، هناك أدلة تجريبية قوية جداً على أن الكاروتينويدات لها تأثيرات وقائية ضد سلسلة معينة من الأمراض مثل السرطانات وأمراض القلب وأمراض ضمور العين، كما أنها تعمل كمنظمات لتنظيم الاستجابة المناعية. فى الآونة الأخيرة تبين للعلماء أن البيتا-كاروتين وبعض الكاروتينويدات الأخرى تلعب دوراً كبيراً كعوامل مضادة للأكسدة Antioxidants. ففى الجسم وعندما يسود جهد أوكسجين منخفض Low oxygen tension، يكون البيتا-كاروتين عاملاً مضاداً للأكسدة فعلاً جداً. ونتيجة لذلك، من المتوقع أن تتخفف مخاطر Risk السرطانات التى تنشأ عن طريق الشقوق الحرة (الشوارد) والعوامل المؤكسدة القوية Strong oxidants الأخرى. وقد دلت نتائج العديد من الدراسات السريرية أن الكميات الكافية والمناسبة من البيتا-كاروتين فى الغذاء قد يكون لها دوراً هاماً فى خفض مخاطر سرطان الرئة، خصوصاً فى المدخنين. لوحظ أن الأفراد الذين يتناولون أغذية تحتوى على مستويات مرتفعة من البيتا-كاروتين تتخفف لديهم نسبة الإصابة بأمراض القلب وسرطانات الجلد والرئة. وتناول الأغذية الغنية بالبيتا-كاروتين يرتبط أيضاً بانخفاض مخاطر المياه البيضاء Catarracts والضمور المبقع Macular degeneration. وقد يرجع الفعل الوقى للبيتا-كاروتين لخواصه كعامل مضاد للأكسدة أو لفعاليات أخرى، مثل زيادة كفاءة الوظيفة المناعية Immune function. وهذه الفوائد الصحية للبيتا-كاروتين لا تعتمد بالطبع على دوره كبادئ حيوى لفيتامين أ. وعلى الرغم من ذلك، أظهرت دراسات أخرى نتائج مخالفة تماماً لذلك. فالبيتا-كاروتين الإضافى Supplemental لم يُظهر أى استفادة ملحوظة، وربما يزيد بالفعل مخاطر السرطان.

