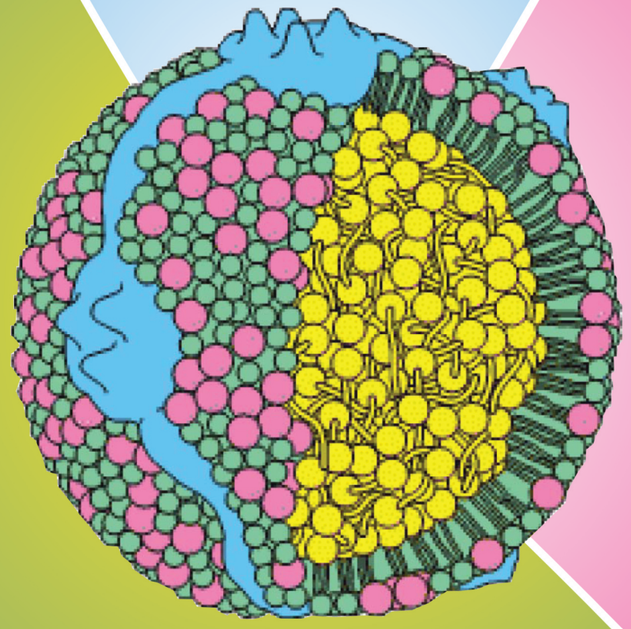
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل

الكيمياء الحياتية

الجزء الاول



الأستاذ
د . طارق يونس احمد

الأستاذ المساعد
د . لؤي عبد علي الهلالي

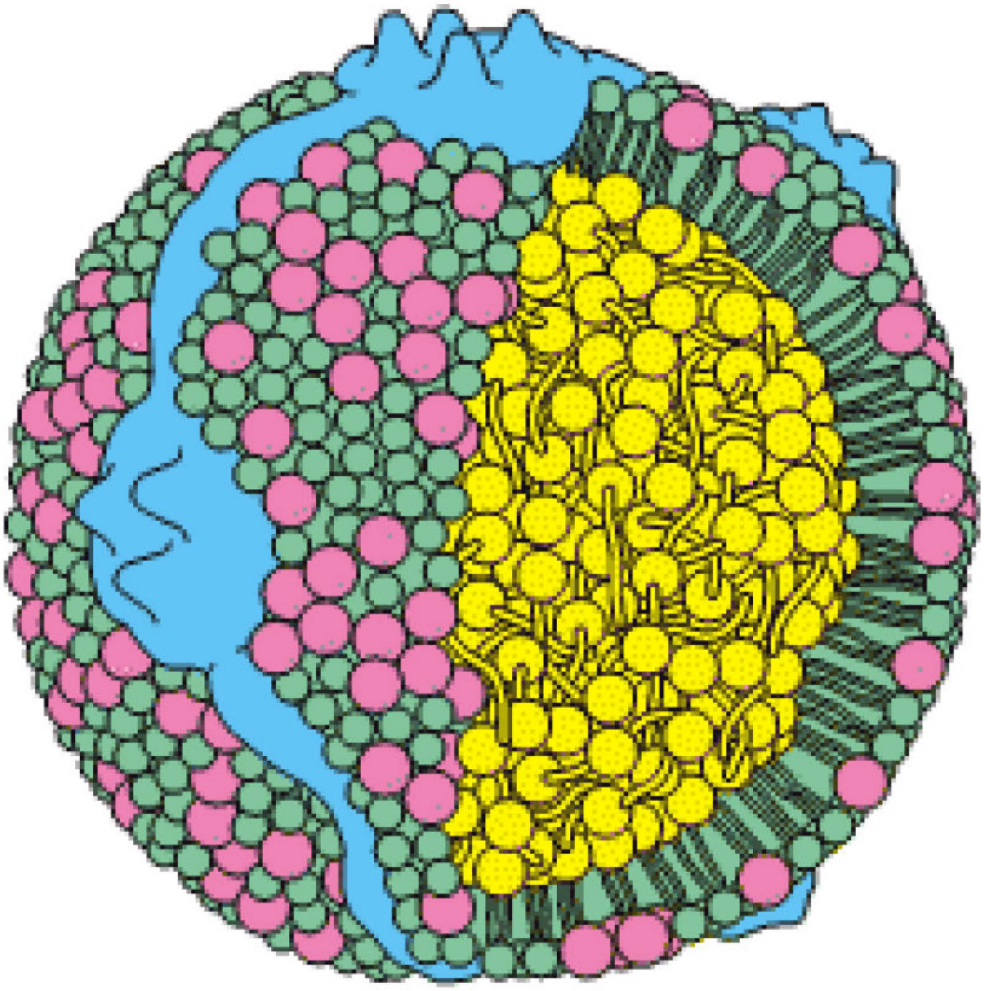
الكيمياء الحياتية

الجزء الاول

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل

الكيمياء الحياتية

الجزء الأول



تأليف

الأستاذ
د. طارق يونس احمد

الأستاذ المساعد
د. لؤي عبد علي الهلالي

حقوق الطبع (ح) محفوظة (1431 هـ - 2010 م)
لدار ابن الأثير للطباعة والنشر
جامعة الموصل

لايجوز تصوير أو نقل أو إعادة مادة الكتاب
وبأي شكل من الأشكال إلا بعد موافقة الناشر

تعريف شكل غلاف الكتاب

الشكل يوضح جزيئة البروتين الدهني واطئ الكثافة Low density lipoprotein (LDL).

رقم الإيداع في دار الكتب والوثائق ببغداد
(1217) لسنة 2010

دار ابن الأثير للطباعة والنشر
جامعة الموصل

بسم الله الرحمن الرحيم

المقدمة

الحمد لله الذي وفقنا للإتمام هذا العمل المتواضع ونسأل الله سبحانه وتعالى أن نكون عند حسن ظن الذين وضعوا ثقتهم فينا فوافقوا على تأليف هذا الكتاب.

يتضمن هذا الكتاب مفردات منهج الكيمياء الحياتية لطلبة قسم الكيمياء في كلية العلوم في الجامعات العراقية والتي أقرت في وزارة التعليم العالي والبحث العلمي فضلاً عن بعض المواضيع التي لها علاقة مباشرة مع مفردات المناهج ومتطلبات الدراسة في السنوات الأخيرة.

تم تقسيم مفردات منهج الكيمياء الحياتية في هذا الكتاب الى جزئيين إذ ضم الجزء الأول مفردات منهج الكيمياء الحياتية للصف الثالث والتي تناولت دراسة المكونات الرئيسة للجزيئات الحياتية من ناحية التراكيب الكيميائية وتواجدها ووظيفتها وتفاعلاتها في أثنا عشر فصلاً عن الفصل الثالث عشر والذي ضم أهم التقنيات المستخدمة في الكيمياء الحياتية وبأسلوب سهل وبسيط يمكن للطالب ان يفهم المادة بشكل أفضل.

أما الجزء الثاني فضم مفردات منهج الصف الرابع كيمياء في عشرة فصول والذي تناول جميع العمليات الأيضية من هدم وبناء للجزيئات الحياتية داخل الكائن الحي لديمومة حياته. كما تم إضافة فصل الدم وفصل البول وفصل التغذية البشرية والهضم والامتصاص لما لهم علاقة مباشرة مع مفردات منهج الكيمياء الحياتية.

وفي الختام، نود أن نتقدم جزيل شكرنا وتقديرنا الى لجنة عمداء العلوم الصرفة لجامعات القطر الموقرة بموافقتها لتأليف الكتاب المنهجي، كما نتقدم بفائق شكرنا الى المقيم العلمي الأستاذة الدكتورة خولة احمد آل فليح (عميد كلية التربية – بنات/ جامعة الموصل) لما أبدته من ملاحظات علمية والمقوم

اللغوي الأستاذ المساعد الدكتور محمد جواد البدراني (قسم اللغة العربية / كلية التربية/ جامعة الموصل) على ملاحظاته اللغوية التي أغنت هذا الكتاب والى السيد مدير دار ابن الاثير للطباعة والنشر في جامعة الموصل والعاملين في هذه المديرية لجهودهم الكبيرة في طبع وإخراج هذا الكتاب. وعرفاناً منا بالجميل نتقدم بالشكر والتقدير الى رئاسة قسم الكيمياء وعمادة كلية العلوم ورئاسة جامعة الموصل لما قدموه من مساعدة وتسهيلات وسواها في سبيل إنجاز هذا الكتاب وأخيراً وليس آخراً نتقدم بالشكر والامتنان الى عوائلنا الكريمة على صبرهم وتوفيرهم الأجواء المناسبة والمؤازرة طيلة فترة تأليف الكتاب.

نأمل أن يكون هذا الكتاب عوناً لجميع طلبة الدراسات الأولية والعليا والعاملين في حقل الكيمياء الحياتية ونسأل الله عز وجل أن يتقبل عملنا هذا خالصاً لوجهه الكريم أنه نعم المولى ونعم النصير ومن الله العلي القدير نستمد العون والتوفيق.

المؤلفان

الأستاذ

د. طارق يونس احمد

الأستاذ المساعد

د. لؤي عبد علي الهلالي

قسم الكيمياء / كلية العلوم

جامعة الموصل

المحتويات

الفصل الأول

الكيمياء الحياتية والفرضيات حول نشوء الحياة

معلومات عامة عن الكيمياء الحياتية وفروعها 21
دورة العناصر في الطبيعة 22
دورة الكاربون في الطبيعة..... 23
دورة النيتروجين (دورة الآزوت) 23
دورة الفسفور..... 24
الفرضيات التي قدمها الباحثون حول نشوء الحياة..... 25
تجربة العالم سيدني فوكس..... 28

الفصل الثاني

الخلـــيـــة و مـكـونـاتـهـا

الخواص العامة للخلية..... 33
الحجم والشكل 34
أنواع الخلايا 34
التركيب الخلوي..... 35
1- الجدار الخلوي..... 35
2- غشاء الخلية 35
3- الشبكة الاندوبلازمية والرايبوزومات 38
4- جهاز كولجي..... 39
5- الجسيمات الحالة (اللايسوزومات) 40
6- المايتوكوندريا..... 41
7- البلاستيدات..... 42
8- الأجسام الدقيقة (المجهرية) 43
9- الهيكل الدعامي للسايتوبلازم..... 43
أ- الخيوط والانبيبات الدقيقة..... 43
ب- الشبكة الخلوية الداخلية..... 43
10- الفجوات العصارية..... 44
11- النواة..... 44
12- السايتوسول..... 45

عمليات النقل 45
1- النفاذ البسيط أو الحر..... 45
2- النفاذ المسهل..... 45
3- النقل الفعال 46
4- الشرب الخلوي (الرشف) 46
5- الالتهام الخلوي (البلع) 47
الفروقات بين الخلايا بدائية النواة وحقيقية النواة..... 48

الفصل الثالث

الماء و المحاليل والأس الهيدروجيني في الجسم

المـــاء 51
الوظائف الحيوية والفسيولوجية للماء 52
توزيع الماء في الجسم..... 52
العوامل المؤثرة على توزيع الماء في الجسم..... 53
الصفات الفيزيائية للماء 53
تأين الماء 57
قانون فعل الكتلة وثابت التعادل..... 58
الحوامض والقواعد..... 58
منحنيات تسحيح الحوامض..... 60
قيم الأس الهيدروجيني(pH) في الكائن الحي..... 62
توازن الحامض- القاعدة..... 63
المحاليل المنظمة في الدم..... 64

الفصـل الرابـع

الكاربوهيـدرات

الوظائف الحيوية والفسيولوجية للكاربوهيدرات..... 69
أصناف الكاربوهيدرات..... 70
السكريات الأحادية..... 70
التدوير الضوئي..... 72
التناظر المجسامي للسكريات الاحادية..... 73
متماثلات إيبمرز..... 76
التراكيب الحلقية للسكريات..... 76
السكريات الخماسية الكاربون..... 79

السكريات السداسية 80
السكريات الاحادية المشتقة 81
السكريات قليلة الوحدات 88
السكريات المتعددة 91
1- السكريات المتعددة المتجانسة 91
2- السكريات المتعددة غير المتجانسة..... 94
الألياف الغذائية 96
الخصائص الفسيولوجية للألياف..... 97

الفصل الخامس

الأحماض الامينية والببتيدات

الأحماض الامينية..... 101
الخواص العامة للأحماض الامينية..... 101
تقسيم الأحماض الامينية..... 102
I- الأحماض الامينية البروتينية..... 102
II- الأحماض الامينية غير البروتينية..... 105
III- الأحماض الامينية النادرة في البروتينات..... 108
IV- الأحماض الامينية الأساسية وغير الاساسية وشبه الأساسية..... 109
الوظائف الحيوية لعدد من الأحماض الامينية..... 110
الخواص الحامضية- القاعدية للأحماض الامينية..... 111
امتصاص الأشعة فوق البنفسجية للأحماض الامينية..... 114
التفاعلات اللونية لبعض الأحماض الامينية..... 115
الببتيدات 115
الأواصر الببتيدية عنصر مهم في تركيب البروتينات..... 117
الصفات القاعدية والحامضية للببتيدات..... 117
بعض الببتيدات المهمة حياتياً..... 118
1- الكلوتاثايون..... 118
2- الاوكسي توسين..... 120
3- الڤاسوبرسين..... 120
4- كرامسدين أس..... 121
التفاعلات المهمة للاحماض الامينية والببتيدات..... 121
1- التفاعل مع الكاشف ننهايدرن 121

2- التفاعل مع حامض النتروز..... 122
3- التفاعل مع 1- فلورو 2 ، 4 - ثنائي نايتروبنزين (FDNB) 122
4- التفاعل مع ليثيوم بورهيدريد 123
5- التفاعل مع ايزوثايوسيانات..... 123
6- التفاعل مع كلوريد الدانسيل..... 124
7- التفاعل مع الفوسجين..... 125
8- التفاعل مع الهيدرازين..... 125
9- التفاعل مع بروميد السيانوجين..... 126
10- كسر أواصر ثنائي الكبريت..... 126
11- التفاعل مع الإنزيمات..... 127

الفصل السادس

البروتينات

تعريف البروتينات..... 131
الوظائف الحيوية والفسيولوجية للبروتينات..... 131
تصنيف البروتينات..... 133
I- البروتينات البسيطة..... 133
أ- البروتينات النسيجية (البروتينات الليفية) 133
ب- البروتينات الكروية..... 135
II- البروتينات المرتبطة (المقترنة) 136
أ- البروتينات النووية..... 136
ب- البروتينات الكاربوهيدراتية والبروتينات المخاطية..... 136
جـ-الفوسفو بروتينات..... 137
د- البروتينات الصبغية (كرومو بروتين) 137
هـ- البروتينات الدهنية..... 137
و- البروتينات المعدنية..... 137
III- البروتينات المشتقة..... 137
أ- بروتينات الميتا..... 138
ب- الببتونات..... 138
جـ- البروتيوسيز..... 138
بروتينات البلازما..... 138
تراكيب البروتينات..... 139

1- التركيب الأولي..... 142
2- التركيب الثانوي..... 143
أ- المنحنى الحلزوني ألفا..... 143
ب- الصفيحة المطوية..... 144
جـ - منحنى حلزون ثلاثي..... 146
د- الحلزون العشوائي..... 146
هـ- ادوار بيتا..... 146
3- التركيب الثالثي..... 147
4- التركيب الرابعي..... 149
نموذج جزيئي يوضح فيه التراكيب الاربعة للبروتين (الانسولين) 150
ذوبانية البروتينات 152
تغيير الحالة الطبيعية للبروتين (المسخ) 154
تقدير البروتين..... 156
1- طريقة كلدال (قياس النيتروجين الكلي في العينة) 156
2- امتصاص البروتين للاشعة فوق البنفسجية (UV light) عند الطول الموجي 280 نانوميتر..... 156
3- طريقة بايوريت..... 157
4- طريقة لاوري المحورة..... 158

الفصل السابع

الدهون

تعريف الدهون..... 161
وظائف الدهون..... 161
تصنيف الدهون..... 162
I- الدهون البسيطة 162
أ- الدهون المتعادلة..... 162
ب- الشمعيات..... 162
II- الدهون المركبة (المقترنة) 165
أ- الدهون المفسفرة..... 165
حامض الفوسفاتيديك..... 166
اللسيثينات..... 166
السيفالينات..... 167
فوسفاتيديل إنوسيتول..... 167

الدهون الاسفنجية (السفنكوليبدات) 167
بلازمالوجين..... 168
كارديولبينات..... 169
الفوسفاتيدل كليسرول..... 169
ب- الدهون السكرية..... 169
السيروبروساید..... 169
الكانكليوساید..... 169
جـ- الدهون الكبريتية..... 169
د- البروتينات الدهنية 170
III- الدهون المشتقة..... 173
أحماض دهنية (مشبعة وغير مشبعة) 173
تسمية الأحماض الدهنية..... 176
تزنخ أو أكسدة الدهون 178
المواد المضادة للأكسدة الدهون..... 180
هدرجة الزيوت والدهون..... 180
الأحماض الدهنية الأساسية..... 181
ستيرويدات..... 181
سيترولات..... 182
الأحماض الصفراء..... 184
التربينات..... 186

الفصل الثامن

النيوكليوتيدات والأحماض النووية

1- القواعد النيتروجينية..... 191
2- السكريات الخماسية..... 194
3- حامض الفوسفوريك..... 195
النيوكليوسيدات..... 195
النيوكليوتيدات..... 197
النيوكليوتيدات الحلقية..... 199
النيوكليوتيدات المقترنة..... 200
وظائف النيوكليوتيدات..... 201
نيوكليوتيدات مصنعة..... 203

الأحماض النووية..... 204
الحامض النووي الديوكسي رايبوزي..... 206
الخواص العامة..... 206
تراكيب الأحماض النووية..... 210
1- التركيب الأولي..... 210
2- التركيب الثانوي..... 210
3- التركيب الثالثي..... 213
مسخ الحامض النووي الديوكسي رايبوزي..... 214
الحامض النووي الرايبوزي (RNA) 215
الخواص العامة..... 215
الحامض النووي الرايبوزي المرسل (mRNA) 216
الخواص العامة..... 216
الحامض النووي الرايبوزي الرايبوزومي(rRNA) 217
الخواص العامة..... 217
الحامض النووي الرايبوزي الناقل(tRNA) 217
الخواص العامة 217
مقارنة بين الاحماض النووية DNA وRNA 219

الفصل التاسع

الفيتامينات ومرافقات الإنزيمات

الفيتامينات 223
الخواص العامة للفيتامينات 224
العوامل التي تؤثر في توفر كمية الفيتامينات للجسم..... 225
الفيتامينات الذائبة في الماء 226
الثيامين (فيتامين B_1) 226
الرايبو فلافين (فيتامين B_2) 226
النياسين(فيتامين B_3) 228
فيتامين B_6 230
فيتامين B_{12} (سيانوكوبالامين) 234
حامض الفوليك (الفولاسين) 237
حامض البانتوثينك 239
البايوتين (فيتامين H) 242
فيتامين C 244

الفيتامينات الذائبة في الدهون..... 246
فيتامين A..... 250
فيتامين E..... 250
فيتامين D..... 252
فيتامين K..... 254
مشابهات الفيتامينات..... 255
الكولين 257
الاينوسيتول..... 258
حامض الليبويك..... 259
الكارنيتين..... 260
المرافق الإنزيمي Q..... 261
البايوفلافينويدات..... 262

الفصل العاشر

الإنزيمات

وظائف الأنزيمات 265
الخواص العامة للإنزيمات..... 265
استخدامات الأنزيمات 266
- تقسيم الأنزيمات 267
- تعاريف مهمة 268
- الآلية التحفيزية للانزيم 270
تسمية الإنزيمات..... 271
أصناف الإنزيمات..... 271
طاقة التنشيط وتأثير المحفز(الإنزيم) 276
العوامل المؤثرة على فعالية الإنزيم..... 277
1- تركيز الإنزيم..... 278
2- تركيز المادة الأساس..... 278
أهمية قيمة ثابت مكيلس..... 280
رسم لاينويفر- برك..... 281
رسم أيدي- هوفستي..... 283
3- درجة الحرارة..... 284
4- الأس الهيدروجيني..... 284
5- تثبيط الإنزيم..... 285

تصنيف مثبطات الإنزيم..... 286
أ- المثبط التنافسي..... 286
ب- المثبط غير التنافسي..... 287
جـ- التثبيط اللاتنافسي..... 290
6- تنشيط الإنزيم..... 291
آلية مشاركة المعادن في تنشيط الإنزيمات..... 291
العوامل المرافقة للإنزيم..... 292
الموقع الفعال..... 292
أ- نظرية القفل والمفتاح..... 294
ب- نظرية الحث التوافقي..... 295
الصفة الخصوصية للإنزيمات..... 296
الإنزيمات المتماثلة(المتناظرة)الأصل..... 298
الإنزيمات المنظّمة..... 299
دراسة آلية فعل الإنزيم 301
آلية عمل إنزيم الكايموتربسين..... 301
- تفاعلات كرة المنضدة (تفاعلات بنك- بونك) 303

الفصل الحادي عشر

الطـاقة الحياتيـة

1- تعريف الطاقة الحياتية..... 307
2- وحدات الطاقة..... 307
3- أشكال الطاقة..... 307
التعريف الحسابي للطاقة..... 309
التغير في الطاقة الحرة القياسية للتفاعلات..... 310
أهمية الادينوسين ثلاثي الفوسفيت ATP في الأنظمة البايولوجية..... 312
دورة ADP/ATP..... 314
مصادر الآصرة الفوسفاتية العالية الطاقة P~ خلال المسارات الأيضية..... 316

الفصل الثاني عشر

الهورمونات

الخواص العامة..... 321
وظائف الهورمونات..... 321
تصنيف الهورمونات..... 322
مصير الهورمونات بعد أداء فعاليتها..... 322
ميكانيكية (آلية) عمل الهورمونات..... 323
1- الهورمون الذي يرتبط بالمستقبل الكائن على السطح الخارجي لجدار الخلية..... 324
2- الهورمون الذي يرتبط بالمستقبل داخل الخلية..... 325
المرسلات الثانوية..... 326
1- AMP الحلقي وGMP الحلقي..... 327
2- انوسيتول (1،4،5) ثلاثي الفوسفات وثنائي أسيل الكلسيرول..... 328
3- أيونات الكالسيوم Ca^{++}..... 329
4- جذر نيتروجين أحادي الاوكسيد 329
تنظيم افراز الهورمونات..... 330
جهاز الغدد الصماء..... 332
أهمية الغدد الصماء وافرازاتها..... 332
تركيب و وظائف الهورمونات..... 337
الغدة النخامية..... 337
أ- الفص النخامي الامامي..... 337
1- الهورمون المنشط للغدة الدرقية..... 337
الهورمون المنشط لقشرة الغدة الادرينالية..... 338
الهورمونات المؤثرة على الغدد التناسلية..... 338
أ- الهورمونات المنشط للحويصلات..... 338
ب- هورمون المنشط للجسم الأصفر (هورمون التثبيت) 338
هورمون البرولاكتين (هورمون افراز الحليب) 339
هورمون النمو (سوماتوتروبين) 339
هورمونات الفص النخامي الخلفي..... 340
1- الفاسوبرسين..... 340
2- هورمون الاوكسيتوسين..... 340
هورمونات الفص النخامي الوسطي..... 341

1- الهورمون بيتا-المحفز للخلايا الصبغية..... 341
الغدة الدرقية..... 341
أ- هورمونات ثلاثي ورباعي ايودوثايرونين..... 341
ب- هورمون الكالسيتونين..... 343
غدة جنب الدرقية..... 345
هورمون جنب الدرقية..... 345
غدة البنكرياس..... 345
أ-هورمون الكلوكاكون..... 346
ب- هورمون الانسولين..... 347
جـ- هورمون سوماتوستاتين..... 348
د- متعدد ببتيد البنكرياس..... 348
الغدة الادرينالية (الغدة الكظرية) 349
I- هورمونات القشرة الادرينالية..... 349
1- الكلوكوتيكويدات..... 349
2- الكورتيكويدات المعدنية..... 350
3- الهورمونات الجنسية..... 350
أ- الاستيروجينات..... 350
ب - البروجستيرونات..... 351
II- لب الادرينالين (النسيج الداخلي للغدة الادرينالية) 352
هورمونات الكاتيكول امين..... 352
هورمونات المبيض..... 353
هورمونات الخصيتين..... 354
هورمون التستوستيرون..... 354
هورمونات المشيمة(الحبل السري) 354
الريلاكسين..... 354
هورمون كورونيك كونادوتروبين..... 354
هورمونات القناة الهضمية..... 355
أ- هورمونات المعدة 355
الكاسترين 355
ب-هورمونات الاثني عشر..... 355
1- سيكرتين..... 355
2- بنكريوزيمين..... 355

3- انتيروكاستيرون..... 355
4- الباروتين..... 355
5-هورمون الكولسيتوكينين..... 356
جـ- هورمون الامعاء..... 356
هورمون الانتيروكيرينين..... 356
الغدة الصنوبرية..... 356
هرمون الميلاتونين..... 356
هورمونات الأوعية القلبية..... 357
1- الاندوثيلين..... 357
2- هورمون الببتيد الاذيني..... 357
الكالموديولين..... 357
هورمون اللبتين..... 358

الفصل الثالث عشر

التقنيات الحياتية

المطياف الضوئي..... 363
النظرية البسيطة لامتصاص الضوء من قبل الجزيئات..... 363
العوامل التي تؤثر على الامتصاصية A ومعامل الامتصاص المولاري ε وقيمة الطول الموجي
لأقصى امتصاص λ_{max}..... 366
1- تأثير الأس الهيدروجيني pH..... 366
2- التأثيرات القطبية..... 366
3- التأثيرات الوضعية..... 367
تطبيقات أطياف بعض الأشعة فوق البنفسجية والمرئية..... 367
الجزيئات الممتصة للضوء في المركبات الحياتية..... 367
مطياف الفلورة..... 368
المجاميع الباعثة للفلورة (الفلوروفورات) 370
العوامل المؤثرة على أطياف التفلور..... 371
1- إخماد التفلور..... 371
2- تأثير المذيب..... 371
3- تأثير الأس الهيدروجيني..... 371
4- تأثير الاستقطاب..... 371
5- أعمار التألق (التفلور) 371
تشتت الدوران البصري والانكسار المزدوج الدائري 372

الكروماتوغرافيا..... 375
تطبيقات الكروماتوغرافيا..... 375
كروماتوغرافيا الامتزاز..... 376
كروماتوغرافيا التبادل الأيوني..... 376
كروماتوغرافيا الورقة..... 378
كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة..... 378
كروماتوغرافيا الألفة..... 379
كروماتوغرافيا الغاز..... 381
كروماتوغرافيا السائل ذو الضغط العالي..... 382
كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي..... 383
استخدامات كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي..... 384
الهجرة الكهربائية..... 385
تطبيقات تقنية الهجرة الكهربائية..... 386
أنواع تقنية الهجرة الكهربائية..... 386
1- الهجرة الكهربائية الورقية..... 386
2- الهجرة الكهربائية التي تستعمل خلات السليلوز ونترات السليلوز..... 386
3- الهجرة الكهربائية الهلامية..... 387
4- الهجرة الكهربائية بوجود المادة المطهرة كبريتات الدوديكايل صوديوم..... 387
أجهزة الهجرة الكهربائية..... 389
1- الهجرة الكهربائية بطريقة الصفيحة..... 389
2- الهجرة الكهربائية بطريقة القرص..... 390
بؤرة تعادل الشحنة..... 390
الطرد المركزي (النبذ) 391
الفرز الغشائي (النفاذية- الترشيح الغشائي) 393
العوامل المؤثرة على التناضحية في عملية الفرز الغشائي..... 394
المسح التفاضلي الحراري DSC 395
تطبيقات تقنية DSC..... 396
تحطيم الخلايا 396
1- استخدام الضغط 396
2- تحطيم جدران الخلايا بأستخدام الضغط الأزموزي..... 396
3- طريقة التجنيس..... 396
4- أستخدام الخلاطات..... 397
5- الطحن في وجود الرمل..... 397
6- الرج في وجود الزجاج المجروش..... 397

7- استخدام الاهتزازات أو الموجات فوق الصوتية..... 397
8- التجميد والتذويب..... 398
تركيز المحاليل..... 398
1- الترشيح الدقيق..... 398
2- الترشيح بأستخدام الأصابع السيلوفينة..... 399
3- التجفيد..... 399
استخلاص وتنقية البروتينات..... 399
الكشف عن نقاوة البروتينات..... 400
وصف لعملية استخلاص وتنقية البروتينات..... 400
تقدير الوزن الجزيئي للبروتينات..... 403
1- تقدير الوزن الجزيئي بطريقة الترشيح الهلامي..... 403
2- قياس الوزن الجزيئي من سرعة التركيد..... 405
3- تقدير الوزن الجزيئي بطريقة الهجرة الكهربائي من نوع SDS..... 405
4- قياس الوزن الجزيئي بطريقة الضغط الأزموزي..... 406
أستخلاص وتنقية الإنزيمات..... 407
أهداف استخلاص وتنقية الإنزيمات..... 407
إستراتيجية التنقية..... 407
1- اختيار مصدر للإنزيم..... 407
2- طرائق تحليل (او تكسير) الخلايا لاستخلاص الإنزيمات (طرائق التجنيس) 408
طرائق فصل وتنقية الإنزيمات..... 408
اختيار الطريقة المستخدمة في التنقية وكيفية الحكم عليها..... 409
1- اختبارات النقاوة..... 410
2- الاختبارات على الفعالية التحفيزية للإنزيمات..... 411
3- اختبار كفاءة المراكز النشطة..... 411
المصطلحات المستخدمة أثناء عملية استخلاص وتنقية الإنزيمات..... 411
محلل الأحماض الامينية التلقائي..... 413
طرائق استخلاص وتحليل الكاربوهيدرات..... 414
طرائق استخلاص وتحليل الدهون..... 415
المصادر 419

الفصل الأول

الكيمياء الحياتية والفرضيات حول نشوء الحياة

Biochemistry and the assumptions about life evolution

الكيمياء الحياتية Biochemistry

معلومات عامة عن الكيمياء الحياتية وفروعها:

١- تعرف الكيمياء الحياتية (أو تسمى الكيمياء الحيوية) بأنها احد فروع العلوم الطبيعية التي تختص بدراسة كل ما هو متعلق بحياة الكائنات الحية سواء أكانت كائنات دقيقة (فيروسات، بكتيريا، فطريات، طحالب) أو راقية كالإنسان والحيوان والنبات ودراستها من حيث التراكيب الكيميائية ومناطق تواجدها ووظائفها الحيوية فضلاً عن دراسة التفاعلات الحيوية المختلفة التي تحدث داخل هذه الخلايا الحية من حيث البناء أو من حيث الهدم وإنتاج الطاقة.

٢- الكيميائي الحياتي هو ذلك الباحث الذي يستخدم التقنيات الكيميائية أو الفيزيائية أو البايولوجية لدراسة الطبيعة الكيميائية وتصرفات المادة الحية.

٣- نظراً لتشعب فروع علم الكيمياء الحياتية تم تقسيمها إلى عدة اتجاهات رئيسة منها:

أ- دراسة التركيب الكيميائي لمكونات الخلايا من حيث النوع والكم وسمي هذا المجال بالكيمياء الحياتية التركيبية.

ب- دراسة فسيولوجية لمكونات الخلايا الحية والتحولات الغذائية وإنتاج الطاقة وسمي هذا المجال بالكيمياء الحياتية الفسيولوجية والحركية.

جـ- دراسة وظيفة المركبات الحياتية داخل الخلايا والعلاقة بينها وبين وظائف الأعضاء والأنسجة وسمي هذا المجال بالكيمياء الحياتية الوظيفية.

د- دراسة مركبات الكيمياء الحياتية في الجسم وعلاقتها مع الأمراض أو التشخيص المبكر للأمراض ويسمي هذا المجال بالكيمياء الحياتية السريرية Clinical biochemistry أو بعلم الأمراض الكيميائي Chemical pathology أو يسمى أيضاً بالكيمياء السريرية Clinical chemistry ويمكن تعريفه أيضاً بأنه عبارة عن الاختبارات الكيميائية الحياتية لسوائل الجسم المختلفة (الدم، البول، البراز، سائل النخاع الشوكي، اللعاب، الحصى والأنسجة بأنواعها) لتزويد الباحث بمعلومات موضوعية في تشخيص الأمراض السريرية، إذ تشتمل الاختبارات الكيميائية السريرية على أكثر من ثلث كمية الاستقصاءات المختبرية الجارية في المستشفيات وان المطلب المستمر للاختبار الكيميائي السريري ناتج عن عدة عوامل منها:

I- الإكتشاف المبكر للأمراض وتشخيصها.

II- تحديد العلاج للمريض بشكل أفضل بعد الفحوصات السريرية فضلاً عن فهم كيميائية المرض في الجسم وتحديد العلاج الأفضل له.

III- إجراء فحوصات دورية شهرية وخاصة لذوي الأعمار الكبيرة (الشيخوخة) لمعرفة الأمراض بشكل مبكر مما يحد من خطر الأمراض خاصةً المتعلقة بالعمر.

٤- إن الكيمياء الحياتية بشكل عام يتضمن أيضاً فضلاً عن دراسة التركيب ووظيفة المكونات الخلوية (مثل البروتينات والكاربوهيدرات والدهون والأحماض النووية والجزيئات الحيوية الأخرى) دراسة:

أ- كيمياء الإنزيمات التي تتوسط الكثير من العمليات والتفاعلات الحيوية.

ب- الشفرات الجينية في الأحماض النووية وصفات كل جين ووظائفه في تسلسل القواعد النيتروجينية للحامض النووي الديوكسي رايبوزي.

جـ- خواص العديد من البروتينات غير المعروفة.

٥- لان استمرارية الحياة تعتمد أساساً على تفاعلات الكيمياء الحياتية، أصبحت الكيمياء الحياتية اللغة الأساسية لتخاطب جميع العلوم الحياتية المختلفة، إذ لها علاقة وطيدة بعلم الوراثة وعلم الفسلجة وعلم المناعة وعلم الصيدلة وعلم السموم وعلم الأمراض وعلم الأحياء المجهرية وعلم الحيوان وعلم النبات. وان هذه العلاقة ليست غريبة إذ أن الهدف الأساسي للكيمياء الحياتية هو وصف وشرح كامل لجميع مركبات الكيمياء الحياتية ولتفاعلاتها التي تحدث داخل الخلايا الحية والتي تعد اللبنة الأساسية لنظام الحياة.

٦- مختبرات الكيمياء الحياتية: لانجاز أهداف الكيمياء الحياتية يجب البدء بعزل هذه المركبات الموجودة داخل الخلية وتحليلها وتحديد تراكيبها، وبالتالي لتحقيق تلك الأهداف **تستخدم في مختبرات الكيمياء الحياتية العديد من التقنيات ومن أهمها:**

أ- التقنيات المستخدمة في عملية الفصل والتنقية (أمثلة منها: الفصل بالترسيب، الفصل بأستخدام الكروماتوغرافي (الورقي، التبادل الأيوني، الترشيح بالهلام)، تقنية الهجرة الكهربائية Electrophoresis واستخدام جهاز الطرد(النبذ) المركزي Centrifuge.

ب- التقنيات المستخدمة في تحديد تراكيب مركبات الكيمياء الحياتية (أمثلة منها: جهاز تحليل العناصر Elemental analysis والأجهزة المطيافية UV-visible Spectrophotometer وطرق تحديد نوعية وتسلسل الأحماض الأمينية Amino acids analysis and sequence.

جـ- التقنيات المستخدمة لدراسة المسارات الأيضية (أمثلة منها: استخدام حيوانات التجارب، تنقية المركبات الأيضية والإنزيمية، عزل أعضاء الخلية ودراسة محتوياتها.

دورة العناصر في الطبيعة

إن العناصر في دورة مستمرة في الطبيعة (وهذا يتفق مع قانون بقاء المادة والطاقة) إذ تحصل الكائنات الحية أثناء عملية التحول الغذائي على مختلف العناصر اللازمة من البيئة المحيطة ولكن هذه العناصر تعود مرة ثانية إلى البيئة والوسط المحيط حيث يعاد استعمالها مرات عديدة ومن هذه الدورات في الطبيعة هي:

١- دورة الكاربون.

٢- دورة النيتروجين.

٣- دورة الفسفور.

وفي ما يأتي وصف للدورات في الطبيعة:

١- **دورة الكاربون في الطبيعة:** يحتوي الهواء الجوي على (0.03 - 0.04 %) من غاز ثاني أوكسيد الكاربون (CO_2) أي حوالي 1530 طن. ويتكون غاز CO_2 نتيجة للنشاط الحيوي للنبات والحيوان والإنسان **(الشكل ١-١):**

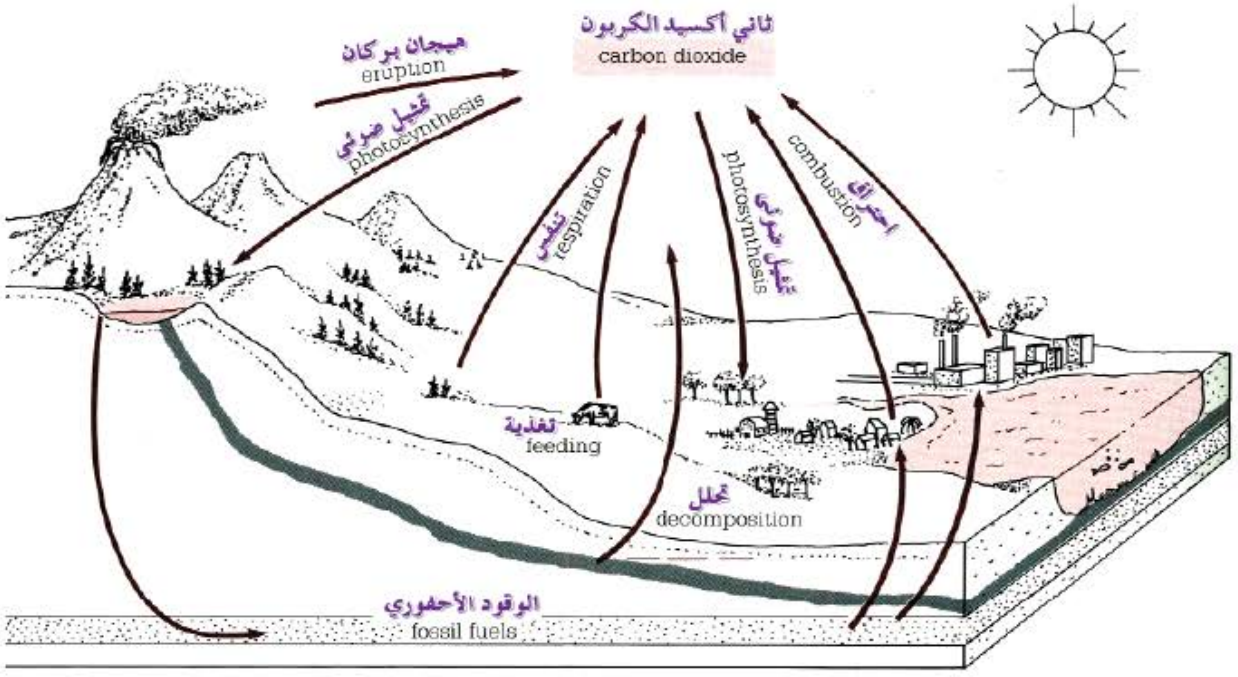
أ- من المواد العضوية الداخلة في تراكيبها.

ب- تفرز كل الكائنات الحية التي تسكن الأرض عن طريق الزفير حوالي 1080 طن/يوم CO_2.

جـ- النباتات الميتة التي تسقط في الماء الحاوي على كمية كافية من الأوكسجين إذ يتكون غاز CO_2 نتيجة لنشاط البكتريا التعفنية والتخمر.

د- تعد طبقة الميثوسفير Methospher (قشرة الأرض الصلبة) مخزناً هاماً للكاربون في الطبيعة.

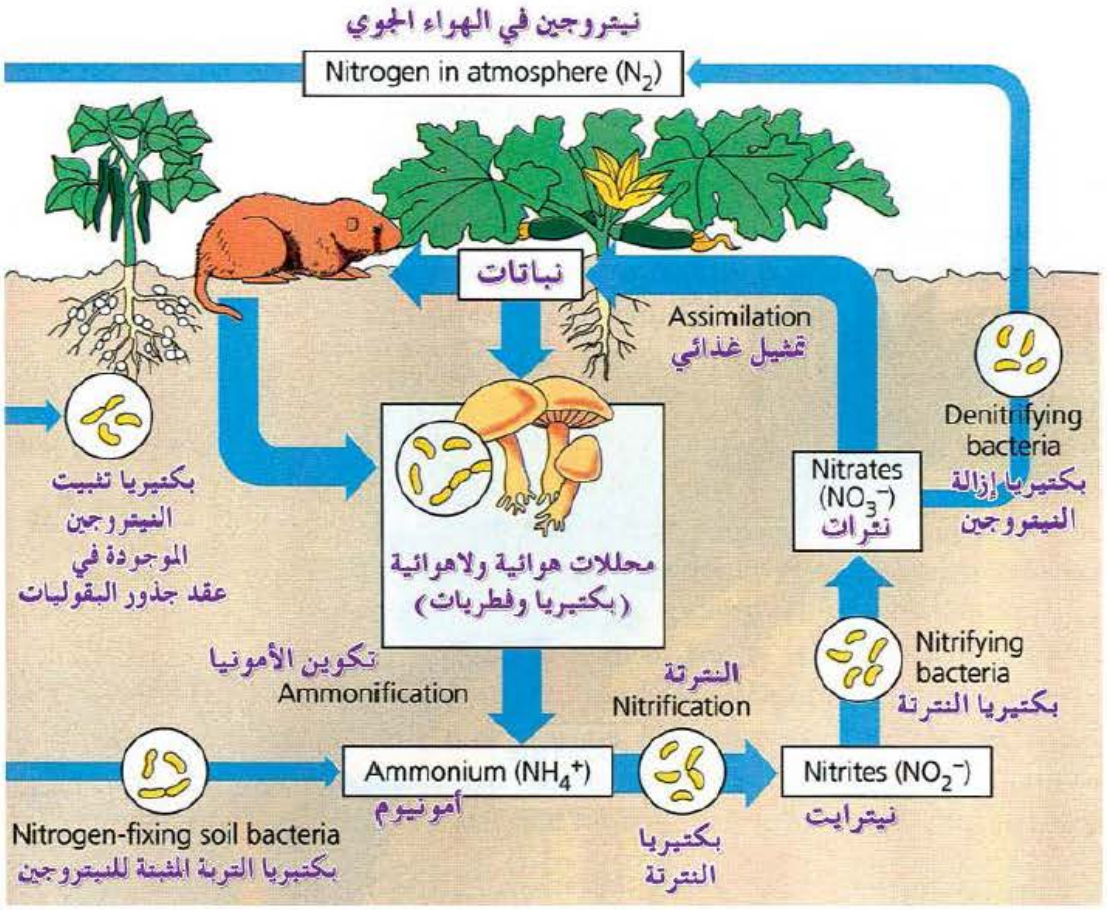
هـ- تستهلك النباتات الخضراء سنوياً 550 مليار طن من غاز CO_2 يلزم لها 25 مليار طن من الهيدروجين لتعطي 400 مليار طن من الأوكسجين أثناء عملية التركيب الضوئي Photosynthesis (التمثيل الضوئي) ونتيجة لذلك فان الهواء يحتوي بصفة مستمرة على 20.93 % من الأوكسجين وهذا يوفر ظروفاً ملائمة للنشاط الحيوي للكائنات الهوائية التي تستعمل الأوكسجين في عمليات الأكسدة.



الشكل (١-١): دورة الكاربون في الطبيعة.

٢- **دورة النيتروجين (دورة الآزوت):** يدخل النيتروجين في تركيب الأحماض الأمينية وبالتالي في البروتينات وتدخل الأحماض الأمينية والبروتينات في تركيب جسم الإنسان عن طريق التغذية الحيوانية والنباتية والتي تتحول في جسم الإنسان إلى بروتينات خاصة به وينتج النيتروجين عن هدم البروتينات في الجسم لتكوين مواد نيتروجينية بسيطة مثل اليوريا وحامض اليوريك والأمونيا التي تفرز على شكل بول أو براز. وتتحلل

بقايا النباتات والحيوانات الميتة على الإفرازات بفضل الكائنات الحية الدقيقة سواء أكانت هوائية أو لا هوائية (**الشكل ٢-١**). ونتيجة لعملية التحلل تحدث عملية النشدرة (تكوين الأمونيا NH_3) التي تستهلك جزءاً منه بوساطة النبات والباقي يتحول بفعل البكتريا إلى نتريت ونترات في عملية التأزت. ويمكن أن تتعرض هذه النواتج جزئياً إلى عملية عكس التأزت التي تقوم بإحداثها بعض أنواع الكائنات الدقيقة وينتج عنها النيتروجين الحر الذي يفقد من التربة إلى الجو. ويوجد النيتروجين في الجو أكثر من أي مكان آخر. فالنيتروجين الحر يكوّن الجزء الرئيسي للهواء الجوي (تقريباً 78٪ منه حجماً).

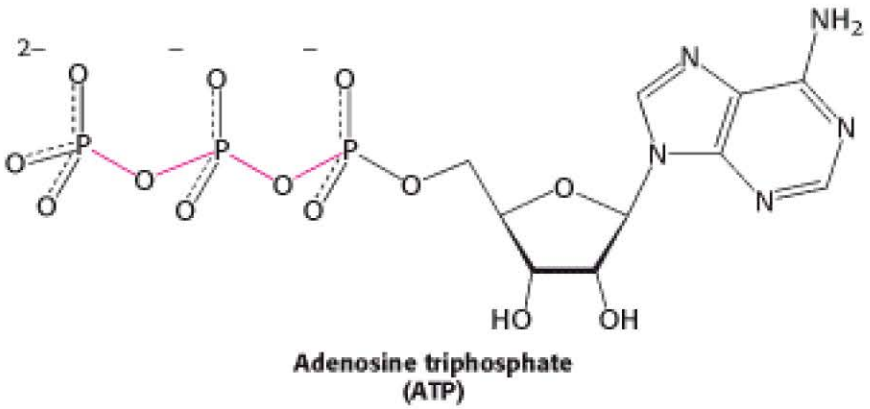


الشكل(٢-١): دورة النيتروجين في الطبيعة.

٣- **دورة الفسفور:** الفسفور عنصر ضروري لحياة كل الكائنات الحية لأنه يدخل في تركيب المواد الحيوية الهامة إذ يدخل في تركيب الأحماض النووية والدهون المفسفرة والبروتينات المفسفرة والعديد من المركبات البسيطة التركيب التي تلعب دوراً هاماً في عملية التحول الغذائي.

تحتوي الأنسجة على مركب الأدينوسين ثلاثي الفوسفات Adenosine triphosphate (ATP) (**الشكل ٣-١**) الذي يعد مصدراً رئيساً وناقلاً للطاقة ويستخدم في العديد من الفعاليات الفسلجية في الجسم كتحريك العضلات ونبض القلب وغيرها. وعند موت الكائن الحي تتحلل بقايا جسمه إلى العناصر التي تتواجد بصورة ملحوظة في قاع البحر نتيجة لتجمع أجسام بحرية ميتة. ويحتوي براز الطيور على كمية كبيرة من الفسفور (الذي مصدره السماد) والذي يستعمل مع النيتروجين في التسميد على نطاق واسع. ويمتص النبات الفوسفور من

التربة أو السماد المضاف إليه مركبات عضوية أو معينة مع الفسفور أما الإنسان فيحصل على الفسفور عن طريق المأكولات النباتية والحيوانية التي تحتوي عليه.



الشكل(٣-١): الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP).

الفرضيات التي قدمها الباحثون حول نشوء الحياة

يقول الباحثون بأن الخلية الحية الأولى التي ظهرت لم تعد الآن موجودة، فالغلاف الجوي في بداية عمر الأرض لم يكن مثل الغلاف الجوي الحالي، وإن الأرض مرت بمراحل مختلفة في هذا الصدد حتى تم ظهور الحياة. ومن المراحل المفترضة للأرض من قبل الباحثين:

١- **المرحلة الأولى:** أي المرحلة المبكرة من عمر الأرض في هذه المرحلة كان الغلاف الجوي للأرض (على حد زعمهم) متكوناً من غازات مختزلة وكان معظمها من الميثان (CH_4) والأمونيا (NH_3) والهيدروجين(H_2) وبخار الماء. وقد يتساءل أحدهم عن الدليل الذي يقدمه هؤلاء عند عرض هذه الفرضية فيقال أنهم لا يقدمون أي دليل. وسبب تفضيلهم لهذا الخليط الغازي هو أنهم يتصورون أنه الخليط المثالي لفرضيتهم من جهة ولكي يتجنبوا القول بوجود أي مقدار من غاز الأوكسجين في ذلك الغلاف الجوي لأنه سيهدم جميع فرضياتهم حول ظهور الخلية الحية الأولى.

قال تعالى:

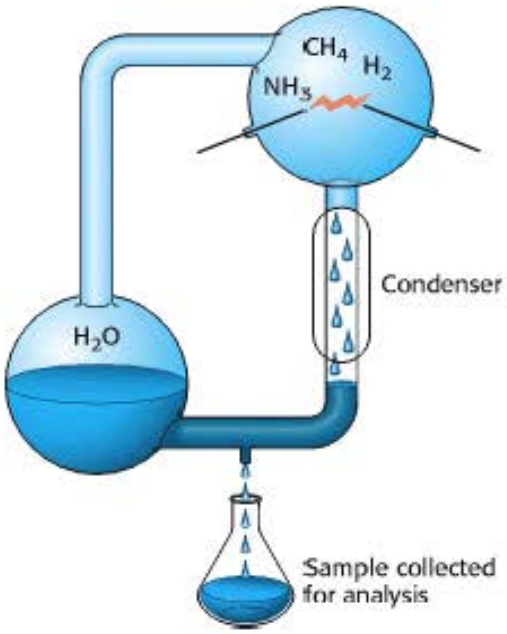
ثُمَّ ٱسْتَوَىٰٓ إِلَى ٱلسَّمَآءِ وَهِىَ دُخَانٌ فَقَالَ لَهَا وَلِلْأَرْضِ ٱئْتِيَا طَوْعًا أَوْ كَرْهًا قَالَتَآ أَتَيْنَا طَآئِعِينَ ﴿١١﴾

سورة فصلت آية ١١

٢- المرحلة الثانية: نتيجة للتفريغ الكهربائي للبرق ونتيجة للأشعة فوق البنفسجية والجزئيات ذات الطاقة العالية المنبعثة من الفضاء الخارجي على هذا الغلاف الجوي تحولت الأرض إلى المرحلة الثانية، وهي المرحلة التي تكونت فيها جزئيات عضوية كجزئيات السكر والأحماض الأمينية والنيوكليوتيدات. وبعد ملايين السنين تكونت جزئيات البروتينات والأحماض النووية (مثل DNA) والنشأ.

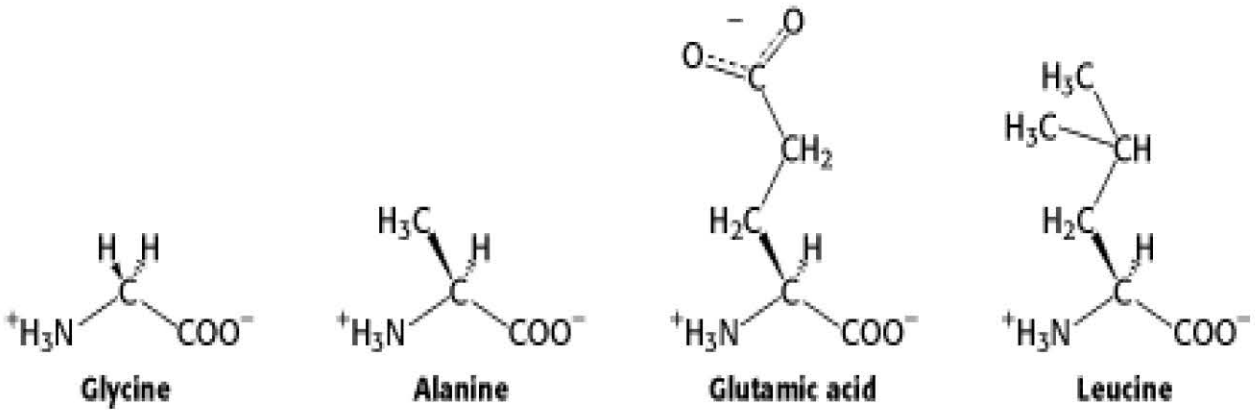
وقد تمكن العالم ستانلي ميلر Stanley Miller عام 1953 أن يبرهن بأن الغازات الموجودة في محيطنا يمكنها أن تتحول إلى عدد كبير من الجزئيات العضوية من خلال استخدام جهاز سمي بالمحبس أو المصيدة Trap (الشكل ٤-١) الذي يتألف من وعاء زجاجي كروي مرتبط بقطبين لتوليد شرارة كهربائية من جهة، وفي الجهة الأخرى فأنه يرتبط بمكثف Condenser إذ **أجرى عدة تجارب على هذا الجهاز وكالآتي:**

أ- جمع ميلر مزيجاً من غازات الميثان والأمونيا والماء والهيدروجين ووضعه داخل الوعاء في نظام معزول وعرضه إلى شرارة كهربائية عند درجة حرارة 80°م ولمدة أسبوع، وبعد ذلك حلل المواد الناتجة من التفاعل وتبين إنها تتكون من أحماض أمينيه ومركبات عضوية أخرى (مثل حامض الخليك وحامض السكسنيك وحامض الفورميك وحامض اللاكتيك واليوريا).



الشكل(٤-١): جهاز ميلر.

ب- جمع ميلر أيضاً في جهازه مزيجاً يحتوي على غاز النيتروجين والهيدروجين وأول أوكسيد الكاربون ووضعه داخل الوعاء (في نفس الظروف السابقة من نظام معزول وعرضه إلى شرارة كهربائية عند درجة حرارة 80°م ولمدة أسبوع). نتج من ذلك أحماض أمينيه (مثل الكلايسين Glycine والأنين Alanine وحامض الكلوتاميك Glutamic acid والليوسن Leucine **الشكل(٥-١)**) ومركبات عضوية مختلفة عن تجربته الأولى.



الشكل (٥-١): بعض نواتج تجربة ميلر.

٣- **المرحلة الثالثة:** في هذه المرحلة اتحدت الجزئيات التي تشكلت في المرحلة الثانية، وكونت مواداً هلامية تدعى Coacervates أو Micro spheres وافترضوا أن هذه المواد كانت لها قابلية جذب جزئيات أصغر منها لتشكل معاً بنى يمكن تسميتها الخلايا البدائية Proto-cells.

٤- **المرحلة الرابعة:** في هذه المرحلة ظهرت الخلية الحية الأولى نتيجة امتصاص الخلية البدائية الجزئيات الملائمة للقيام بوظيفة إعادة الإنتاج ذاتياً Self-reproduction وعاشت هذه الخلايا الحية الأولية في البداية على الجزئيات التي كانت موجودة في المرحلة السابقة، ولكنها سرعان ما تطورت إلى خلايا تستطيع تصنيع الغذاء بالتمثيل الضوئي Photosynthetic cell . وقامت هذه الخلايا بطرح غاز الأوكسجين إلى الجو وهذا الغاز تحتاج إليه جميع الكائنات الحية تقريباً على سطح الأرض. وقام غاز الأوكسجين بتحطيم وتدمير جميع الخلايا البدائية والأولية التي تكونت في المرحلة السابقة. أي ما أن ظهرت الحياة مارةً بهذه الطريقة حتى أقفل الباب أمام ظهور الحياة بالطريقة ذاتها مرة أخرى، وذلك بسبب وجود غاز الأوكسجين. هذه هي قصة ظهور الحياة.

إن الأوساط العلمية قبل خمسين سنة كانت تقبل فكرة الجو الاختزالي (أي الجو الحاوي على غازات مختزلة كالأمونيا والميثان) في عهدنا المبكر نرى أن بعض العلماء عارضوا هذا الرأي وقالوا بأن تجربة ميلر لا تبرهن بشكل قطعي على شيء **واستندوا في هذا إلى الأسباب الآتية:**

أ- إن عدد الأحماض الأمينية الناتجة من هذه التجربة عدد قليل لا يكفي أبداً لتشكيل وتكوين الخلية الحية الأولى، إذ يجب توفر جميع الأحماض الأمينية اللازمة لتكوين الخلية الحية وهي أضعاف هذا العدد.

ب- إضافة إلى توفر العدد والنوعية الضرورية للأحماض الأمينية يجب توفر مركبات ضرورية أخرى لا يمكن الاستغناء عنها مثل السكر والبيورينات... الخ، بينما لا تتكون ولا تظهر هذه المركبات الضرورية بوصفها نواتج في هذه التجربة.

جـ- استعان ميلر للحصول على هذه النواتج في تجربته (المحبس أو المصيدة) في أسفل جهازه لتجميع نواتج التفاعلات وهذا الجزء من الجهاز جزء حيوي جداً لأنه يحفظ هذه النواتج من عمليات التحلل بوساطة مصدر الطاقة، أي بوساطة الشرارة الكهربائية. وإن هذه الطاقة التي كونت هذه النواتج والمركبات تقوم أيضاً بتحليل

وتدمير هذه المركبات بعد مدة. إن هذا المحبس هو الذي يحفظ هذه المركبات من التحلل مرة ثانية. ولكن لا يوجد في الطبيعة من يقوم بمثل هذه المهمة. أي أن هذه المركبات لا تجد فرصة في الطبيعة لكي تتراكم وتتجمع للخطوة الثانية من التطور حتى تحمي نفسها من تأثير الطاقة التي تكونت منها.

د- الاعتراض الأخير هو انه بجانب تكوين مركبات مفيدة (كالأحماض الأمينية) وضرورية للحياة تتكون وتنتج مواد أخرى قاتلة وهادمة للحياة.

تجربة العالم سيدني فوكس Sidney Fox

بعد سنوات استطاع العالم سيدني فوكس الحصول على جزئيات شبيهة بالبروتينات من تسخين حامض أميني نقي وجاف إلى درجة (150-180°م) لمدة (4-6) ساعات، لأنه كان يرى احتمالية وقوع مثل هذا التفاعل بالقرب من حافات البراكين. ثم أذاب ما حصل عليه في ماء ساخن وترك المحلول ليبرد فلاحظ تكون كريات صغيرة Micro spheres من جزيئات شبيهه بالبروتينات. وبدأ أن هذه الكريات الصغيرة لها قابلية النمو والتبرعم، مما شجع فوكس على الاعتقاد بأنه ربما عثر على الطريقة التي تشكلت بها الخلية الحية الأولى. ولكن العالمان لسلي وأوركل Leslie and Orgel اعترضا على تجربة فوكس إذ صرحا بما يأتي: إن كانت هناك أماكن مساعدة لتشكل مثل هذه الجزيئات تبقى هناك مع هذا ضرورة لإيضاح وبيان كيف جلبت الأحماض الأمينية إلى قرب الحمم البركانية، وكيف نقلت الجزيئات من هناك بشكل كفوء فضلاً عن كون الحرارة العالية المستخدمة في التجربة يمكن أن تقضي على العديد من الأحماض الأمينية مثل السيرين Serine والثيرونين Theronine.

إن نظم الحياة نظم دقيقة ومعقدة جداً وتعتمد على جزيئات معقدة التركيب تدعى الإنزيمات (وهي جزيئات كبيرة من البروتينات متكونة من سلاسل معقدة من الأحماض الأمينية ذات أشكال مختلفة) ولكل إنزيم تفاعل خاص وقد تجتمع وتشترك عدة إنزيمات على التتابع لإكمال إحدى العمليات الحيوية، فهل تستطيع المصادفات العمياء والعمليات العشوائية تكوين مثل هذه الجزيئات البروتينية الكبيرة والمعقدة الخاصة؟ لقد قام العلماء بحساب نسبة وجود مثل هذا الاحتمال باستخدام قوانين الاحتمالات Probability فأظهر هذا الحساب أن الكون ليس كافياً لا من ناحية الحجم ولا من ناحية الزمن لتكوين جزيئة واحدة من البروتين عن طريق المصادفات العشوائية، أي لو كان الكون كله مملوءاً بالعناصر المكونة لجزيئة البروتين (وهي النيتروجين والهيدروجين والأوكسجين والكاربون) ولم يكن هناك أي عنصر آخر (علماً بأن عدد العناصر المكتشفة حتى الآن جاوز المائة) وحدثت تفاعلات عشوائية بين هذه العناصر بسرعة خيالية (مثلا مليون تفاعل في الثانية الواحدة) لما كان عمر الكون (المقدر بـ 15-20 مليار سنة) ولا حجمه كافيين لتكوين جزيئة واحدة من البروتين.

فمثلاً عند اخذ ابسط واصغر خلية بكتيريا خلية القولون *E. coli* لوجدنا أنها تحتوي على ما يقارب 5000 نوع مختلفاً من المركبات العضوية، ويدخل ضمن هذا العدد تقريباً 3000 نوعٍ مختلفٍ من البروتينات و1000 نوع مختلفٍ من الأحماض النووية. وفي الإنسان يوجد حوالي خمسة ملايين نوع مختلف من البروتينات. ومن الجدير بالذكر إن جزيئات البروتين في بكتريا القولون لا تشابه جزيئات البروتين في الإنسان، على الرغم من أن

بعضهم في كلا الكائنين يعمل بطرق متشابهة أو لهم وظائف متشابهة. ويقدر عدد أنواع الكائنات الحية الموجودة في هذا الكون بـ 1200000 نوعٍ، تختلف درجة تعقيدها من البكتريا إلى الإنسان. وبناءً على ذلك قدر بأنه يوجد 10^{10}-10^{12} نوعاً مختلفاً من جزيئات البروتين وحوالي 10^{10} نوعاً مختلفاً من الأحماض النووية.

فمن غير المعقول أن يقوم المختصون بالكيمياء الحياتية بعزل والتعرف على كل الأنواع المختلفة من الجزيئات العضوية المعقدة؟ وكيف تكونت في بدء نشوء الحياة؟ وكيف تنظمت بشكل أعطى لكل خلية حية في كل كائن حي هذا الترتيب المنظم الدقيق جداً؟ وفي النهاية يجب الرجوع والإنابة إلى الله وحده القادر على كل شيء والخالق لكل شيء هو المصور والمقدر.

قال تعالى:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

سورة القمر آية ٤٩

وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَّرَهُ تَقْدِيرًا ﴿٢﴾

سورة الفرقان آية ٢

الفصل الثاني

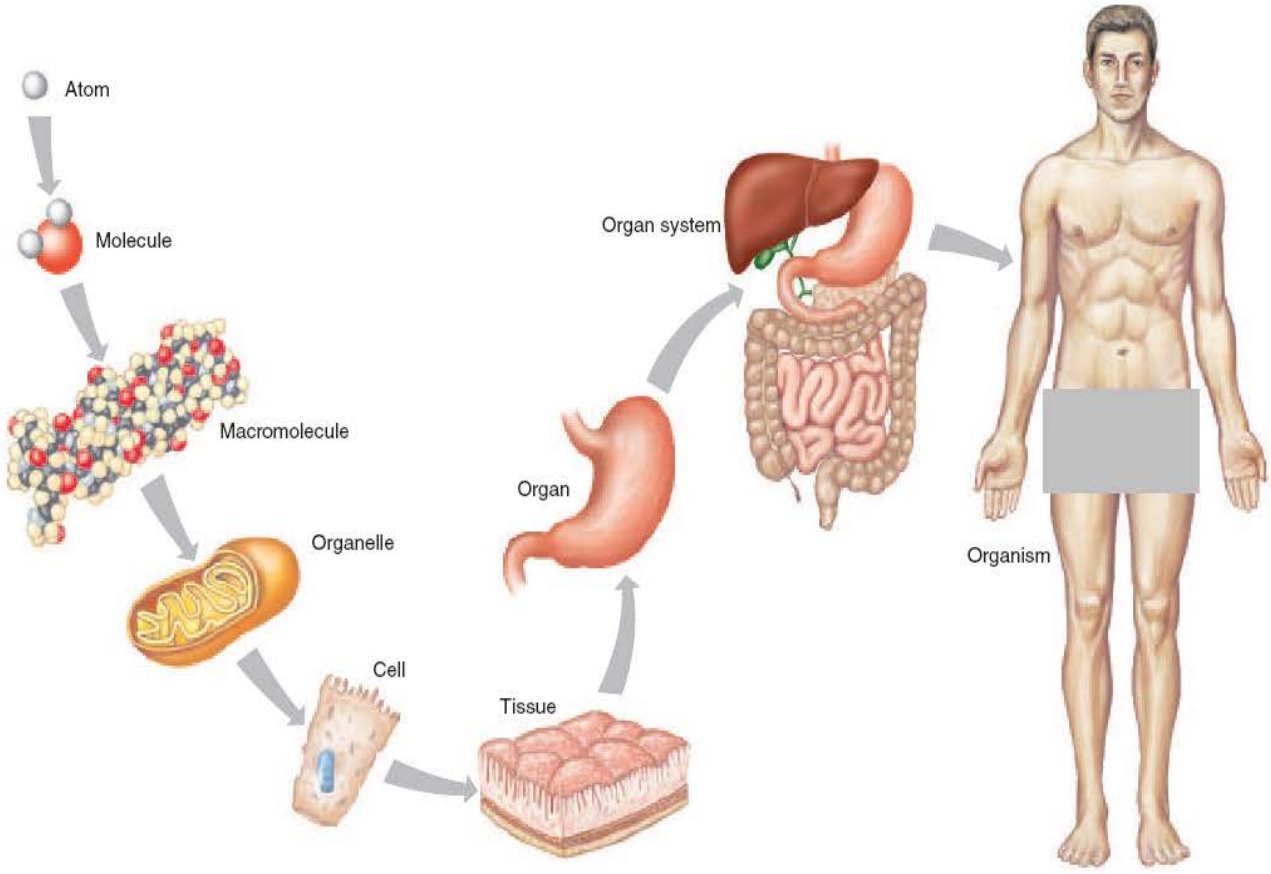
الخلـيــة و مـكـونـاتـهـا

The cell and its components

الخلية ومكوناتها

الخواص العامة للخلية

تتألف المادة الحية من العناصر المختلفة التي تكون أنواعاً مختلفة من المركبات البسيطة والمعقدة والتي بدورها تتجمع وتتآزر لتكون تراكيب خلوية غاية في التنظيم تتألف منها الخلية التي تشكل وحدة التركيب مجموعة من الخلايا تكوّن الأنسجة، ومجموعة الأنسجة تكوّن الأعضاء فالأجهزة فالجسم **(الشكل 1-2)** والوظيفة (كل تركيب خلوي يؤدي وظيفة معينة لتتآزر كافة الوظائف الخلوية لتشكل بذلك وحدة الوظيفة للنسيج فالعضو فالجهاز فالجسم) والوراثة والتكاثر(تنقسم الخلية لتعطي خلايا جديدة تنقل الصفات الوراثية) في الكائن الحي.



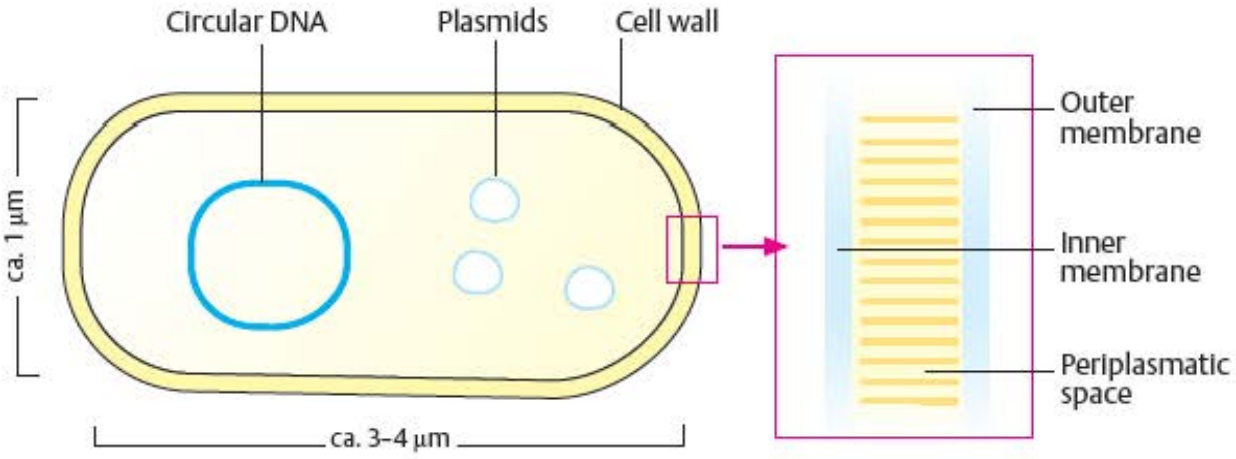
الشكل(1-2): يوضح تسلسل تكوين الكائن الحي (من الذرة Atom- الجزيئة Molecule- الجزيئة الكبيرة Macromolecule – العضية Organelle – الخلية Cell- النسيج Tissue – العضو Organ – جهاز العضو Organ system وصولاً الى الكائن الحي Organism).

الحجم والشكل Size and shape

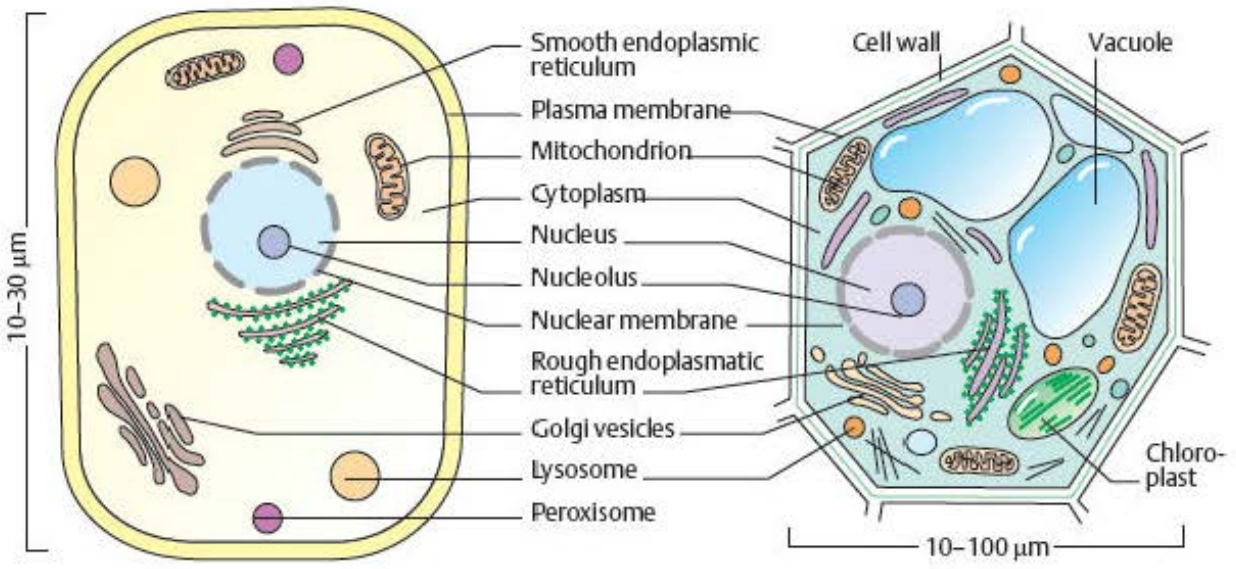
تختلف الخلايا في أشكالها وأحجامها عن بعضها البعض وذلك استناداً الى النسيج الذي تتواجد فيه الخلية وحسب الوظيفة التي تؤديها، فمثلا نجد ان خلية الدم الحمراء Red Blood Cell (RBC) تتخذ الشكل الدائري المنبعج لتتمكن من استيعاب اكبر كمية من الأوكسجين او ثاني أوكسيد الكاربون لنقلهما من والى الرئتين وأنسجة الجسم، وهي ذاتها كروية لتسهيل عملية انتقالها عبر الأوعية الدموية وتدحرجها داخل السائل الدموي، في حين وجد ان الخلية العصبية Neuron تتخذ الشكل الخيطي لان وظيفتها نقل الإشارات العصبية من نقطة معينة الى أخرى وبذلك يجب ان تكون طويلة لتسريع عملية النقل، وبالتالي تتراوح أشكال الخلايا من الدائرية الى المفلطحة أو المستطيلة او أحياناً غير منتظمة الشكل او ما يعرف بصاحبة الشكل المتغير، كما هو الحال في الأميبيا. أما حجم الخلايا فيختلف تبعاً للشكل إلا أن أغلبية الخلايا ذات حجم صغير يقاس بالميكرون (الخلايا الطلائية حوالي 60 ميكروناً) ما عدا بعض بيض الطيور التي تعد اكبر خلية لاحتوائها على مواد غذائية مخزونة. أما اصغر الخلايا فيعتقد انها خلية المايكوبلازما Mycoplasma (وهي على شكل كائنات دقيقة) والتي يبلغ قطرها تقريباً 0.1 مايكرون، وبالنسبة لعدد الخلايا في الجسم فيختلف استناداً الى نوع الكائن الحي ومراحل نموه وحالته الصحية فمثلاً يبلغ عدد خلايا جسم الإنسان الكامل النمو تقريباً 75 تريليون خلية.

أنواع الخلايا Types of the cells

إن الخلايا بشكل عام تقسم الى بدائية النواة **Prokaryotes** (الشكل 2-2) (التراكيب الداخلية غير متميزة داخل أغشية خاصة بها كالمادة النووية، مثل خلايا البكتيريا والطحالب الخضراء- المزرقّة) وحقيقية النواة **Eukaryotes** (التراكيب الداخلية متميزة كل داخل غشاء معين) وتشمل أنواع الخلايا الأخرى كافة(الشكل 3-2).



الشكل(2-2): خلية بدائية النواة.



الشكل(3–2): خلايا حقيقية النواة (1– خلية حيوانية **Animal cell** ، 2– خلية نباتية **Plant cell**).

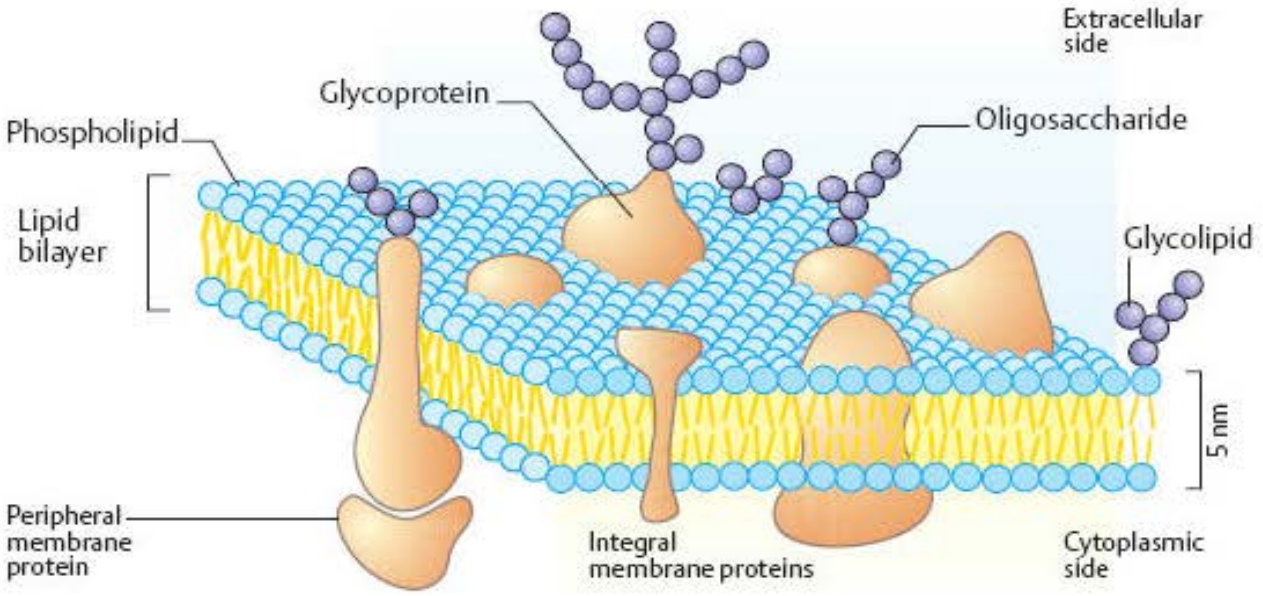
التركيب الخلوي Cellular structure

1– الجدار الخلوي Cellular wall

يقتصر وجود هذا الجدار على خلايا النباتات والفطريات والطحالب والبكتيريا (الشكل 3–2) وبذلك يعّد نقطة اتصال بين الخلايا مع البيئة المحيطة للخلية. ويتألف الجدار من مادة السليلوز المغلّظة التي تتخللها فتحات صغيرة لمرور الماء وتنتشر عليه مجاميع كيميائية من مواد دهنية وبروتينية وبكتينية تساعد على ربط وتناول الغذاء خاصة المعادن منها. كما ويتخلل الجدار روابط بلازمية Plasmodesmata تربط بين السايتوبلازم في الخلايا النباتية المتجاورة. وقد يكون الجدار مغلّظاً بمادة الليكنين Lignin والهيميسليلوز Hemicellulose والبكتين Pectin. وهناك أهمية اقتصادية عالية للجدار الخلوي في صنع الورق والقطن والمطاط والأخشاب. وتتلخص وظائف الجدار الخلوي في حماية الخلية وإعطائها الشكل الثابت. كما يساهم في تنظيم الضغط الأزموزي Osmotic pressure للخلية فضلاً عن انه يساعد في عملية نقل العناصر الغذائية Nutrient uptake.

2– غشاء الخلية Cellular membrane

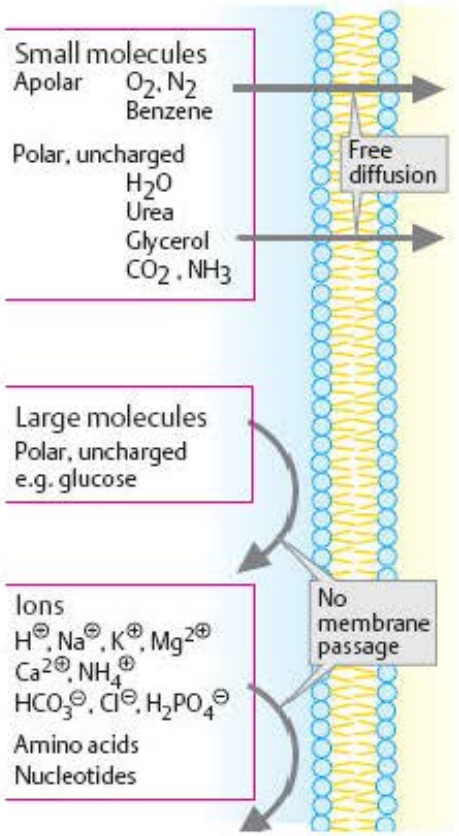
يشكل الغشاء الخلوي المحيط الخارجي لكافة الخلايا الحيوانية وهو عبارة عن جدار غشائي رقيق (60-90 أنكستروم) يتكون من مواد دهنية مفسفرة Phospholipids تتداخل مع بروتين داخلي وخارجي وهذا ما يعرف بالنموذج الفسيفسائي السائل Fluid Mosaic Model الذي افترضه العالمان سانكر ونيكلسون عام 1972 والذي يعّد الأكثر قبولاً بين النماذج العديدة التي وضعت سابقاً (الشكل 4–2).



الشكل (4-2): تركيب الغشاء البلازمي للخلية.

ويتألف الغشاء البلازمي من طبقتين من الدهون المفسفرة يتخللهما بروتين داخلي ويحيط بهما بروتين خارجي، وترتبط السكريات Carbohydrates بالبروتينات من الخارج مكونة ما يعرف بالسكريات البروتينية Glycoproteins. ويحمل الغشاء بروتينات متخصصة للاستقبال والنقل Protein carriers عبر الغشاء وكذلك للتمييز الخلوي أو ما يعرف بالتعارف الخلوي Cell recognition ويزداد حجم الغشاء البلازمي عن طريق الحويصلات الغشائية القادمة من أجسام كولجي وبذلك يمكن أصلاح الغشاء الخلوي إذا ما حصل خلل بسيط. **وتتلخص وظائف الغشاء البلازمي بالوظائف الآتية:**

1- **تنظيم عملية مرور المواد لداخل وخارج الخلية** حيث يتمكن الغشاء من اختيار المواد التي يسمح لها بالمرور خلاله وتدعى هذه الخاصية بالنفاذية الاختيارية (شبه نفاذية) Semi-permeability إذ تحتاج هذه العملية الى طاقة **(الشكل 5-2)**. وبالرغم من أن هناك حداً أقصى لحجم الجزيئات التي يمكن ان تمر خلال الغشاء البلازمي، إلا أن الحجم وحده ليس هو العامل الفاصل في هذا الشأن فهناك مواد تمنع من المرور بالرغم من صغر حجم جزيئاتها المتناهي، كما أن قسماً من الجزيئات الصغيرة لا يسمح لها بالمرور في اتجاه معين دون الاتجاه المضاد كأن تمر مثلاً من خارج الخلية إلى داخلها وليس العكس. وتختلف المواد التي يسمح لها بالدخول إلى الخلية أو الخروج منها من وقت لآخر تبعاً للحالة الوظيفية للخلية.

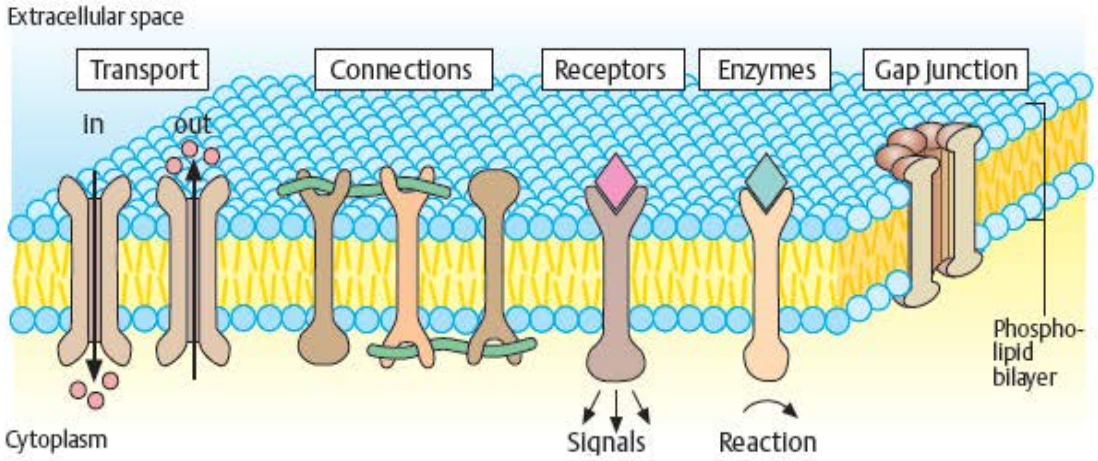


الشكل(5-2): السماح او عدم السماح لعبور الجزيئات الصغيرة والكبيرة والأيونات والأحماض الأمينية والنيوكليوتيدات داخل الخلية من قبل الغشاء البلازمي **Membrane**.

2- استقبال المعلومات التي تمكّن الخلية من الإحساس بالتغيرات المحيطة والاستجابة لها، إذ تحاط سطوح الخلايا بمستقبلات بروتينية Proteins receptors تستقبل أشارات كيميائية من الخلايا المحيطة تكون على شكل هورمونات Hormones او عوامل نمو Growth factors او نواقل عصبية Neurotransmitters . ونتيجة لذلك يعمل الغشاء البلازمي على إرسال أشارة الى داخل الخلية تؤدي الى استجابة محددة مرتبطة بشدة المؤشر.

3- المحافظة على العلاقة الكيميائية والبنائية بين الخلايا المجاورة، إذ توجد بروتينات معينة على الغشاء البلازمي تنظم عمليات الاتصالات الخلوية وتبادل المواد ومدى التصاقها مع بعضها البعض.

4- وظائف أخرى منها حماية الخلية، حركة الخلية، الإفرازات او في بعض الخلايا يقوم بنقل الإشارات العصبية Neurotransmitters (الشكل 6-2).

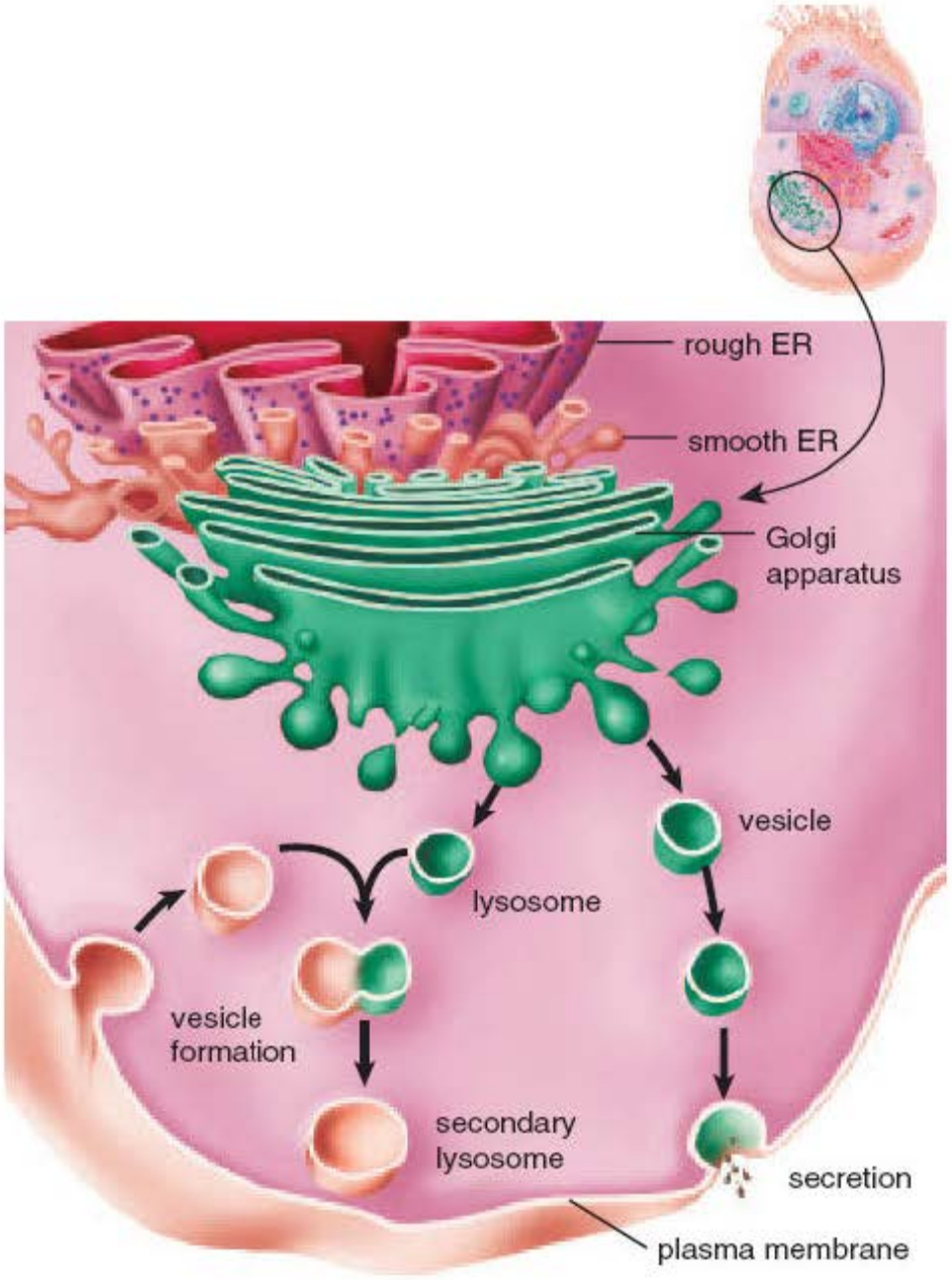


الشكل(6-2): تركيب الغشاء البلازمي وأهم وظائفه (الإيصال Gap junction، الاستقبال Receptors، الربط Connection ، النقل Transport) .

3- الشبكة الإندوبلازمية والرايبوزومات The Endoplasmic reticulum and the ribosomes

الشبكة الإندوبلازمية عبارة عن أنابيب وانبعاجات عشوائية تنتشر في السايتوبلازم على شكل شبكة وتتصل من الخارج مع الغشاء الخلوي ومن الداخل في بعض النقاط مع الغشاء النووي. ومن ناحية التركيب فلها التركيب نفسه للغشاء البلازمي وهي تعمل على توصيل ونقل المواد داخل الخلية او خارجها وخاصة البروتين. كما أنها تعمل على دعامة الخلية من الداخل نظراً لانتشارها داخل الخلية. وتقسم الشبكة الإندوبلازمية الى نوعين، الأول هو الشبكة الاندوبلازمية الناعمة Smooth endoplasmic reticulum (SER) لا تحمل رايبوزومات ولكنها تسهم في نقل المواد وبناء المواد الدهنية، اما النوع الثاني فهو الشبكة الاندوبلازمية الخشنة Rough endoplasmic reticulum (RER) والتي تحمل رايبوزومات.

والرايبوزومات عبارة عن جسيمات صغيرة توجد اما على الشبكة الاندوبلازمية او منتشرة في السايتوبلازم وقد تتجمع لتكون ما يعرف بالأجسام العديدة (بولي سوم) Polysome، وتتكوّن من البروتينات والحامض النووي، وهي مراكز تصنيع البروتينات التي تنتقل داخل الشبكة الإندوبلازمية او تخزن بالحويصلات الغشائية من أجسام كولجي ليتم شحنها الى الجهة المطلوبة (**الشكل7-2**). وتمتاز خلايا الكبد والبنكرياس باحتوائها على كمية كبيرة من الشبكة الإندوبلازمية الخشنة نظراً لنشاطها الكثيف في صنع البروتينات. إذ أن الخلايا التي تتميز بصنع الدهنيات تحتوي على كمية اقل نسبياً من الشبكة الإندوبلازمية الخشنة، وتحتوي الشبكة الإندوبلازمية على مراكز تخزين مؤقت تدعى الجسم المركزي Cistern.



الشكل(7-2): الشبكة الاندوبلازمية الخشنة(RER) والناعمة(SER) وجهاز كولجي واللايسوزومات Lysosomes وتكوين الحويصلات Vesicle والإفراز Secretion.

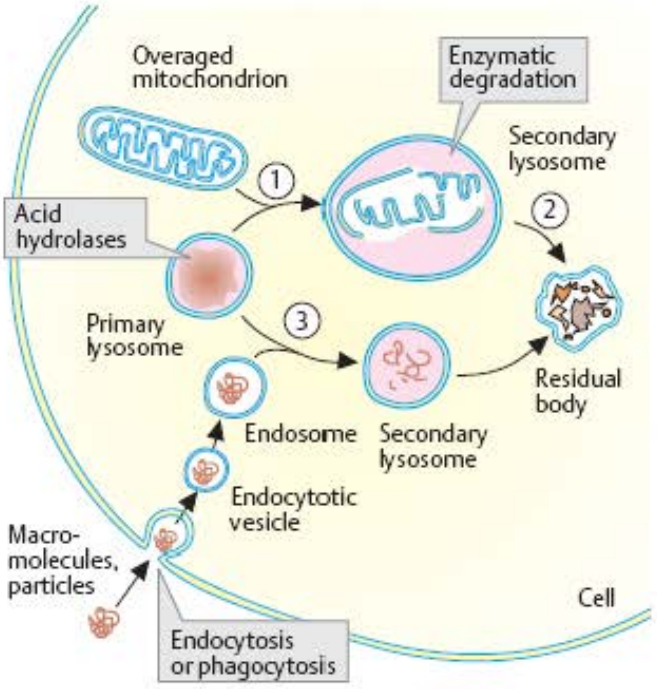
4- جهاز كولجي Golgi apparatus

وهي تراكيب غشائية أنبوبية تتجمع لتكوّن مجموعة ديكتوسومات Dictosomes وتتكون من مجموعة من الحويصلات الغشائية (تحتوي كل مجموعة على 5-8 حويصلات، **الشكل 7-2**). ويختلف عددها من خلية لأخرى حسب وظيفتها إذ تكثر في الخلايا الإفرازية(كما في بعض خلايا الأمعاء Goblet cells) وخلايا النقل. وترتبط وظيفة هذه الأجسام في النشاط الإفرازي للخلية، إذ يعمل الجهاز على تركيز إفرازات الخلية على شكل حبيبات او قطرات كوحدة للتخزين داخل الخلية او للتصدير خارجها فيتم شحن الإفرازات

داخل حويصلات تنتقل عبر الخلية لترتبط مع الغشاء البلازمي وبذلك يتم تفريغ المواد الإفرازية (الشكل 7-2). ولقد وجد ان وظيفة جهاز كولجي مرتبطة بتركيب الجسيمات الحالة (اللايسوزومات) Lysosomes. كذلك تكون الفوسفوليبيدات نشطة جداً في هذا الجهاز.

5- الجسيمات الحالة (اللايسوزومات) Lysosomes

الجسيمات الحالة او اللايسوزومات عبارة عن تراكيب غشائية صغيرة على شكل أكياس تعمل بوصفها حويصلات لتخزين إنزيمات ومواد معقدة هاضمة تستطيع هضم مختلف المواد الغذائية النشوية والبروتينية والدهنية والأحماض النووية. وتساعد هذه الأجسام في هضم ما يصعب تحلله وذلك عن طريق البلعمة Phagocytosis، ثم طرد المواد المحللة. كما تعمل محللاً ذاتياً للخلية Autolysis حال موتها ولذلك تدعى بأكياس الانتحار الخلوي Cellular suicide bags(الشكل 8-2).

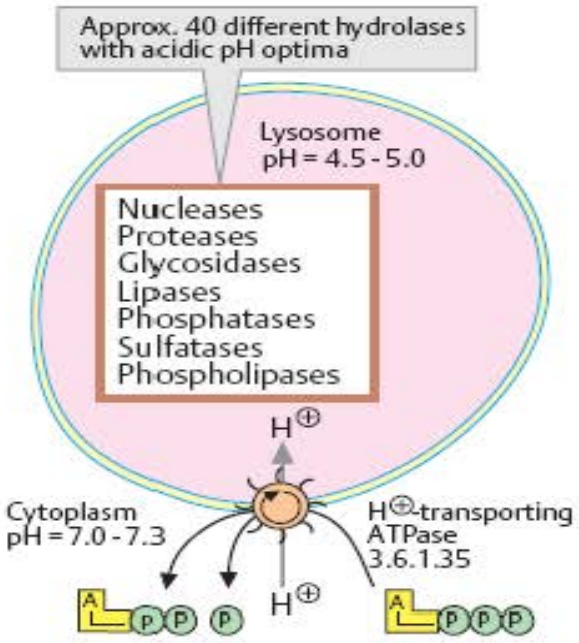


الشكل(8-2): دور اللايسوزومات في عملية هضم الاجسام الغريبة .

وتختلف أعداد اللايسوزومات من خلية لأخرى حسب وظيفتها، إذ تكثر في خلايا الدم البيض لتساعد في هضم الأجسام الغريبة كالميكروبات المختلفة، وتوجد اللايسوزومات في جميع الخلايا الحيوانية بأعداد وأشكال مختلفة.

تتكون اللايسوزومات من حشوه كثيفة تحاط بغشاء اللايسوزومات على إنزيمات محللة مثل الرايبونيوكليز Ribonuclease، دي اوكسي رايبونيوكليز Deoxyribonuclease، فوسفاتيز Phosphatase، كلايكوسايديز Glycosidase، اللايبيز Lipase، سلفاتيز Sulphatase، البروتينيز Proteinase، فوسفولايبيز Phospholipase وغيرها (الشكل9-2)، ومن المعلوم إن هذه الإنزيمات تبقى غير فعّالة ما دامت موجودة داخل اللايسوزومات. أما عند تمزق جدار اللايسوزومات تنطلق هذه الإنزيمات الى الخارج

مؤديةً الى هضم الخلية نفسها Autolysis. وتهضم البكتيريا بوساطة خلايا الدم البيض وذلك بان تقوم بتطويق البكتيريا وتطلق الإنزيمات المحللة الموجودة داخل اللايسوزومات.



الشكل (9–2): تركيب ومحتويات اللايسوزوم.

6- المايتوكوندريا Mitochondria

المايتوكوندريا (المفرد: المايتوكوندريوم Mitochondrium) عبارة عن تراكيب خلوية بيضوية الشكل محاطة بغشاء خارجي أملس يحتوي على مسامات Pores يطلق عليها اسم بورن porin وهي قنوات (بروتينية) غير تخصصية تسمح بمرور المركبات ذات الأوزان الجزيئية التي تقل عن 10 كيلو دالتون بآلية الانتشار Diffusion، وإنزيم بالموتيل مرافق الإنزيم A (Palomityl CoA) وغشاء داخلي يبرز منه طيات (انشاءات) تدعى Cristae والتجويف الداخلي الذي يدعى بالحشوة Matrix (الشكل 10–2) وتحتوي الأخيرة على البروتينات والإنزيمات اللازمة لعملية أيض المواد الغذائية لإنتاج الطاقة ولذلك تعرّف المايتوكوندريا بمركز أنتاج الطاقة، وعليه فهي تكثر في الخلايا والأنسجة ذات النشاط الحيوي الكبير مثل الخلايا الدلخلية وخلايا عضلة القلب. ويحتوي الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا على المكونات الآتية:

أ- سلسلة نقل الالكترونات Electrons transport chain.

ب- الإنزيم المسؤول عن تكوين ATP والذي يسمى ATPase المعقد.

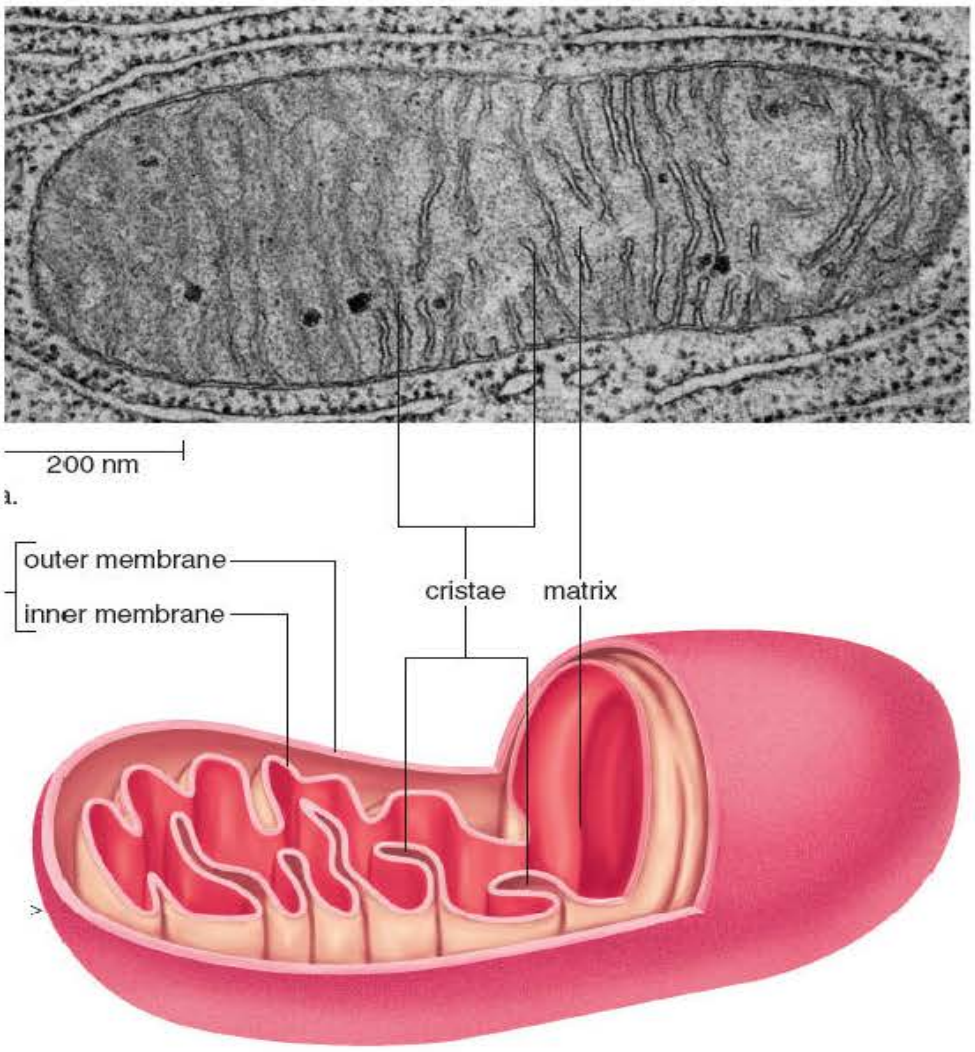
جـ- مجموعة من البروتينات الناقلة التي تقوم بنقل ATP/ADP، Pi، Ca، بعض المركبات الوسطية لدورة كربس.

أما حشوة المايتوكوندريا فتحتوي على المكونات الآتية:

أ- إنزيمات دورة الحامض الثلاثي الكاربوكسيل(دورة كربس).

ب- إنزيمات أكسدة الأحماض الدهنية.

جـ- الحامض النووي الديوكسي رايبوزي DNA، والحامض النووي الرايبوزيي RNA، ومكونات بناء البروتين.

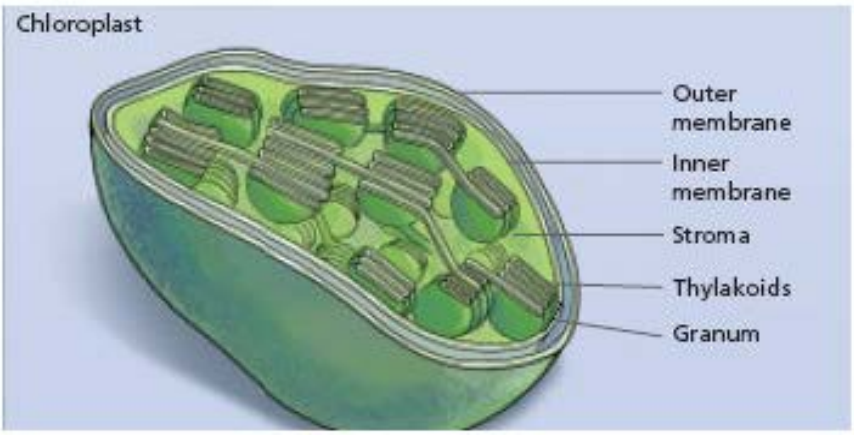


الشكل(10-2): المايتوكوندريوم Mitochondrium وتركيبه الداخلي(الجدار الخارجي Outer membrane والجدار الداخلي Inner membrane والطيات Cristae والحشوة الداخلية Matrix).

7- البلاستيدات Plastids

البلاستيدات تراكيب خلوية أهمها البلاستيدات الخضراء (كلوروبلاست)Chloroplasts (الشكل11-2) وهي مستقلة في مادتها الوراثية وإنزيماتها وبروتيناتها، كما هو الحال في المايتوكوندريا. وتمثل مركز البناء في الخلية وإنتاج المركبات الغذائية وبذلك تعمل عكس عمل المايتوكوندريا وظيفياً. ويقتصر وجود

البلاستيدات على النباتات الراقية والبسيطة والطحالب الدقيقة وتتفاوت في أعدادها وأنواعها بين نوع وآخر، وتقسم البلاستيدات من حيث أنواعها الى بلاستيدات خضراء Chloroplasts تقوم بعملية التمثيل الضوئي Photosynthesis وبلاستيدات ملونة Chromoplasts تحتوي على أصباغ ملونة تعطي الألوان كما في بعض الأزهار والثمار الناضجة بالإضافة للبلاستيدات عديمة اللون Leucoplasts التي تعمل على تخزين المواد الغذائية النشوية والدهنية والبروتين كما هو الحال في الجذور الخازنة (الجزر) والسيقان (البطاطا) والبذور (الباقلاء والفاصوليا).



الشكل(11-2): البلاستيدات الخضراء (كلوروبلاست Chloroplast).

8- الأجسام الدقيقة (المجهرية) Peroxisomes or Microbodies

الأجسام الدقيقة تراكيب صغيرة الحجم تنتشر على شكل حويصلات في السايتوبلازم وتحتوي على إنزيمات أكسدة متخصصة تقوم بتحويل المواد الزائدة عن الحاجة او المواد السامة ومثال ذلك الإنزيمات المسؤولة عن تحويل الدهون المخزونة في بعض البذور الى سكريات أثناء عملية الإنبات Germination، وكذلك إنزيم البيروكسيديز Peroxidase (ومن هنا جاءت التسمية) الذي يحلل مادة بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 السامة الى الماء والأوكسجين.

9- الهيكل الدعامي للسايتوبلازم Cytoskeleton

أ- الخيوط والانيبيبات الدقيقة Microfilaments and microtubules

الخيوط عبارة عن ألياف اسطوانية طويلة جوفاء تتركب من مادة بروتينية تدعى أكتين Actin tublin ولها القدرة على الانقباض والحركة وبالتالي تساعد في دعامة السايتوبلازم والحركة السايتوبلازمية، اذ تساعد في حركة الكروموسومات أثناء انقسام الخلية ونقل المواد داخلها وفي المحافظة على شكلها العام وتوجد في الخلايا الحيوانية والنباتية.

ب- الشبكة الخلوية الداخلية Micro trabecular lattice

تتركب الشبكة من خيوط بروتينية رفيعة، تنتشر في أنحاء السايتوبلازم وتتصل بالغشاء البلازمي مع بعض التراكيب الداخلية وبالإضافة لوظيفة الدعامة التي تقدمها هذه الشبكة فان الدراسات الحديثة تشير الى أن الشبكة تلعب دوراً في الاستجابات الحركية داخل الخلية مثل حركة الحبيبات الصبغية في جلود بعض الحيوانات سريعة التغيير في اللون مثل حيوان الحرباء.

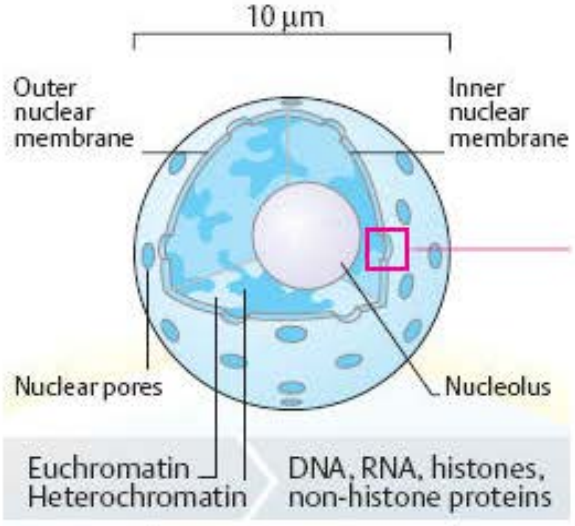
10- الفجوات العصارية Vacuoles

الفجوات العصارية تراكيب غشائية على شكل أكياس وحويصلات تحتوي على سائل او عصارة تتكون من مواد عضوية ولاعضوية، وأما أن تكون فجوة منقبضة Contractile vacuole تعمل على التخلص من الفضلات الزائدة او فجوة غذائية Food vacuole تعمل على تخزين الغذاء. وتحتوي الخلايا الحيوانية على عدد قليل جداً وصغير من هذه الفجوات او لا تحتويها إطلاقاً في حين تحتوي الخلايا النباتية على فجوة كبيرة يزداد حجمها بازدياد نضوج الخلية، حيث تشكل بين 80- 90% من حجم الخلية النباتية المحاطة بقليل من السايتوبلازم وهي بذلك تساعد في تنظيم الضغط الأزموزي Osmatic pressure إذ تحتوي على مواد عضوية ولاعضوية تساعد في الاتزان الأزموزي للخلية.

11- النواة Nucleus

النواة تركيب خلوي دائري الشكل يتوسط الخلية ويبلغ قطرها تقريباً 5 مايكرون. وتقوم النواة بمجمل محتوياتها بالسيطرة على مختلف النشاطات الحيوية. ومن الناحية التركيبية تتكون من الغشاء النووي والسائل النووي والشبكة الكروماتينية. والغشاء النووي يكون عادةً مزدوجاً ويعمل على حماية الأجزاء الداخلية وتتخلله عدة فتحات Pores تساعد على مرور المواد من والى النواة بالإضافة لقيامها بوظائف الشبكة الاندوبلازمية في حالة قلة أعداد الشبكة في بعض أنواع الفطريات. كما وتحتوي النواة على جسم النوية Nucleolus التي بدورها تتكون من بروتين وحامض نووي RNA وهي بذلك تتواجد حول منطقة من الجينات مسئولة عن صنع الحامض الرايبوسومي rRNA ولذلك تعرف هذه المنطقة بالمركز المنظم للنويّة وبالتالي لها علاقة في صنع rRNA (الشكل 12-2).

أما السائل النووي Nuclear plasma فهو سائل شفاف وكثيف القوام يوفر الظروف الحيوية اللازمة (الكيميائية والفيزيائية والبيولوجية) للتراكيب النووية ونشاطاتها. واما الشبكة الكروماتينية Chromatin net فهي شبكة من الخيوط الرفيعة في حالة عدم الانقسام والتي لا تلبث ان تتميز وتتضح الى كروموسومات Chromosomes حال بدء الانقسام.



الشكل (12-2): النواة ومحتوياتها.

12- السايتوسول Cytosol

السايتوسول عبارة عن جميع المواد الذائبة في السايتوبلازم، إذ أن السايتوبلازم عبارة عن جميع محتويات الخلية من المواد الذائبة وغير الذائبة، **ويجري في السايتوسول المسارات الرئيسية المهمة وهي:**

أ- تقويض الكلوكوز (مسار الكلايكولسيس) Glycolysis pathway .

ب- عدد كبير من تفاعلات بناء الكلوكوز (مسار كلوكونيوجنسيس) Gluconeogenesis pathway .

جـ- مسار الفوسفوكلوكونيت Phosphogluconate pathway

د- بناء الأحماض الدهنية Fatty acids synthesis.

عمليات النقل Transport process

أن الوظيفة الأساسية لغشاء الخلية هو السماح لحركة المركبات الضرورية التي تحتاجها الخلية وعبورها إلى داخل الخلية. **وهناك عدة طرائق لذلك:**

1- النفاذ البسيط أو الحر Free or simple diffusion

تتمكن المواد الغذائية ذات الوزن الجزيئي الواطئ من النفاذ الى داخل الخلية. وتعتمد هذه العملية على تركيز المادة على جانبي الغشاء. إذ تتجه المادة من المحيط الأعلى تركيزاً إلى الاوطأ. أن هذا النوع من النفاذ لا يظهر أي تخصص مجسمي Stereo specific فمثلاً ان الأحماض الأمينية من نوع D و L تنفذ عبر الغشاء بنفس السرعة. ولا يعتقد أن لهذا النوع من النفاذية ميكانيكية وذلك بسبب بطء هذا النوع من النفاذ وعدم وجود أي نوع من الاختيار ينظم عبور المواد المختلفة خلال الغشاء.

2- النفاذ المسهل Facilitated diffusion

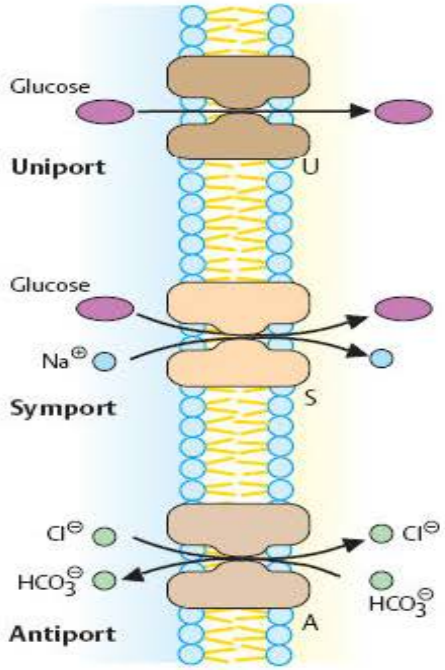
أن هذا النفاذ يشابه نوعاً ما النفاذ البسيط او الحر في وجوب اختلاف تراكيز المواد التي تعبر الغشاء على جانبيه ولا تحتاج عملية النفاذ هذه لصرف أي طاقة. **أما نقاط اختلاف النفاذ المسهل عن النفاذ الحر او البسيط فهي:**

I- وجود بروتين خاص يسمى الحامل Carrier الذي يساعد ويسرع في العملية.

II- وجود تخصص مجسمي في هذا النوع من النفاذ، أي يفرق بين الأحماض الأمينية من نوع D و L .

أن ميكانيكية النفاذ المسهل تتم بقيام البروتين الخاص المذكور أعلاه والموجود في الغشاء بتكوين مركب معقد مع المادة التي سوف تنفذ الى داخل الخلية. بعد ذلك تنفصل هذه المادة عن المركب المعقد وتنفذ الى داخل الخلية. أن البروتين الحامل Carrier متخصص بنقل مواد معينة، ولقد تم فصل العديد من هذه البروتينات الحاملة متخصصة للكالاكتوز والكلوكوز والليوسين والفنيل الانين والارجنين والهستيدين والتايروسين والفوسفات والكالسيوم والصوديوم والبوتاسيوم.

وهناك عدة طرائق في عملية نفاذ المواد بهذه الطريقة متبعةً أما أسلوب الإدخال المباشر (الأحادي) Uniport او الأسلوب التناظري Symport بارتباطه مع مواد أخرى او متبعةً أسلوب المضاد Antiport بإدخال مادة وطرح مادة أخرى (**الشكل 13-2**):



الشكل(13-2): طرائق إدخال المواد بالنفاذ المسهل (الأحادي Uniport والتناظري Symport والمضاد Antiport).

3- النقل الفعال Active transport

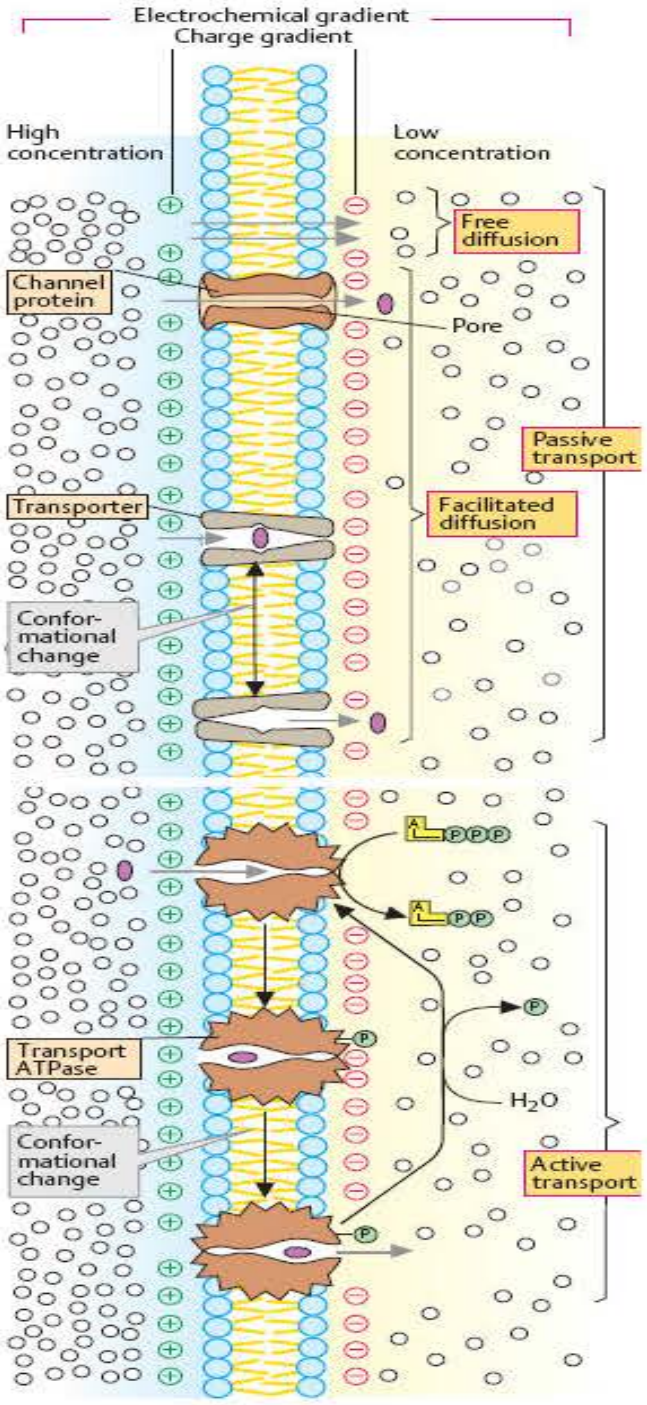
إن النقل بهذه الطريقة يشابه النفاذ المسهل عدا أن المادة التي تعبر خلال غشاء الخلية تمر من محيط ذي تركيز واطئ إلى محيط ذي تركيز عالٍ. واستناداً على ذلك فان العملية تحتاج لصرف طاقة. ولقد وجد أن بعض الخلايا تصرف أكثر من 50% من جزيئة الـ ATP الموجودة فيها للقيام بعملية تراكم الحامض الأميني الكلايسين داخلها(**الشكل 14-2**).

4- الشرب الخلوي (الرشف) Pinocytosis

في هذه الطريقة يتم انتقال الجزيئات الكبيرة مثل البروتين او الدهن عندما تكون سائلة من خلال جدار الخلية عن طريق احتضان هذه المكونات بالغشاء الخلوي وإحاطتها وإدخالها الى داخل الخلية ويطلق على هذه العملية اسم عملية شرب الخلية Cell drinking وعادة تمتص بعض البروتينات من خلال الخلايا المبطنة للأمعاء بهذه الطريقة.

5- الالتهام الخلوي (البلع) Phagocytosis

يتم انتقال الجزئيات الكبيرة من البروتينات او الدهون أو غيرها من المواد بهذه الطريقة من خلال أحاطتها واحتضانها بوساطة الغشاء الخلوي ثم إدخالها الى داخل الخلية.



الشكل(14-2): عمليات النقل من خلال غشاء الخلية.

الفروقات بين الخلايا بدائية النواة وحقيقية النواة

يوضح **الجدول (1-2)** المقارنة التركيبية بين الخلايا بدائية النواة Prokaryotes من جهة والخلايا النباتية والحيوانية الحقيقية النواة Eukaryotes من جهة أخرى.

جدول (1-2) : المقارنة التركيبية بين الخلايا بدائية النواة وحقيقية النواة.

التركيب	الخلية بدائية النواة	الخلايا حقيقية النواة	
		الخلية الحيوانية	الخلية النباتية
1- الغشاء الخلوي	موجود	موجود	موجود
2- الجدار الخلوي	موجود يحتوي على ببتيدوكلايكان*	غير موجود	موجود ويحتوي على السليلوز
3- الغشاء النووي	غير موجود	موجود	موجود
4-الكروموسومات	تتكون من DNA وتكون حلقية الشكل	تتكون من DNA وبروتين وتكون خيطية الشكل	تتكون من DNA وبروتين وتكون خيطية الشكل
5- المايتوكوندريا	غير موجودة	موجودة	موجودة
6-الشبكة الاندوبلازمية	غير موجودة	موجودة	موجودة
7- أجسام كولجي	غير موجودة	موجودة	موجودة
8- البلاستيدات	غير موجودة	غير موجودة	موجودة
9- الرايبوسومات	موجودة	موجودة	موجودة
10-الفجوات العصارية	غير موجودة	صغيرة الحجم او غير موجودة	توجد عادة وتكون كبيرة الحجم
11-اللايسوزومات	غير موجودة	غالباً موجودة	غالبا غير موجودة

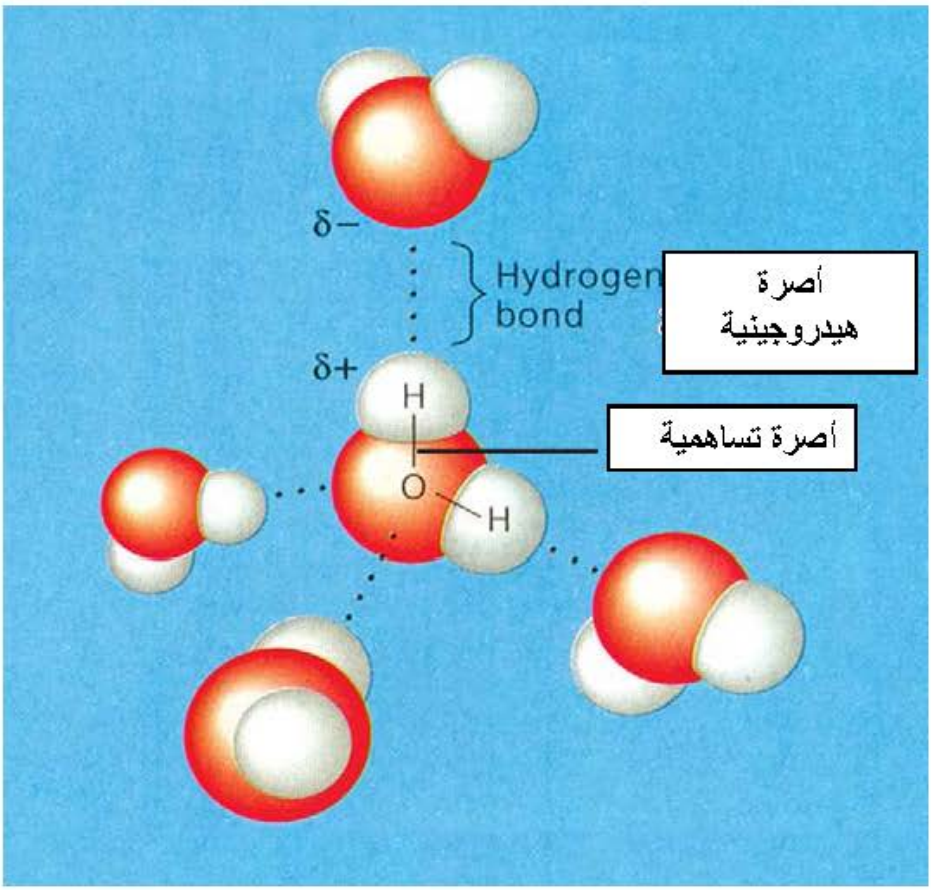
* الببتيدوكلايكان Peptidoglycan عبارة عن مادة كاربوهيدراتية تتكون من عدة سلاسل من السكريات المتعددة Polysaccharides مربوطة ببعضها بوساطة سلاسل من الأحماض الأمينية.

الفصل الثالث

الماء و المحاليل والأس الهيدروجيني في الجسم
Water, solutions and the pH in the body

الماء

الماء مركب كيميائي مكون من ذرتي هيدروجين وذرة أوكسجين (**الشكل ١-٣**) وينتشر على الأرض بأشكاله المختلفة (السائل والصلب والغازي) وأن الشكل السائل يكون شفافاً (بلا لون) وبلا طعم وبلا رائحة، كما أن ٧٠٪ من سطح الأرض يكون مغطى بالماء.



الشكل(١-٣): جزيئة الماء والأواصر الهيدروجينية والتساهمية.

يعد الماء ضرورة مهمة من ضرورات الحياة بعد الأوكسجين، فالإنسان يستطيع العيش أسابيع معدودة بدون غذاء لكنه لا يستطيع العيش أياماً معدودة بدون الماء. يعد فقدان الإنسان بحدود ١٠٪ من ماء الجسم مؤذياً للخلايا والأنسجة وفقدان الجسم نسبة ٢٠-٢٢٪ يؤدي إلى الموت الحتمي علماً بأن فقدان جميع الكاربوهيدرات والدهون المخزونة في الجسم لا تؤثر في الحياة وكذلك فقدان تقريباً ٥٠٪ من بروتين الجسم. تتفاوت نسبة وجود الماء في الخلايا الحية سواءً أكانت خلايا نباتية أم حيوانية. فالخضراوات مثل الخس والخيار والرقي قد تصل نسبة الماء فيها إلى نحو ٩٥٪ بينما تحتوي البذور على أقل من ١٠٪ ماء. وينطبق الكلام أيضاً على الأنسجة والخلايا الحيوانية. اذ يحتوي جسم الإنسان على نسبة متفاوتة أيضاً من الماء فقد يحتوي جنين الإنسان في الشهر الثالث على حوالي ٩٤٪ وتنخفض النسبة إلى ٧٥٪ عند الولادة وتستمر بالانخفاض بزيادة العمر حتى تثبت النسبة في الشخص البالغ. فجسم الرجل يحتوي على نسبة ٥٥-٦٠٪ ماء بينما يحتوي جسم المرأة على ٥٠-٥٥٪ وهذا يعزى سببه إلى احتواء جسم المرأة على نسبة أعلى من الدهن مقارنة بالرجل الذي يحتوي جسمه على أنسجة عضلية أكثر مما لدى المرأة.

وباختلاف الأنسجة أيضاً تختلف نسبة الماء فقد تصل في نسيج الدهن إلى ٢٥٪ مقارنة بالأنسجة العضلية إذ تحتوي على ٨٠٪ وفي العظام والأسنان تصل إلى أقل كمياتها.

الوظائف الحيوية والفسيولوجية للماء Biophysiological functions of water

١- توصيل العناصر الغذائية إلى الخلايا وبينها فضلاً عن نقل الفضلات والسوائل الجسمية الأخرى وإفرازات الجسم مثل الهورمونات والإنزيمات وكذلك نقل الأجسام المضادة وغيرها.

٢- الماء وسط مناسب تحدث فيه التفاعلات الكيميائية داخل خلايا الجسم ولاسيما في عمليات الأكسدة والاختزال.

٣- يدخل الماء نفسه في تفاعلات التحلل المائي Hydrolysis مثل عمليات الهضم.

٤- يدخل الماء في تركيب جميع الإفرازات الجسمية أو سوائل الجسم مثل العصارات الهضمية واللمف والدم والبول.

٥- تنظيم درجة حرارة الجسم وتلطيفها عن طريق توزيعها على خلايا الجسم أو التخلص منها خلال التعرق، لذلك فإن ٢٥٪ من الحرارة يتخلص منها عن طريق التبخر خلال الجلد والرئتين وإن كل لتر من الماء المتبخر يمثل حرارة قدرها نحو ٦٠٠ سعرة حرارية.

٦- يعد الماء عاملاً مزيتاً Lubricant للخلايا مثل اللعاب الذي يساعد على البلع وكذلك المخاط Mucus في الغشاء المخاطي في الجهاز الهضمي وفي القصبات الهوائية والمفاصل العظمية.

٧- أن الماء لما يحتويه من مواد بروتينية وأملاح وغيرها يعطي حجماً وشكلاً للخلايا الاعتيادية عن طريق الضغط الأزموزي والتوتر الذي يحدثه بين جدار الخلايا.

٨- يمنح الجسم الرطوبة الكافية مما يكسب الجلد الليونة ويجدد حيوية كل خلايا الجسم.

٩- ينشط وظائف الكائن ويخلص الدم من السموم والأملاح المترسبة، إذ تعد الكلى أكثر الاعضاء احتياجاً إلى الماء لعملية تنظيفها والحد من تراكم الأملاح.

١٠- **إن احتياج الجسم للماء يعتمد على العديد من العوامل:**

أ- الطقس، ففي المناطق الحارة يحتاج الجسم ماء أكثر من المناطق المعتدلة والباردة.

ب- ظروف العمل: بزيادة التعرق والتبخر تزداد الحاجة إلى الماء.

جـ- عمر الانسان وحجم جسمه فالمسن والكبير يحتاج إلى الماء أكثر من الطفل الصغير.

د- الحالة المرضية للإنسان فمثلاً المصاب بالتهابات الأمعاء يحتاج إلى تعويض مما يفقده من سوائل.

توزيع الماء في الجسم:

هناك مكونان رئيسيان للماء داخل الجسم وهما:

١- ماء خارج الخلايا Extracellular fluid (ECF)

وهو الماء الموجود خارج الخلايا إذ يكون تقريباً 20 ٪ من وزن الجسم **وهو مكون كما يأتي:**

أ- بلازما الدم: يكون تقريباً 5٪ من وزن الجسم. أو ما يقارب 25 ٪ من وزن الماء خارج الخلايا.

ب- ماء ما بين الخلايا Interstitial fluid : وهو الماء الذي يحيط بالخلايا ويشغل المساحات البينية بينها ويكون تقريباً 5٪ من وزن الجسم. وهناك مكونان يدخلان ضمن هذا الجزء من السائل أحدهما الماء أو السائل الكثيف Dense tissue fluid الذي يتواجد في الأنسجة الرابطة والغضاريف والعظام والآخر وهو غير ثابت وينتقل من الخلايا إلى خارجها وهو سائل الإفرازات Secretary fluid مثل إفرازات الجهاز الهضمي والغشاء المخاطي وغيرها.

٢- ماء داخل الخلايا Intracellular fluid (ICF)

وهو الماء أو السائل الذي داخل الخلايا وهو مكون لنحوٍ 45٪ من وزن الجسم إذ يكون ضعف الماء الموجود خارج الخلايا وذلك لأن الخلايا تعد الموقع الرئيسي لكل الفعاليات الحيوية الأيضية.

العوامل المؤثرة على توزيع الماء في الجسم

يحافظ الجسم على كمية من الماء تكاد تكون ثابتة، إلا أن توزيعها يخضع لمتغيرات عديدة، فمثلاً تؤثر القوى الأوزموزية على اتجاه حركة الماء من حيز لآخر.

يمكن وضع المواد الأساسية المؤثرة على توزيع الماء في الجسم، **في أصناف ثلاثة وهي:**

١- الإلكترولتيات اللاعضوية وخصوصاً الصوديوم والبوتاسيوم:

نظراً للكميات الكبيرة نسبياً للمواد الإلكتروليتية اللاعضوية، وخصوصاً الصوديوم والبوتاسيوم اذ تعد هذه المواد المؤثرة على توزيع واستبقاء ماء الجسم. فالصوديوم يتركز خارج الخلايا والبوتاسيوم داخلها، وبما أن الماء ينتشر بحرية عبر الغشاء الخلوي فإن حركته محددة بتغير تراكيز هذه المواد (الفعالة أوزموزياً) على جانبي الغشاء.

٢- المواد العضوية ذات الأوزان الجزئية العالية:

وأهم هذه المواد هي البروتينات، اذ تلعب بروتينات البلازما وخصوصاً الألبومين دوراً هاماً في تبادل الماء بين السائل الخلالي Interstitial fluid (الماء الذي يحيط بخلايا أنسجة الجسم) وبلازما الدم.

٣- المواد العضوية صغيرة الأوزان الجزيئية:

تنتشر المواد العضوية صغيرة الأوزان الجزئية (مثل اليوريا والكلوكوز والأحماض الأمينية... إلخ) بحرية عبر الأغشية الخلوية ولهذا لا تشكل هذه المواد أهمية كبيرة لتوزيع الماء في الجسم إلا عند وجودها بكميات كبيرة تعمل على استبقاء الماء.

الصفات الفيزيائية للماء

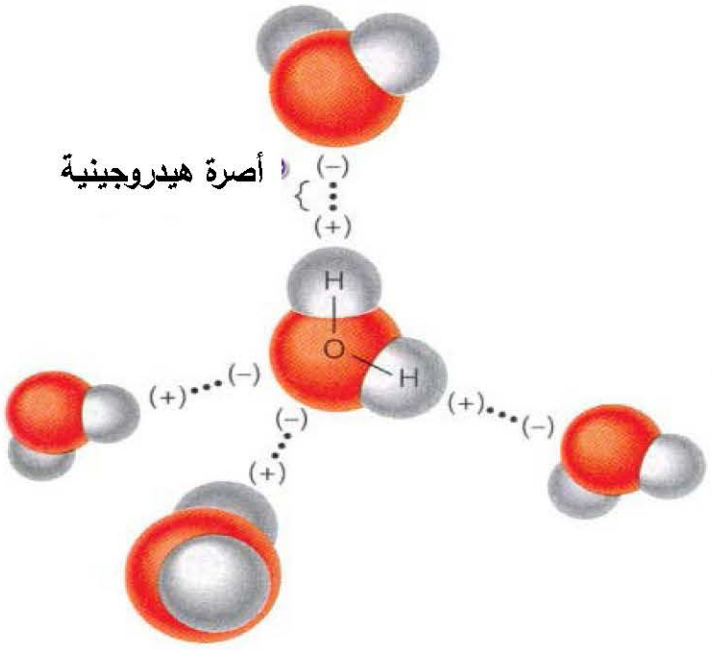
أن درجة انصهار الماء ودرجة غليانه وكذلك درجة حرارة التبخر عالية مقارنة بغيره من السوائل الشائعة كما يلاحظ في الجدول (١-٣) وتدل هذه الصفات على قوة تجاذب كبيرة بين الجزيئات المتجاورة والتي تمنحه قوة كبيرة للتماسك الداخلي. ومن الأمثلة على ذلك الحرارة اللازمة للتبخر والتي تعد القياس المباشر لكمية الطاقة اللازمة للتغلب على قوة التجاذب بين الجزيئات المتجاورة في السائل والتي تجعلها تهرب من السائل إلى المحيط الخارجي وتدخل الحالة الغازية.

جدول(١-٣): حرارة التبخر لبعض السوائل الشائعة

المحاليل	*سعره / غرام
ماء	540
ميثانول	263
إيثانول	204
أسيتون	125
بنزين	94
كلوروفورم	59

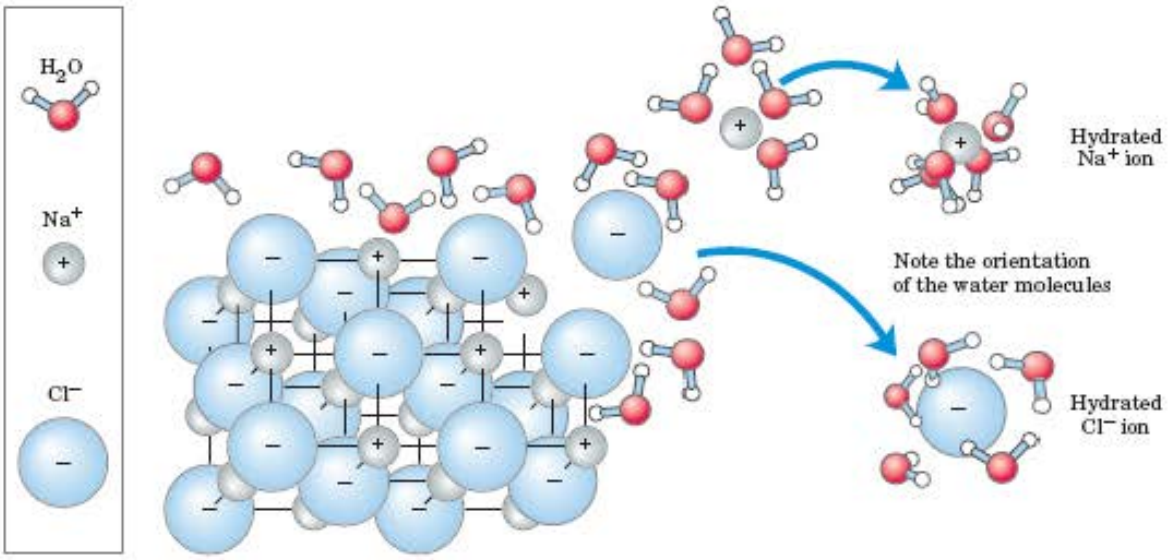
* أعطيت السعرات من الطاقة الحرارية الضرورية لتحويل غرام واحد من سائل عند نقطة غليانه (تحت الضغط الجوي) إلى الحالة الغازية عند نفس درجة الحرارة.

يحدث في جزئية الماء تجاذب الكتروستاتي بين الشحنة السالبة على ذرة الأوكسجين لجزئية الماء مع الشحنة الموجبة لذرة هيدروجين في جزئية الماء المجاورة. وهذا النوع من التجاذب الالكتروستاتي يسمى بالآصرة الهيدروجينية Hydrogen bond كما في **الشكل (٢-٣)**، ونتيجة لوجود ترتيب الكتروني رباعي حول ذرة الأوكسجين فإن كل جزيئة ماء تستطيع أن ترتبط نظرياً بوساطة أواصر هيدروجينية مع أربع جزيئات ماء مجاورة.



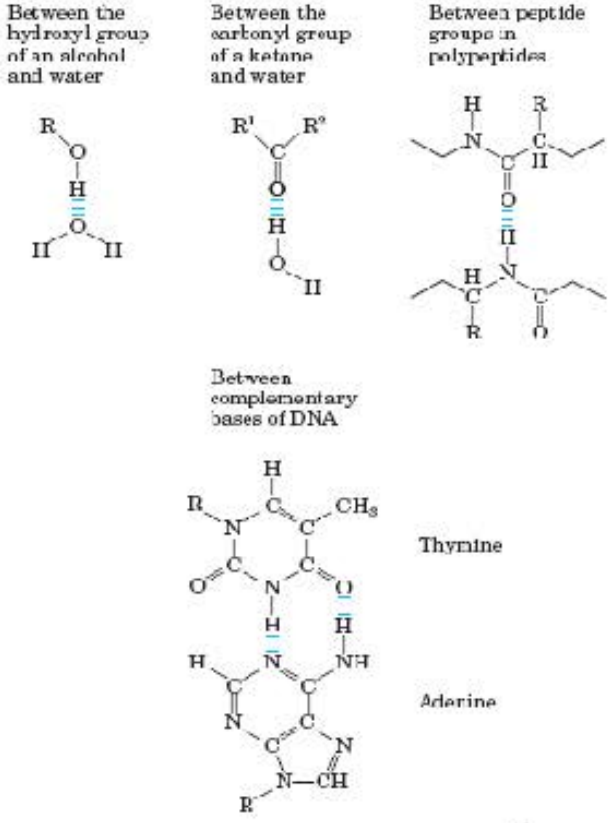
الشكل (٢-٣): الأواصر الهيدروجينية للماء وارتباطها مع بعضها.

يعد الماء أحسن مذيب بالنسبة للسوائل الشائعة وذلك لكونه ثنائي القطب، وتذوب معظم الأملاح البلورية **(الصنف الأول)** بسهولة فيه مثل ملح كلوريد الصوديوم **(الشكل ٣-٣)**.



الشكل(٣-٣): ذوبان كلوريد الصوديوم في الماء.

والصنف الثاني من المواد التي تذوب بسهولة في الماء هي المركبات العضوية المتعادلة والتي تحتوي على مجاميع قطبية فعالة، مثل السكريات، الكحولات البسيطة، إلالديهايدات والكيتونات اذ تكون قابلية ذوبانها معتمدة على استعداد جزيئات الماء لتكوين الآصرة الهيدروجينية مع مجاميعها القطبية الفعالة مثل مجاميع الهيدروكسيل الموجودة في السكريات والكحولات وكذلك مجاميع الكاربونيل للالديهايدات والكيتونات (الشكل ٤-٣).



الشكل (٤-٣): تكوين نروجين والأوكسجين، لعديد من المركبات الكيمياء الحياتية.

الصنف الثالث من المواد التي تنتشر في الماء تسمى الامفيباثيك (ثنائية التعامل Amphipathic) التي تتكون من مجموعتين احداهما محبة للماء Hydrophilic والاخرى غير محبة للماء Hydrophobic ومثال بسيط على هذا هو ملح الصوديوم لحامض الاوليك Oleic acid الذي يتكون من سلسلة طويلة من مجموعة الألكيل الذي لا يذوب كلياً بالماء لطول سلسلته الهيدروكاربونية (يحتوي على ١٨ ذرة كاربون).

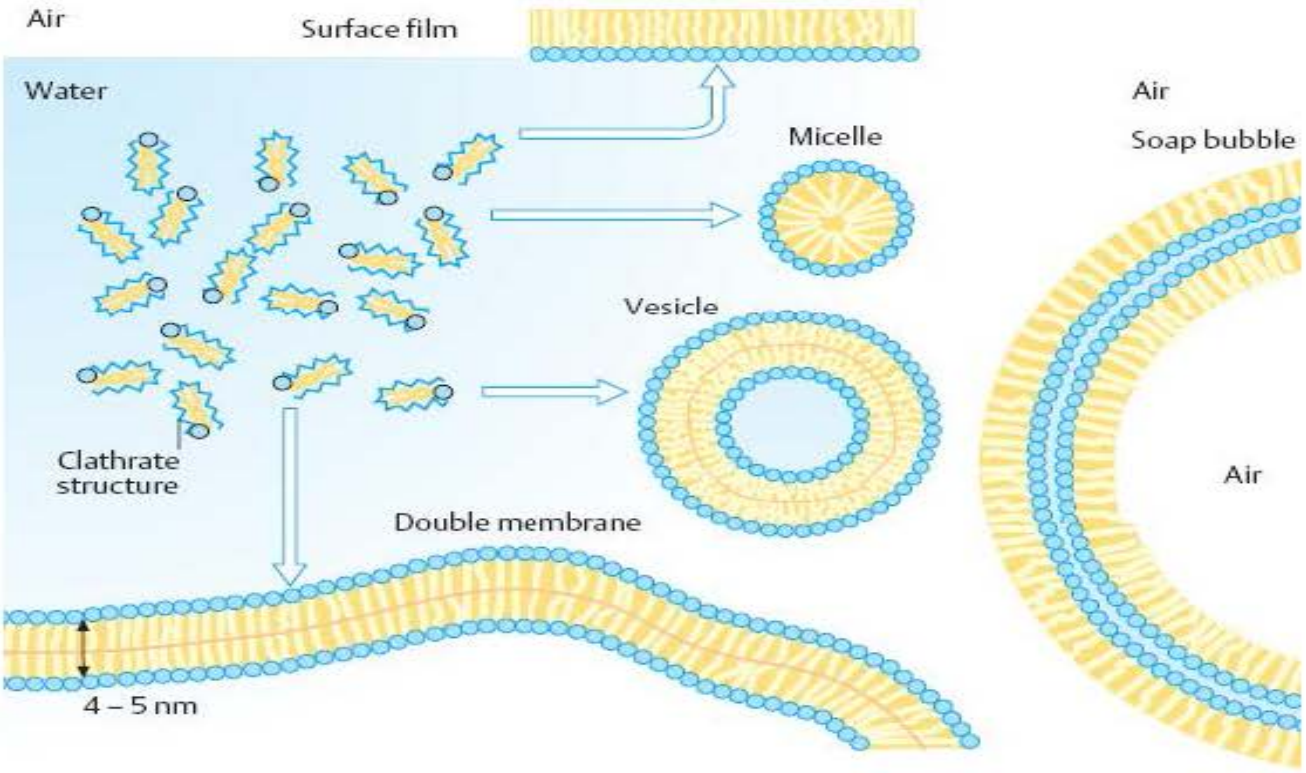
أن معظم المركبات الموجودة في الأنسجة الحية هي قطبية سريعة الذوبان في الماء، غير أن هناك بعض المركبات اللاقطبية (الكارهة للماء) كالدهون مثلاً، يتوجب عليها أن تنتقل في المحلول إلى الأنسجة المختصة لكي تشارك في التفاعلات الحياتية. **ولكي تتحول المركبات اللاقطبية إلى مركبات ذائبة في المحلول يجب أن ترتبط بجزئية أخرى قطبية ذائبة في الماء. ومن الأمثلة الحيوية على ذلك ما يأتي:**

١- الاتحاد مع بروتينات بلازما الدم

تعد بروتينات بلازما الدم مثل الألبومين أحسن ناقل لكثير من المركبات اللاقطبية كالأحماض الدهنية والبليروبين وبعض العقاقير كالبنسلين والأسبرين. إذ تحتوي جزيئة الألبومين على سلاسل جانبية مشحونة كهربائياً، فهي إذن قطبية وذائبة في الماء. وفي نفس جزئية الألبومين مواقع لاقطبية فهي تعد موقعاً للاتحاد مع المركبات اللاقطبية.

٢- تكوين المذيلات Micelles formation

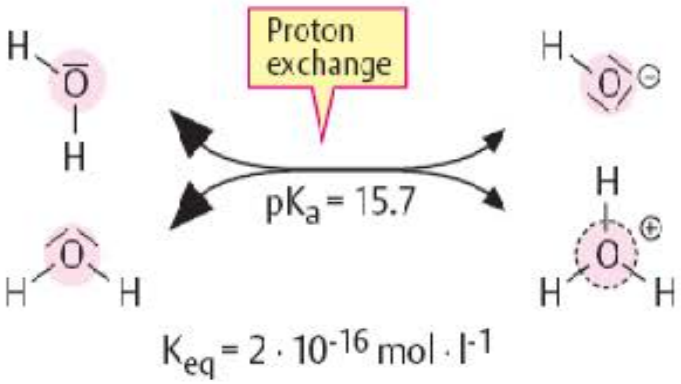
إن الدهون عموماً غير ذائبة في الماء، فهي تحوي على الغالب مجاميع غير مستقطبة (هايدروكاربونية) إلا أن الأحماض الدهنية والدهون المستقطبة مثل الدهون الفوسفاتية والأسفنجية وأملاح الصفراء وغيرها، تحوي جميعاً على مجاميع مستقطبة، وعند تواجد مثل هذه الدهون (وبتركيز حرج) في وسط مائي فإنها تكوّن تجمعات (مذيلات) اذ وبصورة تلقائية تتجه المجاميع غير المستقطبة (السلاسل الهيدروكاربونية) نحو الداخل بعيداً عن الطور المائي متجاذبة مع بعضها بوساطة قوى فاندرفالس Vander walls، بينما تتجه المجاميع المستقطبة إلى الخارج مرتبطة بالطور المائي (**الشكل ٥-٣**). وقد تذوب الدهون غير المستقطبة في الوسط المائي مكونة مستحلبات Emulsions (وهذه تجمعات أكبر حجماً من المذيلات) وذلك بإضافة مواد إستحلاب Emulsifying agents (مثل الليسثين Lecithin). إن أملاح الصفراء Bile salts تكوّن مذيلات وجسيمات دهنية (ليبوزومات Liposomes) في الوسط المائي وبهذا تكون مهمة في تسهيل عملية هضم وامتصاص الدهون. ويعد التركيب الأساسي للأغشية البايولوجية (الحيوية) عبارة عن طبقة ثنائية Bilayers من دهون قطبية – لاقطبية مزدوجة Amphipathic .



الشكل (٥-٣): ترتيب الامفيباثيك في الماء.

تأين الماء Ionization of water

يعد الماء قليل التأين بسبب الكتلة الصغيرة لذرة الهيدروجين وكذلك بسبب أن الإلكترون الوحيد لهذه الكتلة الصغيرة مرتبط بقوة بوساطة ذرة الأوكسجين في جزئية الماء. ومن المعروف أن الاصرة بين الهيدروجين والأوكسجين في جزيئة الماء هي آصرة تساهمية الكترونية غير آيونية Covalent bond وبإمكان ذرة الهيدروجين في جزيئة الماء أن تغادر ذرة الأوكسجين لترتبط بذرة الأوكسجين لجزيئة الماء المجاورة لتكون الهيدرونيوم (H_3O^+) و أيون الهيدروكسيل (HO^-) (**الشكل ٦-٣**).



الشكل(٦-٣): تأين الماء.

واللتر الواحد من الماء عند درجة حرارة 25°م يحتوي 1×10^{-7} مول من آيونات الهيدرونيوم وعدداً مساوياً من آيونات الهيدروكسيل وبالرغم من أستعمال مصطلح أيون الهيدروجين ويرمز له H^+ يجب التذكر أن أيونات الهيدروجين (البروتونات) لا توجد في الماء.

قانون فعل الكتلة وثابت التعادل Law of mass of action and equilibrium costant

يتأين الماء كالآتي:

$$H_2O \rightleftharpoons H^+ + {}^-OH$$

يلاحظ من المعادلة اعلاه إن التفاعل عكسي وبالامكان حساب ثابت التعادل (Equilibrium constant) (Keq) لأي تفاعل كيميائي إذا علمت تراكيز المواد الداخلة والخارجة من التفاعل.

$$Keq = \frac{[H^+]\,[{}^-OH]}{[H_2O]}$$

حيث تشير الاقواس [ ] إلى التراكيز المولارية للمواد المتفاعلة والناتجة.

الحوامض والقواعد Acids and bases

استناداً إلى نظرية الباحثين برونستد – لوري Bronsted–Lowry يعرف الحامض بأنه واهب البروتون Proton donor وتعرف القاعدة بأنها مستقبل البروتون Proton acceptor. ويعرف الزوج المتآلف والمتكون من قاعدة وحامض Conjugated acid-base pair بأنه واهب البروتون وشريكه مستقبل البروتون. فمثلاً يكون حامض الخليك (CH_3COOH) وأيون الخلات السالب (CH_3COO^-) زوجاً متآلفاً قاعدة وحامض.

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

ويكون ثابت التأين للحامض HA

$$K = \frac{[H^+]\,[A^-]}{[HA]}$$

إن للحوامض القوية ثوابت تأين عالية والعكس صحيح فاللحوامض الضعيفة ثوابت تأين ضعيفة ويوضح **الجدول (٢-٣)** قيم pK لهذه الحوامض. **يعبر عن pK بالمعادلة الآتية:**

$$pK = \log_{10} \frac{1}{K} = -\log_{10} K$$

ويعني الحرف p بأنه اللوغاريتم السالب لثابت التأين K .

الجدول(٢-٣): قيم K و pK للحوامض الضعيفة.

الحامض	K (مول)	pK
الفورميك	10^{-4} X 1.78	3.75
الخليك	10^{-5} X 1.74	4.76
البروبيونيك	10^{-5} X 1.35	4.87
اللاكتيك	10^{-4} X 1.38	3.86
الفوسفوريك	10^{-3} X 7.25	2.14
الكاربونيك	10^{-4} X 1.7	3.77

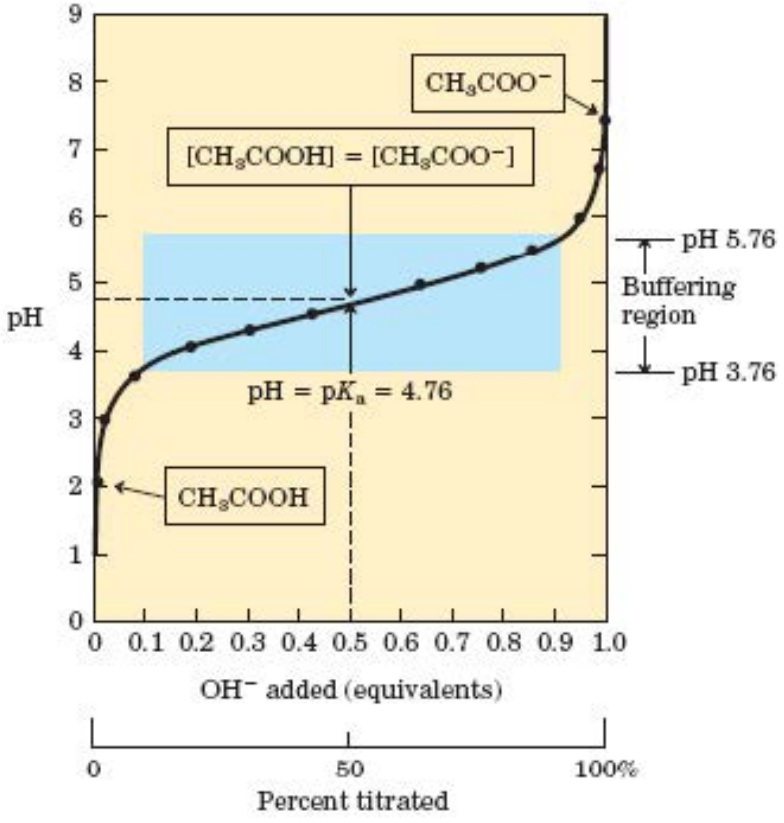
تمتلك العديد من الحوامض الحيوية اهتماماً عند وجود مجاميع تحوي على شحنة سالبة واحدة أو أكثر وتحرر البروتون من المجموعة القريبة وتعمل على زيادة قيمة pK والذي يمكن ملاحظته بشكل واضح في قيم pK لتفكك ثلاث مجموعات من حامض الفوسفوريك وحامض الستريك (**الجدول ٣-٣**). إذ أن تأثير الشحنة المجاورة تقل مع المسافة.

جدول (٣- ٣): قيم pK لثابت التأين لمجاميع مختارة من حوامض احادية وثنائية وثلاثية البروتونات.

الأحماض أحادية البروتون	قيم pK
حامض الفورميك	٣.٧٥
حامض اللاكتيك	٣.٨٦
حامض الخليك	٤.٧٦
ايون الامونيوم	٩.٢٥
الأحماض ثنائية البروتونات	
حامض الكاربونيك	pK_1 = ٦.٣٧ pK_2 = ١٠.٢٥
حامض السكسنيك	pK_1 = ٤.٢١ pK_2 = ٥.٦٤
حامض الكلوتاميك	pK_1 = ٤.٣٤ pK_2 = ٥.٤١
الأحماض ثلاثية البروتونات	
حامض الفوسفوريك	pK_1 = ٢.١٥ pK_2 = ٦.٨٣ pK_3 = 12.38
حامض الستريك	pK_1 = 3.08 pK_2 = ٤.٧٤ pK_3 = ٥.٤

منحنيات تسحيح الحوامض Titration curves of acids

يمثل الشكل (٧-٣) منحنيات التسحيح لحامض الخليك. ومن الملاحظ ان شكل المنحني يأخذ موقعاً محدداً على مقياس الـ pH.



الشكل(٧-٣): منحنيات التسحيح لحامض الخليك.

تعطي منحنيات التسحيح معلومات مهمة عن الحوامض المسححة. فمثلاً يمكن معرفة الـ pH للحامض HA قبل إضافة أي قاعدة، كذلك يمكن معرفة تركيز أيونات الهيدروجين $[H^+]$ التي يمكن بواسطتها حساب ثابت التحلل Dissociation constant.

وعند إضافة القاعدة تتحد أيونات الهيدروكسيد مع البروتونات لينتج ماء، مما يؤدي إلى تحلل كميات أخرى من الحامض ليحافظ على ثابت التحلل الخاص به. عند منتصف منحني التسحيح (أي المرحلة التي أضيف فيها نصف معادل القاعدة بالضبط) تكون نصف كمية الحامض HA قد تحللت، وبكلام أخر أن $[HA] = [A^-]$ وعند هذه النقطة يتساوى الـ pH والـ pK ، وباستمرار التسحيح أي بإضافة هيدروكسيد الصوديوم، تتحول بقية الحامض HA كلياً إلى A^- وذلك بإزالة البروتونات من الحامض وتفاعلها مع أيونات الهيدروكسيد المضافة.

أن شكل منحني التسحيح لأي حامض يمثل بمعادلة هندرسن هسلبيرج Henderson Hasselbalch وتعطي هذه المعادلة مؤشرات لفهم القوة الحافظة وتوازن الحوامض والقواعد في خلايا الأنسجة المختلفة للبائن. إن معادلة هندرسن هسلبيرج تشتق من ثابت تأين الحامض:

$$K = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

$$[H^+] = K\frac{[HA]}{[A^-]}$$

وبأخذ اللوغاريتم السالب لطرفي المعادلة أعلاه:

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

وبما أن اللوغارتم السالب لتراكيز ايونات الهيدورجين عبارة عن pH
وأن $-\log K$ عبارة عن pK .

$$pH = pK - \log\frac{[HA]}{[A^-]}$$

أو

$$pH = pK + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

وتكتب المعادلة الأخيرة بصيغتها العامة:

$$pH = pK + \log\frac{[\text{proton acceptor}]}{[\text{proton donor}]}$$

وتستعمل هذه المعادلة لمنحنيات تسحيح الحوامض الضعيفة على سبيل المثال حامض اللاكتيك وايونات اللاكتيت والتي لاتتأين كلياً.

$$pH = pK + \log\frac{[\text{Lactate}]}{[\text{Lactic acid}]}$$

وعندما يكون :

(١) تركيز [A] مساوياً لتركيز [HA] أي واقعاً في منتصف التسحيح يكون بذلك pH = pK

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

$$pH = pK + 0$$
$$pH = pK$$

(2) في حالة كون نسبة تركيز $\frac{[A^{-1}]}{[HA]}$ تساوي $\frac{١٠٠}{١}$

$$pH = pK + \log\frac{١٠٠}{١}$$

$$pH = pK + 2$$

(3) في حالة كون نسبة تركيز ـــــــ تساوي ـــــ

$$pH = pK + \log \frac{١}{١٠}$$

$$pH = pK + (-1)$$

إذا النسبة $\frac{[A^-]}{[HA]}$ واقعه ضمن قيم 10^{3} -10^{-3} وعند حساب قيمة pH في المخطط فالنتيجة توصف استناداً الى المنحني التسحيحي.

