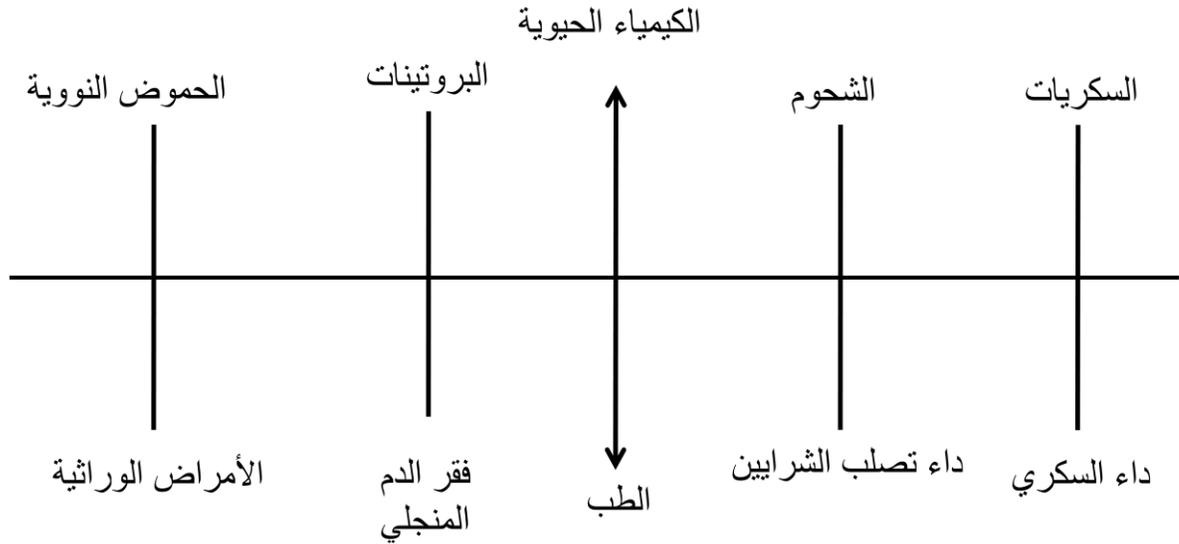


الكيمياء الحيوية

1. مقدمة:

الكيمياء الحيوية هو العلم الذي يهتم بدراسة التفاعلات الكيميائية التي تتم داخل الجسم الحي عندما تقوم الأعضاء بوظائفها الحيوية. و بالتالي تهدف الكيمياء الحيوية إلى وصف و شرح كل العمليات التي تجري في الخلايا على الصعيد الجزيئي. ولقد ساهم استخدام كل من طرق التحليل البنيوي كأشعة رونتجن، الكروماتوغرافيا و العناصر المشعة في تتبع تلك التفاعلات وتفهم قوانين كثيرة من نشاطات الخلية الحية.

إن معرفة الكيمياء الحيوية أمر هام و ضروري بالنسبة لكل علوم بما فيها العلوم الطبية. فالكيمياء الحيوية ترتبط بكثير من مجالات العلوم مثل علم المورثات، فيزيولوجيا، علم الأدوية و الصيدلة ، علم المناعة تساهم الدراسات الكيميائية الحيوية بتشخيص الأمراض و التنبؤ بحدوثها ثم معالجتها.



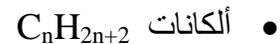
2. العلاقة بين الكيمياء العضوية و الحيوية

تهتم الكيمياء الحيوية بدراسة استقلاب مركبات الفحوم الهيدروجينية في الجسم الحي لذلك تعتبر الكيمياء العضوية أساسا لفهم الكيمياء الحيوية. حيث كلا من حجم و شكل هذه الجزيئات الحيوية وكيفية تجمعها مع بعضها البعض و فعاليتها الكيميائية يمكن أن يلعب دورا في إعطاء البنية المعقدة للكائنات الحية.

1- مركبات الفحوم الهيدروجينية :

إن معظم الجزيئات الحيوية تحتوي على عنصر الكربون الذي يكون مرتبطا مع الهيدروجين بشكل أساسي كما يستطيع الكربون أن يكون مرتبطا مع الأوكسجين أو الأزوت وتصنف الفحوم الهيدروجينية وفق:

A. عدد الروابط التكافؤية بين ذرات الكربون:



• الكنات C_2H_{2n}

• ألكينات C_2H_{2n-2}

وقد درست في مقرر الكيمياء العضوية بالتفصيل.

B. البنية الجزيئية الفراغية:

تصنف الفحوم الهيدروجينية بحسب شكل البنية في الفراغ التي تأخذها السلسلة الهيدروكربونية إلى

• فحوم هيدروجينية ذي بنية خطية: سلسلة كربونية غير متفرعة

مثال: الهكسان $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

• فحوم هيدروجينية ذي بنية متفرعة: تكون سلسلة كربونية متفرعة

• فحوم هيدروجينية ذي بنية حلقة: في حال ارتباط طرفي السلسلة بعد حذف ذرتي هيدرجين فنحصل على

حلقة من المركب الألكاني رباعية ، خماسية ، سداسية...إلخ. و الصيغة العامة للألكانات الحلقية C_2H_{2n} .

وتتواجد ألكانات و ألكينات بشكل حلقي و تتميز المركبات الحلقية بأهمية حيوية كونها تدخل في بنية العديد من

الفيتامينات و الجزيئات الحيوية وكذلك في بنية بعض المركبات الدوائية.

يستطيع الكربون أن يشكل روابط تكافؤية مع كل من الأوكسجين و الأزوت و الكبريت، لذلك تصنف الفحوم

الهيدروجينية الحلقية بحسب نوع الذرات الداخلة في تكوينها إلى:

❖ مركبات حلقة متجانسة: وهي ألكانات و الكنات الحلقية التي تحوي في بنيتها على ذرات الكربون والهيدروجين

فقط وتكون على أشكال مختلفة وفقا لعدد ذرات الكربون المكون لها. حلقة رباعية ، خماسية ، سداسية

❖ مركبات حلقة غير متجانسة: يمكن الحصول عليها من خلال استبدال ذرة أو عدة ذرات من الكربون المشكل

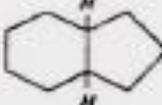
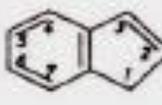
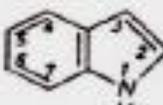
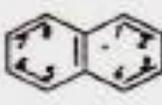
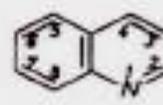
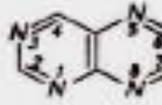
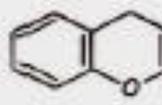
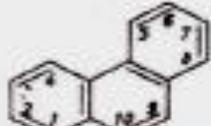
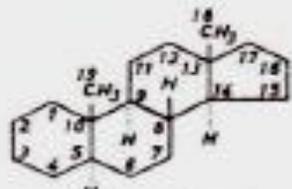
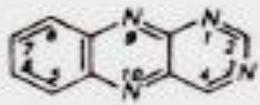
للحلقة بذرة أو أكثر من ذرات الأخرى مثل الأوكسجين، الأزوت أو الكبريت. إن الجدول رقم (1) يضم نماذج

مختلفة من الحلقات المتجانسة و غير متجانسة و التي تلعب دورا أساسيا هاما في الكيمياء الحيوية.

❖ مركبات عطرية: عن المركبات الحلقية العطرية هي هامة أيضا في الكيمياء الحيوية بسبب وضعها الطيني المتمثل

في الحلقة البنزولية.



عدد نوعية الحلقات	حلقات مشعبة	حلقات غير مشعبة (عطرية)	حلقات تحتوي على الأزوت	حلقات تحتوي على الأكسجين
5	 حلقي بننان	 حلقي بنناديئن	 بيروليدين  بيرول  ايميدازول	 فوران  فوران
6	 حلقي هكسان	 بنزول	 بيبيردين  بيريميدين  بيزيميدين	 بيران  بيران
5 + 5	 هيدريندان	 اندين	 اندول  بورين	
6 + 6	 ديكالين	 نفتالين	 كينولين  بترميدين	 كرومان
نظم حلقاتية متكاثفة	 فينانترين  ستيران		 الكوكايين	

الجدول 1: نماذج مختلفة من الحلقات المتجانسة و غير متجانسة

2-الزمرة الوظيفية

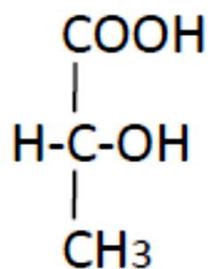
وجد في الكيمياء العضوية إن اختلاف نوعية المركبات العضوية ناتج عن ارتباط الزمر الوظيفية بهيكل الفحم الهيدروجيني، و تختلف فعالية هذه المركبات تبعا لنوعية الزمرة الوظيفية المرتبطة يوضح الجدول التالي أهم الزمر الوظيفية المتوفرة في الجزيئات العضوية.

Functional group	Structure	Family	Name
Hydroxyl	R-OH	Alcohols	-ol
Aldehydes	R-CHO	Aldehydes	-al
Carbonyl	R ₁ COR ₂	Ketones	-one
Carboxyl	RCOOH	Carboxylic acids	-oic acid
Ester	R ₁ COOR ₂	Esters	(R) Oate carboxylate
Ether	R ₁ OR ₂	Ethers	(R)- oxy
Amino	RNH ₂	Amines	-amine
Amid	R-CONH ₂	Amides	-amide
thiol	R-SH	Thiols	Sulfanyl Mercapto , thiol

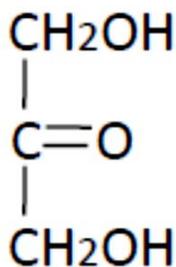
3- التماكب:

إن تنوع و تعدد المركبات العضوية يزداد بازدياد عدد المماكبات التي تتصف بتساوي صيغتها المجملة و اختلاف صفاتها الكيميائية و الفيزيائية تبعا لاختلاف صيغتها البنوية . و الاختلاف هذا ناتج أيضا اختلاف الزمر الوظيفية.

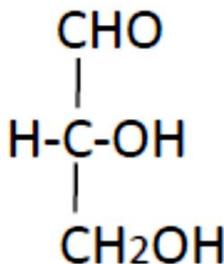
مثال : يملك كل من حمض اللبن و ثنائي هيدروكسي أسيتون و غليسرين الدهيد الصيغة المجملة $C_3H_6O_3$



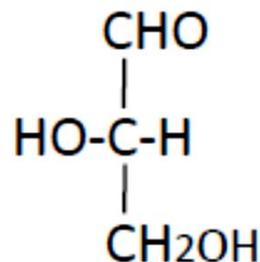
حمض اللبن



ثنائي هيدروكسي
أسيتون



D-غليسرين ألدھيد



L-غليسرين ألدھيد

المركب الأول يحمل زمرة كربوكسيلية و زمرة هيدروكسيلية و يتميز بصفة حمضية.

المركب الثاني يحمل زمرتي هيدروكسيلية و زمرة كيتونية و لا يملك صفة حامضية

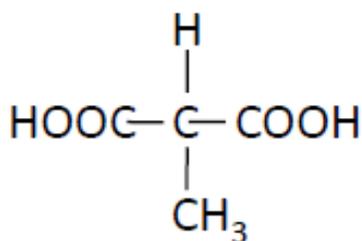
اما المركب الثالث فيحتوي على زمرة ألدھيدية و زمرتي هيدروكسيتين .

و يقسم التماكب عادة كما يعالج في كتب الكيمياء العضوية إلى قسمين رئيسين:

A. التماكب البنائي: و يضم عدة أنواع و أهم هذه الأنواع بالنسبة للكيمياء الحيوية هو التماكب الموضعي

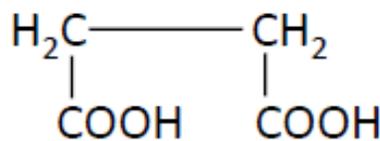
Position Isomerism هي مركبات عضوية لها نفس الصيغة ولكن تختلف فقط مواقع الزمر الوظيفية

في الهيكل الفحم الهيدروجيني



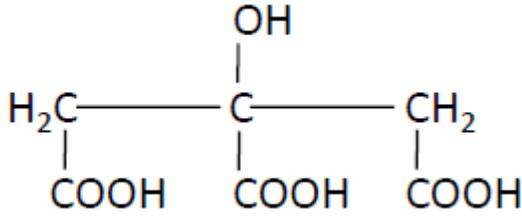
α- ميتيل حمض المالمونيك

مثال : حمض الكهرباء و α- ميتيل حمض المالمونيك

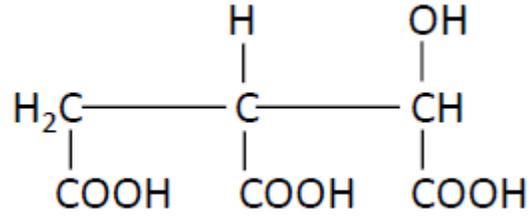


حمض الكهرباء

مثال: حمض الليمون و حمض إيزو الليمون



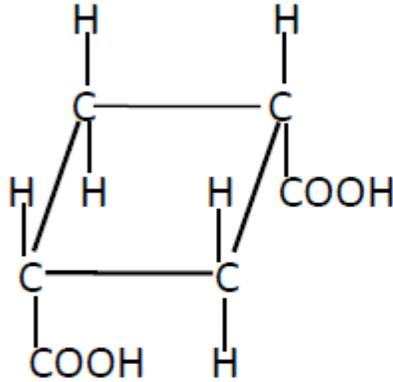
حمض الليمون



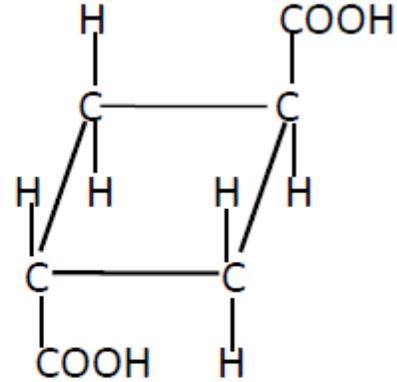
حمض إيزو الليمون

B. التماكب الفراغي ويضم كل من التماكب الهندسي و التماكب الضوئي

- التماكب الهندسي يطلق على هذا النوع أيضا اسم التماكب مقرون- مفروق كما في بعض الحلقات. مثال على ذلك 3,1 ثنائي كربوكسي حلقي البوتان حيث تتواجد ذرات الكربون الاربع في مستوي واحد و تأخذ الزمرتان الكربوكسيليتان إما الشكل المقرون أو المفروق ويظهر اختلاف صفات هذين المماكبين من اختلاف درجة انصهارهما.

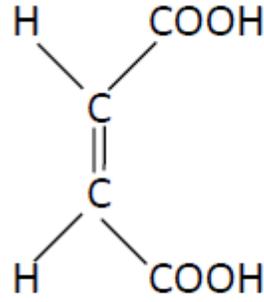


الشكل المقرون
درجة الإنصهار ١٣١° م

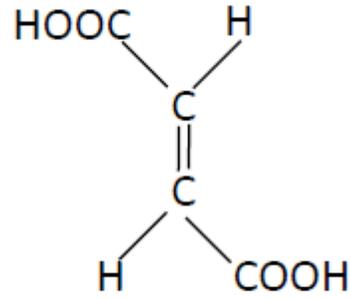


الشكل المفروق
درجة الإنصهار ١٩٠° م

يتواجد أيضا هذا النوع من التماكب أيضا في المركبات التي تحمل روابط مضاعفة.
مثال حمض المالونيك و حمض الفورماريك:



حمض المالنوك



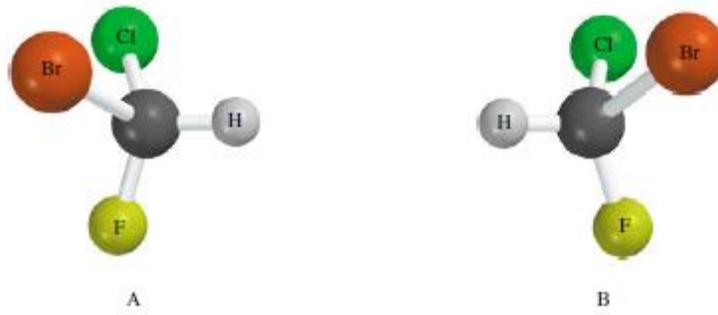
حمض الفورماريك

- التماكب الضوئي: معظم الجزيئات الحيوية تحتوي على الكربون الذي يكون مرتبطا بشكل أساسي مع الهيدروجين . يظهر عنصر الكربون في السطر الثاني من الجدول الدوري. العدد الذري له 6 :



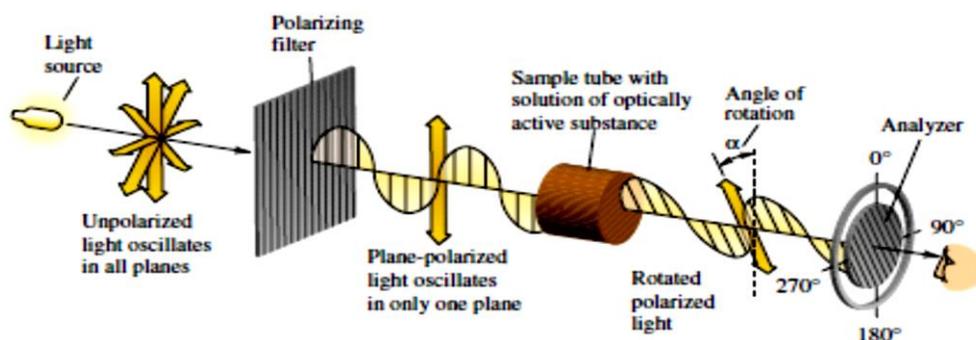
نجد أن الكربون يحتوي على أربعة إلكترونات في الطبقة الخارجية وبالتالي يستطيع أن يستقبل أربعة إلكترونات من ذرات أخرى لتشكيل معها روابط تكافؤية. تستطيع ذرة الكربون أن تتحد مع أربع ذرات هيدروجين لتعطي المركب العضوي – الميثان-تتوزع الروابط الأحادية التكافؤية الأربع لذرة الكربون في تنظيم هرمي رباعي الوجوه مع زاوية تقدر بحوالي 109.5 درجة ما بين أي ذرتين منها. كما يستطيع أن يشكل أيضا روابط أحادية مع كل من C, O, N, Cl, ... وعندما ترتبط ذرة الكربون في جزيء عضوي ما بأربع ذرات أو زمر وظيفية مختلفة حينها تدعى ذرة الكربون بذرة الكربون غير متناظرة Asymmetries. و بالتالي توجد تلك المركبات بشكلين مختلفين في الفراغ يدعيان بالتماكبات Enantiomers المتماكبات يطلق عليها أيضا اسم المتخايلات، لأن الشكل الفراغي للجزيئة هو خيال للأخرى بالمرآة.

مثال المركب CHBrClF



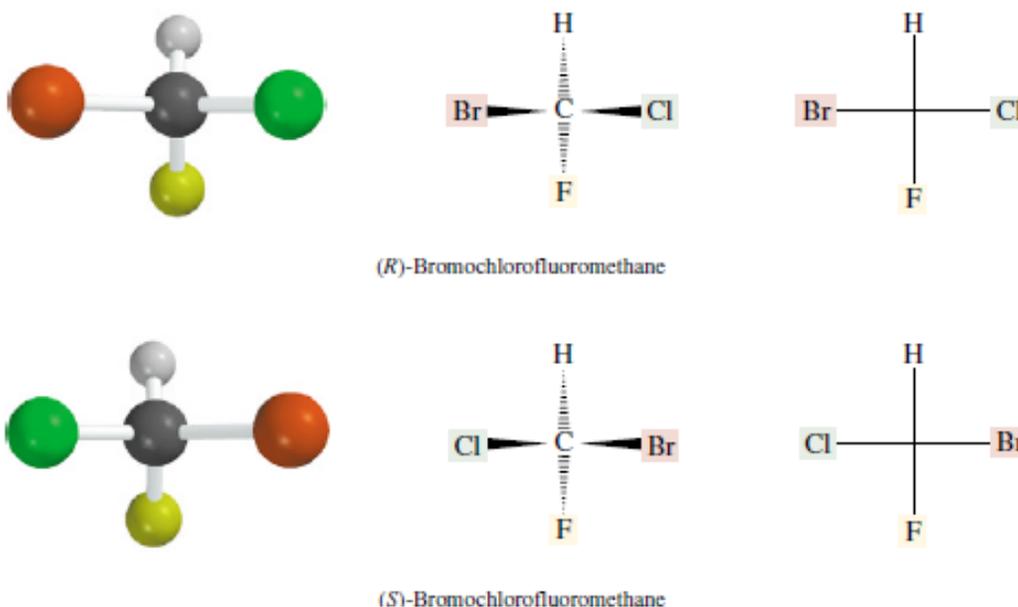
أي الجزيئين A و B هما تماكبان بالفراغ لأن جزيئة A هي نفس الجزيئة B ولكن توضعها بالفراغ هو خيال B في المرآة.

إن هذه المركبات تأخذ شكلين متشابهين من حيث الصفات الكيميائية و الفيزيائية و مختلفين من حيث البنية الفراغية لعدم تطبيق إحداهما على الآخر و يختلفان أيضا من حيث حرفهما للضوء المستقطب المار في محلولهما حيث نجد أحدهما يحرف الضوء المستقطب باتجاه اليمين (يرمز له ب + أو D) أي باتجاه عقارب الساعة والأخر بالاتجاه اليسار (يرمز له ب - أو L) عكس عقارب الساعة. يتم قياس هذه الخاصية الفيزيائية بواسطة مقياس الاستقطاب.



الشكل () مبدأ مقياس جهاز الاستقطاب

المركبات التي لا تمتلك ذرة كربون لا متناظرة لا تستطيع تدوير الضوء المستقطب. المحاليل التي تحتوي على نسبتيين متساويتين من متخاليين D, L تدعى بالمزيج الراسمي. يمكن تمثيل تلك الجزيئات الفراغية و فقا لإسقاط فيشر حيث تكون فيه الروابط الأفقية المرتبطة بذرة الكربون اللاتناظرية أمام الصفحة أما الروابط العمودية تكون خلف مستوي الصفحة كما في الشكل ().



تعتبر الخاصية الفراغية للجزيئات الحيوية سمة مميزة للمنطق الجزيئي للخلايا. إن الخاصية الفراغية للجزيئات الحيوية ذات أهمية بالغة في إظهار الوظائف الحيوية كما سنراه في الفصول القادمة.

البروتينات

1- مقدمه:

هي مركبات عضوية آزوتية ذات وزن جزيئي مرتفع، تتكون بشكل أساسي من الكربون والأوكسجين والهيدروجين والنروجين، وبعضها يحتوي على الفوسفور أو كبريت أو عناصر أخرى. تتميز عن المركبات العضوية الأخرى باحتوائها على النروجين بنسب عالية إذ يشكل النروجين تقريبا 16% من وزنها. تعود تسمية البروتينات من الكلمة اليونانية Prótos وتعني الأول أو الأصل وهذه التسمية مناسبة لأن البروتينات من أهم المركبات الكيميائية، ولا توجد أية مركبات أخرى تحل محلها. إن الوحدة البنائية لها هي الأحماض الأمينية وترتبط تلك الوحدات فيما بينها بروابط تكافؤية تسمى الرابطة الببتيدية.

2- الأهمية البيولوجية للبروتينات Biological importance of proteins:

تتميز البروتينات بأنها أكثر الجزيئات غزارة في الجمل الحية تتراوح نسبتها بين (55-65) % من بنية المادة الحية للخلية، و توجد في كل الخلايا الحية و تؤلف الجزء الرئيسي من الجلد و العضلات و الأوتار و الأعصاب و الدم ، الشعر ...تسهم في التوازن التناضحي لأن البروتينات تعطي عند انحلالها في الماء محلولاً غروانياً و يسمى الضغط الذي تحدثه بروتينات البلازما و بالأخص منها الألبومين الضغط الجرمي Oncotic Pressure.

3- أنواع البروتينات و أهم وظائفها:

1- البروتينات الإنزيمية و تعمل كمحفزات بيولوجية

2- بروتينات التخزين كالميوغلوبين (خضاب العضلات) و الفريتين الذي يستطيع تخزين حوالي 4500 ذرة حديد

3- بروتينات النقل و التخزين كالهيموغلوبين و بروتينات البلازما مثل الألبومين الذي يقوم بنقل الكثير من المواد و الشوارد و الأدوية ، ترانسفيرين (ينقل الحديد) ، سيروبلازمين (ينقل النحاس).

4- البروتينات المنظمة حيث ترتبط بال DNA لتنظيم فعاليته.

5- بروتينات البنيوية و هي بروتينات مسؤولة عن حمل وربط الجسم مع بعضه البعض و هي بروتينات ليفية تكون على هيئة جزيئات مستقيمة تعطي تركيبات مرئية كما في بروتينات أوتار العضلات – من البروتينات الليفية - كالكولاجين و الايلاستين .

6- بروتينات الحركة مثل الاكتين و الميوزين يعمل على تقلص العضلات

7- البروتينات المناعية : الأضداد و الفلوبوليينات المناعية

8- هرمونات كالانسولين ، الغلوكاكون ، حاثات الموجه للدرق.....

9- تعتبر مصدر للطاقة بعد السكريات و الشحميات

4- فصل و تحليل المزيج البروتيني:

قام العالم فريدريك سنجر بوضع تسلسل الأحماض الأمينية للأنسولين – وهو أول بروتين تم الكشف عن بنيته عام 1953م وشكل هذا العمل نقطة تحول في تاريخ الكيمياء الحيوية. بعد تجربه سينجر اندفع العلماء بشدة لمعرفة تركيب طيف واسع من البروتينات. فمعرفة تركيب وبنية البروتين يمكن توضيح وظيفته على المستوى الجزيئي وكذلك كشف المرض على المستوى الجزيئي إذ إن أي تغيير في التسلسل للبروتين يمكن أن ينتج وظيفة حيوية غير طبيعية وبالتالي مرض كمثل على ذلك ينتج الخضاب الدم المنجلي عن تبادل حمض أميني واحد فقط وهو الحمض الأميني (حمض الغلوتاميك) إلى الحمض الأميني فالين في الموقع السادس من سلسلة بيتا غلوبين للخضاب الطبيعي. ولدراسة البروتين لابد من فصل البروتين من مزيج من البروتينات المادة.

فصل البروتين:

واحدة من الصعوبات التي تعترض الكيميائيين هي دراسة البروتينات في النسيج و السائل البيولوجي و فصل مختلف البروتينات الواحدة عن الأخرى. هذا يعني الفصل و من ثم في بعض الحالات تحضير بروتين هام لأجل خواصه البيولوجية في الحالة النقية و التأكد من هذه النقاوة بالطرق الخاصة .
عندما تفصل خلايا عن نسيج فالمرحلة تكمن عادة في السحق و التجانس متبوعة بالفصل من أجل التخلص من الجزيئات الصغيرة الموجودة في الوسط . تستخدم طرق متعددة و متعاقبة للفصل.
- الترسيب: إن سلفات الأمونيوم و الفوسفات القلوية بتركيز عالية ترسب البروتينات. باستعمال أملاح ذات تراكيز متزايدة تعرض هذه على ترسيب البروتينات الأكثر فالأكثر انحلالية.

- الترسيب بالتعادل الكهربائي : تفحص ال PH الوسط حيث تميل البروتينات بالقرب من نقطة التعادل الكهربائي للترسيب و من ثم نستطيع أن نفصل البروتينات ذات الاختلاف الكبير بقيم ال PHi.

- الكروماتوغرافيا: استعملت طرق كروماتوغرافية مميزة و لكن الافضل HPLC التي تعطي فصل اسرع و أكثر تفرقاً

● الكروماتوغرافيا الكارة للماء: تُثبت السلاسل الهيدروكربونية غير القطبية على الحامل . تطرد البروتينات بالتتابع بالسوائل القطبية . بالطرد الانتقائي و بمساعدة مجمع للأجزاء نستطيع الحصول على بروتينات مفصولة و أحيانا نقية.

● الكروماتوغرافيا على مبادل الشوارد: البوليمرات المستعملة في فصل الحموض الأمينية لا تستخدم هنا لأن حلقاتها مرصوفة لا تساعد على انسياب البروتينات . حلت هذه المشكلة بالتنشيط على حامل سيللوز ذو مجموعات وظيفية شاردية (طور ثابت في الثابت الكروماتوغرافيا) . تعتمد هذه الطريقة من الكروماتوغرافيا على خاصية الادمصاص و التبادل الأيوني في الوقت نفسه . يستعمل في الطور الثابت (أي داخل العمود الكروماتوغرافي دي ايتيل أمينو ايتيل السيللوز كمبادل أيوني و كربوكسي متيل السيللوز كمبادل كاتيوني. تسكب البروتينات المنحلة في الوقاء على العمود وبإضافة الطور المتحرك ذي PH المتغير مع الزمن ، متزايد أو متناقص، تفصل البروتينات وفق شحنها .

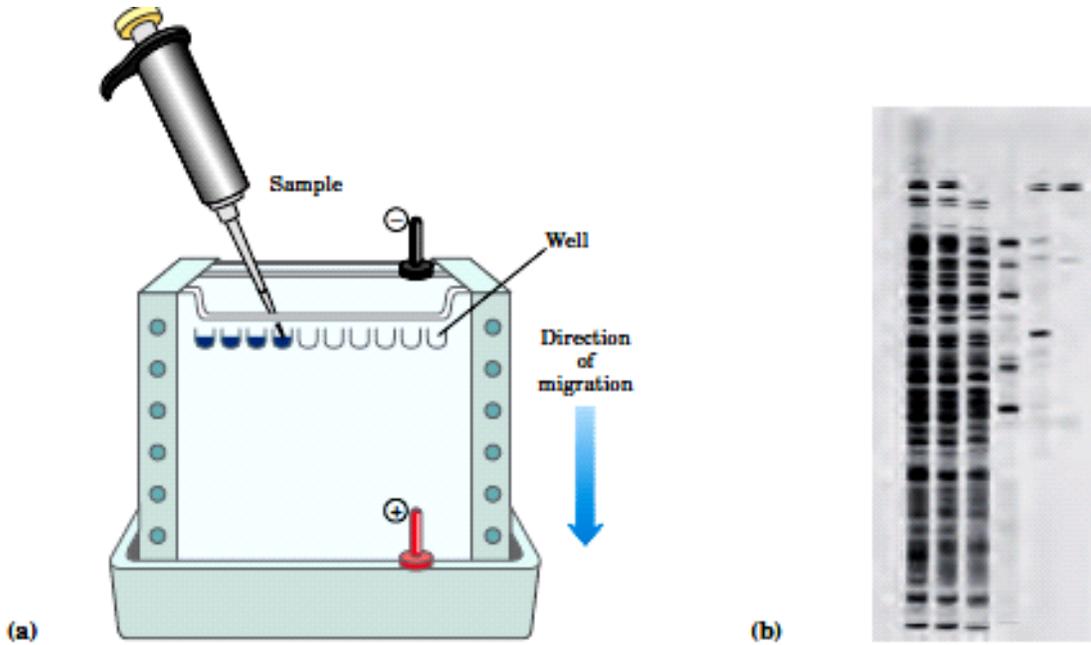
● الكروماتوغرافيا بالطرد: تساعد في فصل البروتينات وفق كتلتها الجزيئية و بالتالي البروتينات ذات الوزن الأثقل تخرج أولاً.

• الكروماتوغرافيا الالفة: عندما يكون للبروتين قابلية الإرتباط بشكل ملائم جداً مع مركب معين ، يثبت هذا المركب بطريقة تكافؤية مع حبيبات بوليمير حامل حيث يوضع في العمود الكروماتوغرافي (طور الثابت). عند سكب المزيج البروتيني فإن البروتين الذي يرتبط مع المركب يثبت فقط وتخرج بقية البروتينات و بعد ذلك نستطيع نزعه بطارد مناسب.

- التبلور: تساعد هذه الطريقة أحيانا في الحصول على بروتين نقي . فقد تم اصطناع بروتينات إنزيمية بدرجة عالية من النقاوة وفق هذه الطريقة و تتم البلورة غالبا بوسط قلوي مركز.

- الترسيب بالمضادات الخاصة: يمكن ترسيب بروتين من مزيج من البروتينات بإضافة مضادات أحادية الخصوصية محضرة بطريقة تهجينية

- الرحلان الكهربائي: تهاجر البروتينات عندما توضع داخل حقل كهربائي ، إذا كانت درجة الحموضة أكبر من نقطة التعادل الكهربائي ، فإن البروتين مشحون سلبيا يهاجر نحو المصعد (Anods) ، أما إذا كانت درجة الحموضة أصغر من نقطة التعادل الكهربائي ، فإن البروتين مشحون إيجابياً ويهاجر نحو المهبط (Cathods) لذا فمن الممكن تجزئة البروتينات بواسطة الرحلان الكهربائي. و يكون الرحلان الكهربائي للبروتينات المصلية أهمية طبية كبيرة ، لأنها تسمح بتشخيص بعض الأمراض .



تحديد تركيب البروتين:

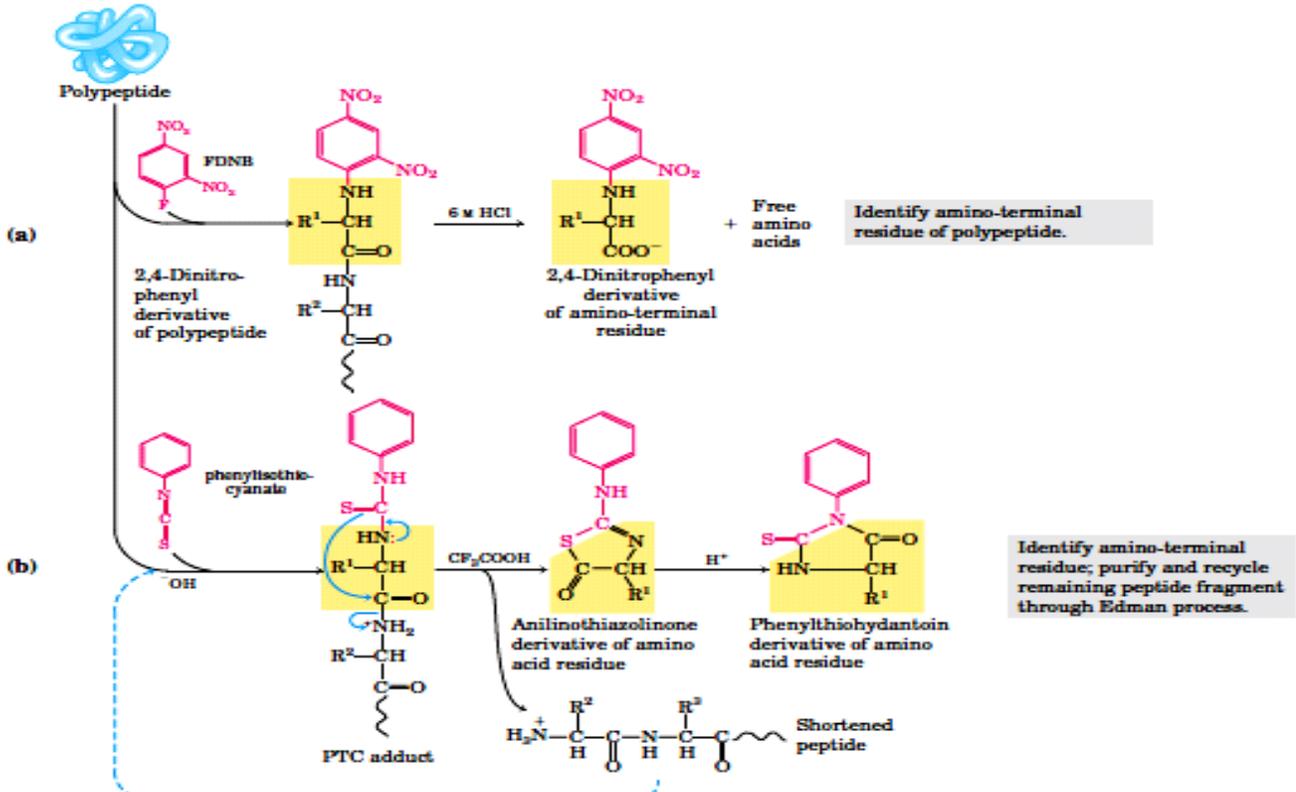
يقصد بتحديد تركيب البروتين أي معرفة التسلسل الحموض الأمينية الموجودة ضمن البروتين و شكل العمل الذي قام به العالم فريدريك سنجر عام 1953، عندما حدد تسلسل الحموض الأمينية للسلاسل المتعددة للأنسولين (أول بروتين عرفت بنيته التساهمية الكاملة) نقطة تحول في تاريخ الكيمياء الحيوية. لقد استخدمت عدة طرق من أجل تحديد الحمض الأميني N- الطرفي للبيتيد:

• طريقة ثنائي نيترو فينيل الحموض الأمينية لسنجر:

تتفاعل الوظائف α -الأمينية مع 2,4-ثنائي نيترو فلورالبنزن (كاشف سنجر) من أجل تشكيل مشتقات صفراء من 2,4-ثنائي نيترو فينيل -الببتيد عندما تخضع هذه المشتقات لحملة حمضية مع $(6M) HCl$ تتحلل جميع الروابط الببتيدية . إلا أن الرابطة بين الوظيفة 2,4-ثنائي نيترو فينيل و الوظيفة α -الأمينية للحمض الأميني للحمض الأميني N -الطرفي تكون ثابتة نسبيا إزاء الحملة الحمضية و بسهولة سيتم تعين الحمض الاميني الطرفي في السلسلة الببتيدية. لقد حل محل طريقة سنجر طرق أخرى أكثر حساسية و أكثر فعالية .

• طريقة فينيل ثيو هيدانتوان لإدمان

أنها الطريقة الأهم و الأكثر استعمالا من أجل تحديد الحمض N -الطرفي لببتيد. في هذه الطريقة يتفاعل كاشف فينيل ايزوسيانات كيميا مع الوظيفة الأمينية الحرة لببتيد من أجل إعطاء فينيل ثيو كاربامويل الحمض الأميني . إن تأثير ثلاثي كلور حمض الخل يحرق الحمض الأميني الطرفي بشكل فينيل ثيو كاربامويل الذي يترك بقية السلسلة ، التي تبقى هي نفسها سليمة، و عندئذ يتحلل فينيل ثيو كاربامويل الاحمض الأميني إلى مشتقه فينيل ثيو هيدانتوان المطابق الذي يمكن فصله و تعيينه بواسطة الكروماتوغرافيا الغازية - السائلة . و هكذا يمكن لجزيئة ثيو سيانات جديدة أن تتفاعل مع -بقية السلسلة الببتيدية بنفس الطريقة من طرف N - حمض أميني و في الوقت الحاضر تستعمل أجهزة تحديد المتتالية الأوتوماتيكية على نطاق واسع و تسمح بالتحديد الربيع جدا لمتتالية الحموض الأمينية إعتبارا من النهايه N -الطرفية. اذ تبين أيضاً أن البروتينات تتألف من مركبات عضوية أبسط و هي تتوزع على عشرين نوعا سميت بالحموض الأمينية.



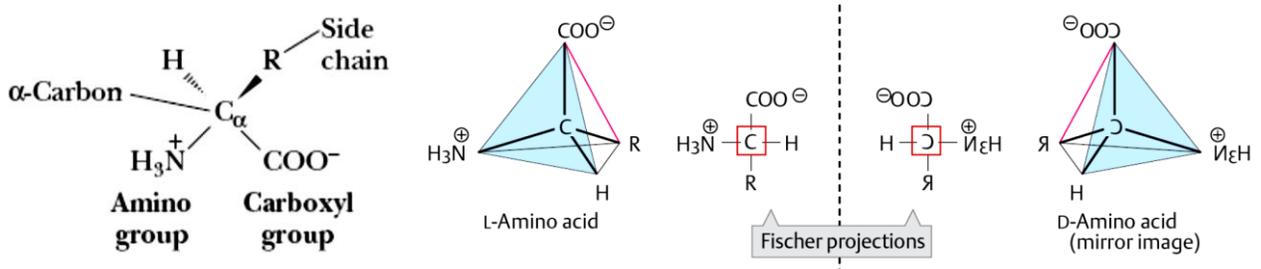
الحموض الأمينية Amino acid

1- مقدمة:

الحموض الامينية هي الأحجار الأساسية للمركبات البروتينية التي تشكل الجزء الأكبر من بنية الخلية الحية. فالبروتينات ليست إلا مركبات متعددة الحموض الأمينية (بوليميرات) تعطي عند الحلمهة بواسطة الأنزيمات أو الوسائط الكيميائية حموضاً أمينياً من جديد.

ولكن الحموض الأمينية لا تلعب الدور الأساسي في تركيب المواد البروتينية فقط، بل يمكن لها من خلال التفاعلات الاستقلابية داخل الجسم الحي أن تعطي مركبات أولية لمواد هامة يحتاج إليها الجسم كالهيموغلوبين. كما تلعب بعض الحموض الامينية أيضا دور نواقل عصبية γ - amino Butyric Acid, Glycine (GABA) أو تشكل طبيعة بعض النواقل العصبية.

الحموض الأمينية، مركبات عضوية تتميز بإحتوائها على كربون تحل بنفس الوقت زمرة الكربوكسيل (COOH) ذات طبيعة حمضية و زمرة أمين (NH₂) ذات طبيعة قلوية ، وسلسلة جانبية R. ويدعى هذا الكربون بالكربون ألفا. تكون ذرة الكربون هذه غير متناظرة عندما تكون مرتبطة بأربع متبادلات مختلفة (ما عدا الغليسين Glycine). نظرا لوجود ذرة كربون ألفا غير متناظرة فهي تتمتع بالفعالية الضوئية و بوجود مماكبين متخاليين D, L يعتمد على وضع الزمرة أمينو بالنسبة للزمرة الكربوكسيلية.



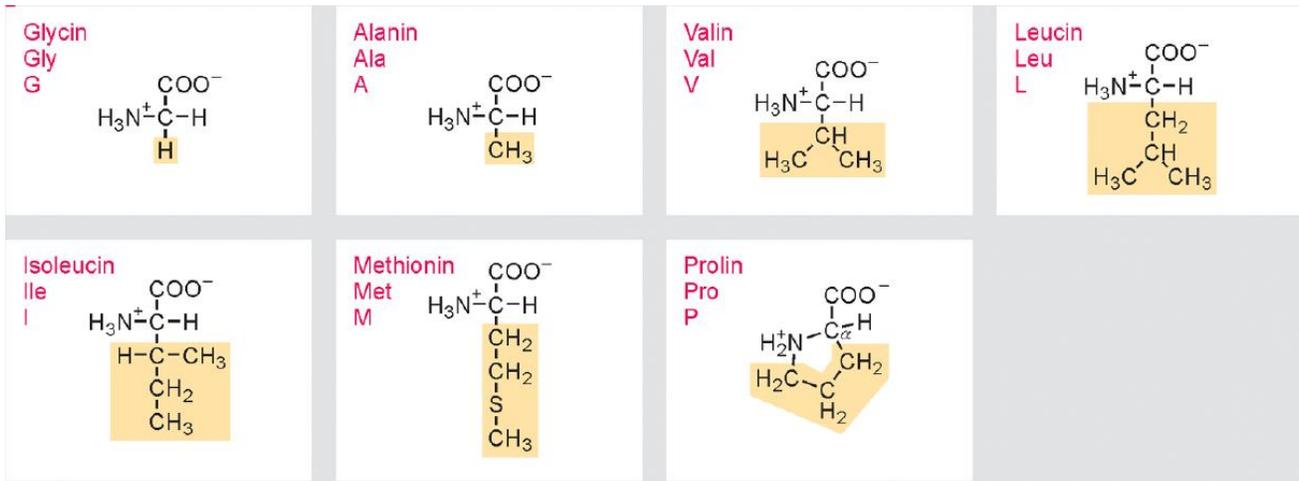
يوجد في الطبيعة أكثر من 300 حمض أميني، تم الحصول عليها من المصادر البيولوجية المختلفة، يدخل في تركيب البروتينات عند البشر فقط 20 حوضاً أمينياً و تدعى بالحموض الأمينية المعيارية. من هذه الحموض الامينية العشرون هناك 10 حموض أمينية تدعى بالحموض الأمينية الأساسية (التغذية، أو الضرورية) وهي الحموض التي لا يستطيع جسم الإنسان أو الحيوانات العليا اصطناعها بل يتم الحصول عليها من الغذاء وهي: الفالين Val، الأرجينين Arg، الثريوزين Thr، الهيستيدين His، اللوسين Leu، الإيزولوسين Ile، التريبتوفان Trp، الميتونين Met، فينيل الأنين Phe و الليزين Lys. أما 10 البقية فتدعى بالحموض الامينية اللاأساسية (غير ضرورية تغذويا) . و

هناك أيضاً حموض أمينية نصف تغذوية مثل أرجينين و الهيستدين حيث يحتاجها الجسم فقط خلال فترة معينة أثناء سن النمو فقط و بعدها تصبح الكميات الواردة مع الطعام كافية لعدم حدوث حالات مرضية.

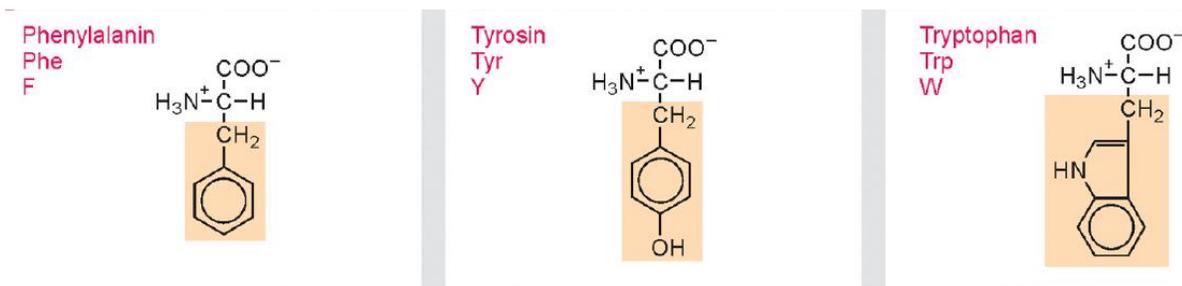
2- تسمية و تصنيف الحموض الأمينية:

تختلف الحموض الأمينية عن بعضها بطبيعة سلسلتها الجانبية (R) التي تكون مختلفة البنية من حمض إلى آخر. وهناك عدة جهات نظر في هذا المجال ونورد هنا أن نختار التقسيم التالي:

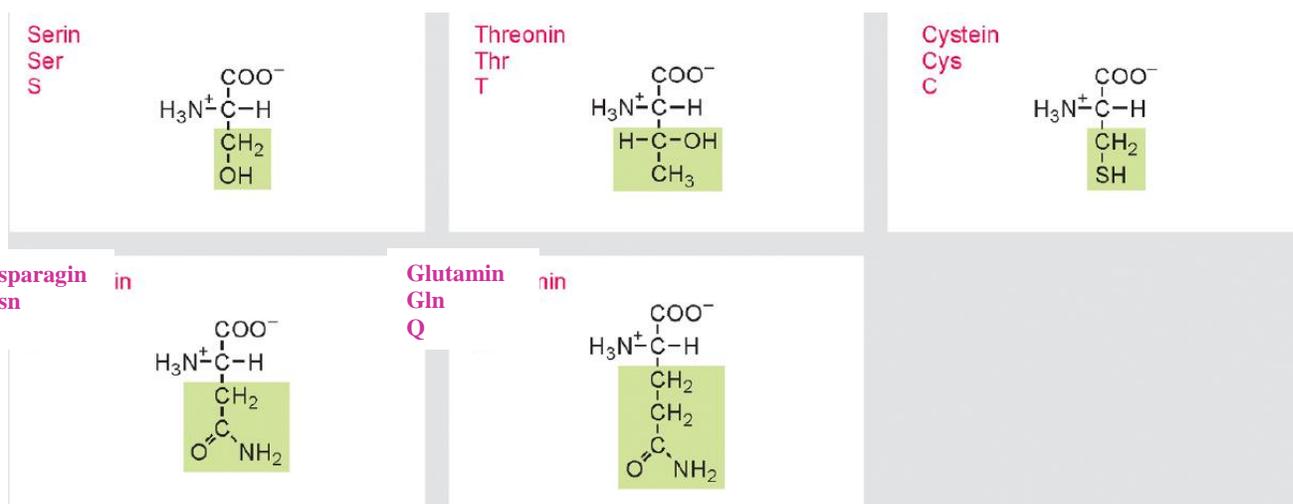
I- الحموض الأمينية اللاقطبية و تكون سلسلتها الجانبية أليفاتية أي كارهة للماء (غير قطبية) لا تشارك في الروابط الهيدروجينية والايونية ولا تترجح ولا تعطي بروتون ، و ينضم إلى هذه المجموعة البرولين الذي يملك سلسلة جانبية أليفاتية و لكنها بشكل حلقة ترتبط بذرة كربون ألفا والزمرة الأمينية بآن واحد



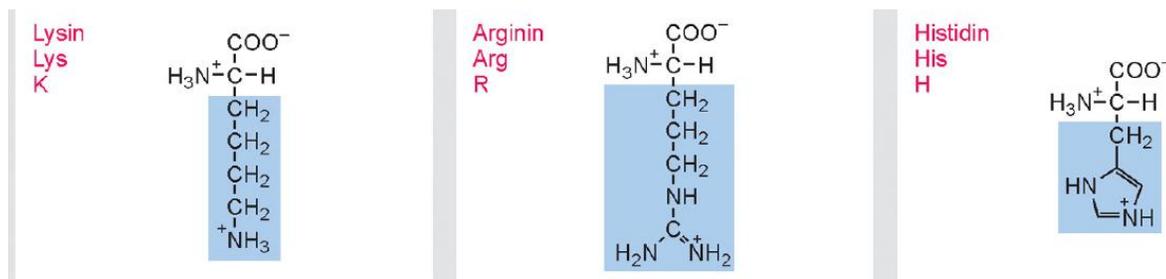
II- حموض الأمينية عطرية Aromatic Amino Acids: تحتوي سلسلتها الجانبية R حلقة عطرية وينتمي إلى هذه المجموعة الفينيل ألانين Phenylalanine وتكون سلسلته الجانبية غيرقطبية و غير مشحون، أما التربتوفان Tryptophane فهو ضعيف القطبية حيث يحوي على زمرة الأنولية بينما يكون التيروسين Tyrosine قطبي لاحتوائه على زمرة الهيدروكسيل



III- الحموض الأمينية القطبية وغير مشحونة: وهي خمسة حموض أمينية ، تكون الزمرة R لهذه الحموض الأمينية أكثر ذوبانا في الماء أي أكثر هيدروفيلية من الحموض الأمينية اللاقطبية وذلك بسبب احتوائها على زمر وظيفية تستطيع تشكيل روابط هيدروجينية مع الماء. يشتمل هذا الصف على الحموض الامينية التالية: السيرين، التريونين (يحوي على ذرتي كربون غير متناظرة)، التيروسين، السيستين، الأسباراجين، و الغلوتامين. وتأتي قطبية السيستين من الزمرة الهيدروكبريتية (زمرة الثيول)، في حين قطبية لكل من الأسباراجين و الغلوتامين فناشئة من الزمرة الأميدية.



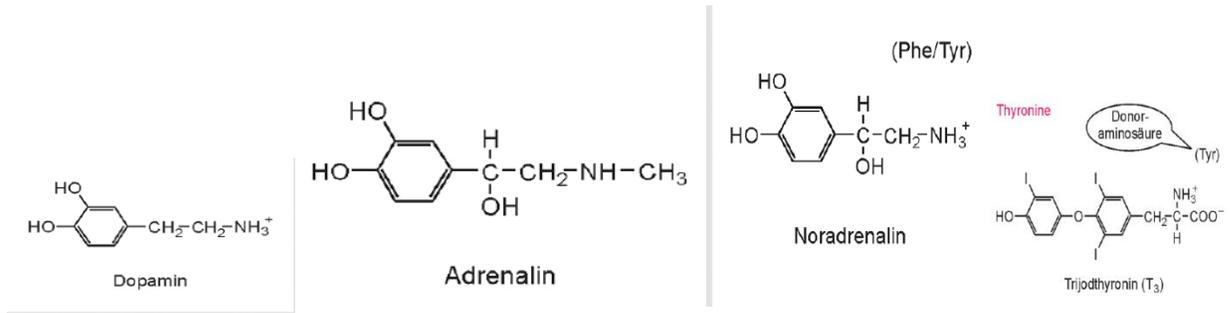
IV- الحموض الأمينية القلوية: هي الحموض الامينية التي تحمل على سلسلتها الجانبية شحنة موجبة متوضعة على زمرة الأمين مثل الليزين و الأرجينين مما يجعلها شديدة القطبية. و نلاحظ وجود الزمرة الغوانيدية في السلسلة الجانبية المميزة للأرجينين أما الهيستيدين فإنه يحمل حلقة الايميدازول العطرية التي تكون مشحونة إيجابيا عند $\text{pH}=6$.



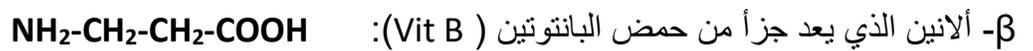
VI - الحموض الأمينية الحمضية: تتميز تلك الحموض الأمينية بأنها تحمل على سلسلتها الجانبية شحنة سالبة متوضعة على زمرة الكربوكسيل وتضم حمض الأسبارتيك ونستطيع ان نطلق عليه أيضا الأسبارات و حمض الغلوتاميك ويدعى أيضا الغلوتامات.



لا بد من الإشارة إلى أن هناك بعض الحموض الأمينية من النوع ألفا تمتلك فعالية كبيرة في عمليات الاستقلاب لكنها لا تدخل في تركيب البروتينات و أهمها : الاورنيثين ، السيترولين الذي يظهر كمرحلة وسيطة في عملية الاصطناع الحيوي للبوله وكذلك الأمر بالنسبة لمشتقات التيروسين



وأيضا يوجد في الطبيعة حموض أمينية ليست من النوع الفا ولكن لها دور هام في عمليات الاستقلاب منها:



التورين يوجد في الصفراء ويقترن مع الحموض الصفراوية

γ-أمينو حمض البزبدة (GABA) يتشكل من حمض الغلوتام بعملية نزع كربوكسيل وذلك في النسيج الدماغي ويقوم



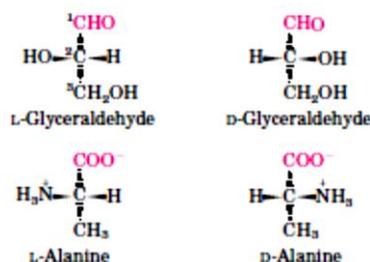
3- أهم خصائص الحموض الأمينية:

- الإنحلالية و الإنصهار:

بسبب وجود أكثر من زمرة مشحونة في تركيب الحمض الأميني فإن الحموض الامينية تنحل في المحلات القطبية مثل الماء و لا تنحل في المحلات غير القطبية مثل الايتر و البنزن. إن السلسلة الجانبية تؤثر في مدى انحلالية الحمض الاميني وتنقص الانحلالية كلما زادت طول السلسلة الأليفاتية وتكون درجات الأنصهار للحموض الأمينية مرتفعة وذلك بسبب القوى الأيونية.

