الفصل الأول

الكيمياء الحياتية Biochemistry

الكيمياء الحياتية : هو العلم الذي يتعلق بدراسة كلاً من الطبيعة الكيمياوية التي تؤلف تركيب خلايا الكائن الحي ، والتفاعلات الكيمياوية التي تتم في هذا الكائن الحي . وهو العلم الذي يزودنا بالتفسير الجزيئي للعمليات الحياتية . وهو الطريق الرئيس لتفسير طبيعة الآلية الحياتية . ولقد غدت الكيمياء الحياتية علماً مذهلاً منذ منتصف القرن العشرين وحتى الآن .

يمكن تقسيم موضوع الكيمياء الحياتية الى قسمين رئيسيين :-

1- **الكيمياء الحياتية الوصفية (التصويرية)** : وتتعلق بالتركيب الدقيق للمادة الحيوية .

2- **الكيمياء الحياتية الحركية** : وتتناول التغيرات الكيمياوية أو العمليات الأيضية metabolism التي تحدث في الأنظمة الحياتية .

الكيمياء الحياتية الوصفية للأنظمة الحياتية تكون معقدة جداً . حيث أن محتويات الخلية الحية غير متجانسة تماماً . فالخلية الواحدة وحتى ان كانت ابسط انواع الخلايا ، تتألف من الآف المواد الكيمياوية المختلفة ، عضوية وغير عضوية . إن فصل وتنقية وتشخيص هذه المواد الحياتية كانت من مهمات الكيمياويين الحياتيين ، ولدى ادخال التقنيات الحديثة الدقيقة (مثل الكروماتوكرافي والنبذ المركزي عالي السرعة وحيود الأشعة السينية (x-ray diffraction) اصبح في الأمكان دراسة الجزيئات الكبيرة macromolecules, المهمة أساسياً مثل متعدد السكريات ، البروتينات والأحماض النووية . ولقد ظلت مثل هذه الدراسات الوصفية الحياتية ، احدى الطرق الرئيسة للبحوث في الكيمياء الحياتية .

أما نواحي الكيمياء الحياتية الحركية فهي التفاعلات الضمنية والتحولات الكيمياوية للمواد الموجودة داخل الخلية . ولقد غدت في السنين الأخيرة تمثل الحالة الوثائقية للكيمياء الحياتية . فبينما حين يدرس الفيزيولوجي عمليات الأيض يعني التغيرات الكلية

للمادة والطاقة في الكائنات الحياتية ، فان كيمياوي الحياة يبحث المسارات الكيمياوية والمركبات الوسطية التي تشتمل عليها عمليات الأيض . وتكون نتيجة هذا البحث سلسلة تفصيلية لخرائط أيضية للهدم وكذلك للبناء الحيوي للسكريات والدهون والبروتينات وغيرها من المواد الاخرى .

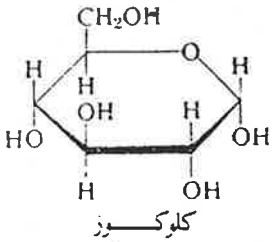
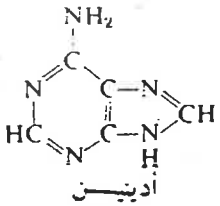
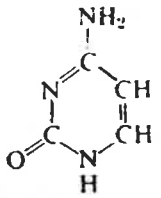
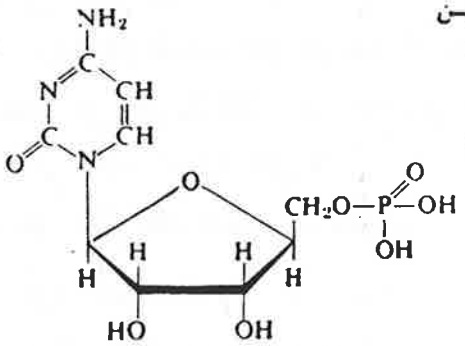
الكيمياء الحياتية وأقصى حدود الأستكشاف

أن ماسيبين في الفصول الآتية عن الكيمياء الحياتية ، ينبغي أن لايولد الأعتقاد بأن هذا العلم سيصبح قريباً مجالاً وثائقياً مكتملاً تماماً ، ففي الحقيقة . أن المعضلات الرئيسية لكيمياء الأنظمة الحية لاتزال قائمة ، ولم تحل بصورة أساسية . وان البرهان الدقيق للتراكيب الكيمياوية في العديد من المركبات ذوات الأوزان الجزيئية القليلة . غدت أكثر تعقيداً مما كان متوقعاً منها ، وذلك بسبب وجود ، العديد من المجاميع الوظيفية وكذلك الفعاليات الكيمياوية العالية في مثل هذه المركبات ، ولايزال التركيب لكثير من الجزيئات الكبيرة من الخلية غير معروف . كما أن الخرائط لمسارات العمليات الحياتية الوسيطية لازالت غير كاملة . وان الالية التفصيلية لعمل كثير من الانزيمات لم تزل مجهولة . كما أن المعلومات عن تحولات الطاقة في الخلية لازالت مراحلها الأولى . أما العوامل التي تسيطر وتنظم الفعالية الأيضية للخلايا الحية ، فالمعلومات عنها لازالت قليلة . وأما كيفية عمل العديد من الهورمونات فلا زال لغزا لدى كيمياوي الحياة . اما تطور وتفاضل الخلايا فبالرغم من التحري الكبير في هذا الميدان لكنه لازال هناك غموض فيه . ان الاسس الكيمياوية الحياتية لظواهر كالذاكرة والسلوك ، هي ايضاً في المرحلة التمهيدية . وهكذا لايزال الميدان مفتوحاً للدراسات في حقول الكيمياء الحياتية للوصول الى اقصى الحدود في هذا العلم .

الجزيئات الحياتية Molecules of life (Biomolecules)

أن الذرات الغالبة في تركيب الكائنات الحية هي الكاربون ، النتروجين ، الهيدروجين ، الاوكسجين ، الفوسفور ، والكبريت ، هذه الذرات تؤلف جزيئات المواد الحية . ويبين الجدول (1 – 1) تركيب الجزيئات الحياتية الصغيرة المهمة وهي الاحماض الامينية . السكريات ، الاحماض الدهنية وكذلك البيوريات Purines والبايرميدينات

جدول (1 – 1) الجزيئات الحياتية الأساسية :

جزيئات صغيرة	المكونات الذرية	مثال (الصيغة التركيبية)	الجزيئات الكبيرة المشتقة
أحماض أمينية	كاربون . نتروجين اوكسجين (كبريت)	$CH_3CHCOOH$ NH_2 الانين	بروتين
سكريات	كاربون . هيدروجين اوكسجين	 كلوكوز	كلايكوجين . نشا
احماض دهنية	كاربون . هيدروجين اوكسجين	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$ حامض بالمتيك	دهون
بيورينات	كاربون . هيدروجين . اوكسجين . نتروجين	 اديتين	(نيوكليوتيدات) احماض نووية DNA RNA
بايريميدينات		 سايتوسين	
نيوكليوتيدات	كاربون . هيدروجين اوكسجين . نتروجين . فوسفور .	 حامض سايتيديليك	احماض نووية DNA RNA

pyrimidines والنيوكليوتيدات . nucleotides . إن هذه الجزيئات الصغيرة تملك اهمية (ادوار) حياتية مستقلة ، وهي ايضاً تعمل كمكونات للجزيئات الحياتية الكبيرة macromolecules والتي هي على التالي : البروتينات ، متعدد السكريات ، الدهون والاحماض النووية .

ان جميع الخلايا الحياتية تحتوي على الماء كأحد المكونات الرئيسية . أما بقية ماتحتويه الخلايا بكثرة فهي البروتينات والأحماض النووية والليبيدات والكاربوهيدرات (انظر جدول 1 – 1) مع بعض الأملاح الشائعة . ومما يثير الدهشة ، هو انه في مملكتي النبات والحيوان هناك توافق في تكرار الوحدات الحياتية الصغيرة المكونة للجزيئات الحياتية الكبيرة المهمة – البروتينات والأحماض النووية فلقد وجد أن هناك عشرين حامضاً أمينياً تعمل نفسها ، مكونات لجميع البروتينات في كل الخلايا (الفصل 5) وأن هناك اثنين من قواعد البيورين وثلاث من البايريميدين ، هي ذاتها تؤلف تركيب النيوكليوتيدات للأحماض النووية جميعاً (الفصل 8) . وهناك مركبات أصغر ، متوحدة الوجود والوظيفة في كل من خلايا النبات والحيوان مثل المركب أدينوسين ثلاثي فوسفات ATP (الفصل 9) الذي يستخدم لحفظ ونقل الطاقة .

اضافة للتشابه في المكونات الكيمياوية ، فأن خلايا جميع الكائنات الحية تشترك في مسارات أيضية عامة (أنظر الفصل 10) .

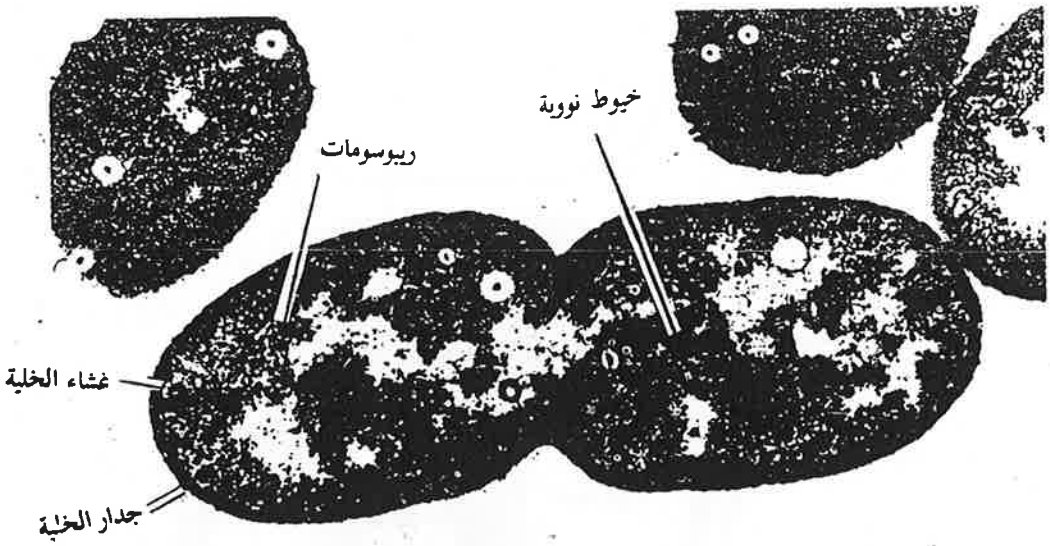
الخلية ونظامها الحياتي

بالرغم من أن الكائن الحي يبدو متجانساً في التركيب نسبياً الا أنه يمثل مجموعة من الوحدات المجهرية التي تعرف بالخلايا ، وتعمل هذه الوحدات بتناسق تام لاستمرار الحياة في الكائن الحي . وبهذا فأن الخلية تمثل الوحدة الأساسية للحياة . وهي بذلك أصغر تركيب في الكون قادر على النمو والتكاثر . ان مايدور في الخلية رغم صغرها ودقة تركيبها شيء مذهل حقاً . ففي هذه الخلية التي لاترى الا بالمجهر تتم المئات من التفاعلات الكيمياوية القائمة على نظام أقتصادي متين ودقيق .

وعند تأمل الخلية (أنظر شكل 1–2 ، جـ) وما يدور فيها من عمليات وتفاعلات كيمياوية غاية في الدقة والنظام تتجلى عظمة المقدرة الالهية في دقة الخليقة وابداعها في تنسيق النظم .

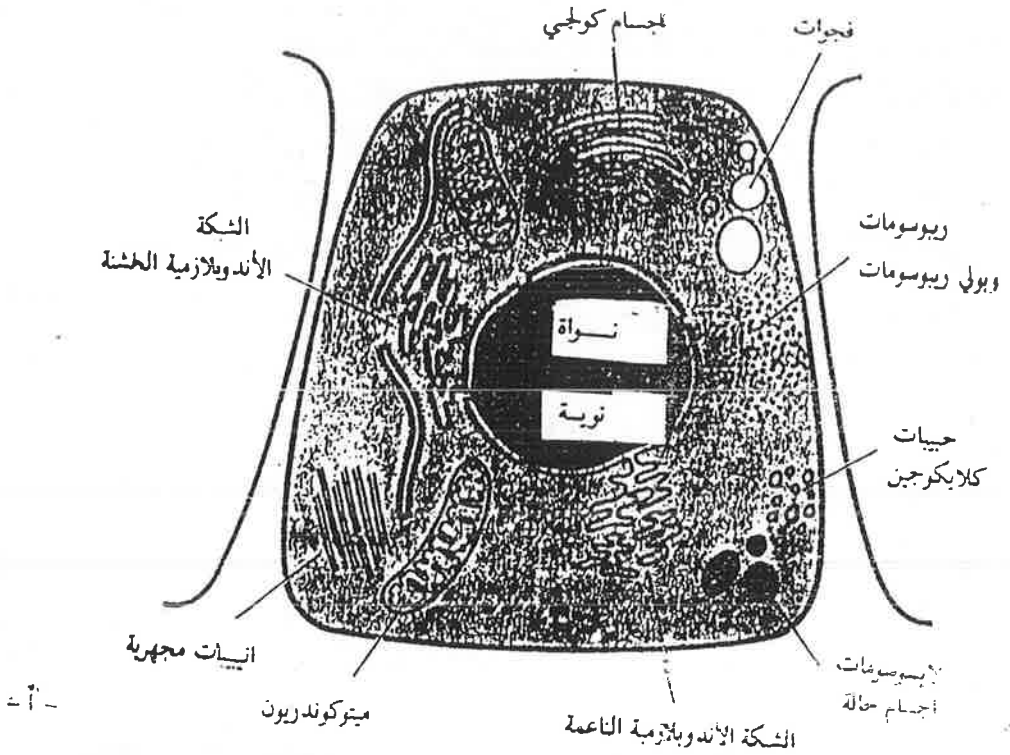
ولدراسة التفاعلات الكيمياوية التي تحصل في الخلية وعلاقتها بالوظيفة والتركيب الخلوي ، فإنه يستوجب أن نتعرف على الخلية سواءاً كانت نباتية أو حيوانية .

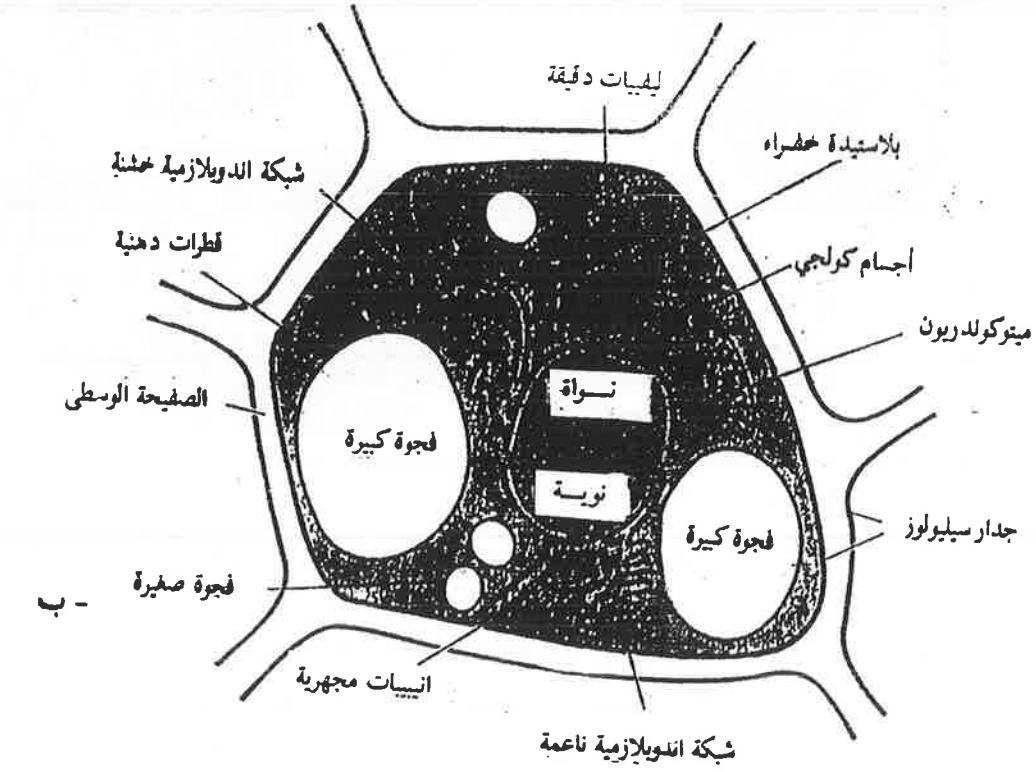
على أساس الحجم والتركيب للخلية قسمت هذه الى صنفين رئيسين ، خلايا بدائية النواة Prokaryotic cells وهذه تكون صغيرة جداً وبسيطة التركيب ، يحيط الخلية الواحدة منها جدار منفرد ، ولاتحتوي الخلية بدائية النواة على نواة محاطة بغشاء وكذلك لاتحتوي على عضيات organells محاطة بأغشية . وتحتوي غالباً على كروموسوم واحد . وتتمثل هذه بخلايا البكتريا والطحالب الزرقاء– الخضراء (بشكل 1 – 1) . أما الصنف الثاني فيدعى الخلايا حقيقية النواة Eukaryotic cells وهذه أكبر وأكثر تعقيداً بحوالي 1000 – 10000 مرة من الخلايا بدائية النواة وتحوي الخلية حقيقية النواة إضافة للغشاء الخلوي على أغشية تحيط بالنواة وبالعضيات الموجودة داخلها . كما تحتوي على كروموسومات عديدة وتتكاثر بالأنقسام غير المباشر . ويتمثل هذا الصنف بالخلايا الموجودة في الحيوانات والنباتات الراقية (شكل 1 – 2) .



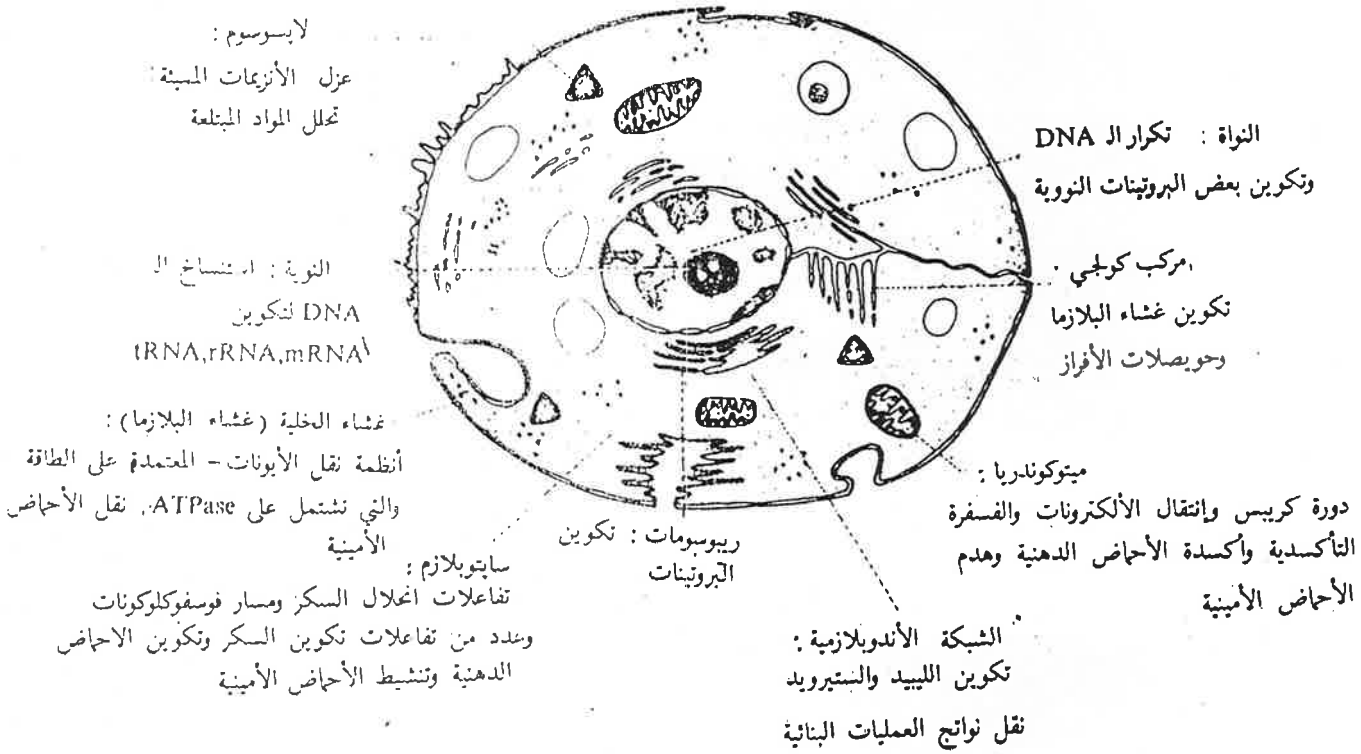
شكل (1 – 1) صورة الكترونية دقيقة لخلايا بكتيرية Diplococcus Pneumoniae يظهر الأنقسام النووي للخلية .

وتختلف البنية الخلوية باختلاف الوظائف الحياتية المتخصصة لها (شكل 1 – 3) . فالخلية النباتية عامة تحتوي على العضيات الموجودة في الخلية الحيوانية نفسها كما تحتوي بالأضافة الى ذلك على البلاستيدات الخضراء Chloroplasts وعلى عدد من الفجوات الكبيرة . كما انها محاطة بجدار صلد يحتوي على سيليولوز (شكل 1 – 2 ، ب) .



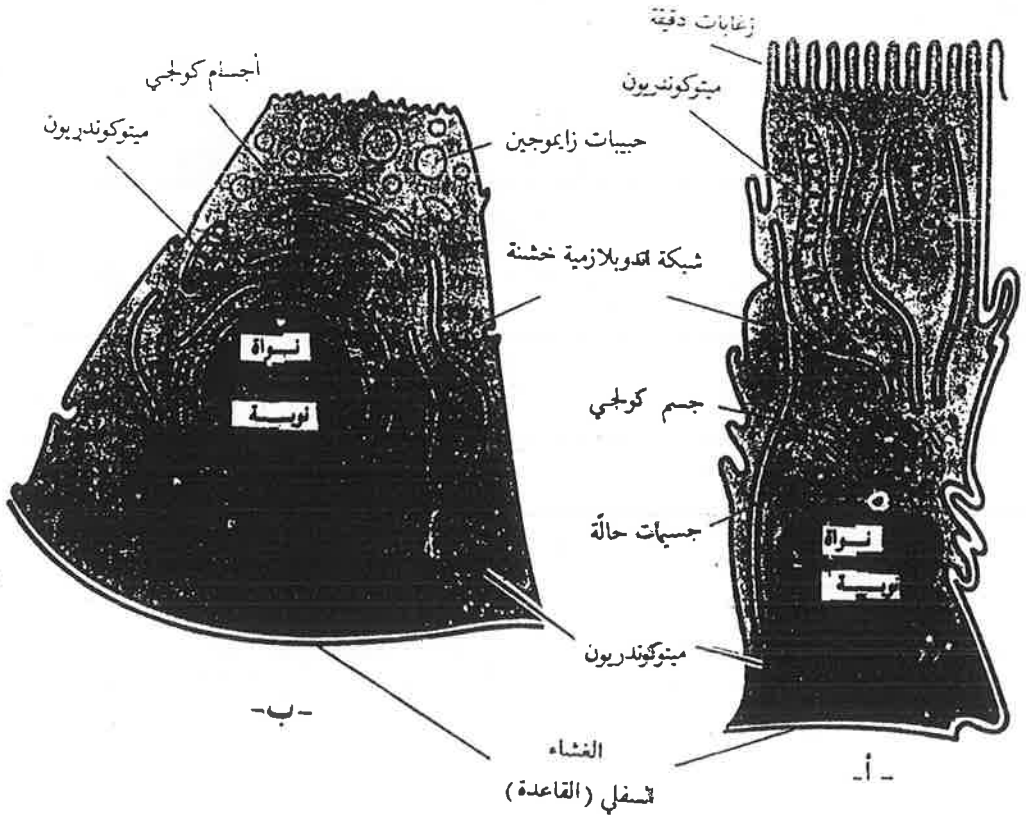


شكل (2-1) أ: خلية حيوانية عامة
ب: خلية نباتية عامة



شكل (1-2) جـ الوظائف الكيموحياتية لعضيات الخلية

أما الخلية المتخصصة مثل الخلية الحيوانية البنكرياسية ، فهي نموذج للخلية المتخصصة في إنتاج كميات كبيرة من الأنزيمات التي تساعد على الهضم. وبسبب هذه الوظيفة ، فإن هذا النوع من الخلايا يتميز باحتوائه على اعداد كبيرة من عضيات الميتوكوندريون mitochondrion وكذلك على عدد كبير من الشبكات الأندوبلازمية endoplasmic reticulum (شكل 1 – 3 – أ) . وكذلك خلية الأمتصاص العمود لغشاء الأمعاء المخاطي ، هي واحدة من الخلايا المتخصصة جداً لعملية الأمتصاص بكفاءة عالية . ولتحقيق هذه الوظيفة ، فإن المساحة السطحية لنهايات هذا النوع من الخلايا والتي تكون مواجهة للتجويف المعوي تكون واسعة جداً بسبب وجود زغابات دقيقة . وهكذا فإن هناك علاقة أو ترابطاً بين تركيب الخلية ووظيفتها . والخلايا مهما أختلفت في شكلها وحجمها وتركيبها ووظيفتها فإنها جميعاً لها عدد من المزايا المشتركة (شكل 1 – 2) . فالخلية تتضمن الغشاء الخلوي والسايتوبلازم والنواة والميتوكوندريا والشبكة الأندوبلازمية والريبوسومات وأجسام كولجي والجسيمات الحالة والفجوات والأجسام المجهرية . إضافة الى وجود البلاستيدات الخضراء في الخلية النباتية .



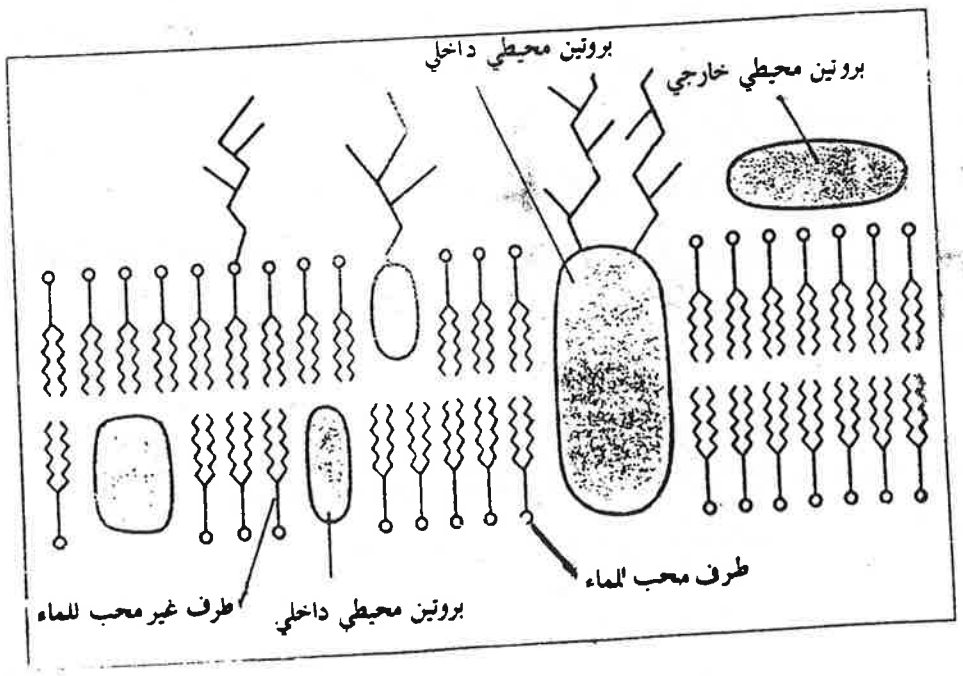
شكل (1-3) - أ - خلية بنكرياسية (متخصصة)
- ب - خلية امتصاص عمودية للغشاء المخاطي المعوي (متخصصة)

اجزاء الخلية والعمليات الحياتية التي تتم فيها

غشاء الخلية

Cell membrane

أن عضيات الخلية تكون محاطة جميعاً بجدار أو غشاء خلوي ويلعب هذا الغشاء دوراً فعالاً في مرور المواد الغذائية والنفايات الى داخل وخارج الخلية. ويدعى غشاء الخلية ايضاً غشاء البلازما plasma membrane. ان غشاء البلازما في كل من خلايا الحيوان والنبات والبكتريا يتكون من معقدات بروتين ودهون مفسفرة شكل (1 – 4). ان القابلية النفاذية للاغشية الحية لم تفهم تماماً لحد الآن. ومعظم الخلايا تكون مغمورة في سائل غني بأيونات الصوديوم والكلوريد وقليل من أيونات البوتاسيوم، بينما تكون محتويات الخلية غنية بايونات البوتاسيوم وقليل من أيونات الصوديوم والكلوريد. وهكذا فان الاغشية الخلوية تشتمل على عملية النقل الفعال "active transport" اي حركة الايونات او الجزيئات من محيط ذي تركيز واطئ عبر الغشاء الخلوي الى محيط ذي تركيز اعلى. ان مثل هذه الحركة التي هي معاكسة لتدرج التركيز تحتاج الى طاقة بشكل أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) وبهذا فإن هذه العملية تشمل فعل انزيمات معينة تعمل على تكوين هذه الطاقة. أما الجزيئات الكبيرة، فعلى العموم، لاتمر مباشرة خلال غشاء الخلية ولكنها يمكن ان تؤخذ الى داخل الخلية بعملية امتصاص خلوية



pinocytosis وهذه تبدأ بتسنين الغشاء الخلوي لتكوين وعاء امتصاص يعمل على ابتلاع الجزيئات الكبيرة وتكوين الفجوة او جسيمات حالة Lysosmes داخل سايتوبلازم الخلية (أنظر الفصل 15 ، تأثيرات الهورمون على الاغشية الخلوية).

السايتوبلازم Cytoplasm

السايتوبلازم هو الكتلة البروتوبلازمية حيث تكون عضيات الخلية مطمورة فيه. ومن المعتقد في الوقت الحاضر إن جميع المركبات الأساسية والجزيئات الكبيرة التي لاتتحد مع عضيات محددة توجد في السايتوبلازم. ومعظم الأنزيمات توجد في السايتوبلازم.

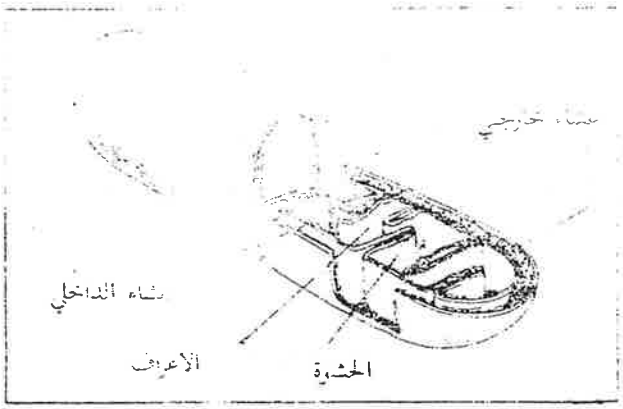
النواة Nucleus

النواة هي عضية كروية أو بيضوية الشكل، يحيط بها غشاء مزدوج يدعى غشاء النواة، حيث يعمل على تنظيم أنسياب المواد الى داخل وخارج النواة. وفي كثير من الخلايا، يكون الغشاء الخارجي مرتبطاً مع الغشاء النووي بقناة أو أكثر تمر خلال السايتوبلازم كما أنه يوجد عادة ارتباط بين الشبكة الأندوبلازمية وبين الغشاء النووي المزدوج. وتحتوي النواة على الكروموسومات chromosomes التي تتألف من الحامض النووي اللاوكسجيني deoxyribo nucleic acid (DNA) ومن بروتينات قاعدية تدعى الهيستونات histones وتحتوي النواة ايضاً على جسيمة واحدة أو جسيمات كروية كثيفة وصغيرة تدعى النوية أو النويات nucleoil، حيث تشترك هذه في عمليات تكوين الحامض النووي الريبوزي ribo nucleic acid (RNA). يكون الحامض النووي اللاوكسجيني في خلايا الحيوانات الراقية أثناء الراحة؛ منتشراً في الخلية بشكل غير محدد، ويدعى كروماتين Chromatin، وخلال فترة أنقسام الخلية ينتظم هذا بشكل كروموسومات مميزة. وتعتبر النواة أهم مكونات الخلية فهي مركز نشاطها وهي تحمل الصفات الوراثية وتنقلها من خلية الى اخرى ومن جيل لآخر وذلك عن طريق الانقسام الذي تلعب فيه الدور الرئيس.

الميتوكوندريا Mitochondria

إن كلاً من هذه العضيات لها شكل بيضوي ممتد، وتكون محاطة بغشاء ثنائي، تكون الطبقة الخارجية فيه صقيلة بينما تكون الطبقة الداخلية ذات طيات عديدة ممتدة الى داخل تجويف العضية. ان هذه الطيات الداخلية التي تشبه الرفوف تسمى الاعراف

cristae وتحوي الانزيمات التي تعمل على تكوين الـ ATP بطريقة الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation. وتحتوي الحشوة matrix الموجودة في الحيز الداخلي للميتوكوندريون على بروتينات ودهون متعادلة ودهون مفسفرة وأحماض نووية وكذلك على الأنزيمات اللازمة لدورة كريبس Krebs cycle (شكل I – 5). وأن الأحماض النووية في الميتوكوندريا تكون أغلبها من نوع RNA وفيها القليل من DNA، وهذا معاكس لما هو عليه في النواة. إن إنتاج الطاقة بشكل ATP بوساطة عمليات الأكسدة الرئيسة والفسفرة التأكسدية تعد الوظيفة الأولية للميتوكوندريا ولهذا سميت ببيوت الطاقة للخلية Power houses of the cell. ان عدد الميتوكوندريا في كل خلية يعتمد على مدى مستلزمات الخلية من الطاقة. مثلاً. الخلايا التي تنتج كميات كبيرة من البروتينات لتصديرها خارجاً تحتاج الى طاقة كبيرة لذا يوجد عدد كبير من الميتوكوندريا.



شكل (I – 5) تركيب الميتوكوندريون

الأجسام المجهرية (الدقيقة) Microbody Peroxisome

عبارة عن اوعية ذات أغشية فردية. وتحتوي على الأنزيمات كاتاليس Catalase والأنزيمات المؤكسدة للاحماض الأمينية D – amino acid oxidase ويوريت اوكسيديس urate oxidase وغيرها من الأنزيمات المؤكسدة. وتشارك الأجسام المجهرية في أكسدة أغذية معينة. ويكون الـ H_2O_2 هو ناتج أختزال الأوكسجين في هذه العضيات، حيث يتفكك ليكون ماء و أوكسجين.

الشبكة الاندوبلازمية والريبوسومات Endoplasmic reticulum and ribosomes

الشبكة الاندوبلازمية عبارة عن مجموعة من القنيوات الغشائية المتفرعة المغلقة والتي تخترق السايتوبلازم ولاتفتح فيه ، ولكنها تصل مابين الغشاء النووي وغيره من الاغشية المحيطة بالسايتوبلازم والعضيات الأخرى. ويوجد في الخلية نوعان من الشبكة الأندوبلازمية ، احداهما ملساء السطح. والاخرى خشنة السطح مغطاة بحبيبات قاتمة تحوي 80% من الـ RNA الموجود في الخلية. وتسمى هذه الحبيبات بالريبوسومات ribosomes. وقد توجد الريبوسومات متحدة مع بعضها مكونة سلسلة تشبه المسبحة تسمى بالريبوسومات المتعددة أو Polysomes وهذه تتكون من اتصال عدد من الريبوسومات بجزيئة واحدة من الـ RNA الساعي. وتعد الريبوسومات أماكن تكوين البروتينات (انظر الفصل الثامن).

أجسام كولجي Golgi bodies

أجسام كولجي عبارة عن حويصلات vesicles مرصوصة في صفوف متوازية. ذات أغشية ملساء. وغالباً مايكون جسم كولجي مرتبطاً بقناة ويعمل كمحطة في طريق نقل المواد التي تنتج من العضيات الأخرى. مثلاً. في بعض الخلايا تعمل أجسام كولجي على خزن البروتينات المتكونة في الشبكة الاندوبلازمية. وذلك بصورة مؤقتة. كي تنقل وتفرز خارجاً من خلال الغشاء الخلوي. ويعتقد أن أجسام كولجي تساعد في تكوين غشاء الخلية كما يعتقد أيضاً بأنها تقوم بأفراز بعض المواد الخاصة مثل الهورمونات.

الجسيمات الحالة Lysosomes

إن هذه العضيات تكون كروية الشكل. وتحتوي على عدد من الأنزيمات المحللة hydrolase التي لها درجة pH مثلى في مدى حامضي. ان طبيعة الغشاء للجسيم الحال تكون بروتينية دهنية وهذا يمنع الانزيمات التي في الداخل من الانفلات، خارجاً الى سايتوبلازم الخلية. وعندما تموت الخلية او تصاب باذى ويتمزق الغشاء للجسيم الحال فأن الأنزيمات المحللة ستحرر وتؤدي الى تحليل (هضم) محتويات الخلية تحللاً ذاتياً.

Vacuoles

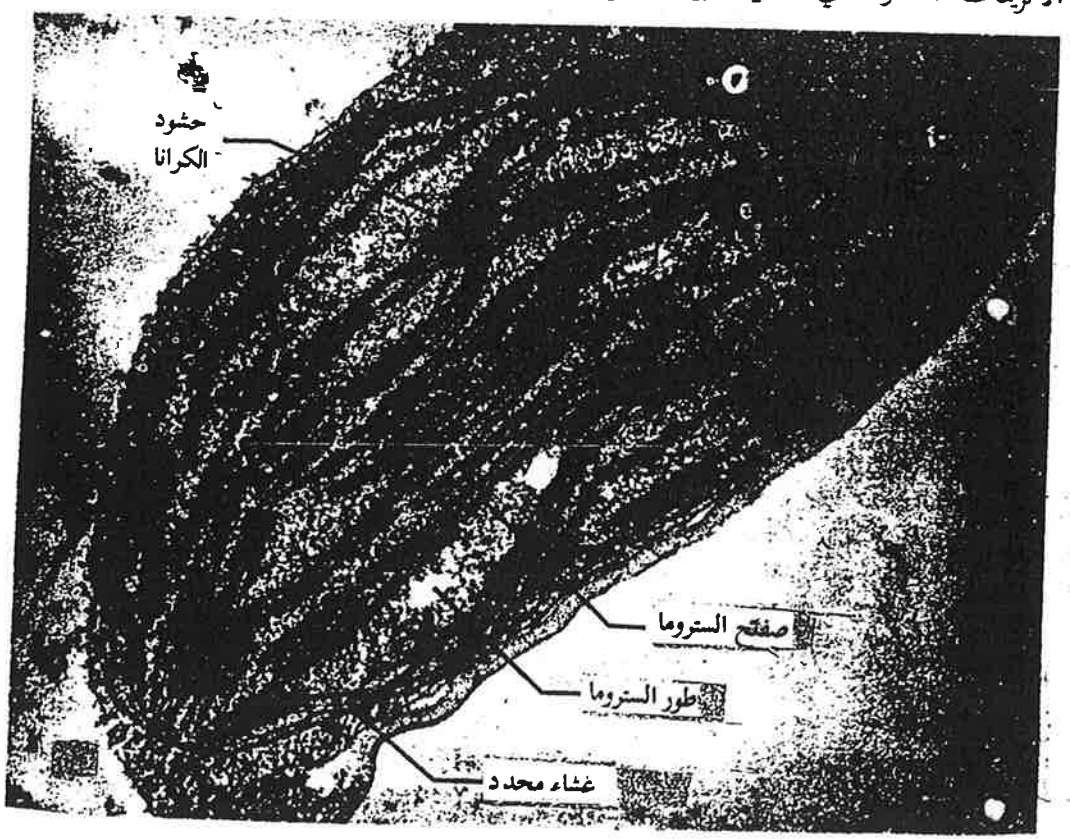
الفجوات

ان هذه الدقائق تكون ذات شكل كروي . وغالباً ماتكون بالقرب من اجسام كولجي وبالقرب من القنوات التي تشارك في عملية ادخال أو افراز المواد الى داخل وخارج الخلية . وتعمل الفجوات كمخزن مؤقت او كأجسام تساهم في عملية ازاحة جسم غريب من الخلية .

Chloroplasts

البلاستيدات الخضراء

تحوي الخلايا النباتية دقائق ذات صبغة عالية . تدعى الواحدة منها بالبلاستيدة الخضراء . وتحتوي هذه الدقائق على صبغة خضراء (كلوروفيل) وهذه تلعب دوراً رئيساً في عملية البناء الضوئي photosynthesis . ويحتوي غشاء البلاستيدة الخضراء على تراكيب غشائية بشكل صفائح تدعى كرانا grana (شكل 1–6) وتتركز مادة الكلوروفيل والدهنيات في الكرانا حيث تحصل عملية البناء الضوئي . ويملىء الكلوروبلاست مادة ذات طبيعة بروتينية تدعى سترووما stroma (المادة الاساسية) ، وهذه تحتوي على الانزيمات المشتركة في عملية تثبيت ثاني اوكسيد الكربون في البناء الضوئي .



تمرينات الفصل الأول

1– ماهي الجزيئات الأربع الرئيسة التي تكون الكتلة الرئيسة للخلية الحية.

2– كيف تميز الخلايا حقيقة النواة عن الخلايا بدائية النواة

3– لماذا عني الكيمياويون الحياتيون بدراسة الميتوكوندريا لسنوات عديدة.

الفصل الثاني

الماء والمحاليل

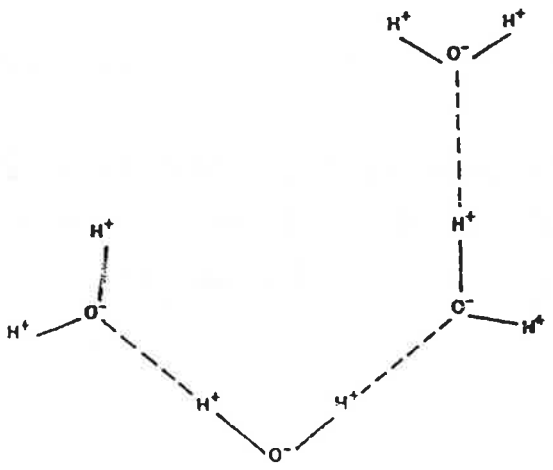
Water and Solutions

خصائص الماء :

يحتوي جسم الكائن الحي على أعلى نسبة من جزيئات الماء تقدر بـ 70% او أكثر من وزن الجسم مقارنة بالجزيئات الاخرى. وفضلاً عن وجود الماء بغزارة على سطح المعمورة فإنه يمتلك خواص كيمياوية وفيزياوية فريدة بحيث تلائم جداً الانظمة البايولوجية. إن معظم هذه الخواص مشتقة من القطبية Polarity ، ومن الآصرة الهيدروجينية Hydrogen bonding التي تملكها جزئية الماء.

١ – قطبية جزئية الماء Polarity of water Molecule

نظراً للكهربائية السالبة electronegativity لذرة الاوكسجين وزاوية الآصرة bond angle مابين ذرتي الهيدروجين، اصبحت جزئية الماء قطبية، فذرة الاوكسجين تحمل شحنة سالبة جزئياً، وكل من ذرتي الهيدروجين تحمل شحنة موجبة جزئياً (انظر الشكل 2–1).



شكل (2–1) دور الاواصر الهيدروجينية في تركيب الماء الموضحة بالخطوط المتقطعة

ولكون الماء مركباً قطبياً فعليه يعد مذيباً جيداً للمركبات القطبية ، ولكنه غير قابل للامتزاج بالمركبات غير القطبية الحاوية على مجاميع كارهة للماء hydrophobic groups .

٢ – الآصرة الهيدروجينية لجزيئة الماء Hydrogen bonding of water molecule

تتكون الأصرة الهيدروجينية على العموم من تجاذب الحث الكهربائي electrostatic attraction مابين ذرة سالبة كهربائياً (عادة الاوكسجين او النتروجين) مع ذرة الهيدروجين المرتبطة بآصرة تساهمية مع ذرة اخرى سالبة كهربائياً . فجزيئة الماء في الحالة السائلة اذن لها القابلية على تكوين اواصر هيدروجينية مع جزيئات الماء الاخرى كما في الشكل 2–1 . ونظراً لاحتواء جزيئات الماء على هذه الخاصية فانه يمتلك الصفات الأتية :

١ – ارتفاع درجة حرارة التبخر Heat of vaporization

إن الكمية العالية من الحرارة وقدرها 540 سعرة / غم اللازمة لتبخير غرام واحد من الماء لها فائدة كبيرة للمحافظة على كمية الماء داخل الجسم بحيث ان تبخر الماء يصبح اقل مايمكن .

٢ – درجة انصهار عالية High melting point

تعد درجة انصهار الماء عالية اذا ما قورنت بدرجات انصهار المذيبات الاخرى كالميثانول والايثانول والبروبانول والاستيون والكلوروفورم . ان الاهمية البايولوجية لارتفاع درجة انصهار الماء تظهر في المحافظة على الكائنات الحية من الانجماد ، اذ كلما زادت درجة حرارة الانصهار تطلب رفع تلك الحرارة العالية من السائل لتحويله الى الصلب .

٣ – قابلية استيعاب عال للحرارة High heat capacity

إن كمية الحرارة اللازمة لرفع درجة حرارة غرام واحد من الماء تقدر بسعرة حرارية واحدة . ان هذه الكمية من الحرارة تعد عالية بالنسبة للماء . ان الفائدة البايولوجية المتوخاة من هذه الصفة هي ان الكائن الحي بامكانه أن يكتسب او يفقد حرارة عالية نسبياً بأقل مايمكن من تغيير في درجة حرارة الجسم .

عند إذابة مادة صلبة في سائل فإن هنالك ثلاثة امور تتم وهي :

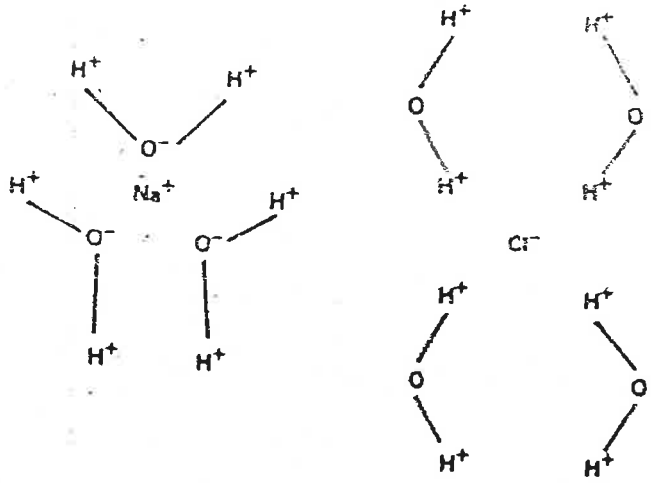
١- تكسر الاواصر التي تربط بين الجزئيات او الايونات للمركب الصلب .

٢- تكسر الاواصر التي تربط بين جزئيات السائل (المذيب) .

٣-تشكيل أواصر جديدة مابين جزئيات السائل المذيب وجزئيات أو أيونات المركب المذاب .

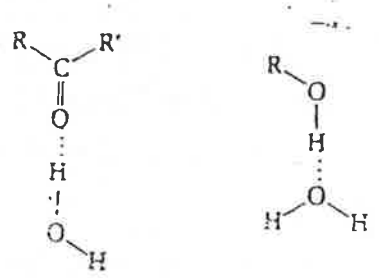
ولما كان الماء مركباً قطبياً Polar عالياً ، فهو مذيب جيد للجزئيات القطبية والأيونية ومن الامثلة على ذلك :

١- يستطيع الماء أن يذيب ملح الطعام حيث ان الايونات تترتب بحيث تكون أيونات الصوديوم الموجبة قريبة من ذرات الاوكسجين الحاملة للشحنة السالبة في حين تكون أيونات الكلوريد السالبة محاطة بذرات الهيدروجين الحاملة الشحنة الموجبة (شكل 2-2) .



الشكل (2-2) ترتيب جزيئات الماء حول ايونات الصوديوم والكلوريد في المحلول .

٢- ومن المركبات الاخرى التي تذوب في الماء هي المركبات العضوية الحاوية على مجاميع قطبية ، ومن هذه المركبات السكريات والكحولات والالديهايدات والكيتونات . ويعزى ذوبان هذه المركبات الى ميل جزئية الماء الشديد الى تكوين آصرة هيدروجينية مع مجاميع الهيدروكسيل للسكريات والكحولات ، او مجاميع الكاربونيل للالديهايدات والكيتونات ، كما هو موضح في الشكل (2-3) .



الشكل (2 – 3) تواصر هيدروجينية (أ) بين الماء والكحولات (ب) بين الماء ومجاميع الكربونيل.

ذوبان المركبات غيرالقطبية Solubilisation of non – polar compounds

ان معظم المركبات الموجودة في الانسجة الحية هي قطبية سريعة الذوبان في الماء، غير ان هناك بعض المركبات غير القطبية كالدهون مثلاً. ويتوجب على هذه المركبات ان تنتقل في المحلول الى الانسجة المختصة لكي تشارك في التفاعلات الحياتية. ولكي تتحول المركبات غير القطبية الى مركبات ذائبة في المحلول يجب ان ترتبط بطريقة اخرى قطبية ذائبة في الماء. ومن الامثلة الحيوية على ذلك مايأتي:

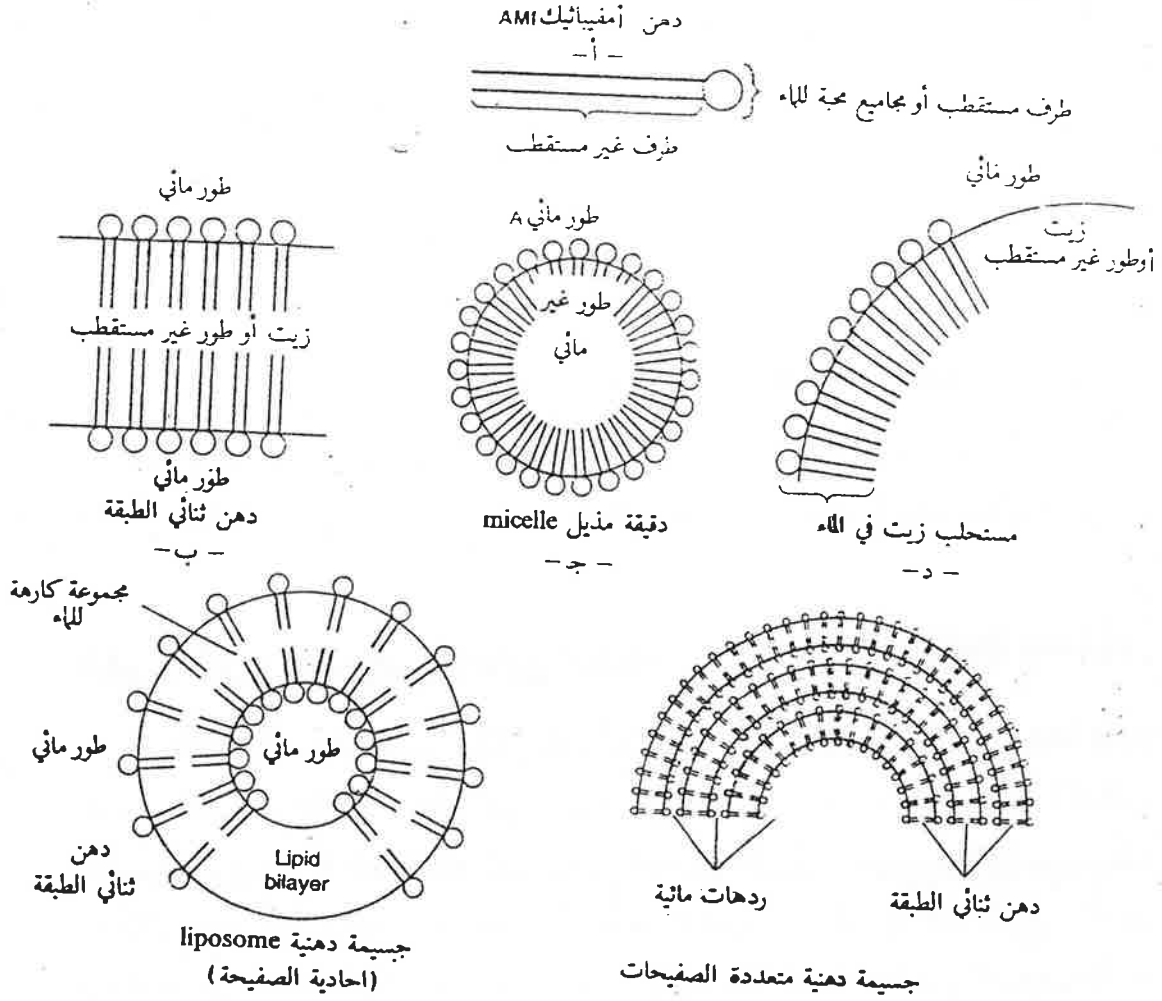
١ – الاتحاد مع بروتينات مصل الدم Association with plasma proteins

تعد بروتينات مصل الدم مثل الالبومين Albumin خير ناقل لكثير من المركبات غير القطبية كالاحماض الدهنية والبليروبين bilirubin وبعض العقاقير كالپنسلين والاسبرين. حيث تحتوي جزيئة الالبومين على سلاسل جانبية مشحونة كهربائياً، فهي اذن قطبية وذائبة في الماء. وفي نفس جزيئة الالبومين مناطق غير قطبية حيث تعد موقعاً للاتحاد مع المركبات غير القطبية.

٢ – تكوين المذيلات Micelles formation

إن الدهون عموماً غير ذائبة في الماء، حيث تحوي عموماً على مجاميع غير مستقطبة (هايدروكاربونية). إلاّ أن الاحماض الدهنية والدهون المستقطبة مثل الدهون الفوسفاتية والإسفنجية وأملاح الصفراء وغيرها (انظر فصل 4) تحوي جميعاً مجاميع مستقطبة أيضاً وبهذا فإن قسماً من جزيء هذا الدهن يكون كارهاً للماء (غير ذائباً في الماء) hydrophobic، وقسماً منه محباً للماء (ذائباً في الماء) hydrophilic. ويطلق على مثل هذه الدهون بالدهون القطبية – غير القطبية المزدوجة (أمفيباثيك amphipathic) شكل (2 – 4 – أ).

وعند تواجد مثل هذه الدهون (وبتركيز حرج) في وسط مائي فإنها تكون تجمعات (مذيلات) تدعى ميسيلس micelles. حيث أنه وبصورة تلقائية تتجه المجاميع غير المستقطبة (السلاسل الهيدروكاربونية) نحو الداخل، بعيداً عن الطور المائي، متجاذبة مع بعضها بوساطة قوى ڤاندر ڤالس Vander walls، بينما تتجه المجاميع المستقطبة الى الخارج مرتبطة بالطور المائي شكل (2 – 4 – جـ). وقد تذوب الدهون غير المستقطبة في الوسط المائي مكونة مستحلبات emulsions(وهذه دقائق او تجمعات أكبر من المذيلات) وذلك بإضافة مواد استحلاب emulsifying agents (مثل الليسيثين). إن املاح الصفراء bile salts، تكون مذيلات وجسيمات دهنية (ليبوسومات) liposomes في الوسط المائي، وبهذا تكون مهمة في تسهيل عملية هضم وأمتصاص الدهون. ويعتبر التركيب الأساسي للأغشية البايولوجية (الحيوية) عبارة عن طبقة ثنائية bilayer من دهون قطبية – لاقطبية مزدوجة amphipathic، شكل (2 – 4).



شكل (2–4) : – تكون الأغشية الدهنية، المذيلات، المستحلبات والجسيمات الدهنية، من الدهون الامفيباثيكيه Amphipathic (دهون مستقطبة– غير مستقطبة مزدوجة).

Salts & Ions

الأملاح والأيونات

الاملاح ضرورية للمحافظة على الضغط الأزموزي والتوازن الحامضي- القاعدي للخلية. إن زيادة تراكيز الايونات داخل الخلية يزيد الضغط الأزموزي وبالتالي يسمح بدخول الماء الى داخل الخلية. أن تراكيز الأيونات في السائل الخلوي يختلف بأختلاف نوعية الأيونات. فعلى سبيل المثال تكون تراكيز ايونات البوتاسيوم والمغنيسيوم داخل الخلية عالية في حين أن ايونات الصوديوم والكلوريد تكون موجودة بشكل رئيسي خارج الخلية. كما يعد الفوسفات المصدر الرئيس داخل الخلية كما تحتوي الخلية على ايون البيكاربونات. اما ايونات الكالسيوم فهي موجودة في كل من خلايا الدم. اما في العظام فترتبط ايونات الكالسيوم مع ايونات الفوسفات والكاربونات لتكون ترتيبات بلورية. وتوجد الفوسفات في الدم والسوائل النسيجية على شكل أيون حر. ولكن اكثر الفوسفات يكون مرتبطاً على شكل دهون مفسفرة phospholipids ونيوكليوتيدات nucleotides وبروتينات مفسفرة phosphoproteins وسكريات مفسفرة suger phosphates. وهناك الفوسفات الأحادية $H_2PO_4^-$ والفوسفات الثنائية HPO_4^{--} التي تعد منظماً لتثبيت pH الدم وسوائل الأنسجة.

وهناك أيونات اخرى موجودة في الأنسجة كالكبريتات والكاربونات والبيكاربونات والمغنيسيوم والأحماض الأمينية. وهناك معادن موجودة باشكال غير متأينة كالحديد الذي يوجد في جزيئة الفيريتين Ferritin والسايتوكرومات Cyochromes وبعض الأنزيمات مثل الكتاليس Catalase وسايتوكروم اوكسيديس Cytochrome oxidase.

وأخيراً هناك آثار قليلة من المعادن منها المنغنيز والنحاس والكوبلت واليود والسلينيوم والنيكل والمولبدنيوم والزنك تعد ضرورية لعمل بعض الأنزيمات ولادامة فعالية الخلية.

pH and Buffers

الرقم (الأس) الهيدروجيني والمحاليل المنظمة

تتم التفاعلات الحياتية في محاليل مائية أبقيت قريبة من التعادل وذلك بوساطة وجود المحاليل المنظمة buffers، التي هي مزيج من حامض ضعيف وملح ذلك الحامض. الحامض القوي مثل HCl يتفكك كلياً بعكس الحامض الضعيف الذي يتفكك جزئياً وهذا التفكك يهبط أكثر بوجود ملح الحامض. الرقم الهيدروجيني pH في هذا المزيج، الذي هو اللوغاريتم السالب لتركيز أيون الهيدروجين، يكون دالة لنسبة الحامض الضعيف والملح

العائد له ، ويمكن قياسه بوساطة معادلة هيندرسون– هاسيلبالج Henderson– Hasselbalch equation. ان السوائل الخلوية للأنسجة تكون منظمة (محافظة) بوجود أملاح البيكربونات والفوسفات وكذلك بوجود التراكيز العالية من البروتينات.

وحيث ان التفاعلات الحياتية تحدث في وسط مائي أبقي على الأغلب قريباً من التعادل ، لذا فأنه يتوجب هنا بيان خواص الأحماض والقواعد والمحاليل المنظمة بأختصار شديد.

ان أفضل التعريفات للأحماض وللقواعد في الكيمياء الحياتية هي تعريفات برونيستيد Bronsted ، الذي عرّف الحامض بأنه المادة التي تهب بروتون وعرّف القاعدة بأنها المادة التي تتقبل بروتون. ويوجد لكل حامض ، قاعدة مقترنة به conjugate base كما يوجد لكل قاعدة ، حامض مقترن بها conjugate acid ، ويكون الأختلاف نتيجة بروتون مفقود أو مكتسب.

معادلة هيندرسون– هاسيلبالج The Henderson– Hasselbalch Equation

إعتبر HA يمثل حامض و A يمثل القاعدة المقترنة به، يمكن تمثيل تفكك هذا الحامض كما يأتي :

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

ان ثابت تأين او تفكك هذا الحامض K_a . يعرف بمدلول التوازن :

$$K_a = \frac{[H^+]\ [\bar{A}]}{[HA]} \qquad (1-2)$$

حيث تشير الأقواس المربعة الى التركيز المولاري للمادة. وبأعادة الترتيب والتعويض بأستخدام التعريفات : pH (الرقم الهيدروجيني) $= -\log[H^+]$ و $pKa = -\log Ka$ نحصل على :

$$[H^+] = \frac{K_a\ [HA]}{[\bar{A}]}$$

$$-\log\ [H^+] = -\log K_a + \log \frac{[\bar{A}]}{[HA]}$$

$$pH = PK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \qquad (2-2)$$

ان المعادلة (2–2) هي معادلة هيندرسون– هاسيلبالج . ويمكن أن تكتب أيضاً كما يأتي :

$$PH = PK_a + \log \frac{[\text{مكتسب بروتون}]}{[\text{واهب بروتون}]}$$

وكما ذكر أنفاً، يمكن ايجاد الرقم الهيدروجيني للمحلول المنظم باستعمال معادلة هيندرسون-هاسيلبالج ففي المحلول المنظم يكون التفكك كما يأتي :–

$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ (تفكك جزئي للحامض الضعيف)

$BA \rightleftharpoons B^+ + A^-$ (تفكك كلي لملح الحامض الضعيف)

وحيث ان تركيز A^- المولاري الناتج عن تفكك الحامض HA يكون قليلاً جداً ويهمل عادة . وبهذا فان A^- تساوي كمية الملح BA المضاف . وبما ان كمية HA المتفككة تكون قليلة أيضاً لذا فان تركيز HA يعد مساوياً للكمية المضافة . وبهذا فان المعادلة تصبح :

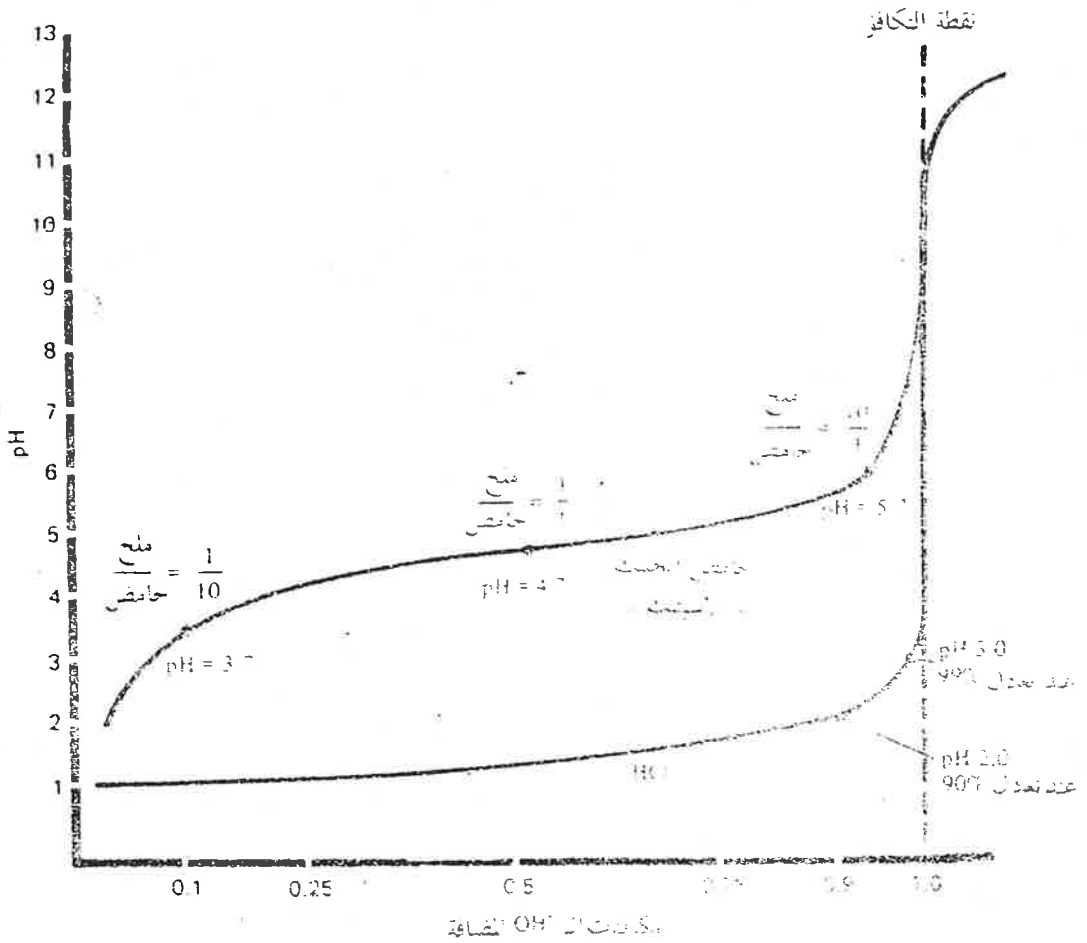
$$pH = PK_a + \log \frac{[BA]}{[HA]} \qquad ...(3-2)$$

وغالباً ماتكتب :

$$PH = PK_a + \log \frac{[\text{ملح}]}{[\text{حامض}]}$$

منحنيات المعايرة (التسحيح) والمحاليل المنظمة Titration Curves and buffers

المعايره هي اضافة مقادير من حامض قوي او قاعدة قوية الى محلول ما . في حين يقاس الرقم الهيدروجيني لذلك المحلول حتى يصل الى نقطة معينة كنقطة التعادل ، مثلاً . وبعد الوصول للرقم الهيدروجيني المطلوب ، يمكن ايجاد عدد مولات الحامض او القاعدة المضافة . والشكل (2–5) يبين منحني معايرة HCl و CH_3COOH مع قاعدة قوية ، وبشكل كهذا يمكن تحديد كمية الحامض المعاير أو القاعدة المعايرة في المحلول .



شكل (2–3) منحني المعايرة لمحلول (10 سم³ (مل)) من HCl بتركيز N0.1 و CH_3COOH (PKa 4.7) مع قاعدة قوية.

وتبين نتائج المعايرة فيما اذا كان المركب في المحلول يعمل كمنظم أي بمعنى. اذا كان ذلك المركب يتغير رقمه الهيدروجيني ببطء، إستجابة لاضافة الحامض القوي او القاعدة القوية. ان معظم المحاليل المنظمة ينحصر عملها التنظيمي ضمن رقم هيدروجيني ذو مدى ضيق.

المحاليل المنظمة (Buffers) المستعملة في التفاعلات الكيميائية الحياتية

لكي يكون بالامكان استعمال حامض ضعيف محلولاً منظماً في التفاعلات الحياتية التي تجرى في المختبر(in، vitro)،ينبغي ان تكون الـ PK_a قريبة من الرقم الهيدروجيني المطلوب وذلك لجعل المحلول المنظم ذا سعة تنظيمية عالية. كما ينبغي أن يكون غير سام للتفاعل الحيوي المزمع دراسته وكذلك ينبغي ان يكون عديم اللون ولايمتص الاشعة فوق

البنفسجية حيث منطقة امتصاص البروتينات والاحماض النووية .كما أن المحلول المنظم الجيد ، يجب ان يكون تفككه على اقله عند تغير درجة الحرارة والتركيز.

ويبين جدول (2 – 1) قيم pK_a لبعض الأحماض الضعيفة والمحاليل المنظمة البايولوجية شائعة الاستعمال .

جدول 2 – 1 قيم PK_a لبعض الاحماض المهمة لدى كيمياوي الحياة

PK_{a3}	PK_{a2}	pK_{a1}	حامض
12.7	7.2	2.1	حامض فوسفوريك
5.4	4.8	3.1	حامض ستريك
		3.8	حامض فورميك
		3.9	حامض لاكتيك
		4.7	حامض اسيتيك
	10.4	6.1	حامض كاربونيك
		6.7	بيبز PIPES[a]
		7.0	ايميدازول
		7.3	هيبز HEPES[b]
		8.0	باربيتول (فيرونال)
		8.1	ترز Tris[c]
		9.3	أيون أمونيوم

a – بايبيرازين –N,Ǹ بز (2– ايثان حامض سالفونيك)
Piperazine-N,Ǹ-bis (2– ethanesulfonic acid)

b – N-2- هيدروكسي اثيل بايبيرازين -Ǹ-2- ايثان حامض سالفونيك
N-2- Hydroxyethylpiperazine -Ǹ-2- ethanèsulfonic acid

c – تريز (هيدروكسي مثيل) امينوميثان tris (hydroxymethyl) amino methane

وبالرغم من ان اغلب التفاعلات الحياتية تحصل عادة عند رقم هيدروجيني قريب من التعادل، غير ان هناك محاليل فيزيولوجية ذات ارقام هيدروجينية بعيدة عن الرقم الهيدروجيني 7 ويبين الجدول (2—2) مدى واسعاً من قيم PH لبعض السوائل البايولوجية الشائعة

جدول 2—2 قيم pH (التقريبية) لبعض السوائل البايولوجية الشائعة

المادة	PH
العصير المعدي	2.0 —
الليمون	2.4 —
الخل	3.4 —
البيرة	4.5 —
البول	6.0 —
الحليب	6.3 —
العصير المعوي	8.0 — 7.
بلازما الدم	7.5 —
البيض	8 — 7.6

انظمة المحاليل المنظمة في الجسم Buffer Systems in the body

يبقى الرقم الهيدروجيني في دم الانسان والحيوان ضمن مدى ضيق جداً للرقم 7.4 بالرغم من الانتاج المستمر لل CO_2 عن طريق التنفس الخلوي. حيث تبلغ كمية الـ CO_2 الناتجة لدى الانسان البالغ 10 — 20 مول في اليوم، ويتمياء الـ CO_2 الناتج في الخلايا بفعل انزيمي ليكون حامض كاربونيك، كما ينتج 0.1 مول من حامض الكبريتيك وحامض اللاكتيك وحامض β— هيدروكسي بيوتيريك، نتيجة الأيض الخلوي ايضاً. إن اي حيود ولو كان بسيطاً لمعدل الرقم الهيدروجيني (pH) الفسيولوجي يحدث تغيرات بالغة في الفعاليات الايضية لذلك تعد المحافظة على الـ pH الفسيولوجية في المستوى الخلوي ضرورية من اجل استمرار الفعاليات الحياتية للكائن الحي على الوجه المطلوب. وتحتوي السوائل داخل وخارج الخلايا على محاليل منظمة يمكن اجمالها بما يأتي :

1 – محلول بيكربونات – حامض الكربونيك المنظم
Bicarbonate – carbonic acid buffer

وهو من المحاليل المهمة المنظمة لبلازما الدم. يشترك هذا المنظم في مقاومة التأثيرات الحامضية او القاعدية التي تأتي عن طريق بلازما الدم. ففي حالة مقاومة المنظم للحامض يتم ذلك كما يأتي :

$$NaHCO_3 + HCl \dashrightarrow H_2CO_3 + NaCl$$

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$

يلاحظ من الخطوتين اعلاه ،انه يزداد تركيز ايون الهيدروجين عند اضافته الى الدم القادم من الأنسجة ، وينجم عنه زيادة في تركيز H_2CO_3 ، وبالتالي زيادة في CO_2 المذاب في الدم ، وبالنتيجة يخرج الفائض منه على شكل زفير عن طريق الرئتين.

اما في حالة مقاومة المنظم للقادة فيتم كما في الخطوتين ادناه :

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_2^-$$

$$H^+ + OH^- \dashrightarrow H_2O$$

ففي هذه الحالة اي عند اضافة ايونات $\bar{O}H$ الى بلازما الدم، فان تركيز H^+ يقل في الدم مما يزيد في تفكك H_2CO_3 الى H^+ و HCO_3^-. ونتيجة لذلك فان كمية كبيرة من غاز CO_2 في الرئة تذوب في بلازما الدم للمحافظة على التوازن اعلاه.

2 – محلول فوسفات ثنائية الهيدروجين– فوسفات احادية الهيدروجين المنظم
Mono and dihydrogen phosphate buffer

يعد ايون ثنائية فوسفات الهيدروجين حامضاً ضعيفاً ، فهو يتأين الى ايون فوسفات احادي الهيدروجين وايون الهيدروجين كما في المعادلة :

$$H_2PO_4^- \rightleftharpoons HPO_4^{=} + H^+$$

ان قيمة pK_a للحامض تعادل 6.8. ان هذه القيمة قريبة من الرقم الهيدروجيني للدم 7.4 ، وعليه فإن هذا المنظم جيد للدم.

3- بروتينات مصل الدم المنظمة

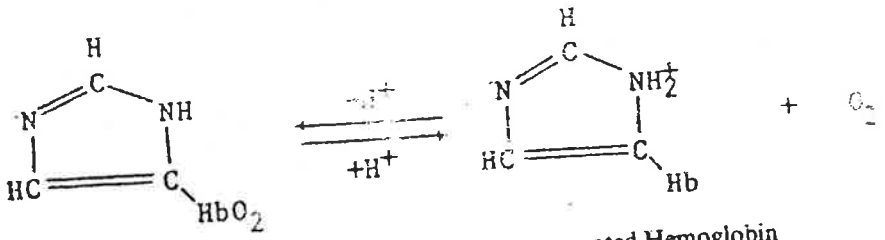
Serum protiens buffer

يحتوي مصل الدم على بروتينات عديدة تحتوي في تركيبها الكيمياوي على احماض امينية ذات حامضية ضعيفة ، مثل حامض الكلوتاميك والاسپارتيك ، وكذلك تحتوي على حوامض امينية ذات قاعدية ضعيفة ، مثل حامض اللايسين والارجنين والهستدين .هذه الاحماض تصلح ان تكون محاليل منظمة ، ولكن تعد هذه البروتينات منظمات ضعيفة اذا ما قورنت بمنظمات البيكربونات والفوسفات .الهيموكلوبين في كرية الدم الحمراء .

4- الهيموكلوبين المنظم

Hemoglobin buffer

تحتوي كرية الدم الحمراء على الهيموكلوبين ... حاوي على الحامض الأميني هستدين . إن لهذا الحامض القابلية على تقا... ذرجين في جزيئة الهيموكلوبين وطرح الاوكسجين ... الشكل (2 – 6) ... الشكل انه في المناطق الحاوية على تركيز عال من ... الانسجة ، يتم فيها تحرر الاوكسجين من الهيموكلوبين . اما المناطق التي يقل فيها تركيز ... مثلاً ، فان الاوكسجين يبقى مرتبطاً بجزيئة ... ين .



Oxyhemoglobin
الهيموكلوبين الاوكسجيني

Deoxygenated Hemoglobin
الهيموكلوبين اللاوكسجيني

او .

$$HbO_2^- + H_2CO_3 \rightleftharpoons HHb + O_2 + HCO_3^-$$

الشكل (2 – 6) الهيموكلوبين الاوكسجيني واللاوكسجيني

ان الكميات القليلة من الاحماض غير المتبخرة تنظم بوساطة محاليل البيكربونات والفوسفات المنظمة ولحد ما بواسطة بروتينات البلازما .

تمرينات الفصل الثاني

1 – احسب تركيز ايون الهيدروجين $[H^+]$ في :

أ – البلازما عند pH 7.4

ب – العصير المعدي عند pH 2.7

2 – احسب الـ pH لما يأتي :

أ – 0.001 M HCl

ب – 0.20 M NaOH

3 – احسب نسبة $[HPO_4^{-2}]/[H_2PO_4^-]$ في الدم عند pH 7.4 وفي البول عند pH 6.2 .

الفصل الثالث

الكاربوهيدرات Carbohydrates

الكاربوهيدرات : هي احدى الاصناف الرئيسية الاربع للجزيئات الحياتية الكبيرة. وتؤلف الكاربوهيدرات حوالي 10% من المواد العضوية الداخلة في تركيب الخلية الحية. وهناك حوالي خمسين نوعاً من المركبات الكاربوهيدراتية المختلفة في الخلية.

وظائف الكاربوهيدرات الرئيسة

للكاربوهيدرات اهمية فيزيولوجية فهي تعمل مصدر طاقة للخلية وذلك عند هدم سكر مثل الكلوكوز، وكذلك مخزن طاقة كيمياوية مثل النشا والكلايكوجين، كما تعمل كوحدات تركيبية لجدار وغشاء الخلية كما هو الحال في السيليلوز والبروتينات السكرية على الترالي. وتدخل الكاربوهيدرات في عملية توليد مكونات الخلية مثل البروتينات والدهون والاحماض النووية ومركبات كاربوهيدرات اخرى.

اصل المصطلح «كاربوهيدرات» يعود الى كون العديد من مركبات هذا الصنف لها الصيغة التجريبية $C_n(H_2O)_y$. والكاربوهيدرات مركبات او مشتقات مركبات متعددة الهيدروكسيل وأغلبها تملك مجموعة الديهايد اوكيتون حرة اوكامنة (مقيدة). ويطلق على السكر الذي يحوي مجموعة الديهايد، بألدوز aldose والذي يحوي مجموعة كيتون، بكيتوز ketose.

اصناف الكاربوهيدرات

يمكن تقسيم الكاربوهيدرات الى الاصناف الآتية :

I السكريات الاحادية Monosaccharides او السكر البسيط. وتحتوي كل من جزيئاتها على وحدة سكر واحدة.

II السكريات قليلة الوحدات Oligosaccharides (ويضمنها السكريات الثنائية)، وتحتوي كل من جزيئاتها على 2–10 وحدات من السكر الاحادي.

III متعدد السكريات Polysaccharides، وهو يشمل جزيئات بولميرية كبيرة لسكريات احادية . وله اوزان جزيئية عالية .

ويوضح الجدول (3 – 1) امثلة لأصناف الكاربوهيدرات المختلفة

جدول (3 – 1) امثلة لاصناف الكاربوهيدرات

الصنف العام	الصيغة	امثلة لمركبات موجودة في الطبيعة
I سكريات احادية		
ترايوز	$C_3H_6O_3$	كليسير الديهايد
بينتوز	$C_5H_{10}O_3$	ريبوز
هيكسوز	$C_6H_{12}O_6$	كلوكوز (الدوهيكسوز) وفركتوز (كيتوهيكسوز)
II سكريات قليلة الوحدات		
سكر ثنائي	$C_{12}H_{22}O_{11}$	مالتوز (وحدتي كلوكوز) . سكروز (كلوكوز– فركتوز)
سكر ثلاثي	$C_{18}H_{32}O_{16}$	رافينوز raffinose (فركتوز– كلوكوز– كالاكتوز)
III متعدد السكريات		
بولميرات بينتوز	$(C_5H_8O_4)_x$	زايلان xylane (متعدد زايلوز)
بولميرات هيكسوز	$(C_6H_{10}O_5)_x$	النشأ (متعدد كلوكوز)

التماثل المجسامي للسكريات Stereoisomerism of Saccharides

ان المركبات التي تمتلك صيغة تركيبية واحدة لكنها تختلف عن بعض في التوزيع الفضائي للذرات تعرف بالمتماثلات المجسامية stereoisomers . وإن وجود ذرات كاربون غير متماثلة asymmetric (ذرة كاربون تتصل بأربعة مجاميع مختلفة) في مركب ما ، تؤدي الى تواجد ذلك المركب بشكل متماثلات isomers . كما ان عدد المتماثلات لمركب ما ، يعتمد على عدد ذرات الكاربون غير المتماثلة لذلك المركب ويحدد بالعلاقة التالية :

عدد المتماثلات = 2^n

n = عدد ذرات الكاربون غير المتماثلة.

ان التماثل المجسامي Stereoisomerism ، ظاهرة عامة تشمل التماثل البصري optical isomerism ، التماثل التركيبي Structural isomerism والتماثل الهندسي geometric isomerism .

التماثل البصري (الفعالية البصرية) للسكريات

Optical isomerism of saccaharides

بالرغم من ان معظم المركبات الحياتية الحياتية تحوي مراكز غير متماثلة . غير ان هذه الحالة تتجلى بوجه خاص في الكاربوهيدرات . ان المركبات التي تملك ذرة كاربون متصلة باربع مجموعات مختلفة (ذرة كاربون غير متماثلة) تكون فعالة بصرياً optically active . وهذه المركبات تمتلك خاصية تدوير مستوي الضوء المستقطب plane polarized light . وعند وضع محلول مركب فعال بصرياً في جهاز مقياس الاستقطاب Polarimeter فانه يمكن قياس درجة دوران شعاع الضوء المستقطب المار خلال هذا المحلول . وعند دوران شعاع الضوء المستقطب باتجاه عقرب الساعة ، يطلق على المركب بانه يمتلك التدوير dextrorotatory ويعطى له رمز (+ او d) بينما يطلق على المركب يساري التدوير levorotatory عند تدويره شعاع الضوء المستقطب عكس عقرب الساعة ويرمز له (− او l) . ويمكن استخدام جهاز مقياس الاستقطاب ايضاً في تحديد تركيز المادة في المحلول عندما تكون درجة التدوير البصري النوعي معلومة وذلك باستعمال العلاقة الآتية :

$$[\alpha]^t_\lambda = \frac{100 \times \alpha \text{ (الملاحظ)}}{C \times l}$$

حيث ان :

$[\alpha]^t_\lambda$ = درجة التدوير البصري النوعي في درجة حرارة (t) وضوء ذي طول موجي معين (λ) .

α (الملاحظ) = مقدار التدوير الملاحظ الذي يحصل للضوء المستقطب ويقرأ بواسطة الجهاز.

C = التركيز، غم للمادة المستعملة / 100 سم ^{3} (مل) من المحلول .

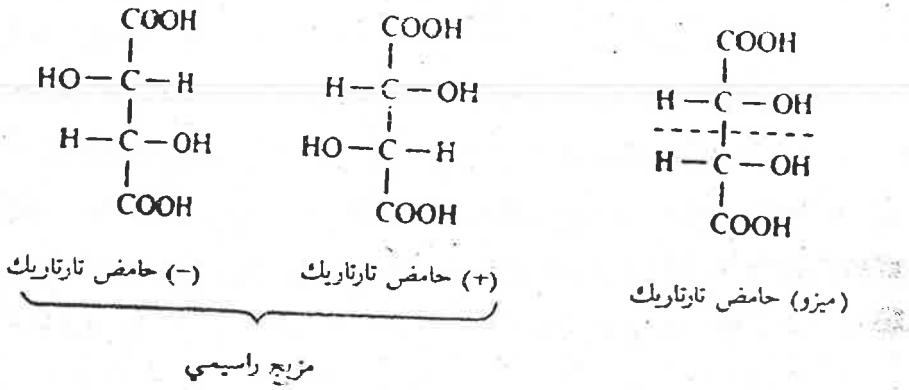
l = طول انبوبة القياس (دسم)

ومن الامثلة للسكريات الفعالة بصرياً والموجودة في الطبيعة هو سكر الكلوكوز، الذي يكون يميني التدوير بدرجة $[\alpha]_D^{20} = +52.7°$ ، والفركتوز يساري التدوير لشعاع الضوء المستقطب بدرجة $[\alpha]_D^{20} = -92.4°$

وبسبب كون محلول الكلوكوز يمين التدوير البصري لذا يطلق عليه ديكستروز dextrose.

ان المركب الذي تكون فيه ذرتا الكاربون غير المتماثلة متشابهتين كما في حامض التارتاريك tartaric acid يمكن ان يكون بشكل يتمثل فيه مستوى للتماثل، حيث يكون نصف المركب صورة مرآة للنصف الثاني. مثل هذا المتماثل يدعى ميزو meso وتكون الفعالية البصرية لمركب بهذا الشكل مساوية صفر.

ومن هذا يتضح ان هذه الانواع من المركبات لها ثلاث متماثلات بصرية، (+) و(−) وبشكل ميزو (انظر شكل 3 − 1).

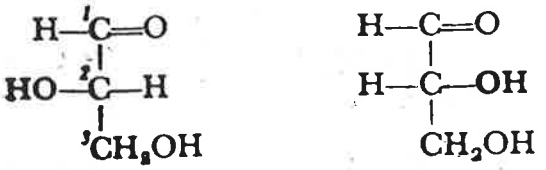


شكل (3 − 1) متماثلات حامض التارتاريك

الصيغ التركيبية للمتماثلات المجسامية Structural Formulas For Stereoisomers

متماثلات D و L D and L isomers

تستعمل التعيينات (+) أو (−) للاشارة لنوع المتماثلات البصرية لمركب ما. غير ان هذا لايشير الى طبيعة الشكل الفضائي (مجسامي) للمركب. ان طبيعة الشكل الفضائي للكاربوهيدرات يمكن تعينها اعتماداً على التركيب الفضائي للسكر البسيط كليسر الديهايد. يلاحظ في مركب الكليسر الديهايد (شكل 3 − 2) ان مجموعة الهيدروكسيل OH- المتصلة بذرة الكربون غير المتماثلة، اما ان تكون موجودة في الناحية اليمنى من المركب فيسمى هذا D- كليسرالديهايد، او ان تكون في الناحية اليسرى من المركب عندها يسمى L- كليسر الديهايد. وعلى هذا الاساس فان السكريات الاحادية تقسم الى مجموعتين D و L معتمدة



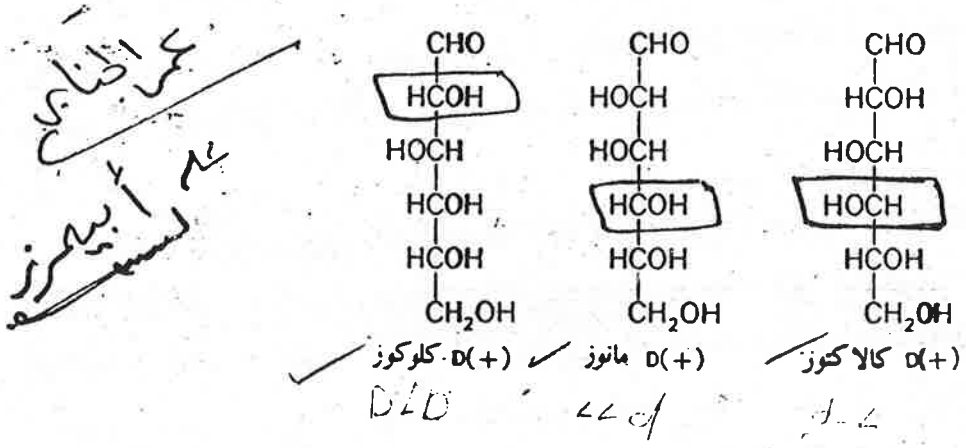
شكل (3–2) صيغ D –و– L – المجسامية للكليسير الديهايد

على موقع مجموعة الهيدروكسيل المتصلة بأبعد ذرة كاربون غير متماثلة ، عن ذرة الكاربون للكاربونيل . وان كون سكر ما في المجموعة D أو L لايشير الى طبيعة الفعالية البصرية لذلك المركب ، فبعض السكريات لها تركيب فضائي D ولها فعالية بصرية (–) في الوقت نفسه .

ان المتماثلات التي يكون احدها صورة مرآة للثاني ، مثل (+) و(–) حامض تارتاريك أو (D و (L) كليسر الديهايد ، تدعى متماثلات الصور enantiomers ، وان المزيج الذي يحوي كميات متساوية من متماثلات الصور، يعرف بالمزيج راسيمي racemic mixture ، وهذا المزيج ليست له فعالية ضوئية (انظر شكل 3–1) .

متماثلات إبيمرز :- Epimers

هناك نوع آخر من المتماثلات التركيبية مغايرة لمتماثلات الصور، فهي مركبات كيمياوية تختلف كل منها عن الاخرى في الخواص الكيمياوية والفيزياوية ، ويملك كل منها على الأقل ذرتي كاربون غير متماثلة . ويدعى هذا النوع من المتماثلات دياستيروايزوميرز diastereoisomers . ان متماثلات دياستيروايزوميرز التي تختلف فقط عند ذرة كاربون غير متماثلة واحدة يطلق عليها بالمتماثلات ايبميز epimers .وهذا يمكن توضيحه في الشكل (3–3) .



شكل (3–3) متماثلات إبيميز

Aldose – Ketose isomers

متماثلات ألدوز- كيتوز

إن متماثلات ألدوز وكيتوز يمكن ايضاحها بالمتماثلين كلوكوز وفركتوز. يمتلك الفركتوز نفس الصيغة الجزيئية للكلوكوز، لكن يختلف عنه بالصيغة التركيبية ، حيث يمتلك الفركتوز مجموعة كيتون في الموقع 2 بينما يمتلك الكلوكوز مجموعة الديهايد في الموقع 1 (شكل 3 – 4 و 3 – 5).

Alpha and Beta anomers

متماثلات الفا و بيتا أنوميرز

ان متماثلات السكريات الحلقية التي تختلف صيغها التركيبية عن بعض، في التوزيع الفضائي للمجاميع حول ذرة الكاربون هيمي اسيتال او هيمي كيتال (ذرة الكاربون الانوميرية anomeric carbon) فقط ، تدعى متماثلات انوميرز anomers مثال ، الفا D – (α) – كلوكوبايرانوز و بيتا (β) – D – كلوكوبايرانوز (شكل 3 – 7).

Monosaccharides

I السكريات الاحادية

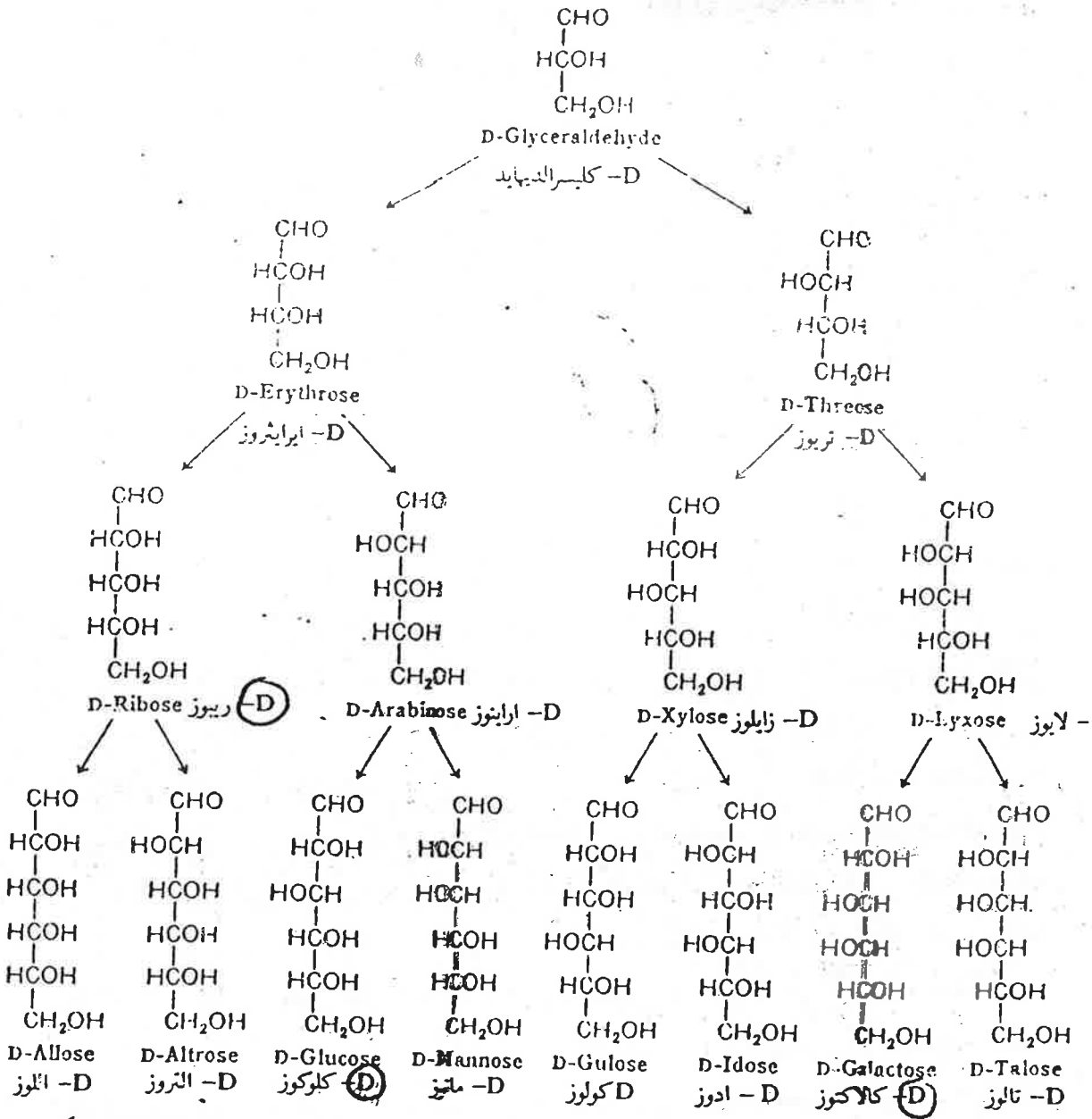
وهي ابسط انواع السكريات وتدعى احياناً السكريات البسيطة – simple Sugars

السكر الاحادي هو مشتق لكحول متعدد الهيدروكسيل. ويمكن تصنيف السكريات الاحادية طبقاً لعدد ذرات الكاربون الموجودة في سلسلة جزيئ السكر الاحادي ،فجزيئ السكر الذي يحوي سلسلة مكونة من ثلاث ذرات كاربون – سكر ثلاثي الكاربون – يدعى تريوز triose . والسكريات التي تحوي سلاسلها اربع ، خمس. ست او سبع ذرات كاربون تسمى على التالي تيتروز tetrose ، بينتور pentose . هيكسوز hexose وهيبتوز heptose .كما ان كلا منها موجود بصيغة ألدوز وكيتوز كما هو مبين في شكل (3 – 4 و 3 – 5).

تتكون مشتقات تريوز خلال عملية انحلال السكر اللاهوائي glycolysis ، في حين تتكون مشتقات الترايوز، تيتروز، بينتوز، هيكسوز والسكر السباعي سيدوهيبتيولوز sedoheptulose خلال مسار فوسفوكلوكونات Phosphogluconate path way (الفصل 11) ومن السكريات الأحادية المهمة حياتياً هي السكريات الخماسية والسكريات السداسية

السكريات الخماسية الدوبينتوز aldopentose تدخل في التركيب الكيمياوي للنيوكليوتيدات nucleotides ، الاحماض النووية nucleic acids (الفصل الثامن) وعدد

من مرافقات الانزيمات (الفصل السابع). حيث يدخل سكر D – ريبوز D – ribose شكل (3 – 4) في تركيب الحامض النووي الريبوزي RNA وبعض مرافقات الانزيمات مثل NAD⁻ ، FAD و ATP. وتوجد السكريات الخماسية (الدوبينتوز) مثل D – أرابينوز arabinose في الصمغ العربي، وفي جدران الخلايا النباتية. كما يوجد D – زايلوز D – xylose في الخشب وعرانيص الذرة، وينتج من تحلل متعدد السكر D – زايلان D – xylans (الموجود في جدران الخلايا النباتية). كما يوجد السكر الخماسي D – لايزوز D – Lyxose في العضلات القلبية (انظر شكل 3 – 4).

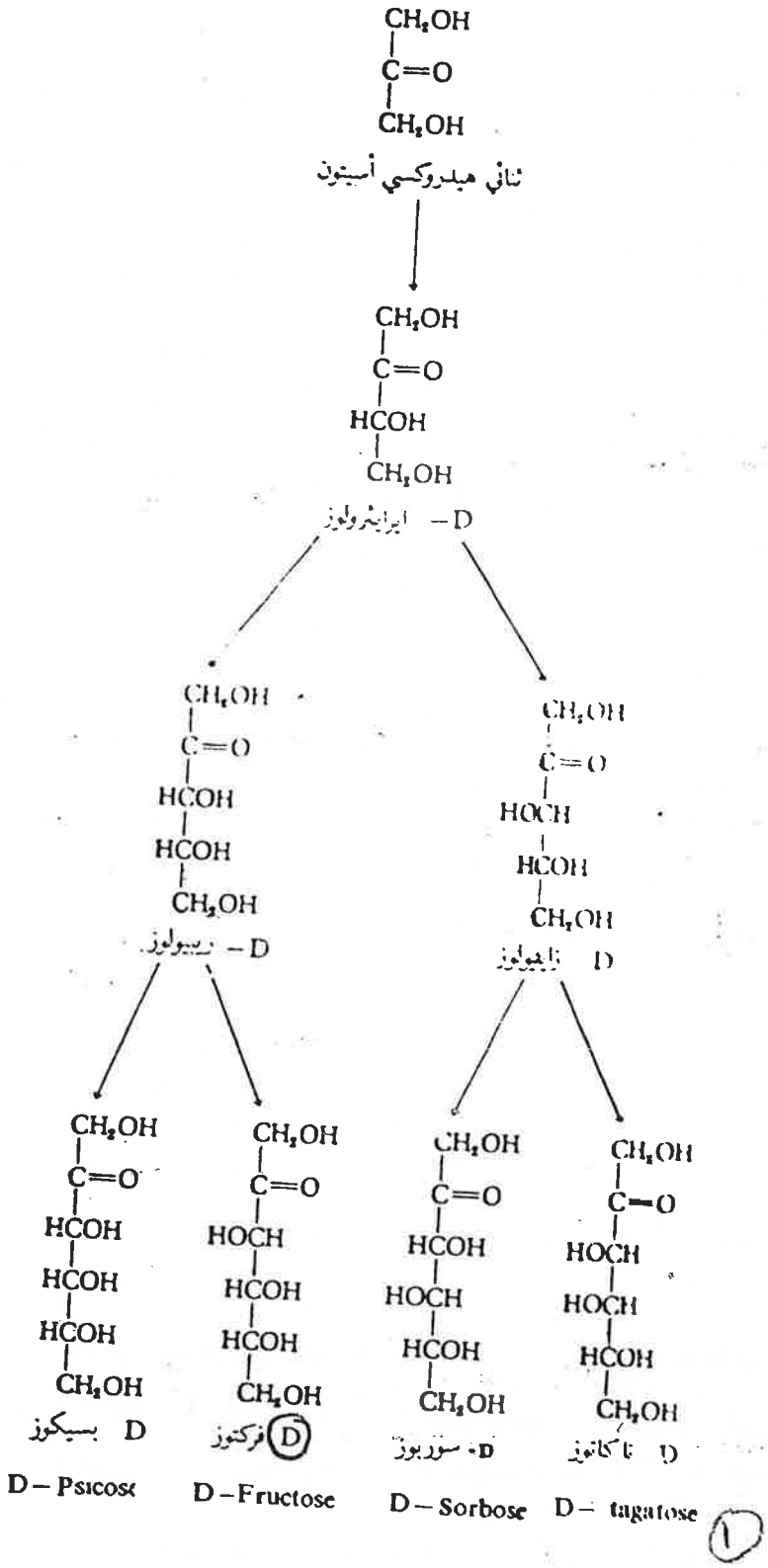


شكل (3 – 4) الصيغ التركيبية للمتماثلات الجسامية لسكريات D – الدوز المهمة. وهناك عدد مماثل لهذه المتناظرات بشكل سكريات L – الدوز والتي هي صور مرآة لكل من المركبات اعلاه.

السكريات السداسية (هيكسوز) هي السكريات الاحادية الاكثر انتشاراً ولها اهمية غذائية وفيسيولوجية. فسكر الكلوكوز D – glucose هو سكر الدم والسائل الخلوي وتستخدمه الخلية مصدراً للطاقة. وهو موجود في عصير الفواكه وينتج من تحلل النشا وغيرها. D – فركتوز D – fructose (شكل 3 – 5) هو اكثر السكريات حلاوة في المذاق، ويوجد في السائل المنوي ويعد مصدراً للطاقة في الحيامن. كما انه يتحول في الكبد والامعاء الى سكر الكلوكوز حيث يستفاد منه الجسم في العمليات الحياتية المختلفة. والفركتوز موجود في عصير الفاكهة والعسل وينتج من تحلل متعدد السكر انيولين inulin. اما السكر السداسي D – كالاكتوز D – galactose فهو من مكونات اللاكتوز (سكر الحليب) والسكريات الدهنية glycolipids والسكريات البروتينية glycoproteins الموجودة في الانسجة المختلفة مثل الدماغ والاعصاب (الفصل الرابع). ويتحول الكالاكتوز في الكبد الى سكر الكلوكوز لغرض الاستفادة منه في العمليات الحياتية المختلفة (شكل 3 – 4). والسكر السداسي D – مانوز D – mannose، يدخل في تركيب السكريات البروتينية glycoproteins وينتج من تحلل الصموغ ومن تحلل السكر المتعدد مانان mannan.

التركيب الحلقي للسكريات

لقد تمت كتابة التراكيب المختلفة لمركبات الالدوز والكيتوز بشكل سلسلة مفتوحة (شكل 3-4 و3-5) وان مثل هذه التراكيب تكون ملائمة بالنسبة لمركبات ترايوز وتيتروز. أما السكريات التي تحتوي في صلب تركيبها على خمس ذرات كاربون او اكثر فانها موجودة بشكل تراكيب حلقية تكون فيها مجموعة الكاربونيل مقنعة (كامنة) ولا تظهر صفاتها الكيمياوية الأعتيادية. ومما يدل على هذا، كون الكلوكوز مثلا، ثابتاً نسبياً مع الكواشف التي تتفاعل عادة بسرعة مع مجموعات الالديهايد، وانه خامل تماماً عند تعرضه للهواء او الاوكسجين، بينما تميل الالديهايدات للتأكسد بسرعة تحت الظروف نفسها. والميزة الاخرى التي توجب وجود السكر مثل الكلوكوز بتركيب حلقي هي حقيقة وجوده بشكلين بلوريين. فاذا تم تبلور الكلوكوز في الماء فالنتيجة هي تكوين شكل يسمى ألفا (α) – D – كلوكوز والتي تكون درجة التدوير البصري النوعي لهُ هي $[\alpha]_D^{20} = +112.2$. أما اذا تبلور الكلوكوز من المذيب بايريدين فالنتيجة هي الحصول على بيتا (β) – D – كلوكوز ذي دوران نوعي $[\alpha]_D^{20} = +18.7$. علاوة على هذا فان هذين الشكلين لايختلفان في التركيب الكيمياوي. وعند اذابة α -D-كلوكوز في الماء فان التدوير البصري النوعي لَهُ



شكل (3 – 5) الصيغ التركيبية للمتماثلات المجسامية لسكريات D – كيتوز المهمة . ويوجد عدد مماثل لهذه المتناظرات بشكل سكريات .1– كيتوز، التي هي صور مرآة لكل من المركبات اعلاه.

يتغير تدريجياً مع الوقت حتى يصل الى قيمة ثابتة وهي 52.7°. وعندما يذاب β -D-كلوكوز في الماء، فان التدوير البصري النوعي لَهُ يصل الى القيمة نفسها (52.7°) أيضاً. ويسمى هذا التغير بتحول الدوران mutarotation، وهو نتيجة تكوين خليط متوازن يتكون ثلثه من α -D-كلوكوز وثلثيه من β -D-كلوكوز. ولقد استنتج أن هذين الشكلين المتناظرين - α وβ - عبارة عن تراكيب حلقية ذات ست ذرات، تكونت نتيجة تفاعل بين مجموعة الكاربونيل ومجموعة الهيدروكسيل المتصلة بذرة الكاربون 5. حيث يتكون مشتق يسمى هيمي أسيتال hemiacetal، يحتوي على ذرة كاربون غير متماثلة أخرى جديدة. وبهذا يستطيع الكلوكوز تكوين التركيبين الحلقيين المختلفين ألفا وبيتا (انظر شكل 3-7). يطلق على هذه الأشكال الحلقية السداسية للسكريات، بايرانوز pyranose وذلك لأنها من مشتقات المركب الحلقي غير المتجانس بايران Pyran (شكل 3-6). ويكون الأسم النظامي لألفا -D- كلوكوز هو α -D- كلوكوبايرانوز -D-α glucopyranose ولبيتا -D- كلوكوز هو β -D- كلوكوبايرانوز β-D-glucopyranose انظر شكل (3-7).



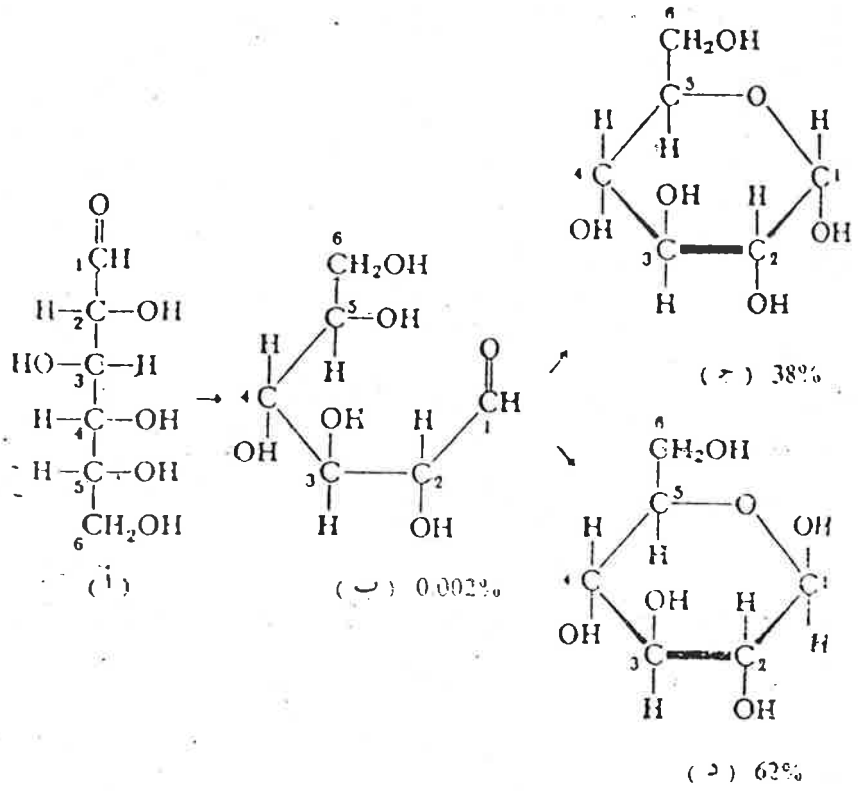
بايران　　فوران

شكل (3-6) تركيب حلقتي فوران وبايران

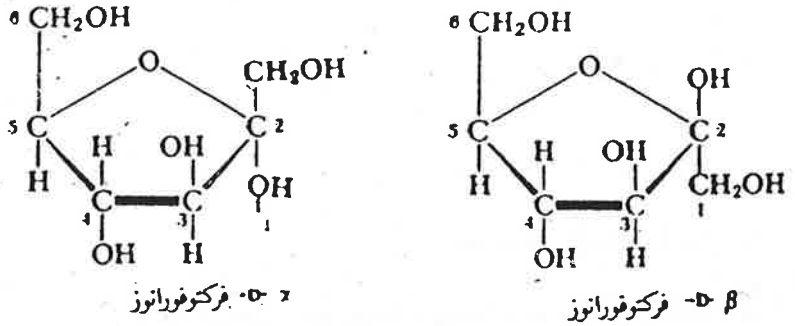
ان متماثلات السكريات التي تختلف عن بعض في توزيع المجموعات حول ذرة الكاربون الهيمي أسيتال فقط، تدعى متماثلات أنومير anomers، وأن ذرة الكاربون هذه تدعى ذرة الكاربون الأنوميرية.

ومن الممكن وجود الالدوهيكسوز بشكل حلقات خماسية وهي عبارة عن مشتقات الفوران ولذلك تسمى فورانوز furanoses. غير ان حلقة الالدوبايرانوز السداسية، اكثر ثباتاً من حلقة الالدوفورانوز ولهذا فهي اكثر وجوداً في محاليل الالدوهيكسوز (شكل 3-6)

وتوجد سكريات كيتوهيكسوز بشكلين أيضاً هما الفا وبيتا. وفي هذه السكريات، تكون مجموعة الهيدروكسيل عند ذرة الكاربون رقم 5 متفاعلة مع مجموعة الكاربونيل الموجودة عند ذرة الكاربون رقم 2 مكونة فورانوز بشكل ألفا وآخر بشكل بيتا، مثل -D-α -فركتوفورانوز α -D-fructofuranose و β-D- فركتوفورانوز β-D-fructofuranose (شكل 3-8).

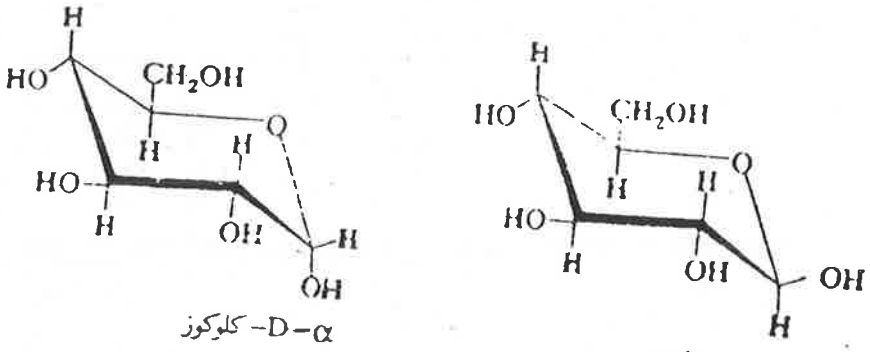


شكل (3-7) تمثيل لتراكيب سكر D-كلوكوز. (أ) شكل السلسلة المفتوحة (ب) شكل وسيطي للتكوين الحلقي
(جـ) α -D-كلوكوبايرانوز (د) β -D-كلوكوبايرانوز



شكل (3-8) تراكيب ايزومرية حلقية لـ D- فركتوز.

تستعمل صيغ هاورث الاسقاطية Haworth projection formula لتمثيل اشكال المتناظرات (المتماثلات) المختلفة للسكريات. ان حافة الحلقة القريبة من القارىء تمثل عادة بخطوط صلدة (شكل 3-7 و 3-8). وفي الحقيقة، ان الحلقة السداسية تكون غير مستوية وتوجد غالباً بشكل شبيه بالكرسي (شكل 3-9).

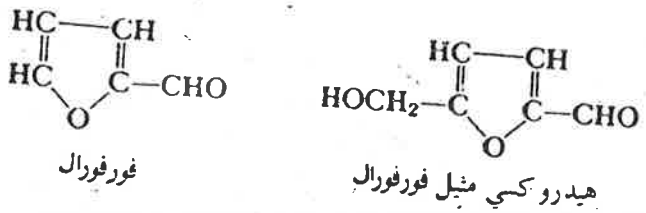


شكل (3-9) صيغ هاورث الأسقاطية لمتماثلات D- كلوكوبايرانوز بشكل الكرسي.

التفاعلات المهمة للكاربوهيدرات

1- تفاعلات اللاتمية (فقدان الماء) Dehydration

ان سكريات ألدوهيكسوز وألدوبينتوز عند تسخينها مع الأحماض المعدنية المركزة تفقد جزيئات الماء لتكون مشتقات فورفورال. وينتج في هذه الحالة المركب هيدروكسي مثيل فورفورال من المركبات ألدوهيكسوز بينما ينتج فورفورال من مركبات البينتوز (شكل 3-10). وتتفاعل مركبات فورفورال مع المركب α- نافثول لتعطي لونا بنفسجيا.



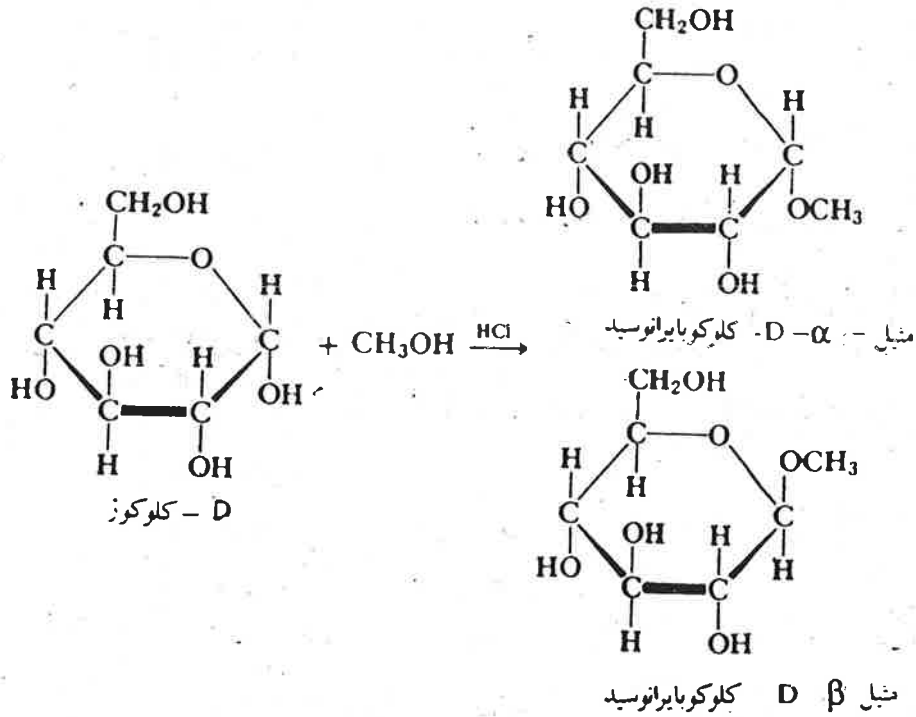
شكل (3-10) تركيب فورفورال وهيدروكسي مثيل فورفورال.

ويعد هذا اساساً للكشف المسمى مولش Molisch test الذي يعد كشفاً عاماً لوجود الكاربوهيدرات. كما يتفاعل الفورفورال أيضاً مع المركب اورسينول ليعطي لوناً أخضر وهذا يشكل الكشف المسمى بيل Bials test المستعمل للكشف عن وجود مركبات البينتوز.

2- تكوين الكلايكوسيد أو الاسيتال Glycoside or acetal formation

عند معاملة السكريات الأحادية مع كحول في محلول حامضي، تنتج مركبات كلايكوسيد glycosides. وهذا يعود الى وجود السكر بشكل هيمي اسيتال او هيمي كيتال (شكل 3-7) الذي يتفاعل مع جزيء كحول ليعطي مركبات كلايكوسيد او

مايسمى بالأسيتال . ويطلق على كلايكوسيد الكلوكوز والفركتوز بكلوكوسيد glucoside وفركتوسيد fructoside على التالي. كما يطلق على الجزء غير الكاربوهيدراتي في الكلايكوسيد بـ أكلايكون aglycone . وهكذا فأنه عند تفاعل D كلوكوز والميثانول فأنه ينتج مثيل α -D- كلوكوسيد ومثيل - β -Dكلوكوسيد . وأن الميثانول هنا هو أكلايكون للمثيل كلوكوسيد (شكل 3-11).



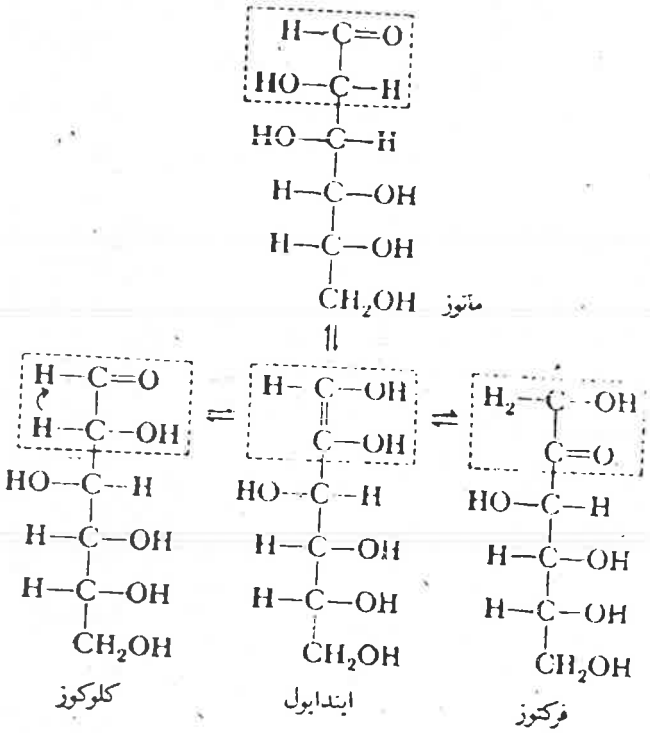
شكل (3-11) تكوين α و β كلايكوسيد.

إن أغلب السكريات الثنائية والمتعددة هي مركبات كلايكوكوسيد حيث أن مجموعة الهيدروكسيل الكحولية لسكر احادي ترتبط مع هيمي اسيتال للسكر الأحادي الاخر (انظر شكل 3-17 و 3-24). وتوجد مركبات الكلايكوسيد في بذور وأوراق بعض النباتات كما توجد بشكل مركبات سيريبروسيد cerebrosides (انظر الفصل 4).

3- تأثير المحاليل القاعدية على السكريات الاحادية

إن تأثير إضافة المحاليل القاعدية الى السكريات الاحادية ، عند درجة حرارة الغرفة ، تسبب تغير في التوزيع الفضائي للمجاميع حول ذرة الكاربون الأنوميرية وللذرة المجاورة لها فقط. وهذا يؤدي الى تكوين مزيج من المتماثلات.

عند اضافة الكلوكوز، الفركتوز او المانوز إلى محلول $Ba(OH)_2$ المشبع فإن كلاً من هذه السكريات تكون المركب الوسطي نفسه إيندايول – cncdiol والذي يؤدي الى تكوين النوعين الاخرين من السكر (شكل 12-3) وعند معاملة السكريات مع المحلول القاعدي عند درجات حرارية عالية فإن هذا يؤدي إلى تبلمر السكر او تجزئته.

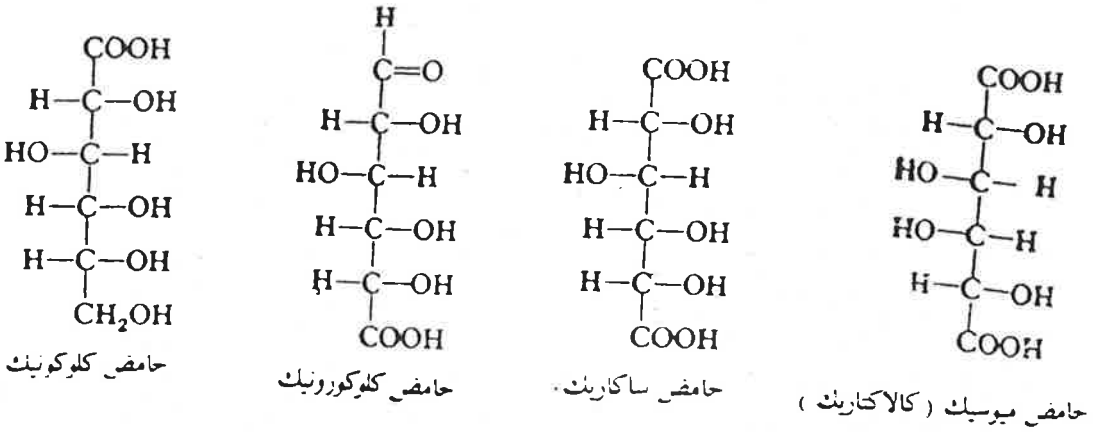


شكل (12-3) التحولات بين المتماثلات الدوز وكيتوز في المحاليل القاعدية

4- تفاعلات الاكسدة Oxidation reactions

ان السكريات التي تحوي مجموعة الديهايد أوكيتون، حرة اوكامنة، تتأكسد في المحاليل القاعدية بوساطة Cu^{+2} و Ag^{+}. وهذا التفاعل هو الاساس لكشوفات بينيديكت Benedict، فيهلنك Fehling وبارفويد Barfoed والمرآة الفضية Silver mirror. وهذه الكشوفات تستعمل للكشف عن وجود السكريات التي لها قابلية اختزال (سكريات مختزلة) وغالباً ما تستعمل هذه الكشوفات في التقدير الكمي للكلوكوزفي الدم والبول.

وعند تأكسد مجموعة الالديهايد في الكلوكوز الى مجموعة كاربوكسيل فانه ينتج حامض كلوكونيك Gluconic acid. بينما ينتج حامض كلوكورونيك Glucuronic acid عند تأكسد مجموعة الكحول الاولية. ويتأكسد كلا المركبين اكثر ليعطيا حامض ساكاريك Saccharic acid (شكل 13-3).



شكل (3-13) التركيب الكيمياوي لأحماض سكرية.

يقترن حامض كلوكورونيك مع العقاقير والمركبات السامة حيث يطرح بعدها عن طريق البول. ان اكسدة الكالاكتوز بواسطة حامض النتريك المركز تنتج حامض ميوسيك mucic acid أو حامض كالاكتاريك galactaric acid ، سريع التبلور (شكل 3-13. ويستعمل هذا التفاعل للكشف عن وجود الكالاكتوز.

ومن الاحماض السكرية الاخرى ذات الاهمية الحياتية هو حامض اسكوربيك ascorbic acid (فيتامين C) (انظر الفصل السابع).

Fermentation

5- تفاعلات التخمر

يوجد في خميرة الخبز مزيج من الانزيمات تدعى زايميس zymase وهذه تحول بعض سكريات الهيكسوز الى كحول وثاني اوكسيد الكربون (شكل 3-14)

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{\text{zymase}} 2\,C_2H_5OH + 2CO_2$$

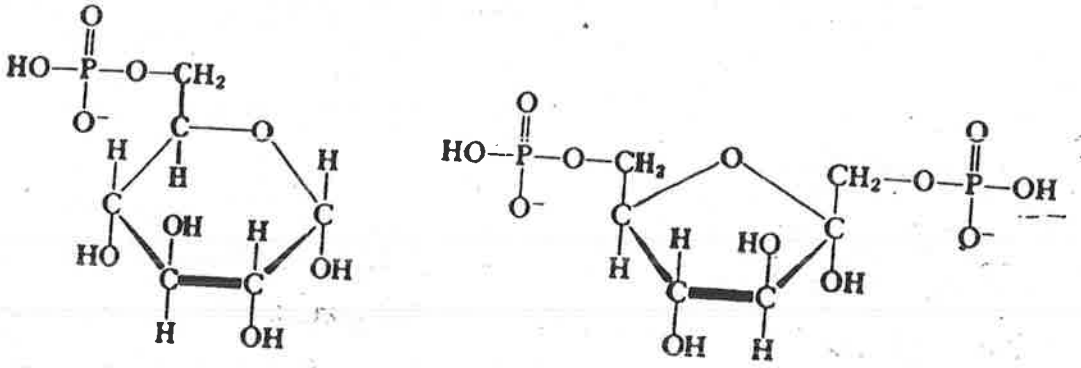
كلوكوز — زايميس — كحول اثيل

شكل (3-14) تخمر الكلوكوز

وهناك أنواع اخرى من التخمر اضافة الى التخمر الكحولي. حيث يتخمر سكر اللاكتوز (شكل 3-18)في الحليب الى حامض اللاكتيك. وقد ينتج حامض الخليك، حامض الستريك، حامض البيوتيريك أو حامض الاوكزاليك من عمليات تخمر خاصة.

6- تفاعل السكريات الاحادية مع حامض الفوسفوريك (تكوين الاستر)
Ester formation

تتفاعل السكريات الاحادية مع حامض الفوسفوريك لتعطي سكريات مفسفرة، وهذه تلعب دوراً مهماً في العمليات الأيضية للكاربوهيدرات، شكل (3-15). انظر الفصل (11).

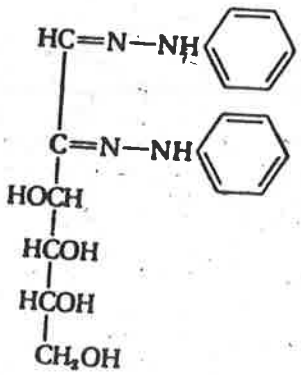


α – D – فركتوز 1،6- ثنائي فوسفات α – D – كلوكوز 6- فوسفات

شكل (3-15) أمثلة لسكريات مفسفرة تعمل كمركبات وسطية في عمليات ايض الكربوهيدرات

7- تكوين الاوسازون
Osazone formation

تتفاعل السكريات مع زيادة من مشتقات هايدرازن (عادة فينايل هايدرازن) $ph.NH.NH_2$ لتعطي مركبات فينايل أوسازون الصفراء (شكل 3-16). وهذه المركبات سهلة التبلور، لها درجات انصهار عالية، واشكال بلورية متميزة وتتكون كل منها بسرع محددة. ان مثل هذه الصفات جعلت بالامكان استعمال الأوسازون كمشتقات لغرض تشخيص الكاربوهيدرات. غير انه في الوقت الحاضر تستخدم الطرق الفيزياوية الحديثة

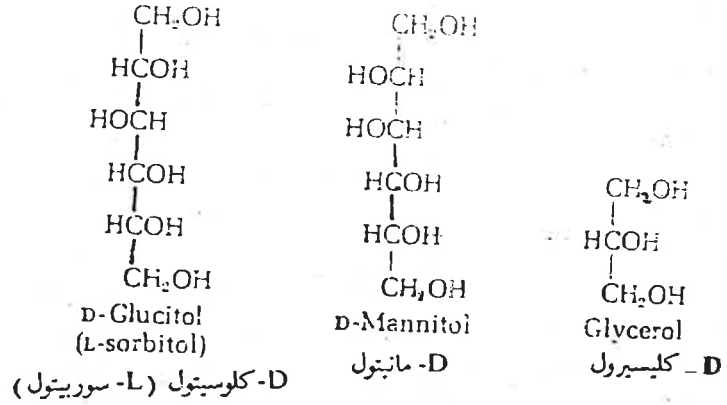


شكل (3-16) التركيب الكيمياوي للمشتق D-كلوكوز فينايل اوسازون

لأغراض التشخيص هذه، ومنها استخدام تقنية الرنين النووي المغناطيسي NMR وكروماتوغرافيا الغاز- السائل لمشتقات سيليل Silyl للمركبات الكاربوهيدراتية المعينة.

الكحولات السكرية (بوليول) Suger alcohols or Polyols

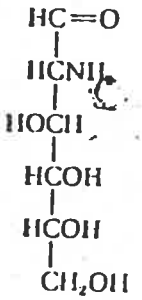
تختزل مجموعة الكاربونيل العائدة للسكريات الاحادية بواسطة الأنزيمات أو بواسطة غاز الهيدروجين وبوجود عامل مساعد معدني في الماء لتكون الكحولات السكرية. فمثلاً يؤدي اختزال الكلوكوز الى إنتاج الكحول السكري كلوسيتول glucitol (أو سوربيتول sorbitol). كما يؤدي اختزال مانوز الى إنتاج مانيتول mannitol. ومن الكحولات السكرية الاخرى والتي توجد بكثرة في الطبيعة ولها أهمية حياتية: هو الكليسيرول glycerol الذي يعتبر أحد المكونات الرئيسة للدهون. وللكليسيرول طعم شديد الحلاوة. والكحول السكري الآخر هو إنوسيتول inositol وله عدة متماثلات أهمها مايو- إنوسيتول myo-inositol الموجود في تركيب بعض الدهون الفوسفاتية وفي تركيب الفايتين phytin الموجود في أنسجة النباتات الراقية:



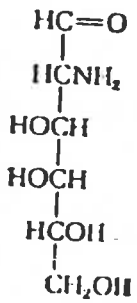
السكريات الأمينية Amino Sugars

تتكون السكريات الأمينية باستبدال مجموعة الهيدروكسيل الواقعة على ذرة الكاربون الثانية في الألدوهيكسوز بمجموعة أمين. ومن السكريات الأمينية المهمة، D-كلوكوز أمين D-glucosamine، الذي يدخل في تركيب متعدد السكركايتين chitin الموجود في القشرة الصلبة المغطية لأجسام الحشرات. والسكر الأميني D-كالاكتوز أمين D-galactosamine الذي هو من مكونات متعدد السكر كوندرويتين سلفات Chon-droitin sulfate الموجود في الغضاريف.

يوجد هذين السكريين الأمينيين في الطبيعة بشكل N- أسيتايل – كلوكوز أمين و N- أسيتايل كالاكتوز أمين:



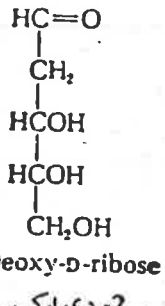
D- كلوكوز أمين



D- كالاكتوز أمين

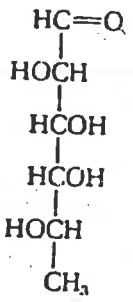
Deoxy Sugars
سكريات دي اوكسي

إن أكثر سكريات دي اوكسي إنتشاراً في الطبيعة، هو سكر 2- دي اوكسي D- ريبوز 2- deoxy- D- ribose، وهو السكر الذي يدخل في تركيب الحامض النووي، حامض أوكسي ريبو نيوكليك DNA (الفصل الثامن). كما يعتبر كلاً من سكر L- رامنوز L- rhamnose (6- deoxy-L- mannose) و L- فيوكوز (6- deoxy- L- galactose) L- fucose من المكونات الرئيسية للجدران الخلوية في بعض أنواع البكتريا:



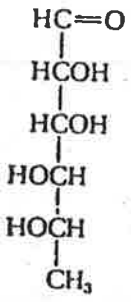
2-Deoxy-D-ribose

2- دي اوكسي – D- ريبوز



L-Fucose

L- فيوكوز،

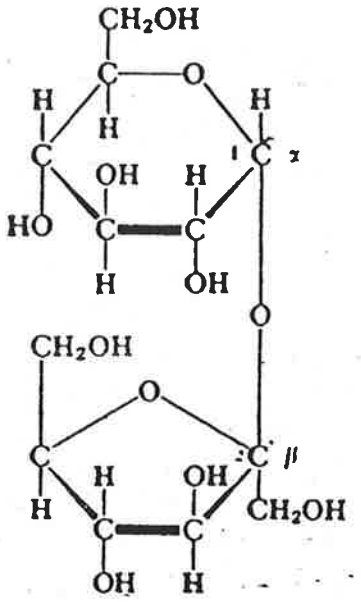


L-Rhamnose

L- رامنوز

Oligosaccharides
II السكريات قليلة الوحدات

وهي السكريات التي تنتج من اتحاد عدد من وحدات السكر الأحادي (2-10 وحدة) مع بعضها البعض بواسطة الأواصر الكلايكوسيدية (انظر شكل 3-17). وبهذا فإن السكريات قليلة الوحدات يمكن تقسيمها حسب ماتحتويه من وحدات بنائية الى سكريات ثنائية وثلاثية ورباعية وهكذا...



آصرة كلايكوسيدية

شكل (3-17) تركيب السكروز
α -D- كلوكوبايرانوسايل (1 ⟵ 2) -D-β- فركتوفورانوسيد (سكروز)

السكريات الثنائية Disaccharides

تتألف السكريات الثنائية من وحدتي سكر أحادي مرتبطة بواسطة آصرة كلايكوسيدية (شكل 3-17). ويوجد صنفان من الأواصر الكلايكوسيدية α و β. وتحمل الآصرة الكلايكوسيدية رقمي ذرتي الكاربون التي تربط بينها. وتختزل السكريات الثنائية محلول بينيديكت اذا كانت تملك مجموعة الديهايد أو كيتون حرة أي غير مقيدة بالآصرة الكلايكوسيدية التي تربط بين وحدتي السكر. ومن السكريات الثنائية الشائعة :

سكروز Sucrose

يدعى السكروز عادة بسكر القصب وهو موجود في جميع النباتات ويكثر وجوده في البنجر وقصب السكر. ويتألف من وحدتي الكلوكوز والفركتوز. حيث تربط الآصرة الكلايكوسيدية بين ذرة الكاربون - α الأنوميرية للكلوكوز وبين ذرة الكاربون β الأنوميرية 2 للفركتور (شكل 3-17). وحيث أن ذرتي الكاربون الأنوميريتين ليس لهما مجموعة هيدروكسيل حرة (أي بمعنى أن مجموعتي C=O الإختزاليتين قد تقيدنا بسبب تكوين الآصرة الكلايكوسيدية) لذا فإن السكروز لايملك قابلية اختزال وليس له أيضاً ظاهرة تحول الدوران. ويتخمر السكروز الى كحول وثاني اوكسيد الكاربون بفعل أنزيمي السكريس Sucrase والزايميس Zymase الموجودين في الخميرة. حيث يعمل الأول على

تحلل السكروز الى كلوكوز وفركتوز بينما يعمل الثاني على تخمر هاتين الوحدتين من السكر لينتج كحول وثاني اوكسيد الكاربون (انظر الفصل 11). والاسم النظامي للسكروز هو-

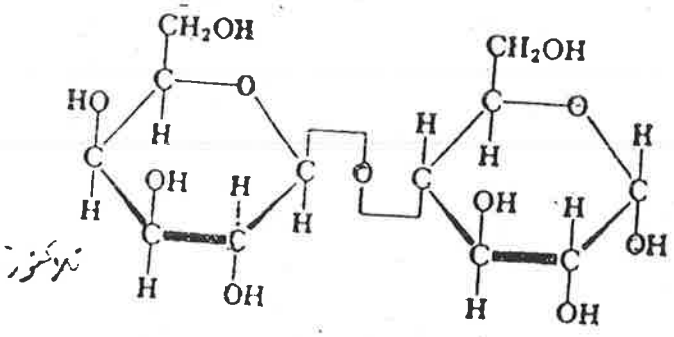
α-D كلوكوبايرانوسايل (1 ⟵ 2)-β-D- فركتوفورانوسيد

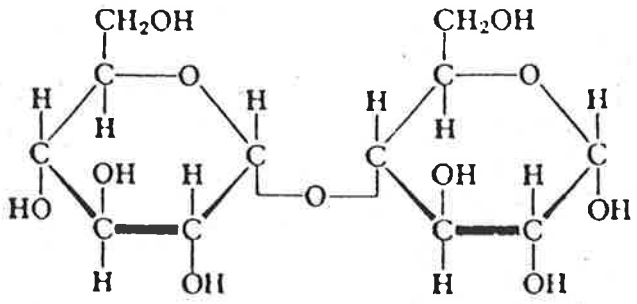
α-D- Glucopyranosyl-β-(1 ⟶2) fructofuranoside

Lactose

لاكتوز

يوجد اللاكتوز في الحليب ويتألف من وحدتي السكر β-كالاكتوز و α كلوكوز ترتبطان بآصرة كلايكوسيدية β — 1 ← 4 (شكل 3-18).


CH₂OH
HO
H
OH
H
OH
H
CH₂OH
H
OH
H
OH
H
OH
H
OH
H
OH
H
OH
H
OH
H
OH
O
O
O



شكل (3-19) تركيب المالتوز

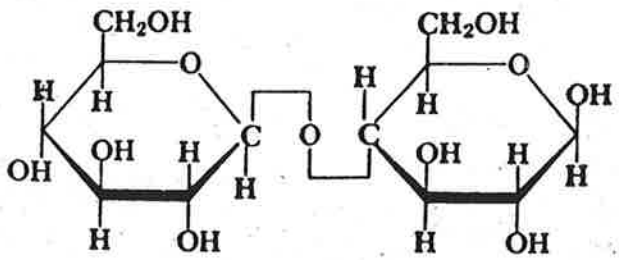
α-D-كلوكوبايرانوسايل (1 ← 4) α-D-كلوكوبايرانوسيد (مالتوز، بشكل α-)

وهناك تركيب مماثل للمالتوز يدعى ايزومالتوز ويختلف هذا باحتوائه على الآصرة الكلايكوسيدية α - 1← 6 التي هي في الأصل من أواصر α - 1 ← 6 الموجودة في النشأ والكلايكوجين. ويختزل المالتوز محلول بينيديكت، كما أنه يتخمر بوساطة الخميرة.

سيلوبايوز Cellobiose

يعد السيلوبايوز وحدة السكر الثنائي المتكررة في تركيب السيليولوز. والسيلوبايوز مشابه للمالتوز حيث يتألف من وحدتي كلوكوز غير أن كلتيهما β وترتبطان بالآصرة الكلايكوسيدية β 1 ← 4 (شكل 3-20). والاسم النظامي للسيلوبايوز هو β-D-كلوكوبايرانوسايل (1 ← 4) -β-D-كلوكوبايرانوسيد.

β-D- Glucopyranosyl- (1→ 4) -β-D- glucopyranoside.



شكل (3-20) تركيب سيلوبايوز

β-D-كلوكوبايرانوسايل -(1——4) -β-D-كلوكوبايرانوسيد

تريهالوز Trehalose

سكر ثنائي موجود في الفطريات والخمائر ويعتبر السكر الرئيسي للمف الدموي hemolynph في الحشرات. ويتكون تريهالوز من وحدتي α-D كلوكوز المرتبطتين معاً بالآصرة الكلايكوسيبية α 1 ——1→.

Trisaccharides

السكريات الثلاثية

يوجد العديد من السكريات الثلاثية بصورة حرة في الطبيعة. فسكر الرافينوز Raffinose [O-α-D- galactopyranosyl- (1⟶ 6)- O-α-D- glucopyranosyl- (1⟶ 2)-β-D- fructofuranoside]

موجود بكثرة في البنجر وفي كثير من النباتات الراقية وهو سكر غير مختزل. وسكر ميليزيتوز Melezitose أو

[O-α-D-glucopyranosyl-(1⟶ 3)-O-β-D-fructofuranosyl(2⟶ 1)-α-D-glucopyranoside]

سكر ثلاثي أيضاً موجود في تسع بعض الأشجار.

Polysaccharides (Glycans)

III متعدد السكريات

توجد أغلب الكاربوهيدرات في الطبيعة بصيغة جزيئات متعدد سكريات ذات أوزان جزيئية عالية. وجزيئات متعدد السكريات تختلف عن بعض بنوع وحدات السكر الأحادي المكونة لها وبطول سلاسلها وكذلك بطبيعة التفرع لهذه السلاسل.

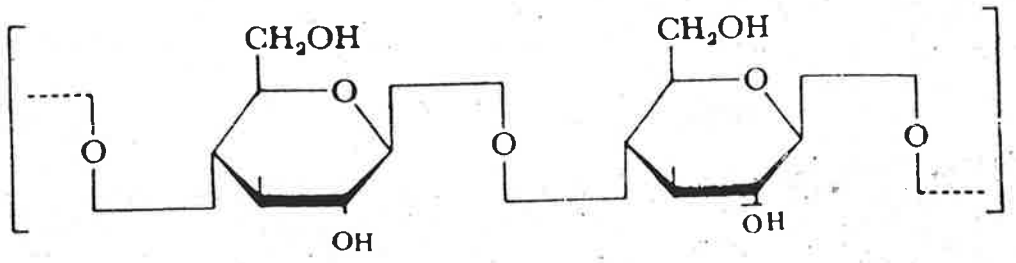
ليس للغالبية من مركبات متعدد السكريات قابلية اختزال بالرغم من احتوائها على وحدة سكر نهائية تملك مجموعة C=O كامنة غير مقيدة بآصرة كلايكوسيدية، وذلك لأن تأثير هذه الوحدة الواحدة من السكر المختزل تتضاءل خاصيتها هذه بسبب الوزن والحجم الكبيرين لجزيء متعدد السكر.

غالباً ماتعطى السكريات المتعددة المتجانسة اسماء تحدد صنفها وتدل على طبيعة وحداتها البنائية. فمثلاً يطلق على النشا والكلايكوجين اسم كلوكان glucans او كلوكوسان glucosan، لأنه يتكون من وحدات الكلوكوز فقط. ويطلق على متعدد سكر آخر اسم مانان mannans للدلالة على انه يتكون من وحدات مانوز فقط.

وهناك نوعان من مركبات متعدد السكريات، متعدد السكريات المتجانسة homopolysaccharides، حيث تحتوي جزيئاته على نوع واحد من وحدات السكر الاحادي المتكررة، مثل السيليولوز، النشا، الكلايكوجين، الإينولين والكايتين. ومتعدد السكريات غير المتجانسة heteropolysaccharides، حيث تحتوي جزيئاته على نوعين أو اكثر من وحدات السكر المتكررة، مثل السكريات المخاطية والبكتين pectins.

سيليولوز
Cellulose

يعد السيليولوز المادة الأساسية المكونة للنبات ، فهو يكون على الاقل 50% من تركيب جدار الخلية النباتية. أما شعيرات القطن فتحتوي على 90-98% سيليولوز. ويتألف السيليولوز من سلسلة مستقيمة من وحدات الكلوكوز المرتبطة مع بعض بالأواصر الكلايكوسيدية β-1 ← 4 (شكل 3-21). ويتراوح الوزن الجزيئي للسيليولوز في الأنواع المختلفة من النباتات من 2,500,000-50,000 أي ما يكافىء 15,000-300 من وحدات الكلوكوز المكونة. وترتبط سلاسل السيليولوز مع بعض بواسطة اواصر هيدروجينية مستعرضة.



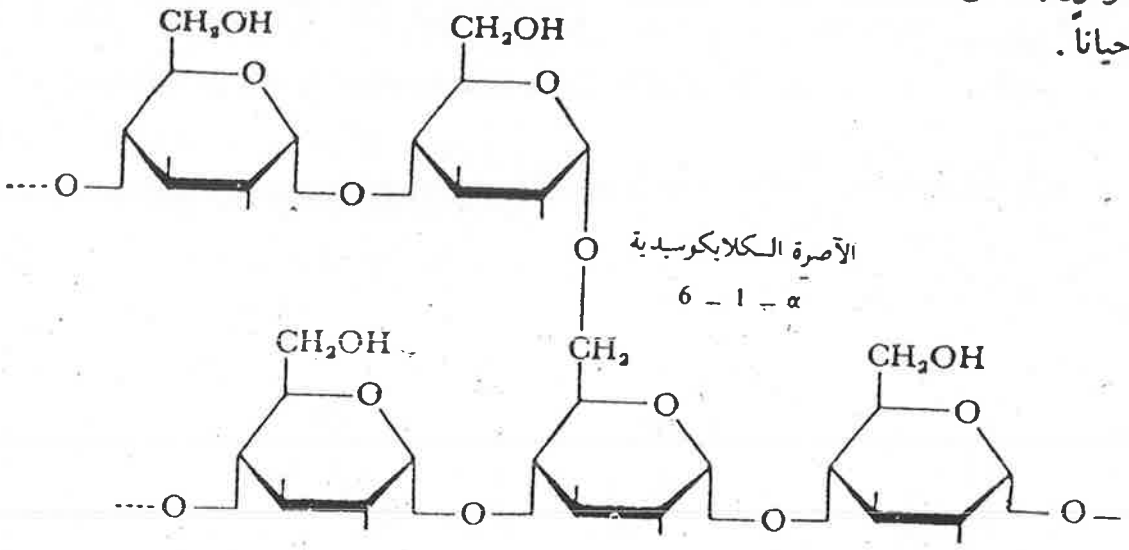
شكل (3-21) تركيب السيليولوز

هناك نوع خاص من البكتريا تمتلك انزيم سيليوليس Cellulase التي تعمل على شطر الأواصر الكلايكوسيدية β-1 ← 4 لينتج مالتوز وكلوكوز. وتعتمد الحيوانات المجترة في هظم السيليولوز على هذه البكتريا الموجودة في جهازها الهظمي. وتحتوي الحشرات المختلفة والقواقع والفطريات والطحالب والعث على انزيم سيليوليس ، وهذا يفسر أكل العث قطع الملابس القطنية وتلف الاخشاب المصابة بالعفن.

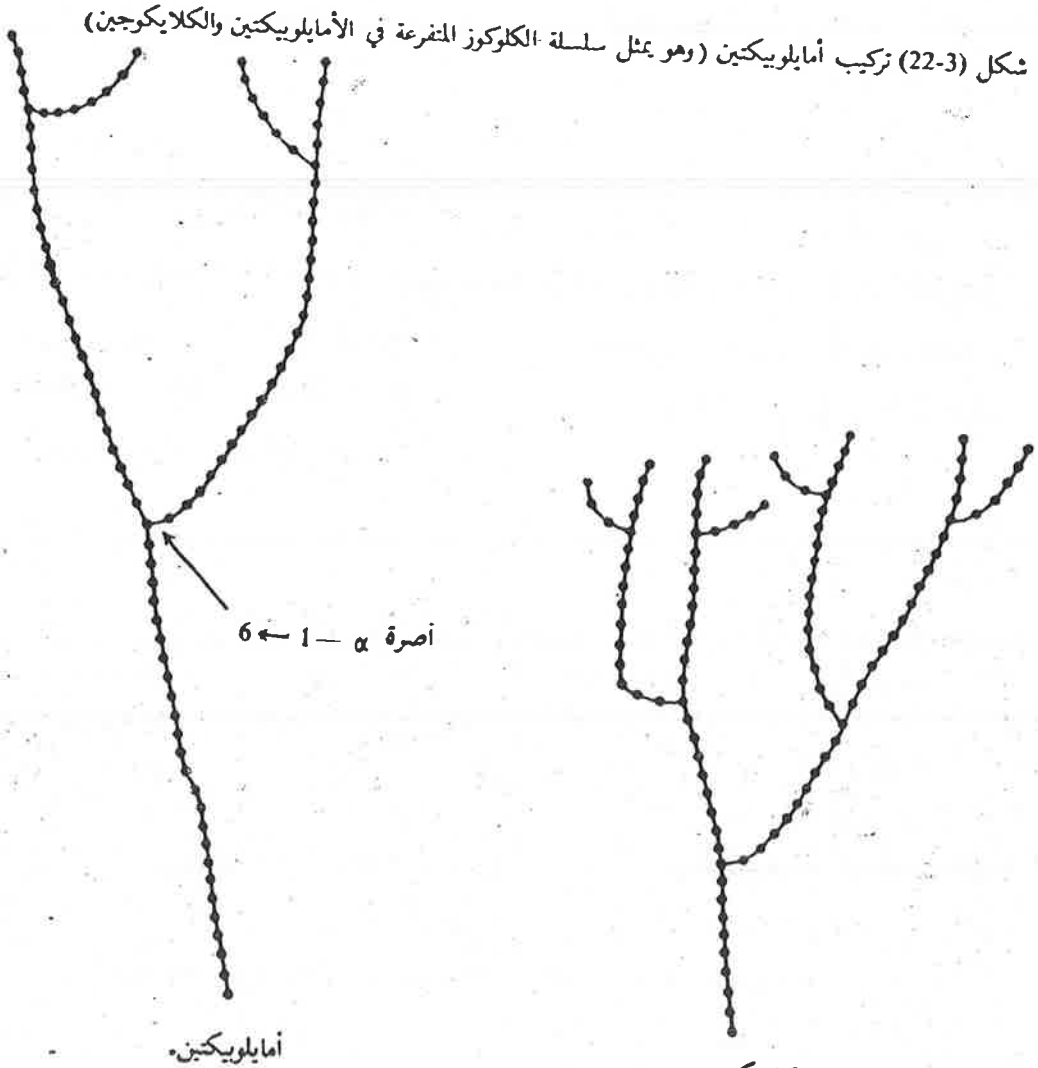
نشا
Starch

يعد النشا متعدد السكر خازناً للطاقة في النبات كما أنه مصدر غذائي مهم. ويتألف النشا من نوعين من سلاسل متعدد السكريات وهما أمايلوز amylose 20-15%. وأمايلوبكتين amylopectin 80-85%. الأمايلوز هو سلسلة طويلة غير متفرعة من وحدات الكلوكوز المرتبطة معاً عبر الأواصر α - 1 ← 4 وتتواجد بشكل حلزوني ويتراوح الوزن الجزيئي للامايلوزبين بضعة آلاف الى 50,000. أما أمايلوبيكتين فهو سلسلة متفرعة تتألف من وحدات الكلوكوز التي ترتبط مع بعض عبر الأواصر α - 1 ← 4 و α - 1 ← 6 ويكون التفرع في سلسلة امايلوبكتين عبر الأواصر α - 1 ← 6 ويتراوح عدد وحدات

الكلوكوز لكل تفرع بـ 12 وحدة كما يحدث التفرع كذلك عند حوالي كل 24-30 وحدة كلوكوز (شكل 3-23 و3-22). ويتراوح الوزن الجزيئي للأمايلوبيكتين من مئة الى مليون أحياناً.



شكل (3-22) تركيب أمايلوبيكتين (وهو يمثل سلسلة الكلوكوز المتفرعة في الأمايلوبيكتين والكلايكوجين)



شكل (3-23) السلاسل المتفرعة للكلايكوجين والأمايلوبيكتين

يتحلل النشا بتأثير الأنزيمات مثل أمايليس amylase أو بتأثير الأحماض ، الى مجموعة من سلاسل الكلوكوز القصيرة اولاً ثم الى وحدات كلوكوز حرة . وان التفاعل المميز للنشا هو تكوينه مركباً ذا لون أزرق عند معاملته مع محلول اليود . وغالباً مايستعمل هذا الكشف لمتابعة عملية تحلل النشا .

كلايكوجين Glycogen

يعد الكلايكوجين متعدد السكر. خازناً للكلوكوز وبالتالي فهو مخزن الطاقة في جسم الحيوان ، وهو موجود في الكبد والعضلات . وتركيب جزيء الكلايكوجين مشابه للأمايلوبيكتين (انظر شكل 3-22 ، 3-23) من حيث امتلاكه سلاسل كلوكوز α – 1 ← 4 متفرعة بوساطة الأواصر α – 1 ← 6. غير أن سلاسل الكلايكوجين أكثر تفرعاً . وتحدث التفرعات في السلاسل غالباً عند كل 8 الى 12 وحدة كلوكوز (شكل 3-23) وتبلغ الكتلة الجزيئية للكلايكوجين 10^7 دالتون . وتتحلل الأواصر α –1 ← 4 للكلايكوجين كغيرها من متعدد السكريات بواسطة أنزيم α- امايليس الناتج من الغدد اللعابية والبنكرياس . بينما تتحلل الأواصر α–1 ← 6 - بوساطة الأنزيم مزيل التفرع debranching enzyme والذي يدعى أمايلو-1 ⟵ 6-كلوكوسيديس Amylo-1 ⟶ 6-glucosidase وهكذا بالفعل المتبادل لهذين الأنزيمين يكون الناتج النهائي للتحلل مزيجاً من المالتوز والكلوكوز. ويكون الوزن الجزيئي للكلايكوجين عالياً وغالباً مايزيد على 5,000,000 . ويعطى الكلايكوجين مع محلول اليود لوناً احمراً– بنفسجياً .

ديكسترينس Dextrins

توجد مركبات الديكسترين في البذور النامية للحبوب . غير أنها تنتج أيضاً بوساطة التحلل الجزئي لمتعدد السكر (النشا والكلايكوجين) وغالباً ماتستعمل مركبات الدكسترين مواد لاصقة . وتعطي مركبات امايلوديكسترينس amylodextrins لوناً أزرقاً مع محلول اليود بينما تعطى ايرايثروديكسترينس erythrodextrins لوناً احمراً .

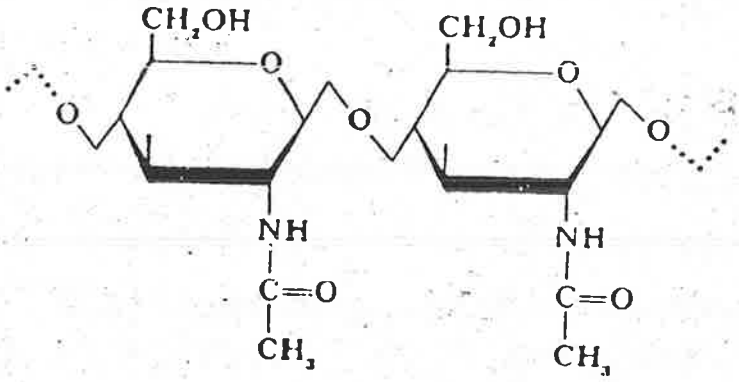
إنيولين Inulin

الانيولين متعدد سكر يتألف من وحدات D- فركتوز المرتبطة مع بعض عبر الأواصر الكلايكوسيدية β- 1 ⟵ 2 ، ويمكن ان يطلق عليه فركتوسان fructosan وهو من السكريات المتعددة الخازنة للطاقة ، ويذوب في الماء الدافيء ، ولهذا يستخدم فسلجياً في تحديد سرعة الترشيح في الكلية . ويوجد الإنيولين في نبات الخرشوف artichoke .

Chitin

كايتين

الكايتين هو متعدد سكر يحتوي على وحدات متكررة من سكر N- أسيتايل -D- كلوكوز أمين N-acetyl-D-glucosamine مرتبطة معاً عبر الأواصر β- 1 ⟵ 4 الكلايكوسيدية (شكل 3-24). وتعد الهياكل الخارجية للحشرات مكونة من مادة الكايتين ذات القوام الصلب لحماية الحشرات من المؤثرات الخارجية.



شكل (3-24) جزء من جزيئة الكايتين

Dextrans

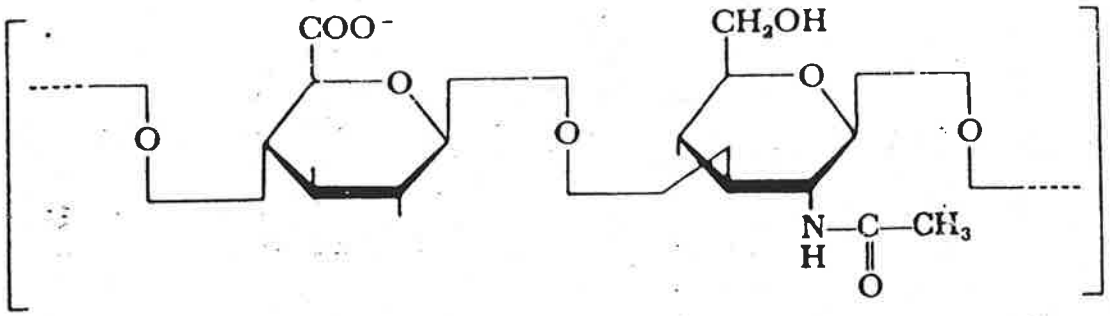
ديكسترانس

الديكسترانس dextrans مركبات لمتعدد سكر متفرع، يتكون من وحدات α-D- كلوكوز فقط. إلاّ انه يختلف عن النشا والكلايكوجين في كون الأواصر الكلايكوسيدية الرئيسة التي تؤلف العمود الفقري للسلاسل ليست α- 1 ⟵ 4. ويعد متعدد سكر الديكستران خازناً للكلوكوز. ويوجد في الخمائر والبكتريا. وتختلف مواقع التشعب في الديكستران تبعاً لمصدر الكائن الحي الذي اخذت منه. فقد تكون هذه؛ 1 ⟵ 2، 1 ⟵ 3 1 ⟵ 4 ، 1 ⟵ 6. تكون محاليل الديكستران على درجة عالية من اللزوجة وتكون نزقة (دبقة) Slimy. ومتعدد السكر ديكستران التي تكون فيه الأواصر الكلايكوسيدية من نوع α- 1 ⟵ 6، يستخدم للعلاج كعامل للاحلال محل بلازما الدم. ويتراوح الوزن الجزيئي للديكسترانس 10000000-50000.

متعدد السكريات المخاطية Mucopolysaccharides

يختلف متعدد السكريات المخاطية عن النشا والكلايكوجين بكونه يتألف من بوليمرات تحوي أكثر من نوع واحد من وحدات كاربوهيدراتية. فهو قد يحتوي على سكريات ذات مجموعة أمين أو سلفات (كبريتات) او N- اسيتايل. ولمركبات متعدد السكريات المخاطية وظائف تركيبية كما هو الحال من وجودها في الأنسجة الرابطة.

وهناك مركبات متعدد السكريات المخاطية الحامضية والتي تحتوي على أحماض سكرية، مثل حامض هيالورونيك hyaluronic acid الذي يتألف من وحدتي سكر متكررة، هما وحدة حامض كلوكورونيك glucuronic acid المرتبطة مع وحدة N-اسيتايل كلوكوز أمين N-acetylglucose amine عبر الآصرة β- 1 ⟵ 3 (شكل 3-25).

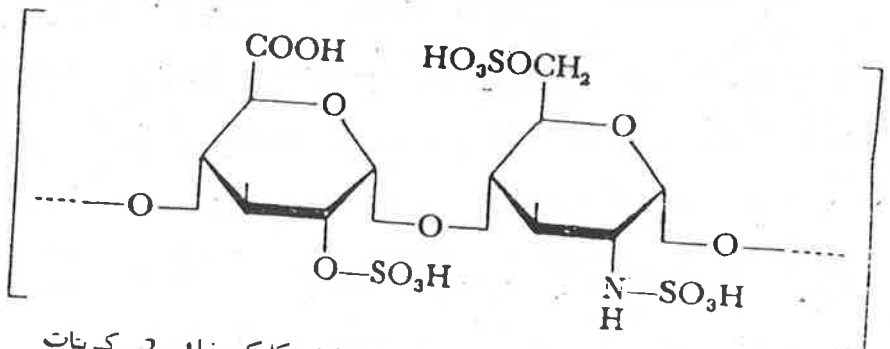


حامض كلوكورونيك — N- اسيتايل كلوكوزأمين

شكل (3-25) وحدتي السكر المتكررة في تركيب جزيء حامض هيالورونيك

ويكون حامض هيالورونيك ذا لزوجة عالية بسبب وزنه الجزيئي العالي والذي يقدر بالملايين، ويعمل كمادة لصاق (اسمنت) مابين الخلايا في الأنسجة الرابطة.

هيبارين Heparin هو متعدد سكر مخاطي حامضي ايضاً ويحوي مجموعات كبريتات. ويوجد عادة في معظم الخلايا ويعمل مادة مضادة لتخثر الدم. ويتألف من وحدتي سكر متكررة، هما حامض كلوكورونيك -2- كبريتات glucuronic acid 2- sulphate وكلوكوز أمين -6- كبريتات -N-2- كبريتات glucose amine 6- sulphate -2-N- sulphate، المرتبطتين عبر الآصرة α- 1 ⟵ 4 (شكل 3-26).



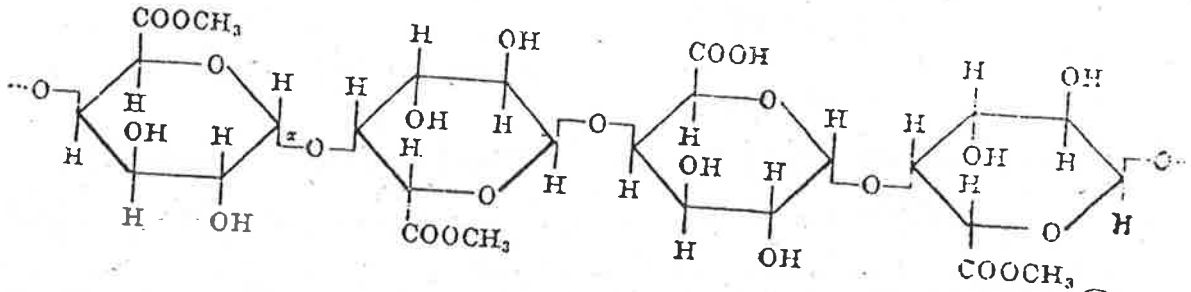
كلوكوز أمين-2 N كبريتات حامض كلوكورونيك-2 كبريتات

شكل (3-26) وحدتا السكر المتكررة في تركيب جزيء الهيبارين

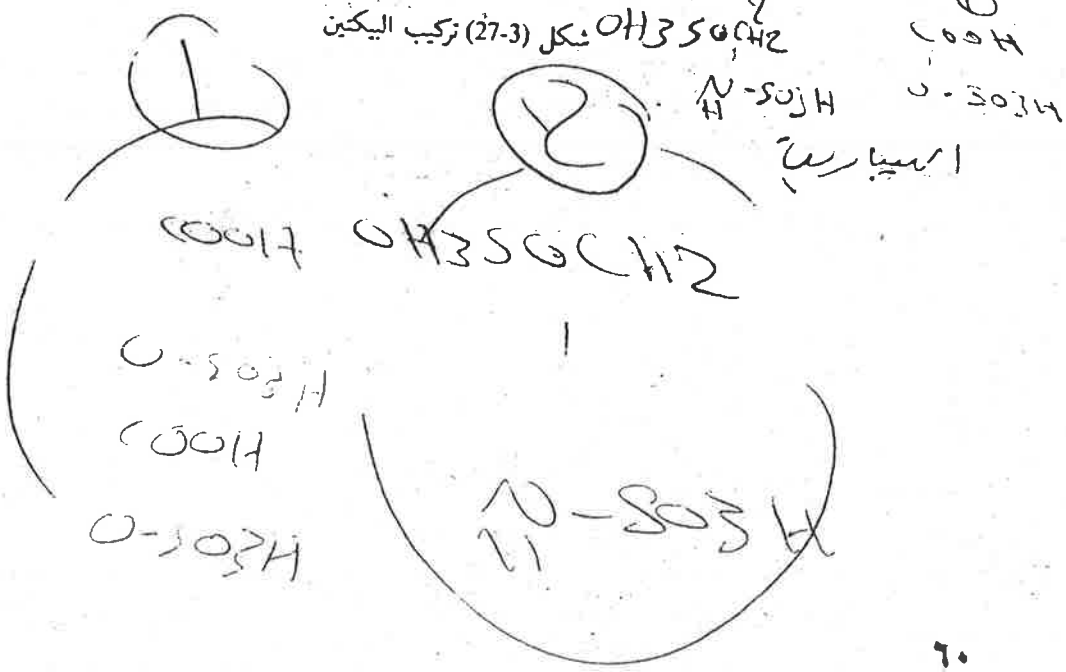
Pectin

بيكتين

إن البيكتين Pectin (حامض بيكتيك Pectic acid) هو متعدد سكر غير متجانس، يتواجد مع السيليولوز. ويتألف من وحدات حامض مثيل D-كالاكتويورونك (methyl D- galacturonic acid) - α و حامض كالاكتويورونك.(1 ← 4) ويعمل كدعامة تركيبية للنبات. شكل (3 – 27)



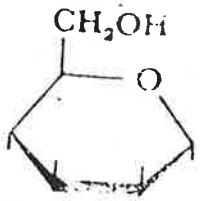
شكل (3-27) تركيب البيكتين



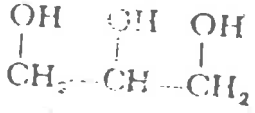
تمرينات الفصل الثالث

1- بيّن أياً من التراكيب الآتية تمثل مركبات كربوهيدرات. وصنف كلاً منها حسب عدد ذرات الكربون الموجودة فيها. ثم عين أياً منها الدوز أو كيتوز، بايرانوز أو فيورانوز، متماثل α أو β؟.

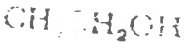
أ



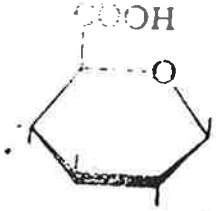
ب



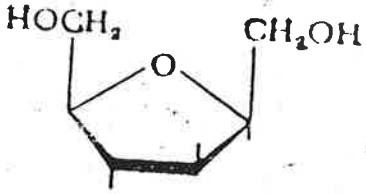
ج



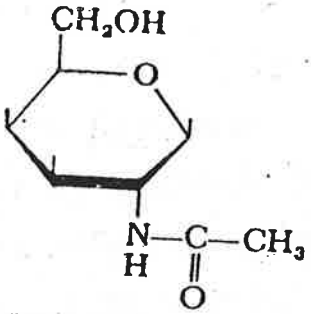
د

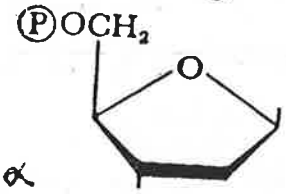


ه



و





2- ماهو الاختلاف الأساسي في تركيب كل من النشا والسيليولوز؟.

الفصل الرابع

الليبيدات (الدهون) Lipids

الليبيدات هي الصنف الآخر للجزيئات الحياتية الكبيرة. وتؤلف الليبيدات حوالي 5% من المواد العضوية الداخلة في تركيب الخلية الحية. وهناك حوالي 40–50 نوعاً من الجزيئات الليبيدية في الخلية. وتكون خلايا الدماغ والانسجة العصبية خاصة غنية بمركبات الليبيد المعقدة. والليبيدات هي مركبات ذات طبيعة دهنية تذوب في المذيبات غير المستقطبة مثل الايثر والبنزين. وقد تحتوي بعض الليبيدات على مجموعات متأينة (مثل الفوسفات او كولين) غير ان الجزء الاكبر من جزيء الليبيد يكون غير مستقطب (أنظر شكل 4–6 .4–7). اما من الناحية التركيبية، فالليبيدات تضم مجموعة مختلفة من المركبات. وتتكون وحدات البناء الاساسية لليبيدات غالباً من الاحماض الدهنية، كليسيرول، سفينجوسين، ومركبات ستيرول.

وظائف الدهون الرئيسة

تؤدي الدهون وظائف حياتية مهمة يمكن إجمالها بما يأتي :

تعد الدهون مصدراً كبيراً للطاقة في الحيوانات وكذلك في البذور الحاوية على نسبة عالية من الدهون. حيث انه عند اكسدة غرام واحد من الدهن تتولد طاقة تقدر بـ ٩ كيلو سعرة بينما في اكسدة غرام واحد من الكاربوهيدرات ينتج 4 كيلو سعرة، في حين تتولد طاقة من اكسدة غرام واحد من البروتينات 5.5 كيلو سعرة. وتخزن الدهون في الانسجة الدهنية كخزين للطاقة عند الحاجة، وبصورة مركزة، ولايشترك معها الماء، مقارنة بالكاربوهيدرات (الكلايكوجين) الحاوية على كمية عالية من الماء عند خزنها. وتعمل الدهون المسماة بالبروتينات الدهنية lipoproteines، كعناصر تركيبية لاغشية الخلايا وعضياتها، وكذلك تتوظف في نقل الدهون في الدم. كما تعمل الدهون مواداً واقية على سطح كثير من الكائنات الحية. وتعمل الدهون كعازل حراري في الحيوان والانسان. كما تدخل الدهون في تركيب الأنسجة العصبية بنسبة عالية. وتعمل الدهون كعازل كهربائي

يسمح لنقل الايعاز العصبي عبر الاعصاب. كما تعمل الدهون، كمركبات اولية precursors لبعض الفيتامينات، الهورمونات واحماض الصفراء.

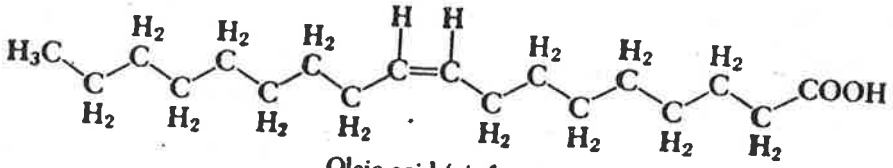
أصناف الليبيدات

1. الليبيدات المتعادلة Neutral lipids (الكليسيريدات) وهي مركبات استر لاحماض دهنية مع كليسيرول.
2. الكليسيريداتالفوسفاتية Phospholipids (ليبيدات فوسفاتية): وهي مركبات استر فوسفات لكليسيريدات ثنائية وقد يحتوي كل منها اضافة الى ذلك مركب نتروجيني.
3. الليبيدات الاسفنجية Sphingolipids. سميت كذلك لانها تحوي على المركب سفينجوسين Sphingosine (4 – سفينجين Sphingen – 4) كما تحوي بالاضافة الى ذلك على حامض دهني. وقد تحتوي ايضاً على مجموعة فوسفات وعلى مركب نتروجيني آخر.
4. الليبيدات السكرية Glycolipids. وهي مركبات تحتوي على حامض دهني، كحول وسكر.
5. الليبيدات البروتينية Lipoproteins وهي مركبات تحتوي على دهون وبروتينات.
6. الشموع Waxes. وهي مركبات استر لأحماض دهنية وكحولات احادية الهيدروكسيل.
7. مركبات الستيرويد Steroids. وهي مشتقات لمركبات كحول حلقية.
8. مركبات التيربين Terpens. وهي مشتقات لبوليميرات مكونة من وحدات ايزوبرين isoprene مكثفة.

الاحماض الدهنية Fatty acids

تعد الاحماض الدهنية مشتقات لليبيد وذلك لأنها تدخل في تكوين الانواع المختلفة لليبيدات. وتحتوي جزيئات الاحماض الدهنية الموجودة في الطبيعة على عدد زوجي من ذرات الكاربون وهي عادة احماض كاربوكسيلية ذات سلسلة هيدروكربونية مستقيمة مشبعة او غير مشبعة ويبين الجدول (4–1) بعض انواع الاحماض الدهنية المهمة ووجودها. ويعد حامضاً بالمتيك Palmitic acid (C_{16}) وستيريك Stearic acid (C_{18}) من اهم الاحماض الدهنية المشبعة وذلك لكونها يدخلان في تركيب اغلب الدهون

الحيوانية والنباتية . اما الاحماض الدهنية غير المشبعة فهي المكونات المميزة للزيوت . ويعد حامض اوليك Oleic acid (C_{18}) الذي يحوي آصرة مزدوجة واحدة من الانواع الشائعة . كما توجد احماض دهنية متعددة الاواصر المزدوجة وهذه تشمل حامض لينوليك (C_{18}) Linoleic acid وحامض لينولينيك Linolenic acid (C_{18}) وكذلك حامض اراكيدونيك Arachidonic acid . وهذه تحوي اثنين. ثلاثة واربعة من الاواصر المزدوجة على التتالي . وهذه الاحماض الدهنية الثلاثة تعتبر اساسية حيث ان الجسم لايستطيع تكوينها ويجب ان تتوفر في الغذاء وتكون الاواصر المزدوجة لجميع الاحماض الدهنية غير المشبعة بالشكل الهندسي سيس cis (جانبي المجموعات). وتشير التحليلات بواسطة اشعة X الى ان الشكل التركيبي للاحماض الدهنية يكون متعرجاً (بشكل زكزاك) وان الآواصر C–C تكون بشكل زوايا قيمة كل منها 109° (شكل (4–1).

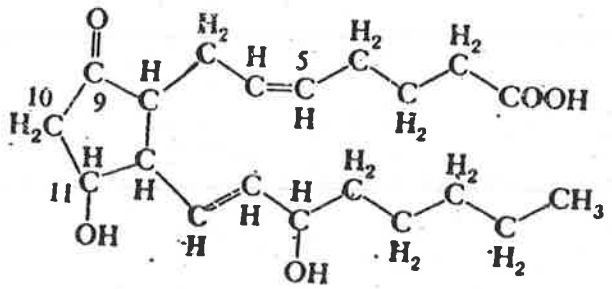


Oleic acid (*cis*-form)

حامض اوليك (بشكل سيس)

شكل (4–1) تركيب حامض اوليك

وتكون الاحماض الدهنية المتعددة الاواصر المزدوجة مثل حامض اراكيدونك ، جدول (4–1) مركبات حياتية وسطية للاحماض الدهنية الحلقية التي تعرف بمركبات بروستا كلاندين prostaglandins والتي تعمل كمنظمات اوكهورمونات موضعية لعمليات ايضية في كثير من الانسجة (الفصل 15 شكل 15–5). وتحوي جميع مركبات بروستا كلاندين على 20 ذرة كاربون بضمنها حلقة خماسية (شكل 4–2).



بروستا كلاندين E_2

شكل (4–2) تركيب بروستا كلاندين ويشير الحرف E الى طبيعة او مواقع مجموعات الهيدروكسيل والكيتون على الحلقة كما يشير العدد 2 الى وجود آصرتين مزدوجة في المركب.