قيم الأس الهيدروجيني(pH) في الكائن الحي

أن قيم pH في الخلية والسوائل خارج الخلية تبقى ثابتة وضمن القيم المحددة ففي الدم تكون قيم pH الطبيعية 7.35 – 7.45 ، بينما تكون القيمة في السايتوبلازم أقل منها بقليل 7.0– 7.3 = pH، وفي اللايسوزوم (5.4– 5.5 = pH) وأن تركيز الهيدروجين أكثر بمئات المرات عن قيمته في السايتوبلازم. أما في العصارة المعوية فأن قيمة pH تلائم المحيط الداخلي في الأمعاء لأداء وظائفها المختلفة وبالتالي فأن لكل عضو حي داخل الجسم قيمة pH تختلف ولو بشيء بسيط عن العضو الأخر وفي ما يأتي **جدول(٤–٣)** يوضح قيم الـ pH في الاعضاء المختلفة للكائن الحي:

جدول (٤–٣): الأس الهيدروجيني لسوائل جسم الإنسان.

سائل الجسم	الأس الهيدروجيني
الدم	7.4
الحليب	6.9-6.6
الصفراء	7.8
البول الطبيعي	6.0
عصارة المعدة	٠.٨٧
عصارة البنكرياس	8.0
عصارة الأمعاء	7.7
سائل النخاع الشوكي	7.4
اللعاب	7.2
الخليط المائي للعين	7.2
الدموع	7.4
الغائط	7.5-7.0

هنالك مؤثرات تعمل على تغيير الأس الهيدروجيني لسوائل الجسم، غير أن وجود المحاليل المنظمة Buffers داخل الجسم يحول دون تغير الأس الهيدروجيني، إذ أن فائدة المحاليل المنظمة هي تقليل التغييرات الحاصلة في الأس الهيدروجيني للمحلول عند تعرضه لحامض أو قاعدة، والمحلول المنظم عبارة عن مزيج من حامض ضعيف وملحه المشتق من قاعدة قوية مثل حامض الكاربونيك H_2CO_3 مع بيكربونات الصوديوم $NaHCO_3$.

توازن الحامض- القاعدة Acid- base balance

إن تركيز أيون الهيدروجين $[H^+]$ في الدم وخارج الخلية تقريباً مساوٍ لـ ٤٠ نانومول (mol/l 4×10^{-8}) عندما تكون pH مساوية لـ 7.4، ويتم المحافظة على قيمة الأس الهيدروجيني باستخدام أنظمة منظمة Buffer systems والتي يتم من خلالها طرح أو أفراز أيون الهيدروجين، ولكن عند وجود خلل في توازن الحامضية أو القاعدية داخل الجسم على سبيل المثال في مرض عجز الكلية أو خلال زيادة معدل الاستنشاق Hyperventilation او قلة معدل الاستنشاق Hypoventilation يؤدي إلى اختلال في قيمة pH. إذ عندما تكون قيمة pH أقل من 0.03 عن الحالة الطبيعية (٧.٤) تؤدي إلى الحالة الحموضية Acidosis ولكن عند ارتفاعها أكثر من قيمة pH الطبيعية تؤدي إلى حدوث الحالة القاعدية Alkalosis.

تشتق البروتونات $[H^+]$ في الجسم من مصدرين رئيسين: الأحماض الحرة في الغذاء ومجموعة الثايول الموجودة في الأحماض الامينية.

أن الحوامض المأخوذة عن طريق الغذاء مثل حامض الستريك وحامض الأسكوربيك وحامض الفوسفوريك يمكنها أن تحرر البروتونات في القناة المعوية أما الأحماض الامينية التي تحتوي على مجموعة الثايول كالسستين Cysteine والميثيونين Methionine، فذرة الهيدروجين التي ترتبط بذرة الكبريت تجعلهم من الأحماض الامينية التي تكوّن حامض الكبرتيك عند أكسدتها في الكبد والتي سوف تجهز البروتونات عند تحولها إلى الكبرتيات. كذلك يمكن إعطاء البروتونات من خلال تحول الكلوكوز إلى اللاكتيت بعملية الأكسدة اللاهوائية في العضلات وكريات الدم الحمراء كما يلاحظ في المعادلات الآتية:

أ- أكسدة الكلوكوز:

$$C_6H_{12}O_6 \text{ (glucose)} + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

ب- أكسدة الأحماض الامينية الحاوية على الكبريت مثل المثيونين:

$$C_5H_{11}O_2NS + 7\frac{1}{2}O_2 \longrightarrow \frac{1}{2}CH_4ON_2 + 4\frac{1}{2}CO2 + 3\frac{1}{2}H_2O + SO_4^{2-} + 2H^+$$

أن بناء أجسام كيتون في الكبد أيضاً تكون بروتونات بكميات قليلة لا تشكل خطراً على توازن الحامض-القاعدة لكن في حالة زيادة كميتها أكثر من الحالة الطبيعية (خلال حالة المجاعة Starvation أو في مرض داء السكر Diabetes mellitus او في حالة التمارين الرياضية العنيفة) فيمكن أن تسبب زيادة في حامضية الدم (انخفاضاً في قيمة pH) وتسمى هذه الحالة بالكيتوأسيدوسز Ketoacidosis. إن الكلية لها المقدرة على طرح البروتونات عند تبادلها مع أيونات الصوديوم، ففي البول مثلاً تنظم أيونات الهيدروجين بوساطة الأمونيا والفوسفات.

المحاليل المنظمة في الدم

أن السوائل داخل وخارج الخلايا تحتوي على محاليل منظمة في الدم يمكن إجمالها بما يأتي:

١- محلول بيكاربونات - حامض الكاربونيك المنظم

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

$$NaHCO_3 + HCl \longrightarrow H_2CO_3 + NaCl$$

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$

يلاحظ من المعادلتين أعلاه أن تركيز أيون الهيدروجين يزداد عند إضافته إلى 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. أما في حالة مقاومة المنظم للقاعدة فيتم كما في الخطوتين أدناه:

إذ في هذه الحالة أي عند إضافة أيونات HO^- إلى بلازما الدم، فإن تركيز H^+ يقل في الدم مما يزيد في تفكك H_2CO_3 إلى H^+ و HCO_3^- ونتيجة لذلك فأن كمية كبيرة من غاز CO_2 في الرئة تذوب في بلازما الدم للمحافظة على التوازن أعلاه.

٢- محلول فوسفات ثنائية الهيدروجين فوسفات أحادية الهيدروجين المنظم:

يعد فوسفات الهيدروجين حامضياً ضعيفاً، فهو يتأين إلى أيون فوسفات أحادي الهيدروجين وأيون الهيدروجين كما في المعادلة:

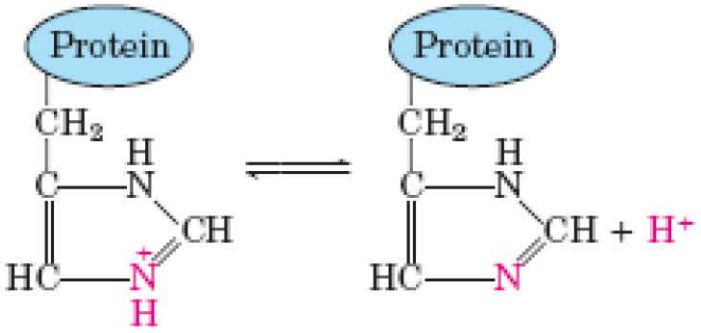
$$H_2PO_4^- \rightleftharpoons HPO_4^{2-} + H^+$$

٣- بروتينات مصل الدم المنظمة

يحتوي مصل الدم على بروتينات عديدة تحتوي في تركيبها الكيميائي على أحماض أمينية ذات حامضية ضعيفة، مثل حامض الكلوتاميك والأسبارتيك، وكذلك تحتوي على أحماض أمينية ذات قاعدية ضعيفة مثل حامض اللايسين والارجينين و الهستيدين وهذه الأحماض تصلح أن تكوّن محاليل منظمة، ولكن تعد هذه البروتينات منظمات ضعيفة إذا ما قورنت بمنظمات البيكاربونات والفوسفات والهيموكلوبين في كريات الدم الحمراء.

٤- الهيموكلوبين المنظم

تحتوي كريات الدم الحمراء على الهيموكلوبين الحاوي على الحامض الاميني الهستيدين. أن لهذا الحامض القابلية على تقبل أيونات الهيدروجين في جزيئة الهيموكلوبين وطرح الأوكسجين، كما في **(الشكل٨-٣)** ويتضح في هذا الشكل أنه في المواقع الحاوية على تركيز عالٍ من أيونات الهيدروجين كالتي تحدث في الانسجة يتم فيها تحرر الأوكسجين من الهيموكلوبين اما المواقع التي يقل فيها تركيز الهيدروجين كالشعيرات الدقيقة في الرئة مثلاً فإن الأوكسجين يبقى مرتبطاً بجزيئة الهيموكلوبين.



الشكل(٨-٣) : كيفية تقبل الهيدروجين وسهولة طرحه من الهستيدين لجزيئة الهيموكلوبين.

الفصـل الرابـع

الكاربوهيـدرات
Carbohydrates

الكاربوهيدرات

تعد الكاربوهيدرات عنصراً مهماً من العناصر الرئيسة في التغذية لكونها سهلة الهضم مقارنة بغيرها من العناصر الغذائية كالدهون والمواد البروتينية.

هنالك ثلاثة عناصر رئيسة تكوّن الكاربوهيدرات وهي الكاربون والأوكسجين والهيدروجين. ويوجد الهيدروجين والأوكسجين في تركيبها عادة بنسبة وجودها في الماء أي 2 هيدروجين الى 1 أوكسجين عدا عدداً من الشواذ مثل السكريات التي ينقصها الأوكسجين Deoxysugars اذ تكون نسبة وجود الأوكسجين اقل من واحد وكذلك وجود عدد من المركبات غير الكاربوهيدراتية التي تنطبق عليها هذه النسبة مثل حامض الخليك، والصيغة التركيبية الجزئية للكاربوهيدرات بشكل عام توجد بصورة $C_n(H_2O)_n$ حيث n تساوي 3 أو أكثر وعلى أساسها سميت الكاربوهيدرات أي هيدرات الكاربون او الكاربون المميأ. ومن الناحية الكيميائية فالجزئيات البنائية الصغيرة للكاربوهيدرات كالسكريات البسيطة هي مركبات ألديهايد Aldehydes اوكيتون Ketones تحوي عدداً من مجاميع الهيدروكسيل ومشتقاتها وبالتالي فالكاربوهيدرات هي عبارة عن مجموعة من المركبات المختلفة، وتعرف بأنها ألديهايدات او كيتونات تحتوي على عدد من المجاميع الهيدروكسيلية أو مشتقاتها ويدخل ضمن هذا التعريف ايضاً كل مركب ينتج هذه المواد عند تحلله وبصورة عامة فإن الكاربوهيدرات عبارة عن مواد صلبة بيضاء قليلة الذوبان في المذيبات العضوية لكنها تذوب بالماء عدا بعض السكريات المتعددة Polysaccharides .

الوظائف الحيوية والفسيولوجية للكاربوهيدرات

1- تعد الكاربوهيدرات المصدر الرئيس لتوليد الطاقة في الجسم فقد تصل نسبة الطاقة التي يكون مصدرها الكاربوهيدرات حوالي 90٪ من الطاقة الكلية التي يحتاجها الجسم.

2- تتميز الكاربوهيدرات بأن لها القدرة على الاحتفاظ بالماء والإلكتروليتات Electrolytes فأن فقدان الماء يؤدي الى فقدان الإلكتروليتات ولا سيما عنصر الصوديوم والبوتاسيوم وباستمرار هذه الحالة يحدث التيبس اللاارادي Involuntary dehydration.

3- النشا والسكريات الأحادية يكسبان الغذاء نكهة وطعماً.

4- للكاربوهيدرات أهمية اذ أنها تقوم بوظائف تركيبية Structural ووظيفة فسيولوجية Physiological **وتعد مكوناً لجزء من مركبات ذات اهمية كبيرة لخلايا أنسجة الجسم** ومن هذه المركبات:

أ- **حامض الكلوكيورونيك Glucuronic acid** فهو فضلاً عن كونه جزءاً من تركيب الكاربوهيدرات المخاطية، فأن لهذا المركب في الكبد وظيفة مهمة وهي إزالة السموم Toxic substances التي تصل الى الجسم فهو يعد عاملاً مزيلاً للسموم Detoxifying agent اذ يتم ارتباطه بهذه المواد ثم التخلص منها على شكل مركب معقد عن طريق الإدرار.

ب- **السيروبروسايد Cerebrosides** وهي مركبات تتكون من ارتباط سكر الكالاكتوز والمواد الدهنية والسفنجوسين Sphingosine glucolipids والتي توجد في تركيب الجهاز العصبي في الدماغ والنخاع والاعصاب الاخرى.

جـ- **بروتينات مخاطية Mucoproteins** وهي مواد مخاطية تتكون من سكريات متعددة مع البروتين والأمثلة عليها هو المخاط Mucus وهي المادة التي يفرزها الجهاز الهضمي في المعدة وأجزاء أخرى لحماية الخلايا من التحلل بالإنزيمات والأحماض والمواد الأخرى الضارة وتوجد ايضاً في الدم.

د- من المركبات الكاربوهيدراتية الأخرى **الهيبارين Heparin** وهي المادة المانعة للتخثر Anticoagulant وكذلك حامض الهيالورونيك ووظيفته تزييت المفاصل الجسمية وكذلك **كبريتات الكوندريتين Chondroitin sulfate** وفضلاً عن أنها تعد مادة مانعة للتخثر فأن وظائفها التركيبية متعددة نسبة لمكان وجودها في قرنية العين والغضاريف والجلد وصمامات القلب وغيرها.

هـ- تعد **الألياف Fiber** ذات دور حيوي للجسم (كما سوف يتم ذكره لاحقا في هذا الفصل) فلها أهمية في عملية ضد الإمساك Constipation وتقليل الدهون (الكوليستيرول بشكل أخص) وتقليل السكر في الدم ومنع تكوين الحصاة في القناة الصفراوية فضلا عن وظائف أخرى. اذ بالرغم أنه ليس كل الألياف هي كاربوهيدرات مثل اللكنين Lignin الذي يعد مركباً غير كاربوهيدراتي يصنف بوصفه مكوناً للألياف.

و- يساعد سكر **اللاكتوز Lactose** على نمو بعض بكتريا الأمعاء التي تصنع فيتامينات B المعقد كما تساعد على امتصاص الكالسيوم والفسفور.

أصناف الكاربوهيدرات Classification of carbohydrates

يمكن تصنيف الكاربوهيدرات استنادا الى عدد الوحدات البنائية التي يحتويها السكر:

1- السكريات الأحادية (او السكر البسيط) Monosaccharide وتحتوي في جزئياتها على وحدة سكر واحدة مثل الكلوكوز.

2- السكريات قليلة الوحدات Oligosaccharides (ومن ضمنها السكريات الثنائية) وتحتوي في جزئياتها على 2-10 وحدات من السكر الأحادي.

3- السكريات المتعددة Polysaccharides وتشمل جزئيات بوليمرية كبيرة لسكريات أحادية ولها أوزان جزئية عالية، وهي بدورها تنقسم على مجموعتين اعتماداً على الوحدات البنائية من السكريات الاحادية المتكررة لنوع واحد او نوعين مثل:

أ- السكريات المتعددة المتجانسة Homopolysaccharides

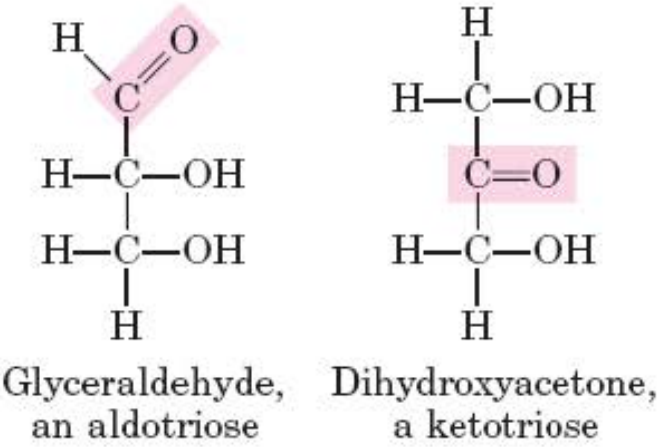
ب - السكريات المتعددة غير المتجانسة Heteropolysaccharides

وفي ما يأتي وصف لأصناف السكريات:

1- السكريات الأحادية: تحتوي هذه السكريات على 3-9 ذرات كاربون. إلا إنها في الغالب تشكل بين 5 او 6 ذرات كاربون. إن هذه السكريات تحتوي على مجموعة ألديهايد او مجموعة كيتون في تركيبها الكيميائي،

ولا يمكن تحليل السكريات الأحادية الى وحدات اصغر تحت الظروف المعتدلة. ومن أكثر السكريات الاحادية وجوداً في الطبيعة هو الكلوكوز Glucose (سكر سداسي يحتوي على مجموعة ألديهايد) والذي يعد من أهم مصادر الطاقة للكائن الحي وهو الوحدة البنائية الأساسية لأكثر السكريات المتعددة والتي توجد في الطبيعة بكميات هائلة مثل النشا والسيليلوز.

إن اصغر جزيئتين يطلق عليهما كاربوهيدرات في الطبيعة هما كلسيرألديهايد Glyceraldehyde والأسيتون ثنائي الهيدروكسيل Dihydroxyacetone ويحتوي كل منهما على ثلاث ذرات كاربون (يطلق على المركب الذي يحتوي على ثلاث ذرات كاربون أسم ترايوز Triose)، يرجى ملاحظة إضافة الحروف الواو والزاء الى كلمة تراي باللغة العربية والحروف ose الى كلمة Tri باللغة الانكليزية للدلالة على ان المركب هو عائد الى عائلة الكاربوهيدرات) لاحظ (**الشكل 1-4**).



الشكل (1-4): السكريات الأحادية البسيطة الثلاثية الكاربون.

يساعد موقع مجموعة الكاربونيل في تسمية السكريات الأحادية، فمثلاً يمكن تسمية الكلسيرألديهايد بأسم ألدوترايوز Aldotriose (ألدو من ألديهايد وتراي يعني المركب يحتوي على ثلاث ذرات كاربون والحروف الواو والزاء تعني ان المركب سكر) كذلك يمكن تسمية الأسيتون ثنائي الهيدروكسيل بأسم كيتوترايوزKetotriose (كيتو Keto من كيتون). اما بالنسبة للسكريات الكيتونية التي تحتوي على أكثر من ثلاث ذرات كاربون فأن مجموعة الكاربونيل تقع عادة على ذرة الكاربون رقم 2 (لاحظ الشكل اعلاه).

يطلق على سكر الألديهايد الذي يتكون من أربع ذرات كاربون اسم تيتروز Tetrose والذي يتكون من خمس ذرات كاربون اسم بنتوز Pentose، والذي يتكون من ست ذرات كاربون اسم هيكسوز Hexose والذي يتكون من سبع ذرات كاربون أسم هيبتوز Heptose. اما بالنسبة للسكريات الكيتونية فيضاف المقطع لو (ul) في تسميتها. فمثلاً يطلق على السكر الذي يحتوي على خمس ذرات كاربون اسم بنتولوز Pentulose والذي يحتوي على ست ذرات كاربون اسم Hexulose، والذي يحتوي على سبع ذرات كاربون اسم هيبتولوز Heptulose.

التدوير الضوئي Optical rotation

يعبر عن التدوير الضوئي بالنشاط الضوئي للنظائر او المشابهات(أيزومرات) المجسامية Stereoisomers كمياً بوساطة التدوير النوعي Specific rotation $[\alpha]$ ويقدر من قياسات التدوير الضوئي لمحلول (احدهما) ذي تركيز معين في أنبوب ذي طول معين ويوضع في جهاز قياس الاستقطابية Polarimeter.

$$[\alpha] = \frac{\text{التدوير الضوئي (بالدرجات)}}{\text{طول الانبوب (د سم)} \times \text{التركيز (غم/مل)}}$$

ويجب في تقديرات التدوير الضوئي ذكر درجة الحرارة وطول الموجة الضوئية المستخدم. كذلك يتوجب على المركب الذي يتمكن من تدوير الضوء المستقطب Polarized light أن يكون غير متناظرٍ Asymmetrical (فمثلاً في حالة الكاربون فان أي ذرة كاربون تحمل أو تتصل بأربع ذرات او مجاميع مختلفة تصبح هذه الذرة مركزاً لعدم التناظر Asymmetric center) وبالتالي سوف تعمل على تدوير الضوء المستقطب أما الى اليمين Dextrorotatory ويرمز له بالحرف d (وتعطى له العلامة الموجبة +) والأخر الذي يعمل على تدوير الضوء المستقطب الى اليسار Levorotatory ويرمز له بالحرف l (وتعطى له العلامة السالبة −) وان هذين النوعين (d, l) يكونان صورة مرآة Mirror image لبعضهما البعض.

ويمكن استخراج عدد الأيزومرات المجسامية لأي مركب عضوي يحوي ذرة كاربون او أكثر غير متناظرة من العلاقة الآتية:

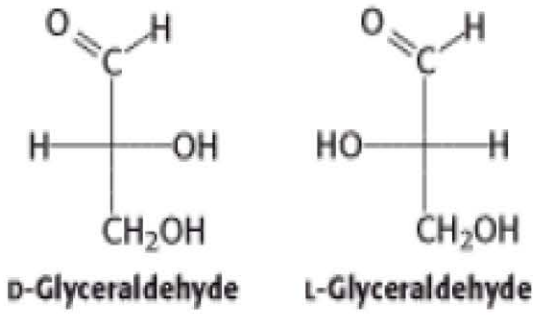
$$\text{عدد الأيزومرات المجسامية} = 2^n$$

حيث n تمثل عدد ذرات الكاربون غير المتناظرة. وعلى سبيل المثال فان سكر الدوهكسوز Aldohexose الذي صيغته التركيبية العامة $C_6H_{12}O_6$ يحتوي على اربع ذرات كاربون غير متناظرة، وعليه فإن لهذا السكر 16 شكلاً من الأيزومرات المجسامية، ثمانية منها توجد بشكل L، وثمانية أخرى بشكل D.

تستخدم الحروف D و L للتعرف على موقع الـ OH المتصلة بذرة الكاربون غير المتناظرة فاذا كانت على جهة اليمين تستخدم D واذا كانت على جهة اليسار تستخدم L واذا كان المركب يحتوي على اكثر من ذرة كاربون متناظرة فأن ابعد ذرة كاربون غير متناظرة من مجموعة الالديهاد او مجموعة الكيتون سوف تحدد المركب من نوع D أم L.

التناظر المجسامي للسكريات الأحادية Stereoisomerism of monosaccharides

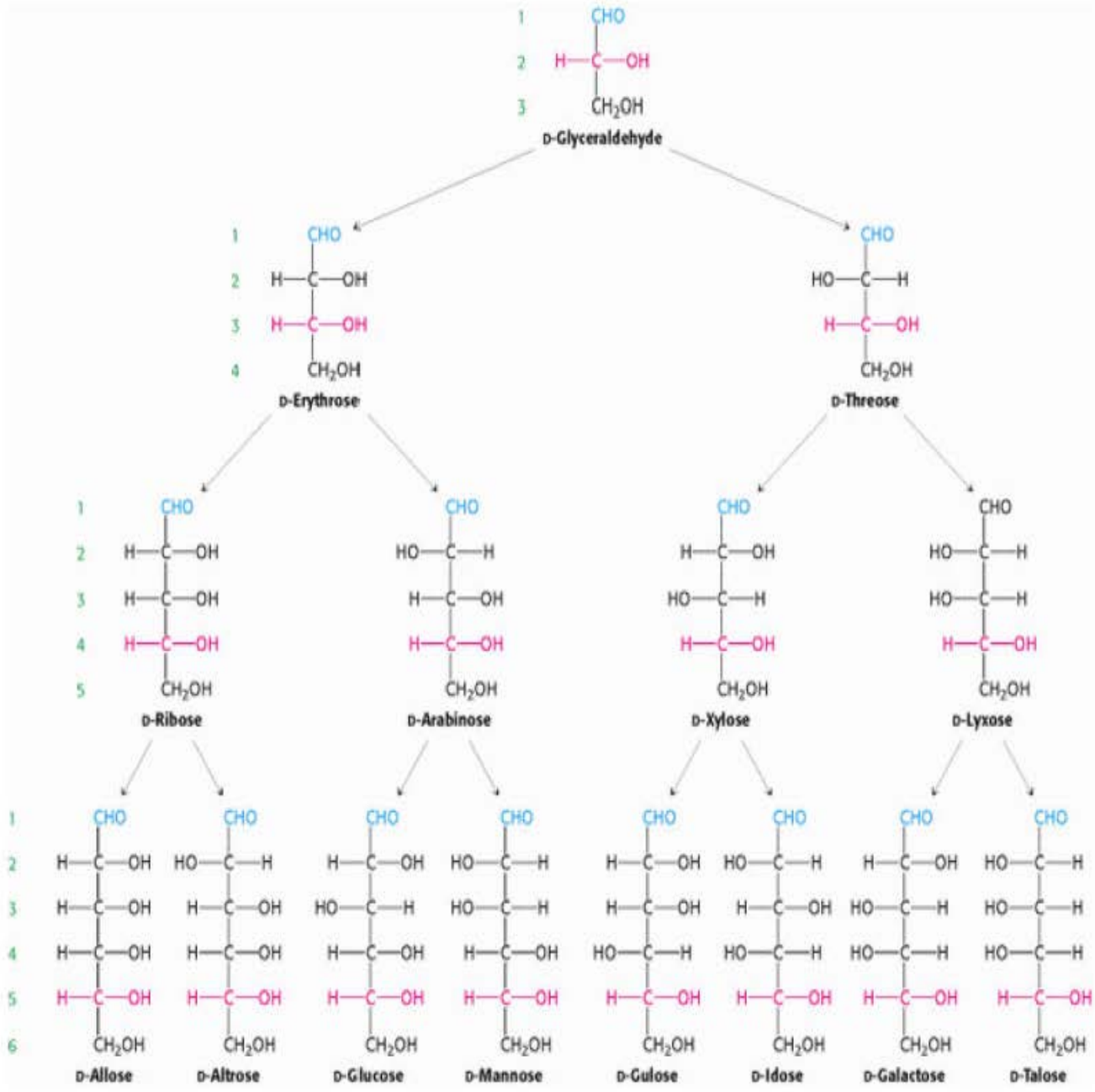
أن أبسط السكريات الاحادية الألدوزية كما ذكر سابقاً هو الكلسيرألديهايد الحاوي على ذرة كاربون واحدة غير متناظرة. وعليه فإن هذا المركب يوجد بشكلين ايزومرين مجسامين هما D– كلسيرأليهايد و L– كلسيرألديهايد كما هو موضح في **الشكل(2–4)**.



الشكل (2–4): الصيغة الفراغية للكلسيرألديهايد Glyceraldehyde (D, L).

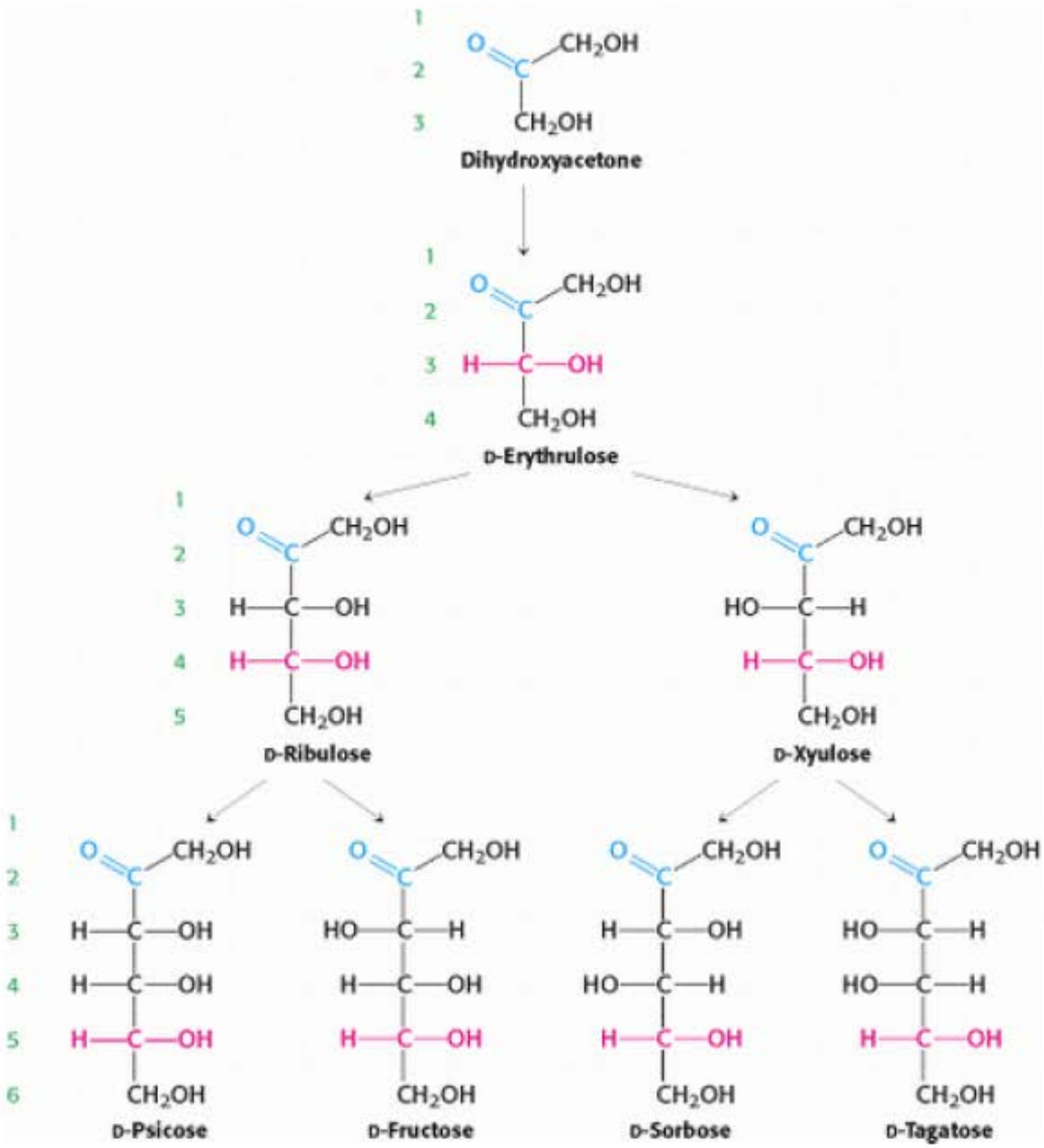
ان كلاً من المركبين اعلاه هو صورة مرآة للآخر، وان الحرف D يدل على ان مجموعة الهيدروكسيل OH المتصلة بذرة الكاربون غير المتناظرة تقع على يمين المركب، بينما يدل الحرف L على ان مجموعة OH تقع على يسار المركب.

ان عملية بناء سكر جديد تبدأ بإضافة مجموعة CHOH جديدة في الموقع رقم 2 (**الشكل 3–4**). فعند إدخال المجموعة الجديدة يكون لمجموعة OH اتجاهان اما الى جهة اليمين او الى جهة اليسار بينما تبقى مجاميع CHOH ثابتة الاتجاه في موقع رقم 2. وعلى أية حال فعند كل إضافة من CHOH في الموقع 2 ينجم عنهما مركبان جديدان من السكريات وعلى العموم فإن صورة السكر فيما اذا كانت D او L يقرره موقع OH- على أبعد ذرة كاربون غير متناظره من ذرة الكاربون لمجموعة الكاربونيل وعلى هذا الغرار يكون ذلك الكاربون رقم 5 في الهيكسوز والكاربون رقم 4 في البنتوز والكاربون رقم 3 في التتروز.



الشكل (3 –4): السكريات المحتملة اشتقاقها من جزيئة D– كلسيرألديهايد D-Glyceradehyde لغاية سكريات ألدوهيكسوز.

ويمكن اشتقاق جدول آخر مشابه يمثل السكريات المشتقة من جزئية L– كلسيرألديهايد. كذلك يمكن اشتقاق جدول آخر للسكريات من نوع كيتوز Ketoses (**الشكل 4–4**).

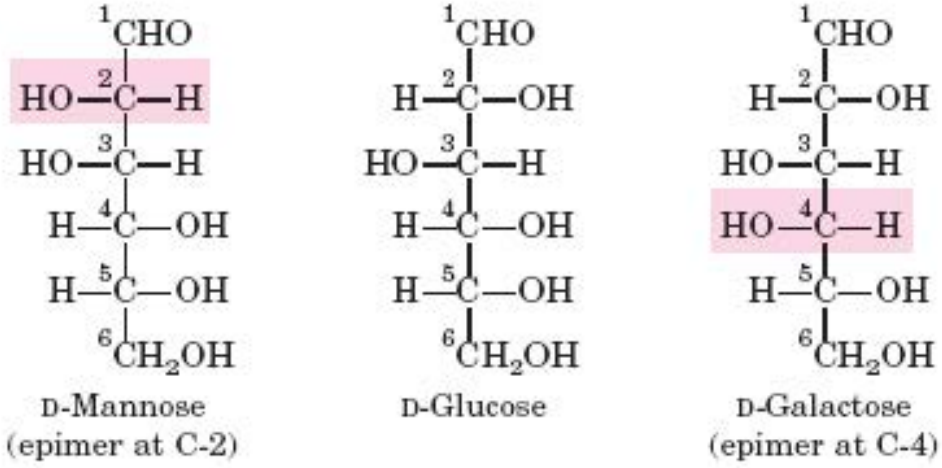


الشكل (4-4): السكريات من نوع كيتوز Ketoses المحتملة اشتقاقها من ثنائي هيدروكسي أسيتون Dihydroxacetone .

ان أشكال السكريات D هي السائدة والاكثر تواجداً في الطبيعة خصوصاً ذات الوظائف الحيوية مثل D- رايبوز و D- مانوز و D- كلاكتوز.

متماثلات إبيمرز Epimers

هناك نوع اخر من المتماثلات التركيبية مغايرة لمتماثلات الصور، فهي مركبات كيميائية تختلف كل منها عن الأخرى في الخواص الكيميائية والفيزيائية، ويملك كل منها على الأقل ذرتي كاربون غير متماثلة (غير متناظرة)، ويدعى هذا النوع من المتماثلات دياستيروازومير Diastereoisomers. ان متماثلات دياستيرو ايزومير التي تختلف فقط عند ذرة كاربون غير متماثلة واحدة يطلق عليها بالمتماثلات إبيمر Epimers (أذا كان المركبان يختلفان في الهيئة التركيبية حول ذرة كاربون واحدة فقط) وهذا يمكن توضيحه في الشكل (5-4) أدناه:



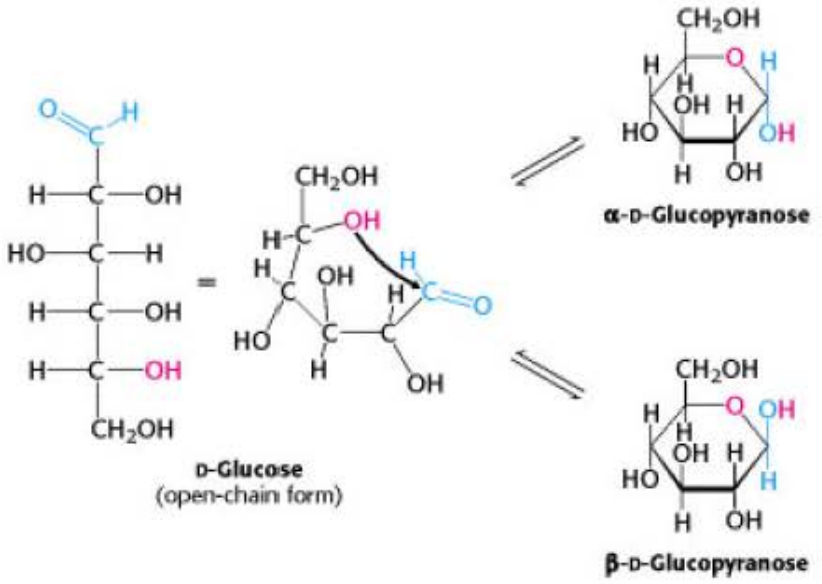
الشكل (5-4): متماثلات الإبيمر Epimer بوضعية فيشر(السلسلة المفتوحة).

إن عملية تغير مواقع مجموعة الهيدوكسيل والهيدروجين حول ذرة كاربون واحدة فقط في جزيئة الكلوكوز والتي اعطت مركبات تختلف في الهيئة نتيجة اختلاف في مواقع مجموعة الهيدروكسيل والهيدروجين لذرات الكاربون رقم 2 و 4 في الكلوكوز تدعى عملية Epimerization. فحين مقارنة الكلوكوز مع الكالكتوز يلاحظ هناك اختلاف في موقع مجموعة الهيدوكسيل في الموقع رقم 4 فيطلق عليهما C-4 إبيمر وبين المانوز والكلوكوز يكونان C-2 إبيمر .

التراكيب الحلقية للسكريات

أن تركيب الألدوز والكيتوز بشكل سلسلة مفتوحة والتي يطلق عليها صيغة فيشر Fischer تكون ملائمة بالنسبة لمركبات الترايوز والتيتروز، أما السكريات التي تحتوي خمس ذرات كاربون او ست ذرات فإنها موجودة بشكل تراكيب حلقية تكون فيها مجموعة الكاربونيل مقنعة (كامنة) ولا تظهر صفاتها الكيميائية الاعتيادية ومما يدل على هذا كون الكلوكوز مثلاً، ثابتاً نسبياً مع الكواشف التي تتفاعل عادة بسرعة مع مجموعات الألديهايد، وانه خامل تماماً عند تعرضه للهواء او الأوكسجين، بينما تميل الألديهايدات للتأكسد بسرعة تحت الظروف نفسها. والميزة الأخرى 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 له هي $[\alpha]^{20}_{D}$ = 112.2 . أما اذا تبلور الكلوكوز من المذيب بيريدين فالنتيجة هي الحصول على بيتا (β) -D- كلوكوز ذي دوران نوعي $[\alpha]^{20}_{D}$ = 18.7 علاوة على هذا فان هذين الشكلين لايختلفان في التركيب الكيميائي. وعند إذابة α-D- كلوكوز في الماء فان التدوير البصري النوعي له يتغير تدريجياً مع الوقت حتى يصل الى قيمة ثابتة هي 52.7° وعندما يذاب β-D- كلوكوز في الماء فان التدوير البصري النوعي له يصل الى القيمة نفسها 52.7° أيضاً. ويسمى هذا التغيير بتحول الدوران Mutarotation وهو نتيجة تكوين خليط متوازن يتكون ثلثه من α-D- كلوكوز وثلثيه من β-D- كلوكوز. واستنتج الباحثون ان هذين الشكلين المتناظرين α و β 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 الحلقين المختلفين ألفا وبيتا ويطلق على كل واحدٍ منهما بالأنومير Anomer (**الشكل 6–4**). فالأيزومرات المجسامية Stereoisomers التي تختلف عن بعضها بذرة الكاربون في مجموعة الكاربونيل بعد تكوينها الشكل الحلقي تسمى بالأنومرات Anomers والصيغة الحلقية يطلق عليها صيغة هاورث Haworth استناداً الى الباحث الذي اكتشفها.

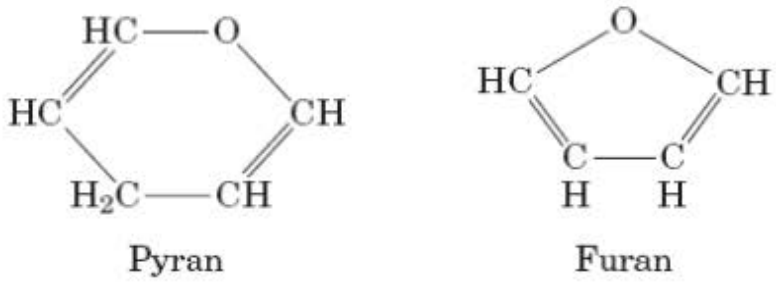


الشكل (6–4): صيغة فيشر (السلسلة المفتوحة Open- chain form) وكيفية تكوين α و β – D – كلوكوز (صيغة هوارث وتكوين الأنومير الفا وبيتا).

فضلاً عن ذلك ولاثبات التركيب الحلقي للسكريات يمكن اجراء عملية الميثلة Methylation للكلوكوز، اذ بتفاعله مع الكحول المثيلي بوجود غاز HCl يتكون خليط من متناظرين يسميان على التوالي Methyl β-D-glucoside و Methyl α -D-glucoside ويتطلب التفاعل وجود ذرة كربون رقم (1)

غير متناسقة (هيمي اسيتال Hemiacetal) داخل الجزيئة أي بين مجموعة كربونيل الألديهايد وإحدى مجاميع الهيدروكسيل. والكلوكوز الحلقي لا يكوّن مركبات شيف Schiff نظراً لغياب مجموعة الألديهايد.

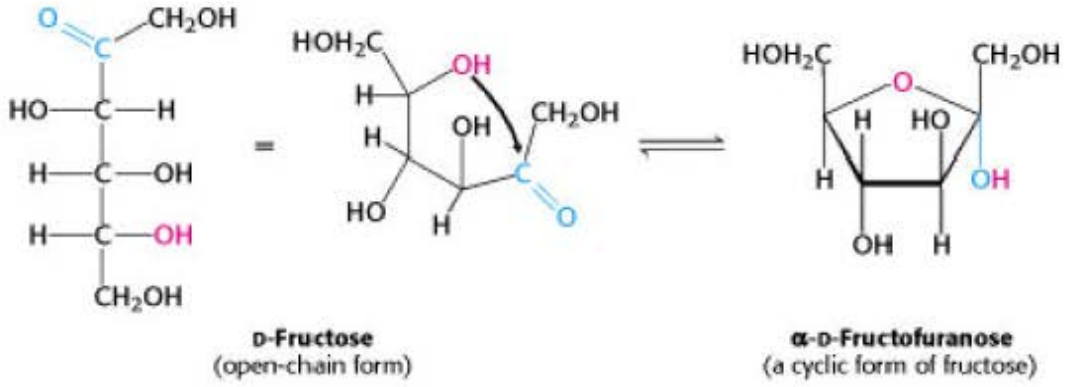
أطلق الباحث هاورث Haworth أسم بايرانوز Pyranose على الأشكال السداسية الحلقة للسكريات وهي مشتقة من الحلقة الكاربونية الخماسية البايرين Pyran مضافاً أليها ذرة أوكسجين، وبنفس الطريقة أطلق على السكريات الخماسية الحلقة أسم فيورانوز Furanose والمشتقة من الفيوران Furan (**الشكل 7-4**).



الشكل (7-4): الفيوران Furan والبايرين Pyran.

وتمثل الحلقات أعلاه والتي اقترحها العالم هاورث الوضع النسبي الحقيقي للذرات اكثر من تلك التي وضعها العالم فيشر Fischer .

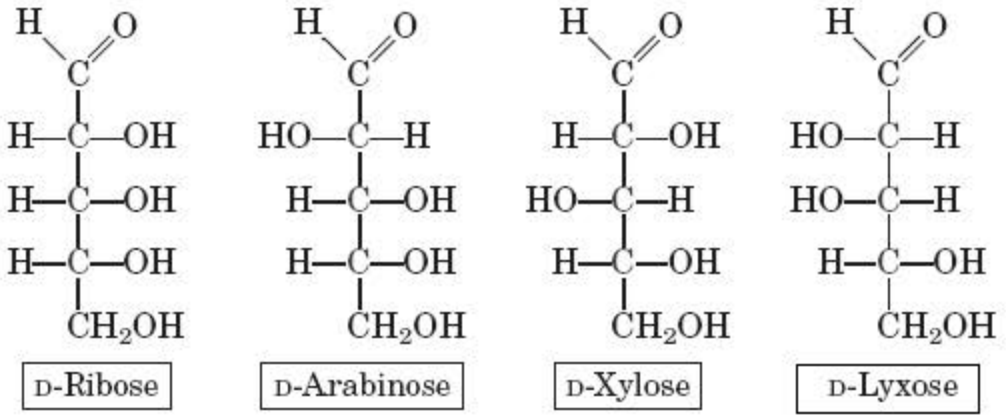
ومن الممكن تواجد الألدوهيكسوز بشكل حلقات خماسية وهي عبارة عن مشتقات الفيوران ولذلك تسمى فيورانوز Furanose غير ان حلقة الألدوبايرانوز السداسية اكثر ثباتاً من حلقة الألدوفيورانوز ولهذا فهي أكثر وجوداً في محاليل الألدوهيكسوز، وتوجد سكريات الكيتوهيكسوز Ketohexose بشكلين أيضاً هما ألفا وبيتا، وفي هذه السكريات تكون مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكاربون رقم 5 متفاعلة مع مجموعة الكاربونيل الموجودة عند ذرة الكاربون رقم 2 مكونة فيورانوز بشكل ألفا اذا كانت مجموعة OH في الجهة السفلى لمستوى الحلقة وآخر بشكل بيتا اذا كانت مجموعة OH في الجهة العليا لمستوى الحلقة كما موضح في α -D- فركتوفيورانوز α -D-Fructofuronose و β-D- فركتوفيورانوز β-D-Fructofuranose (**الشكل 8-4**).



الشكل (8-4): تكون المركب الحلقي لسكر الفركتوز من السلسلة المفتوحة.

السكريات الخماسية الكاربون Pentoses

أن الصيغة الوضعية للسكريات خماسية الكاربون هي $C_5H_{10}O_5$ وأن اهم مايمثل هذه المجموعة أربعة سكريات هي زايلوز D-Xylose والأرابينوز L-Arabinose والرايبوز D-Ribose و D- لكسزوز D-Lyxose ونادراً ما توجد بشكل حر في الطبيعة ولكن توجد في النباتات خاصة بشكل سكريات متعددة على صورة بنتوزان Pentosan.

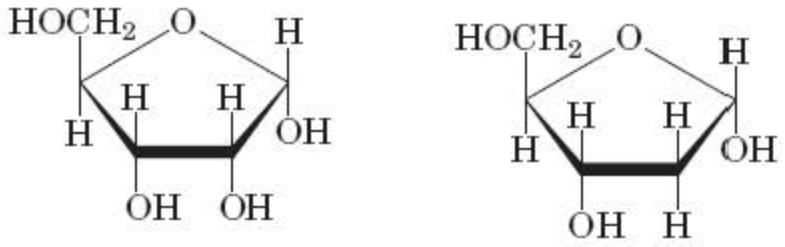


الشكل (9-4): السكريات الخماسية الكاربون (الليكسزوز Lyxose والزايلوز Xylose والأرابينوز Arabinose والرايبوز Ribose)

1- **الزايلوز D-Xylose :** ويسمى سكر الخشب وهو احد السكريات الخماسية المكونة لمعقد الزيلان Xylan والجزء الداعم في أنسجة النباتات بصورة عامة ومكون للهيميسليلوز Hemicellulose وهو سكر غير قابل للتأكسد على حين تستطيع الحيوانات المجترة الاستفادة منه بوساطة تحلله بالبكتيريا التي تعيش في الجهاز الهضمي لها.

2- **الأرابينوز L-Arabinose:** يوجد الأرابينوز في المملكة النباتية ومنها الكرز Cherry على شكل معقد الأرابان Araban وهو جزء من تركيب الهيميسللوز Hemicellulose أيضاً وموجود في البكتين والمواد البكتينية بصورة عامة.

3- **الرايبوز D-Ribose:** وهو احد السكريات الخماسية المهمة حيوياً الموجودة في الطبيعة ويدخل في تركيب الأحماض النووية مثل الحامض النووي الرايبوزي Ribonucleic acid (RNA) وعند استبدال او احلال الهيدروجين محل مجموعة الهيدروكسيل في هذا السكر في موقع رقم 2 ينتج سكر ديوكسي رايبوز Deoxyribose (منقوص الأوكسجين) (**الشكل 14-4**) الذي يدخل في تركيب الأحماض النووية من نوع حامض نووي ديوكسي رايبوز Deoxyribonucleic acid (DNA) والتي تحمل الصفات الوراثية ، ويدخل الرايبوز ايضاً في تركيب مركبات مهمة ومختلفة مثل النيوكليوتيدات التي تكوّن الكثير من التراكيب المهمة مثل Adenosine triphosphate (ATP) ومرافقات الإنزيمات المختلفة Coenzymes (مثل: FAD ، NAD^+، $NADP^+$).



الشكل (10-4): سكر 2-الديوكسي رايبوز 2-Deoxy ribose وسكر الرايبوزRibose.

4- D – لكسزوز D-Lyxose: وهو من السكريات الخماسية الذي يتواجد في العضلات القلبية.

السكريات السداسية الكاربون Hexoses

إن الصيغة الوضعية لهذه المجموعة هي $C_6H_{12}O_6$ وهي الأكثر أهمية من بين السكريات البسيطة الأخرى والمتعددة. وإن معظم السكريات القليلة الوحدات Oligosaccharides وكذلك المتعددة موجودة في الخلايا والأنسجة النباتية والحيوانية وهي شائعة في الطبيعة على شكل حر، **ومن هذه السكريات:**

أ- **الكلوكوز:** يطلق على هذا السكر سكر العنب وأحياناً سكر الدم، ويعد من أهم السكريات الأحادية فهو موجود بشكل حر وينتج من تحلل السكريات الثنائية وكذلك من تحلل الكلايكوجين المخزون في الكبد ويعد حلقة الوصل في ايض المواد الكاربوهيدراتية إذ تستخدمه الخلايا في تحديد الطاقة والعناصر الغذائية الاخرى. كما يتواجد في الثمار الحلوة المذاق ولاسيما في الفواكه مثل العنب والتمر والكرز والحمضيات وغيرها من الفواكه. ويوجد الكلوكوز مرتبطاً في سكر البنجر والقصب مع سكر الفركتوز بوصفه جزءاً من تركيب سكر السكروز وكذلك مرتبطاً مع الكالكتوز في سكر الحليب اللاكتوز وهو جزءٌ من السكريات الثلاثية والرباعية مثل الرافينوز Raffinose والستاكيوز Stachyose وايضاً جزءٌ من السكريات المتعددة مثل النشا والسليلوز والكلايكوجين. ويمكن إنتاجه تجارياً إما بوساطة الحامض او الإنزيمات من مصادر النشا مثل البطاطا والذرة. ويعد الكلوكوز من اهم السكريات القابلة للتخمر Fermentable sugars.

ب- **الفركتوز:** يسمى سكر الفركتوز بسكر الفواكه او الليفيولوز Levulose وهو سكر عالي الذوبان ومن الصعوبة تبلوره وهو اكثر السكريات حلاوة ويوجد بشكل حر في الفواكه وكذلك في العسل والسكر المحول. واذا وجد في الطبيعة فانه عادة يصاحب سكر الكلوكوز ولاسيما سكر السكروز وهو مكون لعدد من السكريات الثلاثية والرباعية مثل الرافينوز والستاكيوز ومكون للسكريات المتعددة الفروكتان Fructan ومثال عليها هو الانيولين Inulin.

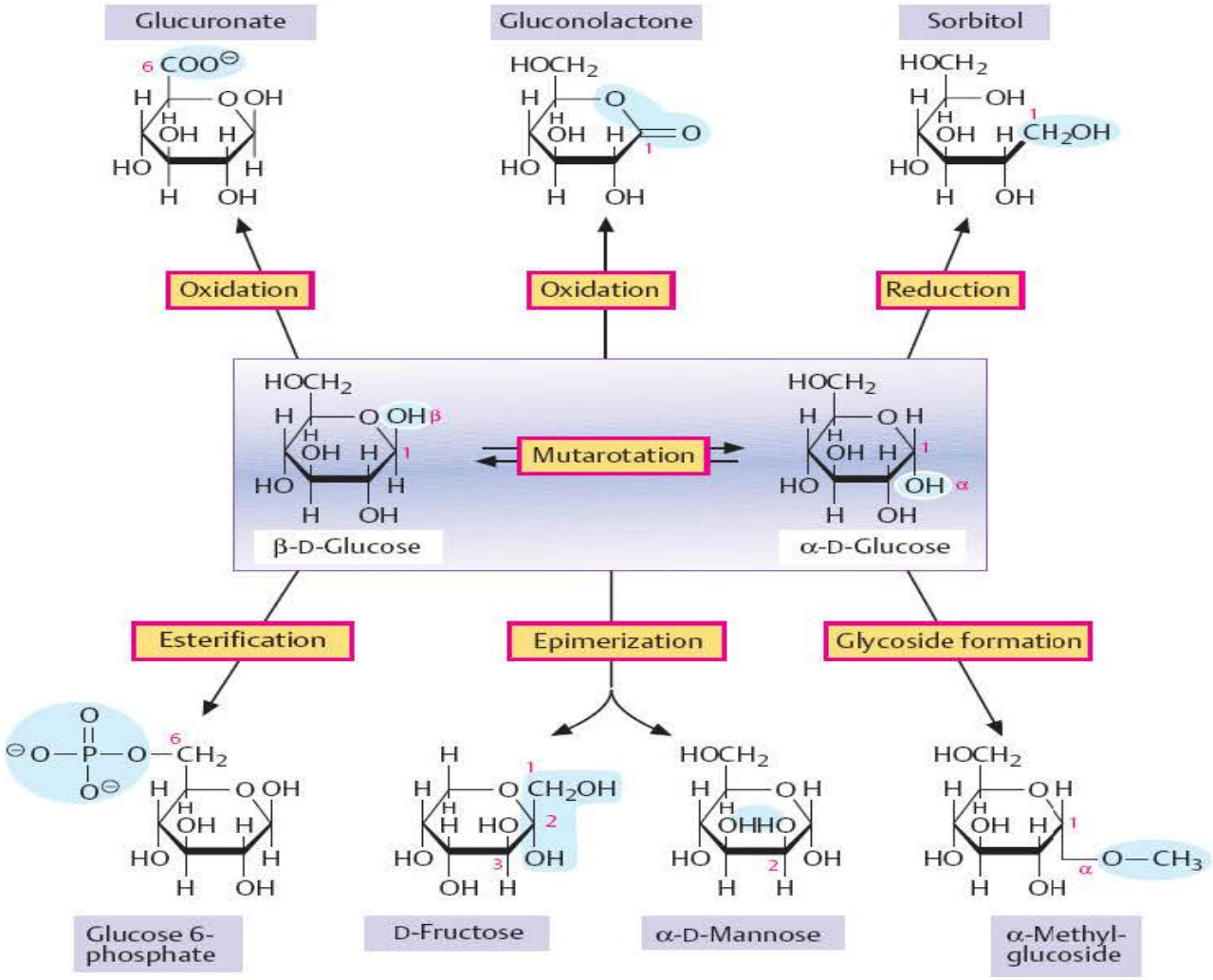
جـ- **الكالاكتوز:** وهو سكر سداسي ألديهايد Aldose من السكريات الموجودة مرتبطاً بالكلوكوز في اللاكتوز ويندر وجوده حراً مثل الكلوكوز والفركتوز. ويوجد كذلك في سكر الرافينوز والستاكيوز

وكذلك السكريات المتعددة في الصمغ العربي Gum Arabic ويمكن تحويل الكالاكتوز الى الكلوكوز في الكبد.

هناك سكريات أقل أهمية من الناحية الحيوية مثل سكر المانوز D-mannose (لاحظ الشكل السابق (4-6)) مكوناً للسكريات المتعددة Mannan في تركيب النباتات وهو مكون للنوى في كثير من الفواكه وموجود كذلك في تركيب الميوكويدات Mucoids وهي مواد بروتينية كاربوهيدراتية Glycoproteins شبيه بالمواد المخاطية.

السكريات الأحادية المشتقة Derived monosaccharides

هذه السكريات تشابه السكريات الأحادية مع وجود اختلاف بسيط اعتماداً على نوع التفاعلات التي أجريت على السكريات الأحادية التي قد تكون أكسدة او اختزال او إضافة او حذف(**الشكل 15-4**):



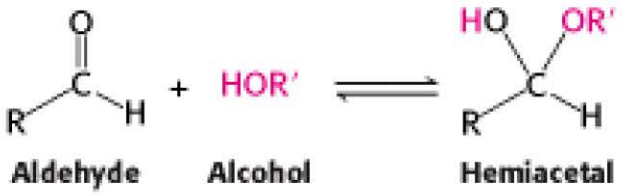
الشكل (11-4): تفاعلات السكريات الأحادية لتكوين مشتقات السكريات.

فمثلاً تؤدي أكسدة السكريات البسيطة الى تكوين ثلاثة أنواع من الأحماض الكاربوكسيلية او اختزال الألدوزات Aldoses والكيتوزات Ketoses يؤدي إلى أنتاج كحولات متعددة Polyhydric alcohols مثل

السوربيتول Sorbitol التي تسمى أيضاً بالكحولات السكرية Sugar alcohols فضلاً عن العديد من التفاعلات والتي يدرج بعض منها:

1- تكوين أواصر الهيمي أسيتال والأسيتال Hemiacetal and acetal bonds

ذكر سابقاً بأنه يطلق على الأيزومرات Isomers التي تختلف في ترتيبها حول ذرة الكاربون الأولى فقط (وهي ذرة الكاربون التي تحمل مجموعة الكاربونيل) كما هو الحال في الألفا والبيتا – كلوكوز بالأنوميرات anomers فينتج الأسيتال عند تفاعل الألديهايد مع مكافئين من الكحول، أما إذا كانت كمية الكحول محدودة فينتج التفاعل هيمي أسيتال **كما في المعادلة أدناه:**



وعند التدقيق في تركيب الهيمي أسيتال المتكون يتبين بأنه يشابه تركيب ذرة الكاربون الأنوميرية (الأولى) في الكلوكوبايرانوز. إذ أن ذرة الكاربون هذه تحمل ذرة هيدروجين أيضاً ومجموعة هيدروكسيل أما المجموعة R في الهيمي أسيتال فيقابلها الجسر الأوكسجيني بين ذرة الكاربون الأولى وذرة الكاربون الخامسة.

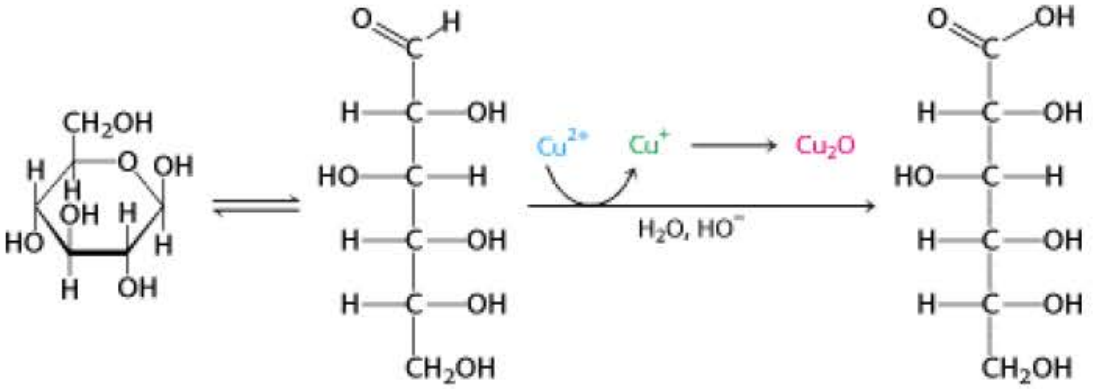
وتكون ذرة الكاربون الأنوميرية في الفركتوفيورانوز هي ذرة الكاربون الثانية. وهذا يشابه تركيب الهيمي كيتال Hemiketal الذي ينتج عن تفاعل الكيتون مع الكحول **كما في المعادلة أدناه :**



2- الحوامض السكرية

ان أهم الحوامض السكرية الناتجة من الأكسدة الأولية للألدوز ذات أهمية بايولوجية هي:

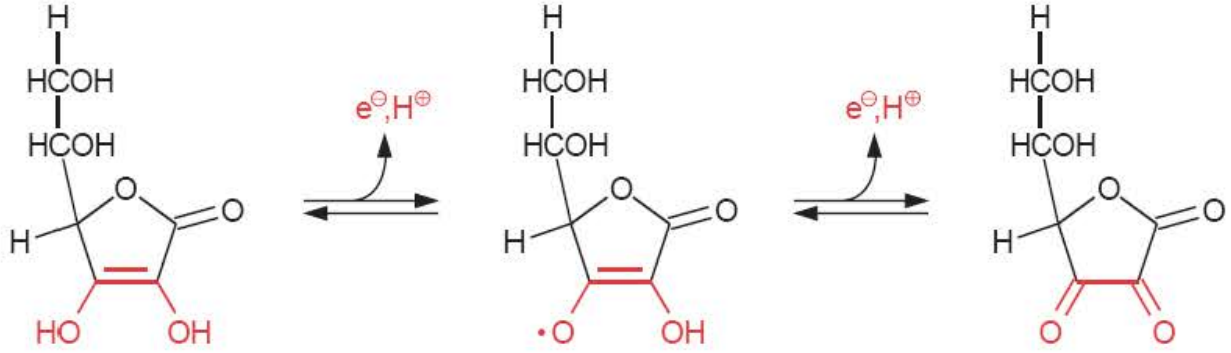
أ- **حامض الكلوكونك D-gluconic acid :** وهو الحامض الناتج عن أكسدة ذرة الكاربون الألديهايدية الى مجموعة كاربوكسيل، وهو ناتج وسطي أثناء التفاعلات الحيوية لسكر الكلوكوز في بعض الكائنات **(الشكل 12-4).**



الشكل (12-4): أكسدة الكلوكوز الى حامض الكلوكونيك.

ب- **حامض الكلوكورونيك D-glucuronic acid :** وينتج هذا الحامض عن أكسدة مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة كاربون رقم 6 في سكر D- كلوكوز. ويوجد في بول الانسان مرتبطاً بأواصر كلايكوسيدية بالفينولات والستيرويدات.

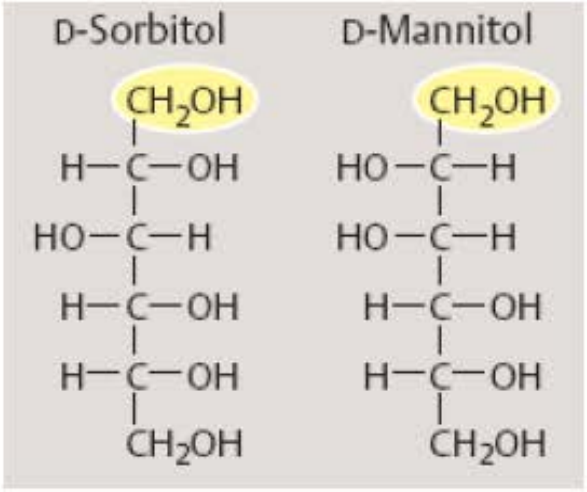
جـ- **حامض الاسكوربك Ascorbic acid :** ويدعى فيتامين C وهو مركب غير ثابت ويعاني أكسدة ليتحول الى حامض ديهيدرواسكوربك كما في المعادلة أدناه، ويوجد فيتامين C بكميات كبيرة في الحمضيات.



الشكل (13-4): تحول حامض الاسكوربيت Ascorbat الى حامض ديهيدرواسكوربيت Dehydroascorbate مروراً بالحالة الوسطية جذر أحادي ديهيدرواسكوبيت Monodehydroascorbate radical.

3- الكحولات السكرية (بوليولات) Sugar alcohols or polyols

تختزل مجموعة الكاربونيل العائدة للسكريات الأحادية بوساطة الهيدروجين وبوجود عامل مساعد معدني في الماء لتكوين الكحولات السكرية. فمثلاً يؤدي اختزال D– كلوكوز الى انتاج الكحول السكري المسمى سوربيتول Sorbitol كما يؤدي اختزال D– مانوز الى إنتاج المانيتول Mannitol ومن الجدير بالذكر ان هذا الاختزال يتم أيضاً بفعل الإنزيمات(**الشكل 14–4**).

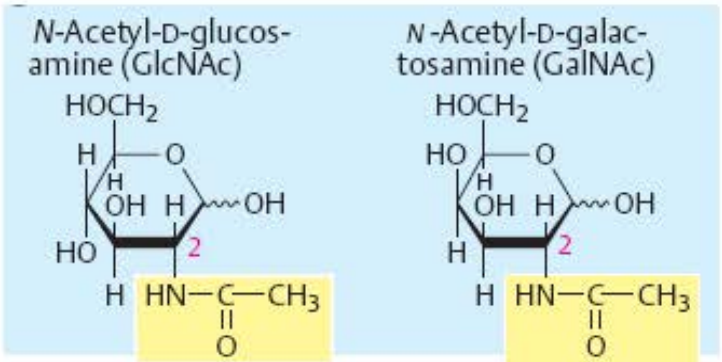


الشكل (14–4): D– مانيتول Mannitol و D– سوربيتول Sorbitol.

ومن الكحولات السكرية الاخرى الكلسيرول Glycerol الذي يعد احد المكونات الرئيسة للدهون ويتكون الكلسيرول من ثلاث ذرات كاربون وله طعم شديد الحلاوة. والكحول السكري الأخر هو الاينوسيتول Inositol وله عدة أيزومرات أهمها المايو– اينوسيتول Myo-inositol الذي يعد أحد مكونات حامض الفايتيك Phytic acid والفوسفاتيديل اينوسيتول Phosphatidyl inositol.

4- السكريات الأمينية Amino sugars

تتكون السكريات الأمينية باستبدال مجموعة الهيدروكسيل الواقعة على ذرة الكاربون الثانية في الالدوهكيسوزات Aldohexoses بمجموعة أمينية NH_2–، ومن السكريات الأمينية المهمة هو الكلوكوز أمين Glucosamine والكالاكتوز أمين Galactosamine. ويوجد هذان السكران الأمينيان في الطبيعة مرتبطين بمجموعة أسيتايل Acetyl دائماً (**الشكل 15–4**).

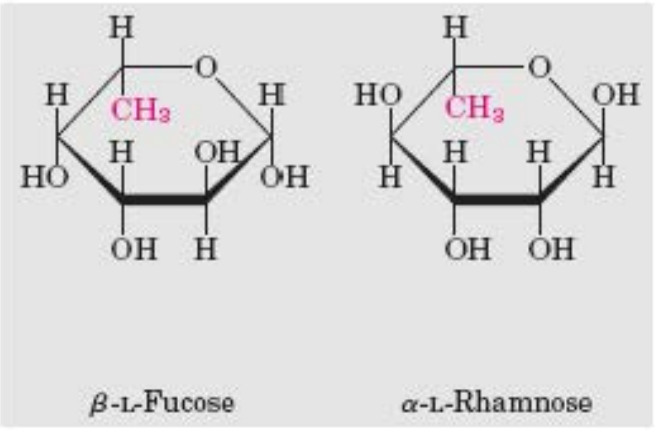


الشكل (15–4): N – أسيتايل–D– كلاكتوزأمين N-Acetyl-D-galactosamine و N – أسيتايل–D– كلوكوزأمين N-Acetyl-D-glucosamine.

ينتج الكلوكوز أمين عند تحلل الكايتين Chitin وهو من السكريات المتعددة الرئيسية التي توجد في القشرة الصلبة المغطية لأجسام الحشرات ويوجد الكالاكتوزأمين في السكريات المتعددة Chondroitin sulfate ومن الجدير بالذكر، أن عدداً من المضادات الحيوية Antibiotics مثل الإريثروميسين Erythromycin وكاربوميسين Carbomycin يدخل في تركيبها السكريات الأمينية اذ يعتقد ان فعالية هذه المضادات الحيوية تعزى الى وجود السكر الأميني فيها.

5- سكريات الديوكسي (منقوصة الأوكسجين) Deoxysugars

من أكثر السكريات الديوكسي وجوداً في الطبيعة هو دي أوكسي -D- رايبوز الذي أزيلت منه ذرة أوكسجين من ذرة الكاربون الثانية، ويعد هذا السكر من أحد مكونات الحامض النووي الرايبوزي المزال منه الأوكسجين Deoxyribonucleic acid، وكذلك يعد كل من رامنوز (L-Rhamnose) (6-deoxy-L-Mannose) وفيوكوز L-Fucose (6-deoxy-L-Galactose) من السكريات الديوكسي الذي يتواجد في المكونات الرئيسة للجدران الخلوية لبعض أنواع البكتريا **(الشكل 16-4)**.

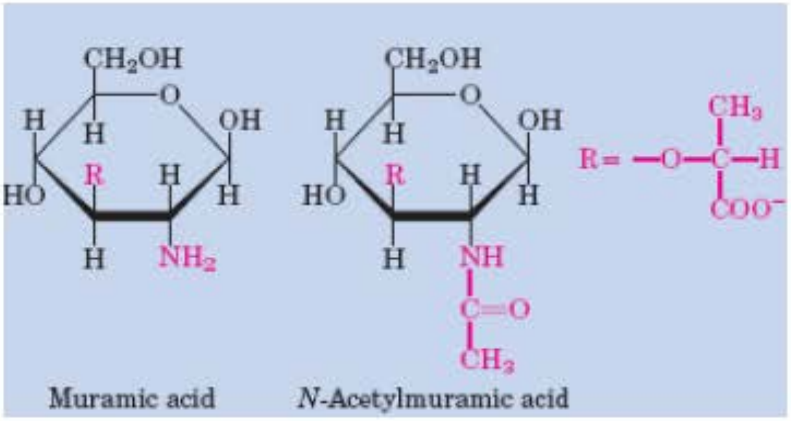


الشكل (16-4): سكر الرامنوز Rhamnose والفيوكوز Fucose.

6- حامض الميورامبك و النيورأمينيك ومشتقاتهما Muramic and Neuraminic acid

هذه الأحماض عبارة عن مركبات مشتقة للسكريات وتعد من الوحدات البنائية المهمة في السكريات المتعددة ذات الوظائف البنائية Structural polysaccharides التي توجد في الجدران الخلوية للبكتريا. يتكون كل حامض من تسع ذرات كاربون، وبالإمكان تصور هذه الاحماض بصورة مجزئة على أنها تحتوي على سكر أميني يتكون من ست ذرات كاربون ويرتبط به سكر حامضي يتكون من ثلاث ذرات كاربون. تكون المجموعة الأمينية في السكر الأميني حاوية على مجموعة الأستيل لينتج عن ذلك حامض N-أسيتايل نيورامنيك N-Acetylneuraminic acid و N-أسيتايل ميوراميك N-Acetylmurmic acid ، ويعد N-أسيتايل ميوراميك N-Acetylmuramic **(الشكل 17-4)** الوحدة البنائية الرئيسة للسكريات المتعددة

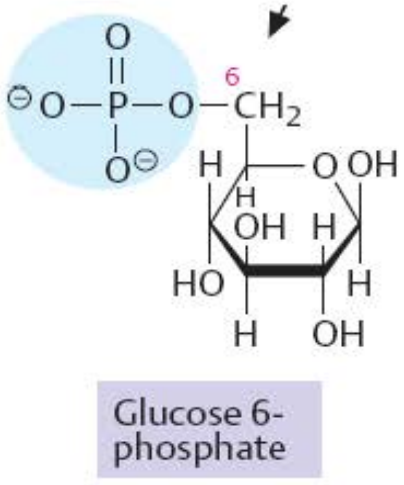
الموجودة في الجدار الخلوي للبكتريا ويتكون من السكر الأميني المسمى D– كلوكوز أمين مرتبطاً مع حامض اللاكتيك بوساطة آصرة إيثر Ether linkage . أما المركب حامض N–أسيتايل نيورامنيك N-Acetylneuraminic acid فأنه يشتق من السكر الأميني المسمى D– مانوزأمين وحامض البايروفيك، ويعتبر من الوحدات البنائية المهمة لسلاسل السكريات المتعددة الموجودة في السكريات البروتينية Glycoproteins والسكريات الدهنية Glycolipid في الأنسجة الحيوانية ويطلق عادة على مشتقات N–أسيل (N-acyl) لحامض النيورامنيك اسم حامض السياليك Sialic acid .



الشكل (4–17): N– أسيتل الميورامك N-Acetylmuramic acid وحامض الميورامك Muramic acid .

7– إسترات حامض الفوسفوريك Phosphoric acid esters

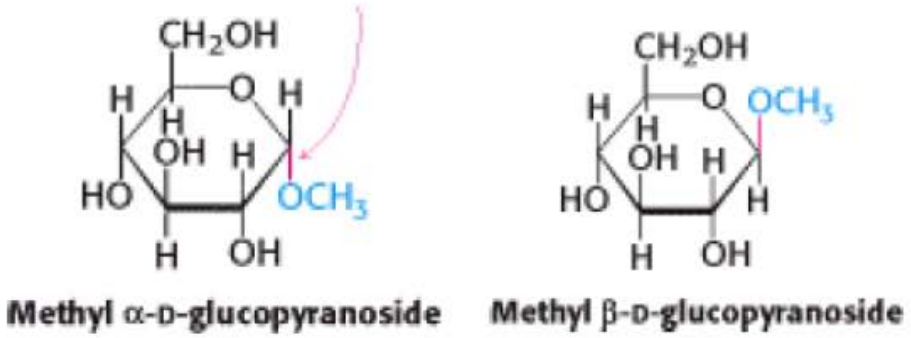
هناك عدد من إسترات حامض الفوسفوريك للسكريات الاحادية وهي نواتج وسطية مهمة اثناء التفاعلات الايضية للكاربوهيدرات (والشكل أدناه يوضح كلوكوز يحتوي مجموعة فوسفات في موقع رقم 6).



الشكل (4–18): كلوكوز 6– فوسفات Glucose 6-phosphate.

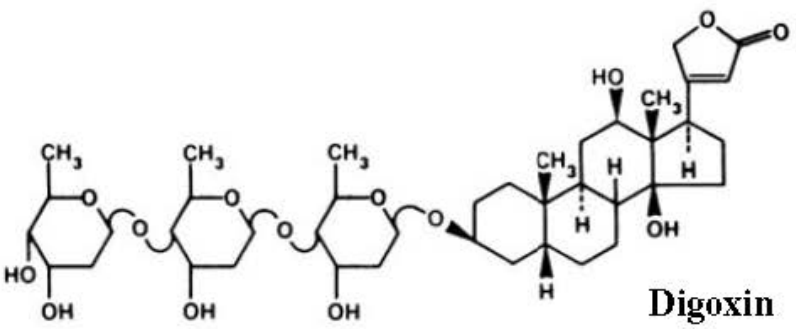
8- تكوين الكلايكوسيدات Glycosides formation

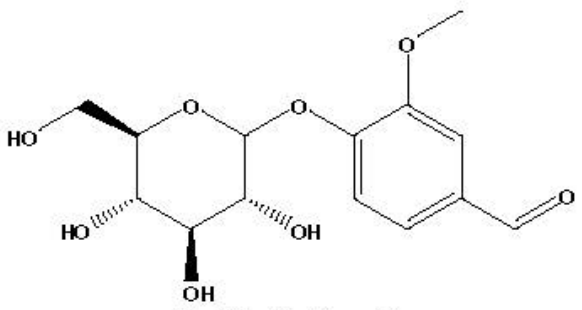
الكلايكوسيدات هي مركبات ناتجة عن اتحاد السكريات الأحادية مع مجموعة الهيدروكسيل لمركب آخر بوجود حامض معدني عاملاً مساعداً. فعلى سبيل المثال، يتفاعل محلول ألفا -D- كلوكوز مع الكحول المثيلي في درجة الغليان وبوجود 0.5٪ كلوريد الهيدروجين عاملاً مساعداً ليكون مزيجاً من ألفا – مثيل -D- كلوكوسيد وبيتا – مثيل -D- كلوكوسيد، كما هو موضح في (**الشكل 19-4**).



الشكل (19-4): تكوين الأواصر الكلايكوسيدية.

ويتم التفاعل أعلاه بين مجموعة OH المرتبطة بذرة الكاربون رقم 1 (الأنوميرية) في سكر ألفا -D- كلوكوز مع مجموعة OH في الكحول المثيلي. تدخل الكلايكوسيدات في تركيب عدد كبير من العقاقير الطبية على سبيل المثال ڤانيلين – D – كلوكوسيد Vanillin - D - Glucoside ، وهو عقار لعلاج مرض القلب والمركب دايجوكسين Digoxin الذي يعمل على تحفيز عضلة القلب لعملية التقلص والذي يعطى عن طريق الفم(**الشكل 20-4**).





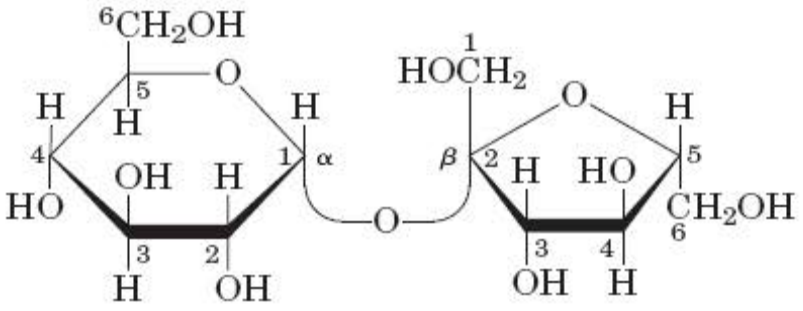
الشكل (20-4): ديجوكسين Digoxin وڤانيلين – D – كلوكوسيد Vanilin -D- Glucoside .

السكريات قليلة الوحدات Oligosaccharides

وتشمل المركبات الكاربوهيدراتية او السكريات التي تتكون من وحدتين الى عشرة وحدات من السكريات الأحادية التي ترتبط مع بعضها بوساطة الآصرة الكلايكوسيدية Glycosidic linkage او ما يسمى بآصرة الكيتال أو الأسيتال Ketal or acetal linkage ، وهذه السكريات تتحلل الى وحدات صغيرة من السكريات الأحادية التي تتكون منها ومن هذه السكريات الشائعة الموجودة في الطبيعة ما يأتي:

1- السكريات الثنائية Disaccharides (مكونة من وحدتين من السكريات الأحادية) ومن الأمثلة عليها:

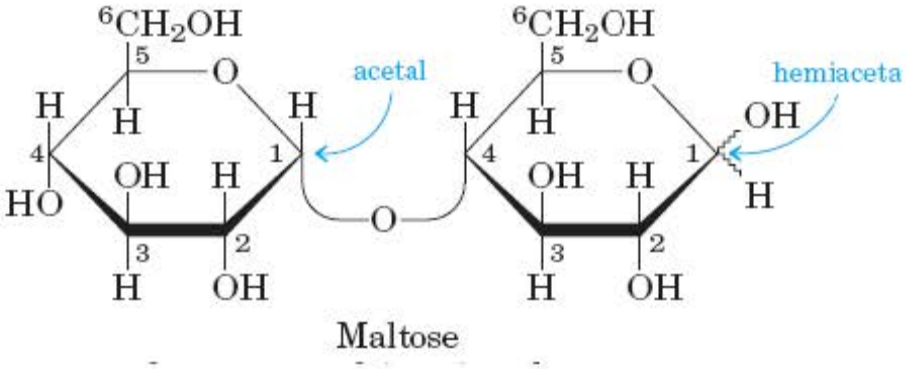
أ- **السكروز Sucrose:** يعد من أهم السكريات الثنائية الموجودة والشائعة في الطبيعة، ويعرف بسكر المائدة او السكر الاعتيادي وهو سكر يتكون من جزئين الكلوكوز والفركتوز (**الشكل 21-4**). يوجد هذا السكر بشكل طبيعي في ثمار النباتات والمصدر الطبيعي له هو البنجر السكري وكذلك قصب السكر، وهو سكر غير مختزل لارتباط المجاميع المسؤولة عن ذلك وهي مجموعة الألديهايد في الكلوكوز مع مجموعة الكيتون في الفركتوز ويسمى ايضاً بسكر العنب Invert sugar وهو موجود بشكل طبيعي في العسل ويتحلل هذا السكر في الأمعاء بوساطة إنزيم السكريزSucrase (او يسمى إنزيم الأنفرتيز Invertase) الى مكوناته من الكلوكوز والفركتوز.



Sucrose

الشكل (21 – 4): السكروز.

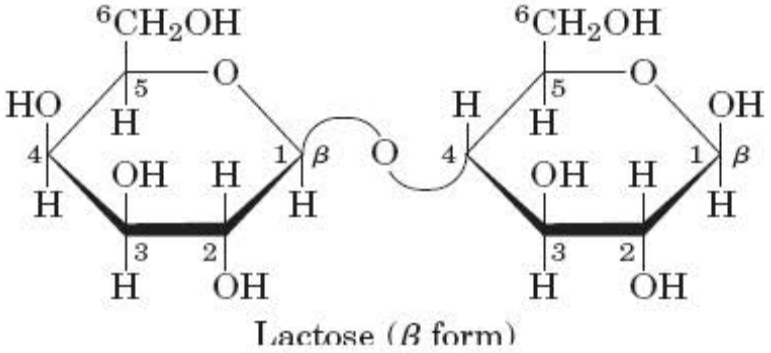
ب- **المالتوز Maltose :** او سكر الشعير وهو من السكريات الثنائية مكون من وحدتين او جزئين من سكر الكلوكوز(**الشكل 22-4**) وهو من السكريات المختزلة. وينتج عند تحلل النشا بوساطة إنزيم ألفا- أميليز الموجود مثلاً في الشعير المنبت Malt أوفي اللعاب Saliva وعصارة البنكرياس. أن سكر المالتوز هو جزء من النشا في السلاسل المستقيمة له (الأميلوز Amylose) ويرمز للآصرة الكلايكوسيدية بين جزيئتي الكلوكوز في هذه السلاسل بـ 4-1 α أي بين ذرة الكاربون الاولى من جزيئة وذرة الكاربون الرابعة من جزيئة السكر الثاني. اما السكر الموجود عند التفرعات خاصة في جزء الأميلوبكتين Amylopectin من النشا فيسمى سكر الأيزومالتوز Isomaltose وتكون الآصرة الموجودة بين جزيئتي الكلوكوز هي 6-1 α أي بين ذرة الكاربون الأولى من جزيئة الكلوكوز مع ذرة الكاربون المرقم 6 من جزيئة الكلوكوز الثانية.



الشكل (22-4) : المالتوز.

اما عندما تكون الآصرة بين جزيئتي الكلوكوز من نوع 1-4 β فيتكون سكر ثنائي آخر هو سكر السلّوبايوز Cellobiose وهو جزء من تركيب السليلوز Cellulose والذي لا يتحلل بعصارات الجهاز الهضمي للإنسان لافتقارها لإنزيم السليوليز Cellulase.

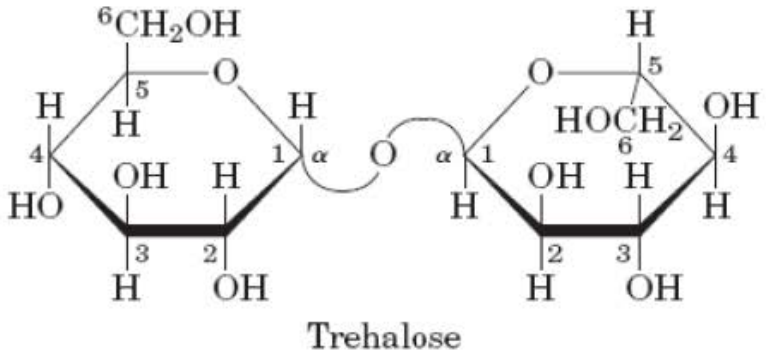
جـ-اللاكتوز Lactose : من السكريات الثنائية الشائعة في الطبيعة ويعرف بسكر الحليب لوجوده في الحليب فقط. ويتكون اللاكتوز من جزيئتين وهي الكلوكوز والكالاكتوز(**الشكل 23-4**) وهو أيضاً من السكريات المختزلة، ودرجة حلاوته قليلة موازنة بباقي السكريات. يمكن تخمره بوساطة الأحياء المجهرية مثل بكتيريا حامض اللاكتيك الى حامض اللاكتيك وذلك عند تحميض الحليب وتحويله الى اللبن. ومن الممكن تواجد اللاكتوز في البول للمرأة خلال الحمل، وان قلة امتصاصه في الأمعاء يمكن ان يسبب حدوث الإسهال.



الشكل (23-4): اللاكتوز.

د- **التريهالوز Trehalose**: من السكريات الثنائية الذي يتألف من وحدتين من جزيئه الكلوكوز متصلتين مع بعضهما بوساطة آصرة كلايكوسيدية بين ذرة كاربون رقم 1 من جزيئة الكلوكوز الأولى مع ذرة كاربون رقم 1 من الجزيئة الثانية (**الشكل 24-4**) وعليه يكون من السكريات غير المختزلة

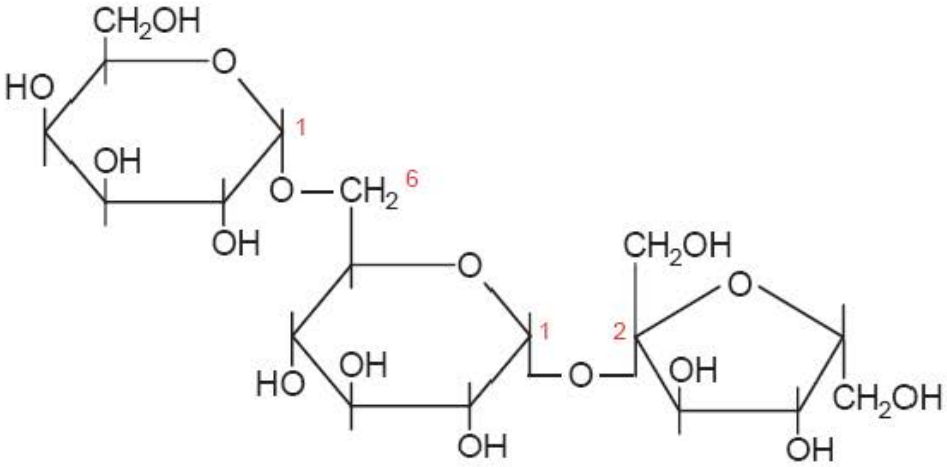
Non-reducing (كما في جزيئه السكروز) والذي يتواجد في الفطريات Fungi والخمائر Yeasts ويعد السكر الرئيس لحشرة هيموليف Insect hemolyph.



الشكل (24-4): التريهالوز Trehalose (α- كلوكوز-1 ← 1-α- كلوكوساید).

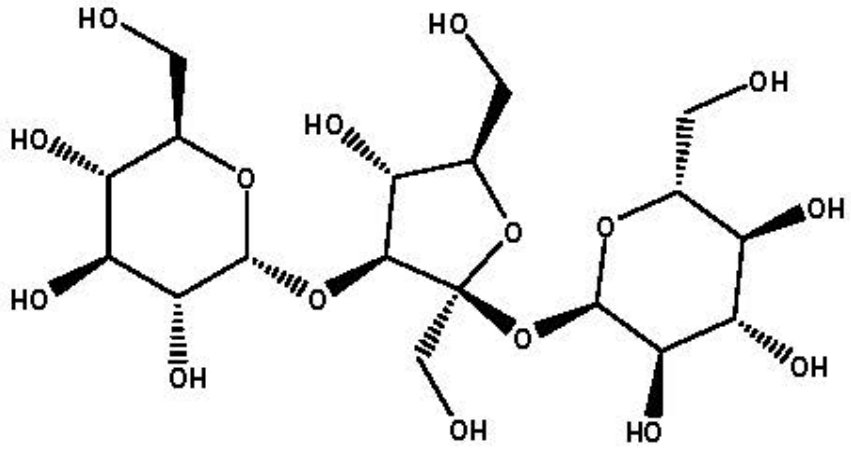
2- السكريات الثلاثية Trisaccharides (وهي السكريات التي تحتوي على ثلاث وحدات او جزيئات من السكريات الأحادية) ومن الأمثلة لهذه المجموعة هي:

أ- الرافينوز Raffinose : يوجد في النباتات كالبنجر السكري وكذلك بذور القطن وفول الصويا. ويتكون من سكر الكلوكوز والفركتوز والكالاكتوز (**الشكل 25-4**).



الشكل (25-4): تركيب الرافينوز.

ب- الميليزيتوز Melezitose: وهو أحد السكريات الثلاثية المتكون من وحدتي كلوكوز ووحدة فركتوز (**الشكل 26-4**) ويوجد في المملكة النباتية، ومنها الاشجار الصنوبرية وشجرة الليمون.



Melezitose

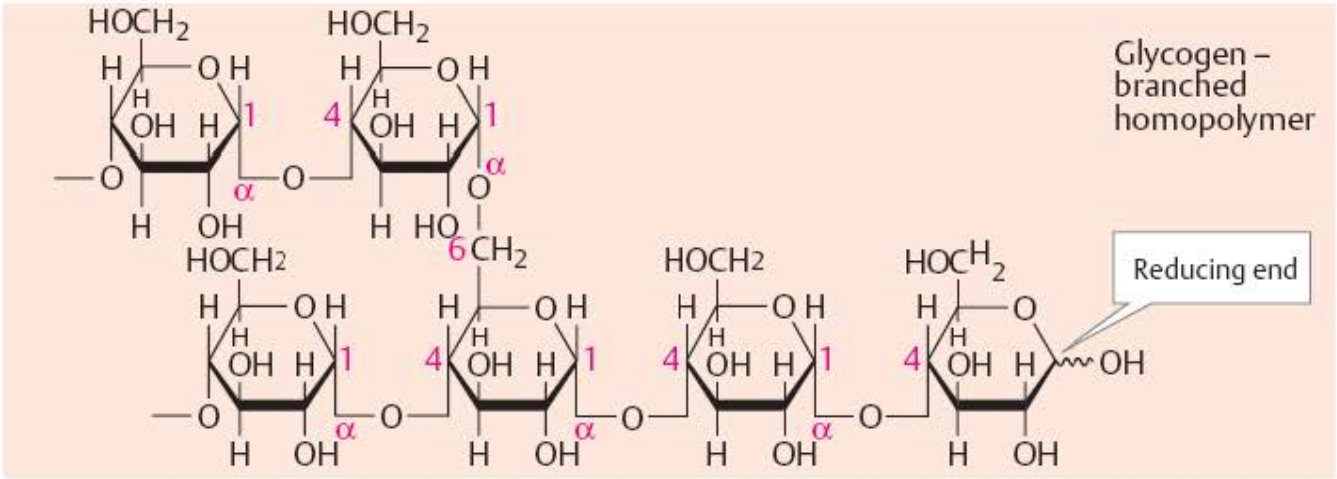
الشكل (26-4): الميليزيتوز Melezitose.

جـ- جنتيانوز Gentianose: يتكون من وحدتي كلوكوز ووحدة فركتوز فهو شبيه بالمليزيتوز بمكوناته لكن تختلف فيه الروابط بين السكريات الاحادية يوجد أيضاً في المملكة النباتية ولاسيما في جذور نبات الجينتيان Gentian .

السكريات المتعددة Polysaccharides

تعرف الكاربوهيدرات التي تحتوي على اكثر من عشرة وحدات من السكريات الأحادية بالسكريات المتعددة وعادة توجد في الطبيعة على شكل مركبات ذات اوزان جزيئية عالية تختلف في طبيعتها البوليميرية Polymeric ، اذ منها بشكل سلاسل مستقيمة ومنها بشكل متفرعات معقدة وهناك نوعان من السكريات المتعددة وهي:

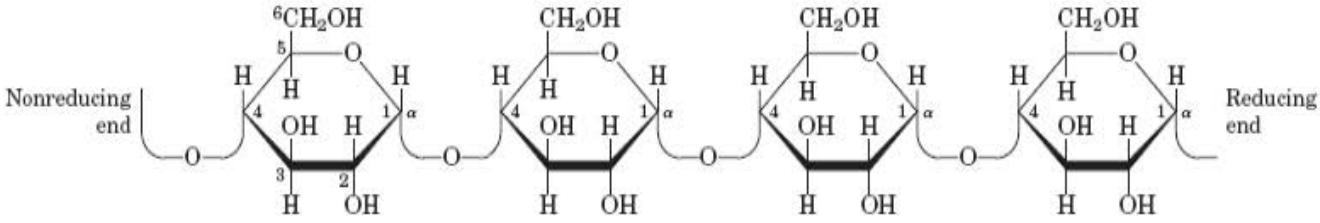
I-السكريات المتعددة المتجانسة Homopolysaccharides التي تنتج نوعاً واحداً من السكريات الاحادية عند تحللها (**الشكل4-27**) وكأمثلة عليها : النشا Starch والكلايكوجين Glycogen والسليلوز Cellulose والكايتين Chitin . وفيما يأتي وصف للأمثلة أعلاه:



الشكل (27-4): السكريات المتعددة المتجانسة مبيناً فيها النهاية المختزلة Reducing end .

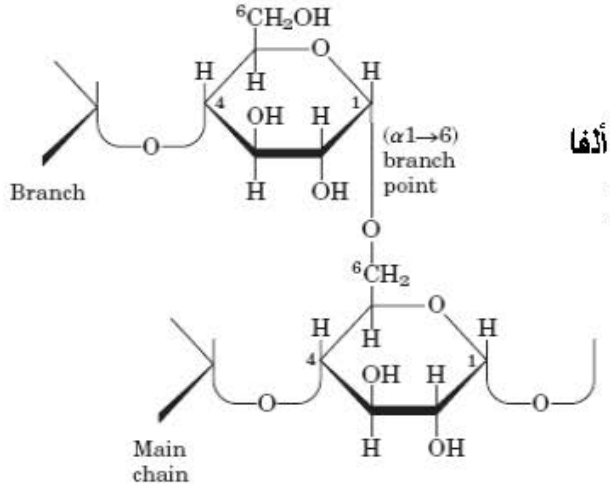
1- **النشا Starch :** يعد من أهم مركبات الكاربوهيدرات الموجودة في الطبيعة وهو مخزون في النباتات إذ يكوّن تقريباً أكثر من 50٪ من مجموع الكاربوهيدرات التي يتناولها الإنسان ويوجد بشكل حبيبات نشوية تختلف بشكلها وحجمها حسب نوع ومصدر النشا. يتكون النشا من مكونين أساسين هما الأميلوز Amylose وبنسبة 10-30٪ والأميلوبكتين Amylopectin وبنسبة 70-90٪ ، ويكون كلا المكونين من وحدات بنائية من الكلوكوز لكن يختلفان في التركيب.

أ - **الأميلوز:** يتكون الأميلوز **(الشكل 28-4)** من سلاسل مستقيمة من وحدات الكلوكوز المرتبط بعضها مع بعض بأواصر كلايكوسيدية من نوع ألفا 1-4 ، وتتراوح عدد وحدات الكلوكوز بين 100-200 وحدة بنائية.



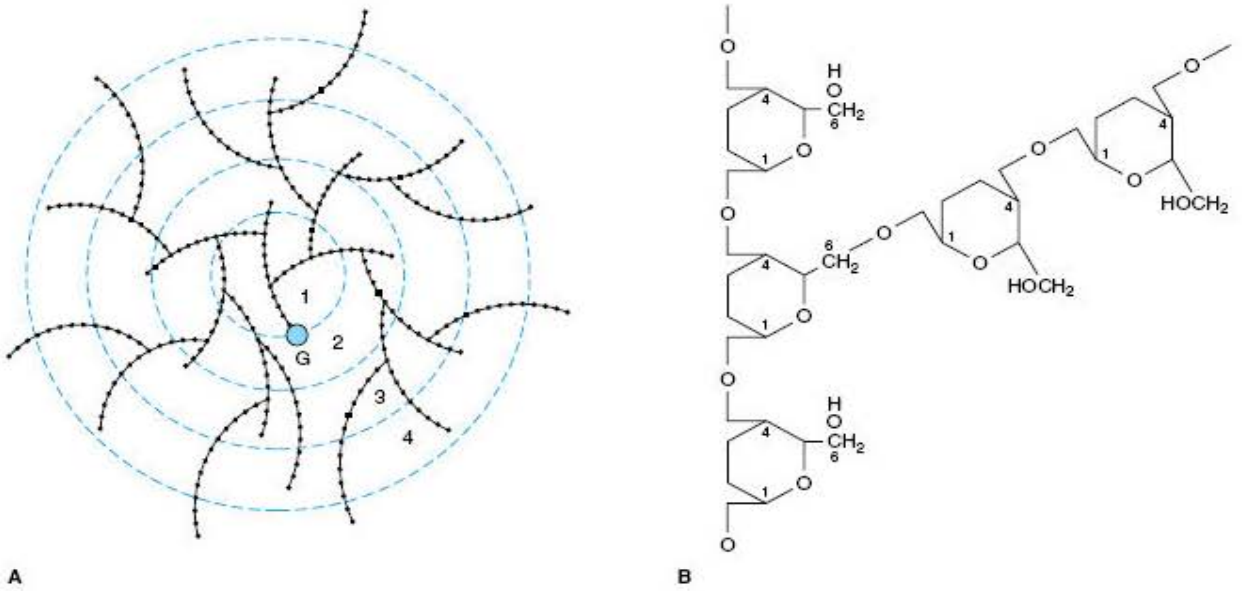
الشكل (28-4): الأميلوز والنهاية المختزلة وغير المختزلة Reducing and Nonreducing end.

ب- **الأميلوبكتين** : يتكون من سلاسل متفرعة من وحدات الكلوكوز مرتبطة بعضها مع بعض بأواصر من نوع α 1-4 لتكون السلاسل المستقيمة منه ثم ارتباط هذه السلاسل بآصرة أخرى من نوع ألفا 1-6 **(الشكل 29-4)** بحيث يتكون التفرع مابين 24-30 وحدة كلوكوز ويتكون التفرع ايضاً لكل 24 وحدة كلوكوز تقريباً على السلسلة الرئيسة للاميلوبكتين. إن الوزن الجزيئي للأميلوز قد لا يتجاوز 400000 دالتون على حين يكون الوزن الجزيئي للاميلوبكتين على أقل تقدير المليون دالتون. يتحلل النشا بفعل الإنزيمات المحللة Hydrolytic enzymes فإنزيم ألفا أميليز α – amylase الموجود في اللعاب والبنكرياس يحلل النشا عشوائياً الى سكر المالتوز ووحدات من الكلوكوز. أما إنزيم البيتا أميليز β-amylase فهو يحلل النشا من النهاية غير المختزلة من سلاسل النشا ويحلل بشكل منظم بحيث يكون الناتج سكر المالتوز فقط.



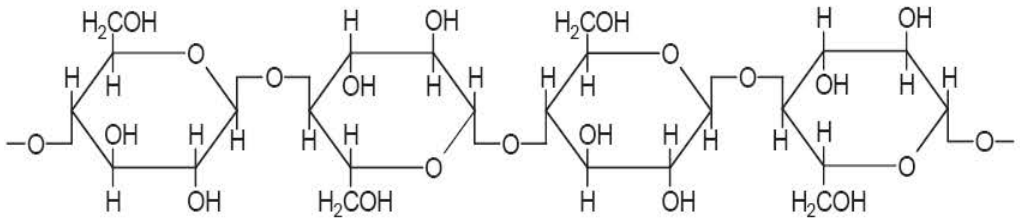
الشكل (29-4): ارتباط السلسلة بآصرة من نوع ألفا 1-6 بين السلسلة الرئيسة Main chain والمتفرعةBranch في الأميلوبكتين Amylopectin.

2- **كلايكوجين Glycogen :** يسمى الكلايكوجين بالنشا الحيواني وهو الخزين الكاربوهيدراتي في الكبد والعضلات للإنسان والحيوان. ويتكون من وحدات من الكلوكوز وهو شبيه بالأميلوبكتين في النشا الاعتيادي أي انه يتكون من سلاسل متفرعة لكنه يختلف عن الأميلوبكتين بأنه أكثر تعقيداً او تفرعاً منه إذ يوجد تفرع في السلاسل لكل 8-10 وحدات كلوكوز (**الشكل 30-4**). ويختلف باختلاف الحيوان والنسيج وكذلك الحالة الفسيولوجية للحيوان. ويكون الوزن الجزيئي للكلايكوجين المستخلص من كبد الجرذان تقريباً 5×10^8 دالتون على حين يبلغ الوزن الجزيئي للكلايكوجين المستخلص من عضلات الجرذان تقريباً 5×10^6 دالتون .



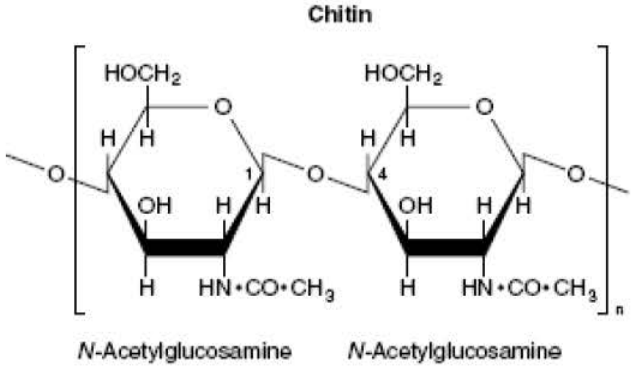
الشكل(31-4): جزيئة الكلايكوجين، اذ (A) التركيب بشكل عام، و(B) الارتباط بين وحدات الكلايكوجين.

3- **السليلوز Cellulose :** يعد هذا السكر من الكاربوهيدرات التركيبية المكونة للهيكل البنائي إذ يكوّن جدار الخلايا فضلاً عن اماكن اخرى من النباتات ويكون عادة مصاحباً للهيميسليلوز والبكتين واللكنين لكنه يوجد بصورة نقية تقريباً في ألياف القطن. يتكون السليلوز من سلاسل مستقيمة من وحدات الكلوكوز شبيه بالنشا لكن الاختلاف في الآصرة حيث ترتبط وحدات الكلوكوز في السليلوز بآصرة من نوع بيتا **1→ 4** (**الشكل 32-4**). إن السليلوز لا يتحلل بفعل الإنزيمات التي يفرزها الجهاز الهضمي في الانسان. لكن يمكن تحليله بوساطة الإنزيمات التي تفرزها البكتريا التي تعيش في الجهاز الهضمي للمجترات وهو احد مكونات الألياف Fiber في غذاء الإنسان.



الشكل(32-4): السليلوز.

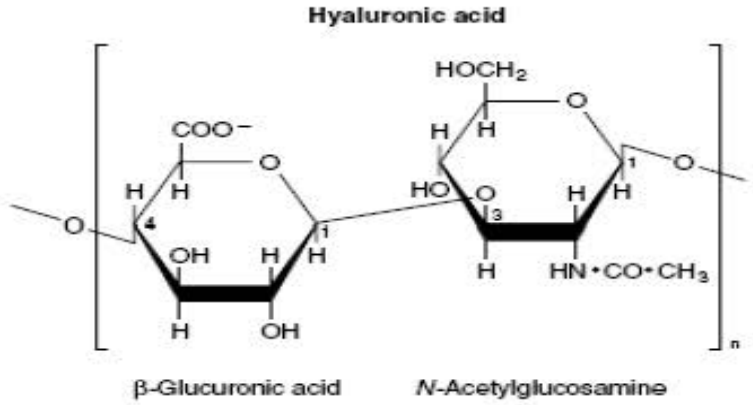
4- **الكايتين Chitin** : الكايتين يعد أيضاً سكراً معقداً موجوداً في الغلاف الخارجي للحشرات والقشريات وهو شبيه بالسليلوز في النباتات. يتكون من سلسلة متكررة لسكر مشتق من الكلوكوز هو N- أسيتيل- D - كلوكوز أمين N-acetyl-D-glucosamine (**الشكل 33-4**).



الشكل (33-4): الكايتين.

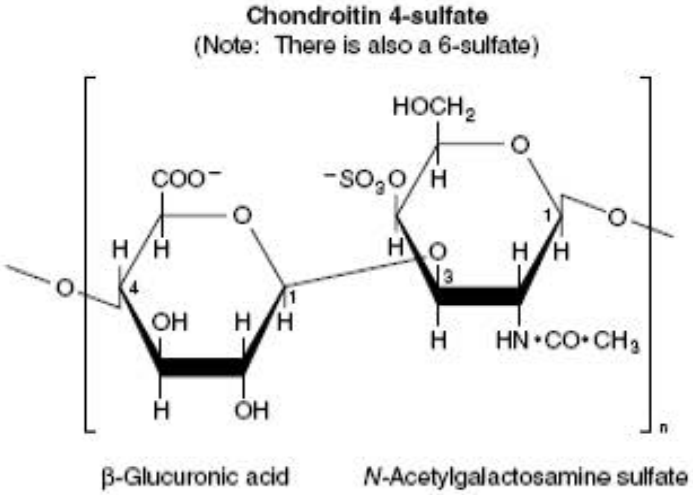
II- السكريات المتعددة غير المتجانسة Heteropolysaccharides : وهي السكريات التي تنتج عند تحللها أكثر من نوع واحد من السكريات الأحادية ومن هذه السكريات غير المتجانسة السكريات المخاطية Mucopolysaccharides (مثل حامض الهيالورونيك Hyaluronic acid والكوندرويتين Chonodroitin والهيبارين Heparin) فضلاً عن البكتين والمواد البكتينية **وفيما يأتي أيجاز عن كل واحداً منها:**

أ- **حامض الهيالورونيك Hyaluronic acid** : يتكون من وحدات كلوكوز أمين D-Glucosamine عادةً وحامض الكلوكيورونيك D-Glucuronic acid (**الشكل 34-4**) **وهو** مركب يوجد في المفاصل بوصفه مادة مزيتة Lubricant والحبل السري Umbilical cord وكذلك في الجلد ويتواجد أيضاً في سم الأفعى وسم النحل.



الشكل (34–4): حامض الهيالورونيك Hyaluronic acid.

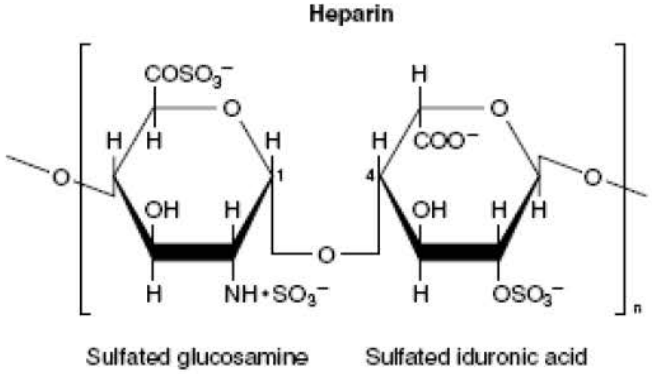
ب_ الكوندرويتين Chondroitin : وهو مركب شبيه بحامض الهيالورونيك **(الشكل 35– 4)** لكن يختلف عنه بأنه يحتوي على السكر الأميني من نوع D– كالاكتوز أمين بدلاً من الكلوكوز أمين في حامض الهيالورونيك فضلاً عن ان مركباته تحتوي على مجموعة الكبريتات ولهذا فانها تعد من المركبات المخاطية المكبّرتة. يوجد أكثر من نوع من هذه المركبات، منها مركب A ويوجد في قرنية العين Cornea والغضاريف Cartilage ومركب B ويوجد في الأبهر Aorta والجلد وصمامات القلب Heart valves وهناك نوع آخر هو مركب C أيضاً موجود في الغضاريف والحبل السري وتختلف مع بعضها بعدد ومواقع ارتباط مجموعة الكبريتات في السكر.



الشكل (35–4): الكوندرويتين.

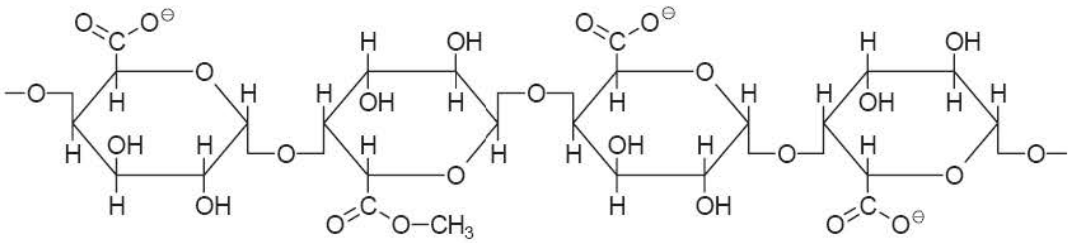
جـ– الهيبارين Heparin : وهو من الكاربوهيدرات المتعددة المخاطية المكبرتة **(الشكل 36–4)** ذات وزن جزيئي 17 كيلو دالتون، وتعد من المواد المانعة لتخثر الدم Anticoagulants من خلال منع تنشيط عوامل التخثر وبإرتباطه بهم يعمل على تثبيط فعالية الثرومبين Thrombin ويوجد في الكبد

والرئتين والطحال والدم. يعمل الهيبارين على زيادة تحرر إنزيمات اللايبيز Lipase ولذلك يعد أحد العوامل المساعدة Cofactor في فعالية هذه الإنزيمات.



الشكل (36-4): الهيبارين Heparin.

د- البكتين ومشتقاته: تكون هذه المجموعة جزءاً من الألياف الغذائية والتي تشمل البكتين Pectin **(الشكل 37-4)** وحامض البكتيك Pectic acid والبروتوبكتين Protopectin وهي عبارة عن مشتقات لكاربوهيدرات متعددة غير متجانسة لها صفات غروية تكوّن الهلام Jel وتوجد في النباتات ولاسيما قشور الفواكه مثل التفاح والحمضيات اذ تكون غنية بالبكتين وعادة تستخدم في صناعة المربيات والجلي بسبب قابليتها على زيادة لزوجة الناتج وتثخينه.



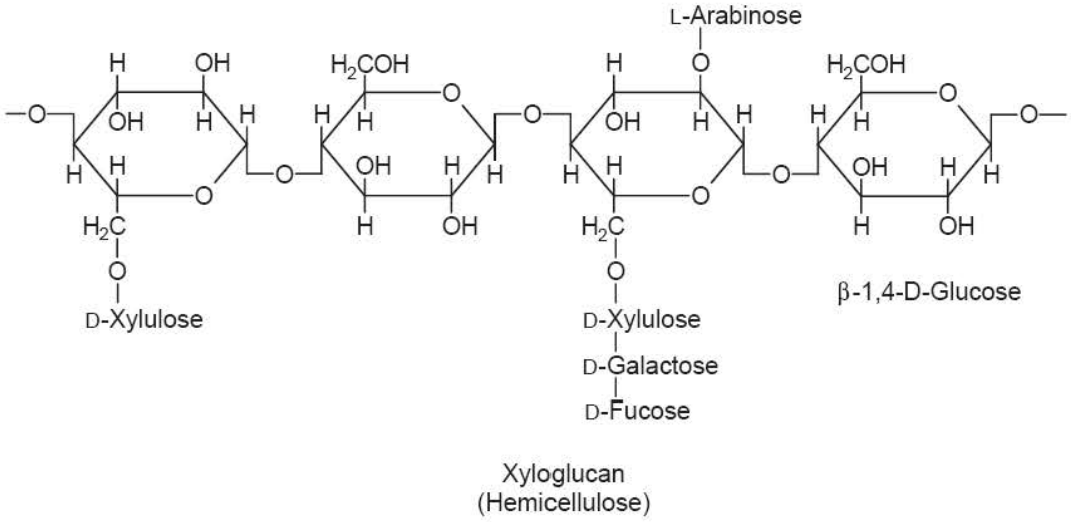
الشكل (37-4): الوحدة الأساسية للبكتين Pectin.

الألياف الغذائية Dietary Fibers

تعرف الألياف الغذائية على أنها مجموعة المكونات النباتية القابلة للأكل والتي لا تستطيع إنزيمات الجهاز الهضمي في الإنسان تحليلها وهضمها كلياً وتصنف الى صنفين حسب ذوبانها في الماء .

1- الألياف الذائبة في الماء وتشمل الهميسللوز **(الشكل 38-4)** والبكتين والاصماغ.

2- الألياف غير الذائبة في الماء وتشمل السليلوز واللكنين.



الشكل (38-4): الهيميسليلوز Hemicellulose.

توجد الألياف إما في جدار الخلية مثل السليلوز والهيميسليلوز والبكتين واللكنين، أو في أماكن أخرى من الخلية غير جدارها كالأصماغ. وفي ما يأتي الجدول (1-4) يوضح الأغذية الحاوية على نسبة عالية من الألياف:

جدول (1-4): بعض الأغذية الحاوية على الألياف.

المادة الغذائية	أنواعها
الخضراوات	كل انواع الخضراوات، الخضراء والجافة من ضمنها البطاطا مع قشورها والقرنابيط والخس والكرفس والبزاليا والفاصوليا
الفواكه	كل انواع الفواكه مثل التفاح والحمضيات والاجاص والرقي والكرز.
النخالة	النواتج العرضية من نخل طحين حبوب الحنطة والشعير والشوفان وغيرها(تعد النخالة من أغنى المواد الحاوية على الألياف).

الخصائص الفسيولوجية للألياف Fibers physiological properties

1- تملك الألياف قابلية عالية للأرتباط بالماء وهذا العامل يجعل الفضلات او البراز في الامعاء ليناً وأقل كثافة واكبر حجماً ويسهل حركته داخل الامعاء وبالنتيجة يمنع الامساك Constipation (الهيميسللوز هو

الأكثر ارتباطاً بالماء من غيره من الألياف وبهذا يكون الاكثر فائدة في التخلص من الامساك والسليلوز أقل منه لكن اللكنين والبكتين تعد مواد قابضة).

2- الألياف لها القابلية على ربط الكوليسيترول وكذلك أملاح وأحماض العصارة الصفراء Bile salts and acids إذ تساعد الجسم على التخلص من جزء لابأس به منها عن طريق الفضلات فضلاً عن تشجيع نمو البكتريا التي تستطيع ان تحلل هذه المركبات في القولون وتقلل من فرص أعادة امتصاصها مرة ثانية وأعادتها الى الغدة الصفراء والدم، وبالتالي تقلل من حدوث أمراض تصلب الشرايين Atherosclerosis ومنع تكون الحصاة في المرارة Gallstones.

3- للألياف دور مهم في خفض وتنظيم كمية سكر الدم (الكلوكوز) والسبب يرجع الى ان الألياف تعيق من عملية هضم الكاربوهيدرات وحصول الجسم على الكلوكوز فضلاً عن أن الألياف تسرع من عملية مرور هذه المواد خلال الأمعاء وتقلل فرص هضمها وامتصاصها الى جانب ان اخذ كمية من الألياف يجعل الشخص اكثر شعوراً بالشبع عوضاً عن اخذ كميات كبيرة من المواد الكاربوهيدراتية والدهنية التي ترفع من سكر الدم. فضلاً عن كونها يعتقد بأنها تنشط إفراز هورمون الأنسولين.

4- لها دور في تقليل او عرقلة امتصاص العناصر الثقيلة والمواد السمية إذ ترتبط بها ويمكن التخلص منها عن طريق الفضلات.

5- تعد الألياف مفيدة لإنقاص الوزن لعدة أسباب أولها عدم تحولها بسهولة الى شحوم تترسب بالجسم ومعنى ذلك أنها تمد الجسم بالطاقة اللازمة لأداء أنشطته المختلفة مع استبعاد حدوث زيادة في الوزن. فضلاً أنها تعطي احساساً بالشبع يدوم لفترة طويلة أكثر من غيرها من أنواع الغذاء الأخرى.

6- **للألياف دورٌ في التقليل من فرص الإصابة بسرطان القولون Colon cancer من خلال:**

أ- ارتباطها بالمواد السامة التي قد تلامس الخلايا المبطنة للأمعاء. وتقليل وقت مرور الكتلة البرازية من الامعاء.

ب- لها تأثيرٌ على الكائنات الدقيقة الموجودة في الأمعاء إذ توقف نشاطها وبالتالي تمنع تكون المواد المسرطنة والتي قد تكونها هذه الاحياء.

جـ- تمتص الألياف كميات من الماء مما يجعل المواد الكيميائية المسرطنة اقل تركيزاً وبالتالي يقل خطرها على الأمعاء.

وعلى الرغم من فوائد الألياف فأن للألياف مضار، اذ ان تناول كميات كبيرة من الألياف أكثر من المقررات اليومية للألياف (بحدود 15-20 غم/ يوم) قد تسبب التقليل من امتصاص فيتامين B_{12} (Cyanocobalamin) والذي قد يؤدي الى مرض فقر الدم الخبيث Pernicious anemia وكذلك يمكن ان تقلل من التوفر الحيوي Bioavailability للعناصر المعدنية مثل الحديد والكالسيوم والزنك والمغنسيوم وغيرها التي لها ادوار فعالة في الوظائف الحيوية المختلفة في الجسم.

الفصل الخامس

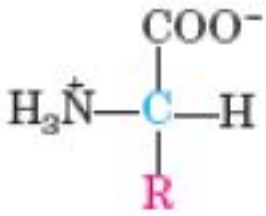
الأحماض الأمينية والببتيدات
Amino acids and peptides

الأحماض الأمينية

تعرف الأحماض الأمينية بأنها اصغر وحدة بنائية في تركيب البروتين، إذ تعد اللبنة الأساسية لبناء جميع البروتينات، وهي أحماض عضوية تحتوي على مجموعة أمين وكاربوكسيل. أن عدد الأحماض الأمينية من نوع ألفا والتي يبنى منها البروتينات بصورة عامة في الطبيعة هو عشرون حامضاً أمينياً وتنتج هذه الأحماض أما عن التحلل الكيميائي أو الإنزيمي للبروتين أو تصنع بالطرق الكيميائية.

الخواص العامة للأحماض الأمينية.

1- لدى الأحماض الأمينية الموجودة في البروتينات صفة مشتركة وهي ارتباط مجموعة كاربوكسيلية واحدة ومجموعة أمينية واحدة بذرة الكاربون المسماة ألفا (**الشكل 1-5**). ويتميز كل حامض أميني باحتوائه على مجموعة طرفية خاصة تدعى المجموعة الجانبية R-group والتي تحدد صفات كل حامض أميني.



الشكل(1-5): الصيغة العامة للحامض الأميني.

تكون المجموعة الأمينية ألفا حرة وغير مرتبطة في جميع الأحماض الأمينية عدا البرولين Proline. ولتسمية الأحماض الأمينية بصورة مختصرة، فقد أعطي لكل حامض أميني ثلاثة حروف وكذلك أعطي حرف واحد أيضاً، ولكن المستخدمة في الغالب هي المختصرات للأحماض الأمينية ذات الثلاثة حروف (كما سوف يتم توضيحها في الفقرات اللاحقة) .

2- ان جميع الأحماض الأمينية الموجودة في بروتينات الكائنات الحية تكون لها هيئة L (L- Form) (**الشكل 2-5**)، اذ أن ذرة الكاربون ألفا في جميع الأحماض الأمينية عدا الكلايسين غير متناظرة Asymmetric وبالتالي فهي تعد فعالة بصرياً Optically active .



الشكل(2-5): الشكل الفراغي للحامض الأميني الأنين Alanine هيئة D و L .

3ــ هناك عشرون حامضاً أمينياً رئيساً موجوداً في البروتين والتي تختلف في العديد من الصفات مثل الشحنة والقابلية على تكوين الأواصر الهيدروجينية وخواص كارهة Hydrophobic أو محبة للماء Hydrophilic وخواص كيميائية أخرى والتي تؤلف جميع البروتينات الموجودة في جميع أنواع الكائنات الحية.

4 ــ تقسيم (تصنيف) الأحماض الأمينية Classification of amino acids

يمكن تقسيم الأحماض الأمينية استناداً الى تواجدها في الطبيعة وأهميتها للكائن الحي ومدى قابلية تصنيعها داخل خلايا الجسم وهذه التقسيمات هي:

I-الأحماض الأمينية البروتينية.

II- الأحماض الأمينية غير البروتينية.

III- الأحماض الأمينية النادرة في البروتينات.

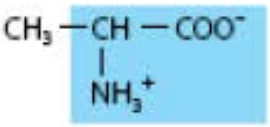
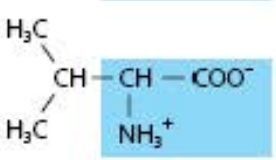
IV- الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية.

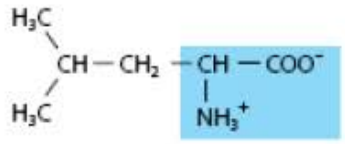
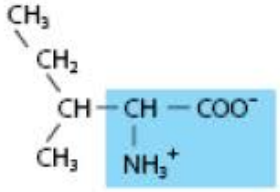
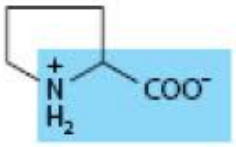
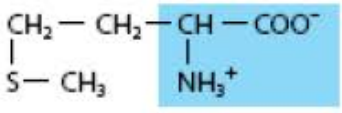
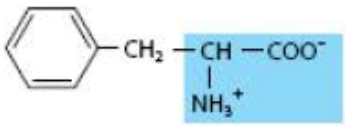
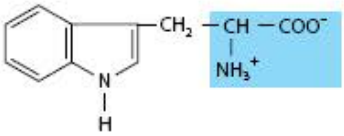
I- الأحماض الأمينية البروتينية:

يمكن تقسيم الأحماض الأمينية العشرين المكونة للبروتين اعتماداً على عدة صفات وكما يأتي:

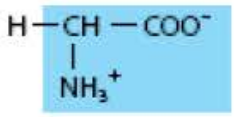
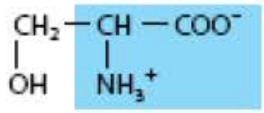
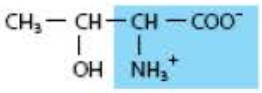
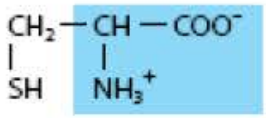
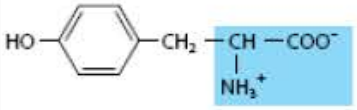
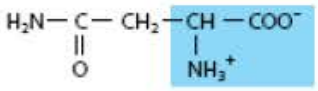
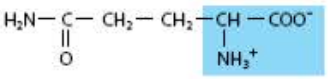
أ- بناءً على طبيعة المجاميع الجانبية (مجموعة R) للحامض الأميني، وعلى هذا الأساس يمكن تصنيفها الى أربع مجاميع، ويمكن توضيح تراكيبها الكيميائية (في الأس الهيدروجيني المتعادل) ورمز كل حامض أميني مؤلف من ثلاثة أحرف او حرف واحد كما يأتي :

1ــ غير محبة للماء Hydrophobic وتدعى أحياناً اللاقطبية Nonpolar وتشمل الأحماض الأمينية الآتية:

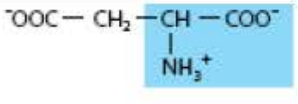
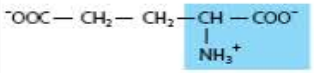
الحامض الأميني	الرمز بثلاثة أحرف	الرمز بحرف واحد	التركيب الكيميائي
ألانين Alanine	Ala	A	
فالين Valine	Val	V	

التركيب الكيميائي	الرمز بحرف واحد	الرمز بثلاثة أحرف	الحامض الأميني
	L	Leu	ليوسين Leucine
	I	Ile	أيسوليوسين Isoleucine
	P	Pro	برولين Proline
	M	Met	ميثيونين Methionine
	F	Phe	فينايل ألانين Phenylalanine
	W	Trp	تربتوفان Tryptophan

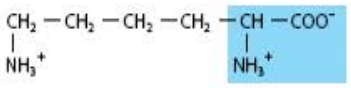
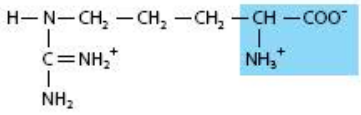
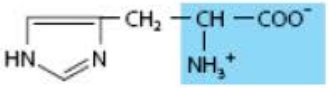
2 ــ قطبية غير مشحونة محبة للماء Hydrophilic وتشمل الأحماض الأمينية الآتية:

الحامض الأميني	الرمز بثلاث أحرف	الرمز بحرف واحد	التركيب الكيميائي
كلايسين Glycine	Gly	G	
سيرين Serine	Ser	S	
ثريونين Threonine	Thr	T	
سستين Cysteine	Cys	C	
تايروسين Tyrosine	Tyr	Y	
أسباراجين Asparagine	Asn	N	
كلوتامين Glutamine	Gln	Q	

3 ــ السالبة الشحنة او تسمى بالحامضية Acidic وتشمل:

الحامض الأميني	الرمز بثلاثة أحرف	الرمز بحرف واحد	التركيب الكيميائي
حامض الأسبارتيك Aspartic acid	Asp	D	
حامض الكلوتاميك Glutamic acid	Glu	E	

4 ــ الموجبة الشحنة او تسمى بالقاعدية Basic وتشمل:

الحامض الأميني	الرمز بثلاثة أحرف	الرمز بحرف واحد	التركيب الكيميائي
لايسين Lysine	Lys	K	
أرجنين Arginine	Arg	R	
هستيدين Histidine	His	H	

II- الأحماض الأمينية غير البروتينية : Non proteinous amino acids

ان هذا النوع من الأحماض الأمينية لا تدخل في بناء بروتينات الكائنات الحية التي تنتجها بل توجد في مصادر خاصة بشكل منفرد او مرتبط مع مركبات أخرى ويعود سبب عدم دخولها في بناء البروتين بأن مجموعة الأمين والكاربوكسيل لا ترتبط بنفس ذرة الكاربون الألفا **ومن هذه الأحماض الأمينية:**

1- بيتا- ألانين β-alanine (بيتا- أمينو حامض بروبونيك β-amino propionic acid) الذي يوجد ضمن تركيب حامض بانتوثنيك Pantothenic acid ومرافق الإنزيم A (Coenzyme A).

$$H_3\overset{+}{N}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COO^-$$

2- كاما- أمينو بيوتاريت γ-amino butyrate : ويوجد في العديد من النباتات والمخ والرئة والقلب والذي يعد المثبط الكيميائي للحافز العصبي في مناطق معينة من الجهاز العصبي.

$$H_3\overset{+}{N}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COO^-$$

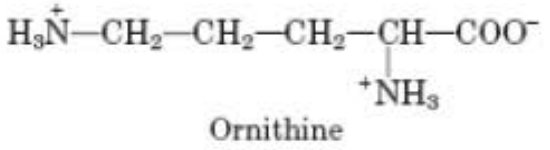
3- ألفا- أمينو بيوتاريت α- Amino butyrate: يتواجد هذا الحامض في مستخلصات المخ لمختلف الحيوانات.

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}\underset{\overset{|}{\overset{+}{NH_3}}}{CH}\text{-}COO^-$$

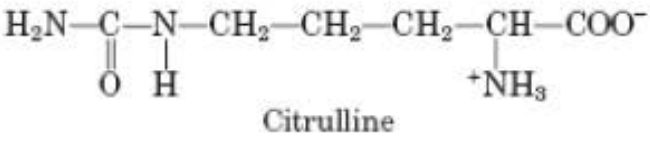
4- ألفا- أمينو أديبيت α- Amino adipiate : وهو أحد المركبات الوسطية التي تتكون أثناء التغيرات الحياتية للحامض الأميني اللايسين.

$$^{-}OOC\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_3^{+})\text{-}COO^{-}$$

5- الستروليين Citrulline والأورنثين Ornithine : وهي الأحماض الأمينية غيرالبروتينية (الشكل 5-3) التي تتكون إثناء العمليات الحياتية للأمونيا (دورة اليوريا Urea cycle) اذ يتم التخلص من المركب الأخير بشكل يوريا.



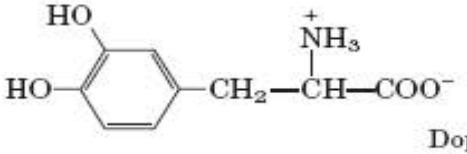
Ornithine



Citrulline

الشكل(3-5): الستروئين Citrulline والأورنثين Ornithine.

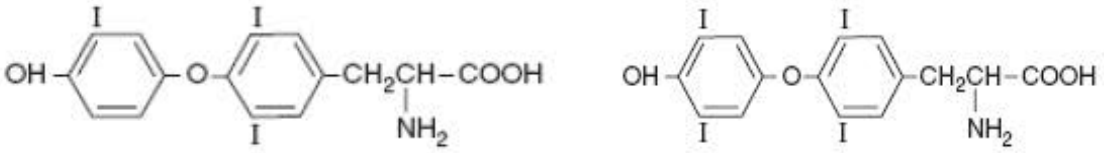
6- ثنائي هيدروكسي فينايل ألانين Dihydroxy phenylalanine (Dopa) : يتواجد هذا الحامض الأميني (الشكل 4-5) في مسار تكوين هورمونات الكاتيكول أمين(الدوبامين والأدرينالين والنورأدرينالين) والذي يمكن أن يتواجد أيضاً في بعض أنواع الفاصوليا.



Dopa

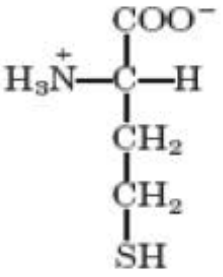
الشكل(4-5): ثنائي هيدروكسي فينايل الانين.

7- المركب 3، 5، 3 ثلاثي أيودو ثيرونين (T_3) : الذي يتواجد في الغدة الدرقية فضلاً عن ثايروكسين رباعي أيودوثيرونين (T_4).



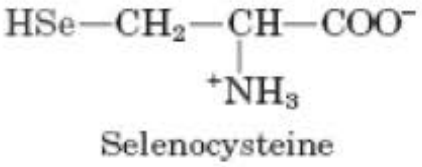
الشكل(5-5): ثلاثي ورباعي أيودو ثيرونين.

8- هوموسستين Homocystein: الذي يوجد بوصفه مركباً وسطياً **(الشكل 6-5)** يتكون أثناء تفاعلات الأحماض الأمينية المثيونين والثيرونين وحامض الأسبارتيك.



الشكل(6-5): هوموسستين.

9- سلينوسستين Selenocysteine : سلينوسستين أحد الأحماض الأمينية من نوع L **(الشكل 7-5)** الموجود في العديد من البروتينات، وان أسمه يدل عليه أذ أنه يحتوي على ذرة السلينيوم Selenium (Se) بدل الكبريت Sulfur (S) في التركيب المشابه للحامض الأميني السستين.



الشكل(7-5) : سلينوسستين Selenocysteine.

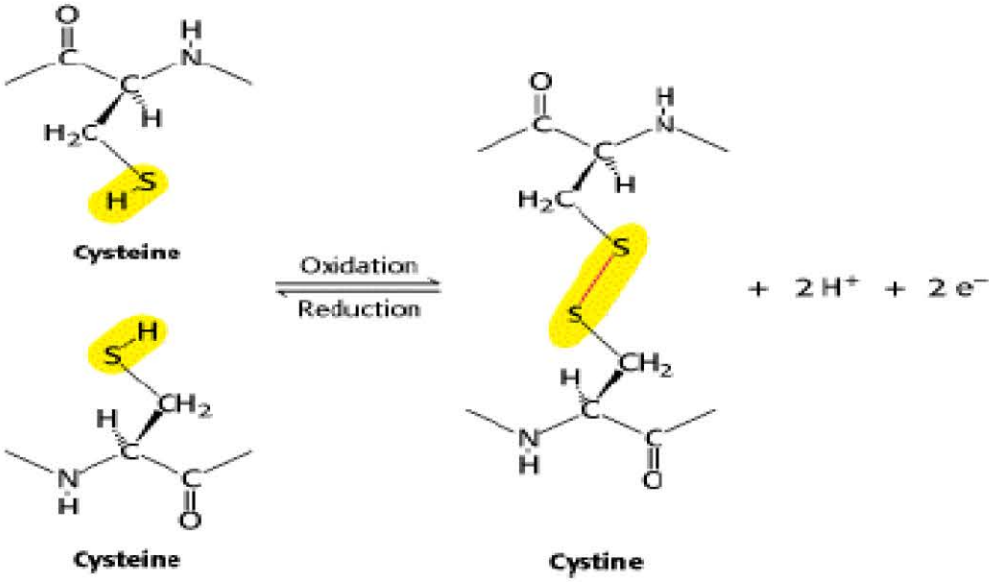
وله قيمة pK_3 = 5.2 والتي هي اقل من السستين، ويتكون خلال عملية الترجمة في بناء البروتين Protein synthesis ويعد الحادي والعشرين في ترتيب الأحماض الأمينية ولكنه لا يحتوي على شفرة وراثية واضحة Code كما في العشرين حامضاً أمينياً.

ويتواجد هذا الحامض الأميني في الموقع الفعال للعديد من الإنزيمات في الجسم اذ يعمل عاملاً مساعداً في تفاعلات الأكسدة والإختزال Redox reactions على سبيل المثال إنزيم كلوتاثايون بيروكسيديز Glutathione peroxidase (GP_x) الذي يعمل من خلاله على تحويل بيروكسيد الهيدروجين الى ماء وكلوتاثايون مؤكسد **كما في المعادلة الآتية:**

$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{GP_x} GSSG + 4H_2O$$

يدخل سلينوسستين ايضاً في الموقع الفعال لإنزيم دي أيودونيز Deiodinase الذي يعمل على تحويل الثايروكسين Thyroxine الى ثلاثي أيودوثايرونين Triiodothyronine.

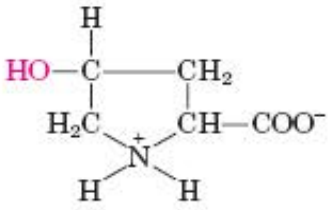
10- **الحامض الأميني السستاين Cystine:** يتكون السستاين من أكسدة الحامض الأميني السستين Cyteine **(الشكل 8-5)**، اذ يدخل السستاين في ربط سلسلتين ببتيدين بوساطة أصرة ثنائي الكبريت Disulfide bond والذي يكون مسؤولاً عن تكوين احد أنواع حصوات الكلية Kidney stone.



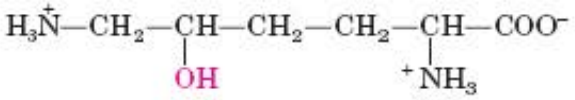
الشكل(8-5): تكوين السستاين Cystine من جزيئتي السستين Cysteine.

III - الأحماض الأمينية النادرة في البروتينات Rare amino acids in proteins

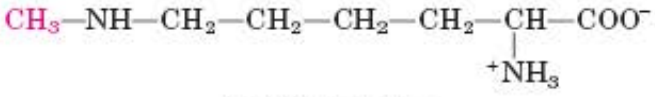
هناك بعض الأحماض الأمينية النادرة فضلاً عن الأحماض الأمينية البروتينية التي تستخرج من نواتج التحليل المائي لبعض البروتينات وتعد جميعها من مشتقات الأحماض الأمينية البروتينية مثل 4- هيدروكسي برولين 4-Hydroxy proline المشتق من البرولين والموجود بكثرة في البروتينات الليفية كالكولاجين وبعض البروتينات النباتية وكذلك 5- هيدروكسي لايسين 5-Hydroxy lysine المشتق أيضاً من الكولاجين و N- مثيل لايسين N-Methyl lysine و 3- مثيل هستيدين 3-Methyl histidine والتي تعد مشتقات مثيلية للأحماض الأمينية البروتينية التي يمكن استخراجها من البروتينات العضلية **(الشكل 9-5)**.



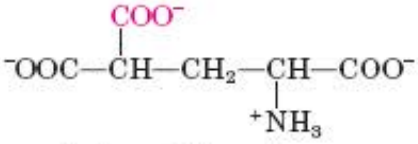
4-Hydroxyproline



5-Hydroxylysine



6-*N*-Methyllysine



γ-Carboxyglutamate

الشكل (9-5): بعض الأحماض الأمينية النادرة.

IV- الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية وشبه الأساسية.

تقسم الأحماض الأمينية أيضاً استناداً الى مقدرة الجسم على تكوين الهيكل الكاربوني للأحماض الأمينية الـــى (الجدول 1-5) :

1- احماض أمينية أساسية **Essential amino acids**

(ليس للجسم المقدرة على تكوينها أي يجب تجهيزها عن طريق الغذاء).

2- أحماض أمينية غير أساسية **Nonessential amino cids**

(للجسم المقدرة على تكوينها).

3- أحماض أمينية شبه أساسية **Semiessential amino acids**

(للجسم المقدرة على تكوينها عند توفر الأحماض الأمينية المقابلة لها).

الجدول (1-5): تقسيم الأحماض الأمينية حسب ضرورتها للإنسان.

الأحماض الأمينية الأساسية	احماض أمينية شبه أساسية	الأحماض الأمينية غير الأساسية
أيزوليوسين	أرجنين*	ألانين
ليوسين	هستيدين*	أسبارجين
لايسين	سستين**	حامض الأسبارتيك
ميثيونين	تايروسين**	كلايسين
فينايل ألانين		حامض الكلوتاميك
ثيريونين		برولين
تربتوفان		سيرين
فالين		كلوتامين

*الأرجنين والهستيدين يعدّان من الأحماض الأمينية الشبه أساسية لكون الجسم يحتاجهم لفترة محددة فقط وهي فترة دعم نمو حديثي الولادة والأطفال.

**السستين والتايروسين شبه أساسية لأنها تقلل متطلبات فينايل ألانين والمثيونين فهي لا تكون أساسية في الغذاء بوجود كمية كافية من الفينايل ألانين والمثيونين.

الوظائف الحيوية لعدد من الأحماض الأمينية

فضلاً عن كون الأحماض الأمينية المادة الأولية لبناء الببتيدات ومن ثم تكوين البروتينات، فأن الأحماض الأمينية ومشتقاتها تساهم في وظائف الأغشية الخلوية في نقل الإشارات العصبية وبناء البورفيرينات والبيورينات والبريميدينات واليوريا. وفيما يأتي **بعض الوظائف الحيوية لعدد من الأحماض الأمينية:**

1- الحامض الأميني المثيونين عنصر مهم في عملية المثيلة Methylation وكذلك يدخل في تركيب مادة الكولين Choline وهو مادة أولية Precursor لمادة الأستيل كولين Acetyl choline الذي يعد مادة مهمة في الجهاز العصبي لنقل الإشارات العصبية فضلاً عن أن الحامض نفسه يعد مادة أولية للحامض الأميني السستين.

2- يعد التربتوفان مادة أولية لفيتامين النياسين أو النيكلوتيد وكذلك مادة أولية لمادة السيروتينين Serotonin وهي مادة لنقل الإشارات العصبية ومادة مضيقة Vasoconstrictor في انقباض الأوعية.

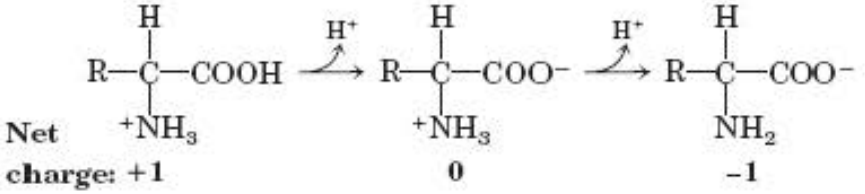
3- حامض الفينايل ألانين مادة أولية للحامض الأميني التايروسين ويعدان مواد أولية لتصنيع هورمون الثايروكسين Thyroxine وهورمونات الكاتيكول أمين (الدوبامين Dopamine والأدرينالين Adrenaline والنورأدرينالين Noradrenaline).

4- يتحول حامض الهستيدين الى مادة الهستامين Histamine وهي مادة هورمونية تعمل على إفراز حامض الهيدروكلوريك في المعدة وتؤدي الى انخفاض ضغط الدم وغيرها من الوظائف الأخرى.

5- **هناك حوامض أمينية مهمة لها وظائف عدّة من خلال مشاركتها العمليات المختلفة في الجسم، على سبيل المثال: اللايسين** ضروري لبناء الكولاجين داخل الجلد و**الأيزوليوسين** ضروري لإنتاج الهيموكلوبين ومهم لسلامة الجلد و**الأسباراجين** يساعد على حفظ التوازن في الجهاز العصبي المركزي و**القالين** ضروري لتنظيم عملية الهضم ومعالجة أمراض الكآبة النفسية ومنع بعض أمراض الجهاز العصبي. أما **الميثيونين** فيساعد على تقليل الدهون ومنع تراكمه في الكبد والشرايين.

الخواص الحامضية- القاعدية للأحماض الأمينية

عند وضع الحامض الأميني في محيط حامضي فسوف يحمل شحنة موجبة، أما إذا وضع في محيط قاعدي فسوف يحمل شحنة سالبة، ويبقى الشكل الأمفوتيري Zwitter ion (ثنائية القطب Dipolar ions) متعادلاً في محيط متعادل (pH=7) كما في الشكل (10-5) الأتي:



شكل أيوني سالب في محيط قاعدي **الشكل الأمفوتيري في محيط متعادل** **شكل أيوني موجب في محيط حامضي**

الشكل(10-5): الشكل السالب والموجب والأمفوتيري للحامض الأميني.

يكون الأيون الأمفوتيري متعادلاً كهربائياً فلا يستطيع الهجرة في المجال الكهربائي، كما يمثل هذا التركيب أيضاً الحالة الصلبة للأحماض الأمينية اذ ان ارتفاع درجات الانصهار Melting points لجميع الأحماض الأمينية فوق 200°م يعزى الى تركيبها الأيوني الذي يحتاج الى طاقة عالية لتفكيك القوى الأيونية للشبكة البلورية للحامض. وأن شكل الأحماض الأمينية موجود غالباً بصورة متأينة في سوائل الجسم الحي عند الأس الهيدروجيني مقارباً لـ 7 (الشكل الأمفوتيري للأحماض الأمينية)، ولكن يمثل التركيب الكيميائي للحامض الأميني بشكل غير متأين لغرض التأكيد على مجموعتي الأمين والكاربوكسيل.

وبما ان البروتين يتألف من أحماض أمينية، ولهذا فهو مادة أمفوتيرية وان كل بروتين له نقطة تعادل كهربائي معينة (وتدعى الأس الهيدروجيني pH الذي لا ينجذب فيه الأيون الثنائي القطب عند وضعه في مجال كهربائي نحو أي من القطبين بنقطة التعادل (التماثل) الكهربائي Isoelectric point (pI) وله القابلية على معادلة الأحماض والقواعد. وهكذا فأن مثل هذه الخصائص للبروتينات تمكنها من ان تعمل بوصفها مواداً منظمة او حافظة Buffers في الدم او في سوائل الجسم الأخرى.

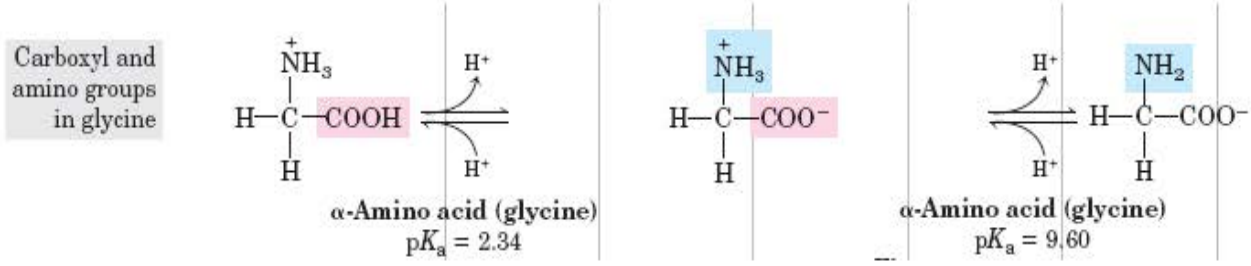
أن الطبيعة الأيونية الثنائية للأحماض الأمينية لها تعطي اثنين من ثوابت التأين على الأقل وذلك عند تفاعلها مع الحامض او القاعدة. ففي المحاليل المنظمة البسيطة فان معادلة الباحثان هندرسن- هسيلبيرج تمثل ثابت التأين pK بأنه الـ pH (الأس الهيدروجيني) التي توجد عندها تراكيز متساوية من الملح والحامض للمحلول المنظم كما في المعادلة الآتية:

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

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

$$pH = pK$$

ويمكن استعمال حامض أميني بسيط مثل الكلايسين مثالاً للأحماض الأمينية (او البروتينات) التي تعمل بوصفها محاليلاً منظمة. فعند معايرة محلول الكلايسين مع حامض او قاعدة، فإن الحامض الأميني يتغير من شكل الأيون الثنائي القطب الى شكل متأين يحمل فقط مجموعة أمين مشحونة او مجموعة كاربوكسيل مشحونة، ويمكن تمثيل هذا بالمعادلة الآتية:



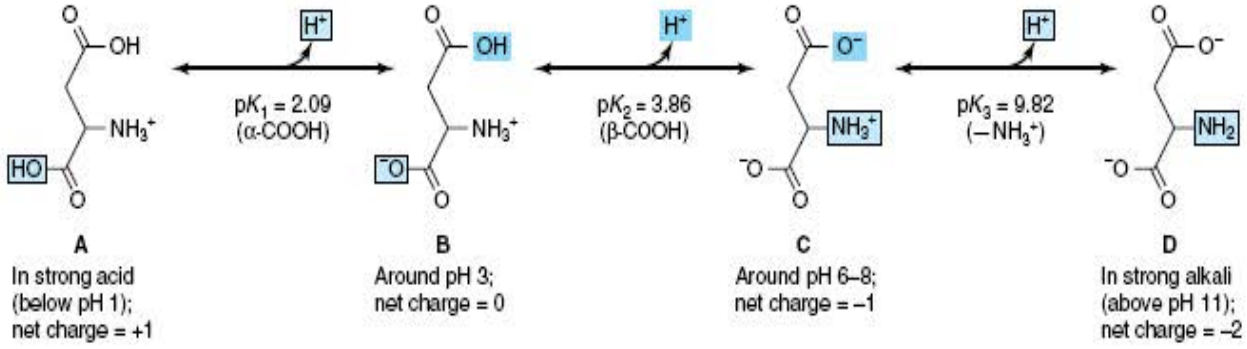
محلول قاعدي	أيون ثنائي القطب نقطة تعادل	محلول حامضي
pH = 9.6	تعادل كهربائي pH = 7	pH = 2.34

ان للأحماض الكاربوكسيلية أحادية الأمين قيمتين لثابت التأين pK وهي تعمل منظمات في منطقتين من الأس الهيدروجيني كما هو الحال للكلايسين. ويمكن حساب الـ pH لنقطة التعادل الكهربائي وذلك بقسمة مجموع قيمتي pK على 2:

$$pI = \frac{PK_1 + PK_2}{2}$$

$$\text{للكلايسين} \quad pI = \frac{2.4 + 9.6}{2} = 6$$

أما الأحماض الأمينية التي تحتوي على مجموعة جانبية متأينة مثل حامض الأسبارتيك واللايسين فلـــديها ثلاث قيم pK اذ تمثل قيمة pK_3 تأين المجموعة الجانبية للحامض الأميني pK_R ، وتتواجد كل مـــن هـــذه الأحماض الأمينية بأربعة إشكال متأينة، ويمكن تمثيل تأين حامض الأسبارتيك كالأتي:



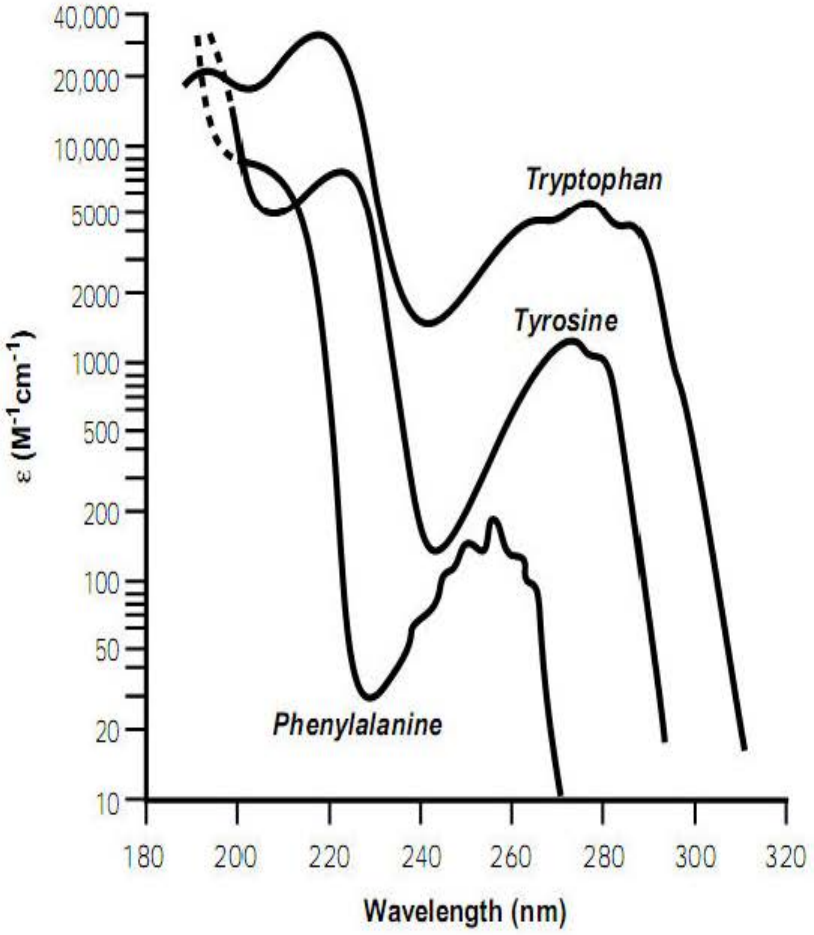
ويتضح من **الجدول (2–5)** في أدناه ان لكل حامض أميني عدد من المجاميع يختلف عن غيرها اذ تتفاوت هذه المجاميع بدرجات تأينها وبالتالي فالصورة الفيزيائية لكل حامض يختلف عن الآخر.

جدول (2–5): العلاقة بين الحامض الأميني وثابت التفكك.

الحامض الأميني	ثابت التفكك (pK)		
	pK_1	pK_2	pK_3
كلايسين	2.35	9.6	–
سيرين	2.21	9.15	–
سستين	1.96	8.18	10.28
كلوتاميك	2.19	4.28	9.66
اسبارتيك	2.09	3.87	9.82
هستيدين	1.77	6.10	9.28
لايسين	2.18	8.95	10.53

امتصاص الأشعة فوق البنفسجية للأحماض الأمينية

أن الأحماض الأمينية لا تمتص الضوء المرئي Visible light لذلك فهي عديمة اللون أذ تمتص الأحماض الأمينية الأروماتية (التربتوفان والتايروسين والفينايل ألانين) الأشعة فوق البنفسجية **(الشكل 11-5)** عند طول موجي بين 260- 280 نانوميتر ويعود معظم امتصاص البروتينات في الأشعة فوق البنفسجية الى وجود التربتوفان كونه يحتوي على حلقة الأندول مرتبطة بمجموعة المثيلين - (Methylene CH_2-) وبالتالي زيادة إلكترونات باي (π) والتي تمتص بقوة الأشعة فوق البنفسجية وتكون لها معامل خبود عالي (معامل الامتصاص المولاري ε) (الذي يعطي مؤشر على قابلية المركب لامتصاص الضوء واستناداً الى قانون بيرلامبرت $A=\varepsilon cl$ عند قيمة $6400\ M^{-1}\ cm^{-1}$ وله طول موجي لأعلى امتصاص عند 280 نانوميتر ويأتي بعده الحامض الأميني التايروسين له معامل امتصاص مولاري عند قيمة $1400\ M^{-1}\ cm^{-1}$ وأعلى امتصاص عند طول موجي 274 نانوميتر ثم الفينايل ألانين الذي لديه طول موجي لأعلى امتصاص عند 256 نانوميتر ومعامل امتصاص مولاري عند $200\ M^{-1}\ cm^{-1}$.



الشكل(11-5): الامتصاصية للتربتوفان والتايروسين والفينايل ألانين.

التفاعلات اللونية لبعض الأحماض الأمينية

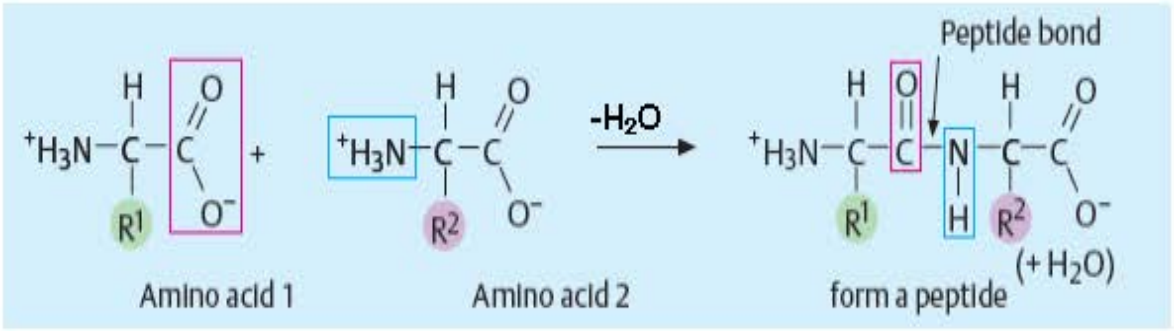
هناك أحماض أمينية تحتوي كل منها على مجموعة فعالة معينة ويستفاد من هذه المجاميع لتشخيص العديد من الأحماض الأمينية من خلال تفاعلات لونية معينة وفي **الجدول (3-5)** أدناه التفاعلات اللونيـــة لـــبعض الأحماض الأمينية:

الجدول(3-5) : التفاعلات اللونية لبعض الأحماض الأمينية.

أسم الكشف	الحامض الأميني المشخص	اللون
ساكاكوجي Sakaguchi	أرجنين	أحمر
تفاعل نايتروبروسايد Nitroprussid	سستين	أحمر
سولڤان Sulivan	سستين	أحمر
باولي Pauly	هستيدين، تايروسين	أحمر
هوبكن كول (Hopkins- Cole) حامض كلايوكسيلك(Glyoxlic acid)	تربتوفان	بنفسجي
ارليج Ehrlich	تربتوفان	ازرق
ميلون Millon	تايروسين	أحمر
فولن- جيكالتو Folin-Ciocalteu	تايروسين	أحمر
زانثوبروتيك Xanthoproteic	تايروسين، تربتوفان، فينايل الانين	أصفر
روزن هيم Rosen heium	تربتوفان	أزرق او بنفسجي
ألفا- نايتروزو- بيتا- نفثول α- Nitroso-β-naphthol	تايروسين	أحمر
اورثوفثالديهايد O-phthaldehyde	الكلايسين والتورين Taurine	أحمر
اساتين Isatin	برولين وهيدروكسي برولين	أزرق

الببتيدات Peptides

الببتيد هو عبارة عن حامضين أمينين مرتبطين مع بعضهما بوساطة أصرة الببتيد Peptide bond والتي تسمي أيضاً أصرة أميد Amide bond، وتتكون الآصرة من تفاعل مجموعة ألفا- كاربوكسيل من حـــامض أميني مع مجموعة ألفا- أمين من حامض أميني أخر بطرح جزئية ماء **(الشكل 12-5)**.



الشكل(12-5) : تكوين أصرة الببتيد Peptide bond.

وتقسم الببتيدات اعتماداً على عدد الأحماض الأمينية الى:

أ- ثنائية الببتيدات Dipeptides : وهي متكونة من وحدتين من الأحماض الأمينية.

