


# الوظيفة التنفسية للميتوكوندريا في الخلايا الحية

أيريك نايجر 

Oroboros Instruments, Innsbruck, Austria

Corresponding author:

[erich.gnaiger@orooboros.at](mailto:erich.gnaiger@orooboros.at) (EN)

[sameh.ali@57357.org](mailto:sameh.ali@57357.org) (AR)

## ملخص

يحدث التنفس من دون وعي، ولكن كل شهيق يطلق رحلة حيوية أساسية في الجسم. يدخل الأكسجين ( $O_2$ ) عبر الأنف والرتتين، وينتقل مع مجرى الدم ليصل إلى الدماغ والعضلات وكل خلية في الجسم. في أعماق هذه الخلايا الدقيقة، يشعل الأكسجين نار الحياة داخل الميتوكوندريا، وهي بُنى مجهرية تُشبه البكتيريا. يربط هذا المسار الخاص بالأكسجين بين التنفس (التنفس الخارجي) والتنفس الخلوي (التنفس الداخلي). داخل الميتوكوندريا تتحول طاقة الغذاء إلى حرارة وإلى أشكال من الطاقة المتاحة لأداء المهام الحيوية. يمكننا ببساطة أن نري الميتوكوندريا علي أنها «آلات» كهروميكانيكية تستهلك الأكسجين وتنتج الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP)، وهو عملة الطاقة الكيميائية الأساسية في الخلية. وبهذا، فإن قياس التنفس الخلوي هو تقييم للكفاءة الوظيفية الحيوية للطاقة للميتوكوندريا، مما يساهم في تحسين الأداء البشري، وكشف العيوب المحتملة، وإرشاد الأطباء إلى كيفية الحفاظ على القدرة التنفسية والحيوية لدى مرضاهم.

تُشرح في هذا السياق المفاهيم التالية المتعلقة بالتنفس الخلوي:

• التنفس الخلوي الروتيني (Cellular routine

respiration): وهو تنفس روتيني تتحكم به في الأساس

فسيولوجيا الخلية الحية.

• القدرة التأكسدية: (Oxidative capacity) تُعرف على

أنها أقصى استهلاك للأكسجين بعد فصله عن إنتاج الأدينوسين

ثلاثي الفوسفات، وذلك على النقيض من «قدرة الفسفرة

التأكسدية» (OXPHOS capacity)، أي القدرة القصوى

لمسار الفسفرة التأكسدية.

• التنفس التسريبي: (leak respiration) وهو التنفس

الخامل الذي يُقاس بعد تثبيط إنتاج الأدينوسين ثلاثي

الفوسفات.

سلسلة بيك التعليمية : موضوعات في  
فيزيولوجيا الميتوكوندريا

Cite

Gnaiger E (2025)

Mitochondrial respiratory

function in living cells (Ali

Sameh S, translator).

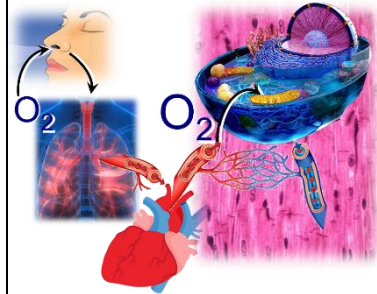
Bioenerg Commun

2025.5AR.

[https://doi.org/10.26124/bec](https://doi.org/10.26124/bec.2025-0005ar)

[c.2025-0005ar](https://doi.org/10.26124/bec.2025-0005ar)

Introductory



تضارب المصالح

يشغل EG منصب محرّر في

السلسلة التعليمية لمجلة BEC

بعنوان «عناصر في فيزيولوجيا

الميتوكوندريا والطاقة الحيوية»،

ولم يكن له أي تأثير في عملية

مراجعة هذه المقالة.

Published (EN) 2025-05-05

Published (AR) 2025-12-12

المحرر الأكاديمي

Christopher Axelrod

الكلمات المفتاحية

تنفس الخلية

تنفس التسريب

القدرة التأكسدية

الفسفرة التأكسدية

التنفس الميتوكوندري

استهلاك الأكسجين المتبقي

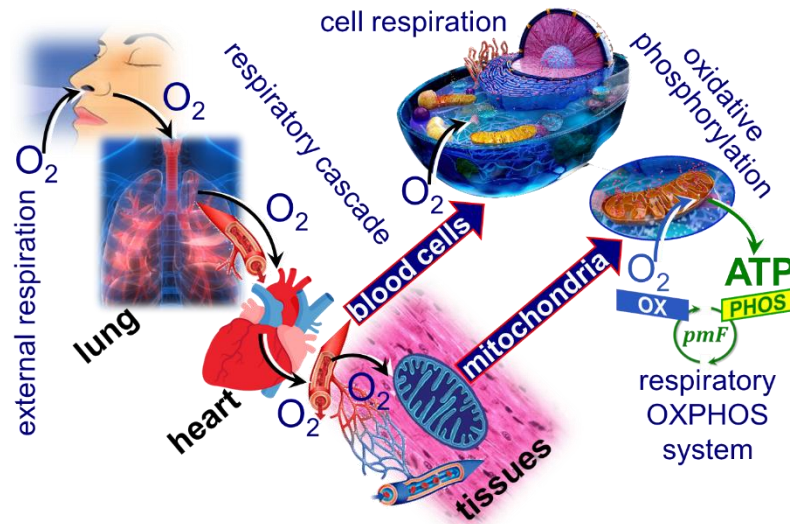
التنفس الروتيني

• الاستهلاك المتبقي للأكسجين (Residual oxygen consumption): وهو عادة جزء صغير من استهلاك الأكسجين الذي يحدث رغم تثبيط القدرة التأكسدية للميتوكوندريا بشكل كامل.

أن قياس التنفس الخلوي في هذه الحالات المضبوطة تجريبياً، مع حساب العلاقات فيما بينها، يوفر معلوماتٍ تشخيصية عن كفاءة الميتوكوندريا ووضعها الوظيفي الطاق.