جدول 4–1 بعض الاحماض الدهنية المهمة الموجودة في الطبيعة

الاسم	الصيغة الكيمياوية	موقع الاواصر المزدوجة	وجوده
احماض دهنية مشبعة:			
حامض بيوتيريك	C_3H_7COOH		الزبدة
حامض كابرويك	$C_3H_{11}COOH$		الزبده
حامض كابريليك	$C_7H_{15}COOH$		زيت جوز الهند
حامض كاربريك	$C_9H_{19}COOH$		زيت نوى النخيل
حامض لايوريك	$C_{11}H_{23}COOH$		زيت جوز الهند
حامض ماريستيك	$C_{13}H_{27}COOH$		زيت البندق
حامض بالمتيك	$C_{15}H_{31}COOH$		الدهون النباتية والحيوانية
حامض ستيريك	$C_{17}H_{35}COOH$		الدهون النباتية والحيوانية
حامض اراكيديك	$C_{19}H_{39}COOH$		زيت الفول السوداني
احماض دهنية غير مشبعة:			
احماض بالميتواوليك	$C_{15}H_{29}COOH$	9Δ *	الزبدة
حامض اوليك	$C_{17}H_{33}COOH$	9Δ	زيت الزيتون
حامض لينوليك اساسي	$C_{17}H_{31}COOH$	12.9Δ	زيت بذر الكتان
حامض لينولينيك اساسي	$C_{17}H_{29}COOH$	15.12.9Δ	زيت بذر الكتان
حامض اراكيدونيك اساسي	$C_{19}H_{37}COOH$	14, 11, 8, 5	الليسيثين

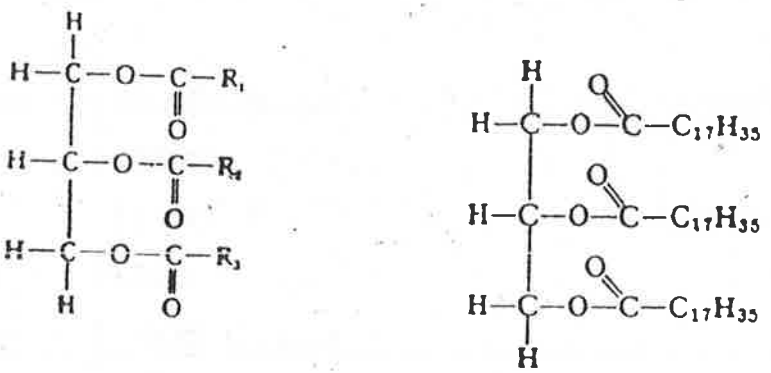
* 9Δ تشير الى ان موقع الاصرة المزدوجة بين ذرتي الكربون 10,9

12Δ تشير الى ان موقع الاصرة المزدوجة بين ذرتي الكربون 13,12 وهكذا.

1– الليبيدات (الدهون) المتعادلة Neutral lipids

تعد الدهون المتعادلة ابسط انواع الليبيدات.وهي مركبات استر لكليسيرول واحماض دهنية وتدعى ايضاً بمركبات ثلاثي أسايل كليسيرول triacylglycerols او ثلاثي كليسيريد triglycerides وذلك عندما تكون مجاميع OH الثلاثة في الكليسيرول متأسترة مع ثلاثة احماض دهنية. واذا كانت الاحماض الدهنية الثلاثية من نوع حامض

ستيريك ، فان ذلك الدهن يدعى بثلاثي ستيرين tristearin اما اذا كانت من نوع حامض بالمتيك ، فان ذلك الدهن يدعى ثلاثي بالمتين tripalmitin وهكذا فان تسمية هذه الدهون تعتمد على محتوياتها من الاحماض الدهنية (شكل 4 – 3).



الصيغة التركيبية العامة للدهون المتعادلة (البسيطة) ثلاثي كليسيريد

ثلاثي ستيرين

شكل (4 – 3) امثلة لتركيب الدهون المتعادلة

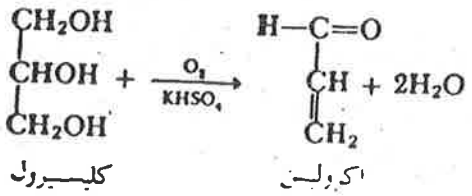
وتشمل الدهون المتعادلة على الشحوم والزيوت والتي تتواجد مخزونة في الحيوان داخل الأنسجة الدهنية adipose tissue والنبات (جدول 4 – 1). وعلى الاغلب فان الشحوم تكون صلبة في درجة حرارة الغرفة وذلك بسبب احتوائها على نسبة عالية من الاحماض الدهنية المشبعة. بينما تكون الزيوت بشكل سائل وذلك بسبب احتوائها على نسبة عالية من الاحماض الدهنية غير المشبعة.

التفاعلات المهمة للدهون المتعادلة

Acrolin test

كشف اكرولين

يتفاعل الدهن المتعادل بسبب احتوائه على الكليسيرول مع $KHSO_4$ ليعطي المركب اكرولين الذي له رائحة مخدشة مميزة وغالباً مايستعمل هذا التفاعل للكشف عن هذا النوع من الدهون (شكل 4 – 4).



كليسيرول

اكرولين

شكل (4-4) كشف اكرولين

حمث أو زنخ Rancidity (الاكسدة الفوقية Peroxidation) الدهون

ينشأ حمث اوزنخ الدهن (التأكسد التلقائي الذاتي) للدهن بوجود الاوكسجين عندما يعرض الدهن للهواء وفي درجة حرارة الغرفة ، مما يؤدي الى تكون طعم ورائحة غير مقبولة للدهن. وهناك طريقتان مختلفان لحمث (زنخ) الدهن وهما طريقة التحلل وطريقة الاكسدة. فقد تتحلل الدهون نتيجة عمل انزيمات اوكائنات مجهرية لتنتج احماضاً دهنية ذات سلاسل هيدروكربونية قصيرة (مثل حامض بيوتيريك) التي لها رائحة كريهة كما هو الحال في حمث الزبدة. وقد تتأكسد الأحماض الدهنية غير المشبعة الموجودة في الدهون حيث تتحول الاواصر المزدوجة الى بيروكسيد وبالتالي الى مركبات الديهايد اوكيتون او احماض طيارة لها روائح كريهة. ويساعد وجود الحرارة ، الضوء وكذلك الرطوبة ، على التعجيل من عملية الحمث بالاكسدة.

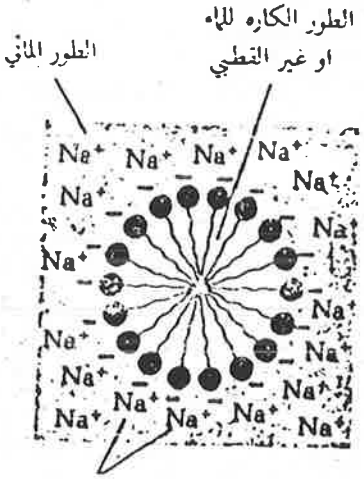
إن التأكسد الذاتي (الاكسدة الفوقية peroxidation) للدهون تؤدي الى تلف الانسجة داخل الجسم. وان التأثيرات الضارة تبتدأ initate بتكون الجذور الحرة مثل OH, RO, ROO خلال تكون البيروكسيدات من الاحماض الدهنية غير المشبعة. إن الاكسدة الفوقية للدهون هو تفاعل متواصل chain reaction ينتج الجذور الحرة اعلاه بصورة مستمرة. وهذه الجذور تحث بدورها ، عملية الاكسدة الفوقية بشكل أبعد. وقد تضاف للدهون مواد طبيعية لمنع هذا التأكسد مثل فيتامين E (α – توكوفيرول ، α – tocopherol الفصل 7) الذي يعمل في اوساط دهنية ، وهو يحمي الاغشية الخلوية خاصة من هذا التأكسد وفيتامين C (الفصل 7) الذي يعمل في الوسط المائي ، وهو يخمد الجذور الحرة المتكونة في هذه الاكسدة. ويعتبر يوريت احادي الصوديوم mon-osodium urate ، فصل (14, 8) من المواد الطبيعية المضادة للأكسدة الفوقية للدهون ، ايضاً ، حيث يقتنص ايضاً الجذور الحرة المتولدة من تأكسد الدهون. وقد يسبب حمث الدهن مرض السرطان والتهابات مختلفة والشيخوخة.

التصبن : Saponification

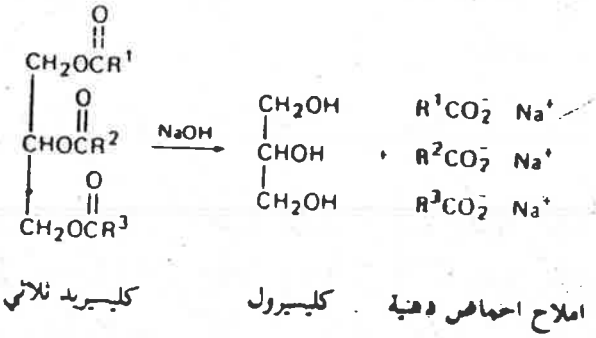
تتحلل الدهون بوساطة القواعد الى كليسيرول وأملاح الحامض الدهني ، وتدعى هذه الاملاح بالصابون (شكل 4–5 أ)

ان املاح الحامض الدهني هذه لها صفات الليبيدات المستقطبة (انظر شكل 4–7 4–6) حيث ان هذه الجزيئات المستقطبة. تكون في الماء تجمعات تسمى مذيلات او ميسيلس micelles (الفصل الثاني). والمذيلات هذه عبارة عن دقائق بحجم الدقائق

الغروية تكون فيها المجاميع المستقطبة للجزيئات متجهة الى السطح (الخارج) في حين تكون السلاسل الهيدروكاربونية (المجاميع غير المستقطبة) متجهة نحو الداخل. وتكون دقائق المذيلات هذه في حالة توازن مع الجزيئات الحرة (الطليقة) المستقطبة. كما تكون هذه الدقائق متباعدة عن بعض بسبب تنافر الشحنات السالبة الموجودة على سطح كل من المذيلات. (شكل 4–5 (ب).



ايونات الصوديوم المتميأة



شكل (4–5) (أ) تصبن (تحلل مائي) لكليسيريد ثلاثي

شكل (4–5–ب) تكوين مذيلات الصابون في الماء

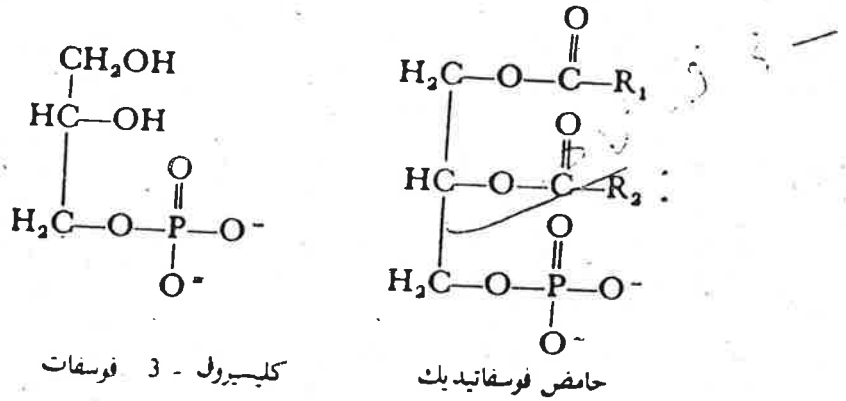
تدعى الدهون التي تنتج صابوناً (شكل 4–5 (أ)) بالدهون القابلة للتصبن وبهذا فان جميع الليبيدات التي تحوي في تركيبها احماضاً دهنية تكون قابلة للتصبن.

في الانسان تتحلل الدهون المتعادلة الى كليسيرول واحماض دهنية حرة بفعل انزيمات ليبيس Lipase. وفي حالة التهاب البنكرياس فان الليبيس المتحرر من البنكرياس الى مجرى الدم يحلل الكليسيريدات الثلاثية الى احماض دهنية حرة وهذه تقترن بأيونات الكالسيوم فينشأ عن هذا املاح الكالسيوم للاحماض الدهنية وتكون هذه عديمة الذوبان وليس بالامكان امتصاصها.

عدد التصبن saponification no يشير الى عدد ملغرامات KOH التي تستلزم لتصبن غم واحد من الدهن ويستفاد من ايجاد عدد التصبن في التقدير النوعي والكمي لحامض دهني معين. وكذلك في تقدير الوزن الجزيئي التقريبي للدهن الذي يحوي ذلك الحامض الدهني المعين. وتستخدم الآن تقنيات كروماتوكرافيا الغاز– السائل وكروماتوكرافيا الطبقة الرقيقة للاغراض التحليلية لانواع الليبيدات كافة.

2- الكليسيريدات الفوسفاتية (الليبيدات الفوسفاتية) Phosphoglycerides

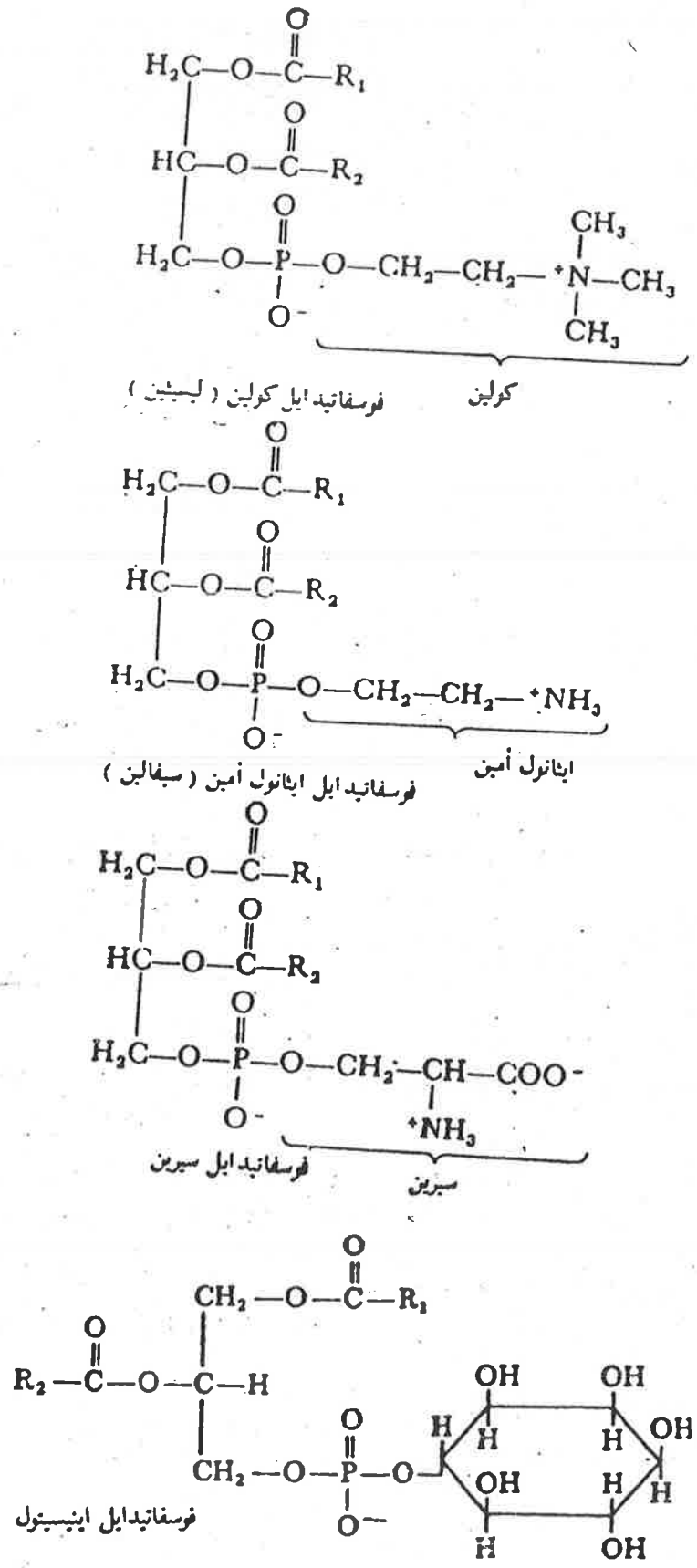
توجد الكبليسيريدات الفوسفاتية phosphoglycerides في جميع الخلايا الحيوانية والنباتية.تدخل الدهون الفوسفاتية عموماً في تركيب الاغشية الخلوية وفي تركيب البروتين الدهني لبلازما الدم. وهي مركبات استرفوسفات لكليسيريدات ثنائية. ويعد المركب كليسيرول -3- فوسفات الوحدة التركيبية الاساسية للكليسيريدات المفسفرة. وتتأستر جزيئتان من الحامض الدهني مع كليسيرول – 3 – فوسفات لينتج احماضاً فوسفاتيدية phosphatidic acids والتي هي مركبات وسطية في تكوين ثلاثي كليسيرول وفي تكوين كليسيريدات فوسفاتية اخرى (شكل 4 – 6).



شكل (4 – 6) تركيب حامض فوسفاتيديك وكليسيرول فوسفات

مركبات فوسفاتيدايل كولين (ليسيثين) Phosphatidyl cholines (Lecithins)

عند تأستر الكولين choline او ثلاثي مثيل ايثانول امين $HO\,CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ trimethyl ethanol amine مع طرف حامض الفوسفوريك للحامض فوسفاتيديك تنتج مركبات فوسفاتيدايل كولين phosphatidyl cholines وتدعى ايضا بمركبات ليسيثين Lecithins (شكل 4 – 7). وتلعب مركبات الليسيثين دوراً اساسياً في تقليل التوتر (الشد) السطحي لخلايا الحويصلات الهوائية في الرئة فهي تعمل كطبقة سطحية، وبدونها يحدث ضيق في عملية التنفس. وتكون مركبات الليسيثين مكونات للدماغ والانسجة العصبية وتوجد في مح البيض ايضاً. كما انها تعد مكونات اساسية لمادة البروتوبلازم لجميع خلايا الجسم. ويعد الفوسفاتيدايل كولين مركبا لخزن الكولين في الدماغ. حيث يتحول الكولين بفعل الانزيم اسيتايل ترانسفيريس acetyltransferase



شكل (4–7) –أ– امثلة لمركبات كليسيريدات فوسفاتية (مفسفرة)

الى المركب اسيتايل كولين acetyl choline الناقل للارسالات العصبية .وتحتوي سموم بعض الافاعي والحشرات السامة على انزيم فوسفو لايبيس A_2 (phospholipase A_2) يعمل على تحلل الليسيثين (ازاحة حامض الاوليك من درة الكربون الوسطى) لينتج المركب لايسوليسيثين lysolecithin الذي يؤدي الى تحلل كريات الدم الحمر erythrocytes

مركبات فوسفاتيدايل ايثانول امين (سيفالين)
Phosphatidyl ethanolamine (Cephalin)

توجد مركبات السيفالين في انسجة الدماغ، وممتزجة مع مركبات فوسفاتيدايل سيرين (شكل 4–7) وتشترك مركبات السيفالين في عملية تخثر الدم.

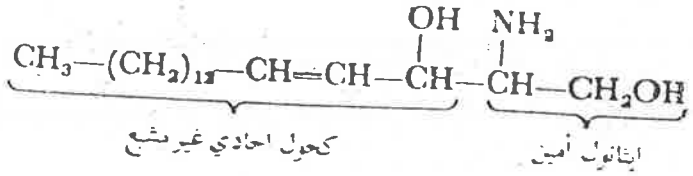
وتحتوي مركبات الكليسيريدات الفوسفاتيدية (شكل 4–7) على مجاميع مستقطبة تجعلها قابلة للذوبان في الماء في حين ان احتواءها على الاحماض الدهنية يجعلها تذوب في المذيبات غير المستقطبة. وبهذه الخاصية تستطيع هذه المركبات ان تعمل على تثبيت الليبدات مع مجموعات البروتين والكربوهيدرات المستقطبة في الاغشية الخلوية. وكذلك فهي تستطيع ان تعمل على نقل الدهون من نسيج لآخر. وقد تستعمل في الصناعة ايضاً كمواد استحلاب emulsifiable agent كما هو الحال في الليسيثين الذي يحصل عليه من فول الصويا.

فوسفاتيدايل اينوسيتول
Phosphatidyl inositol

يوجد الفوسفاتيدايل اينوسيتول في معظم الانسجة الحيوانية، وخاصة في انسجة الدماغ والانسجة العصبية. ويعد المركب فوسفاتيدايل اينوسيتول ثلاثي الفوسفات مركباً اولياً لتوليد المركب اينوسيتول ثلاثي الفوسفات inositol triphosphate والمركب ثنائي اسايل كليسيرول، وهما من الرسل الكيمياوية الثانية second messenger التي تتوسط عمل الهورمونات (الرسل الكيمياوية الاولى) (الفصل الخامس عشر). (شكل 4–7).

3– الليبيدات الاسفنجية
Sphingomyelins

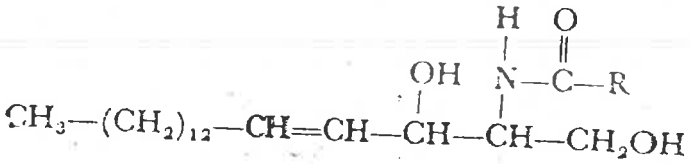
سميت هذه المركبات بالليبيدات الاسفنجية بسبب احتوائها جميعاً على المركب سفنجوسين او احد مشتقاته. ويعد السفنجوسين (4– سفنجين) كحول غير مشبع مرتبطاً بالمركب ايثانول امين (شكل 4–8). وتحتوي الليبيدات الاسفنجية أيضاً على الحامض الدهني.



Ceramides

مركبات سيرأميد

يعد السيراميد من ابسط انواع الليبيدات الاسفنجية ، ويتألف من حامض دهني مرتبطاً مع سفنجوسين. وفي الانسان يعمل السيراميد مركباً وسطياً في تكوين ليبيدات اسفنجية اخرى ، وتحتوي جميع مركبات سفنجوليبد على وحدة سيراميد (شكل 4–9).

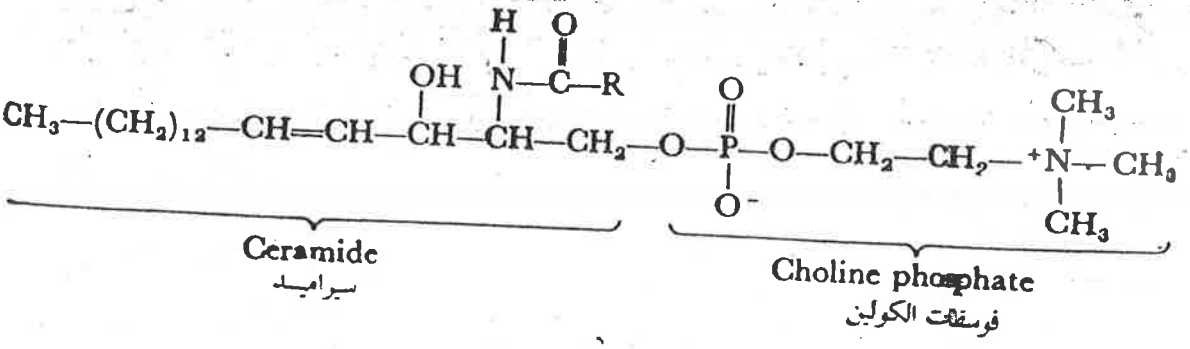


شكل (4–9) تركيب السيراميد

Sphingomyelins

مركبات سفينجومايلين

تتألف هذه المركبات من ارتباط وحدة السيراميد مع فوسفات الكولين او فوسفات ايثانول امين (شكل 4–10). وتعد مركبات سفنجومايلين مكونات مهمة لغلاف النخاعيين (مايلين الذي يعد مادة عازلة للانسجة العصبية) كما تعد من المكونات الاساسية لبروتوبلازم الخلية.



شكل (4–10) سفينجومايلين

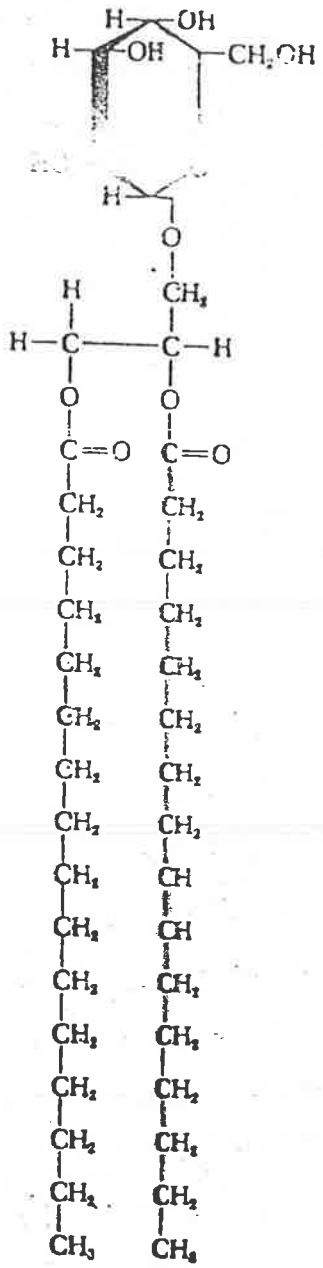
تمتاز الليبيدات الفوسفاتية وبضمنها الليبيدات الاسفنجية بامتلاكها شحنات كهربائية مختلفة حيث ان كلاً من القواعد (المجاميع) النتروجينية (مثل إيثانول امين ،

كولين، سيرين) وكذلك مجموعة حامض الفوسفوريك ومجموعة COOH الموجودة في تركيب هذه الليبيدات تكون متأينة على مدى واسع من الـ PH وبضمنه الـ PH الفسيولوجية للجسم(شكل 4–7–أ، 4–10). إن الجزء من تركيب الفوسفوليبيد الذي يحتوي على القاعدة النتروجينية ومجموعة الفوسفات، يكون قطبياً ويسمى الرأس القطبي

والذي يحوي على السلاسل الهايدروكاربونية الطويلة، يكون لاقطبياً ويسمى الذيل (الطرف) اللاقطبي nonpolar tail، ويكون كارهاً للماء hydrophobic. وبهذا تمتاز الليبيدات الفوسفاتية بامتلاكها خاصية قطبية– لاقطبية مزدوجة (أمفيبائك amphibathic، الفصل الثاني). إن الليبيدات عموماً لاتذوب في المحاليل المائية، غير ان الليبيدات الفوسفاتية بسبب امتلاكها الخاصية الامفيبائيكية تتمكن من التداخل interact مع الماء (المحاليل المائية) مكونة المذيلات micelles (شكل 4–5 ب وشكل 2–4، الفصل الثاني).

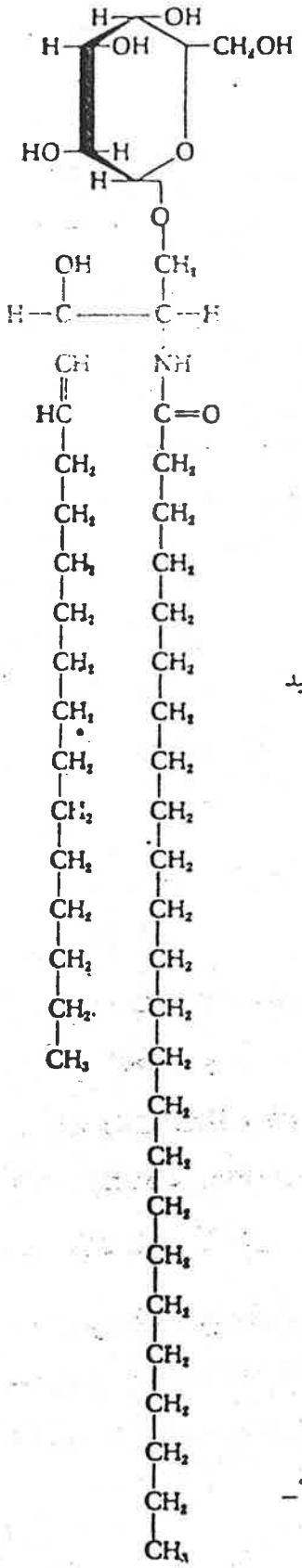
4– الليبيدات السكرية Glycolipids

تحتوي الدهون السكرية بصورة مميزة على مجموعة سكرية ولكنها لاتحتوي على حامض فوسفوريك. وان ابسط انواع الدهون السكرية هي مجموعة مركبات كلايكوسيل ثنائي اسيل كليسيرول (شكل 4–11) التي توجد في النباتات والكائنات الحية الدقيقة. اما المجموعة الثانية فتدعى مركبات سيريبروسيد Cerebrosides وهي تتألف من سكر سداسي مثل، الكلوكوز او الكالاكتوز مرتبطاً مع سيزاميد (شكل 4–10). وتعد مركبات سيريبروسيد من مكونات غلاف النخاعيين (مايلين myelin) الاساسية، بهذا فهو من المكونات الرئيسية للاغلفة الدماغية والنخاع الشوكي والخلايا العصبية. ونظراً لاحتواء سيريبروسيد على سفينجوسين، لذا يمكن اعتباره من الدهون السكرية– الاسفنجية. وتمتلك الليبيدات السكرية خواصاً قطبية– لاقطبية مزدوجة amphipathic بسبب احتوائها على المجموعة السكرية ذو الخواص القطبية وعلى السلاسل الهيدروكاربونية الطويلة ذو الخواص غير القطبية، وبهذا فإنها تتمكن من التداخل مع الطور المائي، مكونة المذيلات (شكل 4–5 ب وشكل 2–4، الفصل الثاني)

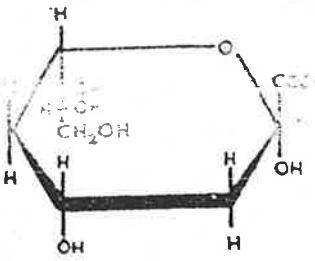


شكل (4–11) تركيب كالاكتوسايل ثنائي اسيل كليسيرول

وهناك مجموعة اخرى من الليبيدات السكرية (الحامضية) وتدعى هذه بمركبات جانكليوسيد Gangliosides ، وهذه تختلف عن مركبات سيريبروسيد في احتوائها على بضع وحدات من كل من سكر سداسي وحامض سياليك Cialicacid ، وهي موجودة المادة الرمادية للدماغ. وبسبب تواجدها بكثرة في نهايات الاعصاب ، لذا فمن المعتقد أن تشارك في نقل النبضات العصبية عبر التشابك العصبي ، وهي ايضاً من المكونات الرئيسة لأغلفة الالياف العصبية (شكل 4-12 ب ، جـ).



أ-



ب-

كالاكتوز- N - أسيتايل كالاكتوز أمين - كالاكتوز - كلوكوز - سيراميد

|

حامض سياليك

جـ-

شكل (4-12) أ- تركيب كالاكتوسيربروسيد Galactocerobroside ب- حامض سياليك (N- أسيتايل نيورامينك Neu.) جـ- أحادي جانكلبوسيد

5 – الليبيدات البروتينية (البروتينات الليبيدية) Lipoproteins

الدهون البروتينية تتألف من اتحاد بعض الدهون مع البروتينات . ان الجزء الدهني

اكثر الدهون البروتينية شيوعاً هي تلك الموجودة في بلازما دم اللبائن حيث تقوم بعملية نقل الدهون(بسبب خواصها الامفيبائيكية) من الامعاء الدقيقة الى الكبد ثم من الكبد الى الانسجة الدهنية adipose tissues والانسجة الاخرى .

ويمكن تصنيف الدهون البروتينية استناداً الى كثافتها التي تمثل المحتوى الدهني الذي يتراوح نسبته بين 30 – 75 % . حيث كلما زاد المحتوى الدهني قلت كثافة الدهن البروتيني . وعلى العموم هناك اربعة انواع من الدهون البروتينية امكن عزلها وتشخيصها بوساطة تقنيات الطرد المركزي ذو السرعة الفائقة والهجرة الكهربائية :

أ – دهون بروتينية ذات كثافة عالية High density lipoprotein (HDL)

وتقوم هذه الدهون بنقل الكوليستيرول والبروتينات الليبيدية الأخرى من الأنسجة المختلفة الى الكبد .

ب – دهون بروتينية ذات كثافة واطئة Low density lipoprotein (LDL)

وتعمل على نقل الكولستيرول من الكبد الى الأنسجة الاخرى .

جـ – دهون بروتينية ذات كثافة واطئة جداً Very low density lipoprotein (VLDL)

وتنقل الدهون المتعادلة triglycerides المتكونة في الكبد endogenous من الكبد والأمعاء الى الأنسجة الاخرى .

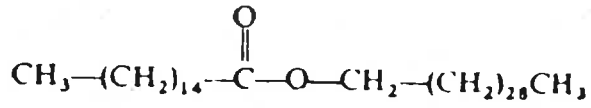
د – الدقيات الكيلوسية ، كايلومايكرون (الكايلوس المايكروني) Chylomicrons

وتنقل الدهون المتعادلة الخارجية exogenous والتي منشأها الغذاء dietary من الامعاء الدقيقة الى الكبد والانسجة الاخرى .

6 – الشموع Waxes

تعد الشموع مركبات استر لاحماض دهنية وكحولات احادية الهيدروكسيل وذات سلسلة هيدروكاربونية طويلة . وتكون الشموع مركبات غير مستقطبة . والشموع موجودة في الطبيعة بشكل مزيج من الليبيدات تغطي سطح الجلد والفرو والريش واوراق النباتات وكذلك فهي موجودة في كيوتكل الهيكل الخارجي لعدة انواع من الحشرات . والمواد

الشمعية الطبيعية كشمع العسل مثلاً تحتوي. اضافة الى ذلك على مركبات اخرى كالبارافينات وكحولات دهنية اخرى ذات سلسلة هيدروكربونية طويلة، 26–34 ذرةالكاربون. ويعد المركب مايريسايل بالمتيت myricyl palmitate احد المركبات الشمعية التي تدخل في تركيب الخلايا السداسية لعسل النحل (شكل 4–13). المركب لانولين Lanolin او دهن الصوف، هو المادة الشمعية التي تغطي شعيرات الصوف ويستعمل طبياً في التركيب بعض المراهم وهو مزيج مركبات استر لأحماض دهنية وكحولات ستيرول (شمع اللانولين هو مزيج لاسترات حامض دهني وكحول ستيرولي، لانوستيرول (شكل 4-15) وأكنوستيرول agnosterol).

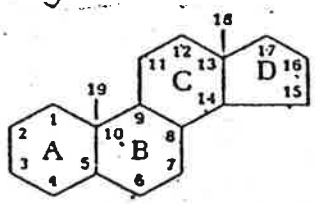


مايريسايل بالمتيت

شكل (4–13) احد مكونات شمع العسل

7– مركبات الستيرويد Steroids

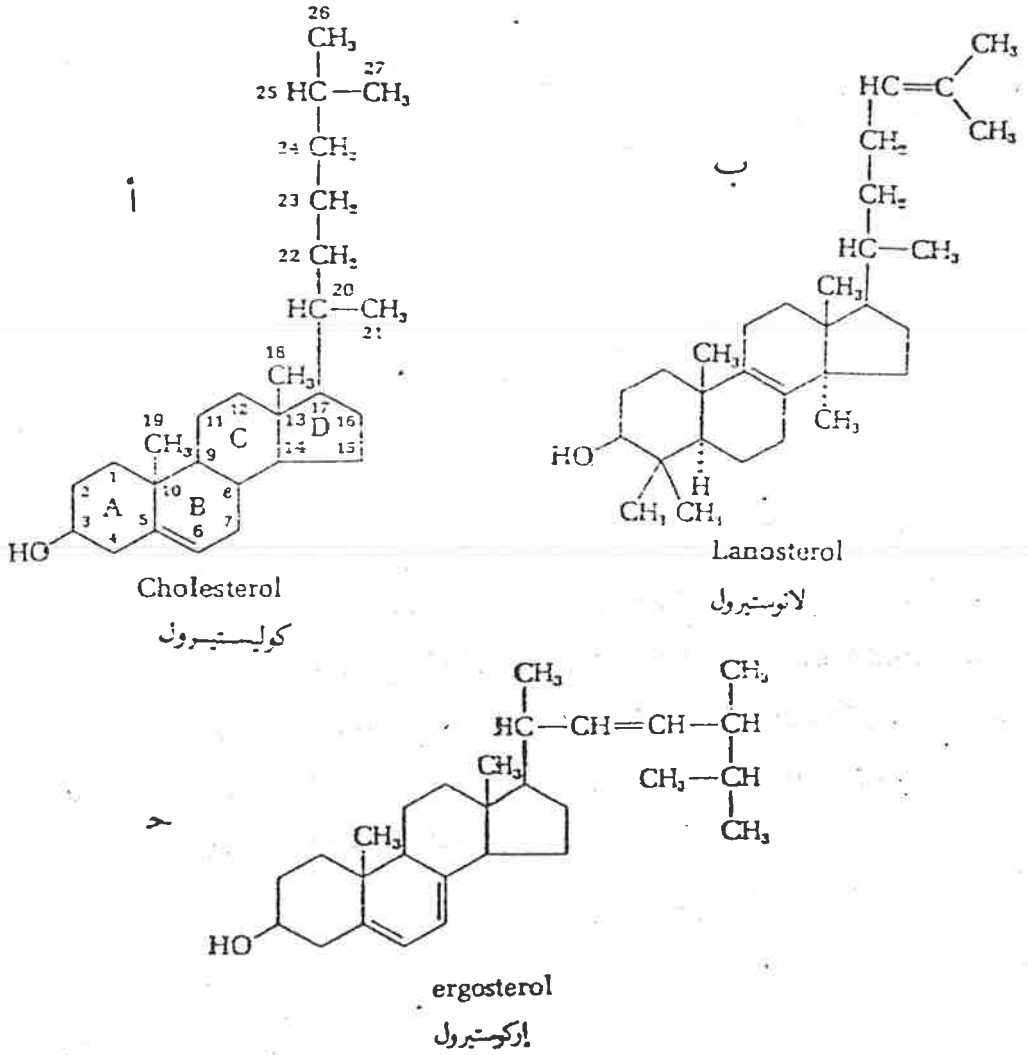
تعتبر مركبات الستيرويد steroids من الدهون المشتقة. تشتمل مركبات الستيرويد على الهورمونات الستيرويدية ومركبات الستيرول وكذلك املاح الصفراء Bile Salts. ومركبات الستيرويد من اللبيدات غير القابلة للتصبن، وتعد مشتقات لمركبات كحول حلقية. وتتألف النواة الاساسية لهذه المركبات من مجموعة حلقات هيدروكاربونية مختزلة تدعى بيرهيدروسايكلوبينتانو فينانثرين Perhydro cylopentanophenanthrene كما تدعى ايضاً بنواة الستيرويد (شكل 4–14).



شكل (4–14) نواة الستيرويد

ان مجموعة مركبات الستيرويد التي تملك 8–10 ذرات كاربون كسلسلة جانبية في الموقع 17 وتملك مجموعة هيدروكسيل في الموقع 3، كما تملك مجموعتي مثيل عند المواقع الزاوية 10, 13، تدعى بمجموعة مركبات الستيرول Sterols.

ويعد الكوليستيرول (شكل 4–15) من انواع الستيرول الشائعة الوجود في الحيوان. والكوليستيرول هو المركب الوسطي في تكوين جميع الهورمونات الستيرويدية (فصل 15) واملاح الصفراء وفيتامين D (الفصل السابع) ويعتبر من المكونات الرئيسة لكل من غشاء



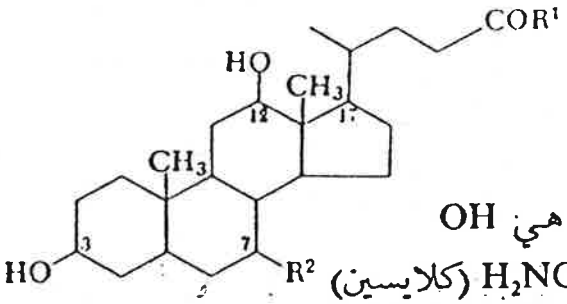
شكل (4–15) تركيب أ الكوليستيرول ب– لانوستيرول جـ – إركوستيرول

ويرتبط معظم الكوليستيرول في الدم مع احماض دهنية غير مشبعة عبر مجموعة HO عند الموقع 3 ليكون مركبات كوليستيرول استر.

يتفاعل الكوليستيرول مع خليك لامائي acetic anhydride ومع حامض الكبريتيك في محلول الكوروفورم لينتج لوناً اخضر. ويستعمل هذا التفاعل طريقة للكشف عن الكوليستيرول وتقديره كمياً ايضاً ويدعى بتفاعل ليبرمان– بوركارد

كما أن اللانوستيرول lanosterol هو أحد الستيرولات المهمة الاخرى ويوجد في المادة الدهنية المغلفة للصوف ويعتبر أحد المكونات الوسطية المهمة في تخليق الكوليستيرول (الفصل 12). وإن المركب إرگوستيرول ergosterol من مركبات الستيرول الموجودة في النبات، وهو مركب وسطي لفيتامين D (شكل 14–5– ب و حـ).

الأملاح الصفراء Bile salts فهي مواد استحلاب طبيعية (الفصل الثاني) موجودة في الصفراء (المرارة). وتكون السوائل الصفراء في الكبد وتخزن في المرارة (المرارة) حيث تتحرر على دفعات لتساعد في عمليات هظم وامتصاص الدهون. ومحاليل أملاح الصفراء ذو PH قاعدية.ومن اهم املاح الصفراء تلك التي تشتمل على حامضي كوليك وديأوكسي كوليك cholic acid and deoxycholic acid، اللذان يقترنان بالمركب كلايسين glycine او تايورين taurine بواسطة آصرة أميد ليكونا أملاح الصفراء.مثل صوديوم كلايكوكوليت Sodium glycocholate او صوديوم تايوروكوليت Sodium taurocholate شكل (4–16).



حامض كوليك : R^1 و R^2 هي OH

حامض دي اوكسي كوليك: R^1 هي H و R_2 هي OH

حامض كلايكوليك : R^1 هي H_2NCH_2COOH (كلايسين)

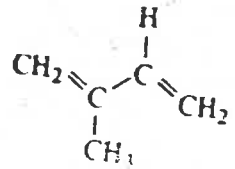
حامض تايوروكوليك : R_1 هي $NH_2CH_2CH_2SO_3H$ (تايورين)

شكل (4–16) التركيب الاساس لاملاح الصفراء

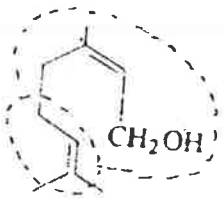
إن املاح الصفراء من الدهون الامفيباثيكية amphipathic ، حيث تمتلك خواص مستقطبة – غير مستقطبة مزدوجة ، ولهذا تستطيع أملاح الصفراء التداخل مع الطور المائي وتكوين المستحلبات .

8– مركبات التيربين Terpenes

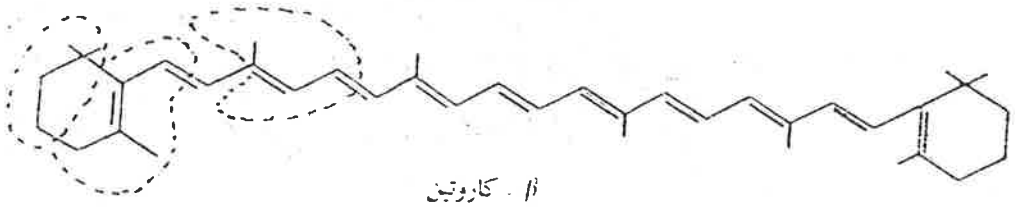
تعد مركبات التيربين مشتقات لبوليمرات مكونة من وحدات ايزوبرين Isoprene المكثفة (شكل 4–17). وهي ليبيدات غير قابلة للتصبن.



وتشمل مركبات التيربين على السكوالين squalene وجيرانويل geranoil وفارنيسول farnesol ، التي تعد مركبات وسطية لتكوين الكولِيستيرول (شكل 4–18). كما تشمل ايضاً على المركب β كاروتين β – carotene الذي يعد مركبا وسطياً لفيتامين A (ريتينول retinol، الفصل السابع) شكل (4–18).



جيرانويل



β - كاروتين

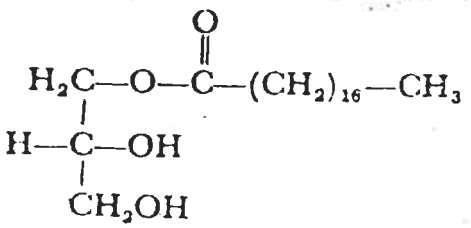
شكل (4–18) أمثلة لمركبات تيربين

ومركبات التيربين تشتمل على الزيوت الاساسية essential oil ، مثل كامفور Camphore والأحماض الراتنجية resins والمطاط وغيرها.

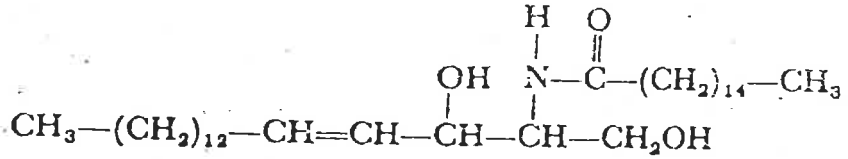
تمرينات الفصل الرابع

1- صف مركبات الليبيد الآتية بمدلول مايأتي من المكونات: احماض دهنياً مشبعة وغير [illegible] بروستاكلاندين، اسيل كليسيرول. كليسيريدات فوسفاتيدية، سيراميد، سيربيروسيد، سفنجومايلين او جانكليوسيد.

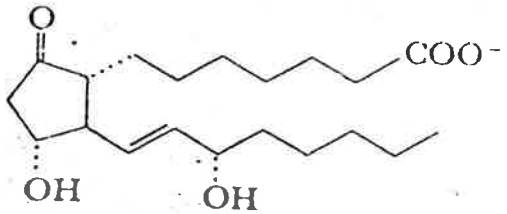
أ



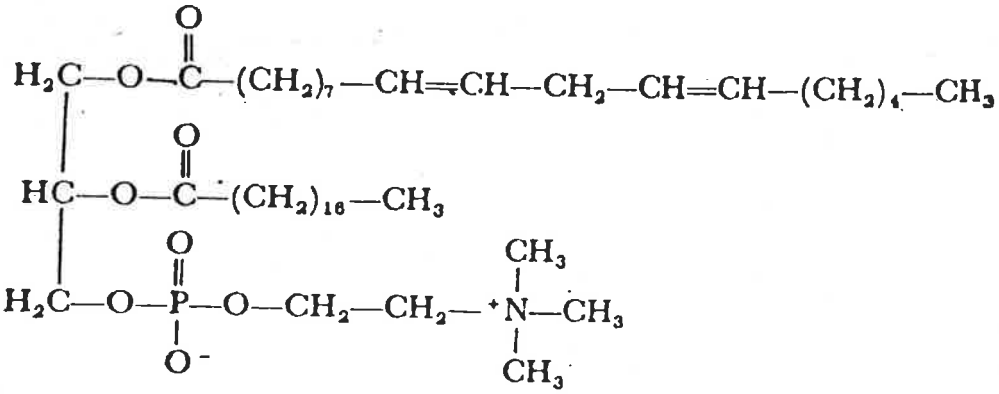
ب

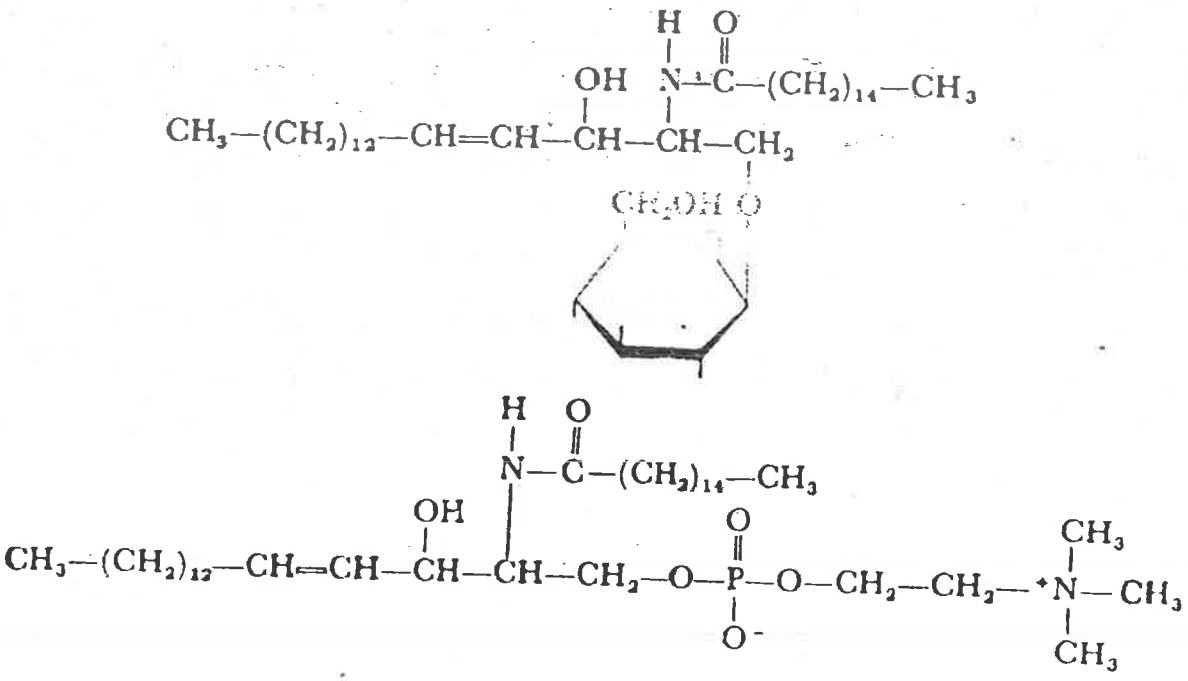


ج



د





2– تحتوي الاغشية الحياتية في تركيبها على اثنين من اصناف المركبات الرئيسة ، ماهما؟

3– أي من اللبيدات المعقدة الشائعة ، تحتوي على مجموعة مستقطبة ولكن غير مشحونة وتميل للتداخل مع الماء (محبة للماء).

4– اذكر اثنين من الفروقات بين دقائق المذيلات (ميسيلز) والقطرات المستحلبة.

5– يعد الكوليستيرول:

أ. ستيرول جامضي

ب. 17– كيتوستيرويد

ج. مركب وسطي لجميع الهورمونات

د. 17– HO– كورتيكوستيرويد

اي من الاجابات أعلاه هي الصحيحة؟

الفصل الخامس

الأحماض الامينية ، الببتيدات والبروتينات

Amino acids, Peptides and Proteins

الاحماض الامينية شائعة الوجود في البروتين

The Common amino acids of Proteins

الاحماض الامينية عامة هي احماض عضوية تحوي مجموعة أمين. ويعد الحامض الأميني كلايسين من أبسط أنواع الاحماض الامينية (شكل 5 – 1).

$$\underset{\text{Undissociated form}}{CH_2COOH \\ | \\ NH_2} \qquad \underset{\text{Ionized form}}{CH_2COO^- \\ | \\ NH_3^+}$$

كلايسين (بشكل متاين) كلايسين (بشكل غير متاين)

شكل (5 – 1) تركيب الحامض الاميني كلايسين

وغالباً مايمثل التركيب الكيمياوي للحامض الاميني بشكل غير متأين لغرض التأكيد على مجموعتي الأمين والكربوكسيل. غير ان الاحماض الامينية موجودة بشكل غالب بصورة متأينة في سوائل الجسم الحي وعند رقم هيدروجيني (pH) مقارباً 7.0 (شكل 5 – 1). ويطلق على مجموعة الامين المتصلة بذرة الكاربون المجاورة لمجموعة الكربوكسيل بمجموعة الامين الفا (α–). وبما ان جميع الاحماض الامينية البروتينية الشائعة تكون مجموعة الأمين العائدة لكل منها في الموقع (α). لذا فانها تعرف بالاحماض الامينية ألفا (شكل 5 – 2).

$$R-\overset{\alpha}{\underset{|}{C}}H-COO^- \\ \quad\quad | \\ \quad\quad {}^+NH_3$$

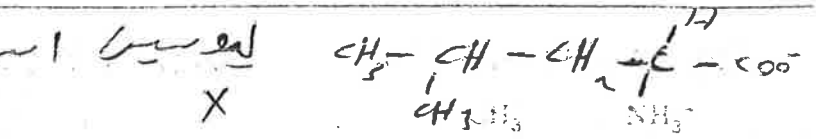
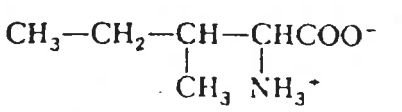
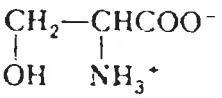
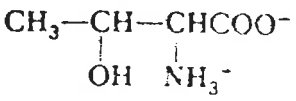
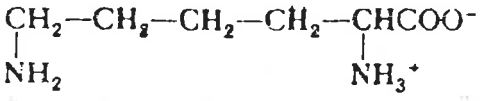
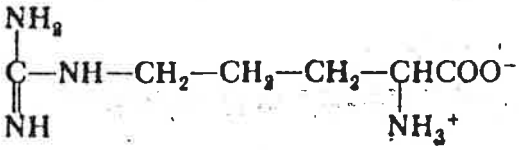
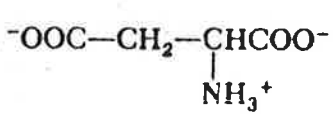
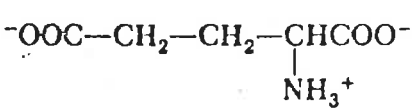
شكل (5 – 2) التركيب الكيمياوي العام للاحماض الامينية ألفا (α)

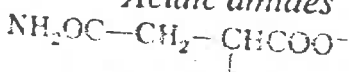
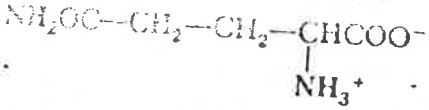
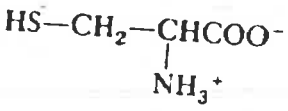
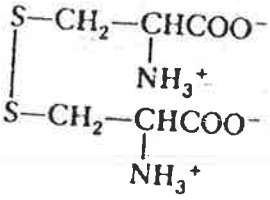
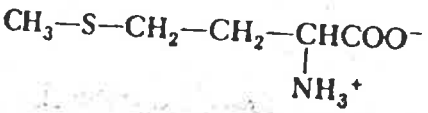
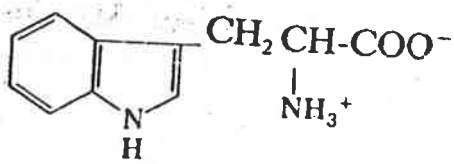
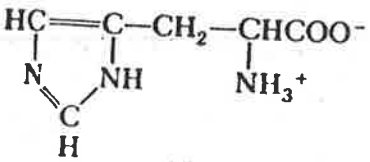
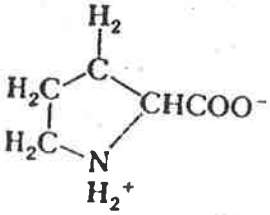
وهناك حوالي عشرين نوعاً من الأحماض الامينية ألفا تكون موجودة عامة في جميع انواع البروتينات. وهي تؤلف الوحدات البنائية الاساسية للبروتينات قاطبة وبهذا فهي تدعى بالاحماض الامينية البروتينية.

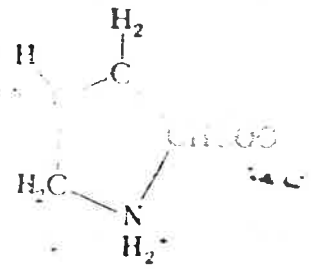
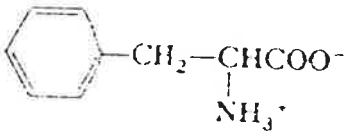
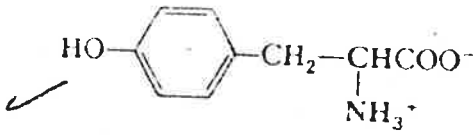
ويمكن تقسيم الاحماض الامينية الى مجموعات وذلك تبعاً للتركيب الكيمياوي للمجموعة R المرتبطة بذرة الكربون للحامض الاميني. ويرد ادناه (جدول 5-1) الاسماء الشائعة للاحماض الامينية العامة. ويعقب هذه الاسماء مختصراتها التي غالباً ماتستعمل للاشارة الى ترتيب هذه الاحماض الامينية في بروتين ما. كما يبين الجدول أدناه التركيب الكيمياوي لمجموعات الاحماض الامينية العامة بالشكل المتأين حيث يتواجد هذا الشكل في مدى رقم هيدروجيني pH (6-7). ويبين الجدول ايضاً إن هذه الاحماض الأمينية البروتينية يحتوي كل منها على مجموعة كاربوكسيل وذرة كاربون ألفا تتصل فيها مجموعة أمين كما يبين الجدول ايضاً الاحماض الامينية الاساسية essential amino acids اي التي لايستطيع الانسان تكوينها داخل جسمه بكميات كافية وبهذا يجب ان يتناولها مع الغذاء.

جدول (5-1) انواع الاحماض الامينية البروتينية الشائعة طبقاً للطبيعة الكيمياوية للمجموعة R المتصلة بذرة الكربون α للحامض الأميني. وفي هذا الجدول تكون المجموعات الامينية والكربوكسيلية متأينة كما هو الحال عند الرقم الهيدروجيني PH (6-7).

التركيب	الاسم واختصاره
اليفاتية *Aliphatic*	
$H-CHCOO^-$ NH_3^+	Glycine (Gly) كلايسين
$CH_3-CHCOO^-$ NH_3^+	Alanine (Ala) ألانين
$CH_3-CH-CHCOO^-$ $CH_3 \quad NH_3^+$	valine (Val) فالين

التركيب	الاسم واختصاره
	ليوسين اساسي X
	Isoleucine (Ile) ايزوليوسين اساسي X
	Serine (Ser) سيرين
	Threonine (Thr) ثريونين اساسي اساسي
قاعدية *Basic*	
	Lysine (Lys) لايسين اساسي
	Arginine (Arg) أرجينين أساسي
حامضية *Acidic*	
	Aspartic acid (Asp) حامض اسبارتيك
	Glutamic acid (Glu) حامض كلوتاميك

التركيب	الاسم واختصاره
أميدات حامضية *Acidic amides*	
	أسباراجين Asparagine (Asn)
	غلوتامين Glutamine (Gln)
حاوية كبريت *Sulfur – containing*	
	سايستين Cysteine (Cys)
	سايستين Cystine (Cys – Cys)
	ميثيونين (أساسي) Methionine (Met)
غير متجانسة الحلقة *Heterocyclic*	
	تريبتوفان اساسي Tryptophan (Trp)
	هيستيدين اساسي Histidine (His)
	برولين Proline (Pro)

التركيب	الاسم واختصاره
	برولين
أروماتية *Aromatic*	
	فينايل الانين Phenylalanine (Phe) (اساسي)
	تايروسين Tyrosine (Tyr)

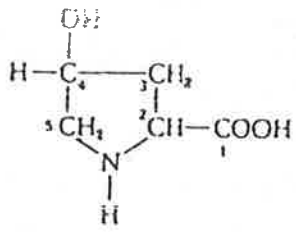
الاحماض الامينية النادرة في البروتينات The Rare amino acids of protein

بالاضافة الى الاحماض الامينية البروتينية العامة هناك أنواع قليلة اخرى توجد كعناصر ثانوية في تركيب بعض البروتينات المتخصصة. وتعتبر هذه الاحماض النادرة من مشتقات الاحماض الامينية البروتينية. ومن هذه الاحماض الإمينية 5– هيدروكسي لايسين 5-Hydroxylysine و4– هيدروكسي برولين Hydroxyproline –4 الموجودان في البروتين الليفي كولاجين Collagen وكذلك N – مثيل لايسين N– Methyllysine الموجود في البروتين العضلي مايوسين myosin (شكل 5–3)

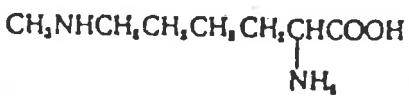
الاحماض الامينية غير البروتينية Non protein amino acids

بالاضافة الى الاحماض الامينية البروتينية العامة والنادرة توجد احماض امينية اما بصورة طليقة او مرتبطة ولكنها لاتدخل في تركيب بروتينات الكائنات التي تنتجها مثل:

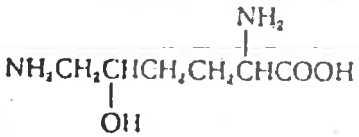
β– آلانين وهو من المواد الاولية لفيتامين حامض بانتوثنيك pantothenic acid (فصل 7) وحامض 7– امينوبيوتيريك aminobutyric acid 7– الذي يعد المثبط الكيمياوي [illegible] شكل (5-4).



4 – هيدروكسي برولين

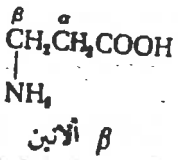


N – مثيل لايسين

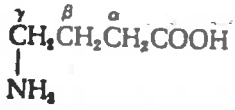


5 – هيدروكسي لايسين

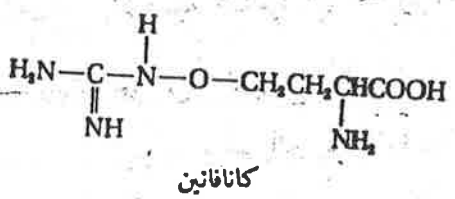
شكل (5 – 3) التركيب الكيمياوي لبعض الاحماض الامينية النادرة



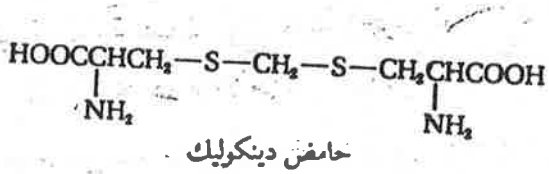
β ألانين



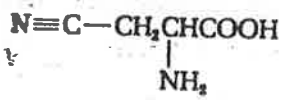
حامض γ مينوبيوتيريك



كاناڤانين



حامض دينكوليك



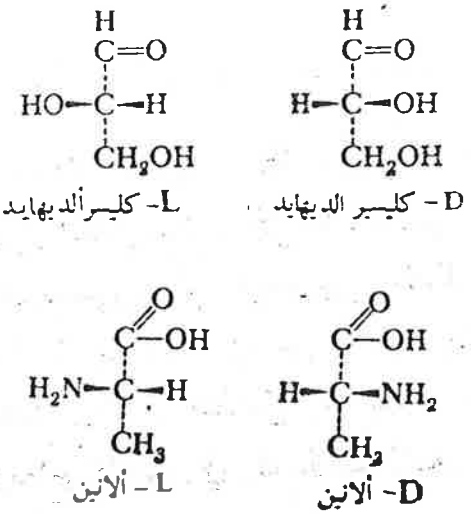
β سيانو ألانين

شكل (5 – 4) التركيب الكيمياوي لاحماض امينية غير بروتينية

وتحتوي الفطريات والنباتات المتقدمة على مجموعة واسعة من الاحماض الامينية غير البروتينية المختلفة مثل كانافانين Canavanine و β – سيانو آلانين β – cyanoalanine وحامض دينكوليك Djenkolic acid (شكل 5 – 4). وهذه جميعاً تكون سامة لكائنات حية عديدة. وقد وجد ان للكثير من هذا النوع من الاحماض الامينية وظائف حيوية اولية ضرورية في حياة الكائن الذي يقوم بتكوينها.

الفعالية البصرية للاحماض الامينية Optical activity of amino acid

تحتوي جميع الاحماض الامينية ماعدا الكلايسين على ذرة كاربون غير متماثلة في تركيبها الكيمياوي. وبهذا فهي يمكن ان تتواجد بشكل D او L (انظر الفصل الثالث) وباستعمال الألانين مثالاً لحامض اميني بسيط ، يمكن مقارنة الاشكال D , L مع تلك في الكليسير الديهايد (شكل 5 – 5).

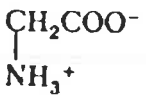


شكل (5-5) اشكال L-D للحامض الاميني الأنين مقارنة مع تلك في الكليسير ألديهايد

وتملك جميع الاحماض الامينية الموجودة في الطبيعة تقريباً التوزيع الفضائي بالشكل L الذي يمكن ان يكون (+) او (–) تبعاً لنوع تدوير كل منها لسطح الضوء المستقطب. وقد فصلت الاحماض الامينية D – ألانين وحامض D – كلوتاميك من الكائنات المجهرية وخاصة من الجدار الخلوي لها.

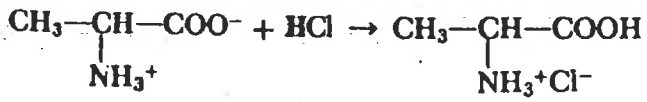
الخصائص الحامضية – القاعدية للاحماض الامينية
The Acid – base properties of amino acids

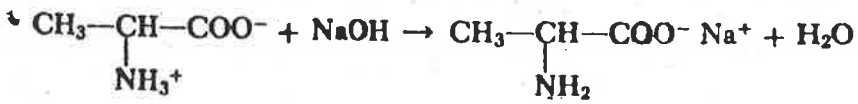
تسلك الاحماض الامينية سلوك الاحماض الضعيفة كذلك سلوك القواعد الضعيفة، وذلك لانها تحتوي على مجموعة كربوكسيلية واحدة ومجموعة امين واحدة على الاقل. ويطلق على المواد التي تتأين حامضياً وقاعدة في الوقت نفسه في المحاليل المائية،بالمواد ذات التفاعلين او امفوتيرية amphoteric. مثلاً ، في الكلايسين ، تتأين كلا المجموعتين الحامضية والقاعدية في المحاليل لتكون ايونات ثنائية القطب (zwitter ion. زفيتر ايون ، بالالمانية ثنائية الايون) (شكل 5 – 6).



شكل (5 – 6) جزيئ الكلايسين بصيغة ايون ثنائي القطب

ويكون جزيئ الكلايسين متعادلاً كهربائياً ، حيث يحوي عدداً متساوياً من الشحنات الموجبة والسالبة. وبهذا فان جزيئ الكلايسين بشكل الايون ثنائي القطب هذا ، سيكون متعادلاً كهربائياً isoelectric.ويدعى الرقم الهيدروجيني (PH) الذي لاينجذب فيه الايون الثنائي القطب في مجال كهربائي نحو اي من القطبين بنقطة التعادل (التماثل) الكهربائي isoelectric point (PI). تتفاعل المركبات الامفوتيرية مع كلا الاحماض والقواعد لتكون الاملاح كما مبين في المعادلات الاتية:





ويتضح من هذه المعادلات ان اضافة H^+ الى جزيئ متعادل كهربائياً يؤدي الى زيادة الشحنة الموجبة (N^+H_3) ، حيث ان اضافة H^+ (الحامض) تعمل على معادلة الشحنة السالبة لمجموعة (COO^-). وبالعكس ، فانه عند اضافة OH^- (قاعدة) الى جزيئ متعادل كهربائياً يؤدي الى زيادة الشحنة السالبة (–COO) ، حيث ان القاعدة تعادل الشحنة الموجبة لمجموعة (N^+H_3). وحيث ان البروتين يتألف من احماض امينية ، ولهذا فهو

مادة امفوتيرية. وان كل بروتين له نقطة تعادل كهربائي معينة وله القابلية على معادلة الاحماض والقواعد. وهكذا فان مثل هذه الخصائص للبروتينات تمكنها من ان تعمل كمواد منظمة او حافظة Buffers في الدم او في سوائل الجسم الاخرى (الفصل الثاني).

معايرة (تسحيح) الاحماض الامينية Titration of amino acids

تعمل الاحماض الامينية كمحاليل منظمة في الدم او في سوائل الجسم الاخرى ، حيث ان الطبيعة الايونية الثنائية القطب لها تعطي اثنين من ثوابت التأين على الاقل وذلك عند تفاعلها مع الحامض او القاعدة. وفي المحاليل المنظمة البسيطة فان معادلة هيندرسون–هاسيلبالخ (الفصل الثاني) تمثل ثابت التأين pK بأنه الـ pH التي توجد عندها تراكيز متساوية من الملح والحامض للمحلول المنظم كما في المعادلة الآتية :

$$pH = pK + \log \frac{[\text{ملح}]}{[\text{حامض}]}$$

$$pH = pK + \log \frac{1}{1}$$

$$pH = pK$$

ويمكن استعمال حامض امينو بسيط مثل الكلايسين مثالاً للاحماض الامينية (او البروتينات) التي تعمل كمحاليل منظمة. فعند معايرة محلول كلايسين مع حامض او قاعدة ، فان الجزيء يتغير من شكل الايون الثنائي القطب الى شكل متأين يحمل فقط مجموعة امين مشحونة او مجموعة كاربوكسيل مشحونة ، ويمكن تمثيل هذا بالمعادلة الاتية :

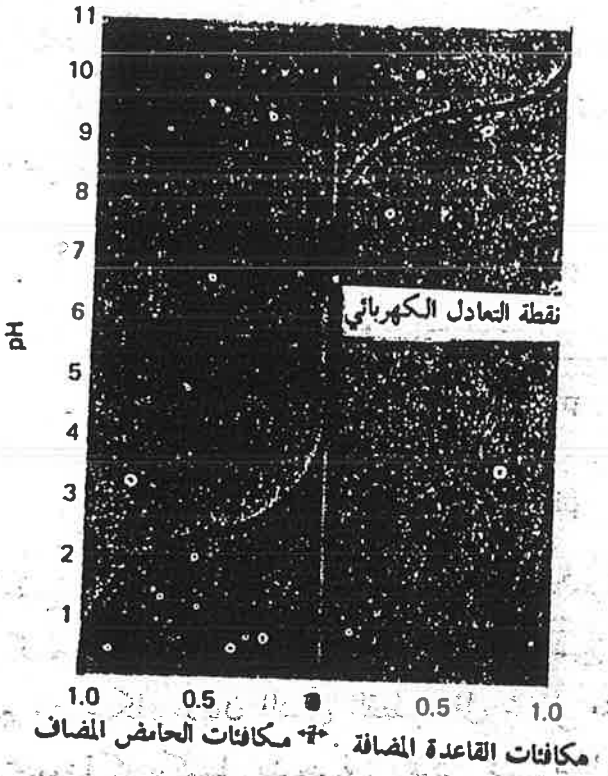
$$\underset{\substack{|\\ NH_3^+}}{CH_2 - COOH} \underset{pk_1}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} H^+ + \underset{\substack{|\\ NH_3^+}}{CH_2 - COO^-} + OH^- \underset{pk_2}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} \underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH_2COO^-}$$

محلول حامضي		ايون ثنائي القطب نقطة التعادل الكهربائي		محلول قاعدي
	$pH = 2.4$		$pH = 9.6$	

$$PH = 6.0$$

والمزيج المكون من كلايسين بشكل ايون ثنائي القطب (زفيتر أيون) وكلايسين بشكله في المحلول الحامضي ، هذا المزيج ، يؤلف محلولاً منظماً. وفي مثل هذا المحلول تتساوى قيم

هذه النقطة تكون pK_1 عند 2.4 pH مطابقة ايضاً لمنتصف نقطة التعادل لمجموعة الكاربوكسيل. وعند اضافة القاعدة الى الكلايسين، فان الـ pk_2، او نقطة منتصف التعادل لمجموعة الامين، تطابق pH 9.6. ويبين الشكل (5–7) منحني المعايرة للكلايسين مع حامض او قاعدة، وفيه تتضح منطقتا محافظة وكذلك قيم pK التي تطابق المحاليل المنظمة في المحيط الحامضي او في المحيط القاعدي.



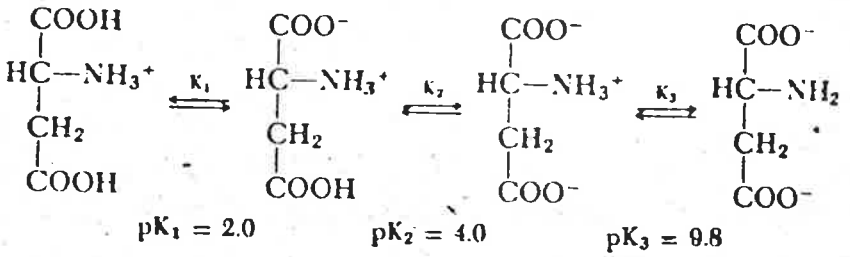
شكل (5–7) منحنى المعايرة للكلايسين

ان للاحماض الكربوكسيلية احادية الامين قيمتين لـ pK وهي تعمل منظمات في منطقتين من الـpH كما هو الحال للكلايسين (شكل 5–7). ويمكن حساب الـ pH لنقطة التعادل الكهربائي وذلك بقسمة مجموع قيمتي pK على 2:

$$\frac{pK_{a_2} + pK_{a_1}}{2} = pI$$

$$\frac{9.6 + 2.4}{2}$$

اما الاحماض الامينية المعقدة التركيب مثل حامض اسبارتيك ولايسين فان لها ثلاث قيم pK وتتواجد كل من هذه الاحماض الامينية بأربعة اشكال متأينة. ويمكن تمثيل تأين حامض اسبارتيك كالآتي :

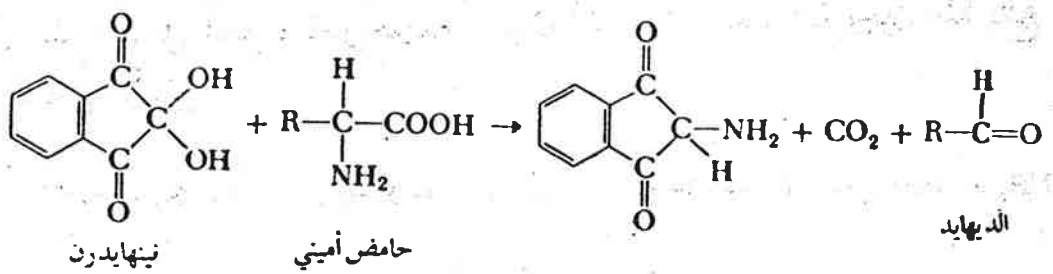


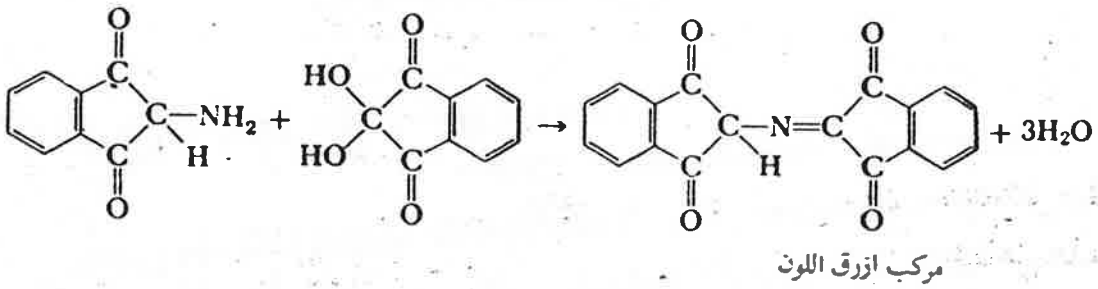
التفاعلات المهمة للاحماض الامينية

Important chemical reaction of amino acids

Ninhydrin التفاعل مع المادة الكاشفة نينهايدرين

تتفاعل الاحماض الامينية مع نينهايدرين triketohydrindene hydrate لتكون الالديهايد ، CO_2, NH_3 (شكل 5 – 8). ان كمية CO_2 المحررة من هذا التفاعل يمكن ان تستعمل للتقدير الكمي للاحماض الامينية. اما NH_3 المتكونة في التفاعل نفسه فانها ترتبط بجزيئين من نينهايدرين لتكون مركباً أزرق اللون ، وهذا يشكل الاساس للطريقة اللونية المستعملة في التقدير الكمي للاحماض الامينية.





تفاعلات لونية لأحماض امينية معينة

هناك أحماض أمينية معينة يحتوي كل منها على مجموعة فعالة معينة وبهذا فهي تعطي تفاعلاً لونياً خاصاً يفيد في التقدير النوعي والكمي لتلك الأحماض الأمينية. مثلاً، تفاعل مليون Millon يستعمل للكشف عن التايروسين حيث يتكون معقد أحمر اللون للتايروسين والزئبق. وتفاعل هوبكينس – كول Hopkins – Cole يتضمن تفاعل التريبتوفان مع حامض الكلايوكسيليك ليتكون لون بنفسجي. اما تفاعل ساكاكوشي Sakaguchi فانه يتضمن تفاعل مجموعة الكوانيدين guanidin للأرجينين مع α – نافثول وصوديوم هايبوكلورايت Sodium hypochlorite ليتكون لون أحمر. اما السايستين والبروتينات التي تحوي مجموعات SH فانها تعطي لوناً أحمر مع صوديوم نيتروبروسيد Sodium nitroprusside. كما يكون كل من السايستين والسايستين راسبا اسوداً للـ pbs في الكشف المستعمل عن الكبريت غير المؤكسد، وذلك عند معاملته مع خلات الرصاص.

Nitrous acid

التفاعل مع حامض النتروز

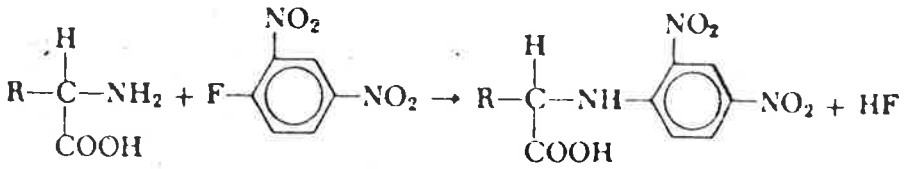
يعد هذا التفاعل (شكل 5–9) الأساس لطريقة فان سلايك Van Slyke المستخدمة في تقدير مجموعات الأمين الحرة للحامض الأميني. وان غاز النتروجين المتحرر في هذا التفاعل يجمع ويقدر حجمه. حيث أن نصف حجم النتروجين هذا ينتج من الحامض الأميني.

$$R-\underset{COOH}{\underset{|}{CH}}-NH_2 + NaNO_2 + HCl \rightarrow [R-\underset{COOH}{\underset{|}{CH}}-\overset{+}{N}\equiv N]Cl^- \rightarrow R-\underset{COOH}{\underset{|}{CH}}-OH + N_2 + NaCl + H_2O$$

شكل (5–9) تفاعل حامض امينى مع حامض النتروز

التفاعل مع 1 – فلورو – 4,2 – ثنائي نتروبنزين
1 – Fluoro – 2,4 – dinitrobenzene (FDNB)

وتدعى هذه المادة الكاشفة FDNB بكاشف سانكر Sanger أيضاً. وتتفاعل هذه مع مجموعة الأمين الحرة للحامض الأميني لتكون مركباً أصفر اللون DNP – حامض



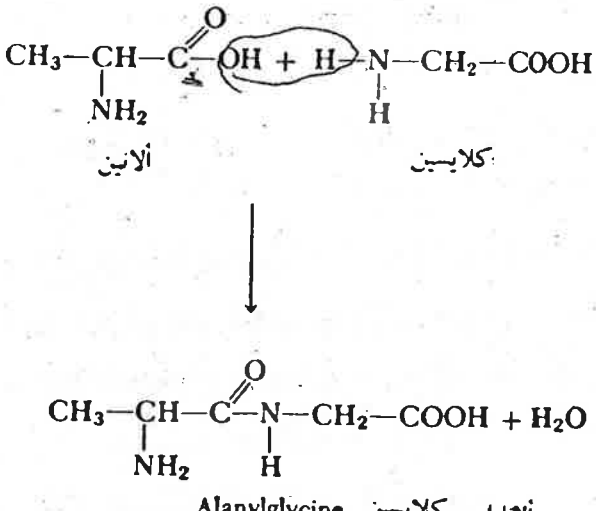
DNP حامض أميني
مركب اصفر اللون

شكل 5-10 تفاعل سانكر

ويعد هذا التفاعل مهماً جداً في ايجاد تركيب البروتين، حيث أن هذه المادة تتفاعل مع مجموعة الأمين الحرة للحامض الأميني النهائي (الأخير) في بروتين ما، فيسهل تشخيص ذلك الحامض الأميني.

البيبتيدات Peptides أو متعدد البيبتيد polypeptides

ترتبط الأحماض الأمينية مع بعض بوساطة أواصر ببتيدية peptide bonds لتكون جزيئات ببتيد peptides وبروتين proteins. والآصرة البيبتيدية هي آصرة أميد متكونة من تفاعل مجموعة الكاربوكسيل ألفا للحامض الأميني الأول مع مجموعة الامين ألفا للحامض الأميني الآخر يصاحبها فقدان جزيئة ماء (شكل 5 – 11). ان الآصرة البيبتيدية C – N لها بعض خواص الآصرة المزدوجة وهذا مايجعلها صلدة ومما يمنع المجموعات المتجاورة من الدوران بحرية.



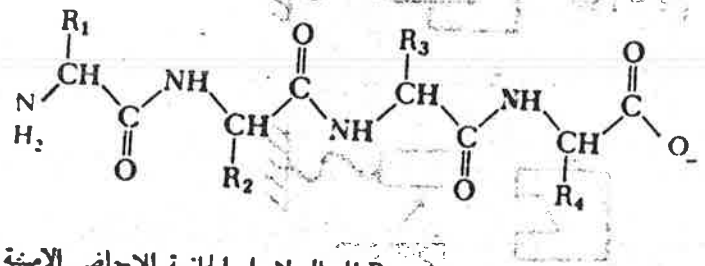
ألانين — كلايسين

Alanylglycine ألانايل – كلايسين

شكل 5-11 تكوين ببتيد ثنائي

يدعى المركب ألانايل – كلايسين alanylglycine ببيتيد ثنائي dipeptide (شكل 5 – 11). أما عند اتحاد ثلاثة أحماض امينية بالطريقة نفسها اعلاه، فأن الناتج يدعى ببيتيد ثلاثي tripeptide .. وعند اتحاد عدد كبير من الاحماض الأمينية بوساطة الأواصر الببتيدية، فإن الناتج يدعى ببتيد متعدد polypeptide. وتدعى الأحماض الامينية المكونة لببتيد ما بمتخلفات الأحماض الأمينية amino acid residues وذلك اشارة لما تبقى منها بعد فقدانها جزيئات الماء لتكوين الأواصر الببتيدية. وتنتهي السلسلة الببتيدية من الطرف الأيسر بمجموعة أمين حرة amino terminal. بينما تنتهي بمجموعة كاربوكسيل حرة carboxyl terminal، عند الطرف الأيمن (شكل (5 – 12).

يطلق عادة على متعدد الببتيد الذي يكون وزنه الجزيئي أكثر من 5000 ويحوي أكثر من 40 وحدة من مخلفات الاحماض الأمينية بالبروتين. أما اذا كان جزيئ الببتيد أصغر من هذا فيطلق عليه بمتعدد ببتيد. وتركيب السلسلة الببتيدية (شكل 5 – 12) يوضح التركيب الأولي للبروتين في الوقت نفسه.



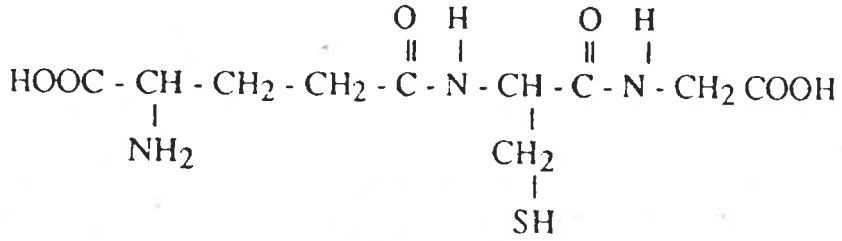
شكل (5 – 12) تركيب سلسلة ببتيدية وتشير مجاميع R الى السلاسل الجانبية للاحماض الامينية المكونة.

الببتيدات الفعالة فيسيولوجياً
The Peptides of physiological activity

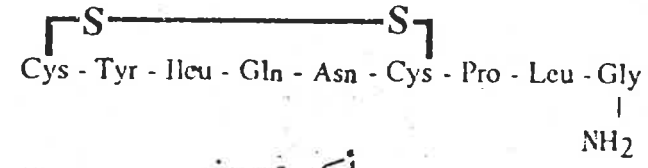
تحتوي خلايا الحيوان، النبات والبكتريا على مركبات متعددة الببتيد ذات وزن جزيئي واطئ ولها فعاليات فيسيولوجية مهمة. مثلاً، الببتيد الثلاثي كلوتاثيون glutathione، γ – glutamyl – Cysteinyl – glycine. (شكل 5 – 13) موجود في جميع الكائنات الحية. وفي الانسان والحيوان، يكون وجود الكلوتاثيون ضرورياً لعمل العديد من الانزيمات وكذلك لعمل الانسولين.

ان الكلوتاثيون يعمل كمادة ضد التاكسد، حيث يحافظ على وجود مجموعات

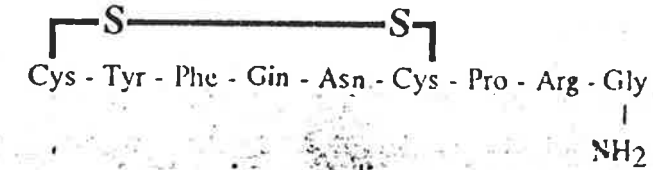
واهبا للالكترون (أنظر فصل 13).



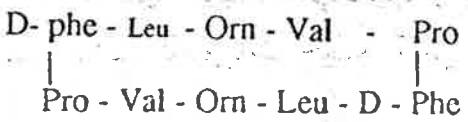
(γ glutamul-cysteinyl glycine) كلوتاثيون



أوكسيتوسين



فاسوبريسين



كراميسيدين

شكل (5–13)امثلة لبيتيدات لها وظائف حيوية

كما يعمل الكلوثاثيون مع انزيم كلوثاثيون بيروكسيديس glutathione peroxidases (GP) على إزالة مركبات البيروكسيدات العضوية و H_2O_2 السامة. حيث يتفاعل كلوتاثيون (GSH) مع كلاً من هذه المركبات ، لينتج كلوتاثيون مؤكسد (GSSG) وماء كما يأتي :

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GP} GSSG + 2H_2O$$

$$ROOH + 2GSH \xrightarrow{GP} GSSG + ROH + H_2O$$

أما هورمونات اوكسيتوسين oxytocine وفاسوبريسين التي تفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية ، فهما عبارة عن بيتيدات حلقية كبيرة (شكل 5–13). يعمل الاوكسيتوسين على تقلص العضلات الملساء ، بينما يعمل فاسوبريسين على تقلص الاوعية

(انظر الفصل 15).ومما يجب ملاحظته جيداً هوكون كل من اوكسيتوسين وفاسوبريسين ، ببتيداً محتوعلى ستة احماض امينية وعلى جسر ثنائي الكبريت يربط وحدتي السايستين عبر اربعة احماض امينية (شكل 5 – 13) . غير ان كلا البيبتيدين يختلفان عن بعض بوحدتين فقط من الأحماض الأمينية المكونة وهذا الاختلاف ادى الى اختلاف الفعالية الفيزيولوجية لكل منها .

كراميسيدين Gramicidin ، من المضادات الحيوية antibiotic ، وهو ببتيد حلقي مؤلف من عشرة أحماض أمينية ، وينتج من قبل بعض البكتريا (شكل (5 – 13) .

Biuret test

كشف بايوريت

يعطي تفاعل بايوريت لوناً بنفسجياً – ورديا مع المركبات التي تحوي أواصر ببتيدية . غير أنه لايعطي كشفاً موجباً مع الأحماض الأمينية الحرة.ويتضمن هذا الكشف اضافة محلول مخفف من كبريتات النحاس الى محلول قاعدي يحوي ببتيد او بروتين . ويستخدم هذا التفاعل احياناً في التقدير الكمي للبروتينات حيث تقاس شدة اللون الناتج عند nm750 .

Hydrolysis of Peptides

تحلل الببتيدات

تكمن المرحلة الأولى في تحديد التركيب الاولي لسلسلة ببتيدية (أو لبروتين ما) ، بالتشخيص والتقدير الكمي لمكوناته من الاحماض الامينية . ولهذا الغرض تحلل الأواصر الببتيدية التي تربط الأحماض الامينية بإحد العوامل التالية :

Acid Hydrolysis

أ – التحلل الحامضي

تتحلل معظم الببتيدات (والبروتينات) كلياً الى احماض أمينية ، وذلك بتسخين الببتيد مع 6N HCL عند 110 م لمدة تتراوح مابين 20 – 70 ساعة في معزل عن الهواء لمنع حدوث اي تأكسد جانبي .غير أن في طريقة التحلل هذه ، تتحول جميع وحدات كلوتامين وأسباراجين الى حامضي كلوتاميك وأسبارتيك على التوالي علاوة على الأمونيا . ويمكن إحتساب كمية الكلوتامين والأسباراجين بواسطة تحديد كمية الأمونيا الناتجة من التحلل . كما يعمل التحلل الحامضي على هدم وحدات التريبتوفان للببتيد . كما يفقد حامض الكلوتاميك جزيئة ماء ويتحول الى مركب حلقي يدعى حامض بايروليدون – 5 – كاربوكسيليك pyrrolidone-5- carboxylic acid .

ب- التحلل القاعدي Alkaline hydrolysis

تستخدم هذه الطريقة لتحديد التريبتوفان الذي لايتأثر بالتحلل القاعدي. حيث تعامل عينة ببيتيدية اخرى مع 2N NaOH ، وفي هذه الحالة فإن أحماضاً أمينية عديدة تتحطم ، غير ان التريبتوفان يبقى مصوناً.

ج- التحلل الانزيمي Enzymatic hydrolysis

يوجد عدد من الأنزيمات الخاصة ، لها القابلية على كسر الأواصر الببتيدية ، ويطلق عليها بالأنزيمات المحللة للبروتينات Proteolytic enzyme . مثل أنزيم تريبسين Trypsin الذي يحفز تحلل الأواصر الببتيدية CO-NH التي تشارك فيها وحدات اللايسين والأرجينين بمجموعة الكاربونيل وكذلك أنزيم الكايموتريبسين Chymotrypsin ، الذي يحفز تحلل الأواصر الببتيدية التي تشارك فيها وحدات فينايل ألانين ، تريبتوفان والتايروسين بمجموعة الكاربونيل.

فصل الأحماض الأمينية وتشخيصها

Separation and identification of amino acids

إن الأحماض الأمينية الحرة الناتجة عن التحلل الكامل للببتيد أو البروتين يمكن فصلها وتشخيصها باستخدام تقنيات الكروماتوكرافيا او الهجرة الكهربائية ، المختلفة.

الكروماتوكرافي Chyomatography

تشمل تقنية الكروماتوكرافي على أنواع عديدة تتضمن كروماتوكرافيا : الورقي Paper chromatography ، الطبقة الرقيقة Thin layer chromatog raphy (TLC) ، العمود Column chromatography ، التبادل الأيوني Ion exchange chromatog raphy ، الترشيح الهلامي Gelfiltration ، الغاز- السائل Gas chromatography (GLPC) ، كروماتوكرافيا السائل ذو الضغط العالي High pressure liquid chromatography وكروماتوكرافيا الإلفة Affinity chromatoyraphy .

تستخدم تقنية الكروماتوكرافي في فصل مركبات مختلفة. إن الانواع العديدة للكروماتوكرافي تعتمد جميعاً في قابليتها للفصل ، على مبدأ واحد ، هو مبدأ التقسيم

المجزيء ، بين طورين two phases ، احدهما ثابتا stationary والآخر متحركا (متزلقا)

mobile ، وهذا يسمح للمركبات المختلفة ان تنفصل عن بعض إعتماداً على معامل التقسيم partition coefficient ، الخاص بكل منها وعلى درجة (مدى) ذوبانها في كل من الطور الثابت والمتحرك. وغالباً مايكون الطور المتحرك ، مذيباً معيناً أو نظام لمزيج مذيبات Solvent system ملائم. وتستخدم مادة ساندة (مدعمة) supporting medium وتكون خاملة ، وذلك كوسط تتم عليه عملية الفصل.

وبعد عملية الفصل يعامل الوسط الساند بمادة ملونة ، لغرض تحديد مواقع المركبات المفصولة ، أو قد يستخدم مصباح الأشعة فوق البنفسجية أو غيرها من الوسائل لهذا الغرض.

الكروماتوكرافيا الورقي Paper chromatography

يستخدم الكروماتوكرافيا الورقي في فصل كثير من المركبات العضوية ومن ضمنها الاحماض الامينية والسكريات. ان مبدأ الفصل التجزيئي ينطبق على عملية الفصل الكروماتوكرافي الورقي (للاحماض الامينية مثلاً) بوساطة ورق الترشيح الذي يتكون من الياف سيليلوزية متميأة.

فعندما يصعد المذيب او نظام المذيبات الحاوي على خليط الاحماض الامينية عمودياً في الورقة ، ascending chromatagraphy بواسطة الظاهرة الشعرية او ينحدر الى اسفل في عملية الفصل الكروماتوكرافي المنحدر، descending chromatography. تتوزع عينة الاحماض الامينية بين الطور المتحرك والطور المائي الثابت المرتبط بالياف الورقة. وفي نهاية هذه العملية ، تكون الاحماض الامينية قد تحركت بأبعاد مختلفة عن نقطة الاصل.

ويمكن اجراء عملية الفصل الكروماتوكرافي باتجاهين مختلفين two dimensional chromatoyraphy وعلى مربع ورق الترشيح باستعمال مذيبين مختلفين او نظامي مذيبات مختلفة وتتكون نتيجة ذلك صورة ذات اتجاهين للاحماض الامينية المختلفة. ولكي يتم تعين موقع كل حامض اميني على الورقة الكروماتوكرافية ذات البعد الواحد ، او ذات البعدين. ترش الورقة بمحلول 0.5% من النهايدرين المذاب في الاسيتون ، وبعدها تجفف الورقة تحت درجة حرارة تتراوح مابين 90–110 درجة مئوية. وتستخدم نماذج من الاحماض الامينية المعروفة كدليل للاحماض الامينية المجهولة. إن النسبة بين المسافة التي

R_F. ان لكل حامض اميني قيمة R_F عند استخدام مذيب معين. وهذه الطريقة تمكن فصل وتشخيص الحامض الاميني المجهول في الخليط.

كروماتوكرافيا الطبقة الرقيقة Thin – Layer chromatography

إن مبدأ الفصل التجزيئي ينطبق على عملية الفصل بوساطة كروماتوكرافيا الطبقة الرقيقة . وهذه الطريقة شبيهة بطريقة كروماتوكرافيا الورقي . حيث تستخدم مادة خاملة inert ، مدمصة adsorbent مثل هلام السيليكا أو النشا ، كمادة ساندة (حيث يدمص adsorhed الطور المائي الثابت بهذه المادة الساندة بقوة أكبر) بشكل طبقة رقيقة thin layer مفروشة على صفيحة زجاجية أو غيرها وتستخدم في هذه الحالة الانظمة المذيبة Solvent System التي تعد الطور المتحرك mobile phase . ويستخدم نفس الاسلوب في قياس R_F (سرعة السريان) للمركبات المفصولة .

كروماتوكرافيا عمود الفصل Column chromatoyraphy

تستخدم طريقة الفصل الكوماتوكرافي التجزيئي باستخدام عمود زجاجي طويل رصت فيه حبيبات من مواد خاملة كاربوهيدراتية كالنشأ او السيليولوز. وتحوي كل حبيبة على طبقة ماء متماسكة بشدة تستخدم كطور مائي ثابت Stationary Phase عند مرور المذيبات الى اسفل العمود بواسطة الجاذبية ، تتحرك الاحماض الامينية في الخليط الى اسفل العمود بنسب مختلفة معتمدة على مكافيء الفصل التجزيئي لها بين الطور المتحرك والطور الثابت . ويجمع السائل الذي يترشح من اسفل العمود eluate بواسطة جهاز تجميع الأجزاء التلقائي Fraction collecter ثم تعامل كلاً من هذه الأجزاء مع الكاشف نهايدرين ، والمعقد الناتج ذو لون بنفسجي يمتص الضوء في جهاز المطياف Spectrophotometer عند طول موجي 570 نانوميراً . وبهذه الطريقة يمكن احتساب تركيز الحامض الاميني المجهول بدلالة تركيز الحامض الاميني المعلوم بالطرق الحسابية البسيطة المعروفة .

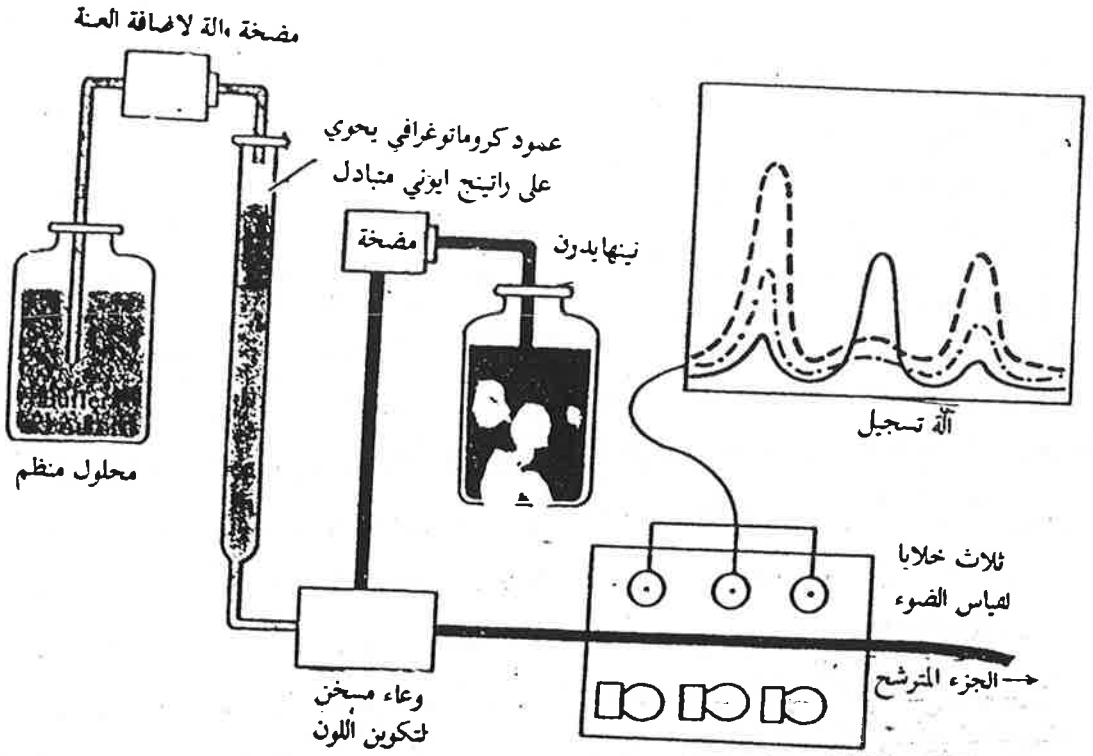
كروماتوكرافيا التبادل الأيوني Ion exchange chromatography

إن طريقة الفصل هذه تعتمد أيضاً على مبدأ كروماتوكرافي التقسيم . حيث يستخدم الطور الثابت بشكل راتنج وهو عبارة عن مادة بوليميرية مصنعة مثل بولي ستايرين Polystyrene أو سيليوز او غيرها . ويكون الطور الثابت هذا على نوعين احدهما ، مرتبطاً بمجاميع حامضية فعّالة مثل $-SO_3^-, -COO^-$ متحدة مع أيونات موجبة قابلة للتبادل exchangeable ion مثل H^+ أو Na^+ ، ويطلق على الطور الثابت هذا بالمبادل

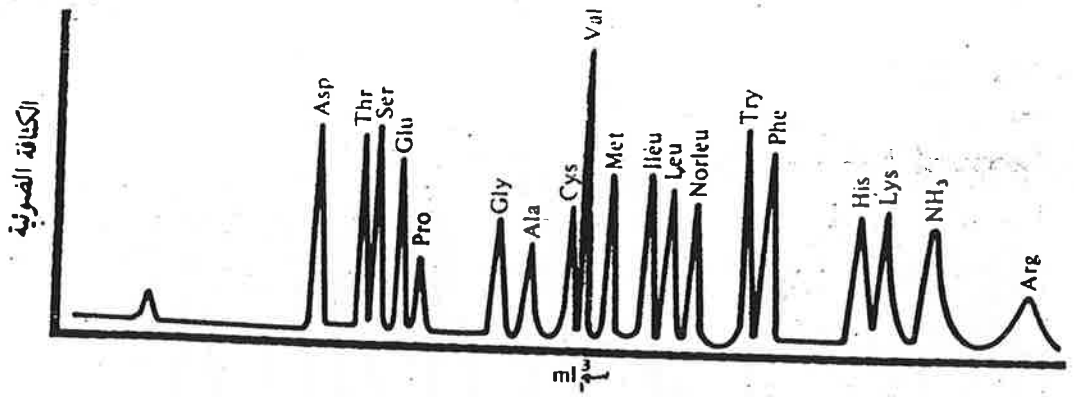
بمجاميع قاعدية فعّالة مثل $(CH_3)_3N^+$ – متحدة مع أيونات سالبة قابلة للتبادل مثل Cl^- أو OH^- ، ويطلق عليه بالمبادل الأيوني السالب Anion exchange . مثلاً ، عندما يتبادل الجزيء (الأيون) المعين الذي يمتلك شحنة واحدة موجبة أو اكثر مع مجموعة أخرى موجبة الشحنة ومتحدة أيونياً مع الطور الثابت السالب ، فإنه يطلق على هذه العملية بالتبادل الأيوني الموجب Cation exchange . وتعتمد طريقة الفصل هذه على مدى إلفة الجزيئات ذات الشحنة لمحلول ما ، نحو الإرتباط بالطور الأيوني الثابت .

وغالباً ماتستخدم طريقة كروماتوكرافيا التبادل الأيوني لفصل وتقدير الأحماض الأمينية في سلاسل متعدد البيتيد بعد التحلل .

وهناك جهاز مبرمج يسمى محلل الاحماض الامينية التلقائي automated amino acid analyzer يستخدم غالباً لهذا الغرض . ويشتمل هذا الجهاز على عمود يحتوي على راتنج مبادل ايوني موجب مشحون بـ Na^+ حيث يوضع المحلول الحامضي PH3.0 لخليط الاحماض الامينية على السطح العلوي من الراتنج ثم يمرر محلول منظم 3.0 PH ليترشح خلال العمود . وتكون الاحماض الامينية غالباً ايونات موجبة عند الرقم الهيدروجيني 3.0 ، حيث تختلف شحناتها الموجبة في مدى تأينها . وهكذا فالاحماض الامينية الموجبة تزيح ايونات الصوديوم Na^+ وتتحد مع الراتنج . وعند الرقم الهيدروجيني 3.0 فان معظم الاحماض الامينية القاعدية (لايسين . ارجينين . هيستدين تكون موجبة الشحنة . .) تكون الاولى في ازاحة ايونات الصوديوم والاتحاد مع الراتنج بقوة . بينما تتحد الأحماض الامينية الحامضية بعدئذ وبقوة اقل . . . وبهذا فالاحماض الامينية المختلفة تسير الى اسفل عمود الراتنج بسرعات مختلفة ويجمع اجزاء السائل المترشح eluate الذي يمزج مع محلول النينهايدون آلياً . ثم يقدر اللون الناتج بدلالة الامتصاص وذلك بوساطة المطياف . Photometer . ثم تسجل النتائج بوساطة الة التسجيل recorder بشكل بياني يبين الامتصاص مقابل الجزء المترشح . وحيث ان الزمن المستغرق لنزول (ترشيح) الحامض الاميني المعين يكون خاصاً بذلك الحامض الاميني ، وان مقدار الامتصاص له علاقة مباشرة بكمية الحامض الاميني المترشح ، لذا فان الرسم البياني لآلة التسجيل يشير مباشرة الى نوع ونسب الاحماض الامينية الموجودة (شكل 5 – 18) . وحالما يتحدد الوزن الجزيئي التقريبي للبروتين (باستعمال احدى الطرق المبينة انفاً في هذا الفصل) يكون بالامكان تحويل الكميات النسبية للاحماض الامينية الى اعداد مطلقة .



مكونات الجهاز الآلي المحلل لمزيج الاحماض الامينية



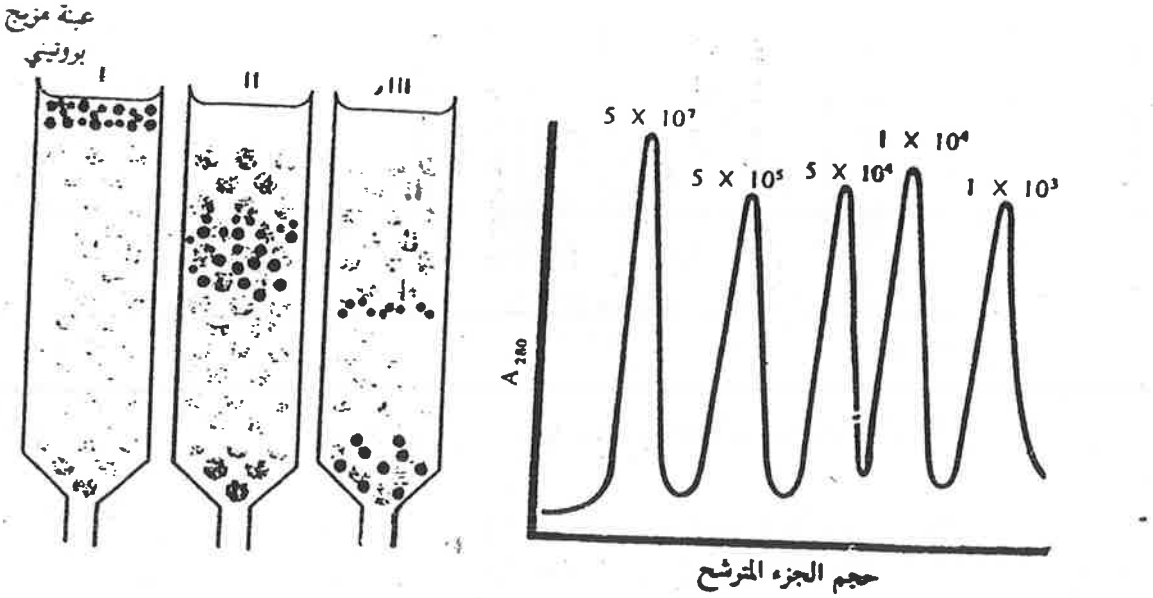
رسم بياني للتحليل الكروماتوغرافي لمزيج من الاحماض الامينية

شكل 5–14 جهاز تلقائي (آلي) لتحليل الأحماض الأمينية يبين الشكل الأجزاء الرئيسية للجهاز كما يبين أيضاً الشكل البياني للأحماض الأمينية التي فصلت بهذه الطريقة وفيه تشير المساحة الموجودة تحت كل قمة الى الكمية النسبية لذلك الحامض الأميني الموجود في الخليط .

Gel filtration

كروماتوكرافيا الترشيح الهلامي

كروماتوكرافيا الترشيح الهلامي ويسمى ايضاً كروماتوكرافيا الغربال الجزيئي Molecular sieve chromatography أو كروماتوكرافيا الاستبعاد الجزيئي moiecular exclusion chromatography . ويستعمل في هذه الطريقة دقائق ذو مسامية معينة ، منتفخة (محبة للماء) ، تدعى هلام gel . مثل هلام الديكستران dextran (سيفاديكسي Sephadex أو أكاروز Agarose والذي هو مشتقات لمتعدد سكريات ، أو هلام بايوجيل Bio – gel الذي هو مشتقات متعدد أكرايل أميد Polyacryl amide . وتحضّر جميعاً بدرجات مختلفة من المسامية . وتعتمد طريقة الفصل هذه على الحجم الجزيئي لمركبات المزيج المعين. حيث أنه بعد تعبئة عمود الفصل بالهلام المحدد ، ثم إضافة محلول لمزيج بروتينات مثلاً ، الى اعلى العمود ، فإن الجزيئات الكبيرة لاتستطيع إختراق (أو النفوذ) مسامات دقائق الهلام ، وإنما تمر بسهولة من بين هذه الدقائق ، وتترشح أولاً من العمود. أما الجزيئات الأصغر فإنها تنفذ الى داخل مسامات (الفراغات البينية في كل دقائق) الهلام مما يؤدي الى إعاقتها من النزول بسرعة ، وبذلك تترشح من عمود الفصل بعد الجزيئات الكبيرة. وتستخدم هذه الطريقة أيضاً لتقدير الوزن الجزيئي للبروتينات. حيث تستخدم بروتينات ذو أوزان جزيئية معلومة في نفس التجربة لهذا الغرض. شكل (15–5).

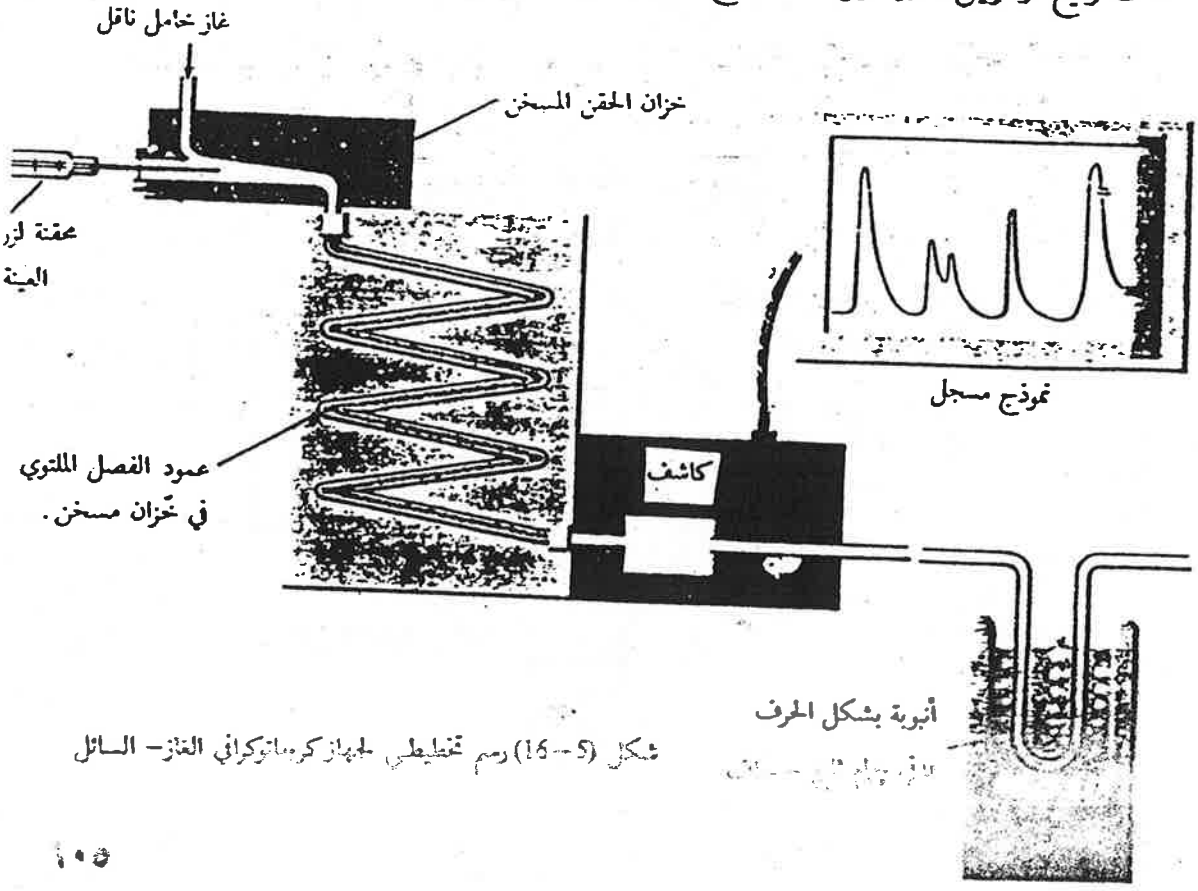


شكل (15–5) : مراحل فصل عينة لمزيج بروتيني ذي احجام جزيئية مختلفة. كما ان الشكل

كروماتوكرافيا الغاز- السائل Gas liquid partition chromatography

وهي من الطرق الاخرى الجيدة لفصل مزيجات لمركبات عضوية مختلفة ، مثل الاحماض الأمينية والأحماض الدهنية والستيرويدات وغيرها. حيث يعبأ عمود الفصل بوسط ساند ، خامل ، مثلا ، حبيبات زجاجية صغيرة جداً. وتكون دقائق هذا الوسط الساند مطلية بمادة ملائمة للفصل مثل بولي إيثيلين كلايكول Polyethylene glycole (كاربوواكس Carbowax) أو زيت البارافين Paraffin oil أو غيرها ، والتي تبقى سائلة ، لاتتبخر في درجة حرارة العمود المتراوحة بين 175 — 240 م° خلال عملية فصل المركبات ، وهذه المادة تمثل الطور الثابت . حيث تحقن عينة مزيج المركبات القابلة للتبخر في جهاز كروماتوكرافيا الغاز (شكل 5—16) مع إمرار غاز حامل مثل النتروجين ، الذي يمثل الطور المتحرك. وبالتسخين فإن مزيج المركبات المتبخرة تنفصل عن بعض إعتماداً على معامل التقسيم ، الخاص بكل مركب وعلى درجة (مدى) ذوبانه في كل من الطور الثابت والمتحرك.

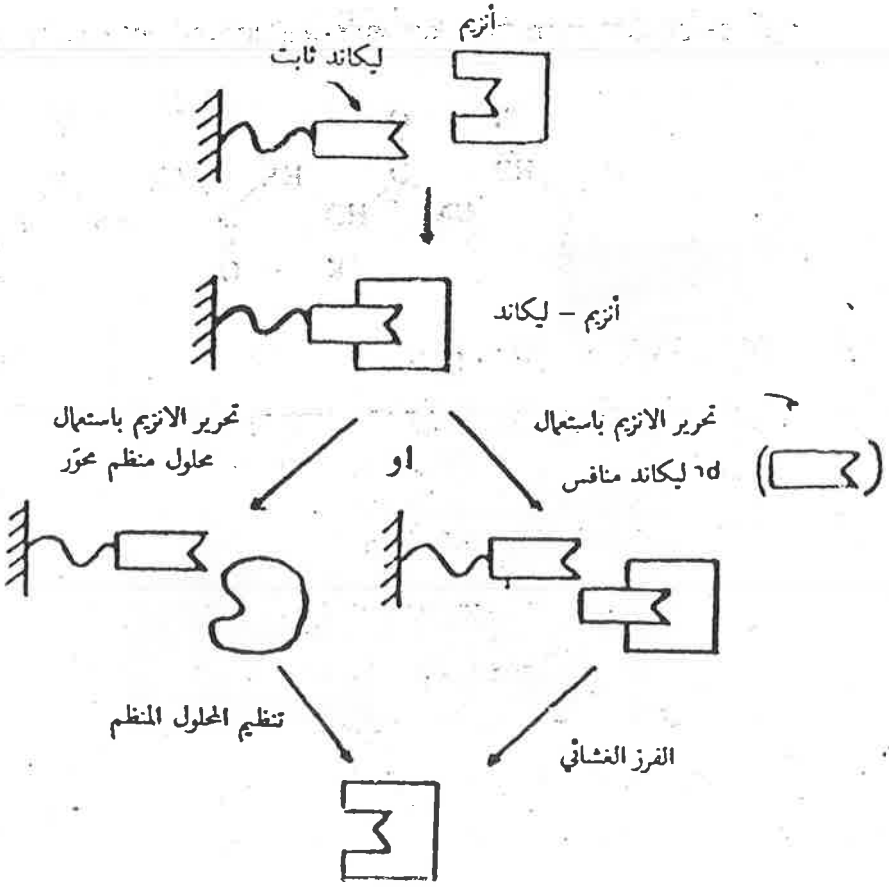
وفي كروماتوكرافيا السائل ذو الضغط العالي ، High pressure liquid chromatography ، يعتمد فصل مزيج المركبات على مبدأ التقسيم Partition ايضاً. يتطلب هذا النوع من الفصل إستخدام ضغط عالٍ لدفع (الطور المتحرك) خلال عمود ملتف رفيع وطويل. ويتميز هذا النوع من الكروماتوكرافي بقدرة كبيرة على الفصل.



شكل (5—16) رسم تخطيطي لجهاز كروماتوكرافي الغاز- السائل

كروماتوكرافيا الإلفة Affinity chromatography

هي طريقة حديثة لفصل بروتين أو أنزيم ما ، ذو خواص فيزياوية مشابهة لخواص بروتينات أخرى ، ويصعب فصله بطرق اخرى . وفي هذا النوع من الكروماتوكرافي يكون الوسط الساند ، اكاروز agarose مرتبطاً به ليكاندات ligands ثابتة ، لها تركيب مشابه لتركيب مادة الأساس substrate (أو لتركيب مثبط خاص) لذلك البروتين أو الأنزيم المراد فصله (تنقيته) . وتستطيع هذه الليكاندات بنفس الوقت بالارتباط بذلك البروتين أو الأنزيم المعين . يملأ عمود الفصل بالوسط الساند هذا ، ثم يوضع مزيج البروتينات على أعلى عمود الفصل . وبهذا فإن الليكاندات تمسك بالبروتين أو الأنزيم المعين ، بينما تمر بقية بروتينات المزيج خلال عمود الفصل ، ثم تاركة إياه بحرية تامة ؛ وهكذا يتم التخلص منها . ثم يحرر بعد ذلك البروتين أو الأنزيم المعين من عمود الفصل ، إما باستعمال محلول منظم ذو pH معينة deforming buffer يُحوّر ذلك البروتين أو الأنزيم المعين وقتياً ويجعله تاركا عمود الفصل ، حيث يمكن جمعه لوحده . أو باستخدام ليكاندات منافسة competitive counter ligands ، تعمل على إزاحة الليكاندات الأصلية المرتبط بها



البروتين أو الانزيم المعين وتجعلها تاركة عمود الفصل. ثم يتم بعد هذا فصل الليكاندات الأصلية عن البروتين أو الانزيم بوساطة الفرز الغشائي dialysis ليحصل على الاخير بصورة نقية (شكل 5 – 17).

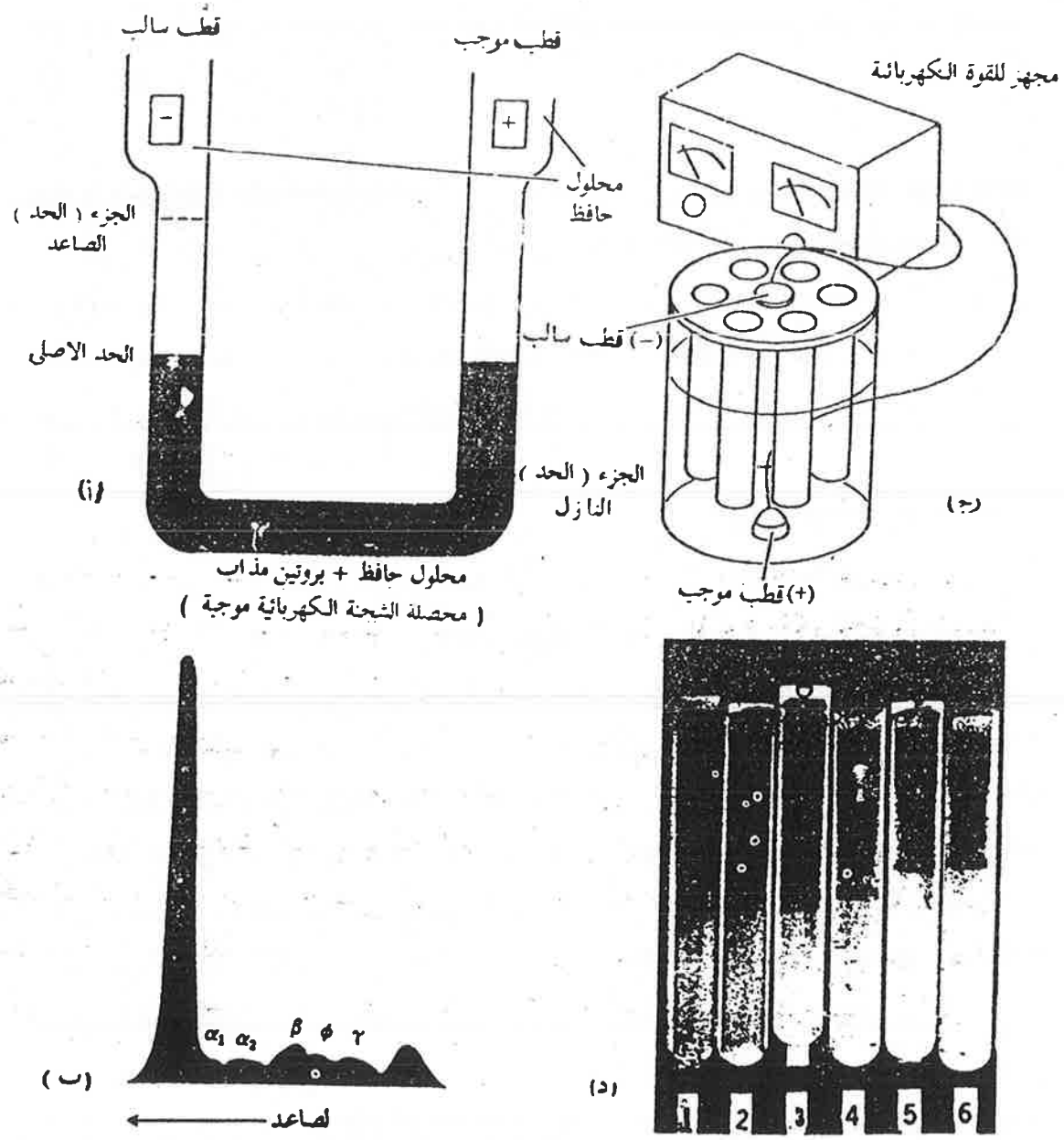
الهجرة الكهربائية (الإستشراد) Electrophoresis

تعني الهجرة الكهربائية، تحرك المركبات الأيونية الذائبة نحو أحد القطبين، في مجال كهربائي. ويستخدم هذا النوع من الفصل في تحليل البروتينات، البيبتيدات، الأحماض الأمينية وغيرها من المركبات. ويعتمد الفصل بالهجرة الكهربائية على محصلة الشحنة للمركب وعلى الرقم الهيدروجيني للوسط الذي تحدث فيه الهجرة وكذلك على الفولتية (الجهد الكهربائي) المستعملة.

وعند تسليط مجال كهربائي ذو فولتية عالية تتراوح بين 2000-5000 فولت، لفترة تصل الى ساعتين أو أكثر، يسمى هذا النوع من الفصل بالهجرة الكهربائية ذو جهد كهربائي عالٍ high voltage electrophoresis.

في حالة فصل محلول لمزيج من البروتينات مثلاً، فإن هذه البروتينات تملك شحنة كهربائية وذلك بسبب إحتوائها على وحدات لأحماض أمينية ذات مجموعات وظيفية متأينة، مما يجعلها تتحرك بإتجاه مغاير لشحنتها عند مرور التيار الكهربائي خلالها. وحيث ان مكونات البروتينات من الأحماض الأمينية تكون مختلفة، لذا فإن البروتينات المختلفة تملك شحنات مختلفة عند الرقم الهيدروجيني المعين. وبذلك فإن سرع حركتها في المجال الكهربائي تكون مختلفة. وباستخدام طرق بصرية ملائمة يمكن تحديد عدد البروتينات الموجودة في المحلول وكذلك متابعة سرع حركتها المختلفة في المجال الكهربائي.

وقد حدثت تحويرات لتقنية الهجرة الكهربائية (الاستشراد) حيث يستعمل وسط ساند للبروتين مثل النشأ أو الورق أو هلام خامل. وبهذه الحالة فإن عينة البروتين توضع على الوسط الساند بشكل بقعة صغيرة. وعند إمرار التيار الكهربائي لمدة كافية فإن هذه العينة ستنفصل الى مكوناتها. وبعدها يعامل الوسط الساند بمادة صبغية ملوّنة للبروتين، وبهذا يمكن تمييز عدد البروتينات الموجودة في تلك العينة. وهناك تحوير أخر لهذه التقنية، حيث يسمح لعينة البروتين بالحركة في أنبوبة تحوي على هلام أكرايل أميد acrylamide، كوسط مساند وباستخدام مجال كهربائي. شكل (5-18).



شكل (5-18) (أ) مخطط للهجرة الكهربائية في عمود من السائل (هجرة الحدود الكهربائية). (ب) مخطط الهجرة الكهربائية لبروتينات بلازما الدم. (جـ) مخطط لجهاز الهجرة الكهربائية باستخدام هلام البولي اكريل اميد. (د) صورة لمستخلص نسيج معوي مستخدم كعينة بروتينية في تقنية الهجرة الكهربائية باستخدام هلام البولي اكريل اميد –، لغرض بيان فصل (وتنقية) مكونات العينة البروتينية.

الهجرة الكهربائية بإستخدام صوديوم دوديكايل سلفات
Electrophoresis in sodium dodecyl sulfate (SDS-PAGE)

تستخدم هذه الطريقة لغرض فصل وتحديد الوزن الجزيئي للسلاسل الببتيدية (الوحدات الثانوية subunit) التي تؤلف جزيئات بروتين ما. وتتضمن هذه الطريقة، تسخين البروتين مع محلول صوديوم دوديكايل سلفات SDS (وهو من المنظفات سالبة الشحنة anionic detergent) وبوجود احدى مركبات الثايول، وذلك لإختزال الأواصر ثنائية الكبريت. وبهذا تنفصل السلاسل الببتيدية لجزيئات ذلك البروتين، عن بعض. كما أن كلاً من هذه السلاسل الببتيدية، تتحد مع كمية كبيرة من الـ SDS، مما يكسبها جميعاً محصلة شحنة سالبة قوية. وبهذا فإن سرعة حركة كل، معقد سلسلة ببتيدية– SDS، فوق هلام بولي أكرايل أميد، نحو القطب الموجب في المجال الكهربائي، تعتمد على مبدأ الترشيح الهلامي إلى حد كبير إضافة الى مبدأ الجذب الكهربائي.

وهكذا فان هناك علاقة بين الوزن الجزيئي للوحدات البروتينية وبين سرعة حركتها خلال عملية الفصل هذه. وعند استخدام عينات بروتينية ذات أوزان جزيئية معلومة، كمؤشرات، فإنه يصبح بالإمكان فصل وتحديد الوزن الجزيئي لوحدات ذلك البروتين.

بؤرة التعادل الكهربائي
Isoelectric focusing

تعتبر بؤرة التعادل الكهربائي، تحوير أخر لتقنية الهجرة الكهربائية. وتستخدم بؤرة التعادل الكهربائي لفصل مزيج لأحماض امينية او بروتينات. حيث ان لكل حامض أميني أو بروتين نقطة تعادل كهربائي Isoelectric point (PI) (وهي قيمة الـ PH الذي تصبح عنده شحنة ذلك المركب، صفراً).

فعند وضع قطرة من العينة على سطح المادة الهلامية المحضرة بمدى واسع من محلول منظم (متدرج في قيم الـ PH)، فإن كل حامض أميني يتحرك تحت تأثير التيار الكهربائي، متوقفاً في منطقة ذو PH مطابقة لنقطة التعادل الكهربائي العائدة له. إن الأحماض الأمينية وكذلك البروتينات التي لها نقاط تعادل مختلفة، يمكن فصلها بسهولة بوساطة تقنية بؤرة التعادل الكهربائي.

الاهمية البايولوجية لتسلسل الاحماض الامينية

Biological significance of amino acid sequence

إن معرفة عدد الاحماض الأمينية وتسلسلها في متعدد الببتيد (البروتين) لمن الموضوعات المهمة في الكيمياء الحياتية. إن هذه الاهمية تكمن في النقاط الاتية :

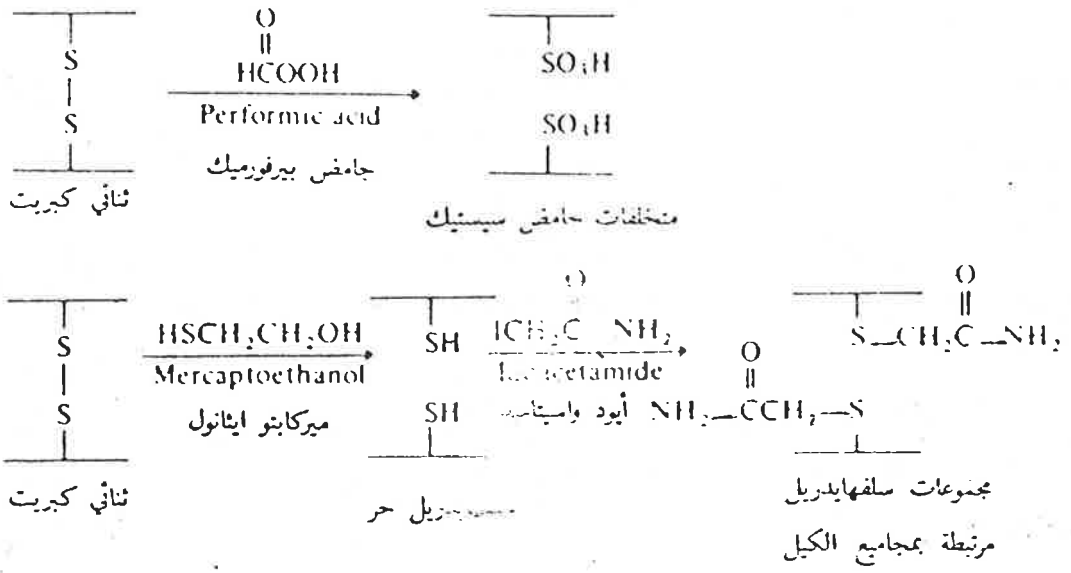
1- عند معرفة عدد وتسلسل الاحماض الامينية في متعدد الببتيد المستخلص من المصادر الطبيعية ، فانه بالامكان تصنيع ذلك الببتيد بطريقة كيمياوية في المختبر حيث يكون بالامكان تصنيع اي بروتين كيمياوياً لاغراض صناعية او طبية...

2- من دراسة فقر الدم الهلالي (المنجلي) Sickle cell anemia ، وهو عبارة عن مرض وراثي ناجم عن طفرة وراثية ادت الى استبدال وحدة الحامض الاميني الطبيعي كلوتاميك في الموقع 6 من السلسلة بيتا لجزيئة الهيموكلوبين السليمة عند البالغين والذي يعبر عنه (HbA) ، بوحدة الحامض الاميني ڤالين Valine ، فينتج عن هذا الاستبدال بأن تأخذ كريات الدم الحمراء شكلاً منجلياً او هلالياً Sickle ويعبر عنه بـ (HbS). وتتميز كرية الدم المريضة HbS بقلة استيعابها للاوكسجين عندما تتحد به مقارنة بكرية الدم الحمراء الطبيعية HbA. اذن فمعرفة عدد الاحماض الامينية لجزيئة الهيموكلوبين وتسلسلها ادخلت علماً جديداً لمعرفة تسلسل الاحماض الامينية للبروتينات الاخرى في الجسم.

3- نظراً لتقدم علوم الكيمياء الحياتية الوراثية فمن المتوقع مستقبلاً التحكم بالجين الذي يقوم بتصنيع البروتين ، وذلك بادخال برنامج يوجه الجين لتوليد بروتين سليم ، وبهذه الطريقة يمكن التغلب على حدوث الطفرات التي تنجم عنها الامراض الوراثية.

فصل السلاسل الببتيدية المكونة لجزيء البروتين

عند تطبيق احدى الطرق آنفة الذكر لتشخيص متخلفات الاحماض الامينية ذات النهاية NH_2 او CO_2H، يمكن بهذا معرفة عدد السلاسل الببتيدية المكونة لذلك الجزيء من البروتين.وبهذه الحالة ينبغي فصل السلاسل الببتيدية كلا على حدة قبل اجراء عملية تحديد تسلسل متخلفات الاحماض الامينية لهذا البروتين.ان الاصرة الثنائية الكبريت للسايستين cystine التي تربط بين جزئي سلسلة ببتيدية واحدة او بين سلسلتين ببتيديتين مختلفتين. (شكل 5-19) يمكن فصمها بوساطة الاكسدة او الاختزال. وعند اختزال الآصرة ثنائية الكبريت، فانه ينبغي ألكلة مجاميع الـ SH الناتجة، كي يمنع هذا من التأكسد التلقائي الى الشكل ثنائي الكبريت مرة اخرى.



شكل (5 – 19) انفصام آصرة ثنائي الكبريت في البروتين

تحديد تسلسل (تعاقب) الاحماض الامينية في السلاسل متعدد البيبتيدات

Determination of amino acid sequence of polypeptide chains

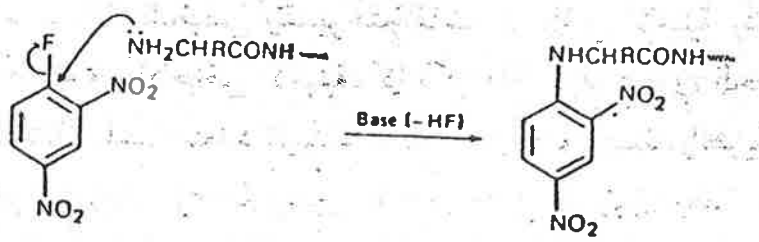
ان الترتيب المتعاقب لمتخلفات الاحماض الامينية في بروتين ما amino acid sequence، يشير الى التركيب الاولي للبروتين. وتحديد تسلسل الاحماض الامينية في بروتين ما، يتطلب اولاً تشخيص وتقدير متخلفات الاحماض الامينية وذلك بعد تحليل البروتين الى مكوناته من الاحماض الامينية، كما ذكر هذا سابقاً. ثم تأتي الخطوة التالية لهذا الغرض وهي تجزئة سلسلة متعدد البيبتيد الكاملة الى قطع أصغر. والطريقة المختارة هي التحليل الانزيمي باستعمال انزيم التريبسين trypsin المحلل للبروتين. وهذا الانزيم يحفز فقط تحلل الاواصر البيبتيدية التي تشارك فيها متخلفات اللايسين او الارجينين بمجموعة كاربونيل. وبهذا يعرف عدد القطع الناتجة عن التحلل بوساطة التريبسين من العدد الكلي لمتخلف اللايسين او الارجينين في السلسلة. علاوة على ذلك فان جميع القطع الناتجة عن الانفلاق بوساطة التريبسين. تحتوي على متخلفات اللايسين او الارجينين عند موقع النهاية الكاربوكسيلية. ويمكن بعد ذلك فصل هذه القطع عن بعض بوساطة تقنية الهجرة الكهربائية (الاليكتروفوريسيس) مثلاً. ثم تحلل كل من هذه القطع وتحدد محتوياتها من الاحماض الامينية.

الاصلية، يؤخذ نموذج اخر من متعدد البيبتيد ويفصل الى قطع اخرى وذلك باستعمال

انزيمات محللة للبروتين اخرى، مثل كيموتريبسين chymotrypsin الذي يحلل الاواصر البيبتيدية التي يكون فيها الفينايل الانين والتريبتوفان والتايروسين مساهمة في مجموعة الكاربونيل.

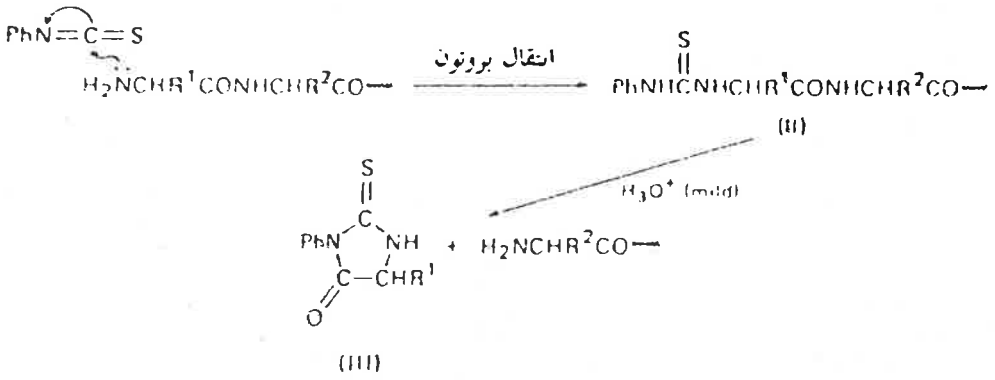
ثم يعقب هذا عملية تحليل (تشخيص) متخلفات النهاية الامينية والنهاية الكاربوكسيلية لسلسلة متعدد البيبتيد. ان تحليل متخلف الحامض الاميني ذي النهاية الكاربوكسيلية يمكن ان يتم بوساطة الانزيم كاربوكسي ببتيديس carboxypeptidase الذي يتخصص بفلق متخلف الحامض الاميني ذي النهاية الكاربوكسيلية عن البروتين. ثم يتم تشخيص هذا الحامض الاميني وبالامكان اعادة هذه العملية على ماتبقى من سلسلة متعدد البيبتيد لفصل الحامض الاميني المجاور وهكذا... حتى يكمل فصل وتشخيص الاحماض الامينية المكونة لتلك السلسلة.

كما يمكن تحليل متخلف الحامض الاميني ذا النهاية الامينية باستخدام طريقة سانكر Sanger وهذه كما بينا سابقاً بانها تشمل تفاعل مجموعة NH_2 مع المركب 4,2 ثنائي نيتروفلورو وبينزين (شكل 5 – 10 . 5 – 20). ثم يعقب هذا تحلل للبروتين فينتج مزيجاً من الاحماض الامينية التي يكون احدها مرتبطاً بالمركب ثنائي نترويبترين حيث يكون هو الحامض الاميني ذا النهاية الامينية في السلسلة البيبتيدية.



شكل(5-20) تفاعل نهاية البيتيد مع ثنائي نتروفلوروبترين

وهناك طريقة سائدة اخرى لتحليل متخلف الحامض الاميني ذي النهاية NH_2 في السلسلة البيبتيدية، وهي الطريقة التي استخدمها العالم ادمان Edman. وهذه تتضمن التفاعل مع فينايل ايزوثايوسيانيت PhNCS phenylisothiocyanate حيث يكون ناتج التفاعل ثايويوريا thiourea (II). الذي يتحلل بسهولة ليعطي المركب المسمى فينايل ثايوهايدانتوين phenylthiohydantoin (III)، تحت ظروف لايمكن فيها تحلل بقية البروتين (شكل 5 – 21).ويمكن انجاز هذه العملية بطريقة آلية، حيث يشخص فينايل هايدانتوين بكروماتوغرافيا [illegible] تدور مرة اخرى العملية نفسها وهكذا.



شكل (5 – 21) طريقة ادمان في تعيين الحامض الامني ذي النهاية NH_2 في سلسلة متعدد الببتيد

وبالرغم من انه يمكن تكرار طريقة كاربوكس ببتيديس وطريقة فينيل ايزوثايوسيانيت نظرياً لمعرفة تعاقب الاحماض الامينية في البروتين. لكنه عملياً، تطبق هذه الطريقة فقط لمعرفة التعاقب في سلاسل مكونة من عشر الى عشرين وحدة من الاحماض الامينية. ولهذا يعرض البروتين اولاً الى عملية تحلل جزئي. وهذه يمكن انجازها باستعمال حامض معدني تحت ظروف اقل شدة من تلك المتبعة في عملية التحلل الكلي. او باستعمال انزيمات متخصصة لفلق أواصر ببتيدية مجاورة لمتخلفات احماض امينية معينة. وهكذا فان الببتيدات الناتجة تفصل عن بعض ثم تنقى، ويحدد تعاقب كل منها. وبعدئذٍ تجمع هذه مع بعض، حيث تتداخل السلاسل القصيرة مع بعض متعاقبة كما هي عليه اصلاً (شكل 5 – 22).

ببتيد A H- Gly - Phe- Ser- Gly- Ala- OH

ببتيد B H- Gly - Ala- Val- Thr- Ser- OH

ببتيد C H- Thr Ser Gly Tyr- OH

المقطع البروتيني H-Gly- Phe- Ser- Gly- Ala- Val- Thr- Ser- Gly- Tyr- OH

شكل (5 – 22) استنتاج التعاقب الكامل للبروتين بتداخل السلاسل القصيرة الناتجة من التحلل الجزئي

ويمكن معرفة تعاقب الاحماض الامينية في سلاسل الببتيدات القصيرة ايضاً بوساطة قياس طيف الكتلة mass spectrometry. حيث يحول الببتيد الى مشتق المثيل العائد له (بدون اواصر NH او OH ، لايوجد تآصر هيدروجيني) وبهذا يصبح مادة طيارة. بعدها يوضع في جهاز مطياف الكتلة وبتأين، حيث يفقد على التوالي اجزاء من طرف النهاية C للببتيد.

$H_2NCH(CH_3)CONHCH_2CONHCH(CH_2\ Ph)\ COOH$

(i) CH_3OH/H^+

(ii) $CH_3\ CO\ Cl$ / قاعدة

(iii) $CH_3\ I$ / قاعدة

$CH_3CON(CH_3)CH(CH_3)CON(CH_3)CH_2CON(CH_3)\ CH(CH_2\ Ph)COOCH_3$

43 85 71 161 31 (كتل)

جهاز قياس طيف الكتلة

m/e	الايونات الرئيسية لوحظت عند
391	ايون جزيئي M (43 + 85 + 71 + 161 + 31)
360	M 31
199	M 31 161
28	M 31 161 71

شكل (5 – 23) ايجاد تعاقب البيبتيدات بمطياف الكتلة

Proteins

البروتينات

تؤلف البروتينات حوالي 50% من وزن الخلية الجافة. وهي ذات اوزان جزيئية عالية. وتتصف البروتينات بعدم نفاذها خلال الاغشية النفوذية permeable membrane. وتحوي الخلية حوالي 3000 نوع من البروتينات المختلفة. والبروتينات تمثل صيغة المعلومات الوراثية المترجمة (اي الصيغة التي تُعبَّر فيها العوامل الوراثية ...). والبروتينات عبارة عن بوليمرات Polymers جزيئية كبيرة تتألف من الاحماض الامينية $\alpha - L -$ المرتبطة مع بعض عبر الأواصر البيبتدية (شكل 5 – 12). ويحتوي اصغر جزيء بروتيني على أكثر من 40 وحدة من هذه الاحماض الامينية. وتحتوي جزيئات البروتينات على بعض من الاحماض الامينية المتأينة المجموعات الوظيفية. وهذا مايجعل لمحاليل هذه البروتينات خواص

تصنع البروتينات بواسطة خلايا النبات ، من ثاني اوكسيد الكاربون ، الماء ، النترات الكبريتات والفوسفات وذلك عبر عملية التركيب الضوئي photosynthesis وعمليات اخرى. ويستطيع الحيوان تكوين كميات محددة من البروتين من مصادر غير عضوية بينما يعتمد على النبات او على حيوان اخر للحصول على غذائه من البروتين.

العناصر التي تدخل في تركيب البروتينات Elementary composition of proteins

معظم البروتينات الموجودة في الطبيعة تحوي خمسة عناصر مختلفة وهي كاربون هيدروجين ، اوكسجين ، نتروجين وكبريت . اما العناصر الاخرى مثل الفوسفور، اليود ، الحديد ، فان وجودها ضروري في بروتينات متخصصة معينة . الكاسئين casein مثلاً ، هو بروتين الحليب ويحتوي على الفوسفور ويعتبر مهماً جداً لتغذية الطفل . كما يعد اليود عنصراً اساسياً في بروتين الغدة الدرقية thyroid gland . اما هيموكلوبين Hemoglobin الدم الذي يكون ضرورياً لعملية التنفس ، فهو بروتين يحتوي على حديد . ان معدل النسب المئوية للعناصر الخمسة التي تدخل عادة في تركيب البروتينات وجدت على وجه التقريب كما يأتي :

العنصر	معدل النسبة المئوية
كاربون	53
هيدروجين	7
اوكسجين	23
نتروجين	16
كبريت	1

وتتميز البروتينات عن الكاربوهيدرات واللبيدات باحتوائها على كمية عالية نسبياً من النتروجين.

وظائف البروتينات proteins functions

للبروتينات وظائف مختلفة يمكن اجمالها بما يأتي :

تعمل بعض البروتينات كانزيمات ، تستخدم في تحفيز التفاعلات الحياتية المختلفة مثل أنزيم لاكتات ديهادروجينيس Lactate dehydrogenase .

2- عناصر تركيبية Structural elements

تدخل بعض البروتينات في تركيب انسجة مختلفة كالبروتين الليفي المسمى كولاجين collagen الذي يدخل في تركيب الانسجة الرابطة connective tissues ، بصورة رئيسة وهناك إلاستين elastin الذي يدخل في تركيب جدران الاوعية الدموية . ومن البروتينات التركيبية الاخرى،الكيراتين keratin الذي يدخل في تركيب الجلد والشعر والاظافر والريش .

3- البروتينات الناقلة Transport proteins

هناك مركبات معينة يتم نقلها من نسيج الى آخر بواسطة بروتينات ناقلة . فعلى سبيل المثال يقوم البروتين هيموكلوبين بنقل الاوكسجين من الرئتين الى الانسجة المختلفة حيث يرتبط الاوكسجين بذرات الحديد الموجودة في مجاميع الهيم heme الاربعة في جزيئة الهيموكلوبين. ويتحد بروتين الالبومين albumin الموجود في مصل الدم مع الاحماض الدهنية الحرة free fatty acids فيتم نقلها بين الانسجة الدهنية والاعضاء الاخرى في الفقريات،وكذلك يقوم الألبومين بنقل مواد مختلفة اخرى مثل الهورمونات والأدوية . وهناك البروتين المسمى بيتا- لايبوبروتين β-Lipoprotein الموجود في الدم والذي يقوم بنقل الدهون عن طريق الدم .

4- هورمونات Hormones

هناك عدد من الهورمونات (الفصل 15) لها تركيب بروتيني . وعلى العموم فالهورمونات هي مركبات ، تفرز من الغدد الصماء ، وتعمل على تنظيم العمليات الحياتية في الجسم . مثل هورمون الانسولين Insulin يفرز من غدة البنكرياس ويقوم بتنظيم العمليات الحياتية لسكر الكلوكوز كما يحفز عملية هدم الدهون .وهورمون النمو Growth hormone الذي يفرز من الغدة النخامية الأمامية والذي ينظم عملية النمو والتكامل . وهورمون جنب الدرقية parathyroid hormone الذي ينظم العمليات الحياتية للكالسيوم والفوسفات .

5- عوامل دفاعية (وقائية) Protective agents

إن لبعض البروتينات وظائف دفاعية او وقائية ضد الڤايروسات Viruses والبكتريا الضارة. وتسمى هذه البروتينات بالبروتينات (الكلوبيولينات) المناعية Immun-

الغريبة التي تدخل الجسم والتي تدعى المستضدات antigenes وتعطلها عن عملها. وهناك الذيفانات (سموم) Toxins التي تنتجها بعض البكتريا والزعافات (سموم) Venoms التي تنتجها الأفاعي ، هي بروتينات دفاعية لهذه الكائنات.

6- البروتينات الخازنة Storage proteins

وهذا النوع من البروتينات يستخدم لخزن المواد الغذائية مثل زلال البيض Ovalbumin وبروتين الكاسئين Casein الموجود في الحليب وبروتينات البذور النباتية الغنية بالبروتين كالفاصوليا واللوبيا. وبروتين الفيريتين Ferritin الموجود في الانسجة الحيوانية والغني بعنصر الحديد.

7- البروتينات المتقلصة Contractile proteins

تعمل بعض البروتينات كعناصر اساسية في التقلص contraction والانبساط relaxation واهم هذه البروتينات المعروفة ، أكتين Actin ومايوسين Myosin كعنصرين اساسيين للجهاز الحركي العضلي.

8- بروتينات لصيانة الضغط الأزموزي واس ايون الهيدروجين (pH)
Proteins for maintenance of osmotic pressure and pH

تؤدي بروتينات بلازما الدم ، وخصوصاً الألبومين ، دوراً مهماً في المحافظة على الضغط الأزموزي للخلايا النسيجية.حيث ان الضغط الأوزموزي (التنافذي) للألبومين يجهز (يهيء) القوة الدافعة لعبور الماء والمواد الاخرى خلال الاغشية الخلوية ، وكذلك يعمل في المحافظة على ابقاء الرقم الهيدروجيني (الفصل الثاني) بالمعدل الطبيعي pH 7.4.

9- تعمل البروتينات تحت ظروف معينة مصدراً للطاقة.

سلوك البروتينات Behavior of proteins

البروتينات جزيئات كبيرة الحجم ، تحمل شحنات كهربائية متعددة polyelectrolytes ، وتمتلك خواص حامضية – قاعدية مزدوجة amphoteric (الفصل الثاني) وذلك بسبب احتوائها على متخلفات الاحماض الامينية المختلفة ذوات المجموعات الوظيفية [illegible] اختلاف طبيعة الشحنات الكهربائية التي تحملها تلك البروتينات.

تذوب البروتينات في المحاليل المائية مكونة محاليل جزيئية حقيقية true molecular solutions ، ويعزى ذلك لسبب التداخل interaction بين جزيئات الماء المستقطبة وبين المجاميع المتأينة للبروتين. وتتأثر ذوبانية البروتينات في المحاليل بعوامل : الرقم الهيدروجيني (pH) ، القوة الايونية ionic strength ، خواص العازل الكهربائي dielectric properties للمذيب.

ترسيب البروتينات Precepitation of Proteins

فيما يلي التقنيات الشائعة في ترسيب البروتينات من محاليها المائية. وعموماً يسهل ترسيب البروتينات عند نقطة التعادل الكهربائي PI لكل منها.

1– ترسيب البروتينات بواسطة الأملاح

تترسب البروتينات (الكروية) من المحاليل المائية بوجود تراكيز عالية من الاملاح المتعادلة ، وتدعى هذه الظاهرة (الترسيب بالتمليح) salting out . ومن اكثر قيم الـ pH فعالية في عملية الـ salting out هي نقطة التعادل الكهربائي للبروتين. وتكون املاح الأيونات الثنائية والثلاثية الشحنة اكثر فعالية في هذا المجال مقارنة باملاح الايونات احادية الشحنة. إن الأملاح التي تستعمل عادة لترسيب البروتينات هي كبريتات الامونيوم ، كبريتات الصوديوم وكلوريد المغنيسيوم. وان سبب ترسب البروتينات بوجود تراكيز ملحية عالية هو ان ايونات الاملاح تجذب حول نفسها جزيئات الماء القطبية ، تاركة جزيئات البروتين ، مما يؤدي الى اختزال ذوبانية البروتين وبالتالي ترسبه. ويمكن استخدام هذه الظاهرة على مراحل ، لتنقية وفصل البروتينات عن بعض. ومما يجدر ذكره بان التراكيز الواطئة من الاملاح المتعادلة تزيد ذوبانية بروتينات عديدة وتدعى هذه الظاهرة (الإذابة بالتمليح) salting in ويمكن تفسير مثل هذه الظاهرة الى التغيرات الحاصلة في قابلية التأين لمجاميع (R) القابلة للتفكك dissociable .

2- ترسيب البروتينات بمذيبات عضوية

تترسب البروتينات من المحاليل المائية بواسطة المذيبات العضوية مثل الأسيتون والكحول ؛ حيث تعمل كل من هذه المذيبات تآصر هيدروجيني مع جزيئات الماء ، مما يقلل التداخل الحاصل بين البروتين وجزيئات الماء (المذيب) ، ويؤدي بالتالي الى ثابت عازل كهربائي dielectric constant ، قيمته اقل من ذلك للماء ؛ وبهذا فإن اضافة كل منها الى المحلول البروتيني المائي ، يؤدي الى زيادة قوى التجاذب بين الشحنات المتعاكسة مما يقلل درجة تأين مجاميع R للبروتين ، وهذا يسبب تجمع (تكتل) جزيئات البروتين وترسبه . ويمكن فصل البروتينات عن بعض اعتماداً على قابلية ذوبانية كل بروتين في محاليل المزيجات الباردة من الكحول – ماء او اسيتون – ماء .

3- ترسيب البروتينات بالمواد الكاشفة الحامضية

وتترسب البروتينات بالمواد الكاشفة الحامضية acidic reagents ، مثل حامض ثلاثي كلورو اسيتيك . وهذا يعود لتكوين ملح غير قابل للذوبان من جراء تفاعل البروتينات التي تحمل الشحنة الموجبة مع الجذور السالبة للحامض المضاف .

4- ترسيب البروتينات عند نقطة التعادل الكهربائي

تترسب البروتينات عند نقطة التعادل الكهربائي isoelectric point العائدة لها . حيث ان البروتين عند هذه النقطة (هذه الـ pH) يكون متعادل كهربائياً ، اي ان محصلة الشحنات الكهربائية التي يحملها تساوي صفراً ، وتكون قابلية ذوبان البروتين عند نقطة التعادل الكهربائي ، في ادناها . ويمكن فصل البروتينات التي تمتلك نقاط تعادل مختلفة عن بعض باستخدام هذه الطريقة ، على ان تتم المحافظة على درجة الحرارة والقوة الايونية ، خلال عملية الترسيب هذه .

الطرائق الشائعة للتقدير الكمي للبروتينات

عموماً ، لاتوجد طريقة مثلى لتقدير تركيز البروتين لأية عينة ، حيث ان اختيار الطريقة يعتمد على طبيعة البروتين والمكونات الاخرى الموجودة في العينة ، وكذلك يعتمد على مقدار الرغبة في سرعة ، دقة وحساسية طريقة التقدير . وفيما يلي الطرق الشائعة المستخدمة في تقدير البروتين .

1- طريقة كيلدال Kieldahl method

وتتضمن الطريقة هضم المادة البروتينية مع حامض الكبريتيك المركز بوجود ايون السيلينيوم او النحاس كعامل مساعد. فتتحول المواد النيتروجينية العضوية الى كبريتات [illegible] التي تعامل مع محلول حامضي مثل HCl ، ذي تركيز معلوم. ومن هذه المعلومات يمكن معرفة وزن النتروجين في العينة. ولما كانت نسبة النتروجين في اي مادة بروتينية تعادل 16% ، لذا يمكن عندئذ استخراج وزن البروتين من حاصل ضرب $\frac{100}{16}$ (اي 6.25) في وزن النتروجين للعينة.

2- طريقة المطياف الضوئي Direct spectrophotometric method

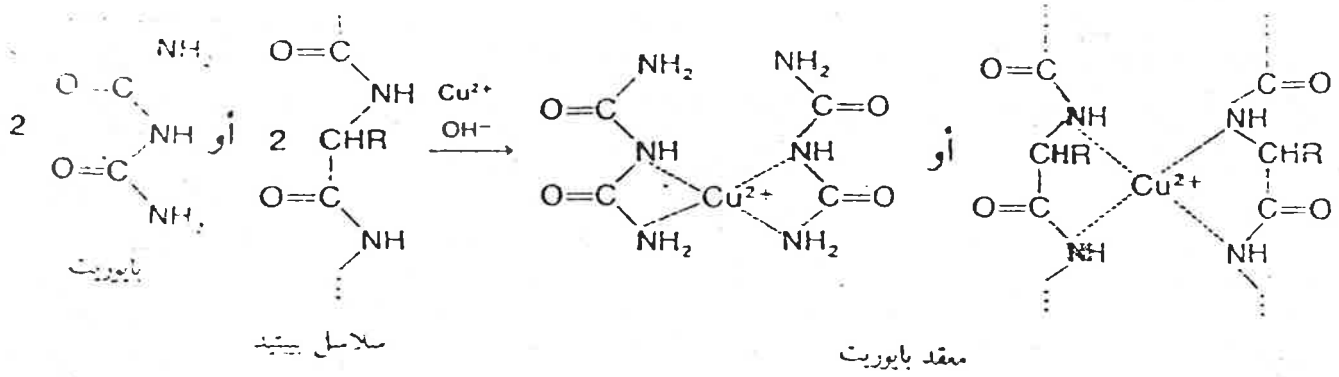
او طريقة ڤاربريك – كرستيان Warburg – christian method

ان وحدات التايروسين وتريبتوفان للبروتين تمتص الاشعة فوق البنفسجية عند طول موجي 275و 280nm على التوالي. وحيث ان مستوى هذين الحامضيين الامينيين عموماً، يكون ثابتاً نسبياً في العديد من البروتينات. بهذا فإن تركيز البروتين (في المحاليل النقية) يتناسب عموماً مع مقدار الامتصاصية عند الطول الموجي 280 nm. وحيث ان عدداً من محاليل البروتينات النقية التي تحوي واحد ملغم بروتين لكل ميلي لتر (1.0mg protein /ml) تعطي امتصاص (A) قيمته 1.0 تقريباً عند الطول الموجي 280 nm وفي مسار ضوئي 1.0 سم. بهذا يمكن تقدير تركيز معظم البروتينات بقياس مقدار الامتصاصية Absorbance عند 280 nm. إن هذه الطريقة سريعة وبالامكان استرجاع عينة البروتين بعد التقدير. وتستخدم هذه الطريقة غالباً لمتابعة مراحل تنقية البروتين. غير ان هناك مركبات اخرى موجودة في المواد الطبيعية تظهر امتصاصية عند 280 nm ايضاً، وبالاخص الاحماض النووية. حيث تظهر الاحماض النووية قمة امتصاص عند 260 nm ، وهي بهذا تظهر بعض الامتصاصية عند 280 nm. لذا فإن مقدار الامتصاصية (A) لعينة بروتين ما، تحدد عند 280 nm وكذلك عند 260 nm ، ثم تحسب النسبة بينها (A260 / A280). واعتماداً على مقدار هذه النسبة يستخرج عامل التصحيح correction factor مرجعياً. ثم يحسب تركيز البروتين كما يأتي :

تركيز البروتين (ملغم / مل) = عامل التصحيح × A280

3- طريقة بايوريت Biuret method

تتضمن هذه الطريقة اتحاد البروتين (او المركبات الحاوية على اثنين او اكثر من الاواصر البيتيدية) مع محلول كبريتات النحاس بوجود قاعدة قوية ، فينتج محلول بنفسجي يمتص [illegible] قدره 540 nm كما في التفاعل (شكل 5 – 24).



شكل (5 – 24) تفاعل بايوريت

إن هذه الطريقة ليست حساسة جداً حيث يمكن قياس عينة بروتين لحد 0.25 ملغم فقط ، كما ان وجود المحلول المنظم تريز tris في العينة ، يتداخل مع هذه الطريقة .

4- طريقة فولن – سيوكالتو (لوري) Folin – Ciocalteu (Lowry)

وهي طريقة لونية لتقدير كمية البروتين ، ينتج عنها لون ازرق يمتص طيف الاشعة عند طول موجي قدره 750 nm . إن اللون المتكون ناتج عن كل من تفاعل بايوريت واختزال محلول فوسفوليبديك – فوسفوتنكستيك من قبل وحدات التايروسين والتريبتوفان الموجودة في البروتين. وتعتبر هذه الطريقة حساسة حيث يمكن قياس عينة بروتين لحد 0.5 مايكروغرام (كحد ادنى) . ويتداخل وجود المحلول المنظم تريز والمركبات المختزلة مع هذه الطريقة .

تصنيف البروتينات Classification of Proteins

تصنف البروتينات على الأغلب نسبة الى تركيبها الكيمياوي ، وبناءاً على هذا ، يوجد نوعان رئيسان للبروتينات وهي : البروتينات البسيطة Simple Protein ، صنفت أنواعها على اساس قابلية ذوبانها، والبروتينات المقترنة (المترابطة) Conjugated Protein صنفت أنواعها على أساس نوع المجموعات غير البروتينية المرتبطة بها .

I البروتينات البسيطة (المتجانسة) Simple Proteins

هي البروتينات التي بتحليلها لاتنتج الا الاحماض الأمينية او مشتقاتها، وتختلف فيما بينها باختلاف خواصها الفيزياوية والكيمياوية وذلك تبعاً لنوع مكوناتها من الأحماض

٢- أ- البروتامينات Protamins

هي بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض (حوالي 5000) وهي تحتوي بشكل رئيسي على الأحماض الأمينية القاعدية وخصوصاً الارجينين ولا تحتوي على كل من التايروسين والتريبتوفان. وهذه البروتينات تذوب في الماء ولا تتخثر بوساطة الحرارة ولها نقطة تعادل كهربائي عند pH 12-10 ويمكن تحلل هذه البروتينات بوساطة التريبسين trypsine في حين لا يمكن تحللها بوساطة البيبسين pepsine. كما أنها تمتلك القدرة على تكوين مركبات غير ذائبة بالاتحاد مع الأنسولين. وتستخدم هذه الظاهرة من الناحية التطبيقية في صناعة الأدوية (تصنيع الـ Insulin-retard). وهي تتحد بسهولة مع المجموعات السالبة للأحماض النووية مكونة النيوكليوبروتينات Nucleoproteins. ومن الأمثلة على هذا النوع من البروتينات، سالمين salmine في سمك السالمون وستورين sturine، في نوع من السمك الضخم يدعى ستورجون (sturgeon).

ب- الهستونات Histones

هي بروتينات قاعدية أيضاً. لكنها تحتوي على أحماض أمينية قاعدية أقل مما هو موجود في البروتومينات وهي لا تحتوي على التريبتوفان. وتحتوي على كمية قليلة نسبياً من الأحماض الأمينية المحتوية على الكبريت. وتذوب في الماء ولا تتخثر بالحرارة، وتتحلل بالتريبسين والبيبسين. وهي كالبروتامينات تتحد مع الأحماض النووية ولها دور منظم في مجال الوراثة، مثال، الهستونات النووية nucleohistones في نوى الخلايا.

ج- الألبومينات Albumins

هذه البروتينات تذوب في الماء وفي المحاليل الملحية المخففة وكذلك في كبريتات الأمونيا المشبعة بدرجة 50% ولكنها ترسب في محاليل كبريتات الأمونيا المشبعة. كما تتغير طبيعتها بالتخثر تحت تأثير الحرارة (كالبيض المسلوق). وهي تحتوي على الأحماض الأمينية الشائعة وبنسبة قليلة على الكلايسين. وقد تكون الألبومينات مرتبطة مع السكريات

ولكن بكميات قليلة جداً. ومن الأمثلة على الألبومينات، ألبومين المصل serum albumin ، لاكتالبومين lactalbumin في الحليب ، والبومين البيض Ovalbumin .

د- ألكلوبيولينات Globulins

تتخثر بوساطة الحرارة ، بعضها لا يذوب في الماء النقي. تحتوي كافة الاحماض الأمينية البروتينية ، وهي غنية خصوصاً بحامضي الكلوتاميك والأسبارتيك. وتنتشر الكلوبيولينات بشكل كبير في السوائل البايولوجية كالدم والمصل وسوائل الحويصلات المنوية وغيرها. ومن الأمثلة على الكلوبيولينات هي ألفا وبيتا وكاما كلوبيولين وكلوبيولين مصل الدم ومايوسين العضلات وكلوبيولين البيض ovoglobulin .

هـ- ألبرولامينات Prolamines

تتميز هذه البروتينات بخاصيتها على الذوبان في الكحول (ايثانول 70%) وهي تحتوي على نسب عالية من حامض الكلوتاميك ، البرولين ، الكلوتامين والاسبارجين ، كما تحتوي على قليل من اللايسين. ومثال على البرولامينات ، كليادين gliadin الموجود في الحنطة وزاين Zein الموجود في الذرة.

و- ألكلوتيلينات Glutelins

تتميز هذه البروتينات بخاصيتها على الذوبان في المحاليل الملحية الحامضية والقاعدية المخففة ولا تذوب في المحاليل الملحية ذات الـ pH المتعادلة. وهي غنية بأحماض الكلوتاميك والبرولين والأرجينين. وهي قريبة جداً من البرولامينات وتوجد بشكل خاص في بذور النباتات ، ومثال عليها كلوتينين الحنطة (glutenin).

ز- السكليروبروتينات Scleroproteins

وهي البروتينات ذات التركيب النسيجي (الليفي) التي تقاوم كثيراً المذيبات كما تقاوم الأنزيمات المحللة للبروتين. ومن أهم أنواع هذه البروتينات :

١- ألكيراتين Keratin

عبارة عن بروتينات تكون النسيج الواقي بشكل رئيسي (كالشعر والأظافر) ومن بينها الكيراتين الحقيقي eukeratins الذي يقاوم بدرجة كبيرة فعل الأنزيمات ، ولا يذوب في

المذيبات الاعتيادية ، وهذه البروتينات غنية بالسايستين والأحماض ، الأمينية القاعدية . أما الكيراتين الكاذب Pseudokeratins فهو يختلف قليلاً حيث يكون أكثر ذوباناً واقل مقاومة للتحلل بوساطة الأنزيمات .

٢ – الكولاجين Collagen

وهو بروتين يتميز بمقاومة قوة الشد العالية ، وهو من المكونات الرئيسة للأنسجة الرابطة (الضامة) والغضاريف وغيرها ، ويشكل نسبة 30% من البروتين الكلي للحيوان .

تكون الكولاجينات ذائبة في درجات الحرارة الاعتيادية في وسط من حامض الخليك أو الستريك وفي pH مقاربة من 3 . وقد تذوب في الماء بازدياد درجة الحرارة لحد ما . وتتميز باحتوائها على كميات كبيرة من الكلايسين والألانين وبشكل خاص البرولين والهيدروكسي برولين . وهذا الحامض الأخير هو ما يميز الكولاجين حتى ان تقدير الكولاجين يعد عملياً تقديراً للهيدروكسي برولين .

٣ – الإلاستين Elastin

عبارة عن بروتين خيطي مرن يوجد في تركيب جدران الاوعية الدموية والاوتار العضلية ويوجد في الأنسجة الرابطة Connective tissues وخواصه تتشابه مع خواص الكولاجين .

II البروتينات المقترنة (المرتبطة) Conjugated proteins

وتدعى أيضاً البروتينات غير المتجانسة . وهي بروتينات تتألف من سلسلة أو سلاسل متعدد الببتيد المرتبطة مع مركبات ذات طبيعة كيمياوية مختلفة كالسكريات والليبيدات والمعادن وغيرها . وهي تشمل الأنواع الآتية :

أ – الفوسفوبروتينات Phosphoproteins

وهي البروتينات التي تحتوي على حامض الاورثوفوسفوريك . وهذا يرتبط عموماً بوساطة آصرة استرية مع متخلف السيرين أو الثريونين لسلسلة متعدد الببتيد . وتكون الفوسفوبروتينات ذائبة في المحاليل الملحية . وهي ذات خاصية حامضية متميزة ، كما انها تتخثر بالحرارة (ولكنها تفقد الفوسفور) ويمكن تحليلها بوساطة الببسين والتربسين . ان

بعض الفوسفوبروتينات ذات خواص أنزيمية. ومن الأمثلة على الفوسفوبروتينات كاسئين الحليب (casein).

ب – الكلايكوبروتينات (البروتينات السكرية)

وهي بروتينات غير متجانسة تتكون من اتحاد السكر مع الجزء البروتيني بوساطة آصرة تساهمية. وتعد الكلايكوبروتينات بشكل عام ثابتة بالنسبة للحرارة. وتذوب في الماء والمحاليل الملحية ذات الـ pH المتعادلة. ومحالياها ذات لزوجة متميزة. وهي تترسب في وسط حامضي أو بوساطة الايثانول ولكنها تترسب بصعوبة بوساطة حامض الخليك ثلاثي الكلور trichloroacetic acid. ومن الأمثلة لهذا النوع من البروتينات، الفا – كلايكو بروتين glycoprotein للبلازما. وللكلايكوبروتينات أهمية بايولوجية مختلفة وهي واسعة الانتشار.

جـ – البروتينات المعدنية Metalloproteins

تحتوي هذه البروتينات على أيونات معدنية مختلفة، مثل أنزيم كحول ديهايدروجينيس alcohol dehydrogenase الحاوي على أيون الخارصين.

د – الكروموبروتينات Chromoproteins

تتألف هذه من بروتين مرتبط مع جزء غير بروتيني ذي طبيعة مختلفة يمنح البروتين المرتبط بها لوناً خاصاً. وتتضمن هذه المجموعة من البروتينات الأنواع الآتية:

١ – الصبغات المختصة بالتنفس، مثل الهيموكلوبين hemoglobin والهيموسيانين hemocyanin ومايوكلوبين myoglobin العضلات.

٢ – مكونات السلاسل الناقلة للالكترونات في الميتوكوندريا مثل السايتوكرومات cytochromes والفلافوبروتينات flavoproteins.

٣ – الصبغات البصرية، مثل الرودوبسين rhodopsin والايودوبسين Iodopsin.

ان الكثير من الكروموبروتينات تحتوي على المعادن كالحديد والنحاس. وتتميز في أكثر الأحوال بقدرتها على التبادل الأيوني. كما تعتبر الكروموبروتينات عموماً ذائبة في الماء والمحاليل الملحية المخففة ولكنها غير ذائبة في المحاليل الملحية المركزة ولها طيف امتصاص متميز.

هـ – الليبوبروتينات (البروتينات الدهنية) Lipoproteins

وهي بروتينات غير متجانسة تتحد فيها الليبيدات مع الجزء البروتيني. وتوجد في الأغشية الخلوية وفي بعض الفيروسات viruses (الرواشح) الحيوانية. كما توجد بشكل [illegible] الليبوبروتينات في كلوريد الصوديوم بتركيز 10% وتترسب في تركيز ملحي اقل من هذا التركيز. وفي مصل الدم فإن الجزء البروتيني لليبوبروتينات عبارة عن الكلوبيولين. ومن الممكن فصل الجزء الليبيدي بوساطة الميثانول بتركيز 10-20%

و– البروتينات النووية Nucleoproteins

تنتج البروتينات النووية من اتحاد الأحماض النووية مع البروتامينات والهيستونات وأحياناً مع البروتينات غير القاعدية. وتوجد في الخلايا حقيقية النواة Eukaryotic. (في النواة والسايتوبلازم) وكذلك توجد في الخلايا بدائية النواة Prokaryotic وفي الرواشح او الفيروسات.

وتقسم البروتينات الى صنفين رئيسيين، إعتمادا على صفاتها الفيزياوية، وهما البروتينات الليفية Fibrous والكروية Globular.

1– البروتينات الليفية Fibrous Proteins

وهي بروتينات عديمة الذوبان في الماء وتقاوم عمل الأنزيمات المحللة للبروتينات Proteolytic enzyme، ولها وظائف تركيبية أو وظائف وقائية. عموماً يوجد ثلاثة أنواع من البروتينات الليفية وهي: الكيراتين، الكولاجين، الإلاستين (وقد تم توضيحها أعلاه).

2– البروتينات الكروية Globular Proteins

تذوب البروتينات الكروية في الماء والمحاليل الملحية، وتمتاز بكثرة التفافها مكونة أشكالاً كروية. وتشمل البروتينات الكروية الأنزيمات، بروتينات الدم كالألبومين والكلوبيولين والهيموكلوبين؛ وكذلك البروتينات التي تكون معقدات مع الأحماض النووية كالهستون والبروتامين.

بروتينات البلازما Plasma Proteins

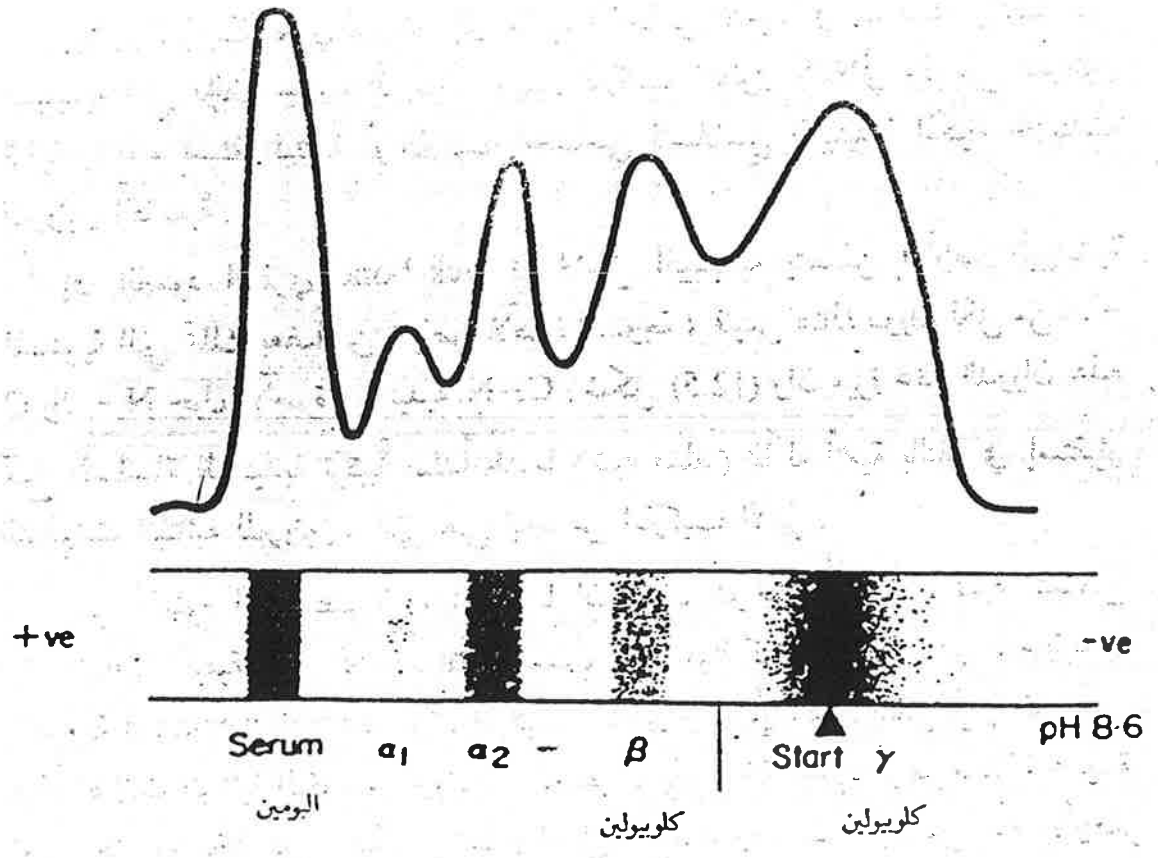
تتراوح نسبة بروتينات البلازما من 6-8 غرامات لكل 100 سم^3 من الدم. ويحتوي بلازما دم الانسان السليم على ستة اجزاء من البروتينات، امكن فصلها بوساطة الهجرة

الكهربائية Electrophoresis كما هي موضحة في الشكل (5-25) وفيما يلي وصفاً موجزاً لهذه الأجزاء :

على الضغط الازموزي للدم وعلى استقراريته Stability. كما يقوم بنقل بعض المواد الدهنية الحرة والبليروبين والكالسيوم وبعض الهورمونات كالالدوسنيرون ، وعليه فهو يلعب دوراً كبيراً في أيض هذه المركبات .