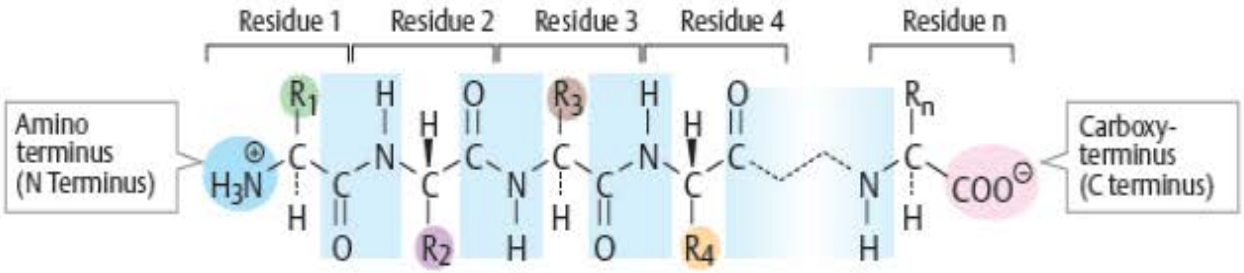
ب- ثلاثية الببتيدات Tripeptides : تتكون من ثلاث وحدات من الأحماض الأمينية.

جـ- رباعية الببتيدات Tetrapeptides: تتكون من أربع وحدات من الأحماض الأمينية.

د- وهناك أمثلة أخرى مثل الخماسية والسداسية والسباعية.. الخ.

وهذه الأنواع المذكورة أعلاه تتبع مجموعة الببتيدات قليلة الوحدات Oligopeptids او الببتيدات البسيطة Simple peptides أما إذا زادت أعداد الأحماض الأمينية في الببتيد عن عشرة يطلق عليه الببتيد المتعـــدد Polypeptide. ويجب التأكيد هنا بأن عدد أواصر الببتيد اقل بواحدة من عدد الأحماض الأمينية. فضلاً عن ذلك فهناك ببتيدات حلقية Cyclic peptides وتكون خالية من النهايتين الأمينية والكاربوكسيلية. ونوع ثالث من الببتيدات التي تكون بشكل متفرع ومتشعب لتكون الببتيدات المتشعبة Branched peptides .

ومعظم الببتيدات تكون على شكل سلسلة مفتوحة ذات نهايتين الأولى في أقصى اليسار وتدعى طرف النهاية الأمينية والأخرى في أقصى اليمين وتدعى طرف النهاية الكاربوكسيلية. وتسمى الأحماض الأمينية في الببتيد ابتداء من النهاية الأمينية وصولاً الى النهاية الكاربوكسيلية(**الشكل 13-5**) والتي تستخدم عادةً الرموز للأحماض الأمينية عند قراءة الببتيد.



الشكل(13-5): النهاية الكاربوكسيلية والأمينية Carboxy and amino terminus للببتيدات.

يمكن استخدام ثلاثة أحرف او حرفاً واحداً يميز الحامض الأميني دون الأخر للتعبير عن تسلسل ونوعية الببتيدات في السلسلة الببتيدية ذات الاتجاه الواحد، وهذا الترتيب يبدأ كتابته من النهاية الأمينية وصولاً الى النهاية الكاربوكسيلية على سبيل المثال: الهورمون الببتيدي أنجيوتنسن II (Angiotensin II) عند استخدام ثلاث حروف يكون له ترتيب : Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe أو يكتب DRVYIHPF عند استخدام حرف واحد لتميز الأحماض الأمينية وتسلسلها.

الأواصر الببتيدية عنصر مهم في تركيب البروتينات

أن من أهم الإثباتات كون الأواصر الببتيدية هي الأواصر الأساسية الداخلة في تركيب البروتينات يمكن تلخيصها من خلال الملاحظات الآتية:

1- إن الإنزيمات المحللة للبروتينات مائياً تنتج ببتيدات علماً إن هذه الإنزيمات تختص بتحلل أواصر الببتيدات في البروتين.
2- إن دراسة طيف الأشعة تحت الحمراء للبروتينات يؤكد وجود عدد من أواصر الببتيدات فيها.
3- لقد تم مختبرياً صنع الأنسولين بوساطة اتحاد الحوامض الأمينية بوساطة أواصر من نوع الببتيد.
4- إن البروتينات تحتوي على عدد قليل من مجاميع الكاربوكسيل والأمين بصورة حرة والتي يمكن تسحيحها Titration.
5- إن البروتينات والببتيدات المتعددة المصنعة كيميائياً تتفاعل بسهولة مع كاشف بايوريت Biuret reagent مكونة لوناً بنفسجياً أو أرجوانياً خاصةً إن هذا الكاشف المذكور يتفاعل مع اثنين أو أكثر من الأواصر الببتيدية.
6- من دراسة حيود الأشعة السينية X - Ray diffraction تم الكشف وبصورة قاطعة على وجود الأواصر الببتيدية لبروتينات المايوكلوبين Myoglobin والهيموكلوبين Hemoglobin.

الصفات القاعدية والحامضية للببتيدات

للببتيدات درجات انصهار عالية، مما يساعد على قابلية تبلورها من المحاليل المتعادلة بشكل أيوني وقطبي الصفات، وتعود الصفات القاعدية والحامضية للببتيدات الى المجاميع النشطة غير المتحدة للأواصر الببتيدية ونظراً لابتعاد المجاميع الأمينية الحرة عن المجاميع الكربوكسيلية الحرة أكثر من المسافة الموجودة في الحامض الأميني فينتج عن ذلك ضعف في التصادم الكهربائي وغيره بينهما وتصبح حينئذ قيم ثابت التفكك لمجاميع الألفا كاربوكسيل أعلى من المجاميع الكاربوكسيلية نفسها الموجودة في الأحماض الأمينية بينما هذا الثابت للمجاميع الأمينية أقل قيمة من تلك الموجودة في الأحماض الأمينية **(الجدول 4-5)**.

جدول (4-5) : ثابت التفكك لبعض الأحماض الأمينية والببتيدات.

أسم الحامض الأميني او الببتيد	ثابت التفكك pK	
	الألفا كاربوكسيل	ألالفا امين
Gly	2.34	9.6
Gly-Gly	3.06	8.13
Gly-Gly-Gly	3.26	7.91
Gly-Asp	2.81	8.6
Ala	2.34	9.69
Ala-Ala-Ala-Ala	3.42	7.44
Ala-Ala-lys-Ala	3.58	8.01

بعض الببتيدات المهمة حياتياً

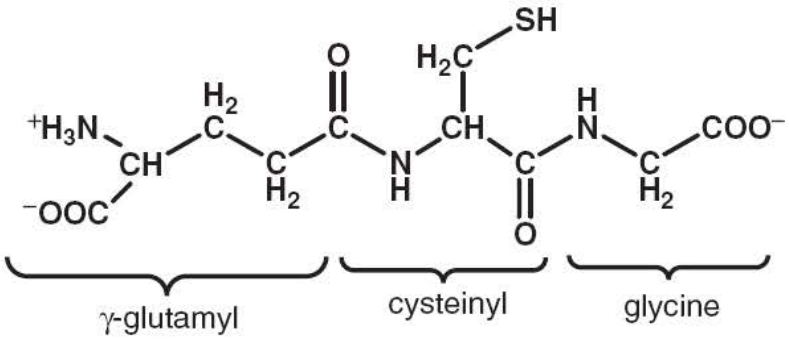
تحتوي الخلايا الحيوانية والنباتية والبكتيرية على أنواع مختلفة من ببتيدات غير بروتينية ذات أوزان جزيئية صغيرة لها أهمية حياتية كبيرة فمنها ما هو هورمون ومنها ما هو مضاد حيوي Antibiotic والنوع الثالث لا ينتمي الى ما تقدم ولكن له أهمية حياتية كبيرة وفيما يأتي بعض هذه الببتيدات التي تبنى داخل الخلايا بصورة مستقلة وليست نواتج تحلل البروتينات:

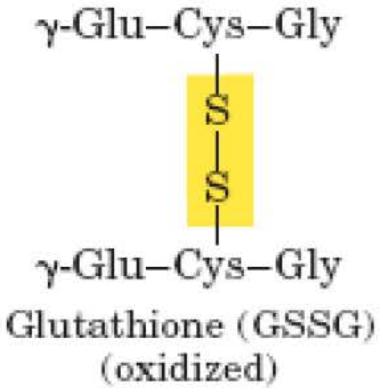
1- الكلوتاثايون Glutathione

الكلوتاثايون من الببتيدات الثلاثية Tripeptides ويتألف من حامض الكلوتاميك والسستين والكلايسين ويرمز له GSH **(الشكل 14-5)**، وهو موجود في السايتوبلازم والمايتوكوندريا والنواة في الحيوانات والنباتات والبكتريا وأهم وظيفة للكلوتاثايون أنه يعد من مضادات الأكسدة Antioxidants الذائبة بالماء التي تعمل على إزالة العديد من المواد المؤكسدة Oxidants المتكونة في الجسم من خلال تفاعلها معهم ومثال على ذلك: جذر الهيدروكسيل (·OH) Hydroxyl radical والذي يتم إزالته **كما في المعادلات الآتية:**

$$\underset{\text{الكلوتاثايون المختزل}}{GSH} + \underset{\text{جذر الهيدروكسيل}}{{}^{\cdot}OH} \longrightarrow \underset{\text{جذر الكلوتاثايون}}{GS^{\cdot}} + H_2O$$

$$GS^{\cdot} + GS^{\cdot} \longrightarrow \underset{\text{الكلوتاثايون المؤكسد}}{GSSG}$$





الشكل(14-5): الكلوتاثايون المختزل والكلوتاثايون المؤكسد.

إن احتواء GSH على مجموعة الثايول SH– تجعله من العوامل المختزلة التي لها القابلية على أعطاء ذرة الهيدروجين. ويعمل الكلوتاثايون مع إنزيم كلوتاثايون بيروكسيديز Glutathione peroxidase (GPx) على إزالة مركبات البيروكسيدات العضوية (ROOH) وبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2). إذ يتفاعل كلوتاثايون مع كلٍ من هذه المركبات لينتج كلوتاثايون مؤكسد (GSSG) **وكما في المعادلات الآتية:**

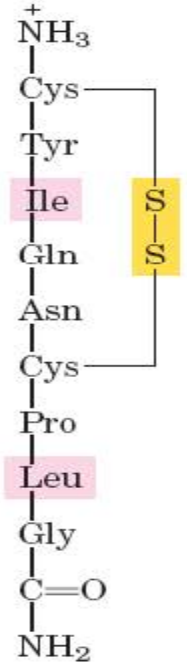
$$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$$

$$2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O$$

والوظيفة الأخرى للكلوتاثايون أنه يقوم بنقل الأحماض الأمينية من خارج الخلية الى داخلها بدورة ميستر Meister cycle في الأنابيب البولية والمعي والتي سيتم التطرق لها بالتفصيل في فصل أيض الأحماض الأمينية (الجزء الثاني). وفضلاً عن ذلك فأن الكلوتاثايون ضروري لعمل العديد من الإنزيمات الأخرى وكذلك لعمل هورمون الأنسولين.

2- الأوكسيتوسين Oxytocin

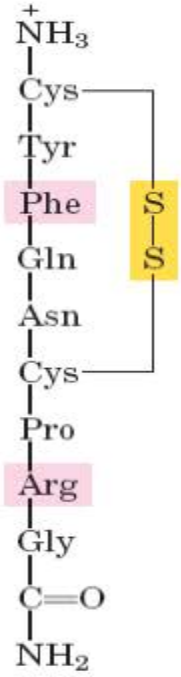
الأوكسيتوسين هورمون حلقي يتكون من تسعة أحماض أمينية **(الشكل 15-4)** يفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية، ويكثر إفرازه أثناء العمل اذ يعمل على تقلص الرحم أثناء الولادة كما يقوم بوظيفة تقلص العضلات الملساء في الغدة اللبنية مؤدياً الى إفراز الحليب.



الشكل(15-5):
الهورمون الببتيدي أوكسيتوسين.

3- القاسوبرسين Vasopressin

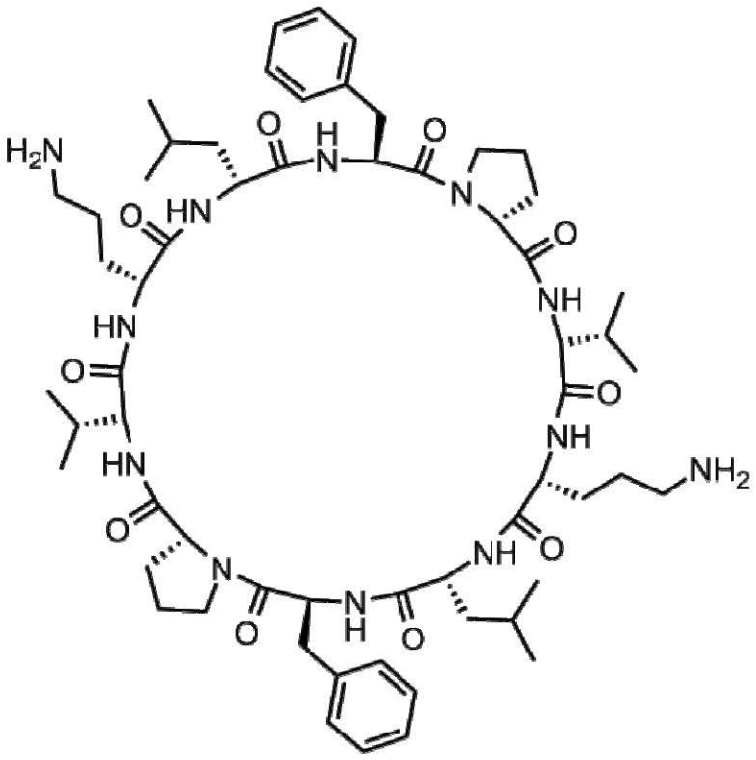
القاسوبرسين هورمون حلقي يتكون من تسعة أحماض أمينية **(الشكل 16-5)**. ويفرز أيضاً من الفص الخلفي للغدة النخامية. ويعمل على ارتفاع ضغط الدم عند زيادة تركيزه ويستخدم في عملية تأخير النزيف بعد المخاض.



الشكل(16-5):
الهورمون الببتيدي قاسوبرسين.

4- كرامسدين أس Gramicidin S

ببتيد حلقي يتكون من عشرة أحماض أمينية (**الشكل 17-5**) يقوم بوظيفة مضاد حيوي Antibiotic للعديد من أنواع البكتريا (كرام الموجب Gram positive وكرام السالب Gram negative) وكذلك العديد من الفطريات Fungus المرضية.

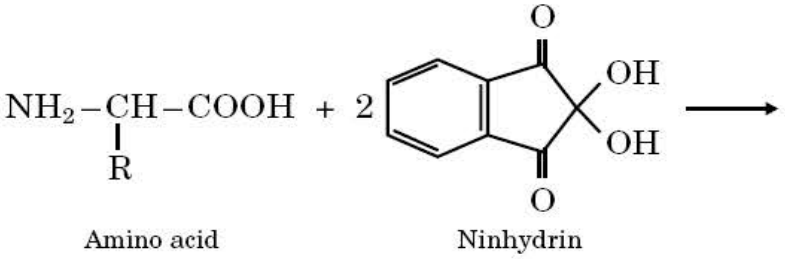


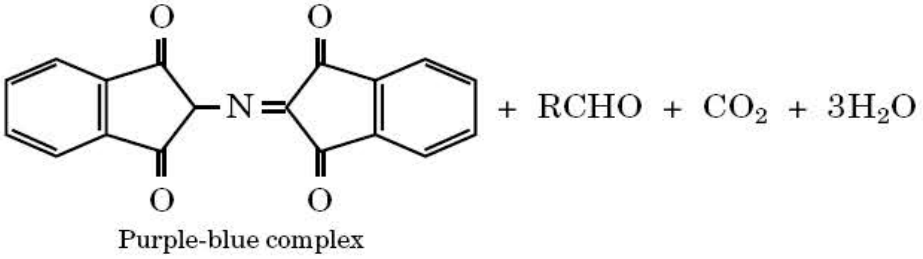
الشكل(17-5): كرامسدين أس Gramicidin S .

التفاعلات المهمة للأحماض الأمينية والببتيدات

1- التفاعل مع الكاشف ننهايدرين Ninhydrin

تتفاعل جميع الأحماض الأمينية مع النهايدرين لتكوين الألديهايد وثاني أوكسيد الكاربون CO_2 وأمونيا ماعدا الحامض الأميني برولين وهيدروكسي برولين. ان كمية CO_2 المتحررة من هذا التفاعل يمكن ان تستعمل للتقدير الكمي للأحماض الأمينية. اما جزيئة الأمونيا المتكونة في التفاعل نفسه فأنها ترتبط بجزيئتين من ننهايدرين لتكون مركباً أزرق اللون يقاس عند طول موجي 570 نانوميتر، وهذا يشكل الأساس للطريقة اللونية المستعملة في التقدير الكمي للأحماض الأمينية.

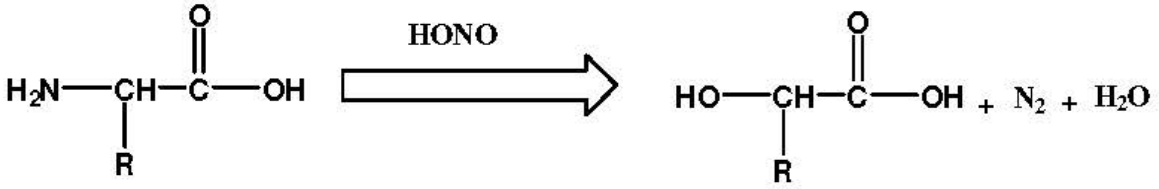




الشكل(18–5) : التفاعل العام للحامض الأميني مع نينهايدرين.

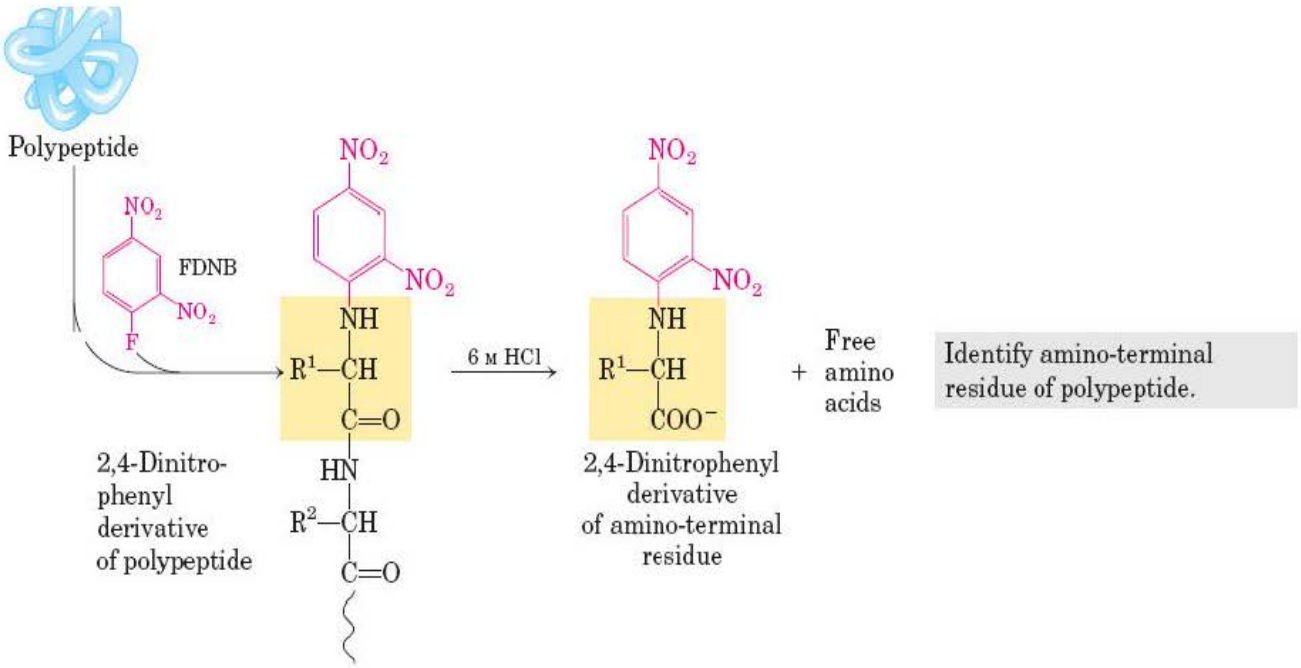
2- التفاعل مع حامض النتروز Nitrous acid

يعد هذا التفاعل الأساسي لطريقة الباحث فان سلايك Van Slyke المستخدم في تقدير مجموعة الأمـــين للأحماض الأمينية **كما في المعادلة أدناه**، وان غاز النتروجين المتحرر في هذا التفاعل يجمع ويقدر حجمه.



3- التفاعل مع 1- فلورو 2 ، 4 - ثنائي نايتروبنزين ((1-Flouro 2,4-dinitrobenzene (FDNB)) (كاشف سانكر Sanger reagent)

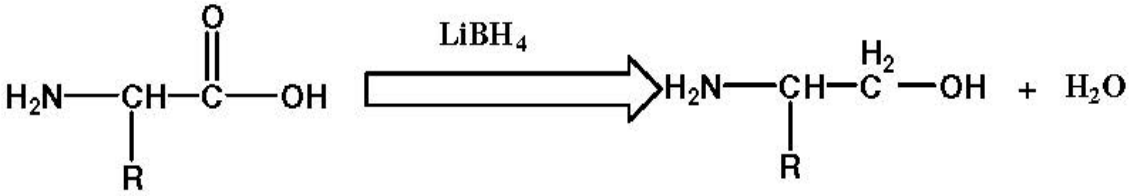
لقد وجد الباحث سانكر ان المجموعة الأمينية في الببتيد تتفاعل مع كاشف سانكر (FDNB) لتعطي مركباً مشتقاً اصفر اللون والذي عند تعامله مع حامض الهيدروكلوريك تنكسر الآصرة التي ترتبط مع 2،4 ثنـــائي نايتروفينايل ومجموعة الأمين الألفا للحامض الأميني في النهاية النيتروجينية إذ تبقى ثابتة ضد التحلل المائي الحامضي والتي من الممكن تشخيصها معتمدة على نوع الحامض الأميني المرتبط **(الشكل 20–5)**.



الشكل (18-5): تفاعل سانكر.

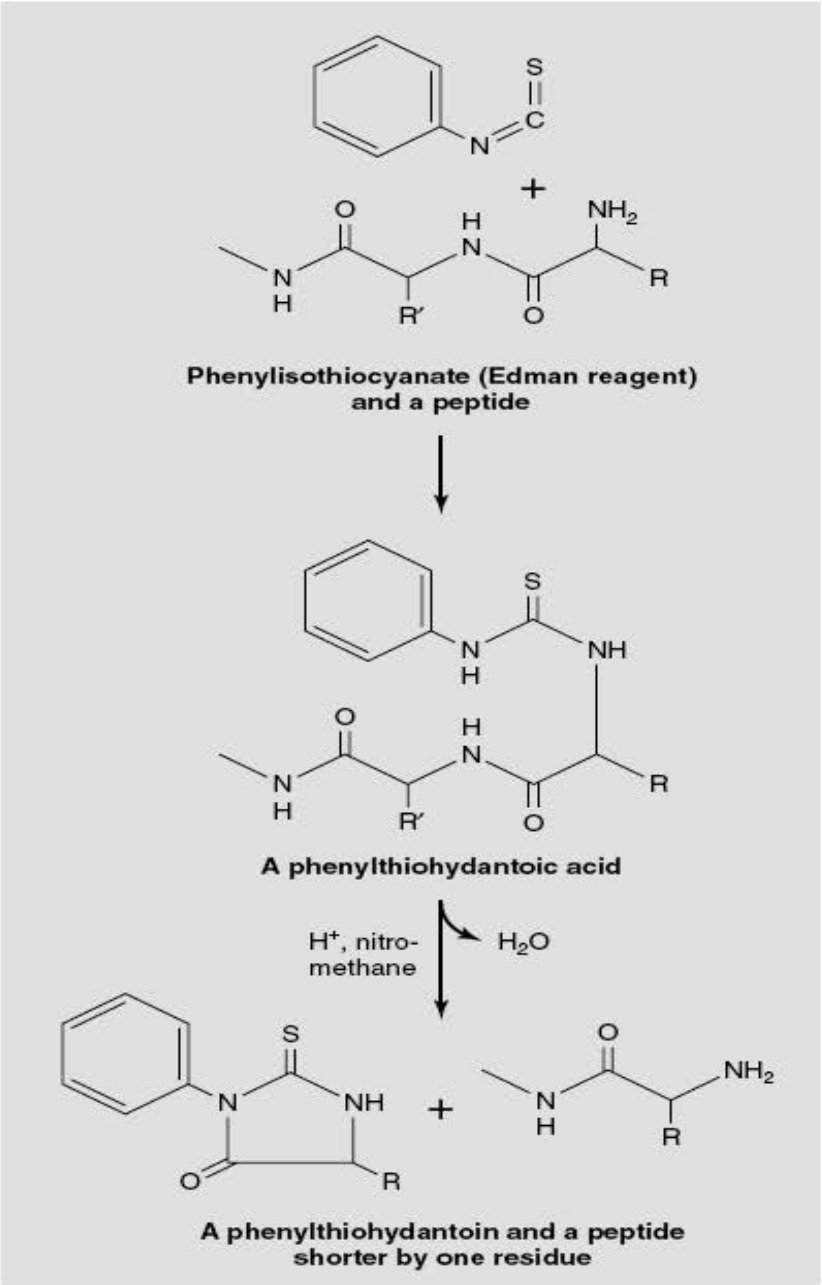
4- التفاعل مع ليثيوم بوروهيدريد Lithium borohydride

يتفاعل هذا المركب مع النهاية الكاربوكسيلية للحامض الأميني والذي يحوله الى كحول أميني عند التحلل المائي للسلسلة الببتيدية، فالنواتج تحتوي على جزيئة واحدة من الكحول الأميني **كما في المعادلة أدناه**، معتمداً على نوع الحامض الأميني الموجود في النهاية الكاربوكسيلية، ومن الممكن تشخيص هذه المكونات بالطرائق الكروموتوكرافية.



5- التفاعل مع أيزوثايوسيانات (كاشف إدمان Edman reagent)

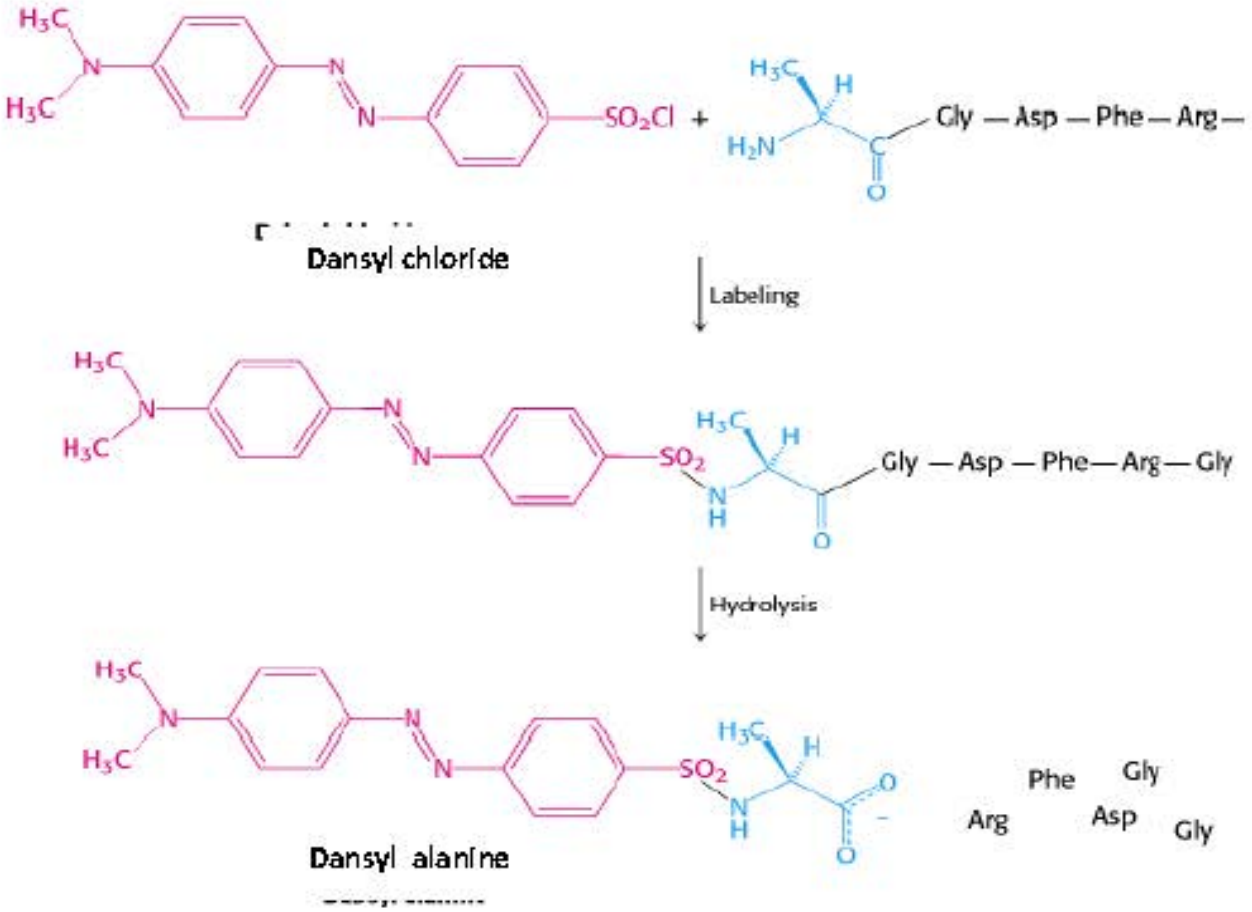
يستخدم هذا الكاشف لمعرفة الحامض الأميني في النهاية الأمينية، اذ يتحد مع مجموعة ألفا- أمين للببتيد منتجاً فينايل ثايوكاربوميل Phenyl thiocarbomyl **(الشكل 19-5)** عند التحلل الحامضي لهذا المركب ينتج مركباً حلقياً يسمى فنيل ثايوهايدانتوين Phenyl thiohydantion يمكن تشخيصه بوساطة الكروماتوكرافيا او المطياف اللوني ومعرفة الحامض الأميني في الطرف النيتروجيني وبالاعتماد على المحاليل القياسية للأحماض الأمينية المحضرة يمكن أيجاد نوعية وكمية الأحماض الأمينية المتحررة بالمقارنة مع المحاليل القياسية للأحماض الأمينية. وهذه الطريقة هي الأساس في مبدأ جهاز إدمان لإيجاد نوعية وتسلسل الأحماض الأمينية في الببتيدات الناتجة من تحلل البروتين.



الشكل(19-5): تفاعل إيدمان.

6- التفاعل مع كلوريد الدانسيل Dansyl Chloride

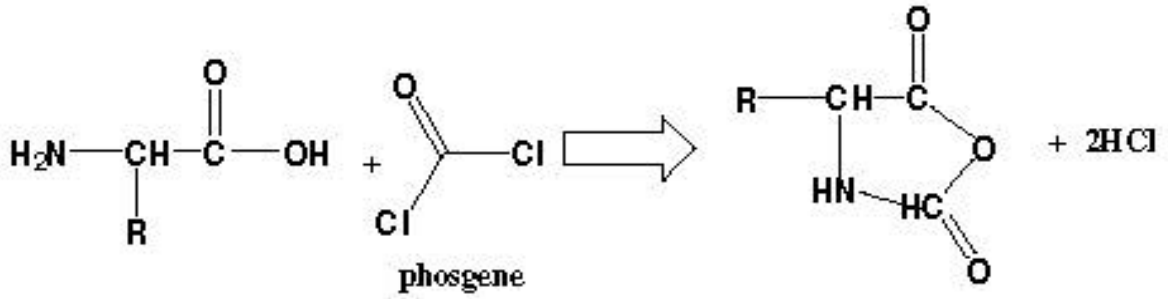
نظراً لكون مجموعة الدانسيل (1-Dimethyl amino naphthalene -5-sulfonyl chloride) تعطي فلورة Fluoresent لذا من الممكن أيجاد وقياس كميات قليلة من مشتقات الدانسيل Dansyl derivatives للحامض الأميني في النهاية النيتروجينية، وتعد هذه الطريقة من أكثر الطرائق دقة وحساسية لمعرفة النهاية الأمينية للبروتينات (**الشكل 20-5**).



الشكل(20-5): تفاعل الأحماض الأمينية (على سبيل المثال من النهاية التي تحتوي على الحامض الامني الأنبن) مع كلوريد الدانسيل Dansyl chloride.

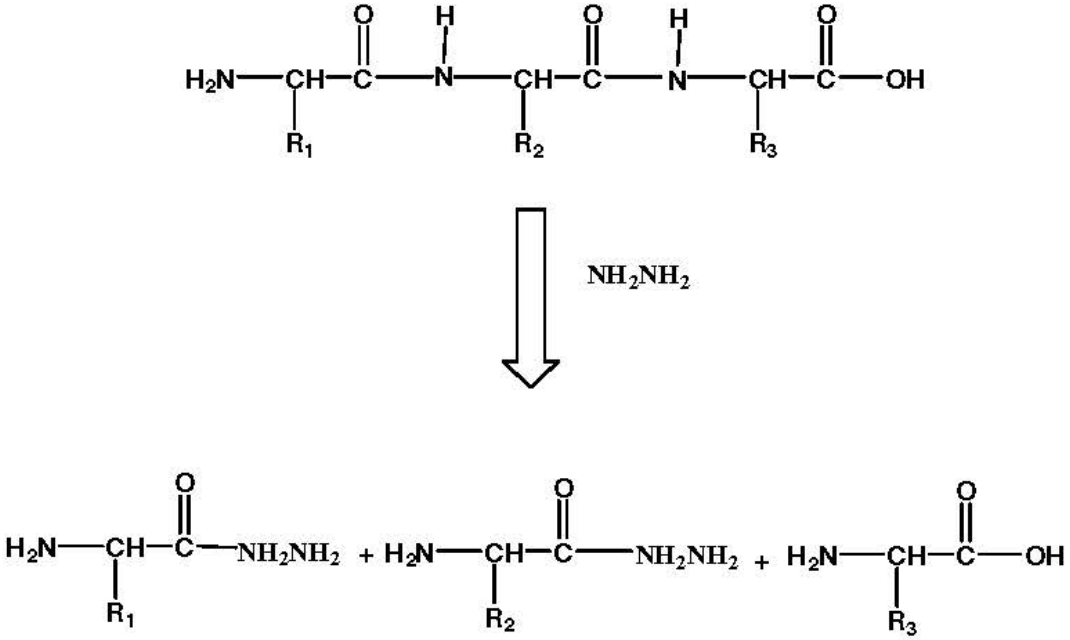
7- التفاعل مع الفوسجين Phosgene

يتفاعل الفوسجين مع المجاميع الأمينية لتكوين N-carboxy anhydrides **كما في المعادلة الآتية:**



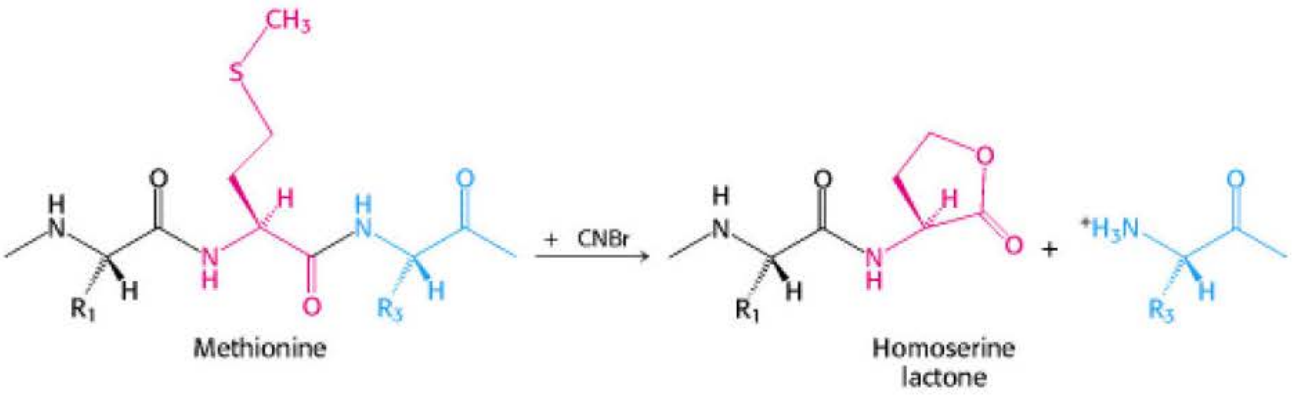
8- التفاعل مع الهيدرازين

يتفاعل الهيدازين مع الببتيدات فيعمل على تكسير جميع الأواصر الببتيدية ماعدا الأحماض الأمينية في النهاية الكاربوكسيلية التي تتحول الى الهايدرازايد ويظهر الحامض الأميني في النهاية الكاربوكسيلية بوصفه حامضاً أمينياً حراً والتي من الممكن تشخيصه كروموتوكرافياً **كما في المعادلة الآتية:**



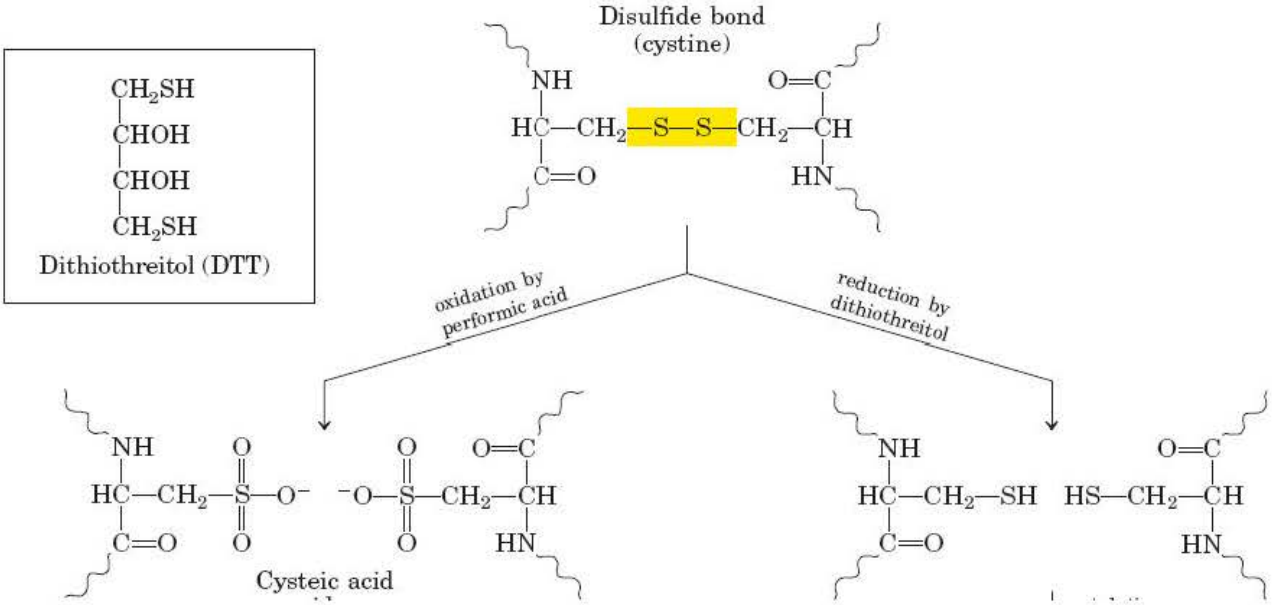
9- التفاعل مع بروميد السيانوجين Cyanogen bromide

يستعمل بروميد السيانوجين لغرض التحلل الجزئي المائي للأواصر الببتيدية في مواقع الحامض الأميني مثيونين Methionine الذي يتحول الى لاكتون الهوموسيرين Homoserine lactone في النهاية الكاربونية **كما هو موضح في التفاعل الأتي :**



10- كسر أواصر ثنائي الكبريت Disulfide bonds

يمكن كسر أواصر ثنائي الكبريت بين وحدات السستين باختزالهم والذي يستخدم فيها غالباً مادة 2- ميركبتوإيثانول 2-mercaptoethanol ، او ثنائي ثايوثيريتول Dithiothreitol او ثنائي ثايوأريثريتول Dithioerythritol (كاشف كليلاند Cleland reagent) ويمكن كذلك كسر الآصرة بوساطة أكسدتها باستخدام حامض البيرفورميك Performic acid وتحويلها الى حامض السستيك **(الشكل 21-5)**.



الشكل(21-5): عملية كسر أصرة ثنائي الكبريت Disulfide bond بين وحدات السستاين Cystine بعملية الاختزال باستخدام ثنائي ثايوأريثريتول Dithioerythritol او عملية الأكسدة باستخدام حامض البيرفورميك Performic acid .

11- التفاعل مع الإنزيمات

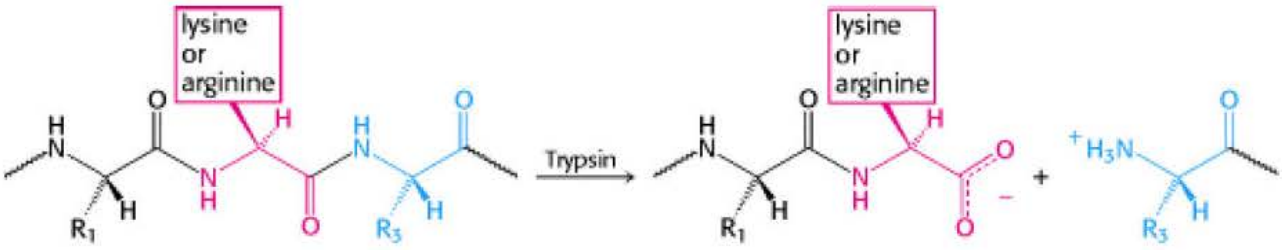
هناك العديد من الإنزيمات التي تعمل على تكسير الأواصر الببتيدية وفصل الأحماض الأمينية استناداً الى نوعية الإنزيم المستخدم. **ويمكن تقسيم الإنزيمات المحللة للبروتين ألى:**

أ- إندوببتايديز Endopeptidases

الإندوببتايديز من الإنزيمات التي تهاجم الأواصر الببتيدية الداخلية فضلاً عن الأواصر الببتيدية الطرفية في سلسلة متعدد الببتيد ويطلق عليها البروتييز Proteases مثل الببسين Pepsin والإيلاستيز Elastase والتربسين Trypsin(**الشكل 22-5**) والكيموتربسين Chymotrypsin في اللبائن أو البابايين Papain والفيسين Fisin في النباتات. وفي ما يأتي **جدول (5-5)** لبعض أنواع الإنزيمات المحللة للببتيدات.

جدول (5-5) بعض أنواع الإنزيمات المحللة للببتيدات.

الإنزيم	الأواصر الببتيدية المتكسرة
التربسين	Arg, Lys
الكيموتربسين	Trp, Phe
الببسين	Tyr, Trp, Phe
الثيرمولايسين	Ile, Leu



الشكل(22-5) : تفاعل التربسين مع الببتيد الحاوي على اللايسين او الأرجنين.

ب- الإكسوببتايديز Exopeptidases

الإكسوببتايديز وهي الإنزيمات التي تهاجم الأواصر الببتيدية الطرفية فقط لسلاسل الببتيد بحيث تنزع الأحماض الأمينية بالتتابع ومنها كاربوكسي ببتايديز Carboxy peptidases الذي يعمل على الأواصرالببتيدية من الطرف الكاربوكسيلي (C-terminal) للببتيد قليل الوحدات Oligopeptides مثل الببتيد الثلاثي والرباعي، او الببتيدات المتعددة، وإنزيمات أمينو ببتايديز Aminopeptidases وهي الإنزيمات التي تعمل على مهاجمة الأواصر الببتيدية من النهاية الأمينية. وتوجد أيضاً إنزيمات ثنائي ببتيديز Dipeptidases التي تعمل على الببتيدات الثنائية أي تعمل على الطرف الكاربوكسيلي والطرف النيتروجيني.

الفصل السادس

البروتينات
Proteins

البروتينات Proteins

حاول عدد من العلماء في القرن الثامن عشر دراسة طبيعة المواد الحيوانية والنباتية ومنهم العالم الفرنسي Denis Papin (1648- 1712م) الذي وضع الأسس لدراسة المواد البروتينية إذ كان يطلق على هذه المواد الحيوانية اسم المواد الزلالية Albuminous بعدها جاء العالم الدانمركي Gerardus Mulder (1802-1882 م) الذي كان أول من أطلق على هذه المواد أسم البروتينات Proteins وهي كلمة يونانية تعني الذي يأتي أولاً أو يحتل المركز الأول لما لها أهمية في تركيب وتنظيم عمل وحركة أعضاء جسم الكائن الحي وذلك بدونها لا توجد حياة.

تعريف البروتينات:

البروتينات مواد عضوية نيتروجينية معقدة التركيب ذات أوزان جزيئية عالية (~13000 دالتون الى عدة ملايين) موجودة في جميع الخلايا الحيوانية والنباتية إذ تكّون نسبة عالية من بروتوبلازم الخلية وجدارها وتتحلل بفعل الأحماض والقواعد والإنزيمات الى وحدات جزيئية اصغر تسمى الأحماض الأمينية والتي تتكون بصورة رئيسية من عناصر الكاربون والهيدروجين والأوكسجين ويدخل النيتروجين عنصراً أساسيا في تركيب البروتينات. فضلاً عن عنصر الكبريت والفسفور ويصاحب تركيب البروتينات وجود عناصر أخرى بصورة أقل مثل الحديد والخارصين واليود والنحاس وغيرها من العناصر المعدنية وعادة ما يكون ذلك مرتبطاً بتخصص البروتين نفسه كوجود عنصر الحديد في الهيموكلوبين والفسفور في بروتين الحليب الكازائين(يمكن تعريف البروتينات بشكل مختصر بأنها مركبات ذات أوزان جزيئية كبيرة تحتوي على الأحماض الأمينية كوحدات بنائية مرتبطة مع بعضها بأواصر ببتيدية).

يكون البروتين المكون الرئيسي لجسم الإنسان، إذ يمثل حوالي 20% من وزن الجسم، فالعضلات والأنسجة الرابطة والعظام والدم والجلد والأظافر والهورمونات والإنزيمات كلها في أساس تركيبها بروتين فالعضلات وحدها تكونّ حوالي 50% من كمية البروتين الموجود في الجسم.

الوظائف الحيوية والفسيولوجية للبروتينات

1- حاجة الجسم في النمو وبناء أنسجة الجسم

يعد البروتين مادة بناء الأنسجة المختلفة في الجسم، إذ يكون المكون الرئيس والأساس لبناء كل خلية في الجسم فالعضلات والأربطة والأوتار والأعضاء والغدد والأظافر والشعر وكثير من سوائل الجسم الحيوية يدخل فيها البروتين.

2- ترميم وتعويض وبناء أنسجة الجسم

يحتاج الجسم البالغ للبروتين لأغراض التعويض وتجديد الأنسجة التالفة التي تفقد في الحالات الطبيعية وغير الطبيعية، فمثلاً في الحالة الطبيعية فان كريات الدم الحمراء تتحلل الى مكوناتها كل 125 يوماً فيتطلب الجسم بناء كريات جديدة، أما في الحالات غير الطبيعية مثل حالات المرض والحروق والنزف او قطع أي جزء من الأنسجة عند حدوث الجرح فتحتاج أيضاً البروتين في الإصلاح والترميم.

3- مصدراً للطاقة

تعد البروتينات مصدراً للطاقة في الحالات الاضطرارية كاحتياطي أخير بعد الكاربوهيدرات والدهون إذ ان غراماً واحداً من البروتين يعطي نحو أربعة سعرات حرارية.

4- الحفاظ على التوازن المائي في الجسم

تؤدي بروتينات الدم ولاسيما الألبومين Albumins دوراً كبيراً في تنظيم حركة السوائل ومنها الماء بين الخلايا والدم وبسبب كبر حجم هذه البروتينات نسبياً فإنها تبقى خارج الخلايا إذ يكون من الصعب عليها الانتقال الى داخل الخلية وبهذا تحافظ على الضغط الأزموزي Osmotic pressure إذ تساعد على تبادل الماء من الخلية الى خارجها ولاسيما الماء الناتج من العمليات الأيضية داخل الخلية، لكن عند قلة البروتين في الجسم يؤدي ذلك الى تجمع الماء داخل الخلايا والأنسجة فيسبب ما يسمى بالاستسقاء Edema او الانتفاخ ويعرف هذا الاستسقاء بـ Low protein edema ويحدث عادة في البطن والأرجل وعادة تحدث هذه الأعراض عند الأطفال المصابين بمرض الكواشيوركر Kwashiorkor.

5- يحافظ على توازن الحامضية والقاعدية في الجسم

يعد البروتين من المركبات التي تسلك سلوك الحامض والقاعدة اعتماداً على وجود مجاميع الأمين والكاربوكسيل في جزيئاته ولهذا فان محاليله تعد مقاومة للتغير في الـ pH أي أن لها فعلا تنظيمياً عالياً.

6- تدخل في تركيب عدد من المركبات المهمة حيوياً كالإنزيمات وعدد من الهورمونات والأجسام المضادة.

7- تزود البروتينات والأغذية البروتينية بصورة غير مباشرة بكثير من العناصر الغذائية الضرورية الاخرى: مثل الحديد والفسفور والكبريت والفيتامينات، فاللحوم مثلاً تعد من الأغذية البروتينية اذ تزود الجسم تقريباً بـ 40% من احتياجات الحديد و 30% من احتياجات الثايمين (B_1) و25% من احتياجات الرايبوفلافين (B_2) و60% من احتياجات النياسين.

8- البروتينات تكون الأساس التركيبي للكروموسومات من خلال المحافظة عليها بترتيب وشكل معين باستخدام البروتينات القاعدية مثل الهستونات Histons.

تصنيف البروتينات Classification of proteins

تصنف البروتينات عادةً على أساس تركيبها الكيميائي أو اقترانها بالمواد الأخرى العضوية وغير العضوية وهي:

I- البروتينات البسيطة Simple proteins

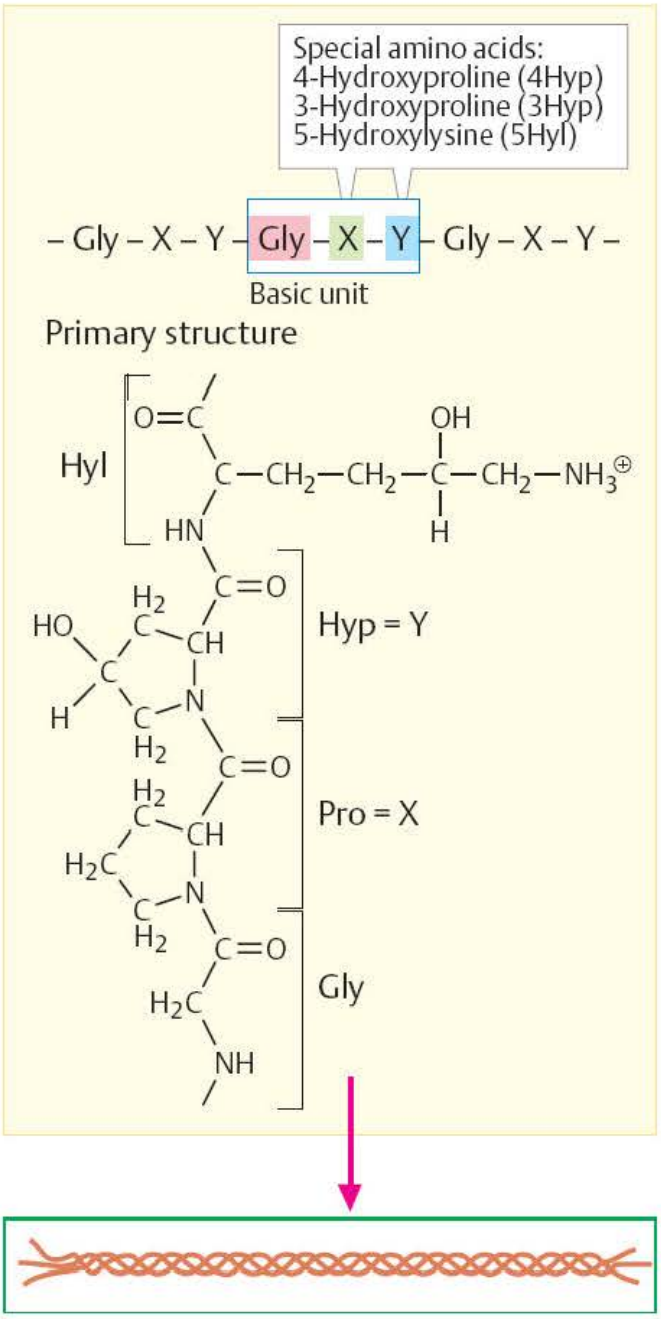
تكوّن ابسط أنواع البروتينات وهي مكونة من ببتيدات وسلاسل مكونة من الأحماض الأمينية فقط وتقسم هذه المجموعة الى:

أ- البروتينات النسيجية (البروتينات الليفية) Scleroproteins (Fibrous proteins)

وتشمل البروتينات غير الذائبة او مقاومة للمذيبات وتكوّن الأجزاء الداعمة Protective functions للأعضاء الحيوانية ويطلق عليها أسم ألبومينويدز Albuminoids **ومن أمثلة هذه البروتينات ما يأتي:**

1- الكولاجين Collagens

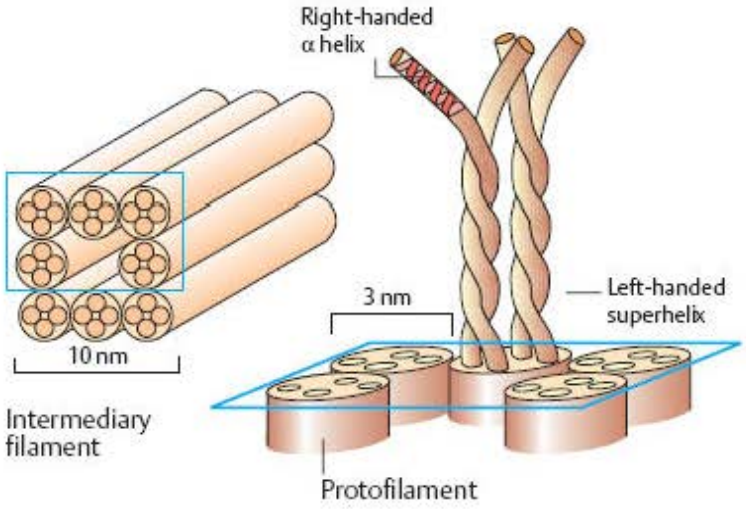
يعد الأساس في تركيب الأنسجة الرابطة Connective tissues والجلد والغضاريف والعظام وعادة تكون مقاومة للهضم بسبب إنزيمات الجهاز الهضمي مثل إنزيم الببسين Pepsin والتربسين Trypsin. ويمكن تحويله الى ما يسمى بالجيلاتين بغليه بالماء وكذلك بالقواعد والحوامض المخففة، ويتكون أساساً من أحماض أمينية: الكلايسين والبرولين والهيدروكسي برولين Hydroxyproline (4 و3- هيدروكسي برولين) و5-هيدروكسي لايسين 5-Hydroxylysine وهي الأحماض التي تميز هذا النوع من البروتينات **(الشكل 1-6)** .



الشكل (1-6): يوضح تركيب الكلايكوجين الأولي وتركيب الكولاجين الحلزوني Collagen helix.

2- الكيراتين Keratins

يكوّن الكيراتين الأنسجة الواقية في الجلد والأظافر والشعر والقرون والحوافر والريش **(الشكل 2-6)**. وهي مقاومة لإنزيمات الببسين والتربسين وغير ذائبة في الحوامض والقواعد المخففة والمذيبات العضوية. وتحتوي على نسبة عالية من الحامض الأميني السستين Cysteine ويعزى أليها سبب قوة هذه البروتينات لوجود الأصرة الكبريتية المكونة من جزيئات الحامض.



الشكل (2-6): تركيب الكيراتين.

3- الألستينات Elastins

توجد هذه المركبات في الغضاريف وجدار الشرايين إذ تعطيها صفة المرونة وتجعلها أكثر سهولة للهضم بوساطة الببسين والتربسين من بقية الأنواع الأخرى وعادة يصاحب الكولاجين في تركيب الأنسجة.

ب- البروتينات الكروية Globular proteins

وتمثل البروتينات الذائبة ولها شكل مكور نتيجة التفافها على بعضها وتكوين أواصر كبريتية وغيرها بين أجزائها الببتيدية ومن هذه البروتينات:

1- الألبومينات Albumins

وهي بروتينات تذوب في الماء والأملاح وتتخثر بالحرارة Coagulable او تغير طبيعتها Denatured ومن هذه البروتينات بروتين البيض Ovalbumin وبروتين الحليب Lactlbumin وألبومين المصل Serum albumin.

2- الكلوبيولينات Globulins

من ظواهر هذه البروتينات أنها لا تذوب في الماء بل تذوب في المحاليل المخففة للحوامض والقواعد وتتغير طبيعتها بالحرارة وسهولة تخثرها. ومن أمثلة هذه البروتينات كلوبيولين المصل Serum globulins والحليب Lactoglobulin وفي الغدة الدرقية Thyroglobulin.

3- الكلوتيلينات Glutelins

الكلوتيلينات بروتينات نباتية عادة وهي غنية بالأحماض الأمينية ولاسيما حامض الكلوتاميك والأرجنين والبرولين وهي تذوب في المحاليل المخففة والحامضية والقاعدية ولا تذوب في الوسط المتعادل ومن أمثلة هذه المجموعة: كلوتينين القمح Glutenin .

4- البرولامينات Prolamins

وتسمى البروتينات الذائبة في الكحول بتركيز 70-80%، وهي بروتينات نباتية أيضاً ولا تذوب في الماء والمحاليل المتعادلة ومن الأمثلة عليها هو بروتين الزائين Zein وبروتين الشعير الهوردئين Hordein.

5- البروتامينات Protamins

وهي بروتينات ذات أوزان جزيئية قليلة نسبياً متعددة وتذوب في الماء ولا تتخثر في الحرارة وتحتوي على نسبة عالية من الحامض الأميني الأرجنين وتتحلل بوساطة إنزيم التربسين Trypsin ولا تتحلل بإنزيم الببسين ومن الأمثلة على هذه البروتينات: بروتين السالمين Salmin لسمك السلمون.

6- الهستونات Histones

الهستونات بروتينات تذوب في الماء وفي المحاليل المخففة وتتخثر بالحرارة ويغلب على تركيبها الأحماض الأمينية القاعدية ومنها الأرجنين واللايسين وكذلك حامض التايروسين ويفتقر الى حامض التربتوفان وتحتوي على كمية قليلة نسبياً من الأحماض الأمينية المحتوية على الكبريت. وتتحلل بإنزيمات الببسين والتربسين وتتحد بسهولة مع المجموعات السالبة للأحماض النووية مكونة البروتينات النووية (النيوكليوبروتينات) Nucleoproteins ولها دور منظم في مجال الوراثة مثال، الهستونات النووية Nucleohistones في نوى الخلايا.

II- البروتينات المرتبطة (المقترنة) Conjugated proteins

البروتينات المرتبطة عبارة عن بروتينات مكونة من جزء بروتيني مع جزء آخر غير بروتيني يدعى المجموعة الترقيعية Prosthetic group مثل: الكاربوهيدرات والدهون والأحماض النووية ومن هذه البروتينات ما يأتي:

أ- البروتينات النووية Nucleoproteins

تتكون من ارتباط الأحماض النووية مع جزيئة أو أكثر من البروتين في داخل النويّة ويكون البروتين مرتبط مع الحامض النووي الديوكسي رايبوزي DNA وعادة يكون البروتين من نوع البروتامين والهستون، وفي السايتوبلازم مع الحامض النووي الرايبوزي RNA ويكوّن ما يسمى بالرايبوسومات Ribosomes الذي له دور في بناء البروتينات.

ب- البروتينات الكاربوهيدراتية Glycoproteins والبروتينات المخاطية Mucoproteins

هذه البروتينات ترتبط بالكاربوهيدرات (قد تكون أحاديةً او سلسلة قصيرة نسبياً من الكاربوهيدرات) وعادة ما تكون المواد الكاربوهيدراتية أقل من 4% كاربوهيدراتية أما البروتينات المخاطية فمكونة من نسبة أعلى من 4% كاربوهيدراتية والتي قد تصل نسبة الى 60% وعادة عند تحليل المواد الكاربوهيدراتية تنتج سكريات أمينية Hexosamines وكذلك حامض اليورونيك Uronic acid وتسمى هذه الكاربوهيدرات بالسكريات المخاطية Mucopolysaccharides ومثال على هذه البروتينات الميوسن Musin في جدار المعدة Gastric mucoid وكذلك في البيض مثل Ova mucoid والكلوبيولينات في الدم Globulins على شكل (γ, β, α).

جـ- الفوسفو بروتينات Phosphoproteins

مكونة من بروتينات متحدة مع مركبات تحتوي على حامض الفوسفوريك والذي يرتبط عادة بحامض السيرين والثريونين في سلسلة البروتين. ومثال على هذه البروتينات الكازائين والفيتالين في صفار البيض.

د- البروتينات الصبغية (كرومو بروتين) Chromoproteins

بروتينات تحتوي على مجموعة أخرى لونية تسمى مجموعة الكروموفور Chromophoric group او مجموعة ترقيعية (ترابطية) Prosthetic group كوجود أحد العناصر المعدنية (الحديد أو النحاس)، **وتتضمن هذه المجموعة من البروتينات الأنواع الآتية:**

1- الصبغات المختصة بالتنفس، مثل الهيموكلوبين والهيموسيانين ومايوكلوبين العضلات.
2- مكونات السلاسل الناقلة للألكترونات في المايتوكوندريا مثل السايتوكرومات والفلافوبروتينات.
3- الصبغات البصرية، مثل الرودوبسين Rhodopsin والايدوبسين Iodopsin.
4- بروتينات لا تحتوي على المعادن ومن أمثلتها البروتينات الحاوية على صبغة الميلانين Melanin الموجودة في الشعر والجلد.

هـ- البروتينات الدهنية Lipoproteins

بروتينات تتحد بالكلسيريدات Glycerides او بالدهون وغيرها مثل البروتينات الدهنية الموجودة في الدم المسؤولة عن نقل الدهون والتي تصنف الى عدة أنواع اعتماداً على الأوزان الجزيئية لكل نوع مثل البروتينات الدهنية العالية الكثافة (High density lipoprotein HDL) والواطئة الكثافة (Low density lipoprotein LDL) والمتوسطة الكثافة (Intermediate density lipoprotein IDL) والواطئة الكثافة جداً (Very low density lipoprotein VLDL) والكيلومايكرون Chylomicron.

و- البروتينات المعدنية Metalloproteins

وهي بروتينات متحدة بالمعادن والممثلة لهذه المجموعة هي الإنزيمات مثل الأرجنيز Arganiase الذي يحتوي على عنصري المغنيسيوم والمنغنيز، وإنزيم التايروسينيز Tyrosinase الذي يتطلب وجود عنصر النحاس وإنزيم الكاربونيك أنهيدريز Carbonic anhydrase والذي يتطلب وجود عنصر الخارصين ويمكن تصنيف الهيموكلوبين الذي يحتوي على عنصر الحديد ضمن هذه المجموعة أيضاً.

III- البروتينات المشتقة Derived Proteins البروتينات المشتقة وهي ناتجة من تحلل البروتينات ومكونة من سلاسل ببتيدية مثل الببتونات Peptones والببتيدات Peptides وكذلك البروتينات المعاملة حرارياً والمغيرة طبيعياً (الممسوخة) Denatured proteins فضلاً عن البروتينات المتخثرة **ومن الأمثلة على البروتينات المشتقة:**

أ- بروتينات الميتا Metaproteins

وهي بروتينات عديمة الذوبان في الماء والحوامض المعدنية المركزة او محاليل الأملاح المتعادلة ولكنها تذوب في الحوامض المعدنية او القواعد المخففة.

ب- الببتونات Peptones

الببتونات مركبات تذوب في الماء ولا تتكتل بالحرارة وتترسب في خلات الرصاص.

جـ- البروتيوسيز Proteoses

بروتينات تذوب في الماء ولا تتجلط (Coagulated) بالحرارة والتي تترسب بالتشبع النصفي بكبريتات الأمونيوم وحامض النتريك المركز وتسمى بالبروتيوسيز الثانوي Secondary proteoses أما البروتيوسيز الأولي Primary proteoses فهي تذوب في الماء أيضاً ولا تتجلط بالحرارة وتترسب بالتشبع الكامل لكبريتات الأمونيوم.

بروتينات البلازما Plasma proteins

تتراوح نسبة بروتينات البلازما من 6-8 غرام لكل 100 سم^3 من الدم. ويحتوي بلازما دم الإنسان السليم على ستة أجزاء من البروتينات أمكن فصلها بوساطة الهجرة الكهربائية Electrophoresis كما هي موضحة في **الشكل (3-6) وفي ما يأتي وصف موجز لهذه الأجزاء:**

1- **الألبومين Albumin**: يتم بناؤه في الكبد. ومن الوظائف المهمة للألبومين المحافظة على الضغط الأزموزي للدم وعلى استقراره، كما يقوم بنقل الأحماض الدهنية الحرة والبليروبين والكالسيوم وبعض الهورمونات كالألدوستيرون وعليه فهو يلعب دوراً كبيراً في أيض هذه المركبات.

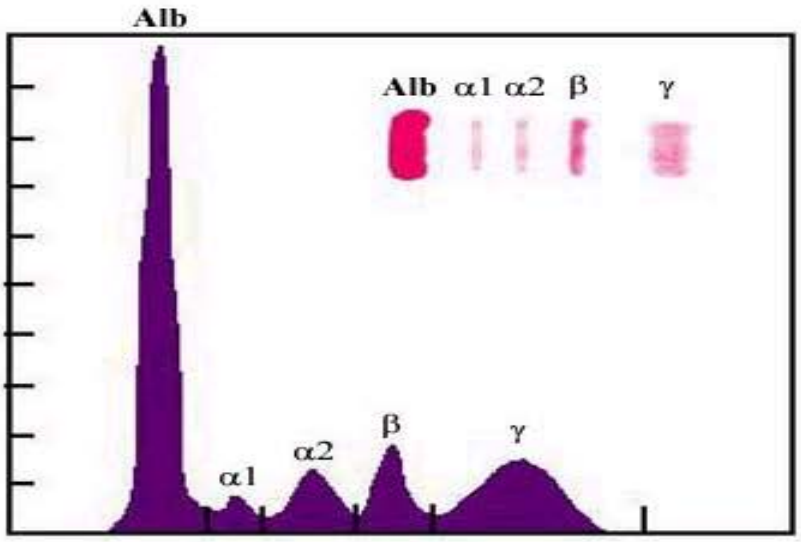
2- **ألفا- 1- كلوبيولين Globulin - α_1** : يقوم بنقل الستيرويدات والدهون والدهون الفسفورية ويشمل البروتينات الدهنية Lipoproteins والترانسكورتين Transcortin.

3- **ألفا- 2- كلوبيولين Globulin - α_2** : يقوم بنقل الدهون والهيموكلوبين المتكسر من كريات الدم الحمر، كما يقوم بنقل النحاس ويشمل البروتينات الدهنية والسيرولوبلازمين Ceruloplasmin والبروثرومبين Prothrombin.

4- **بيتا- كلوبيولين Globulin- β** : تشمل البروتينات الدهنية والترانسفرين Transferrin الذي يقوم بنقل الحديد.

5- **كاما- كلوبيولين Globulin- γ** : ويدعى بالأجسام المضادة Antibodies ويقوم بوظائف دفاعية ضد الأجسام الغريبة مثل البكتريا والفايروسات والذي يصنف الى أنواع الأمينوكلوبين (الأجسام المناعية) Immunoglobulins (Ig) وهي IgG, IgM, IgD, IgA, IgE.

6- **الفايبرونوجين Fibrinogen** : البروتين الموجود في البلازما وغير موجود في المصل ويشارك في عملية تخثر الدم اذ يقوم إنزيم الثرومبين بتحويله الى الفايبرين لإيقاف نزيف الدم.



الشكل (3-6): أنواع بروتينات البلازما المفصولة بوساطة تقنية الهجرة الكهربائية Electrophoresis.

تراكيب البروتينات Structures of proteins

تعد البروتينات ذات تراكيب معقدة ليس لكونها ذات أوزان جزيئية عالية فحسب وإنما بسبب طريقة ترتيب ذرات جزيئة البروتين نفسه الذي يعتمد على صفاته الفيزيائية والكيميائية وبالتالي سوف يختلف تركيب بروتين عن بروتين آخر باختلاف أمور عدة يمكن أجمالها بما يأتي **(الشكل 4-6)**:

1- عدد ونوع الأحماض الأمينية المكونة والموجودة في سلاسلها الببتيدية.

2- تتابع أو تسلسل الأحماض الأمينية في كل سلسلة ببتيدية.

3- التوزيع الفراغي للمجموعات المختلطة والذرات في السلسة الببتيدية.

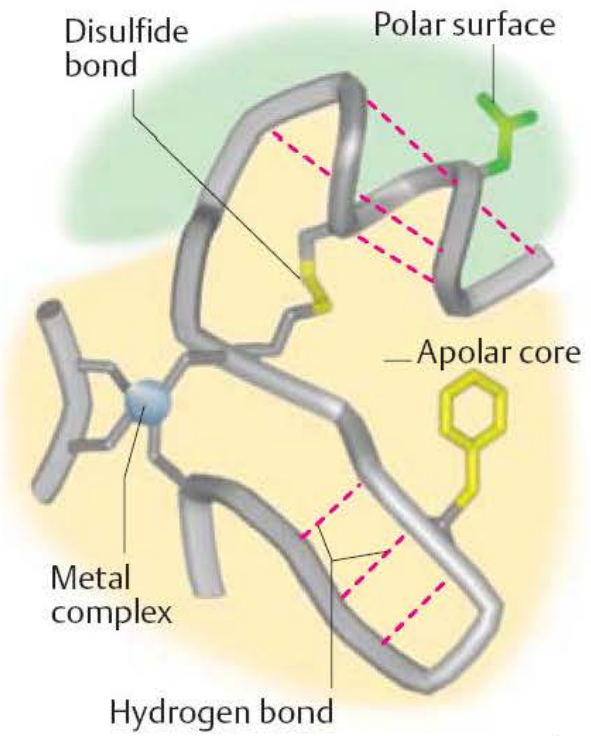
4- الترتيب الثلاثي الأبعاد لجزيئة البروتين.

5- الشكل العام لجزيئة البروتين.

6- تكوين عدد من الوحدات ذات استقلال نشاطي محدود.

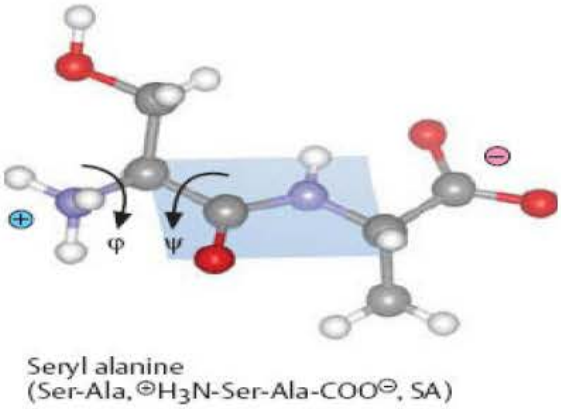
7- تجميع جزيئات الوحدة البروتينية مع وحدات أخرى لتكوين مجموعات ذات أوزان جزيئية عالية.

8- ارتباط البروتينات مع مواد غير بروتينية.



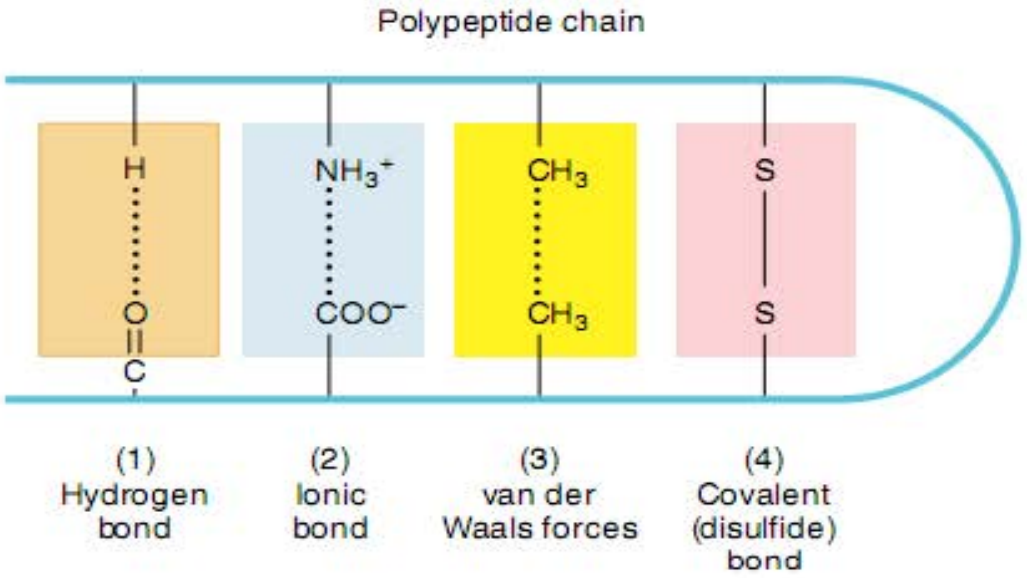
الشكل (4-6): بعض أشكال الارتباطات في البروتين التي تعمل على زيادة استقراره.

ان العمود الفقري للسلاسل الببتيدية يتضمن الأواصر الببتيدية المستوية التي تملك بعضاً من خواص الآصرة المزدوجة، فليس هناك دوران لكل من الكاربون والنيتروجين حول الآصرة الببتيدية **(الشكل 5-6)** وان ميزة عدم الدوران هذه تمنح السلسلة الببتيدية تركيباً صلداً لحد ما (شبة صلد) مما له أهمية في استقرار التنظيمات البنائية للبروتين وبالتالي في التركيب الأولي للبروتين Primary structure.



الشكل (5-6): يوضح صعوبة الاستدارة حول الآصرة الببتيد .

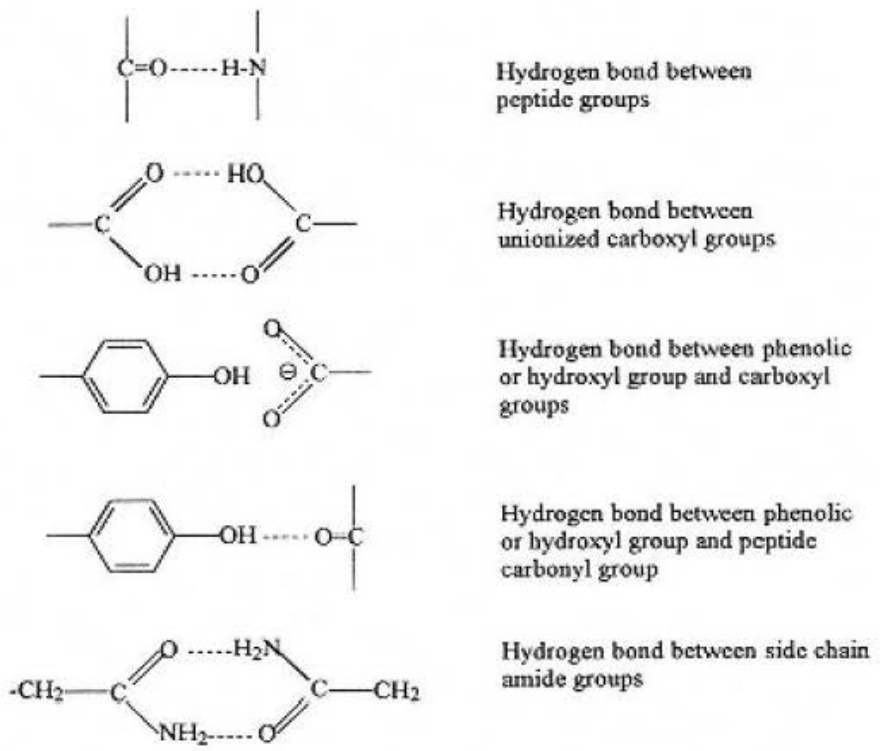
ومن المعلوم ان معظم البروتينات إما ان تكون ذات هيئة (طبيعة) ليفية فتسمى بالبروتينات الليفية Fibrous proteins او تكون ذات هيئة كروية فيطلق عليها بالبروتينات الكروية Globular proteins وإن التركيب الثانوي والثالثي الذي يتمثل في انتظام مثل هذه الهيئات البنائية الخاصة للبروتينات الطبيعية يعود ثباته لوجود أواصر مختلفة عديدة تعمل على المحافظة على الشكل (البناء) الكلي المعقد للبروتينات، وتشمل هذه الأواصر الأنواع الآتية **(الشكل 6-6):**



الشكل(5-6): بعض الأواصر التي تزيد من استقرارية البروتين.

1- الأواصر ثنائية الكبريت Disulphide bonds : إن هذا النوع من الأواصر قد يربط سلسلتين متوازيتين من البولي ببتيدات وذلك من خلال الحامض الأميني السستين والموجود في كلا السلسلتين المتوازيتين . ان هذه الأواصر الثنائية الكبريت تكون ثابتة نسبياً وعليه لا يمكن كسرها بسهولة تحت الظروف الاعتيادية، إلا إن معاملة البروتينات بحامض البيروفورمك Performic acid ينتج عنه أكسدة هذه الأواصر الكبريتية الثنائية وكسرها، وتستعمل هذه التفاعلات لأكسدة الأنسولين وفصل السلسلتين بدون التأثير على بقية أجزاء جزيئة الأنسولين. فضلا عن ذلك يمكن استخدام بعض العوامل المختزلة الأخرى مثل بيتا ميركابتو إيثانول β – mercptoethanol التي لها القابلية على اختزال أصرة ثنائية الكبريت.

2- الأواصر الهيدروجينية Hydrogen bonds : تتكون الأواصر الهيدروجينية من مشاركة ذرات الهيدروجين الحامضية (المتصلة بالنيتروجين او الأوكسجين او الكبريت) وذرات الأوكسجين والموجودة في سلسلة متعددة الببتيد الواحدة (Intramolecular H-bond) او في مختلف سلاسل الببتيدات (Intermolecular H-bond) **(الشكل 7-6)**.



الشكل (7-6) : يوضح كيفية تكوين أواصر هيدروجينية بمختلف أنواعها في جزيئة البروتين.

إن فكرة سلاسل الببتيدات على شكل ألفا – حلزون α - Helix بنيت على كون التركيب البروتيني الملفوف يدعم بوساطة الأواصر الهيدروجينية الموجودة فيه.

إن الأواصر الهيدروجينية الواحدة تكون ضعيفة جداً إلا أن الأعداد الكبيرة من هذه الأواصر والموجودة بكثرة داخل جزيئات البروتينات تنتج عنها قوة كبيرة تدعم وتثبت تركيب جزيئات البروتين.

3- تداخلات كارهة للماء Hydrophobic interaction : إن السلاسل الجانبية غير القطبية للأحماض الأمينية المتعادلة في البروتينات لها قابلية الاقتران والملازمة مع بعضها البعض في الوسط المائي، مع عدم وجود أواصر حقيقية بين هذه السلاسل غير القطبية المذكورة ومع ذلك فان هذه التداخلات تلعب دوراً مهماً في دعم وتثبيت تركيب البروتينات.

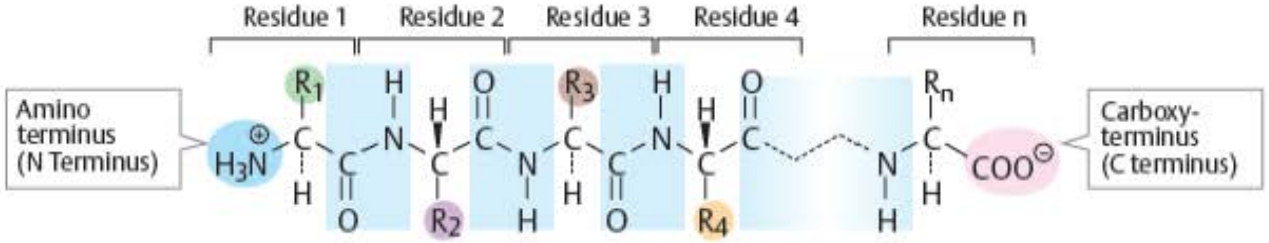
4- تجاذب قوى فاندرفال Van Der Waals forces : ان قوة تجاذب فاندرفال تتناسب عكسياً مع بعد المسافة بين المجموعات المتجاذبة في السلاسل الجانبية الهيدروكاربونية غير القطبية ويتم التجاذب عندما تكون المسافة بين الذرات محددة وتتنافر عندما تتقارب المسافة.

5- الأواصر الأيونية Ionic bonds : التي تتكون بين الأحماض الأمينية القاعدية (مثل اللايسين والأرجنين) مع الأحماض الأمينية الحامضية (مثل الأسبارتيك والكلوتاميك).

ولقد وجد هناك أربعة أنظمة تختص بتراكيب البروتينات وهي:

1- التركيب الأولي Primary structure يشير هذا التركيب الى نوعية وتسلسل الأحماض الأمينية في سلسلة متعدد الببتيد. ولا يشمل هذا المصطلح أي قوى او أواصر أخرى موجودة بين الأحماض

الأمينية عدا الأواصر الببتيدية، كما ان دراسة الأصرة الببتيدية تدخل ضمن دراسة هذا التركيب (الشكل 8-6).



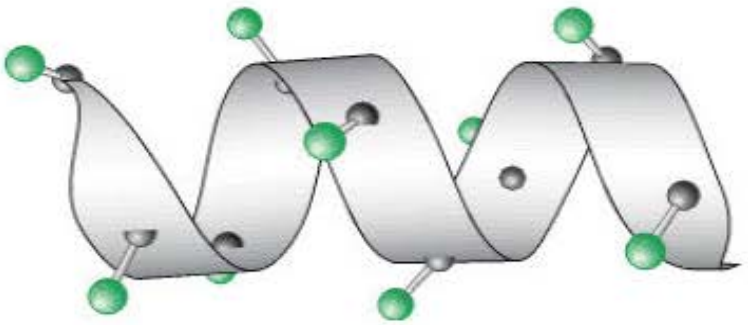
الشكل (8-6): التركيب الاولي للبروتين.

يرجى ملاحظة أن عدد الأحماض الأمينية في البروتين يعطي فكرة عامة عن حجم البروتين(الوزن الجزيئي) وقد أشار بعض الباحثين الى أن هذا العدد يمكن ان يدخل بوصفه صفة إضافية الى التركيب الأولي.

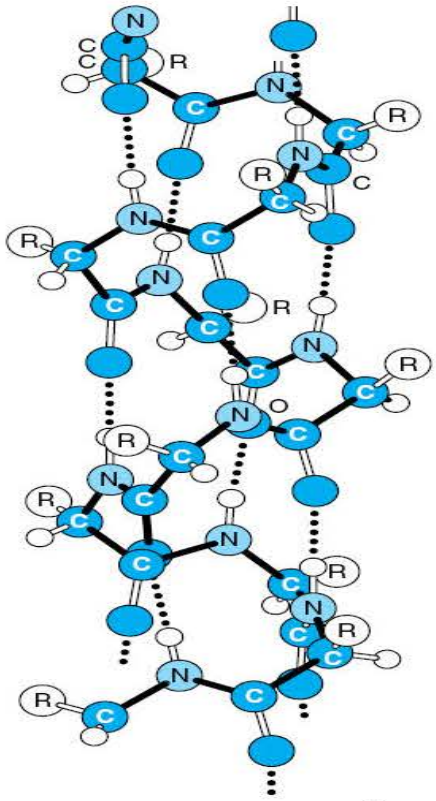
2- التركيب الثانوي Secondary structure

يتضمن التركيب الثانوي للبروتين كيفية التواء سلسلة متعدد الببتيد لتعطي أشكالاً نوعية ثابتة عن طريق الآصرة الهيدروجينية اذ بالاعتماد على نوعية الأحماض الأمينية وصفاتها الكيميائية يمكن ان تشكل خمسة نماذج من حالة الالتواء التي تشمل التركيب الثانوي وهي:

أ- المنحنى الحلزوني ألفا α - Helix : يتميز المنحني الحلزوني بوجود 3.6 وحدة حامض أميني لكل دورة من المنحني ويقدر قطر الحلزون بـ 10 إنكستروم ، وتبرز مجاميع R الى الخارج من العمود الفقري لمتعدد الببتيد. ان التركيب الحلزوني المتعدد الببتيد (الشكل 9-6) ناجم عن وجود الآصرة الهيدروجينية التي تربط أوكسجين الكاربونيل Carbonyl oxygen ونيتروجين الأميد Amide nitrogen (الشكل 10-6).



الشكل (9-6): يوضح التركيب الحلزوني للبروتين.



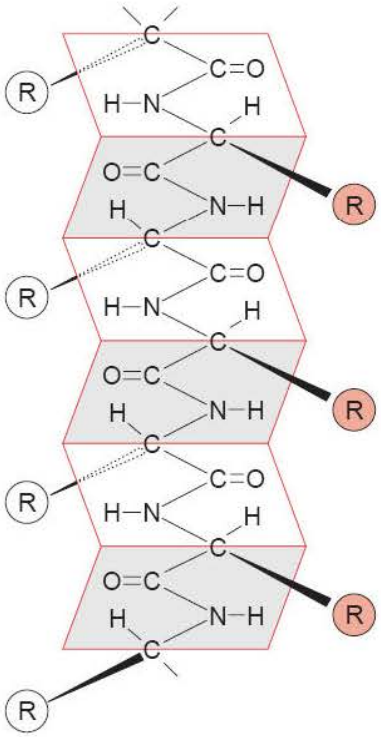
الشكل (10-6): يوضح تكوين الأواصر الهيدروجينية لغرض زيادة استقرارية التركيب الثانوي (ألفا - حلزون).

وبما ان أصرة الببتيد تتعاقب بمسافات منتظمة، لذلك فان هذه الآصرة تكون كذلك منتظمة وبالتالي فان هذا النظام يسمح للبروتين ان يأخذ شكلاً حلزونياً يدعى أحياناً الحلزون ألفا يمين الاتجاه Right handed α - Helix والذي يكون مستقراً بسبب الآصرة الهيدروجينية. وهناك الحلزون ألفا يسار الاتجاه Lift handed α - Helix الذي يكون اقل استقراراً.

يعد ألفا- كيراتين α-Keratin النموذج الذي يمثل الحلزون ألفا وذلك لاحتوائه على أعداد كبيرة من سلاسل الببتيد المتعددة المرتبطة بالآصرة الهيدروجينية ولكونه غنياً بالحامض الأميني الستاين الحاوي على جسر ثنائي الكبريت المطمورة في حشوة البروتين غير الذائب.

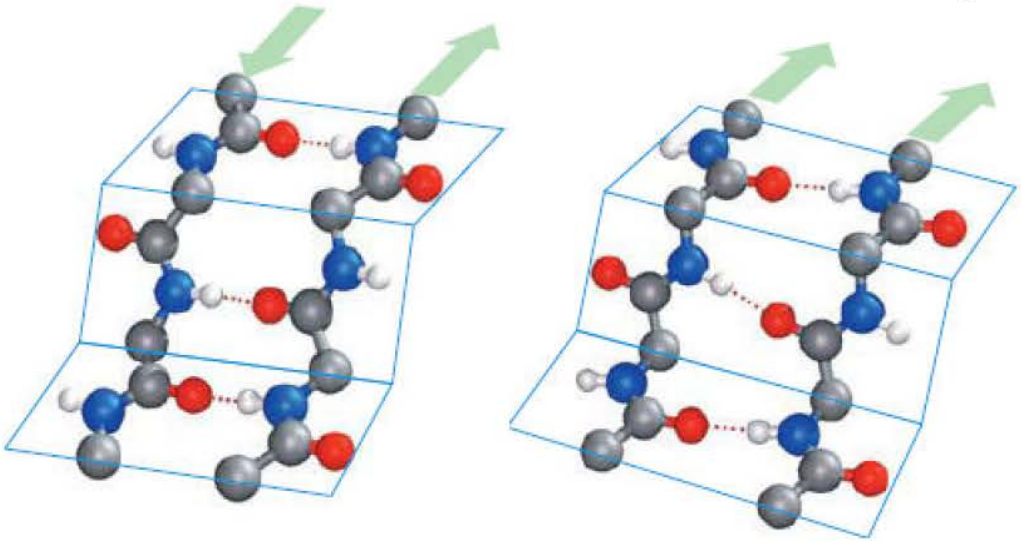
ب- الصفيحة المطوية Pleated sheet

تترتب سلاسل الببتيد على امتداد بعضها البعض لتكون اشكالاً يطلق عليها الصفائح المطوية اذ تمتد سلاسل متعدد الببتيد بأبعاد متعرجة تشبه المتعرج (الزكزاك) Zig – Zag (**الشكل 11-6**) وتكون هذه الصفائح مستقرة بوساطة آصرة الهيدروجين التي تربط مجموعة كاربونيل CO مع مجموعة أميد NH .



الشكل (11–6): تركيب الصفيحة المطوية للبروتين.

وتكون مجموعة R واقعة في أعلى الصفائح وأسفله(**الشكل 11–6**)، والتي تترتب السلاسل الببتيدية فيها إما باتجاه واحد أو باتجاهين متعاكسين (**الشكل 12–6**) بدون حصول في التزاحم الكلي للمجموعات R في الأحماض الأمينية المكونة للسلاسل. ويعد تركيب الحرير الطبيعي (البروتين الليفي للحرير) نموذجاً للصفيحة المطوية من نوع β – Pleated sheet .



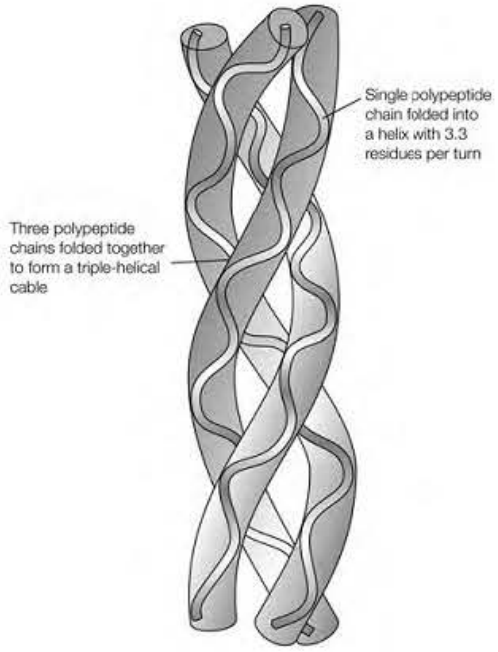
(ب) (أ)

الشكل (12–6): الصفيحة المطوية: أ- باتجاه واحد (متوازيين Parallel).

ب – باتجاهين متعاكسين (غير متوازيين Antiparallel).

جـ - منحنى حلزون ثلاثي Triple helix

ويسمى أيضاً منحنى الكولاجين Collagen helix، ويتمثل هذا التركيب الثنائي في بناء البروتين الليفي كولاجين إذ تلتوي ثلاث سلاسل من متعدد الببتيد حول بعضها لتكون منحنياً حلزونياً ثلاثياً **لاحظ (الشكل 13-6)**، ويكون هذا النوع غنياً بوحدات البرولين وهيدروكسي برولين والكلايسين التي تقع في مناطق الانحناءات. والذي يساعد استقرار هذا النوع هو الأواصر الهيدروجينية بين مختلف السلاسل متعدد الببتيد وكذلك مشاركة مجموعة الهيدروكسيل للحامض الأميني هيدروكسي برولين في ترابطه مع الأواصر الهيدروجينية فضلاً عن الأواصر التساهمية للكلايسن خلال وبين سلاسل متعدد الببتيد.



الشكل (13-6): المنحنى الحلزون الثلاثي Triple helix.

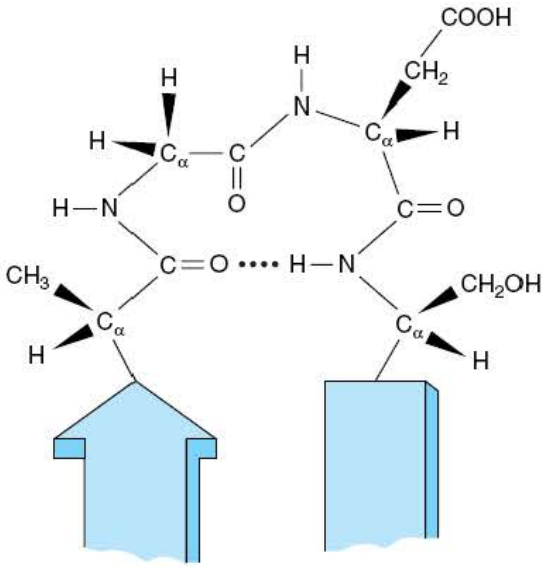
د- الحلزون العشوائي Random coil

يتكون هذا الشكل عند معاملة البروتينات الكروية بأحد عوامل المسخ Denaturating agents كاليوريا أو كلوريد الكواندينيوم Guanidinium chloride بوجود بيتا - ميركابتو إيثانول معطياً الشكل الحلزوني العشوائي إذ تكون جميع أجزاء البروتين على تماس مباشر مع المذيب ويكون الشكل كلياً غير منظم Disordered ولا يحتوي على أية نسبة من المنحنى الحلزوني ألفا أو الصفيحة المطوية.

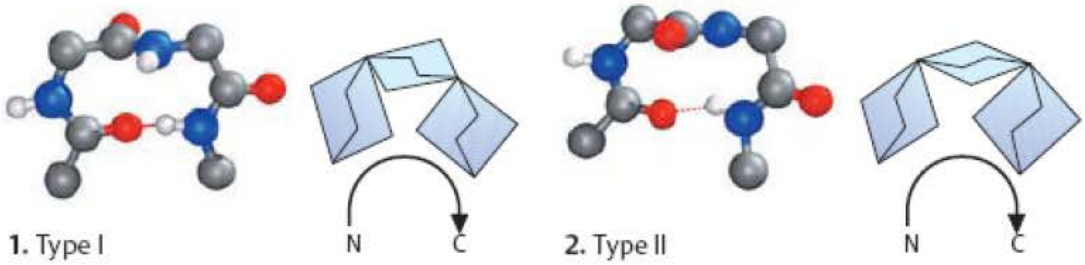
هـ- ادوار بيتا β- Turns

ادوار بيتا غالباً ما تكون موجودة في مواقع التي تتغير فيها اتجاهات السلسلة الببتيدية وفي هذا الموقع هناك أربع وحدات من الأحماض الأمينية وهي (Ala-Gly-Asp-Ser)مرتبة بطريقة إذ أن استدارة السلسلة الببتيدية يحصل بزاوية 180 درجة الى الاتجاه الأخر مع تكوين أصرة هيدروجينية بين الحامض الأميني الأول(ألانين) مع الحامض الأميني الرابع(السيرين) **(الشكل 14-6)**. وتوجد نوعان من هذه الاستدارة

(النوع الأول والنوع الثاني) **(الشكل 15-6)**، وفي كلا النوعين فان لهما استقرارية من خلال تكوينهم أواصر هيدروجينية بين الحامض الأميني الأول والحامض الأميني الرابع، وإن ادوار بيتا تقع في السلسة الببتيدية للصفيحة المطوية او بين الصفيحة المطوية والحلزون ألفا.



الشكل(14-6): ادوار بيتا (تكوين أصرة هيدروجينية بين الألنين مع السيرين).



الشكل (15-6): ادوار بيتا (β- Turns) (النوع الأول والنوع الثاني).

3- التركيب الثالثي Tertiary structure

يتضمن التركيب الثالثي للبروتين البعد الثلاثي Three dimensional structure للبروتين الكروي الناجم عن تداخلات المجاميع الجانبية R- group مع بعضها، إذ تجعل سلسلة متعدد الببتيد مطوية بشدة ومكثفة بصورة مرصوصة على هيئة كرة صوف النسيج، أو يمكن أن يعرف التركيب الثالثي بمواقع المجاميع الجانبية والهيدروجين في الفراغ بالنسبة لمستوى آصرة الببتيد. إن استقرار التركيب الثالثي يعزى الى الروابط والقوى الموجودة في البروتين والمذكورة آنفاً. ومن الأمثلة على التركيب الثالثي للبروتين هو المايوكلوبين Myoglobin الذي يعمل على نقل الأوكسجين في العضلات، اذ يحتوي على سلسلة واحدة من متعدد الببتيد مكونة من153 حامضاً أمينياً وعلى مجموعة الهيم Heme الحاوية على الحديد. ويوضح **الشكل**

(16–6) المستنتج من التحليل بوساطة أشعة اكس X-Ray لشكل المايوكلوبين. فالعمود الفقري للجزيئة تتكون من ثماني قطع مستقيمة ومنفصلة بوساطة انحناءات. إن تركيب كل قطعة من هذه القطع هو عبارة عن التركيب الحلزوني ألفا α–helix غير ان الشكل العام للمايوكلوبين نفسه الناجم عن تداخلات المجاميع الجانبية، هو الذي يعطي **التركيب الثلاثي الأبعاد والذي يتصف بالمزايا الآتية:**

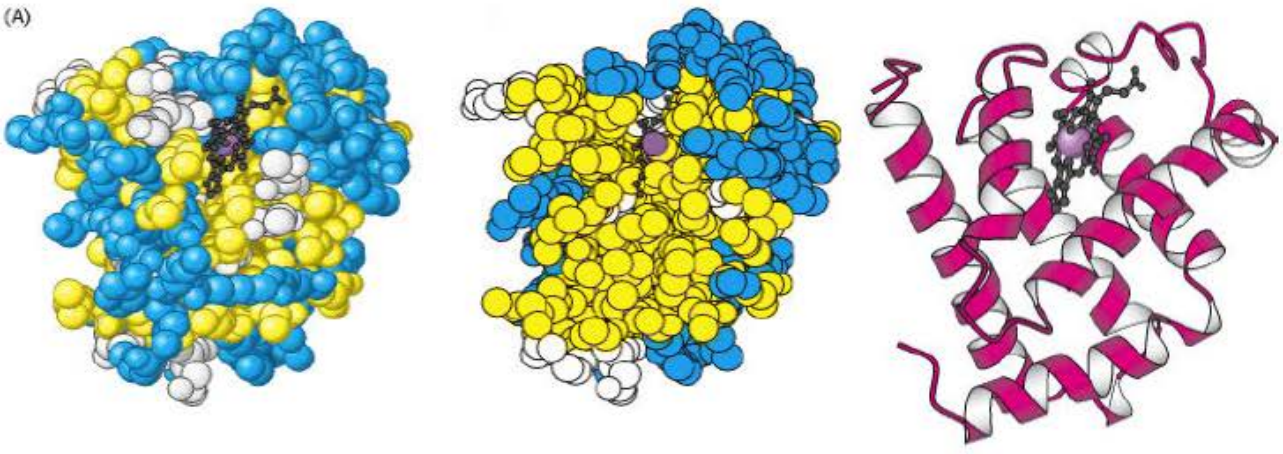
أ- ان سلاسل متعدد الببتيد تكون مطوية بأحكام إذ لا تدع مجالاً ألا لعدد قليل من جزيئات الماء بأن تكون في الداخل.

ب- تقع جميع المجاميع الجانبية لوحدات الأحماض الأمينية القطبية (المحبة للماء) مثل اللايسين والأرجنين وحامض الكلوتاميك والأسبارتيك والسيرين والثريونين والهستدين تقريباً على السطح الخارجي للجزيئة، وتكون معرضة للماء ومن هذا يستدل على أن القوى الأيونية تأثيراً ضعيفاً في استقرارية البروتين كما ان أي تغير في الأس الهيدروجيني pH للمحيط له تأثير كبير على ذوبان البروتين.

جـ- تختفي المجاميع الجانبية لوحدات الأحماض الأمينية غير القطبية (الكارهة للماء) الى الداخل من جزيئة البروتين مثل الفالين والليوسين والايسوليوسن والفينايل الألنين ولهذا السبب فان معظم البروتينات غير قابلة للذوبان في المذيبات العضوية.

د- إن وحدات البرولين لا تستطيع المشاركة في التركيب الحلزوني ألفا ويكون موقعه في انحناءات سلسلة متعدد الببتيد.

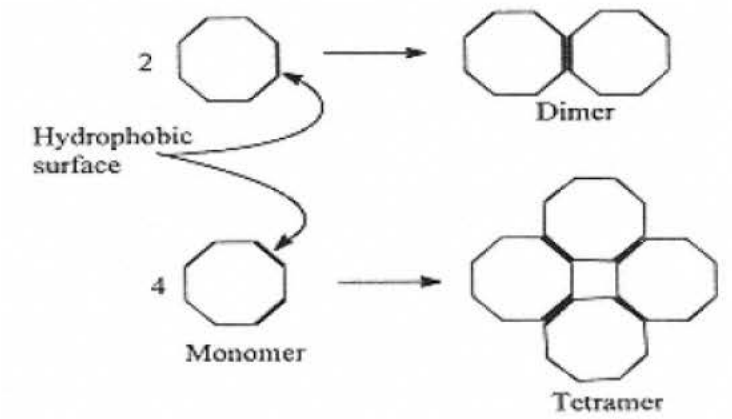
هـ- تعد وحدة الهيم الحاوية على الحديدوز هي الأخرى غير قطبية (هيدروفوبية كارهة للماء) تكون الى الداخل مجتمعة مع وحدات الأحماض الأمينية غير القطبية.



الشكل (16–6): المايوكلوبين : يدل اللون الفاتح في الجزء A على موقع الأحماض الأمينية الكارهة للماء Hydrophobic واللون الغامق للأحماض الأمينية الحاوية على الشحنة واللون الاسود في مركز الجزيئة تقريبا تابع لجزيئة الهيم الحاوية على الحديدوز.

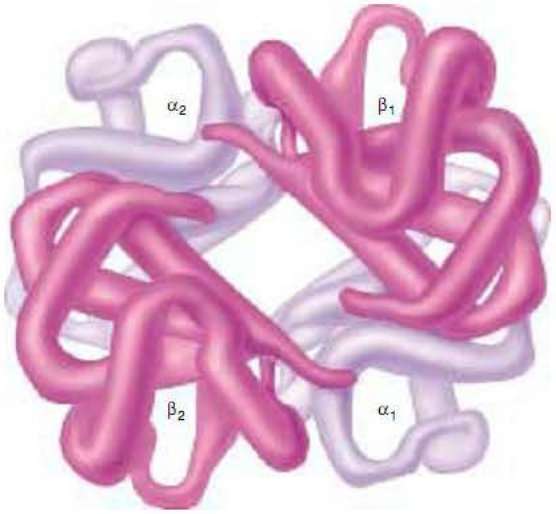
4- التركيب الرابعي Quaternary Structure

أذا احتوى متعدد الببتيد على أكثر من سلسة ببتيدية، فان البروتين ينتمي الى التركيب الرابعي وهذا التركيب هو ترابط مجموعة الوحدات الثانوية للبروتين Protein subunits سواء كانت متشابهة ام غير متشابه لتكون ما يسمى الأوليكمر Oligmer (أي بوليمر صغير) **(الشكل 17-6)**.



الشكل (17-6): تكوين ثنائي Dimer او رباعي Tetramer الوحدات للبروتين.

أو بعبارة أخرى فإن التداخلات بين الوحدات الثانوية للبروتين يطلق عليها بالتركيب الرابعي. ومن ناحية أخرى فان مصطلح التركيب الرابعي يشير الى عدد وحدات البروتين التي يجب ان ترتبط مع بعضها لتكوّن الصيغة الفعالة لذلك البروتين من الناحية الحيوية. فمثلاً الصيغة الفعالة لإنزيم الفوسفورليز Phosphorylase تحتوي على وحدتين متشابهتين Dimeric وفي حالة فصل هاتين الوحدتين عن بعضها لا يظهر الإنزيم أي فعالية حيوية ويسمى هذا النوع من التركيب الرابعي المتجانس Homogenous quaternary structure أما أذا كانت الوحدات غير متشابهة كما في فايروس موزاييك التبغ اذ يتحد الحامض النووي مع البروتين ليكون الفايروس الفعّال فيسمى بالتركيب الرابعي غير المتجانس Heterogeneous quaternary structure. ومن الأمثلة على التركيب الرابعي المتجانس هو جزيئة الهيموكلوبين التي تتألف من أربع سلاسل من الببتيد (أربع وحدات بروتينية)، اثنتين ألفا واثنتين بيتا ($\alpha_2\beta_2$) تتداخل مع بعضها بوساطة الأواصر والقوى الموجودة في البروتين **(الشكل 18-6)** لتعطي شكلاً رباعي السطوح.



الشكل (18-6): التركيب الرابعي للهيموكلوبين.

أن سلاسل ألفا وبيتا تتشابه كثيراً في التركيب الثالثي والثانوي الحلزوني إذ يكون لها نفس الدرجة في الاتجاهات والانحناءات. يرجى ملاحظة إن استخدام الأحروف اليونانية ($\alpha, \beta, \gamma, \ldots etc$) وذلك للتمييز بين مختلف أنواع الوحدات للبروتينات الرباعية غير المتجانسة. والرقم أسفل الحرف يدل على عدد أنواع الوحدات.

ان الإنزيمات المتماثلة الأصل (أيزوإنزيم) Isoenzyme التي تتشابه في عملها على نفس المادة الأساس Substrate ولكنها تختلف في خواصها الحركية (ثابت ميكليس K_m والسرعة القصوى V_{max}) وتعطي نفس النتائج تحتوي على سلسلتين او أكثر من سلاسل متعدد الببتيد والتي تتشابه في التركيب الرابعي للبروتين ومن الأمثلة على ذلك إنزيم لاكتيت ديهيدروجينيز Lactate dehydrogenase وهكسوكاينيز Hexokinase والفوسفاتيز Phosphatase.

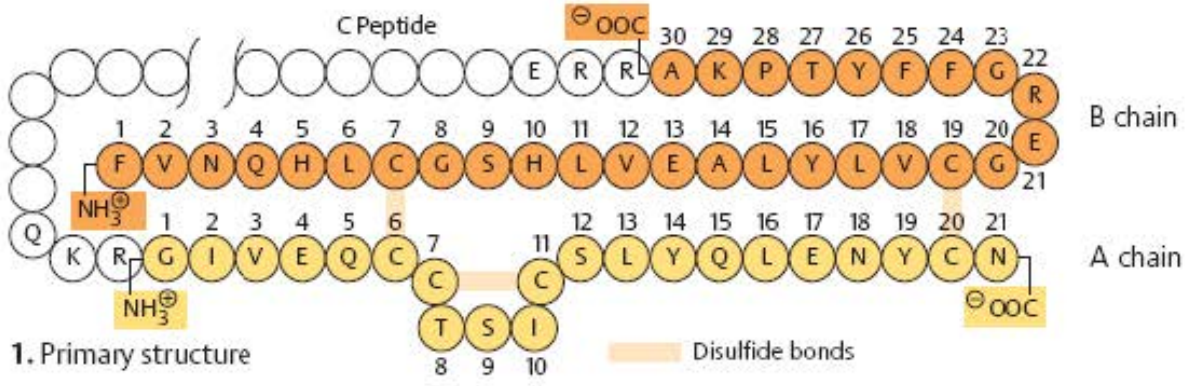
نموذج جزيئي يوضح فيه التراكيب الأربعة للبروتين (الأنسولين Insulin)

الأنسولين احد البروتينات الصغيرة المهمة وهو من الهورمونات التي تفرز من غدة البنكرياس لأداء عدة وظائف منها يساعد على إدخال جزيئة الكلوكوز الى داخل الخلية لأيضها وبالتالي خفض السكر في الدم ونقصان هذا الهورمون يؤدي بالتالي الى الإصابة بداء السكر Diabetes mellitus (والذي سوف يتم ذكره لاحقاً بالتفصيل في الفصل الثاني عشر). يعد الأنسولين من المركبات التي تحتوي على وحدة واحدة Monomeric ويتألف من 51 حامضاً أمينياً وله وزن جزيئي ~ 5.8 كيلو دالتون وإن صفاته مثالية للبروتينات الكروية Globular protein. يصنّع الأنسولين حالياً لتلبية احتياجات مرضى داء السكر المعتمد على الأنسولين من خلال الهندسة الوراثية لأنواع من البكتريا.

تراكيب الأنسولين:

أ- التركيب الاولي Primary structure

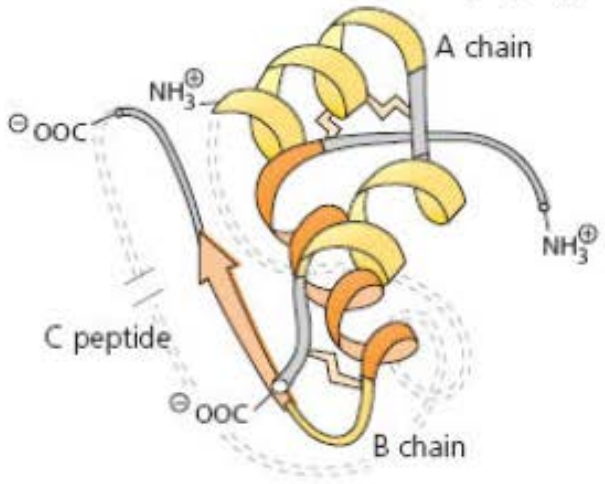
التركيب الاولي للبروتين بمعنى نوع وتسلسل الأحماض الأمينية للأنسولين اذ يتألف من سلسلتين من متعدد الببتيد(سلسلة A تحوي 21 حاض أميني وسلسلة B تحوي على 30 حامض أميني). توجد ثلاث أواصر ثنائية الكبريت Disulfide bonds واقعة أحدها داخل سلسة A واثنتان واقعتان بين السلسلتين (A و B) والتي تربطهما معاً (**الشكل 19-6**).



الشكل (19-6): التركيب الأولي للأنسولين.

2- التركيب الثانوي Secondary Structure

وهي الهيئة التي تعمل الأواصر الهيدروجينية على زيادة استقرار الأنسولين وإن ترتيب الحلزون ألفا هو الأكثر اذ يشكل نسبة أكثر من 57% من الجزيئة و 6% يشكل الصفيحة المطوية بيتا β-pleated sheet و 10% من نوع ادوار بيتا β-turns بينما 27% ولا يمكن التمييز والتحديد من أنواع التراكيب الثانوية لها(الحلزون العشوائي) **(الشكل 20-6)**.



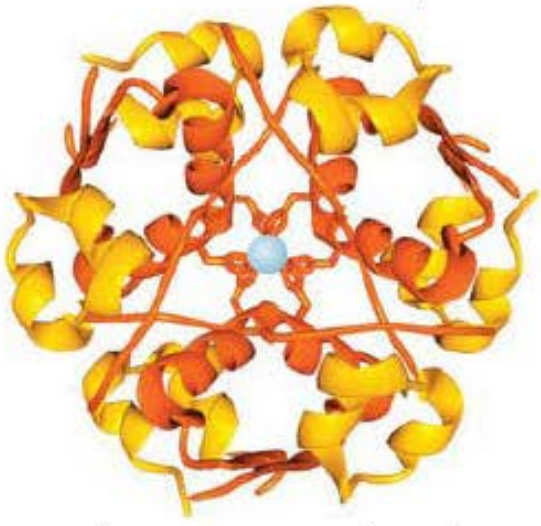
الشكل (20-6): التركيب الثانوي والثالثي للأنسولين.

3- التركيب الثالثي Tertiary Structure

يكون التركيب الثالثي في الأنسولين بشكل مضغوط وعلى هيئة وتد Wedge إذ أن رأس الوتد متكون من قبل سلسلة B للأنسولين الذي يغير اتجاهه في هذه النقطة **(الشكل 20-6)**.

4- التركيب الرابعي Quaternary Structure

يشكل الأنسولين تراكيب رابعية أيضاً في الدم، إذ يوجد بشكل وحدتين Dimer فضلاً عن ذلك فانه يوجد بشكل سداسي الوحدات Hexamers والذي يستقر من خلال أيونات الخارصين (Zn^{++}) اذ يخزن في البنكرياس على هذه الهيئة **(الشكل 21-6)**.

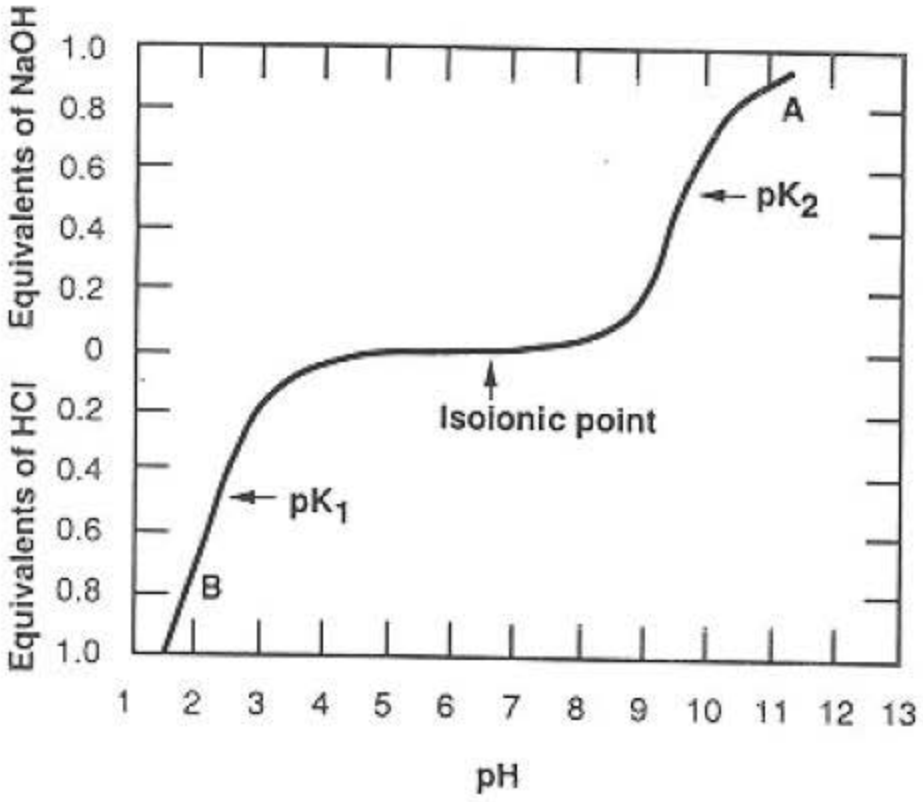


الشكل (21-6): التركيب الرابعي للأنسولين.

ذوبانية البروتينات Solubility of proteins

البروتينات تحتوي على مجاميع مختلفة من الحامضية – القاعدية وبالتالي فهي **تختلف في الذوبانية بالاعتماد على عدة عوامل منها:** تراكيز الأملاح المذابة وقطبية المذيب والأس الهيدروجيني pH ودرجة الحرارة. **وفيما يأتي وصف للعوامل المؤثرة على ذوبانية البروتينات:**

1- تتأثر درجة الذوبانية للبروتينات كثيراً **بقيمة pH** نظراً لسلوكها الأمفوتيري. اذ ان درجة الذوبانية تكون عند أدنى مستوياتها (ازدياد ترسيب البروتين) في نقطة التعادل الكهربائي Isoelectric point pI (نقطة التعادل الكهربائي هي تلك الـ pH التي تكون فيها محصلة الشحنة على البروتين صفراً ولا تتحرك في المجال الكهربائي) **(الشكل 22-6)** وتزداد كلما ابتعدنا عن هذه النقطة في الاتجاهين الحامضي او القاعدي.



الشكل (22-6): المنحني التسحيحي باستخدام تراكيز مختلفة للحامضية.

فعند نقطة التعادل الكهربائي تكون قوى التنافر الإلكتروستاتيكي Electrostatic repulsion forces بين جزيئات المذاب على أدناها وتكون قوى التشابك البلورية Crystal – lattice forces للحالة الصلبة على أعلاها (زيادة الترسيب) إلا أن معظم الجزيئات الأمفوتيرية توجد إما على هيئة أنيونات(سالبة) أو كاتيونات(موجبة) وأن قوى التنافر بين الأيونات تكون كبيرة لان جميع الجزيئات تمتلك شحنات كثيرة من

نفس العلامة وبهذا تزداد درجة الذوبان مقارنة بنقطة التعادل الكهربائي. وفيما يأتي جدول يوضح قيمة pI لعدّة بروتينات شائعة.

الجدول(1-6) : نقطة التعادل الكهربائي pI لعدة بروتينات شائعة.

البروتين	Isoelectric point pI
ببسين	1.0 >
ألبومين (البيض)	4.6
تروبومايوسين Tropomyosin	4.9
الأنسولين (البقر)	5.4
فايبرونوجين (الإنسان)	5.8
كاما- كلوبيولين (الإنسان)	6.6
مايوكلوبين (الحصان)	7.0
الهيموكلوبين (الإنسان)	7.1
رايبونيوكليز **A** (البقر)	7.8
سايتوكروم (الحصان)	10.6
هستون (البقر)	10.8
لايسوزومات	11.0

2- ذوبانية البروتين في المحاليل المائية تتأثر **بتراكيز الأملاح المذابة** في المحلول فعند استخدام كبريتات الأمونيوم يلاحظ بأنه يعمل على ترسيب العديد من البروتينات ولكل بروتين هناك كمية معينة من الملح المستخدم لترسيبه والذي يعتمد على القوى الأيونية للملح **الذي يمكن حسابه من المعادلة الآتية:**

$$\eta = 1/2 \ \Sigma \ ci \ Zi^{2}$$

اذ η تمثل القوة الأيونية، و Σ علامة الجمع، و **ci** التركيز المولاري لكل أيون، و Z الشحنة التي يحملها كل أيون.

إن البروتينات ذات الشكل الكروي Globular لا تذوب إلا قليلاً في الماء وتزداد درجة ذوبانها كثيراً بفعل الأملاح المتعادلة المستخدمة مثل كبريتات الأمونيوم $(NH_4)_2SO_4$ وكبريتات الصوديوم Na_2SO_4 وكبريتات البوتاسيوم K_2SO_4 وكلوريد المغنيسوم $MgCl_2$ وكبريتات المغنيسيوم $MgSO_4$. ان سبب ترسب البروتينات (قلة الذوبانية) بوجود تراكيز ملحية عالية هو ان أيونات الأملاح تجذب حول نفسها جزيئات الماء القطبية تاركة جزيئات البروتين مما يؤدي الى تجمعها مع بعضها وبالتالي ترسيبها وتدعى هذه الظاهرة الترسيب بالتمليح Salting out بينما التراكيز الواطئة من الأملاح 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، اذ كما هو معلوم أن احد العوامل التي تزيد من ترابط البروتين هو اختلاف الشحنات في جزيئة البروتين وتقل باستخدام الأملاح والتي تعمل على أعطاء ايونات ترتبط بمجاميع الشحنات في البروتين وتقلل التداخل وبالتالي زيادة الذوبانية.

3- تقل الذوبانية (بمعنى تزداد الترسيب) للعديد من البروتينات باستخدام **مذيبات عضوية** مثل الأسيتون والإيثانول والميثانول وذلك بسبب كون تلك المذيبات العضوية لها ثابت عزل كهربائي Dielectric constant أقل من الماء وبالتالي تعمل على زيادة تآصر هيدروجيني مع جزيئات الماء مما يقلل التداخل الحاصل بين البروتين وجزيئات الماء، وبالتالي يمكن استخدام هذه الخاصية في عملية الفصل الجزيئي لبروتينات مختلفة استناداً الى أوزانها الجزيئية. أن استخدام عملية الترسيب في المذيبات العضوية تكون عند درجة حرارة مقاربة للصفر المئوي بسبب ارتفاع درجة حرارة المحلول كنتيجة للحرارة المنبعثة من المزج وكون الدرجات الحرارية العالية تعمل بالتالي على مسخ البروتين. وهناك مركبات عضوية على سبيل المثال ثنائي مثيل سلفوكساييد Dimethyl sulfoxide و N,N- ثنائي مثيل فورأميد N,N- dimethyl formamide لهما ثابت عزل كهربائي عالٍ وبالتالي تعد مذيبات جيدة للبروتينات.

4- تقل الذوبانية للبروتينات عند استخدام **حوامض** مثل ثلاثي كلورو حامض الخليك Trichloro acetic acid وحامض التنكستيك الفوسفوري Phospho tungistic acid من خلال التغيير الحاصل في الأس الهيدروجيني **pH** للمحلول المذاب فيه البروتين وتغيير قيمة نقطة التعادل الكهربائي **(pI)** للبروتين ثم ترسيبه(عملية الإضافة تؤدي الى مسخ البروتين ثم ترسيبه).

5- **الحرارة** تساعد في تجلط (تجمع) عدد من البروتينات ورغم ان الحرارة المؤثرة لهذه العملية ما بين 38 و 75 درجة مئوية إلا أن هناك عوامل أخرى تؤثر في عملية تجلط البروتينات ويكون البروتين أسهل تجلطاً عندما يكون في نقطة التعادل الكهربائي له. إن نتيجة عملية التجلط لتكوين مواد غير مذابة Coagulum والتي لا يمكن أذابتها ألا بعد تحللها مائياً أو بعد تفسخها.

6- تكوّن **المعادن الثقيلة** مرسبات بروتينية فعالة ولكن هذا يتوقف على تركيز أيون الهيدروجين والحرارة ووجود بعض الأيونات الأخرى. فمثلاً يكوّن كلوريد الزئبق ونترات الفضة رواسب ثقيلة (ذوبانية قليلة جداً) مع البروتينات والتي لا يمكن ان تذوب، بينما كبريتات النحاس وكلوريد الحديديك رواسب بروتينية التي يمكن إذابتها بإضافة زيادة من المادة الأصلية المرسبة.

تغيير الحالة الطبيعية للبروتين (المسخ) Denaturation

يتضمن المسخ التغيرات التي تطرأ على جزيئة البروتين من النواحي الفيزيائية والكيميائية والخواص الحياتية وبالتالي يؤدي الى تغير حالتها الطبيعية والتي تنتج عنها فقدان الصفات الفسيولوجية للبروتين فمثلاً تفقد الإنزيمات من فعاليتها. **ان العوامل المسببة لمسخ البروتين تشمل تعرض البروتين الى:**

درجات حامضية او قاعدية عالية جداً تحطم الأواصر الهيدروجينية في البروتين، درجات حرارية عالية، الموجات فوق الصوتية Ultrasonic vibration، أملاح المعادن الثقيلة مثل أملاح أيونات الفضة Ag^{+} او الزئبق Hg^{++} (الأيونات التي يمكن ان تتحد مع مجموعات SH وترسيب البروتين)، الأشعة فوق البنفسجية UV او الأشعة السينية X-ray او رج البروتين وتحريك محلوله المائي بقوة (على سبيل المثال تكوين رغوة في محلول البروتين المائي)، تراكيز عالية من المركبات كاليوريا، وكلوريد الكواندينيوم (هذه المركبات تعمل على تحطيم الآصرة الهيدروجينية)، تعرض البروتين الى مذيبات عضوية مثل الأسيتون والإيثانول (حتى عند درجات حرارية واطئة)، تحطيم البروتينات من خلال سحقه وتحطيم الأواصر الببتيدية، **أما بعض التغيرات التي تطرأ على البروتين نتيجة للمسخ فهي:**

1- انخفاض قابلية الذوبان للبروتين.

2- تغيرات في التراكيب الداخلية للبروتين وكذلك في عملية ترتيب الأواصر الببتيدية مع عدم حصول تكسير لها. فمثلاً فقدان تركيب ألفا حلزون α-Helix احد تراكيب الثانوية للبروتين.

3- زيادة الفعاليات الكيميائية ومجاميع الثايول Sulfhydral group والقابلية الأيونية للبروتين.

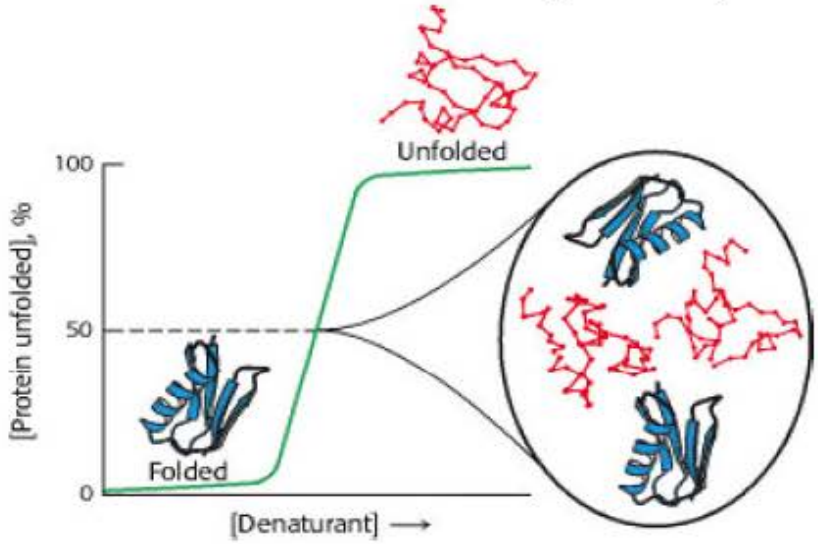
4- سهولة تحلله بوساطة الإنزيمات المحللة Proteolytic enzymes.

5- فقدان جزئي او كلي للفعّالية البايولوجية الأصلية.

إن إرجاع البروتين المسخ Denatured protein الى وضعه الطبيعي يتوقف على عدة عوامل منها: طبيعة تركيب البروتين والمدة الزمنية التي تعرض اليها البروتين الممسوخ وعمق المسخ ونوعية العامل المسبب للمسخ. **طبيعياً المسخ حالة غير عكسية بالرغم من ان هناك بعض الاستثناءات على سبيل المثال:**

1- مسخ الهيموكلوبين بحامض قوي وإعادته الى حالته الطبيعية بوساطة معاملته تحت ظروف ملائمة.

2- المسخ الحراري لإنزيم رايبونيوكليز المستخلص من البنكرياس الذي يمكن إعادته إلى حالته الطبيعية Renatured بالتبريد (**الشكل 23-6**).



الشكل (23-6): يوضح تحول البروتين من شكله الطبيعي الى شكل البروتين الممسوخ (تغير الحالة الطبيعية) وبين المرحلتين.

تقدير البروتين Protein determination

هناك عدة طرائق يمكن من خلالها تقدير البروتينات وهي :

1- طريقة كلدال Kjeldahl method (قياس النيتروجين الكلي في العينة)

تحتاج هذه الطريقة الى كميات عالية عكس الطرائق التي تستخدم فيها الطرائق الطيفية، ويتم في هذه الطريقة هضم المادة البروتينية مع حامض الكبريتيك المركز بوجود أحد العناصر المعدنية (السلينيوم او النحاس او الزئبق) كعامل مساعد، فتتحول المواد النيتروجينية العضوية الى كبريتات الأمونيوم الحامضية **كما في المعادلة الأتية:**

$$\text{Protein} \xrightarrow[(Cu,\ Se,\ Hg)]{\text{Conc. } H_2SO_4} CO_2 + H_2O + NH_4HSO_4$$

تعامل NH_4HSO_4 مع هيدروكسيد الصوديوم فيتولد عن ذلك الأمونيا التي تعامل مع محلول حامضي مثل HCl ذي تركيز معلوم.

$$NH_4HSO_4 + 2\,NaOH \longrightarrow NH_3\uparrow + 2Na^+ + SO_4^{2-} + H_2O$$

ومن هذه المعلومات يمكن معرفة وزن النيتروجين في العينة. ولما كانت نسبة النيتروجين في أية مادة بروتينية تعادل 16% لذا يمكن عندئذ استخراج وزن النيتروجين من حاصل ضرب العامل 6.25 (أي 16/100) بوزن النيتروجين.

2- **امتصاص البروتين للاشعة فوق البنفسجية** (UV light) عند الطول الموجي 280 نانوميتر.

بما أن وحدات التربتوفان التي لها معامل الحيود (معامل الامتصاص المولاري) Extination coefficient(ε) أعلى من بقية الأحماض الأمينية الحلقية لذا فإن معظم امتصاص البروتين للأشعة فوق البنفسجية يعزى الى وحدات التربتوفان. وبهذه الطريقة يمكن قياس كمية البروتين من قياس كمية الأشعة فوق البنفسجية عند الطول الموجي 280 نانوميتر بوساطة المطياف الضوئي Spectrophotometer. إن هذه الطريقة سريعة وبالإمكان استرجاع عينة البروتين بعد التقدير. هناك مركبات أخرى مثل الأحماض النووية تظهر الامتصاصية عند الطول الموجي 260 نانوميتر وهي بهذا تظهر الامتصاصية عند 280 نانوميتر. لذا فإن مقدار الامتصاصية Absorbance لعينة بروتين ما، تحدد عند 280 وكذلك 260 ثم تحسب النسبة بينهما:

$$\frac{\text{الامتصاصية عند الطول الموجي 280}}{\text{الامتصاصية عند الطول الموجي 260}}$$

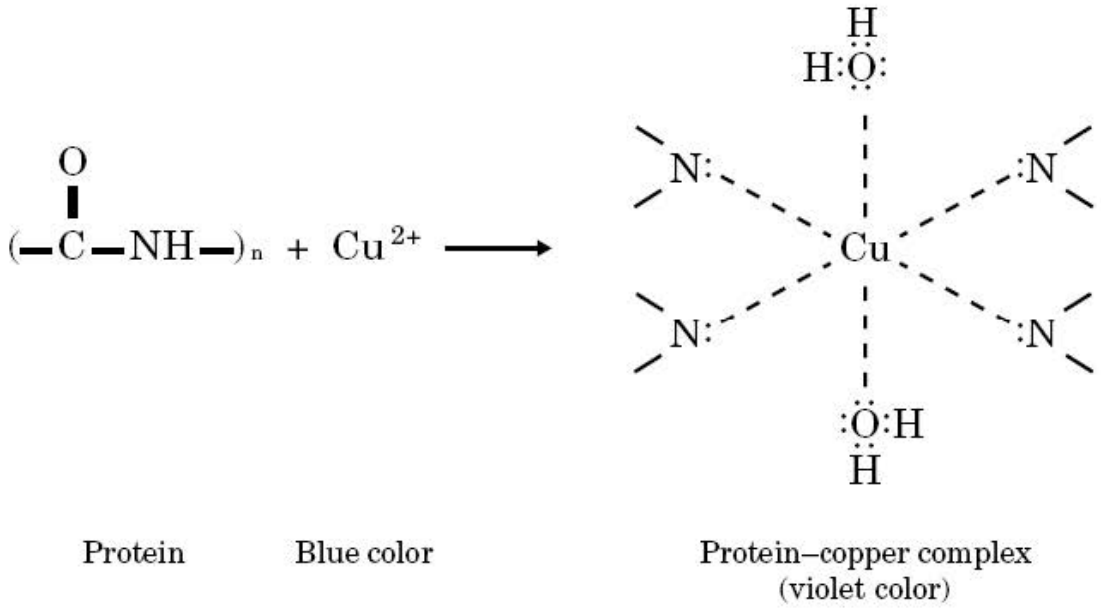
واعتماداً على مقدار هذه النسبة يستخرج عامل التصحيح Correction factor مرجعياً. ثم يحسب تركيز البروتين كما يأتي:

تركيز البروتين (ملغم/مل)= عامل التصحيح × الامتصاصية عند 280 نانوميتر

اذ قيمة عامل التصحيح للبروتين النقي تكون أكثر من 1.7 وللأحماض النووية أقل من 0.5 .

3- طريقة بايوريت Biuret method

ان البروتينات التي تحوي على آصرة ببتيدية واحدة او أكثر تعطي لون بنفسجي عند معاملته مع محلـــول يحوي كبريتات النحاس في وسط قاعدي (مثل هيدروكسيد الصوديوم NaOH) واللون الذي يقاس عند الطول الموجي 570 نانوميتر ناتج من تكوين معقد بين أيون النحاسيك Cu^{++} مع أربعة ذرات نيتروجين، كل أثنين من آصرتين ببتيدية بين السلاسل الببتيدية **كما في المعادلة الآتية (الشكل 24-6):**



الشكل (24-6): يوضح تكون معقـد البـروتين- النحـــاس Protein-copper complex ذي اللـون البنفسجي من تفاعل البروتين مع محلول بايوريت.

هناك بعض المركبات التي يمكن أن تتداخل مع تفاعل بايوريت مثل الأمونيا واليوريـــا اذ عنـــد تفاعلهـــا تعطي لون أزرق مع أيون النحاسيك Cu^{++} **كما في المعادلة الآتية:**

$$Cu^{++} + 4NH_3 \longrightarrow Cu(NH_4)_4^{++}$$

تستخدم طريقة بايوريت لتقدير محتوى البروتين عند تراكيز من 1 الى 20 ملغم، لذلك تعد الطريقة ليست لها حساسية عالية لتقدير تراكيز قليلة.

4- طريقة لاوري المحورة Modified Lowery method

وتسمى هذه الطريقة أيضاً بطريقة فولن- كيوكالتو Folin – Ciocelteu وهي طريقة لونية محورة عن طريقة بايوريت في تقدير البروتين، اذ ينتج عنها تكوين لون أزرق يمتص عند الطول الموجي 750 نانوميتر وهذا اللون ناتج من مصدرين:

أ- تفاعل بايوريت مع البروتين وتكوين مركب النحاسيك كما في الطريقة السابقة.

ب- اختزال محلول فوسفومولبيديك تنكستيك من قبل وحدات التايروسين الموجود في البروتين كما في المعادلة أدناه:

Protein + Phosphomolibdo tungistic ⟶ blue color complex

بروتين معقد ذو لون أزرق يقاس

يحتوي على التايروسين عند الطول الموجي750 نانوميتر

ان هذا اللون الناتج عن التايروسين الموجود في البروتين والذي يقلل من استخدام هذه الطريقة لأن البروتينات تحتوي على كميات مختلفة من التايروسين ولا يمكن استخدامها لتقدير البروتينات عند وجود مركبات فينولية أخرى في النموذج مع كون هذه الطريقة تعطي حساسية عالية لتقدير كميات ضئيلة من البروتين التي تتراوح بين 25 – 500 مايكروغرام.

هناك طرائق حديثة أخرى لتقدير كميات ضئيلة من البروتينات ومعظمها تعتمد على تكوين معقدات ملونة مع كواشف مختلفة عند طول موجي معين تستخدم في البحوث المتقدمة.

الفصل السابع

الدهون
Lipids

الدهون

تعريف الدهون

الدهون من مركبات الكيمياء الحياتية التي تمتاز بعدم ذوبانها في الماء أو المذيبات القطبية Polar solvents وتذوب في المذيبات اللاقطبية Non-polar العضوية مثل الأيثر والبنزين والكلوروفورم والأسيتون. وتتكون من عناصر الكاربون والهيدروجين والأوكسجين وتحتوي بعضها على الفسفور والنيتروجين.

وظائف الدهون

1- تخزن الدهون في الأنسجة كخزين للطاقة إذ يتم استخدامها بعد نفاذ الكاربوهيدرات المخزونة على شكل كلايكوجين في الجسم. وتعطي الدهون طاقة عالية بعد أكسدتها داخل الجسم.

2- تعد الدهون أحدى المكونات الواقية للجدران الخلوية في العديد من البكتريا وأوراق النباتات والهيكل الخارجي للحشرات.

3- الدهون مكونات أساسية تركيبية لأغشية الخلية كالنواة والمايكروسوم والمايتوكوندريا.

4- تتحد الدهون مع البروتينات لتكوين البروتينات الدهنية Lipoproteins التي تشترك أصنافها في نقل الدهون في الدم.

5- تعد بعض أنواع الدهون منشطات لبعض الإنزيمات لكي تبدي نشاطها التام فمثلاً إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase ومونو أوكسيجنيز Monooxygenase وغيرها تحتاج إلى فوسفوتايديل كولين Phosphatidylcholine (أحد الدهون الفوسفورية) لتنشيطها.

6- تعمل الدهون بوصفها عازلاً حرارياً في الحيوان والإنسان من خلال تكوين طبقة عازلة تحت الجلد فتحافظ على درجة حرارة الجسم من التغيير السريع.

7- تدخل الدهون في تركيب الأنسجة العصبية بنسبة عالية وتعمل الدهون بوصفها عازلاً كهربائياً يسمح لنقل الإيعاز العصبي عبر الأعصاب.

8- تدخل الدهون بوصفها مركبات أولية Precursors لبعض الفيتامينات والهورمونات وأحماض الصفراء.

9- تحيط أعضاء الجسم الداخلي مثل الكليتين والقلب طبقة دهنية تعد وسادة تقي هذه الأعضاء من الصدمات الخارجية.

10- تزود الجسم بالأحماض الدهنية الأساسية Essential fatty acids إذ لهذه الأحماض أهمية كبيرة لحيوية الجسم مثل حامض اللينوليك الذي عند توفره يمكن منه بناء حامض الأراكيدونك الذي يطيل من فترة تخثر الدم ويزيد من تحلل الفايبرين Fibrin وبهذا يسبب في تقليل فرص الإصابة بالجلطات Thrombus فتقل فرص الإصابة بأمراض تصلب الشرايين.

11- تواجد الدهون في الغذاء يزيد من استساغته وكذلك يعطي الشعور بالشبع وذلك بسبب بطء الدهون في الهضم والامتصاص من خلال الجهاز الهضمي.

12- يعد فوسفاتيديل إينوسيتول ثلاثي الفوسفات المفتاح لتوليد إينوسيتول ثلاثي الفوسفات وثنائي أسيل الكلسيرول وهما رسولان ثانيان Second messengers أسوة بالرسل الثانية الأخرى مثل AMP الحلقي و GMP الحلقي والكالسيوم.

13- هناك أحماض دهنية غير مشبعة لها أهمية كبيرة على سبيل المثال الحامض الدهني أوميكا Omega fatty acid الذي يعمل على زيادة HDL (الكوليستيرول المفيد) وعندها يقلل من الإصابة بأمراض القلب.

تصنيف الدهون Classification of lipids

تصنف الدهون بشكل عام الى :

I- الدهون البسيطة Simple lipids

II- الدهون المركبة (المقترنة) Conjugated lipids

III- الدهون المشتقة Derived lipids

I- الدهون البسيطة وتشمل:

أ- الدهون المتعادلة Neutral lipids

ب- الشمعيات Waxes

II- الدهون المركبة (المقترنة) وتشمل:

أ- الدهون المفسفرة Phospholipids

1- حامض الفوسفاتيديك Phosphatidic acid.

2- اللسيثينات Lecithins أو تطلق عليها فوسفوتايديل كولين Phosphatidyl choline .

3- السيفالينات Cephalins (تابع الى مركبات فوسفاتيديل إيثانول أمين Phosphatidyl ethanolamine وفوسفاتيديل سيرين Phosphatidyl serine)

4- فوسفاتيديل إنوسيتول Phosphatidyl inositol.

5- الدهون الاسفنجية (السفنكوليبدات) Sphingolipids (مثل السفنكومايلين Sphingomyelin).

6- بلازمالوجين Plasmalogen.

7- كارديولبينات Cardiolipinins.

8- الفوسفاتيديل كلسيرول Phosphatidyl glycerol.

ب- الدهون السكرية Glycolipids

1- السيروبروسايد Cerebrosides.

2- الكانكليوسايد Gangliosides.

جـ- الدهون الكبريتية Sulfolipids.

د- البروتينات الدهنية Lipoproteins .

تصنف البروتينات الدهنية أستناداً إلى الكثافة إلى:

1- الكيلومايكرونات Chylomicrones.

2- البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً Very low density lipoproteins VLDL

3- البروتينات الدهنية متوسطة الكثافة Intermediate density lipoproteins (IDL)

4- البروتينات الدهنية واطئة الكثافة Low density lipoproteins (LDL)

5- البروتينات الدهنية عالية الكثافة High density lipoproteins (HDL)

III- الدهون المشتقة Derived lipids

1- أحماض دهنية (مشبعة وغير مشبعة).

2- ستيرويدات Steroid.

3- سيترولات Sterols.

4- ألديهايدات دهنية Fatty aldehyde.

5- أجسام كيتون Keton bodies.

6- التربينات Terpens.

وفي ما يأتي شرح مبسط عن كل صنف من أصناف الدهون:

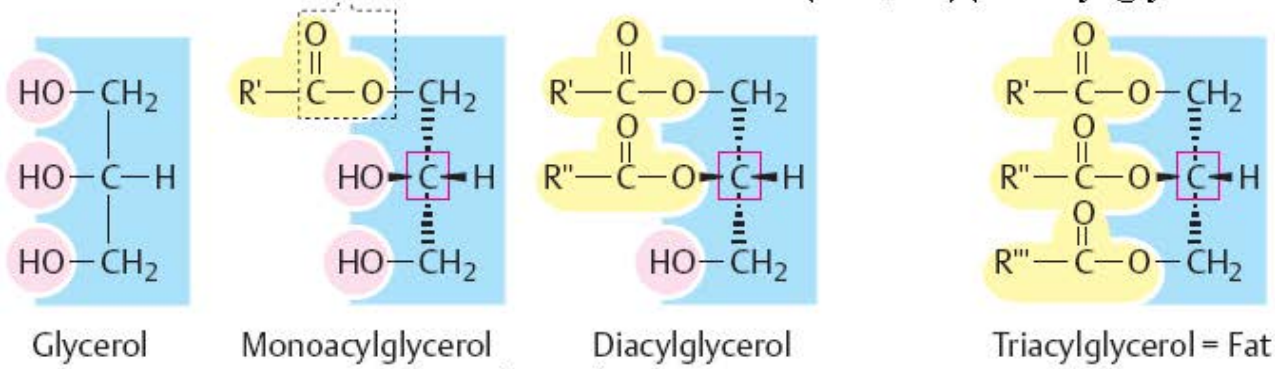
I- الدهون البسيطة

وهي إسترات Esters لأحماض دهنية مع الكحول التي بدورها تنقسم إلى:

أ- الدهون المتعادلة Neutral lipids

ب- الشمعيات Waxes.

أ- الدهون المتعادلة : وتتكون من إسترات للأحماض الدهنية مع كحول ثلاثي هو الكلسيرول Glycerol اذ ينتج ما يسمى بالكلسيريدات Glycerides. وتنقسم هذه الكلسيريدات استناداً الى عدد الأحماض الدهنية المتصلة بالكلسيرول إلى كلسيريدات أحادية Monoglycerides (او تسمى **كلسيرول أحادية الأسيل Monoacyl glycerol**) وكلسيريدات ثنائية Diglycerides (او تسمى **كلسيرول ثنائية الأسيل Diacyl glycerol**) وكلسيريدات ثلاثية Triglycerides (او تسمى **كلسيرول ثلاثية الأسيل Triacyl glycerol**) (**الشكل1-7**).



الشكل(1-7): الكلسيرول Glycerol وكلسيرول أحادية الأسيل Monoacyl glycerol وكلسيرول ثنائية الأسيل Diacyl glycerol وكلسيرول ثلاثية الأسيل Triacyl glycerol (الشحوم Fat).

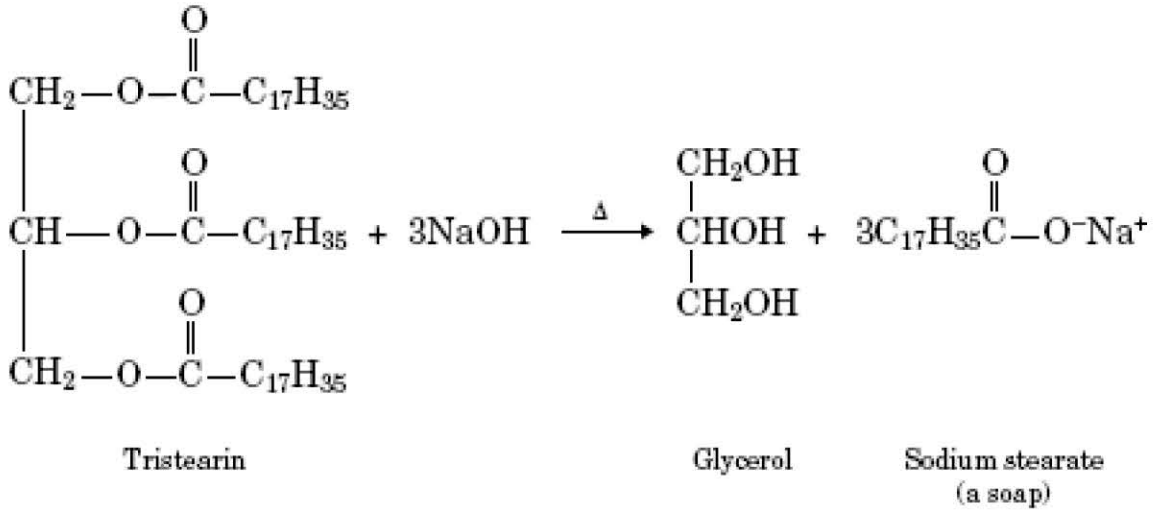
وقد تكون هذه الكلسيريدات متجانسة إذا ارتبطت ثلاث جزئيات من نفس الحامض الدهني بالكلسيرول اذ يطلق عليها بالكلسيريدات البسيطة Simple glycerides ومثال عليها عندما ترتبط ثلاث جزئيات من

حامض الستياريك Stearic acid بالكلسيرول فينتج مايسمى ثلاثي الستيارين Tristearin، أما إذا ارتبط الكلسيرول بأكثر من نوع واحد من الأحماض الدهنية فيسمى بالكلسيريدات المختلفة Mixed glycerides ومثال على ذلك عندما ترتبط جزيئة من حامض البالمتيك Palmitic acid وجزيئتان من حامض الستياريك لتكوين كلسيريد ثلاثي الذي يسمى بالميتدوثنائي ستيارين Palmitodistearin او يسمى بيتا- بالمتيك ألفا- ألفا ثنائي الستياريك β- Palmityl α- α - distearin والكلسيريدات الثلاثية الموجودة في الطبيعة هي من النوع المختلط ولا تحتوي على نوع واحد ولكن من أنواع مختلفة. والكلسيريدات الثلاثية منتشرة في دهن جسم الإنسان ولاسيما الأنسجة الدهنية Adipose tissues وتحت الجلد Subcutaneous وحول الأعضاء مثل القلب والكليتين.

إن جزئية الكلسيريدات الثلاثية ليس لها شحنة كهربائية ولذا سميت بالدهون المتعادلة والتي تكون أما مادة صلبة أو سائلة في درجة حرارة الغرفة، وأن صلابة وسيولة الدهون تتوقف على طبيعة الأحماض الدهنية المكونة للدهن.

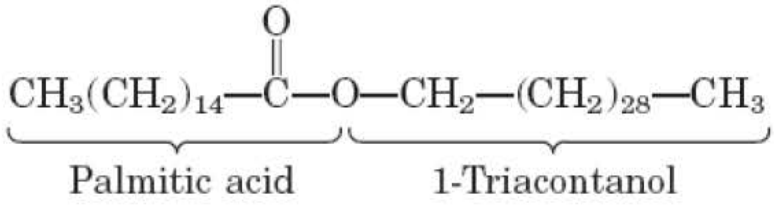
إن معظم الزيوت النباتية تحوي أحماضاً دهنية غير مشبعة مثل حامض الأوليك Oleic acid وبهذا تكون هذه الزيوت سائلة في درجة حرارة الغرفة (25 درجة مئوية) أما الكلسيريدات الثلاثية التي تحتوي على أحماض دهنية مشبعة مثل حامض البالمتيك فتكون صلبة أو شبه صلبة في درجة حرارة الغرفة.

تتحلل الكلسيريدات الثلاثية إنزيمياً بوساطة إنزيم اللايبيز Lipase وينجم عنها مزيج من ثلاث جزئيات أحماض دهنية وكلسيرول. وكذلك تتحلل قاعدياً فينجم عنها صوابين الحامض الدهني وكلسيرول وتدعى العملية بالصوبنة Saponification **كما يلاحظ في التفاعل أدناه :**



ب ــ الشموع Waxes

الشموع عبارة عن أسترات أحماض دهنية مع كحولات ذات أوزان جزئية عالية وهي مكونات الطبقة المغلفة لجسم الحيوانات كالجلد والفرو والريش وتغطي أوراق النباتات الشمعية والثمار وكذلك شمع النحل الذي يتكون من إسترات حامض البالمتيك مع كحول طويل السلسلة الهيدروكاربونية على سبيل المثال تركيب ثلاثي أكونتانول بالماتيت Triacontanoyl palmitate (وهو المكون الرئيس لشمع النحل) **(الشكل 2-7)**.



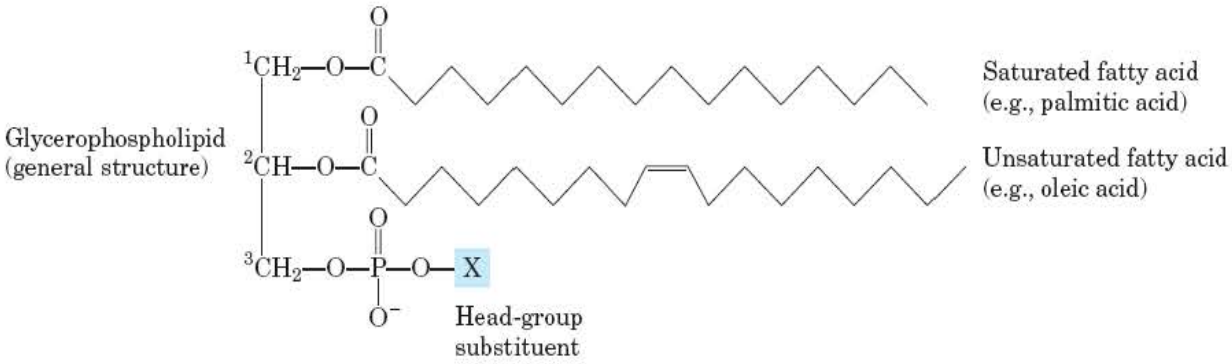
الشكل(2-7): شمع إستر بالماتيك.

II ــ الدهون المعقدة (المقترنة) Complex (Conjugated) lipids

وتتكون هذه الدهون من إسترات أحماض دهنية مع كحولات ومواد أخرى غير دهنية وتشمل:

أ- الدهون المفسفرة Phospholipids

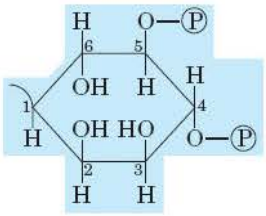
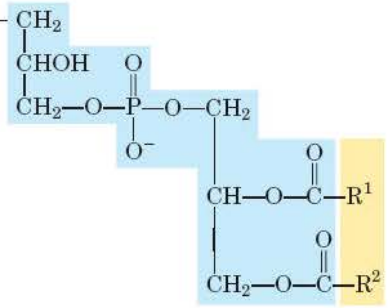
تتكون من إسترات يرتبط فيها حامض الفوسفوريك محل جزيئة من الأحماض الدهنية ثم ارتباط قاعدة نيتروجينية غالباً والتي تدخل في تراكيب الأغشية وتركيب البروتين الدهني **(الشكل 3-7)**.



الشكل(3-7): الشكل العام للدهون المفسفرة.

ان **الشكل (3-7)** يعد شكلاً عاماً يمكن ان يبنى من خلاله أنواع الدهون المفسفرة وكما يلاحظ في الجدول أدناه :

جدول (1-7): أنواع الدهون المفسفرة المشتقة من كلسيرول فوسفوليبيد.

Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X	Net charge (at pH 7)
Phosphatidic acid	—	— H	−1
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	— CH_2—CH_2—$\overset{+}{N}H_3$	0
Phosphatidylcholine	Choline	— CH_2—CH_2—$\overset{+}{N}(CH_3)_3$	0
Phosphatidylserine	Serine	— CH_2—CH(—$\overset{+}{N}H_3$)—COO^-	−1
Phosphatidylglycerol	Glycerol	— CH_2—CH(—OH)—CH_2—OH	−1
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	*myo*-Inositol 4,5-bisphosphate		−4
Cardiolipin	Phosphatidyl-glycerol		−2

وفي ما يأتي وصف لبعض الدهون المفسفرة :

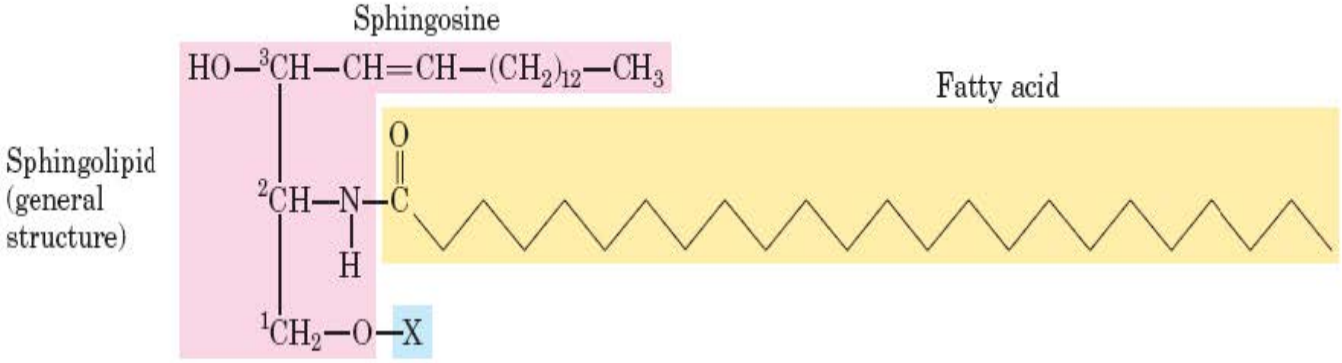
1- **حامض الفوسفاتيديك Phosphatidic acid** : يتكون هذا الحامض من كلسيرول وحامض فوسفوريك وجزيئتين من الاحماض الدهنية وعادة ما يكون احدهما مشبعاً والآخر غير مشبع.

2- **الليسيثينات Lecithins** : أو يطلق عليها فوسفاتيديل كولين Phosphatidyl choline وهو من أكثر الدهون المفسفرة توفراً في أنسجة الحيوان ويتكون من كلسيرول وحامض الفوسفوريك وأحماض دهنية وقاعدة نيتروجينية هي الكولين Choline ولهذا النوع من الدهون المفسفرة دور مهم في أيض الدهون في الكبد ودوره في تركيب الجسم وهو أحد مركبات الجهاز العصبي ويوجد في صفار البيض بنسبة عالية.

3- السيفالينات Cephalins : وهي مجموعة مركبات تابعة إلى مركبات فوسفاتيديل إيثانول أمين Phosphatidyl ethanolamine وفوسفاتيديل سيرين Phosphatidyl serine وتختلف عن اللسيثينات في عدم قابليتها للذوبان في الكحول إلا أنها تذوب في الأيثر والكلوروفورم. تتكون هذه المركبات من كلسيرول وحامض الفوسفوريك وأحماض دهنية وإيثانول أمين أو سيرين وهي مركبات موجودة في الدماغ أو الجهاز العصبي والكبد.

4- فوسفاتيديل إنوسيتول Phosphatidyl inositol : توجد هذه الأنواع من الدهون في معظم الأنسجة الحيوانية ويكون أكثر توفراً في الأنسجة الدماغية والعصبية. إن التحلل الإنزيمي أو الحامضي لهذا الدهن ينتج عنه كلسيرول وحامض الفوسفوريك وأحماضاً دهنية والكحول الحلقي إينوسيتول.