## مقدمة

اصعد درجاً ولاحظ كيف تزداد وتيرة التنفس لديك. مع كل شهيق، تسحب الهواء إلى رئتيك، فتستنشق الأكسجين ( $O_2$ ) وتزفر ثاني أكسيد الكربون ( $CO_2$ ) لكن لماذا يُعدّ التنفس أمراً جوهرياً لبقائنا على قيد الحياة؟ وماذا يحدث للأكسجين بعد أن يدخل مجرى الدم؟



يشكل الأكسجين نحو 20 % من الهواء المشبع ببخار الماء الذي نتنفسه. أثناء التنفس الخارجي، يتدفق الأكسجين الغازي إلى الرئتين، حيث يذوب في مجرى الدم ويرتبط بالهيموغلوبين في خلايا الدم الحمراء. بعد ذلك يضخ القلب الدم الغني بالأكسجين إلى الأنسجة على طول السلسلة التنفسية، وتقوم الدور الدقيق (microcirculation)

بتوزيع جزيئات الأكسجين على الخلايا المفردة، وينتشر الأكسجين إلى داخل الخلايا عندما يكون تركيزه داخل الخلية أقل من تركيزه في الدم .

تستهلك تفاعلات خلوية عديدة الأكسجين، لكن أهم التفاعلات التأكسدية التي تحوّل الأكسجين إلى ماء ( $H_2O$ ) تحدث في الميتوكوندريا، وهذا ما يفسر انخفاض تركيز الأكسجين داخل الخلية. يعتمد التنفس الخلوي على التنفس الخارجي وعلى الإمداد المستمر بالأكسجين عبر السلسلة التنفسية، فإذا انقطع توصيل الأكسجين هبط تركيزه داخل الخلايا إلى الصفر وتوقفت الميتوكوندريا عن العمل، وفي المقابل فإن التنفس الخارجي وحده لا يكفي لاستمرار الحياة عندما تتضرر الميتوكوندريا أو ينخفض محتواها في الخلايا.

تقدّم هذه المساهمة في السلسلة التعليمية BEC مدخلاً إلى التنفس الخلوي؛ إذ يشرح القسم الأول التنفس الخلوي المدروس في ظروف مضبوطة تجريبياً لتحديد معدلات التنفس في حالات تنفسية محددة،

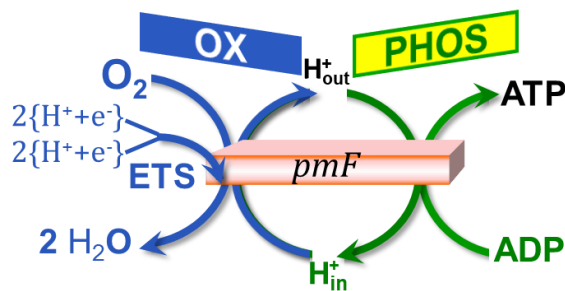
بينما يوضح القسم الثاني مفهوم التنفس الخلوي من خلال مثال تجريبي. يتيح تحليل معدلات استهلاك الأكسجين فهماً أعمق للوظائف المتخصصة التي تؤديها الميتوكوندريا داخل الخلية.

## 1. التنفس الخلوي

تغذي عملية التنفس الخلوي الحياة من خلال تحويل الطاقة، ولهذا تُعدّ حجر الزاوية في علم الطاقة الحيوية (البيوانرجيتيكس). تحتاج الخلية إلى الطاقة لإنتاج الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) عبر عمليات هوائية (معتمدة على الأكسجين) ولاهوائية (غير معتمدة على الأكسجين). في التنفس الخلوي الهوائي يكون الأكسجين ضرورياً للحفاظ على «نار الحياة» أثناء احتراق الركائز التي تُستعمل كوقود. يمكن قياس التنفس الخلوي على صورة استهلاك للأكسجين، في حين تتقدّم عملية التخمر بصورة لاهوائية من دون مشاركة الأكسجين. تُدرس عملية التخمر الجلايكولي بتحليل نواتج الهدم النهائية، مثل الإيثانول في الخميرة أو اللاكتات في معظم الخلايا الحيوانية. يُقصد بالهدم (catabolism) تكسير المغذيات إلى نواتج أصغر تُطرح أحياناً كنفايات، أو تُستخدم كلبّات لبناء الجزيئات الحيوية اللازمة لعمليات البناء (anabolism) والنمو، وتُعدّ الميتوكوندريا محوراً أيضاً يصل بين الهدم والبناء.

يُحرق الأكسجين المنقول إلى داخل الخلية (يُؤكسد) ركائز الوقود المشتقة من الكربوهيدرات والدهون والبروتينات. وأثناء عملية الأكسدة تنقل ركائز الوقود المُختزلة (جزيئات كربونية غنية بالهيدروجين، مثل البيروفات  $C_3H_4O_3$ ) أيونات الهيدروجين ( $H^+$ ) والإلكترونات ( $e^-$ ) إلى الأكسجين عبر سلسلة معقدة من تفاعلات نقل الإلكترون، حيث تُنزع جميع «وحدات  $\{H^+ + e^-\}$ » من الجزيئات الكربونية المختزلة ليتكوّن في النهاية ثاني أكسيد الكربون ( $CO_2$ ) والماء ( $H_2O$ ) وهذا النقل للإلكترونات المقترن بـ  $H^+$  هو الذي أعطى الاسم لجهاز نقل الإلكترون (electron transfer system, ETS) الموجود في الميتوكوندريا.