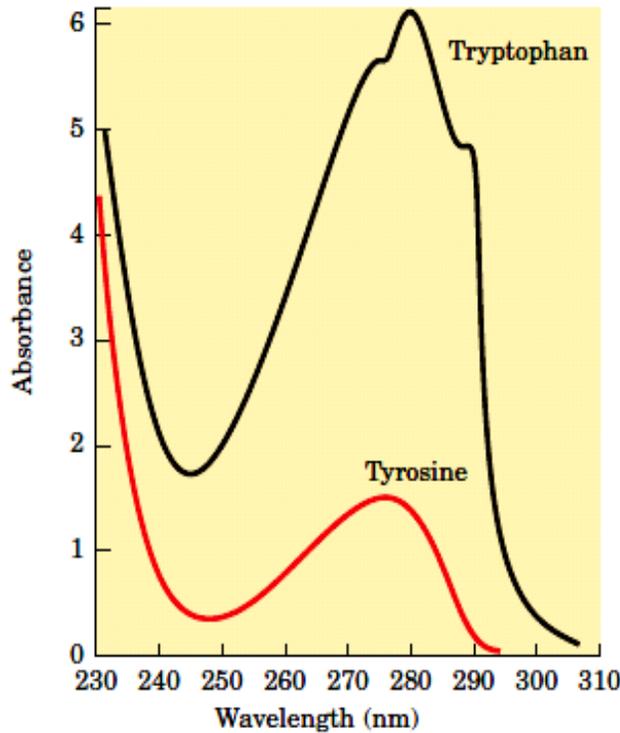
- الخواص الضوئية:

تحتوي الحموض الأمينية - ما عدا غليسين- في تركيب جزيئاتها على ذرة كربون ألفا الغير متناظرة، مما يؤدي إلى تشكل متماكين فراغيين أحدهما خيال للآخر في المرآة و يدعيان بالمتخايلات Enantiomers فكل حمض أميني شكلين فراغيين يؤثران على دوران الضوء المستقطب. إن الحموض من الشكل L هي الوحيدة التي تتواجد في تركيب البروتينات أما الحموض الأمينية من الشكل D فتتواجد بشكل نادر في الطبيعة وذلك في جدار الخلايا البكتيرية وبعض الصادات الحيوية ول تهضم في عضوية (الكائنات الحية). اصطلاحيا تكتب الحموض الأمينية من السلسلة L مع المجموعة الأمينية على يسار الكربون ألفا و الحموض الأمينية مع السلسلة D مع المجموعة الأمينية على يمين الكربون ألفا. يجب الإشارة إلى أن الانتماء إلى السلسلة D أو L ليس له علاقة على الإطلاق مع الجهة التي حسبها يدور الحمض الأميني مستوى الضوء المستقطب . هذا الاتجاه يمكن أن يعين بإشارة (+) أو (-) توضع أمام اسم الحمض الأميني مثال Leucine (-) L.



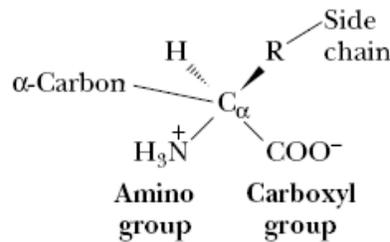
- طيوف الامتصاص: على الرغم من أن أيا من الحموض الأمينية العشرين الموجودة في البروتينات لا يمتص الضوء في المنطقة المرئية فإن ثلاثة حموض أمينية (التيروسين و التربتوفان و الفينيل الالانين) تمتص بشدة في منطقة فوق البنفسجية (UV) . و بالنسبة لأغلب البروتينات الحاوية على التيروسين يكون لقياس امتصاص الضوء عند 280nm بمقياس الطيف الضوئي Spectrometer وسيلة سريعة جداً و مرضية لقياس التركيز البروتيني

لمحلول ما. يمتص السيئين بضعف عند 240 nm و المعزو لمجموعة ثنائية الكبريت و جميع الحموض الأمينية تمتص في المنطقة فوق البنفسجية البعيدة (أصغر من 220 nm).

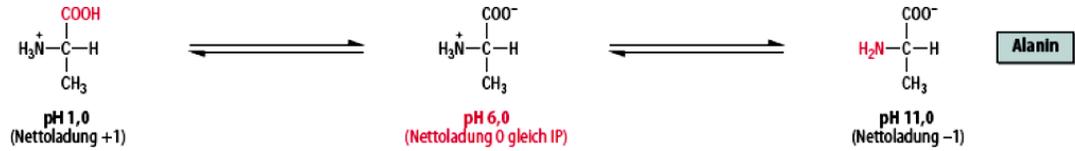


- الخواص التشردية للحموض الامينية:

كما هو واضح من التسمية، تحمل الحموض الأمينية زمرتين وظيفيتين هما الزمرة الكربوكسيلية و الزمرة الأمينية لذلك هي كهربية مذذب تسلك سلوك حمض و أسس ضعيفة في نفس الوقت. تتواجد الحموض الأمينية الأليفاتية في المحلول المائي عند وسط معتدل على شكل شوارد ثنائية القطب (Zwitterion) حيث يغادر البروتون الزمرة الكربوكسيلية في الحمض الأميني ليتوضع على ذرة الأزوت في الزمر الأمينية متحداً مع زوج الالكترونات الحر و مشكلا بذلك شاردة ثنائية القطب.

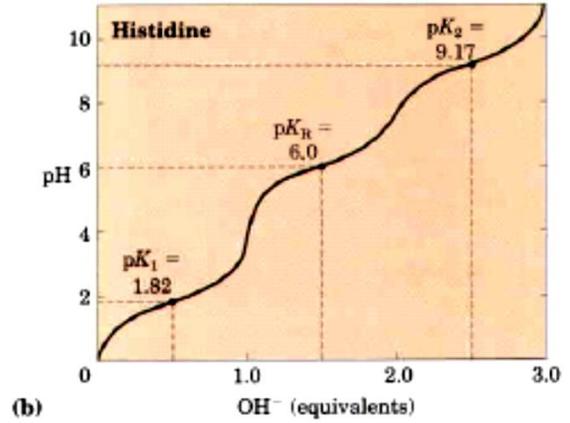
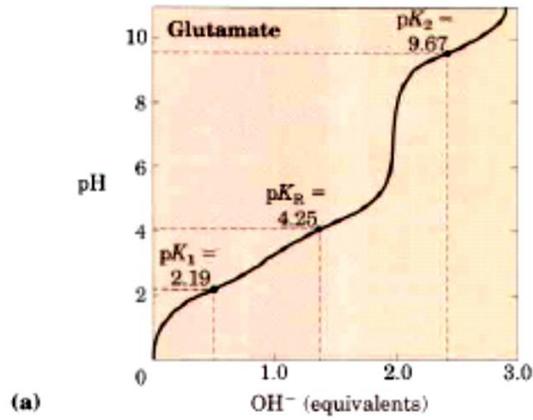
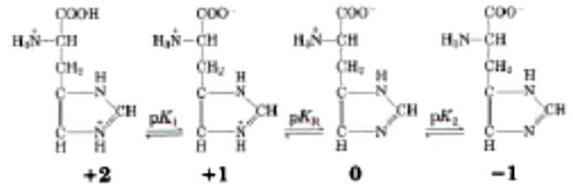
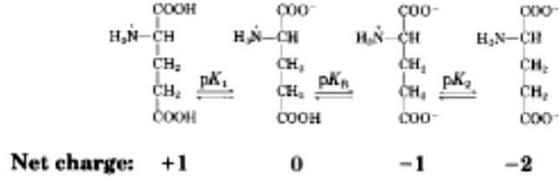
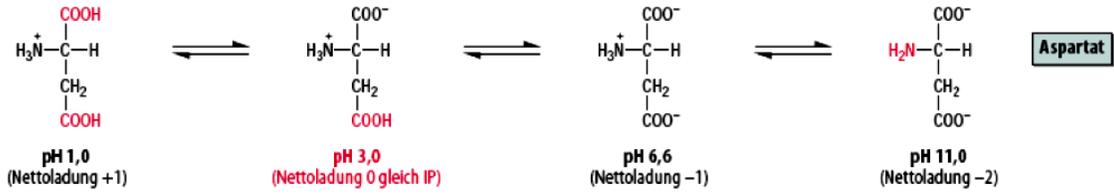


عندما يتم نقل محلول حمض أميني من درجة حموضة منخفضة إلى درجة حموضة مرتفعة تحدث التحولات التالية



بالنظر إلى المعادلة المذكورة أعلاه ، يلاحظ أنه تم العبور عبر درجة الحموضة (PH) حيث جزيئات الحمض الأميني تكون بشكل ثنائي قطب (Zwitterion) و حيث الشحنة الصافية للجزيئة تكون معدومة ، نقطة التعادل الكهربائي للحمض الأميني Isoelectric Point . عند درجة الحموضة هذه تكون انحلالية أصغرية ، و لا يهاجر إذا ما وضع في حقل كهربائي. لم نتحدث حتى الآن إلا عن المجموعات الكربوكسيلية و الأمينية ، لكن توجد في الحموض الأمينية مجموعات أخرى قابلة لأن تنتشر فإلى جانب المجموعة الغوانيدية للأرجنين (PK= 12.5) يمكن ذكر الهيدروكسيل الفينولي للتيروزين (PK= 10.07) ... كما نلاحظ بالجدول التالي لباقي الحموض الأمينية

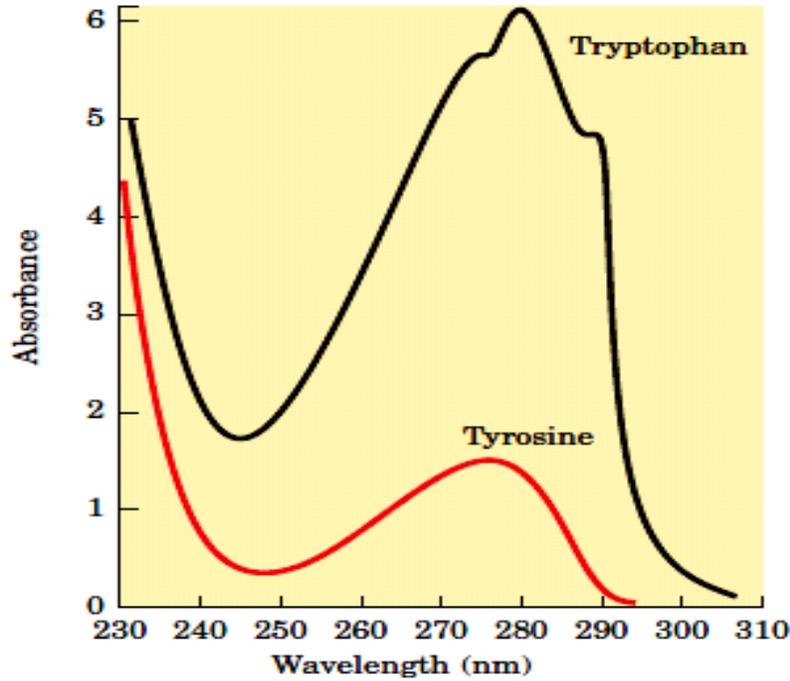
Amino acid	Abbreviation/ symbol	M _r	pK _a values			pI
			pK ₁ (-COOH)	pK ₂ (-NH ₂ ⁺)	pK ₃ (R group)	
Nonpolar, aliphatic						
R groups						
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74
Aromatic R groups						
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89
Polar, uncharged						
R groups						
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87
Cysteine	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65
Positively charged						
R groups						
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76
Negatively charged						
R groups						
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22



في البروتينات ، ما عدا كل نهاية ، تكون المجموعات ألفا -أمينو و ألفا- الكربوكسيلية مشتركة في الروابط الببتيدية و لا يمكن أن تتشاردا لذا فإن المجموعات القابلة للتشرد للسلاسل الجانبية هي التي تساهم بشكل أساسي في اضافة الشحنة على الجزيئة الضخمة و حسب درجة الحموضة فإن بروتينا معنا يمكنه أن يكون مشحون ايجابيا أو عديم الشحنة . إذ يكون لبروتين معين نقطة تساوي الكهربائي حيث لا يهاجر البروتين ما وضع في حقل كهربائي . إن نقطة التعادل (التساوي) الكهربائي هذه (PHi) تكون منخفضة إذا كان البروتين يمتلك زيادة من المجموعات الكربوكسيلية ، بينما تكون مرتفعة في حالة بروتين يمتلك زيادة من المجموعات الامينية.

■ طيوف الامتصاص:

الحموض الأمينية العشرين الموجودة في البروتينات لا تمتص الضوء في المنطقة المرئية، فإن ثلاثة حموض الأمينية التيروزين ، تربتوفان ، فينيل ألانين تمتص بشدة في منطقة فوق البنفسجية و بالنسبة لأغلب البروتينات الحاوية على التيروزين يكون قياس امتصاص الضوء عند طول الموجه 280nm بمقياس الطيف الضوئي و سيلة سريعة جدا و مرضية لقياس تركيز محلول بروتيني و جميع الحموض الأمينية تمتص في المنطقة فوق البنفسجية البعيدة .

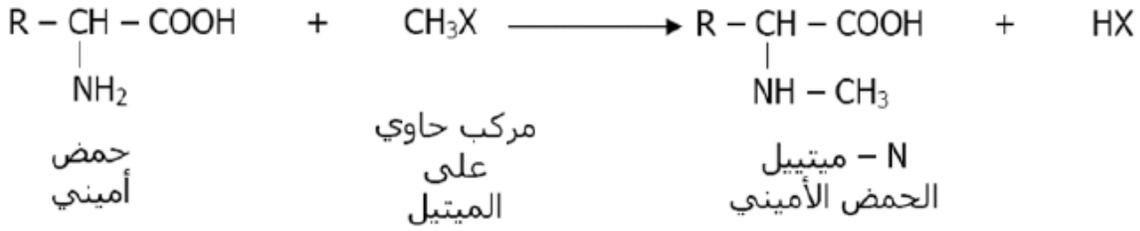


- الخواص الكيميائية:

تمتلك الأحماض الأمينية ، كما و جدنا، على مجموعات وظيفية هي المجموعات الوظيفية الكربوكسيلية ألفا و الأمينية ألفا و تلك الموجودة في السلاسل الجانبية R. و تحدد هذه الوظائف نمط التفاعلات الكيميائية التي تدخلها الأحماض الأمينية، حيث يمكن لكل من هذه الوظائف أن تشارك في كل التفاعلات الكيميائية المميزة له. وتشمل هذه التفاعلات على تفاعلات الزمرة الكربوكسيلية كالتأين و تشكيل أميداتإلخ. كما تضم أيضاً تفاعلات التأين و ألكلة و أسيلة للزمرة الأمينية ، و أكسدة و ألكلة زمرة الثيول و أسترة و فسفرة زمرة الهيدروكسيل.....إلخ.

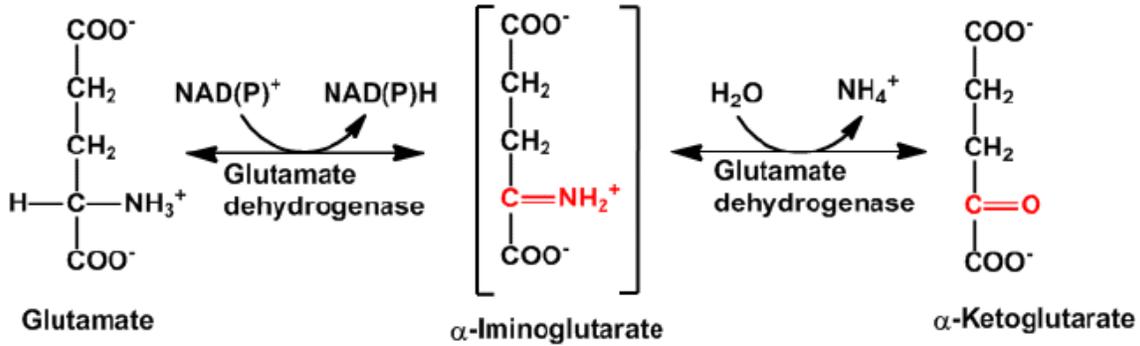
1- التفاعلات الزمرة الامينية: تعتبر المجموعة الأمينية كاشف نيكليوفيلي قويا بسبب وجود زوج الكتروني حر و خواصها تكون متماثلة سواء كانت مجموعة الأمين في الموقع ألفا أو في السلسلة الجانبية للحمض الأميني و سنتطرق لأهم تفاعلاتها:

■ **المتيلة:** يمكن لذرات الهيدرجين المجموعة الأمينية أن تستبدل بجذور المتيل ، حيث يمكن ان نحصل على مشتقات N- أحادية الميثيل أو N- ثنائية الميثيل أو N- ثلاثية الميثيل . تدعى المركبات الغنية بالجذور الميثيلية بالبيتائينات Betaines و هي من المركبات الواهبة لمجموعة المتيل . حيث يقوم الكبد بعمليات إزالة السمية في الجسم عن طريق متيلة المركبات السامة الداخلة إلى الجسم لتتحول إلى مركبات أسهل طرحاً



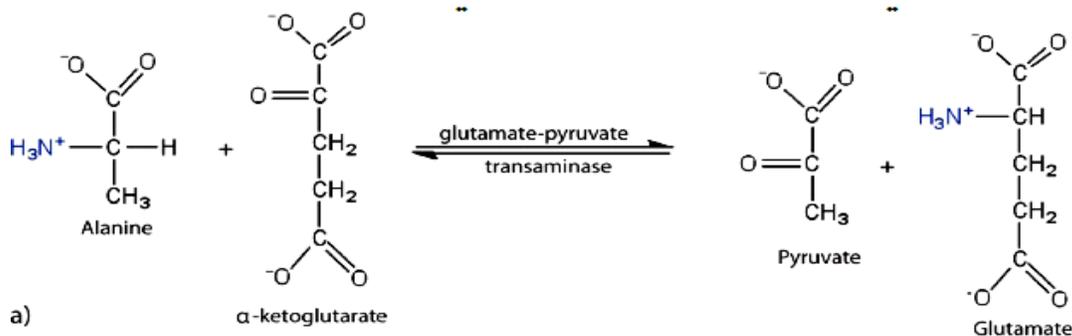
■ نزع الأمين التأكسدي Desamination oxidative:

إن عملية نزع أمين التأكسدي للغلوتامات تتم في الكبد و الكلية عند الإنسان و تحفز بواسطة إنزيم نازع الهيدرجين الغلوتامات Glutamate dehydrogenase و الذي يحتاج إلى NAD^+ محولاً إياه إلى ألفا-كيتو غلوتارات و الأمونيا



■ نقل الأمين (Transamination)

تتعرض الحموض من نوع ألفا-كيتو حمض الموجودة في الخلايا لبعض التحولات ، التي تؤدي إلى اصطناع حموض أمينية جديدة ، عن طريق نقل زمرة أمينية من حمض أميني آخر كما هو موضح بالتفاعل التالي



يتم ذلك بوجود الإنزيم Transaminase و يرافق عمله فيتامين البيرودوكسال فوسفات (B6). نلاحظ أن البيروفات هو الحمض ألفا-الكيتوني المرافق للألانين و أن حمض ألفا-كيتو غلوتارات هو الحمض الكيتوني الموافق للغلوتامات.

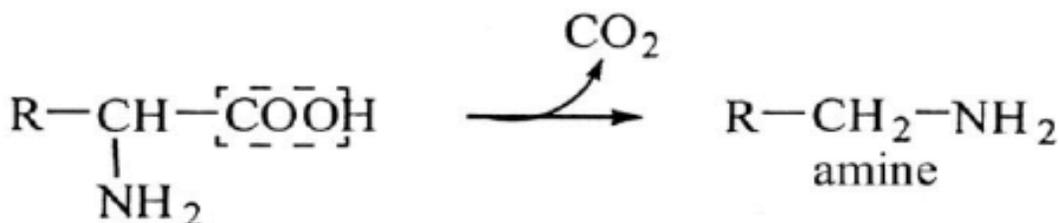
■ تفاعل الحمضنة أو نزع السمية :

يعتبر هذا التفاعل أساس عمليات لتخليص الجسم من المواد السامة و طرحها خارج الجسم . حيث يتم في الكبد ربط المركب الأوروماتي مثل حمض البنزويك إلى الزمرة الأمينية للحمض الأميني الغلايسين Gly ليشكل مركب منزوع السمية ليتمكن الجسم من طرحه عبر الكلى إلى خارج الجسم.



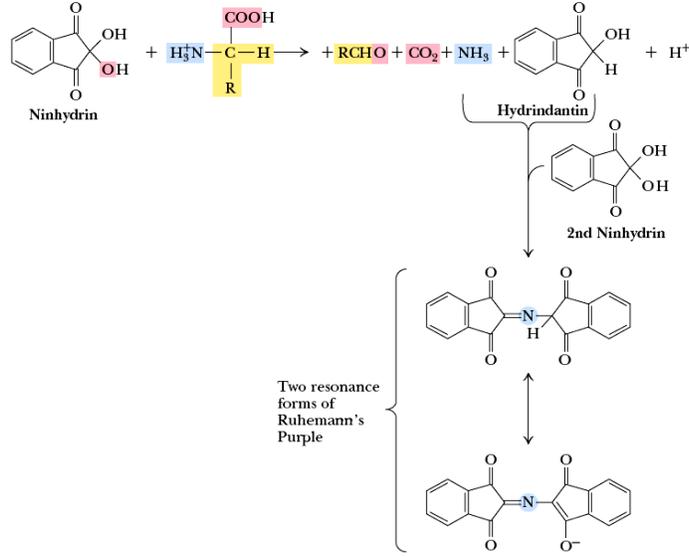
2- تفاعل نزع الكربوكسيل:

يمكن لهذا التفاعل أن يجرى في المختبر ، لكنه يحدث إنزيميا في الخلايا الحية و يفضي ألى تشكيل أمينات تدعى الأمينات المتناقلة . إن هذا التفاعل يتم بوجود إنزيم دي كربوكسيلاز Decarboxylase الذي يتواجد في بكتريا الأمعاء و في النسيج الحيوانية و المرافق الإنزيمي هو البيروكسال فوسفات . إن الأمينات المتناقلة ذات أهمية بيولوجية مثل دوبامين الناتج عن دوبا أو السيروتونين الناتج عن نزع الازمرة الكربوكسيلية للحمض الأميني التربتوفان . بينما ينتج عن نزع زمرة الكربوكسيل للهستيدين المركب الهيستامين.

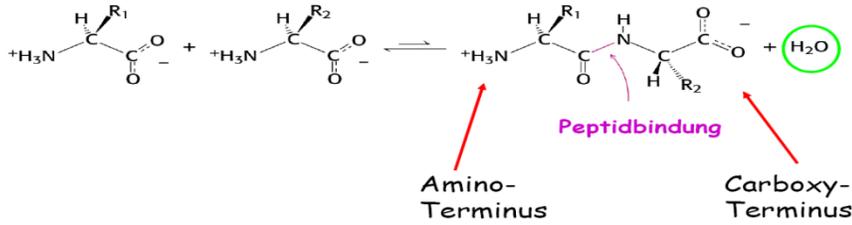


3- التفاعلات الناجمة عن وجود الزمرتين الأمينية و الكربوكسيلية معاً:

- **التفاعل مع النهدرين** أن لهذا التفاعل أهمية كبيرة لأنه تفاعل لوني و مستخدم بشكل كبير لكشف و معايرة هذه المركبات حيث يعطي مركبا بنفسجي مع الحموض الأمينية ما عدا البرولين و هيدروكسي البرولين يشكلان معقدات صفراء معه.



- **التفاعل مع الشوارد المعدنية** تتفاعل كربونات أو خلات النحاس مع الحموض الأمينية في المحاليل المائية وتعطي لونا أزرق والمعقد الناتج هو ناتج عن ارتباط النحاس مع الزمرة الكربوكسيلية فقط بينما الارتباط مع الأزوت يتم بواسطة روابط تسانديه.
- **تشكيل الروابط الببتيدية:** ويتم تشكيلها بحذف جزيء ماء بين المجموعتين المتجاورتين من NH₂ و COOH العائدين لحمضين أميين لتشكل ثنائي ببتيد.

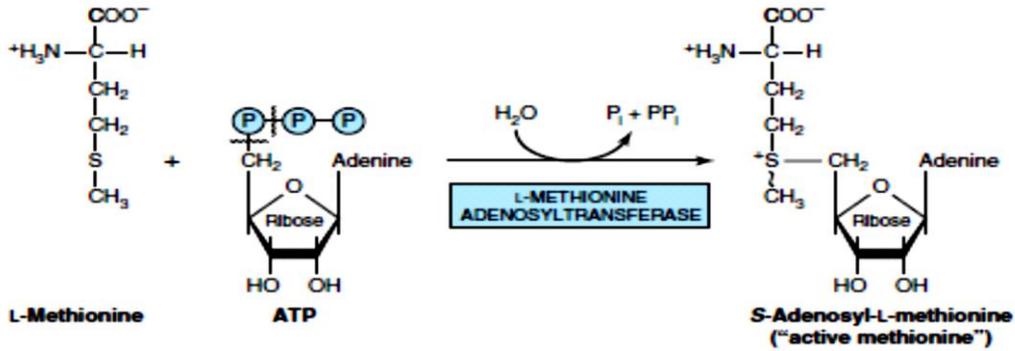


4- التفاعلات الناجمة عن وجود زمرة وظيفية في السلسلة الجانبية R:

من الواضح - بسبب كون جميع الوظائف ألفا -الكربوكسيلية و ألفا -الأمينية تقريبا للحموض الأمينية مشتركة في روابط ببتيدية - أن السلاسل الجانبية (R) هي التي تضيف بشكل أساسي خواصها الكيميائية على الببتيدات و البروتينات و منها

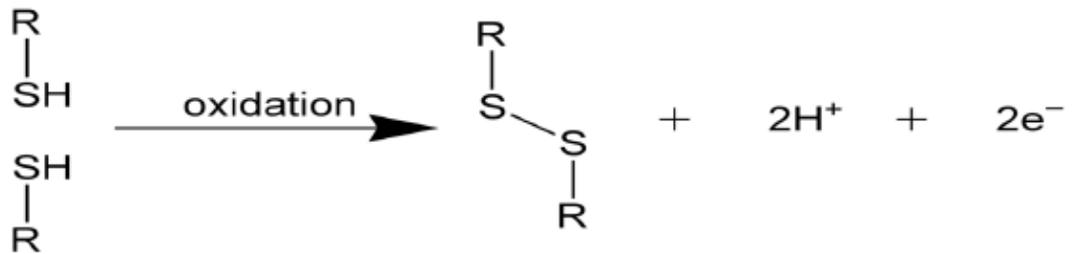
- تفاعلات نقل الميثيل Transmethylation: في هذه التفاعلات يلعب الميثيونين الفعال S-adenosyl methionins دوراً واهب لزمرة الميثيل لتشكيل مركبات أخرى هامة بيولوجياً و ذلك في تنظيم التعبير الجيني ، في اصطناع كل من الكرياتين ، الايبيفرين ، الميلاتونين ، الساركوزين ، كارنيتين ، استقلاب المواد الغريبة ،

تشكيل القنسوة عند النهاية (5-Cap) ل mRNA. حيث يتشكل المتيونين الفعال من تكاتف المتيونين مع ال ATP.



• **تشكيل الرابطة ثنائية الكبريت Disulfide Bond:**

الزمرة الثيولية للسيستئين Cys يمكن أن تتأكسد و تشكل الجسور ثنائية الكبريت و هي تكون هامة من أجل من أجل البنية الثالثية للبروتينات و كذلك سنشاهدها في بنية بعض الببتيدات

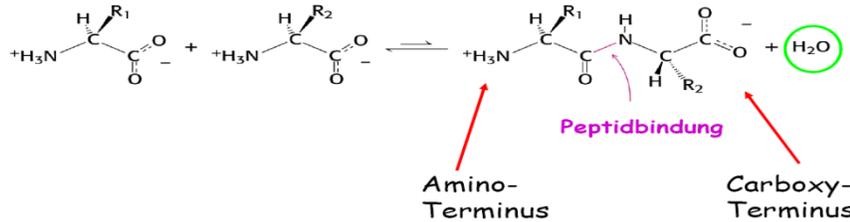


• **تفاعلات زمرة الهيدروكسيل:**

يمكن أن تتأثر بحمض الفوسفور الزمرة الهيدروكسيلية للبروتينات الحاوية الحموض الأمينية (التيروسين ، السيرين)

الببتيدات Peptides

هي جزيئات حيوية تنتج عن عملية تكاثف بين الزمر الأمينية لحمض أميني ما مع الزمرة الكربوكسيلية لحمض أميني آخر، عبر رابطة تكافؤية تسمى بالرابطة الببتيدية أو الرابطة الاميدية و ذلك بعد حذف جزيئة ماء.



تصنف الببتيدات إلى

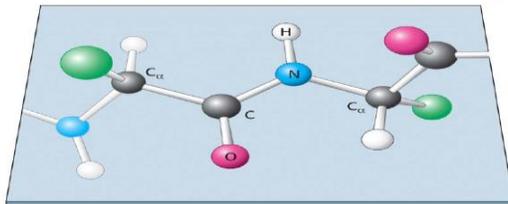
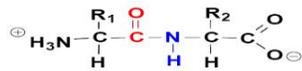
- ✓ قليلة التعدد Oligopeptides عبارة عن ببتيدات ثنائية ، ثلاثية حتى 10 ثمالات من الحموض الأمينية.
- ✓ كثيرة التعدد Polypeptides ترتبط ثمالات الحموض الأمينية مع بعضها حتى 100 حمض أميني

2- خواص الببتيدات:

- إن الرابطة الببتيدية تكون بشكل أساسي مستوية في الفراغ ، أي توجد ست ذرات من الرابطة الببتيدية المشكلة للثنائي الببتيد (مكون من ارتباط حمضين أمينيين) في نفس المستوي:

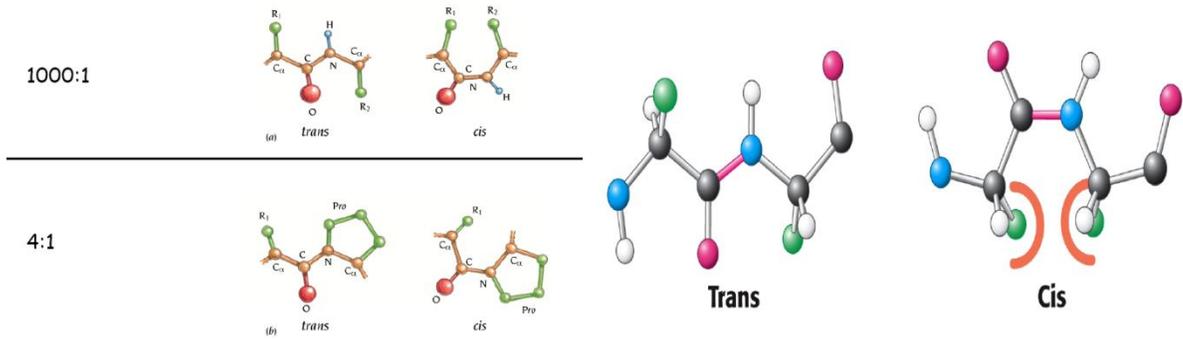
- ذرة الكربون ألفا و الزمرة CO للحمض الأميني الأول
- الزمرة NH و ذرة الكربون ألفا للحمض الأميني الثاني

- ساعدت الدراسات التي قدمها Pauling و زملائه بأشعة السينية لجزء من البروتين في وصف بنية الرابطة الببتيدية. أن طول الرابطة بين الزمرة CO و NH تساوي 1.32 Å وهذه القيمة تتوسط القيم المتوقعة لطول الرابطة الأحادية C-N (1.49 Å) و الرابطة المضاعفة بين الكربون و الأزوت C=N (1.27 Å) لذلك تتميز الرابطة الببتيدية ببنية طنينية تؤدي إلى رابطة مضاعفة مميزة لا تستطيع الدوران حول نفسها فأما الروابط الأحادية المجاورة للرابطة الببتيدية فتكون حرة الدوران.



Bindungslängen:
 C-N 1.45 Å
 C pep N 1.32 Å
 C=N 1.25 Å

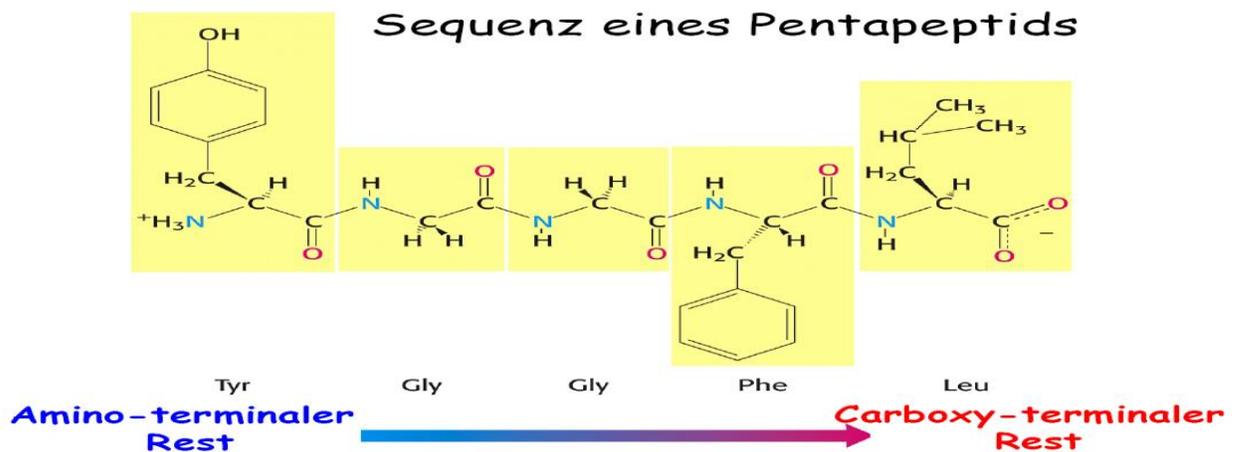
و بالتالي تملك الرابطة المستوية تكوينين محتملين في الفراغ هما : التكوين المفروق (Trans) و التكوين المقرون (Cis). تكون غالبية الروابط الببتيدية في البروتينات (عدا بروتين ذات التكوين المفروق).



2.2 متعدد الببتيد

هو ارتباط عدد من حموض أمينية مع بعضها بروابط ببتيدية، عندما يكون عدد الحموض الأمينية قليلة (أقل من 10 حمض أميني) فيطلق عليها بال Oligopeptides أو قليل التعدد وللتبسيط يدعى بالببتيد. ولقد اتفق على أن سلسلة متعدد الببتيد تبدأ اعتباراً من اليسار من الحمض الأميني الذي يملك زمرة أمين حرة لذلك يطلق عليها بالنهاية الأمينية (النهاية N)، وتنتهي سلسلة متعدد الببتيد بالحمض الأميني الذي يملك زمرة الكربوكسيل حرة لذلك تدعى بالنهاية الكربوكسيلية (النهاية C). ولتسمية الببتيدات يستبدل الحرف الأخير (ن) في الحمض الأميني الذي فقد زمرته الكربوكسيلية بالنهاية (ل) ويحافظ الحمض الأميني الأخير (النهاية C) الذي حافظ على زمرته الكربوكسيلية على اسمه.

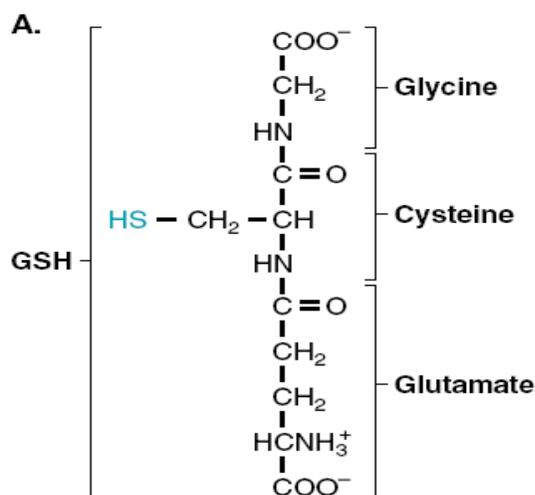
مثال يدعى الببتيد المؤلف من خمس حموض أمينية الموضح بالشكل تيروزيل- غليسيل- غليسيل- فينيل أنيل- لوسين.



3. بعض الببتيدات ذات فعالية حيوية:

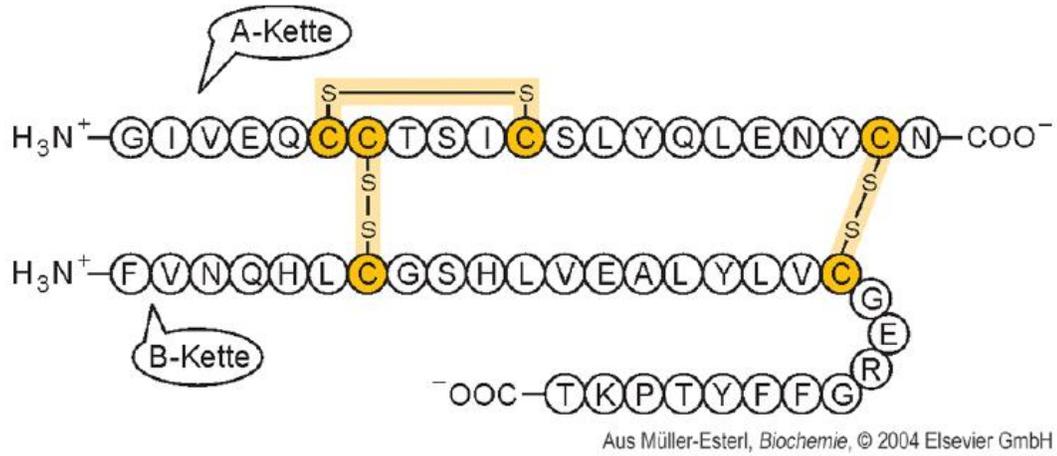
تحتوي الخلايا الحيوانية والنباتية و الجرثومية مجموعة متنوعة جداً من عديدات الببتيد ذات الوزن الجزيئي المنخفض (المؤلف من 3-100 ثمالة حمض أميني) حيث لهذه المركبات ذات فعالية حيوية بالغة الأهمية.

الغلوتاثيون Glutathione: ويرمز له GSH وهو غاما-غلوتاميل-سيستينيل- غليسين ، ينظم تفاعلات الأكسدة و الإرجاع في الخلايا، ويهدم الجذور الحرة المخربة من خلال تفعيل العوامل المؤكسدة، وهو ضروري لظهور فعالية الانسولين، يتواجد في الدم و العضلات والخميرة وفي معظم خلايا الجسم الحي.

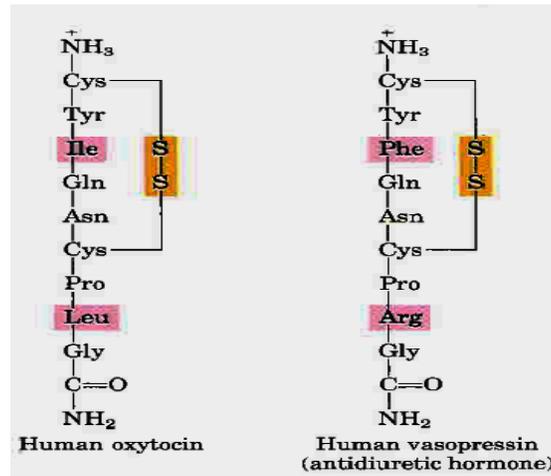


δ-glutamyl-cysteinyl-glycine

الانسولين Insulin : إنه هرمون نقص سكر الدم يتم اصطناعه في البنكرياس و يتألف من سلسلتين ببتيديتين يرتبطان مع بعضهما البعض بواسطة جسرين كبريتي تحوي السلسلة A على 21 حمض أميني و يرتبط الحمض الأميني السادس مع الحمض الأميني الحادي عشر بجسر كبريتي بين ثمالتين سيستئين . بينما تحوي السلسلة B على 30 حمض أميني . إن صيغة الإنسولين لا تحوي على حمضي الأمينين التربتوفان أو الميثيونين. أن تسلسل الحموض الأمينية في الإنسولين عند الحيوانات الأخرى مشابه لأنسولين البشري ما عدا الحموض الأمينية 8 و 10 في السلسلة A و الحمض الأميني 30 في السلسلة B.



هرمونات الغدة النخامية الخلفية: تفرز هذه الغدة هرمونين الأوكسيتوسين Oxytocine و الفازوبريسين Vassopressin و هي عبارة عن ببتيدات تحوي تسع حموض أمينية و تركيبها كالتالي :



نلاحظ أن الفرق بينهما حمضين أميين هما اللوسين و الإيزولوسين في الأوكسيتوسين بينما في الفازوبريسين الفينيل ألانين و الأرجنين أنه من المفيد التنوع إلى أن اختلافات بنيوية زهيدة تترجم باختلافات هامة في الفعالية البيولوجية، في الواقع فإن الأوكسيتوسين يحرض تقلص العضلة الرحمية في حين أن الفازوبريسين يرفع الضغط الدموي و يملك تأثيرا مضادا لادرار البول

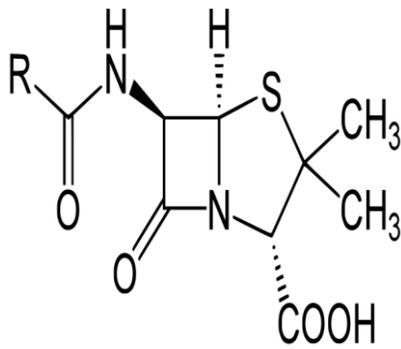
الكاليدين: يتألف من عشرة حموض أمينية، يعد من مركبات خافضة لتوتر العضلات الملساء و خافضة للتوتر الشرياني



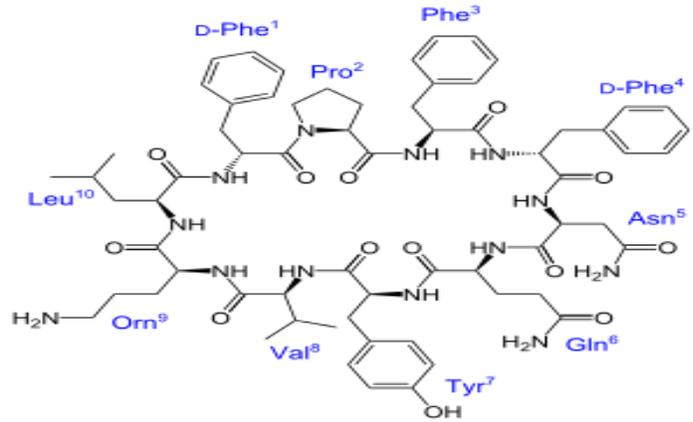
البراديكينين **Bradykinine** : يعيق الإفراز المعوي و قدرة الترك المعوية ويحرض الاليف في الألام و يسلك دورا وسيطيا في التفاعلات الإلتهابية، يتألف من تسعة حموض أمينية

Arg-Phe-Pro-Ser-Phe-Gly-Pro-Pro-Arg

المضادات الحيوية ذو البنية الببتيدية: تم تحضير مثل هذه المركبات من المزارع البكتيرية و تحتوي غالبا على حموض أمينية من المجموعة D و تبدي غالبا تركيبا حلقيًا و يعرف عدد كبير منها ذات فعالية كبيرة و منها : التيروثريسين، البنسلين ، الغراميسيدين .



Penicillium



Tyrocidine A

البروتينات Proteins

1- مقدمة:

البروتين (Protein) اسم مشتق من الكلمة اليونانية (Proteios) و تعني المكان الأول. و إذا ما قارنا عدد الحموض الأمينية التي تشكل البروتينات بعدد الأحرف الأبجدية التي تشكل لغة بكاملها تربط علاقات ملايين من البشر ، عرفنا أهمية هذه البروتينات وتعدد إمكانيات تشكلها في الطبيعة وتعرف البروتينات كيميائياً بأنها بوليميرات متشكلة من اتحاد حموض أمينية أو ببتيديات متعددة تربط بعضها ببعض مشكلة سلسلة ضخمة. تتواجد البروتينات في جميع الكائنات الحية ، وتشكل (55-60) % من مكونات جسم الكائن .

تصنف البروتينات بعدة طرق تبعاً ل:

❖ للتركيب وتقسّم على قسمين:

- 1) بروتينات بسيطة ومؤلفة فقط من حموض أمينية مثال ألبومين المصل
- 2) بروتينات معقدة: وتتألف من جزيء بروتيني مرتبطاً معه جزء غير بروتيني (يدعى الضميم) وينتمي إلى هذه الفئة: بروتينات سكرية (مثل الحليب)، بروتينات شحمية ، بروتينات نووية، بروتينات صباغية ، بروتينات معدنية، وأخيراً بروتينات فوسفورية.

❖ للشكل الفراغي:

- 1) بروتينات ليفية: مثل الكولاجين ، الميوزين، الكيراتين.
 - 2) بروتينات الكروية: أنزيمات ، ألبومينات، غلوبولينات
- ❖ للوظيفة الحيوية: مستقبلات حيوية ، بروتينات مناعية، بروتينات ناقلة. بروتينات وسائطية، بروتينات هيكلية بنوية.

❖ التصنيف بدلالة الإنحلالية: وهو محدود الاستخدام في الكيمياء الحيوية السريرية و تصنف إلى:

- الألبومينات Albumins: الحلولة في الماء و المحاليل الملحية إنها تترسب بواسطة إضافة كبريتات الأمونيوم بين 70-100% من الأشباع ، وتكون نقطة التعادل الكهربائي أقل من السبعة (ألبومين الموجود في البيض 4.7 و ألبومين المصلي 5.3) وهي تعد من بروتينات البسيطة و تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على الضغط الحلولي للدم و تنقل الشحوم و الفيتامينات غير الذوابه بالماء و الجزيئات غير الحلولة في الوسط المائي و له أهمية في الضغط الجرمي (الغرواني) على الوعاء الدموي .
- الغلوبولينات Globulines: تذوب بصورة ضعيفة في الماء ، لكن تذوب في المحاليل الملحية الممددة (مثلاً 5% من NaCl) و لكنها تترسب بمحلول كبريتات الأمونيوم ذو تركيز 50%. وهي من

بروتينات الكروية تتواجد في بياض البيض و النسيج العضلي و بلازما الدم و تمثل مجموعة من بروتينات مناعية و إنها غالبا عبارة عن بروتينات سكرية أو بروتينات شحمية.

- البروتامينات Protamines و الهيستونات Histones: أنها تذوب في المحاليل الملحية و حوله بشكل ضعيف نسبياً في الماء ، مميزة بصفة قلوية واضحة جداً و يعزى ذلك لوجود نسبة مرتفعة من الحموض الأمينية القلوية مثل الليزين و الأرجنين مما يضي عليها نقطة التعادل الكهربائي مرتفعة (حوالي 11) و بسبب هذه الخاصية القلوية فإنها تستطيع أن تتحد مع عدة مركبات حمضية (حموض النووية و بروتينات الحمضية)

- البرولامينات (الغلايدينات) Prolamines: أنها بروتينات نباتية تمتاز بغناها بحمض غلوتاميك و البرولين وهي غير حلولة في الماء أو في المحاليل الملحية و لكنها تذوب في الكحولات.

- الغلوتيلينات Glutelins: هي من بروتينات النباتية و تكثر في الطحين لا تتحلل في المحاليل الملحية أو الماء و لكن تذوب في المحاليل الحمضية أو الأساسية الممددة.

2- طرق فصل البروتينات المصلية:

يكون الحصول على بروتين نقي من جناسة خلوية عملا طويلا وصعبا بشكل عام ، لأنه إلى جانب البروتين المطلوب عزله توجد في أغلب الأحيان عدة مئات من البروتينات الأخرى ذات الخواص الكيميائية المماثلة إلى حد كبير و لفصل البروتينات المصلية فإن الطرق الأكثر استعمالاً هي:

- ✓ الترسيب بواسطة الأملاح المعتدلة : و يستعمل في اغلب الأحيان كبريتات الأمونيوم لأنها شديدة الانحلال، حتى في درجات الحرارة المنخفضة.
- ✓ الترسيب عن طريق التثقيب الفائق
- ✓ الاستشراب اللوني (كروماتوغرافيا)
- ✓ الاستشراب اللوني فائق الأداء (HPLC) و هي أفضل الطرق المستخدمة حيث يعطي فكرة عالية الجودة عن تركيب بروتين معين
- ✓ الرحلان الكهربائي: يتم الاستفادة في الرحلان الكهربائي من خاصتي وحدة الشحنة و الكتلة للبروتينات و يتألف جهاز الرحلان الكهربائي بشكل عام من

■ مسرى كهربائي موجب تتجه إليه البروتينات السالبة الشحنة حسب كتلتها الجزيئية.

■ مسرى كهربائي سالب تتجه إليه البروتينات التي تحمل شحنة موجبة حسب كتلتها الجزيئية.

■ ثقوب (آبار) مكان توضع فيه العينة المراد فصلها و العينة المعلومة للمقارنة

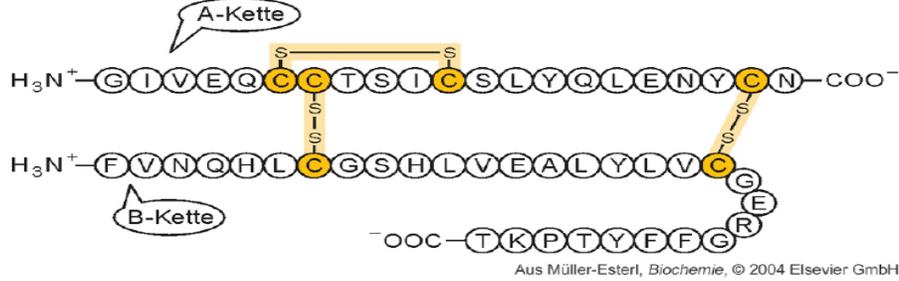
■ محلول موقى و جيل اغاروز أو أسيتات السيللوز أو بولي أكريل أميد

و أخيراً يستخدم الرحلان الكهربائي في التشخيص التفريقي للحالات المرضية .

3- البنى البروتينية Protein structures:

Primary Structure البنية الأولية

وهي البنية التركيبية الرئيسية في البروتين ، تشكل تتالي الحموض الأمينية بتسلسل معين وحسب شيفرة وراثية لتقوم بتحديد هوية البروتين باعتمادها على الروابط الببتيدية و الجسور الكبريتية



إن فهم البنية الأولية للبروتين هام جداً لأن كثير من الأمراض الوراثية تؤدي إلى تشكيل بروتينات تحتوي على شذوذ في تسلسل حموضها الأمينية و بالتالي فقدان أو خلل في وظيفة البروتين الطبيعية و عند معرفة البنية الأولية للبروتينات الطبيعية و الطافرة يمكن لهذه المعلومات أن تفيد في دراسة المرض و تشخيصه.

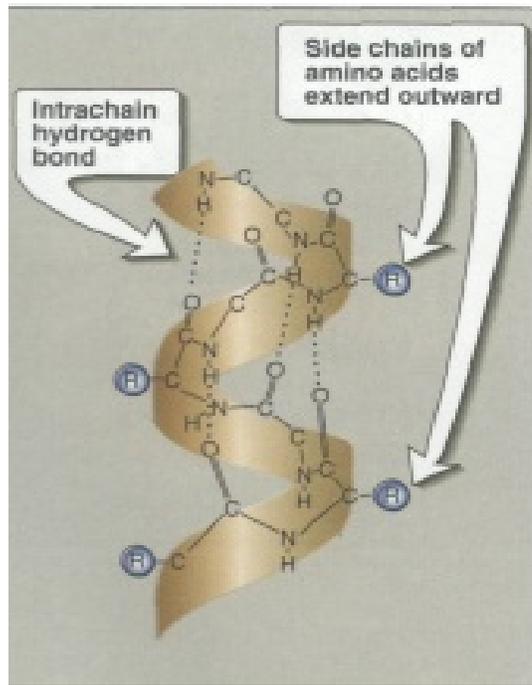
Secondary Structure البنية الثانوية

إن العمود الفقري لعدد الببتيد لا يتخذ شكل بنية عشوائية ثلاثية الأبعاد ، بل يشكل تشكيلات منتظمة من الحموض الامينية التي تتوضع قرب بعضها بشكل متسلسل خطياً ، وبما أن الروابط الأحادية المحيطة بالرابطة الببتيدية تتميز بسهولة الدوران مما يمكن البروتين على الانطواء في الفراغ ليأخذ بنية ثلاثية الأبعاد. هذا الانطواء الناتج من ارتباط الحموض الأمينية القريبة من بعضها في البنية الأولية للبروتين يعبر عنها بالبنية الثانوية. وتتجلى في بنيتين وهما الحلزون α -helix و الوريقة المثناة β -sheet

الحلزون ألفا: قام العالمان باولينغ و كوري بتصنيع عديد الببتيد و حل الببتيد بالماء المقطر ثم تبخير الماء بالتجميد و تحت ضغط منخفض للحصول على الببتيد و دراسته بالأشعة السينية فوجدا أن البنية هي على شكل حلزون و و دعيت ألفا لأن أول بنيه ثانوية قد أكتشفت. و بالتالي الحلزون ألفا شكله حلزوني و يكون اتجاه التفاف فيه يمكن أن يكون نحو اليمين (أي اتجاه عقارب الساعة) أو إلى اليسار غير أن الحلزون يميني الالتفاف هو المفضل طاقياً. يستقر الشكل الحلزون ألفا بواسطة الروابط الهيدروجينية بين الزمر : الزمرة الأمينية و الزمرة الكربونيلية المشكلة للرابطة الببتيدية بحيث يرتبط هيدروجين أزوت الزمرة الببتيدية للحمض الأميني الأول مع أوكسجين الكربونيل للزمرة الببتيدية للحمض الأميني الرابع. و تكون السلسلة الجانبية R للحموض

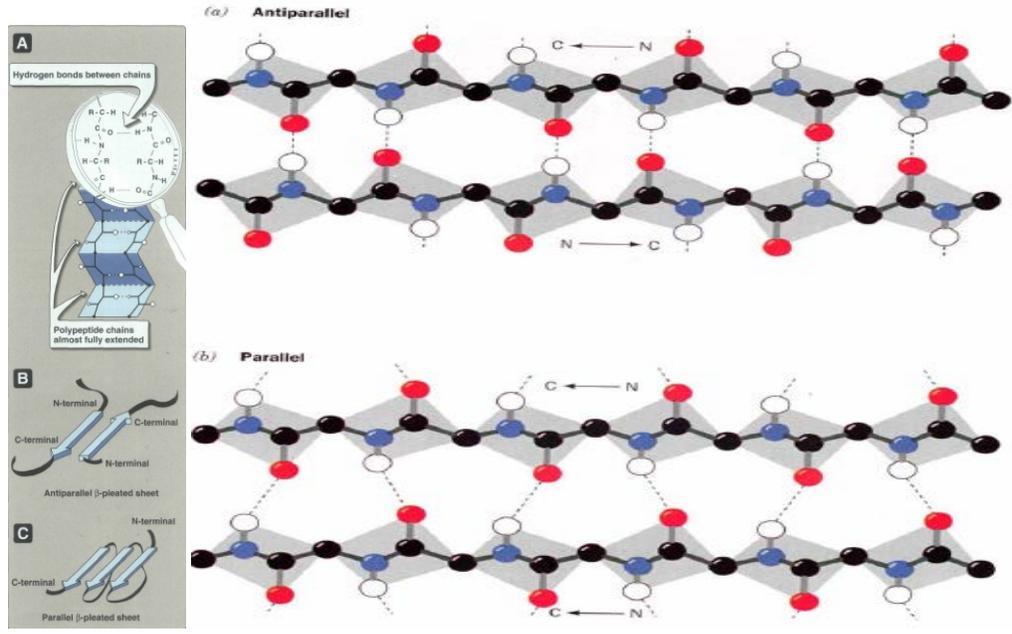
الأمينية تتجه إلى خارج الحلزون مكسبة إياه خواص الكاره للماء. تحتوي كل لفة من الحلزون ألفا على 3.6 حمض أميني.