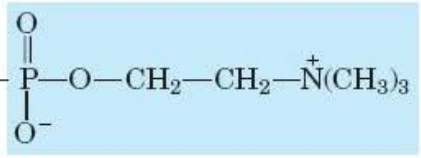
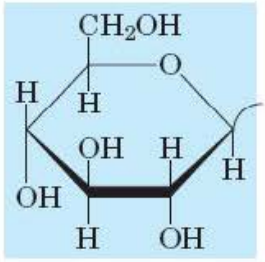
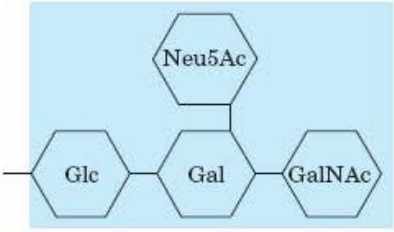
5- الدهون الأسفنجية (السفنكولبيدات) Sphingolipids : ومن الأمثلة على هذه المركبات هي السفنكومايلين Sphingomyelin اذ تتكون من قاعدة نيتروجينية هي السفينكوسين Sphingosine (وهي عبارة عن كحول أميني ذي سلسلة هيدروكاربونية غير مشبعة وحامض دهني واحد فضلاً عن حامض الفوسفوريك) والأحماض الدهنية المشبعة التي يمكن أن ترتبط هي حامض البالمتيك أو الستياريك **(الشكل 4-7)** أما الأحماض الدهنية غير المشبعة فيمكن أن ترتبط أيضاً بحامض الأوليك.



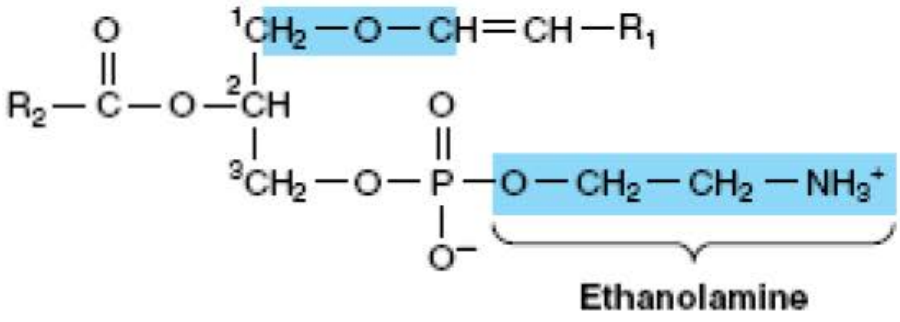
الشكل(4-7): الشكل العام للدهون الأسفنجية.

إذ أن الرمز X في الشكل(4-7) يمكن التعويض عنه بعدة مركبات لاشتقاق مركبات أخرى وكما في **الجدول (2-7)**.

جدول(2-7): المركبات المشتقة من التركيب العام للدهون المفسرة الشكل(4-7).

Name of sphingolipid	Name of X	Formula of X
Ceramide	—	—H
Sphingomyelin	Phosphocholine	
Neutral glycolipids Glucosylcerebroside	Glucose	
Lactosylceramide (a globoside)	Di-, tri-, or tetrasaccharide	
Ganglioside GM2	Complex oligosaccharide	

6- **بلازمالوجين Plasmalogen** : يتكون هذا المركب من كلسيرول وحامض الفوسفوريك ويستبدل الحامض الدهني في الموقع رقم -1 بمجموعة إيثر غير مشبع طويل السلسلة فضلاً عن القاعدة النتروجينية الكولين أو الإيثانول أمين(**الشكل 5-7**). ويوجد هذا النوع من الدهون المفسفرة في المخ والعضلات والقلب.



الشكل(5-7): البلازمالوجين.

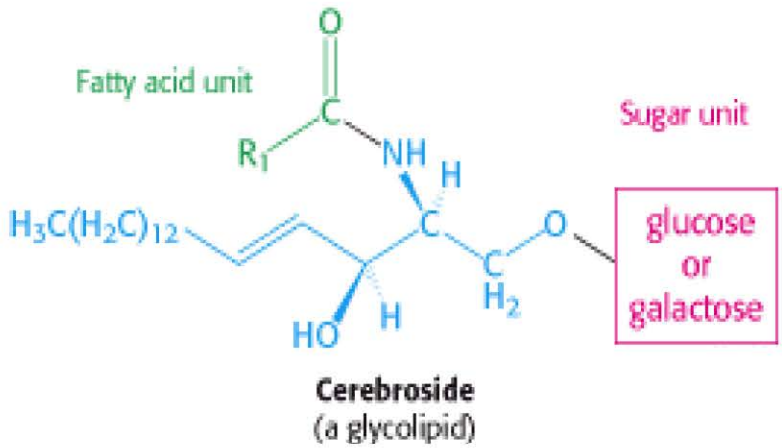
7- كارديولبينات Cardiolipinins (كلسيرول ثنائي فوسفاتيديل Diphosphatidy glycerol) وهو من الدهون المفسفرة ناتج من جزيئتين من الكلسيرول فوسفوليبيد **(الجدول 1-7)**، وعرفت بالدهون القلبية Cardiolipins لكونها عزلت من عضلة القلب أولاً.

8- ومن الأصناف الثانوية Subgroups الأخرى للدهون المفسفرة هي الفوسفاتيديل كلسيرول Phosphatidylglycerol **(الجدول 1-7)** والذي يعد من الفوسفوكلسيريدات المهمة بايولوجياً ويتكون من جزيئة واحدة من حامض الفوسفاتيديك وجزيئة من الكلسيرول ويتواجد في المملكة النباتية.

ب- الدهون السكرية Glycolipids

وهي مركبات تحتوي على كاربوهيدرات وأحماض دهنية ولا تحتوي على حامض الفوسفوريك **ومن الأمثلة عليها:**

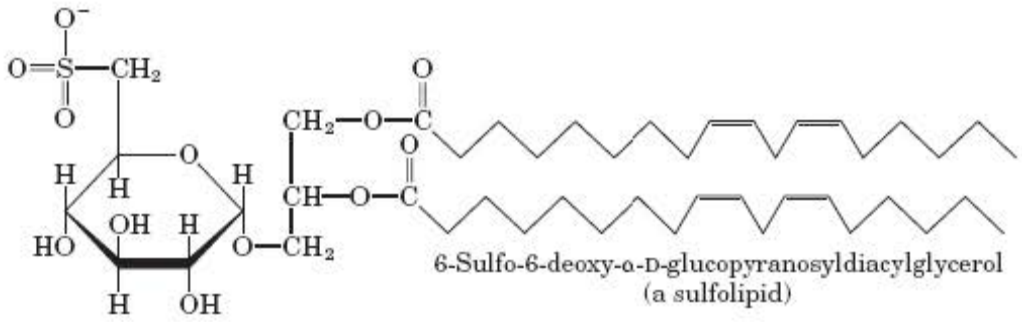
1- السيروبروسايد Cerebrosides : وهي دهون تحتوي على كاربوهيدرات عادة تكون الكالاكتوز أو الكلوكوز وأحماض دهنية ذات وزن جزيئي عالي وسفنكوسين ومعظم الأحماض الدهنية المكونة لها هي حامض اللكنوسيرك Lignoceric acid أو حامض البهينيك Behenic acid او حامض البالمتيك **(الشكل 6-7)** وتوجد هذه المركبات في الجهاز العصبي في الدماغ والكبد والكليتين والطحال.



الشكل(6-7): السيروبروسايد.

2- الكانكليوسايد Gangliosides : وهي دهون تحوي كاربوهيدرات (الكالاكتوز عادةً) وحامض دهني طويل السلسلة وحامض النيورامنيك Neuraminic acid والسفنكوسين وتكون مصاحبة للسيروبروسايد **(الجدول 2-7)** إذ توجد في الأنسجة العصبية وكريات الدم الحمر. ويعتقد أنها تشارك في نقل النبضات العصبية عبر التشابك العصبي.

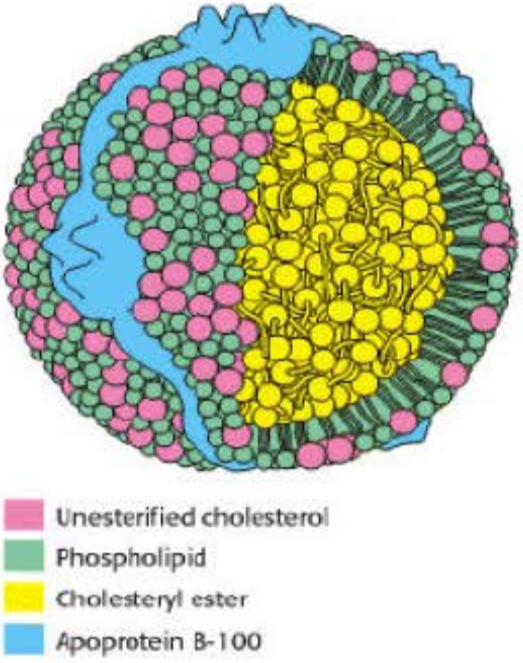
جـ- الدهون الكبريتية Sulfolipids : وهي مركبات شبيه بالسيروبروسايد ماعدا وجود حامض الكبريتيك وتحتوي أيضاً على السفنكوسين والكالاكتوز وحامض السيروبرونيك Cerebronic acid **(الشكل 7-7).**



الشكل(7-7): الدهون الكبريتية Sulfolipid.

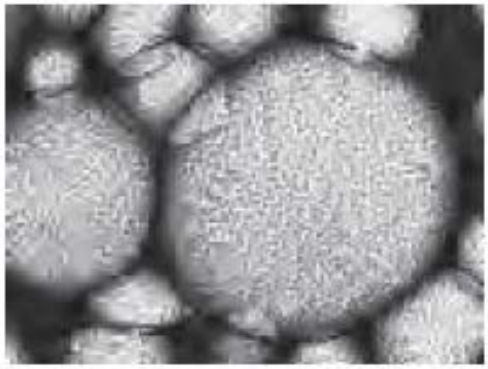
د- البروتينات الدهنية Lipoproteins

يتم نقل الدهون في الدم على شكل معقدات بارتباطها مع بروتينات ناقلة وتدعى هذه المعقدات بالبروتينات الدهنية والتي تكون على شكل مذيلات كاذبة Pseudo micelles (راجع الفصل الثالث)، وتكون المجاميع المستقطبة لهذه البروتينات هي الدهون المفسفرة والكوليستيرول الحر، وتترتب هذه المجاميع بشكل يسمح للجزء المستقطب (Polar) بالتواجد على السطح، في حين تحتوي هذه البروتينات الدهنية في داخلها على ثلاثي الكلسيرايد وإسترات الكوليستيرول غير القابلة للذوبان في الماء(**الشكل 9-7**) كما وتحتوي البروتينات الدهنية على جزء بروتيني يدعى الأبوبروتين (البروتين المنزوع) Apoprotein.



الشكل(9-7): البروتين الدهني واطئ الكثافة(LDL).

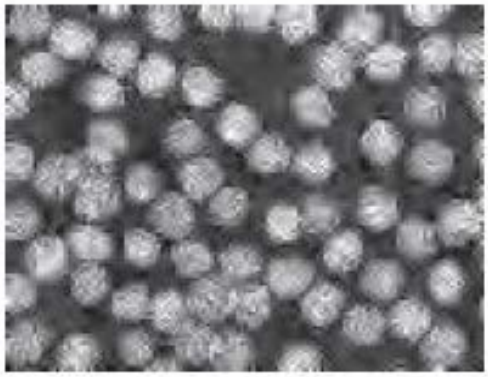
تم تصنيف البروتينات الدهنية إلى أصناف مختلفة باستخدام تقنيات مختلفة كاستخدام تقنية الهجرة الكهربائية Electrophoresis أو استخدام جهاز الطرد المركزي فائق السرعة Ultracentrifuge لتصنيفها استناداً الى كثافتها ومحتواها من البروتينات والدهون(**الشكل 10-7**) وهذه **الأصناف هي** :



Chylomicrons (×60,000)



VLDL (×180,000)



LDL (×180,000)



HDL (×180,000)

الشكل(10-7): أشكال البروتينات الدهنية تحت المجهر الالكتروني.

1- **الكيلوميكرونات Chylomicrones**: وهي اكبر الجزيئات (قطرها يتراوح بين 180-500 نانوميتر) الحاوية على ثلاثي الكليسيرايد (80-99%) والتي مصدرها خارج الجسم Exogenous بعد عملية الهضم وتمتلك أقل كثافة (أقل من 0.94 غم/سم^3) وبذلك فهي تحتوي على نسبة قليلة جداً من البروتين. تعمل على نقل الكلسيريدات الثلاثية والكوليستيرول من الأمعاء إلى الأنسجة.

2- **البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً Very low density lipoproteins (VLDL)**: وهي جزيئات متوسطة الحجم وتحتوي على كلسيريدات ثلاثية بشكل أساسي إذ تنقل كميات كبيرة من الكلسيريدات الثلاثية نحو 60-80% ومصدرها داخلي Endogenous وتتكون في الكبد من الدهون الداخلية وتنقل الدهون إلى الخلايا والأنسجة الدهنية والتي يمكن حساب كميتها في المصل من خلال استخدام المعادلة الآتية:

$$\text{VLDL-Cholesterol} = \frac{\text{Triglyceride}}{5} \quad \text{mg / dl}$$

استخدم الرقم خمسة لكون تركيز VLDL في المصل هو خمس تركيز الكلسيريدات الثلاثية.

3- البروتينات الدهنية متوسطة الكثافة Intermediate density lipoproteins (IDL): تتكون هذه المركبات أثناء تحول جزيئات البروتين الدهني واطئ الكثافة جداً (VLDL) إلى البروتين الدهني واطئة الكثافة (LDL) وتحتوي على نحو 30% كوليستيرول، اذ تختفي بسرعة من جهاز الدوران في الأشخاص الطبيعيين ولهذا فان هناك كميات قليلة جداً في أجسامهم.

4- البروتينات الدهنية واطئة الكثافة Low density lipoproteins :(LDL) :هي بروتينات غنية بالكوليستيرول اذ تحتوي تقريباً 45-50% منه وبهذا فإنها تكوّن تقريباً ثلثي الكوليستيرول الموجود في الدم، وتنتج من البروتينات الدهنية متوسطة الكثافة وذلك بإزالة المزيد من ثلاثي الكلسيريدات والأيبوبروتين. وتتكون في الكبد وتنقل الكوليستيرول من الكبد إلى الخلايا والأنسجة ولهذا فان لها دوراً في تكوين وتطور أمراض تصلب الشرايين Atherosclerosis أي إنها تزيد من فرص الإصابة فيه. ويمكن حساب قيمة LDL في المصل من خلال استخدام **المعادلة الآتية:**

LDL-Cholesterol = Total Cholesterol – (HDL-Cholesterol + VLDL- Cholesterol)

اذ قيمة الكوليستيرول الكلي في المصل هو حاصل جمع:

Total Cholesterol = LDL-Cholesterol + HDL-Cholesterol + VLDL-Cholesterol

ان الدهون البروتينية IDL ، VLDL، LDL جميعها تشارك في عملية نقل الكلسيريدات الثلاثية والكوليستيرول المتكونة داخل الجسم في الكبد الى الأنسجة المختلفة.

5- البروتينات الدهنية عالية الكثافة High density lipoproteins (HDL) :هي أصغر جزيئات البروتينات الدهنية والأكثر كثافة باحتوائها على نسبة عالية من البروتين وتحتوي على كميات متكافئة من الدهون المفسفرة والكوليستيرول ولكن محتواها من ثلاثي الكلسيريدات قليل جداً. وتتكون في الكبد وتنقل الكوليسيترول والدهون من الخلايا والأنسجة إلى الكبد اذ يتم تقويضها وبالتالي فهي من البروتينات الدهنية المفيدة من ناحية تقليل فرص الإصابة بأمراض تصلب الشرايين.

هناك علاقة طردية بين تركيز LDL بالدم وأمراض القلب وعلاقة عكسية بين تركيز HDL وأمراض القلب. وان النسبة بين LDL الى HDL تسمى بعامل الخطورة Atherogenic index:

$$\text{Atherogenic index} = \frac{\text{LDL}}{\text{HDL}}$$

إن هذه النسبة تعطي مؤشراً لحدوث أو عدم حدوث الأمراض القلبية. فإذا زادت النسبة عن 5 فهذا مؤشر لحدوث المرض (أي زيادة LDL) والحالة غير طبيعية أما إذا قلت النسبة عن 3 (أي زيادة HDL) فمعنى ذلك مؤشر على عدم حدوث المرض وتعّد الحالة طبيعية.

III- الدهون المشتقة Derives lipids

الدهون المشتقة عبارة عن مركبات مشتقة من المجاميع السابقة الذكر بعملية التحلل المائي Hydrolysis وتشمل أحماضاً دهنية مشبعة وغير مشبعة وكوليستيرول وستيرويدات Steroids والكحولات فضلاً عن الكلسيرول والستيرولات Sterols، وكذلك ألديهايدات دهنية Fatty aldehydes وأجسام كيتونية Ketone bodies والكاروتينويدات Carotenoids.

1- الأحماض الدهنية Fatty acids

الأحماض الدهنية مركبات عضوية مكونة من سلسلة هيدروكاربونية مختلفة الطول تنتهي بمجموعة كاربوكسيلية (-COOH) وعادة تتكون من عدد زوجي من ذرات الكاربون تتراوح بين 12-30 ذرة كاربون والتي تكون صلبة في درجة حرارة الغرفة وذات ملمس دهني وغير ذائبة في الماء. **توجد الأحماض الدهنية في جميع الكائنات الحية وبأشكال مختلفة وهي:**

أ- **مشبعة** Saturated مثل حامض البالمتيك $CH_3(CH_2)_{14}COOH$.

ب- **غير مشبعة** Unsaturated مثل حامض الأوليك $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$.

جـ- **الأحماض الدهنية الهيدروكسيلية** مثل حامض السيربرونيك Cerebronic acid .

د- **متشعبة (متفرعة)** Branched مثل حامض ايزوڤاليريك Isovaleric acid .

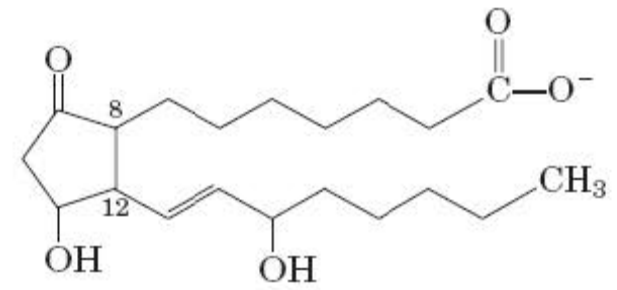
هـ- **حلقية** Cyclic مثل حامض كولموجيرك Chaulmogric acid .

إن الأحماض الدهنية غير المشبعة يمكن تقسيمها إلى ثلاث أقسام اعتماداً على عدد الأواصر المزدوجة وهي:

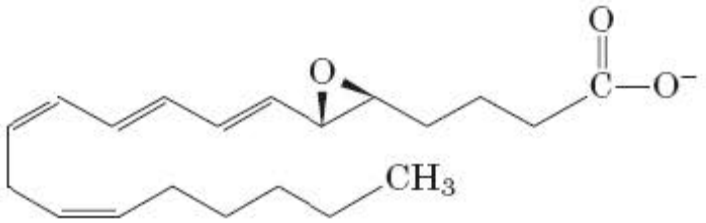
1- **أحادية الآصرة المزدوجة** Monounsaturated (تسمى أيضاً مونوإينويك Monoenoic).

2- **متعددة الآصرة المزدوجة** Polyunsaturated التي تحتوي على أثنين أو أكثر من الأواصر المزدوجة (تسمى أيضاً بولينويك Polyenoic).

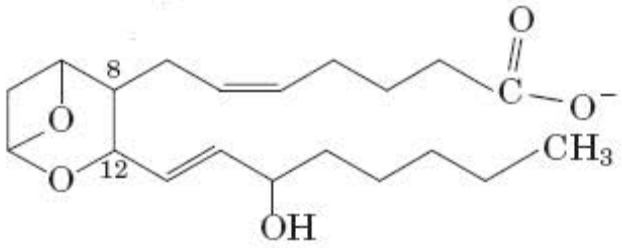
3- **أيكوسانويد**(المركبات الصندوقية) Eicosanoids هذه المركبات تشتق من eicosa المحتوية على 20 ذرة كاربون على سبيل المثال بروستانويد Prostanoids التي تشتق منها البروستاكلاندينات Praostanaglandins (PGs) (مثل Praostanaglandin E_1) وليوكوترينات (مثل Leukotriene A_4) وثرومبوكسانيسات Thromboxane (TXs) (Thromboxane A_4) **(الشكل 11-7)**.



Prostaglandin E_1
(PGE_1)



Leukotriene A_4

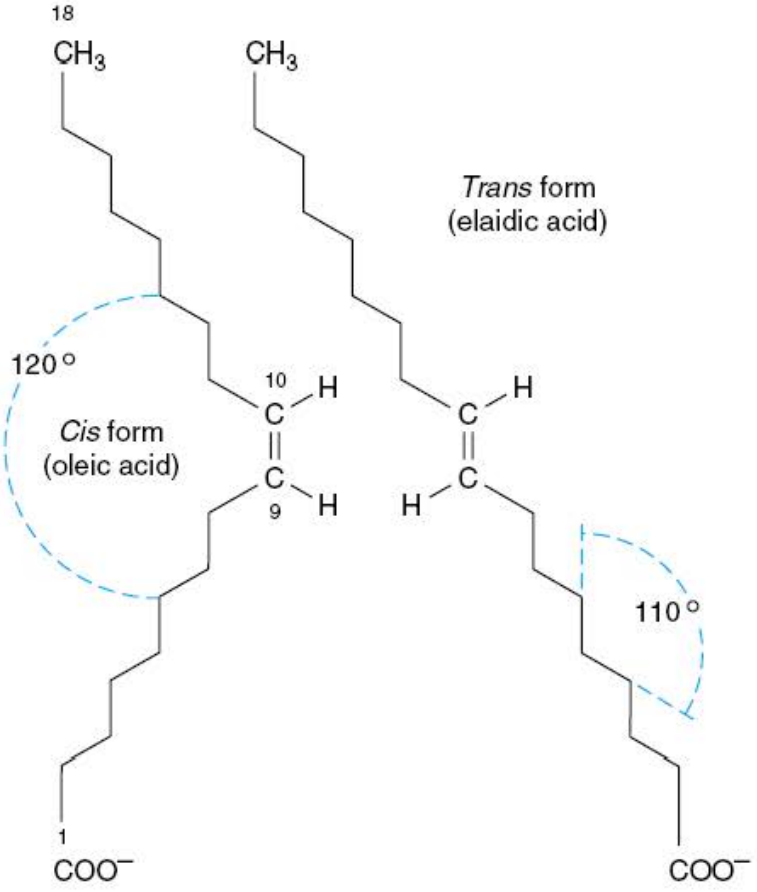


Thromboxane A_2

الشكل(11-7) :بعض مشتقات الأيكوسانويد.

إن السلسلة الطويلة للأحماض الدهنية المشبعة تكون على شكل متعرج (زكزاك) Zig Zag عند درجة حرارة الغرفة ولكن عند ارتفاع الدرجة الحرارية فبعض الأواصر تستدير Rotate مسببة تكوين سلسلة قصيرة و هذه الحالة توضح لماذا الأغشية تصبح رقيقة مع زيادة درجة الحرارة.

تعطي اغلب الأحماض الدهنية غير المشبعة بالاعتماد على استدارة المجاميع أو الذرات حول محور الأصرة المزدوجة أيزومر من نوع سيز cis مثل حامض الأوليك (**الشكل 12-7**).



الشكل(12-7) : الأحماض الدهنية الأوليك Olic acid والايلاديك Eliadic acid (كل منهما يحتويان على 18 ذرة كاربون ولهما أصرة مزدوجة في موقع 9 (Δ^9 C18:1) ولكن يختلفان في التوزيع الفراغي (أيزومرات).

يدخل عاملان مهمان لتحديد درجة صلابة الدهن أو الزيت في ذلك، وهذان العاملان هما طول السلسلة الهيدروكاربونية المكونة منها الحامض الدهني وعدد الأواصر المزدوجة التي يحويها الحامض الدهني (درجة التشبع Degree of Saturation). فكلما زاد طول السلسلة الهيدروكاربونية (خاصة أكثر من أثنا عشر ذرة كاربون) ازدادت صلابة الدهن في درجة حرارة الغرفة. وعند ازدياد عدد الأواصر المزدوجة في السلسلة الهيدروكاربونية في الأحماض الدهنية يجعل من الدهن سائلاً وبالتالي يعرف بالزيت Oil وهو سائل في درجة حرارة الغرفة و**الجدول 3-7** يبين فيه الأحماض الدهنية الشائعة الأكثر تواجداً في الدهون والزيوت الحيوانية والنباتية.

الجدول(3-7): بعض الأحماض الدهنية المشبعة وغير المشبعة ودرجات انصهارها.

Carbon skeleton	*Structure**	*Systematic name†*	*Common name (derivation)*	*Melting point (°C)*
12:0	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	*n*-Dodecanoic acid	Lauric acid (Latin *laurus*, "laurel plant")	44.2
14:0	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	*n*-Tetradecanoic acid	Myristic acid (Latin *Myristica*, nutmeg genus)	53.9
16:0	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	*n*-Hexadecanoic acid	Palmitic acid (Latin *palma*, "palm tree")	63.1
18:0	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	*n*-Octadecanoic acid	Stearic acid (Greek *stear*, "hard fat")	69.6
20:0	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	*n*-Eicosanoic acid	Arachidic acid (Latin *Arachis*, legume genus)	76.5
24:0	$CH_3(CH_2)_{22}COOH$	*n*-Tetracosanoic acid	Lignoceric acid (Latin *lignum*, "wood" + *cera*, "wax")	86.0
16:1(Δ^9)	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	*cis*-9-Hexadecenoic acid	Palmitoleic acid	1–0.5
18:1(Δ^9)	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	*cis*-9-Octadecenoic acid	Oleic acid (Latin *oleum*, "oil")	13.4
18:2($\Delta^{9,12}$)	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	*cis*-,*cis*-9,12-Octadecadienoic acid	Linoleic acid (Greek *linon*, "flax")	1–5
18:3($\Delta^{9,12,15}$)	$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	*cis*-,*cis*-,*cis*-9,12,15-Octadecatrienoic acid	α-Linolenic acid	−11
20:4($\Delta^{5,8,11,14}$)	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_3COOH$	*cis*-,*cis*-,*cis*-,*cis*-5,8,11,14-Icosatetraenoic acid	Arachidonic acid	−49.5

تسمية الأحماض الدهنية

تسمى الأحماض الدهنية استناداً الى عدد ذرات الكاربون في السلسلة الهيدروكاربونية مع إضافة أينويك (anoic) للأحماض الدهنية المشبعة على سبيل المثال حامض اوكتانويك Octanoic acid، أو إضافة أينويك (-enoic) في نهاية الكلمة كالأحماض الدهنية غير المشبعة (الحاوية على أواصر مزدوجة) على سبيل المثال أوكتاديكينويك Octadecenoic acid (Oleic acid).

$$CH_3(CH_2)_7\,CH = CH\,(CH_2)_7\,COOH$$

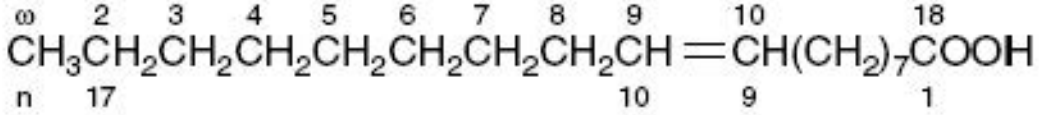
إن حامض الأوليك يكتب مختصراً على شكل: cis Δ^9 C18:1

وكذلك حامض اللينوليك cis, cis $\Delta^{9,12}$ C18:2

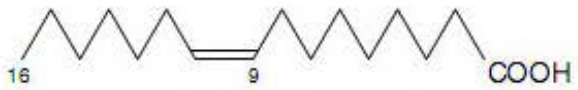
وحامض اللينولنيك cis, cis, cis $\Delta^{9,12,15}$ C18:3

إن القاعدة العامة لتسمية الأحماض الدهنية هي كتابة عدد ذرات الكاربون ثم عدد الأواصر المزدوجة وأخيراً بيان موقع (Δ) الأواصر المزدوجة ونوعها ابتداءً من ذرة الكاربون الحاملة للكاربوكسيل. وعليه فحامض البالمتيك يمكن كتابته بشكل C16:0 كونه يحتوي على 16 ذرة كاربون مشبعة بدون أواصر مزدوجة. ويكتب حامض الأوليك الحاوي على 18 ذرة كاربون وآصرة مزدوجة في الموقع 9 بـ C18:1(9) ويكتب حامض الأراكيدونيك Arachidonic بـ C20:4(5,8,11,14) **(الجدول 3-7)**.

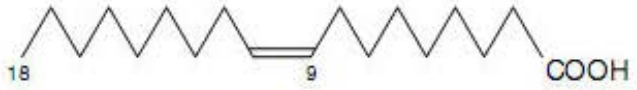
في بعض الأحيان يستخدم الرمز Δ للدلالة على مواقع الأواصر المزدوجة على سبيل المثال Δ^9 تدل على كون الآصرة المزدوجة بين ذرة الكاربون 9 و 10 للحامض الدهني **(الشكل 12 -7)** ويمكن إضافة cis أو trans قبل الرمز Δ لتحديد نوعية الآصرة المزدوجة، كذلك في بعض الأحيان يمكن استخدام الرمز أوميكا ω للدلالة على موقع الآصرة المزدوجة من النهاية للسلسلة الهيدروكاربونية في الأحماض الدهنية فعلى سبيل المثال ان 9 ω للدلالة على ان الآصرة المزدوجة واقعة بين ذرتي كاربون 9 و 10 والذي يمكن الترميز له ω9,C18:1 وكذلك n-9,18:1 (اذ يدل الرمز n على موقع الآصرة المزدوجة والذي يكافئ ω9 أيضاً) والموضح كالآتي:



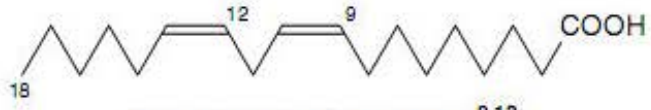
وفيما يأتي **(الشكل 13 -7)** يوضح بعض الأحماض الدهنية غير المشبعة وتسميتها باستخدام الأوميكا:



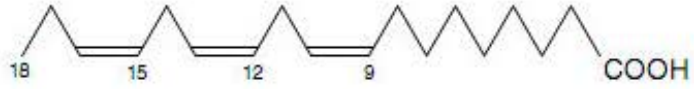
Palmitoleic acid (ω7, 16:1, Δ^9)



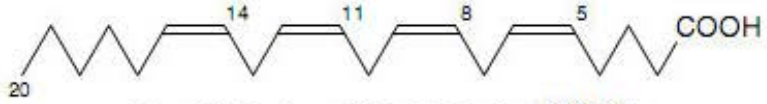
Oleic acid (ω9, 18:1, Δ^9)



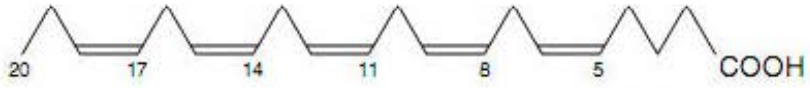
***Linoleic acid (ω6, 18:2, $\Delta^{9,12}$)**



***α-Linolenic acid (ω3, 18:3, $\Delta^{9,12,15}$)**



***Arachidonic acid (ω6, 20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$)**



Eicosapentaenoic acid (ω3, 20:5, $\Delta^{5,8,11,14,17}$)

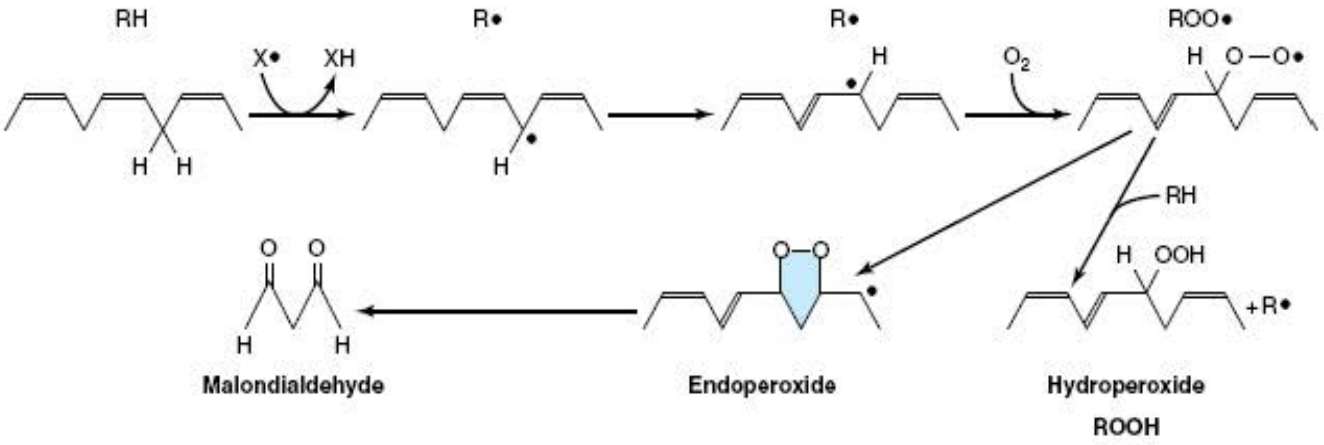
الشكل (13 –7): تراكيب بعض الأحماض الدهنية غير المشبعة وتسميتها بالاعتماد على النهاية المثيلية للسلسلة الهيدروكاربونية للحامض الدهني

تزنخ أو أكسدة الدهون Rancidity or oxidation of lipids

إن الزيوت والدهون النقية مواد عديمة اللون والطعم والرائحة أما غير النقية فهي ذات روائح ولون وطعم اذ تتغير الصفات الفيزيائية والكيميائية نتيجة تعرض الدهون لمؤشرات مختلفة يصحبها ظهور طعم ورائحة مميزة نتيجة لتكوين مركبات ألديهايدية وكذلك كيتونية بسبب حدوث أنواع من التزنخ، فالأول يسمى بتزنخ التحليل المائي الذي يحدث بوساطة الإنزيمات والثاني يطلق عليه بالتزنخ الكيتوني بسبب وجود بعض الفطريات المسببة للأكسدة من نوع بيتا، وتزنخ الأكسدة يعود إلى أوكسجين الهواء يصاحبها زيادة كثافة ولزوجة الزيت أو الدهن فضلاً عن حدوث نكهة غير مرغوب فيها وتغير الطعم.

إن المصدر الرئيس للتزنخ في الأغذية هو الأكسدة الذاتية للدهون Auto-oxidation عند وجود الأوكسجين.

تتم عملية بيروكسدة الدهن من خلال مهاجمة جذر حر في موقع للأصرة المزدوجة ثم إدخال الأوكسجين لتكوين بيروكسيلاً يمكن ان تتحول الى بيروكسيد ويعاني الأخير من عملية تحلل لتكون نواتج مختلفة منها المالون ثنائي الألديهايد Malondialdehyde (MDA) (**الشكل 14–7**) اذ يمكن لهذه التفاعلات ان تحدث في داخل الجسم وبكميات كبيرة عند زيادة المواد المؤكسدة وبأنواعها المختلفة عن مضادات الأكسدة Antioxidants أي عند حدوث الكرب التأكسدي (الجهد التأكسدي) Oxidative stress.



الشكل(14–7): عملية بيروكسدة الدهن والتي تنتج منها نواتج عدة مثل المالون ثنائي الألديهايد Malondialdehyde التي لها تأثير على الجسم عند زيادتها بكميات كبيرة.

قد يعقب عملية تغير الطعم تأثر لون المادة الغذائية نتيجة لتسارع التفاعلات البنية (تفاعلات ميلارد Malarid reactions) كما وتتأثر القيمة الغذائية وحتى تنتج أحياناً بعض المواد السمية. ويتأثر القوام Texture أيضاً نتيجة لحدوث بعض التفاعلات الجانبية بين البروتينات ونواتج أكسدة الدهن. إن أكثر الدهون تعرضاً للأكسدة الذاتية الأحماض الدهنية غير المشبعة، خاصة تلك الأحماض التي تحتوي على أكثر من أصرة مزدوجة واحدة (**الجدول 3–7**).

وهناك عدة عوامل تؤثر على بدء عملية الأكسدة وزيادتها وهي :

درجة الحرارة(تزداد سرعة الأكسدة الدهنية بزيادتها)، **والضوء**(الأشعة فوق البنفسجية أحد العوامل في بدء الأكسدة)، **والأوكسجين**(بزيادة ضغط الأوكسجين تزداد سرعة الأكسدة الذاتية للدهون)، **والايونات المعدنية** (تساهم في عملية البدء وذلك بتنشيط الجزيئات الدهنية أو بتنشيط جزيئة الأوكسجين)، **وإنزيمات خاصة** (مثل إنزيم الليبوأوكسديز Lipo-oxidase الموجود في العديد من الأغذية ويساعد في أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة)، **والرطوبة** اذ تزداد الزناخة(الأكسدة) بشكل أسرع بانخفاض الرطوبة ويعتقد بأن تتكون طبقات أحادية Monolayer من الماء حول الطور الدهني تعمل على حمايته بمنع انتقال الأوكسجين أو العوامل المعدنية إلى الطور الدهني كما أن أكسدة الدهون تحصل أيضاً داخل الجسم(*In vivo*) بعملية بيروكسدة الدهون Lipid peroxidation على الأحماض الدهنية الحاوية على الأقل ثلاث أواصر

مزدوجة والتي تؤدي إلى تحطم الأغشية المختلفة لخلايا الأنسجة المختلفة(لاحتوائها على الدهون في تركيبها) وبالتالي حدوث العديد من الأمراض والمشاكل الصحية المختلفة كحدوث أمراض السرطان أو الأمراض الالتهابية فضلاً عن حدوث تصلب الشرايين(التي تدخل أكسدة الدهون كأحد الأسباب الثانوية لحدوث المرض) وكذلك ظهور علامات الشيخوخة.

المواد المضادة للأكسدة الدهون

إن مضادات الأكسدة Antioxidants يمكن تعريفها: بأنها أية مادة عند وجودها بتراكيز قليلة مقارنة مع المواد الأساسية المؤكسدة Oxidizable substrate تعمل على إزالة او تثبيط عملية الأكسدة لمادة الأساس. ان مصطلح مواد الأساس المؤكسدة يشمل على الأغلب جميع محتويات الخلية الحية مثل البروتينات والدهون والكاربوهيدرات والأحماض النووية، وقد اهتمت الدراسات الحديثة بدور مضادات الأكسدة في الوقاية من الكرب التأكسدي Oxidative stress (الذي هو عبارة عن زيادة الأكسدة في الجسم عن مضادات الأكسدة) الذي يحدث في الحالات غير الطبيعية وان الجسم يمتلك عدة آليات دفاعية للسيطرة على أنتاج الجذور الحرة او لتحديد مخاطرها او أعادة بناء (ترميم Repair) تلف الأنسجة.

فمضادات الأكسدة تؤخر الأكسدة للدهون (او حتى للمركبات الأخرى كالأحماض النووية) من خلال تأخير عملية بدء التفاعل أو منع تكاثر الجذور الحرة أو تكوينها بتفاعلها معها، إذ تستخدم العديد من المواد المانعة للتأكسد في الأغذية مثل بيوتايليتيد هيدروكسي أنيسول Butylated hydroxyanisol (BHA) وبيوتايليتيد هيدروكسي تلوين Butylated hydroxyl toluene (BHT) وفيتامينات E و C وبيتا – كاروتين β-carotene.

هدرجة الزيوت والدهون

تتحول الزيوت والدهون إلى مركبات مشبعة وذلك باستعمال الهيدروجين وبوجود عامل مساعد مثل النيكل اوالبلاتين اوالبالاديوم وفي درجة حرارة 150-190 درجة مئوية الذي يحول الزيت من الحالة السائلة إلى مواد صلبة مثل حامض اللينوليك واللينولينك وإستناداً الى المعادلة الآتية :

حامض لينوليك ⟵ (هدرجة، نيكل او بلاتين) **حامض أوليك** ⟵ (هدرجة، نيكل او بلاتين) **حامض ستريك**

ونتيجة للهدرجة تزداد قابلية الزيوت للحفظ ضد الأكسدة (التزنخ) إضافة إلى التغييرات في بعض الخواص الطبيعية والكيميائية، على عكس الأحماض الدهنية غير المشبعة التي تزداد فيها حالة الأكسدة.

ان الدهون المهدرجة أو المهدرجة جزئياً (وتسمى أيضاً بالدهون المتحولة) **لها مضار من خلال:**

1- تخفيضها لمستوى HDL وزيادة لمستوى LDL.

2- تخفيض كثافة الحليب الذي تنتجه الأم مما له تأثير سيء على تغذية الرضيع.

3- تخفيض مستوى التوستوستيرون في الذكور وزيادة عدد الحيوانات المنوية غير الطبيعية.

4- تخفيض من استجابة مستقبلات خلايا الدم الحمراء مع الأنسولين.

5- تقييد عمل الإنزيمات المرتبطة بالأغشية إذ تعمل على تغييرات في كثافة الأغشية.

الأحماض الدهنية الأساسية Essential fatty acids

الأحماض الدهنية الأساسية تعني عدم استطاعة اللبائن بضمنها جسم الإنسان لبنائها من أحماض دهنية أخرى أو أي مادة أخرى داخل الجسم وبهذا يجب توفرها عن طريق الغذاء لتلبية احتياجات الجسم منها. ومن هذه الأحماض الدهنية غير المشبعة مثل حامض اللينوليك Linoleic acid وحامض اللينولينك Linolenic acid وحامض الاراكيدونيك Arachidonic acid.

لقد أثبتت العديد من البحوث قابلية بناء كل من حامض اللينولينك وحامض الاراكيدونك في الجسم من حامض اللينوليك إذا كانت كمياته كافية لاحتياجات الجسم وبهذا يعّد حامض اللينوليك الحامض الأساسي والضروري في هذه المجموعة (والذي سابقاً كان يعرف بفيتامين F) والذي يتواجد بكميات كبيرة في زيت الذرة وزيت فول الصويا. أما الأحماض الدهنية اللينولينك والأراكيدونك تعد في هذه الحالة شبه أساسية Semi essential لأنه عند توفر حامض اللينوليك يمكن استخدامه لبنائهم.

2- الستيرويدات Steroids

الستيرويدات هي مركبات مشتقة من النواة الأساسية المسماة بيرهيدرو سايكلوبنتانو فينانثرين Perhydro cyclopentano phenanthrene التي هي عبارة عن مجموعة حلقات هيدروكاربونية (**الشكل 15-7**). والتي توجد بشكل حر أو متحد بالأحماض الدهنية على شكل إسترات وتشمل مركبات مختلفة (**الشكل 16-7**) **يمكن تصنيفها إلى:**

أ- الإستيرولات Sterols (مثل الكوليستيرول والاركوستيرول).

ب- أحماض الصفراء (مثل أحماض الكلايكوكوليك Glycocholic).

جـ- الهورمونات الجنسية الذكرية (مثل التوستوستيرون).

د- الهورمونات الجنسية الأنثوية (مثل البروجوستيرون).

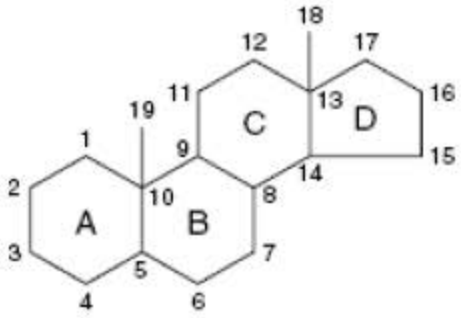
هـ- فيتامين D.

و- سابونين Saponin.

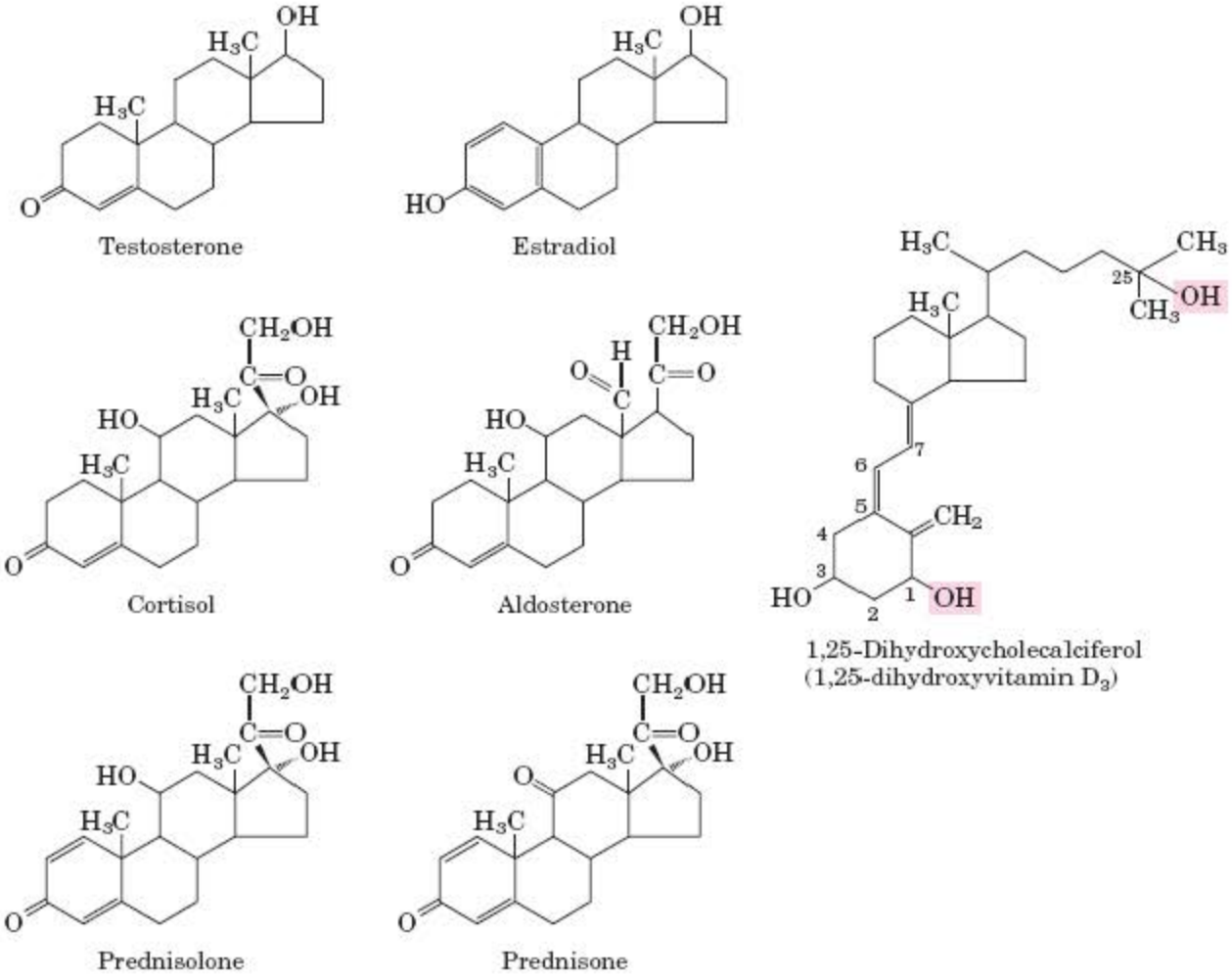
ر- الكلايكوسيدات القلبية (مثل دواء دايجيتاوكسجينين Digitoxgenin المستخدم في تنشيط الأنسجة القلبية).

ز- هورمونات الغدة الادرينالية (مثل هورمونات الالدوستيرون والكورتيزون)

س- بعض الألكالويدات Alkaloids.



الشكل(15-7): بيرهيدرو سايكلوبنتاتو فيناثرين Perhydro cyclopentano phenanthrene.

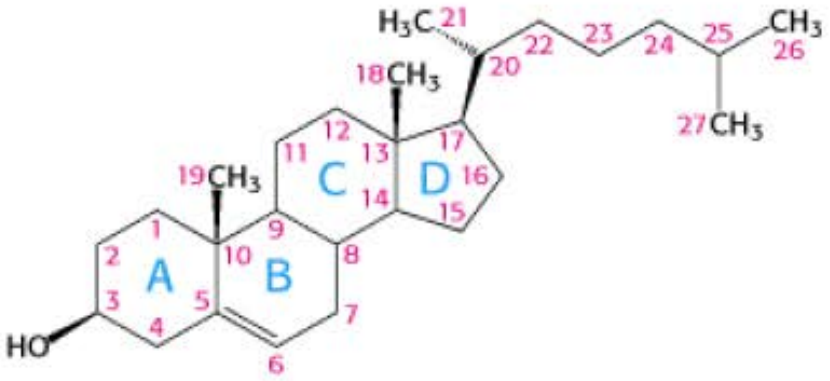


الشكل(16-7): بعض مشتقات الستيرويدات.

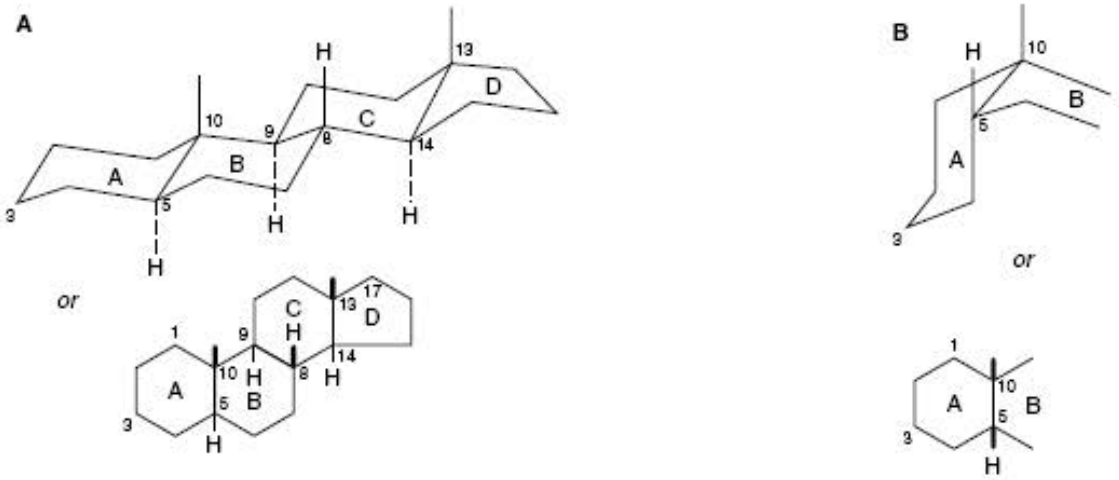
الستيرولات Sterol

ان مركبات الستيرولات عبارة عن ستيرويدات كحولية Steroids alcohol تحتوي على مجاميع هيدروكسيلية ولا تحتوي على مجموعة كاربونيلة. ومن أهمها الكوليستيرول الذي يتواجد في الحيوانات ولا وجود له في النباتات ولكن الإستيرولات النباتية تتواجد على شكل الإركوستيرول Ergosterol.

يتكون الكوليستيرول من نواة مشبعة تسمى فينانثرين Phenanthrene مع آصرة مزدوجة بين ذرتي الكاربون 5 و 6 وحلقة خماسية مشبعة مرتبطة معها مجموعة جانبية متصلة بذرة الكاربون رقم 17 ومجموعتي مثيل متصلتين في الموقع 10 و 13 فضلاً عن مجموعة الهيدروكسيل في الموقع رقم 3 (**الشكل 17-7**). ولكون الستيرويد غير متناظر الجزئية فهناك العديد من الأيزومرات الفراغية Stereoisomer يمكن أن توجد فيه إذ أن كل 6 ذرات كاربون تعطي هيئات ثلاثية الأبعاد على شكل كرسي Chair أو قارب Boot وهيئة الكرسي للستيرويدات هي الأكثر استقراراً أو التي يمكن أن تعطي أيزومر سيز cis أو ترانس trans (**الشكل 18-7**). إن الكوليستيرول يذوب في الكلوروفورم والأسيتون والأيثر لكنه لا يذوب في الماء ويوجد في المخ (بنسبة 17 % من الوزن الجاف للمخ) وغدة فوق الكلية والطحال وغشاء الكريات الحمر ولا يوجد في خلايا بدائية النواة Prokaryotes.

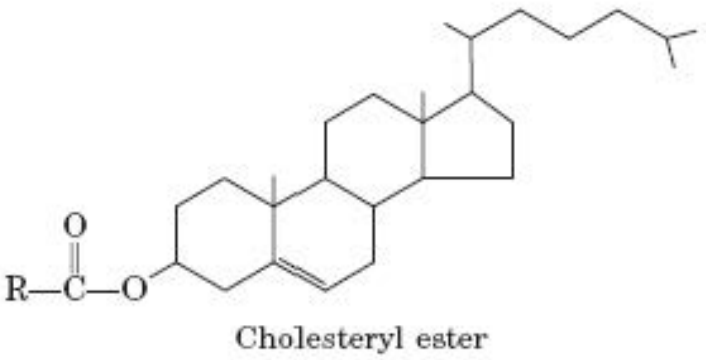


الشكل(17-7): الكوليستيرول.



الشكل(18-7): أيزومر ترانس(A) بين جميع حلقات الستيرويد، وأيزومير سيز(B) بين الحلقة A وB.

يرتبط الكوليستيرول في الدم بالأحماض الدهنية طويلة السلسلة وغير المشبعة مكوناً إسترات الكوليستيرول(**الشكل 19-7**) وينتقل عن طريق البروتينات الدهنية المختلفة خلال الدم في الجسم.



الشكل(19-7): إستر الكولسترول Cholesteryl ester.

يمكن للكوليستيرول أن يصنع في الجسم Endogenous Cholesterol إذ أن أغلب الأنسجة الجسمية تستطيع تصنيعه ولكن يتركز تصنيعه بشكل أساس في الكبد إذ يمكن أن يصنع بكمية 1-2 غرام/ يوم ويتخلص من الكمية بنحو 0.1-0.3 غرام/ يوم عن طريق الجلد وبنحو 0.2-0.8 غرام/ يوم عن طريق البراز. فضلاً عن ذلك فأن مصادر الكوليستيرول يمكن أن تكون خارجية Exogenous cholesterol والتي تأتي عن طريق الغذاء وبالتالي يمكن أن تزداد كميته عن الحد الطبيعي بين 150-250 ملغم/ 100 مل دم(استناداً الى العمر والجنس)عند زيادة تناول الغذاء الحاوي على كميات عالية من الكوليستيرول (مثل المخ الذي يحوي أكثر من 2000 ملغم كوليستيرول لكل 100 غرام من وزن المخ، وصفار البيض يحوي على 1500 ملغم كوليستيرول لكل 100 غرام من صفار البيض الطازج).

إن زيادة كمية الكوليستيرول في الجسم عن الحد الطبيعي ممكن أن تسبب العديد من الأمراض أبرزها أمراض تصلب الشرايين وما ينتجه من أمراض مختلفة على القلب وبقية أعضاء الجسم وبالرغم من ذلك فأن **للكولسترول فوائد عديدة يمكن إجمال بعض منها:**

1- مكون للعديد من الهورمونات (مثل الهورمونات الجنسية الذكرية والأنثوية).

2- تدخل في تركيب الأغشية البلازمية للخلية.

3- تدخل في تركيب الجهاز العصبي كالدماغ والخلايا العصبية وأنسجتها اذ يكون تقريباً 25% من دهون الأغشية للخلايا العصبية.

4- له دور في نقل الأحماض الدهنية غير المشبعة في الجسم. وبالتالي فان الزيوت الحاوية على الأحماض الدهنية غير المشبعة تشارك في تقليل الكوليستيرول من خلال مشاركتها في ارتباطها مع الكوليستيرول وهذا يؤدي إلى زيادة أيض الكوليستيرول بعد نقله من الأنسجة المختلفة إلى الكبد.

الأحماض الصفراء Bile Acids

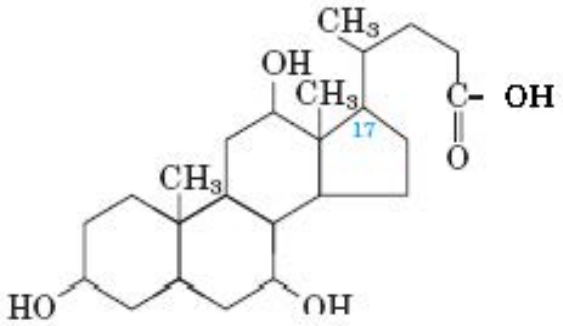
الأحماض الصفراء من المركبات التي تحتوي على نواة الستيرول والموجودة في الصفراء وتتميز السلسلة الجانبية المتصلة بذرة الكاربون 17 احتوائها على خمس ذرات كاربون فضلاً عن ارتباط مجاميع

الهيدروكسيل في أكثر من موقع وتقوم هذه الأحماض بدور المستحلب Emulsifier للدهون في الأمعـــاء اذ لها دور مهم في هضم وامتصاص الدهون. وتتكون أحماض الصفراء في الكبد وتخزن في حويصلة الصفراء Gallbladder ثم تفرز في الإثنى عشر Duodenum **وهناك ثلاثة أنواع من هذه الأحماض هي:**

1- حامض الكوليك Cholic acid **(الشكل 20-7).**

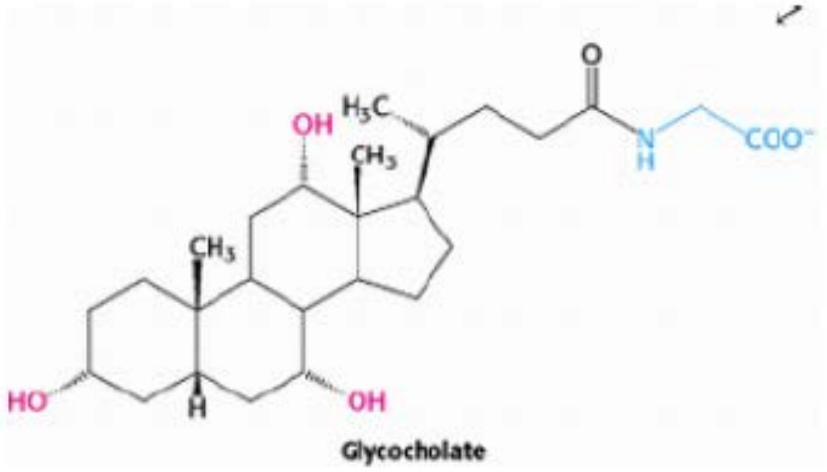
2- حامض ديوكسي كوليك Deoxycholic acid.

3- حامض الليثوكوليك Lithocholic.



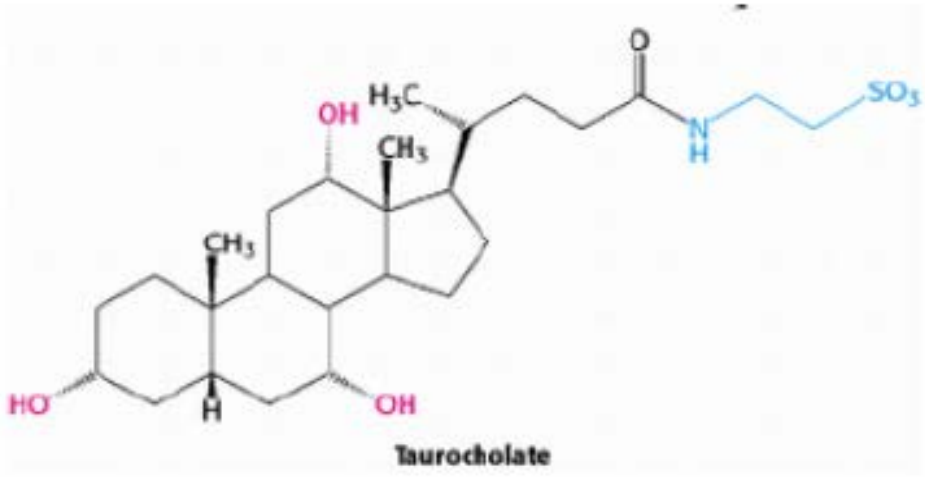
الشكل(2U-7): حامض الكوليك.

وعند اتحاد حامض الكوليك بالحامض الأميني الكلايسين عن طريق آصرة أميد يتكون ملح الـــصفراء الـــذي يسمى الكلايكوكوليت Glycocholate **(الشكل 21-7).**



الشكل(21-7): الكلايكوكوليت Glycocholate.

وكذلك يمكن أن يتحد حامض الكوليك مع الحامض التورين Taurine ليكون احد أملاح الصفراء المسمى التاوروكوليت **(الشكل 22-7).**

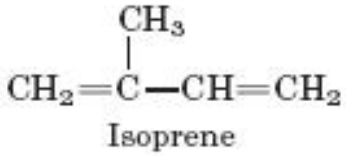


الشكل(22-7): تاوروكولييت Taurocholate.

إن أملاح الصفراء لها خواص مستقطبة و غير مستقطبة ولهذا تستطيع التداخل مع الطور المائي لتكون المستحلبات.

3- التربينات Terpenes

التربينات مركبات من مشتقات الدهون التي تتكون من تكاثف وحدتين او أكثر من وحـدات الأيزوبـرين Isoprene (2- مثيل 3,1 - بيوتادايين 2-methyl 1,3- butadiene) (**الشكل 23-7**).



الشكل(23-7): الايزوبرين.

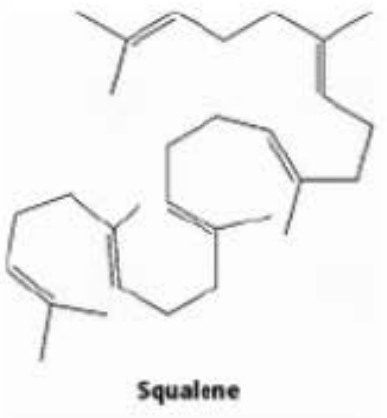
وتقسم هذه المركبات اعتماداً على وحدات الايزوبرين لإعطاء **أنواع عدة منـها:**

أ- سترال Citral وميثون Methone (تحـويان كل منهمـا على وحدتين ايزوبرين).

ب- فارنيسول Farnesol وبيسارولين Bisarolene (تحوي كل منهما على ثلاث وحدات ايزوبرين).

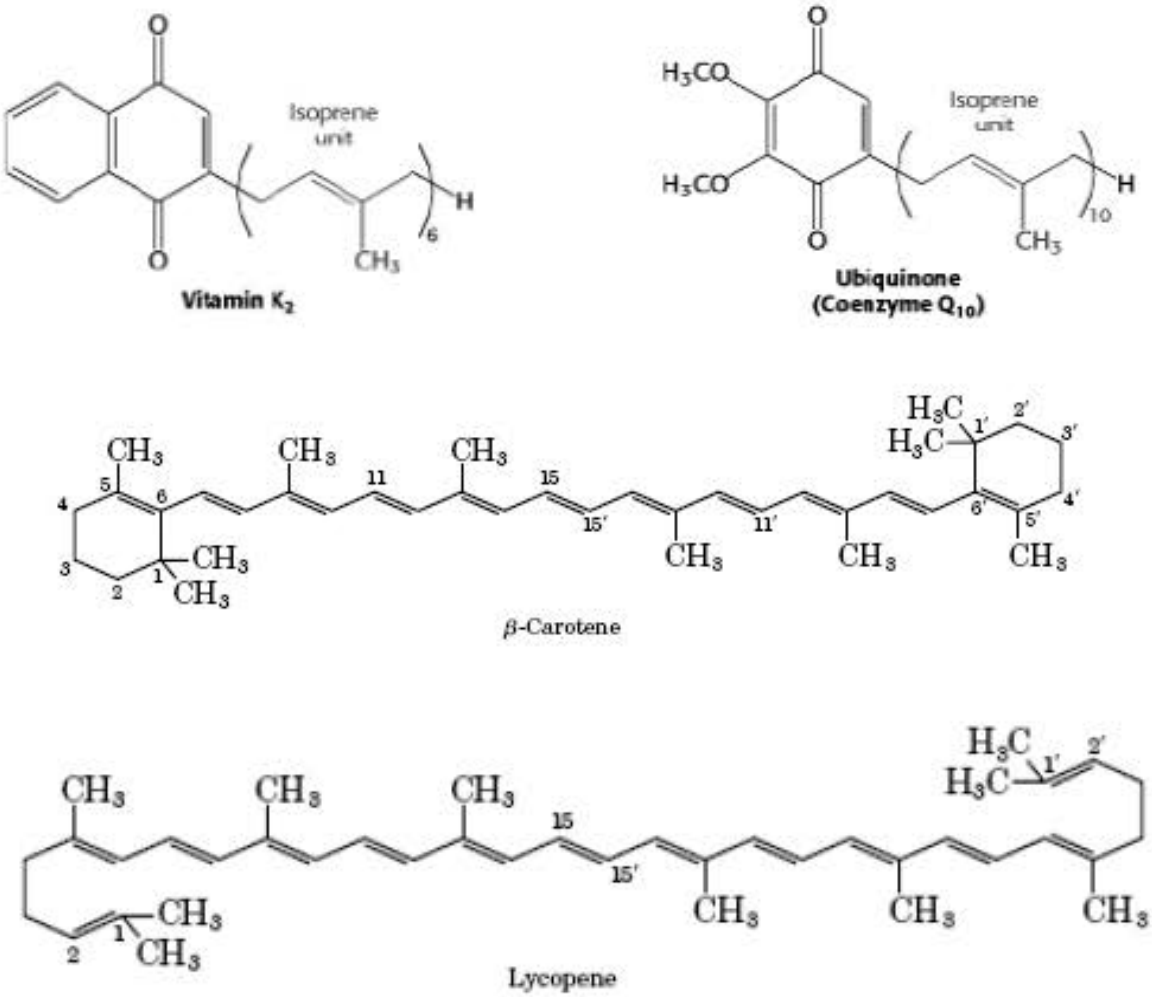
جـ- سكوالين Squalene (**شكل 24-7**) ولانوسيترول Lanosterol (تحوي كل منهمـا علـى سـتة وحدات ايزوبرين).

د- كاروتينويدات Carotenoids (تحوي أنواعها على ثماني وحدات من أيزوبرين).



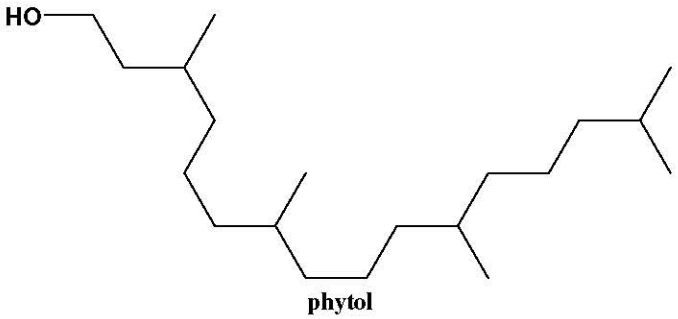
الشكل(24-7): السكوالين Squalene.

تشمل مركبات التربينات **(الشكل 25-7)** على زيوت أساسية (مثل السترال) أو على أحماض راتنجية Resin acids ومطاط Rubber وصبغات نباتية (مثل الكاروتين Carotene واللايكوبين Lycopene والسكوالين) وفيتامينات مثل فيتامين A و E و K ومرافق الإنزيم Q (Coenzyme Q) وغيرها.



الشكل(25-7): بعض مركبات التربينات.

إن مركب الفايتول Phytol **(الشكل 26-7)** مثال على التربينات ضمن السلسلة المفتوحة والتي تتكون نتيجة التحلل المائي للكلوروفيل.



الشكل(26-7): الفايتول.

الفصل الثامن

النيوكليوتيدات والأحماض النووية
Nucleotides and nucleic acids

النيوكليوتيدات والأحماض النووية

تعد النيوكليوتيدات الوحدات البنائية للأحماض النووية، لذلك قبل إعطاء فكرة عن تركيب الأحماض النووية من الضروري شرح الوحدات البنائية التي تتكون منها الأحماض النووية.

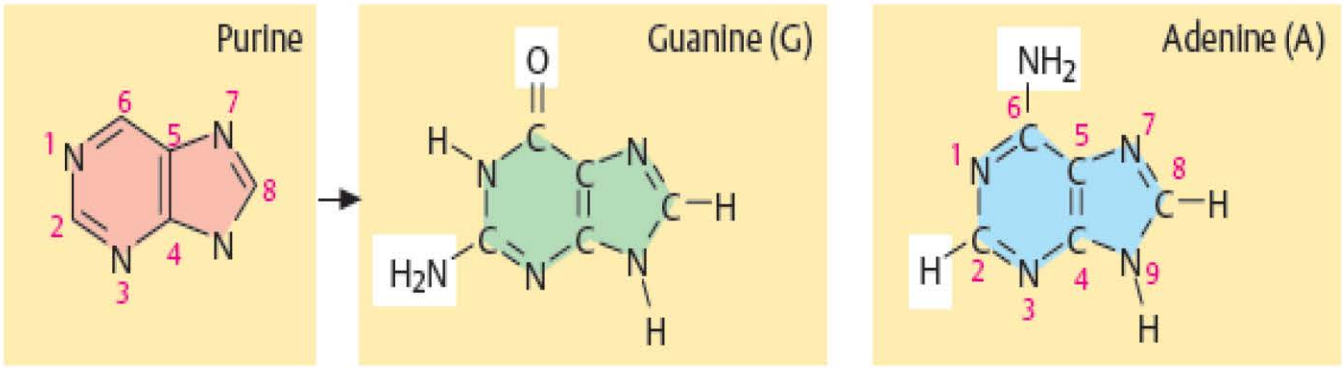
النيوكليوتيدات هي مركبات عضوية تحتوي على قواعد نيتروجينية وسكر خماسي وجزيئة واحدة او أكثر من حامض الفوسفوريك.

1- القواعد النيتروجينية Nitrogen bases

هناك **صنفان أساسيان** من القواعد النيتروجينية المكونة للنيوكليوتيدات وهما البريميدين Pyrimidine والبيورين Purine التي تعد من المركبات الحلقية غير المتجانسة وان القواعد النيتروجينية البيورينية مشتقة من قواعد البريميدين إذ تتكون من حلقة الإمدازول Imadazole ملتحمة مع حلقة البريميدين.

أ- قواعد البيورين Purine bases

توجد قاعدتان من قواعد البيورين الشائعة في الأحماض النووية وهما الأدنين(A) Adenine والكوانين Guanine (G) (تشير A و G إلى الإختصارات المستخدمة للقواعد النيتروجينية) **(الشكل 8-1)**.

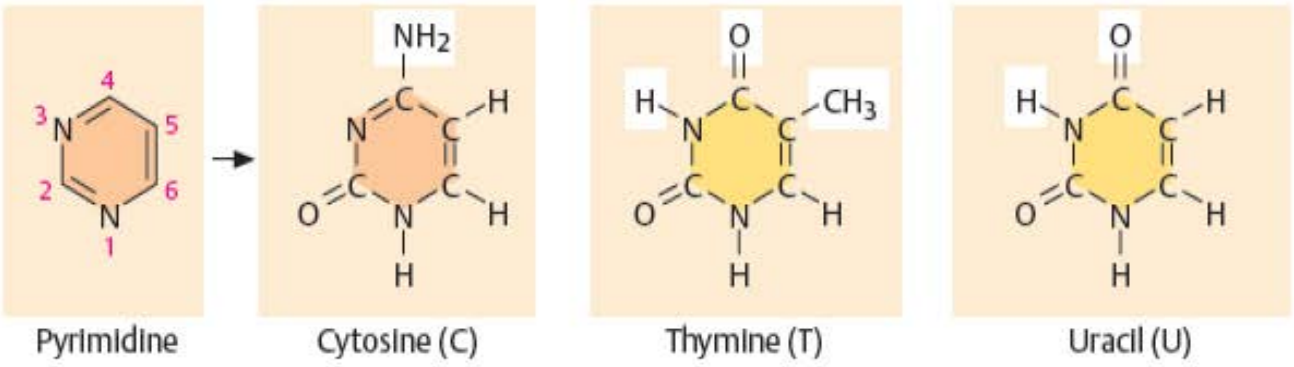


الشكل(1-8): قواعد البيورينات.

هناك قواعد نيتروجينية بيورينية تتكون نتيجة أيض الأدنين والكوانين والتي لا تدخل في تراكيب الأحماض النووية وهي الهايبوزانثين والزانثين وحامض اليوريك والتي سيتم التطرق لها في الجزء الثاني(أيض النيوكليوتيدات).

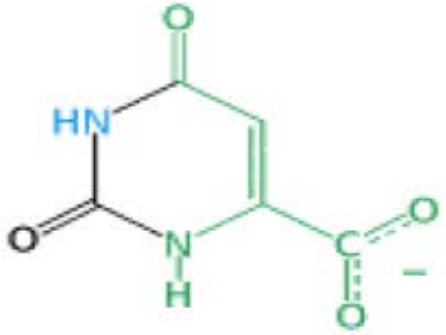
ب- قواعد البيريميدين Pyrmidine bases

توجد ثلاث قواعد بريمدينية شائعة في الأحماض النووية، وهي يوراسيل (U) Uracil وثايمين Thymine (T) وسايتوسين Cytosine (C) **(الشكل2-8)** (وتشير C, T, U إلى الاختصارات المستخدمة لهذه القواعد).



الشكل(2-8): قواعد البيريميدينات.

وهناك قاعدة نيتروجينية تسمى حامض الأوروتيك Orotic acid **(الشكل 3-8)** التي لا تدخل في تراكيب الأحماض النووية ولكنها تتكون أثناء بناء القواعد البريميدينية في الجسم. توجد قاعدة اليوراسيل في الحامض النووي الرايبوزي فقط Ribonucleic acid (RNA) بينما توجد قاعدة الثايمين فقط في الحامض النـــووي الديوكسي رايبوزي Deoxyribonucleic acid (DNA) .



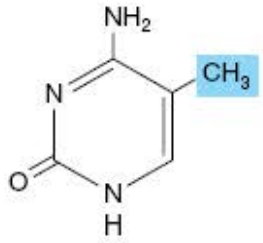
الشكل(3-8): حامض الأورتيك.

أن القواعد النيتروجينية واعتماداً على قيمة الأس الهيدروجيني pH تحت ظروف فسيولوجية معينة تتواجد على هيئة كيتو إينول Keto-enol form **(الشكل 4-8)**، اذ تعطي هذه الحلقات الأروماتية هيئـــة كـــاربوني لاكتام Lactam **(هيئة كيتو)** أو هيئة كحولي لاكتيم Lactim **(هيئة إينول)** وان تركيب لاكتام هو الأكثر من الناحية الكمية على هيئة لاكتيم. إن تواجد هذين الشكلين قد اقترحا بسبب أن الأوكسي بيـــورين والأوكـــسي بريميدين يكونان أملاحاً عند تفاعلهما مع القلويات كما أن البيورينات والبريميدينات تكون أملاحاً عند تفاعلها مع الحوامض بسبب احتوائهما على ذرات النيتروجين التي تمثل قاعدة ضعيفة(هيئة الأيمين- الأمين) .

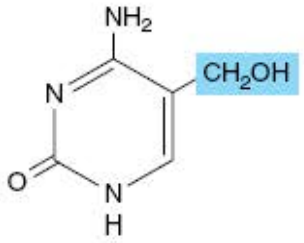


الشكل(4-8): هيئة كيتوإينول وهيئة الإيمين- الأمين التي تتواجد في البيورينات والبريميدينات.

هناك قواعد نيتروجينية ثانوية والتي يمكن أن تتواجد في بعض أنواع البكتريا أو الفايروسات على سبيل المثـــال 5- مثيـــل سايتوســـين 5-Methylcytosine و 5- هيدروكـــسي مثيـــل سايتوســـين 5-Hydroxymethylcytosine وثنائي مثيل أمينوأدنين Dimethylaminoadenine و7- مثيل كـــوانين 7-Methylguanine (**الشكل 5-8**).



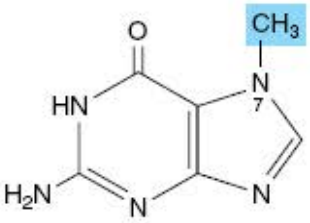
5-Methylcytosine



5-Hydroxymethylcytosine



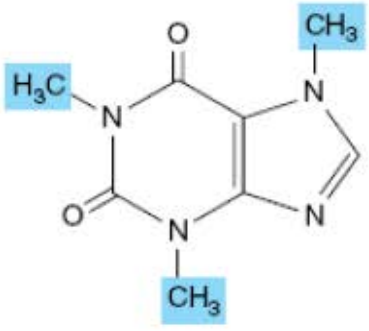
Dimethylaminoadenine



7-Methylguanine

الشكل(5-8): بعض القواعد النيتروجينية الثانوية.

فضلا عن ذلك فهناك قواعد بيورينية تتواجد في النباتات ولكل منها خواص دوائية معينة على سبيل المثال 1،3،7- ثلاثي مثيل زانثين الذي يتواجد في القهوة والاسم الشائع له الكافـــائين Caffeine (**الـــشكل 6-8**)، والشاي الذي يحتوي على 1،3- ثنائي مثيل زانثين والاسم الشائع له الثيوفلين Theophylline والتي تعمل هذه المركبات على تثبيط إنزيم الفوسفوداي إستريز Phosphodiesterase وبالتالي تبقى مادة AMP الحلقي (Cyclic AMP(cAMP)) فعّالة في داخل الجسم وتزداد العمليات الأيضية ويزداد التنبيه لساعات حتى نفاذ تلك الكميات من الجسم.



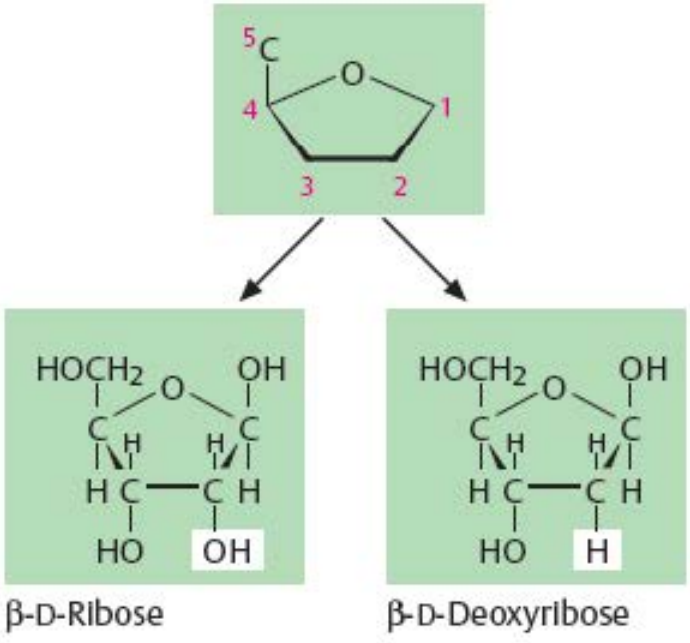
الشكل(6-8): الكافائين.

إن القواعد البيريميدينية والبيورينية لا تذوب في الماء نسبياً وتمتص الأشعة فوق البنفسجية على الطول الموجي 260 نانوميتر ويستفاد من هذه الخاصية في التحليل الكمي للنيوكليوتيدات في الأحماض النووية.

2- السكريات الخماسية Pentose sugars

هناك نوعان من السكر الخماسي الموجود في النيوكليوتيدات والأحماض النووية وهما سكر الرايبوز D-Ribose في صيغته الحلقية Furan وسكر الديوكسي رايبوزي 2-Deoxyribose الذي تكون فيه مجموعة الهيدروكسيل في ذرة الكاربون رقم 2 مستبدلة بذرة هيدروجين (ويطلق عليه أيضاً منقوص الأوكسجين) وتحدث هذه العملية بالاختزال **(الشكل 7-8)**. فالحامض النووي الرايبوزي RNA يحتوي على سكر الرايبوز أما الحامض النووي الديوكسي رايبوزي فيحتوي على سكر الديوكسي رايبوز. إن هذا الاختلاف في السكريات الخماسية ذو تأثير واسع على تركيب وكيميائية الأحماض النووية اذ أن وجود مجاميع الهيدروكسيل في ذرة الكاربون 2 للسكر لا تحدد فقط التراكيب الثانوية المحتملة لجزيئة الـ RNA ولكن تسمح أيضاً أن يكون أكثر تعرضاً للتحليل الكيميائي أو الإنزيمي.

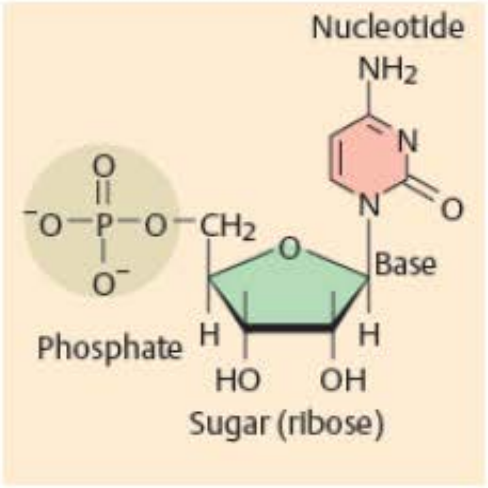
لغرض التفريق بين ترقيم السكر (الرايبوزي أو الديوكسي رايبوزي) الموجود في الحامض النووي عن ترقيم القواعد فقد استخدم الرمز Prime على الأرقام ومثال على ذلك هو: 1′، 2′، 3′ حين الإشارة على مواقع المجموعات على الجزء السكري للنيكليوتيدات والأحماض النووية.



الشكل(7-8): سكر الديوكسي رايبوز والرايبوز .

3- حامض الفوسفوريك Phosphoric acid

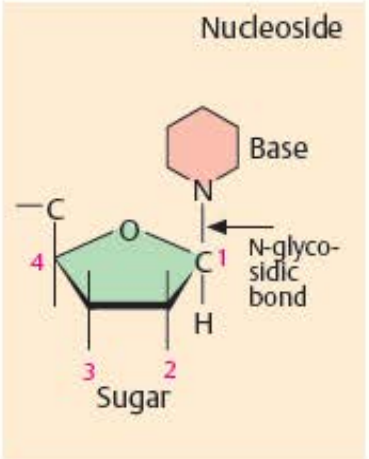
إن مجاميع الهيدروكسيل في المواقع 2′ ، 3′ ، 5′ لسكر الرايبوز وفي المواقع 3′ ، 5′ لسكر الديوكسي رايبوز يمكن أن تتأستر مع حامض الفوسفوريك لتوليد نيوكليوتيدات (الشكل8-8) التي تشارك في تكوين الأحماض النووية.



الشكل(8-8): مجموعة الفوسفات في موقع رقم 5′ لسكر الرايبوز في النيوكليوتيد.

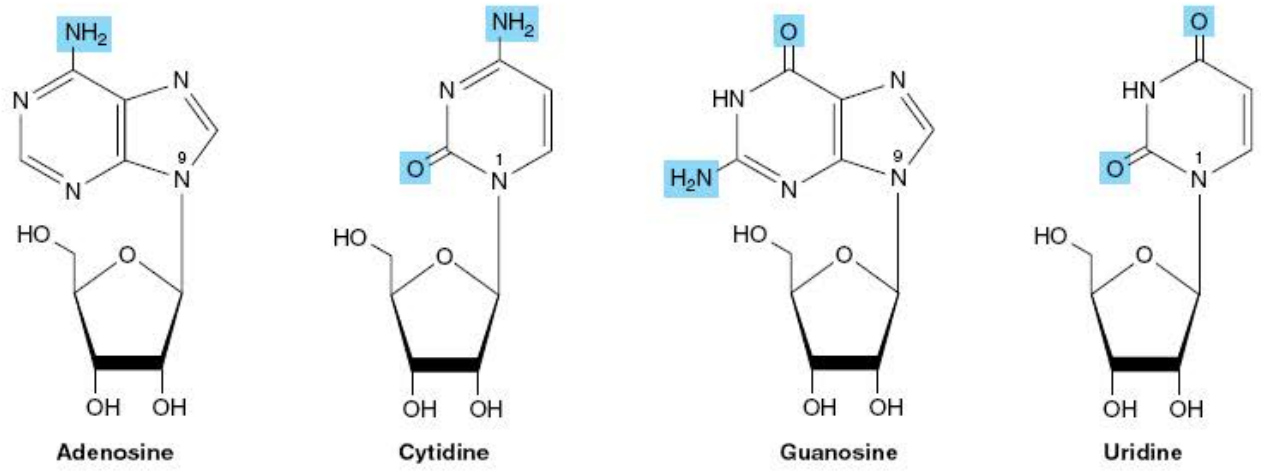
النيوكليوسيدات Nucleosides

تتكون النيوكليوسيدات بصورة عامة من قاعدة بيورينية او بريمدينية مرتبطة مع السكر الخماسي (الرايبوز أو الديوكسي رايبوز) وذلك من خلال آصرة كلايكوسيدية Glycosidic linkage من نوع بيتا (β) (إذا كانت مجموعة الهيدروكسيل المتصلة بالكاربون للسكر إلى الأعلى) وهو ارتباط بين ذرة كاربون رقم واحد للسكر مع ذرة النيتروجين في الموقع رقم 9 للبيورين او مع ذرة النيتروجين في الموقع رقم واحد للبيريميدين (الشكل 9-8) وهناك نوعان من النيوكليوسيدات هما:



الشكل(9-8): تكوين الآصرة الكلايكوسيدية N-glycosidic bond.

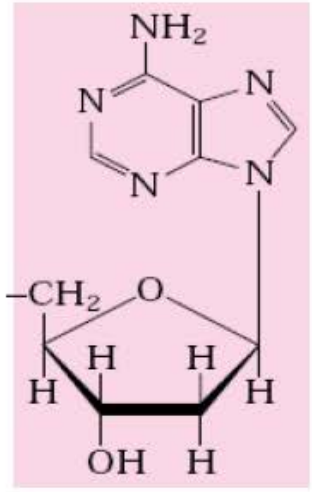
1- النيوكليوسيدات الرايبوزية Ribonucleoside إن القواعد النيتروجينية التي تحتوي على سكر الرايبوز مثل الأدنين تسمى أدينوسين Adenosine والسايتوسين الحاوي على رايبوز يسمى سايتدين Cytidine وكذلك الكوانسين Guanosine واليوردين Uridine **(الشكل 10-8).**



الشكل(10-8): الرايبونيكليوسيدات

2- النيوكليوسيدات الديوكسي رايبوزية Deoxyribonucleoside إن القواعد النيتروجينية التي تحتوي على سكر الديوكسي رايبوز مثل الأدنين الحاوي على ديوكسي رايبوز يسمى 2′- ديوكسي أدينوسين Deoxyadenosine - 2′ والسايتوسين الحاوي على ديوكسي رايبوز يسمى 2′- ديوكسي سايتدين Deoxycytidine - 2′ **(الشكل 11-8)** وهكذا يلاحظ إن النيوكليوسيدات المشتقة من اليوورينات تنتهي بالمقطع (وسين) osine أما النيوكليوسيدات المشتقة من البريميدينات تنتهي بالمقطع (دين) idine **(الجدول 2-8).**

يمكن الحصول على النيوكليوسيدات من النيوكليوتيدات وذلك بتحلل حامض الفسفوريك من الأخيرة بوساطة بعض الإنزيمات أو بفعل محلول قاعدي.



الشكل(10-8): 2′- ديوكسي أدينوسين.

النيوكليوتيدات Nucleotides

النيوكليوتيدات هي مركبات ناتجة من أسترة للنيوكليوسيدات بحامض الفوسفوريك مع إحدى مجاميع الهيدروكسيل الحرة للسكر الخماسي أي أن:

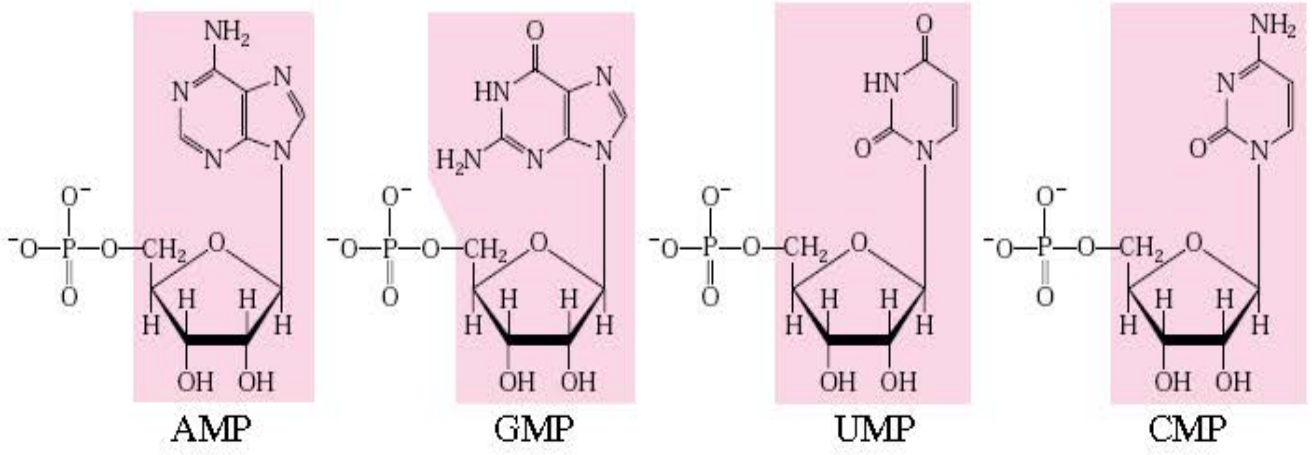
النيوكليوتيد = نيوكليوسيد (قاعدة نيتروجينية مع سكر خماسي) + حامض الفوسفوريك

وكما هو الحال مع النيوكليوسيدات هناك نوعان من النيوكليوتيدات **(الجدول 1-8 و 2-8)**:

1- النيوكليوتيدات الرايبوزية : التي تحتوي على سكر الرايبوز لاحظ **(الجدول 1-8)** الذي يشمل أنواع النيوكليوتيدات الرايبوزية و**(الشكل 11-8)** يوضح تراكيبها الكيميائية.

الجدول(1-8) : تسمية القواعد عند تحولها الى الرايبونيكلوسيدات والرايبونيكلوتيدات.

القاعدة النيتروجينية والرمز	الرايبونيكليوسيدات	الرايبونيكليوتيدات والرمز
أدنين (A)	أدينوسين	أدينوسين أحادي الفوسفات(AMP)
كوانين (G)	كوانوسين	كوانوسين أحادي الفوسفات(GMP)
يوراسيل (U)	يوريدين	يوردين أحادي الفوسفات(UMP)
سايتوسين (C)	سايتيدين	سايتيدين أحادي الفوسفات(CMP)

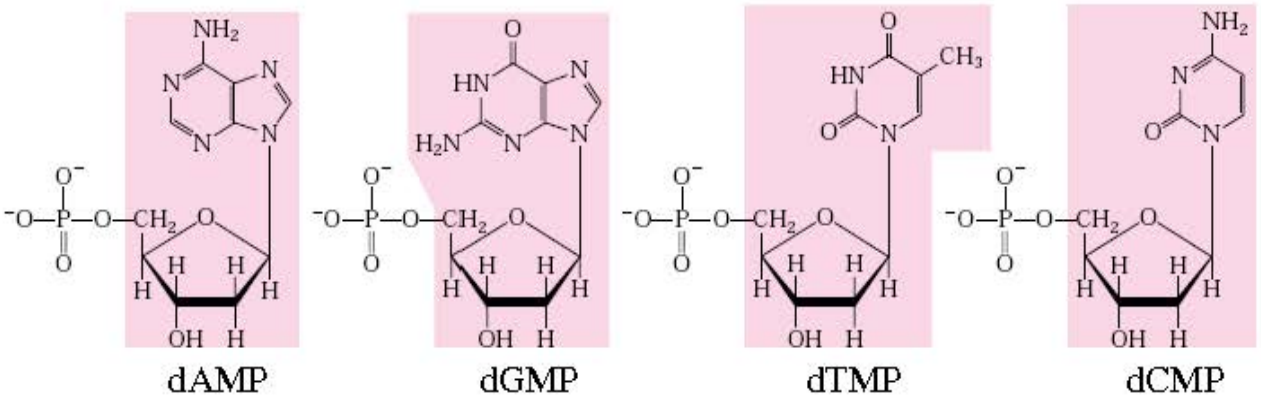


الشكل(11-8): التراكيب الكيميائية للنيوكليوتيدات الرايبوزية.

2- النيوكليوتيدات الديوكسي رايبوزية: إن النكليوتيدات التي تحتوي على سكر ديوكسي رايبوز لاحظ **(الجدول 2-8)** والذي يشمل انواع النيوكليوتيدات الديوكسي رايبوزية و**الشكل (12-8)** يوضح تراكيبها الكيميائية.

جدول(2-8) :تسمية القواعد عند تحولها الى الديوكسي رايبونيكلوسيدات والديوكسي رايبو نيكلوتيدات.

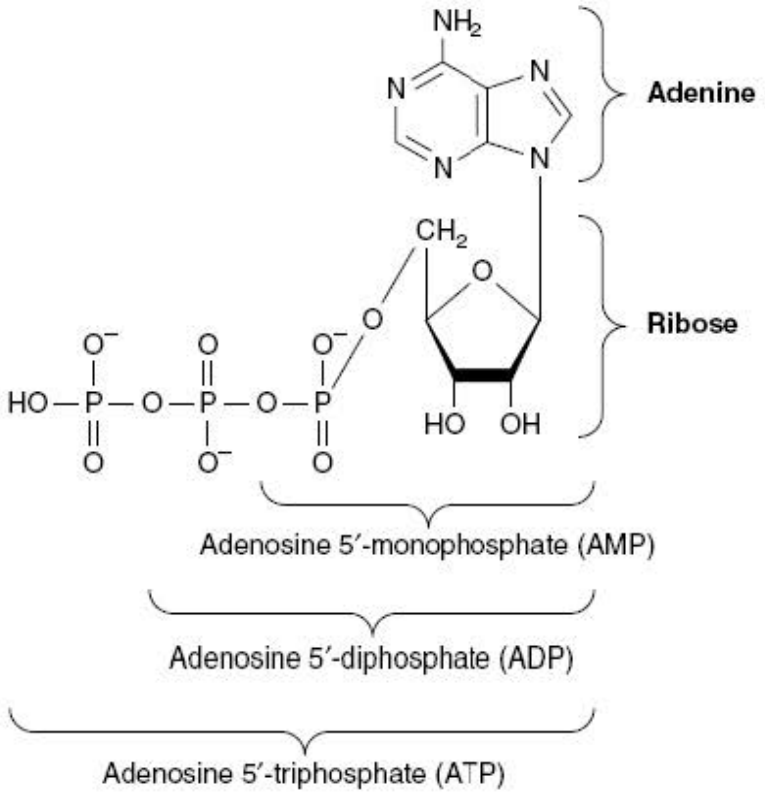
القاعدة النيتروجينية والرمز	الديوكسي رايبونيكليوسيدات	الديوكسي رايبونيكليوتيدات والرمز
أدنين (A)	ديوكسي أدينوسين	ديوكسي أدينوسين أحادي الفوسفات (dAMP)
كوانين (G)	ديوكسي كوانوسين	ديوكسي كوانوسين أحادي الفوسفات (dGMP)
ثايمين (T)	ديوكسي ثايميدين	ديوكسي ثايميدين أحادي الفوسفات (dTMP)
سايتوسين (C)	ديوكسي سايتيدين	ديوكسي سايتيدين أحادي الفوسفات (dCMP)



الشكل (12-8): تراكيب النيوكليوتيدات الديوكسي رايبوزية.

وكما هو معلوم توجد مجموعتان أو أكثر من مجاميع الهيدروكسيلية الحرة التي يمكن من خلالها مهاجمة مجموعة الفوسفات لتكوين الإستر ففي حالة النيوكليوتيدات الديوكسي رايبوز هناك موقعان فقط وهما 3′ و5′ لتتأستر مع حامض الفوسفوريك أما النيوكليوتيدات الرايبوزية فهناك ثلاثة مواقع وهم 2′ و3′ و5′ يمكن أن تكون فيها مجموعة الفوسفات والتي وجدت جميعها بوصفها نواتج التحليل المائي للحامض النووي الرايبوزي وبوساطة التحلل باستخدام مجموعة من الإنزيمات تسمى نيوكلييز Nuclease.

إن الخلايا الحية تحوي أيضاً على النيوكليوسيدات الثنائية أو ثلاثية الفوسفات (في الموقع رقم 5′) فمثلاً الأدينوسين الأحادي الفوسفات يمكن أن يكوّن أدينوسين ثنائي الفوسفاتADP وأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP (**الشكل 13-8**). إن مجاميع الفوسفات لهذه المركبات يرمز لها بالرموز α و β و γ وكذلك بقية القواعد الأحادية الفوسفات.

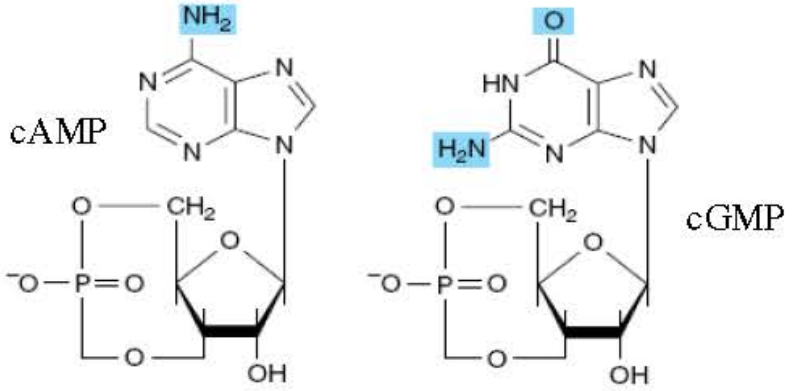


الشكل(13-8): تراكيب AMP و ADP و ATP.

هناك بعض النيوكليوتيدات تنتج من التحلل المائي لبعض الروابط النيوكليوتيدية الرايبوزية في RNA والتي تكون غير شائعة تحوي مجموعة الفوسفات في الموقع 2′ أو 5′ من السكر الرايبوزي.

النيوكليوتيدات الحلقية Cyclic nucleotides

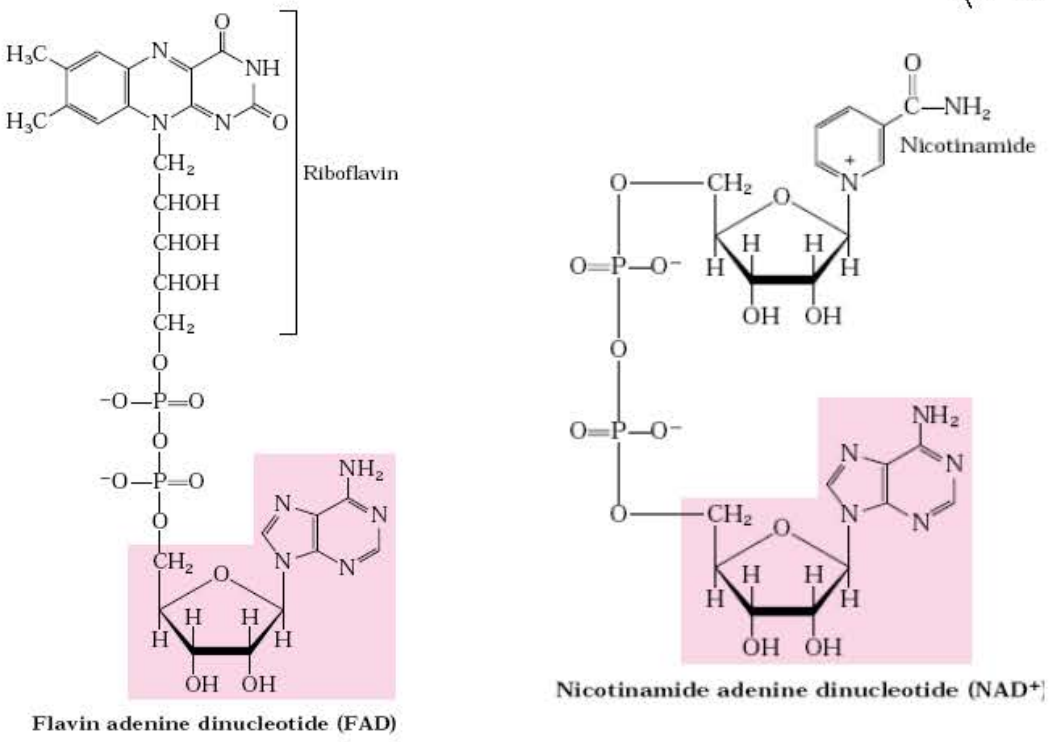
تتكون النيوكليوتيدات الحلقية من أسترة مجموعة الفوسفات مع ذرتي كاربون، ومثال ذلك أدينوسين 3′ ، 5′ – أحادي الفوسفات الحلقي Adenosine 3′ , 5′ - cyclicmonophosphate (cAMP) والكوانوسين 3′ ، 5′ – أحادي الفوسفات الحلقي Guanosine 3′ , 5′ - cyclicmonophosphate (cGMP) (**الشكل 14-8**). تلعب هذه النيوكليوتيدات دوراً مهماً في العمليات الأيضية لعدد من الهرمونات وقد أطلق عليها المرسل أو الرسول الثاني Second messenger ، لأنها تعمل على نقل وتجسيم الإشارات الكيميائية التي تصل عن طريق الدم من الهورمونات (تسمى الهورمونات بالمرسل الأول First messenger).



الشكل(14-8): أدينوسين ′3 ، ′5 - أحادي الفوسفات الحلقي والكوانوسين′3 ،′5 - أحادي الفوسفات الحلقي.

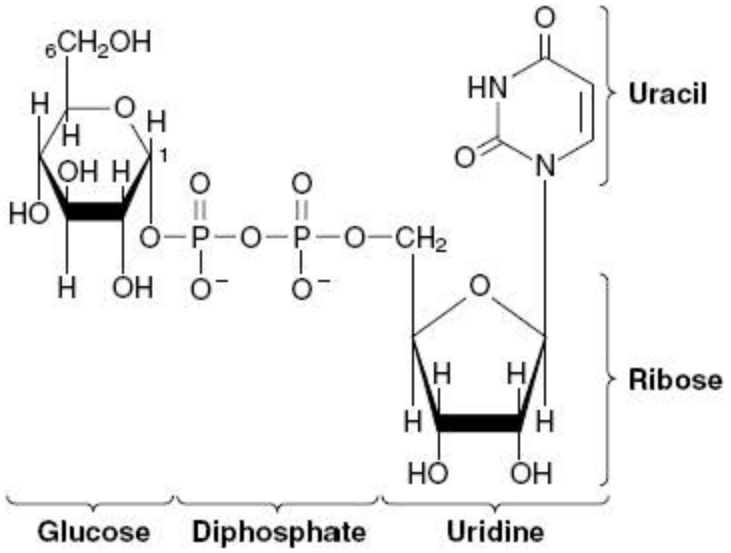
النيوكليوتيدات المقترنة Conjugated Nucleotides

النيوكليوتيدات المقترنة عبارة عن رايبونيوكليوتيدات أو الديوكسي رايبونيوكليوتيدات مرتبطة مع مجاميع مستبدلة وتحوي هذه المركبات أيضاً على مجموعة فوسفات أحادية أو ثنائية الفوسفات، والتي لهـا وظـائف بايولوجية مهمة وتدخل بوصفها مرافقات إنزيمية (Coenzymes) أثنـاء بنـاء الـدهون أو الـسكريات أو تفاعلات الأكسدة والاختـزال ومثـال ذلـك: مـساعد الإنـزيم نيكوتنأميـد أدنـين ثنـائي النيوكليوتيـد (NAD$^+$) Nicotinamide adenine dinucleotide ونيكوتنأميد أدنـين ثنـائي النيوكليوتيـد فوسـفات (NADP$^+$) والفلافين أدنين ثنائي النيوكليوتيد (FAD) Flavin adenine dinucleotide والفلافين أدنـين أحادي النيوكليوتيد (FMD) Flavin adenine mononucleotide ومرافق الإنـزيم A(Coenzyme A) **(الشكل 15-8).**



الشكل(15-8): تركيب النيوكليوتيدات المقترنة FAD و NAD^+.

فضلاً عن وظائفها بوصفها مرافقات إنزيمية، يمكن أن تستخدم أيضاً نواقل متخصصة لبعض الوحدات البنائية للجزيئات مثال ذلك اليوردين ثنائي فوسفات Uridine diphosphate (UDP) الذي يستخدم ناقلاً متخصصاً لوحدات سكر الكلوكوز أثناء البناء الحيوي للسكريات المتعددة (**الشكل 16-8**) ويستخدم كذلك نيوكليوتيد السايتدين ثنائي الفوسفات Cytidine diphosphate choline ناقلاً لمجاميع الكولين لبناء الدهون المفسفرة.



الشكل(16-8): يوردين ثنائي فوسفات الكلوكوز.

وظائف النيوكليوتيدات

1- تعد بعض النيوكليوتيدات مركبات حاملة للطاقة الكيميائية في الخلايا مثل ATP وGTP وان الشكل الرئيس للطاقة الكيميائية هو الأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP إذ يستهلك ATP في تفاعلات أيضية مختلفة وتشارك أيضاً في عمليات أخرى مثل تقلص العضلات والنقل الفعّال عبر الأغشية ومصدراً للفوسفات (واهباً لمجموعة فوسفات).

2- دور النيوكليوتيدات بوصفها وحدات بنائية متكررة في الأحماض النووية (DNA و RNA). إذ تستخدم جزيئات ATP, CTP, GTP, UTP كوحدات لبناء RNA. وجزيئات dCTP, dGTP, dTTP dATP في بناء DNA.

3- دورها بوصفها وسائط فسيولوجية للعديد من العمليات الحياتية فمثلاً تشارك النيوكليوتيدات الحلقية مرسلاً ثانياً للعديد من الهورمونات.

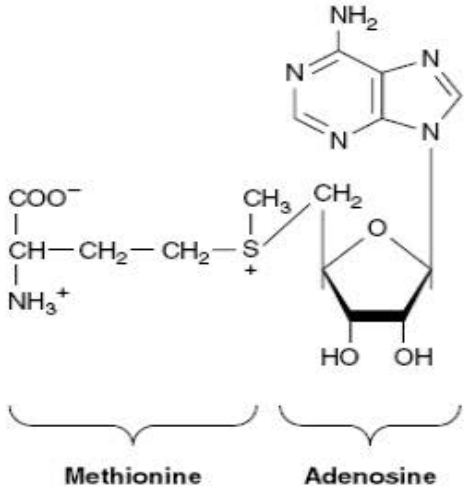
4- تدخل النيوكليوتيدات بوصفها مكونات للعديد من المرافقات الإنزيمية مثل NAD^+، $NADP^+$، FAD وFMD ومرافق الإنزيم A والتي تدخل في العديد من التفاعلات الأيضية المختلفة.

5- بعض النيوكليوتيدات تدخل بوصفها نواتج وسطية ناقلة للعديد من التفاعلات مثال ذلك اليوردين ثنائي الفوسفات كلوكوز UDP-glucose ويوردين ثنائي الفوسفات – كالاكتوز UDP-galactose ويوردين

ثنائي الفوسفات لحامض الكلوكورونيك UDP-glucuronic والكوانوسين ثنائي الفوسفات مانوز GDP-mannose وتستخدم هذه المركبات لبناء الكلايكوجين وأيض الكلاكتوز والبليروبين أو نقل وحدات السكر أثناء بناء البروتينات السكرية.

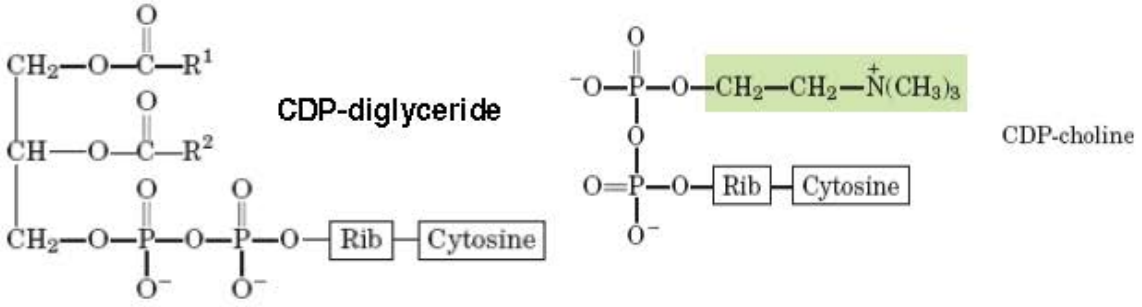
6- تدخل بعض النيوكليوتيدات بوصفها منظمات ألوستيرية Allosteric في المسارات الأيضية من خلال تراكيزها في الخلية فمثلاً نسبة ATP إلى ADP تؤثر على تفاعلات مسار الكلايكولسيز Glycolysis إذ أن زيادة النسبة أو نقصانها تؤدي إلى تثبيط أو تنشيط بعض إنزيمات المسار.

7- تعد بعض النيوكليوتيدات ناقلة لبعض المجاميع الفعالة، فعلى سبيل المثال تنقل جزيئة ATP مجموعة المثيل الفعالة Active methyl وتحمل جزيئة AMP الأحماض الأمينية الفعالة أثناء بناء البروتينات فيلاحظ إن مشاركة الحامض الأميني ميثونين في التفاعلات عبر إضافة مجموعة المثيل تحتاج في البداية تكوين الميثونين النشط وقد وجد بأن هذا المركب هو في الواقع نيوكليوسيد أدينيني هو S- أدينوسيل الميثيونين S-Adenosyl methionine (**الشكل 17-8**).



الشكل(17-8): S- أدينوسيل الميثيونين.

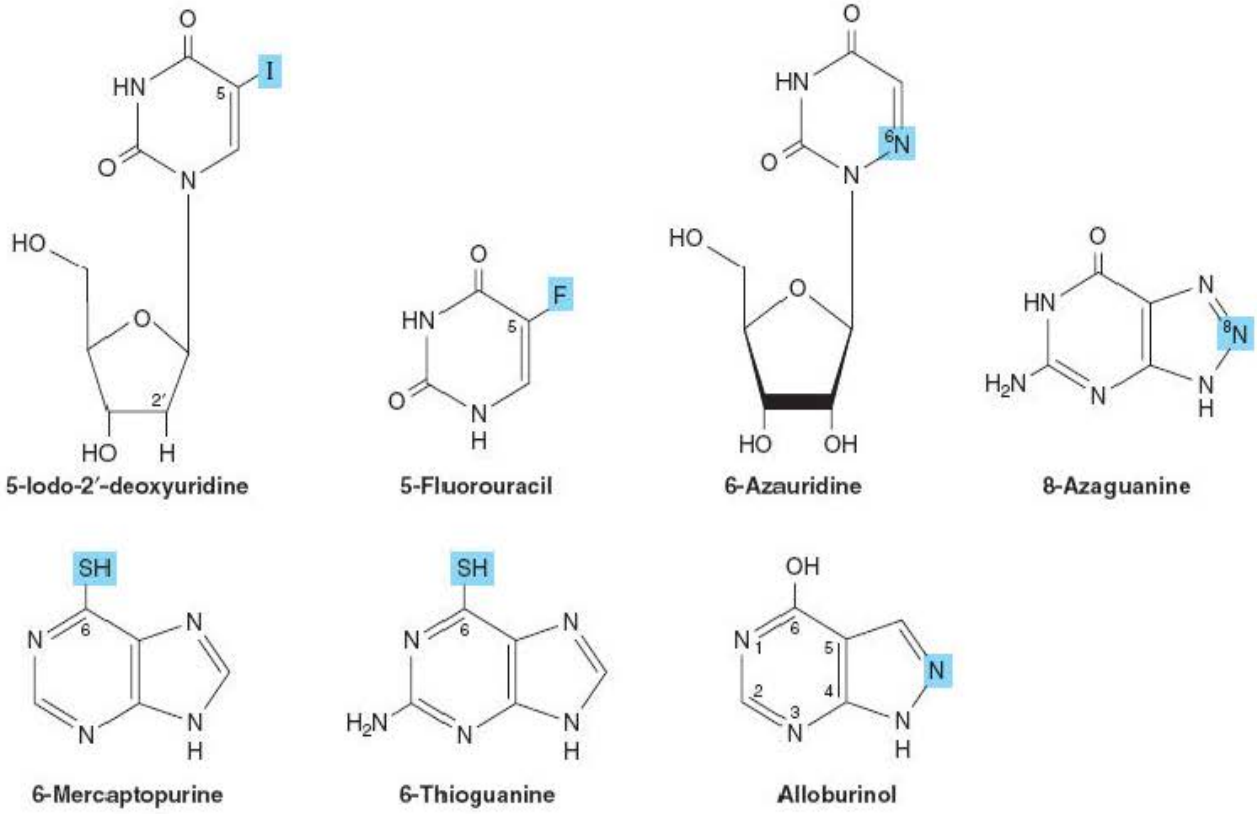
8- السايتدين يستفاد منه في بناء سايتدين ثنائي الفوسفات كولين Cytidine diphosphate choline (CDP-choline) وسايتدين ثنائي الفوسفات ثنائي الكلسيريد Cytidine diphosphate diglyceride (CDP-diglyceride) (**الشكل 18-8**) الذين يدخلان في عملية بناء الدهون والدهون المفسفرة.



الشكل(18-8): سايتدين ثنائي الفوسفات كولين CDP-choline وسايتدين ثنائي الفوسفات ثنائي الكلسيريد CDP-diglyceride .

نيوكليوتيدات مصنعة Synthetic nucleotides

لغرض الحصول على تثبيط لنمو الخلايا الضارة (كالبكتريا أو السرطانية) التي تحتاج إلى نيوكليوتيدات لتكاثرها وانقسامها، فقد استخدمت نيوكليوتيدات مصنعة أو مشابهات حدت لها تحوير أو تبديل في الحلقة غير المتجانسة للقاعدة النيتروجينية أو السكر الخماسي إذ تعمل هذه المركبات على تثبيط العديد من المسارات التي تدخل في بناء الخلايا. من هذه المواد المستخدمة، المضادات الحيوية النيوكليوسيدية Neucleoside antibiotics التي تحوي تركيباً مشابهاً لنيوكليوسيدات الأحماض النووية مثل المضاد الحيوي الكوردسبين Cordycepin (3′- ديوكسي أدينوسين Deoxyadenosine - 3′) وهو مركب ذو فعالية مضادة للأورام السرطانية. وكذلك مشابهات حلقة البيورين أو البريميدين التي تحتوي على مجاميع محورة على سبيل المثال 5- فلورويوراسيل 5-Flurouracil وكذلك 6- ثايوكوانين 6-Thioguanine التي تعمل على تغيير أزواج القواعد أو تعمل على تغيير التفاعلات المتبادلة بين النيوكليوتيدات وبالتالي تعمل على إيقاف نمو الخلايا السرطانية أو البكتريا. وهناك نيوكليوتيدات تحتوي قواعدها النيتروجينية على أكثر من ذرة نيتروجينية واحدة مثل 6- أزايوردين 6-Azauridine (**الشكل 19-8**).

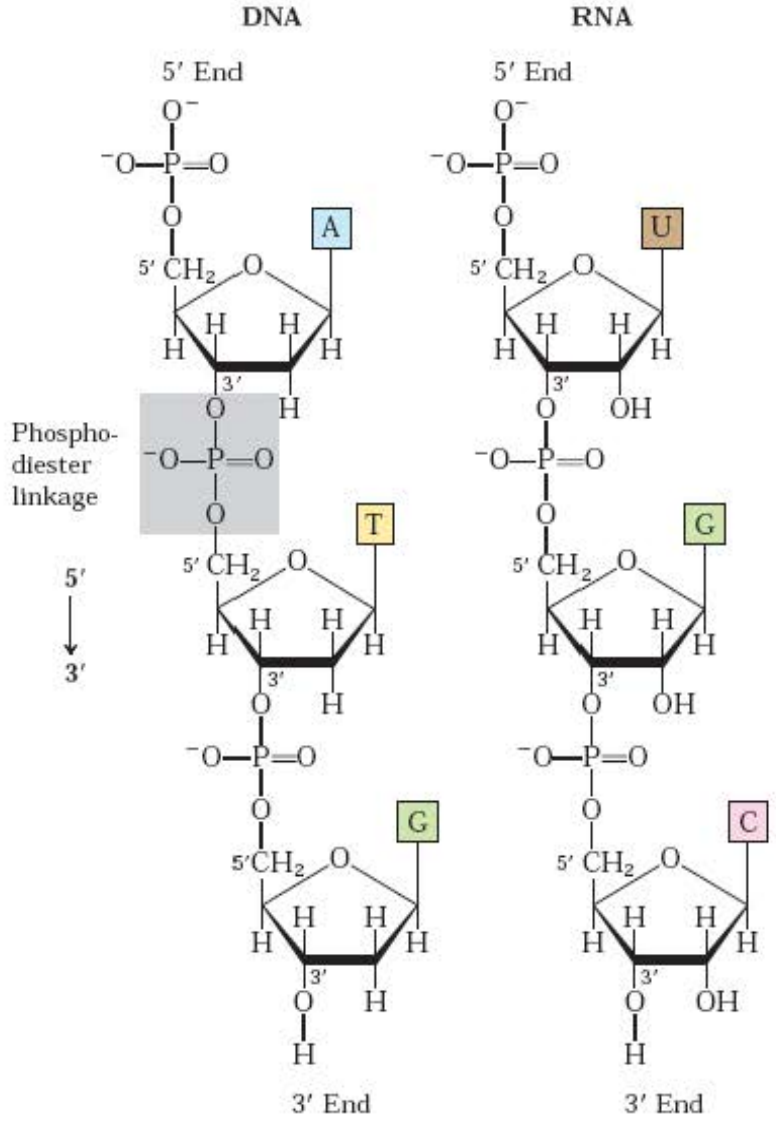


الشكل(19-8): بعض أنواع مشابهات القواعد النيتروجينية والنيوكليوسيدية.

الأحماض النووية Nucleic Acids

تتكون الأحماض النووية من سلاسل Chains طويلة من النيوكليوتيدات (أي متعددة النيوكليوتيدات Polynucleotides) ترتبط مع بعضها بوساطة أواصر ثنائي إستر الفوسفات Posphate diester linkage والتي تزيد عدد وحداتها عن عشرة وكذلك يمكن أن يطلق الأحماض النووية على السلسلة النيوكليوتيدية التي يتراوح عدد وحداتها بين 2-10 وتسمى أيضاً بالنيوكليوتيدات قليلة الوحدات Oligonucleotides. إذ أن القواعد النيتروجينية سواء كانت بيورين أو بريميدين مرتبطة بذرة الكاربون رقم واحد للسكر وان ارتباط أي نيوكليوتيد بالنيوكليوتيد الآخر يكون بين ذرة الكاربون 3́ لجزيئة السكر وذرة الكاربون رقم 5́ لجزيئة السكر التالية.

إن السلسلة الطويلة من النيوكليوتيدات والتي يكون فيها السكر الخماسي من نوع ديوكسي رايبوزي تسمى بالحامض النووي الديوكسي رايبوزي Deoxyribonucleic acid (DNA) أما إذا كان السكر الخماسي من نوع رايبوز فيسمى الحامض النووي الرايبوزي Ribonucleic acid (RNA) (الشكل **20–8**).



الشكل(**20–8**): الأحماض النووية.

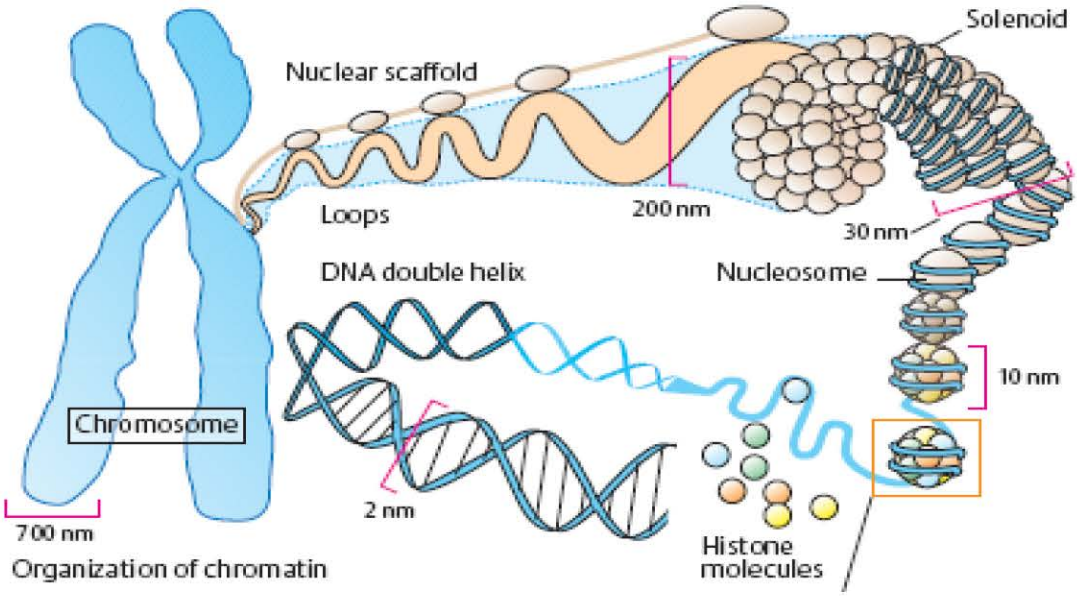
يرجى العلم بأن الـ DNA لا يحتوي على الرايبوز واليوراسيل، وأن الـ RNA لا يحتوي على ديوكسي رايبوز وثايمين.

يمكن أن يعبّر عن تركيب سلسلة الحامض النووي بشكل مختصر فالحروف T,C,G,A تمثل نيوكليوسيدات القواعد أدينين وكوانين وسايتوسين وثايمين على التوالي. والحروف p (حرف صغير) يرمز للفوسفات، اذ عند وضع الحرف p الى يسار مختصر النيوكليوسيدات يعني ان ارتباط الفوسفات بالسكر هو في الموقع 5′ اما اذا وضع الحرف p إلى يمين المختصر فيعني ارتباط الفوسفات بالسكر هو في الموقع 3′ فمثلاً dpG يرمز الى ديوكسي كوانوسين5′ فوسفات والرمز dGp هو ديوكسي كوانوسين3′ فوسفات وعندئذ يمكن اختصار تركيب مثلاً رباعي النيوكليوتيد إلى (A-T-C-Gp) الذي يعبر عن قطعة من الحامض النووي الحاوية على النيوكليوسيدات أدنين وثايمين وسايتوسين وكوانين مرتبطة مع بعضها بأواصر ثنائي إستر الفوسفات بين كاربون 3′ لجزيئة سكر وكاربون رقم 5′ لجزيئة السكر التالية. وبالاتفاق يكتب تسلسل القواعد دائماً ابتداءً من النهاية 5′ باتجاه اليسار إلى النهاية 3′ في اليمين والتي تعبر عنها فقط باستخدام المختصرات للقواعد النيتروجينية في الجزيئة **كما في المثال الأتي:**

$$^{5'}\text{AGCTTTAGAAA}^{3'}$$

اتجاه القراءة او التسلسل

تتحد الأحماض النووية DNA في الخلايا حقيقية النواة مع بروتينات قاعدية(غنية بالأحماض الأمينية الأرجنين واللايسين) ويطلق عليها بالهستونات Histones والبروتامينات Protamines وتنظم على شكل ألياف تسمى الألياف الكروماتينية Chromatin fibers في النواة والتي تحاط بنظام غشائي مزدوج معقد(**الشكل 21-8**). أما في الخلايا بدائية النواة فهي تحتوي على جزيئة واحدة من DNA متجمعة في منطقة واحدة تسمى بالمنطقة النووية Nuclear zone أو بعبارة أخرى إن الخلايا بدائية النواة لا تحوي غشاء يحيط بالمادة الوراثية.



الشكل(21-8): يوضح الكروموسوم ومكوناتها النهائية من الهستونات والـ DNA.

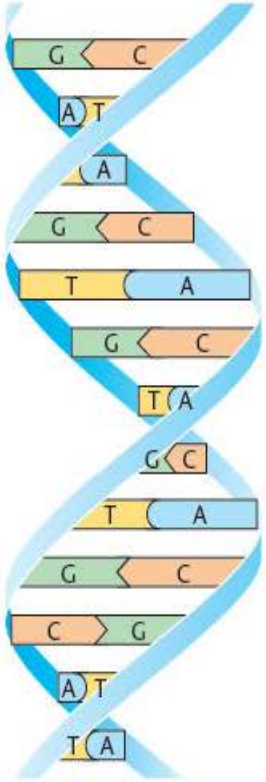
تتكون الأحماض النووية الرايبوزية RNA من خيوط طويلة من متعدد الرايبونيوكليوتيد وأقصر طولاً من DNA ولكنها أكثر انتشاراً في الخلايا. وتتألف من ثلاثة أنواع رئيسة وهي الحامض النووي الرايبوزي المرسل Messenger RNA (mRNA) والحامض النووي الرايبوزي الناقل Transfer RNA (tRNA) والحامض النووي الرايبوزي الرايبوزومي Ribosomel RNA (rRNA) ولكل نوع له وظيفة خاصة يؤديها في عملية البناء الحيوي للبروتين والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً (الجزء الثاني) .

الحامض النووي الديوكسي رايبوزي Deoxyribonucleic acid (DNA)

الخواص العامة:

1- تتألف جزيئة الـ DNA من سلسلتين طويلتين من متعدد النيوكليوتيد ملفوفتين على بعضهما مكونتين الحلزون المزدوج Double Helix (**الشكل 22-8**) . وتشغل القواعد النيتروجينية المنطقة الداخلية من الحلزون اما الفوسفات وسكر الديكوسي فيشغل المنطقة الخارجية (المحبة للماء) والذي اقترح من قبل العالمين واتسون وكرك (Watson and Crick) عام 1953.

2- وجد العالم جاركاف Chargaff والعاملون معه إن مجموع نيوكليوتيدات البيورين(G + A) في الـ DNA مساوية لمجموع نيوكليوتيدات البيريميدين(T + C) أي أن كمية الأدنينA في السلسلة الأولى مساوية لكمية الثايمين في السلسلة الثانية وكذلك الحال بالنسبة لكمية الكوانين G تكون مساوية لكمية السايتوسين C، ونسبة A على T تساوي واحد، وكذلك نسبة G على C تساوي واحد وتسمى هذه الحالة بتكافؤ القواعد Base equivalences في الـ DNA.

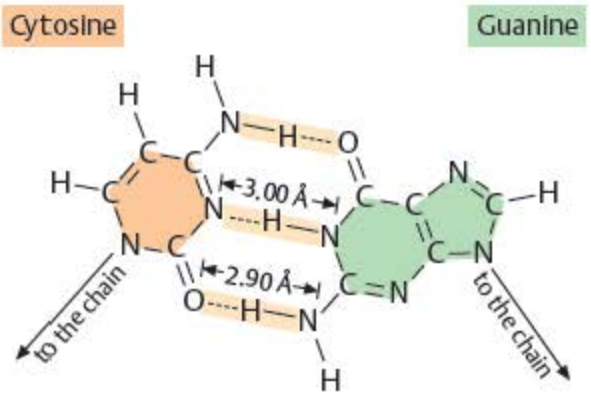


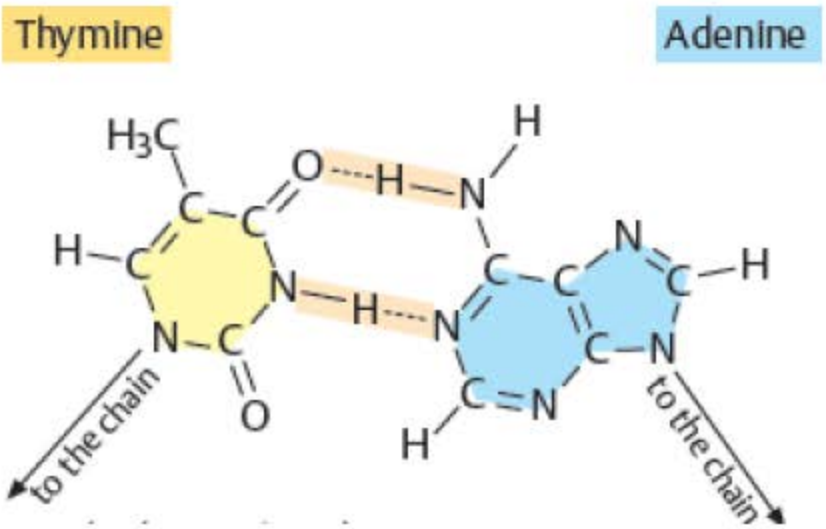
الشكل(22-8): الحلزون المزدوج.

3- إن استقرار السلسلتين للحلزون المزدوج يعود الى:

أ- التداخل الهيدروفوبي Hydrophobic interaction بين القواعد النيتروجينية للسلسلتين.

ب- الأواصر الهيدروجينية الثلاثة بين الكوانين والسايتوسين (G≡C) والاصـــرتين الهيدروجينيـــة بـــين الأدنين والثايمين (A=T) **(الشكل 23-8).**





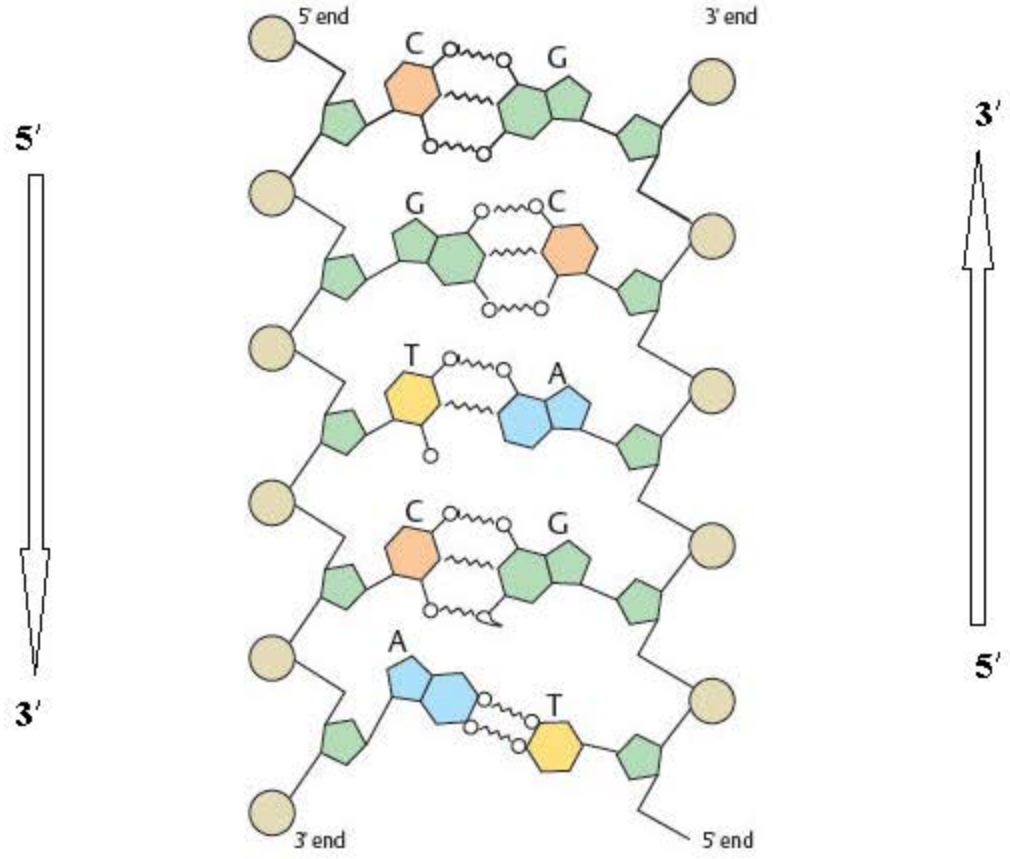
الشكل(23-8): الأواصر الهيدروجينية المتكونة بين القواعد النيتروجينية.

جـــ- الأواصر التساهمية في تركيب السلسلة الحلزونية الواحدة.

د- الأواصر الأيونية.

هـــ- تركيب السلسلتين الحلزونيتين يكون بشكل حلقتين (لقاعدة البيورين A او G) مع حلقة واحدة (لقاعدة البريميدين T او C) مشكّلةً بذلك تناسقاً حجمياً ساعد على زيادة الإستقرارية **(الشكل 24-8).**

و- وجود البروتينات القاعدية (كالهستونات) ساعد على زيادة إســـتقرار الـــ DNA بإلتفـــاف الـــسلاسل الحلزونية المزدوجة حول هذه البروتينات.



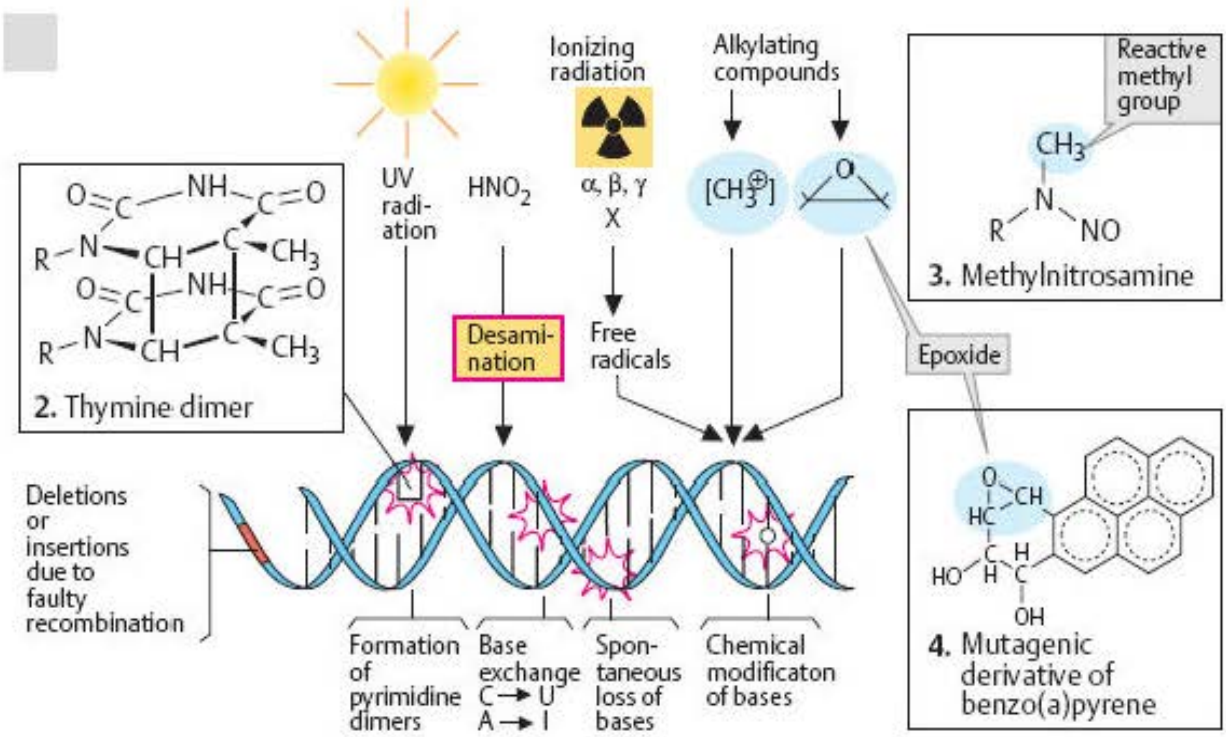
الشكل(24-8): اتجاه النهايتين للحلزون المزدوج في الـ DNA .

4- يحتوي الـ DNA على النيوكليوتيدات الأربعة الأساسية بوصفها وحدات بنائية وهي (dAMP, dGMP, dTMP, dCMP) مرتبطة مع بعضها وبتعاقب مختلف باختلاف الكائنات الحية وأجناسها وأنواعها.

5- يختلف تركيب الـ DNA ووزنه الجزيئي وكذلك نسب النيوكليوتيدات المختلفة في الكائنات الحية بدائية النواة عن حقيقة النواة اذ تزداد أوزانها الجزيئية كلما زاد تعقيد (تطور) الخلية في الكائنات الحية ويوجد الـ DNA في النواة بكميات كبيرة وفي المايتوكوندريا بكميات قليلة.

6- يحتوي الـ DNA على قطع صغيرة تسمى الجين Gene إذ يمثل تسلسلاً من متعدد النيوكليوتيدات التي قد تصل إلى عدة ألاف والذي يكون له تسلسل من القواعد النيتروجينية خاص مسؤول عن أداء وظيفة معينة كبناء بروتينات (إنزيمية أو غير إنزيمية) أو بناء هورمونات وغير ذلك. إذ أن الجين عبارة عن ترتيب معين من النيوكليوتيدات (القواعد النيتروجينية) في الحامض النووي DNA ويختلف هذا الترتيب من جين لجين آخر وذلك لاختلاف في إما عدد أو نوعية أو تسلسل القواعد النيتروجينية في الـ DNA.

7- ان حدوث أي تغيير في تركيب القواعد النيتروجينية (تحوير) أو تسلسل القواعد نتيجةً لحذف أو إضافة قاعدة نيتروجينية في الـ DNA يسبب حدوث الطفرة Mutation لتعرضه الى العديد من العوامل المسببة للطفرة كعوامل إشعاعية (X-ray, UV) او تعرضه لمواد كيميائية مختلفة (مثل حامض النيتروز HNO_2 وغيرها) **(الشكل 25-8)**.



الشكل(25-8): أنواع المركبات التي تهاجم الـ DNA التي تؤدي الى حدوث العديد من الطفرات.

أن العديد من الطفرات التي تحدث داخل الكائن الحي في الـ DNA يمكن ترميمها (DNA Repair) داخل الجسم ولكن هناك طفرات قاسية يصعب ترميمها كطفرات الحذف او الإضافة للقواعد والتي تحدث فيها ازاحة Frame shift للشفرات الوراثية في الـ DNA وتعمل على حدوث العديد من الأمراض السرطانية او الأمراض الوراثية المختلفة.

8- أن نماذج الـ DNA المعزولة من أنسجة مختلفة لنفس النوع تمتلك نفس المكونات من القواعد النيتروجينية ولا تتغير مع تغير عمر الكائن او حالته الغذائية او التغيرات في المحيط.

9- ان السلسلتين الحلزونية في الـ DNA غير متشابهتين ولكنهما مكملتان (متتامتان) Complementary واحدة للأخرى، اذ وجود الأدنين في السلسلة الأولى يقابله الثايمين في السلسلة الثانية والكوانين يقابله السايتوسين وهكذا.

10- إن السلسلتين لا تجريان باتجاه واحد(نفس الاتجاه) بل السلسلة الواحدة تجري عكس اتجاه السلسلة الأخرى**(الشكل 24-8)**أي أن السلسلة تجري في اتجاه 5′ ←3′ والأخرى تجري في اتجاه 3′ ←5′ .

11- تزداد ثباتية السلسلتين لعوامل المسخ بزيادة نسبة G≡C في الـ DNA مقارنة بنسبة A=T (لوجود ثلاثة أواصر هيدروجينية في الأولى) وبالتالي تحتاج إلى طاقة أكبر(حرارية أو استخدام مذيبات مثل الكحول او اليوريا) لفك الارتباط بين السلسلتين عن بعضهما البعض.

12- إن المعلومات الوراثية Genetic informations التي هي عبارة عن تسلسل القواعد النيتروجينية في الـ DNA والتي تسمى بالمعلومات الخطية Linear informations تنتقل إلى الحامض النووي الرايبوزي المرسل mRNA بعملية الإستنساخ ثم يتم ترجمة هذه المعلومات لبناء البروتين. يطلق على هذا التسلسل للقواعد النيتروجينية في DNA اسم البصمة الوراثية للإنسان The DNA finger print إذ عرّفت بأنها وسيلة من وسائل التعرّف على الشخص عن طريق مقارنة مقاطع الـ DNA وتسمى في بعض الأحيان الطبعة الوراثية(DNA typing) ويكفي لاختبار البصمة الوراثية قطرة دم (أو شعرة أو لعاب) الشخص للتعرف عليه وذلك من خلال فك سلسلة الـ DNA ومعرفة تسلسل ونوعية وكمية القواعد النيتروجينية فيها .

13- وجود الثايمين بدل اليوراسيل في DNA (الثايمين هو عبارة عن يوراسيل دخلت عليه مجموعة مثيل) وذلك من اجل المحافظة على التسلسل الوراثي والمعلومات الوراثية في DNA فضلا عن ان وجود مجموعة المثيل في الثايمين تجعل عملية ترميم الـ DNA سهلة في حالة حدوث طفرات بسيطة.

14- وجود السكر الديوكسي رايبوزي بدلاً من الرايبوز في DNA يجعل الـ DNA أكثر ثباتاً تجاه المواد الكيميائية الحامضية أو القاعدية أو إنزيمات النيوكليز Nuclease التي يمكن أن تهاجم مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 2′ في السكر الرايبوزي.

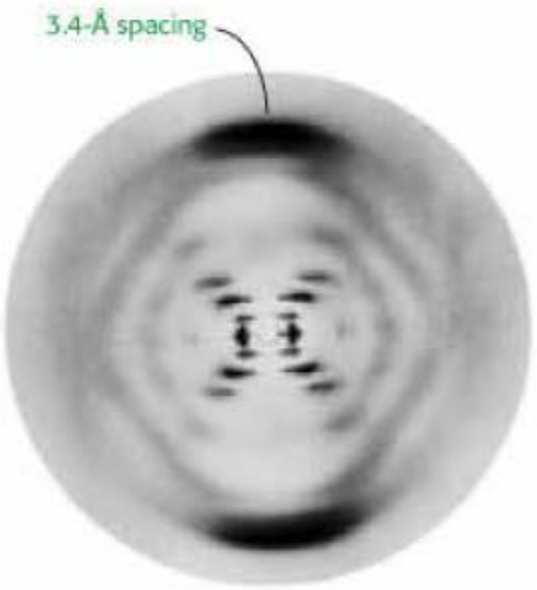
تراكيب الأحماض النووية

1- التركيب الأولي Primary structure

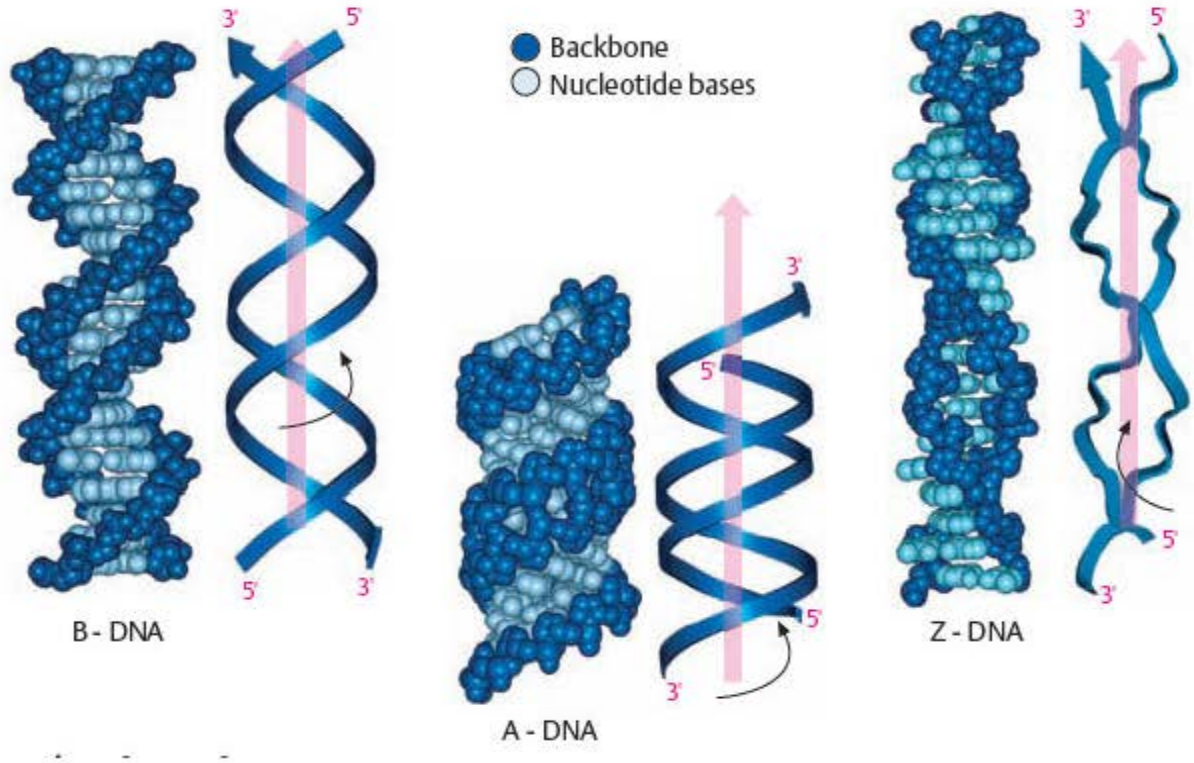
إن تسلسل أو تعاقب النيوكليوتيدات في سلسلة متعدد النيوكليوتيد وباتجاه 5′←3′ يمثل التركيب الأولي للحامض النووي، وإن في هذا التركيب تخزّن المعلومات الوراثية إذ أن الجين Gene هو عبارة عن تسلسل قطعة منفردة صغيرة في الـ DNA.

2- التركيب الثانوي Secondary structure

أهم تركيب ثانوي للأحماض النووية هو ما أفترضه العالمان واتسن وكرك عام 1953 إذ أخذ بنظر الاعتبار من أشعة اكس(**الشكل 26-8**) وتماثل القواعد والعديد من الملاحظات عن الخصائص الكيميائية والفيزيائية للـ DNA والذي أعطي تركيباً يسمى بتركيب B(**B-DNA**)، وبعد توفر المعلومات الحديثة إضافة إلى معلومات واتسن وكريك وجد أن القواعد لا تكون عمودية بصورة تامة على محور الحلزون ولكن مبتعدة عنه(تقريباً 6°) وإن هيئة السكر تختلف قليلاً عما ذكره واتسن وكريك إذ أعطت ألياف الـ DNA تحت ظروف واطئة الرطوبة تركيباً يختلف تماماً وسمي بتركيب A (**A-DNA**) (**الشكل 27-8**).

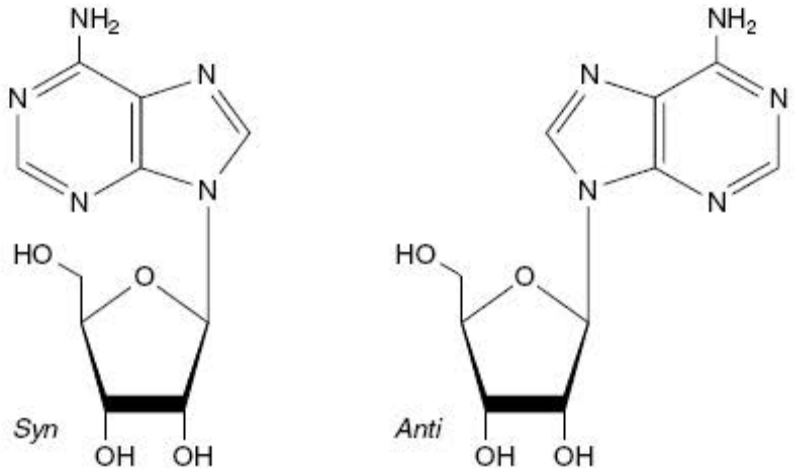


الشكل(26-8): شكل أشعة X التي من خلالها تم تحديد تركيب الـ DNA من قبل العالمـــان واتـــسن وكرك عام 1953.



الشكل(27-8): التراكيب الثانوية للـ DNA.

استطاع العالم الكسندر ريج Alexander Rich عام 1979 من اكتشاف تركيب أخر للـ DNA يكـــون فيه المنحنيان الحلزوني المزدوج باتجاه اليسار وسمي بتركيب Z (**Z - DNA**)، ففي كلٍ من أشكال A ، B لمتعدد النيوكليوتيد تكون جميع القواعد ثابتة باتجاه المضاد Anti فقط، أما فـــي الـــشكل Z فتكـــون قواعـــد البيريميدينات دائماً باتجاه مضاد (Anti) وقواعد البيورينات باتجاه مع (Syn) (**الشكل 28-8**).



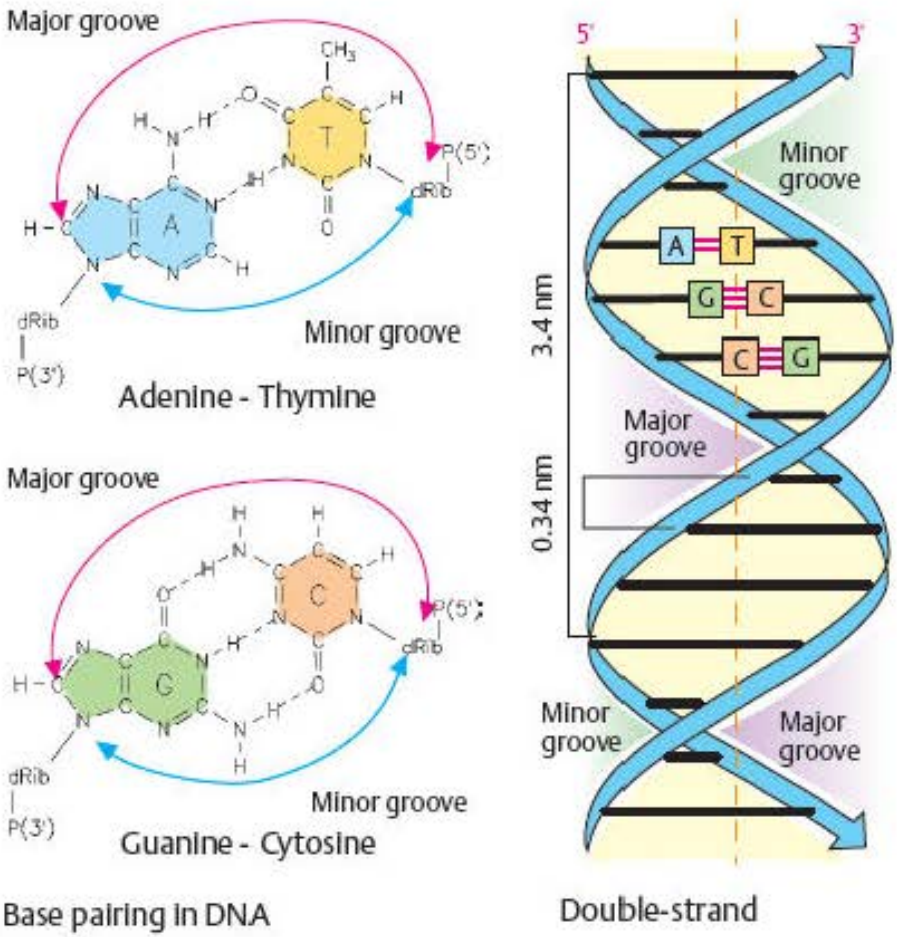
الشكل(28-8) : اتجاه القواعد البيورينية بشكل مضاد Anti أو بشكل مع Syn.

إن تسلسل البيورينات والبريميدينات في كل سلسلة(شكل Z-DNA)هو الذي أعطى الشكل المتعرج Zig zag للفوسفات وأعطي الاسم Z-DNA وان لهذا الشكل قد تكون له وظيفة محتملة هي تنظيم التعبير الوراثي. يوضح الجدول **(3-8)** بعض مميزات التركيبية لـ Z , B , A للـ DNA.

الجدول(3-8): الصفات التركيبية لـ DNA-Z, B, A.

الخواص	A	B	Z
1- اتجاه الحلزون	يمين	يمين	يسار
2- القطر	25.5°A	23.7°A	18.4°A
3- عدد أزواج القواعد لكل لفة منحني حلزوني	11	10	12 (ثنائي Dimer)
4- التواء المنحني الحلزوني لكل زوج قاعدة	33	36	60 (ثنائي Dimer)
5- ارتفاع كل لفة منحني حلزوني	28°A	34°A	45°A
6- ارتفاع المنحني الحلزوني لكل زوج قاعدة	2.6°A	3.4°A	3.7°A
7- الانحدار الطبيعي للقاعدة بالنسبة لمحور الحلزون	20	6	7
8- *الأخدود الرئيسي	ضيق وعميق	واسع وعميق	سطحي
9- *الأخدود الثانوي	واسع وسطحي	ضيق وعميق	ضيق وعميق
10- الأصرة الكلايكوسيدية	مضاد	مضاد	مضاد للبريميدينات ومع البيورينات

* الأخدود الرئيسي Major groove والأخدود الثانوي Minor groove ينشأن بسبب عدم استقامة زوج القواعد في سلسلتي الـDNA لتكوين الأواصر الهيدروجينية **(الشكل 29-8)**.



الشكل(29-8): الأخدود الرئيسي Major groove والأخدود الثانوي Minor groove في DNA.

3- التركيب الثالثي Tertiary Structure

هناك بعض جزيئات الـ DNA توجد بشكل دائري لا تحتوي على النهايتين 5′ ، 3′ مثال ذلك DNA الفايروس سرطان سيميان *Simian tumor* او بكتريا القولون *E. coli* إذ تحوي على كروموسوم مفرد دائري كبير. ان مثل هذه الجزيئات من الـ DNA الدائرية لها صفة مهمة تسمى بالالتفاف المفرط Super coiled **(الشكل 30-8)** الذي تكون فيه السلاسل تتقاطع فيما بينها عدة مرات لتكوّن هذه الدائرة المغلقة من الحلقات او الالتواء Linking number والتي تختلف فيما بينها حسب طريقة الالتواء.

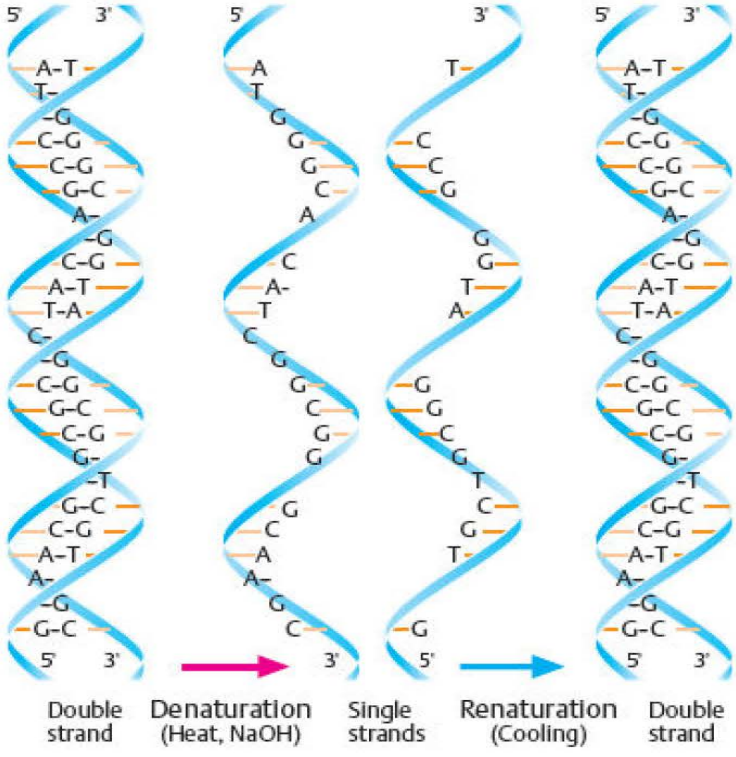
يعبر عن الالتفاف المفرط لجزيئات الـ DNA بمصطلح كثافة الالتفاف المفرط Super helix density ولمعظم جزيئات DNA الطبيعية قيم معينة من كثافة الالتفاف المفرط والذي يتم التعرف عليه بوساطة تقنية الهجرة الكهربائية Electrophoresis.



الشكل(30-8): الالتفاف المفرط للـ DNA.

