



الكيمياء الحياتية

الجزء الثاني



الأستاذ المساعد

د. لؤي عبد علي الهلالي

الأستاذ

د. طارق يونس احمد

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

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

تعريف شكل غلاف الكتاب

الشكل يوضح مسارات التقويض والبناء والعلاقة بينهما، إذ يلاحظ كيفية استخدام الطاقة والقوى المختزلة الناتجة من مسارات التقويض لاستخدامها في بناء المركبات الحياتية المختلفة للخلية.

رقم الإيداع في دار الكتب والوثائق ببغداد

(1217) لسنة 2010

دار ابن الأثير للطباعة والنشر
جامعة الموصل

بسم الله الرحمن الرحيم

المقدمة

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

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

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

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

وفي الختام، نود أن نتقدم جزيل شكرنا وتقديرنا الى لجنة عمداء العلوم الصرفة لجامعات القطر الموقرة بموافقتها لتأليف الكتاب المنهجي، كما نتقدم بفائق شكرنا الى المقيم العلمي الأستاذة الدكتورة خولة احمد آل فليح (عميد كلية التربية - بنات/ جامعة الموصل) لما أبدته من ملاحظات علمية والمقوم اللغوي الأستاذ المساعد الدكتور محمد جواد البدراني (قسم اللغة العربية / كلية التربية/ جامعة الموصل) على ملاحظاته اللغوية التي أغنت هذا الكتاب والى السيد مدير دار ابن الأثير للطباعة والنشر في جامعة الموصل والعاملين في هذه المديرية لجهودهم الكبيرة في طبع وإخراج هذا الكتاب. وعرفاناً منا بالجميل نتقدم بالشكر والتقدير الى رئاسة قسم الكيمياء وعمادة كلية العلوم ورئاسة جامعة الموصل لما قدموه من

مساعدة وتسهيلات وسواها في سبيل إنجاز هذا الكتاب وأخيراً وليس آخراً نتقدم بالشكر والامتنان الى عوائلنا الكريمة على صبرهم وتوفيرهم الأجواء المناسبة والمؤازرة طيلة فترة تأليف الكتاب.
نأمل أن يكون هذا الكتاب عوناً لجميع طلبة الدراسات الأولية والعليا والعاملين في حقل الكيمياء الحياتية ونسأل الله عز وجل أن يتقبل عملنا هذا خالصاً لوجهه الكريم أنه نعم المولى ونعم النصير ومن الله العلي القدير نستمد العون والتوفيق.

المؤلفان

الأستاذ المساعد
د. لؤي عبد علي الهلالي

الأستاذ
د. طارق يونس احمد

قسم الكيمياء / كلية العلوم
جامعة الموصل

محتويات

الجزء الأول بشكل مختصر:

- الفصل الأول: الكيمياء الحياتية والفرضيات حول نشوء الحياة.
- الفصل الثاني: الخلية ومكوناتها.
- الفصل الثالث: الماء والمحاليل والأس الهيدروجيني في الجسم.
- الفصل الرابع: الكاربوهيدرات.
- الفصل الخامس: الأحماض الأمينية والبيبتيدات.
- الفصل السادس: البروتينات.
- الفصل السابع: الدهون.
- الفصل الثامن: النيوكليوتيدات والأحماض النووية.
- الفصل التاسع: الفيتامينات ومرافقات الإنزيمات.
- الفصل العاشر: الإنزيمات.
- الفصل الحادي عشر: الطاقة الحياتية.
- الفصل الثاني عشر: الهرمونات.
- الفصل الثالث عشر: التقنيات الحياتية.

محتويات الجزء الثاني

الصفحة

الموضوع

الفصل الأول

مقدمة عن العمليات الأيضية

| | |
|----|--------------------------------------------------------|
| 17 |مقدمة عامة. |
| 17 |مقدمة عن لأيض (التمثيل). |
| 19 |التفاعلات العضوية في المسارات الأيضية. |
| 20 |1- تفاعلات نقل المجموعة. |
| 21 |2- تفاعلات الأكسدة والاختزال. |
| 21 |3- تفاعلات الحذف والأزمنة وإعادة الترتيب. |
| 23 |4- تفاعلات تكوين أو تحطيم أو اصر كاربون - كاربون. |
| 25 |مراحل العمليات الأيضية الأساسية. |
| 27 |تنظيم المسارات الأيضية. |
| 29 |الإنزيمات في المسارات الأيضية. |

الفصل الثاني

أيض الكربوهيدرات

| | |
|-----|--------------------------------------------------|
| 33 |مسار الكلايكوليسيس. |
| 50 |دورة كريس. |
| 63 |دورة الكلايوكسليت. |
| 68 |مسار الفوسفوكلوكونيت. |
| 77 |إنتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية. |
| 90 |مسار الكلايكوجينوليسيس (تقويض الكلايكوجين). |
| 94 |تفاعلات التيار. |
| 96 |بناء الكلايكوجين (الكلايكوجنيزيس). |
| 99 |بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنيزيس). |
| 107 |دورة المادة الاساس. |
| 109 |التركيب الضوئي. |

الفصل الثالث

أيض الدهون

| | |
|-----|-----------------------------------------------------------|
| 119 |المسارات التقويضية والبنائية للدهون |
| 120 |تقويض ثلاثي أسيل الكليسيروول (الكليسيريدات الثلاثية) |
| 132 |البناء الحياتي لأجسام كيتون |
| 139 |البناء الحياتي للأحماض الدهنية |
| 149 |تقويض الدهون المفسفرة |
| 152 |بناء الكليسيريدات الثلاثية |
| 155 |بناء الكليسيريدات المفسفرة |
| 157 |1- بناء الفوسفاتيديل إيثانول أمين |
| 158 |2- بناء الفوسفاتيديل كولين |
| 159 |3- بناء فوسفاتيديل سيرين |
| 160 |4- بناء فوسفاتيديل إنوسيتول |
| 161 |5- بناء فوسفاتيديل كليسيروول |
| 161 |6- بناء الكارديولايبين (ثنائي فوسفاتيديل كليسيروول) |
| 162 |بناء الدهون الأسفنجية |
| 164 |بناء الكوليستيروول |
| 167 |تقويض الكوليستيروول وبناء الأحماض الصفراء |
| 169 |إستر الكوليستيروول |

الفصل الرابع

أيض البروتينات والأحماض الأمينية

| | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|
| 173 |بعض الملاحظات العامة على العمليات الأيضية للأحماض الأمينية والبروتينات |
| 173 |تقويض البروتينات |
| 177 |تقويض الأحماض الأمينية |
| 178 |1- إزالة مجموعة الأمين |
| 178 |2- نقل مجموعة الأمين |

| الصفحة | الموضوع |
|--------|----------------------------------------------------------------------|
| 179 | 3- تفاعلات إزالة مجموعة الكربوكسيل..... |
| 180 | 4- تكوين اليوريا..... |
| 181 | 5- تقويض السلسلة الكربونية للأحماض الأمينية..... |
| 182 | وفيما يأتي وصف لعمليات تقويض السلسلة الكربونية للأحماض الأمينية..... |
| 183 | أ- الأحماض الأمينية المكونة للأوكز الوأسيثيت..... |
| 183 | ب- الأحماض الأمينية التي تكوّن ألفا- كيتوكلوتاريت..... |
| 185 | ج- الأحماض الأمينية التي تكون البايروفيت..... |
| 190 | د- الأحماض الأمينية التي تكوّن أسيتايل CoA..... |
| 193 | هـ- الأحماض الأمينية التي تكوّن سكسنايل CoA..... |
| 194 | دورة اليوريا..... |
| 202 | دورة الكلوكوز - ألانين..... |
| 204 | البناء الحياتي للأحماض الأمينية غير الأساسية..... |
| 211 | تحويل الأحماض الأمينية الى نواتج خاصة..... |
| 211 | 1- بناء مادة الهيم..... |
| 212 | 2- صنع البيورينات والبريميدينات..... |
| 213 | 3- صنع الكلوتاثايون..... |
| 214 | 4- الإرتباط مع الكلايسين..... |
| 214 | 5- بناء الكرياتين والكرياتينين..... |
| 215 | 6- بناء هورمونات السيروتونين وميلاتونين..... |
| 217 | 7- بناء الهستامين..... |
| 217 | 8- بناء هورمونات الكاتيكل أمين..... |

الفصل الخامس

أيض النيوكليوتيدات

| | |
|-----|----------------------------------------------------|
| 221 | المسارات التقويضية للنيوكليوتيدات..... |
| 222 | أ- تقويض النيوكليوتيدات البيورينية..... |
| 224 | ب- تقويض النيوكليوتيدات البريميدينية..... |
| 226 | البناء الحياتي للنيوكليوتيدات..... |
| 227 | البناء الحياتي الحقيقي لنيوكليوتيدات البيورين..... |

| الصفحة | الموضوع |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 231 | تكوين رايبونيوكلوتيد البيورين من خلال مسار الإيقاد..... |
| 232 | تنظيم بناء النيوكليوتيدات البيورينية..... |
| 233 | البناء الحياتي الحقيقي لرايبونيوكلوتيدات البريميدين..... |
| 236 | مسار الإيقاد لتكوين اليوردين أحادي الفوسفات..... |
| 237 | اختزال الرايبونيوكلوتيدات الى الديوكسي رايبونيوكلوتيدات وتكوين الديوكسي ثايميدين..... |
| 239 | تنظيم التكوين الحياتي لرايبونيوكلوتيدات البريميدين..... |
| 240 | ملاحظات عامة عن التكوين الحياتي لنيوكليوتيدات البيورين والبريميدين..... |

الفصل السادس

تكرار المعلومات الوراثية واستنساخها

| | |
|-----|-------------------------------------------------|
| 247 | مقدمة..... |
| 247 | الكروموزومات وبعض المصطلحات المهمة..... |
| 249 | تكرار (تضاعف) الـ DNA..... |
| 249 | 1- أنواع التكرار..... |
| 252 | 2- شروط عملية التكرار للـ DNA..... |
| 252 | 3- ميكانيكية تكرار الـ DNA..... |
| 256 | ملاحظات عامة عن عملية تكرار الـ DNA..... |
| 257 | الطفرات الوراثية وعمليات الإصلاح..... |
| 258 | 1- أسباب حدوث الطفرة الوراثية..... |
| 260 | 2- أنواع الطفرات..... |
| 260 | أ- الطفرات الموضعية (او النقطية)..... |
| 262 | ب- الطفرات الكروموسومية..... |
| 262 | 3- أصلاح الطفرة الوراثية..... |
| 262 | أ- التنشيط الضوئي..... |
| 263 | ب- الإصلاح عن طريق القص..... |
| 264 | ج- الإصلاح بعد التضاعف (التكرار) الـ DNA..... |
| 265 | الاستنساخ..... |
| 265 | وصف ميكانيكية الاستنساخ..... |

| الصفحة | الموضوع |
|--------|-----------------------------------------------------------|
| 268 | مرحلة ما بعد عملية الاستنساخ..... |
| 269 | أوجه التشابه والاختلاف بين عمليتي التكرار والاستنساخ..... |
| 270 | طرق الاستنساخ..... |
| 270 | تضاعف الفايروسات (الرواشح) |
| 270 | تعرف الفايروسات..... |
| 270 | أشكال الفايروسات..... |
| 271 | خطوات تكرار (تضاعف) الفايروسات..... |

الفصل السابع

بناء البروتين

| | |
|-----|-------------------------------------------------|
| 277 | ملاحظات عامة..... |
| 277 | خواص الشفرات الوراثية..... |
| 279 | ميكانيكية بناء البروتين..... |
| 279 | I- آلية تنشيط الجينات لبناء البروتينات..... |
| 280 | II- المواد الأولية الضرورية لبناء البروتين..... |
| 281 | III- تنشيط الأحماض الأمينية..... |
| 285 | IV- خطوات عملية بناء البروتين..... |
| 285 | 1- البدء..... |
| 286 | 2- الاستطالة..... |
| 288 | 3- الانتهاء..... |
| 289 | التحويلات بعد عملية الترجمة للبروتينات..... |
| 290 | مثبطات عملية بناء البروتين..... |
| 291 | مسائل حسابية والحل لها..... |

الفصل الثامن

الدم

| | |
|-----|--------------------------------------------|
| 297 | وظائف الدم..... |
| 297 | مكونات الدم..... |
| 298 | 1- خلايا الدم الحمر |
| 299 | بناء كريات الدم الحمر ومدى عمرها..... |
| 302 | 2- خلايا الدم البيض..... |
| 302 | أ- الخلايا الحبيبية..... |
| 302 | 1- الخلايا العدلة..... |
| 303 | 2- الخلايا الحمضة..... |
| 303 | 3- الخلايا القعدة..... |
| 303 | ب- الخلايا اللاحبيبية..... |
| 303 | 1- الخلايا اللمفاوية..... |
| 304 | 2- الخلايا وحيدة النواة..... |
| 305 | 3- الصفائح الدموية (الأقراص الدموية) |
| 306 | 4- البلازما..... |
| 307 | البلازما والمصل..... |
| 309 | بروتينات البلازما..... |
| 311 | تخثر (تجلط) الدم..... |
| 312 | الخطوات التفصيلية لعملية تخثر الدم..... |
| 313 | مجاميع (او فصائل) الدم..... |
| 314 | أ- نظام ABO..... |
| 315 | ب- النظام الريصي (نظام رها)..... |
| 316 | تفاعلات ناتجة عن نقل الدم..... |
| 317 | تحلل الدم..... |
| 318 | حفظ الدم..... |

الفصل التاسع

البول

| | |
|-----|----------------------------------------------------------|
| 321 |الجهاز البولي |
| 321 |تركيب الجهاز البولي |
| 323 |تركيب الوحدة البولية (النيفرون) |
| 324 |خطوات تكوين البول |
| 325 |خواص ومكونات البول |
| 325 |I- الخواص الفيزيائية للبول |
| 328 |II- المكونات العضوية واللاعضوية للبول |
| 329 |المكونات غير الطبيعية في البول |
| 329 |1- البروتينات |
| 329 |2- السكريات |
| 330 |3- أجسام كيتون |
| 330 |4- بليروبين |
| 331 |5- الدم |
| 331 |6- اليوروبيلينوجين |
| 332 |7- أحماض وأملاح الصفراء |
| 332 |اختبارات كيميائية عن المكونات غير الطبيعية في البول |
| 332 |أ- استخدام تفاعلات كيميائية |
| 333 |ب- استخدام شرائط بلاستيكية |

الفصل العاشر

التغذية البشرية والهضم والامتصاص

| | |
|-----|-------------------------------------|
| 337 |مقدمة |
| 338 |بعض التعاريف المهمة عن التغذية |
| 338 |التوازن النتروجيني |
| 339 |الهضم والامتصاص |
| 339 |الهضم |

| الصفحة | الموضوع |
|--------|---------------------------------------------|
| 339 | تركيب الجهاز الهضمي..... |
| 340 | العمليات التي تتم خلال الجهاز الهضمي..... |
| 341 | تنظيم عملية تناول الغذاء..... |
| 342 | عملية الهضم..... |
| 342 | 1- عملية الهضم في الفم..... |
| 343 | 2- الهضم في المعدة..... |
| 345 | 3- الهضم في الأمعاء الدقيقة..... |
| 346 | أ- العصارات الهاضمة في الأمعاء الدقيقة..... |
| 348 | ب- عملية الهضم في الأمعاء الدقيقة:..... |
| 348 | 1- الهضم الميكانيكي:..... |
| 348 | 2- الهضم الكيميائي..... |
| 348 | أ- هضم الكربوهيدرات..... |
| 349 | ب- هضم البروتينات..... |
| 350 | ج- هضم الدهون..... |
| 351 | د- هضم الأحماض النووية..... |
| 351 | 4- الأمعاء الغليظة..... |
| 353 | الامتصاص..... |
| 355 | دورة ميستر..... |
| 356 | العوامل التي تؤخر من عملية الامتصاص..... |
| 357 | طرد الفضلات..... |
| 357 | الوظيفة المناعية في الجهاز الهضمي..... |
| 359 | المصادر..... |

الفصل الأول

مقدمة عن العمليات الأيضية

Introduction to metabolism

مقدمة

في الجزء الأول من كتاب الكيمياء الحياتية تم التعرف على الخلية ومكوناتها والماء وصفاته إضافة الى ذلك تم التعرف على تراكيب وخواص الجزيئات الكبيرة الموجودة في الخلية (مثل السكريات والدهون والبروتينات والأحماض النووية) وخواص الجزيئات الصغيرة (مثل السكريات البسيطة (كلوكوز) والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية والقواعد النيتروجينية وغيرها). أما في الجزء الثاني من كتاب الكيمياء الحياتية فيوضح كيفية تفاعل هذه الجزيئات مع بعضها من اجل بناء مركبات لتكوين جزيئات كبيرة أو لهدم (تقويض) المركبات الحياتية الكبيرة وتحويلها الى جزيئات صغيرة ولكل مهمة غاية من خلالها تتحفز التفاعلات في المسارات الأيضية المختلفة اعتماداً على حاجة الخلية لهذه العملية للمحافظة على تراكيبها واستمرارية حياتها في جسم الكائن الحي. قبل البدء بالجزء الثاني من كتاب الكيمياء الحياتية يجب معرفة: ما هي المسارات الأيضية؟ وما هي أقسامها؟ وما هي العوامل التي تحدد انطلاق مسار معين دون الآخر (عوامل تحكم المسار)؟ وما هي نوعية التفاعلات التي تتم في المسارات الأيضية وميكانيكيتها بشكل مبسط؟ وما هي المسارات الأيضية المشتركة والأساسية في العديد من التفاعلات داخل الخلايا الحية؟

مقدمة عن الأيض (التمثيل) Introduction to metabolism

تنتقل العناصر الغذائية بعد عملية الهضم والامتصاص الى أنسجة الجسم المختلفة ومن ثم الى داخل الخلايا إذ تدخل عمليات الأيض والتي تعرف بأنها محصلة أو مجموعة التفاعلات الكيميائية التي تتم في خلية الكائن الحي للعناصر الغذائية الممتصة بهدف تكوين جزيئات بنائية جديدة يستفيد منها الجسم أو هدمها وتحللها لتوليد الطاقة ثم التخلص من النواتج الثانوية الناتجة عن هذه العمليات. أن عدد التفاعلات الكيميائية داخل الكائن الحي تتراوح بين عدة مئات الى عدة ألوف من التفاعلات وهي مسؤولة عن دعم وضمان نمو الكائن الحي.

أما تعريف المسار الأيضي **Metabolic pathway** فهو مجموعة التفاعلات الكيميائية المتعاقبة التي تتم داخل الكائن الحي لإنتاج أو توليد مادة معينة. والمسارات الأيضية **Metabolic pathways** لها ثلاثة أصناف هي (الشكل 1-1):

1- المسارات البنائية **Anabolic pathways**: والتي تتم من خلالها عمليات بناء جزيئات كبيرة من

جزيئات صغيرة على سبيل المثال بناء البروتينات من الأحماض الأمينية أو الكلايكوجين من سكر الكلوكوز وتحتاج هذه المسارات الى طاقة.

جزيئات صغيرة (مثل الكلوكوز) + طاقة ← مسارات البناء
جزيئات كبيرة (مثل الكلايكوجين)

2- المسارات التقويضية **Catabolic pathways**: والتي تتضمن عمليات تحطيم الجزيئات الكبيرة الى جزيئات صغيرة كالبروتينات الى الأحماض الأمينية للاستفادة منها، في عملية البناء للحصول على طاقة وقوى مختزلة.

جزيئات كبيرة (مثل الكلايوجين) ← مسارات التقويض ← جزيئات صغيرة (مثل الكلوكوز) + طاقة

3- المسارات البنائية التقويضية (أمفيبوليك) **Amphibolic pathways**: والتي هي عبارة عن مسارات تشترك فيها العمليات البنائية والتقويضية على سبيل المثال دورة حامض الستريك التي تعطي مركبات يمكن استخدامها في البناء وفي نفس الوقت تعطي طاقة لاستخدامها في أداء وظيفة معينة.



الشكل (1-1): مسارات التقويض والبناء والعلاقة بينهما، إذ يلاحظ كيفية استخدام الطاقة والقوى المختزلة الناتجة من مسارات التقويض لاستخدامها في بناء المركبات الحياتية المختلفة للخلية.

ويمكن توضيح بعض الفروقات بين المسارات التقويضية والبنائية في الجدول الآتي:

الجدول(1-1): الفروقات بين المسارات التقويضية والبنائية.

| المسار البنائي | المسار التقويضي |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1- تتحول الجزيئات الصغيرة الى جزيئات كبيرة فمثلاً يتحول الكلوكوز الى الكلايكوجين في مسار بناء الكلايكوجين (الكلايكوجينيزيس) .Glycogenesis | 1- تتحول الجزيئات الكبيرة الى جزيئات صغيرة فمثلاً يتحول الكلايكوجين الى وحدات من الكلوكوز في مسار تقويض الكلايكوجين (الكلايكوجينوليسيس) .Glycogenolysis |
| 2- مستهلك للطاقة إذ تحتاجها في عمليات البناء مثل ATP لتتحول الى ADP او AMP . | 2- محرر للطاقة على أشكال مختلفة مثل تكون ATP من ADP او AMP . |
| 3- تتضمن تفاعلات اختزالية تحتاج الى مرافقات إنزيمية مختزلة مثل NADH و NADPH لتحولها الى مؤكسدة (NAD^+ و $NADP^+$) . | 3- تتضمن تفاعلات تأكسدية تحتاج مرافقات إنزيمية مؤكسدة مثل NAD^+ و FAD لتحويلها الى مختزلة ($NADH$ و $FADH_2$) . |
| 3- نواتجها يمكن استخدامها بوصفها مواداً تقويضية لإنتاج طاقة وغيرها من الاستخدامات. | 4- نواتجها يمكن استخدامها بوصفها مواداً أولية لعمليات البناء. |
| 4- تفاعلاتها تعد ماصة للحرارة Endergonic . | 5- تفاعلاتها تعد باعثة للحرارة Exergonic . |
| 6- تختلف عن المسار البنائي في الإنزيمات المنظمة فمثلاً لتحول كلوكوز 6- فوسفات الى الكلوكوز يحتاج الى إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز . | 6- تختلف عن المسار البنائي في الإنزيمات المنظمة فمثلاً لتحول الكلوكوز الى كلوكوز 6- فوسفات يحتاج الى إنزيم كلوكوكاينيز . |

التفاعلات العضوية في المسارات الأيضية

إن أغلب التفاعلات التي تحدث في المسارات الأيضية هي تفاعلات عضوية بوجود عوامل مساعدة إنزيمية وباختلاف نوعية العامل المساعد الإنزيمي فإن مختلف الميكانيكيات المستخدمة تكون العوامل المساعدة الإنزيمية هي:

- 1- حامضية - قاعدية Acid - base .
- 2- تساهمية Covalent .
- 3- أيونات معدنية Metal ions .
- 4- كهروستاتيكية مستقرة (ساكنة) Electrostatic .
- 5- تقريبية Proximity catalysis .
- 6- تأثيرات دورانية Orientation effects .
- 7- ارتباطية للحالة الانتقالية Transition state binding .

صنف العالم ولش (Christopher Walsh) التفاعلات الحياتية الى أربعة أصناف:

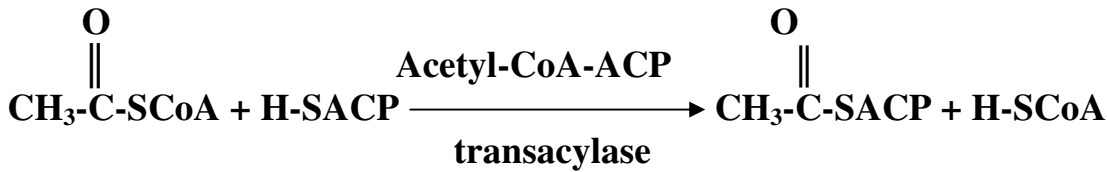
- 1- تفاعلات نقل المجموعة Group- transfer reactions .
- 2- تفاعلات الأكسدة والاختزال Oxidations and reduction (Redox) reactions .
- 3- تفاعلات الحذف والأزمنة وإعادة الترتيب .
- Eliminations, isomerization and rearrangement reactions.
- 4- تفاعلات تكوين أو تحطيم أو اصغر كاربون - كاربون Formation or degradation of C-C bonds

وفيما يأتي وصف لهذه التفاعلات أعلاه:

1- تفاعلات نقل المجموعة

هناك عدة تفاعلات تتم من خلالها نقل مجاميع معينة والتي تتضمن في الغالب التفاعلات التعويضية النيوكليوفيلية Nucleophilic substitution reactions. وإن أغلب المجاميع التي تنتقل من مجموعة الى أخرى في التفاعلات الحيوية تتضمن:

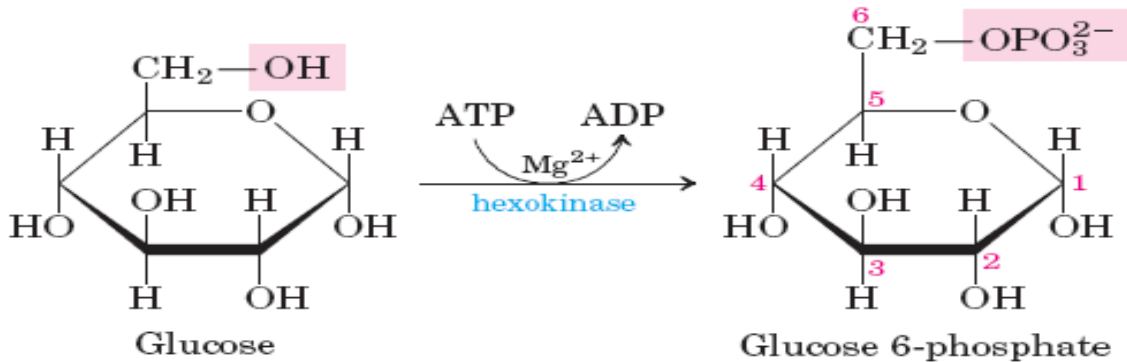
أ- نقل مجموعة أسيل من مركب الى آخر كما يلاحظ في التفاعل الآتي:



إذ يتم نقل مجموعة الأسيتايل من الأسيتايل مرافق الإنزيم A الى البروتين الحامل لمجموعة الأسيل بفعل الإنزيم الناقل لمجموعة الأسيل Transacylase في عملية بناء الأحماض الدهنية.

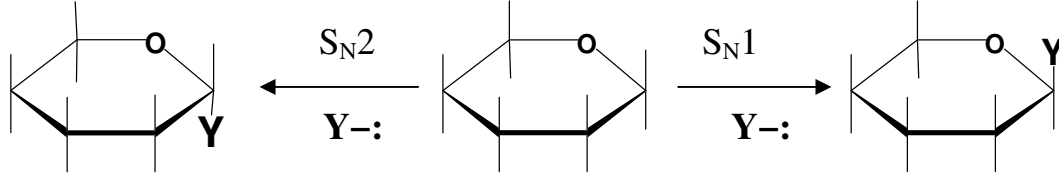
ب- نقل مجموعة الفوسفات كما يلاحظ في عملية فسفرة الكلوكوز (نقل مجموعة الفوسفات من ATP)

في مسار الكلايكلولسيس باستخدام إنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase لتحويله الى كلوكوز -6 فوسفات، كما في المعادلة أدناه :



ج- نقل مجموعة كلايكوسيل Glycosyl

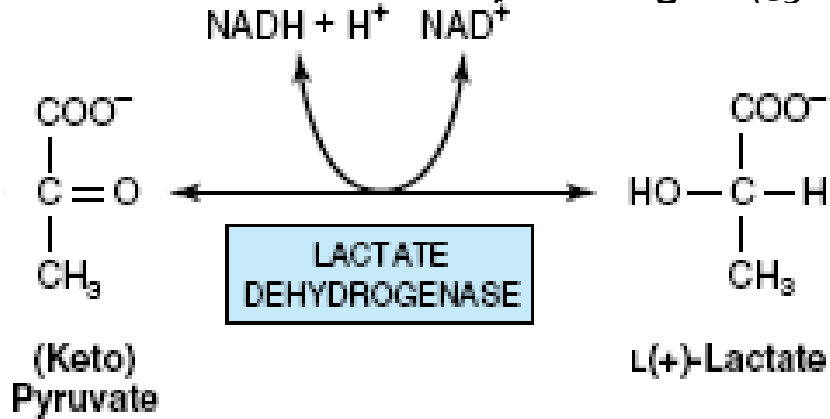
تتضمن تعويضات نيوكوفيلية (S_N1 أو S_N2) لمجموعة الى أخرى في كاربون رقم واحد لحققة السكر (لاحظ الشكل أدناه):



الشكل (1-2): التفاعلات التعويضية النيوكوفيلية لجزئية الكلوكوز.

2- تفاعلات الأكسدة والاختزال

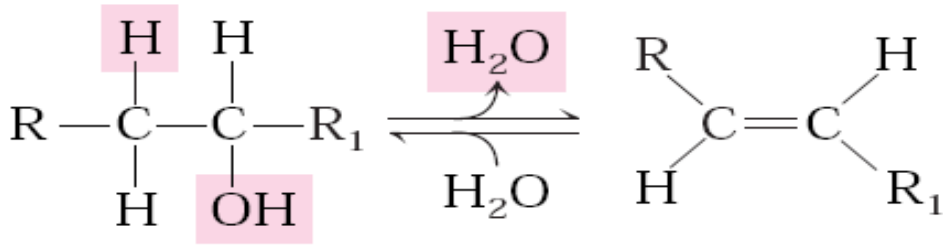
تتضمن تفاعلات الأكسدة والاختزال فقدان أو اكتساب إلكترونات. وهناك عدة تفاعلات في المسارات الأيضية تتضمن هذا النوع من التفاعلات التي تحدث فيه عملية انكسار أو اصر كاربون-هيدروجين مع فقدان إلكترونين مزدوجين وانتقالهما الى مستقبل لهذه الإلكترونات وهي على سبيل المثال FAD أو NAD^+ ، فمثلا تحول البايروفيت الى اللاكتيت بفعل إنزيم لاكتيت ديهيدروجينيز Lactate dehydrogenase إذ تنتقل ذرتا هيدروجين من $NADH + H^+$ الى البايروفيت (البايروفيت الشكل المؤكسد يتحول الى اللاكتيت الشكل المختزل) كما في المعادلة الآتية:



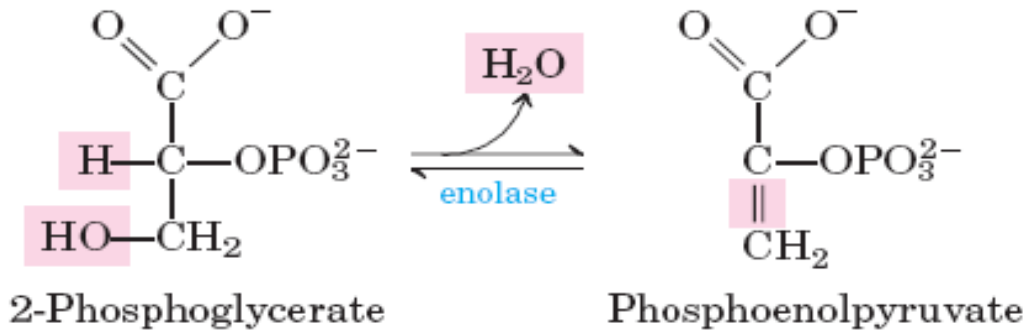
3- تفاعلات الحذف والأزمنة وإعادة الترتيب

أ- تفاعلات الحذف لتكوين أو اصر مزدوجة بين كاربون و كاربون ($C = C$):

تتضمن تفاعلات الحذف تكوين أو اصر مزدوجة بين ذرات كاربون مشبعة وان عمليات الحذف تتضمن عدة مجاميع فقد تكون حذف جزيئة الأمونيا (NH_3) أو جزيئة الماء (H_2O) أو الكحول (ROH) أو أمين أولي (RNH_2). والمعادلة الآتية تمثل عملية إزالة الماء Dehydration من الكحول وتكوين الأصرة المزدوجة :

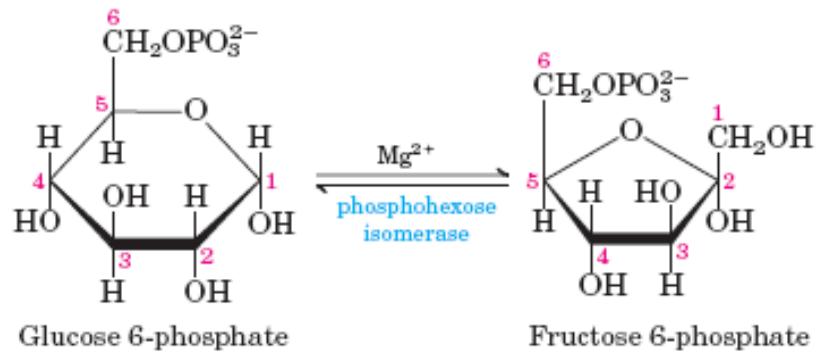


إذ إن عملية الحذف يمكن أن تأخذ أيزومر ترانس trans أو أيزومر سيز cis استناداً إلى ميكانيكية الحذف كما في تفاعل إنزيم الإينوليز Enolase في مسار الكلايكلولسيس (كما المعادلة أدناه في تحول 2- فوسفو كلسيريت إلى فوسفو إينول بايروفيت) أو تفاعل إنزيم فيوماريز في دورة حامض الستريك والذي سيتم ذكره لاحقاً.



ب- تفاعلات الأزمرة:

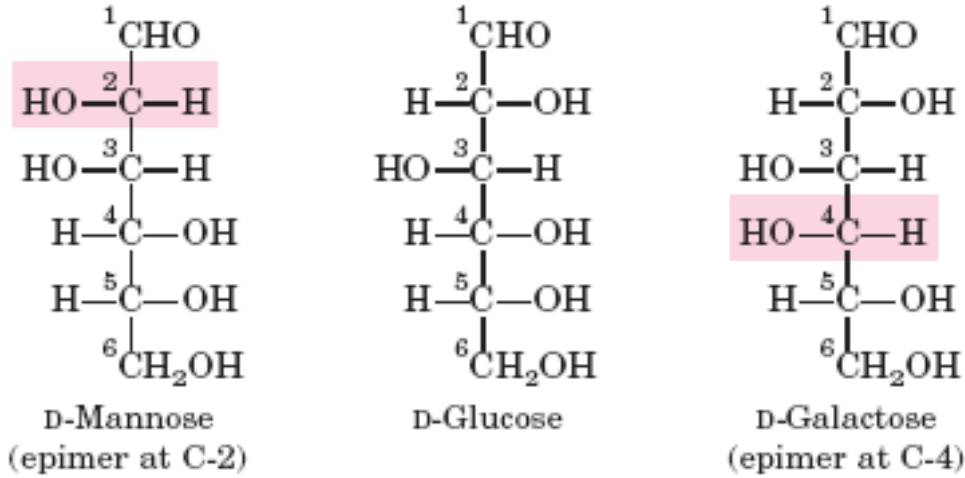
تتضمن الأزمرة إعادة ترتيب ذرات الهيدروجين أو المجاميع الوظيفية بين مركبين لهما نفس الصيغة الوضعية ولكن يختلفان في توزيع المجاميع الوظيفية حول ذرة الكربون على سبيل المثال تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات بوجود إنزيم فوسفو هيكسوز أيزوميريز Phosphohexose isomerase كما في المعادلة الآتية:



$$\Delta G'^{\circ} = 1.7 \text{ kJ/mol}$$

إن الرسمزة Racemization تعد حالة خاصة من تفاعلات الأزمرة والتي يحدث فيها تكوين مركبين العلاقة بينهم صورة مرآة للأخر. أما مركبات الإبيمر Epimers فهي تلك المركبات التي تختلف عن بعضها بموقع مجموعة واحدة فقط حول مركز كايبرالي Asymmetric واحد للمركبات التي تحتوي على

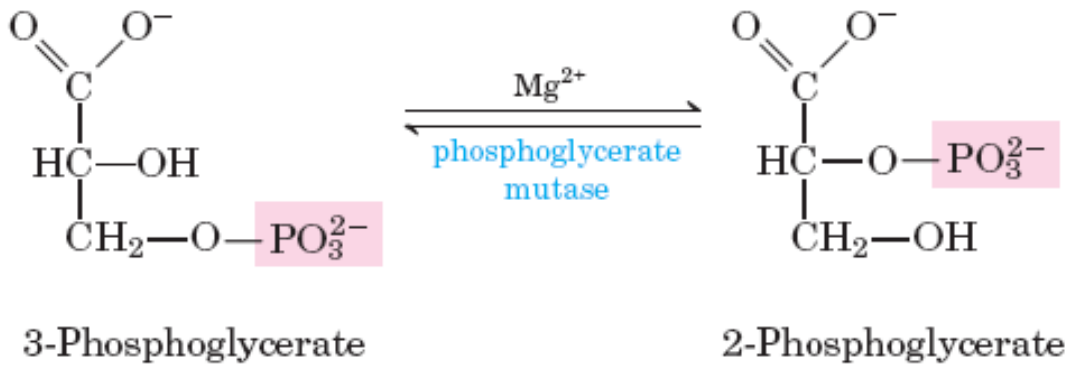
أكثر من مركز كايبرالي واحد كالعلاقة بين الكالكثوز والكلوكوز فهما C4 إبيمر والكلوكوز والمانوز فهما C2 إبيمر كما موضحة في الشكل الآتي:



الشكل (1-3): متماثلات الإبيمر بوضعية فيشر (السلسلة المفتوحة) للكالكتوز والكلوكوز والمانوز .

ج- تفاعلات إعادة ترتيب:

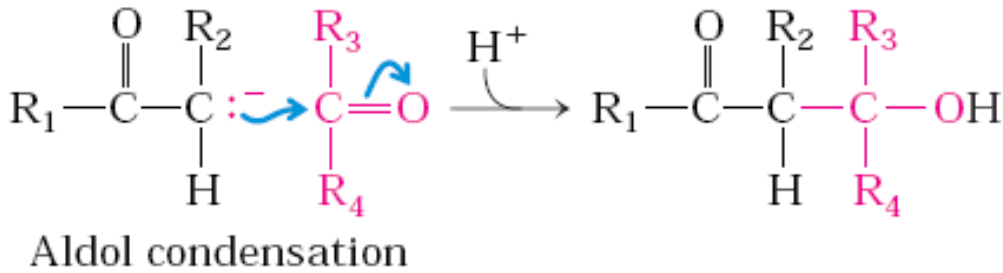
تحدث تفاعلات إعادة الترتيب في بعض التفاعلات الأيضية فعلى سبيل المثال التفاعل الذي يتحول فيه 3- فوسفو كلسيريت الى 2- فوسفو كلسيريت بفعل إنزيم فوسفو كلسيريت ميوتيز Phosphoglycerate mutase وبوجود أيون المغنيسيوم (المعادلة أدناه) في مسار الكلايكوليسيس.



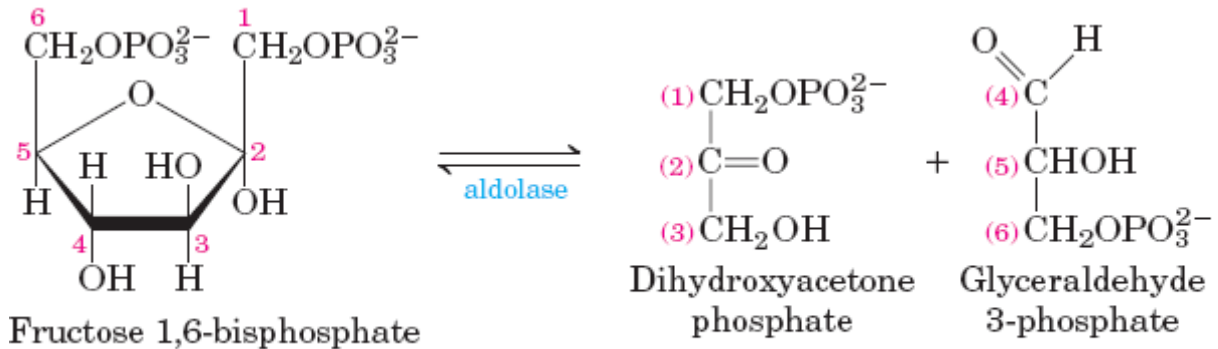
4- تفاعلات تكوين أو تحطيم أو اصر كاربون - كاربون

تفاعلات تكوين وتحطيم أو اصر كاربون - كاربون تعد الأساس في المسارات التقويضية والبنائية فعلية تقويض (أكسدة) الكلوكوز الى CO₂ تتضمن خمسة انقسامات بينما عملية بنائه تتضمن عمليات عكسية لها. تتضمن العديد من التفاعلات البنائية مهاجمة الكربانيون Carbanion النيوكليوفيلي في الجزيئة الأولى على ذرة الكربون الالكتروفيلية في الجزيئة الثانية وإن أغلب الذرات الالكتروفيلية تأخذ تهجين sp² في ذرة الكربون للكربونيل في الأليدهايدات والكيونات والإسترات و CO₂ . هناك ثلاثة أنواع من هذه التفاعلات:

أ- تكاثف ألدول Aldol condensation بين الألديهيد والكيتون والذي يتكون من خلاله بيتا هيدروكسي ألديهيد او كيتون، كما في المعادلة الآتية:

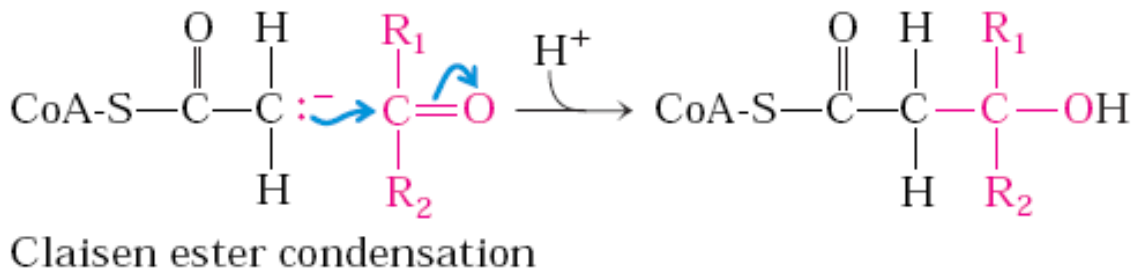


ومثال على ذلك عملية انشطار فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفات الى ثنائي هيدروكسي فوسفات (DHAP) Dihydroxyacetone phosphate و كل سير ألديهيد 3- فوسفات Glyceraldehyde 3-phosphate (GAP) بفعل إنزيم الدوليز Aldolase كما في المعادلة الآتية:

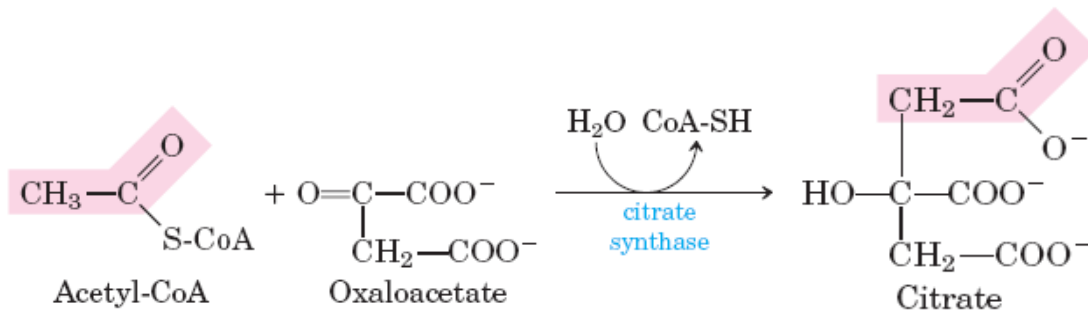


$$\Delta G'^{\circ} = 23.8 \text{ kJ/mol}$$

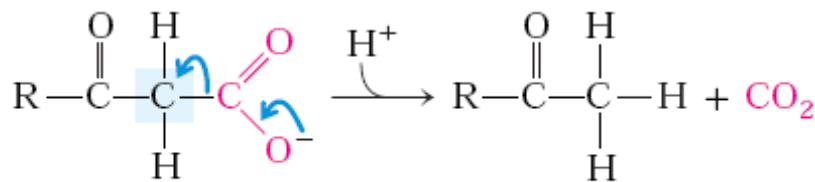
ب- تكاثف كليزن إستر Claisen ester condensation والذي من خلاله يتفاعل الكيتون مع الأسيتايل مرافق الإنزيم A بهيئة كاربانيون ليتكون بيتا- هيدروكسي كيتون أو ألديهيد:



ومثال على ذلك التفاعل الإنزيمي الذي يشترك فيه الإنزيم ستريت سنثيز Citrate synthase، إذ يتكاثف أسيتايل مرافق الإنزيم A مع الأوكزالواسيتيت ليكون الستريت كما يأتي:

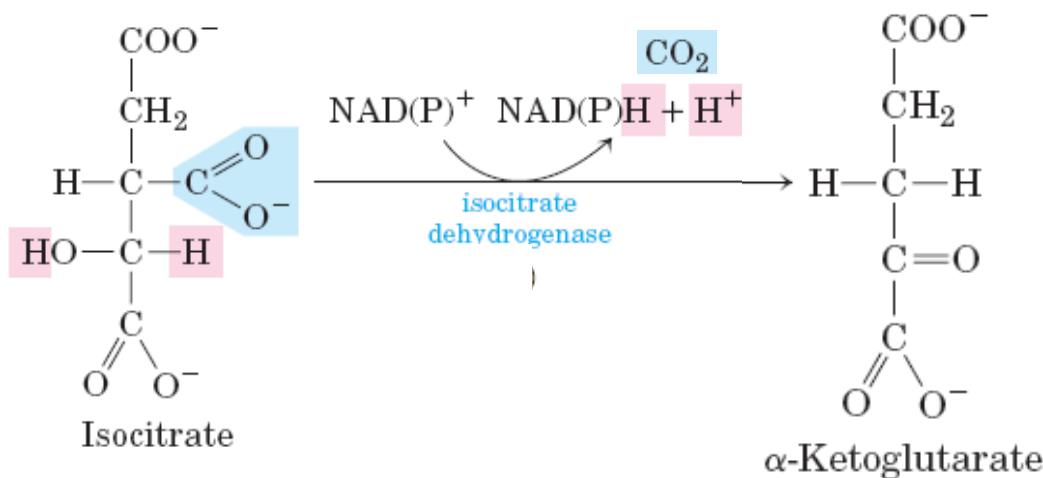


جـ- ازالة CO₂ Decarboxylation من بيتا- الأحماض الكيتونية β-Keto acid كما في المعادلة العامة الآتية:



Decarboxylation of a β-keto acid

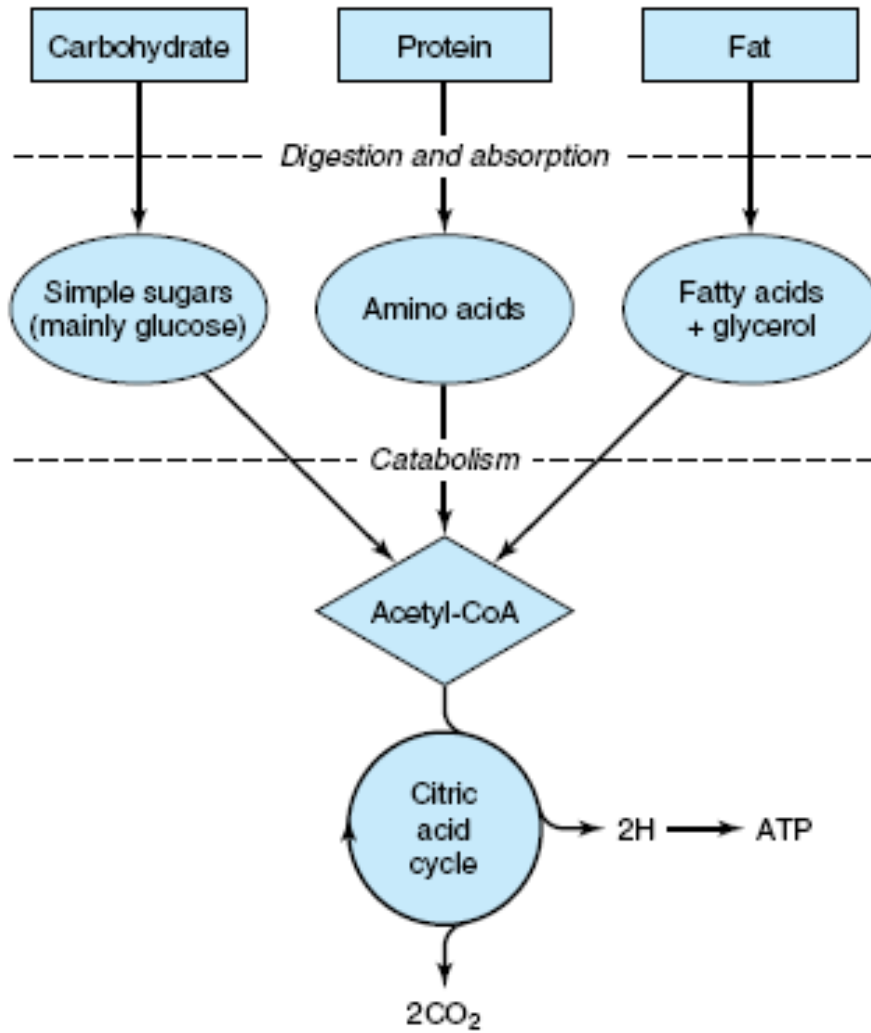
ومثال على ذلك التفاعل الإنزيمي الذي يشترك فيه الإنزيم أيزوستريت ديهيدروجينيز Isocitrate dehydrogenase والذي يعمل على تحول أيزوستريت Isocitrate الى ألفا - كيتوكلوتاريت α-Ketoglutarate :



مراحل العمليات الأيضية الأساسية

تتم العمليات الأيضية في ثلاث مراحل رئيسة كما موضح في الشكل (1-4)، إذ تتحلل الكربوهيدرات والدهون والبروتينات على ثلاث خطوات بمساعدة سلسلة من التفاعلات الإنزيمية في العمليات الهدمية (التقوية)، ففي المرحلة الأولى تتحلل السكريات المتعددة الى وحدات بسيطة من السكريات مثل الكلوكوز (التقوية)، وتتحلل الدهون الى الأحماض الدهنية والكليسيرول بينما تتحلل البروتينات الى الأحماض الأمينية. اما في المرحلة الثانية تتجمع وتحول النواتج المختلفة للمرحلة الأولى الى جزيئات أصغر وأبسط. فمثلاً تتحول الأحماض الدهنية والأحماض الأمينية والكلوكوز في الغالب الى مركب أسيتايل مرافق الإنزيم A والذي

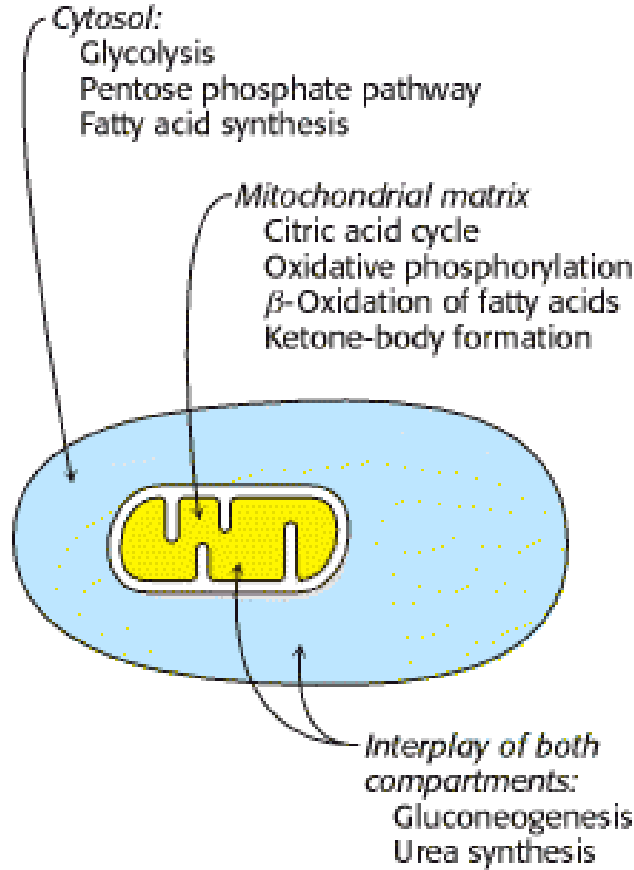
يتأكسد الى ثاني أكسيد الكربون والماء في المرحلة الثالثة والأخيرة خلال دورة حامض الستريك لإنتاج طاقة ومرافقات إنزيمية مختزلة مختلفة مثل $NADH$ و $FADH_2$.
أما العمليات البنائية فتتم أيضاً بثلاث مراحل والتي تأخذ عكس عمليات التقويض اذ يبدأ البناء بالوحدات البنائية الصغيرة القادمة أصلاً من المرحلة الثالثة للعمليات الابضية التقويضية، فعلى سبيل المثال تبدأ عملية بناء الدهون بأخذ مركبات من المرحلة الثالثة للتقويض (التي تعد المرحلة الأولى في البناء) كمجاميع الأسيتايل الناتجة لتكوّن الأحماض الدهنية في المرحلة الثانية وأخيراً في المرحلة الثالثة تتكون الدهون بإضافة الكليسيرول الى الأحماض الدهنية.



