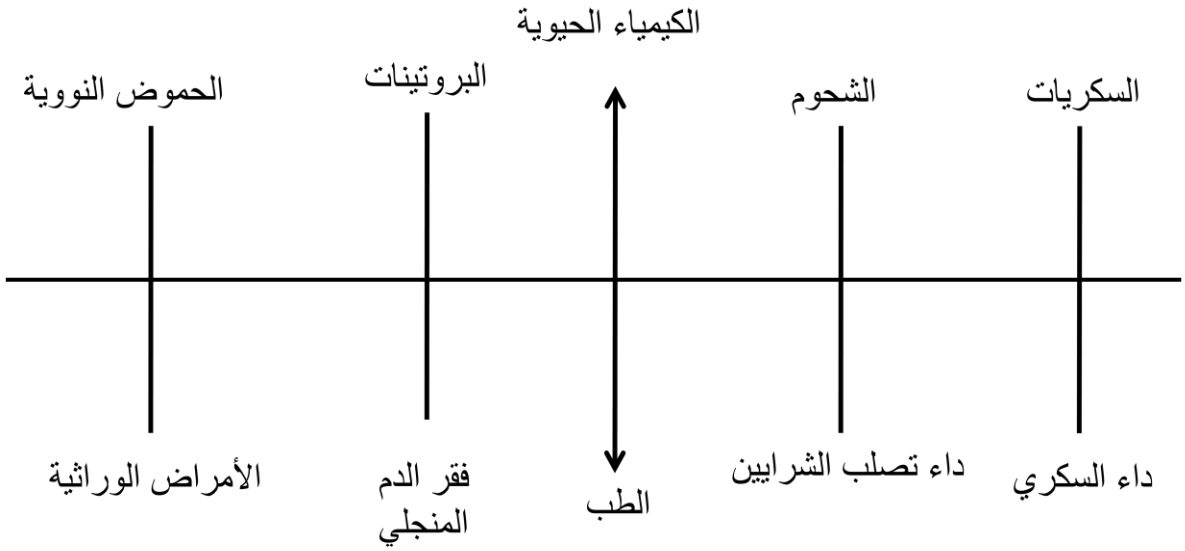
الكيمياء الحيوية

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 روتنجن ،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 الكيمياء 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 الهيدرجين بشكل أساسي كما يستطيع الكربون أن يكون مرتبطا مع الأوكسجين أو الآزوت وتصنف الفحوم الهيدروجينية وفق:

A. عدد الروابط التكافؤية بين ذرات الكربون:

- ألكانات C_nH_{2n+2}

- 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 حلقية: 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 ألكنات 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 الآزوت و الكبريت، لذلك تصنف الفحوم الهيدروجينية الحلقية بحسب نوع الذرات الداخلة في تكوينها إلى:

❖ مركبات حلقية 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 حلقية غير متجانسة:يمكن الحصول عليها من خلال استبدال ذرة أو عدة ذرات من الكربون المشكل للحلقة بذرة أو أكثر من ذرات الأخرى مثل الأوكسجين، الآزوت 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 بسب وضعها الطنيني المتمثل في الحلقة البنزولية.

عدد نوعية الحلقات	حلقات غير مشبعه (عطريه)	حلقات مشبعه	حلقات تحتوى على الازوت	حلقات تحتوى على الاكسجين
5	حلقي بنتادين	حلقي بنتان	ايميدازول بيرول بيرولدين	فوران تتراهيدرو فوران
6	بنزول	حلقي هكسان	بيريميدين بيريدين بيريدين	بيرول تتراهيدرو بيران
6 + 5	انديين	هيدرينديان	بورين اندول	
6 + 6	نفثالين	ديكالين	بتيريدين كينولين	كرومان
نظم حلقية متكاثفة	فينانترين	ستيران	الوكسازين	

الجدول 1: نماذج مختلفة من الحلقات المتجانسة و غير متجانسة

2-الزمرة الوظيفية

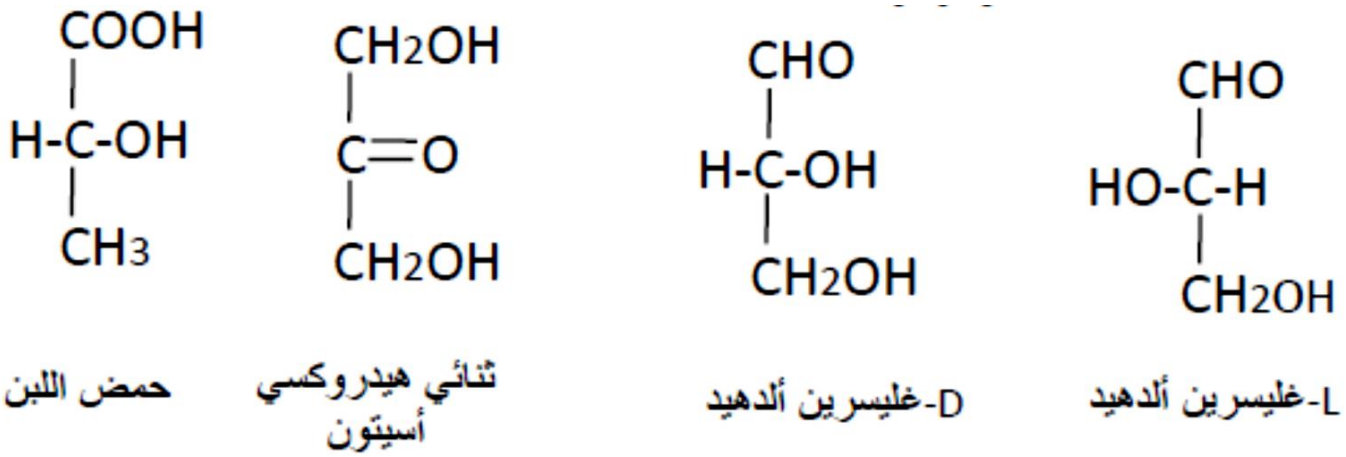
وجد في الكيمياء العضوية إن اختلاف نوعية المركبات العضوية ناتج عن ارتباط الزمر الوظائفية بهيكل الفحم الهيدروجيني، و تختلف فعالية هذه المركبات تبعا لنوعية الزمرة الوظيفية المرتبطة يوضح الجدول التالي أهم الزمر الوظيفية المتوفرة في الجزيئات العضوية.

Functional group	**Structure**	**Family**	**Name**
Hydroxyl	R-OH	Alcohols	-ol
Aldehydes	R-CHO	Aldehydes	-al
Carbonyl	R_1COR_2	Ketones	-one
Carboxyl	RCOOH	Carboxylic acids	-oic acid
Ester	R_1COOR_2	Esters	(R) Oate carboxylate
Ether	R_1OR_2	Ethers	(R)- oxy
Amino	RNH_2	Amines	-amine
Amid	$R\text{-}CONH_2$	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 البنيوية . و الاختلاف هذا ناتج أيضا اختلاف الزمر الوظيفية.

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



حمض اللبن — ثنائي هيدروكسي أسيتون — D-غليسرين ألدهيد — L-غليسرين ألدهيد

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

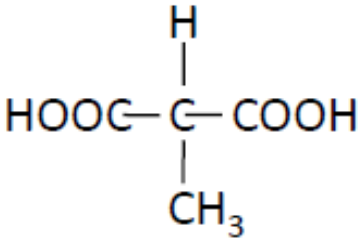
المركب الثاني يحمل زمرتي هيدروكسيلية وزمرة كيتونية ولا يماك صفة حامضية

اما المركب الثالث فيحتوي على زمرة ألدهيدية و زمرتي هيدروكسليتين .

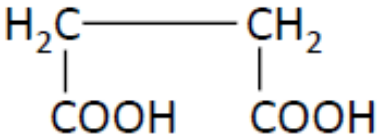
و يقسم التماكب عادة كما يعالج في كتب الكيمياء العضوية إلى قسمين رئيسين:

A. التماكب البنائي: ويضم عدة أنواع وأهم هذه الأنواع بالنسبة للكيمياء الحيوية هو التماكب الموضعي Position Isomerism هي مركبات عضوية لها نفس الصيغة ولكن تختلف فقط مواقع الزمر الوظائفية في الهيكل الفحم الهيدروجيني

مثال : حمض الكهرباء و α- ميتيل حمض المالونيك

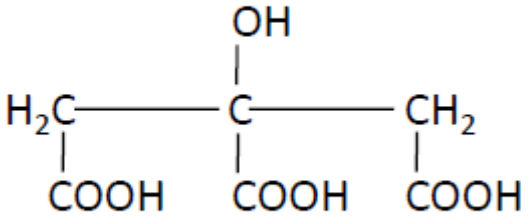


α- ميتيل حمض المالو نيك

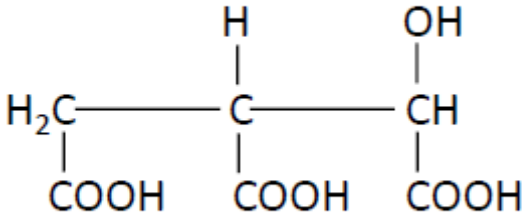


حمض الكهرباء

مثال: حمض الليمون و حمض إيزو الليمون



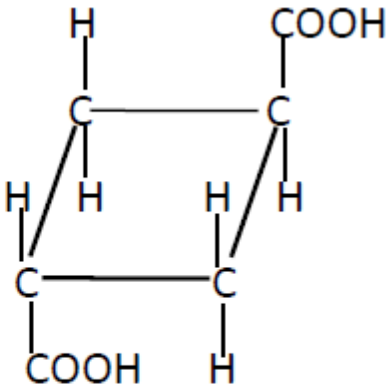
حمض الليمون



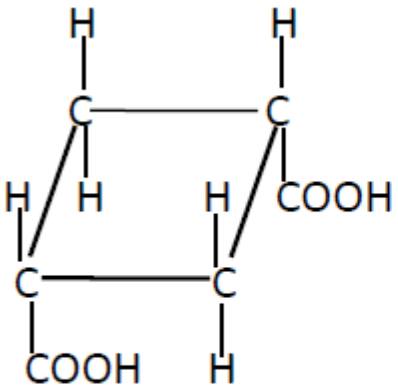
حمض إيزو الليمون

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.



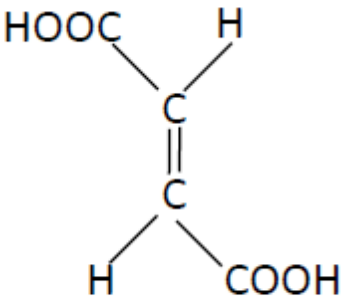
الشكل المفروق
درجة الإنصهار ١٩٠°م



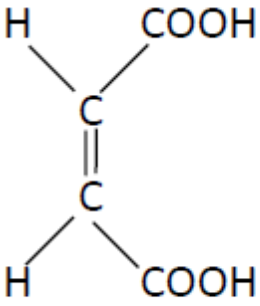
الشكل المقرون
درجة الإنصهار ١٣١°م

يتواجد أيضا هذا النوع من التماكب أيضا في المركبات التي تحمل روابط مضاعفة.

مثال حمض المالونيك و حمض الفورماريك:



حمض الفورماريك



حمض المالونيك

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

$_6C:1S^2\ 2S^2\ 2P^2$

$_6C^*:\ 1S^2 2S^1\ 2P^3$

نجد أن الكربون يحتوي على أربعة الكترونات في الطبقة الخارجية وبالتالي يستطيع أن يستقبل أربعة الكترونات من ذرات أخرى لتشكيل معها روابط تكافؤية. تستطيع ذرة الكربون أن تتحد مع أربع ذرات هيدروجين لتعطي المركب العضوي – الميتان-تتوزع الروابط الأحادية التكافؤية الأربع لذرة الكربون في تنظيم هرمي رباعي الوجوه مع زاوية تقدر بحوالي 109.5 درجة مابين 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 بالتاي توجد تلك المركبات بشكلين مختلفين في الفراغ يدعيان بالمتماكبات Enantiomersالمتماكبات يطلق عليها أيضا اسم المتخايلات، لأن الشكل الفراغي للجزيئة هو خيال للأخرى بالمرآة.

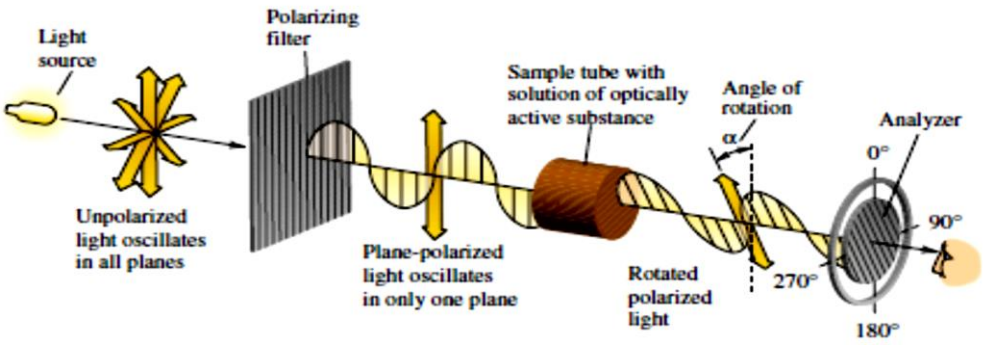
مثال المركب CHFBrCl

A

B

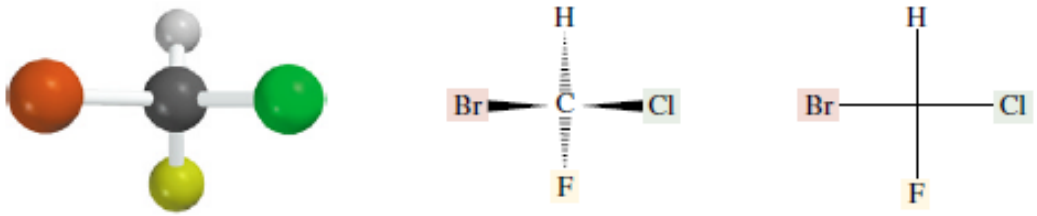
أي الجزيئين A و B هما متماكبان بالفراغ لأن جزيئة A هي نفس الجزيئة B ولكن توضعها بالفراغ هو خيال B في المرآة.

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 بإتجاه 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.

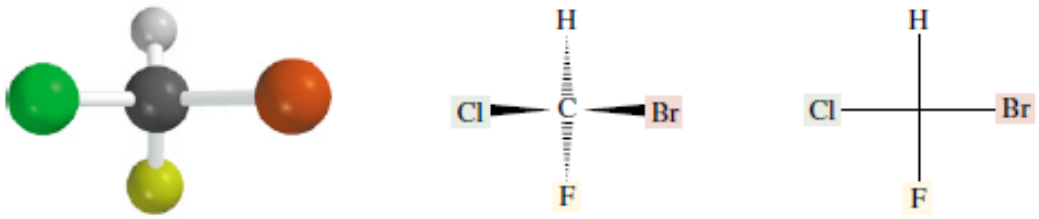


الشكل ( ) مبدأ مقياس جهاز الاستقطاب

المركبات التي لا تمتلك ذرة كربون لا متناظرة لا تستطيع تدوير الضوء المستقطب. المحاليل التي تحتوي على نسبتين متساويتين من متخايلين 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 ( ).



(*R*)-Bromochlorofluoromethane



(*S*)-Bromochlorofluoromethane

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 والهيدرجين والنتروجين، وبعضها يحتوي على الفوسفور أو كبريت أو عناصر أخرى. تتميز عن المركبات العضوية الأخرى باحتوائها على النتروجين بنسب عالية إذ يشكل النتروجين تقريبا 16% من وزنها. تعود تسمية البروتينات من الكلمة اليونانية Prótos و تعني 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 محلولا غروانيا و يسمى الضغط الذي تحدثه بروتينات البلازما و بالأخص منها الألبومين الضغط الجرمي Oncoticv 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 رربط 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 الفلوبيولينات 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. فبمعرفة 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 كمثال على ذلك ينتج الخضاب الدم المنجلي عن تبديل حمض أميني واحد فقط وهو الحمض الاميني (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 الكيميائين هي دراسة البروتينات في النسج و السائل البيولوجي و فصل مختلف البروتينات الواحدة عن الاخرى. 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 بتراكيز عالية ترسب البروتينات. باستعمال أملاح ذات تراكيز متزايدة تحرض هذه على ترسيب البروتينات الأكثر فالاكثر 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 تفريقاً

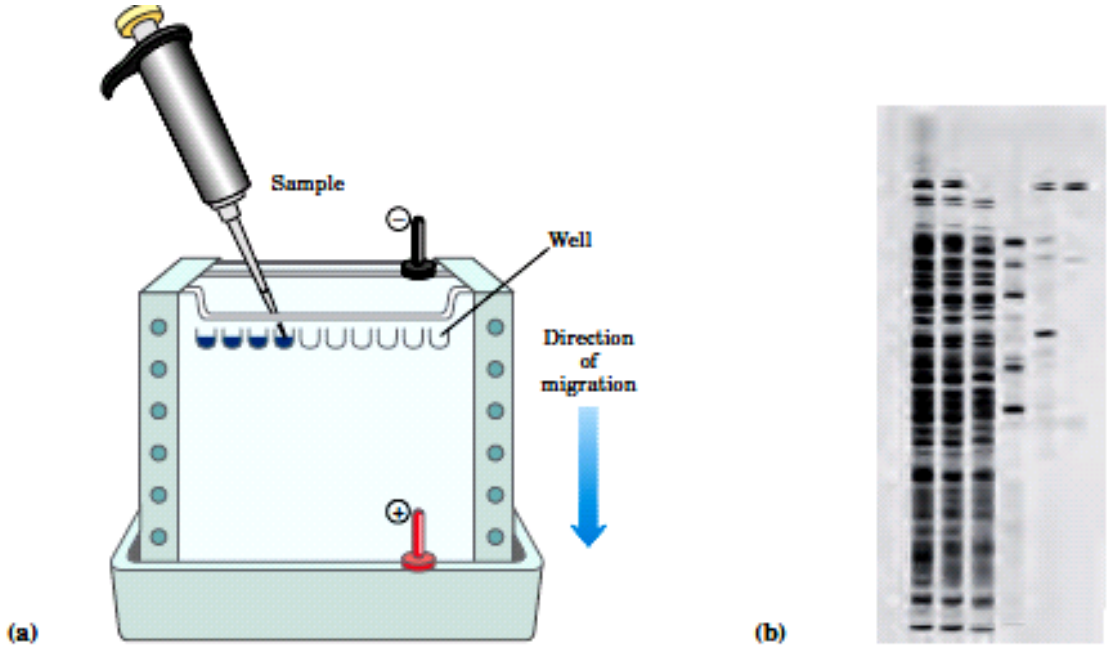
- الكروماتوغرافيا الكارة للماء: تُثبت السلاسل الهيدروكربونية غير القطبية على الحامل . تطرد البروتينات بالتتابع بالسوائل القطبية . بالطرد الانتقائي و بمساعدة مجمع للأجزاء نستطيع الحصول على بروتينات مفصولة و أحيانا نقية.
- الكروماتوغرافيا على مبادل الشوارد: البوليمرات المستعملة في فصل الحموض الأمينية لا تستخدم هنا لأن حلقاتها مرصوصة لا تساعد على انسياب البروتينات . حلت هذه المشكلة بالتثبيت على حامل سيللوز ذو مجموعات وظيفية شاردية (طور ثابت في الثابت الكرماتوغرافيا) . تعتمد هذه الطريقة من الكروماتوغرافيا على خاصية الادمصاص و التبادل الأيوني في الوقت نفسه . يستعمل في الطور الثابت (أي داخل العامود الكروماتوفرافي 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 كتلها 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 خامل 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:

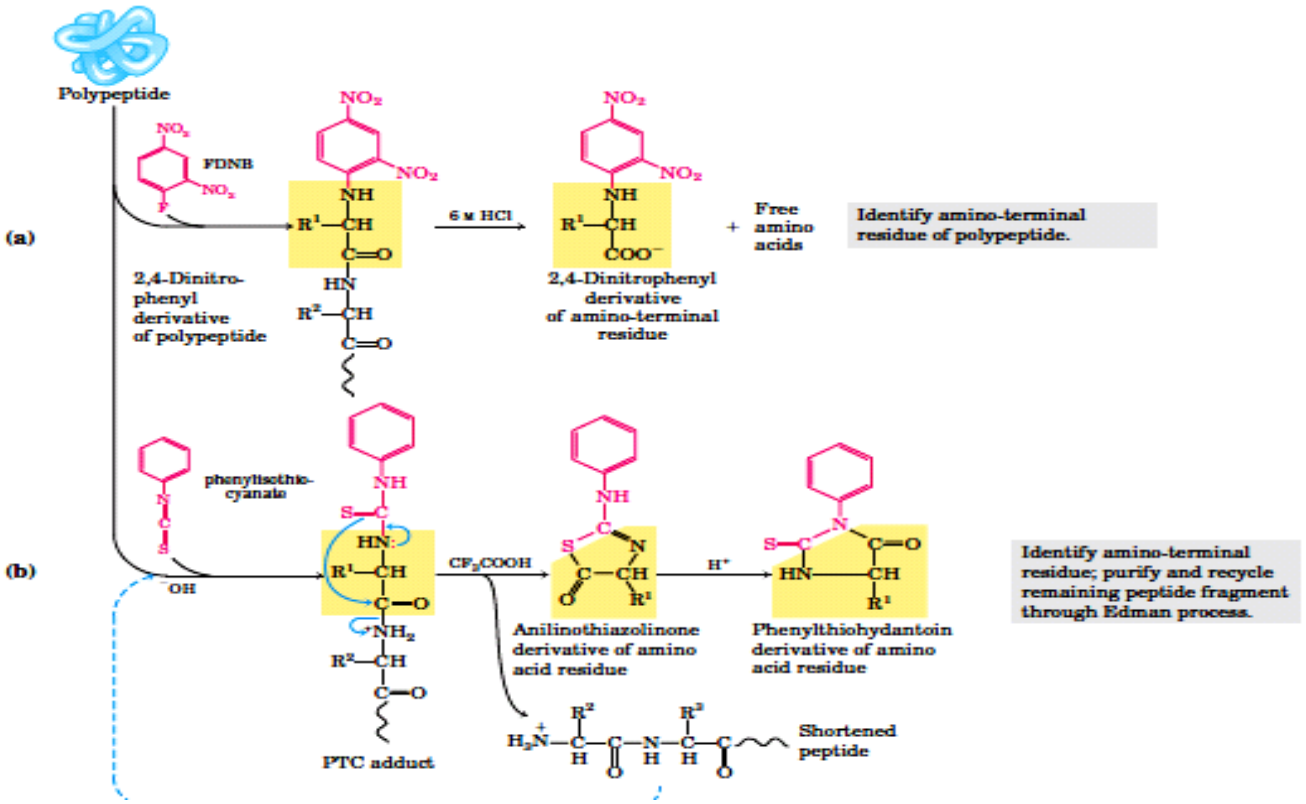
يقصد بتحديد تركيب البروتين أي معرفة التسلسل الحموض الأمينية الموجودة ضمن البروتين و شكل العمل الذي قام به العالم فريدريك سنجر عام 1953، عندما حدد تسلسل الحموض الأمينية للسلاسل المتعددة للأنسولين (أول بروتين عرفت بنيته التساهمية الكاملة) نقطة تحول في تاريخ الكيمياء الحيوية. لقد استخدمت عدة طرق من أجل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

- **طريقة ثنائي نترو فينيل الحموض الأمينية لسنجر:**

تتفاعل الوظائف α- الأمينية مع 2,4-ثنائي نترو فلورالبنزن (كاشف سنجر) من أجل تشكيل مشتقات صفراء من **2,4-** ثنائي نترو فينيل –الببتيد عندما تخضع هذه المشتقات لحلمهة حمضية مع HCl (6M) تتحلمه جميع الروابط الببتيدية . إلا أن الرابطة بين الوظيفة 2,4- ثنائي نترو فينيل و الوظيفة α-الأمينية للحمض الأميني للحمض الأميني N-الطرفي تكون ثابتة نسبيا إزاء الحلمهة 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 كميا مع الوظيفة الأمينية الحرة لببتيد من أجل إعطاء فينيل ثيو كاربامويل الحمض الأميني . إن تأثير ثلاثي كلور حمض الخل يحرر الحمض الأميني الطرفي بشكل فينيل ثيو كاربامويل الذي يترك بقية السلسلة ، التي تبقى هي نفسها سليمة، و عندئذ يتحلمه فينيل ثيو كاربومويل الاحمض الأميني إلى مشتقه فينيل ثيو هيدانتون المطابق الذي يمكن فصله و تعيينه بوساطة 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 الريع 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.



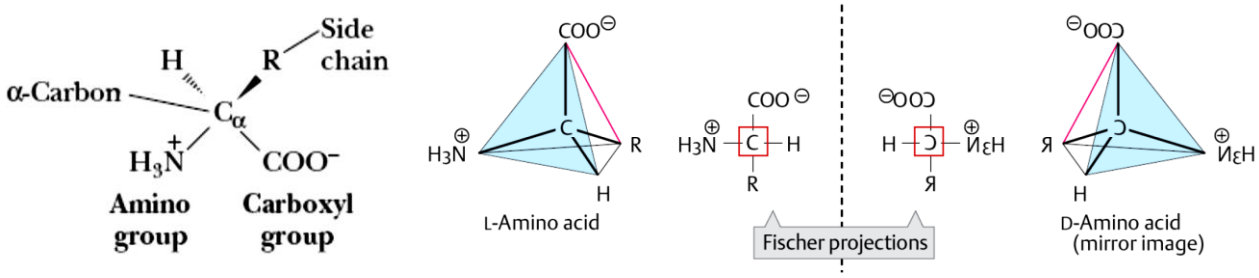
الحموض الأمينية Amino acid

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 أمينية 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 GABA) γ- amino Butyric Acid, Glycine) أو تشكل طليعة بعض النواقل العصبية.

الحموض الأمينية، مركبات عضوية تتميز بإحتوائها على كربون تحل بنفس الوقت زمرة الكربوكسيل (COOH) ذات طبيعة حمضية و زمرة أمين (NH_2) 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 متخايلين D, L يعتمد على وضع الزمرة أمينو بالنسبة للزمرة الكربوكسيلية.



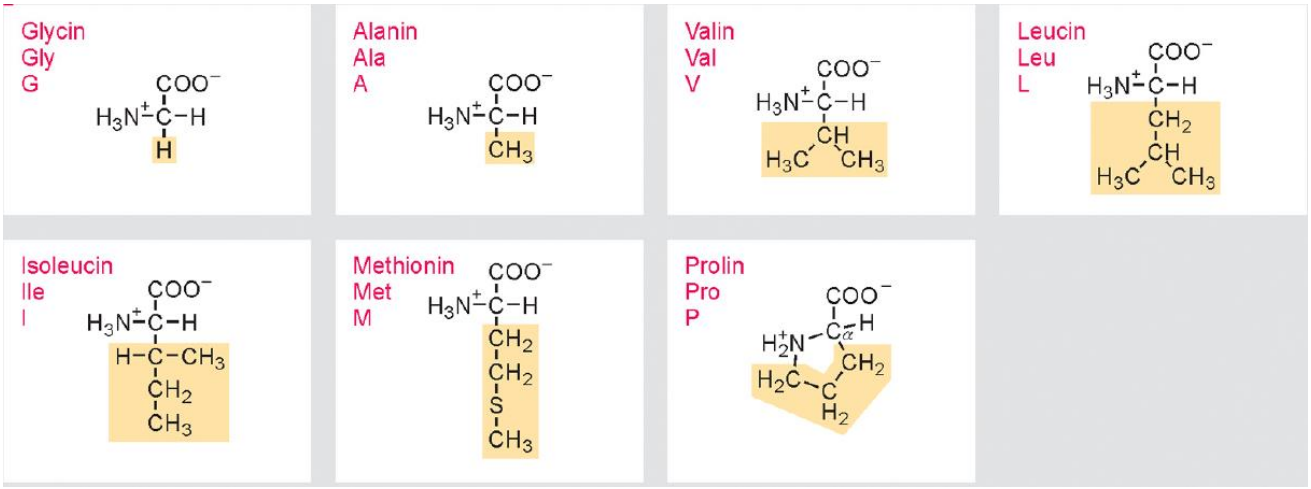
يوجد في الطبيعة أكثر من 300 حمض أميني، تم الحصول عليها من المصادر البيولوجية المختلفة، يدخل في تركيب البروتينات عند البشر فقط 20 حوضا أميني و تدعى بالحموض الأمينية المعيارية. من هذه الحموض الامينية العشرون هناك 10 حموض أمينية تدعى بالحموض الأمينية الأساسية (التغذوية، أو الضرورية) وهي الحموض التي لا يستطيع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

هناك أيضاً حموض أمينية نصف تغذوية مثل آرجنين 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.