هناك حموض أمينية تشوه بنية الحلزون α مثل البرولين لأن المجموعة الأمينية فيه لا تتناسب هندسياً مع البنية الحلزونية للحلزون α - ولذلك فهو يشكل خلل أو إلتواء في السلسلة يؤثر على البنية الحلزون كما أن الكثير من الحموض الأمينية المشحونة (ومثالها الغلوتامات و الأسباراتات والهيستيدين و الليزين و الأرجينين) تسبب تشوهاً في الحلزون نتيجة تشكيلها لروابط أيونية أو بسبب التنافر الكهربائي الساكن فيما بينها و أخيراً يمكن لبعض الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية الضخمة مثل التريبتوفان و الفالين و إيزولوسين



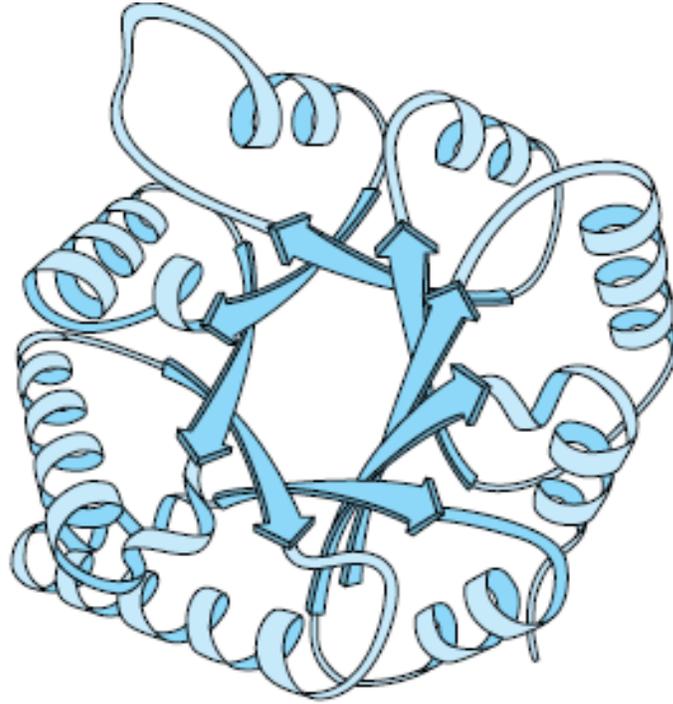
الوريفة المثناة (β -sheet):

وهي شكل آخر من البنية الثانوية للبروتين تتكون الوريفة المثناة (وتدعى أيضا الصفيحة بيتا المطوية) من اتحاد سلسلتين ببتيديتين أو أكثر متوازية بواسطة روابط هيدروجينية و تكون الروابط الهيدروجينية متعامدة مع العمود الفقري الهيكلي لعديد الببتيد. عندما تكون هذه السلاسل باتجاه واحد فيتشكل لدينا الصفيحة بيتا المتوازية Parallel β Sheet، أما إذا كانت هذه السلاسل باتجاهين متعاكسين فيتشكل حينها ما يسمى الصفيحة بيتا المتعكسة أو الغير متوازية Antiparallel β Sheet



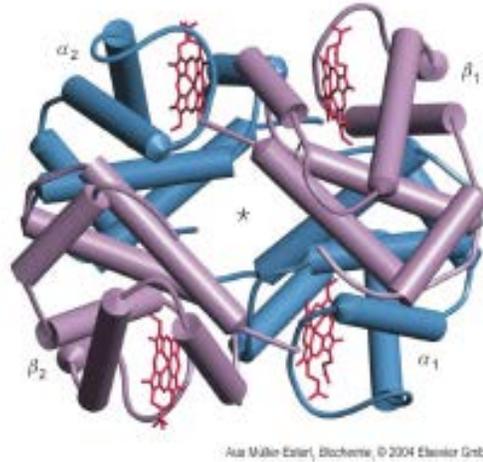
Tertiary Structure البنية الثالثية

وهي الشكل الهندسي أو التوضع الفراغي للسلاسل الببتيدية للبروتين وتعتمد على الروابط الكبريتية، الروابط الهيدروجينية، تداخلات الكارهة للماء، قوى فاندر فالس، تداخلات الكهربية الساكنة هذه العوامل التي تساعد في تشكيل البنية الثالثية للبروتين تحدها زمر السلاسل الجانبية للحموض الأمينية الداخلة في تركيب البروتين.



البنية الرباعية Quaternary structure:

تتكون معظم البروتينات من سلسلة واحدة من عديد الببتيد و تعرف بكونها بروتينات وحيدة القطعة monomeric إلا أن بعض البروتينات الأخرى قد تتكون من أكثر من سلسلة ببتيدية واحدة وتدعى كل سلسلة ببتيدية في هذا النوع من البروتينات بتحت الوحدة أو القسيمة بروتينية Subunit. و تتجمع تحت الوحدات مع بعضها البعض عن طريق تفاعلات غير تكافؤية (الروابط الهيدروجينية ، التجاذب الأيوني ، التفاعلات الكارهة للماء) فمثلا نلاحظ في بنية البروتين الهيموغلوبين انه مؤلف من أربع وحدات (4 Subunit) ، اثنين من هذه الوحدات تكون متناظرتان يطلق عليهما بوحدي ألفا أما الـاخرتين فتدعيان بالوحدتين بيتا.



4- تمسيخ البروتينات:

يمكن للقوى الضعيفة نسبياً، المسؤولة عن تماسك كل من البنية الثانوية و الثالثة و الرابعة أن تتخرب بسهولة عن طريق تأثير عدد من المعالجات، مما يؤدي إلى فقدان الفعالية الحيوية. لذلك تعرف هذه العملية بتمسيخ الهيئة الفراغية لبروتين أو تمسيخ البروتينات. تتلخص عملية تمسيخ الجزيء البروتيني من الناحية الفيزيائية، بتغير في الهيئة الفراغية للسلسلة عديدة الببتيد وبدون أي تغير في البنية الأولية لهذا البروتين.

وتحدث عملية التمسوخ بشروط معينة:

- الحرارة المرتفعة: فهي تؤدي إلى فك الروابط الهيدروجينية بسبب الطاقة الإهتزازية العالية التي تؤمنها.
- الأشعة فوق البنفسجية لها تأثير مشابه للحرارة
- الحركة الميكانيكية مثل الخفق أو التحريك السريع للمحلول البروتيني يؤدي إلى كسر الروابط الهيدروجينية.
- استخدام مركبات كيميائية و نذكر على سبيل المثال:

البولة و كلوريد الغوانيديين اللذان يساهمان في فك الروابط الغير تشاركية مثال تؤدي البولة إلى ترسيب البروتينات المنحلة و ذلك بتنافسها على تشكيل الروابط الهيدروجينية.

بيتا ميركابتو إيتانول الذي يساهم في إرجاع السستين إلى السيستئين أي فك الجسور الكبريتية.

بعض المحلات العضوية مثل الإيتانول و الأسيتون تساهم في فك الروابط التشاركية و الكهربائية الساكنة، حيث تعدل الزمر المشحونة و تؤدي إلى ترسيب البروتين.

- **الحموض و الأسس** التي تغير في ال PH الوسط للمحلول البروتيني حتى الوصول إلى نقطة التعادل الكهربائي وذلك يؤدي إلى فك الروابط بين الزمر المنتشرة و تغير بنية البروتين و هذا يؤدي إلى ترسيبه.

قد يحدث التسخين بشكل عكوس أي تعود بنية البروتين إلى طبيعتها ضمن شروط مناسبة أو يكون التسخين غير عكوس ((تحدث الحرارة الشديدة تغيرا غير قابل للعكس مثال مسخ بياض البيض))

5- بنية ووظيفة بروتين:

سوف نتعرض في هذه الفقرة الدراسة العلاقة المتبادلة ما بين الوظيفة و البنية للجزيئات البروتينية في حالتها السوية (أو في حالتها الشاذة) و نبين كيف أن هذه العلاقة هي الأساس في تحقيق الوظائف الحيوية الخاصة بالجزيئات البروتينية. يمكن تصنيف البروتينات حسب الشكل العام إلى:

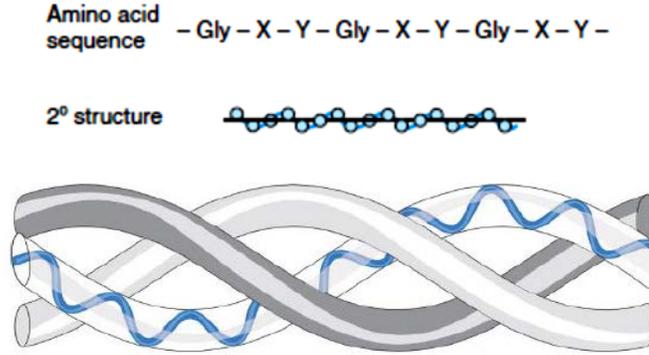
❖ بروتينات ليفية:

هي بروتينات تحوي جزيئات طويلة حتى أنها في بعض الحالات تشكل ليفا وتلعب دورا هاما في الوظائف التركيبية للجسم فهي تتواجد في الجلد، الأنسجة الرابطة، جدران الأوعية الدموية ، القرنية،... و تقدم مزايا ميكانيكية خاصة ناتجة عن تركيبها الاستثنائي الناتج عن اتحاد حموض أمينية محددة و منتظمة و تقسم هذه البروتينات إلى بروتينات تنحل في المحاليل القلوية المشبعة و بروتينات لا تنحل.

الكولاجين:

هو أكثر البروتينات توافرا عند الثدييات، يوجد في جميع الأعضاء خاصة الجلد ، الغضروف، رباط العظم، أوتار العضلات، محيط الأوعية ، العظم و الأسنان. حيث تم التعرف على أكثر من 19 نمط من الكولاجين في النسيج الثدييات و التي تتكون من حوالي 30 سلسلة ببتيدية متميزة يقابلها في الذخيرة الوراثية العدد ذاته من الجينات الوراثية الرامزة للكولاجين و وجوده في الأنسجة يعطيه دور هام في تحديد الخصائص الفيزيائية لتلك الأنسجة . نوع الكولاجين و طبيعته دوراً في خصوصية العضو الموجود فيه فيمكن أن يكون منتشرا أو مبعثراً على شكل هلام في

الخلط الزجاجي للعين، و على شكل حزمة مترابطة كما في الأوتار و الأربطة النسيجية، بينما على شكل ألياف متعامدة في العظام لتكسبها المقاومة الضرورية. الكولاجين بروتين غير منحل، يتألف من ثلاث سلاسل ببتيدية من نوع (α - Chains) بحيث تكون ملتفة على شكل حبل ثلاثي الحلزون (Triplehelix).



الشكل 2: شكل حبل ثلاثي حلزوني للكولاجين

إن الكولاجين غني بالحمضين الأمينيين (Gly) و (Pro) وهما مهمان لتكوين الحلزون الثلاثي الخيطي (الأول كونه أصغر حمض أميني، و الثاني تركيبه الحلقي). و يكون تركيب السلاسل الببتيدية (α - Chains) عبارة عن ببتيدات ثلاثية متعاقبة من الشكل (Gly-X-Y) حيث: X هي غالبا ما تكون (Pro) ، Y هي غالبا ما تكون (Hyp) هيدروكسي بروبيلين أو (Hyl) هيدروكسي ليزين وبالتالي يمثل تعاقب الببتيدات الثلاثية المتعددة للكولاجين بالشكل (Gly-X-Y)₃₃₃ لأنه يتألف من 333 ثلاثية أي يتألف من 1000 حمض أميني.

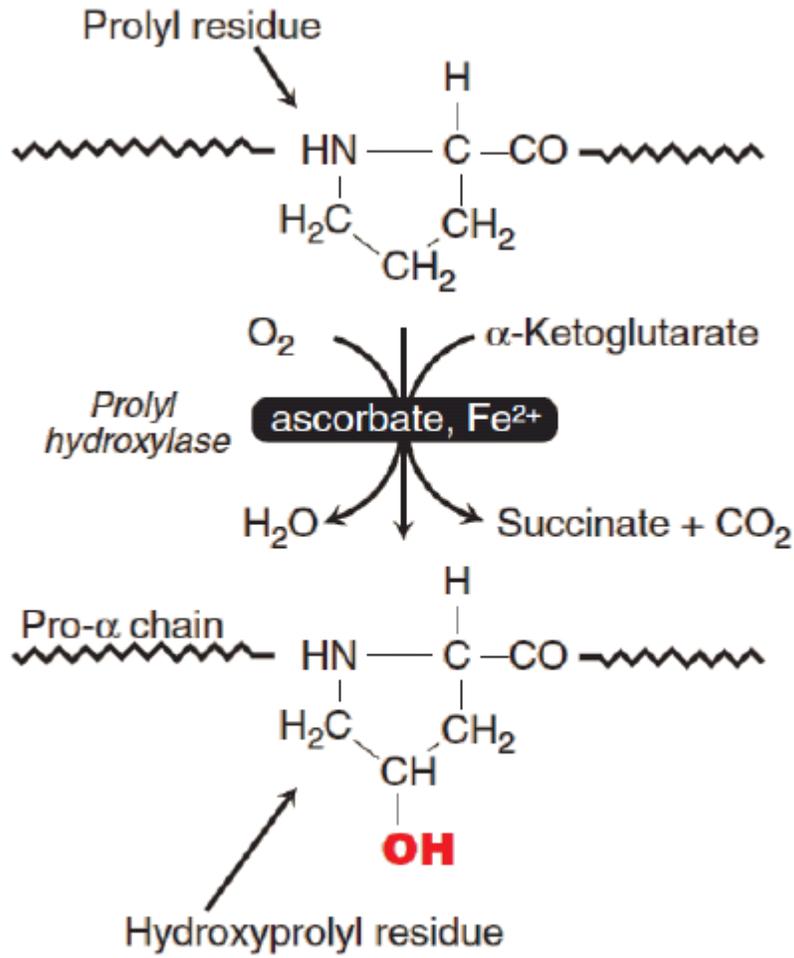
يتم اصطناع الكولاجين وفق الآلية العامة للاصطناع البروتيني، لكن الطور الأخير معقد بشكل خاص يتم الاصطناع وفق المراحل التالية:

✓ اصطناع مولد الكولاجين Preprocollagene: هو سلسلة بولي ببتيد مجردة من الهيدروكسي بروبيلين و الهيدروكسي ليزين والسكر و أكثر طولاً من سلسلة الكولاجين.

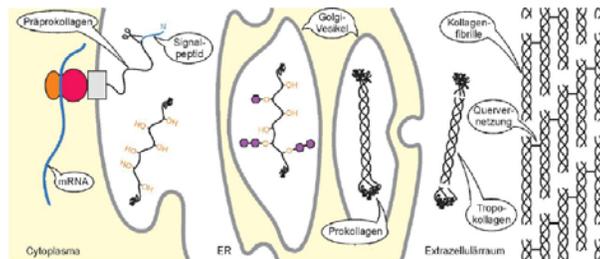
✓ شطر الببتيد الإشعاري

✓ اضافة زمرة الهيدروكسيل على هذا البروتين في القسم الحاوي على جزيئات البرولين و الليزين و بوجود إنزيم

مناسب (prolylhydroxylase) أو lysylhydroxylase الذي يتفعل بوجود فيتامين س Ascorbate و إن هذه التفاعلات تتطلب ايضاً ايونات الحديد و ألفا- كيتو غلوتارات و وجود أوكسجين جزيئي. وبنقص الأوكسجين أو فيتامين س يؤدي إلى توقف عمل الأنزيم مما يؤدي إلى ضعف في بنية ألياف الكولاجين و أحد النتائج المرضية لهذا النقص هو مرض الاسقربوط ((Scurry)) و غالباً يظهر عند المرضى الذي لديهم نقص فيتامين س كدمات و رضات على أطرافهم بسبب تكسر الشعيرات الدموية.

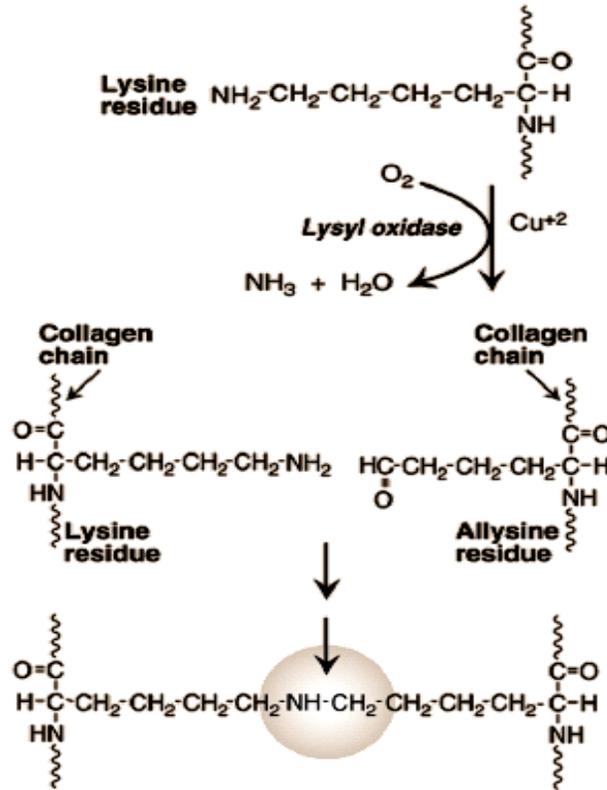


- ✓ تنظيم بعض الجزيئات كالسكر و الغلوتاميك مع جزيئات الهيدروكسي ليزين يتم هذا في جهاز غولجي
- ✓ تشكيل بنية هليكس الثلاثية و إفراز بواسطة جهاز غولجي مولد الكولاجين
- ✓ قطع النهايات في السلاسل بواسطة إنزيم خاص يدعى أمينو بروتياز حيث يتم حذف 200 حمض أميني من الطرف N التي تحوي ببتييد المعلم (المؤشر) و بواسطة إنزيم كربوكسي بروتياز 300 حمض أميني من الطرف C و نحصل أخيراً على الكولاجين
- ✓ تتشكل الألياف بتشارك جزيئات الكولاجين حيث تشكل الجسور المشتركة بين السلاسل و الجزيئات المجاورة



مراحل اصطناع الكولاجين:

✓ تشكل الروابط العرضانية: إن بعض أنماط الكولاجين لا تشكل أليافاً ذات شرائط عرضانية في النسيج و لكن كما ذكرنا أن بعض الأنماط تشكل ألياف الكولاجين عن طريق تشكل الروابط العرضانية المسؤولة عن تثبيت الألياف حيث ترتبط سلاسل الكولاجين بروابط تكافؤية بين الحموض الأمينية المجاورة في الفراغ. من بين هذه الروابط المعروفة جيداً تلك المتشكلة من جزيئين من الليزين. حيث في البداية يتشكل زمرة الألدهيدية على السلسلة الجانبية لليزين بدلا من أمينية و ذلك بواسطة إنزيم Lysyl oxidase و بوجود أيونات النحاس و الأوكسجين الجزيئي ثم التفاعل الزمرة ألدهيدية و الزمرة أمينية في السلسلة الجانبية لليزين في السلسلة الكولاجين الثانية و بعد عدد من تفاعلات تتشكل الرابطة بين السلسلتين، لم يتم ذكرها الآن- تتشكل الرابطة التكافؤية HN-CH



أمراض الكولاجين:

أي خلل يحدث في إحدى خطوات تصنيع ألياف الكولاجين الذي يمكن أن يكون ناتج عن أمراض وراثية. يؤدي إلى عدم تكوين ألياف كولاجينية مناسبة كما في حالتين المرضيتين التاليتين:

1- متلازمة Ehlers-Danlos-Syndrome ((EDS)):

وهي عبارة عن اضطراب و خلل في الأنسجة الرابطة و التي تنتج عن خطأ وراثي أثناء خطوات تصنيع جزيئات الألياف الكولاجينية. ويمكن أن يكون سبب ال EDS هو نقص في إنزيمات مراحل تشكيل الكولاجين مثال: Lysylhydroxylase deficiency أو Collagenpeptidase deficiency أو طفرات في تسلسل الحموض الأمينية لأنواع كولاجين I, III, V . الكولاجين من النوع III يؤدي الخلل إلى تكسر الشعيرات الدموية وخروج الدم خارج الأوعية وتحت الجلد. و قد لوحظ عند مرضى ال EDS وجود خلل في ألياف الكولاجين نوع I وهذا يؤدي إلى تمدد واضح في الجلد و ارتخاء في المفاصل الشكل



2- تكون العظم الناقص: ويعرف هذا المرض بضعف ببنية العظام نتيجة خطأ وراثي بحيث تتميز بسهولة انحنائها و كسرها و المظهر الشائع للمرض هو دوران و غلتواء العمود الفقري و ظهور حذب الظهر و هو على نوعين:

- Typ I (OI) وهو يعرف ببطء تكون العظم الناقص حيث يظهر هذا المرض في فترات الرضاعة المبكرة الشكل (5)
- Typ II (OI) وهو أكثر ألم و يمكن أن تكون الوفاة في الرحم أو خلال الشهر الأول من الولادة نتيجة وجود قصور في النسيج الرئوي أو في تكوين الرئة.



تشكيل الروابط ثنائية الكبريت في جزيء الكولاجين:

يشكل الببتيد الامتدادي في النهاية الأمينية لطليعة الكولاجين روابط ثنائية الكبريت بين زمر السلفاهيدريل المتقابلة بين ثمالات السلسلة الواحدة بينما نلاحظ أن الببتيد الامتدادي في النهاية الكربوكسيلية لطليعة الكولاجين فيشكل روابط ثنائية الكبريت المتقابلة بين ثمالات في السلسلة الواحدة و ثمالات لحموض في سلاسل أخرى . تلعب الروابط الثنائية الكبريت للبتيدات الامتدادية دورا في تشكيل البنية الفراغية لجزيء الكولاجين فهي تؤمن ارتباط الحلزون ألفا مع بعضها سواء عند الطرف الأميني أو الطرف الكربوكسيلي و تقوم بحماية بنية الكولاجين.

الايلاستين Elastin:

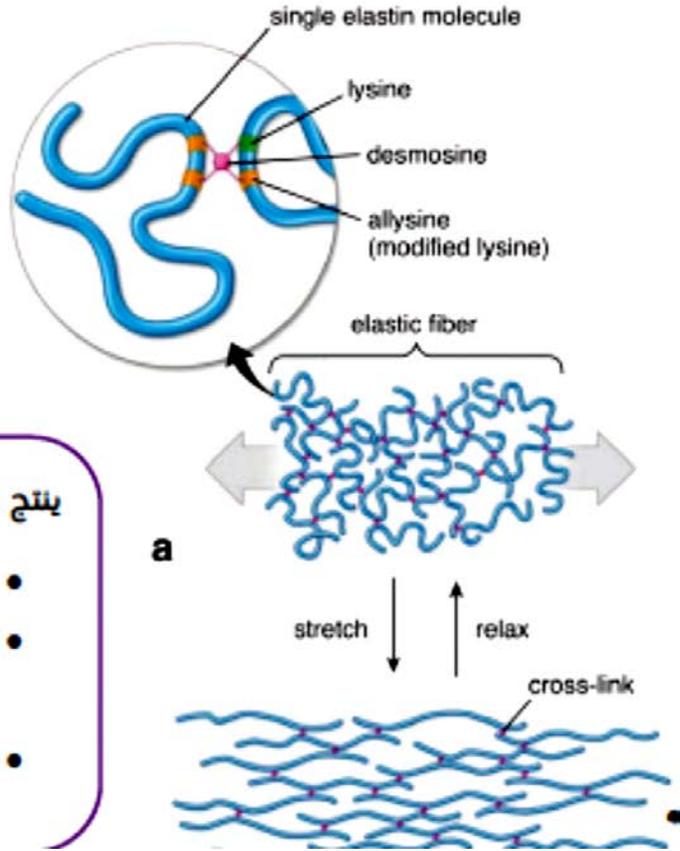
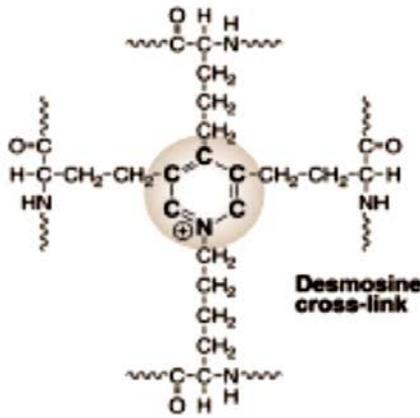
هو أحد البروتينات النسيج الضام المسؤولة عن السحوبية و الارتداد المرن في الأنسجة. و مع أنه غير موجود على نطاق واسع كالكولاجين لكنه يوجد بكميات كبيرة ولا سيما في الأنسجة التي تتطلب منها هذه الخصائص الفيزيائية كالرئتين و الأوعية الدموية الكبيرة و بعض الأربطة المرنة. كما توجد مقادير أبسط منه في الجلد و غضروف الأذن و عدة أنسجة أخرى. يصطنع الايلاستين بدء من طليعة الإيلاستين (تدعى أيضاً التروبوايلاستين Tropoelastin) وهي ذوابه بوزن 70 ك. دالتون ثم يحدث التعديل ما بعد الترجمة حيث يضاف الهيدروكسيل إلى بعض ثمالات البروليل في التروبوايلاستين لتشكيل هيدروكسي بروليل بتوسط إنزيم بروليل هيدروكسيلاز و بخلاف الكولاجين، لا يحتوي الإيلاستين على هيدروكسي الليسيل أو هيسدروكسي ليسيل المرتبط بالجليكوزيل و لا تحوي طليعة الإيلاستين بشكل طبيعي على ببتيدات امتدادية. بعد إفرازه من الخلية تتشكل الرابطة الديسموزية و تشكيل الالاستين غير الذواب .

• تشكيل الرابطة الديسموزية:

يجري نزع الأمين لبعض ثمالات الليسيل تأكسدياً لتشكيل الألدريد بتواسط الليسيل أوكسيدياز – كما في الكولاجين - تتكاثف ثلاث ثمالات من الليزيل المعدل في السلسلة الجانبية (زمرة أدهيدية بدلا من زمرة أمينية) مع الليزيل غير معدل لتشكيل رابطة تصالبيه رباعية خاصة بالايلاستين تدعى الرابطة الديسموزين التي يبدي الايلاستين ضروبا مختلفة من الهيئات الوشيعية العشوائية التي تسمح للبروتين بالتمدد و ثم الارتداد خلال قيامه بوظائفه الفيزيولوجية.

• حالات مرضية :

- متلازمة ويليام سببه حذف جزء من الجين السابع في نحو 90% من المصابين و هو اضطراب نادر يصيب الأجهزة المسؤولة عن نمو العصبي و يتميز بتغيرات في شكل الوجه (أي اضطراب تطوري يصيب النسيج الضام و الجملة العصبية المركزية).
- تصلب الجلد ينتج عن تراكم الايلاستين في الجلد
- تهدل الجلد و تشيخ الجلد ينتج عن نقص كلا من الإيلاستين و الكولاجين
- النفاخ الرئوي Emphysema نقص الإيلاستين.



ينتج عن تشكيل أربطة الديسموزين ما يلي:

- تحول الإيلاستين إلى الشكل الناضج.
- يصبح الإيلاستين غير منحل (غير ذواب في الماء).
- يكتسب الإيلاستين الاستقرار الكبير.

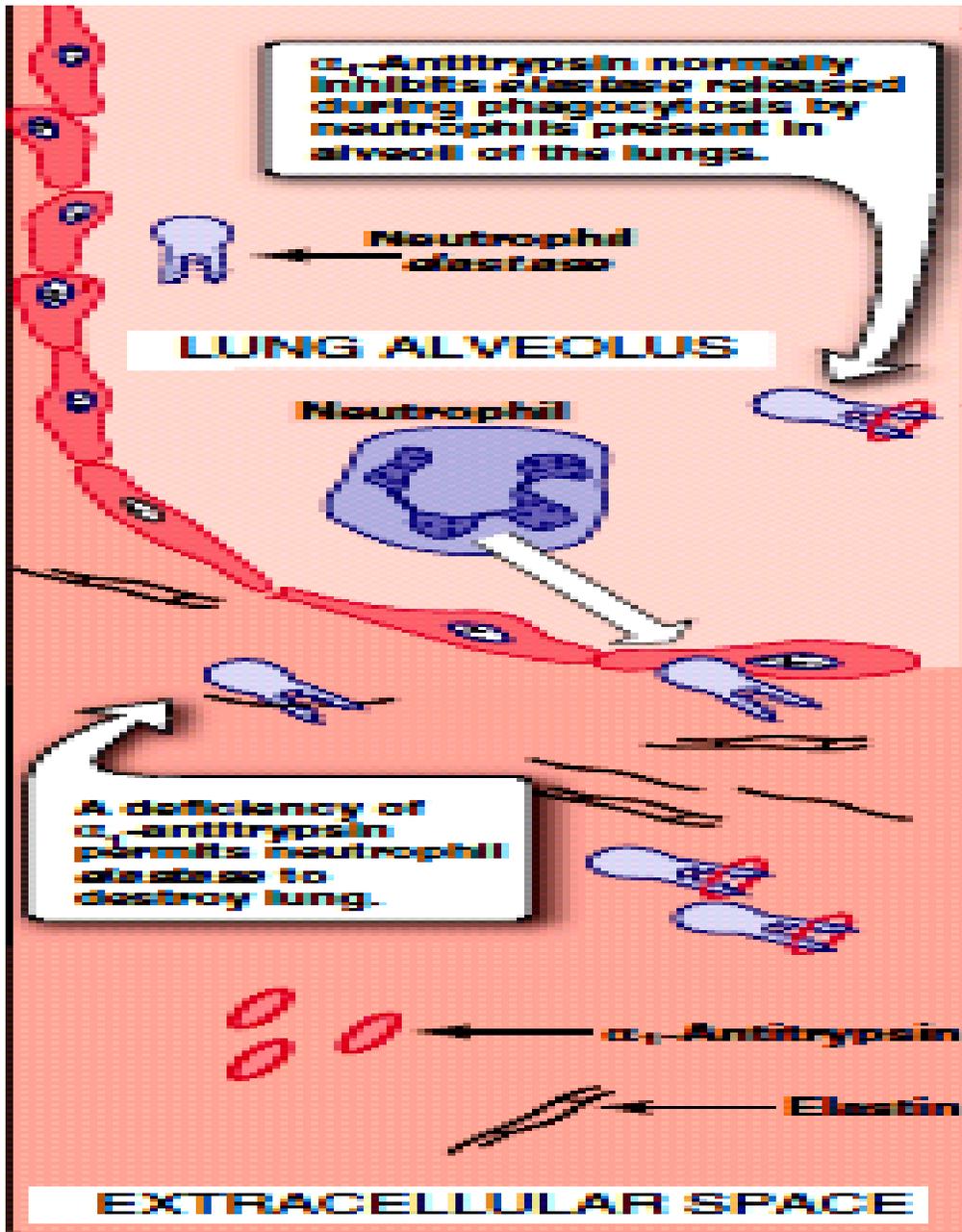
النفاخ الرئوي Emphysema: تتكون الرئة بشكل أساسي من الإيلاستين التي يعطيها خاصية التمدد إلة عدة أمثال و الانحناء بأي اتجاه معطية مرنة فائقة للنسيج الرابطة و عودتها إلى شكلها الأصلي ثانية ، و بشكل طبيعي يفرز الجسم الايلاستاز الذي يعمل على تفكيك الايلاستين.

دور ال **$\alpha 1$ -Antitrypsin** في تخريب الايلاستين

إن **$\alpha 1$ -Antitrypsin** هو بروتين نوعي يوجد في الدم و سوائل أخرى في الجسم الذي يوقف عمل عديد من الإنزيمات الحالة للبروتين. يمكن لنشاط التحلل البروتيني للإيلاستاز أن يحطم اللإيلاستين الموجود في جدران

الحوصلات الارئوية في حال تحاشيها الفعل المثبط لل $\alpha 1$ -Antitrypsin و بما أن أنسجة الرئة لا تستطيع أن ترمم أو أن تجدد نفسها فإن النفاخ الرئوي تنتج عن تحطيم الانسجة الرابطة لجدران الحوصلات الرئوية. في الحالة المرضية :

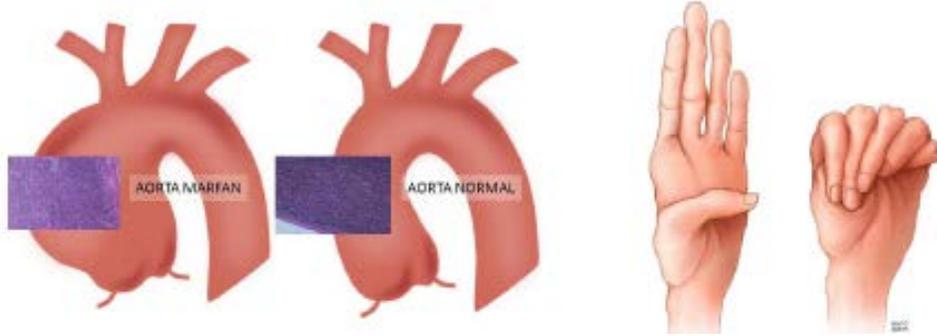
- ✚ نفاخ الرئوي الوراثي: في حال وجود خلل وراثي في انتاج ال $\alpha 1$ -Antitrypsin يحدث نقص في تركيزه وبالتالي يحدث تحلل و تحطم بروتينات أنسجة الحوصلات الرئوية .
- ✚ نفاخ رئوي مكتسب : يسببه التدخين بشكل أساسي فمادة النيكوتين الموجودة في الدخان ترتبط مع أحد الأحماض الأمينية (الميثيونين) في الموقع الفعال للإنزيم $\alpha 1$ -Antitrypsin و تعطل عمله.



الفبيريلين Fibrillin:

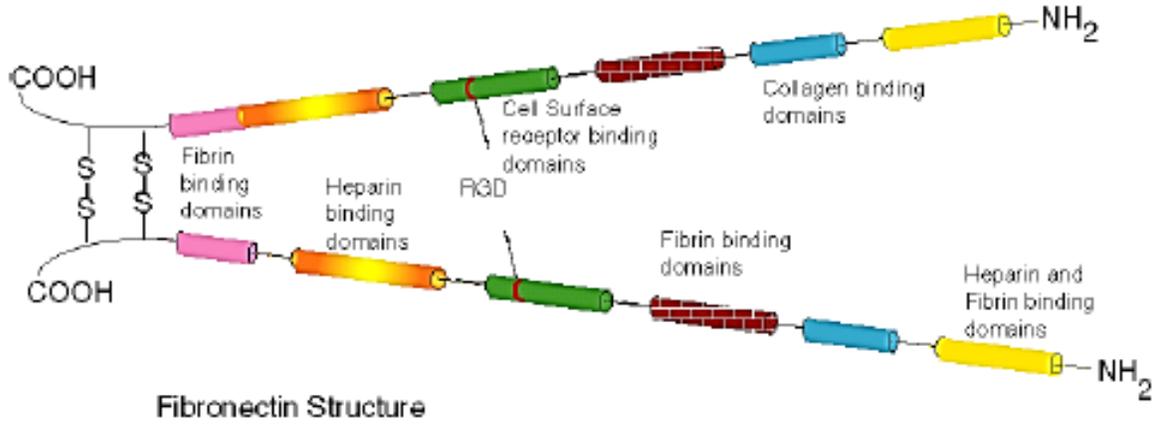
هو بروتين سكر يعمل كمكون بنائي للليفات الدقيقة توجد في الكثير من الأنسجة و يفرز الفبيريلين (بعد الشطر الحال للبروتين) إلى المطرق خارج الخلايا من قبل الأرومات الليفية، و ينجيب مع الليفات الدقيقة غير الذوابة التي يظهر أنها تعمل كسفالة لتوضع الايلاستين. يوجد الفبيريلين في الألياف النطيفية للعدسة و في السمحاق و الألياف المرنة في الأبهر .

إن حدوث الطفرات في جين الفبيريلين يؤدي إلى إصابة العين و السمحاق و إصابة في الجهاز القلبي الوعائي (ضعف في الأبهر) حيث تدعى هذه الحالة التي يتعرض فيها الجين (الكروموسوم 15) المسؤول عن الفبيريلين لطفرة بمتلازمة مارفان وهو داء وراثي شائع نسبيا بصيب النسيج الضام و يصيب العينين و يحدث خلع العدسة و هو ما يسمى انتباز العدسة ، و الجهاز الهيكلي لمعظم المرضى قامة طويلة و أصابع طويلة (عنكبوية الأصابع) و بالنسبة للجهاز القلبي الوعائي يلاحظ توسع الابهر الأورطي الصاعد.



الفبيرونكتين Fibronectin:

يعد الفبيرونكتين أحد البروتينات السكرية الأساسية في المطق خارج الخلايا ، كما توجد بشكل ذواب في البلازما و هو يتألف من وحدتين متماثلتين مرتبطين بجسرين ثنائي السلفيد قرب نهايتهما الكربوكسيلية . و الجين المرمز للفبيرونكتين كبير جدا و يحتوي على خمسون إكسون. و يحتوي الفبيرونكتين على التسلسل الحموض الأمينية RGD (Arg-Gly-Asp) و يضاف لها في بعض الحالات الليزين لتتكون من أربع حموض الأمينية و وظائف هذه الحقول هي ربط الهيبارين و الفبيرين و الكولاجين و الدنا بسطح الخلية حيث تملك هذه الحقول مناطق لربط هذه المركبات. و يلعب الفبيرونكتين دورا هاما في إلتصاق الخلايا بالمطرق خارج الخلوي و يساهم في هجرة الخلايا من خلال تأمين موضع ارتباط لها يساعدها في ايجاد طريقها عبر المطرق حيث ينخفض الفبيرونكتين حول الخلايا المولدة للخلايا السرطانية و النقائل السرطانية لتسهيل هجرتها إلى نسج أخرى.

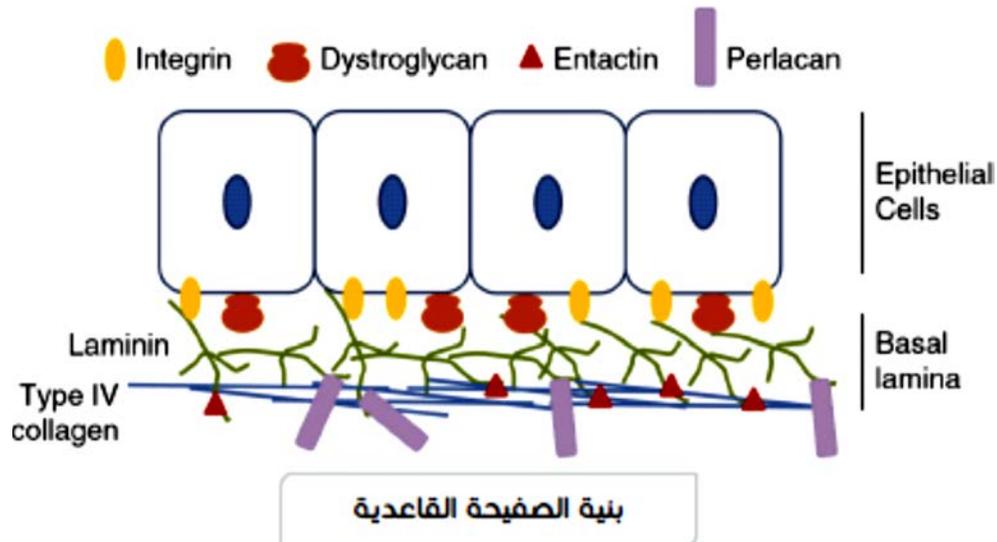


اللامينين :Laminin

هو بروتين سكري أساسي في بناء الصفيحة القاعدية مثل الصفيحة القاعدية الكلوية الكبيبية و التي تعتبر مناطق متخصصة من المطرق خارج الخلوي و تحيط بالخلايا الظهارية. حيث نلاحظ في الصفيحة القاعدية للكبيبات الكلوية طبقتين من الخلايا مفصلتين عن بعضهما البعض إحداهما بطانية و الأخرى ظهارية تتوضعان على جانبي الصفيحة القاعدية (التي يدخل في تركيبها اللامينين) و تشكل هذه الطبقات الثلاثة مع بعضها البعض الغشاء الكبيبي الكلوي الذي له دور هام في الترشيح الكبيبي.

أن المكونات البروتينية للصفيحة القاعدية هي البروتينات الثلاثة الآتية:

- ✚ اللامينين : هو الذي يشكل النسبة الأكبر من مكونات الصفيحة القاعدية و يتكون من ثلاث سلاسل ببتيدية متطاوله مرتبطة مع بعضها البعض لتعطي شكلا صليبيًا متطاولًا.
- ✚ الانتاكتين : وهو بروتين سكري يحوي على التسلسل التالي من الحموض الأمينية RGD و يرتبط مع اللامينين عن طريق تلك التكرارية و يشكل عامل ارتكاز الخلايا
- ✚ الكولاجين من النمط الرابع : و هو عبارة عن حلزونات غير مستمرة (فيها تقطعات) و بالتالي تشكل بنية مميزة هي الشبكة ذات العيون و لهذه الشبكة دور مهم في انتقاء المواد المنقلة عبر الصفيحة القاعدية.



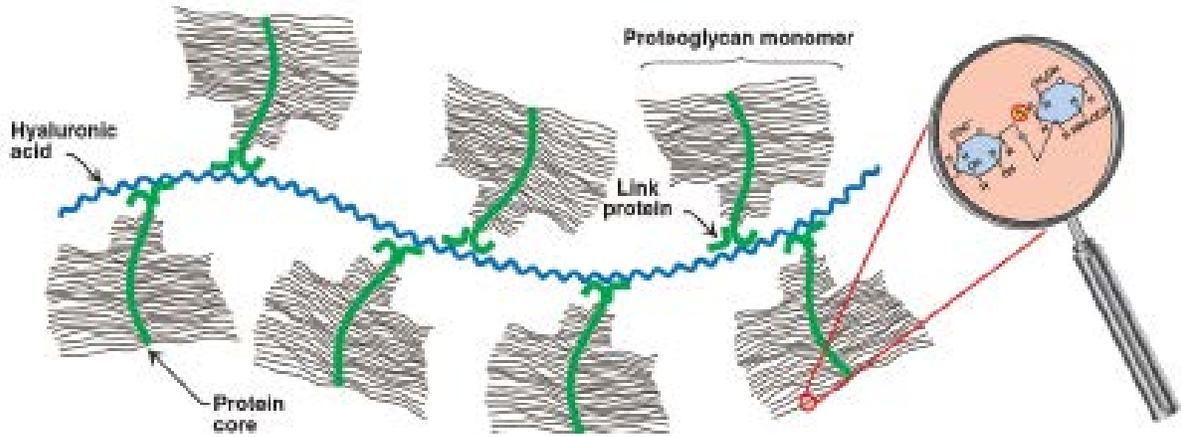
إن الصفیحة القاعدیة الثخينة نسبیا فی الكبد الكلویة لها دور هام فی التصفیة الكبیة ، فهی تنظم مرور الجزیئات الكبیرة (معظم بروتینات البلازما) عبر الكبد إلى الأنابیب الكاویة . یسمح الغشاء الكبی للجزیئات الصغیرة (مثل الاینولین) بالمرور خلاله بسهولة كمرور الماء. و من جهة أخرى يمر من خلال الكبد الطبیعیة كمية صغیرة فقط من بروتین الألبومین و هو البروتین البلازما الأساسي و هذا یعود لسببین

- أن المسام فی الغشاء الكبی تسمح بمرور الجزیئات حتی 8 نانو متر

- الألبومین هو أصغر من حجم مسام الغشاء الكبی و لكنه یمنع من المرور خلاله بسبب الشحن السلبیة لسلفات الهیبارین و البروتینات السكریة الحاویة على حمض السیالیك المتواجدة فی الصفیحة القاعدیة حیث أن هذه الشحن السالبة تصد الألبومین و معظم بروتینات البلازما فی درجة حموضة الدم. یمكن أن تتأذى البنية الطبیعیة للكبد بشكل كبیر فی نماذج معینة من إلتهاب الكبد الكلویة (الناجمة عن أضرار موجهة لمكونات الغشاء الكبی) و هذه تبدل من المسام و من كمية و توضعات الجزیئات الكبیة المشحونة سلویا و بالتالی یمكن مرور كمیات كبیرة نسبیا من الألبومین إلى البول التي تؤدي إلى بیلع الألبومینیة شدیة.

الأغریكان Aggrecan:

هو بروتین سكري و یشكل النمط الأساسي فی الغضروف و له بنية تشبع الفرشاة حیث یشكل البروتین محور الفرشاة و یحتوی على طاق طویل من حمض الهیالورونیک ترتكز إلیة البروتینات بشكل روابط غیر تساهمیة



بروتينات النسيج العظمي

1. الأهمية الحيوية :

تلعب البروتينات دوراً مهماً في الحركة في كل من الأعضاء (العضلات الهيكلية ، القلب ، الأمعاء...) و على مستوى الخلوية. و أنجز تقدم هام في دراسة الأساس الجزيئي لفرط الحرارة الخبيث و هو الاختلاط الخطير لبعض المرضى الذين يخضعون لأنواع معينة من التخدير. و قد ظهرت هذه الحالة أنها ناجمة عن تجمع الشاذ لشوارد الكالسيوم في هيولي الخلايا العضلية مسببة صمل و تولد الحرارة. إن قصور القلب حالة شائعة جداً و لها أسباب متعددة و يحتاج علاجها دراسة الكيمياء الحيوية لعضلة القلب و اعتلالات العضلة القلبية تشكل مجموعة من الحالات لبتى تسبب قصور القلب ، و هناك حالة من هذه الاعتلالات تتحدد وراثياً.

و الدهش في الاكتشافات الحديثة أن العامل الرخي الذي يتركب من الخلايا البطانية و الذي يعتبر المنظم الرئيسي لتوتر العضلة الملساء هو غاز اول اوكسيد الأزوت . وآلية عمل الموسعات الوعائية المستخدمة بشكل شائع مثل النترو غليسيرين (Trinitrateglyceryl) - الذي يدخل في علاج خناق الصدر- التي تعمل على زيادة تشكل أحادي أوكسيد الأزوت و كذلك أن أوكسيد الأزوت هو ناقل عصبي صريح. و يعد الأستيل كولين أيضاً من موسعات الوعائية و ذلك لأنه يسبب استرخاء العضلة الملساء في الأوعية الدموية.

2. أنواع العضلات:

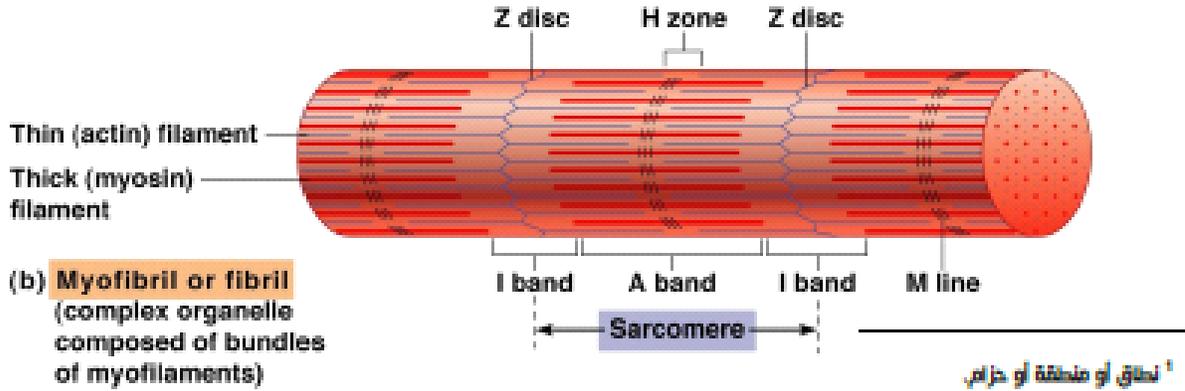
يجب علينا مناقشة جوانب الأنواع الثلاثة من العضلات الموجودة في الفقاريات : الهيكلية ، و القلبية و الملساء. كل من العضلات الهيكلية و القلبية تظهر مخططة عند المشاهدة المجهرية ، بينما تظهر العضلات الملساء غير مخططة. و على الرغم من أن العضلات الهيكلية تكون تحت التحكم العصبي الإرادي فإن التحكم بالعضلات الملساء و القلبية يكون لا ارادي.

3. بنية العضلات الهيكلية :

تشكل العضلة المخططة من حزم من الألياف العضلية حيث تتكون كل حزمة من مجموعة من الألياف العضلية (خلايا عضلية) و يحاط كل ليف بغشاء بلازمي مستثار كهربائياً يدعى غمد الليف العضلي Sarcolemma. و يحتوي كل ليف عضلي على مجموعة من اللييفات العضلية المرتبة بشكل متوازي و منتظم و توجد هذه اللييفات في سائل داخل خلوي يدعى الهولي العضلية Sarcoplasm و يوجد داخل هذا السائل الغليكوجين و المركبات عالية الطاقة الـ ATP و الفسفو كرياتين و إنزيمات تحلل السكر.

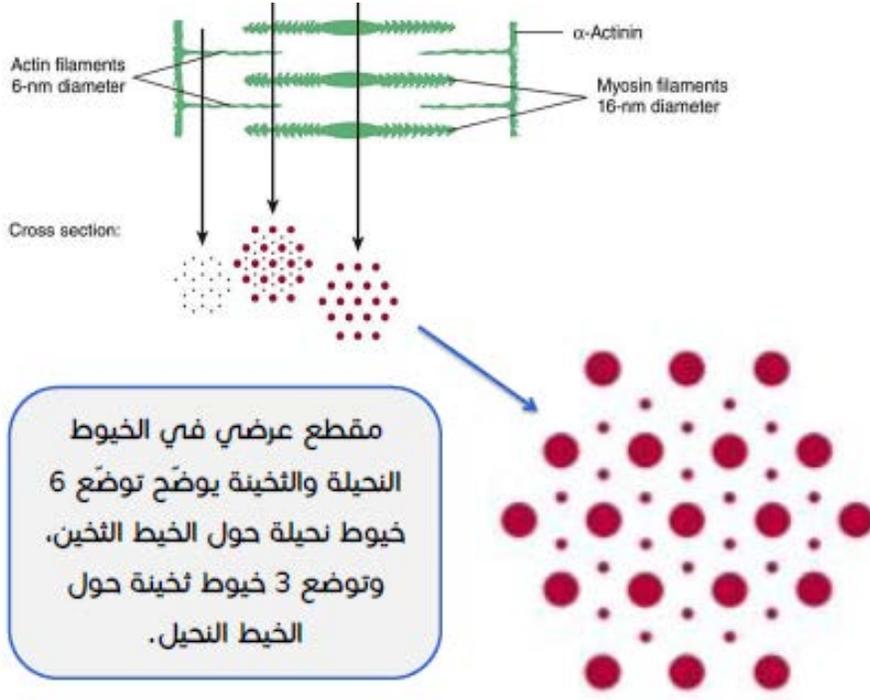
القسم العضلي Sarcomere هو الوحدة الوظيفية في العضلة:

يتكرر القسم العضلي على طول محور الليف في مسافات 2300-1500 nm و عند فحص الليف العضلي بوساطة المجهر الإلكتروني يمكن ملاحظة تبادل شرائط قائمة (شرائط A) و شرائط مضيئة (شرائط I). و تبدو المنطقة المركزية للشريط A (منطقة H) أقل كثافة من بقية الشريط لعدم تداخل ألياف الأكتين و الميوزين في هذه المنطقة من العصابة و ينصف المنطقة H بالخط M الذي يربط بروتينات تثبت الخيوط الثخينة (الميوزين) بالإضافة لإنزيم كرياتين كيناز CK. و يتميز الشريط I بخط Z الضيق و العالي الكثافة. القسم العضلي يعرف بالمنطقة بين قرصي Z.



عند فحص الألياف العضلية بالمجهر الإلكتروني ، يبدو كل ليف عضلي يبني من نموذجين من الخيوط الطولانية النموذج الأول هي الخيوط الثخينة المقتصرة على الشريط A ، و هي تحوي بشكل أساسي بروتين الميوزين و يبلغ قطر الخيط الواحد 16 نانو متر و مقطعها العرضي سداسي الزوايا . الخيوط الأخرى الدقيقة تتوضع في الشريط I و تمتد أيضاً ضمن الشريط A و لكن ليس في المنطقة Z من الشريط A. تحتوي الخيوط الدقيقة على بروتينات الأكتين و التروبوميوزين و التروبومين و يبلغ قطر الخيط الواحد 6 nm و تنتظم الخيوط الدقيقة في شريط A حول الخيوط الثخينة (الميوزين) كترتيب ثانوي سداسي الزوايا ، كل خيط دقيق يتوضع بشكل متناظر بين ثلاث خيوط ثخينة و كل خيط ثخين محاط بشكل متناظر ب ست خيوط دقيقة.

عند التقلص العضلي ، لا يحدث تغير في طول الخيوط الثخينة أو الخيوط الدقيقة و لكن تقصر شرائط I و منطقة H . و لذا يجب أن تنزلق الخيوط المتداخلة إحداهما على الأخرى خلال التقلص العضلي. و تتولد الجسور المعترضة و تعزز التوتر. و يتناسب التوتر المتزايد خلال التقلص العضلي مع تشابك الخيوط و ما يتعلق بالجسور المعترضة . إن كل رأس جسر معترض يتصل بخيط ثخين بوساطة قطعة ليفية مرنة و التي يمكن أن تنتهي خارج الخيط الثخين لتتلاءم مع الفراغ بين الخيوط .



الأكتين و الميوزين هي بروتينات الأساسية في العضلة:

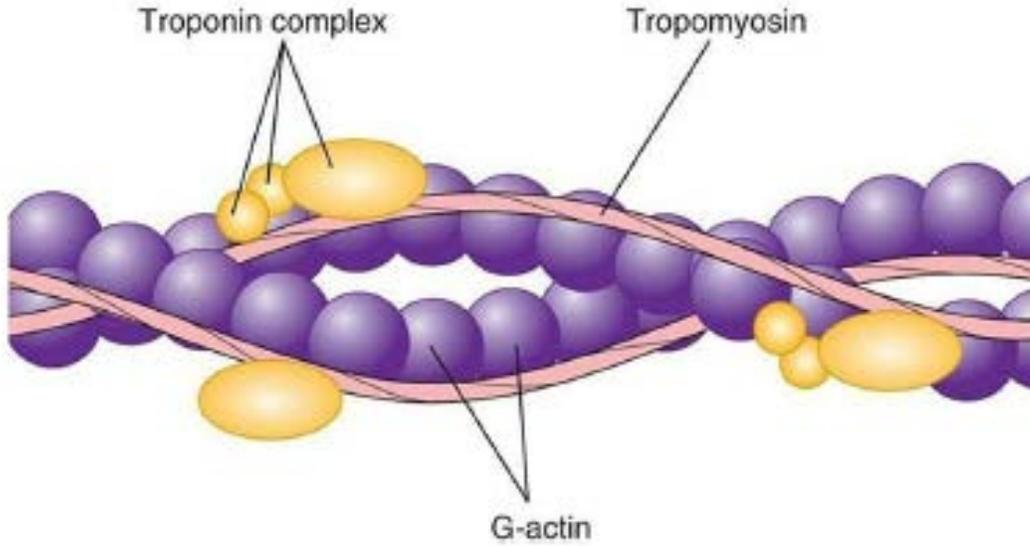
تتكون كتلة العضلة من 75% ماء و أكثر من 20% بروتين، البروتينان الأساسيان هما الأكتين و الميوزين. الأكتين: يشكل الأكتين في الخلايا العضلية الخيوط النحيلة و يشكل حوالي 25% من بروتين العضلة وزناً و يتواجد الأكتين على شكلين هما: الأكتين G و الأكتين F. الأكتين الكروي أو يطلق عليه الأكتين G جاءت التسمية من Globular Actin و يكون على شكل مونوميرات في الحالة الشاردية الفيزيولوجية و بوجود المغنزيوم يتكوثر الأكتين G ليشكل خيطاً حلزونياً مضاعفاً يدعى الأكتين F (جاءت تسميته من Filamentous Actin ليف الأكتين هو على شكل بوليمير) و هو بثخانة 6-7 nm و تتكرر بنيته الحلزونية كل 35.5 nm و لا يبدي الأكتين F و لا الأكتين G فعالية تحفيزية. يتواجد على طول ال F أكتين مواقع ارتباط فعالة تربط فيها الرؤوس الميوزين عند التقلص و تكون في حالة الراحة مغطاة ببروتينات التروبوميوزين.

التروبوميوزين و التروبونين Tropomyosin & Troponin

على الرغم من أن هذين البروتينين صغيرين بالكتلة إلا انهما مهمان من ناحية الوظيفية في عملية التقلص العضلي .

التروبوميوزين هو بروتين ليفي يتواجد في كل من العضلات المخططة و الملساء و يتألف من سلسلتين (ألفا و بيتا) تلتفان بشكل حلزوني و تتوضع على جوانب جديلتي الأكتين ، حيث يغطي في حالة الراحة مواقع ارتباط الأكتين مع الجسور التصالبية و عند بدء التقلص يتم شده عميقاً من خلال التروبونين C بعد ارتباطه بالكالسيوم إلى العمق بين طاقبي الأكتين

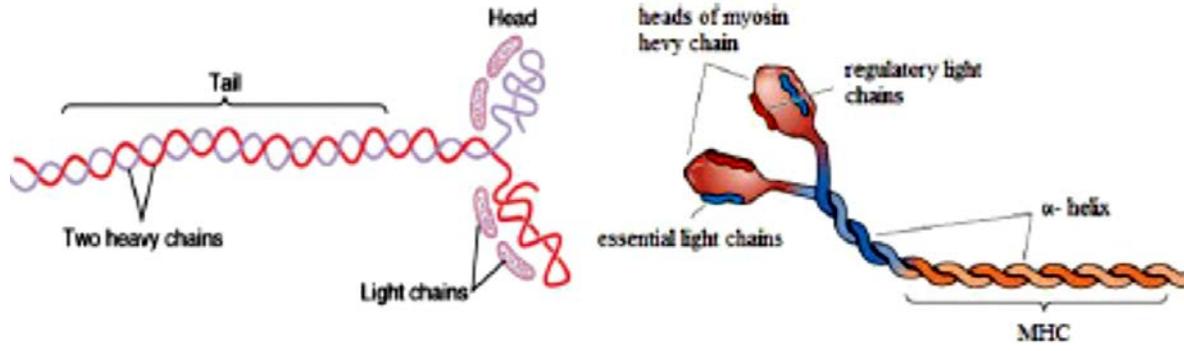
التروبونين يتكون من مئات عديدات الببتيد و يرتبط بالقرب من احدى نهايتي جديلتى التروبوميوزين و يتواجد في العضلات المخططة (العضلات الهيكلية و القلب) فقط . يتالف التروبونين من ثلاث مكونات تؤدي كل منها دورا خاصا في عملية التقلص العضلي.