2 – الفا – 1 – كلوبيولين Globulin – α_1: يقوم بنقل الستيرويدات والدهون والدهون الفوسفورية . ويشمل اللايبوبروتين lipoprotein والترانسكورتين transcortin .

3 – الفا – 2 – كلوبيولين Globulin – α_2: يقوم بنقل الدهون والهيموكلوبين المتكسر من كريات الدم الحمراء ، كما يقوم بنقل النحاس والمشاركة في تكوين الخثرة الدموية . ويشمل اللايبوبروتين lipoprotein والسيروبلازمين والبروثرومبين .



شكل (25.5) بروتينات بلازما الدم

4- بيتا- كلوبيولين β -Globulin : يشمل بيتا- لايبوبروتين وترانسفرين trans-ferrin. يقوم الترانسفرين بنقل الحديد.

5- كاما- كلوبيولين γ- Globulin : ويدعى بالاجسام المضادة (المستضدات antibodies) يقوم بوظائف دفاعية حيث يتحد مع البكتريا معادلاً بذلك سموم البكتريا التي تعمل في هذه الحالة مكونة الضد antigens.

6- الفايبرينوجين Fibrinogen : ان هذا البروتين موجود في البلازما وليس في مصل الدم. ويقوم بعملية تخثر الدم حيث يتحول الفايبرينوجين الى الفايبرين بفعل انزيم الثرومبين.

التنظيمات البنائية (التركيبية) للبروتين Orders of protein structure

تملك جزيئات البروتين تنظيمات تركيبية معينة. وهذه تشمل التركيب الأولي، الثانوي، الثلاثي والرباعي.

ويشير التركيب الأولي للبروتين إلى تعاقب الأحماض الأمينية في السلسلة أو السلاسل الببتيدية التي تؤلف جزيء البروتين. ويبين التركيب الثانوي والثلاثي والرابعي للبروتين كيفية إنتظام الهيئة البنائية أو التركيب المجسامي للسلاسل الببتيدية المكونة لجزيئات البروتين الطبيعية.

إن العمود الفقري back bone للسلاسل الببتيدية يتضمن الأواصر الببتيدية المستوية التي تملك بعضاً من خواص الآصرة المزدوجة، فليس هناك دوران لكل من ال- C وال- N حول الآصرة الببتيدية C-N (شكل (12.5) وإن ميزة عدم الدوران هذه تمنح السلسلة الببتيدية تركيباً صلداً لحدما (شبه صلد) مما له أهمية بالتالي في إستقرار التنظيمات البنائية للبروتين، التي هي أبعد من التركيب الأولي.

ومن المعلوم ان معظم البروتينات إما أن تكون ذو طبيعة (هيئة) ليفية فتسمى بالبروتينات الليفية fibrous protein او تكون ذات هيئة كروية فيطلق عليها بالبروتينات الكروية globular pratein. وإن التركيب الثانوي والثلاثي الذي يتمثل في إنتظام مثل هذه الهيئات البنائية الخاصة للبروتينات الطبيعية، يعود ثباته لوجود أواصر مختلفة عديدة تعمل على المحافظة على الشكل (البناء) الكلي المعقد للبروتينات، وتشمل هذه الأواصر الأنواع الآتية، انظر شكل (5-26):

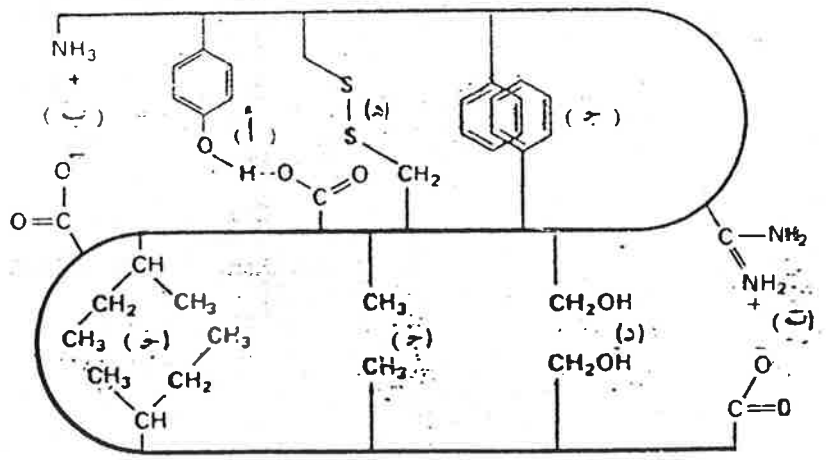
أ- الأواصر الهيدروجينية التي تنشأ بين مجموعات- CO ومجموعات NH- للمتخلفات المكونة للعمود الفقري للسلسلة البيبتيدية، وكذلك الأواصر الهيدروجينية الموجودة بين الـ HO لمتخلفات التايروسين والـ COO^- لمتخلفات الأسبارتيك والكلوتاميك.

ب- الأواصر الأيونية التي تتكون من متخلفات الأحماض الأمينية القاعدية مثل، اللايسين والأرجينين وبين متخلفات الأحماض الأمينية الحامضية، مثل حامض الأسبارتيك والكلوتاميك.

جـ- التداخل interaction بين المجموعات الكارهة للماء hydrophobic groups وهذا ينتج عن تجاذب المجموعات R الأليفاتية أو الأروماتية لمتخلفات الأحماض الأمينية مع بعض.

د- التداخل الناتج عن تجاذب قطب ثنائي dipole مع قطب ثنائي آخر لمتخلفات الأحماض الأمينية (قوى فاندر فالس Van der Walls forces).

هـ- الأواصر ثنائية الكبريت المتكونة كما هو معروف سابقاً، بين كل وحدتين من متخلفات السايستين للسلسلة البيبتيدية.



شكل (5-26) بعض أنواع الأواصر التي تساعد في ثبات التركيب البنائي للبروتين

التركيب الأولي للبروتين Primary structure of protein

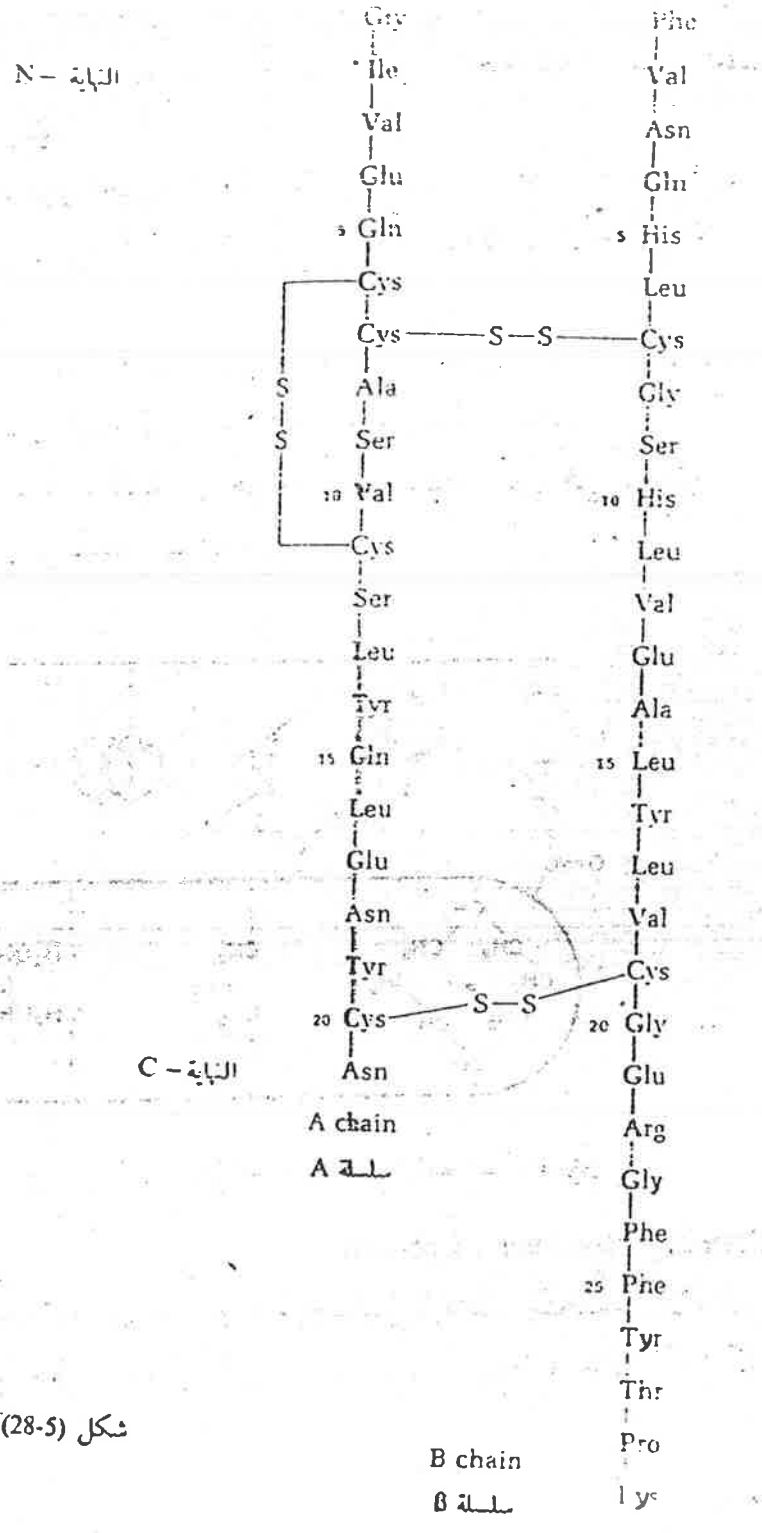
يشير التركيب الاولي للبروتين الى عدد ونوعية وتسلسل (إنتظام) متخلفات الاحماض الامينية في السلسلة أو السلاسل البيبتيدية التي تؤلف ذلك البروتين، مثال، (شكل 5-27).

-Ala- Gly- Gly- His- Leu-

- Ala- Gly- His- Gly- Leu-

شكل (5-27) قسمان لسلسلتين
بروتينيين ذواتي تركيب أولي مختلف

ان الأنسولين (فصل 15) أول بروتين تم ايجاد تركيبه الأولي وذلك عام 1950 بوساطة العالم



شكل (5-28) التركيب الاولي لانسولين الماشية

يتطابق تسلسل متخلفات الاحماض الامينية (التركيب الاولي) لجزيئات اي بروتين معين في النوع الواحد من الكائنات الحية. وقد تحدث احياناً طفرات جينية وراثية في الجين المعين لذلك البروتين. مما يؤدي الى احلال وحدات حامض امينى او عدة احماض

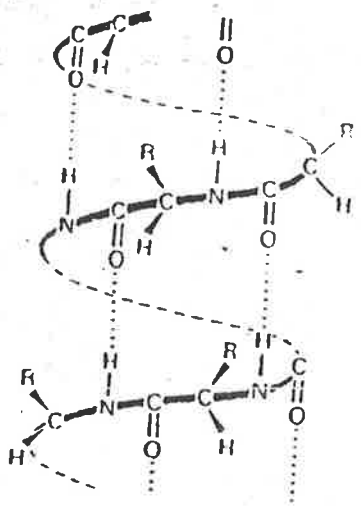
(الهلالي) Sickle cell anemia. حيث يختلف هيموكلوبين فقر الدم المنجلي عن الهيموكلوبين الطبيعي بوحدة حامض اميني واحد فقط. فتخلف حامض الكلوتاميك في الموقع 6 من سلسلة β- للهيموكلوبين الطبيعي حل محله وحدة الفالين في هيموكلوبين فقر الدم المنجلي شكل (5-33). ان احلال الحامض الاميني يكون نتيجة طفرة في جزيئة الحامض النووي DNA التي تشفر سلسلة β- للهيموكلوبين (الفصل 14).

التركيب الثانوي للبروتين Secondary structure of protein

يشير التركيب الثانوي للبروتين الى كيفية التواء او انطواء سلسلة او سلاسل ببيتيدية للبروتينات في الحالة الطبيعية. على امتداد محور واحد. ان هذا الالتواء بالشكل المحدد تقوم على تثبيته الأواصر الهيدروجينية والأواصر ثنائية الكبريت (انظر شكل 5-26, 5-29, 5-30). ولقد تم الحصول على معلومات دقيقة بهذا الصدد بوساطة تحليل حيود الاشعة السينية لعدد من البروتينات التي اجريت في البداية من قبل العالمين بولينك Pauling وكوري Corey. وتبين ان التركيب الثانوي للبروتين يتمثل بالانواع المختلفة الآتية:

1- المنحني الحلزوني- ألفا α- Helix

يتمثل هذا التركيب الثانوي في بناء البروتين الليفي المسمى الفا- كيراتين α-keratin حيث تكون السلاسل الببتيدية ملتوية بانتظام لتشكل تركيباً يسمى بالمنحني الحلزوني الفا (شكل 5-29). ويوجد حوالي 3.6 وحدة حامض اميني لكل دورة من المنحني الحلزوني. وتمتد مجموعات R الى الخارج من العمود الفقري لسلسلة متعدد الببتيد الملتوية مما يجنب التزاحم الكتلي فيما بينها ويجعل شكل المنحنى ثابتا. ويكون المنحني الحلزوني الفا ثابت الشكل ايضا وذلك لأن الحلقات المتعاقبة ترتبط مع بعضها بوساطة اواصر هيدروجينية وتمنح تداخلات فاندر فالس ثباتية إضافية لهذا البناء، وكذلك فإن هذا التركيب يسمح لحصول زوايا الأواصر على قيمها الطبيعية. ويتكون الكيراتين- ألفا- الموجود في الشعر والصوف من حبال تتألف كل واحدة منها من 3-7 منحنيات كل منها بشكل المنحني الحلزوني، وملتوية حول بعضها. وسلاسل الببتيد المتجاورة هذه ترتبط مع بعض بوساطة عدة اواصر S-S مستعرضة.



(أ) حلزون α

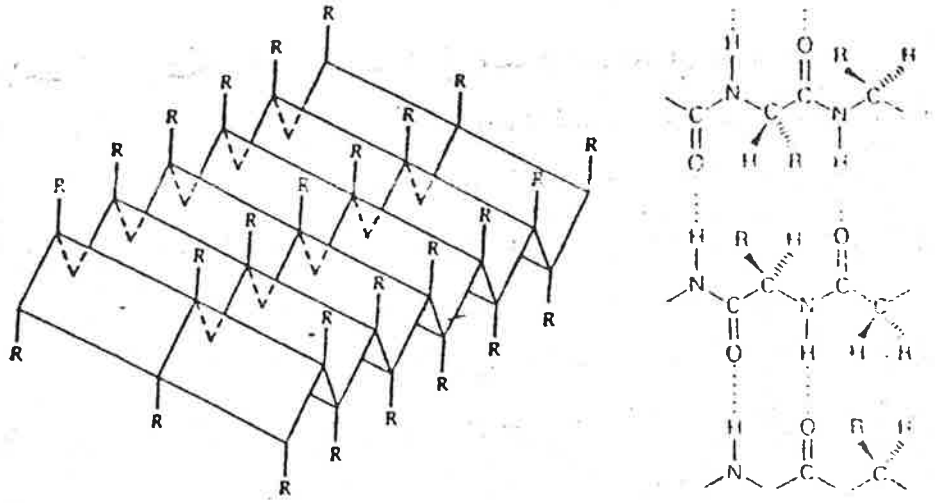
شكل (5-29) التركيب الثانوي للبروتين بشكل المنحني الحلزوني – ألفا

ويوجد البناء الحلزوني الأمفيبائيكي amphipathic مستقطب – غير مستقطب (الفصل الثاني) حيث يكون للحلزون واجهة مستقطبة وأخرى غير مستقطبة. وذلك نتيجة إنتظام عدداً من متخلفات الأحماض الأمينية المستقطبة وغير المستقطبة بترتيب خاص. إن البروتينات التي تمتلك بناء حلزوني أمفيبائيكي ، تكون في بيئة تمتلك خواص مستقطبة وغير مستقطبة. ومن الأمثلة على البروتينات الحلزونية الامفيبائيكية هي بعض الهورمونات الببتيدية والمستضدات والبروتين السكري في الراشح (فايروس virus) الذي يسبب العوز المناعي immunodeficiency للإنسان.

Pleated sheet

2 – الصفائح المسطحة بيتا (السطح المطوى)

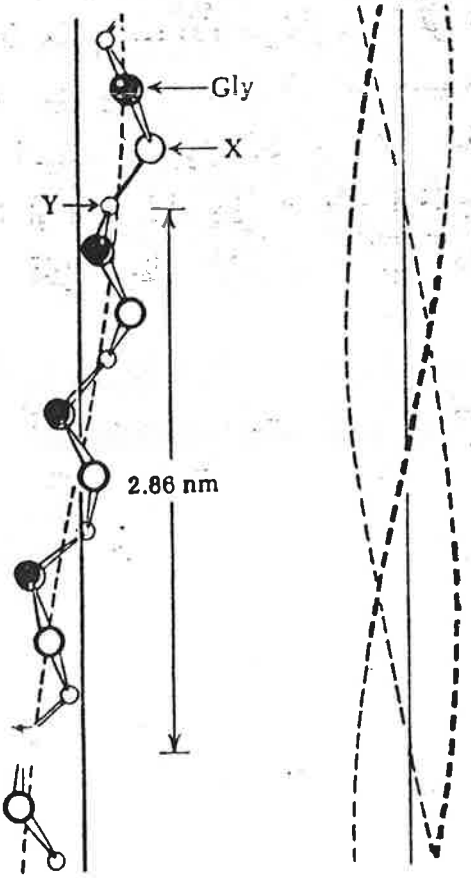
يتمثل هذا التركيب الثانوي في بناء البروتين الليفي المسمى فيبروين fibroin (البروتين الليفي للحرير). حيث تمتد سلاسل متعدد الببتيد بأبعاد متعرجة تشبه الزكزاك zig-zag يعبر عنها بأشكال – بيتا ß- configration. وترتب مثل هذه السلاسل موازية بعضها البعض ولكن باتجاهات متعاكسة. وترتبط السلاسل المتجاورة بوساطة الأواصر الهيدروجينية. وفي هذا النوع من البناء (التركيب). يمكن الوصول الى أعلى درجة من التآصر الهيدروجيني، بدون حصول زيادة في التزاحم الكتلي للمجموعات R لمتخلفات الأحماض الأمينية المكونة للسلاسل. (شكل 5-30).



شكل (5-30) التركيب الثانوي للبروتين بشكل الصفائح المسطحة

3- منحني حلزوني ثلاثي Triple helix

ويتمثل هذا التركيب الثنائي في بناء البروتين الليفي كولاجين collagen (مولد الغراء). حيث تلتوي ثلاث سلاسل من متعدد الببتيد حول بعضها لتكون منحنياً حلزونياً ثلاثياً (شكل 5-31). ويكون هذا النوع غنياً بوحدات البرولين والكلايسين التي تقع في مناطق الانحناءات.



شكل (5-31) التركيب الثانوي للبروتين بشكل منحني حلزوني ثلاثي

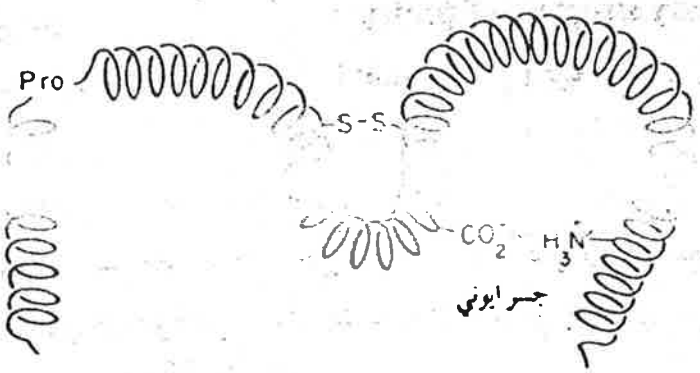
ومن الملاحظ بأن الشكل الخاص لسلاسل متعدد الببتيد في هذه الانواع الثلاثة من البروتينات الليفية، يكون فقط ثابتاً وذلك لوجود تسلسل احماض أمينية خاصة.

او عدة أحماض امينية تحتوي على مجموعات R مشحونة، فإن هذا المنحني الحلزوني يتوتر ويشذ عن الابعاد الموضحة في الشكل (5-29). ويتكون شكل الصفائح المسطحة بوجود سلاسل ببتيدية تحتوي على عدد كبير من احماض أمينية صغيرة مثل الكلايسين والألانين. كما يتكون شكل المنحني الحلزوني الثلاثي للكولاجين بوجود سلاسل ببتيدية تحتوي على وحدات برولين وكلايسين بفسح منتظمة.

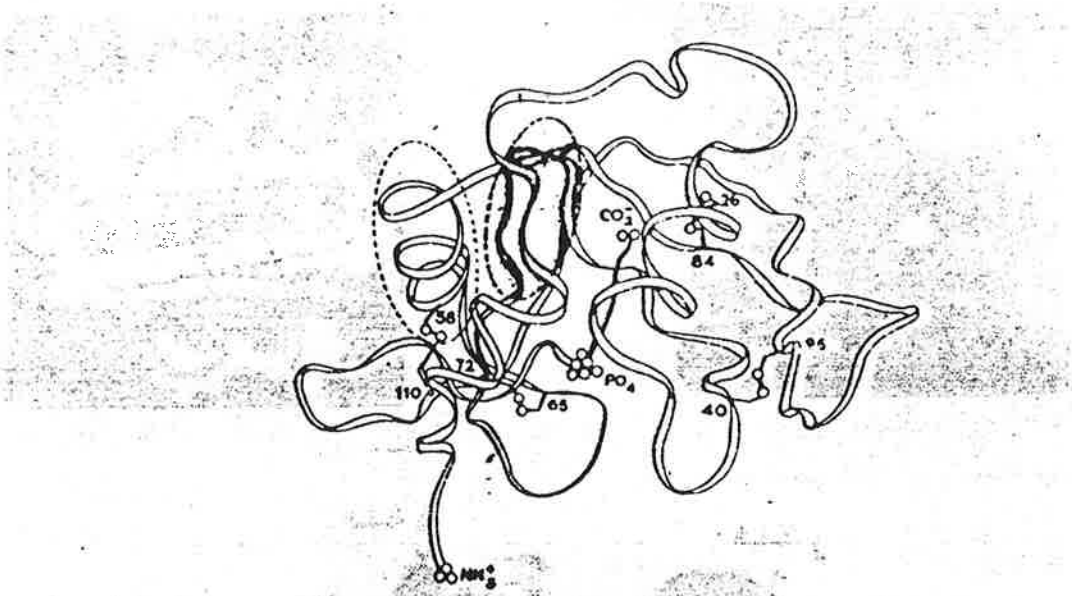
التركيب الثلاثي للبروتين Tertiary structure of protein

يحدد التركيب الثلاثي، الشكل الكلي لجزيء البروتين الكروي. أي أن هذا البناء يمثل الشكل الثلاثي الأبعاد للبروتين الكروي. ويتوضح فيه التفافات اخرى اضافة لالتفافات البناء الثانوي وعلى امتداد اكثر من محور واحد لسلسلة متعدد الببتيد المكونة لجزيء البروتين. وثبات هذا البناء يعود لوجود الأواصر المختلفة العديدة التي تعمل على المحافظة على هذا الشكل الكلي المعقد الثابت. ان بعض هذه الأواصر تكون اكثر قوة من الأواصر الهيدروجينية في تثبيت التواءات السلسلة الببتيدية الواحدة أو السلاسل الببتيدية معاً (انظر شكل 5-26). وفي سلسلة متعدد الببتيد للبروتين الكروي، تقع معظم الاحماض الأمينية ذات المجموعات R القطبية أو المحبة للماء على السطح الخارجي للبروتينات الكروية، وتكون معرضة للماء بينما تختفي معظم الأحماض الأمينية ذات المجموعات R غير القطبية عن التعرض للماء.

وقد بينت نتائج التحليلات بوساطة حيود الأشعة السينية التركيب الثلاثي لبروتينات كروية، مثل انزيم ريبونيوكليس في البنكرياس pancreatic ribonuclease شكل (5-32):



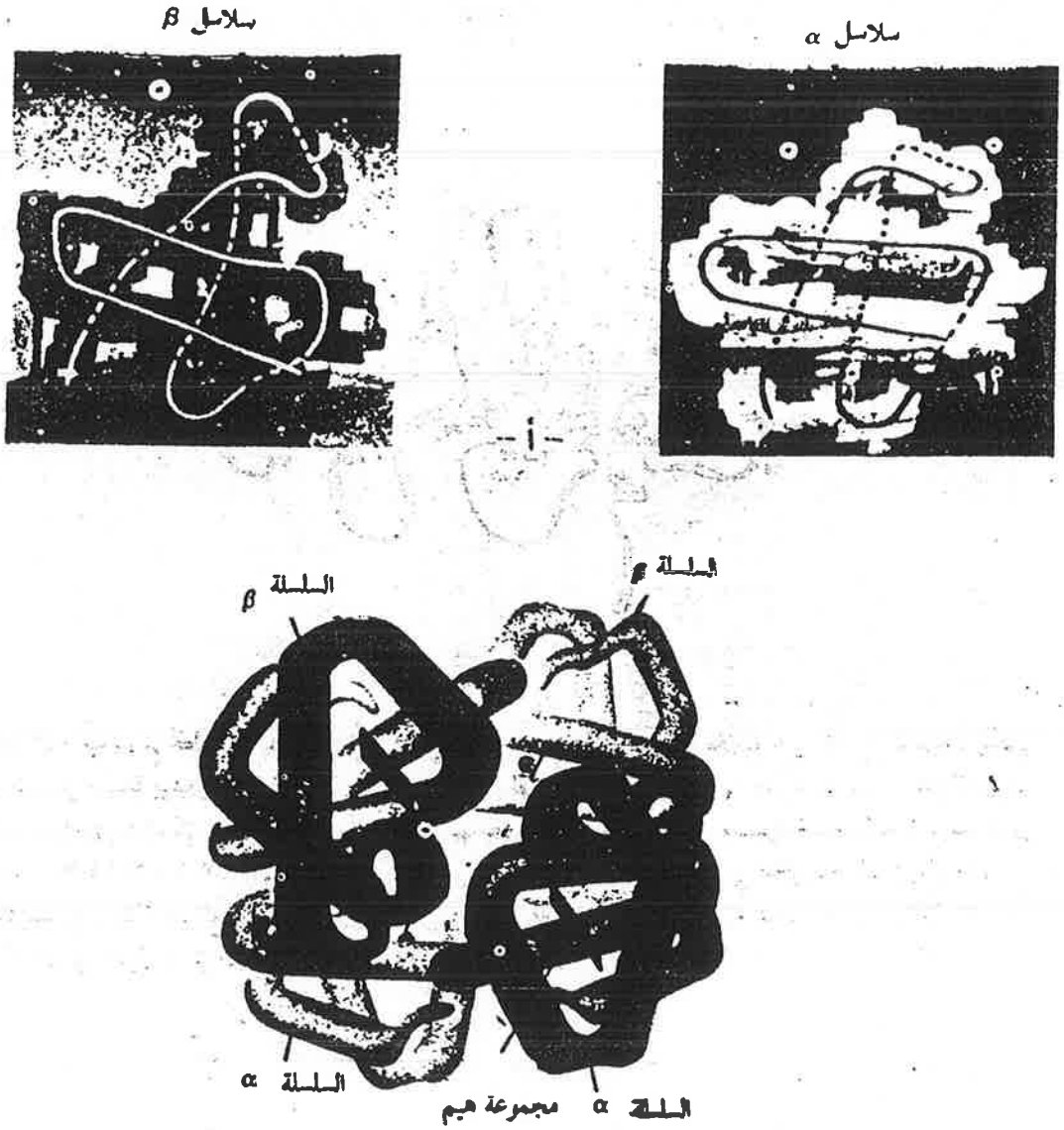
شكل (5-32أ) شكل تخطيطي للبناء الثلاثي في بروتين ما



شكل (5-32 – ب) رسم تخطيطي لبناء أنزيم ريبونيوكليس في البنكرياس. استنتج من تحليلات حيود الأشعة السينية ، يتكون هذا البروتين من سلسلة بيبتيدية واحدة تتألف من 124 وحدة من الأحماض الأمينية ، بدايتها مجموعة الأمين (NH_3^+) ونهايتها مجموعة الكربوكسيل (COO^-). هذه السلسلة ترتبط مع بعضها بأربع اواصر ثنائية الكبريت مستعرضة لمتخلفات السايستين في التعاقب بين 26-84, 40-95, 58-110 و 65-72. ويتوضح في بناء هذه السلسلة منطقة لنحني الحازون – ألفا (وهذه حصرت بدائرة للتوضيح) ومنطقة صفائح مسطحة (وهذه حصرت بدائرة غامقة). والمنطقة المرتبطة بمجموعة الـ PO_4^{-3} تشير الى الطرف الفعال في الجزيئ (انظر الفصل 6 للأنزيمات).

التركيب الرباعي للبروتين Quaternary structure of protein

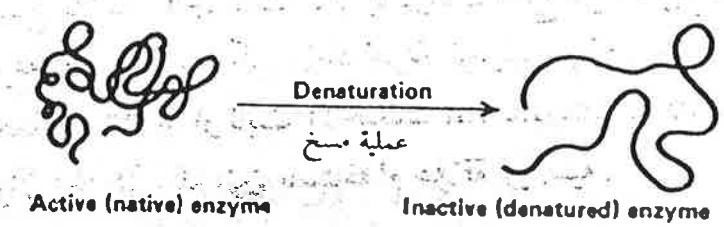
يشير هذا التركيب (البناء) الى الطريقة التي تنتظم (تتلاءم) فيها عدد من السلاسل الببتيدية مع بعض لتكوين وحدة كبيرة كجزيء بروتيني معين. فجزيئة الهيموكلوبين مثلاً تتألف من أربعة سلاسل ببتيدية، إثنان منها ألفا – واثنان منها بيتا – هذه السلاسل الأربعة تنتظم مع بعضها بطريقة معينة لتكون جزيئاً كاملاً للهيموكلوبين. وتتشابه سلاسل الفا – وبيتا في تركيبها الثلاثي ومتكونة من اطوال متشابهة من المنحني الحلزوني مع انحناءات بالدرجة نفسها والاتجاه نفسه (شكل 5-33).



شكل (5-33 – أ) البناء الثنائي والثلاثي لسلاسل ألفا وبيتا لجزيئة الهيموكلوبين (ب) البناء الرباعي لجزيئة الهيموكلوبين

فقدان الصفات الطبيعية (المسخ) للبروتين Denaturation of protein

تحدث ظاهرة فقدان البروتين لصفاته الطبيعية نتيجة تغير في التركيب (الهيئة البنائية) الذي يؤدي بالتالي الى تغير الصفات الفيزياوية لذلك البروتين. فمحاليل البروتين تفقد صفاتها الطبيعية عند بقائها في محيط حامضي أو قاعدي أو عند الرج والتحريك المستمر، التسخين أو وجود مواد مختزلة ، منظفات ، مذيبات عضوية او التعريض للاشعة السينية والضوء وللموجات فوق الصوتية. هذه المسببات تؤدي الى فقدان البروتين لوظيفته الحيوية ، والتقليل من قابلية ذوبانه عند نقطة التعادل الكهربائي. وهذه المسببات تعمل على فصم الأواصر الهيدروجينية والعديد من أواصر الكبريت الثنائية مما تجعل ذلك البروتين يفقد بناءه الطبيعي وفعاليته الحيوية ويسهل ترسيبه (شكل 5-34). وقد تسترجع بعض البروتينات بناءها الطبيعي وبالتالي فعاليتها الحيوية بعد زوال المؤثر وتحت ظروف معينة كما هو الحال في الهيموكلوبين. إن عملية المسخ ليس لها تأثير أعلى الأواصر البيبتيدية للبروتين.



شكل (5-34) يمثل مسخ أنزيم فعال الى أنزيم غير فعال

الوزن الجزيئي للبروتينات Molecular Weight of Proteins

إن الأوزان الجزيئية للبروتينات ، عموماً ، تتراوح بين 5000-50000000 دالتون. ويمكن تعيين الأوزان الجزيئية للبروتينات بطرق فيزياوية أهمها :

الضغط التنافذي (اوزموزي) والبعثرة الضوئية
Osmotic pressure and Light scattering

يمكن تعيين الوزن الجزيئي لبروتين ما بوساطة قياس الضغط التنافذي. فاذا كان هناك محلول بروتيني ومذيبه ، يفصل بينها غشاء بحيث يسمح هذا الغشاء بنفاذ جزئيات المذيب فقط ، فانه سيكون هناك محصلة جذب لجزيئات المذيب نحو الجانب لمحلول

البروتين. وبهذا فأن الزيادة الحاصلة لضغط محلول البروتين يمكن قياسها بجهاز يستخدم لقياس الضغط التنافذي ويسمى ، اوزموميتر osmometer . ويتناسب الضغط التنافذي

اما طريقة البعثرة الضوئية المستخدمة في تقدير الوزن الجزيئي لبروتين ما فتعتمد على كون البروتينات في المحاليل تتصرف كدقائق عادية ،-فهي تبعثر الضوء المار خلال المحاليل المذابة فيها. وان الدقائق الكبيرة تبعثر الضوء أكثر من الدقائق الصغيرة ، لذا يمكن حساب الوزن الجزيئي لبروتين ما بقياس النسبة المئوية للضوء المتبعثر عند زاوية محددة ، أثناء مروره خلال محلول البروتين.

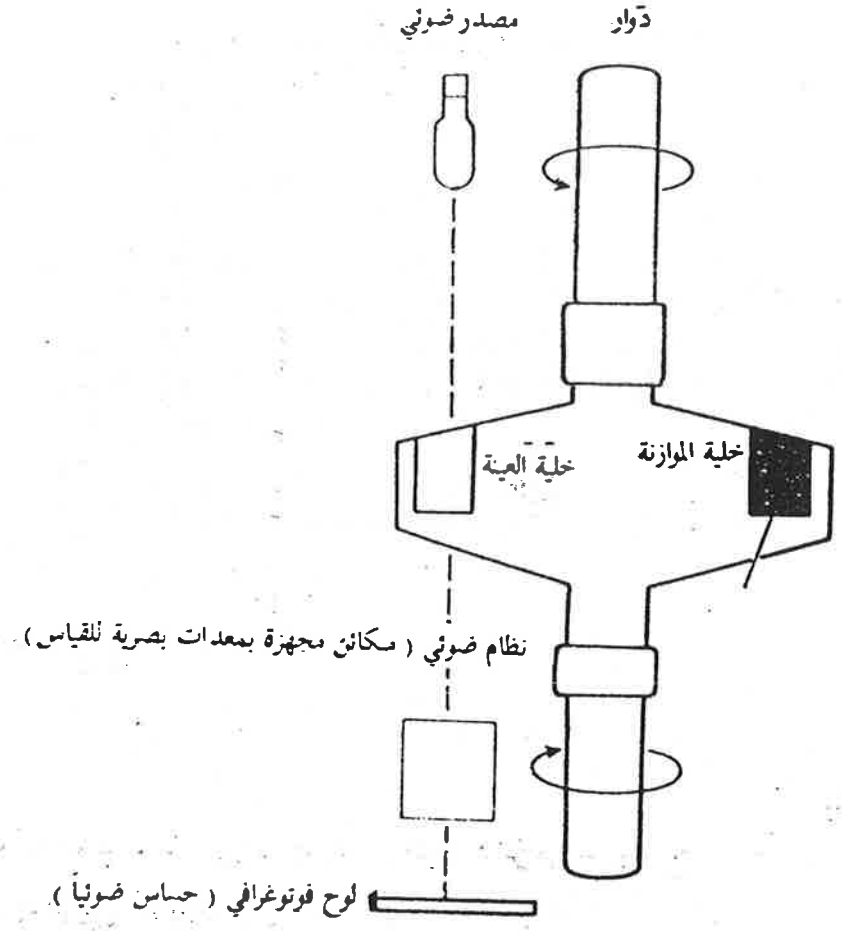
النبذ (الطرد المركزي) فائق السرعة Ultracentrifugation

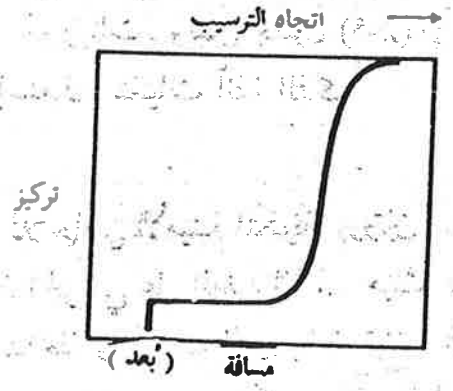
عند استخدام قوة نبذ عالية جداً (لحد 500,000 xg) ، يكون بالأمكان ترسيب جزيئات البروتين بسرع ملائمة. فالجزيئات الكبيرة تترسب اسرع من الجزيئات الصغيرة ، وباستعمال تقنية سرعة الترسيب ، يمكن ايجاد سرعة ترسيب بروتين ما. وبمعرفة ثابت الأنتشار diffusion coefficient أو ثابت الأحتكاك frictional coefficient إضافة ، يمكن احتساب الوزن الجزيئي للبروتين باستخدام علاقة رياضية.

وتستعمل سرعة الترسيب أيضاً لتقدير نقاوة البروتين. حيث ان البروتينات ذات الأوزان الجزيئية المختلفة تترسب بسرع مختلفة ، وان وجود أثنين من المكونات في المحلول يمكن تمييزها بوساطة المعدات البصرية optical systems الموجودة في جهاز الطرد المركزي (النابذ) الفائق السرعة ، حيث تتابع حركة البروتينات (شكل 5-35) وتسجلها بشكل صور فوتوغرافية أثناء العملية.

نبذ التسلل الكثافي (الموقعي) Density gradient (Zonal) centrifugation

تعتمد هذه الطريقة على سرعة الترسيب خلال مدرج (تسلسل) كثافي من محلول السكروز غالباً. حيث يخلط محلول السكروز المركز مع الماء في انبوبة النابذ ، بنسب تنازلية من قعر الأنبوبة حتى الأعلى ، بعد ذلك يضاف الخليط البروتيني بطبقات الى قمة المحلول المدرج. ثم يشغل النابذ لعدة ساعات وبسرعة عالية 10^5 g. ويمكن بذلك تحديد مواقع الحزم البروتينية بصورة بصرية أو ازالة محتويات الأنبوبة بصورة دقيقة من ثقب في قعر الأنبوبة. ويستخدم على سبيل المثال مدرج مستقيم من السكروز مابين 20-60% . ومدرج

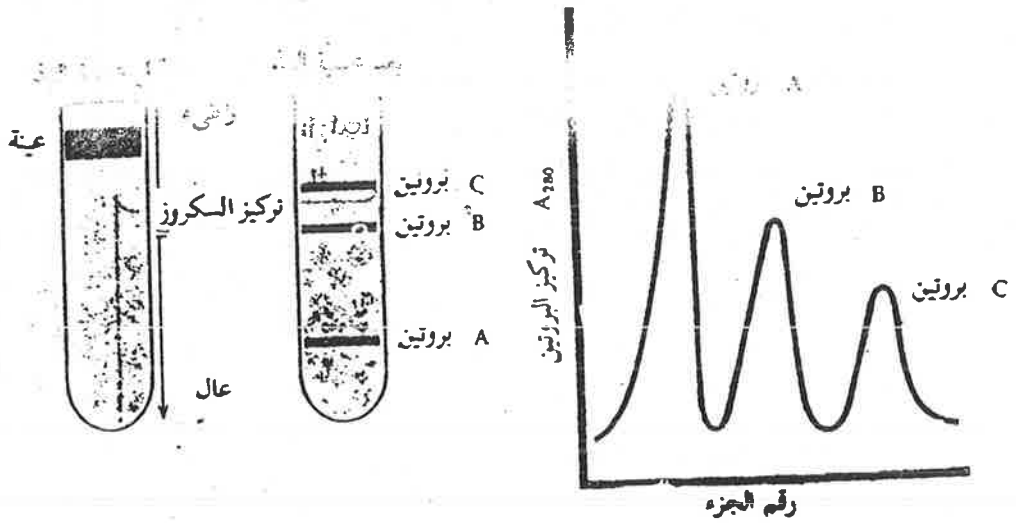




رسم يبين تركيز المذاب مقابل موقعه في خلية التحليل

شكل (5-35) جهاز النبذ (الطرد) المركزي التحليلي فائق السرعة.

الكثافة هذا ، يعتبر عنصراً مساعداً لغرض تجنب تيارات الهواء التي تسبب تحطيم جبهة الترسيب للحزم . (شكل 5-36) .



شكل 5-36) نبذ التسلسل الكثافي

وعند استعمال مواد ذات اوزان جزيئية معلومة كمؤشرات يضبح بالأمكان حساب الوزن الجزيئي التقريبي لبروتين ما باستخدام هذه التقنية .

كما تستخدم أيضاً كلاً من تقنية الترشيح الهلامي والهجرة الكهربائية (التي تم توضيحها في هذا الفصل) في تقدير الوزن الجزيئي للبروتينات . ويبين جدول (5-2) الأوزان الجزيئية لعدد من البروتينات التي تمّ تحديدها بإستعمال التقنيات أنفة الذكر.

وبالامكان حساب العدد التقريبي للأحماض الأمينية المكونة لبروتين بسيط بعد إيجاد وزنه الجزيئي وذلك بقسمة مقدار الوزن الجزيئي على العدد 120 . حيث ان معدل الوزن الجزيئي للأحماض الأمينية العشرين الداخلة في تركيب البروتينات تبلغ 138 ، وقد طرح منها العدد 18 الذي هو وزن جزيئة الماء ، المفقودة عند تكوين الآصرة الببتيدية .

جدول (5-2) الأوزان الجزيئية لعدد من البروتينات ، التي تم تقديرها بطرق مختلفة.

البروتين	الضغط التنافذي	بعثرة الضوء	سرعة الترسيب
ألبومين البيض (Egg albumin)	44,000	45,700	44,000
ألبومين المصل (Serum albumin)	73,000	76,600	70,000
β– لاكتوكلوبيولين (β -- Lactoglobulin)	38,000	35,700	41,500
بيبسين (Pepsin)		37,000	36,000
فيبرينوجين (Fibrinogen)		340,000	330,000
لايسوزايم (Lysozyme)	17,500	14,800	16,000

استخلاص (عزل) وتنقية البروتينات Isolation and purification of proteins

ان تعدد البروتينات ونشاطاتها الحياتية في الخلية الحية وكذلك الاختلافات الكيميائية بينها ، يجعل عملية الاستخلاص والتنقية وتحديد الصفات البروتينية من اساسيات الكيمياء الحياتية. وقد تم تنقية عدد كبير من البروتينات بهيئة بلورات. ومن المتطلبات الرئيسية في عمليات التنقية ، تحرير البروتينات من الخلية بدون تلف نشاطها بطرق المزج (السحق) الميكانيكي والتجانس homogenization للأنسجة الحية في محلول منظم. حيث يعمل هذا على تكسير جدران الخلايا وتحرير مكوناتها.

وقد تستعمل تقنية الموجات الفوسمعية ultrasonic لهذا الغرض ايضاً. وقد يكون البروتين المراد فصله وتنقيته، مرتبطاً بجزء خلوي معين لذا ينبغي عزل الجزء الخلوي باستعمال تقنية النبذ المركزي. ان الجدول (5–3) يعطي مثالاً على التجزئة الخلوية (انظر اجزاء الخلية في الفصل الأول). وبعد الحصول على البروتين بشكل ذائب يمكن حينئذ عزله عن البروتينات الاخرى بطرق كروماتوكرافيا الترشيح الهلامي، الهجرة الكهربائية او النبذ التسلسل الكثافي الموقعي وغيرها.

وتقاس درجة النقاوة لكل مرحلة من مراحل التنقية لبروتين ما، بمقارنة تركيز البروتين الذي تمت تنقيته مع تركيز البروتين الكلي (الأصلي) وفي الوقت نفسه مقارنة الفعالية البايولوجية للبروتين الذي تمت تنقيته مع تلك للبروتين الكلي (الأصلي).

جدول (5–3) التجزئة الخلوية بوساطة النبذ المركزي

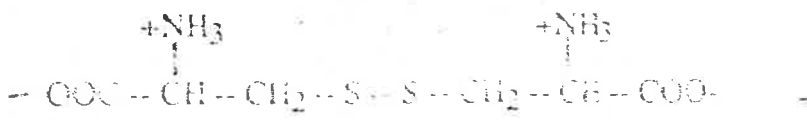
سرعة وزمن النبذ	الجزء الخلوي المترسب
1000 g ، 5 دقيقة	خلايا حقيقية النواة غير مطحونة
4000 g ، 10 دقيقة	البلاستيدات الخضراء ونوايا معظم الخلايا اضافة الى حطام خلايا حقيقية النواة.
15000 g ، 20 دقيقة	الميتوكوندريا، البكتريا
30,000 g ، 30 دقيقة	الجسيمات الحالة واللايسوسومات
100,000 g ، 3 ساعة	الريبوسومات والبوليسومات (متعدد الجسيمات) (Polysomes)

g التعجيل في قعر الأنابيب.

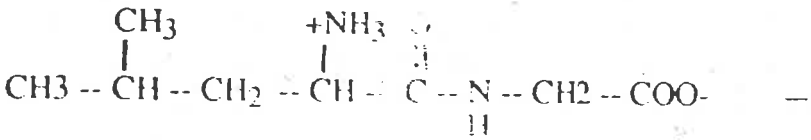
تمرينات الفصل الخامس

1 شخص المركبات الآتية وحدد تلك التي تحتوي على أواصر ببتيدية منها.

أ –



ب –



2 يؤلف الثريونين 2 % (وزناً) من محتويات [illegible] حماض الأمينية للانسولين البقري. احسب الوزن الجزيئي (MW) للانسولين البقري. علماً بأن الوزن الجزيئي للثريونين هو 119 غم مول.

3 بين كيف أن التعويض بالأحماض الأمينية [illegible]، تعمل على تغيير الشحنة الكلية في جزيئ الهيموكلوبين عند pH7.0.

أ – Hbs (هيموكلوبين منجلي) فيه فالين [illegible] عن الكلوتامات عند الموقع، رقم 6 للسلسلة β.

ب – Hl (هيموكلوبين المناعة) فيه كلوتامات عوضاً عن لايسين عند الموقع 16 للسلسلة α.

4 اي من المتخلفات الآتية يكون احتمال وجودها نحو الخارج في بروتين كروي. عند الـ pH الفيزيولوجية.

Ala. Phe. Arg. Ile. Asn. Met. Thr. Glu. Val. Leu

5 ببتيد خماسي حصل عليه من معاملة البروتين مع التريبسين. ووجد أنه يحوي. الأرجينين. حامض أسبارتيك، ليوسين. سيرين وتايروسين ولغرض تحديد تعاقب الأحماض الامينية في هذا الببتيد. فقد. دور هذا الببتيد ثلاث مرات عبر عملية ادمان. وكانت محتويات الببتيد الباقية بعد كل دورة كالآتي :–

بعد الدورة الأولى : ارجينين، حامض اسبارتيك. ليوسين. سيرين

بعد الدورة الثانية : ارجينين. حامض اسبارتيك. سيرين.

بعد الدورة الثالثة : ارجينين. سيرين.

ماهو تعاقب هذا الببتيد؟.

الفصل السادس

الانزيمات

Enzymes

الأنزيمات محفزات بروتينية للتفاعلات الحياتية. تعمل بتخصص عال على جزيء (مادة أساس Substrate) معين أو على صنف من الجزيئات المعينة وتحوي الخلية الحية الواحدة مايقارب 1000 من الأنزيمات المختلفة. وهذا ما يجعلها تعمل بكفاءة كآلة كيمياوية معقدة. والأنزيمات تشبه المحفزات الغير عضوية في كونها لاتستنفذ ولا تتغير بعد تحفيزها للتفاعل المعين. وهي تخفض طاقة التنشيط اللازمة لذلك التفاعل.

غير أنها تختلف عن المحفزات غير العضوية في كونها، تعمل بدرجة عالية من التخصص على جزيء معين أو على مجموعة جزيئات معينة تنتمي لعائلة واحدة. وتمتلك القابلية على انجاز التفاعل بنسبة 100% اي من دون نواتج غير ضرورية (جانبية). كما تمتلك الانزيمات خواص حركية مميزة كذلك فهي تمتاز بقدرتها على التحفيز تحت ظروف معتدلة من حيث درجة الحرارة وتركيز أيون الهيدروجين، الموجودة في الخلية الحية. ويمكن توضيح خصائص العمل التحفيزي للانزيم بالمثال، انزيم كاتاليس Catalase الذي يحفز التفاعل التالي:

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{كاتاليس}} 2H_2O + O_2$$

إن التفاعل اعلاه يتم ببطيء شديد بغياب الانزيم، ولكن تصبح سرعة التفاعل أعلاه بوجود انزيم الكاتاليس 10^6 تحت الظروف المعتدلة. وإن جزيئة واحدة لأنزيم الكاتاليس والتي تحتوي اربعة مواقع فعالة، تحفز هدم حوالي 90000 جزيئة H_2O_2 في كل ثانية، وبنفس الوقت الكاتاليس متخصص جداً في عمله، فهو لايعمل على جزيئات اخرى غير الـ H_2O_2.

الطبيعة الكيمياوية للأنزيمات

الأنزيمات هي بروتينات تتألف من الأحماض الأمينية نفسها الموجودة في البروتين (جدول 5-1 الفصل 5). وتتكون بوساطة الخلايا الحية وتستطيع أن تعمل بصورة مستقلة

(تتسلسل) معين من الأحماض الأمينية التي تؤلف ذلك الأنزيم. وبسبب كون الأنزيم مادة بروتينية، لذا فان المواقع الفعالة فيه توجد على سطح الجزيء في منطقة ذات شكل هندسي محدد ثابت، مما يجعل الأنزيم ويضمنه الموقع الفعال يمتلك التخصص والسيطرة لعملية التحفيز (انظر شكل 5 – 32 – ب). وتتكون الأنزيمات من سلسلة واحدة او عدة سلاسل لمتعدد الببتيد. ولكن البعض منها يحتوي على مكونات اخرى ضرورية لفعالية الأنزيم وتسمى العوامل المرافقة (المساعدة) cofactor وتكون العوامل المساعدة بشكل معادن مثل المغنيسيوم Mg والحديد Fe وغيرها. او قد تكون بشكل جزيئات عضوية معقدة تسمى بمرافقات الأنزيم coenzyme (الفصل السابع). وتحتاج بعض الأنزيمات أحياناً في عملها الى وجود كلا من الأيونات المعدنية والجزيئات العضوية المعقدة. وعند ارتباط العوامل المرافقة بقوة مع الأنزيم فانه يطلق عليها اسم المجموعة المترابطة Prosthetic group.

وهناك ثلاثة أنواع من مجاميع الأنزيمات، إعتماد على تركيبها الجزيئي:

أ- الأنزيمات المونوميرية monomeric، وهي التي تتألف كل من جزيئاتها، من سلسلة ببتيدية واحدة، وهذه النوع من الأنزيمات يساعد في تفاعلات التحلل المائي hydrolytic. مثال التريبسين Trypsin وريبونيوكليبس ribonuclease.

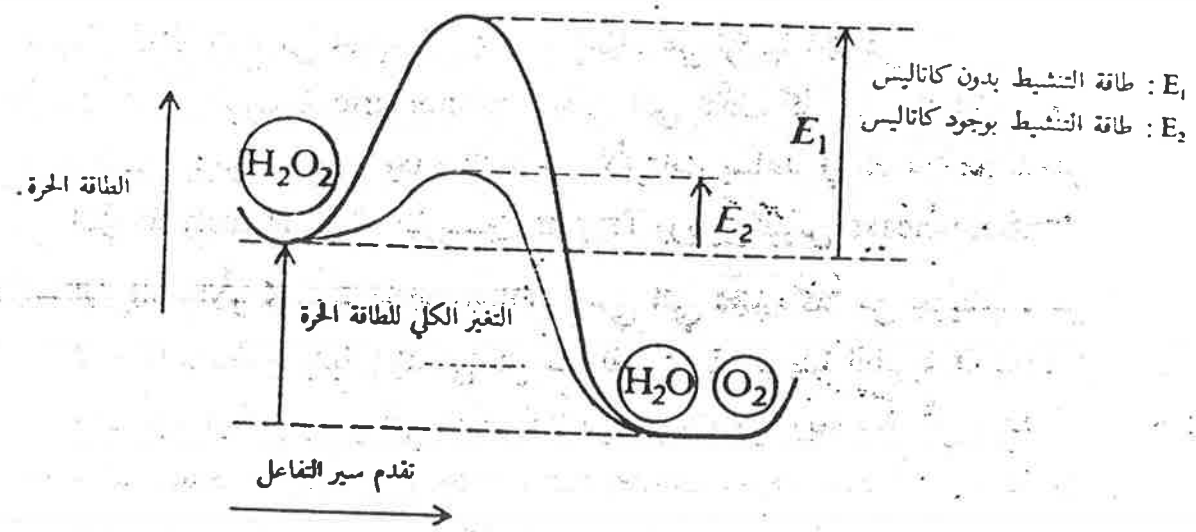
ب- الأنزيمات الأوليكوميرية Oligomeric، وهي التي تتألف كلاً من جزيئاتها، من 2 – 60 سلسلة ببتيدية (وتدعى كل سلسلة ببتيدية بالوحدة الثانوية subunit). مثال أنزيم هيكسوكينيس التي تتألف كلاً من جزيئاته من أربعة سلاسل ببتيدية.

جـ- معقد متعدد الأنزيمات multienzyme complex، وهو عدد أو مجموعة من الأنزيمات مرتبطة مع بعضها، وتشترك جميعا في مسار ما لتحويل مادة أو مواد الأساس الى ناتج. مثال المعقد بايروفات ديهايدروجينيس Pyruvate dehydrogenase complex، المكون من ثلاث أنزيمات تشترك في تحويل البابروفات الى اسيتايل كو أنزيم Acetyl Co A أنظر شكل (10-2).

أما طرق فصل وتنقية الأنزيمات فهي الطرق المستخدمة للبروتينات نفسها (الفصل 5).

طاقة التنشيط وتأثير المحفز (الانزيم) Activation energy and Effect of catalyst

إن سير تفاعل كيمياوي ، يمكن توضيحهُ بالشكل التالي (شكل 6 – 1) حيث توجد المادة المتفاعلة (الأساس) والنواتج ، على التوالي ، الى يسار ويمين الحاجز الشبيه بالتل (hill) . يبين الشكل أن النواتج تكون عند مستوى طاقة أوطأ من تلك للمواد المتفاعلة ، غير أن التفاعل لايسير تلقائياً بسبب وجود الحاجز barrier ، والذي يمثل طاقة التنشيط activation energy اللازمة للتفاعل . إن إحدى الطرق لدفع التفاعل هي زيادة طاقة جزيئات المادة المتفاعلة وذلك بإستخدام الحرارة ، وبهذا فإنها ستمتلك طاقة حركية قادرة للتغلب على حاجز الطاقة energy barrier . غير أنهُ لايمكن للكائنات الحية أن تستخدم الحرارة ، لأنها تعمل عند درجة حرارية واطئة نسبياً وثابتة بنفس الوقت (أي إن الكائنات الحية متساوية الحرارة isothemal ، وغير قادرة على رفع درجة حرارتها بمقدار ملموس) ، وبهذا فهي تستخدم الأنزيمات (المحفزات) لجعل التفاعل يسير بمسار مختلف ذو طاقة تنشيط أقل ، وحيث يسمح لجزيئات المادة المتفاعلة بإمتلاك طاقة حركية كافية لعبور حاجز الطاقة ، وعند الدرجة الحرارية الفسيولوجية . إن الانزيمات لاتغير من الطاقة الحرة (ΔG) أو ثابت التوازن ، للتفاعل ، ولكنها تغير من مقدار طاقة التنشيط .



شكل (6 – 1) رسم توضيحي للطاقة في عملية هدم الـ H_2O_2 في غياب ووجود أنزيم كاتاليس .

إن جزيئات المادة المتفاعلة عندما تمتلك طاقة كافية لعبور حاجز الطاقة ، تكون غير مستقرة وتكون في حالة يطلق عليها بالحالة الإنتقالية transition state . وبهذا فإن طاقة التنشيط هي الطاقة الحرة اللازمة لتحويل المواد المتفاعلة الى حالتها النشيطة (الإنتقالية) ، أي الطاقة اللازمة للمواد المتفاعلة للتغلب على حاجز الطاقة .

الموقع الفعال The active site وعملية الحفز الأنزيمي Enzymic catalysis

إن خفض حاجز الطاقة energy barrier (شكل 6-1) ينجم عن إمتلاك جزيء الانزيم شكلاً ثلاثي الأبعاد، خاصاً، وذو منطقة محددة تعرف بالموقع الفعال active site. وذو المنطقة أو الجيب من سطح الأنزيم (الموقع الفعال) يرتبط المتفاعل، بحيث تكون هذه الجزيئات مثبتة بوضع فراغي صحيح، ملائماً تماماً للتفاعل. وإن متخلفات الأحماض الأمينية للموقع الفعّال تلعب أيضاً دوراً فعالاً، وذلك بمنحها أو سحبها إلكترونات من المجاميع الوظيفية للمادة الأساس (المادة المتفاعلة). إن القوى التي تربط المادة الأساس بالموقع الفعّال تكون ضعيفة نسبياً وبهذا يكون بالامكان تحرر النواتج من على سطح الانزيم بعد اكتمال التفاعل.

إن الجزيء البروتيني الكبير ذو البعد الثلاثي المعين للأنزيم، يخدم في تواجد متخلفات متباعدة عن بعض لأحماض أمينية معينة، بالتقارب والتجاور بشكل معين، لتؤلف الموقع الفعّال ذو الشكل المجسامي المحدد. ويكون الموقع الفعال غالباً بشكل أُخدود أو جيب في الجزء القريب من سطح الأنزيم، بحيث يلائم جزيئة مادة الاساس. وبناءاً على هذا فإن هناك فرضيتان شائعتان تتضمنان إتحاد المادة الاساس بالموقع الفعّال للانزيم.

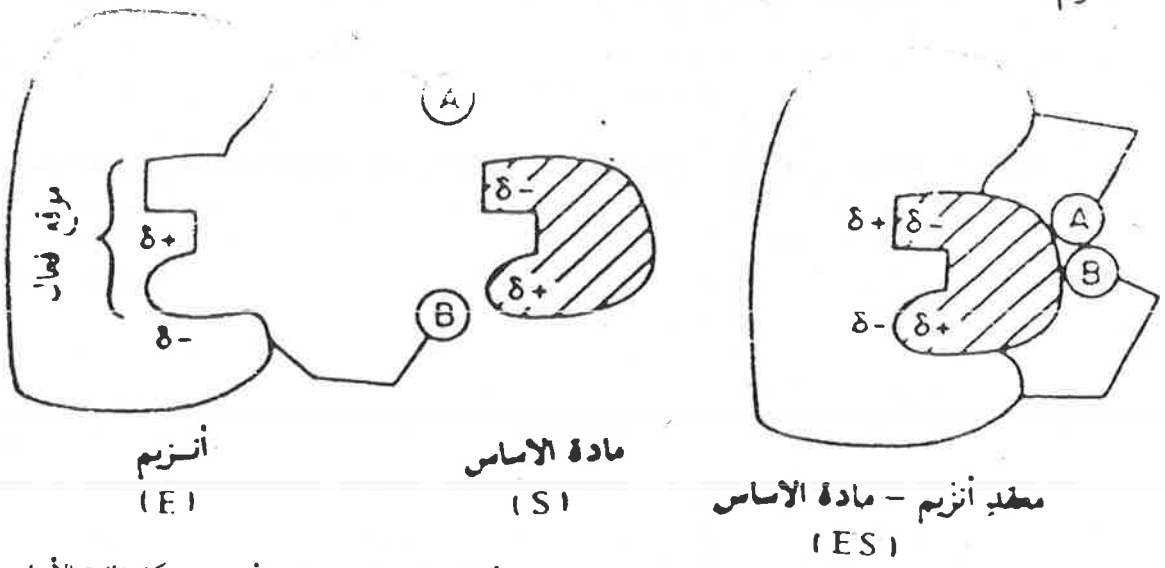
أ- فرضية القفل والمفتاح Lock and Key hypothesis

إقترح فيشر Fisher عام 1890، انه في التخصص الأنزيمي يتوجب وجود تراكيب مكملة واحدة للأخرى بين الأنزيم والمادة الاساس. وهكذا يقترن الأنزيم بمادة الأساس أثناء عملية التحفيز بشكل يكون فيه الموقع الفعال للأنزيم موافقاً (مكملاً) تماماً للمادة الاساس، وهو بهذا يشبه لحد ما توافق (عمل) القفل والمفتاح. واثناء هذه العملية يصبح معقد أنزيم- مادة اساس (E-S)، لهُ تركيب فضائي مجسم جديد وفعّال. وبهذا تتحور مادة الأساس المُرتّبة، لتصبح مادة جديدة (ناتج) تتحرر بعدها من الأنزيم الذي يستعيد شكلهُ الأصلي عندئذٍ (شكل 6-2).

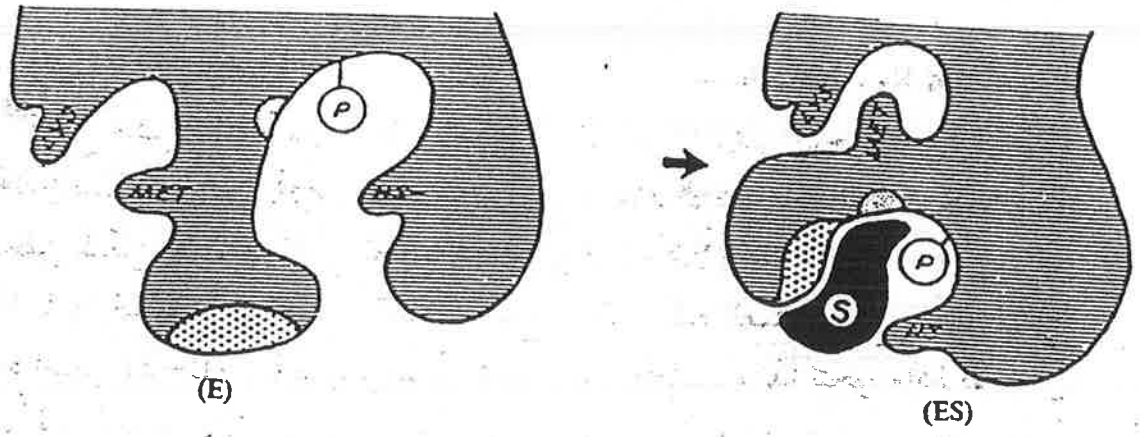
ب- فرضية كوشلاند (التوافق المستحث) Koshland (Induced- Fit) Hypothesis

إقترح كوشلاند فرضية التوافق (التلاؤم) المستحث induced fit عام 1958، وهي تحوير لفرضية القفل والمفتاح. حيث يفترض بأن كلاً من الموقع الفعال والمادة الأساس تمتلك نوعاً من المرونة، وإن تركيب الموقع الفعّال يكون مقارباً فقط لتركيب المادة الاساس. وعند حدوث الإتحاد لتكوين معقد انزيم- مادة اساس، يحدث تغير طفيف

للهيئة المجسامية للأنزيم ، يُحَسِّن من التلاؤم مع المادة الاساس ، ويؤدي الى تحويل معقد أنزيم – مادة اساس الى صورة أكثر فعالية ، فتؤدي الى تكوين الناتج ، الذي يتحرر من الأنزيم ، وبهذا يستعيد الأنزيم شكلهُ الاصلي . شكل (6–3) .



شكل (6 – 2) نموذج القفل والمفتاح للتداخل بين المادة الاساس والأنزيم . يتفق الموقع الفعال للأنزيم مع شكل المادة الأساس الأصل ص 121 المقرر



شكل (6-3) نموذج التوافق المستحث للتداخل بين المادة الاساس والأنزيم . تتلائم جزيئة الأنزيم عند إرتباطها مع المادة الأساس ويتخذ الموقع الفعال شكلاً مطابقاً للمادة الأساس بعد الارتباط .

Nomenclature of enzyme

تسمية الأنزيمات

يتألف اسم الأنزيم على وجه العموم من قسمين . الأول هو أسم مادة الأساس التي يعمل عليها ذلك الأنزيم أو احيانا اسم الناتج . والقسم الثاني يصف نوع التفاعل المحفز ، وينتهي عادة بالمقطع يس (ase) .وقد عين الأتحاد العالمي للكيمياويين الحياتيين

recommended الأسم المعتمد Interational Union of Biochemistry (IUB) name لكل انزيم كي يحل محل الأسم القديم الذي أطلق على ذلك الأنزيم عند اكتشافه لأول مرة. كما أن (IUB)، قد عيّن أيضاً إسماً نظامياً لكل أنزيم، وهو اسم مطول فيه أربعة أرقام نظامية دالّة، يسبقه الاختصار E.C. (Enzyme Commission). ويشير الرقم

الست الرئيسة للأنزيمات (انظر جدول 6 – 1). ويشير الرقم الثالث الى اسم الصنف ثانوي – الثانوي sub-subclass للصنف الرئيس للأنزيم. أما الرقم الرابع فهو رقم تسلسلي يتعين فيه إسم الأنزيم في صنفة ثانوي – الثانوي. يستخدم الأسم النظامي Systamatic names المفصل للوصف التشخيصي الدقيق للتفاعل المحفز من قبل ذلك الأنزيم في المراجع العلمية العالمية، بينما يستخدم الاسم المعتمد في الاستعمالات العامة. وفي هذا الكتاب تستخدم عموماً الأسماء المعتمدة للأنزيمات.

ان التسمية النظامية للأنزيمات والتي وضعت حسب توصيات الاتحاد العالمي للكيمياويين الحياتيين عام 1972 تشمل مايأتي :

تقسم الأنزيمات الى ستة أصناف (classes) حسب طبيعة التفاعل الذي تحفزه هذه العوامل المساعدة :

1 – الأنزيمات المؤكسدة – المختزلة Oxido- reductase وهي تشمل جميع الأنزيمات التي تعمل في تفاعلات الأكسدة. مثل أنزيم كحول : NAD^+ أوكسيدوريداكتيس alcohol: NAD^+ oxidoreductase (كحول ديهايدروجينيس alcohol dehydrogenase) والمرقم 1.1.1.1. وهذا الأنزيم يعمل على مجموعة CHOH الواهبة للالكترونات (1.1) ومجموعة الـ NAD^+ المستقبلة للألكترونات (1.1.1).

$$Alcohol + NAD^+ \longrightarrow Aldehyde + NADH + H^+$$

2 – الأنزيمات الناقلة Transferase وهي تشمل جميع الأنزيمات التي تعمل على نقل مجموعة كيمياوية من مادة أساس لأخرى. مثل نقل مجاميع الأمين، المثيل، الألكيل. الأسيل أو نقل مجاميع تحتوي على فوسفور أوكبريت. مثل أنزيم ATP : كرياتين فوسفوترانسفيريس ATP: creatin phosphotransferase (كرياتين كينيس creatin kinase) والمرقم EC 2.7 . 3.2 . حيث يشير الرقم الأول (2) لإسم

صنف الأنزيم (ترانسفيريس transferases). ويشير الرقم الثاني (7) لاسم الصنف الثانوي للأنزيم (فوسفوترانسفيريس phosphotransferases). وهو الناقل لمجموعة فوسفات. ويشير الرقم الثالث (3) لاسم الأنزيم ثانوي الثانوي (فوسفو ترانسفيريس ؛ حيث تكون مجموعة نتروجينية مثل الكرياتين ، مستقبلاً لمجموعة الفوسفات. أما الرقم الرابع (2) فهو رقم تسلسلي يعين إسم كرياتين كينيس :

ATP + Creatine ⟶ ADP + Phosphocreatine

3- الأنزيمات المميئة Hydrolases. وهي تشمل جميع الأنزيمات التي تعمل في تفاعلات التحلل المائي. وهي تتضمن الأنزيمات الهاضمة enzymes digestive مثل الأمايليس amyalse والسكريس sucrase والليبيس lipase وكذلك أنزيمات البروتييس proteases. فأنزيم ليبيس البنكرياسي Pancreatic lipase يشار له بالرقم 3.1.1.3 حيث الرقم (3) يشير الى ان الأنزيم مميء وهو يعمل على أواصر الأستر (3.1) وهي أواصر كاربوكسيلية.

$$\text{Triacylglycerol} \longrightarrow \text{Diacylglycerol} + \text{Fattyacid}$$

4- الأنزيمات الفاصلة بدون تميؤ lyases. تشمل جميع الأنزيمات التي تعمل على حذف مجاميع كيمياوية بدون تميؤ. حيث تزيح مجموعة من مادة أساس لتكوين أصرة ثنائية أو تضيف مجموعة الى الأصرة الثنائية للمادة الأساس، لينتج أصرة منفردة. وتعمل الأنزيمات على الأواصر C-C, C-N, C-S و C-O. مثال أنزيم 2- ؛ اوكسوأسيد كاربوكسي- لايس 2-oxoacid carboxy lyase (بايروفيت ديكاربوكسيليس pyruvate decarboxylase) المرقم نظامياً 4.1.1.1 وهو يعمل على الأصرة C-C (4.1) حاذفاً مجموعة كاربوكسيل (4.1.1) :

$$\text{Pyravate (2- Oxoacid)} \rightleftharpoons \text{aldehyde} + CO_2$$

5- الأنزيمات المناظرة (المماثلة) Isomerases. تشمل الأنزيمات التي تعمل على تغير أحد متناظرات مركب ما الي متناظر آخر له. كأنزيمات سيس- ترانس أيسوميريس cis-trans isomerases وأنزيمات إبيميريس epimerases. مثال، انزيم ريتينال ايسوميريس retinal isomerase (الذي يتعلق بعملية الابصار) والمرقم (5.2. 1.3) حيث يشير 5.2 الى سيس- ترانس ايسوميريس cis-trans.isomerase ويشير الرقم 5.2.1 الى سيس- ترانس ايسوميريس الذي يعمل على متعدد هيدروكاربونات غير مشبعة polyunsaturated hydrocarbons :

$$\text{all- trans- Retinal} \longrightarrow \text{11- cis- Retinal}$$

جدول (6 – 1)
التصنيف النظامي العالمي للأنزيمات

1. أنزيمات مؤكسدة – مختزلة Oxido - reductases



1.2 تعمل على اكسدة -- C = O

1.3 تعمل على اكسدة -- CH = CH --

1.4 تعمل على اكسدة -- CH -- NH_2

1.5 تعمل على اكسدة -- CH -- NH --

1.6 تعمل على اكسدة NADPH : NADH

2. أنزيمات ناقلة Transferases

2.1 تنقل مجاميع ذو ذرة كاربون واحدة

2.2 تنقل مجاميع ألديهايد أوكيتون

2.3 تنقل مجاميع أسايل

2.4 تنقل مجاميع كلايكوسايل

2.7 تنقل مجاميع فوسفات

2.8 تنقل مجاميع حاوية S –

3. أنزيمات مميئة – Hydrolases

3.1 تعمل على تميىء الاستر

3.2 تعمل على تميىء الاواصر الكلايكوسيدية

3.4 تعمل على تميىء الاواصر الببتيدية

3.5 تعمل على تميىء الاواصر C – N الأخرى

3.6 تعمل على تميىء الحامض اللامائي acid anhydrides

4. انزيمات فاصلة بدون تميؤ Lyases

4.1 تعمل على -- C = C --

4.2 تعمل على -- C = O

تكملة جدول ٥ :

4.3 تعمل على	-- C = N -
Isomerases	
6. أنزيمات مكونة	Ligases
6.1 تعمل على تكوين	C -- O
6.2 تعمل على تكوين	C -- S
6.3 تعمل على تكوين	C -- N
6.4 تعمل على تكوين	C -- C

6- الأنزيمات المكونة ligases. وهي الأنزيمات التي تعمل على ربط (تكوين اصرة) بين جزيئين معا او ربط نهايتي جزيء واحد لتكوين شكل حلقي. وتقترن التفاعلات المحفزة بهذه الانزيمات بتكسر اصرة بايروفوسفات pyrophosphate bond للـ ATP (اديتوسين ثلاثي الفوسفات. الفصل الثامن) او لنيوكليوتيد مشابه. مثال، الانزيم تايروسين: t RNA- ليكيس tyrosine: t RNA ligase اوتايروسايل tRNA: سينثيتيس tyrosyl:tRNA Synthetase المرقم 6.1.1.1. حيث يعمل هذا الانزيم على ربط جزيئتين معاً مكوناً اواصر C – O (6.1) او بصورة اكثر دقة، فان أنزيم حامض أميني: RNA – ليكيس RNA amino acid ligase يكون الأواصر C-O (6.1.1)

$$ATP + L\text{-}Tyrosine + tRNA \longrightarrow AMP + P_iP_i + L\text{-}Tyrosyl\text{-}tRNA$$

أنواع الأنزيمات حسب التسمية المعتمدة والمستعملة غالباً (انظر الفصول(10-14)

1- أنزيمات ألدوليس Aldolase. تعمل على فصم أو فلق الآصرة C-C لتكوين مجموعة ألديهايد.

2- كاربوكسيليس Carboxylase. تعمل على اضافة CO_2 أو HCO_3^- الى مادة الأساس لتكون مجموعة كاربوكسيل.

3- ديكاربوكسيليس Decarboxylase . تعمل على فصم مجموعة الكاربوكسيل من مركبات مثل أحماض α -كيتو α-Keto acids ، بشكل CO_2 .

4- استريس Esterase . تعمل على تحلل أصرة الاستر لتكون كحول وحامض .

5- هايدراتيس Hydratase . تعمل على اضافة الماء الى الاصرة الثنائية C=C بدون كسر الأصرة ، أو تزيح H_2O من المادة الأساس لتكوين C=C .

وغالبا مايشير المقطع (يس) "ase" الى انزيم هايدروليس ، مثلا سكريس sucrase يشير للأنزيم المحلل للسكروز.

7- هايدروكسيليس Hydroxylase . تعمل على ادخال ذرة اوكسجين من O_2 الى المادة الأساس لتكوين مجموعة هيدروكسيل .

8- ايسوميريس Isomerase تعمل على تحويل المتماثلات او المتناظرات isomers المتقابلة اخاميع trans الى المتماثلات جانبية المجاميع (Cis) او بالعكس ؛ أو التحويل من المتماثلات D الى L وبالعكس وكذلك التحويل من المتماثلات ألدوز الى كيتوز وبالعكس .

9- كينيس Kinase . تعمل على نقل مجموعة الفوسفات من مركبات فوسفات غنية بالطاقة مثل الـ ATP الى مادة الأساس أو بالعكس . وان انزيمات فوسفورايليس(phosphorylase) تعمل على اضافة مجموعة فوسفات لاعضوية Pi الى مادة الأساس .

10- ليكيس Ligase ، تعمل على ربط جزيئتين معاً او ربط نهايتي جزيئ واحد باستعمال الطاقة المتحررة من تحلل آصرة فوسفات لمركب غني بالطاقة . وتدعى أحياناً بأنزيمات التركيب الحياتي Synthetase .

11- لايس Lyase تعمل على اضافة مجاميع الى الأواصر الثنائية (بغير واسطة التميؤ) أو تزيح مجاميع (غير عناصر الماء) لتكون أصرة ثنائية .

12- ميوتيس Mutase تعمل على تحويل (تغيير) موقع مجموعة ما للمادة الأساس . مثلاً ازاحة مجموعة CH_3 من موقع الى آخر ضمن الجزيئ للمادة الأساس .

13- أوكسيديس Oxidase . تعمل على اضافة O_2 الى ذرات هيدروجين مزاحة من المادة الأساس (التي تأكسدت) . لتكون H_2O أو H_2O_2 أو O_2 (فوق الأوكسيد superoxide) .

14- أوكسيجينيس Oxygenase تعمل على ادخال جزيء O_2 الى مادة الأساس.

15- بيبتيديس Peptidase. تعمل على تحلل الأواصر البيبتيدية لتكون أحماض امينية وبيبتيدات أصغر.

16- فوسفاتيس Phosphatase. تعمل على تحلل مادة اساس مثل الاسترات [illegible] (HPO^{2-}_4).

17- فوسفورايليس Phosphorylase. تعمل على اضافة مجموعة فوسفات لاعضوية Pi لفصم آصرة ما.

18- ريداكتيس Reductase. تعمل على اختزال المادة الاساس العائدة لها (يعني تضيف ذرات هيدروجين الى مادة الأساس).

19- سلفاتيس Sulphatase. تعمل على تحلل مواد اساس مثل استرات حامض الكبرتيك. لتحرر مجموعة السلفات (الكبريتات).

20- سينثيس Synthase. تعمل على ربط جزيئتين مع بعض بدون تحلل آصرة بايروفوسفات Pyrophosphate.

21- ترانس أمينيس Transaminase. تعمل على نقل مجموعة الامين من الأحماض الأمينية الى احماض كيتو (وتعرف أيضاً بـ أمينوترانسفيرنيس aminotrans-ferase).

22- ترانسفيريس Transferase. تعمل على نقل مجاميع غير ذرات الهيدروجين، مثل مجاميع فوسفات. عندها تسمى فوسفوترانسفيريس phospho trans ferase، او مجموعة مثيل فتسمى مثيل ترانسفيريس methyltransferase وهي تحفز عملية النقل هذه من جزيء الى جزيء آخر.

علم الحركة للأنزيمات Enzyme Kinetics

ان علم الحركة (حركية) الأنزيمات، عبارة عن دراسة سرع التفاعلات الأنزيمية والعوامل المؤثرة عليها.

العوامل التي تؤثر على فعالية الأ

هناك عدة عوامل تؤثر على

1- تأثير الأس الهيدروجيني عل

تل تكون هناك شحنات كه
عند قيم pH عالية او واطئة. عما
من شانه أن يعمل على زيادة أو
لكل أنزيم رقم هيدروجيني
optimal pH values ، تكون ع
pH المثلى او القصوى قيمتها مقار
أنزيم البيبسين pepsin الذي يفرز
الـ PH المعدية هي 3.2). والأنز
الاثني عشري تكون الـ pH المثلى
وتقل فعالية الانزيم فوق او تحت

12

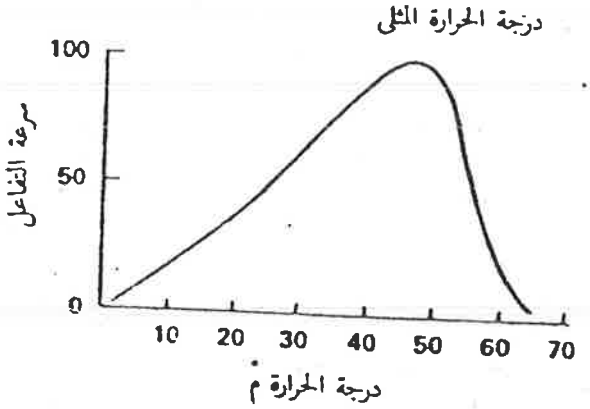
الشكل

2- تأثير درجة الحرارة على فعا

ان ارتفاع درجة الحرارة يز
الذي يؤدي الى مسخ الانزيم (
الحرارة مبدئياً يعمل على زيادة

بين الانزيم والمادة الاساس مما يسبب زيادة سرعة التفاعل. ان مدى الفعالية لمعظم الانزيمات يقع بين 10-50 م؛ وعندما تزيد درجة الحرارة اكثر فان الانزيم يبدأ بفقدان خواصه الطبيعية حيث تتفكك الاواصر الهيدروجينية والقوى الاخرى المسؤولة عن ثباتية

وان الدرجة الحرارية التي يكون عندها التفاعل الانزيمي في سرعته القصوى ، تطلق عليها درجة الحرارة المثلى لذلك الانزيم.



الشكل (6 – 5) تأثير درجة الحرارة على فعالية الانزيم

3 – تأثير تركيز المادة الاساس على فعالية الانزيم

Effect of substrate concentration on enzyme activity

ان فرضية تكوين المعقد انزيم – مادة اساس (ES) كحالة انتقالية في التفاعلات الانزيمية ، كانت من قبل العالمان ميكايلس ومينتين Michaelis and Menton عام 1918 حسب المعادلة البسيطة التالية :

$$E + S \underset{K_{-1}}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} E-S \xrightarrow{K_2} E + P$$

انزيم مادة اساس معقد انزيم- مادة اساس نواتج

عند ابقاء تركيز الانزيم ثابتاً ، وعند التركيز الواطىء من المادة الاساس ، فإن سرعة التفاعل الانزيمي (السرعة الاولية initial velocity) تزداد بازدياد تركيز المادة الاساس . لكنه عند الاستمرار في زيادة تركيز المادة الاساس ، فإن الزيادة في معدل السرعة تتباطئ الى ان تصبح السرعة ثابتة ، بالرغم من زيادة تركيز المادة الاساس اكثر. ويطلق على هذه

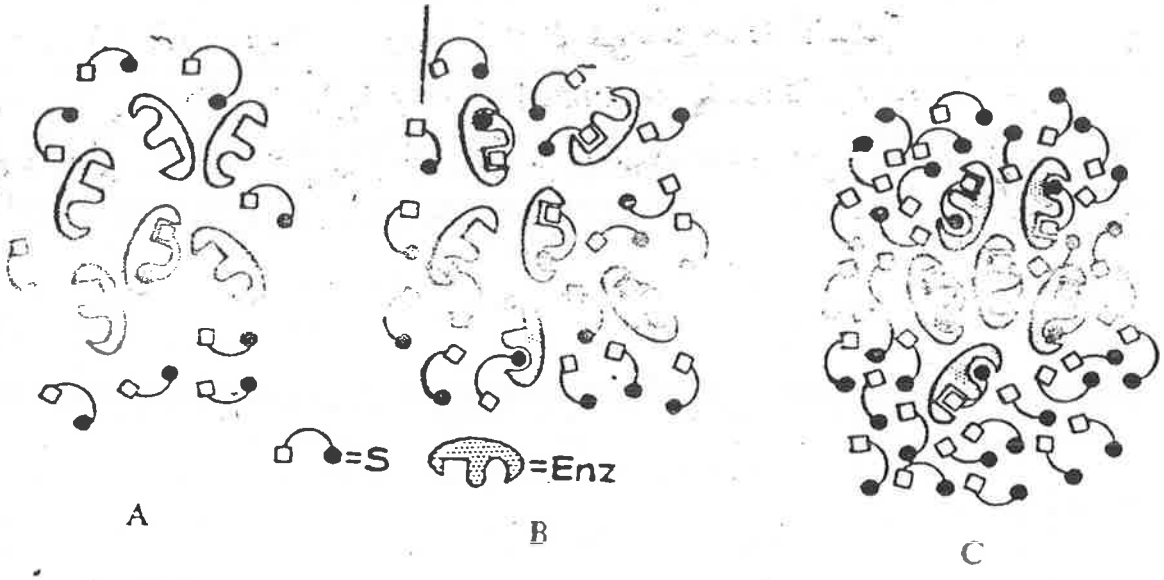
. maximum velocity

لقد قام العالمان ميكايلس ومينتون بتفسير العلاقة بين سرعة التفاعل الانزيمي وتركيز المادة الاساس ، فأوضحا انه عند استخدام تراكيز واطئة جداً من المادة الاساس في بداية التفاعل ، تكون المواقع الفعالة لجزيئات الانزيم غير مشبعة بجزيئات المادة الاساس ، وعليه فإن سرعة التفاعل (السرعة الاولية) تعتمد على تركيز المادة الاساس ، ويعبر عنها بحركية احادي الرتبة First order kinetic . وعند زيادة تركيز المادة الاساس الى درجة كبيرة ، بحيث تصبح المواقع الفعالة لجزيئات الانزيم مشبعة دائماً بجزيئات المادة الاساس (حيث تقترن بصورة مستمرة جزيئات الاساس الموجودة بوفرة ، بالمواقع الفعالة لجزيئات الانزيم ، حالما تتحرر جزيئات الناتج من الانزيم ، وهكذا يكون الانزيم في حالة تشبع دائماً) ، وتكون سرعة التفاعل في هذه الحالة غير معتمدة على تركيز المادة الاساس ، ويعبر عنها بحركية صفر الرتبة Zero order kinetic . وان الرسم البياني بين تركيز المادة الاساس وسرعة التفاعل يكون بشكل منحني ذي قطع مخروطي (هايبربولك ، hyperbolic) (شكل 6 – 6 – ب) . إن هذه الخاصية الحركية تتميز بها الانزيمات فقط دون غيرها من المحفزات .

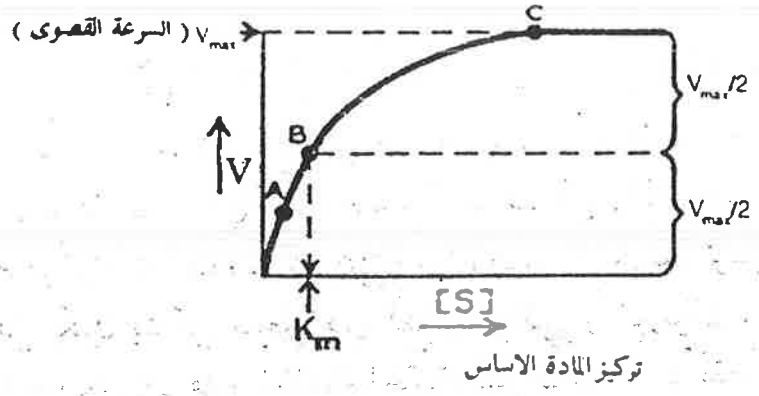
ان المعادلة الرياضية التي توضح العلاقة بين سرعة التفاعل الانزيمي وتركيز المادة الاساس والتي تحقق شكل منحني ذي قطع مخروطي hyper bolic ، يطلق عليها معادلة ميكايليس – مينتين Mechaelis – Menten equation :

$$V = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

حيث V ، سرعة التفاعل (السرعة الاولية) ، [S] تركيز مادة الاساس ، V_{max} السرعة الاولية القصوى ، K_m ثابت ميكايليس Mechaelis constant وهو عبارة عن تركيز المادة



شكل (6–6– أ) يمثل جزيئات الانزيم بوجود المادة الأساس وتركيز واطئ (A) تركيز متوسطة يساوي Km (B) تركيز عالٍ جداً (C) وهذا متفق مع شكل 6-6ب).



شكل (6–6– ب) تأثير مادة الاساس على سرعة التفاعل، عند ابقاء تركيز الانزيم ثابتاً

الاساس عندما تكون سرعة التفاعل ، تساوي نصف السرعة القصوى ، وهذا يمكن بيانه كما يأتي :

عندما يكون $K_m = [S]$ فإن :

$$V = \frac{V_{max} K_m}{K_m + K_m} = \frac{V_{max} K_m}{2 K_m} = \frac{V_{max}}{2}$$

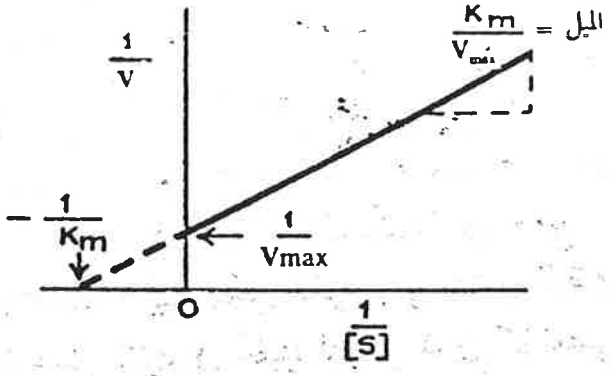
إن القيمة العالية لـ K_m تشير الى ان للانزيم ميلاً (إلفة affinity) قليلاً للمادة الاساس ، بينما القيمة الواطئة لـ K_m ، تشير الى ان للانزيم ميلاً كبيراً للمادة الاساس، وتعتمد قيمة K_m على نوعية المادة الاساس والرقم الهيدروجيني لمحلول التفاعل ودرجة الحرارة . وتتراوح قيمة K_m لمعظم الانزيمات بين $10^{-1} - 10^{-6}$ M (مولار) .

The Lineweaver — Burk plot **رسم لينويفر – بيرك البياني**

عند اخذ القيمة العكسية لطرفي معادلة ميكايلس – مينتين اعلاه ، واعادة ترتيبها ، نحصل على معادلة لينويفر – بيرك Lineweaver – Burk equation :

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{max}} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

وهذه المعادلة تمثل خطاً يحصل عليه بوساطة رسم 1/V مقابل 1/[S] (شكل 6–7) . يمكن ايجاد كلاً من V_{max} و K_m بدقة من هذا الرسم ، ودون الحاجة الى ايجادها بالطريقة المختبرية . كما يستفاد من الرسم عند دراسة المثبطات وانواعها .

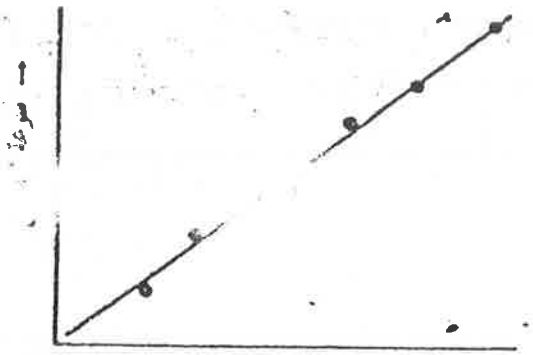


شكل (6-7) رسم لينويفر – بيرك لتفاعل أنزيمي معين.

4 – تأثير كمية الانزيم على الفعالية الأنزيمية

Effect of enzyme concentration on enzymatic activity

عند استعمال انزيم نقي لحد ما ، فإن سرعة التفاعل تتناسب طردياً مع تركيز الانزيم ضمن مدى واسع (شكل 6–8) . وينبغي في هذه الحالة استعمال تركيز ثابت من مادة الاساس وبمقدار فائض عن حاجة الانزيم . ويمكن استخدام هذه العلاقة لقياس كمية انزيم ما في مستخلص لنسيج معين او في سائل بايولوجي معين. فعند ظروف ملائمة تشتمل على تركيز المادة الاساس ($K_m \times 100$) ودرجة الحرارة و pH مثليين . فان سرعة الفعالية تتناسب مع كمية الانزيم الموجود .



شكل (6-8) تأثير كمية الانزيم على الفعالية الانزيمية

Enzyme Inhibition
تثبيط الانزيم

يمكن تثبيط (خفض سرعة التفاعل الانزيمي او إيقافه) فعالية الانزيم، برفع درجة الحرارة أو بتغيير الـ pH او إضافة إحدى مرسبات البروتين المختلفة (الفصل الخامس). غير ان هناك عملية تثبيط للانزيم اكثر تخصصاً، وذلك باضافة مواد كيمياوية معينة، تدعى المثبطات inhibitors، وذلك من خلال تأثيرها على مجاميع معينة للانزيم او للنظام الانزيمي. ومن خلال دراسة التثبيط يمكن التعرف على المجاميع الوظيفية الموجودة في الموقع الفعال الانزيم، وآلية عمل الانزيم في تحفيزه لتفاعل معين. كما تعطي مثبطات الانزيمات معلومات مفيدة في توضيح المسارات الحياتية المختلفة، وتوضح المثبطات ايضاً عمل بعض العقاقير والمواد السامة، والمبيدات.

وفيما يلي الانواع الشائعة للتثبيط

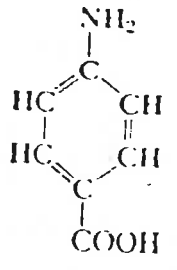
Reversible inhibition
1 – التثبيط العكسي

إن المثبطات العكسية reversible inhibitors، هي التي تتحد مع الانزيم مباشرة ويمكن إزالتها بعملية الفرز الغشائي dialysis او بالتخفيف، وبهذا تسترجع الفعالية الانزيمية. من أنواع التثبيط العكسي:

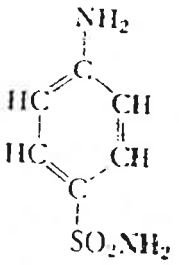
Competitive inhibition
أ– التثبيط التنافسي

في هذا النوع من التثبيط، غالباً مايكون التركيب الكيمياوي للمثبط مشابهاً لتركيب المادة الاساس لذلك الانزيم. وبهذا فان هذا المثبط يتنافس مباشرة مع المادة الاساس لاحتلال الموقع الفعال للانزيم المعين وتكوين المعقد EI. مثلاً، المثبط التنافسي سلفانيل

أميد Sulfanilamide تركيبه مشابها للمركب حامض P– أمينو بنزويك (
البكتريا) وهو المادة الاساس للانزيمات المشاركة في تخليق المرافق الانزيمي الفعال
تيتراهايدروفوليت tetrahydrofolate (انظر المرافقات الانزيمية ، الفصل 7 والتكوين
الحياتي للبيورين ، الفصل الرابع عشر) في البكتريا. وبهذا يستخدم هذا المثبط كعلاج
[illegible] على تركيز المثبط بالمادة الاساس. فكلما

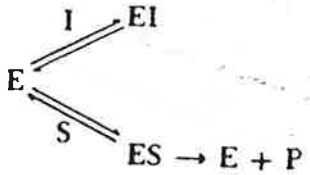


حامض P أمينوبنزويك



سلفانيل أميد

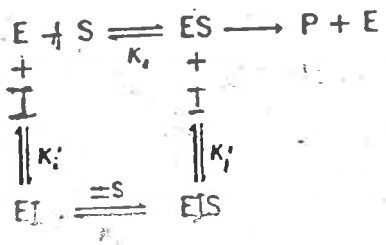
ويستعمل غالباً رسم لينويفر– بيرك للتحقق من التثبيط التنافسي او غيره. ففي التثبيط التنافسي يتفاعل المثبط (I) مع الانزيم (E) عكسياً ، ليتكون المعقد غير الفعال (EI). وإن سرعة تكوين ناتج التفاعل تعتمد على تركيز المعقد الفعّال ES.



وكلما كان هناك كمية وافية من المادة الاساس في التفاعل ، فانه سيحصل على نفس قيمة V_{max} ، غير ان قيمة K_m ستزداد بازدياد تركيز المثبط التنافسي. (شكل 6–9– أ). وهكذا يمكن التغلب على هذا النوع من التثبيط بزيادة تركيز المادة الاساس للتفاعل الانزيمي المعين.

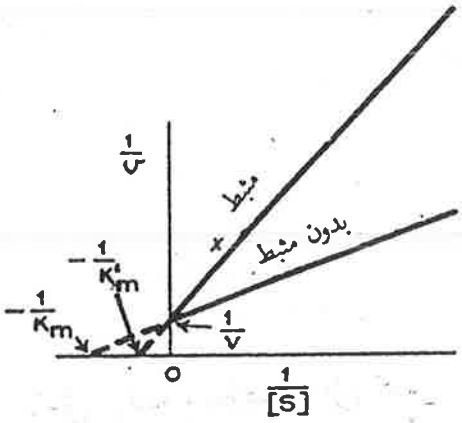
ب. التثبيط غير التنافسي العكسي Reversible noncompetitive inhibition

في التثبيط غير التنافسي ، يكون تركيب المثبط ، لايشابه تركيب المادة الاساس ، او قد يشابهه قليلاً. يرتبط المثبط غير التنافسي عادة مع الانزيم في موقع آخر يختلف عن الموقع الفعال ، وبغض النظر فيما اذا كان ذلك الانزيم حراً او مرتبطاً بمادة الاساس. وفي هذه الحالة يكون بالامكان تكوين كلاً من المعقد EI و EIS ، كما في المعادلات التالية :

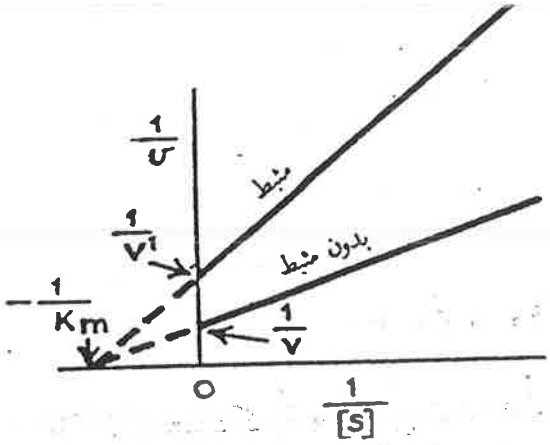


لتحلل ES ، وبهذا يكون التفاعل الانزيمي المعين أبطا مما هو عليه بغياب هذا النوع من المثبطات.

ان إرتباط هذا النوع من المثبطات بالانزيم يؤدي الى تحريف جزيئ الانزيم بعض الشيء وخفض فعاليته وهكذا فان المثبطات غير التنافسية العكسية ، تقلل من قيمة V_{ma} بينما لاتؤثر على قيمة K_m للتفاعل الانزيمي المعين (شكل 6 – 9 – ب) وذلك على فرض ان المادة الاساس لها نفس الميل affinity للارتباط مع كل من E و EI.



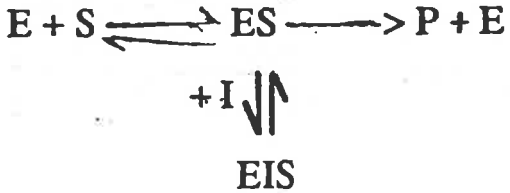
شكل (6 – 9 – أ) رسم لينويفر – بيرك للتثبيط التنافسي



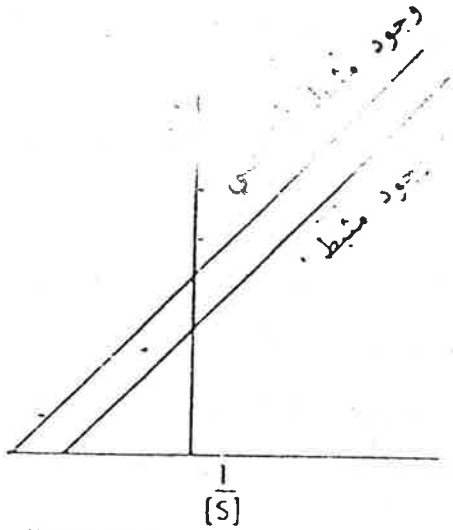
شكل (6 – 9 – ب) رسم لينويفر – بيرك للتثبيط غير التنافسي العكسي

ج – التثبيط اللاتنافسي Uncompetitive inhibition

يتحد المثبط اللاتنافسي في هذه الحالة مع المعقد ES فقط ، لتكوين EIS كما هو موضح في المعادلة التالية



على المعقد EIS. في هذا النوع من التثبيط ، تنخفض قيمة السرعة القصوى وكذلك قيمة K_m للتفاعل الانزيمي المعين (شكل (6 – 9 – جـ).



شكل (6 – 9 – جـ): رسم لينويفر– بيرك للمثبط اللاتنافسي

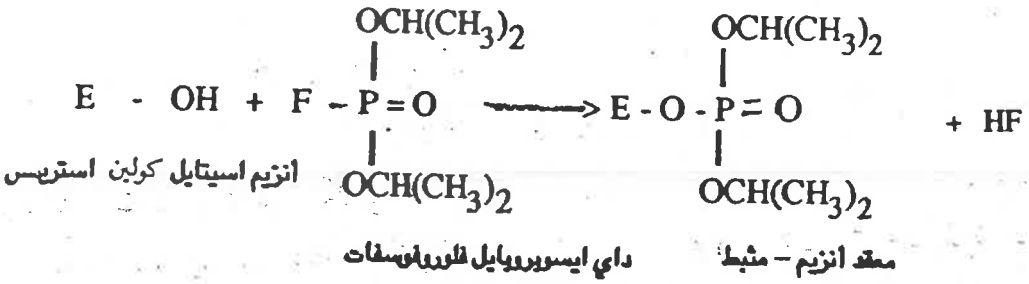
٢ – التثبيط غير العكسي (تسمم الانزيم).

Irreversible inhibition (Poison of enzymes)

هناك مثبطات (سموم) غير عكسية للانزيمات ، مختلفة ، مثل المركب أيودو اسيتاميد iodoacetamide ، ايونات المعادن الثقيلة (مثل Ag^+ ، Hg^{2+} ، التي تتحد بقوة مع مجاميع ثايول لبعض الانزيمات) ، السيانيد والمواد المؤكسدة. إن المثبطات غير العكسية تتحد بقوة مع الانزيم ، بحيث لايمكن فصلها عن الانزيم بالتخفيف او عملية الفرز الغشائي ، وهذا الارتباط يؤول الى تحريف الانزيم وخفض فعاليته ثم توقفها كلياً.

إن تركيب هذه المثبطات لايشابه تركيب مادة الاساس ، لذا فان زيادة تركيز مادة الأساس لايلغي تأثير عمل هذه المثبطات. غير أن وجود مادة اساس واحدة (او أكثر) او ناتج (او اكثر) من ذلك التفاعل الانزيمي ، قد يحمي الانزيم من تأثير هذه المثبطات. إن رسم لينويفر– بيرك للتفاعل الانزيمي المعين بوجود هذه المثبطات الغير عكسية ، يكون مشابهاً للرسم المستحصل عليه في حالة التثبيط غير التنافسي العكسي (شكل 6 – 9 – ب). وفي هذا النوع من التثبيط يقال عن الانزيم انه قد تسمم بالمثبط. من الأمثلة الاخرى على المثبطات غير العكسية ، هو الغاز السام للأعصاب ، داي ايسوبروبايل

فلوروفوسفات diisopropylflurophosphate (DFP) الذي يثبط الأنزيم اسيتايل كولين إستريس acetylcholineesterase (المهم في نقل النبضات العصبية). يرتبط المثبط غير العكسي DFP تساهمياً مع مجموعة الهيدروكسيل للحامض الاميني سيرين، الذي يكون له اهمية كبيرة في الموقع الفعّال لانزيم اسيتايل كولين إستريس كما هو موضح في التفاعل التالي. [illegible] انزيم قد تحور كيمياوياً ولا يستطيع القيام بعمله بصورة [illegible] وان فعالية [illegible] الاقاقير تعود الى عملها كمثبط نوعي [illegible] الانزيمات المعينة في انسجة الجسم. وقد تعمل المضادات الحيوية antibiotics على إثباط تفاعلات انزيمية في الكائنات المجهرية. كما تشتمل مبيدات الاعشاب herbicides ومبيدات الحشرات insecticides في عملها على آلية التثبيط ذاتها. وقد استخدم التثبيط الانزيمي لاغراض مدمرة مثل استخدام السيانيد الذي يعمل مثبطاً لانزيم سايتوكروم اوكسيديس المهم في عملية التنفس الخلوي. وكذلك مثل الغازات السامة toxic gases المستخدمة في الحروب والتي تعمل في تثبيط انزيمات رئيسة.

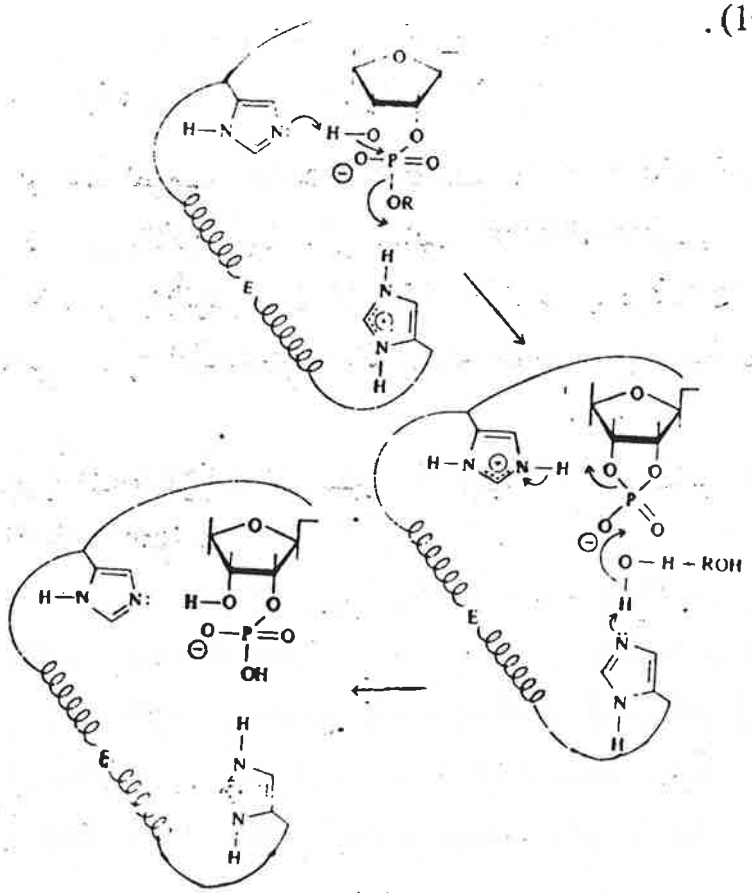


آلية عمل الانزيم Mechanism of enzyme action

ان احدى الطرق لفهم آلية عمل الانزيم والتي أدت الى معلومات قيمة، هي دراسة التحفيز غير الانزيمي لتفاعلات نموذجية مشابهة للتفاعلات التي تحدث في الخلية.وفي مثل هذه التفاعلات المحفزة، وجد ان الاحماض والقواعد (واهبات ومستقبلات البروتون) هي مواد حفازة تعمل على تعزيز سرع انواع مختلفة من التفاعلات العضوية مثل التحلل المائي للاسترات والمركبات المفسفرة واضافة الماء الى مجاميع الكاربونيل، وازالة الماء من الكحولات لينتج مركبات غير مشبعة.وان بعض الانزيمات معروفة باحتوائها على مجموعات واهبة للبروتون مثل $-NH_3^+$ والكاربوكسيل $-COOH$ ومجموعة سلفهايدريل $(-SH)$، وتحتوي كذلك على مجاميع مستقبلة للبروتونات مثل $\ddot{N}H_2$ ومجاميع $-COO^-$.

المجموعات المحبة للنواة Nucleophiles هي ايضاً مواد محفزة ، مؤثرة وهي مجموعات فعّالة غنية بالالكترونات وتهب زوجاً من الالكترون الى نواة ذرة اخرى. مثل مجموعات الهيدروكسيل والسلفهايدريل والاميدازول imidazole وهذه ايضاً معروفة بوجودها في البروتينات .وقد تعمل هذه المجموعات الفعالة مواد محفزة تدخل في تركيب الموقع الفعّال للانزيمات المختلفة.

والطريقة الاخرى لفهم الية التحفيز هي تمييز(التعرف) على المجموعات الكيمياوية للمواقع الفعالة والتي تشترك في عملية التحفيز مثلاً ، انزيم الريبونيوكليس ribonuclease، الذي يثبط من قبل المركب أيودواسيتات iodoacetate.وقد وجد بأن هذا المثبط يتفاعل مع وحدتي الهيستيدين في الانزيم ليكون مشتقات N– كربوكسي مثيل N–carboxymethyl.ان وحدتي الهيستيدين ضرورية لفعالية الانزيم. وقد تبين بأنها تحل في المواقع 12 والموقع 119 في سلسلة متعدد الببتيد للريبونيوكليس المحتوية على 124 وحدة من الاحماض الامينية.ان انزيم الريبونيوكليس يعمل على تحفيز التحلل المائي للاواصر 3'-5' فوسفات ثنائي الاستر في الـ RNA. وبناءاً على ماتقدم يمكن تفسير آلية عمل هذا الانزيم كما في شكل (6-10).



(6-10) فرضية آلية عمل الانزيم ريبونيوكليس المحفز لتميؤ الآصرة 3'-5' فوسفو ثنائي الاستر في الـ RNA ان مجموعتي الايميدازول المبينتين. يعتقد انهما تعودا لوحدتي الهيستيدين الموجودتين في المواقع 12 و 119 في سلسلة متعدد الببتيد للانزيم المذكور.

الطريقة الثالثة لفهم آلية عمل الانزيم هي دراسة تراكيب المعقدات (انزيم– المادة الاساس)، مثلاً، انزيم الكيموتريبسين Chymotrypsin. ويحفز التحلل المائي لبعض [illegible] حامض الخليك، وتكون مجموعة الاسيتيل للمادة الاساس متحدة بصورة

الحقيقة، اضافة الى التوصل بان وحدات الهيستيدين هي ايضا [illegible]
أدت الى نظرية آلية التحفيز بوساطة الكيموتريبسين شكل (6-11).

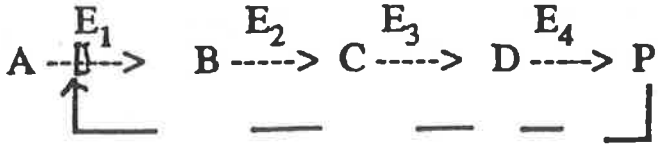
الانزيمات الاللوستيرية (المنظمة) Allosteric enzymes

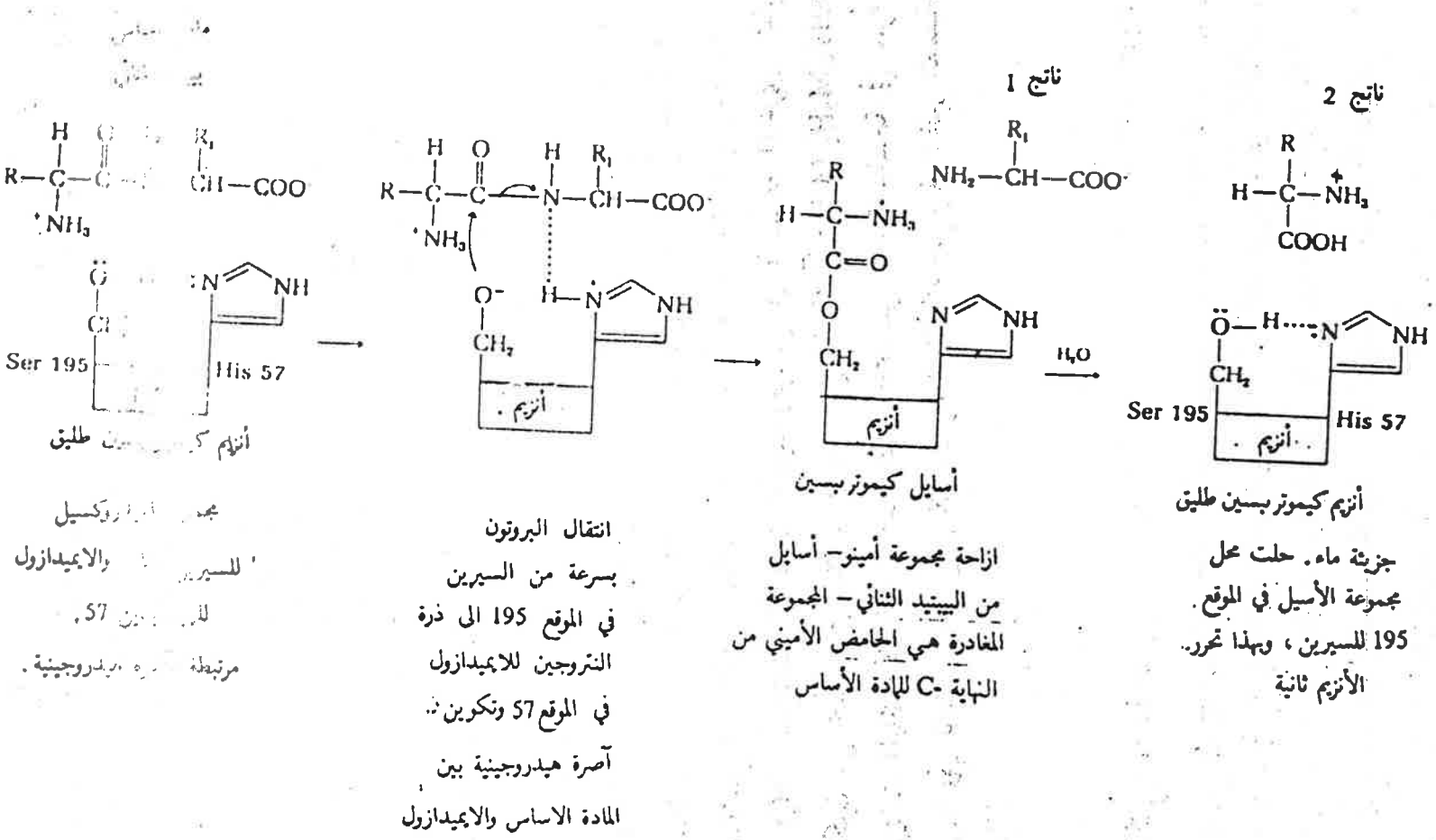
تعني الكلمة «اللوستيرية» allosteric الموقع (الطرف) الاخر "another site" وللانزيمات الالوستيرية طرف او موقع آخر منظم، يختلف عن الطرف المحفز الموقع الفعّال، ترتبط فيه المواد المؤثرة او المعدلة effector or modulator (modifiers). وتتكون عادة آصرة تساهمية بين المادة المؤثرة والانزيم. ويبدو أن الانزيمات الالوستيرية تتألف من عدة وحدات لسلاسل ببيتيدية وتعمل هذه الانزيمات على تنظيم سرعة المسارات الأيضية، حسب حاجة الخلية، وبهذا تسمى الانزيمات الالوستيرية المنظمة.

ان المؤثر او المحفز الموجب Positive or stimulatory effector، هو مركب يعزز اقتران المادة الاساس بالانزيم. بينما المؤثر السالب negative effector مركب يقلل من اقتران المادة الاساس بالأنزيم. حيث ان اقتران المؤثرات بالطرف (الموقع) المنظم يغير التركيب الرباعي للانزيم الالوستيري، وبالتالي يغير خواص الموقع الفعّال للاقتران بالمادة الاساس.

ليس ضرورياً تشابه المؤثرات الالوستيرية في تركيبها للمادة الاساس كما هو الحال لهذه الضرورة في المثبطات التنافسية.

تعمل نظم الانزيمات المتعددة multienzyme system بصورة متسلسلة حيث يكون فيها ناتج التفاعل للانزيم الاول مادة اساس للانزيم الذي يليه وهكذا. وغالباً ماتقع الانزيمات الالوستيرية (المنظمة) في الخطوة الاولى او في بداية المسار الطويل للعملية الايضية. حيث يعمل الناتج النهائي للمسار مؤثراً سالباً للانزيم المنظم. وهذا اما يدعى بتثبيط الناتج النهائي end product inhibition او بتثبيط التغذية المرتدة feedback inhibition.





شكل (6-11) فرضية مقترحة لآلية عمل انزيم الكيموتربسين

والانزيمات المنظمة هذه ، تقع تحت تأثير الهورمونات بطريقة غير مباشرة (انظر الفصل 15).

ان الانزيمات الالوستيرية لاتتبع الفرضية الحركية لميكايلس – مينتين. فعند رسم [V]

[illegible] الانزيمات غير الالوستيريه المبين في شكل (أ – ب) [illegible]

(Sigmoidal).

الانزيمات المتماثلة الأصل Isoenzymes

ان الانزيمات التي تحتوي على عدد من الوحدات لسلاسل ببيتيدية من نوعين او اكثر والتي يمكن ان تتواجد بأكثر من شكل جزيئي واحد ، تدعى بالانزيمات المتماثلة isozymes مثلاً ، انزيم اللاكتيت ديهايدروجينيس Lactate dehydrogenase موجود في الانسجة الحيوانية بخمسة اشكال. وقد تكونت هذه الانزيمات الخمس المتماثلة الاصل من اتحاد نوعين مختلفين من سلاسل متعدد الببتيد. سلاسل M تعود للعضلات muscles وسلاسل H تعود للقلب heart. حيث ان الانزيم السائد في العضلات يحتوي على اربعة سلاسل M متطابقة (M_4) والانزيم السائد في القلب يحتوي على اربعة سلاسل H متطابقة (H_4). وانزيمات اللاكتيت ديهايدروجينيس في الأنسجة الاخرى تكون هجينية وتتكون من خليط من سلاسل M وسلاسل H. كالآتي: MH_3, M_2H_2, M_3H. تختلف الانزيمات المتماثلة الاصل للاكتيت ديهايدروجينيس بصورة واضحة في سرعتها القصوى V_{max} وفي ثابت ميكايلس (K_m) والانزيمات المتماثلة ضرورية لتنظيم العمليات الحياتية المختلفة.

الفحص الكمي لفعالية الانزيم Enzyme assays

يمكن قياس كمية الانزيم في محلول او مستخلص نسيجي معين ، بواسطة الفحص الكمي نسبة الى التأثير المحفز الذي ينتجه ذلك الانزيم. ولذا فمن الضروري معرفة المعادلة الكلية للتفاعل المحفز لذلك الانزيم وكذلك معرفة طريقة تحليلية بسيطة لتعيين اختفاء المادة الاساس أو ظهور نواتج التفاعل. وتفحص الانزيمات عادة عند درجة الرقم الهيدروجيني ودرجة الحرارة المثليين ، وكذلك عند التركيز الاشباعي بالمادة الاساس.

تعرف وحدة قياس فعالية الانزيم (وحدة انزيم U او Enzyme unit,E.U.) عالمياً: بكمية الانزيم التي تسبب تحوير مايكرومول واحد micromole (10^{-6} مول) من المادة الاساس خلال دقيقة واحدة عند درجة 25 م وتحت ظروف مثالية للقياس. وقد تستعمل الوحدة كاتال [illegible]

هي:

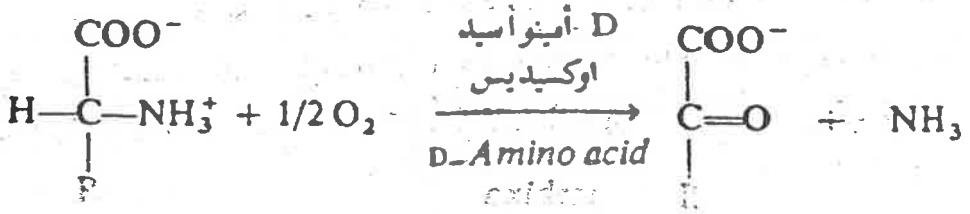
1 كاتال = 6×10^7 U

الفعالية النوعية للانزيم specific activity هي عدد وحدات الانزيم لكل ملغرام من البروتين. ويستفاد منها لقياس نقاوة الانزيم، وتزداد خلال تنقية الانزيم وتصل الى درجتها القصوى الثابتة عندما يصبح الانزيم في حالة نقاوة تامة. اما عدد التحول turnover number لاي أنزيم فهو يشير الى عدد الجزيئات المتحررة من التفاعل لكل وحدة زمن بوساطة جزيئة واحدة من الانزيم، عندما يكون الانزيم هو العامل المحدد للسرعة. مثلاً عدد التحول لانزيم كاربونيك انهايدريس Carbonic anhydrase هو 136000000 جزيئة / دقيقة وهو اعلى عدد تحول معروف.

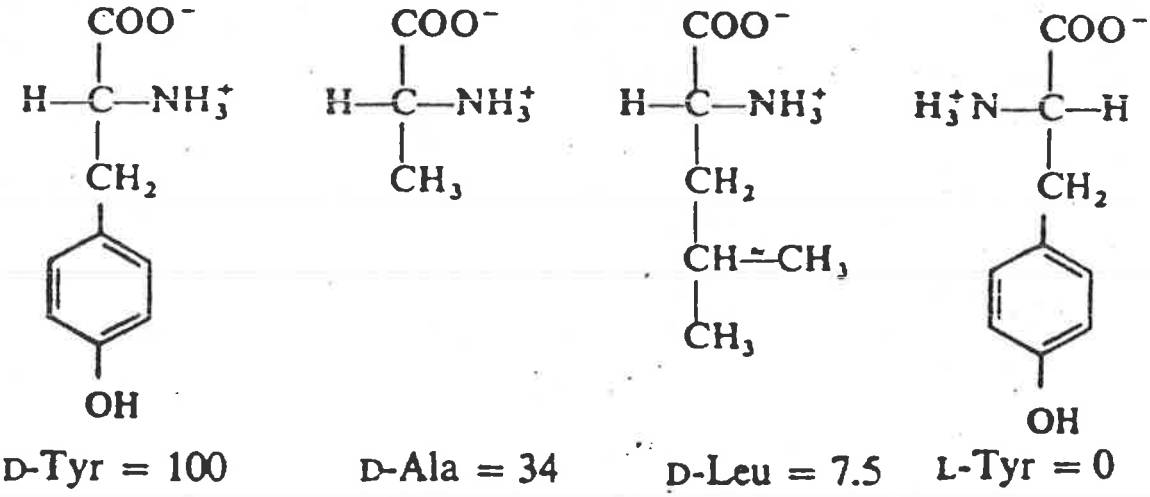
تخصص الانزيم Enzyme Specificity

من المعروف ان الانزيمات محفزات بروتينية متخصصة. غير ان درجة التخصص التي تبديها الانزيمات مع مواد الاساس تكون متفاوتة. حيث ان هناك انزيمات تكون فعالة (متخصصة) مع مادة اساس واحدة او عدد قليل (محدود) من مواد اساس معينة. بينما هناك انزيمات تتفاعل مع مدى واسع لمواد اساس ذي طابع عام واحد. وخير مثال في الصدد، هو تخصص نظام الانزيم D– حامض أميني– اوكسيدكيس L amino acid oxidase المبين في شكل (6–12). تعتمد طبيعة التخصص هذا على عدد من العوامل المشتركة في ارتباط (اقتران) المادة الاساس بالانزيم. وهذه العوامل تتضمن تجاذب المجموعات المشحونة للمادة الاساس مع تلك للبروتين. تداخل المجموعات الكارهة للماء مع تلك في البروتين، والتآصر الهيدروجيني مع البروتين. او التداخل مع المجموعات المترابطة للبروتين.

ان تخصص الانزيم بالتفاعل غالباً مايمتد الى قابلية الانزيم في التمييز بين مجموعتين تبدوان متشابهتين. لمركب (مادة اساس) له ذرة كاربون ميزو (انظر فصل 3).

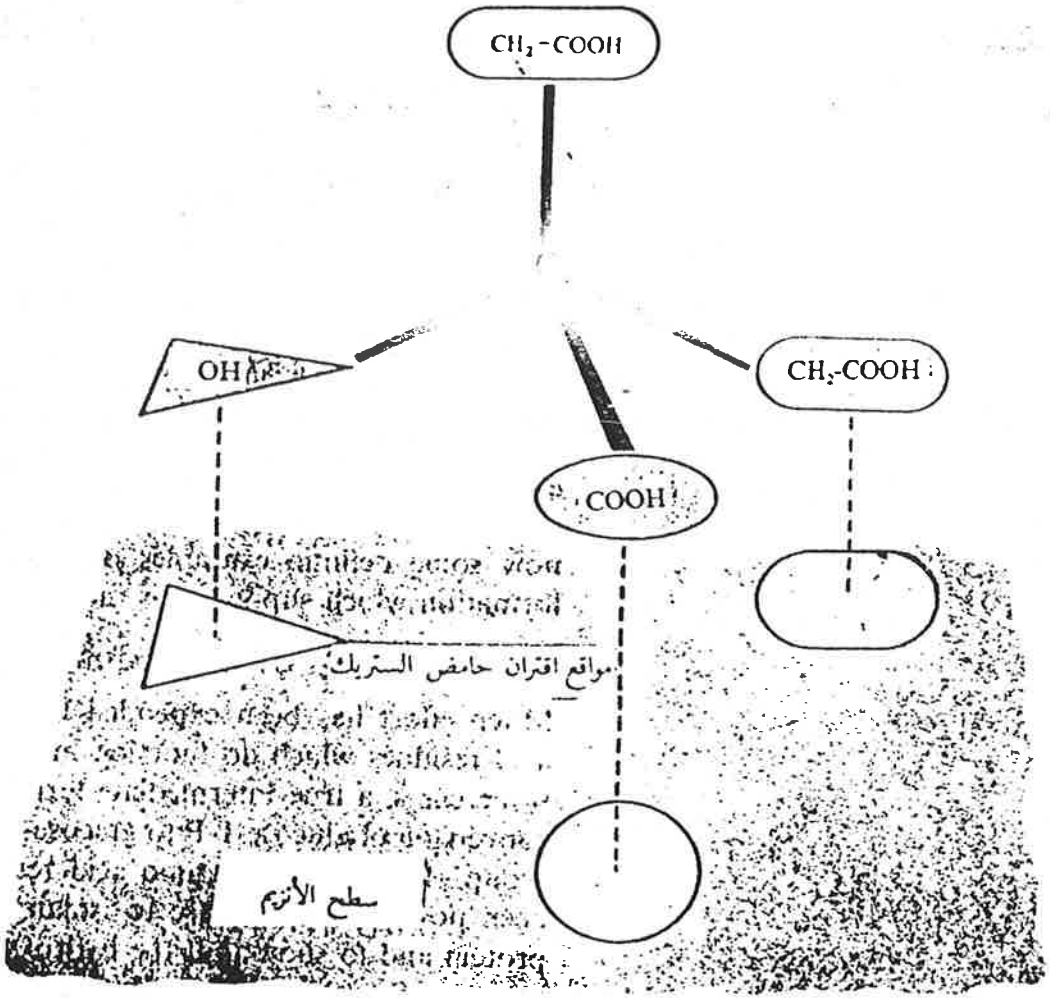


سرعات التفاعل مع مواد الأساس المختلفة



شكل (6-12) العمل التخصصي لانزيم D– حامض امينو اوكسيديس. بالامكان متابعة التفاعل الانزيمي بقياس سرعة استهلاك الـ O_2. عموماً فان هذا الانزيم متخصص للاحماض الامينية –D المتعادلة. وان طبيعة المجموعة غير المستقطبة للمادة الاساس لها تأثير على سرعة التفاعل الانزيمي هذا.

ان هذا التخصص قد تجلى اول الامر لدى الدراسات المبكرة التي استعمل فيها المركب المتماثل حامض السيتريك المرقم اشعاعياً radioactively labelled. وقد دلت هذه الدراسات بان عملية تحول حامض السيتريك الى حامض ايسوسيتريك قد تمت بوساطة آلية انزيمية بشكل غير متماثل (انظر الفصل 10). ولقد استنتج العالم اوكستون Ogston ان المجموعتين اللتين تبدوان متشابهتين والموجودتين في حامض الستريك ($-CH_2COOH$) تكونا قابلتين للتمييز فيما لو كان الافتراض بان المادة الاساس تتصل بالانزيم عند نقاط ثلاث مختلفة three–point attachment وكما هو مبين في شكل (13–6).



شكل (13-6) آلية الاتصال بثلاث نقاط three–point attachment لجزيء متماثل مع سطح انزيم سرعات التفاعل مع مواد الاساس المختلفة

استعمالات الانزيمات Uses of enzymes

تستخلص الانزيمات من الانسجة الحيوانية او النباتية ، ثم تنقى للاغراض التالية :

1– لدراسة المسارات الايضية metabolic pathway وتنظيم التفاعلات الجارية في ذلك المسار

2– دراسة تركيب وآلية عمل الانزيمات mechanism of action.

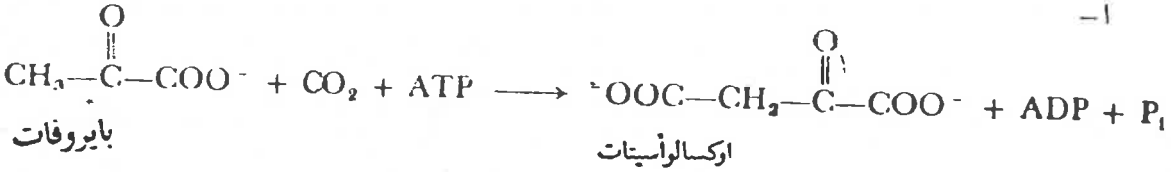
3– تستخدم في الصناعة كعوامل مساعدة بايولوجية.

4– تستخدم دراسة فعالية الانزيمات الموجودة في مصل الدم سريرياً كمؤشرات لمعرفة حدوث حالة مرضية معينة.

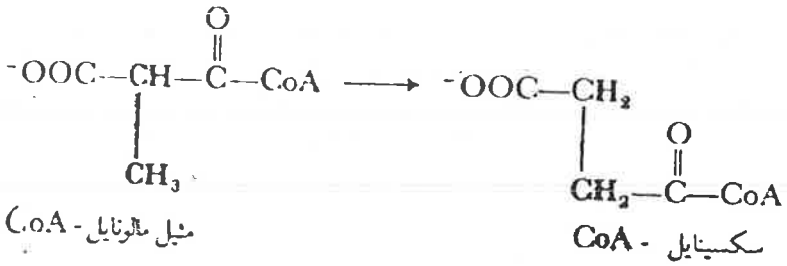
تمرينات الفصل السادس

١ـ سمِّ الانزيمات المحفزة للتفاعلات الآتية:-

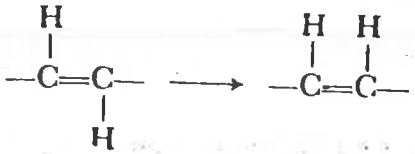
أ-



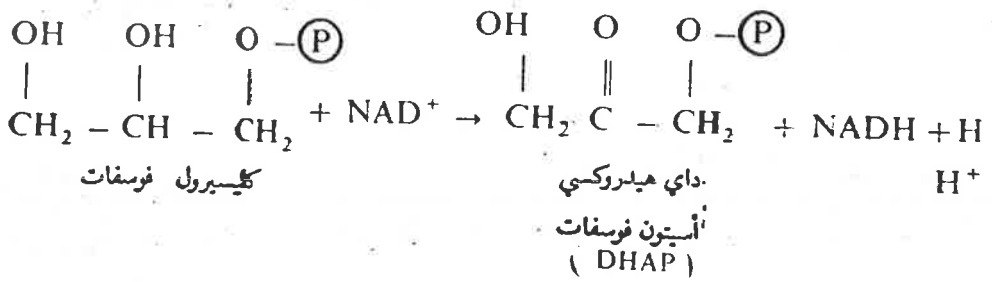
ب-



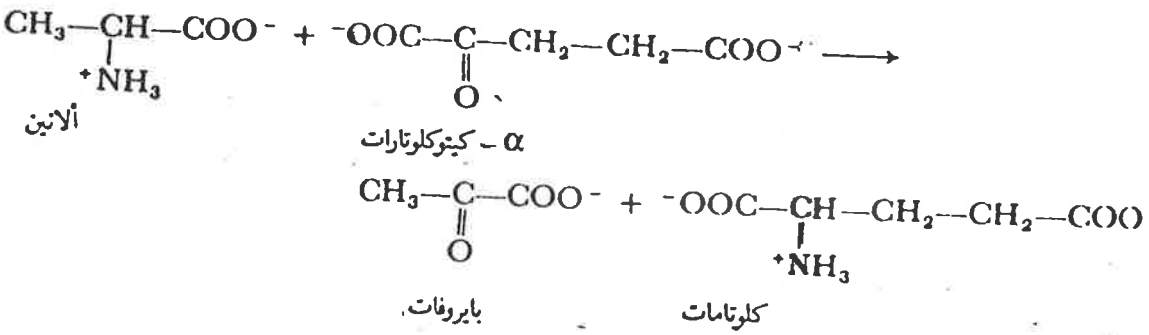
جـ-

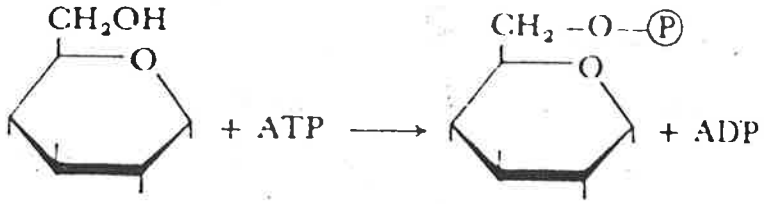


د-



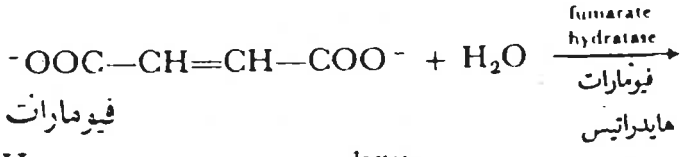
هـ-





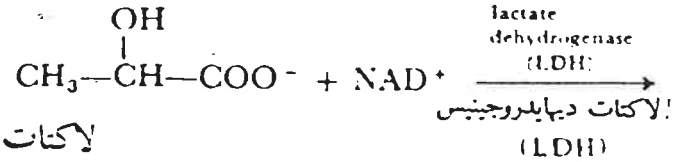
2– ارسم التركيب الكيمياوي لنواتج التفاعلات الآتية. ثم صف التفاعل:

أ–



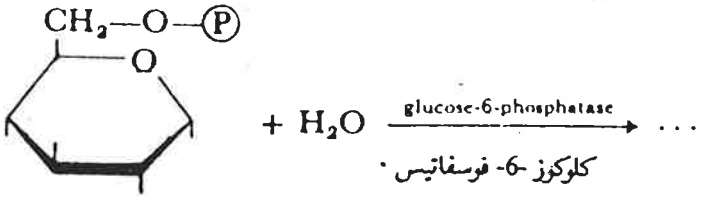
فيومارات

ب–



لاكتات

جـ–



كلوكوز – 6– فوسفات

3– استعمل معادلة ميكايلس– مينتين لاكمال الجدول الآتي:

$\frac{[S]_0}{K_m}$	$\frac{V}{V_{max}} \times 100$
$\frac{1}{2}$	33
1	...
2	...
3	...
10	...

4– اذا كانت قيمة K_m هيكسوكينيس hexokinase بالنسبة للكلوكوز هي 0.15mM. بينما تكون لنفس الانزيم بالنسبة للفركتوز هي 1.5mM. أجب عما يأتي مفترضاً ان V_{max} قيمتها واحدة لكلتي مادتي الاساس:

أ- اكتب التفاعلات للكلوكوز والفركتوز المحفزة بوساطة هيكسوكينيس.

ب- احسب نسبة مئوية من V_{max} لكل مادة اساس. عندما تكون $[S]_0$ = 0.15mM 1.5 M و 15mM .

الفصل السابع

Vitamins and Coenzymes

الفيتامينات Vitamins. هي مركبات عضوية ضرورية لأنجاز الوظائف الحيوية بالصورة الصحيحة. انظر (جدول 7 – 1) و جدول (7 – 2).

والفيتامينات تشبه الاحماض الامينية الاساسية من حيث عدم امكانية تكوينها بوساطة الجسم الحيواني. ويجب ان تكون موجودة ضمن غذاء الحيوان. ولكنها تختلف عن الاحماض الامينية، من حيث المقادير اللازمة يومياً والتي تكون بالميللغرامات (حوالي 50 – ملغم / يوم) وليس بالغرامات. ان الامراض التي تنشأ عن شحة الفيتامينات قد يكون سببها الرئيس، الفقر والتقيدفي تناول غذاء خاص دون غيره. ومن ناحية اخرى فان الافراط في تناول الفيتامينات (A) و (D) و (K) و (E) يؤدي الى تراكمها في شحوم الجسم وغالباً ماتصل الى تكيز معين يؤدي الى التسمم.

مرافقات الانزيمات Coenzymes

هي مركبات غير بروتينية عضوية تقترن بالانزيم لتساعد في عملية نقل مجموعات وظيفية معينة ضمن العمليات الحياتية المختلفة. وهي قد لاتقترن بالانزيمات بقوة وبهذا من السهل فصلها عنه. غير انه عند اقترانها بالأنزيم بقوة لايمكن فصلها بعملية الفرز الغشائي (dialysis) بهذا تعد مجموعة مترابطة للانزيم Prosthetic group.

وفي حالات عديدة تعمل الفيتامينات (وخاصة الفيتامينات الذائبة في الماء)، مكونات حيوية لبعض مرافقات (مساعدات) الانزيمات، او للمجموعات المترابطة للانزيمات. وهكذا فانها تساهم في تحفيز الافعال الحيوية الضرورية المختلفة. ويبين الجدول (7 – 2) الفيتنامينات ومرافقات الانزيمات ودورها في التفاعلات الانزيمية، كما يبين الجدول (7 – 1) الفيتامينات وأثرها في الكائنات الحية.

جدول (7–1) الفيتامينات وأثرها في الكائنات الحية

الفيتامين			
A	ريتينول	الألبان ومشتقاتها . والكبد وزيت السمك والجزر	النقص التدريجي في الرؤيا وخاصة في الليل
B_1	ثيامين	بذور القمح والبيض والكبد والبازليا والباقلاء .	بري بري
B_2	ريبوفلافين	الحليب والكبد والخضراوات	تقرحات الفم والطفح الجلدي
B_6	بايريدوكسين	الكبد والخميرة والحبوب	فقر الدم أو الأنيميا
B_{12}	سيانوكوبال أمين	اللحم والحليب والبيض	فقر الدم الخبيث
	نيكوتين أميد	الكبد والخميرة والحليب والخضراوات والرز غير المقشور	البلاغرا أو الحصاف
	حامض فوليك	الكبد والخميرة والخضراوات	فقر الدم
C	حامض الأسكوربيك	الحمضيات والكشمش الأسود وعدة خضراوات	الاسكربوط
D	كالسيفيرولس	مشتقات الألبان وزيت السمك	كساح الأطفال
E	ألفا–توكوفيرولس	فاصوليا وبذور القمح الخضراوات	قلة الخصب
H	بايوتين	الخميرة والحليب وصفار البيض والكبد	الخمول ونقص في الوزن وزيادة في افراز الأمونيا
K	مينادايون	الأوراق الخضراء	تأخر تجلط الدم

معقد B

جدول (7 – 2)

الفيتامينات ومرافقات الأنزيمات ودورها في التفاعلات الأنزيمية

ثيامين (B_1)	ثيامين بايروفوسفات	الحذف التأكسدي للكاربوكسيل . حامل الديهايد فعال
ريبوفلافين (B_2)	فلافين ادينين داي نيوكليوتيد (FAD)	حامل هيدروجين (أكسدة – اختزال)
	فلافين احادي النيوكليوتيد (FMN)	حامل هيدروجين
حامض نيكوتينيك	نيكوتين اميد ادينين داي نيوكليوتيد (NAD^+)	حامل هيدروجين
	نيكوتين اميد داي نيوكليوتيد فوسفات (NADP)	حامل هيدروجين
بايريدوكسين B_6	بايريدوكسال فوسفات	حذف مجموعة أمين ونقل مجموعة أمين للحامض الأميني . وتفاعل راسيميس
حامض بانتوثينيك	مرافق الانزيم A (CoA)	نقل مجموعة أسيل . ايض الحامض الدهني
بايوتين (H)	بايوتين	نقل CO_2
كوبالامين (B_{12})	كوباميد	نقل مجموعة ألكيل
حامض فوليك	حامض تيتراهايدروفوليك	نقل كاربون واحدة

العامل المساعد (المرافق) **A cofactor**

يختلف هذا عن مرافق الانزيم في كونه فقط ايوناً معدنياً وليس جزيئاً عضوياً مثلاً

مساعد لانزيم لاكتيت ديهايدروجينيس lactate dehydrogenase. الموليبدينوم Mo^{+6} في انزيم زانثين اوكسيديس xanthine oxidase والنحاس Cu^{2+} في سايتوكروم اوكسديس Cytochrome oxidase.

وخلال عمليات نقل المجموعات الوظيفية المختلفة ضمن العمليات الحياتية . غالباً مايتغير تركيب او تكافؤ مرافقات الانزيمات والعوامل المساعدة لكنها تعود لحالتها الاصلية بعدئذٍ.

أنواع الفيتامينات

تقسم الفيتامينات الى مجموعتين رئيسيتين ، الاولى مجموعة الفيتامينات الذائبة في الماء ، والثانية مجموعة الفيتامينات الذائبة في الدهون.

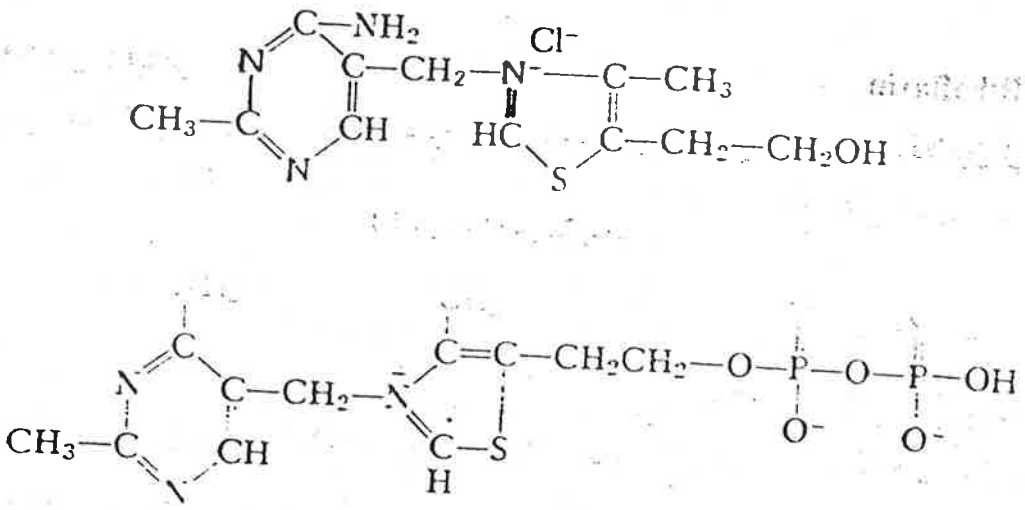
1. الفيتامينات الذائبة في الماء ومرافقات الانزيمات التابعة لها.

ان الفيتامينات الذائبة في الماء والتي تتضمن جميع فيتامينات (المعقد B) وفيتامين C تعمل مرافقات انزيمات او كمركبات وسطية لمرافقات الانزيمات.

ان فيتامينات B (المعقد B) جمعت مع بعضها لاسباب تاريخية بحتة. حيث وجدت هذه جميعاً مذابة في الجزء المائي المستخلص من الحليب.

ثيامين (فيتامين B_1) **Thiamine**

يعتبر هذا الفيتامين ضرورياً في غذاء معظم الفقريات ، نقصه في الغذاء يؤدي الى مرض البري بري beri – beri. وتعتبر الحبوب غير المقشورة مصدراً مهماً لهذا الفيتامين. يحتاج الانسان الاعتيادي 1 – 1.4 ملغم ، تقريباً ، من هذا الفيتامين في اليوم. إن فيتامين B_1 بصيغته الفعالة يدعى ثيامين بايروفوسفات thiamine pyrophosphate (TPP). (ثيامين يختلف عن الثايمين thymine الذي هو قاعدة نيتروجينية من مشتقات البايريميدين pyrimidine الفصل السابع) :

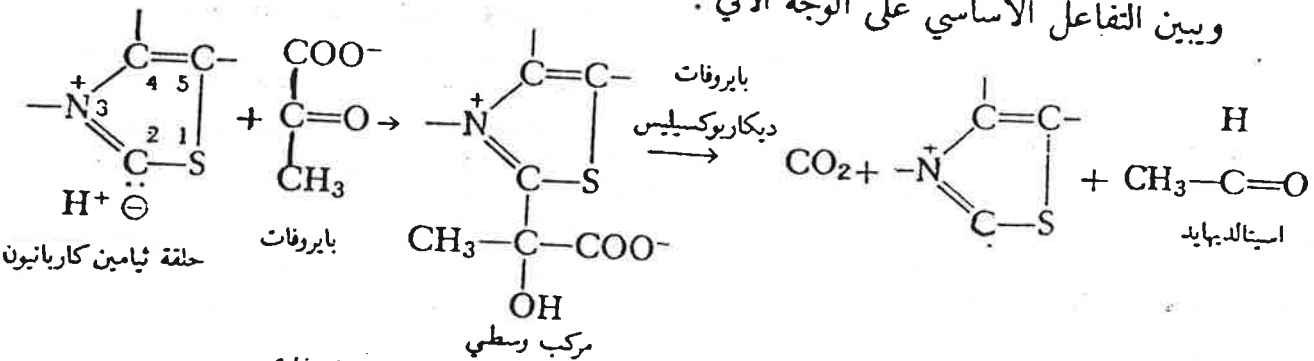


شكل (7 – 1 – أ) ثيامين بايروفوسفات (TPP) أو مرافق الأنزيم كاربوكسيليز • يشير الى الموقع الفعال

ان الأهمية الأساسية للـ (TPP) تأتي من كونه يعمل مع حامض ليبويك Lipoic acid ، مرافقاً للأنزيمات التي تحفز عمليات الانتزاع (الحذف) الكاربوكسيلي decarboxylation . من الأحماض الفا – كيتو α -keto acid ومن سكريات الكيتوز keto suger . وبهذا فهو يدعى ايضاً بمرافق دي كاربوكسيليس codecarboxylase . كما يكون الـ (TPP) مرافقاً للانزيمات ترانسكيتوليس transketolase التي تحفز نقل او ازالة مجاميع ، (-CO-CH_2OH) في مسار تحويلة هيكسور– أحادي فوسفات hexose-monophosphate shunt (فصل 11) .

ان المثال المعروف جيداً هو تفاعل بايروفات ديكاربوكسيليس (انظر فصل 10 و 11) في الخميرة والذي يساعد في إزالة جزيئة CO_2 من حامض بايروفيك ليكون أسيتالديهايد . ويعمل ثيامين بايروفوسفات بدور المرافق الأنزيمي في هذا التفاعل ، شكل (7 – 1 – ب) الذي يشتمل كلياً على عملية اضافة وحذف هيدروجين لمجموعة – كيتو في البايروفات تصاحبها عملية حذف لمجموعة كاربوكسيل .

ويبين التفاعل الأساسي على الوجه الآتي :



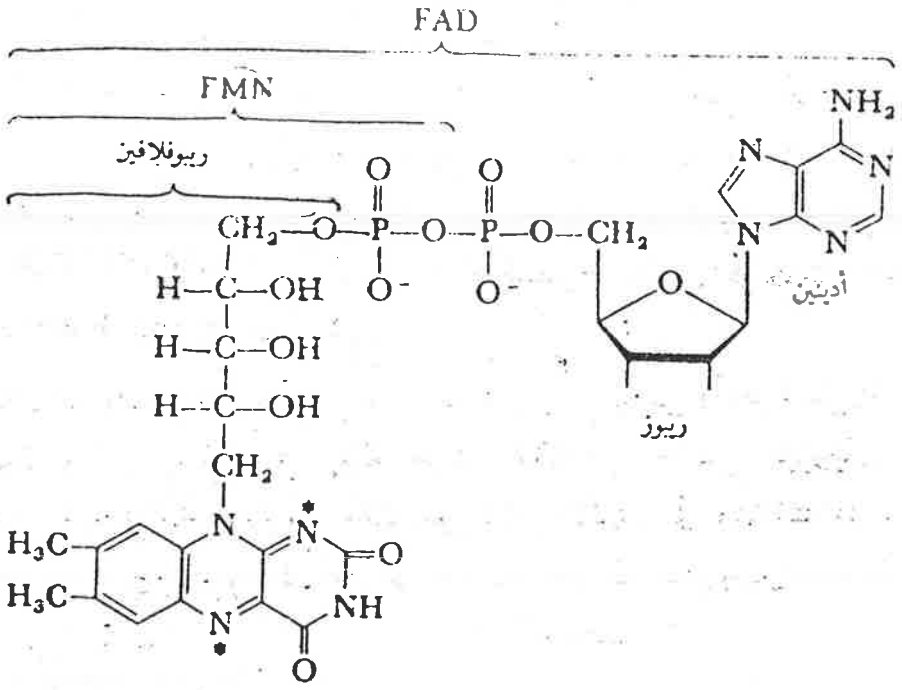
شكل (7 – 1 – ب) تفاعل بريروفات ديكاربوكسيليس بمشاركة المرافق ثيامين بايروفوسفات .

الريبوفلافين (فيتامين B_2) Riboflavin

يعتبر هذا الفيتامين ضرورياً لنمو جميع الفقريات. وان نقص فيتامين ريبوفلافين في

ومشتقاته، الخضراوات واللحوم. ويحتاج الأنسان 1.3 – 1.5 ملغم ريبوفلافين يوميا.

يتفسفر الريبوفلافين في الامعاء ليولد المرافق الأنزيمي، فلافين احادي نيوكليوتيد flavin monon ucleotide (FMN). وبوساطة اضافة الـ ATP يتكون فلافين أدينين ثنائي نيوكليوتيد flavin adenine dinucleotide (FAD)، المرافق الأنزيمي الآخر شكل (7–2– ب).

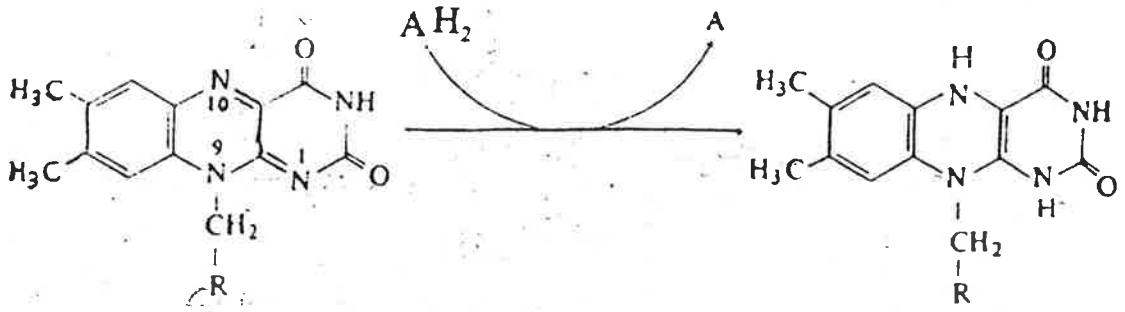


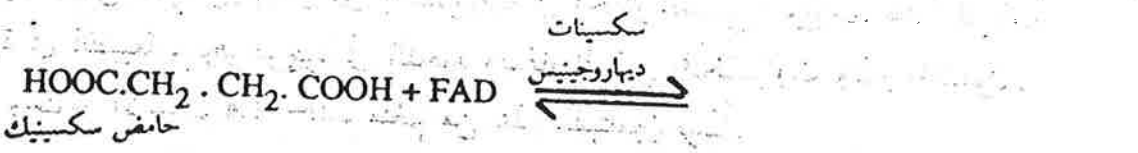
فلافين مونو (أحادي) نيوكليوتيد (FMN)

وفلافين ادينين داي (ثنائي) نيوكليوتيد (FAD)

شكل (7-2– أ) المرافقات الفلافينية FMN و FAD.

ان مرافقات الانزيمات التي تحتوي على فلافين توجد عادة مرتبطة بقوة مع الانزيمات. وتعمل في تفاعلات تأكسدية لحذف مجموعة أمين للأحماض الامينية oxidative deamination (الفصل 13) والأكسدة β للأحماض الدهنية (الفصل 15). يوجد المرافق الانزيمي فلافين اما بشكل مؤكسد أو بشكل مختزل ويكون شكله المؤكسد ذا لون اصفر كما هو الحال للون الفيتامين العائد له. ويظهر قمة (Peak) امتصاص عند طول موجي nm460-450. ويمكن الاستفادة من هذه الخاصية في متابعة التفاعلات المحفزة بمشاركة الفلافين. مثل تفاعل إختزال حامض سكسينيك الى حامض فيوماريك، شكل (7-2-ب).





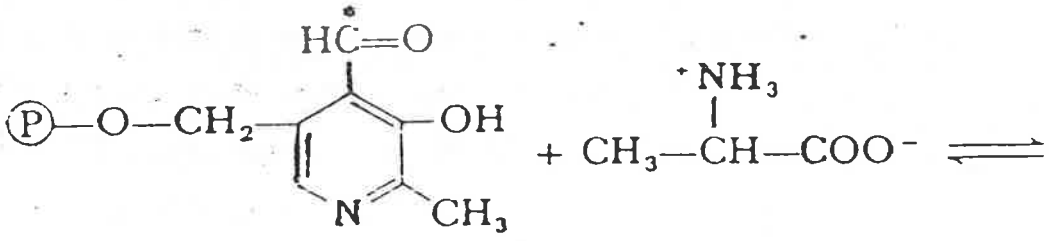
شكل (7-2-ب) إختزال المرافقات الفلافينية للأنزيمات

Pyridoxine

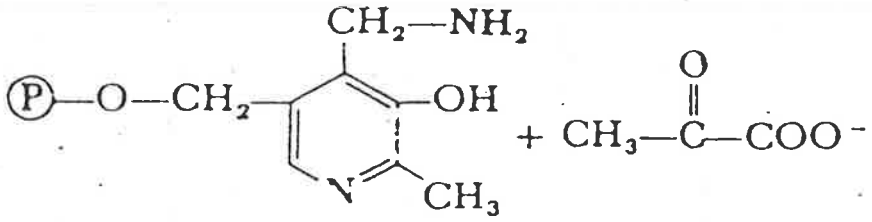
بايريدوكسين (فيتامين B_6)

ويتضمن فيتامين B_6 المركبات بايريدوكسين Pyridoxine و بايريدوكسال. وإن المرافقات الأنزيمية العائدة لهذه الفيتامينات، هي بايريدوكسال فوسفات pyridoxal phosphate. بايريدوكسامين فوسفات pyridoxamine phosphate. وبايريدوكسين pyridoxine. حيث يتحول المركبان الأخيران الى بايريدوكسال فوسفات داخل الجسم.

ويستخدم بايريدوكسال فوسفات لنقل مجموعات الأمين في تفاعلات تحويل مجموعات الأمين transamination. وكذلك لحذف مجموعات الكربوكسيل من



بايريدوكسال فوسفات　　الانين



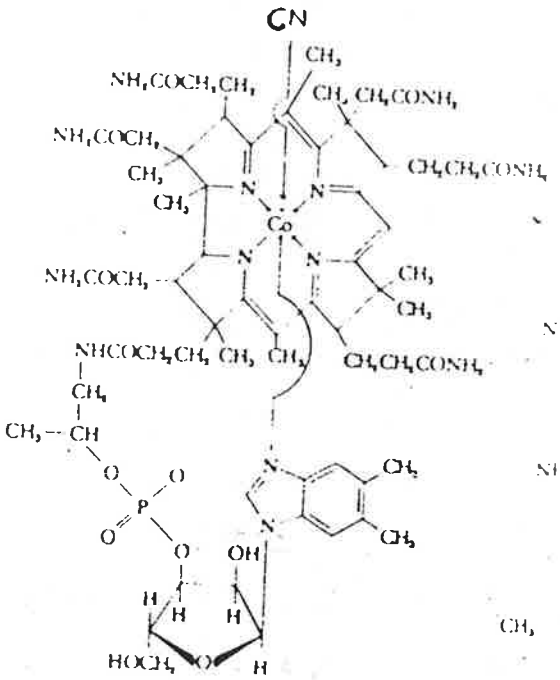
بايريدوكسامين فوسفات　　بايروفات

إن نقص الفيتامين يؤدي الى إضطرابات في الجهاز العصبي. ويوجد هذا الفيتامين بكثرة في الطبيعة، وهو موجود في اللحوم وصفار البيض والخضراوت والموز والليمون.
ويحتاج الانسان 1.4 –2.0 ملغم من هذا الفيتامين يومياً.

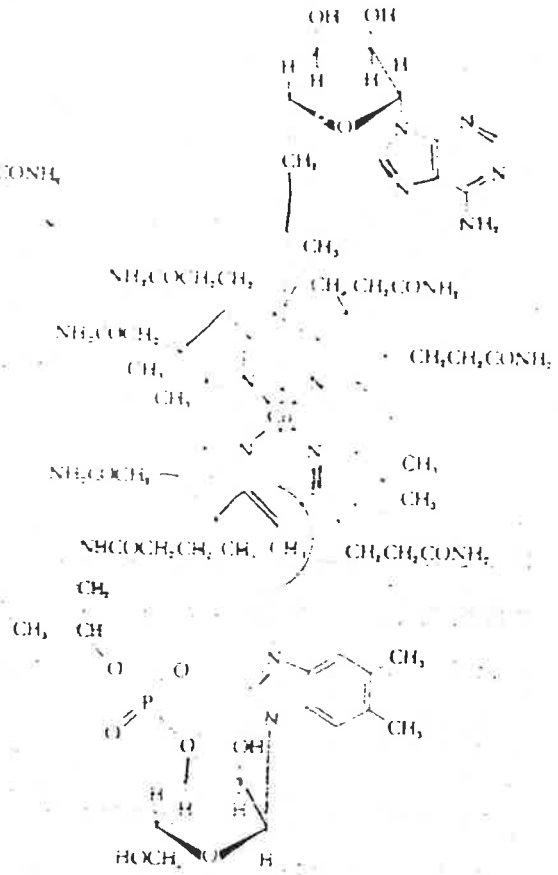
سيانوكوبالامين (فيتامين B_{12}). **Cyanocobalamine**

يملك فيتامين B_{12} تركيباً معقداً (شكل 7–3). وتستطيع الكائنات المجهرية فقط تكوين هذا الفيتامين. وتفتقر النباتات لفيتامين B_{12}. ماعدا النباتات البقلية التي فيها العقيدات المحتوية على بكتريا لتكوين هذا الفيتامين. ويستطيع الحيوان الحصول على فيتامين B_{12} بوساطة الكائنات المجهرية او بتناول اللحوم الاخرى وهو موجود ايضاً في البيض والحليب. وان عدم قدرة امتصاص هذا الفيتامين يسبب مرض فقر الدم الخبيث pernicious anemia.ويعتبر هذا الفيتامين ضرورياً لنمو وعمل جميع خلايا الجسم، كما يسبب نقصه حالة مرضية تتميز بخلو العصارة المعدية من حامض HCl (achlorhydria). ويحتاج الانسان الى خمس مايكروغرامات من هذا الفيتامين يومياً.

بعد امتصاص السيانوكوبالامين ، تحذف مجموعة السيانيد ليتحول هذا الفيتامين الى اثنين من المرافقات الانزيمية الفعالة والتي تعرف بالمرافقات كوباميد cobamide ، وهما ، مثيل كوبالامين methylcobalamin (مثيل B_{12} ، methyl B_{12}) ودي أوكسي أدينوسايل كوبالامين deoxyadenosylcobalamin (D.A B_{12}) (انظر شكل 7 – 3) .



سيانوكوبالامين (فيتامين B_{12})

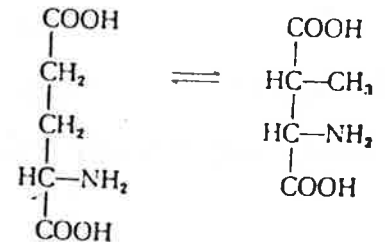


المرافق الأنزيمي دي اوكسي أدينوسايل كوبالامين

(كوباميد)

(أ)

(ب)



حامض كلوتاميك

β – مثيل حامض اسبارتيك

شكل (7 – 3) أ– تركيب فيتامين B_{12} وتركيب مرافق الانزيمي المشتق من فيتامين B_{12}

وتعمل مرافقات كلاباميد الأنزيمية ، حاملاً مؤقتاً لمجموعات الألكيل alkyl وخاصة في التفاعلات التي تنتقل فيها هذه المجموعات من احدى ذرات الكاربون الى ذرة الكاربون المجاورة في المادة الأساس. مثال على ذلك أنزيم مثيل اسبارتات ميوتيس methylaspartate mutase . حيث يحفز تفاعل انتقال مجموعة $CH(NH_2)\ COOH$ من ذرة الكاربون الموجودة في حامض مثيل اسبارتيك methylaspartic acid الى ذرة الكاربون الأخرى لتكوين حامض الكلوتاميك (شكل 7 – 3) .

Nicotinamide

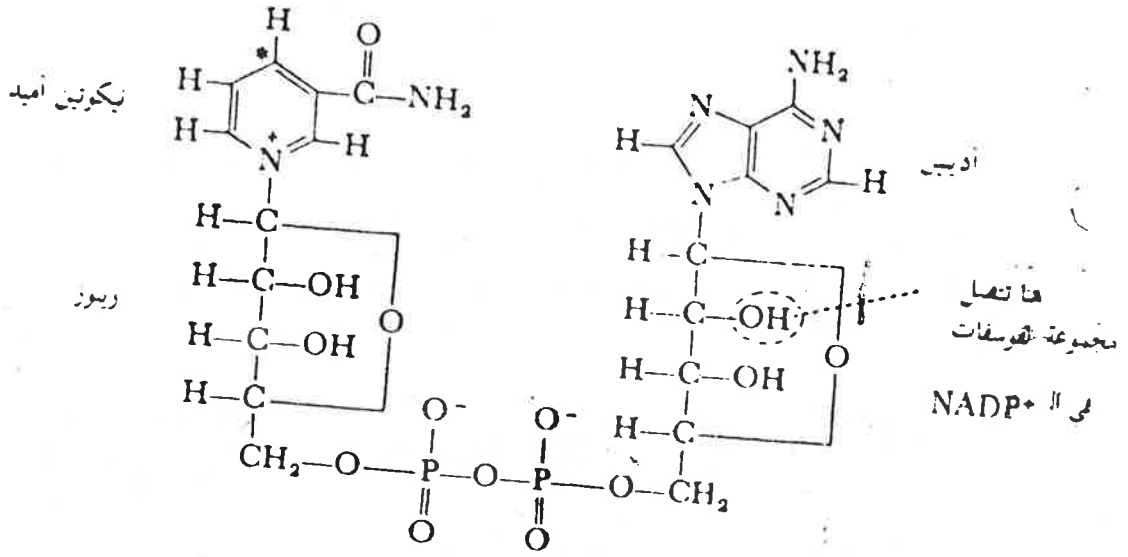
نيكوتين أميد

يستطيع الانسان تحويل فيتامين B المسمى نياسين niacin (ويدعى ايضاً حامض نيكوتينيك) ، الى نيكوتين أميد . والنيكوتين اميد يكون جزءاً من المرافق الانزيمي نيكوتين أميد أدينين داي (ثنائي) نيوكليوتيد Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) ومشتق الفوسفات العائد له ، نيكوتين أميد أدينين ثنائي نيوكليوتيد فوسفات Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ($NADP^+$) (شكل 7 – 4)

وتعرف هذه المرافقات الأنزيمية بالمرافقات البايريدينية بايريدين pyridine coenzymes . وهي تعمل مرافقات لأنزيمات الأكسدة والاختزال oxidoreductase والتي يطلق عليها أنزيمات ديهايدروجينيس المرتبطة بالبايريدين pyridine – linked dehydrogenase (انظر الفصل 10) . ولايرتبط المرافقان NAD^+ و $NADP^+$ بقوة مع الأنزيم ، ويظهر كل من الـ NAD^+ و $NADP^+$ قمة (حزمة) امتصاص عند طول موجي قدره nm260 . بينما يظهر كل من الـ NADH و NADPH قمة امتصاص عند طول موجي nm340 . ويستفاد من هذه الخاصية في متابعة التفاعلات الانزيمية المحفزة بمشاركة NAD^+ او $NADP^+$ وتشتمل وظيفة NAD^+ و $NADP^+$ كمادة مؤكسدة ، على التقاط H^- من مادة الأساس (شكل 7 – 4) .

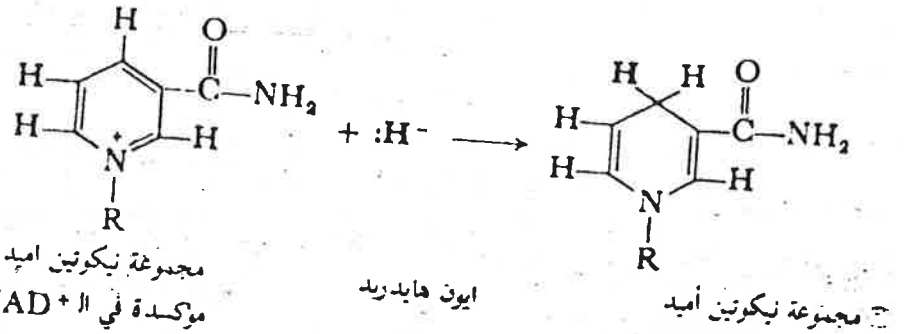
ويستفاد من هذه الخاصية في متابعة التفاعلات الانزيمية المحفزة بمشاركة NAD^+ او $NADP^+$ وتشتمل وظيفة NAD^+ و $NADP^+$ كمادة مؤكسدة ، على التقاط H^- من مادة الأساس (شكل 7 – 4) .

أن نقص نيكوتين أميد أو حامض نيكوتينيك في الغذاء يؤدي الى أعراض مرض بيلاكرا Pellagra واللسان الأسود . ويعتبر اللحم مصدراً مهماً لهذا الفيتامين . ويحتاج الانسان 14 – 20 ملغم من هذا الفيتامين يومياً . وقد لوحظ أن جسم الانسان يستطيع [illegible] ولكن بنسبة قليلة .



نيكوتين أميد أدينين ثنائي نيوكليوتيد (NAD^+) و $NADP^+$

(أ)



$CH_3CH_2OH + NAD^+$ ⟶ (الكحول ديهايدروجينيس / Alcohol dehydrogenase) ⟶ $CH_3CHO + NADH + {}^+H$

إيثانول — أسيتالديهايد

(ب)

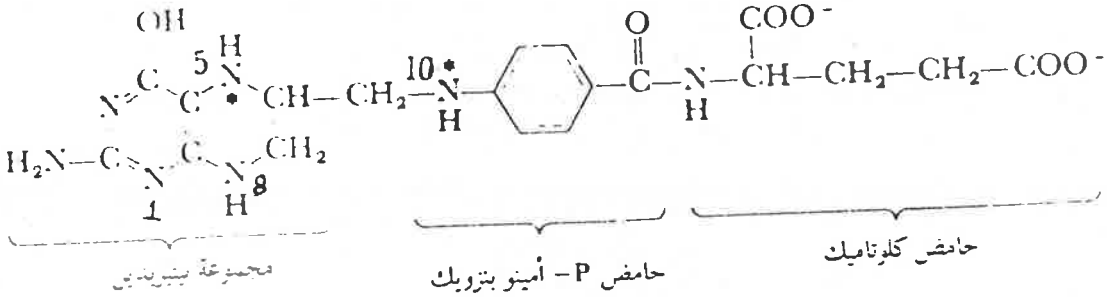
شكل (4.7) أ. تركيب الـ NAD^+ و $NADP^+$.
ب. اشكال النيكوتين أميد المؤكسدة والمختزلة في الـ NAD^+ والـ $NADP^+$

Folic acid

حامض فوليك

حامض الفوليك ويدعى ايضاً بحامض بتيروايل كلوتاميك pteroylglutamic acid، هو فيتامين B يحوي حلقة بتيريدين Pteridine وحامض P– امينوبيتزويك p–aminobenzoic acid (PABA) وكلوتامات glutamate. ويختزل حامض الفوليك

في جسم الانسان الى المرافق الأنزيمي ، حامض تيتراهايدروفوليك tetrahydro – folic acid (THFA) (شكل 7 – 5) :



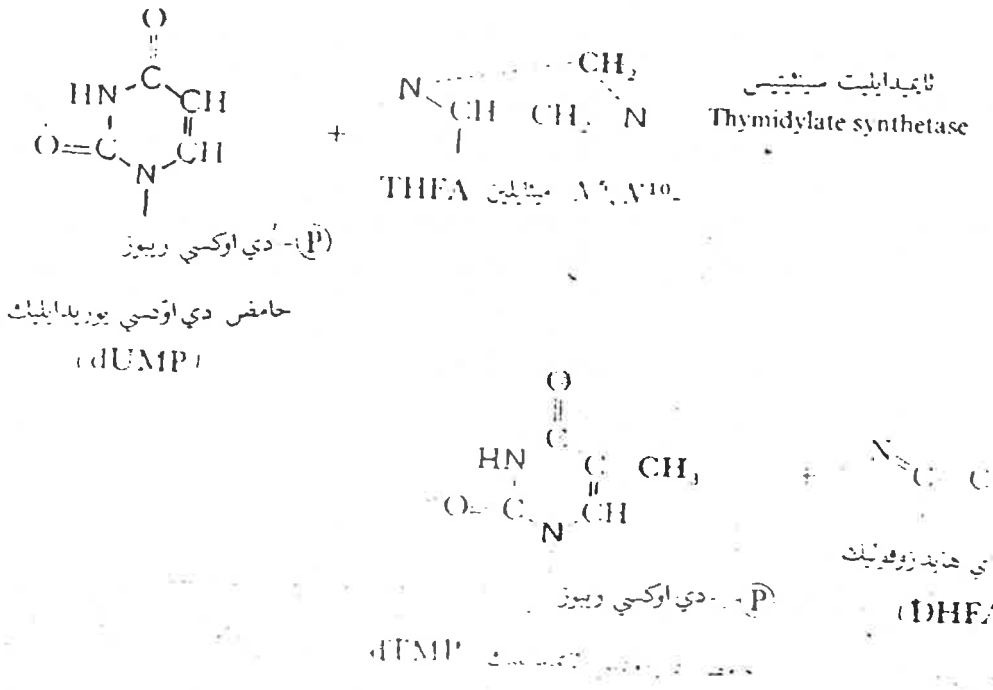
شكل (7 – 5) تركيب الحامض تيتراهايدروفوليك (THFA)

يشارك حامض تيتراهايدروفوليك (حامض الفوليك رباعي الهيدروجين) في نقل الوحدات التي تحوي على ذرة كاربون واحدة (CH_3 ، CH_2OH ، CHO ، CH_2 ، $CH=NH$) .وهو بهذا يشبه عمل فيتامين B_{12} . كما يعمل ايضاً على اكسدة أو اختزال المجموعات المحتوية على ذرة كاربون واحدة آنفة الذكر.

ان عملية نقل المجموعات المحتوية على ذرة كربون واحدة تدخل في مسارات حياتية عديدة ، مثلاً مسار تكوين البيورين Purine والبايريميدين Pyrimidine (فصل 8 و14) التي هي من مكونات الأحماض النووية ، وكذلك في عملية ميثلة methylation حامض (الدي أوكسي يوريدايليك deoxyuridylic acid (dUMP) الى حامض دي أوكسي ثايميدايليك deoxythymidylic acid (dTMP) كما في التفاعل التالي الذي هو خطوة مهمة في تكوين الـ DNA . (فصل – 14) ، مما يشير الى دور حامض الفوليك المهم للنمو الطبيعي والتكاثر الخلية .

ان نقص هذا الفيتامين في الغذاء يؤدي الى حدوث نوع خاص من فقر الدم ، الذي يتميز بوجود كريات دم حمراء كبيرة الحجم في الدم ، وكذلك تراكم كريات دم حمراء غير مكتملة النمو في نخاع العظام .كما يسبب نقصه الى التهابات اللسان ، والاسهال واضطرابات في الجهاز الهظمي . وتستطيع بكتريا الامعاء تخليق هذا الفيتامين ، ولكن قد تحدث حالات نقص لحامض الفوليك في الانسان نتيجة وجوذ خلل في عملية امتصاصه من قبل الامعاء ، او بسبب الحاجة المتزايدة اليه من قبل انسجة الجسم المختلفة خلال فترة الحمل والرضاعة مثل الأ

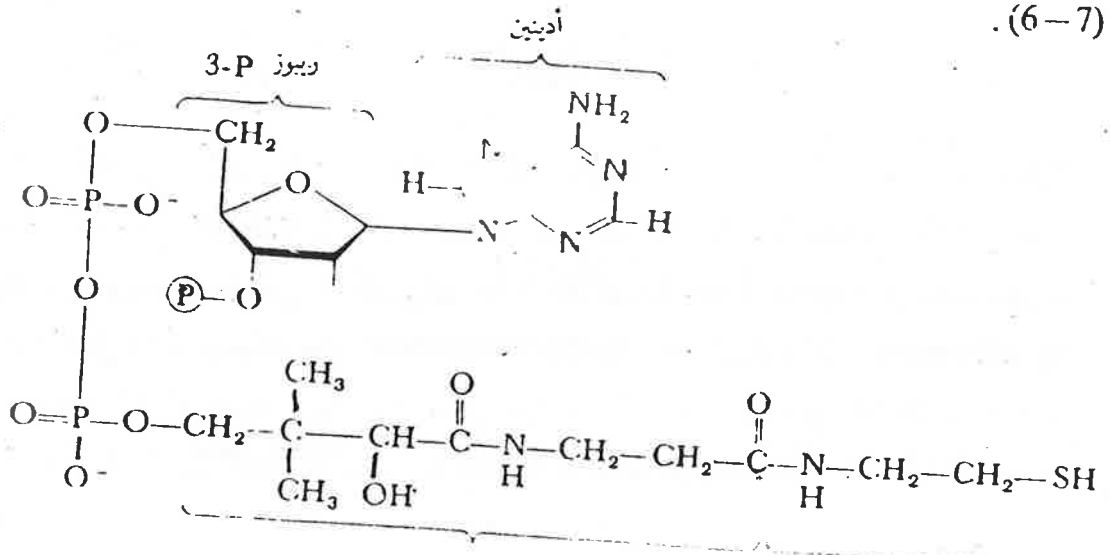
الخضراوات والخميرة والموز والشليك . يحتاج الانسان الى حوالي 0.4 ملغم يومياً من هذا الفيتامين.