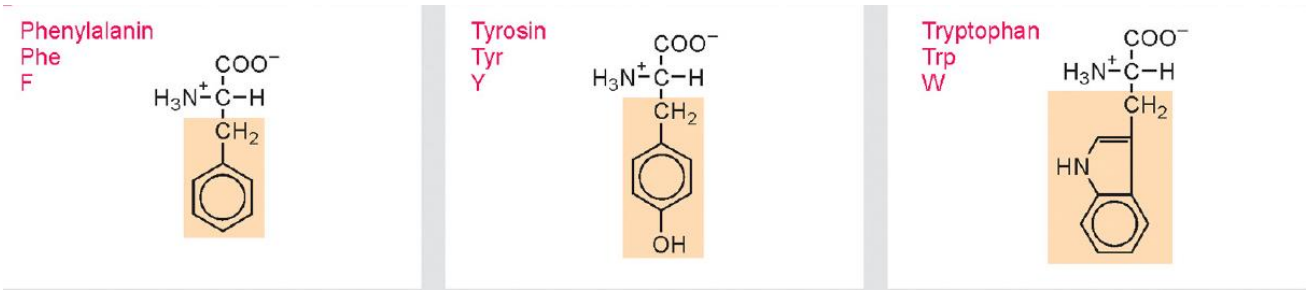
2- تسمية و تصنيف الحموض الأمينية:

تختلف الحموض الأمينية عن بعضها بطبيعة سلاسلها الجانبية (R) التي تكون مختلفة البنية من حمض إلى أخر. وهنالك عدة وجهات نظر في هذا المجال ونورد هنا أن نختار التقسيم التالي:

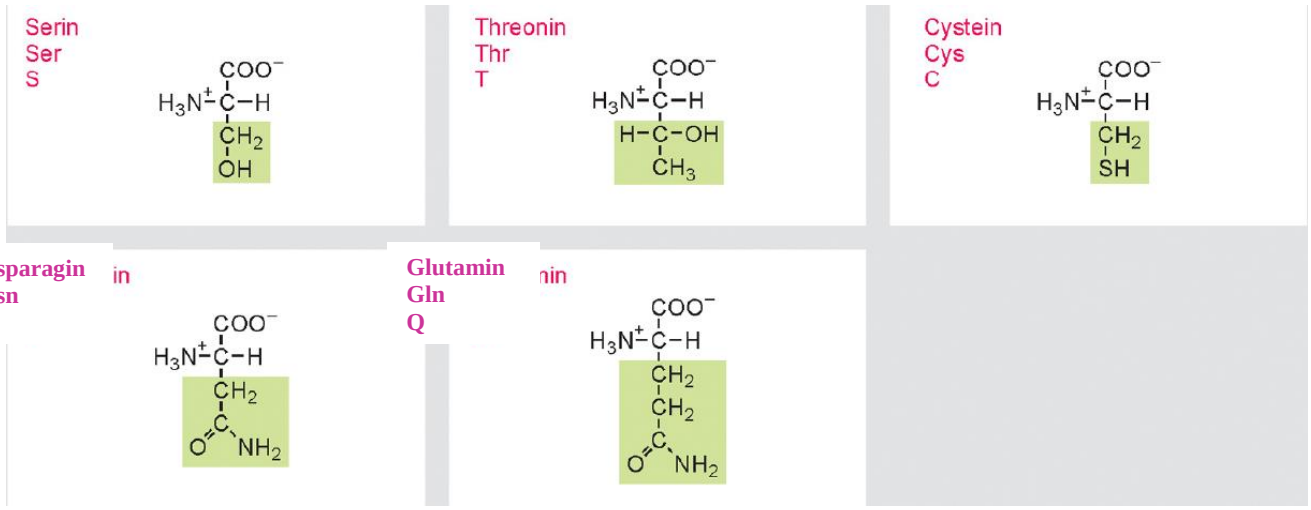
I- الحموض الأمينية اللاقطبية و تكون سلسلتها الجانبية أليفاتية أي كارهة للماء (غير قطبية) لا تشارك في الروابط الهيدروجينية والايونية ولا تربح ولا تعطي بروتون ، و ينضم إلى هذه المجموعة البرولين الذي يمللك سلسلة جانبية أليفاتية و لكنها بشكل حلقة ترتبط بذرة كربون ألفا والزمرة الأمينية بآن واحد



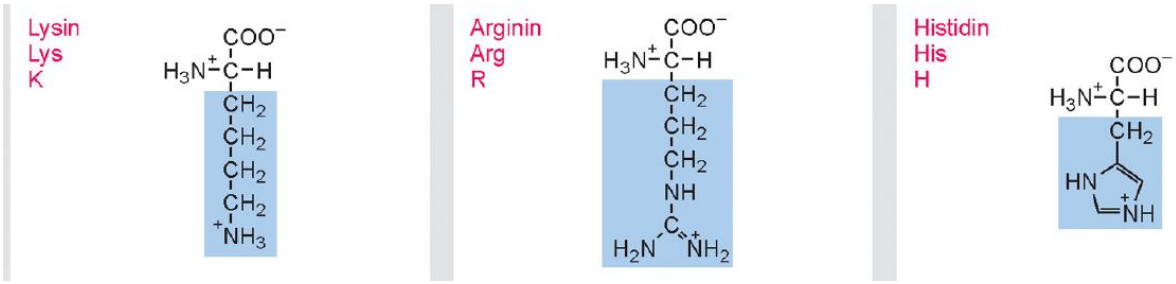
II- حموض الأمينية عطرية Aromatic Amino Acids: تحتوي سلسلتها الجانبية R حلقة عطرية وينتمي إلى هذه المجموعة الفينيل ألانين Phenylalanine وتكون سلسلته الجانبية غيرقطبية و غير مشحون، أما التربتوفان Tryptophane فهو ضعيف القطبية حيث يحوي على زمرة الأندولية بينما يكون التيروزين Tyrosine قطبي لاحتوائه على زمرة 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)، التيروزين، السيستئين، الأسباراجين، و الغلوتامين. وتأتي قطبية السيستئين من الزمرة الهيدروكبريتية (زمرة الثيول)، في حين قطبية لكل من الأسباراجين و الغلوتامين فناشئة من الزمرة الأميدية.

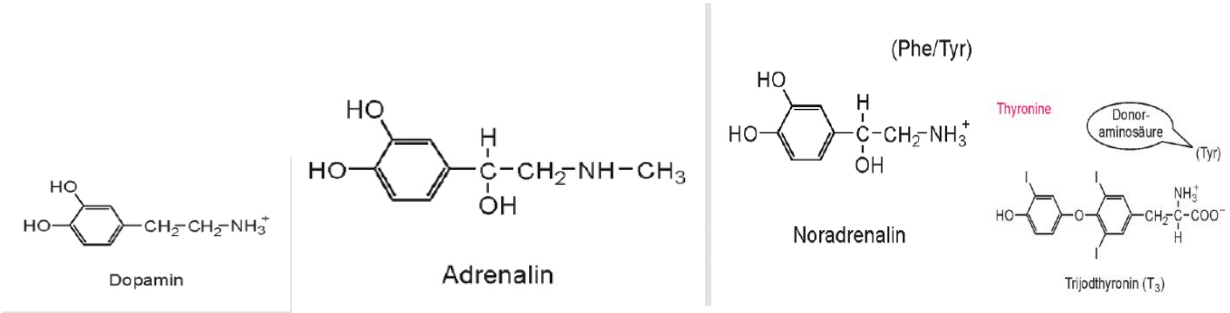


IV- الحموض الأمينية القلوية: هي الحموض الامينية التي تحمل على سلسلتها الجانبية شحنة موجبة متوضعة على زمرة الأمين مثل الليزين و الأرجينين مما يجعلها شديدة القطبية. و نلاحظ وجود الزمرة الغوانيدية في السلسة الجانبية المميزة للأرجينين أما الهيستيدين فإنة يحمل حلقة الايميدازول العطرية التي تكون مشحونة إيجابيا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



VI - الحموض الأمينية الحمضية: تتميز تلك الحوض 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.

لابد 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 وسيطية في عملية الاصطناع الحيوي للبولة وكذلك الأمر بالنسبة لمشتقات التيروزين



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

β- ألانين الذي يعد جزأ من حمض البانتوتين (Vit B): **NH_2-CH_2-CH_2-COOH**

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 بنقل السيالة العصبية **NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH**

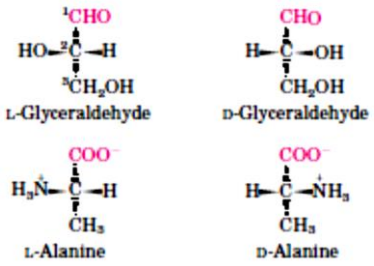
3- أهم خصائص الحموض الأمينية:

- 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 الجلنبية تؤثر في مدى انحلالية الحمض الاميني وتنقص الانحلالية كلما زادت طول السلسلة الأليفاتية وتكون درجات الأنصهار للحموض الأمينية مرتفعة وذلك بسبب القوى الأيونية.

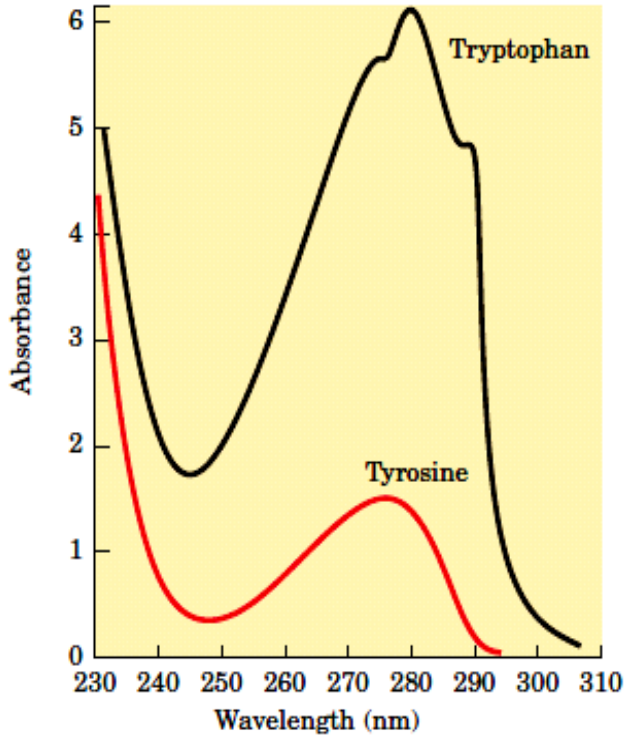
- الخواص الضوئية:

تحتوي الحموض الأمينية - ما عدا غليسين- في تركيب جزيئاتها على ذرة كربون ألفا الغير متناظرة، مما يؤدي إلى تشكل متماكبين فراغيين أحدهما خيال للآخر في المرآة و يدعيان بالمتخايلات Enantiomers فلكل 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 اتهضم 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 باشارة (+) أو (-) توضع أمام اسم الحمض الأميني مثال Leucine (-) L.



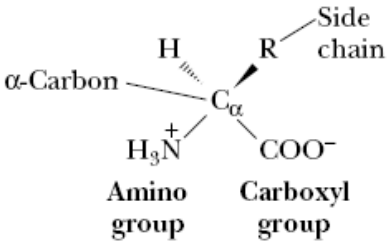
- طيوف الامتصاص: على الرغم من أن أيا من الحموض الأمينية العشرين الموجودة في البروتينات لا يمتص الضوء في المنطقة المرئية فإن ثلاثة حموض أمينية (التيروزين و التربتوفان و الفينيل الالانين) تمتص بشدة في منطقة فوق البنفسجية (UV) . و بالنسبة لأغلب البروتينات الحاوية على التيروزين يكون لقياس امتصاص الضوء عند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

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

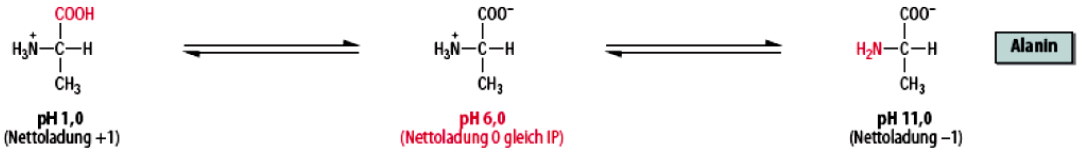


- الخواص التشردية للحموض الامينية:

كما هو واضح من التسمية، تحمل الحموض الأمينية زمرتين وظيفيتين هما الزمرة الكربوكسيلية و الزمرة الأمينية لذلك هي كهرليت مذبذب 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 ذررة الأزوت في الزمر الأمينية متحداً مع زوج الالكترونات الحر و مشكلا بذلك شاردة ثنائية القطب.

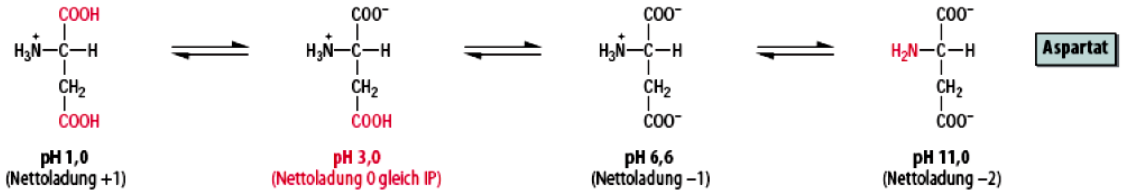


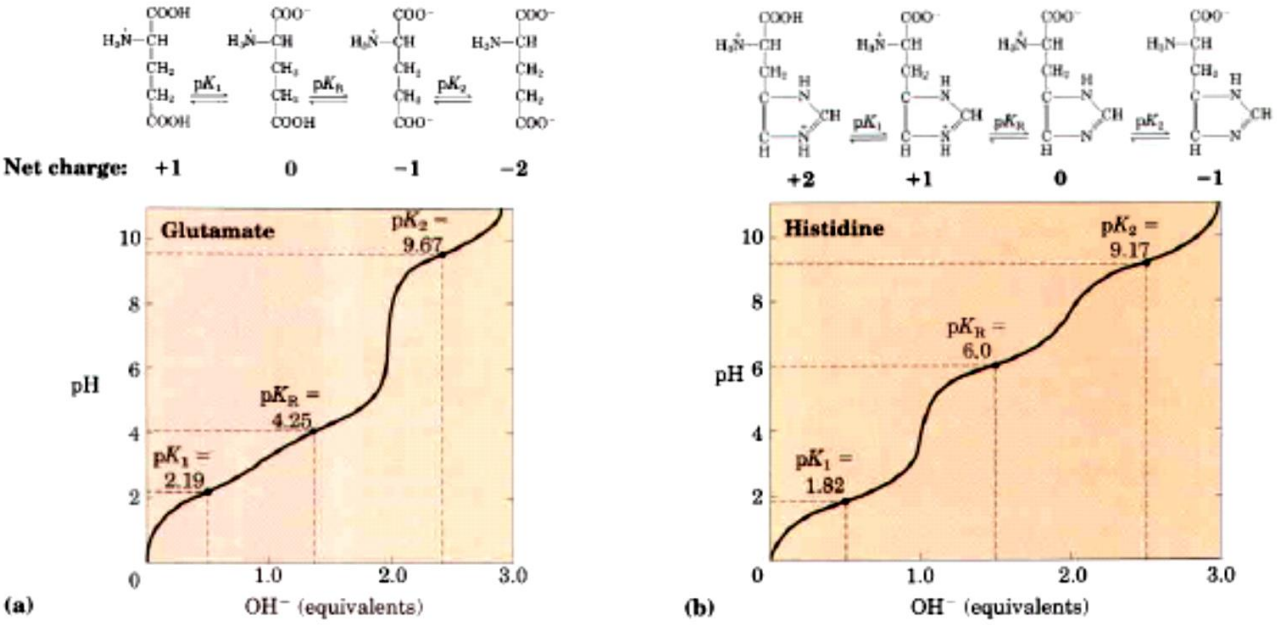
عندما يتم نقل محلول حمض أميني من درجة حموضة منخفضة إلى درجة حموضة مرتفعة تحدث التحولات التالية



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 تتشرد 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 pK_1 (—COOH)	pK_2 ($—NH_3^+$)	pK_R (R group)	pI
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

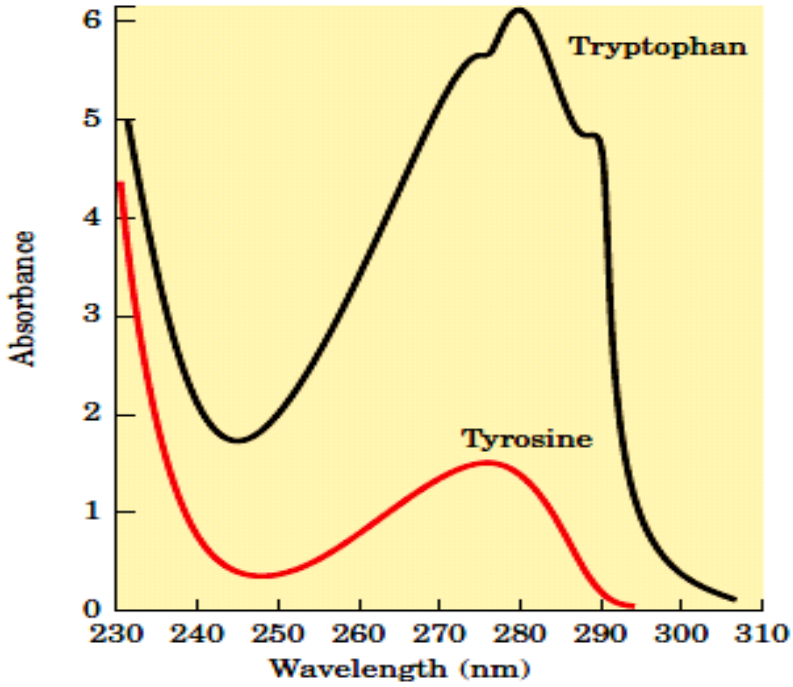




في البروتينات ، ما عدا كل نهاية ، تكون المجموعات ألفا –أمينو و ألفا- الكربوكسيلية مشتركة في الروابط الببتيدية و لا يمكن أن تتشارد لذا فإن المجموعات القابلة للتشرد للسلاسل الجانبية هي التي تساهم بشكل أساسي في اضفاء الشحنة على الجزيئة الضخمة و حسب درجة الحموضة فإن بروتينا معينا يمكنه أن يكون مشحون ايجابيا 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 الإمتصاص:**

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 .

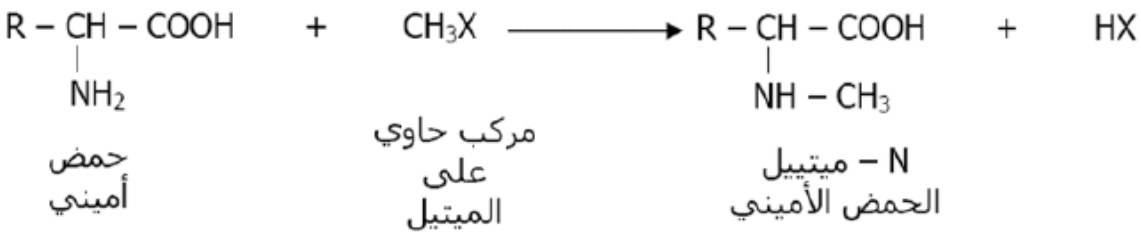


- **الخواص الكيميائية:**

تمتلك الأحماض الأمينية ، كما و جدنا، على مجموعات وظيفية هي المجموعات الوظيفية الكربوكسيليه 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 أميدات ....إلخ. كما تضم أيضاً تفاعلات التأين و ألكلة و أسيلة للزمرة الأمينية ، و أكسدة و ألكلة زمرة الثيول و أسترة و فسفرة زمرة الهيدروكسيل.....إلخ.

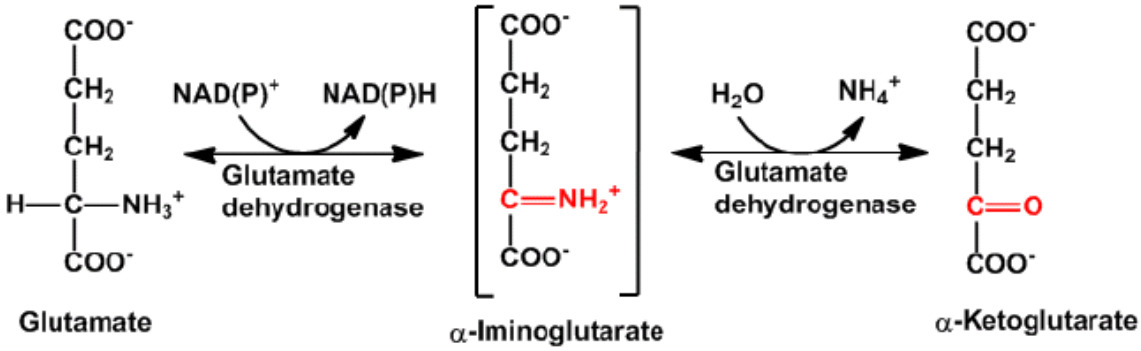
1- **التفاعلات الزمرة الامينية:** تعتبر المجموعة الأمينية كاشف نيكليوفيلي قويا بسبب وجود زوج الكتروني حر و خواصها تكون متماثلة سواء كانت مجموعة الأمين في الموقع ألفا أو في السلسلة الجانبية للحمض الأميني و سنتطرق لأهم تفاعلاتها:

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



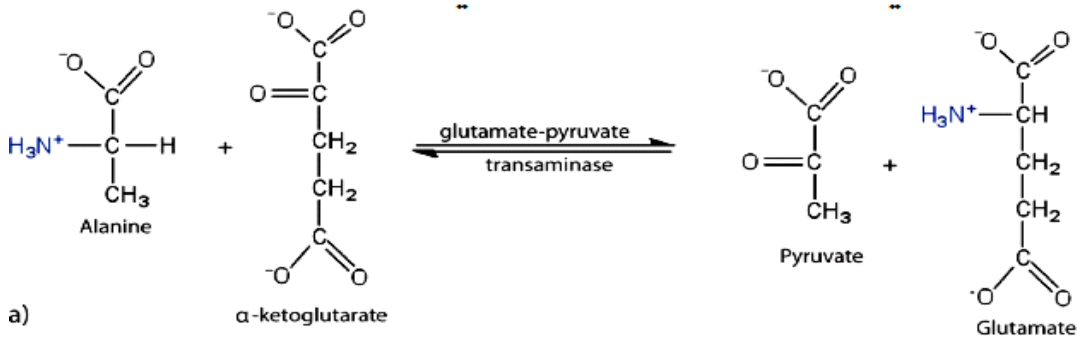
- نزع الأمين التأكسدي Desamination oxidative:

إن عميلية 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)

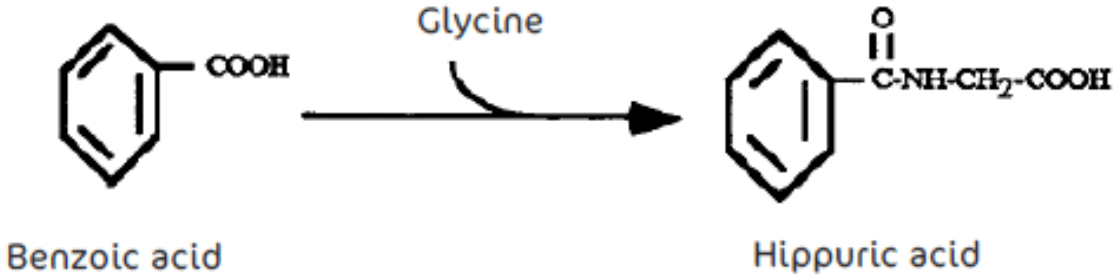
تتعرض الحموض من نوع ألفا-كيتو حمض الموجودة في الخلايا لبعض التحولات ، التي تؤدي إلى اصطناع حموض أمينية جديدة ، عن طريق نقل زمرة أمينية من حمض أميني آخر كما هو موضح بالتفاعل التالي



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.

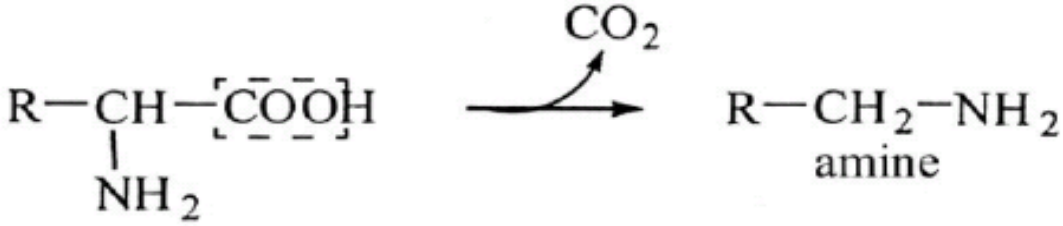
- تفاعل الحمضنة أو نزع السمية :

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



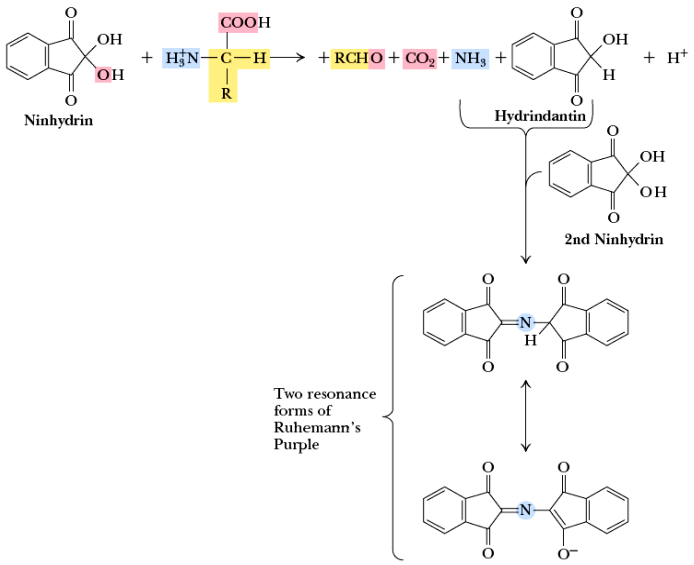
2- تفاعل نزع الكربوكسيل:

يمكن لهذا التفاعل أن يجرى في المختبر ، لكنه يحدث لإنزيميا 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 النسج الحيوانية و المرافق الإنزيمي هو البيرودكسال فوسفات . إن الأمينات المتناقلة ذات أهمية بيولوجية مثل دوبامين الناتج عن دوبا أو السيروتونين الناتج عن نزع الازمرة الكربوكسيلية للحمض الأميني التربتوفان . بينما يتنج عن نزع زمرة الكربوكسيل للهستيدين المركب الهيستامين.

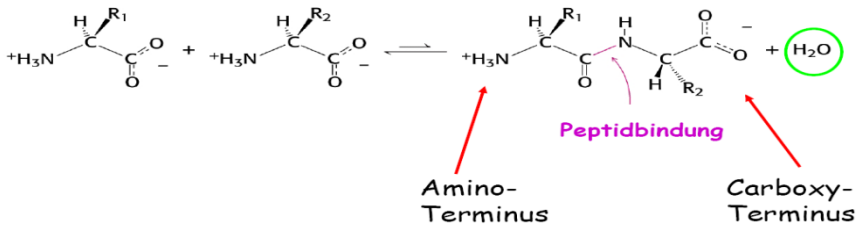


3- التفاعلات الناجمة عن وجود الزمرتين الأمينية و الكربوكسيلية معاً :

- **التفاعل مع النـنهدرين** 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 بوساطة روابط تساندية.
- **تشكيل الروابط الببتيدية:** ويتم تشكيلها بحذف جزيء ماء بين المجموعتين المتجاورتين من NH_2 و COOH العائدين لحمضين أمينيين لتشكيل ثنائي ببتيد.