أنواع التروبونين:

- التروبونين I: له إلفة قوية للأكتين و يمنع التآثر بين الأكتين و الميوزين
- التروبونين T : يمتلك إلفة عالية مع التروبوميوزين
- التروبونين C: و هو عديد الببتيد رابط للكالسيوم و هو يشبه الكالمودولين بنية و وظيفة و هو البروتين الرابط للكالسيوم الهام و الواسع الانتشار في الطبيعة . ترتبط أربع جزيئات من شاردة الكالسيوم بكل جزيئة من التروبونين C و يحدث التقلص العضلي عند الارتباط حيث تلعب أيونات الكالسيوم دائما دورا أساسيا و منظما للتقلص العضلي و هناك آليتان لتنظيم التقلص العضلي : المعتمدة على الأكتين و المعتمدة على الميوزين – كما سيمر لاحقا.

الميوزين Myosin: يشارك الميوزين ب 55% من بروتين العضلة وزنا و هو يشكل الخيوط الثخينة و عائلة الميوزين تتكون من 12 صنفاً على الأقل و الميوزين الموجود في العضلات هو Myosin II. للميوزين بنية سداسية غير متناظرة حيث يتكون من ست سلاسل عديدة الببتيد (ثلاث ازواج من السلاسل) . زوج من السلاسل الثقيلة (سلسلتين ثقيلتين) ، حيث تلتف السلسلتان كل منهما حول الأخرى لتشكل حلزونا مضاعفاً يدعى ذيل خيط الميوزين و تطوى إحدى نهايتي كل من السلسلتين الثقيلتين لتشكل بروتينا كرويا يدعى رأس الميوزين، و زوجين من السلاسل الخفيفة (أربع سلاسل خفيفة) و تنقسم إلى نوعين إحداها تسمى السلسلة الخفيفة الأساسية و الأخرى السلسلة الخفيفة المنظمة لأن لها دور في التقلص العضلي. تشكل السلاسل الخفيفة أجزاء من رأس الميوزين .



تم دراسة بنية و وظيفة الميوزين عن طريق الهضم الجزئي له بواسطة إنزيمات البروتياز، فعندما يهضم الميوزين بالتريبسين ينشأ جزءان للميوزين :

- الجزء الميوزين الخفيف : لا يتألف من كتل ألياف حلزونية α - غير قابلة للإنحلال . لا تبدي أي فعالية لل ATPase و لا ترتبط بالأكتين F.

- الجزء الميوزين الثقيل يتكون من ألياف بروتينية حلزونية و من بروتين كروي و له فعالية ATPase و يرتبط بالأكتين F. و عندما يتم هضم الجزء الميوزين الثقيلة بواسطة البروتياز Papain يتولد شديفتان:

- S-1 له فعالية ATPase و في حال غياب ATP سوف ترتبط و يرتبط بالسلسلة الخفيفة
- S-2 لا يمتلك فعالية ATPase و لا ترتبط بالأكتين F حيث إن الأكتين F يحسن من فعالية ATPase و لكنه لا يؤثر في الحلمة و يقتصر دوره على التحفيز.

4- دور الجسور التصالبية :

الجسور التصالبية هي التي تصل الخيوط الثخينة و الخيوط النحيلة في عدة مراحل من دائرة التقلص و هي عبارة عن نتوءات صغيرة من جوانب الميوزين على امتداد الخيط الثخين ما عدا القسم المركزي.

يتناسب توتر التقلص مع تداخل الألياف و عند الجسور التصالبية حيث كل جسر تصالبي يتصل مع الألياف الثخينة بواسطة قطعة مرنة يمكن أن تنحني نحو الخارج.

يتألف التقلص العضلة من ارتباط و انفصال دوري للقسم الراسي الكروي للميوزين مع خيوط الأكتين ، فبعد الارتباط يحدث تغير في تأثير الأكتين - ميوزين ، و هكذا تنزلق خيوط الأكتين و خيوط الميوزين عن بعضها البعض و تأتي القدرة بشكل غير مباشر من حلمة ATP. و حلمة ال ATP بواسطة أنتاج الميوزين تتسرع بشكل كبير بربط رؤوس الميوزين إلى الأكتين F.

✓ ففي طور الاسترخاء: يرتبط خيط الأكتين مع معقد تروبونين- تروبوميوزين بوجود ATP و يقوم رأس الميوزين (S-1) بحلمة ال ATP و يكون رأس الميوزين بحالة طاقة عالية و تبقى النواتج الاستقلاب ADP+ Pi مرتبطة بالرأس الميوزيني.

✓ عندما يتم تنبيه العضلة للتقلص تدخل كميات كبيرة من الكالسيوم و يرتبط كل أربع أيونات كالسيوم مع تروبونين C ، مما يؤدي لتغييرات شكلية تؤدي إلى سحب التروبوميوزين عن المواقع الفعالة للارتباط بين الأكتين و الميوزين.

✓ يستطيع رأس الميوزين الحاوي على $ADP + Pi$ أن يدور بحرية من خلال زوايا كبيرة حتى يتوضع و يرتبط إلى الأكتين F جاعلا الزاوية بحوالي 90° مع محور الليف. مما يعطي ضربة القدرة

✓ بعد أن يميل الرأس التصالبي يسمح بتحرر $ADP + Pi$ و لان الطاقة الدنيا تكون بارتباط الأكتوميوزين بزاوية 45° فإن الميوزين يغير الزاوية من 90° إلى 45° بسحب الأكتين $15-10 \text{ n m}$ باتجاه مركز القسم العضلي

✓ ترتبط جزيئة ATP جديدة بالميوزين - أكتين F و الميوزين ذو ال ATP يملك قدرة جذب ضعيفة (إلفة ضعيفة) للأكتين و لذا يتحرر رأس الميوزين (الحاوي على ATP) من الأكتين و هذه الخطوة الأخيرة من الاسترخاء ، و هي العملية التي تعتمد بشكل واضح على ربط ATP إلى مركب الأكتين - ميوزين . يتحلمه ال ATP مرة أخرى بواسطة الرأس الميوزيني و يعود الرأس للوضع العمودي (بزاوية 90°) استعداد لبدء ضربة قدرة جديدة.

إن كل عملية تقلص واحدة مسؤولة عنها جزيء ATP واحد مهما طالت مدة التقلص أو قصرت.

تنظم الشبكة السيتوبلازمية العضلية مستويات داخل الخلية أيونات الكالسيوم في العضلة الهيكلية

- الشبكة الهيولية العضلية : توجد داخل الليف محيطة بالليفات حيث تنظم المستويات الداخلية للكالسيوم و بالتالي هي عبارة عن صهاريج غشائية تحتوي على أيونات الكالسيوم و على أيونات الكالسيوم مرتبطة مع بروتين الرابط له يدعى Calsequestrin. يحاط القسم العضلي بغشاء مستثار (T-tubule) مكون من قناة T (الذي هو عبارة عن امتداد للغشاء الهيولي) و مرتبط بشكل وثيق مع الشبكة الهيولية العضلية .
- إن تركيز أيونات الكالسيوم في السيتوبلازما العضلية في حال الراحة هو $10^{-7} - 10^{-8} \text{ Mol / L}$ و تنجز حالة الراحة بسبب ضخ أيونات الكالسيوم في الشبكة السيتوبلازمية العضلية من خلال عمل نظم النقل الفاعل و الذي يدعى $Ca^{+2} \text{ ATPase}$ البادىء بالاسترخاء.
- عندما يتنبه الغمد العضلي (أي الغشاء السيتوبلازمي للخلية العصبية) بالشحنة العصبية ، تنقل الإشارة نظام الأنيبات T المفعّل بطريقة زوال الاستقطاب في الغشاء و الممتد إلى الداخل ليصل هذا إلى قناة تحرير الكالسيوم الموجود في غشاء صهاريج الشبكة الهيولية و تعرف القناة المطلقة لأيونات الكالسيوم أيضا بمستقبلات الريانودين RYR (Ryanodinreceptor) . و هناك نوعين متماثلين من هذا المستقبل RYR1 يوجد في العضلات الهيكلية و RYR2 الموجود في عضلة القلب و الدماغ.
- يتم تحرير الكالسيوم إلى الهيولي بشكل سريع فيرتفع إلى 10^{-5} Mol / L
- تتفعل مواقع ارتباط تروبونين C مع الكالسيوم و يتشكل $Ca^{+2} - 4 \text{ TPC}$ و يتفاعل بدوره مع كل من TPT و TPI لتعديل تفاعلها مع تروبوميوزين مما يؤدي لابتعادها عن مواقع الارتباط الفعالة للأكتين و بالتالي بدء دورة التقلص.
- في طور الاسترخاء تعود أيونات الكالسيوم إلى صهاريج الشبكة الهيولية العضلية عن طريق $Ca^{+2} \text{ ATPase}$ و ترتبط بداخلها مع بروتين الرابط للكالسيوم وينخفض تركيز الكالسيوم في السيتوبلازما إلى حوالي 10^{-7} Mol / L مما يؤدي إلى تفاعل بين التروبوميوزين و منه يتم تثبيط التأثير بين F-Actin و الميوزين و بالتالي يحدث الاسترخاء

5- نقاط سريرية و أمراض

فرط الحمى الخبيث البشري: بعض المرضى يعانون من اختلاطات شديدة تسمى فرط الحرارة الخبيث عند التعرض لمخدرات معينه (الهالوتان) و العوامل المرخية للعضلات النازعة للاستقطاب (مثل سوكنيل كولين) و يتألف هذا الاختلاط بداية من صلابة العضلات الهيكلية – فرط الاستقطاب- حرارة عالية . و يلعب التركيز العالي لأيونات الكالسيوم في الخلايا دورا كبيرا في الآلية المرضية و إذا لم يتم التعرف على الحالة مباشرة و تعالج فيمكن أن يموت المريض بالرجفان البطيني. بالاختلاطات الخطيرة لهذا المرض و العلاج المناسب هو إيقاف التخدير و إعطاء زلرقة وريدية من دواء دانترولين. إن وجود مستوى عال من أيونات الكالسيوم في جسم الخلية يقترح شذوذا إما على مستوى مضخة أيونات الكالسيوم أو في القناة إطلاق أيونات الكالسيوم بعض الناس المعرضون لمرض فرط الحمى الخبيث يعود إلى عامل وراثي حيث أن الطفرات في التعبير الجيني لقناة تحرير الكالسيوم تؤثر على وظيفة القناة فتفتح بسهولة أكبر و تبقى مفتوحة لمدة أطول . و قد يكون بسبب طفرات في الجين RYR1 على الصبغي التاسع عشر و هو اعتلال نادر يوجد في الرضع.

6- تقلص العضلة القلبية :

تشبه الصورة العامة للتقلص العضلي في القلب تلك التابعة للعضلة الهيكلية . العضلة القلبية المخططة (مثل العضلة المخططة) و تستخدم منظومة أكتين ، ميوزين، تروبوميوزين ، تروبونين الموصوفة أعلاه. و على الرغم من ذلك يوجد اختلافات بين العضلة القلبية و العضلة الهيكلية:

- ✓ فالعضلة القلبية تبدي نظمية ذاتية داخليا أي أنها تحوي عل خلايا متخصصة بتوليد التنبيه (كامن الفعل) بصورة عفوية من دون الحاجة لإشارة خارجية ، على عكس العضلة الهيكلية التي تحتاج لدفعة عصبية لبدء كامن الفعل.
- ✓ يوجد موصلات فجوية على الأغشية الخلايا العضلية القلبية و التي تقوم بالربط الكهربائي بين الخلايا وبالتالي نقول عن الخلايا القلبية أنها خلايا مخلوية.
- ✓ النظام النببي T-tubules أكثر تطورا في العضلة القلبية مما هو عليه في العضلات الهيكلية
- ✓ الشبكة الهيولية العضلية أقل شمولا و انتشارا في العضلة القلبية و بناء على ذلك التزود داخل الخلوي (من الشبكة الهيولية العضلية) من الكالسيوم للتقلص هو أقل في العضلة القلبية تعتمد العضلة القلبية على أيونات الكالسيوم الخارج الخلوي من أجل التقلص فإذا حرمت عضلة القلب المعزولة من أيونات الكالسيوم فإنها تتوقف عن التقلص خلال دقيقة واحدة تقريبا بينما تستطيع العضلة الهيكلية أن تستمر بالتقلص بدون مصدر خارجي لأيونات الكالسيوم.
- ✓ يلعب cAMP دورا بارزا في العضلة القلبية أكثر من دوره في العضلات الهيكلية.

7- العضلات الملساء:

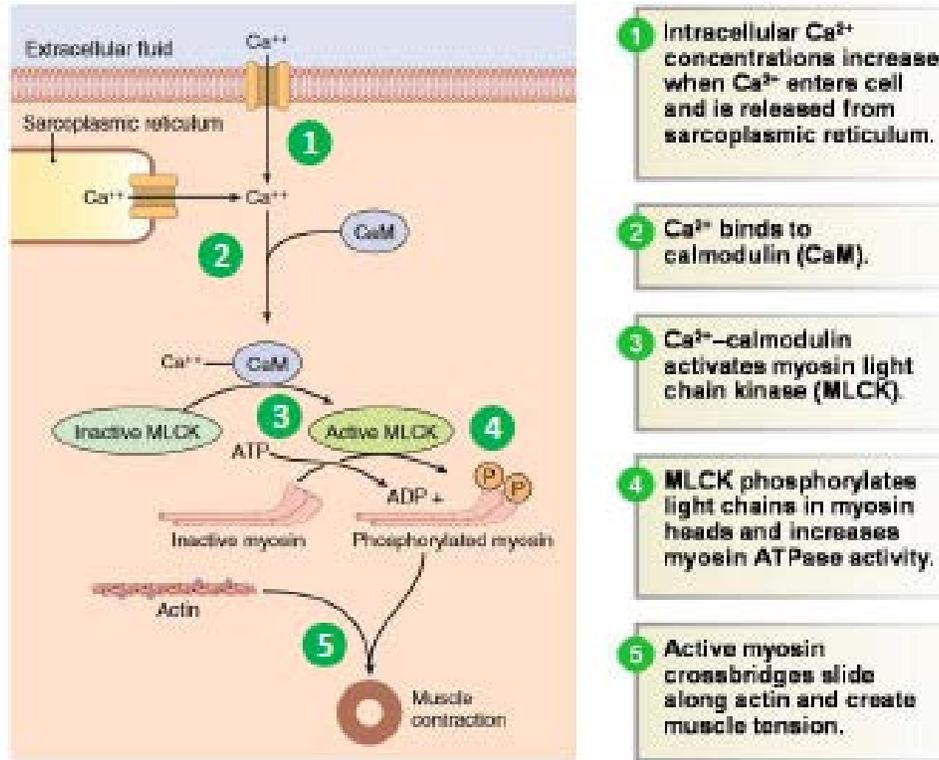
العضلات الملساء تمتلك بنية جزيئية مشابهة للبنية في العضلات المخططة و لكن القسيمات غير مصفوفة لتوليد المظهر المخطط . فالعضلات الملساء تحوي جزيئات الأكتين و ميوزين و تروبوميوزين كما هو الحال في العضلات المخططة و لكن العضلات الملساء لا تحوي التربونينوز كذلك في العضلات الملساء ترتبط خيوط الأكتين مع الأجسام الكثيفة عن طريق بروتين يدعى α - أكتينين. إن التقلص العضلات الملساء و المخططة تنظم بواسطة أيونات الكالسيوم.

آلية تقلص العضلة الملساء: عن تفعيل التقلص في العضلات الملساء يعتمد على فسفرة السلسلة الخفيفة - P المنظمة رأس الميوزين بينما تفعيل التقلص في العضلات المخططة الهيكلية و القلبية تعتمد على ارتباط أيونات الكالسيوم بالتروبونين C.

بدء التقلص: إن الحدث الذي يطلق على عملية التقلص العضلي هو زيادة أيونات الكالسيوم في الخلية ، هذه الزيادة تكون ناتجة إما عن التنبيه العصبي للألياف العضلية الملساء أو بالتنبيه الهرموني أو بتغيير محيطها الكيميائي (تغيير قيمة ال PH). تحوي خلايا العضلات الملساء بدلا من التروبونين كميات كبيرة من بروتين منظم يدعى الكالموديولين و على الرغم من أن هذا البروتين يشبه التروبونين بآثاره مع أربع أيونات كالسيوم فإنه يخالفه في الطريقة التي يبدأ بها التقلص. و يتم التقلص بالترتيب التالي

- ✓ ترتبط أيونات الكالسيوم بالكالموديولين فتشكل معقد كالسيوم-كالموديولين
- ✓ يرتبط هذا المعقد مع كيناز الميوزين (و هو إنزيم فسفره) فيتفعل نتيجة لذلك.
- ✓ يفسفر هذا الإنزيم لإحدى السلاسل الخفيفة -P في كل رأس ميوزين
- ✓ يصبح هذا الرأس قادراً على الارتباط مع خيط الأكتين و تتفعل فعالية ATPase و يحدث التقلص العضلي

توقف التقلص: يتوقف التقلص عندما يهبط مستوى الكالسيوم إلى ما دون الحرج و تنعكس العملية السابقة كلها ما عدا فسفرة رأس الميوزين إذ يحتاج لانزيم آخر هو ميوزين-فوسفاتاز حيث يقوم الإنزيم بنزع زمرة الفوسفات من السلسلة الخفيفة المنظمة للميوزين و من ثم يبطل التقلص.



شكل يوضح مراحل بدء التقلص

الإنزيمات Enzymes

الإنزيمات هي جزيئات حيوية من طبيعة بروتينية-باستثناء الريبوزيمات-تسرع التفاعلات الكيميائية في الكائنات الحية دون أن تغير من توازن التفاعلات التي تتوسط تسريعها ومن دون أن تستهلك إذ تعود إلى حالتها الأولى عندما تنجز التفاعل الكيميائي، تمتاز بنوعيتها العالية. تعمل الإنزيمات على تخفيض طاقة التنشيط المطلوبة وتزيد سرعة التفاعل إلى حوالي 10^{14} . تدعى المادة التي تؤثر فيها الأنزيم باسم الركيزة Substrate.

الريبوزيمات: على الرغم من أنها ليست بروتينات ، تبدي بعض الأحماض الريبية النووية (RNA Ribonucleic acid) نشاطا محفزا نوعيا تجاه الركيزة. تدعى هذه الأحماض بالإنزيمات الريباسية (enzyme) أو الريبوزيمات ، و تنطبق عليها كافة المعايير التقليدية المستخدمة في تعريف الإنزيمات و تكون الركائز التي تعمل عليها خذ 1 الإنزيمات مقتصرة على روابط فوسفوايسترية في الرنا RNA.

1. خصائص الإنزيمات:

A. تتمتع بقدرة تحفيزية عالية High catalytic efficiency: للإنزيمات بيولوجية قوة تحفيزية فوق عادية ، و غالبا ما تكون قوتها التحفيزية أكبر بكثير من المحفزات غير البيولوجية. إذ انها تزيد من القدرة التحفيزية من 103 إلى 1017 مقرنة بحال عدم استخدام الإنزيمات

B. الإنزيمات تتمتع بنوعية عالية specificity:

هي قدرة الإنزيم على اختيار ركيزة محددة ، و تكوت آلية التمييز هذه على المستوي الجزيئي

- نوعية ضعيفة (الرابطة) : يتطلب فيها عمل الإنزيم أن تكون الرابطة فقط من نوع محدد و بالتالي يستطيع الإنزيم أن يعمل على عدد كبير من الركائز لكنه يقوم بالفعل الأنزيمي ذاته

مثال: يقوم الإنزيم الببتيداز الثنائية Dipeptidase بتحفيز حلمة الرابطة الببتيدية بين أي حمضين أميين المشكلين للرابطة الببتيدية في ثنائي ببتيد، فهو نوعي للرابطة بينهما و لكن ليس نوعي لنوع الحمض الأميني .

مثال آخر: هكسوكيناز هو إنزيم يقوم بفسفرة سكريات السداسية (غلوكوز ، فركتوز ، غالاكتوز....)

● نوعية المجموعة Group Specificity: تعد تلك الإنزيمات أكثر نوعية من المجموعة السابقة و عدد ركائزها أقل و يتطلب عمل الإنزيم وجود مجموعة وظيفية محددة.
مثال: إنزيم التربسين نوعي للروابط الببتيدية التي تشمل المجموعة الكربوكسيلية لأحد الحموض الأمينية القاعدية (ليزين ، الأرجنين ، هيستدين) و ليس نوعيا للحموض الأمينية الأخرى.

● نوعية مطلقة (نوعية الركازة) Absolute (Substrate) Specificity: تلك الإنزيمات تعمل على ركيزة محددة دون غيرها و من الأمثلة على ذلك:

- إنزيم الأرجيناز يحفز حلمة فقط الأرجنين

- إنزيم اللاكتاز يحفز فقط حلمة اللاكتوز

- إنزيم السكراز يحفز فقط السكروز

- الغلوكوكيناز يفسر فقط جزيئة الغلوكوز

● نوعية كيميائية فراغية Stereo chemical (Optical) Specificity

إذا كانت للركيزة مصاوغات فراغية فغن الإنزيم يعمل على واحد منها فقط، وهذه الإنزيمات تتمتع بنوعية عالية جداً .

مثال: إنزيم الفوماراز Fumarase: هو من إنزيمات حلقة كريبس يعمل على ركيزته و هي حمض الفوماريك (فومارات) Fumaric acid و ليس على مصاوغه (مماكبه) المقرون ، حمض المالك Maleic acid.

مثال آخر: إنزيم ألفا - غليكوزيداز (α -amylase): يحلمه فقط الرابطة الغليكوزيدية ألفا في النشاء و الغليكوجين و لا يؤثر على السيللوز (لان الروابط فيه من الشكل بيتا- غليكوزيد)

2. أنواع الإنزيمات وبنيتها الكيميائية:

الإنزيمات عبارة عن بروتينات كروية تتألف من عدد من الحموض الامينية يتراوح بين 2500 - 62 تتعلق فعاليات الإنزيمات بالبنية ثلاثية الأبعاد. وتقسم الأنزيمات إلى نوعين وفقا لتركيبها:

(1) **إنزيمات بسيطة:** عبارة عن بروتينات مؤلفة فقط من حموض أمينية كأنزيمات الحلمهة والتربسین و الیوراز و الریبونیکلیاز و الببسین....

(2) **إنزيمات معقدة** (بروتیئیدات) وهي ذات بنية مركبة، تتألف من جزء بروتینی يدعى الصمیم Apo enzyme مرتبنا بالعامل المساعد Coenzyme بزمر ضمیمية قد تكون عضوية أو لا عضوية مثل آیون معدني كما في الجدول یوضح الأیونات الموجودة في بعض الإنزيمات أو بالتمیممركب عضوي ، حیث أن بعض هذه التمايم تشتق من فیتامینات Vit B یؤدي ارتباط الصمیم بالعامل المساعد على ترکیب الشكل الفعال للإنزیم ویدعى العمیم

.Haloenzyme

TABLE 6-1		Some Inorganic Ions That Serve as Cofactors for Enzymes
Ions	Enzymes	
Cu ²⁺	Cytochrome oxidase	
Fe ²⁺ or Fe ³⁺	Cytochrome oxidase, catalase, peroxidase	
K ⁺	Pyruvate kinase	
Mg ²⁺	Hexokinase, glucose 6-phosphatase, pyruvate kinase	
Mn ²⁺	Arginase, ribonucleotide reductase	
Mo	Dinitrogenase	
Ni ²⁺	Urease	
Se	Glutathione peroxidase	
Zn ²⁺	Carbonic anhydrase, alcohol dehydrogenase, carboxypeptidases A and B	

➤ **التمائم الإنزيمية:** هي مركبات عضوية غير بروتينية، تشكل جزءاً من عموم الإنزيم، تقوم بتفعيل بعض الإنزيمات وترتبط مع الإنزيم برابطة غير تكافؤية سهلة التفكك والتشكل.

تتمتع التمام الإنزيمية بالخصائص التالية:

- وزنها الجزيئي منخفض
- مقاومة للحرارة
- تقوم التمام الإنزيمية بزيادة قدرات التحفيزية للإنزيم أكثر مما تفعله المجموعات الوظيفية للأحماض الأمينية التي تشكل الإنزيم
- تحتاجه الإنزيمات التي تحفز نقل المجموعات وتفاعلات أخرى إضافة إلى الركيزة

ملاحظة:

✚ **العامل المساعد Cofactor:** يمكن ان يكون عبارة عن تميم إنزيم أو زمرة ضميمية أو عناصر

معدنية و يكون الهدف الرئيسي لها هو تحفيز التفاعل و تسريعه

✚ **الفرق بين الزمرة الضميمية و التميما الإنزيمي:**

- الزمرة التميمية تكون الرابطة بين الغنزيمو التميم سهلة التشكل و التفكك

- الزمرة الضميمية : تكون الرابطة بين تلك الزمرة و الإنزيم قوية غير قابلة للفصل أو التفكك و

لا تتحطم الرابطة إلا بتحطيم الجزيئة و هذا ما نجده في إنزيمات الأكسدة و الإرجاع

السيتوكرومية.

3. تسمية الإنزيمات و تصنيفها:

يوجد تصنيفين لتسمية الإنزيمات:

(1) التسمية القديمة: يشتق اسم الإنزيم باسم الركيزة التي يعمل عليها مضافاً إليها النهاية أزه،

فإنزيم اليوراز Urase هو الذي يهاجم البولة Urea، إنزيم الليباز Lipase هو الذي يهاجم الليبيدات

و السكراز Saccharase يعمل على السكروز هكذا...

2) التسمية الحديثة: نظرا لتزايد عدد الإنزيمات المكتشفة فقد وضعت أسس تصنيفية حديثة لتسمية الإنزيمات من قبل الاتحاد الدولي للكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية وأعطى كل إنزيم اسماً مشتقاً من اسم المادة المتفاعلة (الركيزة) أولاً، ثم نوع التفاعل أو وظيفته ثانياً مزوداً بالنهاية أز ase . فالإنزيم غلوكوز-6- فوسفاتاز هو الذي يتفاعل مع المركب غلوكوز -6- فوسفات و الإنزيم لاكتاتديهيدروجيناز هو الإنزيم ينزع الهيدروجين من اللاكتات. و يمكن أن يسمى الإنزيم باسم فعله (وظيفته) فقط بدون اسم ركيزته فالإنزيم الأوكسيداز (Oxidase) تتوسط تفاعلات الأكسدة و الإرجاع و الإنزيمات التي تقوم بنزع الهيدروجين من الركيزة تدعى ديهيدروجيناز Dehydrogenase.

وأخيراً ، علم بأن كثيراً من التسميات القديمة لم تزل شائعة حتى الآن كاللعابين (Ptyalin) و الهضمين (Pepsin) و الايموليسين (Emulesin).

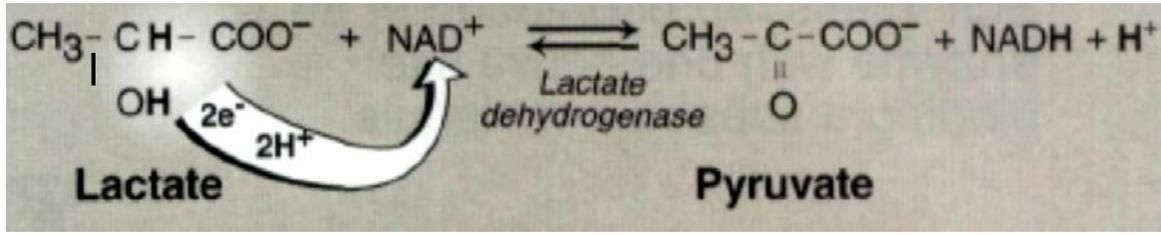
أما التسمية العلمية التفصيلية فهي التسمية التي اعتمدت من قبل الاتحاد العالمي للكيميائيين الحيويين وتعتمد على تصنيف العالمي للإنزيمات حيث صنفت الإنزيمات في ستة مجموعات بناءً على التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تحفزها وكل مجموعة رئيسية تحتوي أيضاً عدة فروع:

Class	Reaction type	Important subclasses
1 Oxidoreductases	<p>○ = Reduction equivalent</p> <p>A_{red} + B_{ox} ⇌ A_{ox} + B_{red}</p>	Dehydrogenases Oxidases, peroxidases Reductases Monooxygenases Dioxygenases
2 Transferases	<p>A-B + C ⇌ A + B-C</p>	C ₁ -Transferases Glycosyltransferases Aminotransferases Phosphotransferases
3 Hydrolases	<p>A-B + H₂O ⇌ A-H + B-OH</p>	Esterases Glycosidases Peptidases Amidases
4 Lyases ("synthases")	<p>A-B ⇌ A + B</p>	C-C-Lyases C-O-Lyases C-N-Lyases C-S-Lyases
5 Isomerases	<p>A ⇌ Iso-A</p>	Epimerases <i>cis trans</i> Isomerases Intramolecular transferases
6 Ligases ("synthetases")	<p>A + B + XTP ⇌ A-B + XDP + P_i</p> <p>X = A, G, U, C</p>	C-C-Ligases C-O-Ligases C-N-Ligases C-S-Ligases

1- إنزيمات الأكسدة والإرجاع Oxidoreductases

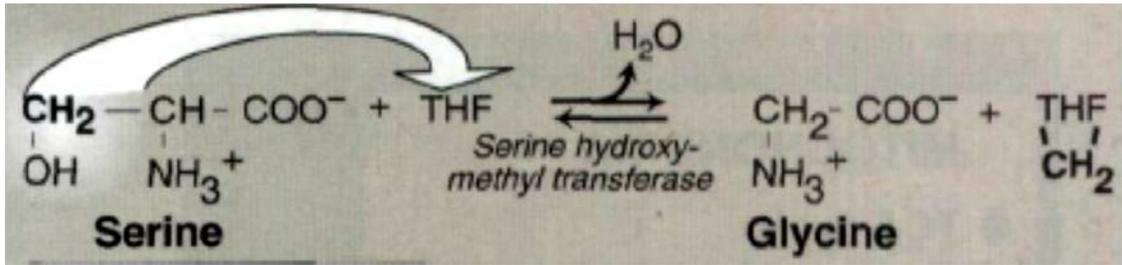
وهي التي تقوم بعملية الأكسدة والإرجاع بين ركيزتين وتلعب دورا بيولوجيا هاما في تفاعلات التمثيل الغذائي داخل أنسجة الكائن الحي للحصول على الطاقة. كمثال عنها Alcoholdehydrogenase الذي يتوسط التفاعل التالي:





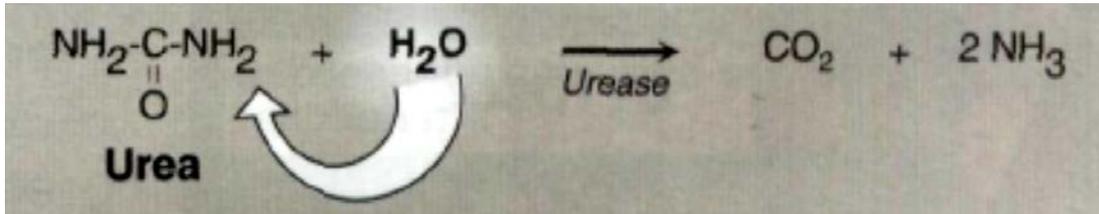
2- إنزيمات النقل Transferase

هي مجموعة إنزيمات التي تقوم بنقل الزمر الكيميائية الوظيفية من مركب لآخر.



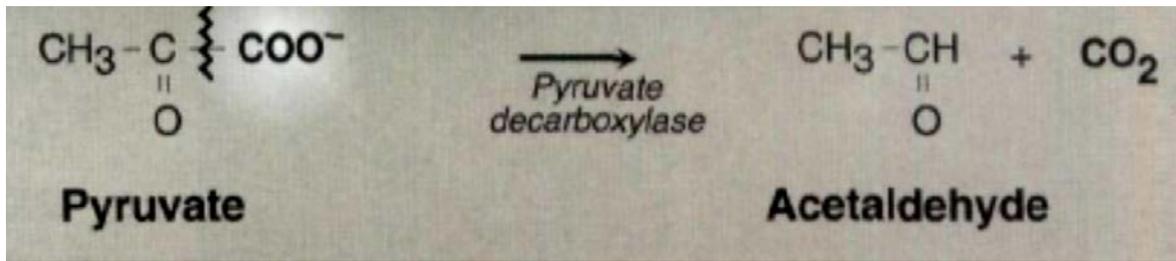
3- إنزيمات الحلمهة Hydrolases:

تتوسط تلك الإنزيمات تفاعلات حلمهة الروابط الاسترية ، الروابط الببتيدية، الروابط الغليكوزيدية.



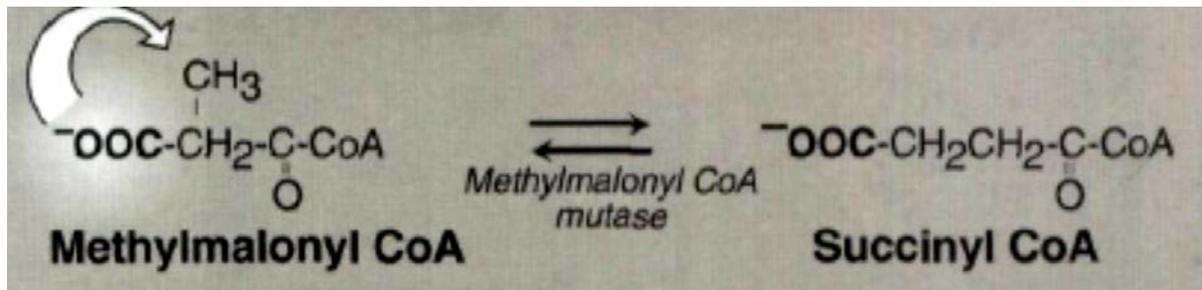
4- إنزيمات التفكك Lyases:

وهي أنزيمات تتوسط تفاعلات تفكيك الركيزة بعدم تدخل الماء أي نزع زمر كيميائية من الركازات. مثال تفاعلات نزع الكربوكسيل، إنزيمات المفككة للرابطة C-N، إنزيمات فصل الرابطة C-C



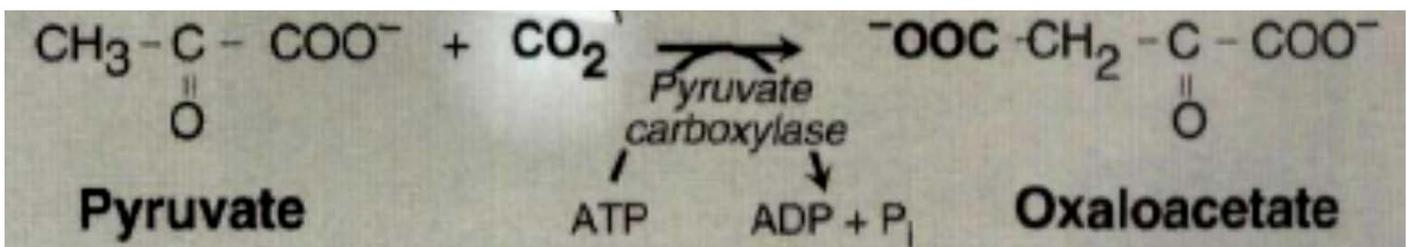
5- إنزيمات التماكب Isomerase

يمكن لهذه الإنزيمات تغيير المماكبات الضوئية أو الفراغية إلى مماثلاتها وينتمي إلى تلك المجموعة إنزيمات التماكب الراسمي و الإبيميري، إنزيمات التماكب المفروق و المقرون، إنزيمات التماكب الناقلة داخل الجزيئة الواحدة، إنزيمات الأكسدة و الإرجاع داخل الجزيئة الواحدة.

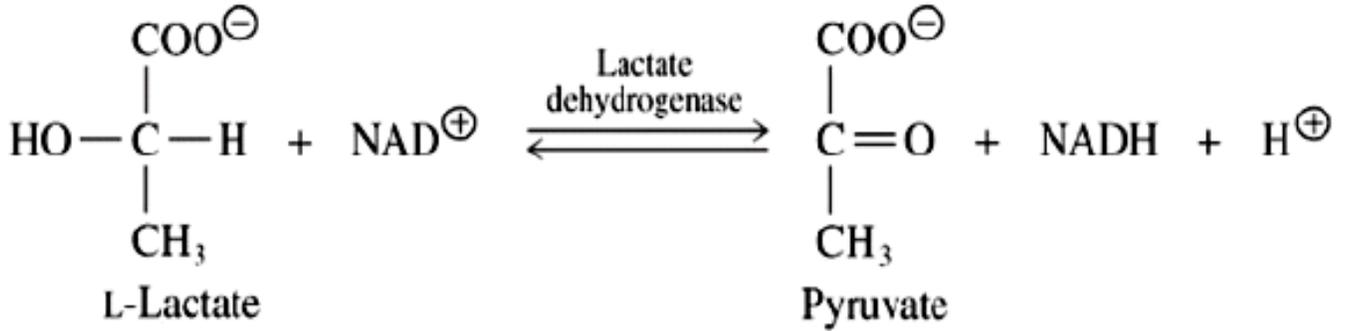


6- إنزيمات التركيب أو الاصطناع Ligases:

تواسط تلك الإنزيمات انضمام مركبين مترافقاً ذلك بتفكك رابطة فوسفورية في الATP. تبعا لنوع الرابط المتشكل يمكن تصنيف هذه الإنزيمات إلى:
 إنزيمات تشكل الرابط C-C، أو C-N أو C-O



✓ مثال: إنزيم LDH ذو الشيفرة E.C.1.1.1.27



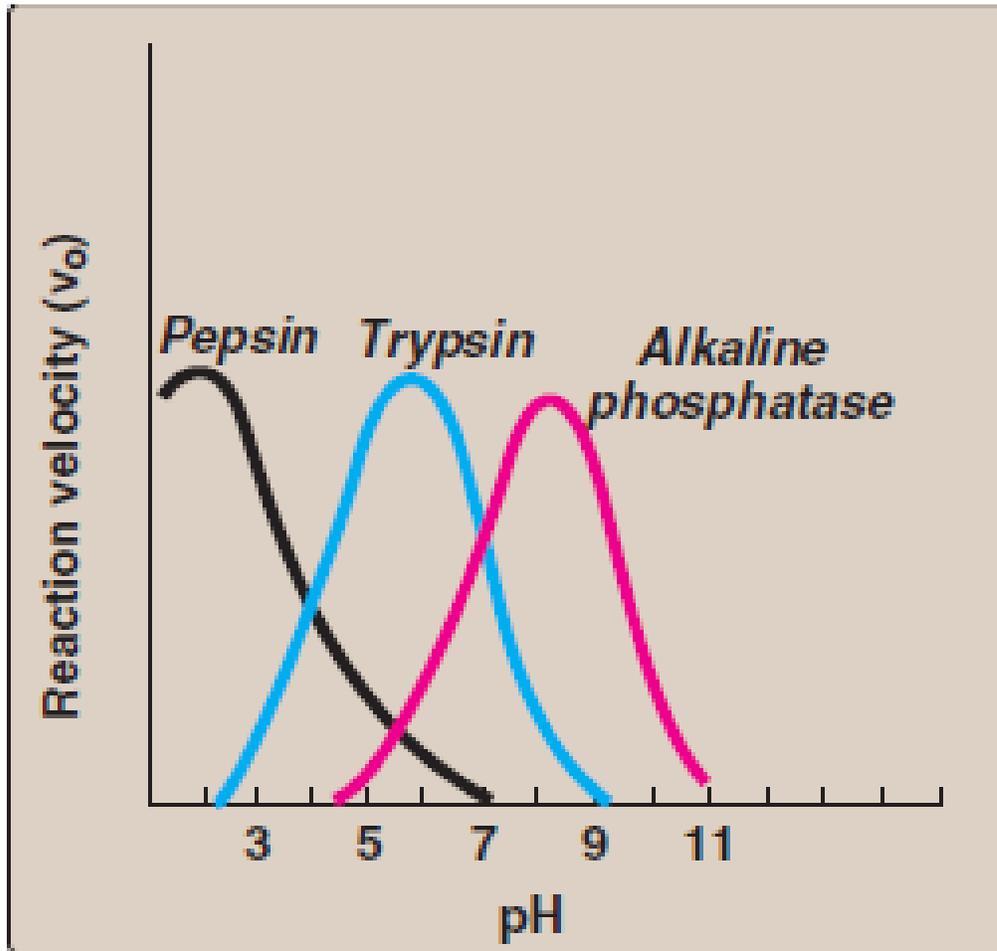
4. العوامل المؤثرة في نشاط الإنزيم

1- تأثير الحرارة

تزداد سرعة التفاعل الإنزيمي بازدياد درجة الحرارة حتى الوصول إلى الحرارة المثلى التي يبلغ عندها الإنزيم فاعليته القصوى فهي عند الإنسان (37-40 °س)، يؤدي ارتفاع درجة الحرارة إلى تناقص في سرعة التفاعل الإنزيمي بسبب حدوث التمسخ للإنزيم. تعمل بعض الإنزيمات بدرجات حرارة عالية كما هو الحال بالنسبة للإنزيمات الخاصة ببعض الجراثيم المتحملة للحرارة.

2- تأثير الأس الهيدروجيني

الإنزيمات حساسة جدا لتبدلات ال PH حيث يبدي تغير PH الوسط تأثيرا كبيرا على ألفة الإنزيم إلى الركيزة. وكل إنزيم تكون فعاليته العظمى في مجال محدد من ال PH يعرف بدرجة الحموضة المثلى. إن تغير في قيمة ال PH الوسط يؤدي إلى تغير الحالة الشاردية للإنزيم و الركازة وذلك يعود إلى احتواء الأنزيم على زمر لها خاصية التشرّد في المركز الفعال للإنزيم (حلقة ايميدازول للهستيدين، زمرة الهيدروكسيل للسيرين، زمرة الكربوكسيل، زمرة الثيول،...). تعمل معظم الإنزيمات في درجة ال PH تتراوح بين 5-9 وهناك إنزيمات تعمل في وسط قلوي مثل إنزيم الفوسفاتاز القلوية الذي تكونه درجة ال PH المثلى 10.04 بينما تكون درجة المثلى للبيسين تتراوح بين ال 1.5-1.6 PH



Enzyme	PH Optimum
Pepsin	~2
Trypsin	~8
Alkaline phosphatase	~10

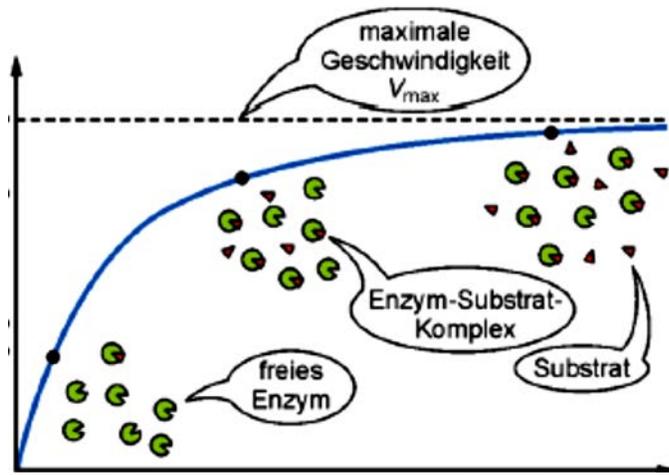
Lipase (pancreas)	8
Lipase(Stomach)	4 – 5
Lipase (Castor oil)	4,7
Pepsin	1,5 – 1,6
Trypsin	7,8 – 8,7
Urease	7
Maltase	6,1 - 6,8
Amylase (Pancreas)	6,7 - 7
Amylase (malt)	4,6 - 5,2
Catalase	7

3- تأثير تركيز الإنزيم

تناسب سرعة التفاعل الإنزيمي طردا مع تركيز الإنزيم في حدود معينة

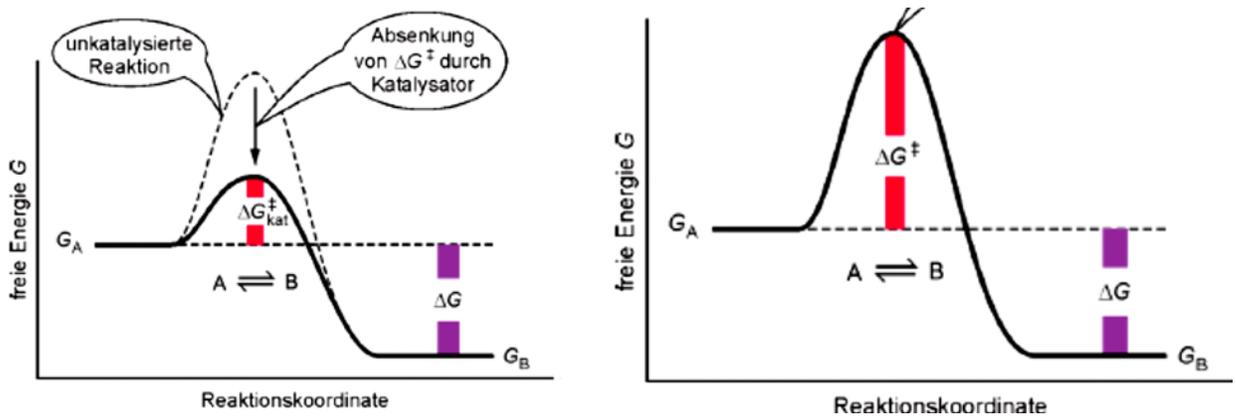
4- تأثير تركيز الركيزة

تزداد سرعة التفاعل الإنزيمي طردا مع تركيز الركيزة حتى الوصول إلى سرعة عظمى للتفاعل و يسمى حد الإشباع، حيث تكون فيها كل أماكن ارتباط الإنزيم بالركيزة مشبعة



5-آلية عمل الإنزيمات:

خلال قيام التفاعلات الكيميائية تتفاعل المواد المتفاعلة لتشكيل الحالة الانتقالية والتي تحتاج للوصول إليها كمية من الطاقة تسمى بالطاقة الحرة للتنشيط أو للتفعيل. تعبر الحالة الانتقالية حاجزاً للطاقة فلكل تفاعل كيميائي حاجز طاقي لا بد من تخطيه كي يتم التفاعل الكيميائي، لكي يحدث التفاعل يجب أن تملك الجزيئات المتصادمة الطاقة اللازمة لاجتياز الحاجز الطاقي. فأي عامل يؤدي إلى زيادة الطاقة الحركية للجزيئات المتفاعلة أو يخفض من الحاجز الطاقي المطلوب للتفاعل أو يزيد من حكة التصادم لا بد أن يؤدي إلى زيادة سرعة التفاعل.



في التفاعلات المحفزة بالإنزيمات يتحد الأنزيم مع الركيزة ليتشكل معقداً (إنزيم-ركيزة) يحتاج إلى طاقة للوصول إلى الحالة الانتقالية طاقة تنشيط أقل بكثير مكن طاقة التنشيط المتطلبة لحدوث التفاعل

في حال غياب الإنزيم. الذي لا يلبث أن يعطي في النهاية نواتج التفاعل ويعود الإنزيم حرا لتنشط من جديد.

من أجل جعل الصورة هذا التفاعل أوضح نشبه آلية عمل الإنزيمات بعمل المفتاح و القفل ، النظرية التي وضعها العلم إميل فيشر، فكما أن أشكالاً معينة من المفاتيح تناسب أشكالاً خاصة من الأقفال كذلك فإن أنماطاً معينة من الخمائر تتوافق مع أنماط خاصة من الركائز فإذا اختلف في المفتاح سن أو تغير في القفل فجوة متناهية في الصفر فلا يمكن حينئذ تطبيق المفتاح في القفل كذلك الحال بالنسبة للإنزيم فإن اختلافاً متناهياً في الصفر في سطح الإنزيم أو الركيزة و أو كليهما معا يمنع حدوث تشكيل المعقد إنزيم - ركيزة إلا أن هذه النظرية أصبحت غير مقبولة وظهر العالم كوشلاند بنظريته الجديدة التي تقول بأن الإنزيم يعدل من شكله ليتوافق سطحه مع سطح الركيزة و ليتم اتحاد الإنزيم بالركيزة في المكان الصحيح. فلكل إنزيم مركز فعال هو الذي يرتبط مع الركيزة لتجري فيه عمليات التحفيز، ويتألف من جيب في البروتين تتوضع داخله زمر وظيفية وحموض أمينية بتتابع معين ومحدد (3-4 حمض أميني). فمثلاً مجموعة سيستئين- بروتيياز (تريپسن، كيموتريپسين، إيلستاز) تنتمي إلى إنزيمات البروتيياز Proteases، التي تشطر ركيزة بروتيينية واحدة إلى منتجات من عديدات الببتيد، تحوي على Ser, His, Asp في المركز الفعال.

فالمراكز الفعالة في الإنزيم هي التي تحدد نوعية التفاعل الذي تخضع له الركيزة فمثلاً عندما تخضع الركيزة غلوكوز -6- فوسفات لعدة إنزيمات مختلفة الاختصاص فإننا نحصل على نواتج مختلفة كما يبين الجدول التالي:

نوع التفاعل	نتائج التفاعل	الإنزيم	الركيزة
أسترة داخلية	غلوكوز-1-فوسفات	فوسفوغلوكوموتاز	غلوكوز-6-فوسفات
تماكب	فركتوز-6-فوسفات	غلوكوز-6-فوسفات إيزوميراز	
أكسدة	غلوكونيك لاكتون-6-فوسفات	غلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجيناز	

6. معادلة ميكائيليس منتن

في تفاعلات التحفيزية الإنزيمية يتحد الإنزيم E مع الركازة S بشكل عكوس ليشكل معقد إنزيم-ركازة [ES] الذي يتفكك بعدها إما إلى إنزيم و ناتج P أو إلى إنزيم و ركازة من جديد وفق المعادلات التالية:



حيث k_1, k_{-1}, k_2 : ثوابت السرعة لكل مرحلة من مراحل التفاعل.

إن سرعة التفاعل لتفكك معقد إنزيم-ركازة أبطأ من سرعة تفاعل الإنزيم بالركازة لتشكيل المعقد ES. بما أن التفاعلات المحفزة إنزيميا قابلة للإشباع فإن سرعة التحفيز بدلالة تركيز الركازة ليست خطية نلاحظ من الخط البياني أن سرعة التفاعل تزداد بازدياد تركيز الركازة إلى حد يصبح فيه الإنزيم مشبعا وعندها سرعة التفاعل أعظمية V_{max} التي يكون فيها الإنزيم موجودا بشكل كامل في المعقد ES ولا يحدث بعد ذلك ازدياد في سرعة التفاعل مهما ازداد تركيز الركازة. أوجد الباحثان ميكائيليس-منتن العلاقة التي تربط تركيز الركيزة وسرعة التفاعل الإنزيمي (الفعالية الإنزيمية) والتي تعبر عنها بالمعادلة التالية:

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

حيث V: السرعة الابتدائية للتفاعل، V_{max} : السرعة العظمى للتفاعل،

[S]: تركيز الركازة، K_m : ثابت ميكائيليس-منتن

تعبر K_m عن تركيز الركازة التي تكون فيها سرعة التفاعل المحفز إنزيميا تعادل نصف السرعة العظمى للتفاعل.

بمعرفة كل من K_m و V_{max} يمكن حساب سرعة التفاعل الإنزيمي عند أي تركيز معين للركازة. ولكل إنزيم قيمة K_m مميزة من أجل ركازة معينة وتظهر هذه القيمة قوة ارتباط الركازة إلى الإنزيم.

➤ مناقشة علاقة سرعة التفاعل الإنزيمي حسب ميكائيليس منتن:

1. عندما يكون تركيز الركيزة منخفض جدا مقارنة بثابتة ميكائيليس ($[S] \ll K_m$) فإن العلاقة وبإهمال $[S]$ في

$$V_0 = \left(\frac{V_{max}}{K_m} \right) [S] \quad \text{المقام لصغرها تؤول إلى :}$$

ولدينا $\frac{V_{max}}{K_m}$ ثابت، وبالتالي عند تركيز الركيزة المنخفض فإن سرعة التفاعل تزداد بشكل خطي عند زيادة $[S]$ (سرعة التفاعل تعتمد بشكل أساسي على تركيز الركيزة هنا)

2. عندما تكون $[S] = K_m$ فإن :

$$V_0 = V_{MAX} \frac{[S]}{[S] + K_m}$$

$$V_0 = V_{MAX} \frac{[S]}{[S] + [S]} = V_{MAX} \frac{[S]}{2[S]}$$
$$V_0 = \frac{1}{2} V_{MAX}$$

أي هنا سرعة التفاعل تساوي نصف سرعة التفاعل القصوى

3. عندما تكون $[S]$ كبيرة جدا مقارنة ب K_m ($[S] \gg K_m$) فإن العلاقة وبإهمال K_m لصغرها تؤول إلى $V_0 = V_{MAX}$

أي سرعة التفاعل الأنزيمي هي السرعة القصوى للتفاعل، وهذا ما يفسر أنه من أجل التراكيز العالية للركيزة

فإن سرعة التفاعل تكون مستقلة عن $[S]$

ملاحظات حول K_m :

- K_m هو ثابت أنزيمي بالنسبة لركيزة ما
 - لكل أنزيم ثابتة ميكائيليس K_m خاصة به بالنسبة لركيزة محددة
 - K_m تعبر عن ألفة الأنزيم للركيزة، فقيمة K_m المنخفضة تعبر عن ألفة عالية بين الأنزيم والركيزة، والعكس بالعكس، أي قيمة K_m العالية تعبر عن ألفة منخفضة بين الأنزيم والركيزة .
- مثال:** أنزيم الهيكسوكيناز الدماغى يعمل على فسفرة الغلوكوز وركيزته هي D- غلوكوز و $K_m = 0.05$ ، أي اللفة عالية جدا بين الأنزيم والركيزة، وبالتالي الأنزيم قادر على العمل مهما كانت كمية الغلوكوز قليلة، لأن الغلوكوز هي الغذاء الأساسي للدماغ والخلايا العصبية

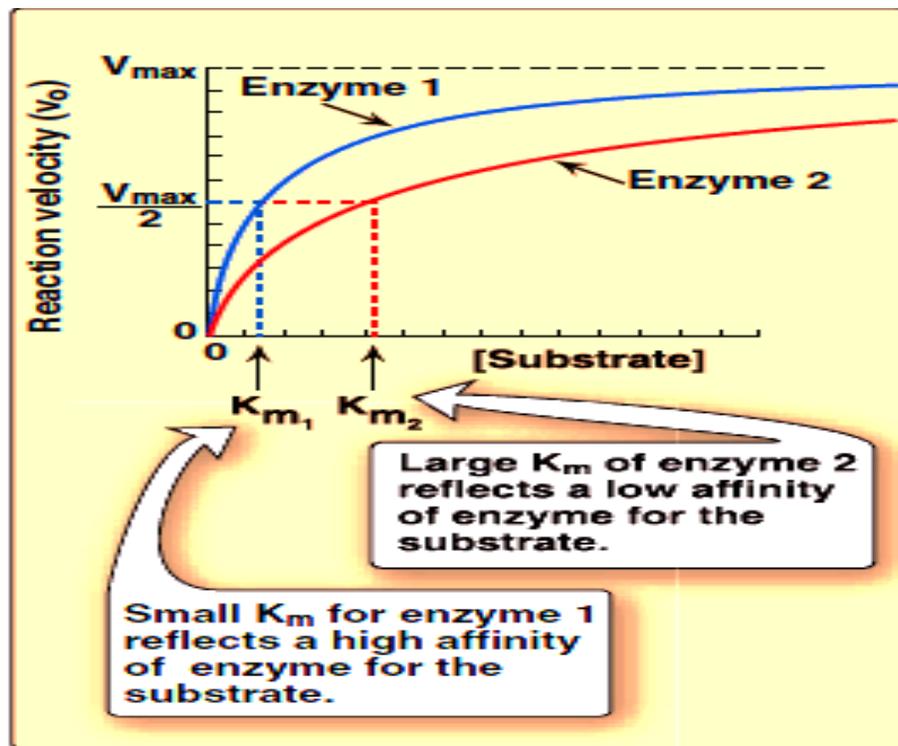


TABLE 6-6

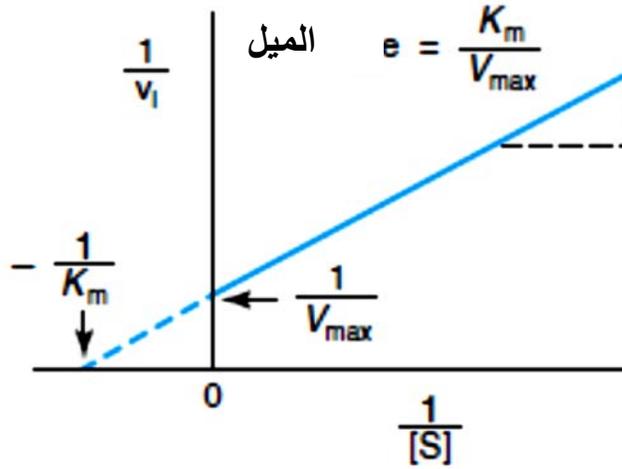
K_m for Some Enzymes and Substrates

Enzyme	Substrate	K_m (mM)
Hexokinase (brain)	ATP	0.4
	D-Glucose	0.05
	D-Fructose	1.5
Carbonic anhydrase	HCO_3^-	26
Chymotrypsin	Glycyltyrosinylglycine	108
	<i>N</i> -Benzoyltyrosinamide	2.5
β -Galactosidase	D-Lactose	4.0
Threonine dehydratase	L-Threonine	5.0

يكون الخط البياني المشتق من معادلة ميكائيليس-منتن ليس خطي وبذلك يجعل من الصعب تحديد قيم V_{max} و K_m بدقة. ومن الأسهل تحديدهما برسم مقلوب السرعة الابتدائية بدلالة مقلوب التركيز وهو ما يدعى برسم لينويفر-بيرك Lineweaver-Burk وتصبح علاقة ميكائيليس-منتن بالشكل

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

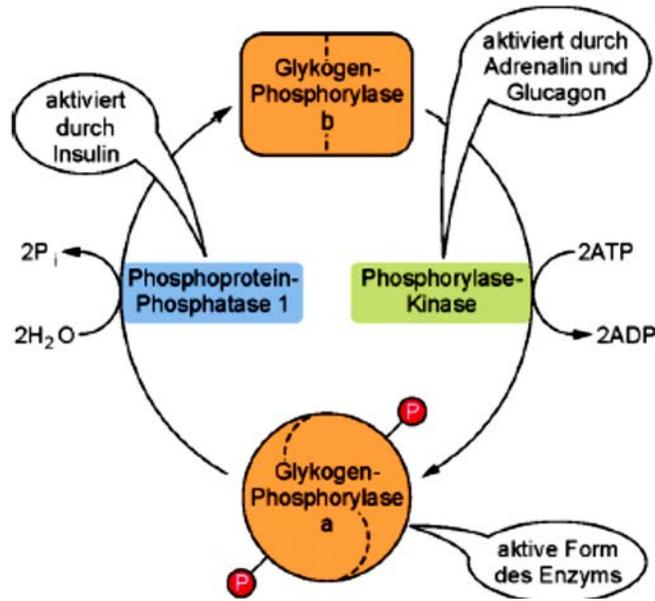
وهي عبارة عن معادلة خط مستقيم وتكون نقطة تقاطعه مع المحور Y هي $1/V_{max}$



8. الوظائف الحيوية للإنزيمات

تقوم الإنزيمات بالعديد من الوظائف ضمن العضويات الحية. تساهم الإنزيمات في كثير من الوظائف الحيوية منها:

- إحداث الحركة عن طريق حلمة ال ATP من قبل الميوزين لتوليد التقلص العضلي.
- نظم الهضم حيث يعمل مثلا الأميلازو البروتياز في تحطيم جزيئات كبيرة مثل النشاء و البروتينات على التوالي إلى جزيئات أصغر مما يمكن امتصاصها من قبل الأمعاء.
- عملية نقل الإشارة و تنظيم الخلية التي تتم غالبا عبر إنزيمات الكيناز و الفوسفاتاز. إن لإنتاج الإنزيم إمكانية في أن يسرع أو يخفض استجابة للتغيرات في البنية الخلوية إن هذا من التنظيم الجيني Gene regulation يدعى بتحريض Induction أو تثبيط Inhibition الإنزيم.