Pantothenic acid

حامض بانتوثينيك

وهو من الفيتامينات الضرورية لتغذية الكائنات الحية المختلفة . ويمكن تكوينه داخل الجسم عن طريق بكتريا القولون . ويقترن حامض بانتوثينيك مع الـ ATP والسايستين في الكبد ليكون مرافق الانزيم A (كوأنزيم A, coenzyme A) CoA – SH شكل (6–7).



ان المجموعة الوظيفية لـ CoA-SH هي الـ SH وفي الأنظمة الحياتية يعمل المرافق الأنزيمي A بصورة رئيسة بشكل اسيتايل CoA. ويشارك في تفاعلات الأستلة، وتكوين الدهون. وتكوين الستيرويدات وكذلك في تفاعلات ايضية اخرى. ويتكون الاسيتايل CoA- بتفاعل CoA-SH مع حامض الاسيتيك او مجموعة اسيتات ويكون الاسيتايل CoA مصدراً مهماً للاسيتات في دورة كريبس (انظر الفصل 10-11).

$$RCOOH + ATP + CoA-SH \underset{\text{ثايوكينيس}}{\rightleftharpoons} RCO-SCoA + AMP + P_i - P_i$$

حامض دهني — مرافق الانزيم A — أسايل CoA — (مشتق الحامض الدهني)

شكل (7-6) ب- تفاعل ثايوكينيس بمشاركة المرافق الانزيمي CoA-SH

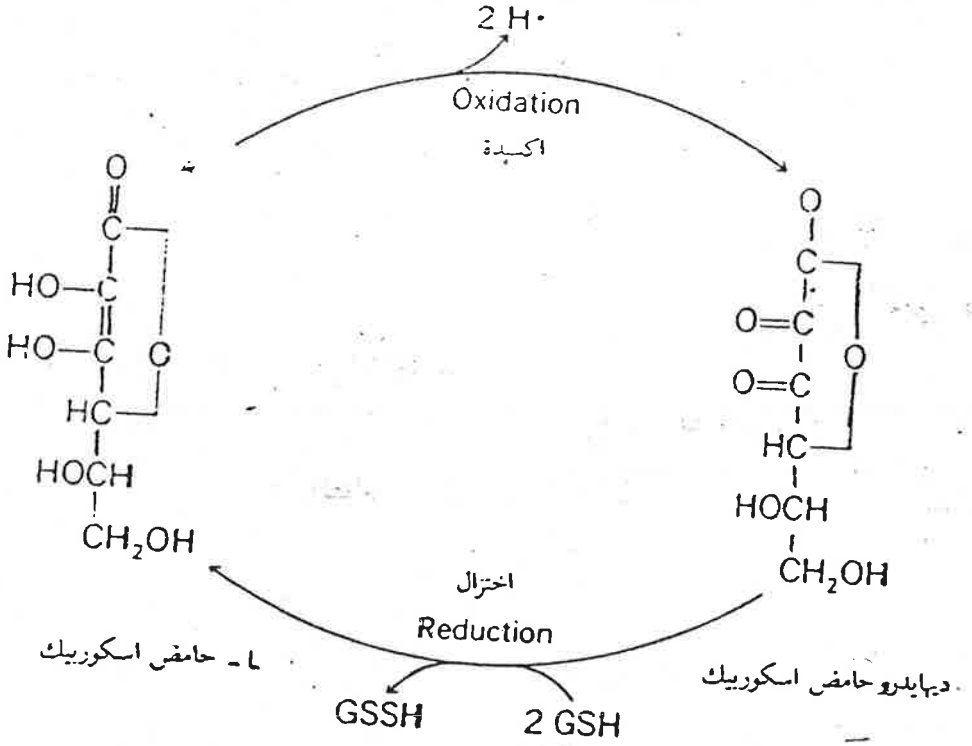
ان نقص حامض بانتوثينيك في الغذاء يؤدي الى تغير لون الجلد الطبيعي وتشخن وتقشر الجلد وتساقط الشعر وظهور بقع خالية من الشعر في اماكن مختلفة من الجسم (داء الثعلبة). تتأثر غدة الأدرينال بنقص هذا الفيتامين حيث يتلف الغشاء الخارجي لهذه الغدة مؤدياً الى الترف ويصاحب ذلك اقبال الشخص على تناول الاملاح بكثرة.

يوجد حامض بانتوثينيك بكثرة في صفار البيض والكبد والخميرة والخضراوات الطازجة. ويعتبر الحليب ولحم البقر والحبوب والبطاطا والطماطا والقرنبيط من المصادر الجيدة لهذا الفيتامين. يحتاج الانسان الى اكثر من 5 ملغم من هذا الفيتامين يومياً.

حامض اسكوربيك (فيتامين C) Ascorbic acid

ان حامض اسكوربيك او فيتامين C شكل (7-7) يمكن تكوينه عند بعض الحيوانات، من السكريات السداسية، غير ان الانسان لايستطيع تكوين هذا الفيتامين. ويعمل حامض اسكوربيك مانعاً للأكسدة (مادة مختزلة) لمركبات حيوية عديدة مثل، ميتهيموكلوبين Methaemoglobine والسايتوكرومات cytochromes المؤكسدة (Fe^{+++}) وغيرها. وكذلك يعمل فيتامين C مرافقاً انزيميا في تفاعلات ادخال جزيء ... سجين الى المادة الاساس oxygenation reaction مثلاً، ادخال اوكسجين

اللذان يدخلان في تركيب البروتين، كولاجين. كما يعمل حامض اسكوربيك ايضاً في تعزيز عملية امتصاص الحديد في المعي الاثني عشري. يختزل حامض اسكوربيك المؤكسد عادة، بواسطة الكلوتاثيون glutathione (GSH) الى شكله الفعال، حامض ديهايدرو اسكوربيك dehydroascorbic acid كما في شكل (7 – 7). يتأيض حامض اسكوربيك الى حامض اوكساليك ويترسب في الكليتين بشكل املاح الكالسيوم القليلة الذوبان. إن نقص فيتامين C يؤدي الى حدوث مرض الاسقربوط الذي يتميز بحدوث ورم ونزيف وتغيرات فسيولوجية في اللثة والاسنان، تعتبر الحمضيات من اغنى المصادر لحامض اسكوربيك وتحتوي الطماطة واللهانة والبطاطا على كميات من هذا الفيتامين. ويحتاج الانسان الى 60 ملغم في اليوم من هذا الفيتامين.

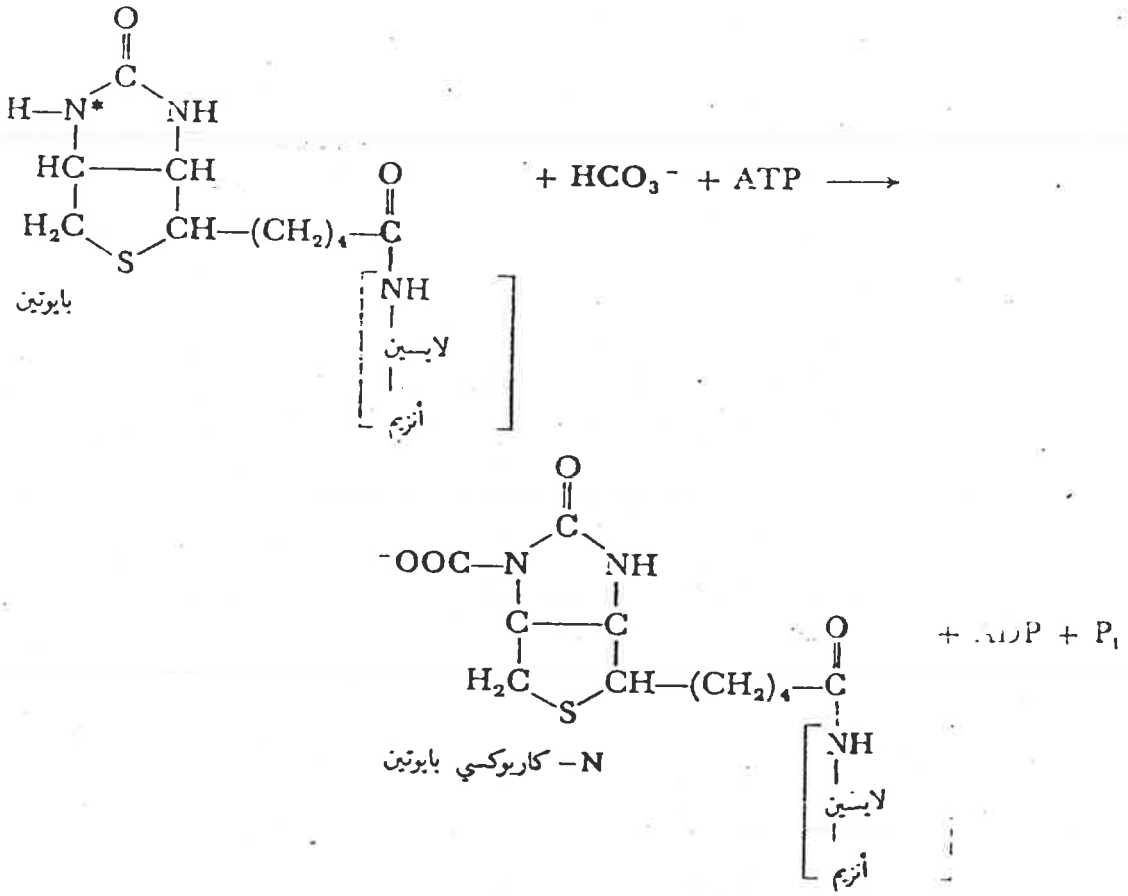


شكل (7 – 7) التركيبان الكيمياويان المؤكسد والمختزل لفيتامين C

بايوتين (فيتامين H) Biotin

بايوتين (فيتامين H) يحصل عليه لدى الانسان من بكتريا الامعاء ومن الغذاء ايضاً وان تناول زيادة من بياض البيض النيء يؤدي الى حصول نقص في البايوتين، وذلك لان البروتين افيدين avidine الموجود في بياض البيض يقترن مع البايوتين وبهذا يمنع امتصاصه. كما ان ادوية السلفا Sulpha drugs تعيق امتصاص البايوتين من قبل

يرتبط البايوتين مع مجموعة ε امين للايسين في انزيم الكاربوكسيليس carboxylase. وان دور البايوتين الاساسي يتضمن انجازه عملية ادخال مجموعة كاربوكسيل الى مادة الاساس. حيث يمنح N-كاربوكسي بايوتين مجموعة الكاربوكسيل للمادة الاساس (شكل 7 – 8). مثلاً، ادخال مجموعة الكاربوكسيل الى اسيتايل مساعد A الانزيم (acetyl coenzyme A) ليتكون مالونايل مساعد الانزيم A (malonyl coen-zyme A الفصل 12). وفي الحيوانات الراقية يدخل فيتامين H في عملية حذف الامونيا المتكونة عن ازاحة مجموعة الامين من الاحماض الامينية. ان ثاني اوكسيد الكاربون المرتبط بالبايوتين يقترن بالامونيا ليتحول بعد بضع خطوات الى يوريا تطرح خارجاً. يوجد هذا الفيتامين بكثرة في فستق الحقل والحليب وصفار البيض والكبد ومعظم الخضراوات، اضافة للموز والشليك والكاكاو. ويحتاج الانسان الى 0.15 – 0.3 ملغم يومياً. يؤدي نقص هذا الفيتامين الى تقشر الجلد واعياء شديد وفقدان الشهية والام في العضلات وكآبة، وعدم انتظام ضربات القلب.



7 – 8

2. الفيتامينات الذائبة في الدهون او الفيتامينات التي لاتعمل مرافقات انزيمية

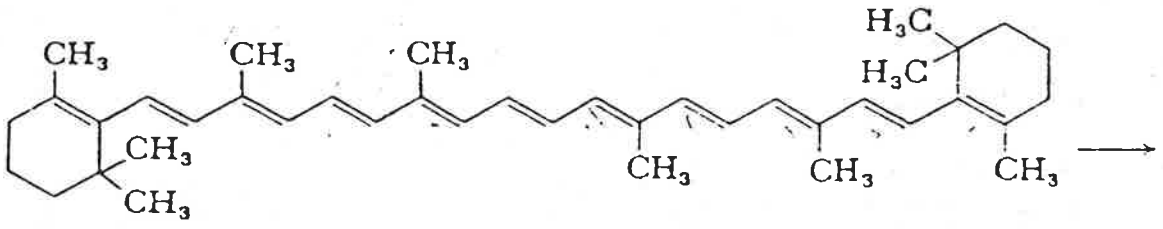
Fat soluble vitamins (Vitamins not acting as coenzymes)

ان الفيتامينات الذائبة في الدهون لاتعمل مرافقات انزيمية كما هو الحال في الفيتامينات الذائبة في الماء (الآنفة الذكر). وتشمل الفيتامينات الذائبة في الدهون فيتامين A و D و E و K.

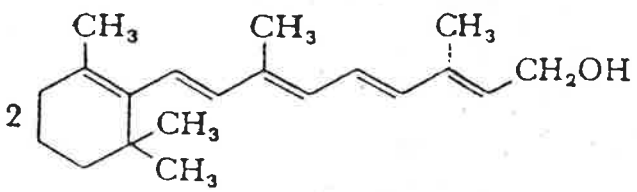
فيتامين A (ريتينول) (Retinol) Vitamin A

يحصل الانسان على فيتامين A من مصدرين ، هما الخضراوات الغذائية ، حيث يتواجد فيتامين A بشكل اولي يسمى β – كاروتين β – carotene (الفصل الرابع) ، ومن المصدر الحيواني بشكله النهائي ريتينول retinol.

ان كل جزيئة β كاروتين تتحلل في الامعاء الى جزيئتين من فيتامين A (ريتينول retinol) (شكل 7 – 9). يلعب فيتامين A (ريتينول) دوراً مهماً في الرؤيا (عملية الابصار) حيث يتحول الريتينول الى الشكل الفعال ريتينال او فيتامين A_1 الديهايد. وهذا يقترن مع البروتين اوبسين opsin ليكون rhodopsin. الصبغة الحساسة للضوء والموجودة في شبكية العين. وبهذا فان نقص فيتامين A يسبب العشو الليلي night blindness. كما ان فيتامين A محفز للتناسل وعامل من عوامل النمو لذا فإن نقصه يعيق التكاثر والنمو. يكثر وجود هذا الفيتامين في الجزر والخضراوات الصفراء والبرتقالية وفي الحليب ومشتقاته والبيض والكبد. يحتاج الانسان 0.75 ملغم من فيتامين A يومياً.



β كاروتين (فيتامين A بصيغته الاولية)



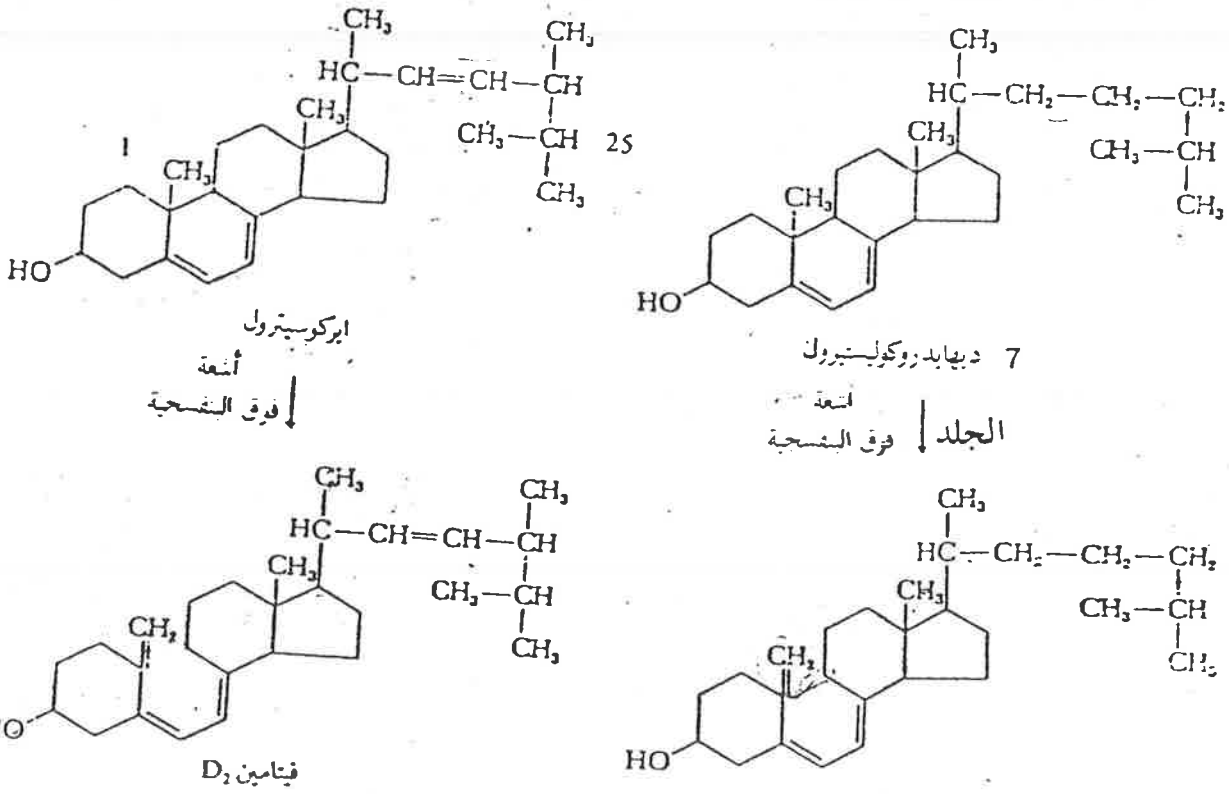
فيتامين A_1 (ريتينول)

شكل (7 – 9) β – كاروتين وتكوين فيتامين A_1 (ريتينول)

Vitamin D

فيتامين D

يدعى فيتامين D احياناً بالفيتامين الشمس Solar vitamin . وذلك لان تكوينه يشتمل على تعريض مركبات الستيرول sterols للاشعة فوق البنفسجية ultraviolet irradiation . يوجد فيتامين D بشكلين مهمين، يطلق على الاول فيتامين D_2 او كالسيفيرول calciferol والثاني فيتامين D_3 او كولكالسيفيرول cholcalciferol يمكن الحصول على فيتامين D_2 عند تعريض المركب المسبق لهذا الفيتامين provitamin D_2 والمسمى ايركوستيرول ergosterol الى اشعة الشمس او الاشعة فوق البنفسجية . كذلك يمكن الحصول على فيتامين D_3 ، عند تعريض المركب المسبق لهذا الفيتامين provitamin D_3 والمسمى 7 – ديهايدروكوليستيرول 7 – dehydro cholesterol ، الموجود في الجلد الى اشعة الشمس او الاشعة فوق البنفسجية . (شكل 7 – 10). يتحول الكولكالسيفيرول في الكبد، الى المركب 25 – هيدروكسي كولكالسيفيرول . 25 – hydroxycholcalciferol (25 HCC) ، وهذا يتحول في الكلية الى 1 ، 25 داي (ثنائي) هيدروكسي كولكالسيفيرول (1,25 DCC)(كالسيترايول Calcitriol) والذي يمثل الشكل الفعال لفيتامين D_3 (شكل 7-10).

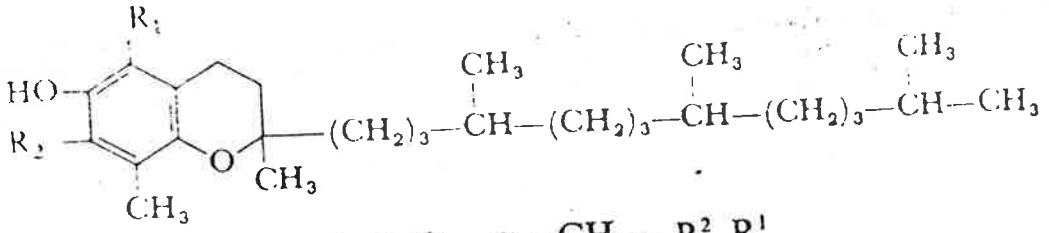


الشكل (7 – 10) فيتامين D_2 و D_3

لهذا الفيتامين تأثير مباشر على تكلس العظام والاسنان. وهو يحفز عملية امتصاص الكالسيوم من الامعاء، اذ يحفز تكوين بروتين ناقل يدعى البروتين المتحد بالكالسيوم Calcium binding protein. كما يحفز عملية الامتصاص الكلوي للكالسيوم والفوسفات. ون نقص هذا الفيتامين يؤدي الى انخفاض في معدل الكالسيوم والفوسفات في الجسم، وزيادة افراز الفوسفات بواسطة الكلى. وبهذا فإن اعراض نقص هذا الفيتامين هو ليونة العظام osteomalacia عند الكبار ومرض الكساح عند الاطفال. يوجد فيتامين D بكثرة في زيت كبد الحوت، الحليب والزبد والكبد ايضاً وصفار البيض. ويحتاج الانسان الى 0.1 ملغم من هذا الفيتامين يومياً.

فيتامين E Vitamin E (α توكوفيرول) α – Tocopherol

يوجد فيتامين E في الطبيعة بستة اشكال مختلفة، وهي الفا alpha، بيتا beta، كاما gamma ودلتا delta و ايتا Eta و زيتا zeta تكوفيرول. غير ان اكثر هذه الاشكال فعالية ووفرة هي الفا (α) – توكوفيرول (شكل 7 – 11).



توكوفيرول – α : $CH_3 = R^2, R^1$
توكوفيرول – β : $H = R^2, CH_3 = R^1$
توكوفيرول – γ : $CH_3 = R^2, H = R^1$

شكل (7 – 11) تركيب الفا، بيتا، كاما – توكوفيرول (فيتامين E)

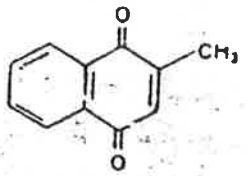
يتم امتصاص فيتامين E عن طريق الامعاء الدقيقة وينقل عن طريق الدم الى الكبد بواسطة البروتين الدهني (الدقيات الكيلوسية chylomicrons) ومنه الى انسجة الجسم المختلفة. إن فيتامين E يعتبر عاملاً فعالاً مانعاً للاكسدة antioxidant. إذ يعمل فيتامين E على حماية (منع) الاحماض الدهنية غير المشبعة والدهون الأخرى (الفصل الرابع) من الأكسدة والتحول الى بيروكسيدات الدهون lipid peroxides (المتلفة للأغشية الحيوية)؛ وحماية فيتامين A من التأكسد. ويسبب نقصه ضمور العضلات والعقم في الحيوانات.

ويحتاج الانسان الى 14 ملغم من هذا الفيتامين يومياً. ويوجد فيتامين E بكثرة في الخضراوات ، البيض ، الكبد ، الفستق ، الجوز ، وفي اجنة الحنطة ، الرز وبذور القطن .

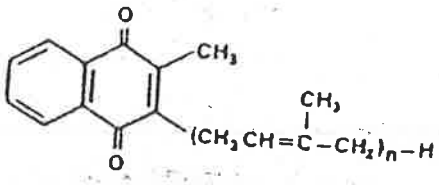
فيتامين K Vitamin K

يوجد فيتامين K بثلاثة اشكال ، وهي فيتامين K_1 (phylloquinone) ، فيتامين K_2 (Menaquinone) وفيتامين K_3 (Menadione) ، شكل (7 – 12).

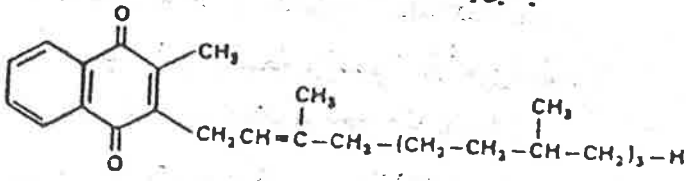
يعد فيتامين K عنصراً مهماً في عملية تخثر الدم ، حيث يحفز انتاج عوامل التخثر clotting factor وهي II (الثرومبين thrombin) ، III ، IX و X. وعوامل التخثر ، هي بروتينات يتم بناؤها في الكبد وتكون خاملة inactive ولكن فيتامين K يعمل على تحويلها الى الاشكال الفعالة ، وذلك في تعجيل عملية ادخال مجموعة كاربوكسيل الى وحدة حامض الكلوتاميك ، (الموجود في كل من البروتينات اعلاه) ليصبح كاما – كاربوكسي حامض كلوتاميك ، والذي يتحد مع الكالسيوم ليشارك في عملية تخثر الدم . يكثر فيتامين K في الخضراوات والكبد. وتقوم البكتريا الموجودة في الامعاء بتكوين مجموعة فيتامينات K_2. يسبب نقص فيتامين K تأخيراً في تخثر الدم وكذلك مرض الرعاف (النزيف) hemorrhage disease يحتاج الانسان 0.1 ملغم يومياً من هذا الفيتامين.



فيتامين K_3 menadione ميناديون



فيتامين K_2 Menaquinone- (n = 6, 7, or 9) ميناكوينون



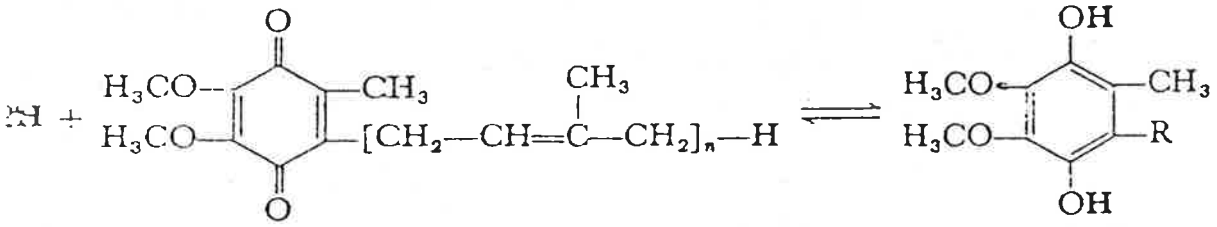
فيتامين K_1 Phylloquinone (phytonadione, Mephyton) فيلوكوينون

شكل (7 – 12) اشكال فيتامين K الثلاثة

مرافقات أنزيمية لا تحوي فيتامينات Coenzymes not containing vitamins

ليست جميع مرافقات الأنزيمات هي فيتامينات. فمثلاً مركبات يوبيكوينون ubiquinones (المرافق الأنزيمي Q ، coenzyme Q) وحامض ليبويك lipoic acid هي مرافقات انزيمية لا تحوي فيتامينات.

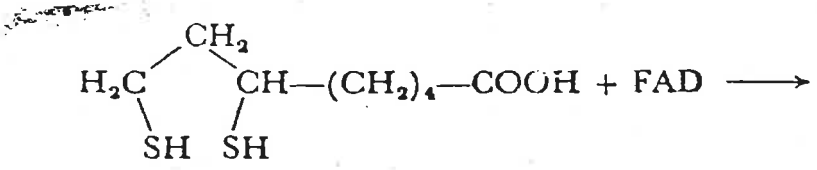
يدخل مرافق الأنزيم Q (مركبات يوبيكوينون) في عمليات نقل ذرات الهيدروجين والالكترونات في السلسلة التنفسية (الفصل 10) شكل (7-13). ويستطيع الانسان ان يكون مركبات اليوبيكوينون التي يحتاجها.



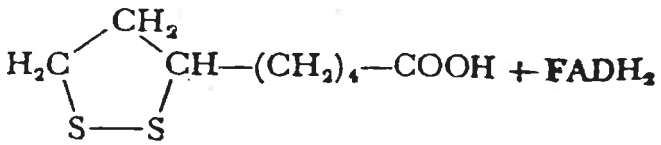
يوبيكوينون (مؤكسد) يوبيكوينول (مختزل)

شكل (13.7) المرافق الأنزيمي Q بشكله المؤكسد والمختزل

أما حامض الليبويك فهو في شكله المختزل حامض دهني ذو سلسلة قصيرة فيها مجموعتان SH. وفي شكله المؤكسد تكون مجموعتا الـ SH مرتبطتين مع بعض بآصرة ثنائية الكبريت شكل (7-14).



حامض الليبويك (شكل مختزل



حامض هايدروليبويك (شكل مؤكسد)

شكل (14.7) حامض الليبويك بشكله المؤكسد والمختزل

يشارك حامض الليبويك في تفاعلين رئيسيين هما تفاعلا البايروفات و α كيتوكلوتارات ديهايدروجينيس Pyruvate and α Ketoglutarate dehydrogenase reactions حيث يستعمل في كل من التفاعلين Tpp، حامض ليبويك و CoA و FAD^+ وكذلك NAD^+. (انظر ثيامين B_1 وكذلك فصل 10 -11).

يتحد حامض ليبويك مع وحدة اللايسين للأنزيم فيتحول الى الشكل الفعّال، ليبوأميد. يشارك المرافق الأنزيمي ليبوأميد مع أنزيم بايروفات ديهايدروجينيس Pyruvate dehydrogenase في تحويل البايروفات الى اسيتايل- مرافق الأنزيم A، Acetyl-CoA. كما يشارك ليبوأميد أيضاً في تفاعل α - كيتوكلوتارات ديهايدروجينيس الذي يحفز تحويل، α - كيتوكلوتارات الى سكسينايل مرافق الأنزيم A، Succinyl CoA، إحدى تفاعلات دورة كريبس، (انظر الفصل 10-II).

في الانسان، لم تلحظ حالة مترتبة عن نقص حامض الليبويك، وبهذا اعتبر حامض الليبويك مرافقاً أنزيمياً وليس فيتامينياً. غير أن الأحياء المجهرية تحتاج هذا الفيتامين للنمو.

تمرينات الفصل السابع

1- أي من مرافقات الأنزيم التالية، ليست مشتقة من فيتامين:

أ- CoA SH.

ب- FAD.

جـ- NAD^+.

د- بايريدوكسال فوسفات.

هـ- CoQ.

و- TPP.

2- أي اثنين من الفيتامينات اللازمة للانسان، تزود بكميات كبيرة من قبل البكتريا المعوية:

أ- ريبوفلافين، نياسين.

ب- B_{12}، فيتامين D.

جـ- بايوتين، فيتامين K.

د- اسكوربات، ثيامين.

3- اي من المركبات الكيمياوية التالية لم تكتب مع الاسم الصحيح للفيتامين العائد لها:

أ- α- توكوفيرول، فيتامين E.

ب- ثيامين، فيتامين B_1.

جـ- حامض اسكوربيك. فيتامين C.

د- سيانوكوبالامين، فيتامين B_{12}.

هـ- بايريدوكسال فوسفات، فيتامين B_2.

الفصل الثامن

النيوكليوتيدات والأحماض النووية

Nucleotides and Nucleic acids

النيوكليوتيدات جزيئات خلوية مهمة ذات وزن جزيئي قليل ، تشارك في عمليات حياتية شتى. ومن النيوكليوتيدات المعروفة جيداً هي نيوكليوتيدات بايريميدين وبيورين pyrimidine and purine nucleotides. تعمل النيوكليوتيدات وحدات تركيبية للاحماض النووية ريبونيوكليك RNA ودي أوكسي (لا أوكسجيني) ريبونيوكليك DNA ، وهي تشارك في آلية نقل المعلومات الوراثية كما تعمل هذه المركبات أيضاً في الأنظمة الحياتية عامة مصدراً غنياً بالطاقة ، وغالباً بالشكل ادينوسين ثلاثي (تراي) فوسفات ATP وكذلك تعمل كمؤشرات تنظيمية (رسلاً كيمياوية ثانية) لعمليات أيضية مختلفة مثل ، النيوكليوتيد أدينوسين أحادي (مونو) فوسفات الحلقي cAMP وكوانوسين أحادي (مونو) فوسفات الحلقي cGMP (انظر فصل 15). وتعمل النيوكليوتيدات مرافقات أنزيمية مثل NAD^+ و $NADP^+$ و FAD (فصل 7) وكذلك تشارك في العمل كمركبات وسطية في التكوين الحياتي للكاربوهيدرات (مثل UTP) والدهون المعقدة (الفصل 12.11).

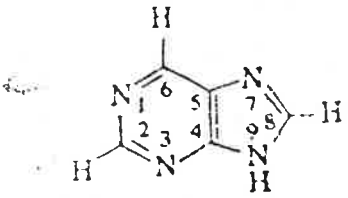
القواعد بايريميدين وبيورين ومشتقاتها Pyrimidine and Purine bases

ان الحلقات غير المتجانسة التي تؤلف نواة كل من نيوكليوتيدات البايريميدين والبيورين. تملك التركيب التالي، شكل (8-1 – أ).

ان قواعد البايريميدين الرئيسة الموجودة في الأحماض النووية هي، سايتوسين cytosine ويوراسيل uracil وثايمين thymine ، والتي لها التركيب التالي شكل (8-1 – أ):

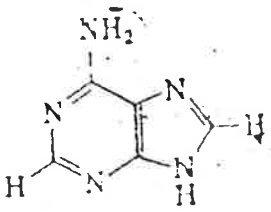
ان المتناظر (المتماثل) بالشكل كيتو أو لاكتام (NHC = O) للسايتوسين يكون غالباً أكثر من الشكل اينول أو لاكتيم lactim (N = COH) عند الرقم الهيدروجيني المتعادل

أما القواعد البيورينية الرئيسة في الأحماض النووية فهي الأدينين والكوانين adenine and guanine . شكل (8-1 – أ).



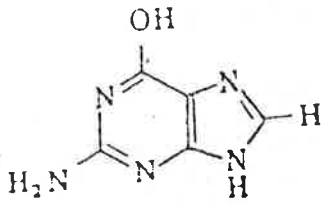
Purine

بيورين (المركب الأصل)



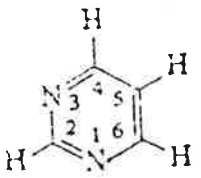
Adenine

أدينين (6 – أمينو بيورين)



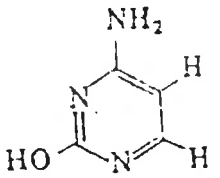
Guanine

كوانين (2 – أمينو – 6 – أوكسي بيورين)



Pyrimidine

بايرميدين (المركب الأصل)

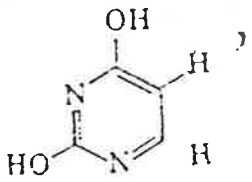


Cytosine

– سايتوسين

(2 – أوكسي – 4 –

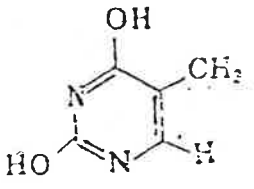
أمينو بايرميدين)



Uracil

يوراسيل

(2 ، 4 داي اوكسي بايرميدين)



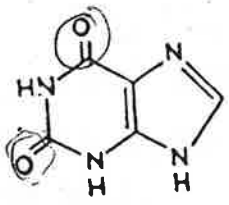
Thymine

ثايمين

(5 – مثيل يوراسيل)

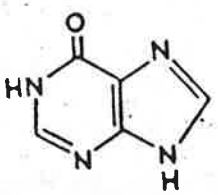
شكل (8-1 – أ) القواعد النتروجينية الموجودة في النيوكليوتيدات والأحماض النووية

وهناك اثنان من قواعد البيورين الاخرى هما زانثين xanthine وهايبوزانثين hypoxnthine الموجودان كمركبات وسطية ناتجة من العمليات الايضية للادينين والزانثين (الفصل 14).



زانثين

2 ، 6- ثنائي (داي) اوكسي بيورين)

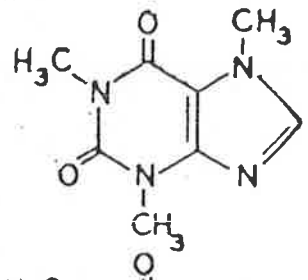


هايبوزانثين

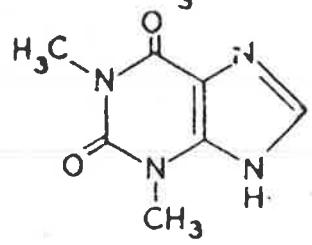
(6- اوكسي بيورين)

وفي النبات، توجد مجموعة من قواعد البيورين التي تحتوي على معوضات مثيل . ويملك العلماء من هذه القواعد خصائص حفاظية مثلاً ، القهوة تحتوي على القاعدة البيورينية

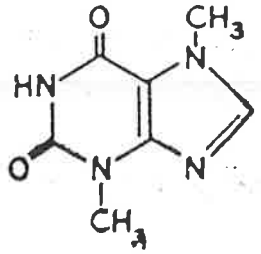
كافين caffine (1.3.7-ثلاثي (تراي) مثيل زانثين 1, 3, 7 trimethylxanthine)وفي الشاي يوجد الثيوفايلين theophylline 3.1-ثنائي مثيل زانثين، 1.3 dimethylxanthine) . كما يحتوي الكاكاو Cocoa على الثريوبرومين threobromine (7.3 – ثنائي مثيل زانثين 3.7. dimethylxanthine) . وهذه جميعاً عقاقير منبهة (8 – 1 – ب)



كافين (1,3,7- trimthylxanthine)



ثيوفايلين (1,3- dimethylxanthine)



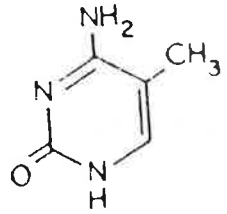
ثريوبرومين (3,7- dimethylxanthine)

شكل (8 – 1 – ب) مركبات بيورين معوضة موجودة في الغذاء

وهناك قواعد بيورين وبايريميدين اخرى توجد بنسبة ضئيلة في الاحماض النووية للبكتريا والرواشح وكذلك توجد في الحامض النووي الريبوزي الناقل transfer RNA لكل من الخلايا البدائية والحقيقية النواة ، وقد وجدت اخيراً في الحامض النووي الريبوزي الرسول messenger RNA لخلايا الحيوانات الثديية (شكل 8 – 2) .

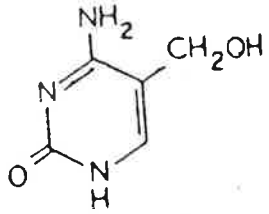
مركبات النيوكليوسيد والنيوكليوتيد ومشتقاتها Nucleosides and Nucleotides

ان قواعد البيورين والبايريميدين توجد بكثرة في الطبيعة بشكل مركبات نيوكليوسيد



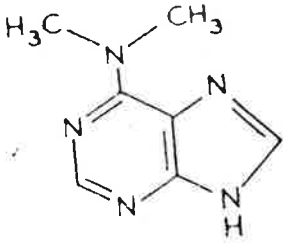
5-Methylcytosine

5-مثيل سايتوسين

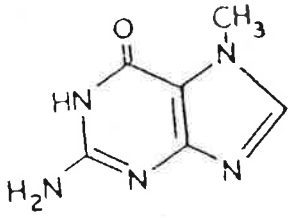


5-Hydroxymethylcytosine

هيدروكسي مثيل سايتوسين



N^6,N^6 – ثنائي (داي) مثيل ادينين



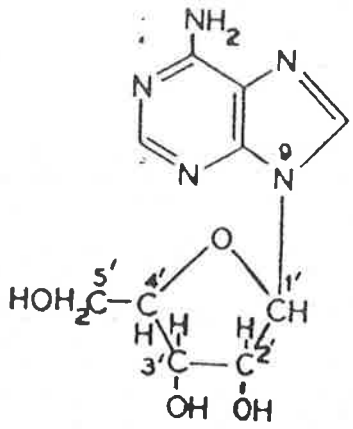
7- مثيل كوانين

شكل (8 – 2) قواعد بيورين وبايريميدين غير شائعة وموجودة في الطبيعة

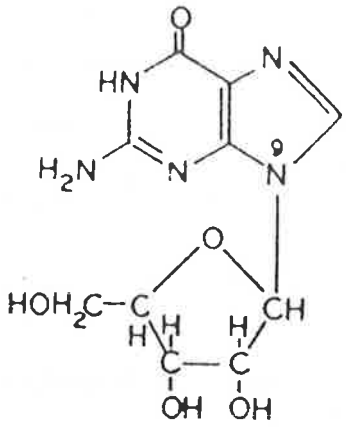
النيوكليوسيد

يتألف النيوكليوسيد من قاعدة بيورين او بايريميدين متصلة بوحدة سكر (قاعدة نتروجينية + سكر) ويكون السكر غالباً β – D – ريبوز او 2 – دي أوكسي – β – D – ريبوز.وتكون الآصرة الرابطة بينها متصلة بذرة النتروجين للقاعدة (الموقع 1 في البايريميدين او الموقع 9 في البيورين) وذرة الكاربون 1 للسكر. وتدعى هذه بالآصرة N-الكلايكوسيدية N-glycosidic bond وتسمى النيوكليوسيدات الاربع الرئيسة كما يأتي :

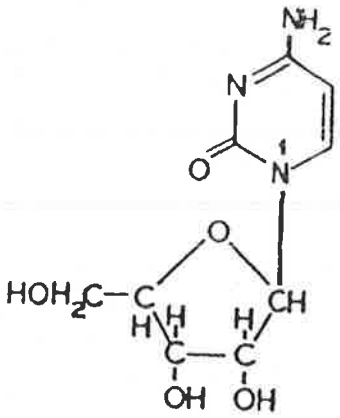
ادينوسين adenosine وكوانوسين guanosine وسايتيدين Cytidine ويوريدين uridine ، اما دي اوكسي (لا اوكسجيني) ريبونيوكليوسيدات الاربع الرئيسة فتسمى 2 – دي اوكسي ادينوسين deoxyadenosine – 2` و 2` دي اوكسي كوانوسين deoxyguanosine و 2 – دي اوكسي سايتيدين deoxycytidine – 2 و – 2` دي اوكسي ثايميدين deoxythmidine – 2` شكل (8 – 3).



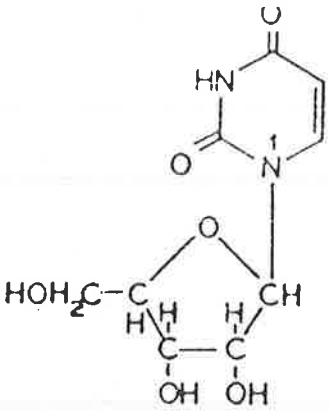
اديتوسين



كوانوسين



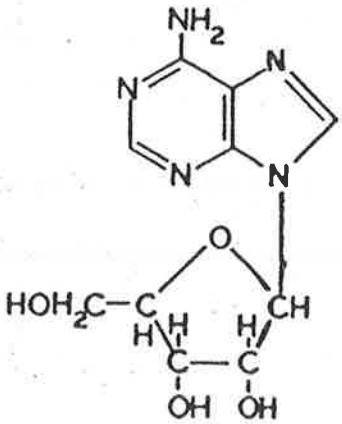
سايتيدين



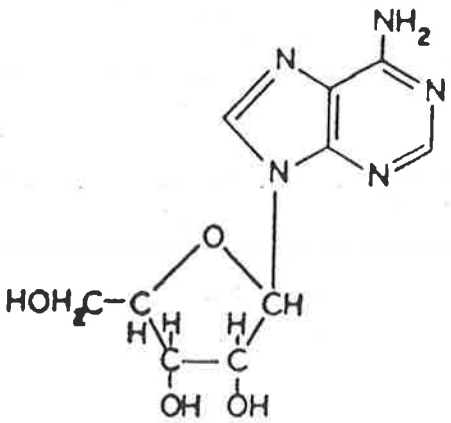
يوريدين

شكل (8 – 3) التركيب الكيمياوي لريبونيوكليوسيدات

وتكون النيوكليوسيدات لها التركيب الفضائي انتي anti (معاكس) بشكل غالب (شكل 8 – 4).



تركيب فضائي متماثل Syn

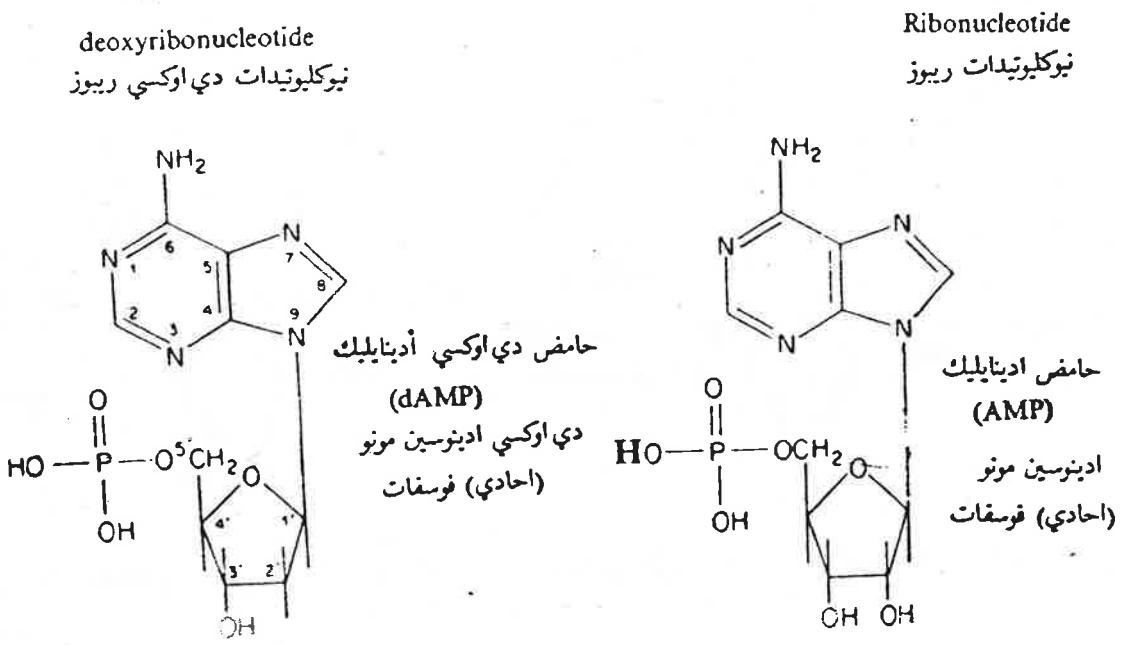


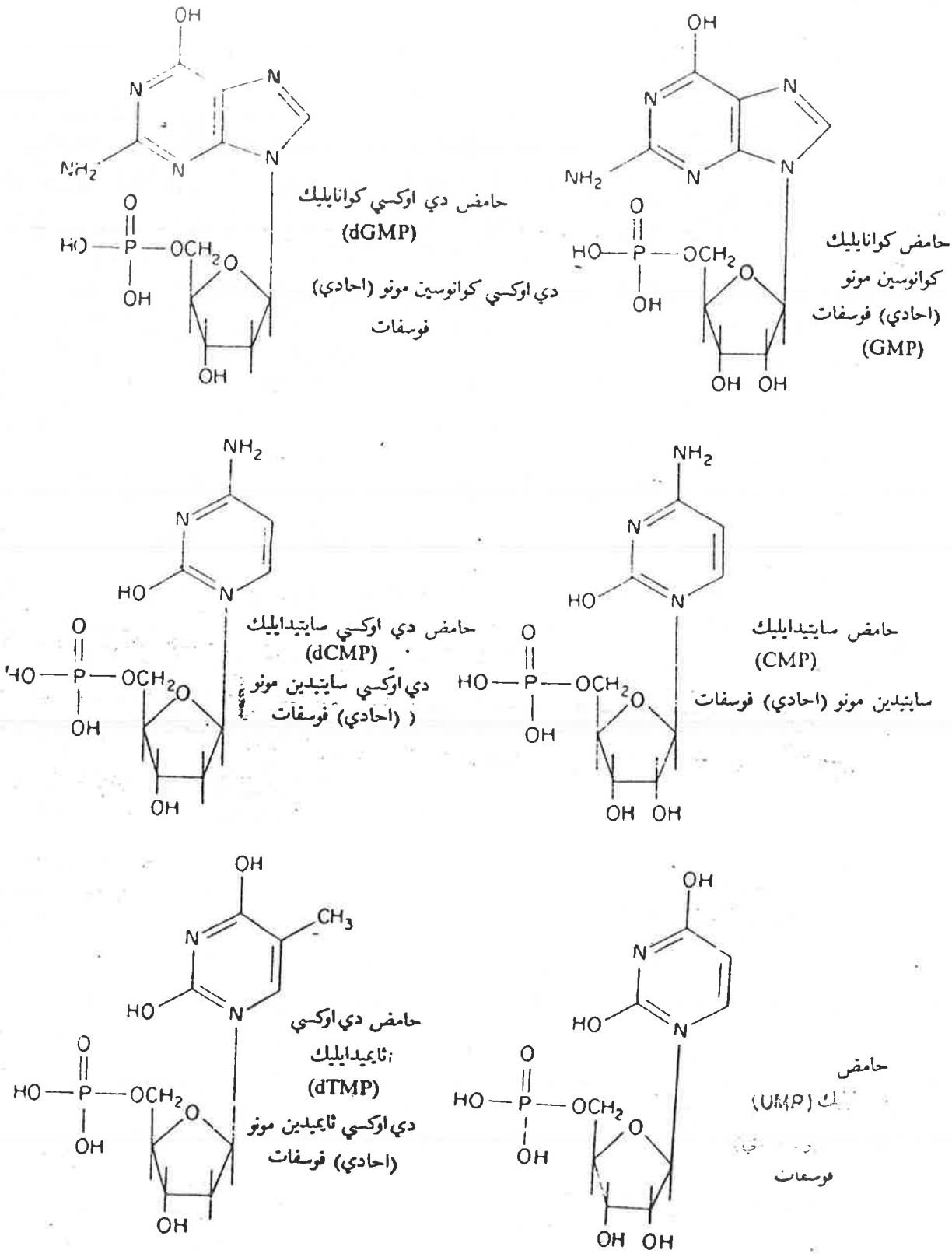
تركيب فضائي متعاكس Anti

النيوكليوتيد

النيوكليوتيد هو نيوكليوسيد مفسفر (اي ان النيوكليوتيد يتألف من نيوكليوسيد + حامض فوسفوريك) ، حيث تكون فيه مجموعة OH او اكثر للسكر ريبوز او دي اوكسي ريبوز متأسترة مع حامض الفوسفوريك وفي النيوكليوتيدات تستعمل الارقام 1`.2`..... للاشارة الى ذرات السكر وذلك تمييزاً عن ذرات القاعدة النتروجينية الموجودة في الجزيء نفسه. ويرتبط حامض الفوسفوريك بآصرة استرية مع الريبوز في موقع الـ HO-2` أو 3` أو 5`- كما يرتبط مع 2`– دي أوكسي ريبوز في موقع الـ OH-3` او –5`.وتوجد النيوكليوتيدات المفسفرة مع OH السكر عند الموقع 5 . منتشرة في الطبيعة اكثر من غيرها .

وهكذا فان الريبونيوكليوتيد ، ادينوسين مونو (احادي) فوسفات (AMP) او حامض اديناليليك adenylic acid مثلاً . يتكون من ادينين + ريبوز + فوسفات،ودي اوكسي ريبونيوكليوتيد ، 2– دي أوكسي ادينوسين مونو فوسفات (d AMP) او 2`– دي اوكسي اديناليليك deoxadenylic acid –2`. يتألف من ادينين +2`-دي اوكسي ريبوز + فوسفات (شكل 8–5) . ان جميع النيوكليوتيدات المحتوية على فوسفات هي احماض ، وذلك بسبب قابلية التأين لذرات الهيدروجين لمجموعة الفوسفات الموجودة . ويوضح الشكل (8–5) نيوكليوتيدات البيورين او البايريميدين التي توجد غالباً في الاحماض النووية DNA و RNA للخلايا :

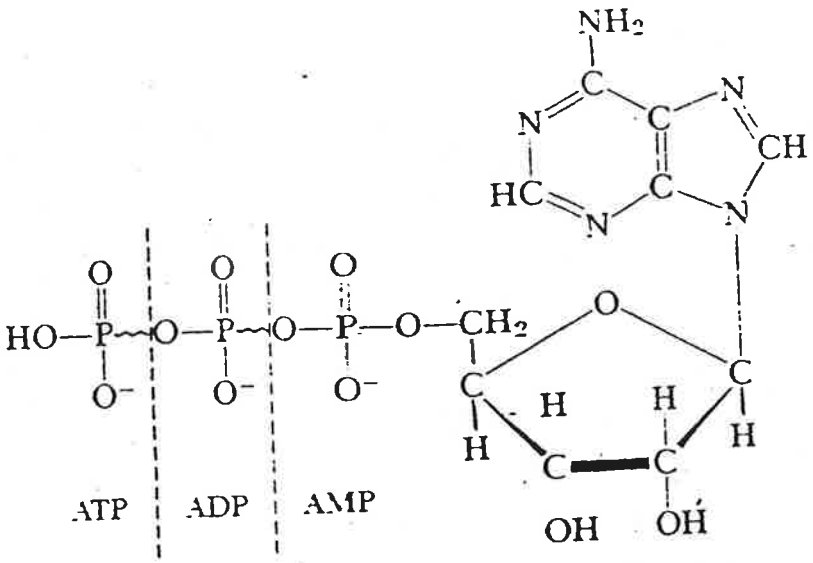




شكل (8 – 5) نيوكليوتيدات اليورين والبايرميدين الرئيسية التي توجد في الاحماض النووية RNA. DNA

ويعمل كل من حامض الأدينايليك وحامض اليوريدايليك مركبات مهمة في العمليات الأيضية للكاربوهيدرات في العضلة. كما يوجد العديد من النيوكليوتيدات ومشتقاتها بصورة حرة في الانسجة وهي تشارك في العمليات الايضية المختلفة.

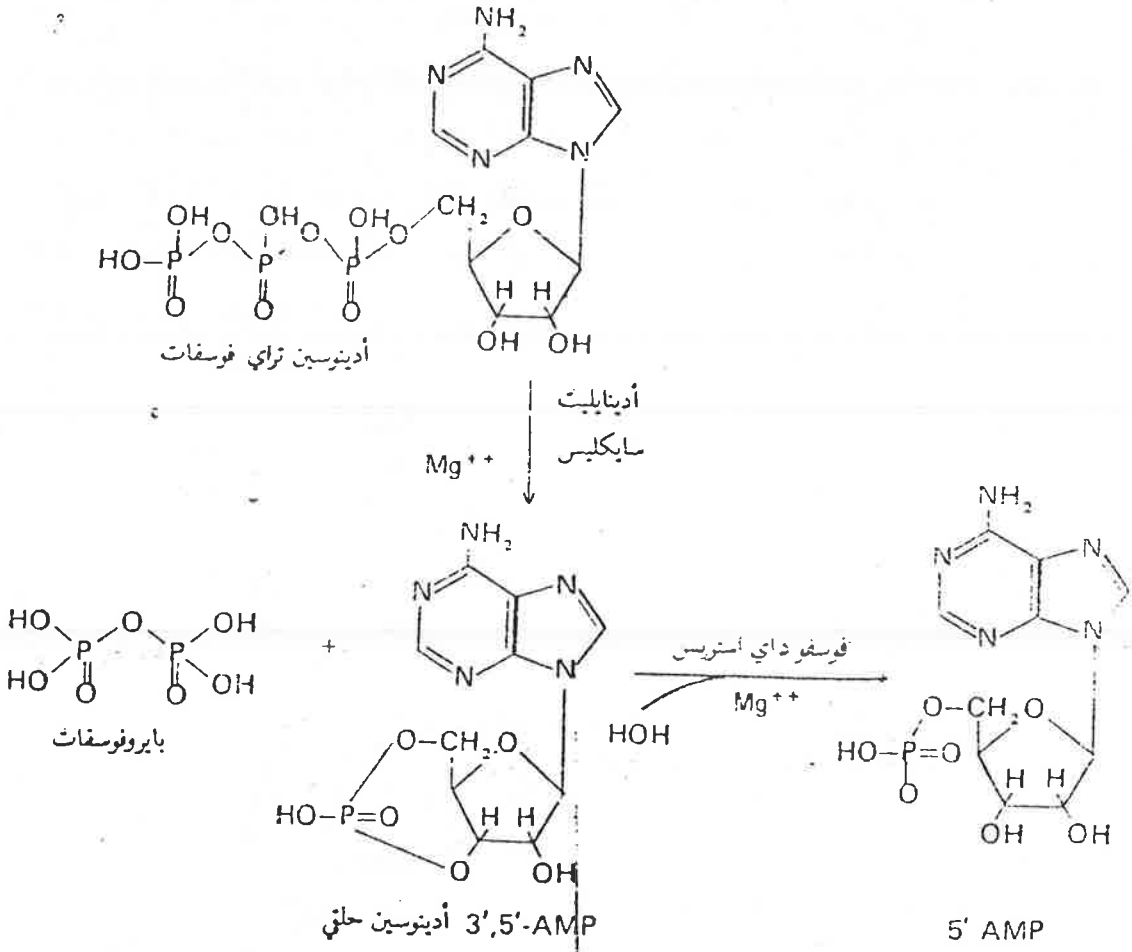
وهناك نيوكليوتيدات ثنائية الفوسفات وثلاثية الفوسفات تدخل في مختلف العمليات الايضية، مثل، ادينوسين داي (ثنائي) فوسفات adenosine diphosphate ADP وادينوسين تراي (ثلاثي) فوسفات adenosine triphosphate (شكل 8–6). وتعد مثل هذه المركبات مهمة جداً حيث انها تشارك في عمليات الفسفرة التأكسدية (الفصل 10) ويعتبر الـ ATP خاصة مصدراً وناقلاً للطاقة حيث يستخدم تقريباً في جميع تفاعلات الخلية التي تحتاج الى طاقة. وعند تحلل الآصرة الثالثة في جزيء الـ ATP ينتج الـ ADP و 7000 سعرة من الطاقة الكامنة. ويوجد الـ ATP في خلايا الثدييات بتركيز 1mM تقريباً.



شكل (8–6) تركيب ادينوسين تراي (ثلاثي) فوسفات ATP عند pH 7.0:
تشير الى اصرة ذو طاقة عالية

ومن مشتقات النيوكليوتيدات المهمة هو المركب 3–5 ادينوسين مونوفوسفات الحلقي، adenosine -5'-3' cyclic monophosphate او AMP الحلقي (cAMP) (شكل 8-7). ويوجد الـ AMP الحلقي في جميع خلايا الحيوانات تقريباً (انظر الفصل 15). ومن بين الوظائف المتعددة التي يقوم بها الـ AMP الحلقي في الانسان والحيوان، دوره كمرسل او مخبر كيمياوي يتحكم بسرعة التفاعلات الانزيمية داخل الخلايا لعدد كبير من

الانسجة . ولقد لوحظ بأن عدداً كبيراً من الهورمونات تتكون او تتحرر كنتيجة لتحفيز تخليق هذا المركب الحيوي . ويتكون الـ AMP الحلقي من الـ ATP وبوجود الانزيم اديناليليت سايكليس adenylate cyclase (شكل 8–7) . ويتحطم الـ AMP الحلقي في الانسجة بوساطة تحوله الى AMP وذلك بوجودانزيم cAMP فوسفوداي استريس cAMP phosphodiesterase. ويبلغ تركيز الـ cAMP في الخلية 1μM تقريباً .



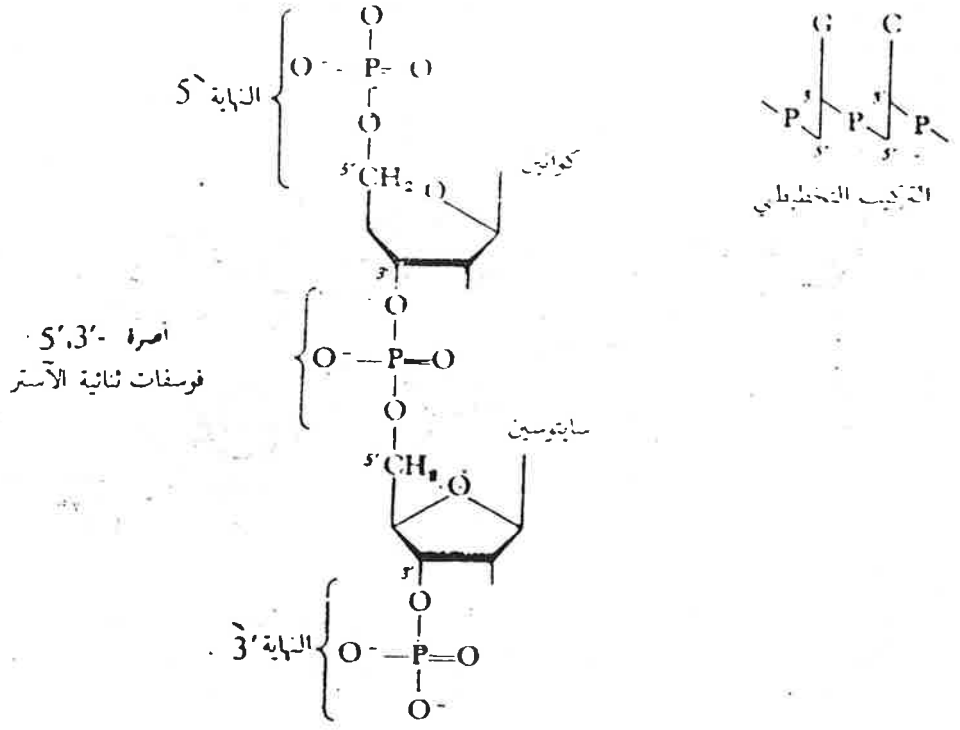
شكل (8–7) التفاعلات المشاركة في تكوين وهدم الـ AMP الحلقي

وهناك نيوكليوتيدات حلقية اخرى مشابهة في وظائفها لـ cAMP . مثل ، 3'-5'-كوانوسين مونو (احادي) فوسفات او GMP الحلقي cyclic GMP (انظر الفصل 15) .

وتوجد في الخلية نيوكليوتيدات اخرى تلعب دوراً مهماً في العمليات الايضية المختلفة ، حيث تعمل مرافقات انزيمية coenzymes مثل : فلافين مونو نيوكليوتيد flavin monomucleotide (FMN) وفلافين ادينين داي نيوكليوتيد flavin adenine dinucleotide (FAD) ونيكوتين– اميد ادينين داي نيوكليوتيد nicotinamide aden-

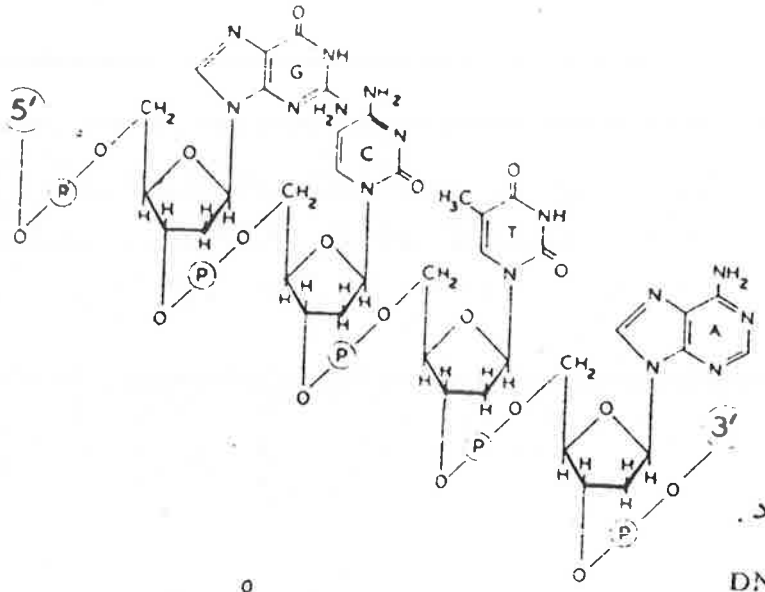
الاحماض النووية Nucleic acids

الاحماض النووية تمثل النوع الرابع للجزيئات الحياتية الكبيرة الموجودة في الخلية الحية . والاحماض النووية تتكون من وحدات متكررة من النيوكليوتيدات (شكل 8 – 5) ، المرتبطة مع بعض بوساطة الاواصر 3′-5′ فوسفات ثنائية الاستر phosphodiester 3′ – 5′ linkages . تمتد الآصرة 3′ – 5′ فوسفات ثنائية الاستر بين الـ OH – 3′ للسكر في جزيء النيوكليوتيد الواحد وبين مجموعة الفوسفات في الـ OH – 5′ للسكر في جزيء النيوكليوتيد الذي يليه (شكل 8 – 8) . وهكذا تتكون الاحماض النووية من عمود فقري من وحدات السكر والفوسفات المتعاقبة ، تبرز عنه القواعد النتروجينية .

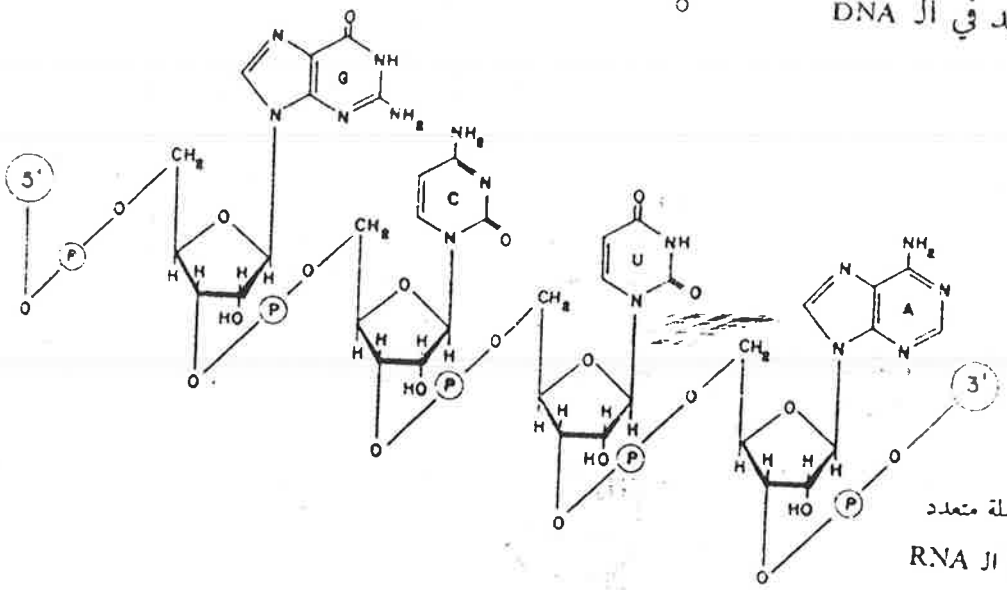


شكل (8 – 8) تركيب نيوكليوتيد ثنائي تظهر فيه الاصرة 3′-5′ فوسفات ثنائية الاستر

وهناك نوعان من الاحماض النووية هما الحامض النووي دي اوكسي ريبوزي (لااوكسجيني) deoxyribonucleic acid (DNA) والحامض الريبوزي (الاوكسجيني) ribonucleic acid (RNA) (شكل 8 – 9) .



مقطع لسلسلة متعدد.
النيوكليوتيد في ال DNA



مقطع لسلسلة متعدد
النيوكليوتيد في ال RNA

شكل (8–9) مقطع لتركيب سلسلة نيوكليوتيدية في ال DNA ومقطع آخر لتركيب سلسلة نيوكليوتيدية في ال RNA

الحامض النووي الدي اوكسي (دي اوكسي ريبونيوكليك)
Deoxyribo nucleic acid (DNA)

يتالف جزيء الحامض النووي دي اوكسي ريبونيوكليك (DNA) من سلسلتين طويلتين
تعدد النيوكليوتيدات. وتكون وحدات السكر فيه هي الدي اوكسي ريبوز.
وتحتوي الخلايا بدائية النواة على جزيء واحد من ال DNA ، له وزن جزيئي يزيد احياناً
2.000.000.000 .ويشكل حوالي 1 ٪ من وزن الخلية الكلي. اما الخلايا حقيقية النواة
[illegible] عدد من جزيئات ال DNA وتكون عادة متحدة مع بروتينات قاعدية

كالهيستون والبروتامين ويتحدد وجود جزيئات DNA في نواة الخلية وبصورة متخصصة في الكروموسومات.

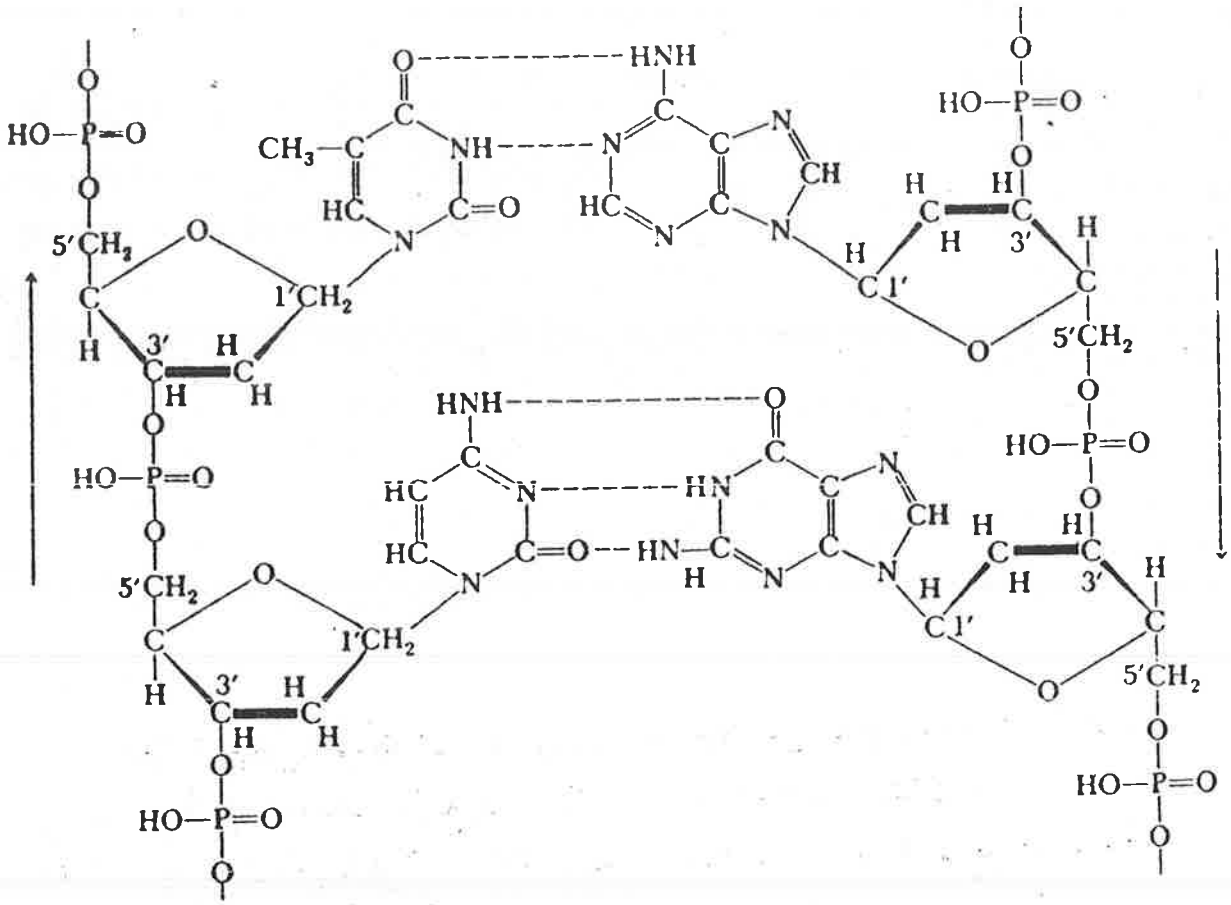
وان الكروموسوم يتألف من الحامض النووي الديأوكسي ريبوزي والبروتين القاعدي هيستون histone. ويوجد جزءاً قليلاً من ال DNA في الميتوكوندريا. وهكذا فإن ال DNA هو عنصر الوراثة الاساس في الخلية (انظر الفصل 14). وإن المعلومات الوراثية تكمن في التسلسل المعين (المحدد) للقواعد النتروجينية التي تؤلف سلسلتي ال DNA. إن ال DNA يحتوي على الجينات genes. وإن الجين هو جزء او مقطع صغير معين من ال DNA (الكروموسوم)، وهو دالة يحمل المعلومات الوراثية لبروتين واحد معين.

وتحتوي الاحماض النووية الديأوكسي ريبوزية في جميع انواع الخلايا على اربع وحدات رئيسة من النيوكليوتيدات الاحادية وهي dAMP و dGMP و dTMP و dCMP (شكل 8–5) متصلة بترتيب (تعاقب) مختلف بوساطة الاواصر 3-5 فوسفات ثنائية الاستر.

وتختلف الاحماض النووية الدي اوكسي ريبوزية المعزولة من انواع مختلفة من الكائنات في نسبة وتسلسل الوحدات الاربع من النيوكليوتيدات الاحادية، وكذلك تختلف باوزانها الجزيئية. وقد تحوي جزيئات ال DNA اضافة الى القواعد النتروجينية الاربع الرئيسية، مشتقات لهذه القواعد ولكن بكميات قليلة جداً.

ولقد وجد العالم جاركوف Chargaff والعاملون معه عام 1950. ان مجموع نيوكليوتيدات البيورين في ال DNA مساوية لمجموع نيوكليوتيدات البايريميدين. وان كمية الاديتين في ال DNA مساوية لكمية الثايمين وكذلك كمية الكوانين مساوية لكمية السايتوسين. ان تكافؤ القواعد النتروجينية بهذا الشكل ادى الى الاقتراح بان في جزيء ال DNA يقترن الادينين والثايمين مع بعض بوساطة اثنين من الاواصر الهيدروجينية. بينما يقترن السايتوسين والكوانين مع بعض بوساطة ثلاث اواصر هيدروجينية. ولقد اشارت نتائج التسحيح (المعايرة) الى ان جزيء ال DNA يتألف من سلسلتين نيوكليوتيدية طويلة مثبتة مع بعض بوساطة التآصر الهيدروجيني بين وحدات القواعد النتروجينية المتقابلة للسلسلتين (شكل 8–10).

ولقد اشارت نتائج التحليل لجزيء ال DNA باستخدام تقنية الحيود لاشعة X Xray diffraction ان ال DNA يملك دورين متتاليين في تركيبه الطبيعي دوراً رئيسياً يقدر بـ 34 Å ودوراً ثانوياً يقدر بـ 3.4 Å.



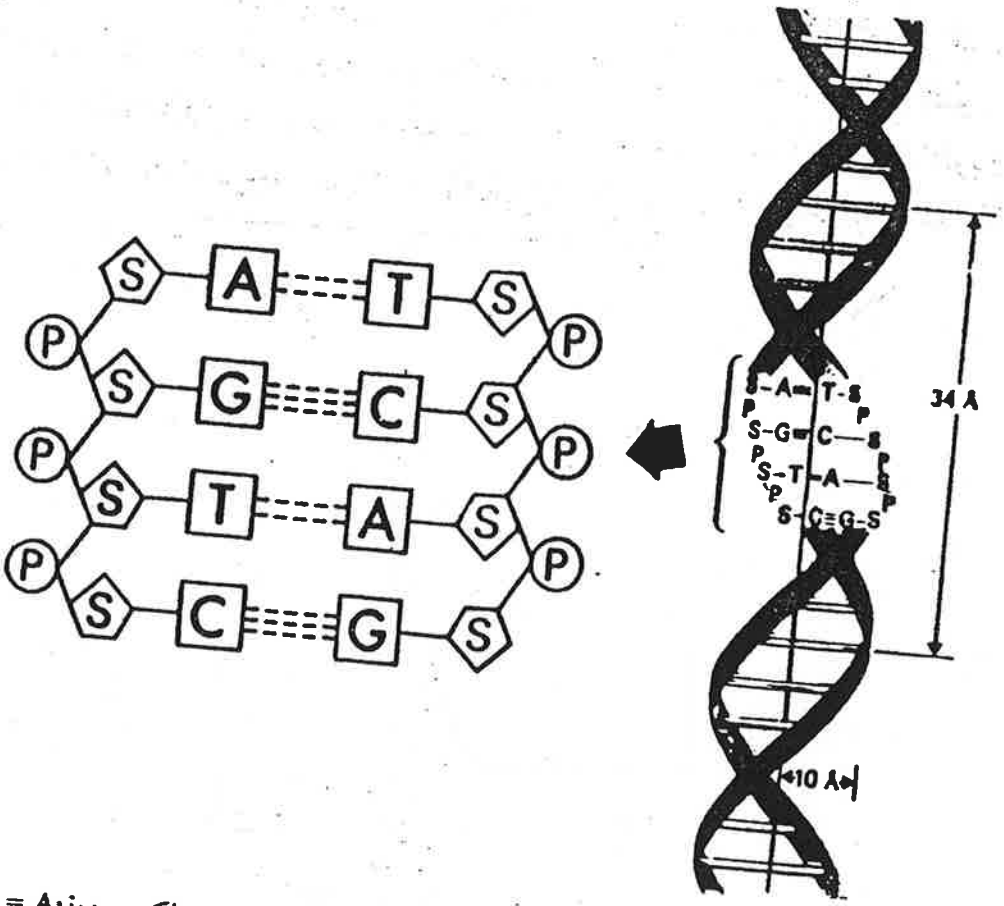
شكل (8 – 10) التآصر الهيدروجيني بين السلسلتين المتقابلتين لجزيء حامض دي اوكسي ريبونيوكليك DNA

نموذج واتسون – كريك لتركيب الـ DNA

Watson – Crick Model of DNA Structure

لقد افترض العالمان واتسون وكريك عام 1953 نموذجاً ثلاثي الابعاد لتركيب الـ DNA بعد الاخذ بنظر الاعتبار كلا من نتائج التحليل باشعة X – وتكافؤ القواعد وغيرها من الخصائص الكيمياوية والفيزياوية للـ DNA. وكذلك افتراض الميكانيكية التي بواسطتها يتم تكرار المعلومات الوراثية. ويشير نموذج واتسون – كريك (شكل 8 – 11) الى ان الـ DNA يتكون من سلسلتين حلزونيتين من متعدد النيوكليوتيد ملتفتين حول محور واحد لتكوين حلزون مزدوج double helix. وان هاتين السلسلتين تسيران باتجاهين متعاكسين (غير متوازيتين). وان قواعد البيورين والبايريميدين لكل سلسلة تكون مرتبة الى الداخل من الحلزون المزدوج وان مستويات قواعد احداها الاخرى وان قواعد السلسلة

الملائمة هي A = T و G = C وهذه تعطي اعظم ثبات واستقرار لجزيئة الـ DNA. وبالنسبة الى الدورية 3.4 Å التي لوحظت بوساطة اشعة X فان واتسون وكريك افترضا ان القواعد المرتبة عمودياً تبعد بعضها عن الآخر 3.4 Å. وبما ان هناك عشر وحدات من النيوكليوتيد لكل لفة كاملة من الحلزون المزدوج لذا فان المسافة الثانوية المعادة هي 34 Å. وان هذه المسافات المكررة تكون ممكنة فقط عندما يزدوج (يقترن) البيورين والبايريميدين في تركيب حلزوني بالطريقة المفترضة. ان سلسلتي متعدد النيوكليوتيد للحلزون المزدوج في الـ DNA تكون غير متماثلة بالنسبة لتسلسل قواعدها ولكن تكون متكاملة complementary بعضها مع البعض الآخر. فأينما يكون الادنين في السلسلة فان الثايمين يكون مقابلاً له في السلسلة الاخرى والعكس بالعكس. وبالطريقة نفسها فان الكوانين يوجد في السلسلة بينما يوجد السايتوسين مقابلاً له في السلسلة الاخرى والعكس بالعكس (شكل 8–11).



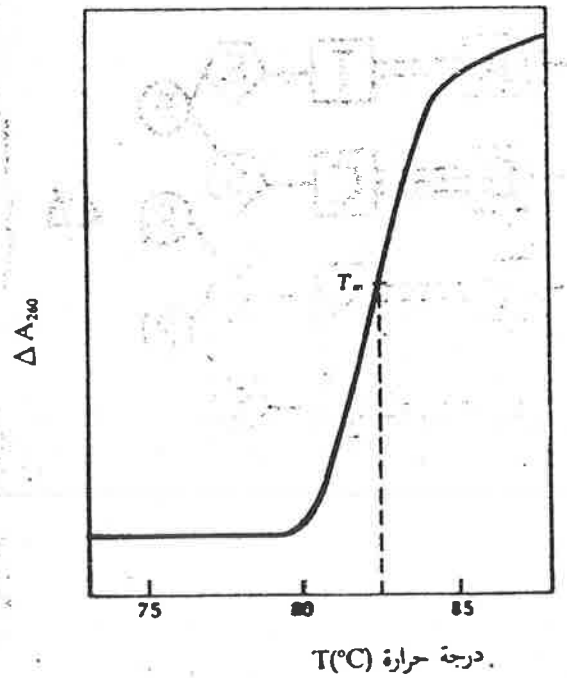
شكل (8–11) تركيب الحلزون المزدوج للـ DNA وتعني هنا P. فوسفات ثنائية الاستر. S. دي اوكسي ريبوز. A = T هوا اقتران الادنين مع الثايمين و C = G هو اقتران كوانين مع السايتوسين

خواص فيزياوية اخرى مهمة للـ DNA الطبيعي

من الممكن فصل الـ DNA الطبيعي بشكله الحلزوني المزدوج من خلايا ممزقة باحدى التقنيات الملائمة، بوساطة الاستخلاص بمحلول ملحي مخفف يتبعه ترسيب بالكحول البارد، حيث يكون الـ DNA عديم الذوبان فيه. ويمكن تنقية الـ DNA بوساطة احد طرق التحليل الكروماتوكرافي.

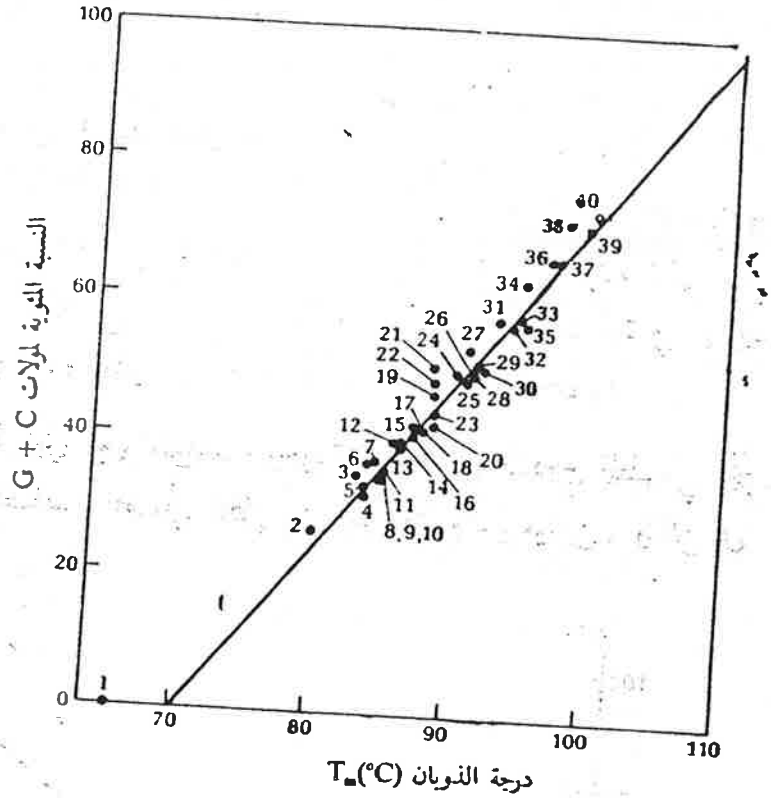
درجة ذوبان الـ DNA

ان الجزيئات الطبيعية للـ DNA تتحطم عادة بزيادة قليلة في درجات الحرارة وهي بهذا على العكس من البروتينات الكروية التي تفقد صفاتها الطبيعية بصورة تدريجية في مدى واسع من درجات الحرارة. ان نقطة التحول الحاد هذه تشبه درجة الذوبان الحادة للبلورات العضوية البسيطة. وفي الحقيقة فان تحطيم الـ DNA او عملية تغير صفاته الطبيعية بالحرارة تعرف غالباً بالذوبان melting. وان نماذج الـ DNA المختلفة لمختلف انواع الخلايا تمتاز باختلاف درجات ذوبانها ايضاً (شكل 8-13). وتعرف درجة الذوبان melting tempreture., Tm بانها درجة الحرارة عند النقطة الوسطية لمنحني الذوبان (شكل 8–12). تزداد درجة الذوبان (Tm) بصورة خطية مع ازدياد ازواج قواعد C≡G



شكل (8–12) منحنى الذوبان لـ DNA يكتبي T_m (درجة الذوبان) هي درجة الحرارة عند منتصف

وذلك لان الاواصر الهيدروجينية الثلاث للـ G ≡ C تكون اكثر ثباتا من الاصربين الهيدروجينيتين للـ A = T.فكلما ازدادت كمية ازواج G ≡ C كلما ازداد ثبات المركب وازدادت الطاقة اللازمة لتحطيمه شكل (8 – 14). ان التعيين الدقيق لدرجة ذوبان نماذج متعددة من الـ DNA تحت ظروف ثابتة من درجة حامضية وقوة ايونية يمكن ان تعطينا بصورة دقيقة مدهشة التكوين القاعدي لـ DNA معين.



شكل (8 – 13) رسم بياني لـ T_m (درجة الذوبان) لاربعين نموذج DNA مختلف من المصادر نبات . حيوان وراشح مقابل محتوياتها من GC قيست جميع النماذج تحت ظروف متماثلة

Denaturation of DNA تغير الصفات الطبيعية (المسخ) للـ DNA

يكون الحلزون المزدوج الطبيعي لجزيء الـ DNA ثابتاً تماماً عند رقم هيدروجين 7.0 ودرجات الحرارة الاعتيادية. ولكنه يعاني وبصورة سريعة تغيراً في التواءاته الحلزونية وانعداماً في ترتيبها، عندما يتعرض الى زيادة كبيرة جداً في قيمة الرقم الهيدروجيني، ولدرجات حرارة اكثر من 70-80 او عند تعرضه الى تركيز عال للكحول واليوريا وبعض المواد الاخرى. وبما ان هذه العوامل مشابهة لتلك العوامل المسببة لتغيير الصفات الطبيعية

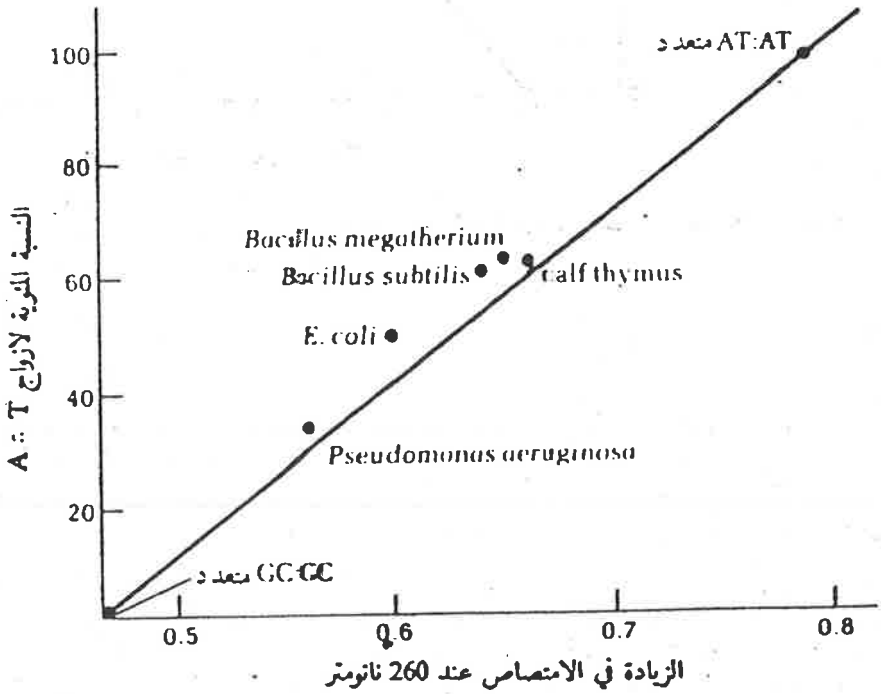
الطبيعي للـ DNA يعاني هذه العملية نفسها وان الـ DNA الطبيعي يكون ثابت التركيب بوساطة قوتين هما الآصرة الهيدروجينية ورابطة الهايدروفوبيك hydrophobic (ميل المجاميع الكارهة للماء بالتقرب مع بعض). واذا حدث ان اعيقت احدى هاتين القوتين اوكلتاهما ، فإن الحلزون المزدوج يعاني من انفكاك التواءاته الى التواءات مبعثرة غير مرتبة . غير انه قد لايحدث اي كسر للاواصر التساهمية في هيكل الـ DNA .

ظاهرة زيادة الامتصاص للاشعة فوق البنفسجية من قبل الـ DNA

Hyperchromic effect of DNA

ان النيوكليوتيدات والاحماض النووية تمتص بقوة الاشعة الضوئية فوق البنفسجية عند 260 نانومتر. وعندما يمسخ الـ DNA الطبيعي فهناك زيادة نشيطة في الامتصاص الضوئي عند 260 نانومتر ، ويطلق على هذه الظاهرة بـ hyperchromic .

ان التداخل الالكتروني بين القواعد الموجودة في الحلزون المزدوج الطبيعي لجزيئات DNA يقلل من الامتصاص الضوئي لكل من البيورين والبايريميدين . ولكن في حالة



شكل (8—14) الزيادة في الامتصاص عند 260 ... DN عند تسخينها اكبر زيادة ضوئية ...

انعدام الترتيب في الحلزون المزدوج فان القواعد تتبعثر. وبهذا فانها تمتص ضوءاً اكبر وكما هو الحال عندما تكون بصورة نيوكليوتيدات طليقة.

ان نسبة ازدياد امتصاص الضوء عند التسخين للـ DNA يتناسب مباشرة مع كمية ازواج القواعد A = T. وهكذا فانه يمكن حساب التكوين القاعدي للـ DNA بوساطة قياسات الطيف الضوئي لتأثير الزيادة الضوئية المصاحبة للحرارة (شكل 8–14).

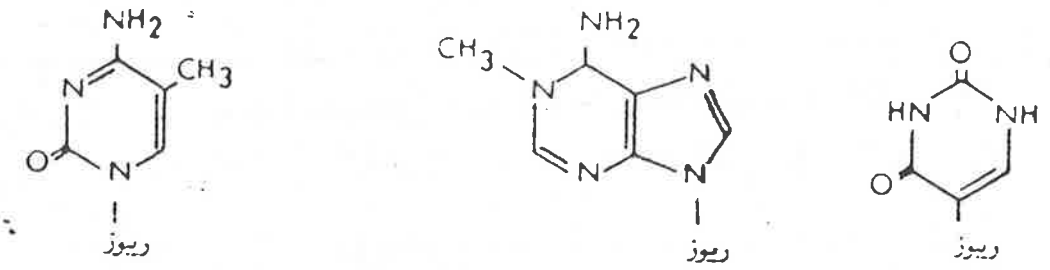
الطفرات Mutations

هناك عدة وسائل معروفة تسبب الطفرات الوراثية حيث تحدث تغيرات كيمياوية او فيزياوية للـ DNA تتوارثها الاجيال (انظر الفصل 14)، ونتيجة لذلك تتكون بروتينات يكون تسلسل احماضها الامينية متغيراً (انظر الفصل 13). وغالباً ماتكون هذه البروتينات المعابة تنقصها الفعالية الحيوية الطبيعية التي قد تؤدي الى موت الكائن الحي. ويمكن ان تحدث الطفرات بوساطة الطاقة الاشعاعية على شكل اشعة X او الاشعة فوق البنفسجية او بوساطة عوامل كيمياوية لها القدرة على الارتباط الكيمياوي مع قاعدة البيورين او البايريميدين المتحورتين. مثال على ذلك حامض النتروز الذي يستطيع تحويل مجموعة امين الى مجموعة هيدروكسيل. كما ان لبعض العوامل المسببة للطفرات الوراثية القدرة على حذف او ادخال قواعد (انظر الفصل 14. جدول 14–1).

ان اصغر موقع لطفرة في الـ DNA هو وحدة نيوكليوتيد واحدة. وفي بعض الطفرات هناك احلال قاعدة بيورين (A بدلاً من G او G بدلاً من A) او قاعدة بايريميدين محل اخرى (C محل T او T محل C). وقد تشمل الطفرات احلال قاعدة بيورين محل قاعدة بايريميدين او بالعكس. وفي بعض الاحيان تحذف عدة نيوكليوتيدات فتسبب الطفرة. وهناك امثلة للبروتينات التي نتجت عن طفرات (انظر الفصل 5).

الحامض النووي الريبوزي. حامض ريبونيوكليك Ribonuleic acid (RNA)

يتألف جزيء حامض ريبونيوكليك (RNA) من سلسلة طويلة واحدة لمتعدد نيوكليوتيدات وتكون وحدات السكر فيها الريبوز (شكل 8–9). وتحوي هذه السلسلة على القواعد الرئيسية الاربع الكوانين والسايتوسين والادينين واليوراسيل. كما تحوي ايضاً بصورة متميزة على قواعد تكون من مشتقات القواعد الرئيسية الاربع، او على قواعد [illegible]



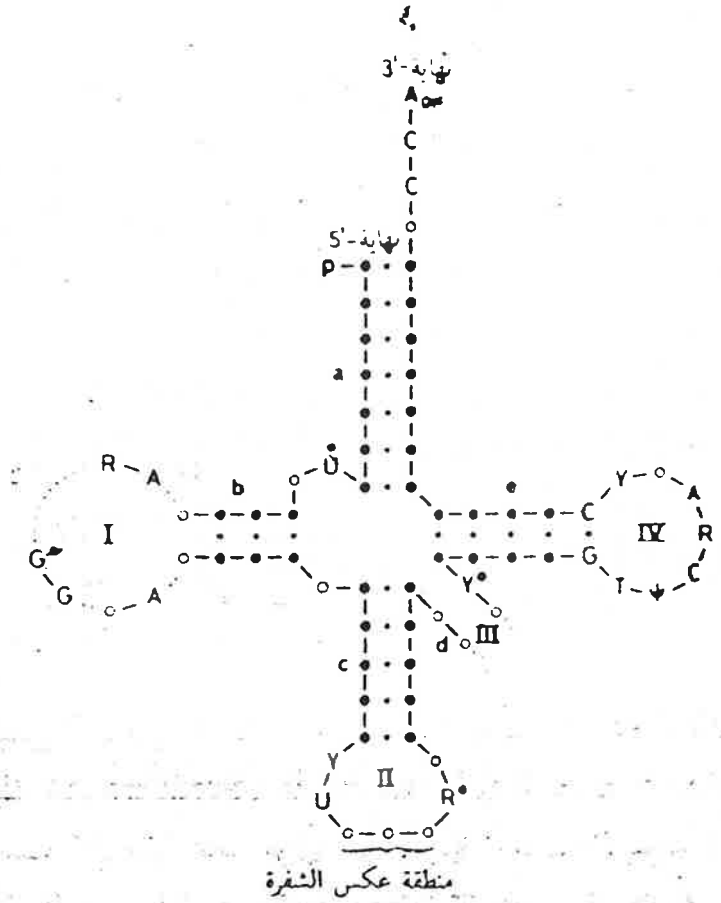
5 – مثيل سايتيدين N^4– مثيل ادينوسين (Ψ) بسيودويوريدين

شكل (8–15) تركيب بضع نيوكليوسيدات متحورة وموجودة في تركيب الـ RNA

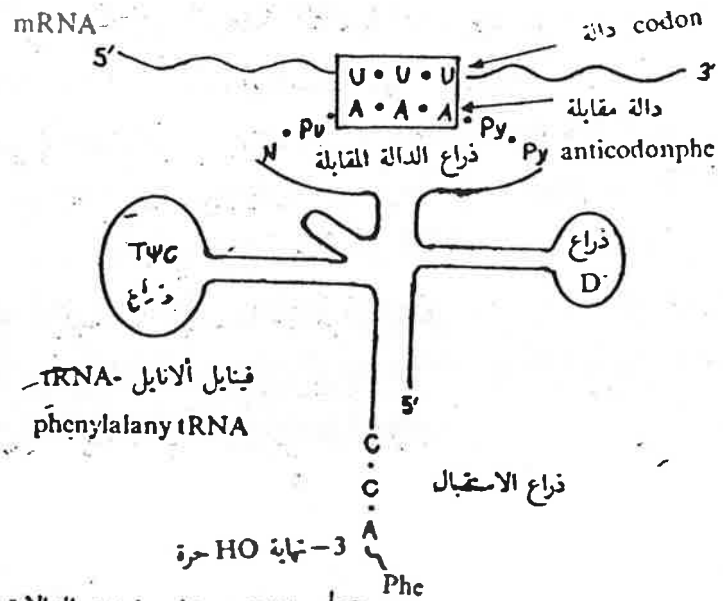
تكون جزيئات الـ RNA في الخلية على ثلاثة انواع رئيسية . RNA الناقل transfer RNA (tRNA) و RNA الريبوسومي ribosomal RNA (rRNA) وRNA الرسول (المخبر messenger RNA (mRNA . وتوجد انواع الـ RNA الثلاثة بأشكال جزيئية متعددة.وفي خلايا البكتريا E.coli ، يكون معظم الـ RNA موجوداً في السايتوبلازم غير انه في الخلايا حقيقية النواة يكون الـ RNA منتشراً في النواة وفي الريبوسومات والميتوكوندريا وكذلك في السايتوبلازم.

الحامض النووي الريبوزي الناقل Transfer RNA(tRNA)

يوجد الـ RNA الناقل في السايتوبلازم.وهو يشكل 10-15% من الـ RNA الكلي للخلية . وتعمل جزيئات الـ tRNA على نقل الأحماض الأمينية الى مراكز محددة في مواقع تكوين البروتين. ويتخصص جزيئ tRNA واحد على الأقل لكل حامض أميني. وقد يصل عدد جزيئات الـ tRNA في الخلية الحيوانية الى 10^8 جزيئة . ويتراوح طول السلسلة النيوكليوتيدية المكونة لجزيئ الـ tRNA عموماً من 67 -85 وحدة نيوكليوتيد. وبالرغم من ان جزيئ الـ tRNA يحوي النيوكليوسيدات الأربع الشائعة الا انه يحتوي ايضاً على ريبونيوكليوسيدات اخرى نادرة وغير اعتيادية (انظر شكل 8 -15) تساعد في تخصص الـ RNA.ولجزيئ الـ tRNA تركيب ثالثي، يتضمن مناطق حلزونية والتفافات . وبصورة غالبة فان السلسلة النيوكليوتيدية لجزيئ الـ tRNA تكون تركيباً له شكل ورقة البرسيم Clover leaf . حيث يعطي هذا الشكل ثباتاً واستقراراً عال لجزيئ الـ tRNA بسبب احتوائه على اعلى درجة من التآصر الهيدروجيني بين القواعد النتروجينية للسلسلة ، (شكل [illegible] جزيئ الـ tRNA ينتهي بمتخلف أدينوسين – 3′ . وهو الطرف المتأستر مع الحامض الاميني المعين ، كما تبين ايضا ان كل جزيئة tRNA [illegible]



شكل (8 – 16 – أ) تركيب عام لـ tRNA بشكل ورقة البرسيم. تمثل اي من القواعد النتروجينية الاربع R. بيورين Y. بايرميدين T. ريبوثايميدين. Ψ بسيودويوريدين R. ادينين متحور.



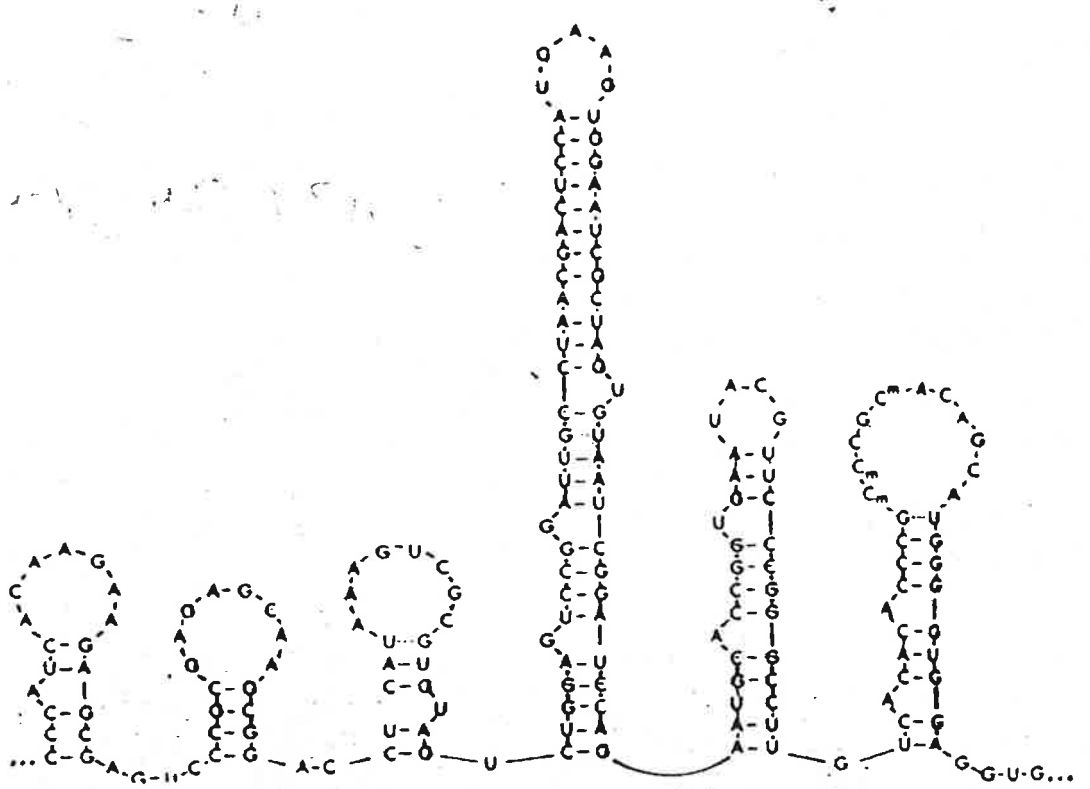
شكل (8 – 16 – ب) التعرف على (تمييز) الدالة من قبل الدالة المكملة (المقابلة). مثال، إحدى الدالات (Codon) للفينايل الانين على الـ mRNA هي UUU تمتلك الـ tRNA – المرتبط بالحامض الأميني فينايل ألانين، التعاقب المكمل AAA، وهذا يتطابق القواعد المكملة مع قواعد الدالة لتكون معقد. وعلى هذا الأساس تنتظم الأحماض الأمينية على الـ mRNA في عملية تخليق البروتين.

على ثلاث نيوكليوتيدات متعاقبة ومحددة ، وتشغل موضعا معينا واحداً في التركيب الذي يشبه ورقة البرسيم. وتدعى هذه بالدالة المقابلة او المكملة anticodon. ويكون كل من الدالة المقابلة هذه مكملة لتعاقب نيوكليوتيد ثلاثي معين في لـ mRNA والذي يسمى بالدالة (شفرة) codon والأخير متخصص (يشفر) لحامض أميني محدد (الفصل 13 ، 14 وشكل 8-16 ب).

الحامض النووي الريبوزي الريبوسومي Ribosomal RNA (rRNA)

يؤلف الـ RNA الريبوسومي نسبة 80% من تركيب الريبوسومات (الفصل الأول). حيث تحتوي دقائق الريبوسومات هذه والتي يبلغ قطرها حوالي 20 نانومتر (nm) على بروتين و RNA، والريبوسومات هي مواقع تكوين البروتين.

ومن المألوف. تشخيص الريبوسومات بدلالة معاملات الترسيب العائدة لها والتي يعبر عنها بوحدات سفيدبيرك Svedberg (S). وفي الخلية الحيوانية هناك 5×10^6 من الريبوسومات تقريباً يترسب كل منها عند حوالي 80S. بينما تترسب الريبوسومات من البكتريا عند 70S. تتألف الريبوسومات عموماً من وحدتين ثانويتين مختلفتان في الحجم تعملان كوحدة متكاملة في التكوين الحياتي للبروتينات. ويحوي تركيب كل من هاتين الوحدتين على الـ RNA (الريبوسومي) الذي يؤلف أكثر من النصف. بينما يؤلف البروتين الجزء المتبقي. وتحتوي الوحدة الثانوية الصغيرة للريبوسوم على جزئ RNA (ريبوسومي) واحد وعدد من البروتينات. بينما تحتوي الوحدة الكبيرة على جزيئتين RNA (ريبوسومي) وعدد من البروتينات. ويحتوي الـ RNA الريبوسومي في الغالب على القواعد النتروجينية كوانين وسايتوسين بنسبة 50–60% من التركيب الكلي. كما يحوي على قواعد نتروجينية نادرة اخرى (شكل 8–15). ولـ RNA الريبوسومي تركيب ثلاثي وهو يحتوي في تركيبه مناطق لحلزون مزدوج وآخر منفرد (شكل 8–17). كما ان الـ RNA الريبوسومي يكون اغلب سطح الريبوسومات. وهكذا يسهل تداخله مع مكونات الـ RNA الاخرى اللازمة لعملية تكوين البروتين.

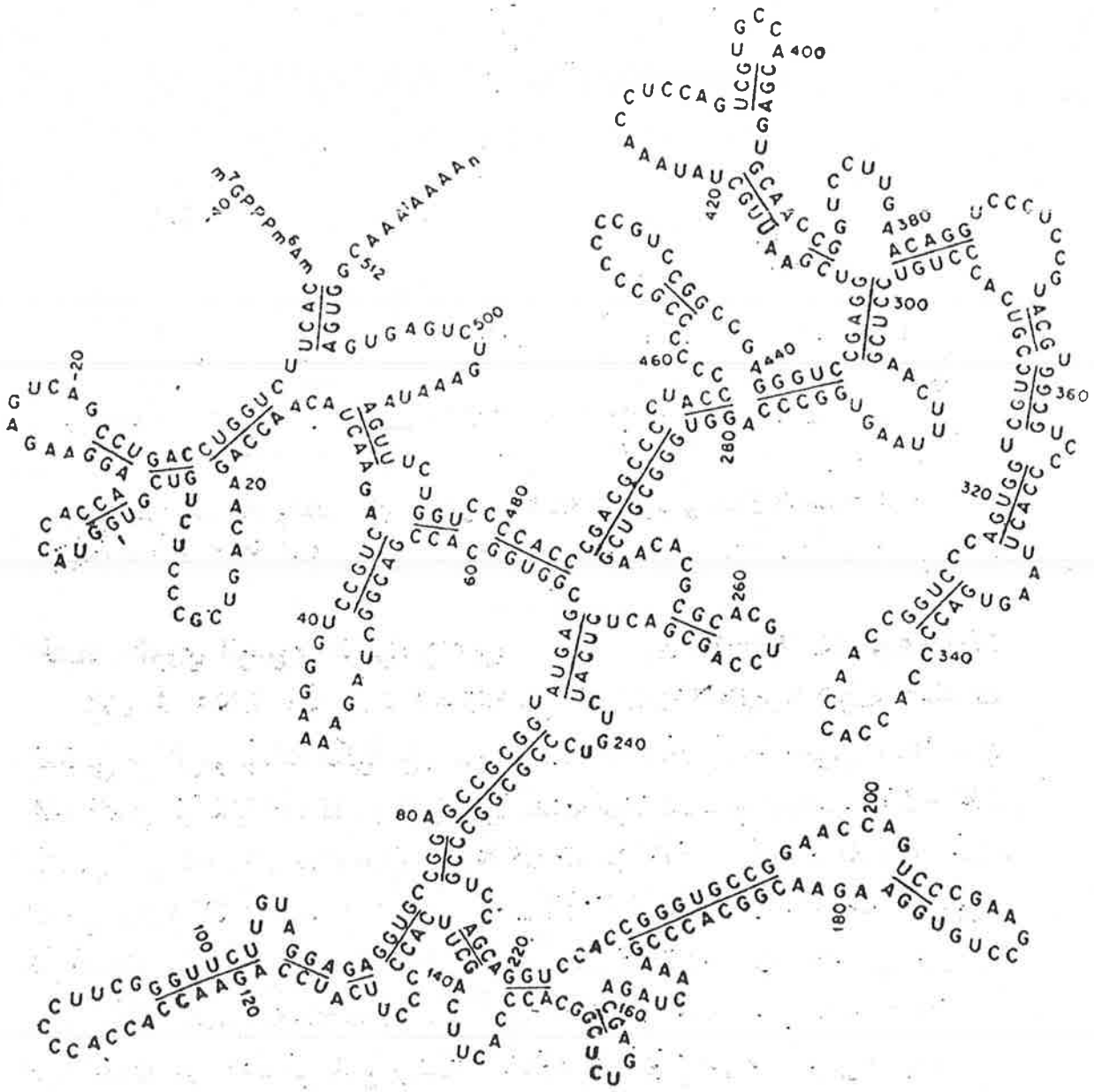


شكل (8–17) التركيب الثانوي الغالب، لجزء صغير من جزيئ الـ RNA الريبوسومي 16S في E.coli (m تشير الى متخلف نيوكليوسيد مضافاً اليه مجموعة مثيل).

الحامض النووي الريبوزي الرسول (المخبر) Messenger RNA (mRNA)

يؤلف الـ RNA المخبر نسبة 3–5% من الـ RNA الخلوي . ويتميز باتحاده العكسي مع الريبوسومات مكوناً بولي سومات polysomes . ويوجد حوالي 1000 جزيئ mRNA في البكتريا E.coli . وعندما يكون معدل طول السلسلة البروتينية 300–500 حامض أميني فانه يكون طول جزيئ الـ mRNA المطابق، 900–1500 نيوكليوتيد . حيث ان كل جزيئ mRNA يحمل شفرات (رموز لمعلومات) تحدد تكوين نوع واحد من البروتين. غير أن هناك جزيئات mRNA تحمل شفرات تحدد تكوين اكثر من نوع واحد من جزيئات البروتين وهذه تدعى mRNA بولي سيسترونيك . polycistro nic mRNA ، وبالطبع فهي تحتوي على عدد من النيوكليوتيدات أكثر (انظر فصل 14) . وتتميز جزيئات الـ mRNA في بعض الخلايا الحقيقية النواة وبدائية النواة باحتوائها على متخلفات ادينوسين متعاقبة ومتصلة عند الطرف 3– ويتراوح عددها 60–200 . ويعتقد ان لجزيئات mRNA تراكيب مجسامية مختلفة (أنظر شكل 8–18) . وتتكون جزيئات الـ mRNA داخل نواة الخلية بآلية معينة تدعى الاستنساخ transcription بحيث يكون تسلسل

القواعد النتروجينية في الـ mRNA مكملاً لتسلسل قواعد نتروجينية في سلسلة الحامض النووي DNA (انظر الفصل 14). بعد ذلك تنتقل جزيئات mRNA المختلفة الى الريبوسومات، مواقع تكوين البروتين في السايتوبلازم، حيث تحدد ترتيب (تعاقب) الأحماض الأمينية خلال تكوين البروتينات. (انظر فصل 13).



شكل (8–18) التركيب الثانوي لـ mRNA الذي يشفر تسلسل الأحماض الأمينية لبروتين α – كلوبين في الارنب. ان الجزئين المضللين يشيران الى كودون (دالة ثلاثية) الابتداء وكودون الانتهاء. ويمثل الحرف m مجموعة مثيل. كما يشار الى اقتران الازواج بالخطوط الموجودة بين النيوكليوتيدات (U.C.G.A) المقترنة. ولقد رقمت النيوكليوتيدات ابتداءاً من النيوكليوتيد الذي [illegible] الابتداء مباشرة (انظر ف[illegible] 13 و14).

وتحوي الخلية الواحدة على مئات من جزيئات الـ mRNA الرسول المختلفة.
وهكذا بمشاركة كل من الحامض النووي الرايبوسومي rRNA والناقل tRNA والرسول mRNA، تتم عملية بناء البروتينات في الريبوسومات.

ويبلغ نصف عمر الـ mRNA في البكتريا أقل من دقيقتين وهو وقت طويل نسبياً إذا قورن بالوقت 10–20 ثانية وهو الوقت اللازم لتكوين جزيئة بروتين كاملة!. ويكون نصف العمر الـ mRNA في الخلايا الحيوانية بضع ساعات او ايام، حيث تكون سرعة تكوين البروتين بمعدل 100 آصرة ببتيدية في الدقيقة الواحدة!.

تمرينات الفصل الثامن

1 – نظم الأواصر التالية طبقاً للمواصفات المعطاة في أ. ب. جـ. د.

i آصرة فوسفاتية ثنائية الآستر.

ii آصرة كلايكوسيدية.

iii آصرة استرفوسفات.

iv آصرة هيدروجينية.

أ – تربط النيوكليوسيد بحامض الفوسفوريك.

ب – تصل بين شريطي الـ DNA.

جـ – تربط بين القاعدة النتروجينية مع السكر الخماسي.

د – تربط النيوكليوتيدات مع بعض في الـ RNA.

2 – أي من المقالات الآتية المتعلقة بمحتويات الـ DNA من القواعد. هي المخطوءة.

أ – $A + T = G + C$

ب – $A = T$

جـ – $G = C$

د – $A + G = C + T$

2 – أي من المرافقات الأنزيمية التالية لاتحتوي في تركيبها على نيوكليوتيد.

أ – FAD

ب – NAD^+

جـ – CoA

د – CoQ

الفصل التاسع

الطاقة الحياتية ، انتقالها وتحولاتها

Energy transfer and conversion (Bioenergetics)

ان التفاعلات الحياتية التي بواسطتها يتم ايجاد واستخدام الطاقة ، تؤلف جزءاً مميزاً من الفعاليات الكلية للانظمة الحياتية ، سواءاً في النبات او الحيوان . إن المصادر الأولية لطاقة الكائنات الحية تكون مختلفة بإختلاف الكائن الحي .
حيث ان النباتات الخضراء تكون ذاتية التغذية Autotrophic وتبني المواد العضوية ، مثل الكاربوهيدرات ، الدهون ، الاحماض النووية والبروتينات من الماء وثاني اوكسيد الكاربون وكذلك من مركبات بسيطة تحوي نتروجين وفوسفور وعناصر لاعضوية اخرى . ان الطاقة اللازمة للعديد من عمليات البناء هذه ، تأتي من ضوء الشمس . بعض البكتريا ذاتية التغذية ، تستخدم تفاعلات الاكسدة- الاختزال للحصول على الطاقة chemosynthetic autotrophs . حيث تستخدم المركبات اللاعضوية المختزلة مثل مركبات الحديد او الكبريت مصدراً للطاقة بدلاً من ضوء الشمس . ومن جهة اخرى فان الحيوانات متعددة الخلايا يكون اغتذاؤها متبايناً (خارجياً) Heterotrophic ، وتعتمد على مركبات عضوية متكونة مسبقاً كمادة غذاء ومصدر طاقة لها . كما ان هناك بعض البكتريا والنباتات وبعض الاشنات algae وكثير من الفطريات والحيوانات الابتدائية Protozoa ، تحتاج لمركبات معقدة كمصدر للغذاء والطاقة .

ان كل تفاعل حياتي يكون متعلقاً ببعض المستويات لطاقة الانتقال والتحول ، حتى ولو كان هذا التفاعل لاينتج ولايستخدم مواد غنية بالطاقة . في انسجة النبات ذاتية التغذية autotroph ، هناك نسبة كبيرة من عمليات الايض تتعلق بآليات للعمليات الحياتية ، المرتبطة بتحول الطاقة الضوئية الى طاقة كيمياوية وبالتالي الى مركبات غنية بالطاقة . ويوجد في الانسجة الحيوانية العديد من التحولات المختلفة للطاقة . ويبين الجدول (9-1) صورة موجزة لبعض تحولات الطاقة .

جدول (9 – 1) تحولات الطاقة

العضو المحول للطاقة	التحولات
الدماغ . الاعصاب . الانف . اللسان	طاقة كيمياوية الى كهربائية
العضلة	طاقة كيمياوية الى حركية (ميكانيكية)
الكلية والاغشية الخلوية	طاقة كيمياوية الى تنافذية osmotic
العضو المشع (المضيء) لذبابة النار Firefly	طاقة كيمياوية الى اشعاعية
الكلوروبلاست (البلاستيدات الخضراء)	طاقة ضوئية الى كيمياوية
الاذن الداخلية	طاقة توازن الموائع وضغطها، Hydrostatic energy الى كهربائية
الاذن	طاقة صوتية الى كهربائية

علم الطاقة والكائنات الحية .

ان المتغيرات الأساسية للديناميكية الحرارية (للطاقة الطبيعية الحرارية) هي انثالبي enthalpy (H) وانتروبي entropy (S) والطاقة الحرة free energy (G) .

أما الحالة (الظروف) القياسية standard state في الكيمياء الحياتية فتكون ، عند PH 7.0 و 25°(298°K) ، وجميع المذيبات بتركيز 1 مولار، كما تكون جميع الغازات عند ضغط جوي واحد ، وتشير العلامة o الى الحالة القياسية مثلا G° و H° و S° . بينما تشير الرموز G و H و S الى الحالة الحقيقية .

Enthalpy

H . يشير الى المحتوى الحراري لجسم طبيعي (فيزياوي) . ويساوي مجموع الطاقة الداخلية internal energy مضافاً اليه حاصل ضرب الضغط مع الحجم :

$$H = E + PV$$

انثالبي القياسي لتكوين المركب الكيمياوي $\Delta H_f^\circ(A)$.A ، هو التغير في الانثالبي أو المحتوى الحراري ، نتيجة التفاعل المولد مول واحد للمركب A من العناصر التي

ΔH^{o} : يحسب بطرح مجموع قيم الاينثالبي القياسي لتكوين المتفاعلات من مجموع تلك القيم لنواتج التفاعل :

$$A + B \rightarrow C + D'$$

$$\Delta H^{o} = \Delta H^{o}_{F}\ (C) + \Delta H^{o}_{F}\ (D) - \Delta H^{o}_{F}\ (A) + \Delta H^{o}_{F}\ (B) \quad \ldots 2\text{-}9$$

اينتروبي **Entropy**

اينتروبي S . تشير الى درجة عدم الأنتظام أو العشوائية (randomness) لنظام معين. فمثلاً غاز ثاني اوكسيد الكاربون الموجود داخل قنينة له اينتروبي عال، بسبب مقدرة الجزيئات على الحركة بحرية . بينما زجاج القنينة له تركيب بلوري صلب يقيد حرية الحركة الجزيئية خلال هذا التركيب. وبهذا فان زجاج القنينة له انيتروبي واطئ . ان الاينتروبي للمادة الصلبة البلورية عند درجة صفر K (الصفر المطلق) تساوي صفراً. ويزداد الاينتروبي بتغير الحالة (الطور) أي عند تغير المادة من الحالة الصلبة الى السائلة ثم الى الغازية .

القانون الثاني للديناميكية الحرارية **Second law of thermodynamics**

ينص هذا القانون على أنه في النظام المغلق . يكون انتروبي النظام ومحيطه بازدياد على الدوام . والنظام المغلق هو الذي لاتضاف اليه طاقة من مصدر خارجي . ولا يمكن قياس التغير في الاينتروبي (ΔS) مباشرة ولكنه يحسب بدلالة ΔH . ΔG . ΔT حيث أن ΔH هو التغير في الاينثالي و ΔG هو التغير في الطاقة الحرة و ΔT هو التغير في درجة الحرارة .

واذا كانت $\Delta S > 0$. فان العشوائية للنظام قلت أي بمعنى أن النواتج لها درجة نظام أعلى من تلك التي هي للمواد المتفاعلة . واذا كانت $\Delta S < 0$ فان النواتج درجة عشوائية أكبر من تلك التي هي للمواد المتفاعلة .

الطاقة الحرة **Free energy**

الطاقة الحرة تشير الى أقصى شغل مفيد يمكن الحصول عليه من نظام ما عند ضغط وحرارة وحجم ثابت . وبما أن الطاقة المصروفة لأبقاء العشوائية .TS (حيث تقاس T

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad \ldots(4-9)$$

طاقة التكوين الحرة القياسية Standard free energy of formation لـ $\bar{A}$ ، $\Delta G_F(A)$ تشير الى التغير في الطاقة الحرة اثناء تكوين مول واحد لـ A من العناصر التي يحتوي عليها تحت ظروف قياسية .

ان التغير في الطاقة الحرة القياسية لتفاعل ما . ΔG° . يمكن حسابه بطرح قيم ΔG_F للمواد المتفاعلة من تلك التي هي للنواتج :

$$\Delta G^0 = \Delta G^0_F\ (C) + \Delta G^0_F\ (D) - \Delta G^0_F (A) + \Delta G^0_F\ (B) \quad \ldots\ldots\ 5\text{-}9$$

ويمكن ايضاً حساب الطاقة الحرة القياسية لتفاعل ما . ΔG^0 بوساطة ثابت التوازن equilibrium constant للتفاعل، K_{eq} ان التغير الحقيقي للطاقة الحرة (ΔG) بالسعرات لكل مول تكون علاقته بـ ΔG^0 كما يأتي :

$$K = \frac{[C]\times[D]}{[A]\times[B]} \qquad \ldots(6-9)$$

$$\Delta G = \Delta G^0 + 4.57\ T \log K \qquad (7-9)$$

T تشير الى درجات كيلفين.

وفي الظروف القياسية تكون K مساوية 1.0 حيث أن التعريف يشير الى وجود كل من المادة المتفاعلة والناتجة بتركيزاً 1 مولار. و ΔG تساوي ΔG^0 .

وعند التوازن فان K تساوي K_{eq} و ΔG تساوي صفراً (وكل نظام عند حالة التوازن شغلاً مفيداً) . وبالتعويض في المعادلة 7.9 ومن ثم أعادة تنظيم المعادلة ينتج :

$$\Delta G = -4.57T \log Keq$$

عند حساب ΔG^0 بالسعرات لكل مول بوساطة K_{eq} وذلك باستعمال المعادلة 8.9 . يصبح الآن بالأمكان استعمال المعادلة 7.9 لحساب ΔG لأي درجة حرارة حقيقية ولأي من تراكيز المواد المتفاعلة .

[illegible] $\Delta G < 0$ فان التفاعل يسير تلقائياً ومثل هذا التفاعل يحرر طاقة exergonic . حيث يعني طاقة يمكن ان تقوم بانجاز عمل

واذا كانت $\Delta G > 0$. فان التفاعل باتجاه الأمام لايسير تلقائياً .وينبغي هنا أضافة طاقة لدفع التفاعل للامام من A و B الى النواتج C و D . مثل هذا التفاعل يحتاج الى طاقة endergonic . أما التفاعل العكسي يعني من C و D الى A و B فان له قيمة سالبة لـ ΔG ويميل الى السير تلقائياً .

أما اذا كانت ΔG مساوية صفراً . فان التفاعل عند حالة التوازن . أي ان سرعة التفاعل للامام مساوية لسرعة التفاعل العكسي .ان تراكيز المواد المتفاعلة والنواتج عند هذه النقطة تصف ثابت التوازن K_{eq} للتفاعل . وليس ضرورياً ان تكون هذه التراكيز 1مولار. وهكذا فان حالة التوازن تختلف عن الحالة القياسية .

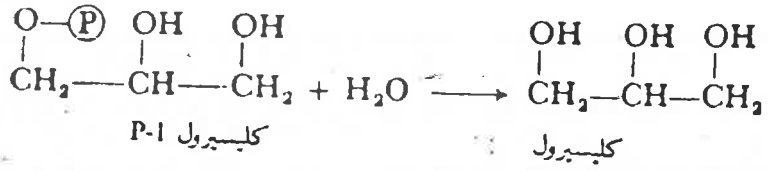
ان الظروف الحقيقية لمعظم التفاعلات– وهذا يعني . الحرارة . الضغط أو التركيز– يمكن التحكم فيها لجعل ΔG موجبة ، صفراً ، اوسالبة غير أنه يجب الأخذ بنظر الاعتبار بأن ΔG لاتعطي أية فكرة ، عن سرعة التفاعل . ولكنها تشير الى اتجاه التفاعل التلقائي فقط .

تحتاج الكائنات الى التزود بطاقة ثابتة من المحيط الذي تعيش فيه وذلك للابقاء (المحافظة) على الدرجة العالية من تنظيمها الداخلي ، وتعيد مرة ثانية الى المحيط مايعادل هذه الطاقة الممتصة ولكن بشكل عديم الفائدة . ومعظم التفاعلات المفردة داخل الخلية تصل حالة التوازن فقط عند موت الخلية . وفي أثناء الحياة فان هذه التفاعلات تنجز تحولات أيضية (metabolic) سريعة وتعمل بعيداً عن نقاط التوازن .

مركبات فوسفاتية ذوات طاقة عالية وأخرى واطئة
High and low – energy phosphate compounds

ان طاقة الآصرة تعني لدى الكيمياوي غير العضوي ، بأنها الطاقة اللازمة لكسر الآصرة وعندما يشير الكيمياويون الحياتيون الى أواصر فوسفات ذات طاقة عالية أو واطئة ، فانهم بهذا يتكلمون عن ΔG للتفاعل الذي يحلل الآصرة ، بدلاً من الطاقة اللازمة لكسر الآصرة نفسها .

ان المركب كليسيرول -1- فوسفات له آصرة فوسفات ذات طاقة واطئة ، بسبب كون ΔG^{01} لتحلل الفوسفات واطئة نسبياً (2.3 kcal / مول) .



ويعتبر أدينوسين ثلاثي (تراي) فوسفات ATP (الفصل الثامن) العملة الأساسية للطاقة الخلوية. وان متوسط القيمة لـ ΔG العائدة لتحلله هي (-7.3 kcal/ مول). وغالباً مايعتبر هذا مركب فوسفات ذا طاقة عالية. وان ادينوسين ثنائي فوسفات (ADP) له متوسط القيمة نفسها ($\Delta G = -7.3$ kcal/ مول) وأدينوسين احادي (مونو) فوسفات (AMP) يختلف، فهو مركب فوسفات ذو طاقة واطئة ($\Delta G^0 = -4.4$ kcal/ مول)

$$ATP + H_2O \rightleftharpoons ADP + P_1 \qquad \Delta G = -7.3 \text{ Kcal / مول}$$

ادينوسين تراي فوسفات — ادينوسين داي فوسفات

$$ADP + H_2O \rightleftharpoons AMP + P_1 \qquad \Delta G = -7.3 \text{ Kcal / مول}$$

ادينوسين داي فوسفات — ادينوسين مونوفوسفات

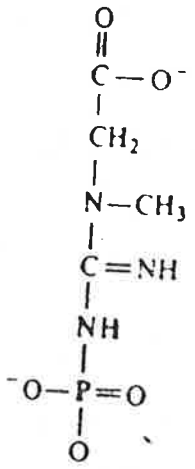
$$AMP + H_2O \rightleftharpoons \text{adenosine} + P_i \qquad \Delta G^o = -4.4 \text{ Kcal / مول}$$

ان تحلل بايروفوسفات للـ ATP يعطي طاقة اكثر من تلك التي تنتج بإزاحة فوسفات فقط. وإن طاقة 10.0 كيلوسعرة/مول المتحررة من التحلل هذا تقوم بدفع تلك التفاعلات التي تحتاج الى طاقة اكثر من 7.3 كيلوسعرة/مول المتحررة من تحلل ATP الى ADP و Pi.

ولمزيد من «الدفع» لتفاعلات معينة، يقوم انزيم بايروفوسفاتيس Pyrophos phatase بشطر P—P ليحرر 4.6 كيلوسعرة/مول.

$$P_i - P_i + H_2O \rightleftharpoons 2p_i \qquad \Delta G^o = -4.6\text{kcal/ /مول}$$

كرياتين فوسفات Creatine phosphate (شكل 1.9) يعتبر مستودع الطاقة في العضلة وله آصرة فوسفات ذات طاقة أعلى من تلك الموجودة في الـ ATP. (10.3 كيلوسعرة/مول). وفي الخلايا، يكون تحلل آصرة الفوسفات الغنية بالطاقة هذه مصحوباً (مقترناً) بعملية فسفرة phosphorylation للـ ADP ليتحول الى ATP.



شكل (9 – 1) تركيب فوسفوكرياتين

وتبين المعادلات التالية كيفية تداول الطاقة ، إن كرياتين فوسفات يعطي مجموعة الفوسفات العائدة له الى ADP لتكوين ATP وكرياتين(α– ميثايل كوانيدينيو – أسيتات α – methylguanidinoacetate):

$$\text{Creatine phosphate} + H_2O \rightarrow \text{creatine} + p_i$$

كرياتين فوسفات — كرياتين

$\Delta G = -10.3$ Kal / مول

$$ADP + P_i \rightarrow ATP + H_2O$$

ادينوسين داي فوسفات — ادينوسين تراي فوسفات

$\Delta G^o = +7.3$ Kal / مول

والمحصلة :

$$\text{Creatine phosphate} + ADP \rightarrow \text{Creatine} + ATP$$

كرياتين فوسفات — ادينوسين داي فوسفات — ادينوسين تراي فوسفات

$\Delta G^o = -3.0$ Kal / مول

أما مركبات الفوسفات الرئيسة الاخرى التي تمتلك طاقة عالية فهي تتضمن فوسفو اينول بايروفيت phosphoenol pyruvate و 3,1 ثنائي (داي) فوسفوكليسيرات 1,3 diphosphoglycerate. حيث يقترن (يصاحب) تحلل كل من هذه المركبات تكوين الـ

وهكذا يتم تداول الطاقة في الخلية الحية. حيث إن التفاعلات التي تحتاج الى طاقة يمكن ان تدفع (تسير) بوساطة اقترانها (مصاحبتها) لتفاعل يحرر طاقة مثل تحلل الـ ATP فمثلاً، عملية الفسفرة للكلوكوز P_i (الفصل 11) لتكوين كلوكوز– 6– فوسفات ، تكون ΔG_o موجبة (3.3 kcal / مول). وبهذا فان ATP يتحلل ليعطي P_i للكلوكوز ويزود الطاقة آنياً ، لدفع هذا التفاعل نحو تكوين كلوكوز –6– فوسفات:

$$\text{Glucose} + P_i \rightarrow \text{glucose} = 6 - p + H_2O$$

كلوكوز كلوكوز– 6– فوسفات

$\Delta G^\circ = +3.3$ Kcal / مول

$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + Pi$$

اديتوسين
تراي فوسفات

$\Delta G^\circ = -7.3$ Kcal / مول

المحصلة:

$$\text{Glucose} + ATP \rightarrow \text{glucose} - 6 - p + ADP$$

كلوكوز اديتوسين كلوكوز– 6 – فوسفات
تراي فوسفات

$\Delta G^\circ = -4.0$ Kcal / مول

جدول (9–2) الطاقة الحرة القياسية لبعض المركبات المهمة حياتياً

المركب	$\Delta G'$ عند 7.0pH (سعرة / مول)
... بايروفات	– 14,800
...	– 12,2000
... فوسفوكليسيرات	– 11,800
...	– 10,300
اسيتايل فوسفات	– 10,100
... اديتوسايل ميثيونين	– 10,000
...	– 8,000
...	– 7.500

تابع جدول 9 – 2

ATP الى ADP و P_i	– 7,300
ATP الى AMP وبايروفوسفات	– 8,600
ADP	– 6,500
UDP – كلوكوز الى UDP وكلوكوز	– 8,000
كلوكوز – 1 – فوسفات	– 5,000
فركتوز – 6 – فوسفات	– 3,800
كلوكوز – 6 – فوسفات	– 3,300
كليسيرول – 3 – فوسفات	– 2,200

تفاعلات الاكسدة والاختزال **Oxidation – reduction reactions**

تعرف الاكسدة بانها عملية فقدان الكترونات. بينما يعرف الاختزال بانه عملية اكتساب الكترونات. مثلاً Fe^{+2} يكون مختزلاً اكثر من Fe^{+3}، بينما Cu^{+2} يكون مؤكسداً اكثر من Cu.

تعتمد حالة التأكسد لذرة الكاربون على قابلية سحب الالكترونات للذرات المرتبطة بها. ان ذرة الكاربون للميثان (CH_4) تمثل اعظم حالة الاختزال. وذلك لان الكاربون والهيدروجين كليهما يتقاسمان الالكترونات بالتساوي غير ان ذرة الكاربون في الميثانول (CH_3OH) تكون مؤكسدة اكثر. وذلك لان الاوكسجين لمجموعة الهيدروكسيل يكون اكثر قابلية من الكاربون في سحب الالكترونات، وان آصرة C – OH تكون مستقطبة قليلاً. فذرة الكاربون لها شحنة موجبة قليلة وقد تخلت قليلاً عن الالكترون العائد لها لذرة الاوكسجين. اما ذرة الكربون في الفورمالديهايد formaldehyde (HCHO) فانها مؤكسدة اكثر بكثير. وان آصرة الكاربونايل carbonyl bond اكثر استقطاباً من آصرة C – OH للميثانول. وان ذرة الكاربون لحامض الفورميك (HCOOH) تكون مؤكسدة اكثر من تلك في الفورمالديهايد وبالتالي فان ثاني اوكسيد الكاربون (O = C = O) له ذرة كاربون اكثر تأكسداً، من تلك في حامض الفورميك.

The reduction potential E

جهد الاختزال

جهد الاختزال هو الجهد الكهربائي (E) بالفولتات (V) مقاساً اثناء تفاعل اختزال تحت ظروف قياسية. وتستعمل الاقطاب $H_2:H^+$ مرجعاً ذا جهد كهربائي مساوياً صفراً

$$\frac{1}{2}\ H_2 \longrightarrow H^+ + e^- \qquad E_o = 0.00V$$

والمركب الذي يمكن اكسدته بسهولة اكثر من الـ H_2 سيكون له $\dot{E}$ سالبة. ان جهد الاكسدة لتفاعل مايكون له القيمة المطلقة نفسها لجهد الاختزال ولكن بعلامة معكوسة.

ويشمل تفاعل الاكسدة– الاختزال، عملية انتقال الالكترونات عبر المواد المتفاعلة. ويتألف كل تفاعل اكسدة– اختزال كلي من نصفي تفاعلين. فمثلاً. في نظام انتقال الالكترونات في الميتوكوندريا (الفصل 10)، فان عملية اكسدة الـ NADH الى NAD^+ و H^+ (حيث يمثل هذا الايون $(2\dot{e} + H^+)$) تقترن (تصاحب) عملية تكوين الماء من $2H^+$ و $\frac{1}{2}O_2$ و $2e$. وجهد الاختزال القياسي لـ NAD^+ الى NADH هو $-0.32V$. وبهذا فان اكسدة الـ NADH لها $\dot{E}$ مساوية $+0.32V$. وان جهد الاختزال القياسي لتكوين الماء يساوي $+0.816v$. ان الفرق بين جهود الاختزال القياسية ΔE هو محصلة جهد التفاعل تحت الظروف القياسية اي عند 25م وتركيز كل من المذيبات جميعاً مولار واحد وجميع الغازات كل عند ضغط جوي واحد. ولحساب $\Delta \dot{E}$ فإن جهد الاكسدة لنصف تفاعل أكسدة يضاف الى جهد الاختزال لنصف تفاعل اختزال.

$$\underset{\text{نيكوتين اميد ادينين داي نيوكلوتيد (مختزل)}}{NADH} \rightarrow \underset{\text{نيكوتين أميد ادينين داي نيوكليوتيد (مؤكسد)}}{NAD^+} + H^+ + 2e^- \qquad E = -E = +0.32V$$

$$\frac{1}{2}\ O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O \qquad E = -E = +0.816\ V$$

المحصلة

$$NADH + \frac{1}{2}\ O_2 + H^+ \longrightarrow NAD^+ + H_2O$$

نيكوتين اميد — نيكوتين اميد

ادينين داي — ادينين داي

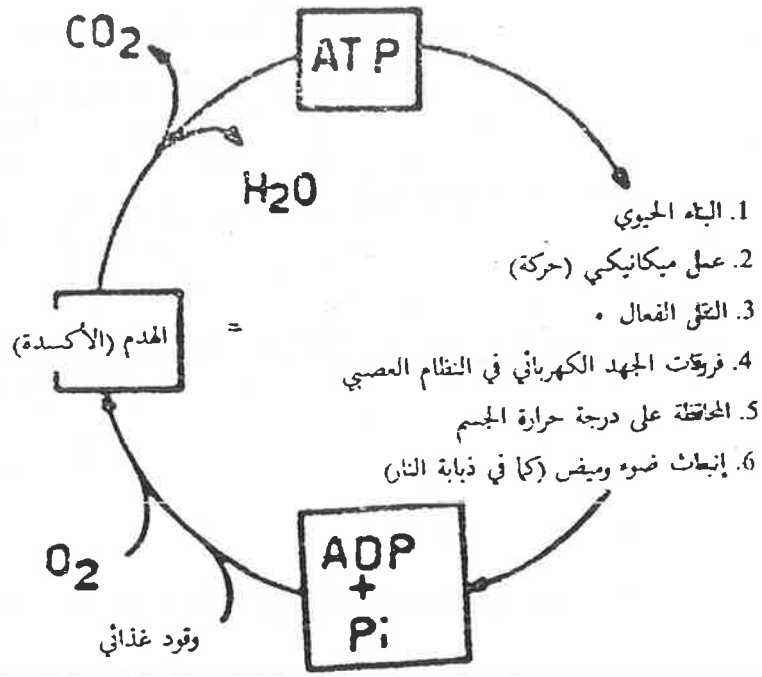
عندما يكون ΔE. جهد الاختزال عند الظروف الحقيقية (ليست من الضرورة ان تكون قياسية) قيمتها موجبة ، فإن التفاعل يسير تلقائياً. وعندما تكون ΔE مساوية صفراً، فان التفاعل يكون عند حالة التوازن

عند معرفة ΔE وعدد الالكترونات المنتقلة في التفاعل (n) ، فانه يمكن حساب ΔG بكيلوسعرة لكل مول (kilocalories/mole).

$$\Delta G^{\circ} = 23.1\ (n)\ (\Delta E^{\circ})$$

دور الـ ATP في نقل الطاقة Role of ATP in energy transfer

إن جزيئات الغذاء المعقدة ، مثل الكلوكوز تحتوي على طاقة كامنة كبيرة ، وذلك بسبب تنظيمها التركيبي العالي. وعند تحلل او هدم جزيئة الكلوكوز الى نواتج صغيرة وبسيطة (فصل 11) فان معظم الطاقة الحرة تصبح متوافرة. هناك طريقة لاقتناص الطاقة المتحررة من هدم الكلوكوز، حيث تظهر بشكل حرارة. ولكن بالرغم من ان الطاقة الحرارية يستفاد منها للحفاظ على درجة حرارة الجسم في الحيوانات الراقية إلاّ انه لايمكن توظيف الطاقة الحرارية في إنجاز الفعاليات المختلفة ، مثل تقلص العضلات والبناء الحيوي وغيرها. حيث ان الحرارة ، تستطيع ان تنجز شغلاً فقط تحت ضغط ثابت وذلك عند إنسيابها من منطقة حارة الى منطقة باردة وان الخلايا الحية تكون متساوية الحرارة isothermal (وايضاً ذو درجة حرارية واطئة نسبياً وثابتة). لذا فان معظم الطاقة الحرة المتحررة من هدم الكلوكوز او هدم الوقود الخلوي (اكسدة المواد الغذائية)، تحفظ بشكل طاقة كيمياوية ، وذلك بالتكوين الآني (المتواقت) لمركبات ذوآصرة فوسفاتية عالية الطاقة High – energy phospnale′bond ، مثل أدينوسين تراي فوسفات. يتكون الـ ATP من الأدينوسين داي فوسفات ADP و الفوسفات اللاعضوي P_i (وذلك بالاقتران مع تفاعل محرراً للطاقة). ويوجد الـ ATP و ADP و P_i في جميع الخلايا الحية ، وتستخدم هذه بصورة عامة كنظاماً لنقل الطاقة. ويبين الشكل (9 – 1) الفعاليات المختلفة للخلايا والتي تعتمد على الـ ATP كمركب ناقلاً (حاملاً) للطاقة كما يبين الشكل (9 – 1) دورة الطاقة في الخلايا التي تستخدم فيها الـ ATP ، كناقل وكموصل بين العمليات المنتجة للطاقة والعمليات المستهلكة للطاقة.



شكل (9–1) تكون واستهلاك الـ ATP لانجاز الفعاليات المختلفة.

إن الانواع المختلفة الرئيسة من الشغل الذي ينجزه المركب ATP هي :

1 – تزويد الطاقة اللازمة لبناء مركبات حياتية مختلفة للخلية وفي هذه العملية يتم إنتقال مجموعة (او مجاميع) الفوسفات للـATP بمساعدة الانزيمات ، الى جزيئات اولية بنائية تصبح مشحونة بالطاقة (منشطة) ومهيأة لتكوين الجزيئات الحياتية المطلوبة.

2 – الـATP يعمل مصدراً للطاقة اللازمة للتقلص والحركة.

3 – الـ ATP يستخدم كطاقة لنقل المواد الغذائية عبر الاغشية الخلوية (النقل الفعال).

4 – يستخدم الـ ATP كطاقة لنقل المعلومات الوراثية ، في اثناء البناء الحيوي للـDNA وRNA والبروتينات.

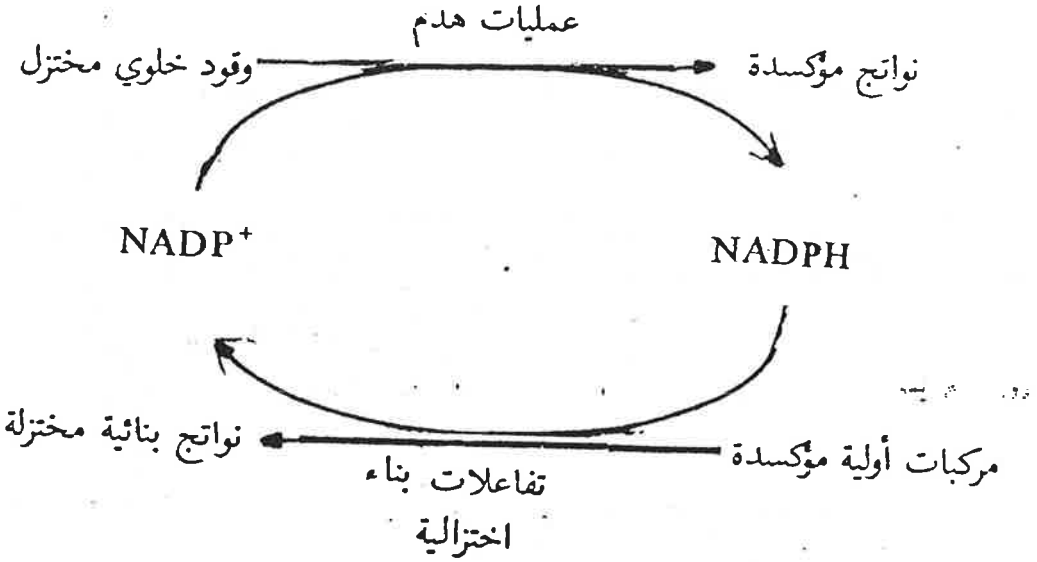
5 – يستخدم الـ ATP ايضاً للمحافظة على درجة حرارة الجسم.

نقل الطاقة بشكل قوة مختزلة.

Transfer of energy in the form of reducing power.

تنقل الطاقة الكيمياوية الناتجة من تفاعلات الهدم بشكل ذرات هيدروجين او الكترونات ، الى تفاعلات البناء التي تحتاج الى قوة مختزلة. مثل / التكوين الحياتي الكاربوهيدرات من ثنائي اوكسيد الكاربون في عملية البناء الضوئي photosynthesis ،

والتكوين الحياتي للاحماض الدهنية من الاسيتات ، حيث توجد الحاجة لقوة مختزلة بشكل ذرات هيدروجين ضرورية لاختزال الاواصر المزدوجة الى اواصر منفردة. تنقل ذرات الهيدروجين الغنية بالطاقة (القوة المختزلة) بشكل المرافق الانزيمي المختزل NADPH، (أو قد تكون بشكل NADH أو $FADH_2$) حيث تعمل انزيمات ديهايدروجينيس المتخصصة على إزالة ذرات الهيدروجين (اكسدة) لجزيئات الوقود الخلوي ، وبوجود المرافق الانزيمي $NADP^+$ ، الذي يكتسب ذرات الهيدروجين هذه ويتحول الى الشكل المختزل NADPH. إن الـ NADPH ، يكون ذو جهد اختزالي سالبي ، وبهذا فهو عامل مختزل مؤثر (فعّال) ويعتبر ناقلاً لذرات الهيدروجين (او مايكافئها من الالكترونات) الغنية بالطاقة ، من تفاعلات الهدم الى تفاعلات البناء المحتاجة للالكترونات (شكل 9–2).



شكل (9–2) إنتقال القوة المختزلة من تفاعلات الهدم الى تفاعلات البناء عن طريق دورة NADP

تمرينات الفصل التاسع

1 – احسب قيمة ΔG لتفاعل مالات ديهايدروجينيس الآتي:

$$\bar{O}CC.CH(OH).CH_2.C\bar{O}O + NAD^+ \rightleftharpoons \bar{O}O-C(=O).CH_2.C\bar{O}O + NADH + H^+$$

مالات — اوكسالو أسيتات

اذا علمت ان جهود الاختزال القياسية لانصاف التفاعلات:

أوكسالوأسيتات $+ 2H^+ + 2e^- \rightarrow$ مالات $\quad E^\circ = -0.166V$

$NAD^+ + H^+ + 2e^- \rightarrow NADH \quad E^\circ = -0.320V$

2 – للتفاعل X: $\Delta G = -10$ كيلو سعرة / مول. بينما للتفاعل Y: $\Delta G = -5$ كيلوسعرة/مول. اختر المقالة الصحيحة لسرعة هذين التفاعلين. مما يأتي:

أ – سرعة التفاعل X سوف تزيد على سرعة التفاعل Y.

ب – سرعة التفاعل Y سوف تزيد على سرعة X.

جـ – اذا كانت E_a للتفاعل Y أقل من E_a للتفاعل X. فان سرعة التفاعل Y سوف تزيد على سرعة التفاعل X.

د – لايمكن عمل مقارنات لسرع التفاعلات السابقة باستعمال اي من المقالات السابقة.

3 – اختر اياً من التفاعلات التي تستلزم (تحتاج) طاقة يمكن دفعها بوساطة ازدواجها مع تحلل الـATP الى ADP + Pi.

أ – H_2O + كرياتين فوسفات ⟶ Pi + كرياتين

$\Delta G = +10.3$ كيلو سعرة /مول

ب – H_2O + كليسيرول – 1 – فوسفات ⟶ Pi + كليسيرول

$\Delta G = +2.2$ كيلوسعرة / مول

جـ – H_2O + فركتوز – 6.1 – ثنائي فوسفات ⟶ P_i + فركتوز – 6 – فوسفات

$\Delta G = +4.0$ كيلو سعرة /مول

د – H_2O + فوسفوانيل بايروفات ⟶ P_i + بايروفات

الفصل العاشر

I – مقدمة في العمليات الحياتية (الأيض)

Introduction to metabolism

ان أبسط تعريف للعمليات الحياتية (الايض) metabolism انها المجموعة الكلية للتفاعلات الانزيمية التي تحصل داخل الخلية الحية او بالاحرى فان الايض يعني التغيرات الكلية للمادة والطاقة في الخلية الحية.

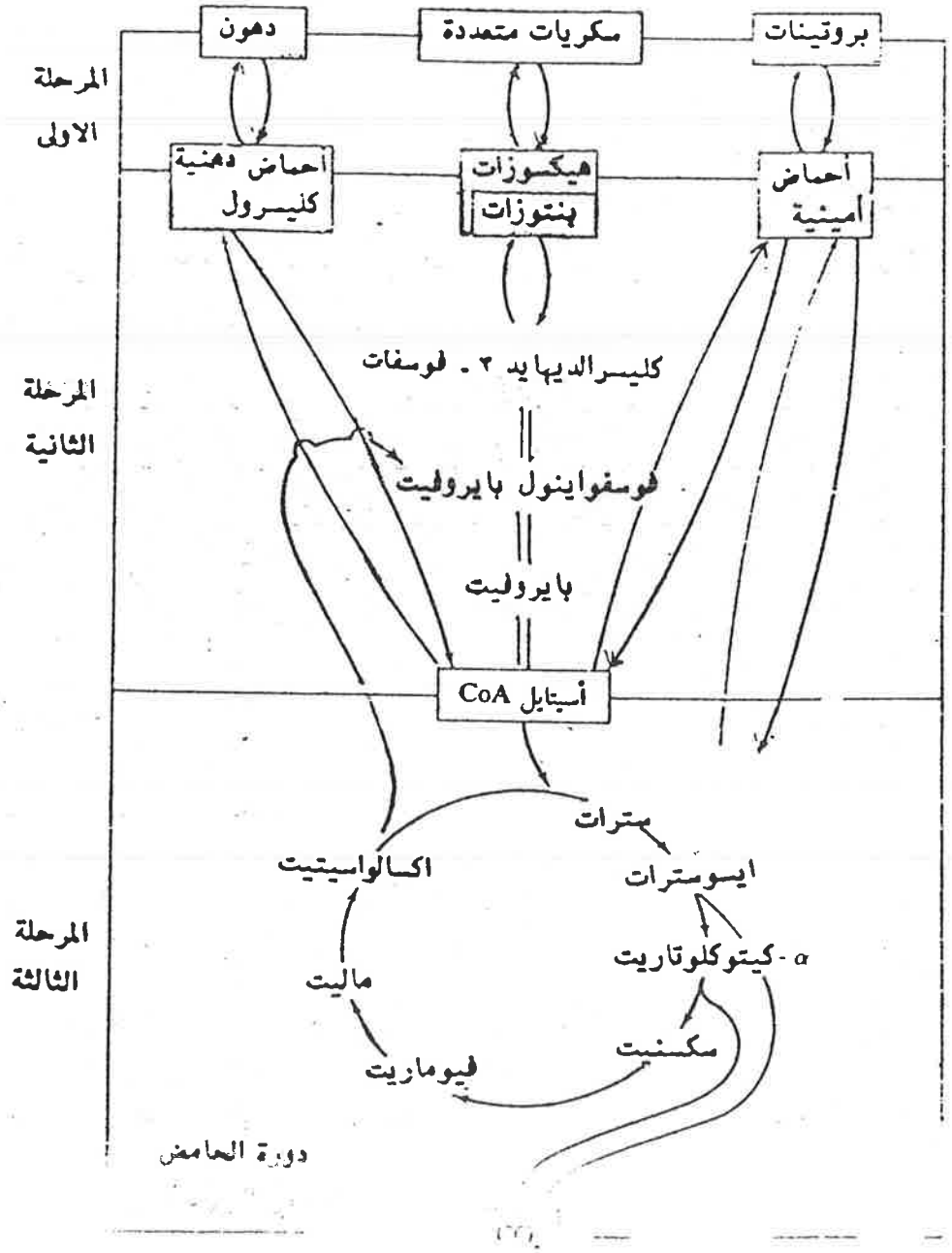
وتقسم العمليات الحياتية الى قسمين رئيسين. عمليات الهدم (التقويض) الحياتي catabolism وعمليات البناء الحياتي الـ anabolism او التركيب الحياتي biosynthesis حيث تنتج من هذه العمليات مركبات حيوية ضرورية للخلية وكذلك طاقة كيمياوية لازمة لانجاز التفاعلات الخلوية.

ففي عمليات الهدم الحياتي (التكسير الحياتي)، تتحلل جزيئات الاغذية العضوية كالكاربوهيدرات والدهون والبروتينات التي تم الحصول عليها من المحيط او من الاغذية المخزونة في الخلية بواسطة تفاعلات متعاقبة تحفز بالانزيمات، متحولة الى مركبات وسطية حيوية لازمة لحياة الخلية، والى نواتج نهائية بسيطة كحامض اللاكتيك وحامض الخليك وثاني اوكسيد الكاربون والامونيا واليوريا... ويصاحب عمليات الهدم الحيوي، هذه تحرر الطاقة التي كانت كامنة في تركيب الجزيئات العضوية الكبيرة والمعقدة. ان هذه الطاقة المتحررة تحفظ بشكل طاقة كيمياوية وغالباً ما تكون بشكل المركب ادنيوسين ثلاثي (تراي) فوسفات ATP او قد تكون بشكل قوة إختزالية مثل المركب NADPH (فصل 9).

وفي عمليات البناء او التركيب الحياتي، يتم تحويل الجزيئات الاولية البسيطة والصغيرة بواسطة تفاعلات انزيمية متعاقبة، الى مكونات جزيئية ضرورية للخلية الحية مثل الاحماض النووية والبروتينات والدهون والسكريات المتعددة وكذلك الهورمونات والصبغات الحيوية.. ان البناء الحياتي يؤدي الى زيادة الحجم والتعقيد في التركيب لذا تحتاج هذه العمليات الى طاقة تجهز بتفكيك الادينوسين ثلاثي (تراي) فوسفات ATP الموجود في الخلية.

تحدث عمليات الهدم والبناء بصورة متلازمة ومتواقتة وتحت نظام اقتصادي دقيق ذي كفاءة قصوى كما سيبين فيما بعد.

قد تختلف الاتجاهات السائدة في عمليات الايض للنبات والحيوان. إلا انه ينبغي التذكر بأن العمليات الحياتية الاصلية وجدت متشابهة في كل من خلايا الحيوان والنبات. وهكذا فإن العديد من التفاعلات الرئيسة التي درست في الخلايا الحيوانية تحدث بصورة مطابقة في الخلايا النباتية (شكل 10 – 1 – ب). ينتظم الايض metabolism بصورة عامة ، في ثلاث مراحل رئيسة كما هو موضح في شكل 10 – 1 – أ). أما المستثنى الواضح من هذا فهو غياب تفاعلات التركيب الضوئي (الفصل 11) في خلايا الحيوان.



شكل (10 – 1 – أ) المراحل الثلاثة للعمليات الهدمية والبنائية

مصادر الكاربون والطاقة للحياة الخلوية

تنقسم الخلايا الى مجموعتين كبيرتين، غالباً، بالنسبة للصورة الكيمياوية للكاربون الذي تحتاجه من المحيط خلايا ذاتية التغذية Autotrophic، تستعمل ثاني اوكسيد الكاربون وضوء الشمس مصدراً للكاربون والطاقة على التوالي، وبهذا تستطيع صنع باقي الجزيئات الحيوية الكبيرة. والمجموعة الاخرى، خلايا متباينة التغذية Heterotrophic او التي تتغذى من مصادر اخرى، وهذه لاتستطيع استعمال ثاني اوكسيد الكاربون مصدراً وحيداً للكاربون، بل تعتمد بصورة رئيسة على المركبات العضوية المصنوعة من قبل خلايا اخرى، مثل الكلوكوز، والتي تحصل عليها كغذاء من المحيط الخارجي، وهكذا فهي تحصل على الكاربون والطاقة من تحليل هذه الاغذية العضوية (انظر الفصل 9).

ويمكن تقسيم الكائنات الحية ذات الاغتذاء المتباين بدورها الى صنفين كبيرين. الكائنات الهوائية Aerobes وهي التي تعيش في الهواء وتستعمل الاوكسجين الجزيئي لأكسدة اغذيتها والكائنات اللاهوائية Anaerobes وهي التي تستطيع ان تعيش بانعدام الهواء وتحلل اغذيتها باستعمال مواد مؤكسدة غير الاوكسجين مثل NAD^+. تستطيع معظم الخلايا ان تعيش في الوقت نفسه هوائياً ولا هوائياً ويطلق على مثل هذه الخلايا الحية بالاختيارية Facultative cells. ان بعض الكائنات اللاهوائية لاتستطيع الاستفادة من الاوكسجين على الاطلاق وتسمى اللاهوائية الصارمة (التامة) Strict anaerobe وبالحقيقة يكون الاوكسجين ساماً لمعظمها. ان معظم الخلايا ذات الاغتذاء المتباين خاصة تلك الموجودة في الحيوانات الراقية تكون من نوع الخلايا الاختيارية واذا توفر الاوكسجين فهي تفضل استعماله.

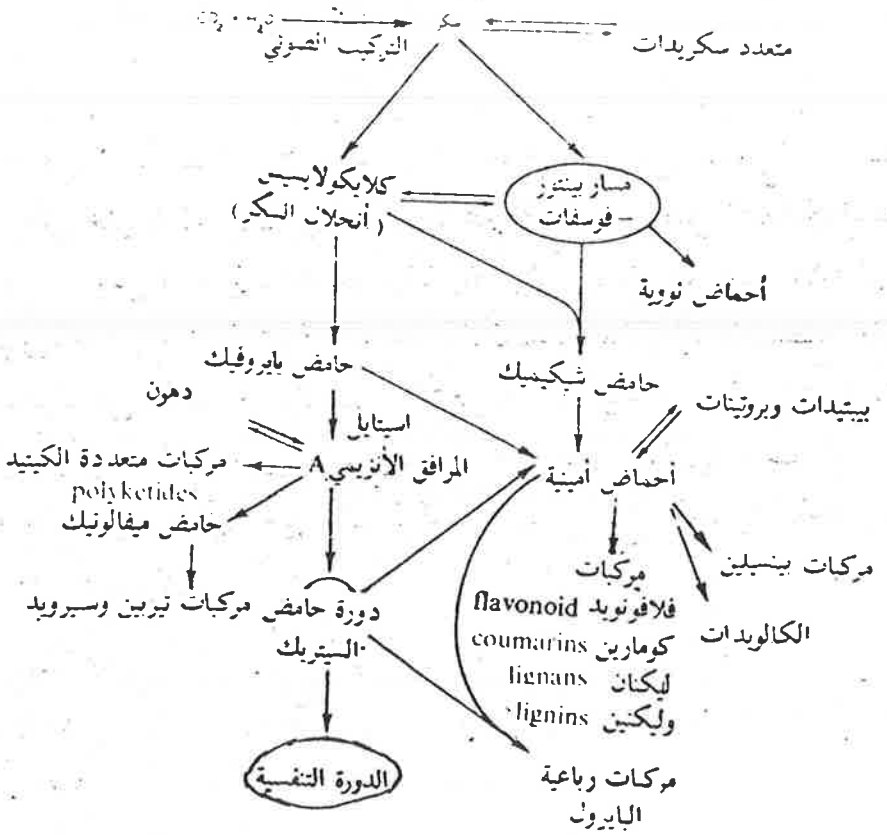
ليست جميع خلايا كائن معين هي من الصنف نفسه مثال على ذلك الخلايا الكلوروفيلية الخضراء في أوراق النباتات الراقية هي خلايا اغتذاء ذاتي بعملية التركيب الضوئي فضلاً عن ذلك فهي ذات اغتذاء خارجي ايضاً حيث تتغذى من مصادر أخرى بحلول الظلام.

العمليات الحياتية الوسيطة Intermediary metabolism

تتعلق هذه العمليات بالجزيئات التي تدخل الخلايا بعد عملية الامتصاص absortion وتشتمل على تفاعلات انزيمية متعاقبة عديدة تحصل في اجزاء الخلية وتسمى هذه الجزيئات الحياتية بالمواد الوسطية metabolites.

تتناول الفصول القادمة من هذا الكتاب العمليات الحياتية (الأيض) بالتفصيل للكاربوهيدرات، للبيدات، للبروتينات وللاحماض النووية. الا ان النظرة الشاملة للعمليات الحياتية (الايض) المبينة في شكل (10 – 1) تساعد على فهم التفصيل فيما بعد.

عقب عملية الامتصاص للنواتج النهائية للهضم الى داخل الخلايا، فان هذه النواتج تتحول الى جزيئات اكثر بساطة بوساطة عملية الهدم حيث يتحول الهيكسوز، البينتوز والكليسيرول الممتص داخل الخلية، الى سكر ثلاثي (C3) مفسفر، كليسر الديهايد – 3 – فوسفات glyceraldehyde – 3 – phosphate وبالتالي الى مركب اسيتايل له C – 2، أسيتايل مرافق الأنزيم A ، aceiyi coenzyme – A



شكل (10 – 1 – ب) المسارات الحياتية الوسيطة الرئيسة.

أما الاحماض الدهنية والاحماض الامينية الناتجة من عملية الهضم، فانه بعد امتصاصها داخل الخلية، تتحول ايضاً بوساطة عملية الهدم الى اسيتايل مرافق الانزيم A. ان هذا الناتج النهائي المشترك للهدم، اسيتايل مرافق الانزيم A، يدخل بعدها دورة كريبس. حيث

ATP. ويتبين من الشكل (10 – 1) بأن المسارات الهدمية المختلفة تتجه الى المسار المشترك: دورة كريبس Krebs cycle. ويتضح ايضاً من الشكل (10 – 1) بان سريان عمليات البناء يكون معاكساً لذاك في عمليات الهدم.

ان احماض α – كيتو keto acids – α المتكونة في دورة كريبس، تستعمل كمركبات وسطية لتصنيع مركبات تحتاجها الخلية. فقد يضاف لها مجموعة امين لتتحول فتصبح احماض امينية تستعمل في تركيب (تكوين) بروتين ما للخلية. اما مجاميع اسيتايل لأسيتايل مرافق الانزيم فقد ترتبط مع بعض عبر تفاعلات انزيمية لتكون الاحماض الدهنية وبالتالي الليبيدات اللازمة ايضاً للخلية. وكذلك. فان مجموعات الاسيتايل لاسيتايل مرافق الانزيم A قد تتحول لتعود بشكل المركب بايروفيت وهذا يسير بوساطة سلسلة من التفاعلات الانزيمية. ليكون بالتالي سكريات متعددة. تبعاً لحاجة الخلية.

تنظيم العمليات الحياتية الوسيطة Regulation of intermediary metabolism

قبل الامعان في تفاصيل العمليات الحياتية (الايض) للكربوهيدرات وللبيدات وللبروتينات يستحسن هنا ان نبين ولو باختصار بعض الاليات لتنظيم العمليات الحياتية عموماً من العوامل التي تشارك في التنظيم للعمليات الحياتية هي الـ ATP (ادينوسين تراي فوسفات) و ADP (ادينوسين داي فوسفات)، الانزيمات، مرافقات الانزيمات والهورمونات (انظر فصل 15,8,7,6). وكما هو مبين في الفصل التاسع، فان الطاقة تسري من المركبات ذات الطاقة العالية مثل 3,1 – داي. (ثنائي) فوسفوكليسيرات الى ATP عبر عملية الفسفرة لل ADP. ان التنظيم الاولي لاستهلاك الوقود الرئيس للجسم (ATP) يستند الى تاثير تغيرات تركيز الـ ADP على سرعة التفاعلات التي تستخدم الـ ADP كمادة اساس. فعند استهلاك مزيد من الـ ATP فانه سينتج بالنهاية مزيد من الـ ADP. والتركيز الاعلى من الـ ADP يعمل على تعجيل التفاعلات التي تعمل على استخدام الـ ADP لانتاج ATP.

تشارك الانزيمات في تنظيم العمليات الحياتية الوسيطة. ان هذا التنظيم يحدث عند مستويات متعددة. حيث ان سرعة التفاعل لكل نظام انزيم enzyme system تعتمد على الـ pH، وتركيز المادة الاساس، والعوامل المرافقة وعلى النواتج في داخل الخلية ايضاً. وهذه جميعاً تكون عناصر أولية في تنظيم نشاط (فعالية) الانزيم. وغالباً مايكون تنظيم سلسلة من [illegible] allosteric

enzymes (الفصل السادس). حيث تقع هذه الانزيمات عادة عند بداية سلسلة التفاعلات الحياتية. وهي تحفز خطوة تحديد السرعة للسلسلة فمثلاً، عملية الهدم الحياتي التي تنتج ATP كناتج نهائي، عندما يتجمع هذا الناتج اعلى من التركيز الحرج المعين فانه يثبط الانزيم المنظم لهذه العملية وبهذا تتم السيطرة على سرعة تكوين هذا المركب الغني بالطاقة. ان بعض الانزيمات المنظمة تنشط او تثبط بوساطة اقتران مركبات حيوية وسيطية عند الموقع المنظم للانزيم (الفصل السادس).

الطريقة الاخرى لتنظيم سرعة العمليات الحياتية تتم بوساطة السيطرة الوراثية على سرعة تكوين الانزيمات وسيبين في الفصل 13، آلية تكوين البروتينات والانزيمات. ان سرعة اي عملية حياتية تعتمد على تركيز كل انزيم في سلسلة التفاعلات لهذه العملية. وهذا التركيز هو نتيجة التوازن بين سرعة التكوين وبين سرعة الهدم (التكسير) للانزيم. بعض الانزيمات يطلق عليها بالانزيمات الاساسية (المقومة) constitutive enzymes فهي موجودة دائماً عند تركيز ثابت في الخلايا المعينة. وبعض الانزيمات تتكون استجابة لوجود مواد اساس معينة، وتدعى بالانزيمات المستحثة induced enzymes ان الجينات المسؤولة عن تكوين هذه الانزيمات تكون عادة مكبتة (خامدة) repressed وتصبح فعالة فقط (يزال عنها الكبت) بوجود المادة المحثة، وهي مادة الاساس المعينة (انظر الفصل 14).

وتشترك بنشاط المرافقات الانزيمية $NADP^+$ و NADPH في السيطرة على العمليات الحياتية للكربوهيدرات والليبيدات فمثلاً، سرعة مسار بينتوز فوسفات في ايض الكاربوهيدرات (الفصل 11) تتم السيطرة عليه بوجود الـ NADPH (نيكوتين أميد ادينين داي نيوكليوتيدفوسفات المختزل). فالتفاعل الاول لهذا المسار يحفز من قبل الانزيم كلوكوز — 6 فوسفات ديهايدروجينيس glucose — 6 — phosphate dehydrogenase. وتشير الدلائل العملية الى ان تركيز الـ $NADP^+$ (نيكوتين اميد ادينين داي نيوكليوتيدفوسفات المؤكسد) يحدد تحفيز سرعة هذا الانزيم. وفي مسار بينتوز فوسفات يتحول الـ $NADP^+$ الى NADPH حيث يستعمل الـ NADPH في العديد من تفاعلات التكوين (البناء) الحياتي ليعود مرة اخرى الى شكل $NADP^+$. ان استهلاك الـ NADPH في تفاعلات التكوين هذه ينظم تركيز الـ $NADP^+$ وهذا بدوره ينظم التفاعل الاولي للمسار المذكور. وتشترك ايضاً هذه المرافقات الانزيمية في التكوين الحياتي للاحماض الدهنية من اسيتايل مرافق الانزيم A اثناء ايض الليبيدات (انظر الفصل 12). وإن نسبة وجود الـ $NADP^+$/NADPH تلعب دوراً في السيطرة على عملية التكوين

ان الهورمونات الناتجة من الغدد الصماء هي رسل كيميائية تحفز او تثبط عمليات ايضية معينة في خلايا او انسجة اخرى.ومرض البول السكري diabetes هو المثل الشائع لخلل الهورمونات المنظمة. حيث يكون البانكريس غير قادر على افراز كميات كافية من هورمون الانسولين insuline للسيطرة على الاستخدام الطبيعي لكلوكوز الدم (انظر الفصل 15).

II - دورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل (دورة كريبس)
(Krebs cycle) tricarboxylic acid cycle

تحصل دورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل (TCA) في الميتوكوندريا لخلايا انسجة الحيوانات الراقية ومعظم الاحياء المجهرية الهوائية والعديد من الانسجة النباتية.وقد سميت بدورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل وذلك لان العديد من المركبات الوسطية لهذه الدورة لها ثلاث مجموعات كاربوكسيل مثل. سيترات citrate. سيس (متقابل المجموعات) اكونيتات cis aconitate وايزوسيترات isocitrate.وهذه الدورة تدعى ايضاً بدورة حامض السيتريك citric acid cycle وقد سميت ايضاً بدورة كريبس Krebs cycle نسبة للعالم كريبس H.krebs الذي افترض ميكانيكية هذه الدورة عام 1937.

ان دورة الـTCA هي المحور المركزي للعمليات الحياتية (الايض) للسكريات وللاحماض الدهنية وللاحماض الامينية (انظر شكل 10-1). وان الغرض الاساسي لهذه الدورة هو انتاج الطاقة اضافة لتجهيز مركبات وسطية لتكوين احماض امينية ومركبات بورفيرين porphyrins.

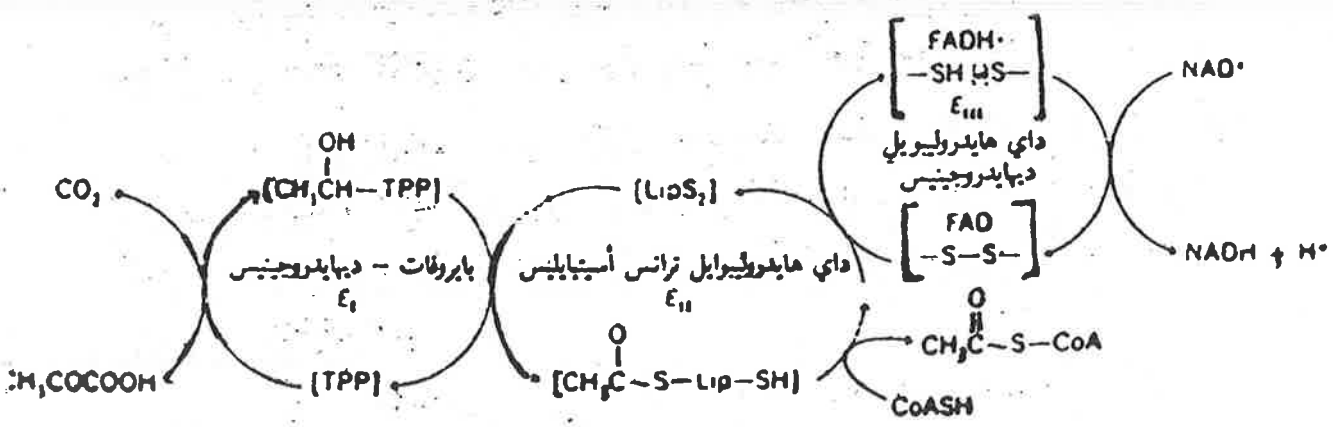
تمثل دورة الـTCA المسار الرئيسي لاكسدة حامض الاسيتيك (بشكل أسيتايل-CoA) كلياً الى جزيئتي CO_2 وثمان ذرات هيدروجين غنية بالطاقة وجزيء GTP. حيث تدخل ذرات الهيدروجين سلسلة نقل الالكترونات electron transport chain لتحرر طاقة بشكل ATP كما سنبين هذا فيما بعد:

$$CH_3COOH + 2H_2O + GDP + Pi \dashrightarrow 2CO_2 + 8H + GTP + H_2O$$

مصادر تجهيز دورة الـTCA بالوقود:

Fuel Sources for TCA cycle

هناك عدة مصادر لتجهيز دورة الـ TCA بالوقود (اسيتايل – CoA) والمصدر الرئيس هو التفاعل المحفز بمعقد الانزيم بايروفات ديهايدروجينيس Pyruvate dehydrogenase complex الذي يحصل في الميتوكوندريا. حيث ان البايروفات المتكون في عملية انحلال السكر glycolysis (الفصل 11) او في عمليات الهدم الحياتي لخمسة من الاحماض الامينية (الانين. سايستيين. كلايسين. سيرين وثريونين) يدخل مباشرة الميتوكوندريا. إن ثيامين بايروفوسفات thiamine pyrophosphate (TPP) يعمل على حذف مجموعة الكاربوكسيل من البايروفات مكوناً $CH_3CHOH-TPP$. وحامض ليبويك مرافق انزيمي ثان. يؤكسد الـ CH_3CHOH- الى $CH_3(C=O)-$ ثم ينقله الى C_oA-SH منتجاً بذلك اسيتايل $-C_oA$ وحامض ليبويك مختزلاً. ويعمل الـFAD على اعادة حامض الليبويك الى حالته المؤكسدة وبذا يتحول هو الى $FADH_2$ الذي يعمل بدوره على اختزال الـ NAD^+ الى NADH.وبهذا فان خمس مرافقات انزيمية (انظر فصل 7) تشارك في التفاعل المحفز بمعقد الانزيم بايروفات – ديهايدروجينيس (شكل 10 – 2)):



شكل (10 – 2) معقد الانزيم بايروفات ديهايدروجينيس (معقد لانزيمات متعددة multienzyme complex) يعمل على اكسدة حامض البايروفيك الى اسيتايل مرافق الانزيم A ـ CO_2.

dihydrolipoyltransacetylase E_{II}:Pyruvate dehydrogenase. E_I dihydrolipoyl dehydrogenase E_{III}

وان التفاعل الاجمالي لمعقد الانزيم بايروفات ديهايدروجينيس:

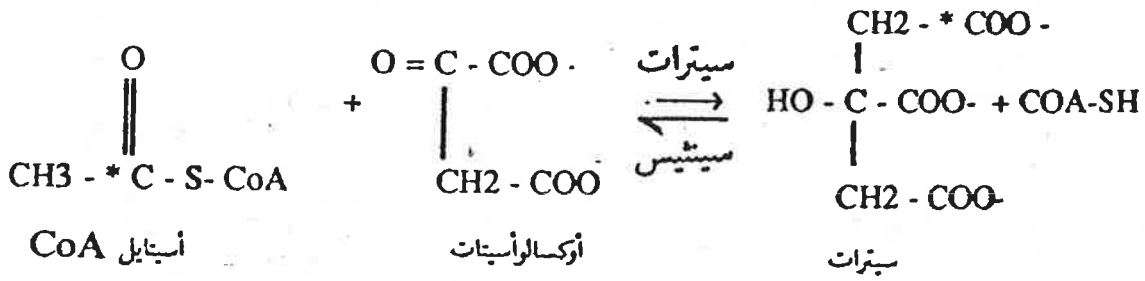
$$CH_3COCOOH + CoA-SH + NAD^+ \rightarrow \underset{\text{اسيتايل مرافق}}{\text{acetyl CoA}} + CO_2 + NADH + H$$

ويثبط الـ ATP انزيم بايروفات ديهايدروجينيس بفسفرة الانزيم لجعله غير فعال.