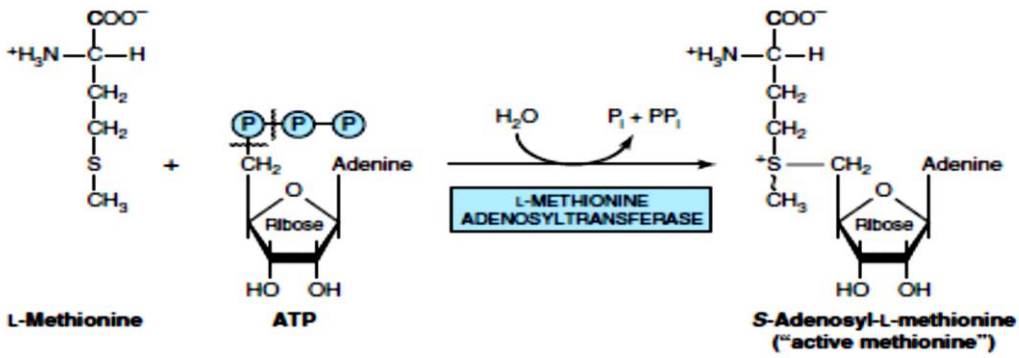


4- التفاعلات الناجمة عن وجود زمرة وظيفية في السلسلة الجانبية R:

من الواضح – بسبب كون جميع الوظائف ألفا –الكربوكسيلية و ألفا –الأمينية تقريبا للحموض الأمينية مستركة في روابط ببتيدية – أن السلاسل الجانبية (R) هي التي تضفي بشكل أساسيب خواصها الكيميائية على الببتيدات و البروتينات و منها

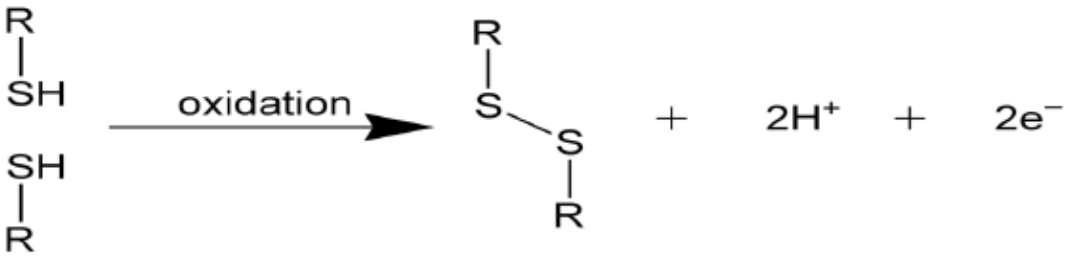
- تفاعلات نقل الميتيل Transmethylation: في هذه التفاعلات يلعب الميتيونين الفعال S-adenosyl methionins دوراً واهب لزمرة الميتيل لتشكيل مركبات أخرى هامة بيبولوجياً و ذلك في تنظيم التعبير الجيني ، في اصطناع كل من الكرياتين ، الايبينفرين ، الميلاتونين، الساركوزين ، كارنيتين، استقلاب المواد الغريبة ،

تشكيل القلنسوة عند النهاية (5ٰ-Cap) ل mRNA. حيث يتشكل المتيونين الفعال من تكاثف الميتيونين 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

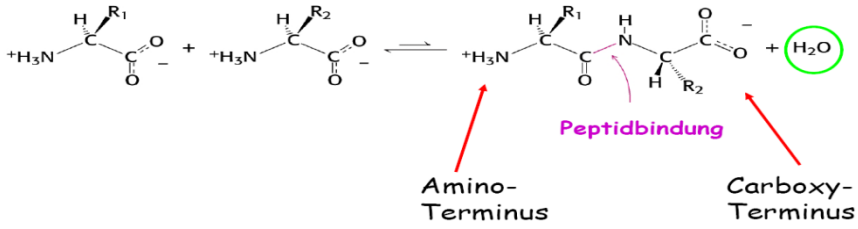


- **تفاعلات زمرة الهيدروكسيل :**

يمكن أن تتأستر بحمض الفوسفور الزمرة الهيدروكسيلية للبروتينات الحاوية الحموض الأمينية (التيروزين ، السيرين)

البيتيدات Piptides

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

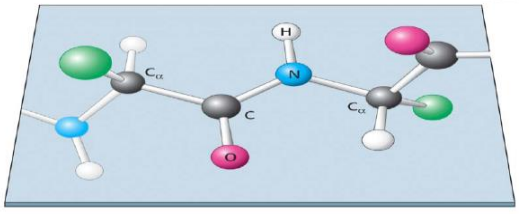


تصنف الببتيدات إلى

- ✓ 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

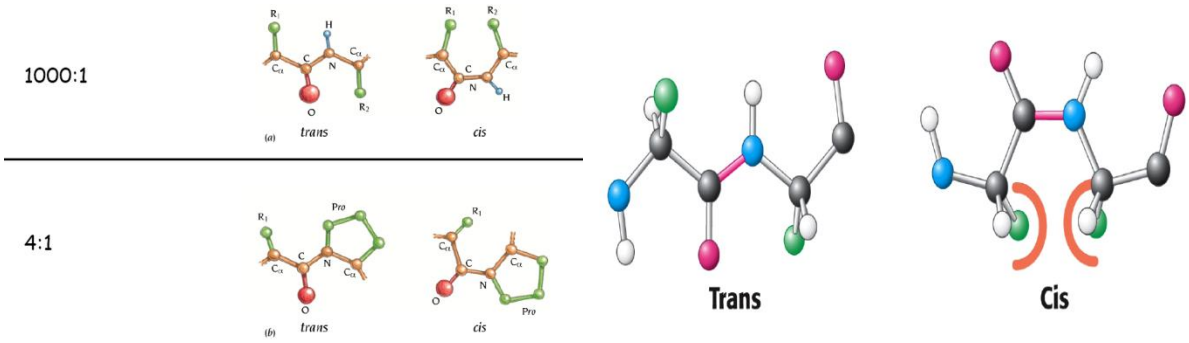
2- خواص الببتيدات:

- 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 الآزوت 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

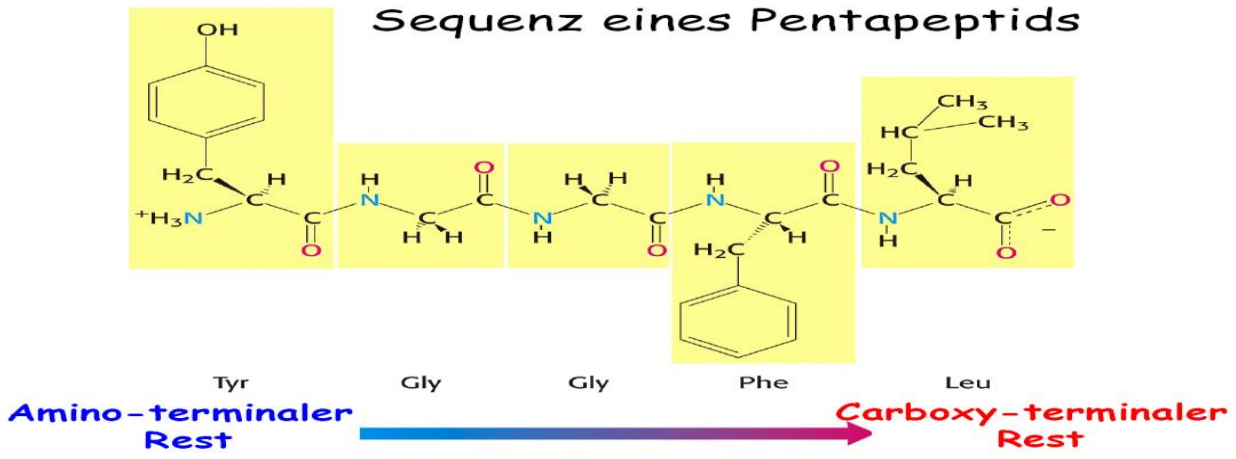
و بالتالى تملك الرابطة المستوية تكونين محتملين في الفراغ هما : التكوين المفروق (Trans) و التكوين المقرون (Cis). تكون غالبية الروابط الببتيدية في البروتينات (عدا برولين) ذات التكوين المفروق.



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 Oligopeptidesأوقليل 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.

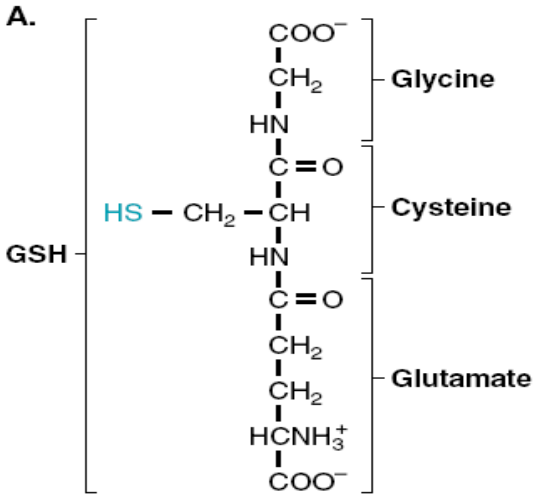
مثال يدعى الببتيد المؤلف من خمس حموض أمينية الموضح بالشكل تيروزيل- غليسيل- غليسيل- فينيل ألانيل- لوسين.



3. بعض الببتيدات ذات فعالية حيوية:

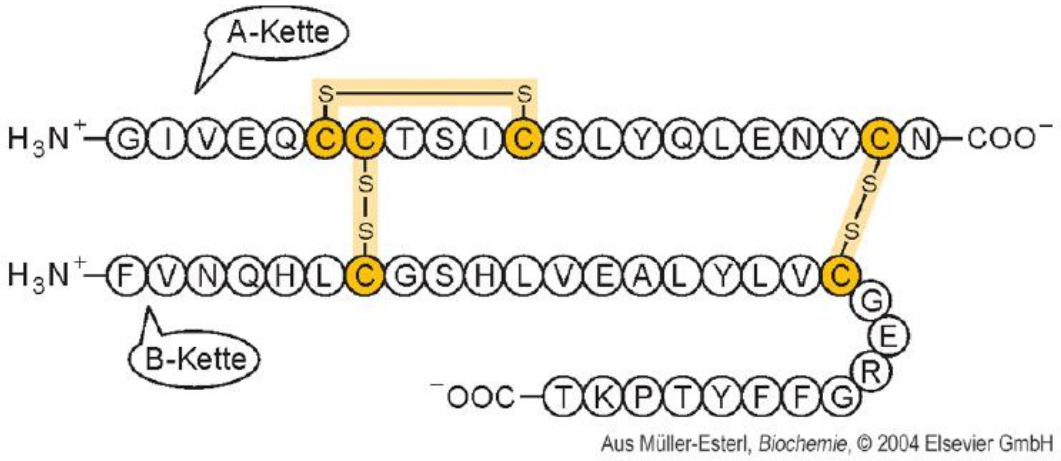
تحوي الخلايا الحيوانية والنباتية و الجرثومية مجموعة متنوعة جداً من عديدات الببتيد ذات الوزن الجزيئي المنخفض (المؤلفة من 3-100 ثمالة حمض أميني) حيث لهذة المركبات ذات فعالية حيوية بالغة الأهمية.

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

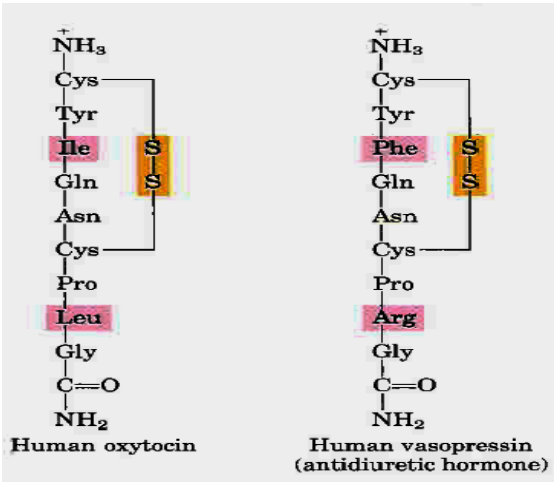


δ-glutamyl-cysteinyl-glycine

الأنسولين 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 ثمالتي سيستئين . بينما تحوي السلسلة B على 30 حمض أميني . إن صيغة الإنسولين لا تحوي على حمضي الأمينين التربتوفان أو الميتيونين. 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 Ocytocynine و الفازوبريسين Vassopressin و هي عبارة عن ببتيدات تحوي تسع حموض أمينية و تركيبها كالتالي :



نلاحظ أن الفرق بينهما حمضين أمينيين هما اللويسين و الإيزولوسين في الأوكسيتوسين بينما في الفازوبريسين الفينيل ألانين و الآرجنيين أنه من المفيد التنويع 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

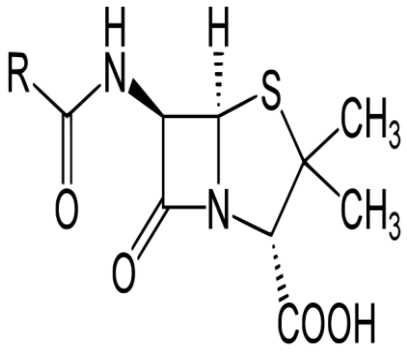
الكاليدين: يتألف من عشرة حموض أمينية، يعد من مركبات خافضة لتوتر العضلات الملساء و خافضة للتوتر الشرياني

Lys-Arg-Phe-Pro-Ser-Phe-Gly-Pro-Pro-**Arg**

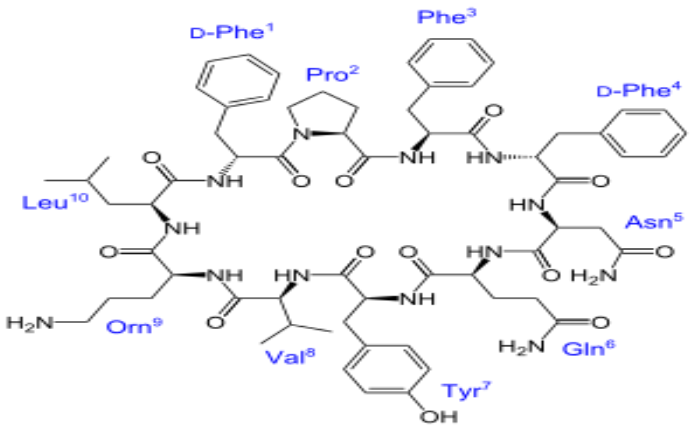
البراديكينين Bradykinine : يعيق الإفراز المعوي و قدرة الترك المعوية ويحرض الالياف في الآلام و يسلك دورا وسيطيا في التفاعلات الإلتهابية، يتألف من تسعة حموض أمينية

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

المضلدات 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 حلقيا و يعرف عدد كبير منها ذات فعالية كبيرة و منها : التيروثريسين، البنسلين ، الغراميسيدين .



Pencillium



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 كيميائيا بأنها بوليميرات متشكلة من اتحاد حموض أمينيه أو ببتيدات 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 وتقسم على قسمين:
  1) بروتينات بسيطة ومؤلفة فقط من حموض أمينية مثال ألبومين المصل
  2) بروتينات معقدة: وتتألف من جزيء بروتيني مرتبطا معه جزء غير بروتيني (يدعى الضميم) وينتمي إلى هذه الفئة: بروتينات سكرية (مثال الحليب)، بروتينات شحمية ، بروتينات نووية، بروتينات صباغية ، بروتينات معدنية، وأخيرا 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 بنيوية.
- ❖ 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 الاشباع ، 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 النسج 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 حلوله بشكل ضعيف نسبياً في الماء ، مميزة بصفة قلوية واضحة جداً و يعزى ذلك لوجود نسبة مرتفعة من الحموض الأمينية القلوية مثل الليزين و الآرجنين مما يضفي 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 Glutelines: هي من بروتينات النباتية و تكثر في الطحين لا تنحل 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:

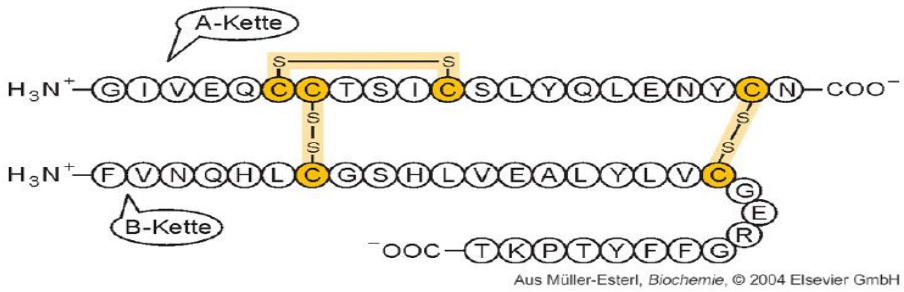
- ✓ الترسيب بواسطة الأملاح المعتدلة : و يستعمل في اغلب الأحيان كبريتات الأمونيوم لأنها شديدة الانحلال، حتى في درجات الحرارة المنخفضة.
- ✓ الترسيب عن طريق التثفيل الفائق
- ✓ الاستشراب اللوني (كروماتوغرافيا)
- ✓ الاستشراب اللوني فائق الأداء (HPLC) و هي أفضل الطرق المستخدمة حيث يعطي فكرة عالية الجودة عن تركيب بروتين معين
- ✓ الرحلان الكهربائي:يتم الاستفادة في الرحلان الكهربائي من خاصتي وحدة الشحنة و الكتلة للبروتينات و يتالف حهاز الرحلان الكهربائي بشكل عام من
  - مسرى كهربائي موجب تتجه إليه البروتينات السالبة الشحنة حسب كتلتها الجزيئية.
  - مسرى كهربائي سالب تتجه إلية البروتينات التي تحمل شحنة موجبة حسب كتلتها الجزيئية.
  - ثقوب (آبار) مكان توضع فيه العينة المراد فصلها و العينة المعلومة للمقارنة
  - محلول موقي و جيل اغاروز أو أسيتات السيللوزأو بولي أكريل أميد ....

و أخيرا يستخدم الرحلان الكهربائي في التشخيص التفريقي للحالات المرضية .

3- البنى البروتينية Protein structures:

البنية الأولية Primary Structure

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.

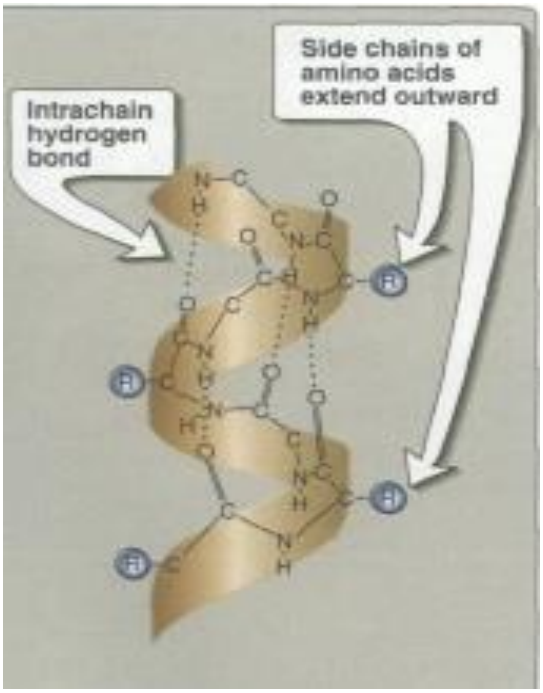
البنية الثانوية Secondary Structure:

إن العمود الفقري لعديد 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 α-helix و الوريقة المثناة β 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 الفا لأن أول بنيه ثانوية قد أكتشفت .و بالتالي الحلزون الفا 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 بوساطة الروابط الهيدروجينية بين الزمر : الزمرة الأمينية و الزمرة الكربونيلية المشكلة للرابطة الببتيدية بحيث يرتبط هيدروجين آزوت الزمرة الببتيدية للحمض الأميني الأول مع أوكسجين الكربونيل للزمرة الببتيدية للحمض الأميني الرابع. و تكون السلسة الجانبية R للحموض

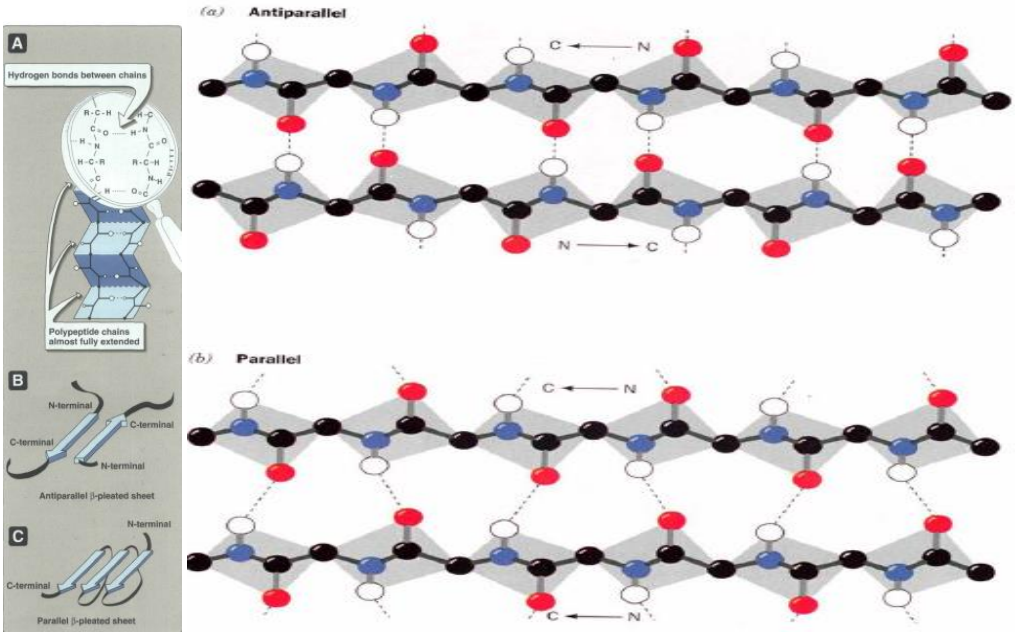
الأمينية تتجه إلى خارج الحلزون مكسبة إياه خواص الكاره للماء. تحتوي كل لفة من الحلزون ألفا على 3.6 حمض أميني.

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



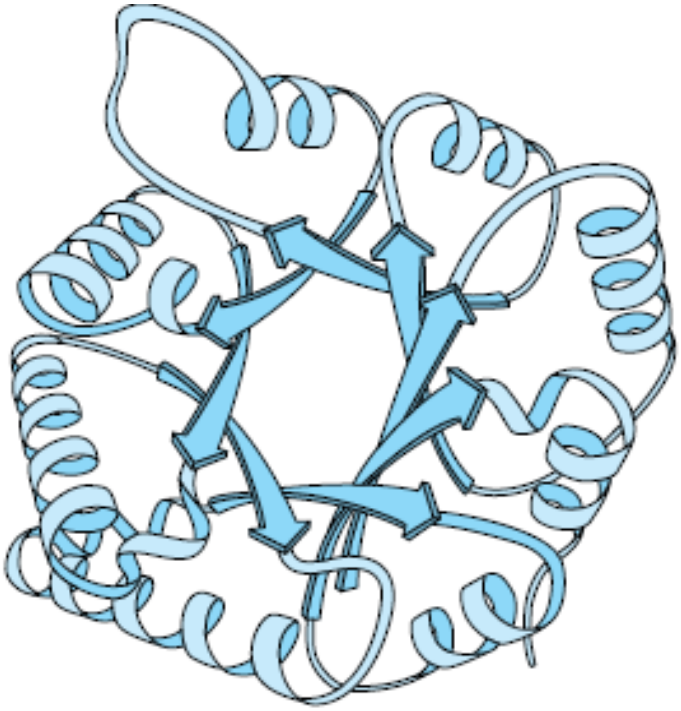
الوريقة المثناة (β-sheet):

وهي شكل آخر من البنية الثانوية للبروتين تتكون الوريقة المثناة (وتدعى أيضا الصفيحة بيتا المطوية) من اتحاد سلسلتين ببتيديتين أو أكثر متوازية بوساطة 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 المتعاكسة أو الغير متوازية Antiparallel β Sheet



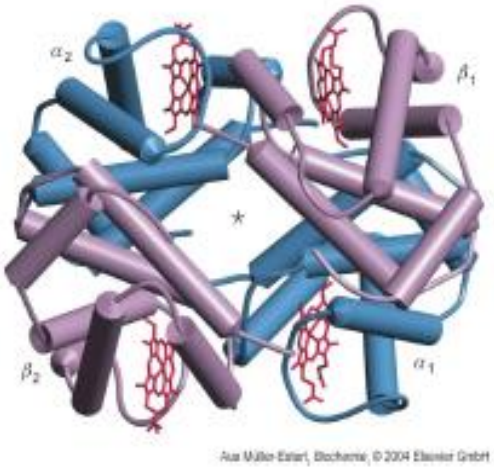
البنية الثالثية Tertairy Structure

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



البنية الرابعية 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 الوحده 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 بوحدتي ألفا أما الوحدتين الأخرتين فتدعيان بالوحدتين بيتا.



4- تمسيخ البروتينات:

يمكن للقوى الضعيفة نسبياً، المسؤولة عن تماسك كل من البنية الثانوية و الثالثية و الرابعية 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 التمسيخ بشروط معينة:

- **الحرارة المرتفعة:** فهي تؤدي إلى فك الروابط الهيدروجينية بسبب الطاقة الإهتزازية العالية التي تؤمنها.
- **الأشعة الفوق البنفسجية** لها تاثير 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 الغوانيدين 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 المتشردة و تغير بنية البروتين وهذا يؤدي إلى ترسيبه.

قد يحدث التمسيخ بشكل عكوس أي تعود بنية البروتين إلى طبيعتها ضمن شروط مناسبة أو يكون التمسيخ 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:

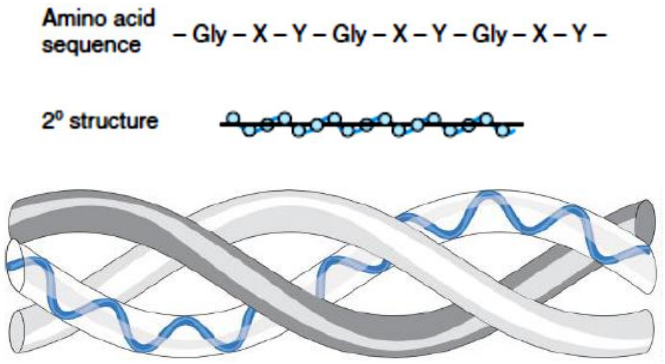
❖ بروتينات ليفية:

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 النسج 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 متراصة 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).

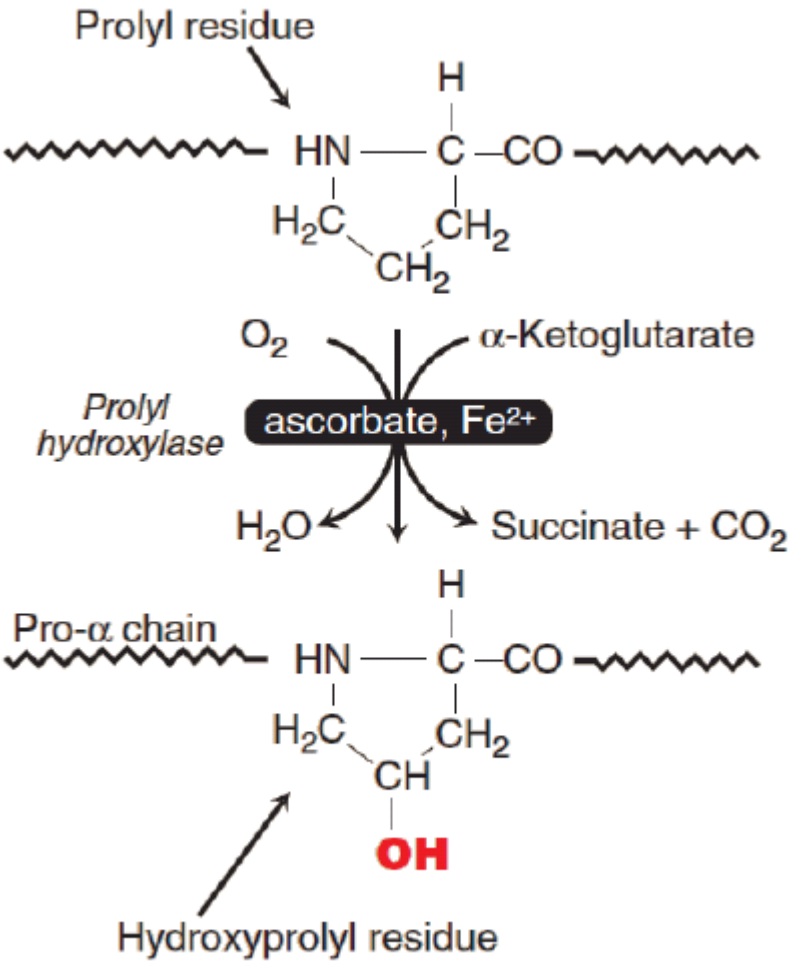


الشكل 2: شكل حبل ثلاثي حلزوني للكولاجين

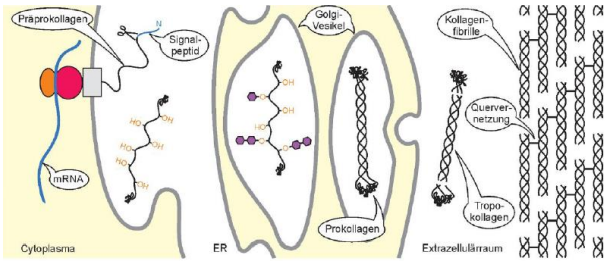
إن الكولاجين غني بالحمضين الأمينيين (Gly) و (Pro) وهما مهمان لتكوين الحلزون الثلاثي الخيطي (الأول كونه أصغر حمض أميني، و الثاني تركيبه الحلقي). و يكون تركيب السلاسل الببتيدية (α- Chains) عبارة عن ببتيدات ثلاثية متعاقبة من الشكل (Gly-X-Y) حيث:X هي غالبا ما تكون (Pro) ، Y هي غالبا ما تكون (Hyp) هيدروكسي برولين أو (Hyl) هيدروكسي ليزين وبالتالي يمثل تعاقب الببتيدات الثلاثية المتعددة للكولاجين بالشكل ($(Gly\text{-}X\text{-}Y)_{333}$ 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 برولين و الهيدروكسي ليزين والسكر و أكثر طولا 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) أوlysylhydroxylase الذي يتفعل بوجود فيتامين س Ascorbate و إن هذه التفاعلات تتطلب ايضا 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)) وغالبا يظهر عند المرضى الذي ليهم نقص فيتامين س كدمات و رضات على أطرافهم بسبب تكسر الشعيرات الدموية.