تتمثّل الوظيفة الأساسية لتنفس الميتوكوندريا في الفسفرة التأكسدية (oxidative phosphorylation, OXPHOS) وهي عملية كيميائية حيوية تُدار كهربائياً لإنتاج ATP و عملة الطاقة الأساسية في الخلية. المحرك المباشر لتوليد ATP هو «قوة الدفع البروتونية» (protonmotive force,  $pmF$ )، وهو مفهوم يظل غامضاً حتى لدى العديد من المتخصصين في البيوانرجيتيكس [5]. في تعبير OXPHOS، يشير جزء (PHOS) في المصطلح إلى «الفسفرة» وهي ارتباط مجموعة فوسفات بالأدينوسين ثنائي الفوسفات (ADP) ذو مجموعتي فوسفات لينتج الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) المحتوي على ثلاث مجموعات فوسفات. وقبل الخوض في تفاصيل عملية الفسفرة، يلزم توضيح بعض الجوانب المتعلقة بالأكسدة (OX) وعملية الاختزال المصاحبة لها.



تتواصل الميتوكوندريا مع المقويات (substrates) الخلوية الأخرى عبر حاجزين غشائيين: الغشاء الميتوكوندري الداخلي والغشاء الميتوكوندري الخارجي. تُنقل ركائز الوقود إلى داخل الميتوكوندريا لتُؤكسد، حيث تعمل كمانحة لوحدة  $\{H^+ + e^-\}$ ، بينما يُختزل الأكسجين بوصفه المستقبل النهائي لهذه الوحدات. إن القوة الكيميائية الناتجة عن انتقال  $\{H^+ + e^-\}$  من المانحين إلى  $O_2$  هي التي تقود استهلاك الأكسجين وتولّد قوة الدفع البروتونية ( $pmF$ ) عبر ضخ البروتونات ( $H^+$ ) من الحيز الداخلي للميتوكوندريا (الحيز المتراص matrix) إلى ما وراء الغشاء الميتوكوندري الداخلي، ويمكن تشبيه ذلك بشحن «بطارية الميتوكوندريا». ولا تتكوّن  $pmF$  من فرق الجهد الكهربائي عبر الغشاء الداخلي فحسب، بل تشمل أيضاً مكوناً انتشارياً ينشأ عن فرق الأس الهيدروجيني ( $pH$ ) بين وجهي الغشاء.

تدفع قوة الدفع البروتونية عملية تخليق  $ATP$  عبر دفع البروتونات عائداً إلى الحيز المتراص من خلال «مولّد» كهروميكانيكي جزئي متموضع في الغشاء الميتوكوندري الداخلي، يُعرف باسم «إنزيم تخليق  $ATP$  ( $ATP$  synthase)». ويمكن تشبيه هذا الموتور الجزيئي بعجلة ريش أو توربين يحوّل الطاقة الحركية إلى طاقة كهربائية؛ إذ يحوّل إنزيم تخليق  $ATP$  الطاقة الكامنة في بطارية الميتوكوندريا إلى طاقة كيميائية على شكل  $ATP$ ، وهو ضروري لدعم وظائف الخلية والحفاظ على الصحة وتمكين النمو بل وحتى الموت الخلوي المنظم. ومع ذلك يمكن فصل ( $uncouple$ ) عملية تحويل الطاقة المقترنة في  $OXPHOS$  من خلال «قصر-تفريغ» في بطارية الميتوكوندريا، فتُهدر الطاقة كلها وتضيع قدرة الخلية على أداء الشغل. لكن عندما تستخدم عوامل فكّ الازدواج الدوائية لتفريغ مخازن الطاقة بشكل مرغوب فيه، فقد تساعد - عند فرط التغذية - على إنقاص الكتلة الجسمية الزائدة عبر إنفاقها في صورة طاقة حرارية، غير أنها قد تؤدي في المقابل إلى تأثيرات ضارة على الصحة، ولهذا تُدرّس عملية التنفس الخلوي في حالات اقتران وفكّ اقتران مصطنعة تحت ظروف منضبطة في المختبر ( $in vitro$ ) ولكن لا يصح تطبيقها على الكائنات الحية لأسباب أخلاقية.

### ملحوظات بخصوص التنفس الخلوي

- يُميّز بين التنفس والتخمّر بوصفهما شكلين من استقلاب الطاقة؛ حيث يُعدّ التنفس عملية هوائية، بينما يُعدّ التخمّر عملية لاهوائية.
- في التنفس الخلوي الهوائي يُحفظ توازن  $ADP/ATP$  وحالة الأكسدة-الاختزال ( $redox$  balance) بفضل الأكسجين الذي يعمل بوصفه مستقبلًا لأيونات الهيدروجين  $H^+$  والإلكترونات  $e^-$ .
- تُعدّ المقويات الوقودية الخلوية مانحاتٍ للإلكترونات، إذ توفّر الإلكترونات  $e^-$  وأيونات الهيدروجين  $H^+$ ، بينما يختزل الأكسجين ويتكوّن الماء وفق المعادلة:  $2\{H^+ + e^-\} + 0.5 O_2 \rightarrow H_2O$ .
- في الفسفرة التأكسدية ( $OXPHOS$ ) تُولّد الأكسدة ( $OX$ ) قوة الدفع البروتونية ( $protonmotive$  force,  $pmF$ ) عن طريق ضخ البروتونات ( $H^+$ ) عبر الغشاء الميتوكوندري الداخلي، في حين تُمثّل الفسفرة ( $PHOS$ ) عملية إنتاج  $ATP$  المدفوعة بتيار البروتونات المتّجه «إلى أسفل» على طول المنحدر الدفعي البروتوني  $pmF$ .