اما عملية الاكسدة β للحامض الدهني β – oxidation of fatty acid التي تحدث في الميتوكوندريا (الفصل 12) فهي المصدر الثاني لاسيتايل مرافق الانزيم A اللازم لدورة الـTCA. وهناك مصدر آخر لاسيتايل مرافق الانزيم A وهو من الهدم الحياتي لستة أحماض أمينية (فينايل الانين. تايروسين. ليوسين. لايسين. تربتوفان. ايزوليوسين) (انظر الفصل 12).

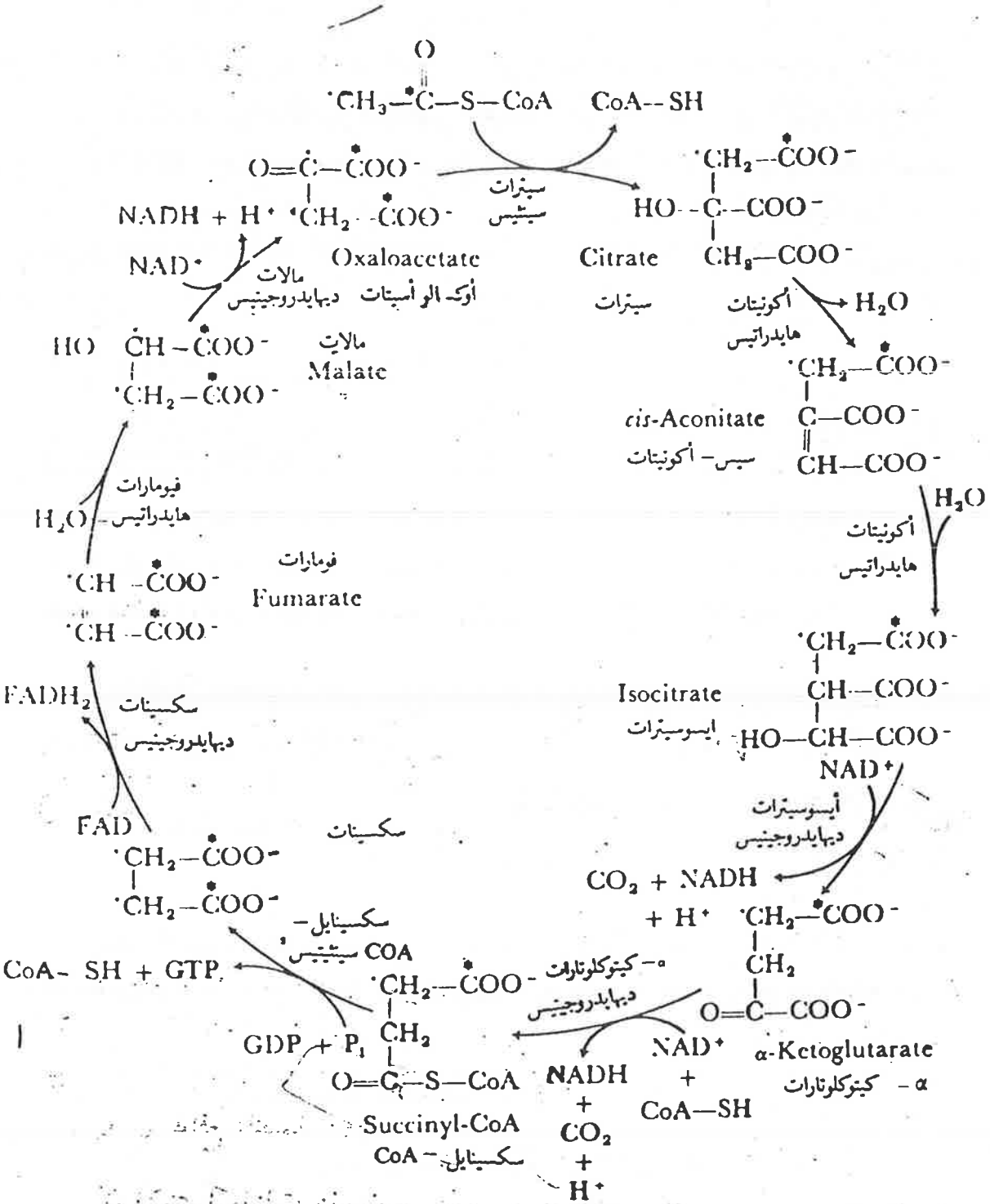
الانزيمات والتفاعلات المتعاقبة لدورة الـ TCA

ان الانزيم سيترات سينثيتيس citrate synthetase (انظر شكل 10 – 3) يعمل على ادخال الأسيتات لأسيتايل مرافق الانزيم A الى دورة الـ TCA وذلك بربط مجموعة المثيل بمجموعة كيتو للاوكسالواسيتات (OAA^-) لينتج السيترات، حامض ثلاثي الكاربوكسيل وفي الشكل (10 – 3) فان علامة النقطة والنجمة المبينة في التفاعلات استعملت لاقتفاء مصير ذرات الكاربون التابعة لمجموعة الكاربوكسيل والمثيل للاسيتات الاولية.



ولكون الانزيم سيترات سينثيتيس يحفز الخطوة الاولى في دورة الـTCA، لذا فان هذا الانزيم يسيطر (ينظم) على سرعة هذه الدورة ويعمل كل من الـNADH والـ ATP لدى وصولهما تراكيز معينة على اثباط الانزيم سيترات سينثيتيس الوستيريا وذلك بارتباطهما مع الانزيم في المواقع المنظمة (allosteric sites).

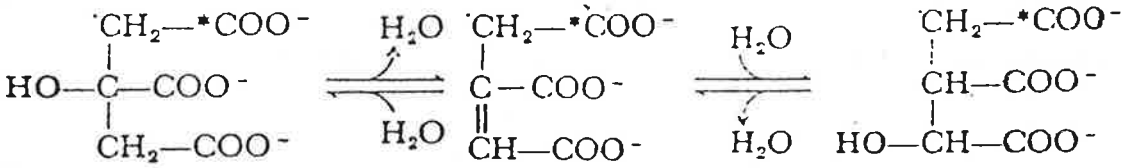
ان الانزيم اكونيتات هايدراتيس Aconitate hydratase يعمل على حذف جزيئة ماء من السيترات ليكون آصرة ثنائية (مزدوجة) لـ C – C في المركب سيس – اكونيتات cis – aconitate. (الانزيم هايدراتيس hydratase يضيف جزيئة ماء للاصرة الثنائية او يحذف جزيئة ماء ليكون آصرة ثنائية). وهذا الانزيم hydratase يعمل على حذف جزيئة ماء من سيس – اكونيتات ليعطي ايزوسيترات isocitrate. ان التأثير الكلي لهذين التفاعلين



شكل (10 – 3) دورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل (TCA) تشير العلامة * الى اقتفاء مصير ذرتي الكربون للاسيتات عبر الدورة.

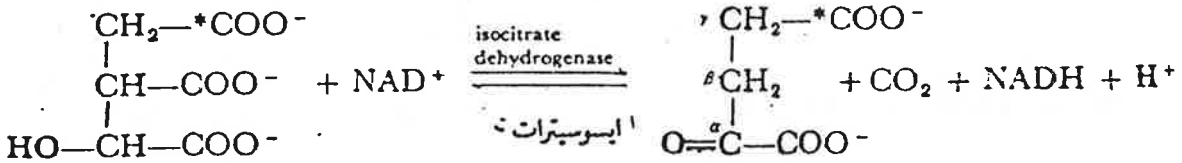
هو زحزحة مجموعة الهيدروكسيل من السيترات الى ذرة الكاربون الاخرى ليتكون ايزوسيترات.

وبالرغم من كون السيترات متماثلاً symmetrical الا ان الانزيم aconitate hydratase يتمكن من التمييز بين نهايتي الجزيء لانه يقترن بمجموعات الكاربوكسيل الثلاثة للجزيء (انظر فصل 6). وبهذا إذا كانت ذرات الكربون للاسيتات مرقمة بنظائر مشعة ($^{*}C$ او ^{13}C radioactively labeled) فان الترقيم سيبقى مثبتاً في موقعه النسبي وليس ظاهراً عند كلا النهايتين لجزيء ايزوسيترات :



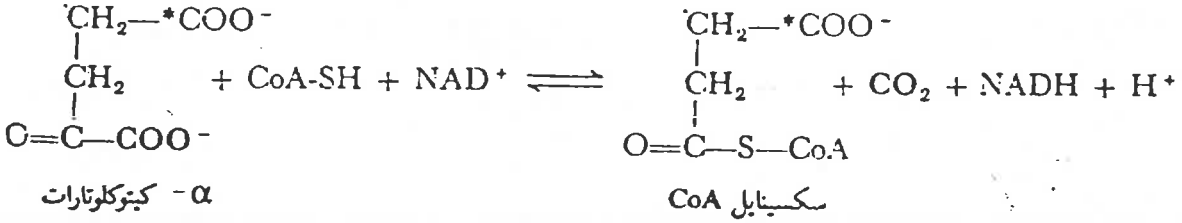
Citrate
سيترات
cis-Aconitate
سس - أكونيتات
Isocitrate
ايزوسيترات

إن الانزيم ايزوسيترات ديهايدروجينيس isocitrate dehydrogenase يعمل على اكسدة مجموعة الهيدروكسيل للايزوسيترات الى مجموعة α – كيتو كما يحذف مجموعة الكاربوكسيل الوسطية، مولداً: α – كيتوكلوتارات α ketoglutarate (حامض ثنائي الكاربوكسيل ذو خمس ذرات كابون) CO_2 و NADH. ان التفاعل للانزيم ايزوسيترات ديهايدروجينيس – المرتبط بـ NAD^+ ، NAD^+ – linked isocitrate dehydrogenase هو الخطوة الاخرى التي تنظم السرعة في دورة الـ TCA. والمعدل (المنظم الالوستيري) الموجب Positive modifiers لهذا الانزيم هو ADP بينما يكون الـ NADH والـ ATP هو المعدل السالب negative modifiers له (ان الانزيم NADP – linked isocitrate dehydrogenase موجود ايضاً لتكوين الـ NADPH اللازم للتكوين الحياتي للاحماض الدهنية والستيرويدات، غير ان هذا الانزيم لايشارك في دورة الـ TCA).



Isocitrate
ايسوسيترات
ايسوسيترات ديهايدروجينيس
α-Ketoglutarate
α - كيتوكلوتارات

معقد الانزيم α – كيتوكلوتارات – ديهايدروجينيس α – ketoglutarate dehy drogenase complex يشابه معقد الانزيم بايروفات ديهايدروجينيس (شكل 10–2). فكلاهما يعملان على حذف كاربوكسيل وذرات هيدروجين من احماض كيتو المرتبطة بـ CoA bound keto acid. CoA . كما يعملان على انتاج NADH،يعمل الانزيم α – ketoglutarate dehydrogenase على حذف مجموعة α – كاربوكسيل للمركب α – كيتوكلوتارات بوجود الـ CoA SH لينتج ، المركب سكسينايل CoA .

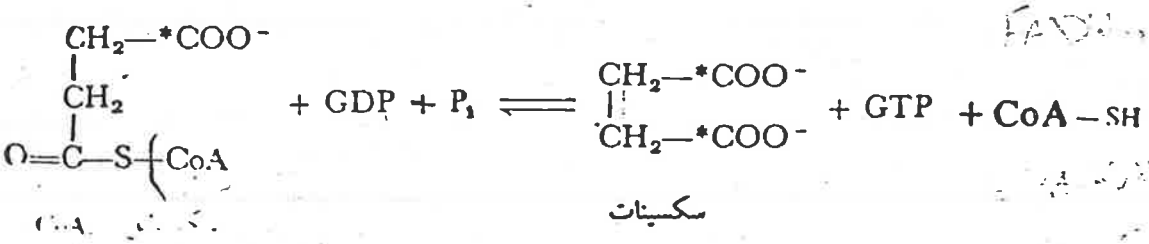


α - كيتوكلوتارات

سكسينايل CoA

وفي الكبد فان السكسينايل CoA يسحب من دورة TCA لتكوين البوفايرين Porphyrin (انظر الفصل III-10) وفي الوقت نفسه تنحل او تتهدم احماض امينية معينة لتكون سكسينال CoA لتعويض ذلك المسحوب من الدورة .

الانزيم سكسينايل CoA سينثيتيس Succinyl – CoA synthetase (سكسينات ثيوكينيس Succinate thiokinase) يعمل على حذف CoA من سكسينايل – CoA ليحرر السكسينات Succinate . لقد سمي هذا الانزيم نسبة لمعكوس هذا التفاعل ، حيث يتكون السكسينايل –CoA . ان انفلاق الـ CoA يدفع الى فسفرة الـ GDP وتحويلها الى GTP . وهذه هي عملية فسفرة وحيدة تتم في دورة الـ TCA على مستوى مادة الاساس .



سكسينات

ان تماثل جزيء السكسينات يشتت الترقيم الخاص لجزيء الاسيتات الاولية نحو كلا النهايتين لجزيء السكسينات . وهكذا . فان مجموعتي الكاربوكسيل للسكسينات تكونان مرقمتين وكأنها مشتقة من مجموعة الكاربوكسيل للاسيتات . وكذلك ، فأن مجموعتي الـ

المتحررة في المرة الاولى لدورة الـ TCA لم تأتيا من الاسيتات الاولية. غير ان الدورات التالية تحرر CO_2 مرقمة من الاسيتات الاولية الموسومة. وهذا قد يدل على التجدد المستمر لذرات المركب الوسطي اوكسالواسيتات عند تكرار دورات الـ TCA.

ان الـ GTP الناتج في التفاعل الاخير (التفاعل المحفز بالانزيم succinyl CoA synthetase) يفسفر الـ ADP الى ATP وذلك بوجودالانزيم نيوكليوسيد ثنائي (داي) فوسفوكينيس nucleoside diphosphokinase.

$$\underset{\text{كوانوسين تراي فوسفات}}{GTP} + \underset{\text{ادينوسين داي فوسفات}}{ADP} \rightleftharpoons \underset{\text{كوانوسين داي فوسفات}}{GDP} + \underset{\text{ادينوسين تراي فوسفات}}{ATP}$$

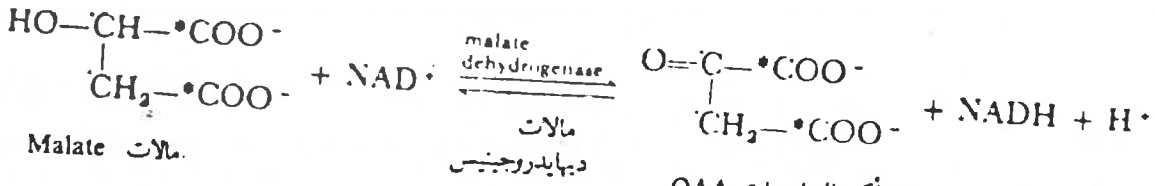
انزيم سكسينات ديهايدروجينيس Succinate dehydrogenase مع الـ FAD يعمل على اكسدة السكسينات ليكون الـ HC=CH في الفومارات fumarate. ان السكسينات ديهايدروجينيس هو الانزيم ديهايدروجينيس الوحيد المرتبط بـ FAD في دورة الـ TCA. حيث ان ايزوسيترات ديهايدروجينيس، α – كيتوكلوتارات ديهايدروجينيس ومالات ديهايدروجينيس malate dehydrogenase، كلها مرتبطة بـ NAD^+.

$$\underset{\text{سكسينات}}{CH_2—{}^*COO^-\\ CH_2—{}^*COO^-} + FAD \xrightleftharpoons[\text{سكسينات ديهايدروجينيس}]{\text{succinate dehydrogenase}} \underset{\text{فومارات}}{CH—{}^*COO^-\\ \|\\ CH—{}^*COO^-} + FADH_2$$

انزيم فومارات هايدراتيس يعمل على اضافة جزيئة ماء الى الاصرة HC = CH في فومارات لتكون المالات malate:

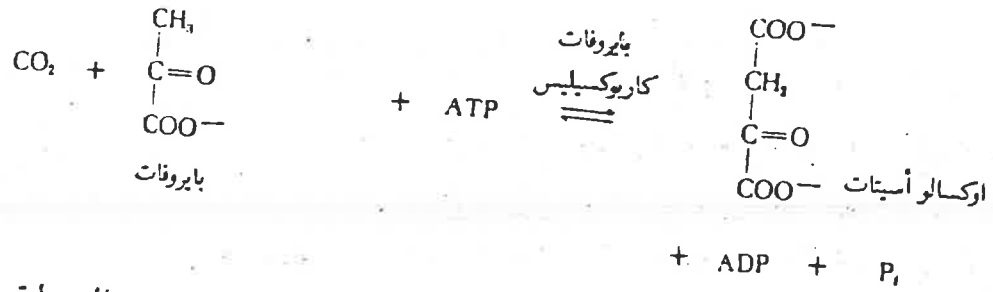
$$\underset{\text{فومارات}}{CH—{}^*COO^-\\ \|\\ CH—{}^*COO^-} + H_2O \xrightleftharpoons[\text{هايدراتيس}^{\text{فومارات}}]{\text{fumarate hydratase}} \underset{\text{مالات}}{HO—CH—{}^*COO^-\\ |\\ CH_2—{}^*COO^-}$$

ولغرض اكمال الدورة فان الانزيم مالات ديهايدروجينيس malate dehydro genase يستعمل NAD^+ لاكسدة مجموعة الهيدروكسيل للمالات الى مجموعة كيتو في اوكسالو اسيتات oxaloacetate:



ان دورة الـ TCA تولد ثلاث جزيئات NADH وجزيئ واحد $FADH_2$ وجزيئ واحد GTP في اكسدتها لكل وحدة اسيتات واحدة .

وغالباً ماتزاح مركبات TCA الوسطية مثل α كيتوكلوتارات واوكسالواسيتات من الدورة لتعمل كمركبات اولية حياتية لتكوين الكلوتامات والاسبارتات على التوالي (الفصل 13) . ولسد نقص (تسديد) هذه المركبات الوسطية في دورة الـ TCA فان انزيم بايروفات كاربوكسيليس pyruvate carboxylase يعمل على تكوين اوكسالواسيتات من البايروفات :

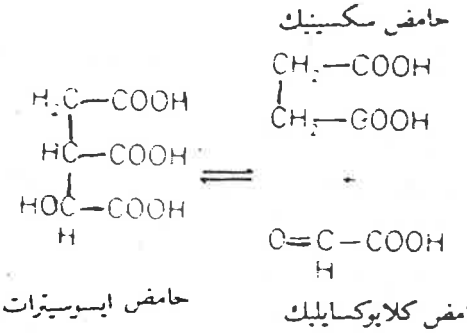


ان هذا التفاعل المحفز بالانزيم pyruvate carboxylase يربط المركبات الوسطية لمسار انحلال السكر glycolysis (الفصل 11) ودورة الـ TCA . وفي حالة شحة (نقص) الكاربوهيدرات ، لاتتوفر الكفاية من البايروفات لتفاعل pyruvate carboxylase . وهذا مايسبب استنفاذ (نضوب) المركبات الوسطية لدورة الـ TCA مما يؤدي الى زيادة في تحرك (تغير تعبئة) الدهون .

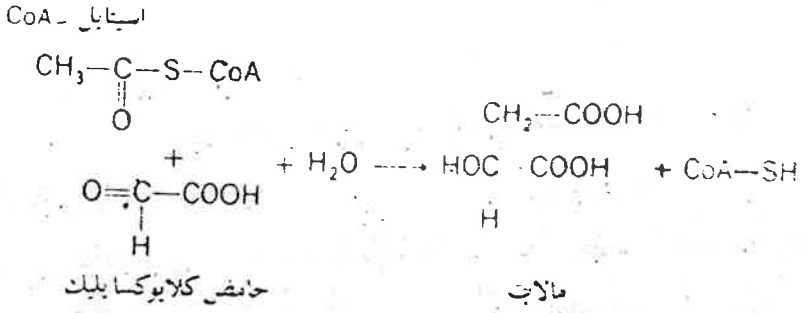
Glyoxylic acid cycle

دورة حامض الكلايوكساليك

بعض انواع البكتريا ، الاشنات وبعض النباتات المتقدمة وعند دور معين من حياتها، تستخدم الاسيتات مصدراً للطاقة وللكاربون ، لتكوين جميع مركبات الخلية . ويتم هذا عبر مايسمى بدورة حامض الكلايوكساليك . وتعد هذه الدورة (شكل 10 – 4) مسار حياتي متحور لدورة الـ TCA (شكل 10 – 3) حيث يتكثف اسيتيل-CoA مع اوكسالوأسيتات ليكون السيترات ثم الايسوسيترات كما هو الحال في دورة الـ TCA .



وبعدها يعمل انزيم ايسوسيتراتيس isocitratase على انشطار الايسوسيترات الى حامضي سكسينيك وكلايوكساليك. وبعدها يتكثف حامض الكلايوكساليك مع جزيء آخر اسيتايل CoA بوساطة الانزيم مالات سينثيس malate synthase ليتكون مالات بطريقة مشابهة لتكوين السيترات.



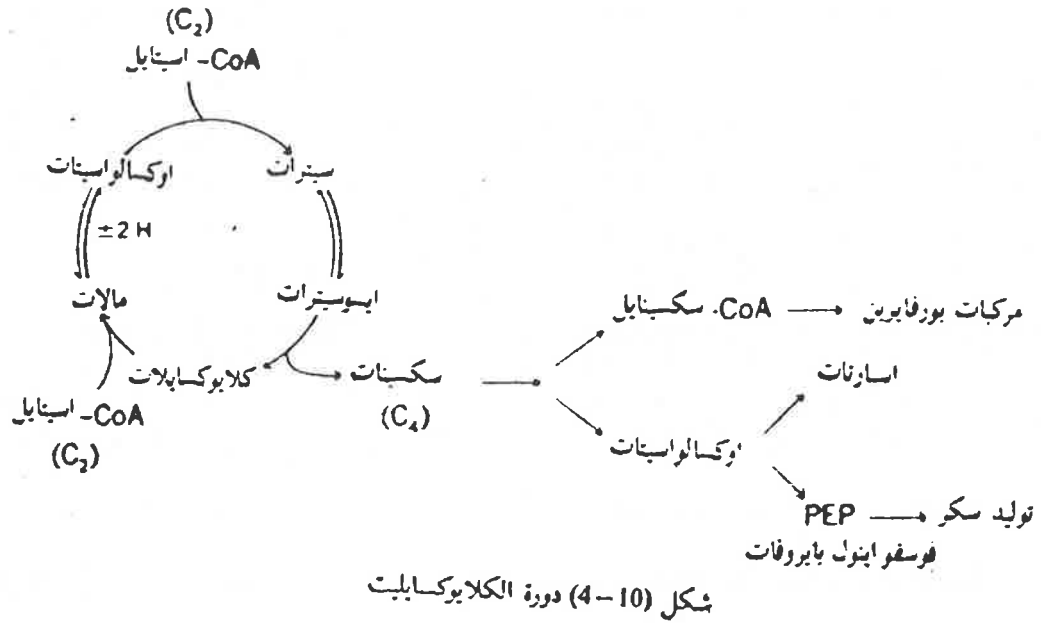
ومن ثم يتحول المالات الى اوكسالوأسيتات كما هو الحال في دورة الـ TCA

ويتبين من الشكل (10 – 4) أنه في كل لفة من دورة الكلايوكسايلات تدخل جزيئتان من أسيتايل – CoA فتتكون جزيئة واحدة سكسينات، حيث تستخدم في عمليات التركيب الحيوي المختلفة، وزوج من ذرات الهيدروجين. والمعادلة الكلية لدورة الكلايوكسايلات:

$$2\text{Acetyl CoA} \longrightarrow \text{Succinate} + 2H^{+} + 2\text{CoA}$$

مرافق الأنزيم A سكسينات أسيتايل مرافق الأنزيم A

وفي انسجة النباتات المتقدمة التي تنجز دورة الكلايوكسايلات، توجد عضيات خلوية تدعى كلايوكسيسوم glyoxysomes تحوي الأنزيمات الخمس اللازمة لهذه الدورة. وهكذا فان دورة الكلايوكسايلات تكون سائدة في الفترة المبكرة من انبات بذور النباتات الراقية حيث تحول متخلفات الأسيتايل المشتقة من الأحماض الدهنية المخزونة شكل الكليسيريد الثلاثي، الى كاربوهيدرات. وتسمى هذه الدورة بدورة مالات malate cycle.



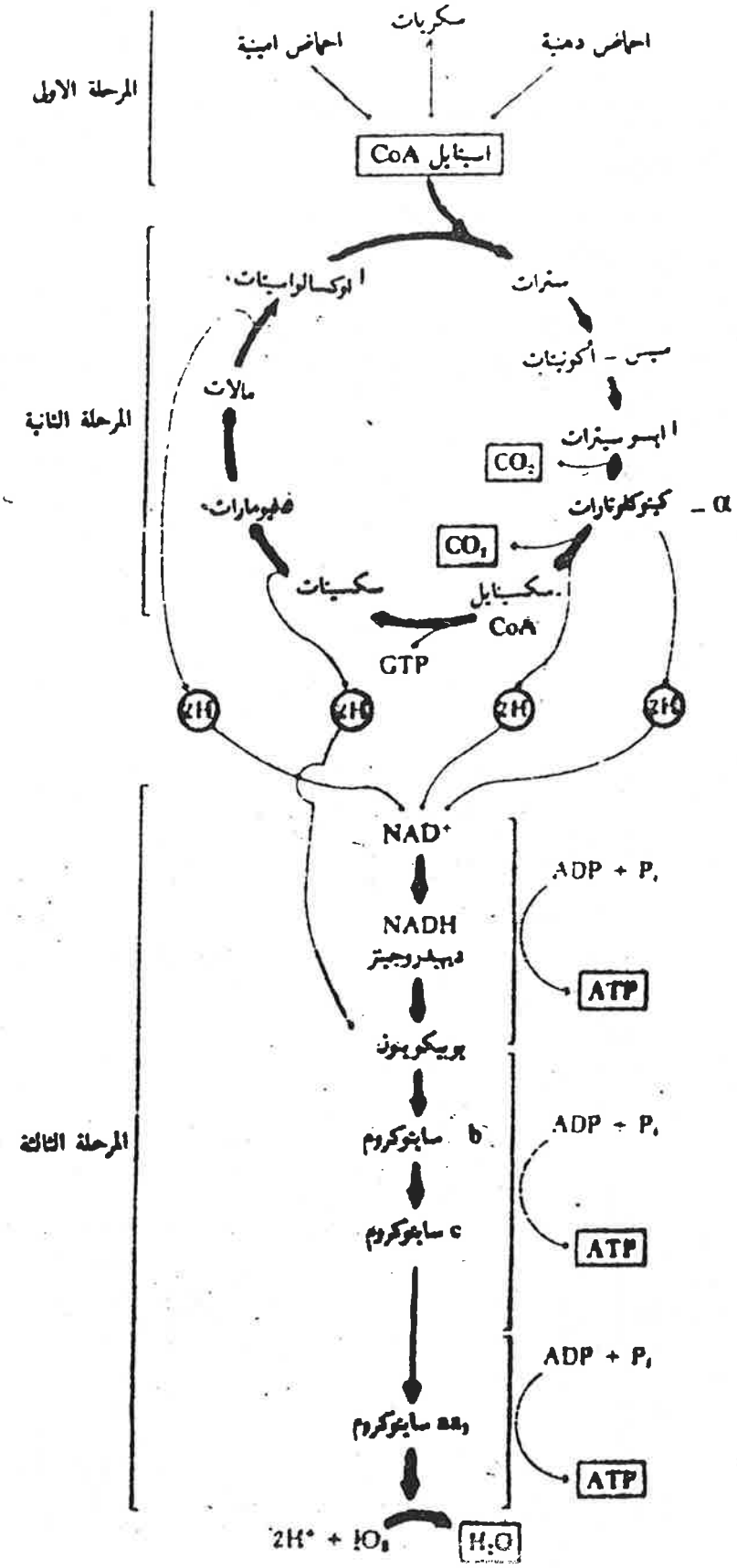
شكل (10 – 4) دورة الكلايوكسايليت

إنتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية

Eectron transport and oxdative phosphorylation

إن عملية إنتقال الإلكترونات من الوقود الغذائي الى الأوكسجين الجزيئي ، يطلق عليها بعملية التنفس الخلوي.وإن الخلايا الهوائية تحصل على معظم الطاقة اللازمة لها من عملية التنفس. إن مجاميع الأسيتايل المشتقة من الكاربوهيدرات والدهون والأحماض الأمينية (انظر شكل 10 – 1. أ) تدخل دورة كريبس (TCA). حيث يتم إزالة ذرات الهيدروجين من الأسيتات (الأسيتات بشكل أسيتايل – CoA ، هي وقود دورة الـ TCA) ، وتكوين CO_2 (انظر شكل 10 – 3). ويترك الـ CO_2 الخلية كناتج نهائي لعملية التنفس الخلوي ، بينما تنساب ذرات الهيدروجين (أو مايكافؤها من الإلكترونات) عبر سلسلة متعددة الأجزاء ، من النظم الأنزيمية ، تسمى سلسلة نقل الالكترونات electron transport chain (ويمكن تسميتها أيضاً سلسلة ناقلات الالكترونات) ، الى الاوكسجين الجزيئي الذي يمثل المستقبل النهائي للالكترونات (لذرات الهيدروجين) ، في عملية التنفس (شكل 10 – 5). وتتحرر كميات كبيرة من الطاقة أثناء إنتقال الالكترونات عبر هذه السلسلة وتحفظ معظمها بشكل ATP ، بعملية تسمى بالفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation.

وبنفس الوقت تلعب سلسلة ناقلات الإلكترونات أيضاً دوراً مهماً في إعادة أكسدة [illegible] أن أكسدة البايروفات الى

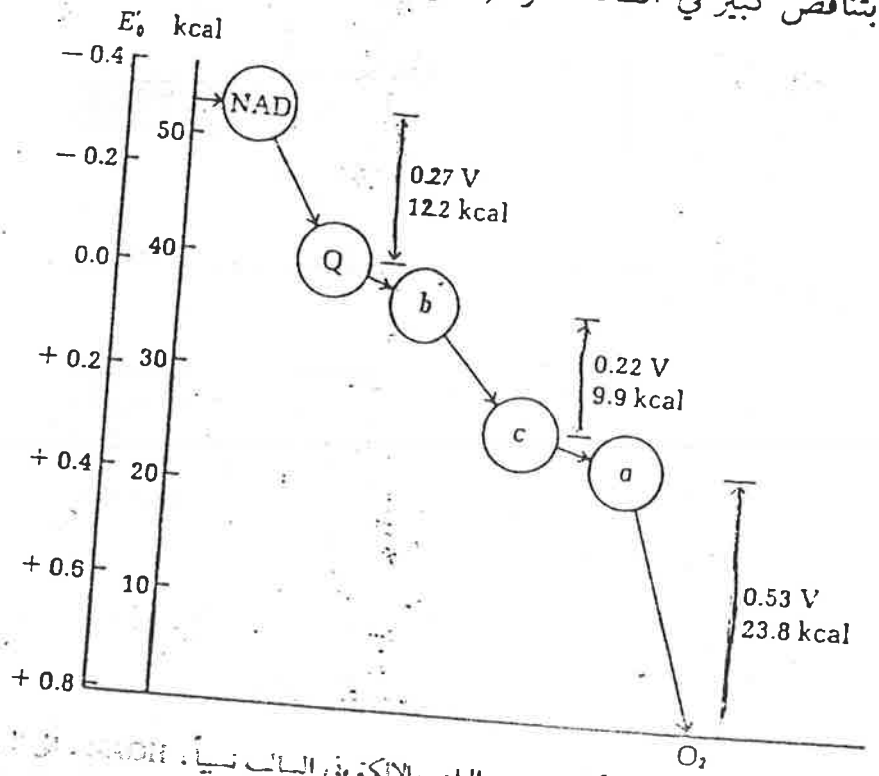

المرحلة الاولى
المرحلة الثانية
المرحلة الثالثة
احماض امينية
سكريات
احماض دهنية
اسيتايل CoA
اوكسالواسيتات
سترات
سيس - أكونيتات
ايسوسيترات
CO_2
كيتوكلوتارات - α
CO_2
سكسينايل CoA
سكسينات
GTP
فيومارات
مالات
2H
NAD+
NADH
ديهيدروجيناز
ADP + P_i
ATP
بيروفيت
سايتوكروم b
سايتوكروم c
سايتوكروم aa3
$2H^+ + \frac{1}{2}O_2$
H_2O

اسيتايل -CoA. وأكسدة أسيتايل CoA عبر دورة الـ TCA (انظر دورة الـ TCA في هذا الفصل) والتي تحدث في الميتوكوندريا، تتم بوساطة المواد المؤكسدة المباشرة مثل NAD^+ و FAD. وحيث أن كمية الـ NAD^+ و FAD تكون محدودة في الخلية، بهذا فإن دورة الـ TCA ومسار إنحلال السكر اللاهوائي glycolysis وغيرها، سيتوقفان عن العمل عند نضوب التجهيز بهذه النيوكليوتيدات المؤكسدة (NAD^+ و FAD). وبهذا، ولغرض استمرار نظام أكسدة مواد الأساس العضوية، فإنه ينبغي إعادة أكسدة نيوكليوتيدات نيكوتين أميد وفلافين المختزلة (NADH و $FADH_2$) الى الشكل المؤكسد (NAD^+ و FAD). وهكذا فإن النظم الأنزيمية التي تؤلف سلسلة ناقلات الالكترون أو السلسلة التنفسية respiratory chain، هي التي تنجز عملية إعادة الأكسدة هذه. وإن المادة المؤكسدة النهائية في هذه السلسلة، هي الاوكسجين الجزيئي. حيث أن التفاعل الكلي لأكسدة الـ NADH هو:

$$NADH + H^+ + \frac{1}{2}O_2 \longrightarrow NAD^+ + H_2O$$

$\Delta G^{01} = -52.500$ سعرة

وهكذا فإن تأكسد الـ NADH الى NAD^+ بوساطة الـ O_2 تكون بنفس الوقت مصحوبة بتناقص كبير في الطاقة الحرة (انظر شكل 10 – 6). وهذه الطاقة تكون كافية



شكل (10 – 6) إنسياب الالكترونات من الواهب الالكتروني السالب نسبياً، [illegible] الأكثر موجباً. وأخيراً الى الاوكسجين، يشير كلاً من الأسهم الثلاثة الى أن كمية الطاقة الناتجة، كافية لتوليد جزيئة [illegible]

لإنتاج عدد من جزيئات الـ ATP . وتتم عملية تكوين جزيئات الـ ATP بعملية الفسفرة التأكسدية أو ماتسمى أيضاً بعملية الفسفرة بوساطة السلسلة التنفسية respiratory chain phosphorylation .

إن النظم الأنزيمية التي تؤلف السلسلة التنفسية (سلسلة ناقلات الالكترون) وكذلك الأنزيمات التي تحفز عملية الفسفرة التأكسدية (الفسفرة بوساطة السلسلة التنفسية) تكون موجودة في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا في الخلايا حقيقية النواة ، بينما تكون موجودة في غشاء البلازما في الخلايا بدائية النواة .

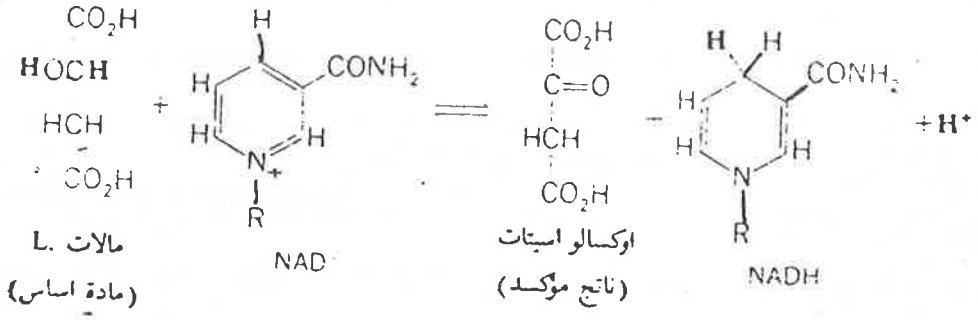
المكونات التي تشارك في عملية نقل الألكترون

Components Involved in Electron Transport

يوجد خمسة انواع من حاملات الالكترون تشارك في نقل الالكترونات من مواد الاساس اثناء الاكسدة في الميتوكوندريا (شكل 10 – 9 و 10 – 10 – أ) . وفيما يأتي وصف موجز وبالترتيب لكل من هذه الانواع قبل وصف السلسلة التنفسية نفسها .

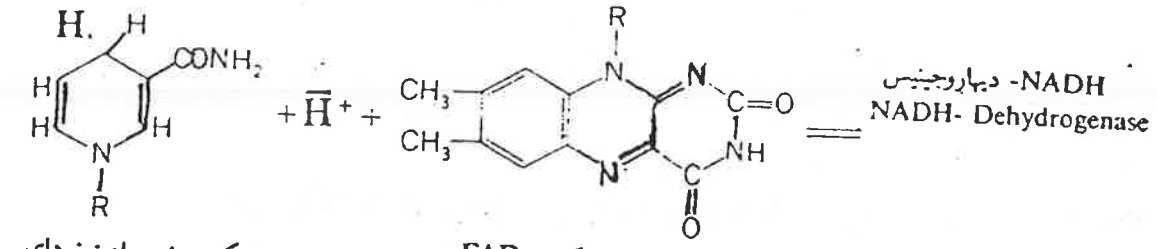
1 – نيوكليوتيدات نيكوتين اميد Nicotinamide nucleotides

يرتبط المرافق NAD^+ او $NADP^+$ بالانزيم ديهايدروجينيس المعين بصورة مفككة (ضعيفة) خلال دورة العامل المساعد (التحفيز) (الفصل 7) . وهكذا فان الـ NAD^+ او $NADP^+$ يعد مرافقاً لمادة الاساس cosubstrate اكثر من اعتباره مرافقاً للانزيم . توجد اثنتان من عمليات الاكسدة في دورة الـ TCA تشمل على ازاحة اثنتين من ذرات الهيدروجين للمادة الاساس مالات وايزوسيترات بالشكل NADH و H^+ وفي عمليتي الاكسدة للبايروفات و α – كيتوكلوتارات فان الالكترونات تنتقل بطريقة غير مباشرة الى المرافق NAD^+ (شكل 10 – 2) . حيث يقوم انزيم الديهايدروجينيس المرتبط مع الـ NAD^+ بالنقل العكسي لذرتي الهيدروجين بصيغة ايون هايدريد مكافيء مختزل (H^-) reducing equivalent من مادة الاساس المعينة الى NAD^+ ويبقى الـ H^+ ايون طليق في ذلك الوسط :



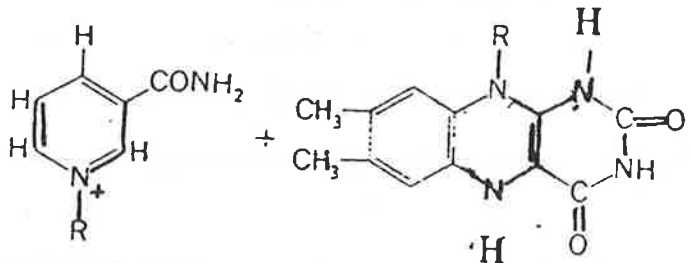
2 – بروتينات الفلافين Flavoproteins

في البروتينات الفلافينية تكون المجموعة المرتبطة،المرافقات الانزيمية FAD و FMN (الفصل 7) . وترتبط هذه المرافقات بقوة مع الانزيمات التابعة لها . وقد ترتبط احياناً بآصرة تساهمية مع البروتين كماهو الحال في انزيم سكسينيك ديهايدروجينيس (شكل 10 – 9 مسار B.A). والمرافقات الفلافينية تتقبل اثنين من الالكترونات وبروتوناً واحداً من الـ NADH او اثنين من الالكترونات واثنين من البروتونات من مادة الاساس العضوية مثل حامض سكسينيك (في دورة الـ TCA) :



نيكوتين اميد ادينين داي نيوكليوتيد مختزل NADH

فلافين ادينين داي نيوكليوتيد مؤكسد FAD



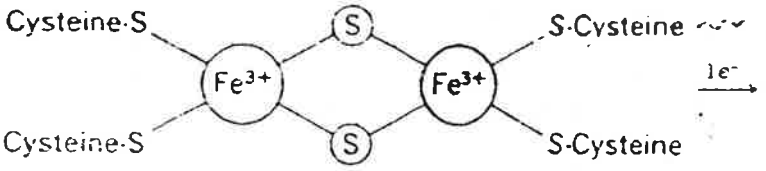
نيكوتين اميد داي نيوكليوتيد مؤكسد NAD^+

فلافين ادينين داي نيوكليوتيد مختزل $FADH_2$

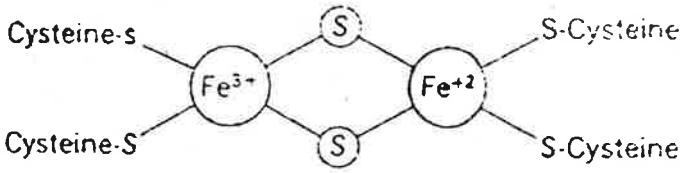
ان البروتينات الفلافينية للسلسلة التنفسية في الميتوكوندريا تكون اكثر تعقيداً حيث تحتوي او ترتبط اضافة ببروتينات غير هيمية محتوية على حديد nonheme proteins (NHI) . وهكذا فأن انزيم الـ NADH ديهايدروجينيس لميتوكوندريا خلايا القلب في البقر يحتوي على FMN و 8 ذرات Fe . وان الحديد موجود بتركيب غير هيمي.

3- بروتينات حديد غير هيمية Nonheme iron protein (NHI)

عرف هذا النوع من البروتين في النبات اولاً بشكل المركب فيريدوكسين ferredoxin . وهو يشارك في عملية تثبيت النيتروجين nitrogen fixation وفي عملية التركيب الضوئي (الفصل 13 . 11) . وتبين ان هذا النوع من البروتينات يشارك في عملية انتقال الالكترونات في السلسلة التنفسية . في جزيئ بروتين الحديد غير الهيم (NHI) توجد عادة ذرتا حديد او اكثر مرتبة بشكل اواصر حديد كبريت ترتبط بدورها بمخلفات السايستين للبروتين :



شكل مؤكسد لبروتين- كبريت- حديد (بروتين حديد غير هيم)

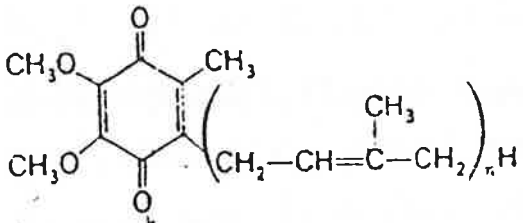


شكل مختزل لبروتين- كبريت- حديد (بروتين حديد غيرهيم)

في حالة تأكسد الفيريدوكسين تكون ذرتا الحديد بحالة ايون Fe^{+3} وفي حالة الاختزال فان ذرة واحدة تكون بحالة ايون Fe^{+2} .

4- مركبات الكوينون Quinones

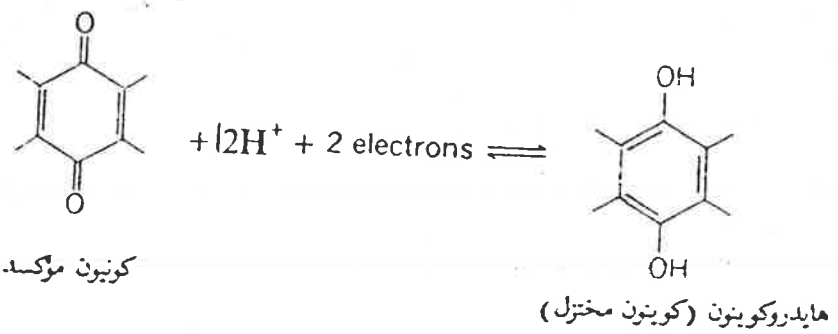
تحتوي الميتوكوندريا على مركب كوينون يدعى يوبيكوينون ubiquinone . له صيغة تركيبية عامة:



يوبيكوينون

يختلف طول السلسلة الجانبية (n) باختلاف المصدر للميتوكوندريا . وفي الانسجة

الكوينون هذا يدعى مرافق الانزيم Coenzyme Q_{10}. Q_{10} ويسهل عزله من الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ويشغل المرافق الانزيمي Q_{10} (يوبيكونيون) موقعاً محورياً مهماً، حيث يعمل ناقلاً للالكترونات من الـ NADH ديهايدروجينيس وكذلك من الـ $FADH_2$ للسكسينات ديهايدروجينيس، كليسيرول فوسفات ديهادروجينيس واسايل دهني – CoA ديهايدروجينيس، الى السايتوكرومات cytochromes (شكل 10 – 7، 10 – 10, 9 – 10).



كونيون مؤكسد

هايدروكوينون (كوينون مختزل)

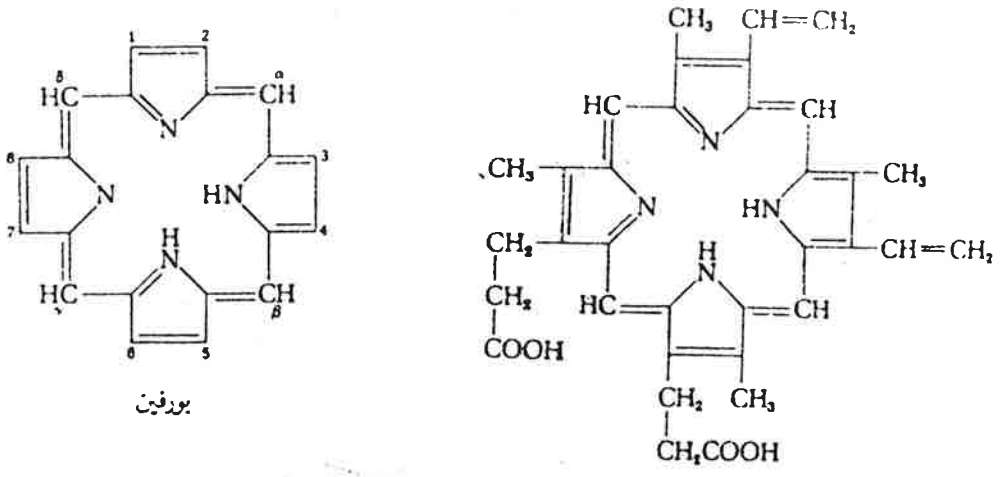
شكل (10-7) إختزال مركب يوبيكونيون (المرافق الأنزيمي Q)

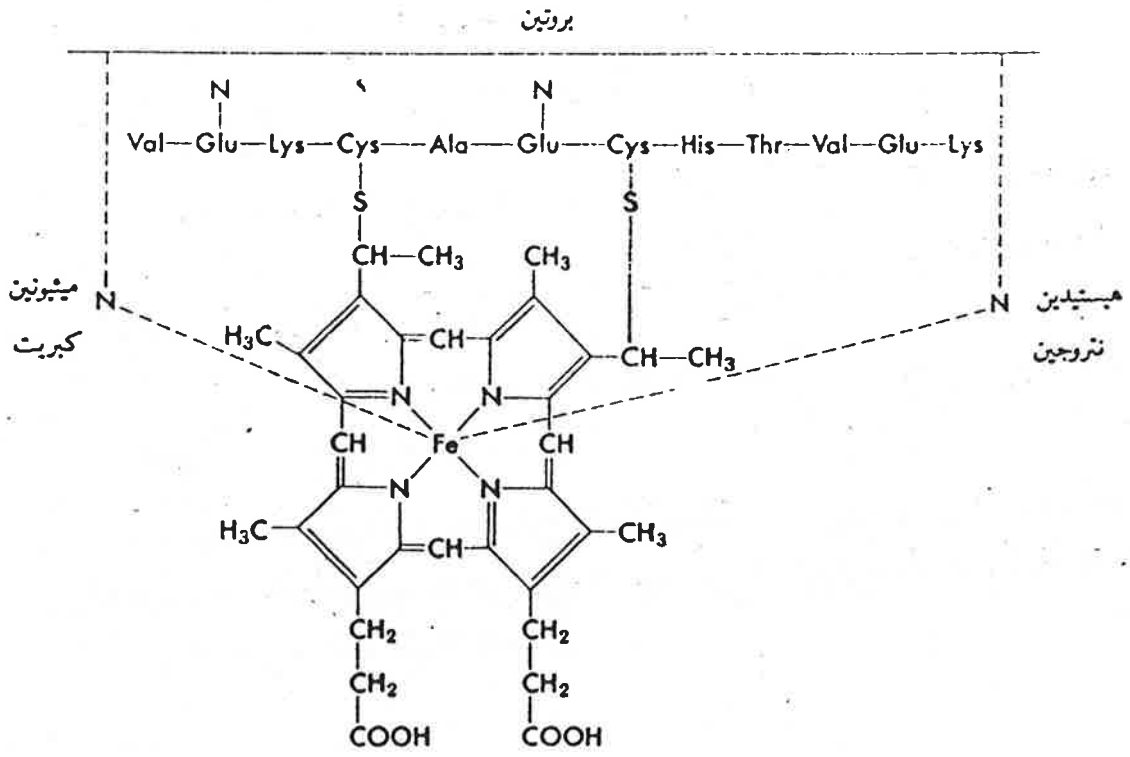
5 – السايتوكرومات Cytochromes

وهي بروتينات هيمية heme proteins موجودة في الخلايا الهوائية. تقوم بنقل الالكترونات من مرافق الانزيم Q الى الاوكسجين الجزيئي ويكون عملها متسلسلاً (شكل 10 – 9 المسار E). وتحتوي السايتوكرومات على مجموعات مرتبطة لحديد – بورفايرين iron – porphyrin وهكذا فهي تشابه الهيموكلوبين hemoglobin والمايوكلوبين myoglobin. حيث انها جميعاً تمثل اعضاء في صنف البروتينات الهيمية. والسايتوكرومات موجودة في جميع الانسجة. وتحوي الانسجة ذوات الفعالية التنفسية العالية مثل القلب والعضلات على نسب كبيرة من السايتوكرومات. تسمى وتصنف مركبات البورفايرين (شكل 10 – 8 – أ) استناداً الى مكونات سلاسلها الجانبية.

ان النوع بروتوبورفايرين protoporphyrin هو اكثرها انتشاراً وهو يحتوي على اربع مجموعات ميثايل (انظر الفصل 13) واثنان منها من نوع الفنايل vinyl واثنان من نوع حامض بروبانويك. وهذا البورفايرين موجود في الهيموكلوبين والمايوكلوبين ومعظم السايتوكرومات. ويكون البروتوبورفايرين مركبات معقدة ثابتة جداً مع الايونات المعدنية ثنائية وثلاثية التكافؤ. مثلاً المعقد الذي يتكون من البروتوبورفايرين و Fe(II) يسمى بالـ protoheme او هيم heme والمعقد الذي يتكون من البروتوبورفايرين و Fe

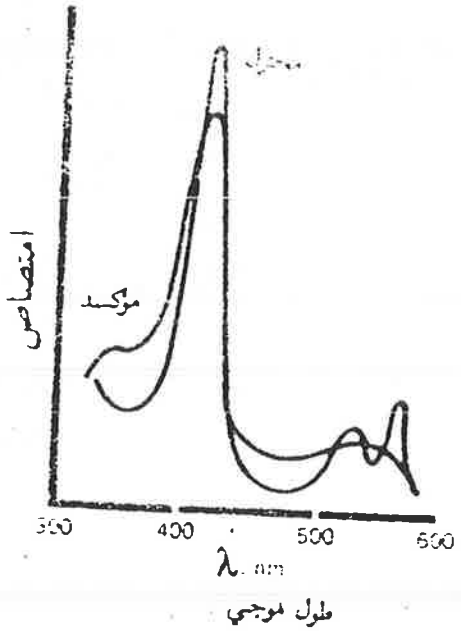
(III) يسمى هيمين hemin او هيماتين hematin. ان المجموعة المرتبطة (حديد–بورفايرين) تمنح البروتينات الهيمية لوناً قهوائياً او لوناً احمراً داكناً مميزاً يستفاد منه في القياس الطيفي الضوئي (شكل 10–8– ب).





شكل (10–9– أ) تركيب البورفين والبروتوبورفايرين

لقد صنف العالم كيلين Keilin السايتوكرومات الى ثلاثة اصناف كبيرة وهي a ، b ، c بالنسبة الى الصفة المميزة لطيف الامتصاص الضوئي مثلاً. لسايتوكروم b و a قمة امتصاص α عند طول موجي مقداره 563nm و 605nm على التوالي (انظر شكل 10 – 8 – ب).



شكل 10 – 8 – ب اطياف الامتصاص لشكلي السايتوكروم C المؤكسد والمختزل

ويعاني السايتوكروم من التغير في قوة التكافؤ Fe (III) – Fe (II) خلال فعاليته حاملاً للالكترون. السايتوكرومات شديدة الارتباط بالغشاء الداخلي للميتوكوندريا ماعدا سايتوكروم C الذي يمكن استخلاصه بسهولة من الميتوكوندريا.

يطلق على سايتوكروم a و a_3 سوية بسايتوكروم اوكسيديس cytochrome oxidase وهو يحتوي على النحاس اضافة للحديد.

ويعمل سايتوكروم (a_3 + a) بنقل الالكترونات من سايتوكروم a_3 الى الاوكسجين الجزيئي. ان السايتوكروم a_3 هو النوع الوحيد من السايتوكرومات في السلسلة التي تستطيع التفاعل مباشرة مع الاوكسجين.

السلسلة التنفسية (سلسلة نقل الالكترون)

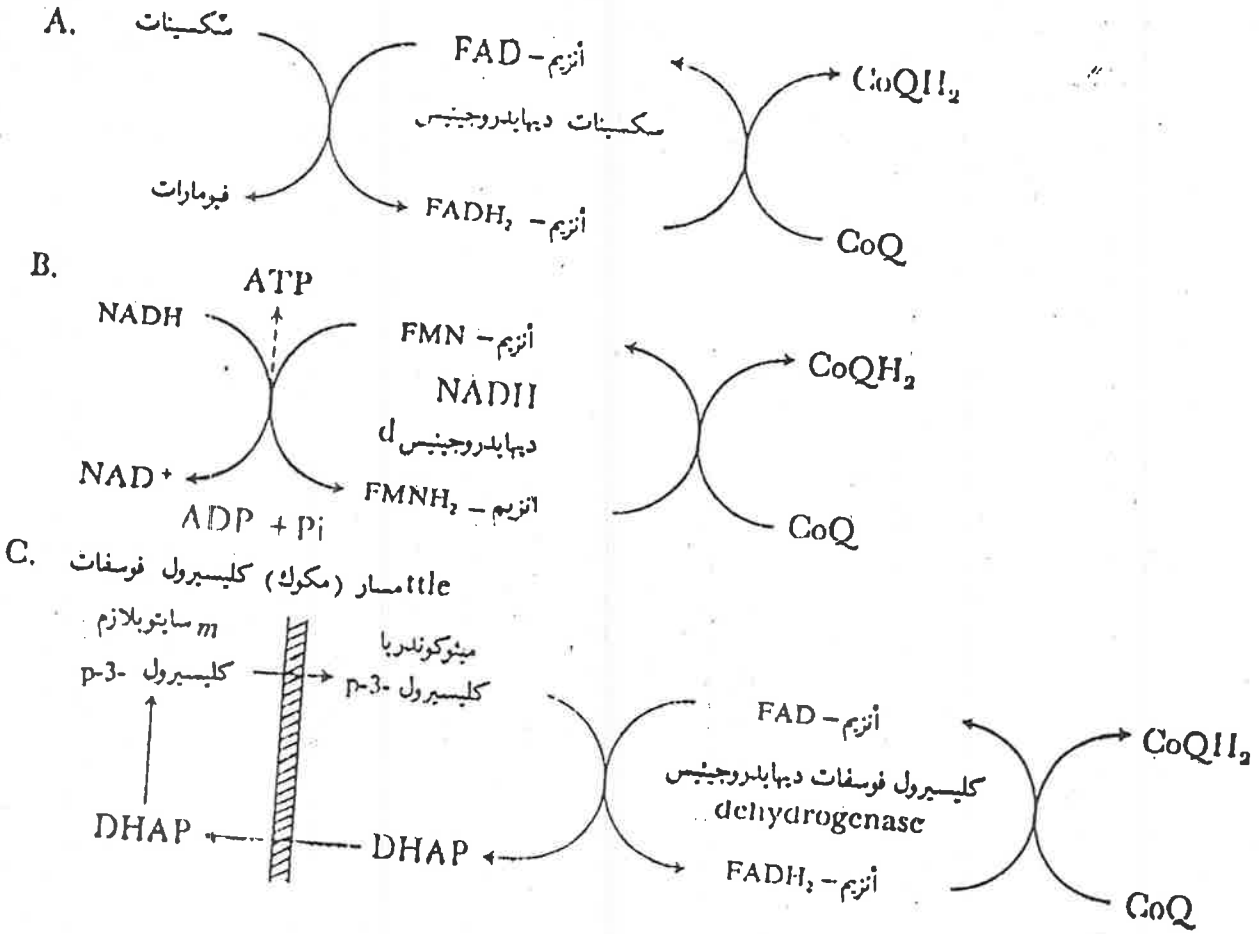
Respiratory chain (Electron transport chain)

ان ناقلات الالكترون التي ذكرت فيما سبق تكون مرتبة حسب تسلسل اختزالها في غشاء الميتوكوندريا (شكل 10 – 6 ، 9 ، 10) . ففي الخطوة الاولية ، تزال ذرات الهيدروجين من مواد الاساس المختلفة الى الـ NAD^+ ، واحياناً ، تدخل ذرات الهيدروجين المزالة او مايكافؤها من الالكترونات في السلسلة عند موقع CoQ.وتكون السايتوكرومات هي النواقل الاخيرة للالكترونات في هذه السلسلة .

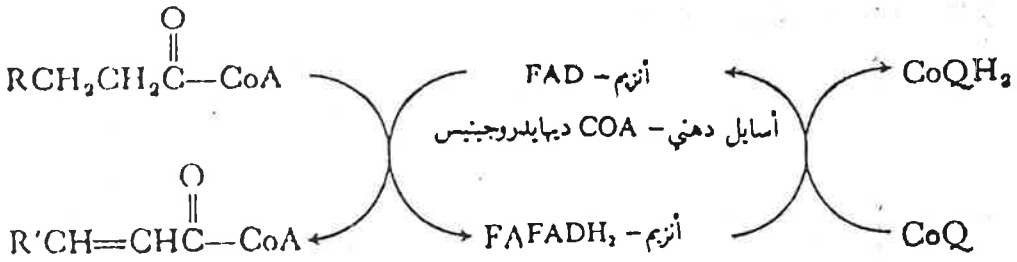
ان تسلسل النواقل بهذا الشكل (شكل 10 – 6 , 9 – 10) يتفق مع عدد من الادلة المختلفة مثلاً : عند اضافة مادة اساس قابلة للتأكسد الى متجانس الميتوكوندريا تحت ظروف لاهوائية مع ملاحظة (باستعمال مطياف حساس) بان الـ NAD^+ اولا تصبح مختزلة تماماً ثم يليها بالتتابع الفلافوبروتين ثم اليوبيكوينون ، ثم السايتوكرومات . وعند اضافة مثبطات مثل التي مايسين antimycine A الذي يثبط التفاعل بين سايتوكروم b وسايتوكروم C_1 . فان جميع النواقل التي تسبق سايتوكروم b و C_1 تصبح مختزلة تماماً عندما تدخل الالكترونات هذه السلسلة المسدودة . وان جميع النواقل التي تعقب سايتوكروم b و c_1 (الخطوة المسدودة) ستصبح مؤكسدة تماماً حيث انها لم تعد تستلم الكترونات من المادة الاساس .

والادلة الاخرى التي تدعم تسلسل النواقل بالشكل المبين سابقاً ، هي عزل اجزاء من الميتوكوندريا تمثل الاقسام المختلفة لسلسلة نقل الالكترونات . وتكوّن كل من هذه الاجزاء معقدات منظمة تركيبياً تقدر ان تنجز قسماً من وظيفة السلسلة التنفسية فقط. وعند اقتران هذه الاجزاء مع بعض فانها تعمل كسلسلة اصلية (انظر شكل 10-10) .

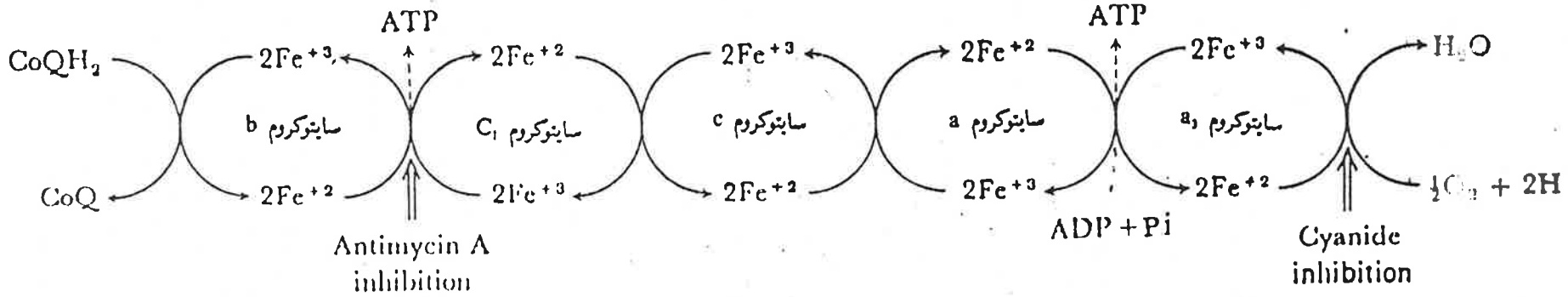
ان وضوح كيفية تسلسل الناقلات في سلسلة نقل الالكترون ساعدت على دراسة تفاعلات الفسفرة التي تصاحب انتقال الالكترونات من المادة الاساس الى الاوكسجين .


A.
سكسينات
فيومارات
FAD – أنزيم
سكسينات ديهايدروجينيس
FADH₂ – أنزيم
CoQH₂
CoQ
B.
ATP
NADH
NAD+
ADP + Pi
FMN – أنزيم
NADH
ديهايدروجينيس d
FMNH₂ – انزيم
CoQH₂
CoQ
C.
مسار (مكوك) كليسيرول فوسفات shuttle
m سايتوبلازم
p-3- كليسيرول
DHAP
ميتوكوندريا
p-3- كليسيرول
DHAP
FAD – أنزيم
كليسيرول فوسفات ديهايدروجينيس
dehydrogenase
FADH₂ – أنزيم
CoQH₂
CoQ

D. الأكسدة β للأحماض الدهنية

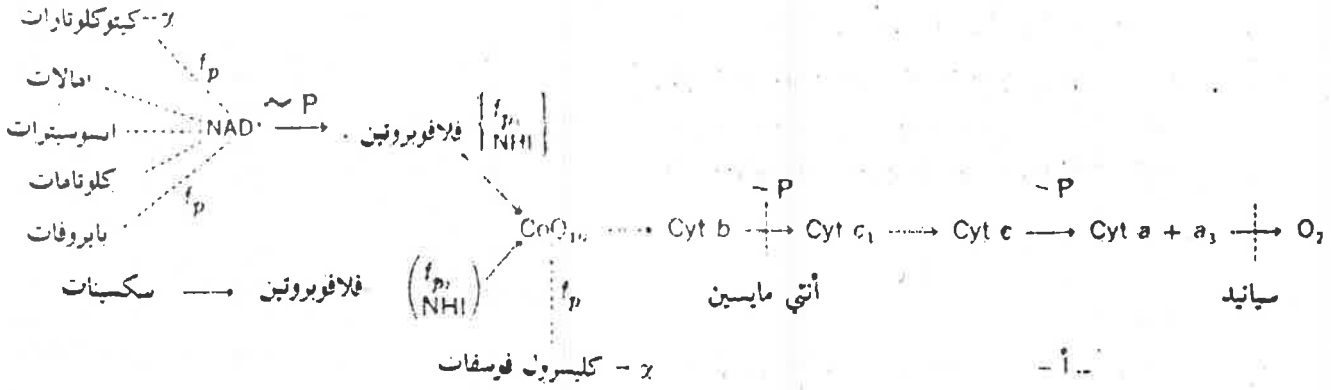


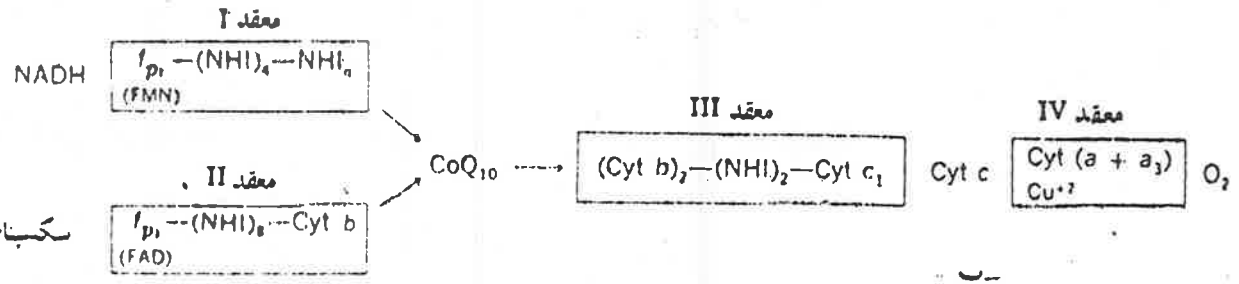
E.



شكل (10 – 9) عملية انتقال الالكترونات (مكافئات ذرات الهيدروجين) لمواد الاساس المختلفة في السلسلة التنفسية والمواقع المحتملة لحفظ الطاقة المتحررة بشكل ATP (الفسفرة التأكسدية)A – D. تشمل المسارات المختلفة التي تؤدي الى اختزال CoQ والمسار E يتضمن انتقال الالكترونات من CoQ عبر السايتوكرومات الى O_2.

DHAP = ثنائي (داي) هيدروكسي اسيتون فوسفات .





شكل (10-10-أ) تعاقب ناقلات الالكترونات في السلسلة التنفسية

ب- معقدات لاجزاء ميتوكوندريا تؤلف السلسلة التنفسية (سلسلة النواقل للالكترون f_p فلافوبروتين NHP بروتين- حديد غير هيم. FMN فلافين احادي (مونو) نيوكليوتيد FAD فلافين ادينين ثنائي (داي) نيوكليوتيد. Cyt سايتوكروم

الفسفرة التأكسدية Oxidative phosphorylation

عند تفحص انتاج المركبات الغنية بالطاقة في الكائنات الحية تبين ان هناك نوعين مختلفين لعملية الفسفرة. في احد هذين النوعين، ينتج اولاً مشتقاً لمادة الاساس بصيغة مفسفرة او بصيغة ثايواستر وبالتالي يستخدم هذا لانتاج الـ ATP والامثلة على هذا، تفاعلات في عملية انحلال السكر، حيث يتكون المركبان 3.1- ثنائي (داي) فوسفوكليسيرات والمركب فوسفوانول بايروفات اللذان يتفاعلا مع ADP ليكونا ATP (الفصل 9 و 11. والمثال الآخر هو المركب سكسينايل CoA – S – المتكون في دورة الـ TCA الذي استخدم في تحول GDP الى GTP حيث يتحول الاخير بتفاعل آخر الى ATP (الفصل 10.1). ان هذا النوع من عملية الفسفرة يعرف بالفسفرة في مستوى المادة الاساس Substrate level phosphorylation، وهي بهذا تكون مميزة عن النوع الثاني لعملية الفسفرة المصاحبة لانتقال الالكترونات والتي يطلق عليها بالفسفرة التأكسدية (الهوائية) oxidative phosphorylation.

ان الفسفرة التأكسدية لـ ADP تحدث على حساب كمية كبيرة من الطاقة الناتجة عن انتقال الالكترونات عبر السلسلة التنفسية من الـ NADH الى الاوكسجين. وكما مبين في شكل (10 – 10, 9 – 10) توجد ثلاث نقاط معينة خلال السلسلة التنفسية تتحول فيها طاقة الأكسدة – الاختزال لانتقال الالكترونات الى طاقة الاصرة الفوسفاتية في ATP. ولهذا السبب فان الفسفرة التأكسدية تسمى ايضاً الفسفرة بالسلسلة التنفسية. وان التفاعل الكلي المزدوج لانتقال الالكترونات والفسفرة التأكسدية هو:

$$NADH + H^+ + 3ADP + 3Pi + \frac{1}{2}O_2 \longrightarrow NAD^+ + 4H_2O + 3ATP$$

ان الطاقة الكلية الناتجة من اعادة اكسدة الـ NADH بواسطة السلسلة التنفسية تكون كبيرة وتقدر بـ 52.5 كيلوسعرة/مول. وهكذا فان السلسلة انتقال الالكترونات (السلسلة التنفسية) عبارة عن سلسلة منظمة تعمل على تحرير الطاقة الحرة المتناقصة بكثرة اثناء انتقال زوج الالكترونات من الـ NADH الى الاوكسجين بصورة مجموعات مفيدة (ATP).

تحولات الطاقة في عملية الفسفرة التأكسدية

عند تأكسد الـ NADH بوساطة الـ O_2 الجزيئي عبر سلسلة انتقال الالكترونات فانه ينتج ثلاثة جزيئات ATP كما هو مبين فيما سبق. وان محصلة تفاعل الاكسدة-الاختزال في عملية الفسفرة التأكسدية هي :

$$NADH \longrightarrow NAD^+ + H^+ + 2e^- \qquad E = 0.32 \text{ فولت}$$

$$\frac{1}{2}O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O \qquad E' = 0.816 \text{ فولت}$$

$$NADH + \frac{1}{2}O_2 + H^+ \longrightarrow NAD^+ + H_2O \quad \Delta E = +1.14 \text{ فولت}$$

وحيث ان :

$$\Delta G^{01} = -23.1\,(n)\,(\Delta E)$$

إذن

$$\Delta G^{01} = -23.1\,(2)\,(1.14)$$

$$\Delta G^{01} = -52.7 \qquad \text{(كيلو سعرة /مول)}$$

وبما ان تكوين مول واحد ATP من ADP وفوسفات يحتاج الى 7.3 كيلو سعرة فان عملية الفسفرة المزدوجة للجزيئات الثلاثة من ATP خلال مرور زوج الكتروني من NADH الى الاوكسجين هي 21.900 كيلو سعرة. وهكذا فان كفاءة عملية حفظ الطاقة هذه بشكل ATP هي: $21.9 \times 100 \div 52.5$ اي حوالي 40% من الطاقة الحرة الكلية المتحررة خلال عملية انتقال الالكترونات من NADH الى الاوكسجين.

تمرينات الفصل العاشر

1- حدد الناتج او النواتج لكل من التفاعلات الاتية :

أ- سكسينايل –CoA– سينثيتيس

$$\text{سكسينايل CoA} + GDP + P_i \longrightarrow$$

ب- ايسوسيترات ديهايدروجينيس

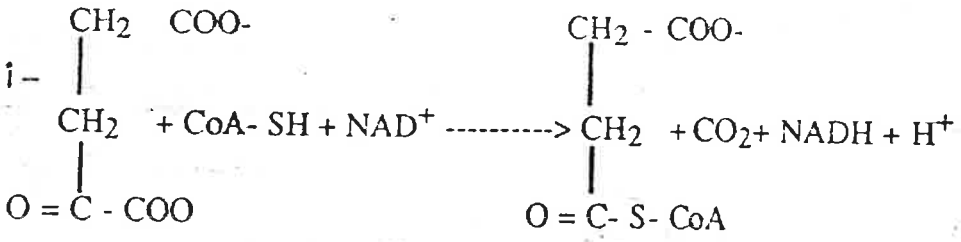
$$\text{ايسوسيترات} + NAD^+ \longrightarrow$$

جـ- سكسينات ديهايدروجينيس

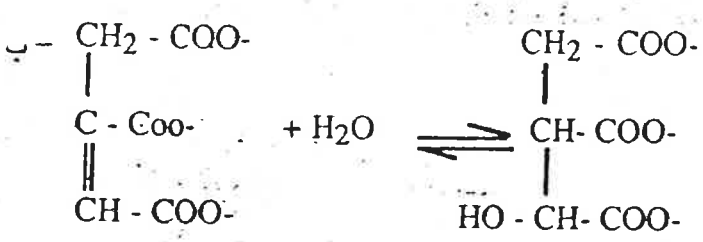
$$\text{سكسينات} + FAD \longrightarrow$$

2- سمي التراكيب والانزيمات للتفاعلات الاتية :-

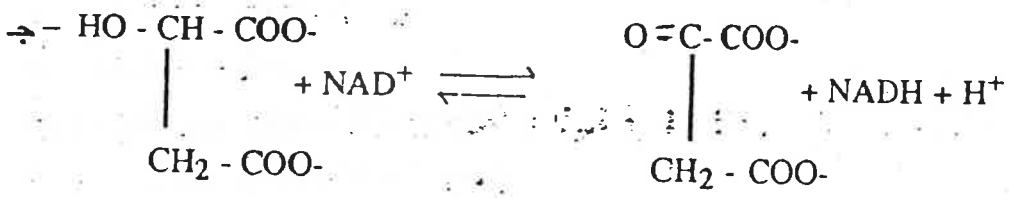
أ-



ب-



جـ-



3- مالونات حامض ثنائي الكاربوكسيل يحوي ثلاث ذرات كاربون. وهو يثبط انزيم سكسينات ديهايدروجينيس. هل هذا المثبط هو تنافسي، غير تنافسي ام مثبط غير عكسي. بالنسبة لهذا الانزيم.

4- عند تأكسد جزيئ السكسينات عبر سلسلة
من جزيئات الـ ATP بينما في اكسدة جزيئ
يكون ثلاثة جزيئات ATP بين هذا الفرق
سكسينات ديهايدروجينيس.

$$\text{فيومارات} \rightarrow + 2H^+ + 2e^-$$

$$E = E^{01} = - \text{ و } 0.031 \text{ V}$$

$$2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O$$

$$E = E = + \text{ و } 0.816 \text{ V}$$

المحصلة $\text{فيومارات} \rightarrow + H_2O$

5- اي من عمليات انتقال الالكترون الاتية
سايتوكروم $c_1 \rightarrow$ سايتوكروم b
$CoQ \rightarrow$ NADH ديهايدروجينيس
$CoQ \rightarrow$ سكسينات ديهايدروجينيس
سايتوكروم $a_3 \rightarrow$ سايتوكروم a

6- اي من الانزيمات الرئيسة الاتية التي تنت
لدورة الـ TCA.
أ- مالات ديهايدروجينيس
ب- α - كيتوكلوتارات ديهايدروجينيس
جـ- ايسوسيترات ديهايدروجينيس
د- سكسينات ديهايدروجينيس
هـ- سيترات سينثيس

7- اعمل توافقاً بين المركبات الاتية ومواصفا
اكثر من جواب واحد للمقالة الواحدة
أ- جرعات زائدة للاسبيرين
ب- السيانيد

فان الناتج هو اثنان
السلسلة. فان الناتج
ΔE و ΔG لتفاعل

ت

ية بفسفرة تأكسدية
أ-
ب-
جـ-
د-

عات الخطوات المنظمة

ا. يمكن ان يكون هناك

د- انتي مايسين A

هـ - هورمونات ثايروايد عند مستويات سامة .

I تثبيط انتقال الالكترون في سايتوكروم b الى سايتوكروم c_1

II تمنع ازدواج عملية الفسفرة التأكسدية اثناء عملية انتقال الالكترونات من السلسلة التنفسية

III تثبط انزيم سايتوكروم اوكسيديس

الفصل الحادي عشر

العمليات الحياتية (الهدم والتكوين الحياتي واغراضه) للكاربوهيدرات

Metabolism of carbohydrates

الكاربوهيدرات هي مصدر الطاقة الرئيس للكائنات الحية. وفي غذاء الانسان يكون النشا المصدر الكاربوهيدراتي الرئيسي. والنشا هو متعدد السكر الذي ينتجه النبات خاصة محاصيل الحبوب بعملية التركيب الضوئي. وقد يخزن النبات في خلاياه كميات كبيرة من النشأ لغرض استعمالها من قبل النبات نفسه عندما تتطلب الحاجة انتاج طاقة اولاستعمالها غذاءاً للحيوان.

وتخزن الكاربوهيدرات في الحيوان بشكل كلايكوجين، في العضلة بتركيز (0.5 – 1%) وفي الكبد بتركيز (2 – 8%). وفي العضلة يعمل الكلايكوجين كمصدر مهم للطاقة اللازمة للتقلص وذلك لفترة محدودة. اما في الكبد فان دور الكلايكوجين الاول هو المحافظة على مستوى تركيز الكلوكوز في الدم. ففي الصيام مثلاً. يقوم الكبد بتزويد الدم بالكلوكوز عن طريق تكسير (تحلل) الكلايكوجين. وقد تقتضي الضرورة تصنيع الكلوكوز من احماض امينية وكليسيرول في الكبد للغرض نفسه. وبسبب كون الكلوكوز هو المركب المتكون من العمليات الحياتية للكلايكوجين وللنشا. بهذا سنبتدأ هنا بعرض العمليات الحياتية لهذا السكر الاحادي.

Digestion of carbohydrates

هضم الكاربوهيدرات

إن عملية الهضم، عبارة عن تحويل الجزيئات الكبيرة الى جزيئات صغيرة، يمكن عاصها من جدار الأمعاء. وتتم عملية الهضم بفعل انزيمات تفرز من الأعضاء المختلفة في الجسم.

إن الكاربوهيدرات الرئيسة المتناولة هي متعدد السكريات، مثل النشأ والسيليولوز، الموجودة في الأغذية النباتية؛ والكلايكوجين الذي يزود من مصادر حيوانية. ويتحلل

النشأ والكلايكوجين كلياً بفعل انزيمات موجودة في القناة الهضمية لينتج ، وحدات كلوكوز. إذ تبدأ عملية الهضم في الفم أثناء المضغ بفعل أنزيم- α أمايليس α amylase الذي يفرز من الغدة اللعابية ، والذي يعمل على التحلل المائي للعديد من الاواصر ألفا 1 ⟵ 4 الكلايكوسيدية 4 glycocidic bonds ⟶ 1 – α (انظر الفصل الثالث) ، والموجود في النشا والكلايكوجين لينتج مزيجاً من سكر المالتوز والكلوكوز وسكريات اخرى قليلة الوحدات . وتستمر عملية هضم النشأ والكلايكوجين والسكريات المتعددة الاخرى في القناة الهضمية ، حيث تكتمل في الامعاء الدقيقة بفعل أنزيم أمايليس البنكرياسي Pancreatic amylase وانزيم α – 1 ، 6 – كلوكوسيديس . α 1, 6 – glucosidase الذي يحلل الأواصر ألفا – 1 ⟵ 6 الكلايكوسيدية عند نقاط التفرع لسلاسل متعدد السكريات ، ثم أنزيم مالتيس maltase ، الذي يحلل المالتوز الى وحدتي كلوكوز كما في المخطط التالي :

وحدات كلوكوز ← (مالتيس) مالتوز + كلوكوز ← (α-1-6-كلوكوسيديس / α-أمايلس) ديكسترين (سلسلة أصغر) ← (α-أمايلس) امايلوبكتين (سلسلة متفرعة لتعدد سكر)

إن وحدات الكلوكوز الناتجة تمتص بوساطة جدار الأمعاء الى الدم حيث تنتقل الى الكبد. أما بالنسبة للسيليولوز فلا يمكن هضمه من قبل معظم اللبائن ، وذلك لإفتقارها الى أنزيم سيليوليس الذي يحلل الأواصر β -1 ⟵ 6- الكلايكوسيدية (انظر الفصل 3) والتي تربط وحدات الكلوكوز المتعاقبة في جزيئات السيليوز.

غير ان المجترات تستطيع ان تهضم السيليولوز بصورة غير مباشرة وذلك بفعل انواع من البكتريا ، موجودة في القناة الهضمية ، تحوي على انزيم سيليوليس cellulase ، الذي يعمل على تحلل السيليولوز الى وحدات كلوكوز، حيث يحصل له عملية تخمر fermentation ، ليتحول الى لاكتات lactate وأسيتات acetate وبروبونات propionate . وتتحول هذه النواتج الأخيرة الى سكر الكلوكوز في كبد المجترات .

تحلل السكريات الثنائية الغذائية ، بفعل أنزيمات تقع في الخلايا الطلائية المبطنة للأمعاء الدقيقة. فيتحلل السكروز أو سكر القصب الى كلوكوز وفركتوز بفعل أنزيم سكريس Sucrase الذي يسمى ايضاً إنفرتيس Invertase ، كما يتحلل اللاكتوز الى كلوكوز وكالاكتوز بفعل انزيم لاكتيس Lactase ، والذي يسمى أيضاً ، بيتا – كالاكتوسيديس β – galactosidase .

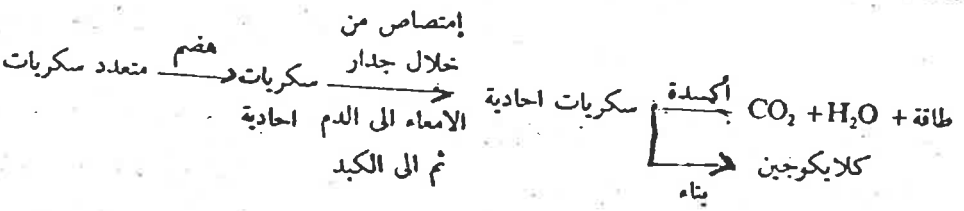
Absorption of carbohydrates

إمتصاص الكاربوهيدرات

بعد عملية الهضم الكامل وتحول الكاربوهيدرات الى سكريات أحادية ، تمتص من خلال جدار الأمعاء ، الى مجرى الدم ، حيث تنقل الى الكبد . وتكون هذه السكريات الاحادية ، بصورة رئيسة بشكل كلوكوز ، فركتوز وكالاكتوز. وتقوم خلايا الكبد بتحويل الفركتوز والكالاكتوز الى كلوكوز (سكر الدم) . يتحول بعض الكلوكوز الى كلايكوجين ، ويخزن في الكبد ، أو قد يتأكسد بعضه الى ثاني اوكسيد الكاربون وماء ، لغرض تحرير الطاقة . كما ينقل بعض الكلوكوز من الكبد الى الدم ثم الى باقي أنسجة الجسم المختلفة .

وعلى الرغم من أن للأعضاء الأخرى القابلية على تمثيل الكلوكوز ، الا ان الكبد هو العضو المسؤول عن العمليات الحياتية للكاربوهيدرات .

وينظم الكبدكمية الكلوكوز في الدم بفعل هورمون الانسولين Insulin (الفصل 15) وهورمونات اخرى . فعندما يكون مستوى الكلوكوز في الدم عالياً ، خاصة بعد وجبات غذائية غنية بالكاربوهيدرات ، فإن الكبد يعمل على تخليق الكلايكوجين . وعندما يكون مستوى الكلوكوز واطئاً ، خاصة عقب الجهد العضلي ، فإن الكلايكوجين يتحلل الى كلوكوز . وهكذا يقع الكبد تحت تأثير الإنسولين وهورمونات اخرى ، تعمل على الحفاظ على المستوى الطبيعي الثابت لكلوكوز الدم . ويمكن توضيح عملية هضم وأيض الكاربوهيدرات بالمخطط التالي :



إن السكريات الاحادية وخاصة سكر الكلوكوز هي الوقود الرئيسي لمعظم الكائنات . إن الكلوكوز غني بالطاقة ، وإن كيفية الحصول على الطاقة المخزونة في تركيب جزيئة الكلوكوز ، وتحويلها الى طاقة مفيدة (بشكل ATP) لإداء مختلف الأفعال الحيوية في الخلية ، سوف تبين في الفقرات التالية . إضافة لهذا ، فإنه بسبب كون الكلوكوز هو المركب الناتج من تحلل كلاً من الكلايكوجين والنشأ ، بهذا يبتدأ في الفقرات التالية عرض العمليات الحياتية لهذا السكر.

انحلال السكر اللاهوائي (الكلايكوليسيس) Glycolysis

تقسم عمليات الهدم الحياتي للسكر الى حالتين : سلسلة تفاعلات تعمل على تحويل السكر، الى حامض اللاكتيك كالتي تحصل في بعض انواع البكتريا وخلايا الحيوانات وتسمى بانحلال السكر اللاهوائي anaerobic glycolysis ، او الى ايثانول كالتي تحصل في الخمائر yeast وفي بعض الكائنات المجهرية الاخرى وتسمى بالتخمر alcoholic fermentation . او حالة ثانية تحصل في الظروف الهوائية ، حيث يتأكسد فيها حامض البايروفيك (الناتج الذي يسبق تكوين حامض اللاكتيك في سلسلة تفاعلات انحلال السكر اللاهوائي شكل11 – 1) الى CO_2 و H_2O ، بدلاً من ان يختزل الى حامض لاكتيك ، وهذا يحصل في خلايا الانسجة المزودة بكميات كافية من الاوكسجين مثل خلايا القلب في الحيوان .

والكلايكوليسيس (انحلال السكر اللاهوائي) هو المسار الرئيسي والاولي لهدم الكاربوهيدرات (شكل 11 – 1) ويعرف احياناً بمسار ايمبدين – مايربوف Embden-Meyerhof – وذلك لمساهمة هذين العالمين في مطلع القرن العشرين في ايجاد هذا المسار. والمعادلة الكلية لعملية انحلال الكلوكوز الى حامض اللاكتيك هي :

$$C_6H_{12}O_6 + 2ADP + 2P_i \longrightarrow 2CH_3CHOHCOOH + 2ATP + 2H_2O$$

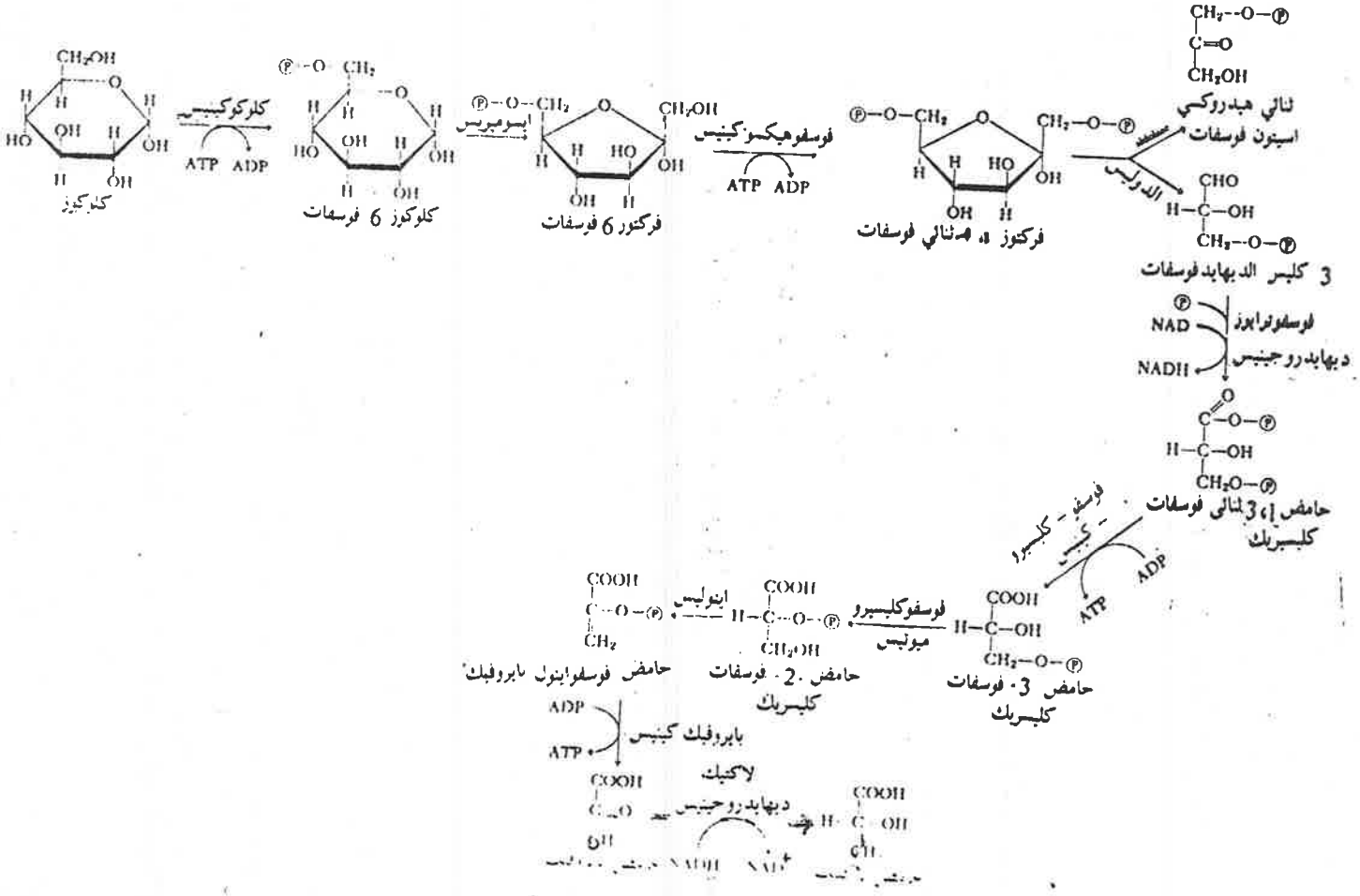
كلوكوز — اديتوسين ثنائي فوسفات — حامض لاكتيك — اديتوسين ثراي فوسفات

ومعادلة انحلال السكر الى ايثانول (التخمر الكحولي) الكلية هي :

$$C_6H_{12}O_6 + 2ADP + 2P_i \longrightarrow 2CH_3CH_2OH + 2ATP + 2CO_2$$

كلوكوز — ايثانول — اديتوسين ثراي فوسفات

وعملية الكلايكوليسيس مطابقة لعملية التخمر الكحولي ماعدا في الخطوتين الاخيرتين عند نهاية سلسلة تفاعلات الكلايكوليسيس (شكل 11 – 1) وسيبين هذا فيما بعد. وبالرغم من عدم مشاركة الأوكسجين خلال العمليتين. الا ان خطوات الاكسدة تحصل في كلا العمليتين.

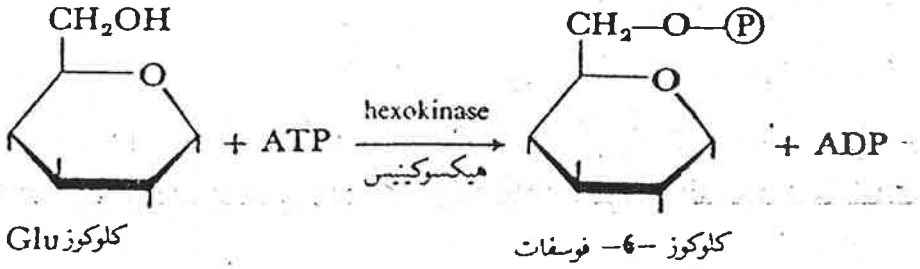


شكل (11 – 1) مسار ايمبدين – مايريوف (انحلال السكر اللاهوائي) Pi تعني المجموعة H_2PO_3

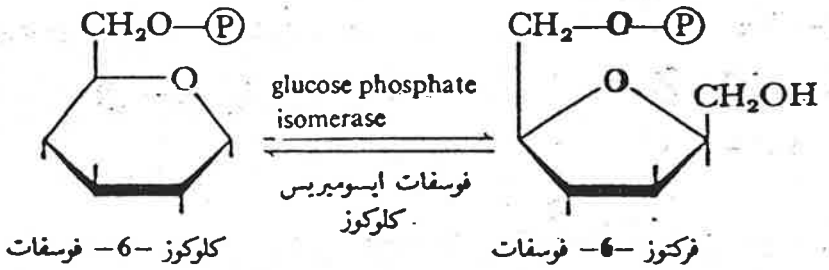
تفاعلات الكلايكوليسيس (انحلال السكر) المتعاقبة

Reactions of the glycolytic sequence

تقع الانزيمات الأحد عشر اللازمة لانحلال السكر (شكل 11-1) في سايتوبلازم الخلية. ولبدء عملية الكلايكوليسيس، فإن أنزيم هيكسوكينيس Hexokinase وكذلك (Glucokinase او كلوكوكينيس) يعمل على فسفرة لاعكسية للكلوكوز الى كلوكوز -6- فوسفات مستهلكاً لهذا جزيء ATP، وكما هو الحال لجميع عمليات الفسفرة، فإن ايون Mg^{+2} يكون عاملاً مرافقاً ضرورياً. ويكون التفاعل المحفز بأنزيم hexokinase أحد تفاعلات ثلاثة رئيسة تعمل على تنظيم سرعة تفاعلات الكلايكوليسيس.

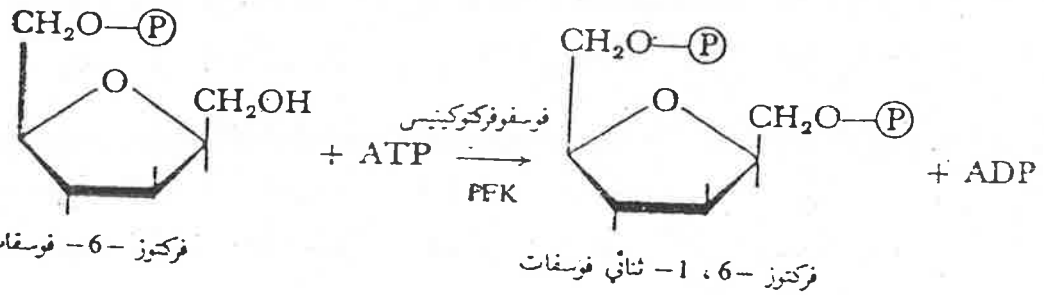


والخطوة الثانية للكلايكوليسيس (انحلال السكر) هي عملية تكوين المناظر (المماثل) فركتوفيورانوز –6– فوسفات من كلوكوبايرانوز –6– فوسفات بتحفيز الانزيم كلوكوزفوسفات ايزوميريس glucose phosphate isomerase.

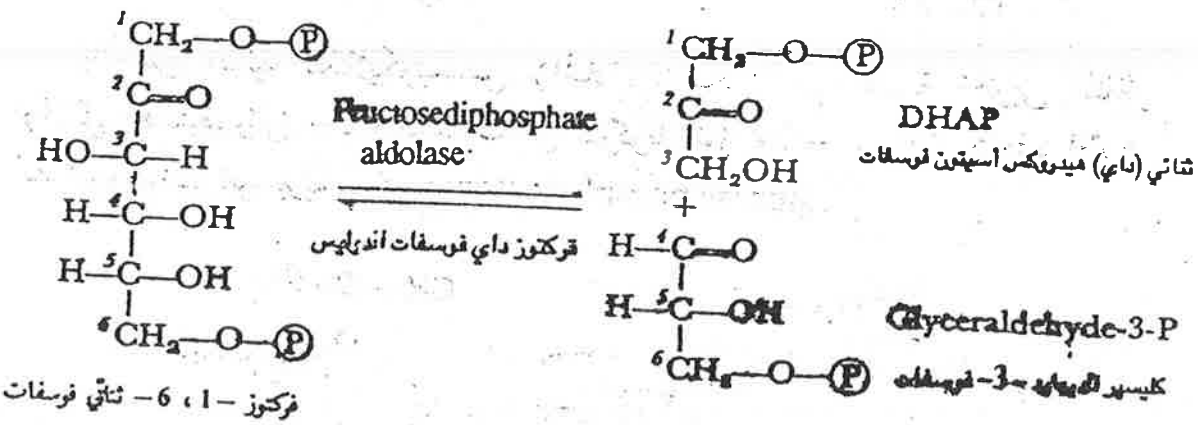


ثم يحفز أنزيم فوسفوفركتوكينيس phosphofructokinase (PFK) عملية الفسفرة غير العكسية للفركتوز .6 فوسفات فيتكون فركتوز 6,1– ثنائي (داي) فوسفات. وهذا التفاعل يعمل أيضاً على تنظيم سرعة عملية الكلايكوليسيس حيث تتأثر فعالية الأنزيم المنظم (الألوستيري) phosphofructokinase (PFK) بعدد من المواد الوسيطية الشائعة، مثل الـ ATP وحامض السيتريك التي تعمل كمؤثرات سالبة، اي تثبط عمل الانزيم. بينما [illegible] ADP،AMP وفركتوز –6– فوسفات على تحفيز هذا الانزيم وبذا تكون هذه المواد الوسيطية مؤثرات موجبة. عند هذا الحد من عملية الكلايكوليسيس،

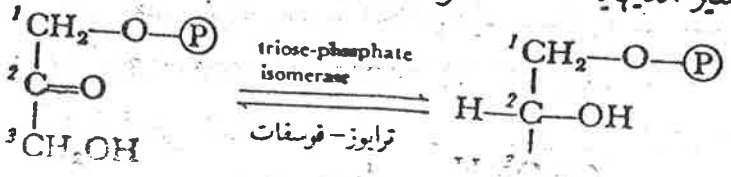
يكون قد استهلكت جزيئتي ATP في تحويل جزيء واحد للكلوكوز الى فركتوز – 6.1 ثنائي فوسفات



والتفاعل التالي يؤشر المرحلة الثانية لعملية الكلايكوليسيس. حيث يحفز الأنزيم فركتوز– داي (ثنائي) فوسفات الدوليس Fructose diphosphate aldolase، الانفلاق العكسي للآصرة بين ذرة الكاربون 3 وذرة الكاربون 4 للفركتوز 6.1 ثنائي فوسفات. وبهذا تتكون وحدتا سكرفوسفات ثلاثي هما ثنائي (داي) هيدروكسي أسيتون فوسفات dihydroxy acetone phosphate (DHAP) وكليسير ألديهايد-3-فوسفات :



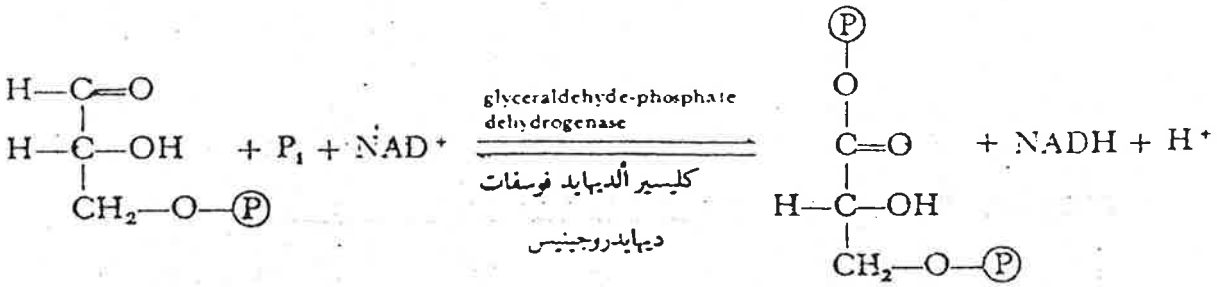
ولكي يتمكن المركب ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات من مواصلة عملية الكلايكوليسيس، لذا فإن مجموعة كيتو العائلة له تتحول عكسياً الى مجموعة ألدوهغل أنزيم ترايوز– فوسفات ايزوميريس Triose phosphate isomerase . حيث يتكون جزيء ثان من الكليسير ألديهايد – 3 – فوسفات.



وهكذا، حان حدوث اول تفاعل لانتاج الطاقة في عملية الكلايكوليسيس، وهو التفاعل العكسي المحفز بأنزيم كليسير ألديهايد– فوسفات ديهايدروجينيس glyceralde-hyde phosphate dehydrogenase. ويتضمن هذا التفاعل خطوتين بنفس الوقت :

1– أكسدة مجموعة الألديهايد للكليسير ألديهايد 3 فوسفات الى مجموعة حامض كاربوكسيليك، وبهذا يختزل الـ NAD^+ الى NADH.

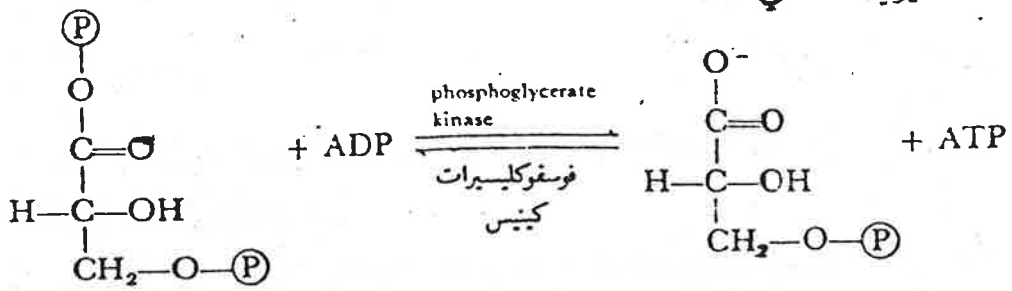
2– ارتباط مجموعة فوسفات لاعضوية (p_i) بـ OH لمجموعة الكاربوكسيل مكوناً 3.1 ثنائي فوسفوكليسيرات. وهكذا، لايوجد هنا استهلاك لـ ATP في عملية الفسفرة هذه.



Glyceraldehyde-3-P

1,3-Diphosphoglycerate

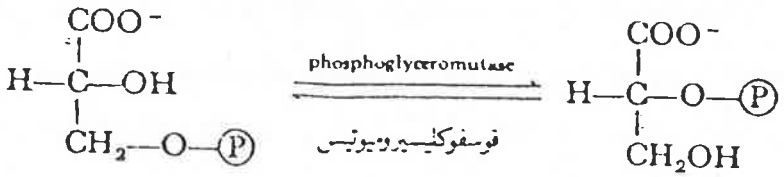
والخطوة التالية في عملية الكلايكوليسيس هي ازاحة الفوسفات من 3.1 ثنائي فوسفو كليسيرات بوساطة الأنزيم فوسفوكليسيرات كينيس phosphoglycerate kinase ليتكون 3 فوسفوكليسيرات و ATP. ولقد سمي هذا الأنزيم طبقاً للتفاعل التحفيزي العكسي له.



1,3– ثنائي فوسفوكليسيرات

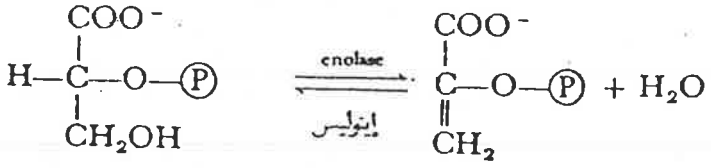
3– فوسفوكليسيرات

فيما بعد. فإن أنزيم فوسفوكليسيروميوتيس phosphoglyceromutase يحفز ازاحة



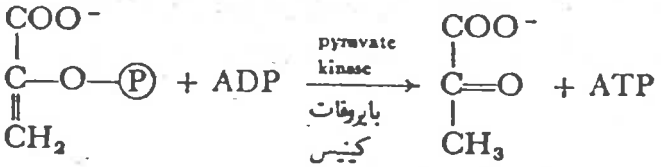
3 – فوسفوكليسيرات 2 – فوسفوكليسيرات

يلي هذا. أنزيم اينوليس enolase الذي يزيح جزيئة ماء من 2 فوسفو كليسيرات ليكون فوسفواينول بايروفات Phosphoenolpyruvate (PEP) :



2 – فوسفوكليسيرات بايروفات فوسفواينول بايروفات PEP

ولكون المركب فوسفواينول بايروفات أيضاً يملك آصرة فوسفات ذات طاقة عالية (14.8 كيلوسعرة/ مول) لذا فإن تحلله سيؤدي الى تكوين ATP، الذي يحتاج 7.3 كيلوسعرة/ مول. ويقوم انزيم بايروفات كينيس pyruvate kinase على التحفيز غير العكسي في نقل الفوسفات من فوسفواينول بايروفات الى الـ ADP لتكوين بايروفات.



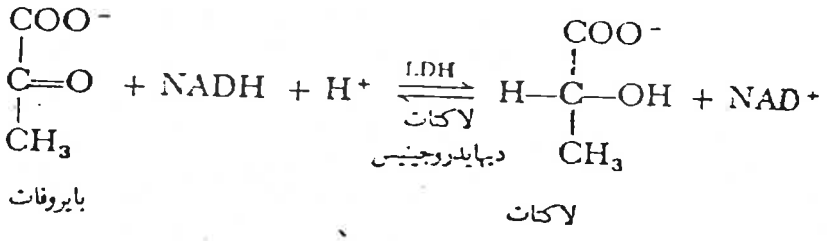
فوسفواينول بايروفات بايروفات

والبايروفات كينيس هو أنزيم ألوستيري يثبط بوجود الـ ATP. وقد سمي أيضاً طبقاً للتفاعل العكسي التحفيزي له.

إن البايروفات هو المركب الوسيطي الشائع الذي يعمل كحلقة رابطة للعمليات الحياتية؛ كلايكوليسيس ودورة حامض الكاربوكسيل الثلاثي TCA وأيض الاحماض الأمينية وأكسدة الأحماض الدهنية.

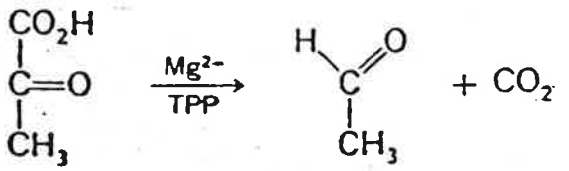
[illegible] الأخير لعملية [illegible] في [illegible] بفعل الأنزيم لاكتات ديهايدروجينيس lactate dehydrogenase (LDH) الذي يستعمل الـ

NADH المتكونة سابقاً. وهكذا فني عملية الكلايكوليسيس اللاهوائية لا يوجد تحصيل ولا خسارة للـ NADH (شكل 11 – 1) :

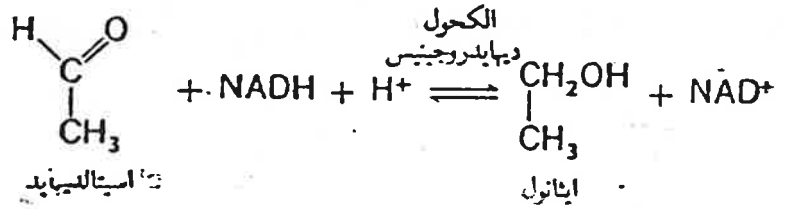


وفي الحيوان فإن حامض اللاكتيك (لاكتات) الناتج في الانسجة اللاهوائية (شحيحة التزود بالأوكسجين مثل العضلات البيضاء) سينفذ الى مجرى الدم ويصل الكبد. حيث يتأكسد مرة أخرى الى بايروفات ثم تجرى عليه عمليات أكسدة هوائية عبر دورة الـ TCA والسلسلة التنفسية (الفصل III-II-10).

في الخمائر وبعض الكائنات المجهرية يحصل الهدم ، الحيائي للسكر بعملية التخمر الكحولي. وهذه العملية مطابقة تماماً لمسار التفاعلات في عملية الكلايكوليسيس ولكنها تختلف فقط في التحولات الحياتية للبايروفات. تحوي الكائنات الحية كالخمائر، أنزيم بايروفيك ديكاربوكسيليس pyruvic decarboxylase الذي يحفز عملية ازالة الكاربوكسيل غير العكسية من البايروفات ليتكون أسيتالديهايد و CO_2. ولايوجد هذا الأنزيم في الخلايا الحيوانية :



وفي التفاعل الأخير للتخمر الكحولي فإن أنزيم الكحول ديهايدروجينيس alcohol dehydrogenase يحفز عملية اختزال الأسيتالديهايد الى ايثانول باستعمال الـ NADH المتكون سابقاً :



يوجد أنزيم الكحول ديهايدروجينيس في خلايا الأنسجة الحيوانية كالكبد مثلاً وفي النبات اضافة لوجوده في الخمائر وبعض الكائنات المجهرية الأخرى.
وفي عملية التخمر الكحولي يتبين أيضاً بأن هناك موازنة بين انتاج واستهلاك الـ NADH أي أن محصلة الـ NADH في هذه العملية صفر.

تحولات الطاقة في الأكسدة اللاهوائية والهوائية للسكر

Energetics of anaerobic and aerobic oxidation of suger

في الخلايا اللاهوائية عند تأكسد جزيء واحد من الكلوكوز أو فركتوز أو كالاكتوز الى جزيئي حامض لاكتيك عبر عملية الكلايكوليسيس (أو الى جزيئي كحول بوساطة التخمر الكحولي) فإن هناك استهلاك جزيئين وانتاج أربع من الـ ATP. وهذا يعني أن محصلة انتاج الطاقة في نهاية هذه العملية هي جزيئتان ATP لكل جزيء هيكسوز متأكسد:

$$\underset{\text{كلوكوز}}{\text{glucose}} + 2\,ADP + 2p_i \longrightarrow \underset{\text{لاكتات}}{2\,\text{lactate}} + 2\,ATP + 2\,H_2O$$

وفي الخلايا الهوائية، مثل خلايا القلب والرئة في الحيوان حيث يكون التزود بالاوكسجين وفيراً، فإن سكر الهيكسوز يتأكسد الى جزيئي بايروفات عبر عملية الكلايكوليسيس مكوناً بهذا جزيئي NADH وجزيئي ATP (شكل 11–1). وحيث ان عملية الكلايكوليسيس تحصل في السايتوبلازم، لذا فإنه ينبغي لـ NADH الناتج ان ينتقل الى الميتوكوندريا كي تحصل له عملية الاكسدة والفسفرة التأكسدية (الفصل 10 – III,II). غير ان الـ $NADH, NAD^+$ كلاهما لايستطيعان النفاذ خلال غشاء الميتوكوندريا. لكنه يوجد مساران لهذه الغاية، مسار أو مكوك shuttle كليسيرول 3– فوسفات المبين في شكل (10–9–C–) حيث يستعمل الكليسيرول –3– فوسفات لايصال زوج الالكترونات من الـ NADH الموجود في السايتوبلازم الى الميتوكوندريا وهناك يتأكسد الكليسيرول –3– فوسفات الى ثنائي (داي) هيدروكسي اسيتون فوسفات بوساطة الأنزيم كليسيرالديهايد –3– فوسفات ديهايدروجينيس glycerol phosphate dehydrogenase، مختزلاً بذلك الـ FAD الى $FADH_2$ وبهذا فإن كل جزيء NADH سايتوبلازمي يتأكسد بهذه الطريقة، يؤدي الى توليد جزيئتين ATP

وهناك مسار المالات حيث يستخدم المالات في نقل زوج الالكترونات الى داخل الميتوكوندريا وحالما يدخل المالات في الميتوكوندريا فإنه يختزل الـ NAD^+ الى NADH في حين يتأكسد هو بدوره الى اوكسالواسيتات وبهذا فإن الـ NADH الناتج يتأكسد بوساطة الـ NADH ديهايدروجينيس ليولد ثلاثة جزيئات ATP. وبذا فإن اكسدة كل جزيء NADH سايتوبلازمي، بهذا المسار يؤدي الى تكوين ثلاثة جزيئات ATP.

وبما ان كلا المسارين يمكن ان يحصلا، لذا فإن كل جزيء NADH سايتوبلازمي ناتج من عملية الكلايكوليسيس (انحلال السكر) في الانسجة الهوائية يمكن ان يولد جزيئين او ثلاثة من الـ ATP، وبهذا فإن عدد جزيئات الـ ATP الناتجة من اكسدة الكلوكوز الى بايروفات عبر الكلايكوليسيس في الانسجة الهوائية تكون ستة أو ثماني جزيئات ATP.

وفي الوقت نفسه فإن البايروفات في هذه الخلايا الهوائية يتحول الى اسيتايل $-CoA$ بتحفيز الأنزيم بايروفات ديهايدروجينيس (الفصل 10–II). وبهذا فإن الـ NADH

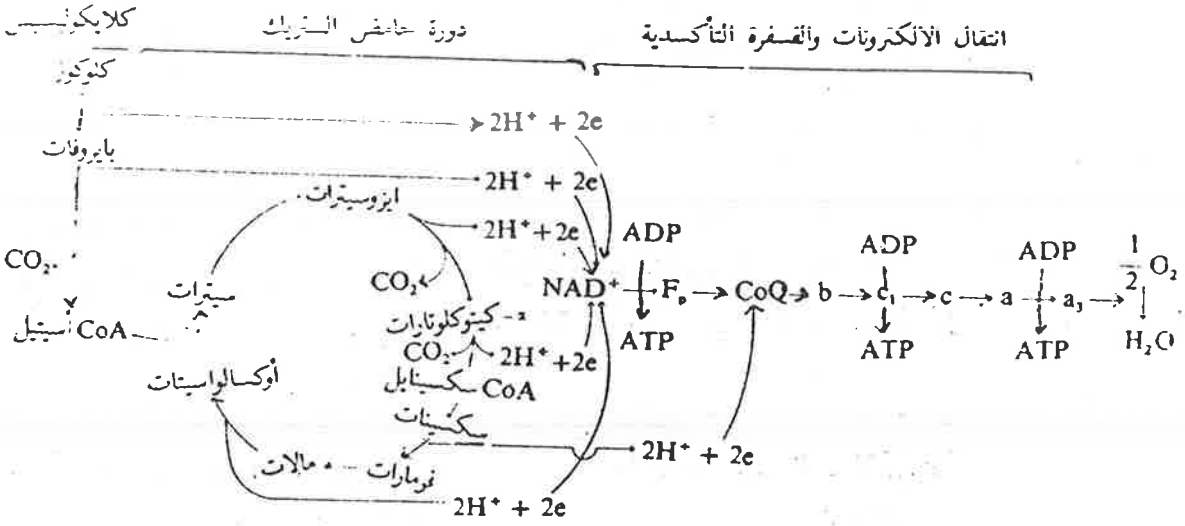
$$CH_3.CO.COO^- + CoASH + NAD^+ \xrightarrow{\text{Pyruvate dehydrogenase}} CH_3.CO.S\text{-}CoA + NADH + H^+ + CO_2$$

بايروفات — بايروفات ديهايدروجينيس — أسيتايل مرافق الأنزيم A

الناتج من هذه العملية سيؤدي الى توليد ستة جزيئات ATP (3 × 2) عند تأكسده عبر السلسلة التنفسية (شكل 10–9–E,B). وان الأسيتايل $-CoA$ يتأكسد بدوره عبر دورة حامض الكاربوكسيلي الثلاثي (TCA) (شكل 10–3) لينتج ثلاثة جزيئات NADH وجزيء واحد $FADH_2$. وعند تأكسد كل جزيء NADH عبر السلسلة التنفسية (الفصل 10–III) فإنه يتولد ثلاثة جزيئات ATP. وكذلك عند تأكسد كل جزيء $FADH_2$ عبر السلسلة التنفسية فإنه يتولد جزيئا ATP. وبهذا فإن تأكسد كل جزيء اسيتايل $-CoA$ عبر دورة الـ TCA والسلسلة التنفسية يعطي 12 جزيء ATP (انظر الفصل 10–III,II). وحيث ان تأكسد جزيء الكلوكوز في الانسجة الهوائية بعملية الكلايكولايسيس يولد جزيئي بايروفات وهذه بدورها تنتج جزيئي اسيتايل $-CoA$، لذا فإن جزيء [illegible] الناتجة من [illegible] عبر دورة الـ

$$\underset{\text{حامض بايروفيك}}{CH_3.CO.COOH} + \frac{5}{2}\ O_2 + 15ADP + 15P_i \longrightarrow 3CO_2 + 2H_2O + 15ATP$$

وبهذا يكون المجموع الكلي لجزيئات الـ ATP الناتجة من الاكسدة الهوائية للكلوكوز عبر عملية الكلايكوليسيس هي 36 أو 38 جزيئة (انظر شكل 11 - 2)



الكلايكوليسيس : مرتان عملية فسفرة بمستوى مادة الأساس - 2 ATP = 2 ATP

فسفرة تأكسدية للـ NAD $2 \times [2H^+ + 2e]$ = 6 ATP

بايروفات ← اسيتايل CoA : فسفرة تأكسدية للـ NAD $2 \times [2H^+ + 2e]$ = 6 ATP

دورة حامض الستريك:

- فسفرة تأكسدية للـ NAD $3 \times 2[2H^+ + 2e]$ = 18 ATP
- فسفرة تأكسدية للـ FAD $2 \times 1[3H^+ + 2e]$ = 4 ATP
- مرتان عملية فسفرة بمستوى مادة الأساس = 2 ATP

المجموع : 38 ATP

شكل (11-2) المدم الحياتي للكلوكوز، عملية انتقال الألكترونات والفسفرة التأكسدية ومجموع جزيئات ATP الكلية الناتجة

ومن هذا يتبين بأن تأكسد الكلوكوز الى حامض اللاكتيك بعملية الكلايكوليسيس يؤدي [illegible] قد تفي بحاجة الخلايا اللاهوائية محدودة النشاط غير انه في الخلايا الهوائية حيث تكون

فعالياتها متنوعة ودائمية الاستمرار فإن حاجتها الى الطاقة كبيرة وبهذا فإن تأكسد الكلوكوز الى بايروفات بوساطة الكلايكوليسيس يكون عملية تمهيدية يتم بعدها الحصول على المزيد من الطاقة من خلال الأكسدة الهوائية للبايروفات الى CO_2 و H_2O عبر دورة الـ TCA والسلسلة التنفسية حيث يحصل على (36 او 38 جزيئ ATP لكل جزيئ كلوكوز متأكسد هوائياً).

اهمية المركبات الوسطية للكلايكوليسيس في عمليات التكوين الحياتي المختلفة

تستخدم بعض المركبات الوسطية للكلايكوليسيس في التكوين الحياتي لمكونات خلوية اخرى. مثل المركب 3,1 ثنائي (داي) هيدروكسي اسيتون فوسفات (شكل 11–1)، الذي يكون قابلاً للتحول الى كليسيرول –3– فوسفات بوجود الأنزيم كليسيرول– فوسفات ديهايدروجينيس والـ NADH (شكل 10–9–C) ويعمل الكليسيرول فوسفات هذا كمركب وسطي في التكوين الحياتي لمركبات ثلاثي اسيل– كليسيرول triacyl-glycerol او الدهون المتعادلة (الفصل 12). ان عملية تحول الكاربوهيدرات الى دهون، وجدت في الحيوانات التي يكون غذاؤها غنياً بالكاربوهيدرات.

في النبات والحيوان يتحول حامض 3– فوسفوكليسيريك (شكل 11–1) الى الحامض الأميني سيرين وهذا بدوره يمكن ان يتحول الى الكلايسين والسايستيين. وهكذا فإن الهيكل الكاربوني لهذه الأحماض الأمينية يمكن اشتقاقه من الكاربوهيدرات وبهذا ليس هناك ضرورة لتوفر هذه الأحماض الأمينية في الغذاء الحيواني (الفصل 5 و 13).

في النبات والكائنات المجهرية فإن فوسفواينول بايروفات عند تكثيفه مع ايرايثروز –4– فوسفات erythrose–4–phosphate المتكون من مسار بينتوز فوسفات pentose phosphate pathway (مبين هذا المسار بشكل 11-3) ينتج حامض شيكيميك shikimic acid وحامض شيكيميك هذا يعمل مركباً وسطياً في التكوين الحياتي للاحماض الأمينية الاروماتية، فينايل الأنين، تايروسين وتريبتوفان (انظر شكل 10–1). ولا يستطيع الحيوان تكوين حامض الشيكيميك. لذا فإن هذه الاحماض الأمينية المذكورة يجب ان تكون متوفرة في غذاء الحيوان (الفصل 5 و 13).

والمثال الآخر بهذا الصدد هو حامض بايروفيك حيث يستطيع هذا المركب المشاركة في

المركب الوسطي في دورة حامض السيتريك (TCA) (الفصل 10– 11).

مصير البايروفات Fate of Pyruvate

إن مسار تكوّن البايروفات من الكلوكوز (شكل 11-1) يكون متشابهاً في جميع الكائنات الحية ،ولكن مصير البايروفات لتوليد الطاقة الأيضية metabolic energy يكون مختلفاً. وبصورة عامة ، وكما بينا هذا سابقاً هناك ثلاث إتجاهات للبايروفات :

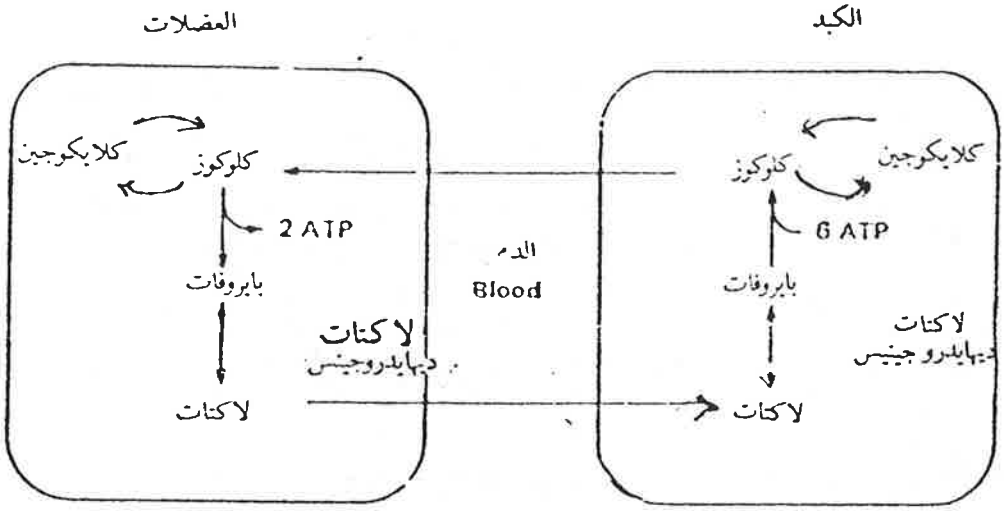
١- تحول البايروفات الى إيثانول ضمن عملية التخمر الكحولي (الفصل 11) ، والتي تحصل في عدد من الكائنات المجهرية والخميرة ، وفي معزل من الهواء.

$$\text{بايروفات} \xrightarrow[\text{ديكاربوكسيلس}]{} \text{أسيتالديهايد} \xrightarrow{NADH + H^+ \; NAD^+} \text{إيثانول}$$

٢- تحول البايروفات الى لاكتات ضمن عملية الكلايكولايسيس ، والتي تحصل في عدد من الكائنات المجهرية وفي خلايا الكائنات الحية الراقية ، مثل ، الخلايا في أعماق العضلة ، حيث التزود بالاوكسجين يكون شحيحاً.

$$\text{بايروفات} \xrightarrow[\text{لاكتات ديهايدروجينس}]{} \text{لاكتات}$$
$$NADH + H^+ \; NAD^+$$

وعندما يكون ثمة نشاط عضلي كبير فإن كمية الاوكسجين في العضلات تكون قليلة بحيث لا يمكن أن تصل بسرعة الى المايتوكوندريا لأكسدة NADH الناتج من مسار الكلايكولايسيس. في هذه الحالة فإن اللاكتات ديهايدروجينيس من نوع M_4 ، يحول كمية عالية من البايروفات الى لاكتات ، وهذا بدوره ينتقل عن طريق الدم الى الكبد. وفي الكبد يتحول اللاكتات الى بايروفات ، ومن ثم الى الكلوكوز بعملية توليد السكر Gluconeogenesis ويدخل الكلوكوز مرة اخرى عن طريق الدم الى العضلات وتدعىٰ هذه العملية بدورة كوري Coricycle والتي تسمح للعضلات بأن تؤدي وظيفتها بمعزل عن الهواء ، وكما موضح في الشكل (11-2- ب)



الشكل (11-2- ب) دورة كوري (او دورة حامض اللاكتيك)

٣- تحول البايروفات الى اسيتايل مرافق الأنزيم – A

إن جزءاً قليلاً من الطاقة يتحرر من تحول البايروفات الى إيثانول أو لاكتات، لاهوائياً. أما الجزء الأكبر من الطاقة، فيمكن الحصول عليه من أكسدة البايروفات هوائياً، عن طريق دورة كريبس وسلسلة نقل الالكترونات. حيث يدخل البايروفات دورة كريبس بعد تحوله الى أسيتايل– CoA (انظر الفصل III,II – 10):

$$\text{بايروفات} + NAD^+ + CoA - SH \xrightarrow[\text{ديهايدروجينس}]{\text{بايروفات}} CoA - \text{أسيتايل} + CO_2 + NADH + H^+$$

مسار بينتوز– فوسفات **pentose-phosphate pathway**

مسار بينتوز– فوسفات سمي بهذا لكون الريبوز فوسفات احد نواتج هذا المسار ويطلق عليه ايضاً مسار هيكسوز– احادي فوسفات hexose monophosphate shunt بسبب كون الكلوكوز –6– فوسفات المركب الأولي لهذا المسار وكذلك يسمى بمسار فوسفوكلوكونات phosphogluconate pathway لكون 6– فوسفوكلوكونات احد المركبات الوسطية له. (شكل 11-3)

وهذا مسار بينتوز– فوسفات طريقا آخر لأكسدة السكريات والأغراض الرئيسة لهذا

1 – انتاج ريبوز –5– فوسفات اللازم للتكوين الحياتي للنيوكليوتيدات والأحماض النووية.

2 – انتاج الـ NADPH كعامل مختزل في التكوين الحياتي للأحماض الدهنية ومركبات الستيرويد وغيرها وفي المحافظة على ابقاء الكلوتاثيون الموجود في كريات الدم الحمر بشكله المختزل (الفصل الخامس).

3 – تحويل السكر السداسي الى سكر ثلاثي، رباعي، خماسي أو سداسي آخر أو سباعي.

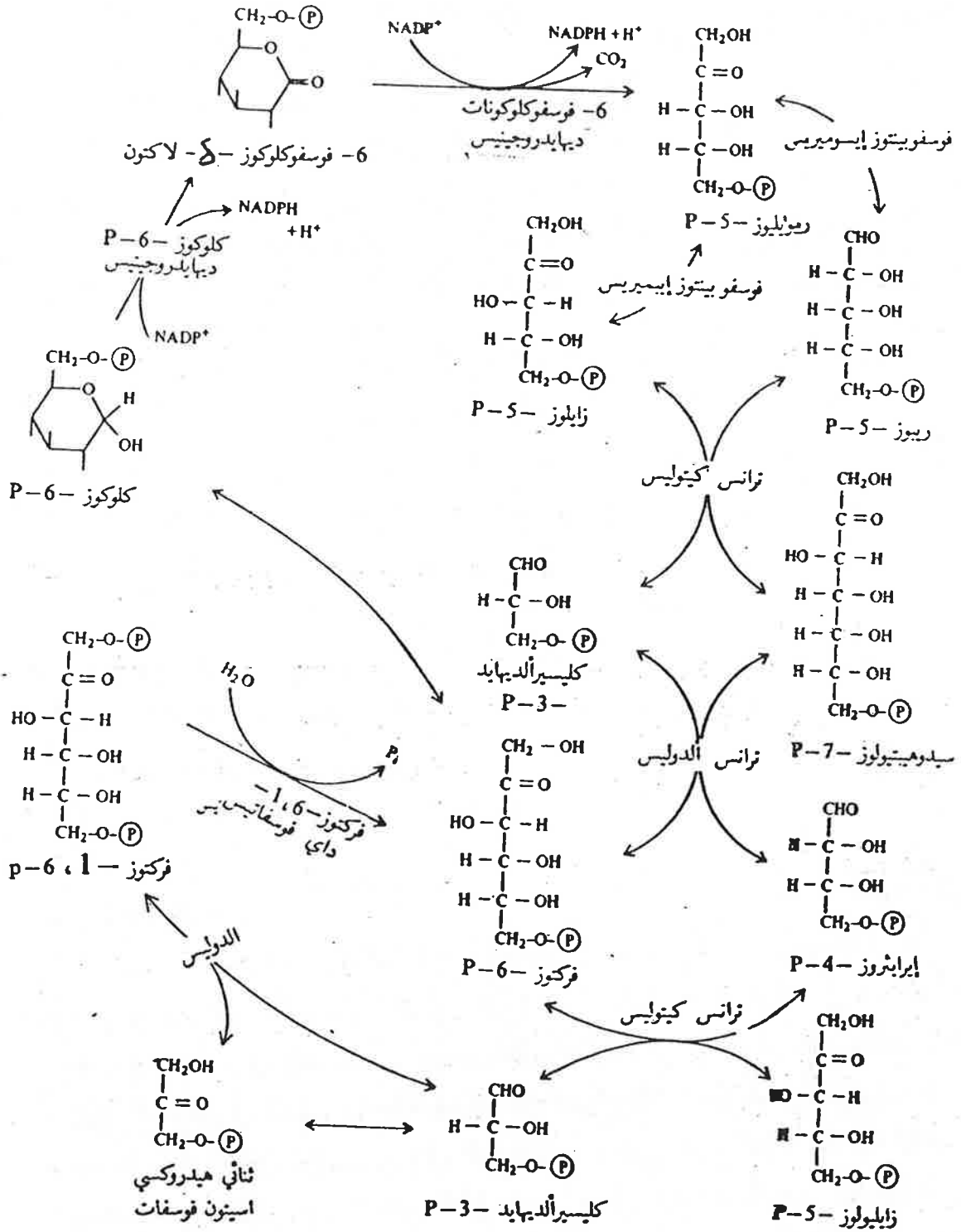
4 – المشاركة في تكوين الكلوكوز من ثاني اوكسيد الكاربون في التفاعل المظلم لعملية التركيب الضوئي (وسيبين هذا فيما بعد (شكل 11-8)

يتأكسد الكلوكوز بمسار بينتور– فوسفات بصورة رئيسة في الخلايا التي تعمل بنشاط على تكوين الأحماض الدهنية ومركبات الستيرويد، كما في الكبد والغدة اللبنية والانسجة الدهنية وقشرة الغدة الأدرينالية (انظر الفصل 15). في حين يكون هذا المسار مفقوداً في العضلات الهيكلية.

في التفاعل الأول لهذا المسار (شكل 11–3) يعمل أنزيم كلوكوز –6– فوسفات ديهايدروجينيس glucose–6– phosphate dehyclrogenase على أكسدة كلوكوز –6– فوسفات الى 6– فوسفوكلوكونولاكتون phosphogluconolactone –6 منتجاً بهذا NADPH. ثم يتحلل الأخير بفعل أنزيم لاكتونيس lactonase الى الحامض 6– فوسفوكلوكونيك phosphogluconic acid –6، وأحياناً يحدث هذا التحلل تلقائياً. ويتحول هذا الحامض الى البينتوز، ريبيولوز –5– فوسفات بفقدان جزيئ CO_2. وذلك بتحفيز الأنزيم حامض –6– فوسفوكلوكونيك ديهايدروجينيس 6– phos-phogluconic acid dehydrogenase، منتجاً بهذا جزيئ NADPH آخر. وبتحفيز الأنزيم فوسفوريبو ايزوميريس phosphoriboisomerase فإنه يتحول الريبيولوز –5– فوسفات الى ريبوز –5– فوسفات. وفي بعض الخلايا ينتهي مسار الفوسفوكلوكونات عند هذه النقطة، فتكون المعادلة الكلية لهذا:

$$\text{Glucose–6–phosphate} + 2NADP^+ \longrightarrow \text{D–ribose–5–phosphate} + CO_2 + 2NADPH + 2H^+$$

كلوكوز –6– فوسفات



شكل (11 - 3) مسار بينتوز- فوسفات

ويمكن ان يستمر مسار الفوسفوكلوكونات تحت ظروف اخرى ، وبهذا فإن بينتوز 5 – فوسفات يعاني تحولات اخرى بوساطة انزيمين آخرين هما ترانس كيتوليس transketolase وأنزيم ترانس ألدوليس. وكما هو مبين في شكل (11 – 3) فإن هذه التفاعلات مع أنزيمات مسار الكلايكوليسيس يمكنها تحفيز عمليات التحول العكسية للسكريات ذات ثلاث أو أربع أو خمس أو ست أو سبع ذرات كاربون. وذلك بالنقل العكسي لمجموعات تحوي ذرتي كاربون (كلايكو ألديهايد) أو ثلاث ذرات كاربون (ثنائي هيدروكسي اسيتون) .

ويتولد في هذا المسار اثنان من المركبات الوسيطية لعملية الكلايكوليسيس (شكل 11 – 3) . ويستطيع أيضاً مسار الفوسفوكلوكونات أن يقوم بالاكسدة الكاملة للمركب كلوكوز – 6 – فوسفات ويحوله الى CO_2 بوساطة سلسلة معقدة من التفاعلات التي تؤكسد ست جزيئات من كلوكوز 6 – فوسفات الى ست جزيئات من الريبيولوز – 6 – فوسفات و CO_2 . وتتولد بعد ذلك خمس جزيئات كلوكوز 6 – فوسفات مرة ثانية من الست جزيئات ريبيولوز – 5 – فوسفات والمعادلة الكلية لهذا :

$$6\,\text{Glucose}-6-\text{phosphate} + 12\,\text{NADP}^+ \longrightarrow 5-\text{glucose}-6-\text{phosphate}$$

كلوكوز – 6 – فوسفات كلوكوز – 6 – فوسفات

$$+ 6\,CO_2 + 12\,\text{NADPH} + 12\,H^+ + P_i$$

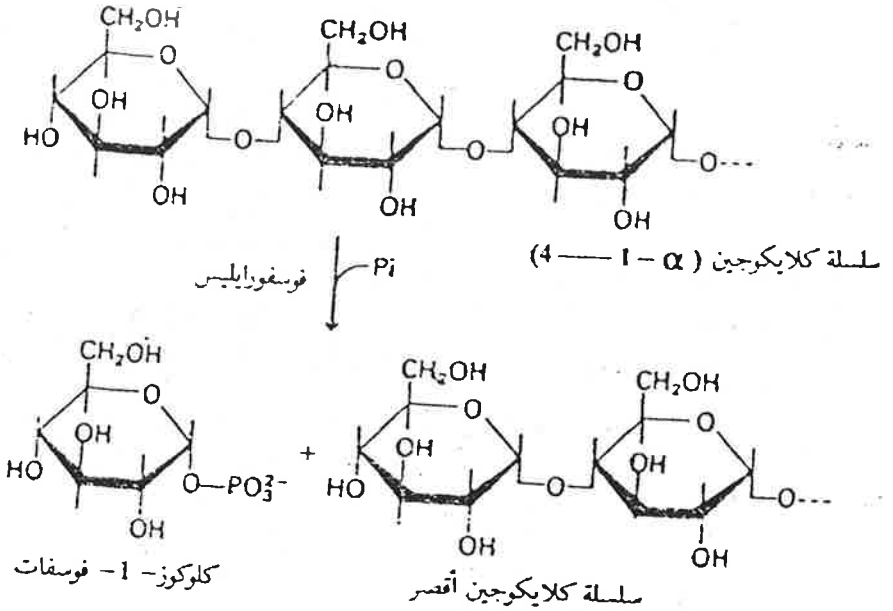
Glycogenolysis

تحلل الكلايكوجين

تحلل الكلايكوجين (الكلايكوجينولايسيس) معناه تكسير (تفكك ، هدم) الكلايكوجين (في الكبد والعضلات) الى وحدات كلوكوز، في الكبد أو الى كلوكوز – 6 – فوسفات ، في العضلات . حيث ينطلق الكلوكوز من الكبد الى الدم وذلك لرفع مستوى الكلوكوز في الدم ، في حالة هبوطه أثناء الصيام مثلاً . بينما يدخل كلوكوز – 6 – فوسفات مسار الكلايكولايسيس (في العضلات) لغرض تحرير الطاقة اللازمة لتقلص العضلات . وفي الكبد فإن التفاعل الأولي يحصل بفعل أنزيم كلايكوجين فوسفورايليس Glycogen phosphorylase ، حيث يهاجم الآصرة $\alpha - 1 \text{ —— } 4$ الكلايكوسيدية للنهاية غير المختزلة لسلسلة الكلايكوجين ، فينتج بهذا ، كلوكوز – 1 – فوسفات ، شكل

الكلايكوجين ، فوسفورايليس ، [illegible]

(تنظيم) هورموني الإبينيفرين epinephrine وكلوكاكون glucagon (انظر فصل 15).



شكل (11 – 4 – أ) إنتاج كلوكوز – 1 – فوسفات من تحلل الكلايكوجين بفعل أنزيم فوسفور ايليس

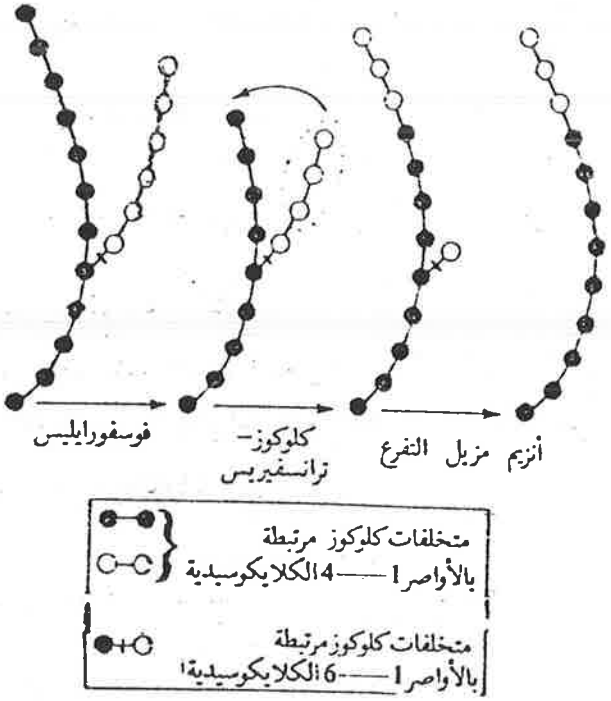
ويوجد أنزيم فوسفورايليس هذا بشكلين ، الشكل الفعال فوسفورايليس a ، Phos-phorylase a وشكل غير فعّال فوسفورايليس b . ويتحول فوسفورايليس b الى الشكل الفعّال بوساطة الـ ATP وأيون Mg^{+2} وبفعل أنزيم فوسفورايليس b كينيس phos-phorylase b kinase كما في المعادلة التالية :

$$2\ \text{Phosphorylase b} + 4\ \text{ATP} \xrightarrow[\text{حلقي-5 ، 3AMP}]{\text{كينيس ، } Mg^{+2}} \text{Phosphorylase a} + 4\text{ADP}$$

وينشط فوسفورايليس b كينيس بوساطة 3 – 5 – AMP الحلقي (الفصل 15) . ويتكون الـ 3 – 5 – AMP الحلقي بدوره ، من الـ ATP وبفعل الأنزيم أدينايل سايكليس adenyl cyclase ، حيث ينشط هذا الأنزيم بوساطة هورمونين إبينيفرين وكلوكاكون ، وهكذا فإن هذين الهورمونين يعتبران المنشط غير المباشر للفوسفورايليس المسؤول عن إبتداء عملية تكسير (هدم) الكلايكوجين. ويطلق على سلسلة التفاعلات ، اللازمة لتحويل فوسفورايليس b غير النشط الى فوسفورايليس a النشط ، بتفاعلات التيار cascade reaction (انظر الفصل 15) .

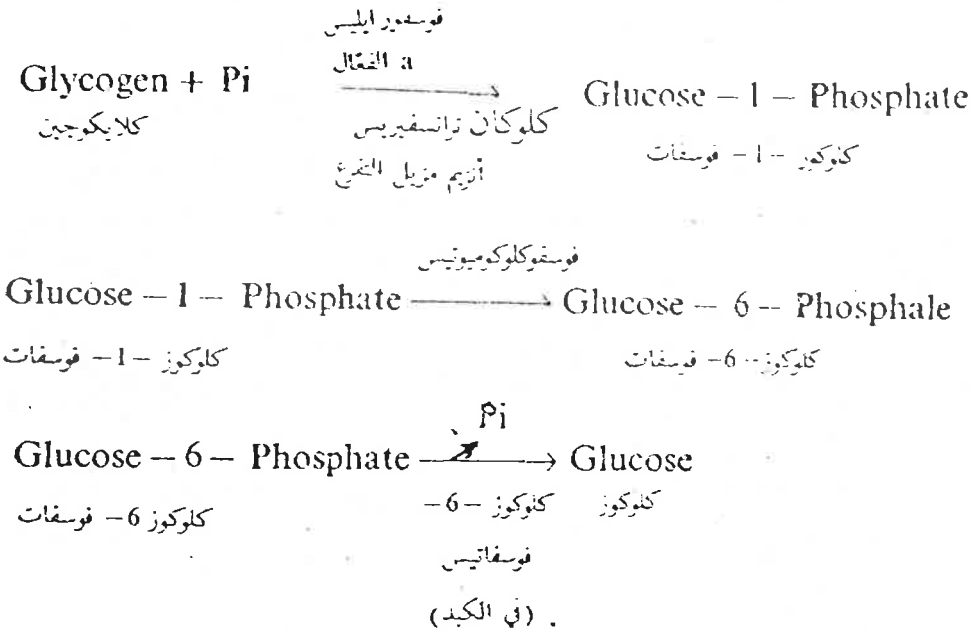
على التالي ، حتى يتبقى أربع

موضح في شكل (11–4– ب). ثم يعمل أنزيم كلوكان ترانسفيريس Glucan transferase ، على نقل ثلاث متخلفات كلوكوسايل glucosyl (وحدة ثلاثية الكلوكوز) الى الفرع الرئيسي للسلسلة وتكوين آصرة α – 1 —— 4 الكلايكوسيدية (حيث تكون هذه الآصرة مهيأة لفعل أنزيم فوسفورايليس. ثم يعمل الأنزيم (الثالث) مزيل التفرع debranching enzyme والذي يسمى أيضاً أمايلو α. – 1 —— 6 – كلوكوسيديس Amylo- α-1 —— 6 – glucosidase ، محللاً آصرة α 1 —— 6 الكلايكوسيدية ، محرراً بذلك وحدة كلوكوز (شكل 11–4– ب).



شكل (11–4– ب) عمل الأنزيمات الثلاث في تحلل سلسلة الكلايكوجين المتفرعة الى كلوكوز – 1 – فوسفات ووحدات كلوكوز

تحول كلوكوز – 1 – فوسفات ، بفعل انزيم فوسفوكلوكوميوتيس Phos phoglucomutase ، الى كلوكوز – 6 – فوسفات . ويكون هذا التفاعل عكسياً. ثم ينزيم كلوكوز 6 – فوسفاتيس glucose-6-phosphatase على تحلل كلوكوز – 6 – فوسفات الى الكلوكوز. إن أنزيم كلوكوز – 6 – فوسفاتيس ، يكون فعّالاً في الكبد (وكذلك في الكلية) ولكنه ليس موجوداً في العضلة (حيث أن دور الكلايكوجين في الكبد يختلف عنه في العضلة). ويبين الشكل (11–5) خطوات العملية الكلية لتحلل الكلايكوجين.



شكل (11 – 5) خطوات العملية الكلية لتحلل الكلايكوجين

Gluconeogenesis تولید الكلوكوز (كلوكونيوجينيسيس)

توليد الكلوكوز معناه تكوين كلوكوز جديد من مركبات أولية غير كاربوهيدراتية مثل الكليسيرول. اللاكتات. أحماض – α كيتو. بايروفات وأوكسالو أسيتات (انظر شكل (11 – 4).

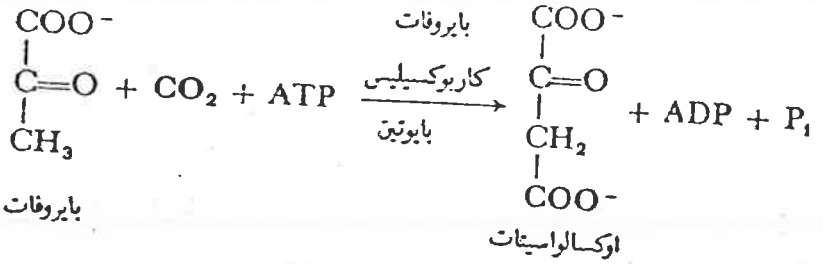
يعد الكلوكوز مادة الوقود الأساسية لعمل الدماغ والهيكل العضلي. وأثناء الصيام فإن الكبد لديه كلايكوجين مخزون يكفي لتزويد الجسم بالكلوكوز لفترة 12 – 24 ساعة. وفي حالات الانقطاع عن الطعام فترات اطول فإن مصدر الكلوكوز يجهز عبر عملية توليد السكر من الكليسيرول (المشتق من تحلل الكليسيريدات الثلاثية فصل 4و12) ومن احماض α – كيتو (المشتقة من الهدم الحياتي للأحماض الأمينية (الفصل 4و13). وتحدث عملية تكوين الكلوكوز في الكبد والكليتين وفي الخلايا الظهارية epithelium للامعاء، حيث توجد في هذه الأعضاء الأنزيمات الخاصة اللازمة لعملية توليد الكلوكوز.

إن المسار الرئيسي لتكوين الكلوكوز من احماض α – كيتو هو مسار تحويل البايروفات الى كلوكوز وهذه هي محصلة معكوس عملية الكلايكوليسيس (انحلال السكر). ومن التفاعلات الاحدى عشر للكلايكوليسيس يوجد ثمانية منها عكسية وهذا يعني أنها يمكن أن تستعمل في عملية توليد الكلوكوز، غير ان هناك ثلاث تفاعلات للكلايكولايسيس

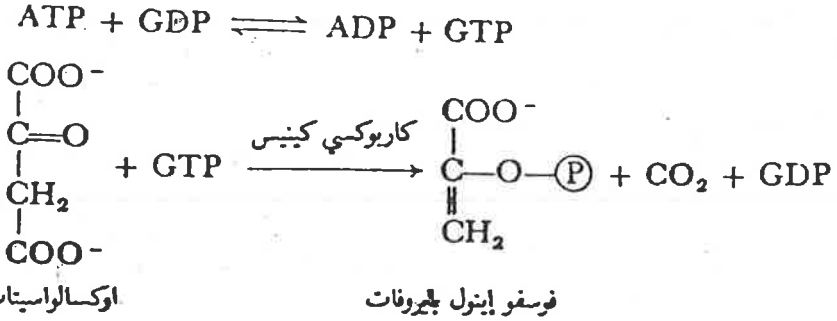
غير عكسية ، لذا توجد تفاعلات جانبية (استعاضية) اخرى لاكمال عملية توليد الكلوكوز.

فهناك تفاعلان جانبيان للاستعاضة عن تفاعل بايروفات كينيس غير العكسي في عملية توليد كلوكوز:

تفاعل محفز بالأنزيم بايروفات كاربوكسيليس pyruvate carboxylase حيث يعمل هذا الأنزيم بوجود البايوتين كمرافق أنزيمي (الفصل 7) على اضافة مجموعة الكاربوكسيل الى البايروفات لينتج أوكسالوأسيتات (OAA). ان بايروفات كاربوكسيليس هو انزيم ألوستيري (منظم) يكون الاسيتايل CoA مؤثراً موجباً (محفزاً) له وهو يقع أيضاً تحت تأثير هورمون الانسولين بصورة غير مباشرة (انظر الفصل 15).



وتفاعل ثان محفز بأنزيم فوسفوانيول بايروفات كاربوكسي كينيس Phosphoenol-pyruvate carboxykinase الذي يعمل على اضافة مجموعة فوسفات وعلى حذف CO_2 من أوكسالو أسيتات لتكوين فوسفوانيول بايروفات (PEP). وهذا التفاعل يتطلب وجود جزيئ GTP ويتكون الأخير من جزيئ ATP:



وهكذا فإن تجنب (الاستعاضة عن) تفاعل بايروفات كينيس (شكل 11 – 1) اقتضى هنا استهلاك جزيئي ATP.

بصورة مشابهة [illegible]

عملية تكوين الكلوكوز هذه ، أنزيم فركتوزداي فوسفاتيس fructose-diphosphatase لحذف مجموعة الفوسفات من الكاربون رقم 1 للفركتوز:

$$\text{Fructose} - 1.6 - \text{diphosphate} + H_2O \longrightarrow \text{Fructose} - 6 - p + p_i$$

فركتوز – 6.1 – ثنائي فوسفات. فركتوز – 6 – فوسفات

ويكون فركتوزداي فوسفاتيس أنزيم الوستيري أيضاً. فإذا كان في الخلية طاقة كافية ، فهذا يعني ان ATP ، NADH ، وسيترات ، موجودة كلها بصورة وافية. بينما يكون الـ AMP,ADP موجودين بصورة شحيحة. ولذا فإن السيترات يحفز أنزيم فركتوزداي فوسفاتيس (مؤثر موجب للأنزيم) مما يدفع بعملية تكوين الكلوكوز للأمام بسرعة كبيرة. وفي الوقت نفسه فإن السيترات ، ATP ، NADH تثبط أنزيم فوسفوهيكسوكينيس. وبهذا تعمل على ابطاء عملية الكلايكوليسيس. ومن جهة اخرى فإنه اذا كان هناك طاقة قليلة في الخلية ، فهذا يعني أن الـ ADP والـ AMP سيكونان موجودين بكثرة بينما ستكون السيترات و ATP والـ NADH موجودة بقلة. وبهذا فإن الـ ADP والـ AMP يعملان على تحفيز الأنزيم فوسفوهيكسوكينيس وبهذا تندفع عملية الكلايكوليسيس الى الأمام بسرعة كبيرة. ويقع الأنزيم المنظم فركتوز داي فوسفاتيس أيضاً تحت تأثير هورمون الانسولين بطريقة غير مباشرة (انظر الفصل 15).

الخطوة التالية لعملية تكوين الكلوكوز هي معكوس تفاعل كلوكوز– فوسفات ايزوميريس glucose-phosphate isomerase. وفيها يتحول الفركتوز – 6 – P الى كلوكوز – 6 – P. ويعقب هذا تفاعل جانبي آخر بدل التفاعل غير العكسي للهيكسوكينيس hexokinase في الكلايكوليسيس .والتفاعل الجانبي الثالث هذا يحفز بأنزيم كلوكوز –6– فوسفاتيس الذي يعمل على ازاحة مجموعة الفوسفات لينتج الكلوكوز:

$$\text{glucose} - 6 - p + H_2O \longrightarrow \text{glucose} + P_i$$

كلوكوز – 6 – فوسفات كلوكوز

والتفاعل الكلي لتحويل البايروفات الى كلوكوز يلخص بما يأتي :

$$2\ \text{pyruvate} + 2\ ATP + 2\ GTP \longrightarrow\longrightarrow 2\ PEP + 2\ ADP + 2GDP + 2P_i$$

بايروفات اديتوسين كوانوسين فوسفوانيول

بايروفات

$$2\,ATP + 2GDP \longrightarrow 2\,ADP + 2\,GTP$$

ادينوسين كوانوسين ادينوسين كوانوسين
تراي فوسفات داي فوسفات داي فوسفات تراي فوسفات

$$P \longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow 2\ (1,3-\text{diphosphoglycerate}) + 2\,ADP$$

ا
تراي

3.1 داي فوسفوكليسيرات

$$\text{phoglycerate}] + 2NADH + 2H^{+} \longrightarrow 2\text{glyceraldehyde}-3P.$$

كليسيرالديهايد -3- فوسفات

$$+ 2\,NAD^{+} + 2P_i$$

$$\text{le}-3-P + 2H_2O \longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow \text{glucose} + 2P_i$$

كلي كلوكوز

المحصلة

$$ATP + 2\,NADH + 2H^{+} + 2H_2O \longrightarrow \text{glucose} + 6\,ADP$$

نيكوتين أميد ادينين
داي نيوكليوتيد (مختزل)

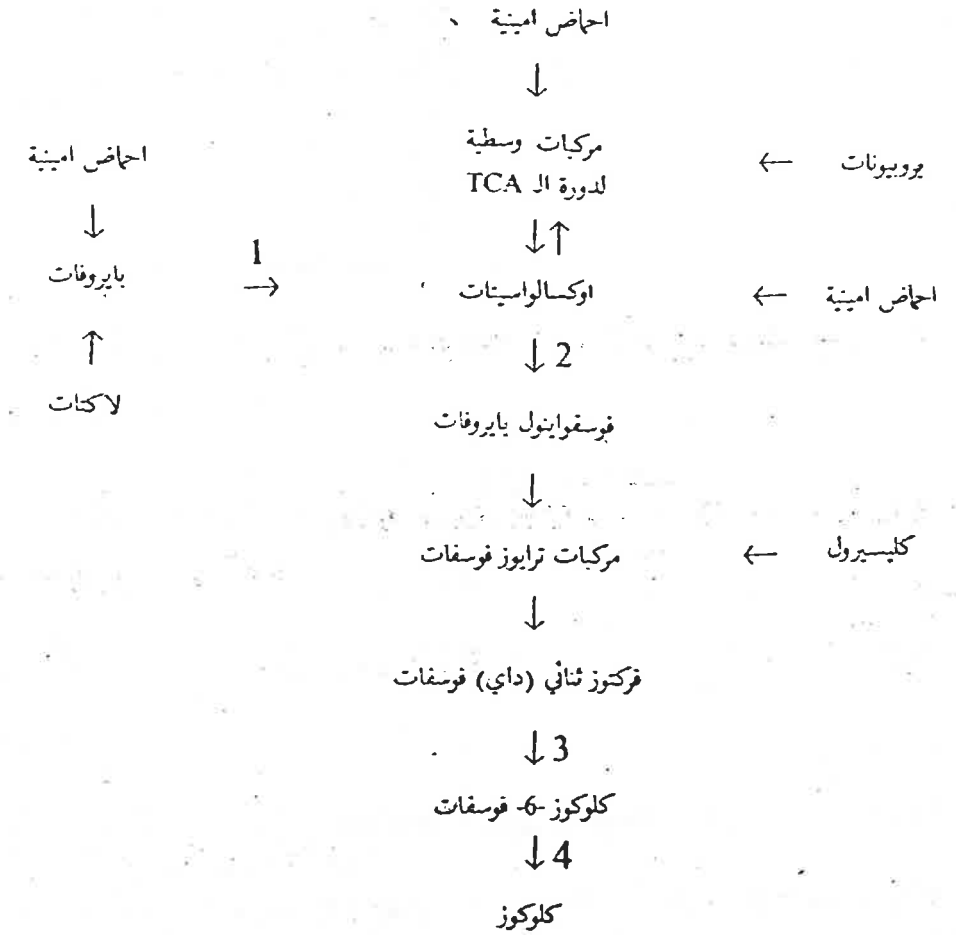
كلوكوز

$$+ 6\,P_i + 2\,NAD^{+}$$

نيكوتين اميد ادينين
داي نيوكليوتيد
(مؤكسد)

ومن هذا يتبين بأن عملية توليد جزيئ الكلوكوز من البايروفات تـ
ATP وجزيئي NADH في حين أن معكوس العملية يعني انحلال ج
الكلايكوليسيس، ينتج جزيئي ATP وجزيئي NADH.
أما عملية توليد الكلوكوز من الكليسيرول (المشتق من تحلل الكا
(انظر شكل 11–6) فإنه يبتدأ بعملية فسفرة الكليسيرول لتحويله
بتأكسد الأخير الى ثنائي (داي) هيدروكسي أسيتون فوسفات
10–9–C) وهكذا يمر DHAP بمعكوس خطوات عملية الكلايك
كل من هيكسوزداي فوسفاتيس وكلوكوز –6– فوسفاتيس للتـ
بدلاً من التفاعلين غير العكسيين للكلايكوليسيس (تحلل السكر

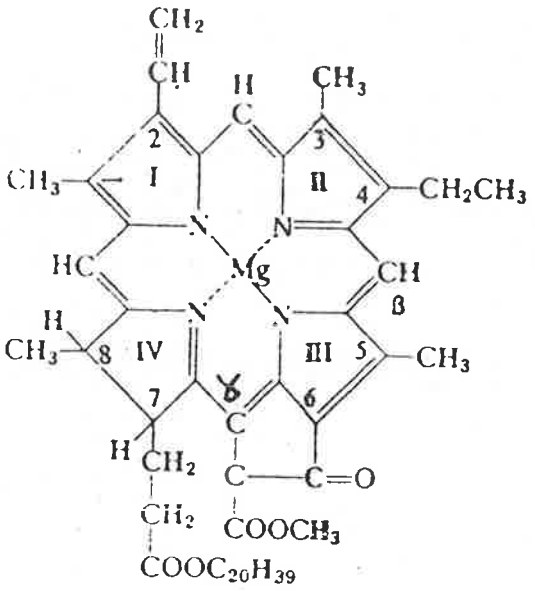
وهناك أحماض أمينية يطلق عليها بالأحماض الأمينية الكلوكوجينية او الكلايكوجينية glucogenic or glycogenic (الفصل 13) وذلك بسبب قابليتها للتحول الى كلوكوز عبر عملية توليد الكلوكوز. إن جميع الأحماض الأمينية الناتجة من البروتين (عدا ليوسين Leucine و لايسين Lysine) تعد أحماضاً أمينية كلوكوجينية. ولكي تدخل مثل هذه الأحماض الأمينية عملية تكوين الكلوكوز، فإنها تتحول أولاً الى بايروفات أو 3– فوسفوكليسيرات او الى احد المركبات الوسطية لدورة الـ TCA (انظر شكل (11-6):



شكل (11–6) المركبات الوسطية الرئيسية في مسارات توليد الكلوكوز.1– بتحفيز أنزيم بايروفات كاربوكسيليس 2– بتحفيز فوسفوانيول بايروفات كاربوكسي كينيس 3– بتحفيز فركتوز داي (ثنائي) فوسفاتيس 4– بتحفيز كلوكوز 6 فوسفاتيس.

التركيب الضوئي Photosynthesis

يتكون الكلوكوز (الكاربوهيدرات) في الخلايا النباتية بصورة رئيسة من ثاني اوكسيد الكاربون والماء بوجود ضوء الشمس وصبغة الكلوروفيل الخضراء (شكل (11-7) بعملية



شكل (11-7) تركيب كلوروفيل a

يطلق عليها التركيب (البناء) الضوئي Photosynthesis وبالأصل، كانت تمثل هذه العملية بالمعادلة الآتية :

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \xrightarrow[\text{كلوروفيل}]{\text{ضوء الشمس}} \underset{\text{كلوكوز}}{C_6H_{12}O_6} + 6\,O_2$$

$$\Delta G = +\,686000\ \text{Cal}\ \text{(سعرة)}$$

في عملية التركيب الضوئي يحول النبات الطاقة الضوئية للشمس الى طاقة كيمياوية لبناء مواد غذائية.

تفاعلات الضوء والظلام للتركيب الضوئي
Light and dark reactions of photosynthesis

تتألف عملية التركيب الضوئي من وجهين : تفاعلات الضوء light reaction والتي تعتمد مباشرة على الطاقة الضوئية وتفاعلات الظلام dark reaction والتي يمكن حدوثها في حالة انعدام الضوء (أي التفاعلات التي لاتحتاج الى وجود الضوء)

تفاعلات الضوء
Light reaction

ان التفاعلات التي تشتمل على تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية تدعى [illegible] هذا يحدث بعملية التصفرة الضوئية

Photophorylation التي تحصل في عضيات البلاستيدات الخضراء (الكلوروبلاست) لخلايا النبات (شكل 1 –2ب). ويمكن تمثيل العملية الرئيسة للفسفرة الضوئية بالمعادلة التالية :

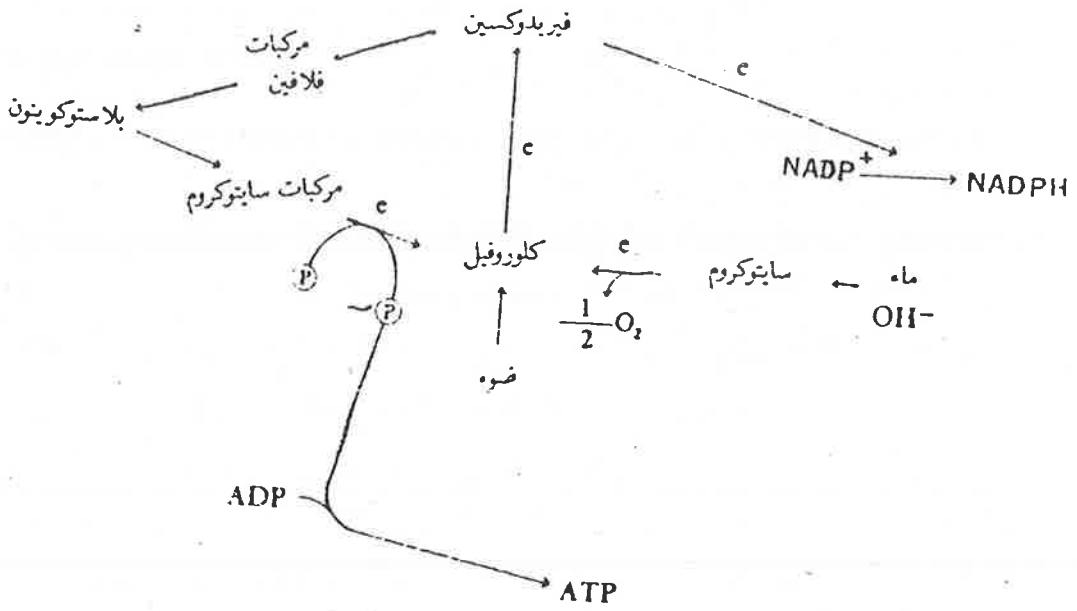
$$H_2O + NADP^+ + Pi + 2ADP \rightarrow \frac{1}{2}O_2 + NADPH + H^+ + 2ATP + H_2O$$

تحفز العملية الكيموضوئية photochemical process بامتصاص الكلوروفيل للضوء. وهذا يجعل جزيء الكلوروفيل في حالة متهيجة (غير مستقرة). حيث يكون هناك عدداً من الإلكترونات الأواصر الثنائية للكلوروفيل قد قفزت من مستوى الطاقة الاعتيادي العائد لها الى مستوى أعلى. أن هذه الالكترونات المتهيجة تسري من الكلوروفيل الى بروتين الفيريدوكسين (الفصل 10 – III) لتعمل بعدها على اختزال الـ $NADP^+$ لتكوين الـ NADPH. كما تسري بعض الالكترونات المتهيجة عبر صبغات الفلافين الى البلاستوكوينون Plastoquinone ومن ثم الى صبغات السايتوكروم وبعدها تعود الى الكلوروفيل ؛ في مستوى الطاقة العائد لها. وخلال هذه الدورة ، تتحرر بعض الطاقة لتصاحب تفاعل الـ ADP مع Pi لتكوين الـ ATP. وتستكمل (تستعاد) الالكترونات التي أستعملت لتكوين الـ NADPH بوساطة تفاعل تقوم فيه أيونات الهيدروكسيل لجزيئات الماء بتكوين اوكسجين جزيئي وتعطي الالكترونات الى الكلوروفيل عبر سلسلة السايتوكروم كما في شكل (11 – 8 – أ). ويستخدم كلاً من الـ NADPH والـ ATP ، المتولد من تفاعلات الضوء هذه ، في اختزال (تثبيت fixation) الـ Co_2 لتكوين الكاربوهيدرات في عملية البناء الضوئي.

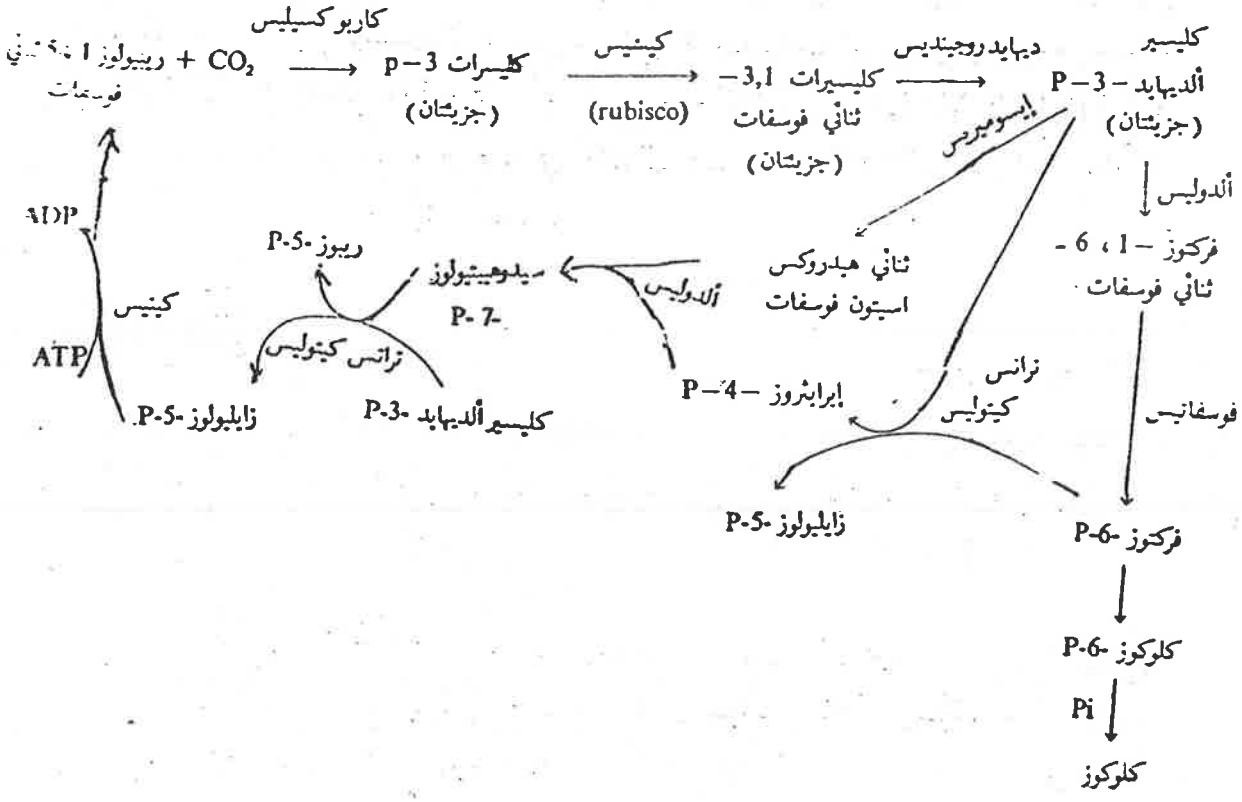
تفاعلات الظلام Dark reaction

إن تفاعلات الظلام لاتحتاج الى وجود الضوء وتشتمل هذه العملية على تثبيت الـ CO_2 لتكوين المركبات الكاربوهيدراتية (الكلوكوز والنشا). ويستخدم كلاً من الـ ATP و NADPH لهذا الغرض. ويمكن توضيح تفاعلات الظلام بالشكل (11 – 8 – ب).

ويبين الشكل (11 – 8 – ب) بأن ريبيولوز – 5,1 – داي فوسفات ، يتفاعل مع CO_2 بفعل أنزيم ، ريبيولوز – 5,1 – داي فوسفات كاربوكسيليس – اوكسيجينيس ribulose-1,5 diphosphate carboxylase-oxygenase (ويدعى ايضاً أنزيم rubisco). لتنتج معقداً يتفكك الى جزيئي حامض كليسيرات 3 فوسفات. ويعتبر



شكل (11–8–أ) تفاعلات الضوء للتركيب الضوئي (P) تعني مجموعة فوسفات ، e تعني الكترون.



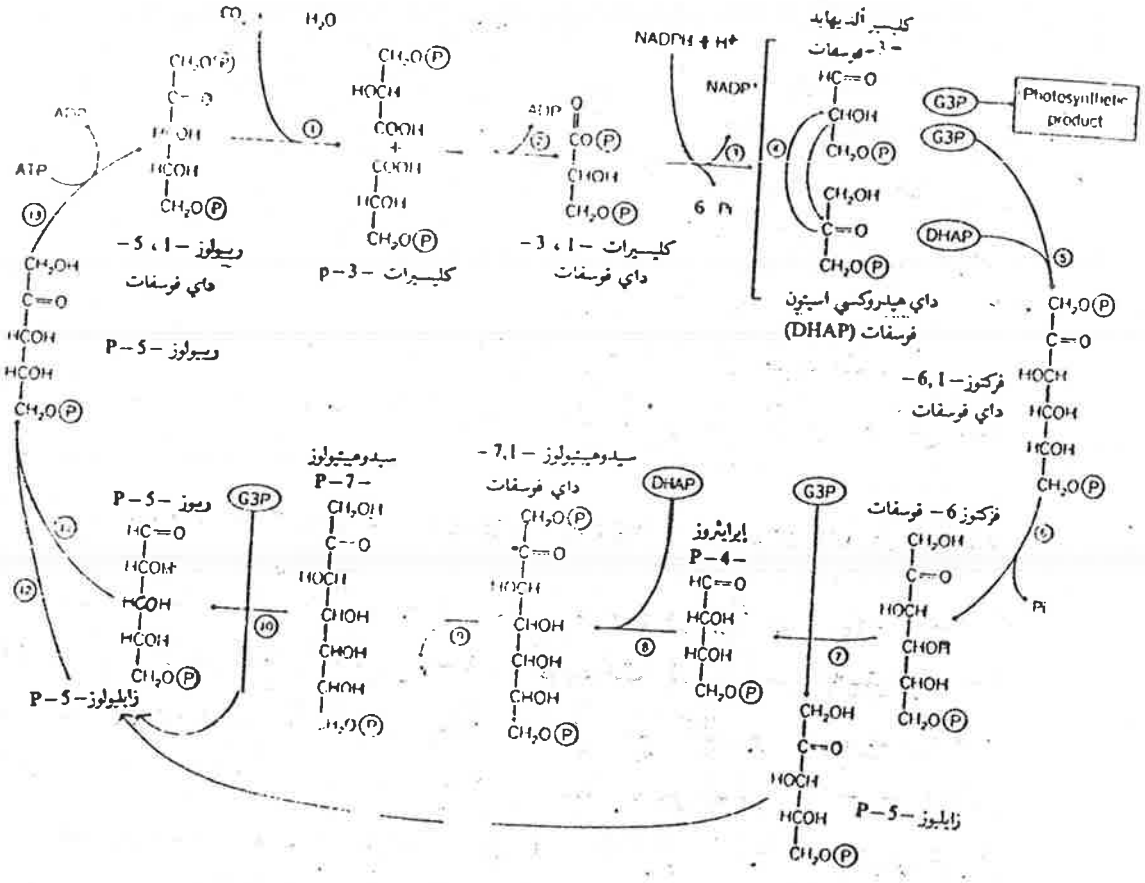
شكل (11–8–ب) تفاعلات الظلام للتركيب الضوئي

هذا التفاعل ، الأساسي الوحيد في هذا المسار، حيث ان بقية تفاعلات هذا المسار، تكون مطابقة أو مشابهة لتفاعلات مسار الكلايكولايسيس ومسار بينتوز فوسفات. وتتحول جزيئتا كليسيرات فوسفات بوساطة الـ ATP (الناتج من تفاعلات الضوء) الى جزئتين كليسيرات – 3, 1 – داي فوسفات ، بفعل أنزيم كليسيرات 3 – فوسفات كينيس glycerate – 3 – phosphate kinase . حيث تحتزل جزيئتي المركب الأخير الى كليسير ألديهايد – 3 – فوسفات ، بوجود الـ NADPH (الناتج من تفاعلات الضوء) وبفعل الأنزيم المتخصص للـNADPH ، كليسير ألديهايد – 3 – فوسفات ديهايد روجينيس NADP – specific glyceraldehyde – 3 – phosphate dehydeogen-ase.وتتحول جزيئتا الكليسيرألديهايد – 3 – P إلى كلوكوز بطريقة معاكسة reversal لعملية الكلايكولايسيس ، وذلك عبر تكوين فركتوز – 6,1 داي فوسفات ، ثم فركتوز – 6 – فوسفات ثم كلوكوز 6 – فوسفات . حيث يتحول الأخير الى كلوكلوز. ويمكن تمثيل تفاعلات الظلام الكلية بالمعادلة التالية :

$$6CO_2 + 12NADPH + 12H^+ + 18ATP + 12H_2O \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 12NADP^+ 18ADP + 18Pi$$

وقد يتحول 3 – فوسفوكليسير الديهايد الى ثنائي (داي) هيدروكسي اسيتون فوسفات (DHAP) الذي يتفاعل مع ايرابثروز – 4 – فوسفات ليكون سيدوهيبتيولوز – 7 فوسفات . sedoheptulose – 7 – p . وهذا يتفاعل مع كليسير الديهايد – 3 – فوسفات ليكون جزيئتي بينتوز هما ، ريبوز – 5 – فوسفات وزايليولوز – 5 – فوسفات. ويمكن ان يتحول هذان المركبان الى ريبيولوز 1 ، 5 ثنائي فوسفات (انظر شكل 11 – 8 – ب). وبهذا فإنه يطلق على هذا المسار بدورة بينتوز فوسفات الاختزالية reductive phosphate pentose cycle (انظر شكل 11 – 8 – جـ). ويتضح هنا العلاقة بين مسار بينتوز– احادي الفوسفات (شكل 11-3) ومسار تفاعلات الظلام وذلك لوجود مركبات ، أنزيمات ومرافقات الأنزيمات (خاصة الـ NADPH) مشتركة بين المسارين . كما ان بعض مركبات ترايوز وتيتروز (سكريدات ثلاثية ورباعية الكاربون) مشتركة الوجود في هذا المسار ومسار تفاعلات الكلايكوليسيس (تحلل السكر) . ان هذا يوضح وجود العلاقات المتشابكة التي تضم المسارات الحياتية للكاربوهيدرات مع بعض.