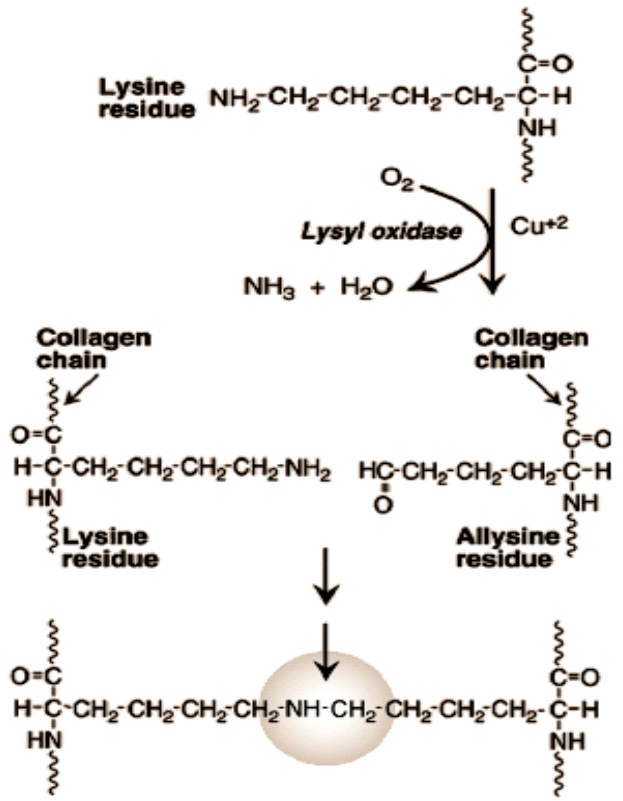


- ✓ تنظيم بعض الجزيئات كالسكر و الغلوتاميك مع جزيئات الهيدروكسي ليزين يتم هذا في جهاز غولجي
- ✓ تشكيل بنية هليكس الثلاثية و إفراز بواسطة جهاز غولجي مولد الكولاجين
- ✓ قطع النهايات في السلاسل بواسطة إنزيم خاص يدعى أمينو بروتياز حيث يتم حذف 200 حمض أميني من الطرف N التي تحوي ببتيد المعلم (المؤشر) و بواسطة 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 النسج و لكن كما ذكرنا أن بعض الأنماط تشكل ألياف الكولاجين عن طريق تشكل الروابط العرضانيه 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 جزيئتين 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:

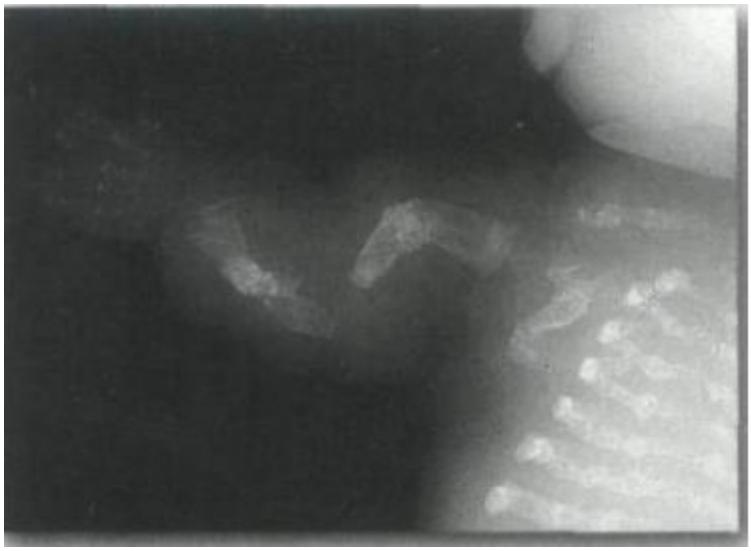
1- متلازمة Ehlers-Danlos-Syndrome((EDS)):

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 وغلتواء العمود الفقري و ظهور حدب 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 للببتيدات 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:

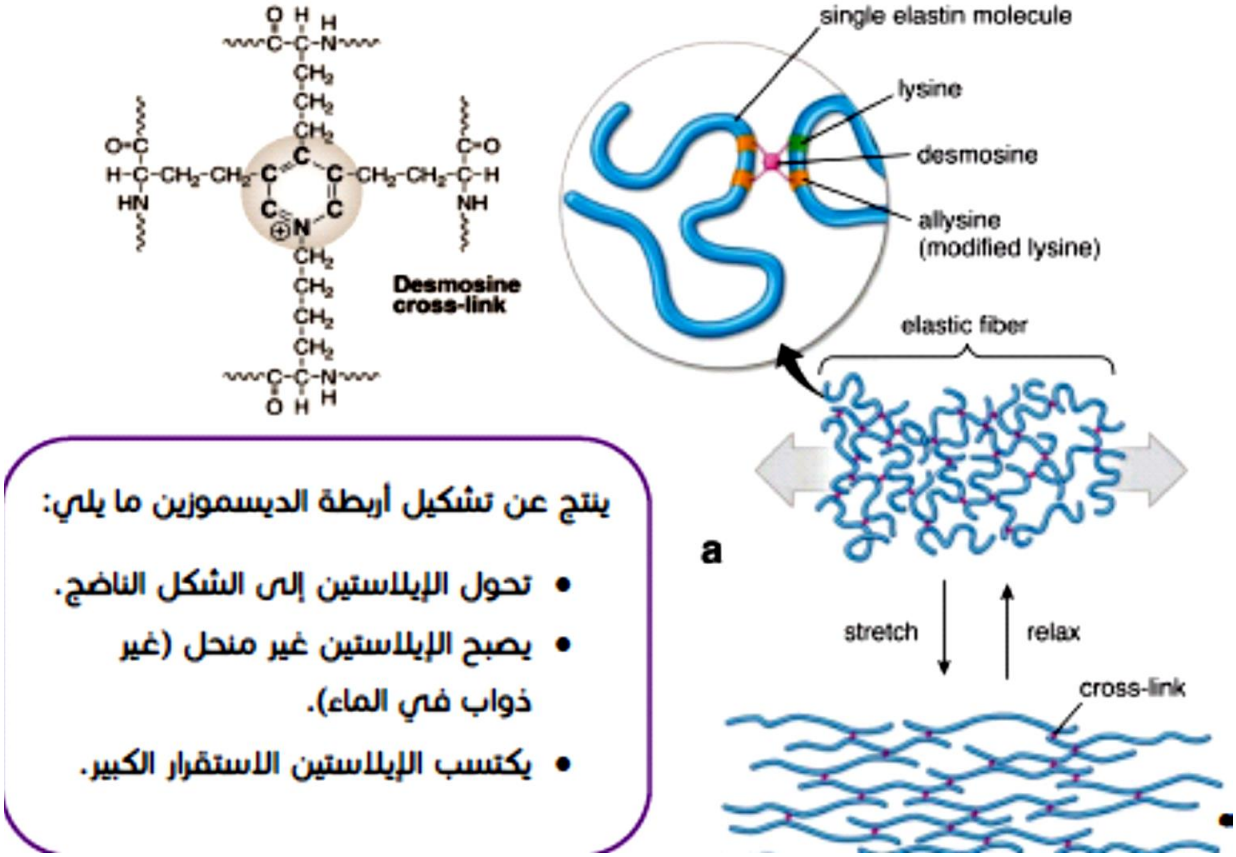
هو أحد البروتينات النسيج الضام المسؤولة عن السحوبية و الارتداد المرن في الأنسجة. و مع أنه غير موجود على نطاق واسع كالكولاجين لكنه يوجد بكميات كبيرة ولا سيما في الأنسجة التي تتطلب منها هذه الخصائص الفيزيائية كالرئتين و الأوعية الدموية الكبيرة و بعض الأربطة المرنه. كما توجد مقادير أبسط منه في الجلد و غضروف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

- **تشكيل الرابطة الديمسوزية:**

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

- **حالات مرضية :**

- متلازمة ويليام سببه حذف جزء من الجبين 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 النسج 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.



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

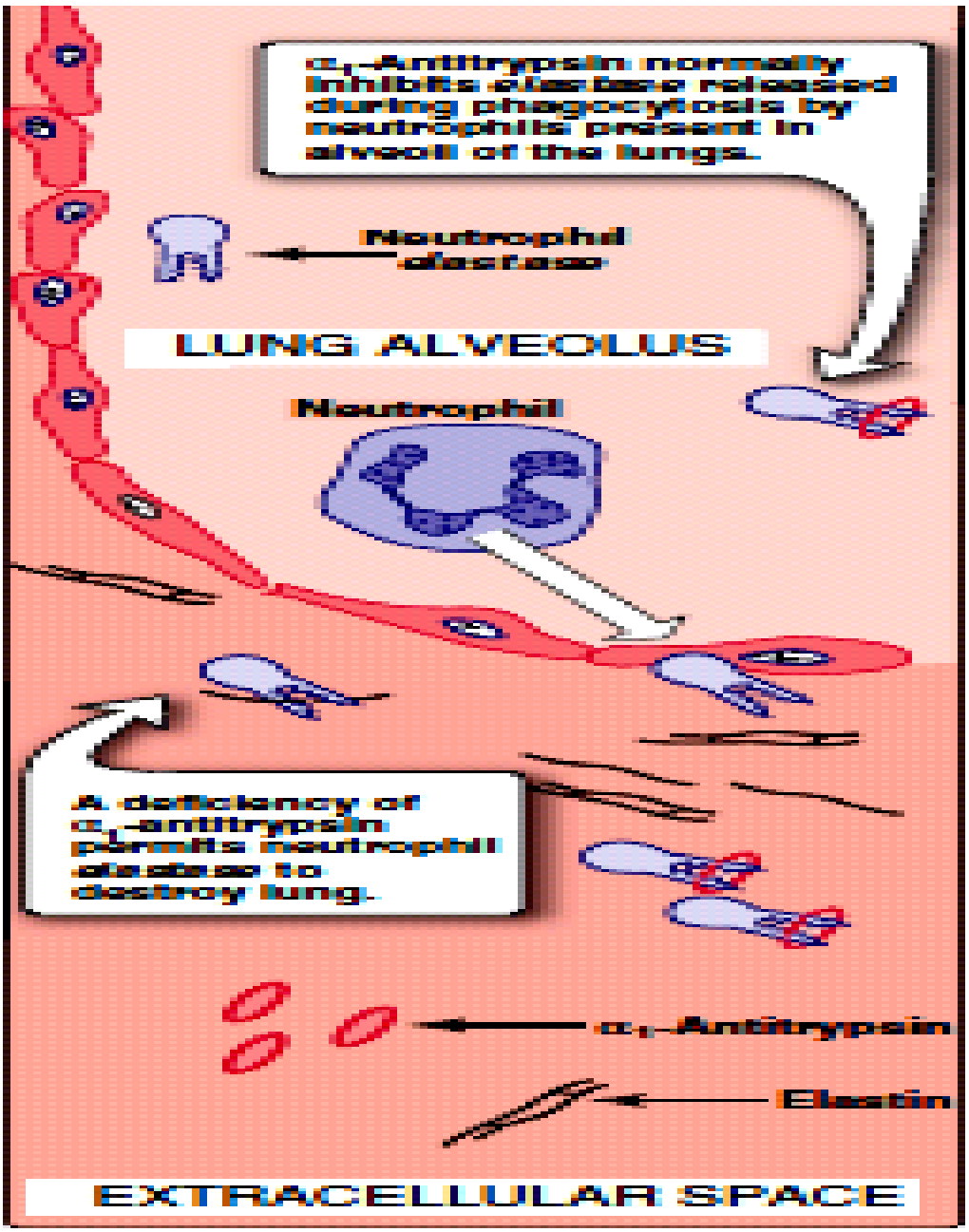
دور ال α1-Antitrypsin في تخريب الايلاستين

إن **α1-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 اللإلاستين الموجود في جدران

الحويصلات الارئوية في حال تحاشيها الفعل المثبط لل **α1-Antitrypsin** و بما أن أنسجة الرئة لا تستطيع أن ترمم أو أن تجديد نفسها فإن النفاخ الرئوي تنتج عن تحطيم الانسجة الرابطة لجدران الحويصلات الرئوية.

في الحالة المرضية :

- نفاخ الرئوي الورائي: في حال وجود خلل ورائي في انتاج ال **α1-Antitrypsin** يحدث نقص في تركيزه و بالتالي يحدث تحلل و تحطم بروتينات أنسجة الحويصلات الرئوية .
- نفاخ رئوي مكتسب : يسببه التدخين بشكل أساسي فمادة النيكوتين الموجودة في الدخان ترتبط مع أحد الأحماض الأمينية (الميتيونين) في الموقع الفعال للإنزيم **α1-Antitrypsin** و تعطل عمله.



الإنزيماتEnzymes

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 نشاطا محفزا نوعيا تجاه الركيزة. تدعى هذه الأحماض بالإنزيمات الريباسية (Ribonucleic acid enzyme) أو الريبوزيمات ، و تنطبق عليها كافة المعايير التقليدية المستخدمة في تعريف الإنزيمات و تكون الركائز التي تعمل عليها خذ1ه الإنزيمات مقتصرة على روابط فوسفوايسترية في الرناRNA.

1. خصائص الإنزيمات:

A. تتمتع بقدرة تحفيزية عالية High catalvtic 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 Dipeptidaseبتحفيز حلمهة الرابطة الببتيدية بين أي حمضين أمينيين المشكليين 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 ، ألآرجنين ، هيستدين) و ليس نوعيا للحموض الأمينية الأخرى.

- نوعية مطلقة (نوعيةالركازة)Absolute (Substrate) Specificity: تلك الإنزيمات تعمل على ركيزة محددة دون غيرها و من الأمثلة على ذلك:
  - إنزيم الآرجيناز يحفز حلمهة فقط الآرجينين
  - إنزيم اللاكتاز يحفز فقط حلمهة اللاكتوز
  - إنزيم السكراز يحفز فقط السكروز
  - الغلوكوكينازيفسفر 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 الفومارازFumarase: هو من إنزيمات حلقة كريبس يعمل على ركيزته و هي حمض الفوماريك (فومارات) Fumaric acid و ليس على مصاوغه(مماكبه) المقرون ، حمض الماليك 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 62- 2500 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 والتربسين و اليوراز و الريبونيكلياز و الببسين....
2) **إنزيمات معقدة** (بروتيئيدات) وهي ذات بنية مركبة، تتألف من جزء بروتيني يدعى الصميم Apo enzyme مرتبطا بالعامل المساعد Coenzyme بزمر ضميمية قد تكون عضوية أو لا عضوية مثل أيون معدني كما في الجدول يوضح الأيونات الموجودة في بعض الإنزيمات أو بالتميممركب عضوي ، حيث أن بعض هذه التمائم تشتق من فيتامينات Vit B

يؤدي ارتباط الصميم بالعامل المساعد على تركيب الشكل الفعال للإنزيم ويدعى العميم 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 التمائم الإنزيمية بالخصائص التالية:

- وزنها الجزيئي منخفض
- مقاومة للحرارة
- تقوم التمائم 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 الضميميةو التميمالإنزيمي:**

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

ـ 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 السيتوكرمية.

3. تسمية الإنزيمات و تصنيفها:

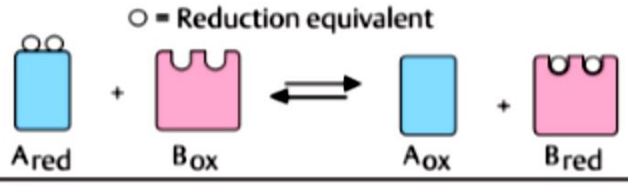
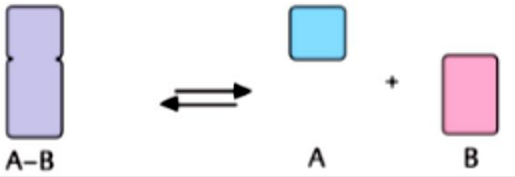
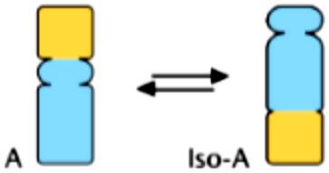
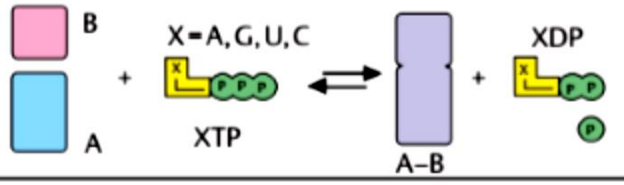
يوجدتصنيفين لتسمية الإنزيمات:

1)التسمية القديمة: يشتق اسم الإنزيم باسم الركيزة التي يعمل عليها مضافاً إليها النهاية آزase، فأنزيم اليورازUrase هو الذي يهاجم البولة Urea، إنزيم الليبازLipaseهو الذي يهاجم الليبيدات و السكرازSaccharase يعمل على السكروزهكذا...

2)التسمية الحديثة: نظرا لتزايد عدد الإنزيمات المكتشفة فقد وضعت أسس تصنيفية حديثة لتسمية الإنزيمات من قبل الاتحاد الدولي للكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية وأعطي كل إنزيم اسماً مشتقا من اسم المادة المتفاعلة (الركيزة) أولا، ثم نوع التفاعل أو وظيفته ثانيا مزودا بالنهاية أز ase . فالأنزيم 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.

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

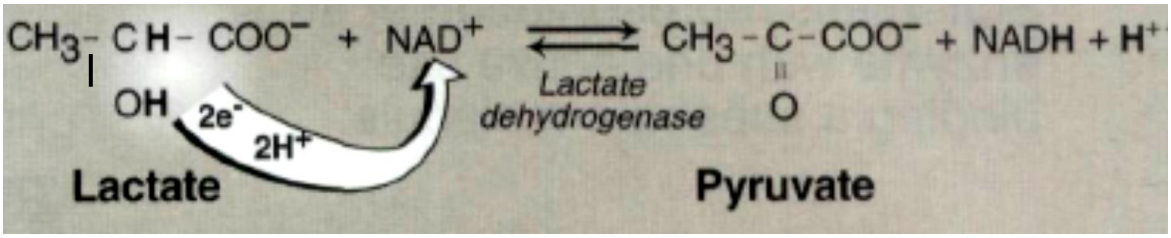
أما التسمية العلمية التفصيلية فهي التسمية التي اعتمدت من قبل الاتحاد العالمي للكيميائين الحيويين وتعتمد على تصنيف العالمي للإنزيمات حيث صنفت الإنزيمات في ستة مجموعات بناءً على التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تحفزها وكل مجموعة رئيسية تحتوي أيضا عدة فروع:

Class	Reaction type	Important subclasses
1 Oxidoreductases		Dehydrogenases Oxidases, peroxidases Reductases Monooxygenases Dioxygenases
2 Transferases		C_1-Transferases Glycosyltransferases Aminotransferases Phosphotransferases
3 Hydrolases		Esterases Glycosidases Peptidases Amidases
4 Lyases ("synthases")		C-C-Lyases C-O-Lyases C-N-Lyases C-S-Lyases
5 Isomerases		Epimerases *cis trans* Isomerases Intramolecular transferases
6 Ligases ("synthetases")		C-C-Ligases C-O-Ligases C-N-Ligases C-S-Ligases

1- إنزيمات الأكسدة والإرجاع Oxdoreductases

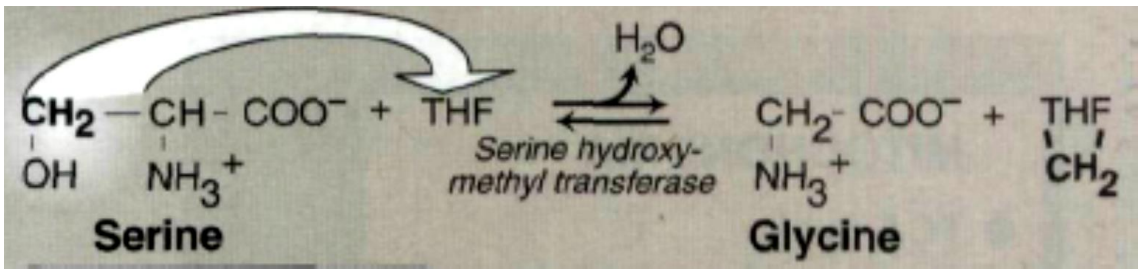
وهي التي تقوم بعملية الأكسدة والإرجاع بين ركيزتين وتلعب دورا بيولوجيا هاما في تفاعلات التمثيل الغذائي داخل أنسجة الكائن الحي للحصول على الطاقة. كمثال عنها Alcoholdehydrogenase الذي يتوسط التفاعل التالي:

$$\text{Alcohol} + NAD^{+} \longrightarrow \text{Aldehyde} + H^{+} + NADH$$



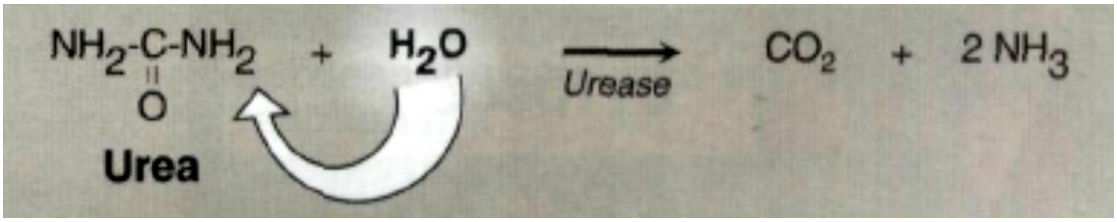
2- إنزيمات النقل Transferase

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



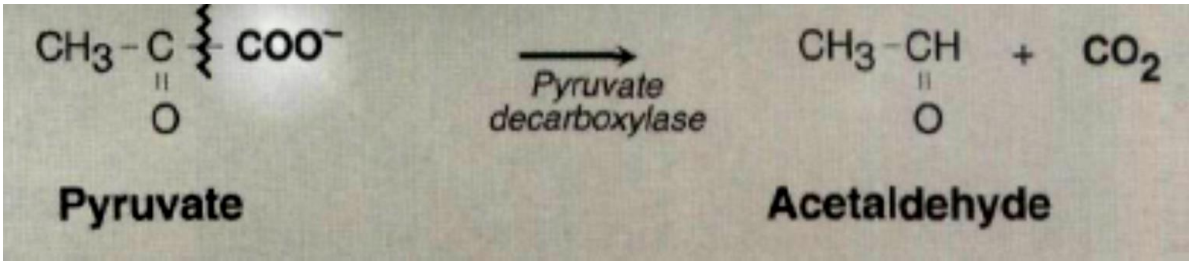
3- إنزيمات الحلمهةHydrolases:

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



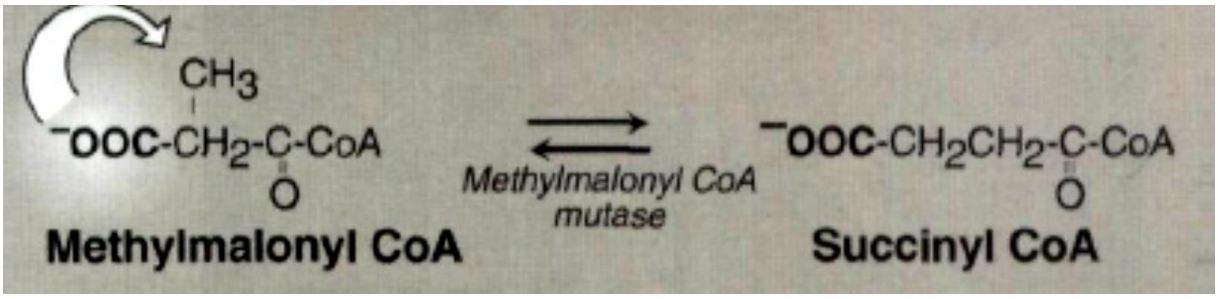
4- إنزيمات التفكك Lyases:

وهي أنزيمات تتواسط 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

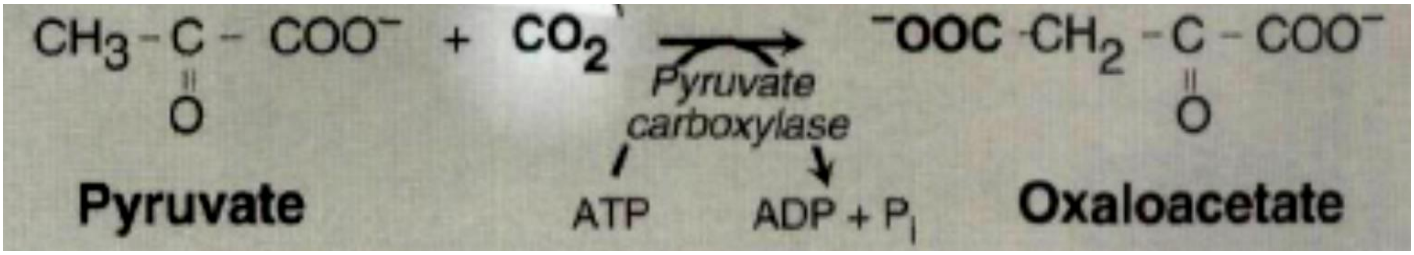
يمكن لهذه الإنزيمات تغيير المماكبات الضوئية أو الفراغية إلى مماثلاتها وينتمي إلى تلك المجموعة إنزيمات التماكب الراسمي و الإبيميري، إنزيمات التماكب المفروق و المقرون، إنزيمات التماكب الناقلة داخل الجزيئة الواحدة، إنزيمات الأكسدة و الإرجاع داخل الجزيئة الواحدة.



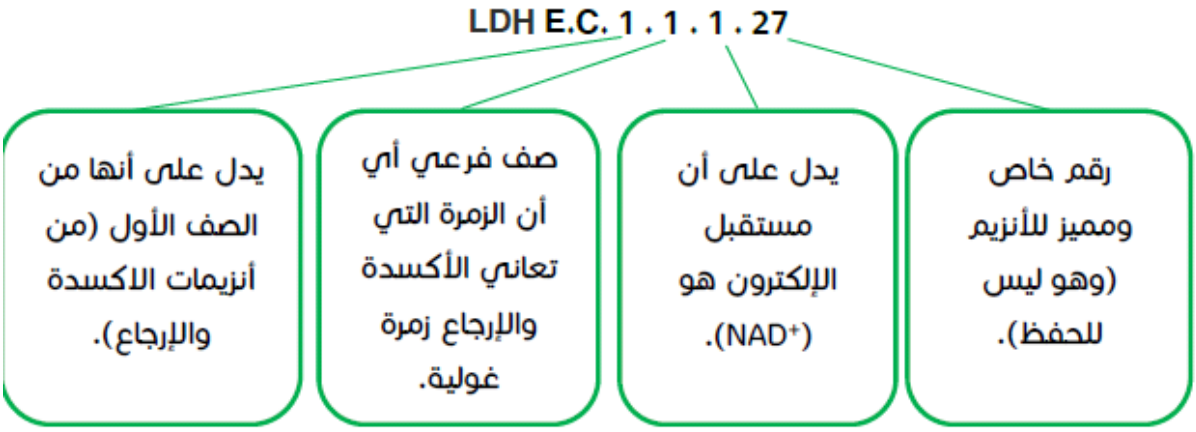
6- إنزيمات التركيب أو الاصطناع Ligases:

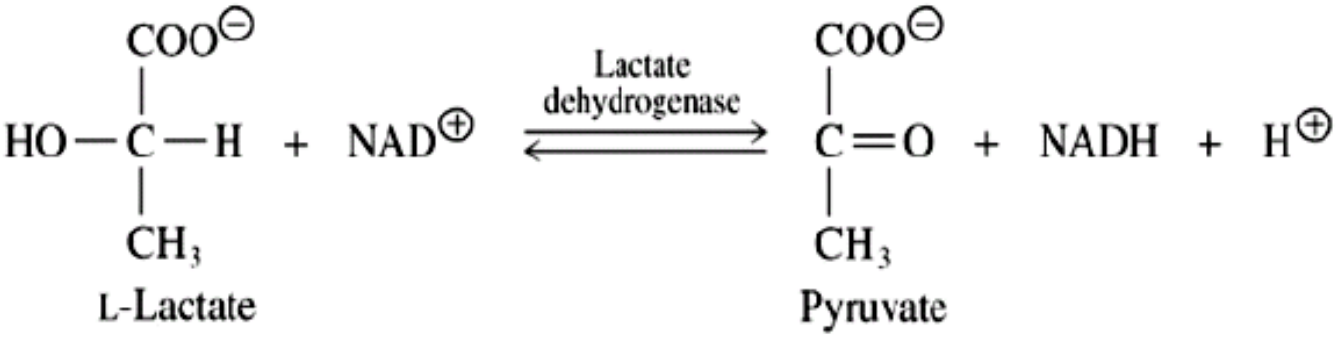
تواسط تلك الإنزيمات انضمام مركبين مترافقاً ذاك بتفكك رابطة فوسفورية في الATP. تبعا لنوع الرابط المتشكل يمكن تصنيف هذه الإنزيمات إلى:

إنزيمات تشكل الرابط C-C، أو C-N أو C-O



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





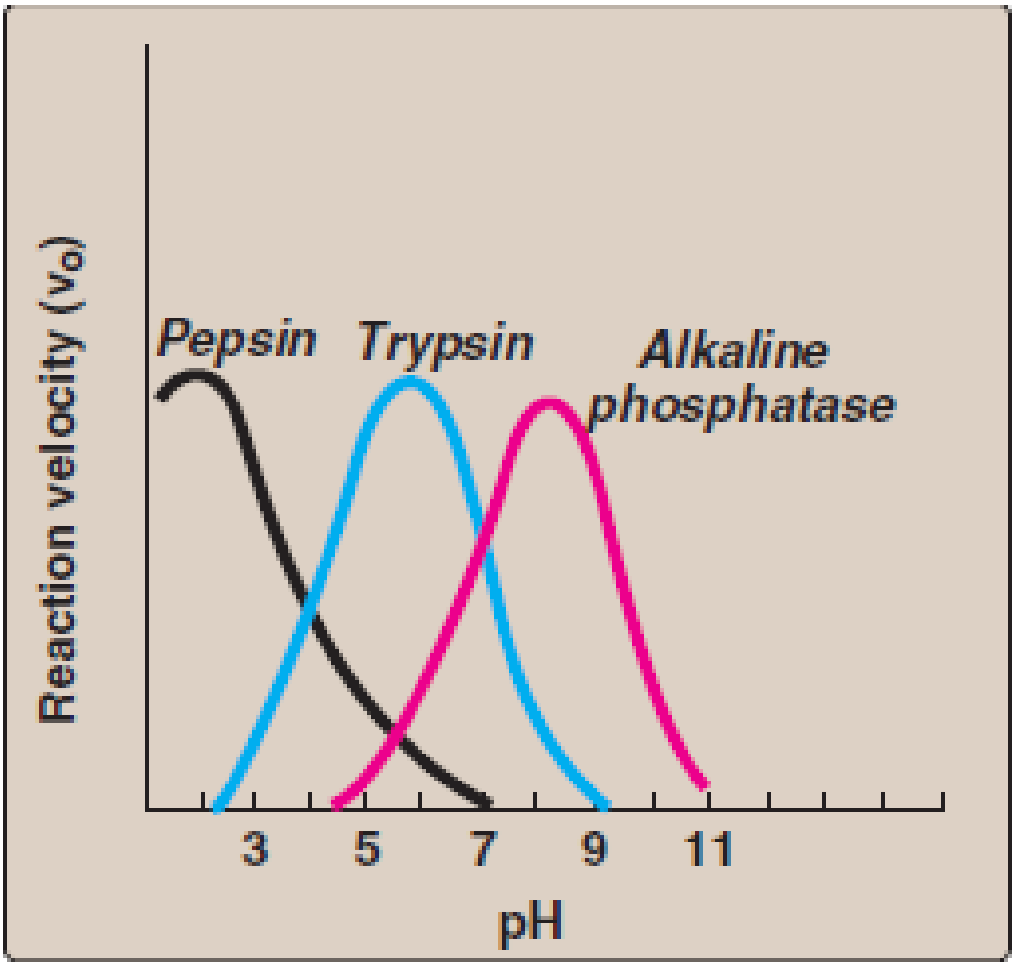
4. العوامل المؤثرة في نشاط الإنزيم

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 الPHحيث 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 PHالوسط يؤدي إلى تغير الحالة الشاردية للإنزيم و الركازة وذلك يعود إلى احتواء الأنزيم على زمر لها خاصية التشرد في المركز الفعال للإنزيم (حلقةايميدازوللهيستيدين، 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 تكونة درجة ال PH المثلى 10.04بينما تكون درجة المثلى للببسين تتراوح بين ال PH 1.6-1.5



Enzyme	PH Optimum

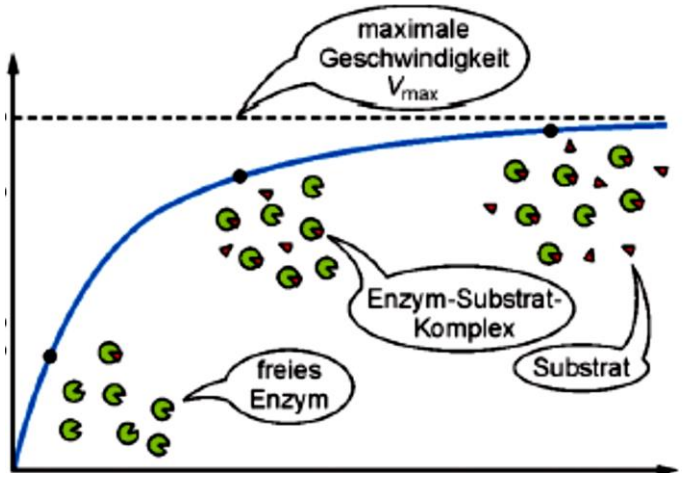
Lipase (pancreas)	8
Lipase(Stomach)	4 – 5
Lipase (Castor oil)	4,7
Pepsin	1,5 – 1,6
Trypsin	7,8 – 8,7
Urease	7
Maltase	6,1 - 6,8
Amylase (Pancreas)	6,7 - 7
Amylase (malt)	4,6 - 5,2
Catalase	7

3- تأثير تركيز الإنزيم

تتناسب سرعة التفاعل الإنزيمي طردا مع تركيز الإنزيم في حدود معينة

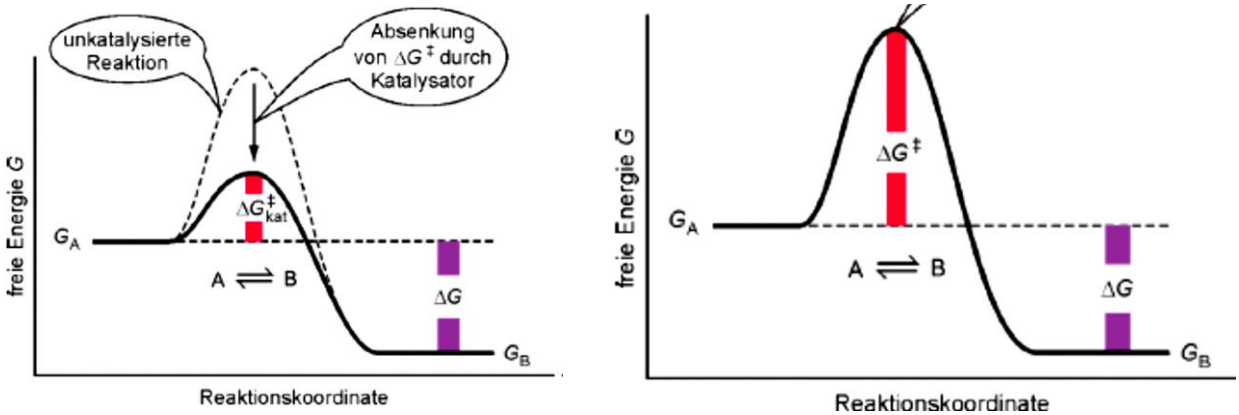
4- تأثير تركيز الركيزة

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 بالركازة 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 لابد 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 لابد أن يؤدي إلى زيادة سرعة التفاعل.