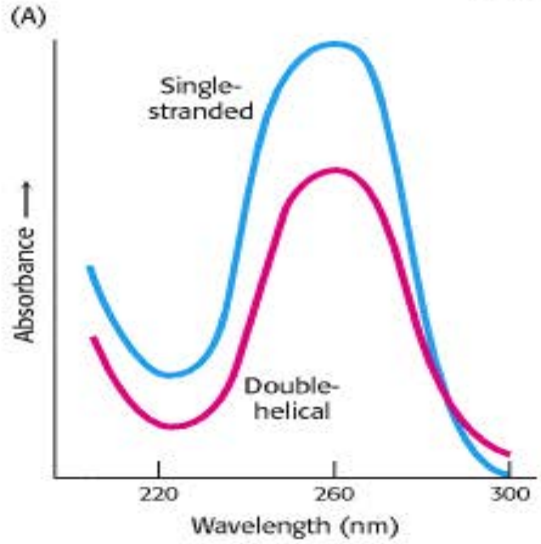
مسخ الحامض النووي الديوكسي رايبوزي DNA Denaturation

عند حدوث تغيير في قيمة الأس الهيدروجيني pH عن (4-11) أو زيادة درجة الحرارة (أكثر من 80 درجة مئوية) أو التعرض لتراكيز عالية من الكحول أو الفورميد أو اليوريا وغيرها يمكن أن يحدث للـ DNA تغير في الصفات الطبيعية (المسخ Denaturation) والذي سوف يعاني الحلزون المزدوج من انفكاك التوائاته نتيجة إزالة الأواصر الهيدروجينية والتداخلات الهايدروفوبية بين السلسلتين مع عدم حدوث انكسار في الأواصر التساهمية في السلسلة الواحدة للـ DNA **(الشكل 31-8)** وان هذه السلسلة الواحدة المتكونة يمكن أن تتحول إلى شكل التفاف عشوائي Random coil. عند استخدام الحرارة في عملية الانفكاك بين السلسلتين تدعى بالانصهار Melting، ولكن عند خفض درجة الحرارة دون درجة حرارة الانصهار يمكن أن يعاد الحلزون المزدوج إلى وضعه السابق وهذه العملية تدعى إعادة الهيئة الطبيعية Renaturation وتطلق عليها في بعض الأحيان التلدين Annealing.



الشكل(31-8): المسخ وإعادة الهيئة الطبيعية للحامض النووي الديوكسي رايبوزي.

إن حدوث المسخ أو عدم حدوثه يمكن معرفته من خلال استخدام إنزيمات النيوكليز Nucleases التي لها القابلية على تحليل سلسلة واحدة من DNA فقط وليس سلسلتين او استخدام المطياف الضوئي Spectrophotometer لقياس الامتصاصية عند الطول الموجي 260 نانوميتر اذ تزداد الامتصاصية في السلسلة المنفردة عن السلسلتين المزدوجة والزيادة العالية بالامتصاصية تدعى بالمصطلح Hyperchromicity **(الشكل 32-8).**



الشكل(32-8): يوضح زيادة قيمة الامتصاصية للشريط المنفرد Single stranded عن الشريطين المزدوجين Double helical.

الحامض النووي الرايبوزي (RNA)

الخواص العامة:

1- يتركب RNA من سلسلة طويلة من متعدد النيوكليوتيدات ذات وزن جزيئي يتراوح مابين 25×10^4 إلى 1×10^6 دالتون والذي يتكون من سكر الرايبوز وأربع قواعد نيتروجينية هي الأدينين والكوانين واليوراسيل والسايتوسين.

2- الحامض النووي الرايبوزي يكون بشكل سلسلة منفردة ولو أن جزءاً منه يحتوي على التواءات مع نفسها مكونة حلزوناً مزدوجاً والذي تكون فيه القواعد النيتروجينية (U, C, G, A) غير متممة الواحدة مع الأخرى فان عدد قواعد الأدنين لا يساوي عدد قواعد اليوراسيل والكوانين لا يساوي السايتوسين C، وكذلك من الممكن أن الكوانين يرتبط مع اليوراسيل ولكن بكمية قليلة وذات إستقرارية أقل من الكوانين مع السايتوسين.

3- يوجد الحامض النووي الرايبوزي بصورة موزعة في الخلية فالجزء الأكبر في السايتوبلازم و 10% تقريباً في النواة وجزءاً قليلاً في المايتوكوندريا.

4- **توجد ثلاثة أنواع من RNA** وهي الحامض النووي الرايبوزي المرسل Messenger RNA (mRNA) والحامض النووي الرايبوزي الرايبوزومي Ribosomal RNA (rRNA) والحامض النووي الرايبوزي الناقل Transfer RNA (tRNA) وتشترك جميعاً بصورة فعالة في بناء البروتين.

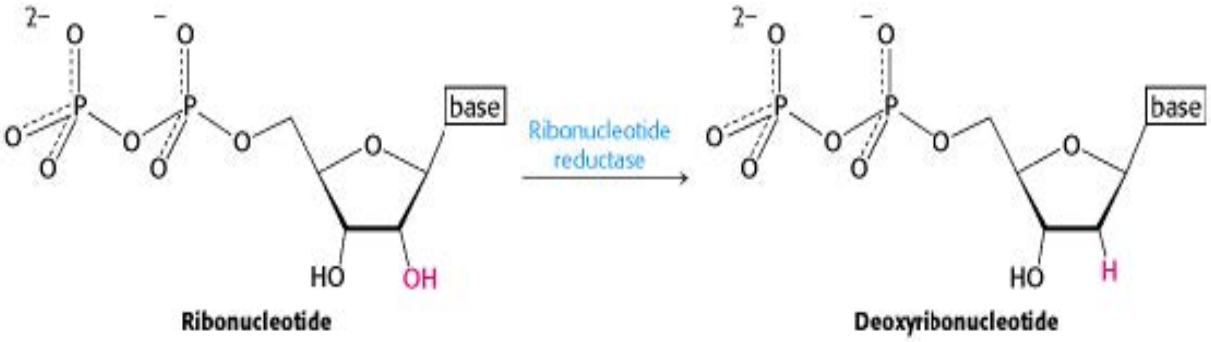
5- وجد **أن الخلايا حقيقية النواة تحتوي على نوعين أضافيين من RNA وهما:**

أ- RNA النووي غير المتجانس Heterogeneous nuclear RNAs (hnRNAs) الذي هو عبارة عن مادة أولية Precursor للحامض النووي الرايبوزي المرسل أثناء تكوينه لأداء وظيفة معينة ويعتقد أن له وسيلة تنظيمية للحامض النووي المرسل أثناء بنائه.

ب- الحامض النووي الرايبوزي النووي الصغير Small nuclear RNAs الذي يساهم في تصنيع الـ mRNA (في عملية الربط او الوصل Splicing التي تتم على الـ mRNA) والذي يرتبط بالبروتين الحديث التشكيل ليكون Splicosomes. وتكون نسبة snRNAs اقل من 1% من RNA الكلي وأطول من tRNA فضلا عن انه متباين في الحجم والشكل وله نصف عمر طويل.

6- توجد جميع أنواع RNA في الخلايا البكتيرية في السايتوبلازم ولكن في الخلايا اللبنية فأن الـRNA يكون موزعاً بين مختلف عضيّات الخلية على سبيل المثال: في خلايا الكبد يلاحظ ان النواة تحوي 11% من مجموع الـ RNA الكلي والمايتوكوندريا تحتوي 15% والرايبوزم يحوي 50% وأن ~ 24% يكون على شكل حر في السايتوبلازم.

7- أن DNA يتم بناؤه من الوحدات الأساسية لـ RNA باستخدام إنزيمات تدعى رايبونيوكليوتيد ردكتيز Ribonucleotide reductase اذ تحول الرايبونيوكليوتيدات (الحاوية على سكر الرايبوز) إلى ديوكسي رايبونيوكليوتيدات **كما في المعادلة الآتية:**



الحامض النووي الرايبوزي المرسل (mRNA)

الخواص العامة:

4- يتكون mRNA بطريقة الإستنساخ من الـ DNA .

2- بمشاركة rRNA و tRNA مع mRNA تتم عملية بناء البروتين Protein synthesis في السايتوبلازم.

3- تقدر نسبة mRNA 5% من الحامض النووي الرايبوزي الكلي في الخلية وتعد الجزيئة غير ثابتة إذ يتراوح نصف عمرها Half life مابين 7- 24 ساعة.

4- هناك عدة أنواع من mRNA ولكل نوع يحمل تسلسلاً للقواعد النيتروجينية تحدد تكوين نوع واحد من البروتين، وفي بعض الأحيان هناك جزيئات الـ mRNA تحمل تسلسلاً تحدد تكوين أكثر من نوع واحد من جزيئات البروتين وهذه تدعى بـ mRNA متعدد السيستيرونيك Polycistronic mRNA.

الحامض النووي الرايبوزي الرايبوزومي (rRNA)

الخواص العامة:

4- تكون نسبة rRNA أعلى من بقية أنواع الـ RNA في الخلية بـ 80% من RNA الكلي ويكون 65% من وزن الرايبوزومات. والرايبوزومات عبارة عن حامض نووي مرتبط مع بروتين يسمى رايبونيوكليوبروتين Ribonucleoprotein. قد تتجمع عدد كبير من الرايبوزومات على جزيئة واحدة من mRNA بالتالي تسمى Polyribosomes او قد تسمى اختصاراً Polysomes وتوجد في الخلايا حقيقية النواة.

2- يوجد عدة أنواع من rRNA إعتماداً على الوزن الجزيئي وهي 5S و 16S و 23S و 30S ...الخ ويرمز الحرف S إلى وحدة سفيد بيرك Svedberg وهي عبارة عن الوحدة الأساسية لقياس معامل الترسيب Sedimentation coefficient في مجال الطرد المركزي الفائق السرعة Ultracentrifuge.

3- يحوي rRNA على عدد قليل من القواعد النيتروجينية غير الشائعة والتي تختلف عن القواعد النيتروجينية (A,U,C,G) باحتوائها على مجموعة المثيل.

4- يحوي rRNA في الغالب على القواعد النيتروجينية C و G بنسبة 50 – 60% من التركيب الكلي.

الحامض النووي الرايبوزي الناقل (tRNA)

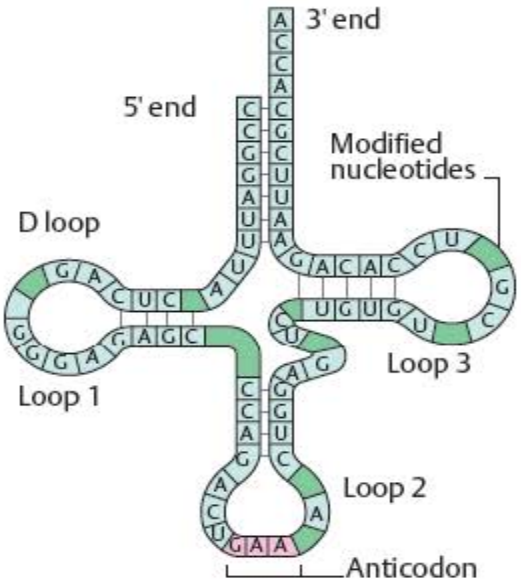
يسمى هذا الحامض أيضاً بالحامض النووي الرايبوزي الذائب Soluble RNA (sRNA) ويشبه ورق البرسيم في شكله الخارجي ويحتوي على ثلاث حلقات Loops **(الشكل 33-8)**.

الخواص العامة :

1- تكون جزيئات tRNA صغيرة نسبياً مقارنةً بالأحماض النووية الرايبوزية mRNA و rRNA ولكن توجد بأعداد كثيرة (أكثر من 60 نوع) من tRNA تستخدم لعملية نقل الأحماض الامينية المنشطة أثناء عملية بناء البروتين.

2- تحوي tRNA على نيوكليوتيدات غير طبيعية فضلاً عن احتوائه على 10% من القواعد النيتروجينية غير الشائعة.

3- توجد في tRNA منطقة خاصة تحتوي على ثلاثة نيوكليوتيدات وتسمى هذه المنطقة الشفرة المضادة (عكس الشفرة الوراثية) Anticodon تكون متممة في تركيبها للنيوكليوتيدات الثلاثة المسماة بالشفرة Codon (التي هي عبارة عن تسلسل ثلاث قواعد نيتروجينية في mRNA) **(الشكل 33-8)**.



الشكل(33-8): الحامض النووي الرايبوزي الناقل.

4- للـ tRNA نهايتان، النهاية في الموقع '5 تحتوي قواعد نيتروجينية إما G أو C والنهاية في الموقع '3 تحتوي تعاقب لنيوكليوتيدات (-C-C-A) وفي نهاية A مجموعة الهيدروكسيل (HO) للسكر الخماسي الرايبوزي الذي يرتبط بوساطة أصرة إستر مع الحامض الأميني الذي يقوم بنقله في عملية البناء الحيوي للبروتين (**الشكل33-8**).

5- يحوي tRNA على تركيب ثالثي يتضمن مناطق حلزونية والتفافات والذي يمكن أن يكون تركيباً عالي الإستقرارية على شكل ورقة البرسيم Clover leaf بسبب التآصر الهيدروجيني بين القواعد النيتروجينية التي فيه و**الجدول(4-8)** يوضح بعض صفات أنواع الـ RNA العائدة للبكتريا *E. coli* .

الجدول(4-8): يوضح بعض صفات أنواع الـ RNA العائدة للبكتريا E.coli .

النوع	نسبته المئوية في RNA الكلي	عدد النيوكليوتيدات	معامل الترسيب S	موقع البناء	الوزن الجزيئي كيلو دالتون	أنواعه
rRNA	80	120 1700 3700	5 16 23	الذوية	35 550 1100	3
tRNA	15	90-75	4	الذواة	30-23	أكثر من 60
mRNA*	5	3000-75	25-6	الذواة	1000-25	أكثر من 10^5
snRNA	اقل من 1%	~ 10	-	النواة	-	30

*يعتبر mRNA غير متجانس Heterogeneous لاحتواء الخلية على العديد من mRNA متكونة حسب نوع البروتين الذي سوف يتم بناؤه ولذلك يظهر بعدة وحدات S.

مقارنة بين الاحماض النووية DNA و RNA

إن الحامض النووي الديوكسي رايبوزي لديه عدة اختلافات عند مقارنته مع الحامض النووي الرايبوزي وهذه الاختلافات ناتجة عن اختلافات تركيبية وبنائية ووظيفية والتي يمكن إجمالها بشكل عام كما في **الجدول(5-8) الآتي:**

جدول(5-8) يوضح مقارنة بين الأحماض النووية DNA و RNA

الحامض النووي الديوكسي رايبوزي DNA	الحامض النووي الرايبوزي RNA
1- يحتوي على القواعد النيتروجينية A,G,T,C	1- يحتوي على القواعد النيتروجينية A,G,U,C
2- يحتوي على سكر ديوكسي رايبوز (منقوص الأوكسجين في موقع 2′ للسكر الخماسي) وبالتالي فهو مستقر في المحاليل القاعدية.	2- يحتوي على سكر الرايبوز (غير منقوص الأوكسجين) ويكون معرضاً للمحاليل القاعدية ولإنزيمات النيوكليز.
3- يعد مركباً أساسياً (أصلياً) يحتوي على جميع المعلومات الوراثية.	3- يعد مركباً وسطياً في عملية التعبير الوراثي Gene expression.
4- يكون على شكل سلسلتين حلزونيتين مزدوجة وتكون كل سلسلة متممة للأخرى (أي أن أعداد C = G ، T = A).	4- يكون على شكل سلسلة واحدة يمكن ان تكون حلزوناً مزدوجاً حول نفسها ولكن لا تكون متممة.
5- يعد أكثر ثباتاً إذ يبقى في داخل الخلية دون تغير في تركيبه.	5- اقل ثباتاً ويتحلل بعد أداء وظيفته بالإنزيمات الهاضمة Degradation.
6- أكثر استقراراً لاحتوائه على أواصر هيدروجينية وتداخلات هايدروفوبية فضلاً عن وجود البروتينات القاعدية (مثل الهستونات) التي تزيد من استقرارية الـ DNA.	6- أقل استقراراً.
7- ذو وزن جزيئي عالٍ.	7- ذو وزن جزيئي أقل.
8- لا يحتوي على عدة أنواع إنما DNA واحد يؤدي وظيفة واحدة.	8- يحتوي على ثلاثة أنواع هي: RNA, rRNA, mRNA . ولكل نوع له وظيفة خاصة الهدف منها بناء البروتين.
9- له تراكيب ثانوية مثل B-DNA وA-DNA و Z-DNA.	9- لا يحوي على مثل هذه التراكيب.
10- يحتوي على مواقع تنظيمية(gene On و gene Off).	10- لا يحتوي على هذه المواقع التنظيمية.
11- يتضاعف بالاستنساخ الذاتي.	11- لا يتضاعف بالاستنساخ الذاتي.

الفصل التاسع

الفيتامينات ومرافقات الإنزيمات
Vitamins and coenzymes

الفيتامينات Vitamins

الفيتامينات مركبات عضوية يحتاجها الكائن الحي بكميات قليلة في غذائه لأداء فعالياته الأيضية، وكلمة فيتامين مشتقة من كلمة Vita التي تعني بالإغريقية الحياة و amine تعني مجموعة أمين إذ أول فيتامين أمكن تشخيصه هو B_1 الذي يحتوي على مجموعة الأمين. **تصنف الفيتامينات إلى صنفين وهما:**

1- الفيتامينات الذائبة في الماء: مثل فيتامين C (حامض الأسكوربيك Ascorbic acid) وفيتامينات مجموعة B المعقدة (B-complex) التي تتضمن: الثيامين Thiamine (ويسمى أيضاً فيتامين B_1) ورايبوفلافين(فيتامين B_2) Riboflavine وحامض النيكوتينك Nicotinic acid (B_3) وحامض البانتوثنك Pantothenic acid والبيريدوكسال Pyridoxal (فيتامين B_6) وبايوتين Biotin وحامض الفوليك Folic acid وسيانوكوبال أمين Cyanocobalamine (فيتامين B_{12}).

2- الفيتامينات الذائبة في الدهون: وهي فيتامينات A، E، D، K .

وفي ما يأتي الجدول الرقم (1-9) يوضح التسمية المعتمدة من قبل المنظمة IUPAC للفيتامينات فضلاً عن التسمية الشائعة والأسماء القديمة لها:

الجدول (1-9): تسمية الفيتامينات.

التسمية المعتمدة من قبل IUPAC	التسمية الشائعة	الاسماء القديمة
ريتول Retinol	فيتامين A	الفيتامين المضاد للخمج (Anti- infection)
أركوكالسفيرول Ergocalciferol	فيتامين D_2	الفيتامين المضاد للكساح Anti- rickets
كولكالسفرول Cholecalciferol	فيتامينD_3	الفيتامين المضاد للكساح Anti- rickets
توكوفيرولات Tocopherols	فيتامين E	الفيتامين المضاد للعقم
لا يوجد قرار رسمي	فيتامين K	الفيتامين المضاد للنزف، فيتامين التجلط، عامل البروثرومبين
الثيامين Thiamine	فيتامين B_1	الفيتامين المضاد للألتهاب
الرايبوفلافين Riboflavin	فيتامينB_2(لاكتوفلافين)	الفيتامين الأصفر
النيكوتين أميد Nicotinamide	نياسين، حامض النيكوتنيك	فيتامين B_3
لا يوجد قرار رسمي	بيريدوكسين Pyridoxin	فيتامين B_6
حامض البنتوثنيك Pantothenic acid	حامض البنتوثنيك	ــــــــــ
بايوتين Biotin	بيوتين	فيتامين H
لا يوجد قرار رسمي	حامض الفوليك Folic acid (Pteroylglutamic acid)	ــــــــــ
كوبالامين Cobalamine	كوبالامين، فيتامين B_{12}	ــــــــــ
حامض الأسكوربيك Ascorbic acid	فيتامين C	الفيتامين المضاد للإسقربوط

الخواص العامة للفيتامينات:

1- الفيتامينات مواد عضوية لا تحتوي على النيتروجين في تركيبها لصنف الفيتامينات الذائبة في الدهن خلافاً للصنف الذائب في الماء الذي يحتوي في تركيبها على نيتروجين عدا فيتامين C (حامض الأسكوربيك).

2- تعد مواد غير متجانسة إذ لا تتشابه في تركيبها الكيميائي وتأثيرها الفسيولوجي (لكل منها وظائف معينة).

3- الفيتامينات يتم الحصول عليها من مصادرها الخارجية وبكميات قليلة جداً لأغراض النمو و البناء وتنظيم العمليات الحيوية والبايولوجية. ومصادرها الخارجية تكون من النبات والحيوان وقسم منها تستطيع الكائنات الحية الدقيقة من صنعها داخل أمعاء الإنسان مثل فيتامين K وفيتامين B_{12}.

4- الفيتامينات لا تتحلل بالعمليات الهضمية بل تمتص من قبل الخلايا المعوية كما هي.

5- معظم الفيتامينات وخصوصاً الفيتامينات الذائبة بالماء تدخل بوصفها مرافقات للإنزيمات Coenzymes، إذ تحتاجها الإنزيمات لأداء دورها في التفاعلات المختلفة فهي تستهلك في التفاعلات ولهذا وجب تزويد الجسم بها باستمرار. وعند غيابها فأن هناك تفاعلات إنزيمية معينة قد تبطأ أو تضمحل فيتولد عن ذلك أعراض مرضية.

6- يستطيع الجسم أن يتخلص من الفيتامينات الذائبة في الماء بإفرازها عن طريق البول إذ لا يستطيع خزنها (عدا فيتامين B_{12}) ولذلك تعد مواد غير سامة وليس لها تأثير سام عندما يتناولها الجسم بكميات كبيرة Overdoses، أما الفيتامينات الذائبة في الدهون فإن الجسم يستطيع خزنها في الكبد على سبيل المثال فيتامين (A ، D، E) فإنها تظهر بعض السمية عند تراكمها بكميات كبيرة اذ ينتج ما يسمى فرط الفيتامين Hypervitaminosis يمكن أن تسبب العديد من الأمراض المختلفة وحسب نوعية الفيتامين.

7- الفيتامينات سريعة التلف عند التسخين والطبخ والخزن وتتلف نتيجة للتفاعلات الكيميائية التي تحدث في الأغذية.

8- إن مرافقات الإنزيمات إما أن تكون معادن أيونية (كالحديد والكاليسيوم والسلينيوم ....الخ) أو مركبات عضوية غير بروتينية ترافق الإنزيمات لتساعد عملية نقل مجموعات وظيفية معينة ضمن العمليات الحياتية المختلفة وقد تعد مجموعة ترقيعية للإنزيم Prosthetic group في حالة عدم قابلية فصلها بتقنية الديلزة Dialysis (والتي سوف يتم ذكر هذه التقنية لاحقاً في الفصل الثالث عشر) لارتباطها تساهمياً بالإنزيم.

9- تشارك بعض الفيتامينات كوحدات بنائية للهورمونات أو قد تشارك البعض منها كمضادات أكسدة (مثل فيتامين E و فيتامين C وغيرها) للتخلص من الأكسدة داخل الجسم أو خارج الجسم عند إضافتها إلى بعض الأغذية للمحافظة عليها لفترة أطول.

10- أن الاحتياجات اليومية للفيتامينات تختلف من كائن حي إلى آخر وتتأثر أيضاً بالعمر والجنس والتغيرات الفسيولوجية المختلفة على سبيل المثال الحمل والرضاعة والتمارين الرياضية والتغذية.

11- الفيتامينات لا تعطي طاقة لكونها لا تحوي سعرات حرارية ولكنها تساعد في تحويل الطعام (أثناء العمليات الايضية للكاربوهيدرات والدهون والبروتينات) الى طاقة.

العوامل التي تؤثر في توفر كمية الفيتامينات للجسم

1- التوفر الحيوي Bioavailability : هناك عوامل مختلفة تؤثر في قابلية امتصاص الفيتامينات وإيصالها إلى خلايا الجسم ومن هذه العوامل:

أ- قد يرتبط الفيتامين بعنصر من العناصر الغذائية (مثل البروتين) ويصبح من الصعوبة امتصاصه او توفره في الجسم مثال ذلك وجود النياسين أو حامض النيكوتينك على شكل نياستين Niacytin في نخالة الحنطة وهو ببتيد كاربوهيدراتي Glycopeptide اذ يرتبط به الفيتامين ويكون غير متوفر وغير مستفاد منه حتى لو حصل امتصاص لهذه المادة.

ب- خلل في عملية هضم وامتصاص الدهون يعرقل امتصاص الفيتامينات الذائبة فيه.

جـ- خلل إفراز الحامض المعوي (حامض الهيدروكلوريك HCl) نتيجة لأي إصابة يؤدي إلى قلة توفير فيتامينات معينة مثال ذلك فيتامين B_{12} عند خلل أو قلة إفراز العامل الداخلي.

د- الإصابة بالإسهال أو بالطفيليات يؤدي إلى فقدان امتصاص الفيتامينات.

هـ- وجود الألياف الغذائية مثل البكتين (راجع الفصل الرابع في موضوع الألياف) تقلل من امتصاص العديد من الفيتامينات نتيجة عرقلة امتصاصها بسبب ارتباطها معها.

2- مضادات الفيتامينات Antivitamins : التي تتواجد في الأغذية أو يمكن أن تعطى بوصفها أدوية والتي تكون مشابهة للفيتامينات من الناحية التركيبية فيمكن أن تقلل عمل الفيتامينات في الجسم.

3- بعض أنواع العقاقير يمكن أن تعرقل عمل العديد من الفيتامينات ومن ثم تؤدي إلى ظهور أعراض نقصها مثل إستخدام عقار بيرميثامين Pyrimethamine لعلاج مرض الملاريا تعمل على عمل مضاد لفيتامين حامض الفوليك وبالتالي ظهور نقص حامض الفوليك.

4- الإدمان على الكحول: إذ يؤدي إلى سوء امتصاص حامض الفوليك وزيادة طرحه عن طريق البول.

5- هناك بكتيريا طبيعية تعمل على تكوين العديد من الفيتامينات مثل فيتامين K وحامض النيكوتينك وحامض الفوليك ورايبوفلافين وبالتالي فأن **أي تأثير على البكتريا عن طريق أدوية أو أمراض طفيلية او معوية تؤدي إلى تقليل من هذه الفيتامينات.**

الفيتامينات الذائبة في الماء

الثيامين Thiamin (فيتامين B_1)

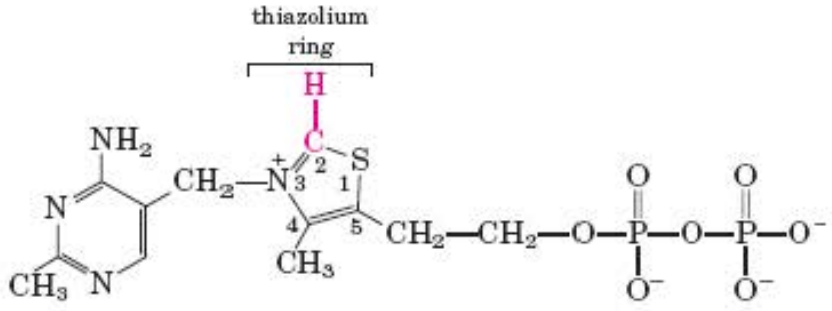
الصفات العامة:

1- يتكون الثيامين من حلقة البريميدين ونواة الثايوزول Thiazole التي ترتبط مع بعضها ببعض بمجموعة مثيل (**الشكل 1-9**).

2- الثيامين لا يتأثر بالحرارة وثابت في المحاليل الحامضية ومتغير في المحاليل القاعدية وهو يمتلك تركيباً أبيض اللون سهل الذوبان في الماء.

3- يكثر فيتامين B_1 في اللحوم بصورة عامة والكبد والبيض فضلاً عن وجوده في الخبز ولاسيما الحاوية على القشور (أو النخالة).

4- الثيامين يتحول في الجسم إلى الشكل الفعال وهو ثيامين بايروفوسفات Thiamine pyrophosphate (TPP) ويرافق إنزيمات الديكاربوكسيليز Decarboxylase وينتج من تفاعل ATP مع الثيامين وإنزيم بايروفوسفوكاينيز Pyrophospho kinase (**الشكل1-9**).

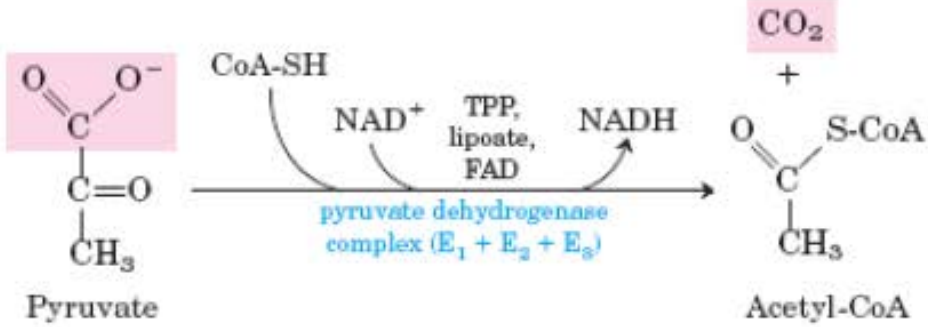


Thiamine pyrophosphate (TPP)

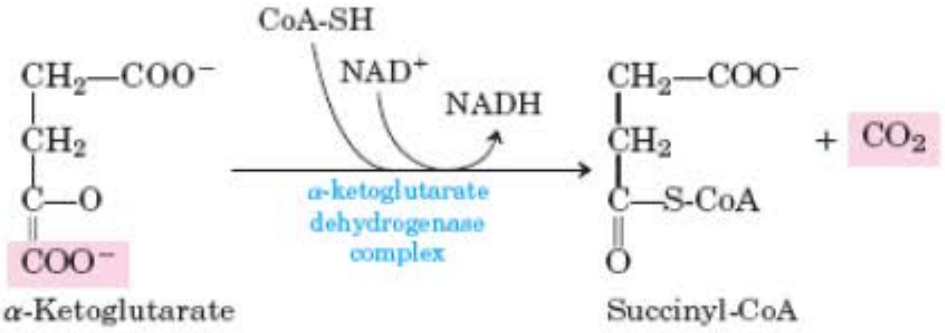
الشكل(1-9): ثايمين بايروفوسفات Thiamine pyrophosphate (TPP).

5- يشترك TPP في العمليات الايضية للكاربوهيدرات والبروتينات والدهون من خلال ارتباطه مع عمليات الأكسدة وإزالة الكاربوكسيل Oxidative decarboxylation **كما في التفاعلات الآتية:**

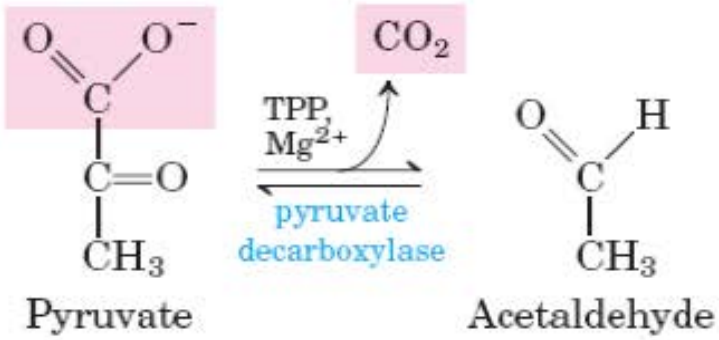
أ- تحول حامض البايروفيك الى أسيتايل مرافق الإنزايم A من قبل إنزيم بايروفيت ديهايدروجينيز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex **كما في المعادلة أدناه:**



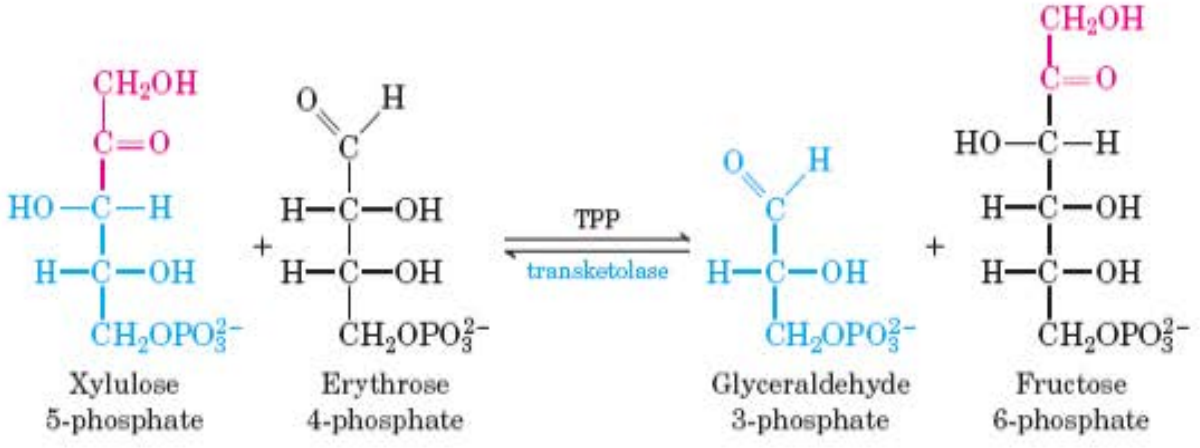
ب- تحول ألفا – كيتوكلوتاريت إلى سكسنايل مرافق الإنـزيم A بوسـاطة إنـزيم ألفـا – كيتوكلوتاريـت ديهيدروجينيز المعقد α-ketoglutarate dehydrogenase complex **كما في المعادلة أدناه:**

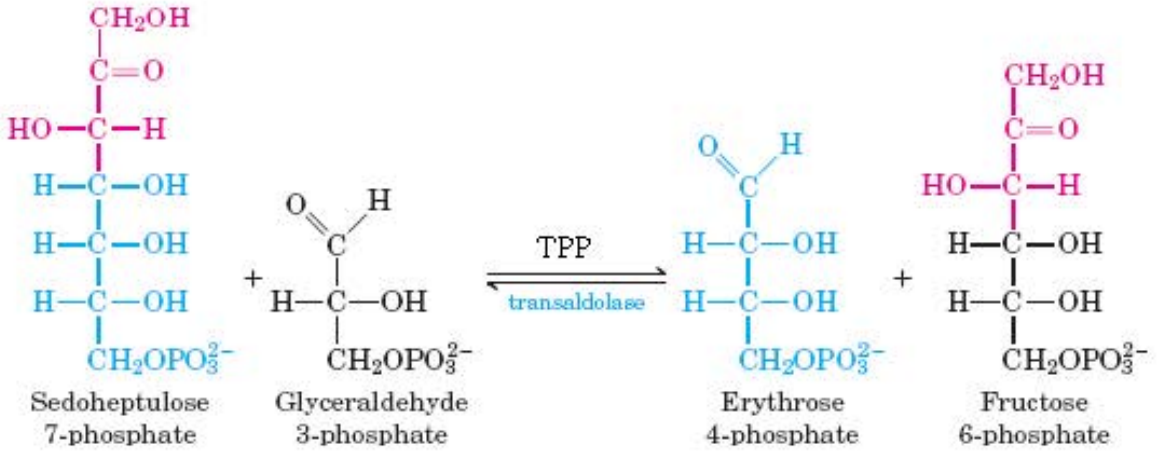


جـ- يدخل في تفاعل إزالة المجموعة الكاربوكسيلية من الأحماض الكيتونيـة α–Keto acid وتتـضمن تحويـل البايروفيـت إلـى أسـيتالديهايد فـي الخميـرة بفعـل إنـزيم بايروفيـت ديكاربوكـسيليز Pyruvate decarboxylase **كما في المعادلة الآتية:**



د- له دور كمرافق لإنزيم الترانس كيتوليز Transketolase وترانس ألدوليز Transaldolase ، فالإنزيم الأول يعمل على نقل ذرتي كاربون على شكل كلايكوألديهايد أما الإنزيم الثاني فيعمل على نقل ثـلاث ذرات كاربون على شكل ثنائي هيدروكسي أسيتون **كما في التفاعلات الآتية** (تستخدم هـذه التفـاعلات لتكوين سكريات مختلفة والتي سوف يتم ذكرها في الفصل الثاني من الجزء الثاني).





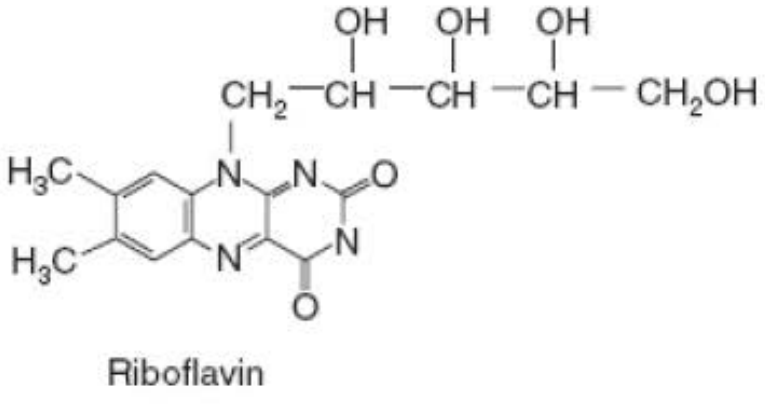
6- نقصه يؤدي إلى تشويش فكري (قلة التركيز) وفقدان الشهية وضعف وشلل عضلي Paralysis وعجز القلب (مرض بري بري Beri beri). فضلاً عن ذلك فإن نقصه يؤدي إلى عدم تحول البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A وبالتالي فأن تناول الكاربوهيدرات بكميات عالية يؤدي إلى زيادة البايروفيت واللاكتيت في الجسم وحدوث زيادة الحموضة Lactic acidosis عن طريق اللاكتيت الفائض.

7- تزداد إحتياج الجسم من الثايمين كلما زادت كمية المواد السكرية التي يتناولها الإنسان عن نسبة المواد الدهنية والبروتينية المتناولة نتيجة لعلاقة الثايمين بأيض المواد السكرية وتعتمد حاجة الجسم من الثايمين على حجم الجسم وفعاليته ودرجة حرارة الجو والحالة الفسيولوجية.

الرايبو فلافين Riboflavin (فيتامين B_2)

الصفات العامة:

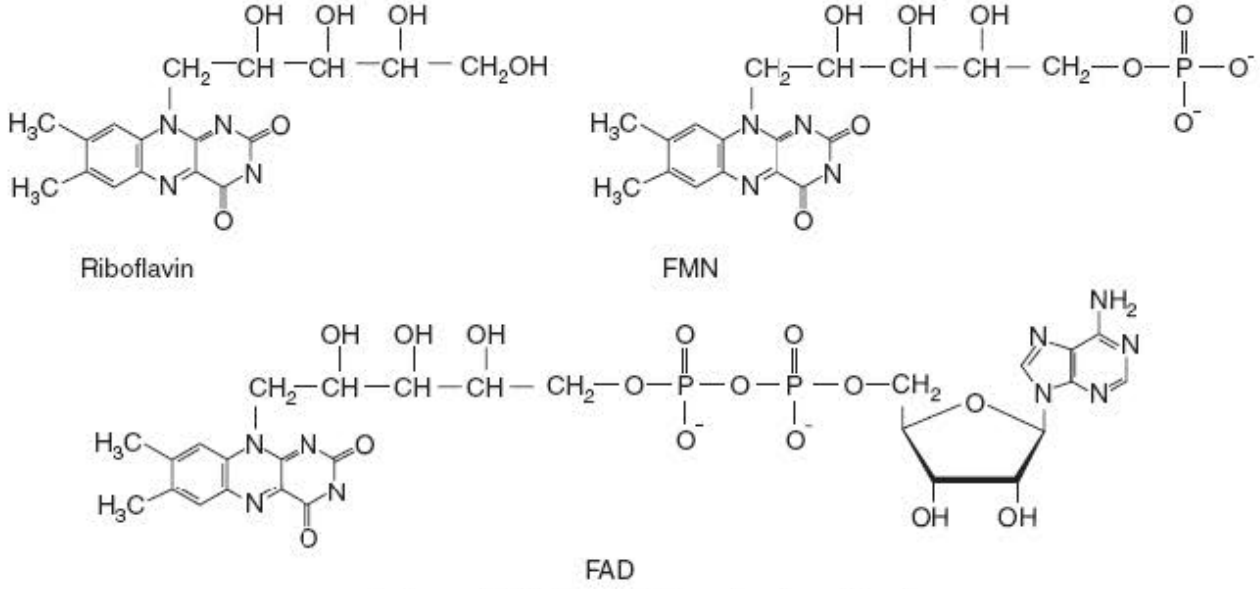
1- يتكون فيتامين B_2 من تركيب حلقي يسمى الايزوألوكسازين Isoalloxazine مرتبط بنيتروجين الحلقة الوسطى وبشكل سلسلة جانبية كحول الرايبتول Ribitol المشتق من السكر الخماسي الرايبوز (**الشكل 2-9**).



الشكل(2-9): الرايبوفلافين Riboflavin.

2- له لون مائل إلى البرتقالي وعند اختزاله يتحول إلى اللون الأبيض ودرجة انصهار 250°م وقليل الذوبان في الماء وهو ثابت في درجات الحرارة الاعتيادية وفي المحاليل الحامضية القوية وغير ثابت عند تعرضه للمحاليل القاعدية أو الضوء (الأشعة فوق البنفسجية) وله أعلى قيمة امتصاص ضوء عند طول موجي 450-460 نانوميتر.

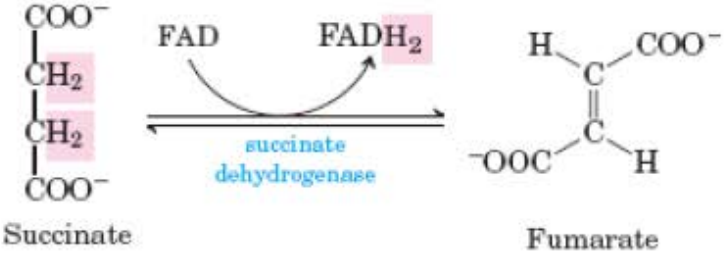
3- يتحول فيتامين B_2 في الجسم إلى الشكلين الفعاليين فلافين آحادي النيوكليوتيد FMN وفلافين ادنين ثنائي النيوكليوتيد FAD (**الشكل 3-9**) والتي تدخل مرافقات إنزيمية في العديد من التفاعلات في العمليات الأيضية للكاربوهيدرات والدهون والبروتينات ويصاحب هذه العمليات انتقال الإلكترونات (الفسفرة التأكسدية) وتكوين طاقة على شكل ATP. وإن استخدام FAD أكثر شيوعاً من FMN.



الشكل(3-9): الرايبوفلافين و FMN و FAD.

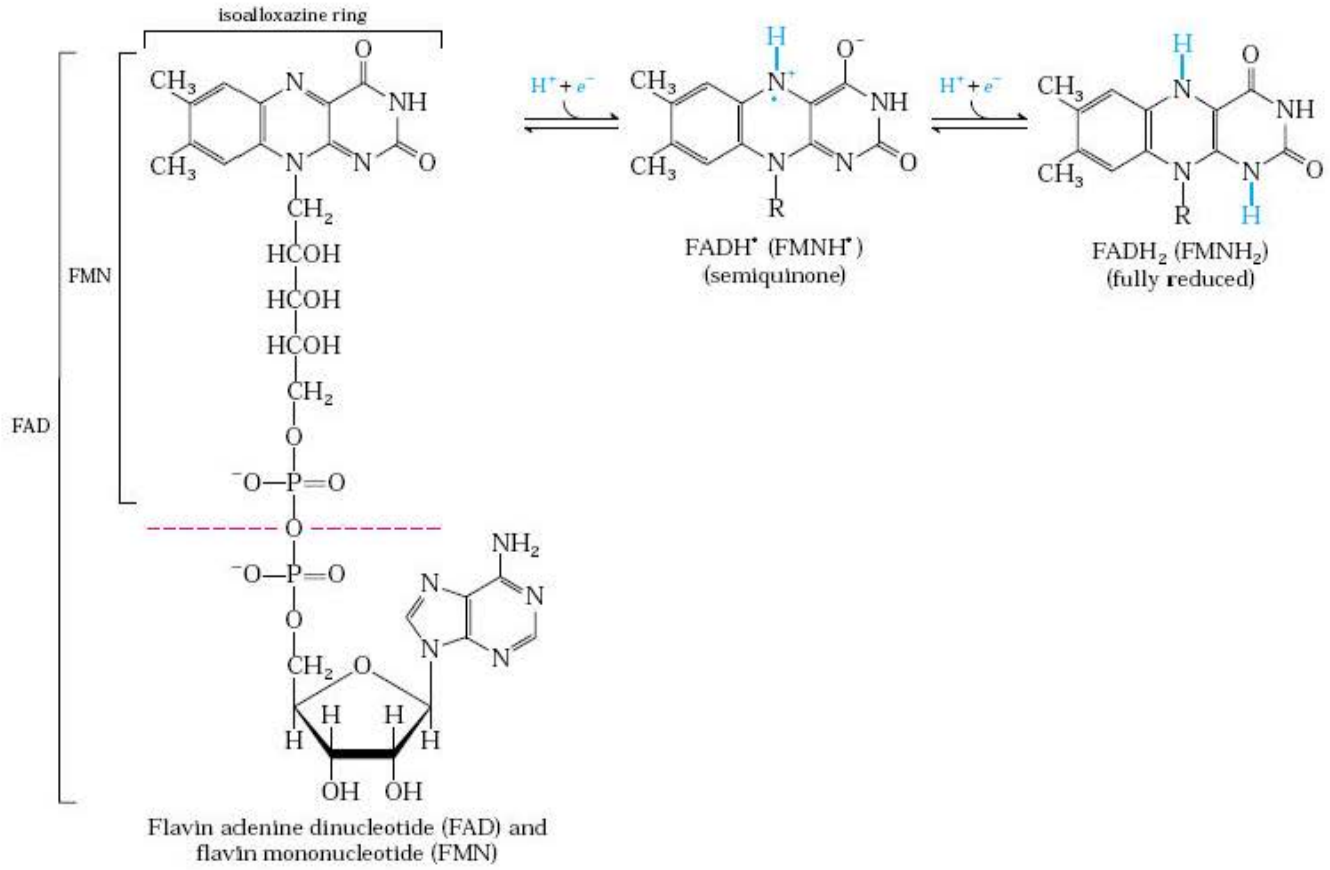
4- هناك العديد من الإنزيمات التي تستخدم فيها المرافقات الإنزيمية الرايبوفلافينية والتي تشمل إنزيمات الاوكسديز Oxidases وإنزيمات الديهيدروجينيز Dehydrogenases **ومن هذه الإنزيمات:**

أ- إنزيمات الديهيدروجينيز: ومنها بايروفيت ، ألفا كيتوكلوتاريت، سكسنيت، أسيل مرافق الإنزيم A (Acyl CoA) ،وكمثال على ذلك تفاعل تحول السكسنيت الى الفيوماريت بفعل إنزيم سكسنيت ديهيدروجنيز Succinate dehydrogenase **كما في المعادلة أدناه:**



ب- إنزيمات الأوكسيديز: زانثين، D- أمينو، أورتيت، ألديهايد وغيرها من الإنزيمات.

إن تحويل الشكل المؤكسد لـ FAD أو FMN الى الشكل المختزل $FADH_2$ أو $FMNH_2$ يشمل كما يلاحظ في الشكل أدناه إضافة ذرتي هيدروجين (2 إلكترون+ 2 بروتون).



الشكل(4-9): تحول الشكل المؤكسد لـ FAD أو FMN الى الشكل المختزل $FADH_2$ أو $FMNH_2$.

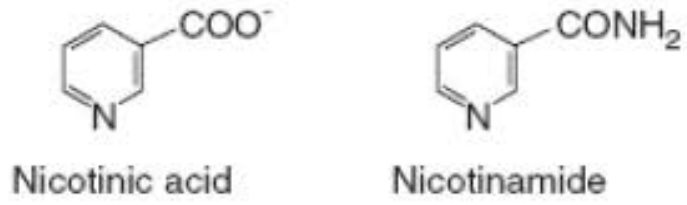
5- نقص فيتامين B_2 يؤدي إلى ظهور أعراض منها التهاب وتشقق الشفاه، التهاب الجلد والغدد الدهنية وعادة يصاب الوجه واللسان فيأخذ اللسان لون الأحمر مائلاً إلى الأرجواني وكذلك تحدث اضطرابات للعين والقرنية.

6- يكثر فيتامين B_2 في الحليب ومن ثم الكبد والكليتين واللحوم والبيض وفي الحبوب والبقوليات.

النياسين Niacin (فيتامين B_3)

الصفات العامة:

1- يوجد النياسين على شكل مركبين مشتقين من حلقة البيريدين Pyridine وهما حامض النيكوتينك Nicotinic acid و النيكوتين اميد Nicotinamide (الشكل 5-9) وهما يعدان الأشكال الفعالة للفيتامين ويوجد المركب الأول في المصادر النباتية والمركب الثاني في المصادر الحيوانية.



الشكل(5-9): النيكوتين أميد وحامض النيكوتينك

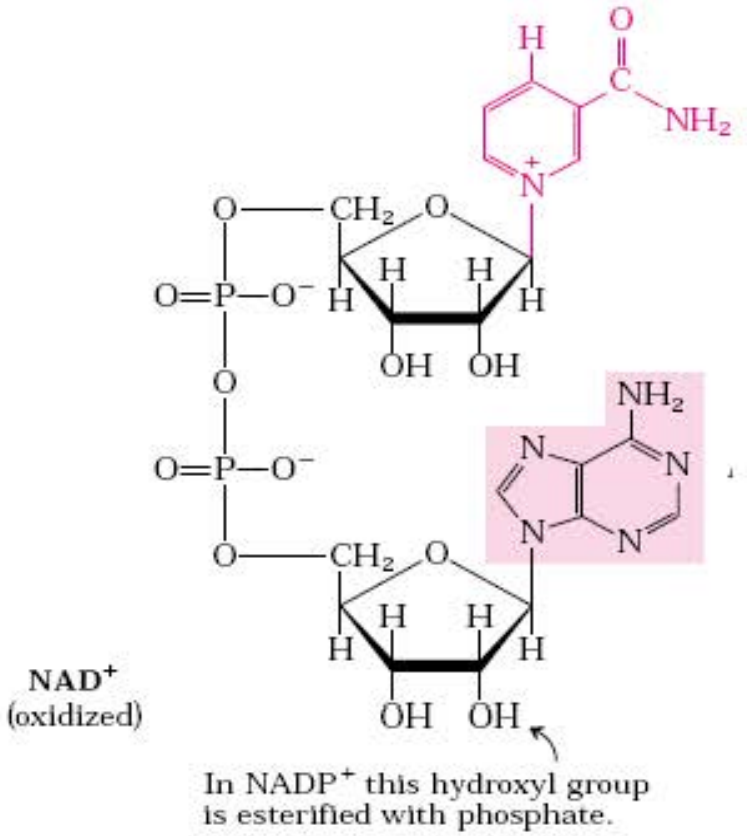
2- النياسين عبارة عن بلورات بيضاء اللون تذوب في الماء والكحول وثابت بالحرارة والأكسدة والعمليات التصنيعية وفي الوسط القاعدي والحامضي.

3- يكثر في اللحوم الحمراء ولحم الدجاج والأسماك ويوجد أيضاً في الحبوب الكاملة والبقوليات مثل الفاصوليا والبزاليا وكميات قليلة في الحليب والبيض.

4- إن أهمية النياسين تكمن في كون احد مكوناته وهي النيكوتين اميد يشتق منه مرافقات إنزيمية(**الشكل 9-6**) وهي:

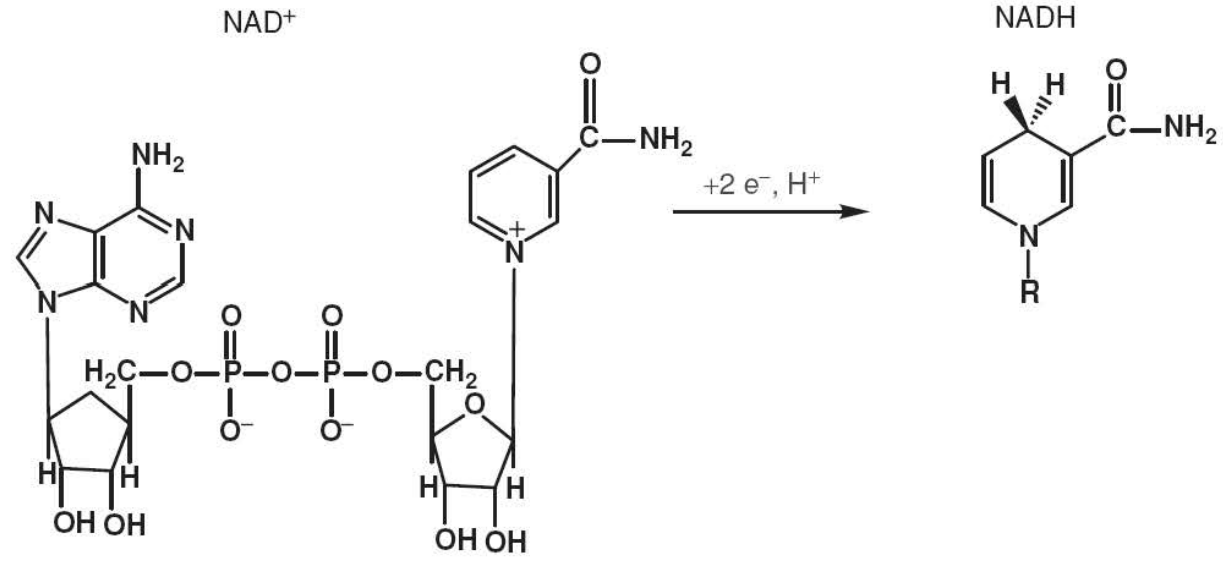
أ- نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيوكليوتيد (NAD^+).

ب- نيكوتين أميد ادنين ثنائي النيوكليوتيد فوسفات($NADP^+$).



الشكل(6-9): نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيوكليوتيد (NAD^+) ونيكوتين أميد ادنين ثنائي النيوكليوتيد فوسفات($NADP^+$) الذي يتكون عند دخول مجموعة الفوسفات في موقع رقم 2 للسكر الرايبوزي.

5- عندما يدخل بروتون واحد وزوج من الإلكترونات الى حلقة البيريدين لمركب نيكوتين أميد في NAD^+ و$NADP^+$ ممكن أن تعطي إشكال ريزونانس Resonance متعددة اذ توجد شحنة موجبة على ذرة النيتروجين وأن البروتون المطلوب لمعادلة التفاعل عند إزالة أيون الهيدريد (H^-) من المادة الأساس يتحرر في المحلول (**الشكل 7-9**):



الشكل(7-9): تحول NAD^+ (الشكل المؤكسد) الى NADH (الشكل المختزل) .

إن هذه المرافقات الإنزيمية من هذا النوع تعرف في بعض الاحيان بالمرافقات البيريدينية Pyridine coenzymes وهي تعمل مرافقات لإنزيمات الأكسدة والاختزال Oxidoreductase والتي يطلق عليها إنزيمات الديهيدروجنيز المرتبطة بالبيريدين Pyridine – linked dehydrogenase .

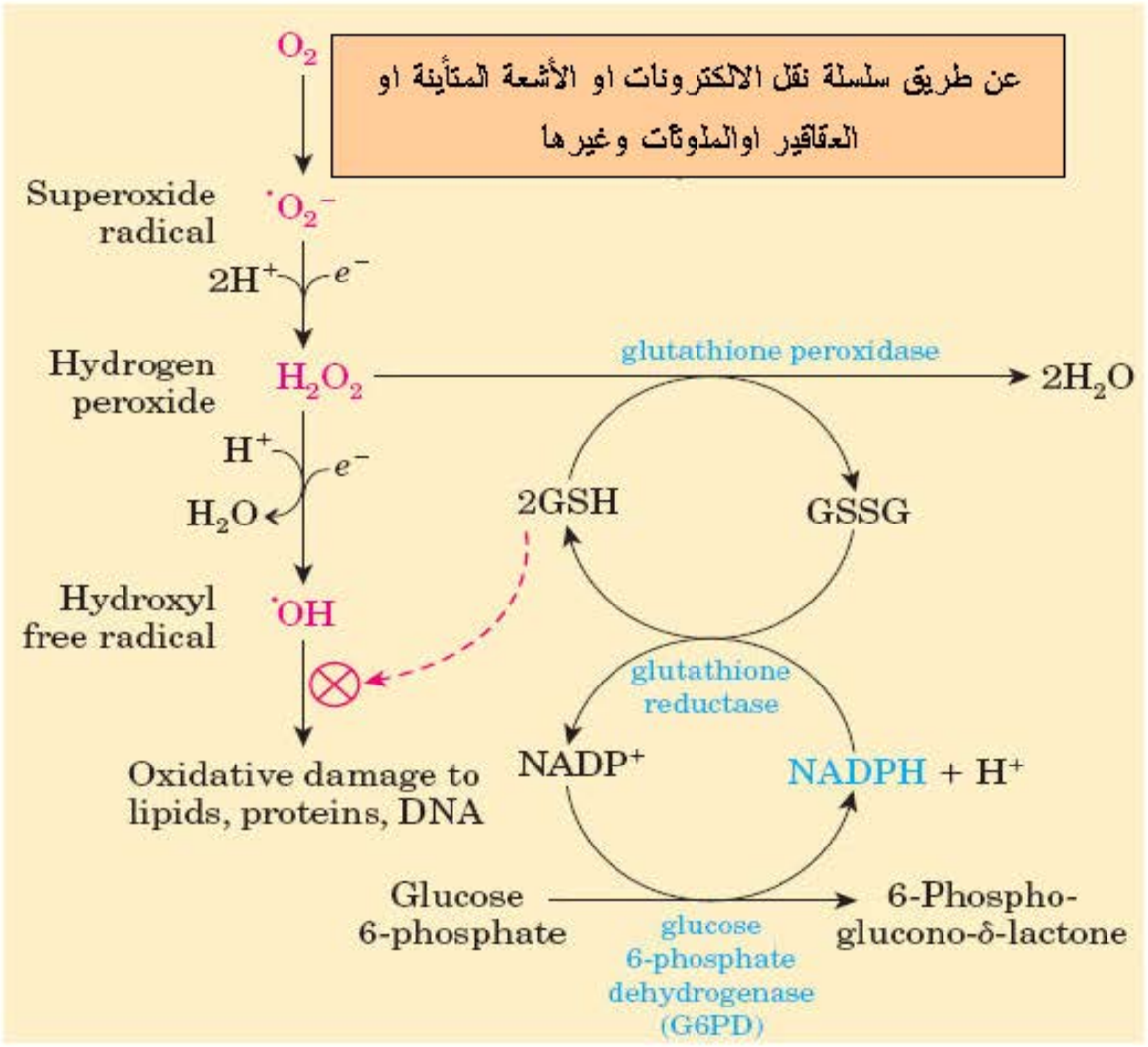
6- تشترك كل من NAD^+ و $NADP^+$ في العديد من التفاعلات الأيضية في عمليات أيض الكاربوهيدرات والدهون وتحرير الطاقة. إذ تدخل مرافقات إنزيمية مع إنزيمات الأكسدة والاختزال Oxidoreductase وهناك أكثر من 250 إنزيماً يشترك معها **ومن هذه التفاعلات التي تدخل فيها:**

أ- تفاعلات نقل الإلكترونات خلال عملية الأكسدة الحياتية لتحرير الطاقة.

ب- تفاعلات إنزيمات الديهيدروجينيز Dehydrogenases في مسار الكلايكولسيز Glycolysis pathway ودورة كربس Krebs cycle ومسار الفوسفو كلوكونيت Phosphogluconate pathway وتفاعلات أيض الأحماض الأمينية وبناء الستيرويدات والدهون.

جـ- لها دور فعال بمشاركتها كمرافقات لإنزيمات مضادات الأكسدة مثل كلوتاثايون بيروكسديز Glutathione peroxidase وكلوتاثايون ردكتيز Glutathione reductase (GRd) اللذين

يعملان على تقليل الأكسدة الحاصلة في الجسم (الشكل 8-9) من خلال مشاركتهما في تفاعلات إزالة الأصناف الفعالة للأوكسجين Reactive oxygen species (ROS) (مثل سوبر اوكساييد السالب O_2^- وبيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وجذر الهيدروكسيل $^{\cdot}OH$).



الشكل(8-9): إزالة المواد المؤكسدة المختلفة بمشاركة المرافق NADPH فضلا عن GSH وغيرها من مضادات الأكسدة.

د- يدخل NAD^+ مصدراً لتكوين ADP-ribose في عملية إدخال جزيئة الرايبوز ADP-ribosylation للبروتينات وفي ميكانيكية ترميم (أصلاح) الـ DNA (DNA Repair).

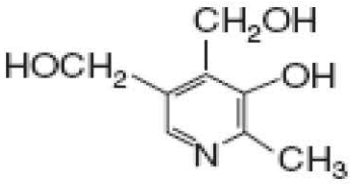
7- نقص النياسين والتربتوفان يؤدي الى ظهور مرض البلاكرا Pellagra والتي من أعراضه اضطرابات الجهاز العصبي وتشمل القلق والكآبة و الخمول وفقدان الذاكرة وغيرها فضلاً عن أعراض في الجهاز الهضمي والفم واللسان وإسهال وتقيؤ.

8- زيادة النياسين (خاصة عند تناول كميات كبيرة لعلاج ضد زيادة الدهون في الدم) يمكن أن تؤدي إلى اتساع في الأوعية الدموية واحمرارها وأخذ كميات من حامض النيكوتينك أو النيكوتين أميد أكثر من 500 ملغم/ 100 مل يمكن تؤدي إلى تحطم الكبد.

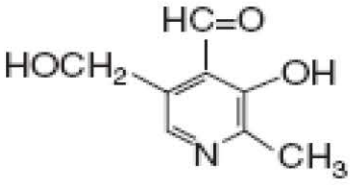
فيتامين B_6

الصفات العامة:

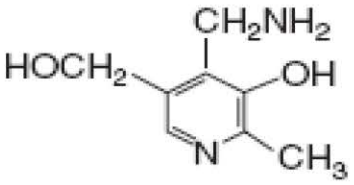
1- يشمل فيتامين B_6 ثلاثة مركبات مختلفة بتركيبها الكيميائي ومتشابهة بفعاليتها كفيتامين وهي مشتقة من حلقة البيريدين وهي البيريدوكسول Pyridoxol (حاوي على مجموعة الكحول في تركيبه) (ويعرف أيضاً بالبيريدوكسين Pyridoxine) والبيريدوكسال Pyridoxal (حاوي على مجموعة ألديهايد في تركيبه) والبيريدوكسامين Pyridoxamine (الحاوي على مجموعة الأمين الأولى في تركيبه) (**الشكل 9-9**).



Pyridoxine



Pyridoxal



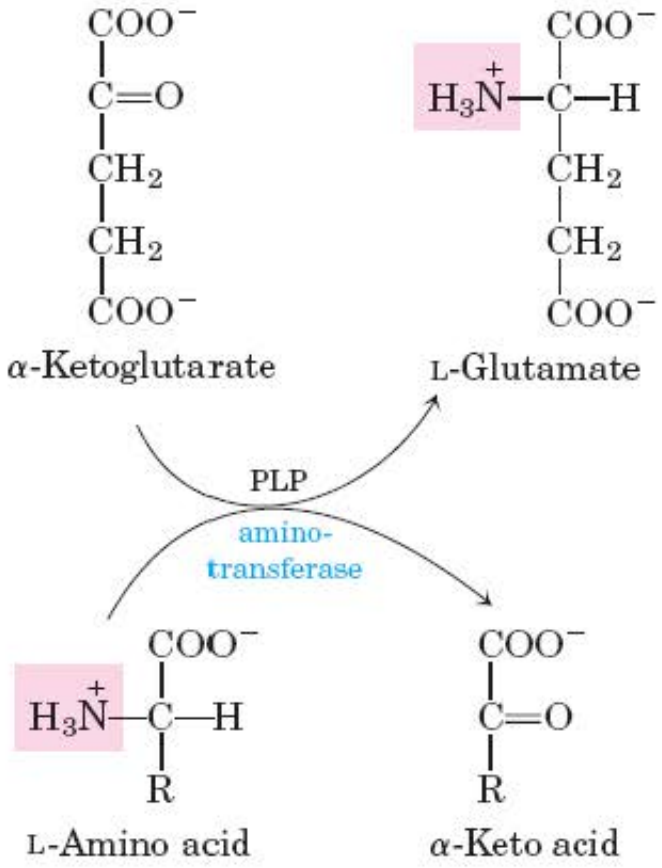
Pyridoxamine

الشكل(9-9): البيريدوكسين Pyridoxine والبيريدوكسال Pyridoxal والبيريدوكسامين Pyridoxamine.

إن ~ 80% من مجموع فيتامين B_6 في الجسم موجود على شكل فوسفات البيريدوكسال Pyridoxal phosphate (PLP) في العضلات اذ يرتبط بشكل رئيس مع إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase.

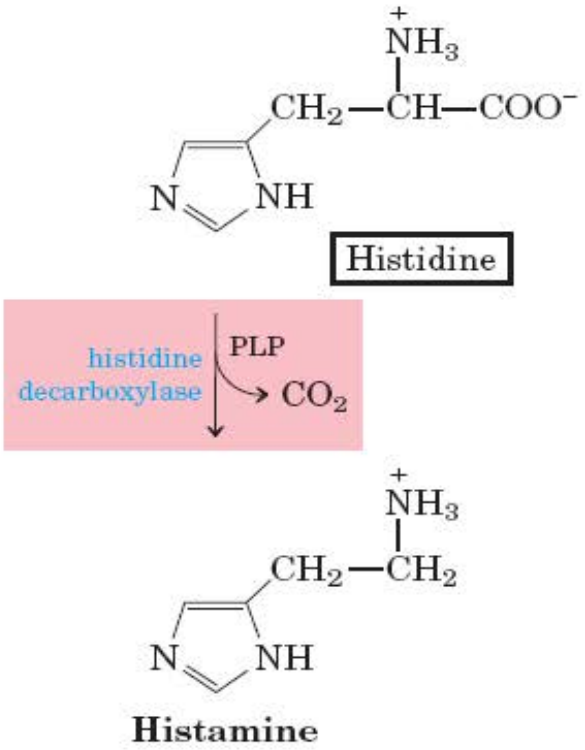
2- إن الشكلين الفعالين الموجودين في الجسم هما بيريدوكسال 5- فوسفات والبيريدوكسامين 5- فوسفات **(الشكل 9-9)**، ويعدان من العوامل المرافقة للإنزيم Coenzyme واللذين يدخلان في العديد من التفاعلات الأيضية للأحماض الأمينية **ومن هذه التفاعلات:**

أ- تفاعل إنتقال مجموعة الأمين Transamination من الأحماض الأمينية إلى الأحماض الكيتونية **(الشكل 9-10)** بمشاركته مع إنزيمات ترانس امينيز Transaminase (والتي تسمى ايضاً امينوترانسفريس Aminotransferase) مثل إنزيمات كلوتاميت بايروفيت ترانس أمينيز Glutamate pyruvate transaminase(GPT) وكلوتاميت أوكزاليت ترانس أمينيز Glutamate oxalate transaminase (GOT).



الشكل(9-10): تفاعل إنتقال مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية إلى الأحماض الكيتونية.

ب- تفاعلات حذف مجموعة الكاربوكسيل Decarboxylation من الأحماض الأمينية فيتحول الحامض الاميني إلى أمين كما في تحول الهستيدين إلى الهستامين بفعل إنزيم هستيدين ديكاربوكسليز Histidine decarboxylase **كما في المعادلة الآتية:**



جـ- تفاعلات الأيزومرات المجسامية الرايسيمية Racemization التي تتضمن تحويل الأحماض الأمينية من الشكل D إلى الشكل L وبالعكس.

د- مرافق إنزيمي مع إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز الذي يعمل على فسفرة أصرة ألفا (1-4) منتجاً كلوكوز 1- فوسفات في نهايات سلسلة الكلايكوجين أثناء تقويض الكلايكوجين في مسار الكلايكوجينولسيس Glycogenolysis pathway (مسار تقويض الكلايكوجين).

3- يكون فيتامين B_6 على شكل بلورات عديمة اللون تنصهر عند 205 °م وتذوب في الماء بسهولة وهو ثابت في الحرارة الاعتيادية وفي المحاليل الحامضية والقاعدية ولكنه يتأكسد بالعوامل المؤكسدة مثل الأحماض المعدنية وبيروكسيد الهيدروجين.

4- للفيتامين B_6 دور مهم في:

أ- تكوين الهيم وهي المواد النيتروجينية المكونة للهيموكلوبين ثم تكوين كريات الدم الحمر.

ب- بناء الانسجة البروتينية والعضلات والعظام.

جـ- يشارك مع حامض الفوليك وفيتامين B_{12} في تقليل الإصابة بالأمراض القلبية.

د- يحفز الجهاز المناعي ويقلل الإصابة بهشاشة العظام.

هـ- له دور في عملية فعل الهرمون.

5- نقصه يؤدي الى اضطرابات في العمليات الأيضية للأحماض الأمينية ونتيجة لذلك ظهور التهابات جلدية وبقع حول العين والأنف والفم واضطرابات في الجهاز العصبي المركزي وضعف عام وفقر دم.

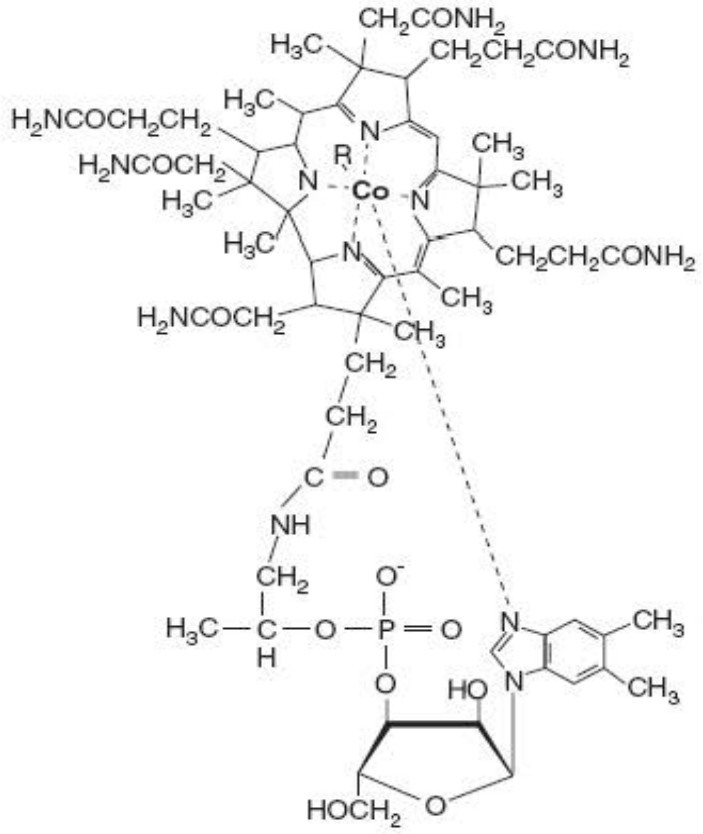
6- زيادة تناول كميات عالية من فيتامين B_6 (أكثر من 200 ملغم/ 100 مل) يمكن أن تؤدي الى اختلال في وظائف الجهاز العصبي.

7- يكثر الفيتامين في اللحوم والكبد وفي الحبوب والبقوليات ولاسيما القشرة الخارجية وفضلا عن ذلك في الخضراوات كالجزر والسلق ويوجد أيضاً في البيض والحليب.

فيتامين B_{12} (سيانوكوبالامين Cyanocobalamine)

الصفات العامة:

1- إن فيتامين B_{12} معقد إذ يتكون من عدد من المركبات منها مركب حلقي يدعى الكورين Corrin وهو شبيه بالبورفرين في وسطه عنصر الكوبلت الذي يختلف عن غيره من الفيتامينات الاخرى بهذه الصفة، وعندما ترتبط مجموعة السيانيد (CN) بعنصر الكوبلت في الفيتامين فالناتج يكون سيانوكوبال أمين Cyanocobalamine (**الشكل 11-9**) وعندما تحل مجموعة الهيدروكسيل محل السيانيد يدعى بالهيدروكسي كوبال أمين وعندما تحل النترات محل السيانيد يدعى نترات كوبال امين.



الشكل(11-9): فيتامين B_{12}.

2- يكون الفيتامين على شكل بلورات حمراء اللون قابلة للذوبان في الماء والكحول ويكون حساساً للضوء وغير ثابت في المحاليل القاعدية والحامضية.

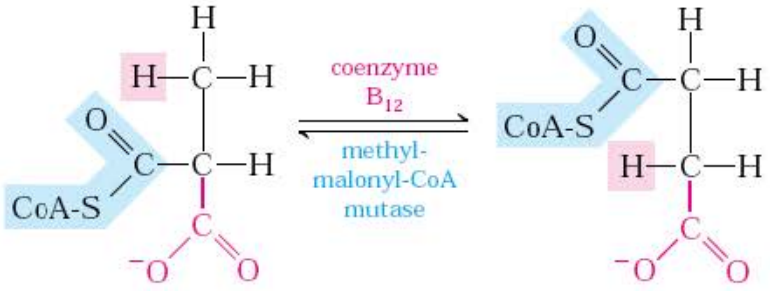
3- من أهم مصادر الفيتامين هو الكبد والكليتان ويوجد أيضاً في البيض والحليب ومنتجاته كالجبن. ولا يتواجد في النباتات إذ لا يمكن تصنيعه فيها.

4- من وظائف الفيتامين:

أ- للفيتامين دور مهم في تكوين ونضج الخلايا وبصورة خاصة خلايا نخاع العظام وخلايا الجهاز الهضمي المتجددة من خلال مشاركته كمرافق إنزيمي في تكوين القواعد النيتروجينية مع حامض الفوليك.

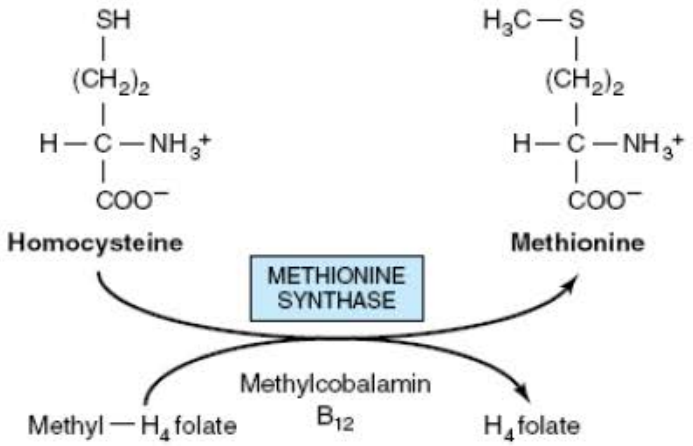
ب- يشترك فيتامين B_{12} مرافقاً إنزيمياً مع عدد من الإنزيمات التي تدخل في التفاعلات المتضمنة انتقال ذرة كاربون Transmethylation، **إذ يدخل مرافقاً إنزيمياً مع العديد من الإنزيمات منها:**

إنزيم مثيل مالونيل CoA ميوتيز Methyl malonyl CoA mutase (**لاحظ الشكل أدناه**) وإنزيم دايول ديهيدريز Diol dehydrase وإنزيم ليوسين أمينوميوتيز Leucine amiomutase وإنزيم مثيونين سنثيز Methionine synthase.



الشكل(12-9): تفاعل تحول L-مثيل مالونيل CoA (L-Methyl malonyl-CoA) الى سكسنايل CoA (Succinyl-CoA) بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA ميوتيز Methyl malonyl-CoA mutase وبوجود فيتامين B_{12}.

جـ- يشترك فيتامين B_{12} مع حامض رابع هيدروفوليك (THF) وفيتامين B_6 في تقليل من مستوى الحامض الاميني الهوموسستين بتحوله الى المثيونين بفعل إنزيم مثيونين سنثيز Methioine synthase (**لاحظ الشكل 13-9**)، اذ ان زيادة الهوموسستين يؤدي إلى زيادة الكرب ألتأكسدي Oxidative stress من خلال زيادة تحطم خلايا الأدسجة المبطنة للأوعية الدموية وحدوث حالات تصلب الشرايين وأمراض القلب.



الشكل(13-9): معادلة تكوين المثيونين Methionine من الهوموسستين Homocysteine.

5- نقص الفيتامين قد يعود لعدم وجود العامل الداخلي بسبب تلف خلايا المعدة نتيجة لقرحة أو العمليات الجراحية التي تجري للمعدة او قد يكون السبب نتيجة الإصابة بالديدان المعوية أو استعمال أدوية أو تناول الألياف بكميات كبيرة مما يؤدي طرحه مع البراز وعدم امتصاصه، ومن **أعراض نقص الفيتامين** ظهور مرض فقر الدم الخبيث Pernicious anemia يصاحب هذا المرض أعراض أخرى منها اضطرابات عصبية وانحلال في النخاع ألشوكي وضعف العضلات واضطرابات الجهاز الهضمي.

حامض الفوليك Folic acid (الفولاسين Folacin)

الصفات العامة:

1- يتكون حامض الفوليك من نواة بتريدين Pteridine وإذا أضيف إلى هذه النواة مركب البارأمينو حامض البنزويك يكون ما يسمى بحامض بتيرويك Pteroic acid وهذا الاخير يرتبط بالحامض الأميني الكلوتاميك مكوناً مايسمى بتيرويل حامض الكلوتاميك Pteroylglutamic acid (**الشكل 14-9**).

2- حامض الفوليك بلورات صفراء اللون قليلة الذوبان في الماء وثابت في المحاليل القاعدية وغير ثابت في المحاليل الحامضية أو عند تعرضه للضوء.

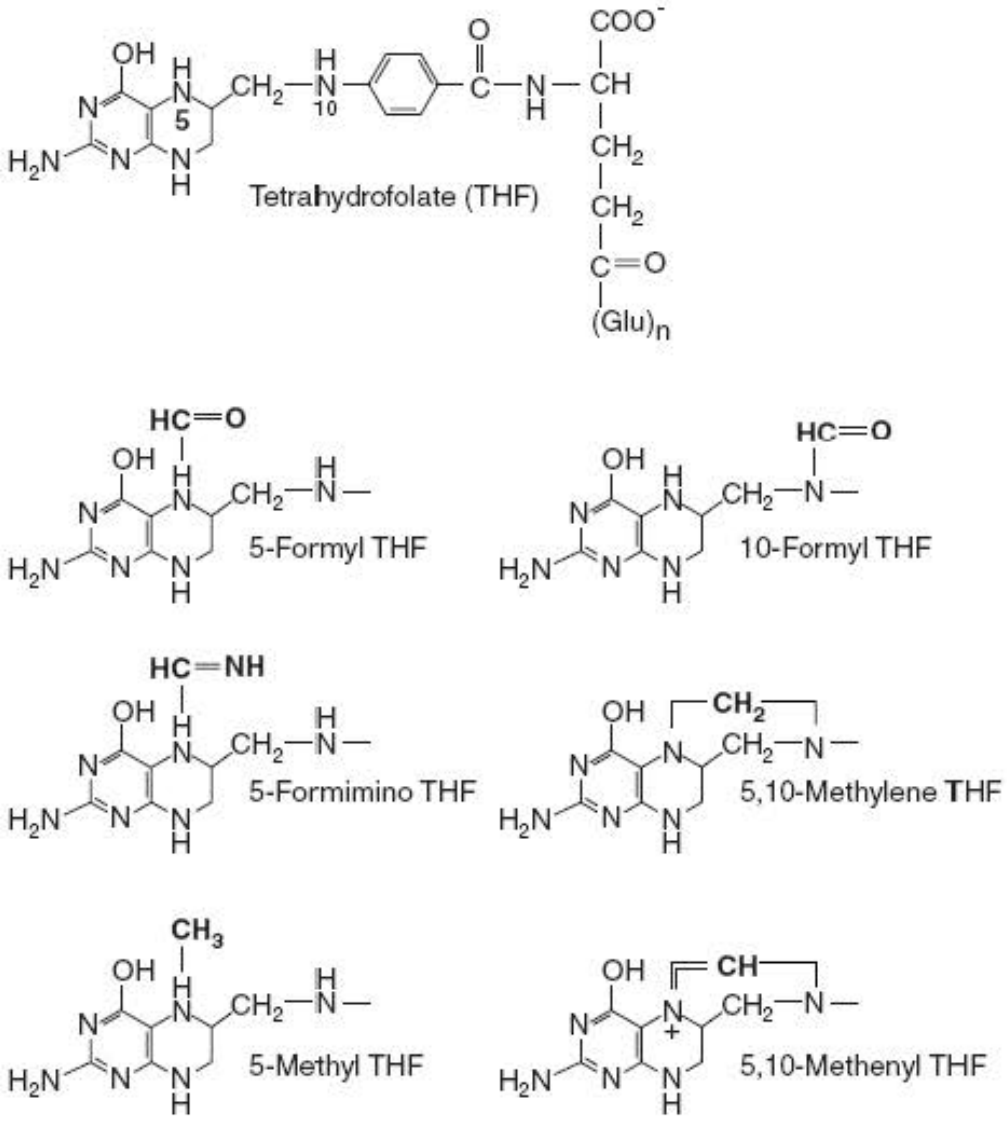
3- يكثر في الكبد والكليتين والخميرة وكذلك في الخضراوات ذات الأوراق الخضراء الداكنة كالسبانخ واللهانة ويوجد في البقوليات كالفاصوليا والعدس.

4- يتحول حامض الفوليك إلى الشكل المختزل الفعال وذلك بعد إضافة أربع ذرات هيدروجين ليكون حامض رابع هيدروفوليك Tetrahydrofolic acid (THF)، الذي يعّد ناقلاً لمجموعة حاوية على ذرة كاربون واحدة من مركب إلى أخر (مثل: مثيل CH_3، هيدروكسي مثيلين CH_2OH، فورميل CHO، مثيلين CH_2، فورميمين CH=NH Formimine، مثينيل (Methenyl) CH). وهناك ثلاثة أنواع من مساعدات الإنزيم تعود لحامض رابع هيدروفوليك تتضمن (**الشكل 14-9**):

أ- فورميل حامض رابع هيدروفوليك FH_4 Formyl .

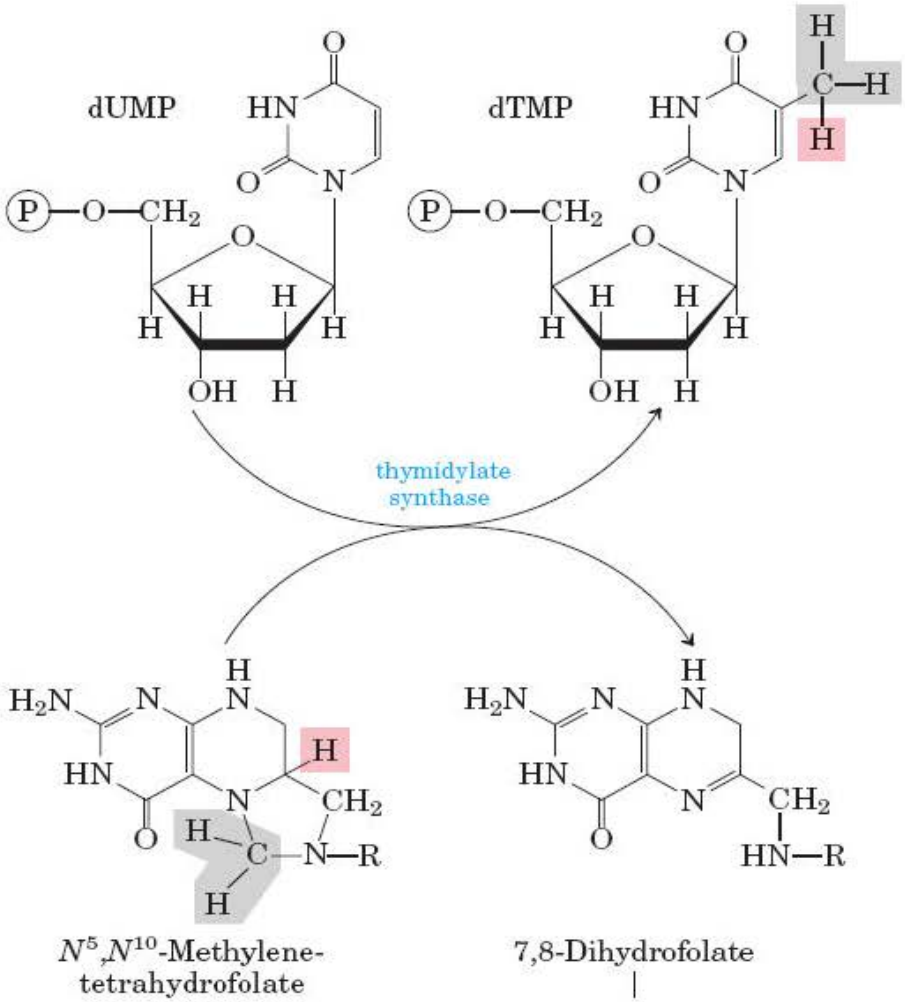
ب- مثيلين حامض رابع هيدروفوليك FH_4 Methylene .

جـ- مثينيل حامض رابع هيدروفوليك FH_4 Methenyl .



الشكل(14-9): حامض رابع هيدروفوليك وبعض مشتقاته.

إذ يكون الهدف من إضافة ذرة كاربون واحدة هو تكوين القواعد النيتروجينية (البيورينات والبريمدينات) وفي تكوين كريات الدم الحمر وبناء DNA وRNA وأيض الأحماض الأمينية على سبيل المثال تحويل الحامض الأميني الكلايسين إلى السيرين والهوموسستين إلى الميثيونين والفينايل ألانين إلى التايروسين وكذلك عملية مثيلة Methylation حامض الديوكسي يوريديليك (dUMP)Deoxyuridylic acid إلى حامض ديوكسي ثايميديليك Deoxythymidylic acid (dTMP) في عملية تكوين الـ DNA بفعل إنزيم ثايميديليت سنثيز Thymidylate synthase (**الشكل 15-9**).



الشكل(15–9): معادلة تحول dUMP الى dTMP بفعل إنزيم ثايمديليت سنثيز Thymidylate synthase.

5- تستطيع بكتريا الأمعاء بناء هذا الفيتامين ولكن قد تحدث حالات النقص نتيجة وجود خلل في عملية امتصاصه من قبل الأمعاء أو بسبب الحاجة المتزايدة من قبل أنسجة الجسم المختلفة.

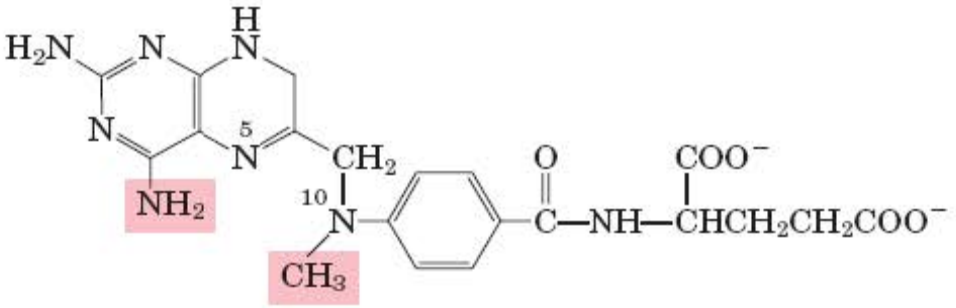
6- للفيتامين أهمية في النساء الحوامل نظراً لحاجتهم الإضافية لكميات من الفيتامين وذلك لمتطلبات نمو الجنين وكذلك للتغيرات الهورمونية التي تحدث أثناء الحمل إذ يحمي ضد العيوب الخلقية والعصبية للجنين وكذلك له دور في الحماية ضد الأمراض القلبية مع فيتامينات(B_6 و B_{12}) وبعض الأمراض السرطانية.

7- نقصه يؤدي إلى حدوث فقر الدم التضخمي Megaloblastic anemia الذي يتميز بكريات الدم الحمر الكبيرة الحجم مع زيادة عدد كريات الحمر غير الناضجة Megaloblastosis المتكونة في نخاع العظم. كما يسبب نقصه التهابات اللسان والإسهال واضطرابات في الجهاز الهضمي والعصبي فضلاً عن عدم مقدرة الجسم على تكوين DNA و RNA.

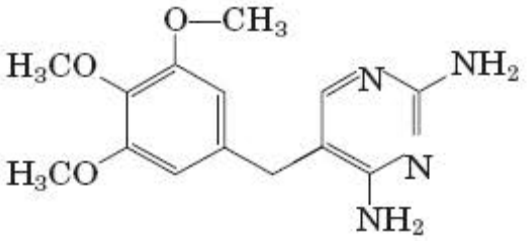
8- يشارك حامض الفوليك وفيتامين B_{12} في تحول الهوموسستين إلى الميثيونين **(الشكل 13–9 السابق)**.

وبالتالي فأن نقص حامض الفوليك (أو فيتامين B_{12}) يؤدي إلى زيادة الهوموسستين وزيادة احتمالية حدوث حالات تصلب الشرايين وارتفاع ضغط الدم Hypertension.

9- **مضادات الفوليت** تعرف بأنها مركبات تتداخل مع تكوين المرافقات الإنزيمية لحامض رابع هيدروفوليك THFA وحامض ثنائي هيدروفوليك DHFA وبالتالي فهي تعمل على نقصان أو تثبيط تكوين هذه المرافقات الإنزيمية. من هذه المركبات الأمينوبترين Aminopterin والاميثوبترين Amthopterin (يعرف بالميثوتركسيت Methotrexate) (**الشكل 16-9**) التي تستخدم لعلاج سرطان الدم الحاد والترايميثوبريم Trimethoprim لمعالجة الاصابة بالبكتريا وبعض أنواع الملاريا من خلال تثبيطها إنزيم ثنائي هايدروفوليت ردكتيز Dihydrofolate reductase ويكون ارتباطها بشدة بمقدار ألف ضعف من ارتباط المادة الأساس الطبيعية. وهكذا فأن هذه المضادات تعمل على منع استخدام الفوليت وثنائي هيدروفوليت وتؤدي إلى عدم اشتراكها في عملية تكوين البيورينات ونيوكليوتيدات الثايمين ومن ثم عملية تكوين الـ DNA.



Methotrexate



Trimethoprim

الشكل(16-9): بعض مضادات الفوليت.

حامض البانتوثينك Pantothenic acid

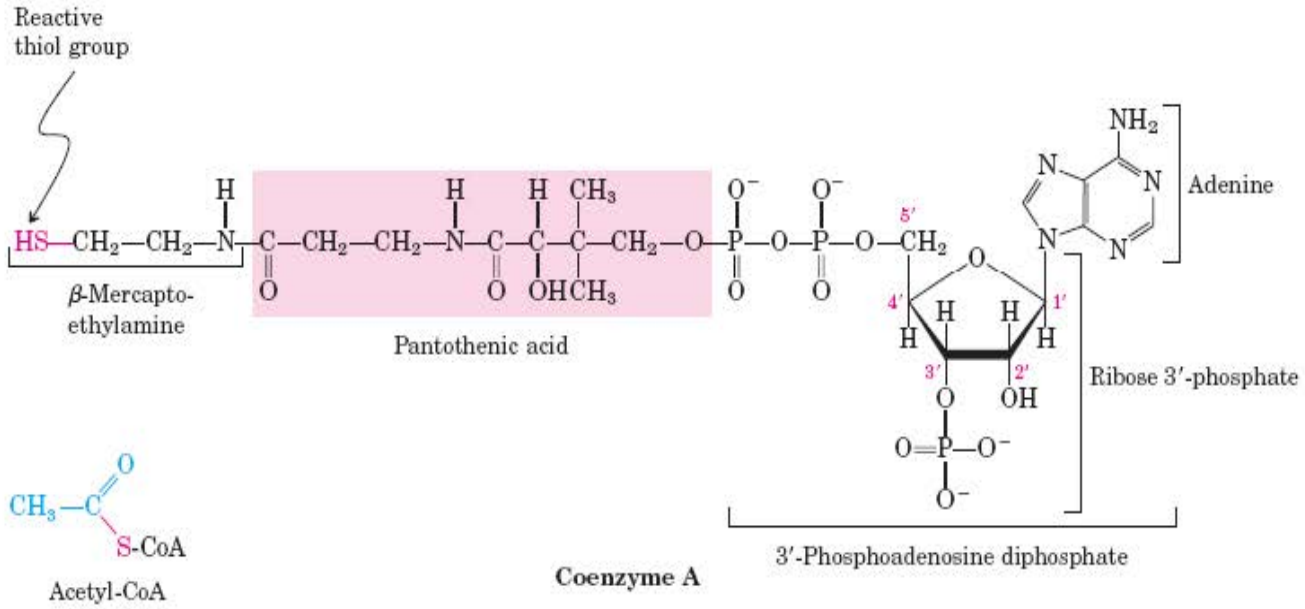
الصفات العامة:

1- يتكون حامض البانتوثينك من اتحاد بيتا - ألانين ومركب هيدروكسي مثيل حامض البيوتاريك Hydroxy methyl butyric acid (**الشكل 17-9**).

2- حامض البنتوثينك مادة زيتية صفراء شاحبة لا تتبلور وتذوب في الماء والكحول وغير ثابتة في الوسط الحامضي أو القاعدي وتتأثر بالحرارة.

3- يكثر الفيتامين في صفار البيض والكبد والكليتين واللحوم الحمراء والحليب وتعد الخميرة من أغنى مصادره كما يوجد في البقوليات والحبوب والخضراوات كالقرنبيط والطماطة والبطاطا.

4- يدخل الفيتامين في تركيب المرافق الإنزيم A (الشكل 17-9) ومختصره CoA أو CoASH والذي يتواجد بكثرة في الأعضاء النشطة كالكبد والكليتين والدماغ والقلب والمجموعة الفعالة في CoASH هي مجموعة الثايول (SH-) التي ترتبط عن طريقها بالمجاميع المختلفة. إذ يدخل في العديد من العمليات الأيضية الكاربوهيدراتية والدهون والبروتينات على سبيل المثال : يدخل مرافق الإنزيم A مع الإنزيمات التي تتضمن نقل مجموعة الأسيتايل أو نقل مجموعة الأسيل Acyl carrier Protein (ACP) أو نقل مجموعة السكسينايل أو نقل البنزويل فضلاً عن دخوله في بناء وأكسدة الأحماض الدهنية وبناء الكوليستيرول وعمليات الاستلة Acetylation.



الشكل(17-9): حامض البنتوثينك Pantothenic acid ومرافق الإنزيم A (Coenzyme A) وأسيتايل مرافق الانزيم A (Acetyl CoA).

5- يمكن تكوينه داخل الجسم عن طريق بكتريا القولون *E. coli* .

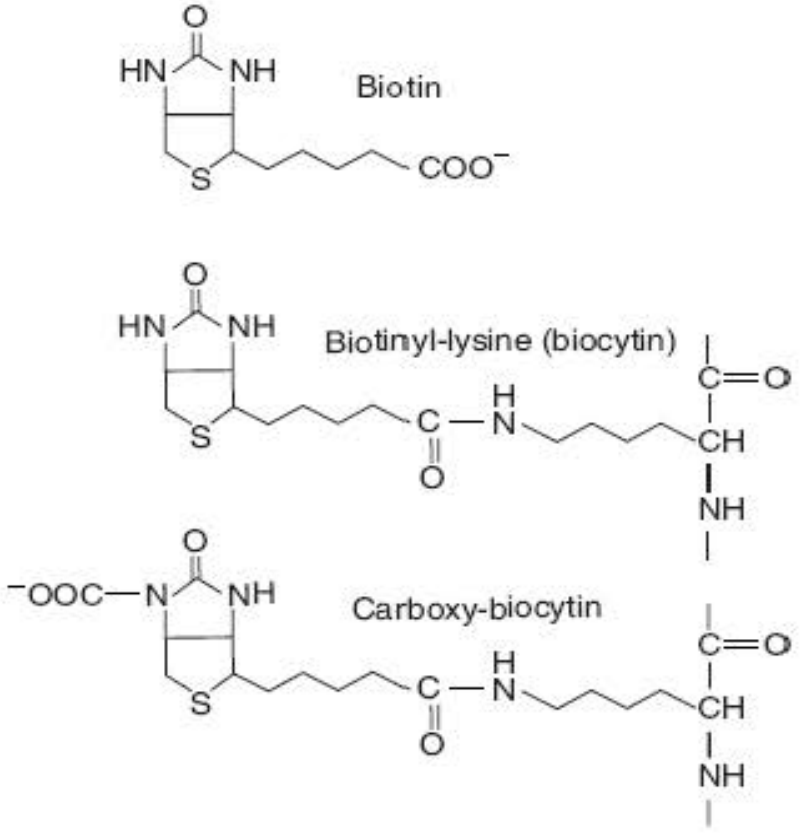
6- يعد الفيتامين ضرورياً للنمو ونقصه يؤدي إلى اضمحلال القشرة الادرينالية والتهاب المعدة والأمعاء وتساقط الشعر (داء الثعلبة) وتحول الشعر إلى اللون الأبيض فضلاً عن أعراض قد تظهر عند نقصه مثل الصداع والإعياء والغثيان والأرق والآم في البطن والأحاسيس الشاذة (غير الطبيعية) في السيقان والأقدام.

البايوتين Biotin (فيتامين H)

يسمى أيضاً بفيتامين 8 (Vitamin 8) وبمرافق الإنزيمي R (Coenzyme R) وهو من فيتامينات B المعقدة.

الصفات العامة:

1- البايوتين مركب حلقي مشتق من اليوريا ويدخل الكبريت في تركيبه وله ثمان إيزومرات وأحدهم نشط فقط على صورة D بايوتين ويكون مرتبطاً بالحامض الأميني اللايسين ويطلق عليه البايوسيتين Biocytin **(الشكل 18-9).**



الشكل(18-9): البايوتين Biotin والبايوسيتين Biocytin وكاربوكسي بايوسيتين Carboxy- biocytin.

2- البايوتين بلورات أبرية الشكل عديمة اللون تذوب قليلاً في الماء ولكن تذوب في الكحول والاسيتون وهو ثابت في المحاليل القاعدية والحامضية وثابت نسبياً بالمعاملات الحرارية والتصنيعية.

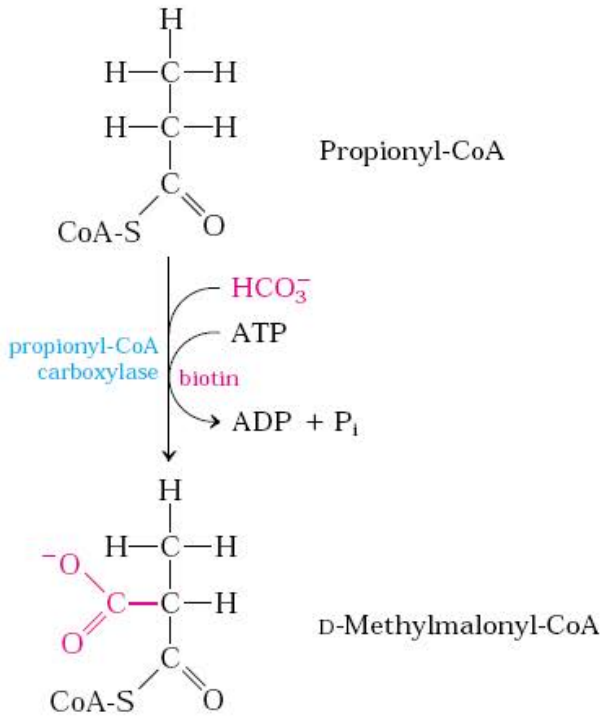
3- يكثر الفيتامين في الذرة وفول الصويا والكبد وصفار البيض والخميرة وفي الخضراوات كالطماطة.

4- القسم الأكبر من البايوتين يصنع في بكتريا الأمعاء ويتركز تواجده في الكبد والكليتين.

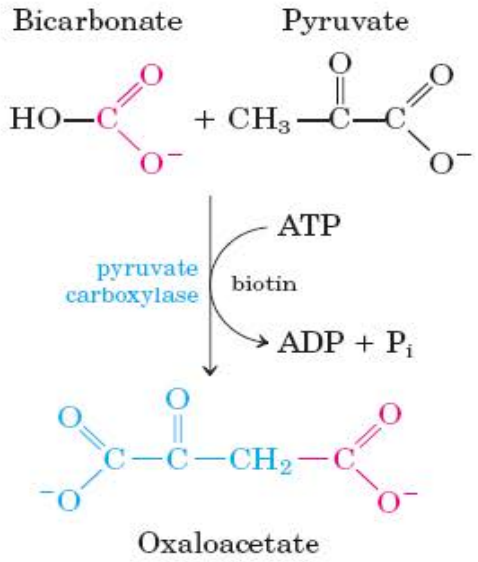
5- إن مادة الافدين Avidin تعد من المواد المضادة للبايوتين والتي لها المقدرة على الارتباط بالبايوتين وتؤدي إلى قلة امتصاصه والتقليل من التوفر الحيوي له. إذ تتواجد الافدين في بياض البيض. فضلاً عن ذلك فأن العقاقير نوع سلفا Sulpha drugs تؤدي نفس المفعول في إعاقة امتصاص البايوتين.

6- الشكل الفعال للبايوتين يدخل عاملاً مرافقاً لإنزيمات الكاربوكسليز Carboxylase والتي تتضمن تفاعلاتها إدخال ثاني أوكسيد الكاربون (CO_2) في مسارات بناء الكلوكوز (كلايكوجنسيس Gluconeogensis) وبناء الأحماض الدهنية **كما في الأمثلة الآتية:**

أ- تفاعل تحول البروبونيل CoA (Propinoyl-CoA) الى D- مثيل مالونيل CoA (D-Methylmalonyl-CoA) بفعل إنزيم البروبونيل CoA كاربوكسيليز Propinoyl-CoA carboxylase عند أكسدة الأحماض الدهنية الفردية **كما في المعادلة أدناه:**



ب-تفاعل تحول البايروفيت إلى الاوكزالواستيت بفعل إنزيم بايروفيت كاربوكسليز Pyruvate carboxylase عند بناء الكلوكوز **كما في المعادلة الاتية:**



إذ تدخل جزيئه CO_2 إلى البايوتين ليكوّن N– كاربوكسي بايوتين ومن ثم تمنحها إلى مـادة الأسـاس لتتحول إلى ناتج مضاف له CO_2 .

7– عند استهلاك مواد تعيق عملية امتصاص البايوتين يؤدي إلى ظهور أعراض نقـصه وهـي: التعـب الشديد، فقدان الشهية، الصرع، الأرق، الخثيان والدوار والتقيؤ. وهناك أعراض فسيولوجية منها التهاب الجلد وتقشره والتهاب الغدد الدهنية يصاحب ذلك ارتفاع بمستوى كوليستيرول الدم وانخفاض مـستوى الهيموكلوبين نتيجة العجز في عملية أيض الدهون والكاربوهيدرات.

فيتامين C (حامض الأسكوربيك) Ascorbic acid

يعد فيتامين C من مشتقات السكريات السداسية (الكلوكوز) التي عانت من أكـسدة لتكـوّن الـسكريات الحامضية.

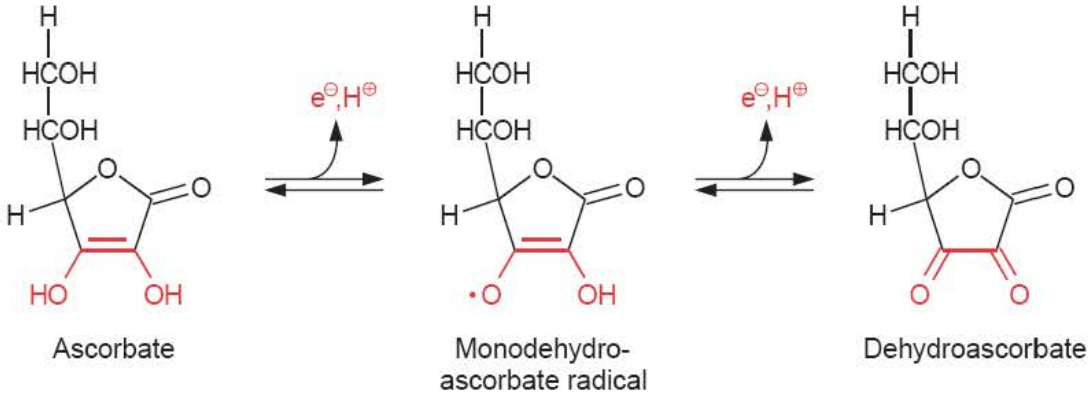
الصفات العامة:

1– إن فيتامين C هو من أحد أنظمة الأكسدة والاختزال Redox system إذ يمكن أن يكوّن **ثلاثة أشـكال وهي(الشكل 19–9):**

أ– الشكل المختزل L– حامض الأسكوربيك L-Ascorbic acid الذي يعد الشكل الفعال للفيتامين.

ب– حامض ديهيدرو L– حامض الأسكوربيك Dehydro L-Ascorbic acid الذي يمثل الشكل المؤكسد للفيتامين.

جـ– أحادي ديهيدرو L– حامض الأسكوربيك Monodehydro ascorbic acid (المركـب الوسـطي خلال عملية أكسدة الفيتامين او اختزاله والحاوي على جذر حر).

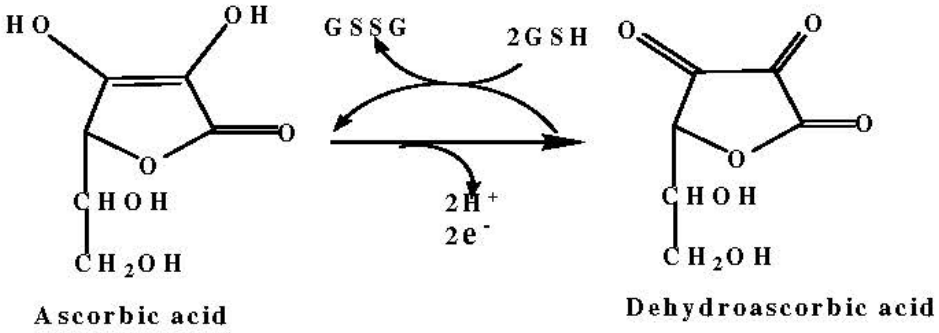


الشكل (19-9): أشكال فيتامين C.

2- يكثر فيتامين C في الفواكه بصورة عامة وخاصة الحمضيات ويكثر أيضاً في الخضراوات مثل الطماطة والفلفل والقرنبيط وغيرها.

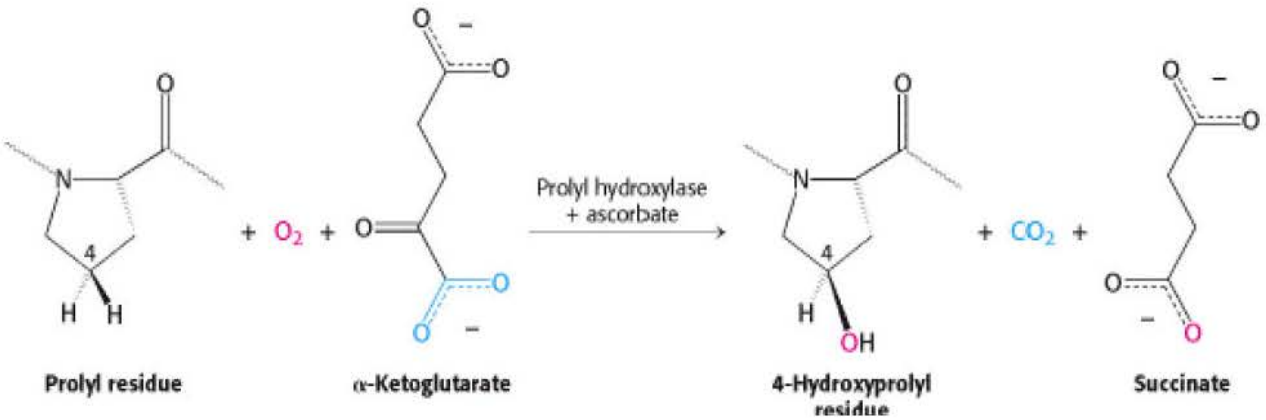
3- عملية تقويض حامض الأسكوربيك في الجسم يمكن أن تنتج عنها كميات من حامض الاوكزاليك وحامض الثيرونيك والتي في حالة زيادة فيتامين C أكثر من الحدود الطبيعية في الجسم ممكن أن تسبب تكوين حصوات في الكلى من نوع أوكزالات الكالسيوم.

4- يتحول ديهيدرو حامض الأسكوربيك إلى حامض الأسكوربيك في الجسم **كما في المعادلة الآتية :**

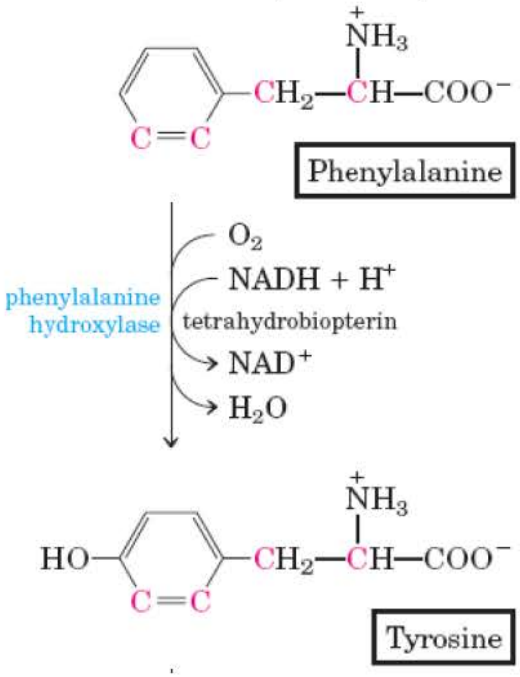


5- لفيتامين C عدة وظائف:

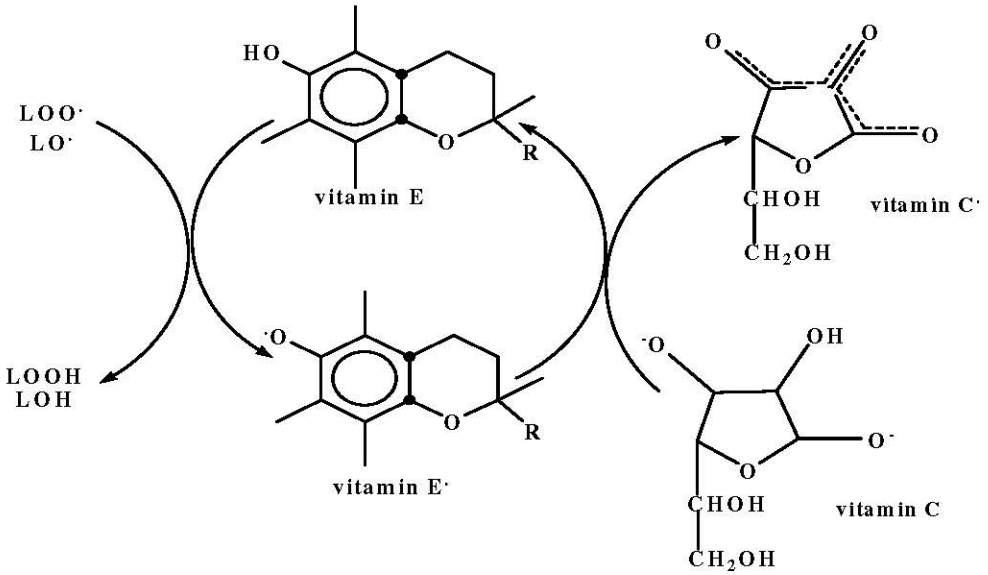
أ- يعد مرافقاً إنزيمياً Coenzyme يساعد في عملية إدخال مجموعة الهيدروكسيل لعديد من المركبات الحياتية منها الأحماض الأمينية البرولين واللايسين**(كما في المعادلة أدناه)** في عملية بناء الكولاجين الذي يعد أحد البروتينات المهمة لتكوين الأنسجة كالجلد والغضاريف والعظام والأسنان وبالتالي فأن له دور أيضاً في التئام وشفاء الجروح والحروق أيضاً.



ب- يساعد في إدخال مجموعة الهيدروكسيل إلى الحامض الأميني فينايل ألانين وتحويله إلى التايروسين(**المعادلة أدناه**) ومن ثم مشاركته في تحويل التايروسين إلى ثنائي هيدروكسي فينايل الأنين.



جـ- دور فيتامين C مضاداً للأكسدة إذ يعد من مضادات الأكسدة الذائبة في الماء ويعمل على إزالة أصناف الأوكسجين الفعالة (Reactive oxygen species (ROS)) على سبيل المثال يتفاعل بسرعة مع سوبرأوكسيد السالب($O_2^{\cdot -}$ Super oxide anion) وجذر الهيدروكسيل ($^{\cdot}OH$) وبيروكسيد الهيدروجين(H_2O_2)، فضلاً عن تحويل جذر فيتامين E المؤكسد إلى شكله المختزل الفعال (**الشكل 20-9**) وبالتالي فهو يعمل على تقليل الأكسدة الحاصلة في الجسم ومن ثم فهو يقلل الكرب ألتأكسدي Oxidative stress والتقليل من تلف الأنسجة.



الشكل (20-9): مخطط يوضح كيفية مشاركة فيتاميني C و E لإزالة مركبات الأكسدة الناتجة من عملية بيروكسدة الدهن Lipid peroxidation.

د- ينشط عملية امتصاص الحديد خلال الأمعاء الدقيقة من خلال اختزاله للحديديك غير الذائب وغير القابل للامتصاص إلى الحديدوز القابل للامتصاص فضلاً عن دوره في عملية ترسيب وتخزين الحديد في الجسم خاصة الكبد من خلال تحويل بروتين الحامل للحديد الترانسفرين Transferrin إلى بروتين المخزون للحديد الفرتين Ferritin وبالتالي فله دور غير مباشر في تكوين الهيموكلوبين.

هـ- له دور في إختزال حامض الفوليك إلى رابع هيدرو حامض الفوليك Tetrahydrofolic acid الذي يخزن في الجسم على هذه الصورة.

و- نتيجة لفعاليته مضاداً للأكسدة فأنه يثبط عملية تحلل الطعام المطبوخ او المخزون عند إضافته بكميات محدودة.

ي- يدخل أيضاً في العديد من العمليات الأيضية المختلفة مثل أيض الكوليستيرول وأيض العقاقير وبناء الكارنتين Carnitine.

ز- يتداخل خلال تكوين نايتروزامين Nitrosamine بوساطة تفاعله مباشرة مع النايتريدات Nitrites وبالتالي يمكن أن يقلل من خطر الإصابة بالسرطان الذي يدخل مركب نايتروزامين أحد المركبات التي تعمل على حدوث السرطانات المختلفة.

ر- يخفض أعراض الزكام ويخفض أيضاً خطر الإصابة بنخر العظام Osteoporosis.

6- جميع النباتات واغلب الحيوانات يتكون فيها حامض الأسكوربيك من D- كلوكوز و D- كالاكتوز، ففي الحيوانات يبدأ بناؤه منD- كلوكوز أما في النباتات فعملية البناء تكون معقدة إذ له مساران بنائيان لتحويل D- كلوكوز و D- كالاكتوز إلى حامض الأسكوربيك. إن عدم مقدرة الإنسان على بناء حامض الأسكوربيك يعود إلى عدم امتلاكه إنزيم الاوكسديز Oxidase الذي يحول مركب حامض

الكولونك L-Gulonic acid (وهو ناتج سلسلة من التفاعلات التي تبدأ بالكلوكوز) إلى حامض الأسكوربيك.

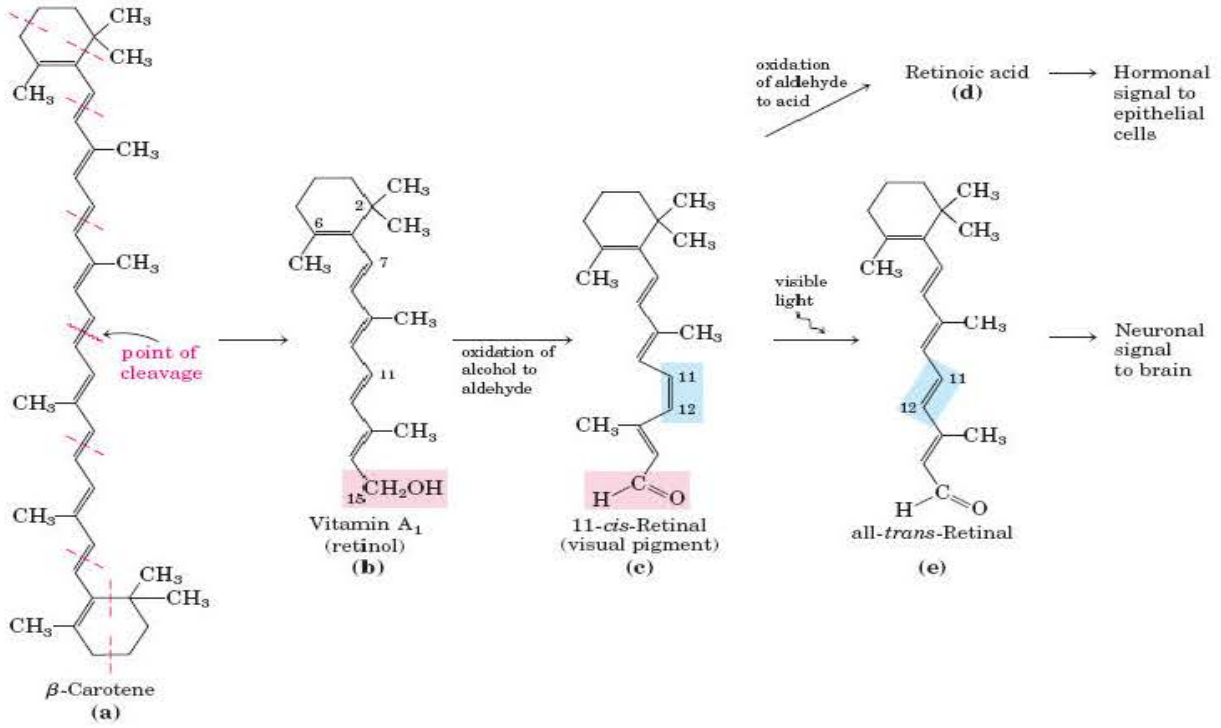
7- نقصه يسبب مرض الاسقربوط Scurvy وفقر الدم فضلاً عن بطء التئام الجروح وفقدان المادة اللاحمة في العظام والأسنان.

الفيتامينات الذائبة في الدهون

تبنى جميع الفيتامينات الذائبة في الدهون(A، E، D، K) من مركب الأيزوبرينويد.

فيتامين A

يتكون فيتامين A من بيتا- كاروتين وذلك بانشطار سلسلة الأيزوبرين في منتصفها بوجود إنزيم ثنائي أوكسجينيز Dioxgenase الذي بوساطته تتكون جزيئتان من الريتنال Retinal (الشكل 21-9) والذي يمكن اختزال مجموعة الألديهايد فيه متحولاً إلى Retinol الذي يعرف أيضاً بفيتامين A الكحولي.



الشكل (21-9): (a) انقسام بيتا – كاروتين β-Carotene. (b) تكوين الريتونول Retinol .
(c) 11 – سيز- ريتينال 11-cis Retinal (d) حامض الرتينويك Retinoic acid .
(e) ترانس- ريتينال all-trans Retinal.

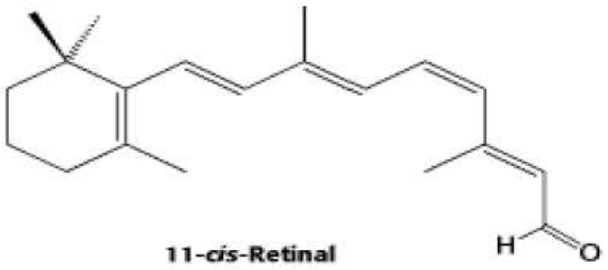
الصفات العامة:

1- إن مصادر جميع أنواع فيتامين A هي بعض الأصباغ النباتية وهذه الأصباغ تعرف بالأصباغ الكاروتينويدية Carotenoid pigments وتكثر في الجزر وكذلك في الحليب والبيض والكبد ويتواجد في المصادر الحيوانية على شكل ريتينول Retinol.

2- للفيتامين عدة وظائف مهمة منها المحافظة على سلامة الأنسجة الظهارية Epithelial tissue وفي غيابه تتحول الأنسجة الظهارية إلى متقرنة وجافة وبالتالي يمكن ان تحدث لها حالات مرضية مختلفة.

3- لفيتامين A دور في الرؤيا اذ يعد الرتينال مادة ملونة للصبغة الضوئية رودوبسين Rhodopsin الذي هو عبارة عن بروتين حساس للضوء ناتج عن إتحاد بروتين دهني يدعى أوبسين Opsin مع الرتينال.

أن فعل الضوء القادم إلى العين هو تحويل الرتينال من نوع سيز cis في الموقع 11 إلى ترانس trans ونتيجة لذلك فإن الخلايا الضوئية المستقبلة في العين تستقطب الضوء وتبدأ بأرسال الرسالة الضوئية إلى الدماغ.



11-*cis*-Retinal

4- فيتامين A محفز للتناسل ومهم في عملية النمو. إذ أثبتت البحوث إن لفيتامين A دوراً مهماً في تكوين النطف وتنظيم الدورة الشهرية عند الإناث وكذلك تثبيت الجنين في الرحم.

5- يحافظ على الجلد صحياً.

6- يدخل في وظائف العظام وخلايا الدم الحمر وله وظائف مناعية، ففي العظام قد يكون الفيتامين A دور في عملية انقسام الخلايا وتكوينها ودور في العمليات الحيوية والفسيولوجية. ويشارك أيضاً في الجهاز المناعي من خلال دخوله في تكوين الكاربوهيدرات المخاطية المكونة للمخاط Mucous والموجودة في القنوات الجسمية المختلفة والتي تستخدم للحماية من البكتريا والإصابة بالمكروبات والمواد الضارة اذ تمنع نفاذها إلى الجسم ومن هذه الكاربوهيدرات المخاطية هي المخاطية المكونة للدموع التي تكون ضرورية لصحة القرنية Cornea وبقائها بشكل طبيعي.

7- يدخل في تكوين عدد من الهورمونات مثل هورمونات الكورتيزون Cortisone وبالتالي فأن له دور في عمليات أيض الدهون والكاربوهيدرات والبروتينات والصوديوم والبوتاسيوم.

8- ينظم عملية التعبير الجيني Gene expression وتمايز الخلايا Cell differentiation من خلال حامض الريتيونيك Retionic acid الذي يرتبط مع مستقبلات نووية Nuclear receptors وهذا الارتباط هو المسؤول عن عملية تنظيم استنساخ المعلومات من الجينات في DNA.

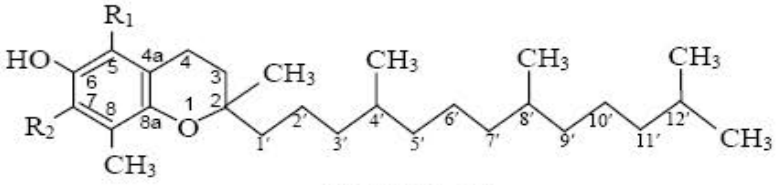
9- نقصانه يسبب العديد من الحالات غير الطبيعية منها: العشو الليلي Night blindness (يعني عدم قابلية المصاب من الرؤيا في الظلام والضوء الخافت)، واضطرابات في الجلد ونمو غير طبيعي ونقصان في عمليات التناسل بسبب ضعف في تكوين الحيوانات المنوية فضلاً عن فقدان الشهية وجفاف العين Xerophthalmia بسبب قلة إفراز الدمع. أما زيادته قد تؤدي إلى تحطيم الأنسجة المختلفة

وضعف عام في الشهية Anorexia ومن أعراض زيادته على الجهاز العصبي المركزي هي الصداع وغيرها من الأعراض. أما في الكبد فيحدث تضخم الكبد مع زيادة نسبة الدهون فيه Hyperlipidemia وفي العظام تحدث زيادة تثخين العظام وخاصة الطويلة مع زيادة نسبة الكالسيوم في الدم Hypercalcemia وفي الجلد يحصل جفاف له.

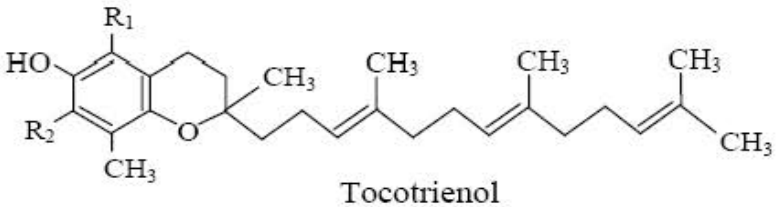
فيتامين E

الصفات العامة:

1- يمثل فيتامين E مجموعة من المركبات الكحولية المشتقة من مركب الفايتول Phytol والتي تتكون أساساً من حلقة الكرومان وتدعى هذه المركبات بالتوكوفيرولات Tocopherols توجد منها في الطبيعة نحو 8 أشكال (أو أبيميرات Epimers) وهي ألفا وبيتا وكاما ودلتا وايتا وزيتا وابسيلون وإيتا و 8- مثيل التوكوترينول 8-Methyl tocotrienol وتتكون الأشكال الأربعة الأولى على شكل توكول Tocol تختلف فيها سلسلة الكاربون الجانبية (R_4) عن الأشكال الأربع الثانية التي تكون على شكل توكوترايتول Tocotrienol (**الشكل 22-9 والجدول 2-9**).



Tocopherol



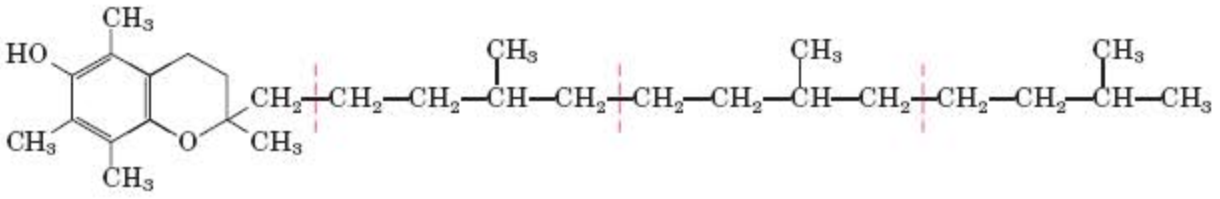
Tocotrienol

الشكل(22-9): التوكوفيرول Tocopherol وتوكوترايتول Tocotrienol.

الجدول(2-9): بعض مشتقات التوكوفيرول والتوكوترايتول.

Trivial Name	Chemical Name	R_1	R_2
α-Tocopherol/Tocotrienol	5,7,8-Trimethyltocopherol/tocotrienol	CH_3	CH_3
β-Tocopherol/Tocotrienol	5,8-Dimethyltocopherol/tocotrienol	CH_3	H
γ-Tocopherol/Tocotrienol	7,8-Dimethyltocopherol/tocotrienol	H	CH_3
δ-Tocopherol/Tocotrienol	8-Methyltocopherol/tocotrienol	H	H

غير أن أكثر هذه الاشكال وفرة واهمية هي ألفا- توكوفيرول (**الشكل 23-9**) اذ عملية تصنيع DL – α – توكوفيرول في المختبر لايؤدي نفس الفعالية البايولوجية لجزيئة D- α - توكوفيرول المتكونة في الجسم.



الشكل(23-9): ألفا- توكوفيرول.

1- يوجد فيتامين E بكثرة في الخضراوات والبيض والكبد والفستق والجوز والرز وبذور القطن.

2- يتم امتصاص الفيتامين عن طريق الأمعاء الدقيقة وينتقل عن طريق الدم إلى الكبد بوساطة الكيلومايكرون Chylomicron ومن ثم بعدها ينقل إلى الأنسجة المختلفة.

4- تكون التوكوفيرولات على شكل سائل أصفر زيتي لزج يذوب بالمذيبات العضوية ولا يتأثر بالحوامض أو القواعد أو الحرارة العالية لكنه سريع التأكسد وبهذا يعد مانعاً للأكسدة Antioxidants.

5- **يمتلك فيتامين E عدة وظائف مهمة منها:**

أ- فعالاً مانع للأكسدة Antioxidants إذ يعمل على حماية الأغشية البلازمية للخلية والغلاف الخارجي للبروتينات الدهنية (المذيلات في الدم Chylomicron, LDL, HDL, IDL, VLDL) من التحطم نتيجة بيروكسيدة الدهون في الدهون المفسفرة للغشاء البلازمي إذ أن عمل فيتامين E (وخاصةً الشكل ألفا- توكوفيرول من أشكال الفيتامين) منع استمرار بيروكسيدة الدهون Lipid peroxidation في سلسلة التفاعل للدهون المتعددة الأواصر المزدوجة وبالتالي إيقافها ومنع حصول تأكسدها وتحولها إلى مركبات غير طبيعية في الجسم.

ب- دخوله مانعاً للأكسدة (**لاحظ الشكل 20-9 السابق**) وبالتالي يمنع حدوث فقدان الهيموكلوبين من كريات الدم الحمر Hemolysis (الناتج عن طريق أكسدة وتحطم جدارها) (الشكل فضلاً عن كونه يمنع تمزق الأغشية للأطفال حديثي الولادة غير مكتملي النمو Premature infants مثل أغشية الأوعية الدموية والقصبات الهوائية والعين.

جـ- يقوي القابلية الجنسية والمحافظة على الحيوانات المنوية لدى الذكور.

د- له فوائد صحية أخرى من خلال خفض الإصابة بالأمراض المزمنة (كأمراض القلب المختلفة والسرطانات ومرض السكري) من خلال فعاليته كمضاد للأكسدة.

هـ- يوقف عملية تكوين مادة نايتروزامين Nitrosamine الخطرة والتي تدخل بوصفها أحد المواد المسرطنة في الجسم والقادمة عن طريق الغذاء بعد تفاعلات عدة.

6- **نقصه يسبب:**

أ- ضمور العضلات وخاصةً الهيكلية.

ب- فقر الدم ألانحللي Hemolytic anemia نتيجة تمزق كريات الدم الحمر بعملية بيروكسيدة الدهن.

جـ- العقم في بعض الحالات.

د- الاستسقاء Edema والتي تظهر في الأطفال غير مكتملي النمو Premature والاطفال المصابين بمرض الكواشيوركور Kwashiorkor.

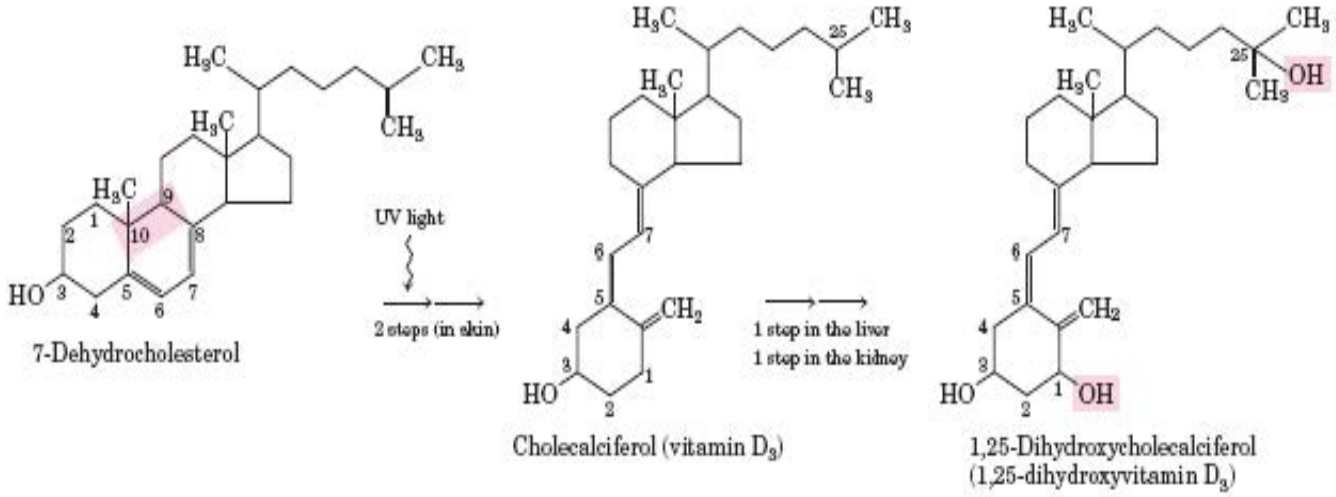
هـ- اضطرابات في الخلايا العصبية العضلية Neuromuscular.

فيتامين D

فيتامين D يدعى أحياناً بفيتامين الشمس Solar vitamin وذلك لان تكوينه يشمل تعرض مركبات السيترول للأشعة الفوق البنفسجية القادمة من الشمس.

الصفات العامة:

1- يمثل فيتامين D مجموعة من المركبات عبارة عن ستيرولات يبلغ عددها نحو 11 مركباً. أهمها فيتامين D_2 أو الكالسفيرول Calciferol والذي يتكون من الاركوستيرول Ergosterol (الذي يكون مصدره نباتي) ويتكون بتعرضه للأشعة فوق البنفسجية ، وفيتامين D_3 أو المسمى الكول كالسيفيرول Cholecalciferol والذي يتكون من تعرض الستيرول الحيواني المشتق من الكوليسيترول وهو 7- ديهيدروكوليسيترول 7- Dehydrocholesterol للأشعة فوق البنفسجية **(الشكل 24-9)**.



الشكل (24-9): تفاعلات تحول 7- ديهيدروكوليسيترول 7- Dehydrocholesterol الى 1،25- ثنائي هيدروكسي الكول كالسيفيرول 1,25- Dihydroxycholecalciferol.

2- فيتامين D يكثر في زيت الحوت والزبد والكبد وصفار البيض.

3- يمتص فيتامين D مع المواد الدهنية عن طريق الأمعاء الدقيقة ومن ثم ينتقل إلى الكبد اذ يخزن فيه لوقت الحاجة. وعند الحاجة للفيتامين يتحول في الكبد الى مركب 25- هيدروكسي كول كالسيفيرول 25-Dihydroxycholcalciferol ومن الكبد ينتقل إلى الكليتين فيتحول فيها إلى 1 , 25 - ثنائي هيدروكسي كول كالسيفرول الذي يتأثر تكوينه في الكليتين بوجود هورمون الغدة فوق الدرقية Parathyroid والذي يحفز تكوينه.

4- **فيتامين D له عدة وظائف:**

أ- أهم وظائفه يحافظ على توازن الكالسيوم في الجسم إذ يعد ضرورياً لامتصاص الكالسيوم والفسفور. فعند انخفاض الكالسيوم يفرز هورمون فوق الدرقية الذي يحفز الكليتين على أنتاج مركب 25,1 - ثنائي هيدروكسي كول كالسيفرول وهذا بدوره يعمل على زيادة امتصاص الكالسيوم من الامعاء الدقيقة عن طريق زيادة تكوين البروتين الحامل للكالسيوم.

ب- له دور في تحفيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase وبالتالي زيادة تحرر الفوسفات من مركباته داخل الجسم ومن ثم مشاركته مع الكالسيوم لتكوين العظام والوظائف الأخرى.

جـ- دوره في تحفيز الكلية على إعادة امتصاص الفوسفات مرة ثانية إلى الدم.

د- له دور في إعادة امتصاص الأحماض الأمينية من خلال الكليتين.

5- **نقصه يؤدي إلى:** الإصابة بمرض الكساح Rickets أو مرض لين العظام Ostemalacia (كساح الكبار) وعادة تصاب فيه النساء الحوامل اللاتي يكنّ بحاجة إلى كميات من الكالسيوم بصورة خاصة.

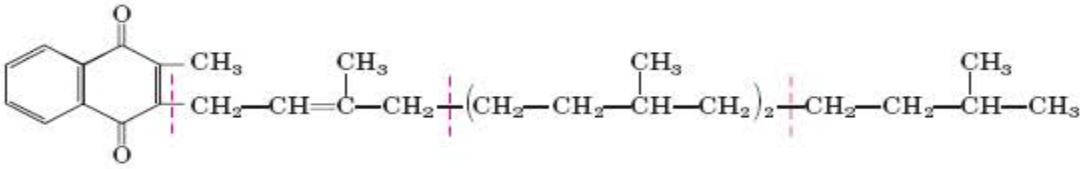
6-**زيادته تؤدي إلى:** زيادة الكالسيوم في الدم Hypercalcemia وبالتالي زيادة كثافة العظام وترسب الكالسيوم في خلايا الكليتين وقنواتها فضلاً عن حصول ترسيب الكالسيوم في المفاصل والشرايين وزيادة تقلص الأوعية الدموية وزيادة ضغط الدم Hypertension.

فيتامين K

جاءت تسمية فيتامين K نسبة إلى فيتامين التخثر Koagulatiou vitamin (بالالمانية) عند اكتشافه لأول مرة ونسبة لهذه الكلمة سمى Vitamin K.

الصفات العامة:

1- تعود مجموعة فيتامين K إلى الكوينونات Quinines والتي يوجد فيها على هيئة ثلاثة أشكال وهي فيتامين K_1 ويدعى بالفايلوكوينون Phylloquinone أو الفايتومينودايون Phytomenodione (وهو الشكل الموجود في النباتات) وفيتامين K_2 ويدعى أيضاً Menaquinone (الناتج من البكتريا في الأمعاء الغليظة) وفيتامين K_3 المينادايون Menadione الذي لديه فعالية ضعف فعالية فيتامين K_1 وK_2 **(الشكل 25-9).**



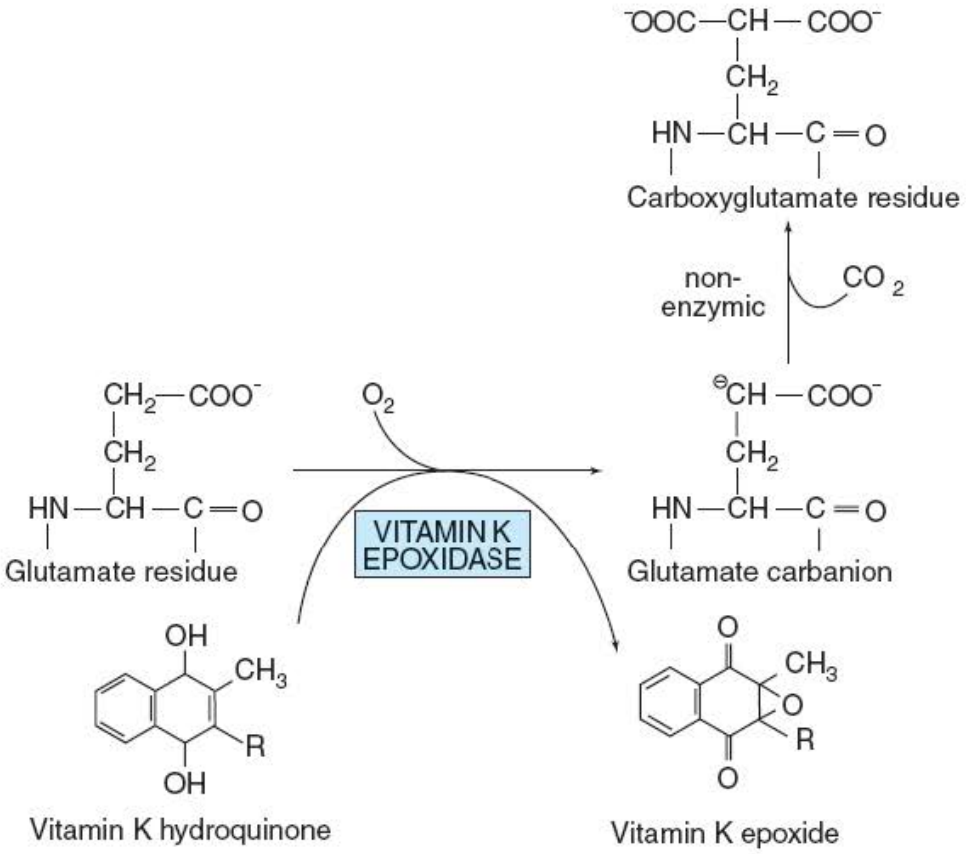
الشكل (25-9): فيتامين K.

2- يوجد فيتامين K بكثرة في الخضروات ذات الأوراق الخضر الداكنة كالسبانخ والسلق والخس ويوجد أيضاً في الطماطة والكبد وكميات قليلة في الحليب والبيض.

3- يمتص فيتامين K مع المواد الدهنية كمثل باقي الفيتامينات الذائبة في الدهون وينتقل بالكيلومايكرون إلى الكبد إذ يخزن هناك والكميات المخزونة في الكبد لا تكون كبيرة وتكفي لفترة قصيرة.

4- **فيتامين K له عدة وظائف:**

أ- له وظيفة رئيسية في عملية تخثر الدم من خلال المحافظة على مستويات طبيعية لعدد من عوامل التخثر وهي(II, VII , IX , X) وعوامل التخثر هي عبارة عن بروتينات تبنى في الكبد وتكون خاملة Inactive وفيتامين K يشترك في تحويلها إلى الأشكال الفعالة بإدخال مجموعة CO_2 Carboxylation إلى المجموعة الجانبية في حامض الكلوتاميك المتصلة بهذه البروتينات وتحويلها الى كاما- كاربوكسي حامض الكلوتاميك الذي يتحد فيما بعد مع الكالسيوم ليشارك في عملية التخثر (**الشكل 26-9**).



الشكل(26-9): تحويل حامض الكلوتاميك الى كاما- كاربوكسي حامض الكلوتاميك بمشاركة فيتامين K.

ب- لفيتامين K دور في عملية الفسفرة التأكسدية في المايتوكوندريا.

جـ- له دور في المحافظة على العظام من خلال مشاركته في تكوين بروتين العظام.

5- **نقصه يؤدي إلى:**

أ- بطؤ تخثر الدم وحدوث النزيف (مرض الرعاف) Hemorrhage disease.

ب- زيادة حالة هشاشة العظام.

6- **زيادته** وخصوصاً حديثي الولادة يؤدي إلى فقر الدم ألتحللي Hemolytic anemia.

مشابهات الفيتامينات Vitamin likes

هناك بعض المركبات لكونها ذات أهمية في النمو والعمليات الايضية المختلفة والتي تصنع داخل الجسم لذلك سميت بمشابهات الفيتامينات إذ لها دور كمرافقات إنزيمية ولاتعد فيتامينات ومن هذه المركبات الكولين Choline وحامض الليبويك Lipoic acid والإينوسيتول Inositol ومرافق الإنزيم Q (Coenzyme Q) والكارنيتين Carnitine والبايوفلافينويدات Bioflavonoids.

الكولين Choline

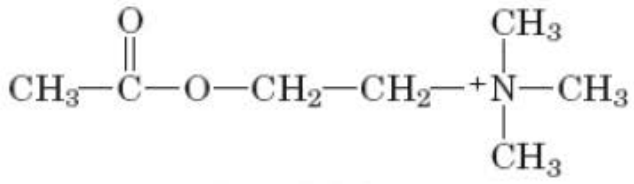
الصفات العامة:

1- الكولين: مركب ثلاثي المثيل بلوراته عديمة اللون يسلك سلوكاً قاعدياً في محاليله ويوجد في الدهون الفوسفاتية كالليسثين Lecithin (الفوسفاتيديل كولين) وتم فصل الكولين لأول مرة من قناة الصفراء Bile عام 1862 والكولين جاءت من كلمة كول Chole وتعني باليونانية قناة الصفراء.

2- **وظائف الكولين تتمثل بـ:**

أ- له دور هام في عمليات نقل وأيض الدهون ويطلق عليه العامل الناقل للدهون Lipotropic factor إذ يمنع تراكم الدهون في الكبد.

ب- يدخل بوصفه جزءاً من مركب الأسيتايل كولين (**الشكل 27-9**) وهو ناقل للإشارات العصبية وبالتالي تناول الأغذية الحاوية على كميات عالية من الكولين يمكن تزيد من الأسيتيل كولين وخاصة في الدماغ.



Acetylcholine

الشكل(27-9): الأسيتايل كولين Acetylcholine.

جـ- يساعد الكولين في عملية إضافة ونقل مجموعة المثيل في المركبات المختلفة مثل الكرياتين Creatine.

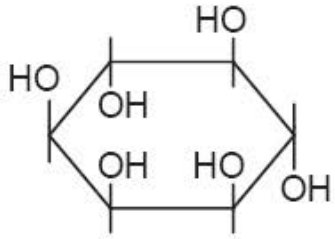
3- **نقصه** يؤدي إلى ضعف النمو وتراكم الدهون في الكبد وتلف الكليتين عند وجود هناك خلل في تكوينه.

4- يكثر في الاغذية الحاوية على الدهون الفوسفاتية مثل البيض واللحم والحليب والبذور الزيتية.

الإينوسيتول Inositol

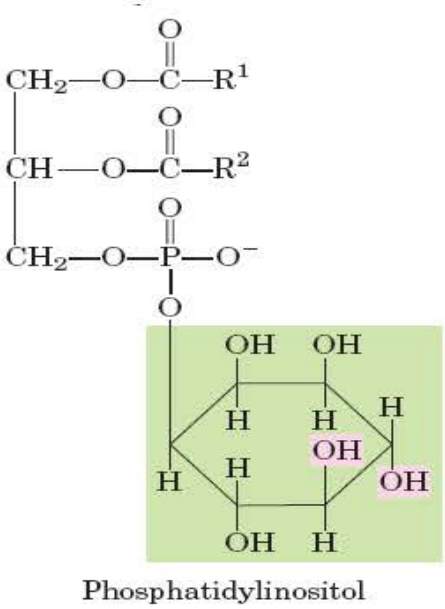
الصفات العامة:

1- الإينوسيتول سكر متعدد الهيدروكسيل (**الشكل 28-9**) يوجد بشكل واسع في الأنسجة النباتية والحيوانية، ففي النباتات يوجد على شكل مرتبط بالفوسفات كحامض الفايتيك Phytic acid ويوجد في الأنسجة الحيوانية كمكون للدهون الفوسفاتية.



الشكل(28-9): الإينوسيتول.

2- **وظيفة الإينوسيتول** يعد ناقلاً للدهون من خلال الدهون الفوسفاتية والدهون البروتينية وبالتالي فأنه يمنع تراكم المواد الدهنية في الكبد من خلال تحفيز حركتها من الكبد خلال تكوين فوسفاتيديل أينوسيتول Phosphatidylinositol (**الشكل 29-9**).



الشكل(29-9): فوسفاتيديل إينوسيتول Phosphatidylinositol.

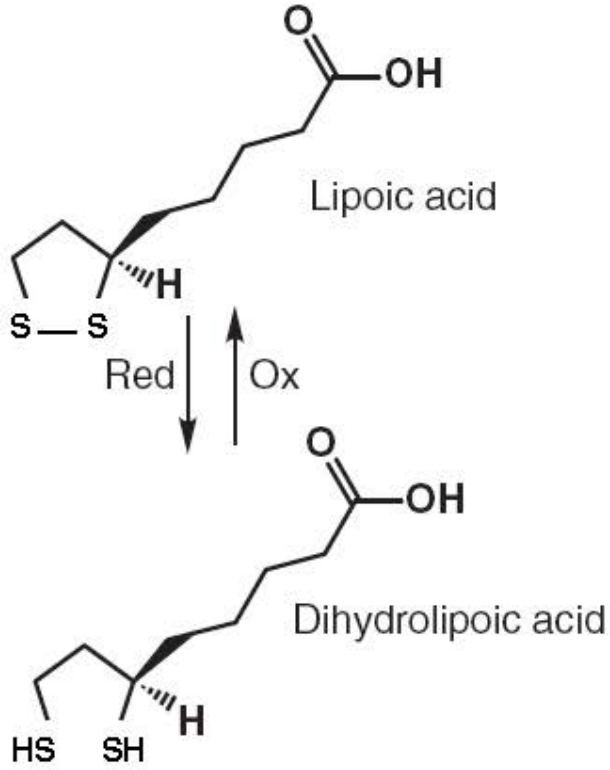
3- يستطيع جسم الإنسان تصنيعه من الكلوكوز ولا توجد أعراض نقصه على الإنسان ولهذا فلا توجد احتياجات ومقررات يومية له، ولكن في حالة عدم مقدرة الجسم على تكوينه فأن نقصه يمكن أن يسبب ضعف النمو وفقدان الشعر وتراكم الدهون.

4- أهم مصادره هي اللحوم بأنواعها والحليب ومشتقاته فضلاً عن الحبوب والفواكه والخضراوات.

حامض الليبويك Lipoic acid

الصفات العامة:

1- يعد حامض الليبويك من فيتامينات B المعقدة وهو من الأحماض الدهنية المكبرتة (حاوية على الكبريت في مجموعتين من الثايول SH- في تركيبه) ويكون على شكلين: شكل مختزل وهو سلفاهيدريل حامض الليبويك Sulfhydril lipoic acid وشكل مؤكسد وهو ثنائي كبريت حامض الليبويك Disulfide lipoic acid (**الشكل 30-9**).



الشكل (30–9): الشكل المختزل Dihydrolipoic acid والمؤكسد لحامض الليبويك Lipoic acid.

2- يمكن بناؤه داخل جسم الكائنات الحية ومنها الإنسان وليس من الضرورة احتواء الغذاء عليه لذلك في بعض الأحيان لا يعد فيتامينياً حقيقياً. ولا يوجد مرض معين سببه نقص هذا الحامض لحد الآن.

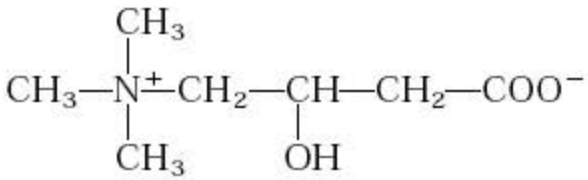
3- يتحد هذا الحامض مع الحامض الأميني اللايسين في الإنزيم فيتحول إلى الشكل الفعال ليبوأميد Lipoamide.

4- يشترك الليبوأميد بوصفه مرافقاً إنزيمياً مع البايروفيت ديهيدروجينيز وألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز. ويشترك مع الليبوأميد أيضاً العديد من المرافقات الإنزيمية الأخرى لأداء فعالية الإنزيمين أعلاه ومن هذه المرافقات الإنزيمية هي TPP و FAD و NAD^+ و Coenzyme A.

الكارنيتين Carnitine

الصفات العامة:

1- الكارنيتين أحد الأحماض الأمينية غير البروتينية (**الشكل 30–9**) التي تعمل على نقل الأحماض الدهنية الحرة إلى داخل المايتوكوندريا ليتم أكسدتها عن طريق أكسدة بيتا β-oxidation.



الشكل (31-9): الكارنيتين Carnitine.

2- يستطيع جسم الانسان تصنيع الكارنيتن.

3- **نقصه في الانسجة المختلفة يؤدي إلى:**

أ- زيادة تحول الأحماض الدهنية إلى الكلسيريدات في الكبد ثم تحريرها على شكل بروتينات دهنية قليلة الكثافة جداً VLDL وهذا بدوره يؤدي إلى أمراض القلب الأخرى.

ب- انخفاض مستوى سكر الدم وارتفاع مستوى البليروبين.

جـ- نقصه يسبب العجز الكلوي مؤدياً إلى انخفاض مستوى الأحماض الدهنية في الأنسجة والعضلات وبالتالي عدم انتظام ضربات القلب وضعف نشاط العضلات الأخرى.

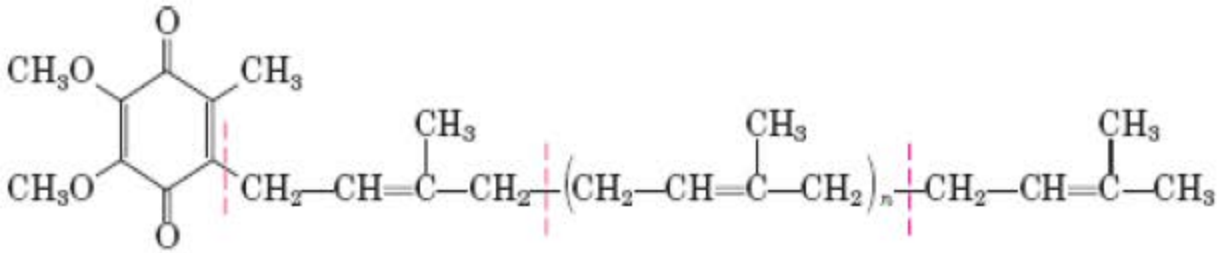
4- يعد الكارنيتين مصدراً رئيساً لطاقة العضلات إذ يعمل على زيادة استخدام الدهون مصدراً للطاقة (بعد نفاذ الكاربوهيدرات من الأنسجة) وهذا يمنع تراكم الدهون خاصة في القلب والكبد والعضلات. ولديه القدرة أيضاً على تقليل مستويات الكلسيريدات الثلاثية في الدم وكذلك فهو يساعد على إنقاص الوزن ويحسن القوة العضلية لدى المرضى المصابين بعلل عصبية وعضلية، وعلى العكس من ذلك فأن نقص الكارنيتين يؤدي إلى أنواع الضمور العضلي.

المرافق الإنزيمي Q (Coenzyme Q)

1- يعد من المركبات التي تحوي على الكوينون في تركيبها وتتصل معها وحدات من الأيزوبرين.

2- يستطيع الإنسان تكوين مركبات المرافق الإنزيمي Q التي تسمى أيضاً باليوبيكوينون (**الشكل 32-9**)

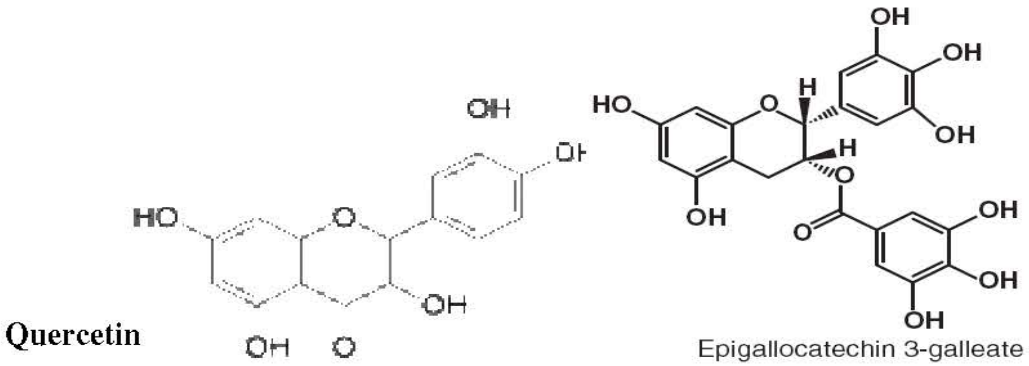
3- تدخل اليوبيكوينون في عمليات السلسلة التنفسية لإنتاج الطاقة في المايتوكوندريا.

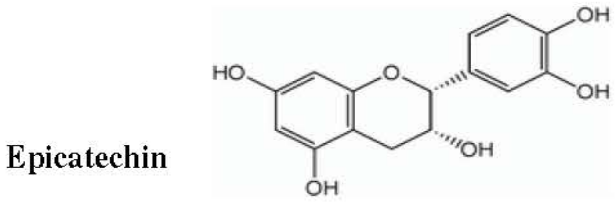


الشكل (32-9): المرافق الإنزيمي Q أو اليوبيكوينون.

البايوفلافينويدات Bioflavinoids

البايوفلافينويدات من المواد المصاحبة للفيتامينات (وخاصة فيتامين C) والتي تتكون من مصادر طبيعية نباتية وهي عبارة عن صبغات نباتية تنتشر في الأنسجة النباتية وموجودة على شكل مواد كلايكوسيدية Glycosides مرتبطة بسكريات مختلفة ومنها مادة السترين Citrin ومادة الهسبريدين Hesperidin في الحمضيات ومادة الروتين Rutin في أوراق الشاي والكويرسيتين Quercetin الموجود في قشور البصل والنارنجينين Naringin الموجود في قشور الحمضيات والكريب فروت (**الشكل 33-9**).





الشكل (33-9): بعض تراكيب البايوفلافينويدات.

الفصل العاشر

الإنزيمات
Enzymes

الإنزيمات Enzymes

الإنزيمات عبارة عن مواد بايولوجية محفزة (مساعدة) تقوم وبكميات قليلة بزيادة سرعة التفاعلات الكيميائية بتقليل طاقة التنشيط والتي تحدث داخل الخلية الحية (سواءً نباتية أم حيوانية) بدون أن تتغير خلال هذه التفاعلات. إن معظم الإنزيمات هي بروتينات تتألف من أحماض أمينية تتكون بوساطة الخلايا الحية (الحيوانية أو النباتية أو الأحياء الدقيقة) وتستطيع أن تعمل بصورة مستقلة خارج الخلايا الحية بعد توفر الظروف الملائمة لها. ويطلق على المادة المتفاعلة في التفاعلات الإنزيمية بالمادة الأساس (المادة الخاضعة أو الركيزة) Substrate (المادة التي يعمل عليها الإنزيم).