وقد يتكون الكلوكوز في النبات وفي بعض أنواع البكتريا والأشنات Algae عن طريق دورة الكلايوكسايلات gloxylate كما هو مبين في الفصل (H.10 شكل 10 4) .



شكل (11–8–جـ) دورة بينسون– فوسفات الاختزالية . الأنزيمات المشاركة هي

(1) ريبولوز -1 ، 5- داي فوسفات كاربوكسيليس (2) كليسيرات -p-3 كينيس (3) NADP- كليسيرألديهايد -p-3 ديهايدروجينيس (4) ترايوزفوسفات إيسوميريس

(5) ألدولس (6) فركتوز داي فوسفاتيس (7) ترانسكيتوليس (8) ألدولس

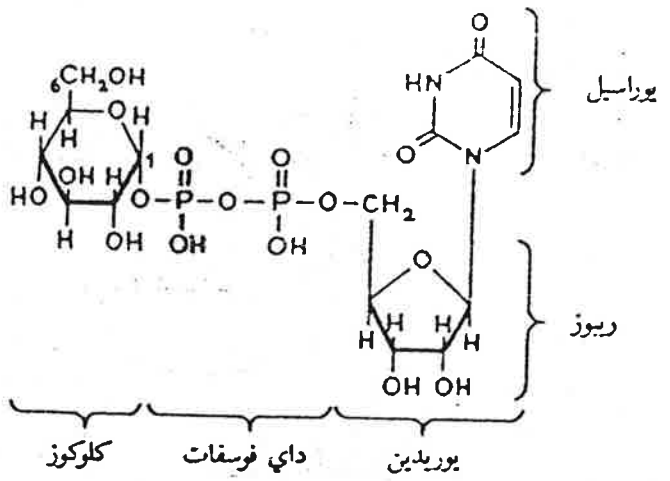
(9) سيدوهيبتيولوز -1 ، 7- داي فوسفاتيس (10) ترنسكيتوليس (11) ريبوز -5- فوسفات ايسوميريس

(12) ريبولوز -5- فوسفات إيبيريس و (13) ريبولوز -5- فوسفات كينيس.

Glycogenesis

توليد الكلايكوجين

ان عملية توليد الكلايكوجين (كلايكوجينيسيس glycogenesis) ، من وحدات الكلوكوز تحصل بصورة رئيسية في الكبد والعضلات. وهي ليست معكوس لعملية تحلل الكلايكوجين. وتشترك خمس انزيمات في هذه العملية ، ففي الخطوة الاولى ، حيث يتحول الكلوكوز الى كلوكوز – 6 – فوسفات بفعل انزيم هيكسوكينيس hexokinase ، ويتحول الكلوكوز – 6 – فوسفات الى كلوكوز – 1 – فوسفات بفعل الانزيم فوسفو – كلوكوميوتيس phosphoglucomutase . ثم ينشط الكلوكوز – 1 – فوسفات باتحاده مع يوريدين تراي فوسفات uridine triphosphate (UTP) ليكون المركب الفعال ، يوريدين داي فوسفات – كلوكوز Uridine diphosphate glucose (UDPG) وبايروفوسفات ، وذلك بفعل الانزيم UDPG – بايروفوسفور ايليس – UDPG pyrophosphory lase شكل (11 – 9 – أ – i و 11 – 9 – أ – ii) .

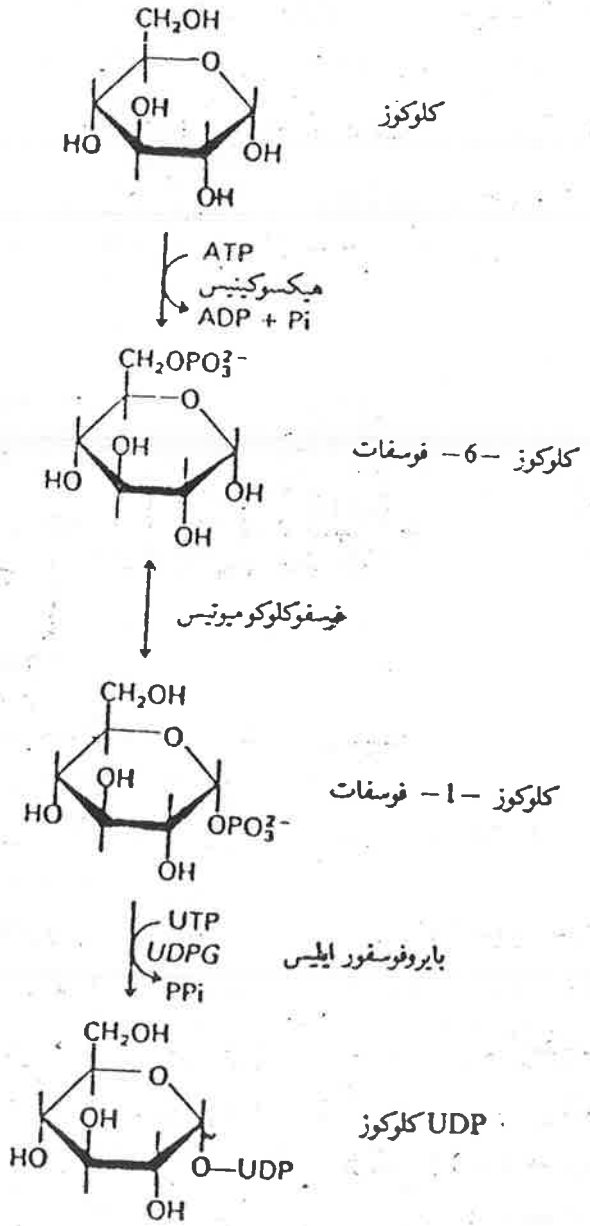


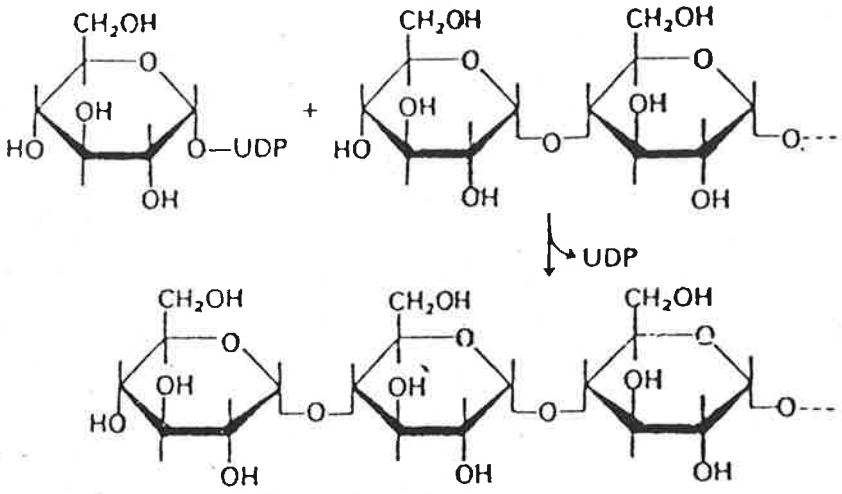
شكل (11 – 9 – أ – i) التركيب الكيمياوي لـ يوريدين داي فوسفات كلوكوز UDPG .

إن جزيئات الكلوكوز المنشطة والتي هي بشكل يوريدين داي فوسفات – كلوكوز (UDPG) ، تعد المادة الاولية لبناء الكلايكوجين حيث ترتبط وحدة الكلوكوز لل UDPG مع وحدة كلوكوز، من النهاية غير المختزلة ، لسلسلة الكلايكوجين المراد استطالتها (السلسلة البادئة Primer) وذلك بفعل انزيم كلايكوجين سينثيس glycogen synthase الواقع تحت تأثير هورمون الابينيفرين (فصل 15)(شكل 11 – 9 – ب). ويعمل انزيم التفرع Branching enzyme (amylo(1— 4)—→ (1 – 6)transglucosidase) على تكوين الاصرة 1 ——→ 6 الكلايكوسيدية الضرورية للتركيب التفرعي للكلايكوجين (شكل 11 – 9 – جـ). وتتضمن العملية نقل ست او سبع مخلفات

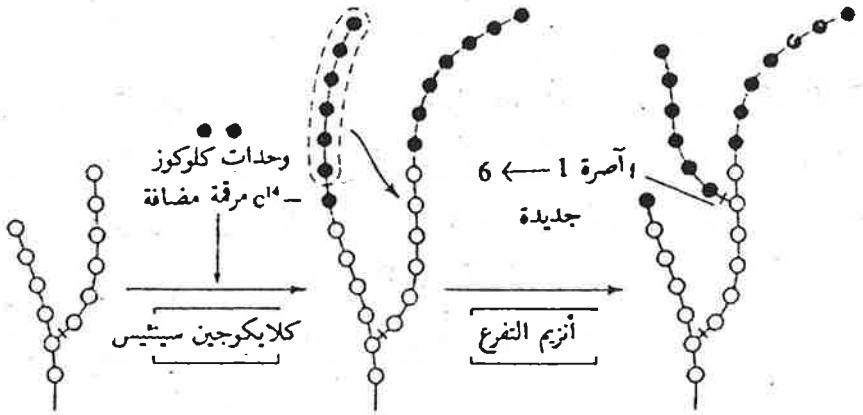
كلوكوز من سلسلة الى اخرى ، (شكل 11–9– د). وبهذه الطريقة يمكن استطالة سلسلة الكلايكوجين المراد بنائه ، باضافة وحدات كلوكوز على التتالي. يتم استهلاك جزئتين ATP ، لاضافة وحدة كلوكوزواحدة ، الاولى في بناء كلوكوز6– فوسفات والثانية تستخدم في اعادة توليد UTP المستهلك في هذه العملية ، وكما في المعادلة التالية :

$$UDP + ATP \underset{\leftarrow}{\rightarrow} UTP + ADP$$



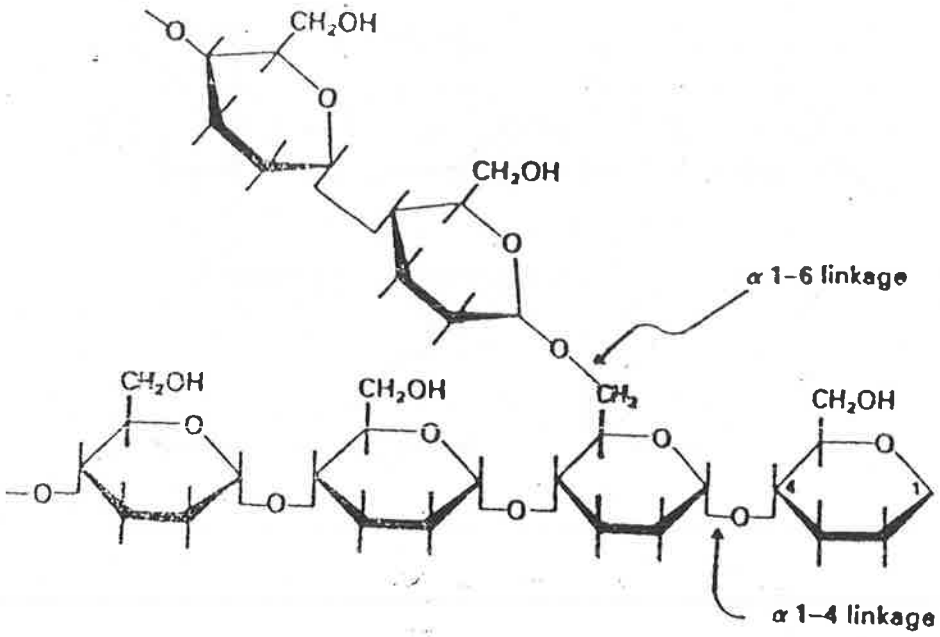


شكل (11 – 9 – ب) : استطالة سلسلة الكلايكوجين بوساطة انزيم كلايكوجين سينثيس



o–o ، 1 ← 4 ، آصرة كلوكوسيدية
o ، وحدات مخلفات كلوكوز اصلية (غير مرقمة)
o-o ، 1 ← 6 آصرة كلوكوسيدية
● ، وحدات مخلفات كلوكوز مضافة (مرقمة)

شكل (11 – 9 – جـ) : التكوين الحياتي للكلايكوجين : الية التفرع التي تم التوصل اليها ، بإضافة كلوكوز مرقم $-C^{14}-$ لغذاء الحيوان ، تم فحص كلايكوجين الكبد بعد فترات .



شكل (11-9-د) : التركيب التفرعي للكلايكوجين بفعل انزيم التفرع

Biosynthesis of starch in plant التكوين الحياتي للنشا في النبات

يكون تكوين النشا في النبات مشابهاً لطريقة تكوين الكلايكوجين في الحيوان مع وجود بعض الفروقات الصغيرة. إن المركب الاولي للنشا هو كلوكوز (كما هو الحال للكلايكوجين) الذي يتحول الى المركب الفعال ADP – كلوكوز، بوساطة انزيم ADP – كلوكوز بايروفوسفور ايليس ADP – glucose pyrophosphorylase :

$$\text{ATP} + \underset{\text{كلوكوز-1-فوسفات}}{\text{Glucose-1-phosphate}} \xrightarrow{\text{بايروفوسفورايليس}} \underset{\text{ADP-كلوكوز}}{\text{ADP-Glucose}} + P_i\text{-}P_i$$

وينشط انزيم ADP – كلوكوز بايروفوسفورايليس بوساطة المركب 3– فوسفوكليسيرات ،الناتج من عملية البناء الضوئي. ثم يعمل انزيم نشا– سينثيس، starch synthase ، على ارتباط وحدة الكلوكوز لل ADP – كلوكوز مع وحدة كلوكوز، من النهاية غير المختزلة ، لسلسلة النشا البادئة ،starch primer (امايلوز و امايلوبكتين) ، كوين اصرة α – 1 – 4 الكلايكوسيدية (فصل 3) كما في المعادلة التالية :

$$\underset{\text{نشا}}{(\text{Starch})_h} + \underset{\text{ADP – كلوكوز}}{\text{ADP – Glucose}} \xrightarrow[\text{starch synthase}]{\text{نشا سينثيس}} \underset{\text{نشا}}{(\text{Starch})_{h+1}} + \text{ADP}$$

وتعمل انزيمات التفرع في تكوين تفرعات بوساطة بناء الاواصر 1 ـــــ 6 ، الكلايكوسيدية ، حيث يعمل انزيم التفرع لسلسلة امايلوز محولاً اياها الى سلسلة امايلوبكتين المتفرعة ؛ في حين يعمل انزيم التفرع لسلسلة امايلوبكتين على تكوين مزيداً من التفرعات لهذه السلسلة .

ويخزن النشأ في خلايا النبات بشكل حبيبات غير قابلة للذوبان في الماء . وهو كغيره من مركبات متعدد السكريات الخازنة للطاقة ، يمكن ان يهدم بفعل انزيم فوسفور ايليس ، الذي يحفز فصم الآصرة $\alpha - 1$ ـــــ 4 من النهاية غير المختزلة لسلسلة النشأ ، بصورة متوالية ، لينتج بهذا ، كلوكوز– 1– فوسفات .

التكوين الحياتي للاكتوز Biosynthesis fo Lactose

ان التكوين الحياتي للاكتوز في الغدة اللبنية mammary gland ، يشتمل على المركبين الاوليين ، الكلوكوز ، والكالاكتوز بشكله المنشط ، يوريدين داي فوسفات– كالاكتوز Uridine diphosphate galactose (UDP كالاكتوز ، UDP – galactose) . وبفعل انزيم لاكتوز سينثيس lactose synthase ، يتم تكوين اللاكتوز ، كما في المعادلة التالية (فصل 3)

$$\underset{\text{UDP – كالاكتوز}}{\text{UDP – Galactose}} + \underset{\text{كلوكوز}}{\text{Glucose}} \underset{\text{لاكتوز سينثيس}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{لاكتوز}}{\text{Lactose}} + \text{ADP}$$

ان المركب الاولي UDP – كالاكتوز ، قد يتكون من UDP – كلوكوز . وذلك بفعل الانزيم UDP – كلوكوز –4– ابيميريس epimerase – 4 – UDP – glucose . كما في التفاعل التالي :

$$\underset{\text{UDP – كالاكتوز}}{\text{UDP – Galactose}} \underset{\text{ابيميريس}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{UDP – كلوكوز}}{\text{UDP – Glucose}}$$

التكوين الحياتي للسكروز Biosynthesis of Sucrose

إن التكوين الحياتي للسكروز ، في معظم النباتات ، يتم كما يأتي :

يتم تحويل الكلوكوز –1– فوسفات الى UDP – كلوكوز كما في التفاعل التالي :

$$\text{Glucose} - 1 - \text{phosphate} + \text{UTP} \longrightarrow \text{UDP} - \text{Glucose} + P_i - P_i$$

حيث يحفز هذا التفاعل بأنزيم الكلوكوز – 1 – فوسفات – UTP بايروفوسفورابليس glucose-1-p – UTP pyrophosphorylase ، ثم تنتقل وحدة الكلوكوز من UDP – كلوكوز الى الفركتوز – 6 – فوسفات ، وبتكوين الاصرة 1 —— 2 ، ينتج السكروز و UDP ، وذلك بفعل انزيم سكروز – 6 – فوسفات سينثيس Sucrose – 6 – phosphate synthase انظر الفصل 3) .

$$\text{UDP–Glucose} + \text{Fructose} - 6 - \text{P} \rightleftharpoons \text{Sucrose} - 6 - \text{P} + \text{UDP}$$

UDP – كلوكوز — فركتوز 6 – فوسفات — سكروز – 6 – فوسفات — يوريدين داي فوسفات

ويتكون السكروز الحر بفعل انزيم سكروز فوسفاتيس Sucrose phosphatase الذي يعمل على التحلل المائي لسكروز – 6 – فوسفات :

$$\text{Sucrose} - 6 - \text{phosphate} + H_2O \longrightarrow \text{Sucrose} + H_3PO_4$$

سكروز – 6 – فوسفات — سكروز

اضطرابات ايض الكاربوهيدرات Disorders of carbohydrate metabolism

هناك العديد من الامراض الناتجة عن اضطراب (عدم انتظام) في العمليات الحياتية للكاربوهيدرات وان العديد من هذه الامراض وراثية (ناتجة عن القصور الجيني) .

١ – داء السكري *diabetes mellitus*

جاء تسمية هذا الداء *Diabetes mellitus* اعتماداً على الكلمة اليونانية (siphon) Diabetes والتي تعني افرازكمية من البول . وكلمة mellitus تعني حلاوة وبذلك يعني [illegible] طلاح طرح البول المحتوي على السكر. إن هذا المصطلح يختلف تماماً عن المصطلح *diabetes mellitus* . ويعرف داء السكري بأنه إضطراب مصحوب بارتفاع مستوى [illegible]م عن القيمة الطبيعية . حيث ان المستوى الطبيعي لسكر الدم normal blood sugar في الشخص السليم ، وبعد 8–12 ساعة من الصيام ، يكون 110 ملغم/ 100 سم^3 تقريباً . وعند انخفاض تركيز الكلوكوز في الدم تحت

تركيز الكلوكوز في الدم عن المستوى الطبيعي ، حالة هايبركلايسيميا

Hyperglycæmia . وعندما يكون مستوى السكر في الدم عالياً جداً ، تقوم الكليتان بنقل بعض الكلوكوز الفائض الى البول وعندئذ تنشأ حالة تسمى كلوكوز يوريا glucosuria .

إن سبب الزيادة في مستوى سكر الدم تعود بصورة رئيسة ، الى شحة افراز هورمون الانسولين (الفصل 15) من البنكرياس . حيث ان الانسولين يحفز زيادة نقل الكلوكوز من الدم الى خلايا العضلات الهيكلية كما يحفز عملية بناء الكلايكوجين والليبيد من الكلوكوز وبهذا فإن سكر الكلوكوز لايمكن ان ينتقل من الدم الى الخلايا ليتحول الى كلايكوجين او ليتأكسد الى CO_2 وطاقة ، بالسرعة الطبيعية . وهكذا يكون مستواه في الدم عالياً . وتشترك الى جانب الانسولين ، هورمونات اخرى مثل الابينيفرين وكلوكاكون في السيطرة على مستوى سكر الدم .

ب – امراض خزن الكلايكوجين Glycogen storage disease

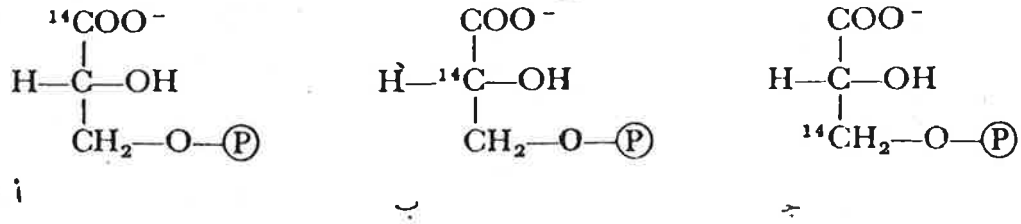
من الامراض الوراثية الخطيرة امراض خزن الكلايكوجين ، وهناك عدة انواع من اضطرابات خزن الكلايكوجين والتي تتضمن منها فشل بعض التفاعلات المتخصصة للتحولات العكسية كلايكوجين الى للكلوكوز ، ويتميز المرض بتجمع الكلايكوجين في الكبد والقلب والعضلات . ففي مرض فون كيرك Von Gierke's يفتقد وجود انزيم كلوكوز –6– فوسفاتيس ، الانزيم المسؤول عن تحول الكلوكوز 6– فوسفات الى كلوكوز ، وبذلك لايتحول الكلوكوز 6– فوسفات الى كلوكوز وبهذا ينتج هايبوكلايسيميا وزيادة في محتوى كلايكوجين الكبد وهكذا يتضخم الكبد . وفي مرض كوري Cori's disease يعاني الكبد من نقصان الانزيم المسؤول عن فك التفرعات الجانبية للكلايكوجين Amylo 1,6-glucosidase – وتتشابه اعراض هذا المرض مع اعراض فون كيرك لكنها تكون اقل شدة . وفي مرض ماكاردل McARDLE'S يعاني الشخص من نقص انزيم الفوسفورايليس المتخصص في العضلات لاجراء تحلل الكلايكوجين فيكون المريض غير قادر على التمتع بنشاط فيزياوي جيد ، وفيما عدا ذلك فانه ينمو بصورة طبيعية . اما في مرض اندرسن Andersen's يكون انزيم التفرع ، امايلو 1,4 ⟵ 1,6 ترانس كلوكوسيديس ، الانزيم المسؤول عن انتاج تفرعات الكلايكوجين الجانبية،مفقوداً في الكبد والطحال ، ويؤدي هذا المرض عادة الى عجز الكبد نتيجة تشمعه ثم الموت .

امراض اخرى

من الامراض الاخرى لإضطراب العمليات الحياتية للكاربوهيدرات ، مرض نقص مثل كلوكوز -6-p- ديهاروجينيس (شكل 11 – 3) في كريات الدم الحمر الذي يؤدي الى مرض فقر الدم التحللي Hemolytic anemia . ومرض زيادة الفركتوز في الدم Fructosemia الذي يكون نتيجة نقصان فعالية – انزيم الفركتوز 1 – فوسفات الدوليس ومرض زيادة الكالاكتوز في الدم Galactosemia وهو مرض وراثي في الاطفال يتميز بعدم القابلية على تمثيل الكالاكتوز نتيجة الافتقار الى فعالية انزيم هيكسوز -1- فوسفات يوريدايل ترانسفريبس hexose-1- phosphate uridyltransferase

تمرينات الفصل الحادي عشر

1- اذا كان الكلوكوز يحمل ذرة كاربون مرقمة (C^{14}) عند الموقع 5 ، اين سيظهر موقع هذه الذرة المرقمة في 3- فوسفوكليسيرات الناتجة من تحلل الكلوكوز بطريقة الكلايكوليسيس .



2- ان التفاعل الكلي لتحلل مول واحد من الكلوكوز الى اثنين مول بايروفات بعملية الكلايكوليسيس الهوائية تنتج :

أ- $4\ ATP + 2\ NADH + 2H^+$

ب- $2\ ATP + NADH + 2H^+$

جـ- $2\ ATP + 2\ NADH + 2\ H^+$

د- $2\ ATP$

3- اي من التفاعلات المحفزة بالانزيمات التالية ، ليست منظمة لسرعة عملية الكلايكوليسيس .

أ- بايروفات كينيس

ب- فوسفوفركتوكينيس (PEK)

جـ- هيكسوكينيس

د- ترايوز - فوسفات ايسوميريس

4- بين (احصائياً) كيفية انتاج 36-38 جزيئة ATP بوساطة الاكسدة الكاملة لجزيء كلوكوز واحد الى CO_2 و H_2O .

5- اعمل توافقاً بين المنظمات الالوستيرية التالية (أ-هـ) ونوع تأثيرها (I - IV) على الانزيمات فوسفوفركتوكينس (PFK) وهيكسوز داي فوسفاتيس .

أ- AMP

ب- AMP - $5^1, 3^1$ حلقي

ج – ATP

د – ADP

هـ – سيترات

I – مؤثرات ايجابية على PFK

II – مثبطات الوستيرية للـ PFK

III – منظمات ايجابية للفركتوز داي فوسفاتيس

IV – مثبطات الوستيرية للفركتوز داي فوسفاتيس

6 – بين ايا من المقالات التالية المتعلقة بالسيطرة على عمليتي تحلل وتكوين الكلايكوجين غير صحيحة .

أ – فوسفورايليس كينيس يستلم فوسفات من الـ ATP ليصبح منشطاً .

ب – يضيف الـ ATP مجموعة فوسفات الى الكلايكوجين فوسفورايليس b لغرض تنشيطه .

ج – ان بروتين كينيس المنشط ، يحفز انزيم كلايكوجين سينثيس .

د – يعمل AMP الحلقي كناقل (رسول ثان) للابينيفرين والكلوكاكون .

7 – ماهو عدد مولات NTP (نيوكليوسيد ثلاثي فوسفات) المستهلكة في عملية ادخال جزيء واحد من الكلوكوز الى الكلايكوجين ومن ثم ازالته .

أ – 0

ب – 1

ج – 2

د – 3

8 – لو توفر CO_2^{14} (مرقماً) للنظام الذي يقوم بعملية التركيب الضوئي . اي ذرات كاربون للكلوكوز المتكون ستظهر مرقمة اولاً .

الفصل الثاني عشر

العمليات الحياتية (الهدم والتكوين الحياتي وأغراضه) للليبيدات (الدهون)

Metabolism of Lipids

في كل من الحيوان والنبات تخزن الليبيدات الفائضة عن الحاجة في مختلف اجزاء الجسم بكميات كبيرة بشكل كليسيريدات ثلاثية (دهون) متعادلة وغير قابلة للذوبان. وهي تتحلل وتهدم بسرعة للعمل على تزويد الخلية بالطاقة عند اللزوم. ففي الاحتراق الكامل للحامض الدهني بالميتيك مثلاً. فان هناك كمية كبيرة من الطاقة المتحررة :

$$C_{16}H_{32}O_2 + 23O_2 \longrightarrow 16CO_2 + 16H_2O$$

$\Delta G = 2340$ كيلو سعرة / مول

ان هذه الطاقة تحررت نتيجة اكسدة السلسلة الهيدروكاربونية المتصلة بمجموعة الكاربوكسيل للحامض الدهني. والليبيدات اي الدهون تملك دوراً مهماً في التغذية حيث تملك قيمة سعراوية عالية وهي 9.3 كيلو سعرة / غم مقارنة للقيمة 4.1 كيلو سعرة / غم التي تعود للكاربوهيدرات والبروتينات.

اضافة للعمليات الحياتية التي تتضمن إستعمال الدهون مصدراً للطاقة. فانه توجد هناك العمليات الحياتية المختلفة للدهون الأخرى مثل الفوسفوليبيدات والكلايكوليبيدات وكذلك مركبات الستيرول، حيث تعمل هذه الانواع من الدهون مكونات اساسية للانسجة التي تلعب دوراً مهماً في نقل الدهون المتعادلة (الشحوم) وكذلك في العديد من التفاعلات الخلوية الأخرى. كما ان هذه الدهون تعمل ايضاً مكونات للغشاء الخلوي وأغشية عضيات الخلية، وللنسيج العصبي (انظر الفصل 4) .

Digestion and absorption of lipids هضم وإمتصاص الدهون

تتكون الدهون الغذائية رئيسياً من الكليسيريدات الثلاثية (ثلاثي أسايل كليسيرول) وكميات قليلة من الكوليستيرول واسترات الكوليستيرول والليبيدات الفوسفاتية .

وتبدأ عملية هضم الدهون في الأمعاء الدقيقة وذلك بفعل أنزيمات لايبيس Lipases . حيث تعمل هذه الأنزيمات على التحلل المائي لأواصر الإستر للدهون .

لكون الدهون غير قابلة للذوبان في الماء ، لذلك فإنها تتحول الى مستحلب ، emulsion بفعل املاح الصفراء bile salts قبل التحلل المائي (أنظر الفصل الثاني و الرابع) . وبهذا تصبح اكثر تعرضاً لفعل انزيمات البنكرياس ، والتي تشمل أنزيم لايبيس Lipase ، أنزيم كوليستيرايل إستريس Cholesteryl esterase وأنزيم فوسفولايبيس Phospholipase وفيما يلي ملخصاً لتفاعلات هدم الدهون :

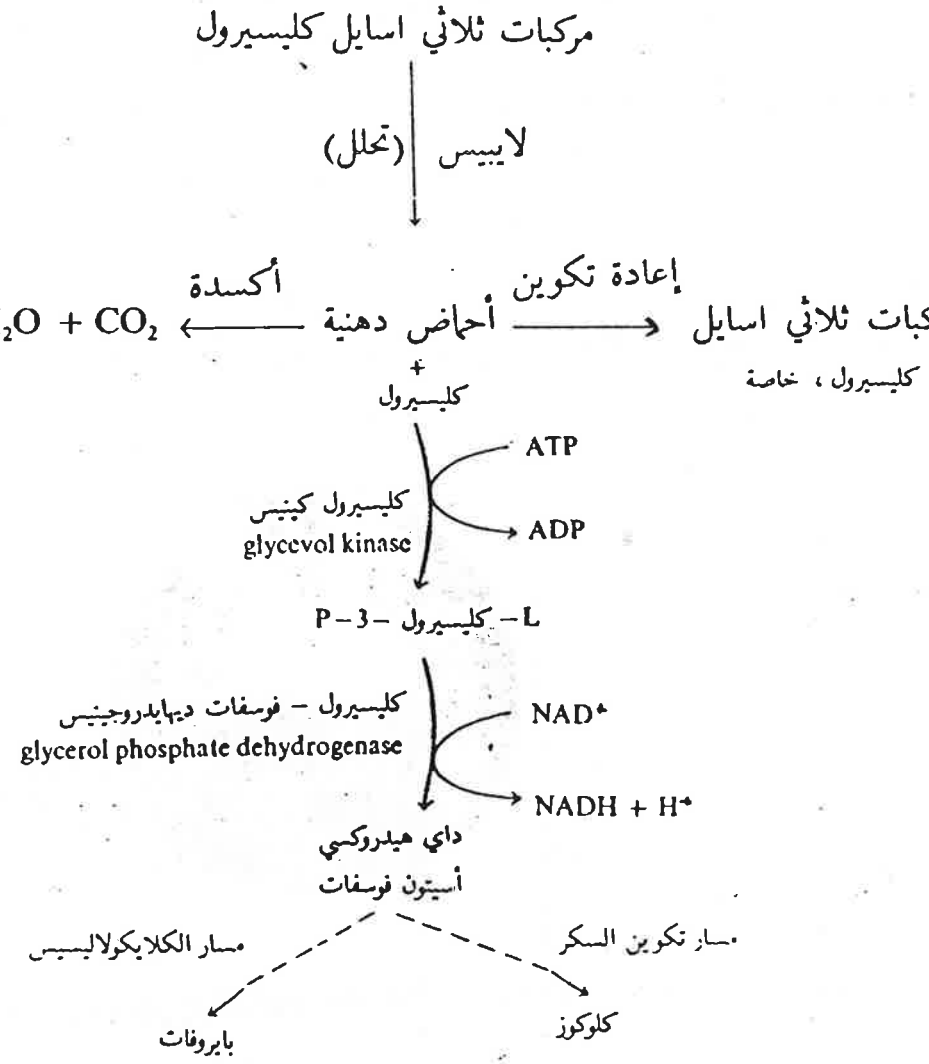
β – احادي أسايل كليسيرول + حامضين دهنيين ← (لايبيس، املاح الصفراء) ثلاثي أسايل كليسيرول + $2H_2O$

كوليسترول + حامض دهني ← (إستريس، املاح الصفراء) إسترات الكوليستيرول + H_2O

α – أسايل – لايسوفوسفوكليسيريد + حامض دهني ← (فوسفولايبيس) كليسيريدات فوسفاتية + H_2O

ان نواتج الهضم اعلاه ، والتي تشمل املاح الصوديوم للأحماض الدهنية ، أحادي اسايل كليسيرول و الكوليستيرول ، تكون مذيلات micelles مع املاح الصفراء ، لحين دخولها الخلايا الطلائية للأمعاء الدقيقة بوساطة الإنتشار السلبي Passive diffusion . إن عملية الامتصاص هذه تكون سريعة جداً . حيث يعاد في الخلايا الطلائية تكوين مركبات ثلاثي أسايل كليسيرول خاصة، وهذه بدورها تنتظم مع الليبيدات الفوسفاتية والكوليستيرول وكميات قليلة من البروتين المسمى ابو ليبوبروتين apolipoprotein ، ليتكون معقدات كبيرة بشكل قطيرات مستحلبة تدعى بالدقيات (الدقائق) الكايلوسية أو الكايلوسن المايكروني ، Chylomicrons . ويفرز الكايلوس المايكروني من الخلايا الطلائية للأمعاء الى الجهاز اللمفاوية ومنها الى الدم عن طريق القناة الصدرية . وفي الدم [illegible] الكايلوس المايكروني الى الأنسجة المختلفة لغرض الخزن

في الأنسجة الدهنية adipose tissue أو لغرض التحويرات المختلفة في الكبد أو لغرض الأكسدة وإنتاج الطاقة (في الكبد والعضلات والقلب والأنسجة الاخرى). إن عملية تحلل الدهون المتعادلة بفعل أنزيم لايبيس ، الى احماض دهنية وكليسيرول يطلق عليها : لايبولايسيس Lipolysis . وإن النواتج الرئيسة لهضم الليبيد هي الأحماض الدهنية والكليسيرول . ويمكن تلخيص العمليات الحياتية لهذه النواتج بالمخطط التالي (شكل 12 – 1) .



شكل (12 – 1)) تحلل الدهون المتعادلة والعمليات الحياتية لنواتج التحلل

تنظم فعالية انزيم لايبيس Lipase وبالتالي عملية تحلل الكليسيريدات الثلاثية بوساطة هورمونات إبينيفرين epinephrin ، نور إبينيفرين norepinephrin ، كلوكا جون

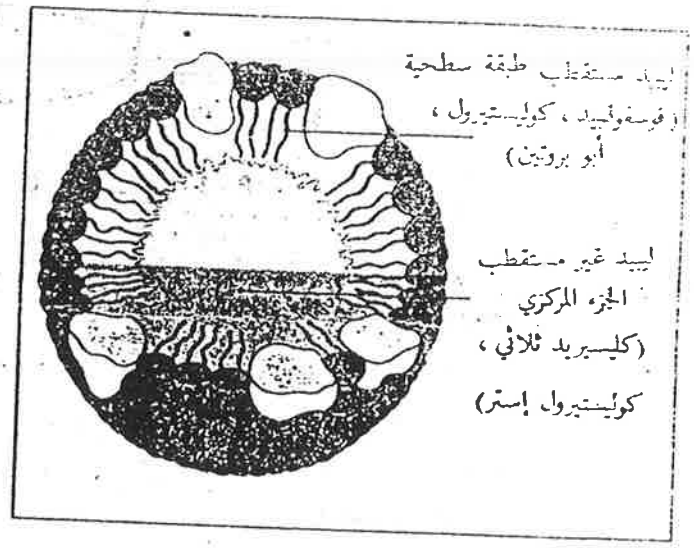
glucagon و أدرينوكورتيكوتروفين adrenocorticotrophin (ACTH) (انظر الفصل 15). حيث تعمل هذه الهورمونات على تحفيز عملية إنتاج AMP – 5' – 3' الحلقي، كمرسل ثاني Second messenger ليحفز أنزيم بروتين كينيس غير النشط، فيحوله الى الشكل النشط، وهذا الأخير يعمل على فسفرة انزيم لايبيس ويحوله الى الشكل النشط، حيث يقوم انزيم لايبيس النشط (الفعال) على تحلل الدهون الى أحماض دهنية وكليسيرول:

$$\text{Lipase} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{Protein kinase}]{\text{بروتين كينيس فعال}} \text{Lipase} + \text{ADP}$$

لايبيس غير فعال — لايبيس فعال

نقل الليبيدات عن طريق البلازما.

تنقل الليبيدات في مجرى الدم عادة بشكل دقائق لمعقدات جزيئية متعددة تسمى البروتينات الليبيدية lipoproteins (انظر شكل 12 – 2)، وذلك بسبب كونها لاتذوب في المحيط المائي. وتنقل الأحماض الدهنية الحرة بوساطة الألبومين، بصورة رئيسة.



شكل (12 – 2): رسم توضيحي لشكل احدى دقائق البروتينات الليبيدية.

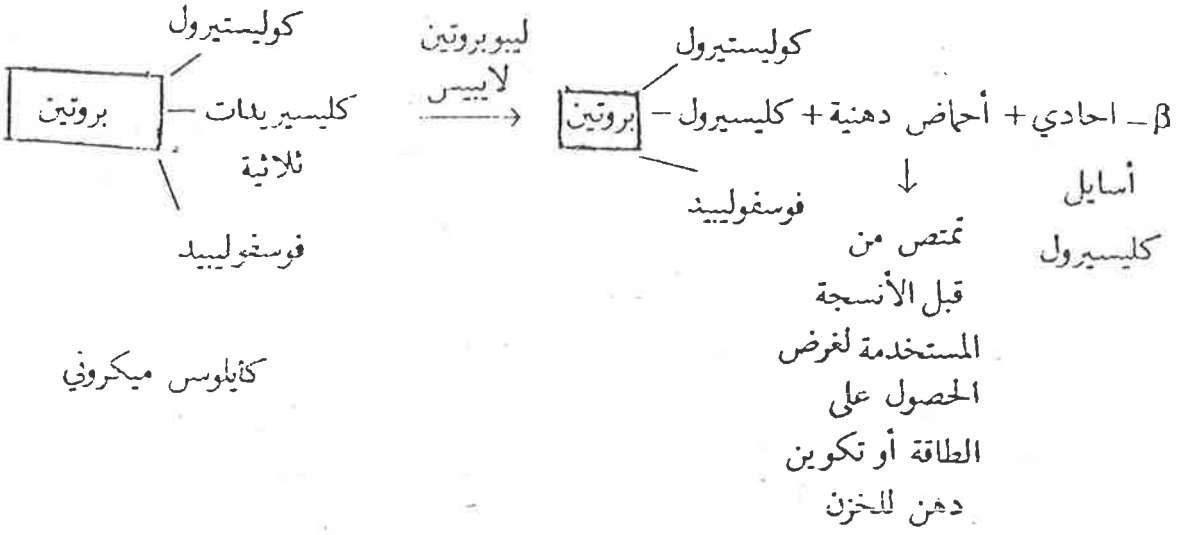
وتقسم البروتينات الليبيدية هذه الى اربعة اصناف رئيسة اعتماداً على الزيادة في كثافتها. وهذه الأصناف هي، الكايلوس المايكروني (CM)، البروتينات الليبيدية الواطئة الكثافة جداً very low density lipoprotein (VLDL)، البروتينات الليبيدية الواطئة الكثافة low density lipoprotein (LDL) والبروتينات الليبيدية عالية الكثافة high density

lipoprotein (HDL) . ويبين الجدول (12 – 1) الوظائف الأساسية للبروتينات الليبيدية . (انظر الفصل الرابع أيضاً) .

جدول (12 – 1)
الوظائف الأساسية للبروتينات الليبيدية

الوظيفة	البروتينات الليبيدية
نقل الكليسيريدات الثلاثية الغذائية من الأمعاء الى الأنسجة المختلفة	الكايلوس المايكروني
نقل الكليسيريدات الثلاثية المتكونة في الكبد الى الأنسجة الاخرى	VLDL
نقل الكوليستيرول من الكبد الى الأنسجة الاخرى	LDL
نقل الكوليستيرول والبروتينات الليبيدية الأخرى من الأنسجة المختلفة الى الكبد	HDL

يعمل أنزيم ليبوبروتين لايبيس Lipoprotein lipase الموجود في الشعيرات الدموية للعديد من الأنسجة على الكايلوس الميكروني والبروتينات الليبيدية الواطئة الكثافة جداً (VLDL) . إن هذا الانزيم يهاجم فقط ، ثلاثي اسايل كليسيرول عندما يكون ضمن المعقد البروتيني الليبيدي . وإن ناتج فعل هذا الأنزيم هو β – أحادي أسايل كليسيرول الذي ربما يعاد الى الكبد ، والأحماض الدهنية (انظر شكل 12 – 3) . حيث تستخدم الأحماض الدهنية هذه من قبل العديد من الأنسجة (مثل القلب، العضلة الحمراء، الكبد) ، لغرض أكسدتها والحصول على الطاقة . وهذا مايحصل في ظروف كالجوع مثلاً ، حيث يصبح انزيم ليبوبروتين لايبيس فعال جداً في هذه الأنسجة أما في الحالات حيث تكون الطاقة وافية ، فإن أنزيم ليبوبروتين لايبيس هذا ، يكون فعال جداً في الانسجة الدهنية . حيث تستخدم الأحماض الدهنية المتحررة بفعل هذا الانزيم لغرض تكوين دهون للخزن ، لكنه بنفس الوقت يكون ذو فعالية واطئة في الانسجة الاخرى (مثل القلب ، العضلة الحمراء ، الكبد) ، وهكذا فإن أنزيم ليبوبروتين لايبيس يعمل كعامل منظم ومهم في عملية تحلل الدهن .



شكل (12 – 3) تحلل الكليسيريدات الثلاثية للكايلوس الميكروني بفعل أنزيم ليبوبروتين كينيس

أكسدة الاحماض الدهنية Oxidation of fatty acids

ان الأحماض الدهنية التي تنشأ من هدم الدهون، وخاصة من الشحوم (الكليسيريدات الثلاثية المشبعة) تتأكسد كليا لتكون CO_2 وماء وطاقة. اما قسم الكليسيرول للشحوم فانه يتفسفر في الكبد ليكون كليسيروفوسفات، الذي يتأكسد الى ثنائي (داي) هيدروكسي استون فوسفات حيث يدخل كل من هذين الناتجين مسار الكلايكوليسيس للكاربوهيدرات انظر شكل 12 – 1 الفصل 11) شكل 11 – 1.

ان الطريق الرئيسي لهدم الأحماض الدهنية في الميتوكوندريا للخلايا بوساطة الأكسدة β ، β oxidation وذلك نسبة لتأكسد ذرة الكاربون β للحامض الدهني الى الحامض β كيتو

وتحدث الأكسدة α للاحماض الدهنية في خلايا الدماغ للحيوان. وتحدث أيضاً في بذور وأنسجة الاوراق للنبات. كما ان الأكسدة – ω للاحماض الدهنية تحصل بنسبة ضئيلة في خلايا الكبد وكذلك في البكتريا الهوائية.

توجد الأحماض الدهنية في السايتوبلازم، ويتم تنشيطها قبل دخولها الى الميتوكوندريا كما يأتي :

يتحول الحامض الدهني الى أسايل – CoA بفعل الأنزيم أسايل – CoA سينثيتيس Acyl – CoA Synthetase :

أسايل – CoA سينثيس

$$RCOOH + ATP + CoA - SH \rightleftharpoons RCO\text{--}S\text{-}CoA + AMP + Pi - Pi$$

إن جزيء أسايل –S– CoA لايستطيع إختراق الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، بهذا فإنه يتحول الى أسايل كارنيتين، بفعل أنزيم كارنيتين أسايل ترانيسفيريس I Carnitine acyl transferase I, :

$$(CH_3)_3N^+.CH_2.CH.OH.CH_2.COO^- + R.CO\,SCoA \longrightarrow (CH_3)_3{}^+N.CH_2.CH.O.COR.CH_2.COO^-$$

كارنيتين — أسايل دهني — اسايل دهني – كارنيتين

CoA

إن المركب أسايل دهني– كارنيتين، يمر بسهولة خلال الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، وفي داخل الميتوكوندريا، تنقل مجموعة الأسايل من الكارنيتين الى المرافق الأنزيمي –A وبفعل أنزيم كارنيتين أسايل ترانسفيريس

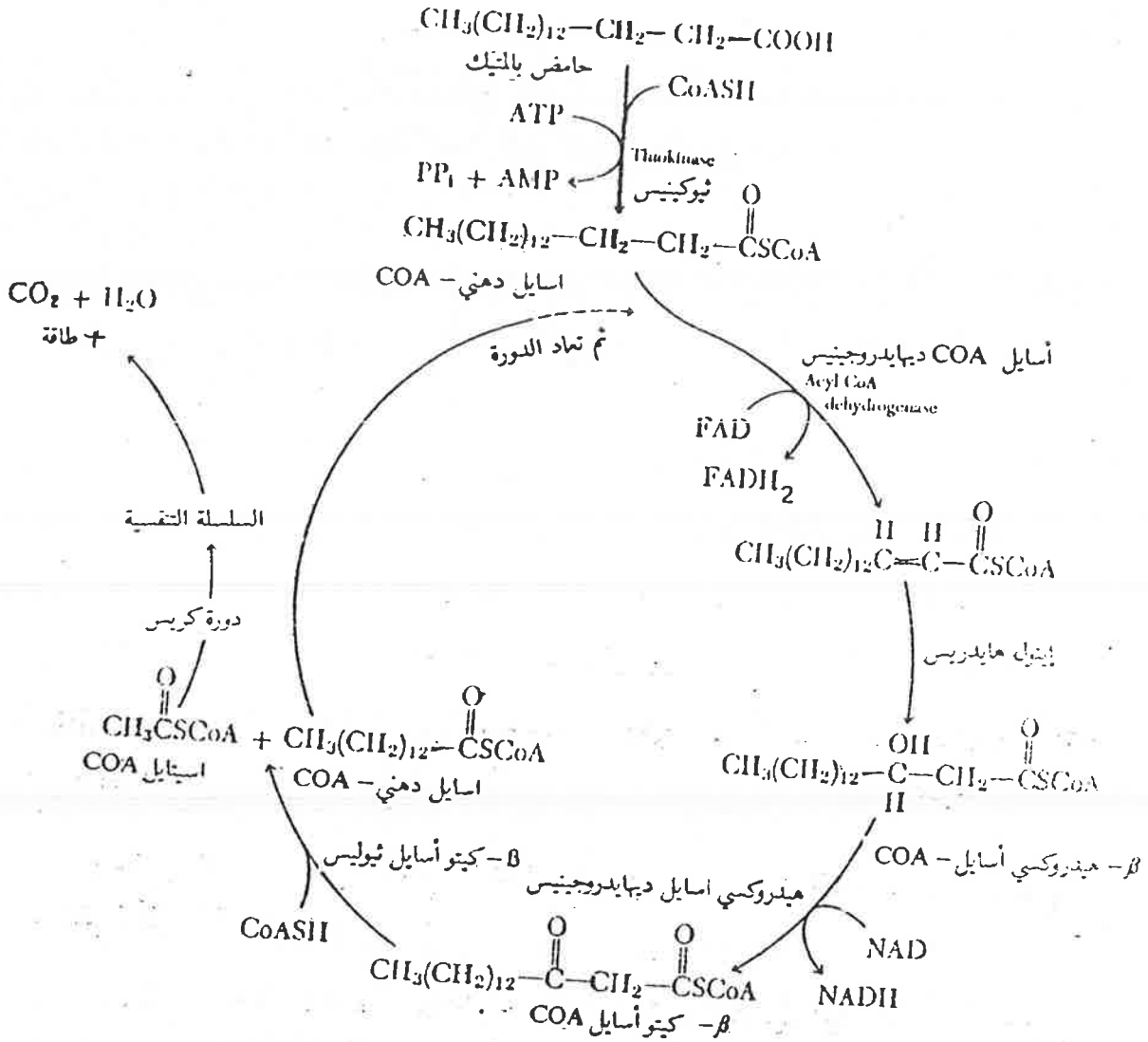
$$\text{Fatty acyl carnitine} + CoA - SH \longrightarrow \text{Fatty acyl} - S - CoA + \text{carnitine}$$

أسايل دهني–كارنيتين — أسايل دهني CoA — كارنيتين

حيث يدخل الحامض الدهني المنشط، أسايل دهني –CoA مسار الأكسدة بيتا (انظر شكل 12–4).

تشتمل عملية الأكسدة –β على خمس تفاعلات. يتحول فيها الحامض الدهني ذو السلسلة الهيدروكاربونية الطويلة الى مشتق –CoA ذي سلسلة هيدروكاربونية تقل بذرتي كاربون عن الاول. وجزيء اسيتيل –CoA. ويوضح الشكل (12 –4) هذه التفاعلات.

التفاعل الاول يحفز سلسلة التفاعلات التالية ويشمل تنشيط الحامض الدهني بوساطة تحويله الى المشتق اسيتايل مرافق الانزيم A العائد له بفعل انزيم ثايوكينيس thiokinase.ويعمل انزيم ديهايدروجينيس dehydrogenase بوجودالمرافق FAD على تكوين مشتق حامض دهني غير مشبع. يعقب هذا اضافة H_2O بفعل انزيم اينول هايدريس enol hydrase.وتتأكسد مجموعة الهيدروكسيل الموجودة عند ذرة الكاربون β بوساطة انزيم ديهايدروجينيس والمرافق NAD. وينفلق ناتج التأكسد الى جزيء حامض دهني له ذرتا كاربون اقل وجزيء اسيتايل– CoA بفعل انزيم ثايوليس thiolase.حيث



شكل (12–4) الأكسدة –β للحامض الدهني بالمتيك

يدخل اسيتايل CoA دورة كريبس (TCA) ثم السلسلة التنفسية (الفصل 11.10 III) لينتج CO_2 وماء وطاقة. ويعود مشتق CoA للحامض الدهني الجديد (الناتج) ليدخل مباشرة (دون الحاجة الى تنشيط) الدورة ليفقد مرة اخرى جزيء اسيتايل CoA. وبهذا فان حامض البالمتيك مثلاً يستلزم مروره سبع مرات في مسار هذه الدورة (شكل 12–4) ليكون بهذا ثماني جزيئات اسيتايل –CoA.

واثناء اكسدة حامض البالمتيك، فانه يتكون 7 جزيئات $FADH_2$ و 7 جزيئات NADH ولدى دخول هذه الجزيئات السلسلة التنفسية (سلسلة انتقال الالكترونات) فانه سينتج جزيئات ATP كما هو مبين ادناه :

ATP	14	←	$FADH_2$ 7
ATP	21	←	NADH 7
ATP	1		
ATP	34	المحصلة	

وعند اعادة الدورة (شكل 12–4) سبع مرات. فان تحليل [illegible] CoA–. وكما هو مبين سابقاً في اكسدة الاسيتايل – CoA عبر دورة كريبس (الفصل III.11–10) فأن كل جزيء من هذا المركب يعطي 12 جزيء ATP من جزيئات الاسيتايل – CoA المتكون من اكسدة حامض البالمتيك ستؤدي الى (8 × 12 = 96) جزيء ATP.

وبهذا فان المجموع 34 + 96 = 130 ATP هو كمية الطاقة الناتجة من الاكسدة الكاملة لحامض البالمتيك. ان الاحتراق الكامل لحامض البالمتيك يزيد [illegible] وبالمقارنة مع الاكسدة الخلوية يتبين مايأتي :

$$\% \text{ [illegible]} = \frac{130 \times 7.3 \text{ كيلو سعرة/مول} \times 100}{2338.0}$$

وهذا يبين كفاءة خزن (حفظ) الطاقة بشكل جزيئات ATP [illegible] للحامض الدهني بالمتيك. وان من العوامل المشاركة في كفاءة الاستخدام [illegible] جميع انزيمات عملية الاكسدة – β ودورة كريبس (TCA) والفسفرة [illegible] انتقال الالكترونات موجودة كلها في الميتوكوندريا للخلية.

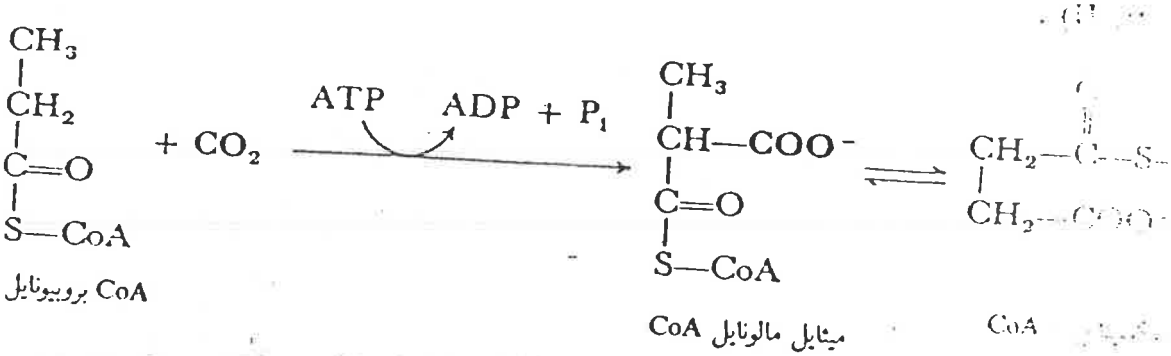
هدم الاحماض الدهنية ذات العدد الفردي لذرات الكاربون

carbon fatty acids

معظم الاحماض الدهنية الموجودة في الطبيعة لها عدد زوجي من [illegible] وبهذا فهي تنهدم (تنكسر) الى اسيتايل CoA عبر الا[illegible] propoinate (حامض بروبونيك) له ذرات كاربون ثلاث [illegible]

التي تملك سلسلة متفرعة مثل ايزوليوسين وفالين (الفصل 7)

في العمليات الحياتية للبروبيونات . فان انزيم كاربوكسيليس carboxylase يضيف CO_2 الى بروبيونايل – CoA ليكون ميثايل مالونايل CoA. ويعقب هذا انزيم ميوتاس (ميوتيس) mutase الذي يحفز نقل مجموعة C (= O) – S – CoA الى مجموعة الميثايل ، لينتج سكسينايل CoA الذي يدخل بدوره دورة الـ TCA والخ (فصل).

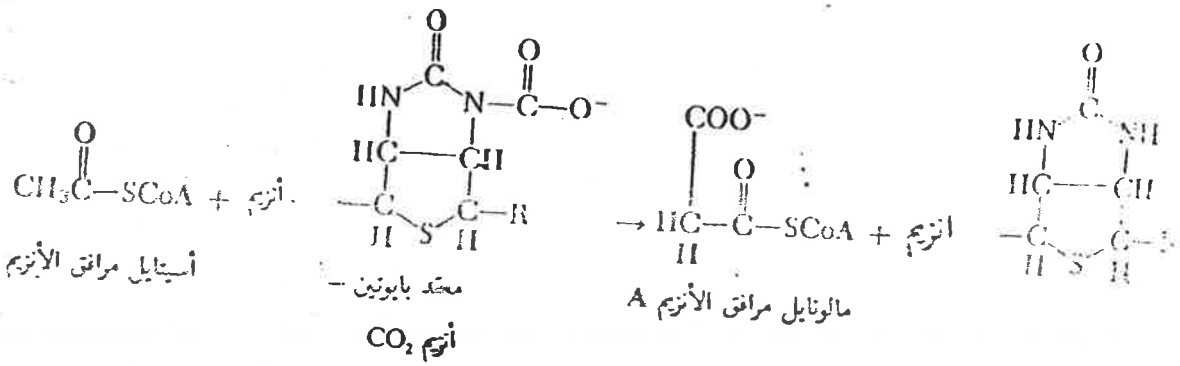


يتحول سكسينايل – CoA الى اوكسالواسيتات . فانه بالامكان حدوث عملية توليد السكر gluconeogenesis (انظر فصل 11) وبهذا فانه في هدم كل حامض دهني ذي عدد فردي لذرات الكاربون يمكن توليد جزيء كلوكوز.

Biosynthesis of fatty acids

تكوين الاحماض الدهنية

ان مسار الاكسدة β في الميتوكوندريا يمكن ان ينعكس ليكون جزيئات للحامض الدهني . غير ان نسبة الاحماض الدهنية المتكونة عبر هذا المسار تكون ضئيلة ان السايتوبلازم هو المركز الرئيسي في الخلية لتكوين الاحماض الدهنية من المادة الاولية اسيتايل CoA (شكل 12 – 5) . ويعمل انزيم اسيتايل – CoA كاربوكسيليس acetyl CoA carboxylase بوجود الـ ATP وفيتامين البايوتين على اضافة مجموعة CO_2 الى الاسيتايل CoA لتكوين مالونايل CoA :



ان اسيتايل – CoA كاربوكسيليس انزيم الوسيطري ينظم (يسيطر على) سرعة تكوين الحامض الدهني. ومن البديهي ان السيترات والايسوسيترات هي معدلات (منظمات) موجبة. وذلك لانه عندما تكثر هذه المركبات الوسطية لدورة الـ TCA ؛ فهذا يعني ان الخلية غنية بالطاقة وقادرة على تكوين الاحماض الدهنية. إضافة لهذا، فان بعض السيترات الموجودة في الميتوكوندريا تدخل السايتوبلازم. حيث تهدم بفعل انزيم سيترات لاياس citrate lyase الى اسيتايل – CoA واوكسالو اسيتات. ان تفاعل سيترات لاياس هذا يعطي مزيداً من اسيتايل – CoA الذي يستعمل في تكوين الحامض الدهني.

تنتقل الاسيتات والمالونات من CoA الى البروتين حامل الاسايل Acyl (ACP) carrier protein (الذي يحزم مركبات اسايل الوسطية اثناء تكوين الاحماض الدهنية) بوساطة التفاعلات الآتية :

$$\text{Acetyl} - S - CoA + ACP\,SH \longrightarrow \text{acetyl} - S - ACP + CoA\,SH$$

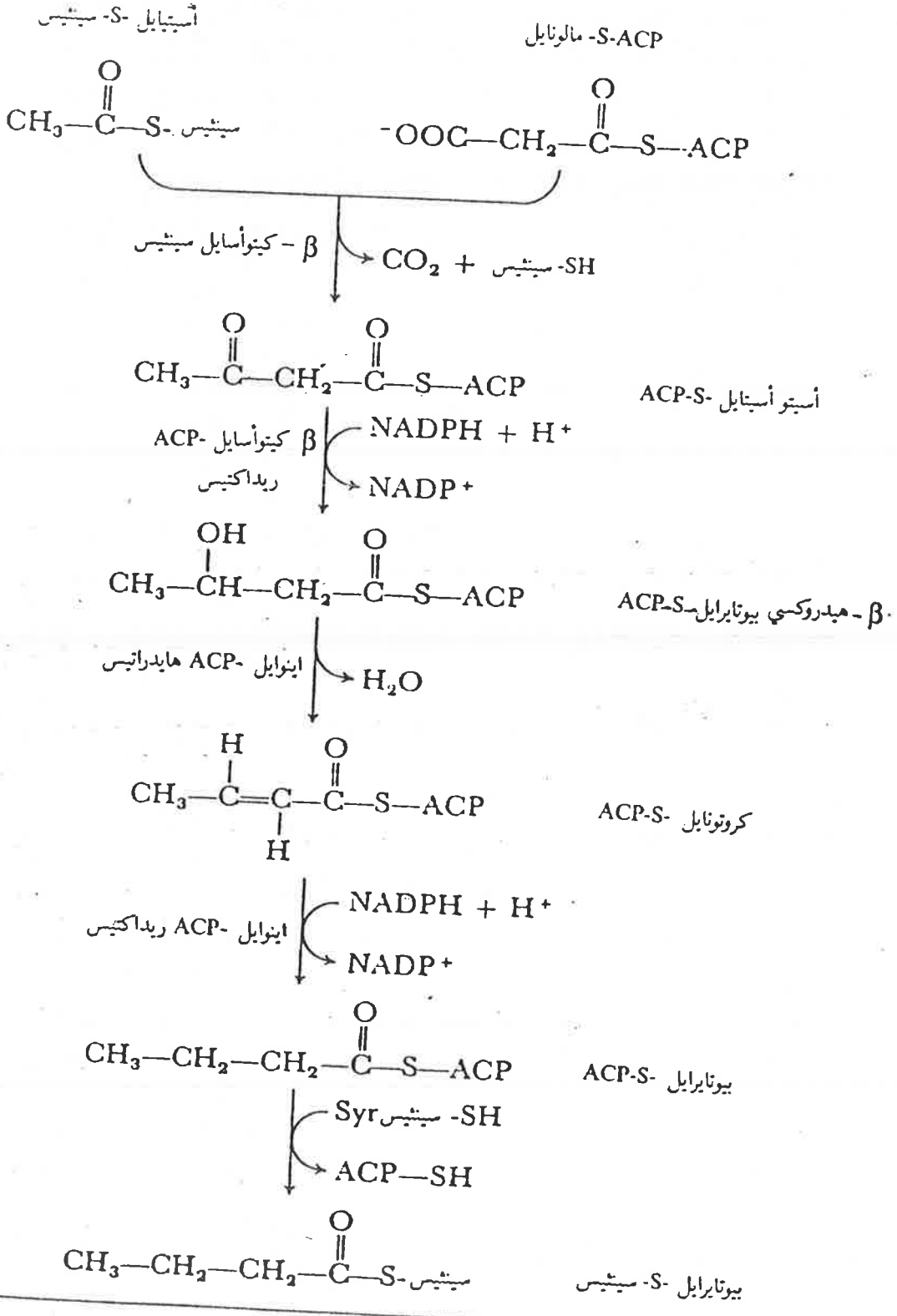
$$\text{Acetyl} - S - ACP + \text{synthase} - SH \longrightarrow \text{acetyl} - S - \text{synthase} + ACP - SH$$

$$\text{Malonyl} - S - CoA + ACP - SH \longrightarrow \text{malonyl} - S - ACP + CoA\,SH$$

وينتقل الاسيتات بعدها من البروتين حامل الاسايل (ACP) الى الانزيم سينثيس synthase.

وكما هو مبين في شكل (12–5) فان الانزيم اسيتايل–S–سينثيس acetyl–S–synthase يحفز عملية التكوين الحياتي للحامض الدهني بوساطة تكاثفة مع مالونايل ACP–S. فيتولد اسيتواسيتايل ACP–S.

اما التفاعلات الباقية في التكوين الحياتي للحامض الدهني فانها مكملة لمعكوس سلسلة التفاعلات في الاكسدة *B*. ولكن بوجود انزيمات اخرى حيث ان انزيم *B*. كيتواسايل ريداكتيس Ketoacyl reductase يستعمل NA DPH لاختزال مجموعة *B*– كيتولاسيتو اسيتايل –ACP–S الى مجموعة *B* هيدروكسيل. فينتج بهذا *B*– هيدروكسي بيوتايرايل –ACP–S. وانزيم هايدراتيس hydratase يعمل على حذف مجموعة *B*– هيدروكسيل هذه مع ذرة هيدروجين، فتتكون الاصرة الثنائية كاربون–كاربون في المركب كروتونايل –ACP–O، crotonyl–S–ACP، اما انزيم انيوايل ريداكتيس enoly reductase فانه يختزل الآصرة الثنائية مستعملاً بهذا NADPH ليتكون بيوتايرايل –ACP–S.


أسيتايل -S- سينثيس
مالونايل -S-ACP
سينثيس -S-
-OOC—CH2—C—S—ACP
β - كيتوأسايل سينثيس
CO2 + سينثيس -SH
أسيتو أسيتايل -ACP-S
ACP- كيتوأسايل β ريداكتيس
NADPH + H+
NADP+
β - هيدروكسي بيوتايرايل-ACP-S
ACP- اينوايل هايدراتيس
H2O
كروتونايل -ACP-S
ACP- اينوايل ريداكتيس
NADPH + H+
NADP+
بيوتايرايل -ACP-S
Syr سينثيس -SH
ACP—SH
بيوتايرايل -S- سينثيس

وعندما تعاد الدورة (شكل 12 – 5) مرة اخرى . ينتقل البيوتايرات من البروتين حامل الاسايل (ACP) الى انزيم سينثيس ليتكثف مع مالونايل – S – ACP . وبالنهاية ، يتولد المركب ذو الـ 16 – ذرة كاربون الذي هو بالميتايل – S – ACP . ثم يعمل الانزيم ثايواستريس thioesterase على فصم (فلق) هذا الى حامض بالمتيك و SH – ACP .

في كل مرة بهذه الدورة (شكل 12 – 5) يستهلك جزيئتي NADPH بوساطة تفاعلي الاختزال . ويستهلك ايضاً جزيء ATP في تكوين مالونايل – S – CoA.وحيث ان كل جزيء ، NADPH يقدر على توليد 3 جزيئات ATP عبر عملية الفسفرة التاكسدية (الفصل 10 – III) . لذا فان كل مرة في هذه الدورة تستهلك 7 جزيئات ATP .

وفي تكوين الاحماض الدهنية التي يزيد عدد ذرات الكاربون فيها عن العدد 16 . فان حامض البالمتيك المتكون هنا ، ينبغي ان يدخل مسار الاستطالة الموجود في الميتوكوندريا او في عضيات الميكروسوم microsomes (الريبوسومات والشبكة الاندروبلازمية) .

استطالة الاحماض الدهنية Fatty acid elongation

ان عملية تطويل السلسلة الهيدروكاربونية للاحماض الدهنية تختلف عن تكوين الحامض الدهني في السايتوبلازم . حيث ان الميتوكوندريا لاتستعمل المالونات في تطويل الاحماض الدهنية . بل تستخدم بدلاً عنه وحدات اسيتايل CoA وهذه الوحدات تضاف بالتعاقب لتطويل الاحماض الدهنية الى 18 – 24 ذرة كاربون .

وفي عضيات الميكروسوم (الريبوسومات والشبكة الاند وبلازمية) فان الاحماض الدهنية غير المشبعة تطول باضافة وحدات مالونايل – CoA .

هناك العديد من الاحماض الدهنية غير المشبعة لايستطيع الانسان تكوينها . لذا فان وجودها في الغذاء ضروري . فهي تعمل كمكونات للدهون الاساسية الخلوية وهذه تتضمن حامضي لينوليك ولينولينيك (الفصل 4) ويمكن تكوين حامض اراكيدونك من الاحماض لينوليك ولينولينيك وبهذا لايعتبر هذا الحامض اساسياً .

تكوين الكليسيريدات الثلاثية Triglyceride synthesis

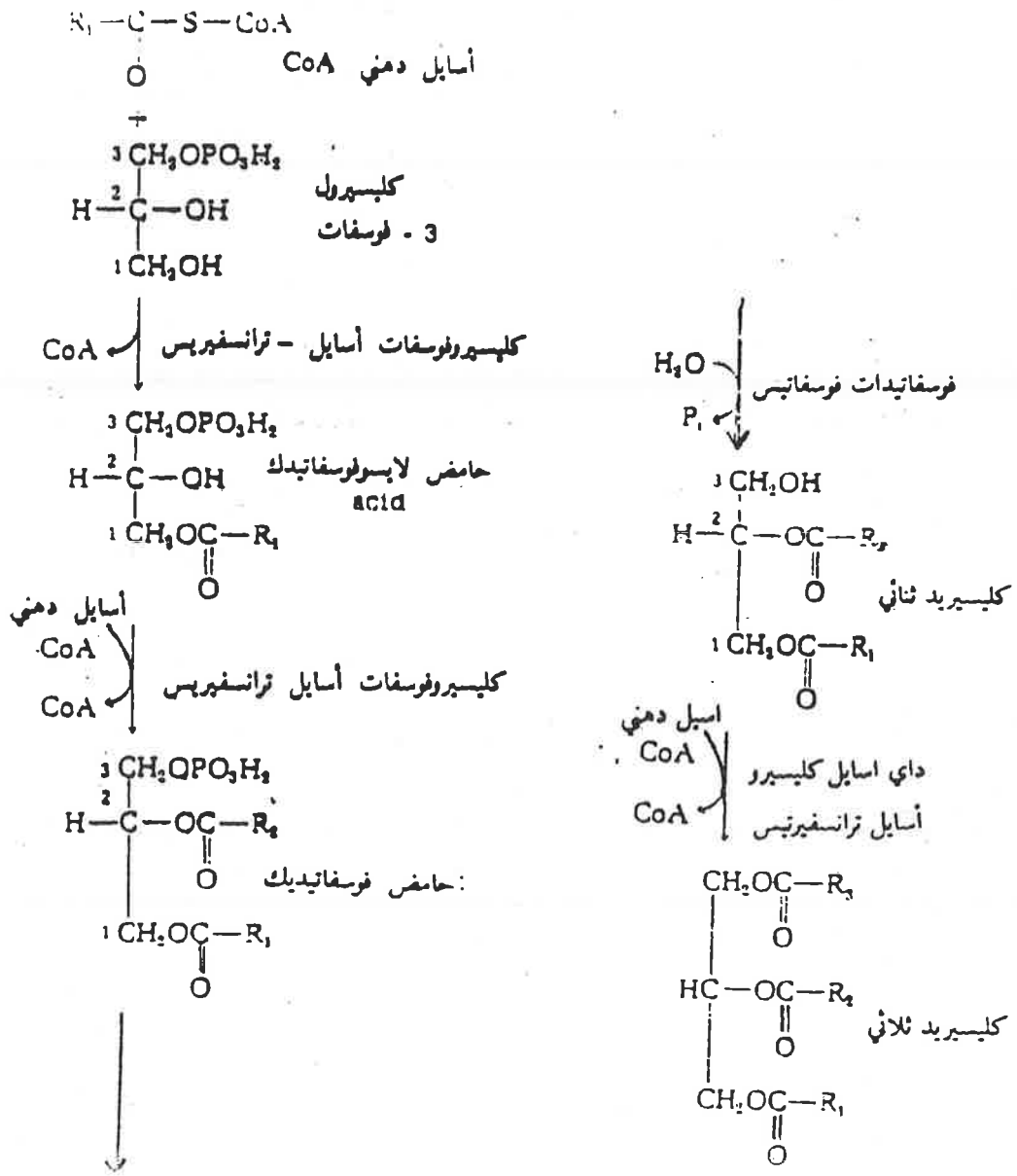
تتكون الكليسيريدات الثلاثية في الانسجة من الكليسيرول والاحماض الدهنية باشكالها المنشطة.ويكون الشكل المنشط (الفعال) للكليسيرول هو كليسيرول – 3 – فوسفات المتكون من ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات (انظر التفاعل الاتي) الناتج في

مسار الكلايكوليسيس (فصل 11) ويتفاعل الكليسيرول فوسفات مع جزيئتي حامض دهني – CoA لتكوين ثنائي كليسيريد. وهذا يتفاعل مع جزيء آخر لحامض دهني – CoA ليكون كليسيريدا ثلاثياً شكل (12–6).

كليسيرول-1- فوسفات ديهايدروجينيس

$$\text{ثنائي هيدروكسي اسيتون} + NADH + H^+ \rightleftharpoons \text{L- glycero- 3- phosphate} + NAD^+$$

L - كليسيرو -3- فوسفات



التكوين الحياتي لليبيدات (الدهون) الموجودة في الانسجة Biosynthesis of tissue lipid

ان الدهون مثل الليبيدات المفسفرة (الفوسفاتية) والليبيدات السكرية ومركبات الستيرول ، هي مكونات اساسية للخلايا والانسجة المختلفة في الجسم (فصل 4) . وهي تشارك ايضاً في وظائف متخصصة مثل المشاركة في الية تجلط الدم (كما هو الحال للسيفالين) ووظيفة نقل الليبيدات في الدم (كما يعمل الليسيثين) . كما ان الانسجة الشحمية التي توجد حول اعضاء الجسم لاتحوي النسب نفسها للاحماض الدهنية المشبعة وغير المشبعة الموجودة في دهون الاطعمة . وبهذا ينبغي ان تتكون هذه داخل الجسم ايضاً (شكل12-6) . واكثر عضو مهم يقوم بتكوين الليبيدات هو الكبد . والكبد قادر على تكوين الليبيدات المفسفرة والكوليستيرول وهو كذلك قادر على تحوير جميع الشحوم من الدم بتطويل او تقصير سلاسل الاحماض الدهنية او تحويل الاحماض الدهنية الى مشبعة او غير مشبعة .

تكوين الكليسيريدات المفسفرة Phosphoglyceride synthesis

يبدأ التكوين الحياتي للكليسيريدات المفسفرة ، بفسفرة الكولين او ايثانول امين بوساطة الـ ATP فيتكون فوسفوكولين وفوسفو ايثانول امين على التوالي .

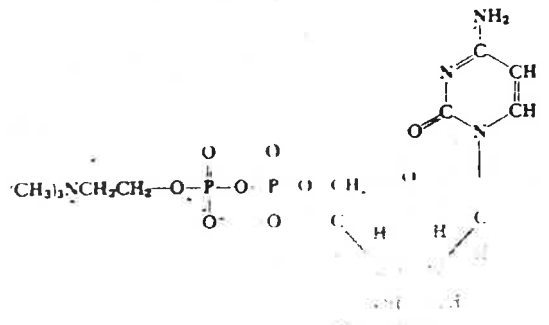
ويستخدم سايتيدين ثلاثي (تراي) فوسفات (CTP) لربط فوسفوايثانول امين phosphoethanol amine بالكليسيريد الثنائي مكوناً بذلك فوسفاتيدايل ايثانول امين (انظر الفصل 4) .

$$\text{CTP} + \text{phosphoethanolamine} \rightleftharpoons \text{CDP - ethanolamine} + \text{ppi}$$

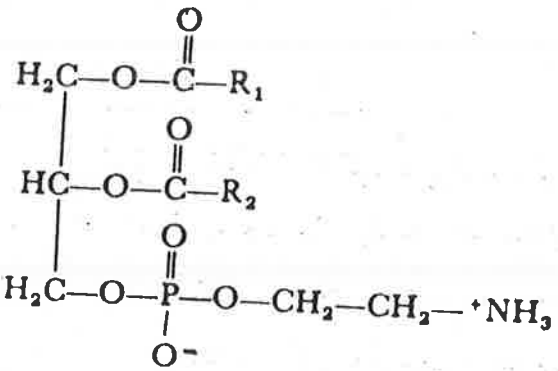
سايتيدين تراي فوسفات — فوسفو ايثانول أمين — سايتيدين داي فوسفات - ايثانول أمين

$$\text{CDP - ethhanolamine} + \text{Diglyceride} \rightleftharpoons \text{phosphatidylethanolomine} + \text{CMP}$$

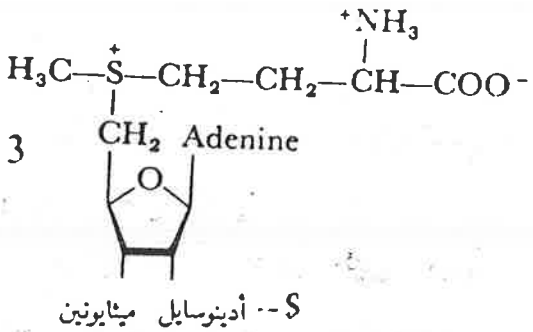
سايتيدين داي فوسفات - ايثانول أمين — كليسيريد ثنائي — فوسفاتيدايل ايثانول أمين — سايتيدين مونوفوسفات



وفي التكوين الحياتي للفوسفاتيدايل كولين (فصل 4) يوجد مساران. في المسار الاول يقترن سايتيدين ثلاثي (تراي) فوسفات (CTP) مع فوسفوكولين بفعل انزيم فوسفوكولين سايتيدايل ترانسفيريس phosphocholine cytidyltransferase ، ليكون CDP – كولين. وهذا يعطي مجموعة الكولين للثنائي كليسيريد لينتج فوسفاتيدايل كولين. اما في المسار الثاني ، فان ثلاثة من جزيئات S – ادينوسايل ميثيونين S– adenosyl methionine تعطي كل منها مجموعة مثيل للايثانول امين في المركب فوسفاتيدايل ايثانول امين ، بفعل الانزيم فوسفاتيدايل ايثانول امين ميثايل ترانسفيريس Phosphatidyeth-anolamine mehtyltransferase فيتكون فوسفاتيدايل كولين :



فوسفوتيدايل ايثانول امين

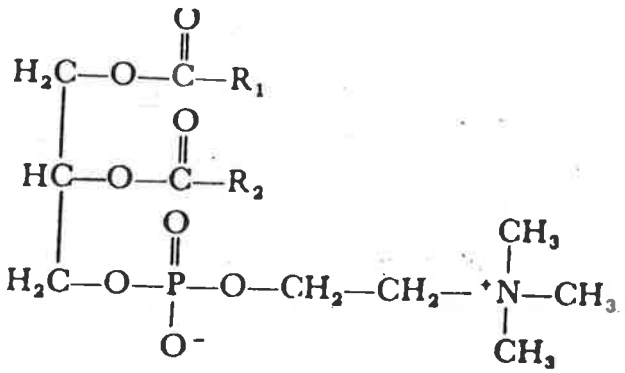


S – أدينوسايل ميثايونين

فوسفاتيدال ايثانول

امين ميثايل ترانسفيريس

S–أدينوسايل هوموسايستين

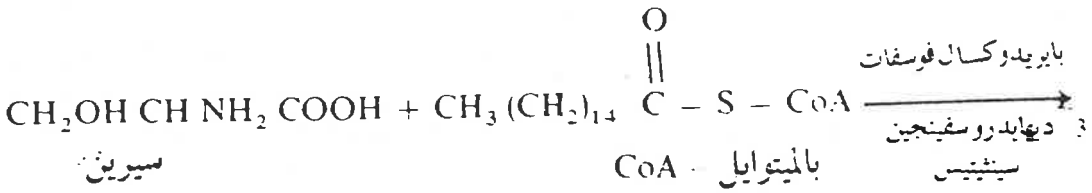


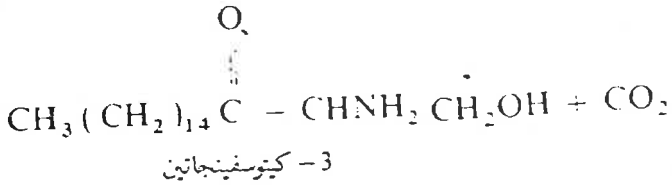
فوسفا تيدايل كولين

تكوين الليبيدات الاسفنجية Sphingolipid synthesis

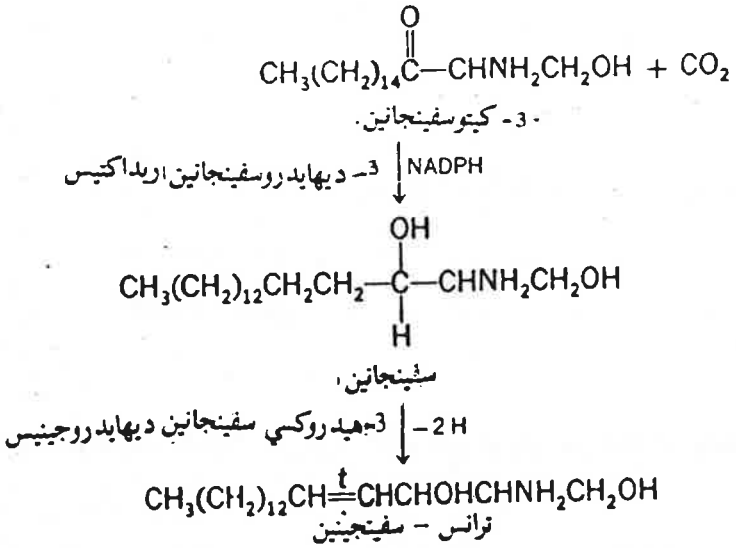
يحدث تكوين الليبيدات الاسفنجية عبر مسار يختلف عن مسارات التكوين [illegible] المسار بالخطوات

1- تحويل السيرين وبالميتوايل CoA الى 3- كيتوسفينجانين 3- Ketosphingan-ine بفعل انزيم 3- ديهايدروسفينجانين سينثيتيس 3- dehydrosphinganine synthetase.

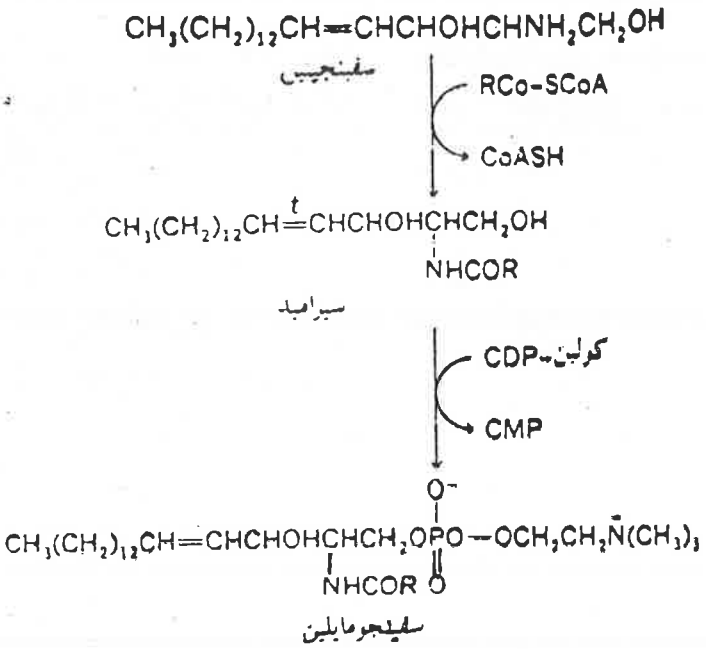




2- تحويل المركب 3- كيتوسفينجانين الى 4- سفينجينين بفعل الانزيم 3 ديهايدروسفينجانين ريداكتيس 3- dehydrosphinganine reductase والانزيم 3- هيدروكسي سفينجانين ديهايدروجينيس 3- hydroxysphinganine dehydrogenase



3- تحويل المركب سفينجينين الى سفينجومايلين :



التكوين الحياتي لمركبات الستيرول

ان عملية التكوين الحياتي وغيرها من العمليات الحياتية لمركبات الستيرول تتضمن بصورة رئيسة مركب الكوليستيرول ومشتقاته.

بالرغم من ان التكوين الحياتي للكوليستيرول يحدث في العديد من انسجة الجسم. الا ان الموقع الرئيس لتكوينه هو الكبد.

ويعتبر الكوليستيرول المفتاح الرئيس في تكوين مركبات الستيرويد الاساسية مثل احماض الصفراء (المرة) والهورمونات الجنسية وهورمونات القشرة الادرينالية وفيتامين D (الفصل 15.4). اضافة لهذا فان الكوليستيرول موجود ايضاً في المرة او الصفراء. وقد ينشأ عن وجوده حصى الصفراء gall stones وذلك بسبب تراكمه حول دقائق عديمة الذوبان.

في الانسان. يوجد مصدران للكوليستيرول. المصدر الاول هو الغذاء والمصدر الثاني تكوينه داخل الجسم من مواد اولية.

يمكن تقسيم التكوين الحياتي للكوليستيرول (شكل 12 – 7) الى ثلاث مجموعات من التفاعلات وهي :

(1) تكوين حامض ميفالونيك mevalonic acid بفعل انزيمات موجودة في عضيات

(2) تحويل حامض ميفالونيك الى سكوالين squalene بفعل انزيمات ذائبة في السايتوبلازم.

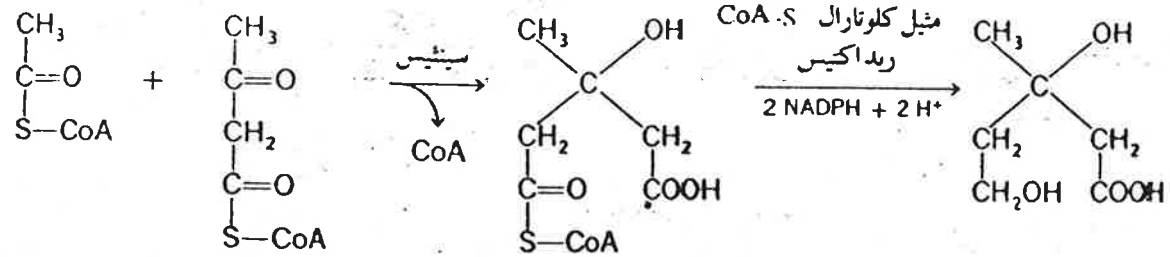
(3) تحويل السكوالين الى لانوستيرول lanosterol ومن ثم الى كوليستيرول بفعل انزيمات تتطلب وجودالاوكسجين واخرى موجودة في الريبوسومات والشبكة الإيندوبلازمية.

تنظيم عملية التكوين الحياتي للكوليستيرول

يتكون الكوليستيرول في جميع الانسجة الحيوانية. وعند احتواء الغذاء على كمية من الكوليستيرول فانه يحدث اثباط في عملية تكوينه داخل الجسم.

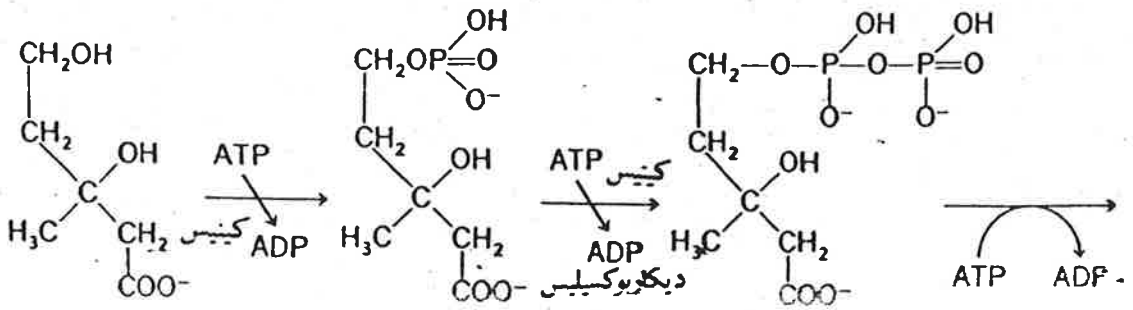
يعمل انزيم β- هيدروكسي β- مثيل كلوتارايل CoA-S- ريداكتيس
β – hydoxy – β – methylglutaryl – S – CoA reductase
(HMG – S – CoA reductase) على تنظيم سرعة خطوات التكوين الحياتي للكوليستيرول فهو يثبط بآلية التغذية المرتدة. حيث ان زيادة تركيز الكوليستيرول يؤدي الى تثبيط هذا الانزيم وبالتالي ايقاف مسار تكوين الكوليسيترول. انظر الشكل (7–12)

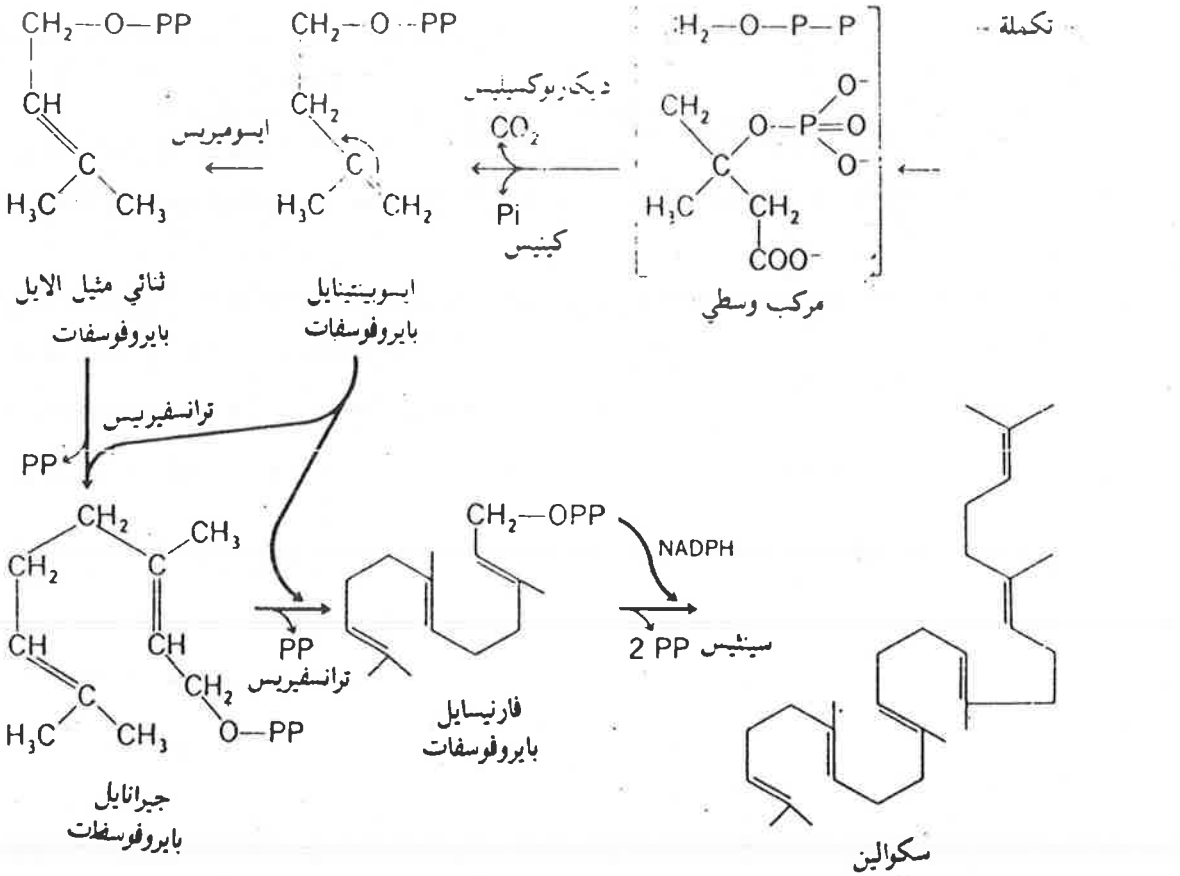
(1) ميفالونات ← أسيتات :



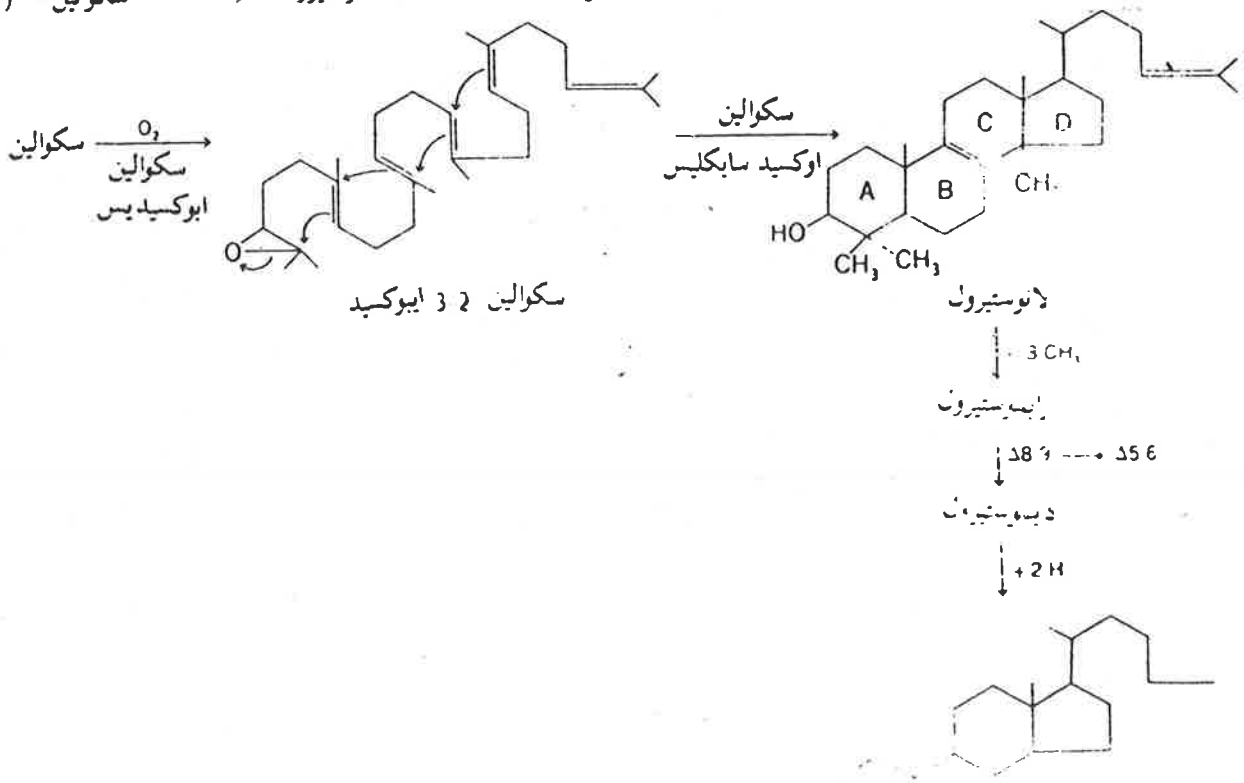
أسيتايل CoA — أسيتوأسيتايل CoA — β هيدروكسي β-مثيل كلوتارايل CoA — حامض ميفالونيك

(2) ميفالونات ← سكوالين.





(3) سكوالين ⟶ لانوستيرول ⟶ كوليستيرول

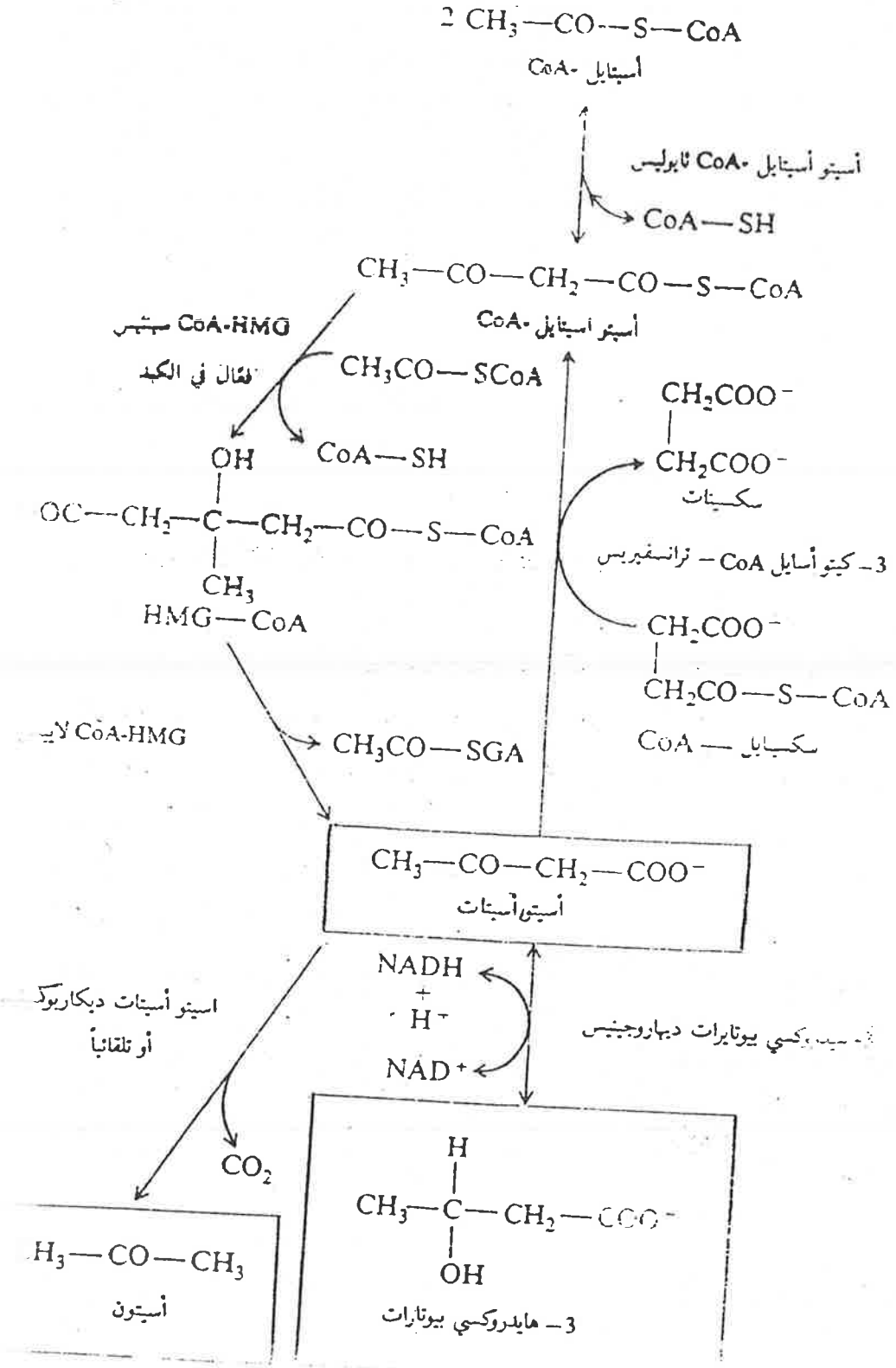


بالرغم من ان حلقة الستيرويد (الفصل 4) يمكن تكوينها من قبل النبات والحيوان. غير ان الكائنات البدائية لاتقدر تكوين هذه الحلقة. ولو انها قادرة على تكوين صبغات ذات تركيب ايزوبريني متعدد polyisoprenoid pigments. وتفتقد الحشرات القابلية على تكوين مركبات الستيرول وهي تعتمد على المصدر الخارجي للحصول على مركبات الستيرول كي تحولها الى هورمونات مهمة ضرورية لها.وفي الفقريات ، فأن الكوليستيرول هو المادة الاساس لتكوين الهورمونات بروجيستيرون progesterone. اندروجينس androgens وايستروجينس estrogens وكورتيكوستيرويد Corticosteroid (الفصل 15).

العمليات الحياتية (الأيض) للأجسام الكيتونية

ان اجسام كيتون Ketone bodies تتضمن حامض β – هيدروكسي بيوتاريك ، β – hydroxybutyric acid ؛ حامض اسيتواسيتيك و اسيتون.

في ظروف خاصة كالانقطاع عن تناول الغذاء لفترة طويلة ، او نتيجة الاصابة بمرض السكري ، حيث ينخفض مستوى الكلوكوز في الدم ؛ تحدث عملية تحويل الشحوم (الدهن) الى احماض دهنية تمد الكبد والكليتين بالطاقة. حيث يحفز هورمون ابينيفرين وكلوكاكون (الفصل 15) انزيم لايبيس الحساس للهرمون hormone – sensitive lipase ، والموجود داخل الخلايا الدهنية. وهذا الانزيم يحفز تحلل الكليسيريدات الثلاثية الى احماض دهنية وكليسيرول. ثم تترك الاحماض الدهنية الخلايا الدهنية ، بعملية الانتشار السلبي passive diffusion ، لتنتقل عبر الدم مرتبطة بالالبومين ، الى الانسجة (مثل الكبد). ونتيجة لاكسدة الاحماض الدهنية تتكون كميات كبيرة من الاسيتايل – CoA في الكبد ، وبما ان ايض الكاربوهيدرات يكون محدداً (في هذه الظروف) وان كمية الاوكسالوأسيتات الناتجة قليلة ، لذلك لايستطيع الكبد تأييض الأسيتايل -CoA عبر دورة كريبس الى CO_2 وطاقة. ونتيجة لهذا ، يقوم الكبد بتحويل الاسيتايل – CoA الى الأجسام الكيتونية. وعموماً ، فإن اية حالة تؤدي في تحديد ايض الكاربوهيدرات مع زيادة في ايض الدهون ، لتجهيز الطاقة اللازمة ، هذه الحالة تدعى كيتوزيز ketoses (ازدياد تكون الاجسام الكيتونية). وتنتقل الاجسام الكيتونية من الكبد الى الدم لغرض تأيضها من قبل الانسجة الاخرى ، مثل القلب ، العضلة والكلية. وتتحول الاجسام الكيتونية في هذه الانسجة الى شكل اسيتايل – CoA ثانية ، وتتأكسد عبر دورة كريبس [illegible] في الكبد اكبر من سرعة تأيضها في

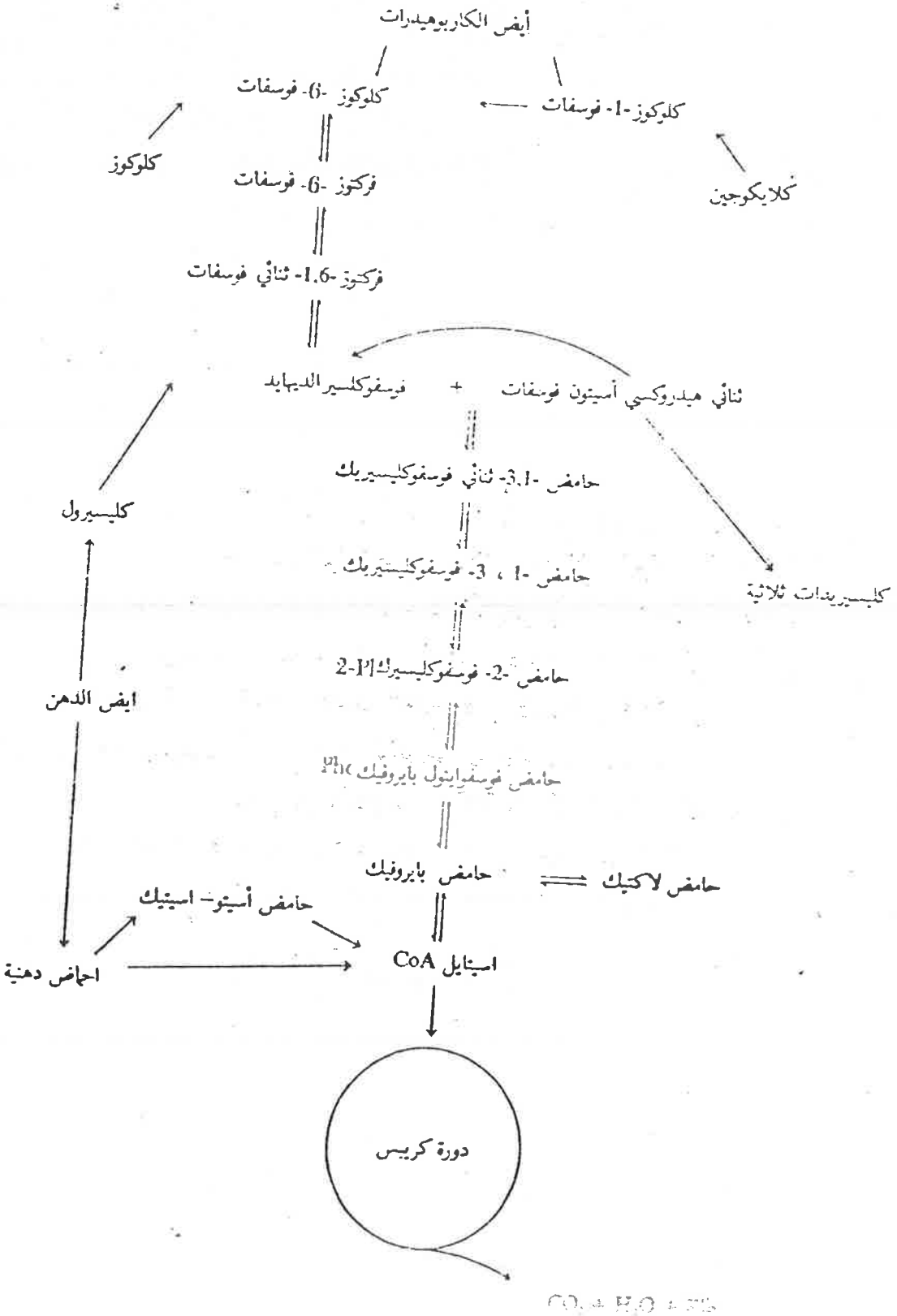

2 CH3—CO—S—CoA
أسيتايل -CoA
أسيتو أسيتايل -CoA ثايوليس
CoA—SH
CH3—CO—CH2—CO—S—CoA
أسيتو أسيتايل -CoA
CH3CO—SCoA
CoA—SH
OH
OC—CH2—C—CH2—CO—S—CoA
CH3
HMG—CoA
CH2COO⁻
CH2COO⁻
سكسينات
3 ـ كيتو أسايل CoA ـ ترانسفيريس
CH2COO⁻
CH2CO—S—CoA
CoA — سكسايل
CH3CO—SGA
CH3—CO—CH2—COO⁻
أسيتوأسيتات
NADH
+
H⁺
NAD⁺
CO2
H3—CO—CH3
أسيتون
H
CH3—C—CH2—COO⁻
OH
3 ـ هايدروكسي بيوتارات

الانسجة الاخرى . لهذا يرتفع مستواها في الدم كما هو الحال في مرضى السكر. ويعتمد مرضى السكر على الاجسام الكيتونية الناتجة من هدم الاحماض الدهنية ، كمصدر للطاقة بدلاً من الكلوكوز وذلك لافتقار الخلايا لسكر الكلوكوز بسبب شحة الانسولين.

تقع الانزيمات المشاركة في عملية تكوين اجسام الكيتون ، بصورةاساسية في الميتوكوندريا لخلايا الكبد والكليتين. ولايتمكن الكبد من استخدام اجسام الكيتون وذلك لعدم وجود الانزيم الاساسي 3 – كيتواسايل CoA – ترانسفيريس 3 – Ketoacyl CoA transferase- في الكبد غير ان هذا الانزيم موجود في جميع الانسجة التي تهدم او تحول اجسام الكيتون عبر عمليات حياتية مختلفة مثل العضلة الحمراء ، وعضلة القلب والدماغ والكليتين.

العلاقة بين ايض الكاربوهيدرات والليبيدات

لقد تبين من وجهة التغذية بأنه في الامكان تحول الكاربوهيدرات الى شحم (دهن) في الجسم . وعند اطعام الحيوان بكلوكوز مرقم بـ ^{14}C . وجد ان الاحماض الدهنية في الكبد والانسجة الشحمية تحتوي على ^{14}C . ان جزء الكليسيرول في الشحم له علاقة تركيبية قريبة جدا للمركبات الوسطية ذات الثلاث ذرات كاربون الموجودة في ايض الكاربوهيدرات (الفصل 11). وعندما اتضح دور الاسيتايل CoA في كل من ايض الكاربوهيدرات والدهون. اصبح من الواضح ان الاسيتايل CoA الناتج من اكسدة الحامض الدهني يمكن ان يدخل دورة كريبس TCA بالشكل نفسه،حيث ان هذا المركب تكون من حامض البايروفيك . ولقد تبين حديثاً بان الحامض الدهني المرقم بـ ^{14}C يتحول الى كلوكوز مرقم بـ ^{14}C في الحيوانات التي فيها داء السكر. ويمكن توضيح العلاقة بين ايض الكاربوهيدرات والدهن في الجسم بالشكل (12–9).


أيض الكاربوهيدرات
كلوكوز -6- فوسفات
كلوكوز -1- فوسفات
كلوكوز
فركتوز -6- فوسفات
كلايكوجين
فركتوز -1.6- ثنائي فوسفات
ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات + فوسفوكليسيرالديهايد
حامض -1.3- ثنائي فوسفوكليسيريك
كليسيرول
حامض -1 ، 3- فوسفوكليسيريك
كليسيريدات ثلاثية
حامض -2- فوسفوكليسيرك 2-P
ايض الدهن
حامض فوسفوانيول بايروفيك
حامض بايروفيك
حامض لاكتيك
حامض أسيتو- اسيتيك
احماض دهنية
اسيتايل CoA
دورة كريبس

شكل (12-

تمرينات الفصل الثاني عشر

1- بين مصير سكسينايل -CoA في عمليات الايض المتضمنة اثنين مما يأتي :

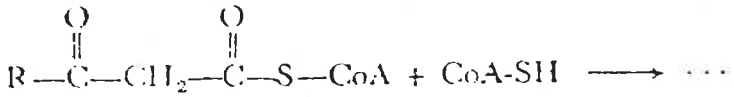
أ- الاكسدة -β

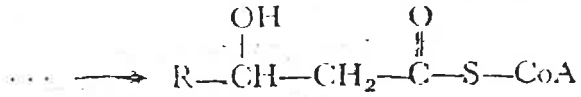
ب- التكوين الحياتي للبورفايرين

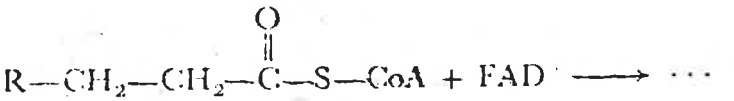
جـ- الامداد الوقودي بمستوى الفسفرة لمادة اساس في دورة الـ TCA

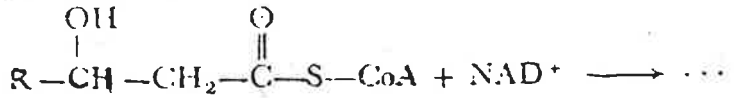
د- عملية نقل الامين لتكوين الكلوتامات

2- ارسم التركيب المفقود لكل من تفاعلات الاكسدة β . وصف التفاعل وسم نوع الانزيم ديهايدروجينيس . هايدراتيس او ثايوليس) :

أ-


ب-


جـ-


د-


3- في عملية الاكسدة -β لحامض مايريستيك myristic acid (14 ذرة كاربون) لتكوين الاسيتايل -CoA . بين مايأتي :-

أ- ماعدد مولات الـ ATP المستهلكة في تنشيط حامض مايريستيك بوساطة ربطه مع CoA؟

ب- ماعدد تكرار عملية الاكسدة- β اللازمة لتكوين سبع مولات اسيتايل CoA؟

جـ- ماعدد مولات $FADH_2$ و NADH الناتجة؟

د- ماهو محصول الـ ATP الناتج بعد اعادة تأكسد الـ $FADH_2$ و NADH عبر السلسلة التنفسية . وكم هو عدد مولات O_2 المستهلكة .

4- اعمل توافقاً بين الظواهر التالية (I-VII) وبين
والأكسدة- β (أ و ب) للاحماض الدهنية.
أ- تكوين الحامض الدهني المشبع في السايتوبلاز
ب- الاكسدة $-B$ للحامض الدهني.
I تستخدم ACP لنقل سلسلة الحامض الدهني
II تستعمل $NAD^+ \longleftarrow NADH$
III مالونايل CoA مركب وسطي مهم
IV يمكن ان تشمل احماض دهنية ذو 18-24 ذر
V تستعمل $FAD \longleftarrow FADH_2$
VI تستخدم $NADPH \longleftarrow NADP$
VII يمكن تحفيزها بوساطة السيترات

5- أعمل توافقاً بين التفاعلات (غير الكاملة) الآتية لا
مواصفاتها المبينة في I-IV.
أ- كوليسترول ⟵ لانوستيرول
ب- $CoA - SH +$ حامض ميفالونيك ⟵ oA
جـ- $CoA - SH + HMG - CoA \longrightarrow$ ا
CoA
د- لانوستيرول ⟵ سكوالين
I حلقات الستيرول تكونت من تركيب سلسلة متفرع
II فقدان ثلاث مجاميع مثيل
III خطوة سيطرة لسرعة تكوين الكوليستيرول
IV التفاعل نفسه مستعمل للتكوين الحياتي للجسم
6- في عملية التكوين الحياتي للفوسفاتيدايل كولين
الواهب لمجموعة المثيل هو
أ- مثيل THFA (حامض تيتراهيدروفوليك)
ب- S أدينوسايل ميثايونين
جـ- مثيل B_{12}

الفصل الثالث عشر

العمليات الحياتية (الهدم والتكوين الحياتي واغراضه) للاحماض الامينية وللبروتينات

Metabolism of amino acids and proteins

تعد الاحماض الامينية والنيوكليوتيدات الوحدات البنائية لجزيئات البروتينات والاحماض النووية على التوالي. تلك الجزيئات المميزة والخاصة لكل نوع من الكائنات الحية. وقد تستخدم الاحماض الامينية تحت ظروف معينة مثل الصيام او داء السكر، للأكسدة والحصول على الطاقة. وتحصل النباتات والكائنات الحية الدقيقة على النتروجين اللازم للتكوين الحياتي للاحماض الامينية والنيوكليوتيدات، بشكل ايون النترات او بشكل NH_4 غير ان الحيوانات الراقية بالرغم من استطاعتها استخدام الامونيا (NH_4) مصدراً نتروجينياً لتكوين المركبات النتروجينية، الا انها تعتمد بصورة أساسية على البروتينات التي تتناولها كغذاء لهذا الغرض.

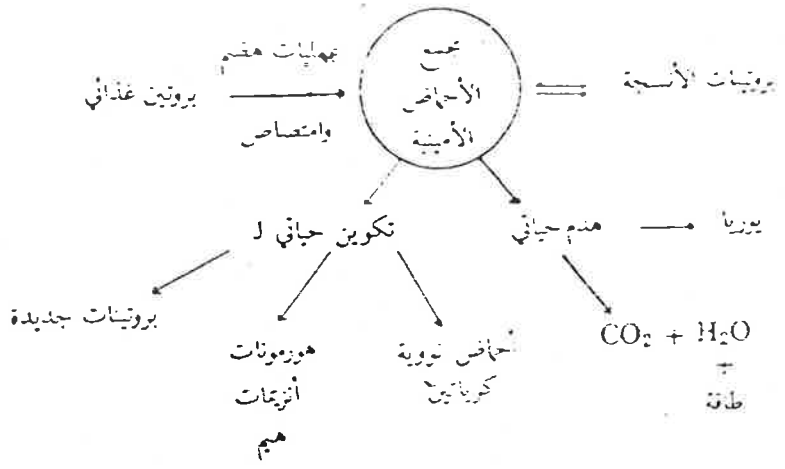
هضم وامتصاص البروتينات Digestion and Absorption of Protein.

عند وصول الطعام الى المعدة، يتحفز إفراز هورمون كاسترين Gastrin والذي بدوره يحفز إفراز حامض الهايدروكلوريك(HCl)وانزيم البيبسينوجين من قبل خلايا متخصصة في جدار المعدة. وتكون درجة حامضية العصارة الهضمية بين 1.5 – 2.5، حيث تعمل هذه الدرجة من الحامضية على قتل البكتريا وإزالة الالتواءات الخاصة لجزيئات البروتين، فتعرض بذلك اواصر البيبتيد الداخلية الى الانزيمات المحللة. البيبسينوجين هو المصدر الاولي غير الفعال للبيبسين. وبفعل عملية التحفيز الذاتي Autocatalysis بوساطة البيبسين نفسه، او بوساطة ايونات الهيدروجين، تتحلل بعض الاواصر البيبتيدية للبيبسينوجين ويتحول بهذا الى البيبسين pepsin، الشكل الفعّال للانزيم. ويحلل البيبسين سلاسل متعدد البيبتيد الطويل الى خليط من البيبتيدات القصيرة السلسلة. ويعمل هذا الانزيم

على تحلل الاواصر الببتيدية للاحماض الأمينية تايروسين، فينايل ألانين وتريبتوفان، الموجودة في سلاسل البروتين. وعند مرور محتويات المعدة الى الامعاء الدقيقة، فان الدرجة الحامضية الواطئة، تحفز إفراز هورمون سيكريتين Secretin الى الدم، وهذا بدوره يحفز البنكرياس لافراز البيكاربونات الى الامعاء الدقيقة، ليعادل حامض الهيدروكلوريك المعدي، وبذلك ترتفع درجة الحامضية من 1.5 – 2.5 الى حوالي 7.0 كما يفرز البنكرياس الانزيمات المحللة للبروتين التالية، وذلك بشكل غير فعّال (زايموجين Zymogen): ألتريبسينيوجين Trypsinogen، كيموتريبسينوجين Chymotrypsinogen وبروكاربوكسي ببتيديس. وبعد دخول كلاً من هذه الانزيمات غير الفعالة الى الامعاء، تتحول الى الشكل الفعال: تريبسين Trypsin، كيموتريبسن Chymotrypsin وكاربوكسي ببتيديس carboxypeptidase على التوالي. حيث يعمل انزيم التريبسين على تحلل الاواصر الببتيدية لكل من اللايسين والارجينين. ويعمل انزيم كيموتريبسين على تحلل الاواصر الببتيدية التي تشترك فيها التايروسين، الفينايل ألانين والتريبتوفان. ويكمل بعد ذلك تحلل الببتيدات الصغيرة الناتجة، بفعل انزيم كاربوكسي ببتيديس، حيث يحفز تحلل الاواصر الببتيدية للاحماض الامينية من النهاية الكاربوكسيلية لسلسلة متعدد الببتيد بصورة متعاقبة. ويفرز البنكرياس ايضاً، الى الامعاء الدقيقة، الانزيم أمينو ببتيديس aminopeptidase الذي يحفز تحلل الأواصر الببتيدية للاحماض الامينية من النهاية الامينية لسلسلة الببتيد. ويفرز الغشاء المخاطي للامعاء انزيمات اخرى محللة للبروتين ايضاً هي ليوسين امينوببتيديس Leucine aminopeptidase وداي ببتيديس dipeptidase وهذه تعمل على تحلل الببتيدات المتبقية الى احماض امينية طليقة بفعل العمل التخصصي لهذه الانزيمات. تتم عملية تحلل البروتين proteolysis الى خليط من الاحماض الامينية المختلفة، بكفاءة عالية. وتقوم الامعاء الدقيقة بامتصاص هذه الاحماض الامينية بصورة غالبة بواسطة النقل الفعال (انظر الفصل الاول) ثم تنتقل الاحماض الامينية عن طريق الدم الى الكبد. الذي يعتبر العضو الرئيس لتمثيل الاحماض الامينية.

ان بروتينات الانسجة تكون دائماً في حالة توازن فعال dynamic equilibrium فهي تتحلل وتتجدد باستمرار كما ان الاحماض الامينية الناتجة من هذه البروتينات تكون دائماً في حالة توازن مع تلك الاحماض الامينية الممتصة من الغذاء البروتيني. انظر شكل (13 – 1).

وفي هدم البروتينات تتولد طاقة مقدارها 4 سعرة /غم وهي الكمية نفسها المتولدة من هدم الكاربوهيدرات.



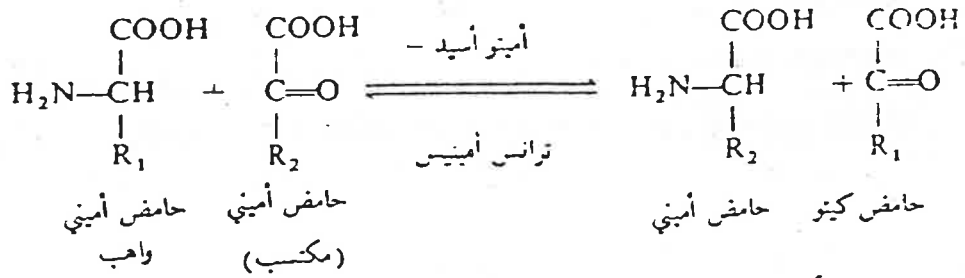
شكل (13 – 1) العلاقات الايضية بين البروتينات المتناولة غذائياً وبين بروتينات الانسجة

أيض الاحماض الامينية Amino acids metabolism

ان الموقع الرئيسي لهدم الاحماض الامينية في الحيوانات الراقية هو الكبد. وفيما يلي التفاعلات الايضية العامة لهدم الاحماض الامينية:

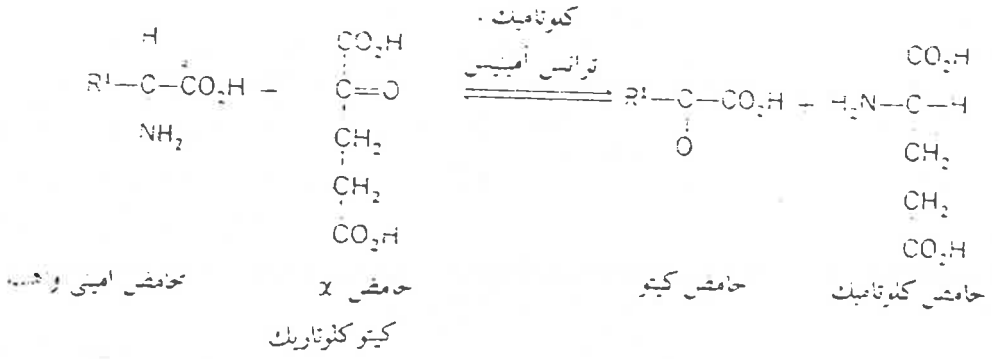
I. انتقال المجموعات الامينية Transamination

يعد تفاعل انتقال مجموعة الامين α للحامض الاميني من اغلب التفاعلات انتشاراً لهدم الحامض الاميني في الكائنات الحية المختلفة. ويشمل هذا التفاعل بوجه عام انتقال مجموعة الامين من الحامض الاميني الى حامض كيتو محولاً الاخير الى حامض أميني ومولداً من الحامض الاميني الاصلي حامض كيتو جديداً. وتحفز مثل هذه التفاعلات بانزيمات الترانس امينيس transaminase enzymes او انزيمات امينوترانسفيريس aminotransferases.

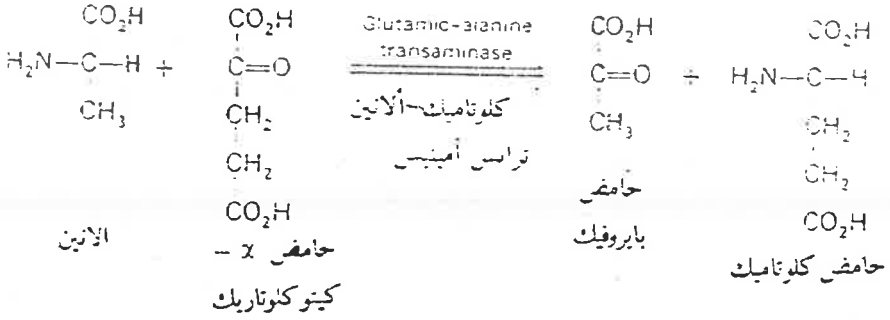


ومن أهم هذه الانزيمات هي كلوتاميك ترانس امينيس glutamic transaminase والانين ترانس امينيس alanine transaminase. ويكون الانزيم كلوتاميك ترانس

انه يتفاعل بسرعات مختلفة مع جميع الاحماض الامينية البروتينية الاخرى ما عدا



وكذلك. فإن أنزيم الالانين ترانس أمينيس يكون متخصصاً لمادتي الاساس الانين وحامض بايروفيك ، غير أنه يتفاعل أيضاً مع أي حامض أميني تقريباً. وان هذا الانزيم موجود في العديد من الكائنات الحية المختلفة.



ان انزيمات ترانس امينيس تحتاج الى العامل المرافق بايريدوكسال فوسفات (انظر الفصل 7).

وعملية انتقال مجموعة الامين تتوظف في تجميع مجموعات الامين للعديد من الاحماض الامينية بشكل حامض كلوتاميك (كما في التفاعلين السابقين). ويتم هذا النوع من التفاعلات مبدئياً في السايتوبلازم. حيث ينفذ بعدها حامض الكلوتاميك الى الميتوكوندريا وتزاح منه مجموعة الامين بفعل انزيم اسبارتيك ترانس امينيس aspartic transaminase. ويفعل انزيم كلوتاميك ديهايدوجينيس glutamic dehydrogenase. كما سيبين هذا فيما بعد

اهمية انزيمات الترانس امينيس في تشخيص بعض الامراض

The importance of transaminases in diagnosis of diseases

من الانزيمات المهمة في تشخيص بعض الامراض انزيم ألانين ترانس امينيس Alanine transaminase (ويسمى ايضاً كلوتامات – بايروفات ترانس امينيس gluta-mate – pyruvate transaminase – GPT) وانزيم الاسبارتات ترانس أمينيس Aspartate transaminase (ويسمى ايضاً كلوتامات –اوكسالواسيتات ترانس أمينيس glutamate – oxaloacetate transaminase – GOT). تتمثل اهمية هذه الانزيمات في تشخيص اضرار القلب والكبد. حيث يسبب غلق الشريان الاكليلي بترسبات دهنية الى مايسمى أنوكسيا Anoxia (شحة الاوكسجين) مما يؤدي بالنهاية الى اضمحلال جزء معين من عضلات القلب وتسمى هذه العملية باحتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction. ان مثل هذا الضرر يؤدي الى تسرب هذه الانزيمات من خلايا القلب المتضررة الى مجرى الدم. وان قياس تركيز هذين الانزيمين في مصل الدم (SGOT و SGPT تعود S الى الـ Serum المصل) ذات دلالة مهمة في التعرف الى شدة ضرر القلب ومرحلته.

وهناك انزيم آخر هو كرياتين كينيس Creatine kinase ذو اهمية ايضاً في هذه الحالة حيث يكون اول الانزيمات التي تظهر بعد النوبة ويختفي ثم يظهر انزيم GOT ويعقبه GPT.

ان انزيم SGOT و SGPT مهم ايضاً في الطب الصناعي وذلك في اثناء التعرف على مدى تعرض الاشخاص للكاربون تيتراكلورايد Carbon tetrachloride والكلوروفورم Chloroform والمذيبات الاخرى المستخدمة في الصناعات الكيمياوية والتنظيف الجاف والصناعات الاخرى ، والتي تؤدي الى ضرر الكبد. وتسبب هذه المذيبات تحلل خلايا الكبد التي يرافقها تسرب الانزيمات المختلفة الى مجرى الدم من خلايا الكبد المتضررة. وهكذا فقياس هذه الانزيمات في مصل الدم ذات دلالة على ضرر الكبد.

ان تحليل النشاط المختلف للعديد من الانزيمات في مصل الدم ذو معلومات تشخيصية قيمة لعدد من الحالات المرضية.

Deamination

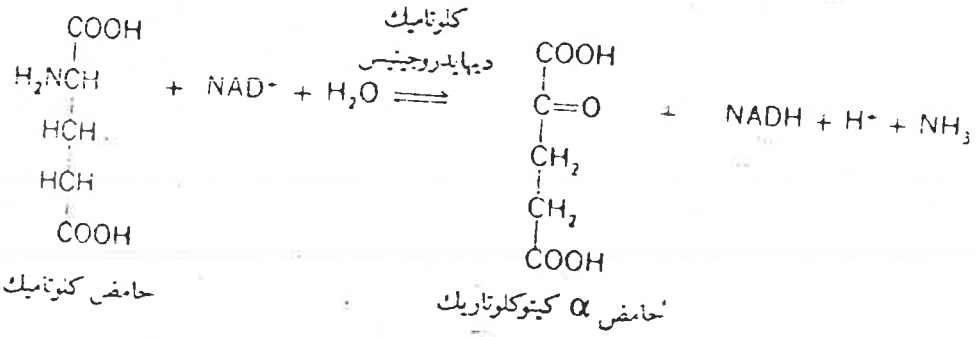
2. حذف مجموعة الامين

يحدث تفاعل حذف مجموعة الامين للحامض الاميني بفعل انزيمات مختلفة اهمها :

Glutamic dehydrogenase

أ. انزيم كلوتاميك ديهايدروجينيس

يعمل هذا الانزيم على تحفيز العملية التأكسدية لحذف مجموعة الامين α بوجود المرافق NAD^+ او $NADP^+$. من الكلوتاميك لتكوين حامض α كيتوكلوتاريك :



حامض كلوتاميك

حامض α كيتوكلوتاريك

ويعد هذا التفاعل مهما بوجه خاص حيث ان عمليات انتقال مجموعة الامين تعمل على تجميع اغلب مجموعات الامين α بشكل حامض كلوتاميك ثم يعمل انزيم كلوتاميك ديهايدروجينيس هذا على تحرير مجموعات الامين بشكل امونيا مولداً ثانية α كيتوكلوتاريك وتعاد اكسدة الـ NADH الناتج. عبر سلسلة انتقال الالكترونات (الفصل 10-111).

يكون هذا الأنزيم في الميتوكوندريا فقط وهو المسؤول عن تكوين معظم الأمونيا في الأنسجة الحيوانية. ومن الممكن استرداد الأمونيا واستخدامها مرة ثانية لصنع الأحماض الأمينية. في هذه الحالة يعمل انزيم الكلوتاميت ديهايدروجيتيس بصورة عكسية ولكنه يستخدم الـ NADPH بدلاً من الـ NADH للإختزال :

$$OOC.CH_2.CH_2CO.COO^- + NH_3 + NADPH \longrightarrow$$

حامض α كيتوكلوتاريك

$$OOC.CH_2.CH_2.CH.NH_2COO + NAD^+ + H^+ + H_2O$$

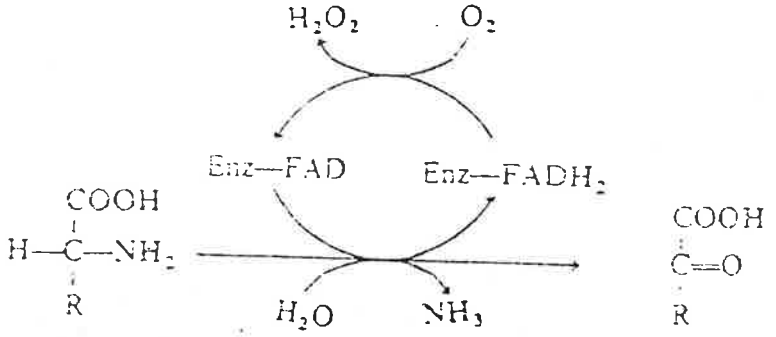
حامض كلوتاميك

إن استخدام مرافقين أنزيميين مختلفين في تحرير واستخدام الأمونيا يسهل عملية التنظيم المستقلة لهذين التفاعلين.

لاحاض أمينية اخرى في الكائنات الحية

ب – انزيمات أمينواسيد اوكسيديس **Amino acid oxidases**

تحفز تفاعلات حذف الامين التأكسدية ايضاً بوساطة الانزيمات L – أمينوأسيد أو كسيديس L – amino acid oxidase المختلفة والتي تستخدم FMN مرافقاً لها . وكذلك بوساطة انزيمات D – أمينوأسيد أوكسيديس D – amino acid oxidases الفعالة جداً، والتي تستخدم FAD مرافقاً لها (فصل 7). وقد تتم عملية اعادة اكسدة المرافقات الأنزيمية بالأوكسجين الجزيئي. كما ان بيروكسيد الهيدروجين الناتج السام، يتكسر حالاً بوساطة نوعان من الأنزيمات تدعى الكاتاليس catalases والبيروكسيديس Peroxidases .



وفي حالة التفاعل المحفز بأنزيم الكاتاليس (الذي يعد اسرع التفاعلات المعروفة). فان الاوكسجين الموجود في جزيء البيروكسيد، يستعمل مستقبلاً وواهباً للالكترون. أما في حالة التفاعل المحفز بأنزيم بيروكسيديس، فانه ينبغي وجود واهب الكتروني خارجي. مثل الكلوتاثيون (الفصل 5). انظر التفاعلات الآتية :

$$H_2O_2 \xrightarrow{\text{كاتاليس}} H_2O + \frac{1}{2}O_2$$

$$H_2O_2 + 2 \text{ reduced glutathione} \xrightarrow{\text{بيروكسيديس}} 2H_2O + \text{oxidized glutathione}$$

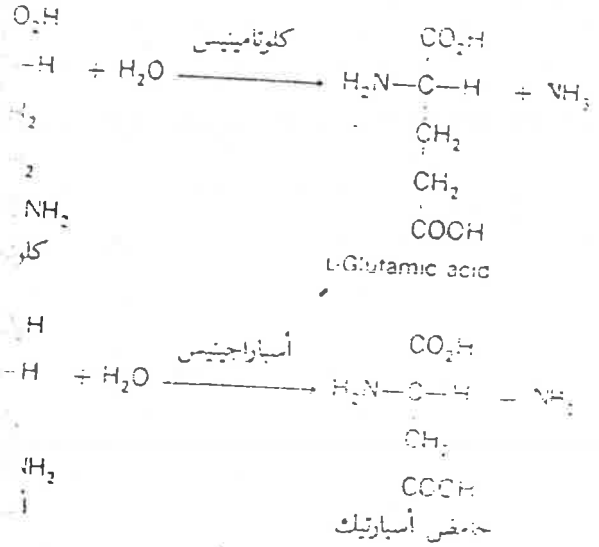
كلوتاثيون مختزل — كلوتاثيون مؤكسد

أن انزيمات امينوأسيد أوكسيديس، موجودة ايضاً في البكتريا والفطريات حيث تقوم بالخطوة الاولى لتكسير الأحماض الأمينية الى NH_3 . CO_2 و H_2O .

جـ – أنزيمات كلوتاميديس واسباراجينيس **Glutaminase and Asparaginase**

اضافة للتفاعلات السابقة التي تعمل على تحرير مجموعة الأمين للحامض الأميني [illegible] لمجموعة الأميد في الكلوتامين

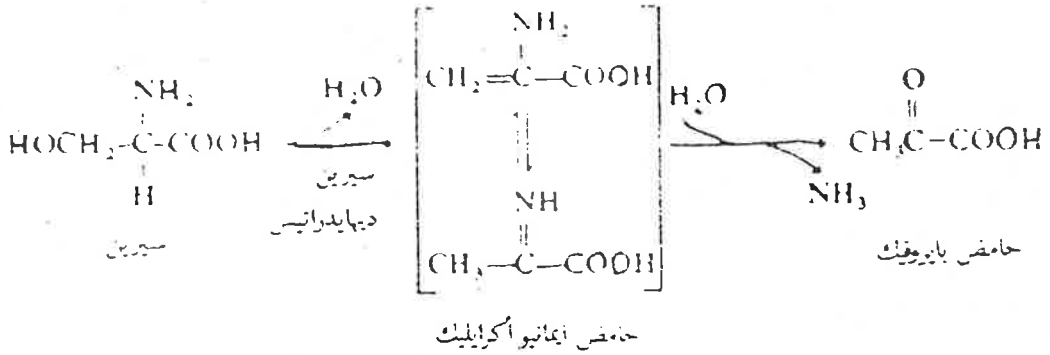
والأسباراجين بشكل امونيا ايضاً. وتقوم انزيمات دي اميديز مثل كلوتاميناز وأسباراجيناز بتحلل هذه الأميدات وانتاج



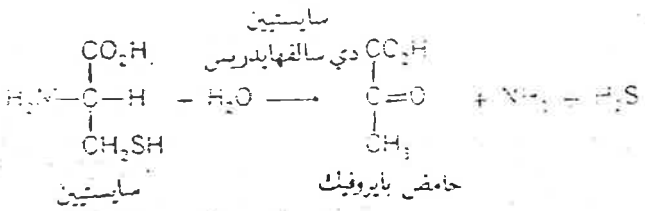
يلعب الكلوتامين دوراً مهماً في ايض النتروجين حيث مجموعة الأمين. كما يستعمل ايضاً لخزن ونقل الـ NH_3 في الانسان. فان الكلوتامين غالباً مايستخدم من قبل الكا امونيوم لغرض تنظيم (المحافظة على) تراكيز الصوديوم والا extracellular. اما الاسباراجين فلا يبدو وانه يعمل م التكوين الحياتي للمركبات النتروجينية المختلفة. غير انه يد

د- انزيمات دي أمينيس خاصة

تعمل انزيمات دي أمينيس الخاصة على الازاحة غير الاحماض الامينية المعينة. وتتضمن هذه: أنزيم dehydratase الذي يعمل على ازالة مجموعة الأمين م البايروفات. وكذلك انزيم ثريونين ديهايدراتيس. الذي يـ بتفاعل مشابه. ان كلا الأنزيمين موجودين في الكبد.

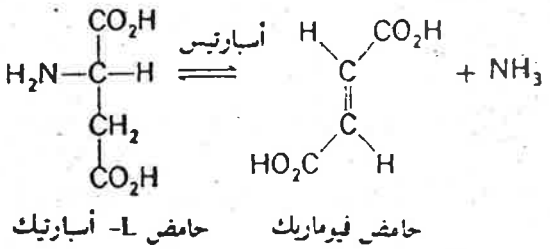


كما ان هناك أنزيم سايستيين دي سالفهايدريس cysteine desulfhydrase.
الذي يعمل على الازالة غير التأكسدية لمجموعة الأمين من السايستيين. ويوجد هذا الأنزيم في كل من الحيوان والنبات وكذلك البكتريا. ان جميع هذه الانزيمات تحتاج في عملها الى المرافق الأنزيمي بايريدوكسال فوسفات (الفصل 7).



هـ – انزيمات أمونيا لاياسيس ammonia lyases

وهذه تتضمن نوع اخر من الانزيمات التي تعمل على الحذف غير التأكسدي لمجموعة الأمين من الاحماض الامينية المعينة. مثلاً. انزيم اسبارتيس الذي ينتمي لمجموعة انزيمات امونيا لاياسس يقوم بتحفيز التفاعل التالي:

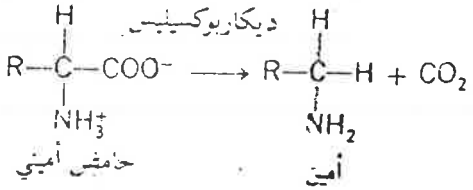


وحيث ان التفاعل المحفز اعلاه، يكون عكسياً، لذا، فان هذا التفاعل وكذلك التفاعل المحفز بوساطة انزيم كلوتاميك ديهايدروجينيس، يؤلفا ألية تتضمن ادخال نتروجين غير عضوي، بالشكل NH_3، في موقع α امينو لحامض اميني. ولقد وجد هذا الانزيم

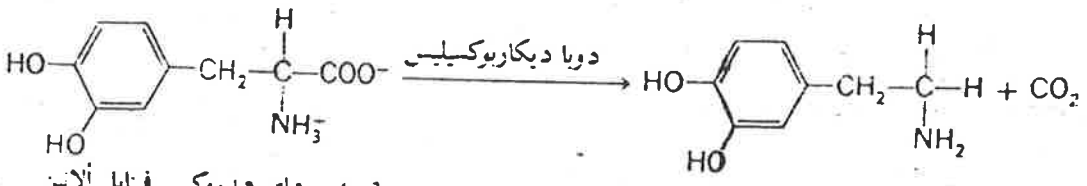
الأمين من الهيستيدين ، الفينايل ألانين والتايروسين ، وتوجد هذه في الانسجة النباتية والحيوانية . الا ان تفاعلات هذه الانزيمات ليست عكسية . لذا فان هذه الانزيمات لاتعمل بهذا في التكوين الحياتي للاحماض الامينية التي حفزت ازالة مجموعة الامين منها .

3 – حذف الكاربوكسيل Decarboxylation

وهو نوع اخر من التفاعلات الحياتية للاحماض الامينية وفيه تحذف مجموعة الكاربوكسيل من الحامض الاميني. تحتاج انزيمات حذف الكاربوكسيل هذه (ديكاربوكسيليس) في عملها الى المرافق بايريدوكسال فوسفات (الفصل 7).

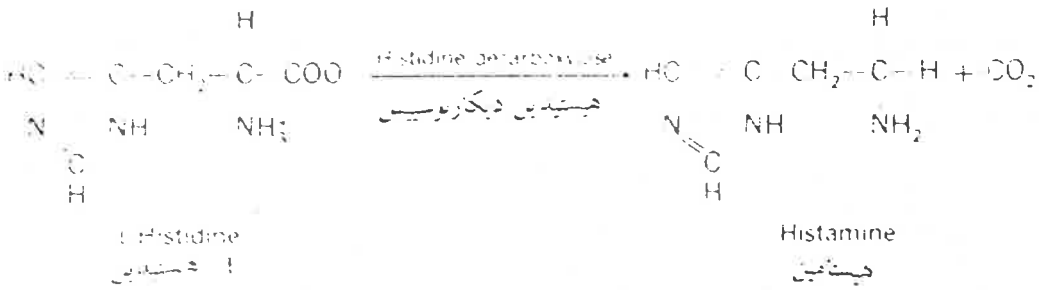


ولعملية حذف الكاربوكسيل اهمية من الوجهة النائية خاصة، فهي تنتج مركبات امين ذات اهمية فيسيولوجية مثلاً : مركب الهيستامين (شكل 13–7) الناتج من الهيستيدين بتحفيز الانزيم هيستيدين ديكاربوكسيليس histidine decarboxylase ، الموجود في انسجة الحيوان ، له تأثيرات حيوية مختلفة ، حيث يعمل ناقلاً عصبياً neurotransmitter ، كما يشارك في الاستجابة التحسسية allergy response ، عند حدوث الجرح وكذلك يعمل على تنبيه افراز العصارة المعدية . وكذلك المركب دوبامين dopamine الناتج من 4,3– ثنائي هيدروكسي فينايل الانين بتأثير الانزيم دوبادیکاربوکسیلیس dopa decarboxylase ، يعمل كمركب وسطي لتكوين هورمون الادرينالين (الفصل 15) ، وهو كذلك قابضاً للأوعية vaso constrictor ويعمل مثبطاً لنقل الايعازات العصبية inhibitory neurotransmitter ، وإن نقصه يؤدي الى مرض باركينسون parkinson الذي يسبب الإرتعاش .



4,3 – داي هيدروكسي فينايل ألانين (دوبا)

4,3 – ثنائي (داي) هيدروكسي فينايل الامين



اما سيروتونين Serotonin (5– هيدروكسي ترايبتامين) فإنه يتكون من حذف الكاربوكسيل 5 – هيدروكسي ترايبتوفان بفعل أنزيم ديكاربوكسيليس خاص موجود في الدماغ والكلية. والسيروتونين مادة انوازية عصبية وموجود أيضاً في سم الزنبور وضفدع الطين (انظر شكل 13 – 8 – ب –) وهو يعمل أيضاً ناقلاً للايعازات العصبية في الجهاز العصبي المركزي. ويحفز تقلص العضلات الملساء ويعتبر قابضاً للأوعية. والسيروتونين، يعتبر مركباً أولياً لهورمون ميلاتونين (هورمون الغدة الصنوبرية Pineal gland (فصل 15). كما أن السيروتونين موجود في بعض النبات كمركب أولي لتكوين مركبات تسبب الهرسة (هلاوس) hallucinogenic وموجود في بعض أنواع الفطر Mushrooms أيضاً.

المصير الأيضي للأحماض الأمينية The metabolic fate of the amino acids

ان البروتينات (والاحماض الأمينية) عادة لا تهدم لغرض الحصول على الطاقة عند توفر الكاربوهيدرات او الليبيدات لدى الكائن الحي. بل تستعمل الاحماض الأمينية بدلاً من هذا لغرض تكوين البيبتيدات والبروتينات وكمصدر لذرات النتروجين (عبر عملية انتقال مجموعة الامين) لتكوين احماض امينية اخرى وكذلك في تكوين مركبات نتروجينية وغير نتروجينية اخرى. وان الاحماض الامينية التي تزيد عن الكميات اللازمة لهذه الفعاليات الرئيسة الثلاث، تهدم بعملية حذف مجموعة الامين وبهذا تنتج هياكل كاربونية تدخل مسارات حياتية لغرض إكمال عملية الهدم (شكل 13–1) وان الزيادة من الامونيا الناتجة تطرح فيما بعد خارج الجسم (وسيبين هذا فيما بعد).

ويبين الجدول (13–1) نواتج الهدم الحياتي للهياكل الكاربونية للاحماض الأمينية العشرين:

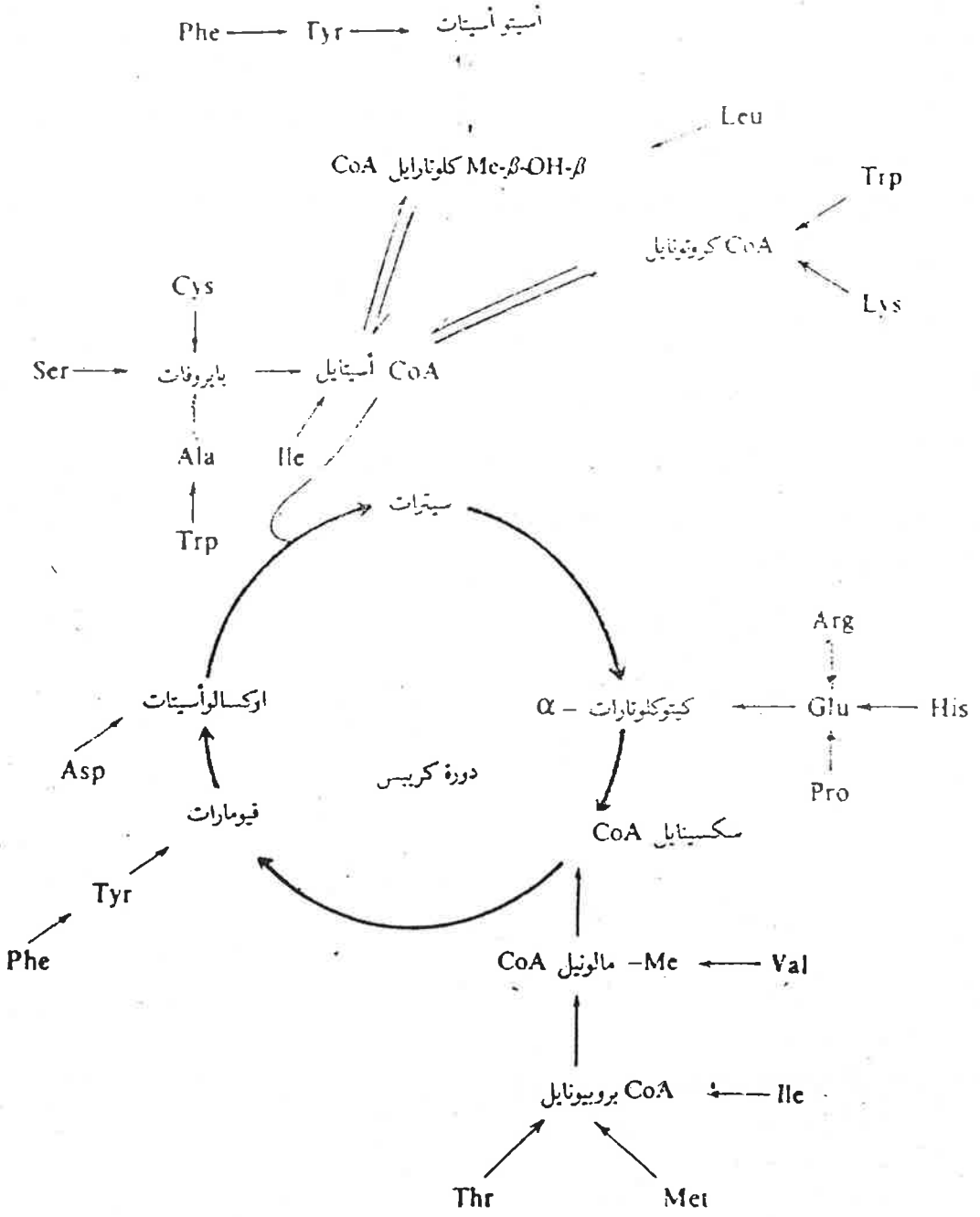
جدول (13 – 1) نواتج هدم اضيا كل الكاربونية للاحماض الامينية العشرين

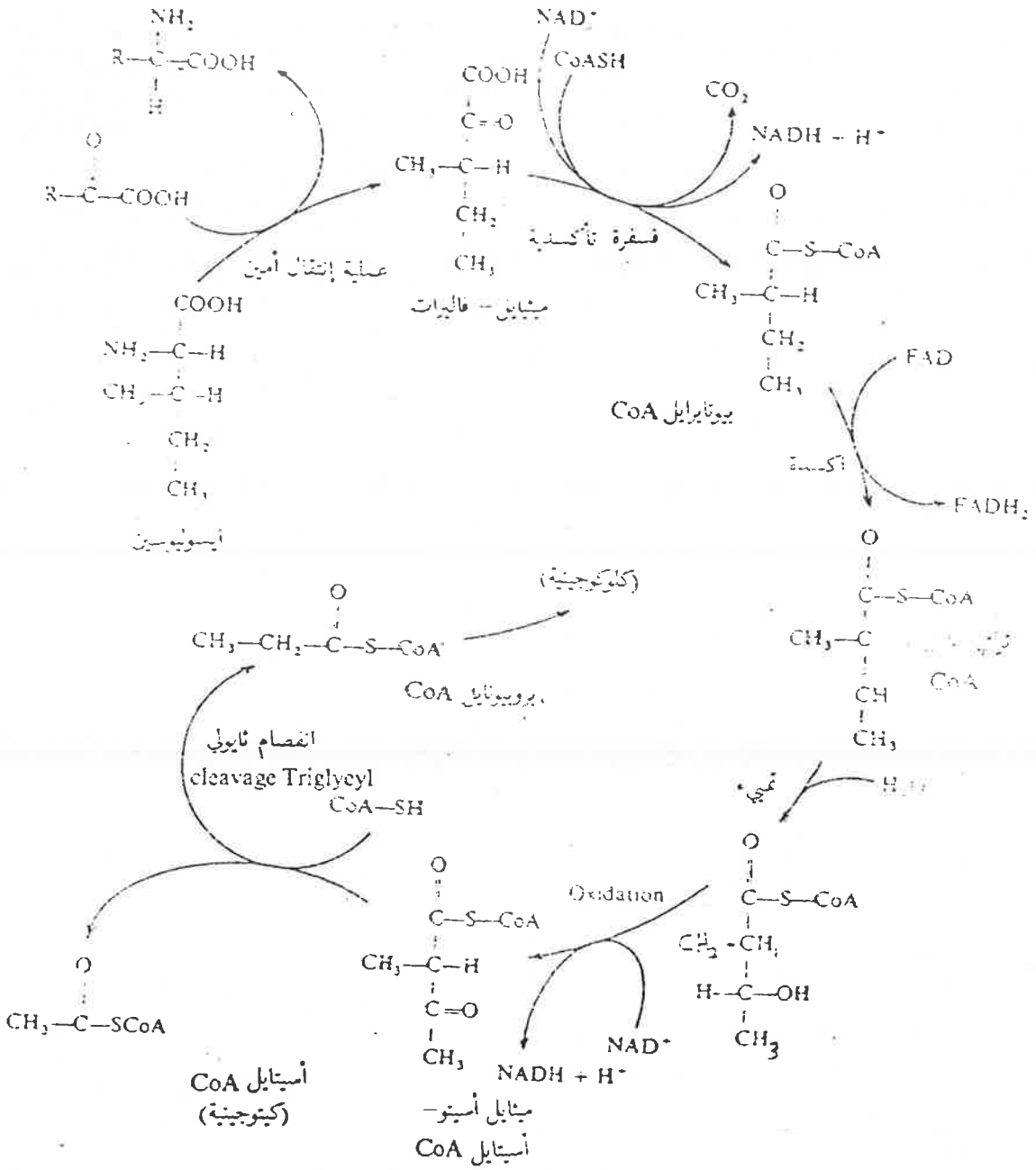
الاحماض الأمينية a	الناتج النهائي
الانين. سيرين. سايستيين (سايستين) كلايسين وثريونين (2)	حامض بايروفيك
ليوسين (2)	أسيتايل – CoA
فينايل الانين (4). تايروسين (4). ليوسين (4) لايسين (4) وتريبتوفان (4)	حامض أسيتوأسيتيك (أو إستر – CoA العائد له)
أرجينين (5). برولين. هيستيدين (5) كلوتامين وحامض كلوتاميك	حامض – α – كيتوكلوتاريك
ميثيونين. ايزوليوسين (4) وفالين (4)	سكسينايل – CoA
فينايل الانين (4) وتايروسين (4)	فيومارات
اسباراجين وحامض اسبارتيك	حامض اوكسالواسيتيك

a يشير الرقم بين قوسين الى عدد ذرات الكاربون التي تعطي ذلك الناتج للحامض الأميني المعين.

وهكذا يتضح بأن جميع الاحماض الأمينية عند الهدم تعطي نواتج وسطية لدورة الـ TCA (كريبس) (الفصل 10 – II). أو تعطي مركبات تؤدي الى تكوين اسيتايل – CoA مثل حامض أسيتوأسيتيك. وبهذا فإن جميع الاحماض الامينية تتأكسد بالنهاية عبر دورة حامض الكاربوكسيليك الثلاثي (TCA) (انظر شكل 13 – 2). ان الاحماض الامينية التي تعطي عند الهدم أحد المركبات الوسطية لدورة الـ TCA (أو تعطي حامض بايروفيك) يمكن بدورها أن تتحول الى كلوكوز (الفصل 11) وبهذا فهي تدعى بالاحماض الامينية الكلوكوجينية glucogenic. أما الاحماض الأمينية التي تنتج عند الهدم اسيتايل CoA أو حامض اسيتواسيتيك فإنها عند ظروف معينة تكون اجسام كيتون Ketone bodies في جسم الحيوان (الفصل 12) وبهذا فهي تعرف بالاحماض الامينية

تتحول الى فيومارات والقسم الآخر يتحول الى أسيتوأسيتات. ويبين الشكل (13–3) مساراً مبسطاً لهذه الحمـاض الامينية. حيث يحتوي على التفاعلات النموذجية التي تدخل في أيض الاحماض الامينية الاخرى.





شكل (3-15) المسار المبسط لهدم الحامض الأميني أيسوليوسين، والذي يشتمل على التفاعلات النموذجية التي تتضمن هدم الأحماض الأمينية الاخرى يتحول أيسوليوسين جزئياً الى بروبيونايل CoA ومن ثم الى سكسينات الذي يعمل مركباً وسطياً جيداً لتوليد الكلوكوز. كما يتحول جزئياً الى أسيتايل – CoA أيضاً.

التقصيرات الجينية لتقويض بعض الاحماض الامينية

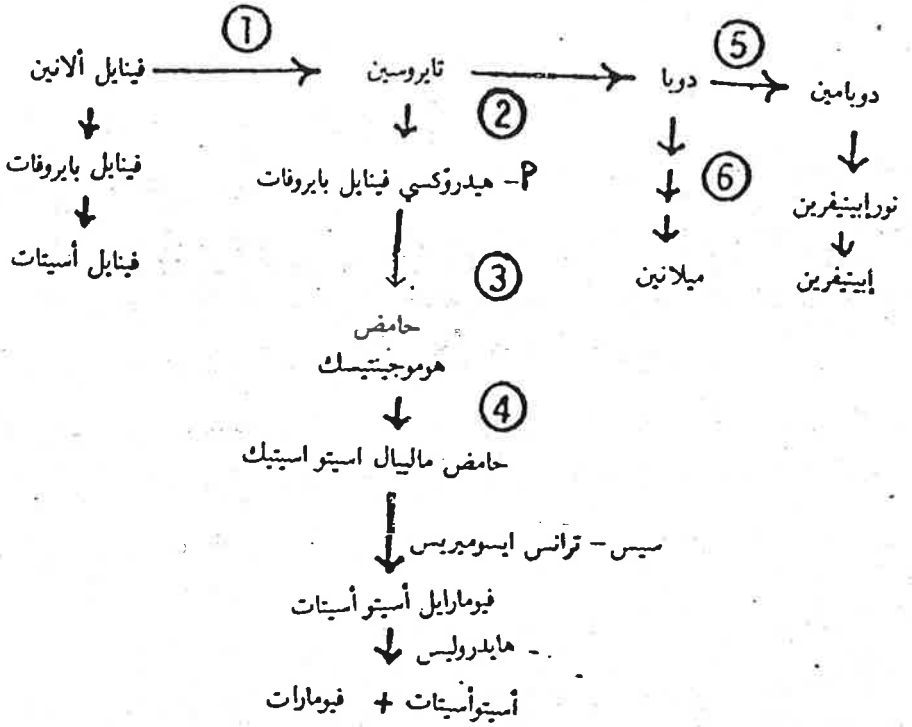
Genetic defects of some amino acid Catobolism

هناك عدد من القصور الجيني خلال عملية تقويض الاحماض الامينية في الانسان. اذ لوحظ ان عدداً من الاحماض الامينية له تركيز أعلى عن الحد الطبيعي في الدم ، وسبب ذلك يعزى الى وجود طفرات وراثية أدت الى فقدان بعض الانزيمات الداخلة في المسارات التقويضية.

المسار التقويضي للفينايل ألانين وللتايروسين

Phenylalanine-tyrosine catabolic pathway

يمثل الشكل (13-4) المسار التقويضي للفينايل الانين والتايروسين ، وتشير الارقام على الاسهم الى تلك الانزيمات المفقودة بسبب القصور الجيني.



شكل (13 – 4) المسار التقويضي للفينايل الانين و للتايروسين.

(1) نقص في انزيم فينايل الانين هايدروكسيلس phenylalanine hydroxylase الذي يحول فينايل الانين الى تايروسين. وينجم عن هذا النقص تجمع فينايل الانين الذي يتحول قسم منه الى فينايل بايروفيت phenyl pyruvate وفينايل لاكتيت Phenyl lactate. ويطلق على هذا المرض الوراثي اسم phenyl ketonuria. وغالباً

.ماتختصر الى PKU ، واعراض المرض تأخير النمو الطبيعي للدماغ ، وتخلف عقلي شديد.

(2) و (3) نقص في انزيمات تايروسين ترانس أمينيس و P- هيدروكسي فينايل بايروفيت هيدروكسيليس التي تحول التايروسين الى ا- هيدروكسي فينايل بايروفيت وحامض هوموجينيسيك homogentisic acid على التوالي. ان نقص هذه الانزيمات يؤدي الى تجمع التايروسين او تجمع پارا - هيدروكسي فينايل الانين في الدم والادرار. إن اعراض هذا المرض الوراثي هو التخلف العقلي.

(4) نقص انزيم حامض هوموجينتسك اوكسديس Homogentisic acid oxidase : وهذا الأنزيم يحول حامض هوموجتسك الى ماليال اسيتو أسيتات maleylacetoacetate . إن نقص هذا الانزيم عند الافراد المصابين يؤدي بهم الى افراز حامض الهوموجنتسك في اليوريا الذي يتحول بعد مدة الى اللون الاسود ، اذ يتبلمر حامض الهوموجنتسك الى صبغة الميلانين melanin السوداء وتعرف هذه الحالة باسم الكابتونيوريا alkaptonuria.

(5) نقص انزيم دوبا ديكاربوكسيليس Dopa decarboxylase الذي يحول دوپا Dopa الى دوپامين Dopamine مما يؤدي الى تجمع الدوپا ونقص في الدوپامين. إن فقدان هذا الانزيم عند الاشخاص المصابين يؤدي الى مرض وراثي يدعى باركينسون Parkinson وأعراضه الرعشة وفقدان التوازن.

(6) نقص انزيم تايروسينيس Tyrosinase . يعمل هذا الانزيم على تحويل التايروسين الى صبغة الميلانين، ويؤدي نقصه الى تجمع التايروسين. أما اعراض المرض ، فهي فقدان صبغة الميلانين من الجلد والعين والشعر ويدعى هذا المرض بالبرص albinism .

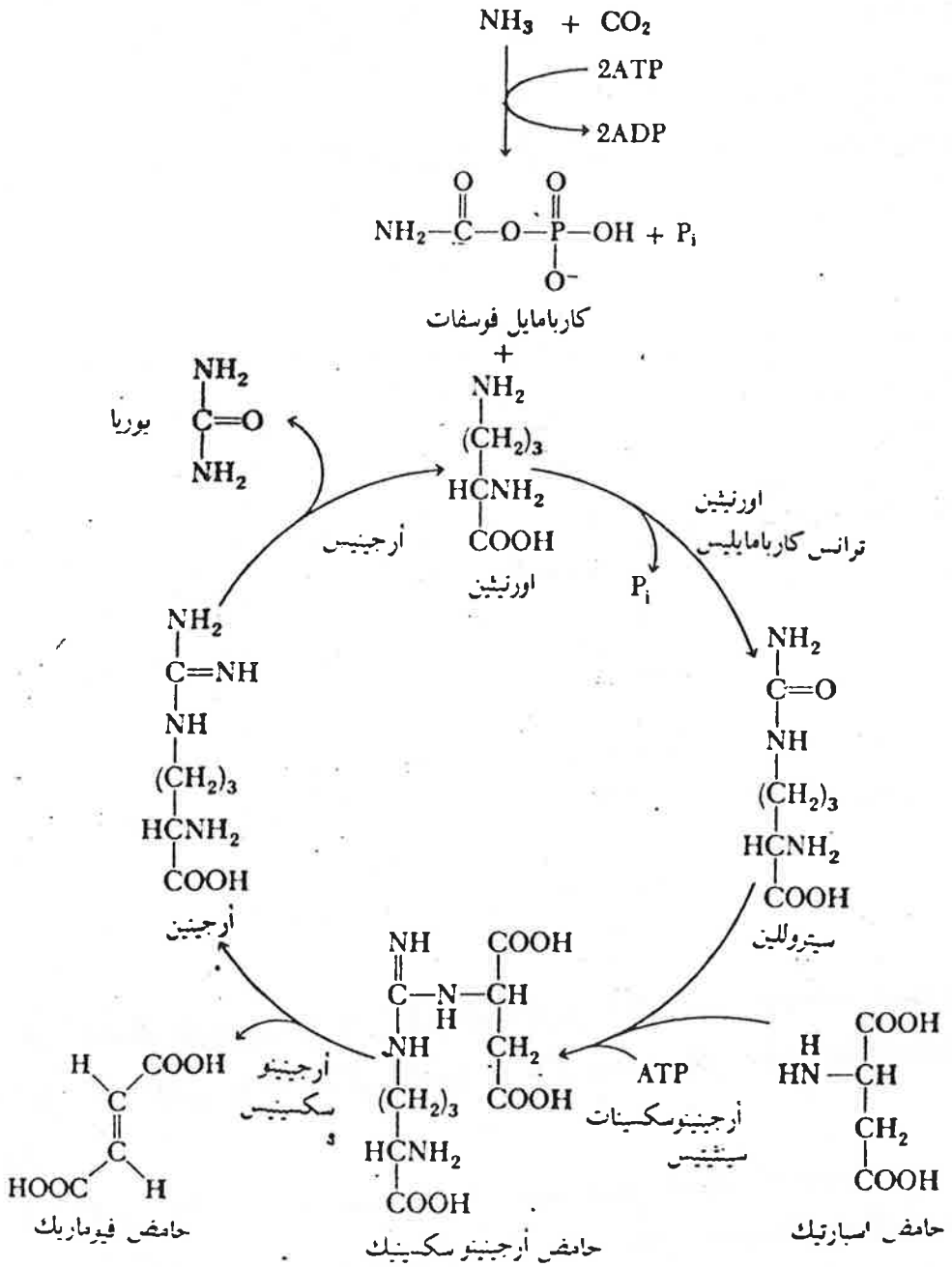
يدخل التايروسين (انظر شكل 13-4) في التكوين الحياتي للعديد من الهورمونات (الفصل 15) مثل هورمونات الدرقية T_3 و T_4 وهورمونات لب الكظر (لب الادرينال) إبينيفرين ، نور إبينيفرين كما يدخل في تكوين مركبات فعالة مثل ، الدوپامين.

Nitrogen excretion

طرح النتروجين الفائض

ان الزيادة من الأمونيا (او النتروجين) الناتجة بصورة رئيسة من أيض البروتينات

المائية ، تكون قادرة على تخفيف مركب الأمونيا السام ، لذا فهي تطرح النتروجين الفائض بشكل أمونيا ، وتدعى هذه حيوانات أمونوتيليك ammonotelic . أما اللبنيات ومعظم الحيوانات الفقرية فإنها تطرح الأمونيا الفائضة بشكل يوريا (شكل 13 – 5 – أ) وتدعى بحيوانات يوريوتيليك ureotelic . بينما تلك التي تطرح الأمونيا الزائدة بشكل حامض يوريك (انظر شكل 14 – 1) فإنها تدعى بحيوانات يوريكوتيليك uricotelic وهذه تشمل الطيور والزواحف . وهكذا فإن الطيور والزواحف تحول أولاً الأمونيا الى بيورينات



دورة اليوريا

(انظر الفصل 14) ثم تحول البيورينات الى حامض يوريك . كما أن حامض اليوريك هذا يكون أيضاً الناتج النهائي الرئيس لهدم البيورينات في الانسان والحيوان ذي الرتبة الاولى من اللبائن (انظر فصل 14 ، شكل 14 – 1) .

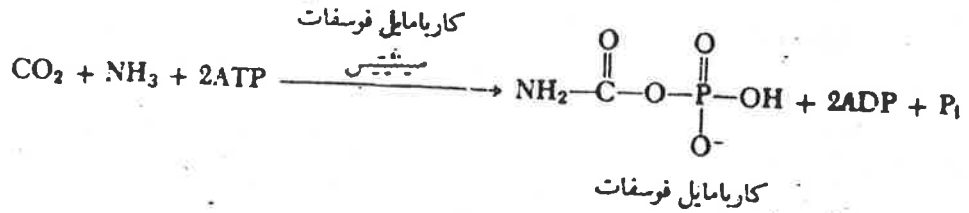
The Urea cycle

دورة اليوريا

ان الحيوانات اللبنية تحول النتروجين الفائض عن حاجة الجسم الى يوريا تفرز في البول . وتحدث دورة اليوريا بشكل رئيسي في الكبد غير أنها تتواجد أيضاً في الدماغ والكلية . وتملك معظم الأنسجة جميع أنزيمات دورة اليوريا عدا واحدا حيث يستخدم هذا المسار في تكوين الأرجينين.وان فقدان أنزيم أرجينيس arginase يمنع تكوين اليوريا من الأرجينين في هذه الأنسجة .

وفي دورة اليوريا تقترن الأمونيا وثاني اوكسيد الكاربون مع الحامض الأميني اورنيثين ornithine لتكوين السيترولين citrulline . ثم يقترن جزيء آخر للامونيا مع السيترولين ليكون الأرجينين الذي يتحلل بوجود أنزيم أرجينيس ليتج اليوريا والاورنيثين وهكذا تعاد الدورة .

ولقد تم استنتاج آلية تكون اليوريا في السنين الأخيرة وتبين بأن الـ CO_2 و NH_3 يتفاعلان بوجود الى ATP وبتحفيز الأنزيم كاربامايل فوسفات سينثيتيس carbamyl phosphate synthetase لتكوين كاربامايل فوسفات :



ان استعمال جزيئتين من الـ ATP في تكوين الكاربامايل فوسفات ضرورية لجعل التفاعل غير عكسي ولابقاء تركيز الأمونيا في الأنسجة وسوائل الجسم عند مستوى واطيء جداً .

أما تكوين الأرجينين في هذه الدورة ، فإنه يشمل اقتران السيترولين مع حامض الأسبارتيك لتكون حامض أرجنينوسكسينيك argininosuccinic acid الذي ينفلق الى أرجينين وحامض فيوماريك . يبين الشكل (13 – 5 – أ) دورة اليوريا . وبعد تكون اليوريا في [illegible] الى الكلية ثم تفرز مع البول .

عملية تثبيت النتروجين Nitrogen fixation

تعد عملية تثبيت النتروجين ثالث عملية حياتية اساسية بعد التركيب الضوئي والتنفس حيث تحتاج الكائنات الحية بعض أنواع المركبات النتروجينية لتكوين الاحماض الامينية وغيرها من المركبات النتروجينية الاخرى اللازمة للحياة. وكما ذكرنا سابقاً فإن النبات وبعض الكائنات المجهرية تستطيع استخدام الامونيا لهذا الغرض، بينما الانواع المختلفة من الحيوانات تحتاج الى مصدر غذائي لبعض الاحماض الأمينية على الأقل. وان عملية تحويل النتروجين الجزيئي N_2 الى احد الاشكال اللاعضوية الآتية NO_2, NO_3^-، $NH_2OH, N_2O_2^{2-}$ او NH_3 : بوساطة الكائن الحي تدعى بعملية تثبيت النتروجين. ويمكن تثبيت الـ N_2 بشكل NH_3 تحت ظروف خاصة بطريقة غير حياتية تدعى طريقة هابير Haber :

$$N_2 + 3H_2 \xrightarrow[\text{200 ضغط جوي}]{^\circ 450} 2NH_3$$

او عن طريق التفريغ الكهربائي الذي يحدث خلال زوابع البرق :

$$N_2 + O_2 \longrightarrow 2NO \xrightarrow{O_2} 2NO_2$$

ان تثبيت النتروجين الحياتي يحدث بفعل الانزيمات تحت ظروف طبيعية :

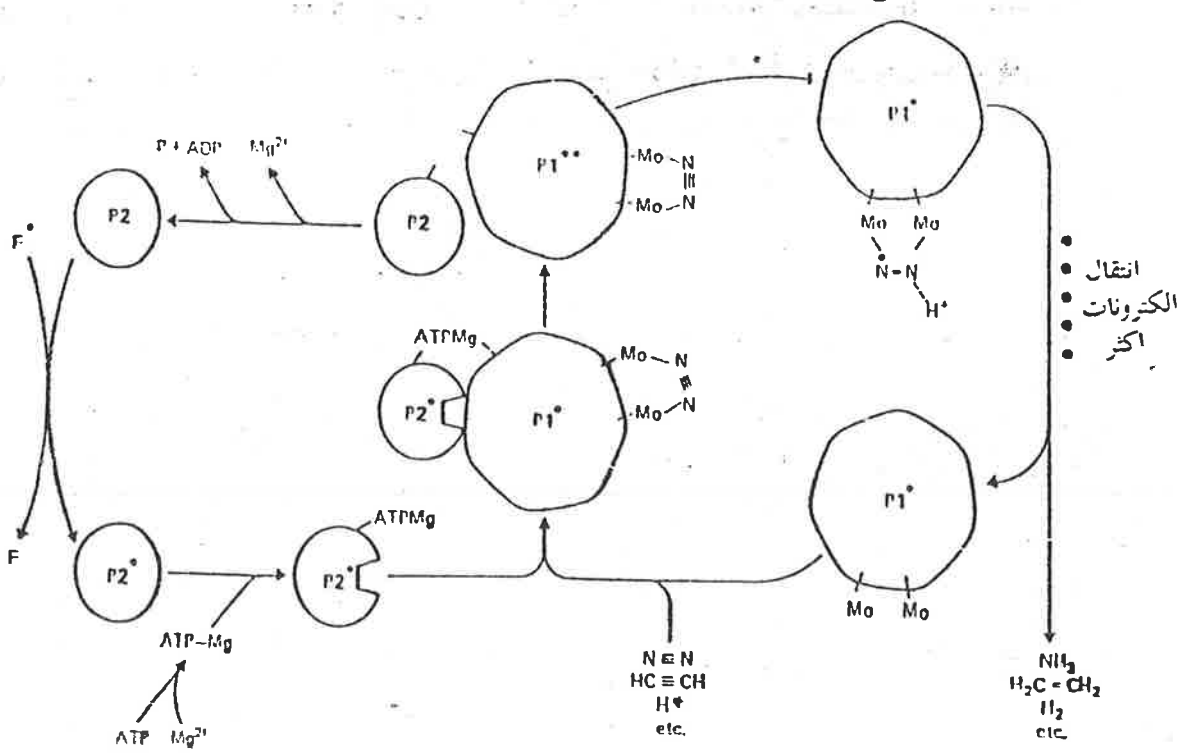
$$N_2 + 3H_2 \xrightarrow[\text{ضغط جوي واحد}]{^c 25} 2NH_3$$

ويتم تثبيت النتروجين الحياتي اما بوساطة كائنات مجهرية غير تكافلية، (تستطيع ان تعيش باستقلال) مثل الاشنات او بوساطة بكتريا معينة تعيش متكافلة مع نباتات متقدمة مثل البكتريا ريزوبيا (Rhizobia) التي تعيش بتكامل مع فول الصويا مثلاً.