الشكل (1-4): مراحل العمليات الأيضية التقويضية التي يتم من خلالها تحويل الكربوهيدرات والبروتينات والدهون الى وحدات بنائها (في المرحلة الأولى)، ثم تتحول الوحدات البنائية الى أسيتايل مرافق الانزيم Acetyl-CoA A (في المرحلة الثانية) أما في المرحلة الثالثة تتأكسد جزيئات أسيتايل مرافق الانزيم A لإنتاج القوى المختزلة في دورة حامض الستريك Citric acid cycle (دورة كربس) والتي يمكن ان تتحول الى طاقة بشكل ATP.

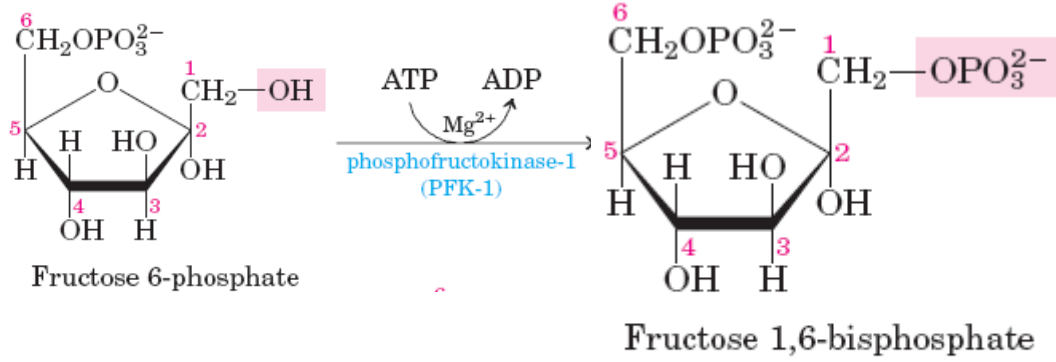
تنظيم المسارات الأيضية

يتم تنظيم المسارات الأيضية المختلفة في الجسم باستخدام نقاط سيطرة على العمليات وباتجاهات عدة منها:
1- تخصص مواقع العمليات الأيضية **Compartmentalization**: إن لكل عملية أيضية موقعاً تتحدد فيه عملها فمثلاً مسار الكلايكوليسيس ومسار الفوسفوكلوكونيت وبناء الأحماض الدهنية تحدث في الساييتوبلازم بينما عمليات تقويض الأحماض الدهنية ودورة كربس والفسفرة التأكسدية وتكوين أجسام كيتون تحدث في الماييتوكوندريا. وهناك عمليات مشتركة في الموقعين (السايتوبلازم والمايتوكوندريا) مثل بناء اليوريا أو بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس) (الشكل 5-1).



الشكل (5-1): مواقع العمليات الأيضية في الساييتوبلازم (السايتوسول Cytosol) وفي حشوة الماييتوكوندريا Mitochondrial matrix والتي لها دور بين كلا المكونين
.Interplay of both compartments

2- الإنزيمات المنظمة **Regulatory enzymes**: هي تلك الإنزيمات التي تجري تفاعلاتها باتجاه واحد وتمتلك طاقة حرة قياسية (ΔG°) سالبة على سبيل المثال تحول إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-1 (PFK-1) في مسار الكلايكوليسيس كما في المعادلة الآتية:

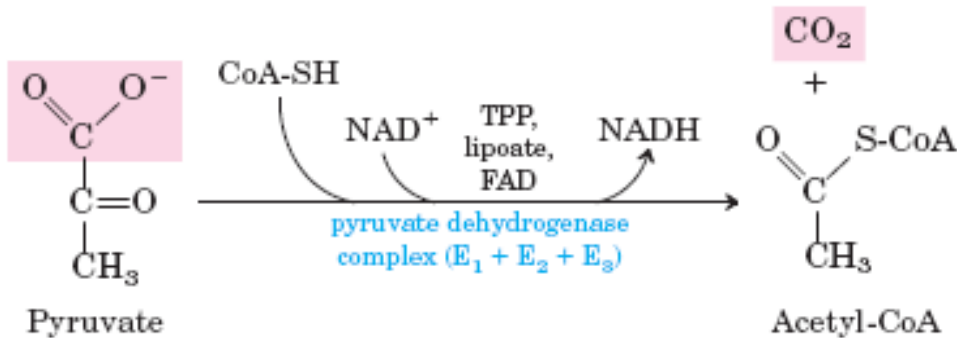


$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

إذ تعد هذه الإنزيمات مواقع سيطرة تنظيمية يمكنها التحكم في اتجاه المسار الأيضي. وتتم السيطرة التنظيمية على الإنزيمات بطريقتين:

أ- التنظيم الألوستيري **Allosteric regulation**: إن الإنزيمات المنظمة تحتوي على موقعين الأول تحفيزي (الموقع الفعال) إذ ترتبط المادة الأساس فيه، والأخر تنظيمي ترتبط فيه إما المؤثر الموجب Positive effector فتزيد من فعالية الإنزيمات او المؤثر السالب Negative effector الذي يقلل من فعاليتهم (راجع الفصل العاشر من الجزء الأول).

ب- التحويلات التساهمية **Covalent modification**: تعد عملية التحويلات التساهمية (كالفسفرة مثلاً) لبعض الإنزيمات المنظمة مفتاح المسار في العمليات الأيضية فمثلاً إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex الذي يعمل على تحويل البايروفيت الى أسيتايل مرافق الانزيم A (المعادلة أدناه) يثبط بالفسفرة ويتنشط بإزالة الفسفرة أما إنزيم كلايوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase فيتنحز بعملية الفسفرة وبالتالي تنتشط تفاعلات التيار وبإزالة الفسفرة تتوقف العملية (التي سيتم شرحها لاحقاً في عملية تقويض الكلايوجين) فالتحويلات التساهمية ومنها الفسفرة وإزالة الفسفرة تعد احد الوسائل التنظيمية المهمة في العمليات الأيضية.



$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

3- **مستويات الإنزيم Enzyme levels**: إن كمية الإنزيمات كذلك لها دور في السيطرة على المسارات الأيضية وتحدد أيضاً سرعة عملية البناء والهدم وان مستويات الإنزيم على الصعيد الجيني تتكون بعد تلقي إشارة عصبية موجهة الى الهرمون المعني والذي يرتبط مع DNA فيتم تحفيز الجين المسؤول عن تكوين مستوى معين من الإنزيم والذي يعمل على تنشيط مسار تفاعل متخصص أو تثبيطه.

4- **الهورمونات**: إن الهرمونات لها دور فعال أيضاً في السيطرة على المسارات الأيضية اذ تفرز من الغدد الصماء استجابة الى حالة غير طبيعية كالجوع أو الشبع أو الخوف فتتنشط بعض الإنزيمات المنظمة أو تنتبط فمثلاً يفرز هورمون الكلوكاكون في حالة الجوع مما ينشط إنزيم الكلايوجين فوسفوريليز فتتنشط عملية تقويض الكلايوجين، ويفرز هورمون الإنسولين في حالة الشبع فتتنشط إنزيمات الكلايوليسيس (تقويض سكر الكلوكوز) وتنتبط إنزيمات الكلوكونيوجنيزيس (بناء سكر الكلوكوز) وتفرز هورمونات الكاتيول أمين في حالة الخوف.

5- **العمليات الأيضية** تتم أيضاً استناداً الى نوعية الأعضاء في الجسم . فمثلاً هناك مسارات أليضية تتم في الكبد ولا تتم في العضلات مثل مسار بناء سكر الكلوكوز (الكلوكونيوجنيزيس) الذي يحدث في الكبد لبناء الكلوكوز ولا يحدث في العضلات لعدم وجود إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase الذي يعمل على تحويل كلوكوز 6- فوسفات الى الكلوكوز.

الإنزيمات في المسارات الأيضية

تستخدم المسارات الأيضية العديد من الإنزيمات ولكل منها وظيفة خاصة ولكن تسمية الإنزيم يمكن أن يدل على نوع التفاعل الذي يجري باذ يمكن من خلال التفاعل اشتقاق تسمية الإنزيم وبالعكس يمكن من تسمية الإنزيم اشتقاق التفاعل لذلك يفضل معرفة تسمية الإنزيمات التي تستعمل بشكل متكرر في المسارات الأيضية (راجع الفصل العاشر في الجزء الأول)، وفيما يأتي عرض لأنواع الإنزيمات مع وصف بسيط لها:

- 1- **كاربوكسيليز Carboxylase**: تعمل على إضافة CO_2 الى مادة الأساس بوجود البايوتين Biotin.
- 2- **ديكاربوكسيليز Decarboxylase**: تعمل على حذف CO_2 من مادة الأساس بوجود الثايمين بايروفوسفات TPP.
- 3- **كاينيز Kinase**: تعمل على إضافة مجموعة الفوسفات الى مادة الأساس بوجود ATP وعنصر المغنيسيوم Mg^{++} (او عنصر المنغنيز Mn^{++}).
- 4- **فوسفوريليز Phosphorylase**: تعمل على إضافة مجموعة فوسفات من الفوسفات اللاعضوية الى مادة الأساس (بعدم وجود ATP).
- 5- **لايكيذ Ligase**: تعمل على ربط جزيئين معاً.
- 6- **هايديرتيذ Hydratase**: تعمل على إضافة الماء الى الأصرة المزدوجة في مادة الأساس.

- 7- ديهيدراتيز **Dehydratase**: تعمل على إزالة الماء لتكوين أصرة مزدوجة في مادة الأساس.
- 8- هايدروليز **Hydrolase**: تعمل على التحلل المائي بإضافة الماء لكسر أو اصر معينة.
- 9- إستريز **Esterase**: تعمل على التحلل المائي لأصرة إستر لتكوين كحول وحامض كربوكسيلي.
- 10- هيدروكسليز **Hydroxylase**: تعمل على إضافة مجموعة الهيدروكسيل ($-OH$) الى مادة الأساس بوجود فيتامين C .
- 11- سنثيز **Synthase**: تعمل على ربط جزيئتين مع بعض (بناء) بدون تحلل أصرة بايروفوسفات Pyrophosphate (بدون استخدام جزيئة ATP).
- 12- سنثتيز **Synthase**: تعمل على ربط جزيئتين مع بعض (بناء) باستخدام جزيئة ATP.
- 13- أوكسيديز **Oxidase** : تعمل على أكسدة مادة الأساس بإضافة O_2 وإزاحة ذرتي هيدروجين منها وبوجود مرافق إنزيمي مؤكسد.
- 14- ريدكتيز **Reductase** : تعمل على اختزال مادة الأساس بإضافة ذرتي هيدروجين إليها وبوجود مرافق إنزيمي مختزل ($NADH$).
- 15- ديهيدروجينيز **Dehydrogenase** : تعمل على إزالة ذرتي هيدروجين من مادة الأساس وبوجود مرافق إنزيمي مؤكسد (NAD^+).
- 16- أوكسيجينيز **Oxygenase**: تعمل على إدخال O_2 الى مادة الأساس.
- 17- ترانس أمينيز **Transaminase**(وتعرف أيضاً بأمينو ترانسفيريز **Amino transferase**): تعمل على نقل مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية الى الأحماض الكيتونية وبوجود فيتامين B_6 (بيرووكسال فوسفات).
- 18- ترانسفيريز **Transferase**: تعمل على نقل مجاميع وتختلف تسميتها باختلاف نوعية المجموعة التي تعمل على نقلها فعلى سبيل المثال تسمى مثيل ترانسفيريز **Methyl transferase** عند نقل مجموعة المثل ($-CH_3$) او فوسفوترانسفيريز **Phospho transferase** عند نقل مجموعة الفوسفات.
- 19- ميوتيز **Mutase**: تعمل على نقل مجموعة من موقع الى آخر ضمن نفس جزيئة مادة الأساس.
- 20- أيزوميريز **Isomerase**: تعمل على تحويل (تغيير) المتناظرات **Isomers** فيما بينهما ضمن نفس مادة الأساس، على سبيل المثال تحويل الكلوكوز-6- فوسفات الى فركتوز 6- فوسفات وبالعكس.
- 20- راسيميز **Racimase**: تعمل على تحول المركب من **D** (متماثل يمين الاتجاه **Dextro**) الى **L** (متماثل يسار الاتجاه **Levo**) او بالعكس.

الفصل الثاني

أيض الكربوهيدرات

Metabolism of carbohydrates

أيض الكربوهيدرات

تدخل الكربوهيدرات في عمليات أيضية مختلفة ولكل من هذه العمليات غايات وأهداف معينة تختلف باختلاف الحالة الفسيولوجية التي يمر بها الكائن الحي وفيما يأتي عرض لأهم العمليات الأيضية للكربوهيدرات:

- 1- مسار الكلايكوليسيس Glycolysis pathway أو يسمى مسار إيمبدين مايرهوف Embden- Meyerhof pathway.
- 2- دورة الحامض الثلاثي الكربوكسيل Tricarboxylic acid cycle أو تسمى دورة كريس Krebs cycle أو تسمى دورة حامض الستريك Citric acid cycle.
- 3- دورة الكلايكوليت Glyoxylate cycle.
- 4- مسار الفوسفوكلوكونيت Phosphogluconate pathway أو تحويلة الهيكسوز أحادي الفوسفات Hexose monophosphate shunt أو مسار البننوز فوسفات Pentose phosphate pathway .
- 5- انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية Electron transport and oxidative phosphorylation .
- 6- مسار تقويض الكلايكوجين (الكلايكوجينوليسيس) Glycogenolysis pathway.
- 7- مسار بناء الكلايكوجين (الكلايكوجينيزيس) Glycogenesis pathway.
- 8- مسار بناء الكلوكون (الكلوكونيوجينيزيس) Gluconeogenesis pathway.
- 9- دورة مادة الأساس Substrate cycle.
- 10- عملية التركيب الضوئي Photosynthesis.

مسار الكلايكوليسيس Glycolysis

1- تعريفه:

يعرف مسار الكلايكوليسيس بأنه عملية تقويض السكريات الأحادية كالكلوكوز والفركتوز والكالكتوز والمانوز. والذي يعد المسار الرئيس والأول لتقويض الكربوهيدرات ويعرف أيضاً بمسار إيمبدين مايرهوف Embden - Meyerhof pathway لاكتشافهما المسار.

2- موقع المسار في الجسم: إن جميع أنسجة الجسم تحتوي على إنزيمات الكلايكوليسيس وهي قادرة على أكسدة الكلوكوز.

3- موقع المسار في الخلية: الساييتوبلازم (الساييتوسول Cytosol).

4- المعادلة الكلية لمسار الكلايكوليسيس:



5- الغاية من المسار: إن الغاية من الكلايكوليسيس تكمن فيما يأتي:

أ- توليد جزيئين من جزيئات ATP وجزيئين من القوى المختزلة على شكل NADH.

ب- إنتاج جزيئين من حامض البايروفيت Pyruvate البالغة الأهمية.

ج- تكوين مركبات وسطية تستخدم لأغراض بناء مركبات كيميائية أخرى مهمة. فعلى سبيل المثال

يستخدم كلسيرول 3- فوسفات لبناء الدهون (ثلاثي أسيل الكليسيرول Triacylglycerol) والدهون

المفسفرة Phospholipids .

6- مخطط مسار الكلايكوليسيس:

عند ملاحظة المخطط العام لمسار الكلايكوليسيس (الشكل 1-2) يمكن تقسيمه إلى مرحلتين:

المرحلة الأولى: يتم فيها استهلاك جزيئين من جزيئات ATP، من خلال استخدامها في :

أ- فسفرة الكلوكوز وتحوله إلى كلوكوز 6- فوسفات.

ب- فسفرة فركتوز 6- فوسفات وتحولها إلى فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفات.

المرحلة الثانية: يتم فيها توليد أربع جزيئات من ATP خلال:

أ- تحول 1،3- ثنائي فوسفوكليسيريت إلى 3- فوسفوكليسيريت.

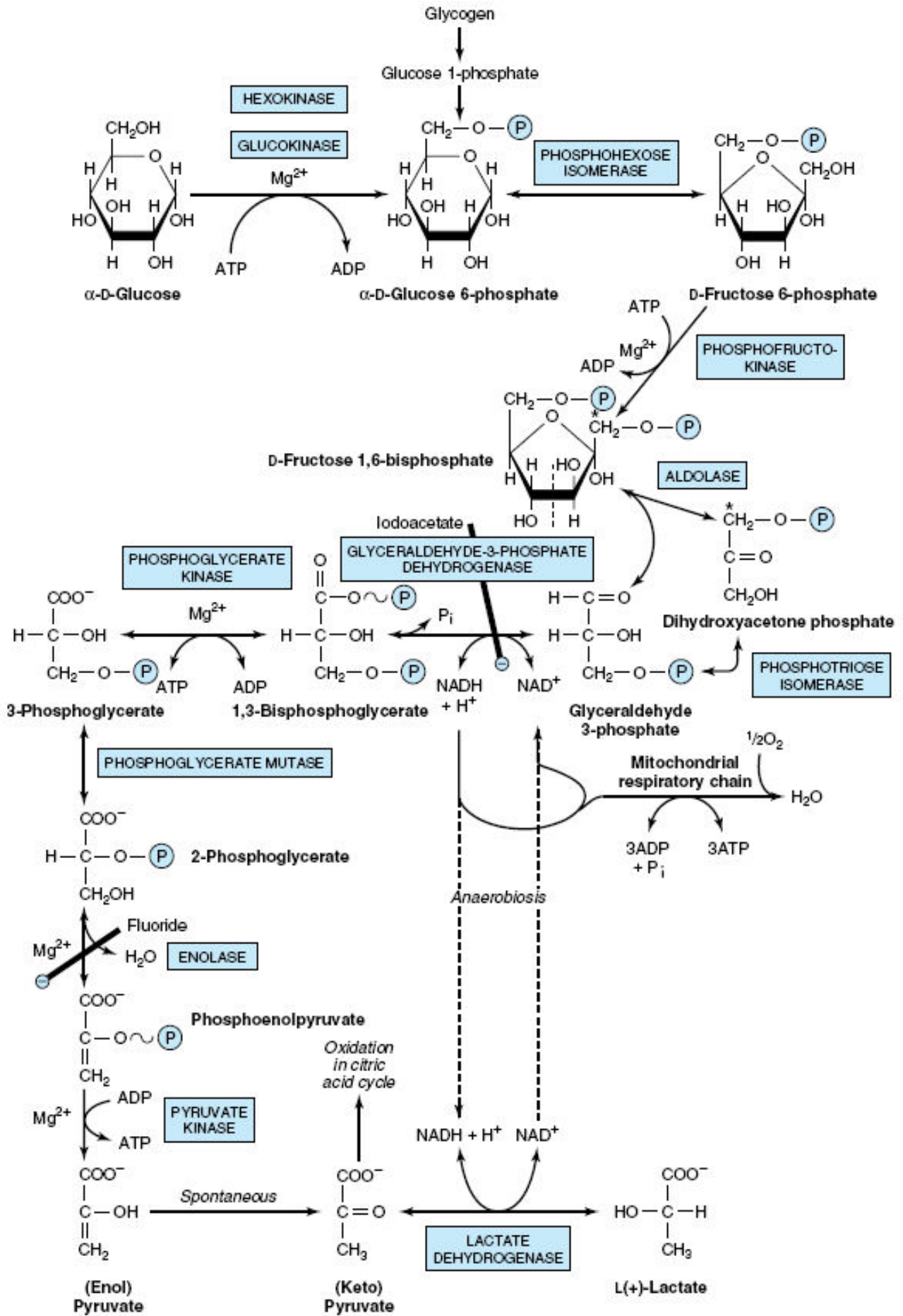
ب- تحول فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت.

ولكون كل جزيئة من جزيئات التحول هذه هي عبارة عن جزيئين ناتجة من عملية تحول فركتوز

1، 6- ثنائي الفوسفات وبالتالي فكل عملية ينتج عنها جزيئين من ATP ويكون مجموع جزيئات ATP

الناتجة هي أربعة وعند إجراء عملية طرح جزيئان من ATP المستهلكة في المرحلة الأولى تكون المحصلة

النهائية هي إنتاج جزيئين من ATP في مسار الكلايكوليسيس.

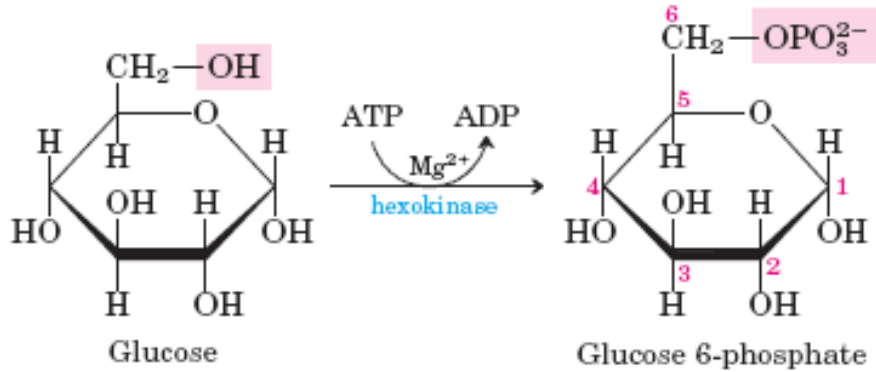


الشكل (2-1): مسار الكلايكونيسيس.

7- الخطوات التفصيلية لمسار الكلايكوليسيس

أ- فسفرة الكلوکوز:

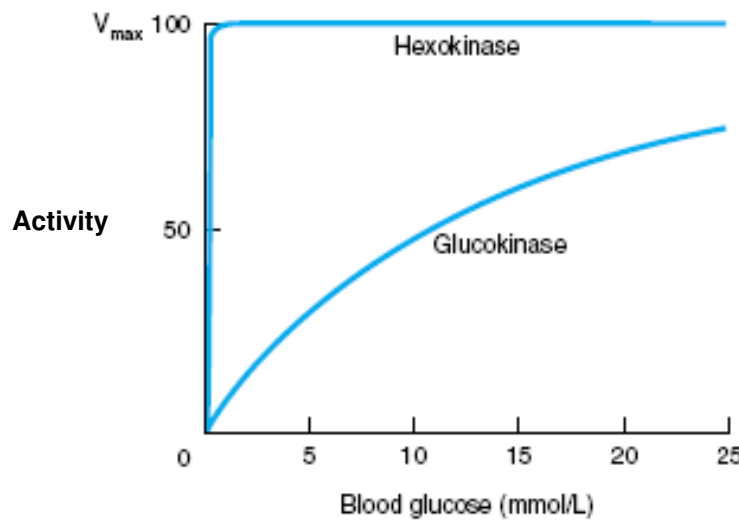
تتم فسفرة الكلوکوز باستخدام جزيئة ATP وإنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase لتكوين كلوکوز-6-فوسفات ويلاحظ بأن التفاعل غير عكسي وقيمة $\Delta G'^{\circ}$ مساوية إلى (-16.7 kJ/mol) ويحتاج إلى المغنيسيوم Mg^{++} (او المنغنيز Mn^{++}) بوصفه عاملاً مرافقاً للإنزيم (يلاحظ أن كل إنزيمات الكاينيز Kinase تحتاج Mg^{++} او Mn^{++} بوصفها مرافقات إنزيمية في التفاعلات اذ تكون معقدات مع جزيئة ATP خلال التفاعل).



$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

هناك نوعان من الإنزيمات يحفزان هذا التحول وهما:

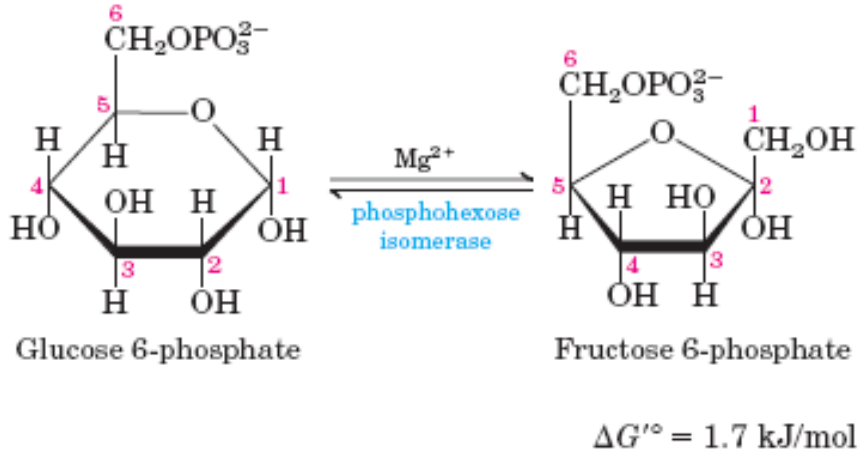
i- إنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase، وهو إنزيم غير تخصصي أي يعمل على فسفرة جميع السكريات السداسية مثل: D - كلوکوز و D - فركتوز و D - مانوز ويوجد في كافة الأنسجة كالعضلات والكبد والدماغ والأنسجة الدهنية ويكون نشطاً في التراكيز الواطئة من السكريات السداسية (عندما يكون تركيز الكلوکوز أقل من 5 ملي مول) وله قيمة K_m مساوية إلى 0.05 ملي مول وليس له علاقة ببدء السكر (الشكل 2-2).



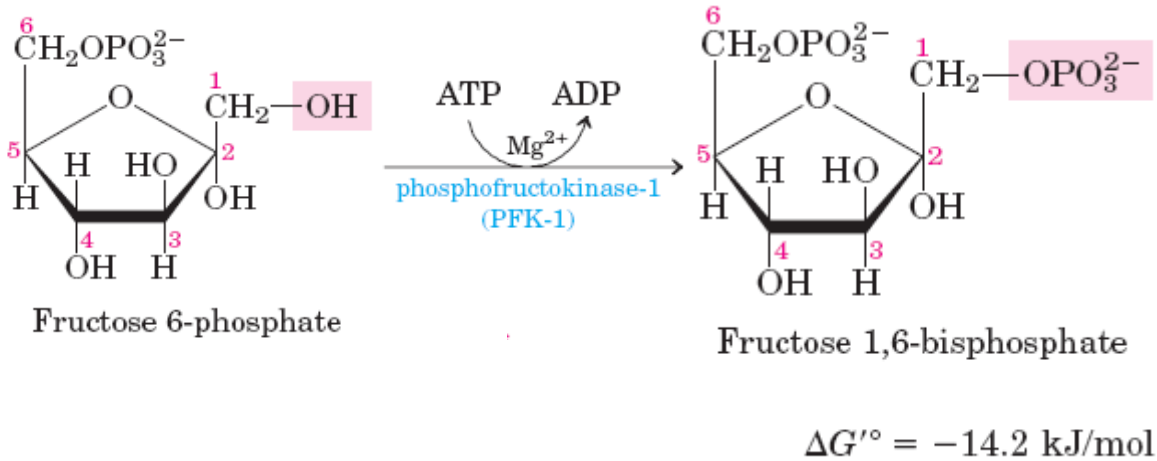
الشكل (2-2): الاختلاف في فعالية إنزيمي الهيكسوكاينيز Hexokinase والكلوكوكاينيز Glucokinase عند فسفرة الكلوکوز مع زيادة تركيز الكلوکوز في الدم.

ii- إنزيم كلوكوكاينيز **Glucokinase**، وهو إنزيم تخصصي أي يعمل على فسفرة D - كلوكوز فقط وموجود في أنسجة الكبد ويكون نشطاً في التراكيز العالية من الكلوكوز (عندما يكون تركيز الكلوكوز أكثر من 5 ملي مول) وله قيمة K_m مساوية إلى 10 ملي مول. وتكون فعالية الإنزيم ضعيفة أو معدومة في مرضى داء السكر.

ب- تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات بوساطة إنزيم فوسفوهيكسوز أيزوميريز Phosphohexose isomerase وهو تحول عكسي وأن قيمة ΔG° تساوي 1.7 kJ/mol ويحتاج إلى أيونات المغنسيوم أو المنغنيز لعمله، لاحظ المعادلة الآتية:

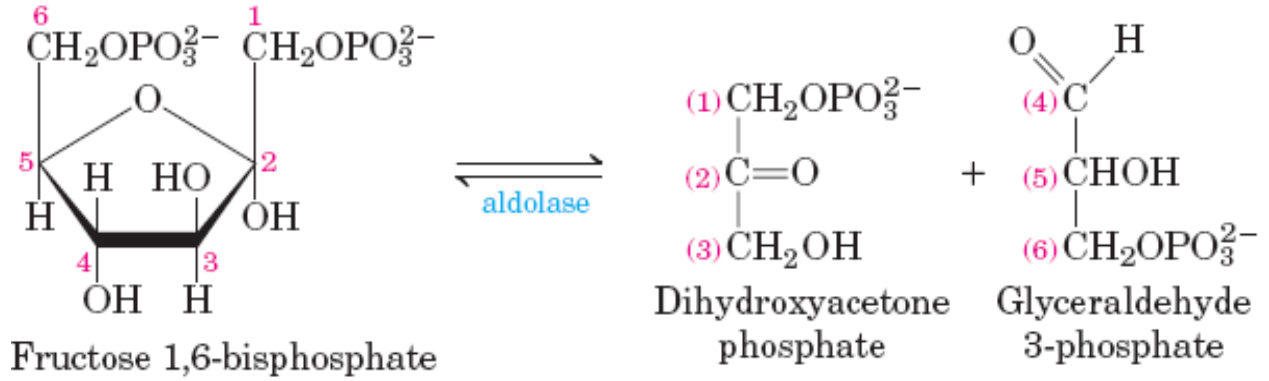


ج- فسفرة فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز 1,6- ثنائي الفوسفات بوساطة إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-1 Phosphofructokinase-1 (PFK-1) الذي يستخدم جزيئة ATP وعنصر المغنسيوم Mg^{++} وان قيمة ΔG° تساوي (- 14.2 kJ/mol) كما في المعادلة الآتية:

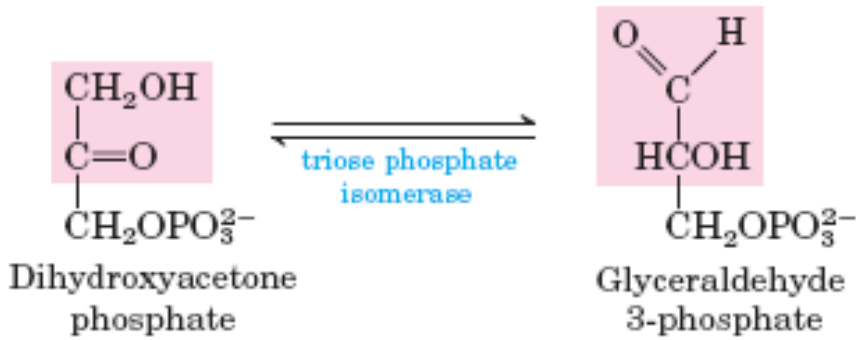


ومن قيمة ΔG° السالبة للإنزيم يتبين بأن التفاعل غير عكسي ومن المعلوم بأن كل التفاعلات غير العكسية تعد نقاطاً تنظيمية في المسارات الأيضية ومنها إنزيم PFK-1 وتعد مفتاحاً لتنظيم مسار الكلايوليسيس لجميع السكريات السداسية إذ تمر من خلال هذه الإنزيم.

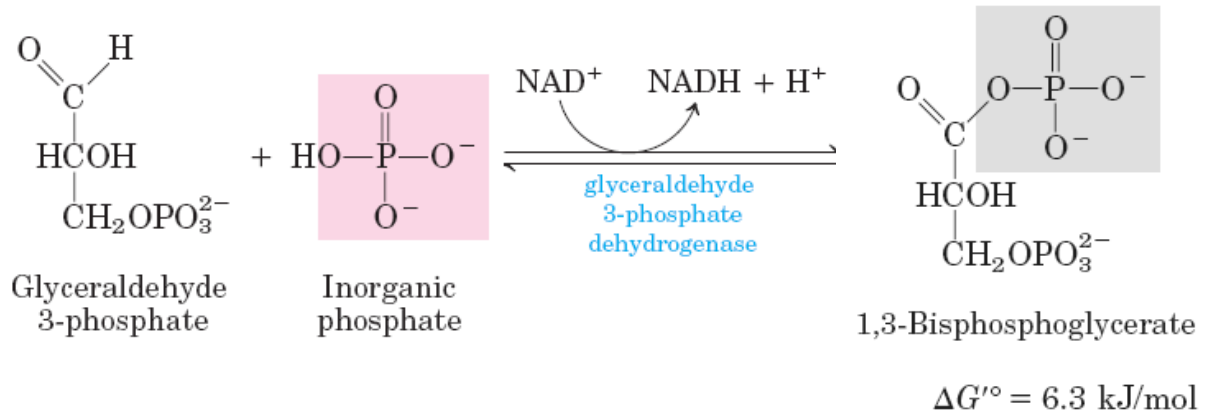
د- انشطار جزيئة فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفات بين ذرة كاربون 3 و ذرة كاربون 4 وتحولها الى كلسيرألديهيد 3- فوسفات Glyceraldehyde 3-phosphate وثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات Dihydroxyacetone phosphate بواسطة إنزيم الألدوليز Aldolase وإن المركبين الناتجين يعان من السكريات الثلاثية الفوسفاتية، ويعد هذا التفاعل من التفاعلات العكسية (ويسمى بتكاثف ألدول) كما في المعادلة الآتية:



ه- لكي يتمكن ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات من مواصلة مسار الكلايكلوليسيس يتحول إلى كلسيرألديهيد 3- فوسفات بفعل إنزيم ترايوز فوسفات أيزوميريز Triose phosphate isomerase كما في المعادلة أدناه:

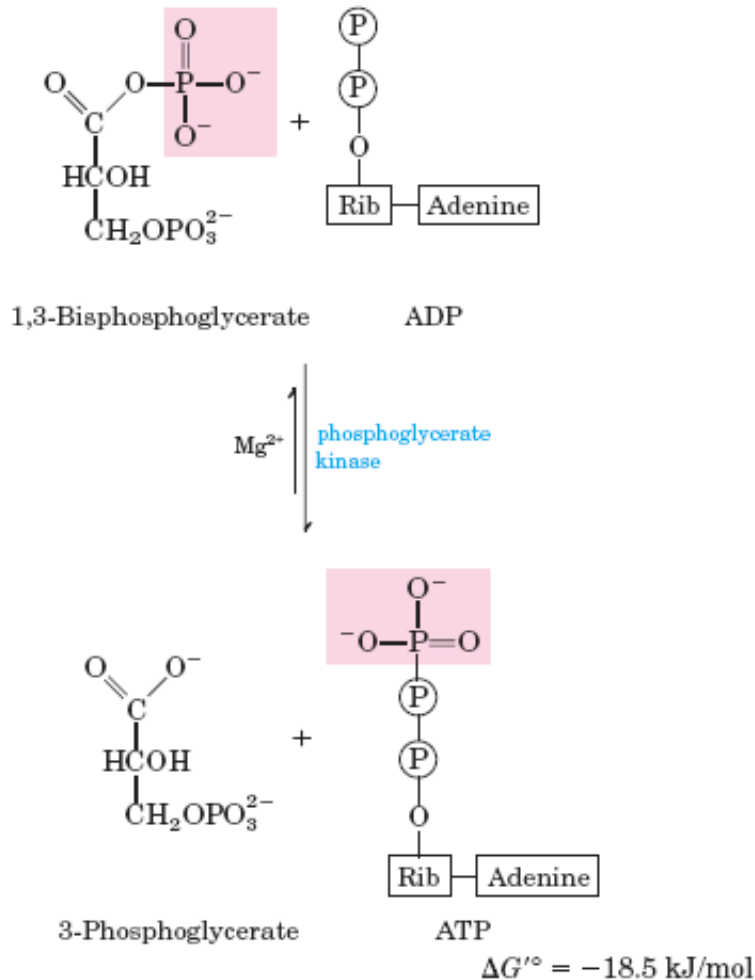


و- أكسدة كلسيرألديهيد 3- فوسفات إلى 3،1- ثنائي فوسفوكليسيريت بواسطة إنزيم كلسيرألديهيد 3- فوسفات ديهيدروجينيز Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase التي تحتاج المرافق الإنزيمي NAD^+ ومجموعة فوسفات لاعضوية منتجاً من عملية الأكسدة جزيئة واحدة من NADH ويعد هذا التفاعل من أول التفاعلات التي تنتج طاقة وأول تفاعل أكسدة واختزال في المسار لاحظ المعادلة الآتية:

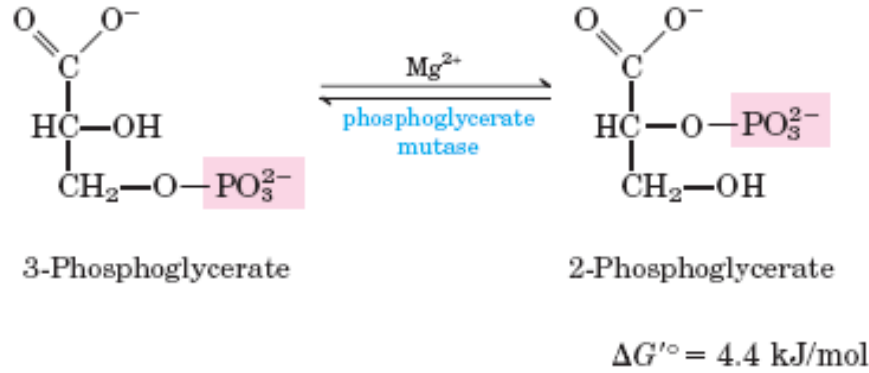


يمكن أن ينتبط إنزيم كلسيرألديهيد 3- فوسفات ديهيدروجيناز بوساطة الأيودوأسيتيت أو الفلزات الثقيلة التي ترتبط مع مجموعة الثايول (السلفهيدريل -SH) الضرورية لعمله.

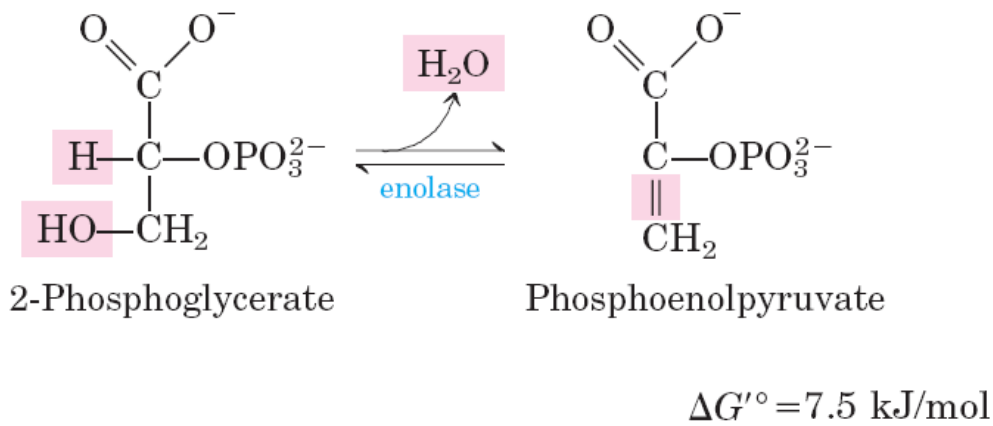
ي- تحول 1،3- ثنائي فوسفوكلسيريت إلى 3- فوسفوكلسيريت باستخدام إنزيم فوسفوكلسيريت كاينيز Phosphoglycerate kinase بوجود ايون المغنيسيوم لينتج من هذا التحول جزيئة واحدة من ATP وهو من التفاعلات العكسية كما يلاحظ في المعادلة أدناه:



ك- تحول 3- فوسفوكلسيريت إلى 2- فوسفوكلسيريت بوساطة إنزيم فوسفوكلسيريت ميوتيز Phosphoglycerate mutase الذي ينقل مجموعة الفوسفات من الموقع 3 إلى الموقع 2 (المعادلة أدناه) ويعد التفاعل عكسياً كما يلاحظ من قيمة $\Delta G'^{\circ}$ التي تساوي 4.4 كيلو جول/مول:



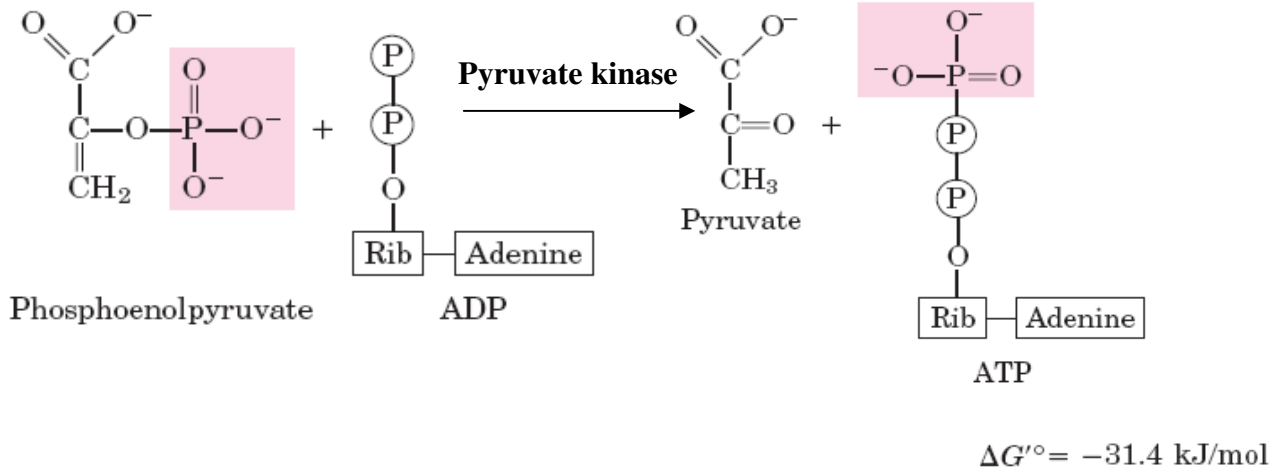
ل- إزالة جزيئة الماء من 2- فوسفوكلسيريت وتكوين الفوسفواينول بايروفيت بفعل إنزيم الإينوليز Enolase وبوجود المرافق الإنزيمي Mg^{++} أو Mn^{++} (لاحظ المعادلة أدناه) ويعد المركب الناتج من المركبات الغنية بالطاقة لامتلاكه أصرة فوسفات ذات طاقة عالية (7.5 كيلو جول/مول) لذا فإن تحلله سيؤدي إلى تكوين ATP التي تحتاج إلى 7.3 كيلو سعرة/مول لتكوينها كما سيلاحظ في التحول القادم.



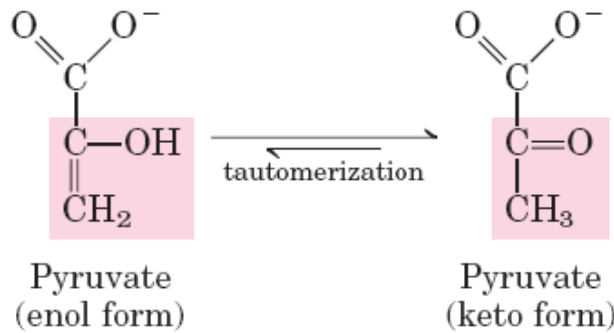
يمكن تثبيط عمل الإينوليز بأملح الفلوريد، لذلك عند قياس تركيز الكلوكوز في الدم يضاف فلوريد الصوديوم NaF بتركيز معين لمنع انخفاض تركيز الكلوكوز بإيقاف مسار الكلايكوليسيس (يضاف NaF خاصةً عند ترك العينة لفترة زمنية طويلة ويمكن تجنب هذه الحالة بعملية فصل البلازما أو المصل بعد عملية سحب الدم بدون إضافة NaF).

م- تحول فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت بوساطة إنزيم بايروفيت كاينيز Pyruvate kinase (التي تحتاج إلى أيونات البوتاسيوم مع المغنيسيوم أو المنغيز) لإنتاج جزيئة ATP بعد انتقال

مجموعة الفوسفات (PO_4^{2-}) من الفوسفواينول بايروفيت إلى ADP ليكون ATP. أن إنزيم بايروفيت كايبيز يعد من الإنزيمات المنظمة وإن التفاعل من التفاعلات غير العكسية (قيمة $\Delta G'$ تساوي -31.4 كيلو جول/مول) كما في المعادلة الآتية:

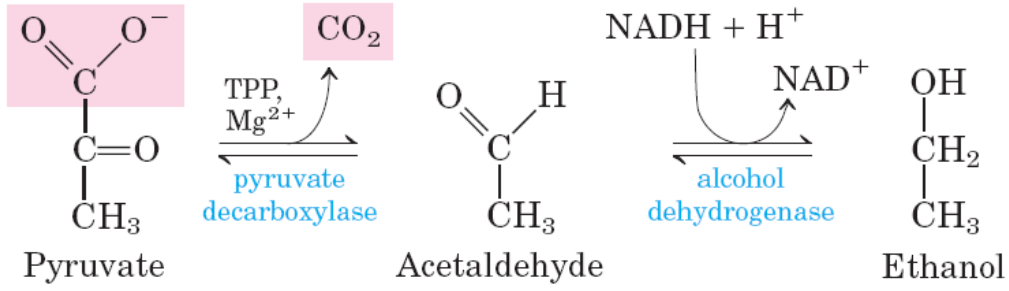


في بداية هذا التحول يتكون البايروفيت على صيغة الإينول (Enol) غير المستقر (غير ثابت) والذي يتحول إلى صيغة الكيتو (Keto) للبايروفيت الأكثر استقرارا بعملية الأزمنة (التوترية) Tautomerization كما في المعادلة الآتية:

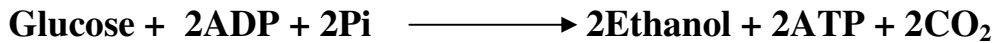


إن جزيئة البايروفيت الناتجة من مسار الكلايكلولسيس لها تحولات واتجاهات مختلفة استناداً إلى طبيعة الكائن الحي والطبيعة الفسيولوجية التي يمر بها وهذه التحولات هي كالتالي:

1- تحول البايروفيت إلى الإيثانول في الخميرة وعدة كائنات مجهرية بمعزل عن الهواء Anaerobic (لا تتم في الإنسان) وتتم بخطوتين، في الخطوة الأولى إزالة مجموعة الكربوكسيل من البايروفيت وتحولها إلى اسيتالديهايد بواسطة إنزيم بايروفيت ديكاربوكسليز Pyruvate decarboxylase كما يلاحظ في المعادلة الآتية، الذي يحتاج إلى المرافق الإنزيمي TPP (ثايمين بايروفوسفات) وأيون المغنيسيوم Mg^{++} ، أما في الخطوة الثانية فيتم فيها اختزال اسيتالديهايد إلى الإيثانول بواسطة إنزيم الكحول ديهيدروجينيز Alcohol dehydrogenase بوجود المرافق الإنزيمي NADH وأيون الخارصين:

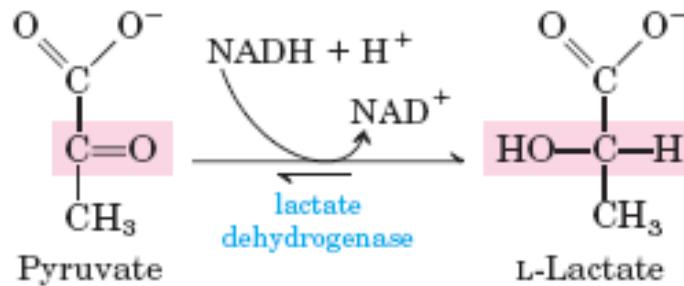


اذ يمكن كتابة المعادلة العامة لعملية تحول الكلوکوز إلى الإيثانول كما يأتي:

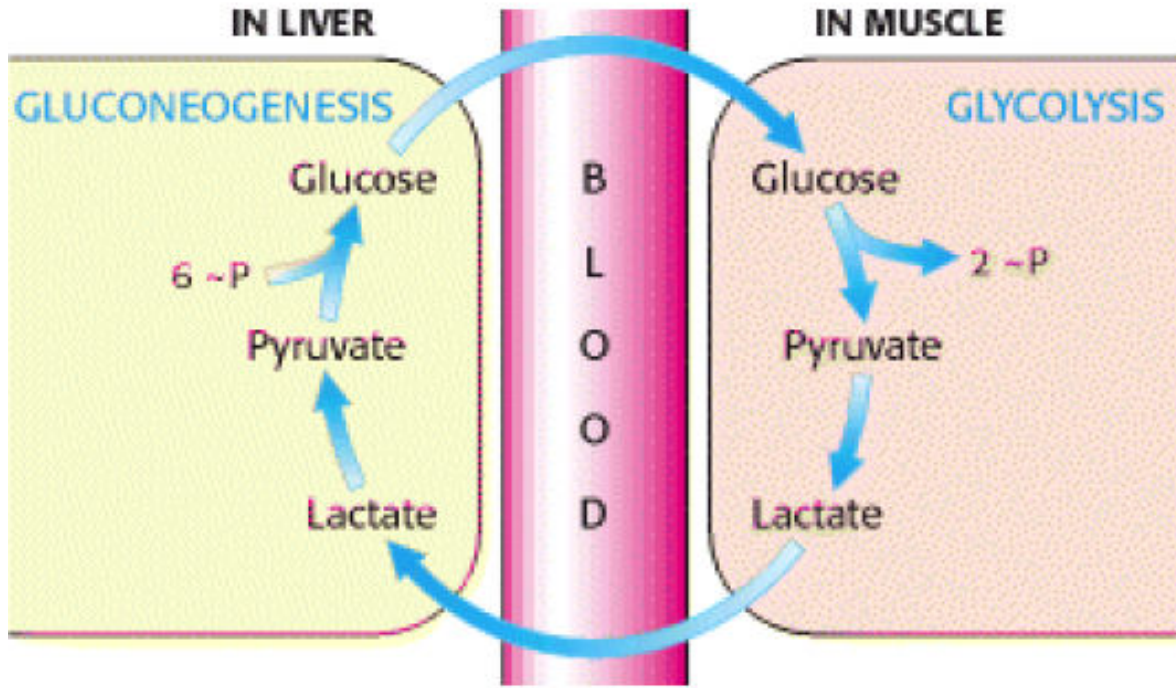


إذ يلاحظ من المعادلة السابقة عدم حصول محصلة أكسدة واختزال لان NADH الناتج من أكسدة كلسيرألديهيد 3- فوسفات إلى 1، 3- فوسفوكلسيريت سيتم استخدامه في تحول الالسيألديهيد إلى الإيثانول.