في التفاعلات المحفزة بالإنزيمات يتحد الأنزيم مع الركازة ليتشكل معقدا (إنزيم–ركازة) 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 أشكالا معينة من المفاتيح تناسب أشكالا خاصة من الأقفال كذلك فإن أنماطا 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 اختلافا متناهيا في الصفر في سطح الإنزيم أو الركيزة و أو كليهما معا يمنع حدوث تشكيل المعقد إنزيم –ركازة 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- بروتياز(تريبسن، كيموتريبسين، إلاستاز) تنتمي إلى إنزيمات البروتياز Proteases ،التي تشطر ركازة بروتينية واحدة إلى منتجين من عديدات الببتيد، تحوي على Ser, His, Asp في المركز الفعال.

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

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

6. معادلة ميكائيليس منتن

في تفاعلات التحفيزية الإنزيمية يتحد الإنزيم E مع الركازةS 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:

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

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 Vmax التي يكون فيها الإنزيم موجودا بشكل كامل في المعقد ES ولايحدث بعد ذلك ازدياد في سرعة التفاعل مهما ازداد تركيز الركازة. أوجد الباحثان ميكائيليسومنتن العلاقة التي تربط تركيز الركيزة وسرعة التفاعل الإنزيمي(الفعالية الإنزيمية) والتي تعبر عنها بالمعادلة التالية:

$$V = \frac{Vmax[S]}{Km + [S]}$$

حيث V: السرعة الابتدائية للتفاعل، Vmax: السرعة العظمى للتفاعل،

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

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

بمعرفة كل من Kmو Vmax يمكن حساب سرعة التفاعل الإنزيمي عند أي تركيز معين للركازة. ولكل إنزيم قيمة Kmمميزة من أجل ركازةومعينة وتظهر هذه القيمة قوة ارتباط الركازة إلى الإنزيم.

- مناقشة علاقة سرعة التفاعل الإنزيمي حسب ميكائيلس منتن:

1. عندما يكون تركيز الركيزة منخفض جدا مقارنة بثابتة ميكائيليس (K_M >> [S]) فإن العلاقة وبإهمال [S] في المقام لصغرها تؤول إلى : $V_0=(\frac{Vmax}{Km})\ [S]$

ولدينا $\frac{Vmax}{Km}$ 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 K_m = [S] فإن :

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

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

$$V_0 = \frac{1}{2}\ V_{MAX}$$

أي هنا سرعة التفاعل تساوي **نصف سرعة التفاعل القصوى**

3. عندما تكون [S] كبيرة جدا مقارنة ب K_m (K_M << [S]) 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 Km:

- K_m هو ثابت أنزيمي بالنسبة لركيزة ما
- لكل انزيم 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: انزيم الهيكسوكيناز الدماغي يعمل على فسفرة الغلوكوز وركيزته هي D- غلوكوز و K_m = 0.05، أي الالفة عالية جدا بين الانزيم والركيزة،وبالتالي الانزيم قادر على العمل مهما كانت كمية الغلوكوز قليلة، لأن الغلوكوز هي الغذاء الأساسي للدماغ والخلايا العصبية

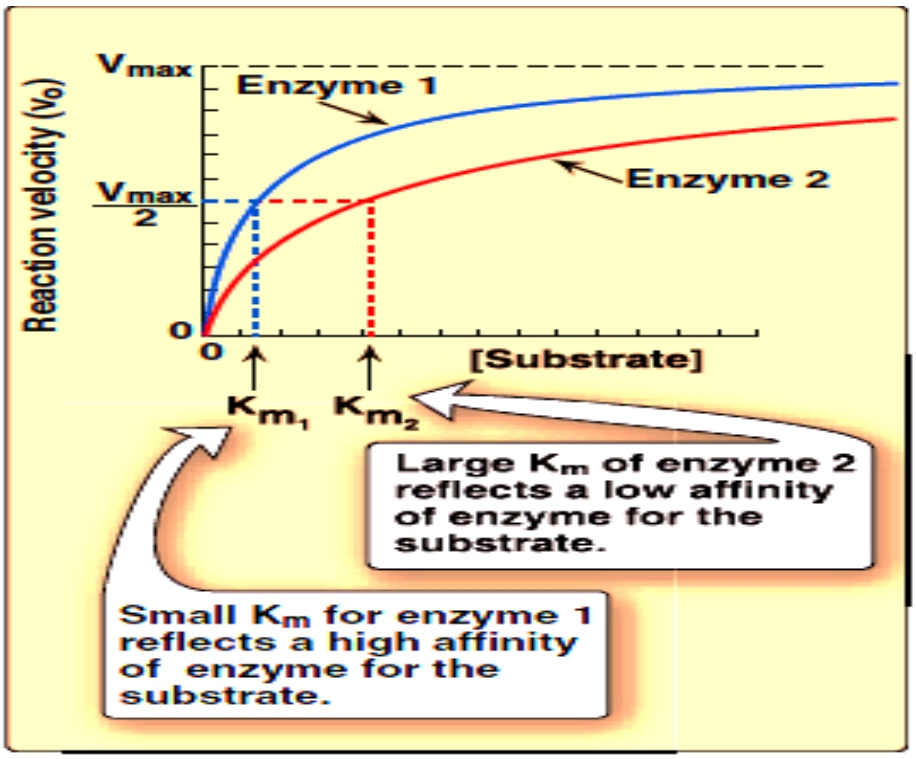


TABLE 6–6 K_m for Some Enzymes and Substrates

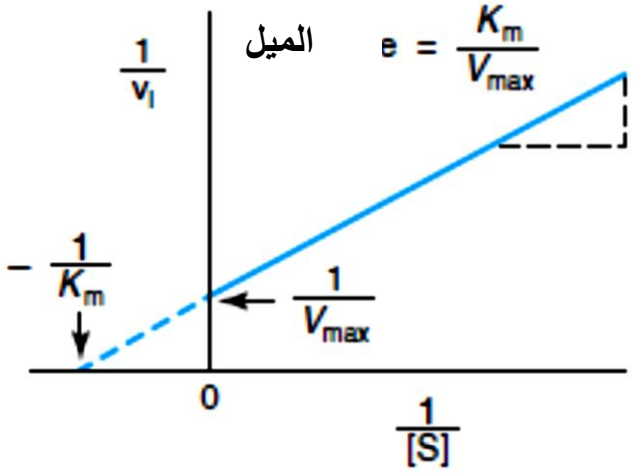
Enzyme	Substrate	K_m (mM)
Hexokinase (brain)	ATP	0.4
	D-Glucose	0.05
	D-Fructose	1.5
Carbonic anhydrase	HCO_3^-	26
Chymotrypsin	Glycyltyrosinylglycine	108
	N-Benzoyltyrosinamide	2.5
β-Galactosidase	D-Lactose	4.0
Threonine dehydratase	L-Threonine	5.0

7- معادلة الخطية لينويفرك- بيرك

يكون الخط البياني المشتق من معادلة ميكائيليس-منتن ليس خطي وبذلك يجعل من الصعب تحديد قيم Kmو Vmax بدقة. ومن الأسهل تحديدهما برسم مقلوب السرعة الإبتدائية بدلالة مقلوب التركيز وهو ما يدعى برسم لينويفر-بيرك Lineweaver-Burk وتصبح علاقة ميكائيليس-منتن بالشكل

$$\frac{1}{V} = \frac{Km}{Vmax[S]} + \frac{1}{Vmax}$$

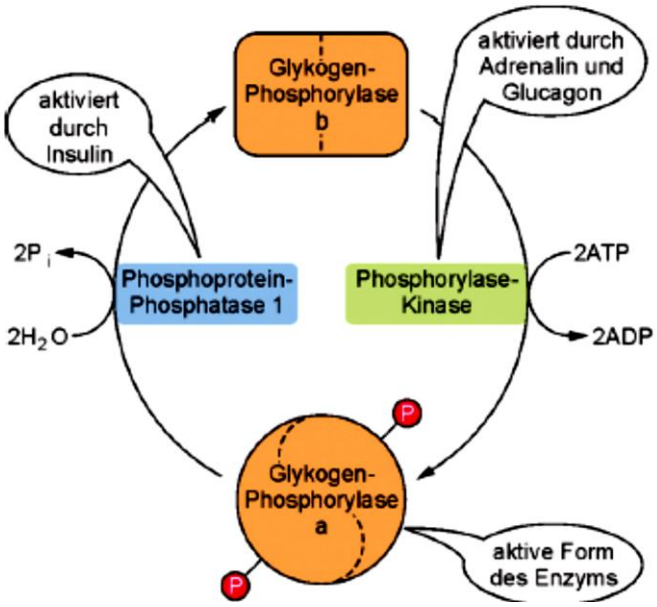
وهي عبارة عن معادلة خط مستقيم وتكون نقطة تقاطعه مع المحور Yهي 1/Vmax



8. الوظائف الحيوية للإنزيمات

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

- إحداث الحركة عن طريق حلمهة 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.

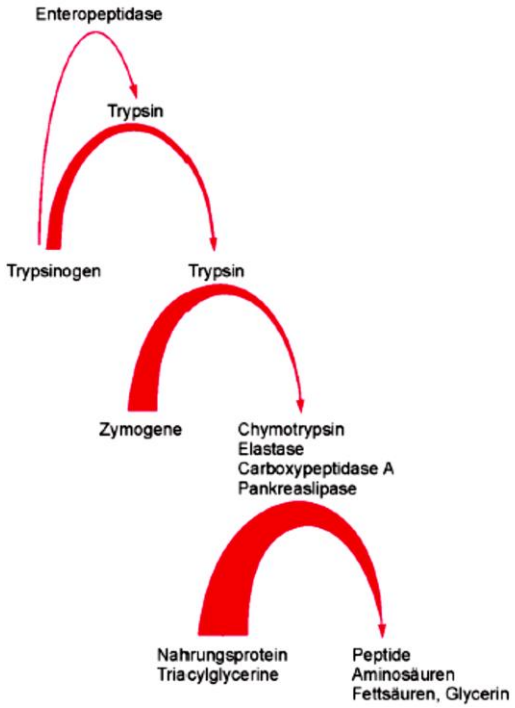


- طرق الإستقلابية: يعمل العديد من الإنزيمات معا بترتيب نوعي لإيجاد طرق استقلابية حيث يؤثر إنزيم في ركازة تعد ناتجا لتأثير إنزيم أخر. من دون وجود الإنزيمات لا يمكن للإستقلاب أن يتم أو أن يكون سريعا ليخدم متطلبات الخلية.
- تحرر الفيروسات من الخلايا مثل إنزيم Neurominidase الموجودة عند فيروس الإنفلونزا
- 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 السلبي. 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 الكيموتربسين من البروتياز ذات التأثير الهضمي الذي ينتج من البنكرياس بشكل غير فعال ثم ينقل بهذا الشكل إلى المعدة حيث ينشط .

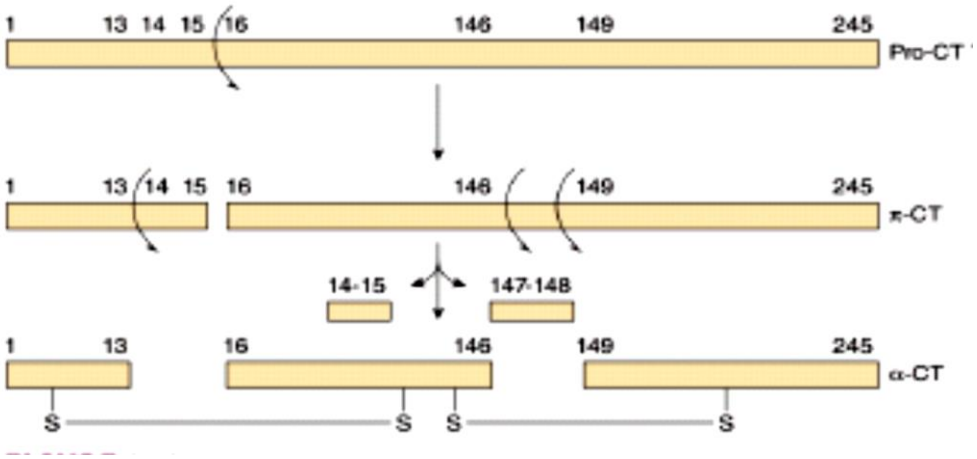
❖ **الطلائع الإنزيمات (الزيموجينات، البروإنزيمات):** هي مولدات الإنزيم و تكون فيه السلسلة الببتيدية المكونة للغنزيم تحتوي على جزء ببتيدي إضافي يتم حذفه عند تنشيط الإنزيم . لاتكون عملية القص عشوائية و إنما يتم اختيار الحموض المراد قصها بشكل دقيق و اصطفائي، يؤدي إلى تغيير الشكل الفراغي للطليعة . فمثلا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



و لفهم آلية تحول طليعة الإنزيم إلى الشكل الفعال لندرس طليعة الكيموتربسين إلى كيموتريبسين : تتألف طليعة الكيموتربيسين من 245 حمض أميني و يتم تحويلها إلى كيموتربسين 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 الكيموتربسين –ألفا و هو الشكل الفعال القادر على الارتباط بالركيزة.



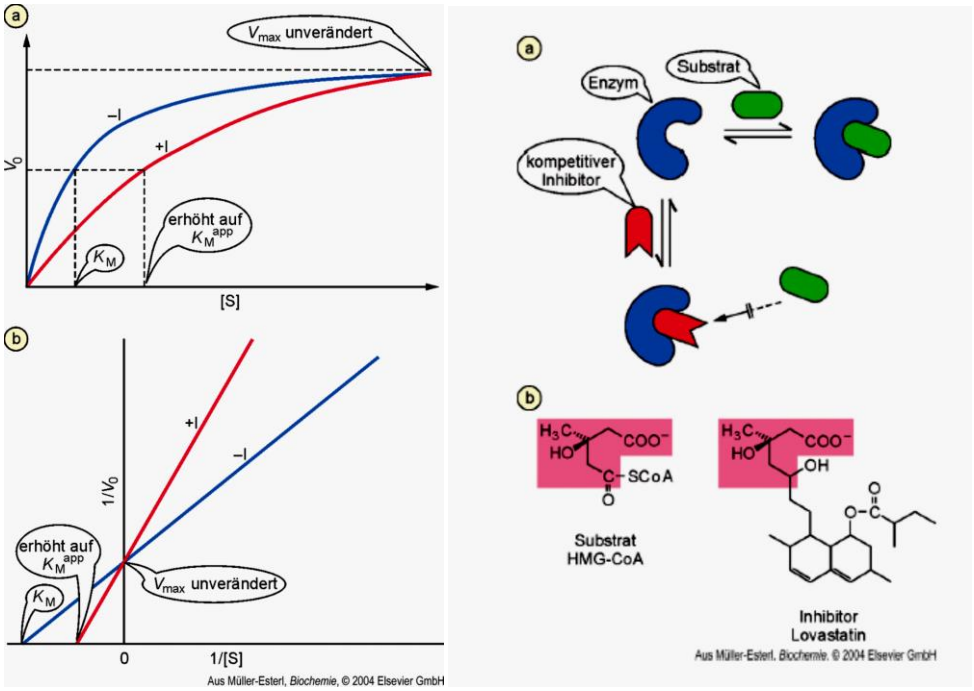
9. مثبطات الإنزيمات

هي عبارة عن جزيئات ترتبط مع الإنزيمات وتنقص 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- التثبيط التنافسي Comperative inhibitors:

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

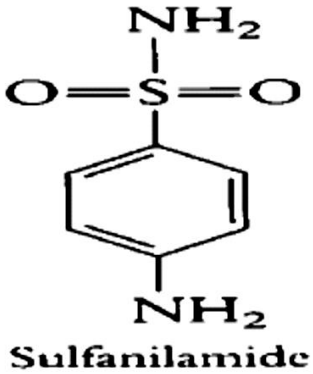


يمثل الشكل الحالة العامة للتثبيط التنافسي من خلال التمثيل الخطي لمعادلة لينويفر-بيرك. المثبط التنافسي لا يؤثر على السرعة العظمى للتفاعل ويشير تقاطع الخط البياني مع المحور X إن المثبط التنافسي يرفع من قيمة Km الظاهري بالنسبة للركيزة. إن العديد من الأدوية تقوم بعملها العلاجي من خلال دورها التثبيطي التنافسي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

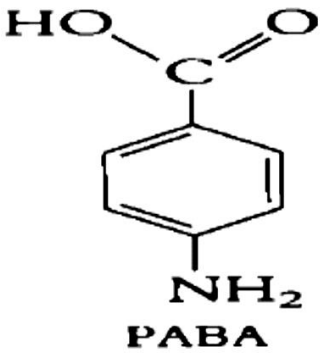
- تثبيط إنزيم Succinate dehydrogenase أحد إنزيمات دورة كريبس بوساطة الشوارد السلبية للمالونات Malonate.
- يستقلب الإيتانول في الجسم بأكسدته إلى أسيت ألدهيد و الذي يؤكسد بدوره على حمض الخل بتأثير إنزيم ألدهيد أوكسيداز . يعد التفاعل الثاني سريعا ولذلك لا يتراكم الأسيت ألدهيد في الجسم . يثبط الدواء Disulfiram إنزيم ألدهيد أوكسيداز مسببا ذلك تراكم الأسيت ألدهيد مع حدوث تأثيرات جانبية مثل الغثيان و الإقياء يستخدم الدواء السابق للمساعدة على التخلص من الإدمان على تناول الكحول.

◈ **السلفاميدات Sulfanil Amide:**

- **الّتي تنافس حمض الجاوي (بارا أمينو حمض البنزوئيك PABA) على الدّخول في تشكيل حمض الورق (حمض الفوليك[1]) الضروري لنمو الخلايا الجرثوميّة؛ فالجراثيم لا تستطيع اصطناع حمض الورق الضروري لاستمراريّة حياتها إلا بوجود الـ PABA.**
- **في حين أنّ بدن الإنسان يسلك لاصطناع هذا الحمض الورقي سبيلاً آخر، لذلك تؤثر السلفاميدات في الجراثيم فتهلكها.**



Sulfanilamide



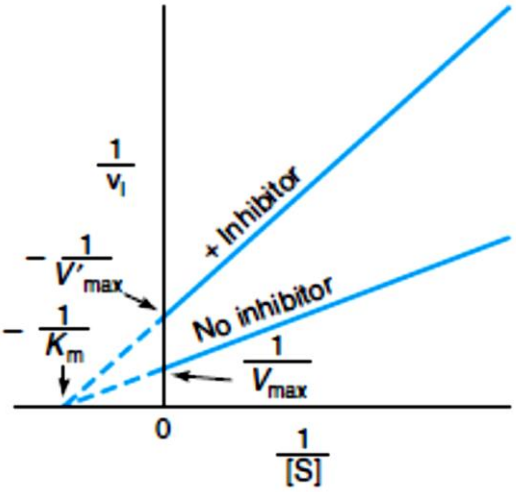
PABA

التشابه بالصيغة الكيميائيّة بين السلفاميد والـ PABA

-

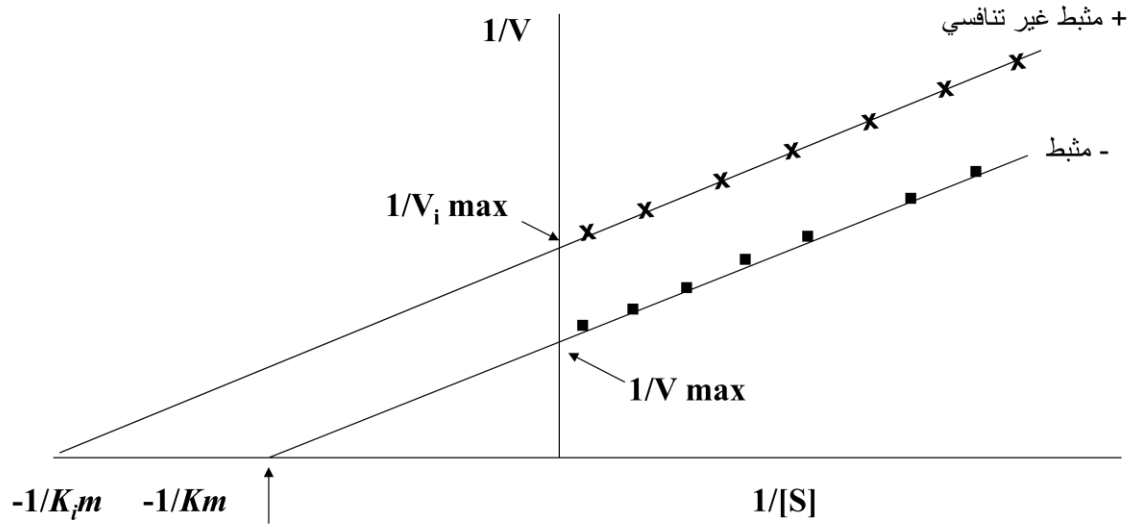
2- التثبيط اللاتنافسي Noncompetitive inhibition:

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 الركازة و عند دراسة معادلتي 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 الركازة تزيد من التثبيط . هذا النوع من التثبيط يحدث في التفاعلات التي تشمل أكثر من ركيزة و انعكاس هذا التأثير على معادلة ميكائيلس منتن نلاحظ تناقص كلا من السرعة العظمى و ثابت ميكائيلس منتن و الشكل معادلتي 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 لصنف واحد من الإنزيمات وهي لا تعمل بتثبيط جميع البروتينات عن طريق تحطيم بنية البروتبن ولكن بشكل نوعي يتغيير 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 الأستيل كولين إلى الأسيتات الكولين.

هناك نوع آخر من المثبطات هي المعادن و من أهمها Ag^{+} , Hg^{+2}, Pb^{+2} 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 انتاج 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 وعليه يمكن اعتبار الأدوية مواد سامة عند بعض المستويات. يعد الأسبرين مثبطا إنزيميا يستخدم كدواء حيث يثبط إنزيمات COX-2, COX-1 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.

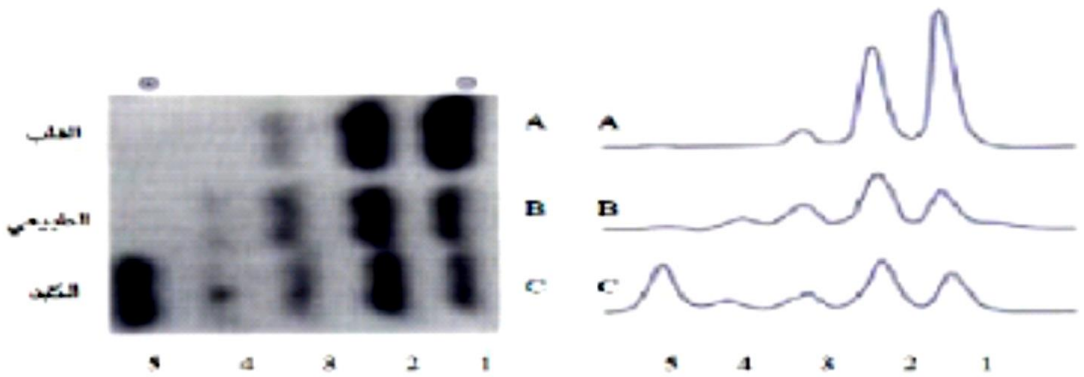
11. النظائر الإنزيمية (الإيزوإنزيمات):

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 ، الرئه، 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 (تشمّع، 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 لاكتا تده 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 لاكتا ت 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 النظير	نوع القسيمات
LDH1	HHHH
LDH2	HHHM
LDH3	HHMM
LDH4	HMMM
LDH5	MMMM

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 بكون مكان عملها الحقيقي هو ضمن الخلية و لكن تصل هذه الغنزيمات إلى الدم في الأحوال الفيزيولوجية الطبيعية كنتيجة

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

13. الإنزيمات و التشخيص: توجد الإنزيمات في الجسم بكميات معينه 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 الخلوية
- ✓ اضطراب في نفوذية الغشاء الخلوي
- ✓ انسداد القنية المفرزة و بالتالي انتقال المفرزات إلى الدم كما في مرض اليرقان الإنسدادي حيث تنتقل مفرزات الصفراء إلى الدم.

يجب الانتباه إلى أن الزيادة في تركيز الإنزيمات ليست دوماً دليلاً على التخرب 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 فعاليتة 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 كمثال 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 مساوىء 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، الفوسفتاز القلوية و غيرها من الإنزيمات موجودة في عدة خلايا .