وظائف الإنزيمات:

أ- حفظ توازن الجسم عن طريق التحكم بالتفاعلات الكيميائية.

ب- تعمل الإنزيمات على تقليل كمية الطاقة اللازمة لبدء تفاعل كيميائي وهذا يساعد في حمايتها من التعرض إلى الحرارة العالية التي تؤدي إلى مسخ Denaturation وتفكيك بنية البروتين في الجسم.

الخواص العامة للإنزيمات:

1- يؤدي الإنزيم وظيفته بصورة كاملة تحت الظروف الفسيولوجية المثلى من درجة الحرارة والأس الهيدروجيني pH وخصوصية المادة الأساس.

2- جميع الإنزيمات مواد بروتينية (باستثناء مجاميع صغيرة من RNA التي اكتشفت حديثاً بأن لديها فعالية إنزيمية).

3- لا تظهر العديد من الإنزيمات فعاليتها في حالة عدم وجود احد المكونات غير البروتينية والذي يطلق عليه بالعامل المرافق (Cofactor). ويطلق على الجزء البروتيني غير الفعال بـــ apoenzyme وبالمقابل يطلق على الإنزيم الفعال (الجزء البروتيني والعامل المرافق) بـــ Holoenzyme. وتكون العوامل المساعدة إما على شكل معادن مثل أيونات المغنيسيوم والمنغنيز والحديد والسلينيوم والنحاس، أو على شكل جزيئة عضوية تسمى مرافقات الإنزيم Coenzymes مثل NADH و NADPH و FAD وغيرها، وتحتاج بعض الإنزيمات إلى كلا النوعين أي الأيونات المعدنية ومساعدات الإنزيم. وعند ارتباط العوامل المرافقة بآصرة تساهمية مع الإنزيم فيطلق عليها بالمجموعة الرابطة (المجموعة الترقيعية) Prosthetic group.

4- **إن الفرق بين التفاعلات الإنزيمية والتفاعلات غير الإنزيمية** هو أن مادة الأساس في التفاعلات الإنزيمية تتحول بكفاءة وسرعة عاليتين، في حين أن التفاعلات غير الإنزيمية هناك نسبة معينة من المادة الأولية تتحول إلى ناتج والباقي من المادة الأولية تفقد في كثير من التفاعلات الجانبية، فعلى سبيل المثال إنزيم الكاتاليز Catalase الذي يحفز التفاعل الآتي:

$$2H_2O_2 \xrightarrow[Fe]{Catalase} 2H_2O + O_2$$

إن التفاعل السابق يتم ببطؤ شديد بغياب الإنزيم، ولكن كفاءة التحول إلى ناتج وسرعة التفاعل بوجود إنزيم الكاتاليز تكون عالية تحت الظروف المثلى من درجة حرارة والأس الهيدروجيني وتركيز بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2).

5- إن من أهم خواص الإنزيمات هي كونها متخصصة إذ تعمل على مادة أساس واحدة أو عدة مواد أساسية (ولكنها من نفس النوع) لينتج عن ذلك ناتج أو عدة نواتج.

6- الأواصر التي تثبت سلسلة جزيئة الإنزيم في أوضاعها استناداً الى ما ذكرت سابقاً للبروتينات وهي: الأواصر الأيونية، الأواصر الهيدروجينية، الأواصر الهيدروفوبية، الأواصر ثنائية الكبريت، تجاذب فاندرفال، التداخلات القطبية للمجاميع Polar groups interactions.

7- تحتوي جميع الإنزيمات على منطقة تسمى الموقع الفعال Active site وهي وحدات من الأحماض الأمينية في الإنزيم تشترك في عملية التحفيز Catalysis وتكون على شكل حفرة أو التفاف لسلسلة متعددة الببتيد يربط الجزيئات المتفاعلة بحيث تكون هذه الجزيئات مثبتة بوضع فراغي صحيح في الموقع الفعال، ملائماً تماماً للتفاعل. وإن الطبيعة الكيميائية لوحدات الأحماض الأمينية في الموقع الفعال تلعب أيضاً دوراً فعالاً وذلك بمنحها أو سحبها للالكترونات من المجاميع الوظيفية للمادة الأساس. أن القوى التي تربط المادة الأساس بالموقع الفعال تكون ضعيفة نسبياً وبهذا فان تحرر النواتج من على سطح الإنزيم بعد اكتمال التفاعل يكون سهلاً. وإن لكل إنزيم عدداً محدداً من المواقع الفعالة فإنزيم التربسين مثلاً يحتوي على مركز فعال واحد بينما إنزيم اليوريز يحتوي على أربعة مراكز فعالة.

8- الإنزيمات لها أوزان جزيئية بين 13000 دالتون لإنزيم الرايبونيوكليز إلى عدة ملايين لبعضها الآخر وهذه المقادير تدل على كبر حجم جزيئات الإنزيم ولذا تكوّن محاليل غروية عند إذابتها بالماء.

9- قد توجد إنزيمات في كائنات حية ولا توجد في كائنات حية أخرى مثل إنزيم السليوليز Cellulase الذي يعمل على تحليل جزيئة السليلوز إلى جزيئات سكر قابلة للهضم والامتصاص في الأبقار وغيرها وعدم وجودها في الإنسان، وقد تقوم البكتريا بإفراز إنزيم السليوليز في أحشاء النمل الأبيض وهذا يفسر كيف تأكل النمل العشب والخشب.

استخدامات الإنزيمات:

تستخلص الإنزيمات من الأنسجة الحيوانية أو النباتية أو البكتيريا، ثم يتم تنقيتها وتستخدم للأغراض الآتية:

1- دراسة المسارات الأيضية وتنظيم التفاعلات الجارية في ذلك المسار.

2- دراسة تركيب وآلية عمل الإنزيمات Mechanism of action.

3- استخدامها في الصناعة بوصفها عوامل مساعدة بايولوجية لتصنيع الهورمونات والعقاقير والصناعات الغذائية والصناعات الكيميائية.

4- تعطي الإنزيمات مؤشراً لحدوث حالة مرضية معينة أو عدم حدوثها وذلك عند قياس فعاليتها في سوائل وأنسجة الجسم المختلفة وفيما يأتي **الجدول (1-10)** يوضح علاقة الإنزيم مع الحالة السريرية.

جدول (1-10): بعض الإنزيمات المستخدمة لأغراض التشخيص السريري.

الإنزيم	التشخيص الرئيسي للأمراض
أسبارتيت أمينوترانسفزيز (AST or GOT)	إحتشاء العضلة القلبية Myocardial infraction
ألانين امينوترانسفريز (ALT or GPT)	التهاب الكبد الفايروسي Acute hepatitis
أميليز Amylase	التهاب البنكرياس الحاد Acute pancreatitis
سيليروبلازمين Ceruloplasmin	مرض ويلسن (تحطم الكبد) Wilson's disease
إنزيم كرياتين كاينيز Creatine Kinase	اضطرابات العضلة Muscular disorders وإحتشاء العضلة القلبية
لاكتيت ديهيدروجينيز Lactate Dehydrogenase	إحتشاء العضلة القلبية
الفوسفاتيز الحامضي Acid phosphatase	سرطان البروستات Prostate cancer
الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase	اضطرابات العظام المختلفة وأمراض الكبد الإنسدادي

5- تستخدم بعض الإنزيمات لأغراض علاجية أو مضادات أكسدة أو لقاحات ضد أنواع معينة من الطفيليات. وكمثال استخدامها لإذابة خثرة الدم في المصابين بالخثار Thrombosis أو استخدام بروتيز Protease في عقارات المقاومة لفيروس الأيدز(النقص في عوز المناعة المكتسبة).

6- تستخدم البعض منها بمثابة كواشف في بعض التحاليل المختبرية وكمثال تقدير الكلوكوز باستخدام الإنزيم كلوكوز أوكسديز Glucose oxidase أو تقدير اليوريا باستخدام إنزيم اليوريز Urease.

7- استخدام بعض الإنزيمات لغرض تشخيص الأمراض الوراثية مثل إنزيم بوليمريز في تفاعل السلسلة Polymerase chain reaction (PCR).

تختلف الإنزيمات عن بعضها البعض في بنائها الكيميائي استناداً الى:

أ- تسلسل ونوع وعدد الأحماض الأمينية المكونة لسلاسلها الببتيدية (التركيب الأولي).

ب- التوزيع الفضائي للذرات والمجموعات بالنسبة لبعضها في السلسلة الببتيدية المكونة للإنزيم وهذا يتوقف لحد كبير على درجة الالتفاف أو الالتواء على طول السلسلة الببتيدية (التركيب الثانوي) والذي يؤدي إلى شكل صفيحة أو حلزوني السلسلة.

جـ- الشكل المجسامي الثلاثي الأبعاد لجزيئة الإنزيم(التركيب الثالثي).

تقسيم الإنزيمات:

تم تقسيم الإنزيمات استناداً الى عدد السلاسل الموجودة في تركيبها البنائي الى:

1- الإنزيمات الأحادية السلسلة Monomeric: وهي التي تتألف من سلسلة ببتيدية واحدة والتي تساعد في التحلل المائي مثل التربسين Trypsin ورايبونيوكليز Ribonuclease.

2- **الإنزيمات قليلة الوحدات Oligomeric**: وهي التي تتألف من 2-10 سلسلة ببتيدية مثل إنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase المكون من أربع سلاسل ببتيدية.

3- **المجمع الإنزيمي المعقد Multienzyme complex** : وهو عدد أو مجموعة من الإنزيمات مرتبطة مع بعضها وتشترك جميعاً في مسارها لتحول مادة أو مواد الأساس إلى ناتج مثل إنزيم بايروفيت ديهيدروجنيز Pyruvate dehydrogenase الذي يتكون من ثلاثة إنزيمات وخمس مرافقات إنزيمية لتحويل البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A .

تعاريف مهمة:

أ- **وحدة الإنزيم Enzyme unit (أو فعالية الإنزيم Enzyme Activity)**: وهي كمية الإنزيم التي تحول مايكرومول واحد من المادة الأساس إلى ناتج في الدقيقة الواحدة تحت الظروف المحددة للقياس. ويرمز لها أحياناً بالحرف v الذي يشير إلى معدل سرعة التفاعل الإنزيمي.

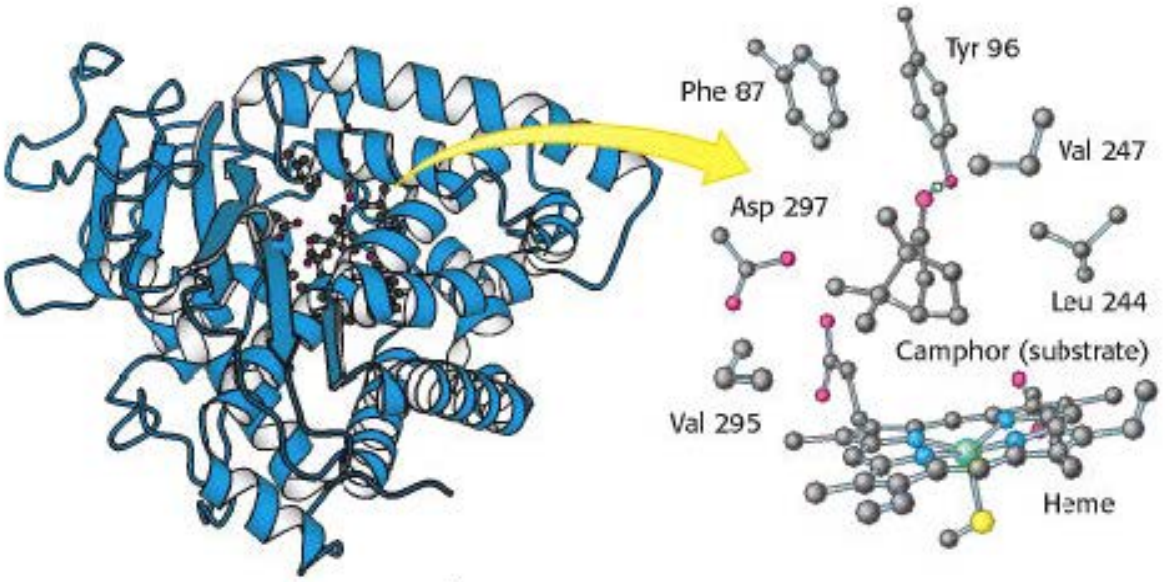
ب- **الفعالية النوعية Specific activity**: وهي عبارة عن عدد وحدات الإنزيم (أو الفعالية) لكل ملغرام واحد من البروتين وتعد مقياساً لنقاوة الإنزيم وتزداد خلال تنقيته.

جـ- **عدد التحول Turnover number**: وهو عدد مولات المادة الأساس التي تتحول إلى ناتج لكل مول من الإنزيم في الدقيقة الواحدة.

$$\underset{\text{الإنزيم}}{E} + \underset{\text{المادة الأساس}}{S} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{إنزيم- المادة الأساس} \\ \text{المعقد(حالة انتقالية)}}}{[ES]} \longrightarrow \underset{\text{الإنزيم}}{E} + \underset{\text{الناتج}}{P}$$

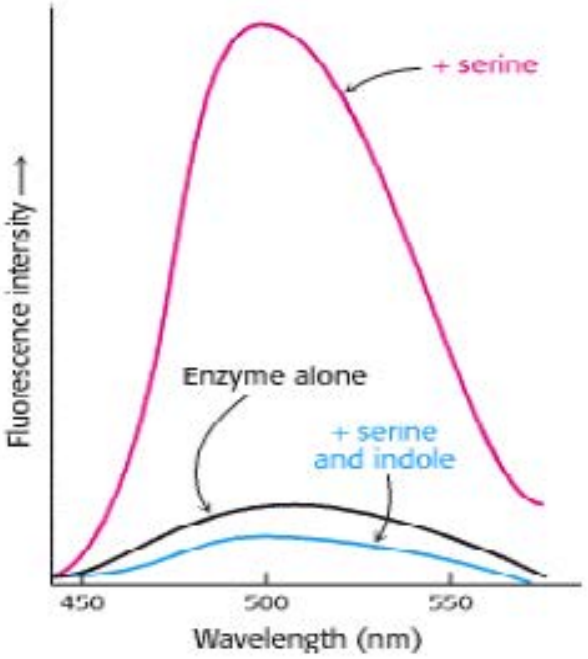
إذ يتفاعل الإنزيم مع المادة الأساس ليكون المعقد (الإنزيم – المادة الأساس) والذي يتحول في المرحلة التالية إلى ناتج مع خروج الإنزيم بحالته الأصلية، **وهناك عدة براهين تؤكد على تكوين المعقد[ES] منها:**

أ- استخدام أشعة (X-ray) التي أعطت صوراً واضحة ودقيقة لارتباط الإنزيم بمادة الأساس، فعلى سبيل المثال إنزيم سايتوكروم P-450 المرتبط مع مادة الأساس كامفور Camphor (**الشكل 1-10**).



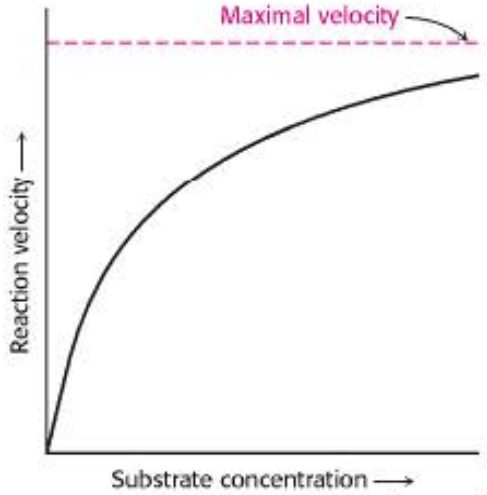
التشكل(1–10): إنزيم سايتوكروم P-450 المرتبط مع مادة الأساس كامفور Camphor من اليسار، أما من اليمن فالتشكل يوضح لموقع الفعال وكيفية ارتباط المادة الأساس بالوحدات من الإنزيم.

ب– استخدام جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer الذي أعطي قيماً مختلفة حين ارتباط الإنزيم بمادة الأساس، فمثلاً يلاحظ اختلاف في شدة الفلورة لمجموعة فوسفات البيريدوكسال في إنزيم تريبتوفان سنثتيز عند استخدام السيرين او الاندول بوصفها مواداً أساساً **(التشكل 2–10)**.



التشكل (2–10): الاختلاف في شدة الفلورة لمجموعة فوسفات البيريدوكسال في إنزيم تريبتوفان سنثتيز Trp. synthetase باستخدام المادة الأساس السيرين او السيرين + الاندول.

جـ- تزداد سرعة التفاعل الإنزيمي الى حدٍ معين بزيادة تركيز المادة الأساس حتى تصل الى السرعة القصوىMaximal velocity وبعدها تبقى ثابتة عادةً(**الشكل 3- 10**).



الشكل (3-10): علاقة سرعة التفاعل الإنزيمي Reaction velocity وتركيز المادة الأساس Substrate concentration.

الإنزيمات القاتلة Killer enzymes : وهو اتجاه حديث بدأ يظهر في سنة 1992 وهذا الاتجاه يتلخص بما يأتي: هناك مجموعة من الإنزيمات وخاصة البروتينيز Proteinase تهاجم إنزيمات الأكسدة وتعمل على هضمها Digestion وبالتالي لا تقوم بتثبيط الإنزيم فقط بل القضاء تماماً على خصائص إنزيم الأكسدة. وهذا النظام يعرف باسم قتل النظام بوساطة الإنزيمات القاتلة Killing system by killer enzymes.

الآلية التحفيزية للإنزيم:

تستخدم الإنزيمات واحد أو أكثر من الآليات الآتية كمساعدات تحفيزية في التفاعلات المختلفة:

أ- **العامل التحفيز التساهمي Covalent catalysis**: في هذا النوع من التحفيز يحتوي الموقع الفعال على مجموعة فعالة نيكلوفيلية قوية والتي تساعد في عملية التحويرات التساهمية. من الأمثلة على الإنزيمات التي تأخذ هذه الآلية الإنزيمات الهاضمة مثل إنزيم الكيموتربسين.

بـ - **التحفيز الحامضي- القاعدي Acid–base catalysis**: في هذا النوع تلعب الجزيئة (عدا الماء) دوراً في إعطاء بروتونات (H^+) أو استقبال بروتونات فمثلاً الكيموتربسين يستخدم الهستيدين عاملاً مساعداً قاعدي لتحسين القوة النيكلوفيلية للسيرين .

جـ - **التحفيز بوساطة الايون المعدني**: الأيونات المعدنية بعدة طرائق يمكن أن تعمل عواملاً مساعدةً على سبيل المثال الايون المعدني قد يعمل محفزاً إلكتروفيلياً فيؤدي الى استقرار الشحنة السالبة في التفاعلات الوسطية وعلى العكس من ذلك قد يعمل الايون المعدني على توليد النيكلوفيل بزيادة

الحامضية في مكان قريب من الجزيئة مثل الماء المستخدم في تميؤ ثاني أوكسيد الكاربون بوساطة إنزيم كاربونيك أنهايدريز Carbonic anhydrase **كما في المعادلة الآتية:**

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

وكذلك الأيونات المعدنية يمكن أن ترتبط بمادة الأساس وتزيد من عدد التداخلات مع الإنزيم وهذه الإستراتيجية تستخدم بوساطة إنزيم النيوكليوتيد أحادي الفوسفات (NMP) كاينيز الذي يعمل على تحفيز التفاعل الآتي:

$$ATP + NMP \rightleftharpoons ADP + NDP$$

د- **التحفيز بالتقريب Catalysis by approximation:** في هذه الحالة يعمل العامل المساعد على زيادة معدل التفاعل بوساطة جلب مواد الأساس الاثنين معاً على سطح الإنزيم الواحد مثل إنزيم NMP كاينيز الذي يجلب النيوكليوتيدين معاً لتسهيل عملية نقل مجموعة الفوسفات من نيكليوتيد إلى نيكليوتيد آخر.

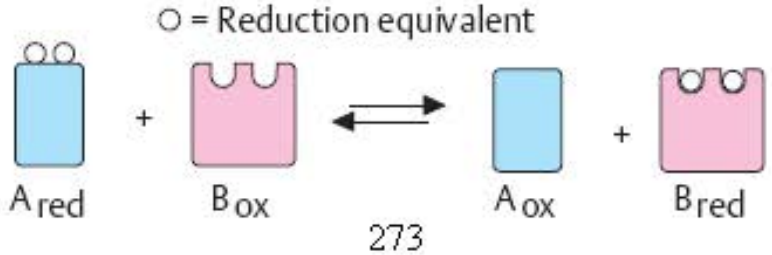
تسمية الإنزيمات Enzymes nomenclature

اكتشف لحد الآن تقريباً أكثر من 2000 إنزيم واستخدمت لذلك عدة طرائق لغرض تسمية تلك الإنزيمات وهذه الطرائق تعتمد على: طبيعة التفاعلات، طبيعة المركبات المتفاعلة (بروتينات- سكريات... الخ) وطرائق أخرى. ونظراً للصعوبة التي تحصل نتيجة استعمال هذه الطرائق المختلفة فقد اقترح توحيدها وشكلت اللجان المختصة للقيام بذلك، وادخل اتحاد الكيمياء الحياتية نظاماً حديثاً لتقسيم الإنزيمات تبعاً لتخصصها وفيه تقسم الإنزيمات إلى ستة أقسام رئيسية ولكل قسم رقم معين يدل عليه وكل قسم يشمل فروع أخرى Subgroups وهذه بدورها تقسم إلى أجزاء أخرى وكل منها يشمل مجموعة مختلفة من أفراد الإنزيمات. فقد أوصت لجنة تسمية الإنزيمات المنبعثة من الاتحاد العالمي للكيمياء الحياتية Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry بتوصيات منها:

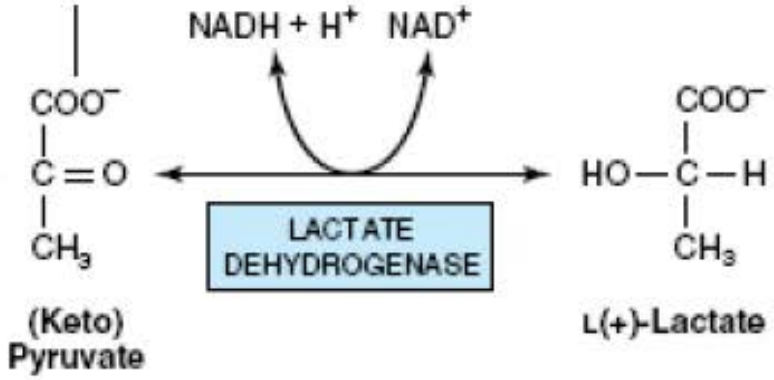
أولاً: تقسيم الإنزيمات إلى ست مجاميع استناداً الى طبيعة التفاعل الذي تحفزه وهذه الأصناف هي:

1- إنزيمات الأكسدة والإختزال Oxidoreductases

وتتضمن الإنزيمات التي يتم فيها انتقال الالكترونات وتشمل إنزيمات الأكسدة البايولوجية Biological oxidation والتي تدعى الديهيدروجينيز Dehydrogenases وإنزيمات الأكسدة Oxidases وإنزيمات فوق الأكسدة Peroxidases وإنزيمات الإختزال Reductases وإنزيمات أحادية الأكسدة Monooxygenases وإنزيمات ثنائية الأكسدة Dioxygenases ، **كما في التفاعل العام الآتي:**

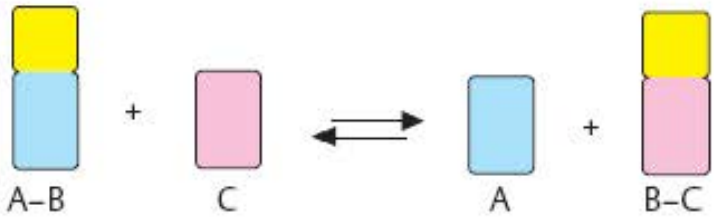


فمثلا تحول البايروفيت الى اللاكتيت بفعل إنزيم لاكتيت ديهيدروجنيز Lactate dehydrogenase إذ تنتقل ذرتا هيدروجين من $NADH + H^+$ الى البايروفيت (الشكل المؤكسد البايروفيت يتحول الى الشكل المختزل اللاكتيت) :

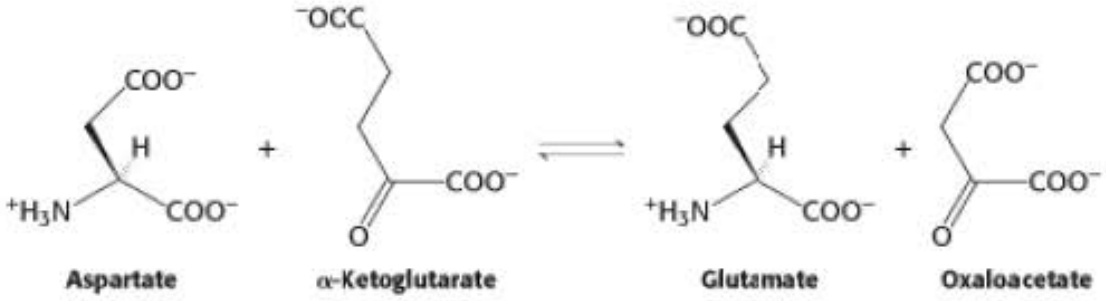


2- الإنزيمات الناقلة Transferases

وهي الإنزيمات التي تحفز نقل مجموعة من مركب لآخر مثل نقل مجموعة المثيل أو الفورميل أو الكاربوكسيل أو الألديهايد أو الكيتون أو المجاميع الفوسفورية.....الخ **كما في التفاعل العام الأتي:**

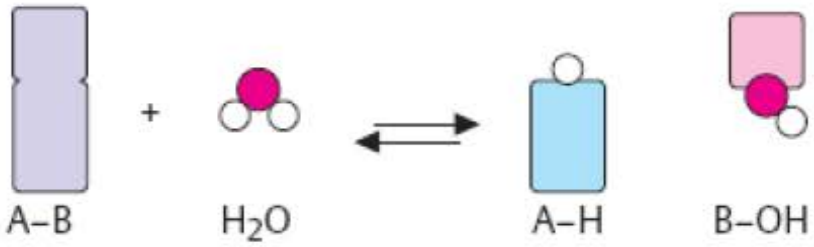


مثال على ذلك تفاعل نقل مجموعة الأمين من الأسبارتيت الى ألفا- كيتوكلوتاريت بفعل إنزيم أسبارتيت أمينوترانسفريز Aspartate transferase(AST):

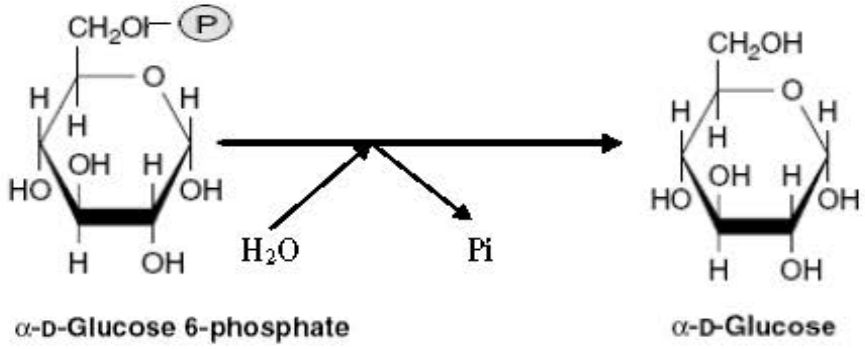


3- الإنزيمات المميئة Hydrolases

وهي الإنزيمات التي تحفز التحلل المائي لمواد الأساس وتشمل إنزيمات إستريز Esterase وفوسفودايستريز Phosphodiesterase وفوسفاتيز Phosphatase ولايبيز Lipase وببتايديز Peptidase، **كما في التفاعل العام الأتي:**

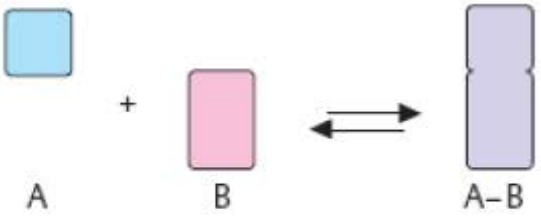


مثال على ذلك التحلل المائي للكلوكوز 6- فوسفات الى الكلوكوز بفعل إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase كما في المعادلة الآتية:

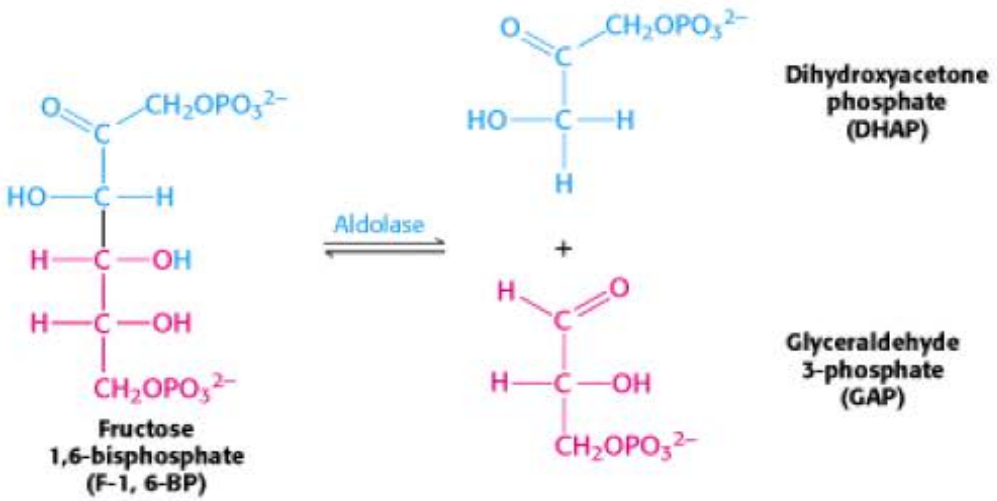


4- إنزيمات الإضافة أو الحذف Lyases (إنزيمات السنثيز Synthase)

وهي الإنزيمات التي تؤدي إلى حذف مجموعة من المادة الأساس فتنتج مركباً يحتوي على أصرة مزدوجة، أو تعمل على إضافة للأصرة المزدوجة منتجة مركباً يحتوي على أصرة منفردة وتشمل إنزيمات ديكاربوكسليز Decarboxylase وألدوليز Aldolase وديهيدرتيز Dehydratase. كما في التفاعل العام الآتي:

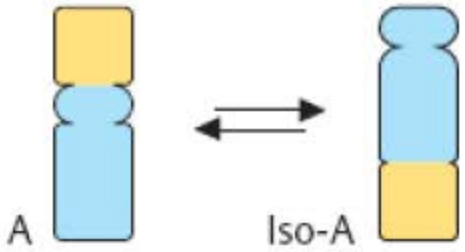


مثال على ذلك عملية انشطار فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفات الى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات DHAP و كليسرألديهايد 3- فوسفات GAP بفعل إنزيم ألدوليزAldolase :

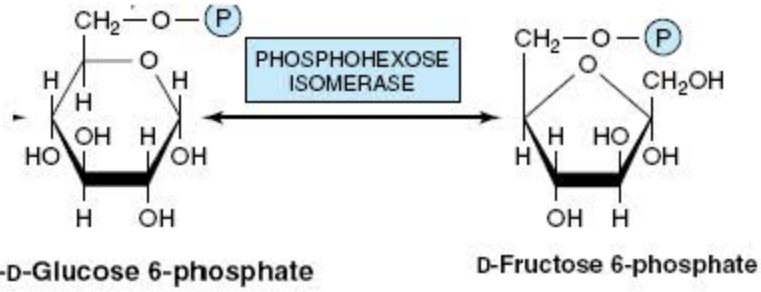


5- الإنزيمات المناظرة Isomerases

وتشمل الإنزيمات التي تحفز تفاعلات التناظر وتتضمن إنزيمات الأيزوميريـــز Isomerase والراســـميز Racemase والإبيمريز Epimerase. **كما في التفاعل العام الأتي :**

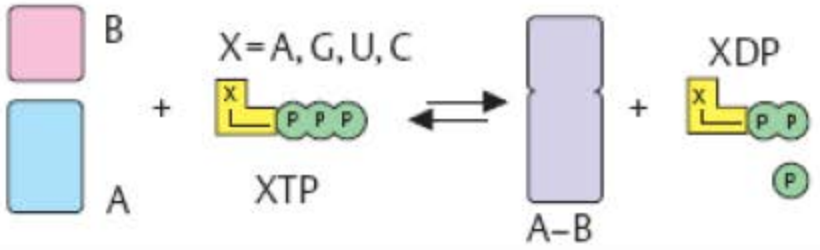


ومثال على ذلك تحول كلوكوز 6- فوسفات الى فركتوز 6- فوسفات بفعل إنـــزيم فوسفوهيكـــسوز أيزوميز Phosphohexose isomerase :

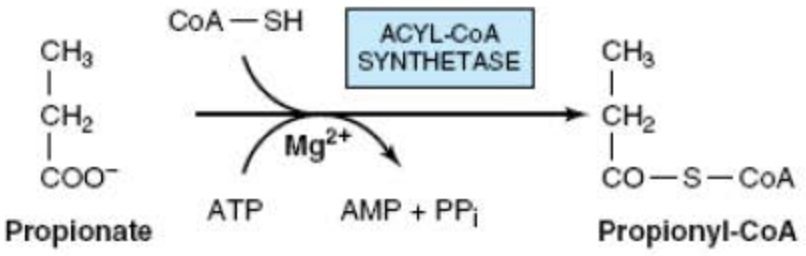


6- الإنزيمات الرابطة Ligases (إنزيمات سينثتيز Synthetase)

وهي الإنزيمات التي تعمل على ربط جزيئتين مع بعضها بحيث يؤدي إلى تكسير آصرة الفوسفات الغنية بالطاقة الموجودة في جزيئة الـــ ATP أو المركبات المشابهة لها من الرايبونيوكليوسيدات الثلاثية الفوســـفات وتشمل إنزيمات سينثتيز Synthetase. كما في التفاعل العام الأتي:



على سبيل المثال تحول البروبانويت Propionate الى بروبيونيل مرافق الإنزيم A بفعـــل إنـــزيم أسيل مرافق الإنزيم A سنثتيز Acyl-CoA synthetase ليتم أكسدته لإنتاج الطاقة **كما يأتي:**



ثانياً: ترقيم الإنزيمات

إن لكل إنزيم رقماً يتكون من أربعة عناصر، مفصولة عن بعضها بنقاط يسبقها الحرفين E.C. (والتي تعني تصريحة الإنزيم Enzyme Commission) ومنظمة بالقواعد الآتية:

أ- **الرقم الأول** يمثل المجموعة التـــي ينتمي إليها الإنزيم (في تصنيف الإنزيمات) ويكون من 1 الى 6.

ب- **الرقم الثاني** والذي يلي الرقم الأول يمثل الصنف الإضافي لهذه المجموعة Sub-class فمثلا لمجموعة الإنزيمات المؤكسدة والمختزلة يعبر هذا الرقم إلى طبيعة المجموعة الواهبة Donor والتي تحصل فيهـــا الأكسدة والتي تعطي أو تهب مكافئات الاختزال (الهيدروجين أو الالكترونات) في التفاعل فمثلاً:

الرقم الثاني	المادة التي تعطي الهيدروجين أو الإلكترون
1	كحول (-CHOH)
2	ألديهايد أو كيتون (>C=O)
3	إيثلين (-CH =CH-)
4	أمين أولي ($-CHNH_2$ or $-CHNH_3$)
5	أمين ثانوي (>CHNH-)
6	مرافقات إنزيمية (مثل NADH or NADPH)

وهكذا في بقية الإنزيمات فمثلاً الإنزيمات المميئة Hydrolases فيمثل الرقم الثاني نوع الآصرة التـــي تتميأ وكذلك من الإنزيمات بدون تميؤ فأن الرقم الثاني يشير الى نوع الآصرة التي تتكسر بين المجموعـــة المغادرة وتلك الباقية.

جـــ- **الرقم الثالـــث** يمثل الصنف الإضافي المضاف (Sub-Sub class) اذ يشير إلى المادة التي تستقبل (أو تأخذ) الهيدروجين أو الإلكترون في إنزيمات الأكسدة والاختزال كما يأتي:

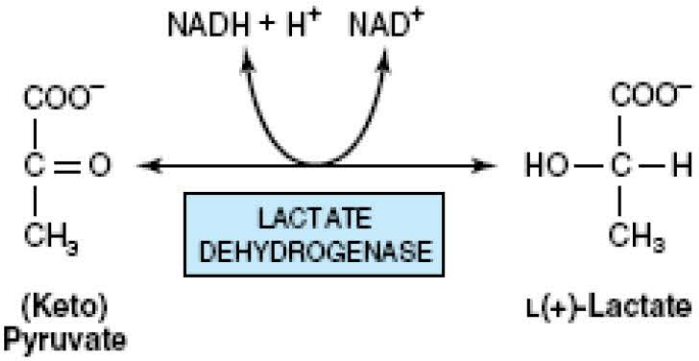
الرقم	المادة التي تأخذ الهيدروجين أو الإلكترون
1	NAD^+ or $NADP^+$
2	Fe^{+++}
3	O_2

د- **الرقم الرابع** والذي يطلق عليه الرقم التسلسلي Serial number فهي تضاف اعتباطاً بدون تمثيل حقيقي له أو في بعض الأحيان استناداً الى طبيعة المادة الأساس التي يعمل عليها الإنزيم ويستفاد منه في التفريق بين المجاميع المختلفة فمثلاً يعطي للإنزيمات التي تساعد في تفاعلات متشابهة ولكـــن ليـــست متطابقـــة (تحلل إسترات الحوامض الكاربوكسيلية المختلفة) نفس الأرقام الثلاثة الأولى أما الرقم الرابـــع فيفـــرق

بينهم (أي بين الإسترات المختلفة المذكورة) وبين المادة الخاضعة الفعلية. أي إستر الحامض الكاربوكسيلي الذي يقوم الإنزيم بتحليله فعلاً.

نأخذ مثالاً على تسمية الإنزيمات استناداً الى نظام لجنة الإنزيمات في التصنيف:

في التفاعل الأتي الذي يتحول فيه اللاكتيت إلى البايروفيت باستخدام إنزيم لاكتيت ديهيدروجنيز Lactate dehdrogenase:



إن تسمية الإنزيم للتفاعل أعلاه تكون كالأتي: Lactate dehydrogenase (E.C. 1.1.1.27)

وتدل التسمية على ما يأتي:

Lactate dehydrogenase تشير الى اسم الإنزيم الذي يعمل في التفاعل وهو لاكتيت ديهيدروجنيز.

E.C. تعني تصريحة الإنزيم Enzyme Commission.

الرقم الاول(1) يشير الى صنف الإنزيم وهو من إنزيمات الأكسدة والاختزال الواقع في الصنف الأول من تصنيف الإنزيمات.

الرقم الثاني (1) يشير الى المادة الواهبة للهيدروجين وهي الكحول.

الرقم الثالث (1) يشير الى المادة التي تأخذ الهيدروجين وهي NAD^+ .

الرقم الرابع (27) يشير الى مادة الأساس التي يعمل عليها وهي L-Lactate.

طاقة التنشيط وتأثير المحفز(الإنزيم):

حين ملاحظة التفاعلين الآتيين:

(1) تفاعل بدون استخدام الإنزيم (بوصفه محفزاً)

$$\mathbf{A + B \rightleftharpoons A\ldots B \longrightarrow Product}$$

المواد المتفاعلة — حالة انتقالية — حالة نهائية

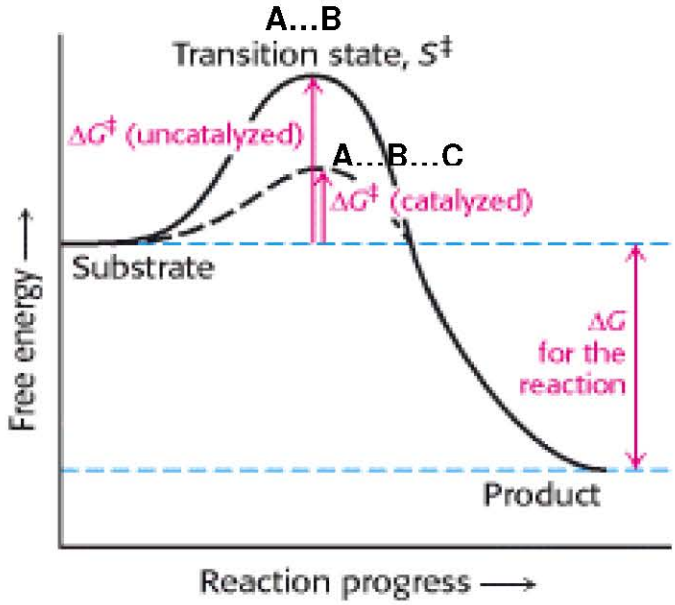
الحالة البدائية — للمواد المتفاعلة

(2) تفاعل باستخدام الإنزيم (بوصفه محفزاً) لنفس التفاعل السابق:

$$\mathbf{A+B+C \rightleftharpoons A\ldots B\ldots C \longrightarrow Product + C}$$

إذ A و B المواد المتفاعلة و C الإنزيم (العامل المساعد).

فإن التفاعل الأول والثاني يمكن توضيحهما في **الشكل (4-10)** إذ تقع المواد المتفاعلة (المواد الأساس A و B) على يسار المنحني والمواد الناتجة على اليمين، وفي الوسط المرحلة Transition state التي تمثل قمة المنحني وإن النواتج تكون عند مستوى طاقة أوطأ من تلك المواد المتفاعلة غير أن التفاعل لا يتم تلقائياً بسبب وجود الحاجز والذي يمثل طاقة التنشيط اللازمة للتفاعل.



الشكل(4-10): علاقة الطاقة الحرة (ΔG)Free energy وتقدم التفاعل Reaction progress.

إن إحدى الطرائق لدفع التفاعل نحو الناتج هي زيادة الطاقة عن طريق زيادة درجة الحرارة ولكن الكائنات الحية لا تستطيع زيادة الحرارة زيادة ملموسة لأنها تعمل عند درجات حرارية واطئة نسبياً وثابتة Isothermal ولكن باستخدام المحفزات(الإنزيمات) تعمل على مساعدة المواد المتفاعلة لامتلاك طاقة حركية كافية لعبور حاجز الطاقة وعند الدرجة الحرارية الفسيولوجية للجسم من خلال خفض طاقة التنشيط التي يحتاجها التفاعل مقارنةً بطاقة التنشيط للتفاعل بدون إنزيم، مع عدم تغير الطاقة الحرة (ΔG) أو ثابت التوازن للتفاعل. إذ أن العامل المساعد (الإنزيم) يعمل على زيادة إستقرارية الحالة الانتقالية (A...B....C) وبالتالي تحتوي على طاقة تنشيط أقل، وإن طاقة التنشيط هي الطاقة اللازمة لتحويل المواد المتفاعلة إلى حالتها النشيطة (الانتقالية) التي سوف تتحول بعد ذلك إلى مواد ناتجة.

العوامل المؤثرة على فعالية الإنزيم

إن العوامل التي تؤثر على فعالية الإنزيم تؤثر بالتالي على معدل سرعة التفاعل الذي يستخدم الإنزيم بوصفه عاملاً مساعداً (تحفيزياً). وهناك عدة عوامل تؤثر على فعالية الإنزيم أهمها:

1- تركيز الإنزيم.

2- تركيز المادة الأساس.

3- درجة الحرارة.

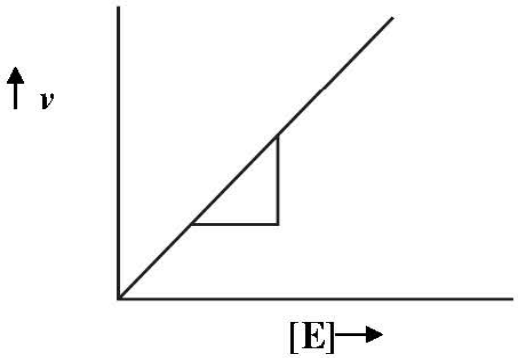
4- الأس الهيدروجيني.

5- وجود المثبطات Inhibitors أو المنشطات Activators.

إذ تؤثر هذه العوامل أعلاه على فعالية الإنزيم ولكي يتم جعل الإنزيم يعمل بصورته المثالية فيجب التحكم في تأثير هذه الظروف عليه. **وفي ما يأتي وصف لهذه العوامل المؤثرة:**

1- تأثير تركيز الإنزيم

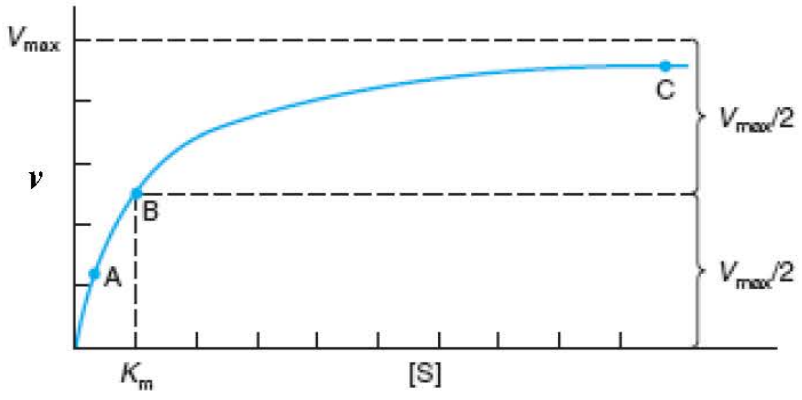
إن معدل سرعة التفاعل المحفز بالإنزيم (وخاصة الإنزيم النقي لحد ما) يتناسب طردياً مع تركيز الإنزيم عندما تكون المادة الأساس بوفرة في محيط التفاعل (**الشكل 5-10**). ويمكن استخدام هذه العلاقة لقياس كمية الإنزيم (فعالية الإنزيم) في عينة معينة (مصل، بول، دم، محلول وغيرها) بعد تثبيت الظروف من درجة الحرارة وpH ومادة الأساس اذ يمثل **الشكل (5-10)** الشكل المنحني القياسي Standard Curve الذي يمكن من خلاله قياس كمية الإنزيم بعملية التسقيط على المحور السيني.



الشكل(5-10): علاقة سرعة التفاعل v وتركيز الإنزيم [E].

2- تأثير تركيز المادة الأساس

عند إبقاء تركيز الإنزيم ثابتاً، فان الزيادة في تركيز المادة الأساس**[S]** تسبب في البداية ارتفاعاً سريعاً في معدل سرعة التفاعل v ولكن عند الاستمرار في زيادة تركيز المادة الأساس فان الزيادة في معدل السرعة تبطؤ إلى أن تصبح السرعة ثابتة مهما زاد تركيز المادة الأساس ويطلق على السرعة عند أعلى تركيز للمادة الأساس السرعة القصوى ويرمز لها V_{max} (Maximal velocity) (**الشكل 6-10**).



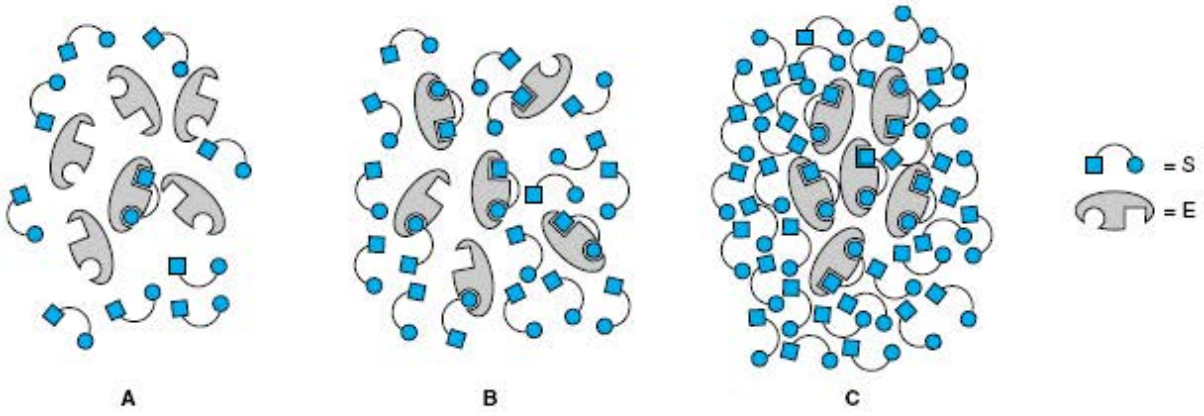
الشكل(6-10): تأثير تركيز مادة الأساس[S] في معدل سرعة التفاعل v مع ثبوت تركيز الإنزيم.

فسرت العلاقة بين سرعة التفاعل الإنزيمي وتركيز المادة الأساس من قبل العالمين مكيلس ومنتن Michaelis and Menten عام 1918 واستنادا إلى المعادلة الآتية:

$$E + S \underset{K-1}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} [ES] \longrightarrow E + P$$

الإنزيم — المادة الأساس — إنزيم مادة الأساس المعقد (حالة انتقالية) — الإنزيم — الناتج

تتحد المادة المتفاعلة مع الإنزيم مكونة مركباً وسطياً يسمى بالإنزيم – المادة الأساس الذي يتحلل ليكون نواتج التفاعل ويتحرر الإنزيم. ويحدث التفاعل بين الإنزيم والمادة الأساس عن طريق المواقع الفعالة الموجودة على سطح الإنزيم. وعند الرجوع إلى الشكل **(6–10)** بين تركيز المادة الأساس وسرعة التفاعل ففي البداية عند استخدام تراكيز واطئة من المادة الأساس تكون المواقع الفعالة للإنزيم غير مشبعة بمادة الأساس وعليه فان سرعة التفاعل تعتمد على تركيز المادة الأساس ويعبر عنها بحركية الرتبة الأولى First-order Kinetic ويطلق عليها الطور الأول Phase I **(الشكل 7–10)**، وعند زيادة تركيز المادة الأساس إلى درجة كبيرة بحيث تصبح المواقع الفعالة للإنزيم مشبعة بجزيئات المادة الأساس تكون سرعة التفاعل في هذه الحالة غير معتمدة على تركيز المادة الأساس ويعبر عنها بحركية الرتبة صفر Zero - order kinetic ويطلق عليها بالطور الثاني Phase II ومابين الطورين هو خليط من حركية الرتبة صفر والرتبة الأولى.



الشكل (7–10): يوضح الآتي:

A- عند استخدام تراكيز واطئة من المادة الأساس تكون المواقع الفعالة للإنزيم غير مشبعة بمادة الأساس.

B- عندما يكون وسط التفاعل يحوي على خليط متساوي من تركيز المادة الأساس وتركيز الإنزيم.

C- عند زيادة تركيز المادة الأساس إلى درجة كبيرة بحيث تصبح المواقع الفعالة للإنزيم مشبعة بجزيئات المادة الأساس.

إن المعادلة الرياضية التي توضح العلاقة بين سرعة التفاعل الإنزيمي وتركيز المادة الأساس والتي تحقق الشكل المنحني يطلق عليها معادلة مكيليس- منتن Michaelis – Menten وهي كما يأتي :

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

اذ:

v = معدل سرعة التفاعل.

[S] = تركيز المادة الأساس.

V_{max} = السرعة القصوى عند تركيز عالٍ من المادة الأساس.

K_m = ثابت مكيلس Michaelis Constant وهو عبارة عن تركيز المادة الأساس عندما يكون معدل سرعة التفاعل يساوي نصف السرعة القصوى أي عندما:

$$v = 1/2\ V_{max}$$

وعندما يكون ثابت مكيلس يساوي تركيز المادة الأساس K_m = [S] ، فإن معادلة مكيلس- منتن تصبح كالأتي :

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

إن قيمة K_m تعتمد على نوعية المادة الأساس والأس الهيدروجيني للمحلول ودرجة الحرارة وتتراوح قيمة K_m لمعظم الإنزيمات مابين 10^{-7}-10^{-1} مولاري (وحدة K_m هي وحدة المادة الأساس المستخدمة في التفاعل الإنزيمي).

أهمية قيمة ثابت مكيلس :

1- إن قيمة K_m تعطي مؤشراً على امتلاء أو عدم امتلاء أو نصف امتلاء المواقع الفعالة للإنزيم بمادة الأساس وكالأتي:

أ- عندما تكون قيمة [S] اقل جداً من K_m فيمكن إهمال قيمة [S] من المقام فتصبح معادلة مكيلس- منتن كما يأتي:

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

ولما كانت قيمة كل من V_{max} و K_m ثابتة لذا يمكن التعويض عن هذه النسبة بالحرف K فتصبح المعادلة أعلاه:

$$v = K[S]$$

أي أن عندما تكون [S] << K_m فأن سرعة التفاعل تتناسب مع تركيز المادة الأساس إذ تكون أغلب المواقع الفعالة فارغة.

ب- عندما يكون تركيز [S] أعلى جداً من K_m فان قيمة K_m يمكن إهمالها من المقام فتكون معادلة مكيلس- منتن:

$$v = \frac{V_{max}[S]}{[S]} = V_{max}$$

وهذا يعني عندما تكون [S] >> K_m فان معدل سرعة التفاعل هي السرعة القصوى وان جميع المواقع الفعالة للإنزيم مملوءة بالمادة الأساس.

جـ- عندما يكون تركيز [S] مساوياً لقيمة K_m فأنه يمكن التعويض عن قيمة K_m بـ [S] فتكون معادلة مكيلس- منتن:

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

$$v = \frac{V_{max}[S]}{2[S]} = \frac{V_{max}}{2}$$

إن ذلك يعني عندما [S] = K_m فان معدل سرعة التفاعل يساوي نصف السرعة القصوى ($\frac{V_{max}}{2}$) وبمعنى آخر فان نصف المواقع الفعالة للإنزيم مملوء بالمادة الأساس والنصف الآخر فارغ.

2- تعد قيمة K_m مؤشراً لألفة الإنزيم لمادة الأساس، فكلما كانت قيمة K_m عالية كانت ألفة الإنزيم لمادة الأساس ضعيفة وبالتالي فان رابطة الإنزيم- المادة الأساس [ES] المعقد ضعيفة وكلما كانت قيمة K_m واطئة كانت ألفة الإنزيم للمادة الأساس شديدة وبالتالي فان رابطة [ES] المعقد قوية.

3- تستخدم قيمة K_m دليلاً لمعرفة التركيز التقريبي لمادة الأساس المطلوب استخدامه في التفاعل الإنزيمي عند قياس قيمة V_{max}.

رسم لاينويفر- برك The Line Weaver-Burk plot

إن شكل الرسم البياني بين تركيز المادة الأساس وسرعة التفاعل(13-10) يكون منحنياً خاصةً في المناطق التي لا يكون فيها الإنزيم مشبعاً بالمادة الأساس، لذلك توصل الباحثان لاينويفر- برك عام 1934 الى

حل هذه المشكلة وذلك بقلب البسط مقاماً في معادلة مكيلس- منتن أي اخذ القيمة العكسية لطرفي المعادلة وكالاتي:

معادلة مكيلس- منتن

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

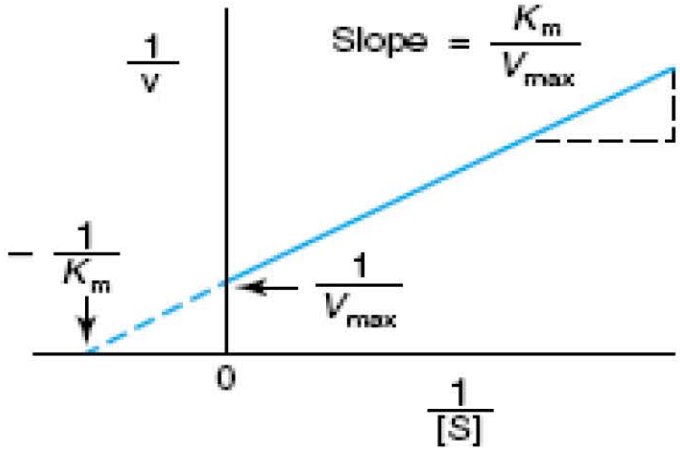
معكوس المعادلة تعطي

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m + [S]}{V_{max}[S]}$$

(معادلة لاينويفر- برك)

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

تمثل المعادلة الأخيرة معادلة لاينويفر- برك هذه المعادلة مشابهة لمعادلة الخط المستقيم ($Y = m X + C$) اذ يمكن الحصول أيضاً على خط مستقيم من رسم $\frac{1}{v}$ مقابل $\frac{1}{[S]}$ (كما في **الشكل أدناه**).



الشكل(8-10): رسم لاينويفر- برك لايجاد قيمة K_m و V_{max}.

إذ من الرسم البياني يلاحظ أن الميل يساوي $\frac{K_m}{V_{max}}$ والتقاطع $\frac{1}{V_{max}}$ على محور $\frac{1}{v}$

إن أهمية رسم لاينويفر- برك تكمن فيما يأتي:

1- تكون قيم K_m و V_{max} الناتجة من الرسم البياني دقيقة نسبياً.

2- يستفاد من الرسم لإيجاد نوعية المثبط عند دراسة تأثير المثبطات على فعالية الإنزيم.

رسم أيدي- هوفستي The Eadie- Hofstee plots

وجهت عدة نقاط ضعف إلى رسم لاينوفير- برك ومن هذه النقاط كالأتي:

1- إن امتداد الخط المستقيم على المحور $\frac{1}{v}$ حتى يلامس المحور $\frac{1}{[S]}$ لتقدير $\frac{1}{K_m}$ قد يصل إلى حافة ورقة الخط البياني مما يستوجب إعادة الرسم مرة أخرى (عند عدم استخدام الحاسبة الالكترونية في تطبيق المعادلة) إذ يفضل طريقة رسم الخط البياني على الورقة وملاحظة إن كان هنالك أي انحراف في استقامة الخط الناتج.

2- إعطاء صورة غير صحيحة ونتائج غير دقيقة عند استعمال تراكيز واطئة من المادة الأساس.

3- في التفاعلات التي لا تنطبق عليها معادلة ميكيلس- منتن فان استعمال رسم لاينويفر- برك لا يوضح الانحراف المتوقع حصوله في استقامة الخط (مقارنة برسم أيدي- هوفستي مثلاً)، وتأتي أهمية ذلك بصورة خاصة عند إجراء دراسات متعلقة بميكانيكية الإنزيم.

قام أيدي- هوفستي بضرب طرفي المعادلة لاينويفر- برك بالعامل $v.\ V_{max}$

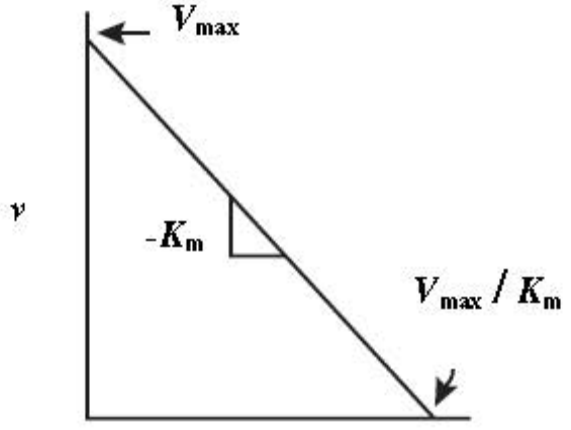
معادلة لاينويفر- برك:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

وضرب طرفي المعادلة بالعامل $v.\ V_{max}$ وإعادة الترتيب فسيكون الناتج:

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

تعطي هذه المعادلة خطاً مستقيماً في الرسم البياني وبالإمكان تقدير K_m و V_{max} كما موضح في الشكل الآتي:

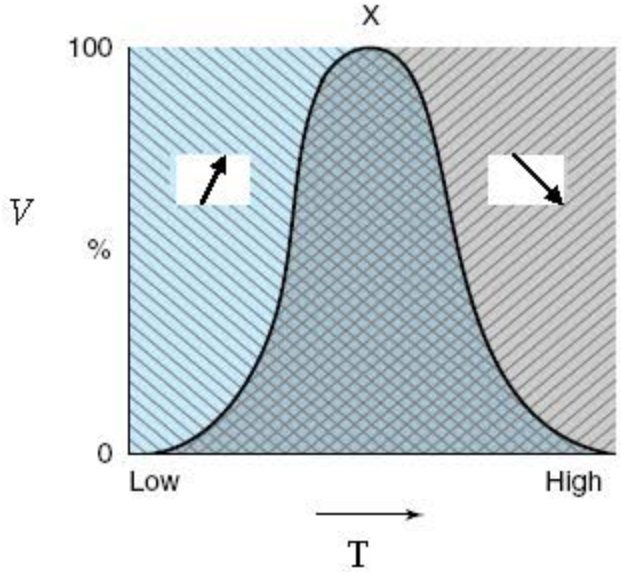


الشكل(9-10): رسم أيدي- هوفستي.

يفضل المختصون في حركية الإنزيمات Enzyme kinetics استعمال رسم أيدي- هوفستي، بينما يفضل المختصون بالإنزيمات Enzymolygists استعمال رسم لاينويفر- برك وفي كلتا الحالتين وللحصول على نتائج جيدة ومعتمدة يتوجب استعمال مدى واسعاً من تراكيز المادة الأساس.

3- تأثير درجة الحرارة

إن ارتفاع درجة الحرارة يزيد من فعالية الإنزيم وبالتالي زيادة سرعة التفاعل بشرط أن لا يصل هذا الارتفاع للحد الذي يؤدي إلى مسخ الإنزيم (كون الإنزيم هو مادة بروتينية يمكن أن تتعرض للمسخ أيضاً) وإن ارتفاع درجة الحرارة تعمل على زيادة الطاقة الحركية للإنزيم فتزيد من تقارب الإنزيم مع المادة الأساس مما يسبب زيادة سرعة التفاعل وإن الدرجة الحرارية التي يكون عندها التفاعل الإنزيمي في سرعته القصوى تطلق عليها الدرجة الحرارية المثلى لذلك الإنزيم والتي تمثل قمة المنحني في **الشكل (10-10)** الذي يمثل العلاقة بين درجة الحرارة وسرعة التفاعل. ولكن عند استخدام درجات حرارية أعلى من القصوى (أعلى من قابلية الإنزيم على تحمل الحرارة) والتي تكون غالباً أكثر من 50° م فأن ذلك يمكن أن يؤدي الى مسخ البروتين من خلال تفكك الأواصر الهيدروجينية وبعض القوى الأخرى المسئولة عن ثباتية الإنزيم مؤدياً إلى فقدان فعاليتها وانخفاضها بصورة تدريجية (**الشكل 10-10**). ولكن هناك بعض الإنزيمات النباتية متخصصة قد ترتفع فيها درجة الحرارة المثلى إلى 60° م أو أكثر وإنزيمات مستخلصة من البكتريا Thermophilic bacteria قد تستمر فعاليتها إلى أكثر من 100°م.



الشكل(10-10): علاقة درجة الحرارة T وسرعة التفاعل الإنزيمي V.

4- تأثير الأس الهيدروجيني

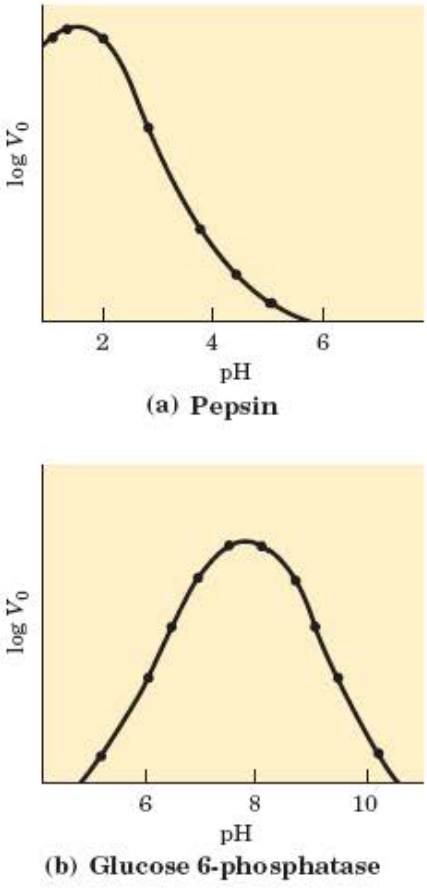
يؤثر الأس الهيدروجيني في مواقع معينة من الإنزيم منها:

أ- الصفات الأيونية للمجاميع الأمينية والكاربوكسيلية للإنزيم.

بـــ- الصفات الأيونية للمجاميع الجانبية لوحدات الأحماض الأمينية.

جـــ- الصفات الأيونية لوحدات الأحماض الأمينية الكائنة في الموقع الفعال والموقع المسئول عن التحفيز.

وبالتالي فان لكل إنزيم أس هيدروجيني pH عنده يبدي الإنزيم أقصى فعالية ويسمى الأس الهيـــدروجيني الأمثل (الأقصى) Optimal pH. يتراوح الأس الهيدروجيني الأمثل لأغلب الإنزيمـــات مـــابين 5 - 9 ، إذ غالباً يكون الأس الهيدروجيني للإنزيم مقارباً للأس الهيدروجيني للنسيج الذي أستخلص منه ذلك الإنزيم فعلى سبيل المثال إنزيم الببسين Pepsine تكون الـــ pH المثلى له تقريباً عند 1.6 (وقيمة pH لعـــصارة المعـــدة هي 1-2) وكذلك يلاحظ ان إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز المستخلص من خلايا الكبد تكون الـــ pH المثلى لـــه تقريباً عند 7.8 (وقيمة pH لسايتوسول الكبد هي 7.2)(**الشكل 11-10**) ولكن عند استخدام أس هيدروجيني عالي جداً أو واطئ جداً فيمكن أن يؤدي ذلك إلى عملية المسخ Denaturation للإنزيم وفقدان فعاليته.



الشكل(11-10) : تأثير الأس الهيدروجيني pH على إنزيمي: (a) الببـــسين Pepsin . (b) الكلوكـــوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase.

5- تثبيط الإنزيم Enzyme inhibition

المثبطات هي مركبات كيميائية (قد تكون أيونات معدنية أو مركبات جزيئية عضوية صغيرة) تخفض من معدل سرعة التفاعل الإنزيمي أو توقفه من خلال تأثيرها على عامل واحد أو أكثر من العوامل التي تكـــون في تركيب أو مرافق الإنزيم وهي كالأتي:

أ- الموقع الفعال.

ب- الجزء البروتيني من الإنزيم والمسمى أبو إنزيم (الإنزيم المجرد) Apoenzyme.

جـ- المرافق الإنزيمي (أيونات معدنية أو جزيئات عضوية).

د- المجموعة الرابطة في الإنزيم Prosthetic group.

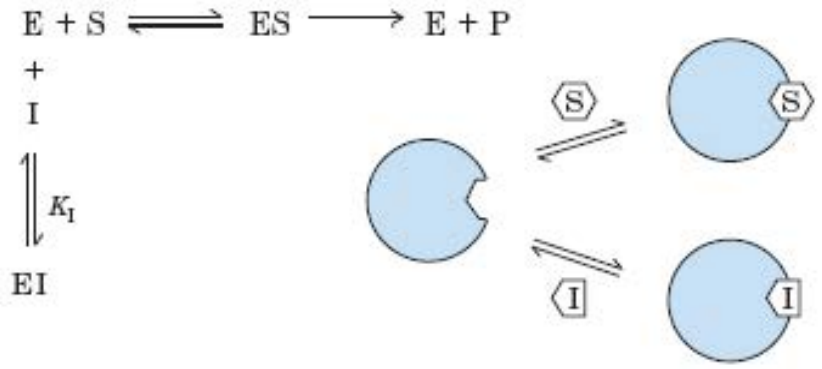
فضلاً عن ذلك يمكن خفض معدل سرعة التفاعل الإنزيمي أو إيقافه من خلال التغيير في درجة الحـــرارة أو الأس الهيدروجيني الأمثل للإنزيم أو بإضافة احد عوامل مرسبات البروتين المختلفة.

استخدمت المثبطات في العديد من التفاعلات الإنزيمية وذلك لمعرفة ودراسة المسارات الأيضية المختلفـــة في الجسم فضلاً عن دراسة تأثير بعض العقاقير والمواد السامة على التفاعلات الإنزيمية في الجسم.

ويمكن تصنيف مثبطات الإنزيم إلى ثلاثة أصناف:

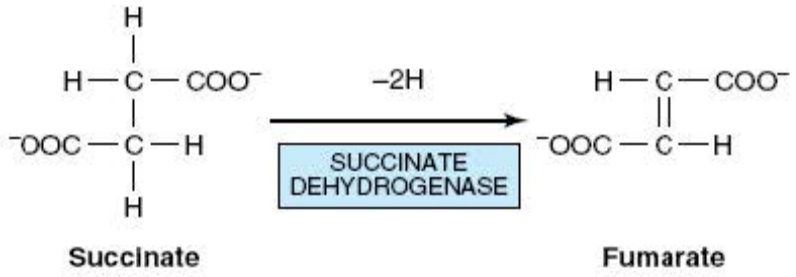
أ- المثبط التنافسي Competitive inhibitor

يحدث التثبيط التنافسي عندما يتنافس المثبط ((Inhibitor (I) مع المادة الأساس (S) على الاتحـــاد مـــع الموقع الفعل للإنزيم **(الشكل 12-10)** :



الشكل (12-10): التثبيط التنافسي.

ويكون هذا النوع من التثبيط عكسياً (إذ أن المثبطات العكسية هي التي تتحد مع الإنزيم مباشـــرةً ويمكـــن إزالتها بعملية الفرز الغشائي Dialysis أو بالتخفيف وبهذا تسترجع الفعالية الإنزيمية)، **ويعتمد هذا التثبـــيط التنافسي العكسي على تركيز المثبط والمادة الأساس والألفة النسبية بين المثبط والمادة الأساس**، فبزيـــادة تركيز المادة الأساس يمكن تقليل نسبة التثبيط الذي يكون تركيبه (المثبط) في الغالب مشابهاً لتركيـــب مـــادة الأســـاس. فمـــثلا المالونيـــت ($^{-}O_2CCH_2CO_2^{-}$) مثـــبط تنافـــسي لإنـــزيم سكـــسنيت ديهيـــدروجينيز Succinate dehydrogenase الذي يعمل على تحويل السكسنيت إلى الفيوماريـــت **(الـــشكل 13-10)**. اذ للمالونيت مجموعتا كاربوكسيل كالمادة الأساس الطبيعية للإنزيم (سكنسيت) وبهذا تتمكن المالونيت من مـــلء موقع ارتباط السكسنيت على الإنزيم مع عدم قابلية تحولها إلى الفيوماريت.



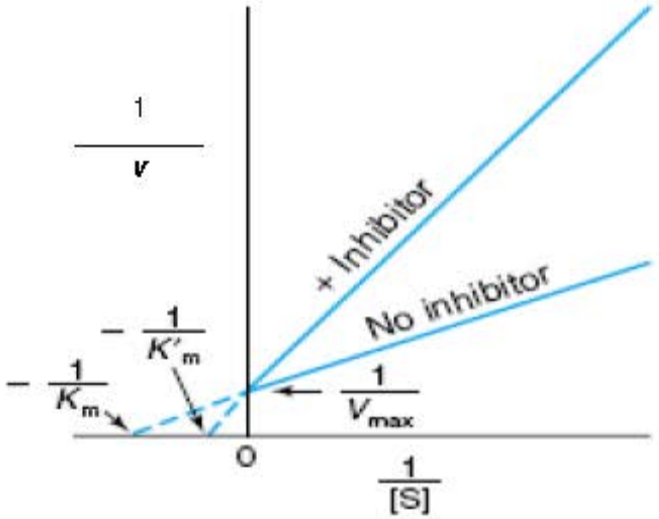
الشكل(13-10): تحول السكسنيت Succinate إلى الفيوماريت Fumarate بفعل إنزيم سكسنيت ديهيدروجنيز Succinate dehydrogenase.

وباستعمال الرسم البياني لمعادلة لانيويفر- برك بوجود أو عدم وجود المثبط التنافسي (**الشكل 14-10**) يمكن استخلاص المعلومات الآتية:

1- تبقى السرعة القصوى V_{max} ثابتة.

2- تزداد قيمة K_m (أي بمعنى تنخفض ألفة الإنزيم لمادة الأساس).

3- يمكن التغلب على التثبيط بزيادة تركيز المادة الأساس.



الشكل(14-10): الرسم البياني لمعادلة لانيويفر- برك بوجود أو عدم وجود المثبط التنافسي Competitive inhibitor.

ب- المثبط غير التنافسي Noncompetitive Inhibitor

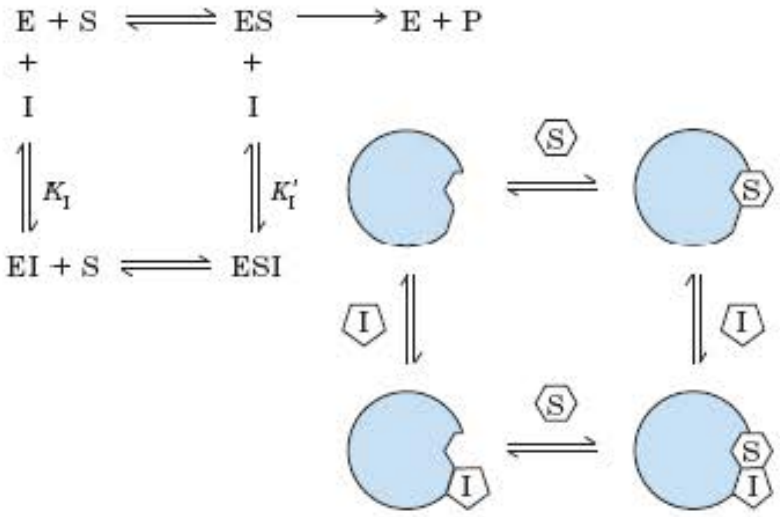
في هذا النوع من التثبيط يكون تركيب المثبط لا يشابه تركيب المادة الأساس أو قد يشابهه قليلاً، ويرتبط المثبط غير التنافسي عادةً مع الإنزيم في موقع آخر يختلف عن الموقع الفعال أي لا يوجد أي تنافس بين المثبط والمادة الأساس على الاتحاد مع الموقع الفعال للإنزيم لذا فان زيادة تركيز مادة الأساس لا يلغي تأثير عمل هذه المثبطات. **ويقسم المثبط غير التنافسي الى نوعين:**

1- المثبط غير التنافسي العكسي Reversible noncompetitive inhibitor .

2- المثبط غير التنافسي غير العكسي Irreversible noncompetitive inhibitor .

وفي مايأتي وصف للنوعين السابقين:

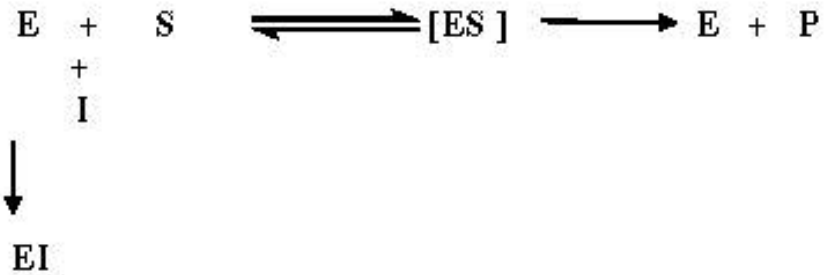
1- **المثبط غير التنافسي العكسي:** يتكون معقدان بوجود المثبط وهما EI (معقد الإنزيم- المثبط) و EIS (معقد الإنزيم- المثبط- المادة الأساس) كما في الشكل **(15-10):**



الشكل(15-10): التثبيط غير التنافسي العكسي.

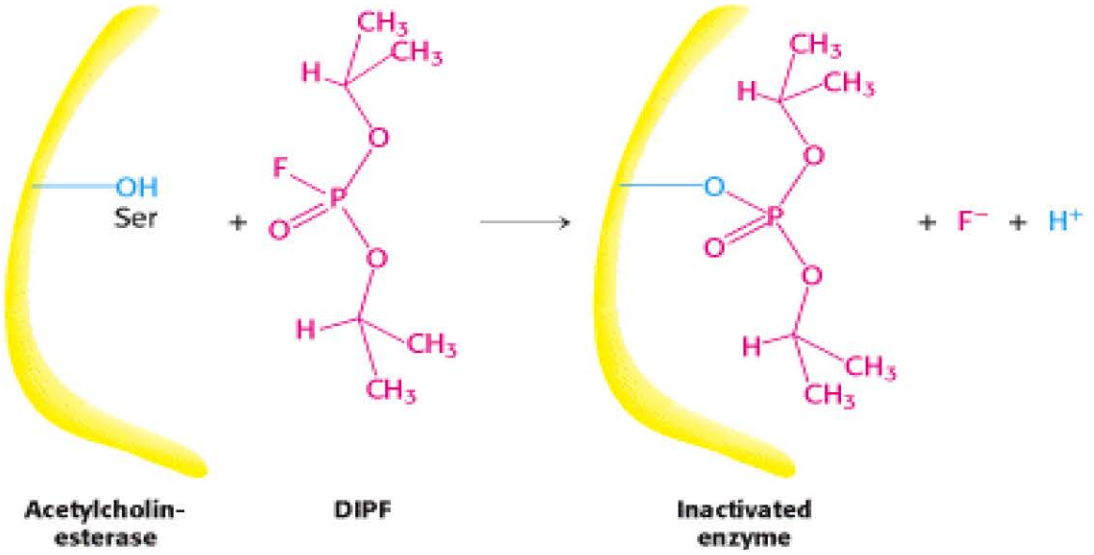
أن المعقد EIS يمكن أن يتحلل ليعطي الناتج ولكن بمعدل سرعة اقل مما هو عليه لتحلل ES وبهذا يكون التفاعل الإنزيمي أبطأ مما هو عليه بغياب هذا النوع من المثبطات.

2- المثبط غير التنافسي غير العكسي: يرتبط المثبط مع وحدة الحامض الأميني للإنزيم بوساطة آصرة تساهمية بحيث لا يمكن فصل المثبط عن الإنزيم بوساطة التخفيف أو الديلزة (الفرز الغشائي) والتي تسمى هذه الحالة في بعض الأحيان تسمم الإنزيم Poison enzyme. إن هذا الارتباط يعمل على تحوير الإنزيم وخفض فعاليته ثم توقفها كلياً لذلك يقال عن الإنزيم بأنه تسمم بالمثبط. ويمكن توضيح إتحاد المثبط غير التنافسي غير العكسي بالإنزيم بالشكل أدناه:



ومن الأمثلة على هذا النوع من التثبيط أيونات المعادن الثقيلة مثل (الرصاص والزئبق والفضة) التي لها القابلية على الارتباط بقوة مع مجاميع الثايول لبعض الإنزيمات. فضلاً عن غاز الأعصاب ثنائي أيزوبروبيل

فلوروفوسفات Diisopropyl flurophosphate (DIPF) الذي يعمل على تثبيط إنـــزيم أســـيتايل كـــولين إستريز بارتباطه مع مجموعة الهيدروكسيل لوحدات السيرين في الإنزيم (**الشكل 16-10**).



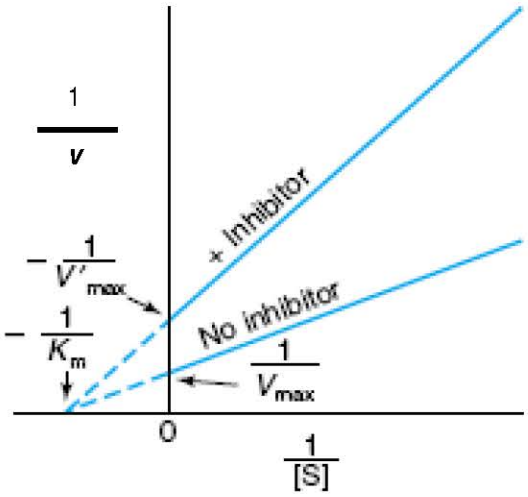
الشكل(16-10): تثبيط إنزيم أسيتايل كولين إســـتريز Acetylcholin esterase بارتباطـــه مـــع غـــاز الأعصاب ثنائي أيزوبروبيل فلوروفوسفات Diisopropyl flurophosphate (DIPF) .

إن الرسم البياني لمعادلة لاينويفر- برك بوجود أو عدم وجود المثبط غير التنافـــسي (العكـــسي أو غيـــر العكسي) يعطي الشكل نفسه (**الشكل 17-10**) اذ يمكن استنتاج المعلومات الآتية منه:

أ- تنخفض السرعة القصوى V_{max}.

بـــ- تبقى قيمة K_m ثابتة (لأن زيادة تركيز المادة الأساس ليس لها تأثير في تقليل التثبـــيط فتبقـــى ألفـــة الإنزيم لمادة الأساس ثابتة أيضاً).

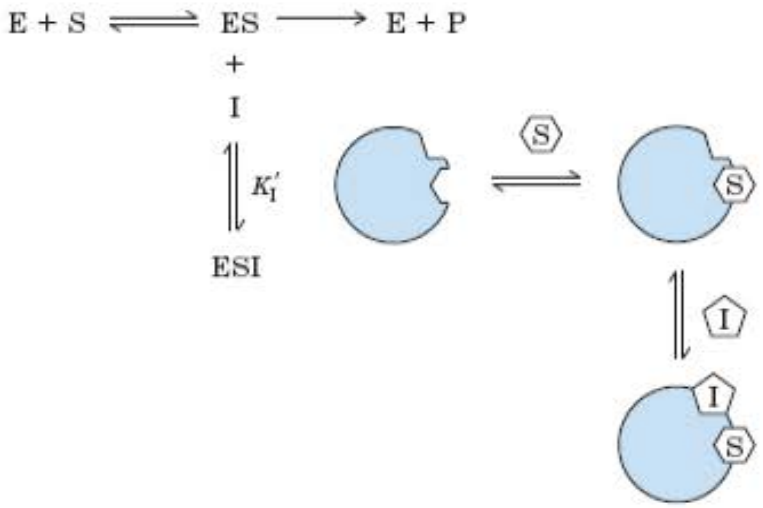
جـــ- لا يمكن التغلب على التثبيط بزيادة تركيز المادة الأساس.



الشكل(17-10): الرسم البياني لمعادلة لاينويفر- برك بوجود أو عدم وجود المثبط غير التنافسي،

جـ- التثبيط اللاتنافسي Uncompetitive Inhibitor

يعد المثبط اللاتنافسي جزءاً من المثبط غير التنافسي العكسي إذ كلاهما يحتويان على المعقد EIS فالمثبط اللاتنافسي يتحد مع المعقد ES فقط ليكون EIS **(الشكل 18-10)**.



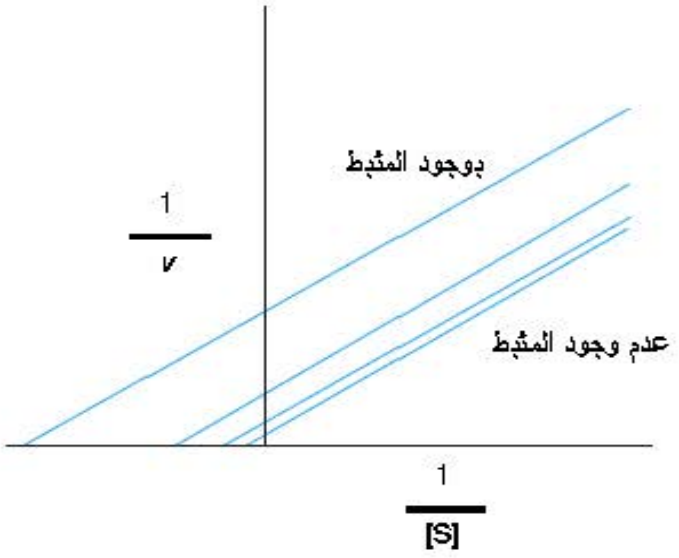
الشكل (18-10): التثبيط اللاتنافسي

إن المثبط اللاتنافسي يرتبط بموقع يختلف عن موقع ارتباط مادة الأساس بالإنزيم. والرسم البياني لمعادلة لانيويفر- برك **(الشكل 19-10)** بوجود المثبط اللاتنافسي أو عدم وجوده يوضح بالمعلومات الآتية:

1- انخفاض قيمة السرعة القصوى V_{max}.

2- انخفاض قيمة K_m .

3- لا يمكن التغلب على التثبيط بزيادة تركيز المادة الأساس.



الشكل(19-10): الرسم البياني لمعادلة لاينويفر- برك بوجود المثبط اللاتنافسي أو عدم وجوده.

هناك حالات واضحة لكن قليلة من التثبيط اللاتنافسي للتفاعلات الإنزيمية التي تشارك فيها مادة أساس واحدة. يمكن عدّ أيون الهيدروجين أحد ابسط الأمثلة على ذلك فبعض الإنزيمات ومنها الكيموتربسين يثبط عملها بزيادة تركيز ايون الهيدروجين (لأن موقعها الفعال يتضمن استقبال البروتونات).

6- تنشيط الإنزيم Enzyme Activation

يقصد بالمنشطات Activators الجزيئات الصغيرة والتي عادة تكون أيونات لاعضوية تحتاجها بعض الإنزيمات لتحفيز نشاطها إذ تعمل على خفض طاقة تنشيط التفاعل وبالتالي جعلها أكثر سهولة في إعطاء الناتج النهائي. ومما هو جدير بالذكر فان عمل هذه المنشطات لا يشابه العمل الذي تقوم به مرافقات الإنزيم. فهي لا تدخل بحد ذاتها في تفاعل الإنزيمات التي تحتوي على مرافقات إنزيمية وعادة تتحد هذه المنشطات مع الإنزيم الحر أو مع المادة الأساس لتكون معقد المنشط- المادة الأساس (وليكن هذا المنشط هو الايون المعدني M) الذي يتحد بدوره مع الإنزيم ليكون مركب معقد ثلاثي بين الإنزيم (E) والايون المعدني (M) والمادة الأساس (S) وقد أشار العالم ملدفان Meldvan عام 1970، إن هناك عدة اقتراحات في عملية تكون المعقد الثلاثي وهي:

أ- قد يرتبط بفعل الإنزيم ليكون [M-E-S] .

ب- قد يرتبط بفعل المادة الأساس ليكون [E-S-M] .

جـ- قد يرتبط بفعل الايون المعدن ليكون [E-M-S] .

ومن أهم الأيونات التي أثبتت مشاركتها في التفاعلات الإنزيمية هي أيونات (Zn, K, Na, Mo, Mg, Cu, Co, Ca).

آلية مشاركة المعادن في تنشيط الإنزيمات

تحتاج أكثر من ربع الإنزيمات المعروفة إلى ذرة معدنية لإظهار فعاليتها الكاملة اذ تكون الذرات المعدنية عادة حاملة للشحنات الموجبة وغالباً ما تحتوي على أكثر من شحنة واحدة مثل الحديدوز Fe^{2+} والحديديك Fe^{3+} ، إذ أن إحدى آليات الفعل المساعد بوساطة المعادن هو ان الشحنة الموجبة في المعدن تعمل على إستقرارية الحالة الانتقالية بفعل التجاذب الإلكتروستاتيكي. وبغض النظر عن حالة الأكسدة وعدد الشحنات التي يحملها الأيون المعدني فأنه يتمكن من ربط عدد معين من المجاميع Ligands بأخذه أزواجاً من الالكترونات الحرة ليكون أواصر تناسقية Coordinate bonds وهي أحدى أنواع الأواصر التساهمية التي تحتوي على زوج من الالكترونات يجهزان بوساطة إحدى الذرتين اللتين تربطهما الآصرة، وفي وضع متخصص تتمكن الأيونات المعدنية من المساهمة في عمل الإنزيمات **بطرائق مختلفة منها:**

أ- بإمكان الأيونات المعدنية أن تأخذ أو تعطي الكترونات لتنشيط الإلكتروفيل أو النيكلوفيل وحتى في المحاليل المتعادلة فان الأيونات المعدنية نفسها تعمل إلكتروفيلاً أو نيوكليوفيلاً.

ب- بإمكان الأيونات المعدنية أن تحجب النيوكليوفيل لمنع حدوث التفاعلات الجانبية غير المرغوبة.

جـ- تعمل الأيونات المعدنية على تقريب الإنزيم والمادة الأساس من بعضها البعض بوساطة الأواصر التناسقية.

د- تعمل الأيونات المعدنية على ربط المجاميع المتفاعلة في الشكل ذي البعد الثلاثي.

هـ- تعمل الأيونات المعدنية على إستقرارية التركيب الفعال للإنزيم.

أما في حالة الإنزيمات الحاوية على المعادن Metalloenzymes فإن المعدن يرتبط بقوة بالإنزيم ويبقى الإنزيم محتفظاً به حتى في حالة تنقيته بالمقابل يكون ارتباط المعدن بالإنزيم اقل قوة في حالة الإنزيمات التي تنشط بوساطة المعادن اذ المعادن التي ترتبط بالإنزيمات تعد مجموعة ترقيعية Prosthetic group ولا يمكن إزالتها بعكس المعادن المستخدمة للتنشيط.

العوامل المرافقة للإنزيم

تحتاج بعض الإنزيمات إلى وجود مركبات عضوية خاصة Coenzymes بوصفها مواداً مرافقة تساعدها على تأدية دورها وتسريع التفاعلات الحيوية التي تجري داخل الخلية الحية. ويتلخص دور هذه المرافقات عموماً بالقيام بدور المستقبل أو المانح لبعض المجاميع أو الذرات المفصولة أو المضافة من المادة الأساس، وهي تلعب دوراً مهماً في المركبات الوسطية الناتجة خلال مراحل التفاعل دون أن تستهلك أثناء هذه العمليات وعلى هذا الأساس يمكن اعتبارها عوامل مهمة في عمليات التحفيز الإنزيمي.

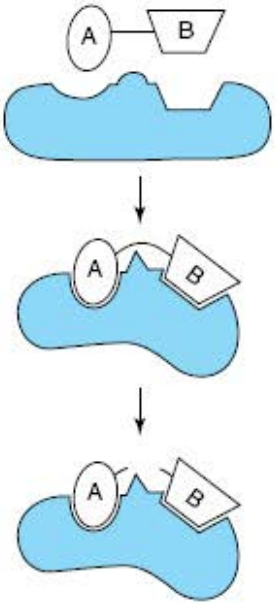
إن مشاركة المرافقات الإنزيمية (مثل $FAD, FADH_2, NADPH, NADP^+, NAD^+, NADH$ وغيرها) في التفاعلات الإنزيمية من خلال تكوينها آصرة بين المرافق الإنزيمي والإنزيم يختلف من حالة إلى أخرى ولا يوجد هناك خط واضح بين العامل المرافق المرتبط تساهمياً بالإنزيم (ويطلق على العامل المرافق في هذه الحالة بالمجموعة الترقيعية Prosthatic group الذي يعد جزءاً لا يتجزأ من الموقع الفعال للإنزيم ولا يتغير خلال التفاعل الإنزيمي أما عندما تكون المرافقات الإنزيمية مرتبطة بارتخاء (بضعف) بالإنزيم فتعد Co-substrates لأنها ترتبط بجزيئة الإنزيم البروتينية مع المواد الأساس في بداية التفاعل وتغادر الإنزيم في نهاية التفاعل بعد أن يتغير شكلها (أي المرافقات الإنزيمية).

الموقع الفعال The Active site

الموقع الفعال هو تلك المنطقة التي ترتبط بها المواد الأساس (والمجاميع المرتبطة الأخرى إن وجدت) والذي هو عبارة عن وحدات من الأحماض الأمينية في الإنزيم، تشترك في عملية التحفيز، ويكون على شكل حفرة أو التفاف لسلسلة متعددة الببتيد. وعلى الرغم من الاختلاف التركيبي الكبير بين الإنزيمات فأنه يمكن تعميم **بعض الظواهر الخاصة بالمواقع الفعالة التي يمكن تحديدها بما يأتي:**

1- تؤلف المواقع الفعالة جزءاً صغيراً من الحجم الكلي للإنزيم وبذلك فان معظم الأحماض الأمينية في الإنزيم ستكون بعيدة إلى حد ما عن المادة الأساس.

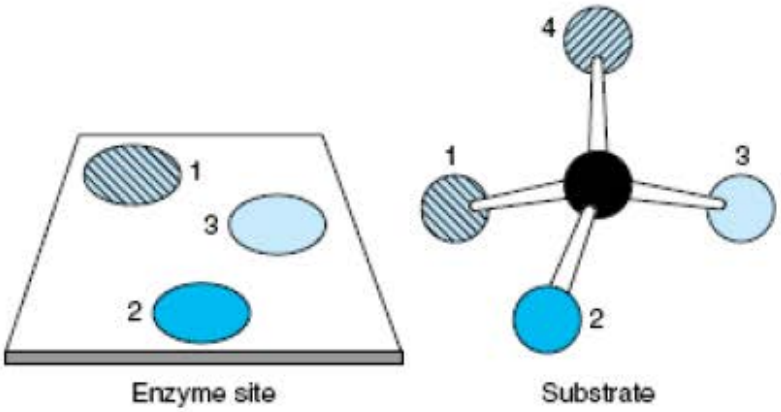
2- يتميز الموقع الفعال بكونه ثلاثي الأبعاد فهو ليس بالنقطة ولا بالخط المستقيم ولا حتى بالمستوي. ويترتب الشكل الثلاثي الأبعاد من مجاميع مختلف لأنحاء مختلفة من سلسلة الأحماض الأمينية التعاقبية في الإنزيم فمثلاً قد تكون الأحماض الأمينية في مواقع 35, 52, 62, 63, 101 تشارك في الموقع الفعال (**الشكل 20-10**).



الشكل (20-10): ارتباط مادة الأساس بالإنزيم على شكل ثلاثي الأبعاد لموقعين في الإنزيم.

3- ترتبط المواد الأساس بإنزيماتها بقوى ضعيفة نسبياً، فقد اتضح أن ثوابت اتزان معقدات [ES] تتراوح عادة بين 10^{-8} و 10^{-2} مول وتبين أيضاً عند حساب طاقة التفاعل الحرة إنها تتراوح بين – 3 و -12 كيلو سعرة/ مول وعند مقارنة هذه الأرقام مع قوة الارتباط التساهمي التي تتراوح بين – 50 و -110 كيلو سعرة/ مول نجد أنها ليست بتلك القوة التي يحسب حسابها.

4- المواقع الفعالة في الإنزيم عبارة عن شقوق (حفر) في الإنزيم (**الشكل 21-10**) والتي ترتبط بها المواد الأساس وان خصوصية الارتباط تعتمد على الترتيب الدقيق للذرات التي تحويها الأحماض الأمينية في الموقع الفعال.

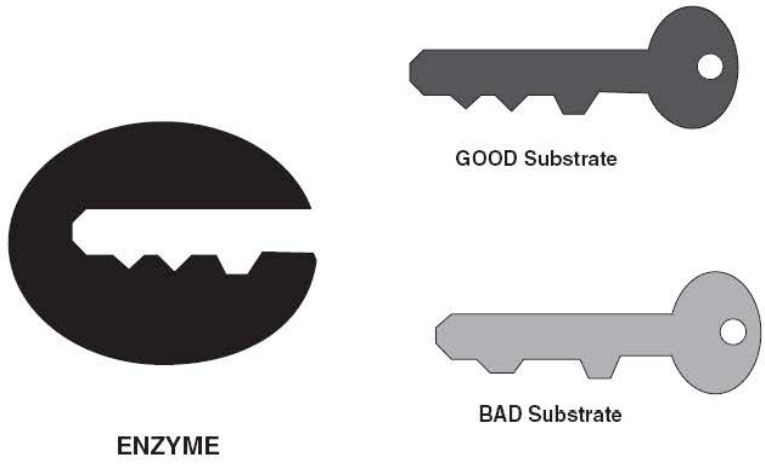


الشكل(21-10): مشاركة مادة الأساس ضمن المواقع الاتحادية الثلاثة في الموقع الفعال.

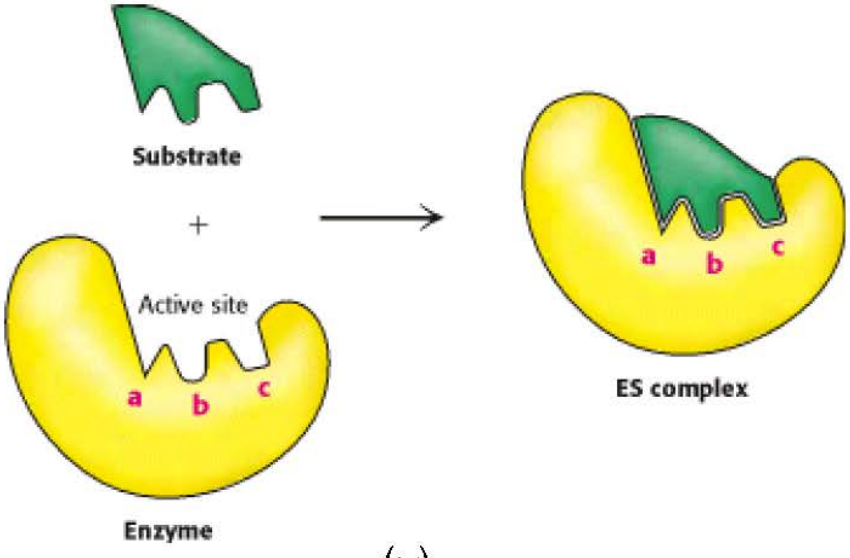
5- **هناك نظريتان تتضمنان اتحاد المادة الأساس بالموقع الفعال وتكوين الإنزيم- المادة الأساس المعقد وهما:**

أ- نظرية القفل والمفتاح Lock and key theory

اقترحت هذه النظرية من قبل الباحث إميل فيشر Emil Fischer في سنة 1890، ففي هذه النظرية وبسبب خصوصية الإنزيم فأنه يتحد مع مادة أساس ذات شكل ملائم تماماً للموقع الفعال اذ يؤثر المفتاح (المادة الأساس) على قفل واحد فقط وليس كل المجموعات الموجودة بجزيئة الإنزيم (**الشكل22-10 أ و ب**). ومن عيوب هذه النظرية هي صلابة أو عدم مرونة الموقع الفعال بالنسبة للمادة الأساس وتنطبق هذه النظرية على عدد من الإنزيمات ذات الحركية البسيطة.



(أ)



(ب)

الشكل (22-10): أشكال نظرية القفل والمفتاح:

(أ) ارتباط المفتاح (المادة الأساس) بالقفل(الإنزيم) لكي يؤدي فعاليته.

(ب)ارتباط مادة الأساس بمواقع ثابتة وغير متحركة للإنزيم.

ب- نظرية الحث التوافقي **Induced fit theory**

يعتمد اتحاد مادة الأساس مع الموقع الفعال للإنزيم على المجاميع الجانبية (R-group) للأحماض الأمينية في الموقع الفعال والتي تشترك جميعاً في عملية الاتحاد ويمكن تصنيف وحدات الأحماض الأمينية في الموقع الفعال إلى أربع مجاميع، وهي:

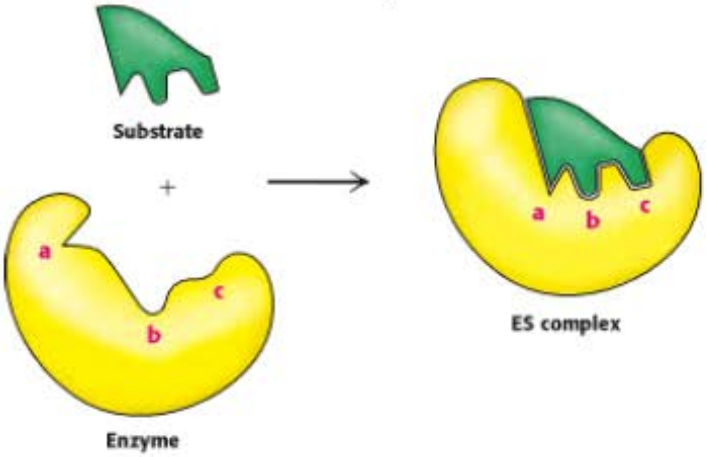
1- وحدات اتحادية: التي تتحد مع مادة الأساس.

2- وحدات تحفيزية: مسئولة عن التغيرات الكيميائية.

3- وحدات تركيبية: التي تحافظ على التركيب ثلاثي الأبعاد للإنزيم.

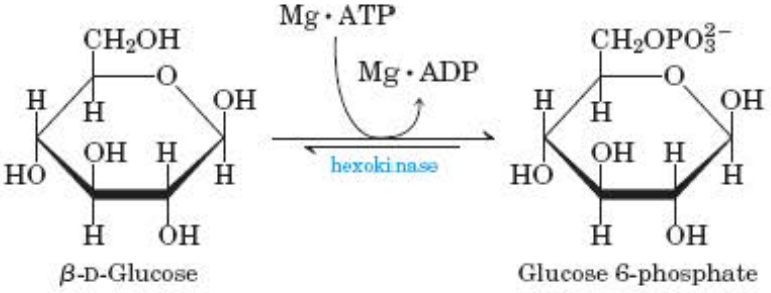
4- وحدات غير أساسية: التي تكون على سطح الإنزيم ولا تشارك في عملية التحفيز.

تشترك المجاميع الأربعة أعلاه في عملية الاتحاد مع المادة الأساس، ويمكن تشبيه نظرية التوافق المستحث بالقفاز الذي يغير من شكله عند دخول اليد فيه، فالقفاز هنا، يعد الموقع الفعال في الإنزيم واليد هي المادة الأساس. إن أهم ملامح نظرية التوافق المستحث هي مرونة الموقع الفعال (الشكل **23-10**). إذ حالما تضاف المادة الأساس للإنزيم فأن الموقع الفعال في هذا الإنزيم يتحور بشكل خاص ليتمكن من الارتباط بالمادة الأساس، أي إن شكل الموقع الفعال لا يتخذ الشكل المشابه للمادة الأساس إلا حين يرتبط بها لذلك سميت الحالة الديناميكية هذه بنموذج الحث التوافقي Induced fit.



الشكل(**23-10**): نموذج التوافق المستحث لارتباط الإنزيم بمادة الأساس وتكوين المعقد[ES] .

يعد إنزيم الهيكسوكاينيز Hexokinase احد الأمثلة على نموذج التوافق المستحث والذي يعمل على تحويل السكريات السداسية (مثل الكلوكوز) الى كلوكوز 6- فوسفات كما في المعادلة الآتية:



الشكل(**24-10**): تحول الكلوكوز إلى كلوكوز **6**-فوسفات بفعل إنزيم هيكسوكاينيز **Hexokinase**.

الصفة الخصوصية للإنزيمات Specificity of enzymes

تقسم الإنزيمات استناداً الى تخصصها لمادة الأساس إلى:

1- الإنزيمات ذات التخصص المطلق Absolute specificity

تعمل الإنزيمات في هذا النوع من التخصص على مادة أساس واحدة فقط ولا تعمل على أية مادة أخرى فإنزيم اليوريز مثلاً يعمل على مادة اليوريا فقط.

2- إنزيمات ذات تخصصات نسبية Relative specificity

في التخصص النسبي لا يكون الإنزيم متخصصاً في التأثير على مركب معين بل يكون متخصصاً في رابطة كيميائية معينة، بغض النظر عن الوحدات البنائية المرتبطة لهذه الروابط الكيميائية. **ومن هذه الإنزيمات:**

أ- الإنزيمات ذات تخصص بالنسبة للمتشابهات الفضائية (التخصص المجسامي) Stereochemical specificity

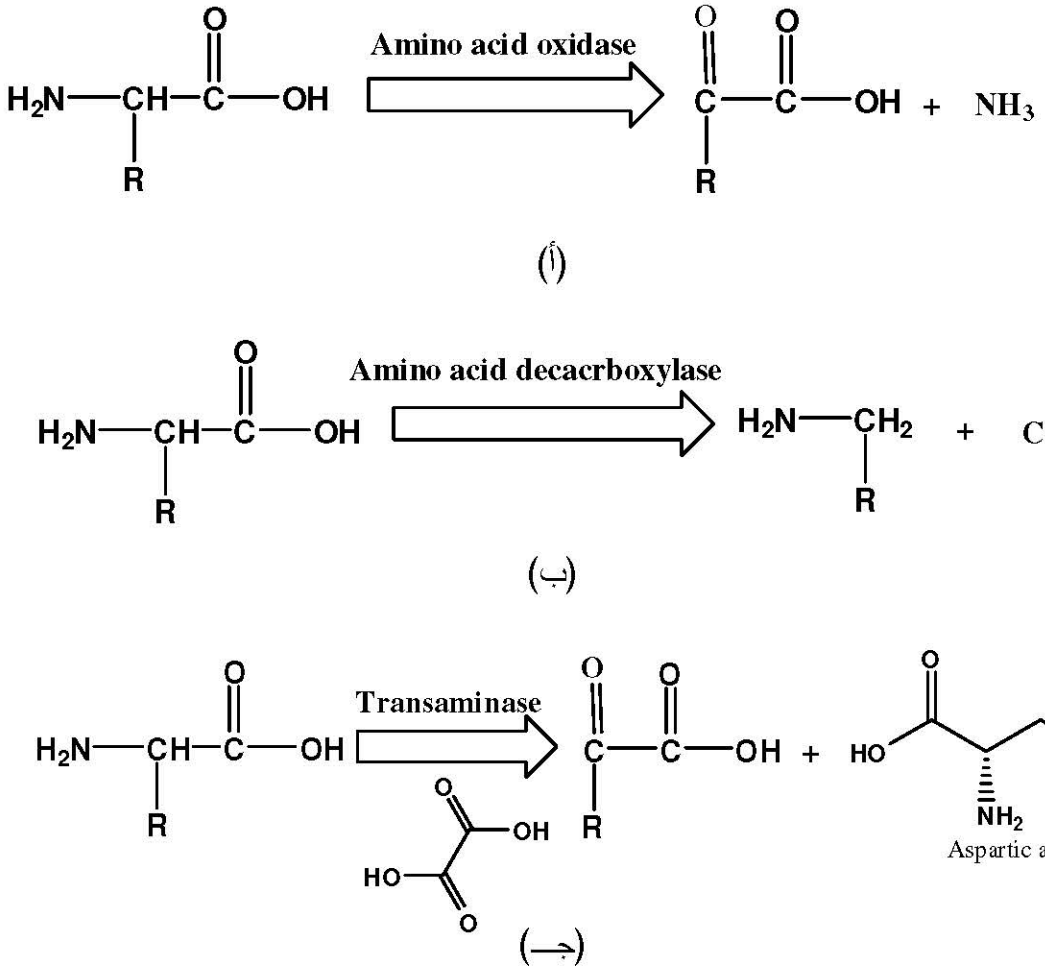
إذا كانت المادة الأساس توجد على هيئة صورتين D وL فان أحدى الصورتين هي التي تكون المادة الأساس بالنسبة لإنزيم معين، فعلى سبيل المثال إنزيم L- أمينو أسيد أوكسيديز L-amino acid oxidase يؤثر على الحامض الأميني نوع L ولا يحفز تحويل الحامض الأميني من نوع D.

ب- الإنزيمات ذات التخصص التركيبي Structural specificity

تتخصص هذه الإنزيمات على أواصر معينة في مادة الأساس، فإنزيم كاربوكسي ببتيديز Carboxy peptidase يؤثر على الرابطة الببتيدية المجاورة للمجموعة الكاربوكسيلية الحرة في سلسلة متعدد الببتيد والإنزيم امينو ببتيديز Amino peptidase يؤثر فقط على الرابطة الببتيدية الخارجية المجاورة للمجموعة الأمينية الحرة في سلسلة متعددة الببتيد.

جـ- خصوصية التفاعل Reaction specificity

إن الإنزيم في هذه الحالة له المقدرة لاختيار احد التفاعلات من مجموعة متعددة فيها وتسمى هذه الظاهرة بخصوصية التفاعل ويقوم الإنزيم بتحفيز واحد من التفاعلات المتعددة الممكنة لتحويل المادة الأساس. فمثلاً يقوم الإنزيم أمينو أسيد أوكسيديز بأكسدة وإزالة مجموعة الأمين للحامض الأميني وتحصل للأخير عملية إزالة مجموعة CO_2 عند وجود الإنزيم ديكاربوكسيليز Amino acid decarboxylase والتفاعل الثالث الذي يحصل للحامض الأميني هو نقل مجموعة الأمين عند وجود إنزيم ترانس أمينيز Transaminase الذي يعمل على تبادل بين مجموعة الكيتون في حامض الكيتوني مع مجموعة أمين **كما موضحة في المعادلات الآتية:**



الشكل(25-10): تفاعلات الأحماض الأمينية اعتماداً على خصوصية التفاعل للإنزيم اذ في التفاعل الأول(أ): أكسدة وإزالة مجموعة الأمين، والتفاعل (ب): إزالة مجموعة الكاربوكسيل. اما التفاعل الأخير(جـ): فهو نقل مجموعة الأمين.

د- خصوصية المادة الأساس Substrate specificity

إن الإنزيم في هذه الخصوصية يختار مادة أساس تتفاعل معه وفي حالات كثيرة يقرر اتجاه التفاعل، وبصورة عامة فان مبدأ اختيار المادة الأساس يتعلق بقابلية ربطها بالإنزيم فبعضها (المادة الأساس) لها قابلية ربط قوية أو اقل أو لا ترتبط نهائياً مع الإنزيم وبالتالي لا يحصل التفاعل نهائياً.

إن قابلية الخصوصية للمادة الأساس تتفاوت من إنزيم لأخر فبعض الإنزيمات مثلا التابعة لمجموعة هيدروليز Hydrolase تمتلك تخصص واسع (اذ تعمل على التحلل المائي لعدد كبير من المركبات) والبعض الآخر يحتاج المواد الأساس التي تحتوي مجاميع معينة مثال بيتا-كالاكتوسيديز β-galactosidase الذي يحتاج الى أصرة بيتا - كالاكتوسيد لأجراء تفاعله.

الإنزيمات المتماثلة(المتناظرة)الأصل Isoenzymes

تعرّف الإنزيمات المتماثلة الأصل بأنها إنزيمات تتشابه في عملها على نفس المادة الأساس **ولكنها تختلف في ما بينها بالنسبة لـــ:**

1- السرعة القصوى V_{max}.

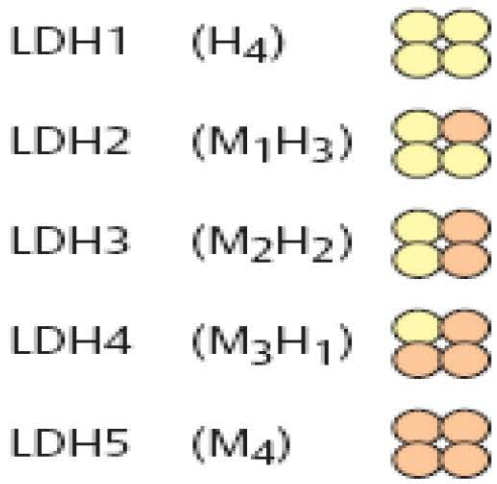
2- ثابت مكيلس K_m.

3- قيمة R_f (وهي المسافة التي يقطعها الإنزيم من نقطة البداية عند فصلها بوساطة تقنية الهجرة الكهربائية Electrophoresis).

4- طبيعة سلاسل متعددة الببتيد (عدد الوحدات Subunit) التي يحتويها اذ قد تحتوي على سلسلتين أو أكثر من سلاسل متعدد الببتيد والتي تختلف في ما بينها باختلاف ما تحويه من الأحماض الأمينية وأنواعها وتسلسلها.

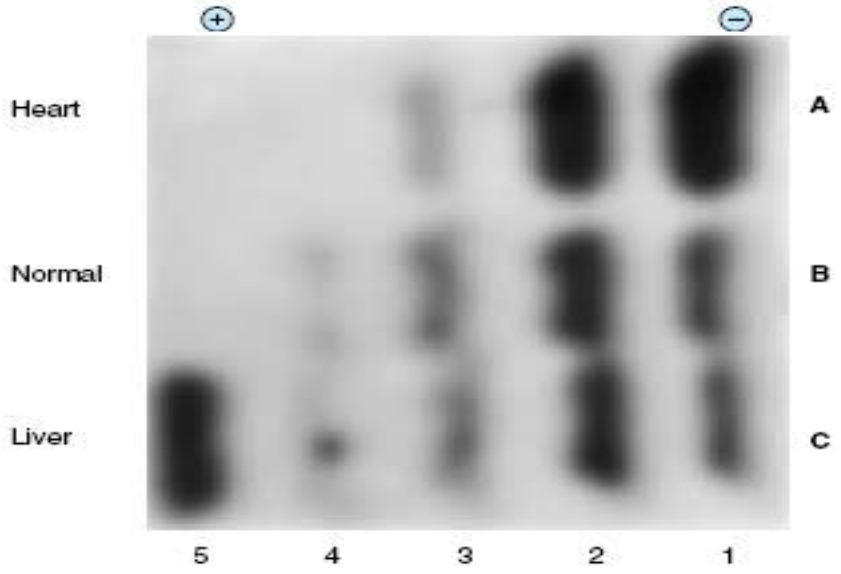
5- الصفات الفيزيائية والكيميائية والمناعية.

الإنزيمات المتماثلة الأصل قد توجد بشكلين أو أكثر اعتماداً على طبيعة سلاسل متعدد الببتيد التي يحتويها والتي يمكن فصلها بوساطة طرائق الهجرة الكهربائية والكروماتوغرافيا. ومثال على هذا النوع من الإنزيمات هو إنزيم اللاكتيت ديهيدروجينيز Lactate dehydrogenase (LDH) الذي يعمل على تحفيز التفاعل العكسي بين البايروفيت واللاكتيت **(الشكل 5-10)** اذ يوجد بخمسة أشكال أمكن فصلهم بتقنية الهجرة الكهربائية وكل شكل يحتوي على أربع من سلاسل متعدد الببتيد الموجودة في العضلات الهيكلية Skeletal muscle (M) وفي القلب Heart (H) اذ إن الإنزيم المتماثل الأصل (لاكتيت ديهيدروجينيز) السائد في العضلات يحتوي على أربع وحدات متطابقة ويرمز لها M_4 أما في القلب فالإنزيم السائد يكون أربع وحدات متطابقة من نوع H_4 وفي الأنسجة المختلفة فيوجد الإنزيم على شكل مزيج هجين من سلاسل M و H أي M_3H و M_2H_2 و MH_3 **(الشكل 26-10)**.



الشكل(26-10): الأشكال الخمسة لإنزيم لاكتيت ديهيدروجينيز.

ولإنزيمات متماثلة الأصل وفصلها أهمية تشخيصية كبيرة في مجال الطب، وهذه الأهمية ناتجة من أن الإنزيمات المتماثلة تتأثر بالحالات المرضية المختلفة، إذ يختلف توزيعها وتعطي أشكالاً مختلفة استناداً الى المرض وشدته وذلك من خلال استخدام تقنية الهجرة الكهربائية Electrophoresis (الشكل 27-10).



الشكل(27-10): فصل الإنزيمات المتماثلة الأصل (الأشكال الخمسة) لإنزيم لاكتيت ديهيدروجينيز بوساطة تقنية الهجرة الكهربائية إذ يلاحظ من الشكل:

A- الحالة عند إصابة عضلة القلب Heart.

B- الحالة الطبيعية Normal.

C- الحالة عند إصابة الكبد Liver.

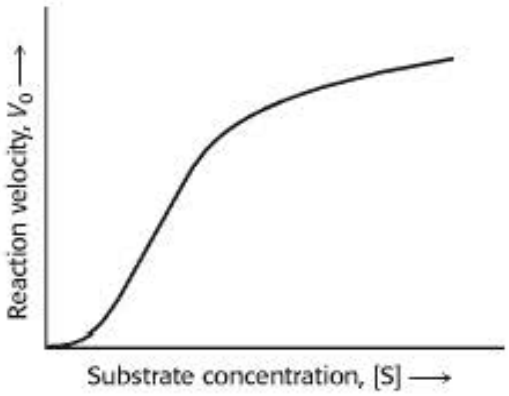
الإنزيمات المنظّمة Regulatory (أو الإنزيمات الألوسترية Allosteric)

الإنزيمات المنظّمة تتميز عن بقية الإنزيمات بعدة مميزات منها:

1- تتميز باحتوائها على موقع منظم يختلف عن الموقع الفعال (المحفز) ترتبط فيه المواد المعدلة أو المؤثرة. التي هي عبارة عن مواد إما أن تعزز ارتباط المادة الأساس بالإنزيم وتسمى المؤثر الموجب Positive effector أو تقلل من ارتباط المادة الأساس بالإنزيم وتسمى المؤثر السالب Negative effector.

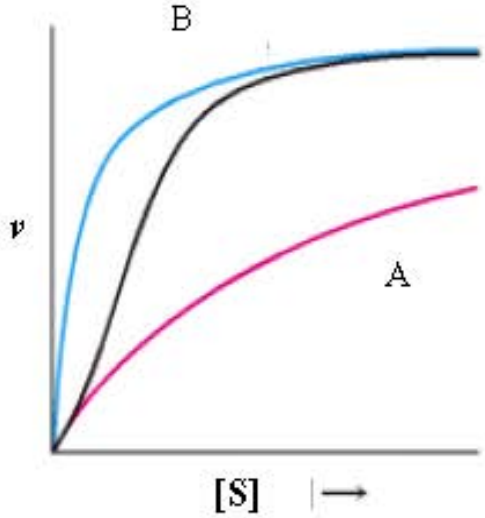
2- تعمل الإنزيمات المنظمة على تنظيم المسارات الأيضية استناداً الى حاجة الخلية والتي تقع تحت تأثير الهورمونات بطريقة غير مباشرة.

3- لا تخضع لحركة مكيلس- منتن فالرسم البياني لتركيز المادة الأساس مقابل معدل السرعة للإنزيم لا يكون بشكل منحني ذي مقطع مخروطي (الشكل 6-10) بل تعطي الإنزيمات المنظمة منحنيين الأول شبيه بالحرف الانكليزي S (Sigmoid) والآخر منحني مسطح Flattened (الشكل 28-10).



الشكل(28-10): علاقة تركيز المادة الأساسSubstrate concentration مقابل معدل سرعة التفاعلReaction velocity لإنزيم منظم.

4- تتأثر فعالية الإنزيمات المنظمة بتركيز المادة الأساس ففي الشكل **(29-10 منحني A)** تكون سرعة التفاعل في البداية بطيئة، ولكن عند زيادة تركيز المادة الأساس قليلاً تعقبها زيادة كبيرة في السرعة إلى أن تبلغ السرعة القصوى V_{max} ويطلق على التأثير الايجابي للمادة الأساس في نشاط الإنزيم التنسيق الايجابي Positively cooperative. أما في الشكل **(29-10 منحني B)** فان زيادة تركيز المادة الأساس لا تؤدي إلى بلوغ السرعة القصوى ويدعى هذا التأثير التنسيق السلبي Negatively cooperative .



الشكل(29-10): يلاحظ في الشكل نوعان من الإنزيمات المنظمة: اذ المنحني A يمثل التنسيق الايجابي، والمنحني B يمثل التنسيق السلبي.

5- تمتلك الإنزيمات المنظمة طاقة حرة قياسية(ΔG°) سالبة وبالتالي فالتفاعلات التي تحفزها تكون تلقائية وباتجاه واحد فقط .

دراسة آلية فعل الإنزيم Mechanism of Enzyme Action

لدراسة آلية فعل الإنزيم **فوائد عدة منها**:

1- كيفية ارتباط المادة الأساس بالموقع الفعال للإنزيم وتكوين المعقد [ES].

2- تثبيط أو تنشيط تلك المواقع.

3- عدد تلك المواقع.

4- معرفة عدد الأحماض الأمينية ونوعيتها في الموقع الفعال.

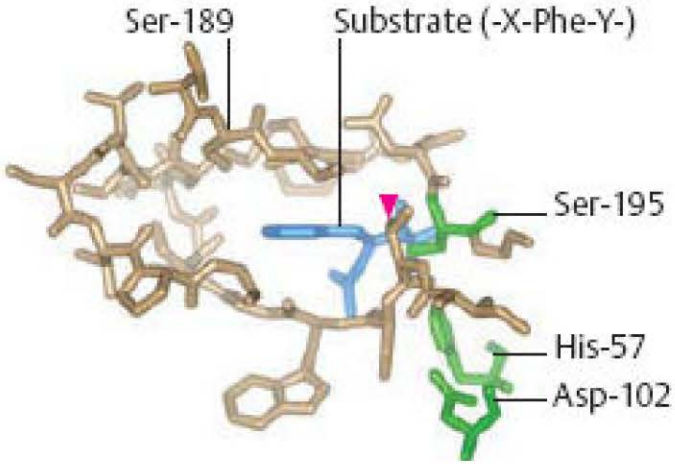
آلية عمل إنزيم الكايموتربسين

يكون حجم جزيئة الإنزيم التي تعمل من دون الحاجة إلى العوامل المرافقة صغيرة نسبياً وتكون آلية التفاعل واضحة وبسيطة نسبياً أيضاً، فعلى سبيل المثال يعمل إنزيم الكايموتربسين بتحلل عدة أواصر ببتيدية التي تكون فيها مجموعة الكاربوكسيل عائدة للأحماض الأمينية الأروماتية الآتية:

فينايل ألانين، تايروسين، تربتوفان. كذلك يحلل هذا الإنزيم عدة أنواع من الإسترات والأميدات، وقد استخدمت مواد أساسية غير طبيعية (مصنعة) لدراسة الإنزيم بشيء من التفصيل.

وتتم آلية فعل إنزيم الكايموتربسين كما يأتي:

1- يحتوي الموقع الفعال للإنزيم على ثلاثة أحماض أمينية مسؤولة على عملية الارتباط بمادة الأساس وهي السيرين Ser (تسلسل 195) والأسبارتيت Asp (تسلسل 102) والهستيدين His(تسلسل 57) **(الشكل 30-10).**



الشكل (30-10): محتويات المواقع الفعالة لإنزيم الكايموتربسين من الأحماض الأمينية.

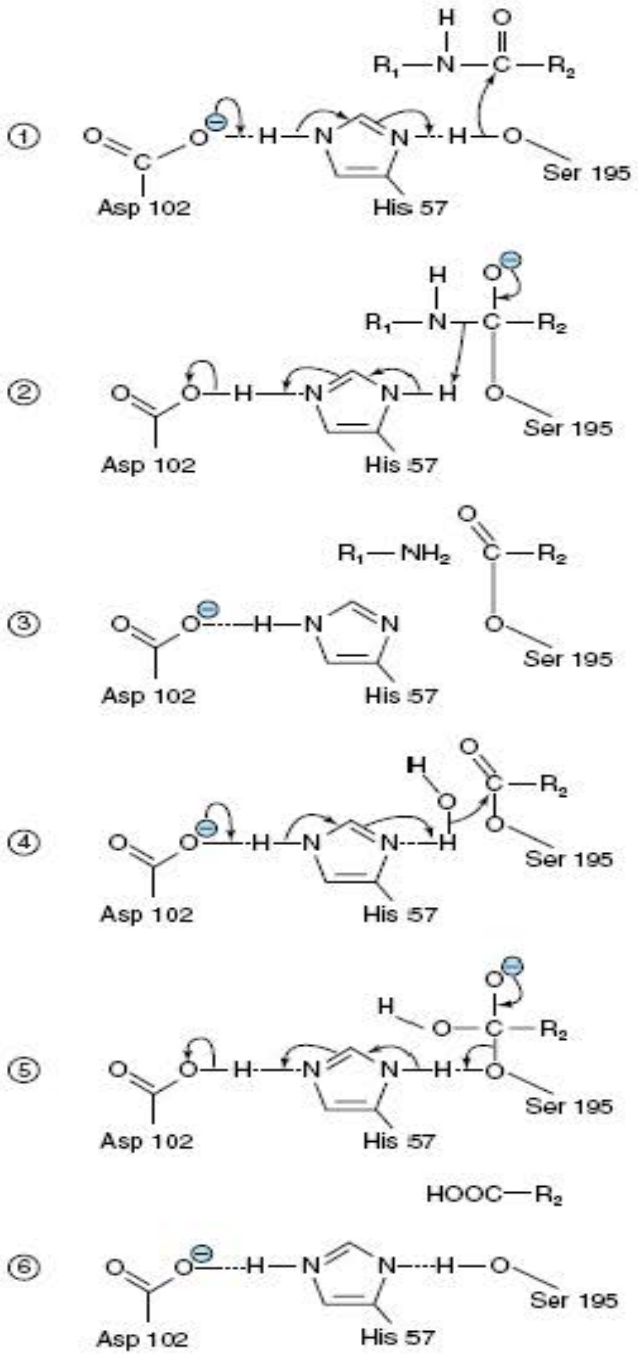
2- بعد ارتباط المادة الأساس بالإنزيم الحر، تصبح القوة النيوكليوفيلية لأوكسجين السيرين عالية بفعل انتقال الشحنة السالبة من الأسبارتيت عبر الهستيدين.

3- يهاجم الأوكسجين مجموعة الكاربوكسيل للإنزيم المرتبط بالمادة الأساس مكوناً مركباً وسطياً رباعي السطوح Tetrahedral غير مستقرٍ والذي يحتوي ذرة أوكسجين سالبة الشحنة غير ثابتة.

4- يزداد ثبات ذرة الأوكسجين هذه بتكوين أصرة هيدروجينية مع مجموعة NH- العائدة للكلايسين(193).

5- بعد ذلك تعمل مجموعة الإميدازول العائدة للهستيدين 57 بوصفه عاملاً مساعداً حامضي بحيث تسهل إطلاق الناتج الأولي للتفاعل (YH) تاركة وراءها الـ Acyl-enzyme (لاحظ الأصرة التساهمية التي تربط مجموعة الأسيل في السيرين 195).

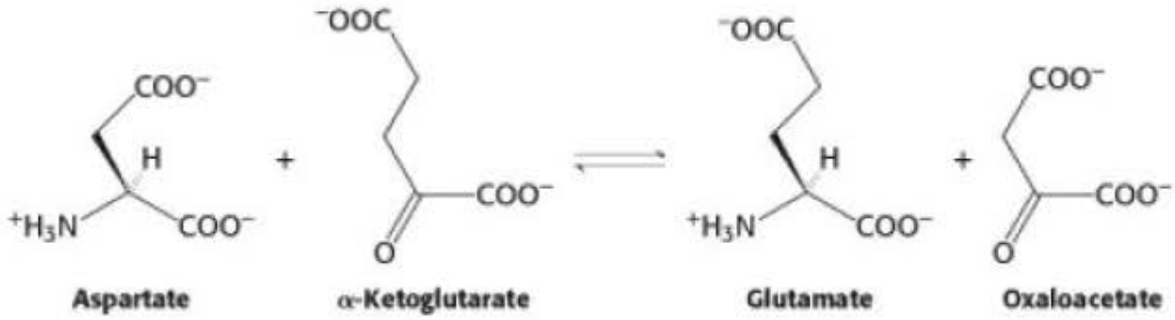
6- تبدأ المرحلة الثانية من التفاعل، كما في المرحلة الأولى بهجوم نيوكليوفيلي وبفعل الماء هذه المرة ويتحرر الناتج الثاني ROOH ويعمل الحامض عاملاً مساعداً أيضاً (الشكل31-10).



الشكل(31-10): يوضح آلية إنزيم الكايموتريبسين: 1- إزالة البروتون. 2- تكون الحالة الانتقالية الرباعية. 3- تحرر نهاية الحامض الأميني. 4- الهيستيدين 57 والأسبارتيت 102 ينشط بجزيئة الماء. 5-إعطاء بروتون الى السيرين 195. 6- تحرر النهاية الكاربوكسيلية للببتيد.

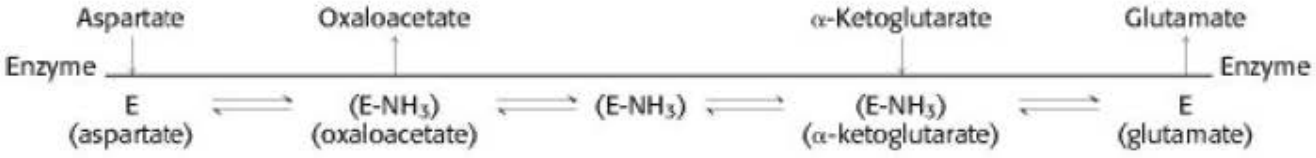
تفاعلات كرة المنضدة (تفاعلات بنك– بونك) Ping- Pong reactions

تفاعلات كرة المنضدة (تفاعلات بنك– بونك) Ping- Pong reactions او تسمى أيضاً تفاعلات الإزاحة المضاعفة، في هذه التفاعلات يتحرر ناتج واحد او أكثر قبل ارتباط جميع مواد الأساس بالإنزيم على سبيل المثال تفاعلات نقل مجموعة الأمين بين الأحماض الأمينية والأحماض الكيتونية **(الشكل 32–10)** باستخدام إنزيم أسبارتيت أمينوترانسفيريز الذي يعمل على نقل مجموعة الأمين من الأسبارتيت الى ألفا – كيتوكلوتاريت وتحول الأخير الى الكلوتاميت.



الشكل(32–10): تفاعل نقل مجموعة الأمين من الأسبارتيت الى ألفا – كيتوكلوتاريت وتحويل الأخير الى الكلوتاميت.

اذ ان تسلسل الخطوات في الآلية يمكن توضيحها بالمخطط الآتي:



الشكل(33–10): مخطط آلية تفاعل كرة المضرب.

بعد ارتباط الأسبارتيت بالإنزيم، يعمل الإنزيم على إزالة مجموعة الأمين من الأسبارتيت ليكوّن إنزيم معوض (مستبدل) وسطي Substituted enzyme intermediate. والناتج الأول أوكزالواستيت، والمادة الأساس الثانية ألفا – كيتوكلوتاريت ترتبط بالإنزيم وتستقبل مجموعة الأمين من الإنزيم المحور ومن ثم تحرر الناتج النهائي الكلوتاميت.

إن هذه التفاعلات سميّت بتفاعلات كرة المنضدة لكون مادة الأساس تظهر على شكل مرتبط وعدم مرتبط بالإنزيم (**الشكل 33–10**) والتي تشبه حركة كرة المنضدة على المسطبة.

الفصل الحادي عشر

الطـــاقة الحياتيـــة
Bioenergetics

الطـــــاقة الحياتيـــة Bioenergetics

1- تعريف الطاقة الحياتية:

تعني الطاقة الحياتية دراسة التغير في الطاقة التي تصاحب التفاعلات الكيميائية عـن طريـق عمليـات الأيض Metabolism التي بدورها تشمل مجموعة العمليات البنائية Anabolism والعمليـات التقويـضية (الهدمية) Catabolism التي يمكن من خلالهم تكوين وتحديد الطاقة واستخدامها فـي التفـاعلات الحيويـة لديمومة حياة الكائن الحي سواءً كان ذلك الإنسان أو النبات أو غيرهما.

2- وحدات الطاقة:

بما أن الجسم يمكن أن يؤدي الوظيفة باستخدام الطاقة وان الطاقة تكون على شكل حرارة ناتجـة مـن الجسم فيمكن قياس الطاقة عن طريق قياس الحرارة وبهذا تكون وحدة قياس الطاقة هـي الـسعرة Calorie وتعرف السعرة بأنها كمية الحرارة اللازمة لرفع درجة حرارة واحد ملليتر من الماء درجة مئوية واحـدة. وفي التغذية تستخدم وحدة أكبر من السعرة وهي كيلو كالوري (كيلو سعرة) Kilocalorie وتختـصر بـ Kcal وتعرف بأنها كمية الحرارة اللازمة لرفع درجة حرارة لتر واحد (كغم) من الماء درجة مئوية واحـدة وهي تساوي 1000 سعرة. وهناك وحدة الجول Joule التي تعد وحدة قياس الطاقة أيضاً وتعرف بأنها كمية الطاقة اللازمة لتحريك كغم واحد من مادة مسافة متر واحد بقوة مقدارها نيوتن واحد وهناك وحدة اكبر هـي كيلو جول التي تساوي 1000 جول وان كيلو كالوري واحد يساوي 4.184 كيلو جول.

3- أشكال الطاقة:

للطاقة أكثر من شكل إذ أن الطاقة الرئيسة في الكون هي الطاقة الشمسية Solar energy وعن طريـق النباتات الخضراء يمكن ان تتحول هذه الطاقة الى طاقة كيميائية بشكل غذاء إذ يتحول CO_2 والماء الى سكر بسيط ومنه يمكن ان يصنع الكاربوهيدرات والدهون والبروتينات وغيرها من المركبات العضوية. وفي جسم الإنسان أو الحيوان يمكن أن تخزن الطاقة على شكل كلايكوجين أو دهون في الأنسجة المختلفة وهـي تعـد طاقة كامنة (مخزونة) **تتحول الى أشكال أخرى من الطاقة وحسب متطلبات الكائن الحي فقد تتحول الى:**

أ- طاقة ميكانيكية (مثلاً في حالة تقلص العضلات).

ب- طاقة كيميائية (عند تكوين مركب جديد داخل الجسم).

جـ- طاقة كهروكيميائية Electrochemical (متمثلة بالنفاذية Osmosis أو ما يـسمى بآليـة ضـخ الصوديوم التي تحدث خلال جدار الخلية).

د- طاقة كهربائية (في حالة عمل الدماغ والجهاز العصبي عند نقل الإشارة العصبية).

هـ- طاقة حرارية (في حالة تنظيم درجة حرارة الجسم وتحديد الحرارة عند أداء العمل).

و- طاقة كهرومغناطيسية Electromagnetic (في حالة توليد الضوء من قبل عدد من الحشرات مثـل البق(البعوض) من نوعية Lightening bug .

4- إن **الطاقة المستهلكة** في الجسم تساوي الشغل المنجز زائداً الحرارة المفقودة فالشخص الذي يعمل فإن درجة حرارة جسمه تزداد لأن معظم الطاقة التي يستخدمها في العمل تظهر على شكل حرارة يستفاد منها في تنظيم درجة حرارة الجسم ويستخدم ما تبقى وهو نحو 10-25٪ من الطاقة فقط على شكل عمل أو شغل بتحريك جسمه فضلاً عن العمل أو الفعل اللاإرادي لأعضاء جسمه كالقلب والدماغ والرئتين وغيرها من أعضاء الجسم.

5- إن التفاعلات التي تتضمن التقويض (الهدم أو التكسير) هي تفاعلات محررة للطاقة Exergonic أما تفاعلات البناء، فهي تفاعلات تحتاج الى طاقة Endergonic، فعلى سبيل المثال فإن الأكسدة الكاملة لمول واحد (180 غراماً) من سكر الكلوكوز الى CO_2 وماء تحرر طاقة تعادل 686 كيلو سعرة من الحرارة وعلى العكس لبناء مول واحد من الكلوكوز مستخدماً CO_2 والماء كالذي يحصل عليها النبات في عملية التركيب الضوئي، فإن الطاقة اللازمة لغرض البناء تعادل 686 كيلو سعرة والتي يجب أن يتزود بها النبات من المحيط.

6- إن أبسط مركبات الطاقة والتي تعد الناقل الرئيس للطاقة هي جزئية ATP وهناك جزيئات(مثل GTP وUTP و CTP و dATP و dGTP و dCTP وdTT) لها أدوار خاصة ومحددة في نقل الطاقة والتي البعض منها لها مجاميع غنية بالطاقة ولها تقريباً نفس كمية الطاقة الموجودة في المجموعة الفوسفاتية الطرفية لـ ATP فضلاً عن دورها في نقل المجاميع الفوسفاتية، كما موضح في أدناه:

$$\mathbf{GDP + UTP \rightleftharpoons GTP + UDP} \qquad \mathbf{or}$$
$$\mathbf{GDP + dATP \rightleftharpoons GTP + dADP}$$

7- تعد المرافقات الإنزيمية NADH و $FADH_2$ **من** المركبات الغنية والناقلة للطاقة والتي تنتج من تفاعلات التقويض في المسارات الأيضية المختلفة، إذ يمكن أن تنتج طاقة عبر دخولها الى المايتوكوندريا لتشارك في عملية الفسفرة التأكسدية لاحتوائها على زوج من الالكترونات، فالفسفرة التأكسدية هي العملية التي تتكون فيها جزيئات ATP نتيجة انتقال الالكترونات من NADH أو $FADH_2$ الى الأوكسجين بوساطة سلسلة من ناقلات الإلكترونات (السلسلة التنفسية)، اذ لا يمكن الاستفادة من NADH و $FADH_2$ كطاقة ألا بعد دخولهما في عملية الفسفرة التأكسدية (والتي سوف يتم التطرق لها بالتفصيل في الجزء الثاني لكتاب الكيمياء الحياتية).

8- لفهم عمل الإنزيمات والعديد من العمليات الأيضية المختلفة وكيفية خزن الطاقة وتحولاتها، يجب معرفة صنفين رئيسين من الداينمكية الحرارية Thermodynamic وهي:

أ- التغير في الطاقة الحرة (ΔG) بين المواد المتفاعلية والمواد الناتجة.

ب- الطاقة اللازمة في بداية التفاعل لتحول المواد المتفاعلة الى نواتج.

التعريف الحسابي للطاقة:

يعرف النظام System في الداينمكية (الثرموداينميك Thermodynamic) بأنه المادة المحددة بمنطقة خاصة. وقد بيّن القانون الأول للداينمكية الحرارية تعريفاً للطاقة مفاده أن الطاقة الكلية للنظام وما يحيطه هي كمية ثابتة أي ما يسمى بقانون حفظ الطاقة، **ويعرف حسابياً بالمعادلة الآتية:**

$$\Delta E = E_B - E_A = Q - W$$

اذ تمثل E_A طاقة النظام في بداية العملية و E_B الطاقة عند النهاية، و Q هي الحرارة التي يمتصها النظام ولها شغل يقوم به هذا النظام. ولعل من أهم الاستنتاجات التي جاءت بها المعادلة أعلاه هي أن التغير في طاقة النظام يعتمد فقط على المرحلة الأولى والمرحلة النهائية ولا علاقة لها بالطريق الذي يسلكه وصولاً للنتيجة. أن القانون الأول لا يمكن أن يستخدم لمعرفة ما إذا كان التفاعل سيتم تلقائياً أم لا . فبعض التفاعلات تحدث بصورة تلقائية حتى وإن كانت قيمة ΔE موجبة. وفي سنة 1878 أستخرج Gibbs المعادلة الآتية والتي تمثل **القانون الثاني للثيرموداينميك :**

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

اذ ΔG = مقدار التغير في الطاقة الحرة Free energy للنظام تحت ضغط ودرجة حرارة ثابتة .

ΔH = مقدار التغير في الإنثالبي Enthalpy (الطاقة الداخلية).

T = درجة الحرارة المطلقة.

ΔS = التغير في الإنتروبي Entropy (العشوائية).

ومن الممكن تلخيص الاستنتاجات من المعادلة السابقة بالنقاط الآتية:

1- يمكن أن يتم التفاعل التلقائي فقط إذا كانت قيمة ΔG سالبة.

2- يكون النظام في حالة توازن إذ لا يوجد هناك أي تغير إذا كانت قيمة ΔG مساوية للصفر.

3- لا يمكن أن يحدث التفاعل التلقائي إذا كانت قيمة ΔG موجبة، لذلك يحتاج الى توفير الطاقة لبدء تفاعل كهذا.

إن قيمة ΔG لتفاعل ما يعتمد على الطاقة الحرة للنواتج (أي المرحلة النهائية) مطروحاً منها طاقة المواد المتفاعلة(أي المرحلة الابتدائية). وبذلك لا تعتمد ΔG على الطريق الذي تسلكه المواد المتفاعلة وصولاً للنتيجة النهائية فقيمة ΔG لأكسدة الكلوكوز الى ثاني أوكسيد الكاربون والماء، على سبيل المثال هي نفسها سواءً تم الاحتراق في أنبوبة الاختبار أو من خلال مراحل متعددة بمساعدة الإنزيمات. فضلاً عن ذلك لا يمكن معرفة معدل سرعة التفاعل (Rate of reaction) من قيمة ΔG. فإذا كانت قيمة ΔG سالبة فإنها تعني قابلية حدوث التفاعل تلقائياً ولكنها لا تعطي دليلاً على سرعة التفاعل.

التغير في الطاقة الحرة القياسية للتفاعلات

لنأخذ التفاعل الآتي الذي يكون في حالة توازن:

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

فتكون قيمة ΔG كما يأتي: $\Delta G = \Delta G^{\circ\prime} + RT \ln [C][D] / [A][B]$ ----------(1)

اذ:

$\Delta G^{\circ\prime}$ = فرق الطاقة الحرة القياسية (أي التغير في الطاقة الحرة تحت ظروف قياسية عند pH = 7 و T= 25° م وضغط واحد جو والتراكيز للمواد المتفاعلة والناتجة واحد مولار).

يرجى ملاحظة استخدام الرمز prime (′) للطاقة الحرة القياسية (ΔG°) في حالة إجراء القياسات في الظروف الفسيولوجية .

R = ثابت الغازات ويساوي 1.0987 كيلو سعره/ مول/ درجة.

T= درجة الحرارة المطلقة.

[A] ، [B] ، [C] ، [D] هي التراكيز المولارية للمواد المتفاعلة والناتجة.

عندما يكون التفاعل في حالة الاتزان فأن ΔG = صفر فتصبح المعادلة رقم (1) أعلاه كما يأتي:

$$0 = \Delta G^{\circ\prime} + RT \ln [C][D] / [A][B]$$

أي أن:

$$\Delta G^{\circ\prime} = - RT \ln [C][D] / [A][B]$$ ----------(2)

واعتماداً على التعريف الحسابي لثابت التوازن والذي ينص على ما يأتي:

$$Keq = [C][D] / [A][B]$$ ----------(3)

وبتعويض المعادلتين الأخيرتين(معادلة رقم 2 و 3) ببعضهما البعض تكون قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ كما يأتي:

$$\Delta G^{\circ\prime} = - RT \ln Keq$$ ----------(4)

$$\Delta G^{\circ\prime} = - 2.303\ RT \log\ Keq$$ ----------(5)

ملاحظة:

عند وجود الإنزيم مع التفاعل **كما في المعادلة الآتية:**

$$A + B + Enzyme \rightleftharpoons C + D + Enzyme$$

(يلاحظ أن الإنزيم دخل مع المواد المتفاعلة وخرج مع المواد الناتجة دون التغيير في تركيبه).

فثابت التوازن لهذه المعادلة أعلاه يكون:

$$Keq = [C]\,[D]\,[Enzyme] \,/\, [A]\,[B]\,[Enzyme]$$

لذلك فالإنزيم لا يؤثر على ثابت التوازن فتكون المعادلة النهائية(عند حذف الإنزيم من البسط والمقام) كالأتي:

$$Keq = [C]\,[D] \,/\, [A]\,[B]$$

يمكن تطبيق المعادلة رقم(5) عند أخذ تحول فوسفات الأسيتون ثنائي الهيدروكسيل الى كلسيرألديهايد 3- فوسفات التي تكون فيه قيمة ثابت التوازن على سبيل المثال هي 0.0475 عند pH =7 و T= 25° م فعند أيجاد قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ تكون كما يأتي:

$$\Delta G^{\circ\prime} = - 2.303\ RT \log\ Keq \text{ ----------(5)}$$

$$\Delta G^{\circ\prime} = - 2.303 \times 1.987 \times 298 \log\ 0.0475$$

$$\Delta G^{\circ\prime} = + 1800\ cal/\ mol = 1.8\ Kcal/mol$$

يلاحظ من القيمة أعلاه أن التفاعل غير تلقائي لكون الإشارة موجبة والآن يمكن حساب قيمة ΔG للتفاعل عندما يكون التركيز الابتدائي لفوسفات الأسيتون ثنائي الهيدروكسيل هو 2×10^{-4} مولار والتركيز الابتدائي للكلسيرألديهايد 3- فوسفات 3×10^{-6} مولار وكما يأتي:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ\prime} + 2.303\ RT \log [Product] \,/\, [Reactant]$$

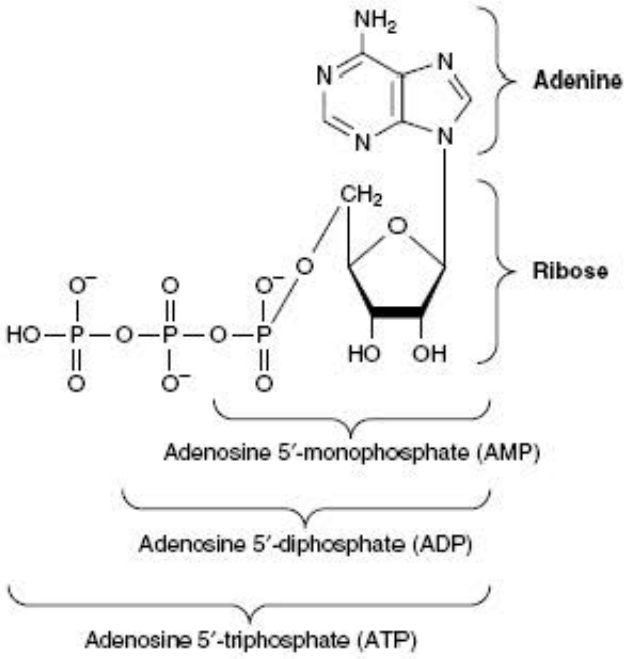
$$\Delta G = 1.8 + 2.303 \times 1.987 \times 298\ \log 3 \times 10^{-6} / 2 \times 10^{-4}$$

$$\Delta G = - 0.7\ Kcal / mol$$

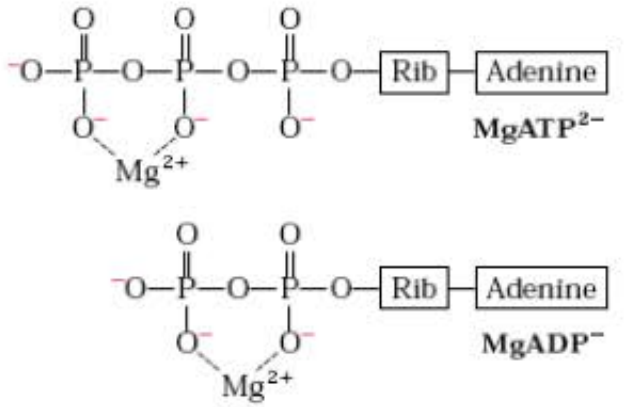
تعني العلامة السالبة لقيمة ΔG في هذا المثال أن التفاعل يتم بصورة تلقائية إذا ما وجد هذان المركبان بالتراكيز المثبتة بالمثال. ومن الجدير بالملاحظة أن قيمة ΔG سالبة على الرغم من الرقم الموجب لقيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ لذلك يجب الأخذ بنظر الاعتبار إن قيمة ΔG قد تكون مساوية لـ $\Delta G^{\circ\prime}$ او أكبر او أصغر اعتماداً على تركيز المواد المتفاعلة، وتكون قيمة ΔG المسؤولة عن تحديد تلقائية التفاعل وليس قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$.

أهمية الأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP في الأنظمة البايولوجية:

أن جزيئه ATP هي نيوكليوتيد تتألف من الأدنين والرايبوز ووحدة فوسفاتية ثلاثية (الشكل 1-11) ويتميز الشكل الفعال لجزيئة ATP بتركيبه المعقد الحاوي على المغنيسيوم الثنائي Mg^{++} أو المنغنيز الثنائي Mn^{++} ويتكون هذا المركب على هيئة Mg-ATP نظراً للألفة القوية الموجودة بين مجاميع البايروفوسفات وبين أيونات Mg الثنائية الشحنة الموجبة ولوجود تراكيز عالية من هذه الأيونات في الخلية الحية (الشكل 2-11) . وتعد ATP جزيئة غنية بالطاقة وهي الناقل الرئيس للطاقة الكيميائية داخل الخلية وتحتوي على أصرتين من أواصر الفوسفات غير المهدرجة Phosphoanhydride ، فعندما تتحلل جزيئة الأدينوسين ثلاثي الفوسفات الى الأدينوسين ثنائي الفوسفات(ADP) ومجموعة الفوسفات أو عند تحللها الى الأدينوسين أحادي الفوسفات(AMP) ومجموعة البايروفوسفات فأنها تطلق كمية كبيرة من الطاقة والتي يمكن التعبير عنها بقيمة $\Delta G = -7.3$ و - 8.6 كيلوسعرة / مول على التوالي.



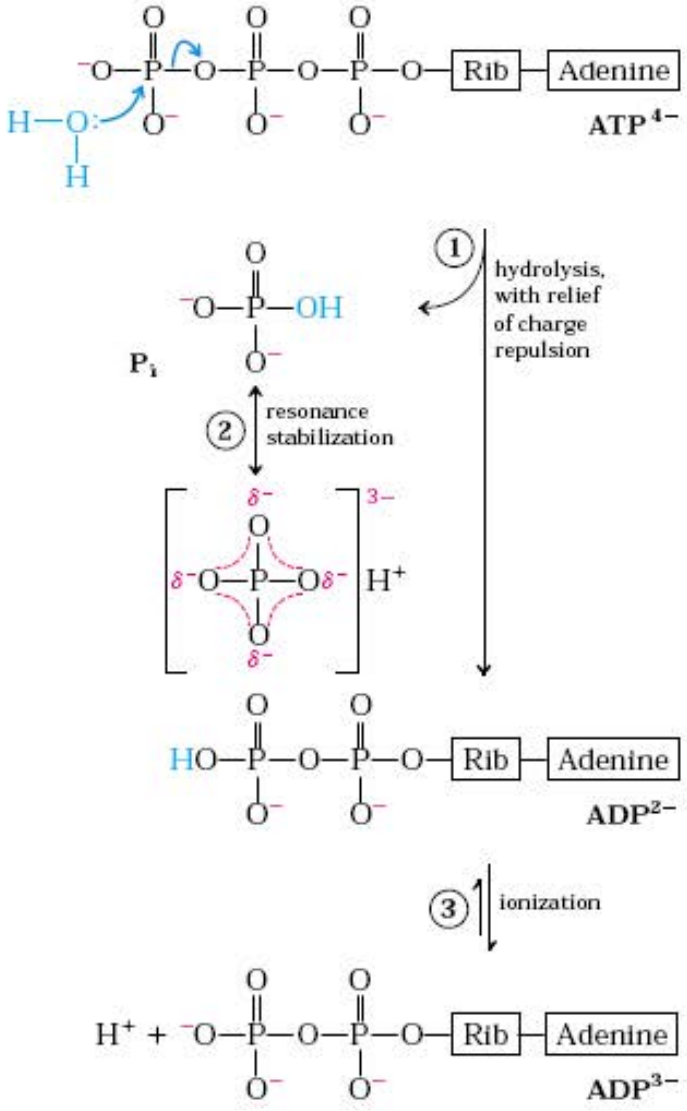
الشكل(1-11): جزيئة الأدينوسين ثلاثي الفوسفات(ATP).



الشكل(2-11): ارتباط المغنيسيوم بجزيئة ATP.

ومن صفات جزيئة ATP التي تجعله من المركبات العالية الطاقة هي:

1- عند الأس الهيدروجيني 7 تكون جزيئة ATP حاملة لأربع شحنات سالبة متقاربة **(الشكل 3-11)** فتتنافر مع بعضها بقوة. وان المواد الناتجة من ADP^{3-} و HPO_4^{2-} تحمل كذلك شحنات سالبة، ولا يكون لها ميل للوصول الى بعضها البعض بسبب التنافر بين شحناتها، وهكذا فإن ADP والفوسفات لا يرتبطان بسهولة لتكوين ATP.



$$ATP^{4-} + H_2O \longrightarrow ADP^{3-} + P_i^{2-} + H^+$$

الشكل(3-11): تحلل جزيئة ATP الى ADP وبقاء الجزيئة والنواتج بحالة مستقرة بسبب حالة الريزونانس(الرنين الهجيني) التي تحدث فيها.

2- يكون التغيير في قيمة ΔG أكثر سالبية عند تحلل جزيئة ATP الى ADP^{3-} و HPO_4^{2-} واللذين يكونان بشكل ريزونانس أكثر استقراراً منATP وان هذه النواتج تنزل الى مستوى اقل للطاقة مقارنة بالطاقة الموجودة في ATP.

3- إستقرارية جزيئة ATP في الوسط المائي اذ تعد خزين جيد للطاقة في جسم الكائن الحي الذي يحتوى على ~ 70% ماء. ويمكن أن تتحلل ATP الى مكوناتها الأصلية بوساطة أنزيم ATPase.

ومن الممكن تحويل أي من الجزيئات الثلاثة الى بعضها البعض بمساعدة الإنزيم أدناليت كاينيز Adenylate kinase استناداً الى المعادلة الآتية:

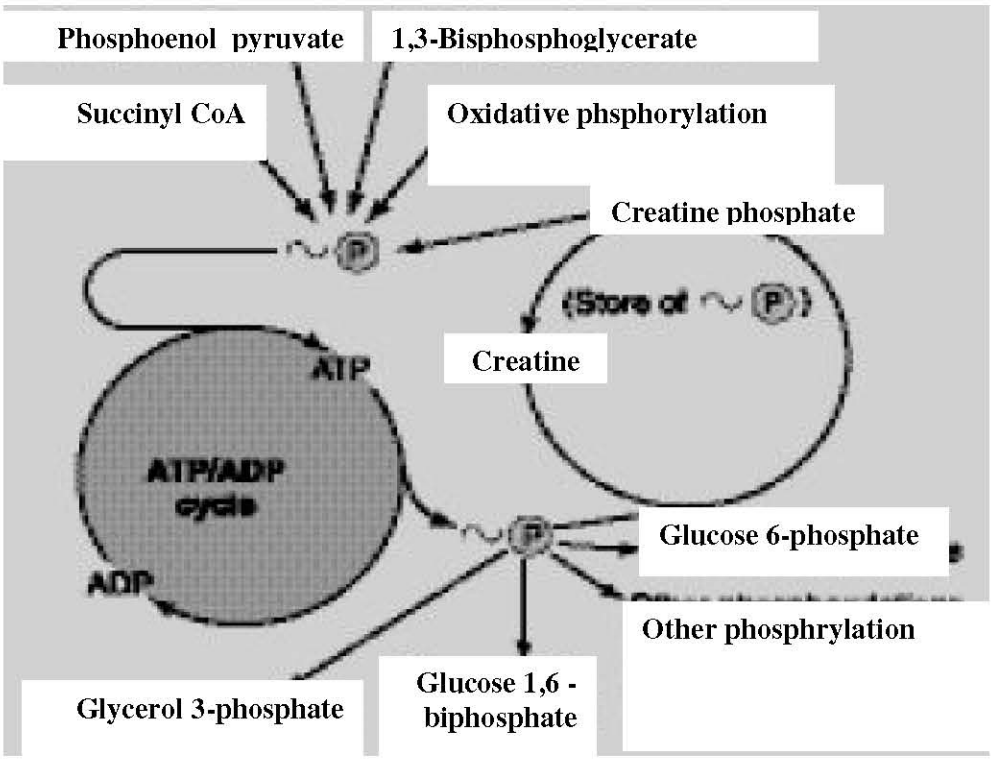
$$ATP + AMP \rightleftharpoons 2ADP$$

إن جزيئة ATP تعد وسيطاً لنقل الفوسفات الناتجة عن المركبات العالية الطاقة الواهبة الى مستقبلات واطئة الطاقة، وأنها متميزة عن غيرها من المركبات الفوسفاتية العضوية لان لها قيمة وسطية في التدرج الداينميكي الحراري برغم كونها مركباً فوسفاتياً عالي الطاقة(**الجدول 1-11**).

الجدول(1-11): الطاقة الحرة القياسية لبعض مركبات الكيمياء الحيوية الحاوية على مجموعة الفوسفات.