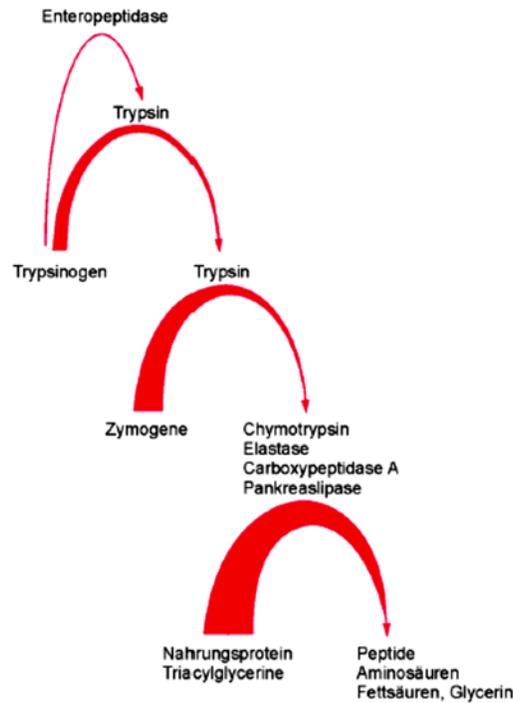


- طرق الإستقلابية: يعمل العديد من الإنزيمات معا بترتيب نوعي لإيجاد طرق استقلابية حيث يؤثر إنزيم في ركازة تعد ناتجا لتأثير إنزيم آخر. من دون وجود الإنزيمات لا يمكن للإستقلاب أن يتم أو أن يكون سريعا ليخدم متطلبات الخلية.
- تحرر الفيروسات من الخلايا مثل إنزيم Neurominidase الموجودة عند فيروس الإنفلونزا
- مضخات شوارد : مثل بعض الإنزيمات ATPase الموجودة في الغشاء الخلوي.

9 . تنظيم الأنزيمات:

يمكن أن تنظم الإنزيمات من خلال المثبطات أو المنشطات حيث يعد المنتج أو المنتجات النهائية للمسلك الاستقلابي مثبطات للإنزيمات الأولى من المسلك منظما ذلك كمية المنتج النهائي المصطنع من قبل المسالك الإستقلابية . تدعى آلية التنظيمية السابقة بآلية التلقيم الرجع السلبى. وكذلك تنظم الإنزيمات من خلال التعديلات ما بعد الترجمة كعملية الفسفرة مثل تتمثل الاستجابة للإنسولين بفسفرة العديد من الإنزيمات مما يساعد في عملية اصطناع الغليكوجين ويسمح للخلايا بالاستجابة إلى تغيرات غلوكوز الدم. مثال آخر للتعديلات ما بعد الترجمة يتضمن تشطر السلاسل عديدة الببتيد. يعد الكيموتريسين من البروتياز ذات التأثير الهضمي الذي ينتج من البنكرياس بشكل غير فعال ثم ينقل بهذا الشكل إلى المعدة حيث ينشط .

❖ **الطلائع الإنزيمات (الزيموجينات، البروانزيمات):** هي مولدات الإنزيم و تكون فيه السلسلة الببتيدية المكونة للغنزيم تحتوي على جزء ببتيدي إضافي يتم حذفه عند تنشيط الإنزيم . لاتكون عملية القص عشوائية و إنما يتم اختيار الحموض المراد قصها بشكل دقيق و اصطفائي، يؤدي إلى تغيير الشكل الفراغي للطلية . فمثلا عند تحويل طليعة الببسين (الببسينوجين) على ببسين يفقد 20% من وزنه الجزيئي، أما عند تحويل طليعة التريبسين (التريبسينوجين) إلى تريپسين يتم إقتطاع ست حموض أمينية و بالتالي لا يتغير كثيرا في الوزن الجزيئي ، و كذلك عند تحويل طليعه الكيموترپسين على كيموترپسين فيت اقتطاع أربع حموض أمينية فقطو بالتالي لا يتغير الوزن الجزيئي كثيراً.



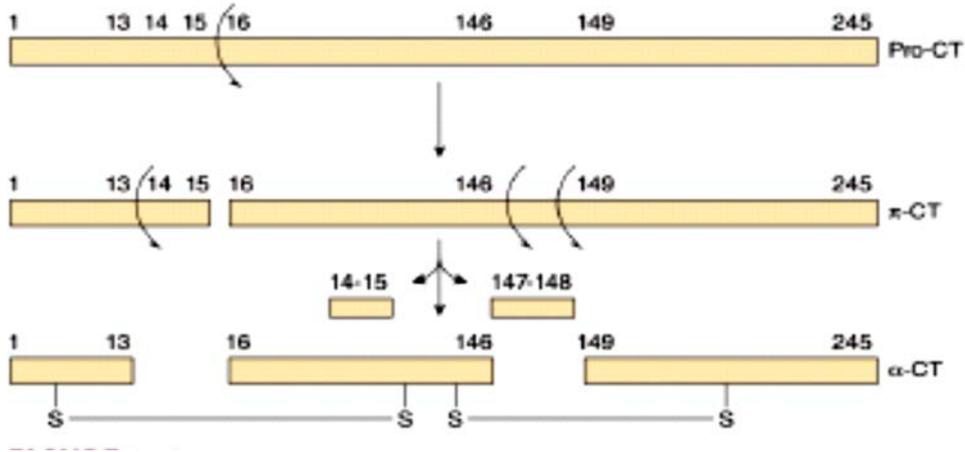
و لفهم آلية تحول طليعة الإنزيم إلى الشكل الفعال لندرس طليعة الكيموترپسين إلى كيموترپسين : تتألف طليعة الكيموترپسين من 245 حمض أميني و يتم تحويلها إلى كيموترپسين على 3 مراحل:

✓ يحصل فصل بين الحمضين 15 و 16

✓ ينتج عن المرحلة الاولى سلسلتين يحصل فيها ثلاث عمليات قطع انتقائية بين (13-14) و (

146-147) و (148-149) مما يؤدي إلى اقتطاع أربع حموض أمينية

✓ ينتج عن المرحلة السابقة ثلاث سلاسل (A , B , C) لا تكون مفصولة عن بعضها إنما مرتبطة بروابط ثنائية الكبريت مشكلة الكيموتريسين -ألفا و هو الشكل الفعال القادر على الارتباط بالركيزة.



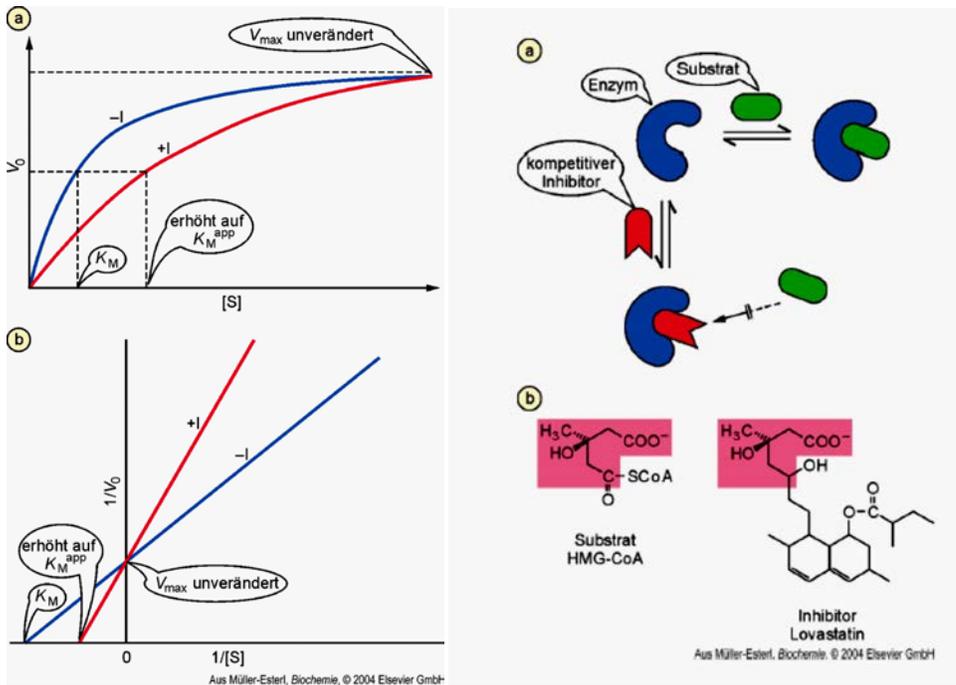
9. مثبطات الإنزيمات

هي عبارة عن جزيئات ترتبط مع الإنزيمات وتقلص من فعاليتها بارتباطها مع الإنزيم عوضا عن الركيزة يمكن لارتباط المثبط مع الإنزيم أن يكون عكوسا Reversible أو غير عكوس Irreversible

- المثبطات العكوسة: تتميز المثبطات العكوسة بارتباطها مع الإنزيم بروابط لا تكافؤية ضعيفة (روابط هيدروجينية، الروابط الكارهة للماء، و الروابط الشاردية) و بسرعة تفكك المعقد إنزيم-مثبط يوجد ثلاث أنواع من المثبطات العكوسة هي:

1- التنشيط التنافسي Comperative inhibitors:

هو التنافس المثبط و الركازة على الارتباط بالإنزيم لأن هذا النوع من المثبطات ترتبط بالمركز الفعال مانعة ارتباط الركيزة به وذلك لتشابه شكل الزمر الوظيفية في المثبطات و الركيزة. يمكن التغلب على هذا النوع من التنشيط بزيادة تركيز الركازة



يمثل الشكل الحالة العامة للتنشيط التنافسي من خلال التمثيل الخطي لمعادلة لينوفير-بيرك. المثبط التنافسي لا يؤثر على السرعة العظمى للتفاعل ويشير تقاطع الخط البياني مع المحور X إن المثبط التنافسي يرفع من قيمة K_M الظاهري بالنسبة للركيزة. إن العديد من الأدوية تقوم بعملها العلاجي من خلال دورها التنشيطي التنافسي لفعاليات إنزيمية هامة سواء أكان ذلك في الخلايا الجرثومية أم في الخلايا الحيوانية و مثال على ذلك:

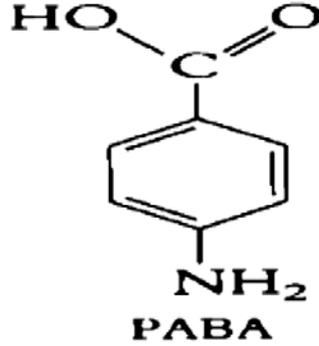
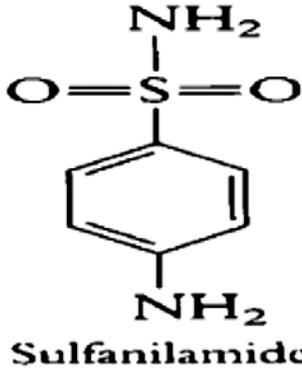
- تثبيط إنزيم Succinate dehydrogenase أحد إنزيمات دورة كريبس بواسطة الشوارد السلبية للمالونات Malonate.

- يستقلب الإيتانول في الجسم بأكسدته إلى أسيت أدهيد و الذي يؤكسد بدوره على حمض الخل بتأثير إنزيم أدهيد أوكسيداز . يعد التفاعل الثاني سريعا ولذلك لا يتراكم الأسيت أدهيد في الجسم . يثبط الدواء Disulfiram إنزيم أدهيد أوكسيداز مسببا ذلك تراكم الأسيت أدهيد مع حدوث تأثيرات جانبية مثل الغثيان و الإقياء يستخدم الدواء السابق للمساعدة على التخلص من الإدمان على تناول الكحول.

◆ السلفاميدات Sulfanil Amide

◀ التي تنافس حمض الجاوي (بارا أمينو حمض البنزويك PABA) على الدخول في تشكيل حمض الورق (حمض الفوليك¹) الضروري لنمو الخلايا الجرثومية؛ فالجراثيم لا تستطيع اصطناع حمض الورق الضروري لاستمرارية حياتها إلا بوجود الـ PABA.

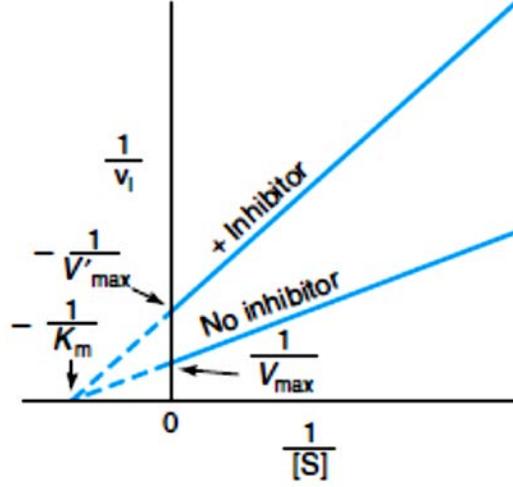
◀ في حين أن بدن الإنسان يسلك لاصطناع هذا الحمض الورقي سبيلاً آخر، لذلك تؤثر السلفاميدات في الجراثيم فتهلكها.



التشابه بالصيغة الكيميائية بين
السلفاميد وال PABA

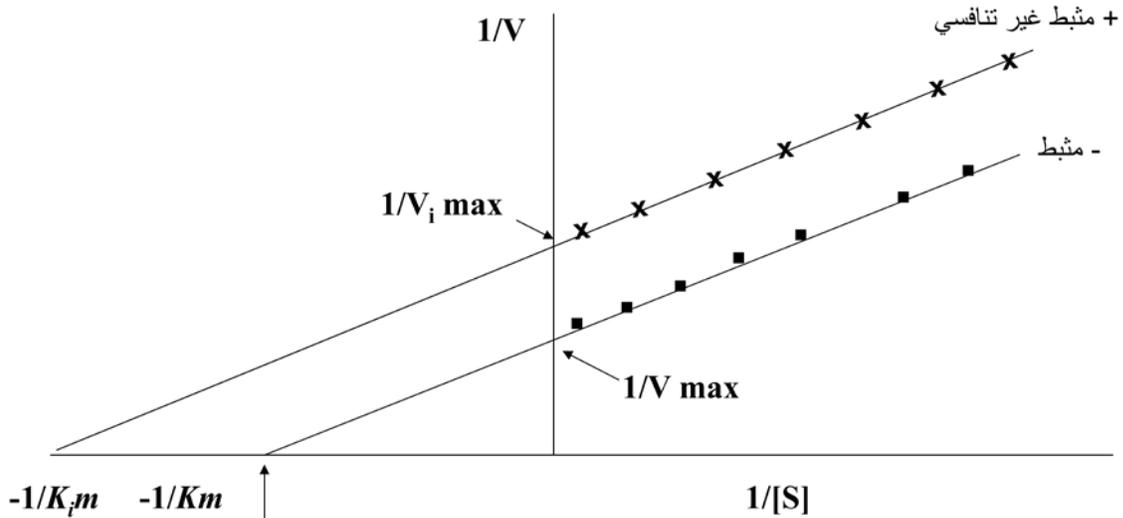
2- التثبيط اللاتنافسي Noncompetitive inhibition:

في هذه الحالة يمكن أن يرتبط المثبط مع الإنزيم أو مع المعقد و يكون الارتباط بين الإنزيم و المثبط في مكان بعيد عن مركز الفعال و هنا سيحاول المثبط تغيير شكل الإنزيم بحيث لا يتوافق مع الركيزة و لا يمكن التغلب على هذا النوع من التثبيط بزيادة تركيز الركيزة و عند دراسة معادلاتي سرعة التفاعل - لينويفر-بيرك- نلاحظ أن ثابت ميكائيلس - منتن لم يتغير و تتناقص السرعة العظمى و في هذه الحالة لا يمكن ان يترك المثبط الإنزيم من تلقاء نفسه بل لابد من استخدام مادة محرضة تحرضه على ترك الإنزيم (تثبيط عكوس) أما إذا لم يتم إزالة المثبط عن جسم الإنزيم فإنه يؤدي إلى تباطؤ التفاعل حتى توقفه و عندئذ يكون الإنزيم قد تخرب (تثبيط غير عكوس)



3- التثبيط غير التنافسي Uncompetitive inhibition

يحدث التثبيط غير التنافسي عندما يرتبط المثبط مع المعقد فقط ، بعد أن تكون الركيزة قد ارتبطت مع الأنزيم ، و لا يرتبط مع الإنزيم الحر و يكون الارتباط في مكان بعيد عن الموقع الفعال . ثم يؤدي إلى إيقاف التفاعل الجاري. أن زيادة تركيز الركيزة تزيد من التثبيط . هذا النوع من التثبيط يحدث في التفاعلات التي تشمل أكثر من ركيزة و انعكاس هذا التأثير على معادلة ميكائيليس منتن نلاحظ تناقص كلا من السرعة العظمى و ثابت ميكائيليس منتن و الشكل معادلتى لينويفر-بيرك عبارة عن خطين متوازيين.



● المثبطات اللاعكوسة Irreversible Inhibitors

ترتبط المثبطات اللاعكوسة مع الإنزيم بروابط تكافؤية حيث تحتوي تلك المثبطات عادة على زمر وظيفية محبة للإلكترونات تتفاعل مع السلاسل الجانبية للحموض الأمينية مشكلة روابط تكافؤية. تعد المثبطات اللاعكوسة نوعية لصفة واحد من الإنزيمات وهي لا تعمل بتثبيط جميع البروتينات عن طريق تحطيم بنية البروتين ولكن بشكل نوعي يتغير الموقع الفعال للإنزيم الهدف.

من الأمثلة على المثبطات اللاعكوسة مركب Diisopropylfluorophosphate ، و هي مادة موجودة في مبيدات الحشرية ،الذي يثبط إنزيم الكولين استراز بالتفاعل مع ثمالات الحمض الأميني السيرين في الموقع الفعال للإنزيم في مشابك الخلايا العصبية فيؤدي هذا إلى حدوث سمية عصبية بجرعات مميتة تقدر بأقل من 100 مغ. يعمل إنزيم الأسيتيل كولين استراز الضروري لوظيفة الخلايا العصبية على تفكيك الناقل العصبي الأسيتيل كولين إلى الأسيتات الكولين.

هناك نوع آخر من المثبطات هي المعادن و من أهمها Pb^{+2} , Hg^{+2} , Ag^{+} التي تخريب السيستئين الموجود في الموقع الفعال الضرورية لصناعة الدسم و البروتينات. و تكثر حالات التسمم بالرصاص عند العمال الين يعملون في قطاع محروقات و هذا التسمم مزمن لا يؤدي إلى الموت و لكنه يثبط إنتاج الهيموغلوبين و يسبب فقر الدم و مرض البروفيريا الثانوية.

10. استعمالات المثبطات:

تستخدم المثبطات الإنزيمية غالباً كأدوية و لكنها يمكن أن تعمل كذلك كسموم. يتمثل الفرق الرئيسي بين الأدوية والسموم بمقدار الكمية المستخدمة و عليه يمكن اعتبار الأدوية مواد سامة عند بعض المستويات. يعد الأسبرين مثبطين إنزيميا يستخدم كدواء حيث يثبط إنزيمات COX-1, COX-2 التي تنتج المرسال الالتهابي البروستاغلاندين وبالتالي يثبط الألم و الالتهاب. بينما يعد السيانيد من المثبطات الإنزيمية اللاعكوسة التي ترتبط بالنحاس و الحديد في الموقع الفعال للإنزيم Cytochrome c Oxidase مما يحدث تثبيط للتنفس الخلوي.

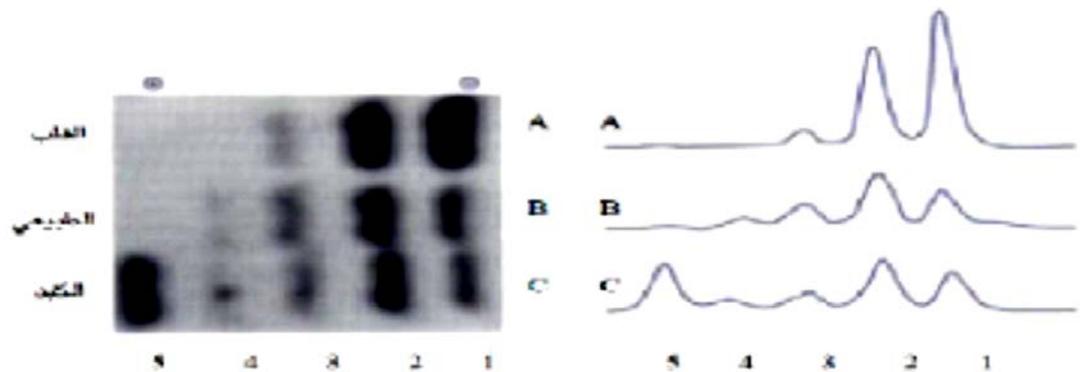
11. النظائر الإنزيمية (الإيزوإنزيمات):

النظائر الإنزيمية هي إنزيمات يختلف بعضها عن بعض بتسلسل الحموض الأمينية و لكنها تعمل على تحفيز التفاعل الكيميائي نفسه. تبدي النظائر الإنزيمية معالم حركية مختلفة (على سبيل المثال قيم ثابت ميكائيلس منتن ، السرعة العظمى) . تعد النظائر الإنزيمية ضرورية لعملية الإستقلاب من أجل تأمين المتطلبات الخاصة لنسيج معين أو لمرحلة تطورية. أصبح لدينا معلومات عن العديد من نظائر نازعات الهيدروجين و ناقلات الأمين و إنزيمات الأوكسيداز و الفوسفاتاز . ويمكن فصل النظائر الإنزيمية عن بعضها البعض بواسطة الرحلان الكهربائي.

مثال إنزيم اللاكتات ده هيدروجيناز (LDH) يتواجد هذا الإنزيم في كل الأنسجة و خاصة في العضلات الهيكلية ، الرئة، القلب ، الكريات الحمراء ، و البنكرياس و بعد استخدام الرحلان الكهربائي وجد أن له خمس نظائر و هي:

النظير	مكان تواجده	نسبته المئوية	حالات ازدياده
LDH1	القلب والكريات الحمراء	30-25 %	أفات النسيج العضلي القلبي (احتشاء العضلة، احتقان القلب...)
LDH2	القلب والكريات الحمراء والكلية	36-32 %	
LDH3	الرئة والبنكرياس والعضلات الهيكلية والكريات الحمر	25-20 %	أمراض الرئة (احتشاء، احتقان)
LDH4	الكبد والعضلات	10-7 %	أمراض كبدية (تشمع، التهاب، احتقان) والأمراض التي تصيب العضلات
LDH5	الكبد والعضلات	10-7 %	

فصلت هذه النظائر المصلية على أسيتات السيللوز عند ال PH قيمته 8.6 ثم لونت لكشف الإنزيم فيظهر مقياس الضوء المستويات النسبية للنظائر الإنزيمية



يمثل A مصلا مأخوذ من مريض مصاب بإحتشاء بالعضلة القلبية و ذلك لزيادة LDH1, LDH2
 يمثل B مصلا مأخوذ من شخص سوي
 يمثل C مصلا مأخوذ من شخص مصاب بداء كبدي لزيادة نسبة LDH5

تفسير الاختلاف البنيوي بين النظائر الإنزيمية على الصعيد المورثي:

الإنزيم عبارة عن بروتين تصنعه المورثة أو أكثر و هو مؤلف من وحدة واحدة أو عدة وحدات متماثلة أو مختلفة و بالتالي إن شرط وجود النظائر هو أن يكون الإنزيم قليل القسيمات كما في حالتنا عندما تم الحديث عن LDH. فيتألف نظير لاكتات ده هيدروجيناز من أربع سلاسل عديدة الببتيد تسمى كل منها قسيم و يوجد نوعين من القسيمات و هي M عضلي (من Muscle) و H قلبي (من Heart) و يحوي الإنزيم لاكتات ده هيدروجيناز أربع قسيمات و بما ان الفعالية الإنزيمية لا تتواجد إلا في جزيء رباعي يمكن أن تحدد القسيمات بالطرق الخمسة التالية:

HHHH, HHHM, HHMM, HMMM, MMMM

نوع القسيمات	نوع النظير
HHHH	LDH1
HHHM	LDH2
HHMM	LDH3
HMMM	LDH4
MMMM	LDH5

12. تصنيف الإنزيمات الموجودة في البلازما: يمكن تصنيف الإنزيمات الموجودة في الدم إلى مجموعتين

- الإنزيمات الوظيفية : تصنع معظم هذه الإنزيمات في الكبد و يطرحها في الدم لتقوم بوظائفها ضمنه و تكون لها وظيفة محددة منها عوامل التخثر و الرينين (الذي يفرز من خلايا الكلية)
- الإنزيمات غير الوظيفية : لا تقوم بأي وظيفة في الدم و إنما يكون مكان عملها الحقيقي هو ضمن الخلية و لكن تصل هذه الغنزيمات إلى الدم في الأحوال الفيزيولوجية الطبيعية كنتيجة

لموت الخلايا و تخریبها بعد انتهاء العمر الزمني لها فتتحرر محتوياتها بما في ذلك الإنزيمات الحيوية إلى النسيج الخلالي و منه تصل إلى الدم . مثل ناقلات الأمين اسبارتات ترانس أميناز AST و ألانين تراني أميناز ALT و نازعات الهيدرجين للاكتات LDH

13. الإنزيمات و التشخيص: توجد الإنزيمات في الجسم بكميات معينة و في حالات مرضية تزداد الإنزيمات أو تنقص و بالتالي كمية الإنزيمات (فعاليتها) هي التي تحدد كون العضوية سليمة أم لا. تتناسب الزيادة في فعالية الإنزيم طردا مع شدة المرض ، و تكون ناتجة عن أحد الأسباب التالية:

- ✓ تخرب خلايا العضوية مما يؤدي إلى تحرر الإنزيمات داخل الخلية
- ✓ اضطراب في نفوذية الغشاء الخلوي
- ✓ انسداد القنية المفرزة و بالتالي انتقال المفرزات إلى الدم كما في مرض اليرقان الإندادي حيث تنتقل مفرزات الصفراء إلى الدم.

يجب الانتباه إلى أن الزيادة في تركيز الإنزيمات ليست دوماً دليلاً على التخریب الخلوي أو الأذية النسيجية فهناك بليات أخرى مثل زيادة معدل تقلب ، التكاثر السريع للخلايا،

❖ معايرة الإنزيمات: هي إجراءات مخبرية تستهدف قياس كمية الإنزيم ، مثلا الرحلان الكهربائي، أو فعالية الحيوية ، أي نلجأ إلى قياس النشاط التحفيزي للإنزيم و يعبر عنه بالوحدة الأنزيمية Enzyme Unit و ذلك بالاعتماد على قياس معدل تشكل ناتج معين أو تتبع التغيرات في تركيز الركازة. و كمثل على ذلك من أجل قياس إنزيم اللاكتات ده هيدروجيناز الذي يعتمد على قياس معدل أكسدة NADH إلى NAD⁺ أو قياس معدل تشكل البيروفات. وحدة النشاط الإنزيمي: هي عدد الميكرومولات من الركيزة المتفاعلة أو الناتج المتحول في الدقيقة.

من مساوئ استخدام قياس الإنزيمات كوسيلة تشخيصية هي وجود هذه الإنزيمات في خلايا الجسم المختلفة، أي أنها غير نوعية تماما فيصعب تحديد سبب الارتفاع في تركيز الإنزيم و تحديد العضو المصاب . فناقلات الأمين (AST أسبارتات ترانس أميناز، ALT ألانين ترانس أميناز) ، نازعه الهيدرجين لاكتات. ناقلة غاما غلوتامات، الفوسفاتاز القلوية و غيرها من الإنزيمات موجودة في عدة خلايا .

بعض الأنزيمات المهمة في التشخيص

التشخيص	الإنزيم
التهاب المَعَلَكَة الحاد يرافِق مع الِليبار والتريسين. التهاب الغدد الكفية.	الأميلاز
سرطان البروستات (نوعي)	الفوسفاتاز الحامضي ACP (الحموضة المثلى له PH=5)
اضطرابات مختلفة في العظام (أمراض باليات العظام - داء باجيت - أورام عظمية - التهاب العظم الليفى). أمراض الكبد الاسدادية المتعلقة بالركودة الصفراوية	الفوسفاتاز القلوية ALP (القلوية المثلى له PH=10)
أمراض الكبد المترافقة مع ضرر الخلية الكبدية (التهاب الكبد الإنسانى والسمي) احتشاء عضلة القلب أمراض الكبد وخاصة انسداد الصفراء والإدمان على الكحول. والتشمع الكحولي والصفراوي	ناقلات الأمين (ستدرس بالعملي): 1) ناقل أمين غلوتامى حصرى SGPT أو ALT (اللاين ترانس أميلاز) 2) ناقل أمين غلوتامى حمضى SCOT أو AST (أسيارات ترانس أميلاز) 3) ناقل البيتيد غاما غلوتاميل ترانسفيراز أو ترانس بيتيداز ICDH
احتشاء العضلة القلبية	نازعة الهيدروجين اللبينة (اللاكتات دى هيدروجيناز) LDH
اختلال في عمل العضلات واحتشاء في العضلة القلبية	كرياتين فوسفوكيناز CPK
ينخفض في الأمراض الكبدية يرتفع في المتلازمة الكلوية	كولين استراز CHE (إنزيم نوعى) (سعره مرتفع)
الأمراض الكبدية والصفراوية	5-نيكليوتيداز 5N (سعره مرتفع)
انخفاضه يدل على التخر الكبدى العدسى (داء ويلسون)	سيرولوبلازمين Ceruloplasmin غلوبين مصلى-Cu يظهر فعالية أوكسيدازية (يستطيع أكسدة الأمينات المختلفة)

احتشاء العضلة القلبية التهاب الكبد الفيروسي	ناقلات الأمين: ناقلة الأمين الاسبارتات (AST) GPT ناقلة الأمين الألاين (ALT)
التهاب البنكرياس الحاد	الأميلاز
التنكس الكبدى العدسى (داء ويلسون)	السيرولوبلازمين
الأدواء العضلية واحتشاء العضلة القلبية	كيناز الكرياتينين
أمراض كبدية مختلفة	ناقل بيتيد الجاما جلوتاميل
احتشاء العضلة القلبية	نازعة هيدروجين اللاكتات (نظائره الأنزيمية)
التهاب البنكرياس الحاد	الليبار
سرطانة البروستات الثقيلة	الفسفاتاز الحمضية
اضطرابات عظمية مختلفة، وأمراض الكبد الانسدادية	الفسفاتاز القلوية (نظائرها الأنزيمية)

فمثلاً ارتفاع الفوسفاتاز القلوية يكون من أمراض العظم و أمراض الكبد (الإنسدادية) و بالتالى لا يمكن تحديد المرض المناسب لهذا الإرتفاع. ففي هذه الحالة نطلب تحليل إنزيم ناقلات الأمين لمعرفة إذا كان التشخيص للكبد أم العظام، فإذا كان الارتفاع في كليهما كانت العلة في الكبد (متعلق بالركودة الصفراوية) أما ارتفاع فقط في مستوى الفوسفاتاز القلوية كانت العلة في العظام. أما عند معايرة الفوسفاتاز الحمضية فارتفاعه يدل على آفة في البروستات لأنه نوعي موجود فقط في نسج البروستات. و بالتالى نلجأ إلى معايرة الإنزيمات في تحديد موضع الآفة (كبد ، كلى ، قلب ...) و تشخيص الأمراض الناتجة عن أذية في الخلايا (تخريب ، إنسداد) و تشخيص الأمراض المناعية و الأمراض الوراثية ، و التشخيص التفريقي لبعض الحالات المرضية التي لها عوارض نفسها ولكنها مختلفة السبب و المنشأ مثل اليرقان، ضخامة الكبد ، أو الطحال و كذلك في مراقبة تطور الأمراض و مدى تحسن الذي توفره المعالجة و تقرير الشفاء و تشخيص حالات التنكس.

السكريات (الكربوهيدرات)

1- مقدمة:

السكريات مركبات حلوة المذاق هامة للجسم الحي، وهي تصنف بين الجزيئات الحيوية الأربعة الأساسية (السكريات، البروتينات، الشحوم، الحموض النووية). كانت تعرف الكربوهيدرات قديما بماءات الكربون لاحتوائها على الهيدروجين و الأوكسجين بنسبة وجودها في الماء (1:2) وبذلك تصبح صيغتها المجملية $C_n(H_2O)_n$. إلا أن هذه التسمية لم تعد صالحة بعد أن أكتشف بعض المركبات التي تحمل صفات الكربوهيدرات و لكن لا تحوي نفس النسبة السابقة من الأوكسجين و الهيدروجين وكذلك بعض المركبات الأخرى تمتلك ذرات أخرى وقد ساهم كذلك في إبطال هذه التسمية أيضا وجود مركبات تمتلك الصيغة العامة $C_n(H_2O)_n$ ولكن ليس لها صفات الكربوهيدرات فمثلا على سبيل المثال حمض اللبن الذي يملك الصيغة العامة $C_3H_6O_3$.

2- الأهمية الحيوية للسكريات:

تعد السكريات سلف للهرمونات الدرقية T_3, T_4 وكذلك مولد الليفين و البروترومبين التي تدخل في تخثر الدم، وتدخل أيضا في تركيب الغشاء الخلوي مثل أغشية الكريات الحمراء، وتعد السكريات كمخازن للطاقة و كجزيئات طاقة تتوسط تفاعلات الاستقلاب بالإضافة إلى كونها حجر بناء للحموض النووية، و تدخل في تركيب بعض التمايم الإنزيمية، كما تلعب السكريات دوراً في المناعة الخلوية.

3- تصنيف السكريات:

يمكن أن تصنف السكريات وفق

❖ عدد الوحدات السكرية وبذلك تقسم إلى ثلاث صفوف رئيسية :

- السكريات الأحادية Monosacharids و تدعى أيضا السكريات البسيطة
- السكريات قليلة التعدد أو المركبة Oligosacharids
- السكريات المتعددة أو المعقدة Polysacharids

❖ الخاصية الإرجاعية تصنف السكريات حسب الخاصية الإرجاعية إلى:

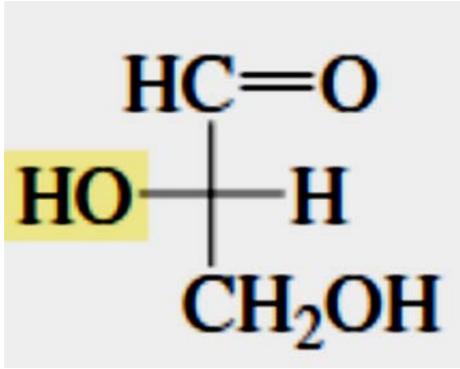
- السكريات المرجعة
- السكريات غير المرجعة

1-3 السكريات الأحادية أو البسيطة:

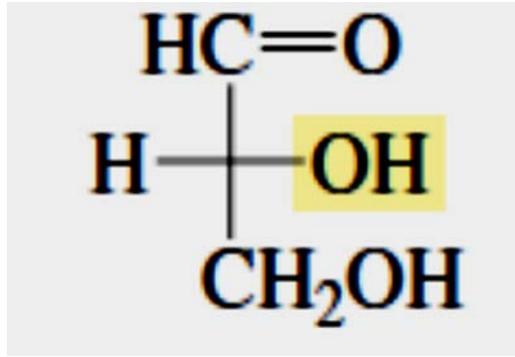
السكريات الأحادية وهي السكريات التي لا تعطي عند حلمتها أي سكر أبسط والسكريات عبارة عن مشتقات ألدهيدية أو كيتونية تمتلك زمرة هيدروكسيل أو أكثر. تعتمد تسمية السكريات على كل من الزمرة الكربونيلية وعدد ذرات الكربون المتواجدة في وحدة بناء للسكر مع إضافة اللاحقة Ose أوز على اسم المركب، حيث نطلق ألدوز على السكريات التي تحوي على زمرة ألدهيدية ونطلق تسمية كيتوز على السكريات التي تحتوي زمرة كيتونية.

الصيغة العامة للسكريات الأحادية هي $C_n(H_2O)_n$ حيث n تمثل عدد ذرات الكربون الموجود في جزيئة السكر الأحادي.

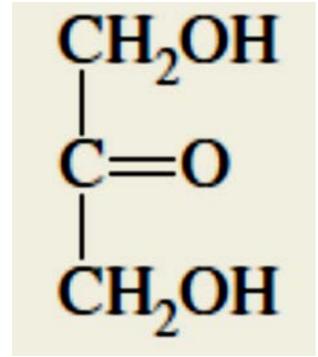
السكريات الثلاثية Trioses: وهي أصغر السكريات الأحادية وهي مكونة من ثلاث ذرات كربون أي $n = 3$ في الصيغة العامة. هناك شكلين لهذه السكريات : كيتوني هو ثنائي هيدروكسي أسيتون و ألدهيدي هو الغليس ألدهيد ونظرا لاحتواء الغليس ألدهيد في بنيتة الكيميائية على ذرة كربون واحدة غير متناظرة فإن ذلك يؤدي إلى وجود مماكبات تحسب عدد المماكبات Z لسكر ما يحوي n ذرة كربون غير متناظرة من العلاقة: $Z = 2^n$. الغليس ألدهيد يحتوي ذرة كربون واحدة لا متناظرة لذلك يمتلك مماكبين هما D-غليس ألدهيد و L-غليس ألدهيد. تعتمد تسمية المماكبات D أو L على وضع OH و H بالنسبة لذرة الكربون اللامتناظرة.



L-غليسر ألدهيد



D-غليسر ألدهيد



ثنائي هيدروكسي أسيتون

الشكل 1: السكر الثلاثي الألدهيدي و الكيتوني

تشتق السكريات الأخرى بإضافة ذرة كربون بين ذرتي الكربون (1 و 2) بالنسبة للألدوزات أو بين ذرتي الكربون (2 و 3) بالنسبة للكيتوزات .

السكريات الرباعية Tetraose: عندما $n=4$ تصبح الصيغة العامة للسكريات الرباعية $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$ ، تتكون من إضافة ذرة كربون بين ذرتي كربون (2 و 3) في السكر الثلاثي ثنائي هيدروكسي أستون مما يؤدي إلى ظهور ذره كربون غير متناظره و تشكيل مماكبين هما D و L - أريتروزولوز. إن إضافة ذرة كربون إلى السكر الثلاثي الألدهيدي (غليسر ألدهيد) يؤدي إلى ظهور ذرتي كربون غير متناظرتين و بالتالي يكون عدد المماكبات للسكر الرباعي الألدهيدي ($2^2 = 4$) : 2D و 2L وتسمى:

• ارثيروز Erythrose: عندما تكون زمرة الهيدروكسيل بنفس الجهة.

• تريئوز Threose: تكون زمرة الهيدروكسيل بجهتين مختلفتين.

السكريات الخماسية Pentoses : ($n = 5$) يكون عدد المماكبات السكر الخماسي الألدهيدي (ألدوبنتوز) هو 8 ($2^3 = 8$) 4D و 4L ، و أهم ما ينتسب إلى هذه المجموعة:

• D-الريبوز D-Ribose: الذي يدخل في تركيب التمام NAD و البيروتينات الفلافينية و يدخل في الحموض النووية و ATP.

• D- كسيلوز يستخدم لاختبار سوء الامتصاص

ينتمي D - ريبولوز إلى السكريات الخماسية الكيتونية التي عدد مماكباتها: 4 (انظر إلى المخطط 1 و 2 للتعرف على السكريات الخماسية).

السكريات السداسية Hexoses: وأهم السكريات السداسية الألدهيدية (عدد المماكبات: 16) هي:

- D-غلوكوز D-Glucose ويطلق عليه أيضا سكر العنب وهو مصدر أساسي للطاقة وارتفاعه في الدم عن مستوى الطبيعي يدل على حالة مرضية.
- D-مانوز D-Mannose يدخل في تركيب البروتينات المخاطية و الألبومين.
- D-غاللاكتوز D-Galactose ويدعى سكر الحليب ويشكل مع غلوكوز اللاكتوز وهو ضروري لنمو الجملة العصبية عند الرضيع في كافة مراحل نموه حتى عمر السنتين حيث يدخل الغالاكتوز في تركيب الجملة العصبية.

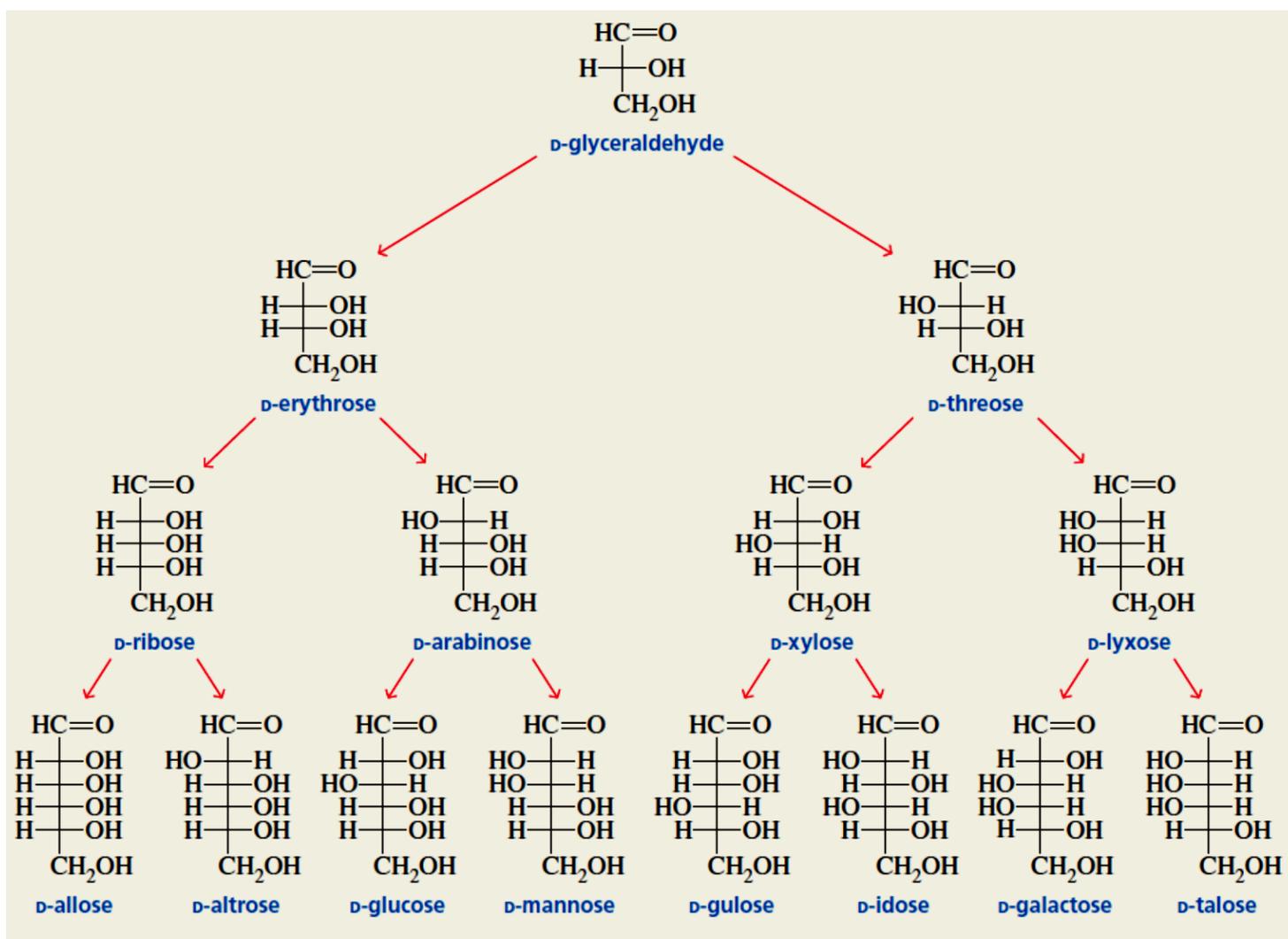
أما الشكل الكيتوني للسكريات السداسية فيكون أهمها:

D- فركتوز D-Fructose يوجد في عصير الفواكه و العسل ويطلق عليه أيضا سكر الفواكه.

جميع السكريات الأحادية ما عدا السكريات الثلاثية الألدهيدية و السكريات الرباعية الكيتونية تحوي أكثر من ذرة كربون واحدة غير متناظرة لذلك هي مماكبات غير متخاللة في المرآة Diastereoisomers.

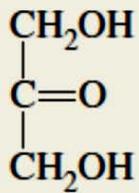
الايبيمرات Epimers: هي المركبات التي تختلف بالتكوين عند مركز لا تناظري وحيد. نلاحظ من المخطط 1 و 2 أن D-غلوكوز و D-مانوز هي ابيميرات عند ذرة كربون رقم 2. و يشكل D-غلوكوز و D-غاللاكتوز ابيميرات عند ذرة كربون رقم 4.

المخطط 1: السكريات الأحادية البسيطة الألدهيدية (الألدوزات)

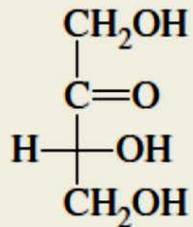


ملاحظة: ترتبط الزمرة الهيدروكسيلية التي تحدد الشكل D أو L للسكر بذرة الكربون الأبعد عن الزمرة الكربونيلية.

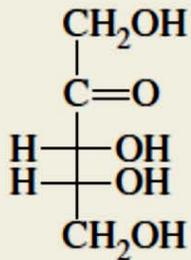
المخطط 2: السكريات الأحادية البسيطة الكيتونية (الكيتوزات)



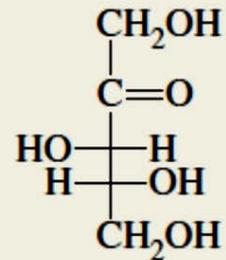
dihydroxyacetone



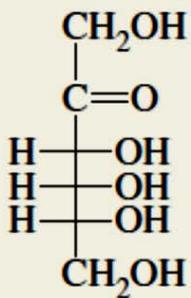
D-erythrulose



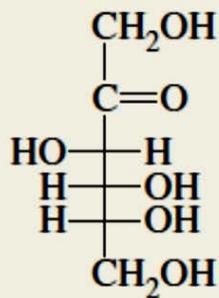
D-ribulose



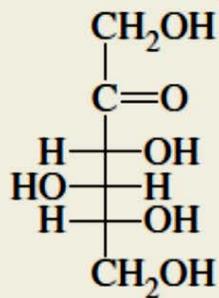
D-xylulose



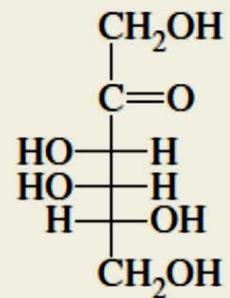
D-psicose



D-fructose



D-sorbose

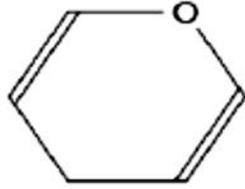


D-tagatose

2.3- تحلق السكريات و صيغ هاورث:

توجد عادة العديد من السكريات الأحادية المحتوية على خمس ذرات كربون أو أكثر في المحلول بأشكال حلقيه و ليس بشكل سلاسل مفتوحة فقد أشارت الدراسات أن الغلوكوز يتواجد بشكل سلاسل مفتوحة بنسبة لا تتجاوز 0,0025. وجدنا في الكيمياء العضوية أن زمرة الغولية تتفاعل مع زمرة الألدهيدية لتعطي نصف أسيتال (هيمي أسيتال) و بصورة مماثلة تتكاثف الزمرة الغولية مع زمرة الكربونيلية في الكيتونات لتشكل نصف كيتال (هيمي كيتال). يتشكل المركب الحلقي للسكر بتكاثف الزمرة الكربونيلية و الزمرة الهيدروكسيلية المرتبطة بذرة الكربون البعيدة عن الزمرة الكربونيلية ب 3 أو 4 ذرات كربون في نفس الجزيئة فيتشكل جسر أوكسجيني لحلقة خماسية أو سداسية غير متجانسة.

- إذا كان المركب الناتج حلقة خماسية سميها المركب فورانوز نسبة إلى المركب فوران.
- وإذا كان المركب الناتج حلقة سداسية سميها الحلقة المركب ب بيرانوز نسبة إلى المركب بيران.



Pyran



Furan

الشكل (2): حلقتا البيران و الفوران

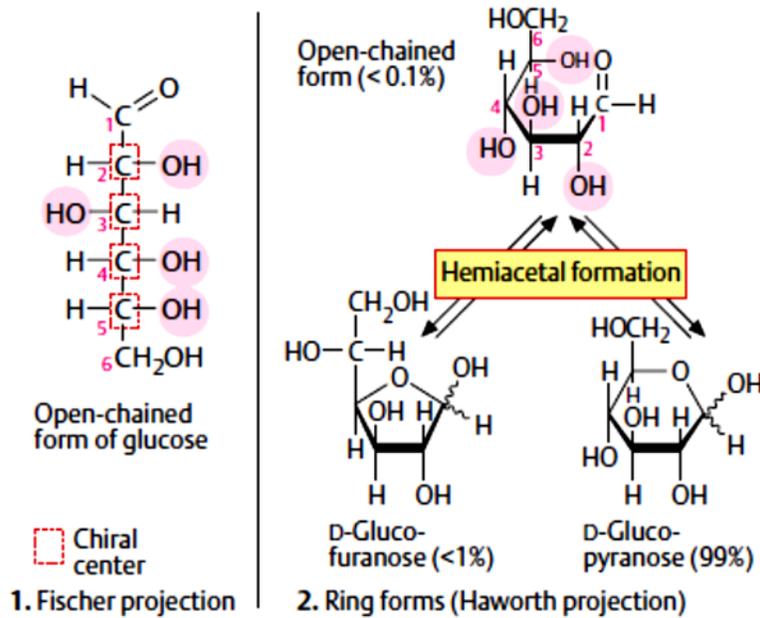
يؤدي تحلق السكريات إلى ظهور ذرة كربون غير متناظرة جديدة تدعى تلك الذرة بذرة الكربون الإنوميرية وبالتالي يتشكل مماكبين جديدين:

- إذا كانت جهة زمرة الهيدروكسيل OH (الناتجة عن التحلق) مخالفة لجهة CH_2OH فيكون المماكب من النوع (α).
- إذا كانت جهة زمرة الهيدروكسيل OH (الناتجة عن التحلق) موافق لاتجاه CH_2OH فيكون المماكب من النوع (β).

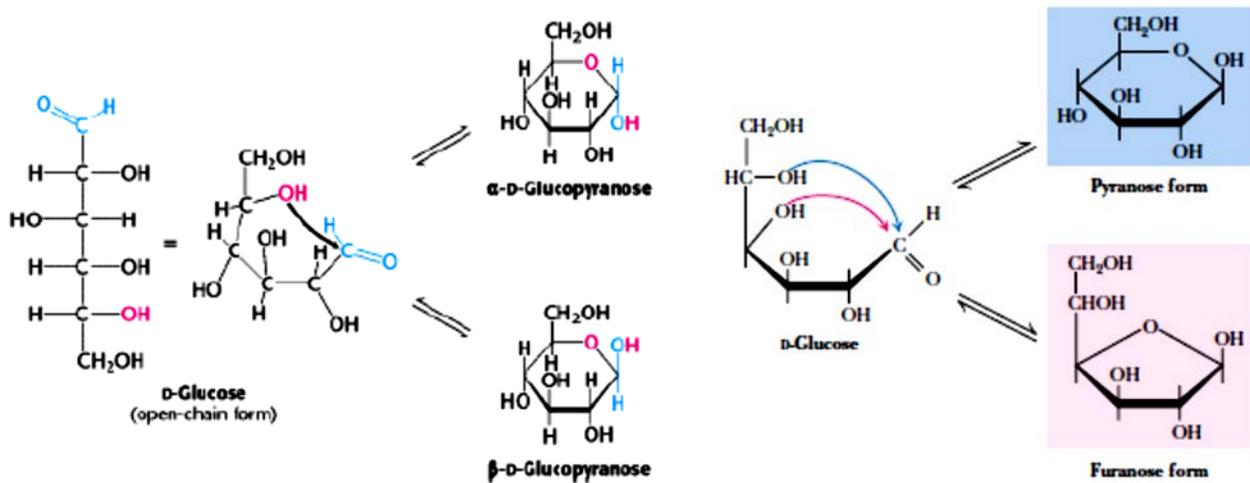
✚ تحلق الغلوكوز:

تتشكل حلقة الفورانوز من تكاثف زمرة الكربونيل الألدهيدية (ذرة الكربون 1) مع زمرة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون رقم 4 مما يؤدي للحصول على مماكبين هما:

β -D- Glucofuranose -D- β و α -D- Glucofuranose -D- α

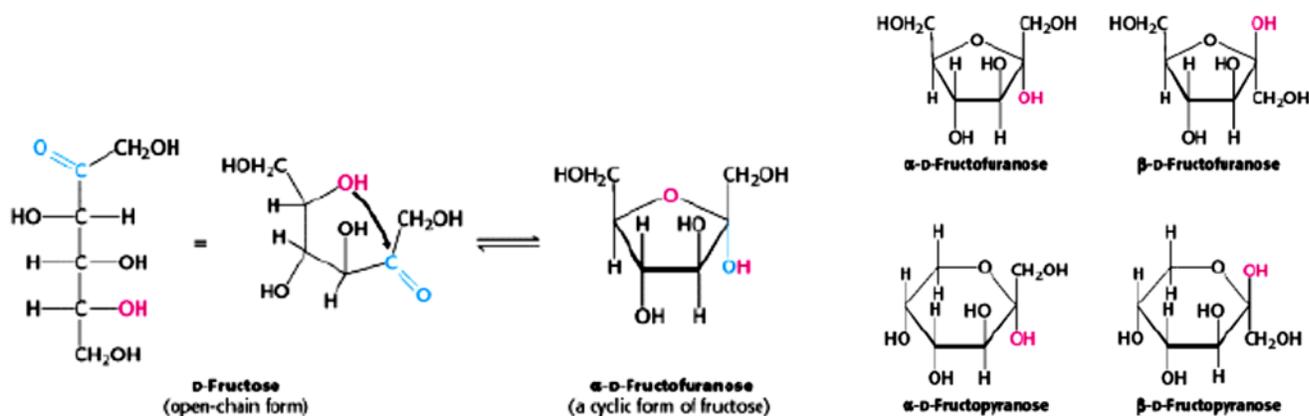


بينما تكاثف زمرة الكربونيل الألدهيدية (ذرة الكربون 1) مع زمرة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون رقم 5 يؤدي إلى تشكل إينوميرين ألفا و بيتا غلوكوبيرانوز كما في الشكل (3).