2- تحول البايروفيت إلى لاکتيت في عدد كبير من الكائنات المجهرية فضلاً عن حدوثها في الكائنات الراقية (مثل الإنسان) عندما يكون الأوكسجين بكميات قليلة Hypoxia كما في حالة النشاط العضلي الكبير اذ يختزل البايروفيت إلى لاکتيت بوساطة إنزيم لاکتيت ديهيدروجينيز Lactate dehydrogenase التي تحتوي على المرافق الإنزيمي NADH كما في المعادلة أدناه:

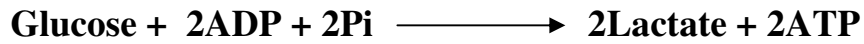


ومن الجدير بالملاحظة انه عند حصول نشاط عضلي كبير فإن كمية الأوكسجين في العضلات تكون قليلة جداً باذ لا يمكن أن تصل إلى المايٹوكوندريا لأكسدة NADH الناتج من مسار الكلايکوليسيس، وفي هذه الحالة فإن إنزيم الالکتيت ديهيدروجينيز من نوع LDH-M₄ (مصدرها العضلات) (راجع الفصل العاشر من الجزء الأول) تحول كمية كبيرة من البايروفيت إلى الالکتيت الذي ينتقل عن طريق الدم إلى الكبد ويتحول الالکتيت هناك إلى البايروفيت ومن ثم إلى الكلوکوز بوساطة مسار الكلوکونيوجينيزيس Gluconeogenesis فيدخل الكلوکوز مرة أخرى عن طريق الدم إلى العضلات وتدعى هذه الدورة بدورة كوري Cori cycle التي تسمح للعضلات بأن تؤدي وظيفتها بمعزل عن الهواء الموضحة في الشكل (2-3):



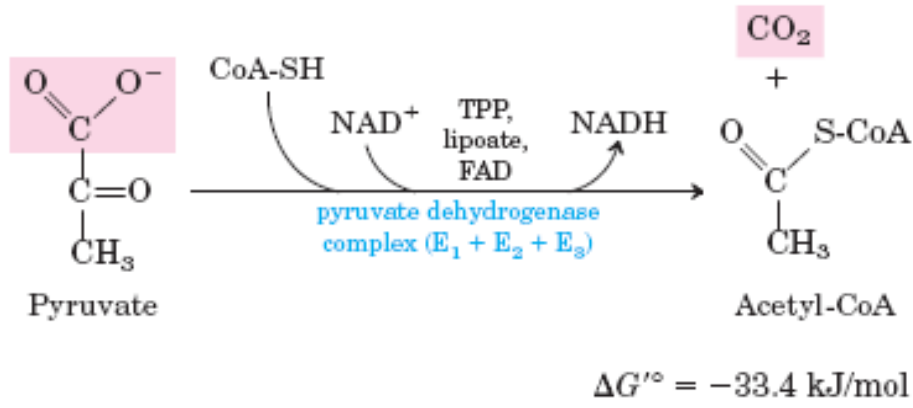
الشكل (2-3): دورة كوري.

ويمكن كتابة المعادلة العامة لتحويل الكلوكوز إلى اللاكتيت كما يأتي :



إذ يلاحظ من المعادلة أعلاه أيضا عدم حصول محصلة أكسدة واختزال لان NADH الناتج من أكسدة كلسير ألددهايد 3- فوسفات إلى 1، 3- فوسفوكلسيريت سيعاد استخدامه في تحول البايروفيت إلى اللاكتيت.

3- تحول البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl-CoA) الذي يتكون داخل المايٲوكونديريا بعملية الأكسدة وحذف مجموعة الكربوكسيل للبايروفيت بواسطة إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex (المعادلة أدناه) والتي ينتج عنها أيضا NADH وهذا التفاعل يعد من التفاعلات غير العكسية إذ قيمة ΔG° تساوي -33.4 كيلو جول/مول.



إن عملية التحول هذه لها أهميتها من خلال دخولها دورة كربس (دورة حامض الستريك) وبالتالي إنتاج طاقة على شكل GTP وقوى مختزلة (NADH و FADH₂) التي يمكن أن تدخل سلسلة نقل الإلكترونات لإنتاج الطاقة. ويمكن كتابة المعادلة العامة لتحول الكلوكوز إلى الأسيتايل CoA كما يأتي:



8- تنظيم مسار الكلايكوليسيس:

هناك ثلاثة إنزيمات غير عكسية كما تم الأشرة إليها آنفاً والتي تعد نقاط سيطرة تنظم مسار الكلايكوليسيس والتي تنتشط أو تنتبط فعاليتهم اعتماداً على عوامل عدة فضلاً عن التنشيط بالتغذية المرتدة Feedback inhibition وهذه الإنزيمات كالاتي:

أ- هيكسوكاينيز Hexokinase: ينتبط بواسطة التراكيز العالية للكلوكوز 6- فوسفات.

ب- فوسفوفركتو كاينيز-1: يلعب هذا الإنزيم دوراً مهماً في تنظيم مسار الكلايكوليسيس الذي يعد مفتاح المسار ويعد هذا الإنزيم من الإنزيمات المنظمة الألوسستيرية الذي يحتوي على الموقع الفعال Active site والموقع المنظم Regulatory site. ينتبط الإنزيم بالتراكيز العالية من ATP وستريت والأحماض الدهنية (التي تعد وقوداً Fuels وبدائل للسكريات) في حين يتحفز الإنزيم بالمواد الأولية لتكوين الطاقة مثل AMP و ADP وكذلك تنتشط بالتراكيز الواطئة من فركتوز 6،2 - ثنائي الفوسفات التي سيأتي ذكرها لاحقاً.

ج- بايروفيت كاينيز Pyruvate kinase: ينتبط هذا الإنزيم بالتراكيز العالية من AMP و ATP وستريت والأمين والأسيتايل مرافق الإنزيم A والأحماض الدهنية ويتنشط بالفركتوز 6،1 - ثنائي الفوسفات (علل لماذا يعد الحامض الأميني ألانين مثبطاً لإنزيم البايروفيت كاينيز؟).

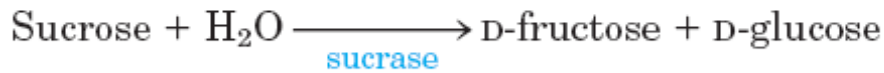
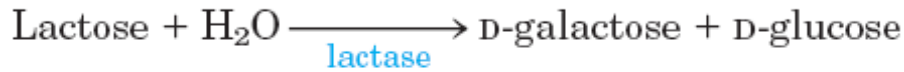
فضلاً عن ذلك تعد نسبة $\frac{ADP}{ATP}$ داخل الخلية من أهم عوامل السيطرة على المسار فعندما تكون هذه النسبة عالية، أي في حالة كون كمية ATP قليلة، يتنشط مسار الكلايكوليسيس لتكوين ATP وكذلك NADH التي تتحول إلى جزيئات ATP خلال عملية انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية في الماييتوكوندريا، أما إذا كانت النسبة واطئة أي في حالة زيادة ADP و AMP (المواد الأولية لإنتاج الطاقة) فيتتنشط مسار الكلايكوليسيس من خلال تنشيط إنزيم فوسفوفركتو كايينيز.

9- ملاحظات عن مسار الكلايكوليسيس.

أ- دخول السكريات المتعددة (النشا والكلايكوجين) والثنائية والأحادية (غير الكلوكوز) في مسار الكلايكوليسيس.

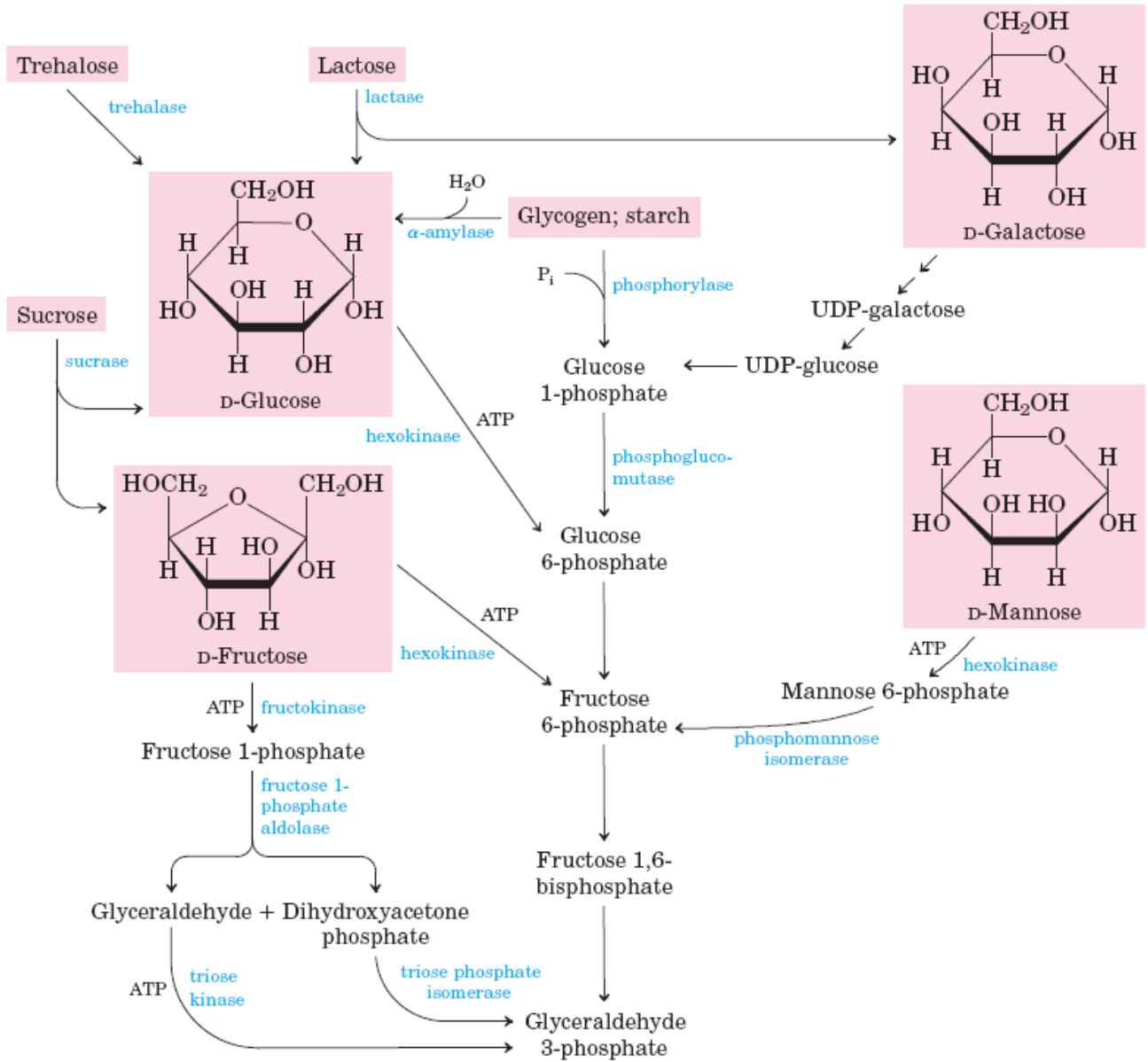
إن السكريات المتعددة مثل النشا والكلايكوجين تتحلل بمسارين إذ يمكنها أن تتحلل بفعل إنزيم ألفا-أميليز α -amylase لتتحول إلى الكلوكوز أو يمكن أن تتحول بفعل إنزيم فوسفوريليز Phosphorylase إلى كلوكوز 1- فوسفات والذي يعاني الأخير من تفاعل أزمره بفعل إنزيم فوسفوكلوكو ميوتيز ليتحول إلى كلوكوز 6- فوسفات داخلاً مسار الكلايكوليسيس ليتم تقويضه (لاحظ الشكل 4-2).

تتحلل السكريات الثنائية المالتوز واللاكتوز والسكروروز إنزيمياً في الأمعاء الدقيقة لتتحول إلى سكريات أحادية باستخدام إنزيمات المالتيز Maltase واللاكتيز Lactase والسكريز Sucrase على التوالي وكذلك يتحلل تريهالوز بفعل إنزيم تريهاليز Trehalase وكما في المعادلات الآتية:



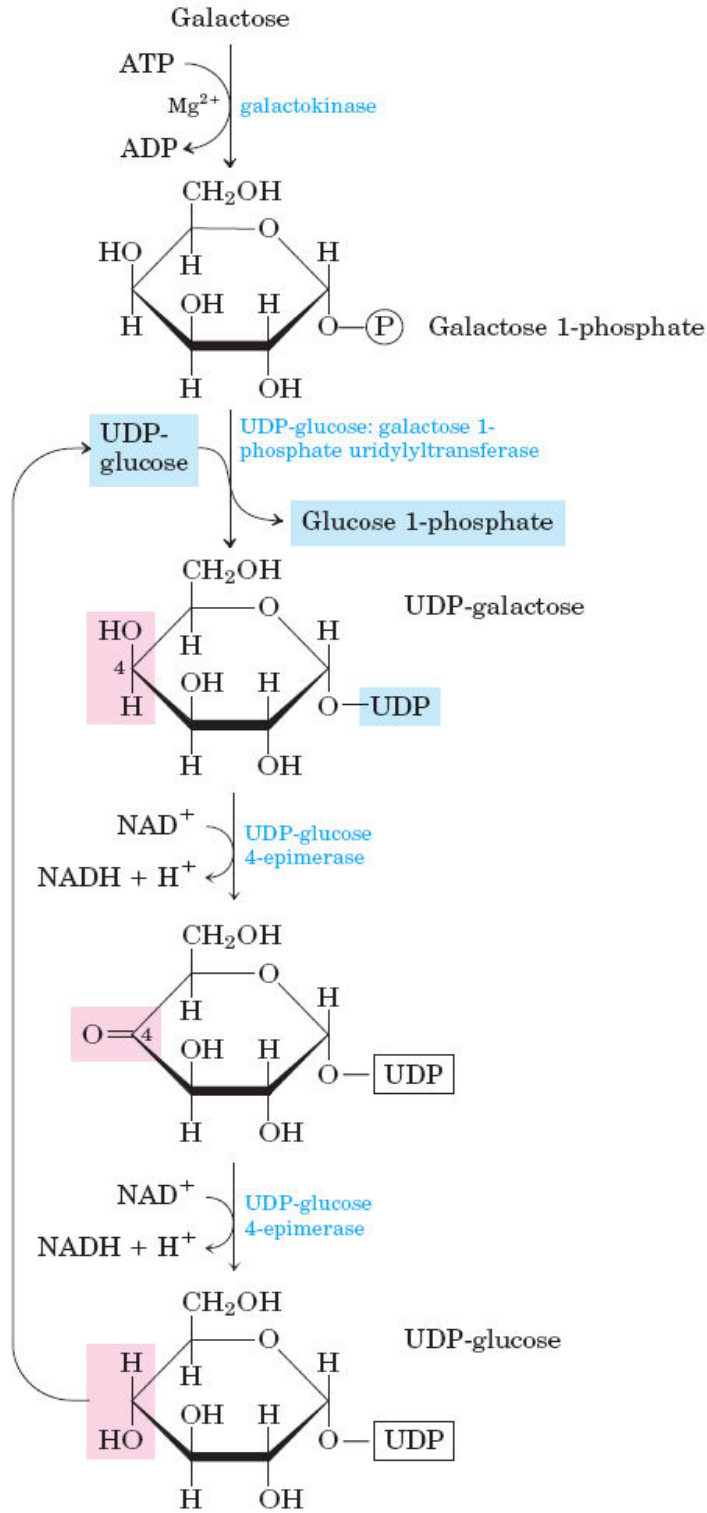
وباستخدام إنزيم الهيكسوكاينيز يتم فسفرة الفركتوز والمالتوز إلى الفركتوز 6 - فوسفات والمالتوز 6 - فوسفات على التوالي. يدخل الفركتوز 6- فوسفات مسار الكلايكوليسيس مباشرة أما المالتوز 6- فوسفات فيعاني تناظراً (أزمره) بوساطة إنزيم فوسفوهيكسوز أيزوميريز منتجاً فركتوز 6- فوسفات ليُدخل مسار الكلايكوليسيس، كما يمكن بفعل إنزيم فركتوكاينيز Fructokinase ان يجعل الفركتوز يتحول

الى فركتوز 1- فوسفات والذي يعاني الأخير تحولاً الى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وكليسرالديهايد بفعل إنزيم فركتوز 1- فوسفات ألدوليز Fructose 1-phosphate aldolase لاحظ الشكل الآتي:



الشكل (2-4): تحول السكريات المتعددة والثنائية والأحادية الوحدات ودخولها في مسار الكلايكلوليسيس.

إن السكر الأحادي الكلاكتوز يتم فسفرته بواسطة إنزيم كلاكوتوكاينيز Galactokinase ليكون كالاكتوز 1- فوسفات والذي يتحول إلى كلوكوز 1- فوسفات بواسطة عدة تفاعلات والمشار إليها كما في الشكل (2-5)، اذ يتفاعل كالاكتوز 1- فوسفات مع يوردين ثنائي فوسفوكلوكوز UDP-glucose ليتكون كلوكوز 1- فوسفات بفعل إنزيم كالاكتوز 1- فوسفات يورديل ترانسفيريز Galactose 1- phosphate uridylyl transferase ويتحول الأخير إلى كلوكوز 6- فوسفات بواسطة فوسفوكلوكو ميوتيز والذي يدخل مسار الكلايكلوليسيس.



الشكل (5-2): تحول الكالكتوز الى الكلوكوز 1- فوسفات.

ب- إن جميع المركبات الوسيطة لمسار الكلايكلوليسيس تكون مفسفرة (تحتوي على مجاميع الفوسفات). إن مجاميع الفوسفات لها ثلاث وظائف مهمة هي كالآتي:

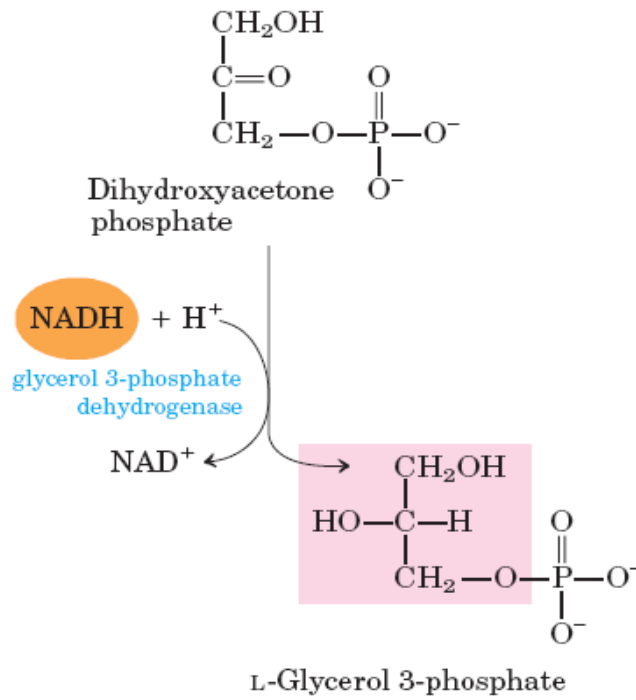
1- تمنح المركب شحنة سالبة تجعله غير قادر على اختراق غشاء الخلية.

2- تخدم كعلامة دالة لتكوين الإنزيم- المادة الأساس المعقد [ES]. إذ إنه في بعض إنزيمات المسار ترتبط مجموعة الفوسفات مع أيون المغنيسيوم Mg^{++} لتكوين معقدات أثناء أداء فعاليتها مثل إنزيم بايروفيت كائيز.

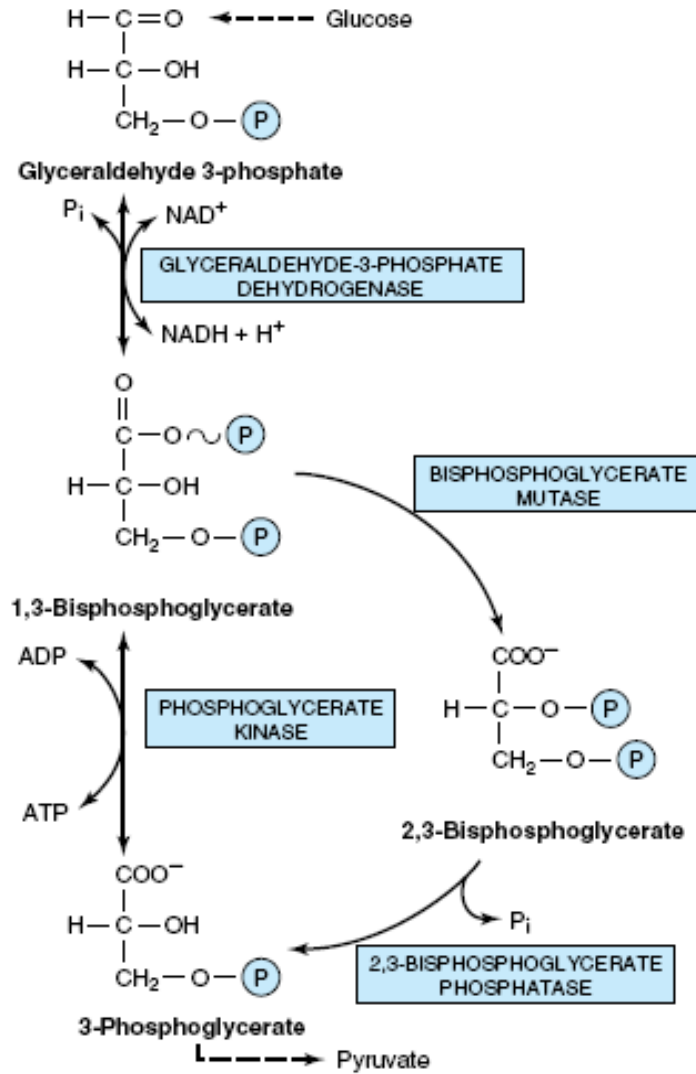
3- تستخدم لتكوين جزيئة ATP، فضلاً عن تواجد المركبات الغنية بالطاقة مثل 1،3- ثنائي فوسفوكسيريت وفسفواينول بايروفيت التي تعطي مجموعتها الفوسفاتية إلى ADP ليتكون ATP.

ج- تستخدم العديد من المركبات الوسيطة الناتجة من مسار الكلايكوليسيس في بناء مركبات كيميائية أخرى مهمة وهي كالاتي:

1- إن مركب ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات يتحول إلى كسيرول 3- فوسفات بفعل إنزيم كسيرول 3- فوسفات ديهيدروجيناز Glycerol 3-phosphate dehydrogenase والمركب NADH لغرض بناء الدهون كما في المعادلة الآتية:



2- إن تحول 1،3- ثنائي فوسفوكسيريت إلى 3- فوسفوكسيريت في كريات الدم الحمر يأخذ شكلاً آخر إذ يمكن أن يتحول 1،3- فوسفوكسيريت إلى 2،3- فوسفوكسيريت بواسطة إنزيم ثنائي فوسفوكسيريت ميوتيز Bisphosphoglycerate mutase ومن ثم يتحول الأخير إلى 3- فوسفوكسيريت بفعل إنزيم 2،3- ثنائي فوسفوكسيريت فوسفاتيز 2,3-Bisphosphoglycerate phosphatase لاحظ (الشكل 6-2) ، وإن الغاية من هذه العملية هو تكوين مركب 2،3- ثنائي فوسفوكسيريت الذي يرتبط مع الهيموكلوبين ويعمل على تقليل ألفة الأوكسجين تجاه الهيموكلوبين وبذلك جعل كمية الأوكسجين وخاصة في المرتفعات العالية تتأقلم مع الأنسجة لأداء فعاليتها المختلفة.



الشكل (2-6): مسار تحول 1،2- ثنائي فوسفوكسيريت الى 3،2- ثنائي فوسفوكسيريت بواسطة إنزيم ثنائي فوسفوكسيريت ميوتيز **Bisphosphoglycerate mutase** ثم تحول الأخير الى 3- فوسفوكسيريت بفاعل إنزيم 2، 3- ثنائي فوسفوكسيريت فوسفاتيز **2,3-Bisphosphoglycerate phosphatase**.

هـ- تنتبذ تفاعلات مسار الكلايكوليسيس ببعض الكواشف Reagents مثل الأيودو أسيتيت والأرسنيت والفلوريد ولكن لا تؤدي إلى تجمع سكر الكلوكوز داخل الخلية لوجود مسارات أخرى كتحوله إلى السكر الخماسي في مسار الهيكسوز- بنتوز أو إضافته إلى الكلايكوجين في مسار الكلايكوجنزيس واللذين سيتم التطرق إليهما لاحقاً.

دورة كربس Krebs cycle

سميت دورة كربس (نسبة إلى العالم كربس Krebs الذي أفترض ميكانيكية هذه الدورة عام 1937) وتسمى أيضاً بدورة الحامض الثلاثي الكربوكسيل Tricarboxylic cycle أو دورة حامض الستريك Citric acid cycle (نسبة إلى نواتج الدورة).

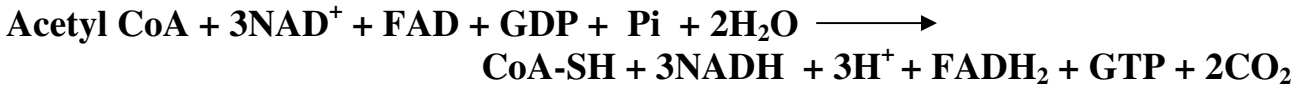
1- تعريف الدورة:

تعرف دورة كربس بأنها المسار النهائي لأكسدة الكربوهيدرات والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية وتتم بوجود الأوكسجين لخلايا الحيوانات والنباتات الراقية ومعظم الإحياء المجهرية. والتي تحدث فيها أكسدة ذرتي كربون (من أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl CoA)) الداخلة إلى الدورة.

2- موقع الدورة في الجسم: تحدث في جميع خلايا أنسجة الجسم.

3- موقع الدورة في الخلية: المايتوكوندريا.

4- المعادلة الكلية للدورة:



يلاحظ من المعادلة أعلاه ان دورة كربس تستخدم لأكسدة الوحدات الحاوية على ذرتي كربون (إن كل دورة منها تعمل على أكسدة ذرتي كربون والتي تخرج على شكل جزيئين من ثاني أوكسيد الكربون).

5- الغاية من الدورة:

أ- تعد الدورة مصدراً جيداً لتوليد القوى المختزلة في المايتوكوندريا على شكل مرافقات الإنزيم NADH (ثلاث جزيئات) و FADH₂ (جزيئة واحدة) والتي تستخدم لإنتاج الطاقة في سلسلة نقل الإلكترونات.

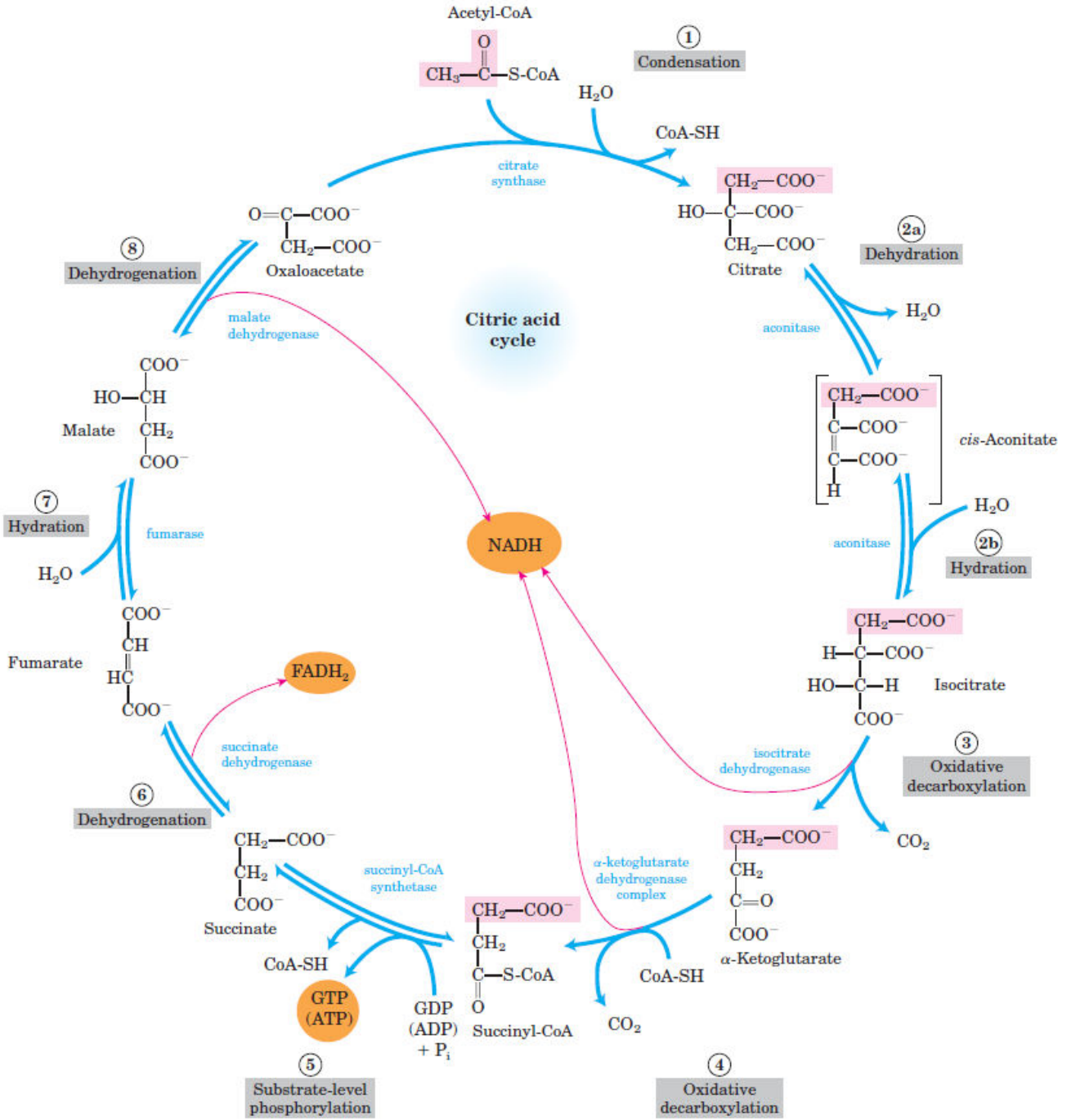
ب- تعد الدورة مصدراً لتوليد الطاقة على شكل جزيئة GTP والتي تتحول إلى جزيئة ATP بفعل إنزيم نيوكليوسيد ثنائي فوسفات كاينيز Nucleoside diphosphate kinase استناداً إلى المعادلة الآتية:



ج- تستخدم المواد الوسيطة الناتجة من الدورة لأغراض بنائية، كالأحماض الدهنية والأحماض الأمينية وغيرها (والتي سيتم ذكرها لاحقاً).

د- تعد بعض المواد الوسيطة الناتجة مواد سيطرة (تنظيمية) لعدد من الإنزيمات في مسارات أخرى.

6- المخطط العام لدورة كريس (الشكل 7-2):

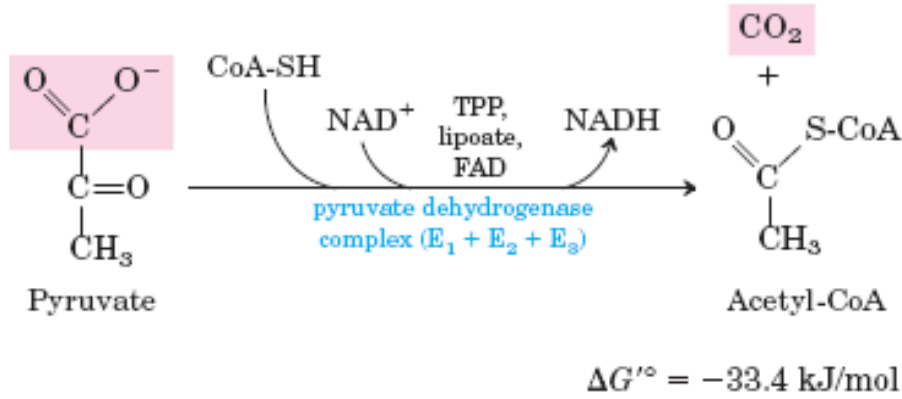


الشكل (7-2): دورة كريس.

7- الخطوات التفصيلية لدورة كريس:

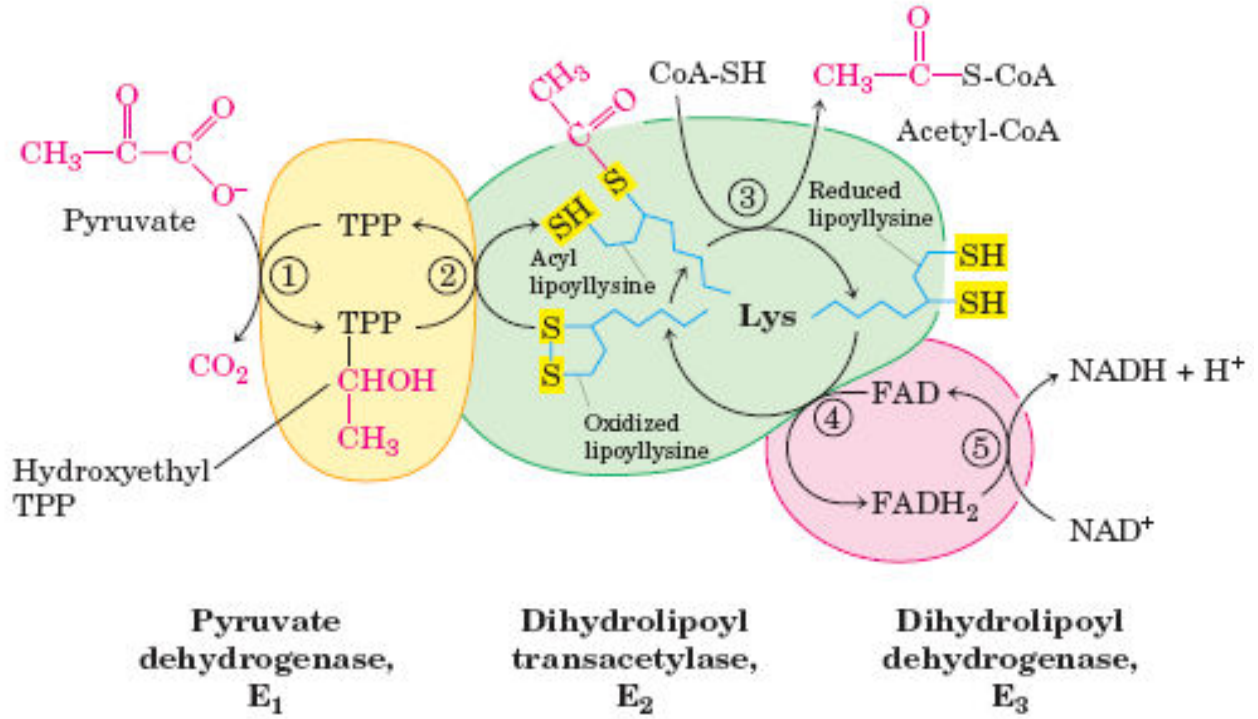
قبل عملية الدخول للدورة ومعرفة تفاصيلها يجب معرفة كيفية تحول جزيئة البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl CoA) والتي تتحول بثلاث خطوات رئيسة الأولى إزالة CO₂ والثانية أكسدة (إزاحة إلكترونين) والخطوة الأخيرة إضافة CoA وفي ما يأتي الخطوات بشكل مبسط:

أن البايروفيت المتكون من مسار الكلايكوليسيس يدخل المايوتوكوندرية في حالة توفر الأوكسجين والراحة ليتم أكسدته وإزالة ثاني أكسيد الكربون من خلال خمسة تفاعلات محفزة بثلاثة إنزيمات مجتمعة بشكل مجمع إنزيمي معقد يسمى إنزيم بايروفيت ديهيدروجينز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex ويشترك في التفاعل خمسة من مساعدات الإنزيم وهي ثيامين بايروفوسفات (TPP) وحامض اللايبويك Lipic acid (Lip.) ومرافق الإنزيم A (CoASH) و FAD و NAD⁺ فضلاً عن وجود العامل المرافق أيون المغنيسيوم Mg⁺⁺ ويمكن توضيح المعادلة الكلية للتفاعل الذي يكون غير عكسي ($\Delta G'^{\circ} = -33.4$ كيلو جول/مول) كما يأتي:



إن عملية التحول أعلاه تحتاج إلى ثلاثة إنزيمات مختلفة ولكل منها دور خاص في التفاعل وهذه الإنزيمات هي: بايروفيت ديهيدروجينز وثنائي هيدرولايبول ترانس أستيليز Dihydrolipoyl Dehydrogenase وثنائي هيدرولايبويل ديهيدروجينز Dihydrolipoyl Dehydrogenase وتتم العملية كالاتي (لاحظ الشكل 2-8):

- أ- أن ثيامين بايروفوسفات (TPP) يعمل على حذف مجموعة CO₂ من البايروفيت مكوناً CH₃CHOH-TPP باستخدام إنزيم بايروفيت ديهيدروجينز E₁.
- ب- حامض اللايبويك يعمل على أكسدة CH₃CHOH-TPP إلى CH₃CO-S-Lip-SH.
- ج- ينتقل CH₃CO-S-Lip-SH إلى CoA-SH منتجاً بذلك أسيتايل مرافق الإنزيم A وحامض اللايبويك بشكله المختزل والتي تتم باستخدام إنزيم ثنائي هيدرولايبول ترانس أستيليز E₂ (Dihydrolipoyl transacetylase).
- د- يقوم FAD على إعادة حامض اللبويك إلى حالته المؤكسدة وبذلك يتحول هو إلى FADH₂ باستخدام إنزيم ثنائي هيدرولايبول ديهيدروجينز E₃ (Dihydrolipoyl Dehydrogenase).
- هـ- إن FADH₂ الناتج يقوم باختزال NAD⁺ إلى NADH متحولاً إلى FAD وبفعل نفس الإنزيم في الخطوة السابقة (E₃) ثم تعاد العملية مرة أخرى واستناداً إلى حاجة الخلية إلى الطاقة.



الشكل (8-2): الأوكسدة وإزالة الكربوكسيل من البايروفيت ليتحول الى الأسيتايل مرافق الإنزيم A ليتم أكسدته وإزالة ثاني أكسيد الكربون من خلال خمسة تفاعلات محفزة بثلاثة إنزيمات مجتمعة بشكل مجمع إنزيمي معقد يسمى إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد وهذه الإنزيمات الثلاثة هي بايروفيت ديهيدروجينيز (E₁) (Pyruvate dehydrogenase E₁) وثنائي هيدرولايبول ترانس أستيليز (E₂) (Dihydrolipoyl transacetylase E₂) وهيدرولايبويل ديهيدروجينيز (E₃) (Dihydrolipoyl Dehydrogenase E₃) ويشترك في التفاعل خمسة مساعدات للمجمع الإنزيمي المعقد وهي ثايمين بايروفوسفات وحامض اللايبويك ومرافق الإنزيم A وFAD وNAD⁺.

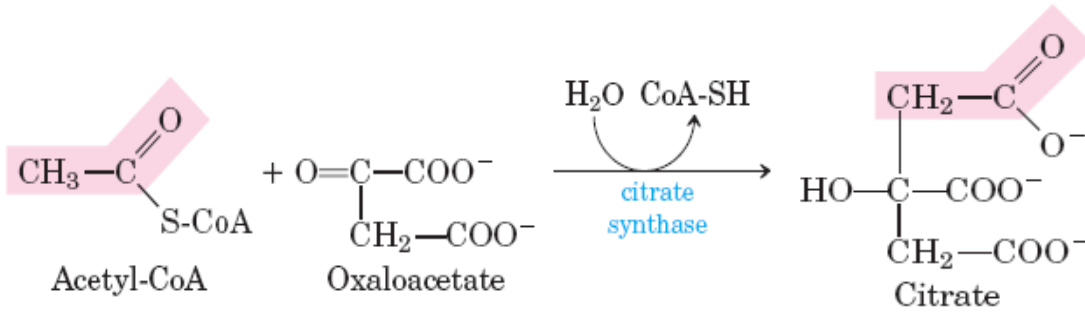
تنظيم إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد:

كما تم ذكره سابقاً بأن إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز هو من إحدى الإنزيمات المنظمة الألوسثيرية التي تنتظم فعاليتها بالفسفرة وإزالة الفسفرة. فحين فسفرتها بواسطة ATP تثبط ويتوقف التفاعل الذي ينتج أسيتايل مرافق الإنزيم A. إن عملية الفسفرة للإنزيم يمكن تثبيطها باستخدام البايروفيت أو ADP وأن الإنزيم المفسفر الخامل يمكن إعادة تنشيطه باستخدام إنزيم الفوسفاتيز وبوجود أيون المغنيسيوم والذي يحفز بشكل كبير بأيون الكالسيوم.

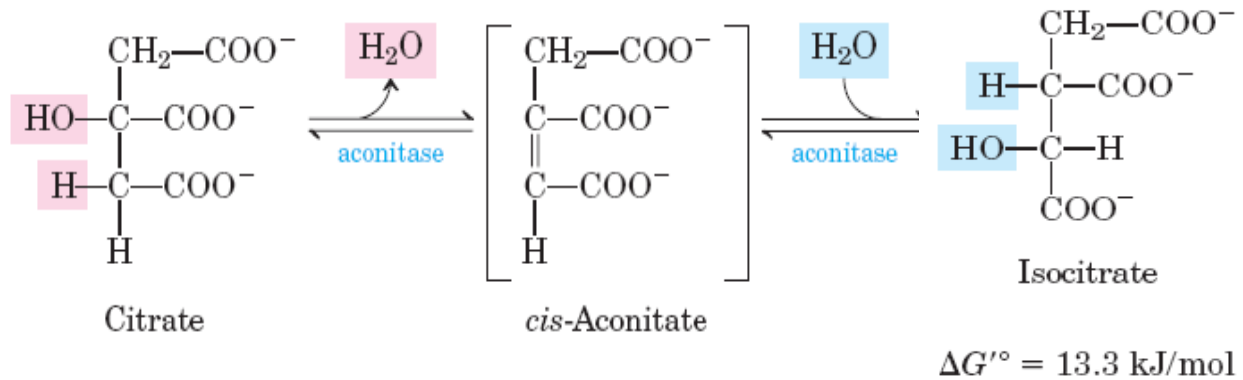
إن نواتج التفاعل من أسيتايل مرافق الإنزيم A وNADH تثبط الإنزيم المعقد بينما مرافق الإنزيم A وNAD⁺ تنشطه. ويمكن الاستنتاج بأن نسبة $\frac{ADP}{ATP}$ لها دوراً مهماً في تحديد فعالية إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد.

بعد تكوين أسيتايل مرافق الإنزيم A في الماييتوكونديريا يدخل الى دورة كريس ليعاني تفاعلات عدة وهذه التفاعلات المختلفة ونواتجها الأيضية يمكن إجمالها بالنقاط الآتية:

أ- يتم تفاعل تكثيفي من نوع ألدول بين أسيتايل CoA مع الأوكزالوأسيتيت لتكوين الستريت بوساطة إنزيم ستريت سنثيز Citrate synthase (يجب ملاحظة انه كلما ذكر إنزيم سنثيز Synthase بمعنى عدم الحاجة الى جزيئة ATP في التفاعل بعكس إنزيم سنثيز Synthase الذي يحتاج الى جزيئة ATP). إن هذا التفاعل يحتاج الى طاقة لتحريكه نحو جهة اليمين يستمدتها من تحلل جزيئة أسيتايل CoA الغنية بالطاقة لاحظ المعادلة أدناه:

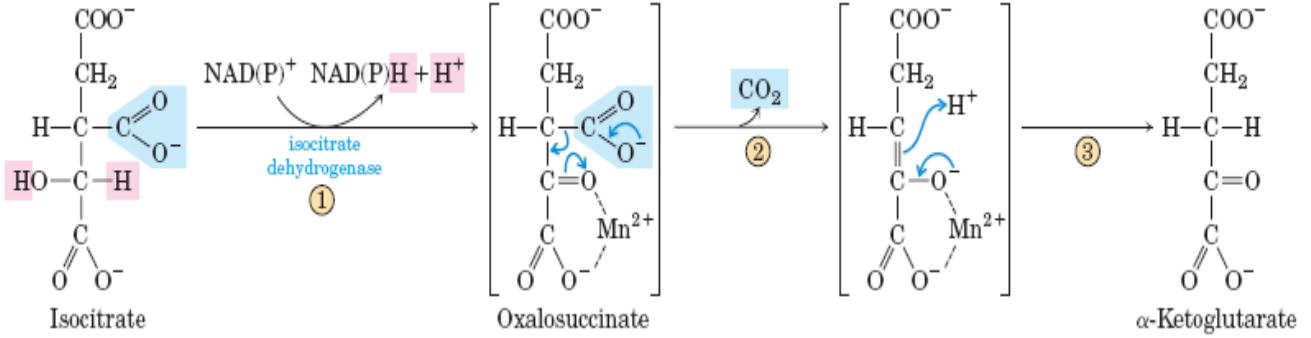


ب- تحول الستريت إلى الأيزوستريت بتحفيز من إنزيم الأكونيتيز Aconitase إذ يحدث هذا التفاعل بخطوتين الأولى حذف جزيئة الماء Dehydration متحولاً إلى سيس أكونيتيت cis-Aconitate وفي الخطوة الثانية يتم إضافة جزيئة الماء Hydration ليتكون أيزوستريت كما في المعادلات أدناه:

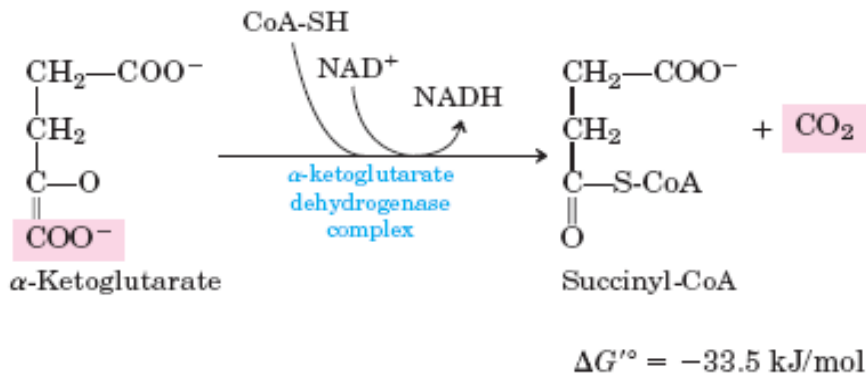


يمكن استخدام فلوروأسيتيت Fluoroacetate مثبثاً لإنزيم أكونيتيز المستخدم في التفاعل إذ يعمل فلوروأسيتايل CoA على التكاثر مع أوكزالوأسيتيت ليكون فلوروأسيتيت الذي يثبط بالتالي إنزيم الأكونيتيز. ج- إن جزيئة الأيزوستريت تعاني من عملية أكسدة وإزالة CO_2 ليتكون ألفا- كيتوكلوتاريت α -Ketoglutarate و NADH بفعّل إنزيم أيزوستريت ديهيدروجينيز Isocitrate dehydrogenase وهذا التفاعل يكون غير عكسي (لذا يعد من أحد الإنزيمات المنظمة

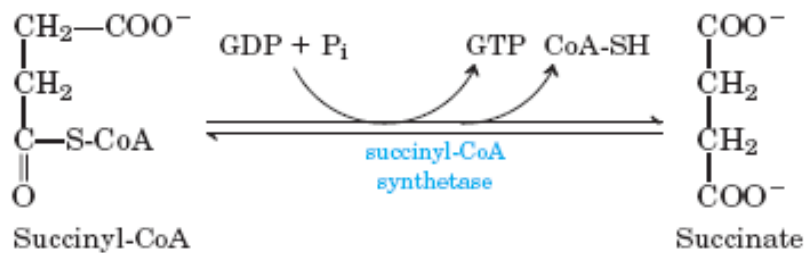
لدورة كربس) والذي يحدث بثلاث خطوات: في الأولى يتأكسد فيها الأيزوستريت إلى أوكزالوسكسينيت Oxalosuccinate بانتقال ايونات الهيدروجين الى المرافق الإنزيمي NADH (أو NADPH) لينتج NADH (أو NADPH) بعد ارتباط الإنزيم فيه ثم يزال CO₂ من الأوكزالوسكسينيت في الخطوة الثانية بوجود ايون المنغنيز Mn²⁺ وفي الخطوة الثالثة يعاد ترتيب أوكزالوسكسينيت ليتحول الى ألفا- كيتوكلوتاريت، لاحظ المعادلات الآتية:



د- إن المركب ألفا- كيتوكلوتاريت يعاني أيضاً من عملية أكسدة وإزالة CO₂ ليتكون سكسينايل مرافق الإنزيم A و NADH بفعل إنزيم ألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز (المعادلة أدناه) المجمع الإنزيمي المعقد الشبيه بإنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد من حيث التركيب وميكانيكية التحول إذ يحتاج أيضاً إلى ثلاثة إنزيمات وخمسة مساعدات إنزيمية (والمذكورة أنفاً في ميكانيكية تحول البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A) وهو أيضاً من التفاعلات غير العكسية (المنظمة لدورة كربس). ويمكن تنشيط الإنزيم باستخدام الأرسنيت والذي يعمل بالتالي على تجمع ألفا- كيتوكلوتاريت.



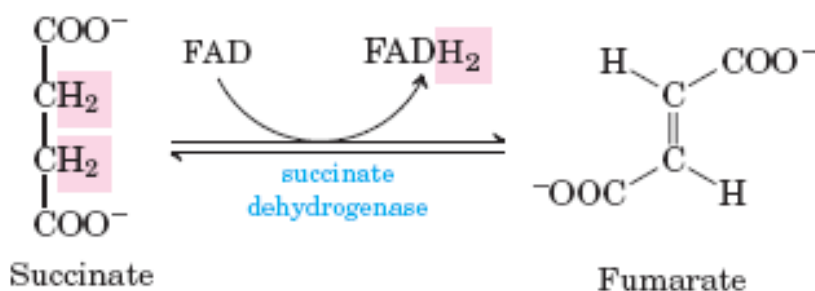
ه- يتحول سكسينايل CoA الى السكسينيت بفعل إنزيم سكسينايل سنثيز Succinyl synthetase محرراً طاقة على شكل GTP الناتجة من انفلاق أصرة ثايو إستر ذات الطاقة العالية في المركب سكسينايل .CoA



يرجى ملاحظة أن جزيئة السكسينيت الناتجة هي جزيئة متناظرة Symmetric ومن هذه الخطوة والخطوات التي تليها لا يمكن التمييز بين ذرتي الكربون القادمة من أسيتايل مرافق الإنزيم A أو القادمة من الأوكز الوأسييتيت.