بعض الأنزيمات المهمة في التشخيص

الإنزيم	التشخيص
الأميلاز	التهاب المعثكلة الحاد يرافق مع الليباز والتريبسين. التهاب الغدد النكفية.
الفوسفاتاز الحامضي ACP (الحموضة المثلى له PH=5)	سرطان البروستات (نوعي)
الفوسفاتاز القلوية ALP (القلوية المثلى له PH=10)	اضطرابات مختلفة في العظام (أمراض باليات العظام- داء باجيت - أورام عظمية - التهاب العظم الليفي). أمراض الكبد الانسدادية المتعلقة بالركودة الصفراوية
ناقلات الأمين (ستدرس بالعملي): 1) ناقل أمين غلوتامي حمضي SGPT أو ALT (ألانين ترانس أمينار) 2) ناقل أمين غلوتامي حماضي SGOT أو AST (أسبارتات ترانس أمينار) 3) ناقل الببتيد غاما غلوتاميل ترانسفيراز أو ترانس ببتيداز ICDH	أمراض الكبد المترافقة مع ضرر الخلية الكبدية (التهاب الكبد الإنتاني والسمي) احتشاء عضلة القلب أمراض الكبد وخاصة انسداد الصفراء، والإدمان على الكحول، والتشمع الكحولي والصفراوي
نازعة الهيدروجين اللبنية (اللاكتات دي هيدروجيناز) LDH	احتشاء العضلة القلبية
كرياتين فوسفوكيناز CPK	اختلال في عمل العضلات واحتشاء في العضلة القلبية
كولين استراز CHE (أنزيم نوعي) (سعره مرتفع)	ينخفض في الأمراض الكبدية يرتفع في المتلازمة الكلانية
5-نيكليوتيداز 5N (سعره مرتفع)	الأمراض الكبدية والصفراوية
سيرولوبلازمين Ceruloplasmin غلوبين مصلي-Cu يظهر فعالية أوكسيدازية (يستطيع أكسدة الأمينات المختلفة)	انخفاضه يدل على التنخر الكبدي العدسي (داء ويلسون)

ناقلات الأمين: ناقلة الأمين الاسبارتات GPT(AST) ناقلة الأمين الألانين (ALT)	احتشاء العضلة القلبية التهاب الكبد الفيروسي
الأميلاز	التهاب البنكرياس الحاد
السيرولوبلازمين	التنكس الكبدي العدسي (داء ويلسون)
كيناز الكرياتينين	الأدواء العضلية واحتشاء العضلة القلبية
ناقل ببتيد الجاما جلوتاميل	أمراض كبدية مختلفة
نازعة هيدروجين اللاكتات (نظائره الأنزيمية)	احتشاء العضلة القلبية
الليباز	التهاب البنكرياس الحاد
الفسفاتاز الحمضية	سرطانة البروستاتة النقيلية
الفسفاتاز القلوية (نظائرها الأنزيمية)	اضطرابات عظمية مختلفة، وأمراض الكبد الانسدادية

فمثلاً ارتفاع الفوسفاتاز القلوية يكون من أمراض العظم و أمراض الكبد (الإنسدادية) و بالتالي 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 بالتالي 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 الورائية ، و التشخيص التفريقي لبعض الحالات المرضية التي لها عوارض نفسها و لكنها مختلفة السبب و المنشأ مثال 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 المجملة $C_n(H_2O)_n$. 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 طاقية تتوسط تفاعلات الاستقلاب بالإضافة إلى كونها حجر بناء للحموض النووية، و تدخل في تركيب بعض التمائم 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:

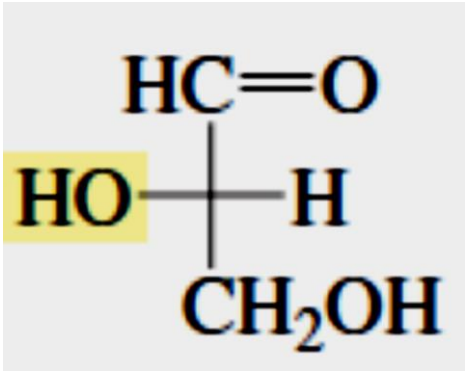
- السكريات المرجعة
- السكريات غير المرجعة

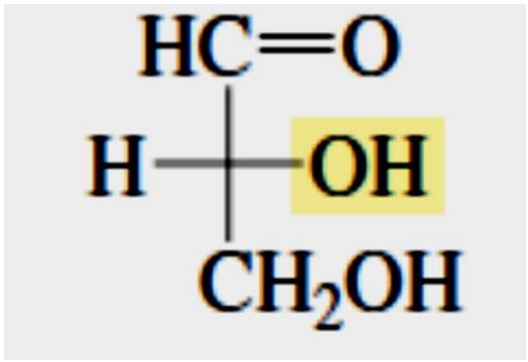
1-3 السكريات الأحادية أو البسيطة:

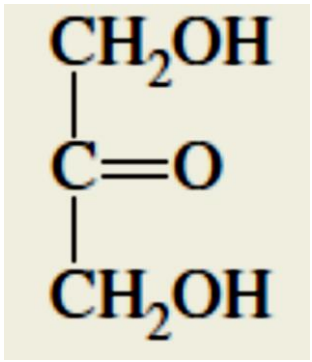
السكريات الأحادية وهي السكريات التي لا تعطي عند حلمتها أي سكر أبسط والسكريات عبارة عن مشتقات ألدهيدية أو كيتونية تمتلك زمرتي هيدروكسيل أو أكثر. تعتمد تسمية السكريات على كل من الزمرة الكربونبلية وعدد ذرات الكربون المتواجدة في وحدة بناء للسكر مع إضافة اللاحقة Ose أوز على اسم المركب، حيث نطلق ألدوز على 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 الغليسر ألدهيد ونظرا لاحتواء الغليسر 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: $Z= 2^n$. الغليسر ألدهيد يحتوي ذرة كربون واحدة لا متناظرة لذلك يمتلك مماكبين هما D-غليسر ألدهيد و L-غليسر ألدهيد. تعتمد تسمية المماكبات D أو L على وضع OHو H بالنسبة لذرة الكربون اللامتناظرة.







ثنائي هيدروكسي أسيتون **D-غليسر ألدهيد** **L-غليسر ألدهيد**

الشكل 1: السكر الثلاثي الألدهيدي و الكيتوني

تشتق السكريات الأخرى بإضافة ذرة كربون بين ذرتي الكربون (1 و2) بالنسبة للألدوزات أو بين ذرتي الكربون (2 و 3) بالنسبة للكيتوزات .

السكريات الرباعية Tetraose: عندما n=4 تصبح الصيغة العامة للسكريات الرباعية $C_4H_8O_4$ ، 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 - أريترولوز. 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:

- ارتيروز Erythrose: عندما تكون زمرتا الهيدروكسيل بنفس الجهة.
- تريئوز Threose: تكون زمرتا 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 التمائم NAD و البروتينات 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 علية 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-غالاكتوز 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.

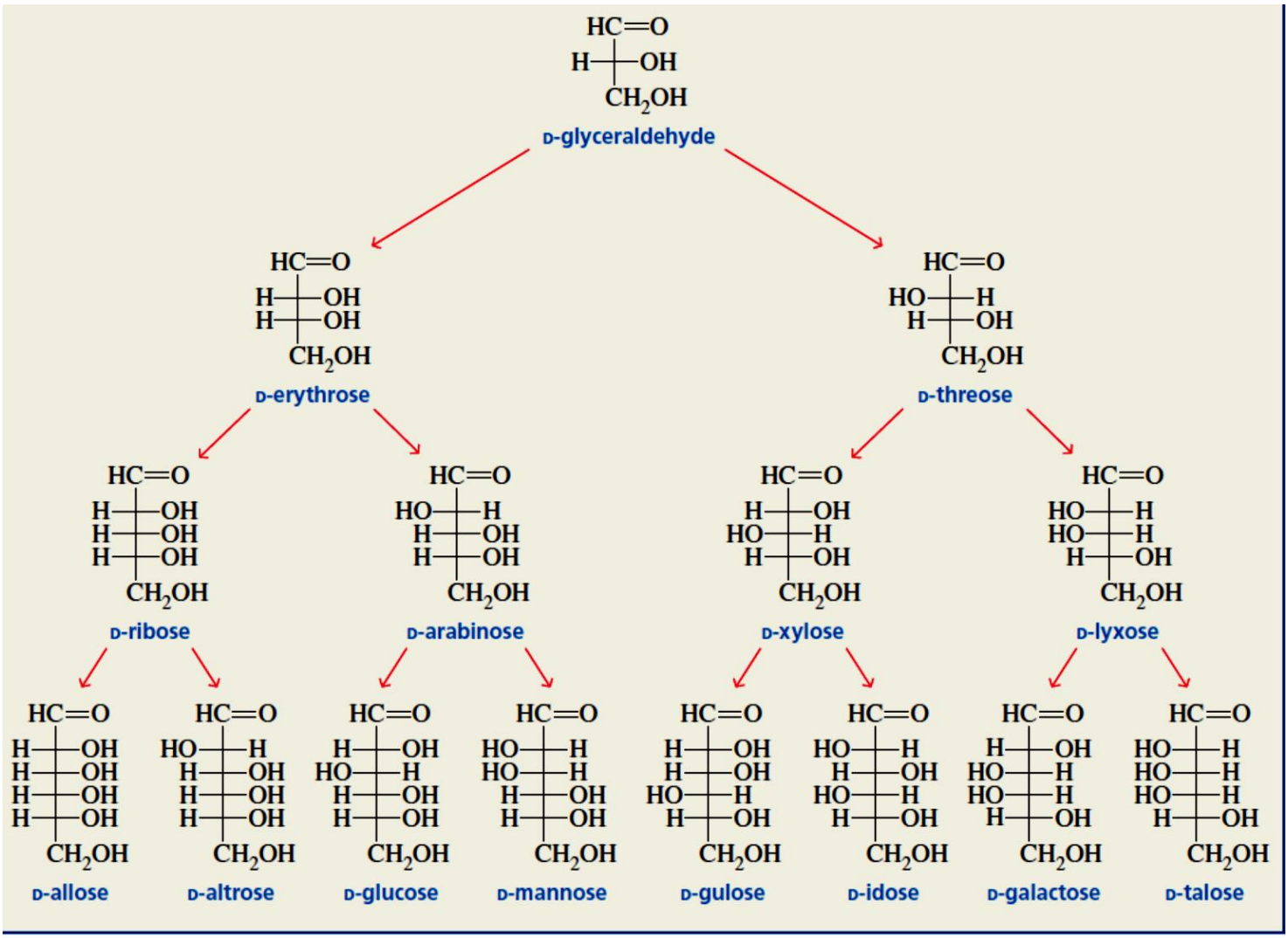
أما الشكل الكيتوني للسكريات السداسية فيكون أهمها:

D- فركتوز D-Fructose يوجد في عصير الفواكه و العسل ويطلق علية 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 متخايلة في المرآة Diastereoisomers.

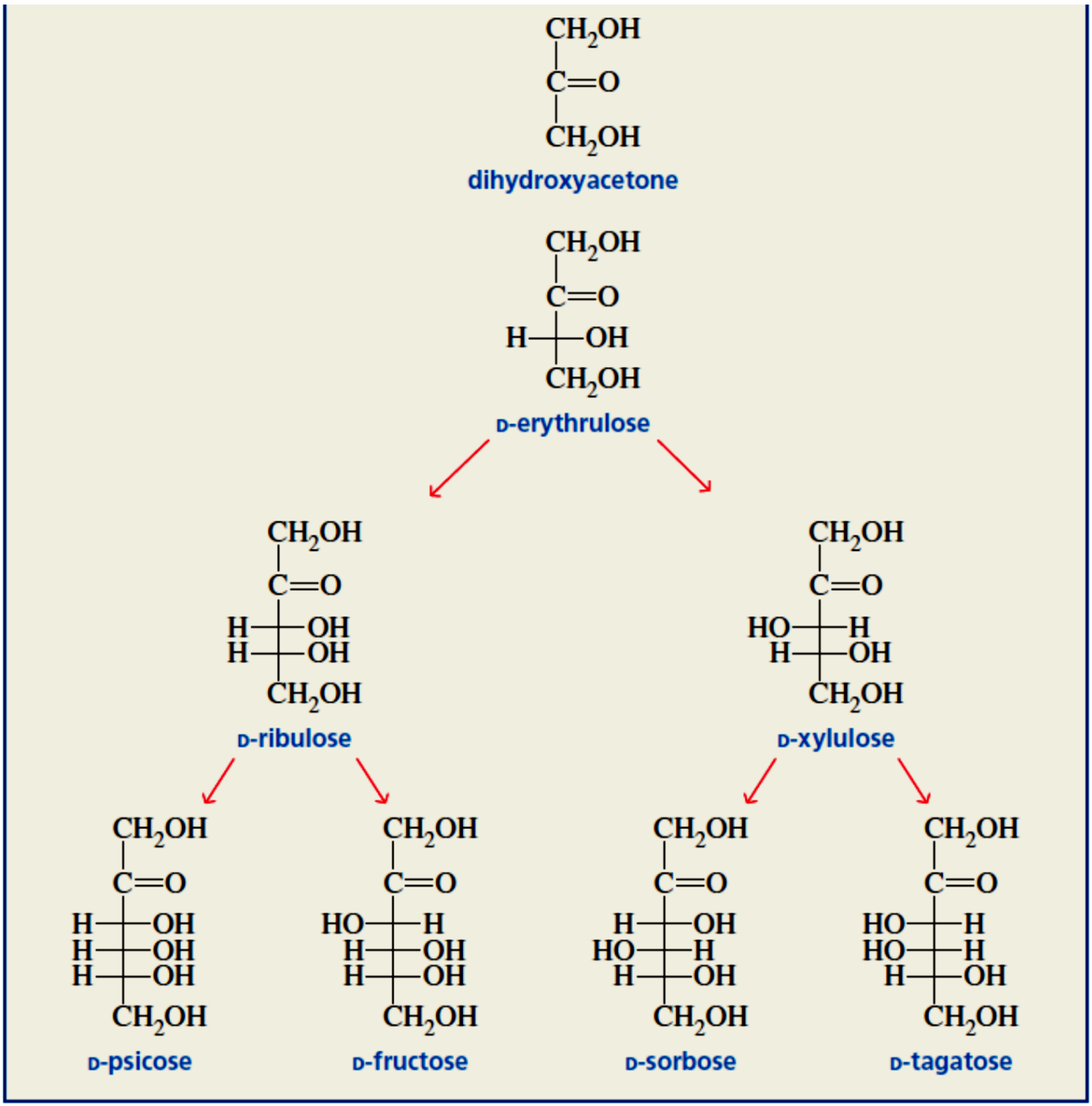
الابيميرات Epimers: هي المركبات التي تختلف بالتكوين عند مركز لا تناظري وحيد. نلاحظ من المخطط 1 و 2 أن D–غلوكوز و D–مانوز هي ابيميرات عند ذرة كربون رقم 2. و يشكل D–غلوكوز و D–غالاكتوز إيبيميرات عند ذرة كربون رقم 4.

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 حلقية 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 سمينا المركب فورانوز نسبة إلى المركب فوران.
- وإذا كان المركب الناتج حلقة سداسية سمينا الحلقة المركب ب بيرانوز نسبة إلى المركب بيران.

الشكل (2): حلقتا البيران و الفوران

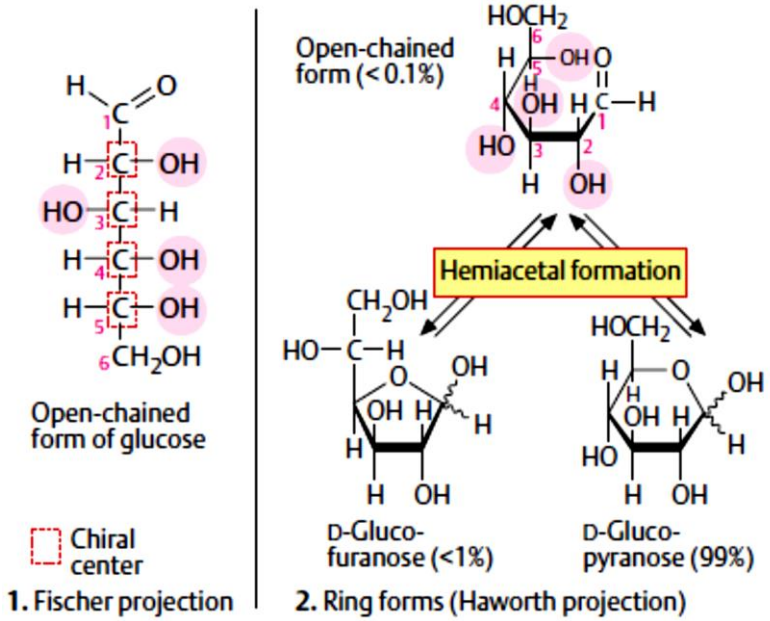
يؤدي تحلق السكريات إلى ظهور ذرة كربون غير متناظرة جديدة تدعى تلك الذرة بذرة الكربون الإنوميرية وبالتالي يتشكل مماكبين جديدين:

- 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**).

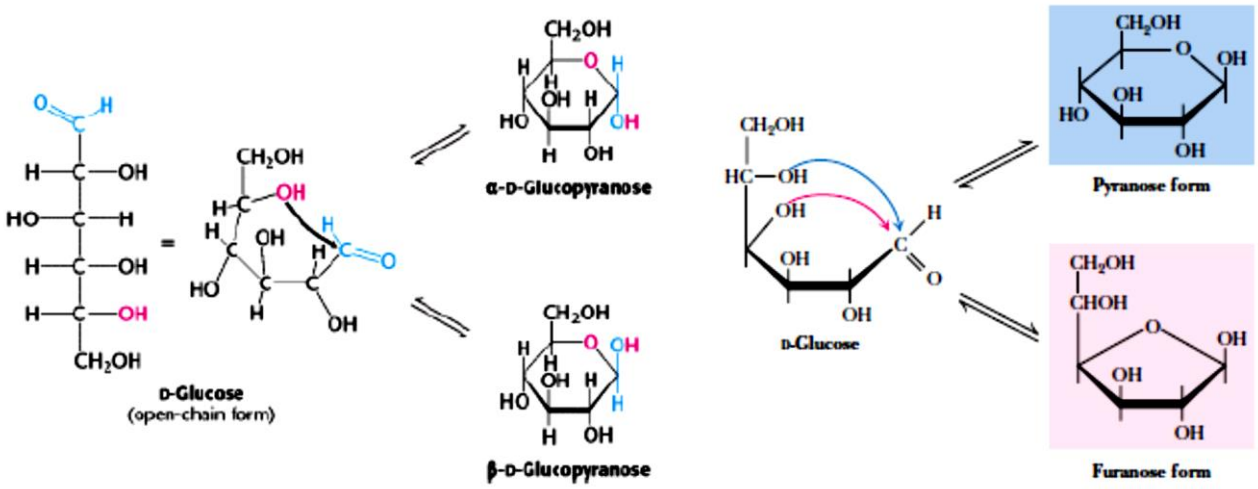
تحلق الغلوكوز:

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:

α-D- غلوكوفورانوز Glucofuranose و β-D- غلوكوفورانوزβ-D- Glucofuranose

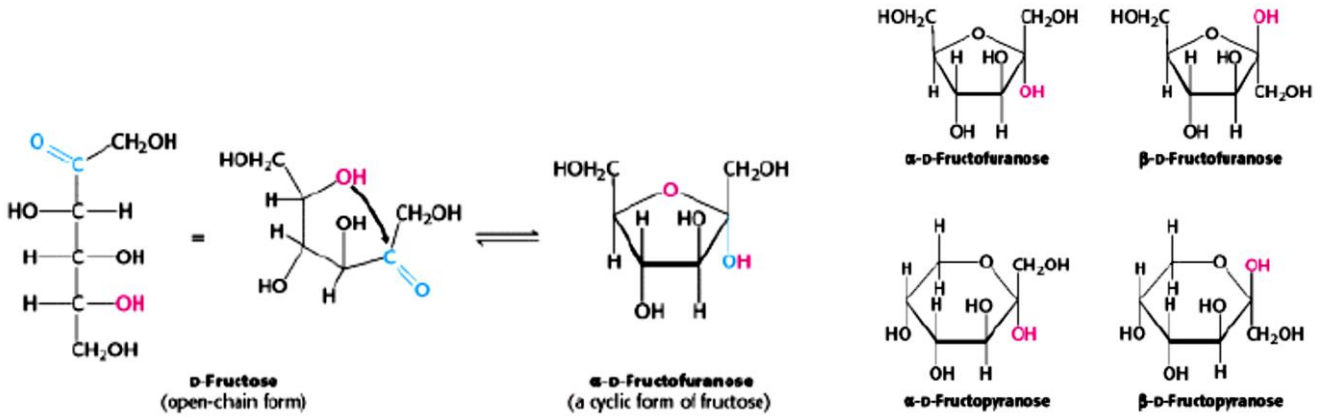


بينما تكاثف زمرة الكربونيل الألدهيدية (ذرة الكربون 1) مع زمرة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون رقم 5 يؤدي إلى تشكل إينوميرين ألفا و بيتا غلوكوبيرانوز كما في الشكل (3).



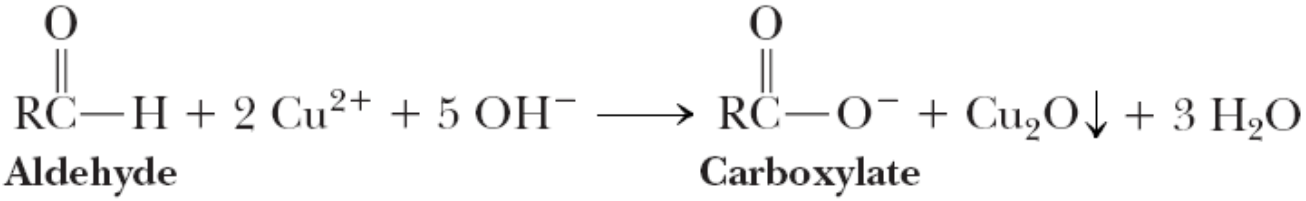
الشكل 3: تحلق الغلوكوز

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



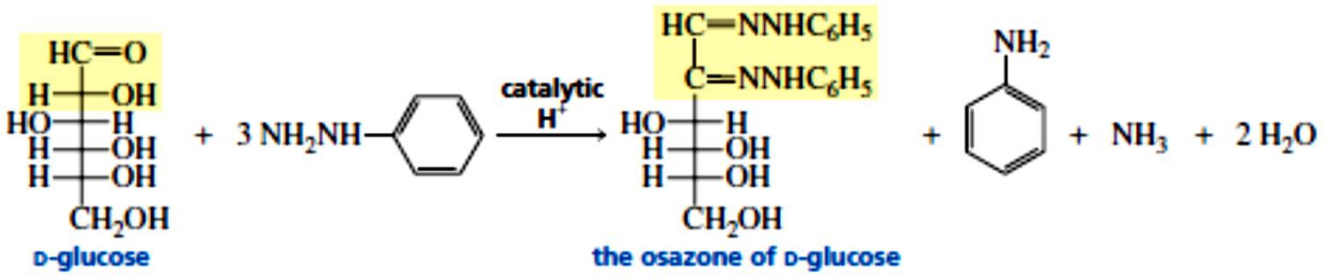
3-4- أهم خصائص السكريات:

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:



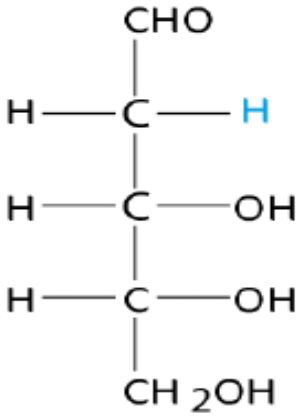
في وسط التفاعل يتوازن الشكل الحلقي للسكريات مع شكله الخطي التي لا تتجاوز 0,0025% و بالتالي تستطيع الزمر الألدهيدية في السكريات أن ترجع تلك الكواشف التي ذكرت و يتأكسد السكر إلى الحمض الموافق.

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.

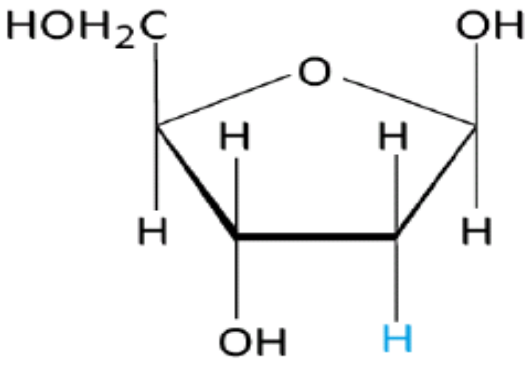


3- إرجاع السكر:

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



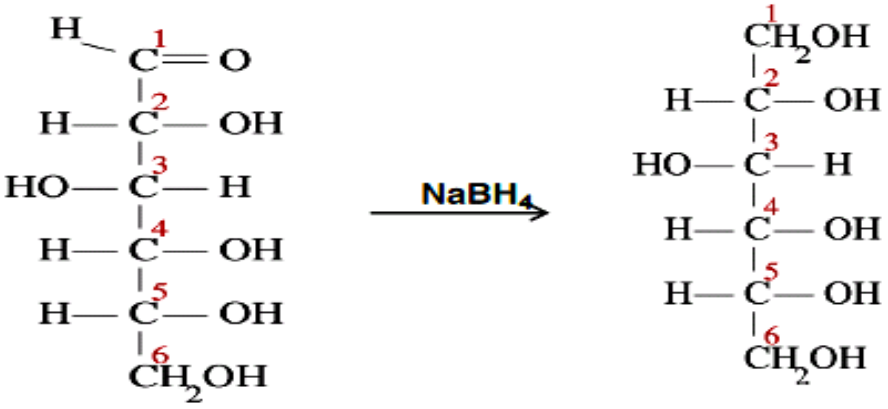
D-Deoxyribose



β-2-Deoxy-D-ribose

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

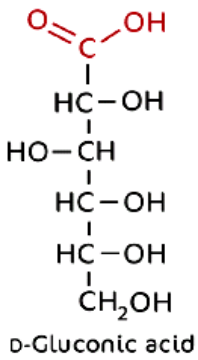
مثال: السوربيت: هي سكاكر تحولت إلى أغوال سكرية طعمها حلو ولكنّها لا تعطي الطاقة التي تعطيها السكاكر.



4- الأكسدة Oxidation:

يمكن أن تتأكسد السكاكر عند ذرة الكربون 1 أو الكربون 6 أو عند ذرتي الكربون 1 و6 معاً:

- إذا تأكسدت السكاكر عند C1 تعطي حموض ألدونية.
- إذا تأكسدت السكاكر عند C6 تعطي حموض يورونية.
- إذا تأكسدت السكاكر عند C1 وC6 تعطي حموض ألدارية.

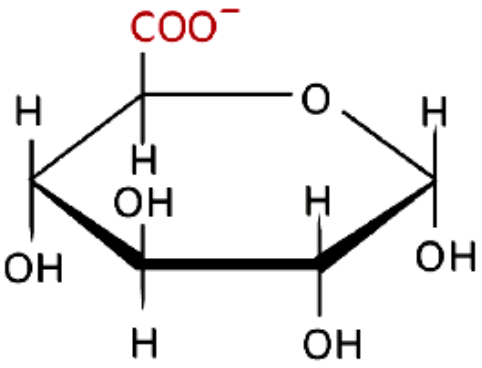

D-Gluconic acid

أولاً : الحموض الألدونية :

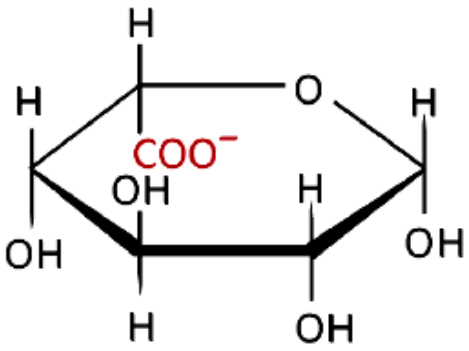
- حمض الغلوكونيك Gluconic acid من الغلوكوز.
- حمض الغالاكتونيك Galactonoc acidمن الغالاكتوز.

ثانياً: الحموض اليورينية:

تدخل الحموض اليورونية في تركيب عديدات السكاريد 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 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:

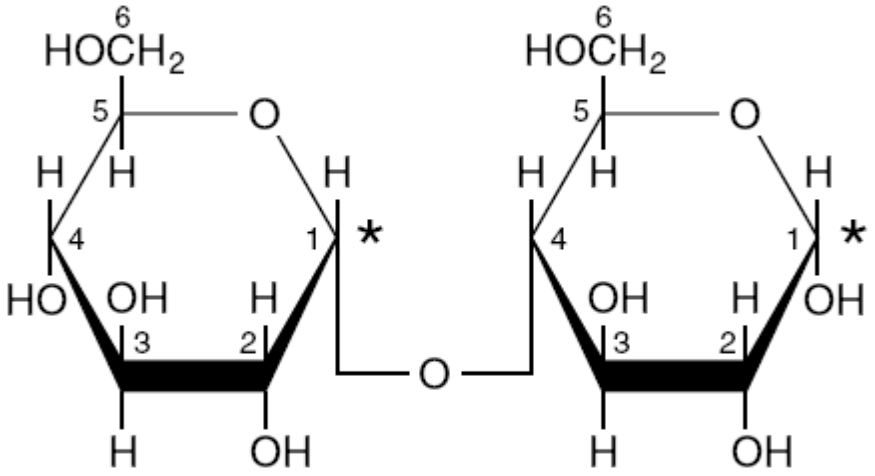
1- رابطة أوزيد- أوزيد: تنتج من ارتباط زمرة هيدروكسيل إنوميرية من الأول مع زمرة هيدروكسيل إنوميرية من الثاني، وفي هذه الحالة تزول صفة الزمرة الألدهيدية أو الكيتونية في المركب فلا يعود مرجع ولا يشكل أوزازون.

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:

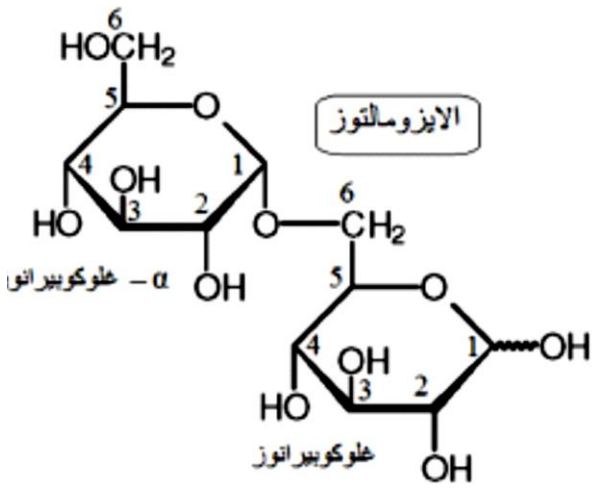
❖ **المالتوز Maltose (سكر الشعير):** تتكون جزيئاته من ارتباط جزيئتين من السكر الأحادي α- D-غلوكوز . ينتج من ارتباط زمرة الهيدروكسيل الإنوميرية (هيدروكسيل الغليكوزيدي) في الجزيئة الأولى و الهيدروكسيل الغولي المرتبط ب C4 من الجزيئة الثانية، فتكون الرابطة من الشكل (1 4). الاسم الكيميائي : α- D-غلوكوبيرانوزيل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

Maltose

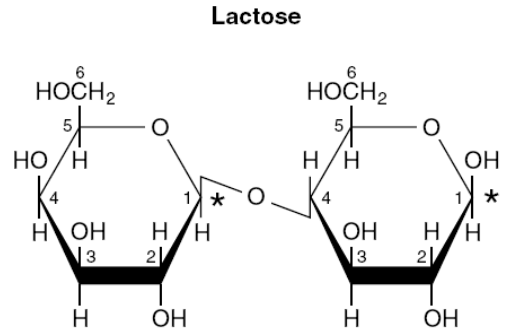


O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-α-D-glucopyranose

❖ 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 حلمهة 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- غالاكتوز و β- D-غلوكوز برابط من النوع أوزيد- أوز وبالتالي يكون الاسم الكيميائي له: β- D- غالاكتوبيرانوزيل (1 4) β- D- غلوكوبيرانوز.