ان معقد الانزيم الذي له القدرة على تثبيت N_2 يدعى الآن نتروجينيس nitrogenase. ويتألف معقد الانزيم هذا من بروتين- محتو على حديد، بروتين- Fe (P_2) وبروتين آخر محتو على كل من الحديد والموليبدينيوم، بروتين- MoFe (P_1).

ويحتاج التفاعل الى 12 جزيْ ATP لكل جزيْ N_2 مختزل (4 جزيْ ATP لكل زوج الكترونات منتقل). ويكون الفيريدوكسين (F) (الفصل 10 – III والفصل 11) المختزل الفيسيولوجي في عملية تثبيت النتروجين.

ان الآلية الجزيئية لعملية تثبيت النتروجين المبينة في الشكل (13 – 5 – ب) تشتمل على اختزال البروتين $(P_2)Fe-$ بوساطة الفيريدوكسين (F). حيث يمنح الفيريدوكسين الالكترون (•) لذرات الحديد في P_2 ويتفاعل ايون المغنيسيوم مع الـ ATP ليتتج مركباً يقترن بالشكل المختزل لـ P_2 ليعمل على تنشيطه. حيث ان هذا الاقتران يقلل من جهد الاكسدة – الاختزال لـ P_2 ويجعله قادراً على نقل الالكترون الى البروتين (P_1). بينما يرتبط البروتين (P_1) بمادة الاساس N_2 عند ذرتي الموليبدينيوم molybdenum وهكذا يرتبط (P_2) المنشط مع (P_1) الحامل للنتروجين، فيتكون معقد النتروجينيس الذي يكون مستقراً بوجود ATP-Mg. وخلال هذا يتم انتقال الكترون من ذرات الحديد في P_2 الى ذرات الحديد في P_1، ثم الى مادة الاساس N_2. وبعد حصول عدة مرات من عملية انتقال الالكترون هذه، يتكون الناتج NH_3. ان كل انتقال الكترون يتطلب الكتروناً جديداً من P_2 وعند حدوث كل انتقال فإنه يتكون جزيْ ADP من الـ ATP.

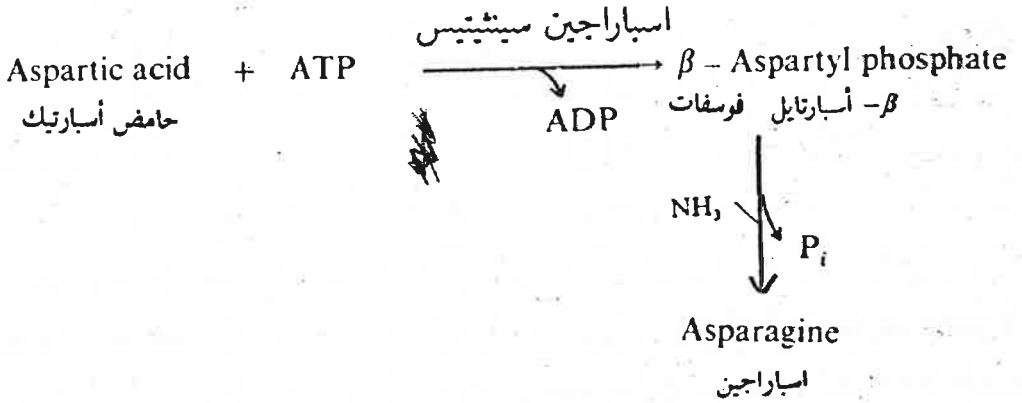


(•)= الكترون

ان الخلايا التي تقوم بتثبيت النتروجين لا تخزن تراكيز كبيرة من الأمونيا ، حيث تحولها بسرعة الى مركبات اخرى . ومن المعروف ان الأمونيا سامة لخلايا الحيوانات اللبنية . وان السبب الرئيسي للسمية يكمن في تفاعل الأمونيا مع كل الـ α – كيتوكلوتارات الموجود وتحويله الى كلوتامات ، وذلك بتحفيز أنزيم كلوتامات ديهايدروجينيس glutamate dehydrogenase ، الفعّال جداً ، وهي بهذا تعمل على اثباط أو تسمم دورة كريبس (شكل 10-3) . وهكذا فإن الكمية الكبيرة من الأمونيا والناتجة غالباً من عملية حذف الأمين للأحماض الأمينية ، تثبت حالاً بشكل مركبات نتروجينية ، تخزن لغرض الاستعمال عند اللزوم أو لتطرح خارجاً .

ان مركبات الأسباراجين والكلوتامين تمثل أشكال الخزن للأمونيا ، بينما تمثل (شكل 13 – 5 – أ) الصيغة التي تطرح (تفرز) فيها الامونيا خارجاً . وبالطبع فإن الأمونيا قد تثبت أيضاً بوساطة α – كيتوكلوتارات وذلك عبر التفاعل المحفز بأنزيم كلوتامات ديهايدروجينيس (كما ذكر هذا سابقاً) .

يتكون الاسباراجين والكلوتامين ، حياتيا في الأنسجة المختلفة ، من حامضي الأسبارتيك والكلوتاميك على التوالي ، مع الأمونيا وذلك بتحفيز أنزيمي أسباراجين وكلوتامين سينثيتيس asparagine and glutamine synthetase :



وعند اللزوم ، يتكسر الأسباراجين والكلوتامين بسرعة الى اسبارتات وكلوتامات مع أمونيا بوساطة أنزيمات مميثة تدعى اسباراجينيس asparaginase وكلوتامينيس glutaminase على التوالي .

عند موت الكائن الحي وتفسخه، تهدم المركبات النتروجينية الى NH_3 حيث تستخدم من قبل بعض أنواع البكتريا ذاتية التغذية. لغرض الحصول على الطاقة وذلك عبر أكسدتها الى NO_2 وبالتالي الى NO_3 الذي يمتص من قبل النبات ثم يختزل الى NH_3 لغرض التكوين الحياتي للمركبات الحاوية على نتروجين.

الوجهة البنائية في العمليات الحياتية للأحماض الأمينية

Anabolic aspects of amino acid metabolism

لقد ذكر سابقاً بأن الحيوانات تستطيع تكوين بعض من الأحماض الأمينية. أما البعض الآخر فيتحتم عليها تناولها مع الغذاء. وأنزيم ترانس أمينيس trans aminase موجود في الأنسجة. وهو يستطيع العمل على معظم احماض كيتو كمواد أساس. بهذا فإن عدم مقدرة الحيوان في تكوين حامض أميني معين تكمن في عدم استطاعته تكوين الحامض كيتو المطابق لذلك الحامض الأميني. غير أن هذه الاحماض الأمينية الضرورية (الأساسية) في غذاء الحيوان، يمكن أن تتكون في النبات والكائنات الدقيقة.

لقد بينا سابقاً أهمية تكوين الكلوتاميك في عملية انتقال مجموعة الأمين وعمله كمصدر لذرات النتروجين. لذا سنبين الآن مصادر الهياكل الكاربونية للأحماض الأمينية.

ان احماض كيتو والتي تشمل بايروفيك، أوكسالوأسيتيك α – كيتو كلوتاريك تتكون من عملية انتقال الأمين (جدول 13–1)، وتتحول الى ألانين، حامض أسبارتيك وحامض كلوتاميك على التوالي. وحيث أن احماض كيتو هذه يمكن أن تنتج أيضاً من مركبات وسطية في ايض الكاربوهيدرات (الفصل 11)، لذا فإن الألانين وحامض اسبارتيك وحامض كلوتاميك تكون أحماض امينية غير أساسية. وحيث أن حامضي اسبارتيك وكلوتاميك يمكن تحويلها الى الأميدين العائدين لها. لذا يعتبر كلا الأميدين غير أساسيين. اضافة لهذا فإن حامض الكلوتاميك يمكن أن يتحول الى البرولين واورنيثين (وبطريقة غير مباشرة الى هيدروكسي برولين، سيترولين وأرجينين) (انظر دورة اليوريا شكل 13–5– أ) لذا فإن هذه الأحماض الأمينية غير أساسية أيضاً.

ان قابلية الهيكل الكاربوني لحامض الكلوماتيك في تكوينه هذه الأحماض الأمينية جعلت الأخيرة تدعى بعائلة الكلوتاميك (جدول 13–2).

بهذا الصدد تم التعرف على عائلات اربع أخرى للأحماض الأمينية تتمثل العلاقات فيما بينها في النباتات المتقدمة والتي تستطيع تكوين جميع هذه المركبات من CO_2. ومن

الملاحظ بأن البايروفات، فوسفواينول بايروفات و 3 فوسفوكليسيرات التي هي مركبات وسطية في عملية تحلل السكر (الفصل 11) تعمل على توليد بعض الأحماض الأمينية (جدول 13 – 2).

جدول (13 – 2) عائلات الأحماض الأمينية نسبة الى تكوينها الحياتي

كلوتامات	أسبارتات	بايروفات	فوسفواينول بايروفات	3 – فوسفو كلسيرات
كلوتامات	اسبارتات	ألانين	فينايل – ألانين	سيرين
كلوتامين	اسباراجين	ليوسين	تايروسين	كلايسين
برولين	لايسين	فالين	تريبتوفان	سايستيين
أرجينين	ميثيونين			
	ثريونين			

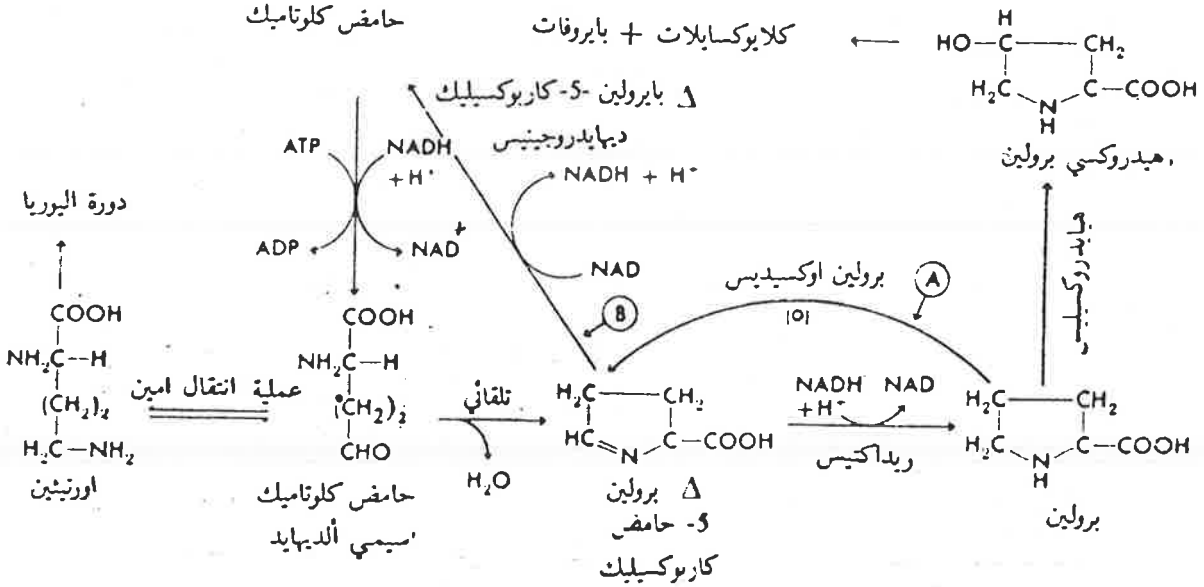
أيض الأحماض الأمينية غير الاساسية

Metabolism of nonessential amino acids

هنا نتناول الأيض الحياتي بالتفصيل لأحماض أمينية غير أساسية تشمل ما يأتي : الألانين حامض أسبارتيك وحامض كلوتاميك. كما ذكر سابقاً، فإن الأحماض الأمينية الأنين. حامض اسبارتيك وحامض كلوتاميك يمكنها أن تتكون بوساطة انتقال مجموعة الأمين مباشرة الى أحماض كيتو المطابقة لها، والتي هي بايروفات اوكسالوأسيتات و α – كيتوكلوتارات. كما أن حامضي اسبارتيك وكلوتاميك يمكن أن ينتجا من الأسباراجين والكلوتامين بفعل الأنزيمات المميئة أسباراجينيس وكلوتامينيس على التوالي. وكما ذكر سابقاً فإن هدم الألانين وكذلك حامضي الأسبارتيك والكلوتاميك، يتم عبر تحولهم الى بايروفات، اوكسالوأسيتات وكيتوكلوتارات على التوالي بوساطة عمليات انتقال أو ازالة مجموعات الأمين.

البرولين وهايدروكسي برولين والأورنيثين

تتكون جميعاً من المركب الوسطي حامض كلوتاميك ، وبما أن تفاعلات التكوين الحياتي للبرولين ليست عكسية لذا فإن هدم البرولين يتم بطريقة مستقلة اخرى ، شكل (13 – 6 – أ) .

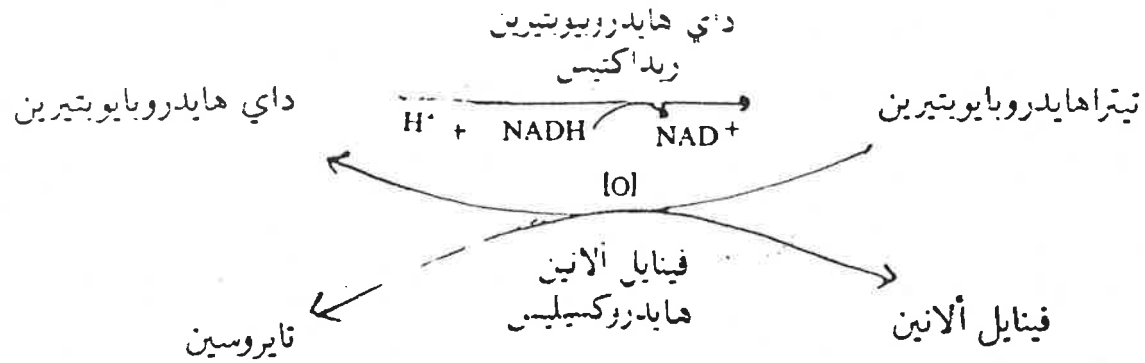


شكل (13 – 6 – أ) التكوين الحياتي لـ البرولين ، هايدروكسي برولين و أورنيثين

وفي الانسان ، قد تكون هناك عيوب أيضية وراثية ، منها مايتعلق بأيض أحماضاً أمينية معينة ففي أيض البرولين فإن نقص أنزيمي برولين أوكسيديس (A) وبايرولين – 5 – كاربوكسيليك ديهايدروجينيس (B) ، يسببا وجود العيب الوراثي الايضي هايبربرولينيميا hyperprolinemia . I و II على التوالي (شكل 13 – 6 – أ) .

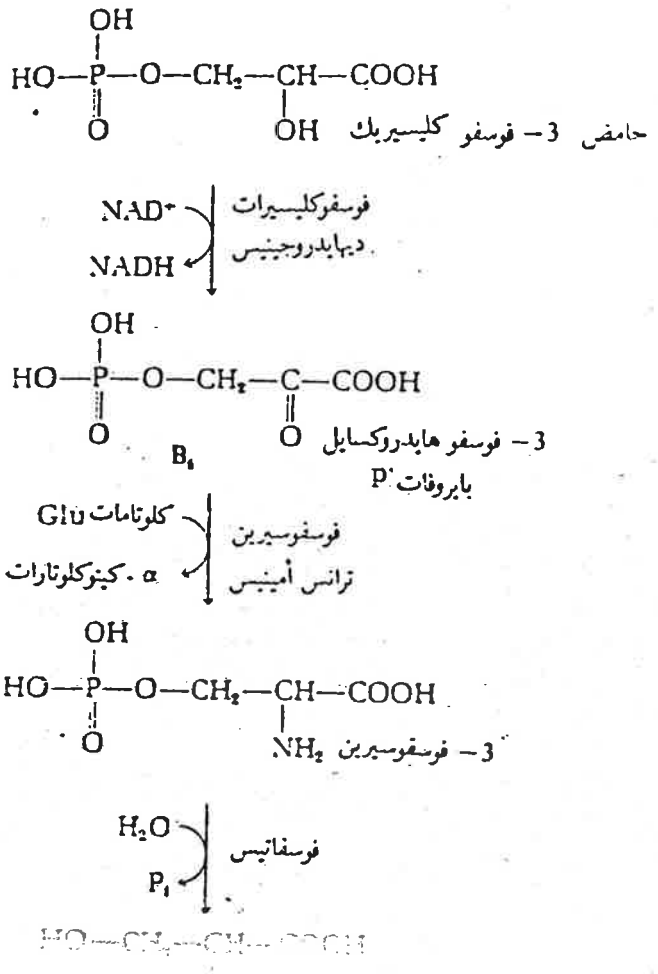
التايروسين

قد يتكون التايروسين حياتياً من الفينايل ألانين (حامض أميني أساسي ، انظر الشكل التالي عبر عمليات تحفيز معقدة من قبل الأنزيم فينايل الانين هايدروكسيليس وبوجود tetrahydrobiopterin .

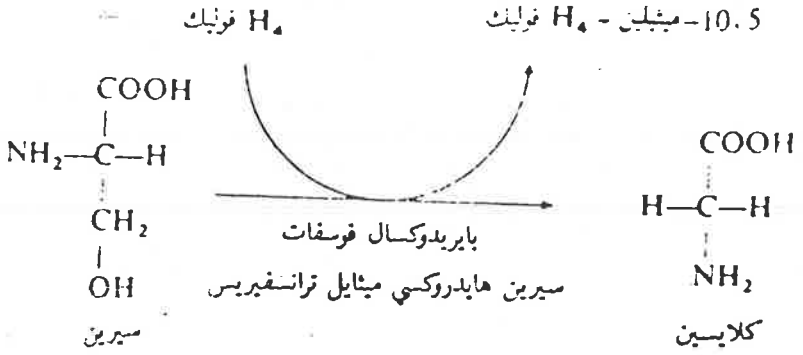


ألسيرين والكلايسين

يمكن أن يتحول السيرين والكلايسين كل الى شكل الآخر، ويتكون السيرين حياتياً من المركب الوسطي لمسار الكلايكولايسيس (الفصل 11) الذي يسمى حامض 3– فوسفوكليسيريك :



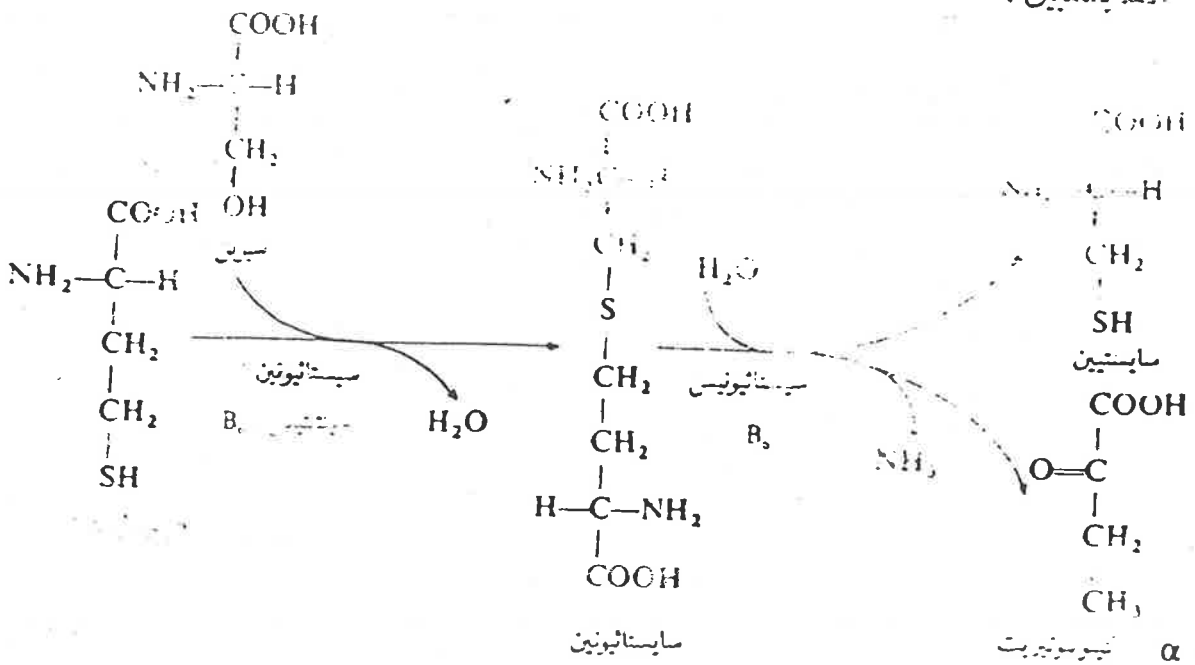
اضافة لمصدر الكلايسين من الغذاء، فإن له مسارات تكوين حيوية عديدة في الحيوانات اللبنية وأهمها هو تحويل السيرين مباشرة أو خلال وحماض هذا المسار للعامل المرافق تيتراهايدرو فوليك ، المشتق من حامض الفوليك ... ض بتيروايل كلوتاميك) (انظر فصل 7) :



Cysteine

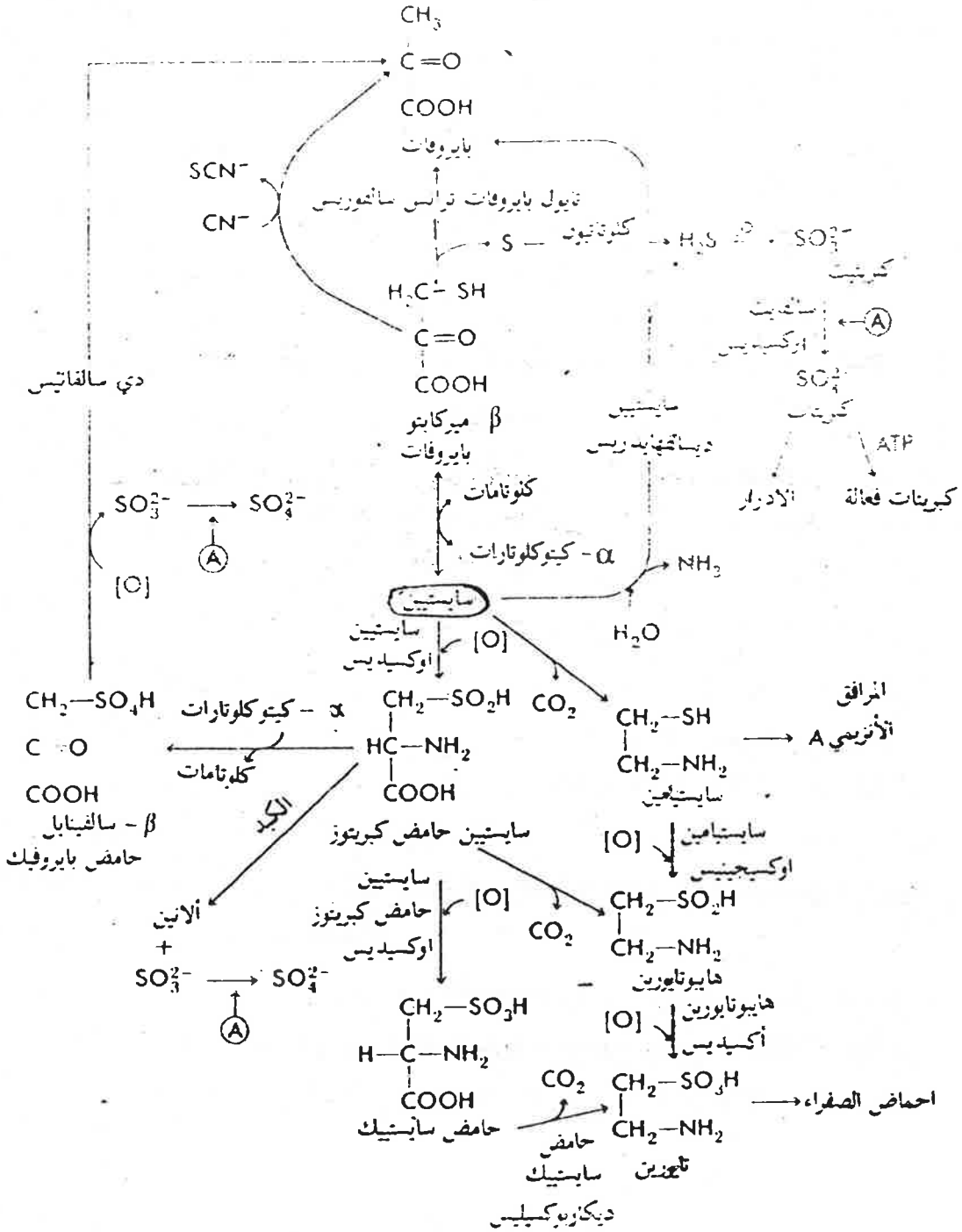
السايستيين

يمكن أن يتكون السايستيين من السيرين بوساطة انتقال ذرة كبريت من احد الأحماض الأمينية الأساسية ، الميثيونين،ويشتمل هذا المسار على تكوين هوموسايستيين homocysteine من الميثيونين عبر المركب الوسطي 5- أدينوسايل ميثيونين. ويتفاعل الهوموسايستين مع السيرين لتكوين سايستاثيونين cystathionine والذي بدوره يولد السايستين :



وفي الهدم الحياتي للسايستيين، فإن الناتج الأخير هو البايريروفات. وهناك ثلاث مسارات مختلفة على الأقل، لتحويل السايستيين الى بايروفات. بينما يتحول الكبريت بالأخير الى كبريتات ويطرح مع الادرار شكل (13–6– ب).

ان السايستيين cysteine و السايستين cystine يمكن أن يتحول أحدهما الى شكل الثاني في المخلوقات اللبنية.



شكل (13–6– ب) مسارات أيض السايستين

أيض الاحماض الأمينية الأساسية Metabolism of essential amino acids

نتناول هنا عمليات التكوين والهدم الحياتية والانزيمات المشاركة بالتفصيل لأحماض أمينية اساسية :

الأرجينين : سبق وأن تطرقنا لأيض الأرجينين في دورة اليوريا (شكل 13-5أ). يتكون الارجينين حياتياً من المركبات أورنيثين، كاربامايل فوسفات وذرة نتروجين معطاة من الأسبارتات، ويكون السيترولين مركباً وسطياً. وهكذا يكون من الضروري ادامة التعويض للنقص المستمر في الاورنيثين وذلك باستخدام الكلوتامات، كي يصبح بامكان دورة اليوريا القيام بوظيفتها على الوجه الأمثل. ويهدم الأرجينين بوساطة مسارين على الأقل، المسار الاول تكوين اليوريا والأورنيثين، حيث يستعمل الأخير في دورة اليوريا أو يتحول الى كلوتامات. أما المسار الثاني فإنه يتم عبر تفاعل الكلايسين مع الأرجينين لينتج كرياتين وأورنيثين (انظر شكل 13 – 9).

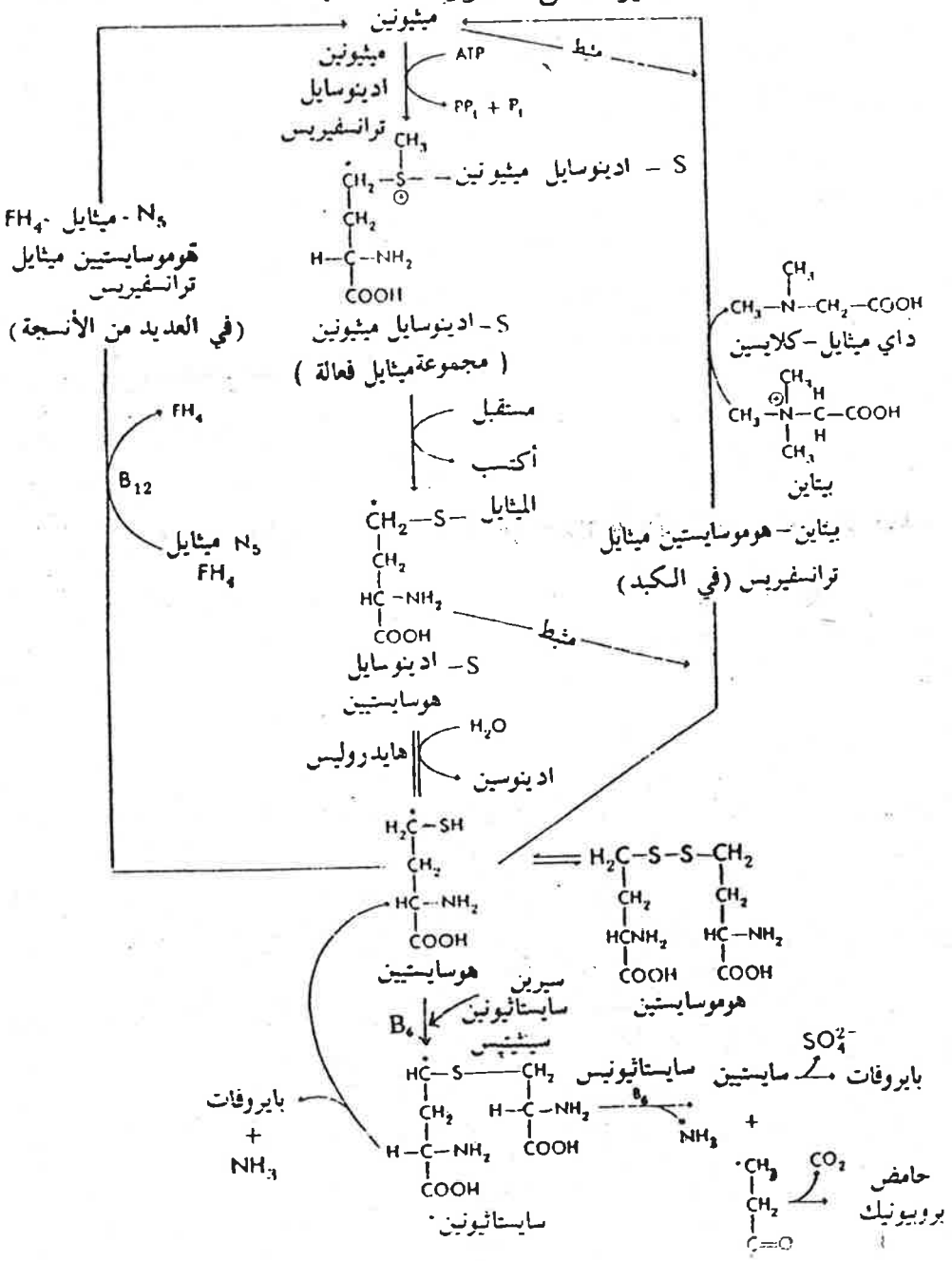
ميثيونين : ان قسماً كبيراً من الكبريت الموجود في الكائنات اللبنية يشتق من الميثيونين أو السايستيين والسايستين الموجود في الغذاء البروتيني الا أن الميثيونين وليس السايستيين، يكون ضرورياً للمحافظة على التوازن النتروجيني.

يبتدأ أيض الميثيونين بتكثفه مع الـ ATP لتكوين S – أدينوسايل ميثيونين بوساطة الأنزيم ميثيونين أدينوسايل ترانسفيريس methionine adenosyl transferase. وبهذا يصبح مركب S – أدينوسايل ميثيونين حاملاً مجموعة ميثايل فعّالة، حيث يمكن انتقال هذه الى العديد من المستقبلات التي يلزمها مجموعات مثيل. ففي عملية التكوين الحياتي للكولين مثلاً (الفصل 12)، من الايثانول (المركب الناتج من حذف الكاربوكسيل للسيرين)، يستقبل الايثانول مجموعات المثيل القادمة عبر المركب أدينوسايل ميثيونين، وبهذا فإن نقص الميثيونين قد يتسبب بعدم تكوين الكولين، والذي يمثل المكون الفعّال للدهون المفسفرة. وان عدم تكوّن الدهون المفسفرة يؤدي الى حدوث عديد من الاختلالات منها ايقاف التكوين الحياتي للبروتينات الدهنية، التي تكون الواسطة في نقل الدهون من الكبد الى الانسجة الدهنية.

بالامكان اعادة تكوين الميثيونين من الهوموسايستيين بطريقتين، انظر الشكل (13 – 6 – جـ)، احدهما يشتمل على إزالة مجموعة مثيل من بيتاين betaine، والآخر باستعمال وحدة كاربون مرتبطة بالفولات. ويعمل كل من الميثيونين و S – ادينوسايل

هوموسايستيين في تثبيط أنزيم بيتاين– هوموسايستيين ميثايل ترانسفيريس betaine-homocysteine methyl transferase . وذلك بالية التثبيط بالتغذية المرتدة .

وفي هدم الميثيونين (انظر الشكل 13–6– جـ) ، يوجد اثنين من الأنزيمات التي تستخدم البايريدوكسال فوسفات ، والتي يسبب نقصها حصول الأمراض الوراثية المعروفة بالبيلة الحمضية aciduria والمتميزة بجعل الادرار حامضاً جداً .



شكل (13–6– جـ) أيض الميثيونين

وهذان الأنزيمان هما سايستاثيونين سينثيتيس cystathionine synthetase الذي يسبب نقصه المرض الوراثي المعروف هوموسايستين يوريا homocystinuria ، حيث يطرح الهوموسايستين بكميات كبيرة مع الادرار. والأنزيم الآخر هو سايستاثيونيس cystathionase الذي يسبب نقصه المرض الوراثي المعروف سايستاثيونين يوريا cystathioninuria ، حيث يتميز بوجود كميات كبيرة من سايستاثيونين في الدم والبلازما وكذلك الادرار.

ان الناتج النهائي لهدم الميثيونين هو α– كيتوبيوتايرات ، الذي يتحول بالأخير الى سكسينات ، أحد المركبات الوسطية لدورة كريبس بينما ينتقل الكبريت الى السيرين (كما ذكر هذا سابقاً) ليتكون السايستين.

الهيستيدين : ويتكون الهيستيدين حياتياً عبر مسار فوسفوريبوسايل بايروفوسفات – ATP . ويبتدأ مسار التكوين هذا بالريبوز والـ ATP ، حيث تدخل ذرات الكاربون الخمس للريبوز مع كاربون ونتروجين مشتق من حلقة الأدينين للـ ATP ، وكذلك نتروجين من مجموعة الأميد للكلوتامين في تركيب الهيستيدين. ويهدم الهيستيدين الى الكلوتامات والى وحدة ذو ذرة كاربون واحدة ، بامكانها المشاركة في تكوين مركبات حياتية اخرى ، انظر شكل (13 – 7). والهيستيدين يفقد جزيئة CO_2 ليعطي الهيستامين ، الوسيط المهم في تفاعلات الأرجية (التحسسية) ويبين الشكل (13-7) الأنزيمات التي يسبب نقصها حدوث أمراضاً وراثية معينة والتي هي Histidase (A) و Formiminotransferase (B).



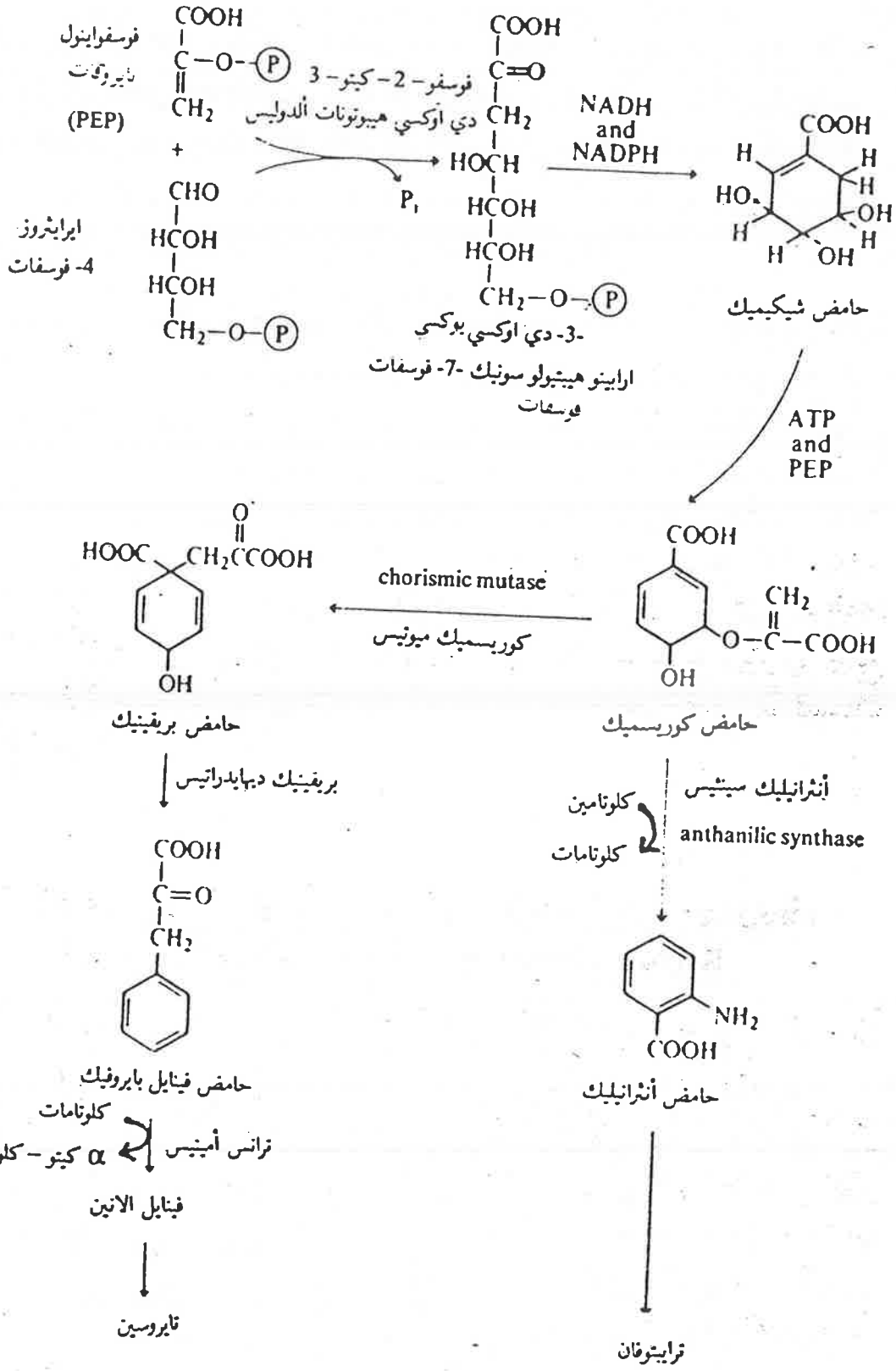
شكل (13-7) الهدم الحياتي للهيستيدين (A) يشير لموقع نقص الأنزيم المؤدي الى المرض الوراثي هيستيدينيميا و
(B) تشير لموقع نقص الأنزيم المؤدي الى المرض الوراثي فورميمينوكلوتاميك أسيد يوريا formiminoglutamic acid urea

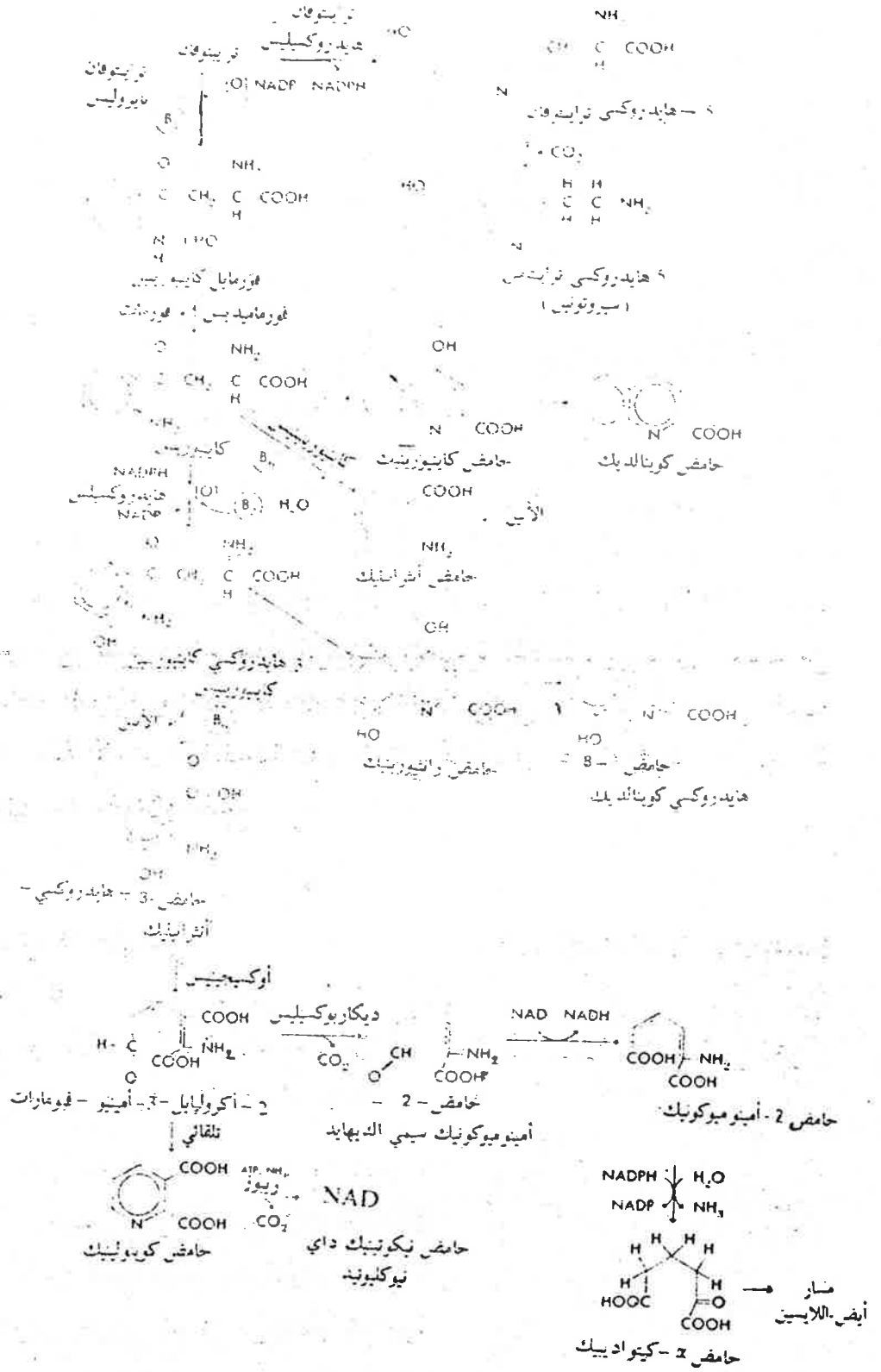
ترايبتوفان : الترايبتوفان ، كما هو معروف من الأحماض الأمينية الأساسية في الانسان ، وهو يتكون حياتياً في النبات والكائنات المجهرية فقط ، وذلك بمسار يمر عبر تكوين حامض الشيكيميك shikimic acid حيث تدخل مركبات وسطية لأيض الكاربوهيدرات في عملية التكوين هذه (انظر شكل 13—8— أ) .وبالرغم من أن حامض شيكيميك ليس مركباً ارومانياً الا أنه يحوي حلقة سداسية ، وهو يعمل مركباً وسطياً للحلقة الاروماتية في تكوين كل من التريبتوفان والفينايل الأنين (انظر الشكل 13—8 أ) .

ويدخل الترايبتوفان العديد من المسارات الهدمية (حيث تشترك العديد من مشتقات الفيتامينات كعوامل مرافقة للأنزيمات اللازمة) التي تقود الى تكوين مركبات منتجة للطاقة مباشرة ، وكذلك تقود الى انتاج مواد أساسية للحياة ، مثل حامض نيكوتينك (فيتامين B_6) (فصل 7) وسيروتونين (5— هايدروكسي ترايبتامين) ، الناقل للنبضات العصبية والذي يعمل على تقلص الأوعية ، والحامض إيندول اسيتيك Indole (IAA) acetieacid الذي يتكون في النبات ، ويعتبر هورمون نباتي يحفز نمو النبات ؛ وكذلك هورمون ميلاتونين ، 5— ميثوكسي —N— أسيتايل تريبتامين 5- Melatonine, methoxy -N- acetyl tryptamine) الذي يفرز من الغدة الصنوبرية ويؤثر في تجميع صيغات الميلانين (انظر الفصل 15) وكذلك المسؤول عن النمط الحياتي Circadian rhythm .

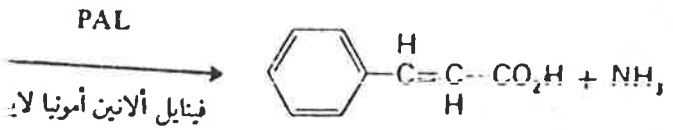
أهمية الأحماض الأمينية كمركبات وسيطية لتكوين مركبات اخرى (غير بروتينية)
Role of amino acids as precursors of other compounds

ان الأحماض الأمينية تعمل كمركبات وسيطية لمكونات غير بروتينية مهمة . فمثلاً تتكون مركبات الأمين ذات الفعالية الفيسيولوجية من أحماض أمينية بعد حذف مجموعات الكاربوكسيل (كما بين هذا سابقاً ، انظر شكل 13-7 وشكل 13-8 ب) .كما تعمل الأحماض الأمينية كمركبات أولية لتكوين العديد من الموارد الطبيعية في النبات ، مثلاً ، مركبات الألكالويد alkaloids (هي مركبات نتروجينية معظمها ذات حلقة غير متجانسة ، ولها فعاليات فسيولوجية مختلفة تشتق من الأحماض الأمينية . اللايسين والترايبتوفان وفينايل الأنين وتايروسين. كما ان الكلايكوسيدات السيانوجينية cyanogenic glycosides المحتوية على نتروجين مشتقة أيضاً من الأحماض الأمينية.وكذلك فإن مركبات


فوسفوانيول بايروفات
(PEP)
ايرايثروز 4- فوسفات
فوسفو- 2- كيتو- 3 دي اوكسي هيبوتونات الدوليس
P_i
3- دي اوكسي بوكسي ارابينو هيبتولو سونيك -7- فوسفات فوسفات
NADH and NADPH
حامض شيكيميك
ATP and PEP
حامض كوريسميك
chorismic mutase
كوريسميك ميوتيس
حامض بريفينيك
بريفينيك ديهايدراتيس
حامض فينايل بايروفيك
كلوتامات
ترانس أمينيس
α كيتو - كلوتارات
فينايل الانين
تايروسين
كلوتامين
كلوتامات
أنثرانيليك سينثيس
anthanilic synthase
حامض أنثرانيليك
ترايبتوفان


NADP NADPH
NADPH
NADP
NAD
NADH
ATP
H2O
CO2
NH3
أوكسيجيس
ديكاربوكسيليس
تلقائي
حامض كوينالديك
حامض كاينيورينيك
حامض أنثرانيليك
حامض كوينولينيك
حامض نيكوتينيك داي نيوكليوتيد
حامض 2 - أمينو موكونيك
حامض 2 - أمينو موكونيك سيمي الديهايد
حامض α - كيتو اديبيك
مسار أيض اللايسين

ليكنين Lignin التي تعد أكثر المركبات انتشاراً في الط
موجودة بصورة رئيسية مع السيليولوز في الاخشاب ، و
حامض سيناميك trans cinnamic acid الناتج بدوره
الأنزيم فينايل الأنين أمونيا لايبس (PAL) كما في المعادل



ترانس – حامض سيناميك

كما أن هناك العديد من مركبات **الفلافونويد** noids
مركبات **كومارين** coumarins (انظر شكل 10 – 1) ،
المركب ترانس حامض سيناميك . وأن الأنزيم فينايل ال
للخطوة الاولى التي تقود لانتاج هذه المركبات الطبي
النباتات بوساطة الفايتوكروم phytochrome (معقد
وهو يصاحب عملية الاستجابة الضوئية الدورية التي تح
عمليات أخرى معتمدة على الضوء .

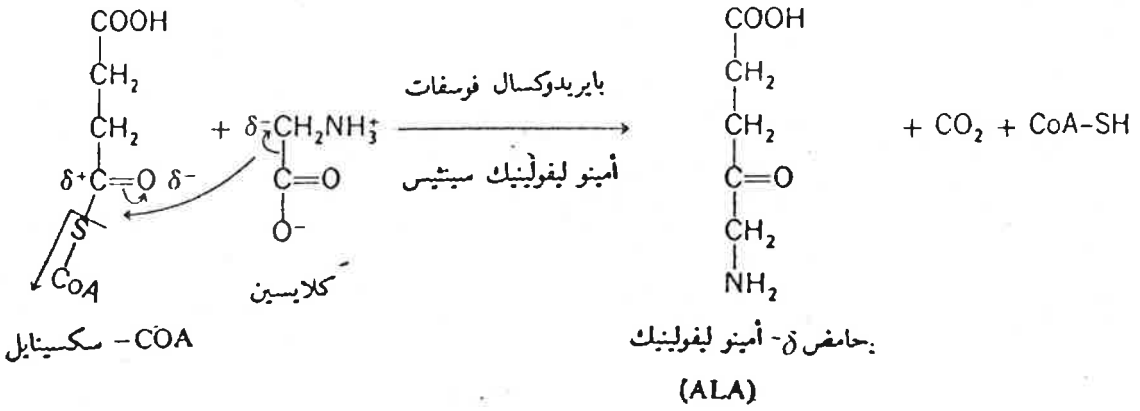
التكوين الحياتي للبورفايرين

ان الدور الذي يلعبه الحامض الأميني كلا
البورفايرين ، هو مثال آخر لأهمية الأحماض الأمينية ك
لمركبات غير بروتينية .

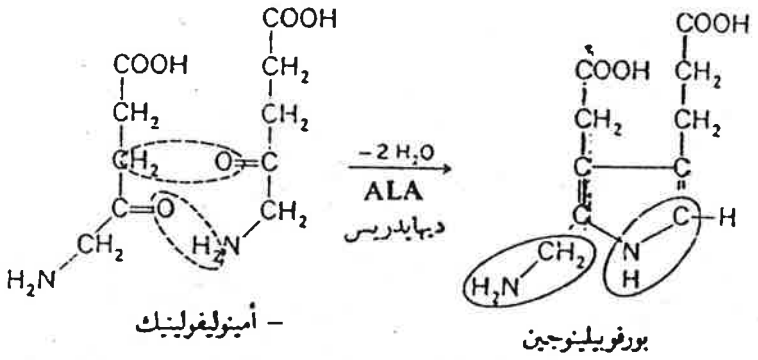
وأن مركبات الكلوروفيل (فصل 11) والهيموكلو
10) وكذلك أنزيمات كاتاليس catalase وبيروكسي
تحوي جميعاً تركيب حلقي رباعي البايرول يدعى بر
ويتضمن التكوين الحياتي للبورفايرين خطوات رئيس

يتكثف الكلايسين مع سكسينايل CoA –
سينثيس (δ-aminolevulinic acid synthase)
δ-aminolevuline acid (ALA) . وهذا الأنز

(بروتوبورفايرين – Fe^{II}) وهو معرض للاثباط بالناتج النهائي الهيم أو الهيمين (بروتوبورفايرين – Fe^{III}). كما يحتاج هذا الأنزيم للعامل المرافق بايريدوكسال فوسفات (الفصل 7):



2– تكاثف جزيئتين من حامض δ – أمينوليفولينيك (ALA) بوساطة الأنزيم δ أمينوليفولينيك ديهايدريس δ aminolevulinic acid dehydrase لتكوين مشتق بورفوبيلينوجين Porphobilinogen.



3– تكوين يوروبور فايرينوجين Uroporphyrinogen III بوساطة الأنزيم أوروجين I سينثيتس Urogen I synthetase والأنزيم أوروجين III كوسينثيتيس Urogen III cosynthetase:

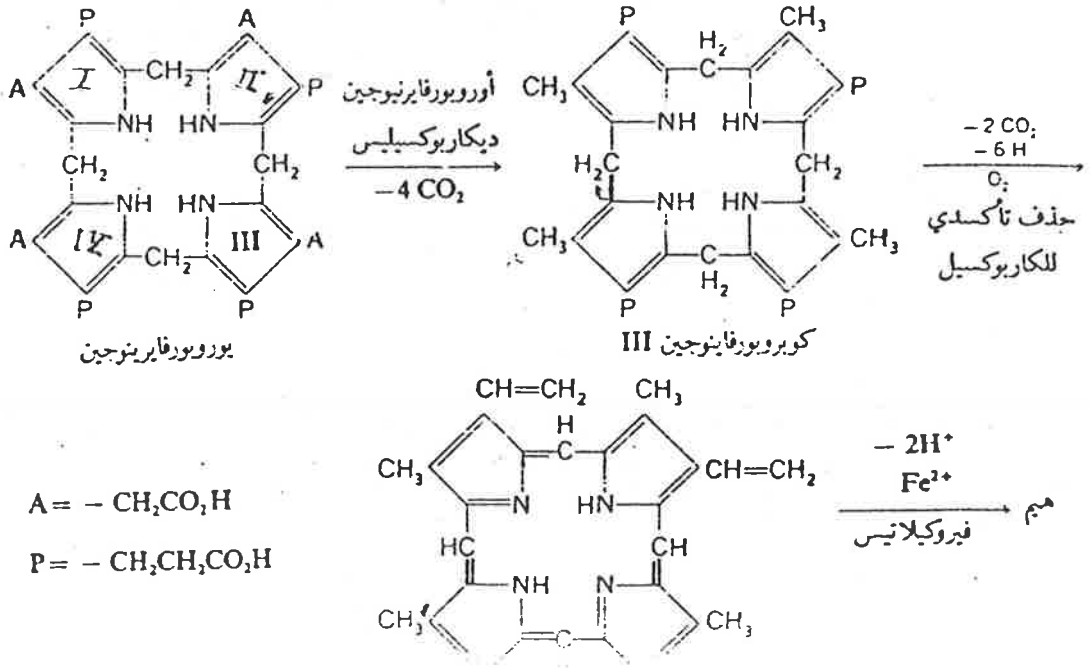
بورفوبيلينوجين 4 بايرول ثلاثي

بورفوبيلينوجين +

$-2\,NH_3$ III

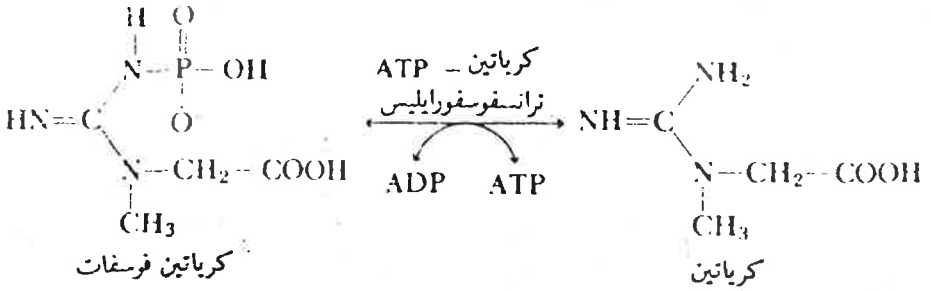
يوروبورفايرينوجين

4 – تحدث عملية حذف الكاربوكسيل لسلاسل الاسيتايل من الحلقات I ، II ، III ، IV بوساطة الأنزيم الواسع الأنتشار ديكاربوكسيليس decarboxylase لتكوين مجموعات المثيل لل كوبروبورفايرينوجين III و coproporphyrinogen-III. ثم تحصل عملية أكسدة بنظام معين لمتخلفات بروبيونايل في الحلقات I و II وكذلك لجسور الميثان في المواقع α.β.γ و δ لتكوين بروتوبورفايرين IX . وأخيراً يدخل أيون الحديدوز الى الحلقة رباعية البايرول بفعل الأنزيم الخاص فيروكيلاتيس ferrochelatase الموجود في الميتوكوندريا ، فيتكون الهيم heme. هناك تحويرات اخرى تحفز بأنزيمات خاصة تقوم بتحويل بروتوبورفايرين IX الى الكلوروفيل chlorophyll في النباتات الخضراء :



التكوين الحياتي للكرياتين Creatine وللكرياتينين Creatinine

تلعب الأحماض الامينية كلايسين وأرجينين وميثيونين كمركبات وسيطة أيضاً في التكوين الحياتي للكرياتين والكرياتينين شكل (13-9) حيث يشارك هذان المركبان في عمليات الأيض للبروتينات في الجسم. ويوجد الكرياتين عادة منتشراً في جميع الأنسجة ويكثر بوجه خاص في الأنسجة العضلية حيث يكون مرتبطاً مع حامض الفوسفوريك بشكل فوسفوكرياتين phosphocreatine. أو كرياتين فوسفات وفي تقلص العضلات يلعب الفوسفوكرياتين دوراً مهماً كمستودع لأواصر الفوسفات عالية الطاقة التي تكون مباشرة الـ ATP :

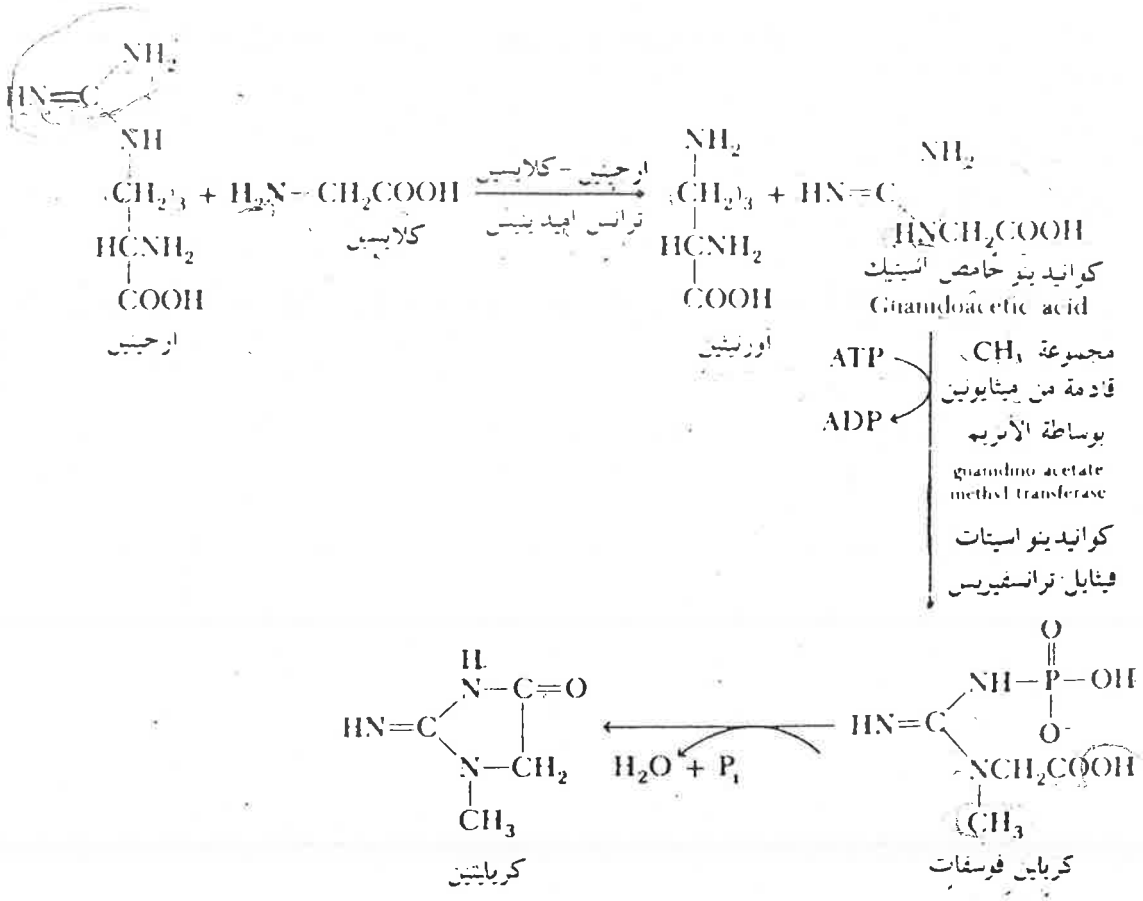


وان طاقة المراحل الأولية للتقلص العضلي تأتي غالباً من تحلل كرياتين فوسفات الى كرياتين وحامض الفوسفوريك و ATP. كما ان انحلال السكر (في عملية الكلايكولايسيس) يشارك بنفس الوقت في انتاج الـ ATP لغرض العمل العضلي. وهذا فإن الـ ATP المصدر المباشر للطاقة اللازمة للعمل العضلي يزود عبر تحلل الكرياتين فوسفات وتحلل السكر (في عملية الكلايكولايسيس). وفي فترة الراحة للعمل العضلي حيث يكون هناك مزيداً من الـ ATP الناتج من الكلايكولايسيس يعاد تكوين الكرياتين فوسفات مرة اخرى.... (انظر المعادلة العكسية اعلاه).

ان التكوين الحياتي للكرياتين ينشأ من المركبات الوسطية أرجينين وكلايسين وكذلك ميثيونين (انظر شكل 13-9).

الكرياتينين **Creatinine**

يوجد الكرياتينين في الانسجة أيضاً، غير انه موجوداً بكميات اكبر في الادرار وهو يتكون من الكرياتين فوسفات او الكرياتين وحده والكرياتينين هو الناتج النهائي لأيض الكرياتين في الانسجة العضلية (انظر شكل 13-9).



شكل (13-9) التكوين الحياتي للكرياتين فوسفات والكرياتينين

التكوين الحياتي للبروتين Biosynthesis of protein

تحدث عملية التكوين الحياتي للبروتينات في الجسم الحي بصورة دائمية وبالاخص اثناء النمو وفي الانسجة سريعة التجدد.

لغرض التوضيح والفهم لعملية التكوين الحياتي للبروتين، لابد من التطرق الى المبدأ المركزي للوراثة والدالة الوراثية.

المبدأ المركزي للوراثة والدالة (الشفرة) الوراثية The central dagma of genetics

ان المبدأ المركزي للوراثة الجزيئية تشير الى ان المعلومات الوراثية تسري من الـ DNA الى الـ RNA ثم الى البروتينات ويرمز لهذه العلاقة كما يأتي :

$$DNA \xrightarrow[\text{استنساخ}]{\text{Transcription}} RNA \xrightarrow[\text{ترجمة}]{\text{Translation}} \underset{\text{بروتين}}{\text{protein}}$$

(وقد تسري المعلومات الوراثية من الـ RNA الى الـ DNA ، كما هو الحال في بعض الرواشح او الفيروسات) .

ويتضمن المبدأ المركزي ثلاث عمليات رئيسة في الحفاظ على المعلومات الوراثية وانتقالها. الاولى هي التكرار Replication وهي عملية تكوين نسخة طبق الاصل لجزيئات DNA وليدة ، من الـ DNA الاصلي. اما العملية الثانية هي الاستنساخ Transcription ، وهي عملية استنساخ الرسالة الوراثية من الـ DNA في النواة بشكل RNA المخبر messenger RNA (mRNA) (حيث ينتقل mRNA من النواة ، الى الريبوسوم ، حاملاً المعلومات الوراثية). والعملية الثالثة هي الترجمة translation ، وهي عملية فك الدالات (الشفرات) الوراثية التي يحملها الـ mRNA لتعبر بشكل بروتين معين (اي عملية برمجة خاصة لتراصف الاحماض الامينية على البوليسومات polysom وبالتحديد على جزيئة الـ mRNA لتكوين بروتين يحوي على تعاقب معين للاحماض الامينية . يملك الـ RNA الرسول (المخبر) تسلسل لقواعد مكملة (متممة) لتلك في DNA النواة. ولهذا السبب يعد الـ DNA قالباً (نموذجاً) template ، لبناء الـ RNA المخبر. وان كل ثلاث قواعد متجاورة في سلسلة جزيء الـ RNA المخبر تدعى الدالة الوراثية (الشفرة ، كودون codon)إن العلاقة بين الدالات الوراثية (الكودونات) والاحماض الامينية العشرين ، تدعى الشفرات الوراثية genetic codes . وحيث انه يوجد اربع نيوكليوتيدات او قواعد نتروجينية مختلفة في تركيب الـ mRNA ، وبما ان كل ثلاثة قواعد متتالية ، تشتمل على دالة لحامض اميني معين ، لذا فإن هناك ، كلياً 4^3 او 64 اقتران مختلف لقواعد ثلاثة يعمل كل من هذا الاقتران كدالة codon.ومن خواص الدالة الثلاثية ، انها غير متداخلة مع بعض non over lapping ، اي ان الثلاثة قواعد لكل دالة تترجم في وقت واحد ، وبهذا تترجم جميع الدالات الثلاثية الموجودة على الـ mRNA بصورة متسلسلة.وكذلك فإن هناك اكثر من دالة ثلاثية واحدة للاحماض الامينية جميعاً ، (تقريباً) . وفي معظم الحالات يبدو ان القاعدتين الاوليتين للدالة الثلاثية هما الاكثر اهمية ، وبهذا تعتبر الدالة متجددة degenerate . كما ان الدالة ليست غامضة unambiguous ، اي ان الدالة المعينة هي شفرة لحامض اميني معين. وكذلك فإن الدالة الوراثية تكون موحدة universal ubiquitous ، ويمكن تطبيقها لتكوين البروتينات في كل من خلايا الانسان ، الحيوان ، النبات الخائر والبكتريا. ويوضح جدول (13 – 3) الدالة الوراثية ، مبيناً القواعد الثلاثية في الحامض النووي الريبوزي المخبر mRNA لكل حامض اميني. .

جدول (٣٦-٩) الكودونات (الشفرات الثلاثية) للأحماض الأمينية المعينة في الـ mRNA

الأحماض الأمينية	كودونات (الشفرات الثلاثية) الـ mRNA
الانين	GCA. GCC. GCG. GCU
أرجينين	AGA. AGG. CGA. CGG. CGC. CGU
أسباراجين	AAC. AAU
حامض اسبارتيك	GAC. GAU
سيستين	UGC. UGU
حامض كلوتاميك	GAA. GAG
كلوتامين	CAG. CAA
كلايسين	GGA. GGC. GGG. GGU
هيستيدين	CAC. CAU
ايسوليوسين	AUA. AUC. AUU
ليوسين	CUA. CUC. CUG. CUU. UUA. UUG
لايسين	AAA. AAG
ميثايونين	ابتداء سلسلة AUG
فينايل الانين	UUU. UUC
بروتين	CCA. CCC. CCG. CCU
سيرين	AGC. AGU. UCA. UCG. UCC. UCU
ثريونين	ACA. ACG. ACC. ACU
تريبتوفان	UGG
تايروسين	UAC. UAU
فالين	GUA. GUG. GUC. GUU
انهاء سلسلة	UAA.. UAG. UGA

المواد الاولية الضرورية للتكوين الحياتي للبروتين

لغرض بناء البروتين يجب توفر المواد الاولية الضرورية التالية :

1- RNA الساعي (المخبر، الرسول) mRNA : ينقل المعلومات الوراثية (بصيغته) من ال DNA الى الريبوسومات.

2- RNA الناقل، tRNA : يحتوي كلاً من جزيئات tRNA على القواعد الثلاثة المتتالية والمسماة بالدالة المقابلة (الشفرة المكملة) للـ RNA المخبر، وبذلك فإن عمل RNA الناقل هو حل شفرة RNA المخبر، اضافة الى نقل الحامض الاميني المنشط.

3- انزيم امينواسايل- tRNA سينثيتيس aminoacyl-tRNA synthetase: يحفز اتحاد الحامض الاميني مع ال RNA الناقل.

4- ATP : يزود طاقة اثناء عملية نقل الحامض الاميني الى RNA الناقل.

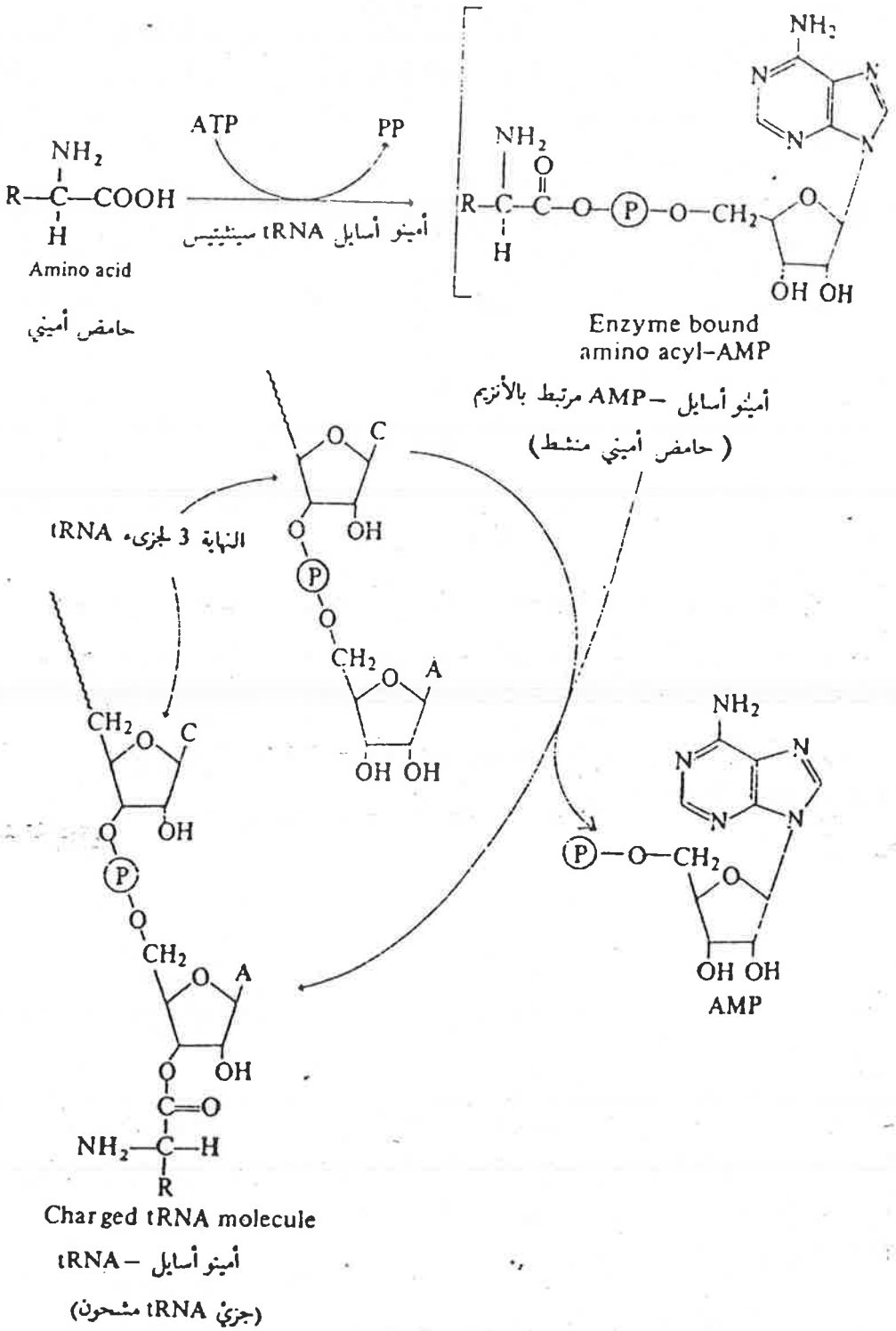
5- ريبوسوم ribosome : موقع (ماكنة) عملية بناء البروتين. ويشارك في تنظيم وتحفيز عملية بناء البروتين. وتحوي الوحدة الثانوية الكبيرة للريبوسوم على الانزيم الذي يحفز تكوين الاصرة الببتيدية في عملية تكوين البروتين والمسمى ببيتيدايل ترانسفيريس peptidyl transferase.

6- GTP يزود طاقة اثناء ابتداء التفاعل initiation واثناء استطالة الببتيد.

7- الاحماض الامينية البروتينية العشرون المعروفة (الوحدات البنائية التي تؤلف جزيئ البروتين).

تنشيط الاحماض الامينية

تبدأ عملية تكوين البروتين، بتنشيط الاحماض الامينية. ويحدث هذا باقتران الحامض الاميني مع الـ ATP، بوجود انزيم امينو اسايل tRNA سينثيتيس aminoacyl tRNA synthetase، معين؛ حيث ان لكل حامض من الاحماض الامينية العشرين، انزيم سينثيتيس خاصاً به. ثم يعقب هذا، إنتقال الحامض الاميني المنشط الى جزيئ RAN ناقل، معين، (انظر الفصل 8) وتكوين امينو اسايل- tRNA، وذلك بفعل الانزيم (أمينو اسايل سينثيتيس) نفسه الذي حفز تنشيط الحامض الاميني



شكل (13–10): تحفيز إنزيم أمينو أسايل سينثيتيس لعملية تنشيط الحامض الأميني ونقله الى الـ tRNA الخاص به ،
لتكوين أمينو أسايل– tRNA

حيث يملك الانزيم أمينو أسايل سينثيتيس ، موقعي إرتباط الموقع الاول للارتباط مع طرف متميز في الـ tRNA والموقع الآخر للارتباط مع حامض اميني معين من محلول مزيج الاحماض الامينية في الخلية.

خطوات بناء البروتين Steps of Protein biosynthesis

هناك ثلاث خطوات رئيسة في عملية بناء البروتين وتشمل

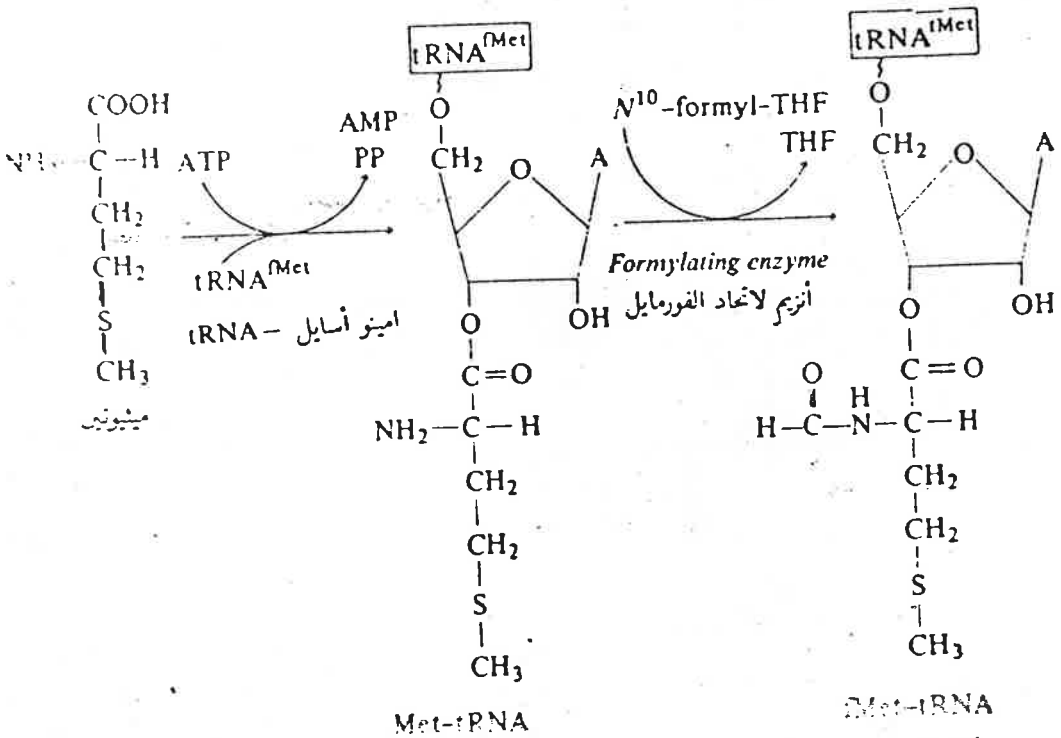
1 – الابتداء Initiation

2 – تكوين الآصرة الببتيدية وإستطالة السلسلة Peptide bond formation and chain elongation

3 – الانهاء Termination

1. الابتداء Initiation

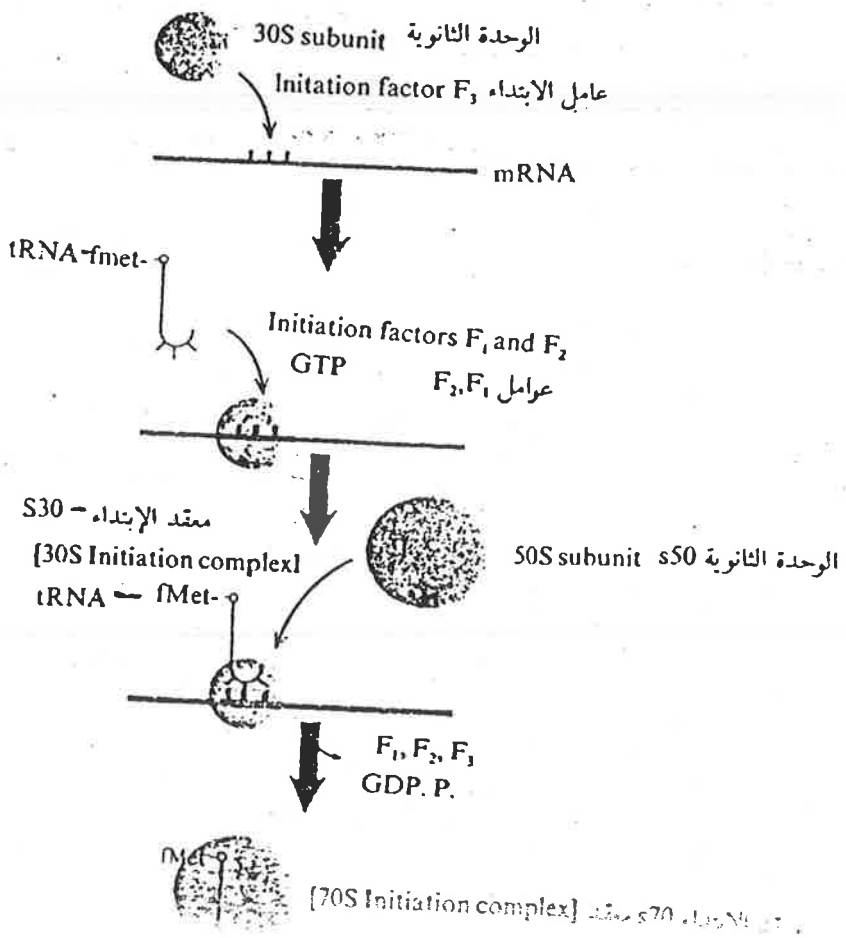
تبدأ السلسلة الببتيدية في الريبوسوم ، للبكتريا ، من النهاية الأمينية الحرة بالحامض الاميني ميثيونين Met وبشكل N – فورمايل ميثيونين N-formyl methionine (حيث تكون مجموعة الامين للميثيونين هنا مقيدة ، وليست حرة ، وبهذا لاتستطيع ان تشارك في تكوين آصرة ببتيدية. وإن عملية تنشيط الميثيونين ، وتكوين فورمايل ميثيونين– tRNA (إرتباطه مع الـ tRNA الخاص به $tRNA^{fmet}$) موضحة في الشكل (11 – 13).



شكل (11 – 13) تنشيط ونقل الميثيونين الى tRNA وتكوين N – فورمايل ميثيونين-tRNA

ينبغي الملاحظة بأنه يوجد tRNA متخصص لنقل وحدة ميثيونين لغرض إدخالها ضمن السلسلة البيبتيدية، أثناء بناء البروتين، ويرمز له tRNAs، وهو مختلف عن الـ $tRNA^{fmet}$.

ويبتدأ بناء السلسلة البيبتيدية، بإرتباط الوحدة الثانوية 30S للريبوسوم مع منطقة معينة من الـ mRNA والتي تتضمن الدالة AUG للـ FMet (انظر جدول 13 – 3). ان هذا الارتباط يتطلب فعل، عامل الابتداء البروتيني، F_3. ثم يرتبط الـ FMet – tRNA مع معقد الـ mRNA – 30S وذلك بفعل عوامل الابتداء F_1 و F_2 وكذلك الـ GTP، لتكوين معقد الابتداء – S30، 30S Initiation complex. وبعدها تتداخل الوحدة الثانوية S50 مع هذا المعقد وذلك لتثبيت fMet – tRNA في الموقع بيبتيدايل peptidyl P. site (P موقع على الوحدة S50 للريبوسوم لربط جزيئ tRNA المتصل بالسلسلة البيبتيدية النامية ذي النهاية الامينية). إن هذا التداخل يكون مقترناً بتحلل GTP وتحرر عوامل الابتداء الثلاثة، كما هو مبين في الشكل (13 – 12). إن المعقد الناتج هو



شكل (13 – 12) خطوات إبتداء مرحلة تكوين السلسلة البيبتيدية

الريبوسوم الكامل مرتبطاً مع الـmRNA و fMet–tRNA ويكون مستعداً لتكوين الآصرة الببتيدية والاستطالة. وإن جميع جزيئات الـ tRNA تكون محملة بالأحماض الأمينية المعينة مهيئة لتكوين البروتين.

2 – تكوين الآصرة الببتيدية وإستطالة السلسلة

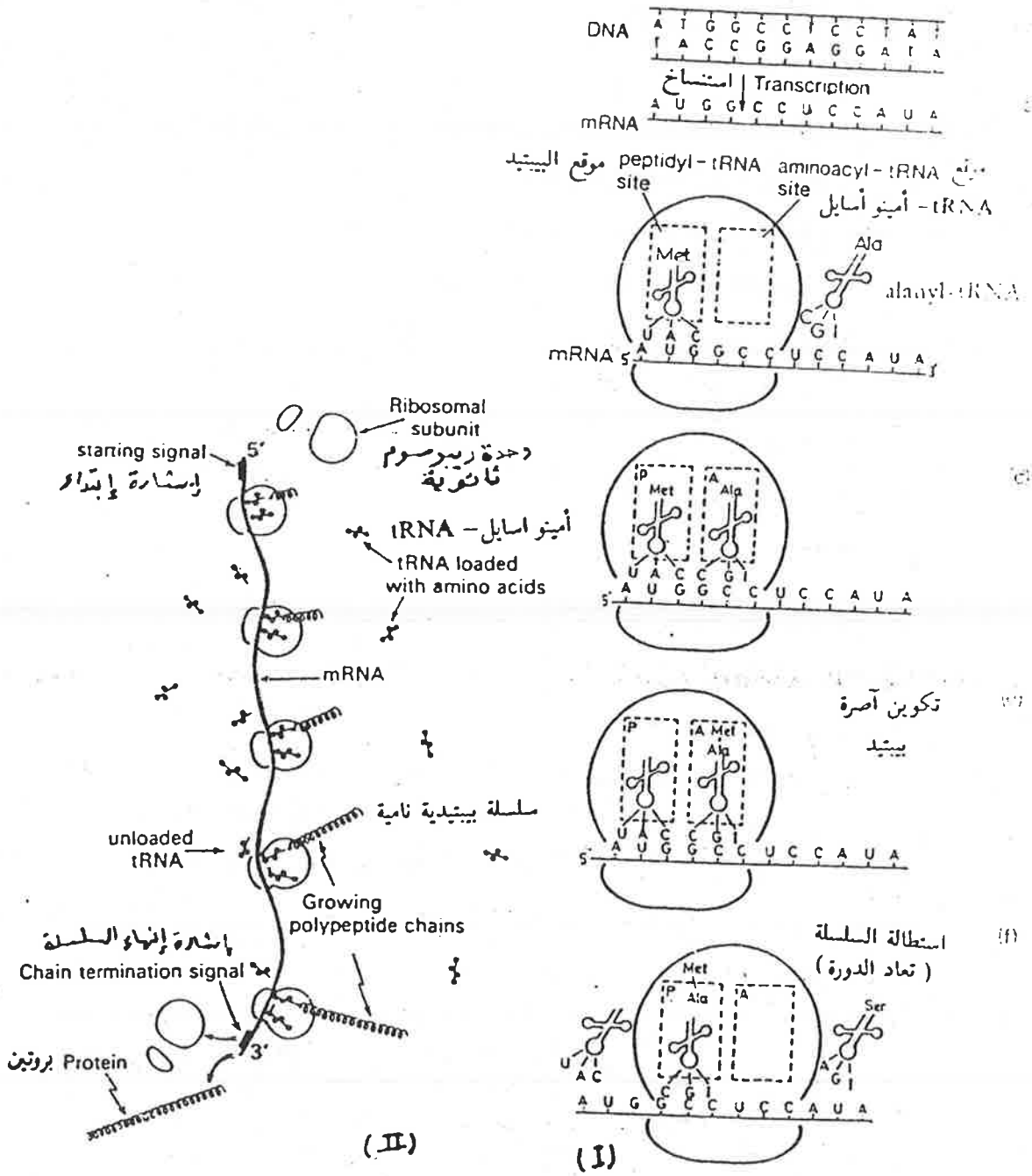
Peptide formation and chain elongation

في هذه المرحلة، يتقدم الـ tRNA الثاني حاملاً الحامض الاميني الثاني والمنشط (أمينواسايل – tRNA الملائم) ويرتبط عن طريق الشفرة المقابلة العائدة له مع الشفرة للـ RNA المخبر في الموقع أمينو أسايل A، amin[illegible] A، في الريبوسوم (A، موقع على الوحدة S50 لربط الـ tRNA – الحامل للحا[illegible] الاميني الثاني، ليكون جاهزاً للدخول الى سلسلة الببتيد النامية) وتحتاج عملية الارتباط هذه الى بروتين يدعى عامل النقل I (ويسمى ايضاً عامل الاستطالة I) translocation factor I (TFI) وطاقة تستمدها من تحلل الـ GTP.

ويتم بعد ذلك تكوين آصرة الببتيد بالتفاعل النيوكليوفيلي nucleophilic لمجموعة α – أمين للأمينو اسايل – tRNA الموجود في موقع A، مع مجموعة الكاربوكسيل للببتيدايل – tRNA في الموقع P، وذلك بتحفيز الأنزيم ببتيدايل ترانسفيريس، أحد بروتينات الوحدة الريبوسومية 50S. وينتج عن هذا إتصال سلسلة الببتيد النامية بـtRNA الموجود في الموقع A. وعند إزالة وحدة الببتيدايل من الـ tRNA في الموقع P، فان جزيئة الـ tRNA الخالية تنفك بسرعة تاركة الموقع P بينما يعمل الـ GTP وعامل النقل TFII (عامل الاستطالة 2) على نقل Translocation الببتيدايل – tRNA المتكون، من الموقع A الى الموقع P. ويصاحب عملية النقل هذه إزاحة mRNA shift نحو الثلاثين دالة واحدة بالنسبة للريبوسوم المعقد، وبهذا فإن الموقع A يمتلك دالة حرّة اخرى لاستقبال tRNA الحامل حامضاً أمينياً ثالثاً. وهكذا فان عملية الاستطالة للسلسلة الببتيدية تستمر حتى تصل خطوة (مرحلة) الانهاء Termination. (شكل 13-13)

3 – إنهاء عملية بناء البروتين **Termination of protein biosynthesis**

في هذه المرحلة يأتي دور القواعد الثلاث UAA او UAG أو UGA وتسمى الثلاثيات الحاثة (لا معنى لها) nonsense codons [illegible]



شكل (13 – 13) عملية التكوين الحياتي للبروتين ومن ضمنها خطوات تكوين الآصرة الببتيدية واستطالة السلسلة .

(I) تظهر الريبوسومات هناك خمس ريبوسومات عند مراحل مختلفة من عملية الترجمة على نفس الجزيء لـ RNA .

الموقع A من الريبوسوم ، وفي هذه الحالة لايوجد tRNA يملك كودون (دالّة) مقابل هذه ، وعوضاً عن ذلك فان الموقع A يمتلىء بعامل بروتيني يدعى عامل التحرر Releasing factor الذي يجعل انزيم بيبتيدايل ترانسفيريس يحفز تحلل الآصرة مابين الحامض الاميني الاخير في متعدد الببتيد وtRNA الناقل له ، محرزاً بذلك سلسلة متعدد الببتيد. ويترك الـ tRNA والـ mRNA الريبوسوم المعقد ، في حين يتفكك الريبوسوم الى الوحدتين الثانويتين S50 و S30.

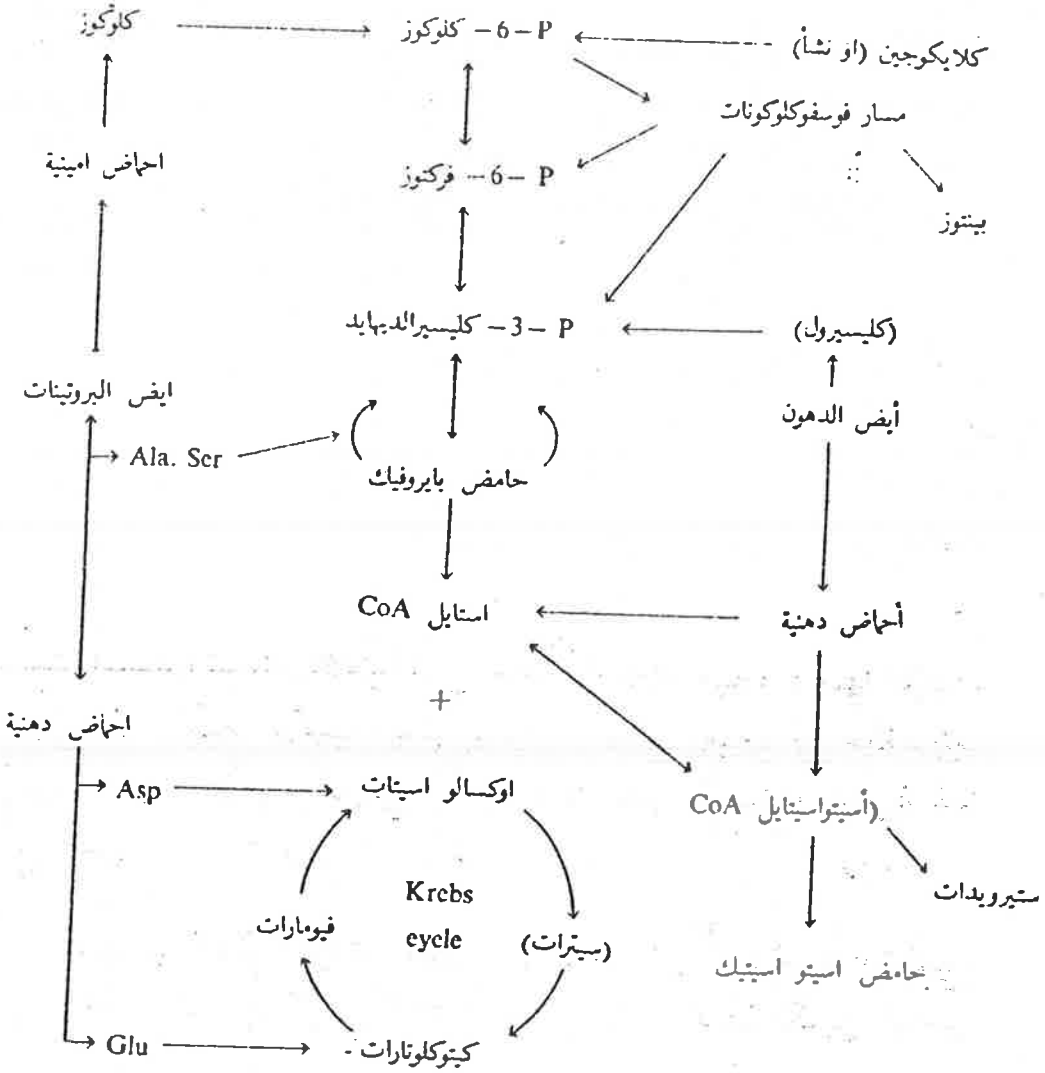
تنفصل مجموعة الفورمايل كما قد تنفصل وحدة الميثيونين Met من النهاية الأمينية لسلسلة البروتين ، بعد إنتهاء بناء البروتين ، بفعل انزيمي. وقد وجد ان الميثيونين هو الحامض الأميني الاول الذي يبتدأ به من النهاية الأمينية ، في بناء سلسلة بروتين الهيموكلوبين ، غير انه يُزال من السلسلة النامية بعد أن تصبح حاوية لى عشرين متخلف لحامض اميني ، تقريباً.

إن السلسلة البيبتيدية للبروتين المتكون تنثني تلقائياً باتجاهات معينة ، يفرضها التركيب الاولي لذلك البروتين ، لتكون التركيب البنائي الثانوي أو الثالثي المعينين. وفي حالة بروتين مثل الهيموكلوبين ، فإن التركيب الرابعي يتكون حالما تنضم الوحدات الثانوية لهذا البروتين ، مع بعض .

إن الخلية تمتلك ألية لتنظيم الكميات المختلفة لجزيئات البروتين المتكونة وقد تم توضيح هذا في الفصل 14. هناك مواد كيمياوية متخصصة في تثبيط عملية تكوين البروتين وهي مبينة في جدول (14 – 2).

العلاقة بين العمليات الحياتية (الايض) للكاربوهيدرات. الليبيدات والبروتينات

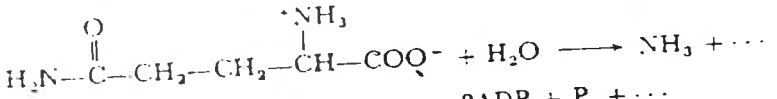
سبق وان بيّنا العلاقة بين أيض الكاربوهيدرات والليبيدات في الفصل 12(شكل 12 – 6) وحيث ان تكسير الاحماض الامينية يؤدي الى احماض كيتو مثل حامض بايروفيك. لذا فمن السهولة لهذه النواتج الدخول في المخطط الايضي للكابوهيدرات اضافة الى أن الاحماض الامينية الكلوكوجينية والاحماض الامينية الكيتوجينية باستطاعتها الدخول في المخطط الايضي لكل من الليبيدات والكاربوهيدرات. ان العلاقة الكلية لايض الانواع الثلاث الرئيسة يمكن تمثيلها بالشكل (13 – 14).



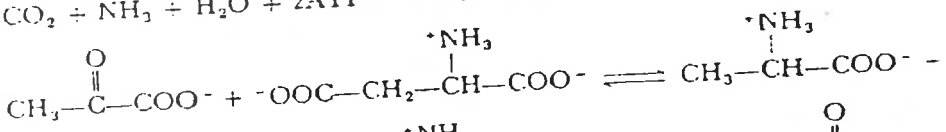
شكل (13 – 14 العلاقة بين ايض الكاربوهيدرات. الليبيدات. والبروتينات

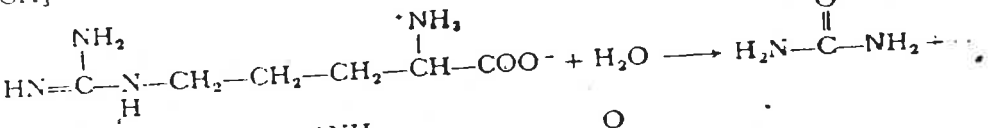
تمرينات الفصل الثالث عشر

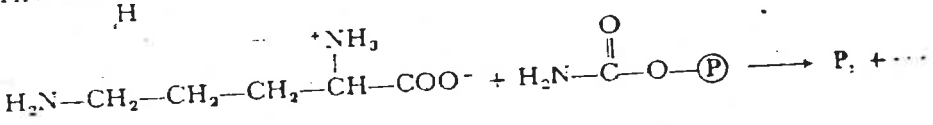
1 – أكمل التراكيب المفقودة في التفاعلات الآتية وسم جميع التراكيب والانزيمات

1. 

2. $CO_2 + NH_3 + H_2O + 2ATP \longrightarrow 2ADP + P_i + \cdots$

3. 

4. 

5. 

2 – من أي من المركبات الآتية، أشتقت ذرتا النتروجين لليوريا في دورة اليوريا؟

أ – مجموعة γ أمينو للاورنيثين

ب – كاربامويل فوسفات نتروجين

جـ – مجموعة α – أمين للاورنيثين

د – اسبارتات نتروجين

3 – إن مجموعات α – أمينو المشتقة من هدم الاحماض الامينية، تجمع بشكل:

أ – يوريا

ب – اسبارتات

جـ – كلوتامات

د – كاربامويل فوسفات

4 – أي صنف من الاحماض الامينية الآتية تحوي فقط أحاضاً أمينية غير اساسية.

أ – احماض أمينية أروماتية.

ب – احماض أمينية تحوي [illegible]

د – أحماض أمينية تحوي كبريت

هـ – احماض أمينية حامضية.

5 – ماهو تعاقب البيبتيد الثلاثي الذي يوجه بوساطة مقطع DNA له تعاقب :

5`TTTACCAGG3`

6 – ضع الخطوات الآتية للترجمة في ترتيب ملائم

أ – يرتبط أمينو أسايل – tRNA مع GTP وعامل الاستطالة

ب – بيبتيدايل ترانسفيريس يعمل على تكوين اصرة بيبتيد

جـ – يعاد اتحاد وحدتي الريبوسوم والارتباط مع mRNA

د – تنشيط الحامض الاميني

هـ – يحدث انتقال للبيبتيدايل – tRNA

7 – اي من الهورمونات الآتية تحفز هدم البروتين

أ – هورمونات ثايرويد

ب – كورتيسول

جـ – انسولين

د – تيستوستيرون

هـ – هورمون النمو

8 – اي خطوة في عملية الترجمة لاتستهلك آصرة فوسفات ذات طاقة عالية؟

أ – الانتقال

ب – تنشيط الحامض الاميني

جـ – تفاعل أنزيم بيبتيدايل – ترانسفيريس

د – ارتباط أمينو أسايل tRNA بالموقع الفعال للريبوسوم

الفصل الرابع عشر

العمليات الحياتية (الهدم والتكوين الحياتي وأغراضه) للنيوكليوتيدات والاحماض النووية

Metabolism of nucleotides and nucleic acids

الهدم الحياتي للاحماض النووية وللنيوكليوتيدات

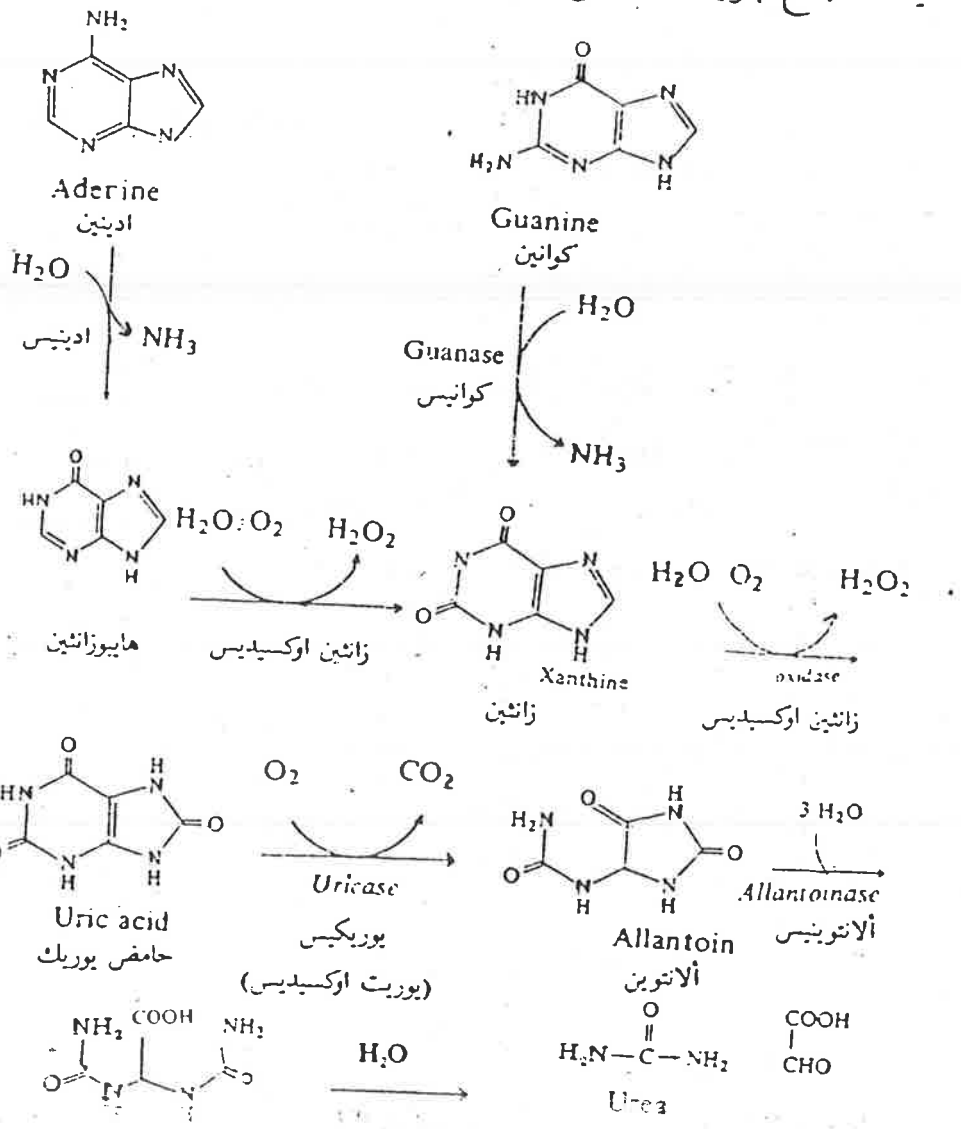
Catabolism of nucleic acids and nucleotides

ان الاحماض النووية الموجودة في الاغذية المتناولة من قبل الانسان والحيوانات الراقية تهدم الي نيوكليوتيدات بفعل الانزيمات البنكرياسية ريبونيوكليس ribonuclease وديوكسي ريبونيوكليس deoxyribonuclease ثم تتحلل النيوكليوتيدات في الامعاء الى نيوكليوسيدات ومجموعات فوسفات حرة بوساطة انزيمات نيوكليوتيديس nucleotidases وتمتص النيوكليوسيدات خلال غشاء الامعاء المخاطي ثم تنفلق الى D – ريبور، ديوكسي ريبوز، بيورين وبايريميدين وذلك بوساطة انزيمات نيوكليوسيديس nucleosidases الموجودة في الانسجة. ان البيورينات والبايريميدينات ليست اساسية (ضرورية) لغذاء الحيوانات الراقية كما هو الحال لبعض الاحماض الامينية (انظر فصل 13). وان اغلبها تهدم بدلاً من ان تدخل بشكلها هذا في التكوين الحياتي للاحماض النووية غير ان هناك مسارات حياتية لاسترجاع النيوكليوتيدات مثل الـ AMP و GMP باستخدام الادينين والكوانين على التوالي وسيبين هذا فيما بعد.

الهدم الحياتي للبيورينات

يتحول الادينين، الكوانين الناتجان من تحلل النيوكليوتيدات الفائضة عن حاجة الكائن الحي. الى المركب الوسطي الشائع زانثين Xanthine. ثم يتأكسد الزانثين الى حامض اليوريك uric acid بفعل انزيم زانثين اوكسيديس xanthine oxidase. وفي الانسان

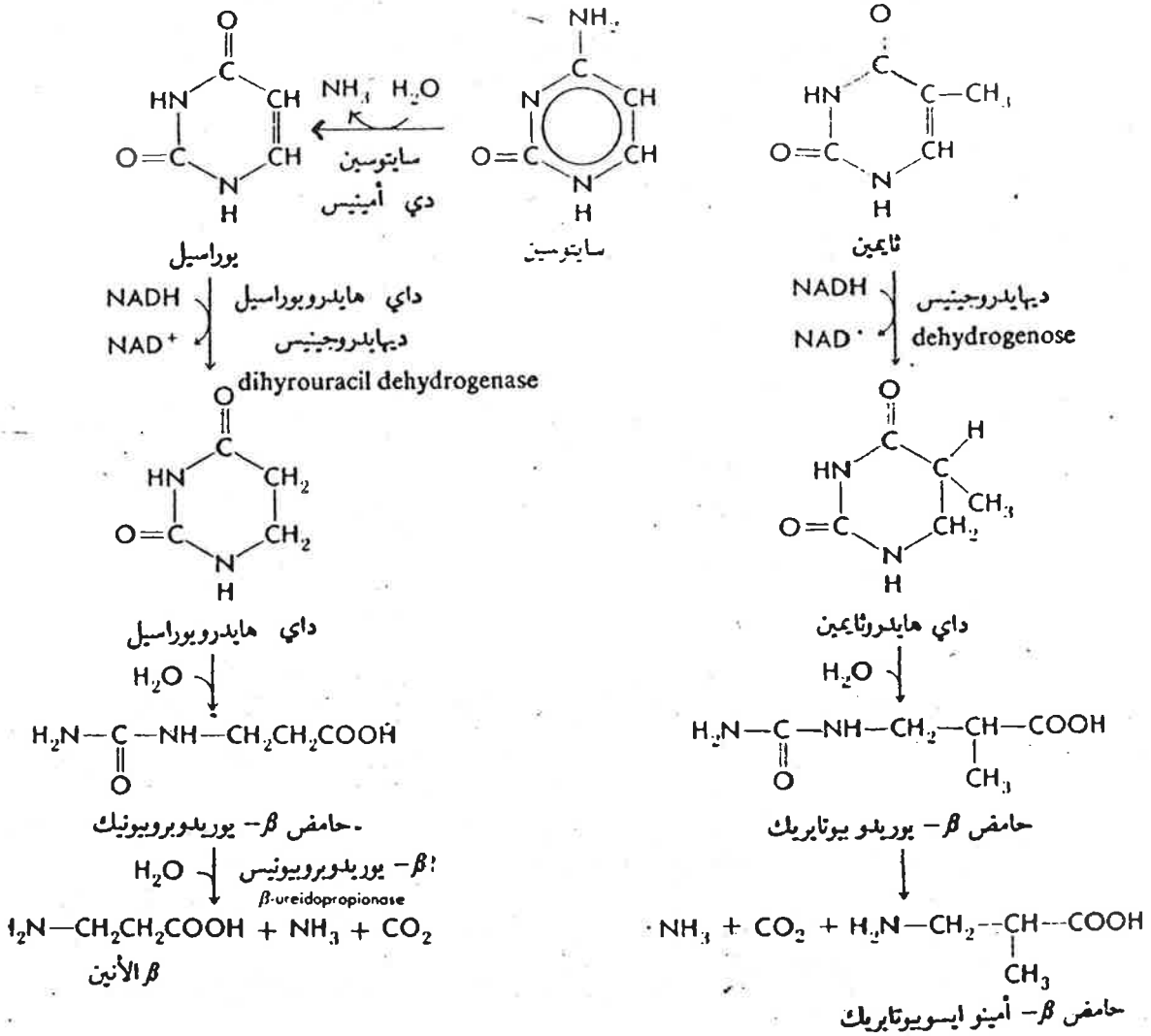
والحيوان ذي الرتبة الاولى من الثدييات. يكون حامض اليوريك الناتج النهائي لايض البيورين حيث يطرح مع البول بينما يهدم البيورين الى المركب الانتوين allantoin في الثدييات الاخرى وذلك بفل انزيم يوريكيس uricase. وهناك انواع اخرى من الكائنات الحية مثل الاسماك العظمية (كاملة العظام). تحول الانتوين الى حامض الانتويك. بينما تهدم معظم الاسماك والبرمائيات حامض الانتويك الى يوريا وحامض كلايوكسايليك. ويبين شكل (14 – 1) المسار الحياتي لهدم البيورينات، كوانين وادينين، وتكوين حامض اليوريك. ان الزيادة في انتاج حامض اليوريك لدى الانسان يسبب مرض النقرس. حيث تتجمع بلورات حامض اليوريك في غضاريف المفاصل.



شكل (14 – 1) هدم البيورينات (كوانين وادينين) وتكوين حامض اليوريك

الهدم الحياتي للبايريميدينات

ان الهدم الحياتي للبايريميدينات يكون مغايراً لما هو الحال في هدم البيورينات. حيث ان قواعد البايريميدين الحرة يمكن ان تهدم الى NH_3 وCO_2 (في الانسان) (شكل 14 – 2) وهكذا فان السايتوسين مثلاً، يتحول الى يوراسيل . الذي يختزل ثم ينفلق متحللاً الى β الانين. NH_3 و CO_2 ويتحول الـ β الانين الى مالونيك سيمي الديهايد malonic semialdehyde بعملية انتقال امين. ومن ثم الى سكسينال CoA عبر المركب الوسطي ميثايل مالونايل CoA (انظر الفصل 12. هدم الاحماض الدهنية).



شكل (14 – 2) مسار مبسط للهدم الحياتي للبايريميدينات

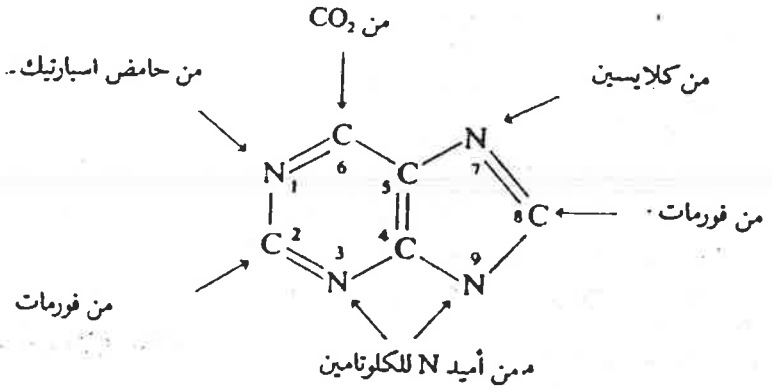
اما الثايمين. فانه يهدم الى β امينوايسوبيوتايريك β amino isobutyric acid الذي يتحول بالتالي الى سكسينايل CoA (شكل 14-2).

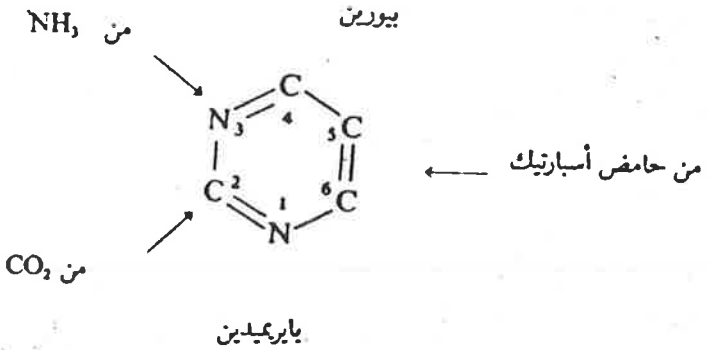
ان النتروجين الناتج من هدم البايريميدينات والفائض عن حاجة الجسم. يتحول بالاخير الى يوريا (انظر شكل 13 – 5 – أ).

التكوين الحياتي للبايريميدينات وللبيورينات

Biosynthesis of pyrimidines and purines

ان مسارات التكوين الحياتي للبايريميدينات والبيورينات تكون متشابهة لدى غالبية الكائنات الحية. حيث تشتق ذرات البايريميدين من حامض الاسبارتيك والامونيا و CO_2. بينما تشتق ذرات البيورين من مركبات وسطية خمسة. انظر شكل (14 – 3).



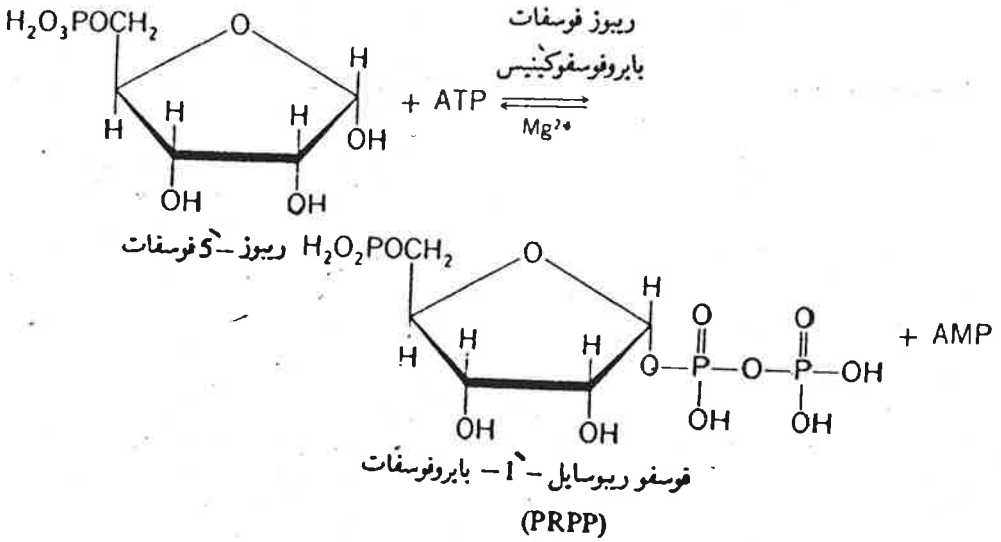


شكل (14 – 3) منشأ ذرات الكاربون والنتروجين المستخدمة في التكوين الحياتي للبيورين والبايريميدين

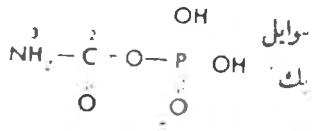
التكوين الحياتي للبايريميدينات

يبتدأ مسار التكوين الحياتي للبايريميدين بتكثف المركب كاربامويل فوسفات (شكل 13 – 5 – أ) مع حامض اسبارتيك لتكوين كاربامويل اسبارتيك وذلك بتحفيز الأنزيم

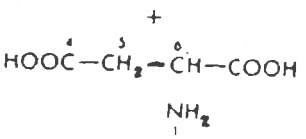
اسبارتات ترانس كاربامايليس aspartate transcarbamylase.ويكون هذا الانزيم منظماً لسرعة تكوين البايريميدين ويثبط الوستيريا بوساطة الـ CTP (انظر فصل 6) ثم يعقب هذا عملية انغلاق الحلقة لحامض N – كاربامايل اسبارتيك وتكوين حامض داي هايدرو اوروتيك dihydroorotic acid وذلك بوساطة الانزيم داي هايدرو اوروتيس dihydro orotase.ثم يتأكسد حامض داي هايدرو اوروتيك هذا الى حامض اوروتيك وذلك بفعل انزيم مرتبط بفلافين (انظر الفصل 7) يدعى اوروتات ريداكيتس orotate reductase ، ثم تتكثف حلقة البايريميدين المتكونة بوساطة هذه التفاعلات مع المركب 5-فوسفوريبوسايل – 1- بايروفوسفات 5-phosphoribosyl-1- pyrophosphate (PRPP) لتكوين اوروتيدين 5 – فوسفات orotidine – 5 – phosphate او حامض اوروتيدايليك orotidylic acid. حيث ان المركب 5- فوسفوريبوساسل -1- بايروفوسفات (PRPP) يحصل عليه من الـ ATP وريبوز – 5 – فوسفات بفعل انزيم ريبوزفوسفات بايروفوسفوكينيس ribosephosphate pyrophosphokinase :



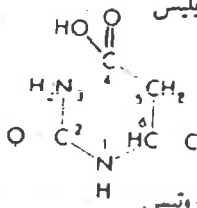
ثم ان النيوكليوتيد الاحادي اوروتيدين – 5 – فوسفات يفقد مجموعة كاربوكسيل بعد ذلك ليكون يوريدين احادي فوسفات uridine monophosphate (UMP) بفعل انزيم اوروتيدين 5 – فوسفات ديكاربوسيليس orotidine 5 – phosphate decarboxylase ويبين شكل (14 – 4) مسار التكوين الحياتي للبايريميدينات.



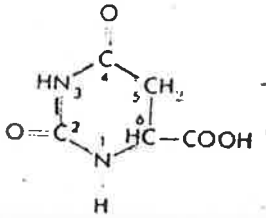
+



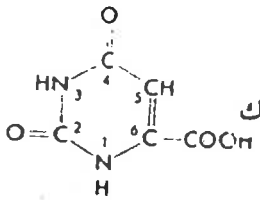
(1) P_i أسبارتات ترانس كاربا موايلبس

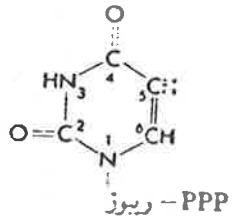


(2) H_2O هايدرو اوروتيس dihydroorotase



(3) NAD / [FAD, FMN] / NADH أوروتات ريداكتيس





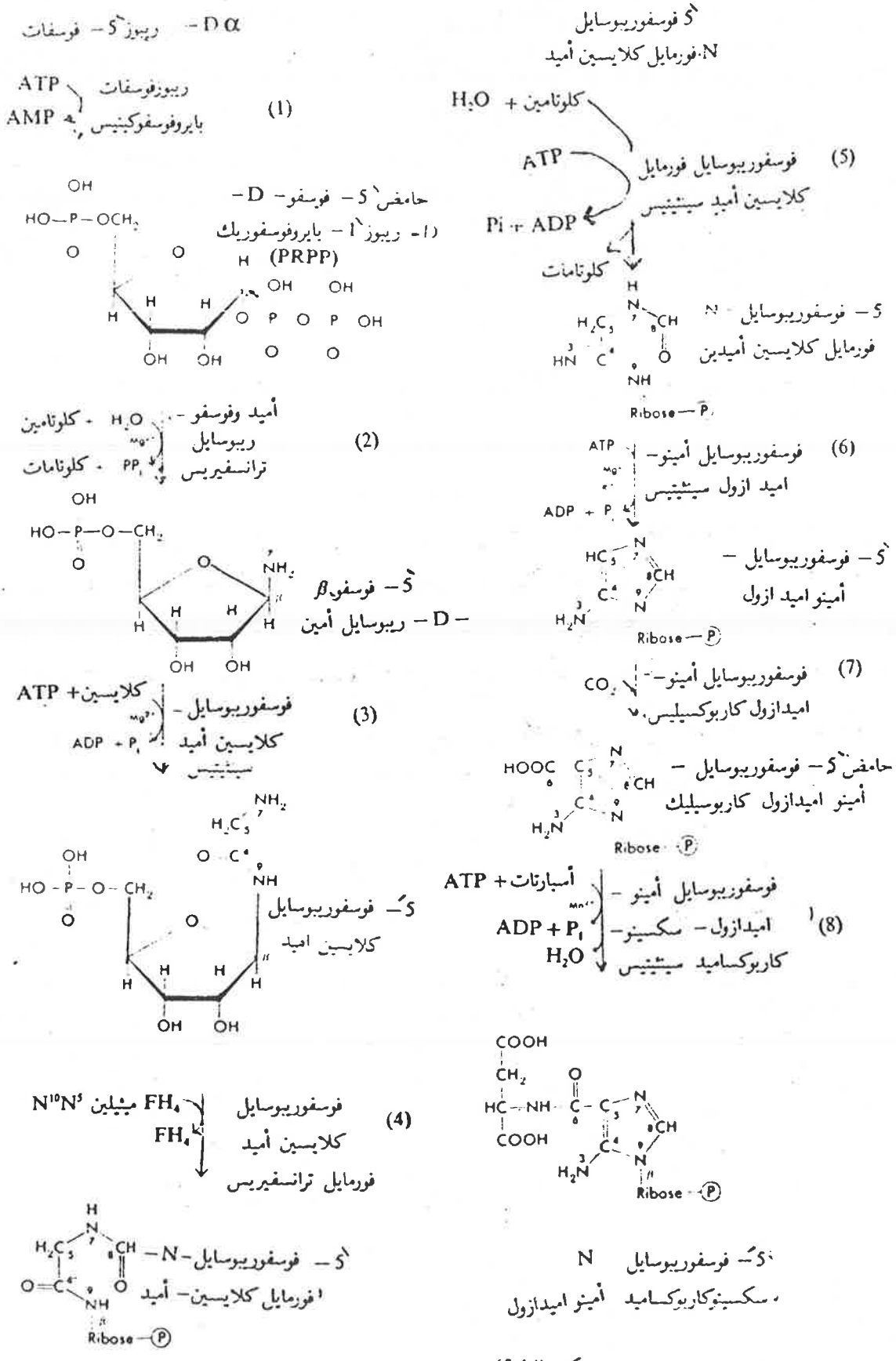
إن اليوريدين – 5 – فوسفات (UMP) هو المركب الوسطي لتكوين نيوكليوتيدات السايتيدين والثايميدين. حيث يعمل الـ ATP على فسفرة الـ UMP اولاً لتكوين الـ UDP ومن ثم الـ UTP. عندما تحصل عملية اضافة مجموعة امين للـ UTP فيتكون الـ CTP (شكل 14 – 4). ان عملية اضافة مجموعة الامين هذه تحصل في البكتريا بتحفيز انزيم خاص يستخدم الامونيا لهذا الغرض. بينما تحصل هذه العملية في الانسجة الحيوانية باستخدام الكلوتامين كمصدر للنتروجين. والسبب في هذا ان البكتريا والكائنات الحية الواطئة الاخرى تتمكن من استخدام الامونيا مباشرة. بينما تكون الامونيا سامة للحيوان وهي تحول عبر عمليات حياتية لتطرح فيما بعد خارجا (انظر شكل 13 – 5 –أ) وبهذا يستخدم الكلوتامين بدلاً منها في هذا الغرض

التكوين الحياتي للبيورين

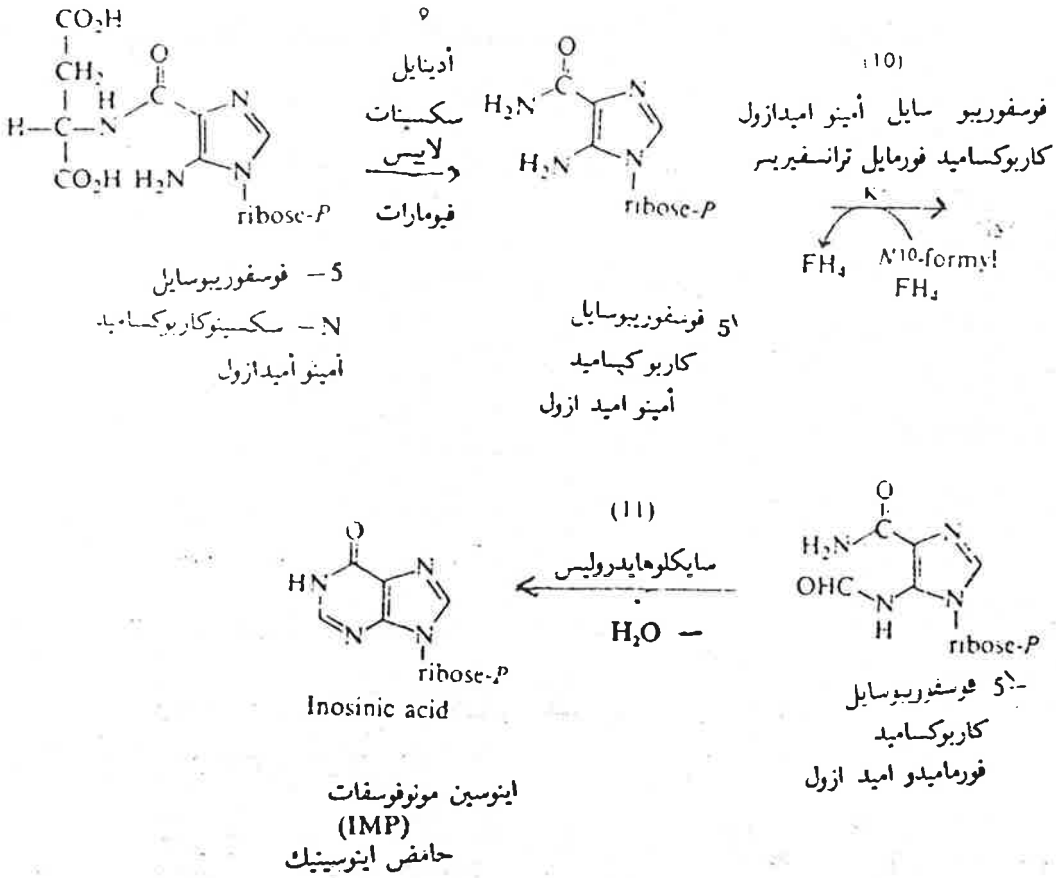
تحتوي البيورينات على حلقتي البايريميدين والاميدازول وبهذا فان مسار التكوين الحياتي لها يكون اكثر تعقيداً من البايريميدينات. ففي عملية تكوين البيورين. (شكل 14 – 5). يرتبط الريبوز بالحلقة النامية للبيورين منذ بداية العملية. وهكذا فان جميع المركبات الوسيطية الناتجة في عملية تكوين البيورين تكون محتوية على ريبوز فوسفات.

في الحقيقة ان الخطوة الاولى لتكوين البيورين تبتدأ بفعل الانزيم اميدوفوسفوريبوسايل ترانسفيريس amidophosphoribosyl transferase (او أميدوترانفيريس amidotransferase) الذي يعمل على احلال مجموعة الامين لاميد الكلوتامين محل مجموعة البايروفوسفات في الفوسفوريبوسايل – 1 – بايروفوسفات (PRPP)، انظر التكوين الحياتي للبايريميدين (شكل 14 – 4). مكوناً بهذا 5 – فوسفوريبوسايل امين phosphoribosylamine – 5. ان تفاعل اميدوترانسفيريس هذا، هو الخطوة التي تتحكم (تنظم) السرعة الكلية لعملية تكوين حامض اينوسينيك inosinic acid (انظر شكل (14 – 5). وان المثبطات الالوستيرية لهذا الانزيم تتضمن الـ ATP.ADP.AMP.GTP.GDP.GMP.

وفي الخطوة التالية للعملية، يدخل جزيئ كلايسين الى حلقة الايميدازول النامية. حيث ان مجموعة الكاربوكسيل α – للكلايسين تكون اميد مع مجموعة الامين للـ 5 – فوسفوريبوسايل أمين. وهكذا ينتج المركب 5 – فوسفوريبوسايل كلايسيين أميد phosphoribosylglycinamide – 5، وتحفز هذه الخطوة بفعل انزيم فوسفوريبوسايل


D α – ريبوز 5` – فوسفات
ريبوزفوسفات
ATP
AMP
بايروفوسفوكينيس
(1)
حامض 5` – فوسفو – D –
1 – ريبوز 1` – بايروفوسفوريك
(PRPP)
أميد وفوسفو –
ريبوسايل
ترانسفيريس
كلوتامين + H2O
كلوتامات + PPi
(2)
β – فوسفو 5` –
D – ريبوسايل أمين
فوسفوريبوسايل –
كلايسين أميد
سينثيتيس
كلايسين + ATP
ADP + Pi
(3)
5` – فوسفوريبوسايل
كلايسين أميد
فوسفوريبوسايل
ميثيلين FH4 N10N5
FH4
فورمايل ترانسفيريس
(4)
5` – فوسفوريبوسايل – N
فورمايل كلايسين – أميد
5` فوسفوريبوسايل
N فورمايل كلايسين أميد
كلوتامين + H2O
فوسفوريبوسايل فورمايل
كلايسين أميد سينثيتيس
ATP
Pi + ADP
(5)
كلوتامات
5` – فوسفوريبوسايل N –
فورمايل كلايسين أميدين
Ribose – P
فوسفوريبوسايل أمينو –
اميد ازول سينثيتيس
ATP
ADP + Pi
(6)
5` – فوسفوريبوسايل –
أمينو اميد ازول
Ribose – P
فوسفوريبوسايل أمينو –
CO2
اميدازول كاربوكسيليس
(7)
حامض 5` – فوسفوريبوسايل –
أمينو اميدازول كاربوسيليك
Ribose – P
أسبارتات + ATP
فوسفوريبوسايل أمينو –
ADP + Pi
اميدازول – سكسينو –
H2O
كاربوكسامايد سينثيتيس
(8)
5` – فوسفوريبوسايل N
سكسينوكاربوكسامايد أمينو اميدازول
Ribose – P

شكل (14-5) – يتبع –



شكل (14 – 5) التكوين الحياتي لليورينات (تكوين اينوسين احادي فوسفات ، IMP

بعد هذا ، فأن المركب N^5-N^{10} ميثينايل تيتراهايدروفولات methenyltetrahydrofolate (انظر فصل 7) يضيف مجموعة الفورمايل العائدة له الى النهاية α – امينو للكلايسين أميد ، فيتكون 5 – فوسفوريبوسايل – N – فورمايل كلايسين أميد ، 5 – phosphoribosyl – N – formylglycinamide ، وذلك بفعل انزيم فوسفوريبوسايل كلايسين اميد فورمايل ترانسفيريس Phosphoribosylglycin-amide formyl transferase ، حيث يحوي هذا المركب مكونات حلقة الايميدازول مرتبطة مع مجموعة الفوسفوريبوسايل .

ان تفاعلاً كهذا يحتاج لوجود مرافقات انزيمية حاوية حامض الفوليك (فيتامين B) ، وهو يثبط بوساطة امينوبتيرين أو غيره من المركبات التي تشابه تركيب ذلك الفيتامين (انظر الفصل 6 و 7) .

وفي الخطوة التالية فان جزيء كلوتامين اخر يعطي مجموعة الأمين للأميد العائد له. حيث تحل هذه محل مجموعة الكيتو، وبهذا يتحول المركب N فورمايل كلايسين أميد الى N – فورمايل كلايسين أميدين N–formylglycinamidine. ويحفز هذه الخطوة انزيم فوسفوريبوسايل فورمايل كلايسين أميدسينثيتيس phosphoribosylformylglycin-amide synthetase. وهكذا تصبح مجموعة الامين هذه هي العنصر الثالث لحلقة البايريميدين النامية، ثم تغلق حلقة الأيميدزول مكونة مركب أمينو ايميدازول سكر–فوسفات. اما التفاعلات التالية فهي تضيف العناصر الثلاثة المتبقية لحلقة البايريميدين. وهذه تشمل اضافة CO_2 عند الموقع –6 فينتج المركب 5– امينو إميدازول –4 كاربوكسي ريبونيوكليوتيد 5–aminoimidazole–4–carboxyribonucleotid حيث يشترك في هذا التفاعل انزيم فوسفوريبوسايل أمينو إميدازول كاربوكسيليس phosphoribosylaminoimidazole carboxylase، والبايوتين كمرافق للانزيم (انظر فصل 7). ويعقب هذا، ارتباط N قادمة من حامض الاسبارتيك بحلقة البايريميدين النامية وذلك بتفاعل مشابه للذي يحصل عند تكوين وانفلاق حامض ارجينينوسكسينيك في دورة اليوريا (انظر شكل 13–5–أ، الفصل 13).

وبالتالي تضاف ذرة الكاربون الاخيرة اللازمة لتكوين الحلقة السداسية للبيورين وذلك بشكل مجموعة فورمايل قادمة من N^5, N^{10}– ميثينايل تيتراهايدروفولات. ويثبط هذا التفاعل أيضاً بوساطة المضادات الحيوية سالفوناميد (انظر فصل 6، التثبيط الألوستيري). وتغلق الحلقة مكونة الناتج حامض اينوسينيك inosinc acid (IMP) الذي يوجد طليقاً في الخلية الحياتية ولكنه ليس من مكونات الـ RNA او الـ DNA. تحفز الخطوات الاخيرة بفعل الانزيمات فوسفوريبوسايل– امينواميدازول–سكسينوكاربوكساميد سينثيتيس phosphoribosylaminoimidazole- succinocar-boxamide synthetase والأنزيم ادينايلوسكسينات لايبس adenylosuccinate lyase وانزيم فوسفوريبوسايل أمينو إميدازول كاربوكساميد فورمايل ترانسفيريس phosphorib-osylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase. وكذلك انزيم IMP سايكلوهايدروليس IMP cyclohydrolase (انظر شكل 14–5).

ويمكن التعبير عن التفاعل الاجمالي في تكوين حامض اينوسينيك كالاتي:

$2NH_3$ + حامض فورميك + 2 حامض اسبارتيك + كلايسين + CO_2 +

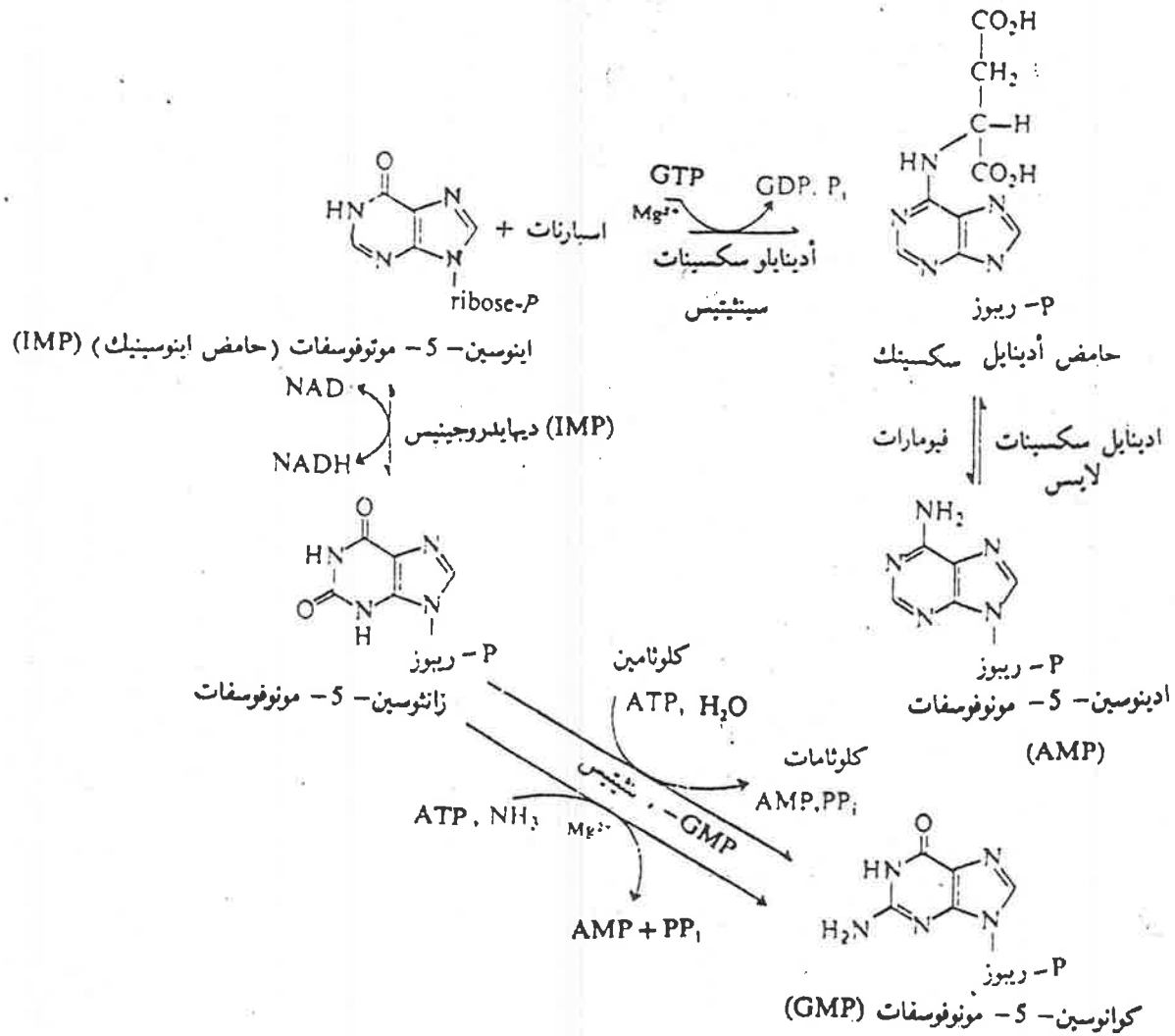
التكوين الحياتي للكوانوسين مونو (احادي) فوسفات (GMP) وللادينوسين مونو فوسفات (AMP) (تحولات نيوكليوتيدات البيورين)

تتكون النيوكليوتيدات GMP و AMP (شكل 14 – 6) من حامض اينوسينيك (IMP) الناتج في مسار التكوين الحياتي للبيورين شكل (14 – 5). حيث يتأكسد الـ IMP بفعل انزيم IMP ديهايدروجينيس وبوجود نيكوتين أميد نيوكليوتيد NAD^+ (الفصل 7). لينتج حامض زانثايليك xanthylic acid، وهذا الاخير يكتسب ذرة نتروجين من الكلوتامين فيتكون الكوانوسين مونوفوسفات (GMP).

وفي تكوين الـ AMP، فان الـ IMP يقترن بالأسبارتات لتكوين ادينايل سكسينات. وبعدها ينفصم فيومارات من الأدينايل سكسينات مكوناً، أدينوسين مونوفوسفات (AMP). وهذا يعني ان الاسبارتات تعطي ذرة نتروجين للـ IMP فيتكون الـ AMP.

أما التنظيم لمسار التكوين الحياتي للبيورين نيوكليوتيد فيتم بطريقتين مختلفتين: الاولى تحدث عند تكوين 5 – فوسفوريبوسايل امين (سبق بيانه في التكوين الحياتي للبايريميدين)، حيث ان هذا التفاعل يمكن اعتباره الخطوة الاولى لمسار التكوين الحياتي، ان انزيم كينيس المتخصص لتحفيز هذا التفاعل يثبط عند احد المواقع التنظيمية له بوجود الـ AMP، ADP، و ATP كما يثبط عند موقع تنظيمي اخر بوساطة الـ GMP، GDP و GTP.

والطريقة الاخرى للتنظيم تتم عند خطوة التفرع لحامض إينوسينيك. حيث يلاحظ في شكل (14 – 6) بأن التفرع لتكوين الـ AMP في هذه الخطوة يحتاج لوجود الـ GTP، بينما تحتاج خطوة التفرع لتكوين الـ GMP الى وجود الـ ATP. وبهذا، عند وجود تركيز ATP اعلى فانه يؤدي الى تكوين GMP اكثر وبالتالي GTP. وعند وجود زيادة من الـ GTP فان هذا يؤدي الى زيادة في تكوين الـ AMP وبالتالي الـ ATP.

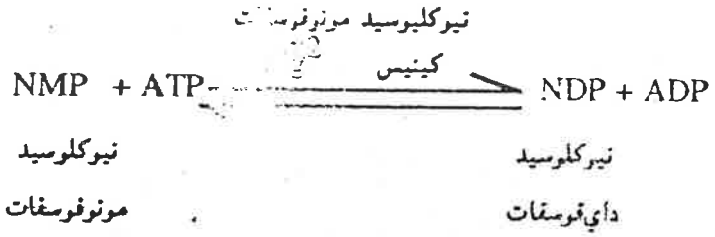


شكل (14 – 6) مسار التكوين الحياتي لل AMP وال GMP من حامض اينوسينيك (IMP)

التكوين الحياتي للنيوكليوسيدات ثنائية وثلاثية الفوسفات

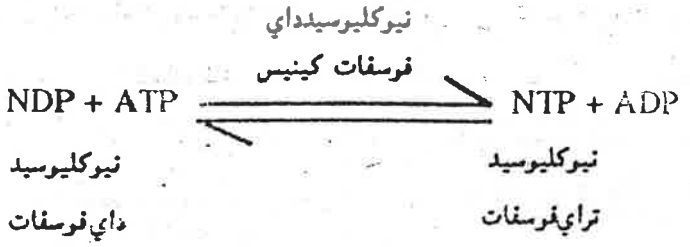
عندما يتم تكوين النيوكليوسيدات أحادية الفوسفات للبيورين والبايريميدين ، يصبح من السهل تكوين نيوكليوسيدات ثنائية (داي) وثلاثية (تراي) الفوسفات (أنظر شكل (14 – 4) . حيث توجد انزيمات كينيس kinases معينة تعمل على نقل مجموعة الفوسفات من الـ ATP الى النيوكليوسيدمونو فوسفات (NMP) المعين.

فيتكون نيوكليوسيد ثنائي (داي) الفوسفات (NDP).



وتكون انزيمات نيوكليوسيد مونوفوسفات كينيس متخصصة لنوع القواعد النتروجينية ، لكنها تستطيع استخدام الريبوز أو الديوكسي ريبوز.

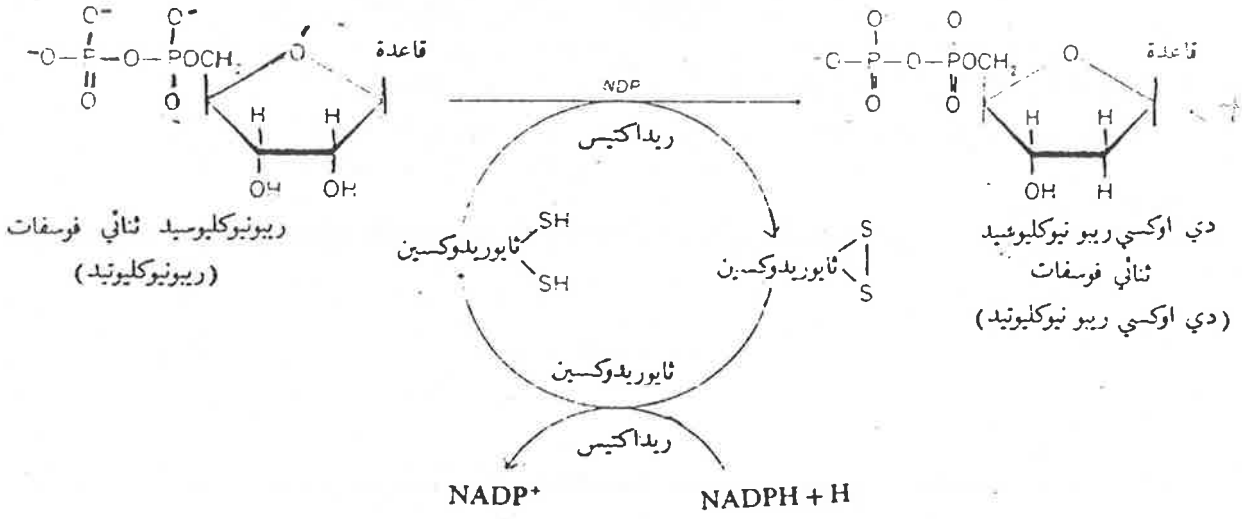
ويعمل انزيم نيوكليوسيد داي فوسفات كينيس على فسفرة النيوكليوسيد داي (ثنائي) فوسفات (NDP) لتكوين نيوكليوسيد تراي (ثلاثي) فوسفات :



ان انزيم نيوكليوسيد ثنائي فوسفات هذا لايظهر تخصصاً لقواعد نتروجينية معينة ولا للريبوز او الديوكسي ريبوز. بل انه يعمل عليها بصورة عامة.

التكوين الحياتي للدي اوكسي ريبونيوكليوتيد

يتطلب التكوين الحياتي للحامض النووي DNA لوجود المركبات الأربع لدي اوكسي ريبونيوكليوسيد ثلاثي فوسفات. حيث تعمل هذه كوحدات تركيبية مكونة للبولمر الخيطي DNA (انظر فصل 8). عموماً يتكون في البداية الريبونيوكليوتيد ثم يختزل الريبو للنيوكليوتيد الى دي اوكسي ريبوز. وعموماً فان تحويل الريبوسيد الى دي اوكسي ريبوسيد (انظر التفاعل المبين في شكل 14 – 7) يتضمن عملية ازالة اوكسجين deoxygenation.



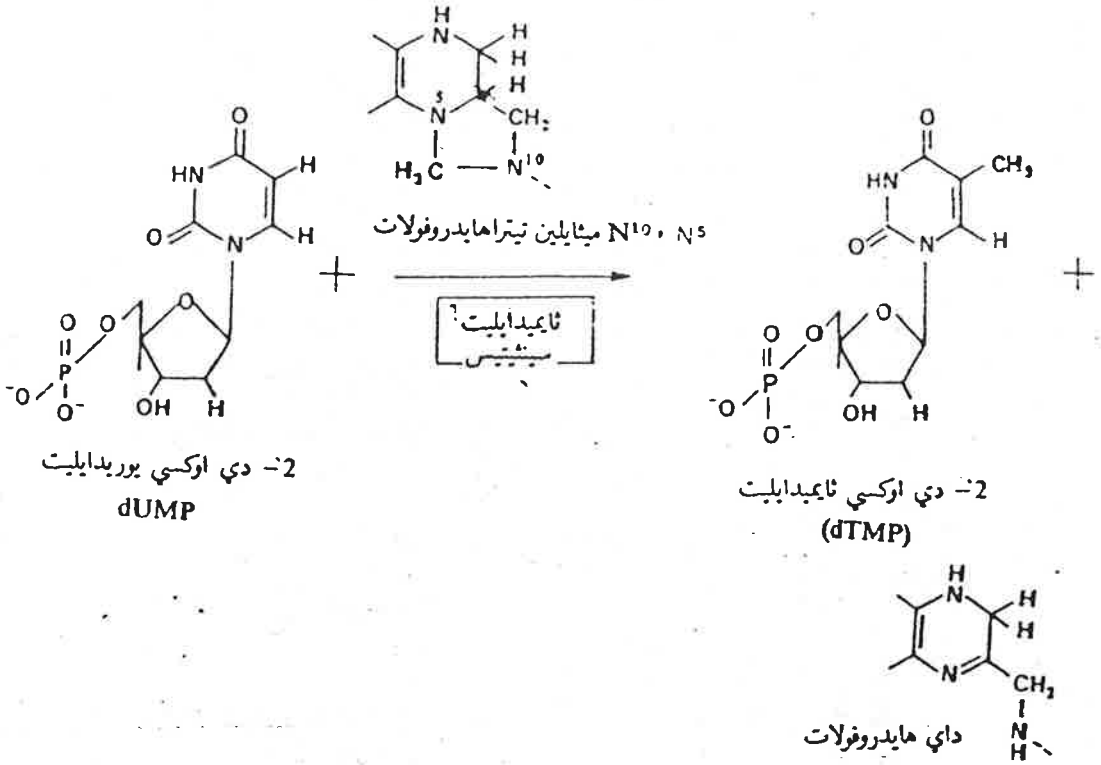
شكل (14 – 7) تكوين الديوكسي ريبوزنيوكليوتيد

حيث ان العامل المختزل لهذا التفاعل (شكل 14 – 7) هو الثايوريدوكسين بشكله المختزل reduced thioredoxin . وهذا عبارة عن بيبتيد يتألف من 108 حامض اميني (انظر فصل 5) وهو يعمل كناقل مختزل – مؤكسد. وان المجموعات الفعالة في الثايوريدوكسين هما وحدتا سيستين قابلتا للتأكسد وتكوين الـ S – S .

وهكذا ، في التفاعل المبين في شكل (14 – 7) ، يعمل الـ NADPH على اختزال الاصرة ثنائية الكبريت (S – S) للبروتين ثايوريدوكسين الى مجموعتي SH بفعل الانزيم ثايوريدوكسين ريداكتيس thioredoxin reductase ، ثم ان الثايوريدوكسين المختزل يعمل على اختزال مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 2 للريبونيوكليوتيد وذلك بوجود الانزيم ريبونيوكليوسيد داي فوسفات ريداكتيس ribonucleoside diphosphate reductase ، فيتكون بهذا دي اوكسي ريبونيوكليوتيد .

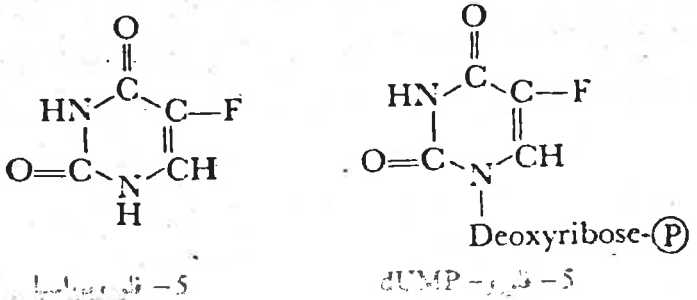
ان انزيمات الريداكتيس reductases هذه تعمل على مواد الاساس ريبونيوكليوسيد ثنائية الفوسفات وهي موجودة في خلايا البكتريا والنباتات المتقدمة والحيوانات .

أما التكوين الحياتي للدي اوكسي ثايميدين فوسفات dTMP ، فانه ينتج من الدي اوكسي يوريدين فوسفات dUMP بفعل الأنزيم ثايميدايليت سينثيس thymidylate synthetase وكذلك بوجود حامض تيتراهيدروفوليك (THF) (انظر الفصل 7) .



تستعمل مركبات مشابهة في تركيبها لحامض الفوليك مثل ميثوتريكسات Methotrexate (4- amino-N-10-methyl folic acid) لمعالجة سرطان الدم (لوكيميا Leukemia) . حيث ان مثل هذه المركبات تسد خطوات التفاعل المعتمدة على حامض الفوليك ، في التكوين الحياتي للحامض النووي ، مثل خطوة التفاعل المحفز بأنزيم ثايميدايليت سينثيتس .

يستعمل المركب 5 – فلوروبوراسيل Fluorouracil – 5 لمعالجة العديد من الأورام ، حيث أن هذا المركب حال تنشيطه بشكل 5 – فلورو – dUMP ، يثبط تنافسياً أنزيم ثاميدايليت سينثيتيس ، لأنه يشبه dUMP . إضافة لهذا فإن 5 – فلورو – dUMP يدخل في الـ RNA ، وبهذا فهو يعيق عملية الترجمة :

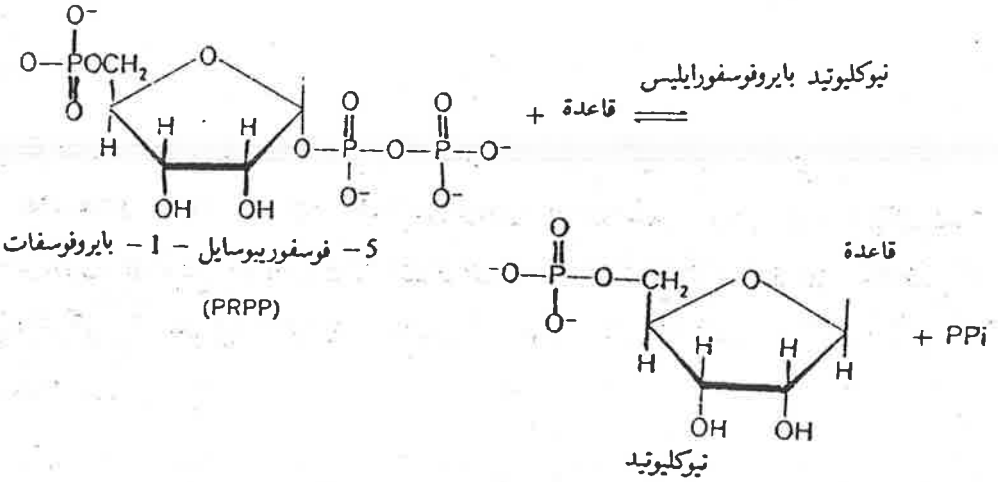


5 – فلوروبوراسيل 5 – فلورو – dUMP

المشابهة للبايريميدين ، حيث ان سكر أرابينوز الذي يحل محل دي أوكسي ريبوز الاعتيادي ، يتداخل مع تنضيد القاعدة ، وذلك عند دخوله في تركيب الـ DNA .

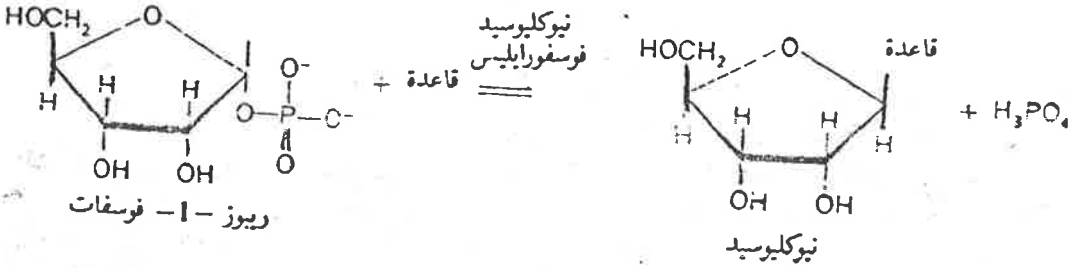
المسار الحياتي لانقاذ (تعويض) نيوكليوتيدات البايريميدين والبيورين

ان التكوين الحياتي لنيوكليوتيدات البيورين والبايريميدين يتطلب طاقة كبيرة (انظر شكل 14 – 5 و 14 – 6) ، لذا فان الكائنات الحية تستخدم تفاعلات حياتية معينة لانقاذ (اعادة استخدام) هذه القواعد النتروجينية المعقدة الناتجة من هدم الغذاء أو الناتجة من هدم الأحماض النووية (RNA و DNA) وذلك قبل أن تهدم أكثر (انظر شكل 14 – 1 و 14 – 2) . وهناك عدة تفاعلات لأنقاذ هذه القواعد أحدها ، تفاعل يحفز بوساطة أنزيم نيوكليوتيد بايروفوسفورايليس nucleotide pyrophosphorylase:



ويستخدم هذا الأنزيم قواعد البيورين مادة أساس وفي بعض البكتريا يستخدم اليوراسيل أيضاً .

وهناك مسار انقاذ آخر يشتمل على تفاعل البيورين (هايبوزانثين وكوانين) أو تفاعل البايريميدينات (يوريدين وثايميدين) مع الريبوز 1 فوسفات أو 2-دي‌اوكسي ريبوز – 1 – فوسفات . ويتم هذا بفعل أنزيم نيوكليوسيد فوسفورايليس nucleoside phosphorylase المطابق :

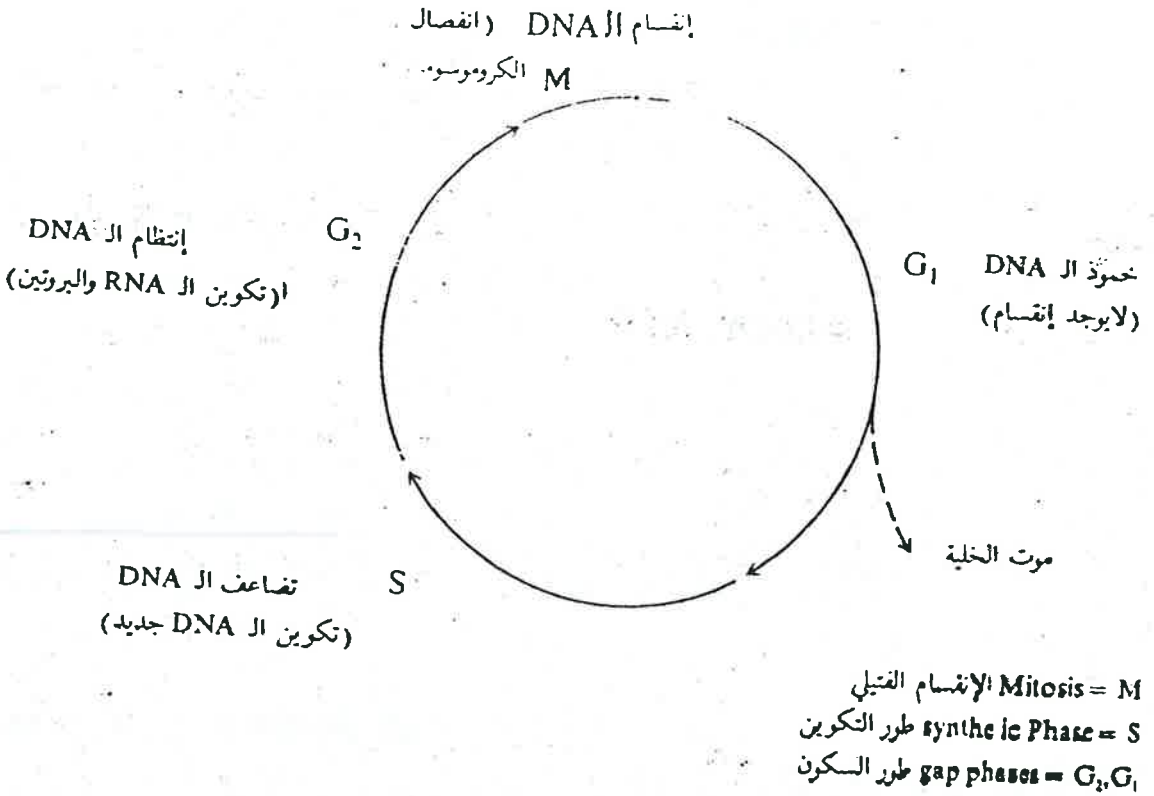


لقد بين في الفصول السابقة تركيب الخلية الحية ، بما تحويه من عضيات ومكونات كيمياوية وكذلك العديد من التفاعلات الحياتية التي تتم فيها . وسيبين الآن دور الخلية في نقل المعلومات الوراثية . ان تركيب ومحتويات الـ RNA و DNA للخلية قد تم شرحه في الفصل 8 . وسنتناول هنا الكيمياء الحياتية للوراثة وانتقال المعلومات الوراثية بوساطة جزئيات الـ DNA والـ RNA .

Cell cycle

دورة الخلية

في الخلية حقيقية النواة eukaryotes ، فإن سلسلة الأحداث التي تحصل وبضمنها إنقسام الخلية ، تعرف بدورة الخلية . وهذه موضحة في شكل (14 – 8 – أ) .



شكل (14 – 8 – أ) دورة الخلية

إن فترة دورة الخلية هذه مختلفة فقد تكون لبضع ساعات أو الى حد 100 يوماً، وذلك إعتماداً على نوع الخلية. وتعتبر الخلية العصبية مستثناة، حيث لايوجد هناك إنقسام خلوي بعد إستقرار تكونها. كما أن خلايا كريات الدم الحمراء erythrocytes، لاتملك مثل هذا النموذج من الدورة، حيث أنها تفقد النوى العائدة لها، وبهذا لاتستطيع الإنقسام.

الخلايا وانتقال المعلومات الوراثية Cells and heredity

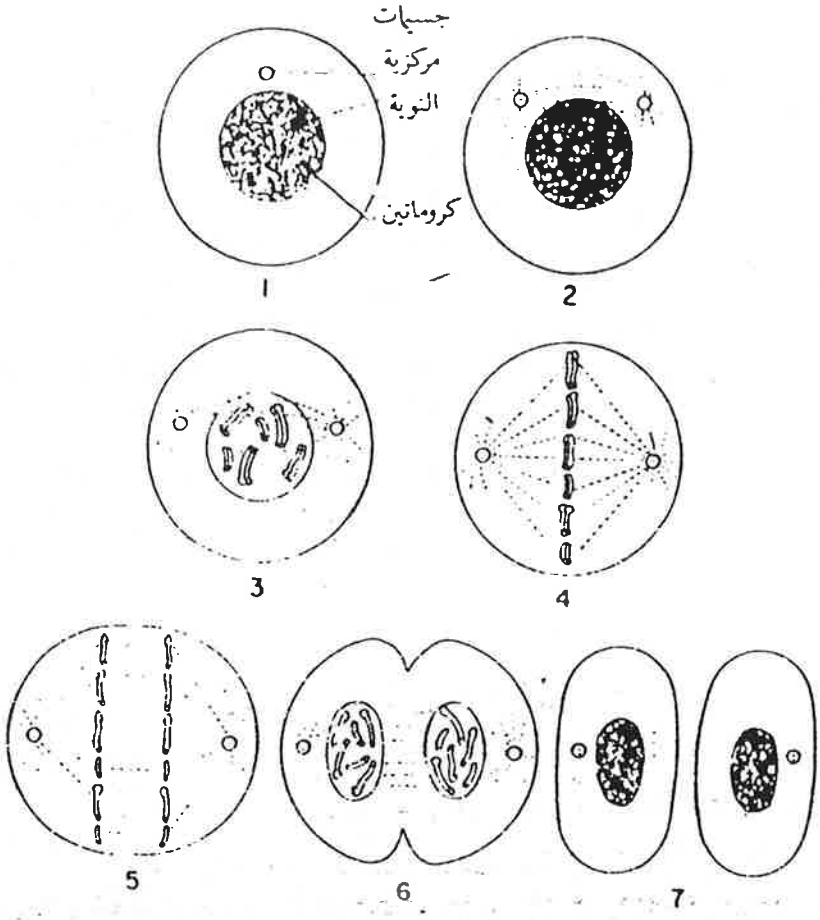
ان نواة الخلية التي تحوي معظم الـ DNA (انظر الفصل 1 و8) لها الأهمية الأولية في علم الوراثة. ولقد أعتبرت الكروموسومات chromosomes جزيئات DNA كبيرة وهي تحوي الجينات genes.

يحوي الجنين النامي خلايا متوالدة (نطفة) germ cells وهذه تملك نصف العدد الأصلي لمجموعة الكروموسومات haploid. كما يحوي خلايا جسمية somatic cells حيث تملك العدد الأصلي لمجموعة الكروموسومات diploid. وتنشأ عن الخلايا الجسمية الأنسجة والأعضاء المميزة للأنواع المختلفة. بينما تكون الخلايا المتوالدة عند النضوج الجنسي، مسؤولة عن نمو (تطور) البيضة أو الحيمن وبالتالي عن نقل الصفات الوراثية للنوع. وحيث أن الخلية تنقسم أثناء العملية المولدة للتضاعف (تكرار) لذا فان الكروموسومات وبضمنها الجينات تقسم نفسها الى نسختين مطابقتين للأصل. حيث تستقر كل نسخة بالنهاية في أحد نواتي الخليتين الوليدتين كما هو مبين في شكل 14–8). وبوساطة هذه العملية من التضاعف (التكرار). فان الكروموسومات لكل من الخلايا الجسمية والخلايا المتوالدة. تنقل المعلومات الوراثية من الأباء الى الأحفاد.

الحامض النووي DNA وعلم الوراثة الجزيئي

لقد تم التوصل لأول مرة عن علاقة الـ DNA بعلم الوراثة. في حوالي عام 1943 حيث لاحظ العالم أفيري Avery وجماعته (عام 1934) بأن الـ DNA المستخلص من بكتريا مرضية، يحول ضروب البكتريا غير المرضية الى ضروب مرضية. ومن الأدلة الأخرى على كون الـ DNA ناقلاً للمعلومات الوراثية هو أن الخلايا المتوالدة (النطفة)

كمية الـ DNA في اية خلية جسمية للنوع (الصنف) الحيوي تكون ثابتة وان محتويات الـ



شكل (14–8– ب) الانقسام الفتيلي للنواة (mitoses) في خلية حيوانية فرضية. حيث العدد الاصلي لمجموعة الكروموسومات فيها ستة. الرسم 1 يشير الى مرحلة الاستقرار (السكون)2. الطور المبكر: حيث تنقسم الكرية المركزية centriol وتظهر الكروموسومات 3. الطور التالي تكون الكريتان المركزيتان عند القطبين وتظهر الكروموسومات متضاعفة للعيان 4. الطور الوسيط metaphase تنظيم الكروموسومات على خط الاستواء للمنزل 5. طور الانفصال anaphase حيث تنجذب الكروموسومات نحو القطبين 6. الطور الأخير telephase حيث تكون الأغشية النووية. تسطيل الكروموسومات. ويبدأ الانقسام السايتوبلازمي 7. الخليتان الوليدتان: طور السكون (الاستقرار).

DNA من قواعد البيورين والبايريميدين تختلف من نوع (صنف) لآخر. حيث أن الـ DNA الموجود في الخلايا أو الأنسجة للنوع المعين يملك المكونات نفسها من القواعد. وهذه لاتتغير بتغير حالة التغذية أو العمر أو تبدل المحيط. وفي جميع جزيئات الـ DNA يكون عدد قواعد (متخلفات) الكوانين مساوياً لعدد قواعد السايتوسين. وعدد قواعد الأدينين مساوياً لعدد قواعد الثايمين. أضافة لهذا. فان مجموع قواعد البيورين مساوياً لمجموع قواعد البايريميدين. وان أزواج القواعد G–C و A–T بأواصرها الهيدروجينية

Chromosomes and genes

الكروموسومات والجينات

تتألف البكتريا والفيروسات (الرواشح) البكتيرية المحتوية على كروموسوم واحد من جزيئ DNA حلزوني مزدوج كبير جداً. مثلاً، كروموسوم البكتريا E.coli. يتألف من جزيئ DNA واحد حلزوني مزدوج له وزن جزيئي يقارب 2.8 بيليون وفيه 4.2 مليون من أزواج القواعد ويبلغ طوله أكثر من 1200 ميكرون (μ). أما خلايا الكائنات الحية الأعلى مرتبة. فانها تحوي عدداً من الكروموسومات. يتألف كل منها من جزيء أو أكثر من الـ DNA. وقد وجد ان الـ DNA في الخلية الواحدة للانسان يحوي على 5.5 بيليون من القواعد النتروجينية ويبلغ الطول الكلي لجميع الـ DNA الموجود في هذه الخلية البشرية حوالي مترين.

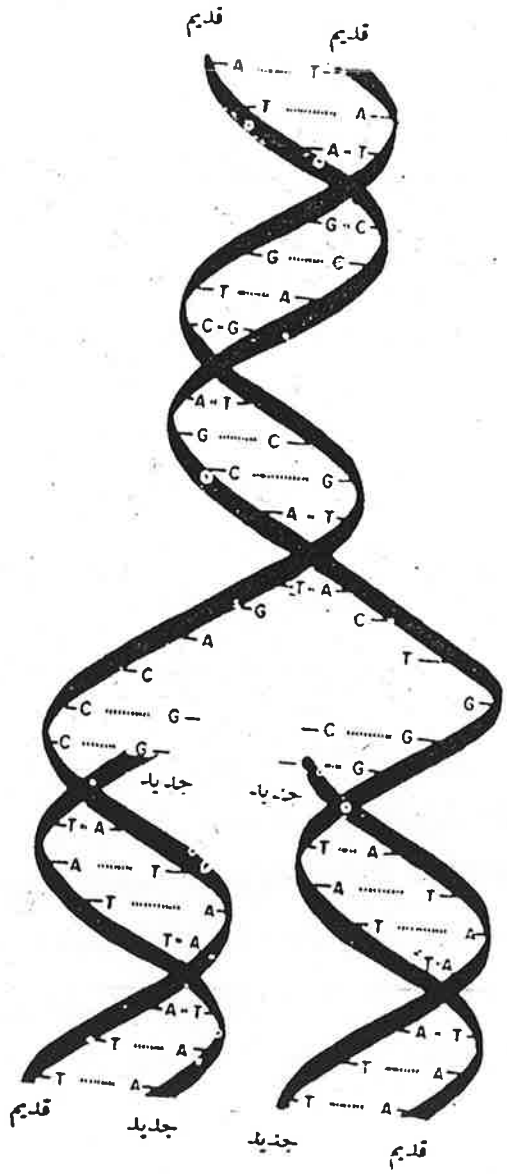
أما الجينات فهي أجزاء أو مقاطع صغيرة معينة من الكروموسومات تكون دالة لسلسلة واحدة لمتعدد الببتيد (أو جزيئ بروتين واحد). وحيث أن السلسلة المتعاقبة لثلاثة نيوكلوتيدات في الـ DNA (الدالة الثلاثية. الكودون) تكون دالة لحامض أميني معين لذا فان حجم الجين الذي يحدد (يقرر) بروتيناً معيناً يمكن حسابه بايجاد حاصل ضرب عدد متخلفات الأحماض الأمينية لذلك البروتين المعين في ثلاثة. وفي البروتينات أو الأنزيمات التي تملك أكثر من سلسلة ببتيدية واحدة (تملك وحدات ثانوية subunits بروتينية). فانه يوجد هناك أكثر من جين واحد على الـ DNA يكون كل منها دالة لسلسلة ببتيدية معينة. ولقد وجد بأن الجينات الدالة لكل أنزيم في نظام متعدد الأنزيمات (multienzyme system) تكون غالباً متجاورة الموقع على الكروموسومات. وان هذه الجينات تستنسخ وتترجم كمجموعة واحدة. ان الكروموسوم الواحد للبكتريا أو الراشح (الفيروس) البكتيري يحوي على 4000-5000 جيناً مختلفاً.

وهناك المصطلح سيسترون Cistron الخاص غالباً بعلم الوراثة للكائنات بدائية النواة. ويدل على أصغر وحدة تعبير (expression) وراثية. والسيسترون دالة لتركيب وحدة ثانوية معينة لجزيئ بروتين متعدد الوحدات. ومن هنا نشأت الفرضية التالية «سيسترون واحد دالة لوحدة ثانوية واحدة» one cistron. one subunit concept.

تضاعف (Replication) الـ DNA والتكوين الحياتي له

وضعت الآلية التي بوساطتها يمكن للمعلومات الوراثية أن تتضاعف أو تتكرر بدقة. من قبل العالم واتسون Watson وكريك Crick. حيث أعتمدا بهذا على التركيب الحلزوني المزدوج للـ DNA المقرر من قبلهما (انظر الفصل 8). وبما أن شريطي الـ DNA

متكاملان مع بعض تركيبياً . فإنها يحويان معلومات متكاملة في تعاقب القواعد النتروجينية لكليهما . اقترحت عملية التضاعف او التكرار (replication) للـ DNA أثناء انقسام الخلية بأنها تحصل بوساطة انفصال الشريطين. حيث يصبح كل منها قالباً او نموذجاً (template) يعين (يحدد) تعاقب القواعد لشريط مكمل جديد . وحيث تقوم انزيمات الـ DNA بوليميريس DNA polymerase بتحفيز عملية التضاعف هذه . ويوضح الشكل (14 – 9) هذه العملية . حيث يبين توليد اثنين من الـ DNA الحلزوني المزدوج . يحوي كل منها شريطاً واحداً من الـ DNA الأبوي (القديم) . وبهذا فأن شريطي الـ DNA يتكرران بطريقة شبه محافظة Semiconser vative .



شكل (14 – 9) تضاعف (تكرار الـ DNA

وعند تضاعف نواة الخلية ، حيث يكون هذا ضروريا في عملية انقسام الخلية ، فان الحلزون المزدوج يُحَلْ . وتعمل كل من السلسلتين الأصليتين قالباً أو نموذجاً لتكوين سلسلة مكملة أخرى . وعند استخدام مركبات وسطية مرقمة (labeled) لبيورين وبايريميدين في عملية التكوين الحياتي لل DNA مختبرياً . وجد أن احدى سلسلتي ال DNA المتكون حديثاً تحوي المركبات الوسطية المرقمة . بينما السلسلة الأخرى الأصلية تكون غير مرقمة . حيث أتبع بهذا النموذج اقتران القواعد (base – pairing) المعروف في ال DNA وبهذا فان السلسلة المتكونة حديثاً تملك تعاقب النيوكليوتيد نفسه للسلسلة الأصلية (الأبوية) الأخرى . وهكذا فإن النتيجة تكوين إثنين من ال DNA الحلزوني المزدوج . حيث يكون كل منها له تعاقب نيوكليوتيد ودالة وراثية مطابقة تماماً لل DNA الحلزوني المزدوج الأصلي (الأبوي) (شكل 14 – 9) .

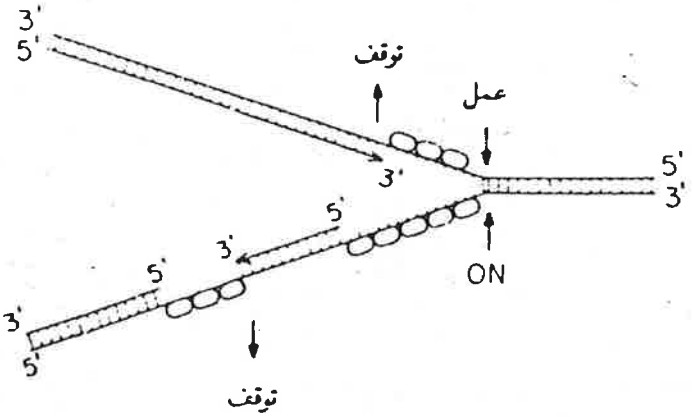
ومختبرياً أيضاً . وجد عند اضافة DNA نقياً مستخلصاً من بكتريا ذات نوع معين الى بكتريا ذات نوع آخر. فان هذا يعمل قالباً أو نموذجاً في الخلية المضيفة لتكوين DNA بصفات مطابقة له . وبالتالي تتكون بكتريا جديدة لها صفات تلك التي استخلص منها هذا ال DNA . وبهذا فمن الممكن تماماً ، بأن تضاعف الرواشح (الفيروسات) في الخلايا المضيفة . يحدث بطريقة مماثلة .