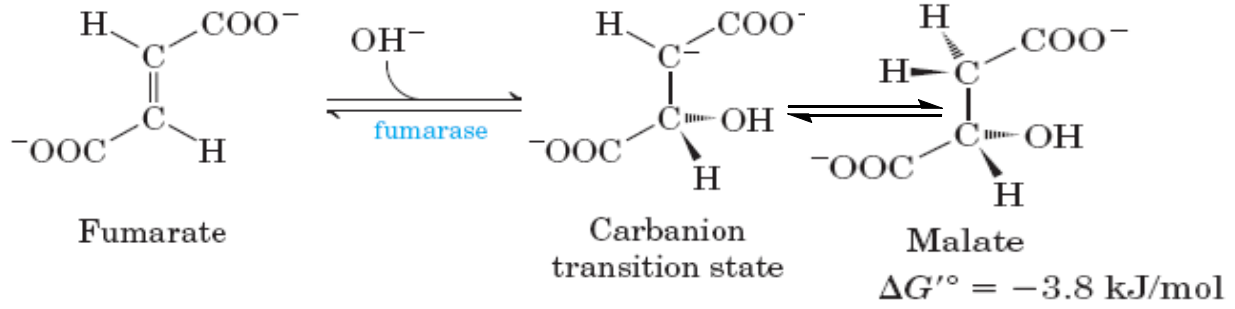
إن عملية تكوين جزيئة الـGTP من مكوناتها الأولية والمستمدة الطاقة من مادة الأساس (سكسينايل CoA) تسمى بالفسفرة المرتبطة بمادة الأساس Substrate-link phosphorylation أو الفسفرة عند مستوى مادة الأساس Substrate level phosphorylation والتي سيتم شرحها لاحقاً في عملية انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية.

و- يتم تفاعل أكسدة واختزال من خلال تحول السكسينيت إلى الفيوماريت بوساطة إنزيم سكسينيت ديهيدروجينيز Succinate dehydrogenase التي تحتوي على المرافق الأنزيمي FAD متحولاً إلى الشكل المختزل FADH_2 (لاحظ المعادلة أدناه):

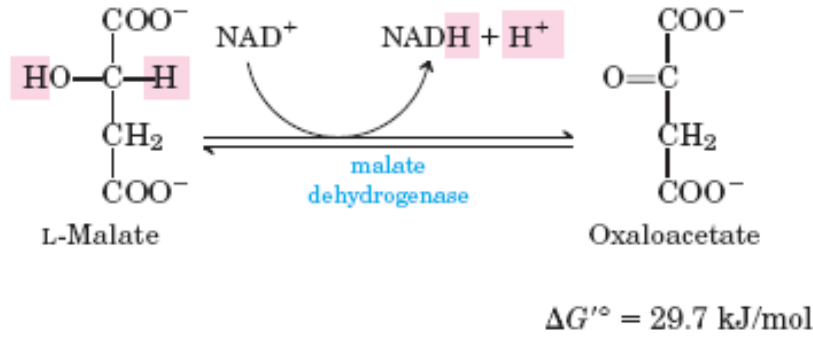


يتشبط إنزيم سكسينيت ديهيدروجينيز تنافسياً بوساطة حامض المالونيك للتشابه الموجود في تركيب الحامضين وكذلك يشبط تنافسياً بوجود تراكيز قليلة من الأوكز الوأسييتيت.

ي- تفاعل إضافة الماء (تميو Hydration) إلى الفيوماريت ليتكون الماليت بفعل إنزيم الفيوماريز Fumarase وتكون الإضافة على شكل ترانس، إذ يحدث التفاعل بتحول الفيوماريت إلى حالة انتقالية (كاربانيون Carbanion) عند إضافة مجموعة الهيدروكسيل في البدء ثم تتحول الحالة الانتقالية إلى الماليت بعد إضافة الهيدروجين كما في المعادلة أدناه:



ك- يحدث تفاعل أكسدة (إزالة الهيدروجين Dehydrogenation) لجزئة الماليت متحولاً إلى أوكزالوأسيتيت بواسطة إنزيم ماليت ديهيدروجينيز Malate dehydrogenase ومحرراً NADH كما موضح في المعادلة أدناه:



8- تنظيم دورة كربس

أن دورة كربس منظمة بشكل جيد من خلال الإنزيمات غير العكسية لتغطي حاجة الجسم من الطاقة والمركبات الوسيطة التي يحتاجها الجسم في العمليات البنائية وغيرها. وحين ملاحظة الدورة (الشكل 7-2) يتبين بوجود ثلاث نقاط سيطرة (تنظيمية) للدورة من قبل ثلاثة إنزيمات منظمة وهي كالآتي:

أ- إنزيم ستريت سنثيز الذي يتنشط نشاطه عند زيادة ATP و NADH.

ب- أيزوستريت ديهيدروجينيز الذي يتنشط نشاطه بالتراكيز العالية من ATP و NADH .

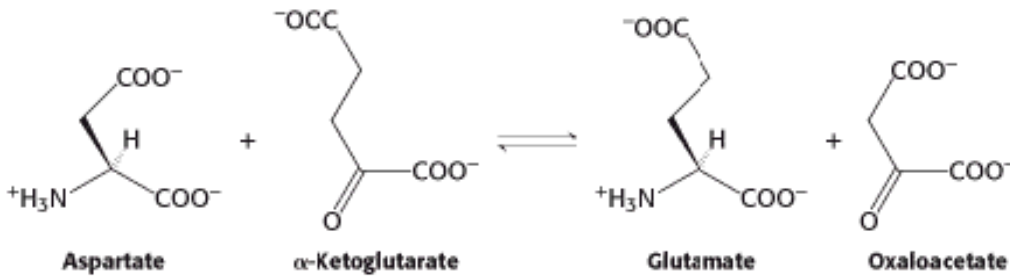
ج- ألفا - كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز الذي يتنشط نشاطه بالتراكيز العالية من سكسنايل CoA و NADH و ATP .

أن إنزيمات الديهيدروجينيز بشكل عام تنتشط بواسطة أيونات الكالسيوم والتي تزداد تركيزها خلال تقلص العضلات والاحتياج إلى الطاقة.

9- ملاحظات عن دورة كربس

أ- كما تم ذكره في البداية فإن الغاية من الدورة فضلاً عن تكوين القوى المختزلة على شكل NADH و FADH₂ وطاقة على شكل GTP فإن بعض المركبات الوسيطة الناتجة من الدورة تستخدم بوصفها مواد بنائية أساسية في البناء الحيوي لمركبات مختلفة كيميائية كما هو مبين في التفاعلات الآتية:

1- تحول الأوكزالوأسيتيت بارتباطه مع الكلوتاميت إلى الأسبارتيت وألفا- كيتوكلوتاريت بواسطة إنزيم كلوتاميت أوكزالوأسيتيت ترانس أمينيز (GOT) Glutamate oxaloacetate transaminase وتسمى أيضاً بالأسبارتيت أمينوترانسفيريز (AST) Aspartate aminotransferase والتي تحتاج إلى فيتامين B₆ بوصفه مساعداً إنزيمياً كما في المعادلة الآتية:



ايضاً يمكن ملاحظة أن الحامض الأميني الأسبارتيت غير أساسي يمكن تصنيعه من الكلوتاميت. إن الأسبارتيت الناتجة يمكن أن استخدامها في بناء البيورينات والبريميدينات وبعض الأحماض الأمينية.

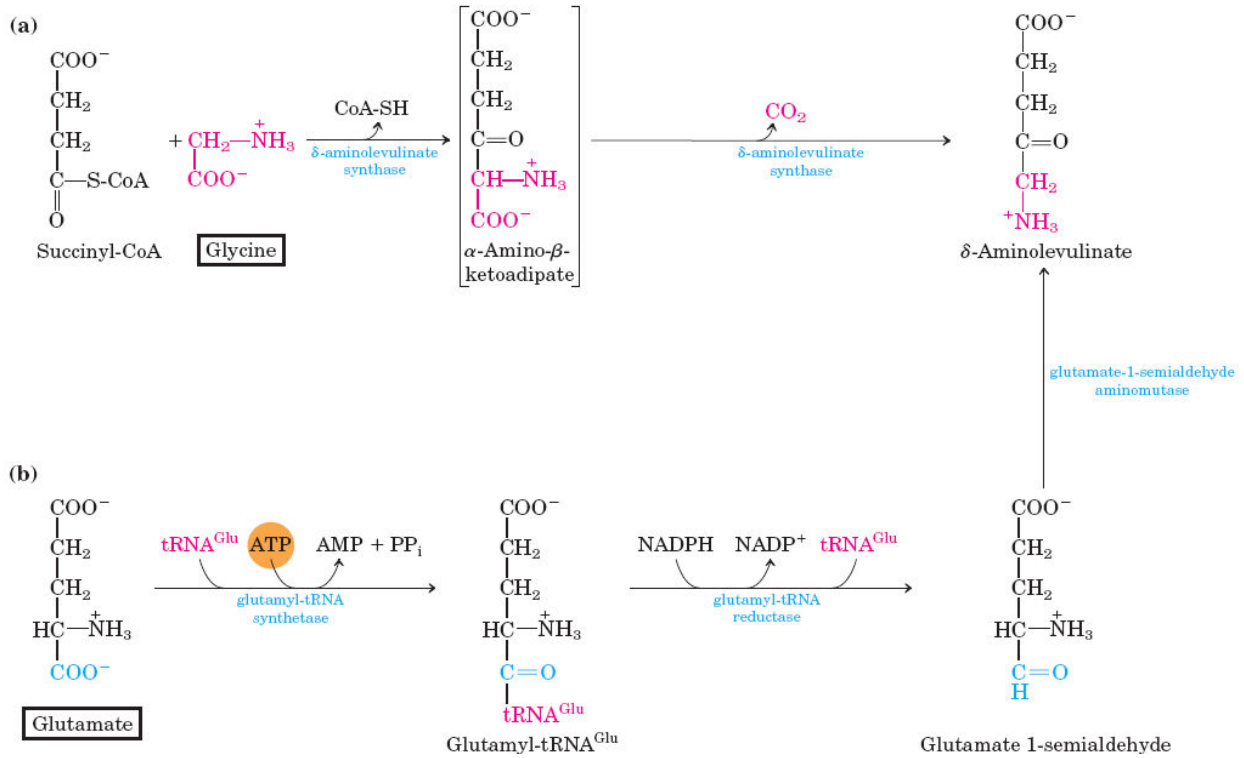
2- تحول ألفا - كيتوكلوتاريت بارتباطه مع الأنين إلى الكلوتاميت والبايروفيت بواسطة إنزيم كلوتاميت بايروفيت ترانس أمينيز (GPT) Glutamate pyruvate transaminase (والتي تسمى أيضاً إنزيم الأنين أمينوترانسفيريز (ALT) Alanine aminotransferase) التي تحتاج إلى فيتامين B₆ كما في المعادلة الآتية:



ومن المعادلة أعلاه يمكن عد حامض الكلوتاميك والأنين من الأحماض الأمينية غير الأساسية والتي يمكن تصنيعهما داخل الجسم في حالة غياب أحدهما.

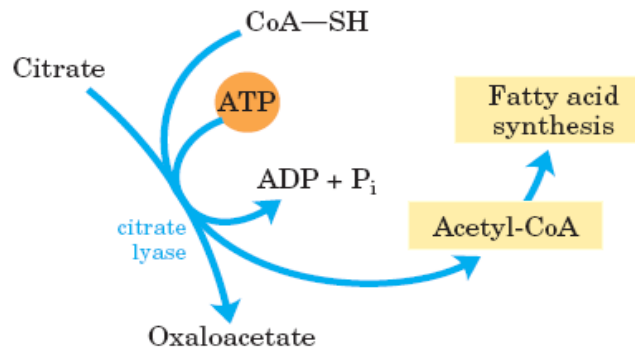
3- تحول سكسنايل CoA بارتباطه مع الكلايسين إلى كاما- أمينوليفولينيت γ -Aminolevulenat بفعل إنزيم كاما- أمينوليفولينيت سنثيز γ -Aminolevulenat synthase لاحظ الشكل (2-9a) الذي يستخدم بوصفه مادة بنائية لجزيئة الهيم والتي تدخل في بناء الهيموكلوبين أو بناء أنواع

البورفيرينات فضلاً عن استخدامها في بناء الكلوروفيل في النباتات الخضراء. أما في النباتات والبكتريا فهي تستخدم الكلوتاميت في بناء جزيئة الهيم (الشكل 9b-2).



الشكل (9-2): بناء جزيئة كاما- أمينوليوفولينيت γ -Aminolevulenat في اللبائن وبعض الخلايا حقيقية النواة (a)، وفي النباتات والبكتريا (b).

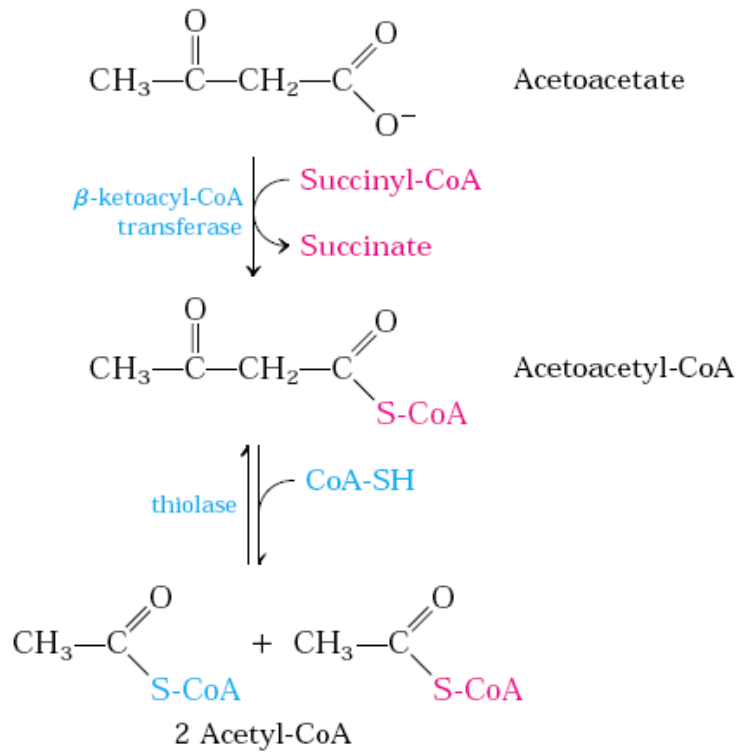
4- تكوين أسيتايل CoA من عملية تحلل الستريت في الساييتوبلازم بواسطة إنزيم ستريت لايز Citrate lyase وبوجود جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي CoA كما في المعادلة الآتية:



إن وجود جزيئة أسيتايل CoA في الساييتوبلازم مهمة إذ تعد المصدر الرئيس في بناء الأحماض الدهنية والكوليستيرول وغيرها فضلاً عن أهمية أوكزالوأسيتيت التي يمكن ان تدخل في بناء الحامض

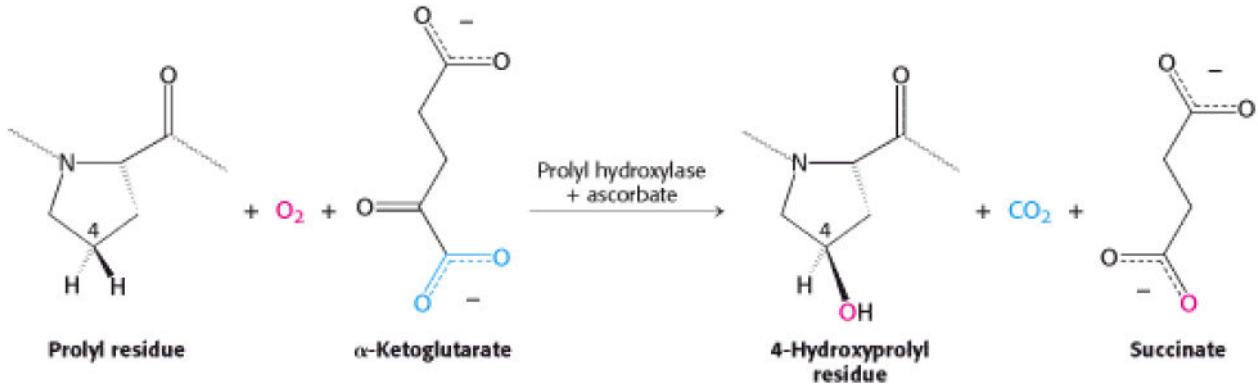
الأميني الأسبارتيت (كما ذكر سابقاً) او تكوّن البايروفيت من خلال دورة الستريت- ماليت- بايروفيت والتي سيتم التطرق لها في فصل أيض الدهون (الفصل الثالث)).

5- يتفاعل سكسنايل CoA مع أسيتوأسيتيت Acetoacetate (احد مركبات أجسام كيتون Ketone bodies) بوساطة إنزيم β -Ketoacyl-CoA transferase ليكون أسيتوأسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetoacetyl CoA) الذي يتحلل فيما بعد بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase ليكون جزيئين من الأسيتايل مرافق الإنزيم A التي تدخل دورة كربس لإنتاج الطاقة، فضلاً عن تكون السكسنيث كما يلاحظ في الشكل (10-2):



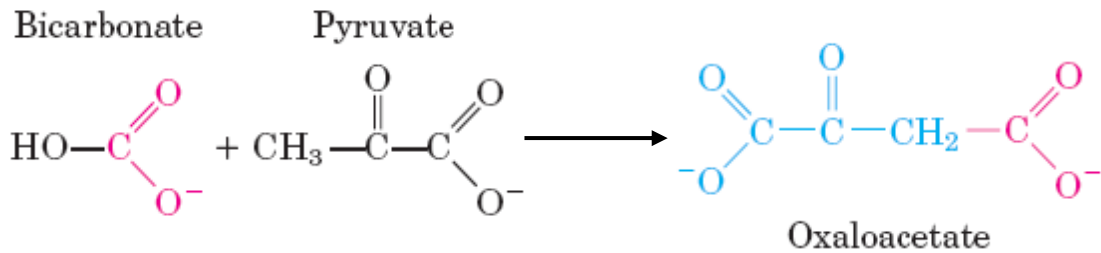
الشكل (10-2): تفاعل سكسنايل CoA مع أسيتوأسيتيت ليكون في النهاية جزيئين من الأسيتايل مرافق الإنزيم A.

6- يستخدم تحول ألفا- كيتوكلوتاريت إلى السكسنيث، لغرض إدخال مجموعة الهيدروكسيل على الحامض الأميني برولين واللايسين (كما في المعادلة الآتية) بوجود الاسكوربيث Ascorbate (فيتامين C) وبفعل إنزيم بروريل هيدروكسليز Prolyl hydroxylase ، كما يمكن تحول ألفا- كيتو كلوتاريت إلى الكلوتاميت الذي يستخدم في بناء البيورينات.

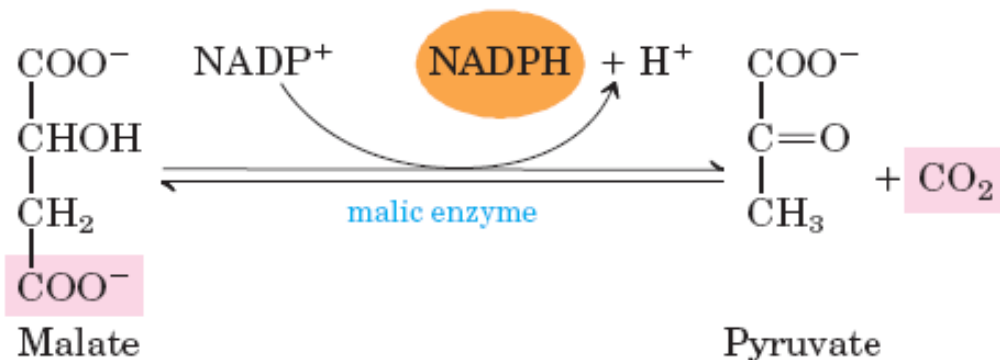


ب- عند استخدام المركبات الوسيطة لدورة كربس لأغراض البناء فإن سرعة الدورة سوف تنخفض لذا يجب التعويض عن نقص تراكيز المركبات الوسيطة فهناك عدة تفاعلات تعويضية (أو تسمى تفاعلات الملء Anaplerotic reactions) يتم من خلالها جعل عملية سحب المواد الوسيطة وتعويضها في حالة متوازنة كما في المعادلات الآتية:

1- التعويض عن نقص الأوكزالوأسيتيت بوساطة إضافة CO_2 إلى البايروفيت بفعل إنزيم بايروفيت كاربوكسيليز Pyruvate carboxylase وبوجود ATP والمرافق الإنزيمي البايوتين كما في المعادلة أدناه:

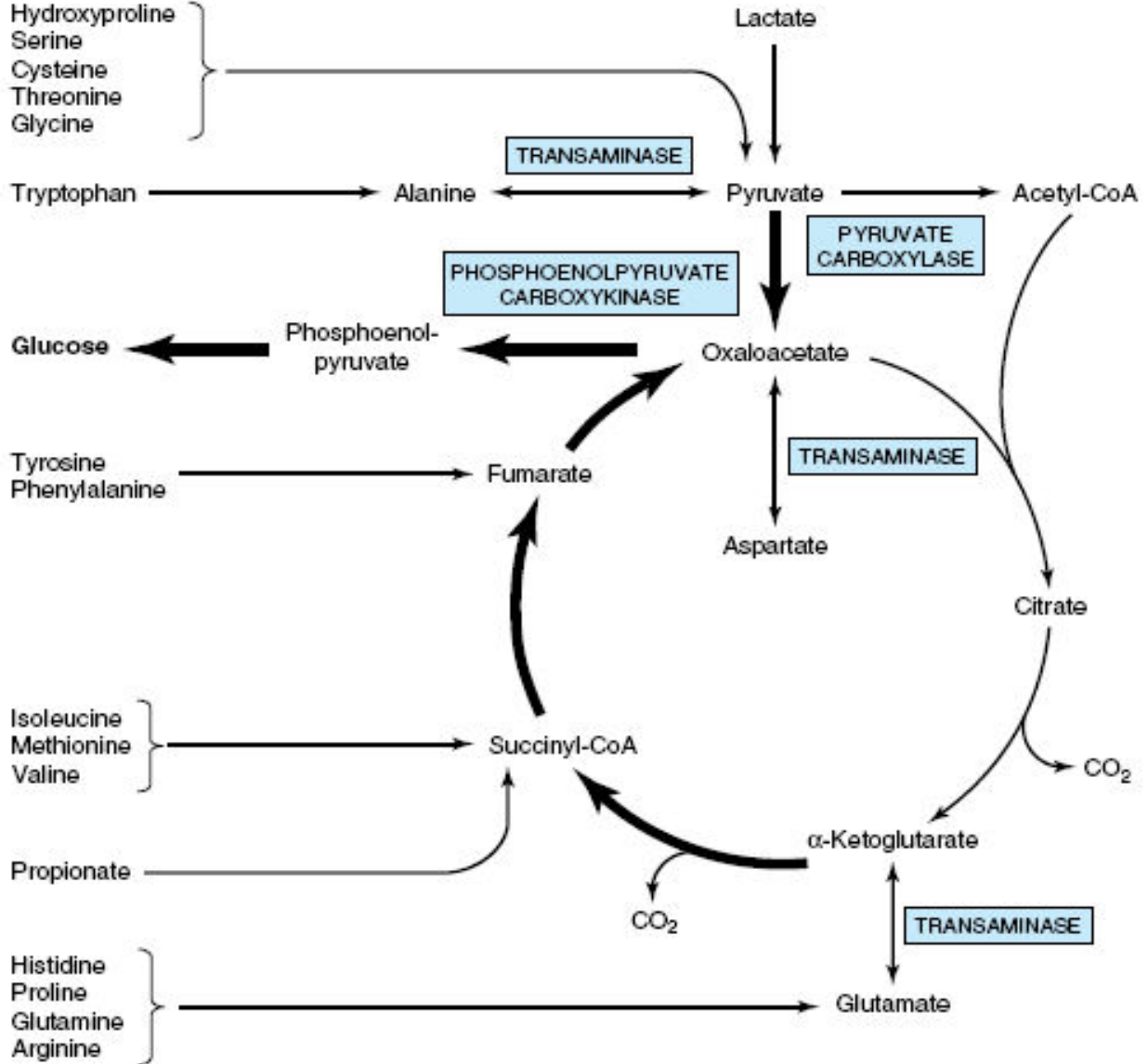


2- التعويض عن نقص الماليت بوساطة تحول البايروفيت إلى الماليت بفعل إنزيم ماليك Malic enzyme وبوجود NADPH ويلاحظ إن هذا التفاعل العكسي الذي من خلاله يمكن تكوين زيادة من NADPH أو استهلاكها استنادا إلى حاجة الجسم (يعد هذا التفاعل من أحد مصادر تكوين NADPH في السايئوبلازم) كما في المعادلة الآتية:



3- التعويض عن نقص أوكز الوأسيثيت وألفا- كيتوكلوتاريت من تفاعلات نقل مجموعة الأمين Transamination الى الأحماض الكيتونية وكما في المعادلات السابقة في تفاعلات نقل مجموعة الأمين (لاحظ الشكل 11-2).

4- يمكن التعويض عن نقص البايروفيت من عمليات الهدم الحياتي لخمسة من الأحماض الأمينية (الأنين وسستين وكلايسين وسيرين وثريونين) لاحظ الشكل (11-2) الذي يشير الى استخدام الأحماض الأمينية للتعويض عن نقص المركبات في دورة كريس.



الشكل (11-2): التعويض عن نقص الأحماض الأمينية بواسطة تفاعلات نقل المجاميع الأمينية فضلا عن توفير المواد الأولية لعملية بناء الكلوكوز خلال مسار الكلوكونيوجنزيس .

5- الحصول على أسيتايل CoA من مصادر عدة غير سكرية لاستمرار الدورة عند نقص البايروفيت وهذه المصادر هي كالاتي:

- i- من أكسدة الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا β -Oxidation) والتي سوف يتم التطرق لها لاحقاً (في الفصل الثالث / أيض الدهون).
- ii- من أكسدة أجسام كيتون (وخاصة لمرضى داء السكر وسوء التغذية) التي تعد مصدراً جيداً للطاقة بتكوينها أسيتايل CoA كما تم ذكرها أنفاً.
- iii- من أكسدة بعض الأحماض الامينية مثل أيزوليوسين وليوسين وثريونين والتربتوفان وغيرها (راجع الفصل الرابع (أيض البروتينات والأحماض الأمينية)).

ج- تشارك في دورة كربس أربعة من فيتامينات B وهي:

- 1- فيتامين B₂ (رايبوفلافين) الذي يدخل في تركيب FAD المستخدم في إنزيمات ألفا-كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز وسكسنت ديهيدروجينيز.
- 2- النياسين الذي يدخل في تركيب NAD^+ ويستخدم في ثلاثة إنزيمات الديهيدروجينيز وهي أيزوستريت ديهيدروجينيز وألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز وماليت ديهيدروجينيز.
- 3- فيتامين B₁ (ثايمين) على شكل ثايمين بايروفوسفات TPP المستخدم مرافقاً إنزيمياً لإزالة CO₂ في تفاعلات إنزيم ألفا-كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز المعقد.
- 4- البانتوثينك، جزء من تركيب CoA الذي يدخل مرافقاً إنزيمياً للارتباط بالأحماض الكربوكسيلية على سبيل المثال سكسنتيل CoA وأسيتايل CoA.

دورة الكلايوكسليت Glyoxylate cycle

(أو تسمى أيضاً دورة حامض الكلايوكسليك Glyoxylic acid)

1- تعريف الدورة:

دورة الكلايوكسليت عبارة عن تحويل لدورة كربس لإنتاج الكربوهيدرات والبورفيرينات والأحماض الأمينية.

2- موقع العملية: تحدث في النباتات والكائنات المجهرية (مثل بكتريا القولون والبسودوموناس والاشنات) ولا تحدث في الانسان وذلك لعدة أسباب منها:

أ- عدم تكافؤ في محصلة عدد ذرات الكربون الداخلة إلى الدورة والخارجة منها إذ تدخل ذرتا كربون من قبل أسيتايل CoA وتخرج منها جزيئة السكسنت التي تحتوي على أربع ذرات كربون أما في دورة كربس بالإنسان فتدخل ذرتا كربون على هيئة أسيتايل CoA وتخرج على هيئة جزيئتين من CO₂ أي لا توجد محصلة زيادة في عدد ذرات الكربون.

ب- يفتقر الإنسان إلى بعض الإنزيمات التي تحتاجها الدورة والتي تكون غير موجودة مثل إنزيم أيزوسترتيز Isocitratase وإنزيم ماليت سنثيتيز Malate synthetase.

3- المعادلة الكلية للدورة:



4- الغاية من الدورة:

توليد كمية كبيرة من الأوكزالوأسيتيت وذلك من أجل:

أ- يتحول جزء منه إلى الكربوهيدرات في مسار الكلوكونيوجنزيس (التي سوف يتم ذكرها لاحقاً) (لاحظ الشكل 13-2).

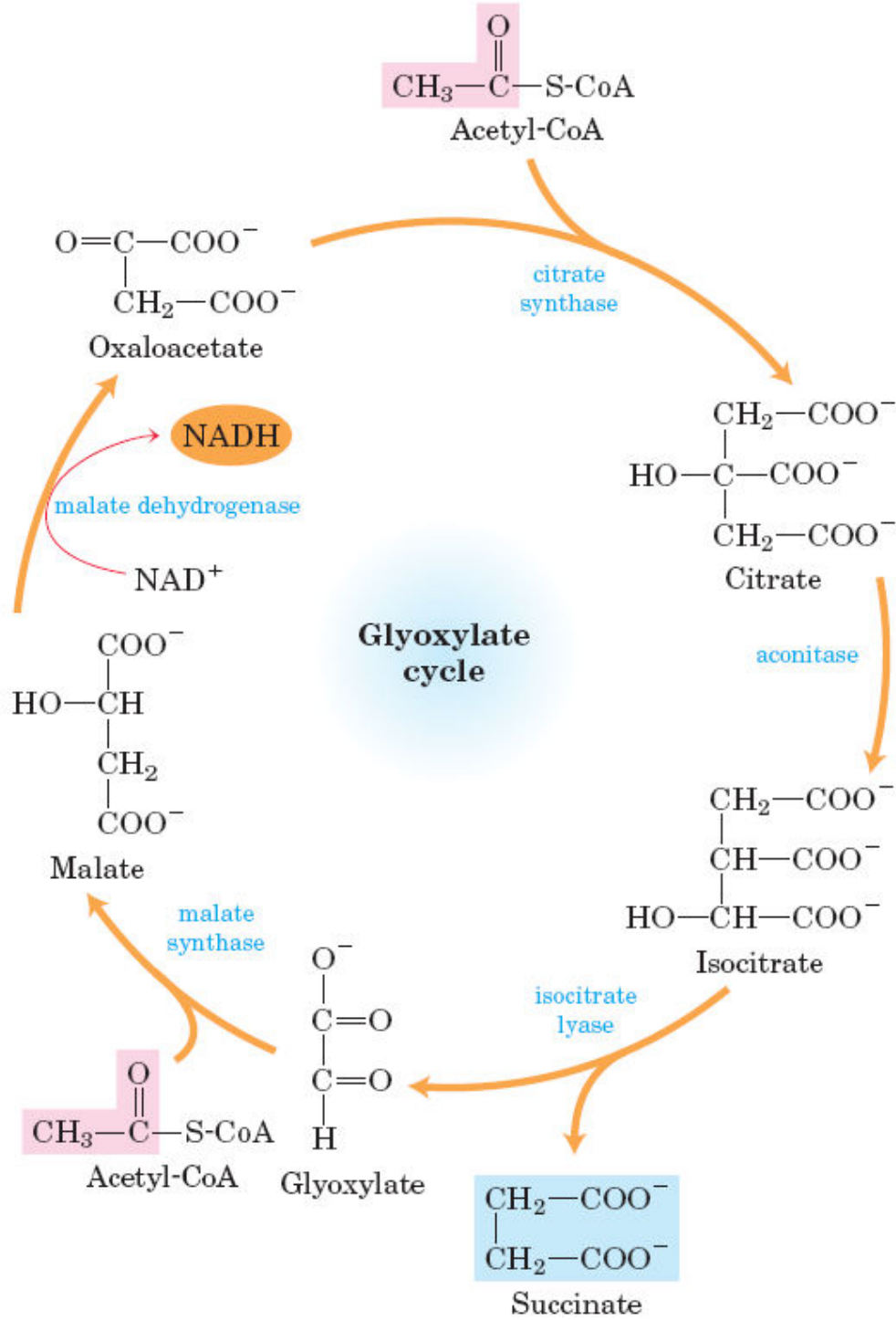
ب- قد يتحول إلى السكسنايل CoA الذي يمكن الاستفادة منه في بناء البورفيرينات Porphyrins.

ج- أو يتحول إلى بعض الأحماض الأمينية مثل الأسبارتيت واستناداً إلى احتياج الجسم.

د- يبقى جزء آخر منه لغرض دخوله في مسار الدورة نفسها لغرض تعزيزها واستمراريتها.

هـ- تستخدم مصدراً للطاقة والكربون بشكل عام.

5- مخطط الدورة بشكل عام (الشكل 12-2):



الشكل (2-12): دورة الكلايوكسليت.

6- الخطوات التفصيلية لدورة الكلايوكسليت:

- أ- يتكاتف الأستاتيل CoA الداخلة إلى مسار الدورة مع الأوكزالوأسيتيت ليتكون الستريت بفعل إنزيم ستريت سنثيز Citrate synthase كما في دورة كربس.
- ب- تحول الستريت إلى الأيزوستريت بفعل إنزيم اكونتيز Aconitase أيضاً كما في دورة كربس.
- ج- تحلل أيزوستريت إلى السكسنيث والكلايوكسليت Glyoxylate بواسطة إنزيم أيزوستريتيز Isocitratase (أو يسمى أيزوستريت لايبز Isocitrate lyase) كما يلاحظ في الشكل (2-12).

- د- تحول السكسينيت واستناداً الى حاجة الجسم إلى الأوكزالوأسيتيت أو تتحول إلى السكسينايل CoA لإنتاج مركبات مهمة لها وظائف مختلفة.
- هـ- تكوّن الماليت من خلال تكاثف الكلايوكسليت مع جزئية من الأسيتايل CoA الداخلة إلى مسار الدورة بواسطة إنزيم ماليت سنثيز Malate synthase.
- و- تحول الماليت إلى الأوكزالوأسيتيت (كما في دورة كريس) بواسطة إنزيم ماليت ديهيدروجينيز Malate dehydrogenase لتتكون من هذه العملية جزئية NADH .

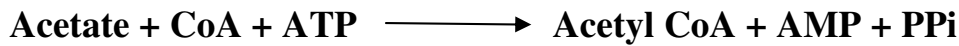
7- تنظيم دورة الكلايوكسليت:

- تتنظم الدورة عادةً بواسطة الإنزيمات غير العكسية وهي كالاتي:
- أ- ستريت سنثيز.
 - ب- أيزوستريت لايبز.
 - ج- ماليت سنثيز.

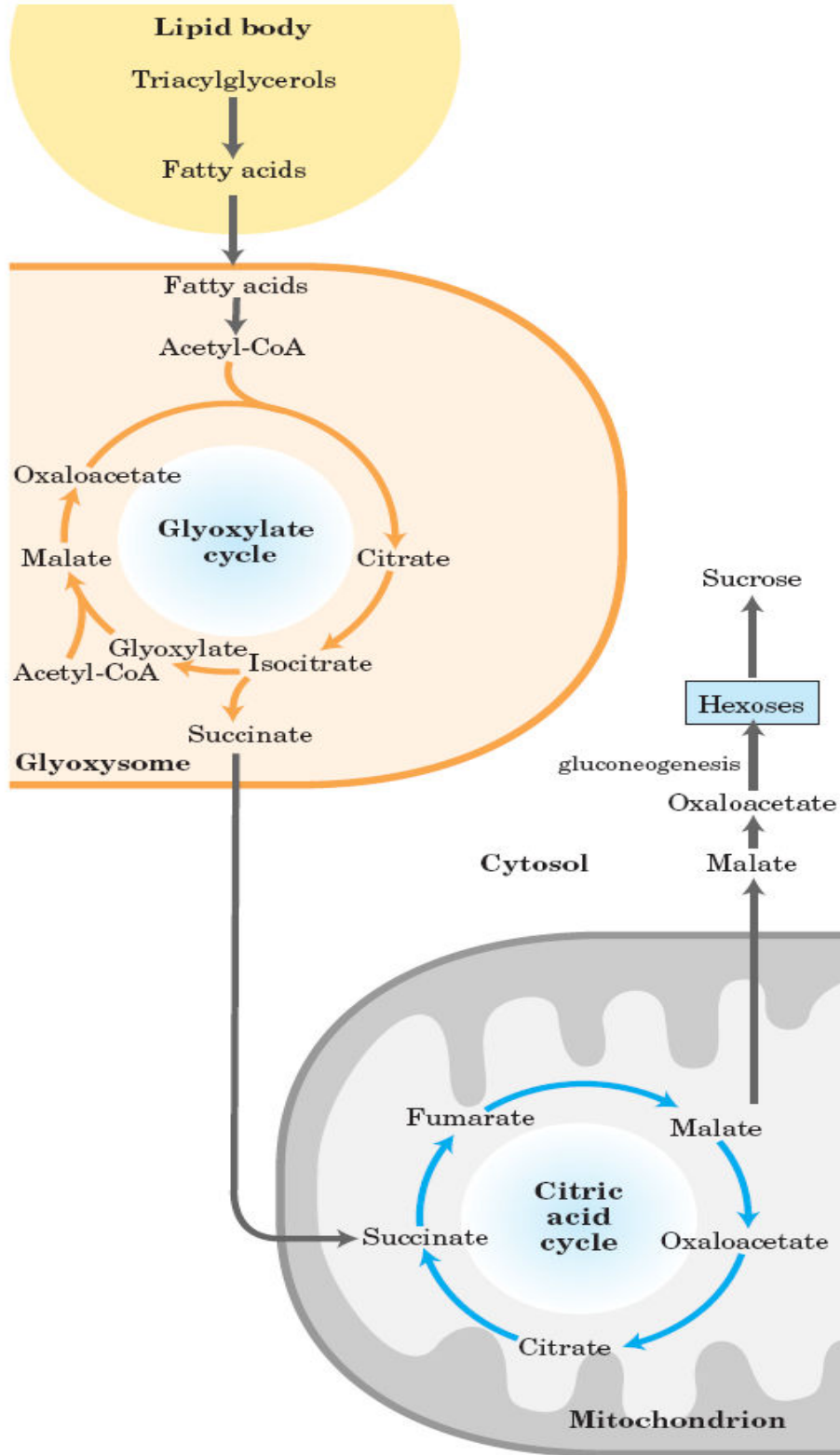
اذ تزداد بناء الإنزيمات أو تقل استناداً الى زيادة أو نقصان مكونات الدورة بالإضافة إلى أن زيادة من مادة فوسفواينول بايروفيت تثبط إنزيم أيزوستريت لايبز (علل ذلك؟).

8- ملاحظات عن دورة الكلايوكسليت:

- أ- توجد في أنسجة النباتات المتقدمة عضيات خلوية تدعى كلايوكسيزوم Glyoxysomes أو بيروكسيزوم Peroxisomes تحتوي الإنزيمات المستخدمة في الدورة بالإضافة إلى إنزيمات دورة كريس و التي تتواجد في المايكوتونديريا.
- ب- الدورة تكون سائدة في الفترة المبكرة من إنبات بذور النباتات الراقية اذ تتحول الأسيتايل CoA المشتقة من أكسدة الأحماض الدهنية المخزونة الى كاربوهيدرات بدورة تسمى دورة الماليت.
- ج- تحصل البكتريا والنباتات على أسيتايل CoA من عملية بنائه من الأسيتيت بوجود ATP و CoA وبفعل إنزيم أسيتايل CoA سنثيز Acetyl CoA synthetase كما في المعادلة الاتية:



- يرجى ملاحظة أن تكوين AMP في المعادلة أعلاه دلالة على استهلاك الأصريتين الغنيتين بالطاقة التي تملكها جزئية ATP.
- د- يتحول السكسينيت إلى الكاربوهيدرات في مسار الكلوكونيوجنزيس والتي يمكن ان تجهز الأسيتايل مرافق الإنزيم A من عملية أكسدة الدهون (والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً في الفصل الثالث / أيض الدهون) (لاحظ الشكل 13-2).



الشكل (13-2): بعد توفر الأستاتيل مرافق الإنزيم A من اكسدة الدهون تتحول بدورة الكلايوكسيليت Glyoxylate cycle الى السكسينيت Succinate الذي يدخل دورة حامض الستريك Citric acid cycle ليتحول الى الماليت والذي يمكن الاستفادة منه في بناء السكريات السداسية Hexoses بعد ان يعاني تحولات عدة في مسار الكلوكونيوجنزيس Gluconeogenesis والتي من الممكن ان تتحول الى سكريات ثنائية الوحدات مثل السكروز Sucrose .

مسار الفوسفوكلوكونيت Phosphogluconate pathway

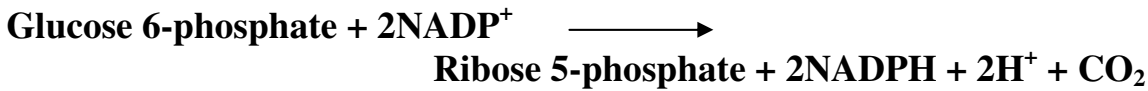
يسمى المسار أيضاً بتحويل الهيكسوز الأحادي الفوسفات Hexose monophosphate shunt (HMS) أو بمسار البننتوز فوسفات Pentose phosphate pathway (يلاحظ إن جميع الأسماء هذه تشير إما إلى المركبات الناتجة في المسار أو التحولات للمركبات أثناء المسار).

1- تعريف المسار:

وهو عبارة عن مسار أخر لتقويض السكريات (مثل الكلوكونز) فضلاً عن الكلايكوليسيس.

- 2- موقعه في الجسم: يحدث المسار في أنسجة الكبد والغدة اللببية والأنسجة الدهنية وقشرة الغدة الأدرينالية وكريات الدم البيض وهي المواقع التي تعمل بنشاط على تكوين الأحماض الدهنية والستيرويدات في حين يكون هذا المسار مفقوداً في الأنسجة العضلية الهيكلية.
- 3- موقع المسار في الخلية: السايوبلازم (الساييتوسول).

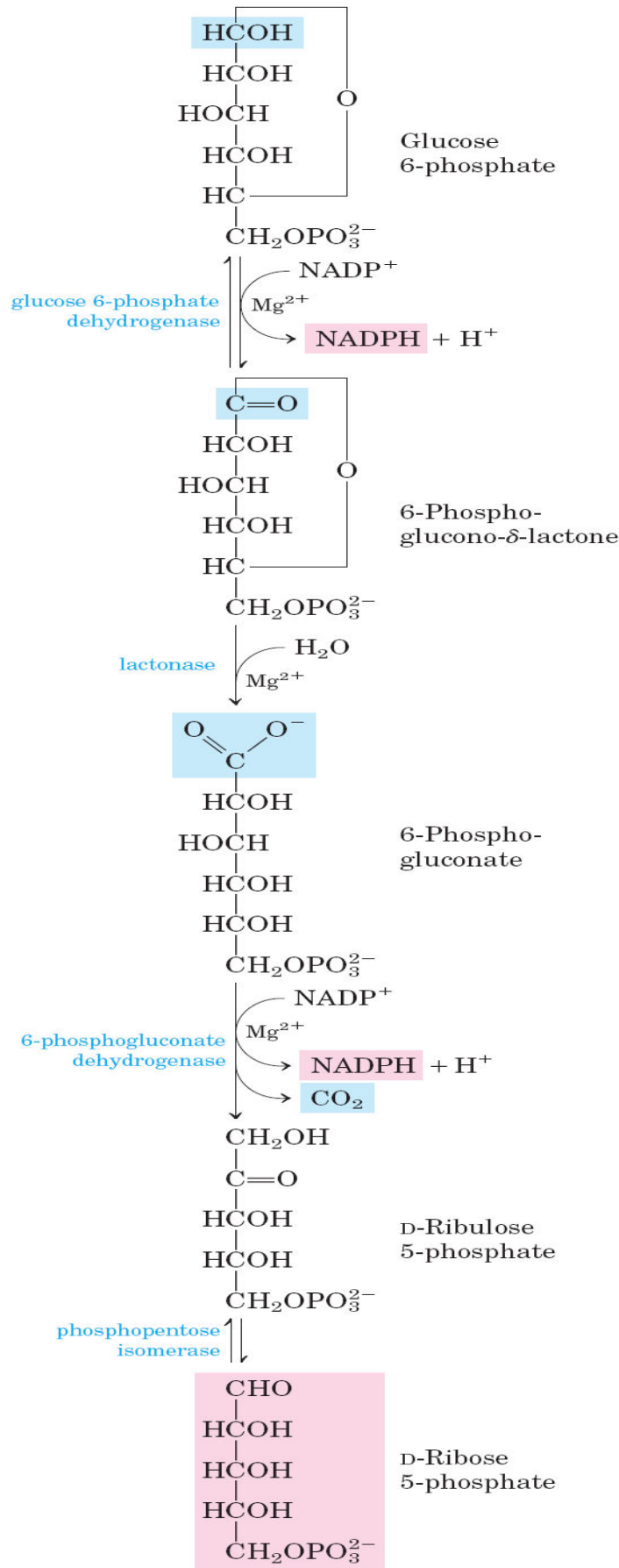
4- المعادلة الكلية للمسار:



5- الغاية من المسار:

- أ- تكوين قوة مختزلة بشكل NADPH في السايوبلازم والتي تستخدم في عدة اتجاهات مثل بناء الأحماض الدهنية والستيرويدات والكلوتاثايون وفي إنزيم كلوتاثايون رديكتيز Glutathion reductase ولأغراض أخرى.
- ب- تكوين سكريات خماسية وخصوصاً سكر الرايبوز الذي يستخدم في تكوين النيوكليوتيدات والأحماض النووية DNA و RNA ومرافقات إنزيمية (مثل ATP و NADH و FADH_2 و CoASH).
- ج- تحويل السكريات السداسية في بعض الأحيان إلى سكر ثلاثي أو رباعي أو خماسي أو سباعي، لغرض دخولها في مسارات وعمليات مختلفة داخل الجسم.
- د- يشارك المسار في النباتات تكوين الكلوكونز من CO_2 في الظلام بعملية التركيب الضوئي.

6- المخطط العام لمسار الفوسفوكلوكونيت (الشكل 14-2):



الشكل (14-2): مسار الفوسفوكلوكونيت.

7- الخطوات التفصيلية للمسار:

أ- تفاعل أكسدة الكلوكوز 6- فوسفات لتتحول إلى 6- فوسفوكلوكونو دلتا لاكتون δ -lactone 6-phosphoglucono ومنتجاً NADPH بوساطة إنزيم كلوكوز 6- فوسفات ديهيدروجينيز.

ب- تحلل اللاكتون الناتج من التفاعل الأول إلى 6- فوسفو كلوكونيت بوساطة إنزيم اللاكتونيز Lactonase وأحياناً يجري هذا التحلل تلقائياً عند توفر اللاكتون.

ج- تعاني جزيئة 6 - فوسفوكلوكونيت من أكسدة وإزالة CO_2 بفعل إنزيم 6 - فوسفوكلوكونيت ديهيدروجينيز لتكوين D- رايبولوز 5 - فوسفات فضلاً عن NADPH.

د- يتحول المركب D- رايبولوز 5 - فوسفات إلى D- رايبوز 5 - فوسفات بوساطة إنزيم الفوسفوبنتوز أيزوميريز Phosphopentose isomerase وهو التفاعل العكسي الوحيد في مسار الفوسفوكلوكونيت.

8- تنظيم المسار:

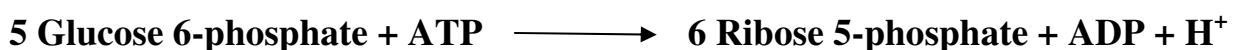
أ- يزداد نشاط المسار عند زيادة كلوكوز 6 - فوسفات (كما في الحالات غير الطبيعية في مرض فون جيرك (Von Geirks) اذ يؤدي إلى زيادة نواتج المسار من NADPH والسكريات الخماسية ومنها سكر الرايبوز الذي يدخل بالتالي في بناء النيوكليوتيدات وزيادتها يمكن ان يتم تقويضها ليزداد بذلك حامض اليوريك أعلى من الحدود الطبيعية Hyperuricemia مؤدياً إلى مرض النقرص (داء الملوك (Gout) وهو من الأسباب الثانوية لحدوث المرض أما السبب الرئيس فهو اضطراب في أيض البيورينات (علماً ان تركيز حامض اليوريك الطبيعي في الدم هو 2-7 ملغم/100مل).

ب- يزداد نشاط المسار عند حصول نقص في NADPH أو نقص في كمية السكريات الخماسية وخاصة سكر D- رايبوز.

ج- بالاعتماد على احتياج الجسم من NADPH ورايبوز 5 - فوسفات و ATP يمكن انسياب كلوكوز 6 - فوسفات ليدخل في تفاعلات مختلفة في مساري الكلايكوليسيس ومسار البنتوز 5 - فوسفات والذي منه يمكن أن يأخذ اتجاهات عدة وكالاتي:

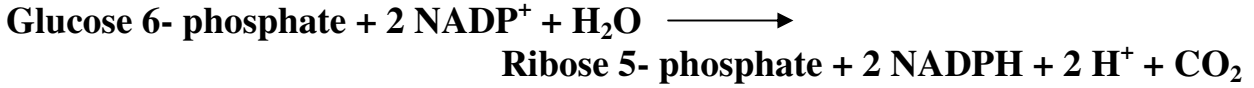
الاتجاه الاول:

عند الاحتياج إلى رايبوز 5- فوسفات أكثر من NADPH، كما في حالة انقسام الخلايا عند بناء النيوكليوتيدات بوصفها وحدات لمركب DNA، فإن أغلب الكلوكوز 6 - فوسفات يتحول إلى فركتوز 6 - فوسفات ومن ثم إلى كلسيرالديهيد 3- فوسفات خلال مسار الكلايكوليسيس. وباستخدام إنزيمات ترانس ألدوليز وترانس كيتوليز تتحول جزيئتين من فركتوز 6 - فوسفات وجزيئة من كلسير ألديهيد 3 - فوسفات إلى ثلاثة جزيئات رايبوز 5 - فوسفات بتفاعلات عكسية وكما في المعادلة الآتية:



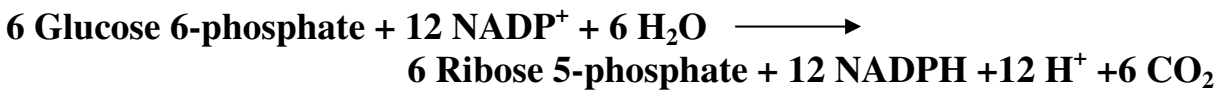
الاتجاه الثاني:

عند الاحتياج إلى كميات متساوية من NADPH ورايبوز 5- فوسفات، في هذه الحالة يتجه التفاعل باتجاه تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى رايبوز 5- فوسفات وجزئتين من NADPH في مسار البنتوز فوسفات:

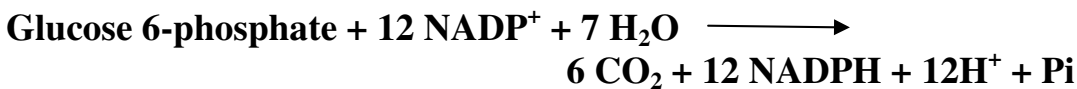


الاتجاه الثالث:

عند الاحتياج إلى NADPH أكثر من رايبوز 5- فوسفات، كما في حالة بناء الأحماض الدهنية في الأنسجة الدهنية فإن جزيئة الكلوكوز 6- فوسفات بالكامل سوف تتأكسد إلى CO_2 . إذ هناك ثلاثة تفاعلات فعالة: الأول أكسدة خلال مسار بنتوز فوسفات ليتكون رايبوز 5- فوسفات وجزئتين من NADPH، ثم تتحول رايبوز 5- فوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات وكليسير ألديهيد 3- فوسفات بواسطة إنزيمات ترانس كيتوليز وترانس ألدوليز، ثم يستخدم فركتوز 6- فوسفات وكليسير ألديهيد 3- فوسفات في بناء كلوكوز 6- فوسفات خلال مسار كلوكونيوجنزيس والتي يمكن ملاحظة التفاعلات في المعادلة الآتية:



ويمكن كتابة محصلة المعادلات كالاتي:



لذلك فإن عملية الأكسدة الكاملة لكلوكوز 6- فوسفات يمكن أن تنتج ست جزيئات من CO_2 مع كميات كبيرة من NADPH. إذ أن عملية تكوين رايبوز 5- فوسفات يمكن أن تعاد الدورة بتحويلها إلى كلوكوز 6- فوسفات باستخدام إنزيمات ترانس كيتوليز وترانس ألدوليز وبعض إنزيمات مسار كلوكونيوجنزيس.