الحلمهة	• تتم حلمهته بواسطة انزيم اللاكتاز. • يكون هذا الانزيم فعال ونشط عند الأطفال أكثر من الكبار. • قد يكشف في بول الحامل.
أهميته السريرية	• يؤدي سوء امتصاصه نتيجة عوز أنزيم اللاكتاز إلى إسهال مائي وانتفاخ في البطن وألام في الكولون ومغص وتطبل في البطن والسبب هو بقاء اللاكتوز في المعي وعدم انتقاله إلى الدم وبالتالي عدم الاستفادة منه. • يعتبر هذا السكر من أكثر البيوزات المعرضة للتخمر. • يستحصل على كميات كبيرة منه في معامل الاجبان. • يستخدم في تحضير الأوساط المغذية لتنمية الأحياء الدقيقة في صناعة المضادات الحيوية.

أنواع عوز أنزيم اللاكتوز:

- خلقي (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:

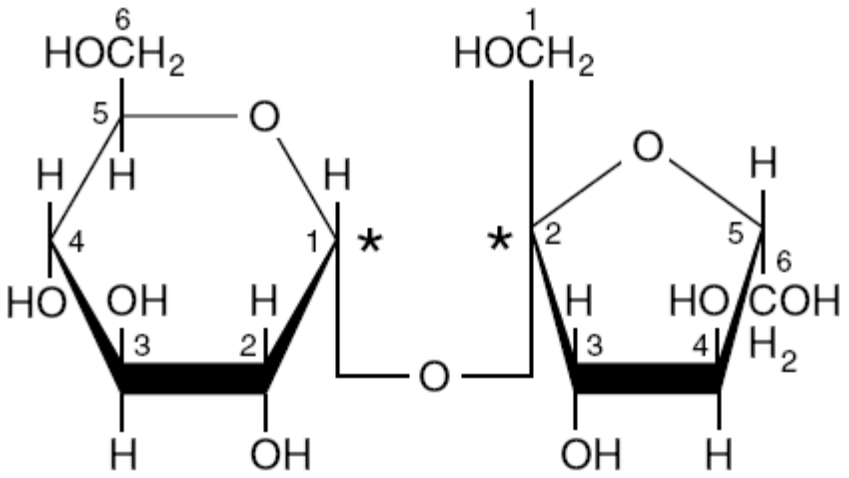
❖ ازدياد الضغط الحلولي Osmotic Pressure في اللمعة المعوية، مما يؤدي إلى سحب الماء من النسج إلى الأمعاء الغليظة مسبباً التجفاف والإسهال.

❖ يزداد تخمر اللاكتوز بفعل البكتيريا المعوية، هذا التخمر الذي يُتبع لاحقاً بتشكل CO_2 الذي يسبب انتفاخ البطن وتشنجه.

❖ علاجه: تعالج هذه الحالة بإزالة الحليب ومشتقات اللاكتوز من الغذاء.

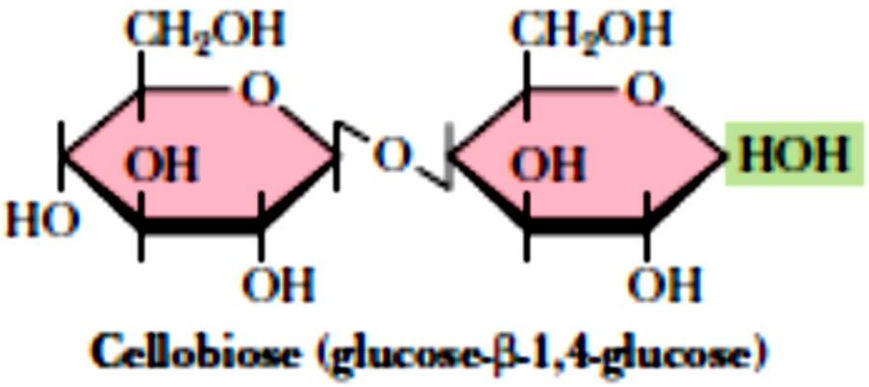
❖ **السكروز sucurose (سكر القصب):** يتواجد في قصب و الشمندر السكري وفي العديد من ثمار الفواكه وبعض البذور و الأوراق و الأزهار. يتألف من β- D-فركتوز و α-D - غلوكوز برابط من النوع أوزيد- أوزيد، لذا فإنه يفقد صفاته الإرجاعية و تشكل الأوزازون. ويدعى كيميائيا: α- D-غلوكوبيرانوزيل (1 2) β- D- فركتوفورانوزيد.

Sucrose



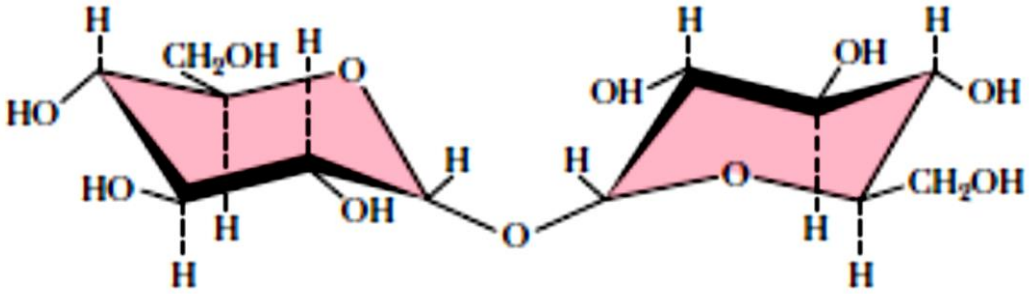
O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 2)-β-D-fructofuranoside

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



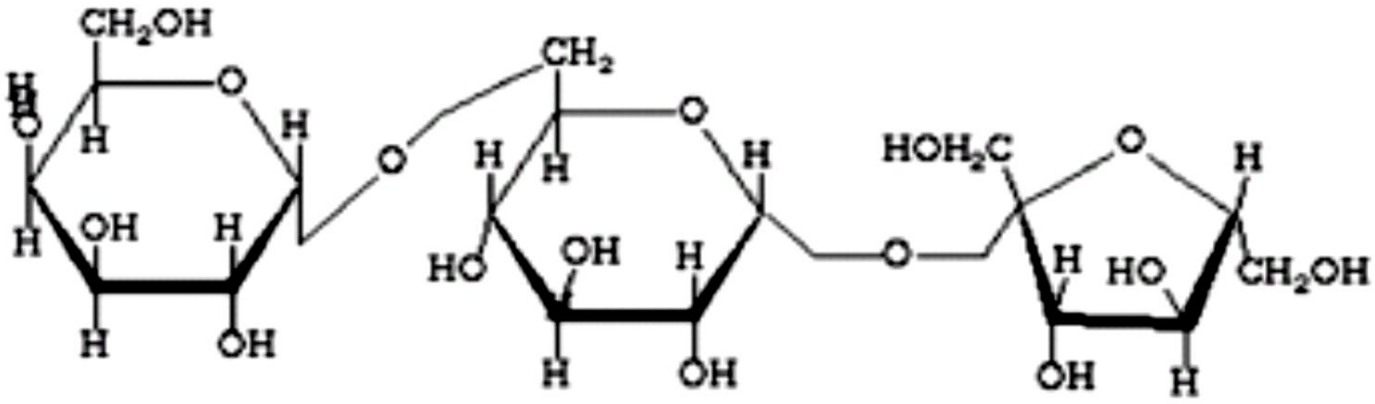
Cellobiose (glucose-β-1,4-glucose)

❖ التريهالوز: يتواجد في الأعشاب المائيى 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-غلوكوبيرانوزيل (1 1) α- D-غلوكوبيرانوزيد



4- السكريات الثلاثية : منها الرافينوز

بنيته	(D-α) غالاتوبيرانوز + (D-α) غليكوبيرانوز + (D-β) فركتوفورانوز.
الخاصية الإرجاعية	غير مرجع لمحلول فهلنغ.
حلمهته	يتم حلمهته بالتسخين مع الحموض ليعطي (D-α) غليكوبيرانوز و (D-β) فركتوفورانوز و (D-α) غالاتوبيرانوز.



5- السكريات الرباعية

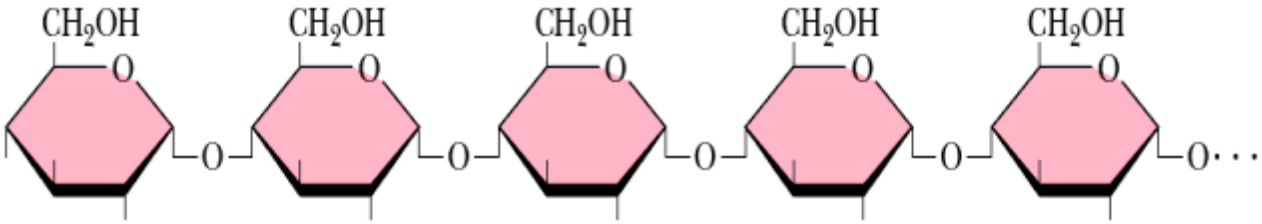
ستاكيوز Stachiose:	
بنيته	اتحاد الرافينوز (غلوكوز+ فركتوز+ غالاكتوز)+ جزيئة غلكوبيرانوز.
الرابطة	هيدروكسيل الأول في الموقع 6لجزيئة الغالاكتوز مع الهيدروكسيل الغليكوزيدي لجزيئة D-α غلوكوبيرانوز جديدة.
الخاصية الإرجاعية	غير مرجع لمحلول فهلنغ ولا يعاني من الدوران الذاتي، لعدم وجود الهيدروكسيل الغليكوزيدي.
التخمر	يتخمر 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 Polysacchrarides:

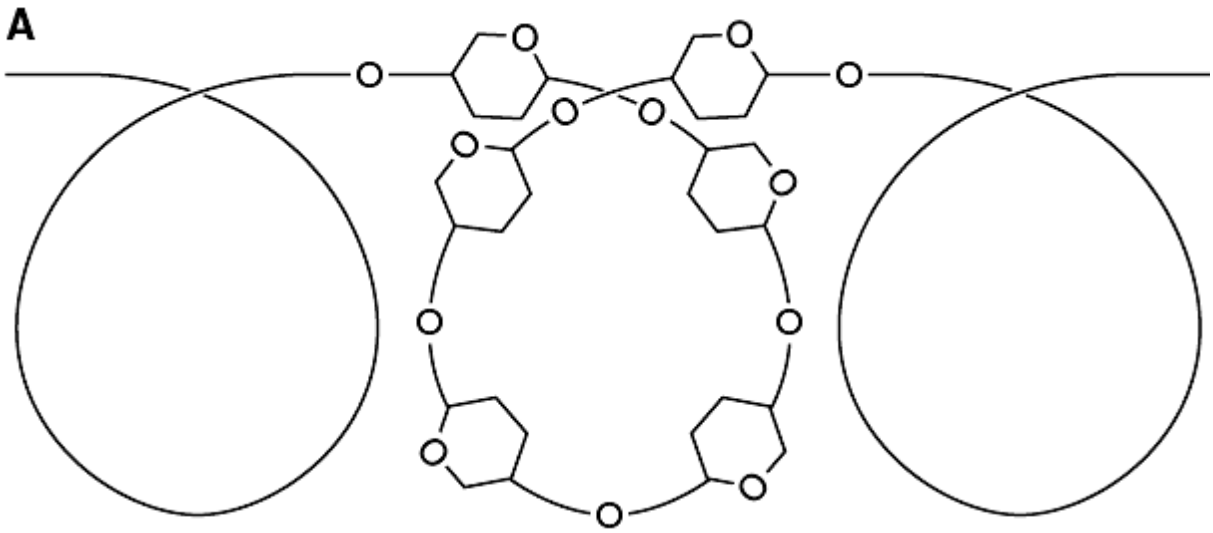
إن تكاثف عدد كبير من السكريات الأحادية أو السكريات قليلة التعدد يؤدي إلى تشكل السكريات المتعددة، وتملك السكريات المتعددة دورا هاما في تخزين الطاقة و الحفاظ على سلامة هيكلة الكائن الحي، و الاسم الكيميائي لهذه المركبات هو غليكانات ناتج من استبدال الغليكوزيد (أوزيد) بالنهاية (أن) لأنها عبارة عن غليكوزيدات 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:

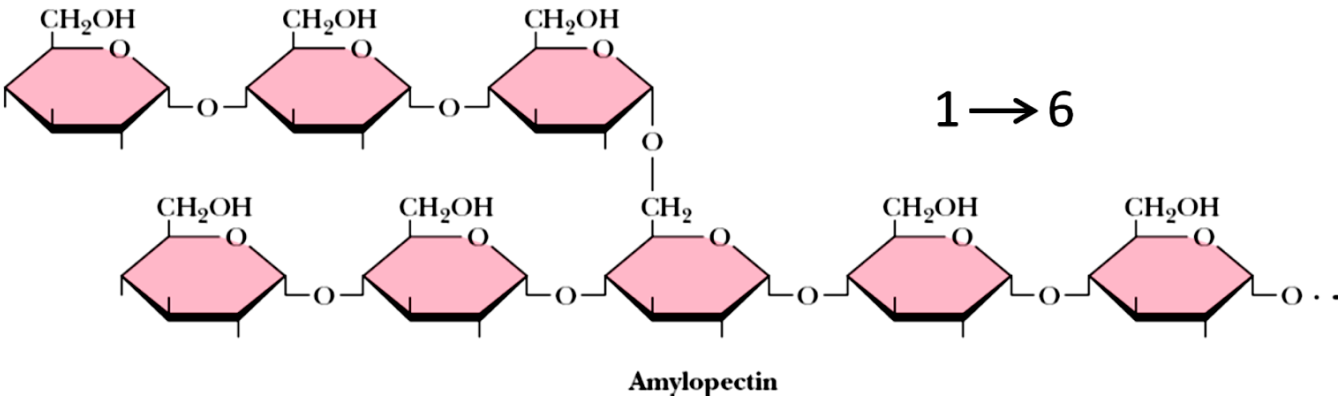
- **الأميلوز** : ويشكل حوالي 15-10% من النشاء وهو قابل للانحلال في الماء و يتفاعل مع محلول اليود معطيا لونا أزرقا. يشارك في بنيته حوالي 250- 300 جزيئة α- D- غلوكوبيرانوز



Amylose

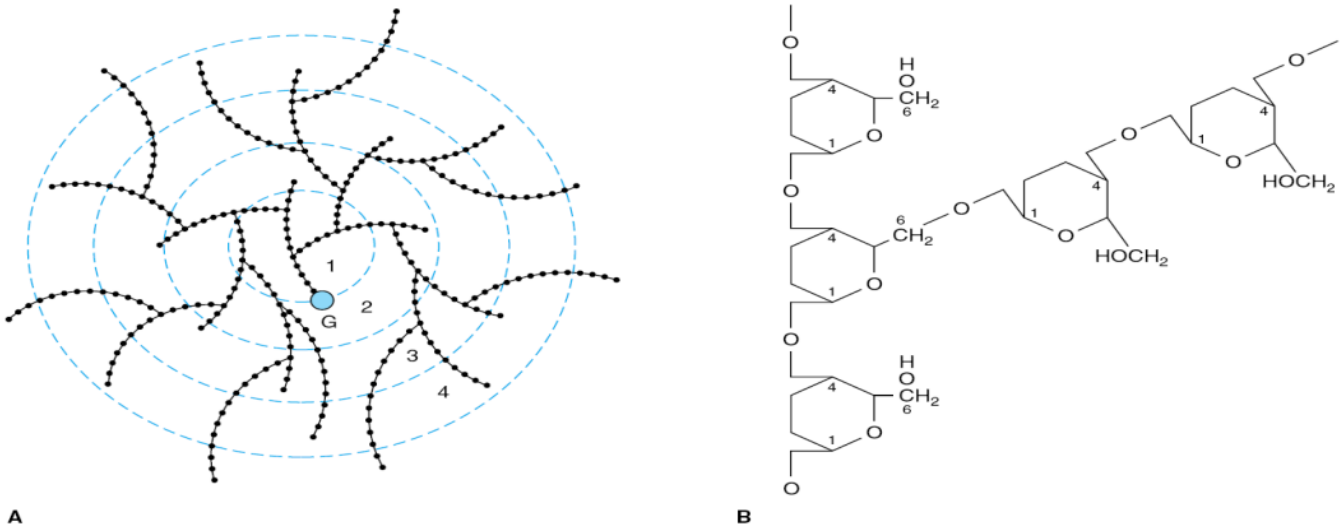


- **الأميلوبكتين:** ويشكل 85 -90% من النشاء وهو غير قابل للانحلال في الماء ويعطي صفه اللزوجيه للنشاء. يشارك في بنيته الجزيئية أكثر من 1000 جزيئة α- D-غلوكوبيرانوز ترتبط مع بعضها أيضا بروابط غليكوزيدية من الشكل (1 4) إلا أن الفروع تتصل مع السلاسل الأم بروابط ألفا (1 6).



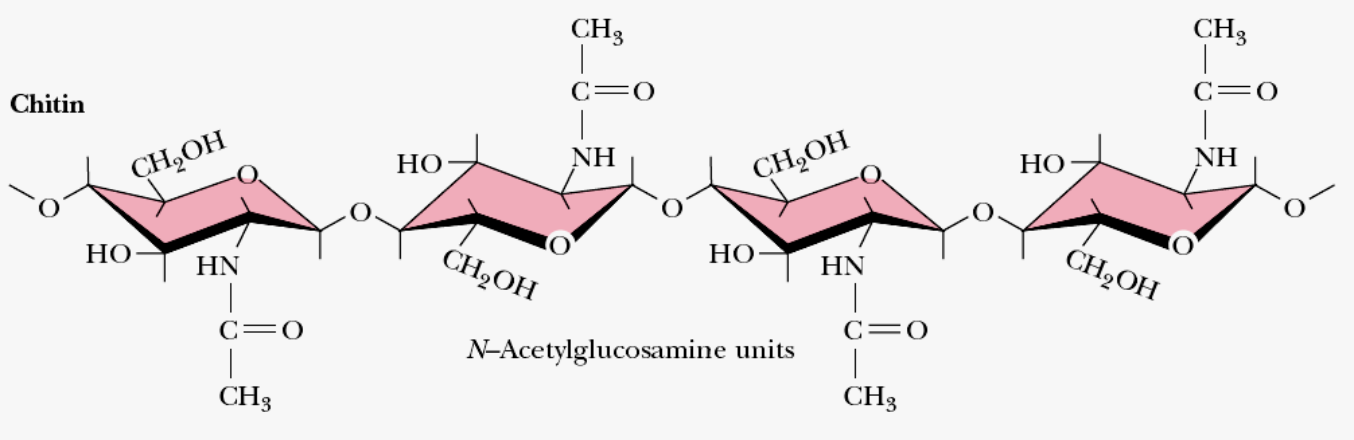
Amylopectin

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



❖ **السيللوز:** يتألف من وحدات β- -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 السللوز حيث تكون وحداته الأساسية جذور N– أستيل غلوكوز أمين عديدة ترتبط مع بعضها بروابط غليكوزيدية من الشكل β (1⟵4).



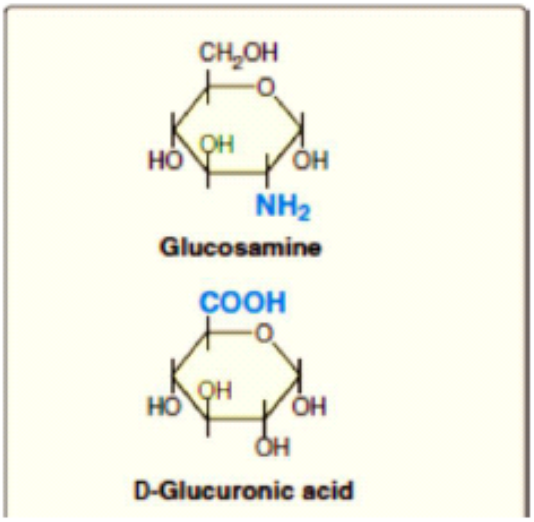
❖ الغليكانات السكرية الأمينية Glycosaminoglycans (السكريدات المخاطية)

تتكون الغلوكوزأمينو 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,.

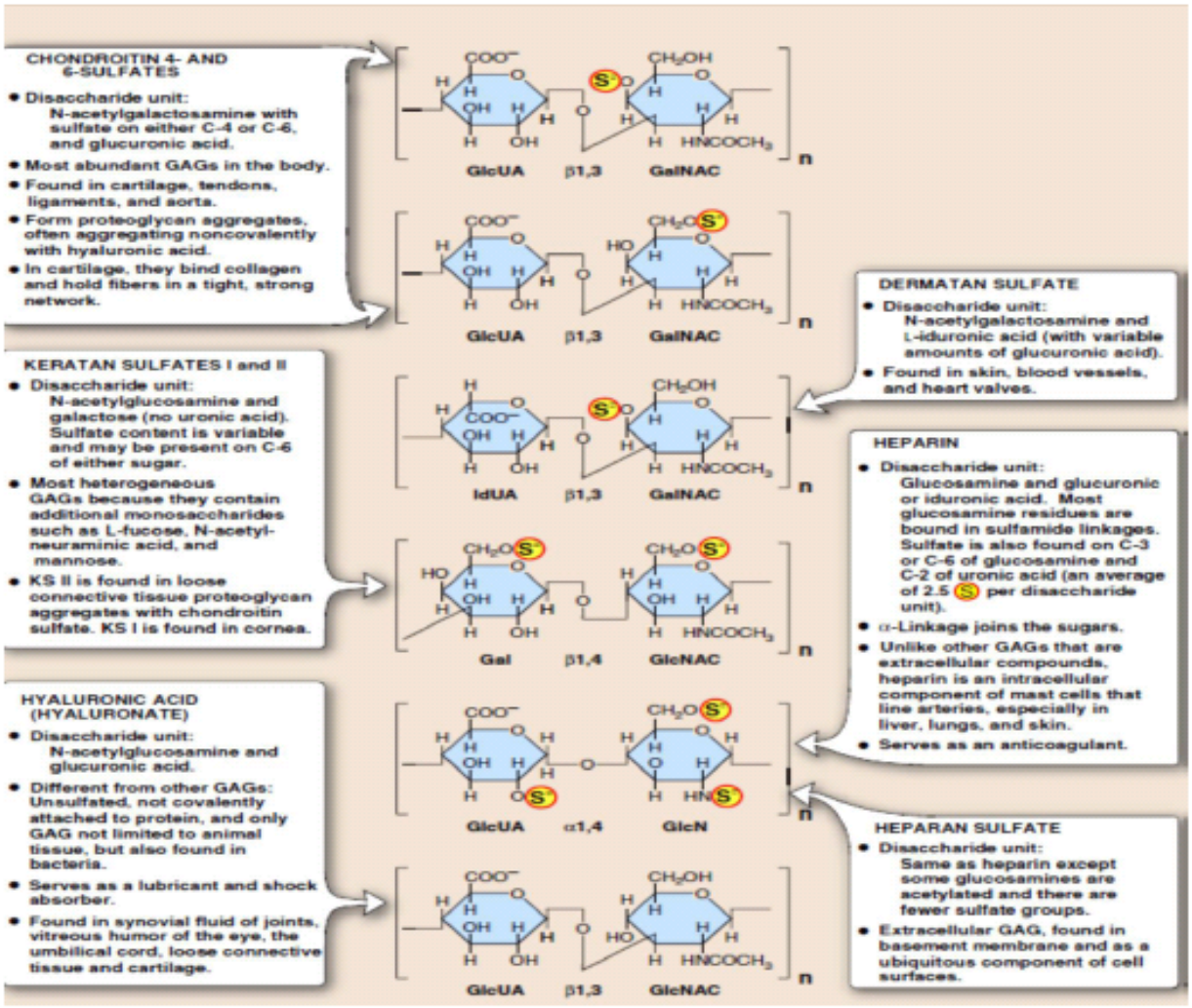
- ➢ - حمض الهيالورني: يتألف من سلسلة وحيدة من حمض βغلوكوروني و N أسيل β غلوكوزأمين بروابط β (1⟵3) يليها β (1⟵4) يدخل في تركيب الجسم البلوري للعين ، جدران الأوعية الدموية ، و أغشية الغلايا الخنسية الانثوية (البيضة). ويحوي رأس النطفة على انزيم هيالورونيداز لحل غشاء البيضة و اخصابها
- ➢ - الغضروفين الكبريتي : يتألف من حمض βغلوكوروني و N أسيل β غلاكتوز أمين مسلفن في المواقع C4 أو C6 من الغالاكتوز أمين أو الاثنين معا
- ➢ - الهيبارين: يتألف من حمض βغلوكوروني 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.

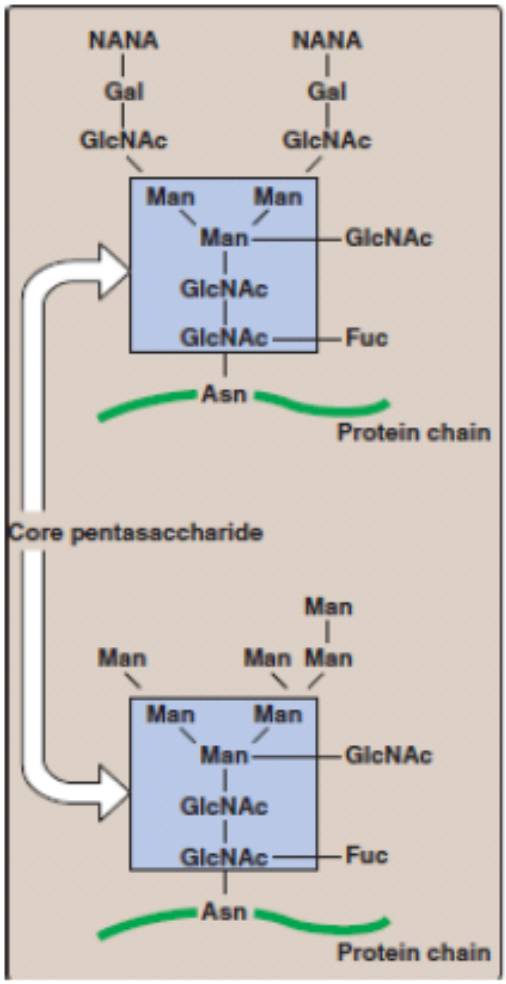


ترتبط السكريات بالبروتينات (وهذا ما يسمى بالغلوزة Glycosylation) بواسطة رابطة غليكوزيدية:

- ❖ - 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 والغليكانات البروتينية

	البروتينات السكرية	الغليكان البروتيني
نسبة السكر	من 1% حتى 30% ما عدا الفورين السكري الموجود في أغشية الكريات الحمر حيث تكون نسبة السكر 50%.	أكثر من80%.
الرابطة بين السكر والبروتين	تكافؤية قوية لا تتحطم إلا بهضم الجزيء.	غير تكافؤية تتفكك بسهولة
أماكن تواجدها	بروتينات المصل، على الأغشية الخلوية، في كل المواد التي تفرز إلى خارج الخلية.	الفراغات بين الخلايا، الجلد، الغضاريف، السائل الزليلي.
نوع السكر	سكاكر مفردة أو قليلة التعدد.	سكاكر متعددة.

الشحوم (الدهون)
Lipids

1. مقدمة:

تعتبر الشحميات المجموعة الثانية من المركبات الهامة بيولوجيا التي يحتاج إليها الكائن الـ
جزيئات عضوية حيوية تتكون من زمر لا قطبية و يمكن استخلاصها بمحلات عضوية لا ق
تذوب نسبيا في الماء.

تتمتع الشحوم بأهمية حيوية بالغة،حيث يمكن إيجاز ها بالنقاط التالية

- تعد مصدر هام و فعال للطاقة سواء كان مباشرا أو كامنا في النسج الشحمية.
- مذيبة لمجموعة الفيتامينات الذوابة في الدسم.
- مواد عازلة وواقية بتواجدها في الأنسجة تحت الجلد و حول بعض الأعضاء الهامة.
- تعد سلفا للهرمونات الستروئيدية.
- ترتبط مع البروتينات لتشكل البروتينات الشحمية Lipoprotein حيث تشكل الجزء الا
الغلاف الخارجي و تدخل في تركيب المقتدرات أو المصورات الحيوية.

2- تقسيم الشحميات:

تتميز الشحميات بعدم تجانسها كيميائيا و بأنها تضم مركبات شتى لذلك تقسم الشحميات إلى ث
رئيسية:

أولا: الشحميات البسيطة : وتضم كل من الزيوت و الدهون و الشموع

ثانيا: الشحميات المركبة: وتشمل كل من الشحوم الفوسفورية و الشحوم السكرية

ثالثا: الشحميات الشبيهة أو المشتقة وتضم الستروئيدات و الكاروتينات

أولا الشحميات البسيطة

هي استيرات الحموض الدسمة مع كحولات مختلفة و تشمل على:

- ❖ الدهون: وهي استرات الحموض الدسمة مع الغليسرين (كحول ثلاثي الهيدروكسيل) و إذا كان الدهن بحالة سائلة فعندها يسمى زيتا
- ❖ الشموع وهي عبارة عن حمض دسم مع غول أحادي الهيدوكسيل ذات وزن جزيئي مرتفع.