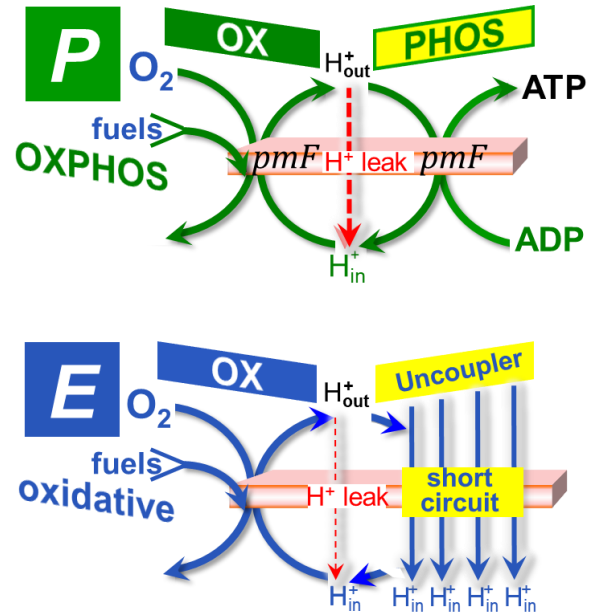
- تؤدي البروتونات  $H^+$  دورين أساسيين في اقتران الفسفرة التأكسدية؛ فهي (1) تعمل كمكافئات ريدوكسية redox equivalents  $\{H^++e^-\}$  في نقل الإلكترون أثناء الأكسدة الكيميائية [3]، و(2) تقوم بدور نواقل للشحنة الكهربائية في النقل المقصور للبروتونات، مُسهمّة في إنشاء قوة الدفع البروتونية.

### 1.1. القدرة الأكسدية (قدرة الضخ للإلكترونات)

هل سبق لك أن دفعت نفسك إلى أقصى أداء هوائي في تمرين رياضي؟ يمكن تحقيق ذلك على جهاز المشي أو الدراجة الثابتة عبر زيادة الحمل بشكل تدريجي، إما بالجري بسرعة أعلى أو بزيادة المقاومة، إلى أن تصل إلى الحد الأقصى. يُقاس ناتج الشغل ويُضبط بواسطة جهاز قياس القدرة الميكانيكية (ergometer)، إذ يأتي مصطلح «erg» من الكلمة اليونانية التي تعني «عمل»، ويُعرّف الشغل في وحدة الزمن بأنه «القدرة». أثناء اختبار «أرغوميتري» من هذا النوع، تُراقب عملية التنفس الخارجي بينما تتنفس عبر قناع وجهي لقياس أقصى استهلاك للأكسجين لديك ( $V_{O2max}$ )، وتُسمّى هذه المنهجية التي تجمع بين التمرين والقياس التنفسي «القياس التنفسي-الجهدي» (spiroergometry).

تخيّل الآن إخضاع الخلايا الحية لاختبار مشابه، بدفعها إلى حدود قدرتها القصوى على إنتاج القدرة الأيضية الهوائية. كلما زاد جهدها، تزداد سرعة تفكك ATP إلى ADP وفوسفات غير عضوي بوتيرة متصاعدة، وللحفاظ على النشاط يُدفع «ADP صعوداً» إلى ATP بعملية الفسفرة (PHOS) المدفوعة بقوة الدفع البروتونية، والتي تُستنزف بدورها باتجاه «هابط» من حيث الطاقة. ولكي تواصل الجري، لا بد من استعادة  $pmF$  باستمرار عن طريق إعادة تدوير « $H^+$  صعوداً»، ما يتطلب زيادة في معدل استهلاك الأكسجين والوقود (OX) ودفع المنظومة إلى أقصى سعة لها في الفسفرة التأكسدية (OXPHOS capacity).

(P) غير أن «أرغومتراً خلويّاً» كهذا لا يتوافر عملياً، فيُطرح السؤال: كيف يمكن دفع الخلايا إلى حدودها القصوى بطريقة مختلفة؟



تُقيّم «القدرة التأكسدية (E)» للخلايا الحية - في مقابل سعة OXPHOS المرموز لها بـ P عن طريق إزالة أي سيطرة لعملية PHOS، وذلك بفعالية «قصر-تفريغ» تيار البروتونات عبر فكّ الاقتران الكيميائي باستخدام جزيئات دوائية تُستنزف قوة الدفع البروتونية وتتجاوز تخليق ATP من خلال «قصر-تفريغ» في البطارية الميتوكوندرية، فتُجبر الخلايا على التنفس بأقصى معدل ممكن في ظل الظروف التجريبية السائدة. تشير القدرة التأكسدية (E) إلى أقصى معدل لاستهلاك الأكسجين عندما تُفصل العمليات التأكسدية عن إنتاج ATP، ولا تعود مقيدة به. وبينما يزيد التنوع الاصطلاحي بين «القدرة التأكسدية» و«سعة نقل الإلكترون» من عدد التعابير المكافئة، فإنه يوضّح بإيجاز الطبيعة



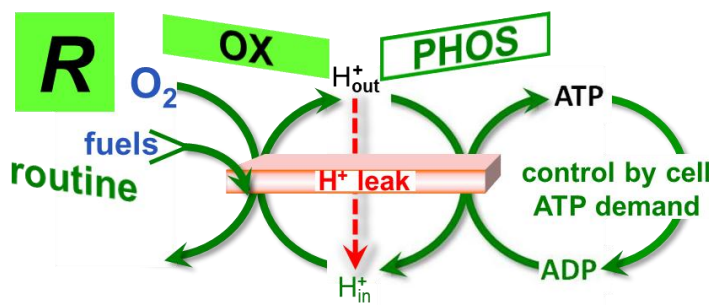
المترابطة لنقل الإلكترونات المقترن بالبروتونات ( $H^+$ ) ، حيث تُنقل المكافئات المُختزلة  $\{H^+ + e^-\}$  من ركائز الوقود إلى الأكسجين أثناء الأكسدة.

في عدد من أنواع الخلايا تعكس القدرة التأكسدية ( $E$ ) بدقة تقريبية سعة الميتوكوندريا على أداء الشغل، والمعروفة أيضاً بسعة الفسفرة التأكسدية ( $P$ )، غير أن القدرة التأكسدية تتألف في تقدير سعة OXPHOS في حالات عديدة أخرى. وتكمن الأهمية في أن العيوب التي تصيب منظومة الفسفرة المسؤولة عن إنتاج ATP تُضعف القدرة على توليد ATP ، فتُحدّد قيمة  $P$  عند مستوى قد يكون أقل - بل وحتى نصف - قيمة  $E$  في مثل هذه الحالات.