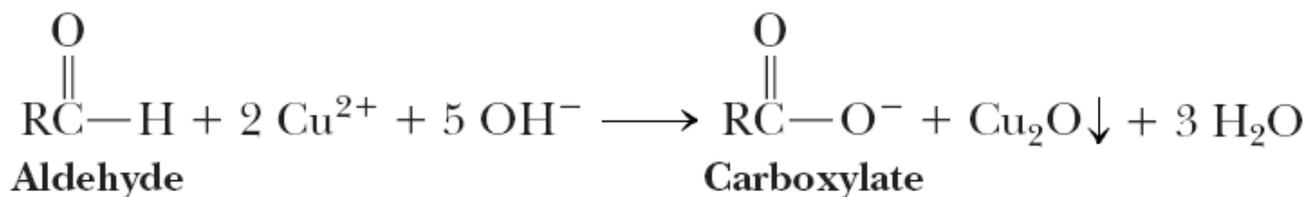
الشكل 3: تحلق الغلوكوز

الفركتوز: تتشكل حلقة البيرانوز من تكاثف زمرة الكربونيل ذات رقم 2 في فركتوز مع زمرة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون 6 (تكاثف بين ذرتي 2 و 6) بينما يؤدي تكاثف بين زمرة الكربونيل (ذرة كربون 2) مع زمرة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون 5 (تكاثف 2، 5) إلى تكوين حلقة الفورانوز كما هو موضح في الشكل



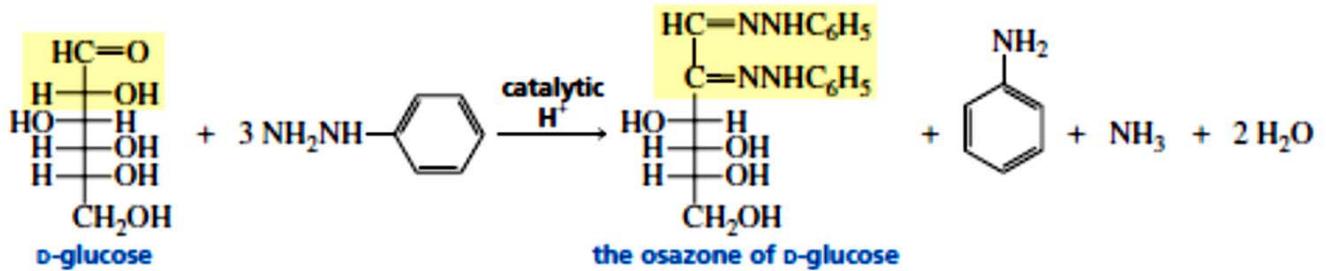
4-3- أهم خصائص السكريات:

1- إرجاع السكريات لبعض الكواشف: وجدنا في دراستنا السابقة أن الألدهيدات ترجع بعض الكواشف مثل كاشف فهلنغ وكاشف تولانز و يتشكل الحمض الموافق وفق المعادلة:



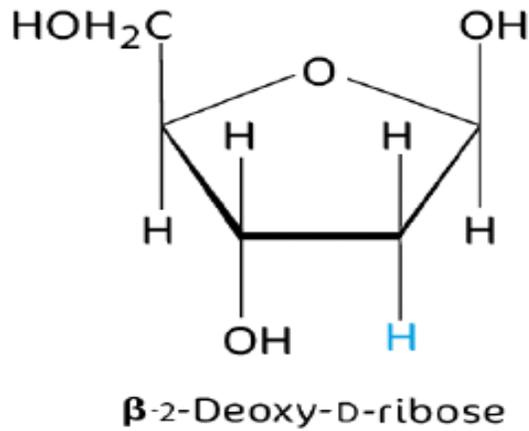
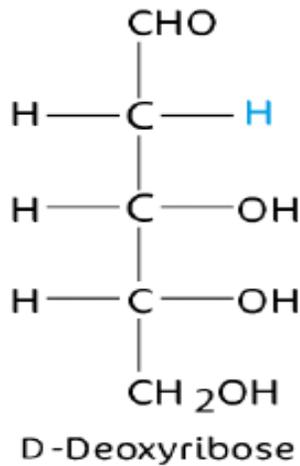
في وسط التفاعل يتوازن الشكل الحلقي للسكريات مع شكله الخطي التي لا تتجاوز 0,0025% و بالتالي تستطيع الزمر الألدهيدية في السكريات أن ترجع تلك الكواشف التي ذكرت و يتأكسد السكر إلى الحمض الموافق.

2- تشكل الأوزازون: إن تشكل الأوزازونات من أهم تفاعلات السكريات الأحادية على الإطلاق و هنا تنشط الزمرة الكربونيلية في السكر الخطي لتتفاعل مع فينيل هيدرازين أو مشتقاته مشكلة بلورات صفراء تدعى أوزازونات.



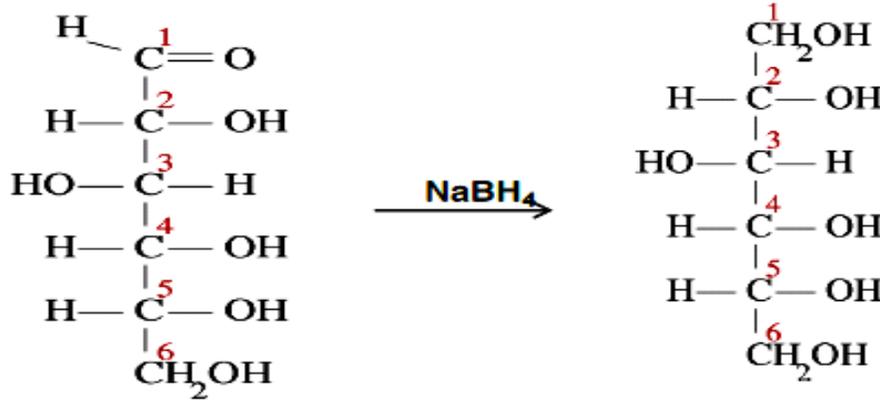
3- إرجاع السكر:

1. نزع الأوكسجين: كما في سكر دي أوكسي ريبوز الذي يدخل في تركيب الـ DNA.



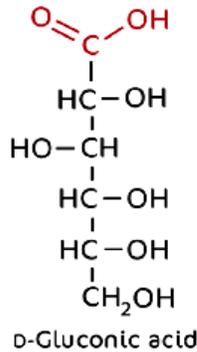
2. **هدرجة الزمرة الوظيفية:** تعني إضافة الهيدروجين إلى زمرة الكربونيل في السكر فتتشكل الأغوال السكرية.

مثال: السوربيت: هي سكاكر تحولت إلى أغوال سكرية طعمها حلو ولكنها لا تعطي الطاقة التي تعطيها السكاكر.



4- الأكسدة Oxidation:

- يمكن أن تتأكسد السكاكر عند ذرة الكربون 1 أو الكربون 6 أو عند ذرتي الكربون 1 و 6 معاً:
- إذا تأكسدت السكاكر عند C1 تعطي حموض ألدونية.
 - إذا تأكسدت السكاكر عند C6 تعطي حموض يورونية.
 - إذا تأكسدت السكاكر عند C1 و C6 تعطي حموض ألدونية.

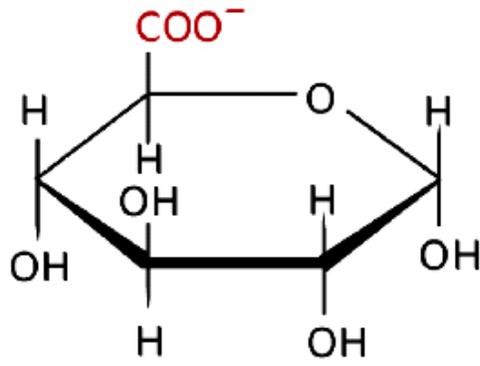


أولاً : الحموض الألدونية :

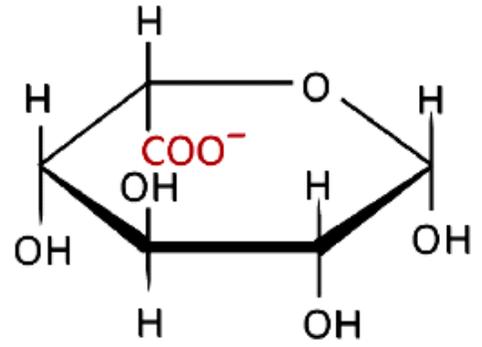
- حمض الغلوكونيك Gluconic acid من الغلوكوز.
- حمض الغالاكتونيك Galactonoc acid من الغالاكتوز.

ثانياً: الحموض اليورونية:

تدخل الحموض اليورونية في تركيب عديدات السكايرد المخاطية، كما توجد في الغضاريف والنسج الضامة، ولها دور في إزالة السمية من الجسم فكل مادة نحتاج إلى التخلص منها يجب أن ترتبط مع الحموض اليورونية حتى تطرح خارج الجسم.



α -D-Glucuronic acid



β -L-Iduronic acid

4- السكريات الثنائية:

ترتبط السكريات الأحادية مع بعضها لتعطي سلسلة من السكريات قليلة التعدد (Oligosaccharides) عدد جزيئات السكر (عدد جزيئات السكر بين 2 إلى 13) أو السكريات المتعددة (Polysaccharides) عدد جزيئات السكر (14 فما فوق) عن طريق تشكل الغليكوزيدات حيث إن الرابطة الغليكوزيدية المتكونة بين السكريين الأحاديين ما هي إلا جسر أوكسجيني يقوم أحد أطرافه على حساب ذرة الكربون الإنوميرية في جزيئة السكر الأول و الطرف الثاني للجسر إما على حساب ذرة الكربون الإنوميرية أيضا أو على حساب إحدى الزمر الهيدروكسيلية الأخرى في جزيئة السكر الثاني و هنا نميز حالتين:

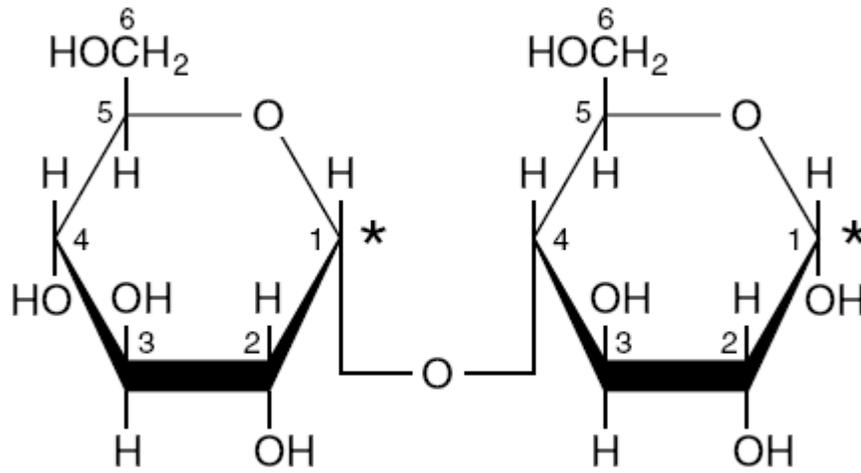
1- رابطة أوزيد- أوزيد: تنتج من ارتباط زمرة هيدروكسيل إنوميرية من الأول مع زمرة هيدروكسيل إنوميرية من الثاني، وفي هذه الحالة تزول صفة الزمرة الألدهيدية أو الكيتونية في المركب فلا يعود مرجع ولا يشكل أوزازون.

2- رابطة أوزيد- أوز: تنتج من ارتباط زمرة هيدروكسيل إنوميرية من إحداهما مع زمرة هيدروكسيل عادية من الجزيئة الثانية للسكر، و المركب الناتج يستطيع أن يرجع كل من كاشف تولانز و كاشف فهلنغ و كذلك يشكل أوزازون.

فالسكريات الثنائية تنشأ من ارتباط جزيئتين فقط من السكريات الأحادية عن طريق جسر أوكسجيني و من أهم السكريات الثنائية:

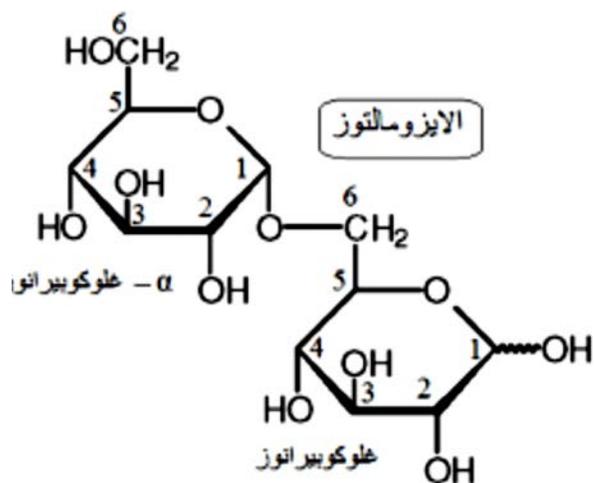
❖ المالتوز (سكر الشعير): تتكون جزيئاته من ارتباط جزيئين من السكر الأحادي α -D-غلوكوز . ينتج من ارتباط زمرة الهيدروكسيل الإنوميرية (هيدروكسيل الغليكوزيدي) في الجزيئة الأولى و الهيدروكسيل الغولي المرتبط ب C4 من الجزيئة الثانية، فتكون الرابطة من الشكل (1 4). الاسم الكيميائي : α -D-غلوكوبيرانوزيل (1 4) α -D-غلوكوبيرانوز. يشكل المالتوز الوحدة البنائية الرئيسية في النشاء و الغليكوجين.

Maltose



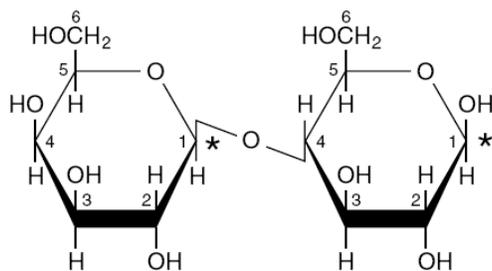
O - α -D-Glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranose

❖ الإيزومالتوز Isomaltose: يتشكل هذا السكريد الثنائي عندما يرتبط الهيدروكسيل الغليكوزيدي لجزيئة ألفا-D- غلوكوبيرانوز مه الهيدروكسيل في الموقع 6 لجزيئة غلوكوبيرانوز ثانية من الشكل ألفا أو بيتا (1-6) α و يتشكل هذا المركب عند معالجة سيروب المالتوز بإنزيم ترانس غلوكوزيداز و ينتج كذلك من حلمة النشاء.



❖ اللاكتوز lactose (سكر الحليب): هو أهم مركب كربوهيدراتي في حليب الحيوانات الثديية حيث تصل نسبته إلى 4,5 % في حليب البقر و إلى 6 % في حليب المرأة الحامل و المرضع. يتألف من β -D-جالاكتوز و β -D-غلوكوز برابط من النوع أوزيد- أوز وبالتالي يكون الاسم الكيميائي له: β -D-جالاكتوبيرانوزيل (1 4) β -D-غلوكوبيرانوز.

Lactose



O- β -D-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranose

<ul style="list-style-type: none"> • تتم حلمته بواسطة أنزيم اللاكتاز. • يكون هذا الانزيم فعال ونشط عند الأطفال أكثر من الكبار. • قد يكشف في بول الحامل. 	الحلمة
<ul style="list-style-type: none"> • يؤدي سوء امتصاصه نتيجة عوز أنزيم اللاكتاز إلى إسهال مائي وانتفاخ في البطن والام في الكولون ومغص وتطبل في البطن والسبب هو بقاء اللاكتوز في المعوي وعدم انتقاله إلى الدم وبالتالي عدم الاستفادة منه. • يعتبر هذا السكر من أكثر البيورات المعرضة للتخمر. • يستحصل على كميات كبيرة منه في معاملة الاجبان. • يستخدم في تحضير الأوساط المغذية لتنمية الأحياء الدقيقة في صناعة المضادات الحيوية. 	أهميته السريية

أنواع عوز أنزيم اللاكتوز:

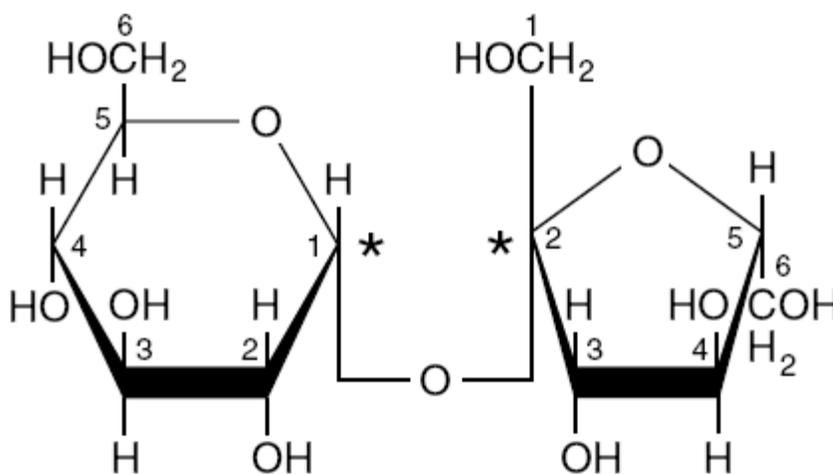
- **خلقى (Congenital):** الذي يحدث بعد فترة قصيرة من الولادة وهو نادر.
- **مكتسب (Acquired):** يحدث في فترة متقدمة من العمر، وهو مرض شائع ينجم لأن الزغابات المعوية لم تعد تنتج اللاكتاز، حيث تكون قد تأذت مع الزمن نتيجة للاستخدام المتكرر للأدوية ومضادات الالتهاب.

تأثير وجود اللاكتوز في الأمعاء:

- ❖ ازدياد الضغط الحلولي Osmotic Pressure في اللمعة المعوية، مما يؤدي إلى سحب الماء من النسيج إلى الأمعاء الغليظة مسبباً التجفاف والإسهال.
- ❖ يزداد تخمر اللاكتوز بفعل البكتيريا المعوية، هذا التخمر الذي يتبع لاحقاً بتشكيل CO_2 الذي يسبب انتفاخ البطن وتشنجه.
- ❖ علاجه: تعالج هذه الحالة بإزالة الحليب ومشتقات اللاكتوز من الغذاء.

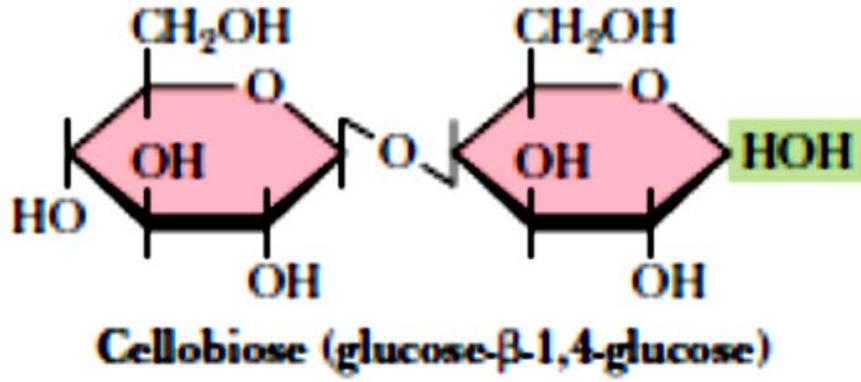
❖ السكروز **sucrose** (سكر القصب): يتواجد في قصب و الشمندر السكري وفي العديد من ثمار الفواكه وبعض البذور و الأوراق و الأزهار. يتألف من β -D-فركتوز و α -D-غلوكوز برابط من النوع أوزيد- أوزيد، لذا فإنه يفقد صفاته الإرجاعية و تشكل الأوزازون. ويدعى كيميائياً: α -D-غلوكوبيرانوزيل (1 2) β -D-فركتوفورانوزيد.

Sucrose

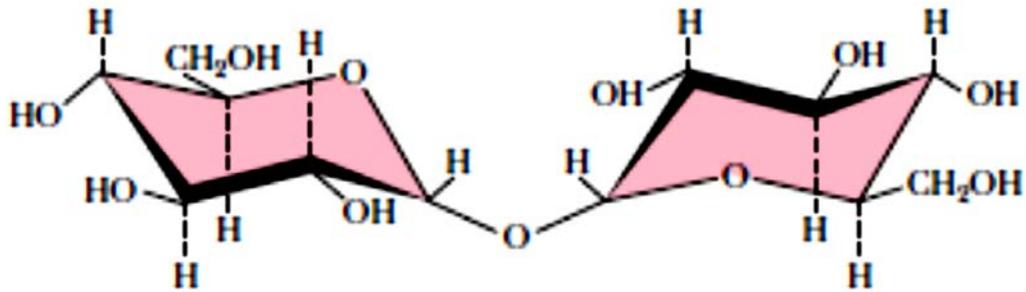


α -D-Glucopyranosyl-(1 → 2)- β -D-fructofuranoside

❖ السلوبيوز : يتواجد في سوائل بعض الأشجار و يتشكل من خلال عملية حلمهة السيللوز بوساطة إنزيم السيللولاز التي تملكه أنواع كثيرة من الجراثيم. يتكون من جزئيتين من β -D-غلوكوز برابط من النوع أوزيد- أوز وبالتالي هو β -D-غلوكوبيرانوزيل (1 4) β -D-غلوكوبيرانوز.

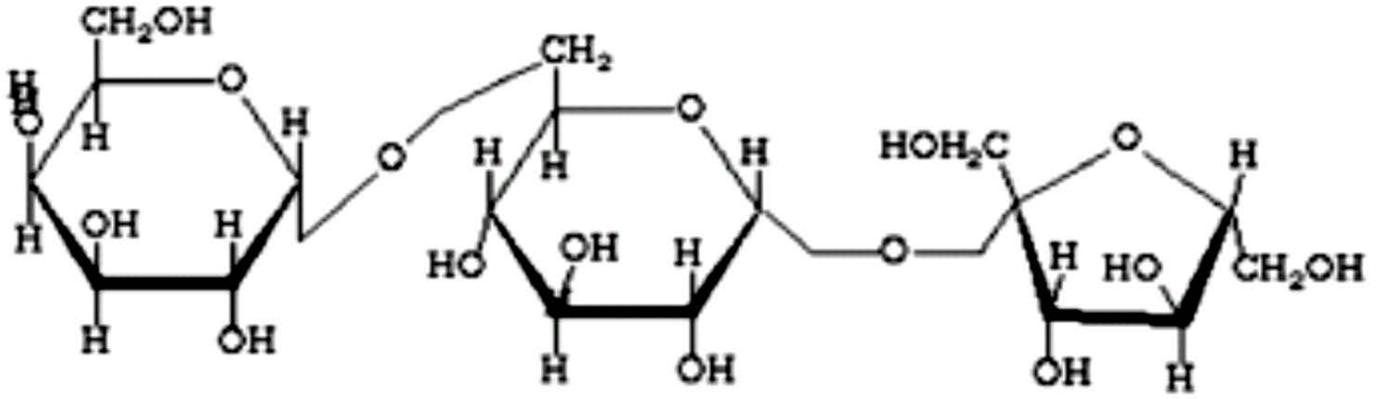


❖ التريهالوز: يتواجد في الأعشاب المائية وبعض أنواع الفطور لذلك يدعى أحيانا بسكر الفطر. يتألف من جزيئتين من α -D-غلوكوز برابط أوزيد- أوزيد لذا فإنه يفقد صفاته الإرجاعية و تشكل الأوزازون و الاسم الكيميائي له: α -D-غلوكوبييرانوزيل (1 1) α -D-غلوكوبييرانوزيد



4- السكريات الثلاثية : منها الرافينوز

(D-α) غالاتوبييرانوز + (D-α) غليكوبييرانوز + (D-β) فركتوفورانوز.	بنيته
غير مرجع لمحلول فهلغ.	الخاصية الإرجاعية
يتم حلمته بالتسخين مع الحموض ليعطي (D-α) غليكوبييرانوز و (D-β) فركتوفورانوز و (D-α) غالاتوبييرانوز.	حلمته



5- السكريات الرباعية

ستاكايوز Stachiose:

بنية	اتحاد الـرافينوز (غلوكوز + فركتوز + غالكتوز) + جزئـة غلوكوبيرانوز.
الرابطة	هيدروكسيل الأول في الموقع 6 لجزئـة الغالكتوز مع الهيدروكسيل الغليكوزيدي لجزئـة D-α غلوكوبيرانوز جديدة.
الخاصية الإرجاعية	غير مرجع لمحلول فهلنغ ولا يعاني من الدوران الذاتي، لعدم وجود الهيدروكسيل الغليكوزيدي.
التخمير	يتخمـر هذا السكر جزئياً بواسطة الخمائر.
مكان وجوده	يوجد في كثير من النباتات كجذور نبات Stachys (حيث اكتسب اسمه)، وفي بذور الترمس الأصفر، و الحمص والعدس وغيرها.

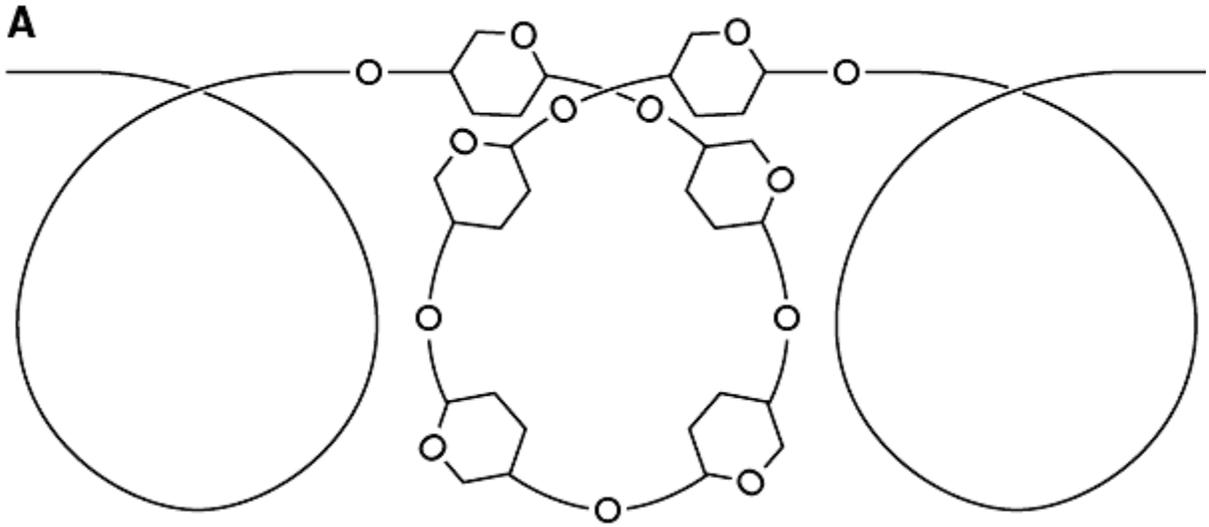
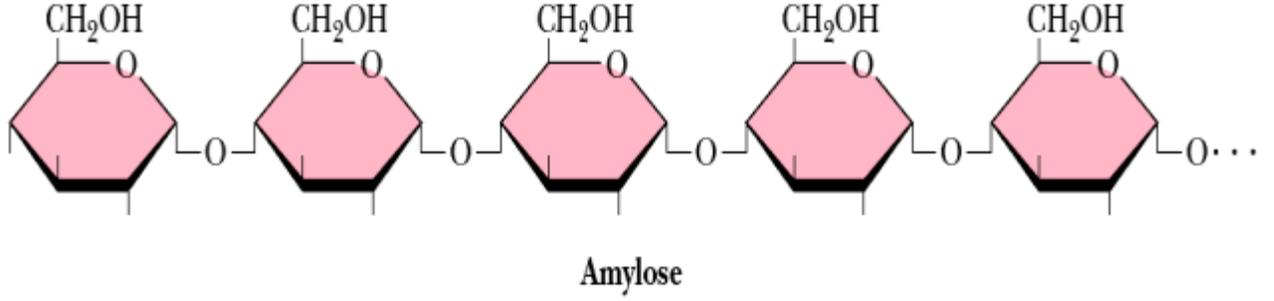
6- السكريات المتعددة Polysaccharides:

إن تكاثف عدد كبير من السكريات الأحادية أو السكريات قليلة التعدد يؤدي إلى تشكل السكريات المتعددة، وتملك السكريات المتعددة دوراً هاماً في تخزين الطاقة و الحفاظ على سلامة هيكلـة الكائن الحي، و الاسم الكيميائي لهذه المركبات هو غليكانات ناتج من استبدال الغليكوزيد (أوزيد) بالنهاية (أن) لأنها عبارة عن غليكوزيدات مرتبطة مع بعضها بروابط غليكوزيدية. و من أهم تلك السكريات:

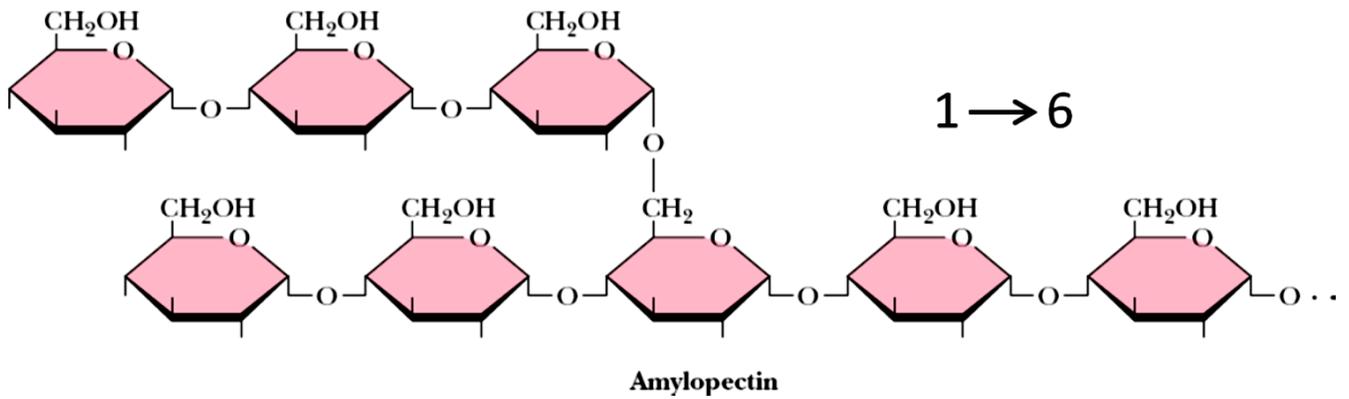
❖ النشاء: يتواجد النشاء في الحبوب البطاطا و الخضار . يتألف من وحدات α- -غلوكوز فقط. و له

نوعان:

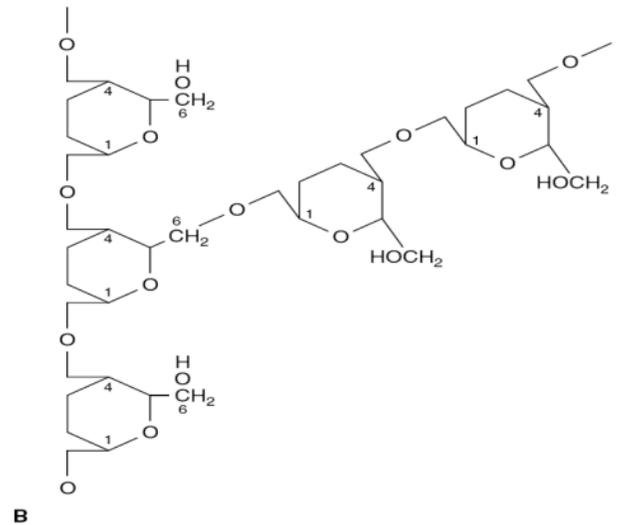
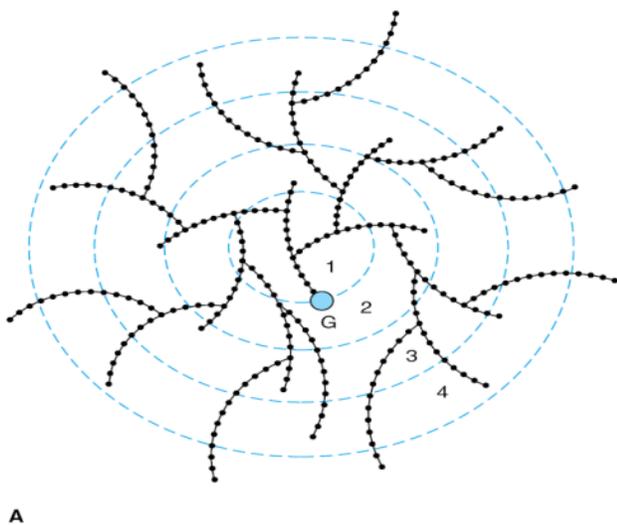
➤ **الأميلوز** : ويشكل حوالي 10-15% من النشاء وهو قابل للانحلال في الماء و يتفاعل مع محلول اليود معطيا لونا أزرقا. يشارك في بنيته حوالي 250-300 جزيئة α -D-غلوكوبيرانوز



➤ **الأميلوبكتين**: ويشكل 85-90% من النشاء وهو غير قابل للانحلال في الماء ويعطي صفه اللزوجه للنشاء. يشارك في بنيته الجزيئية أكثر من 1000 جزيئة α -D-غلوكوبيرانوز ترتبط مع بعضها أيضا بروابط غليكوزيدية من الشكل (1 4) إلا أن الفروع تتصل مع السلاسل الأم بروابط ألفا (1 6).

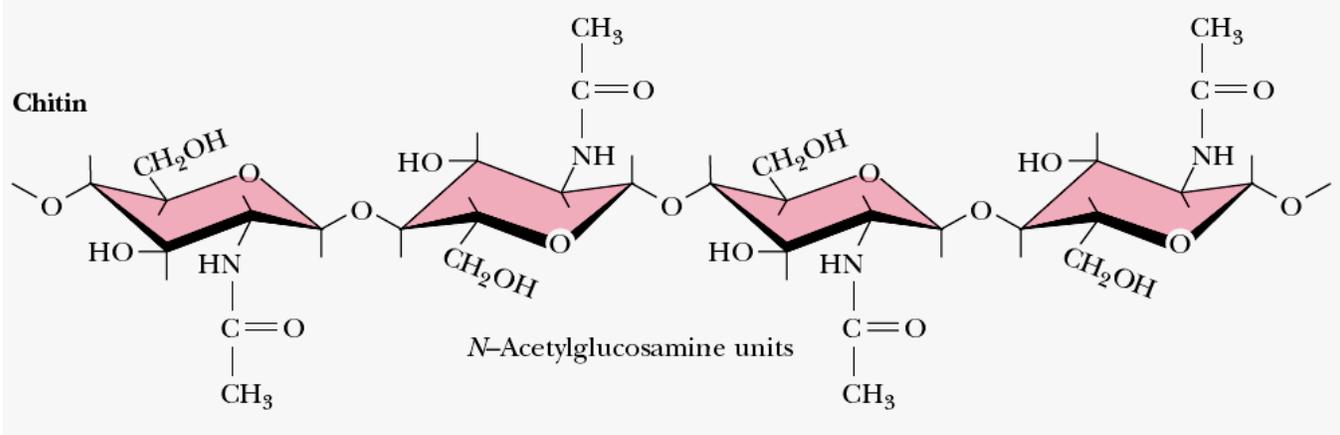


❖ **الجليكوجين:** كما هو الحال بالنسبة للأميلوبكتين يعتبر الجليكوجين من السكريات المتعددة المتفرعة، يتألف الجليكوجين من وحدات α -D- غلوكوز فقط وترتبط تلك الوحدات مع بعضها عبر الروابط الجليكوزيدية من النوع ألفا (1 4) وهذا يعطي للسلسلة المتشكلة بنية منحنية حلزونية ، أما التفرعات سلسلة الجليكوجين فترتبط مع السلاسل المجاورة عبر روابط جليكوزيدية فرعية من النوع ألفا (1 ← 6) حيث تظهر هذه الروابط الفرعية كل 10 روابط ألفا (1 ← 4).



❖ **السيللوز:** يتألف من وحدات β -D- غلوكوز فقط ويشكل أيضا السلوبيوز وحدة البناء الرئيسية فيه، وهو أكثر انتشارا في الطبيعة ، ويشكل سلاسل مستقيمة ضخمة تربطها روابط هيدروجينية مما تكسبه الصلابة.

❖ الكيتين: يدخل في تركيب الهيكل الخارجي للحشرات ، يشبه الكيتين في بنيته الفراغية السلولوز حيث تكون وحداته الأساسية جذور N- أستيل غلوكوز أمين عديدة ترتبط مع بعضها بروابط غليكوزيدية من الشكل β (1 \leftarrow 4).



❖ الغليكانات السكرية الأمينية Glycosaminoglycans (السكريدات المخاطية)

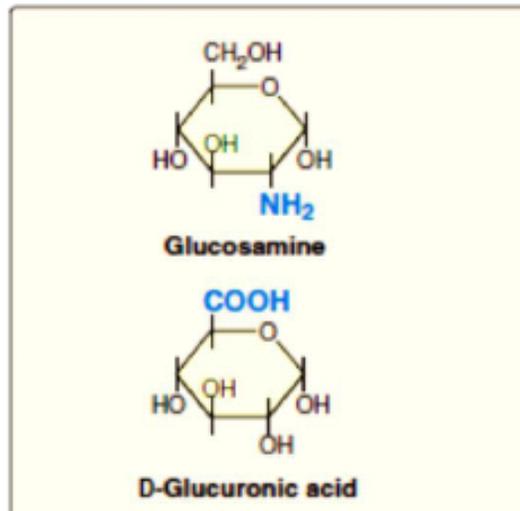
تتكون الغلوكوز أمينو غليكانات من وحدات متكررة مؤلفة من سكريات ثنائية ، أحد هذين السكرين هو مشتق أميني ، وهذا السكر يمكن أن يكون على السواء غلوكوز أو غالاكتوز. كما يجب أن يكون واحد على الأقل من السكرين المكونين للوحدات المتكررة ، حاملا شحنة سالبة وذلك بارتباطه إما بزمرة كاربوكسيلات أو سلفات.

من أهم الغلوكوز أمينو غليكانات: Keratan Sulfate, Chondroitin Sulfate ، Hyaluronate ، Dermatan Sulfate ، Heparin heparin Sulfate,

➤ - حمض الهيالورني: يتألف من سلسلة وحيدة من حمض β غلوكوروني و N أسيل β غلوكوز أمين بروابط β (1 \leftarrow 3) يليها β (1 \leftarrow 4) يدخل في تركيب الجسم البلوري للعين ، جدران الأوعية الدموية ، و أغشية الغلايا الخنسية الانثوية (البيضة). ويحوي رأس النطفة على انزيم هيالورونيداز لحل غشاء البيضة و اخصابها

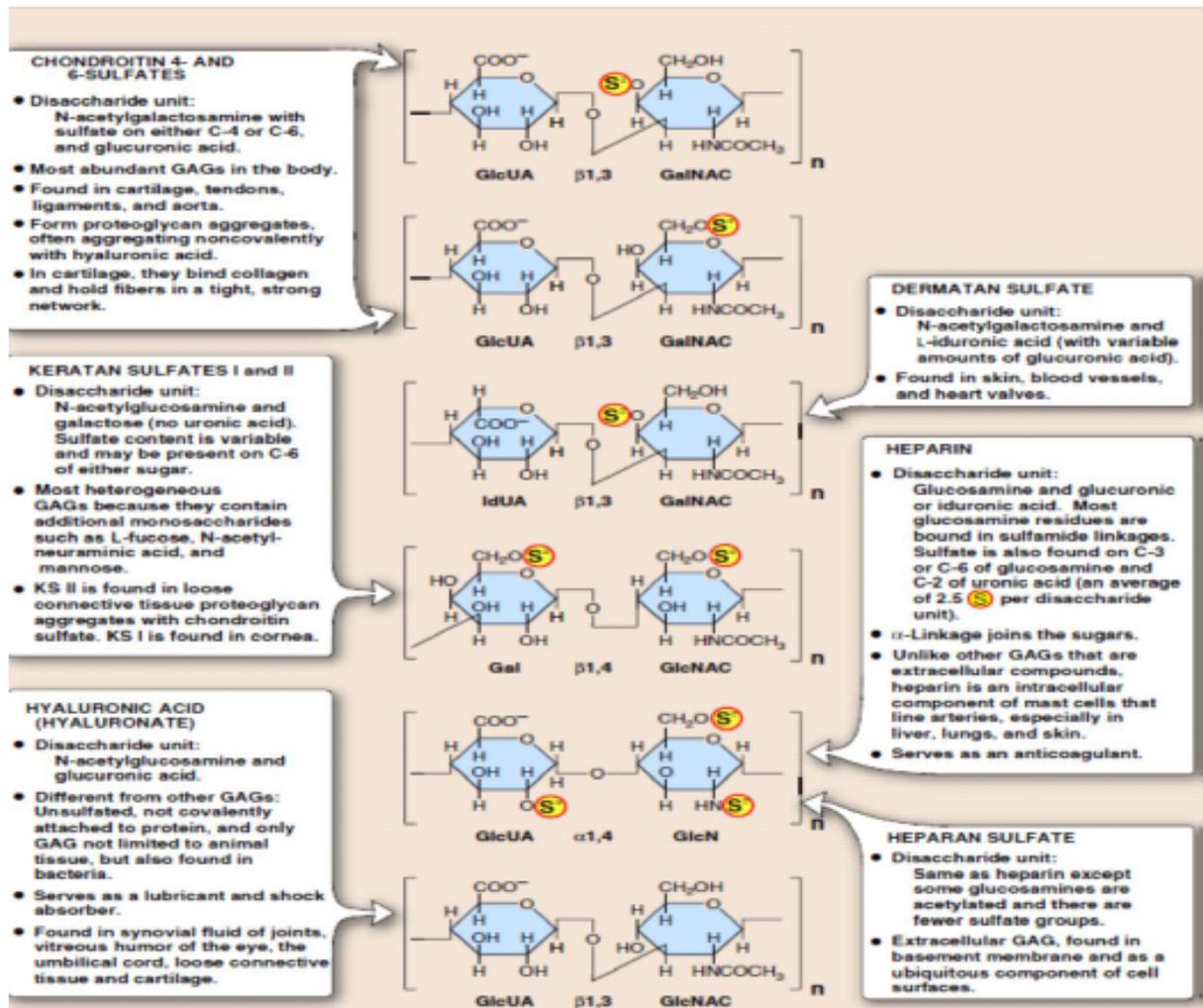
➤ - الغضروفين الكبريتي : يتألف من حمض β غلوكوروني و N أسيل β غالاكتوز أمين مسلفن في المواقع C4 أو C6 من الغالاكتوز أمين أو الاثنين معا

➤ - الهيبارين: يتألف من حمض β غلوكوروني و α - غلوكوز أمين+ زمرة كبريتية هو مضاد تخثر للدم ويعاكس فعل فيتامين K ، يصطنع في الكبد ، ويوجد في الرئتين ، القلب، جدران الأوعية الدموية.



ترتبط عادة هذه السكريات بالبروتينات لتشكل البروتينات السكرية . تشكل البروتينات السكرية 95% من الجزيئات الحيوية في الجسم، كما تتمتع بأدوار حيوية هامة، حيث تدخل كمكونات هيكلية في بناء

الانسجة الرابطة كما تتوسط التصاق الخلية بالوسط الخارج خلوي و أيضاً ترتبط بالعوامل المحفزة على تكاثر الخلايا.



ترتبط السكريات بالبروتينات (وهذا ما يسمى بالغلوزة Glycosylation) بواسطة رابطة غليكوزيدية:

❖ - إما عبر ذرة الأزوت للزمرة الاميدية الموجودة في السلسلة الجانبية للحمض الأميني الأسبارجين

Asn ويرمز إلى هذا النوع من الارتباط ب N-Linkage

❖ أو عبر ذرة الأوكسجين الموجودة في السلسلة الجانبية للحمض الأميني السيرين Ser أو التريونين

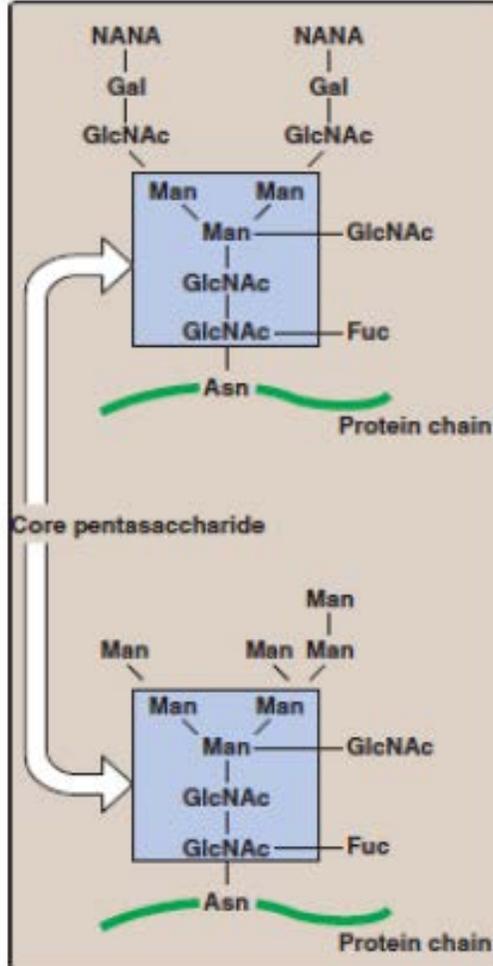
Thr ويرمز إلى هذا النوع من الارتباط ب O-Linkage

بالنسبة للحمض الأميني الاسبارجين فهو لا يقبل الارتباط بالسكريات إلا في حال كان جزءاً من

التسلسل Asn-X-Ser أو Asn-X-Thr حيث X هي اي حمض أميني لا على التعيين بهذا

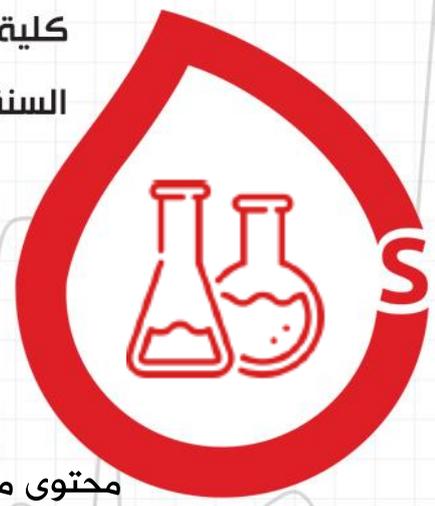
نستطيع تحديد مواقع الغلوزة للبروتينات بمعرفة تسلسل الحموض الأمينية فيها.

جميع الارتباطات سكر – بروتين من النمط N-linkage تشترك بجسم سكري مكون من خمس ثمالات سكرية هي ثلاث ثمالات مانوز و ثمالتان N- acetylglucosamine أما جزيئات السكر المتبقية فترتبط مع البروتين عبر هذا الجسم السكري.



مقارنة بين البروتينات السكرية والجليكانات البروتينية

الجليكان البروتيني	البروتينات السكرية	
أكثر من 80%.	من 1% حتى 30% ما عدا الفورين السكري الموجود في أغشية الكريات الحمر حيث تكون نسبة السكر 50%.	نسبة السكر
غير تكافؤية تتفكك بسهولة	تكافؤية قوية لا تتحطم إلا بهضم الجزئي.	الرابطة بين السكر والبروتين
الفراغات بين الخلايا، الجلد، الغضاريف، السائل الزليلي.	بروتينات المصل، على الأغشية الخلوية، في كل المواد التي تفرز إلى خارج الخلية.	أماكن تواجدها
سكاكر متعددة.	سكاكر مفردة أو قليلة التعدد.	نوع السكر



البروتينات المعدنية

د. محمد صفا زودة 13

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

الكيمياء السريرية 1 | Clinical Chemistry 1

26/4/2022



مدققة

13

S.P 684

18



السلام عليكم ورحمة الله تعالى وبركاته

إن ضقت بالعسر فلا تبئس
كالبرق يحكي في سناه اللظى
فربما دل على ضده
وقد يكون الغيث من بعده
نقدم لكم المحاضرة الثالثة عشرة في مادة الكيمياء السريرية 1
راجين من الله تعالى أن تحقق الفائدة المرجوة منها *~*

فهرس المحتويات

الصفحة	الفقرة
2	مقدمة
2	البورفيرينات
4	الاصطناع الحيوي للهيم
6	البرفيرية
9	الهيموغلوبين
17	بقية البروتينات المعدنية
	البروتينات المعدنية
	أمثلة على البروتينات المعدنية



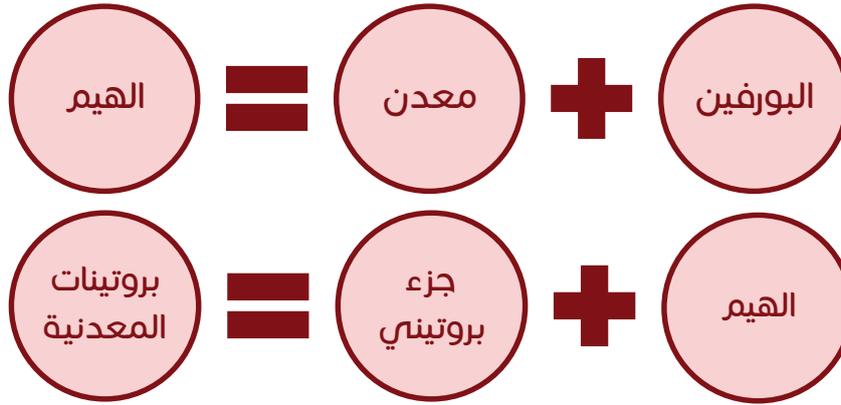
Let's go

مقدمة

❖ **البروتينات الكروية:** هي أحد أنواع البروتينات الشائعة وتندرج تحتها بروتينات الهيم التي تقوم بوظائف تتعلق بنقل الأوكسجين والإلكترونات والتركيب الضوئي.

البروتينات المعدنية (الهيمية)

هي **البروتينات** التي تتألف من وحدات **أولية** تدعى **البورفينات** التي ترتبط بدورها مع **المعدن** لتشكل **الهيم**. يرتبط **الهيم** (الجزء غير البروتيني) مع **جزء بروتيني** ويصبح اسمها **البروتينات المعدنية (الهيمية)**.



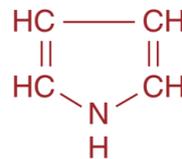
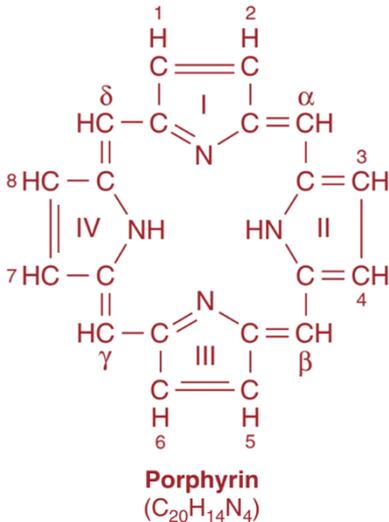
❖ من أهم الأمثلة على البروتينات الهيمية ووظائفها:

- **الهيموغلوبين:** نقل الأوكسجين في الدم.
- **الميوغلوبين:** تخزين الأوكسجين في العضلات.
- **السيتوكروم C:** يشارك في سلسلة نقل الإلكترون (حلقة كريبس).
- **السيتوكروم P450:** الذي يقوم بهدر كسلة الأجسام الأجنبية.
- **الكاتالاز:** تفكيك بيروكسيد الهيدروجين.
- **التربتوفان بيرولاز:** أكسدة الترتوفان ليتشكل الفورميل الكيتورين.



البورفيرينات Porphyrins

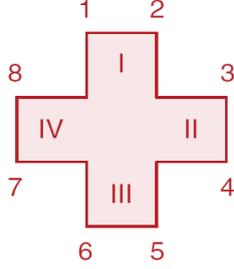
❖ يتركب البورفيرين (البورفين من أبسط أشكاله) من **4 حلقات بيرولية** ترتبط فيما بينها بواسطة **جسور الميثيلين (-CH=)** لتشكل في نهاية المطاف حلقة ضخمة يستخدم إسقاط فيشر لتوضيح بنية هذه البروتينات ومتبادلاتها. ✓ البيروول هو مركب عضوي وهو من المركبات العطرية الحلقية غير المتجانسة بنيته تتكون من حلقة خماسية غير مشبعة حاوية على **ذرة نتروجين**.



Pyrrole

إسقاط فيشر وتوضيح لبنية البورفيرينات:

- إسقاط فيشر هو تمثيل **ثنائي الأبعاد** للجزء العضوي ثلاثي الأبعاد إذ يتم رسم جميع الروابط كخطوط أفقية أو عمودية.



- جميع البورفيرينات لها نظام الترقيم العام حسب إسقاط فيشر:

👉 **حلقات البيرو:** ترقم بالأرقام اللاتينية I و II و III و IV.

👉 **الأماكن المتبدلة 1 (المتبادلات):** ترقم بالأرقام العربية من 1 إلى 8.

💡 **في الحقيقة:** تختلف أنواع البورفيرينات عن بعضها **بالمبادلات فقط**.

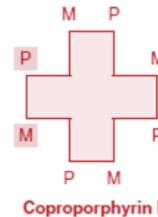
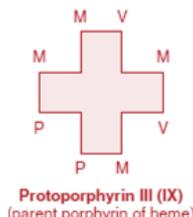
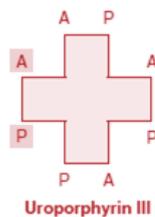
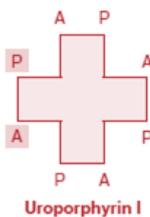
يمكن أن تكون زمر الاستبدال

الرمز	الزمرة	الرمز	الزمرة
V	الفينيل	M	الميتيل
P	حمض البروبيون	E	الإيتيل
-	-	A	حمض الخل

أنواع البورفيرينات

البورفيرين	زمر الاستبدال	مميزات
البورفيرينات الهجاء Etioporphyrins	الميتيل M الإيتيل E	تتميز بلونها الأصفر
البورفيرينات البرازية Coproporphyrin	الميتيل M حمض البروبيون P	عرف هذا النوع لأول مرة في البراز ولكن موجودة في البول هي المسؤولة عن لون البراز
البورفيرينات البولية Uroporphyrins	حمض الخل A حمض البروبيون P	عرف هذا النوع لأول مرة في البول ولكن وجودها ليس محصور في البول يعطي البول لونه الأصفر
البورفيرينات الأولية Proporphyrins	الميتيل M حمض البروبيون P الفينيل V	البورفيرين الأصلي للهم

يمكن للمبادلات في جميع أنواع البورفيرينات أن تتوضع بحيث تشكل مماكبين: I و III. بشكل نظري، يمكن تشكيل 15 مماكباً ولكن يتوفر منها في الطبيعة المماكب III ويسمى IX.