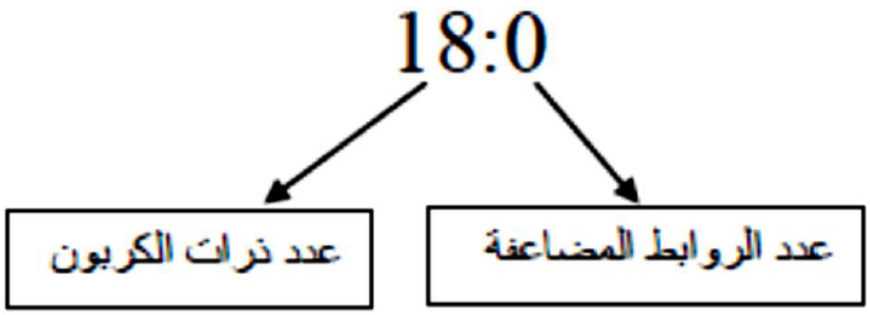
نستنتج بأن أهم مكونات الشحوم البسيطة هي الحموض الدسمة و الكحولات

الحموض الدسمة Fatty Acid:

وهي عبارة عن حموض عضوية أحادية الكربوكسيل و تتألف الحموض الدسمة في الأنظمة الحيوية من عدد زوجي من ذرات الكربون تتراوح بين (24-14) مرتبة على شكل سلاسل مستقيمة، و تكون مرتبطة في خلايا الجسم إما في الدم فتكون بشكلها الحر، يمكن أن تكون لهذه السلاسل الكربونية مشبعة أو غير مشبعة و عليه يمكن تقسيم الحموض الدسمة إلى:

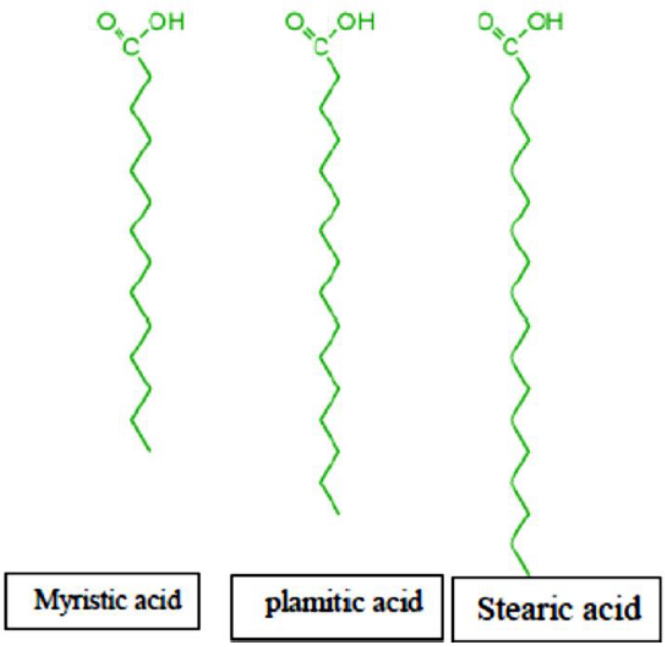
أ) حموض دسمة مشبعة : هي الحموض الدسمة التي لا تحوي سلسلتها الهيدروكربونية رابطة مضاعفة. يرمز للحموض الدسمة المشبعة كما يلي: يرمز الرقم الأول إلى عدد ذرات الكربون في السلسلة الهيدروكربونية و الرقم الثاني يكون عادة صفرا.

مثال: حمض الشمع الذي يحوي 18 ذرة كربون فيرمز له ب 18:0



من أهم الحموض الدسمة المشبعة:

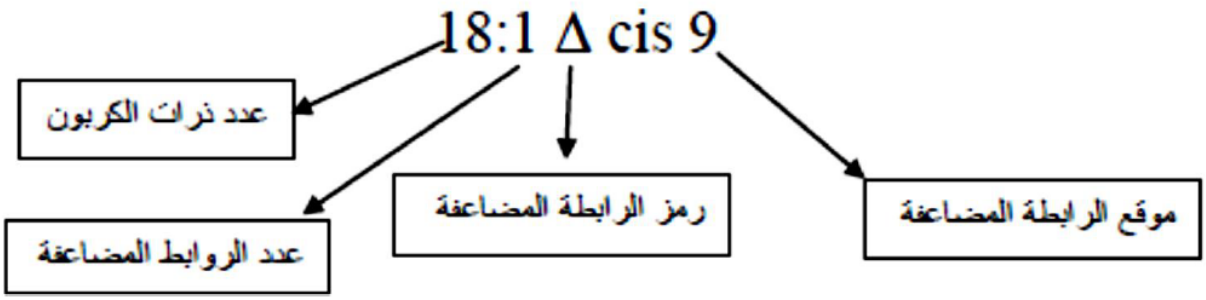
- حمض جوز الطيب 14:0
- حمض النخيل 16:0
- حمض الشمع 18:0
- حمض الفول السوداني 20:0



ب) الحموض الدسمة غير المشبعة:

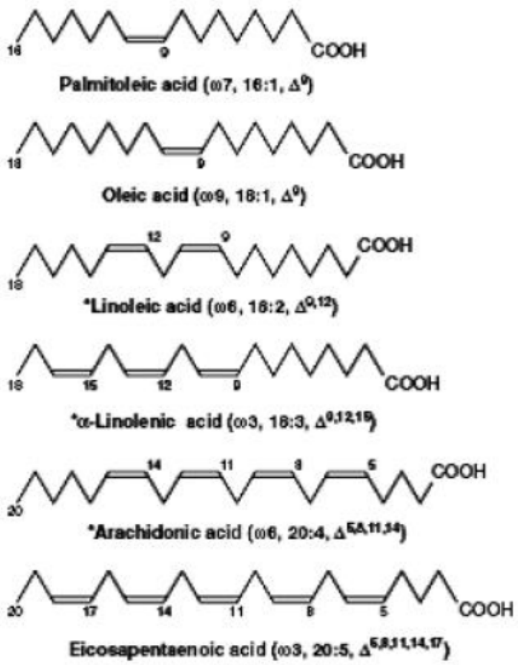
تحتوي سلسلتها الكربونية على رابطة واحدة أو أكثر ، ويكون التكوين الفراغي لهذه الروابط المضاعفة في أغلب الحموض الدسمة الغير المشبعة من النوع مقرون. في تسمية الحموض الدسمة الغير المشبعة : يرمز الرقم الأول إلى عدد ذرات الكربون في السلسلة الكربونية و الرقم الثاني يعبر عن عدد الروابط المضاعفة التي يمكن أن تتواجد على طول السلسلة يليه رمز الرابطة المضاعفة Δ ثم رقم ذرة الكربون التي تظهر عندها الرابطة المضاعفة.

مثال: الحمض الأوليك oleic Acid (حمض الزيت) الذي يحوي على 18 ذرة كربون و رابطة مضاعفة واحدة بين ذرتي الكربون 9 ، 10 فيرمز له 18:1 Δ cis 9



من أهم تلك الحموض الدسمة الغير المشبعة و التي هي ضرورية (لأنها لا تصنع من قبل الإنسان ما لم يتوافر أدناه وهو حمض زيت الكتان) ومصادرها نباتية و لها دور أساسي في الإستقلاب هي:

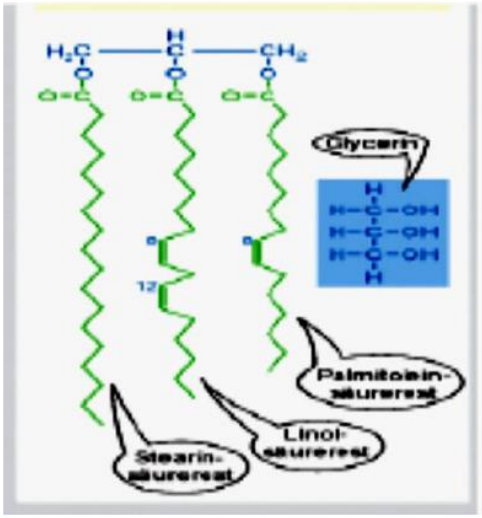
- حمض زيت الكتان Linoleic acid
- حمض بذر الكتان Linolenic acid
- حمض الفستق السوداني Arachidonic acid

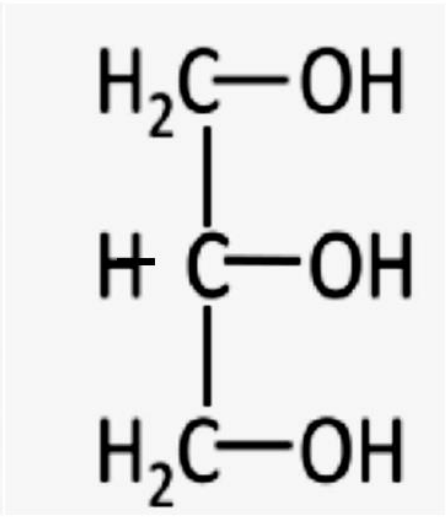


الغليسيريدات

الغليسرول Glycerol (الغليسرين) : سائل لزج له درجة غليان عالية نسبية و تستعمل لتحليه شراب السعال و يحوي الغليسرول على ثلاث زمر غولية.

الغليسريدات: عبارة عن استرات ناتجة من اتحاد الأحماض الدسمة مع الغليسرين، ولما كان الغليسرين يحمل ثلاث زمر هيدروكسيلية ، فأسترة زمرة هيدروكسيلية واحدة تعطي أحادي أسيل الغلسرول، و إذا أسترت زمرتان هيدروكسيليتان فإن الناتج هو غليسريد ثنائي (ثنائي أسيل الغليسرول) ، أما إذا أسترت ثلاث زمر هيدروكسيلية معا فإننا نحصل على غليسريد ثلاثي (ثلاثي أسيل الغليسرول TAG).





الشموع:

هي عبارة عن غول دسم مؤستر بحمض دسم مشبع أو غير مشبع. و تنشأ هذه الأغوال الدسمة بهدرجة الحمض الدسم.

مثال: حمض الزيت ⟵ غول الزيتيل

حمض النخيل ⟵ غول السيتيل

خصائص الدسم:

1- الذوبان: لا تنحل الدسم في الماء و إنما فقط بالمحلات العضوية مثل الإيتر، البنزن ، الهكسان،...

2- نقطة الانصهار: تميل المواد الدسمة لتكون أكثر سيولة بازدياد نسبة الحموض الدسمة الغير المشبعة و انخفاض نسبة الحموض الدسمة ذات الأوزان الجزيئية العالية.

3- تفاعلات الضم: تقوم الحموض الدسمة الغير المشبعة بتفاعلات ضم مع البروم أو اليود لأنها تحتوي على رابطة مضاعفة أو أكثر، كما تتهدرج الدسم النباتية السائلة (دسم غير المشبعة) بوجود وسيط مناسب لتتحول إلى سمن مهدرج.

4- التزنخ و التفسخ: تفسد كثير من الدسم عند تعرضها للهواء لمدة من الزمن مع طعم و رائحة غير مستحبة، ويوجد شكلان للتفسخ:

❖ ***التحليلي:***

ينتج التفسخ التحليلي تحت تأثير الإنزيمات و العضويات المجهرية إلى تشكيل حموض دسمة حرة، فإذا تشكل مثلا حمض الزبدة يظهر طعم ورائحة زانخة ويلاحظ هذا النوع من التزنخ في زبدة البقر. وتحرر إنزيمات الليباز كذلك الحموض الدسمة من الدسم مما يؤدي إلى زيادة الحموضة، فإذا زادت الحموضة أكثر من درجة (1 درجة) فإنها تسبب عسرا في الهضم، وعندما ترتفع الحموضة إلى أكثر من (3) درجات فتصبح المادة سامة.

❖ *التأكسدي:*

تكون الأكسدة في هذه الحالة هي سبب تزنخ الدسم فإن ذلك يقود إلى تشكيل الألدهيدات و الكيتونات التي لها رائحة وطعم غير سائغ.

5- الحلمهة: تتحلمه المواد الدسمة بأنزيم الليباز ليعطي الغليسرول و الحوض الدسمة، و يمكن أن تتحلمه بوجود الأسس مثل الصود و البوتاس ليتشكل الصابون و غليسرول حر.

المعايير الخاصة بالمواد الدسمة:

- عدد أو قرينة الحموضة: هي عدد الميليغرامات اللازمة من القلوي البوتاس لتعديل حموضة 1 غرام من المادة الدسمة (تفيد في معرفة الصلاحية الغذائية للمادة الدسمة).
- قرينة التصبن: هي عدد الميليغرامات اللازمة من القلوي البوتاس لتصبين 1غ من المادة الدسمة (تفيد في معرفة الوزن الجزيئي للمادة الدسمة).
- قرينة اليود:هي عدد غرامات اليود الممتصة من قبل 100 غ من المادة الدسمة (تفيد في معرفة درجة اللاشباع للمادة الدسمة).

ثانيا : الشحوم المركبة

الشحوم المركبة هي استرات لأحماض الدسمة أيضا حيث تضم مجموعة لا تنتمي للدهون بأي صلة و تقسم تبعا لذلك إلى:

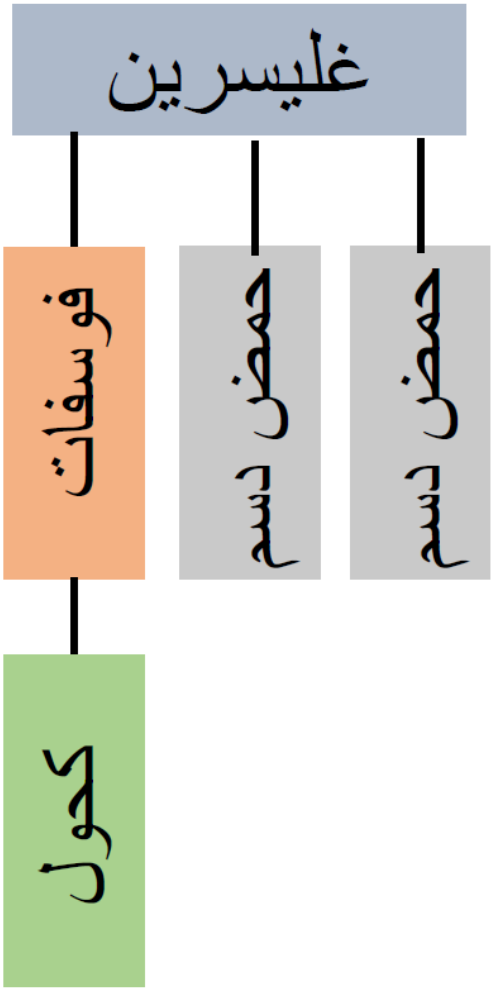
1. **الشحوم الفوسفوية Phospholipids:** هي مركبات واسعة الانتشار في الأنسجة الحيوانية، و تعتبر من المقومات الأساسية لجميع خلايا الحيوانية، كما أنها تشكل جزءا كبيرا من دسم الأنسجة. تكون أغماد النخاعين التي تحيط بالألياف العصبية غنية جدا بالشحوم الفوسفورية. و تصنف الشحوم الفوسفورية بحسب الجزيئة التي تثبت عليها الحموض الدسمة:

- **فوسفو غليسريد phosphoglycerides**: إذا كانت تلك الجزيئة كحولا ثلاثيا مثل الغليسرول

- **السفنغوزين sphingosin (الأغوال الأمينية):** إذا كانت تلك الجزيئه كحولا أكثر تعقيدا مثل السفينغوزين.

كل جزيئه من الشحوم الفوسفورية تتكون من أربع مكونات:

- حموض دسمة
- جزيئه تثبت عليها الحموض الدسمة مثل غليسرول، سفينغوزين
- جزيئه فوسفات
- كحول مرتبط بالفوسفات



1.1 الفوسفو غليسريد Phosphoglycerides : عندما يكون الغليسرول مؤستر بحمضين دسمين مختلفين و تتأستر الزمرة الغولية الثالثة في الغليسرول مع حمض الفوسفور فإن المركب الناتج يدعى بالفوسفاتيد.

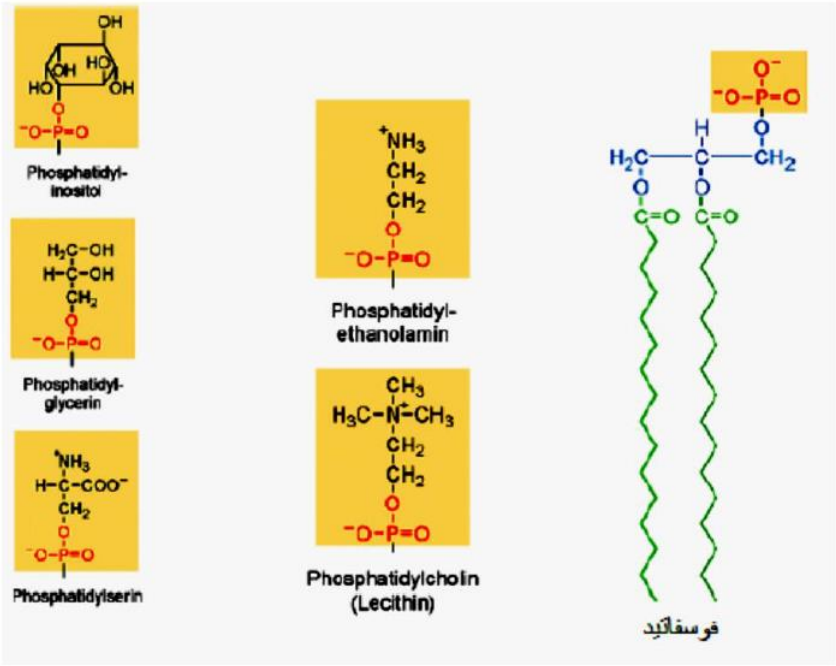
الفوسفو غليسيريدات الأساسية المشتقة من الفوسفاتيدات تتشكل عند ارتباط مجموعة الفوسفات فيها بزمرة الهيدروكسيل لكحولات مختلفة أهمها:

I. **كولين Choline:** فنحصل على **فسفاتيديل الكولين Phosphatidylcholine** ويدعى أيضا **الليستين**، يتوافر في الأعصاب، صفار البيض، النطاف، المخ، يقوم بأعمال استقلابية هامة فهي تقي الكبد من التشمع.

II. **ايتانول أمين Ethanolamine**: يسمى المركب الناتج **فسفاتيديل الإيتانول أمين Phosphatidylethanolamine** ويسمى أيضا **السيفالين**. يدخل في تركيب الغمد العصبي ويشكل مع البروتينات مركبات تسرع عملية تخثر الدم.

III. **السيرين Serine**: و يطلق على المركب الناتج **فسفاتيديل السيرين Phosphatidylserine** يتواجد إلى جانب السيفالين.

IV. **الإينوزيتول Inositol** : ليعطي **فسفاتيديل الإينوزيتول Phosphatidylinositol** الذي يتواجد في الفول الصويا و النسج الدماغي.

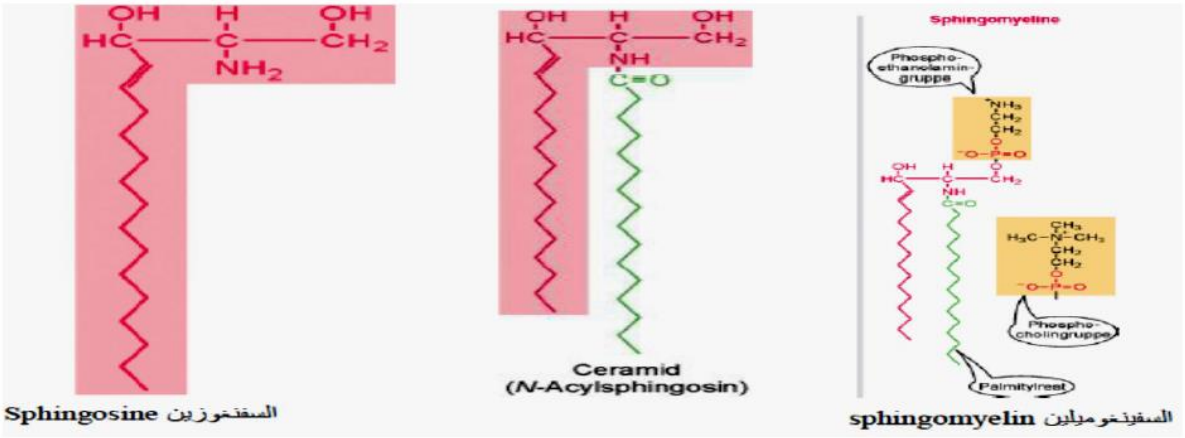


2.1 الأغوال الأمينية (السفنغوزين):

هو عبارة عن غول أميني يملك سلسلة هيدروكربونية طويلة غير مشبعة، ويحوي غول السفينغوزين على 18 ذرة كربون و يثبت عليها الحموض الدسمة، ويصطنع داخل الجسم من حمض النخيل و السيرين.

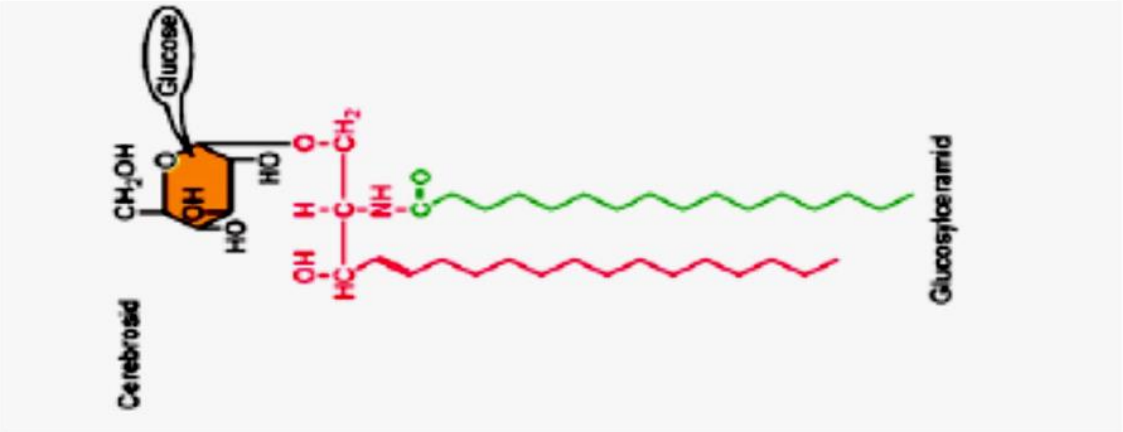
إن تثبيت الحمض الدسم (مثلا 16:0 حمض النخيل) على السفينفوزين وذلك بارتباطه مع زمر الأمين بوساطة رابطة أميدية يعطينا مجموعه من المركبات تدعى بالسيراميدات Ceramids.

عندما ترتبط الزمرة الغولية الأولية للسيراميد مع فوسفوكولين نحصل على السفينغوميلين Sphinomyeline وهي من الشحوم التي تتوافر بشكل أساسي في غمد النخاعين للألياف العصبية وتدخل في تركيب الأغشية الخلوية.



2- الشحوم السكرية:

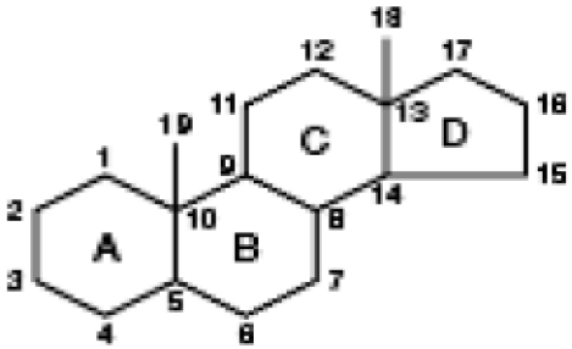
تتواجد هذه المركبات بكميات كبيرة في أنسجة المخ والكبد و الكليتين و كريات الحمراء. لا تحتوي الشحوم السكرية على الفوسفور. أبسط مثال على هذه المركبات هو السيربروزيد Cerebroside أو يدعى سفينغوغلوكولبيدات Glycosphingolipids حيث تكون مشتقة من السفينغوزين و هي تشبه إلى حد كبير السفينغوميلين غير أنه استبدلنا الفوسفوكولين بجزيئه سكر (غلوكوز أو غالاكتوز) عند الزمرة الغولية الأولية للسيراميد كما هو موضح أدناه.



ثالثا: اللبيدات المشتقة أو الشبيهة

الستيروئيدات

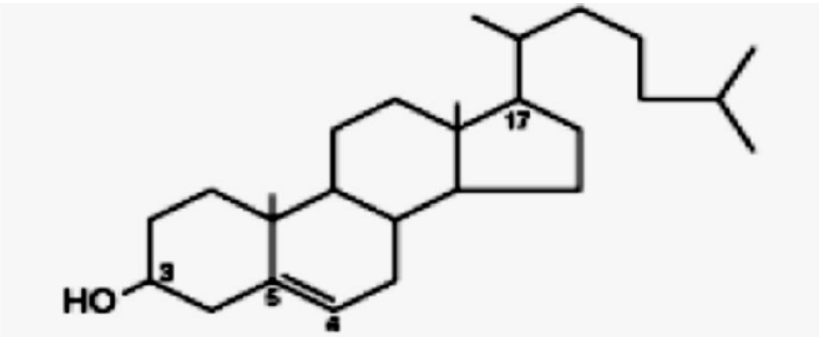
هي مركبات تختلف في بنيتها بشكل كلي عن الشحوم الفوسفورية، ويتألف هيكلها من ثلاث حلقات سداسية تدعى الفنانترين و تتصل تلك الحلقات بحلقة خماسية مشبعة لتشكل نواة الستيران. يرتبط بنواة الستيران زمرتا ميتيل، يرتبط إحداهما عند ذرة الكربون 13 (تأخذ زمرة الميتيل رقم 18) و الأخرى عند ذرة الكربون 10 (تأخذ زمرة الميتيل رقم 19) من نواة الستيران. تقسم الستيروئيدات إلى أربعة أنواع حسب شكل السلسلة الجانبية المتصلة بالكربون 17 وهي: الستيرولات، الحموض الصفراوية (التي لها القدرة على استحلاب الدهون في الجسم الحي) و الهرمونات الجنسية و الهرمونات القشرية (الكورتيكوئيدية).



نواة السيتران

الكولسترول Cholesterol (3-هيدروكسي 5-6 كولستين)

هو أول مركب عرف من مشتقات الستيرول و الكولسترول كلمة مشتقة من اللاتينية (أصفر: Chol + صلب: sterol) وتعني المادة الصفراء الصلبة. يتألف الكولسترول من نواة الستيران و يتوضع عليها في الموضع رقم 3 زمرة الهيدروكسيل و في الموضع رقم 10 زمرة الميتيل وفي الموضع رقم 13 زمرة ميتيل أخر وفي الموضع رقم 17 سلسلة جانبية مؤلفة من 8 ذرات كربون (ايزو أوكتيل) كما يحوي على رابطة مضاعفة بين الكربون 5 و 6 كما هو مبين بالشكل.



الكولسترول

الكولسترول غير متوافر عند طليعيات النوى و يوجد في غشاء الخلية لمعظم الحيوانات. كما يشكل الكولسترول25% من الشحوم الأغشية الخلوية لبعض الخلايا العصبية و يعتبر الكولسترول طليعة هامة من طلائع الهرمونات الجنسية و هرمونات قشر الكظر الستيروئيدية و الحموض الصفراوية . تستطيع كل الخلايا الحصول على الكولسترول مباشرة من الدم لأنه يشكل جزءا هاما من بروتينات المصورة الشحمية. إن الطريق الوحيد لتخليص الجسم من فائض الكولسترول هو تحويله إلى حموض الصفراوية وإطراحه مع العصارة الصفراء. يوجد الكولسترول داخل الجسم بشكلين:

- حر: كما في الكريات الحمراء، الدماغ، النخاع الشوكي، و حصيات المرارة
- مؤستر: في بلاسما الدم

ينقل الكولسترول في الجسم عن طريق بلاسما الدم مرتبطا مع بروتينات شحمية منخفضة الكثافة LDL

البروتينات الشحمية:

لا بد من التذكر بأن الشحوم عادة لا تذوب بسهولة في الأوساط المائية لذلك هي بحاجة إلى وسائط لتنتقل ضمن سوائل الجسم المائية خارج و داخل الخلوي. تقوم البروتينات الشحمية بنقل الشحوم الثلاثية و الكولسترول عبر بلا سما الدم إلى سائر أنحاء الجسم. تصنف البروتينات الشحمية تبعا إلى تزايد الكثافة إلى:

- الدقائق الكيلوسيه
- بروتينات شحمية شديدة منخفضة الكثافه Very Low Density Lipoproteine VLDL

- بروتينات شحمية منخفضة الكثافة LDL Low Density Lipoproteine
- بروتينات شحمية متوسطة الكثافة IDL Intermnadaite Density Lipoproteine
- بروتينات شحمية عالية الكثافة HDL High-Density Lipoproteine

يعد ال LDL الحامل الأساسي للكولسترول في الدم على شكل كولسترول مؤستر و فيه يكون الحمض الدسم المساهم في بنية جزيئات الكولسترول المؤستر هو حمض الكتان غير المشبع، يمكن أن يترسب على شكل صفيحات على جدران الأوعية الدموية مسبب التصلب الشرياني لذلك يدعى الكولسترول المرتبط ببروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بالكولسترول الضار. يتجلى دور ال LDL بنقل الكولسترول المصنع في الكبد إلى الأنسجة المحيطية التي تحتاج إليه و تنظيم الاصطناع الحيوي للكولسترول. أما دور ال HDL فهو يلتقط الكولسترول المتحرر من الأنسجة المحيطية (الخلايا الميتة،الأغشية الخلوية) في بلاسما و يؤستره ثم ينقله إلى الكبد أي ينظف و يقتلع ترسبات بطانة الأوعية الدموية، لذلك يطلق على ال HDL بالكولسترول الجيد. نسبة ال LDL إلى HDL تستخدم كمعيار لتشخيص تطور الأمراض القلبية فعند الأشخاص الأصحاء تكون النسبة LDL/ HDL= 3.5.