الاتجاه الرابع:

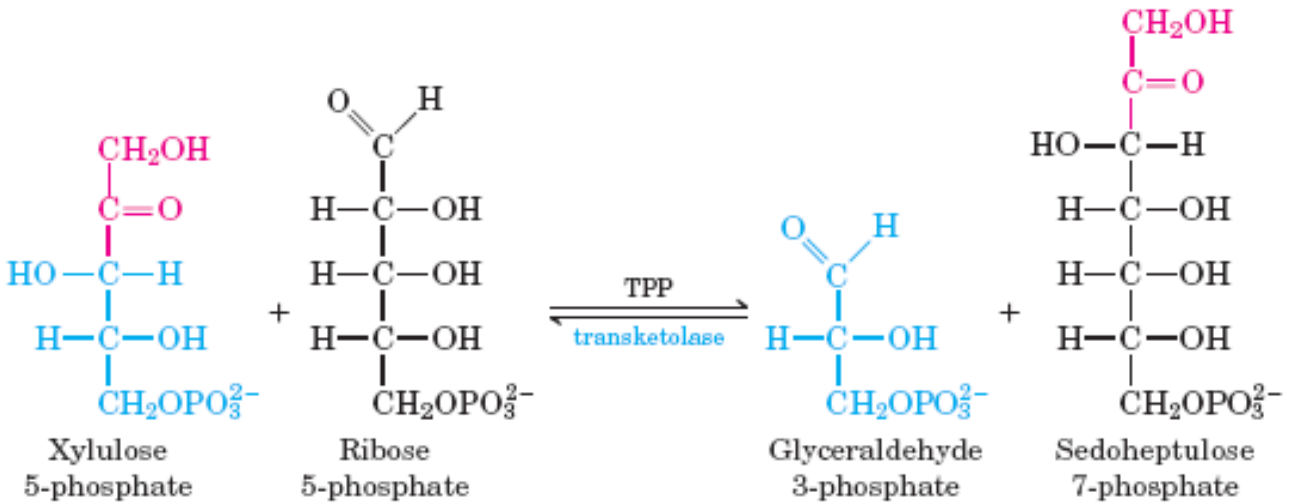
عند احتياج الجسم إلى كل من **NADPH** و **ATP** فإن جزيئة الرايبوز 5- فوسفات الناتجة من مسار بنتوز فوسفات يمكن أن تتحول إلى الكلوكوز 6- فوسفات ثم إلى البايروفيت. وبالتالي سوف تتكون جزيئات **ATP** و **NADPH** فضلاً عن جزيئات من البايروفيت لاحظ المعادلة الآتية:



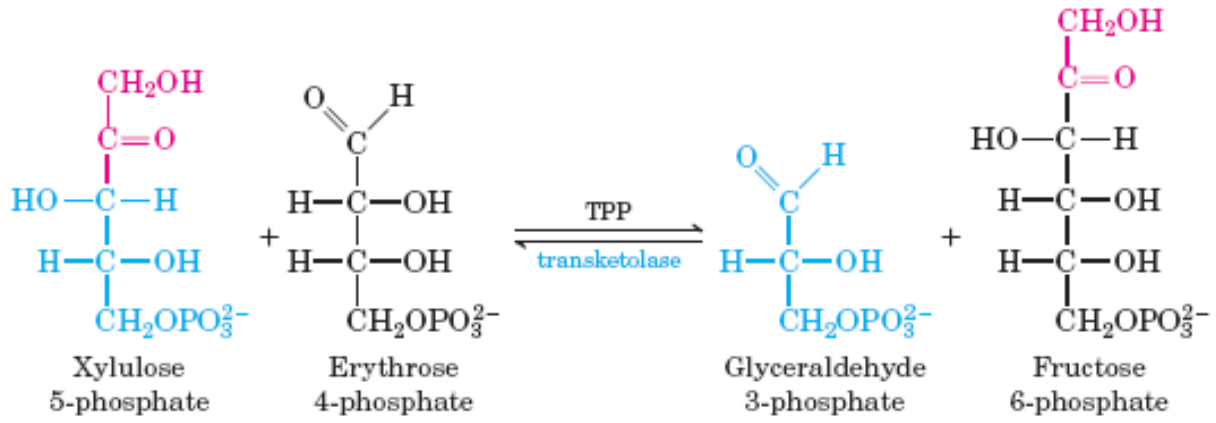
إن البايروفيت الناتج خلال هذه التفاعلات يمكن أن يعاني من عمليات أكسدة لتكوين جزيئات أخرى من **ATP** التي يمكن استخدامها في عمليات البناء المختلفة.

9- ملاحظات عن مسار فوسفوكلوكونيت:

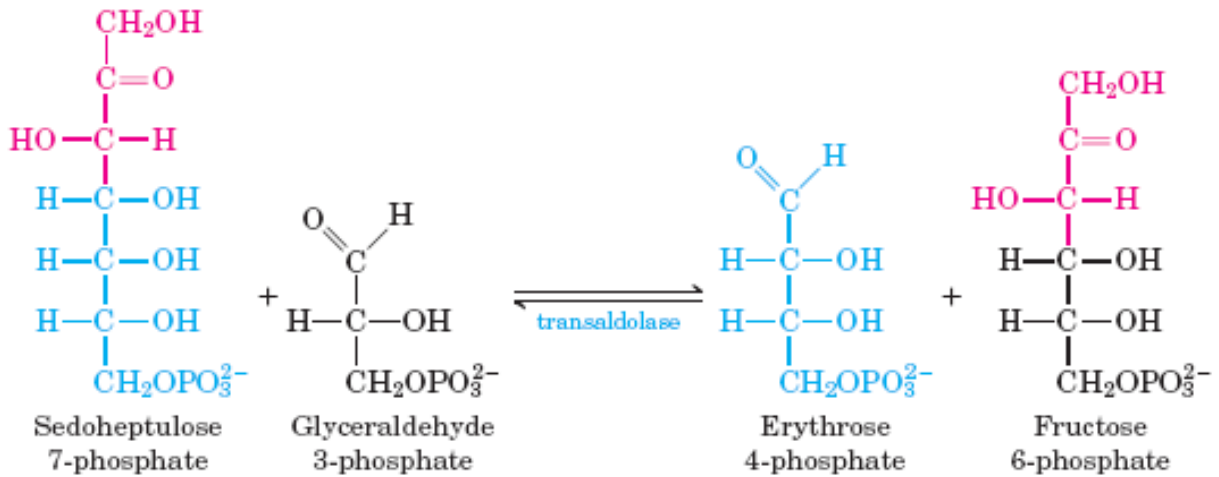
أ- قد تعاني النواتج مثل: رايبولوز 5- فوسفات و رايبوز 5- فوسفات من تحولات أخرى بفعل إنزيمات ترانس كيتوليز او ترانس ألدوليز بوجود المساعد الإنزيمي ثيامين بايروفوسفات **TPP**، فإنزيم ترانس كيتوليز **Transketolase** يقوم بنقل ذرتي كاربون (مجموعة كلايكوالديهايد) كما في المعادلة أدناه:



فضلاً عن ذلك يمكن لإنزيم ترانس كيتوليز ان يعمل على تفاعل زيلولوز 5- فوسفات Xylulose 5-phosphate مع اريثروز 4-فوسفات Erythrose 4-phosphate لينتج كلسيرألديهايد 3- فوسفات وفركتوز 6- فوسفات كما في المعادلة الآتية:



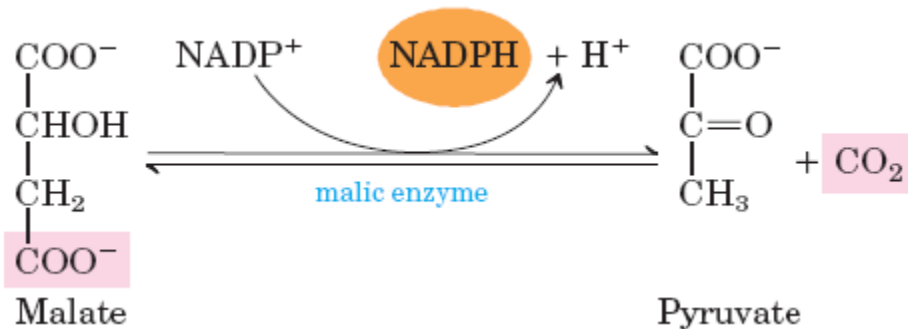
اما إنزيم ترانس ألدوليز Transaldolase فيحفز انتقال ثلاث ذرات كربون (مجموعة ثنائي هيدروكسي الأستون). وبالاشتراك مع إنزيمات الكلايكوليسيس تعمل على تسهيل عمليات التحولات العكسية للسكريات الثلاثية والرابعة والخامسة والسادسية والسباعية (مثل سيدهوتولوز 7- فوسفات Sedoheptulose 7-phosphate الذي يعتبر من السكريات السباعية) لاحظ المعادلة أدناه:



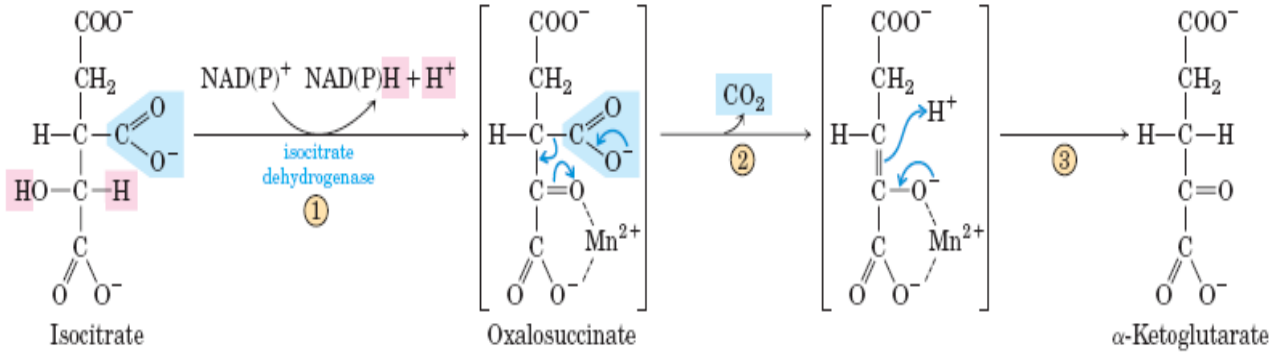
ب- إن مسار الفوسفوكلوكونيت يعد المسار الرئيس لتوليد القوة المختزلة بشكل NADPH في السيتوبلازم

وهناك مصادر أخرى لتوليد NADPH في الجسم منها:

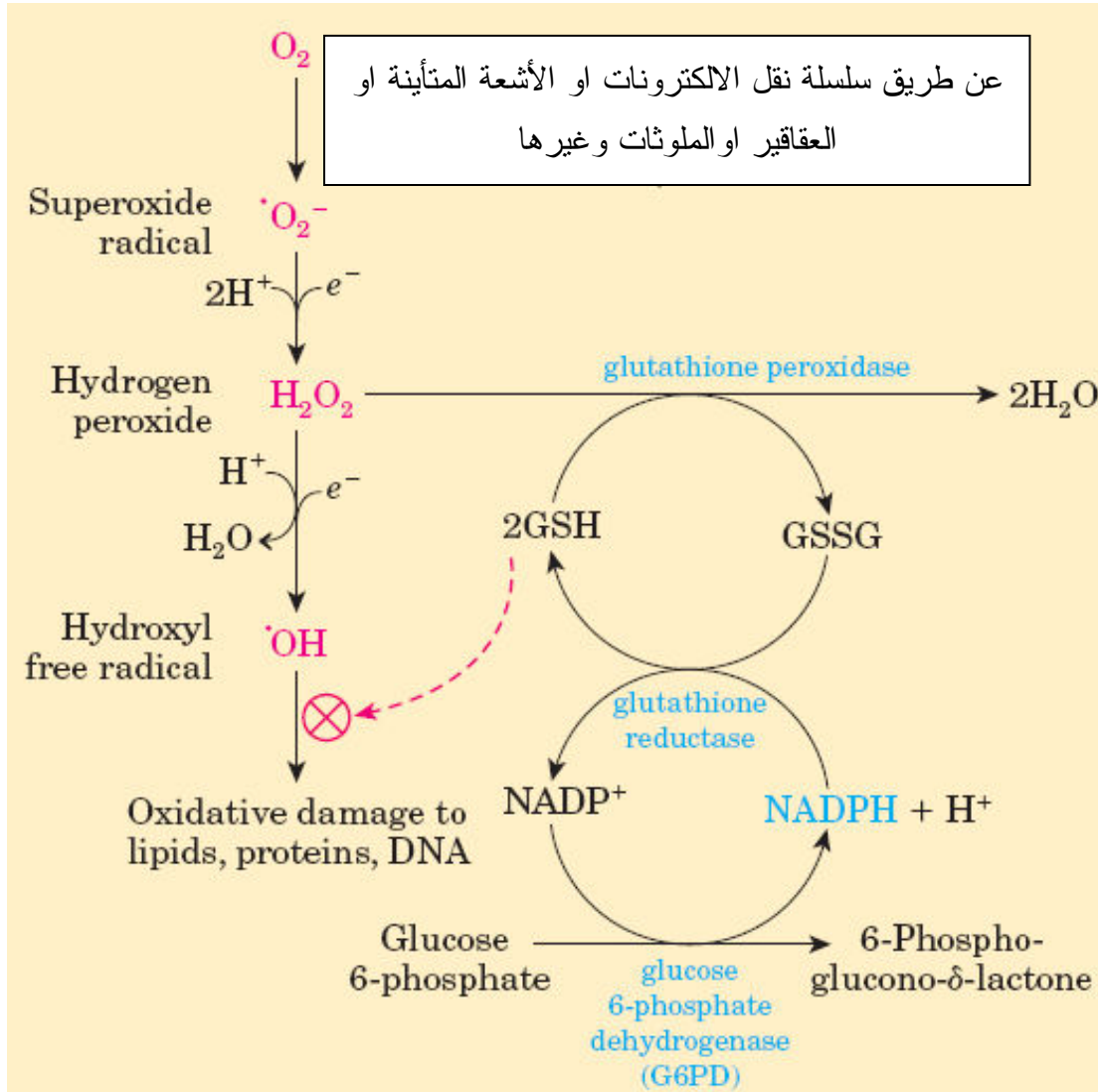
1- تحول الماليت إلى البايروفيت بفعل إنزيم ماليك Malic enzyme كما في المعادلة الآتية:



2- تحول أيزوستريت إلى ألفا- كيتوكلوتاريت بواسطة إنزيم أيزوستريت ديهيدروجينيز Isocitrate dehydrogenase خارج المايكوبلازما، إذ يمكن لجزئية الستريت أن تخرج خارج المايكوبلازما وتعاني هذا التحول (وهذه الخطوة ذكرت في دورة كربس) كما في المعادلة أدناه:

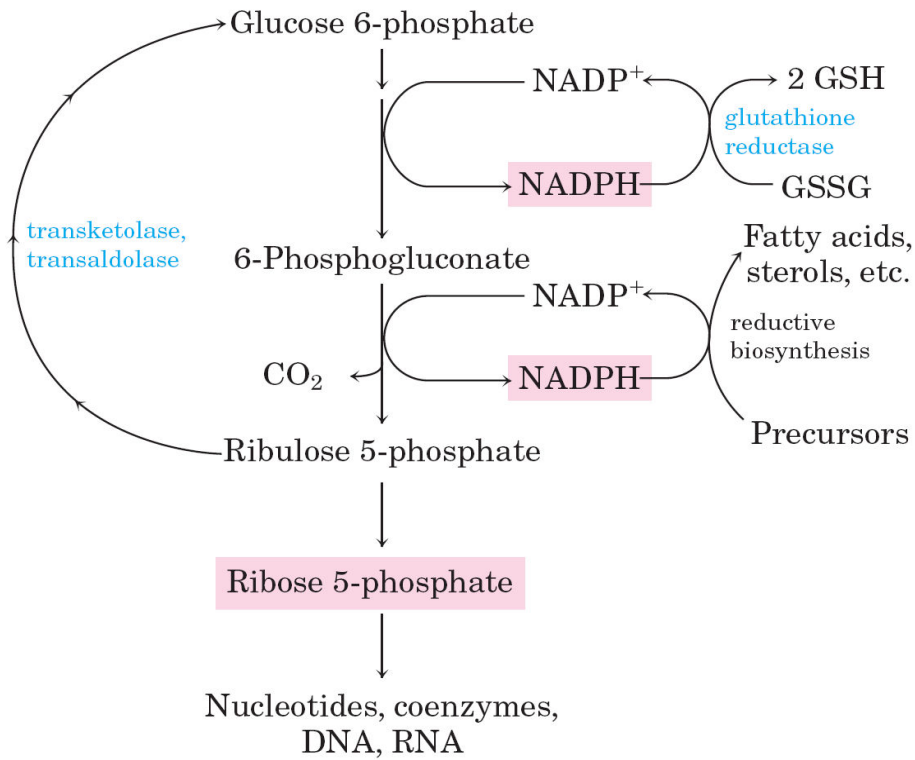


ج- مسار بنتوز فوسفات وإنزيم كلوتاثايون بيروكسيديز Glutathion peroxidase(GPx) يعملان سوياً من أجل حماية كريات الدم الحمر من عملية تحللها Hemolysis، إذ المسار عند تجهيزه بـ NADPH الذي يعد مادة اختزالية لجزئية الكلوتاثايون المؤكسدة GSSG متحولاً إلى الكلوتاثايون المختزل GSH بفعل إنزيم كلوتاثايون رديكتيز Glutathion reductase(GRd)، ثم يتحول الكلوتاثايون المختزل إلى المؤكسد بإزالتة بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 بفعل إنزيم كلوتاثايون بيروكسيديز (بوجود السليينيوم)، إذ يعد هذا التفاعل من التفاعلات المهمة لإزالة H_2O_2 التي يمكن أن تعمل على تقليل عمر كريات الدم الحمر بأكسدة جدار الخلية وتحللها (الشكل 15-2).



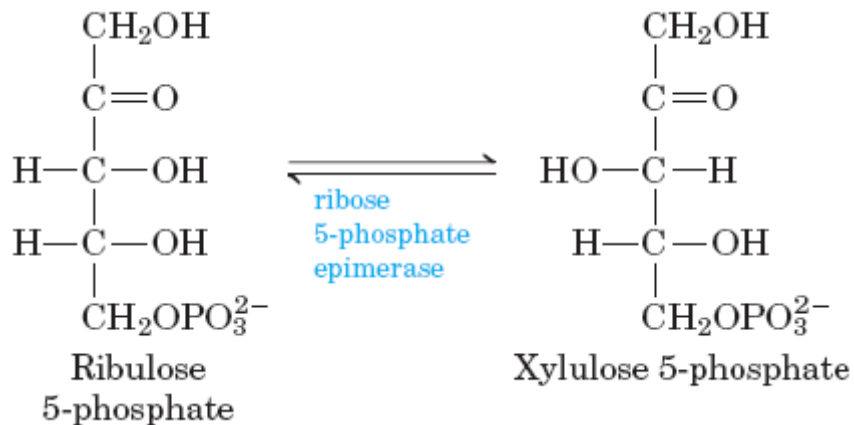
الشكل (15-2): إزالة المواد المؤكسدة المختلفة بمشاركة المرافق الإنزيمي NADPH القادم من مسار الفوسفوكلوكونيت ومصادر أخرى فضلاً عن توفر الكلوتاثايون المختزل الذي يعمل على إزالة مواد الأكسدة الأخرى مثل جذر الهيدروكسيل الحر ($\cdot OH$) Hydroxyl free radical وبالتالي تثبيط عملية الأكسدة التحطيمية لمركبات الكيمياء الحياتية من دهون Lipids وبروتينات Proteins وأحماض نووية مثل الـ DNA.

فضلاً عن أهمية المرافق الإنزيمي NADPH الذي يدخل في بناء الأحماض الدهنية والستيرويدات Sterols كذلك فإن الرايبوز 5- فوسفات يدخل في بناء النيوكليوتيدات والمرافقات الإنزيمية المختلفة والأحماض النووية (كما تم ذكره سابقاً)، إذ يمكن أن يعاد تحول رايبوز 5- فوسفات إلى كلوكوز 6- فوسفات بفعل إنزيمات ترانس ألدوليز وترانس كيتوليز كما يلاحظ في الشكل (16-2) :



الشكل (16-2): مخطط عام يوضح تكون مواد أولية لبناء مركبات مختلفة ذات أهمية متعددة داخل الجسم.

د- يمكن لرايبولوز 5- فوسفات ان يعاني تحولاً الى زايلوز 5- فوسفات بفعل إنزيم رايبوز 5- فوسفات إبيميريز Ribose 5-phosphate epimerase كما في المعادلة الآتية:



العوامل المؤثرة على مسار الفوسفات بنتوز

- 1- مستوى إنزيم الكلوكوز 6- فوسفات ديهيدروجينيز والذي قد يكون منخفضاً في مرضى داء السكر.
- 2- نسبة القوى المؤكسدة (NADP⁺ / NAD⁺) في السائتوبلازم.
- 3- نقصان مستوى الثايمين بايروفوسفات والتي تحد من فعالية إنزيم ترانس كيتوليز.

انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية

Electron transport and oxidative phosphorylation

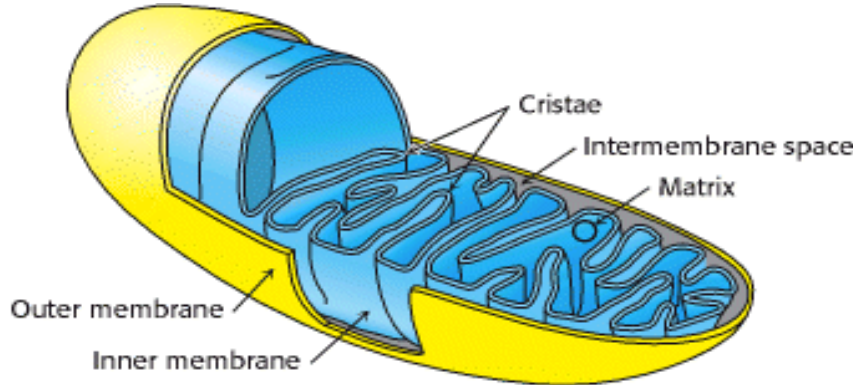
1- تعريف العملية:

انتقال الإلكترونات يقصد بها انتقال الأزواج الإلكترونية من المساعدات الإنزيمية NADH و FADH₂ (الناجمة من مسار الكلايولسيس ودورة كربس وأكسدة الأحماض الدهنية وغيرها من مسارات الأكسدة) والتي لها جهد ناقل عالٍ High transfer potential فعندما تنتقل هذه الإلكترونات خلال سلسلة نقل الإلكترونات (أو السلسلة التنفسية) إلى الأوكسجين تتحرر كمية كبيرة من الطاقة يمكن ان تستخدم لتكوين جزيئات ATP.

فالفسفرة التأكسدية هي عبارة عن تكوين جزيئات ATP عند مرور الإلكترونات من NADH أو FADH₂ إلى الأوكسجين O₂ بوساطة سلسلة نقل الإلكترونات (أي الفسفرة المستمدة الطاقة من انتقال الإلكترونات من القوى المختزلة إلى الأوكسجين عبر السلسلة التنفسية).

2- موقع العملية في الجسم: تتم العملية في جميع أعضاء الجسم المختلفة.

3- موقع العملية في الخلية: المايوتوكونديريا (الشكل 17-2) ، إذ يطلق عليها مصنع القوة في الخلية أو بيت الطاقة كونها تعد أكبر مصدر لتوليد الطاقة على شكل ATP في الكائنات الهوائية (في خلايا حقيقية النواة) بينما تكون موجودة في غشاء البلازما للخلايا البدائية النواة.



الشكل (17-2): المايوتوكونديريا.

4- المعادلة العامة:

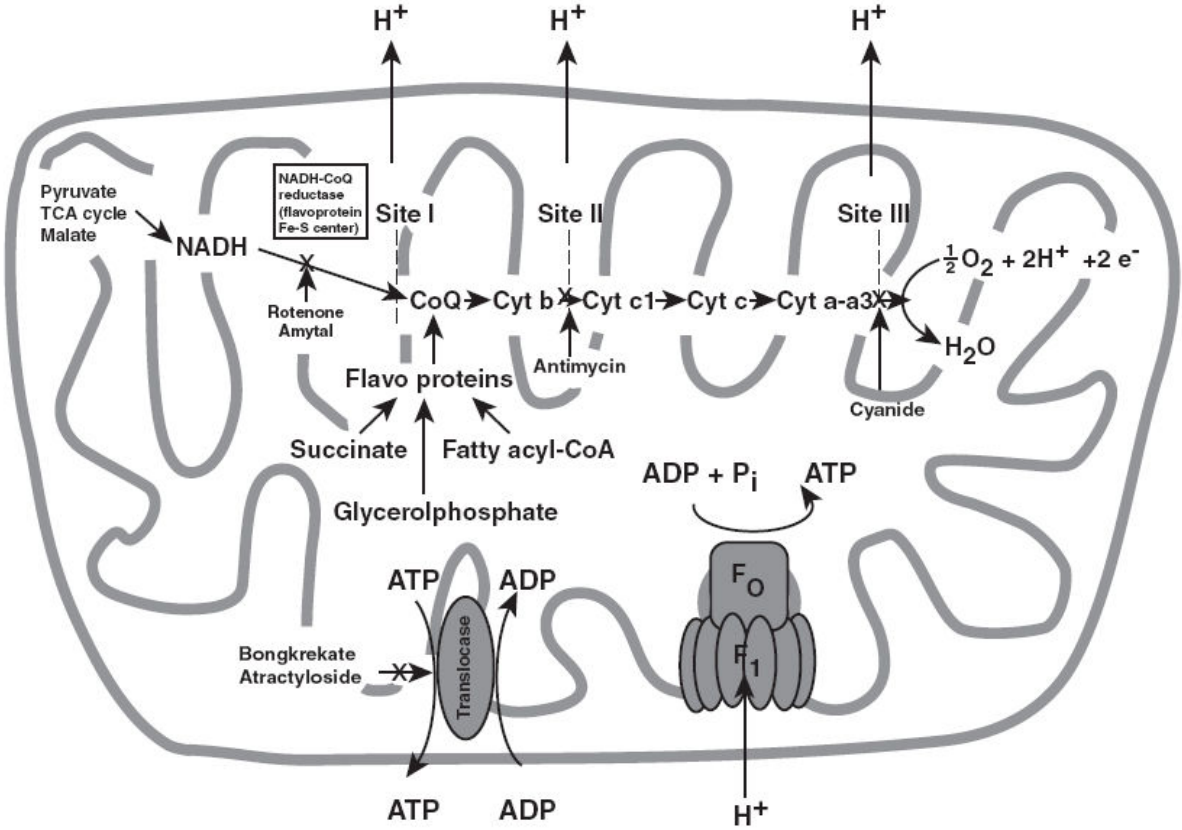
أ- عند أكسدة جزيئه واحدة من NADH ينتج عنها ثلاث جزيئات ATP كما في المعادلة أدناه:
$$\text{NADH} + \text{H}^+ + 3 \text{ADP} + 3 \text{Pi} + 1/2 \text{O}_2 \longrightarrow \text{NAD}^+ + 3 \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$$

ب- عند أكسدة جزيئة FADH₂ ينتج عنها جزيئتان من ATP كما في المعادلة أدناه:
$$\text{FADH}_2 + 2 \text{ADP} + 2 \text{Pi} + 1/2 \text{O}_2 \longrightarrow \text{FAD} + 2 \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$$

5- الغاية من العملية:

- أ- إنتاج طاقة على شكل ATP بعملية أكسدة جزيئات NADH و $FADH_2$.
ب- إنتاج قوى مؤكسدة على شكل NAD^+ و FAD.

6- مخطط انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية (الشكل 18-2).



الشكل (18-2): مكونات سلسلة نقل الإلكترونات في الماييتوكوندريا.

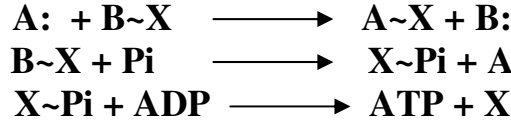
7- الخطوات التفصيلية للعملية:

- أ- تبدأ إلكترونات NADH دخول السلسلة من NADH ديهيدروجينيز NADH dehydrogenase (والذي يسمى أيضاً NADH-Q أو أكسيدوردكتيز NADH-Q oxidoreductase).
ب- تبدأ إلكترونات $FADH_2$ دخول السلسلة من مساعد الإنزيم Q (Coenzyme Q) مكونة هيدروكوينون QH_2 ثم تنتقل هذه الإلكترونات إلى باقي السلسلة التنفسية.
ج- تتكون جزيئات ATP في ثلاثة مواقع بالنسبة إلى NADH وموقعين بالنسبة إلى $FADH_2$ من السلسلة التنفسية المرتبطة بالفسفرة التأكسدية إذ تنفسر في هذه المواقع جزيئات ADP وتتحول إلى ATP وهذه المواقع هي (الشكل 18-2):

- 1- الموقع الأول: وينحصر بين NADH و CoQ.
- 2- الموقع الثاني: وينحصر بين سايتوكروم b وسائيتوكروم c.
- 3- الموقع الثالث: وينحصر بين سايتوكروم c والاكسجين.

د- هناك ثلاث فرضيات لتفسير آلية الفسفرة التأكسدية وهي:

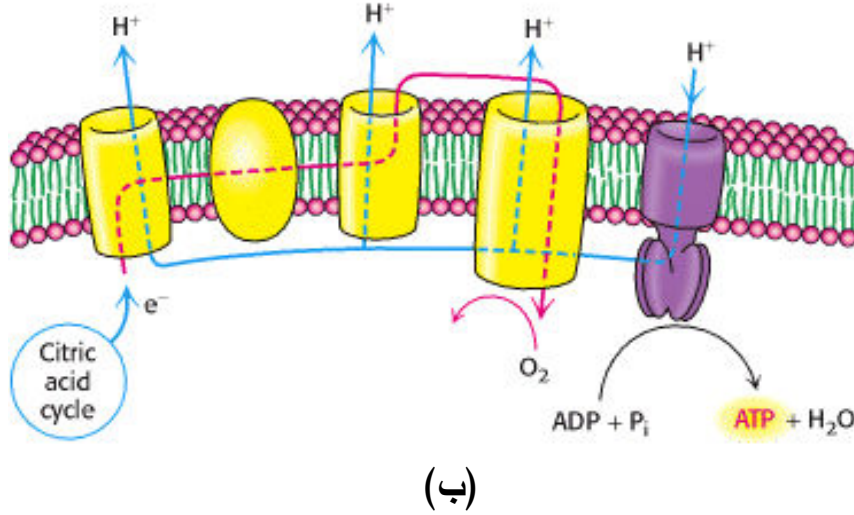
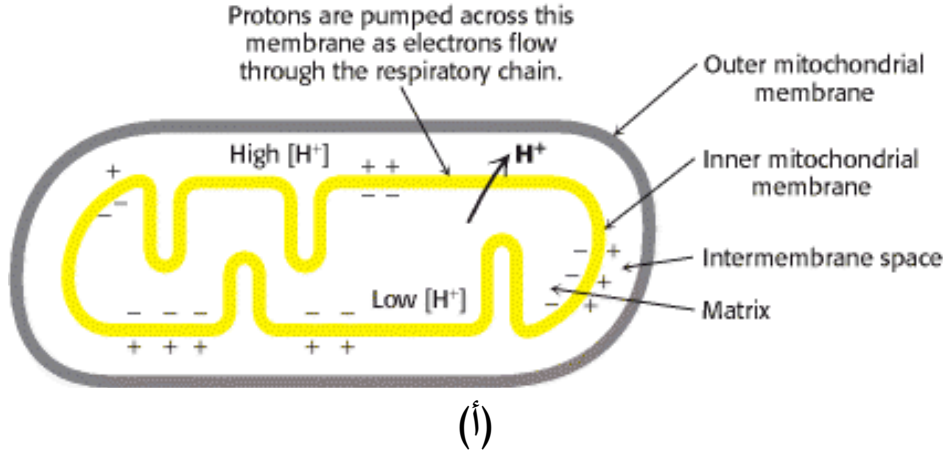
1- **فرضية الازدواج الكيماوي Chemical coupling hypothesis**: تتضمن هذه الفرضية التي افترضت من قبل العالم سليتر Slater بأنه عند انتقال الإلكترونات من القوى المختزلة إلى الأوكسجين يتولد مركب وسطي ذو أصرة تساهمية غنية بالطاقة يستخدم بوصفها مادة أولية لتكوين الأصرة الفوسفاتية ذات الطاقة العالية لـ ATP **لاحظ المعادلات أدناه:**



إن هذا النموذج مبنى على آلية الفسفرة المرتبطة بمادة الأساس Substrate link-phosphorylation كما في فسفرة 3- فوسفوكلسيريت إلى 1،3- ثنائي فوسفو كلسيريت في الساييتوبلازم او فسفرة GDP إلى GTP في الماييتوكوندريا بواسطة سكسنايل CoA. فشلت جميع المحاولات العملية لحد الآن لعزل المركب الوسطي الحامل للطاقة.

2- **فرضية التغيير في التركيب الثلاثي الأبعاد للبروتين**: أفترض العالم بوير Boyer في هذه الفرضية انه عند انتقال الإلكترونات من القوى المختزلة الى الأوكسجين يؤدي الى التغيير في التركيب الثلاثي للبروتينات في السلسلة التنفسية وبالتالي تعمل على إنتاج طاقة على شكل ATP، ولكن فشلت جميع المحاولات العملية أيضا لإثبات هذه الفرضية.

3- **فرضية التنافذ الكيماوي Chemiosmotic hypothesis**: أفترض العالم ميتجل Mitchell في هذه الفرضية ان الغلاف الداخلي للماييتوكوندريا يكون غير نافذ للبروتونات (H^+). وعند انتقال الإلكترونات من احد النواقل الإلكترونية ($NADH$ أو $FADH_2$) إلى الأوكسجين عبر بروتينات السلسلة التنفسية يسبب انتقال البروتونات عبر الغلاف نحو الخارج. وهكذا فإن السلسلة التنفسية تعمل مضخة لضخ البروتونات وتتولد قوة نتيجة للاختلاف بين الشحنة وتركيز البروتونات عبر الجدار الداخلي للميتوكوندريا (الشكل 19-2 أ)، وفي هذه الحالة تعد البروتونات (الحاملة للطاقة) القوة الدافعة لتكوين جزيئات ATP من اتحاد ADP مع Pi بواسطة إنزيم ATP synthase **لاحظ (الشكل 19-2 ب):**



الشكل (19-2): (أ) الاختلاف بين الشحنة وتركيز البروتونات عبر الجدار الداخلي للميتوكوندريا. (ب) الاختلاف بين الشحنة وتركيز البروتونات تولد قوة دافعة لتكوين جزيئات ATP من اتحاد ADP مع Pi بواسطة إنزيم ATP synthase عبر الجدار الداخلي للميتوكوندريا.

8- الوسائل التنظيمية:

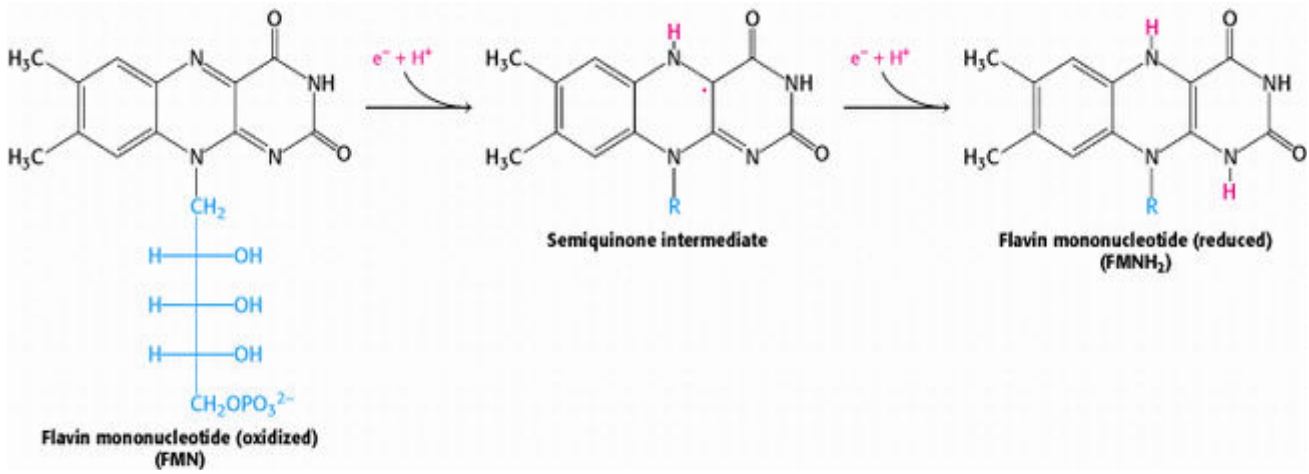
ان احتياج الجسم للطاقة مع زيادة كمية المساعدات الإنزيمية NADH و FADH المتكونة من المسارات المختلفة تؤدي إلى دخول هذه القوى المختزلة في عملية الفسفرة التأكسدية لإنتاج الطاقة التي تستخدم لوظائف عدة داخل الجسم.

9- الملاحظات العامة عن عملية انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية:

أ- تحتوي السلسلة التنفسية في الميتوكوندريا على المكونات الآتية:

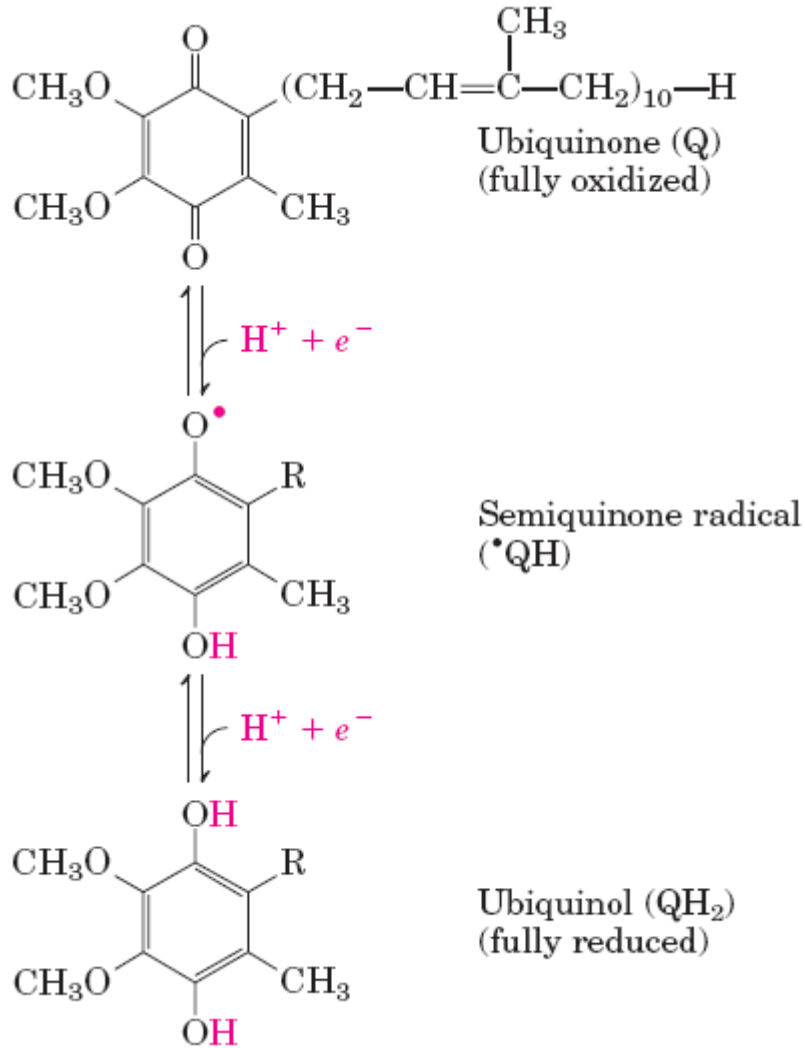
1- NADH ديهيدروجينيز: يعد من البروتينات (نوع فلافوبروتين Flavoprotein) التي تحتوي على مجموعة رابطة (ترقيعية Prosthetic) تدعى فلافين أحادي النيوكليوتيدات FMN والتي تعاني عمليات أكسدة واختزال اذ تتحول FMN من الشكل المؤكسد (Flavin mononucleotide(oxidized) الى

الشكل الوسطي شبه المؤكسد $FMNH^{\bullet}$ Semiquinone intermediate بإدخال بروتون وإلكترون ثم يتحول الى الشكل المختزل Flavin mononucleotide (reduced) $FMNH_2$ بعد إدخال بروتون وإلكترون آخر كما يلاحظ في الشكل أدناه:



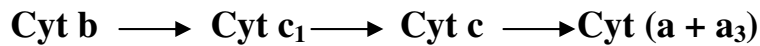
الشكل (2-20): الحالات التأكسدية للفلافين، اذ يلاحظ اختزال FMN الى $FMNH_2$ بعد مروره بالحالة الوسطية.

2- مساعد الإنزيم Q (Coenzyme Q) ويدعى أيضاً اليوبيكوينون Ubiquinone: الذي يصنف من الدهون ويحتوي على سلسلة جانبية من الأيزوبرينويد Isoprenoid التي تختلف في إعدادها باختلاف مصدر المايتركوندريا، ففي الأنسجة الحيوانية تحتوي على عشرة وحدات من الأيزوبرينويد وبهذا فان المركب الكوينون هذا يدعى مرافق الإنزيم Q_{10} (Coenzyme Q_{10}) (الشكل 2-21). إن الحالة المؤكسدة للمركب تكون بشكل كوينون والذي يمكن أن يتحول إلى سيمي كوينون Semiquinone عند إضافة إلكترون (e^-) وبروتون واحد (H^+) والتي عند إضافتهما مرة أخرى يتكون الهيدروكوينون الشكل المختزل له، لذلك لها القابلية على استقبال إلكترونات والبروتونات ومنحها الى مادة أخرى اعتماداً على فرق الجهد الكهربائي في سلسلة نقل الإلكترونات.



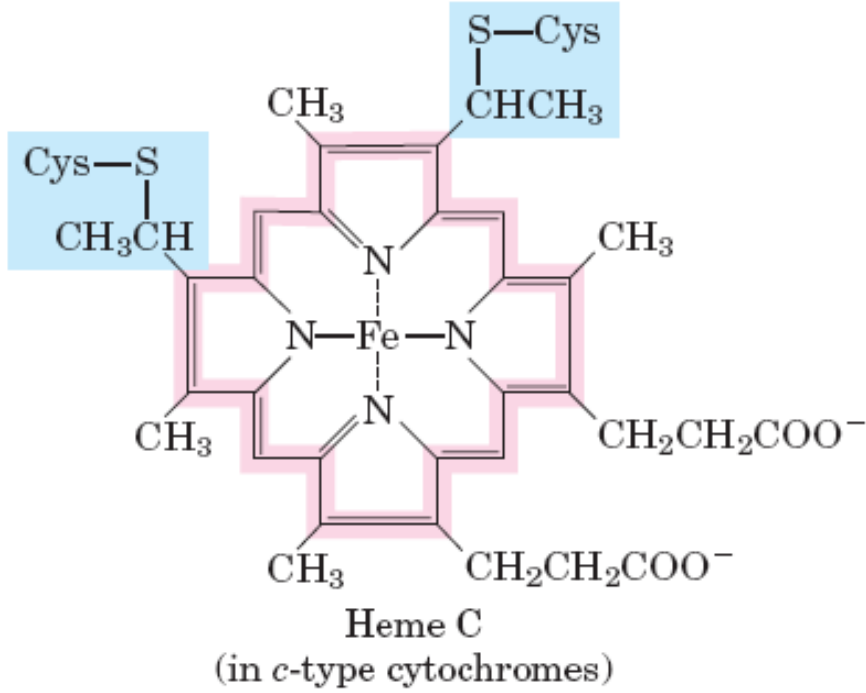
الشكل (2-21): تحول الكوينون (يويكويونون Q) Ubiquinone (Q) من الشكل المؤكسد الى الشكل المختزل هيدروكوينون Ubiquinol (QH₂) مروراً بالحالة الوسطية سيمي كوينون (شبه كوينون) الحاوي على جذر Semiquinone radical (*QH) .

3- السايكرومات Cytochromes : بروتينات تحتوي على مجموعة رابطة وهي جزيئة الهيم الحاوية على الحديد الذي يعاني من الأكسدة والاختزال أثناء انتقال الإلكترونات عبرها إلى الأوكسجين. لقد صنف العالم كيلين Keilin السايكرومات إلى ثلاثة أصناف رئيسة a, b, c استناداً الى الصفة المميزة لطيف الامتصاص الضوئي. وأن السايكرومات الموجودة في السلسلة التنفسية تكون كالاتي:



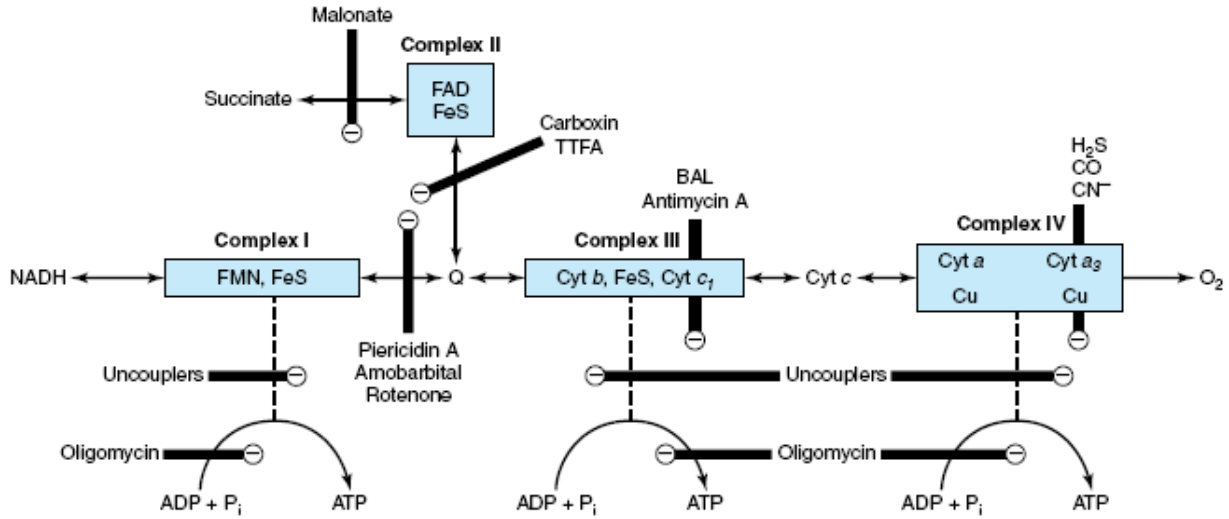
إن جزيئة الهيم في Cyt c₁ و Cyt c مرتبطة بأصرة تساهمية مع البروتين ولكن في البروتين Cyt b غير مرتبطة بأصرة تساهمية وسايكروم a₃ + a (الذين يسميان سوياً أيضاً بسايكروم أوكسيداز Cytochrome oxidase) تحوي جزيئتهما الهيم على مجموعة الفورميل Formyl (الشكل 2-22). إذ تنتقل الإلكترونات من a إلى a₃ والأخير يهب زوجي الإلكترونات إلى الأوكسجين لتكوين

ماء ليتحول النحاس الحاوي في تركيب a_3 من شكله المختزل $+1$ إلى الشكل المؤكسد Cu^{++} . وتحتوي الساييتوكرومات على مجموعة مرتبطة لحديد- بورفايرين فهي تشابه الهيموكلوبين والمايوكلوبين، إذ انها جميعاً تقع ضمن صنف البروتينات الهيمية Hemoproteins. والساييتوكرومات موجودة في جميع الأنسجة، وتحوي الأنسجة ذوات الفعالية التنفسية العالية مثل القلب والعضلات على نسب كبيرة من الساييتوكرومات وتسمى وتصنف مركبات البورفيرين استناداً إلى مكونات سلسلتها الجانبية.



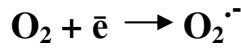
الشكل (2-22): جزيئة الهيم في ساييتوكروم نوع c.

ب- هناك العديد من المواد المثبطة لعملية انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية (الشكل 2-23) . إذ هناك مواد تثبط عملية ازواج ADP مع Pi لتكوين ATP ومن هذه المواد هي 4,2- ثنائي نايتروفينول وفالينومييسين Valinomycin وكراماسدين Gramicidin. التي تعمل على زيادة دخول البروتونات إلى داخل الغلاف الداخلي للماييتوكونديريا وبذلك تقلل من القوة الدافعة لتكوين ATP والنااتجة من البروتونات في داخل الماييتوكونديريا وبالتالي تثبط عملية الفسفرة التأكسدية. فضلاً عن ذلك هناك مواد مثل السيانيد CN^- وأول أكسيد الكربون CO و أزيد (N_3^-) وكبريتيد الهيدروجين H_2S والأكتيونومييسين والباربنتيوريت وروتينون Rotenone وأميتال Amytal تعمل على تثبيط سير الإلكترونات أثناء تحركها خلال السلسلة التنفسية(سلسلة نقل الإلكترونات) فمثلاً السيانيد (أو الأزيد) يعمل على تثبيط ساييتوكروم a_3+a بتفاعلها مع Fe^{+3} في حين أول أكسيد الكربون يثبط تكوين الحديدوز (Fe^{+2}) أما روتينون وأميتال فيعملان على إيقاف نقل إلكترونات إلى إنزيم NADH ديهيدروجينيز وتمنع استخدام NADH كمادة أساس (لاحظ الشكل الآتي).