المركبات	$\Delta G^{\circ\prime}$ (كيلوسعرة / مول)
فوسفو اينول بايروفيت Phpsphoenolpyruvate	- 14.8
كاربوميل فوسفات Carbamoyl phosphate	- 12.3
1،3- ثنائي فوسفوكليسريت 1,3- Bisphosphoglycerate	- 11.8
كرياتين فوسفات Creatine phosphate	- 10.3
تحول ATP الى Pi + ADP	**- 7.3**
تحول ADP الى Pi + AMP	- 6.6
بايروفوسفات Pyrophosphate	- 6.6
كلوكوز 1- فوسفات Glucose 1-phosphate	- 5.0
فركتوز 6- فوسفات Fructose 6-phosphate	- 3.8
AMP	- 3.4
كلوكوز 6- فوسفات Glucose 6-phosphate	- 3.3
كلسيرول 3- فوسفات Glycerol 1-phosphate	- 2.2

وهناك دورة تسمى دورة ADP/ATP التي يتم من خلال ADP استقبال طاقة فوسفاتية عالية من المركبات الغنية بالطاقة ليكون ATP (**الشكل4-11**) وهذه المركبات الغنية بالطاقة تحتوي على أصرة فوسفات عالية الطاقة (P ~) عند تحللها تعطي طاقة ومن هذه المركبات موضحة في **الجدول(1-11)**.



الشكل(4-11): دورة ADP/ATP التي يتم من خلالها نقل مجموعة الفوسفات عالية الطاقة (P ~) من الدورة الى المركبات الحيوية المختلفة.

يجب التمييز هنا بين الآصرة الفوسفاتية العالية الطاقة كما تستخدم في الكيمياء الحياتية ونظيرتها المستخدمة في الكيمياء الفيزياوية. فالآصرة العالية الطاقة في تعريفها الدقيق هي الآصرة التي تحتاج الى كمية كبيرة من الطاقة الداينمكية الحرارية لتحطيمها. فتحطيم الأصرة P-O على سبيل المثال يحتاج الى 80 كيلو سعرة/ مول وهي مستقرة تماماً مقارنة بالآصرة O-O الموجودة في تركيب بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) والتي تحتاج الى 35 كيلو سعرة/مول. وبذلك يتضح أن الأصرة العالية الطاقة هي تلك الأصرة التي تقاوم قابلية تحطمها كلما ازدادت طاقتها. أما في الكيمياء الحياتية فأن المركب العالي الطاقة هو ليس ذلك المركب الذي يحتاج الى طاقة عالية لتفكيك أواصره وإنما هو المركب الذي يترافق مع الانخفاض الكبير في الطاقة الحرة التي تؤدي الى تفكيك ما يسمى بالآصرة العالية الطاقة أي بعبارة أخرى المركب الذي يحتوي على أصرة عالية الطاقة في حالة كسرها ستتولد طاقة. ولغرض تمييز هذا النوع من الأواصر يستعمل الرمز (~) للدلالة على الآصرة بين O ~ P التي عند تحللها تعني إطلاق كمية كبيرة من الطاقة التي يحتوي عليها ذلك المركب. لذلك يمكن اعتبار جزيئة ATP تحتوي على أصرتين من أواصر الفوسفاتية العالية الطاقة، وجزيئة ADP آصرة واحدة فقط التي يمكن من خلالها تحرير الطاقة عند تحللها بينما جزيئة AMP ذات نوعية منخفضة بالطاقة.

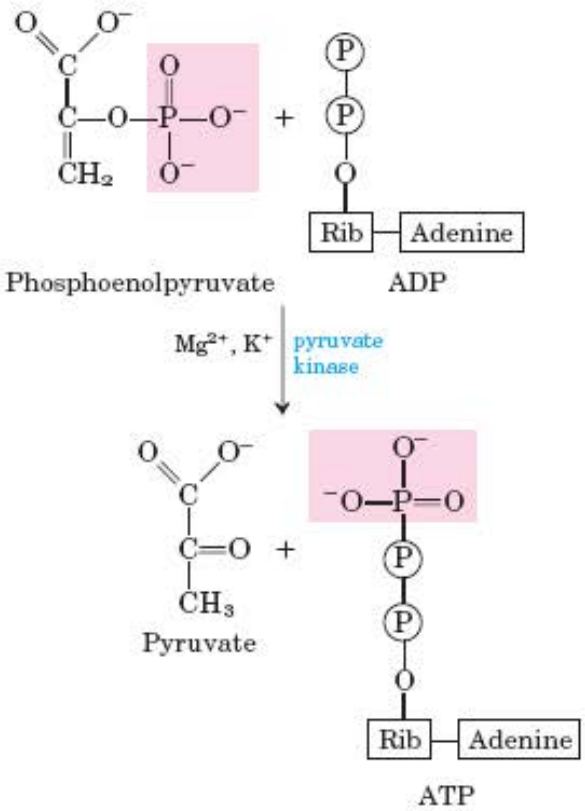
هناك ثلاثة مصادر رئيسة للآصرة الفوسفاتية العالية الطاقة P~ خلال المسارات الأيضية وهي كالآتي:

أ- عملية الفسفرة التأكسدية التي تعد المصدر الرئيس في الكائنات الحية الهوائية.

ب- مسار الكلايكولسيس الذي ينتج أصرتين من أواصر الفوسفاتية عالية الطاقة عند تحول جزيئة الكلوكوز الى اللاكتيت.

جـ- دورة كربس (دورة حامض الستريك) التي تكوّن خلالها آصرة واحدة من أواصر الفوسفاتية عالية الطاقة.

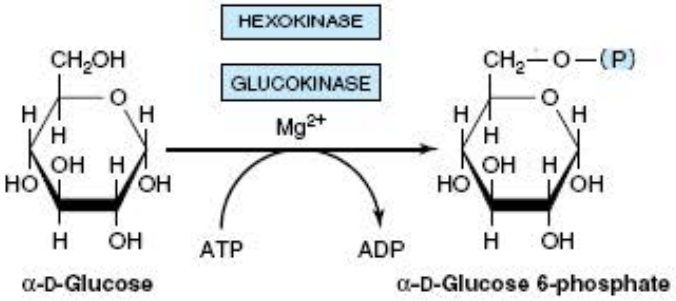
إن الطاقة الناتجة من تحلل هذه الأواصر الفوسفاتية قد تكون عالية أو واطئة اعتماداً على قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ للتفاعل الذي يحلل الآصرة. وأن أعلى قيمة لـ $\Delta G^{\circ\prime}$ هي في مركب فوسفوإينول بايروفيت (14.8- كيلوسعرة/ مول) **(الجدول 1-11)** التي تمتلك طاقة عالية ناتجة من تحلل الآصرة عالية الطاقة التي تستخدم في تكوين ATP **(الشكل 5-11)** وإن أقل قيمة لـ $\Delta G^{\circ\prime}$ يمكن ملاحظتها في مركب كلسيرول 3- فوسفات(2.2- كيلوسعرة/مول) التي تعطي طاقة واطئة نسبياً. وإن لجزيئة ATP موقع وسطي والذي يمكن أن يعمل كناقل للمجاميع الفوسفاتية من المركبات عالية الطاقة الى المركبات الواطئة الطاقة.



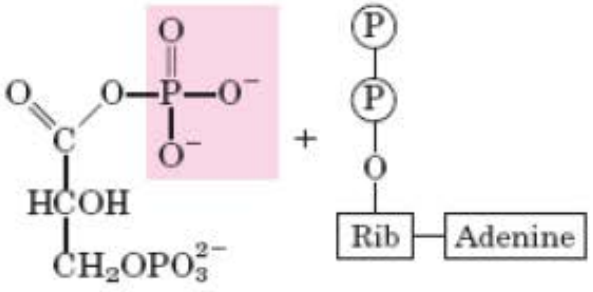
الشكل(5-11): تحول الفوسفوإينول بايروفيت الى البايروفيت وتكوين طاقة على شكل ATP.

تلعب جزيئة ATP والعديد من المركبات ذات الفوسفات العالية الطاقة أدواراً مهمة في جسم الكائن الحي منها:

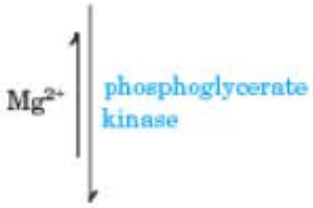
1- فسفرة المركبات الحياتية وذلك بنقل مجموعة الفوسفات إليها مباشرة، على سبيل المثال تحول الكلوكوز الى الكلوكوز 6- فوسفات بوساطة جزيئة ATP كما في المعادلة الاتية:

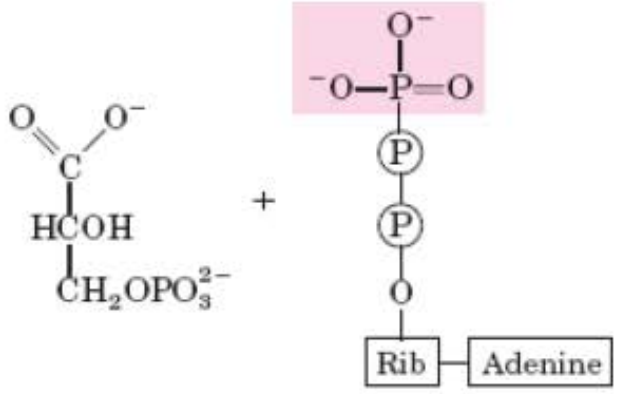


2- عند إجراء التفاعل بين ADP و 3،1- ثنائي فوسفات الكلسيرول كالأتي:



1,3-Bisphosphoglycerate ADP





3-Phosphoglycerate ATP

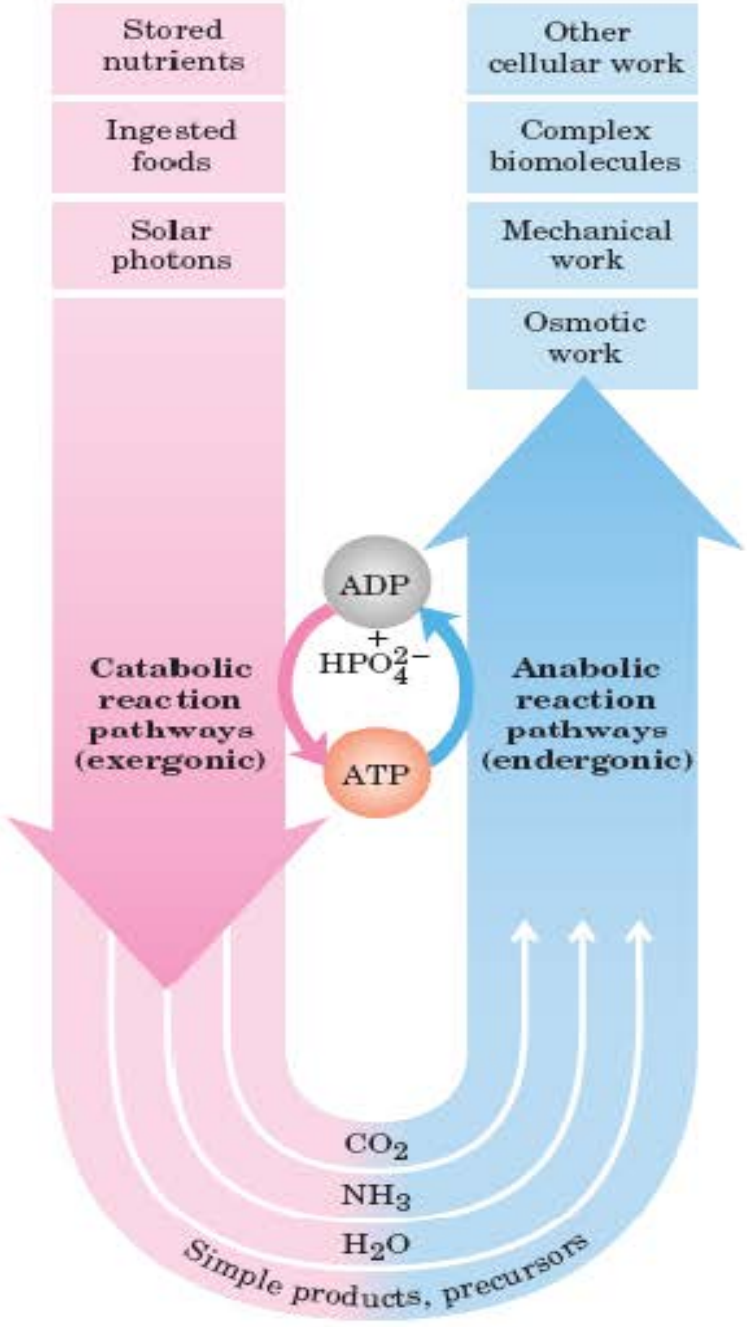
فإن التفاعل أعلاه يحرر طاقة على شكل حرارة إذا كان خارج جسم الكائن الحي ***In vitro*** ولكن إجراءه داخل الكائن الحي ***In vivo*** سوف تتولد عنه طاقة تستخدم لبناء جزيئة ATP والتي تستخدم في مـــا بعـــد لأغراض مختلفة وهي موضحة كالأتي:

أ- بناء مركبات ذات الجزيئـات الكبيـرة Macromolecular (مثـل الكلايكـوجين أو البـروتين أو الأحماض النووية).

ب- تأدية أعمال وظيفية مختلفة (كتقلص العضلات أو نقل لمركبات داخل الجسم).

جـ- تنظيم درجة حرارة الجسم (إذ عند تحللها تنتج حرارة).

3- جزيئة ATP تعد مركباً وسطياً رئيساً يمكن أن يربط بين عمليات التقويض (الهدم) و عمليات البناء (الشكل 6-11).



الشكل(6-11): الربط بين عمليات التقويض وعمليات البناء فضلا عن مشاركة ATP في أداء فعاليات الجسم المختلفة.

الفصل الثاني عشر

الهورمونات
Hormones

الهورمونات

الخواص العامة:

1- الهورمون يعرّف بأنه مرسل كيميائي (بمعنى هناك رسالة يجب تنفيذها) ينشأ من خلايا حية (الغدد الصماء وغيرها) وينتقل مسافة الى النسيج الهادف عبر المجرى الدموي (إذ أن الدم يلامس كافة أجزاء الجسم وبالتالي فالهورمونات تصل الى غايتها) إذ يتحكم بفعاليات حيوية خاصة استناداً الى نوعية الهورمون المفرز.

2- هناك هورمونات ذات تأثير سريع جداً (مثل هورمونات الكاتيكول أمين) وهورمونات تعمل ببطؤ وتلعب دوراً في عمليات طويلة الأمد مثل الهورمونات الجنسية التي تظهر صفات نمو الشعر في وجه الرجال او نمو الثديين لدى النساء.

3- إن بعض الخلايا تفرز هورمونات تعمل موضعياً أي على الخلايا المجاورة دون الدخول الى المجرى الدموي ويطلق عليها بالهورمونات الموضعية Paracine مثل الهورمونات التي تفرز في القناة الهضمية (كالسكرتين Secretin الذي يفرز بوساطة الأغشية المخاطية المبطنة للأثني عشر) وكذلك هورمونات البروستوكلاندينات Prostaglandins.

4- تتميز الهورمونات بقصر عمر النصف الفسيولوجي، ولذلك يجب الاستمرار في صنعها وإفرازها طالما احتاج الجسم الى فعاليتها لتمارس تأثيرها بسرعة ثم تنتهي فعاليتها بسرعة أيضاً. فمثلاً هورمون النورأدرينالين Noradrenalin له عمر نصف يقدر بثلاثين ثانية أما الهورمونات الستيرويدية فيبلغ عدة ساعات.

5- لكي يؤدي الهورمون فعاليته في النسيج الهادف، يتحد الهورمون مع المستقبل الموجود في النسيج الهادف إذ لكل هورمون هناك مستقبل خاص به وبأعداد محددة **والمستقبلات الهورمونية استناداً الى موقعها في الخلية فأنها تكون من نوعين:**

أ- مستقبلات تقع على السطح الخارجي لغشاء الخلية .

ب- مستقبلات تقع في داخل الخلية (السايتوبلازم، النواة، المايتوكوندريا).

6- **وظائف الهورمونات:** تعمل الهورمونات على تنبيه أو تحفيز الخلية للقيام بأحد الأفعال الحيوية الآتية:

أ- تنظيم عملية بناء او تقويض الإنزيمات.

ب- التأثير على سرعة فعالية الإنزيمات المختلفة.

جـ- تنظيم مرور المواد المختلفة من خلال تغير قابلية النفاذية للأغشية، إذ أن الهورمون قد يعمل على تنشيط احد الجينات (مثل الهورمونات الستيرويدية التي لها القدرة على الدخول الى النواة للارتباط مع الـ DNA وينشط احد الجينات لبناء إنزيمات معينة)، او قد يعمل الهورمون على تنشيط احد الإنزيمات (مثل هورمونات الأدرينالين الذي ينشط إنزيمات معينة داخل الخلية).

7- **تصنيف الهورمونات:**

يمكن تصنيف الهورمونات استناداً الى طبيعتها الكيميائية الى خمسة أصناف:

أ- **هورمونات مشتقة من الأحماض الأمينية:** مثل التايروسين الذي يشتق منه هورمونات الكاتيـاكول أمين والتربتوفان الذي يشتق منه هورمون الميلاتونين.

ب- **هورمونات مشتقة من الدهون:** مثل الهورمونات الستيرويدية (كالهورمونات الذكرية والأنثوية) التي تشتق من الستيرويدات أو التي تشتق من الحامض الدهني الأراكيدونيك لتكوين هورمونات البروستكلانديات Prostaglandins والتي تعدّ من الهورمونات الموضعية التي تصنع وتعمل في نفس الخلية أو المجاورة لها.

جـ- **هورمونات ببتيدية بسيطة:** التي تتألف من عدة وحدات للأحماض الأمينية مثل هورمون الأوكسيتوسين، الذي يتألف من 9 أحماض أمينية وهورمون الكلوكاكون الذي يتألف من 29 حامضاً أمينياً.

د- **هورمونات بروتينية**: التي تحتوي على أعداد كبيرة من الأحماض الأمينية مثل هورمون النمو الذي يتألف من 191 حامضاً أمينياً.

هـ- **هورمونات بروتينية سكرية**: وهي عبارة عن هورمونات مركبة (مقترنة) تحتوي في تركيبها البروتيني مواد كاربوهيدراتية مثل هورمونات النخامية الأمامية.

8- تخزن الهورمونات في غددها الصماء لفترات مختلفة فعلى سبيل المثال هورمونات الكاتيكول أمين تخزن لبضعة أيام والهورمونات الستيرويدية لبضع ساعات.

9- **مصير الهورمونات بعد أداء فعاليتها يكون بعدة اتجاهات:**

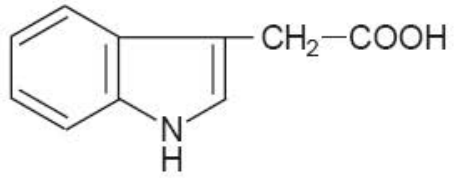
أ- قد تتحول الى مركبات غير فعالة ومن ثم تطرح خارج الجسم.

ب- قد تطرح خارج الجسم على شكلها الحر الفعال.

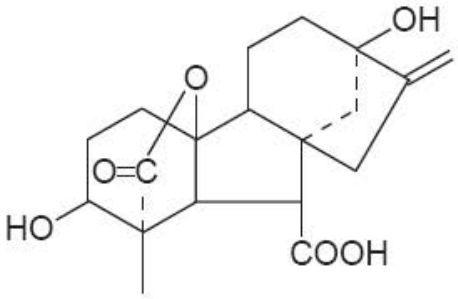
جـ- قد تتحول الى مركبات ذائبة.

د- قد تسترد قسماً منها فعاليتها مثل الهورمونات الستيرويدية.

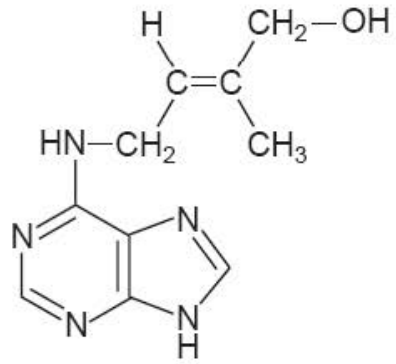
10- هناك هورمونات صناعية تنتج بالاعتماد على هورمونات طبيعية ينتجها النبات بشكل طبيعي وبتراكيز منخفضة في نموه، وتستخلص من اجل استخدامها في زيادة نمو الساق في الطول وزيادة لدونة ومرونة خلايا النبات مما يؤدي الى استطالتها فضلاً عن زيادة في تكوين العقد وزيادة نمو الجذور والتكبير في النضج ومن هذه الهورمونات النباتية هورمونات الأوكسينات والجبريلينات (**الشكل 1-12**).



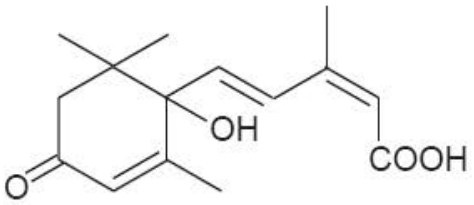
Indole 3′-acetic acid
an auxin



Gibberellin GA_1



Zeatin,
a cytokinin



Abscisic acid

الشكل (1-12): بعض أنواع الهورمونات النباتية.

11- **يجب الحذر عند التعامل مع الهورمونات وذلك لأسباب عدة منها:**

أ- قد يعود الى طبيعة الهورمونات نفسها، فالهورمونات مواد حساسة جداً وتفرز بالجسم بنسب ضئيلة جداً لذا فأي خطأ سواءً بالزيادة او النقصان في نسبها سيؤدي الى تأثير جوهري على الجسم.

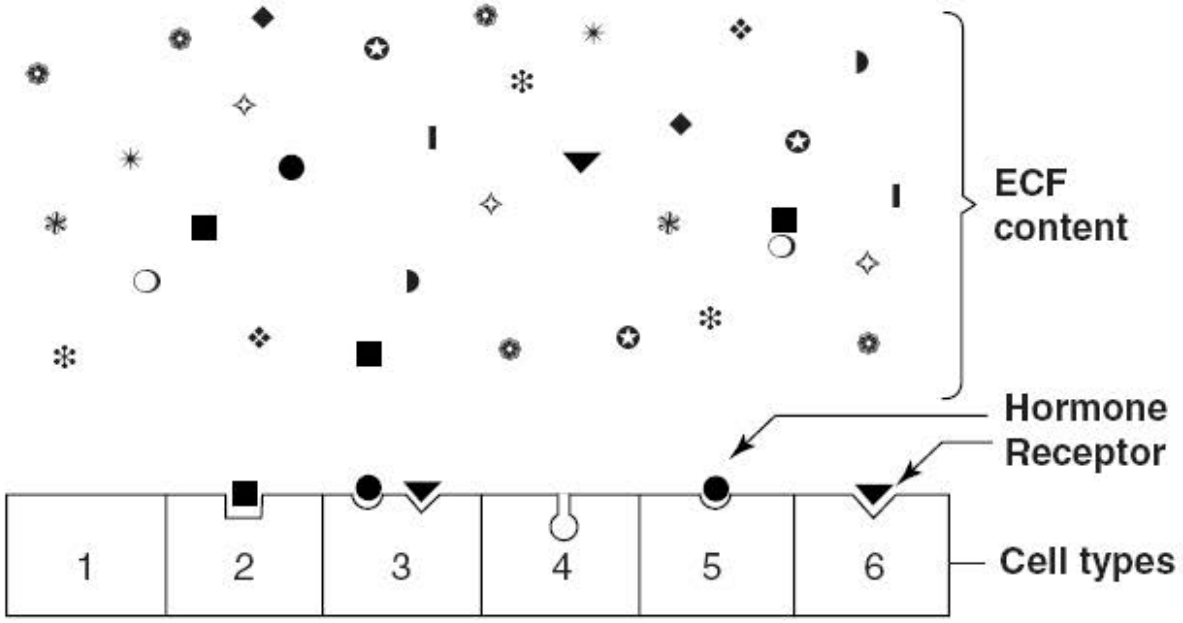
ب- هناك علاقات مختلفة بين الهورمونات وبعضها ، فوجد مثلاً إن زيادة بعض الهورمونات تؤدي الى نقص هورمونات أخرى مثل هورمون الأنسولين اذ ان هناك هورمون مضاد له الذي يعمل على تقليل سكر الدم وهو هورمون الكلوكاكون المسؤول عن زيادة سكر الدم ولذلك فأن الجسم بطبيعته يقوم بعملية موازنة بين احتياجاته وبين نسب هذه الهورمونات في الدم، فإذا تم إعطاء الهورمونات بطريقة صناعية عشوائية غير مدروسة سيؤدي ذلك الى تشويش هذه النسب الطبيعية في الجسم.

ميكانيكية (آلية) عمل الهورمونات

أن لكل هورمون له مستقبل خاص به يرتبط معه سواءً كان هذا المستقبل على جدار الخلية أو داخلها وبعد ارتباط الهورمون بالمستقبل تبدأ تأثيراته الحيوية(**الشكل 2-12**)، وللمستقبلات أهمية كبيرة في عمل الهورمونات **إذ تعتمد فعالية الهورمونات على:**

1- عدد المستقبلات الخاصة بالهورمون.

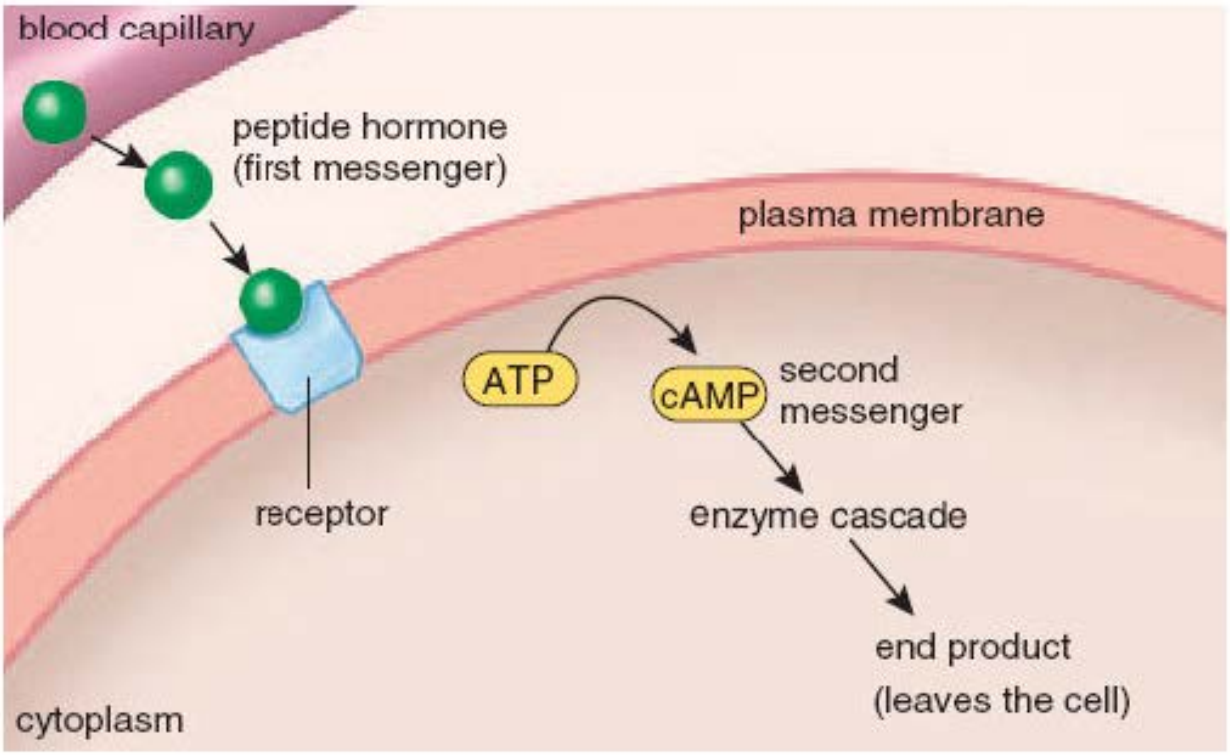
2- ألفة المستقبل مع الهورمون ونشاطه.



الشكل (2-12): يوضح ان هناك مختلف الجزيئات في السائل الخلوي الخارجي ولكن قليل منها يميز بوساطة المستقبلات الهورمونية Hormone receptor، اذ ان المستقبل الذي هو على جدار الخلية مثلاً يجب ان يختار الجزيئات من بين جميع تلك الجزيئات التي تتواجد بتراكيز عالية ويختار من بين هذه المركبات بخصوصية وانتقائية عالية.

إن قلة عدد المستقبلات او قلة ألفتها للهورمون يمكن أن يؤثر في فعالية الهورمون وبالتالي ظهور العديد من المشاكل الصحية، وإن جميع المستقبلات لها على الأقل منطقتان وظيفيتان هما منطقة لتمييز الهورمون والارتباط به ومنطقة لإيصال (نقل) إشارة الهورمون، ولتطرق على ميكانيكية عمل الهورمونات **يمكن تقسيم الميكانيكية الى قسمين استناداً الى موقع المستقبل في الخلية:**

أ- **الهورمون الذي يرتبط بالمستقبل الكائن على السطح الخارجي لجدار الخلية:** اذ بعد ارتباط الهورمون بالمستقبل على السطح الخارجي يكوّن معقد الهورمون- المستقبل الذي يعمل على تنشيط إنزيم أدنالايت سايكليز Adenylate cyclase المرتبط بجدار الخلية الداخلي فيحفز تحويلATP الى AMP الحلقي Cyclic AMP(cAMP) (**الشكل 3-12**) الذي يعمل مرسلاً ثانياً Second messenger لعدد كبير من الهورمونات الببتيدية والبروتينية وهورمونات الكاتيكول أمين. فضلاً عن تنشيط إنزيم أدنالايت سايكليز فهناك بعض الهورمونات تنشط إنزيمات أخرى كإنزيم فوسفو لايبيز وإنزيم تايروسين كاينيز اللذين يعملان على تكوين ثنائي الكلسيرول وإينوستول1،4،5- ثلاثي الفوسفات على التوالي.



الشكل (3-12): يوضح الهورمون الببتيدي الذي يرتبط بالمستقبل الكائن على السطح الخارجي لجدار الخلية وتكوينه المرسل الثانوي cAMP لبدء تفاعلات مختلفة داخل الخلية.

فضلاً عن ذلك فهناك مركبات كيميائية أخرى تستخدم أيضاً بوصفها مرسلات ثانوية للهورمونات ممكن أن تتكون أيضاً مثل GMP الحلقي(cGMP) والكالسيوم واللذان يعتبران أيضاً من المركبات المهمة لتكبير إشارة الهورمون وتحويلها الى أعمال داخل الخلية.

فمثلاً AMP الحلقي يعمل على:

1- تنشيط نقل المواد عبر الأغشية الخلوية.

2- بناء البروتين داخل الشبكة الاندوبلازمية.

3- تكوين الـ DNA و RNA.

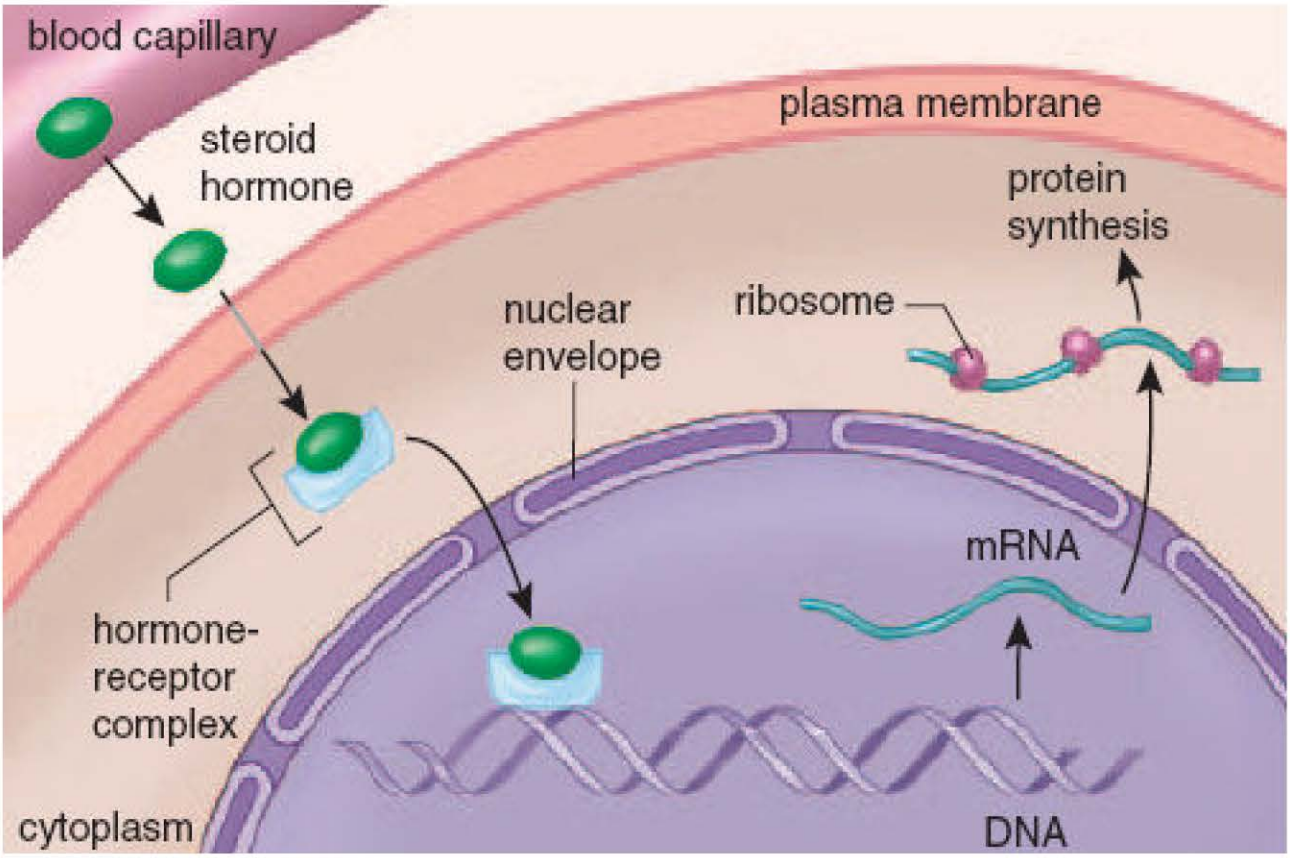
4- تحلل الدهون.

5- تحلل الكلايكوجين.

6- التأثير في سلوك الخلايا مثل انقسام الخلايا وتميزها عن بعض والتصاقها ببعض وكذلك في حركة الخلايا.

ب- الهورمون الذي يرتبط بالمستقبل داخل الخلية: ان المستقبلات داخل الخلية تكون ذات ألفة عالية تجاه الهورمونات التي تعمل داخل الخلية (السايتوبلازم، المايتوكوندريا، النواة) أذ ان الهورمونات الدرقية والهورمونات الستيرويدية لها القدرة على أن تنفذ من خلال غشاء الخلية لترتبط مع مستقبلاتها داخل الخلية ولتكوّن المستقبل- الهورمون المعقد الذي يتحد بمنطقة معينة من الـ DNA ويؤدي الى تنشيط او

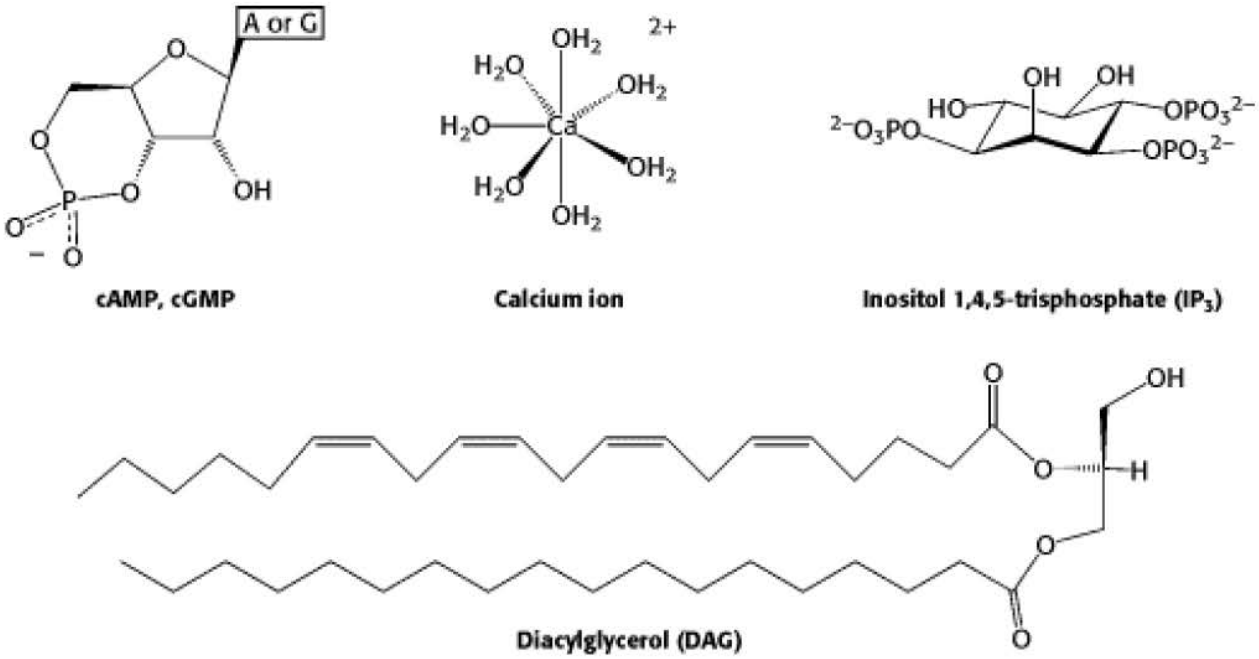
تثبيط جين معين في الـ DNA منتجاً RNA المرسل (mRNA) الذي يوجه تكوين إنزيم معين فيستجيب الى الهورمون (**الشكل 4-12**).



الشكل (4-12): يوضح عملية ارتباط الهورمون الستيرويدي Steroid hormone بالمستقبل داخل الخلية الذي يتحد بمنطقة معينة من الـ DNA ويؤدي الى تنشيط او تثبيط جين معين في الـ DNA لبناء بروتين داخل الخلية.

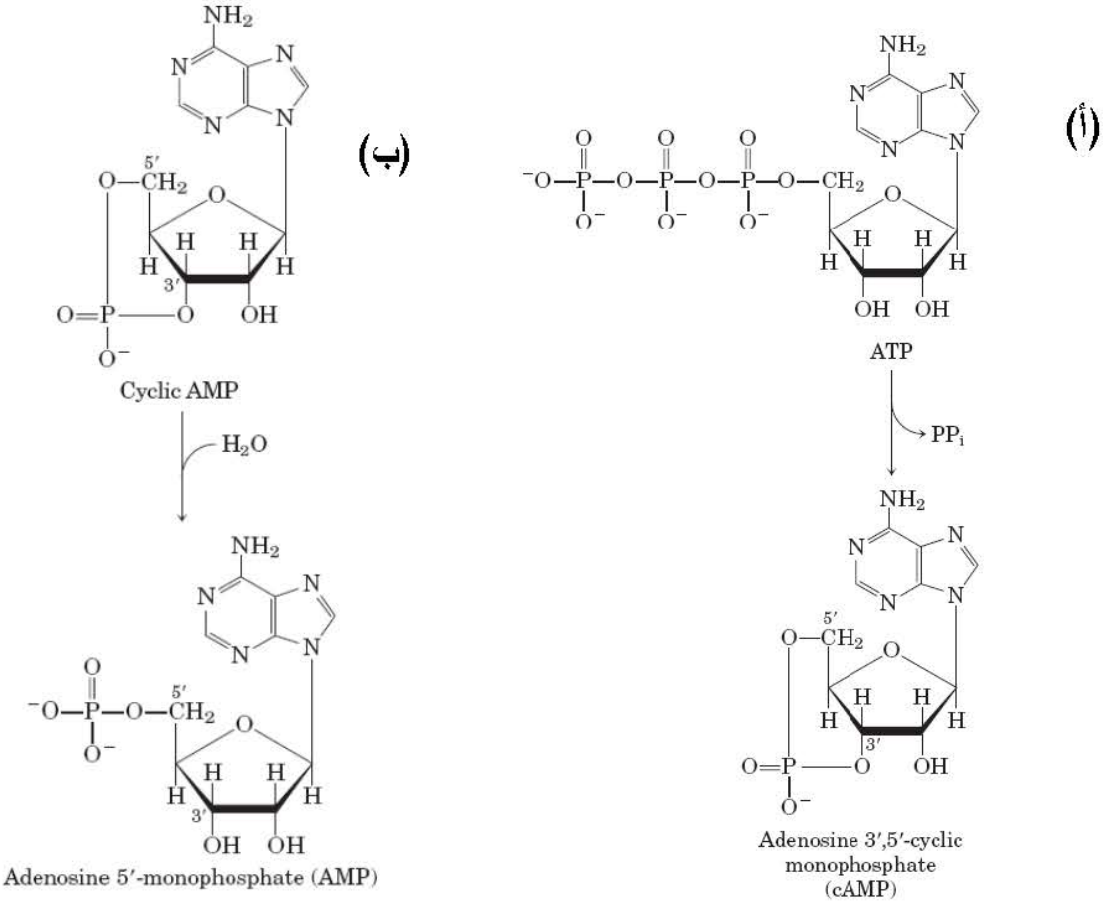
المرسلات الثانوية Second messengers

المرسلات الثانوية عبارة عن إشارات كيميائية تجري داخل الخلية، وتراكيزها تعتمد على الهورمونات والإشارات العصبية، ولها نصف عمر قصير اذ تعمل على تنشيط او تثبيط العديد من الإنزيمات لأداء فعالية معينة داخل الجسم، ومن أهم هذه المرسلات الثانوية هي AMP الحلقي وGMP الحلقي وأيونات الكالسيوم Ca^{++} وإينوسيتول ثلاثي الفوسفات (IP_3) Inositol triphosphate وثنائي أسيل الكلسيرول Diacylglycerol (DAG) وجذر نيتروجين أحادي الأوكسيد(أوكسيد النيتريك) ($NO^{\bullet}$). **وفيما يأتي وصف لأنواع المرسلات الثانوية (الشكل 5-12):**



الشكل (5-12): يوضح تراكيب بعض المرسلات الثانوية.

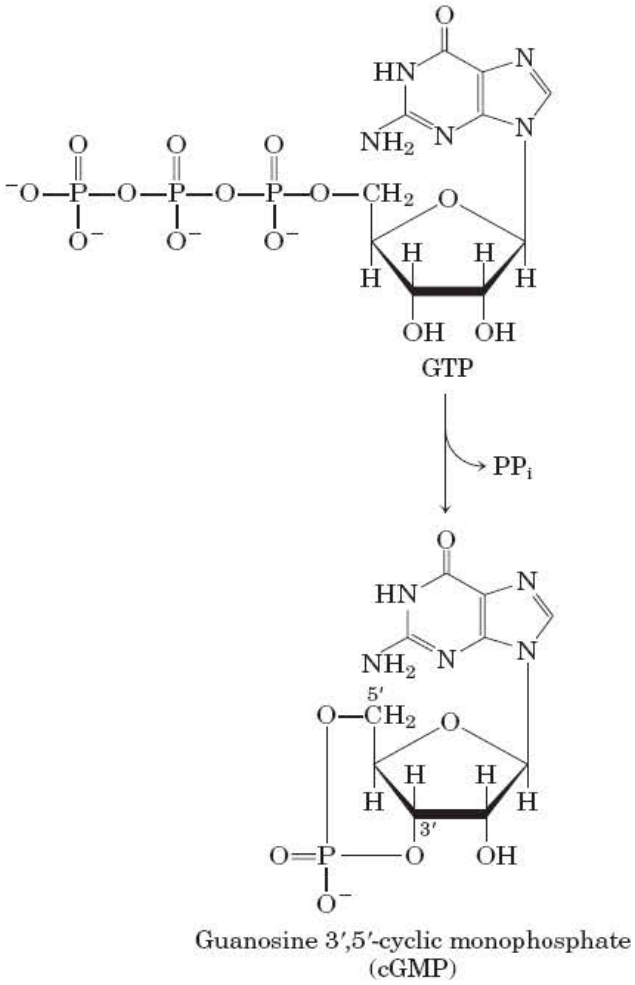
1- **AMP الحلقي:** يبنى هذا المركب من جزيئة ATP بفعل إنزيم أدنالیت سایکلیز في داخل الخلية بعد تلقي إشارة من الهورمون القادم بوساطة تنبيه عصبي وان عمليه تحليل AMP الحلقي الى AMP يتم باستخدام إنزيم فوسفودايستريز Phosphodiesterase (**الشكل 6-12**).



الشكل (6-12): يوضح تكوين cAMP (أ) وتحلله الى AMP(ب).

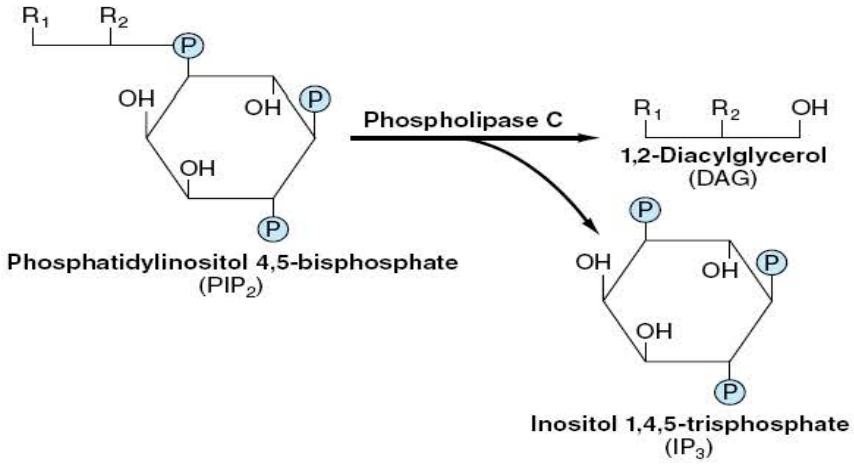
إن الإنزيم السابق الذكر يمكن ان تتثبط فعاليته بوساطة الكافيين الموجود في القهـــوة أو الثيـــوفيلين الموجود في الشاي. اذ إن عملية تثبيط إنزيم فوسفودايستريز سوف تبقى مادة AMP الحلقية لفترة طويلـــة نوعاً ما مما يجعل الفعاليات المختلفة في الجسم في حالة مستمرة الى أن يزول تأثير المثبط من الجسم.

فضلاً عن AMP الحلقي فأن GMP الحلقي يعمل بصورة مشابهة لعمل AMP الحلقي ولكن تركيزه يكون اقل من تركيز cAMP في الخلية نفسها للأنسجة الحيوانية ويتكون cGMP بوساطة إنزيم كوانيليت سايكليز Guanylate cyclase بوجود مادة الأساس GTP **(الـــشكل 7-12)** كمـــا انـــه يتحلـــل بوســـاطة إنـــزيم فوسفودايستريز.



الشكل (7-12): تكوين GMP الحلقي.

2- **إنوســـيتول(5،4،1) ثلاثـــي الفوســـفات وثنـــائي أســـيل الكلـــسيرول:** إن إنـــزيم فوســـفولايبيز C (Phospholipase C) له القابلية ان يكوّن اثنين من المرسلات من الدهون المفسفرة الموجودة في جدار الخليـــــة وهـــــي مـــــن نـــــوع فوســـــفوتايديل إنوســـــيتول ثنـــــائي الفوســـــفات Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP_2) **كما في المعادلة الآتية:**



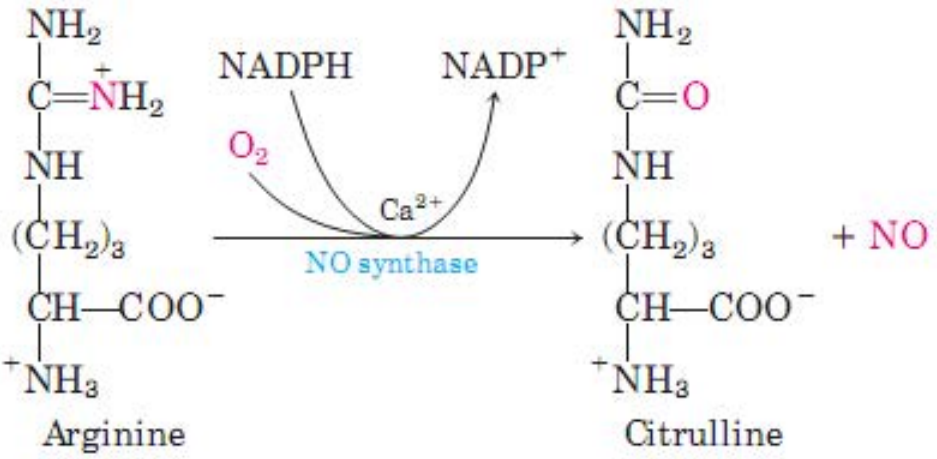
ان IP_3 ينتقل من الشبكة الإندوبلازمية ليعمل على فتح قنوات مرور ايونات الكالسيوم Ca^{++} الى السايتوبلازم. أما DAG فيبقى في جدار الخلية ويساعد على تحفيز إنزيم بروتين كاينيز C (Protein kinase C) والذي بدوره يعمل على فسفرة البروتينات بوجود ايونات الكالسيوم Ca^{++} فضلاً عن حث دخول الصوديوم أيضاً وزيادة خروج أيونات الهيدروجين من الخلية وهذا بدوره أيضاً يؤثر على كثير من الإنزيمات.

3- **أيونات الكالسيوم Ca^{++}:** إن أيونات الكالسيوم تعد إشارات في السايتوبلازم عند زيادتها أكثر من المعدل الطبيعي (المعدل الطبيعي لايونات الكالسيوم يتراوح بين 10-100 نانومول) والذي يتم المحافظة عليه من خلال مضخة $ATP\text{-}Ca^{++}$ وتبادلات Na^{+}/Ca^{++} فضلاً الى عدة بروتينات المرتبطة بالكالسيوم في داخل الخلية، اذ تتفاعل بوصفها منظمات لأيونات الكالسيوم. اذ أن الإشارات الخاصة القادمة (على سبيل المثال من cAMP او IP_3) يمكن ان ترفع بشكل مفاجئ مستوى أيونات الكالسيوم الى مستويات أعلى بين **100 الى 500** نانومول بوساطة تأثيرها على فتح قنوات الكالسيوم في الأغشية البلازمية او في الشبكة الإندوبلازمية. اذ ان **أيونات الكالسيوم تعمل على تنشيط عدة إنزيمات منها:**

أ- إنزيم الفوسفولايبيز A_2 (Phospholipase A_2) الذي يقوم بتحرير حامض الأراكيدونيك من الدهون الفوسفورية اذ يتكون منه الكثير من مركبات البروستاكلاندين.

ب- إنزيمات بروتين كاينيز Protein kinase عن طريق الكالموديولين Calmodulin البروتين المرتبط بالكالسيوم.

4- **جذر نيتروجين أحادي الأوكسيد (أوكسيد النتريك) Nitric oxide (NO)** : الذي ينتج من عملية تحول الأرجنين Arginine الى السيترولين Citrulline بفعل إنزيم أوكسيد النيتريك سنثيز Nitric oxide synthase خلال عملية أيض الأرجنين **كما في المعادلة الآتية:**



إن أوكسيد النيتريك او يسمى نيتروجين أحادي الأوكسيد Nitrogen monoxide من المركبات الحاوية على إلكترون منفرد (بمعنى انه جذر حر) والذي يمكن ان يعّد من المركبات المهمة داخل الجسم ولكن بنفس الوقت يمكن عدّه مادة سامة، اذ ان احتواءه على إلكترون منفرد يمكنه التفاعل مع مركبات أخرى داخل الجسم (مثل الحديديك وغيرها) ولكونه يعتبر غاز فيمكن الانتشار خلال السايتوسول والأغشية الدهنية الى الخلايا الهادفة، وبتركيزه القليل يمتلك وظائف فسيولوجية كفعله بعملية نقل الإشارات العصبية Neurotransmitter والهورمونية من خلال مساعدته في عملية انبساط الأوعية الدموية Vasodilatation أما بتراكيزه العالية فأنه يرتبط مع الأوكسجين او مع سوبر أوكسيد السالب $O_2^{\cdot-}$ ليكون مركبات فعالة و سامة تسمى أصناف النيتروجين الفعّالة Reactive nitrogen species (RNS) ولكونها تحتوي على النيتروجين والأوكسجين يمكن تسميتها أيضاً بأصناف النيتروجين الأوكسجين الفعالة RNOS والتي لها تأثيرات سلبية على الجسم من خلال مهاجمتها العديد من المركبات الكيمياء الحياتية داخل الجسم (مثل الدهون وخاصة غير المشبعة والبروتينات) مسببةً تغير في وظائفها الفسيولوجية بعد عملية تغيير في تركيبها.

تنظيم إفراز الهورمونات

ان إفراز الهورمونات من بعض الغدد يؤثر على إفراز هورمونات في الغدد الأخرى، اذ أن كمية الهورمون بالدم تنتظم بالتغذية المرتدة Feed – back inhibition التي تربط غدة تحت المهاد Hypothalamus بالغدة النخامية الأمامية Anterior pituitary مع الغدة الهادفة لإنتاج الهورمون المطلوب لأداء وظيفة معينة **(الشكل 8-12)**. إن التثبيط بالتغذية المرتدة تعني أن الهورمون عندما يتم وظيفته فإن إفرازه يقل او يتعدم بوساطة نواتج التفاعل الذي قام به. مثال ذلك هورمون جذب الدرقية الذي يؤدي الى رفع مستوى الكالسيوم في الدم، وهذا بالتالي يؤدي الى إيقاف نشاط الغدة جنب الدرقية او أن الهورمون نفسه له تأثير على ميكانيكية إفرازه. بمعنى أن تركيز الهورمون في النسيج المعين يحدد اذا كان بالإمكان للهورمون ان يفرز أو يثبط إفرازه. فمثلاً غدة تحت المهاد تفرز هورمون المتحرر Releasing hormone الذي ينشط تكوين هورمون ثاني وهو الهورمون المداري Tropic hormone من

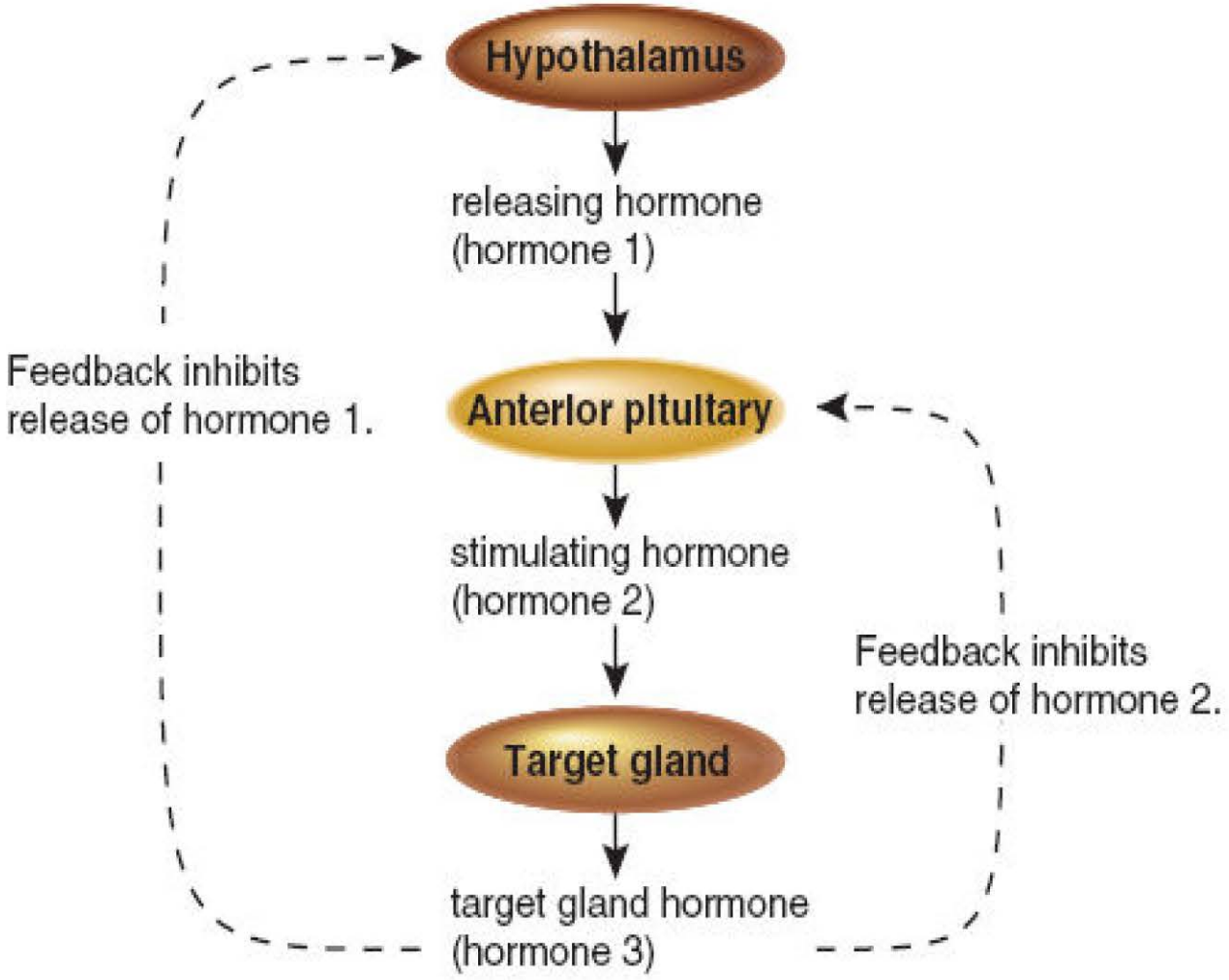
الغدة النخامية الأمامية وهذا الهورمون يعمل على تنشيط هورمون ثالث من الغدة الهادفة وبالتالي **فأن التغذية المرتدة تأخذ الاتجاهات الآتية:**

1- عند زيادة كمية الهورمون من الغدة الهادفة فأنه يعمل على تثبيط تكوين وفعل هورمون المتحرر(الهورمون الأول Hormone 1) وتسمى هذه الحالة للتغذية المرتدة بالمسار الطويل Long loop. اما عند تثبيطه بفعل وتكوين الهورمون الثاني Hormone 2 (المداري) فتسمى هذه الحالة للتغذية المرتدة بالمسار القصير Short loop .

2- عند التثبيط المباشر لهورمون المتحرر من قبل الهورمون المداري فيتخذ المسار القصير Short loop.

3- عندما تقل كمية الهورمون في الغدة الهادفة تزداد عملية تكوين وإفراز الهورمون المتحرر(الأول) الذي ينشط تكوين وإفراز الهورمون المداري (الثاني) وهذا بدوره ينشط تكوين وإفراز هورمون الغدة الهادفة(الثالث Hormone 3).

ينطبق هذا النوع من التنظيم على العديد من الهورمونات مثل هورمونات القشرة الأدرينالية Adrenal corter وهورمونات الغدة الدرقية Thyroid والهورمونات الذكرية والأنثوية.



الشكل (8-12): تنظيم إفراز الهورمونات.

جهاز الغدد الصماء Endocrine glands system

يوجد في جسم الإنسان ثلاثة أنواع من الغدد هي:

1-الغدد ذات الإفراز الخارجي Exocrine glands : تحتوي هذه الغدد على قنوات خاصة بها تصب بواسطتها الإفرازات إما داخل الجسم كما هو الحال في الغدد اللعابية والغدة او الحوصلة الصفراوية، أو تصب إفرازاتها خارج الجسم كما في الغدد الدمعية والغدد العرقية التي تصب إفرازاتها على سطح الجلد الخارجي، ويكون مكان الاستفادة من هذه الإفرازات محدداً ومحصوراً في منطقة معينة.

2- الغدد الصماء Ductless glands او الغدد ذات الإفراز الداخلي Endocrine glands : تمتاز هذه الغدد**(الشكل 9-12)** بأن ليس لها قنوات خاصة بها، بل تصب إفرازاتها مباشرة في الدم او الدورة الدموية، ولهذا يكون تأثيرها غير محدد بمنطقة معينة بل شاملاً لمعظم مناطق الجسم.

3- الغدد المشتركة او المختلطة Mixed glands : تجمع هذه الغدد بين النوعين السابقين، وعليه فإن لها قنوات خاصة بها وبنفس الوقت لها القدرة على ان تصب إفرازاتها في الدم مباشرة كما في غدة البنكرياس والغدد الجنسية.

أهمية الغدد الصماء وإفرازاتها

للغدد الصماء وإفرازاتها الهورمونية اهمية كبيرة تتمثل في أداء الوظائف الآتية:

أ- توازن واتزان الوضع الداخلي للجسم وتنظيمه (الاتزان الداخلي).

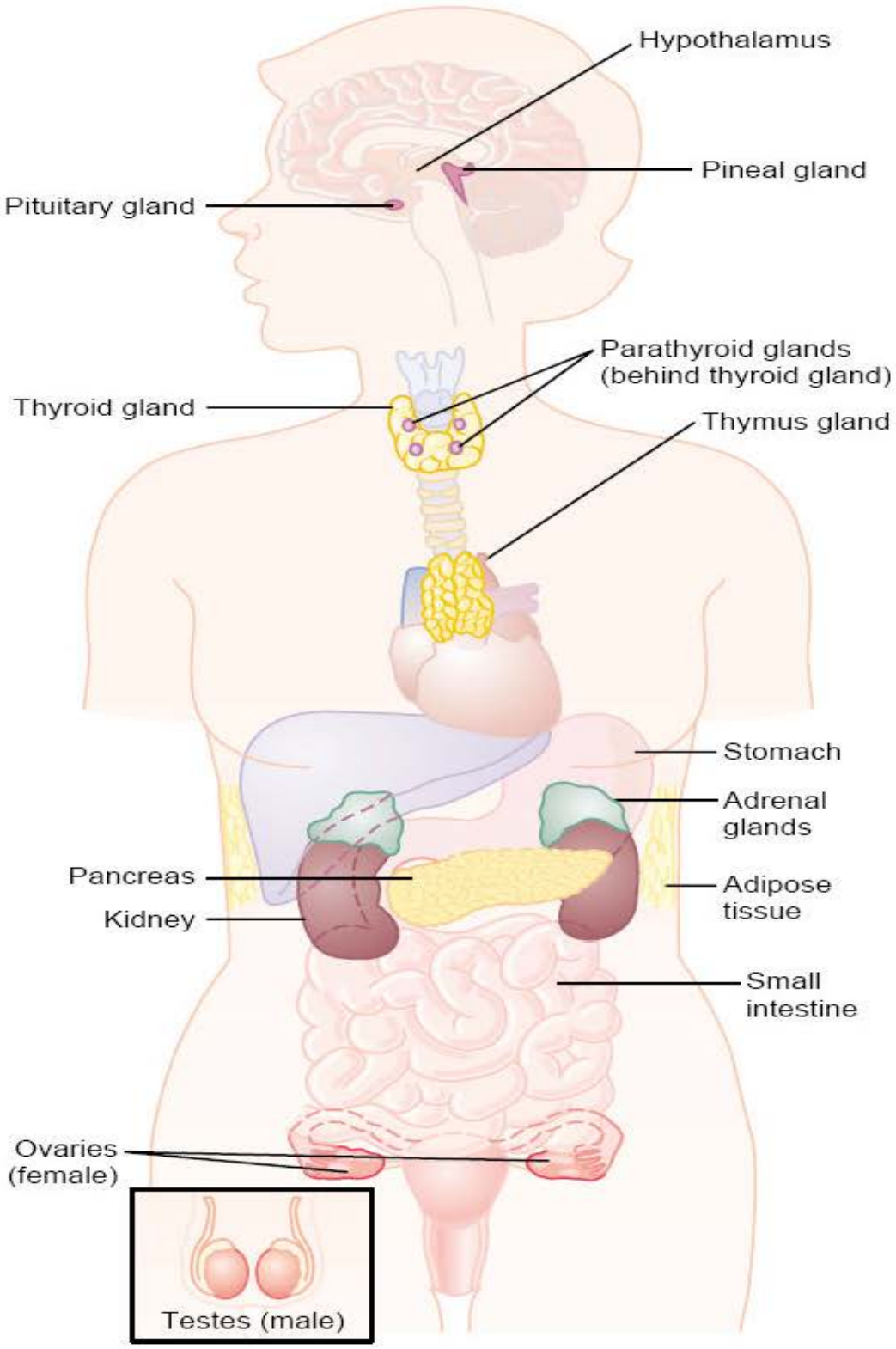
ب- نمو الجسم.

جـ- النضوج الجنسي.

د- التمثيل الغذائي.

هـ- سلوك الإنسان ونموه العاطفي والتفكيري.

في الغدد الصماء، لا تعمل الغدة مستقلة عن الأخرى بل تعمل معاً كبقية أجهزة الجسم، ومن هنا يطلق عليها جهاز الغدد الصماء. فمثلاً الغدة النخامية تفرز عدداً كبيراً من الهورمونات تعمل على تنبيه وتنشيط إفراز غدد أخرى والتي بدورها تنظم بإفرازاتها الهورمونية عمل الغدة النخامية وهكذا.



الشكل (9–12): الغدد الصماء في الجسم.

وفي ما يأتي وصف للغدد الصماء في جسم الإنسان والهورمونات التي تفرزها:

الغدة النخامية Pituitary gland

الغدة النخامية غدة صغيرة الحجم توجد أسفل الدماغ **(الشكل 10–12)** ، وتعد أهم غدة في الجسم لأنها تسيطر على معظم الغدد الصماء الأخرى وتنظيم إفرازاتها ولذلك يطلق عليها أحياناً بأنها الغدة المسيطرة او سيدة الغدد الصماء **وتتألف من ثلاثة فصوص هي:**

أ- **الفص النخامي الامامي Anterior pituitary lobe** : ويشكل الجزء الأكبر والمهم من الغدة النخامية ويفرز هورمونات عديدة وهي:

1- الهورمون المنشط للغدة الدرقية Thyroid stimulating hormone (TSH)

2- الهورمون المنشط لقشرة الغدة الدرقية Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

3- الهورمونات المؤثرة على الغدد التناسلية Gonodotrophic hormones

i- الهورمون المنشط للحويصلات Follicle-Stimulating hormone (FSH)

ii -الهورمون المنشط للجسم الأصفر (هورمون التثبيت) Luteinizing hormone (LH)

4- هورمون البرولاكتين (هورمون إفراز الحليب) Prolactin or lactogenic hormone

5- هورمون النمو (سوماتوتروبين) Growth hormone or Somatotropin

ب- الفص الخلفي للنخامية Posterior pituitary lobe

وتفرز هورموني:

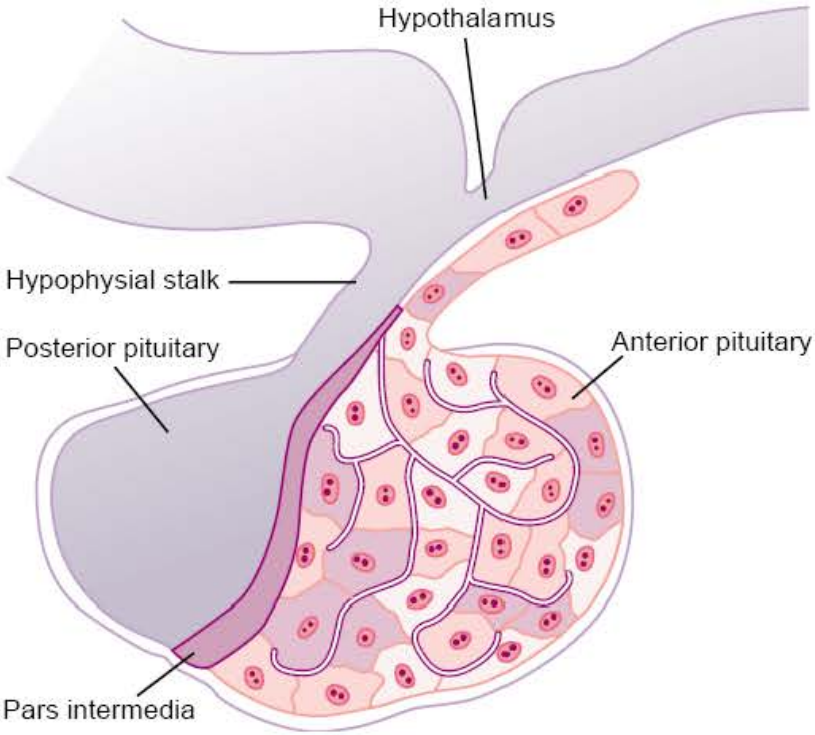
1- الفاسوبرسين Vasopressin

2- الأوكسي توسين Oxytocin

جـ- الفص النخامي الوسطي Intermediate pituitary lobe

يفرز هورموناً واحداً فقط وهو ألفا- بيتا الهورمون المحفز للخلايا الصبغية

α,β- Melanocyte stimulating hormone (MSH).



الشكل (10-12): الغدة النخامية Pituitary gland.

الغدة الدرقية Thyroid gland

تتألف الغدة الدرقية من فصين يقع كل منها على إحدى جهتي القصبة الهوائية ويرتبطان ببعضهما بوساطة رباط خاص لتأخذ الغدة بصورة عامة شكلاً يشبه الحرف H الى حد ما، **وتفرز هورمونات:**

1- الثايروكسين (رباعي أيودوثايرونين) (T_4) Thyroxine (Tetraiodothyronine)

2- ثلاثي أيودو ثايرونين (T_3) Triiodothyronine

3- الكالسيتونين Calcitonin

الغدة جنب الدرقية Parathyroid gland

وهي أربع غدد صغيرة الحجم **(الشكل 11-12)** تقع داخل او على جانبي الغدة الدرقية وتفرز:

1- هورمون جنب الدرقية Parathyroid gland.

2- الكالسيتونين Calcitonin (تم التطرق أليه في فقرة الهورمونات الدرقية).



الشكل (11-12) : الغدة جنب الدرقية.

غدة البنكرياس Pancreatic gland

وتفرز هورمونين وهما:

1- هورمون الكلوكاكون Glucagon hormone

2- هورمون الأنسولين Insulin hormone

الغدة الأدرينالية (الغدد الكظرية) Adrenal glands

وهما غدتان متناظرتان تقع كل غدة فوق كلية واحدة وتنقسم كل غدة الى نسيجين وهما:

أ- **القشرة الأدرينالية (النسيج الخارجي للغدة) Adrenal Cortex** وتفرز هورمونات:

1- الكلوكورتيكويدات Glucocorticoids ومن الأمثلة عليها: الكلورتيكوستيرون و 11- ديهايدروكورتيكوستيرون.

2- الكورتيكويدات المعدنية Mineral Corticoids ومن الأمثلة عليها: الدوستيرون Aldosterone و 11- ديوكسي كورتيكوستيرون.

3- الهورمونات الجنسية Sex hormones وتشمل هورمونات: الإستيروجينات والإندروجينات والبروجستيرونات.

ب- لب الأدرينالين (النسيج الداخلي للغدة الأدرينالية) Adrenal medulla وتفرز هورمونات وهي:

1- الإبنفرين (الأدرينالين Epinephrine (Adrenaline

2- نورإبنفرين(نورأدرينالين Norepinephrine (Noradrenalin

3- دوبامين Dopamine

الخصية

وتفرز هورمونات:

1- تستوستيرون Testosterone

2- أكتفين Activin

المبيض Ovary

وتفرز الهورمونات الأتية:

1-الإستروجينات Esterogenes

2-البروجيستيرون Progesterone

3-الريلاكسين Relaxin

المشيمة (الحبل السري) Placenta

وتفرز نفس هورمونات المبيض السابقة الذكر فضلاً عن هورمون كورونيك كونادوتروبين Chorionic gonadotropin

القناة الهضمية Gastrointestinal tract

وتفرز هورمونات عديدة استناداً الى نوع العضو الإفرازي:

أ- هورمونات المعدة: مثل الكاسترين Gastrin

ب- هورمونات الأثني عشر وتفرز هورمونات:

1- سيكرتين Secretin

2- بنكريوزيمين Pancreozymin

3- انتيروكاستيرون Enterogasterone

4- الباروتين Parotin

5- الكولسيستوكينين Cholecystokinin

جـ- هورمونات الأمعاء وتفرز بطانة جدران منطقة الصائم من الأمعاء الدقيقة عدة هورمونات منها:

هورمون الإنتيروكرينين Enterocrinin

الغدة الصنوبرية Pinal gland

تقع الغدة الصنوبرية في الرأس أسفل الدماغ ولها القابلية على إفراز هورمون الميلاتونين Melatonin.

هورمونات أنسجة الأوعية القلبية Cardiovascular tissue

وتشمل:

1- هورمون الإندوثيلين Endothelin (ET)

2- هورمون الأذيني Atrial natriuretic hormone

هورمونات أخرى تفرز من أنسجة مختلفة، على سبيل المثال:

1- هورمون الكالموديولين Calmodalin

2- هورمون اللبتين Leptin

تركيب ووظائف الهورمونات

الغدة النخامية Pituitary gland

الفص النخامي الأمامي Anterior pituitary lobe

الهورمون المنشط للغدة الدرقية Thyroid stimulating hormone (TSH)

تركيبه: عبارة عن بروتين سكري يحتوي على كلوكوز أمين وكالاكتوز أمين ونسبة عالية من السيستين.

وظيفته:

1- يحث الغدة الدرقية على إفراز الثايروكسين، أي انه مسئول عن تنظيم وظائف الغدة الدرقية.

2- إفرازه من الغدة النخامية الأمامية ينظم مستوى الثايروكسين في الدم. اذ زيادة الثايروكسين تضعف من إفراز الهورمون والعكس صحيح.

الهورمون المنشط لقشرة الغدة الأدرينالية Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

تركيبه: عبارة عن سلسلة متعدد الببتيد مستقيمة تحتوي على 39 حامضاً أمينياً **(الشكل 12-12)**.

وظيفته:

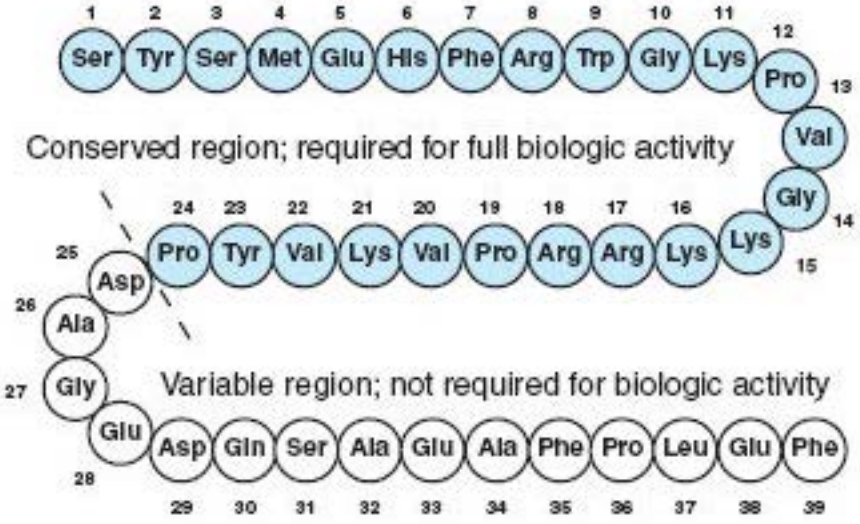
1- ينظم إنتاج وإفراز كل هورمونات قشرة الغدة الأدرينالية فيما عدا هورمون الألدوستيرون.

2- يساعد على نقل الأحماض الدهنية غير المشبعة من الأنسجة الدهنية الى بلازما الدم.

2- يزيد من عملية تكوين أجسام كيتون.

4- يقلل من معدل تكوين اليوريا من الأحماض الأمينية وذلك بزيادة نقل الأحماض الأمينية الى أنسجة غير أنسجة الكبد (اليوريا تتكون فقط في الكبد).

5- يؤخر من فقدان نشاط هورمونات قشرة الغدد الأدرينالية في الكبد.



Structure of human ACTH.

ACTH

الشكل (12-12): الهورمون المنشط لقشرة الغدة الأدرينالية Adrenocorticotrophic hormone (ACTH).

الهورمونات المؤثرة على الغدد التناسلية Gonadotrophic hormones

أ- الهورمونات المنشط للحويصلات Follicle- stimulating hormone (FSH)

تركيبه: عبارة عن بروتين سكري يذوب في الماء ويحتوي على الكلوكوز وبعضاً من الكلوكوز أمين.

وظيفته:

1- يساعد على نمو ونضج حوصلة المبيض (الكيس الذي يحتوي على البويضة) ويحضره لإفراز البويضة.

2- يحفز المبيض لإفراز بيتا إستراديول و هو المسؤول عن تهيئة جدار الرحم.

3- في الذكور يحفز تكوين الحيوانات المنوية في الخصية.

ب- هورمون المنشط للجسم الأصفر (هورمون التشبيت) Luteinizing hormone (LH)

تركيبه: عبارة عن بروتين سكري ذائب في الماء يحتوي على المانوز والهكسوز أمين

وظيفته:

1- ينشط نضوج البويضة ومن ثم انفجار الحوصلة وخروج البويضة ويعمل على إفراز الإستيروجينات.

2- ضروري لتكوين الجسم الأصفر Corpus Luteum الذي يفرز هورمون البروجستيرون والمهم لبقاء حالة الحمل.

3- يحث على إنتاج الإستيروجينات والبروجستيرونات وهما المسؤولان عن الغريزة الجنسية.

4- في الذكور ينشط إفراز هورمون التستوستيرون في الخصية وهو الهورمون المسؤول عن الغريزة الجنسية وظهور صفات الجنس الثانوية في الذكور.

هورمون البرولاكتين (هورمون إفراز الحليب) Prolactin or Lactogenic hormone

تركيبه: عبارة عن بروتين يحتوي على 198 حامضاً أمينياً.

وظيفته:

1- ينشط إفراز وإنتاج الحليب من الغدد الثديية بعد الولادة بمساعدة الإستيروجين والبروجستيرون.

2- يشارك مع هورمون المنشط للجسم الأصفر على إفراز الإستيروجين والبروجستيرون (يعتقد بأن المشيمة تفرز هورموناً أثناء الحمل يمنع إفراز الحليب، اما بعد الولادة فتزول المشيمة ويزول معها الأثر المانع).

3- يحفز على تكوين نوعين من البروتينات وهي:

أ- إنزيم يوردين ثنائي فوسفو كلاكتوزيل ترانس فريز المسؤول عن تكوين سكر اللاكتوز.

ب- ألفا لاكتالبومين α- lactalbumin الذي يحسن من نوعية الإنزيم الأول لتحويل الكلوكوز الى كلاكتوز.

هورمون النمو (سوماتوتروبين) Growth hormone (Somatotropin)

تركيبه: عبارة عن بروتين يتكون من 191 حامضاً أمينياً.

وظيفته:

الهورمون المسؤول عن النمو الطبيعي والتي تعد هورمونات بناء البروتين، وغيابه يمكن ان يسبب قصر القامة Dwarfism وزيادته يمكن ان يؤدي الى العملقة (زيادة الطول) Gigantism، ومن وظائفه:

1- يزيد من نيتروجين الأنسجة ويقلل من نيتروجين اليوريا. في هذه الحالة يقلل هدم الأحماض الأمينية ويزيد معدل دخولها في تكوين بروتين الجسم.

2- ينشط من نمو العظام وذلك عن طريق تحفيز نمو الخلايا الغضروفية والتي يتبعها نمو خلايا العظام.

3- يعمل على زيادة سكر الدم Hyperglycemia (اكثر من 180 ملغم / 100 مل) مع التقليل من أيض الكلوكوز ولهذا فأن فعله يكون مضاداً للأنسولين. اذ يعمل على تثبيط إنزيم كلوكوكاينيز Glucokinase وإنزيم كلوكوز 6- فوسفات ديهيدروجنيز Glucose 6- phosphate dehydrogenase.

4- ينشط نقل الدهون من الأنسجة الدهنية الى بلازما الدم وبالتالي فهو يعمل على زيادة أكسدة الدهون ومن ثم زيادة تكوين أجسام كيتون في الكبد.

هورمونات الفص النخامي الخلفي Hormones of the posterior lobe

تحتوي الغدة النخامية الخلفية على هورمونين وهما:

1- الفاسوبرسين Vasopressin ويسمى أيضاً الهورمون ضد تدرر البول Antdiuretic hormone

تركيبه: عبارة عن سلسلة ببتيدية بسيطة تحوي على تسعة أحماض أمينية (**الشكل 13-12** أ).

وظيفته:

أ- يقلل حجم بلازما الدم وذلك بامتصاص الماء ويؤدي بالنتيجة الى التقليل من ضغط الدم.

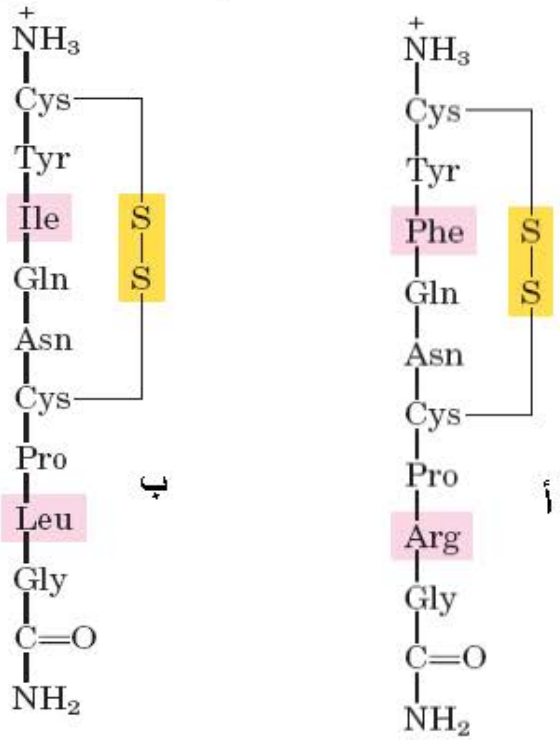
ب- يمنع فقدان الماء بكميات كبيرة مع البول. اذ يعمل على نقصان حجم البول مع زيادة تركيز مكونات البول الصلبة، وقلة إفراز هذا الهورمون يسبب ظهور داء السكر الكاذب Diabetes Insipidus والذي يتميز بكون البول ذا كثافة نوعية منخفضة وذا حجم (كمية) كبير مع الشعور بالعطش الشديد.

جـ- يسمح بعبور جزئيات الماء عبر جدار المجاري البولية في الكلية.

د- يزيد من الضغط الأزموزي لبلازما الدم.

2- هورمون الأوكسيتوسين Oxytocin

تركيبه: عبارة عن سلسلة ببتيدية يتكون من تسعة أحماض أمينية(**الشكل 13-12 ب**).



الشكل (13-12): هورمون الفاسوبرسين (أ) وهورمون الأوكسيتوسين (ب).

وظيفته:

أ- يحث الرحم على الانقباض (خاصة عند الولادة) ولهذا يلجأ إليه الأطباء للإسراع في عملية الولادة.

ب- يعمل على اندفاع الحليب من ثدي الأم المرضعة.

جـــ- يعمل على انقباضات الحويصلة الصفراوية والأمعاء والحالب والمثانة.

هورمونات الفص النخامي الوسطي Intermediate pituitary lobe

1- الهورمون بيتا- المحفز للخلايا الصبغية β-Melanocyte stimulating hormone (MSH)

تركيبه: عبارة عن سلسلة من متعدد الببتيد يحتوي على 22 حامضاً أمينياً، والذي يكون ترتيـــب الأحمـــاض الأمينية فيه كالأتي:

Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp

وظيفته:

أ- يحفز الخلايا الصبغية من خلال انتشار الخلايا السوداء وبالتالي اسمرار البشرة.

ان كلاً من هورمونات الإبنيفرين (الأدرينالين) والنورإبينفرين (نورأدرينالين) وهورمونات الكورتيزون والهيدروكورتيزون يثبطون من قبل الهورمون المنشط للخلايا الصبغية (MSH).

ب- يعمل في الدماغ على تحفيز عملية التذكر Memory والتعلم Learning .

الغدة الدرقية Thyroid gland

تفرز الغدة الدرقية ثلاثة هورمونات وهي:

أ- ثلاثي أيودوثايرونين (T_3) Triiodothyronine .

ب – رباعي أيودو ثايرونين (T_4) Tetraiodothyronine .

جـــ- الكالسيتونين Calcitonine.

وفيما يأتي وصف للهورمونات أعلاه:

أ- هورمونات ثلاثي ورباعي أيودوثايرونين

التركيب الكيميائي: (الشكل 14-12)

هذه الهورمونات مشتقة من الحامض الأميني التايروسين المرتبط مع الثـــايروكلوبيولين Throglobulin الذي هو عبارة عن بروتين سكري يحتوي على اليود وله وزن جزيئي 680 كيلو دالتون ويتألف مـــن عـــدة سلاسل ببتيدية تحتوي على 0.5 - 1.0٪ من اليود و 2 - 10٪ من الكاربوهيدرات.



الشكل(14–12): ثلاثي ورباعي أيودو ثيرونين.

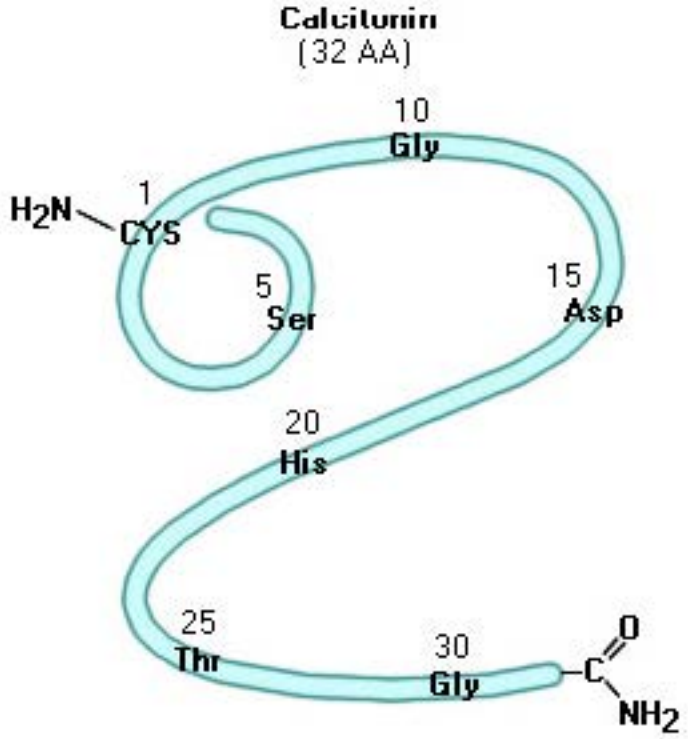
الوظائف للهورمونات:

1- تزيد من إنتاج الطاقة واستهلاك الأوكسجين في كل الأنسجة.
2- تساعد على بناء البروتين.
3- تعمل على زيادة امتصاص الكلوكوز من الأمعاء الدقيقة.
4- تزيد من عملية بناء الكلوكوز Gluconeogenesis.
5- تزيد من عملية تقويض الكلايكوجين Glycogenolysis.
6- تزيد من أكسدة الكلوكوز في الأنسجة.
7- تزيد من فعل هورمون الأدرينالين من خلال زيادة حساسية الأنسجة تجاهها وبالتالي تعمل على زيادة تحرر الأحماض الدهنية غير المشبعة من الأنسجة الدهنية الى الدم.
8- تزيد من تكوين الكوليستيرول وتقويضه وكذلك تحويله الى أحماض الصفراء وإفرازه بوساطة العصارة الصفراوية.
9- تحريك السوائل الخلوية وزيادة حجم البلازما.
10- تعمل على تحويل الكاروتينات الى فيتامين A في الكبد.
11- زيادة الثايروكسين تسبب تحطماً لفيتامين A ونقصان كميته، وكذلك تعمل على زيادة لمتطلبات من فيتامينات B_1 و B_6 و C وحامض البنتوثنيك.
12- تزيد من كمية إنزيم Na/K - ATPase في غلاف البلازما مما تؤدي بالتالي الى زيادة نقل الإلكترونات التي تحتاج الى ATP بكثرة وهذا يؤدي الى زيادة استهلاك الأوكسجين عن طريق الفسفرة التأكسدية.
13- تزيد من فعالية إنزيم كلسيرول 3- فوسفات ديهيدروجينيز Glycerol 3-phosphate dehydrogenase في المايتوكوندريا وهو الإنزيم المسؤول عن مكوك نقل الإلكترونات من NADH في السايتوبلازم الى المايتوكوندريا.

ب- هورمون الكالسيتونين Calcitonin

هورمون الكالسيتونين فضلاً عن إفرازه من الغدة الدرقية يتم تصنيعه وإفرازه أيضاً في الغدة جنب الدرقية والغدة التيموزية Thymus.

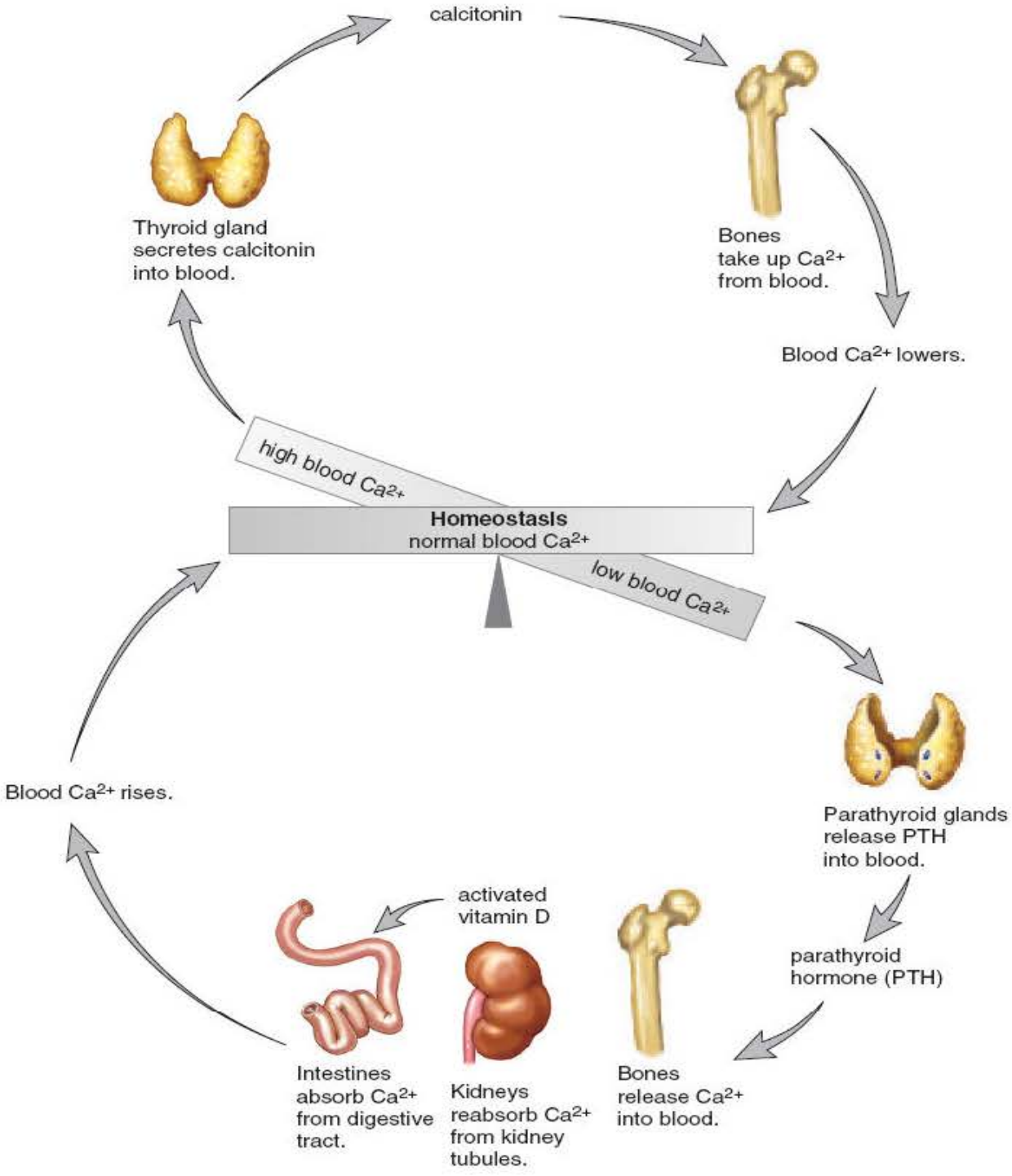
تركيبه: عبارة عن ببتيد بسيط يتألف من 32 حامضاً أمينياً (**الشكل 15-12**).



الشكل (15-12): هورمون الكالسيتونين Calcitonin .

وظيفته:

ان الموقع الرئيسي لعمل الكالسيتونين هو العظام بالرغم من الكلية هي موقع ثانوي لعمل هذا الهورمون، وكما هو الحال في هورمون جنب الدرقية فإن الحفاظ على كمية الكالسيوم في الدم هو العمل التنظيمي الأساس للهورمون. اذ تزداد كمية الهورمون في الدم نتيجة ازدياد الكالسيوم عن المستوى الطبيعي وتنخفض بانخفاضه. من ذلك يتضح ان إفراز هذا الهورمون يجري عكس اتجاه إفراز هورمون جنب الدرقية الذي يتناسب إفرازه تناسباً عكسياً مع تركيز الكالسيوم في الدم فإذا انخفض الكالسيوم عن مستواه الطبيعي يزداد إفراز هورمون جنب الدرقية لكي يعمل على زيادة امتصاص الكالسيوم من القناة الهضمية وعدم طرحه الى الخارج عن طريق الكلية (**الشكل 16-12**).



الشكل (16-12): مخطط يوضح كيفية تنظيم مستوى الكالسيوم في الدم، فعند زيادة الكالسيوم تعمل الغدة الدرقية على إفراز الكالسيتونين الذي يحفز العظام Bones لسحب الكالسيوم وبذلك يعود الدم الى وضعه الطبيعي، ولكن عند قلة الكالسيوم في الدم تعمل الغدة جنب الدرقية على إفراز هورمون جنب الدرقية Parathyroid hormone(PTH) التي تحفز تحرر الكالسيوم من العظام وكذلك تعمل على تنبيه الكلية ليتم أعادة امتصاص الكالسيوم وتحفيز امتصاصه من الأمعاء Intestine لكي يعود مستوى الكالسيوم الى مستواه الطبيعي.

غدة جنب الدرقية Parathyroid gland

تفرز غدة جنب الدرقية هورمونين هما:

1- هورمون جنب الدرقية Parathyroid hormone(PTH)

2- الكالسيتونين Calcitonin

هورمون جنب الدرقية:

تركيبه: عبارة عن ببتيد متعدد يحتوي على سلسلة واحدة من الببتيد تتألف من 84 حامض أميني.

وظيفته:

1- ينظم مستويات الكالسيوم والفوسفات في الدم (إذ له القدرة في التأثير على الكلية والتحكم في مقدرتها على إعادة امتصاص الكالسيوم وكذلك إفراز وإعادة امتصاص الفوسفور) (**الشكل 16-12**). كما يمارس فعله التنظيمي في ثلاث مواقع رئيسية: الكلية والهيكل العظمي والقناة الهضمية ويتمكن هذا الهورمون من التأثير على هذه المواقع الثلاثة بصورة مباشرة دون الاعتماد على أي موقع أخر.

2- له دور أولي في تصنيع الشكل الفعال من فيتامينD في الكلية ذي الدور الفعال في هضم الكالسيوم.

نقصه:

يؤدي الى نقص الكالسيوم ويكون المصاب متوتر الأعصاب وضعيف العضلات وعند فقدان الهورمون يمكن ان يسبب الكزاز Titany.

زيادته:

تؤدي الى زيادة الكالسيوم في الدم مع نقصان في تركيز الفسفور (لان علاقة الكالسيوم مع الفسفور علاقة عكسية) وزيادة الكالسيوم هذه تأتي من العظام مما يؤدي الى ليونة العظام ويسهل كسرها ويلازم هذه الأعراض الإمساك والخمول وفقدان الشهية وزيادة إفراز البول وتكوين الحصى في الكلية.

غدة البنكرياس Pancreatic gland

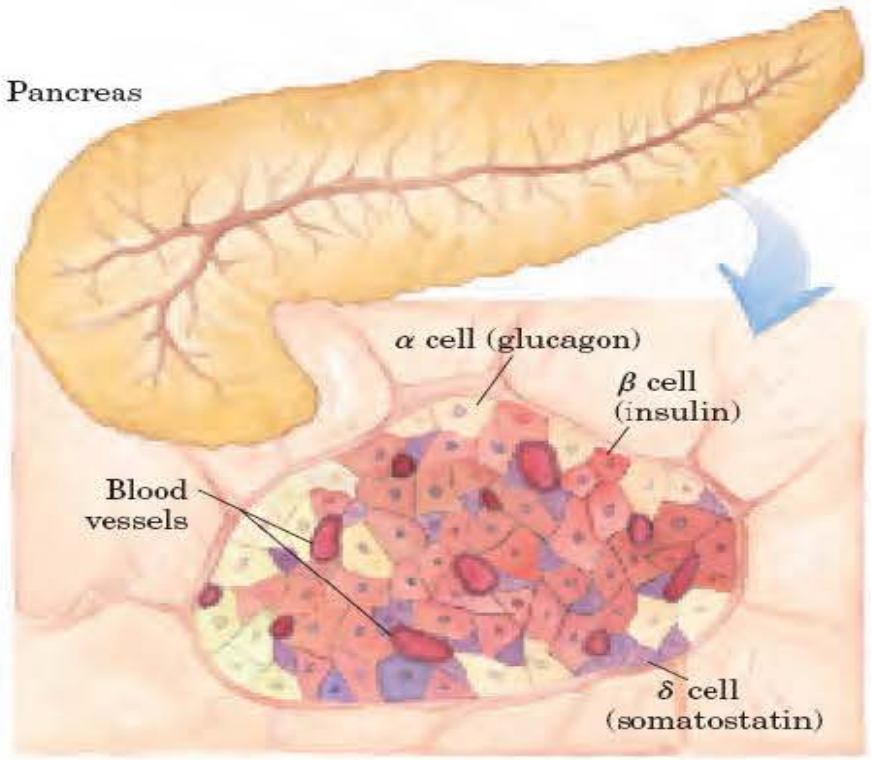
تحتوي غدة البنكرياس على خلايا جزر لانكرهانس Islets of Langerhans والتي تعمل كغدة صماء وتتكون من أربعة أنواع من الخلايا هي: خلايا ألفا وبيتا وكاما ودلتا (**الشكل 17-12**) وللبنكرياس أربعة أنواع من الهورمونات وهي:

أ- هورمون الكلوكاكون Glucagon hormone.

ب- هورمون الأنسولين Insulin hormone.

جـ- هورمون سوماتوستاتن Somatostatin hormone.

د- متعدد ببتيد البنكرياس Pancreatic polypeptide.



الشكل (17-12) : غدة البنكرياس Pancreas.

أ- هورمون الكلوكاكون

تركيبه: عبارة عن سلسلة من متعدد الببتيد تحتوي على 29 حامضاً أمينياً (كما مبين تسلسل الأحماض الأمينية في أدناه) وذي وزن جزيئي 3485 دالتون ويفرز من خلايا ألفا في جزر لانكرهانس.

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu- Met-Asn-Thr-COOH.

وظيفته:

1- يعمل على زيادة سكر الدم Hyperglycemia وذلك من خلال تنشيط إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase. إن هورمون الكلوكاكون مشابه في فعله لهورمون الأدرينالين ولكنه يختلف عنه إذ يعمل فقط على كلايكوجين الكبد بينما الأدرينالين يعمل على كلٍ من كلايكوجين الكبد والعضلات.

2- يزيد من إنتاج أجسام كيتون.

3- يزيد من تقويض البروتينات والأحماض الأمينية.

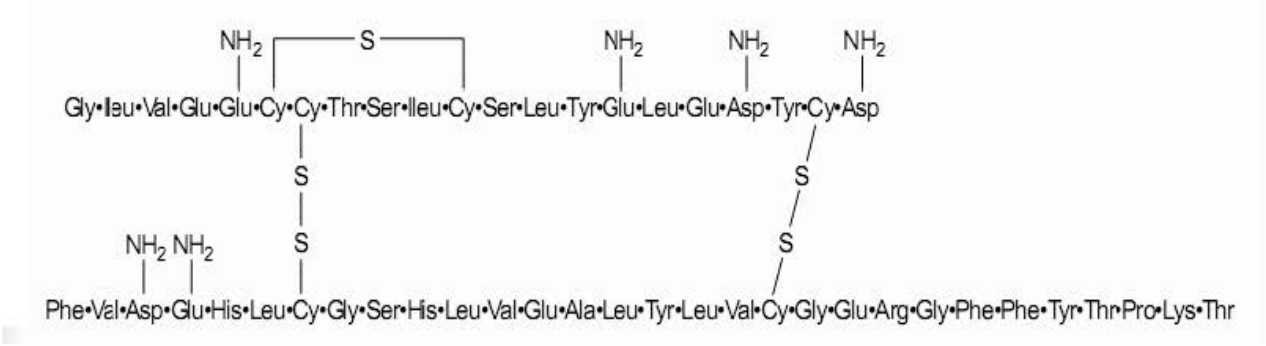
4- يزيد من تحلل الدهون المتعادلة.

5- يزيد من تقويض الكلايكوجين (كلايكوجينوليسيس) Glycogenolysis

ب- هورمون الأنسولين

تركيبه:

عبارة عن سلسلة متعدد الببتيد يتكون من 51 حامضاً أمينياً **(الشكل 18-12)** تفرز من خلايا بيتا في جزر لانكرهانس. يتكون الهورمون من سلسلتين ببتيديتين، سلسلة A تحتوي على 21 حامضاً أمينياً وسلسلة B تحتوي على 30 حامضاً أمينياً مرتبطة مع بعضها بوساطة أواصر ثنائية الكبريت.



الشكل (18-12): هورمون الأنسولين.

العوامل التي تحفز من إفراز الأنسولين هي:

أ- زيادة الكلوكوز في الدم.

ب- زيادة الأحماض الأمينية وخاصة الليوسين والأرجنين.

جـ- زيادة الأحماض الدهنية.

د- إفراز هورمون النمو والكلوكورتيكويدات Glucocorticoids وذلك من خلال تأثيرهم على زيادة معدل السكر في الدم.

وظيفته: يعمل على تسهيل ارتباط الكلوكوز بمستقبلاته على جدار الخلية وبالتالي:

1- يحفز تقويض الكلوكوز في الأنسجة.

2- يحفز عملية بناء الكلايكوجين في الكبد والعضلات.

3- يحفز بناء الدهون من الكلوكوز.

4- يقلل من تحرر الأحماض الدهنية في الدم وكذلك الكوليسترول وبيتا- لايبوبروتين β-Lipoprotein في الدم.

5- يقلل من عملية تكوين الكلوكوز من الدهون والبروتينات .

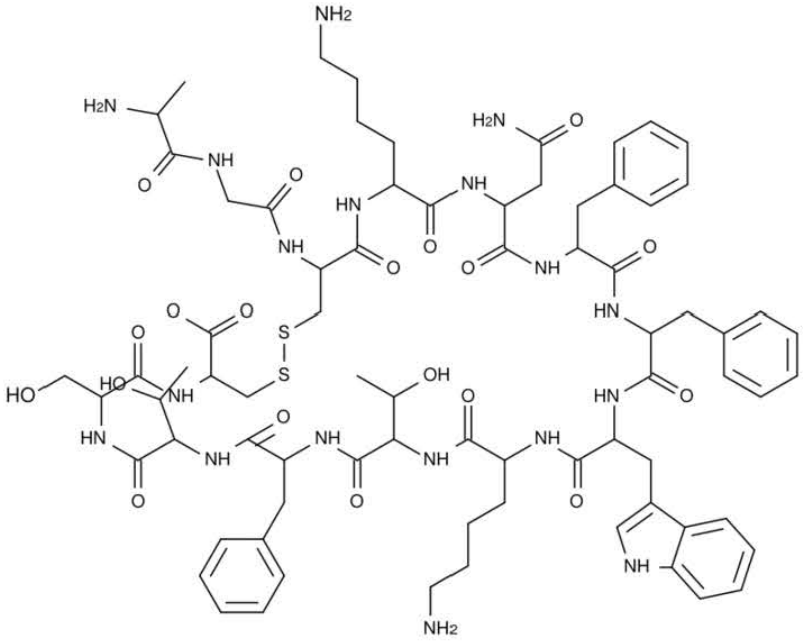
6- يساعد على بناء البروتين في الجسم.

نقصه: يؤدي الى حدوث داء السكر Diabetes mellitus ومن أعراضه زيادة سكر الدم والشعور بالعطش والجوع وظهور السكر في البول.

جـــ- هورمون سوماتوستاتين

يتكون هورمون سوماتوستاتين في خلايا دلتا من البنكرياس ويتكون أيضاً في غدة تحت المهاد وكذلك في الأغشية المخاطية للمعدة والأمعاء.

تركيبه: عبارة عن ببتيد متعدد يحتوي على 14 حامض أميني (**الشكل 19-12**).



الشكل (19-12): هورمون سوماتوستاتين.

وظيفته:

1- يثبط افرز هورموني الأنسولين والكلوكاكون.
2- يقلل من نسبة الكلوكوز في الدم.
3- يخفض من إنتاج أجسام كيتون.

د- متعدد ببتيد البنكرياس

يفرز من خلايا سيكما Sigma للبنكرياس وينشط إفرازه بتناول وجبة غنية بالبروتين.

تركيبه: يحتوي هذا الهورمون على 36 حامضاً أمينياً وذو وزن جزيئي 4200 دالتون.

وظيفته:

1- يحفز من عملية تحلل الكلايكوجين (كلايكوجينوليسيس) Glycogenolysis.
2- يحفز من إفراز إنزيمات المعدة والبنكرياس.
3- تزداد كمية الهورمون في حالات الإصابة بقرحة الأثني عشر.
4- يساعد على عملية تنظيم الإفرازات للغدة البنكرباسية وكذلك التأثير على إفراز هورمون الكلوكاكون.
5- له دور في السيطرة على الإفرازات في الأمعاء .

الغدة الأدرينالية (الغدة الكظرية) Adrenal gland

I- هورمونات القشرة الأدرينالية Adrenal Cortex

التركيب:

جميع هورمونات القشرة الأدرينالية عبارة عن ستيرويدات في طبيعتها ولذلك تسمى بالكورتيكوستيرويدات Corticosteroids او الكورتيكويدات Corticoids ويمكن تقسيم هورمونات قشرة الأدرينال تبعاً لنشاطها البايولوجي والتركيب الكيميائي كما يأتي:

1- الكلوكوتيكويدات Glucocorticoids

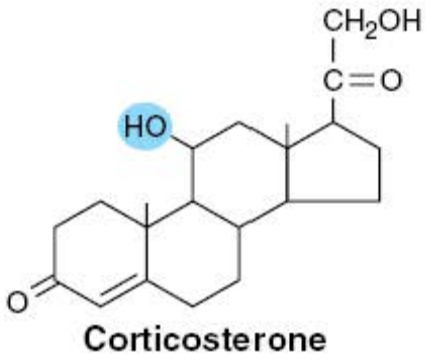
ومن الامثلة عليها :

أ- كورتيكوستيرون Corticosterone (**الشكل 20-12**).

ب- 11- ديهيدروكورتيكوستيرون 11-Dehydrocorticosterone .

جـ- 11- ديهيدرو- 17 - هيدروكسي كورتيكوستيرون (الكورتيزون Cortisone).

د- 17- هيدروكسي كورتيكوستيرون (هيدروكورتيزون Hydrocortisone).



Corticosterone

الشكل (20-12): كورتيكوستيرون Corticosterone.

الوظائف:

1- تزيد من كلوكوز الدم وذلك من خلال تثبيطها إنزيم كلوكوكاينيز Glucokinase وزيادة نشاط إنزيمات: كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase وفركتوز 1،6- ثنائي الفوسفاتيز Fructose 1,6-biphosphatase اللذين يشاركان في بناء الكلوكوز. وتنشط أيضاً إنزيمات الترانس أمينيز Transaminases (الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين) والتي يمكن أن تساعد بتحويل البروتين(الأحماض الأمينية) الى الكلوكوز خلال مسار بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس) Gluconeogenesis pathway.

2- تزيد من كلايكوجين الكبد من خلال تنشيطه إنزيم كلايكوجين سنثتيز Glycogen synthetase.

3- تعمل في الكبد على بناء البروتينات من الأحماض الأمينية الحرة.

4- تقلل من بناء الدهون من الكاربوهيدرات في الكبد.

5- تزيد من البروتينات الدهنية للبلازما والدهون المفسفرة والكوليستيرول.

6- يعمل على فقدان الكالسيوم من العظام.

2- الكورتيكويدات المعدنية Mineral corticoids

ومن الأمثلة على هذه الأنواع:

أ- 11- ديوكسي كورتيكوسيترون 11- Deoxycorticosterone.

ب- 11- ديوكسي -17- هيدروكسي كورتيكوسيترون 11-Deoxy-17-Hydroxy corticosteone.

جـ- الدوستيرون Aldosterone والذي يوجد على هيئة صورتين.

من وظائفهم:

يعد الألدوستيرون هو الهورمون المسيطر الأول للأسباب الآتية:

1- يعمل على حفظ توازن الماء والالكتروليتات(الشوادر).

2- إعادة امتصاص H_2O، Cl^-، Na^+ من الأنابيب المحورية القريبة (في وحدات الكلى الامتصاصية)

3- طرح البوتاسيوم والهيدروجين في الأنابيب البعيدة Distal Tubules الكلوية.

3- الهورمونات الجنسية Sex hormones

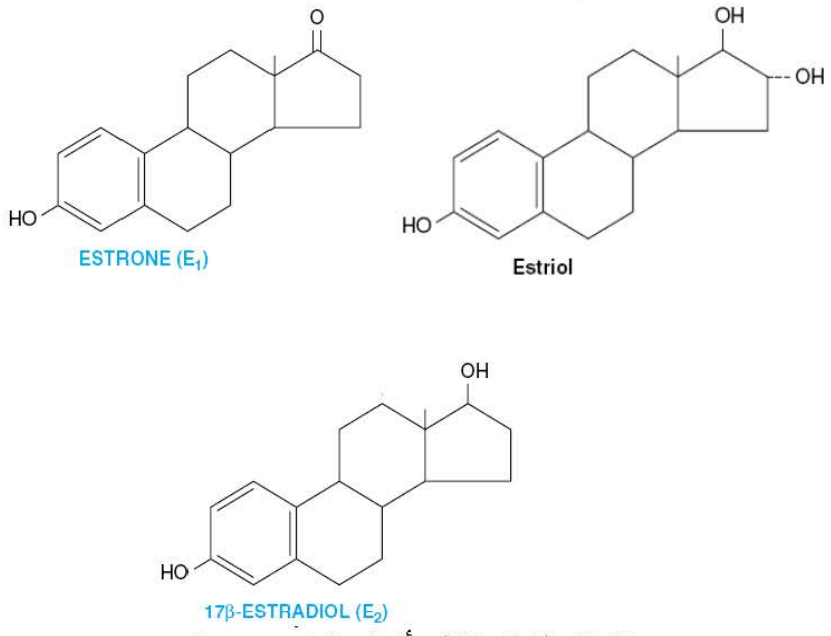
تضم:أ- **الاستيروجينات Estrogens**

تركيبه: عبارة عن ستيرويدات، تكون الحلقة A في الستيرويد عبارة عن حلقة أروماتية.

وتتكون الارستروجينات بعدة مناطق عدا منطقة قشرة الأدرينال فهي تتكون بوساطة المبيض Ovary والمشيمة Placenta أيضاً.

يكون الاستيروجينات على ثلاثة أنواع هي كالأتي (**الشكل 21-12**):

1- أستراديول Estradiol . 2- استريول Estriol . 3- استرون Estrone



الشكل (21-12): أنواع الإستيروجينات.

وظيفته:

1- يعمل على الاحتفاظ بكلوريد الصوديوم والماء.

2- الحفاظ وترسيب الكالسيوم في الهيكل العظمي.

3- يمنع تجمع الدهون في الكبد.

4- يقلل من الكوليستيرول وبيتا- البروتين الدهني في البلازما.

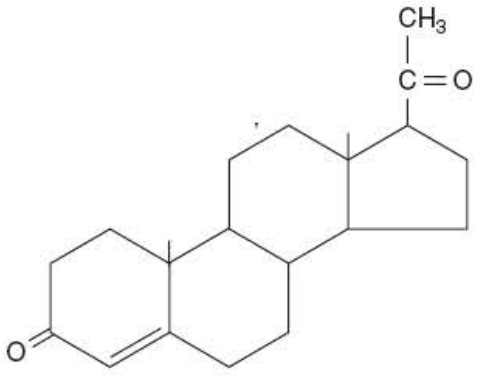
5- يزيد من محتوى الكلايكوجين في الأغشية المخاطية المبطنة للرحم وفي المهبل.

6- مسؤول عن ظهور الصفات الجنسية الثانوية في الإناث كنمو الثدي ونعومة الصوت وتوزيع الشعر في الجسم وترسيب الدهون في أماكن معينة من الجسم وغيرها.

7- مسؤول عن نمو ونضوج والتغيرات الدورية في أعضاء الأنثى الجنسية مثل قناة فالوب والرحم (أثناء الولادة وعند الحيض) والمهبل وكذلك الأعضاء الأنثوية الخارجية.

ب - البروجستيرون Progesterone

ان مستويات هورمون البروجستيرون **(الشكل 22-12)** عند الحامل أعلى بعشرة مرات من المرأة غير الحامل. فضلاً عن ذلك ان مستواه يقل في النساء عند دخولهم سن اليأس.



Progesterone

الشكل (22-12): هورمون البروجستيرون Progesterone.

وظيفته:

1- الاحتفاظ بالصوديوم والماء في الأنسجة.

2- يؤثر على قناة فالوب والرحم (في مرحلة ما قبل الحيض (الطمث)) والمهبل.

3- يجعل الثدي حساساً لفعل هورمون الغدة اللبنية من الفص الأمامي للغدة النخامية.

II- لب الأدرينالين (النسيج الداخلي للغدة الأدرينالية) Adrenal medulla

يفرز لب الأدرينالين هورمونات تسمى مع بعضها مجتمعة بهورمونات الكاتيكول أمين Catechol amines وذلك لاحتواء تراكيبها على مجموعة الكاتيكول ومجموعة الأمين(**الشكل 23-12**) وهذه الهورمونات هي:

1- الإبينفرين Epinepherine (الأدرينالين Adrenaline).

2- نورإبينفرين Norepinepherine (نورأدرينالين Noradrenaline).

3- الدوبامين Dopamine.



الشكل (23-12): هورمونات الكاتيكول أمين.

تركيب الهورمونات: تشتق جميع هورمونات الكاتيكول أمين من الحامض الأميني الفينايل ألانين خلال مساره الأيضي.

وظائف هورمونات الكاتيكول أمين:

1- الدوبامين يمكن ان يعمل بوصفه هورموناً موضعياً في الرئتين والأمعاء والكبد.

2- تفرز هورمونات الأدريالين والنورأدرينالين استجابة لعدة عوامل مثل:

الخوف والغضب والألم وانخفاض مستوى السكر في الدم Hypoglycemia وانخفاض ضغط الدم Hypotension وفي حالة النشاط العضلي. ولذا يطلق على هذه الهورمونات (بهورمونات الطوارئ) وفي بعض الأحيان تسمى بهورمونات الخوف والفزع والقتال Fight and flight hormones .

3- تعمل الهورمونات على تنشيط إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase وبالتالي يعمل على تقويض كلايكوجين الكبد والعضلات محرراً وحدات من الكلوكوز خلال مسار كلايكوجنيولسيس Glycogenolysis pathway.

4- زيادة تحلل الكليسيريدات الثلاثية وتحرر الأحماض الدهنية الحرة الى مجرى الدم.

5- زيادة تكوين أجسام كيتون (كيتوجنزيس) Ketogenesis في الكبد لوجود كميات كبيرة من الأحماض الدهنية الحرة.

6- تزيد من استهلاك الأوكسجين وتوسيع القصبات الرئوية.

7- تعمل على توسيع الأوعية الدموية في الجلد والعضلات وذلك لإتاحة الفرصة لتوصيل الدم الكافي لها.

8- انقباض الأوعية الدموية Vasoconstrictor مما يؤدي الى رفع ضغط الدم وزيادة سرعة دقات القلب لضخ كميات كبيرة من الدم الى العضلات ويصاحب ذلك سرعة في التنفس لتزويد الدم بكمية كافية من الأوكسجين وبالتالي تزويد العضلات بهذا الأوكسجين.

9- تزيد من تحلل البروتينات Proteolysis في الأنسجة اللمفاوية.

هورمونات المبيض

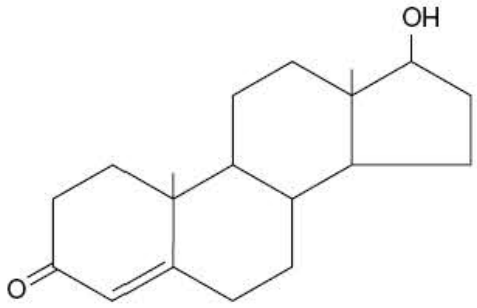
يفرز المبيض الهورمونات الأتية: الإستروجينات والبروجيستيرون، وتم التطرق لهما في الفقرات السابقة في موضوع هورمونات القشرة الأدرينالية.

هورمونات الخصيتين

هورمون التستوستيرون Testosterone

يعد هورمون التستوستيرون من الهورمونات الرئيسة في الذكور وأحد الأندروجينات التي تفرز في الجسم من الخصيتين، والأندروجينات الأخرى تفرز بوساطة قشرة الأدرينال(الغدة الكظرية).

تركيبه: عبارة عن ستيرويد يحوي على 19 ذرة كاربون **(الشكل 24-12)**.



Testosterone

الشكل (24-12): هورمون التستوستيرون Testosterone.

وظيفته:

1- يعتبر المسؤول عن نمو الأعضاء الجنسية والمسؤول أيضاً عن ظهور والمحافظة على صفات الجنس الذكرية الثانوية مثل الصوت والشعر وقوة العضلات وقوة العظام وحجمها وغيرها.

2- يعمل على بناء البروتينات خاصة بروتينات العضلات.

3- يزيد من تخزين الكرياتين Creatine وفوسفات الكرياتين في العضلات.

4- يقلل من إخراج السترات Citrate في البول من خلال زيادة امتصاصها بوساطة الكلية.

5- يعمل على زيادة إنزيم الفوسفاتيز الحامضي للكلية والبروستات ويقلل إنزيم الفوسفاتيز القاعدي في الكلية.

6- في دراسة حديثة وجد بأن تثبيط انتاج هورمون التستوستيرون يعمل على رفع القدرات المناعية بصورة واضحة في الجسم ،اذ ان الهورمون يعوّق عمل جهاز المناعة لأنه يقوم بتثبيط خلايا T التي تقوم الغدة التيموسية بإنتاجها في الدماغ والمسؤولة عن الهجوم في الجهاز المناعي.

7- ان هورمون التستوستيرون يعمل مسكناً طبيعياً للألم، مما يفسر قدرة الرجال على تحمل الشجار والمعارك وهي المواقف التي يتزايد فيها إفراز الهورمون في الدم.

8- يستخدم الهورمون في علاج السرطان(مثل سرطان الثدي) ومن المركبات التي يتم تصنيعها في علاج سرطان الثدي هو مركب مثيل تستوستيرون Methyl testosterone .

هورمونات المشيمة (الحبل السري) Hormones of placenta

المشيمة (الحبل السري) هي وسيلة الاتصال الغذائي للجنين مع الأم وتقوم الى جانب ذلك بإفراز هورمونات:

أ- الإستروجين

ب- البروجستيرون.

(وتم مناقشة الهورمونين السابقين الذكر في الفقرات السابقة)

جـ- الريلاكسين Relaxin

تركيبه: الريلاكسين عبارة عن تركيب بروتيني يحتوي على وحدتين غير متجانستين من البولي ببتيد احدهما تحتوي على 24 حامضاً أمينياً والأخرى تحتوي على 29 حامضاً أمينياً ترتبط بينهما بوساطة جسور ثنائية الكبريت Disulfide bridges والذي يفرز خلال الحمل وكذلك يفرز من المبيض والرحم.

وظيفته:

1- يساعد هذا الهورمون على عملية إسترخاء الحوض التي تؤدي الى كبر فجوة الحوض وتقلل من صلابته مما يسهل الوضع عند الولادة.

2- يمنع انقباض عضلات الرحم أثناء الحمل.

3- يساعد على نمو الثدي استعداداً لتكوين الحليب.

هورمون كورونيك كونادوتروبين Chorionic gonadotropin hormone (hCG)

يعد هذا الهورمون من البروتينات السكرية الذي يحتوي على 244 حامض أميني وله وزن جزيئي 36.7 كيلو دالتون والذي يظهر بعد فترة قصيرة من الحمل في الدم ومن ثم في البول لذا فإنه يتخذ أساساً للكشف عن الحمل. وله أهمية في المحافظة على أنتاج هورمون البروجستيرون خلال فترة الحمل .

هورمونات القناة الهضمية Gastrointestinal tract hormones

أ- هورمونات المعدة: يفرز الجزء السفلي للمعدة هورموناً واحداً هو:

الكاسترين Gastrin

تركيبه: له تركيب ببتيد متعدد ويفرز بوساطة الغشاء المخاطي المبطن للفتحة البوابية.

وظيفته:

يعمل على حث المعدة على إفراز حامض الهيدروكلوريك.

ب- هورمونات الإثني عشر: وجد ان ملامسة محتويات الكتلة الغذائية الآتية من المعدة وخاصة حامض الهيدروكلوريك والأحماض الدهنية **تحفز إفراز الهورمونات الأتية:**

1- سيكرتين Secretin

تركيبه: له تركيب ببتيد متعدد ويفرز بوساطة الغشاء المخاطي المبطن للأثني عشر بتأثير حموضة الطعام.

وظيفته:

يعمل على حث البنكرياس لكي يفرز الماء والبيكاربونات بكميات كبيرة ويزيد أيضاً من انسياب العصارة الصفراوية.

2- بنكريوزيمين Pancreozymin

يفرز هذا الهورمون بوساطة الغشاء المخاطي للجزء العلوي من الأمعاء.

وظيفته: يحث هذا الهورمون البنكرياس لإفراز إنزيمات الأميليز واللايبيز والتربسين والكيموتربسين.

3- إنتيروكاستيرون Enterogasterone

هورمون يتواجد في الغشاء المخاطي المبطن للأثني عشر.

وظيفته:

تنحصر أهمية الهورمون في العمل على هضم الدهون ويؤدي الى تثبيط الإفراز المعوي. اذ يعمل على وقف حركة المعدة وإفرازاتها أيضاً.

4- الباروتين Parotin

تركيبه: عبارة عن تركيب بروتيني تفرزه الغدد اللعابية.

وظيفته:

أ- يحفز على تكلس الأسنان.

ب- يخفض مستوى الكالسيوم في الدم وزيادة مستوى الفسفور.

5-هورمون الكولسيتوكينين Cholecystokinin

تركيبه: عبارة عن ببتيد متعدد يفرز بتأثير المواد الدهنية الموجودة في الغذاء.

وظيفته:

أ- يعمل على تنبيه الحوصلة المرارية لتصب محتوياتها في الأثني عشر.

ب- يعمل على تنبيه البنكرياس أيضاً لزيادة إفرازاتها الإنزيمية.

جـ- هورمون الامعاء: تفرز بطانة جدران الأمعاء الدقيقة عدة هورمونات منها:

هورمون الانتيروكيرينين Enterocrinin

يفرز بتأثير نواتج الهضم الجزئي للبروتينات (الببتونات) الموجودة في الغذاء .

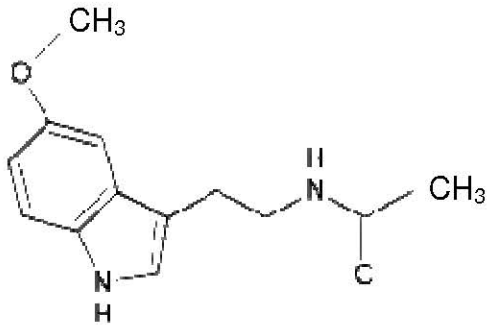
وظيفته: يحفز جدران الأمعاء الدقيقة بأكملها لصب إفرازاتها الهاضمة من اجل إتمام عملية هضم الغذاء.

الغدة الصنوبرية Pineal gland

تفرز الغدة الصنوبرية (الواقعة في الدماغ) **هورمون الميلاتـــونين Melatonin hormone** ، وكـــذلك يفرز بوساطة الشبكية Retina وفي القناة الهضمية المعوية. اذ يتم بناؤه من الحامض الأميني التربتوفان.

هورمون الميلاتونين Melatonin hormone

تركيبه: الميلاتونين عبارة عن 5- ميثوكسي -N- استيل تريبتامين 5-Methoxy-N-acetyltryptamine **(الشكل 25-12)** المشتق من الحامض الأميني التربتوفان. ويتم تثبيطه عند تعرض الشخص للضوء.



الشكل (25-12): هورمون الميلاتونين.

وظيفته:

1- له دور كمضاد للأكسدة Antioxidant من خلال مشاركته في عملية إزالة الأكسدة وتفاعله مع الجذور الحرة.

2- له وظيفة في جهاز المناعة من خلال تنشيطه على تكوين خلايا T (T-cell).

3- له دور بارز في النوم إذ ان اخذ جرع 50 ملغم من الميلاتونين يمكن ان يساهم في زيادة وقت النـــوم بشكل كبير وبالتالي يمكن استخدامه علاجاً لاضطرابات النوم.

4- له دور مهم في زيادة قابلية الاستقبال في ميكانيكيات التعلم والذاكرة والتقليل من مرض الزهايمر.

هورمونات الاوعية القلبية Cardiovascular hormones

1- الإندوثيلين Endothelin (ET)

يفرز هورمون الإندوثيلين من قبل الخلايا الطلائية للأوعية الدموية .

تركيبه: الإندوثيلين من صنف الببتيدات المتعددة والذي يكون على ثلاثة أنواع من الببتيدات والتي تختلف بعضها البعض بعدد الأحماض الأمينية ونوعيتها وهذه الأنواع هي: ET-1 , ET-2 , ET-3 والشائع بشكل واسع هو صنف ET-1 الذي يحتوي على 21 حامضاً أمينياً في سلسلة متعدد الببتيد.

وظيفته:

أ- يساعد على الانقباضات في الأوعية الدموية Vasoconstriction (الأوردة والشرايين).

ب- تشارك أنواع ET في الجهاز العصبي على تنظيم نقل الإشارات العصبية Neurotransmitters.

2- هورمون الببتيد الأذيني (هورمون أتريل ناتروتيك ببتايد) Atrial natriuretic hormone

يفرز هذا الهورمون من خلايا أنسجة الشريان الأبهر للقلب.

تركيبه: الهورمون له تركيب بروتيني.

وظيفته:

1- يعمل على زيادة طرح الصوديوم وتقليل إفراز الرنين Renin في الكلية.

2- يقلل من إفراز هورمون الألدوستيرون من القشرة الأدرينالية.

3- عندما يتمدد حجم الدم في الشريان الأبهر يتحفز الشريان لإفراز الهورمون والذي يعمل على تقليل ضغط الدم.

الكالموديولين Calmodulin

الكالموديولين وهو البروتين المرتبط بالكالسيوم Calcium binding protein (Ca-BP) الموجود في السايتوبلازم ويسمى أيضاً البروتين المنظم والمعتمد على الكالسيوم. يتحد الكالموديولين مع أربع ذرات كالسيوم فيتحول الى كالموديولين - كالسيوم المعقد **(الشكل 26-12) الذي ينشط الإنزيمات الآتية:**

1- فوسفوداي إستريز Phosphodiesterase

2- أدينالايت كاينيز Adenylate kinase الموجود في الدماغ.

3- كوانيليت سايكليز Guanylate cyclase .

4- فوسفوريليز كاينيز Phosphorylase kinase.

5- كلايكوجين سنثتيز Glycogen synthetase.

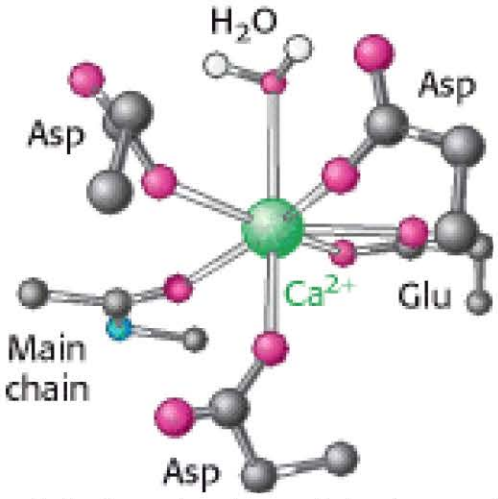
6- فوسفوليبيز A_2 Phospholipase A_2.

7- NAD^+ كاينيز NAD^+ kinase.

8- كلسيرول-3- فوسفات ديهيدروجنيز Glycerol 3- phosphate dehydrogenase.

9- بايروفيت كاربوكسيليز Pyruvate carboxylase.

10- بايروفيت كاينيز Pyruvate kinase.



الشكل (25-12): الكالموديولين المرتبط بالكالسيوم .

هورمون اللبتين Leptin

اللبتين هورمون يفرز في الدم بوساطة الأنسجة الدهنية وكذلك تفرز كمية منه في منطقة تحت المهاد والمعدة والمشيمة والعضلات الهيكلية. ولكن تواجده يكون في الأنسجة الدهنية ولاسيما الأنسجة الدهنية الجلدية بكميات كبيرة جداً.

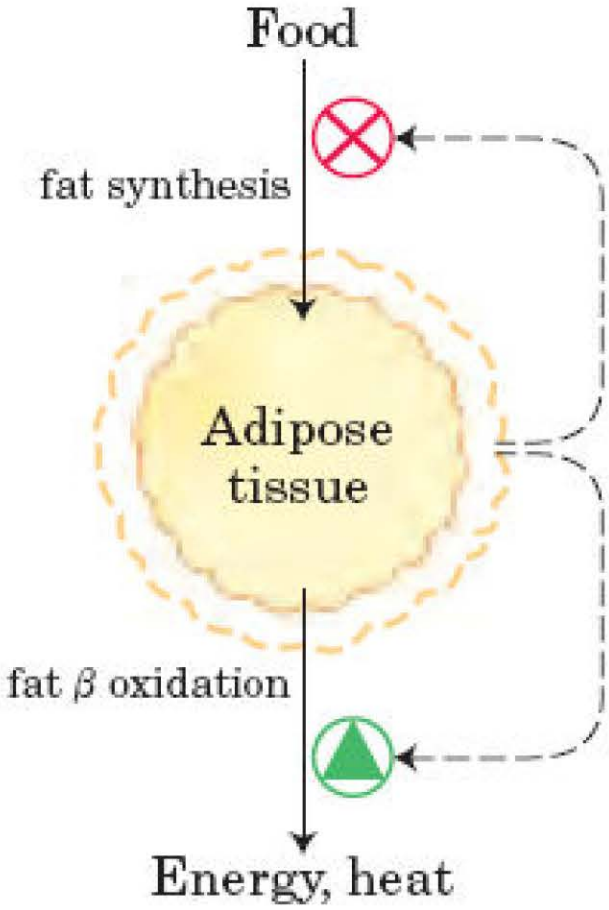
تركيبه: اللبتين ذو تركيب بروتيني يحتوي على 167 حامض أميني وذو وزن جزيئي 16 كيلو دالتون.

وظائفه:

ان هورمون اللبتين له علاقة بالسمنة (او البدانة) Obesity إذ يؤثر على مستقبلات خاصة في الدماغ لها علاقة بالشهية وأيضاً من خلال تأثيره على أيض الدهون في الجسم، ومن ثم فهو يقوم بتنظيم وزن الجسم من خلال تنظيم وزن الأنسجة الدهنية، **اذ يعمل هورمون اللبتين عند زيادة التغذية Over nutrition على (الشكل 26-12):**

1- تنشيط إنزيمات أكسدة الأحماض الدهنية في المايتوكوندريا، مثل إنزيم كارنتين ترانسفريز Carnitine transferase.

2- يثبط الإنزيمات المسؤولة عن بناء الأحماض الدهنية في السايتوبلازم مثل إنزيم أسيتايل مرافق الإنزيم A كاربوكسليز Acetyl CoA carboxylase والمعقد الإنزيمي المكون للأحماض الدهنية Fatty acyl synthetase complex.



الشكل (26- 12): هورمون اللبتين الذي يفرز من الأنسجة الدهنية Adipose tissue ويعمل على تثبيط بناء الدهون وتنشيط عملية أكسدته من خلال أكسدة بيتا β-oxidation.

الفصل الثالث عشر

التقنيات الحياتية
Biotechniques

التقنيات الحياتية

استخدمت منذ زمن ليس بقريب العديد من التقنيات الحياتية لاستخلاص وتنقية وتشخيص العديد من مركبات الكيمياء الحياتية كالبروتينات والببتيدات والأحماض الأمينية والأحماض النووية وغيرها، إذ ان هناك عدة طرق مستخدمة في بحوث الكيمياء الحياتية مثل المطياف الضوئي Spectrophotometer وطرق الكروماتوغرافيا Chromatography والهجرة (الترحيل) الكهربائية Electrophoresis وغيرها والتي تستخدم في العديد من الأمور المتعلقة بالوسائل البحثية وبالتالي يحتاج الباحث الى معرفة واسعة في تلك التقنيات المهمة، فضلاً عن ذلك فإن الباحث الذي يستعمل هذه التقنيات يحتاج الى دراسة جيدة ومعرفة واسعة بأساسيات الكيمياء مثل الحسابات باستخدام المعادلات الكيميائية، تركيب المادة وخواص المحاليل والاتزان الكيميائي والكهربائي والضوء والماء وغيرها.

في هذا الفصل سنحاول أن نوضح الأساسيات المهمة لكل تقنية من التقنيات الحياتية وتطبيقاتها. لتكون مدخلاً للطالب في فهم دور هذه الطرائق في الكيمياء الحياتية العملية مع ذكر العديد من الأمثلة في استخلاص وتنقية البروتينات والإنزيمات وغيرها.

المطياف الضوئي Spectrophotometer

تمتص الجزئيات المختلفة (البروتينات، الكاربوهيدرات، الأحماض النووية والدهون وغيرها) الضوء وإن أطوال الأمواج التي تقوم بهذا الامتصاص وكفاءة هذا الامتصاص تعتمد على كل من تركيب الجزيئة ومحيطها.

النظرية البسيطة لامتصاص الضوء من قبل الجزيئات:

يتكون الضوء بقدر ما يتعلق الأمر بالموجة من إشعاع كهرومغناطيسي Electromagnetic radiation (عبارة عن تبادل بين مجال كهربائي ومجال مغناطيسي حيث لكلا المجالين نفس التردد ويكونان عموديين على بعضهما) والأشعة الكهرومغناطيسية يمكن تعريفها بأنها عبارة عن منطقة في الأشعة الكونية (**الشكل 1-13**) تمتد في منطقة أمواج الراديو وتشمل هذه المنطقة الأشعة فوق البنفسجية والأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي ويرافق أطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية انتقالات بين مستويات الطاقة الالكترونية.

وتتمثل طاقة الموجة بالمعادلة الآتية:

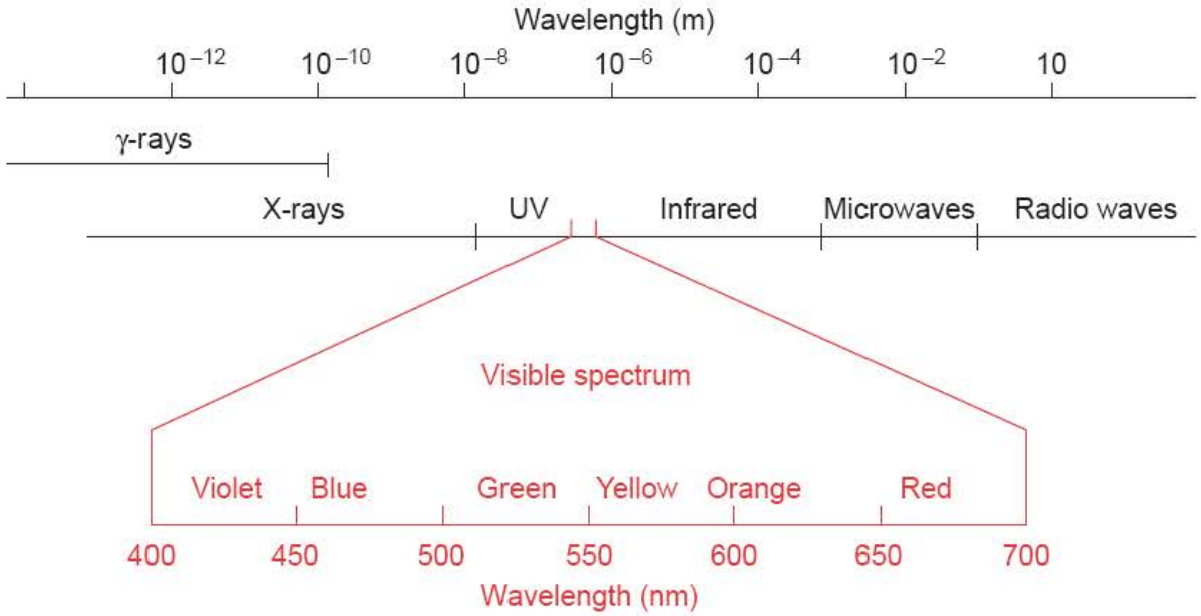
$$E = \frac{h\ C}{\lambda} = h\ \upsilon$$

اذ تمثل: h = ثابت بلانك.

C = سرعة الضوء وتساوي 20998 X 10^8 م / ثانية.

λ = الطول الموجي ووحدته المتر وتساوي 10^6 مايكرون (μ) = نونانوميتر nm .

υ = التردد ويمثل عدد الموجات أو الدوائر التي تحدث في الثانية الواحدة ووحـــدتها الهرتـــز Hertz، حيث الهرتز Hz الواحد = دورة / ثانية واحدة.



الشكل (1-13): الأشعة الكهرومغناطيسية.

وعندما يصطدم الضوء بالجزيئة يتشتت بعض منه (يتغير اتجاهه) ويمتص (طاقته تنتقل الـــى الجزيئـــة) وينفذ الجزء المتبقي وان الاحتمال النسبي لحدوث كل عملية تعبر عن صفة دقيقة للجزيئية التي تم تصادمها. وعندما يتم امتصاص طاقة الضوء الكهرومغناطيسية يطلق على الجزيئة تلك بالمتهيجة والحالة تسمى بحالـــة التهيج Excited state وان بعضاً من الضوء سوف يمتص أي ان بعضاً من الأطـــوال الموجيـــة تمـــتص والبعض الأخر لا يتأثر تماماً.

ان احتمالية الامتصاص بطول موجي معين هي عبارة عن صفة معامل الامتصاص الجزيئي لطول تلـــك الموجة وقد وجد بأنه يمكن الاستفادة من قانون لامبرت (قابلية المادة على امتصاص الضوء تتناسب مع طول المسار الضوئي) وقانون بير (قابلية المادة على امتصاص الضوء تتناسب مع تركيز المـــادة) وعنـــد دمـــج القانونين يتم الحصول على قانون بير- لامبرت Beer-Lamberte low :

$$A = \log I_o / I = \varepsilon l c$$

علماً أن :

A = الامتصاصية أو الكثافة الضوئية.

I_o = شدة الضوء أو الشعاع الساقط.

I = شدة الضوء أو الإشعاع النافذ.

ε = معامل الامتصاص المولاري Molar absorptive or Extinction coefficient وله وحدة هي لتر/ مول . سم والذي يعتمد على نوعية المركب ودرجة الحرارة والطول الموجي λ.

l = عرض خلية النموذج (والتي غالباً تكون 1 سم).

c = تركيز المحلول مول / لتر.

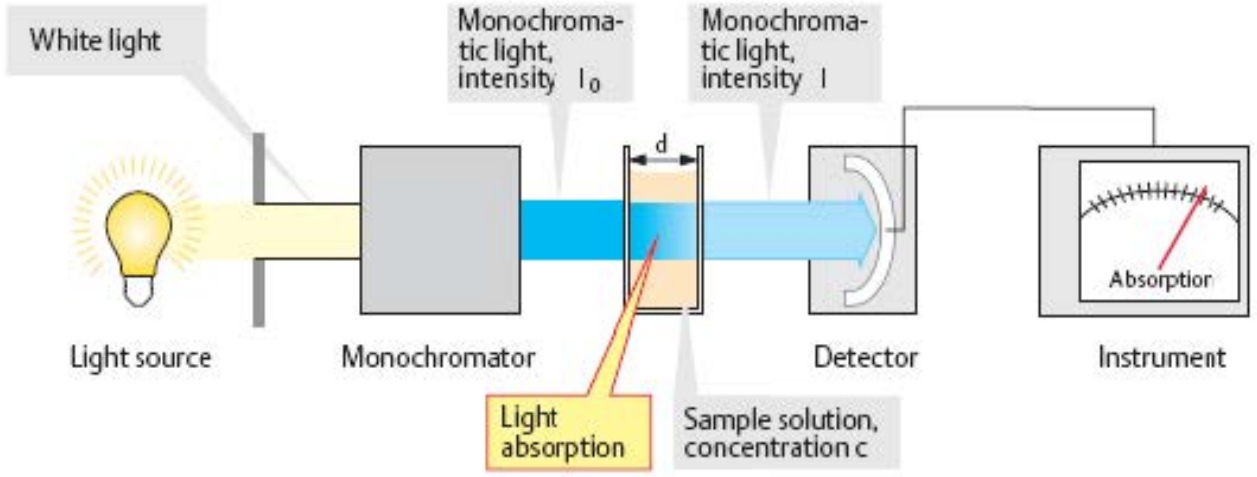
ان قيمة الامتصاصية لمركبات الكيمياء الحياتية في الأجهزة المستخدمة لقياس الامتصاصية عند منطقة الأشعة فوق البنفسجية والمرئية يجب ان لا تكون اكبر من واحد وذلك لحدوث تشتت للضوء الساقط على النموذج نتيجة للتركيز العالي وعليه يجب تخفيف النموذج قبل عملية القياس. إن اغلب الجزيئات الحياتية المستخدمة في عمليات الفصل والتقدير لمركبات مختلفة تقع ضمن المنطقة المرئية وفوق البنفسجية إذ ان سبب استخدام هذه الأجهزة بشكل واسع في مختبرات الكيمياء الحياتية وذلك لرخص ثمنها نسبة الى بقية الأجهزة الأخرى وكذلك لحساسية وانتقائية الجهاز في تقدير كميات ضئيلة من مركبات الكيمياء الحياتية.

ان المنطقة المرئية Visible تمتد في الأشعة الكهرومغناطيسية من 400-700 نانوميتر (Nanometer (nm)) وسميت مرئية لان محاليلها تكون ملونة في أجهزة القياس والتي تعطي ألواناً مختلفة من اللون الأحمر الى اللون البنفسجي، والمنطقة فوق البنفسجية (UV) تقع من 180-400 نانوميتر وتكون محاليلها عديمة اللون(**الشكل 1-13**).

ان أجهزة المطياف المرئي وفوق البنفسجي على اختلاف تصاميمها (**الشكل 2-13**) إلا إنها جميعها تتكون من مصدر الضوء لاختيار الحزمة الضوئية والمحلل للحزمة الضوئية (المفرق Monochromator) وموقع خلية القياس Cell compartment وكاشف الضوء والمقياس أو المسجل لقياس الحاصل (الناتج) من الكاشف (**الشكل 3-13**).



الشكل (2-13): احد أنواع الأجهزة المطيافية الضوئية.



الشكل (3-13): تركيب جهاز المطيافية الضوئية.

ويطلق على بعض أجهزة الطيف بالمطياف ذي الشعاع المزدوج Double beam spectrophotometer والذي يتم فيه قياس الامتصاصية للعينة والمذيب في نفس الوقت(في خلايا منفصلة) ويتم طرح القيمتين آلياً وفي كل طول موجي، ويتم بعدها وضع الخليتين في المكان المخصص لهما في المطياف ويمر خلالهما حزمتان متساويتان من الأشعة إذ يسجل المطياف الامتصاصية على إحداثي عمودي أما الطول الموجي فيكون بإحداثي أفقي. ان هذه الأجهزة غالية نوعاً ما إلا أنها ضرورية في حالة إجراء تحاليل طيفية لعدد كبير من العينات.

العوامل التي تؤثر على الامتصاصية A ومعامل الامتصاص المولاري ε وقيمة الطول الموجي لأقصى امتصاص λ_{max} :

1- تأثير الأس الهيدروجيني pH

يحدد الأس الهيدروجيني للمذيب حالة التأين للكروموفورات المتأينة (OH, SH, NH)، فمثلاً أكثر مجموعة تتأثر بالأس الهيدروجيني هي مجموعة الفينول في التايروسين فضلاً عن موقع التايروسين في الجزيئات الكبيرة بأن يكون في الداخل أو الخارج إذ يتأثر إذا كان الى الخارج ويزداد الطول الموجي وتقل الطاقة عند تغير الأس الهيدروجيني pH.

2- التأثيرات القطبية

للكروموفورات القطبية (وخاصة تلك التي تحتوي على الكبريت أو النتروجين أو الأوكسجين) قمة امتصاص قصوى λ_{max} تقع في الأطوال الموجية القصيرة إذ تحدث هذه الحالات في المذيبات القطبية الهيدروكسيلية وليس في المذيبات غير القطبية، وإن البروتينات والأحماض النووية وغيرها تتأثر بالقطبية ويتغير λ_{max} تبعاً للتغيير في القطبية.

3- التأثيرات الوضعية

للملامح الهندسية التركيبية للمركبات Geometrical structure والتغيرات الوضعية (الهيئات) Conformational changes تأثيرات كبيرة على λ_{max} و ε ومنها تأثيرات الهايبوكروميك (التأثير الذي يؤدي الى تناقص في شدة الامتصاص) ففي الأحماض النووية إذ يتناقص معامل الامتصاص المولاري للنيوكليوتيدات المتعددة في السلسلة المنفردة ويكون التناقص في ε أكبر للمركبات النيوكليوتيدية المتعددة في السلسلتين الحلزونيتين المزدوجة لان للقواعد تنظيم منسق يقلل الكروموفور للجزيئة. فضلاً عن ذلك ففي البروتينات توجد عدة وضعيات للتراكيب الثانوية لكل منها قيمة معينة للامتصاصية والتي تتغير مع تغير وضعياتها.

تطبيقات أطياف بعض الأشعة فوق البنفسجية والمرئية

تجرى عمليات قياس الامتصاصية **لأغراض عدة** منها:

1- قياس تركيز المادة المجهولة في حالة معرفة معامل الامتصاص المولاري وتطبيق قانون بير- لامبرت.

2- اختبار بعض التفاعلات الكيميائية فمثلا تحلل النيوكليوتيدات المتعددة الى نيكليوتيدات أحادية حيث تزداد قيمة معامل الامتصاص المولاري وتزداد أيضاً قيمة الطول الموجي لأقصى امتصاص .

3- تشخيص المواد: إذ ان لمعظم المواد أطيافاً متميزة يمكن الاستفادة منها عند التشخيص فمثلاً الأدنين يمتلك λ_{max} عند 260.5 نانوميتر وللثايمين 264.5 نانوميتر وللكوانين 275 نانوميتر والتي يمكن تميز كل منها عند تحلل الأحماض النووية.

4- تتبّع حدوث عملية المسخ أو إعادة المسخ لبعض المركبات فمثلاً تزداد الامتصاصية للـ DNA عند تعرضه خلال مدى معين من درجات الحرارة والتي تسمى هذه الحالة بالهايبركروميك Hyperchromic.

5- تتبّع حدوث عملية التغير في التركيب الثانوي أو الثالثي أو الرابعي للبروتين من خلال التغيير في قيمة الطول الموجي الأقصى λ_{max} .

6- يولّد ارتباط مادة الأساس بالإنزيم وفي موقعه النشط تغيرات طيفية في الكروموفورات يمكن تعقبها مطيافياً.

7- تحديد الثوابت التركيبية للمركبات الكيمياء الحياتية، فمثلاً باستخدام تسحيح الأس الهيدروجيني للبروتينات طيفياً سوف تعطي قيم تفكك للأحماض الأمينية القابلة للتأين (وخاصة التايروسين) وان هذه القيم تعطي مؤشراً عن موقع الحامض الأميني في البروتين إذ كان على السطح أو مدفوناً في داخله.

الجزيئات الممتصة للضوء في المركبات الحياتية

لكل مركب كيميائي حياتي (بروتين، أحماض نووية، كاربوهيدرات، دهون) صفة خاصة به والتي تلعب دوراً أساسياً في امتصاص الضوء والتأثير بالتالي على الامتصاصية A ومن المركبات التي تمتص الضوء:

1- البروتينات: إن امتصاص الضوء في البروتينات يعود الى احتوائها على أحد المجاميع الآتية:

أ- الأواصر الببتيدية Peptide bond: تمتص الأواصر الببتيدية الضوء بطول موجي 220-230 نانوميتر.

ب- مجاميع R الجانبية للأحماض الأمينية: فقد تحتوي على حلقة أروماتية مثل فينايل ألانين أو فينول مثل التايروسين أو حلقتين مثل التربتوفان ولكل منها امتصاصية خاصة بها.

جـ- المجموعة الترقيعية Prosthetic group: ان المركبات البروتينية المقترنة مثل الهيموكلوبين الذي يحوي على جزيئة الهيم يعطي امتصاصية عالية في المنطقة المرئية مقارنة عند عدم اقترانه بجزيئة الهيم.

2- الأحماض النووية ان القواعد النيتروجينية (البيورينات والبريمدينات) الموجودة في الأحماض النووية هي المسئولة الأساسية على امتصاص الضوء في منطقة الفوق بنفسجية(~ 265 نانوميتر).

3- السكريات والدهون.

أن الجزيئات التي تحوي على مجاميع فعالة كحلقات أروماتية أو أواصر غير مشبعة هي التي تعطي امتصاصية عالية وان السكريات والدهون في الغالب لا تعطي امتصاصية عالية إلا عند اقترانها مع مركبات لها امتصاصية لتزيد من شدة الامتصاصية مثل البروتينات السكرية والبروتينات الدهنية وغيرها.

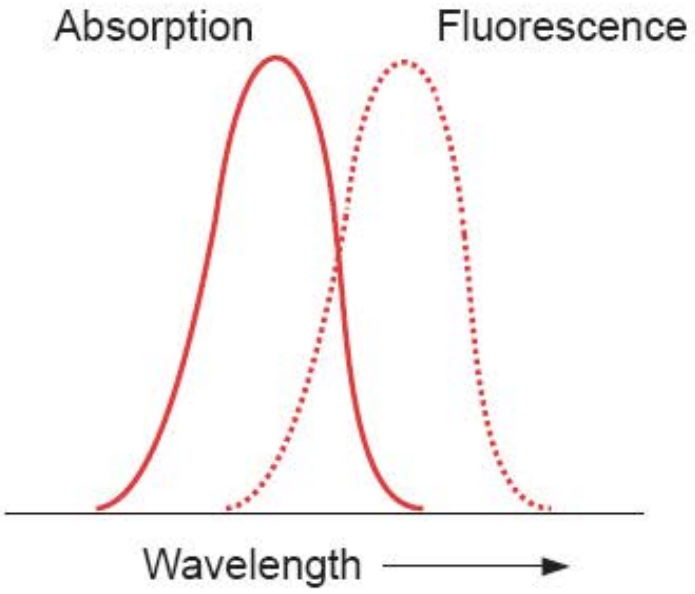
مطياف الفلورة (التألق) Fluorescence spectroscopy

التألق هو انبعاث فوتونات من حالات الكترونية مهيجة والفلورة هي نوعية من التألق تختلف في طبيعة الحالة المستقرة والحالة المهيجة، إذ أن الفلورة هي انبعاث ضوء عند طول موجي أطول من الأشعة الساقطة عند عودة الجزيئة من حالة التهيج الأحادية الى حالة الاستقرار الأحادية بعد فقدان طاقة اهتزازية. تعتبر تقنية مطياف الفلورة وسيلة تحليلية مهمة جداً ولكن ذات استخدامات قليلة إلا أنها في الغالب أكثر حساسية وأكثر انتقائية من مطياف الضوئي فوق البنفسجي والمرئي للجزيئات التي تظهر قابلية على الفلورة. تنتج الحساسية العالية من حقيقة الأشعة المنبعثة تكون عند طول موجي يختلف عن ذلك للأشعة المهيجة فضلاً عن فترة بقاء المادة المتهيجة أطول في حالة الفلورة مما يعرضها الى المؤثرات الخارجية لفترة زمنية أطول من تقنية المطياف الضوئي الاعتيادي.

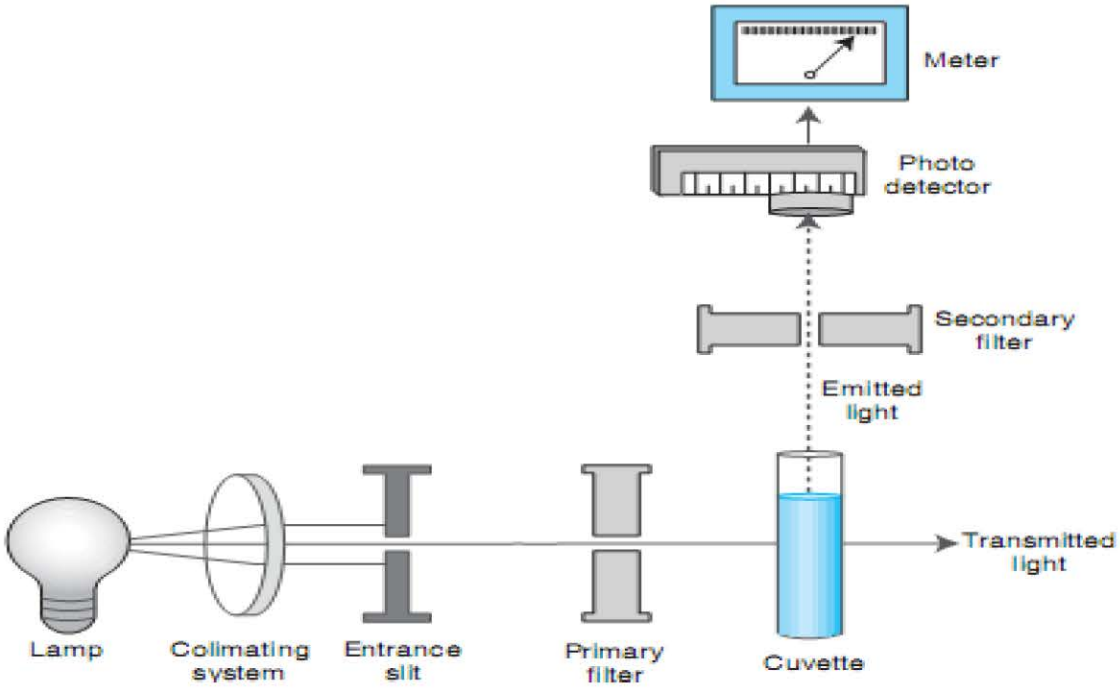
وعند إجراء مقارنة بين المطياف الضوئي ومطياف الفلورة يلاحظ هناك عدة نقاط مختلفة (الجدول 1-13) وهي كالأتي:

الجدول (1-13) : مقارنة بين مطياف الفلورة والمطياف الضوئي.