آلية التكوين الحياتي (التكرار) لل DNA

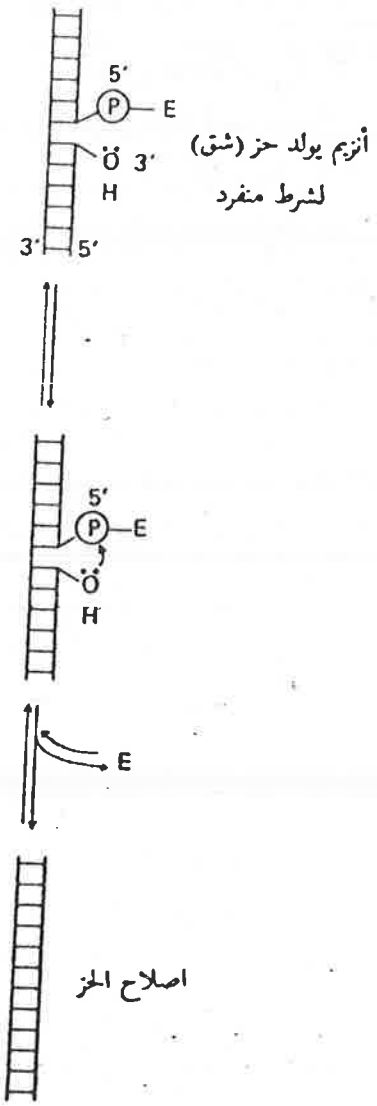
ان عملية التكوين الحياتي لل DNA في بكتريا E.coli درست عملياً وبصورة تفصيلية من قبل كورنبيرك A.kornberg وجماعته عام 1956 . وتتضمن عملية التكوين الحياتي (تكرار) ال DNA الخطوات الخمس الآتية :

1 – عملية حل (فك) المزدوج الحلزوني لل DNA الأبوي .
2 – تكوين جزيئات من سلاسل متعددة ريبونيوكليوتيد Ployribonucleotide حيث يبتدأ بوساطتها عملية التكوين (جزيئات بادئة primers) .
3 – تكون (نمو) ال DNA بالأتجاه 5' ← 3' مبتدئاً عند النهاية 3' للجزيئات البادئة .
4 – ازالة (استئصال) الجزيئات البادئة .
5 – ربط قطع سلاسل ال DNA المتكونة . مع بعض . لتكوين سلسلة ال DNA

لبدء تكوين (تكرار) الـ DNA يفصل مقطع لشريطي الـ DNA الحلزونيين عن بعض بوساطة بروتينات معينة. حيث تعمل هذه البروتينات على ثبات تركيب الشريط المنفرد أثناء التقدم في عملية التكرار. ثم تحصل شقوق (حزّات) في أحد الشريطين بوساطة أنزيم معين. مما يسهل عملية فك (حل) بقية شريطي الـ DNA الحلزونيين (انظر شكل 14 – 10). ثم يعاد غلق هذه الشقوق بسرعة بفعل أنزيمي أيضاً (انظر شكل 14 – 11). ثم يعقب هذا مباشرة عمل الأنزيم RNA بوليميريس الموّجه بالـ DNA – directed RNA polymerase لخلق (تكوين) RNA مكمل كجزيئ بادىء (Primper) لعملية التكوين هذه. يتراوح طول جزيئ الـ RNA البادىء من 10 – 100 نيوكليوتيد. وأنزيم RNA بوليميريس هذا يشبه غيره من الأنزيمات التي تعمل على تكوين سلاسل متعددة النيوكليوتيد. فهو يشطر (يفصم) البايروفوسفات من النيوكليوسيدات ثلاثية الفوسفات (NTP) وذلك عند اضافة النيوكليوسيدات احادية الفوسفات (NMP) لتطويل السلسلة المعاكسة بالتوازي للـ DNA القالب (الهيكل) (بمعنى 3'←5' على امتداد الـ DNA القالب. ولكن 5'←3' على امتداد الـ RNA البادىء. انظر شكل (14 – 12, 14 – 13).



شكل (14 – 10) شكل مفترض يبين عمل البروتينات الخاصة لفصل شريطي الـ DNA عن بعض عند مفرق التكرار وتثبيت التركيب للشريط المنفرد. كما يظهر أيضاً تكوين الـ DNA بصورة متقطعة.

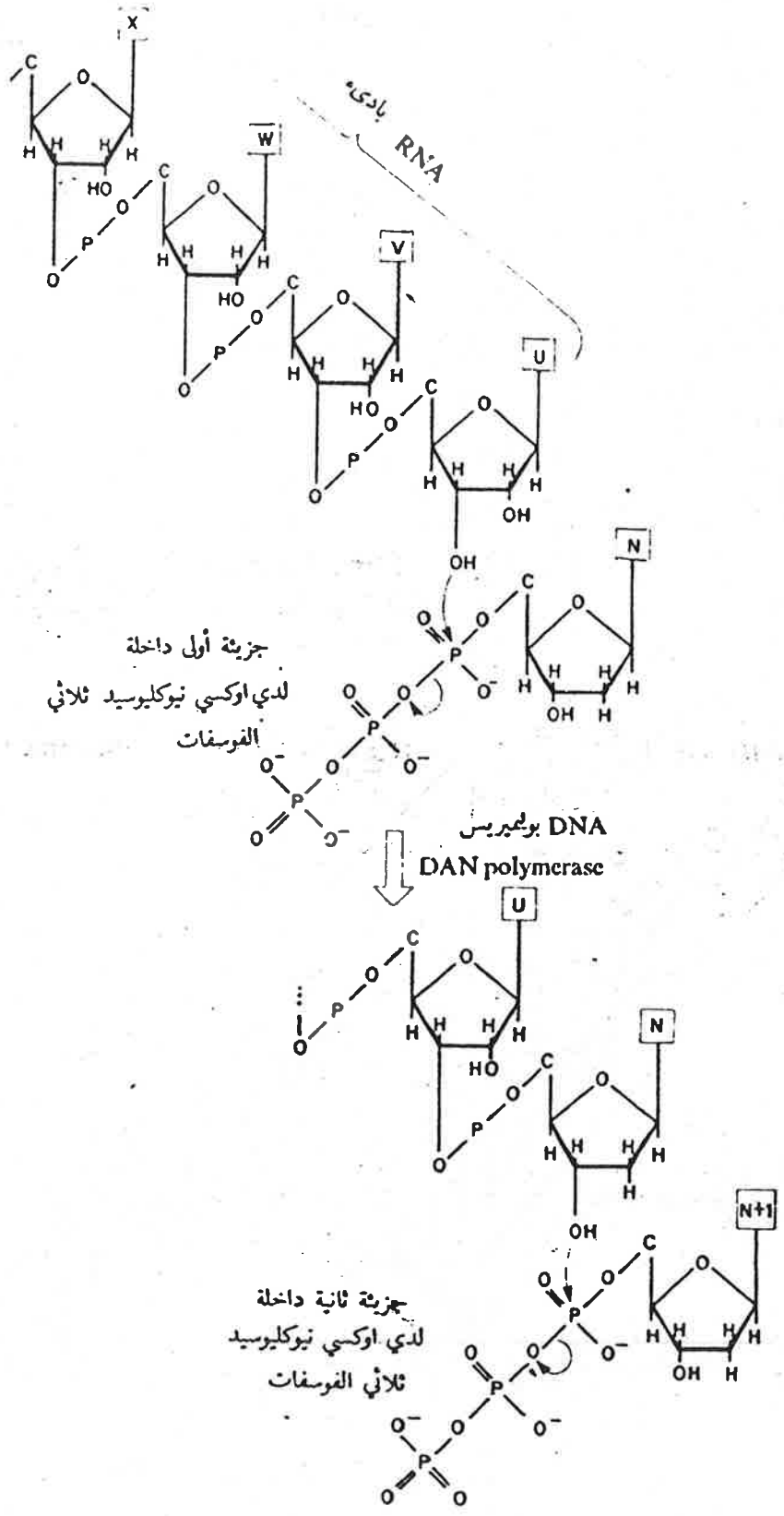


شكل (14 – 11) تفاعلات لغلق الحز الموجود على الـ DNA تحفز بوساطة انزيم DNA توبوايسوميريس (topoisomerase).

ويعمل انزيم DNA بوليميريس DNA polymerase على الاضافة المتعاقبة لوحدات ديوكسي ريبونيوكليوتيد الى النهاية 3 لجزيئ الـ RNA البادىء (انظر المعادلة التالية) :

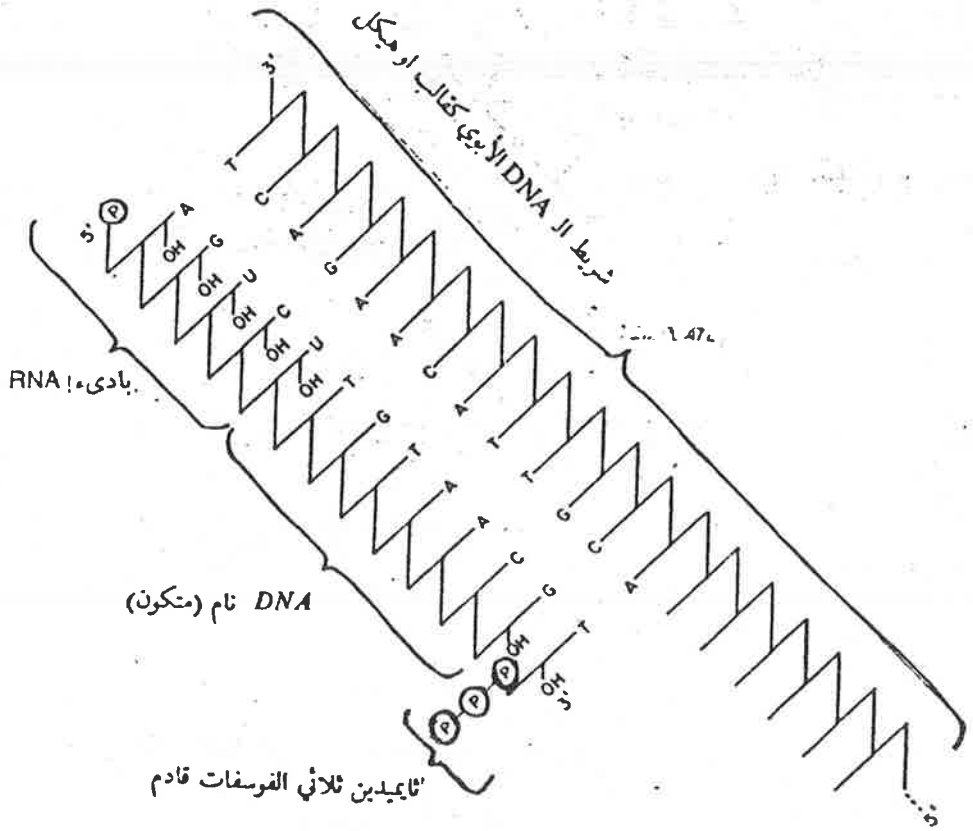
$$\begin{bmatrix} n_1\ d\ ATP \\ n_1\ d\ TTP \\ n_2\ d\ GTP \\ n_2\ d\ CTP \end{bmatrix} \xrightarrow[\text{بوليميريس DNA}]{\text{DNA polymerase ---->}} \begin{bmatrix} dAMP \\ dTMP \\ dGMP \\ dCMP \end{bmatrix} + 2(n_1 + n_2)\ P - P$$

$2(n_1 + n_2)\ P - P$



شكل (14 – 12) ابتداء تكوين الـ DNA على جزيئ RNA بادئ.

وهكذا فان HO – 3' للديوكسي ريبونيوكليوتيد احادي الفوسفات المتصل حديثاً، تكون حرة ومهيأة للاتصال بمجموعة الفوسفات الفاعند الموقع 5' لوحدة الدي اوكسي ريبونيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات القادمة. وينفصل البايروفوسفات ثم يتحلل الى 2Pi بوساطة انزيم بايروفوسفاتيس pyrophosphatase (انظر شكل 14 – 12). وبالطبع فان اختيار وحدة الديوكسي ريبونيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات المضافة. تعتمد على التزاوج (الاقتران) الملائم مع الشريط القالب لجزيئ الـ DNA وذلك طبقاً للفرضية التي وضعت بالاصل من قبل واتسون وكريك (الفصل 8). فعندما يكون هناك في موقع القالب وحدة ادينين ديوكسي ريبونيوكليوسيد احادي فوسفات. فان وحدة ثايمين ديوكسي ريبونيوكليوسيد احادي فوسفات ستضاف الى نهاية سلسلة الـ DNA النامية (المتكونة). وبعملية الاضافة التدريجية هذه. حيث يملي (يفرض) القالب نوع الديوكسي ريبونيوكليوسيد فوسفات المكمل. وبوساطة التأصر الهيدروجيني بين قواعد نيوكليوتيدات القالب وقواعددي اوكسي نيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات القادمة. تمسك هذه الوحدات المكملة حتى يتم تكوين هذا البوليمر (انظر شكل 14 – 13).

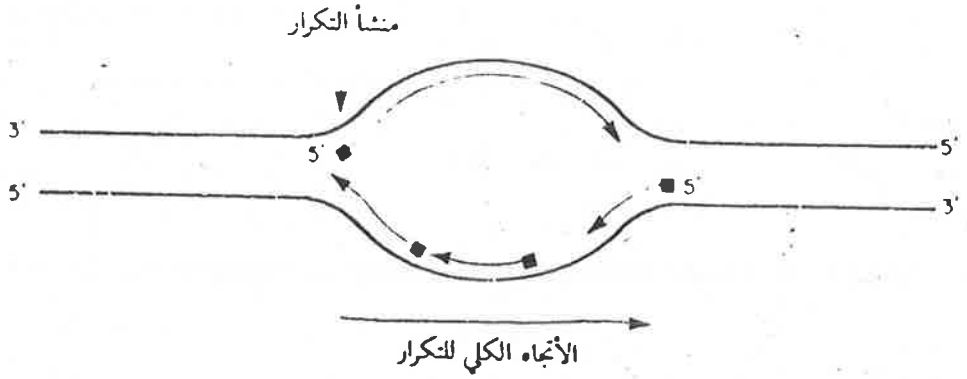


تحصل عملية التكرار للـ DNA بصورة متقطعة غير مستمرة discontinous بمعنى ان شريط او شريطي الـ DNA يمكن ان يتكونا بشكل قطع منفصلة تعرف بقطع (اجزاء) اوكازاكي Okazaki fragment نسبة لاسم مكتشفها. يبلغ طول كل من هذه القطع من 50 – 300 وحدة نيوكليوتيد. حيث تكون قطع الـ DNA هذه مرتبطة بجزيئات RNA البادئة. ويعمل انزيم اندونيوكليس endonclease على ازالة جزيئات الـ RNA البادئة من هذه القطع. ثم يعمل انزيم DNA بوليميريس على ملء الفراغات المتخلفة نتيجة هذه الازالة، بوحدات دي اوكسي ريبونيوكليوتيد ملائمة التزاوج. وفي النهاية. يعمل انزيم DNA ليكيس DNA ligase على ربط نهايات هذه الاجزاء مع بعض لتكوين سلسلة DNA كاملة.

ينبغي الملاحظة بان انزيم DNA بوليميريس لايقدر على ابتداء عملية التكرار. بل ان انزيم RNA بوليميريس يبتدىء هذه العملية وذلك بتكوينه جزيئ الـ RNA البادىء حيث يزال هذا فيما بعد.

وكما هو ملاحظ، فان جزيئات الـ DNA تكون شريطية مزدوجة. وان كلا الشريطين متعاكسان بالاتجاه (احدهما باتجاه 5' ← 3 والآخر باتجاه 3' ← 5' (انظر شكل 14 – 9. 14 – 13).

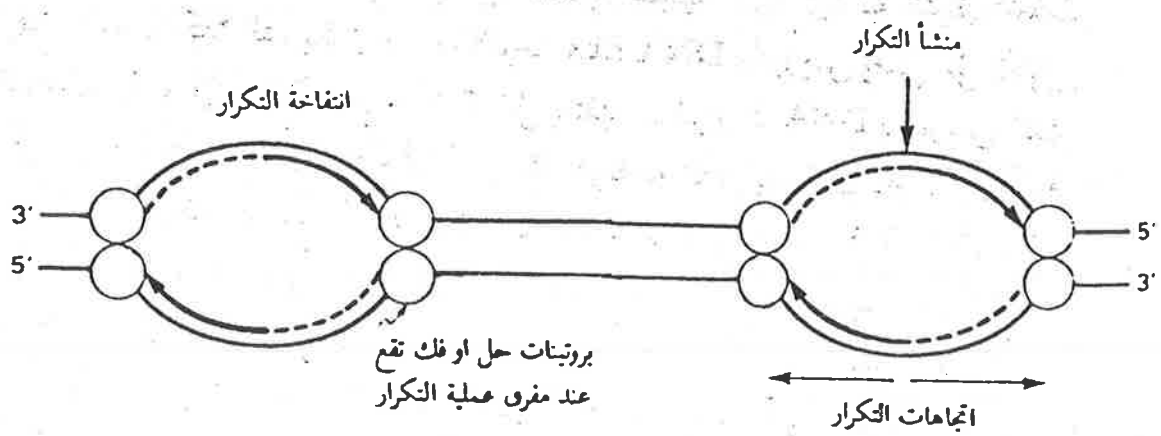
ان التضاعف للـ DNA في كل من الخلايا حقيقية النواة وبدائية النواة، يحدث بالوقت نفسه، لكلا الشريطين غير انه لايوجد هناك DNA بوليميريس يعمل على تكوين (تضاعف) الـ DNA بالاتجاه 3' ← 5'. بل يعتقد ان انزيم الـ DNA بوليميريس الذي يعمل على مضاعفة الـ DNA بالاتجاه 5' ← 3'. هو نفسه الذي يضاعف كلا الشريطين في وقت واحد. حيث ان هذا الانزيم يضاعف احد الشريطين بالاتجاه 5' ← 3'. مكوناً انتفاخات مفاجئة قصيرة ذات اتجاه امامي واحد. ثم إن هذا الانزيم يضاعف الشريط الثاني متحولاً الى الوراء ومبلمراً النيوكليوتيدات بالاتجاه 5' ← 3' ايضاً. يعني ان الانزيم في هذه الحالة يعمل باتجاه النهاية الخلفية لجزيئ الـ RNA البادىء بدلاً من اتجاه الامام. ان عملية تكوين الـ DNA بالصورة المتقطعة هذه على كل من الشريطين الأصليين يمكن توضيحها ((14 – 14 و 14 – 10).



شكل (14 – 14) العملية المتقطعة . للتكرار الآني لشريطي الـ DNA المزدوجين

في نهاية عملية التضاعف (التكرار) لجميع الجينات النووية nuclear genome للحيوانات اللبنية تحذف (تزال) جميع جزيئات الـ RNA البادئة . بينما في جميع الجينات الميتوكوندرية mitochondrial geneome تبقى جزيئات الـ RNA البادئة بعد انتهاء عملية التكرار. وذلك كجزيء تكميلي لتركيب الـ DNA الدائري المغلق .

وفي خلايا الحيوانات اللبنية . توجد في الكروموسومات مناطق عديدة لنشوء تكرار الـ DNA . ويحدث التكرار في كلا الاتجاهين . اعلى واسفل الكروموسوم وفي كلا الشريطين بوقت واحد . ان هذه العملية من التكرار تؤدي الى تكوين انتفاخات التكرار replic ation bubbles انظر شكل (14 – 15) .



شكل (14 – 15) تكوين انتفاخات التكرار اثناء عملية تكوين الـ DNA

انواع انزيمات الـ DNA بوليميريس

يوجد في خلايا الحيوانات اللبنية صنف من انزيمات الـ DNA بوليميريس. تدعى الفا او ماكسي بوليميريس alpha or maxi polymerase. تكون هذه مسؤولة عن تكرار الكروموسومات. كما يوجد في النواة صنف آخر من الـ DNA بوليميريس ذي وزن جزيئي اقل. وتدعى بيتا أو ميني بوليميريس beta or mini polymerase. ان هذه ليست مسؤولة عن التكرار الاعتيادي للـ DNA. بل انها قد تعمل في اصلاح الـ DNA المتضرر كما يوجد ايضاً في الميتوكوندريا انزيمات DNA بوليميريس كاما gama وهي مسؤولة عن تكرار جزيء الـ DNA الموجود بشكل دائري.

ان العديد من الرواشح (الفيروسات) تحمل معها جزيئات DNA بوليميريس خاصة بها. ولقد اكتشف، حديثاً في كثير من الرواشح الحيوانية المسماة retroviruses وجود صنف من الانزيمات قادر على تكوين شريط منفرد single stranded ومن ثم شريط مزدوج لجزيء DNA، باستعمال شريط منفرد RNA كقالب يسمى هذا النوع من البوليمرييس بانزيمات DNA بوليميريس المعتمد على RNA dependent . RNA DNA polymerase او تسمى انزيمات معكوس الاستنساخ reverse transcriptase حيث تقوم هذه بتكوين جزيء RNA-DNA هجين مستعملة الـ RNA للراشح كقالب ثم يتحلل شريط الـ RNA بفعل انزيم معين (RNAase H) بينما يعمل شريط الـ DNA المتبقي قالباً لتكوين جزيء DNA مزدوج الشريطين. يحوي المعلومات الاصلية الموجودة في RNA الراشح.

ان انزيمات معكوس الاستنساخ. يعني الانزيمات التي لها القدرة على بلمرة DNA باستعمال RNA قالباً. وجدت في كثير من الخلايا المختلفة ومنها الخلايا المصابة باللوكيميا leukemia (ابيضاض الدم وغيرها من الخلايا الخبيثة).

ان رواشح (فيروسات) الـ RNA التي تسبب المرض الخبيث (ويطلق عليها oncogenic) تكون الـ DNA من الـ RNA بوساطة انزيم DNA بوليميريس المعتمد على (الموجه بـ) RNA (انزيم معكوس الاستنساخ). ثم تدمج هذا الـ DNA المتكون مع كروموسومات الخلايا الحيوانية.

تنظيم عملية التكوين الحياتي للـ DNA

في الخلايا الحيوانية. تحدث عملية تكرار الـ DNA في اوقات معينة خلال حياة الخلية (انظر شكل 14 – 8 – أ). هذه الاوقات يطلق عليها باطوار التكون synthetic phases S. وتكون هذه الاطوار عادة مفصولة مؤقتاً عن طور الانقسام الخيطي (الانقسام الفتيلي) بفترات غير تكوينية يطلق عليها بالفجوات (gaps) G_1 و G_2. حيث تحدث هذه قبل وبعد الطور التحضيري S على التوالي. وتسمح الخلية بتكوين الـ DNA على الاغلب في فترة تهيؤ الخلية للانقسام الخيطي. ان عملية تنظيم دخول الخلية في طور الـ S تشتمل على مشاركة نيوكليوتيدات بيورين حلقية وهورمونات ستيرويد (انظر الفصل 15).

وفي طور التكوين S. تحوي الخلايا على كميات بوليميريس الفا اكبر من تلك الموجودة خلال الاطوار غير التكوينية لدورة الخلية. اضافة لهذا. فان الانزيمات الاخرى المسؤولة عن تكوين مواد الاساس للـ DNA مثل المركبات ديوكسي ريبونيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات. تزداد ايضاً في الطور التكويني S. حيث يظهر مؤشر signal لتجديد عملية تكوين الـ DNA.

تكسر واصلاح الـ DNA

ان ادامة الابقاء على تكامل المعلومات الوراثية في جزيئات الـ DNA. تكون في غاية الاهمية بالنسبة للكائن الحي المعين وكذلك لانواع (اصناف) الكائنات الحية. وهكذا يتحتم وجود آليات معينة في انواع الكائنات الحية. يتم فيها تصليح الـ DNA المتضرر نتيجة خطأ في عملية التكرار (التضاعف) او اذى من المحيط.

ان الاضرار التي قد تحدث للـ DNA بوساطة البيئة. بالطرق الفيزياوية او المواد الكيمياوية يمكن ان تصنف الى اربعة انواع (انظر جدول 14 – 1). ان المناطق المتضررة للـ DNA يمكن ان تصلح او تستبدل بوساطة الاتحاد ثانية. او قد تبقى لتؤدي الى حدوث تحولات mutations (او سرطان) (انظر فصل 8) ومن ثم الموت للخلية. ان عمليتي الاصلاح او الاستبدال مبنية على استثمار المعلومات المسهبة والكامنة في تركيب الـ DNA الشريطي المزدوج. فالمنطقة المعطوبة للشريط الواحد يمكن ان تعود لشكلها الاصلي باعتمادها على المعلومات المكملة (المتممة) المخزونة في الشريط الآخر السليم.

جدول (14 – 1) انواع الاضرار (mutation) للـ DNA واسبابها

I تغير قاعدة مفردة

1. ازالة (حذف) البيورين
2. ازالة الامين للسايتوسين وتحوله الى يوراسيل
3. ازالة الامين للأدينين وتحوله الى هايبوزانثين
4. الألكلة alkylation للقاعدة
5. ادخال او حذف نيوكليوتيد
6. ادخال قاعدة مشابهة

II تغير إثنتين من القواعد

1. ضوء الاشعة فوق البنفسجية المؤدية الى تكوين ثنائي dimer الثايمين (ثايمين–ثايمين)
2. الربط التقاطعي لمواد الكلة alkylating ثنائية الوظيفة Bifunctional alkylating agent cross – linkage.

III. كسور في السلاسل

1. الاشعاع المسبب للتأين
2. تفتت عناصر العمود الفقري للـ DNA بالمواد المشعة

IV الربط التقاطعي cross – lin kage

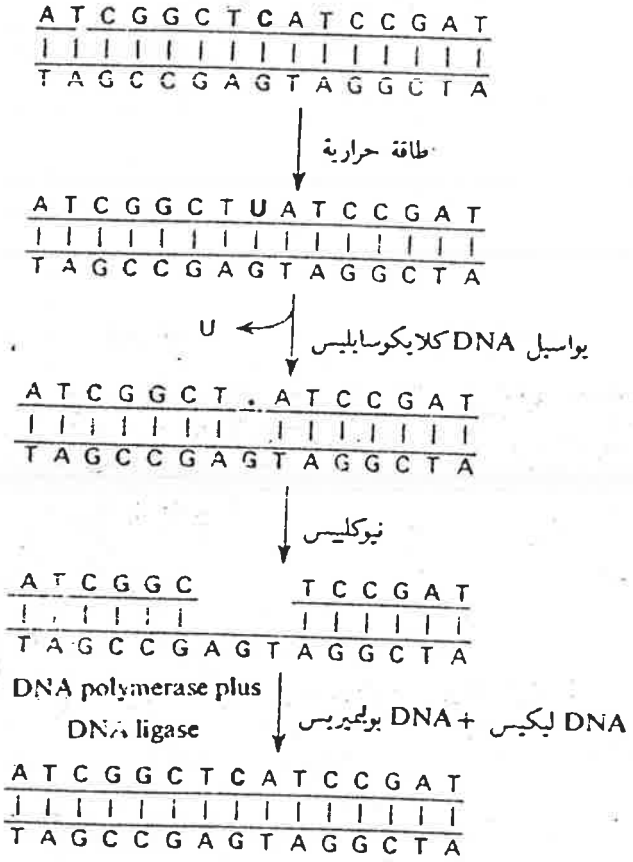
1. الارتباط التقاطعي بين القواعد في الشريط الواحد او في الشريطين
2. الارتباط بين جزيئات الـ DNA والبروتين (مثل الهيستون)

ان المفتاح لجميع التصليحات او عمليات الاتحاد ثانية هو تمييز العطب اولاً. ومن ثم اصلاحه اثناء خطوة التميز. او تعيينه للاهتمام به فيما بعد.

مثلاً، القواعد سايتوسين وادينين في الـ DNA، تفقدان مجموعة الامين تلقائياً. فيتكون يوراسيل وهايبوزانثين على التوالي. ولعدم وجود اليوراسيل او هايبوزانثين في الـ DNA عادة، لذا فان انزيمات N – كلايكوسايليز N glycosylases الخاصة، قادرة

حتت بعد ازالة القاعدة المتبادة تشير ان من

ايندونيوكلييس endonuclease العائد للبيورين او البايريميدين ليحفز الاساس الملائم قريباً من العطب. وبالتالي، يعمل انزيم ايكسونيوكلييس exonuclease و DNA بوليميريس المصحح repair DNA polymerase وليكيس ligase، على التوالي، في اعادة الـ DNA الى شكله الاصلي (انظر شكل 14–16).

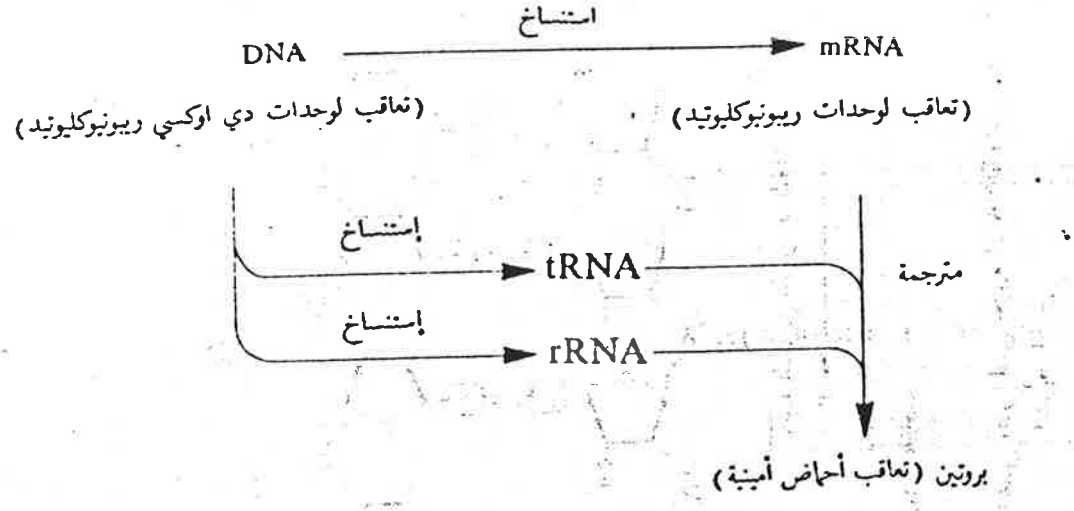


شكل (14–16) اصلاح عطب في الـ DNA (يعمل الانزيم يوراسيل DNA كلايكوسايليس Uracil DNA glycosylase على ازالة اليوراسيل المتكون بعملية ازالة الامين التلقائية للسايتوسين).

استنساخ Transcription الـ DNA والتكوين الحياتي للـ RNA

ان المعلومات الوراثية لتطور وعمل الكائنات الحية تكمن في التعاقب (التسلسل) الخطي لوحدات الديوكسي ريبونيوكليوتيد التي تؤلف الـ DNA او الحامض دي اوكسي ريبونيوكليك. وان عملية استنساخ مثل هذه المعلومات المتعاقبة من هذا البوليمر. تعتبر الخطوة الاولى في عملية تعبير (اعتصار) الجينات. وتكون نواتج الاستنساخ للـ DNA بوليميرات طويلة ايضاً غير انها مكونة من وحدات ريبونيوكليوتيد. تعرف باحماض

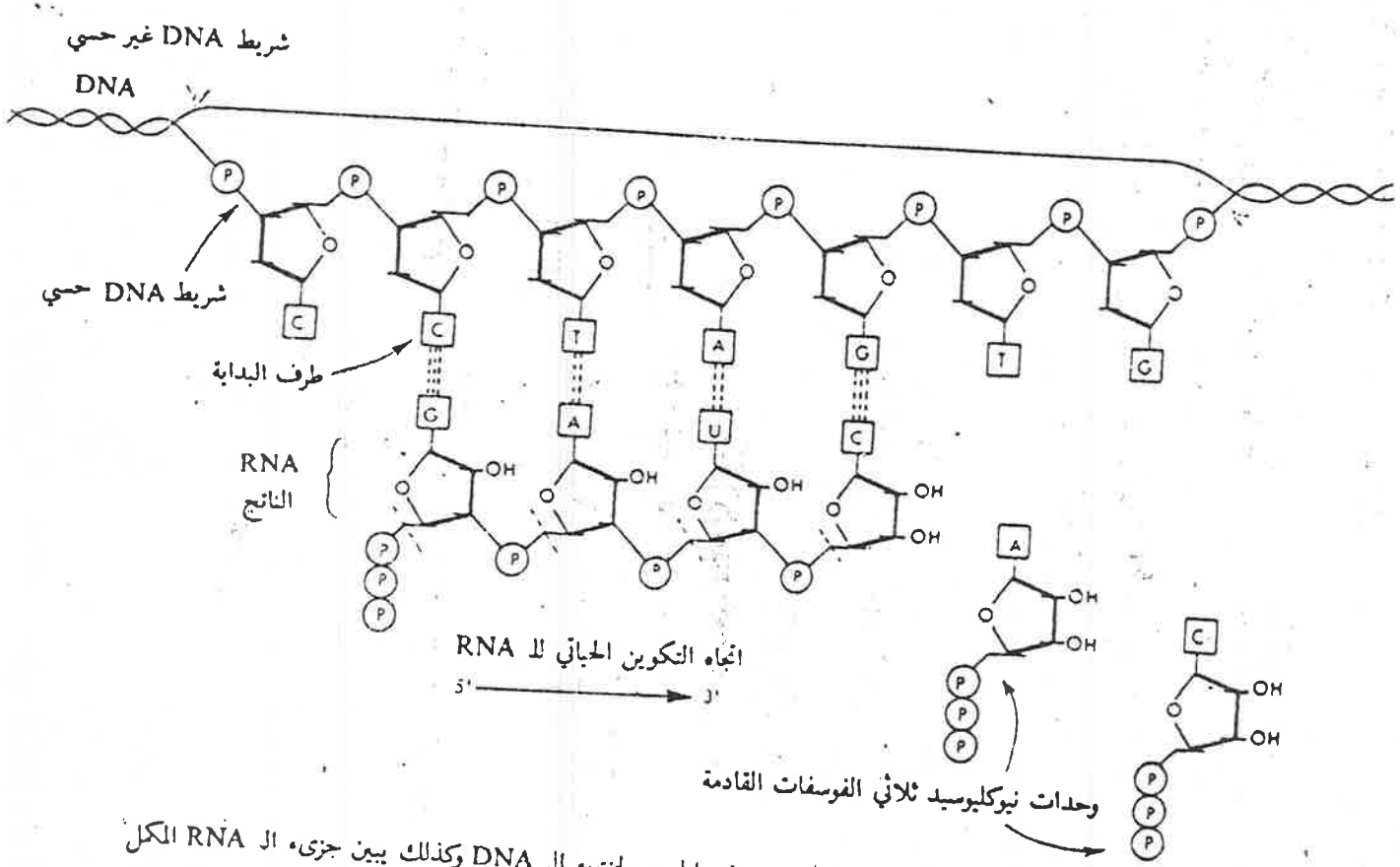
ريبونيوكليك RNA (انظر الفصل 8). وفي خلال عملية الاستنساخ يعمل الـ DNA كقالب، ليتولد مرة اخرى ولكن بشكل وحدات ريبونيوكليوتيدات متعاقبة لجزيئات RNA. وفي استنساخ الجينات او تعاقبات معينة لديوكسي ريبونيوكليوتيدات الـ DNA ينشأ الـ RNA الناقل tRNA والـ RNA الرايبوسومي rRNA وكذلك الـ RNA الرسول (المخبر) mRNA (انظر شكل 14–17) ويعتبر الـ mRNA الوسيلة التي تنتقل بوساطتها المعلومات الوراثية حقيقياً من الـ DNA، لتوضع في مواقع ملائمة في السايتوبلازم، لغرض ترجمتها بشكل بروتين (انظر الفصل 13).



شكل (14–17) نواتج الاستنساخ ودورها الخلوي

آلية التكوين الحياتي للـ RNA

ان التعاقب لوحدات ريبونيوكليوتيد في الـ RNA تكون متكاملة مع التعاقب لوحدات ديوكسي ريبونيوكليوتيد لشريط واحد في جزيئ الـ DNA القالب (انظر شكل 14–18). ويطلق على الشريط الواحد للـ DNA الذي يستنسخ بشكل RNA بالشريط الحسي sense strand. اما الشريط الاخر للـ DNA فغالباً مايطلق عليه بالشريط غير الحسي antisense strand. وفي حالة احتواء جزيئ الـ DNA الخلوي المزدوج. على جينات متعددة. فان الشريط الحسي لكل جين، ليس ضرورياً ان يكون



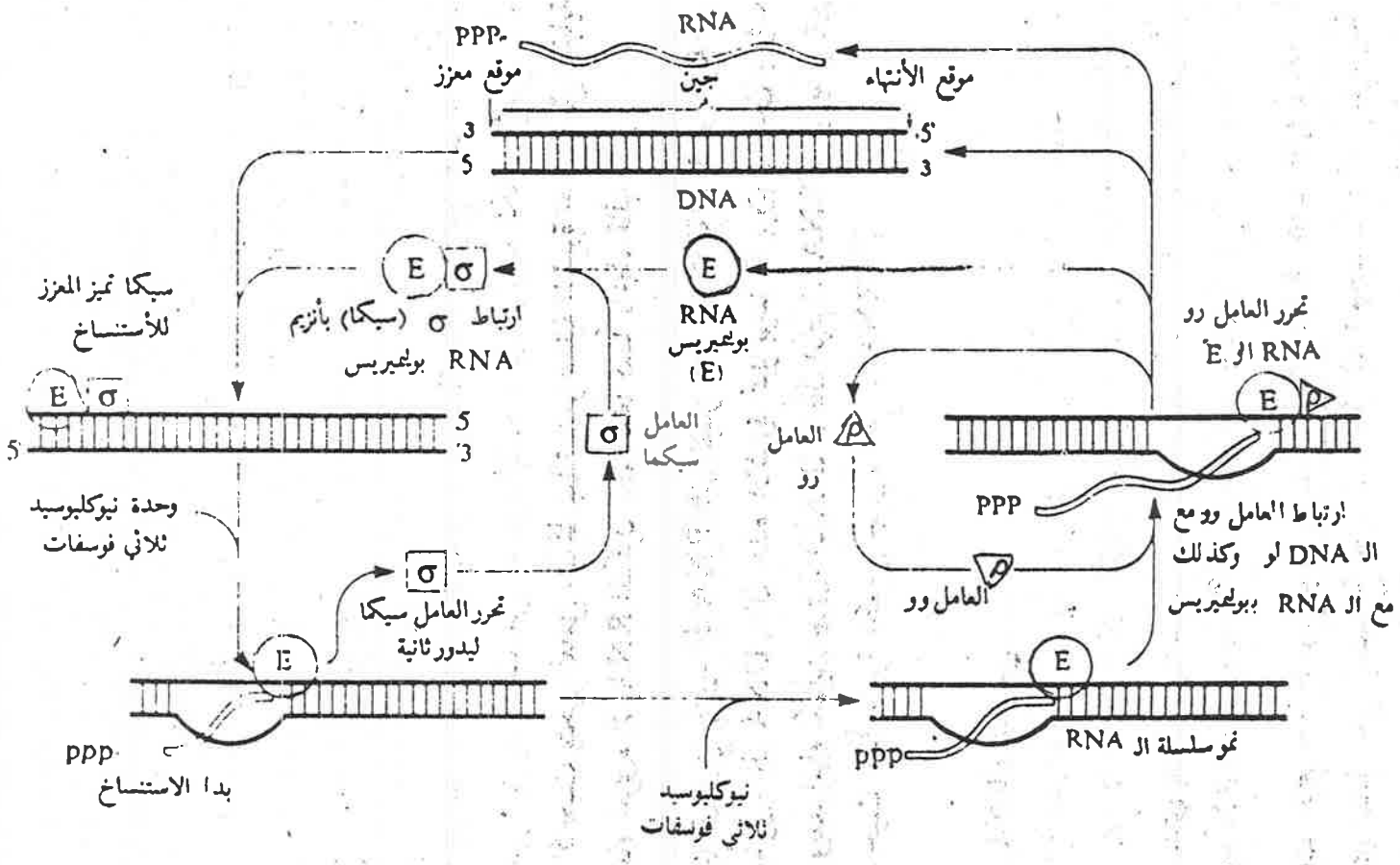
شكل (14 – 18) يبين العلاقة بين الشريط الحسي وغير الحسي لجزيء الـ DNA وكذلك يبين جزيء الـ RNA الكل للشريط الحسي

يكون انزيم RNA بوليميريس الموجه بالـ DNA (المعتمد على الـ DNA كقالب). DNA dependent RNA polymerase مسؤولاً عن تبلمر وحدات الريبونيوكليوتيد (UTP. CTP. GTP. ATP) بتعاقب او تسلسل مكملاً (متمماً) للشريط الحسي في الجين المعين. ويستعمل هذا الانزيم عاملاً بروتينياً معيناً يسمى العامل سيكما σ Sigma factor. حيث يساعد العامل البروتيني سيكما على ارتباط انزيم الـ RNA بوليميريس بقوة مع المعزز promoter. والمعزز هو منطقة تعاقب معينة لوحدات ديوكسي ريبونيوكليوتيد موجودة على الشريط الحسي لذلك الجين المستنسخ (انظر شكل 14 – 19). وان الانزيم الكلي، RNA-بوليميريس هذا مع العامل البروتيني سيكما، يبدأ بالعمل على طول الشريط الحسي متجهاً نحو النهاية 5'. ويعمل هذا الانزيم على بلمرة وحدات ريبونيوكليوتيد بتعاقب معين يملى او يفرض بوساطة الشريط (الحسي) القالب ويعبر بوساطة فرضية تزاوج القواعد (انظر الفصل 8). ويتحرر البايروفوسفات من تفاعل البلمرة هذا. ويبتدأ تكوين جزيء الـ RNA من نهايته 5' حيث يتحرر العامل سيكما بينما تستمر عملية البلمرة حتى تصل النهاية 3' وهكذا فان اتجاه جزيء الـ RNA المتكون يكون معاكساً لاتجاه قالبه.

اما عملية انهاء تكوين جزيء الـ RNA فانها تؤشر بوساطة منطقة تعاقب معينة في الشريط الحسي لجزيء الـ DNA. ان هذه الاشارة تميز بوساطة بروتين معين يعرف بالعامل رو ρ rho وبعد انهاء تكوين جزيء الـ RNA؛ فان انزيم الـ RNA بوليميريس يميز مرة اخرى المعزز، حيث تبدأ عملية تكوين جزيء آخر للـ RNA.

انواع انزيمات الـ RNA بوليميريس

يوجد في خلايا الحيوانات اللبنية ثلاثة انواع للانزيم RNA بوليميريس الموجّه بوساطة (المعتمد على) DNA-انزيم RNA بوليميريس I. DNA dependent RNA polymerase I. الذي يعمل على استنساخ جينات الـ rRNA. و RNA بوليميريس II. DNA dependent RNA polymerase II الذي يكون مسؤولاً عن توليد جزيئات الـ mRNA. وكذلك انزيم RNA بوليميريس III، DNA dependent RNA pol-merase III الذي يعمل على استنساخ جينات الـ tRNA وجينات 5S الريبوسومية. وهكذا يتبين بان كل نوع من الـ RNA بوليميريس الموجه بوساطة الـ DNA. يكون مسؤولاً عن استنساخ مجموعة معينة من الجينات.



شكل (14 – 19) عملية التكوين الحياتي للـ RNA وتبدأ عند الجهة العليا اليسرى للشكل ، بارتباط العامل سيكا بالبوليميريس لتكوين معقد يميز الموقع المغزز للاستنساخ . وتكمل العملية بتحرر الانزيم RNA بوليميريس transcriptase من الجين. وتكون جميع المكونات التحفيزية الاخرى. حرة لتعيد الدورة نفسها.

مثبطات لفعالية الاحماض النووية وتكوين البروتين

يوجد عدد من المركبات التي تثبط عملية تضاعف الـ DNA والتكوين الحياتي للبروتين، وبنفس الوقت تكون سامة للكائن الحي. غير ان بعضاً من هذه المثبطات استخدمت بنجاح في معالجة بعض الامراض chemotherapy. حيث تؤثر هذه الادوية اعتماداً على الفروقات الدقيقة لايض الاحماض النووية، في الخلايا المختلفة، وبهذا فإن الكائنات النامية التي تغزو الجسم او الاورام، يحصل لها تثبيط غير ان هذا لايخلو من مضار جانبية للكائن المضيف ويبين الجدول (14 – 2) التأثير التثبيطي لبعض المضادات الحيوية antibiotics ولمضادات المتأيضات antimetabolite.

جدول (14 – 2) مثبطات لفعالية الاحماض النووية وتكوين البروتين

المثبط		موقع الارتباط
		DNA خلوي
اكتينومايسين D	(Actinomycin D)	إقحام intercalation
كلوروكوين	(Chloroquine)	إقحام وتشويه distortion
الخردل النتروجيني	Nitrogen mustards	تآصر تشاهمي وربط مستعرض covalent binding and cross linking
		انزيمات
حامض ناليديكسيك	Nalidixic acid	DNA بوليميريس DNA polymerase
ريفامبسين	Rifampicin	RNA بوليميريس RNA polymerase
		ريبوسومات
ستربتومايسين	Streptomycin	وحدة ثانوية 305
مركبات تيتراسايكلين	Tetracyclines	
كلورأمفينيكول	Chloramphenicol	وحدة ثانوية 505
ايرايثرومايسين	Erythromycin	
سايكلوهيكساميد	Cycloheximide	وحدة ثانوية 605

تنظيم التكوين الحياتي للبروتين .

بعد ان يمنح DNA الكروموسومات المعلومات الوراثية للـ m – RNA بوساطة عملية الاستنساخ. تحدث الخطوة التالية حيث تترجم المعلومات الوراثية المتمثلة في التعاقب المعين للنيوكليوتيدات في جزيء الـ mRNA. الى تعاقب معين لاحماض امينية مطابقة لبروتين معين. وتدعى هذه الخطوة بعملية الترجمة (انظر الفصل 13).

ان الخلية تمتلك الية لتنظيم الكميات المختلفة لجزيئات البروتين المتكونة (انظر فصل 15). مثلاً الانزيمات اللازمة لتحفيز الدورات الايضية الرئيسية في الخلايا. ينبغي تكوينها بكميات اكبر من تلك الانزيمات اللازمة لتحفيز التكوين لمرافقات الانزيم والتي يحتاج منها كميات ضئيلة. وتمتلك الخلية ايضاً، الية تشغيل وايقاف عملية التكوين الحياتي للبروتينات. وذلك وفق ماتقتضيه (تتطلبه) الفعاليات الخلوية المختلفة. ان اليات تنظيم عملية تصنيع البروتين مهمة لجميع عمليات الخلية. فالتكوين المنتظم للانزيم يمنح سيطرة دقيقة على الافعال الحيوية. كما ان التنظيم في تكوين البروتين مهم عند التفاضل بين الخلايا، من حيث اعداد كل نوع من البروتين وكذلك من حيث وقت وتسلسل ظهور هذه البروتينات اثناء النمو (التكوين).

ان معظم المعلومات المتعلقة بعملية تنظيم تكوين البروتين. جاءت من خلال دراسات التنظيم الحياتي للانزيمات في خلايا البكتريا. ويختلف تركيز بعض الانزيمات بصورة كبيرة في خلايا البكتريا بالنسبة الى طبيعة المواد الغذائية الموجودة في الوسط الزرعي. ان مثل هذه الانزيمات تسمى الانزيمات المتكيفة adaptive او المحثة inducible. والانزيمات المتكيفة او المحثة تكون موجودة بكمية قليلة جداً عندما تكون المادة الاساس لها مفقودة في الوسط الزرعي. غير ان كميتها تزداد كثيراً عند اضافة المادة الاساس للوسط الزرعي. ان مثل هذا الانزيم المحث يصبح جلياً بالاخص عندما تكون المادة الاساس (المحثة) هي المصدر الوحيد للكاربون والنتروجين في الوسط الزرعي لتلك البكتريا. حيث انه (الانزيم المحث) يكون ضرورياً للخلية وذلك لتحويل مادته الاساس الى مادة حيوية فعالة يمكن استخدامها مباشرة من قبل الخلية لاغراض الطاقة والنمو.

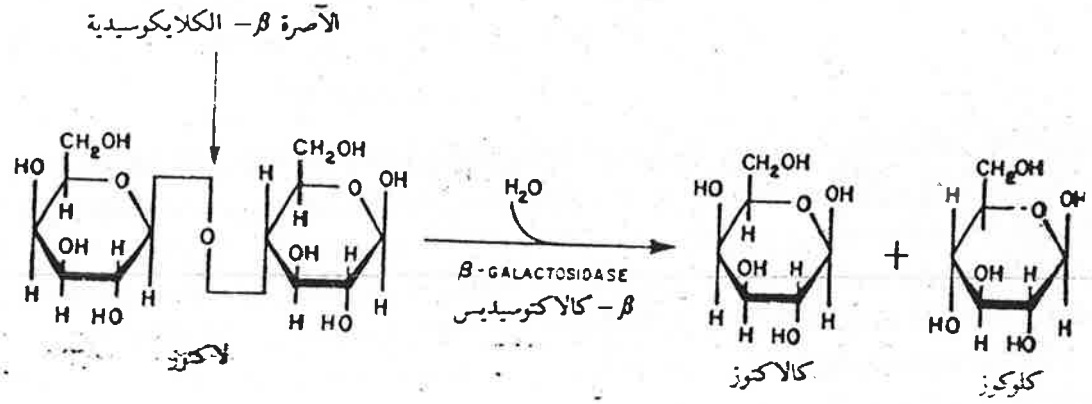
لقد افترض العالمان جاكوب. ومونود عام (1961) بصدد الية تنظيم عملية تصنيع البروتين بان الكروموسومات تحمل ثلاثة انواع من الجينات. الجينات التركيبية

genes. ان جين الـ DNA التركيبي يشفر تسلسل الاحماض الامينية البروتين (او

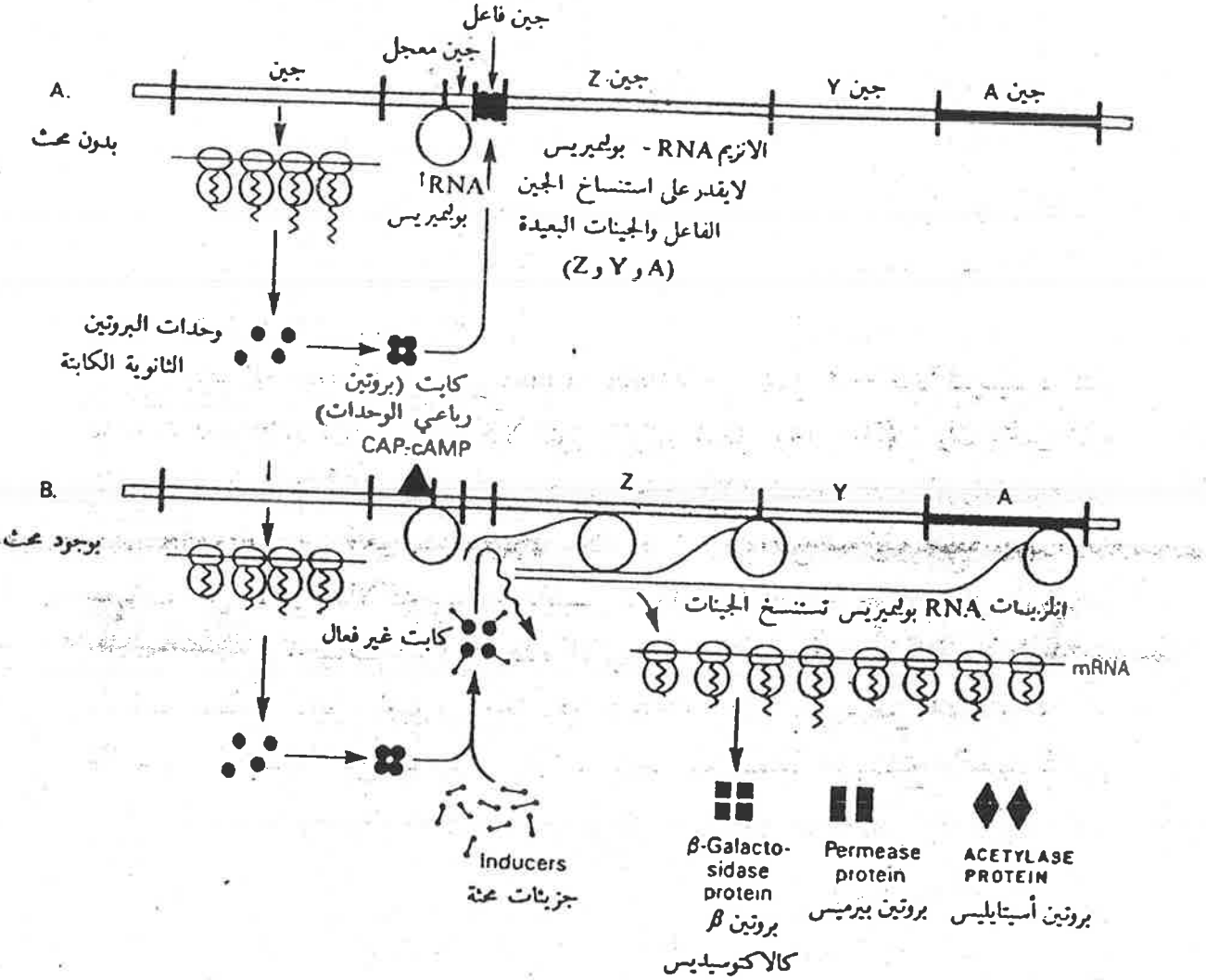
سابقاً فصل 14.13). والجين الفاعل يسيطر على الجينات التركيبية المجاورة. في تكوين جزيئات الـ mRNA المعينة. وان الجين او الجينات التركيبية مع الجين الفاعل الذي يسيطر على عملها. يسمى اوبيرون operone. والجينات المنظمة تسيطر بدورها على الجين الفاعل. حيث توجه (تدير) عملية تكوين جزيئات بروتين يدعى الكابت repressor. فعندما يقترن البروتين الكابت بالجين الفاعل فان الجينات التركيبية لايمكن ان تستنسخ. ويقال عندئذ بأن الاوبيرون قد كبت repressed. وعندما يثبط الكابت بفعل جزيئات محثة inducers. فان الاوبيرون يزال عنه الكبت derepressed، فتحصل عندئذ عملية الاستنساخ. ومادة الحث inducers عادة هي جزيئات لمواد اساس substrates او مركبات تشابه مادة اساس ذلك الانزيم المحث.

لقد اعتمدت نظرية جاكوب ومونود (1961) في تفسير الآلية الجزيئية لتنظيم تصنيع البروتين الى حد كبير على الملاحظات الناتجة من الدراسة لعملية تنظيم ايض اللاكتوز بوساطة البكتريا المعوية E. coli.

ان انزيم β – كالاكتوسيديس galactosidase – β يحلل β – كالاكتوسيد لاكتوز galactoside lactose – β الى كالاكتوز وكلوكوز شكل (14 – 20)، وان الجين (Z) التركيبي لـ β – كالاكتوسيديس موجود مع الجين (Y) المسؤول عن البروتين بيرميس permease protein الذي يسهل نفاذ الكالاكتوز الى داخل الخلية. ومع الجين (A) المسؤول عن الانزيم كالاكتوسيد اسيتايليس galactoside acetylase الذي لم تعرف وظيفته بعد. ان الجينات التركيبية لهذه الانزيمات الثلاثة. تكون مترابطة فيزياوياً مع الجينات المنظمة لتؤلف اوبيرون اللاكتوز lac operon (انظر شكل (14 – 21). ان الانتظام (الترتيب) الجيني للجينات التركيبية والجينات المنظمة لها يسمح بالتعبير المنسق coordinate expression للانزيمات الثلاثة المتعلقة بأيض اللاكتوز.



عندما تعطى البكتريا E.coli المركب لاكتوز او بعض المركبات المشابهة للاكتوز، فان التعبير لفعاليات β – كالاكتوسيديس. كالاكتوسيد بيرميس. وكالاكتوسيد اسيتايليس تزداد من 10 – 100 مرة. وهذه تكون النوع A من الاستجابة كما هو مبين في شكل (14 – 21). وعند حذف الاشارة (حذف المحث) تهبط سرعة تكوين هذه الانزيمات الثلاثة. وحيث ان هذه الانزيمات الثلاثة لاتهدم (تتكسر) بصورة جلية في



شكل (14 – 21) الية الكبت وازالة الكبت لاوبيرون اللاكتوز (الية التنظيم في تصنيع البروتينات اللازمة لايض اللاكتوز في البكتريا E.coli) (A) عند عدم وجود محث: فان نواتج الجين (i) المتكونة بسرعة ثابتة على الدوام، تكوّن جزيئات الكابت التي ترتبط بالجين الفاعل عند مواقع معينة وذلك لمنع ارتباط الـ RNA بولميريس بالجين المعجل promoter ؛ وهكذا يمنع هذا البروتين الكابت عملية استنساخ الجينات التركيبية Y.Z و A. وعند وجود جزيئات المحث B فأن الجين الذي يكون قائماً بذاته constitutive gene لانه يُعبِّر على الدوام بسرعة ثابتة) يُكوِّن جزيئات الكابت والتي تفقد فعاليتها (تثبط) بوساطة جزيئات المحث، وبهذا تصبح جزيئات الكابت غير قادرة على الارتباط بالجين الفاعل وبوجود cAMP والبروتين المرتبط به (CAP) فان الانزيم RNA بولميريس يتمكن من استنساخ الجينات التركيبية Y.Z و A وتكوين جزيئات mRNA (polycistronic mRNA) التي تعمل كقالب لترجمة جزيئات البروتين المطابقة β – كالاكتوسيديس، بيرميس واسيتايليس؛ وبهذه الانزيمات تتم عملية الايض للاكتوز.

البكتريا. لذا فان مستوى انزيم β – كالاكتوسيديس وكذلك الانزيمين الآخرين سيبقى كما هو مالم يخفف بالانقسام الخلوي.

وعندما تعرض الـ E.coli للاكتوز وللكلوكوز كمصدر للكاربون. فأن هذه البكتريا تؤيض الكلوكوز اولاً ومن ثم تتوقف عن النمو بصورة مؤقتة لحين ان تحث جينات اوبيرون اللاكتوز فتزود البكتريا بالقابلية على ايض اللاكتوز.

وبالرغم من وجود اللاكتوز في بداية طور النمو البكتيري. الا ان الخلية لاتبدأ بحث تلك الانزيمات اللازمة لهدم اللاكتوز حتى ينفذ الكلوكوز من المحيط الزرعي. مثل هذه الظاهرة تعرف بـ «التثبيط باحد نواتج الهدم» catabolite repression.

لقد كان معتقداً بأن هذه الظاهرة ناتجة عن تثبيط اوبيرون اللاكتوز بوساطة بعض نواتج الهدم للكلوكوز. الا انه عرف الآن بان التثبيط بأحد نواتج الهدم يتحقق عن طريق بروتين يقترن بـ cAMP ويكون ضرورياً لاستنساخ الاوبيرن المعرض لتثبيط ناتج هدم معين. ويدعى هذا بالبروتين المُنشِّط للجين المثبَّط بناتج الهدم catabolite gene activator protein (CAP)، ان تعبير عدد من انظمة الانزيمات او الاوبيرونات تكون حساسة للتثبيط بناتج هدم catabolite معين.

ويبين شكل (14 – 21) الية سيطرة الاستنساخ transcriptional translation في تنظيم تصنيع البروتين والتي هي احدى الاليات المهمة في تنظيم تكوين البروتين.

تمرينات الفصل الرابع عشر

1 – ماهو اصل ذرات النتروجين لحلقة البايريميدين عند التكوين الحياتي لها :

أ – كلوتامين و NH_3 .

ب – كارباموايل فوسفات وكلوتامات .

جـ – اسبارتات وكارباموايل فوسفات .

د – كلوتامين وكلوتامات .

2 – هدم البايميدين :

أ – يولد حامض اليوريك .

ب – يكون متزايداً في داء النقرس .

جـ – يحتاج زانثين اوكسيديس .

د – يولد امونيا وثاني اوكسيد الكاربون اللذان يتحولان بدورهما الى يوريا .

3 – بأي ترتيب ترتبط (تنتج) نيوكليوتيدات بيورين اثناء تكوينها الحياتي :

أ – حلقة بايريميدين . حلقة ايميدازول ومن ثم ريبوز-5-p .

ب – ريبوز-5-p . حلقة بايريميدين ومن ثم حلقة ايميدازول .

جـ – ايميدازول ، ريبوز-5-p ومن ثم حلقة بايريميدين .

د – ريبوز-5-P . حلقة ايميدازول ومن ثم حلقة بايريميدين .

4 – اي من الانزيمات الاتية يسبب النقص في وجودها الى انخفاض مستوى حامض البوريك في مصل الدم hypouricemia :

أ – زانثين اوكسيديس .

ب – كارباموايل – فوسفات سينثيس (كلوتامين) .

جـ – كلوتامات ديهايدروجينيس .

د – اوروتيدين-5-P ديكاربوكسيليس .

5 – اي من المقالات الاتية حول DNA – الموجه RNA بوليميريس هي الخطوءة ؟

أ – لاتستطيع استخدام NDP .

ب – تدخل (تشترك) في تكوين الـ DNA .

6- اكتب تعاقب الـ mRNA الذي يقوم بتكوين متعدد الببتيد. Phe Met Lys Trp. ولو ان لكل من Phe و Lys كودونين (دالتين ثلاثيتين). لكن استعمل UUU لـ Phe و AAA لـ Lys. والآن اكتب تعاقب الـ DNA اللازم لتكوين mRNA.

7- ضع الخطوات الاتية لتضاعف الـ DNA بترتيب ملائم:

أ- DNA- مُوجّه RNA بوليميريس. يكون RNA بادئ.

ب- بروتينات الحل (الارتخاء) تفتح المزدوج الحلزوني للـ DNA.

جـ- DNA- موجّه DNA بوليميريس يعمل على تكوين شريط DNA مكمل (متمم).

د- DNA ليكيس يربط بين نهايات اجزاء الـ DNA.

هـ- ايندونيوكليس يزيل الـ RNA البادئ.

الفصل الخامس عشر

الهورمونات وعمليات الأيض

Hormones and Metabolism

في الفصول السابقة تم بيان المسارات الأيضية المختلفة التي بوساطتها تجهز الخلية نفسها بالطاقة وبالوحدات البنائية اللازمة لوظائفها المنسقة. كما تم تبيان بعض من النواحي التنظيمية لمسارات أيضية معينة. وقد تضمنت هذه السيطرة على فعاليات الأنزيم. أي بمعنى تنظيم حركية الأنزيمات التي تعمل كمفتاح لسلسلة تفاعلات أيضية وذلك بوساطة سيطرة التغذية المرتدة feedback control. وتغيير عدد جزيئات الأنزيم الموجودة. والأنزيمات مثل غيرها من المكونات الخلوية، فهي تتكسر (تهدم) وتتكون عدة مرات خلال حياة الخلية. وهكذا فان التغيرات في كل من سرعة التكوين او سرعة التكسير، تعمل على تنظيم كمية الأنزيم الموجود. كما ان التغيرات في معدل سرعات هدم البروتين استجابة لتغير الظروف الكيموحياتية والفيسيولوجية تكون قسما مهما في السيطرة على النمو والتنظيم الأيضي في الخلايا الحيوانية، والأنسجة والأعضاء، وحيث ان التفاعلات الكيموحياتية للخلية تحفز بوساطة الأنزيمات. فان هذا يعني بأن تنظيم الأيض يتم بوساطة الأنزيمات.

وفي الكائنات المتقدمة فان الخلايا المختلفة ارتبطت مع بعض لتكون الأنسجة والأعضاء المختلفة والتي ينبغي ان تكون فعالياتها متكاملة مع بعض ليتم تحقيق المتطلبات اللازمة للكائن. وان الأنظمة (الأجهزة) الثلاثة المشتملة في الوظائف التكاملية (تنسيق الوظائف) هي النظام العصبي nervous system ونظام الغدد الصماء endocrine systems والنظام الوعائي vaseular system. ان الشرح التفصيلي للنظام العصبي والوعائي هو خارج نطاق هذا الكتاب. غير أنه سيتم التطرق في هذا الفصل الى تأثيرات العوامل المنظمة التي تفرز من تحت المهاد (القسم القاعدي للدماغ) hypothalamus على الغدة النخامية pituitary gland. كما سيتم تفصيل عمل الهورمونات وتأثيراتها التكاملية (التنسيقية) على الأيض الخلوي.

تعريف الهورمون

إن كلمة هورمون Hormone مشتقة من الأغريقية وتعني تحفز to excite أو تحث، توقض to arouse . غير ان قسماً من الهورمونات لها صفة تثبيطية (مثل بعض هورمونات تحت المهاد) وعليه فان الهورمونات هي جزيئات عضوية منظمة، تخلق من خلايا خاصة . والهورمونات موجودة في الدورة بتراكيز واطئة جداً، $10^{-9} - 10^{-15}$ مول / لتر. وتعد الهورمونات رسلاً كيمياوية اولى first chemical messenger ، تساعد في تنظيم (توافق) العمليات الأيضية المختلفة للكائن الحي ذي الخلايا المتعددة ويطلق أحيانا على المركبات المنظمة الموجودة في النبات بالهورمونات ايضاً .

إن التغيرات في بيئة الكائن الحي الداخلية والخارجية ، تغير كمية الهورمونات في المجرى الدموي ، حيث ان الهورمون يؤثر على الأنسجة الهدف target tissue ، لتحفيز تغييرات كيمياوية تؤدي الى إستجابة العضو للتغييرات البيئية .

الخلايا الفارزة للهورمونات

تفرز الهورمونات من غدد عديمة القنوات تدعى الغدد الصماء Endocrine glands ، او من أنسجة او خلايا متخصصة ، على الأغلب معدية – معوية . وإن الغرض الأساسي لنظام الغدد الصماء ، هو إسراع التسوية للتغيرات الداخلية اللازمة والظروف البيئية بالنسبة للكائن الحي . بعد أن ينطلق الهورمون من الخلايا المعينة ، ينتقل عن طريق الدم الى النسيج الهدف target tissus . إن بعض الخلايا تفرز هورمونات تعمل موضعياً ، اي على الخلايا المجاورة ، دون الدخول الى المجرى الدموي ، ويطلق على مثل هذه الهورمونات بالهورمونات الموضعية paracine . أما الجزيئات الهورمونية التي تفرز من العصيبات Neurones والتي تحث او تثبط عصيبات أو عضلة بوساطة النهايات العصبية Synapses فيطلق عليها بالمراسلات (الناقلات) العصبية neurotransmitters ، وفي بعض الأحيان تفرز الناقلات العصبية والهورمونات من العصيبات حيث تشكل نظام يدعى الغدة الصماء العصبية Neuroendocrine . يتداخل interact الهورمون مع النسيج الهدف ، وذلك بإتحاده مع مستقبل خاص Specific receptor في النسيج الهدف ، فيتولد عن ذلك إستجابة الخلية وتنبيهها للقيام بأحد الأفعال الحيوية .

وظائف الهورمونات

يتداخل الهورمون مع النسيج الهدف، وذلك باتحاده مع مستقبل خاص specific receptor في النسيج الهدف، فيتولد عن ذلك إستجابة الخلية وتنبهها للقيام بأحد الافعال الحيوية التالية :

١ – التأثير على سرعات الأنزيمات المختلفة .

٢ – تنظيم سرعة تكوين البروتين.

٣ – تغيير قابلية النفاذية للأغشية ، وبهذا تنظم مرور المواد المختلفة .

مستقبلات الهورمونات Hormone receptors

إن الخلية الهدف قد تتأثر بهورمون معين دون غيره ، وذلك لوجود مركبات بروتينية متخصصة ، (بروتينات سكرية على الأغلب) لها تخصص وميل شديدين للهورمون ، وتدعى هذه المركبات بالمستقبلات receptors . وتمتلك المستقبلات تركيباً مجسامياً ملائما لاستقبال الهورمون . ويبتدىء الهورمون تأثيراته الحيوية بوساطة إرتباطه بالمستقبل المعين. كما ينتهي العمل التحفيزي للهورمون بتفككه عن المستقبل. يعتبر المستقبل أحد مكونات الخلية او ناتج فعالية الخلية نفسها . وقد تكون المستقبلات على سطح الخلية الهدف او داخلها . وللمستقبلات أهمية مركزية في عمل الهورمونات حيث تعتمد فعالية الهورمونات على عدد المستقبلات الخاصة للخلية وكذلك على إلفتها affinity ونشاطها . وإن اي نقصان او زيادة في عدد المستقبلات او إلفتها ، يسبب خللاً لفعالية الهورمون ويشكل بصورة كامنة مرضاً معيناً.والمستقبلات توجد في الدم والأنسجة . حيث يحتوي الدم على بروتينات متخصصة (مستقبلات) مختلفة ،ذات إلفة إختيارية selective affinity لمختلف الهورمونات المتواجدة في الدم .

تقسم المستقبلات المرتبطة بالأنسجة الى صنفين رئيسيين :

١ – مستقبلات من نوع أ ، A-Type receptors ، توجد في السطح الخارجي لغشاء الخلية ، ومعظمها مستقبلات للهورمونات التي تعمل على سطح الخلية والتي تؤثر في التغيير من فعالية أنزيمات معينة لتكون رسلاً ثانوية Second messenger (مثل cAMP ، cGMP ، الكالسيوم ، ثلاثي فوسفات إينيسيتول Inositol-1,4,5- tris phosphate ، ثنائي أسايل كليسيرول) . وتشمل هذه [illegible] المستقبلات والبروتينية وهورمونات كاتيكول أمين.

٢- مستقبلات من نوع ب ، B-Type receptors ، وتعرف أيضاً بالمستقبلات الداخل خلوية intracellular receptors ، وهي بروتينات سايتوبلازمية- نووية ، ذات إلفة إرتباطية للهورمونات التي تعمل داخل الخلية (السايتوبلازم ، الميتوكوندريا او النواة) . ولاتحتاج في عملها الى أنزيم أدينايل سايكليس وتشمل هذه مستقبلات هورمونات الدرقية والهورمونات الستيرويدية .

ان جميع المستقبلات (بغض النظر عن كونها مستقبلات لهورمونات ببيتيدية أو ستيرويدية) لها ؛ على الأقل ، منطقتين وظيفيتين. منطقة لتمييز الهورمون والأرتباط به ، ومنطقة لايصال (نقل) إشارة الهورمون . Signal transduction .

إن عملية تمييز المستقبل للهورمون والارتباط به ، وعملية إيصال إشارة الهورمون ، تكون مزدوجة ، (أي أن إيصال إشارة الهورمون خطوة ضمنية في سلسلة التغيرات التي تلي إرتباط الهورمون بالمستقبل) . إن هذا العمل المزدوج لمستقبل ، يجعله متميزاً عن بروتينات البلازما الناقلة .

وهناك مستقبلات تمتلك مناطق وظيفية متعددة مثل مستقبل هورمون كلوكورتيكويد glucocorticoid receptor حيث يمتلك هذا الجزيء البروتيني المناطق الوظيفية التالية :

1- منطقة لربط الهورمون .
2- منطقة مجاورة لمنطقة ربط الـ DNA .
3- منطقتان على الأقل ، لتنشيط إستنساخ الجين.
4- منطقتان على الأقل مسؤولة عن نقل المستقبل من السايتوبلازم الى النواة
5- منطقة لربط بروتين معين.

تصنيف الهورمونات

يمكن تصنيف الهورمونات ، إعتماداً على طبيعتها الكيمياوية ، خواص ذوبانها ، موقع المستقبل التي ترتبط به ، وطبيعة الإشارة التي تتوسط عمل الهورمون ضمن الخلية .

يمكن تصنيف الهورمونات بصورة عامة الى خمسة مجاميع رئيسة إعتماداً على طبيعتها الكيمياوية .

١- الهورمونات الببتيدية

الهورمونات الببتيدية تتألف من 3-50 وحدة من الأحماض الأمينية . وقد تدعى

تحت المهاد Hypothalamus ، النخامية pituitary ، جنب الدرقية parathyroid والبنكرياسية pancreatic ، المشيمية placental وهورمونات القناة الهضمية Gas-trointestinal .

Glycoproteins

٢ – الهورمونات البروتينية السكرية

وتشمل الهورمونات التي تفرز من النخامية الأمامية والمشيمية .

Amino acid derivatives

٣ – مشتقات الأحماض الأمينية

تشمل هورمونات الدرقية Thyroid hormone وهورمونات الكاتيكول أمين Catecholamines التي تفرز من لب الكظر Adrenal medulla .

٤ – الهورمونات الستيرويدية Steroids Hormons

وتشمل هورمونات القشرة الأدرينالية Adrenal cortex وهورمونات المناسل Gonads (المبايض ovaries ، الخصي testes) وكذلك المشيمة Placenta .

Prostaglandins

٥ – البروستاكلاندينات

وهي مركبات مشتقة من الحامض أراكيدونيك (الفصل 4) وتعتبر هورمونات موضعية local hormones لأنها تصنع وتعمل في نفس الخلية أو جاراتها أي أنها لاتفرز من غدد صماء معينة الى الدم .

كما أنه توجد بعض المركبات والتي لها صفة سيطرة تنظيمية ولكن لم يتم التأكد من طبيعتها الكيمياوية فلذلك يطلق عليها عاملاً factor بدلاً من هورمون .

ويبين الجدول (15 – 1) الغدد الصماء الرئيسة ، الهورمونات التابعة لها ، أنسجة الهدف التابعة لتأثيراتها ، وكذلك تأثيراتها الأساسية .

جدول (15 – 1) الغدد الرئيسة الصماء والهورمونات التابعة لها

الغدد الصماء والهورمونات التابعة لها	الطبيعة الكيمياوية	النسيج المستهدف	تأثيراتها الأساسية
الفص الأمامي للغدة النخامية			
هورمون النمو (GH) سوماتوتروبين somatotropin	متعدد ببتيد وزنه الجزيئي 21.000	الكبد	انتاج سوماتوميدين الذي يعمل على العظام والغضاريف وغيرها . لتحفيز النمو
		عام	زيادة تكوين البروتين وتعبئة الدهون وزيادة مستوى سكر الدم
بروﻻكتين prolactin	متعدد ببتيد . وزنه الجزيئي 21.500	الغدة اللبنية	تحفيز انتاج الحليب
ثايروتروبين Thyrotropin (TSH)	كلايكوبروتين. وزنه الجزيئي 28.500	الدرقية	تكوين وافراز هورمون الثايروكسين
		النسيج الدهني	تحلل الدهون
الهورمون المنبه للخلايا البينية luteinizing (LH)	كلايكوبروتين. وزنه الجزيئي 28.500	المبيض	يحفز أنبثاق البيضة يحفز افراز بروجيستيرون
		الانثيان	افراز أندروجينس androgens
الهورمون المنبه للجريب Follicle-stimulating hormone (FSH)	كلايكوبروتين. وزنه الجزيئي 34.000	المبيض	تطوير الجريب . مع الـ LH يحفز افراز استروجين estrogen
		الأنثيان	تحفيز تكوين الحيامن
أدرينوكورتيكوتروبين Adrenocorticotropin (ACTH)	متعدد ببتيد . وزنه الجزيئي 47.00	قشرة الكظر adrenal cortex	تكوين هورمونات أدرينوكورتيكال ستيرويد (adrenocortical steroids)
الهورمون المنبه للخلية السحامية Melanocyte-stimulating hormone (MSH)	α (MSH) متعدد ببتيد β (MSH) متعدد ببتيد	خلايا سحامية	تكوين صبغة الميلانين (سحام) وتبديدها

تكملة جدول (15 – 1)

الغدد الصماء والهورمونات التابعة لها	الطبيعة الكيمياوية	النسيج المستهدف	تأثيراتها الأساسية
الفص الخلفي للغدة النخامية			
اوكستوسين Oxytocin	متعدد ببتيد ثماني	الغدة اللبنية ، الرحم	التقلص . المخاض
فاسوبريسين Vassopressin	متعدد ببتيد ثماني	الشرايين	زيادة ضغط الدم
(هورمون ، كابت لافراز البول) . antidiuretic hormone (ADH)		انبيبات الكلية	اعادة امتصاص الماء
الدرقية (ثايروويد)			
ثايروكسين (T_4) وتراي ايودوثايرونين (T_3) Triiodothyronine	احماض أمينية متحدة مع اليود (متأيدة)	عـام	زيادة استهلاك الاوكسجين
كالسيتونين Calcitonin	متعدد ببتيد وزنه الجزيئي 3000	الهيكل	ايض الكالسيوم والفوسفات
جنب الدرقية (باراثايرويد)			
باراثورمون Parathormone	متعدد ببتيد وزنه الجزيئي 8500	هيكل . كلية قناة معدية– معوية	زيادة امتصاص الكالسيوم في العظام زيادة امتصاص الأنبيبات لأيون Ca^2. زيادة امتصاص الكالسيوم في المعي
كالسيتونين Calcitonin	متعدد ببتيد . وزنه الجزيئي 3000	هيكل	أيض Ca^3 والفوسفات
لب الكظر Adrenal medulla			
أبينيفرين (ادرينالين) Epinephrine	مشتق حامض أميني	القلب والعضلات الملساء والشرايين	زيادة النبض وضغط الدم . تقلص معظم العضلات الملساء
نور ابينيفرين (نورأدرينالين).	مشتق حامض أميني	الشرايين	زيادة التقلص والمقاومة المحيطية
القشرة الكظرية Adrenal cortex			
كورتيسول Cortisol (كلوكوكورتيكويد glucocorticoid	ستيرويد	عام	أيض البروتينات ، الكاربوهيدرات والليبيدات.

تكملة جدول (15 – 1)

الغدد الصماء والهورمونات التابعة لها	الطبيعة الكيمياوية	النسيج المستهدف	تأثيراتها الأساسية
بانكريس Pancrease			
انسولين Insulin.	متعدد ببتيد. وزنه الجزيئي 5500	عـام	استخدام الكاربوهيدرات تحفيز تكوين البروتين
		النسيج الدهني	تكوين الدهن
كلوكاكون Glucagon	متعدد ببتيد وزنه الجزيئي 3500	الكبد النسيج الدهني	تحلل الكلايكوجين يحفز تحلل الدهون
المبيضية Ovaries			
إسترون Estrone وإسترادايول Estradiol	ستيرويدات	الأعضاء الجنسية	البلوغ
الأنثيانية Testis			
تيستوستيرون Testosterone	ستيرويد	الأعضاء الجنسية	البلـوغ
التوتة (الغدة الصعترية) Thymus	متعدد ببتيد. وزنه الجزيئي 12.500	الغدد اللمفاوية	تنظيم التركيب والوظيفة
الصنوبرية Pineal			
ميلاتونين Melatonin (MAT)	5 ميثوكسي -N- اسيتايل تريبتامين 5-Methoxy-N acetyl tryptamine	خلايا ناقلات السحامين (الميلانين)	تجميع الصبغات في الخلايا الصبغية ومسؤولاً عن النمط الحياتي circadian rhythms
القناة الهضمية Alimentary tract			
كاسترينس Gastrins	متعدد ببتيد يحتوي كبريت	المعدة	افراز الحامض
سيكريتين Secretin	متعدد ببتيد	بانكرياس	افراز عصارة البنكرياس
كوليسابتوكينين Cholecystokinin	متعدد ببتيد	بانكرياس المثانة	افراز الأنزيمات الهاظمة. تقلص وافراز

الصفات العامة للهورمونات

إضافة لكون البروتينات تختلف من حيث الطبيعة الكيمياوية فإنها تختلف من حيث تخليقها ، إفرازها ، نقلها ، فترة بقائها في الدم ، طريقة عملها وتأيضها .

١ – التخليق الحيوي للهورمونات Biosynthesis of Hormones

تخلق الهورمونات متعددة الببتيد او البروتينية من بروتينات اكبر، تسمى مولدات هورمونية prohormone ، والذي ينشطر منها ببتيدات معينة وتتحول الى الشكل النشط .

أما هورمونات الدرقية ، فإنها تصنع وتخزن داخل الغدة الدرقية كجزء من بروتين يدعى ثايروكلوبيولين Thyroglobulin (TG) ويتم تحرير الهورمونات النشطة T_4 وبكمية أقل T_3 بفعل أنزيمات محللة للبروتين (بروتيبس proteases) ومن ثم تفرز الى المجرى الدموي .

بينما يتم تخليق وافراز هورمونات الكاتيكول أمين من نهايات الأعصاب ومن لب الغدة الأدرينالية وإن كميات كبيرة من مولدات الأدرينالين تنتج من الجهاز العصبي المركزي CNS . أما الهورمونات الستيرويدية ، فإنها تخلّق في غددها الصماء الخاصة من الكوليستيرول .

٢ – خزن الهورمونات Storage of Hormones

تخزن الهورمونات في غددها الصماء لفترات مختلفة .

فالهورمونات البروتينية تخزن لتجهيز الجسم لمدة يوم واحد ، هورمونات الكاتيكول أمين ، تخزن لتجهيز الجسم لبضعة أيام ، والدرقية تخزن للتجهيز لبضع اسابيع . أما الهورمونات الستيرويدية فتخزن لتجهيز الجسم بضع ساعات .

٣ – نقل الهورمونات Transport of hormon

تمتاز هورمونات متعدد الببتيد والكاتيكول أمين بقابليتهم على الذوبان في مصل الدم ، حيث ينتقل كل منهم بشكله الحر. بينما تكون الهورمونات الستيرويدية والهورمونات الدرقية قليلة الذوبان في الدم ولذا فهي ترتبط مع بروتينات نقل معينة ، إضافة الى وجود نسبة واطئة جداً بشكل حر.

٤- عمرالنصف للهورمونات
Hormone Half–life

يختلف عمر النصف للهورمونات إختلافاً كبيراً، حيث يبلغ عمر النصف لهورمونات الدرقية من ٥ – ٧ يوماً، وللهورمونات الستيرويدية يبلغ عدة ساعات. بينما يبلغ عمر النصف للهورمونات البيبتيدية والبروتينية بضع دقائق. اما هورمونات كاتيكول أمين فلها عمر نصف قصير، حيث ان هورمون نور أدرينالين، له عمر نصف بقدر بـ ٣٠ ثانية

٥- مصير الهورمونات
Fate of hormone

يتم التخلص من الهورمونات الفائضة عن حاجة الجسم منعاً لتراكمها بعدة طرق. فتسماً من الهورمونات مثل هورمونات كاتيكول أمين. تتحول الى مركبات غير فعالة هورمونياً وذلك بوساطة تفاعلات أيضية، ومن ثم تطرح خارج الجسم. وقد تطرح بعض الهورمونات بالشكل الحر. او بعد عملية تحويلها الى مركبات ذائبة. وهناك قسماً آخر، تسترد فعاليتها مثل الهورمونات الستيرويدية.

٦- تغير نمط إفراز الهورمونات
Circadian rhythm

تختلف إفرازات الهورمونات، فهي لاتكون بشكل منتظم أو متساوٍ خلال ساعات اليوم الواحد، فإفراز الهورمون يتعلق بالحاجة اليه وكذلك درجة التخلص منه. يتبع إفراز هورمون الكورتيسول نمطاً خاصاً به خلال ساعات النهار والليل، حيث يكون اعلى تركيزاً له في الدم، عند الصباح (٨– ١٠ صباحاً) وكذلك هورمون ACTH. بينما يبلغ هورمون النمو أعلى تركيزاً له عند ساعات النوم.

٧- خصوصية عمل الهورمونات
Specificity of hormone

تمتاز بعض الهورمونات بدرجة عالية من الخصوصية بالنسبة للنسيج الذي تؤثر عليه، فمثلاً يؤثر هورمون الاوكسيتوسين oxytocine على خلايا الرحم والغدة اللبنية، بينما يؤثر هورمون النمو على مجموعة كبيرة ومختلفة من خلايا الجسم.

وتختلف نوع الاستجابة لهورمون معين بالنسبة للانسجة المختلفة، فمثلاً، هورمون الكورتيسول يحفز تحطيم البروتينات في العضلات، بينما ينشط تخليق البروتينات في انسجة الكبد. وبصورة عامة، لاتؤثر الهورمونات على خلايا الغدد التي تخلقها وتفرزها.

وتحتاج بعض الهورمونات الى مشاركة هورمونات اخرى لإداء عملها.

٨- السيطرة على إفراز الهورمونات

تفرز الهورمونات من خلايا الغدد الصماء الى الدم مباشرة لسد حاجة الخلايا وتتأثر عملية الإفراز بعدة عوامل :

أ- الإفراز التعادلي ، تحدده الخلية الهدف للهورمون ، فمثلاً يزداد إفراز الإنسولين من البنكرياس عند إرتفاع مستوى كلوكوز الدم.

وهناك حالات فسلجية معينة تحفز إفراز هورمون معين ، مثلاً الرياضة الإجهاد والنوم تعمل على تحفيز هورمون GRH من تحت المهاد.

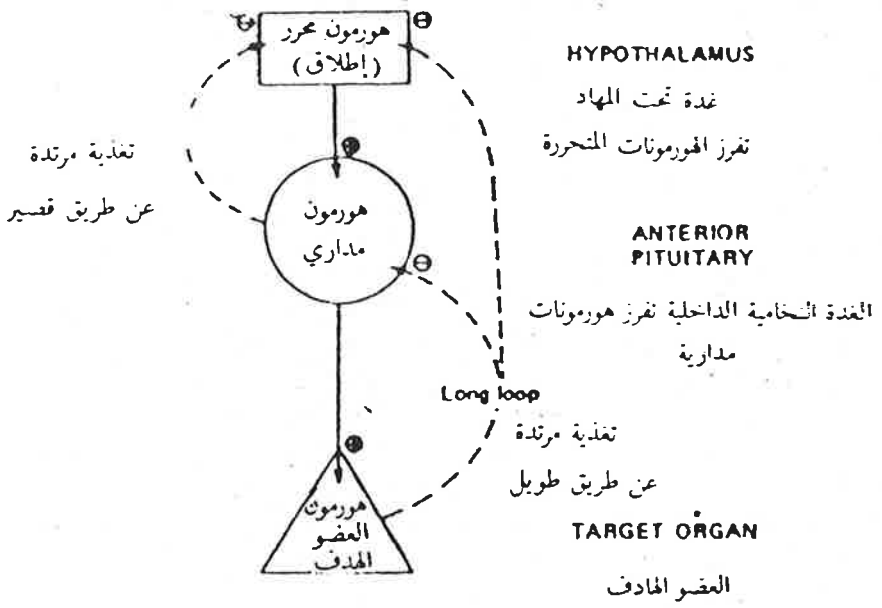
ب- تفرز غدة تحت المهاد hypothalamus ، هورمونات السيطرة الهورمونية منها عوامل إطلاق (تحرير) إفراز الهورمونات النخامية وهي TRH ، GnRH ، CRH ، GRH هرمونات مثبطة إطلاق وهي PIH ، GIH.

ج- تعمل الهورمونات النخامية بدورها كهورمونات مغذية tropic hormnes (تحت سيطرة تحت المهاد) والتي تقوم بشكل مباشر بتحفيز تخليق وكذلك أو، تحرير الهورمونات العاملة.

د- تثبيط الافراز بالتغذية المرتدة : تلعب ألية التغذية المرتدة ، دوراً مهماً في تنظيم تخليق وإفراز الهورمونات من الغدد الصماء بشكل عام. فبعد أن ينجز الهورمون عمله في التفاعلات الأيضية في الخلية ، يجب التخلص منه وكذلك يجب إيقاف تخليق وإفراز المزيد منه من الغدد الصماء ،

تنتظم كمية الهورمون في الدم بوساطة مسار التغذية المرتدة Feedback Inhibition الذي يربط غدة تحت المهاد Hypothalamus بالغدة النخامية pituitary مع النسيج الهادف target tissue ويبين الشكل (15 – 1) نظام التغذية المرتدة. حيث تفرز غدة تحت المهاد هورموناً يدعى هورمون الإطلاق Releasing hormone (أو عامل الإطلاق) الذي ينشط تكوين وطرح هورمون اخر من الغدة النخامية يدعى هورمون التغذية tropic hormone ، وهذا يعمل على تنشيط تكوين هورمون ثالث من العضو الهدف. وفي هذه الحالة تأخذ التغذية المرتدة الإتجاهات الآتية.

1- إذا زادت كمية الهورمون في العضو الهادف فإنه يثبط تكوين وفعل هورمون غدة تحت المهاد. وتأخذ هذه التغذية المرتدة المسار الطويل long loop.



شكل (15 – 1)تنظيم إفراز الهورمونات عن طريق التغذية المرتدة

3 – يتم تثبيط مباشر لهورمون غدة تحت المهاد من قبل هورمون الغدة النخامية فيتخذ المسار القصير short loop .

4 – إذا قلت كمية الهورمون في العضو الهدف ، فإنه يعمل على تنشيط تكوين وطرح هورمون الغدة النخامية ، وهذا بدوره ينشط تكوين وإفراز هورمون العضو الهدف . وهكذا يتم التنشيط والتثبيط حسب حاجة النسيج الهدف للهورمون . وينطبق هذا النوع من التنظيم على كثير من الهورمونات ، مثل هورمونات القشرة الأدرينالية Adrenal cortex وهورمونات الغدة الدرقية Thyroid hormones والهورمونات الذكرية والانثوية .

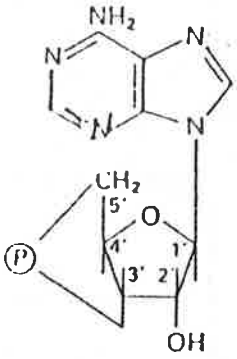
الأليات العامة لعمل الهورمونات General mechanism of hormone action

تقسم الهورمونات استناداً الى طبيعة الألية الجزيئية ، التي بواسطتها تؤثر على الأنسجة المستهدفة الى قسمين

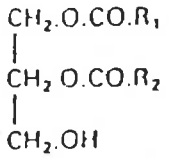
(أ) هورمونات تؤثر على سطوح الخلايا للنسيج المستهدف ويتوسط عملها ثلاثة انواع من الأنزيمات

1 – أدينيل سايكليز adenyl cyclase 2 – فوسفو لايبيس phospholipase – و

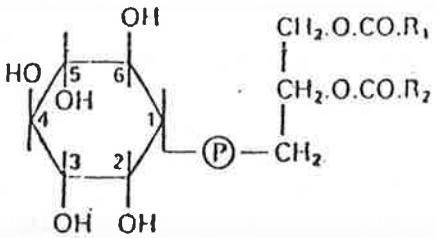
كلاً منها رسول ثاني Second messenger بعد الرسول الاول ، الهورمون . شكل (2 – 15).



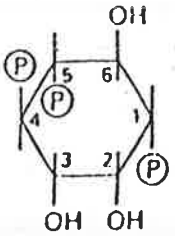
Adenosine-3',5'-cyclic monophosphate الحلقي AMP*



داي أسايل كليسيرول (DG)



Phosphatidylinositol (PI)
فوسفاتيدايل – إينوسيتول



Inositol-1,4,5-*tris* phosphate (IP_3) *
• إينوسيتول – 1 ، 4 ، 5 – ترِز فوسفات* (TP_3).

الشكل (2 – 15) البناء التركيبي لاهم المركبات التي تعمل كرسول ثاني

وهذه الرسل الثانوية الثلاث هي ، أدينوسين – 3 – 5 – – مونو فوسفات حلقي cyclic monophosphate – 3 – 5 – Adenosine (cAMP) ؛ داي كليسيرول Diglycerol (DG)+ و إينيسيتول – 1 ، 4 ، 5 – تريزفوسفات (IP_3) ، trisphosphate و 5 – ، 4 ، 1 – Inisitol المشتق من المركب فوسفاتيدايل إينيسيتول phosphatidylinisitol (PI] وتعمل بهذه الألية معظم الهورمونات البيبتيدية والبروتينية وهورمونات وكاتيكول أمين.

مفعول الهورمون على أنزيم أدينايل سايكليس

Adenyl cyclase and hormon action

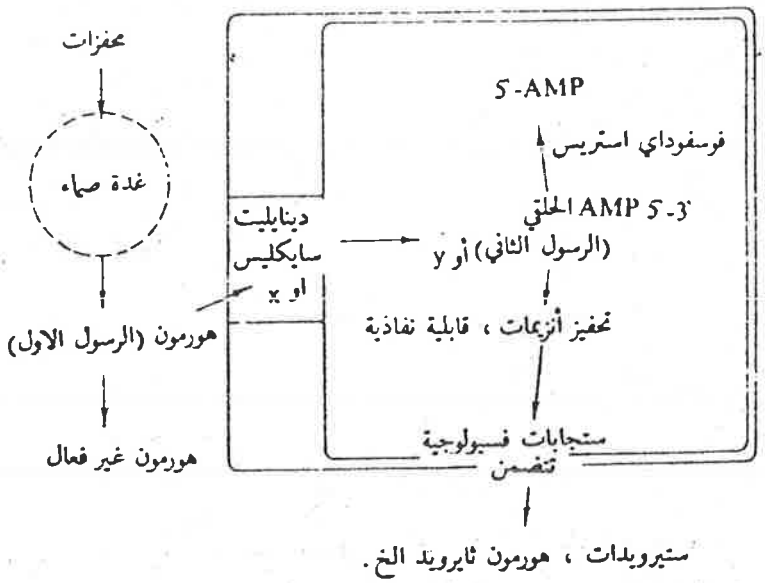
إن المركب – 3` – 5` – AMP الحلقي (3` – 5` – ادينوسين مونوفوسفات حلقي cyclic adenosonine monophosphate – 5 – 3 موجود في جميع خلايا الانسجة وان تركيزه داخل الخلية يتأثر بتغير الظروف البيئية ويتكون الـ AMP الحلقي من المركب ATP بفعل الانزيم اديناليت سايكليس adenylate cyclase كما يهدم بفعل انزيم فوسفوداي استريس phosphodiesterase (انظر الفصل 8 شكل 7.8).

يتمكن الهورمون من تأثيره بوساطة الارتباط بالموقع المعين للمستجيب في غشاء البلازما ثم تحفيز الانزيم اديناليت سايكليس المرتبط ايضاً بغشاء البلازما للخلية المستهدفة. ويعمل الـ AMP الحلقي الناتج على تنشيط عدد من الانزيمات التي تسمى بروتين كينيس protein kinases وهذه بدورها تحفز عملية فسفرة العديد من الانزيمات التي تدخل في عمليات الايض. وعملية الفسفرة هذه قد تحول الانزيمات المعينة الى الشكل الفعال او الى الشكل غير الفعال اللازم وهكذا فان AMP الحلقي (cAMP) يعمل كرسول ثان Second messenger او كمنظم داخلي خلوي intracellular modulator للمنظم الخلوي الخارجي الهورمون او الرسول الاول ، first messenger .

وبالاضافة لعمل AMP الحلقي كوسيط للهورمون. فلقد تبين ان له تأثيراً في سلوك الخلايا من نواح لاتشارك فيها هورمونات مثل انقسام الخلايا وتميزها عن بعض والتصاقها ببعض وكذلك في حركة الخلايا.

ان التركيز الطبيعي لل AMP الحلقي في الانسجة هو $10^{-6} - M10^{-7}$. غير انه في غضون ثوان بعد التحفيز الهورموني يزداد مستواه عدة اضعاف. فهو بهذا يعمل على تكبير اشارة الهورمون. وهكذا فإن فرضية الرسول (الساعي) الثاني التي وضعت من قبل سوذارلاند ومساعديه Sutherland et al والتي منح على أثرها جائزة نوبل عام 1971 ، تشير الى ان الهورمون يعد الرسول (الساعي) الاول حيث يطرق غشاء الخلية المستهدفة وبالذات نظام الاديناليت سايكليس adenylate cyclase system وهو النظام الانزيمي المسؤول عن تكوين AMP الحلقي. ونتيجة للتداخل بين الهورمون والجزء المستقبل. فان نشاط انزيم اديناليت سايكليس يزداد مما يؤدي الى زيادة تكوين الـ AMP الحلقي داخل الخلية. وهكذا فان المعلومات الاصلية الموجودة في الهورمون تنقل الى داخل الخلية عن

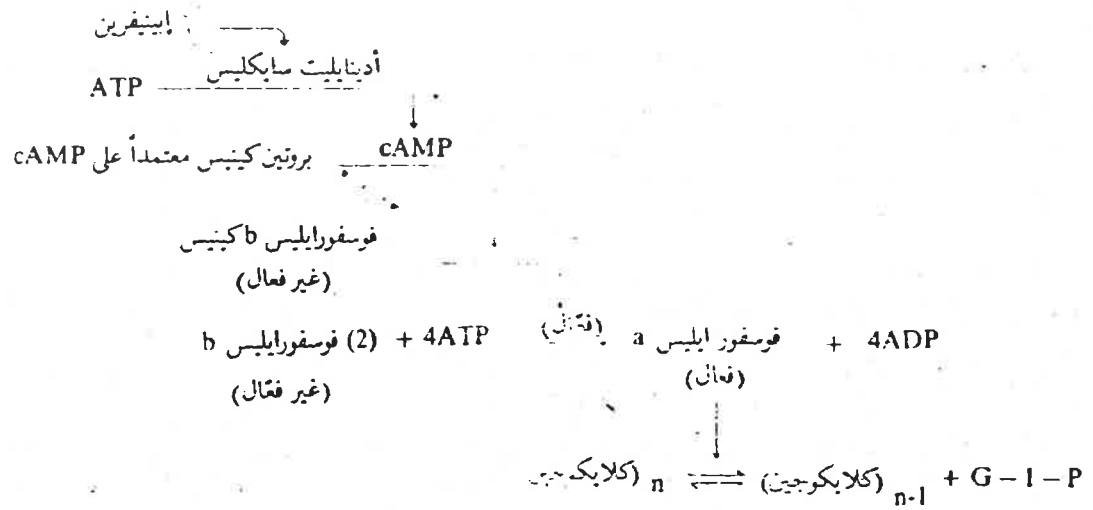
الصفات او الافعال الحيوية للخلية وهكذا تظهر الصفة الخاصة للهورمون. (انظر شكل 15 – 3).



شكل (15 – 3) رسم تخطيطي لفرضية الرسول (الساعي) الثاني

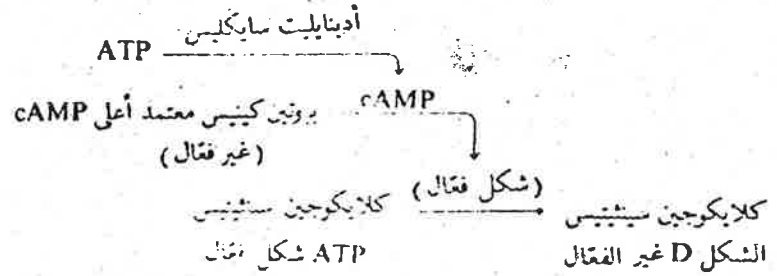
ان فسفرة الانزيم كلايكوجين فوسفورايليس glycogen phosphorylase والأنزيم كلايكوجين سينثيتيس glycogen synthetase في كل من عملية تحلل الكلايكوجين وتكوين الكلايكوجين على التوالي والواقعة تحت تأثير الكلوكاكون او الابينيفرين. هي خير امثلة توضح هذه الآليات.

في عملية تحويل الكلايكوجين الموجود في الكبد والعضلة الى سكر الكلوكوز (انظر الفصل 11) كأستجابة الى حافز عصبي معين. فان هورمون ابينفرين (ادرينالين) يحفز انزيم اديناليت سايكليس (المرتبط بقوة بالغشاء الخلوي) لانتاج AMP الحلقي. الذي بدوره يحفز انزيم بروتين كينيس المعتمد عليه cAMP – dependent protein kinase. وهذا بدوره ايضاً يحفز فسفرة انزيم فوسفورايليس b كينيس phosphorylase b kinase الذي يعمل على تحويل فوسفورايليس b (phosphorylase b.)غير الفعال الى فوسفورايليس a (phosphorylase a) الفعال. حيث يعمل هذا الانزيم الاخير على تحفيز عملية تحلل الكلايكوجين انظر شكل (15 – 4) و (15 – 6).



شكل (15 – 4) العوامل المنظمة لتنشيط انزيم كلايكوجين فوسفورايليس

وفي عملية تكوين (توليد) الكلايكوجين فان انزيم بروتين كينيس المعتمد على cAMP. نفسه يحفز فسفرة انزيم كلايكوجين سنثيتيس glycogen synthetase مما يؤدي لابطاله (انظر شكل 15 – 5). وحيث ان سرعتي فسفرة انزيم فوسفورايليس كينيس وفسفرة كلايكوجين سينثيتيس تكونان متوازيتين (متوافقتين) مع سرعتي التنشيط والتثبيط لكلا الانزيمين على التوالي. بهذا فان cAMP المتكون بتحفيز الابينيفرين يزيد سرعة تكسر الكلايكوجين ويقلل سرعة تكون الكلايكوجين بعملية توافقية انظر شكل (15 – 6).



شكل (15 – 5) العوامل المنظمة لفعالية انزيم كلايكوجين سينثيتيس.

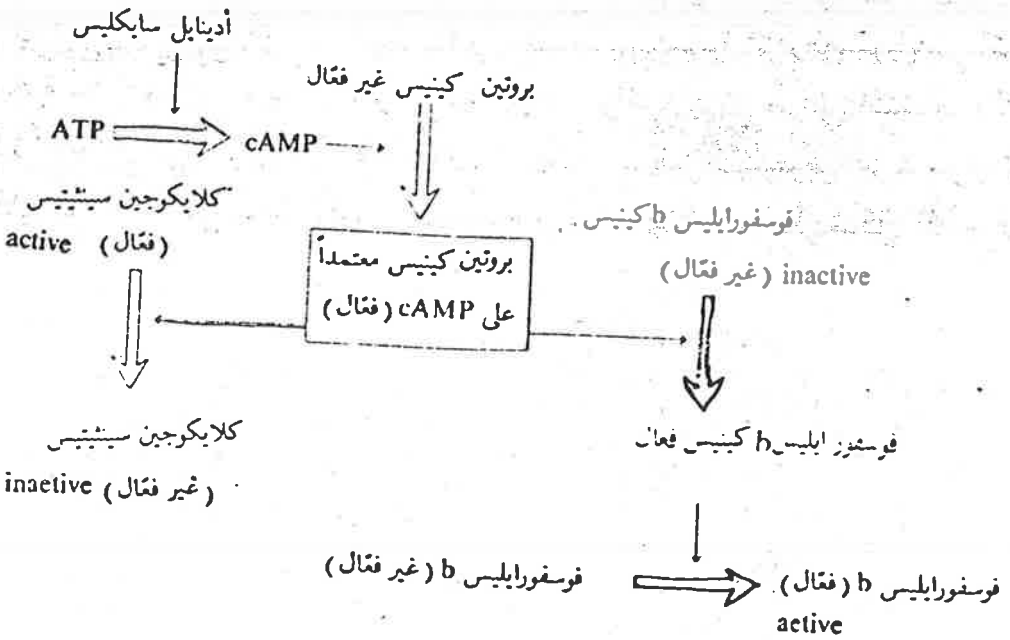
وهناك هورمونات اخرى مثل انسولين. ميلاتونين. كاتيكول امين (adrenergic) catechol amines وبروستا كلاندين (انظر جدول 15 – 1) تعمل بوساطة نقصان تركيز الـ AMP الحلقي وذلك اما عن طريق تنشيط انزيم فوسفوداي استريس او تثبيط فعالية

وبعد اكتشاف وجود انزيمات بروتين كينيس المعتمد على AMP الحلقي cAMP – dependent protein kinases في جميع المملكة الحيوانية ، تبين بان جميع تأثيرات الـ cAMP كرسول ثانٍ في عمل الهورمونات تكون وسيطية عن طريق تنظيم فعالية البروتين كينيس. اما كيفية تنشيط AMP الحلقي لبروتين كينيس فهي كالآتي : ان انزيمات بروتين كينيس تتألف من نوعين من الوحدات الثانوية ، وحدة تنظيمية (R) regulatory unit ووحدة تحفيزية (C) catalytic unit. وعندما يكون الانزيم في حالة غير مفككة (R – C) فهو غير فعال ، إلا انه ، بوجود cAMP ، فإن هذا يتحد مع الوحدة التنظيمية فيتفكك الانزيم ، وبهذا فان الوحدة التحفيزية الحرة تصبح فعالة ومستقلة عن cAMP ؛

$$R-C+cAMP \rightleftharpoons R-cAMP + C$$

بروتين كينيس غير فعال — بروتين كينيس فعال

ان الوحدتين الثانويتين للانزيم يمكن ان يعاد إرتباطهما ثانية.



شكل (15 – 6) العلاقة التنظيمية بين الانزيمات الايضية للكلايكوجين

كوانوسين -3`-5`- مونوفوسفات الحلقي

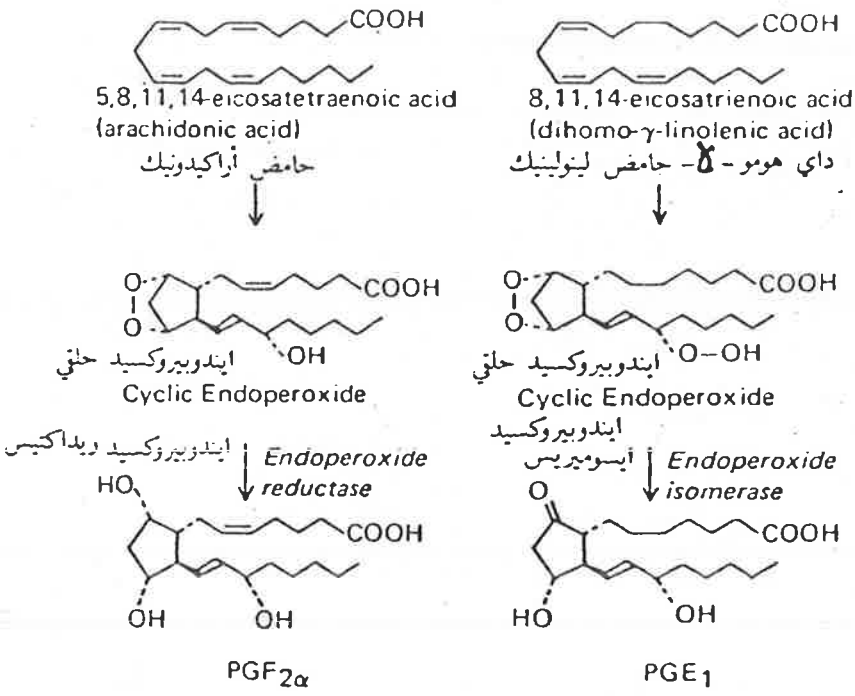
Cyclic guanosine- 3`- 5` monophosphate (c GMP)

يعمل الـ GMP الحلقي كرسول (ساع) ثانٍ بصورة مشابهة لعمل الـ c AMP (أنظر الفصل 8)، ولقد تبين فيما بعد أن GMP الحلقي موجود في جميع الأنسجة الحيوانية ولكن بتركيز أقل مما هو عليه في الـ c AMP للخلية نفسها. ويتكون الـ cAMP الحلقي من الـ GTP بوساطة أنزيم كوانايليت سايكليس guanylate cyclase بتفاعل مشابه للأدينايليت سايكليس. كما أنه يتحلل الى GMP-5` بفعل أنزيم فوسفوداي استريس (الموجود باشكال متعددة). ولقد وجد بأن هورمون الانسولين يعمل على زيادة مستوى cGMP وحيث أن الـ GMP الحلقي يمكنه تحفيز عملية تحلل الـ AMP الحلقي بوساطة أنزيم فوسفوداي استريس، لذا فإن الـ c GMP قد يكون الواسطة التي يحفز بها الأنسولين أنزيم فوسفوداي استريس وبهذا فإن الـ GMP الحلقي قد يعمل كرسولٍ ثانٍ آخر في نقل بعض تأثيرات الهورمون.

بروستا كلاندينس و AMP الحلقي

Prostaglandins and cAMP

بروستا كلاندينس عائلة الأحماض الدهنية ذات 20 كاربون المحتوية على حلقة خماسية، وهي مشتقة من الأحماض الدهنية غير المشبعة (الفصل 4 شكل 4-2 وشكل 5-15). ونظراً لعمل مركبات بروستا كلاندينس ضمن الخلية المنتجة لها لذا فإن هذه المركبات ليست هورمونات حقيقية لكنها تتوسط عمل الأنزيمات وبهذا فهي تعمل كرسولٍ ثانٍ بعد الهورمون الأول. ويتضمن عمل مركبات بروستا كلاندين في تغير مستويات النيوكليوتيدات الحلقية، فالمركب بروستا كلاندين E_1 (PGE_1) يقاوم الزيادة في مستويات الـ AMP الحلقي المسبب بفعل الهورمونات المحللة للدهون في الخلايا الدهنية. فإذا اثبط تكوين بروستا كلاندين في الخلايا الدهنية فإن هذا يؤدي الى زيادة مستوى الـ c AMP وتشترك مركبات بروستا كلاندين مع هورمونات الكاتيكول أمين في صفة واحدة وهي القابلية على زيادة مستوى الـ AMP الحلقي في بعض الخلايا وخفضه في خلايا أخرى. ويبين الشكل (15-7) آلية التكوين الحياتي لمركبات بروستا كلاندين.



شكل (15-7) آلية التكوين الحياتي لمركبات بروستاكلاندين PGE1.PGF2

2 – مفعول الهورمون على أنزيم فوسفولايبيس C

Phospholipase C and hormon action

تعمل عدة هورمونات (الثايروتروبين TRH والفاسوبريسين وعوامل النمو) على تنشيط أنزيم فوسفولايبيس C ، الذي يحفز تحرير ثنائي أسايل كليسيرول (DG) و إينيسيتول ثلاثي فوسفات IP_3 (انظر شكل 15-2) من المركب فوسفاتيدايل إينيسيتول ثنائي فوسفات (PIP_2).

$$PIP_2 \xrightarrow[\text{phospholipase C}]{\text{فوسفولايبيس C}} DG + IP_3$$

تعمل المركبات IP_3 و DG كمراسلات ثانوية داخل الخلية يتم مفعول الهورمون بثلاث خطوات :

أ – إرتباط الهورمون (H) مع مستقبله R على سطح غشاء الخلية ، حيث تنتقل الإشارة الى الأنزيم فوسفولايبيس C ، ويظهر أنها تنتقل بنظام نيوكليوتيدي يدعىٰ NP مشابه لنظام أنزيم أدينايل سايكليس .

جـ - يقوم IP_3 بتحفيز تحرير ايونات الكالسيوم Ca^{++} وخاصة من الشبكة الإندوبلازمية ، حيث يزداد تركيز الكالسيوم الحر عشرة مرات في داخل سايتوبلازم الخلية (يبلغ تركيز أيونات الكالسيوم في داخل الخلية غير المحفزة 0.1 ميكرو مول / لتر ، أما تركيز أيونات الكالسيوم خارج الخلية حوالي 1.0 ملي مول / لتر) .

تعمل أيونات الكالسيوم على تنشيط عدة أنزيمات مثل فوسفولايبيس A_2 ، Phospholipase A_2 ، الذي يقوم بتحرير حامض أراكيدونك من الدهون الفوسفورية ، حيث يخلق منه كثير من مركبات بروستا كلاندين (انظر الفصل 4) .

كذلك يؤثر تركيز أيونات الكالسيوم على تنشيط عدد من أنزيمات بروتين كينيس عن طريق برتين الكالموديولين Calmodulin (حيث أن إرتباط الكالسيوم بالكالموديولين يسبب له تغير شكلي يمنحه تنشيط أنزيمات بروتين كينيس ، أدينااليت سايكليس ، سايكليك نيوكليوتيد فوسفوداي استريس وكذلك Ca^{2+} – ATP ase .

أما ثنائي اسايل كليسيرول (DG) فإنه يزيد نشاط أنزيم بروتين كينيس وإلفته لأيونات الكالسيوم وبالتالي يكون مفعول الهورمون الغير المباشر على فسفرة البروتينات والأنزيمات والتي تعمل على تغيير أيض الخلية إضافة الى ذلك تحث نسبة دخول ايونات الصوديوم وزيادة خروج أيونات الهيدروجين من الخلية (زيادة أيونات الصوديوم وخفض الـ pH داخل الخلية) وهذا بدوره يؤثر على فعاليات كثير من الأنزيمات .

3 – مفعول الهورمون على أنزيم تايروسين كينيس
Tyrosine Kinase and hormone action

يوجد هذا الأنزيم في جدار الخلية وهو يعمل على تحفيز فسفرة وحدة الحامض الأميني تايروسين في البروتينات .

$$\text{Tyrosyl- Protein} \xrightarrow[\text{Tyrosine kinuse}\ \text{تايروسين كينيس}]{\text{ATP} \quad \text{ADP}} \text{Phosphoryltyrosyl- protein}$$

ومن الملاحظ أن عملية الفسفرة هنا تتم على مجموعة الـ OH ألفينولية لوحدة التايروسين ، بينما تتم عمليات الفسفرة السابقة على مجموعة الـ OH لوحدة السيرين و [illegible] هذا النوع من الفسفرة هما هورمون

يتألف معقد مستقبل الهورمون – تايروسين كينيس من بروتين سكري يحتوي على ثلاث وحدات ، إثنتين منها تدعى ألفا و إثنتين منها تدعى بيتا . يرتبط الأنسولين بوحدتي ألفا والذي بدوره يحفز أنزيم تايروسين كينيس المرتبط بأسفل وحدتي بيتا داخل سايتوبلازم الخلية ، حيث يعمل الأخير على فسفرة بروتينات عديدة .

يسيطر الأنسولين على أيض الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية ؛ ويزيد من تخليق البروتينات في بعض الخلايا . كما يعمل الأنسولين على تغيير تفاذية الأغشية الخلوية لكثير من الأنسجة ، ويحفز عبور السكريات (مثل الكلوكوز والكالاكتوز) وبعض الأحماض الأمينية (مثل ألانين) الى داخل الأنسجة .

(ب)– هورمونات تدخل النسيج المستهدف وتؤثر على سرعات تكوين بروتينات معينة ، هورمونات الستيرويد وهورمونات الثايرويد .

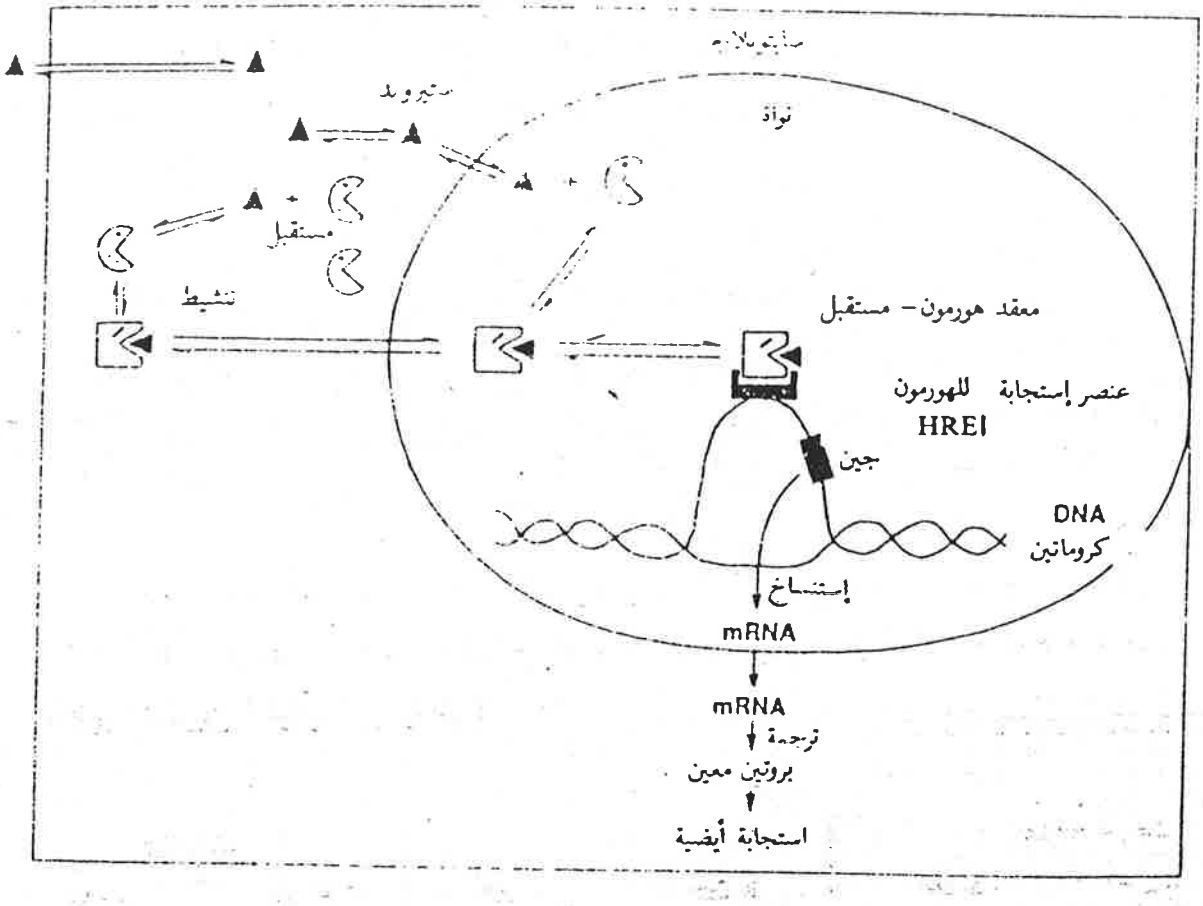
إن الآلية الرئيسة الثانية لعمل الهورمونات والتي تتضمن هورمونات الستيرويد هي كالآتي :

تدور هورمونات الستيرويد في الدم وهي متصلة ببروتين معين يعمل ناقلاً لها ، ومنه تتحرر عند إعتراضها غشاء البلازما ، داخلة الى سايتوبلازم الخلية بوساطة الإنتشار ، حيث تتصل هناك بناقل بروتيني معين آخر Cytoplasmic protein carrier (مستقبل) ، مسبباً له تغييراً في الهيئة المجسامية ، ويتكون المعقد هورمون – مستقبل الذي يخترق النواة ، ويرتبط بمنطقة معينة من الكروماتين Chromatin تسمى عنصر استجابة الهورمون Hormone response element (HRE) ، حيث يعمل تاثيره عن طريق تنظيم (تعديل) سرعة الإستنساخ Transcription للجينات المعينة في نوى الخلايا المستهدفة ؛ شكل (15-8) .

إن بعض الهورمونات الستيرويدية مثل استروجين وكلوكوكوتيكويد (انظر جدول 15 – 1) يمكنها تحفيز عملية تكاثر وتفاضل الخلايا وبهذا فان فعاليات حياتية مختلفة تتغير توافقياً كي تحدث التغيرات الفسيولوجية . ومن سلسلة الأحداث التي تحصل في النواة خلال الساعة الاولى بعد المعاملة بهورمون استروجين مثلا هي :

1 – زيادة استيعاب النواة للمركبات الوسطية precursor للـ RNA .

2 – زيادة سرعة تكوين الأصناف الرئيسة الثلاثة للـ RNA. tRNA. rRND (mRNA) .



شكل (15-8) آلية عمل الهورمون الذي يرتبط بالمستقبل داخل الخلية

3- زيادة تكوين بروتينات الكروموسوم الغير الهيستونية nonhistone chromosomal proteins.

4- زيادة فعالية هيكل الكروماتين chromatin.

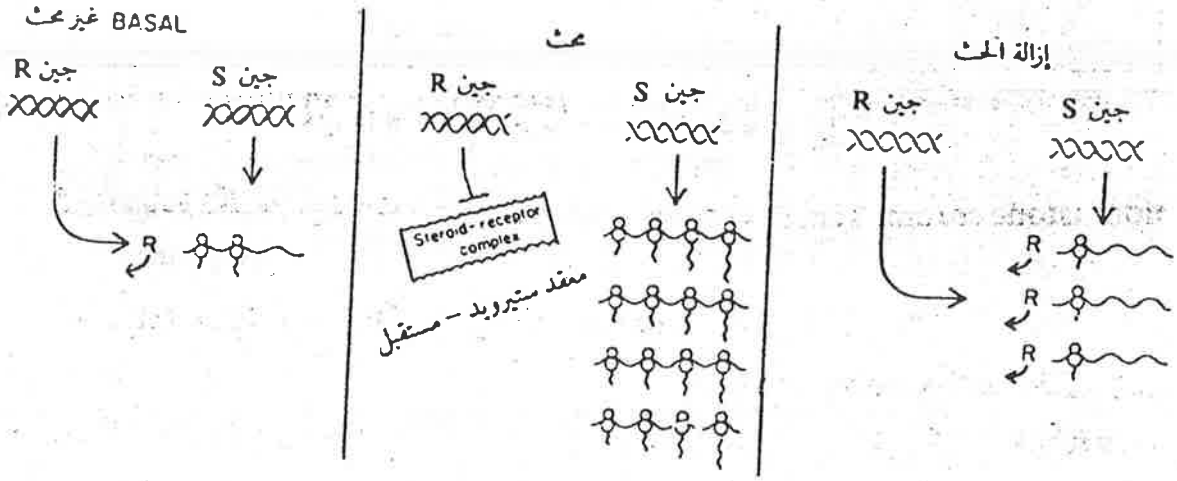
5- زيادة فعالية كل من أنزيم RNA بوليميريس I (RNA polymerase I) الذي يحفز تكوين rRNA وكذلك زيادة فعالية RNA بوليميريس II الذي يحفز تكوين mRNA.

ومن التفسيرات المهمة التي تبين كيف أن هورمونات الستيرويد تولد التغيرات الكمية في سرعة تكوين الـ RNA هي مايأتي :

أن بروتينات الهيستون تقلل نشاط هيكل الكروماتين في تكوين الـ RNA. غير أن البروتينات غير الهيستونية تقاوم هذا النشاط وبناء على الدراسات التي قام بها العالم تينك Teng وجماعته عام 1969. فقد أفترض أن هورمونات استروجينس تحفز تكوين البروتينات غير الهيستونية. وهذه ترتبط بالهيستونات فتزداد عملية استنساخ الكروماتين.

ولقد وجد أرناود Arnaaud وجماعته عام 1971 بأن المعقد استرادايول – بروتين estradiol protein complex المنقى جزئياً بعد أن تحصل له عملية فسفرة فانه ينشط أنزيم RNA بوليميريس.

وبناءاً على الدراسات التي أجريت فيما بعد. فقد أفترض بأن هورمونات الستيرويد تحدث تغيرات في سرعة تكوين بروتينات معينة بوساطة مع هدم الـ mRNA المعين التي تعقب الاستنساخ. post tranceriptional degradation وهذا يعني أن هناك كابت repressor للخطوات التي تعقب الأستنساخ post transcriptional repressor (انظر الفصل 13 – 14) وانه يثبط عملية ترجمة الـ mRNA وينشط عملية هدم الـ mRNA. وان معقد هورمون – مستقبل (هورمون – بروتين) يقاوم Antagonized الكابت. وان هذا المعقد لم يكن قد صنع خلال الأطوار غير المحثة في دورة حياة الخلية (انظر شكل 15 – 9 وكذلك فصل 14، استنساخ الـ DNA والتكوين الحياتي للـ RNA وكذلك تنظيم التكوين الحياتي للبروتينات).



شكل (15 – 9) تنظيم الخطوات التي تعقب الأستنساخ في تعبير expression الجين المعين. حيث يبين هذا الشكل ثلاث حالات لنموذج السيطرة على الخطوات التي تعقب الأستنساخ بفعل المورمون. الحالة غير المحثة (الأساسية basal) توضح اثنين من الجينات. الجين التركيبي S والجين التنظيمي (المنظم) structural and regulatory gene R حيث يعمل كل منها حسب وظيفته. فالجين التركيبي يؤدي الى أنتاج الـ mRNA للأنزيم المحث inducible ezyme. والجين المنظم يؤدي الى انتاج كابت repressor (R) الذي يعمل على سد (أغلاق) عملية ترجمة الـ mRNA وكذلك يعمل على هدم الـ mRNA. وفي الحالة المستحثة. فأن هورمون الستيرويد المضاف يرتبط مع المستقبل المعين. وأن معقد ستيرويد – مستقبل يعمل على أغلاق تعبير (expression) الجين التنظيمي أو أغلاق عمل ناتج الجين التنظيمي R. ان هذا يسمح بتراكم الـ mRNA المكون بوساطة الجين التركيبي وبالتالي سرعة ترجمة الـ mRNA وأخيراً فأن الـ mRNA المكبوت بهدم وبهذا يصبح تركيزه مساوياً لما عليه في الحالة غير المستحثة (الأساسية).

وقد تعمل هورمونات الثايروید (الدرقية) انظر جدول (15 – 1) بطريقة مماثلة فلقد تبين بان هذه الهورمونات تعمل على زيادة سرعة تكوين الـ RNA وتحفيز أنزيم RNA – بوليميريس.

Hypothalamus hormones

هورمونات غدة تحت المهاد

تقع غدة تحت المهاد في أسفل الدماغ وتفرز تسعاً من الهورمونات التي تعمل على تنظيم إفراز هورمونات الغدة النخامية pituitary gland ، والتي تقع بجانب غدة تحت المهاد. ويطلق على الهورمونات التسع لغدة تحت المهاد بعوامل الإطلاق Releasing facter ، وهي عبارة عن بيبتيدات صغيرة (جدول 15 – 3) يتم تكوينها في مجمعات خلايا عصبية في غدة تحت المهاد وتفرز عند الحاجة عن طريق الساق الذي يربط غدة تحت المهاد بالغدة النخامية عن طريق الدم. وعند ملامسة الهورمون لمستقبلات متخصصة على جدار الغدد النخامية ، يُفرز الهورمون المطلوب من الغدة النخامية ، حسب نظام AMP الحلقي الذي يعمل كرسول ثان. مثلاً العامل المحرر لميلانوتروبين (melanotropin releasing MRF factor. والعامل المحبط لميلانوتروبين melanotropin – inhiditing fator (MIF) يعملا على التوالي كمحفز ومثبط لتحرير الهورمون المحفز للخلية السحامية melanocyte – stimulating hormone (MSH). ومن الممكن ان يكون هناك عوامل تحرير واحباط لكل من هورمونات الغدة النخامية.ان افراز الهورمونات (التي تكون وظيفتها الأساسية هي تحفيز افراز هورمونات اخرى(من الغدد الصماء trophic hormones) بوساطة الفص الامامي للغدة النخامية ينظم ايضاً بوساطة آلية التغذية المرتدة السالبة negative feedback control (انظر الفصل 6). حيث ان الافراز المعين للعضو المستهدف يعمل كمؤثر سالب للهورمون المنظم. مثلاً افراز الـ ACTH بوساطة الفص الأمامي للغدة النخامية يقلل او ينعدم بوساطة تركيز (مستوى) عال من الكورتيسول الذي يفرز من القشرة الكظرية (انظر جدول 15 – 1).

ان هورمونات اوكسيتوسين وفاسوبريسين (انظر شكل 5 – 13) تتكون في القسم تحت المهاد للدماغ وترتبط مع مواد بروتينية تسمى نيوروفايسينس neurophysins. وهذه تنتقل عبر الالياف العصبية الى الفص الخلفي للغدة النخامية حيث تخزن هناك بانتظار تحررها.

جدول (15 -- 3) هورمونات الغدة النخامية وعوامل الغدة تحت المهاد المنظمة

الهورمون المفرز	العوامل المنظمة له	الطبيعة الكيمياوية للمنظم
هورمون النمو (GH) Growth hormone	هورمون مثبط لـ GH GH inhibiting hormone (GIH)	متعدد ببتيد
سوماتوتروبين (STH somatropin)	هورمون محرر لـ GH GH releasing hormone (GRH)	
	سوماتوستاتين (Somatostatin)	
بروﻻكتين prolactin	عامل محرر- بروﻻكتين (PRF) Prolactin release factor	
	عامل مثبط - بروﻻكتين (PIF) Prolactin inhibitory factor	
هورمون محفز- الدرقية (TSH) Thyroid stimulating hormone (ثايروتروبين thyrotropin)	هورمون محرر- ثايروتروبين (TRH) Thyrotropin release hormone	ببتيد ثلاثي
الهورمون المنبه للخلايا البينية Luteinizing hormone (LH)	هورمون (LHRH) محرر- LH LH releasing hormone	متعدد ببتيد
الهورمون المنبه للجريب (FSH) Follicle stimulating hormone	ويحرر LHRH هورمون الـ (FSH) ايضاً	
هورمون ادرينوكورتيكوتروبيك Adrenocorticotropic hormonel ACTH	عامل محرر- كورتيكوتروبين Corticotropin relasing factor	
هورمون محفز الخلية السخامية Melanocyte stimulating ating hormone	عامل مثبط - ميلانوتروبين Melanotropin inhibiting factor (MIF)	ببتيد ثلاثي
	عامل محرر - ميلانوتروبين Melanotropin releasing	ببتيد خماسي

ب – هرومونات منيرالوكورتيكويد Mineralocorticoids

واهم هذه الهورمونات تأثيراً هو هورمون الالدوستيرون aldosterone الذي يعيد من امتصاص ايون الصوديوم وتحفيز طرح ايونات البوتاسيوم والهيدروجين في الانابيب الكلوية .

جـ – هورمونات أندروجين Androgens :

تفرز القشرة الادرينالية هورمونات الاندروجين ، واكثرها اهمية هو هورمون التيستوسترون testosterone .

هورمونات لب الادرينال Adrenal medulla hormones

تفرز غدة لب الادرينال هورمونات كاتيكول أمين Catecholamines ، وتشمل ثلاثة هورمونات ، وهي الأدرينالين adrenalin والنورادرينالين noradrenalin والدوپامين dopamin.وهي الهورمونات التي تستجيب للقتال او الهروب fight or flight response . ويمكن توضيح تكوين هذه الهورمونات الثلاثة بالمسار الآتي (الشكل 12 – 15) .

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمونات الكاتيكول امين :

تؤدي هورمونات الأدرينالين والنورادرينالين والدوبامين الوظائف الحياتية والفسلجية في الانسجة المختلفة على النحو الآتي :

1 – تزيد من انسيابية الدم ، كما تزيد من ايض الكلوكوز في الدماغ .

2 – تزيد من معدل قوة تقلص العضلات القلبية .

3 – تزيد من تجهيز الاوكسجين وتوسع القصبات الرئوية .

4 – تزيد من تحول الكلايكوجين الى سكر الكلوكوز glycogenolysis في العضلات .

5 – تزيد من تكوين سكر الكلوكوز في الكبد gluconeogenesis .

6 – تزيد من تحلل دهون ثلاثي اسيل الكليسرول بعملية اللايپولسز lipolysis في الانسجة الدهنية،منتجة الاحماض الدهنية والكليسرول .

7 – تخفض من سريان الدم الى الجلد .

8 – تزيد من تحلل البروتينات Proteolysis في الانسجة اللمفاوية .

الوظائف الحياتية والفسلجية للهورمون

ينشط هذا الهرمون عملية الرضاعة في اللبائن ، فيعمل على انتاج الحليب من الغدة اللبنية . كما يحفز على تكوين نوعين من البروتينات . الاول هو انزيم يوريدين داي فوسفو كالاكتو- سايل- ترانستفيريس Uridine diphospho galactosyl transferase المسؤول عن تكوين سكر اللاكتوز. والبروتين الثاني هو الفا- لاكت البومين α- lact albumin الذي يحسن من نوعية الانزيم الاول لتحويل الكلوكوز الى كلاكتوز.

(3) الهورمونات الجنسية Gonadotropins

وتشمل اثنين من الهورمونات ، الاول هو الهورمون المحفز للجريب Follicle- Stimulating hormone (ومختصرة FSH) والثاني هورمون الخلايا البينية Luteiniz- ing hormonc (ومختصرة LH). وهي عبارة عن بروتينات تحمل جزءاً من الكربوهيدرات في تركيبها ، وتسمى كلايكوبروتين glycoprotein ويبلغ وزنها الجزيئي 2.5×10^4 دالتون. وهي مسؤولة عن تكوين الخلايا الذكرية والانثوية في الغدد التناسلية Gonads . وظيفة FSH : يعمل هذا الهورمون على نمو المبايض في الانثى وتكوين الحيامن في الذكر.

وظيفة LH : لهذا الهورمون عدة انشطة بالنسبة للانثى ، من ضمنها تنشيط عملية تكوين البويضات وتكوين الجسم الاصفر في المبيض Corpus luteum وتكوين هورمون البروجسترون Progestcron عند الانثى من الكوليستيرول. اما بالنسبة لوظيفة هورمون LH عند الذكر ، فانه يعمل على انتاج الهورمون الذكري تستوسترون testosteron .

(4) ثايروتروبين Thyrotropin

ويسمى ايضاً Thyroid stimulating hormone (ومختصرة TSH) : وهو بروتين يحتوي على جزء كاربوهيدراتي glycoprotein وزنه الجزيئي 3×10^4 دالتون ، ويتحد مع مستقبل غشاء البلازما Plasma membrane receptor فينشط انزيم ادنالیت سایکلیز ، فيعمل هذا الهورمون على توليد AMP الحلقي المسؤول عن فعل الهورمون TSH .

الوظائف الفسلجية والحياتية للهورمون TSH

أ- يعمل على تكوين واطلاق هورمونات الغدة الدرقية وهما T_3 و T_4 . وكذلك السيطرة على تركيز الايوديد iodide ، وتحويله الى مركب عضوي باتحاده مع الثايروكلوبيولين thyroglobulin ثم بعد ذلك تحلله.

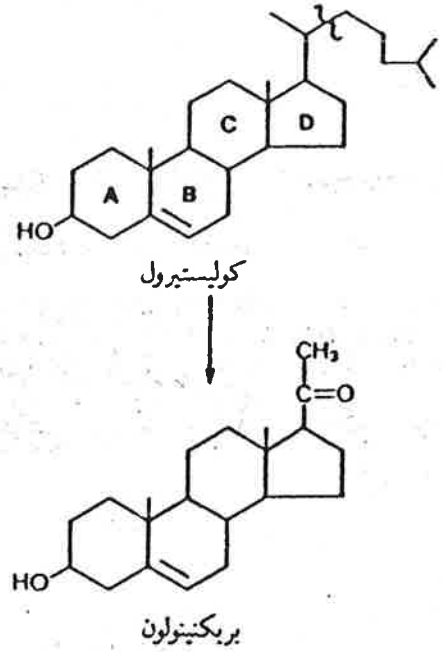
ب – يزيد من تركيز وتكوين البروتين والدهون المفسفرة والاحماض النووية .
جـ – يحلل الدهون Lipolysis المتعادلة في الانسجة الدهنية .

(5) أدرينوكورتيكوتروبيك Adrenocorticotropic hormone ومختصرها ACTH

وهو عبارة عن سلسلة منفردة من متعدد الببتيد يتكون من 39 من الاحماض الامينية . ويعمل على نمو ووظيفة القشرة الادرينالية Adrenal cortex.

الوظائف الحياتية والفسلجية للهورمون

أ– يعمل على زيادة واطلاق هورمونات الستيرويد Steroid hormones من القشرة الادرينالية ، وذلك عن طريق تحويل الكولستيرول الى پريكنينولون Pregnen-olone كما في المعادلة :



كوليستيرول

پريكنينولون

ويعد المركب پريكنينولون Pregnenolone مولداً لجميع هورمونات الستيرويد .
ب– يعمل على نمو القشرة الادرينالية ، وذلك بزيادة تكوين البروتين .
جـ – يحلل الدهون المتعادلة lipolysis في الانسجة الدهنية عن طريق تنشيط اديناليت سايكليس وتوليد AMP الحلقي الذي ينشط پروتين كاينيز الذي ينشط بدوره انزيم – اللايپيز lipase الذي يعمل على تحلل ثلاثي اسيل الكليسيرول الى احماض دهنية وكليسرول .

د – يحفز اطلاق هورمون الانسولين من غدة البنكرياس . ولو ان هذا التأثير يعد قليلاً نسبياً .

(6) ميلانوتروبين . Melanotropin

ويسمى ايضاً الهورمون المحفز للخلايا السحامية (الصبغية) Melanocyte – Stimulating hormone (ومختصره MSH – β) ، وهو ببتيد صغير يحتوي على 22 من الاحماض الامينية .

الوظائف الحياتية والفسلجية للهورمون

أ – يعمل على تفتيت حبيبات صبغة الميلانين melanin مؤدياً الى تحول بشرة الجسم الى اللون الغامق .

ب – يعمل في الدماغ على تحفيز عملية التذكر memory والتعلم learning .

هورمونات الغدة النخامية الخلفية Posterior Pituitary hormones

تحتوي الغدة النخامية الخلفية على هورمونين ، هما اوكسيتوسين Oxytocin وفاسوبرسين Vasopressin . ويتم تكوين هذين الهورمونين في غدة تحت المهاد hypothalamus ، ثم يتم نقلهما عن طريق الدم الى الغدة النخامية الخلفية ويخزنان فيها . ويتألف كل منهما من تسعة احماض امينية ، سبعة منها تكون متماثلة في كل من الهورمونين (الشكل 5 – 13) .

(1) هورمون اوكسيتوسين Oxytocin

يتألف او سيتوسين من تسعة احماض امينية (الشكل 5 – 13) .

الوظائف الحياتية والفسلجية للهورمون

أ – يعمل على تقلص الرحم، فيعطي للحوامل اثناء الوضع لغرض توسيع الرحم .

ب – اعطاء الحليب من الغدة الحليبية .

جـ – يتحفز افرازه اثناء قيام الوليد بعملية الرضاعة من ثدي الام .

(2) هورمون فاسوبرسين Vasopressin

ويسمى ايضاً antidiuretic hormone (ومختصره ADH) اي ضد تدرر البول.
يحتوي الفاسوبرسين على تسعة احماض امينية (الشكل 5 – 13).

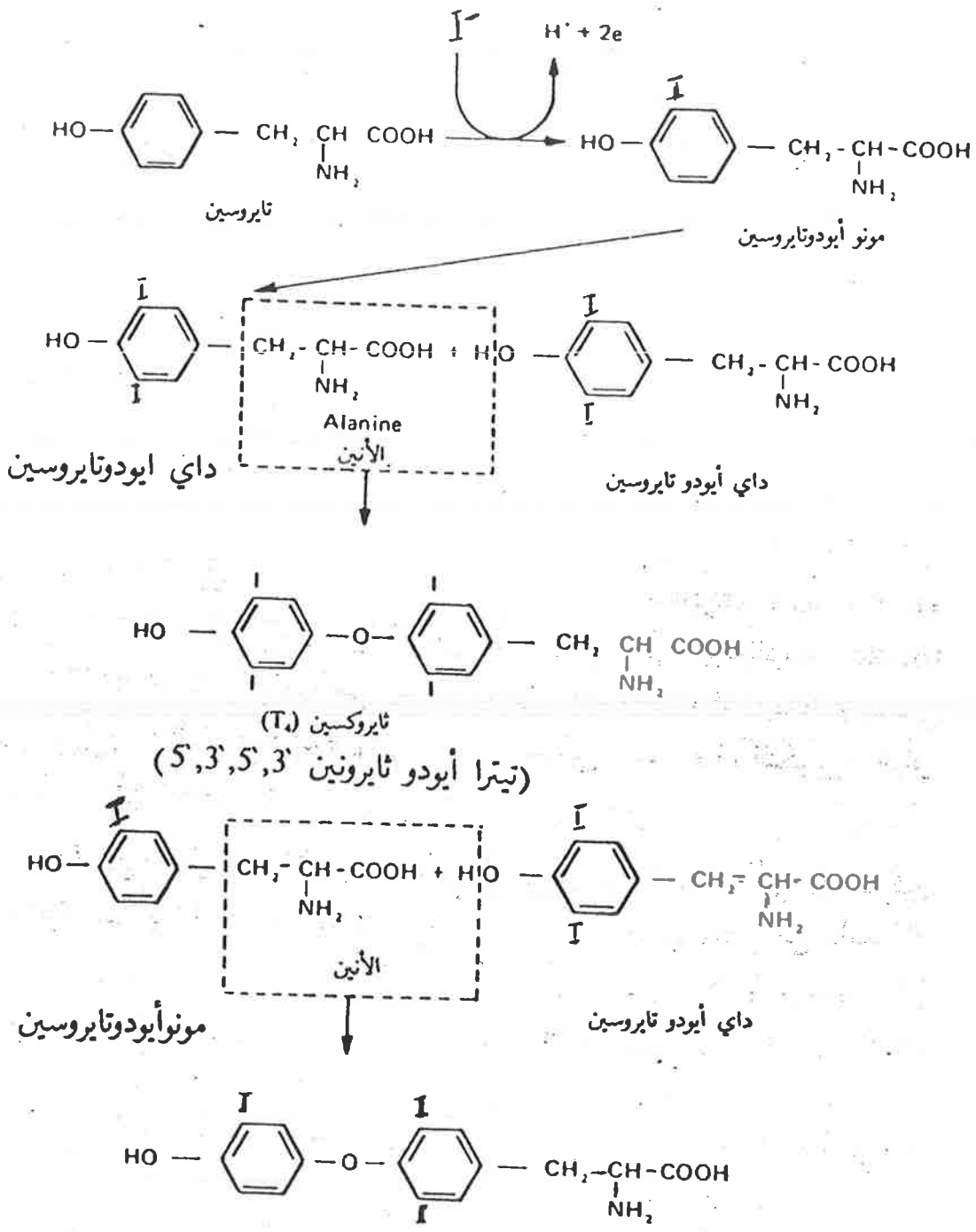
الوظائف الحياتية والفسلجية للفاسوبرسين

أ – يسمح بعبور جزيئات الماء عبر جدار المجاري البولية في الكلية.
ب – اعادة امتصاص الماء اثناء ترشيح البول في الكلية.
جـ – يمنع فقدان الماء بكميات كبيرة مع البول.
د – يزيد من الضغط الازموزي لبلازما الدم.
هـ – يقلل من حجم بلازما الدم، وذلك بامتصاص الماء، ويؤدي بالنتيجة الى التقليل من ضغط الدم.

هورمونات الغدة الدرقية The thyroid hormones

تنتج الغدة الدرقية اثنين من الهورمونات، وهما ثلاثي ايودوثايرونين triiodo thyronine (ومختصرة T_3) ورباعي ايودو ثايرونين tetraiodo thyronine او يسمى ثايروكسين tyhroxine (ومختصرة T_4). ويبين الشكل (15 – 10) التكوين الحياتي لهورمونات الدرقية (الثايرويد).

إن آلية التكوين الحياتي للثايروكسين (T_4) والتي تحصل في الغدة الدرقية على جانب كبير من الاهمية. حيث يدخل عنصر اليود في انتاج هذا الهورمون والذي يمتص من الامعاء الى المجرى الدموي بشكل أيوديد iodide. ويستخلص الأيوديد من البلازما بوساطة خلايا الجريب للغدة الدرقية حيث يتأكسد بوساطة البيروكسيديس الى ايون ايودونيوم iodon-ium (I^+) على الاغلب. وهذا الشكل الفعال لليود يعمل على ايودة iodination متخلفات الثايروسين (انظر الفصل 13) الموجود في البروتين المسمى ثايروكلوبيولين thyroglobulin (وزنه الجزيئي 680000) والذي هو المكون البروتيني الرئيس للغدة الدرقية. وهكذا تصبح الحلقات الفينولية لمتخلفات ثايروسايل متأيدة في موقع واحد أو اثنين. ويعقب هذا حدوث اعادة تنظيم جزيئي يسمح بازدواج (إتحاد) سلسلة جانبية أحادية اليود لمتخلف الثايروسايل مع سلسلة جانبية اخرى ثنائية اليود لمتخلف ثايروسايل آخر. مكونة بهذا تراي ايودوثايرونين Triiodothyronine (T_3) او يتحد إثنان من السلاسل الطرفية لينتج 3, 5, 3, 5 تيترا ايودوثايرونين Letraiodothyronine



شكل (15 – 10) المسارات الالية المقترحة للتكوين الحياتي لهورمونات الدرقية (الثايرويد)

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمونات الغدة الدرقية

أ- تزيد من استهلاك الاوكسجين اثناء العمليات الايضية.

ب- تزيد من تصعيد السكر في الدم، اي تزيد من عملية الكلوكونيوجينيسيس gluconeogenesis.

جـ- تزيد من عملية تكوين البروتين Protein Synthesis.

د- تزيد من فعالية أنزيم كليسرول -3- فوسفيت ديهيدروجنيز glycerol 3-phosphate dehydrogenase في الميتوكوندريا، وهو الانزيم المسؤول عن مكوك نقل الالكترونات من NADH في السايتوبلازم الى المايتوكوندريا. ولذلك فكلما زادت فعالية الانزيم زاد إستهلاك الاوكسجين.

هـ- تزيد من كمية Na^+ / K-ATPase في غلاف البلازما. والنتيجة أنها تؤدي الى زيادة نقل الالكترونات التي تحتاج الى ATP بكثرة. وهذا يؤدي الى زيادة استهلاك الاوكسجين عن طريق الفسفرة التأكسدية.

الامراض الناجمة عن الغدة الدرقية.

هناك ثلاث حالات من امراض الغدة الدرقية وهي:

١- تضخم الغدة الدرقية Simple goiter: أن مرض تضخم الغدة الدرقية ناجم عن قلة انتاج T_3 و T_4. وان سبب هذا المرض يعود الى حالة واحدةاو اكثر من الحالات الآتية:

أ- خلل في عملية نقل ايون اليوريد I.

ب- خلل في عملية ايودة Iodination.

جـ- خلل في عملية ربط اليود بالتايروسين.

د- نقص في انزيم دي أيودينيس deiodinase.

هـ- نقص في كمية ايون اليوديد في الغذاء.

ويعامل الكوتير goiter البسيط بتناول هورمونات الثايرويد.

٢- قصور في نشاط الغدة الدرقية Hypothyrodism ينجم هذا القصور عن مرض الغدة النخامية او غدة تحت المهاد فيتسبب قلة في افراز T_3 و T_4.

ومن اعراض هذا المرض مايأتي:

أ- انخفاض في معدل الايض القياسي Basal Metabolic Rate (ومختصره BMR)، وهو الطاقة اللازمة لصيانة الوظائف الضرورية للحيوان، كالتنفس وتقلصات القلب. ويمكن استخراج قيمة BMR من الطاقة الناتجة من الغذاء المستهلك والمطروح او من الاوكسجين المستهلك.

ب- انخفاض في نبضات القلب.

جـ- الخمول والنعاس المستمر.

د- جفاف الجلد والشعر.

3- افراط نشاط الغدة الدرقية Hyper thyrodism

يعزى هذا المرض الى زيادة في افراز هورمونات T_3 و T_4، والسبب يعود الى زيادة في نشاط مستقبل الـ TSH، فتؤدي الى تضخم الغدة الدرقية وتوليد كميات كبيرة من T_3 و T_4، ومن اعراض المرض مايأتي:

أ- زيادة في معدل الايض القياسي (BMR) Basat Metabolic Rate

ب- زيادة في ضربات القلب.

جـ- الطابع العصبي وعدم القابلية على النوم.

د- فقدان في الوزن.

هورمونات الغدة الادرينالية (الكظرية) Hormones of adrenal gland

توجد الغدة الادرينالية فوق الكلية، وتتكون من جزئين:

1- القشرة الادرينالية Adrenal Cortex، وتنتج ثلاثة انواع من الهورمونات، وهي كلوكوكور تيكويد glucocorticoids و مينيرالو كورتيكويد mineralocorticoids و هورمونات اندروجين السيترويدية androgenic steroid hormones (شكل 15-11).

2- لب الادرينال Adrenal medulla وتطرح هورمونات كايتكول أمين Catecholamines وهي ثلاث هورمونات: الادرينالين Adrenalin ونورادرينالين Noradrenalin ودوپامين Dopamine

القشرة الأدرينالية Adrenat Cortex

وتنتج ثلاثة أنواع من الهورمونات ... glucocortico و mineralocorticoids و androgens . إن المادة الاولية ...rsor ... هذه الانواع الثلاثة من الهورمونات . هي الكولستيرول كما هو مبين في الشكل ... - 11 أ) .

(C-18) استيرون ... (C-19) تستوجين ... (C-21) كلوكوكورتيكويد

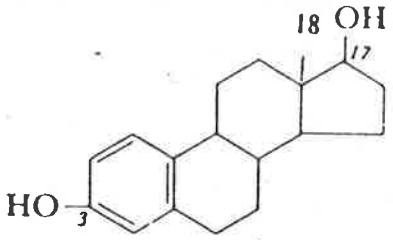
شكل (15 – 11 – أ) تكوين هورمونات ... الأدرينالية

أ – هورمونات كلوكوكورتيكويد glucocorticoids

يتم تكوين هذه الهورمونات في القشرة الأدرينالية من الكولستيرول (الشكل 15 – 11) بناء على تحفيز من قبل هورمون ACTH في الغدة النخامية الداخلية . ان اكثر هورمونات كلوكوكورتيكويد glucocorticoids تأثيراً ، هو الكورتيسول Cortisol .

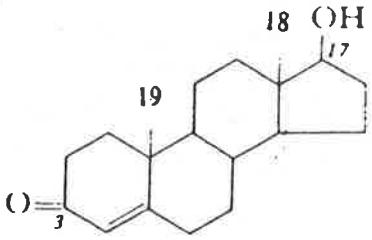
الوظائف الحياتية والفسلجية للكورتيسول Cortisol

1 – يعمل على تقويض البروتينات في العضلات ، لانسجة الدهنية . في حين يعمل على بنائها في الكبد .
2 – يعمل على فقدان الكالسيوم من العظام .
3 – يزيد من انتاج السكر في الدم ، اي يزيد من الكلوكونيوجنز gluconeogenesis .
4 – يزيد من تحلل الدهون المعتدلة lipolysis .
5 – يزيد من تكوين الكلايكوجين في الكبد glycogenesis .



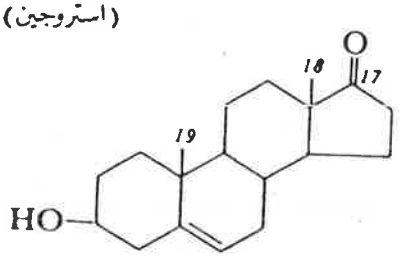
استرادايول 17β-ESTRADIOL

(استروجين)



تيستوستيرون TESTOSTERONE

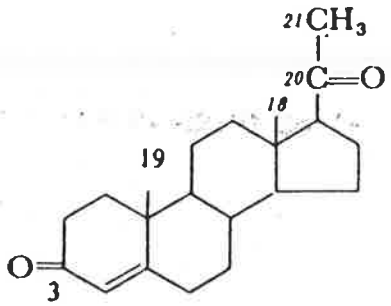
(أندروجين)



ديهايدروايي اندروستيرون

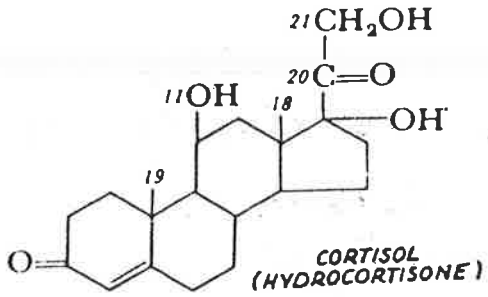
dehydroepiandrosterone (DEA)

(أندروجين)

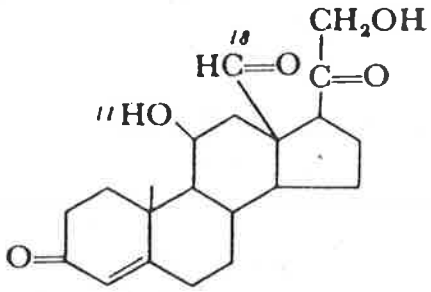


بروجيستيرون (بروجيستين)

PROGESTERONE



كورتيسول (كلوكوكورتيكويد)



ألدوستيرون

(منيرالوكورتيكويد)

Aldosterone (Msneralocorticoid)

٠ك٠ ٠ك٠٠٠

ب – هرومونات منيرالوكورتيكويد Mineralocorticoids

واهم هذه الهورمونات تأثيراً هو هورمون الالدوستيرون aldosterone الذي يعيد من امتصاص ايون الصوديوم وتحفيز طرح ايونات البوتاسيوم والهيدروجين في الانابيب الكلوية .

جـ – هورمونات أندروجين Androgens :

تفرز القشرة الادرينالية هورمونات الاندروجين، واكثرها اهمية هو هورمون التيستوسترون testosterone .

هورمونات لب الادرينال Adrenal medulla hormones

تفرز غدة لب الادرينال هورمونات كاتيكول أمين Catecholamines ، وتشمل ثلاثة هورمونات ، وهي الأدرينالين adrenalin والنورادرينالين noradrenalin والدوپامين dopamin.وهي الهورمونات التي تستجيب للقتال او الهروب fight or flight response . ويمكن توضيح تكوين هذه الهورمونات الثلاثة بالمسأر الآتي (الشكل 12–15).

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمونات الكاتيكول امين :

تؤدي هورمونات الأدرينالين والنورادرينالين والدوبامين الوظائف الحياتية والفسلجية في الانسجة المختلفة على النحو الآتي :

1– تزيد من انسيابية الدم ، كما تزيد من ايض الكلوكوز في الدماغ .

2– تزيد من معدل قوة تقلص العضلات القلبية .

3– تزيد من تجهيز الاوكسجين وتوسع القصبات الرئوية .

4– تزيد من تحول الكلايكوجين الى سكر الكلوكوز glycogenolysis في العضلات .

5– تزيد من تكوين سكر الكلوكوز في الكبد gluconeogenesis .

6– تزيد من تحلل دهون ثلاثي اسيل الكليسرول بعملية اللايپولسزز lipolysis في الانسجة الدهنية،منتجة الاحماض الدهنية والكليسرول .

7– تخفض من سريان الدم الى الجلد .

8– تزيد من تحلل البروتينات Proteolysis في الانسجة الليمفاوية .

الوظائف الحياتية والفسلجية للهورمون

ينشط هذا الهرمون عملية الرضاعة في اللبائن ، فيعمل على انتاج الحليب من الغدة اللبنية . كما يحفز على تكوين نوعين من البروتينات . الاول هو انزيم يوريدين داي فوسفو كالاكتو- سايل- ترانستفيريس Uridine diphospho galactosyl transferase المسؤول عن تكوين سكر اللاكتوز. والبروتين الثاني هو الفا- لاكت البومين α- lact albumin الذي يحسن من نوعية الانزيم الاول لتحويل الكلوكوز الى كلاكتوز.

(3) الهورمونات الجنسية Gonadotropins

وتشمل اثنين من الهورمونات ، الاول هو الهورمون المحفز للجريب Follicle- Stimulating hormone (ومختصرة FSH) والثاني هورمون الخلايا البينية Luteiniz-ing hormonc (ومختصرة LH). وهي عبارة عن بروتينات تحمل جزءاً من الكربوهيدرات في تركيبها ، وتسمى كلايكوبروتين glycoprotein ويبلغ وزنها الجزيئي 2.5×10^4 دالتون. وهي مسؤولة عن تكوين الخلايا الذكرية والانثوية في الغدد التناسلية Gonads . وظيفة FSH : يعمل هذا الهورمون على نمو المبايض في الانثى وتكوين الحيامن في الذكر.

وظيفة LH : لهذا الهورمون عدة انشطة بالنسبة للانثى ، من ضمنها تنشيط عملية تكوين البويضات وتكوين الجسم الاصفر في المبيض Corpus luteum وتكوين هورمون البروجسترون Progestcron عند الانثى من الكوليستيرول. اما بالنسبة لوظيفة هورمون LH عند الذكر، فانه يعمل على انتاج الهورمون الذكري تستوسترون testosteron .

(4) ثايروتروبين Thyrotropin

ويسمى ايضاً Thyroid stimulating hormone (ومختصرة TSH) : وهو بروتين يحتوي على جزء كاربوهيدراتي glycoprotein وزنه الجزيئي 3×10^4 دالتون ، ويتحد مع مستقبل غشاء البلازما Plasma membrane receptor فينشط انزيم ادنالیت سایکلیز، فيعمل هذا الهورمون على توليد AMP الحلقي المسؤول عن فعل الهورمون TSH .

الوظائف الفسلجية والحياتية للهورمون TSH

أ- يعمل على تكوين واطلاق هورمونات الغدة الدرقية وهما T_3 و T_4 . وكذلك السيطرة على تركيز الايو[illegible] iodide ، وتحويله الى مركب عضوي باتحاده مع الثايروكلوبيولين

هورمونات البنكرياس Pancreatic hormones

تفرز الغدة البنكرياسية اربعة من الهورمونات ، كما هي مبينة في الجدول الآتي :

الهورمون		نوع الخلايا الفارزة	النسبة المئوية
الانسولين	Insulin	بيتا β	70%
الكلوكاكون	Glucagon	الفا α	25%
سوماتوستاتن	Somatostatin	دلتا δ	5%
متعدد ببتيد البنكرياس Pancreatic Polypeptide		١ ف F	آثار

الانسولين Insulin : يفرز هورمون الانسولين من خلايا بيتا للبنكرياس. ويتكون الانسولين البشري من سلسلتين من متعدد الببتيد (الشكل 5 – 25) . وهما A الحاوية على 21 حامضياً امينياً وسلسلة B الحاوية على 30 حامضياً امينياً . ويرتبط كل من السلسلتين A مع B بجسرين من ثنائي الكبريت disulphide bridge ، كما تحتوي سلسلة A على جسر من ثنائي الكبريت.

الوظائف الحياتية والفسلجية للانسولين

يفرز الهورمون استجابة الى تراكيز عالية من الكلوكوز في الدم ، او وجود تراكيز عالية من الاحماض الامينية وخصوصاً الارجنين ، او نتيجة لافراز الكلوكاكون . ويقوم الانسولين بالوظائف الحياتية والفسلجية التي تتعلق بالانسجة الاتية :

I – الكبد

أ – يزيد من بناء الكلايكوجين	glycogenesis
ب – يزيد من بناء الاحماض الدهنية	fatty acid synthesis
جـ – يخفض من تكوين الكلوكوز	gluconeogenesis
د – يخفض من انتاج اجسام كيتون	Ketone bodies
هـ – يخفض من تقويض الكلايكوجين	glycogen breakdown

2 – العضلات

أ – يزيد من تقويض سكر الكلوكوز.

ب – يزيد من بناء الكلايكوجين.

جـ – يزيد من بناء البروتين.

د – يخفض من تقويض البروتين.

3 – الانسجة الدهنية

أ – يزيد من تقويض سكر الكلوكوز.

ب – يزيد من خزن الدهون المعتدلة.

جـ – يخفض من تقويض الدهون المعتدلة

Glucagon

الكلوكاكون

يفرز هورمون الكلوكاكون من خلايا الفا للبنكرياس استجابة لوجود نقص في سكر الدم hypoglycemia. ويحتوي الهورمون على 29 من الاحماض الامينية (الشكل 10 – 17). الوظائف الحياتية والفسلجية للكلوكاكون : يؤثر الكلوكاكون في انسجة الكبد في الدرجة الاساس كما يأتي :

أ – يقلل من بناء الكلايكوجين.

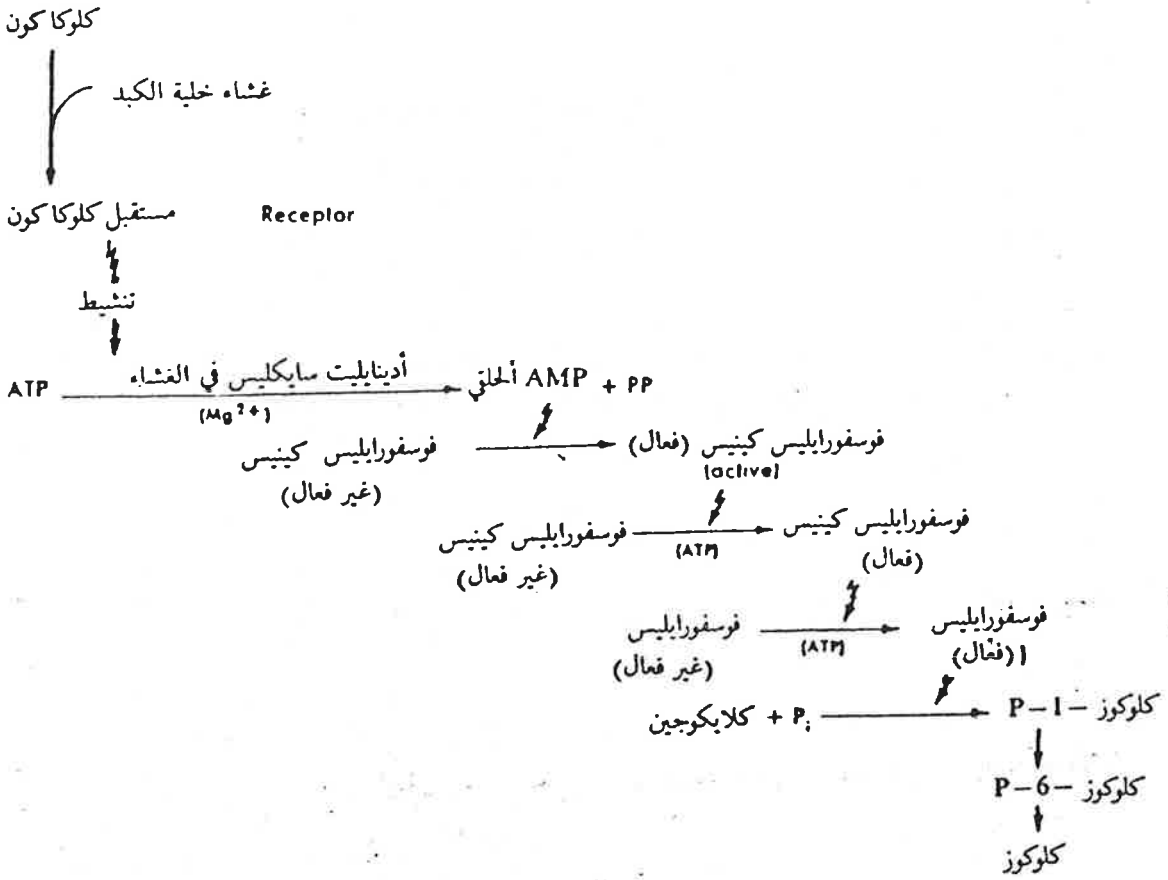
ب – يزيد من تقويض الكلايكوجين glycogenolysis (الشكل 11 – 5).

جـ – يزيد من تكوين سكر الكلوكوز (الشكل 11 – 6).

د – يزيد من انتاج اجسام كيتون.

هـ – يزيدمن تقويض البروتينات والاحماض الامينية.

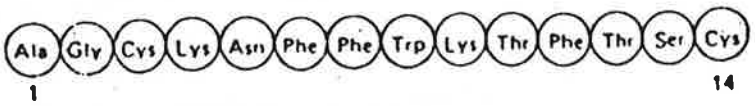
و – يزيد من تحلل الدهون المعتدلة.



شكل (15 – 13) آلية فعل الكلوكاكون

سوماتوستاتن Somatostatin

يفرز هذا الهورومون من غدة تحت المهاد ، فينظم افراز هورمون النمو في الغدة النخامية ، وهوكذلك يتكون في خلايا دلتا من البنكرياس ، وكذلك من الاغشية المحاطية للمعدة والامعاء. وهو عبارة عن ببتيد يتألف من 14 من الاحماض الامينية شكل (14 – 15)



شكل (15-14) التركيب الكيمياوي لسوماتوستاتن (GIH)

الوظائف الحياتية والفسلجية للهورمون

1 – يثبط افراز هورموني الانسولين والكلوكاكون .

2 – يقلل من نسبة الكلوكوز في الدم .

Pancreatic Polypeptide

متعدد ببتيد البنكرياس

يحتوي هذا الهورمون على 36 من الاحماض الامينية ، ويفرز من خلايا F للبنكرياس ، ويثبط افراز الهورمون من قبل سوماتوستاتن . وينشط إفرازه بتناول وجبة غنية بالبروتين.

الوظائف الحياتية والفسلجية للهورمون :

أ- يحفز من عملية تحلل الكلايكوجين glycogenolysis

ب- يحفز من افراز انزيمات المعدة والبنكرياس

جـ - تزداد كمية الهورمون في حالات الاصابة بالقرحة في الاثنى عشر.

Calmodulin

الكالموديولين

وهو البروتين المرتبط بالكالسيوم Calcium binding protein (CaBP) الموجود في السايتوبلازم ويسمى ايضاً البروتين المنظم والمعتمد على الكالسيوم Ca^{2+} – dependent regulatory protein (CDR) والمكتشف مؤخراً في الانسجة الحيوانية . يتحد الكالموديولين مع اربع ذرات كالسيوم فيتحول الى كالموديولين- كالسيوم المعقد Cal-modulin – Ca^{2+} الذي ينشط الانزيمات :

1- فوسفوداي استريس Phosphodiesterase ذات ال Km العالية .

2- اديناليت سايكليس Adenylate Cyclase الموجود في الدماغ .

3- كوانايليت سايكليس Guanylate Cyclase .

4- فوسفورايليس كينيس phosphorylase Kinase .

5- كلايكوجين سنثيتيس Glycogen Synthetase

6- فوسفوليبيس A_2 ، Phospholipase A_2

7- NAD^+ كينيس NAD^+ – Kinase

8- كليسيرول – 3 – فوسفات ديهايدروجينيس G – 3 – phosphate dehydrogenase

9- بايروفات كاربوكسيليس Pyruvate crboxylase

10- بايروفات كينيس Pyruvate Kinase

ب – الحامض الأميني ذو النهاية –N لهذا البيبتيد. يملك سلسلة متفرعة. والنهاية –C للحامض الأميني كلايسين.

2 – الوزن الجزيئي = $\frac{119 \text{ غم / مول}}{0.02}$ = 5950 غم / مول

3 – أ – مقارنة مع HbA (هيموكلوبين البالغين) فان HbS يفتقر الى مجموعة β كاربوكسيل للكلوتامات عند الموقع 6 في سلسلة β العائدة له عند 7.0 PH (حيث مجموعة الكلوتامات ستكون موجودة بالشكل COO^- ، اي بشحنة سالبة) وبهذا فان HbS (هيموكلوبين مرضى فقر الدم المنجلي) يكون ذو شحنة سالبة اقل من تلك الموجود في HbA (هيموكلوبين البالغين الاعتياديين). وسوف لن يتحرك بعيداً باتجاه القطب الموجب.

ب – HbI يفتقر للمجموعة ∈ امين في اللايسين عند الموقع –16. وبدلاً من هذا اصبح يملك مجموعة β كاربوكسل للكلوتامات. وبهذا فان HbI صار يملك شحنة سالبة اكثر من HbA (الهيموكلوبين لدى الاعتياديين).

المتخلفات Asn. Thr. Glu و Arg يكون وجودها نحو الخارج اكثر ملائمة.

4 – Tyr – Leu – Asp – Ser – Arg

الفصل السادس

1 – أ – يرتبط ثاني اوكسيد الكاربون ليكون اوكسالواسيتات وبهذا. فان الأنزيم يدعى بايروفات كاربوكسيليس pyruvate carboxylase.

ب – مثيل مالونايل CoA ميوتيس methylmalonyl CoA mutase وهو ميوتيس لكونه يزحزح (يحول) موقع مجموعة CoA (C=O) ضمن نفس الجزيء.

جـ – سيس – ترانس ايزوميريس cis-trans isomerase.

د – كليسيرول فوسفات ديهايدروجينيس glycerolphosphate dehydrogenase (P تمثل مجموعة فوسفات).

هـ – ترانس امينيس transaminase او امينوترانس فيريس aminotransferase. مجموعة الأمين للالانين تنقل الى α كيتوكلوتارات لتكوين الكلوتامات. ولهذا فان التفاعل يتضمن عملية انتقال اميني. والأسم الأنين – بايروفات وترانس امينيس alaine pyruvate transaminase هو احد اسمائه العديدة.

الفصل الرابع

1 –

أ– حامض دهني مشبع (C_{18}) متأستراً مع كليسيرول مونو (احادي) اسايل كليسيرول او احادي (مونو) كليسيريد.

ب– سفينجوسين مرتبطاً مع 16 كاربون، حامض دهني مشبع (حامض بالمتيك) بوساطة اصرة N– اسايل. (يمكن تمييز سفينجوسين بوساطة تشخيص (التعرف على) الكحول غير المشبع المرتبط بالايثانول (امين).

الليبيدات الاسفنجية التي تحوي سفينجوسين وحامض دهني فقط تدعى سيراميد.

جـ– مشتق ل 20– كاربون. يحوي على اوكسجين. حامض دهني غير مشبع. ان وجود حلقة خماسية واثنان من السلاسل الاليفاتية في هذا المركب يعمل على تعريفها كبروستا كلاندين (PGE_1).

د– ثمانية عشر– كاربون، حامض دهني غير مشبع (حامض لينوليك) مضافاً اليه 18 كاربون، حامض دهني مشبع (حامض ستيريك) متأستراً مع كليسيرول فوسفورايل كولين (فوسفاتيدايل كولين).

هـ– ستة عشر– كاربون، حامض دهني مشبع (حامض بالمتيك) مرتبطاً بوساطة آصرة N– اسايل مع السفينجوسين. وهذا بدوره مرتبطاً بآصرة كلايكوسيدية مع الكلوكوز. وهو كلوكوسيربروسيد.

و– حامض بالمتيك وفوسفورايل كولين مرتبطاً مع سفينجوسين. وهذا هو سفينجومايلين.

2– البروتينات والدهون المفسفرة

3– فوسفاتيدايل كليسيرول. فوسفاتيدايل اينوسيتول. مركبات السيربيروسيد ومركبات الجانكليوسيد.

4– الدقائق المايسيلية (المذيلات) تكون اصغر. كما تكون محتوياتها في توازن مع الليبيدات الموجودة في محلول حقيقي.

الفصل الخامس

1– أ– المركب هو سايستين Cystine. ثنائي للحامض الأميني سايستيين Cystein. وهو ليس بيبتيدا ثنائياً. لكون الأصرة ثنائية الكبريت تربط وحدتي السايستيين مع بعض.

$$\log \frac{[HPO_4^{-2}]}{[H_2PO^-_4]} = 0.2$$

$$\frac{[HPO_4^{-2}]}{[H_2PO_4]} = 1.6$$

بالنسبة للبول . عند pH 6.2

$$\log \frac{[HPO_4^{-2}]}{[H_2PO^-_4]} = -1$$

$$\frac{[HPO_4^{-2}]}{[H_2PO^-_4]} = 0.1$$

الفصل الثالث

1- الدوهيكسوز بشكل بايرانوز وهو α انومير. لكون الـ HO- المتصلة بذرة الكاربون الانوميرية (C رقم 1) متجهة نحو الاسفل. وهذا هو سكر المانوز. سكر موجود في الانسان.

2- سكر كحولي ترايوز. كليسيرول . لايكون التركيب الحلقي وليس له متماثلات انومير.

3- ايثانول. ليس كاربوهيدرات.

4- سكر حامضي لألدوهيكسوبايرانوز. حامض كلوكورونيك . وهو β- انومير لكون الـ HO- المتصلة بذرة الكاربون الانوميرية متجهة للاعلى.

5- كيتوهيكسوز بشكل فيورانوز. وهو α انومير. لكون الـ HO- المتصلة بذرة الكاربون الانوميرية متجهة اسفل وهو فركتوز.

6- الدوهيكسوز بشكل بايرانوز β - انومير. وقد حل محل الـ (OH) عند كاربون رقم 2. المجموعة N- اسيتايل.

7- الدوبينتوز بشكل فيورانور. β - انومير . وقد حلت محل OH عند كاربون رقم 5. المجموعة فوسفات. كما تفتقر كاربون رقم 2 الى مجموعة هيدروكسيل.

8- يتكون النشا من سلاسل مستقيمة ومتفرعة تتألف من وحدات الكلوكوز من نوع α المرتبطة مع بعض عبر الاواصر α ← 1 — 4 و α 1 — 6 → . الكلايكوسيدية . اما السيليولوز فانه يتألف من سلاسل مستقيمة فقط وتتألف هذه السلاسل من وحدات β - كلوكوز المرتبطة مع بعض عبر الاواصر β ← 1 — 4 → الكلايكوسيدية .