### ملحوظات بخصوص سعة الأكسدة ( $E$ )

- تُستحصل القدرة التأكسدية ( $E$ ) تحت ظروف غير فسيولوجية عندما يُفصل التنفس عن إنتاج ATP بفك الاقتران.
- نادراً ما تُبلغ، إن وُجدت أصلاً، قيمة  $E$  هذه داخل الخلية في الظروف الفسيولوجية الطبيعية.
- تميل  $E$  إلى المبالغة في تقدير سعة الفسفرة التأكسدية ( $P$ ) والاحتياطي التنفسي في أنماط خلوية مختلفة.
- يُعدّ مصطلح «التنفس الأقصى» مصطلحاً ملتبساً؛ إذ قد يشير - من دون تحديد لحالة الاقتران - إلى سعة OXPHOS، المشابهة لأقصى سعة هوائية للتنفس الخارجي ( $VO_{2max}$ ) في قياس الجهد التنفسي-القلبي (spiroergometry) أو للسرعة العظمى ( $V_{max}$ ) في حركية الإنزيمات، بينما يمكن للقدرة التأكسدية المقاسة تحت شروط تجريبية معينة أن تزداد أكثر بإضافة ركائز خارجية أو إزالة تأثيرات تثبيطية.
- يجري توسيع مصطلحات الحالات التنفسية الميتوكوندرية [7] القائمة على مفهوم بُنيوي لتشمل في الوقت نفسه فسيولوجيا التنفس في الخلايا الحية. [2]
- يُشار إلى منظومة نقل الإلكترونات (Electron transfer system, ETS) كثيرًا باسم «سلسلة نقل الإلكترونات»، الأمر الذي يحجب التمييز الجوهرى بين «النقل الكيميائي» و«النقل المقصوري»؛ ومن ثم تُطرح الأسئلة: هل تمثل ETS حقاً سلسلة ((chain؟ وما المقصود بسلسلة في هذا السياق؟

### 1.2. التنفس الهوائي الروتيني



المقصود بالتنفس الروتيني ( $R$ ) هو معدل استهلاك الأكسجين في الخلايا الحية التي تلبي احتياجاتها الهوائية من الطاقة تحت التحكم الفسيولوجي، ويتغير نشاطها الروتيني تبعاً لتوافر المغذيات الجاهزة للأقلاب ، وكذلك الحالة الصحية، والتي تتأثر بحالة الميتوكوندريا؛ كما يزداد  $R$

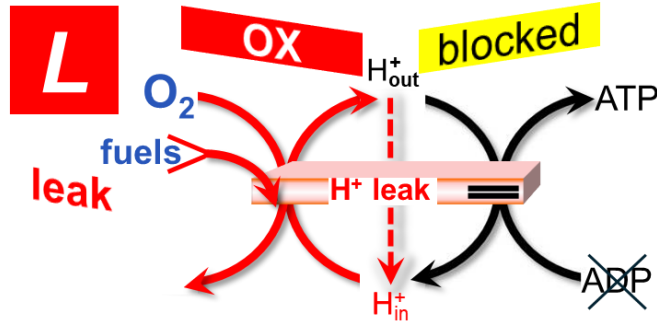
عند ارتفاع طلب الخلية على ATP ما لم يُعوّض ذلك بتنشيط إنتاج ATP الجلايكولي اللاهوائي.

### ملاحظات على التنفس الروتيني $R$

- يُعدّ التنفس الروتيني معاملاً طاقياً (bioenergetic parameter) خاصاً بالخلايا الحية، ولا يمكن قياسه في الخلايا ذات الأغشية البلازمية المُنفّذة (permeabilized) أو في الميتوكوندريا المعزولة.
- قد يختلف التنفس الروتيني بين الخلايا المدروسة في أوساط تنفسية مختلفة من حيث نوع وتركيز الممدات الخارجية وتكوين الأيونات.

- يُعدّ مصطلح «التنفس الأساسي» (basal respiration) مصطلحًا ملتبسًا، لأنه يُستخدم أيضًا للدلالة على «تنفس التسريب» (leak respiration) في الميتوكوندريا المعزولة، ولا ينبغي الخلط بينه وبين «معدل الأيض القاعدي» (BMR) المعروف على مستوى الكائن الحي الكامل في الفسيولوجيا الكليّة.

### 1.3. التنفس التسريبي



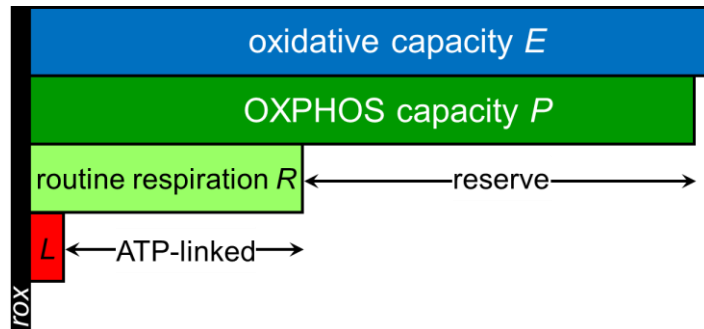
يمثل «تنفس التسريب» (L) استهلاك الأكسجين الميتوكوندري الناتج عن «تسرب» البروتونات عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ( $H^+$  leak). يُقاس تنفس التسريب في الخلايا الحية بعد حجب إنتاج ATP؛ إذ تطلق الميتوكوندريا المتوقفة عن أداء الشغل الكيميائي الطاقة على هيئة حرارة، مما يُضعف

الكفاءة الحيوية، مع أن تبدد الحرارة يرتبط باستهلاك الأكسجين في جميع الحالات التنفسية ويُضبط أساسًا بمعدل التنفس. يمكن لتنفس التسريب أن يعدّل قوة الدفع البروتونية، ويُعدّ تغيره علامةً تشخيصية محتملة على خلل وظيفي ميتوكوندري.