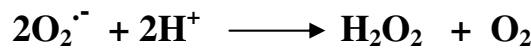


الشكل (2-23): مواقع تثبيط سلسلة انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية بواسطة العديد من العقاقير او المثبطات الكيميائية وغيرها. والتثبيط يكون في مواقع المعقدات Complex I (الذي يشمل NADH و يوبيكوينون او كسيدوردكتيز) و Complex II (الذي يشمل سكسنيث و يوبيكوينون او كسيدوردكتيز) و Complex III (الذي يشمل يوبيكوينول فيري سايتوكروم c او كسيدوردكتيز) و Complex IV (الذي يشمل فيري سايتوكروم c او كسيدوردكتيز و اوكسجين او كسيدوردكتيز).

ج- يتكون جذر سوبر اوكسيد السالب Superoxide anion خلال عملية انتقال الإلكترونات في السلسلة التنفسية بانتقال إلكترون واحد إلى الاوكسجين أما عند انتقال زوج من الإلكترونات فسوف يتكون البيروكسيد لاحظ المعادلة الآتية:



إن هذه المركبات الناتجة تعد من المركبات الأوكسدة الضارة التي يمكن أن تهاجم مكونات الخلية (من الدهون والبروتينات والأحماض النووية والسكريات) إذا لم يتم إزالتها باستخدام الإنزيمات الدفاعية (إنزيمات مضادات الأوكسدة) مثل إنزيم سوبر اوكسيد ديسميوتاز (SOD) Superoxide dismutase الذي يعمل على إزالة جذرين من سوبر اوكسيد السالب كما في المعادلة الآتية:



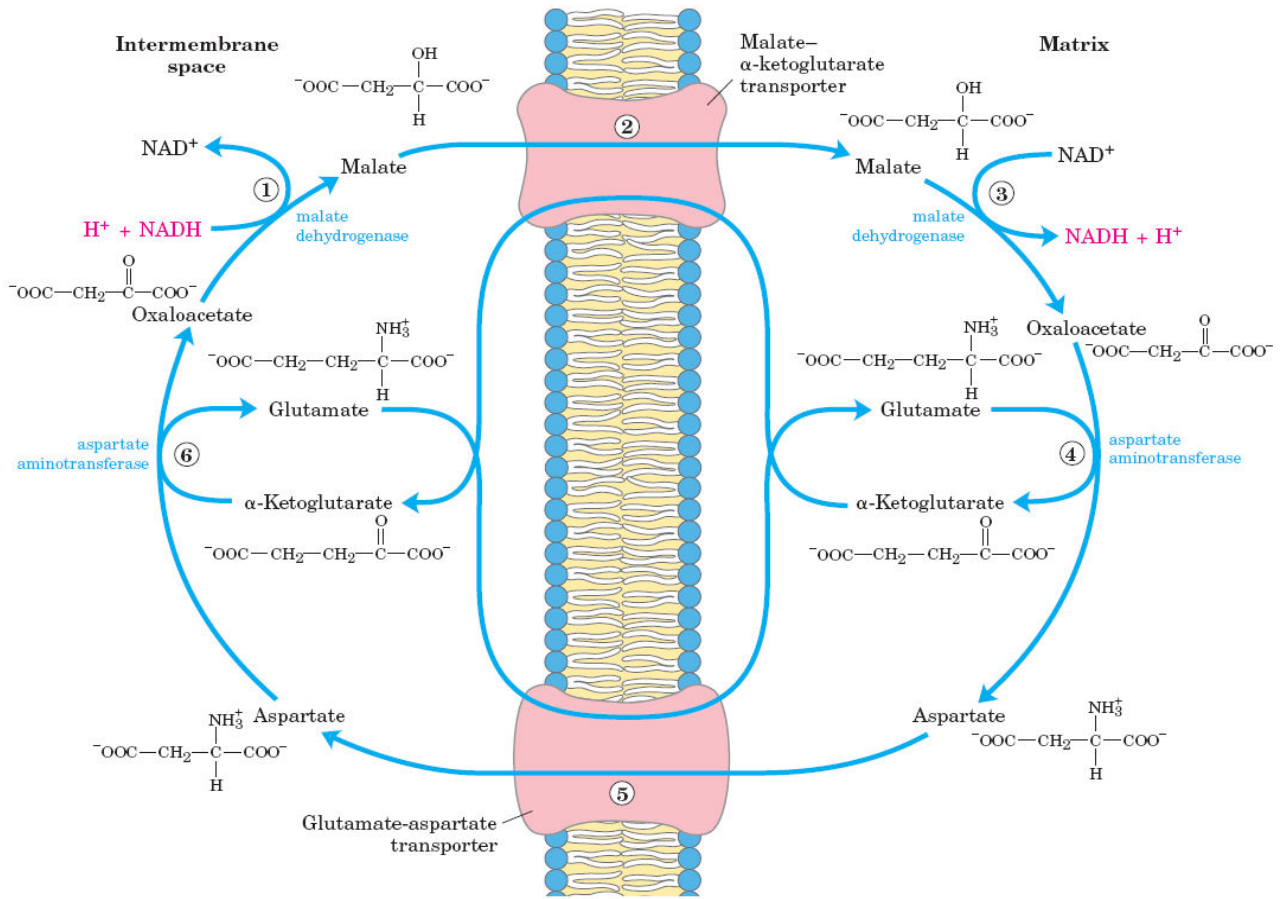
وكذلك بيروكسيد الهيدروجين يعد من المركبات المؤكسدة عند تواجده بكميات كبيرة يؤثر على مكونات الخلية ويتم إزالته بإنزيم الكتاليز Catalase وكما يأتي:



د- دخول NADH المتكون خارج الماييتوكندريا إلى السلسلة التنفسية والفسفرة التأكسدية:

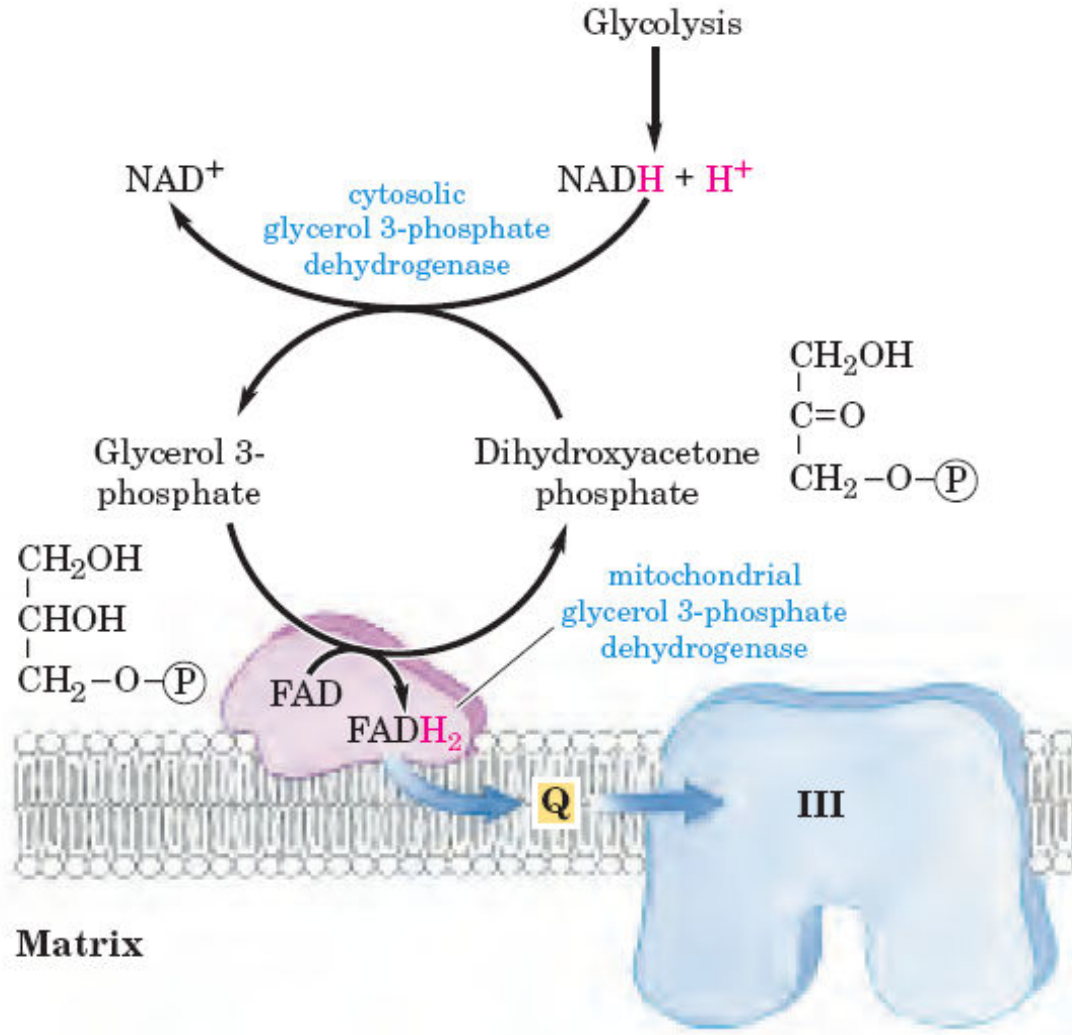
إن القوى المختزلة على شكل NADH و $FADH_2$ المتكونة خلال دورة كربس ليس فيها أي مشكلة في دخولها الفسفرة التأكسدية لأنها داخل الماييتوكندريا. ولكن هناك تفاعلات مختلفة خارج الماييتوكندريا ينتج منها NADH في مسار الكلايكوليسيس كتحول كلسيرأديهايد 3- فوسفات إلى 1,3 ثنائي فوسفوكلسيريت إذ لا يمكن الاستفادة من الطاقة التي تحويها هذه القوة المختزلة إلا بعد دخولها عملية الفسفرة التأكسدية في داخل الماييتوكندريا لإنتاج الطاقة منها، وكما هو معلوم بأن غلاف الماييتوكندريا غير نافذ للبروتونات استناداً إلى فرضية التنافذ الكيمياوي وكذلك لا يسمح لدخول جزيئة NADH لذلك فإن إلكترونات NADH سوف تنتقل إلى الداخل من خلال مركبات لها القابلية على اختراق غلاف الماييتوكندريا عن طريق أحد المكوين Shuttle الآتيين:

1- مكوك الماليت-اسبارتيت **Malate-Aspartate shuttle**: يتضمن هذا المكوك انتقال الإلكترونات من NADH إلى الأوكزالوأسيتيت Oxaloacetate والذي يختزل إلى الماليت بفعل إنزيم ماليت ديهيدروجينيز Malate dehydrogenase ومن ثم يدخل الماليت الماييتوكندريا عن طريق النواقل التي تسمى ماليت-ألفا- كيتوكلوتاريت، وفي داخل الماييتوكندريا يتأكسد إلى الأوكزالوأسيتيت بفعل إنزيم ماليت ديهيدروجينيز Malate dehydrogenase التي تحتوي على المرافق الإنزيمي NAD^+ محرراً الإلكترونات على شكل NADH التي تدخل عملية الفسفرة التأكسدية، أما الأوكزالوأسيتيت في الماييتوكندريا فيتحول إلى الأسبارتيت بإنزيمات أمينوترانسفيريز Aminotransferase (ترانس أمينيز Transaminase) ومن ثم يغادر الأسبارتيت إلى الساييتوبلازم ليتحول من جديد إلى الأوكزالوأسيتيت بنفس إنزيمات أمينوترانسفيريز (إنزيمات عكسية تعمل باتجاه حاجة الجسم) وتعاد العملية من جديد وهكذا (الشكل 24-2). إن عملية أكسدة NADH خلال هذه المكوك ينتج عنها ثلاث جزيئات من ATP والتي تحدث في أنسجة القلب والكلى والكبد.



الشكل (2-24): مكوك المالميت - أسبارتيت.

2- مكوك الكليسيرول فوسفات **Glycerol phosphate shuttle**: يتضمن هذا المكوك عملية انتقال الإلكترونات من $NADH$ إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات **Dihydroxyacetone phosphate** والذي يختزل بفعل إنزيم كليسيرول 3-فوسفات ديهيدروجيناز **Glycerol 3-phosphate dehydrogenase** متحولاً إلى كليسيرول 3-فوسفات ومن ثم دخوله إلى الماييتوكونديريا عن طريق مستقبلات خاصة (لماذا لا تدخل هذه المادة مباشرة إلى الماييتوكونديريا؟) متحولاً هناك إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون بوساطة FAD (الشكل 2-25) التي يمكن ان تخرج مرة أخرى إلى الساييتوبلازم لتعاد العملية مرة أخرى اذ تتكون داخل الماييتوكونديريا جزيئة $FADH_2$ التي عند دخولها سلسلة نقل الإلكترونات والفسفرة التأكسدية ينتج عنها جزيئتان من ATP وهكذا فإن استخدام هذا النوع من المكوك ينتج عنه أقل من مكوك المالميت من ناحية عدد جزيئات ATP المتكونة بجزيئة واحدة ويحدث هذا النوع من المكوك في أنسجة العضلات والدماغ.



الشكل (2-25): مكوك كلسيرول 3- فوسفات.

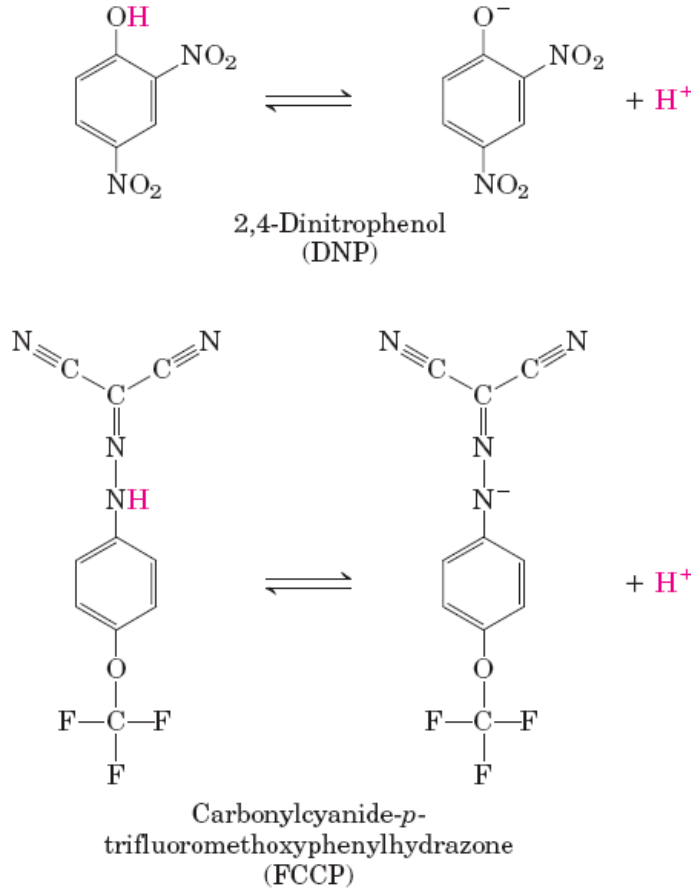
د- عند ملاحظة إنتاج المركبات الغنية بالطاقة في الكائنات الحية يتبين وجود نوعين مختلفين لعملية الفسفرة وهما كالآتي:

1- الفسفرة عند مستوى المادة الأساس Substrate level phosphorylation أو الفسفرة المرتبطة بمادة الأساس Substrate-link phosphorylation كما في تحول 3,1- ثنائي فوسفوكلسيريت إلى 3- فوسفوكلسيريت أو في تحول فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت (الشكل 1-2) اللذين يستخدمان ADP لترتبط بـ Pi وتتحول إلى ATP وكلا هذين التحويلان يتمان في السايئوبلازم ويمكن ان يتم هذا النوع من الفسفرة في المايئوكوندريا أيضاً من خلال فسفرة GDP إلى GTP في دورة كربس.

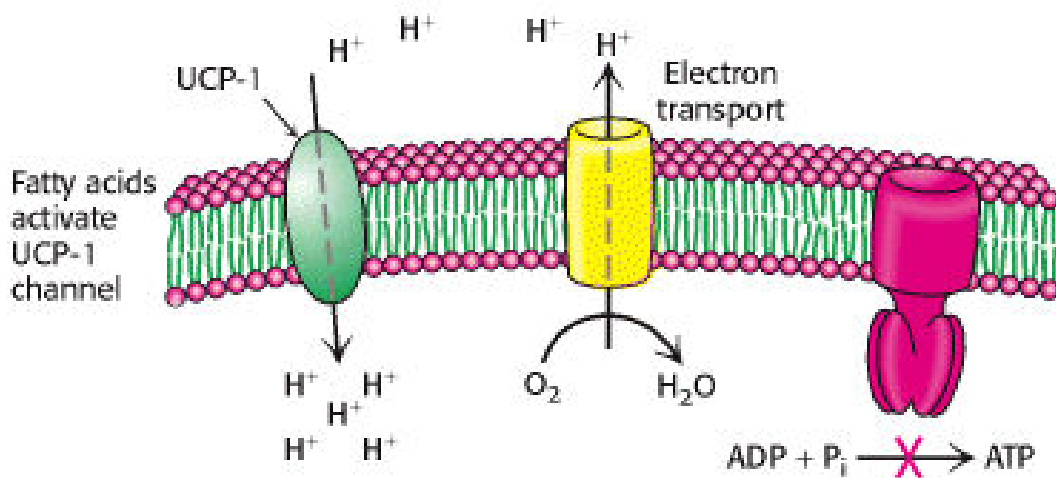
2- الفسفرة التأكسدية (الهوائية) Oxidative phosphorylation وهي عبارة عن تكوين جزيئات ATP بأتحد ADP مع Pi على حساب كمية كبيرة من الطاقة الناتجة عن انتقال الإلكترونات عبر السلسلة التنفسية من NADH أو FADH إلى الأوكسجين الجزيئي (O₂).

يمكن التمييز بين عمليتي الفسفرة باستخدام مادة 2,4- ثنائي نيتروفينول (2,4-dinitrophenol(DNP) او مادة كاربونيل سيانيد بارا- ثلاثي فلورو ميثوكسي فينيل هيدرازون او Carbanoylcyanide-p-trifluoromethoxyphenylhydrazone(FCCP) (الشكل 2-26)، اذ تثبط

انتقال الإلكترونات إلى الأوكسجين عن طريق زيادة دخول البروتونات الى داخل المايتركونديريا والتعويض عن نقص البروتونات الخارجة من المايتركونديريا نتيجة انتقال الإلكترونات عبر السلسلة التنفسية وعدم حصول عملية الازدواج والفسفرة التأكسدية بين ADP ومجموعة الفوسفات وبالتالي تؤثر على عملية الفسفرة التأكسدية فقط (الشكل 2-27).



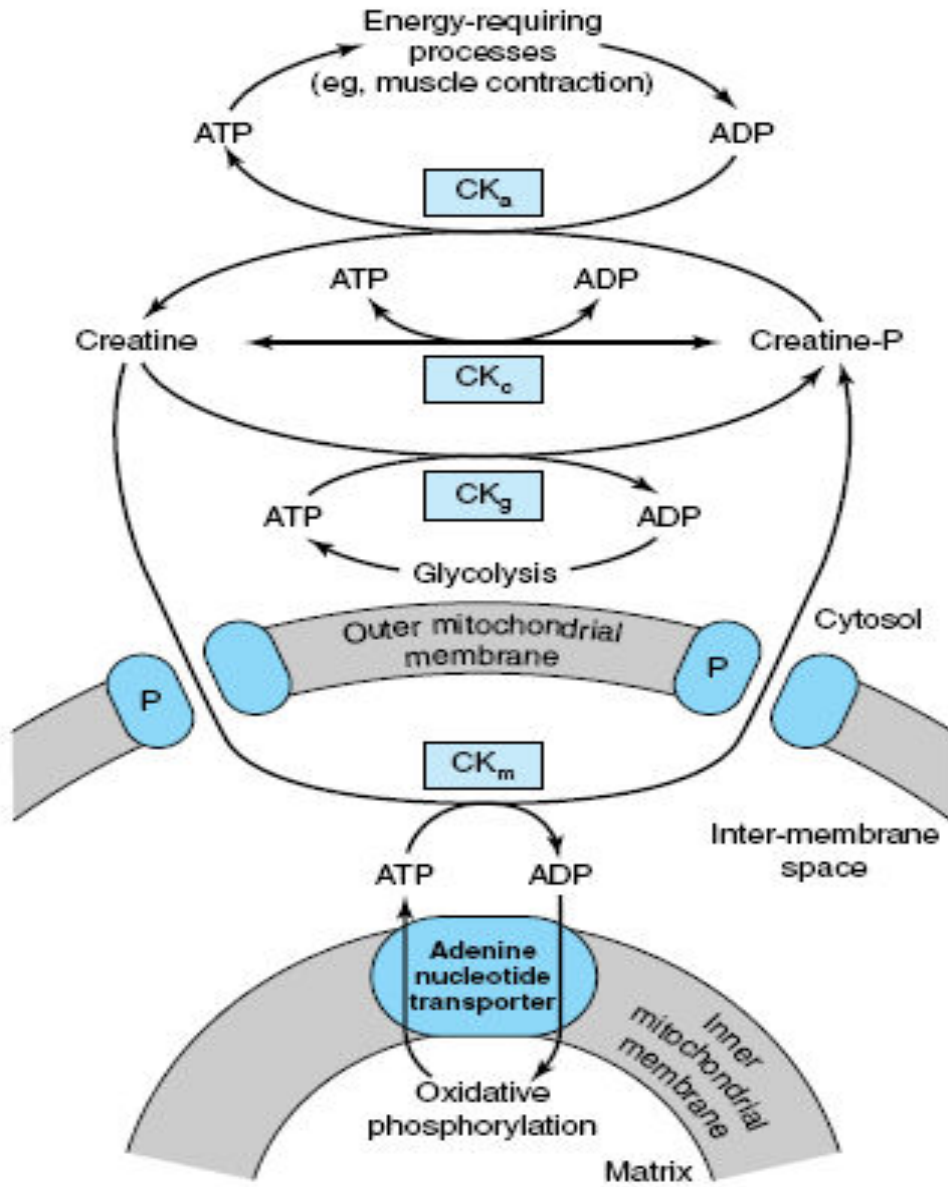
الشكل (2-26): معادلة تآين 4،2 - ثنائي نيتروفينول وكاربونيل سيانيد بارا - ثلاثي فلورو ميثوكسي فنيل هيدرازون.



الشكل (2-27): دخول البروتونات من المواد المثبطة لمنع حدوث الازدواج وتكوين ATP.

هـ- مكوك كرياتين فوسفات Creatine phosphate shuttle

يحدث هذا النوع من المكوك في الأنسجة العضلية القلبية والهيكلية. إذ ينتقل خلال هذا المكوك المركب كرياتين فوسفات (ذو الطاقة العالية) من المايتوكوندريا (في العضلات الهيكلية والقلبية) إلى الساييتوبلازم وتتحول هناك بواسطة إنزيم كرياتين كايينيز Creatine kinase-a (CK-a) إلى الكرياتين الذي ينتج خلاله طاقة على شكل ATP (الشكل 2-28).



الشكل (2-28): مكوك كرياتين فوسفات.

مسار الكلايكوجينوليسيس (تقويض الكلايكوجين) Glycogenolysis pathway

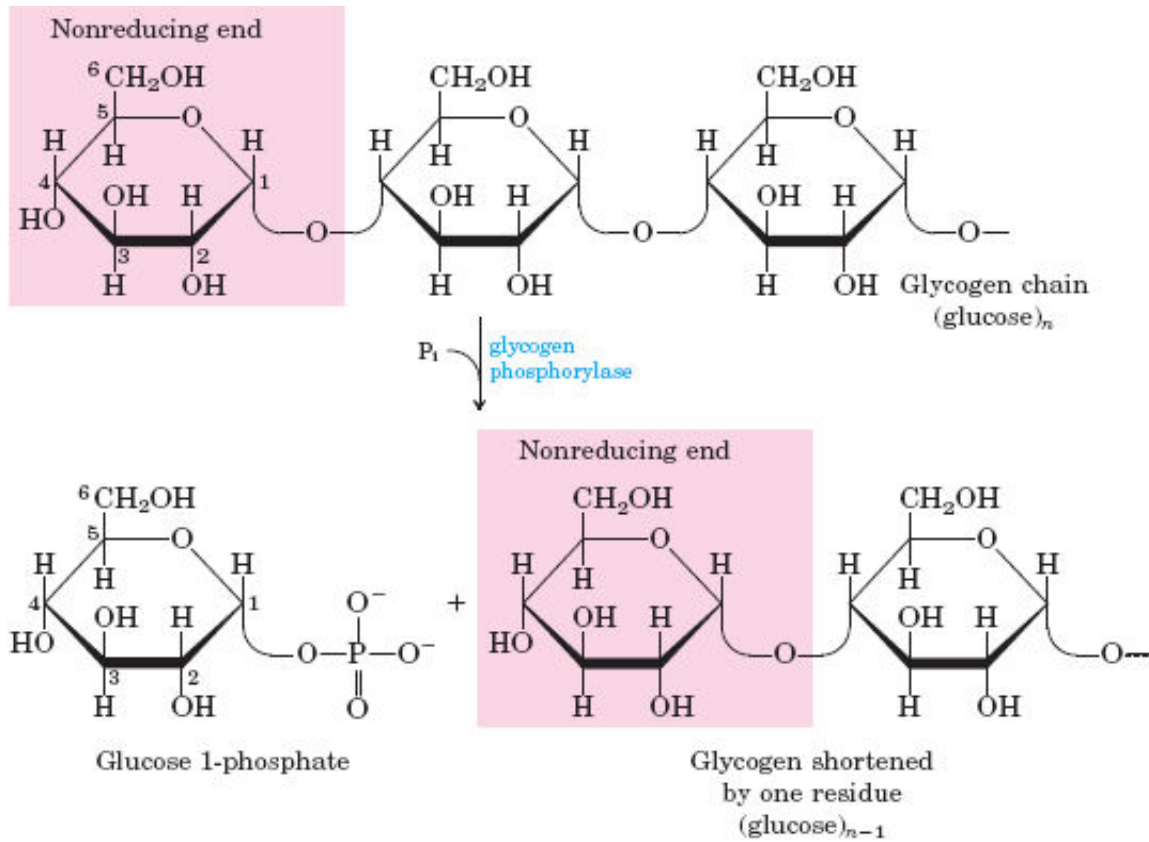
1- تعريف المسار:

الكلايكوجينوليسيس عملية يتم من خلالها تقويض (انحلال) الكلايكوجين المتكون في الجسم وتحويله إلى كلوكوز 1- فوسفات الذي يمكن ان يدخل مسار الكلايكوليسيس.

2- موقع العملية في الجسم: تتركز العملية في الكبد والعضلات لان هذه المناطق تعد مناطق رئيسة لخرن الكلايكوجين.

3- موقع العملية في الخلية: السايئوبلازم.

4- المعادلة الكلية (الشكل 2-29):

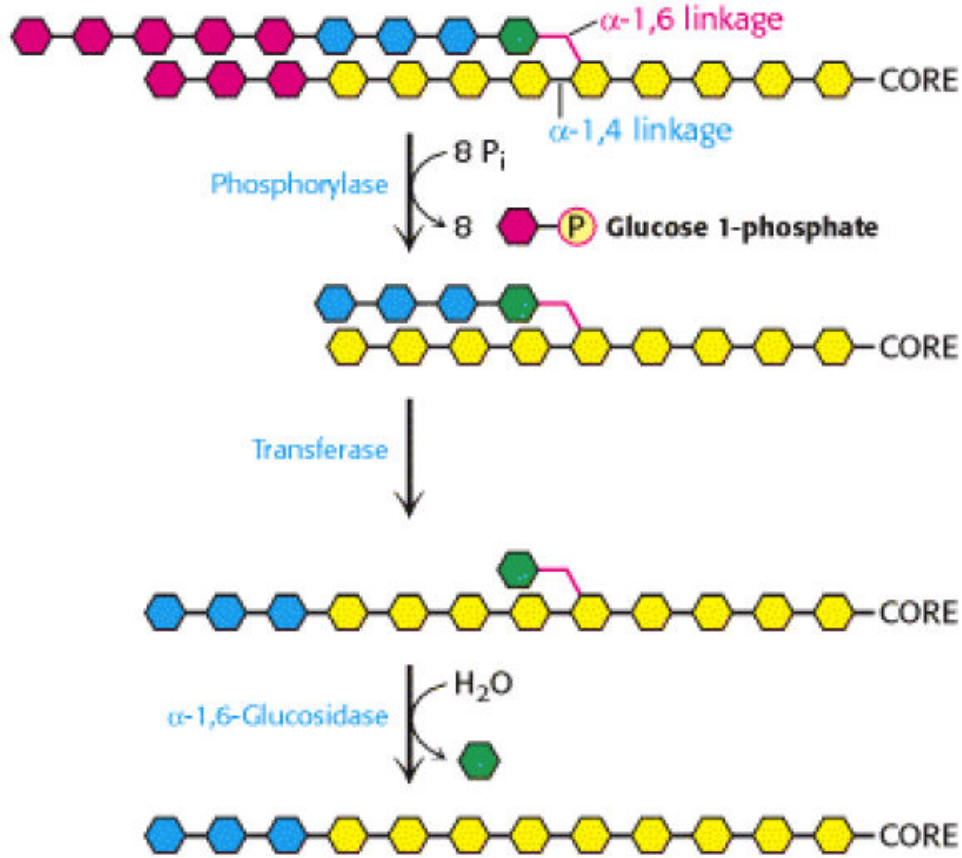


الشكل (2-29): معادلة تحلل الكلايكوجين من نهاية السلسلة غير المختزلة Nonreducing end.

5- الغاية من المسار:

تقويض الكلايكوجين لإنتاج الطاقة عن طريق تحويلها إلى جزيئات من كلوكوز 1- فوسفات ومن ثم دخولها إلى مسار الكلايكوليسيس بعد تحويلها إلى كلوكوز 6- فوسفات.

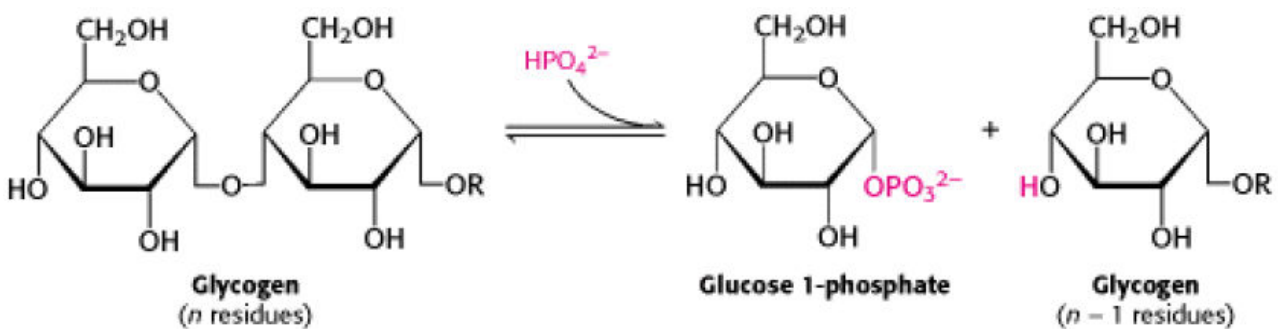
6- مخطط مسار الكلايكوجينوليسيس (الشكل 2-30):



الشكل (30-2): مسار الكلايكونوليسيس.

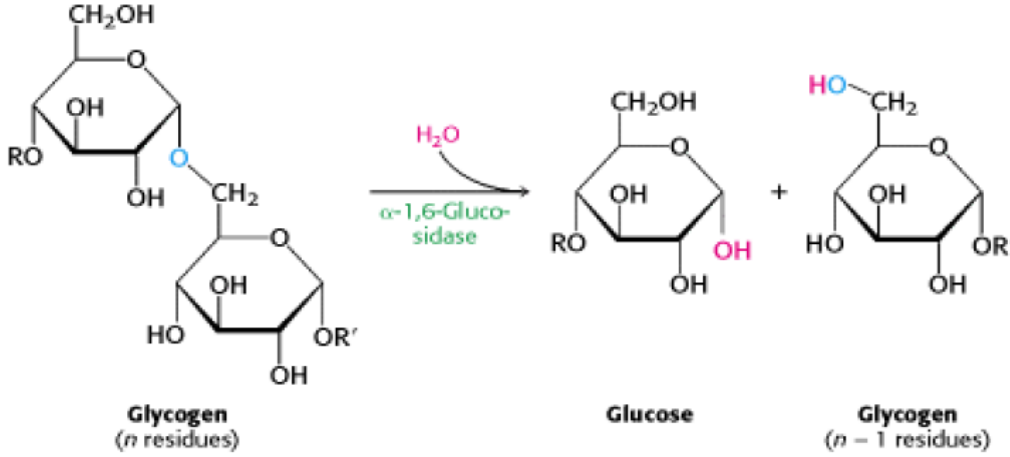
7- الخطوات التفصيلية للمسار:

أ- يهاجم إنزيم كلايكونوليسيس فوسفوريليز Glycogen phosphorylase نهايات سلسلة الكلايكونوليسيس غير المختزلة محلاً إياه إلى وحدات من الكلوكونوليسيس-1 فوسفات بعملية فسفرة أو أصر ألفا (1-4) الكلايكونوليسيس (وهي الأواصر التي تربط بين وحدات الكلوكونوليسيس) (المعادلة أدناه) ويتوقف الإنزيم عندما يصل عدد وحدات الكلوكونوليسيس إلى أربعة عند نقطة التفرع في السلاسل الجانبية للكلايكونوليسيس. يعد إنزيم الفسفوريليز من الإنزيمات المنظمة الذي يقع تحت تأثير (تنظيم) هرموني الأبينفرين والكلوكونوليسيس ضمن تفاعلات تسمى تفاعلات التيار Cascade reactions والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً.



ب- يأتي بعد ذلك دور إنزيم ترانسفيريز Transferase إذ يقوم بنقل ثلاث وحدات من الكلوكوز من نقطة التفرع وتحويلها إلى نهاية السلسلة الأخرى لتكون معرضة للمهاجمة من قبل إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز وتقويضها (الشكل 30-2).

ج- يأتي الآن دور إنزيم مزيل التشعب Debranching enzyme (ويسمى أيضاً إنزيم ألفا (1-6) كلوكوسايديز α -1,6-Glucosidase) الذي يقوم بمهاجمة أصرة (1-6) كلوكوزيل الموجودة في نقطة التفرع محرراً بذلك وحدة كلوكوز كما في المعادلة أدناه:



د- إن كلوكوز 1- فوسفات المتكون في الكبد أو العضلات يتحول إلى كلوكوز 6- فوسفات بواسطة إنزيم فوسفوكلوكو ميوتيز Phosphogluco mutase والذي يدخل إلى مسار الكلايكوليسيس في العضلات مباشرة لإنتاج الطاقة اما في الكبد فيتحول كلوكوز 6- فوسفات إلى الكلوكوز الحر بفعل إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase ويذهب الكلوكوز إلى الدم وعن طريقه إلى الأنسجة الأخرى. إن إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز يكون فعالاً في الكبد (وكذلك في الكلية) ولكنه غير موجود في العضلات (إذ ان دور الكلايكوجين في الكبد يختلف عما في العضلات). (سؤال: علل توفر إنزيم الكلوكوز 6- فوسفاتيز في الكبد وعدم توفره في العضلات؟).

8- الوسائل التنظيمية لمسار الكلايكوجينوليسيس

تتم العمليات التنظيمية باستخدام الإنزيمات المنظمة.

أ- تزداد العملية عند قلة الطاقة (ATP).

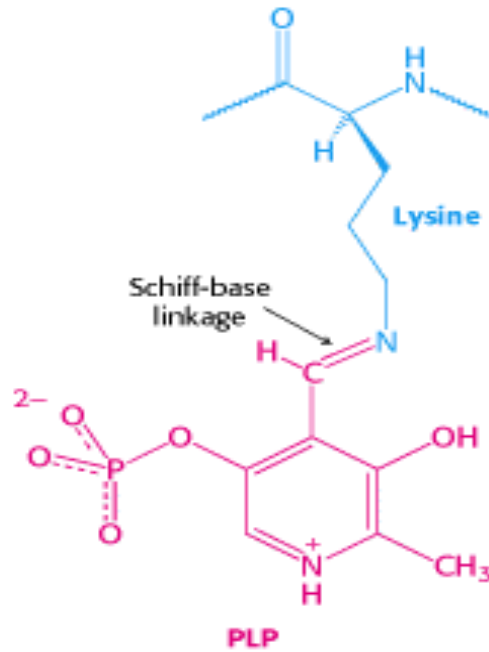
ب- يقوم إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز أحد الإنزيمات المنظمة لمسار تقويض الكلايكوجين والذي يتششط بتأثير من هرمونات الأدرينالين (الإبنفرين Epinephrin) أو هرمون الكلوكاكون على زيادة استمرارية الكلايكوجينوليسيس (تقويض الكلايكوجين) ويقل عند انخفاض نسبة هذه الهرمونات في الدم.

ج- يعد AMP الحلقي (cAMP) الناتج من تفاعلات التيار احد أهم المركبات التي تسيطر على عملية تقويض أو بناء الكلايكوجين إذ يعمل مرسلاً ثانياً Second messenger ليظهر تأثيرات هرمونات الكاتيول أمين وهرمون الكلوكاكون داخل الخلية والذي يتثبط عمله عند تحلله من قبل إنزيم

فوسفودايستريز Phosphodiesterase التي تزداد فعالية هذه الإنزيم عند إفراز هرمون الأنسولين ولكن الملفات للانتباه ان الكافيين المتواجد في القهوة والثايوفيلين الذي يتواجد في الشاي يعملان على تثبيط عمل إنزيم فوسفودايستريز وبالتالي يبقى AMP الحلقي مستمراً بفعاليتته ونشاطه داخل الجسم بتفاعلاته المختلفة.

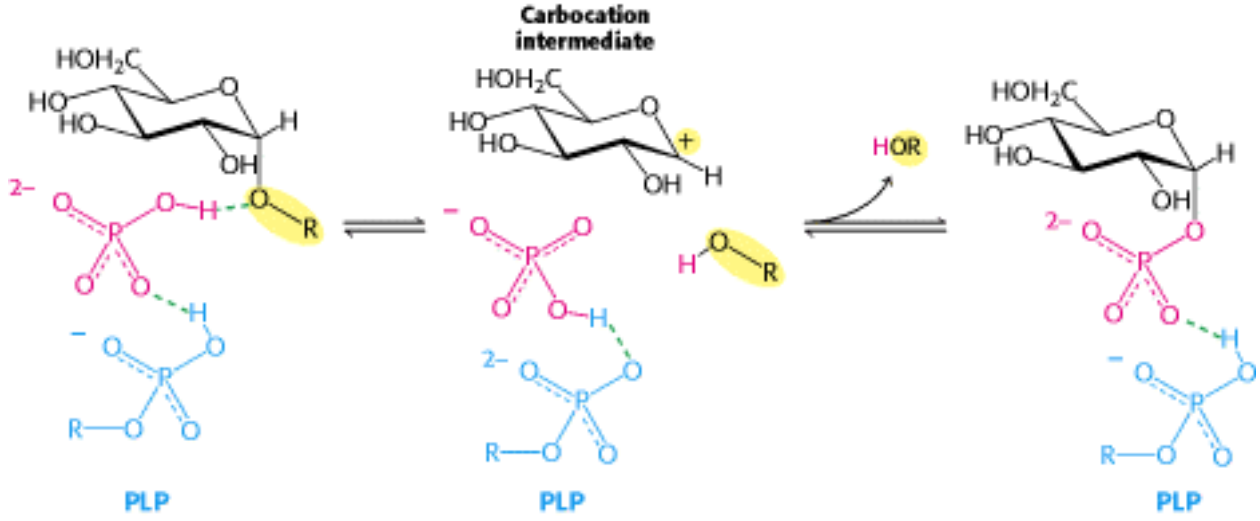
9- ملاحظات عامة عن مسار الكلايوجينوليسيس.

أ- إن مسار الكلايوجينوليسيس يزداد في العضلات بمعدل أكثر من مائة مرة خلال عملية تقلصها وذلك عبر تنشيط إنزيم فوسفوريليز المستخدم في تحلل الكلايوجين بعد زيادة فعالية إنزيم فوسفوريليز كاينيز من قبل أيونات الكالسيوم (Ca^{++})، وهذه الحالة تكون مشابهة في عملية نقل الإشارات العصبية إذ أن تقويض الكلايوجين باستخدام إنزيم الفوسفوريليز يحتاج إلى مرافق إنزيمي وهو فوسفات البيريديوكسال Pyridoxal phosphate (الذي يعد أحد الأشكال الفعالة لفيتامين B₆)، إذ مجموعة الألديهيد للمرافق الإنزيمي تكون قواعد شيف Schiff base بارتباطها مع الحامض الأميني اللايسين في الإنزيم **لاحظ الشكل أدناه:**



الشكل (2-31): ارتباط فوسفات البيريديوكسال PLP مع الحامض الأميني اللايسين في الإنزيم لتكوين قواعد شيف Schiff base .

اذ يشترك في ميكانيكية تقويض الكلايوجين لإنتاج كلوكوز 1- فوسفات من خلال مجموعة الفوسفات في الموقع 5' لجزيئة البيريديوكسال التي تعمل سوية مع الفوسفات اللاعضوية (HPO_4^-) بواسطة إعطاء بروتون ثم استقبال بروتون وهذا يعد عاملاً مساعداً حامضياً- قاعدياً Acid- base catalyst (الشكل 2-32).

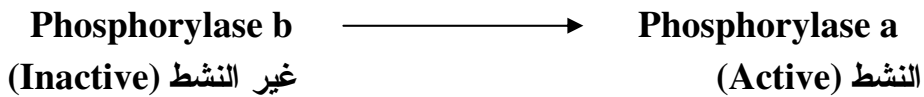


الشكل (2-32): ميكانيكية الفوسفوريليز في تقويض الكلايكوجين.

ب- إن عملية تحلل الكلايكوجين تحفز من قبل هرمونات الإبنفرين والكلوكاكون. إذ إن الهرمونات التي تعمل على تكوين AMP الحلقي تلعب دوراً مهماً في العمليات التنظيمية، فعلى سبيل المثال قد تتحفز إنزيمات تحلل الكلايكوجين في الكبد للمحافظة على نسبة الكلوكوز في الدم ضمن المستويات الطبيعية.

تفاعلات التيار Cascade reactions

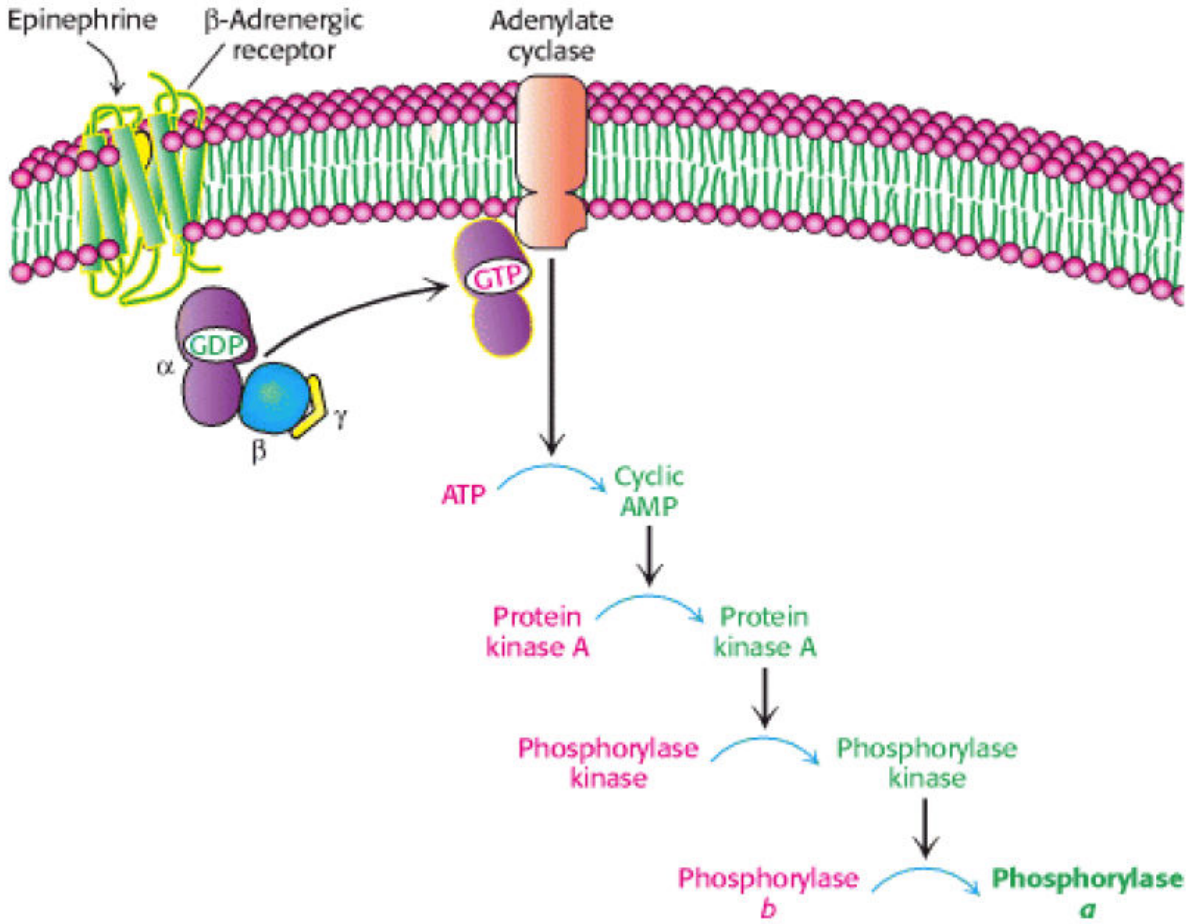
- 1- تعريف تفاعلات التيار: وهي عبارة عن سلسلة من التفاعلات التي تحدث بأقل من ثانية من أجل تحويل إنزيم الفوسفوريليز b غير النشط إلى الفوسفوريليز a النشط لأداء فعاليات مختلفة فيما بعد.
- 2- الموقع في الجسم: الأنسجة العضلية.
- 3- الموقع في الخلية: السائتوبلازم
- 4- المعادلة الكلية:



5- الغاية من التفاعلات:

تحويل إنزيم الفوسفوريليز غير الفعال إلى إنزيم الفوسفوريليز الفعال لاستخدامه في تقويض الكلايكوجين وتحويل الأخير إلى وحدات من كلوكوز 1- فوسفات لاستخدامها في إنتاج الطاقة.

6- المخطط التفصيلي لتفاعلات التيار (الشكل 2-33).



الشكل (2-33): تفاعلات التيار.

7- الخطوات التفصيلية لتفاعلات التيار (الشكل 2-33):

- أ- يحفز هرمون الأدرينالين (الإبنفرين) إنزيم الأدينيل سايكليز Adenyl cyclase فيحوّله إلى الشكل الفعال.
- ب- يقوم إنزيم أدينيل سايكليز بتحويل ATP إلى AMP الحلقي (Cyclic AMP (cAMP).
- ج- إن مركب AMP- الحلقي يعمل على تنشيط إنزيم بروتين كينيز Protein kinase.
- د- يقوم إنزيم بروتين كينيز النشط على فسفرة إنزيم فوسفوريليز كينيز Phosphorylase kinase غير النشط إلى الشكل النشط بواسطة ATP .
- هـ- يقوم إنزيم فوسفوريليز كينيز النشط بتحويل فوسفوريليز b غير النشط إلى فوسفوريليز a النشط بوجود ATP والعامل المرافق Mg^{+2} .
- و- يقوم فوسفوريليز a النشط على تقويض الكلايكوجين منتجاً كلوكوز 1- فوسفات.

8- ملاحظات عامة على تفاعلات التيار:

تنتشط فعالية إنزيم فوسوريليز كايينيز بالفسفرة Phosphorylation وكذلك مستويات أيونات الكالسيوم والتي تزداد غالباً في الأنسجة العضلية عند تقلصها محررة أيونات الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية Sarcoplasmic reticulum.

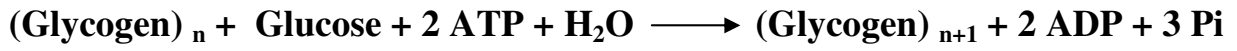
بناء الكلايكوجين (الكلايكوجنزيس) Glycogenesis

1- تعريف العملية: تلك العملية التي يتم فيها إضافة وحدات من الكلوكوز الى الكلايكوجين المخزون.

2- موقع العملية في الجسم: الكبد والعضلات.

3- موقع العملية في الخلية: الساييتوبلازم.

4- المعادلة العامة:



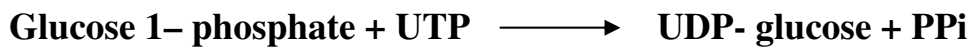
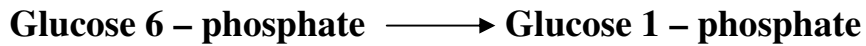
5- الغاية من العملية: إضافة وحدات من الكلوكوز الى الكلايكوجين كونه وسيلة ل تخزينه واستخدامه في

وقت الحاجة والتي تحدث عند الشبع وتوفر الكلوكوز بكميات كبيرة. ويمكن أن تحدث العملية عند زيادة

كلوكوز 6- فوسفات في بعض الحالات المرضية مثل مرض فون جيرك Von-Grirks (مرض خزن

الكلايكوجين نوع I) نتيجة نقص إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase .

6- معادلات المسار بشكل عام :



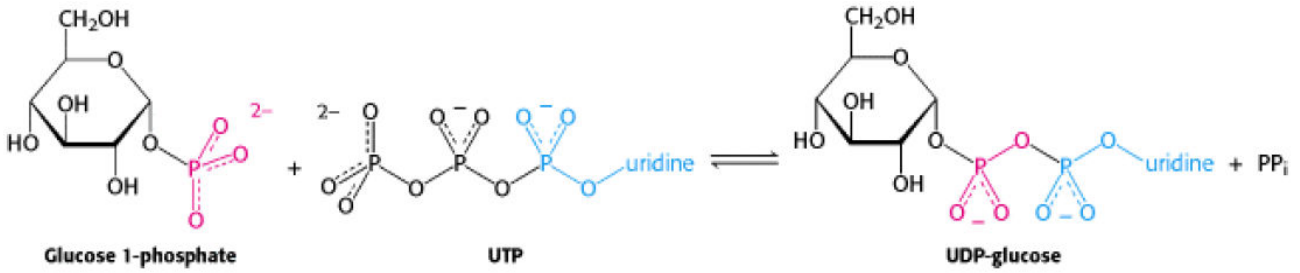
7- الخطوات التفصيلية لمسار الكلايكوجنزيس

يتضمن مسار الكلايكوجنزيس عدة خطوات كالآتي:

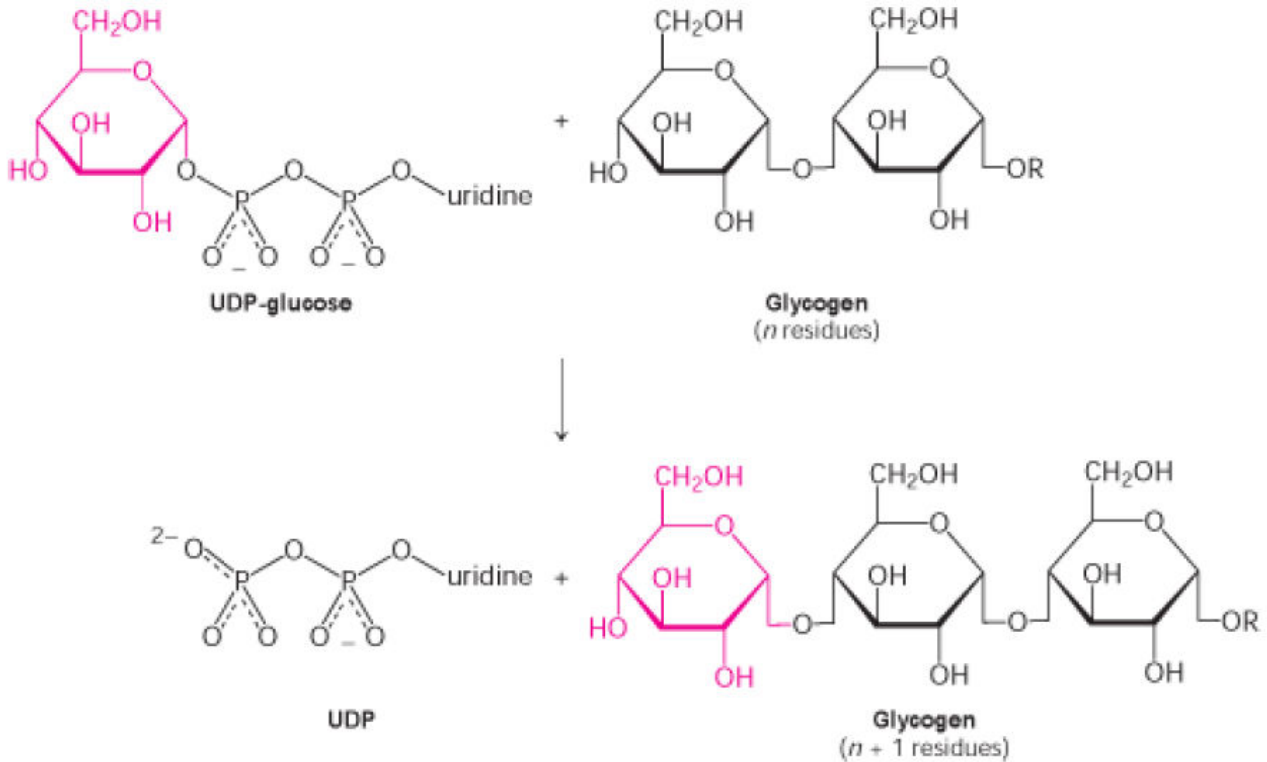
أ- تحول الكلوكوز إلى الكلوكوز 6- فوسفات بواسطة إنزيم كلوكو كايينيز (او إنزيم هيكسوكايينيز بالاعتماد على تركيز الكلوكوز في الدم).

ب- تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى كلوكوز 1- فوسفات بواسطة إنزيم فوسفوكلوكوميوتيز Phosphoglucomutase (الذي من مميزاته تحويل مجموعة من ذرة كاربون إلى ذرة كاربون أخرى في نفس الجزيئة).

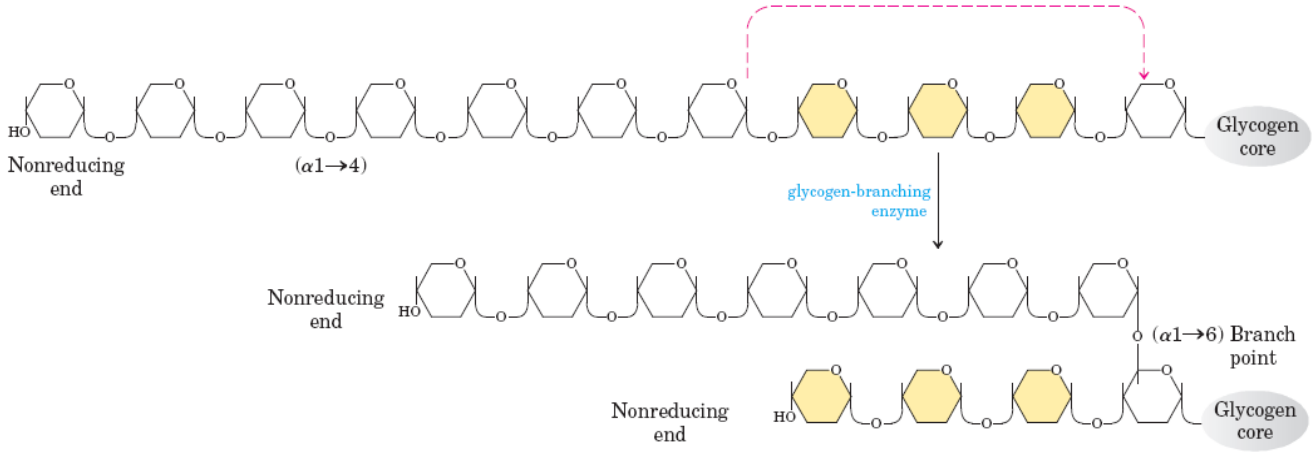
ج- تحول كلوكوز 1- فوسفات إلى كلوكوز يوردين ثنائي الفوسفات Uridine diphosphate glucose (UDPG) بوساطة إنزيم كلوكوز يوردين ثنائي الفوسفات بايروفوسفوريليز، ويعد UDPG المادة الأولية لبناء الكلايوجين كما في المعادلة أدناه:



د- تنتقل وحدة الكلوكوز الموجودة في المادة UDPG الى النهاية غير المختزلة لسلسلة الكلايوجين مكوناً أصرة ألفا (4-1) الكلايوسيدية بفعل إنزيم سنثيز Glycogen synthase.

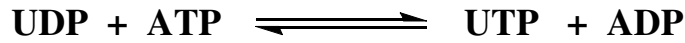


هـ- يتم نقل ست او سبع من وحدات الكلوكوز في سلسلة الكلايوجين الى السلسلة الأخرى في حالة تكوين أصرة ألفا (1-6) عند بناء سلسلة فرعية في الكلايوجين وبفعل إنزيم التفرع Glycogen-branching enzyme (لاحظ الشكل الآتي).



الشكل (2-34): تكون سلسلة متفرعة في الكلايكوجين بانتقال سبع وحدات كلوكوز من النهاية الكلايكوجينية غير المختزلة Nonreducing end لتكوين اصرة ألفا 1-6 كلايكوسيد.

و- إن جزيئة UDP الناتجة من المسار يمكن تحويلها الى UTP لإعادة استخدامها وذلك بنقل مجموعة الفوسفات من ATP الى UDP وكما في التفاعل الآتي:



8- تنظيم مسار الكلايكوجنزيس:

أ- بوجود الكلوكوز بكميات كبيرة يتجه المسار بالاتجاه الموجب أي بإضافة وحدات جديدة من الكلوكوز الى الكلايكوجين (بناء الكلايكوجين) ولكن عند قلة الكلوكوز يتجه المسار بالاتجاه السالب نحو تقويض الكلايكوجين (كلايكوجينوليسيس).

ب- يتم تنظيم الكلايكوجين سنثيز بالفسفرة وإزالة الفسفرة وهي وسيلة تنظيمية في عمليتي بناء وتقويض الكلايكوجين. فالفسفرة تنشط إنزيم الكلايكوجين فوسفوريليز وتنشط إنزيم الكلايكوجين سنثيز فيكون تقويض الكلايكوجين هو السائد ويتوقف مسار بناء، أما في حالة إزالة الفسفرة من الإنزيمات المنظمة فيكون العكس ويصبح بناء الكلايكوجين هو السائد ويتوقف تقويضه وهذا مثال آخر (فضلاً عن إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد) على التحويرات التساهمية كوسيلة تنظيمية في المسارات الأيضية.

ج- هرمون الأنسولين يعمل على تحفيز بناء الكلايكوجين من خلال تسهيل دخول الكلوكوز الى الخلايا وتحوله الى كلوكوز 6- فوسفات ثم إضافته الى الكلايكوجين على هيئة كلوكوز 1- فوسفات.

9- ملاحظات عن مسار الكلايكوجنزيس

أ- تحتاج عملية إضافة وحدة كلوكوز إلى سلسلة الكلايكوجين إلى جزيئين من ATP، الأولى تستخدم في الفسفرة (بوساطة إنزيم هيكسوكاينيز أو إنزيم كلوكوكاينيز) لتحوله الى كلوكوز 6- فوسفات والثانية لتحويل جزيئة UDP إلى UTP.

ب- يكون خزن الكلايكوجين في العضلات بتركيز 0.5-1 % وفي الكبد بتركيز 2-8 % ويستخدم في العضلات بوصفه مصدراً مهماً للطاقة اللازمة للتقلص وذلك لفترة محدودة ، أما في الكبد فإن دور الكلايكوجين الرئيس هو المحافظة على تركيز الكلوكوز في الدم بمستواه الطبيعي (70-110 ملغم/100 مل دم).

بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس) Gluconeogenesis

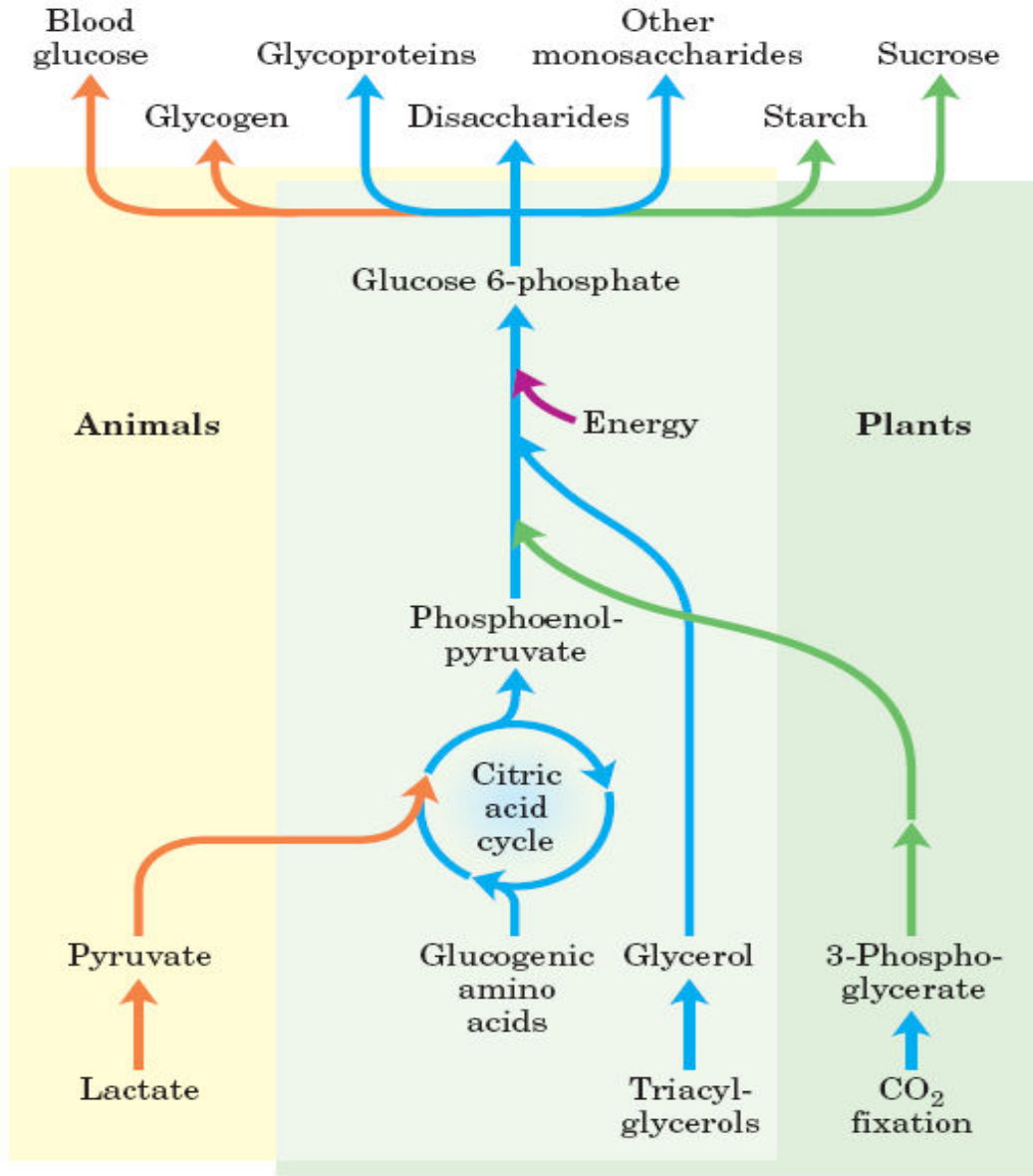
- 1- **تعريف المسار:** الكلوكونيوجنزيس مسار يتم من خلاله تكوين الكربوهيدرات (الكلوكوز) من مواد أولية غير كربوهيدراتية كالأحماض الأمينية أو اللاكتيت أو البايروفيت أو الكلسيريت أو أوكزالوأسيتيت. إذ يعد الكلوكوز مادة الوقود الأساسية لعمل الدماغ والأنسجة العضلية واثناء الصيام فإن الكبد لديه كلايكوجين مخزون يكفي لتزويد الجسم بالكلوكوز لفترة 12-24 ساعة وفي حالات الانقطاع عن الطعام لفترات أطول فإن مصدر الكلوكوز عبر عملية توليد السكر من الكلسيرول (الناتج من تحلل الكلسيريديت الثلاثية) أو من الأحماض الكيتونية (المشتقة من تفويض الأحماض الأمينية) أو من البروبونيت Propionate القادم من عملية تحلل الأحماض الدهنية والذي يدخل دورة كريس بتحوله إلى سكسنايل مرافق الإنزيم A .
- 2- **موقع المسار في الجسم:** يحدث المسار في الكبد والكلية بكميات كبيرة وفي الدماغ والعضلات بكميات ضئيلة ويمكن حدوثها أيضاً في الخلايا الظهارية Epithelium cells للأمعاء.
- 3- **موقع المسار في الخلية:** يتم جزء من المسار في المايكوتونديريا والجزء الآخر في السايكوبلازم.

4- المعادلة الكلية:



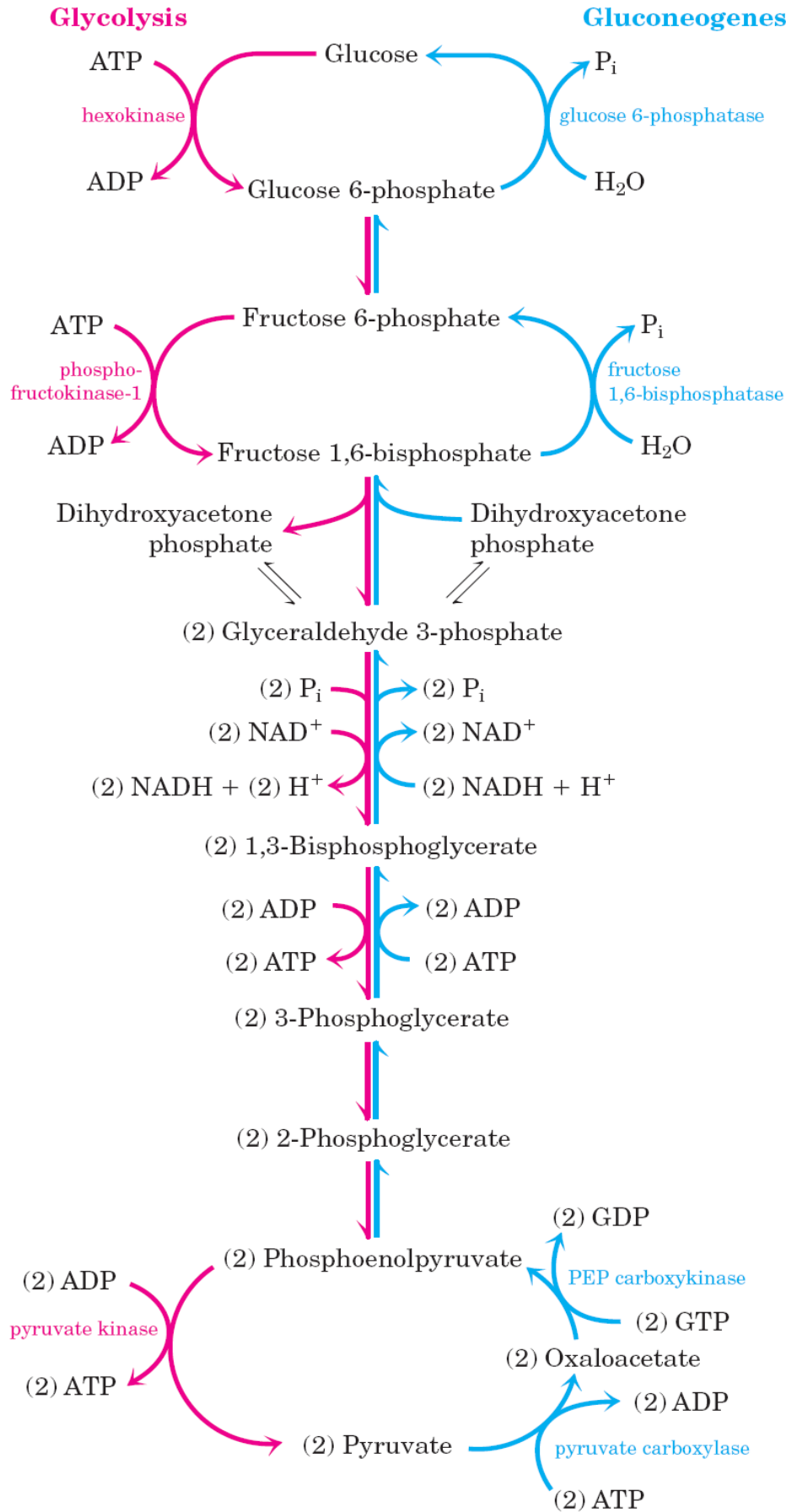
5- **الغاية من المسار:**

- أ- المحافظة على نسبة الكلوكوز في الدم بالمستوى الطبيعي (النسبة الطبيعية تقدر بين 70-110 ملغم/100 مل دم) وذلك من خلال استخدام مواد أولية قد تحتوي على ثلاث ذرات كربون مثل اللاكتيت والبايروفيت والكليسول وغيرها لتحويلها الى الكلوكوز.
- ب- بناء سكريات ثنائية او متعددة الوحدات او بناء الكربوهيدرات المرتبطة بالبروتين Glycoprotein كما ميبين في الشكل (2-35).



الشكل (2-35): بناء سكريات ثنائية او متعددة الوحدات او بناء الكربوهيدرات المرتبطة بالبروتين من مركبات اللاكتيت والأحماض الأمينية وثلاثي أسيل الكليسيرول او من خلال تثبيت CO₂ في حالة النباتات. اذ يلاحظ ان جزيئة الكلوكوز 6- فوسفات الوحدة الأساسية في عمليات البناء المختلفة.

5- مخطط المسار بشكل عام: (الشكل 2-36)



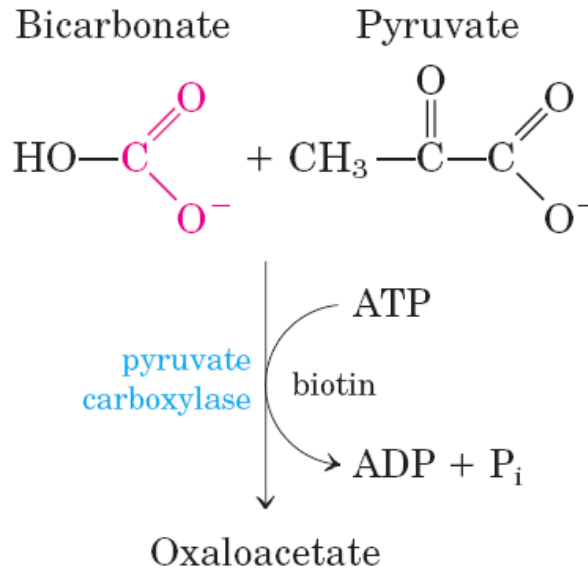
الشكل (2-36): مسار كلوكونيوجنزيس.

7- الخطوات التفصيلية للمسار:

إن مسار الكلوكونيوجنزيس كما يلاحظ من الشكل (36-2) يسري باتجاه معين إذ هناك العديد من الإنزيمات العكسية مشتركة بين هذا المسار ومسار الكلايكوليسيس ولكن هناك ثلاثة إنزيمات غير عكسية (تنظيمية) لا تتشابه بين المسارين وبالتالي يعد المساران غير متعاكسين وهذه الإنزيمات التنظيمية في مسار الكلايكوليسيس يتم اجتيازها بإنزيمات أخرى تابعة لمسار الكلوكونيوجنزيس والتي تتم بخطوات عدة وفي ما يأتي وصف لتلك الخطوات:

أ- تحول البايروفيت إلى فوسفواينول بايروفيت، والتي تتم كالآتي:

1- يتحول البايروفيت في المايتركوندريا إلى الأوكزالوأسيتيت بفعل إنزيم بايروفيت كاربوكسيليز Pyruvate carboxylase كما في المعادلة أدناه، إذ تحتاج هذه العملية إلى جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي البايوتين Biotin و CO₂ لتثبيته على البايروفيت (يلاحظ دائماً لتثبيث CO₂ يتم استخدام البايوتين مع إنزيمات الكاربوكسيليز وجزيئة واحدة من ATP) ويعد الإنزيم المشار إليه من الإنزيمات المنظمة (الألوستيرية).

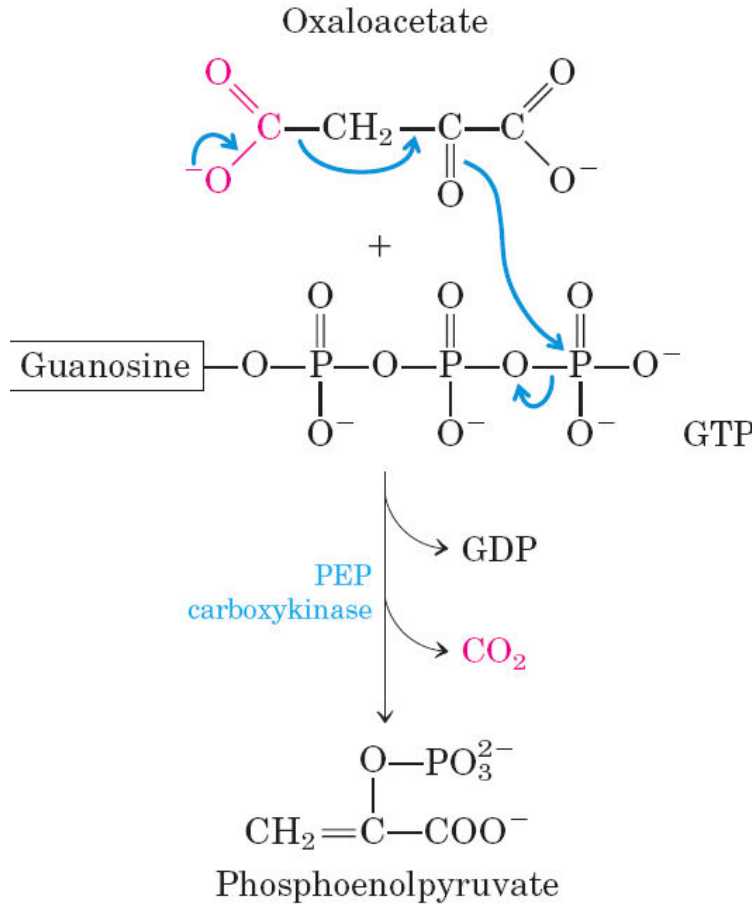


2- نظراً لعدم مقدرة أوكزالوأسيتيت الخروج من المايتركوندريا، فهناك مساران يتم استخدامهما لخروج الأوكزالوأسيتيت وهما:

i- يتحول إلى الحامض الأميني الأسبارتيت بفعل أحد إنزيمات نقل مجموعة الأمين Transaminase الذي يغادر المايتركوندريا عن طريق بوابات خاصة إلى الساييتوبلازم ويتحول مرة أخرى إلى الأوكزالوأسيتيت بنفس إنزيمات نقل مجموعة الأمين .

ii- يختزل إلى الماليت بفعل إنزيم ماليت ديهيدروجينيز والذي يحتاج المرافق الإنزيمي NADH وبالتالي يمكن للماليت الخروج من المايتركوندريا إلى الساييتوبلازم أيضاً عن طريق بوابات خاصة والذي يعاد أكسدته إلى الأوكزالوأسيتيت بفعل إنزيم ماليت ديهيدروجينيز منتجاً NADH .

3- يتحول الأوكزالوأسيتيت في السايكوبلازم إلى فوسفواينول بايروفيت (PEP) بوساطة إنزيم فوسفواينول بايروفيت كاربوكسي كايبيز PEP carboxy kinase التي تحتاج العامل المرافق Mg^{++} وجزيئة GTP التي تتحول إلى GDP مع طرح CO_2 من البايروفيت كما في المعادلة أدناه:



إن محصلة التفاعل لتحول البايروفيت إلى فوسفواينول بايروفيت (PEP) هي:



اذ أن $\Delta G^{\circ} = 0.5$ كيلو سعرة/مول.

ويمكن الاستنتاج بأنه عندما تكون نسبة $\frac{ADP}{ATP}$ عالية أي تتوفر الطاقة فإن البايروفيت سيتحول إلى الأوكزالوأسيتيت والذي يكون مصيره معتمدا على نسبة $\frac{NADH}{NAD^+}$ في المايكوتونديريا. إن هذه النسبة تكون عالية عندما تكون دورة كريبس نشطة فيختزل الأوكزالوأسيتيت إلى الماليت ويغادر المايكوتونديريا لاستخدامه في بناء الكلوكوز.

ب- تحول الفركتوز 6،1- ثنائي الفوسفات إلى الفركتوز 6- فوسفات بوساطة إنزيم فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفاتيز Fructose 1,6 - diphosphatase.

جـ - تحول الكلوكوز 6- فوسفات إلى الكلوكوز بفعل إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز
.Glucose 6- phosphatase

8- تنظيم مسار الكلوكونيوجنزيس

أن عملية بناء أو استهلاك الكلوكوز يجب أن تتم ضمن وسائل تنظيمية محكمة للسيطرة على العمليتين والتي تكون أحدهما مناقضة للأخرى فمثلاً في الكبد تجري عملية بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس) وأيضاً عملية تقويض الكلوكوز (مسار الكلايكوليسيس) لذا يجب توفر نظام سيطرة لهذين المسارين وهناك

وسيلتان تنظيميتان وهما:

أ- الوسيلة التنظيمية الإنزيمية.

ب- الوسيلة التنظيمية الهرمونية.

أ- الوسيلة التنظيمية الإنزيمية:

هناك أربع إنزيمات تلعب دوراً رئيساً في مسار كلوكونيوجنزيس وهي كالتالي:

1- بايروفيت ديهيدروجينيز: يتثبط بوساطة كميات عالية من أسيتايل CoA والفسفرة وعندها يتنشط مسار بناء الكلوكوز (كلوكونيوجنزيس).

2- بايروفيت كاربوكسيليز: يتنشط بوساطة أسيتايل CoA وعندها يتجه المسار نحو بناء الكلوكوز.

3- بايروفيت كاينيز: يتثبط هذا الإنزيم بالحامض الأميني ألانين والأحماض الدهنية التي تمنعه من تحويل فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت.

4- فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفاتيز **Fructose 1,6-bisphosphatase**: يتنشط هذا الإنزيم

بوساطة الستريت و 3- فوسفوكسيريت و بـ ATP ويتثبط بـ AMP .

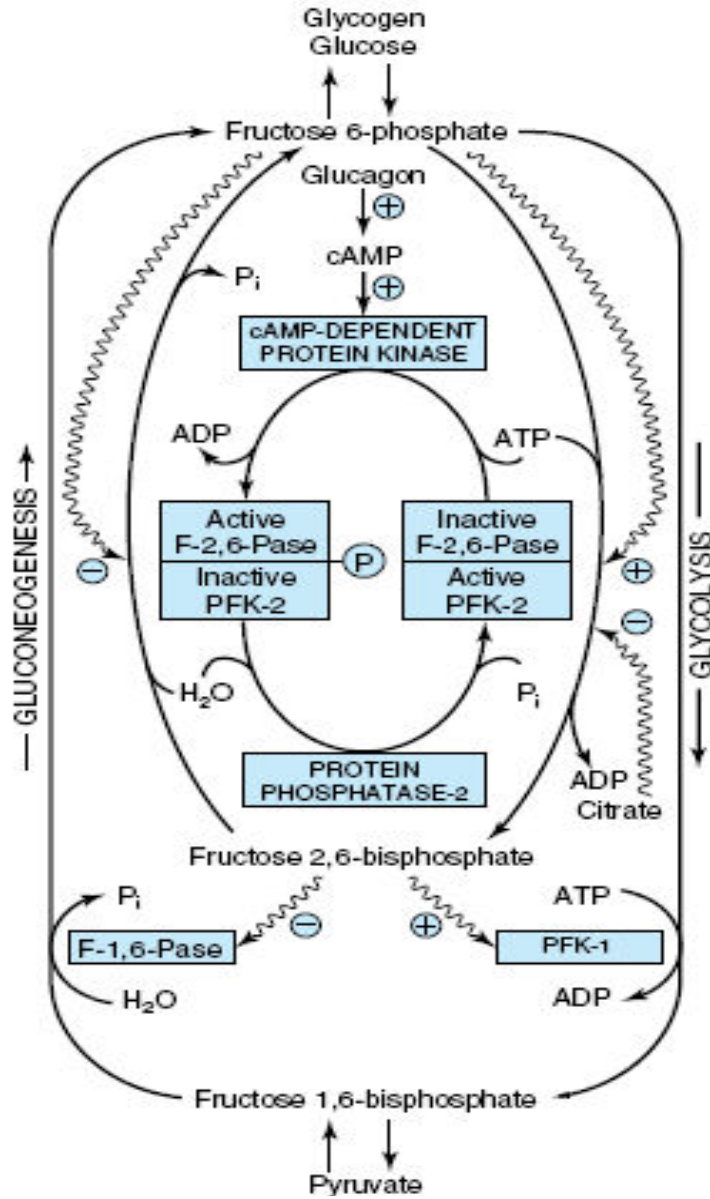
ب- الوسيلة التنظيمية الهرمونية:

إن كلاً من هرموني الأنسولين والكلوكاكون يعملان على تنظيم إنزيمي فوسفوفركتوكاينيز-1 (PFK-1) وفركتوز 6،1- ثنائي الفوسفاتيز من خلال السيطرة الهرمونية على مركب فركتوز 6،2- ثنائي الفوسفات الذي يتكون من تحول فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز 6،2- ثنائي الفوسفات بوساطة إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-2 (PFK-2)، وأن عملية تحلله تتم بفعل إنزيم فركتوز 2، 6- ثنائي الفوسفاتيز **Fructose 2,6-bisphosphatase (F 2,6-Pase)** .

الأنسولين: عندما يرتفع مستوى الكلوكوز في الجسم يقوم الأنسولين بزيادة تركيز فركتوز 6،2- ثنائي الفوسفات (عن طريق زيادة تسهيل دخول الكلوكوز الى داخل الخلية) والذي ينشط فوسفوفركتوكاينيز-

1 (PFK-1) ويثبط إنزيم فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفاتيز وبالتالي ينشط مسار الكلايكوليسيس ويثبط مسار الكلوكونيوجنزيس.

الكلوكاكون: إن هذا الهرمون ينشط مسار كلوكونيوجنزيس عن طريق تقليل تكوين المركب فركتوز 2،6-ثنائي الفوسفات بتنشيط إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-2 بالفسفرة وبالتالي تثبيط مسار الكلايكوليسيس، لاحظ الشكل (2-37).

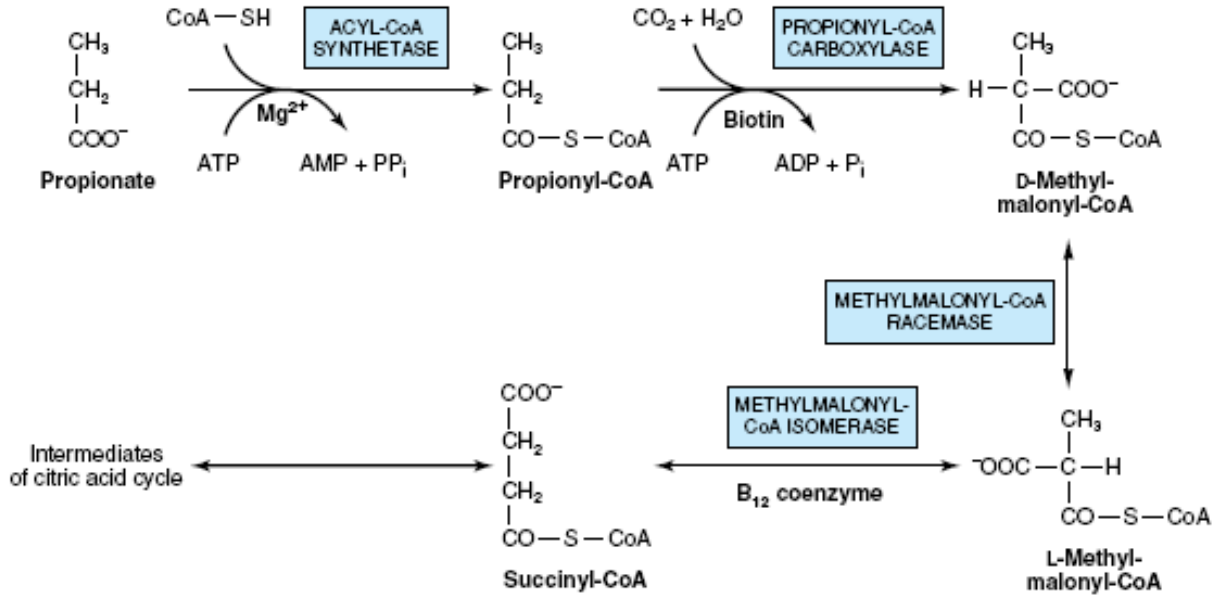


الشكل (2-37): تنظيم مساري الكلايكوليسيس والكلوكونيوجنزيس في الكبد بواسطة تركيز فركتوز 2،6-ثنائي الفوسفات وإنزيمي فوسفوفركتوكاينيز-1 و إنزيم فركتوز 6،1-ثنائي الفوسفاتيز.

9- ملاحظات عن مسار الكلوكونيوجنزيس:

أ- إن المصادر التي تستخدم لبناء سكر الكلوكوز تعد مصادر غير كربوهيدراتية وهي بالهيئة الآتية:
1- جميع الأحماض الأمينية الناتجة من البروتين (عدا اللوسين Leucine والاييسين Lysine) وهذه الأحماض الأمينية تسمى الكلايكوجينيك Glycogenic amino acids. إذ يدخل قسم منها دورة كربس والقسم الآخر يتحول إلى البايروفيت وفي النتيجة النهائية يتحولون إلى فوسفواينول بايروفيت الذي يعاني تحولات أخرى وصولاً لتكوين سكر الكلوكوز.

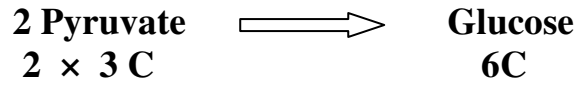
- 2- اللاكتيت والبايروفيت اللذان يتحولان إلى فوسفواينول بايروفيت ومن ثم تحولهما إلى الكلوكوز.
3- الكلسيرول الناتج من تحلل الدهون ثلاثية الكلسيريدات، اذ يدخل الكلسيرول مسار الكلوكونيوجنزيس بعد تحوله إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات.
4- البروبيونيت Propionate يعد المصدر الرئيس للكلوكوز في المجترات Ruminants ويدخل مسار الكلوكونيوجنزيس عبر دورة كربس من خلال التحولات الآتية (لاحظ الشكل أدناه):



الشكل (2-38): أيض البروبيونيت.

- أ- يتحول البروبيونيت إلى بروبانول CoA بفعل إنزيم Acyl CoA synthetase الذي يحتاج إلى جزيئة ATP و CoASH.
ب- يتحول بروبانول CoA إلى D- ميثيل مالونيل CoA بواسطة إنزيم بروبانول CoA كاربوكسيليز Propanol CoA carboxylase الذي يحتاج إلى جزيئة ATP والبايوتين.
ج- يتحول D- ميثيل مالونيل CoA إلى L- ميثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم ميثيل مالونيل CoA راسيمييز Mathylmalonyl-CoA racemase.
د- يتكون سكسنايل CoA من تحول L- ميثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم ميثيل مالونيل CoA أيزوميريز Methylmalonyl-CoA isomerase وبوجود فيتامين B₁₂ مرافقاً إنزيمياً. ويتكوّن سكسنايل CoA الذي يعد أحد المركبات الوسيطة لدورة كربس يمكن ان يعاني عدة تحولات ليتكون الكلوكوز في نهاية المطاف.
إن الأحماض الدهنية الحاوية على أعداد فردية من السلسلة الهيدروكاربونية (مثل C₁₅ أو C₁₇) يمكن أن تعطي في نهاية أكسدتها البروبيونيت الذي يمكن ان يدخل المسار أعلاه ليتكون في النهاية سكسنايل CoA.

ب- كما هو معلوم إن عملية البناء تحتاج إلى طاقة لذلك فإن عدد جزيئات ATP و NADH المستهلكة خلال مسار كلوكونيوجنزيس يمكن احتسابها كالاتي (الجدول 1-2):
لبناء سكر الكلوكوز يحتاج إلى جزيئتين من البايروفيت لتكون عدد ذرات الكربون تساوي ستة:



الجدول(1-2): عدد جزيئات ATP و NADH المستهلكة في بناء جزيئة الكلوكوز.

| الاستهلاك | نوعية التفاعل |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| 2ATP | أ- بايروفيت إلى أوكز الوأسيثيت. |
| 2 GTP (التي تعادل ~ 2ATP) | ب- أوكز الوأسيثيت إلى فوسفو إينول بايروفيت. |
| 2ATP | ج- 3- فوسفوكلسيريت إلى 1,3- ثنائي فوسفوكلسيريت. |
| 2NADH | د- 3,1- ثنائي فوسفوكلسيريت إلى كلسير ألديهايد 3- فوسفات. |
| 6ATP + 2NADH | المجموع |

من الجدول أعلاه يتبين بأن عملية توليد جزيئة الكلوكوز من البايروفيت تستهلك ست جزيئات ATP وجزيئتين NADH في حين أن معكوس العملية في مسار الكلايكوليسيس فإن تقويض الكلوكوز ينتج عنها جزيئتان من ATP وجزيئتان من NADH وبالتالي فإن عملية البناء لا تحدث إلا عند توفر الطاقة بكميات جيدة وان عملية البناء مستهلكة للطاقة أكثر من عملية إنتاجها عند بناء نفس المادة (مثل الكلوكوز).

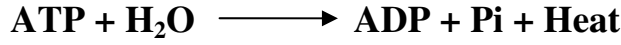
دورة المادة الأساس Substrate cycle (و تسمى أيضاً دورة عديمة الفائدة Futile cycle)

1- تعريف الدورة:

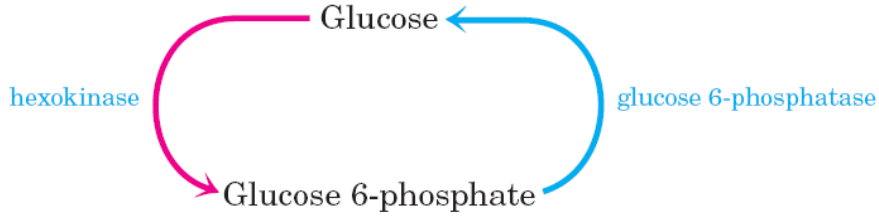
دورة مادة الأساس هي عبارة عن تفاعلات معينة تجري في بعض الحشرات الطائرة والطيور التي تحلق عالياً كالنور ولا تحصل لدى الإنسان وتشمل أحد هذه التفاعلات مثلاً على تحول مادة A إلى مادة أخرى B ثم إمكانية رجوع المادة A من تحول المادة B وباستخدام إنزيمات معينة. إذ هي عبارة عن تفاعلات فسفرة وإزالة فسفرة تحدث باستخدام إنزيمات تتواجد في تفاعلات عدة لمسارات أيضية مختلفة (والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً).

2- المعادلة العامة للدورة:

هناك عدة تفاعلات يمكن من خلالها أن تحدث هذه الدورة والتي ينتج من خلالها تحلل جزيئة ATP إلى ADP و Pi وكمية من الطاقة على شكل حرارة والتي تكون بالشكل الآتي:

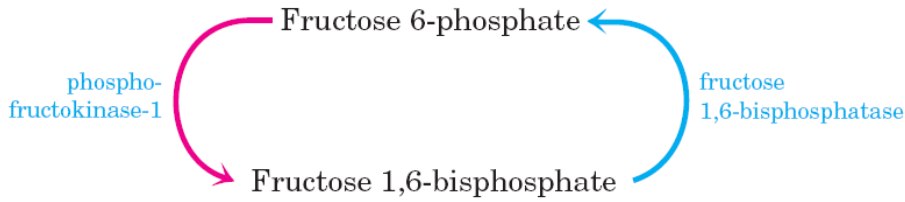


أ- تفاعل تحول الكلوكوز إلى كلوكوز 6- فوسفات بفعل إنزيم هيكسوكاينيز ثم يعاد تكون الكلوكوز بعد تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى كلوكوز بواسطة إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز لاحظ الشكل الآتي:



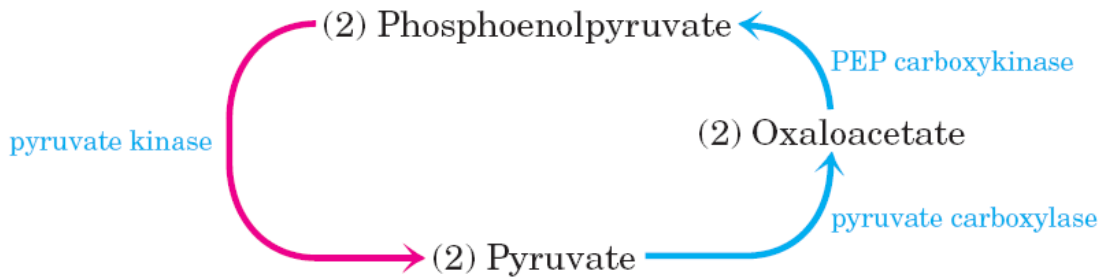
الشكل (2-39): تحول الكلوكوز إلى كلوكوز 6- فوسفات ثم رجوعه إلى الكلوكوز.

ب- تفاعل تحول فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات بواسطة إنزيم فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفاتيز وتحول فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفات وبفعل إنزيم فوسفوفركتوكاينيز -1 لاحظ الشكل الآتي:



الشكل (2-40): تحول فركتوز 6 - فوسفات إلى فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفات ثم رجوعه إلى فركتوز 6- فوسفات.

ج- تفاعلات تحول البايروفيت إلى فوسفواينول بايروفيت باستخدام إنزيم بايروفيت كاينيز Pyruvate kinase ثم رجوعه إلى البايروفيت باستخدام إنزيمي البايروفيت كربوكسيليز Pyruvate carboxylase و الفوسفواينول بايروفيت كربوكسي كاينيز PEP carboxykinase كما في الشكل أدناه.



الشكل (2-41): تحول فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت وبالعكس تحول البايروفيت إلى فوسفواينول بايروفيت.

د- تحلل الكلايكوجين باستخدام إنزيم فوسفوريليز إلى كلايكوجين منقوصاً وحدة واحدة من الكلوكوز و كلوكوز 1- فوسفات ورجوع وحدة كلوكوز 1- فوسفات إلى الكلايكوجين بواسطة إنزيم كلايكوجين سنثيز (لاحظ المعادلات الآتية) في عملية بناء الكلايكوجين.



3- الغاية من الدورة:

إن الدورة كما يلاحظ من أسمها دورة عديمة الفائدة ولا يمكن حصولها في الإنسان لوجود الإنزيمات المنظمة في كل من مساري الكلايكوليسيس والكلوكونيوجنيزيس. غير أن الدورة لوحظ وجودها في عضلات بعض الحشرات الطائرة وبعض الطيور التي تحلق في ارتفاعات عالية وذلك:

أ- لتوليد حرارة من تحلل ATP (إلى Pi + ADP) لغرض الطيران حتى عند انخفاض درجة الحرارة إلى 10 درجة مئوية.

ب- تعطي الدورة تجسماً (تعميقاً) Amplification كبيراً للإيعازات الأيضية Metabolic signals.

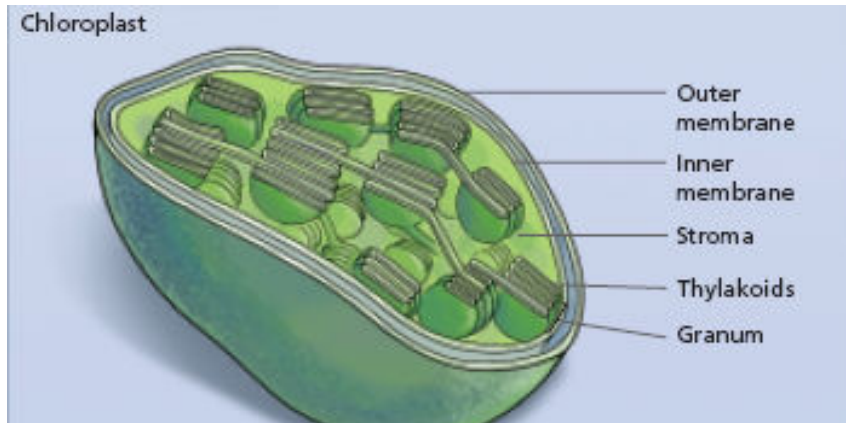
التركيب الضوئي Photosynthesis

1- تعريف العملية:

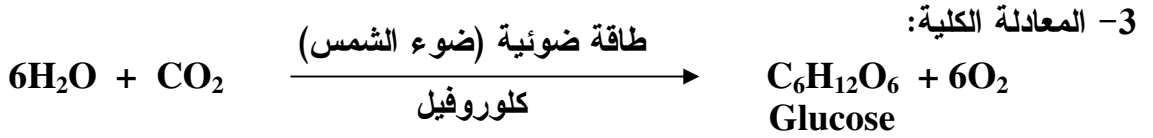
التركيب الضوئي وهو عملية بناء الكربوهيدرات في النباتات الخضراء، إذ تستخدم الطاقة الضوئية فتحولها إلى طاقة كيميائية أي تحول الماء وثنائي أكسيد الكربون إلى أوكسجين وكربوهيدرات.

4- موقع العملية في الخلية النباتية:

تتم عملية التركيب الضوئي داخل البلاستيدات الخضراء وهي عضوية شبيهة بالميتوكوندريا (الشكل 42-2) (راجع الفصل الثاني من الجزء الأول)، وتحتوي على الصبغة الخضراء المسماة الكلوروفيل Chlorophyl وعلى جميع الإنزيمات الضرورية لعملية التركيب الضوئي.



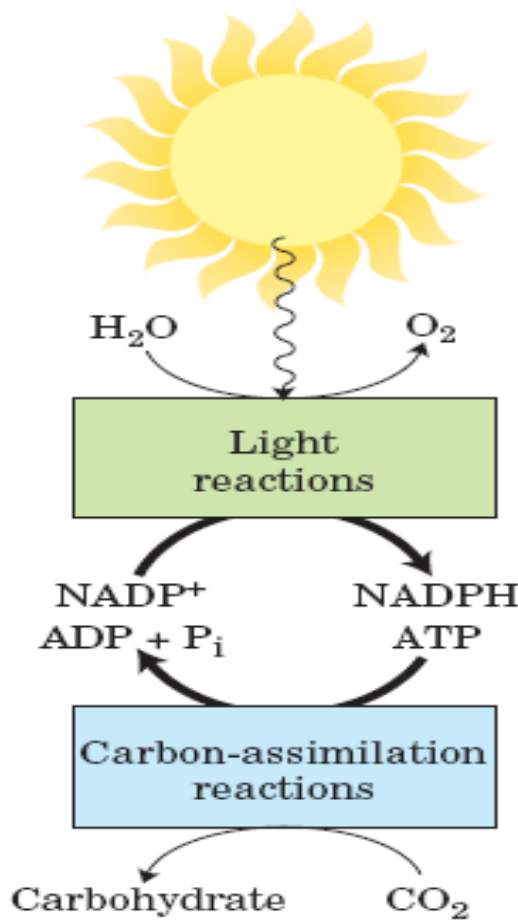
الشكل (42-2): البلاستيدات الخضراء (الكلوروبلاست Chloroplast).



4- الغاية من العملية:

بناء الكربوهيدرات في النباتات الخضراء أو في بعض أنواع البكتيريا مثل بكتيريا البنفسجية
.Purple bacteria

5- مخطط العملية بشكل عام (الشكل 2-43):



الشكل (2-43): عملية التركيب الضوئي.

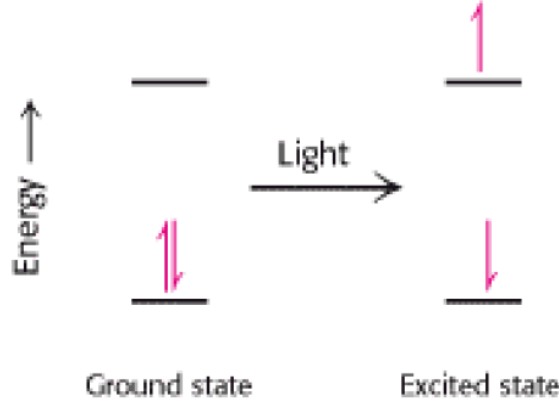
6- الخطوات التفصيلية لعملية التركيب الضوئي:

تتم عملية التركيب الضوئي على مرحلتين:

أ- تفاعلات الضوء Light reactions ب- تفاعلات الظلام Dark reactions

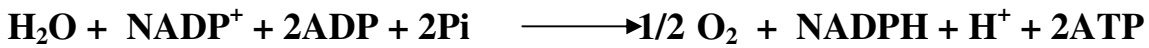
أ- تفاعلات الضوء: إن التفاعلات التي تشمل تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية تدعى بتفاعلات الضوء. والتي تتم كالآتي:

1- تمتص جزيئة الكلورفيل طاقة ضوئية فتتهيج لترتفع بعض إلكتروناتها إلى أعلى مستوى للطاقة ويكون لها عند ذلك جهد اختزالي سالب أكثر سالبية من NADPH كما في الشكل (2-44).

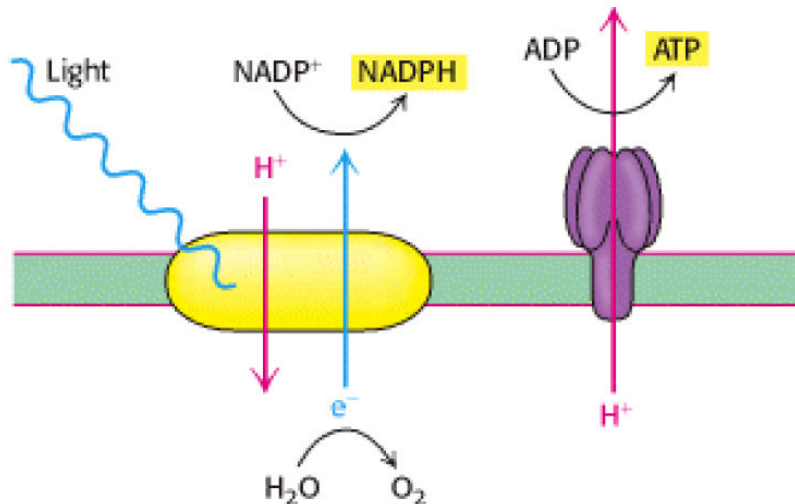


الشكل (2-44): امتصاص الضوء وتهيج الإلكترونات.