مطياف الفلورة	المطياف الضوئي
1- انبعاث الضوء عند طول موجي أطول من الأشعة الساقطة وبطاقة أقل(الشكل 4-13).	1- انبعاث الضوء عند طول موجي يرجع بنفس الطول الموجي للأشعة الساقطة وبنفس الطاقة.
2- الزاوية في جهاز القياس التي تسمح للضوء بالنفاذ هي 90° (الشكل 5-13).	2- الزاوية في جهاز القياس التي تسمح للضوء بالنفاذ هي 180°.
3- زمن امتصاص الضوء وبقاءه في الحالة المتهيجة يكون أطول(10^{-8} – 10^{-9} ثانية).	3- زمن بقاء الالكترونات في الحالة المتهيجة أقصر(10^{-12} - 10^{-15} ثانية).
4- تعطي حساسية وانتقائية عالية للمركبات التي تحوي على صفات المواد المتفلورة (كالتربتوفان).	4- تعطي حساسية وانتقائية اقل ضمن المركبات التي تحوي على حلقات أروماتية أو صفات المواد المتفلورة.
5- لها استخدامات محدودة.	5- لها استخدامات واسعة.
6- أجهزة غالية الثمن غالباً.	6- أجهزة ذات تكلفة اقل.



الشكل (4-13): الأطوال الموجية في تقنية مطياف الفلورةFluorescence أطول من المطياف الضوئيAbsorption .



الشكل (5-13): مكونات مطيافية الفلورة، يلاحظ فيها ان الزاوية في جهاز القياس التي تسمح للضوء بالنفاذ هي 90°.

المجاميع الباعثة للفلورة (الفلوروفورات) Fluorescent groups (Fluorophores)

إن التراكيب الجزيئية التي تعطي فلورة تسمى بالفلوروفورات. والجزيئات المتفلورة هي عادةً أروماتية أو انها جزيئات بأواصر ثنائية متبادلة ومتعددة، فالجزيئات التي لها هذه التراكيب لديها حالات تهيج إلكتروني واطئ ويكون التهيج اليها ممكناً بأشعة ذات أطوال موجية أطول من 200 نانوميتر وهذا يعني لها طاقات أقل من 550 كيلوجول لكل مول.

ليست كل الجزيئات التي تمتص أشعة في المنطقة المرئية أو فوق البنفسجية تكون لها فلورة فمثلاً النيوكليوتيدات والدهون والكاربوهيدرات والأحماض الأمينية غير الأروماتية هي من ضمن المجاميع المهمة من المركبات التي لا تتفلور، لكن بعض العقاقير والفيتامينات (مثل الرايبوفلافين Riboflavin) تظهر تفلوراً شديداً. ومن الأحماض الأمينية الأروماتية المهمة التي تظهر لديها تفلور هي التربتوفان والذي يمكن من خلاله معرفة التغيرات الحاصلة في تركيب البروتين (الثانوي أو الثالثي) كونه يعطي فلورة جيدة وبطول موجي تقريباً عند 355 نانوميتر بعكس في تقنية المطياف الضوئي الذي يعطي امتصاصية للضوء عند طول موجي 280 نانوميتر. وبالتالي يمكن استخدام تقنية الفلورة في تتبع حصول تغيير أو عدم حصوله للبروتين الحاوي على التربتوفان مع الإشارة بأن غالبية البروتينات تحوي على التربتوفان وعندها **يمكن تطبيق الفلورة لإيجاد:**

1- التغير الحاصل في تركيب البروتين (الثانوي والثالثي والرابعي) في حالة المسخ مثلاً.

2- التغير الحاصل عند ارتباط البروتين مع مركبات أخرى (مثلاً عند ارتباط الإنزيم (البروتين) مع مادة الأساس).

3- التغير الحاصل عند تداخلات المذيب مع الجزيئات البروتينية.

4- معرفة درجة المرونة Flexibility للبروتين، هل هو متغيرة أم ثابتة؟

5- قياس المسافة بين المادة التي تؤثر والمادة التي لها فلورة مثل التربتوفان في البروتين.

6- يمكن إدخال مادة لها القابلية على الفلورة مثل 8- سلفونات أنيلينونفثالين 8- Anilinonaphthalene sulphonate (ANS) بطريقة كيمائية معينة الى المركبات التي لا تمتلك فلوروفورات لتتبع مسارها وهذه مشابهة لطريقة النظائر المشعة لتتبع المسار Pathway.

العوامل المؤثرة على أطياف التفلور

1- إخماد التفلور Fluorescence quenching

إخماد التفلور يدل على أي عملية تقوم بتقليل شدة تفلور المادة. وتشمل هذه العمليات إخماد التصادم وتكوين معقد وانتقال الطاقة وتفاعلات الحالة المتهيجة. يحدث إخماد التصادم عندما تصطدم جزيئة خامدة مع الجزيئة المتفلورة مسببة رجوعها الى الحالة المستقرة من دون انبعاث فوتون المواد الخامدة بالتصادم ومن أمثلة المواد الخامدة الأوكسجين الجزيئي والكلوروفورم وبعض الايونات الفلزية. اما الإخماد بانتقال الطاقة فيكون انتقال طاقة الحالة المتهيجة بين الجزيئة المانحة والجزيئة المستقبلة من دون ظهور فوتون.

2- تأثير المذيب

لجزيئات المذيب، تأثير على طاقة الانتقالات الإلكترونية وعليه يلاحظ تأثيرات كبيرة للمذيب في أطياف التهيج والانبعاث في حالة كون المذيب قطبي أو غير قطبي.

3- تأثير الأس الهيدروجيني pH

ان طيف التفلور للجزيئة الحاوية على أيونات الهيدروجين الحامضية (H^+) قد يختلف نوعاً ما عن نفس الجزيئة عند تغيير قيمة الأس الهيدروجيني وينتج زيادة أو نقصان في قيمة الطول الموجي لأقصى امتصاص (التغيير في λ_{max}).

4- تأثير الاستقطاب

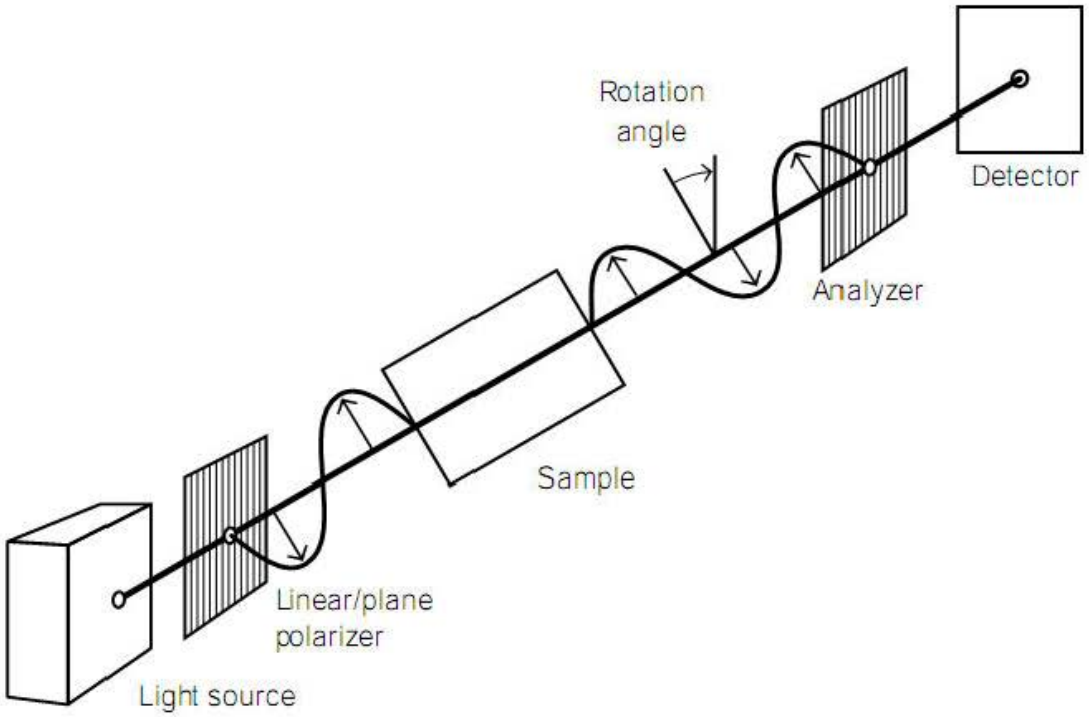
إذا ما هيجت مجموعة باعثة للفلورة بضوء مستقطب في المستوى، أي بضوء تردد فيه مكونات المجال الكهربائي في مستوى أحادي فإن الأشعة المنبعثة تكون في الغالب مستقطبة جزئياً ويحدث هذا بسبب كون الامتصاص والانبعاث لا تتطابق بالضرورة بسبب الفرق في التركيب بين الحالتين المتهيجة والمستقرة. فضلاً عن ذلك قد يكون للجزيئة الوقت للدوران بين امتصاص الأشعة وانبعاثها.

5- أعمار التألق (التفلور)

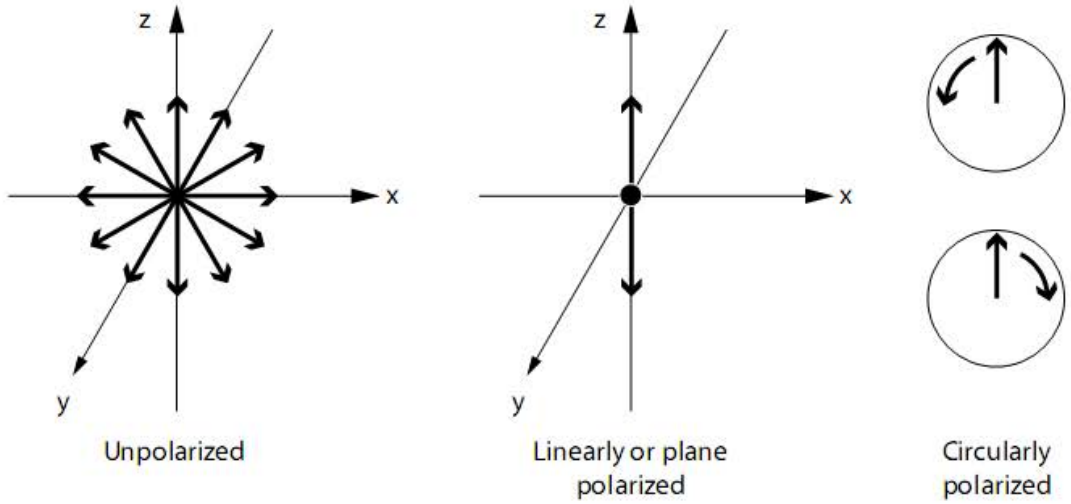
ان عمر التألق τ لمادة هو معدل المدة الزمنية التي تقضيه الجزيئة في الحالة المتهيجة قبل عودتها الى الحالة المستقرة. يتطلب قياس أعمار التألق أجهزة أكثر تعقيداً من مطيافات التفلور ذات الإضاءة الثابتة. إلا أنه يمكن الحصول على معلومات مفيدة حول مفاعلة المجموعة الباعثة للفلورة مع بيئتها وعلى معدلات حركة الجزيئة وصفات الحالة المهيجة.

تشتت الدوران البصري والانكسار المزدوج الدائري
Optical rotatorty dispersion (ORD) and Circular dichroism (CD)

إن التقنيتين مرتبطتان مع بعضهما وتستخدم لقياس الفعالية الضوئية Optical activity لاسيما أغلب الجزيئات الحياتية تمتاز بكونها غير متناظرة إذ لها فعالية بصرية عند إمرار الضوء المستقطب Polarized light على العينة وهو الضوء الذي يتغير اتجاهه مع الزمن أي عندما يصطدم في الجزيئة في لحظة سوف يتغير عن الضوء في اللحظة الأخرى لكون الجزيئة غير متناظرة. وبالتالي فأن جهاز ORD يعطي مؤشراً هل أن الجزيئة فعالة بصرياً أم لا بالاعتماد على تناظر أو عدم تناظر الجزيئة **(الشكل 6-13)**. وبعد فترة من الزمن تطور جهاز ORD فبدلاً من تمرير ضوء مستقطب يمرر ضوء بشكل دائري مستقطب Circularly polarized light باستخدام جهاز CD والذي يكون من اليمين الى اليسار ثم من اليسار الى اليمين **(الشكل 7-13)** فعندما تكون الجزيئة متناظرة فلا توجد محصلة امتصاصية بين الاتجاهين ويكون الضوء بالاتجاه اليمين مساوياً باتجاه اليسار أي الفرق صفر. أما عندما تكون الجزيئة غير متناظرة فيوجد فرق بين القراءتين.



الشكل (6-13): يوضح مكونات جهاز ORD، مع الإشارة الى الضوء المستقيم والضوء المستقطب. في تقنية CD يستخدم محصلة الضوء في الاتجاه اليمين مع اليسار.



الشكل (7-13): يوضح الضوء المستقطب Circularly polarized يمين ويسار الاتجاه والمستقطب المستقيم (الخطي) Linearly or plane polarized وغير المستقطب Unpolarized.

إذ ان تقنية CD هي وسيلة لمعرفة مدى التغيرات الحاصلة على التركيب الثانوي والثالثي Secondary and tertiary للبروتين نتيجة للظروف المتغيرة مثل درجة الحرارة والأس الهيدروجيني وظروف الخزن والوقت وتأثير الأشعة أو الارتباط مع مركبات أخرى وهي من أفضل الطرائق لتتبع التغيرات الحاصلة على البروتين من خلال إيجاد مقدار الحلزونية α- helicity في البروتين قبل وبعد الحدث، ومقدار النسبة المئوية الحلزونية [α%] يمكن إيجاده باستخدام **المعادلة الآتية:**

$$\% \alpha = \frac{[\Theta]_{222} + 3000}{3600 + 300} \times 100$$

اذ تمثل :

$[\Theta]_{222}$ = مقدار الشكل البيضوي المولاري Molar ellipticity الموجود في الجزيئة عند الطول الموجي 222 نانوميتر وإن :

$$[\Theta]_{222} = \frac{\Theta_{222} \ X \ MRW}{10 \ l \ c}$$

Θ = مقدار الشكل البيضوي.

MRW = معدل وزن البقية للأحماض الأمنية Mean residue weight of amino acid ويكون بقيمة 111 .

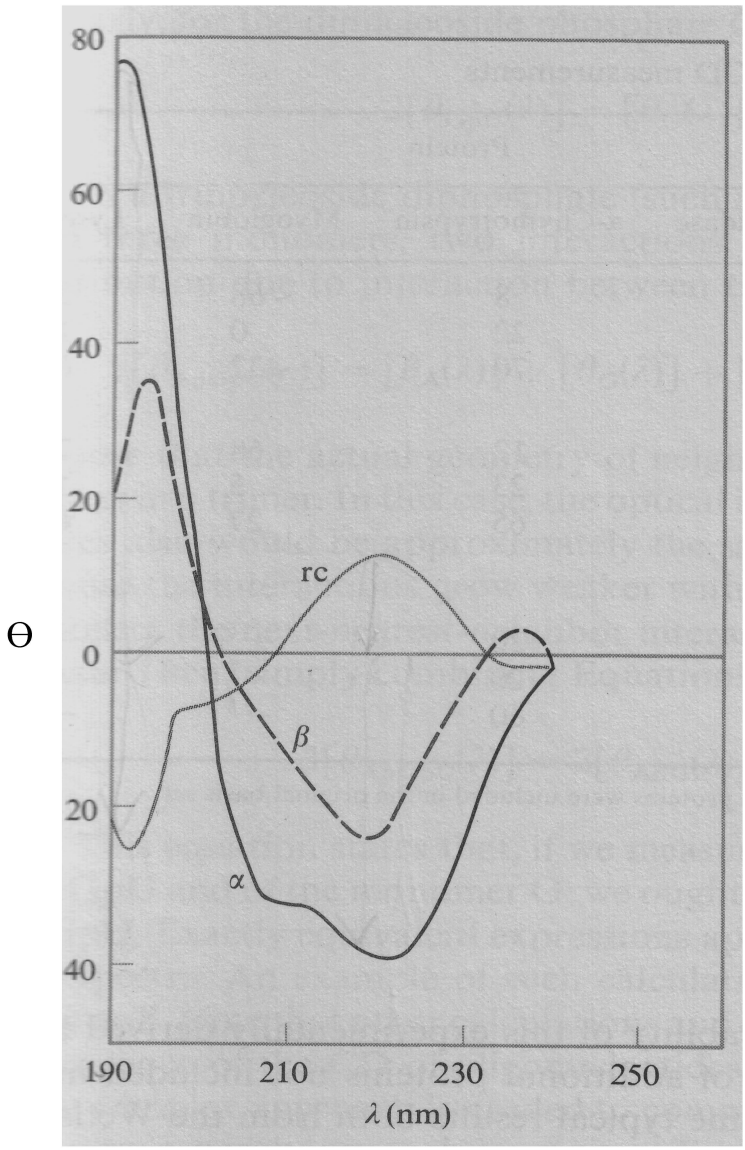
l = طول المسار الضوئي في الخلية المستخدمة.

c = تركيز البروتين بوحدة غرام/لتر.

لمإذا تم اختيار قياس ألفا- حلزون في التركيب الثانوي للبروتين ولم يتم اختيار التراكيب الثانوية الأخرى مثل الصفيحة المطوية أو الالتفاف العشوائي؟

الجواب:

عند تحضير ببتيد متعدد يحتوي على 100% من التراكيب الثانوية المتعددة فأن الامتصاص في جهاز CD يكون **بالشكل الأتي:**



الشكل (8-13): الامتصاص في جهاز CD للتراكيب الثانوية للبروتين(ألفا و بيتا والعشوائي (Random coil (rc).

يلاحظ من الشكل أعلاه إن أفضل منطقة يمكن قياس الامتصاصية هي عند الطول الموجي 208 أو 222 بالنسبة للتركيب الثانوي ألفا- حلزون دون أن يحصل تداخل مع بقية الأنواع الأخرى من التراكيب ويفضل

القياس عند طول موجي 222 نانوميتر لان في موقع 208 نانوميتر يوجد امتصاص في الاتجـــاه المعـــاكس يلغي هذا الامتصاص فضلاً عن ان معظم المحاليل المستخدمة لديها امتصاص عند هذا الطول الموجي.

الكروماتوغرافيا Chromatography

يمكن تعريف الكروماتوغرافيا على أنها تقنية فصل لخليط من مكونات المذاب التي يحصل فيها الفـــصل بوساطة تفاوت الانتقال لكلٍ من المكونات خلال وسط مسامي تحت تأثير الطور المتحرك. حيث يـــتم فيهـــا تبادل المكونات باستمرار بين الطور المتحرك Mobile phase والطور الساكن Stationary phase والتي يحصل خلالها التحرك والانتقال. ويمكن تقسيم طرق الكروماتوغرافيا الى أربعة أنواع استناداً الـــى طبيعـــة الأطوار التي تلامس بعضها(**الجدول2-13**):

الجدول (2-13) : طرق الكروماتوغرافيا استناداً على طبيعة الأطوار.

الطور المتحرك	الطور الساكن	الأسم النظامي	الأسم الشائع
1- سائل	سائل	كروماتوغرافيا سائل – سائل	كروماتوغرافيا التجزئة (أو الانتشار) Partition chromatography
2- سائل	صلب	كروماتوغرافيا سائل – صلب	كروماتوغرافيا الإمتزاز Adsorption chromatography
3- غاز	سائل	كروماتوغرافيا غاز– سائل	كروماتوغرافيا الغاز
4- غاز	صلب	كروماتوغرافيا غاز– صلب	كروماتوغرافيا غاز– صلب

ويمكن تصنيف طرق الكروماتوغرافيا الى ثلاثة أصناف استناداً الى آلية الفصل وهي:

1- كروماتوغرافيا الإمتزاز Adsorption chromatography .
2- كروماتوغرافيا التجزئة أو الانتشار Partition chromatography .
3- كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي Gel filtration chromatography .

تهدف جميع طرق الكروماتوغرافيا أساساً الى فصل مادتين أو أكثر. وتبدأ الطريقة عـــادة حـــين فـــصل مادتين عندما يمسك أحدهما بالطور الساكن بشدة أكثر من الأخر الذي بدوره يميـــل للانتقـــال مـــع الطـــور المتحرك.

تطبيقات الكروماتوغرافيا

1- تستخدم لتشخيص المركبات والتعرف عليها من خلال استخدام قيمة المسافة المزاحة مـــن البدايـــة الـــى النهاية (معدل سرعة الجريان R_F) مقارنة مع المادة القياسية.

2- تستخدم لتنقية المركبات وخاصة عند الخزن لتعرضها للتلف في بعض الأحيان.

3- تستخدم لعمليات الفصل والعزل وبشكل دقيق لمركبات كيميائية عدة.

4- تقدير المركبات كمياً.

5- تحديد الأوزان الجزيئية المجهولة بالمقارنة مع مركبات قياسية معروفة الوزن الجزيئي.

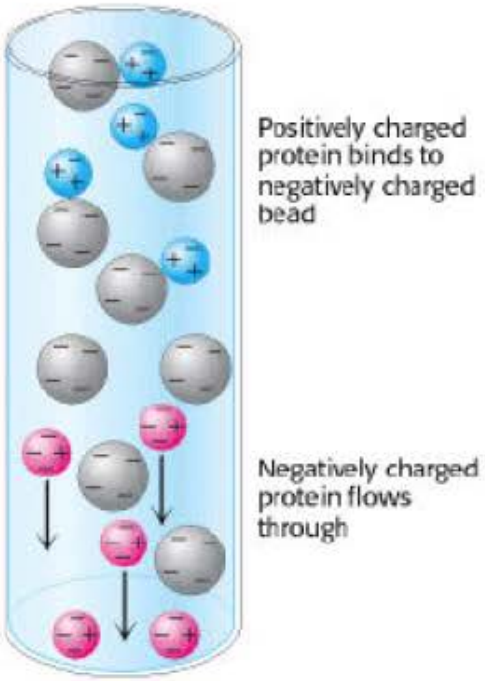
كروماتوغرافيا الإمتزاز Adsorption chromatography

تستخدم في عمود الفصل مواد صلبة قادرة على إمتزاز مركبات مختلفة ذات أهمية حياتية (مثل دهون معقدة، بروتينات وغيرها) ويعتبر طوراً ثابتاً أما الطور المتحرك فيكون على شكل مذيبات مختلفة، وتبدأ عملية الفصل في قمة العمود وبعدها تتحرك هذه المواد المفصولة ببطؤ خلال العمود الممتلئ بالمواد المذيبة فالمواد ذات الميل العالي تجاه المذيب تسير بسرعة خلال العمود وتظهر في محلول الروغان Eluent والذي يفصل حينئذ الى أجزاء يتم تحليلها لمعرفة طبيعة المركبات المفصولة.

إن أكثر المواد الممتزة استعمالا هي: هيدروكسيد الكالسيوم وأوكسيد الألمنيوم والنشا والفحم المنشط Charcoal والسليلوز والسكروز. اما المذيبات الأكثر استعمالاً فهي: الأيثر، الكلوروفورم والهيكسان والبنزين والكيتونات والكحولات.

كروماتوغرافيا التبادل الأيوني Ion- exchange chromatography

طريقة تحويرية لكروماتوغرافيا الإمتزاز حيث يتم الفصل استناداً الى ميل الايونات أو الجزيئات تجاه المواد غير المتحركة (الطور الثابت) والتي تملك شحنات متميزة بها. فالايونات أو الجزيئات التي تحمل واحدة أو أكثر من الشحنات الموجبة تتبادل مع الشحنات السالبة في الراتنج Resin (الطور الثابت) وتسمى هذه العملية بالتبادل الأيوني ذو الشحنة الموجبة Cation exchanger أما الراتنج الذي يحمل الشحنة الموجبة والذي يسمى بالمبادل الأيوني السالب Anion exchanger فيتجاذب مع الأيونات التي تحمل الشحنة السالبة أو بعبارة أخرى يسمى الراتنج السالب أو الموجب استناداً الى الشحنة التي يبادلها وليس الشحنة التي يمتلكها (**الشكل 9-13**). وتتكون مواد التبادل الأيوني عادة من المشتقات المحورة.



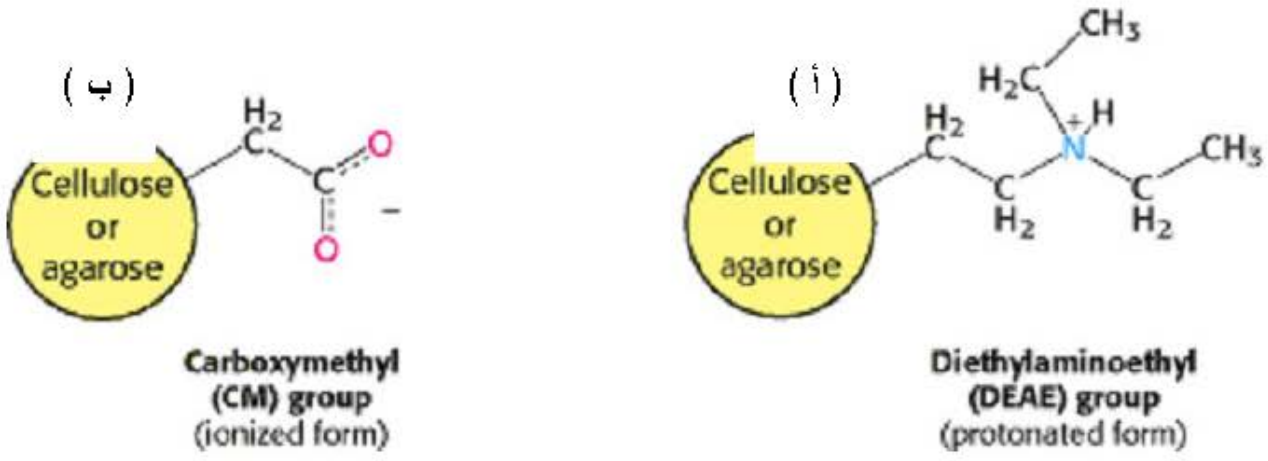
الشكل (9–13): كروماتوغرافيا التبادل الأيوني، إذ يلاحظ كيفية فصل المركبات (على سبيل المثال البروتينات) اعتماداً على الشحنة الموجبة او السالبة Positive or negative charge.

ومن الأمثلة على المبادلات الأيونية هي:

أ- **الستايرين المتعدد(بولي ستايرين) Polystyrene** الذي يحضر بطريقة البلمرة المشتركة Copolymerization وله **عدة أنواع مثل**: Dowex-50, Dowex-1, Dowex-3, IR-45

ب- **السكريات المتعددة** تستعمل لفصل البروتينات والأحماض النووية وتحضر بإجراء بعض التحويرات الكيميائية لبعض أنواع السكريات المتعددة ومن **الأمثلة عليها هي(الشكل 10–13)**:

DEAE Cellulose, DEAE- Sephadex, Carboxy methyl- cellulose, Phospho- cellulose



الشكل (10–13): نوعين من المبادلات الأيونية الحامل للشحنة الموجبة مثل DEAE Cellulose (أ)، والحامل للشحنة السالبة مثل Carboxy methyl- cellulose (ب).

ان عملية التنقية باستخدام كروماتوغرافيا التبادل الأيوني تعتمد أساساً على التجاذب بين الشحنات المختلفة فيمكن التأثير على هذا التجاذب بزيادة الأس الهيدروجيني تدريجياً أو زيادة القوة الأيونية لمحلول الفصل أو كلاهما معاً لزيادة كفاءة الفصل وتقليص الوقت. ويمكن استخدام التبادل الأيوني بكفاءة عالية على نطاق ضيق أو على نطاق واسع ويجري التطبيق على النطاق الواسع بالإزاحة الاختيارية Selective elution بالتبادل الأيوني على دفعات، وعلى سبيل المثال يتم إمتزاز الإنزيم بإضافة مواد التبادل الأيوني للمحلول وبعد ذلك توضع في أعمدة للتحكم في الامتصاص أو الفصل بالزيادة التدريجية في القوة الأيونية للمحلول أو الأس الهيدروجيني أو كلاهما.

كروماتوغرافيا الورقة Paper chromatography

كروماتوغرافيا الورقة هي واحدة من ابسط أشكال الكروماتوغرافيا ومن أقدمها وتستعمل كروماتوغرافيا الورقة بشكل عام لفصل المركبات المحبة للماء مثل الأحماض الأمينية (كما ذكر آنفاً) والببتيدات والسكريات حيث الميكانيكية هي أساساً الانتشار بين الطور المتحرك السائل ومعقد السليلوز والماء.

تستخدم في هذه التقنية ورقة الترشيح الاعتيادي التي تتكون من ألياف سيليلوزية (98-99 % ألفا-سليلوز) متميئة وتعطي تميزاً واضحاً وجيداً خلال الفصل إذ استناداً الى الخاصية الشعرية فأن المادة المذابة في المذيب تعتبر الطور المتحرك والحاوي على الخليط المراد فصله سوف يتحرك تصاعدياً أو تنازلياً (عند استخدام مذيبين مختلفين أو استخدام نظام مذيبات مختلفة) وتعتبر الورقة هو الطور الثابت. فالمسافة التي يقطعها المذاب على الورقة مقسوماً على المسافة التي يقطعها المذيب تعطي قيمة R_F والتي تدعى بسرعة الجريان، فمثلاً لكل حامض أميني قيمة R_F ثابتة عند استخدام مذيب معين وبهذه الطريقة يمكن فصل وتشخيص الأحماض الأمينية في الخليط.

$$\text{معدل سرعة الجريان } (R_F) = \frac{\text{المسافة التي يقطعها المذاب}}{\text{المسافة التي يقطعها المذيب}}$$

كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة Thin- layer chromatography (TLC)

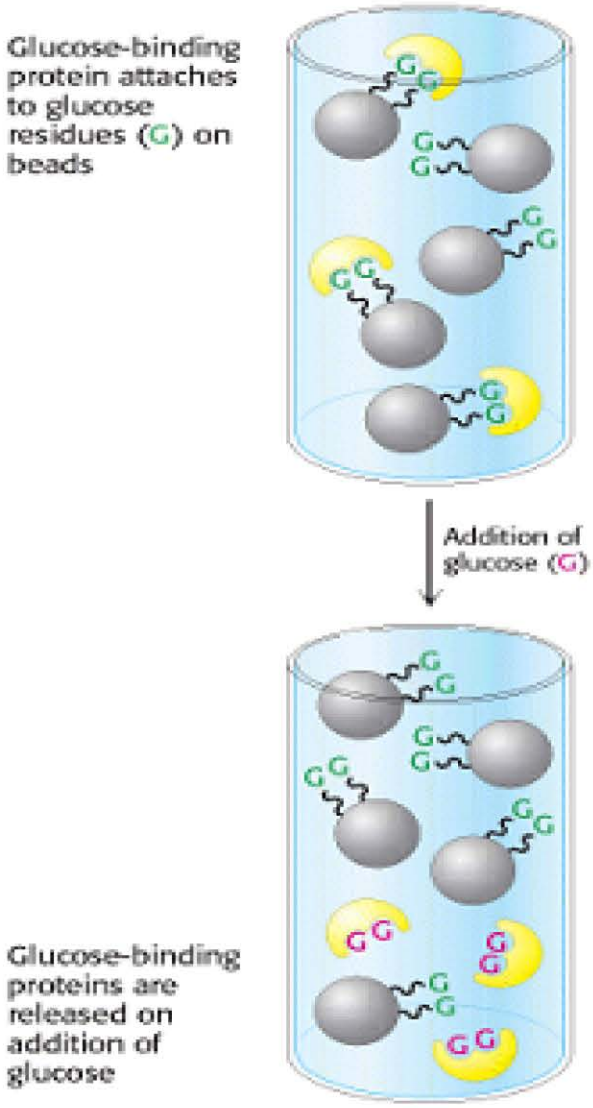
طريقة شبيهة بطريقة كروماتوغرافيا الورقة ولكن يستخدم مسحوق ناعم من مادة لها القابلية على إمتزاز المواد مثل مسحوق السيليكا أو الألومينا، أو أملاح لاعضوية تمزج مع مادة رابطة (كبريتات الكالسيوم) وتفرش على شكل طبقة رقيقة على لوح زجاجي وبعد عملية الفصل يمكن قشط المركب المراد فصله بسهولة بعد تمييزه عن المواد الأخرى. **ومن محاسن هذه الطريقة مقارنة بكروماتوغرافيا الورقة:**

1- زيادة كفاءة الفصل.
2- سرعة الفصل.
3- حرية اختيار الطور الثابت.
4- عدم تأثر الطور الثابت بالحوامض أو القواعد المستخدم في تشخيص بعض المركبات.

وهذه الأسباب تعود الى طبيعة جزئيات الطور الثابت ففي حالة كروماتوغرافيا الورقة فإن طبيعة السليلوز الليفي يساعد على انتشار المركبات في نقطة البداية وتسمى هذه الحالة بالخاصية الشعرية Capillary diffusion بينما لا توجد هذه الخاصية في الطور الثابت المستخدم في كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة فضلاً عن زيادة المساحة السطحية للطور الثابت في هذه التقنية.

كروماتوغرافيا الألفة Affinity Chromatography

طريقة خاصة أو تحويرية لكروماتوغرافيا الإمتزاز حيث تعتمد هذه التقنية على وجود ميل أو ألفة بين الطور الثابت وبين المركب المراد فصله في الطور المتحرك فمثلاً عند إضافة مستضد Antigen على العمود وتمرير المضاد Antibody طوراً متحركاً على العمود سوف يرتبط معه فقط ومن ثم يمكن إجراء عملية فصل المركبين من العمود باستخدام محلول منظم ذو pH معين. في هذا النوع من الفصل، هناك نوع خاص من التجاذب ليس بين الشحنات وإنما تداخل أو ألفة بين المركبات. وهذه الطريقة تعّد من الطرائق الهامة لتنقية الإنزيمات إذ يحدث فيها ارتباط نوعي بين مادة التفاعل أو المثبط التنافسي، ونتيجة لذلك يحدث ارتباط تساهمي مع الطور الثابت (الصلب) الحامل (مثل الأكاروز Agarose) وعند مرور المخلوط خلال أنظمة الفصل التي تحتوي على الطور الثابت فإنه لا يسمح بمرور الإنزيم المطلوب بينما يسمح للإنزيمات الأخرى والبروتينات بالخروج من العمود، ويمكن استخلاص الإنزيم المرتبط بإحداث تغيير في الـ pH أو بتغيير القوة الأيونية في المحلول وبهذه الطريقة يضعف ارتباط الإنزيم في أعمدة الفصل ويمكن توضيح ذلك **بالشكل (11-13).**



الشكل (11-13): تقنية كروماتوغرافيا الألفة، يلاحظ كيفية ارتباط وحدات الكلوكوز من خلال تداخل أو ألفتها مع وحدات الفصل في العامود.

وباستخدام هذه الطريقة يمكن تنقية الإنزيمات في خطوة واحدة من المستخلص الخام. وهناك العديد من الإنزيمات التي أمكن تنقيتها بهذه الطريقة مثل إنزيم نيوكليز Nuclease من بكتريا المكورات العنقودية *Staphylococcus*.

وتواجه تنقية الإنزيمات بطريقة كروماتوغرافيا الألفة العديد من الصعوبات مثل:

1- قد يكون من الصعوبة أتمام الارتباط مع مادة التفاعل المناسبة إذ ان التفاعلات التي لها علاقة بالارتباط لا يمكن وصفها وصفاً كاملاً.

2- تكوين الرابطة مع الطور الصلب يمكن ان تسبب في حدوث تداخل مع المجموعات الجانبية للإنزيم وتؤدي الى فقدان النشاط عند حدوث الارتباط.

3- يجب ان تكون قوة ارتباط الطور الصلب والإنزيم في المدى الصحيح.

4- تعد المشكلات الخاصة والمتعلقة بالإنزيم أكثر أهمية من مادة التفاعل بمفردها. ولهذا فإن المتوقع أن كل إنزيمات الديهيدروجنيز Dehydrogenases تعتمد على NAD^+ وبالتالي يجب معرفة ان الارتباط يؤدي الى تكوين NAD^+ matrix bound والاختلاف بين الديهيدروجنيز يكون في المجموعات الجانبية التي يكون ارتباطها ثانوياً مع مادة التفاعل ويجب ملاحظة ذلك أثناء حدوث الإزاحة في العمود.

ورغم وجود هذه الصعوبات إلا أن هذه التقنية تساهم في تنقية الإنزيمات والجزيئات البيولوجية الأخرى مثل الأجسام المضادة. ويمكن استعمال هذه التقنية تقريباً على أي زوج من الجزيئات متحد بشكل معكوس مع أكثر التطبيقات العمومية تأتي من المجاميع الآتية:

1- المضاد – المستضد Antigen – antibody .
2- المثبط أو مادة الأساس – الإنزيم.
3- البروتين المرتبط – الهورمون.
4- الأحماض النووية - متممة التسلسل Nucleic acid – complementary sequence

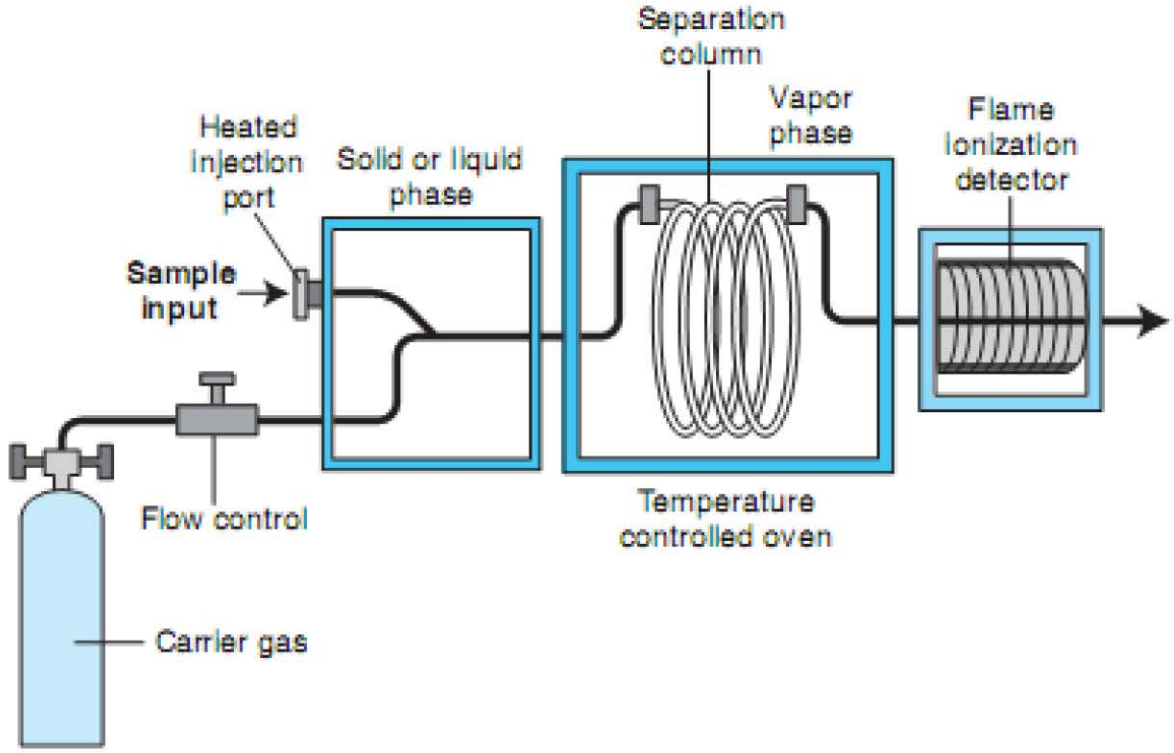
كروماتوغرافيا الغاز Gas chromatography

يتم في هذه التقنية فصل المركبات الكيميائية بعملية تجزئة المكونات بين طور متحرك وطور ثابت، **وهناك نوعان من كروماتوغرافيا الغاز وهي:**

أ- كروماتوغرافيا غاز- سائل Gas - Liquid Chromatography (GLC) والذي يكون فيه الطور الثابت هو سائل غير طيار مكسو على ساند صلب وخامل.

ب- كروماتوغرافيا غاز- صلب Gas - Solid Chromatography (GSC)، حيث يكون الطور الثابت هو عبارة عن دقائق من المواد الصلبة المميزة الخاملة.

يعبأ عمود الفصل في كروماتوغرافيا غاز- سائل بوسط ساند خامل مثل حبيبات زجاجية صغيرة جداً وتكون دقائق هذا الوسط الساند مطلية بمادة ملائمة للفصل مثل بولي أثيلين كلايكول Polyethylene glycol أو زيت البارافين والتي تبقى سائلة لا تتبخر في درجة حرارة العمود عند عملية الفصل حيث تحقن عينة مزيج المركبات القابلة للتبخر في جهاز الكروماتوغرافيا الغاز **(الشكل 12-13)** مع إمرار غاز خامل مثل النيتروجين الذي يمثل الطور المتحرك وبالتسخين فان مزيج المركبات المتبخرة تنفصل عن بعضها اعتماداً على معامل الانتشار الخاص لكل مركب وعلى درجة ذوبانه في كل من الطور الثابت والمتحرك.



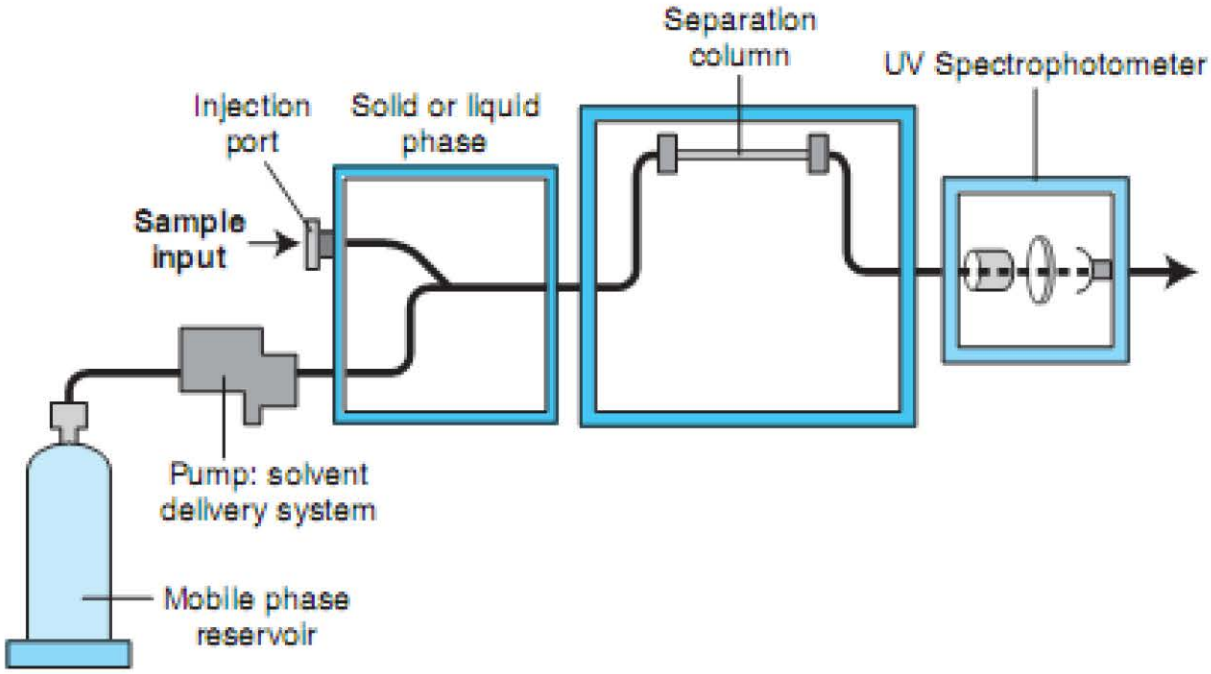
الشكل(12-13): مكونات جهاز كروماتوغرافيا الغاز ومنطقة حقن النموذج.

ان الزمن اللازم لعبور جزيئة خلال عمود GLC يعرف بزمن الاستبقاء (أو زمن الاحتباس) Retention time (Rt) والذي يعتمد على معامل الانتشار (أو يسمى معامل التجزئة Partition Coefficient(K)) **إذ أن:**

$$K = \frac{\text{كتلة البخار المذاب في وحدة طول عمود من الطور الساكن}}{\text{كتلة البخار المذاب في وحدة طول عمود من الطور المتحرك}}$$

كروماتوغرافيا السائل ذو الضغط العالي High pressure liquid chromatography (HPLC)

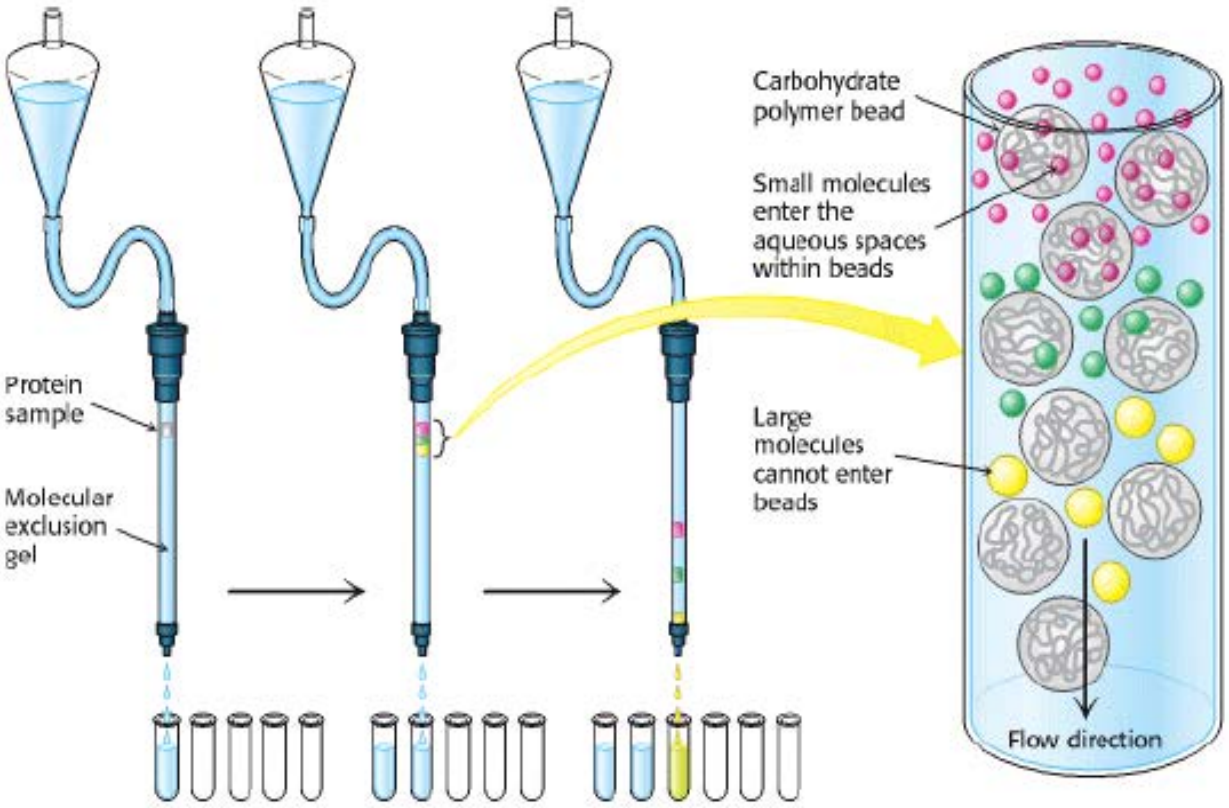
ان هذا النوع من الفصل يتطلب استخدام ضغط عالٍ لدفع الطور المتحرك خلال عمود ملتف رفيع وطويل قد يصل طوله مابين 15-25 متر وبقطر داخلي 4.6 ملم لزيادة كفاءة الفصل **(الشكل 13-13)** إذ تستخدم هذه التقنية لفصل المركبات التي قد تتشابه في بعض الخواص فمثلا يمكن فصل الأحماض الأمينية نوع L عن الأحماض الأمينية نوع D.



الشكل (13-13): مكونات جهاز كروماتوغرافيا السائل ذو الضغط العالي.

كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي Gel- filtration chromatography

يتضمن كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي فصل المركبات عن بعضها استناداً الى الاختلاف في الحجم والوزن الجزيئي عند إمرارها من خلال العمود الحاوي على حبيبات ذات مسامية معينة منتفخة متراصة (محبة للماء) تدعى الهلام (جيل) Gel مثل هلام الديكسترات Dextran (السيفاديكس Sephadex أو الأكاروز Agarose) والتي هي عبارة عن مشتقات لمتعدد السكريات أو يمكن استخدام هلام بايوجيل Boi-gel الذي هو مشتقات متعدد أكرايل أميد Polyacrylamide وتحضر جميعاً بدرجات مختلفة من المسامية. فالجزيئات الكبيرة لا تستطيع اختراق ثقوب حبيبات الهلام المنتفخة وإنما تمر من خارج الحبيبات فتخرج من العمود مع السائل الراشح (الروغان) Elute أولاً حيث يمكن فصلها وجمعها بوساطة جهاز جامع الأجزاء التلقائي Fractions Collector ويجمع بشكل أنابيب صغيرة ومتسلسلة، اما الجزيئات الصغيرة فأنها تخترق حبيبات الهلام فتخرج من العمود مع السائل المترشح ثانياً **(الشكل 14-13)**. وبهذه الطريقة يمكن فصل مزيج من الببتيدات أو البروتينات استناداً الى الاختلاف في الحجم والوزن الجزيئي فضلاً عن ذلك فأن حبيبات الترشيح الهلامي تعمل غربالاً جزيئياً يمكن من خلاله فصل البروتينات عن الأملاح مثل كبريتات الأمونيوم المتحدة بها بفترات زمنية متلاحقة إذ يعتبر الترشيح الهلامي احد الطرائق المهمة المستعملة كثيراً لفصل البروتينات عن الأملاح Desalting.



الشكل (14-13): يلاحظ في تقنية كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي ان مزيج من البروتينات الصغيرة تمر من داخل حبيبات الهلام بينما البروتينات الكبيرة لا تستطيع ان تمر من الداخل لذلك سوف تمر من محيط الحبيبات وتجتاز بشكل أسرع من البروتينات الصغيرة (بحيث يكون ترتيب النزول خلال حجم الروغان في البدء الكبيرة ثم متوسطة الحجم ثم الصغيرة.

استخدامات كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي

1- فصل المركبات ذات الحجوم و الأوزان الجزيئية المختلفة.

2- تنقية المركبات.

3- عزل المركبات وتقدير كمياتها في المزيج.

4- إيجاد الأوزان الجزيئية للمركبات المفصولة بالمقارنة مع مركبات ذات أوزان جزيئية معروفة من خلال رسم الأوزان الجزيئية المعروفة مقابل لوغاريتم حجوم روغانها في عمود الفصل.

وفي ما يأتي **الجدول (3-13)** يوضح أنواع الهلام المستخدم في هذه التقنية ومدى الوزن الجزيئي الذي يمكن فصله:

الجدول (3-13): أنواع الهلام المستخدم في تقنية كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي.

نوع الهلام	*مدى التجزئة Exclusion limit
1- السيفادكس Sephadex	
**G-10	700
G-15	1500
G-25	5000
G-50	30000
G-75	70000
G-100	150000
G-150	300000
G-200	600000
2- الاكريل أميد المرتبط عرضياً	
S-200	250000 - 5000
S-300	1500000 - 10000
S-400	2000000 - 10000
3- الأكاروز Agarose	
2B	40000000 - 70000
4B	20000000 - 60000
6B	4000000 - 10000

*مدى التجزئة Exclusion limit : يعرف بأنه الوزن الجزيئي للمركب الذي لا يدخل في الثقوب على سطح حبيبات الهلام.

**إن الأرقام بعد الحرف G (10 ,15.....) تمثل كمية الماء الممتص حين وضع حبيبات الهلام الجافة في الماء ويقاس بوحدة (mL/g) وإن G-10 يمتلك أعلى كمية من التآصر الجسري Cross linking للديكستران.

الهجرة الكهربائية (أو تسمى الترحيل الكهربائي) Electrophoresis

عند مرور تيار كهربائي في محيط يحتوي على جزيئات ذات شحنات مختلفة، تتحرك هذه الجزيئات باتجاه مغاير للشحنة التي تحملها وبسرعة مختلفة تعتمد على عدد الشحنات والصفات الأخرى التي تحملها هذه الجزيئات. **لذا يجب توفر شرطين لاستخدام هذه التقنية.**

أ- توفر شحنة على الجزيئة حتى تنتقل في الوسط الكهربائي.

ب- توفر المجال الكهربائي أي توفر قطب سالب تتحرك نحوه الجزيئات التي تحمل شحنة موجبة وقطباً موجباً تتحرك نحوه الجزيئات التي تحمل شحنة سالبة.

وتعتمد جميع أنواع الهجرة الكهربائية على مجموعة مبادئ أساسية موضحة بالمعادلة الآتية:

$$\text{حركة الجزيئة المشحونة} = \frac{\text{محصلة الشحنة الموجودة على الجزيئة X الجهد الكهربائي المستعمل}}{\text{معامل الاحتكاك}}$$

إذ تزداد حركة الجزيئة عند مرور تيار كهربائي بزيادة الجهد الكهربائي المستعمل أو بزيادة الشحنة الكلية على الجزيئة. وتقل سرعة الحركة بزيادة الاحتكاك الجزيئي الناتج من حجم وشكل الجزيئة، ويستخدم أثناء إجراء الهجرة الكهربائية ولكافة الأنواع جهد كهربائي ثابت ومتساوٍ على مساحات المقاطع العرضية للأشرطة الساندة وأنابيب الهلام (الجيل) والمحاليل المستعملة. وتتأثر حركة الجزيئات عندما يثبت الجهد الكهربائي أو التيار المستخدم بعوامل الاحتكاك والشحنة الكلية على الجزيئة كما في المعادلة المذكورة سابقاً. إذ ان الجزيئة التي تحمل شحنة اكبر تنجذب نحو الكهربائية وتسير بصورة أسرع من الجزيئات الأخرى. اما الاحتكاك (أو الأنزلاقية) فيعتمد على الشكل والحجم وكذلك على الوزن الجزيئي (فالجزيئة ذات الوزن الجزيئي العالي حركتها اقل من ذات الوزن الجزيئي الواطئ).

تطبيقات تقنية الهجرة الكهربائية

1- لمعرفة مدى نقاوة المادة: فمثلا دراسة تأثير الخزن على إستقرارية البروتين.

2- لمعرفة عدد المركبات (أو الوحدات للجزيئة) وتشخيصها: إذ مثلاً يمكن معرفة هل هناك بروتين واحد أو أكثر وكذلك يمكن فصل وحدات البروتين الثانوية (مثل الإنزيمات المتماثلة الأصل Isoenzymes التي تحتوي على أكثر من وحدة واحدة يمكن فصلها وتشخيص الحالات المرضية أو لدراستها).

3- تقدير الأوزان الجزيئية التقريبية للمركبات وذلك بمقارنتها مع مواد قياسية (معلومة الوزن الجزيئي).

4- عزل البروتينات باستخدام طرائق خاصة من الهجرة الكهربائية (الهجرة الكهربائية القرصية Disk electrophoresis).

أنواع تقنية الهجرة الكهربائية

1- الهجرة الكهربائية الورقية Paper electrophoresis

من الطرائق الأكثر استعمالاً في فصل الجزيئات الصغيرة واقل استعمالاً للمركبات ذات الجزيئات الكبيرة (مثل البروتينات) بسبب حدوث تغير في طبيعة البروتينات (المسخ).

2- الهجرة الكهربائية التي تستعمل خلات السليلوز ونترات السليلوز

Cellulose acetate and cellulose nitrate electrophoresis

تستعمل في هذه الطريقة كميات قليلة من العينة، إذ تستعمل أشرطة تتركب من نترات السليلوز وخلات السليلوز وسطاً ساناً في الهجرة الكهربائية. إذ يمكن الاستفادة من هذه التقنية لتخفيف مشاكل الحرارة المتولدة أثناء الفصل الكهربائي ويمكن إجراء عملية الفصل تحت ظروف درجة حرارة المختبر كذلك فصل بروتينات الدم ومتابعة توزيع الإنزيمات المتناظرة في هذه التقنية.

إن أغشية خلات السليلوز ليست قوية بشكل كافٍ فهي هشة عندما تكون جافة وضعيفة عندما تكون رطبة ولهذا أدى ذلك الى استعمال تقنيات الطبقة الرقيقة الأخرى حيث يثبت ساند الهجرة الكهربائي على لوح خامل

بطريقة مماثلة لتقنية TLC فقد استعمل السليلوز على الزجاج أو البلاستيك بالوضع الأفقي مع شرائح ورقية لإجراء التوصيل في حوضي القطبين.

3- الهجرة الكهربائية الهلامية Gel electrophoresis

يستخدم في هذه التقنية وسط مساند من الهلام (الجيل) ذي التآصر الجسري المتعدد Cross linking **ولهذه الطريقة فوائد أهمها:**

أ- استخدام عدد كبير من النماذج، أكثر من تلك المستخدمة في خلات ونترات السليلوز.

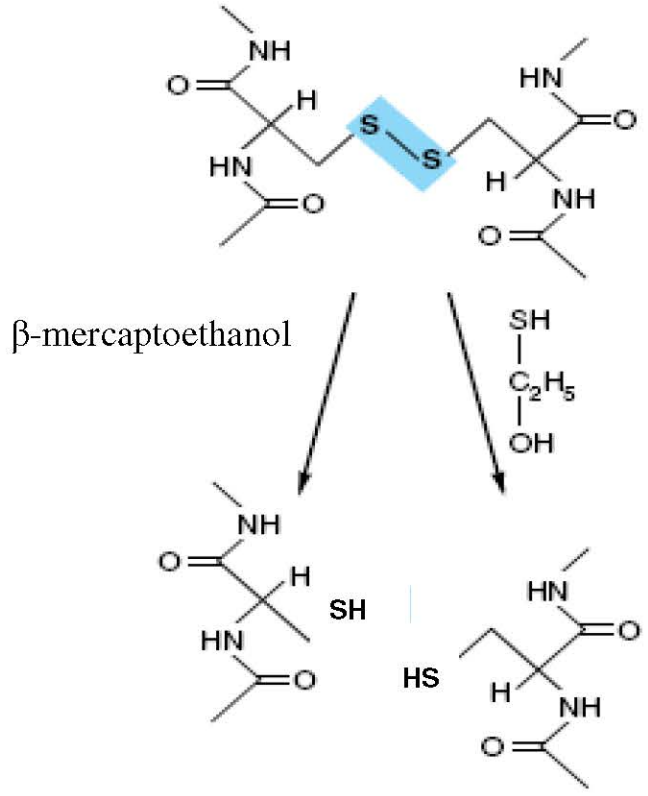
ب- يمكن تغيير تركيبة الهلام استناداً الى الطريقة المطلوبة بإضافة سلاسل متعددة من مركبات متعدد التآصر الجسري.

هنالك عدة أنواع من الهلام تستخدم في مختبرات الكيمياء الحياتية منها هلام النشا Starch gel وهلام الأكاروز Agarose وكذلك هلام متعدد الأكريل أميد Polyacrylamide .

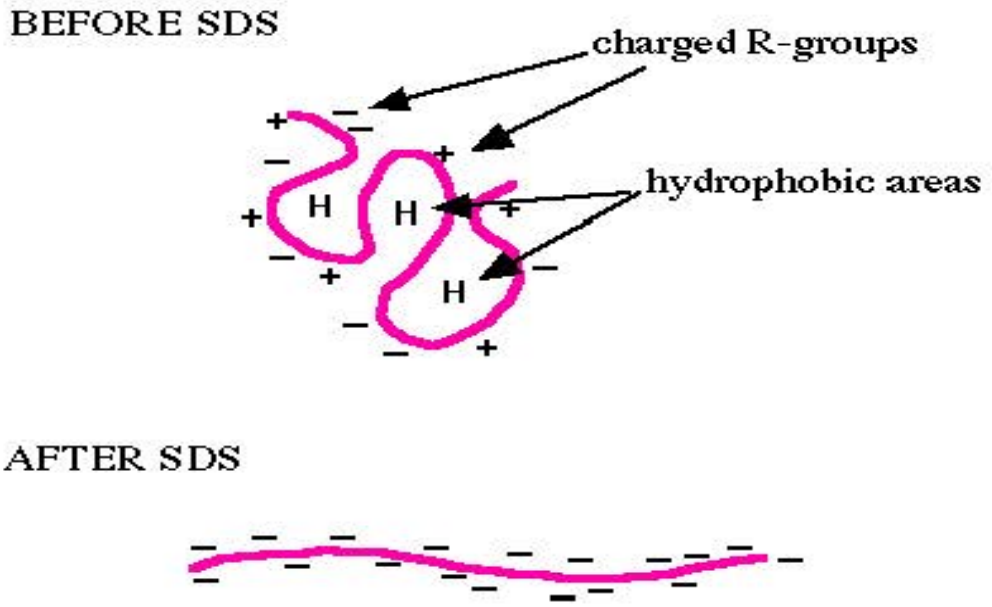
4- الهجرة الكهربائية بوجود المادة المطهرة كبريتات الدوديكايل صوديوم Sodium dodecyl sulphate (SDS)

يستفاد من هذه التقنية لتشخيص عدد السلاسل الببتيدية وتقدير أوزانها الجزيئية ولتوضيح ذلك:

أ- يعامل البروتين أولاً مع المركبات التي تحتوي على مجموعة الثايول (-SH) مثل بيتا- مركبتوإيثانول β-mercaptoethanol أو داي ثايوثريتول Dithiothreitol لتكسير الأواصر ثنائية الكبريتيد الموجودة في البروتين وتحويلها الى الشكل المختزل **كما في المعادلة الآتية:**

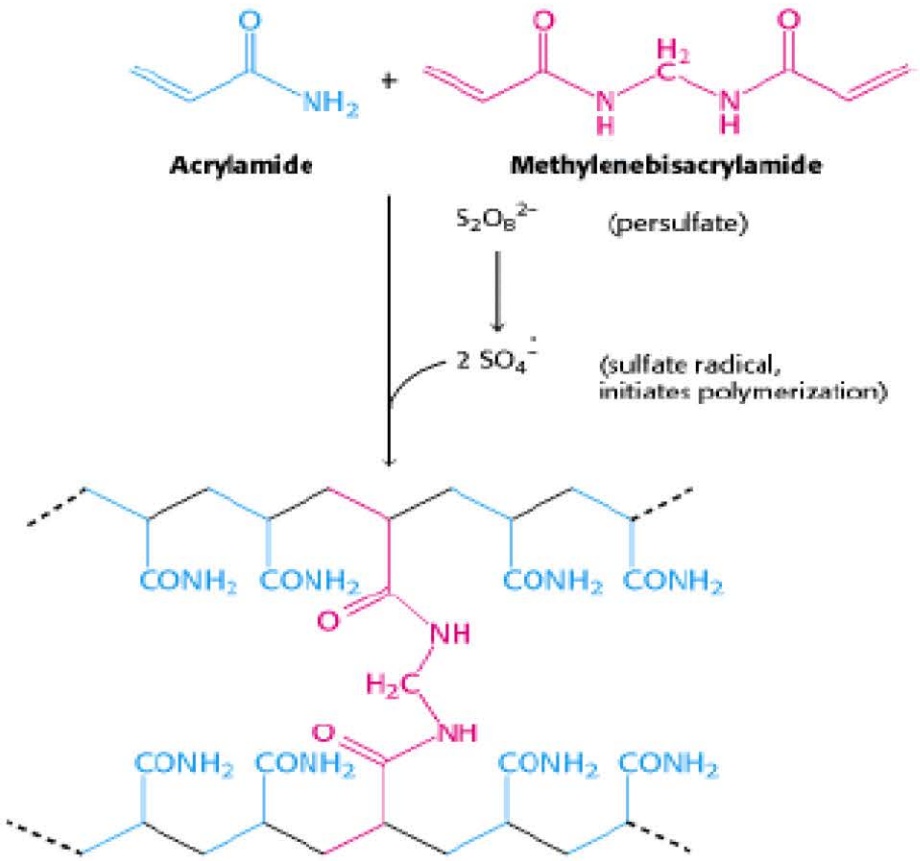


ب- ان مادة SDS تعمل على تفكيك البروتين معطياً سلاسل متغيرة الأحجام محاطة بجزيئـــات SDS ذات الشحنة السالبة(الشكل 15-13) وتتحرك هذه السلاسل بالهجرة الكهربائية معتمدة على الأوزان الجزيئيـــة للسلاسل الببتيدية فقط.



الشكل (15-13): يوضح معاملة البروتين بـ SDS إذ بعد المعاملة تؤدي الى إحاطة البروتين بجزيئـات SDS الحاملة للشحنة السالبة.

جـ- متعدد الأكريل أميد Polyacrylamide: ان متعدد الأكريل أميد المستخدم في تقنية الهجرة الكهربائية يتكون من بلمرة الوحدات الأحادية للأكريل أميد وثنائي الأكريل أميد Bisacrylamide بوصـفه رابطـاً جسرياً Cross linker بوجود العامل المـساعد فـوق كبريتـات الـصوديوم Sodium persulfate أو رايبـــوفلافين لتكـــوين الجـــذور الحـــرة وربـــاعي مثيـــل اثيلـــين ثنـــائي الأمـــين Tetramethyl ethylene diamine (TEMED) **(الشكل 16-13)** الذي يساعد فـي عمليـة البلمـرة وتكوين بوليمر هلامي ذي تآصر جسري بأحجام مختلفة اعتماداً على تركيز الأكريـل أميـد. ان عمليـة البلمرة تكون بطيئة أو تتوقف بوجود الأوكسجين فيفضل التفريغ من الغازات Degassing حين إجـراء عملية البلمرة.



الشكل (16-13): تكوين متعدد الأكريل أميد Polyacrylamide بتفاعل وحدات لأكريل أميد Acrylamide مع مثيلين ثنائي الأكريل أميد Methylenebisacrylamide بوجود العامل المساعد فوق كبريتات الصوديوم ($Na_2S_2O_8$) Sodium persulfate.

ان فوائد إجراء تقنية الهجرة باستخدام متعدد الأكريل أميد هي:

1- الهلام ذو طبقة ثخينة قادرة على امتصاص الحرارة الناتجة عند إمرار التيار الكهربائي وتوزيعها على نفسها لذا فأن كمية المسخ للبروتين سوف تقل.

2- بسبب طبيعة الهلام المستخدم فأن الجزيئات الكبيرة سوف تتحرك نحو القطب بصورة أبطأ من الجزيئات الصغيرة، أي أنه أضاف صفة أخرى وهي الحجم فضلاً عن الشحنة في عملية الفصل باستخدام الهلام.

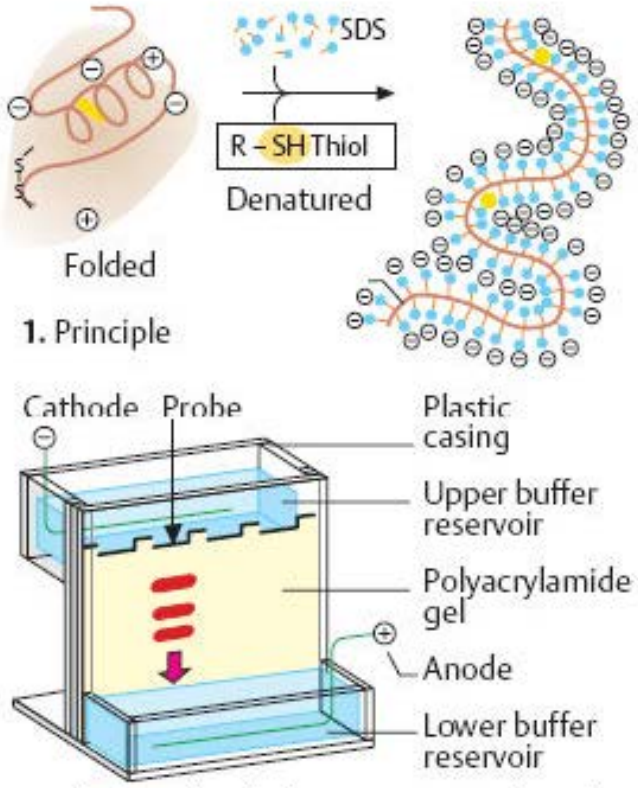
تستخدم في تقنية الهجرة الكهربائية نوعان من الأجهزة وهي:

1- الهجرة الكهربائية بطريقة الصفيحة Slab gel electrophoresis .

2- الهجرة الكهربائية بطريقة القرص Disc gel electrophoresis .

1- الهجرة الكهربائية بطريقة الصفيحة

في هذه التقنية يمكن عمل شرائح بأي قياس مناسب على الرغم من ان شرائح الهلام ذي الأبعاد 10 × 20 سم تكون مطلوبة وتكون الشرائح عادة بسمك (0.1 - 0.25 ملم). قد تجرى الهجرة الكهربائية بتثبيت الهلام بوضع عمودي أو أفقي، وكترتيب نموذجي للوضع العمودي يمكن ملاحظته في (**الشكل 17-13**).



الشكل (17– 13): تقنية الهجرة الكهربائية بطريقة الصفيحة وبوضعية عمودية.

2- الهجرة الكهربائية بطريقة القرص

تستخدم في هذه الطريقة أنابيب زجاجية بقطر 7 mm وطول يتراوح بين 10-20 سم، ومن محاسن هذه الطريقة هي سهولة إضافة النموذج وإجراء التجربة والحصول على المادة كمياً ولكن من مساوئه أنه يستخدم نموذجاً واحداً لكل أنبوبة ومن الصعوبة إجراء المقارنة بشكل واضح بين النماذج والمركبات القياسية.

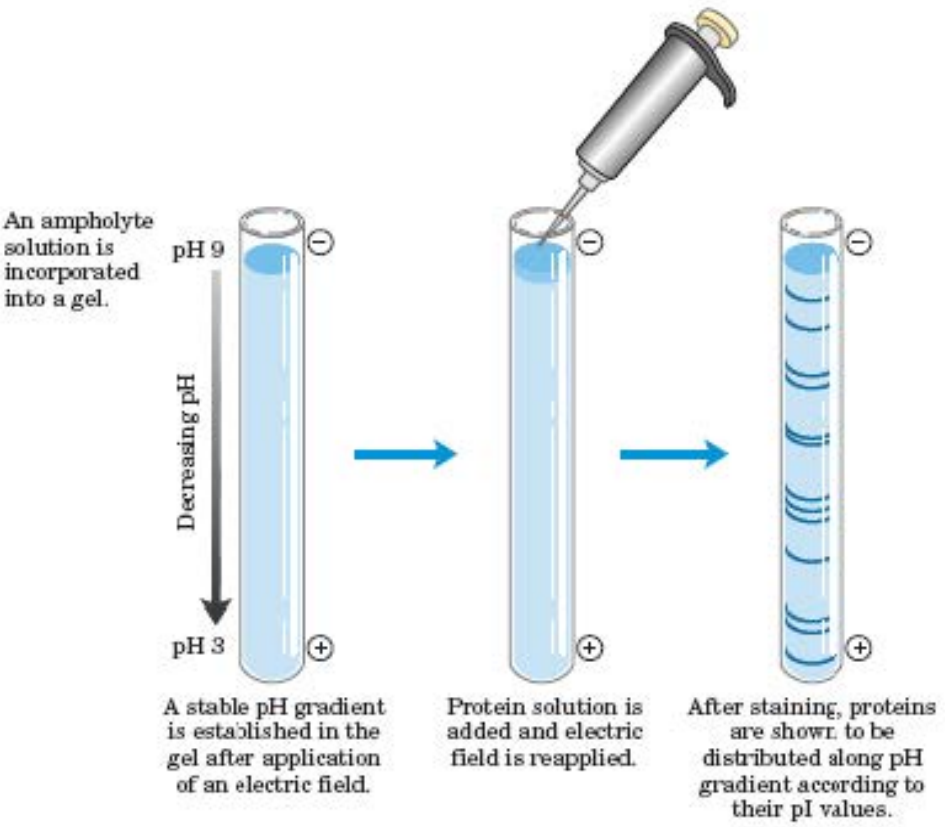
بؤرة تعادل الشحنة Isoelectric focusing (pI)

يمكن استخدام هذه التقنية لفصل البروتينات التي لها أوزان جزيئية متقاربة ولكنها تختلف بالشحنة بالاعتماد على خاصية بؤرة تعادل الشحنة pI لكل جزيئة بروتينية. تعرف pI بأنها تلك الأس الهيدروجيني التي تتساوى فيها الشحنات الموجبة والسالبة على جزيئة المركب أو البروتين والتي تعرف بنقطة تعادل الشحنة وتكون محصلة الشحنة على المركب مساوية الى صفر. وتجري العملية في عمود يحتوي على مواد ذات تدرج في الأس الهيدروجيني وتسمى بالأمفوتيرية Ampholytes والتي تكون عبارة عن أحماض أمينية متعددة ذات خواص مختلفة في شحنتها ومن ثم الاختلاف في نقطة التعادل الكهربائي pI يضاف اليها هلام من نوع الأكريل أميد بتركيز واطئ وكذلك السكر (بدون شحنات) وكذلك البروتين المراد تحليله.

يعطي خليط من المواد الأمفوتيرية تدرج في الأس الهيدروجيني استناداً الى نوعه، ويتركب من المجاميع النشطة المختلفة مثل الكاربوكسيل، الإميدازول، الأمينات.... الخ. ويرتبط مع حامض مخفف وقطب قاعدي ويسبب التيار الكهربائي انتقال الايونات استناداً الى الشحنات التي تحملها. وتكون التي لها نقاط تعادل الشحنة

واطئة (مثل مجموعة الكاربوكسيل) تتحرك نحو القطب القاعدي، معطية تدرج في الأس الهيدروجيني لجزيئات الأمفوتيرية Ampholytes، اما الجزيئات الكبيرة (مثل البروتينات) المطلوب تحللها فتتحرك استناداً الى الشحنات التي تحملها، فحركتها تعتمد على المجاميع السالبة والموجبة وباتجاه مناطق الأس الهيدروجيني معطياً حزما خاصة منفصلة يمكن ملاحظتها بصورة واضحة (**الشكل 18-13**). فمثلاً البروتينات التي تتوقف في البداية تكون حامضية ثم متعادلة ثم قاعدية وبالتالي يمكن معرفة طبيعة البروتين.

ومن الممكن فصل النوعيات المختلفة ذات الاختلاف القليل (0.01 وحدة pH) في نقطة التعادل الكهربائي. وعلى هذا تعد هذه الطريقة ذات أهمية العالية في تنقية وفصل الإنزيمات.



الشكل (18-13): تحرك البروتينات في تقنية بؤرة تعادل الشحنة اعتماداً على قيمة pI بوجود قدم الأس الهيدروجيني بين 3 الى 9 عند تيار كهربائي ثابت.

الطرد المركزي (النبذ) Centrifugation

تتولد قوة طرد مركزية أثناء دوران الشيء حول المحور المركزي لآلة الطرد المركزي فلو كان الشيء هذا جزيئة أو دقائق لها وزن جزيئي فأن:

$$F = 1.12 \times 10^{-5} (\omega^2) (r)$$

إذ تمثل: F = قوة الطرد المركزي Centrifugal Force (أو القوة الأرضية Gravitational force).

ω^2 = السرعة الدورانية (تعبر بدورة لكل دقيقة (Round per minute (rpm).

r = محور الدوران (مسافة نصف القطر من مركز الدوران في جهاز الطرد المركزي).

إن الفصل في حالة استخدام قوة الطرد المركزي يتم اعتماداً على كتلة المادة Mass وليس شكلها أو شحنتها. تستخدم في بعض الأحيان أنواع من الأجهزة تسمى أجهزة الطرد المركزي ذات السرعة العالية Ultracentrifugation وذلك عند استخدام سرع أعلى من 10000 دورة لكل دقيقة. ان أجهزة الطرد المركزي ذات السرعة العالية تتولد عنها درجات حرارة عالية قد تؤثر على المركب المراد فصله ولذلك **يجب ان يتوفر شرطان في الجهاز وهما:**

1- **التبريد Refrigerator**، للتقليل من الحرارة الناتجة عن السرعة العالية.

2- **انخفاض في الضغط** (اقل من الضغط الجوي) للتقليل من الاحتكاك مع الهواء باستخدام جهاز مفرغ الضغط Vacuum Pump .

ان الوحدات المستخدمة في الجهاز هي دورة لكل دقيقة Round per mint (rpm) أو استخدام وحدة التعجيل الأرضي (Gravitational force = g) أي تنسب قوة ترسيب المادة الى التعجيل الأرضي وتستخرج من المعادلة السابقة بعد تحديد عدد الدورات في الدقيقة rpm ونصف قطر محور الدوران لجهاز الطرد المركزي.

يرجى ملاحظة إذا كان القياس بوحدة rpm فيجب ذكر نصف قطر القرص المستخدم في جهاز الطرد المركزي بسبب وجود عدة أنواع منها(3 سم و 5 سم و 7 سم) وأن الدورة عندما تكون صغيرة تختلف عن الدورة إذا كانت كبيرة من ناحية توليدها لقوة الطرد المركزي لذا يفضل دائماً استخدام قيمة g (باعتبارها قيمة ثابتة) من اجل عدم ذكر قيمة وحدة القرص المستخدم في الجهاز **وهناك ثلاثة أنواع من الدوران في الجهاز(الشكل 19-13)** :

1- ثابت زاوية الدوران Fixed angle rotation بزاوية قدرها 14 درجة.

2- معلق Swinging bucket بشكل أفقي ثابت عند الدوران.

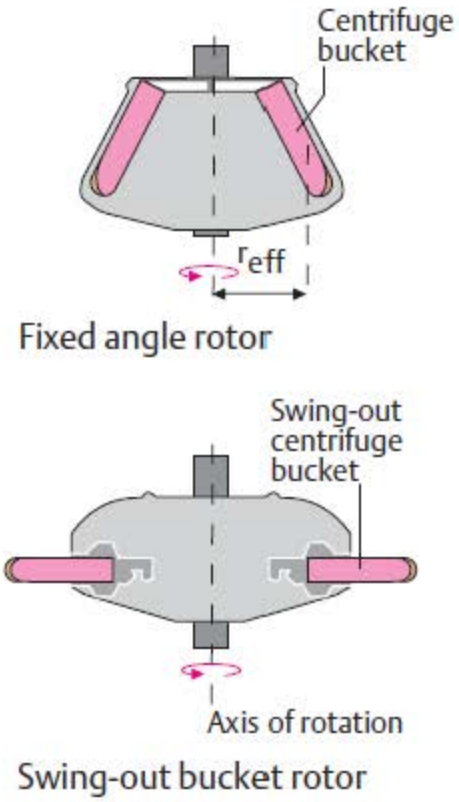
3- عمودي Vertical.

إذ تترسب الجزيئات في محاليلها عند استعمال قوة الطرد المركزي وتعتمد سرعة الترسيب على:

أ- صفات الجزيئات المترسبة وتتضمن: الحجم والكتلة وكثافة الجسم.

ب- صفات المذيب ومنها: الكثافة واللزوجة.

جـ- القوة المستعملة في عملية الطرد المركزي.



الشكل (19-13) : بعض أنواع الدوران في الطرد المركزي : ثابت زاوية الدوران Fixed angle rotation والمعلق Swinging bucket بشكل أفقي ثابت عند الدوران.

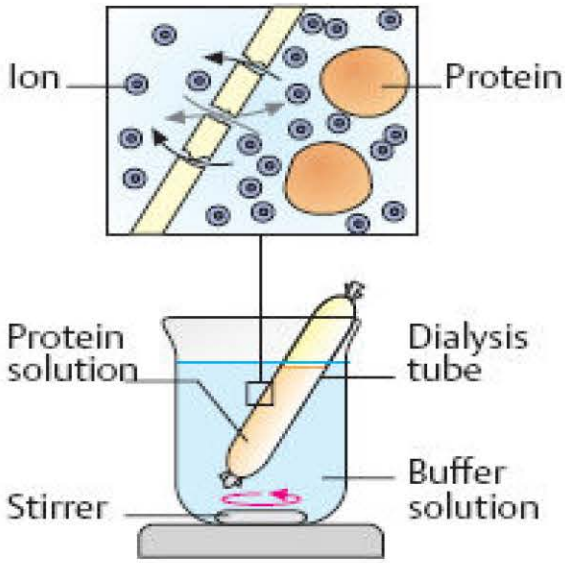
تستخدم طريقة الطرد المركزي على نطاق واسع في التنقية لفصل إنزيم من آخر وخاصة إذا كانت الأحجام المستخدمة قليلة (بضعة سنتمترات). أما إزالة الرواسب والمواد الصلبة كما هو الحال عند إزالة بقايا الخلايا بعد التجنيس Homogenization أو تجميع الإنزيم الذي يترسب بإضافة كبريتات الأمونيوم فيتم ذلك باستخدام جهاز الطرد المركزي عند سرعات منخفضة في حدود 5000 الى 10000 دورة لكل دقيقة حيث وجد ان هذه السرعات هي المناسبة في هذه الحالة.

الفرز الغشائي (النفاذية- الترشيح الغشائي) Dialysis

الفرز الغشائي عملية يتم من خلالها فصل الجزيئات الكبيرة عن الايونات والمركبات ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة بوساطة غشاء نصف ناضح لا يسمح بعبور الجزيئات الكبيرة ولكنه يسمح بعبور الجزيئات الصغيرة والماء. وتستخدم في الفرز الغشائي أنابيب سلوفين خاصة وتقطع استناداً الى حجم النموذج (العيّنة) ولكل سلوفين أو غشاء قيمة ثابتة تدعى الحد الفاصل للوزن الجزيئي Molecular weight cut off يسمح بمرور المركبات التي تكون أوزانها الجزيئية أقل من هذه القيمة وعادة تكون اختيار السلوفين استناداً إلى نوعية الجزيئات التي يتم التخلص منها حيث توجد عدة أنواع من 10000 الى 30000 دالتون والتي تستخدم لإزالة الايونات والجزيئات ضمن هذه الأوزان الجزيئية. وتوضع العينة داخل أنبوب السلوفين بعد غلقها من جانب واحد وبعد الانتهاء من وضع العينة يتم غلقها من الجانب

الأخر ثم توضع داخل وعاء يحتوي على الماء المقطر **(الشكل 20-13)** وغالباً يستخدم لهذا الغرض بيكاربونات الأمونيوم NH_4HCO_3 بتركيز 0.1 مولاري لتجنب تأثير دونان Donnan effect التي قد تؤثر على غشاء السلوفين نتيجة لتأين الماء وتغيير الـ pH مؤدياً الى تحطم الغشاء وخروج المواد التي في داخل كيس الفرز الغشائي. من المعروف إن بيكاربونات الأمونيوم هو الملح الوحيد الذي يمكن التخلص منه بعملية التجفيد Lyophilization دون بقاء أي أثر له **كما في المعادلة الآتية** (كلا شقي الملح هو غاز):

$$NH_4HCO_3 \longrightarrow NH_3\uparrow + H_2O + CO_2\uparrow$$



الشكل (20-13): فصل الأيونات والجزيئات ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة من خلال الغشاء نصف الناضح (السلوفين) في تقنية الديلزة.

العوامل المؤثرة على التناضحية Permeability في عملية الفرز الغشائي:

1- **طبيعة غشاء الفرز** من ناحية الفتحات التي تحويه.

2- **وقت تغيير المحلول:** والذي يفضل غالباً كل أربع ساعات يتم تغيير المحلول المنظم وذلك لان عند تساوي التركيز للأملاح في الداخل والخارج سوف تقل عملية الفرز الغشائي.

3- **عملية التحريك Stirring** : إذ أن زيادة سرعة التحريك مع ملاحظة عدم التأثير على الغشاء تؤدي الى زيادة عملية الفرز.

4- **الضغط:** يمكن ان تتأثر عملية فصل المركبات ذات لأوزان الجزيئة الصغيرة عن المركبات ذات الأوزان الكبيرة بالضغط التدريجي على طرفي غشاء الفرز.

5- **درجة الحرارة:** ان معدل عملية الفرز للمركبات تزداد بازدياد درجة الحرارة بسبب انخفاض لزوجة المحلول المستخدم وزيادة الطاقة الحركية للجزيئات مما يؤدي الى زيادة معدل الانتشار عبر غشاء الفرز.

ومن الجدير بالذكر بأن الجزيئات الكبيرة كالبروتينات مثلاً تتأثر بارتفاع درجة الحرارة(الحدوث عملية المسخ Denaturation) فيفضل إجراء الفرز بدرجات حرارة واطئة.

إن من مساوئ هذه التقنية هي طول الفترة الزمنية المستغرقة للوصول الى حالة التخلص من المركبات ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة مما تستبدل بطريقة الترشيح الهلامي كبديل عن هذه التقنية.

المسح التفاضلي الحراري Differential scanning calorimetry (DSC)

وهي عبارة عن تقنية تستخدم لقياس الدرجة الحرارية الانتقالية Transition temperature (T_m) للدهون المفسفرة. تقاس للمواد الصلبة عادةً درجة الانصهار Melting point (M.p.) التي هي عبارة عن الدرجة الحرارية التي تتحول عندها المادة من الحالة الصلبة الى السائلة وهي صفة فيزيائية ثابتة للمواد الصلبة اما للمواد السائلة فتستخدم درجة الغليان Boiling point (B.p.) التي تعد صفة ثابتة للمواد السائلة، أما في مركبات الدهون المفسفرة فإضافة الى قياس درجة الانصهار الملاحظ أن لها درجة أخرى تسمى درجة الحرارة الانتقالية والتي تعرف بأنها تلك الدرجة التي تذوب عندها مجاميع الأسيل الدهنية Fatty acyl فقط في الدهون المفسفرة والتي تكون الجزء الكاره للماء Hydrophobic .

وتتأثر درجة الحرارة الانتقالية بعدة عوامل أهمها:

1- **طول سلسلة الأحماض الدهنية في الدهون المفسفرة** فكلما تزداد طول السلسلة في الأحماض الدهنية يزداد التداخل بين جزيئات الدهون المفسفرة لذا تحتاج الى طاقة أعلى لذوبانها أي تزداد قيمة T_m.

2- **وجود الأواصر غير المشبعة** (الأواصر المزدوجة) في الأحماض الدهنية للدهون المفسفرة وبزيادة الأواصر المزدوجة تقل قيمة T_m لقلة احتياج الطاقة اللازمة لذوبانها نتيجة لقلة درجة التشابك Degree of backing بين مجاميع الأسيل الدهنية.

3- **نسبة وجود فوسفوتايديل إيثانول أمين الى فوسفوتايديل كولين**، ان فوسفوتايديل إيثانول أمين وفوسفوتايديل كولين يمثلان أحدى أنواع الدهون المفسفرة ولكن باختلاف تراكيبهما إذ ان فوسفوتايديل إيثانول أمين له القابلية على تكوين أواصر هيدروجينية بين الهيدروجين في مجموعة الأمين ومجموعة الكاربونيل للحامض الدهني وهذا يؤدي الى زيادة ارتباط الدهون المفسفرة وبالتالي يؤدي الى زيادة الطاقة لذوبانها وتزداد قيمة T_m.

4- **الكوليستيرول:** إن جزيئة الكوليستيرول يمكن ان تزيد من تتداخل الدهون المفسفرة أو تقلل من التداخل اعتماداً على توزيعها في الدهون المفسفرة. فإذا تداخلت مع مجاميع الأسيل للأحماض الدهنية في الدهون المفسفرة تعمل على زيادة قيمة T_m لانها تحتاج الى طاقة لإزالة الكوليستيرول ثم ذوبان مجاميع الأسيل للأحماض الدهنية.

5- **موقع ارتباط البروتينات مع الدهون المفسفرة** سواءً على الرأس أم على مجموعة الأسيل للأحماض الدهنية في طبقة ثنائية الدهون المفسفرة Phospholipids bilayers .

تطبيقات تقنية DSC

1- تعد قيمة T_m ثابتة للدهون المفسفرة والتي تعطي مؤشراً على نوعية الدهون المفسفرة من خلالها ومدى نقاوة المادة.

2- قياس قيمة T_m تعطي مؤشراً في حالة حدوث تداخل بين البروتين والدهون المفسفرة إذ عند حدوث التداخل تعمل على زيادة قيمة T_m.

تحطيم الخلايا Cell lysis

تعد نجاح عملية استخلاص المركبات الحياتية (البروتينية، الإنزيمية، الهورمونية..الخ) في الحصول على أكبر كمية من المركبات الحياتية بصورة نشطة وفعالة ولذلك لابد من تكسير الخلايا النباتية أو جدار الأحياء الدقيقة أو فرم الأنسجة الحيوانية حتى يمكن تسهيل عملية استخلاص المركبات.

إذ يمكن الحصول على المكونات الداخلية للخلايا الحيوانية والنباتية عن طريق تكسير جدار هذه الخلايا للحصول على مكوناتها (مثل النواة والمايتوكوندريا وغيرها). إن الخلية النباتية محاطة بجدار وغشاء على عكس الخلية الحيوانية التي تكون محاطة بغشاء فقط وان إحاطة الخلية النباتية بجدار وغشاء لإعطاء الخلية النباتية مقاومة تجاه الظروف الخارجية، لذا فهي تحتاج الى ظروف أقوى وأقسى لكسر الجدار النباتي **وبناء على ما سبق يمكن تلخيص الطرائق المستخدمة في استخلاص مركبات الكيمياء الحياتية كما يأتي:**

1- استخدام الضغط French press

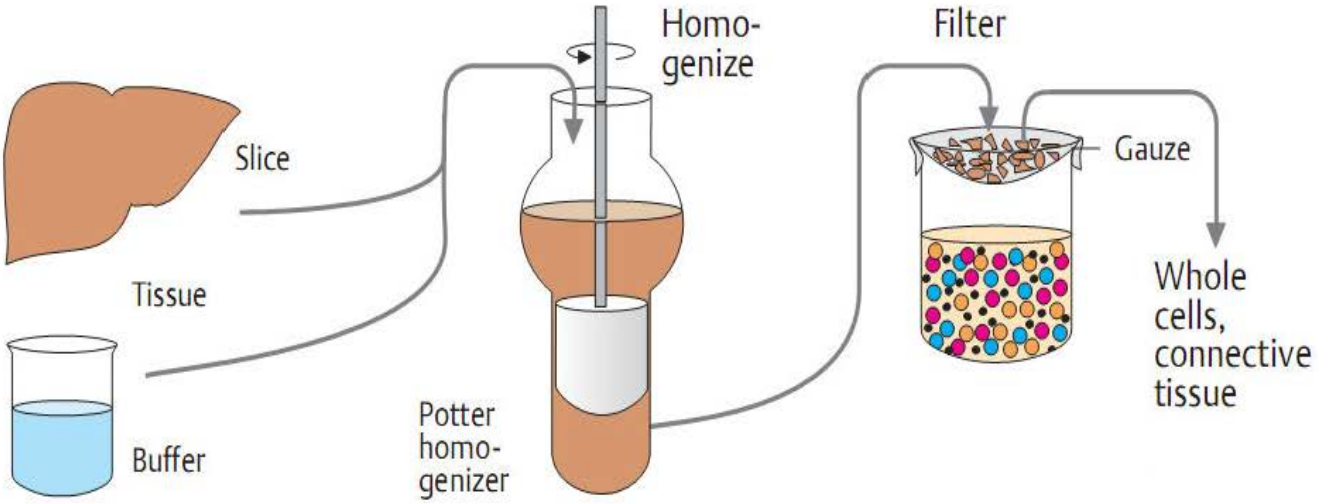
في هذه الطريقة تجبر المحاليل الحاوية على الخلايا المراد تكسير جدرانها من خلال غشاء ذو فتحات صغيرة جداً أقل من قطر الخلايا تحت ضغط مخلخل مما يسبب تحطيم جدران الخلايا. ومن مساوئ هذه الطريقة هي الفترة الزمنية الطويلة اللازمة لعبور المحاليل من هذه الفتحات الصغيرة.

2- تحطيم جدران الخلايا باستخدام الضغط الأزموزي Osmotic lysis

في هذه الحالة تستخدم محاليل ذات تراكيز واطئة Hypotonic solution عبر جدران الخلايا مما تسبب توليد ضغط أزموزي يؤدي الى تحطيم جدران الخلايا. وتكون هذه العملية بطيئة جداً.

3- طريقة التجنيس Homogenization

تستخدم هذه الطريقة عادةً في الأنسجة الحيوانية سريعة التلف مثل الأمعاء أو الكبد **(الشكل 21-13)** ومعظم الإنزيمات المستخلصة في هذه الطريقة هي من مجموعة اللايبيز Lipases. إلا أن لهذه الطريقة مساوئ وهي ان عملية الطحن تولد حرارة التي قد تؤدي الى تغيير الصفات الطبيعية للبروتين (المسخ Denaturation) لذا لا تطبق هذه الطريقة عادةً إلا عند استخدام وسط بارد (وسط ذو درجة حرارة منخفضة) لتقليل درجة الحرارة المتولدة.



الشكل (21-13): تحليل الخلايا بطريقة التجنيس إذ يلاحظ تجنيس جزء من الكبد باستخدام محلول منظم Buffer وبعد العملية يتم ترشيح جميع الأنسجة الرابطة وغيرها ليبقى المحلول المتجانس لاستخدامه فيما بعد لأغراض مختلفة.

4- استخدام الخلاطات Blender

وهو عبارة عن خلاط خاص من نوع حديد مغلون Stainless steel ويستخدم بكفاءة عالية في استخلاص الإنزيمات من المصادر النباتية وبصفة خاصة مجموعة إنزيمات السليوليز Cellulases.

5- الطحن في وجود الرمل Grinding with sand

تستخدم هذه الطريقة لاستخلاص الإنزيمات من الأحياء الدقيقة وخاصة الخمائر والفطريات حيث لابد من تكسير جدار الخلايا والإنزيمات المستخلصة معظمها هي من مجموعة بروتينيز Proteinase.

6- الرج في وجود الزجاج المجروش Shaking with fine glass beads

تستخدم هذه الطريقة بصفة رئيسية في استخلاص مجموعة إنزيمات الأميليز Amylase من البكتيريا لصعوبة تكسير الجدار الخلوي.

7- استخدام الاهتزازات أو الموجات فوق الصوتية Sonic oscillation

وهي طريقة معقدة نسبياً وتحتاج لحذر شديد أثناء التشغيل ونظراً لصعوبة استخدام هذه الأجهزة فتقتصر على الأبحاث العلمية المتقدمة وتصلح لاستخلاص جميع الإنزيمات من جميع المصادر. تتولد أثناء إجراء عملية تحطيم أو تكسير الخلايا حرارة قد تعمل على فقدان فعالية الإنزيمات لذلك يفضل خفض درجة الحرارة المتولدة باستخدام وسط بارد، **وتكون عملية التحطيم باستخدام جهاز الاهتزازات فوق الصوتية على نوعين:**

أ- حمام الموجات فوق الصوتية Bath sonifier

وهو يشبه الحمام المائي Water bath ولكن مجهز بوحدة لتوليد الموجات فوق الصوتية فعند تشغيل الجهاز يتولد ذبذبات (موجات) يؤدي الى تذبذب الماء واهتزازه ، إذ توضع الأنبوبة الزجاجية الحاوي على المادة المراد تكسير جدران خلاياها في الحمام ثم يتم تشغيل الجهاز فتتولد اهتزازات التي تعطي طاقة تعمل على تكسير الخلايا لكن في هذه الحالة تكون الطاقة قليلة قد لا تنفع لاستخدامها في تكسير جداران الخلايا النباتية لان الذبذبات (أو الموجات) تنتقل من الحمام الى الأنبوب ثم الى النموذج وليست بشكل مباشر.

ب- جهاز الموجات فوق الصوتية الحاوي على عمود التيتانيوم Probe sonifier

تنتقل الموجات فوق الصوتية في هذه التقنية مباشرة الى النموذج من خلال المحرك المصنوع من التيتانيوم الذي يلامس النموذج ويتحرك الى اليمين والى اليسار بسرعة فائقة ونتيجة الحركة يترسب قسماً من جزيئات التيتانيوم في النموذج وترتفع درجة الحرارة لذا يجب استخدام التبريد للنموذج لمنع عملية المسخ للبروتين وتستخدم هذه الطريقة ليس بصورة مستمرة بل بصورة متقطعة تشغيل ثم توقيف للتقليل من الحرارة الناتجة عن حركة المحرك وان الموجات الصوتية تؤدي الى كسر جدران الخلايا القوية لان الطاقة سوف تنتقل مباشرة الى النموذج.

8- التجميد والتذويب Freezing and thawing

تستخدم كبديل لأيٍ من الطرائق السابقة وخاصة في الأنسجة النباتية. وهي من الطرائق الأكثر استخداماً وتطوراً وأماناً من الطرائق السابقة بشرط توفر سائل النيتروجين، إذ يضاف سائل النتروجين الى النموذج فتنخفض درجة الحرارة الى (- 150) درجة مئوية تقريباً فيعمل على تجميد السوائل داخل الخلايا فتتمدد حجمها وتكبر وتتكسر جدران الخلايا نتيجة لذلك ثم تترك في درجة حرارة الغرفة لرجوعها الى الحالة السائلة وتعاد العملية عدة مرات لإكمال تكسير جدران الخلايا.

تركيز المحاليل Concentration of solutions

هناك عدة طرائق تستخدم من خلالها تركيز المحاليل أو إزالة السوائل وجعل النموذج بشكله الصلب (مسحوق) والذي يستخدم في عمليات لاحقة كدراسة فعالية إنزيم أو كتجربة حقن المادة على بعض حيوانات التجارب لإيجاد فعاليتها على الجسم ومن هذه الطرائق:

1- الترشيح الدقيق Ultrafiltration

وهي عبارة عن تقليص الحجم وذلك بمرور المحلول من خلال قرص شبه ناضح Semipermeable والذي يسمح بمرور بعض المركبات ولا يسمح بمرور المركبات الأخرى بالاعتماد على نوعية القرص حيث لكل قرص حد فاصل Molecular weight cut off يسمح لمرور المواد التي لها وزن جزيئي محدد فمثلاً التي لها حد فاصل يساوي 10000 يسمح للجزيئات التي لها وزن جزيئي أقل من عشرة ألاف دالتون ولا

يسمح للجزيئات الأكبر. وتحتاج هذه العملية الى ضغط وذلك باستخدام النيتروجين. أن هذه العملية تسمى Amicon filtration وهي اسم الشركة المنتجة.

2- الترشيح باستخدام الأصابع السيلوفينة Collodion bag

طريقة حديثة يمكن عدها مرحلة ثانية في التركيز تعقب المرحلة الأولى التي تم ذكرها حيث يتم فيها تركيز المحلول الى بضعة سنتمترات ويستخدم ما يشبه الأصبع البلاستيكي (نصف ناضح) يحتوي على أرقام يسمح بمرور الجزيئات استناداً الى أوزانها الجزيئية (لكل أصبع بلاستيكي حد فاصل معين) يركب الأصبع على أنبوبة زجاجية ويثبت وعند وضع السائل في الأنبوبة ويربط المفرغ للهواء Vacuum pump للتخلص من المحلول الزائد الى الحجم المطلوب.

3- التجفيد Lyophilization (التجميد والتجفيف Freezing and drying)

وهي تقنية تستخدم لتقليص حجم السوائل المائية فقط (المذيبات العضوية أو الحوامض لا تستخدم في الجهاز لأنها تؤثر على الجهاز) إذ يتم من خلال هذه التقنية عملية سحب الماء من العينة تحت ضغط منخفض وفي درجة حرارة واطئة جداً، إذ سوف يتبخر الماء تحت ضغط منخفض ومن ثم يتكثف في موقع أخر، **ولاستخدام هذه الطريقة يفضل:**

أ- ان تكون العينة بحالة إنجماد قبل وضعه في الجهاز لكي لا تتم عملية انسحاب المحلول Jumping نتيجة للضغط المخلخل.

ب- وضع العينة عادةً في أوعية زجاجية لتحملها ضغط ودرجات حرارية منخفضة بشكل كبير.

جـ- وضع النموذج في عدة حاويات لزيادة المساحة السطحية وتسريع عملية التبخير.

استخلاص وتنقية البروتينات Isolation and purification of proteins

ان من المتطلبات الرئيسية في عمليات التنقية تحرير البروتينات من الخلية بدون تلف نشاطها بطرق تحطيم الخلايا (النباتية أو الحيوانية أو الأحياء المجهرية) والتي تستعمل طرق التجنيس Homogenization لتكسير جدران الخلايا وتحرير مكوناتها وطرق أخرى كما ذكر سابقاً (**الشكل 21-13**)، وتحدد طريقة التجنيس بالاعتماد على نوع الخلية المراد فصل البروتينات منها، إذ كما هو معلوم بأن لكل طريقة ولها صفات معينة يمكن من خلالها تحديد نوعية الطريقة المناسبة لتكسير الخلايا. وبعد الحصول على البروتين بشكل ذائب يمكن حينئذ عزل البروتينات الأخرى بالطرائق التي ذكرت سابقاً مثل: التجزئة بالتمليح الخارجي، الترسيب بالمذيب، بؤرة تعادل الشحنة، كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي Gel filtration، كروموتوغرافيا التبادل الأيوني وغيرها.

يمكن الكشف عن نقاوة البروتينات بالطرائق الآتية:

1- قابلية الذوبان: لكل نوع من البروتينات قابلية ذوبان متميزة في مذيب معين، يمكن عن طريقها استخلاص البروتين المناسب.

2- الهجرة الكهربائي Electrophoresis.

3- طرائق الفصل الكروماتوغرافيا.

4- الكشف عن المكونات الموجودة في البروتينات مثل المعادن وغيرها.

5- الطرائق المناعية.

6- استعمال أجهزة النبذ المركزي الفائقة السرعة Ultracentrifuge.

وفيما يأتي شرح مبسط لعملية استخلاص وتنقية البروتينات:

1- عملية تحطيم الخلايا (النباتية أو الحيوانية أو أحياء مجهرية). إذ هناك عدة طرائق، ويتم تحديد الطريقة استناداً الى نوعية الخلايا ومصدرها.

2- ترسيب البروتين

هناك عدة طرائق يتم من خلالها استخلاص البروتين وترسيبه من المحلول المتجانس وقد تم ذكرها في (الفصل السادس) وفيما يأتي بعض الملاحظات على عملية الترسيب:

هناك ثلاث طرق أساسية عادةً تستخدم في عملية ترسيب البروتينات وهي:

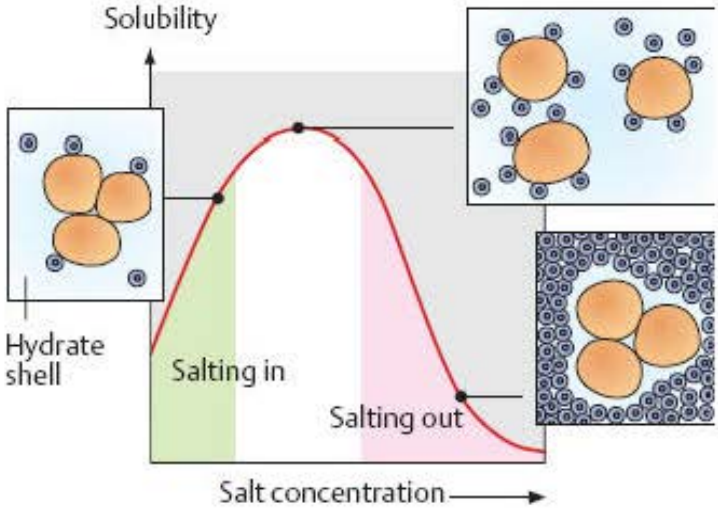
أ- تغيير الأس الهيدروجيني

سبق توضيح ان ذوبان الإنزيم يكون أقل ما يمكن عند نقطة التعادل الكهربائي حيث لا توجد عند هذه النقطة قوى إلكتروستاتيكية بين جزيئات البروتين وبضبط الأس الهيدروجيني pH عند الدرجة المناسبة والمماثلة لنقطة التعادل يمكن ترسيب البروتين (أو الإنزيم).

ب- تغيير القوة الأيونية

من المعروف إن الجزيئات ذات الشحنات الموجبة أو السالبة تكون عادةً قليلة الذوبان في الماء النقي اللاأيوني(خالي من الايونات) Deionized water وبالتالي فإن إضافة أيونات مماثلة لشحناتها سوف تساعد على الذوبان بالمساعدة على تفريق الشحنات على الجزيئات الكبيرة وتعرف هذه الظاهرة لإذابة الملح بالتمليح Salting in وإذا ما كانت القوة الأيونية تزيد عن نقطة معينة فإن الجزيئات التي تحمل شحنات سوف تترسب وتعرف بالإزاحة الملحية Salting out **(الشكل 22-13)** وعلى الرغم من إن القاعدة النظرية لهذا السلوك غير مفهومة جيداً فإنه من المحتمل أن يكون العامل الرئيسي عند استخدام التركيز العالي من الملح يؤدي الى نقص واضح في تركيز الماء، وبالتالي يؤدي الى نقص حدوث الارتباط بين الذائب والمذيب وحينئذ يحدث الذوبان. والملح المستخدم على نطاق واسع في تنقية البروتينات هو كبريتات الأمونيوم ويرجع اختياره لعدة مميزات منها: رخص ثمنه وقدرته العالية على الذوبان في الماء (يحدث تشبع للمحلول باستخدام كبريتات الأمونيوم عند تركيز 528 غرام/لتر أو 4

مولار ولا يتغير هذا التركيز نسبياً عند درجات حرارية بين –5 الى 30 °م) ولانخفاض تأثيراته الضارة على معظم البروتينات (أو الإنزيمات) وكذلك انخفاض درجة حرارة مستخلص البروتين أثناء إذابته فيه. وكل بروتين معين عادةً يترسب عند تركيز معين من كبريتات الأمونيوم وهذا هو الأساس في طريقة التجزئة الابتدائية.



الشكل (22–13): الترسيب للبروتين بتغيير القوة الأيونية، اذ يلاحظ كيفية حدوث الترسيب عند إحاطة الملح لجزيئات البروتين Salting out.

جـ– خفض الثابت الكهربائي Dielectric constant

تؤدي إضافة المذيبات العضوية القابلة للذوبان في الماء (مثل الإيثانول والاسيتون) الى خفض الثابت الكهربائي (Dielectric constant) للمحلول وبالتالي زيادة القوى الإلكتروستاتيكية. ان إضافة بعض أنواع المذيبات العضوية قد يؤدي في بعض الأحوال الى فقد الإنزيمات لنشاطها (نتيجة للمسخ)، ومن المهم في تطبيق هذه الطريقة اختيار المذيب المناسب وأن تتم في درجات حرارة منخفضة للتقليل من عملية المسخ. **وهناك عدة اعتبارات عند تطبيق هذه الطريقة منها:**

- لا تقل درجة نقاوة المذيب المستخدم عن 99%.
- يجب إتمام هذه الطريقة في درجة حرارة منخفضة ويفضل أن تكون ~ 0–4 °م.
- يفضل استخدام المذيب بنسبة يسمح بترسيب البروتين والمحافظة على نشاطه.

3– فصل البروتين بالاعتماد على حجمه الجزيئي بعد عملية الترسيب للبروتين ومن طرق الفصل هذه :

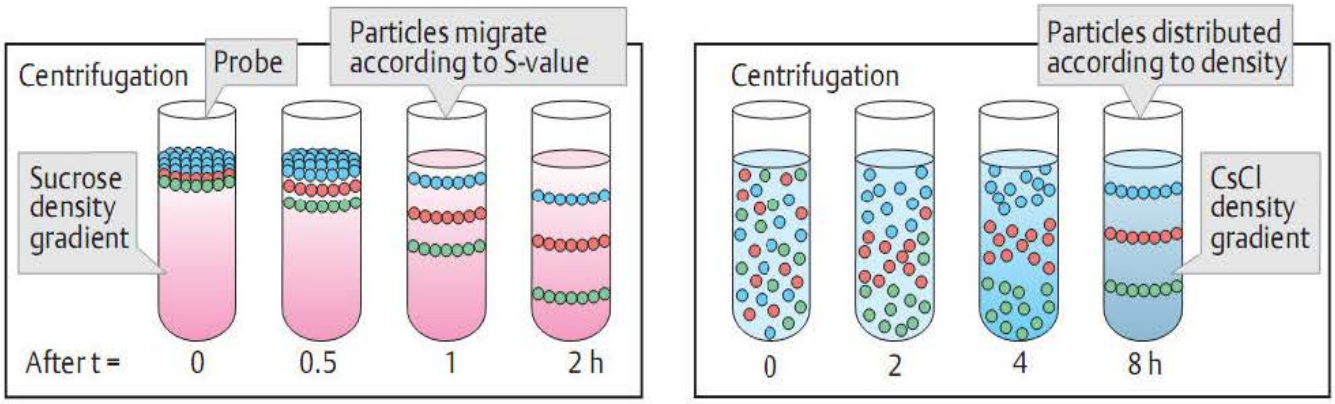
أ– **الفرز الغشائي Dialysis** (والتي تم التطرق أليها سابقاً).

ب– الترکید الموقعي ذو التدرج بالكثافة باستخدام جهاز الطرد المركزي (النبذ)

Zonal density gradient centrifugation

يمكن فصل خليط بروتيني بطريقة النبذ وبالأخص ذي التدرج الكثافي الموقعي. وتتم العملية كما في **الشكل (23–13)**، وذلك بوضع تدرج كثافي من كلوريد السيزيوم CsCl أو تدرج كثافي من السكروز في

أنبوبة بلاستيكية يخلط فيها محلول السكروز المركز (أو كلوريد السيزيوم) مع الماء بنسب تنازلية الى أعلى الأنبوبة وإجراء الفصل باستخدام جهاز الطرد المركزي.



الشكل (23-13): التركيد الموقعي ذو التدرج بالكثافة باستخدام كلوريد السيزيوم أو السكروز إذ يلاحظ توزيع الجزيئات بالاعتماد على أوزانها الجزيئية وباستخدام جهاز الطرد المركزي.

جـ- كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي Chromatography gel filtration (والتي تم التطرق لها سابقا).

4- طرق الفصل للبروتينات بالاعتماد على الشحنة الكهربائية

تعود طرائق فصل البروتينات التي تعتمد على الشحنة الكهربائية الى صفاتها القاعدية والحامضية لوجود عدد من المجاميع الأيونية في السلاسل الببتيدية. **وهناك عدة طرائق للفصل بالاعتماد على الشحنة منها:**

أ- كروماتوغرافيا التبادل الأيوني.

ب- الهجرة الكهربائية Electrophoresis (وباستخدام عدة تقنيات منها).

5- فصل البروتينات بالإمتزاز الاختياري Selective adsorption

يمكن إمتزاز البروتينات عند إمرارها على أعمدة فصل تحوي الطور الصلب على مواد خاملة وهي مواد غير قطبية مثل الفحم وكذلك المواد القطبية مثل هلام السليكا Silica gel ويعتقد ان قوى فان درفال والتداخلات الهيدروفوبية Hydrophobic هي المسؤولة عن إمتزاز البروتينات مع المواد غير القطبية. اما المواد القطبية فتتأثر بعوامل أخرى حيث إمتزازها للبروتين يعتمد على الانجذاب الأيوني والآصرة الهيدروجينية. ويعد الهيدروكسي ابيتايت Hydroxy appetite من أكثر المواد استخداماً لتنقية البروتينات عن طريق ارتباط الشحنة السالبة الموجودة في البروتينات مع الكالسيوم الذي يشكل جزءاً من هذه المواد.

6- فصل البروتينات بالاعتماد على كروماتوغرافيا الألفة Affinity chromatography.

تقدير الوزن الجزيئي للبروتينات

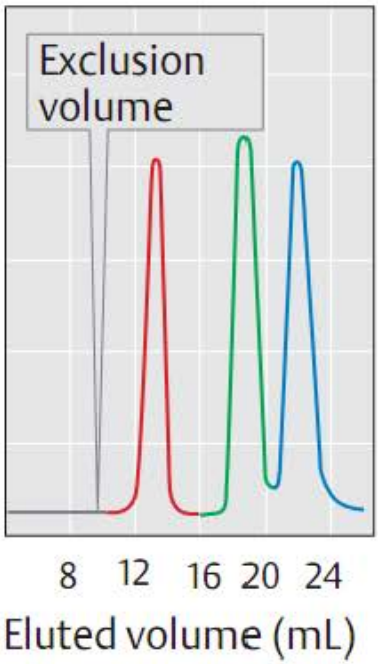
هناك عدة طرائق مختلفة تستخدم من خلالها تقدير الأوزان الجزيئية للبروتينات وهذه البروتينات قد تصنف البعض منها إنزيمات أو هورمونات وكذلك يمكن استخدام هذه الطرائق أيضاً لتقدير الأوزان الجزيئية للببتيدات وفيما يأتي وصف لهذه الطرائق المستخدمة:

1- تقدير الوزن الجزيئي بطريقة الترشيح الهلامي Gel filtration

يتميز الترشيح الهلامي كما ذكر سابقاً بكونه غربالا جزيئياً يمكنه فصل المركبات عن بعضها بالاعتماد على وزنها وحجمها الجزيئي وان الوسط المستخدم (الطور الصلب) عبارة عن هلام الذي يكون على عدة انواع منها السيفاديكس Sephadex وكذلك البايوجيل Biogel وهذه الأنواع تتميز بكونها تحوي على ثقوب أو مسامات يمكن من خلال هذه الثقوب دخول الجزيئات ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة التي تكون حجمها أصغر من الثقوب وبالتالي سوف تخرج هذه الجزيئات مع السائل الذي يسمى الحجم الداخلي Internal volume (Vi) (حجم السائل داخل دقائق الهلام) والذي غالباً يتأخر عن خروجه من عمود الفصل، اما الجزيئات التي لا تدخل ثقوب حبيبات الجيل (الجزيئات الكبيرة) فأنها سوف تخرج أولاً من العمود مع السائل الذي يسمى الحجم الخالي Void volume (V_o) (حجم السائل خارج دقائق الهلام) ولهذا فأن:

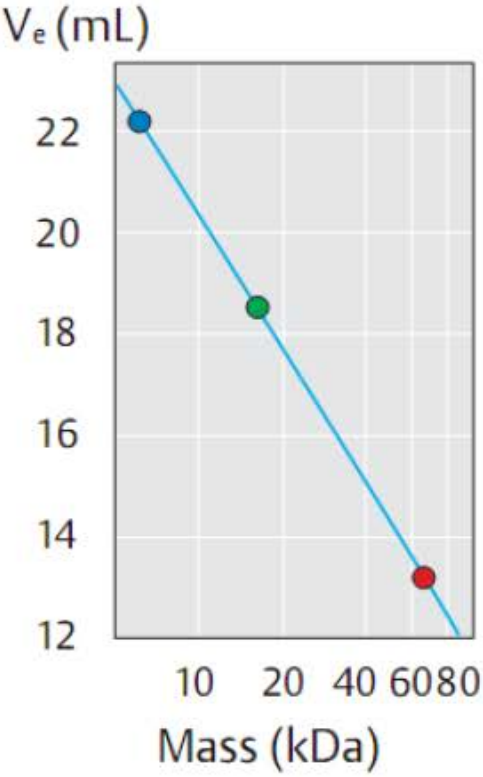
مجموع حجم السائل الكلي للعمود الفصل = حجم السائل خارج الدقائق + حجم السائل داخل الدقائق

ولمعرفة الوزن الجزيئي من خلال تقنية الترشيح الهلامي يتم في البداية رسم المنحني القياسي لعددٍ من البروتينات المعروفة الأوزان الجزيئة (يفضل ان تكون ضمن مدى البروتين المجهول) بين حجوم روغانها من تقنية الترشيح الهلامي مقابل لوغاريتم أوزانها الجزيئية ومن تسقيط حجم الروغان للمادة المراد تقدير وزنها الجزيئي بعد إمرارها على نفس العمود المستخدم في إمرار البروتينات المعروفة الأوزان الجزيئية وتحت نفس الظروف يمكن إيجاد الوزن الجزيئي للمادة المجهولة بصورة تقريبية ويطلق عليه اسم الوزن الجزيئي التقريبي أو بالمقارنة Comparative molecular weight. **(لاحظ الشكل 24-13).**



الشكل (24-13): حجوم مختلفة لسائل الروغان Eluted volumes من عمود الترشيح الهلامي.

ومن الرسم أعلاه يمكن إيجاد حجوم الروغان لخليط المركبات القياسية المستخدمة وحجم الروغان للمركب المراد إيجاد وزنه الجزيئي ثم رسم المنحني القياسي بين الأوزان الجزيئية (ويستخدم عادة لوغاريتم الأوزان الجزيئة) (**الشكل 25-13**) للمركبات المعروفة الوزن الجزيئي وحجوم روغانها للحصول على خط مستقيم وكما يأتي:



الشكل (25-13): المنحني القياسي بين حجوم الروغان لخليط المركبات القياسية المستخدمة مقابل أوزانها الجزيئية(Mass (KDa.

وبعد ذلك يمكن إيجاد الوزن الجزيئي للمركب المجهول بعد تسقيط حجم روغانه على المنحني القياسي.

2- قياس الوزن الجزيئي من سرعة التركيد Sedimentation velocity

يمكن تقدير الوزن الجزيئي للبروتين باستخدام جهاز الطرد المركزي ذي السرعة الفائقة Ultracentrifugation وتعتمد الطريقة على تركيد البروتينات ذات الأوزان الجزيئية العالية بصورة أسرع من ذات الأوزان الجزيئية الواطئة. وتستخدم المعادلة الآتية لتقدير الوزن الجزيئي للمركب:

$$M.wt. = \frac{sRT}{D(1- \acute{\upsilon}\rho)}$$

اذ تمثل:

S = معامل التركيد (الترسيب).

R = ثابت الغاز (8.314×10^7 ارك/ مول. درجة).

T = درجة الحرارة المطلقة.

D= معامل الانتشار سم^2/ ثانية والتي تساوي كمية المركب الذي ينتشر بالثانية خلال مساحة قدرها واحد سم^2 بوحدة تركيزية متدرجة (واحد مول).

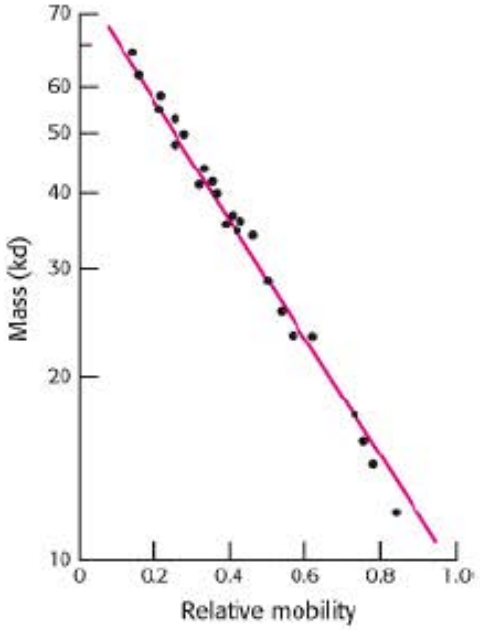
$\acute{\upsilon}$ = الحجم التفاضلي للمركب.

ρ = كثافة المذيب Sedimentation coefficient.

3- تقدير الوزن الجزيئي بطريقة الهجرة الكهربائي من نوع SDS

ان مركب كبريتات دوديكايل صوديوم SDS له القابلية على فصل وحدات Subunits البروتينات الى وحدات ثانوية بارتباطه معها بقوة وبالتالي يزيل الشحنة الأصلية الموجودة على البروتين.

يتجه البروتين المرتبط بـ SDS الى القطب الموجب بالاعتماد على نسبة الشحنة الى الكتلة وعندما تتم الهجرة الكهربائية على هلام الأكريل أميد المتعدد باستخدام SDS فأنه يتحرك أيضاً اعتماداً على حجمه. وكما ذكر سابقاً فأن حركة البروتينات خلال الهجرة الكهربائية نحو القطب الموجب باستخدام SDS تعتمد على عدة عوامل من ضمنها الوزن الجزيئي عند ثبوت العوامل الأخرى من الشحنة والتيار الكهربائي وغيرها) وبالتالي سوف تتحرك البروتينات بمسافات مختلفة من بداية وضع العينة في الهلام لجهاز الهجرة الكهربائية إذ يعطي كل بروتين مسافة معينة تقاس بالسنتمترات (سم) وبنفس الوقت يتم إمرار محاليل قياسية حاوية على بروتينات معلومة الوزن الجزيئي ومن خلال رسم المسافات التي تقطعها المركبات البروتينية المعروفة الوزن الجزيئي مقابل لوغاريتم أوزانها الجزيئية يمكن إيجاد الوزن الجزيئي للمركب المجهول بعد تسقيط المسافة التي يقطعها على المنحني القياسي وكما في **الشكل (26-13)** الأتي:



الشكل (26–13): المنحني القياسي بين المسافة التي يقطعها خليط المركبات القياسية المستخدمة Relative mobility مقابل أوزانها الجزيئية Mass (Kd).

وبنفس الطريقة السابقة في الترشيح الهلامي يتم إجراء عملية التسقيط.

4- قياس الوزن الجزيئي بطريقة الضغط الأزموزي

عندما يفصل المحلول عن المذيب النقي بوساطة الغشاء النافذ للمذيب وليس الى المذاب تتحرك جزيئات المذيب خلال الغشاء الى المحلول، ويسمى الضغط الذي يجب استعماله لمنع مرور جزيئات المذيب بالضغط الأزموزي π. ويعتمد هذا الضغط على تركيز المذاب ودرجة حرارة المحلول، ويمكن قياس الوزن الجزيئي للمذاب (البروتين) من قياس الضغط الأزموزي π وبالمعادلة الآتية:

$$\pi V = \frac{wt}{M.wt.} R T$$

إذ تمثل:

T = درجة الحرارة المطلقة

R = ثابت الغاز (0.0821 لتر/ جو/ مول – درجة مطلقة)

wt = وزن المذاب (غم)

M.wt. = الوزن الجزيئي

V= الحجم (لتر)

π = الضغط الأزموزي.

استخلاص وتنقية الإنزيمات

أهداف استخلاص وتنقية الإنزيمات:

1- الحصول على الإنزيم المرغوب بأعلى فعالية (نشاط) ممكنة، ويعتمد ذلك على مقارنة النسبة المئوية لفعالية الإنزيم النقي بفعالية الإنزيم في المصدر الأصلي لمستخلص الإنزيم.

2- احتفاظ الإنزيم بخصائصه بوصفه عاملاً مساعداً بحيث لا يحدث له تحلل (تحطم) Degraded أو تغير في فعاليته نتيجة لعملية المسخ.

3- أن يصبح الإنزيم على درجة عالية من النقاوة بحيث لا يحتوي على أي إنزيمات أخرى أو أي شوائب من جزيئات أخرى ذات وزن جزيئي مرتفع. وتعتبر أفضل صور التنقية هي الحصول على الإنزيم في الصورة البلورية وهذه الصورة تكون ضرورية عند دراسة التركيب الثلاثي الأبعاد للإنزيم والتي يمكن دراستها وتوضيحها عن طريق استخدام تبلور أشعة أكس X- ray crystallography.

ويتم تقدير فعالية الإنزيم بوصفه عاملاً مساعداً بطريقة مناسبة تعتمد على معدل اختفاء مادة التفاعل أو معدل ظهور نواتج التفاعل تحت الظروف المناسبة من تركيز مادة التفاعل (مادة الأساس) والحرارة والأس الهيدروجيني وغيرها.

ويجب متابعة فعالية الإنزيم عند إجراء التنقية وذلك بتتبع الزيادة في معدل الفعالية النوعية للإنزيم Specific activity حتى الوصول الى معدل ثابت لا يحدث بعده زيادة في معدل فعالية الإنزيم عند إجراء خطوات أخرى للتنقية.

تشير المراجع الى وجود ثلاثة مصادر رئيسة للإنزيمات هي المصادر النباتية والحيوانية والأحياء الدقيقة وهناك مصدر آخر وهو التحضيرات الصناعية للإنزيمات.

استراتيجية التنقية Strategy of purification

يمكن تتبع خطوات التنقية والذي يتوقف على:

1- اختيار مصدر للإنزيم.

2- طرائق تحليل (أو تكسير) الخلايا لاستخلاص الإنزيمات.

1- اختيار مصدر للإنزيم

يتوقف اختيار مصدر الإنزيم الذي سيجري عليه عملية التنقية على عدة عوامل منها:

أ- مدى توفر الإنزيم: من الضروري اختيار المصدر الذي يحتوي على تركيز عالٍ من الإنزيم المراد استخلاصه في غياب العوامل الأخرى.

ب- المصادر المتاحة: يجب ان يكون المصدر المتاح للحصول على الإنزيم اقتصادياً وأمنا Safe ومن السهولة الحصول عليه.

2- طرائق تحليل (أو تكسير) الخلايا لاستخلاص الإنزيمات (طرق التجنيس Methods of homogenization).

توجد العديد من طرائق تكسير الخلايا لاستخلاص محتوياتها، وتعتمد اختيار الطريقة المناسبة على نوع الأنسجة أو نوع الكائن الحي الذي يستخدم مصدراً للحصول على الإنزيم.

أ- أنسجة اللبائن Mammalian tissues

من المعروف ان عملية التجنيس يمكن إجراؤها في معظم الأحوال بسهولة في الأنسجة الحيوانية وذلك لعدم صلابة تلك الأنسجة. فغالباً ما يجري تقطيع النسيج الى قطع صغيرة أو فرمه قبل عملية التجنيس في المجنس Homogenizer، أو استخدام خلاط ذي سرعة عالية وفي هذه الحالة فمن الأهمية عند إجراء الاستخلاص تجنب حدوث التلوث بالكائنات الحية الدقيقة وذلك باستخدام محلول متساوي التوتر Isotonic، وهذه الخطوة تكون هامة بصفة رئيسة في حالة تجنيس أنسجة بعض أنواع الغدد مثل الكبد والذي يحتوي على عدد كبير من اللايسوزومات Lysosomes، وفي حالات أخرى يجب أن يكون وسط التجنيس ذا قوة أيونية منخفضة بحيث يحتوي على 0.01 مول من كلوريد الكالسيوم الذي يستخدم في الغالب في وسط الاستخلاص. ومن الضروري إضافة مثبطات إنزيمية للإنزيمات البروتينية أو أي مواد أخرى مختزلة لمنع تلف الإنزيم أثناء خطوات الاستخلاص.

ب- الأنسجة النباتية والفطرية والبكتريا Plant, fungal and bacterial

تستخدم الطرائق القياسية عادة في مثل هذه النوعيات من المواد حيث يكون الجدار المحيط بهذه الخلايا صلباً وعلى ذلك يجري الاستخلاص بالاحتكاك في وجود مواد كاشطة Abrasives مثل الألومينا أو الرمل أو إتمام الاستخلاص باستخدام جهاز الموجات فوق الصوتية Ultrasonic أو بالتجميد والتذويب أو باستعمال الخلاط لمدة طويلة أو بإضافة كريات الزجاج Glass beads أثناء استعمال الخلاط.

طرائق فصل وتنقية الإنزيمات

يعتمد نجاح فصل الإنزيمات واختيار طرق الفصل على حجم المحلول والشحنات وخاصية الذوبان ومواضع المراكز الجانبية النشطة Specific binding sites، ويمكن توضيح ذلك **بالجدول (4-13)**:

الجدول (4-13): بعض الطرائق المستخدمة في فصل وتنقية الإنزيمات.

نوع وخاصية الفصل	طريقة الفصل
الحجم أو الكتلة	- الطرد المركزي - الترشيح الهلامي - الفرز الغشائي
الشحنات	- كروماتوغرافيا التبادل الأيوني - الهجرة في مجال كهربائي - الفصل عند نقطة التعادل الكهربائي
خاصية الذوبان	- التغير في القوة الأيونية - التغير في الأس الهيدروجيني - النقص في الثابت الكهربائي Dielectric constant
المجاميع الجانبية النوعية النشطة Specific binding sites	كروماتوغرافيا الألفة

اختيار الطريقة المستخدمة في التنقية وكيفية الحكم عليها

من الضروري معرفة بعض العوامل التي تتعلق باختيار طرائق الفصل والتنقية وقابلية تطبيقها لتوضيح بعض مميزاتها ومساوئها، وغالباً ما تستخدم طريقة واحدة أو عدة طرائق مع الأخذ بنظر الاعتبار ان اختيار الطرائق يعتمد على عدة عوامل مثل الأجهزة والإمكانيات المتاحة في المختبر أو الوقت اللازم للاستخلاص والتنقية. وبصفة عامة فإن الطرائق التي تعتمد على التغيير في الذوبان تكون مناسبة في الخطوات الأولية للتنقية بينما الطرائق المعتمدة على الكروماتوغرافيا (مثل التبادل الأيوني) والهجرة الكهربائية تتناسب مع الخطوات النهائية في التنقية وفي بعض الحالات وخاصة عن احتمال حدوث تحلل للبروتين أو احتمال حدوث تغيير في فعالية الإنزيم أثناء إجراء الفصل والتنقية فيجب أن تتم خطوات التنقية بسرعة بقدر الإمكان، ولهذا ففي هذه الحالة تكون الطرائق المعتمدة على الذوبان مناسبة وأسرع من تلك التي تتعلق باستخدام أعمدة الفصل.

ونظراً للتقدم الهائل في طرق التنقية في السنوات الأخيرة فبالإمكان استخدام تقنية الألفة Affinity ورغم هذا التقدم فتوجد عدة إنزيمات يجري فصلها وتنقيتها بالطرائق القديمة مثل الترسيب باستخدام الإيثانول أو كبريتات الأمونيوم، وتستخدم الطرائق التقليدية في الإنزيمات غير المتجانسة أو التي يحدث لها فقدان جزئي في النشاط أثناء تنقيتها كما يمكن استخدام أكثر من طريقة للفصل والتنقية مع المحافظة على فعالية الإنزيم.

وحيث ان الهدف الرئيسي من التنقية هو الحصول على الإنزيم بأعلى درجة من النقاوة وبأعلى كفاءة ممكنة في درجة فعاليته فعليه توجد عدة طرق للحكم على هذه الخاصية:

1- اختبارات النقاوة Tests of purity

إن معظم الطرائق التي سبق وصفها في عملية الفصل وتنقية الإنزيمات يتم المفاضلة بينها بعمل اختبارات النقاوة للمستحضرات الإنزيمية المحضرة رغم أن الاختبار التحليلي يمكن استخدامه لإثبات وجود الشوائب من عدمه.

وبصفة عامة يجب ان لا تزيد نسبة الشوائب في الإنزيمات المحضرة عن كميات ضئيلة تصل الى 0.01 % وبهذه النسبة يمكن تجنب الفقدان في فعالية الإنزيمات، وبعض الطرائق الشائعة الاستخدام في هذا المجال موضحة **بالجدول (5-13) الأتي:**

الجدول (5-13): بعض الطرائق المستخدمة في اختبار نقاوة الإنزيمات.

الطريقة	التعليق عليها
1- جهاز الطرد المركزي فائق السرعة	هذه الطريقة غير مناسبة للكشف عن الشوائب التي تقل عن 0.05% وتزداد المشكلة عند حدوث الارتباط مع الإنزيم.
2- الهجرة في المجال كهربائي	يمكن بها الإسراع من الفصل عند قيم متعددة من الـ pH (كما في حالة الإنزيمات التي يمكن ان تتحرك معاً عند نفس الـ pH).
3- الهجرة الكهربائية بوجود SDS	من الطرائق الجيدة للكشف عن الشوائب المختلفة في الوزن الجزيئي ومفيدة في الكشف عن تحلل البروتينات عند عملية التحضير وتزيد المشكلة عند وجود الإنزيمات غير المتماثلة في الوحدات والتي تسبب في تواجد مناطق مزدحمة من الحزم.
4- بؤرة تعادل الشحنة	من الطرائق ذات الحساسية العالية في الكشف عن الشوائب وتزداد كفاءتها عند وجود عدم تماثل واضح في الوحدات الثانوية وهي من أحسن الطرائق المستخدمة.
5- الكشف عن نوعية الأحماض الأمينية في النهائية الأمينية للبروتينات N-terminal analysis.	يمكن عن طريق الكشف عن سلاسل متعدد الببتيد المفردة باستخدام كروماتوغرافيا تحت الضغط المخلخل HPLC.

2- الاختبارات على الفعالية التحفيزية للإنزيمات Tests for catalytic activity of enzymes

عند اختبار الإنزيمات المحضرة فمن الضروري معرفة الظروف المثلى للتقدير مثلاً وجود المنشطات والعوامل المتعلقة بالتفاعل مع ضرورة غياب المواد المثبطة ومعرفة الظروف المناسبة لثبات الإنزيم أثناء الخزن.

3- اختبار كفاءة المراكز النشطة Test for active site efficiency

يمكن استخدام هذه الطريقة في معرفة سرعة ظهور نواتج التفاعل (عند حدوث التفاعل بين الإنزيم ومادة التفاعل) وإذا كان معدل تحلل المركب الوسطي بطيئاً ففي هذه الحالة يلزم زيادة مراحل وخطوات تنقية الإنزيم حتى يتم التفاعل وتحليل المادة في وقت مناسب، وفقدان الإنزيم لفعاليته معناه عدم استجابة الإنزيم لمادة التفاعل وبالتالي عدم إنتاج نواتج التفاعل وأن زيادة تركيز نواتج التفاعل يدل على مدى فعالية الإنزيم.

المصطلحات المستخدمة أثناء عملية استخلاص وتنقية الإنزيمات

هناك عدة مصطلحات يتم استخدامها خلال التنقية ومن ضمنها:

أ- **الفعالية(النشاط) Activity أو وحدة الإنزيم Enzyme unit**: التي هي عبارة عن كمية الإنزيم التي تحول مايكرومول واحد (10^{-6} مول) من المادة الأساس الى ناتج.

ب- **الفعالية النوعية Specific activity (Sp. A.)**: وهي عبارة عن عدد وحدات الإنزيم لكل ملغم من البروتين مصدراً للإنزيم والتي تعد مقياس لنقاوته وتزداد مع زيادة تنقيته.

جـ- **عدد مرات التنقية Folds of purification** =

$$\frac{\text{الفعالية النوعية لمرحلة التنقية التالية}}{\text{الفعالية النوعية لمرحلة التنقية الأصل (أول مرحلة للتنقية)}}$$

د- **الفعالية الكلية Total activity** = الفعالية النوعية × المجموع الكلي للبروتين (ملغم)

هـ- الاستعادة أو **المحصلة بالمائة** (Yield) = $\frac{\text{الفعالية لمرحلة التنقية التالية}}{\text{الفعالية لمرحلة التنقية الأصل}} \times 100$

وفي ما يأتي **الجدول (13-6)** يوضح عملية استخلاص إنزيم كلوكلوسيروبروسايديز من الحبل السري وكيفية إيجاد القيم المهمة لمعرفة مدى التنقية مع مراحل استخلاصه.

الجدول (6-13): يوضح مراحل تنقية إنزيم كلوكوسيروبروسايديز*.

9	8	7	6	5	4	3	2	1
تركيز البروتين الكلي (ملغم)	عدد مرات التنقية Folds of purification	الإستعادة Recovery أو المحصلة yield %	الفعالية النوعية وحدة/ملغم بروتين	تركيز البروتين ملغم/ مل	الفعالية الكلية	الفعالية وحدة/مل	الحجم مل	مراحل الاستخلاص
22500	1	100	800	7.5	10^6 X 1800	10^3 X 6	3000	المستخلص الأولي (المحلول المتجانس)
4050	5	84	3750	18	10^6 X 15.18	10^3 X 67.5	225	عملية الترسيب باستخدام كبريتات الامونيوم
1225	10	53	7714	3.5	10^6 X 9.45	10^3 X 27	350	الديلزة الحامضية
384	45	77	35937	0.64	10^6 X 13.8	10^3 X 23.5	600	الترشيح الهلامي G200

ملاحظة على الجدول أعلاه:

- الفعالية الكلية (العمود 4) وجدت من حاصل ضرب [الفعالية (العمود 3) × الحجم (العمود 2)].
- الفعالية النوعية (العمود 6) وجدت من حاصل قسمة [الفعالية (العمود 3) / تركيز البروتين (العمود 5)] .
- الاستعادة أو المحصلة % (العمود 7) وجدت من الفعالية الكلية (العمود 4) (خطوة البدء للاستخلاص) مضروبة × 100
- عدد مرات التنقية (العمود 8) وجدت من الفعالية النوعية في خطوة البدء (العمود 6) وهي تساوي واحد $\frac{800}{800} = 1$
- تركيز البروتين الكلي (العمود 9) وجد من حاصل ضرب [الحجم (العمود 2) × تركيز البروتين (العمود 5)] .

***من أطروحة دكتوراه دينا إدريس (2004) قسم الكيمياء /كلية العلوم/جامعة الموصل.**

يلاحظ من **الجدول (6-13)** ان نسبة الاستعادة غالباً تقل أثناء عملية الاستخلاص والتنقية للإنزيم (أو حتى للبروتين المنقى) ولكن يلاحظ أيضاً أن هنالك زيادة في الفعالية النوعية (العمود 6) مع زيادة عدد مرات التنقية بعد كل خطوة من تنقية الإنزيم الى ان تصل الى قيم متشابهة في وحدات التنقية وبالتالي يدل الحصول على بروتين نقي نوعاً ما.

ان هذا النوع من الجدول يعد من الجداول المهمة التي يجب على الباحث كتابته عند استخلاص وتنقية للإنزيم والذي يعطي فكرة واضحة عن مراحل الاستخلاص والتنقية بشكل دقيق فضلاً عن مقارنته مع نتائج الباحثين في الأدبيات.

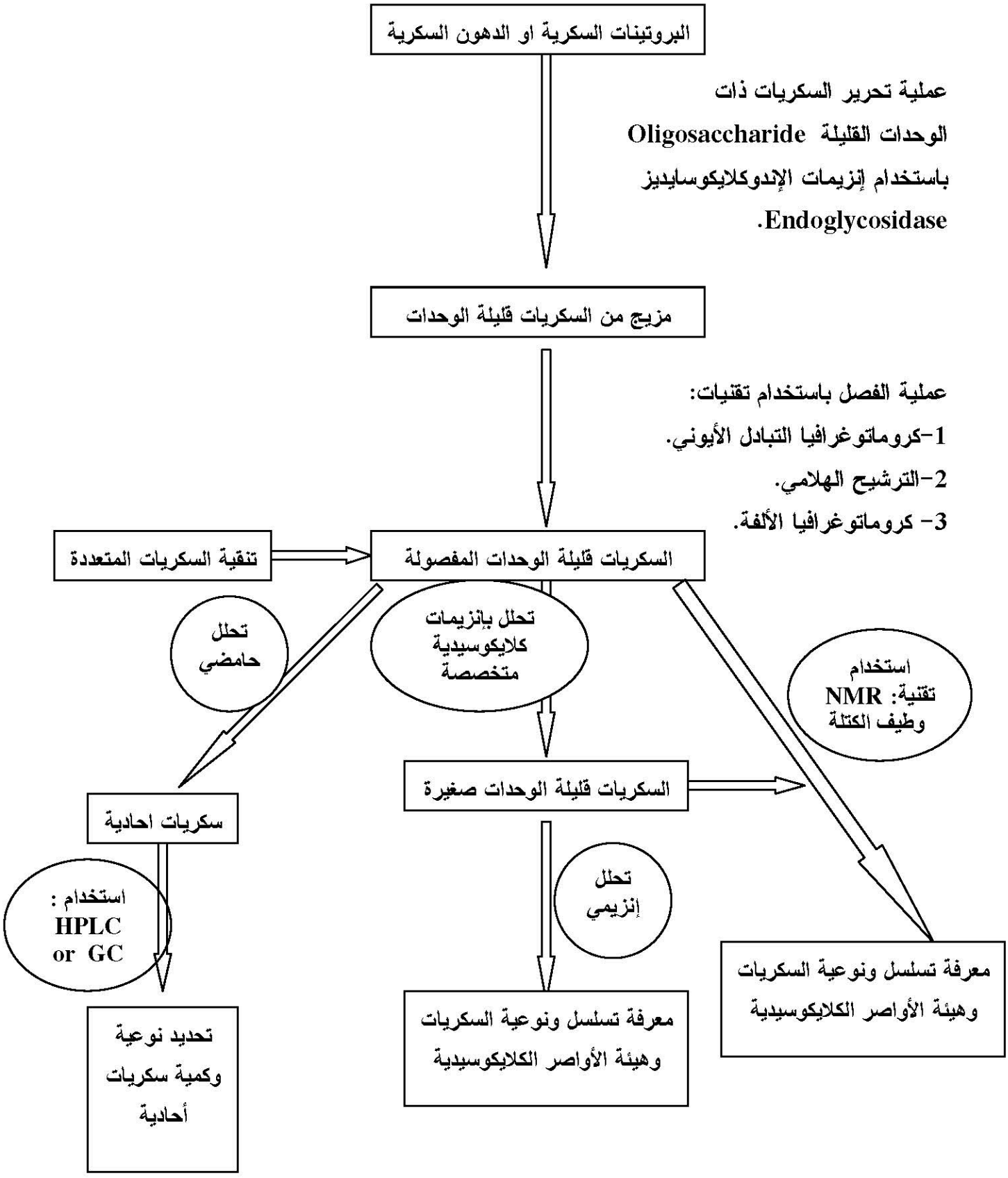
محلل الأحماض الأمينية التلقائي Automated amino acid analyzer

أن عملية تحليل الأحماض الأمينية تتم بعد الحصول على مزيج المركبات الحاوي على الأحماض الأمينية الناتجة من عمليات تكسير البروتينات الى متعدد الببتيد باستخدام عدة طرق (كالكروماتوغرافيا) وتحليل الببتيدات تحلل حامضي أو تحلل قاعدي أو تحلل إنزيمي (لاحظ الفصل الخامس وعمليات تحليل الببتيدات) وبعد تكوين مزيج الأحماض الأمينية يتم إمرارها على جهاز محلل الأحماض الأمينية التلقائي والذي يشمل على عمود يحتوي على راتنج مبادل أيوني موجب (كمتعدد سلفونات الستارين) إذ يوضع المحلول الحامضي (pH = 3) لخليط الأحماض الأمينية على السطح العلوي من الراتنج ثم يمرر محلول منظم ليترشح خلال العمود. وتكون الأحماض الأمينية موجبة عند الأس الهيدروجيني 3 إذ تختلف شحناتها الموجبة في مدى تأينها. وهكذا فالأحماض الأمينية ذات الشحنة الموجبة العالية (الأحماض الأمينية القاعدية كالايسين والأرجنين والهستيدين) سوف ترتبط بقوة مع الراتنج اما الأحماض الأمينية الأقل شحنةً سوف تزاح أولاً وتمزج مع محلول النهايدرين آلياً. وبعد ذلك يقدر اللون الناتج بدلالة الامتصاصية بوساطة المطياف الضوئي Photometer بعدها تسجل النتائج بوساطة آلة التسجيل Recorder بشكل بياني يبين الامتصاص مقابل زمن الاحتباس Retention time للجزء المزاح.

وحيث ان الزمن المستغرق لنزول(إزاحة) الحامض الأميني المعين يكون خاصاً بذلك الحامض الأميني، وان مقدار الامتصاص له علاقة مباشرة بكمية الحامض الأميني المزاح، لذا فإن الرسم البياني لآلة التسجيل يشير مباشرة الى نوع وكمية الأحماض الأمينية الموجودة في النموذج.

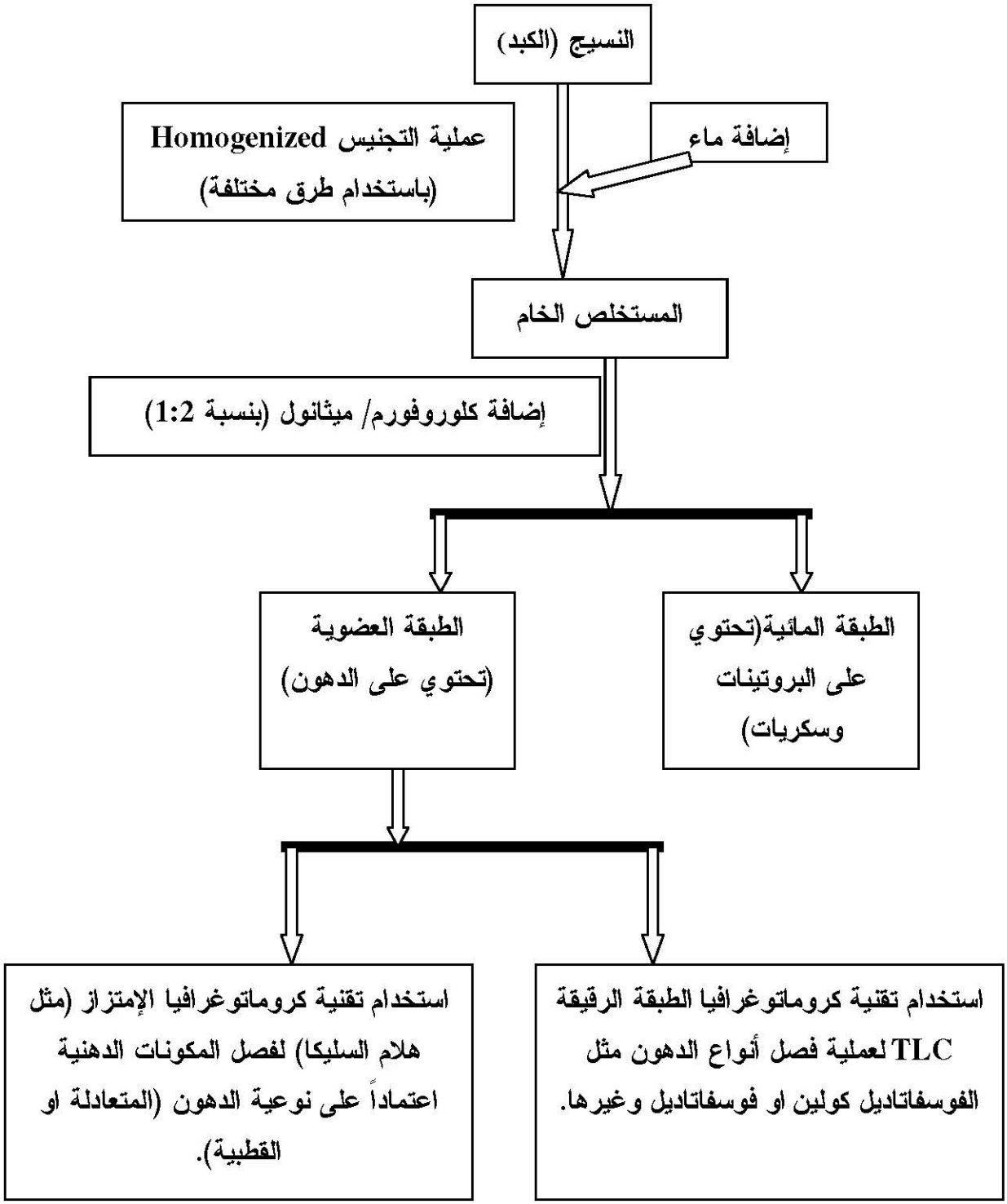
طرائق استخلاص وتحليل الكاربوهيدرات

أن معظم الكاربوهيدرات الموجودة في الخلية تكون اما على شكل بروتينات سكرية Glycoproteins أو تكون على شكل دهون سكرية Glycolipids ويمكن إجراء عملية تحليل الكاربوهيدرات ومعرفة مكوناتها مع كميتها وكذلك معرفة هيئاتها Conformation باستخدام الطرائق الموضحة **بالمخطط الأتي**:

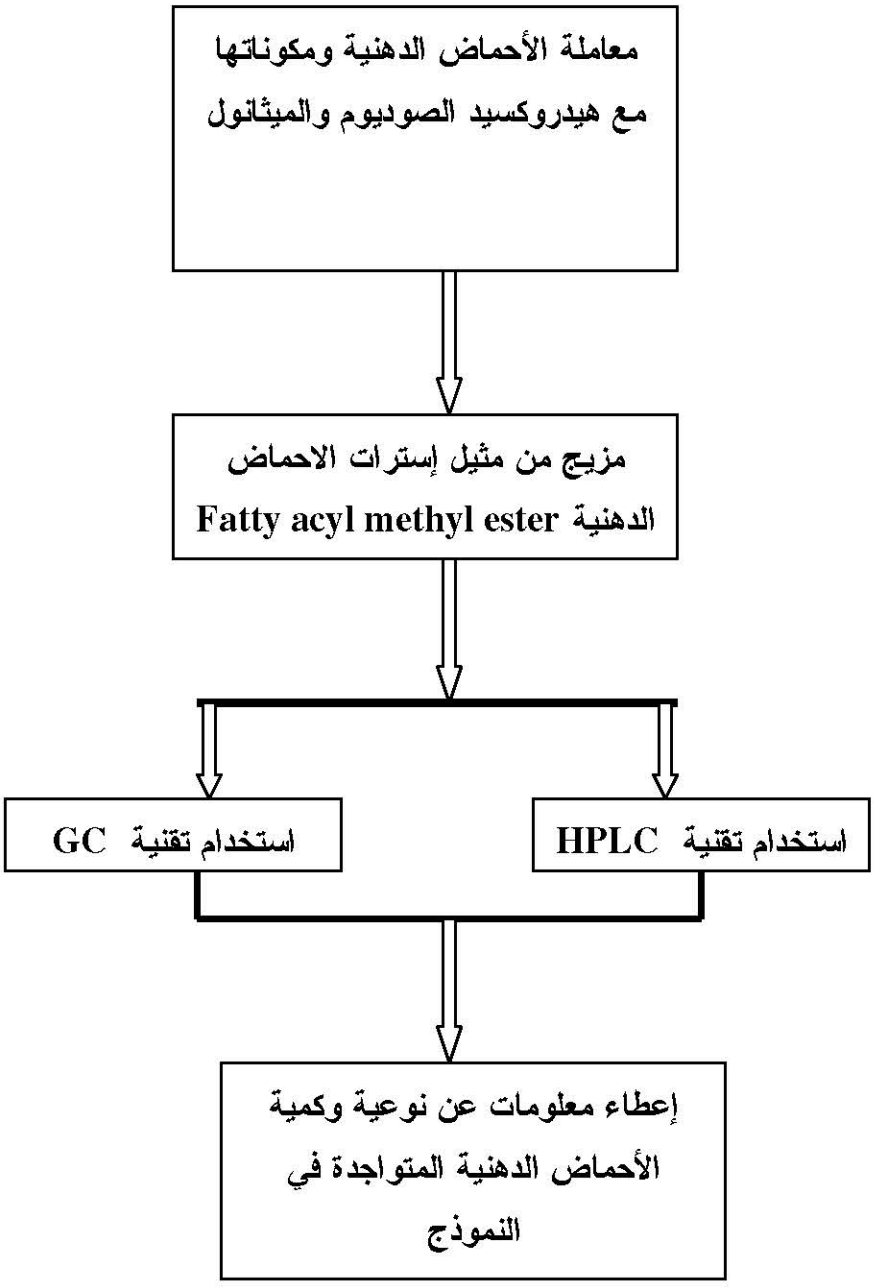


طرائق استخلاص وتحليل الدهون

هناك العديد من الدهون كالدهون المتعادلة والكوليستيرول والكوليستيرول إستر والتي يمكن استخلاصها من المكونات الخلوية ولكون هذه الدهون غير ذائبة في الماء وذائبة في المذيبات العضوية كالكلوروفورم والأيثر أو البنزين وغيرها فيمكن استخدام هذه المذيبات بوصفها مواد استخلاص في قمع الفصل. **وفيما يأتي مخطط** يوجز عملية فصل الدهون من الكبد (أو أي عضو آخر) أو سوائل الجسم المختلفة (مثل الدم أو سائل النخاع الشوكي):



ولمعرفة أنواع الأحماض الدهنية ومكوناتها في النسيج الخلوي يمكن ملاحظة **المخطط الاتي:**



المصادر العربية

1- محاسنة، إحسان، العلوم الحياتية (جزءان في مجلد)، 1997، دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الأردن.

2- دلالي، باسل كامل، 1994، أساسيات الكيمياء الحيوية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

3- آل فليح، خولة احمد، 2000، مدخل الى الكيمياء الحياتية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

4- النجفي، طلال سعيد، 1987، الكيمياء الحياتية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

5- عزيز، جبرائيل برصوم، بايولوجية الخلية، 1991، دار الحكمة للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

6- الزهيري، عبدالله محمد ذنون، 2000، تغذية إنسان. دار الكتب للطباعة والنشر. الموصل، العراق.

7- المظفر، سامي عبد المهدي، 1999، أساسيات الكيمياء الحياتية. دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة. عمان، الاردن.

11- رسام، ميسون بشير، 1987، الكيمياء الحياتية العامة، شركة التايمس للطبع والنشر المساهمة، بغداد، العراق.

16- دلالي، باسل كامي، الركابي ، كامل حمودي، 1988. كيمياء الأغذية، مديرية دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

20- الربيعي، محمد، 1986،الوراثة والإنسان (أساسيات الوراثة البشرية والطبية). سلسة كتب ثقافية شهرية يصدرها المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب، الكويت.

23- صابر، دولار محمد و رسام، ميسون بشير، 1991، الكيمياء الحياتية التطبيقية، مطابع دار الحكمة للطباعة والنشر.

24- الكيلاني، قيس عطوان وعبد الحسن، عيسى عبد، 1986، الكيمياء الحيوية. مديرية دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

26- فوده ،يحيى حسن ، عبدالله، محمد أمين و الشيمي مجدي جمعة،1998 . نظم الإنزيمات وتطبيقاتها في التصنيع الغذائي، الدار العربية للنشر والتوزيع.

29- زيتون، عايش،1999. علم حياة الانسان (بيولوجيا الانسان) دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الاردن.

32- فديفيلدر ، دافيد ،1984 .ترجمة أ.د. سامي المظفر ،الكيمياء الفيزيائية الحياتية وتطبيقاتها في الكيمياء الحياتية وفي علم الأحياء الجزيئي، شركة مطبعة الأديب مآب البغدادية المحدودة، بغداد ، العراق.

33- مقدمة في الكيمياء الحياتية للبيديدات، ترجمة د. قصي عبد القادر الجلي، بيداء حازم عبد، خولة يونس سليم، مطبعة جامعة الموصل.

34- علم الوراثة، د. مكرم ضياء شكارة، دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة، عمان/ الأردن 1999.

35- عبد الهادي ، عائدة وصفي، 1998. مقدمة في علم الوراثة، دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الأردن.

36- علي، بهجت عباس، 1999. عالم الجينات ، دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الاردن.

38- الهلالي، صادق، 1997. المرجع في الفيزيولوجية الطبية، غايتون وهول، منظمة الصحة العالمية، المكتب الإقليمي للشرق الاوسط، بيروت.

المراجع الاجنبية

1- Voet, D. Voet J.G. 2004. Biochemistry Volume one. John Wiley & Sous. USA.

2- Nelson, D. L., Cox, M. M., 2005. Lehninger Principles of Biochemistry. 4th Ed., USA

3- Robyt. J.F., White, B. J. 1987. Biochemical Techniques (Theory and Practice). Books/ Cole publishing company, USA.

4- Kooleman, S., Roehm, K. H. 2005. Color Atlas of Biochemistry. 2nd ed. Thieme. Stuttgart. New York.

5- Passarge, E. 2007. Color Atlas of Gentics. 3rd ed. Thieme. Stuttgart. New york.

6- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P.A., Rodwell, V. W., 2006. Harper's Illustrated Biochemistry. The McGRAW- Hill Companies, USA.

7- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., stryer, L. 2003. Biochemistry. 5th ed. W. H. Freeman and Company and Sumanas, Inc. USA

8- Al-Sawaf , D. I. M. 2004. Isolation and Purification of Glucocerebrosidase from Human Placental Tissue for Treatment of Gaucher's Disease, In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy In Biochemistry, Department of chemistry, College of the science , University of Mosul.

9- Cantor, C.R. and Schmmmel, P.R. 1980. Biophysical chemistry part II: Techniques for the study of biological structure and function. W.H. Freeman and company, USA.

10- Mader, S. S. 2004. Understanding Human Anatomy and Physiology, fifth. Front matter, the McGraw- Hill Companies.