### ملاحظات على التنفس التسريبي L

- جب التمييز بين «تسرب البروتونات» بوصفه تيار  $H^+$  عبر الغشاء، وبين «تنفس التسريب» الذي يمثل استهلاك الأكسجين التعويضي عن هذا التسرب، لكنه لا يطابق تيار البروتون عددًا ولا دائمًا [7].
- يُعدّ مصطلح «التنفس في حالة الراحة» (resting respiration) مصطلحًا ملتبسًا؛ لأن تنفس الراحة على مستوى الكائن الحي يدعم طلب الجسم على ATP لوظائف الأعضاء والأنشطة الخفيفة متجاوزًا الأيض القاعدي البحث.
- إذا اعتُبر تنفس التسريب «أساسيًا basal» في تحضيرات الميتوكوندريا، فإن الاتساق المفاهيمي يقتضي أن يكون تنفس التسريب – لا التنفس الروتيني – هو «التنفس القاعدي» في الخلايا الحية.
- يُنسب مصطلح الحالة 4o أو 4Omy إلى الحالة 4 الكلاسيكية في الميتوكوندريا المعزولة، وهي حالة تسريب؛ وغالبًا ما يقع الخلط بين الحالة 4 والحالة 2 في الأدبيات المتخصصة [7]، لكن فهم هذه المصطلحات التفصيلية غير ضروري لمن لا يتعامل مع الدوريات الاحترافية الكلاسيكية في الكيمياء الحيوية الميتوكوندرية.

### 1.4. الاستهلاك المتبقّي للأكسجين



يمثل استهلاك الأكسجين المتبقّي (rox) معدل استهلاك الأكسجين الخلوي أو الميتوكوندري الذي يبقى بعد تثبيط الإنزيمات التنفسية وإلغاء القدرة التأكسدية للميتوكوندريا. يُصحّح قياس التنفس الميتوكوندري بطرح rox من الاستهلاك الكلي للأكسجين، وبذلك يُفرّق بين «التنفس الميتوكوندري» و«التنفس الخلوي»

الكلي. يمارس تصحيح *rox* أكبر تأثير نسبي على تنفس التسريب مقارنة بالتنفس الروتيني أو القدرة التأكسدية، ومع أن *rox* منفصل بوضوح عن إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية ((ROS)، فقد يرتبط بها أحياناً، بينما تظل دلالاته الوظيفية المباشرة صعبة التفسير.

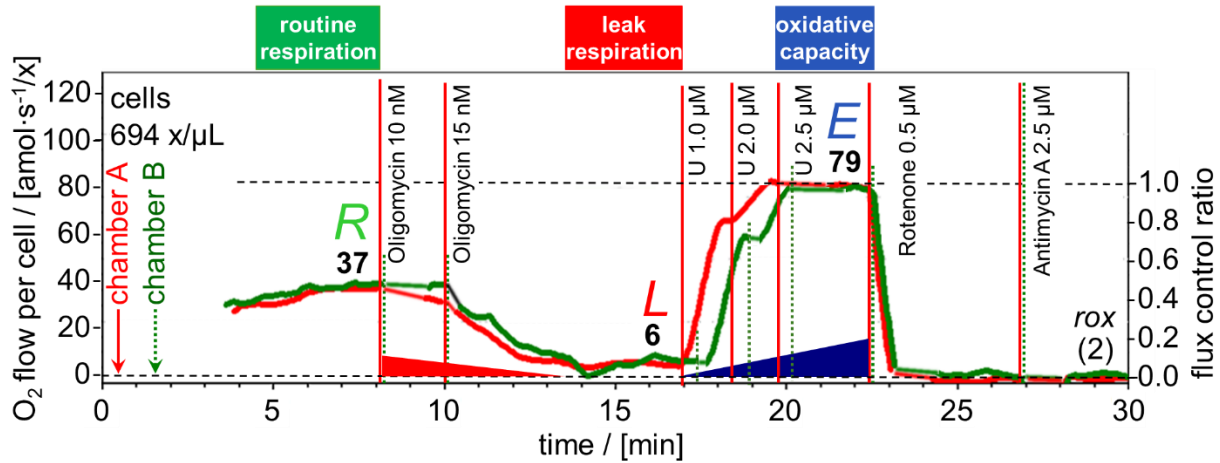
#### ملاحظات حول *rox*

- يُصحّح التنفس الميتوكوندري المستخدم في التحليلات الطاقية الحيوية دوماً بطرح *rox* من معدلات الأكسجين المقاسة.
- عادةً لا يمكن تقديم تفسير بسيط لمقدار *rox* أو نسبته؛ إذ يعكس مزيجاً من تفاعلات أكسدة جانبية وظروف تحضيرية وأدوات قياس.
- يُعتبر مصطلح «التنفس غير الميتوكوندري» وصفاً غير دقيق لـ *rox*، لأن استهلاك الأكسجين في تحضيرات الميتوكوندريا المعزولة قد يتضمن مكوناً من *rox* ذي منشأ ميتوكوندري خارج مسار نقل الإلكترونات، وليس خارج الميتوكوندريا ذاتها.