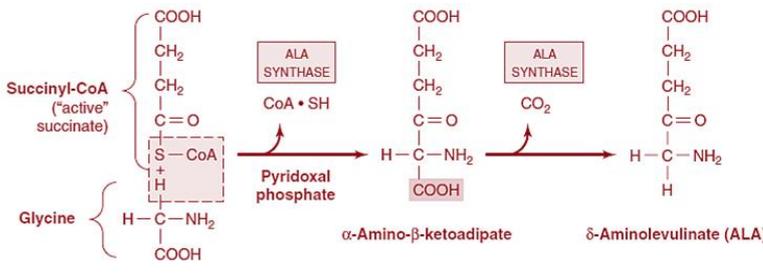
¹ تعطى ذرات الكربون في حلقة البيرو الأرقام من 1 إلى 8 وترتبط بها 8 متبادلات، في البورفيرين يرتبط الهيدروجين بالمواقع الثمانية.

اصطناع الهيم الحيوي للهيم Heme Biosynthesis

- ❖ تصنع الخلية الحية الهيم، جزيئة البورفيرين **الأولية** للهيموغلوبين الحاوي على الحديد.
- ❖ يتم اصطناع الهيم في أغلب أنسجة الثدييات **ماعدا** الكريات الحمراء التي لا تحتوي على مقدرات.
- ❖ **المادتين الأوليتين لهذا السبيل هما:** Succinyl-CoA الناتج من حلقة كريبس والحمض الأميني الغلايسين المرتبط بفيتامين B₆.

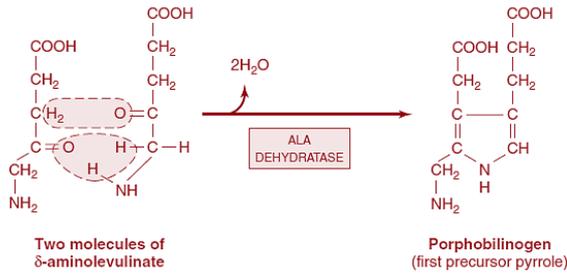
مراحل سبيل الاصطناع الحيوي للهيم:

1. يحدث في **المتقدرات تكاثف** بين الـ Succinyl-CoA و**الغلايسين** المرتبط بفيتامين B₆ (يقوم الفيتامين B₆ بتنشيط التفاعل) ليتشكل حمض ألفا-أمينو-بيتا-كيتوأيديك الذي لا يلبث وأن يتم **إزالة الكربوكسيل** منه معطياً



- دلتا-أمينو الليفولينات **ALA**.
 يحدث هذا التفاعل بواسطة إنزيم **ALA-Synthase** وهو **الإنزيم المتحكم** بالاصطناع الحيوي لمولد البيرفيرين في كبد الثدييات.

2. **تتكاثف جزيئتي** من **ALA** و**تتحلقنان** في السيتوزول **Cytosol** لينتج المركب أحادي البيرول وهو بورفوبيلينوجين



- Porphobilinogen (PBG)** وهو **طليعة البورفيرينات** بالإضافة لجزيئة ماء.
 يحدث التفاعل السابق بواسطة إنزيم **ALA-Dehydratase** الحاوي على التوتياء (الزنك) و**ثيب** بوجود الرصاص.

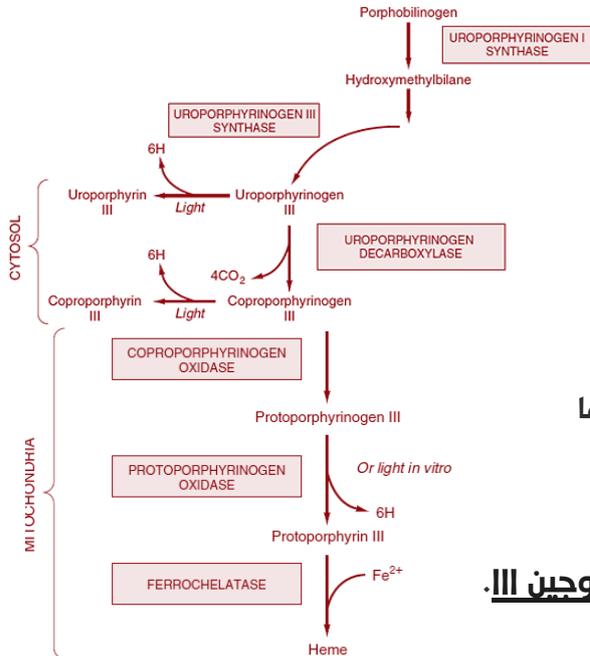
3. **تتكاثف 4** جزيئات من **PBG** تكاثف "رأس إلى ذيل" وتتعلق معطية **تترا البيرول الخطي**.

- وذلك بواسطة إنزيم **Uroporphyrinogen I Synthase** المعروف باسم يوربورفيرينوجين دي أميناز.

4. **يتحول تترا البيرول الخطي** إلى **Uroporphyrinogen III** وذلك بواسطة **Uroporphyrinogen III Synthase**.

5. يتحول الـ **Uroporphyrinogen III** إلى الـ **Coproporphyrinogen III** بعد أن تم **نزع الكربوكسيل** من كافة زمر الأسيئات (A) متحولة بدورها إلى زمر ميتيل **M**.

6. **يدخل الكوربورفيرينوجين III المتقدرات متحولاً** إلى البروتوبورفيرينوجين III وذلك بواسطة كوربورفيرينوجين أوكسيداز.



7. يتم **أكسدة البروتوبورفيرينوجين III إلى يروتوبورفيرين III**.

وذلك بواسطة البروتوبورفيرينوجين أوكسيداز.

يتطلب حدوث التفاعل السابق في **كبد الثدييات** وجود **الأوكسجين الجزيئي**.

8. من أجل إتمام اصطناع **الهيم** يجب **إدخال** شاردة الحديد Fe^{+2} (ثنائي التكافؤ) إلى **البروتوبورفيرين III (IX)**.

يتم ذلك بواسطة إنزيم هيم سنتاز أو الفيروكيلاتاز Ferrochelatase.

يمكن ملاحظة من المخطط في الصفحة السابقة أن مولدات البورفيرينات (بكافة أنواعها وأنماطها) عند تعرضها للضوء Light يمكن أن يتم أكسدتها للتحويل إلى البورفيرين الموافق. كما ذكرنا سابقاً، للبورفيرينات مصاوغين III و IV ويمكن لرباعي البيروكسلي أن يتحول إما إلى اليوروبورفيرينوجين III أو إلى النمط I الذي يتابع بدوره السلسلة ليتوقف عند المرحلة 5.

تنظيم اصطناع الهيم:

تراقب عملية الاصطناع الحيوي للهيم عن طريق **تنظيم اصطناع الانزيم الأول ALA Synthase**، فالهيم يقوم

بتثبيط اصطناع إنزيم ALA Synthase وبالتالي:

عند وجود كميات **فائضة** من الهيم ← **تثبيط** ALA Synthase.

عند **نقصان** كمية الهيم ← **سبب** ALA Synthase.

تدعى الطريقة السابقة بالتلقيح الراجع السلبي.



خصائص الهيم:

ترتبط البورفيرينات بالمعادن مثل الحديد وغيره لتشكيل **هيم بنوعين من**

الروابط:

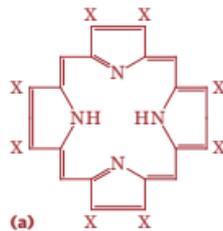
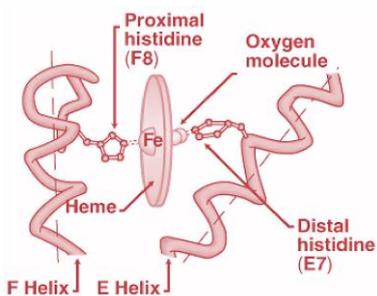
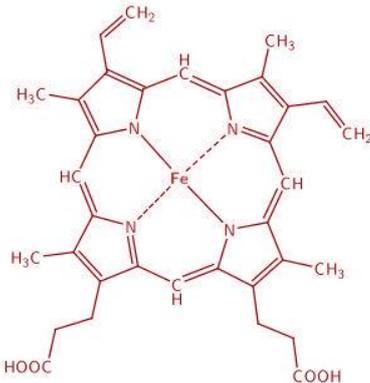
1- رابطتين **بالتبادل** مع هيدروجين ذرتي آزوت النواتين **II و IV**. (زوجيات)

2- رابطتين **تسانديتين** قويتين مع آزوت النواتين **I و III**. (فرديات)

بما أن معقد شاردة الحديد يمتلك 6 روابط، انشغلت 4 منها مع نتروجينات الأنوية الأربعة في جزيئة البورفيرينات وبقي 2.

ترتبط شاردة الحديد مع جزيئتين من **الأحماض الأمينية**²، إذ ترتبط مع حلقة

الإيميدازول الموجودة في الحمض الأميني **هستيدين** Histidine في السلسلة الببتيدية للغلوبين (الجزء البروتيني).



توضح الصورة المجاورة صيغة البروتوبورفيرين

² في الحقيقة، يكون ارتباط جزيئة الهستيدين بالموقع التساندي السادس لشاردة الحديد بشكل غير مباشر وذلك عبر جزيئة الأوكسجين.

اضطرابات الاصطناع الحيوي للهيم:

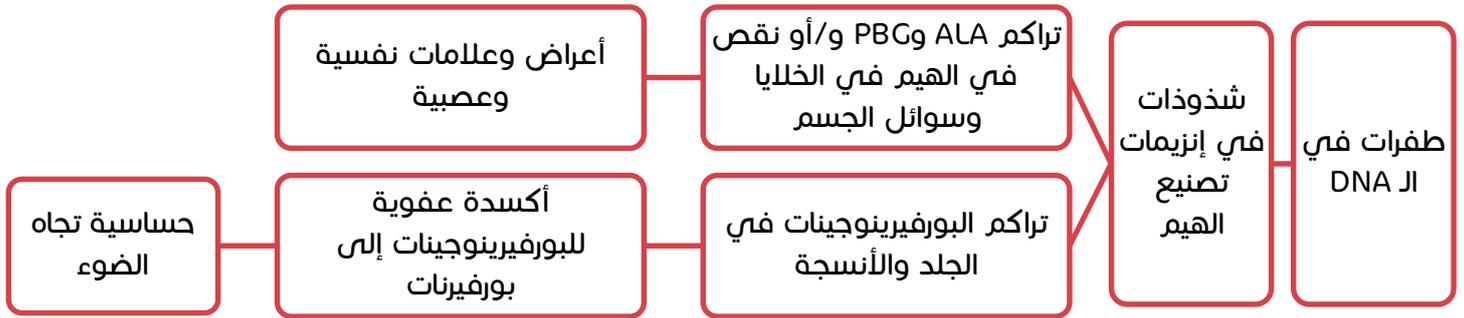
❖ عندما يحدث خللاً في الاصطناع الحيوي للهيم، فإن ذلك سيؤدي إلى عواقب سيئة جداً حيث ينتج عن ذلك:

- 1- **قلة** اصطناع الهيم ← فقر الدم Anemia.
- 2- **تراكم** المركبات المرحلية **خلال** اصطناع الهيم ← البرفيرية Porphyria التي تكون وراثية أو مكتسبة.

البرفيرية Porphyria

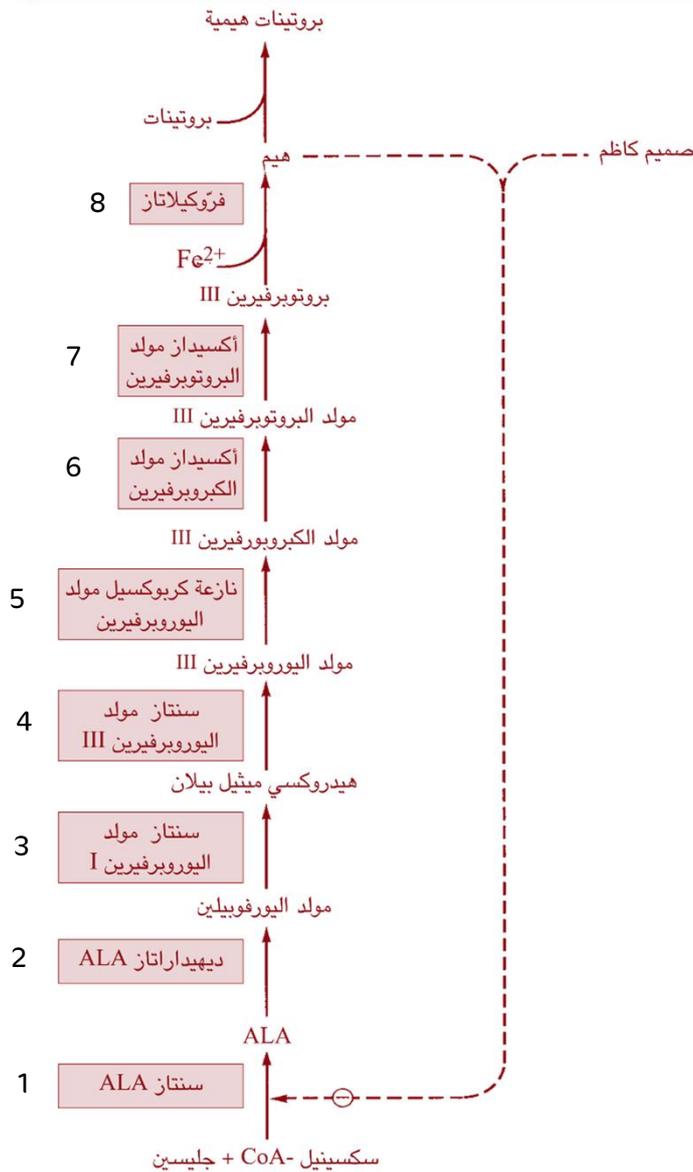


الأسباب الحيوية للعلامات والأعراض الرئيسية للبرفيرية:

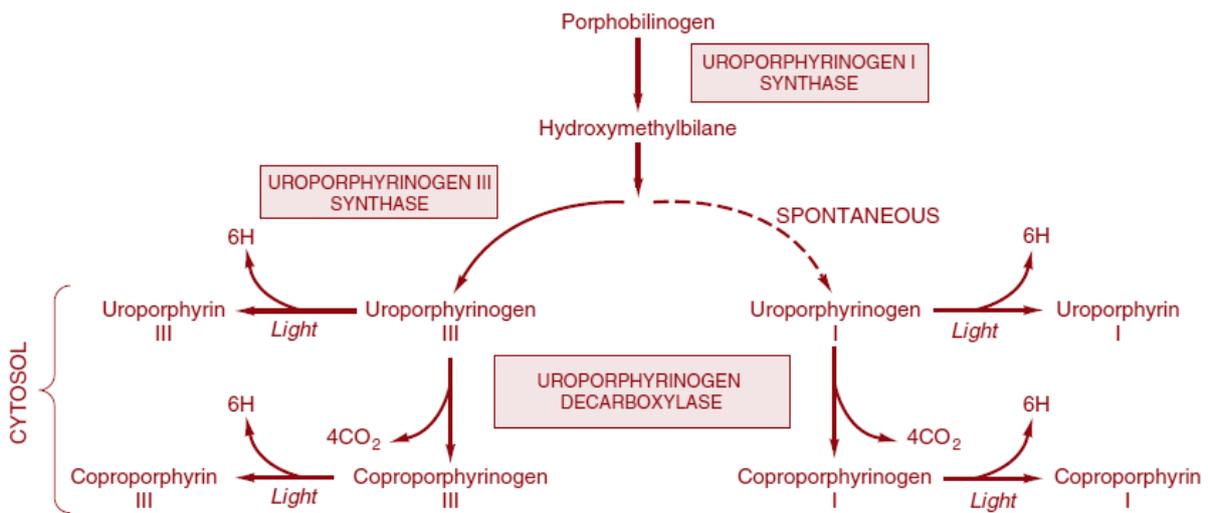


البرفيريات Porphyrias

#	الإنزيم المساهم	النمط والوصف	العلامات والأعراض	نتائج الفحوص المخبرية
1	ALA سينتاز (الشكل الحمراني)	فقر الدم الأرومات الحديدية المرتبطة بالصبغي X (تكون الحمر)	فقر الدم	تناقص الهيموغلوبين تعداد الكريات الحمر
2	ALA ديهيدراتاز	عوز ALA ديهيدراتاز (الكبدية)	ألم بطني	وجود ALA في البول
3	سنتاز مولد اليوروبورفيرين I	البرفيرية الحادة المتقطعة (كبدية)	أعراض عصبية نفسية	وجود PBC في البول وكذلك اليوروبورفيرين
4	سنتاز مولد اليوروبورفيرين III	مكونة الحمر الولادية (تكون الحمر)	لا توجد حساسية ضوئية (انظر صفحة 8)	اليوروبورفيرين إيجابي في البول
5	نازعة كربوكسيل مولد اليوروبورفيرين	البرفيرية الجلدية الأجلة (كبدية)	حساسية ضوئية	PBC سلبي في البول
6	أوكسيداز مولد الكوروبورفيرين	الكوروبورفيرية الوراثية (كبدية)	حساسية ضوئية ألم بطني	PBC واليوروبورفيرين إيجابيان في البول
7	أوكسيداز مولد البروتوبورفيرين	البرفيرية الملونة (المتنوعة) (الكبدية)	أعراض نفسية عصبية	البروتوبورفيرين إيجابي في البراز
8	الفيروكيلاتاز	البروتوبورفيرية (تكون الحمر)	حساسية ضوئية	البروتوبورفيرين إيجابي في البراز البروتوبورفيرين إيجابي في الكريات الحمراء



نلاحظ في الصورة المجاورة مراحل اصطناع الهيم ثم تشكيل البروتينات الهيمية. وكما رأينا سابقاً، للهيم دور في كظم فعالية ALA سينتاز.



نلاحظ في الصورة أعلاه خطوات الاصطناع الحيوي لمشتقات البورفيرين من مولد البورفيرين الموافق مع الإشارة أن القسم اليساري (السهم المخطط) من الصورة يعتبر سبباً مرضياً حيث يحدث تعلق مباشر للتترا البيروول الخطي (كما رأينا في الحالات 3 و4 و5 من الجدول السابق)

Overview * _ *

نمط البرفيرية	المكان	النواتج	المحفزات	المتفاعلات	#
فقر دم الأرومات الحديدية المرتبط بالصبغي X	المتقدرة	ألفا-أمينو-بيتا-كيتوأديبيك الذي لا يلبث وأن يتم إزالة الكربوكسيل منه معطياً ALA	ALA Synthase + PLP	Succinyl-CoA + Glycine	1
عوز ALA ديهيدرتاز الكبدية	السينوزول	PBG	ALA Dehydratase (الحاوي على الزنك وحساس للرصاص)	2x ALA	2
البرفيرية الحادة المتقطعة (الكبدية)	السينوزول	تترا البيروال الخطي	Uroporphyrin I Synthase أو PBG دهي أميناز	4x PBG	3
مكونة الحمر الولادية	السينوزول	يوروبورفيرينوجين III	Uroporphyrinogen III Synthase	تترا البيروال الخطي	4
البرفيرية الجلدية الأجلة (الكبدية)	السينوزول	كوروبورفيرينوجين III	يوروبورفيرينوجين دهي كربوكسيلاز	يوروبورفيرينوجين III	5
الكوروبورفيرية الوراثية (الكبدية)	المتقدرة	بروتوبورفيرينوجين III	كوروبورفيرينوجين III أو أكسيداز	كوروبورفيرينوجين III	6
البرفيرية الملونة (المتنوعة) (الكبدية)	المتقدرة	البروتوبورفيرين III	البروتوبورفيرينوجين III أو أكسيداز	بروتوبورفيرينوجين III	7
البروتوبورفيرية (تكون الحمر)	المتقدرة	الهيم	الفيروكيلاتاز	البروتوبورفيرين III	8

ملاحظة إثرائية:

قبل الحديث عن الحساسية الضوئية، يجب أن نتحدث عن خاصية من خواص البورفيرينات ألا وهي "التلون"، يؤدي وجود الروابط المضاعفة في جزيئة البورفيرين إلى إعطائها خاصية التلون وهذه الخاصية غير موجودة في البورفيرينوجينات.

■ **الحساسية الضوئية:** هي تفاعل الجلد تجاه الضوء المرئي، ويعتقد أنه عندما تتعرض البورفيرينوجينات المتراكمة في الجلد والأنسجة إلى الضوء تتأكسد وينتج الماء الأوكسجيني الذي يؤدي إلى تشكيل جذور حرة التي تتفاعل بدورها مع الجسيمات الحالة والعضيات الأخرى فتحرر الجسيمات الحالة المتضررة ما تحويه من إنزيمات التدرج مسببة درجات متفاوتة من الأذية الجلدية بما في ذلك الندوب.

أمثلة على البروتينات المعدنية (الهيمية)

الهيموغلوبين (الخضاب)

✦ يعتبر **المكون الأساسي** لكريات الدم الحمراء ويتألف من جزئين:

1- **الغلوبين**: وهو الجزء البروتيني **غير الملون**، ويشكل **96%** من وزن الهيموغلوبين.

2- **الهيم**: وهو الجزء **غير** البروتيني، ذو لون أحمر، يشكل **4%** من وزن الهيموغلوبين.

✦ الوظيفة الأساسية للهيموغلوبين هي نقل الأوكسجين عبر الدم ومن ثم إعطاؤه للنسج المختلفة وبالعكس يرتبط

مع ثاني أوكسيد الكربون في النسج لينقله إلى الرئتين لطرحة إلى الوسط الخارجي.

✦ سمي الخضاب بهذا الاسم بسبب **اللون الأحمر** التي **تعطيه ذرة الحديد** Fe^{2+} وسميت "الكرية الحمراء" بالحمراء لأنها تحتوي على الخضاب الأحمر.

بنية الهيموغلوبين (الخضاب):

✦ كما نعلم، للهيموغلوبين **بنية رابعة**، تتمثل بالتوضع الفراغي للسلاسل الببتيدية الأربعة (تحت الوحدات).

✦ كل سلسلتين ببتيديتين **متماثلتين**، مثال، الخضاب الكهلي يحتوي على سلسلتين ألفا غلوبين وسلسلتين بيتا

غلوبين وكل سلسلة تحتوي على جزيئة **هيم واحدة** إذ ترتبط شاردة الحديدي مع حلقة الإيميدازول لثمالة

الحمض الأميني الهيستيدين في السلسلة الببتيدية للغلوبين.

تذكرة: الروابط المساهمة في البنية الرابعة للبروتينات: جسر ثنائية الكبريت - روابط هيدروجينية - روابط أيونية (تداخلات كهربائية ساكنة) - تداخلات كارهة للماء (قوى فاندرفالس).

أنواع الخضاب:



1. الخضاب الكهلي HbA:

- هو الخضاب الموجود من **الشهر الثالث** من عمر الطفل حتى **يموت** الشخص.
- يتكون من:** سلسلتين **ألفا** (تحتوي كل منهما على **141** حمض أميني) وسلسلتين **بيتا** (تحتوي كل منهما على **146** حمض أميني).
- نسبته عند الكهول:** **95-98%** فهو **الغالب والوظيفي**.



2. الخضاب الجنيني HbF:

- هو الخضاب الموجود في **حياة الجنين** من بعد مرحلة المَضْغَة حتى **يولد** (أي هو السائد **طوال الحياة الجنينية**).
- يتكون من:** سلسلتين **ألفا** وسلسلتين **غاما**.
- السلسلة **غاما** **تشبه** السلسلة **بيتا** ولكنها **أكثر ألفة** للأوكسجين وبالتالي ألفة الخضاب الجنيني HbF للأوكسجين **أكبر** من الخضاب الكهلي HbA.
- ولهذا أهمية، فعندما تكون الأم مصابة بفقر دم أو تعاني من مشاكل تنفسية يحصل الجنين على الأوكسجين من خضاب الأم عن طريق المشيمة **دون** حدوث أي خلل.
- نسبته عند الكهول:** يستمر جزء **بسيط** منه عند البالغين وتكون نسبته **1٪**.

3. الخضاب HbA₂:

- يتكون من:** سلسلتين **ألفا** وسلسلتين **دلتا**.
- نسبته:** **2-3٪**.

تمتلك السلسلة غاما في HbF والسلسلة دلتا في HbA₂ علاقة فراغية مع السلسلة ألفا مماثلة للعلاقة الفراغية بين السلاسل ألفا والسلاسل بيتا في الخضاب الكهلي HbA. توجد الأنواع الثلاثة السابقة في الدم الكهلي الطبيعي بنسب متفاوتة.



4. خضاب غوير (الخضاب المضغي):

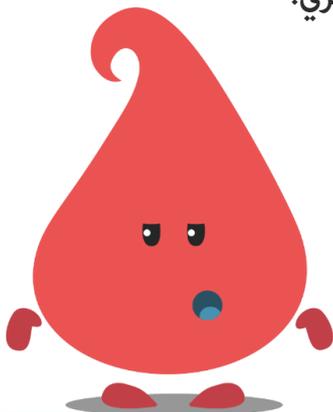
- يتشكل في **الأسابيع الأولى** من حياة الجنين **ولا يعتمد** عليه في نقل الأوكسجين للمضغة حيث **لر** يثبت لأن أنه يقوم بنقل الأوكسجين ولكن قد يكون له دور لم يتم اكتشافه بعد.
- يتكون من:** سلسلتين من النوع **ألفا** وسلسلتين من النوع **إيبسلون**.

5. الخضاب الغلوكوزي HbA1c:

- يتحد الغلوكوز** مع **النهاية الأمينية -N** للسلسلة الببتيدية عبر ثمالة الفالين Valine فيتشكل هذا النوع من الخضاب ويكون هذا الارتباط **غير عكوس** لذلك فالـHbA1c المتشكل يبقى مدى حياة الكرية الحمراء ويتناسب تشكله مع تركيز الغلوكوز **طردياً**.
- لهذا، فإن معدل الـHbA1c الكلي يعكس معدل تركيز الغلوكوز في الدم **خلال الشهرين أو الثلاثة السابقة** وبالتالي يستخدم **لمراقبة** ارتفاع سكر الدم طويل الأمد خلال معالجة داء السكري.

نسبته:

- عند الأسوياء:** بحدود الـ**5٪** من الخضاب الكلي.
- عند المصابين بالسكري:** ترتفع النسبة إلى **2-3 أضعاف** النسبة الطبيعية.



هاد مو أخذناه بالعملي؟

تحديد نسب أنواع الخضاب:

- تم تحديد النسب السابقة عن طريق الرحلان الكهربائي للخضاب، حيث نأخذ عينة من الدم ونحل الكريات الحمراء (في الماء مثلاً) فيخرج الخضاب من الكرية ونضعه في جهاز الرحلان فيهاجر الرحلان نحو المصعد وكلما كان حجم البروتين أكبر كلما كان رحلانه أبطأ.

القيم الطبيعية لتراكيز خضاب الدم:

القيمة	الفئة
13.5 - 19.4 g/dl	وليد
11.0 - 14.0 g/dl	طفل بعمر 2-5 سنوات
11.5 - 15.5 g/dl	طفل بعمر 6-12 سنة
13.0 - 18.0 g/dl	رجل كهل
12.0 - 15.0 g/dl	أمرأة كهلة
11.0 - 13.8 g/dl	المرأة الحامل

Hemoglobin Types Summary

النسبة	مكوناته	وجوده	الخضاب
98-95%	$\alpha_2\beta_2$	من الشهر الثالث من عمر الطفل حتى الوفاة	الكهلي HbA
1%	$\alpha_2\gamma_2$	السائد طوال الحياة الجنينية	الجنيني HbF
3-2%	$\alpha_2\delta_2$	-	HbA ₂
-	$\alpha_2\epsilon_2$	في الأسابيع الأولى من الحياة الجنينية	خضاب غوير (المضغي)
5% في الحالة السوية تزداد 3-2 أضعاف في حالة مرضى السكري	HbA + غلوكوز	مدى حياة الكرية الحمراء	HbA1c الغلوكوزي



HbF أكثر ألفة
للأوكسجين من
HbA

تترافق أكسجة الهيموغلوبين بتغيرات كبيرة في هيئته الفراغية:

1. حالة الهيموغلوبين غير المؤكسج:

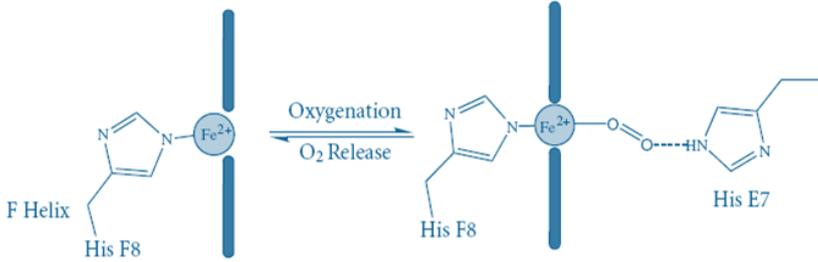
- تكون ذرة الحديدي **خارج** مستوى حلقة البورفيرين (الهيم) بسبب **كبر** حجمها.

2. حالة الهيموغلوبين المؤكسج:

- عندما تدخل جزيئة الأوكسجين لترتبط بذرة الحديدي يطرأ تغير على بنية الهيموغلوبين

كالتالي:

- يتغير بداية ترتيب الإلكترونات في شاردة الحديدي **فيصغر** حجم ذرة الحديد و**تدخل**



ضمن مستوى حلقة البورفيرين وينتج لدينا الهيموغلوبين **المؤكسج** HbO₂ أو Oxy Hb.

- تتغير البنية الرابعة للبروتين. إذ يؤدي ارتباط الأوكسجين إلى دوران تحت الوحدات α_1 و β_1 بمقدار **15°**.
- ويتحول من الشكل الفراغي (Tense) **T** (الشكل المتوتر) إلى الشكل الفراغي (Relaxed) **R** (الشكل المريح).

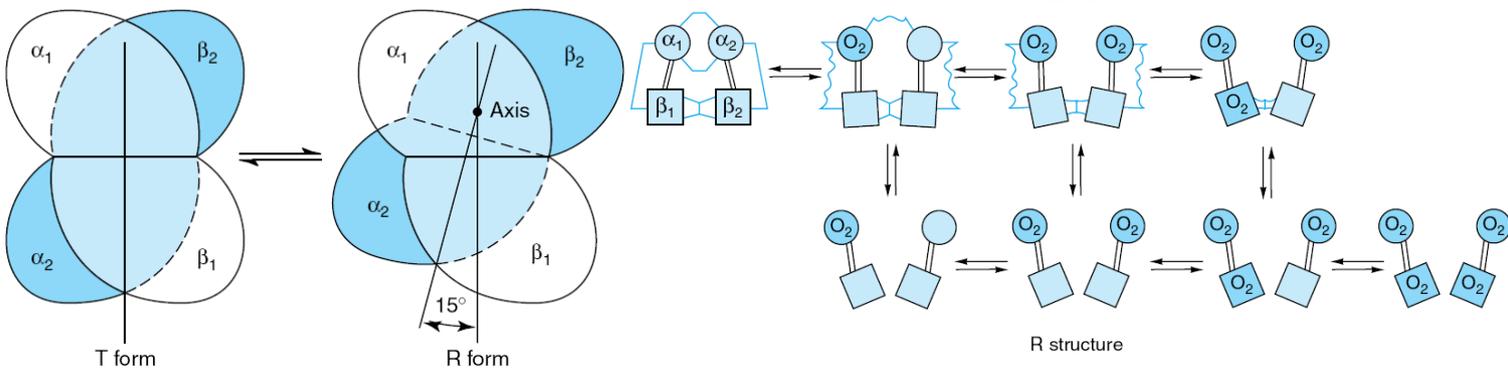
الشكل الفراغي T: هو الشكل المتوتر حيث يكون الارتباط بين السلاسل ألفا وبيتا محكماً وبالتالي يكون الهيموغلوبين غير مؤكسجاً.

الشكل الفراغي R: هو الشكل المريح حيث تترك السلاسل فراغات تسمح بارتباط الأوكسجين وحينها يكون الهيموغلوبين مؤكسجاً ويكون قد حدث الدوران بمقدار 15 درجة.

إذا باختصار: $T \leftarrow dHbO_2$ و $R \leftarrow HbO_2$.

- إذاً بناءً على بنية البروتين نستنتج أن الهيموغلوبين يمكنه الارتباط **بعدة جزيئات** من الأوكسجين يتراوح عددها من 1 إلى 4 جزيئات منتقلاً بذلك من حالة عدم الإشباع الكامل إلى حالة الإشباع الكامل.

وذلك لأن جزيئة الهيموغلوبين الواحدة تحتوي على 4 جزيئات هيم كل **واحدة** ترتبط مع **جزيئة** أوكسجين.



صورة توضح دوران السلاسل ألفا وبيتا
بزاوية 15 درجة

نلاحظ انتقال من الشكل T إلى R وظهور الفراغات
من أجل السماح بارتباط الأوكسجين كما نلاحظ تغير
فى الروابط بين الزمر الجانبية بين تحت الوحدات

العوامل التي تتحكم في ألفة الهيموغلوبين للأوكسجين

7. بنية (الهيموغلوبين) (الفراغية):

- يخضع الهيموغلوبين أثناء أداء وظيفته لتغيرات في شكله الفراغي، هذا التغير هو نتيجة الدوران 15 درجة الحاصل بين تحت الوحدات ألفا وبيتا **عند دخول الأوكسجين** مما يؤدي إلى **تغير في الروابط بين الزمر الجانبية** لتحت الوحدات ألفا وبيتا مما يسبب تغيراً في موقع الهيم.
- بالنتيجة نحصل على **ينيتين فراغيتين تتناوبان حسب الشروط المحيطة:**
 - 1 T Hb (Tense Hb): له ألفة **أخف** للأوكسجين وتكون ذرة الحديد **خارج** مستوى حلقة البورفيرين.
 - 2 R Hb (Relaxed Hb): له ألفة **أكبر** للأوكسجين وتكون ذرة الحديد **في** مستوى حلقة البورفيرين.

إن إعطاء إشارة البدء لتحول الهيموغلوبين بين الشكل T و R هو حركة الحديد داخل وخارج مستوى حلقة البورفيرين ويتوسط ذلك كل من العوامل الفراغية والكهرباء الساكنة. فأي تغير محدود في وضع أيون الحديد الثنائي بالنسبة إلى حلقة البورفيرين يُحرض بشكل ملحوظ حدوث تغيرات في الهيئة الفراغية للهيموغلوبين فتتأثر وظيفته الحيوية استجابة للإشارة المحيطة.

2. تركيز الأوكسجين O_2 :

المبدأ العام:

- ✓ تؤدي **زيادة تراكيز** (أو ضغط) الأوكسجين إلى الانتقال من البنية T إلى R أي **ازدياد** ألفة الهيموغلوبين للارتباط بجزيئات الأوكسجين (يحدث العكس في حال انخفاض تراكيز الأوكسجين).
- ✓ وعند **ارتباط** الهيموغلوبين بالأوكسجين **الأول تزيد** ألفة الهيموغلوبين للارتباط بجزيئات أوكسجين **أخرى** (أي تزداد الألفة **مع ازدياد** عدد ذرات الأوكسجين الرابطة والعكس في حالة نقصانها).

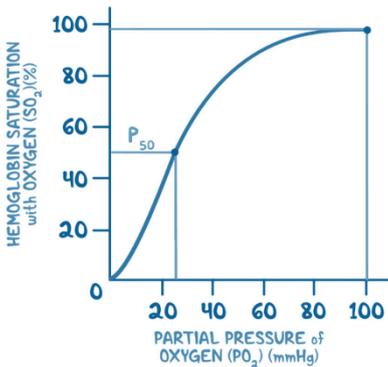
← تدعى هذه الخاصية المميزة للهيموغلوبين **بالخاصية التعاونية**.

1. في الرنتين:

- تكون **تراكيز** الأوكسجين **عالية** وبالتالي:

- ↳ يحدث **انتقال** من البنية T إلى البنية R ← **تزداد ألفة** الهيموغلوبين للارتباط بجزيئات الأوكسجين.
- ↳ **ارتباط** الهيموغلوبين بالأوكسجين **الأول** ← **ازدياد ألفة** الهيموغلوبين للارتباط بجزيئات أوكسجين **أخرى**.
- ← تزداد الألفة مع ازدياد عدد ذرات الأوكسجين **الرابطية**: 1 ← 2 ← 3 ← 4.

OXYGEN-HEMOGLOBIN DISSOCIATION CURVE



2. في الأنسجة:

- يكون **ضغط (تراكينز) الأوكسجين منخفضاً** وبالتالي:
- يحدث **انتقال** من البنية R إلى البنية T ← **تنقص** ألفة الهيموغلوبين للارتباط بجزيئات الأوكسجين.
- تحرير** الهيموغلوبين أول ذرة أوكسجين ← **نقصان** ألفة الهيموغلوبين للارتباط بجزيئات أوكسجين **أخرى**.
- ← نقصان الألفة مع نقصان عدد ذرات الأوكسجين الرابطة: 4 ← 3 ← 2 ← 1.

3. pH-CO₂:

- تنخفض ألفة** الهيموغلوبين للأوكسجين عندما **تنخفض قيمة الـ pH** إلى ما دون 7.4 ويصبح حينها مائلاً لتحرير الأوكسجين³ أكثر حيث يسود الشكل T⁴.
- ويتأثر الهيموغلوبين أيضاً **بثنائي أوكسيد الكربون CO₂**، حيث وجوده **يُخفض ألفة** الهيموغلوبين للأوكسجين **ويُسهل تحرير** الأوكسجين من الهيموغلوبين الذي يأخذ الشكل الفراغي T.
- لا يستطيع** الـ CO₂ الارتباط بالشكل الفراغي R، بل يكون ارتباطه بالشكل الفراغي T **أعظماً**.

1. في الرئتين:

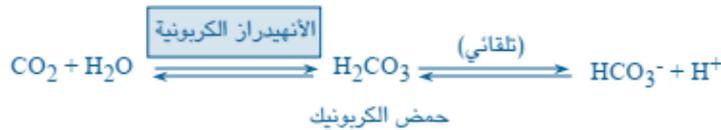
- pH = 7.4 وتركيز **الأوكسجين مرتفع** وبالتالي **ألفة** الهيموغلوبين للأوكسجين **مرتفعة**.
- يحدث **أخذ** للأوكسجين مما يؤدي إلى **تغير فراغي في الهيموغلوبين** (ينتقل إلى الشكل R) الأمر الذي يؤدي إلى **تحرير CO₂** إلى الرئتين لأن الـ CO₂ **لا يستطيع الارتباط بالشكل R**.

2. في العضلات:

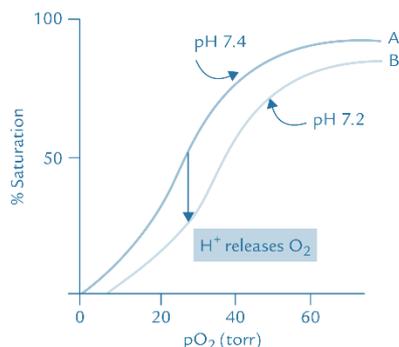
- pH = 7.2 وتركيز **الأوكسجين منخفض** ← يؤدي ذلك إلى **تحرير** الهيموغلوبين **77%** من **حمولته** بالأوكسجين.

3. في الأنسجة:

- يكون **تركيز الـ CO₂ مرتفعاً** وهذا يؤدي إلى **حموضة الدم** (انخفاض في الـ pH) **لزيادة** تركيز شوارد **الهيدروجين**.



- ✓ يؤدي ذلك إلى **تناقص** ألفة الهيموغلوبين للأوكسجين ويمكن أن تصل كمية الأوكسجين المتحرر إلى 90%.
- يكون **ارتباط الـ CO₂** بالهيموغلوبين **أعظماً** عندما يصبح الهيموغلوبين بالوضع T لذا فإن **تحرير** الأوكسجين في الأنسجة من الشكل T **يسهل أخذ** الـ CO₂ من الأنسجة.



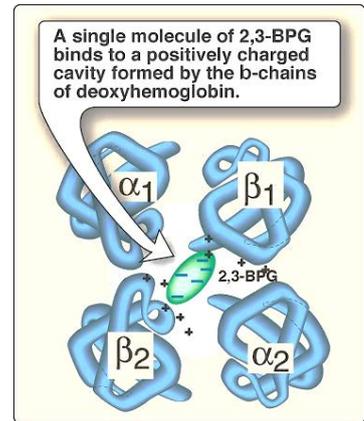
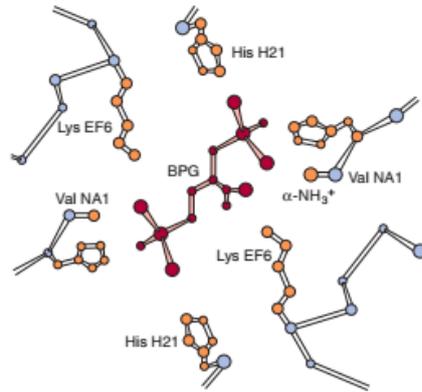
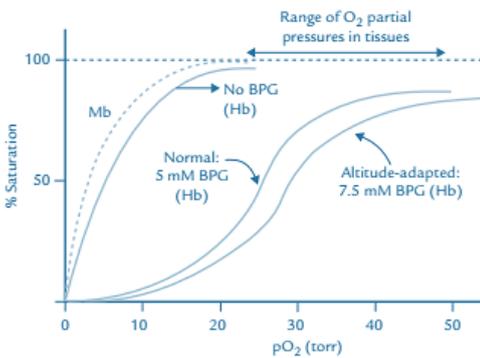
³ وذلك وفق التفاعل الآتي: $\text{HbO}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{H.Hb} + \text{O}_2$
⁴ إثراء: يعرف هذا التأثير بـ "فعل بور".

4. تركيز الـ 2,3-BPG⁵:

- يتسبب **نقص الأوكسجين** في الأنسجة المحيطة حدوث **تراكم** في 2,3-BPG - ثنائي فوسفوغليسرات **2,3-BPG**. حيث ترتبط جزيئة واحدة من 2,3-BPG مع كل **جزئية** هيموغلوبين في **الفجوة المركزية** التي تشكلها السلاسل الأربعة عن طريق عدد من الحموض الأمينية التي **تسهل** هذا الارتباط.
- يتناسب حجم الفجوة المركزية مع جزيء 2,3-BPG **واحد فقط** ويكون عندها الفراغ بين الحلزونات في السلاسل بيتا واسعاً بشكل كافي أي عندما يكون الهيموغلوبين بالشكل **T** (الحالة **غير** المؤكسجة).
لا يحدث ارتباط 2,3-BPG في حال كان الهيموغلوبين **موكسجاً** (الشكل **R**).

أهمية الـ 2,3-BPG:

- تؤدي التغيرات الفيزيولوجية المرافقة **للتعرض للعديد للمرتفعات العالية** إلى **زيادة** عدد كل من كريات الدم الحمراء وتركيز الهيموغلوبين وتركيز الـ 2,3-BPG.
- ✓ تؤدي **زيادة تركيز الـ 2,3-BPG** إلى **انقاص الألفة** الهيموغلوبين للأوكسجين⁶ مما يتسبب **زيادة** قدرة الهيموغلوبين على **تحرير** الأوكسجين⁷ على مستوى الأنسجة.



الشكل الفراغي	تأثيره على الألفة	العامل المؤثر على الألفة
-	T ← ألفة أخفض R ← ألفة أكبر	البنية الفراغية
R	زيادته تزيد الألفة	تركيز الأوكسجين
T	تنقص الألفة	Ph
R	تزيد الألفة	
T	ينقص الألفة	CO ₂
لا يمكنه الارتباط بـ R	ينقص الألفة	2,3-BPG

⁵ يسمى أيضا 2,3-DPG.

⁶ يعود سبب زيادة ألفة الـ HbF للأوكسجين مقارنة بـ HbA إلى عدم مقدرة الـ 2,3-BPG على الارتباط بالـ HbF لغياب السلسلتين بيتا.

⁷ وذلك وفق المعادلة الآتية: $HbO_2 + 2,3-BPG \rightarrow Hb-2,3-BPG + O_2$

اصطناع الخضاب:

✦ **أول** ما ينشط من الجينات لإنتاج السلاسل الببتيدية هي جينات **إيسيلون** ثم تتوقف وتبدأ جينات **غاما** ثم تتوقف وتبدأ جينات **بيتا** فهكذا يكون التنظيم على مستوى الجين وعند معرفتنا لكيفية هذا التنظيم نستطيع أن نتغلب على مرض السرطان (إيسيلون ← غاما ← بيتا).

مورثات الخضاب:

- توجد المورثة المسؤولة عن إعطاء السلسلة الببتيدية **ألفا** على **زوجين** من الصبغيات.
- ✦ وجود طفرة في إحدى جينات السلسلة ألفا لا يُعتبر شرطاً لظهور الشكل الشاذ للخضاب.
- توجد المورثة المسؤولة عن إعطاء السلسلة الببتيدية **بيتا** على **زوج** واحد من الصبغيات.
- ✦ وجود طفرة في إحدى جينات السلسلة بيتا يُعتبر شرطاً لظهور اعتلالات خضاب الدم.
- ✦ يصنع **65%** من الخضاب في **الأرومة أو الليفة السوية الحمراء** (الخلية النخوية التي ستعطي الكرية الحمراء) واثنا تحول الأرومة إلى كرية حمراء ناضجة تمر بمرحلة **الخلية الشبكية** (كرية حمراء **غير** ناضجة) التي يُصنع فيها **35%** منه.
- ✦ توجد الخلية الشبكية في النقي ودُعيت "شبكية" لأننا عندما نصبغ بصبغة أزرق الميثيلين الزرقاء نلاحظ أن الكرية الحمراء تُصبغ بلون أزرق بشكل كامل أما الخلية الشبكية تُصبغ **خيوط** بداخلها على شكل شبكة.
- ✦ هذه الخيوط هي **بقايا mRNA** والخلية الشبكية تكون **أكبر حجماً** من الكرية الحمراء.
- ✦ **يتوقف** تصنيع الخضاب عند الوصول إلى مرحلة الكرية الحمراء **الناضجة**.
- ✦ فالكرية الحمراء عبارة عن **محفظة** لاحتواء الخضاب، فهي فقدت كل ما يخص الخلية **عدا الغشاء**.

فقر الدم ومعرفة نوعه:

- يصاب الإنسان بفقر الدم (وهو فقدان الكريات الحمراء) حيث أن الخضاب الطبيعي:
- ✦ عند الشباب **8-14** غ/دل وعند الإناث **12-16** غ/دل⁸.
- ✦ من أنواع فقر الدم: عوز الحديد - الانحلالي.
- لكي نعلم نوع فقر الدم، نقوم **بعد الشبكيات** لدى المريض:
- ✦ فالإنسان الطبيعي تكون لديه الشبكيات **لا تتجاوز (0.5-1.5)%** أي بين كل مئة كرية حمراء يكون لدينا شبكية **واحدة** آتية من نقي العظم.
- ✦ أما إذا كان لدى المريض **نقص** في الكريات الحمراء بسبب تحللها عندئذ يتحسس النقي بذلك فيدفع بالشبكيات إلى الدوران العام المحيطي مما يؤدي إلى **ازدياد** النسبة إلى **(6-7)%** وعندئذ نقول أن نوع فقر الدم هو **انحلالي**.
- ✦ نلاحظ عند مرضى فقر الدم الانحلالي طحال كبير لأن الطحال يصبح مصير الكريات المريضة.
- يدلنا ما سبق أن للشبكيات قيمة **تشخيصية**.

⁸ وردت هذه القيم والقيم في الجدول صفحة 11 في سلايدات الدكتور وتمت إضافتها إلى المحاضرة كما وردت.

الغلوبين العضلي (العضاب) Myoglobin

يتألف من سلسلة بروتينية **وحيدة** تحتوي على 153 حمض أميني ويحتوي على البنى البروتينية **الأولية والثانوية والثالثية**.

✦ **يتميز بالخواص التالية:**

المجموعة الهيمية فيه محاطة بالحموض الأمينية الكارهة للماء	يوجد في العضلات الحمراء أكثر من الملساء	يتناقص في حال نقص الحديد	أكثر ألفة للأوكسجين ويحرر خلال التمارين العضلية الشديدة	مستقر تماماً ويتجدد ببطء
---	---	--------------------------	---	--------------------------

الصبغ الدموية (السيتوكرومات)

✦ هي **إنزيمات تنقل** الإلكترونات في السلاسل التنفسية وتسمح للهيدروجين بالارتباط مع الأوكسجين ليتشكل الماء.
✦ تتم عمليات الأكسدة والإرجاع **على حساب الحديد** الذي يتحول من شاردة الحديدي إلى شاردة الحديد وبالعكس.
✦ في السيتوكرومات ترتبط مجموعة الهيم مع السلسلة البروتينية **بوضع جانبي** وذلك عن طريق تشكيل رابطة من النوع **ثيواستر**.

يوجد اختلاف بين الهيموغلوبين والسيتوكروم، حيث السيتوكروم يحتوي على شاردة الحديد الثنائي والتي يمكن أن تتحول بدورها إلى شاردة الحديد الثلاثي.

✦ السيتوكروم (c,b): عبارة عن **جزء من السلسلة التنفسية** الموجودة على غشاء المتقدرات.
✦ السيتوكروم p450: موجود في المتقدرة أو جانب الشبكة الهيولية الملساء وهي **مجموعة كبيرة من الإنزيمات** التي يدخل الهيم في تركيبها وتحفز **أكسدة المواد العضوية** مثل الدهون وتحولها إلى ستيروئيدات.

البيروكسيداز

✦ هو **إنزيم** مؤلف من زمرة ضميمية وهي عبارة عن الهيم الحاوي على الحديد مرتبطة مع جزيء بروتيني **ويحمي الجسم من الجذور الحرة المخربة للأغشية الخلوية**.
✦ **يوجد في:** الحليب - كريات الدم البيضاء - الصفائح الدموية.

الكاتالاز

✦ يشبه عمل البيروكسيداز إلا أن وظيفته الأساسية تكمن **في تخريب الماء الأوكسجيني** وتخليص الجسم منه.
✦ **يوجد في:** الدم - الكلية - الكبد - نقي العظام.



أوكسيداز الصبائغ أو السيتوكروم aa3

✧ ينتمي إلى إنزيمات السلسلة التنفسية وهو الحامل الأخير للإلكترونات فيها.

✧ يتميز هذا الأنزيم أن جزيئة الهيم ترتبط بذرة النحاس. **IMPORTANT**

✧ وهو الوحيد الذي تعاد أكسدته بالأوكسجين الجزيئي لأنه لا يملك ألفة عالية جداً للأوكسجين.

Overview * _ *

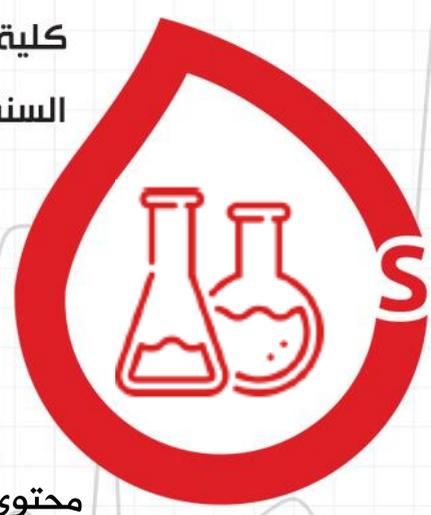
ملاحظات	وظيفته	البروتين المعدني (الهيمي)
له عدة أنواع المكون الأساسي للكريات الحمر	نقل الأوكسجين إلى الأنسجة وطرح CO_2	الهيموغلوبين
ألفة عالية للأوكسجين يتألف من سلسلة بروتينية وحيدة لها 153 حمض أميني والبنى البروتينية الثلاثة	لم تذكر	الميوغلوبين
ترتبط مع الهيم بوضع جانبي عبر روابط ثيواستر	هي إنزيمات تنقل الإلكترونات في السلاسل التنفسية	الصبائغ الدموية (السيتوكرومات)
توجد في الحليب - كريات الدم البيضاء - الصفائح	هي إنزيمات تحمي الجسم من الجزور الحرة المخربة للأغشية الخلوية	البيروكسيداز
يوجد في الدم - الكلية - الكبد - نقي العظام	تخريب الماء الأوكسجيني	الكاتالاز
جزيئة الهيم هنا ترتبط بالنحاس الوحيد الذي تعاد أكسدته بالأوكسجين الجزيئي	إنزيمات السلسلة التنفسية وهو الحامل الأخير للإلكترونات فيها	أوكسيداز الصبائغ (السيتوكروم aa3)
-	أكسدة التربتوفان إلى فورميل كيتوزين	التربتوفان بيرولاز



إلى هنا نكون قد وصلنا إلى نهاية محاضرتنا ^ _ ^

نتمنى لكم التوفيق الدائم <3

لا تنسونا من صالح الدعاء * _ *



استقلاب الهيموغلوبين وأمرضه

20/11/2022

د. محمد صفا زودة

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

الكيمياء الحيوية 1 | Biochemistry 1

RB Medicine

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

في الروح إصرارٌ وفي أعماقنا أملٌ لا يعترني خُطواتنا يأسٌ ولا سأمٌ

أصدقاءنا الأعزاء ^_^ نصل معكم إلى المحاضرة العاشرة في مادة الكيمياء الحيوية 1 والتي سنتحدث فيها عن الهيموغلوبين والبييلوربين وأمراضهما.

نرجو من المولى أن نكون قد وفقنا في طرح المحاضرة لكم بالشكل الأمثل.

بسم الله نبداً...

فهرس المحتويات

الصفحة	الفقرة
2	تحرر الهيموغلوبين من الكريات الحمر
3	تدرك الهيموغلوبين
7	التهاب الكبد الفيروسي
8	الفوال
10	اليرقان الولادي
13	مشتقات الهيموغلوبين
15	فقر الدم المنجلي
17	التلاسيما
	أمراض البييلوربين
	اعتلالات الهيموغلوبين (الخضابات غير الطبيعية)



Let's go

تحرر الهيموغلوبين من الكريات الحمر

- ❖ إن العمر الوسطي للكريات الحمراء **120** يوم، حيث يلاحظ عند اقتراب **نهاية** عمرها المفترض مايلي:
1. أول ما يتبدل في الخلية هو **شكلها**، فتنحرف إلى الشكل **الخيبيث**، وتصبح بيضوية الشكل وقادرة على النمو في وسط معلق (سائل مغذي) مثل الجراثيم، بينما الخلية الطبيعية لا تتكاثر إلا إذا استندت إلى جدار.
 2. يحدث تغير في بنية **غشاء** الكرية، حيث يتبدل من **مرن** إلى **قاسي هش**، وبالتالي تصبح هذه الكرية الهرمة معرضة للتلف حالما تدخل إلى أماكن ضيقة.
 3. عندئذ تقتنص بعض المناطق الصلبة في الدوران وخاصة **اللب الأحمر** في الطحال هذه الخلايا لأنها **غير** قادرة على المرور من خلاله فتتحطم ويخرج منها **الهيموغلوبين**.
 4. تأتي **الخلايا الكانسة** (البلاعم) Macrophages **والوحدات** فتبتلع **الهيموغلوبين المتحرر** من تلك الخلايا كما هو.