## 2. قياس التنفس الخلوي

عندما ندرس معدلات التنفس الخلوي فأى الخيارين أفضل للحصول علي معلومات متكاملة: هل نعين وظيفة الميتوكوندريا بعد فصلها وتنقيتها , أم نفعل ذلك في الخلايا الحية ؟ كلا الطريقتين لهما مزايا وقصورات، ولذلك يُفضّل الجمع بينهما حسبما تتطلبه الأجابة علي السؤال البحثي . يُجرى فصل الميتوكوندريا بكسر الغشاء البلازمي للخلايا وعزل الميتوكوندريا السليمة عن المكونات البنيوية والذائبة الأخرى، ما يتيح التحكم الدقيق في المقوتات ، والأيونات، والمُثَبِّطات، وقياس حالات تنفس ميتوكوندريا محددة لا يسهل عزلها في الخلايا الحية [9,10] . على هذا توفر دراسات الميتوكوندريا المعزولة معلومات طاقية حيوية لا يمكن الحصول عليها بسهولة في الخلايا الحية. بالنسبة للخلايا الحية , يُقاس التنفس الخلوي عادةً في حجرات تجريبية صغيرة باستخدام آلاف من خلايا الدم المستخلصة من الخزعات السائلة أو من الخلايا المزروعة مخبرياً مثل الأرومات الليفية. ولضمان دقة المقارنات، تُطبّع معدلات التنفس على عدد الخلايا أو على مؤشرات ميتوكوندريا نوعية



تُظهر الصورة التوضيحية) المعدلة عن ( Zdravilova وآخرين 2022 [12]) تنفس الأرومات الليفية البشرية المقاس في أن واحد داخل حجرتين بسعة 0.5 مل في جهاز Oroboros O2k . يكتمل القياس خلال 30 دقيقة تقريباً (المحور الأفقي للزمن). بعد إضافة الخلايا المعلقة ( $694 \times/\mu\text{L}$ ) أو ما يقارب 0.35 مليون خلية في كل حجرة)، يلزم بضع دقائق حتى يستقر التنفس، ويُلاحظ معدل ثابت للتنفس الروتيني ( $R$ ) عند 7 إلى 8 دقائق من بداية التجربة. يؤدي إضافة الأوليغوميسين على خطوتين إلى كبح إنتاج ATP ، ومن ثم خفض استهلاك الأكسجين إلى مستوى تنفس التسريب ( $L$ ) . تعمل معايير عوامل فض الازدواج (uncoupler titrations) على تنشيط التنفس تدريجياً حتى الوصول إلى القدرة التأكسدية ( $E$ ) . تؤدي المعايير المتتالية للمثبطات التنفسية روتينون والأنتيميسين A إلى حجب القدرة التأكسدية، مع بقاء استهلاك الأكسجين المتبقي ( $rox$ ) . تُعرض القيم على المحور الرأسي الأيسر بوحدة الأتومول ( $10^{-18}$  مول) من  $\text{O}_2$  المستهلك في الثانية لكل خلية مفردة، ويُعتبر مستوي ( $rox$  2 amol·s<sup>-1</sup>/x) هو نقطة الصفر. تُبين متوسطات  $R$  و  $L$  و  $E$  بعد تصحيحها بطرح ( $rox$ ) لجميع القياسات في صورة أعداد (عد الي الجدول 4 في المرجع [12]). قد يبدو المعدل  $R$  البالغ  $37 \cdot 10^{-18} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}/x$  صغيراً، لكنه يعني فعلياً أن الخلية الواحدة تستهلك نحو 22 مليون جزيء من الأكسجين في كل ثانية. يعتمد التنفس لكل خلية على حجم الخلية وكثافة الميتوكوندريا فيها، وإزالة أثر اختلاف المحتوى الميتوكوندري عند تقييم التنفس الميتوكوندري تُعبّر قيم التنفس الخلوي نسبةً إلى  $E$  وتُعرض على شكل نسبة تحكم في الفي (flux control ratio) على المحور الرأسي الأيمن.

تبدو كريات الدم الحمراء البشرية حمراء اللون بسبب احتوائها على الهيموغلوبين الرابط للأكسجين، لكنها لا تحتوي على ميتوكوندريا وتعتمد في إنتاج ATP+ على التحلل السكري. ولأغراض دراسات التنفس الخلوي، تُعزل كريات الدم البيضاء من عينات الدم؛ إذ تُعدّ الخلايا الأحادية النواة في الدم المحيطي (PBMCs) ذات وظائف مناعية مهمة. تتكوّن PBMCs من مجموعة خلوية غير متجانسة يغلب عليها اللمفاويات، التي تشكّل عادةً نحو 70 إلى 90 ٪ من خلايا PBMC البشرية، مع نسبة أقل من الوحيدات والخلايا المتغصنة. ينبغي تجنب تلوث طبقة PBMC بالصفائح الدموية، في حين يمكن استخدام الصفائح المعزولة - (thrombocytes) الخالية من النواة ولكن المحتوية على ميتوكوندريا - في قياسات التنفس الخلوي. توجد خلايا الدم طبيعيًا معلقة في مجرى الدم، بينما تُزرع أنواع خلوية عديدة أخرى في صورة طبقة أحادية (monolayer) ثم تُفصل لقياس التنفس في معلقات خلوية، مع إمكانية زراعة بعض الأنواع مباشرة كمعلقات خلوية. وتُستخدم سلالات الأرومات الليفية على نطاق واسع في دراسات أمراض الميتوكوندريا، بما في ذلك توصيف الاضطرابات الميتوكوندرية الوراثية والنماذج الخلوية للأمراض [12].

### ملاحظات

- استُبدلت التقنيات المانومترية في قياس التنفس الميتوكوندري وتنفس الخلايا بالتقنيات الكهروكيميائية منذ نحو 70 عامًا.
- أُدخلت تقنية قياس التنفس عالية الدقة (High-resolution respirometry, HRR)؛ جهاز Oroboros، إنسبروك، النمسا) على الميتوكوندريا المعزولة والخلايا الحية منذ نحو 30 عامًا.
- باستخدام HRR طُبّق بروتوكول التحكم في الاقتران (coupling control protocol) لأول مرة عام 2004 على الأرومات الليفية البشرية، مميّزًا أربع حالات تنفسية.
- يُشار إلى بروتوكول التحكم في الاقتران على منصات الأطباق متعددة الأبار باسم «اختبار الضغط الميتوكوندري» (mitochondrial stress test)، وهو بروتوكول يقتصر عمليًا على أربع خطوات معايرة.
- يمكن قياس سعة الفسفرة التأكسدية (OXPHOS capacity) في تحضيرات ميتوكوندرية متخصصة باستخدام بروتوكولات مسارات نقل الإلكترونات والاقتران.
- تسهم فروق معدلات التنفس، والنسب، وكفاءات التحكم التنفسي في تقديم تفسيرات طاقية حيوية قوية، في حين إن درجة مفردة لما يُسمّى «الصحة الميتوكوندرية» لا تعكس تعقيد وظائف التنفس الميتوكوندري واضطراباته، وبالتالي لا تكفي بمفردها لتوفير معلومات تشخيصية موثوقة.

### الرموز والمصطلحات المستخدمة

ADP	أدينوسين ثنائي الفوسفات (di = 2)
ATP	أدينوسين ثلاثي الفوسفات (tri = 3)
CO <sub>2</sub>	ثاني أكسيد الكربون
e <sup>-</sup>	إلكترون ذو شحنة سالبة
E	القدرة التأكسدية = سعة نقل الإلكترون (القسم 1.1)
ETS	منظومة نقل الإلكترونات (electron transfer system)
H <sup>+</sup>	أيون الهيدروجين ذو الشحنة الموجبة
H <sub>2</sub> O	الماء
L	معدل تنفس التسريب (القسم 1.3)
O <sub>2</sub>	الأكسجين الجزيئي، في صورة غاز في الهواء أو مذابًا في المحاليل
OX	الأكسدة، نقل الإلكترونات، أو نقل الإلكترونات المقترن بـ H <sup>+</sup> (القسم 1.1)
OXPHOS	الفسفرة التأكسدية (oxidative phosphorylation)

سعة الفسفرة التأكسدية (القسم 1.1)	<i>P</i>
فسفرة ADP إلى ATP ، أي إضافة مجموعة فوسفات إلى ADP (ثنائي الفوسفات) لتكوين ATP (ثلاثي الفوسفات)	PHOS
قوة الدفع البروتونية، التي تقتزن بها الأكسدة والفسفرة في عملية OXPHOS	<i>pmF</i>
التنفس الروتيني (القسم 1.2)	<i>R</i>
استهلاك الأكسجين المتبقي (القسم 1.4)	<i>rox</i>

## عرفان وتقدير

تُقابل المقترحات الهادفة إلى تحسين وضوح العرض والحد من اللغة التقنية بتقدير كبير، مع توجيه الشكر إلى كارين دي-بوندر، وإلى المراجعين برايان أ. إرفينغ وستيفن سي. هاند، وإلى فريق أوروبوروس: ألبا تيمون-غوميز، جايمي ويليس، لويزا كاردوسو، فيرينا لانر، ليزا تيندل-سولومون، كارولينا غنايغر، جوليانه دريغر، فييوان زانغ؛ وكذلك إلى متعاوني مشروع VAScage: أليخاندرا روميرو-مارتينيز، دينيزي مادونيا مميريفه، وريبكا هاردورب.

## مراجع مقترحة

- Cardoso LHD, Gnaiger E (2024) OXPHOS coupling and uncoupling. <https://doi.org/10.26124/bec.2024-0005>
- Gnaiger E (2020) Mitochondrial pathways and respiratory control. An introduction to OXPHOS analysis. 5th ed. <https://doi.org/10.26124/bec:2020-0002>
- Gnaiger E (2024) Complex II ambiguities — FADH<sub>2</sub> in the electron transfer system. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105470>
- Gnaiger E (2025) Mitochondrial respiratory control efficiencies in living cells. BEC Educ Series (in prep).
- Gnaiger E (2025) The protonmotive force – from motive protons to membrane potential. <https://doi.org/10.26124/becprep.2025-0003>
- Gnaiger E, Steinlechner-Maran R, Méndez G, Eberl T, Margreiter R (1995) Control of mitochondrial and cellular respiration by oxygen. <https://doi.org/10.1007/BF02111656>
- Gnaiger E et al — MitoEAGLE Task Group (2020) Mitochondrial physiology. <https://doi.org/10.26124/bec:2020-0001.v1>
- Hütter E, Renner K, Pfister G, Stöckl P, Jansen-Dürr P, Gnaiger E (2004) Senescence-associated changes in respiration and oxidative phosphorylation in primary human fibroblasts. <https://doi.org/10.1042/BJ20040095>
- Villani G, Attardi G (1997) In vivo control of respiration by cytochrome c oxidase in wild-type and mitochondrial DNA mutation-carrying human cells. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.4.1166>
- Villani G, Greco M, Papa S, Attardi G (1998) Low reserve of cytochrome c oxidase capacity *in vivo* in the respiratory chain of a variety of human cell types. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.48.31829>
- Yépez VA, Kremer LS, Iuso A, Gusic M, Kopajtich R, Koňářková E, Nadel A, Wachutka L, Prokisch H, Gagneur J (2018) OCR-Stats: Robust estimation and statistical testing of mitochondrial respiration activities using Seahorse XF Analyzer. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199938>

12. Zdrazilova L, Hansikova H, Gnaiger E (2022) Comparable respiratory activity in attached and suspended human fibroblasts. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264496>
13. Chance B, Williams GR (1955) Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. I. Kinetics of oxygen utilization. J Biol Chem 217:383-93.



حقوق النشر يحتفظ المؤلف بحقوقه لعام 2025. تُنشر هذه المقالة المُحكَّمة مفتوحة الوصول بموجب رخصة المشاع الإبداعي للنسب (Creative Commons Attribution License)، التي تُجيز الاستخدام والتوزيع وإعادة الإنتاج دون قيود في أي وسيط، شريطة نسب العمل إلى المؤلفين الأصليين وذكر المصدر. تبقى علامة © محفوظة للمؤلف، الذي منح مجلة BEC ترخيص نشر مفتوح للوصول لهذه المادة إلى أجل غير مسمى.