مصير الهيموغلوبين المتحرر

❖ إذا ترك الهيموغلوبين المتحرر وطرح في الكلية سوف يسبب الأذية بطريقتين:

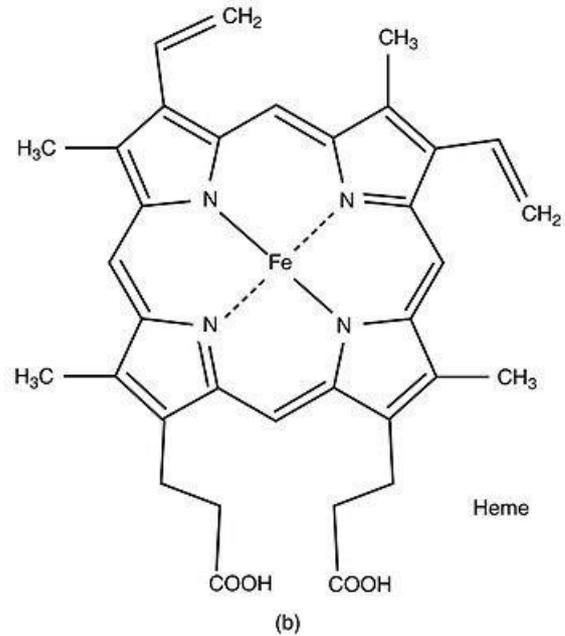
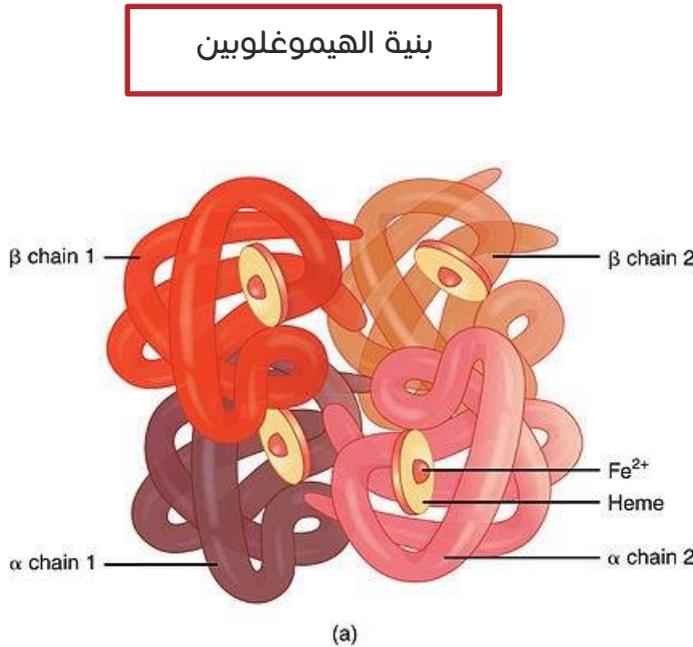
• حيث تحوي جزيئة الهيموغلوبين الواحدة أربع ذرات حديد وفي حال طرح الهيموغلوبين عبر الكلية سوف يخسر الجسم الكثير من الحديد

خسارة
الحديد

• لأنه جزيء بروتيني كبير (إن الحموض الأمينية في الحالة السوية لا تطرح مع البول عند الإنسان الطبيعي أي أنه عند إجراء اختبار كشف البروتينات أو الحموض الأمينية في البول ستكون النتيجة سلبية في الحالة الطبيعية)

أذية كلوية

بنية الهيموغلوبين



لذا كان لابد من حمل مكونات الهيموغلوبين ومنع طرحها وذلك عن طريق البروتينات التالية:

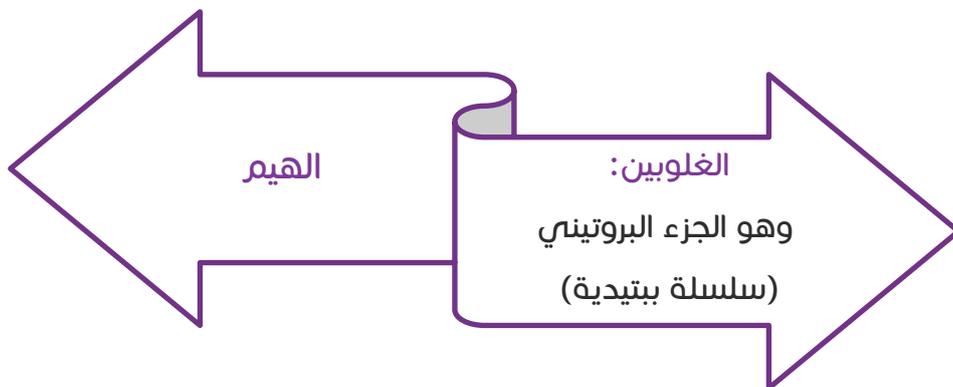
البروتين	ارتباطه	وظيفته
هابتوغلوبين (خضاب الكبد)	يشكل معقد مع جزيء الهيموغلوبين اسمه هيموغلوبين-هابتوغلوبين وذلك بربطه بتكافؤ جزيء لجزيء (1:1)	الغاية من هذا المعقد حفظ الهيموغلوبين إلى حين استقلابه ومنع طرحه عبر الكلية
هيموبكسين	يرتبط مع الهيم	يمنع طرح الهيموغلوبين
ترانسفيرين	هو بروتين سكري يرتبط مع الحديد ارتباطاً شديداً، ويكون هذا الارتباط عكوساً	يؤمن الحديد لصناعة الهيموغلوبين من جديد وضبط مستوى الحديد الحر في السوائل الحيوية (لأن ارتباطه عكوس)
الفيريتين	هو بروتين يتخصص في ربط الحديد	تخزين الحديد في خلايا بعض النسيج مثل الشبكة الظهارية والكبد والطحال ونقي العظم (أي في خلايا الجهاز الشبكي البطاني) وليس له وظيفة في نقل الحديد

ملاحظة:

- عندما تزيد كمية الحديد عن حد الحاجة لأسباب كثيرة منها كثرة انحلال الدم (تلاسيما بيتا) فلا يُفرط بالحديد، بل **يربطه الترانسفيرين** وينتقل **ليُخزن** في **الفيريتين** وكل هذا للمحافظة على الحديد وعدم التفريط فيه لأهميته في صناعة الهيموغلوبين من جديد وللسيتوكرومات.

تدرك الهيموغلوبين

❖ **تذكر:** يتكون الهيموغلوبين من **جزئين** هما:



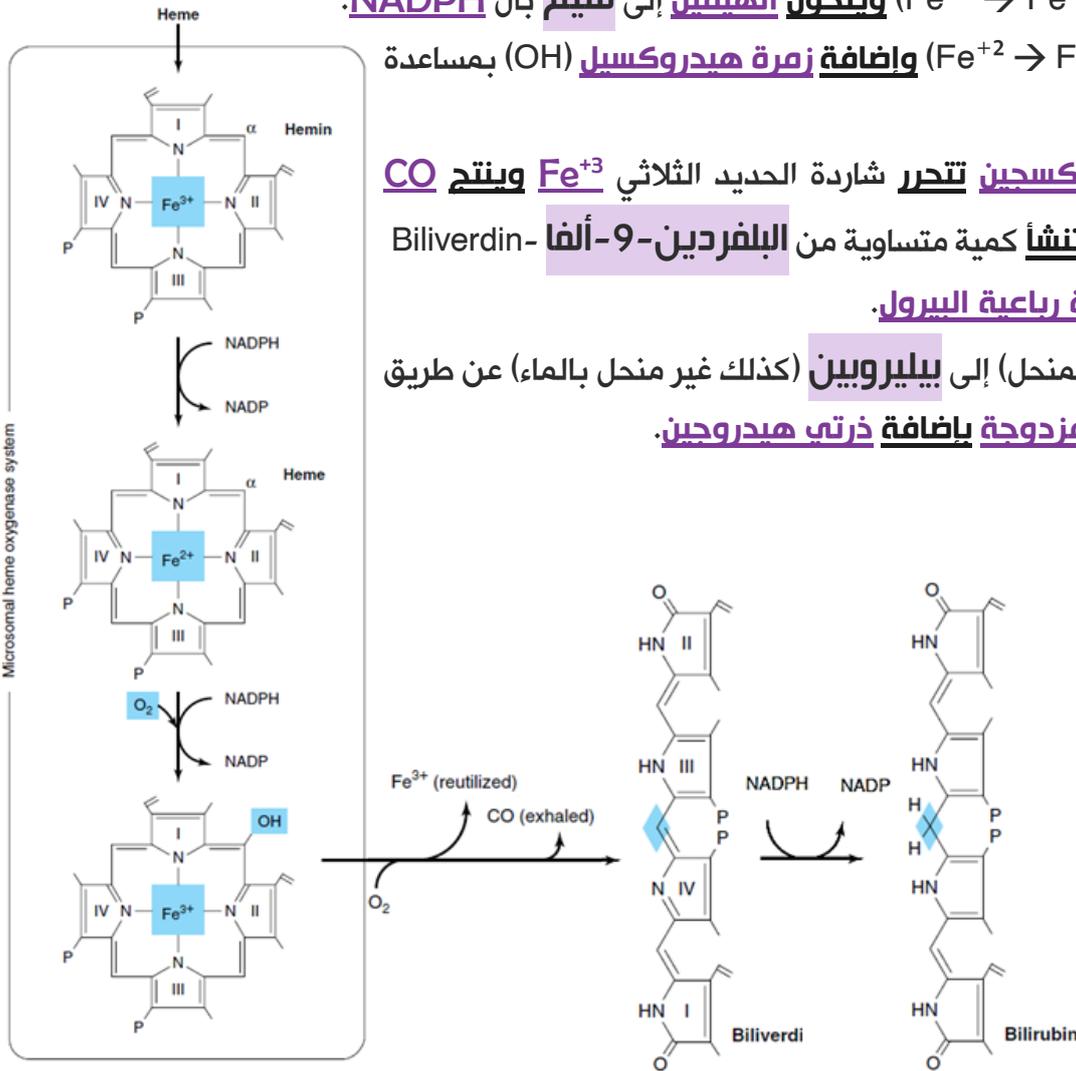
تحطيم السلاسل الببتيدية

☞ تهضم كما يهضم البروتين عن طريق **البروتياز** و**الجسيمات الحالة**.

تدرك الهيم

☞ ويتم عبر المراحل الآتية:

1. **تتأكسد** أولاً جزيئة **الحديد** ($Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$) **ويتحول الهيم** إلى **هيمين** وذلك عند دخوله جملة **الأوكسجيناز** في الميكروزومات.
2. وبعدها **يُرجع الحديد** ($Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$) **ويتحول الهيمين** إلى **هيم** بال **NADPH**.
3. تتم **أكسدة الهيم** ($Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$) **وإضافة زمرة هيدروكسيل** (OH) بمساعدة المزيد من **NADPH**.
4. **وبإضافة المزيد من الأوكسجين** تتحرر شاردة الحديد الثلاثي Fe^{+3} **وينتج CO** أحادي أكسيد الكربون **وتنشأ** كمية متساوية من **البفردين-9-ألفا-Biliverdin- α** عن **انشطار الحلقة رباعية البيرول**.
5. **يتحول البلفردين** (غير المنحل) إلى **بيليروبين** (كذلك غير منحل بالماء) عن طريق عملية **إرجاع للرابطة المزدوجة بإضافة ذرتي هيدروجين**.



ملاحظة:

- المواد المراد طرحها يجب أن تكون قابلة للانحلال في الماء، والبورفيرينات لا تنحل في الماء.
- وكذلك البيلفردين غير منحل بالماء وبالتالي لا يمكن طرحه، إلا أن بعض الطيور والبرمائيات تطرحه بشكل طبيعي.

مصير البيليروبين:

بعد أن قمنا باستخلاص الحديد من الهيم للاستفادة منه، نريد الآن التخلص من البيليروبين غير المنحل بالماء عبر عدة عمليات تنتهي بإطراحه:

1. قبط البيليروبين:

يتم نقل البيليروبين إلى **الكبد** عبر الأنسجة المحيطة عن طريق **زيادة** ذوبانيته في **البلازما** من خلال ارتباطه ببروتين **الألبومين**.

يرتبط البيليروبين مع الألبومين عبر **مركزين**:

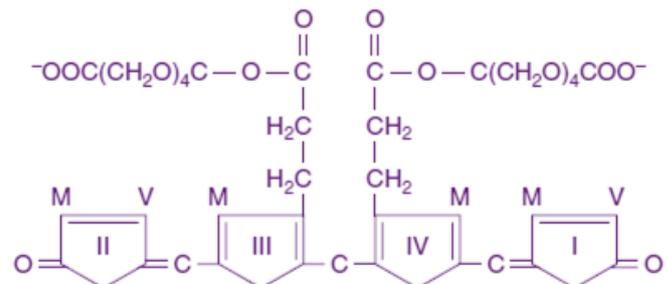
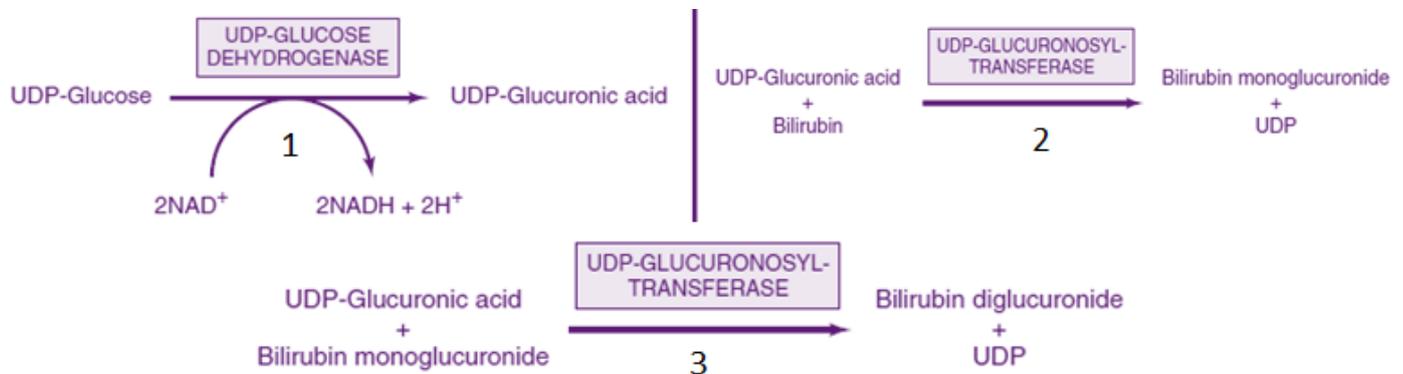
1. مركز ارتباط **عالي** الإلفة.

2. مركز ارتباط **منخفض** الإلفة.

الخلل في مرحلة **القبط**: يؤدي إلى تراكم البيليروبين **غير المقترن** في الدم وحدوث متلازمة **جليبر**.

2. اقتران البيليروبين:

في **الكبد** يُنقل **حمض الغلوكورونيك** (المرتبط ب-UDP) وهو شديد الانحلالية في الماء إلى **البيليروبين** إذ ترتبط **حزيتين** من حمض الغلوكورونيك مع البيليروبين ليصبح اسمه **البيليروبين المقترن** (**منحل** بالماء).



يوضح الشكل المجاور بنية البيليروبين ثنائي الغلوكورونيد

الخلل في مرحلة **الاقتران**: يؤدي إلى تراكم البيليروبين **غير المقترن** وتسبب: **اليرقان الولادي**، **اليرقان السمي**، متلازمة **كليبر-نجر** ومتلازمة **جليبر**.

3. إفراز البيليروبين المقترن:

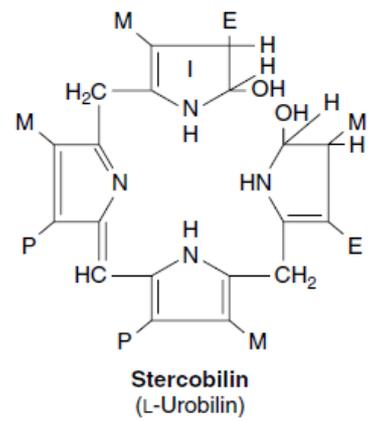
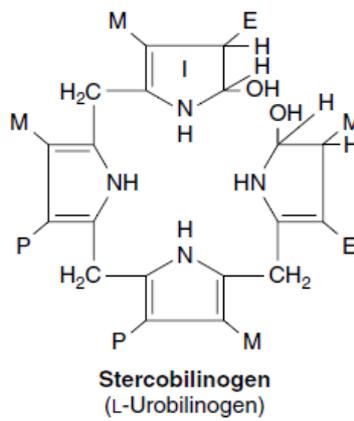
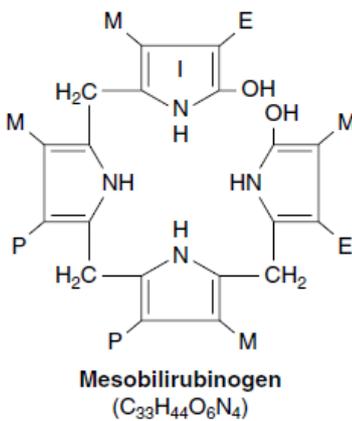
- ◀ يتم إفرازه إلى **الحوصل الصفراوي**، حيث تبدأ القنوات الصفراوية من الكبد فتتجمع وتصبح أكبر فأكبر ثم تصب في القناة **الكبدية المشتركة** ثم تجتمع مع **القناة المرارية** من الحوصل الصفراوي وتستمر حتى تصل إلى **المعدي**.
- ◀ **الخلل في مرحلة الإفراز**: يؤدي إلى زيادة في البيليروبين **المقترن** وتسبب: متلازمة **دوين-جونسون** ومتلازمة **روتز**.

4. إطراح (إفراغ) البيليروبين المقترن:

- (1) **يُطرح** قسم منه مع **البراز** ويعطيه **لونه**.
- (2) وقسم يعود **ويُمتص** من **الأمعاء** بألية معينة ويصل **للكلية** و**يُطرح** عبرها معطياً **اللون الأصفر للبول**.

خلاصة:

- البيليروبين من المواد غير المنحلة بالماء، وهذه المواد لا تطرح وإنما تذهب إلى النسيج وترسب، أي أنه عندما تزداد نسبته ولا يتم تحويله إلى بيليروبين مقترن (بسبب خطأ في إنزيم الترانسفيرين أو بسبب الضغط على الكبد) سيتراكم وينتشر عبر الأغشية إلى خلايا الجسم.
- لذلك يستخدم الكبد الآلية السابقة الدقيقة المضبوطة للتخلص من المركبات غير المنحلة بالماء (يحولها إلى الشكل المنحل عن طريق اقترانها مع مركبات محبة للماء) وأكثرها استخداماً هو **حمض الغلوكورونيك**.



بنية بعض الأصبغة الصفروية

أمراض البيليروبين

❖ في البداية يجب التعرف على شكلي البيليروبين:

- (1) **البيليروبين المباشر**: وهو البيليروبين **المقترن** بحمض الغلوكورنيك وهو **منحل** بالماء.
- (2) **البيليروبين غير المباشر**: وهو البيليروبين **غير المقترن** (الحر) أي الموجود في البلازما مرتبطاً مع بروتين الألبومين.



التهاب الكبد الفيروسي

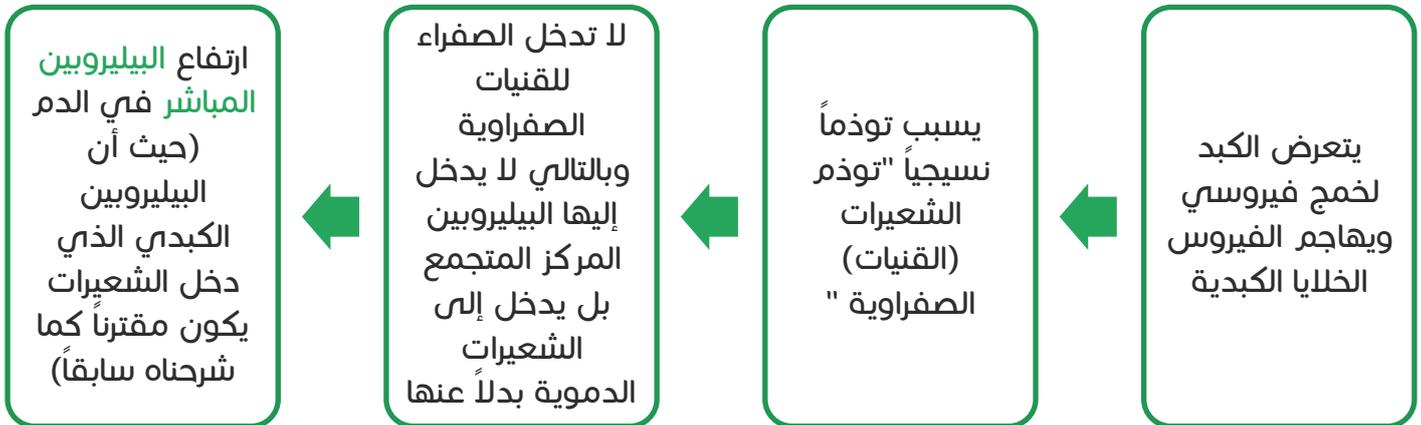
أنواعه ومسبباته:

← له ثلاثة أنواع رئيسية A, B, C تسببها ثلاثة فيروسات:

المرض	الفيروس المسبب	خصائص المرض
Hepatitis A	Hepatitis A Virus	يصيب الأطفال غالباً
Hepatitis B	Hepatitis B Virus	إنتاني وهو مرض شديد العدوى حيث أن كمية من الدم تعادل رأس الدبوس تحوي على 5 ملايين من هذا الفيروس
Hepatitis C	Hepatitis C Virus	يسمى "خمج المشافي" لأن نسبة الحاملين له من الممرضين والأطباء كبيرة ولذلك نجدهم يأخذون لقاح ضده

هناك أنواع أخرى للتهاب الكبد الفيروسي مثل D وE وG وهو غير واضح أو غير مصنف.

الفيزيولوجيا المرضية:



الأعراض:

1. **ألم في البطن** خاصة عند تناول أي مادة **دسمة**، وذلك بسبب غياب الحموض الصفراوية التي يصنعها الكبد والمسؤولة عن حل الدسم.
2. **مغص شديد وإقياء**.
3. **تغير لون البول** بسبب وجود البيليروبين ذو اللون الأحمر (المركز) فيه فيتحول لون البول إلى لون أحمر داكن كلون الشاي.

التشخيص:

- ← عن طريق إجراء معايرة للبيليروبين لمعرفة كمية كل من البيليروبين **المباشر** والبيليروبين **غير المباشر** وبالتالي معرفة على حساب أي منهما يرتفع البيليروبين الكلي في جسم المريض.
- ↘ **إذا** ارتفع البيليروبين **الكلي** على حساب البيليروبين **المباشر** يعني وجود **فيروس الكبد** أو **التهاب كبد** أو **إتقان كبدي** أو **يرقان** أو أي تسمية أخرى.

وإن كان هناك انسداد صفراوي (تشكل حصى صفراوية)، فإنها تؤدي إلى نفس النتيجة، إذ يتعثر مرور الصفراء عبر الأقنية الصفراوية.

العلاج:

- ← ويكون بحسب نوع الفيروس المسبب:

خلال 15 يوماً من الراحة والحمية يتحسن المصاب ويشفى	HAV
لا يشفى المريض به، فلا يكون سبب المرض فيروسي دائماً، حيث أن الأملاح الصفراوية التي تشكل الحصيات الصفراوية تؤدي إلى هذا المرض	HBV
بعض الأدوية المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر تزيل الفيروس من الجسم	HCV

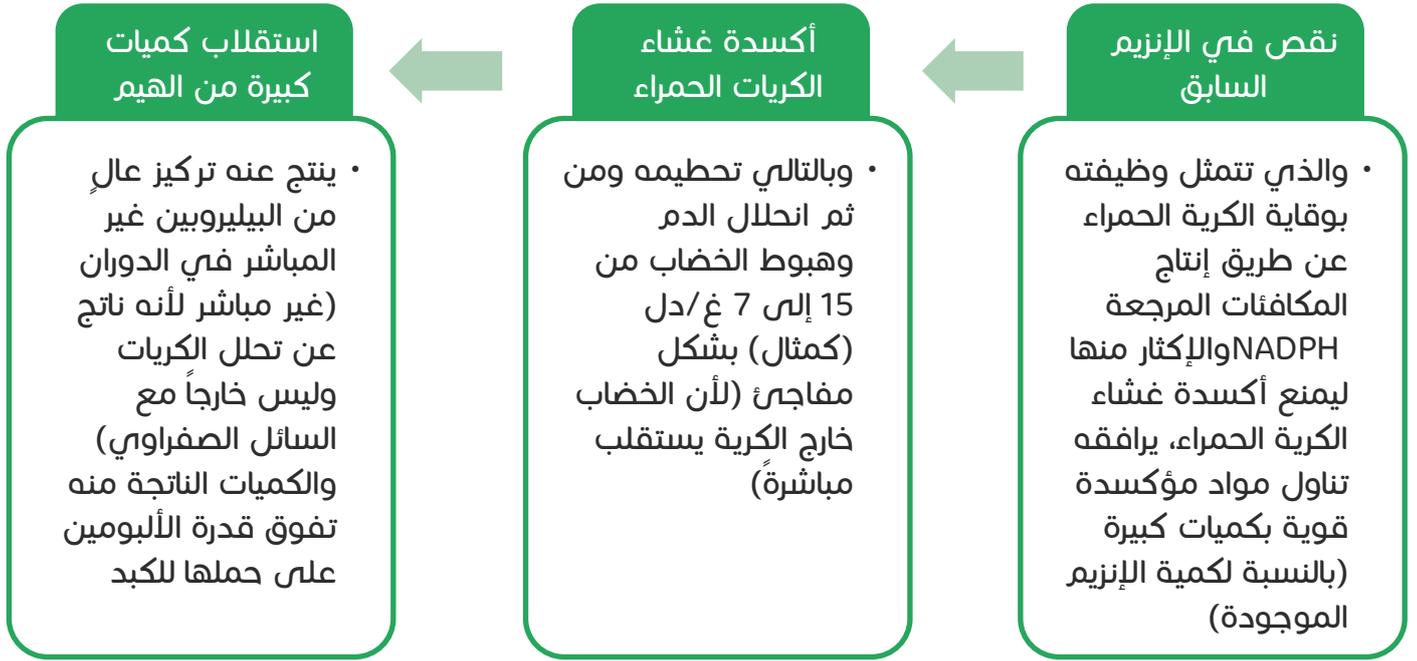
الفوال (فقر الدم الناتج عن نقص إنزيم غلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجيناز)

المسببات:

1. **المواد المؤكسدة القوية**: حيث يحوي الفول مادة مؤكسدة وبكميات كبيرة ولذلك سمي المرض بالفوال.
2. **نقص فعالية (أو غياب) إنزيم غلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجيناز G6PD**: وهو إنزيم له دور في الحفاظ على مستوى الغلوتاثيون في خلايا الدم الحمراء والذي يساعد في الحفاظ عليها من التلف التأكسدي.

يملك بريماكوين (وهو دواء يستخدم لعلاج الملاريا) فعالية مؤكسدة لأغشية الخلايا، وبالتالي يؤدي إلى انحلال الكريات لدى مرضى الفوال.

الفيزيولوجيا (المرضية):



الأعراض والعلامات:

1. **يصاب الشخص بصدمة** ناتجة عن الانحلال.
2. **تحول لون البول إلى الأحمر الداكن أو البني:** لأن كمية الخضاب المنحل (المتحرر من الكريات) تفوق قدرة الهابتوغلوبين على حمله فتحدث **بيلة هيموغلوبينية** (أي يكون البول حاوياً للهيموغلوبين).
3. **يصبح لون الجلد والعيون أصفراً:** لأن كمية البيلبيروبين **غير** المباشر المحمول إلى الكبد على الألبومين **أكبر** من قدرته على تحويله إلى البيلبيروبين المقترن، فينتشر إلى الأنسجة لأنه لا يطرح في البول فهو غير منحل.

تذكر: الهابتوغلوبين يرتبط مع الهيموغلوبين لمنع طرحه عبر الكلية بنسبة ارتباط 1:1.

التشخيص:

- ← يكون بمعايرة البيلبيروبين أيضاً ولكن بملاحظة ارتفاع البيلبيروبين على حساب شكله **غير** المقترن.
- ↘ **إذا** ارتفاع البيلبيروبين **الكلبي** على حساب البيلبيروبين **غير** المباشر يعني وجود فقر دم انحلاي.

هناك الكثير من الآفات الأخرى التي تسبب فقر دم انحلاي مثل الفوال وسندرسها لاحقاً.

العلاج:

- ← يحتاج المصاب إلى **إسعاف فوري** وذلك عند حدوث الانحلال، وقد يحتاج إلى **نقل الدم** أيضاً.

اليرقان الولادي

المسبب والفيزيولوجيا المرضية:

- يتغير الخضاب عند **الوليد** من **HbF** إلى **HbA** (خضاب البالغين) ويتدرك الخضاب **الجنيني** أيضاً، وبالتالي **يرتفع** تركيز الخضاب عند الوليد من 18 إلى 22 غ/دل (أكثر من الرجال) ثم **يتناقص** بسرعة بسبب انحلال الكريات.
- كبد الطفل الذي سيحول البيليروبين إلى الشكل المقترن لا يعمل إلا بعد 15 يوم وهكذا يتراكم البيليروبين **غير** المباشر في الجسم.

الأعراض والعلامات:

- ميلان الجلد والعيون إلى الاصفرار بعد عدة أيام من الولادة** لانتشار البيليروبين إلى خلايا الجسم.
- يكون البول طبيعياً** لأن البيليروبين **غير** المباشر لا ينزل في البول كونه غير منحل، فينتشر عبر الأغشية إلى خلايا الجسم.

التشخيص:

- يقوم الطبيب بمعايرة البيليروبين وتلاحظ حالتان:
- 1. **تركيز البيليروبين غير المباشر أقل من 12 ملغ/دل:** تسمى هذه الحالة **باليرقان الفيزيولوجي**.
- 2. **يتجاوز تركيز البيليروبين غير المباشر 12 ملغ/دل:** ويتصاعد فتنتشر كمياته الكبيرة إلى الأنسجة بشكل أكبر وقد يصل مع مرور الزمن إلى قاعدة الدماغ مسبباً تخلفاً عقلياً للطفل وتسمى هذه الحالة **يرقان نووي**.

العلاج:

1. **اليرقان الفيزيولوجي:** يحتاج الطفل للمراقبة والعناية.
2. **اليرقان النووي:** يهدف العلاج إلى تخفيض وإرجاع مستوى البيليروبين إلى الطبيعي.

1. قديماً:

- ✓ كان يستخدم **الفينوباريتال** (نصف حبة) كمنشط لاستقلاب الكبد الذي يحول البيليروبين إلى شكله **المقترن المنحل** بالماء.

2. حديثاً:

- ✓ استخدمت **المعالجة الضوئية** حيث يعرض الطفل لتردد معين من الضوء **المرئي** (الأخضر المزرق) والضوء **فوق البنفسجي**، وتؤثر هذه الأشعة الضوئية على شكل وتكوين وبنية جزيئات البيليروبين الفراغية لتصبح **منحلة** في الماء وتفرز مع البول والبراز.

تم اكتشاف هذه الآلية الحديثة في المشافي البريطانية، عندما لاحظ الأطباء أن الأطفال الموجودين قرب النافذة والمعرضين للضوء لم يصابوا بالاصفرار، بينما البعيدين عن النافذة كانوا أكثر عرضة لليرقان، وعندما وضعوا الأطفال المصابين باليرقان قرب النافذة وجدوا تحسن ومن حينها أصبح استخدام الضوء المرئي (الأزرق المخضر) والضوء فوق البنفسجي وسيلة لمعالجة اليرقان.

قيم البيلورويين الطبيعية والمرضية

اليوروبيلينوجين في البراز	بيلورويين البول	اليوروبيلينوجين في البول	بيلورويين المصل	الحالة
24-280 ملغ / 24 ساعة	لا يوجد	0.4 ملغ / 24 ساعة	المباشر: 0.1-0.4 ملغ / 100 مل غير المباشر: 0.2-0.7 ملغ / 100 مل	السوية
زائد	لا يوجد	زائد	زيادة غير المباشر	فقر الدم الانحلالي
ناقص	موجود بحدوث انسداد دقيق	ينقص بوجود انسداد دقيق	زيادة المباشر وغير المباشر ¹	التهاب الكبد
إثارة زهيدة أو لا يوجد	موجود	لا يوجد	زيادة المباشر	اليرقان الانسدادي ²



I feel like my life is flashing by
And all I can do is watch and cry
I miss the air, I miss my friends
I miss my mother, I miss it when
Life was a party to be thrown
But that was a million years ago.

¹ ورد في سلايدات الدكتور في الفقرة السابقة ارتفاع المباشر ولكن في هذا الجدول ورد ارتفاع المباشر وغير المباشر.

² يجب التفريق بين اليرقان الولادي والذي يسبب زيادة البيلورويين غير المباشر واليرقان الانسدادي والذي يسبب زيادة في البيلورويين المباشر.

OVERVIEW

المرض	التهاب الكبد الفيروسي	الفوال	اليرقان الولادي
المسبب	HAV HBV HCV	1. مواد مؤكسدة قوية 2. نقص فعالية (أو غياب) إنزيم غلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجيناز G6PD	كبد الطفل الذي سيحول البيليروبين إلى الشكل المقترن لا يعمل إلا بعد 15 يوم
الفيزيولوجيا المرضية	يتعرض الكبد لخمج فيروسي < توذم القنيات الصفراوية < دخول الصفراء الحاوية على البيليروبين إلى الشعيرات الدموية بدلاً من الأقنية الصفراوية	نقص في إنزيم G6PD < أكسدة غشاء الكريات الحمر < انحلال دم < استقلاب كميات كبيرة من الهيم	يتغير خضاب الدم عند الوليد من HbF إلى HbA ويتدرك الخضاب الجنيني أيضاً، وبالتالي ارتفاع تركيز الخضاب عند الوليد ثم تناقصه بسرعة بسبب انحلال الكريات
النتيجة	ارتفاع البيليروبين المباشر في الدم	ارتفاع البيليروبين غير المباشر في الدم	يتراكم البيليروبين غير المباشر في الجسم
الأعراض	1. ألم في البطن 2. مغص شديد وإقياء 3. تغير لون البول إلى الأحمر الداكن	1. صدمة ناتجة عن الانحلال 2. تحول لون البول إلى الأحمر الداكن أو بني 3. بيلة هيموغلوبينية 4. يصبح لون الجلد والعيون أصفاً	1. ميلان الجلد والعيون إلى الاصفرار بعد عدة أيام من الولادة 2. يكون البول طبيعي
التشخيص	إجراء معايرة للبيليروبين لمعرفة كمية كل من البيليروبين المباشر والبيليروبين غير المباشر وبالتالي معرفة على حساب أي منهما يرتفع البيليروبين الكلي في جسم المريض ومن بعدها القيام بالتشخيص حسب النتيجة		
العلاج	بحسب نوع الفيروس المسبب	إسعاف فوري عند حدوث الانحلال، وقد يحتاج إلى نقل الدم	(1) اليرقان الفيزيولوجي: المراقبة والعناية (2) اليرقان النووي: a. قديماً: الفينوباريتال b. حديثاً: المعالجة الضوئية



مشتقات الهيموغلوبين

أهمية الحديد للخضاب

- ❖ يعتبر الحديد من أهم العوامل المؤثرة في الهيموغلوبين لأنه يتحول بسرعة من Fe^{+2} إلى Fe^{+3} أي تجري **أكسدة** للحديد ومنه أكسدة للهيموغلوبين باستمرار.
- ❖ فتحول حديد الهيموغلوبين **الطبيعي** (حديد **ثنائي** Fe^{+2}) في الظروف المختلفة ليصبح حديد **ثلاثي** Fe^{+3} يحول **الهيموغلوبين** إلى **ميتهيموغلوبين** وهو أحد مشتقات الهيموغلوبين.
- ❖ هناك جمل تمنع تأكسد الحديد من الحديد الثنائي إلى الثلاثي ($Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$) مثل:
 - ↙ **الميتولين ريدوكتاز**: حيث يقوم بتحويل الحديد ($Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$)
 - ↙ **غلوتاثيون ريدوكتاز**.
 - ↙ وهناك جمل أخرى تقي الحديد من التأكسد في أماكن تواجد **الأوكسجين**.
- ❖ إن معرفة حالة الأكسدة للحديد هامة؛ لأنه بناء على ذلك نحدد ما إذا كان الخضاب وظيفي أم لا، فالخضاب **المؤكسد** هو خضاب **غير وظيفي**.

الميتهيموغلوبين (الخضاب المتبدل) Met-Hb

- ↗ هو خضاب **مؤكسد غير وظيفي**.
- ↗ ينشأ اللون **البنّي** للدم في البول نتيجة تشكل الميتهيموغلوبين Met-Hb.

السبب المكتسب لتشكل الميتهيموغلوبين:

- ↙ نتيجة أمراض معينة أو ذيفانات أو أدوية أو مركبات كيميائية مثل (النترت - سلفاميدات - الفيناستين - صبغة الأنيلين) والتي تعرض على **أكسدة** الخضاب وتحوله إلى الميتهيموغلوبين، وفي هذه الحالة تنشط **الجملة المرجعة**.

الجملة المرجعة Met-Hb Reductase:

- ↙ يوجد في جسم الإنسان وعلى وجه الخصوص في **الكريات الحمراء** جملة إنزيمية مسؤولة عن إعادة **الميتهيموغلوبين** إلى **الهيموغلوبين**، بحيث لا تتجاوز نسبة الميتهيموغلوبين الـ **1%**
- ↙ يتم ذلك **يارجاع** الحديد **الثلاثي** Fe^{+3} إلى حديد **ثنائي** Fe^{+2} ولولا هذه الجملة سيحدث تراكم للميتهيموغلوبين ضمن الكرية الحمراء.

إذاً، تشكل الميتهيموغلوبين يكون **عكوساً**، وهو مستمر في الظروف الفيزيولوجية.

كربوكسي هيموغلوبين

- هو خضاب **غير فعال** (غير وظيفي) ينتج من اتحاد أول أكسيد الكربون **CO** الناتج من الدخان مع الخضاب في الدم حيث نلاحظ أن إلفة الخضاب تجاه ال **CO** أكبر بكثير من إلفته للأكسجين (أكبر بـ 250 مرة) أي أن **CO** **ينافس الأوكسجين** على الارتباط بالخضاب ويكون **الرابح**.
- ✓ في البداية عند التعرض ل **CO** يكون ارتفاع كربوكسي هيموغلوبين **بسيطاً**، وحين يصل إلى **20%** يمكن للشخص أن يشعر **بصداع** و**لهاث**.
- ✓ ثم بارتفاعه يدخل المرء في مرحلة تدعى **الهوس** حيث يدخل في أحلام تبدو كأنها حقيقية (تخليط) كما يصيبه **النعاس والغثيان والإقياء**.
- ✓ وكلما ارتفع الكربوكسي هيموغلوبين زادت هذه الأحلام وفجأة يصحو المريض حتى تصبح نسبة الكربوكسي هيموغلوبين أكثر من **70%** وعندها **يفقد المقوية العضلية** حيث لم يعد لديه سيالات عصبية بسبب عدم امتلاكه الأوكسجين وكذلك يصاب الشخص **بقصور تنفسي** و**سبات** ومن ثم **يموت**.

يحصل مثل هذه الأجواء وترتفع نسبة CO في جو صالة مغلقة وفيها أشخاص تدخن وتشرب النرجيلة أو ترتفع نسبة CO من دخان الفحم.

السلفهيموغلوبين

- يرتبط غاز كبريتيد الهيدروجين **H2S** (وهو موجود في الجو) بالخضاب ليحوّله إلى الشكل **غير الفعال**.
- لا يوجد أبداً في الدم في الحالة **الطبيعية**.
- ارتفاعه في الجسم إلى **3-5** غ منه يؤدي إلى **الزراق** و**الصداع**.

اعتلالات الهيموغلوبين (الخضابات غير الطبيعية)

اعتلالات كمية

- ❖ أي كمية الهيموغلوبين الناتجة **أقل** من المطلوب (نتيجة خلل في إنتاج إحدى سلاسل الغلوبين).

اعتلالات كيفية

- ❖ أي أن الهيموغلوبين يكون **بنفس المستوى** المطلوب لكنه مصنع بشكل **معتل**.
- ✓ أول الاعتلالات الكيفية المكتشفة يدعى **فقر الدم المنجلي** الذي يسبب الخلل في الكريات الحمراء.
- ✓ وهناك الخضاب **C** والخضاب **D** والخضاب **E**.

وقد يكون الاعتلال بسبب كلا الأمرين كما في متلازمة التلاسيميا المنجلية.

فقر الدم المنجلي

السبب (وهو وراثي):

← فهو ناجم عن خلل في مورثة السلسلة **بيتا** حيث أن ال mRNA القادم من المورثة يحوي على خطأ واحد في الشيفرة مما يؤدي إلى وجود حمض أميني متغير في السلسلة بيتا الطبيعية في الموقع **6**، فهي تحوي في الحالة **الطبيعية** على الحمض الأميني **الغلوتاميك** أما في الخضاب **المعتل** يصبح بدلاً منه حمض **الفالين**.

↘ صاحب هذا الخضاب يكون **متماثل اللواقح ss** مصاب بفقر دم منجلي، أي أن المورثتين للسلسلة بيتا من النوع **s** ومنه **كل خضابه** مرضي أو معتل **Hbs** والكريات الحمراء عنده **منجلية** الشكل.

↘ إذا قمنا برحلان كهربائي للخضاب نلاحظ عدم وجود خضاب طبيعي بل تتوزع النسب عنده على النحو الآتي:

HbA	HbF	Hbs
%0	%10	%90

الأعراض السريرية:

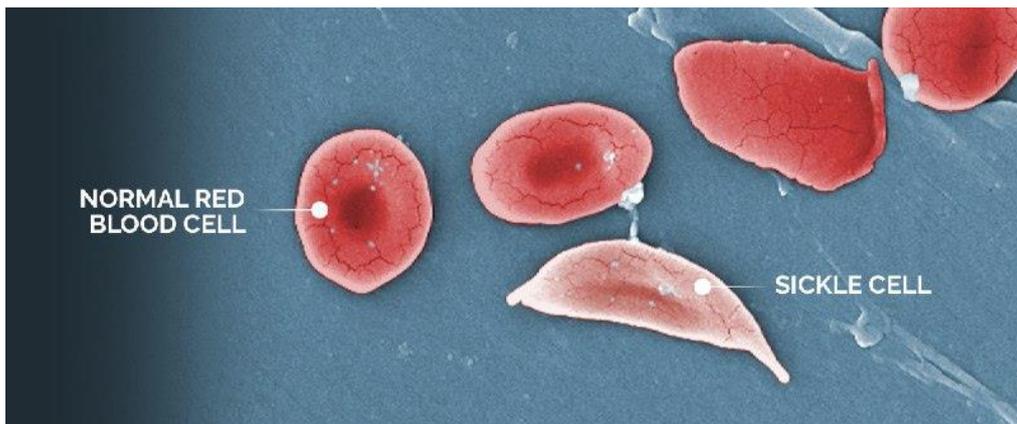
آلام مفصالية وعضلية

يرقان

فقر دم مزمن

التهاب عظم ونقي
عظم شائعتورم ظهر اليدين
والقدمينألم بطني شديد أثناء
الهجمةطحال محسوس عند
الأطفال وضامر عند
مدمني الكحول بسبب
الاحتشاءات المتكررة

← كما أن تواجد الخضاب في الدم نتيجة انحلال الكريات الحمراء المنجلية بشكل **حز** هو أمر **غير طبيعي**، فعند خروجه من الكرية تهاجمه **الكريات البيض** البدينة وتفرز **الهستامين** و**البراديكين** فيتسبب ذلك بحدوث **وذمات**.



التشخيص:

← يجري الكشف عن هذا المرض عبر الاختبار التالي الذي يدعى **باختبار تمنجل الكرية الحمراء**:

نضع نقطة من الدم على صفيحة

ونضيف لها نقطة تعادلها من كلوريد الصوديوم وهو شره جداً للأوكسجين (الغاية من ذلك أن يُسحب الأوكسجين من نقطة الدم)

نضع ساترة فوق العينة وحولها الشمع الذي يقوم بمنع التبادل مع الخارج (لكي لا يدخل الأوكسجين من جديد)

وبعد خمس دقائق نضع العينة تحت المجهر

إذا وجدنا كريات حمراء منجلية فالشخص الخاضع للاختبار لديه خضاب منجلي
ال Hbs والاختبار إيجابي

RB Clinical

علاقة الملاريا بفقر الدم المنجلي:

- كان **الملاريا** وباءً منتشرًا وهو عبارة عن طفيلي يتطفل على الكرية الحمراء ويتكاثر داخلها، وكل ثلاثة أيام يبلغ تكاثره القمة فتنفجر الكرية الحمراء ويخرج منها الخضاب والبذيرات الطفيلية وتبقى كريات الدم **السميكة**.
- يكون المصاب **شاحب** ويحتاج استئصال **الطحال** ويكون مشوه البطن واليدين كما كان المصاب **يموت**.
- ثم تبين فيما بعد أن صاحب خضاب الدم المنجلي **Hbs متماثل للواقح لا يصاب بالملاريا** لأن الكرية الحمراء التي تحوي Hbs **ليست** بيئة مناسبة للتطفل.
- حيث أن هذه الطفرات أتت رداً على الملاريا للحفاظ على الجسم، ولكن مازال المرء يدفع ثمنها.

ملاحظات

- الخضاب **S** من الخضابات **قليلة الولوج بالأوكسجين** لذلك يشعر المصاب بحالة جيدة إلا أثناء الأزمات، كما أن سهولة نقل الأوكسجين تجعل المريض يتحمل الجهد والتمارين أكثر على الرغم من انخفاض كمية الخضاب لديه.
- حادثة التمنجل **غير قابلة للعكس** إذا ما عرّضت الكرية مرة أخرى للأوكسجين.
- هناك أنواع أخرى للخضاب المنجلي، فقد يتبدل حمض **الغلوتاميك** في الموقع **6** بالسلسلة بيتا بحمض **الليزين** ويدعى **الخضاب C** ويمكن أن يترافق مع الخضاب s أو مع التالاسيما بيتا.
- كما يمكن أن يتبدل حمض **الغلوتاميك** في الموقع 26 من السلسلة بيتا **بالليزين** ويدعى **الخضاب E**.
- أما **الخضاب M** فهو **شديد الولوج بالأوكسجين** ينتج من **تأكسد الحديد** الثنائي إلى ثلاثي ليحوي الخضاب المستبدل (أي الميتهيموغلوبين الوراثي) أو **الخضاب H**.
- أما الأشخاص الحاملين **للصفة المنجلية** (متخالفة للواقح AS) لا يحتاج لنقل دم وتكون ظروفه الطبيعية مقبولة حيث تكون النسب المئوية في الدم **Hbs 50%** و **Hba 50%** حيث يمارس الحامل للمرض حياته الطبيعية لكنه يعاني قليلاً من **نقص في الخضاب** (9-10) ونادراً ما يصاب أزمة.

التلاسيما

← هي حالة تثبيط كلي أو جزئي لإنتاج سلاسل **الغلوبين**، ولها نوعان:

1. **تلاسيما ألفا**: يحدث نتيجة اضطراب المورثة التي تصنع السلسلة **ألفا**، فيؤدي إلى نقص كلي أو جزئي في السلسلة ألفا في الهيموغلوبين.
2. **تلاسيما بيتا**: يحدث نتيجة اضطراب المورثة التي تصنع السلسلة **بيتا**، فيؤدي إلى نقص كلي أو جزئي في السلسلة بيتا في الهيموغلوبين.

الفيزيولوجيا المرضية:

فقر دم

نقص في كمية الكريات الحمراء في الدم المحيطي

تباطؤ امتلاء الكريات الحمراء بالهيموغلوبين

نقص في كمية الخضاب

اختطار الإصابة:

- A. قد يكون أحد الأبوين **حامل** للتلاسيما والأب الآخر **غير حامل** فسيأتي الأولاد بنسبة **25% حاملين** للتلاسيما.
- B. إذا كان **الأبوين حاملين** ستكون نسب الأولاد **50% حامل**، **25% سليم**، **25% متماثل اللواقح (مصاب)**.

هناك أمراض وراثية يكون فيها أحد الأبوين حاملاً فقط، فتظهر عند الابن بمرض شديد (أي أعراض شديدة) ومثالها داء ويلسون.

7. (التلاسيما ألفا):

← هذا النوع من التلاسيما **نادر الحدوث** بسبب وجود **أربع مورثات** لإنتاج السلسلة ألفا في الخضاب.

أنواعها:

1. **الصفة التلاسيمية الخفيفة**: عندما تتعطل مورثة **واحدة** لألفا غلوبين.
2. **الصفة التلاسيمية ألفا a**: **مورثتين** مضطربتين.
3. **مرض الخضاب H**: فيه **ثلاث مورثات** معطلة من أصل 4 مورثات ألفا.
4. **موه الجنين**: تتعطل **المورثات الأربعة** لألفا - غلوبين (كلياً أو جزئياً) ويصبح الخضاب مكوناً من أربع سلاسل **غامما**.

2. التلاسيميا بيتا:

← هي اعتلال وراثي يؤدي إلى نقص في إنتاج السلسلة بيتا، وقد يكون **شديد** (ينعدم فيه تصنيع بيتا - غلوبين)، وبالتالي سيحرض إنتاج **السلاسل الأخرى** (غاما ودلتا)، بالتالي لا يكون في جسم المصاب خضاب **كاهلي**، إنما فقط خضاب **جينيبي HbF** وخضاب **HbA2**.

← **تصنف في ثلاث أنواع حسب شدتها:**

1. التلاسيميا بيتا العظمى:

← يكون المصاب **متماثل اللواقح** (بالنسبة للجين الطافر) وبالتالي يوجد **غياب كامل** للسلسلة بيتا (HbA) (تثبيط كلي لإنتاجها).

المسبب:

• الرنا مرسال mRNA المسؤول عن تصنيع السلسلة بيتا **لا ينضج**، لأن المورثة المسؤولة عن المعالجة معطلة بالكامل، بالتالي لا تصنع السلسلة بيتا.

الأعراض:

• يولد الطفل **سليم ظاهرياً** ولكن تظهر الأعراض الفتاكة (الكاملة) بعمر **الستين تقريباً**، وهي تشمل:

1. **فقر دم انحلالي**: نتيجة كثرة تكسر الكريات الحمراء.
2. **السحنة التلاسيمية**: شحوب واصفرار ولون صدأ للجلد نتيجة ارتفاع مستوى البيرولبين غير المباشر.
3. **تأذي الأعضاء النبيلة (الكبد والطحال بدايةً)**:
 - إذ **يتضخم الطحال** لمحاولته القيام بالأعباء الزائدة عليه، فيصبح عالة على الجسم، ويستأصل.
 - **ضخامة وتشمع الكبد**.
4. **تنشوه العظام**: بسبب عدم تكونها الصحيح وبدايةً يظهر التنشوه في عظام الوجه.
5. **ثم تحدث كسور العظام المتكررة**.
6. **يرقان**.

التشخيص:

• إجراء فحوصات مخبرية، والفحص الكافي هو **رحلان الخضاب الكهربائي**؛ لأنه يعطي نموذجاً خاصاً بالتلاسيميا يتكون من:

HbA	HbA ₂	HbF
%0	%10	%90

التعامل مع المرض:

- سيحتاج المصاب إلى **نقل دم** منتظم ومتكرر كل (21 يوم أو شهر أو شهر ونصف) بحسب الحالة.
- **ولكن لهذه العملية آثار خطيرة أهمها:**
- ✓ **ارتفاع** مستوى الحديد في الدم وإشباع مراكز نقله وتخزينه (الفيريتين والترانسفيرين) وبالتالي **ترسيب** في كافة أنحاء الجسم (بسبب وجوده في البلازما) حتى تحت الجلد، وقد يؤدي إلى **تسمم بالحديد**، بسبب الزيادة الكبيرة في نسبة الحديد.

ملاحظة

- كما لاحظنا إن هذا المرض مدمر للإنسان وقد يؤدي إلى موته، لذلك أجريت الكثير من الأبحاث بخصوصه، وساعد التطور العلمي الكبير على مساعدة مريض التلاسيميا للعيش مدة 22 سنة، لكن للأسف في السنوات الأخيرة الماضية تراجع هذا العمر ليصبح 8 سنوات.

2. التلاسيميا بيتا الوسطى:

- ◀ يكون المصاب **متماثل اللواقح** أيضاً، لكن الطفرة في هذه الحالة ليست حادة والأعراض **أخف**.

المسبب:

- تغير في مواقع فصل الإنترونات والإكسونات (ترتيب الأسس)، مما يجعل التعرف على مواقع التضفير في الرنا مرسل المورثة المصنعة للسلسلة بيتا **بطيئاً كثيراً**، بالتالي إنتاج السلسلة بيتا سيصبح ناقصاً ويتم ببطء (لأن نضج mRNA أساساً بطيء وغير كامل).

3. التلاسيميا بيتا الصغرى:

- ◀ يكون المصاب **متخالفاً اللواقح**؛ أي لديه مورثة **سليمة** ومورثة **معطلة**.

الأعراض:

- **فقر دم** Anemia خفيف **وزيادة في نسبة الحديد** في الدم، ولكن الشخص يعيش **حياة طبيعية**.

التشخيص:

- يجري الرحلان الكهربائي للخضاب، فتلاحظ النسب:

HbA	HbA ₂	HbF
%80-83	%10	%7-10

التعامل مع المرض:

- المصاب بهذا النوع من التلاسيميا يكون بصحة جيدة **ولا يحتاج لمعالجة غالباً، ولا يحتاج نقل دم** (إلا نادراً).
- لكن يجب على الطبيب المراقب لحالة هذا المريض أن **ينتبه على مستوى الحديد** لديه (من خلال التحاليل الطبية وفحص اللطاخة).

لماذا مريض التلاسيميا بيتا الصغرى لديه زيادة في نسبة الحديد رغم عدم نقل الدم إليه؟

بسبب قلة خضاب الدم يقل عدد الكريات الحمراء لأنها تنتظر الامتلاء به حتى تنضج، وهو أساساً ناقص الكمية، بالتالي تفرز إلى الدم بحجم صغير وبحالة ضعف، فيقصر عمرها وتتكرر مباشرة.

ملخص أنواع التلاسيميا بيتا			
بيتا الصغرى	بيتا الوسطى	بيتا العظمى	
متخالف اللواقح	متماثل اللواقح	متماثل اللواقح	الحالة الوراثية
فقر دم وزيادة مستوى الحديد	أخف من أعراض العظمى	فتاكة وشديدة وقد تؤدي للموت	الأعراض
—	إنتاج السلسلة بيتا بطيء وغير كامل	غياب إنتاج السلسلة بيتا بشكل كامل	السبب
يحتاج للمراقبة فقط، ونادراً نقل دم	—	يحتاج بشكل دوري كل 21 يوم أو شهر أو شهر ونصف	الحاجة لنقل الدم
<ul style="list-style-type: none"> HbF %7-10 HbA₂ %10 HbA %80-83 	—	<ul style="list-style-type: none"> HbF %90 HbA₂ %10 HbA %0 	التشخيص

3. تلاسيميا بيتا ودلتا:

يوجد اعتلال في تشكل السلسلة بيتا والسلسلة دلتا.

إما متماثل اللواقح أو متخالف اللواقح	الأنواع
بالرحلان الكهربائي للخضاب ويظهر HbF فقط	التشخيص
ذاتها أعراض التلاسيميا بيتا العظمى في حالة تماثل اللواقح	الأعراض



خضاب ليبور

← يتكون من خضابين:

1. **الخضاب الأول:** مكون من **أربع** سلاسل **ألفا** ويكون **شديد الولوج بالأوكسجين**.

2. **الخضاب الثاني:** مكون من **ألفا** و**بيتا** و**دلتا**؛ لأن المورثتين دلتا وبيتا بموقعين قريبين من بعضهما، وأثناء

الانقسام يحصل انتقال لأجزاء من المورثة دلتا إلى المورثة بيتا وبالعكس (تصالب)، فتتشكل مورثة واحدة مدمجة من دلتا وبيتا معاً.

← يمكن أن يكون الشخص **متماثل** أو **متخالف** اللواقح.

← يعاني **متماثل اللواقح** من نفس أعراض مريض **تلاسيميا بيتا العظمى**.

التشخيص:

← بالرحلان الكهربائي للخضاب، حيث يلاحظ:

HbA ₂ وHbA	خضاب ليبور	HbF
باقي الخضاب	6-15%	مرتفع قليلاً

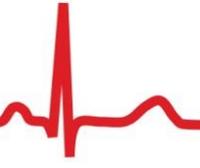
خضاب كونستانت سبرينغ

← سببه سلسلة **ألفا** شاذة، فيها **31** حمض أميني **زائد** عن السلسلة الطبيعية (المكونة من 141 حمضاً أمينياً).

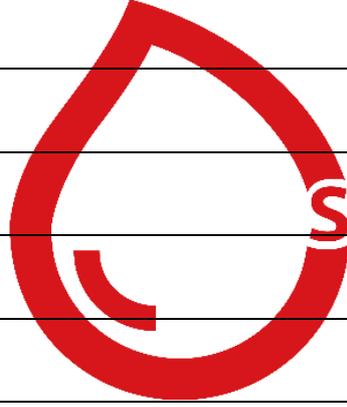
وإلى هنا نصل بعون الله إلى ختام ملحقتنا إن أحسنا فمن الله وإن أخطأنا فمن أنفسنا

نسأل الله التوفيق لنا ولكم * __ *





دون ملاحظتک ^ _ ^



RBCs