إن هذه الإلكترونات تنتقل إلى سلسلة النواقل الإلكترونية وتستخدم هذه السلاسل لقيادة هذه الإلكترونات ذات الطاقة العالية في اتجاه منحدر إلى $NADP^+$ مسبباً اختزاله إلى NADPH. إن تحويل الطاقة هذه تحدث بعملية تدعى الفسفرة الضوئية Photophosphorylation. ويمكن تمثيل العملية الرئيسية للفسفرة الضوئية بالمعادلة الآتية:



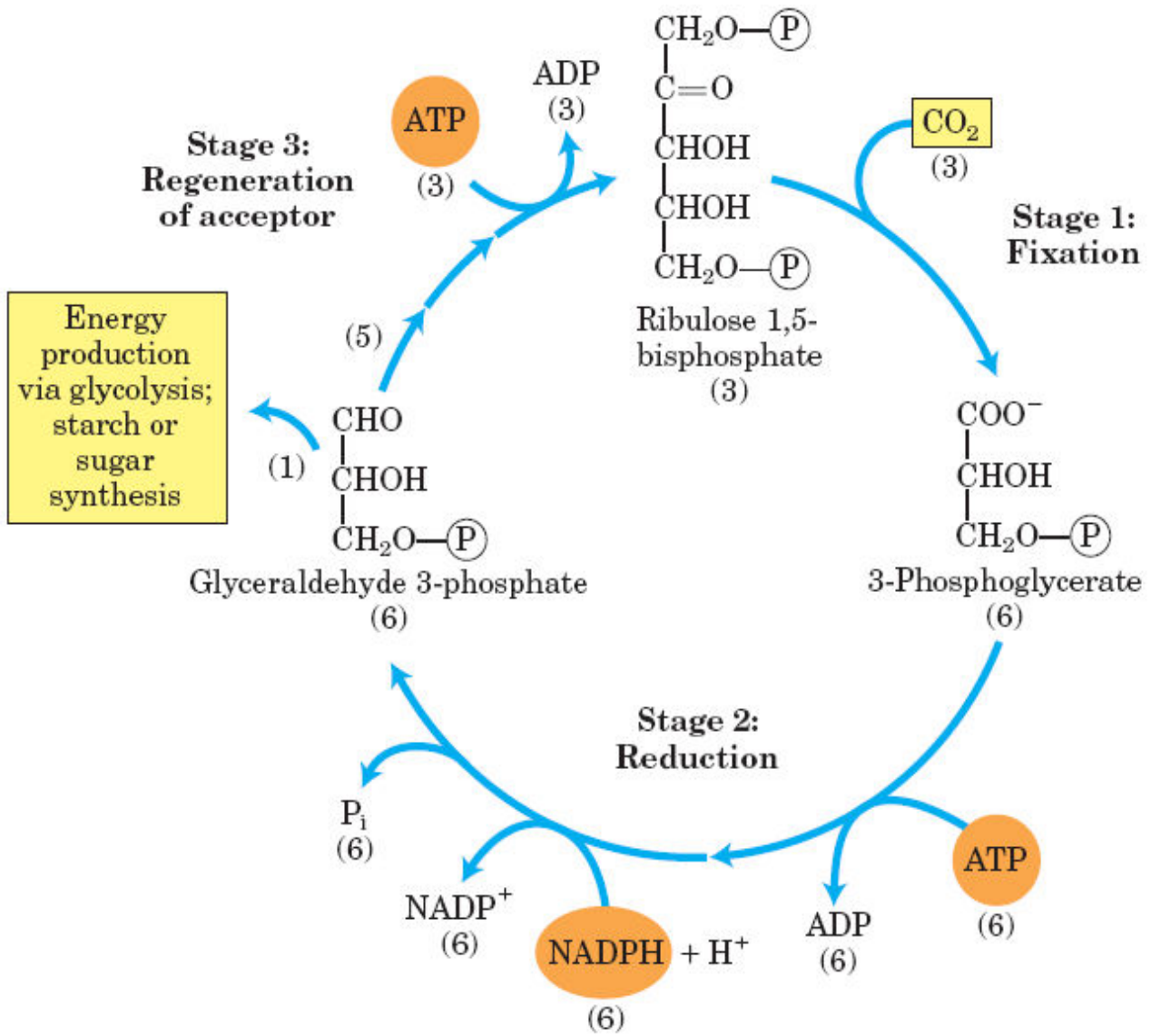
2- تصبح جزيئة الكلوروفيل بعدئذ ناقصة إلكترونياً وأن نقص الإلكترونات من الكلورفيل يتم تعويضه عن طريق أكسدة الماء (أي فقدانه للإلكترونات) فيتحرر الأوكسجين (الشكل 2-45).



الشكل (2-45): تفاعلات الضوء وتكوين قوى مختزلة NADPH وطاقة ATP والأوكسجين.

وبالتعاقب فإن الإلكترونات تعود إلى جزيئات الكلورفيل من خلال مرورها على سلسلة من الحوامل الناقلة إذ يتم توليد ATP بواسطة عملية الفسفرة الضوئية. ويستخدم كلٌّ من ATP و NADPH المتولد من تفاعلات الضوء هذه في اختزال (تثبيت) الـ CO₂ لتكوين الكربوهيدرات في عملية التركيب الضوئي.

ب- **تفاعلات الظلام:** إن تفاعلات الظلام لا تحتاج إلى وجود الضوء في عملها الذي يشمل على تثبيت CO₂ لتكوين المركبات الكربوهيدراتية (الكلوكوز والنشا) ويستخدم ATP و NADPH لهذا الغرض وتتم هذه التفاعلات بثلاث مراحل ضمن دورة تسمى بدورة كلفن Calvin cycle أو تسمى دورة اختزال الكربون بالضوء Photosynthetic carbon reduction (الشكل 46-2) وتحدث كالآتي:



الشكل (46-2): دورة كلفن.

المرحلة الأولى: مرحلة تثبيت CO₂ على جزيئة رايبيلوز 1،5- ثنائي الفوسفات وتتم كما يأتي:

يتفاعل CO₂ مع رايبيلوز 1،5- ثنائي الفوسفات Ribulose 1,5-diphosphate بفعل إنزيم رايبيلوز 1،5- ثنائي فوسفات كربوكسيليز Ribulose 1,5-diphosphate carboxylase (ويدعى أيضاً إنزيم روبيسكو Rubisco) لينتج معقداً يتفكك إلى جزيئتين من 3- فوسفوكلسيريت. إن هذا التفاعل الأساسي الوحيد في هذا المسار وإن بقية التفاعلات تكون مطابقة أو مشابهة لتفاعلات مسار الكلايكولسيس ومسار بنتوز فوسفات.

المرحلة الثانية: مرحلة الاختزال التي تتم فيها تحول 3- فوسفوكلسيريت إلى كلسيرأديهايد 3- فوسفات وتتم كما يأتي:

1- تتحول جزيئتا كلسيريت فوسفات بوساطة إلى ATP (الناجمة من تفاعلات الضوء) إلى جزيئتين من حامض 1، 3- ثنائي فوسفوكلسيريت بفعل إنزيم 3- فوسفوكلسيريت كاينيز.
2- يتحول 1، 3- ثنائي فوسفوكلسيريت إلى كلسيرأديهايد 3- فوسفات بوجود NADPH (الناجم من تفاعلات الضوء) وبفعل إنزيم كلسيرأديهايد 3- فوسفات ديهيدروجينيز الذي يعد المصدر الكربوني لتوليد الكلوكون الناتج النهائي للمسار، كما يعد أيضاً المصدر الكربوني للمركب رايبيلوز 5- فوسفات وعملية تثبيت CO₂.
3- يتحول كلسيرأديهايد 3- فوسفات إلى كلوكون بطريقة معاكسة لعملية الكلايكولسيس وذلك عبر تكوين فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفات ثم فركتوز 6- فوسفات ثم يتحول إلى كلوكون 6- فوسفات وبعد ذلك يتحول إلى كلوكون.

المرحلة الثالثة: مرحلة إعادة تكوين رايبيلوز 1،5- ثنائي الفوسفات التي تؤدي إلى تحورات مختلفة وتتم كما يأتي:

1- قد يتحول كلسيرأديهايد 3- فوسفات إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات الذي يتفاعل مع أيريثروز 4 - فوسفات Erythrose 4-phosphate ليكون سيدهيبيتولوز Sedoheptulose 7- فوسفات والذي يتفاعل مع كلسيرأديهايد 3- فوسفات ليكون جزيئتي بنتوز وهما: ريبوز 5- فوسفات وزايلولوز 5- فوسفات.

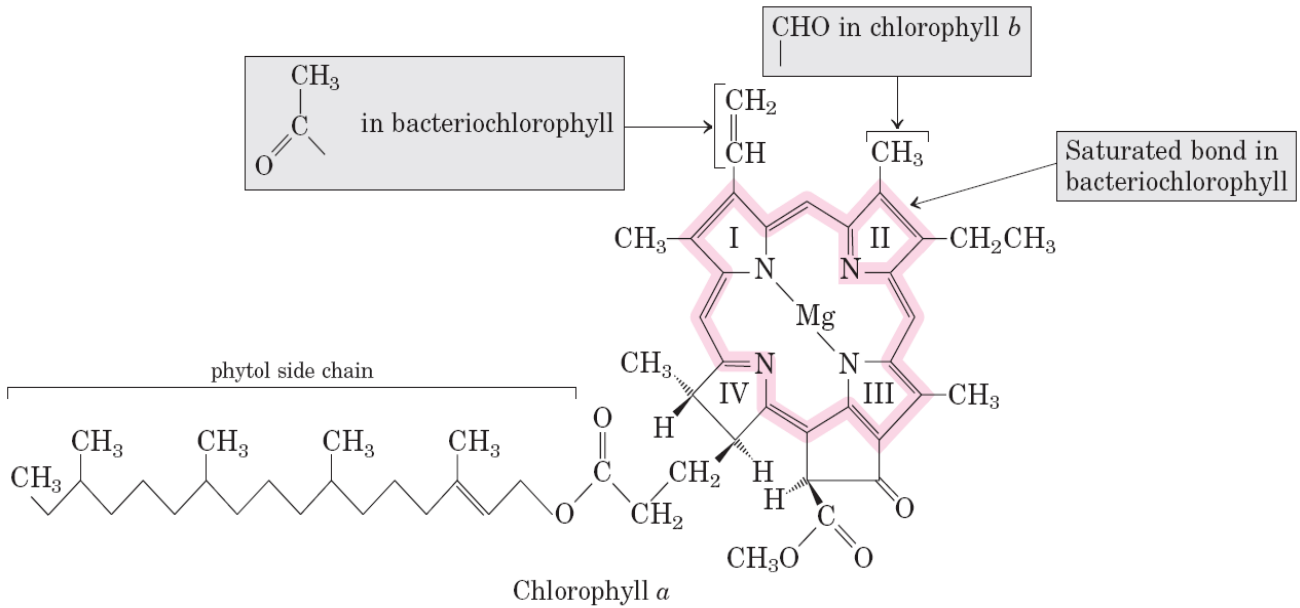
2- يمكن كتابة المعادلة العامة للتفاعلات الظلام كالآتي:



7- ملاحظات عامة عن عملية التركيب الضوئي:

أ- قد يتكون الكلوكوز في النباتات (وفي بعض أنواع البكتريا والأشنات Algae) عن طريق دورة الكلايوكسليت Gloxylate cycle (المذكورة سابقاً).

ب- تحتوي جميع خلايا النباتات التي تقوم بعملية التركيب الضوئي على نوعين من الكلوروفيل وهما :
1- كلوروفيل أ (Chlorophyll a) الذي يحتوي على أربع حلقات بايرونول وترتبط ذرات النيتروجين للبايرونول مع Mg^{++} . ويحتوي الكلوروفيل أيضاً على سلسلة من الأيزوبرينويد طويلة جانبية تتكون من الكحول فايترول (لاحظ الشكل 2-47) التي تضيف على الكلوروفيل قابلية الذوبان في الدهون.



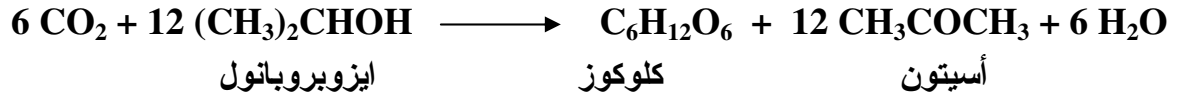
الشكل (2-47): الكلوروفيل أ (Chlorophyll a) والكلوروفيل ب (Chlorophyll b).

2- كلوروفيل ب (Chlorophyll b) المتواجد في الخلايا المولدة للأوكسجين. ويكون اختلاف جزيئة الكلوروفيل b عن جزيئة كلوروفيل a بإحتوائه على مجموعة ألددهايد المرتبطة في حلقة البايرونول بدلاً من مجموعة الأثيل (لاحظ الشكل أعلاه).

ج- أوضح العالم كالفن Calvin وجماعته مسار تفاعلات الظلام بإضافة CO_2 المشع إلى المتجانس الخام من الأشنات ثم عزله وتشخيص المركبات الوسطية المشعة بعد فترة قصيرة من الحضان.
د- هناك كائنات حية أخرى تقوم بعملية التركيب الضوئي بطريقة مختلفة، فمثلاً تتم هذه العملية في البكتريا المسماة *Purple bacteria*. بطريقة لا يتم فيها إنتاج الأوكسجين إذ أن هذه البكتريا تستعمل كبريتيد الهيدروجين (H_2S) بدلاً من الماء وبذلك تنتج الكبريت بدلاً من الأوكسجين وتبعاً للمعادلة الآتية:



كما ان هناك أنواعاً أخرى من البكتريا تقوم بعملية التركيب الضوئي باستعمال بعض الجزيئات العضوية التي تهب ذرات الهيدروجين كما يلاحظ في المعادلة الآتية:



الفصل الثالث

أيض الدهون

Metabolism of lipids

أيض الدهون

تخزن الدهون في النباتات والحيوانات بكميات كبيرة وعلى هيئة دهون بسيطة ومتعادلة هي كلسيريدات ثلاثية Triglycerides (التي تسمى أيضاً ثلاثي أسيل الكلسيروول Triacylglycerols) والتي تعد مصدراً جيد للطاقة، إذ تعد من أحسن مصادر السرعات الحرارية في الأغذية على الإطلاق. وتعد الدهون الخزين الأساسي للطاقة في الخلايا، ففي حالة اخذ سرعات حرارية أكثر من حاجة الجسم عن طريق الغذاء فإنها تخزن على شكل دهن، إذ لا يتمكن الجسم من خزن أي نوع من الأغذية بكميات كبيرة عدا الدهون فمثلاً تتحول السكريات إلى كلايوجين لكن قابلية الجسم على خزن الكلايوجين تكون محدودة جداً فضلاً عن ذلك فإن الكلسيريدات الثلاثية تعد من المركبات المتعادلة وغير المائية وبالتالي فان الطاقة التي تنتجها تكون عالية مقارنة بالكاربوهيدرات أو البروتينات.

هناك كميات من الدهون تخزن تحت الجلد وتسمى الأنسجة الدهنية أو قد تخزن حول عدد من الأجهزة الداخلية للجسم مثل الكليتين والقلب والرئتين والطحال ووظيفة هذه الدهون فضلاً عن أنها مخازن دهن فأنها أيضاً تحمي هذه الأجهزة من الصدمات والرضوض أو أي أذى خارجي. إن الدهن المخزون يستبدل وباستمرار بدهن جديد والقديم يمر إلى الكبد إذ تتم أكسدته. ويمكن وضع بعض الفروق بين دهون الأنسجة (الدهون المفسفرة) والدهن المخزون لاحظ الجدول أدناه:

الجدول (1-3): الفروق بين دهون الأنسجة والدهن المخزون.

| دهون الأنسجة | الدهن المخزون |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 1- يكون محددًا في الجسم. | 1- غير محدد. |
| 2- يتكون من الدهون المفسفرة | 2- يتكون أساساً من الدهن المتعادل. |
| 3- لا يستخدم في حالة الجوع. | 3- يستخدم في حالة الجوع. |
| 4- يحتوي على العناصر C,H,O,P,N. | 4- يحتوي على عناصر C,H,O. |
| 5- الرقم اليودي مرتفع (احتوائه على نسبة عالية من الأواصر المزدوجة). | 5- الرقم اليودي منخفض (احتوائه على نسبة واطئة من الأواصر المزدوجة). |

المسارات التقويضية والبنائية للدهون

يتضمن أيض الدهون المسارات التقويضية والبنائية الآتية:

- 1- تقويض ثلاثي أسيل الكلسيروول (الكلسيريدات الثلاثية).
- 2- البناء الحيوي لأجسام كيتون.
- 3- بناء الأحماض الدهنية.

- 4- تقويض الدهون المفسفرة.
- 5- بناء الكليسيريدات الثلاثية.
- 6- بناء الكليسيريدات المفسفرة (الدهون المفسفرة).
- 7- بناء الدهون الإسفنجية.
- 8- بناء الكوليستيرول.
- 9- تقويض الكوليستيرول وبناء الأحماض الصفراء.

تقويض ثلاثي أسيل الكليسيرول (الكليسيريدات الثلاثية)

1- تعريف العملية:

- عملية تحليل الدهون المخزونة أو القادمة عن طريق الغذاء بشكل ثلاثي أسيل الكليسيرول إلى كليسيرول والأحماض الدهنية بواسطة إنزيمات اللايباز Lipases وتتضمن مرحلتين الأولى يتم فيها تحلل الدهون والثانية عملية تقويض الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا β -oxidation للأحماض الدهنية).
- 2- موقع العملية في الجسم: تتم في الأنسجة الدهنية وتنتقل الأحماض الدهنية بواسطة الألبومين إلى الكبد أو القلب أو الكلية أو العضلات أو الرئة أو الخصية أو الأنسجة الدهنية.
 - 3- موقع العملية في الخلية: تتم مرحلة تحلل الدهون في الساييتوبلازم أما عملية تقويض الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا) فتتم في المايتركوندريا.

4- المعادلة العامة:

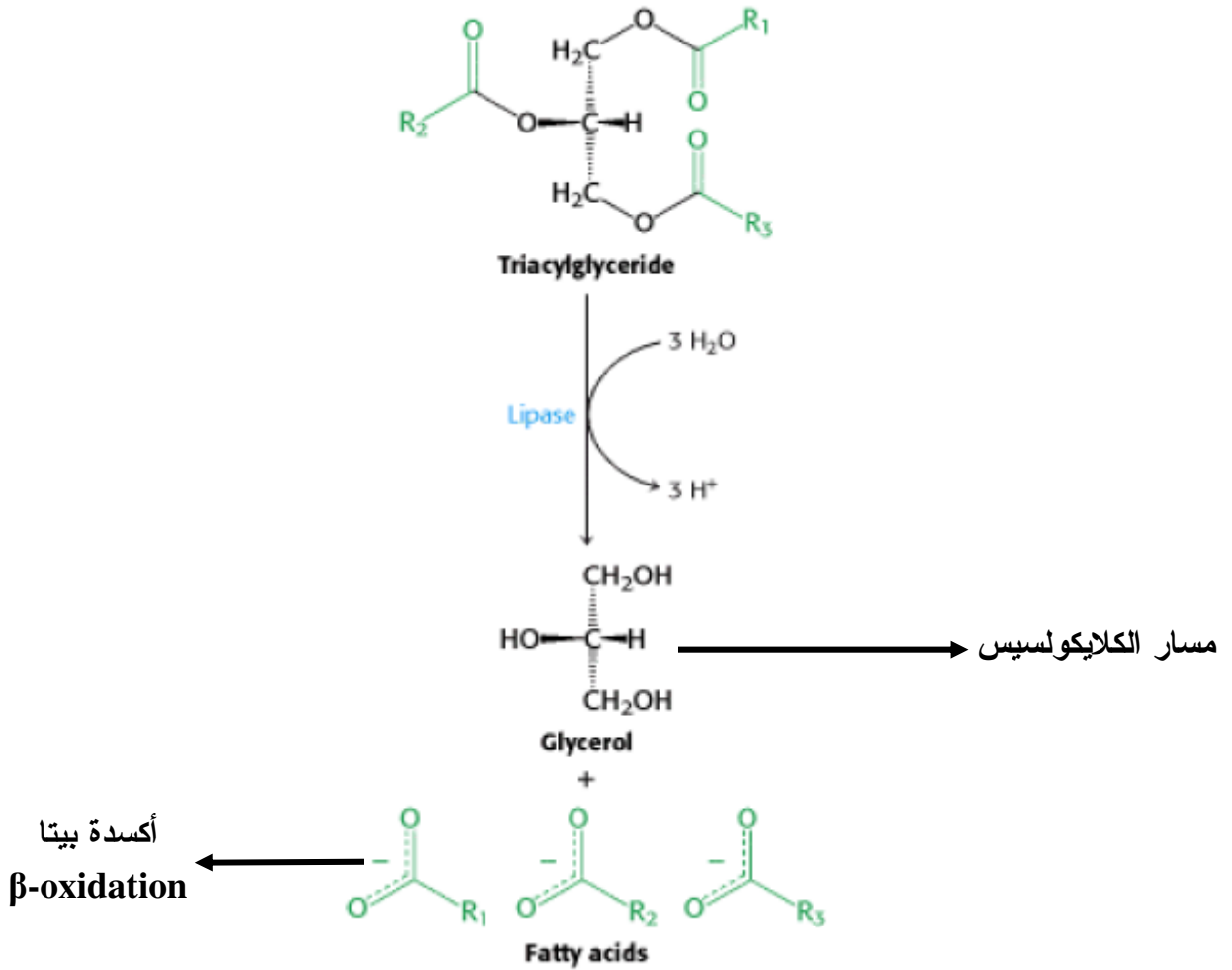


إن الكليسيرول الناتج يمكن أن يدخل إلى مسار الكلايكوليسيس بعد بعض التحويرات عليه أما الأحماض الدهنية فتنقل إلى المايتركوندريا ليتم تقويضها بعملية أكسدة بيتا .

5- الغاية من العملية:

- أ- استخدام جزيئة الكليسيرول الناتجة في بناء الكلوكوز عن طريق مسار كلوكونيوجنزيس أو تحولها إلى البايروفيت لإنتاج الطاقة.
- ب- إنتاج طاقة على شكل ATP .
- ج- إنتاج قوى مختزلة على شكل مرافقات إنزيمية NADH و FADH_2 .
- د- إنتاج أسيتايل مرافق الإنزيم A الذي يدخل في عدة مسارات أيضية.

6- مخطط العملية بشكل عام: لاحظ المعادلة الآتية:



7- الخطوات التفصيلية للعملية:

تتم عملية تقويض ثلاثي أسيل الكلسيروول بثلاث مراحل الأولى يتم فيها تحلل ثلاثي أسيل الكلسيروول (تحلل الدهون Lipolysis) إلى الكلسيروول والأحماض الدهنية وفي المرحلة الثانية يتم فيها تحول الكلسيروول الى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات والمرحلة الثالثة والأخيرة يتم فيها أكسدة الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا) وفيما يأتي تفصيل لكل مرحلة من المراحل السابقة الذكر:

أ- تحلل الدهون Lipolysis

عملية تحلل الدهون تتم باستخدام إنزيمات اللايبيز Lipases كما في المعادلة أعلاه، والتي تنتشط بواسطة البروتين كابينيز المعتمد على cAMP أو الكلوكاكون وتنتشط بواسطة الأنسولين والتي سوف يأتي ذكرها لاحقاً.

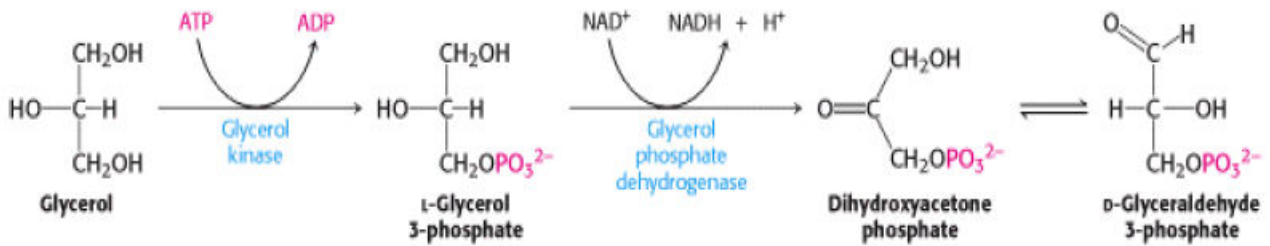
تعد هذه العملية أول خطوة في توليد الطاقة من المواد الدهنية وتحليلها إلى مكوناتها من الكليسيرول والأحماض الدهنية إذ تنتقل هذه المواد إلى الأنسجة الفعالة لتحرير الطاقة. تستطيع معظم الخلايا في الجسم بصورة عامة عدا خلايا الدماغ استخدام الأحماض الدهنية بالتبادل مع الكلوكوز.

ب- تحول الكليسيرول إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون

إن الكليسيرول الناتج عن عملية التحلل الدهني يتحول إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون بخطوتين وكما يأتي:

1- فسفرة الكليسيرول إلى كليسيرول 3- فوسفات بواسطة إنزيم كليسيرول كاينيز Glycerol kinase بوجود ATP.

2- أكسدة كليسيرول 3- فوسفات إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وإنتاج جزيئة من NADH بفعل إنزيم كليسيرول فوسفات ديهيدروجيناز Glycerol phosphate dehydrogenase ثم يدخل ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات مسار الكلايكوليسيس بتحوله إلى كليسيرالديهيد 3- فوسفات ويستمر تحوله خلال المسار إلى البايروفيت أو قد يتحول (ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات Dihydroxyacetone phosphate) في الكبد إلى الكلوكوز بمسار الكلوكونيوجنزيس استناداً إلى حاجة الخلية كما في المعادلات أدناه:



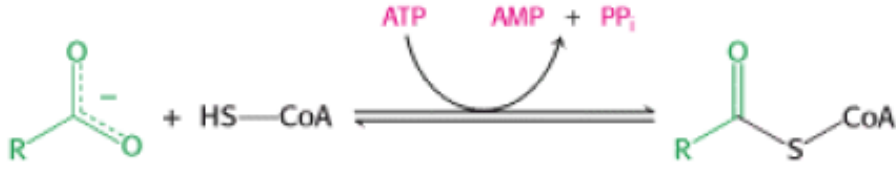
ج- تقويض الأحماض الدهنية

إن المسار الرئيس لتقويض الأحماض الدهنية هو أكسدة بيتا β -oxidation الذي يعرف بأنه مسار تقويض يتم في الماييتوكوندريا لأكسدة الأحماض الدهنية إلى وحدات من الأستاتيل مرافق الإنزيم A والتي يمكن أن تتحول في مراحل لاحقة إلى طاقة أو تستخدم لبناء مركبات مختلفة (مثل الكوليستيرول وغيرها) استناداً إلى حاجة الجسم.

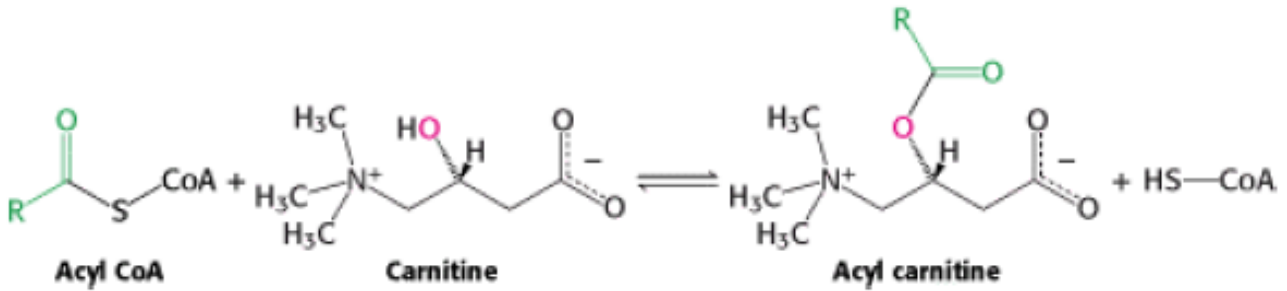
1- مكوك الكارنيتين Carnitine shuttle

إن الأحماض الدهنية الناتجة من عملية تحلل الدهون تكون في الساييتوبلازم ولغرض أكسدتها داخل الماييتوكوندريا يجب استخدام مكوك الكارنيتين لكي يتم إدخالها (وخاصة طويلة السلسلة الهيدروكاربونية) إلى الماييتوكوندريا التي تحتوي على الإنزيمات ومساعدات الإنزيمات اللازمة لعملية الأكسدة وتتم عملية دخول الأحماض الدهنية إلى الماييتوكوندريا أولاً بتثيبتها وكالاتي:

أ- تحويل الحامض الدهني إلى أسيل مرافق الإنزيم A (Fatty acyl CoA) بفعل إنزيم ثايوكاينيز Thiokinase (أو يسمى أيضا بإنزيم أسيل CoA سنثتيز Acyl CoA synthetase) وبوجود CoA وكذلك جزيئة ATP التي تتحلل إلى AMP و PPi كما في المعادلة الآتية:

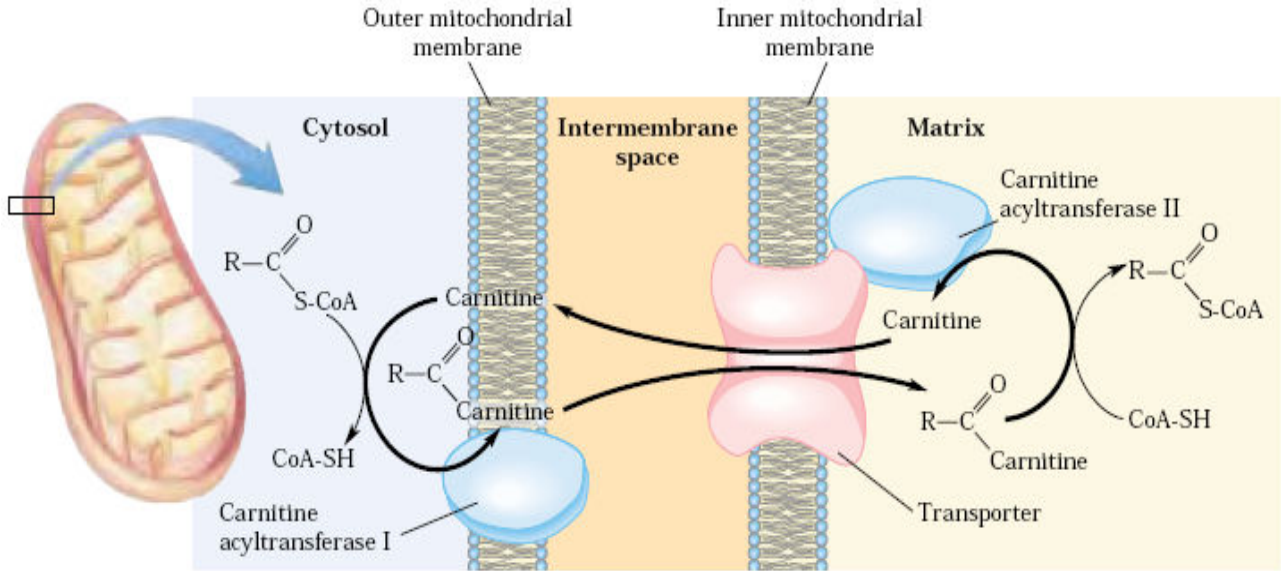


ب- يرتبط أسيل مرافق الإنزيم A (Fatty acyl CoA) بالكارنيتين الذي يعد الجزيئة الحاملة للحامض الدهني. إذ يتحد معه بفعل إنزيم كارنيتين أسيل ترانسفيريز I (Carnitine acyltransferase I) (تحدث هذه العملية في الغلاف الخارجي للميتوكوندريا) مكوناً أسيل كارنيتين الذي له القدرة على اختراق الغلاف الداخلي للميتوكوندريا.



ج- ان جزيئة أسيل كارنيتين داخل الميتوكوندريا تتحول بفعل إنزيم كارنيتين أسيل ترانسفيريز II (Carnitine acyltransferase II) إلى الأسيل الدهني CoA ومحرراً الكارنيتين الذي يغادر الميتوكوندريا إلى السايوبلازم لأداء عمله مرة أخرى، أما الأسيل الدهني CoA فانه يدخل أكسدة بيتا ليتم تقويضه في المرحلة اللاحقة (الشكل 1-3).

د- هناك إنزيم في داخل الغلاف الداخلي للميتوكوندريا الذي يسمى كارنيتين - أسيل كارنيتين ترانسلوكيز Carnitine-acyl carnitine translocase يعمل على التبادل بين الكارنيتين الخارجة والأسيل كارنيتين الداخلة إلى الميتوكوندريا. إن الكارنيتين يتوزع بشكل واسع في جميع الأنسجة ويكثر في الأنسجة العضلية.

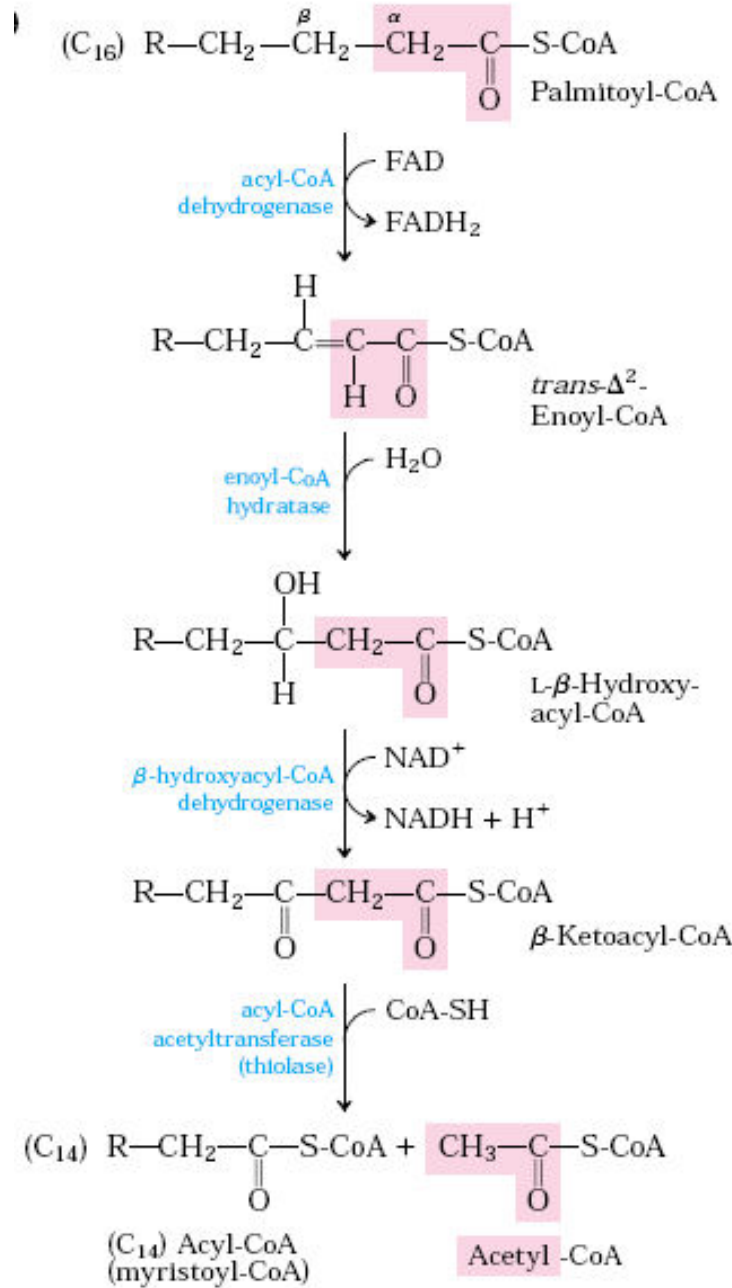


الشكل (1-3): دخول الأحماض الدهنية الى المايتكوندريا عبر نواقل كارنيتين أسيل/ كارنيتين. إذ بعد تكون كارنيتين أسيل في خارج المايتكوندريا او في داخل الغشاء Intermembrane تنتقل بسهولة الى الحشوة Matrix ليتم أكسدتها.

2- مسار أكسدة بيتا β -oxidation

إن أكسدة بيتا يمكن تعريفها بأنه مسار يتم من خلاله حذف وحدتين من الكربون الواقعتين في نهاية الكربوكسيل للأسيل الدهني CoA منتجاً أسيتايل CoA و $NADH$ و $FADH_2$ والتي تحدث في المايتكوندريا وبأربع تفاعلات كما يأتي (لاحظ الشكل 2-3):

أ- أكسدة الأسيل الدهني CoA إلى أسيل دهني غير مشبع CoA : تتم عملية الأكسدة بفعل إنزيم أسيل CoA ديهيدروجينيز Acyl CoA dehydrogenase والمرافق الإنزيمي FAD والتي تتضمن إزالة ذرتي هيدروجين من موقعي بيتا وكاما وتكوين الأصرة المزدوجة على شكل ترانس trans وجزئية $FADH_2$ والتي تدخل السلسلة التنفسية لتوليد جزيئين من ATP .



الشكل (2-3): مراحل أكسدة بيتا للأحماض الدهنية.

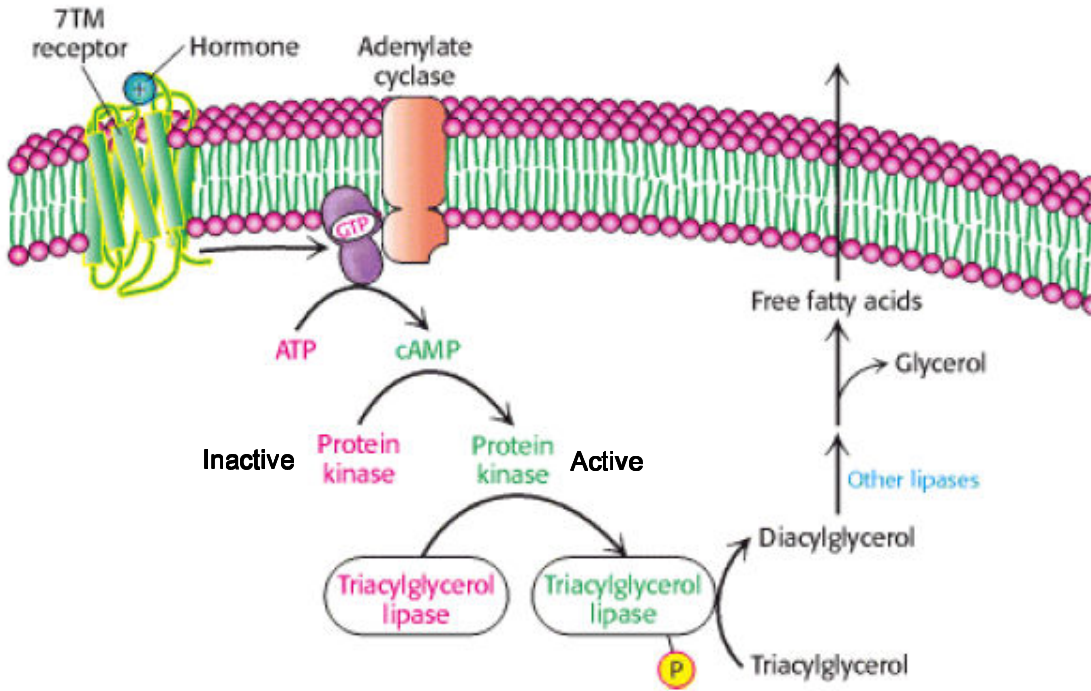
ب- إضافة جزيئة ماء Hydration: إن إضافة جزيئة الماء إلى الأصرة المزدوجة للأسيل الدهني غير المشبع CoA تتم بفعل إنزيم إينويل CoA هيدرتيز Enoyl CoA hydratase منتجاً بيتا-هيدروكسي أسيل مرافق الإنزيم A (β-Hydroxyacyl CoA).

ج- أكسدة هيدروكسي أسيل مرافق الإنزيم A إلى بيتا- كيتو أسيل مرافق الإنزيم A (β-Ketoacyl CoA): تتم هذه الخطوة بواسطة إنزيم هيدروكسي أسيل CoA ديهيدروجينيز β-Hydroxyacyl CoA dehydrogenase والمرافق الإنزيمي NAD⁺ الذي يختزل إلى NADH ثم يدخل أيضاً إلى السلسلة التنفسية لتوليد ثلاث جزيئات من ATP.

د- انفلاق (تحرر) الثايول **Thiol cleavage**: إن المركب 3- كيتو أسيل مرافق الإنزيم A يعاني انفلاقاً بواسطة اتحاده مع جزيئة CoA ليتكون أسيتايل CoA وإستر CoA للحامض الدهني منقوصاً منها ذرتي كربون (المتحررة على شكل أسيتايل CoA) بفعل إنزيم ثايوليز Thiolase (او يسمى أسيل مرافق الإنزيم A أسيتايل ترانسفيريز Acyl CoA acetyltransferase). وهكذا تستمر عملية الأكسدة للحامض الدهني اذ كل مرحلة من مراحل أكسدة بيتا يتم حذف ذرتين من الكربون من السلسلة الهيدروكربونية للحامض الدهني وتكوين جزيئة من $FADH_2$ وجزيئة من NADH.

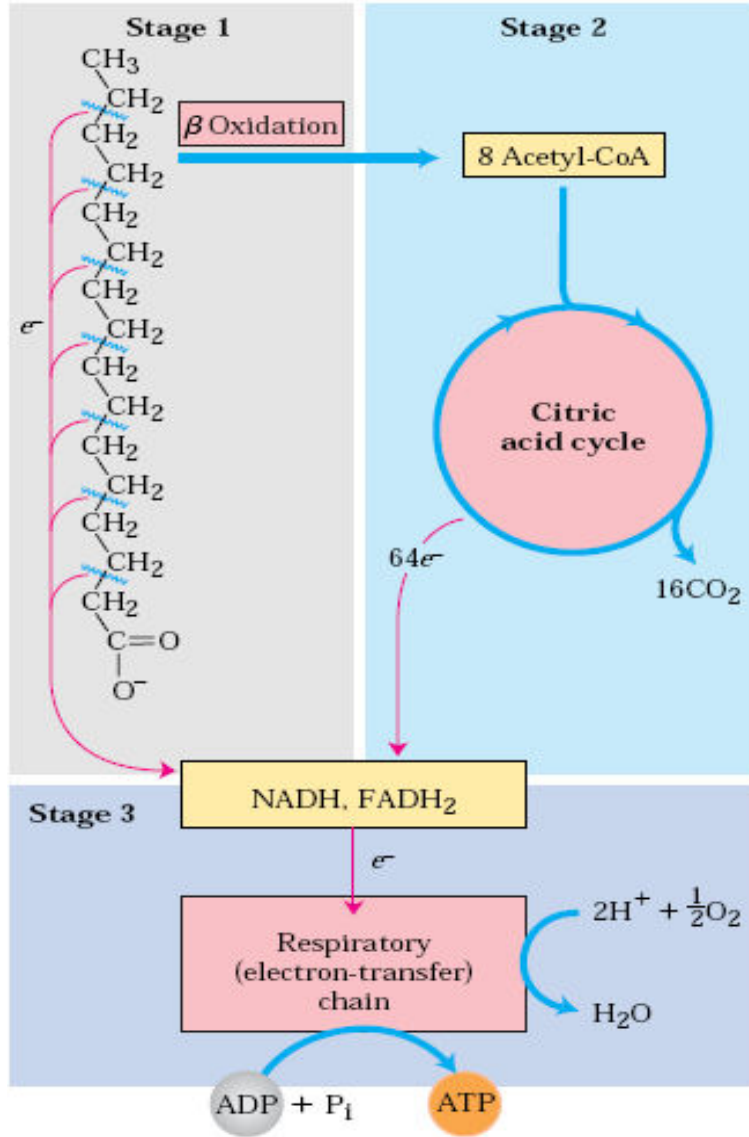
8- ملاحظات عن عملية التقويض

أ- إن إنزيمات اللايبز تعمل على التحلل المائي لأواصر الإستر للدهون المتعادلة والتي تقع تحت تأثير هورمونات الكاتيول أمين والكلوكاكون وأدرينوكورتي كوتروبيك ACTH، والتي تقوم بدورها على تنشيط إنزيم أدنالايت سايكليز Adenylate cyclase الذي يحول ATP إلى AMP الحلقي (cAMP) وبدوره يقوم بتنشيط بروتين كاينيز Protein kinase والأخير يعمل على تنشيط إنزيمات اللايبز على سبيل المثال ثلاثي أسيل كلسيرول لايبيز Triacylglycerol lipase التي بدورها تعمل على تحلل الدهون إلى الأحماض الدهنية والكلسيرول وكما في المخطط الآتي:



الشكل (3-3): تحلل ثلاثي أسيل الكلسيرول Triacyl glycerol (ثلاثي الكلسيريد) بفعل إنزيمات اللايبز Triacylglycerol lipase بعد تنشيطه بفعل بروتين كاينيز الفعال والمنشط بواسطة سلسلة من التفاعلات.

ب- إن الأحماض الدهنية عند أكسدتها تتحول إلى الأسيثيل مرافق الإنزيم A في المرحلة الأولى ثم تدخل إلى دورة حامض الستريك لتنتج طاقة وقوة مختزلة في المرحلة الثانية، وهذه القوة المختزلة والناجمة من أكسدة بيتا تدخل سلسلة نقل الإلكترونات والفسفرة التأكسدية لإنتاج الطاقة أيضا في المرحلة الثالثة والأخيرة لتتأكسد بشكل نهائي إلى ماء (الشكل 3-4).



الشكل (3-4): مراحل أكسدة الأحماض الدهنية في المرحلة الأولى (Stage 1) عملية أكسدة بيتا β -oxidation، وفي المرحلة الثانية (Stage 2) عملية إنتاج الطاقة لأكسدة أسيتايل مرافق الإنزيم A في دورة حامض الستريك Citric acid cycle وفي المرحلة الثالثة (Stage 3) تحول القوى المختزلة إلى طاقة على شكل ATP خلال عملية سلسلة نقل الإلكترونات والفسفرة التأكسدية .Respiratory (Electron-transfer) chain

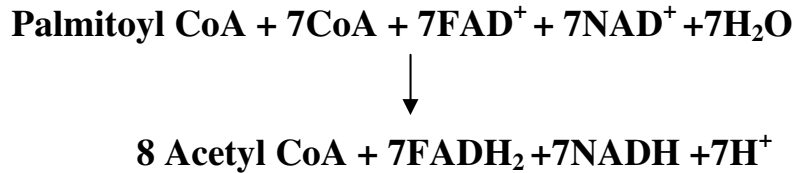
ج- أن العملية الرئيسية للأكسدة أعلاه تحدث في الميتوكوندريا بواسطة أكسدة بيتا وسميت بأكسدة بيتا نسبةً إلى أكسدة ذرة الكربون الواقعة على موقع بيتا للحامض الدهني، أي ذرة الكربون الثانية بعد مجموعة الكربوكسيل في الحامض الدهني. أما أكسدة ألفا للأحماض الدهنية فهي تحدث في خلايا الدماغ

للحيوان وتحدث أيضاً في بذور وأنسجة الأوراق للنبات كما أن أكسدة أوميكا (ω -oxidation) للأحماض الدهنية تحصل بنسبة ضئيلة في خلايا الكبد وكذلك في البكتريا الهوائية.

د- يلاحظ من الشكل (2-3) إن كل دورة من أكسدة بيتا للأحماض الدهنية تنتج جزيئة واحدة من كل من أسيتايل CoA و NADH و $FADH_2$ ، وتستمر الأكسدة على الأسيل CoA للحامض الدهني حتى تنتهي جميع ذراته الكربونية، فمثلاً عند استخدام الحامض الدهني البالميثيك C16:0 الذي يحتوي على 16 ذرة كربون وأكسده بوساطة أكسدة بيتا فإن ناتج الأكسدة يمكن معرفته بتقسيم العدد 16 على 2 ويكون الناتج 8 وهو عدد الأسيتايل CoA الناتجة وبما أن العملية تحتاج إلى 7 دورات لأجراء أكسدة بيتا إذ يمكن أيضاً إيجاد عدد الدورات لأكسدة أي حامض دهني بتطبيق القانون الآتي:

$$\text{عدد الدورات} = \frac{\text{عدد ذرات الكربون للحامض الدهني}}{2} - 1$$

فإن كل دورة تنتج 7 من NADH و 7 من $FADH_2$ و 8 أسيتايل CoA كما يلاحظ في المعادلة أدناه:



وكما هو معلوم بأن عملية أكسدة جزيئة واحدة من $FADH_2$ في عملية الفسفرة التأكسدية تعمل على إنتاج جزيئتان من ATP وأكسدة NADH في العملية ذاتها ينتج عنها ثلاث جزيئات من ATP وبما أن عملية أكسدة الحامض الدهني أعلاه أنتج 7 جزيئات من $FADH_2$ و 7 جزيئات من NADH بالتالي فإن حاصل الجمع تكون كما يأتي:

$$\begin{aligned} \text{ATP } 14 &= 2 \times 7 & 7 \text{ FADH}_2 \\ \text{ATP } 21 &= 3 \times 7 & 7 \text{ NADH} \\ \text{ATP } 35 &= \text{المجموع} \end{aligned}$$

وكذلك ينتج عن عملية أكسدة جزيئة واحدة من أسيتايل CoA عند دخولها دورة حامض الستريك ودخول المواد المختزلة الناتجة من ثلاث جزيئات NADH وجزيئة واحدة من $FADH_2$ و GTP إلى الفسفرة التأكسدية لإنتاج طاقة على شكل ATP إذ تكون مجموع جزيئات ATP الناتجة من أكسدة أسيتايل CoA واحدة هي 12 جزيئة وبما أن عملية أكسدة حامض البالميثيك أعطى ثمان جزيئات من أسيتايل CoA فإن مجموع الطاقة تكون $12 \times 8 = 96$ جزيئة وعند إضافة 35 جزيئة ATP (الناتجة من 7NADH و 7FADH_2) فإن الناتج يكون 131، وبما أن عملية دخول الحامض الدهني إلى المايكوكوندريا (خلال مكوك الكارنيتين) احتاجت إلى أصرتين من ATP خلال عملية التنشيط، الأصرة الأولى من جزيئة ATP التي

تعاني انفلاقاً فتكون AMP وبايروفوسفات لاعضوي (PPI) والأصرة الثانية هي تحلل PPI الى جزيئتين من الفوسفات اللاعضوية (2Pi) وبالتالي فان المحصلة الكلية من ATP الناتجة من عملية الأكسدة الكاملة لحمض البالميتك هي 129 جزيئة.

مثال: احسب عدد الجزيئات الغنية بالطاقة على شكل ATP من أكسدة الحامض الدهني C18:0 (حامض الستيريك)

الحل:

$$\text{عدد الدورات} = 1 - \frac{18}{2} = 8 \text{ وعليه يتكون:}$$

9 Acetyl CoA ، 8 FADH₂ ، 8 NADH

$$146 = 2 - 148 = 12 \times 9 + 2 \times 8 + 3 \times 8 \text{ جزيئة من ATP ناتجة من أكسدة C18:0.}$$

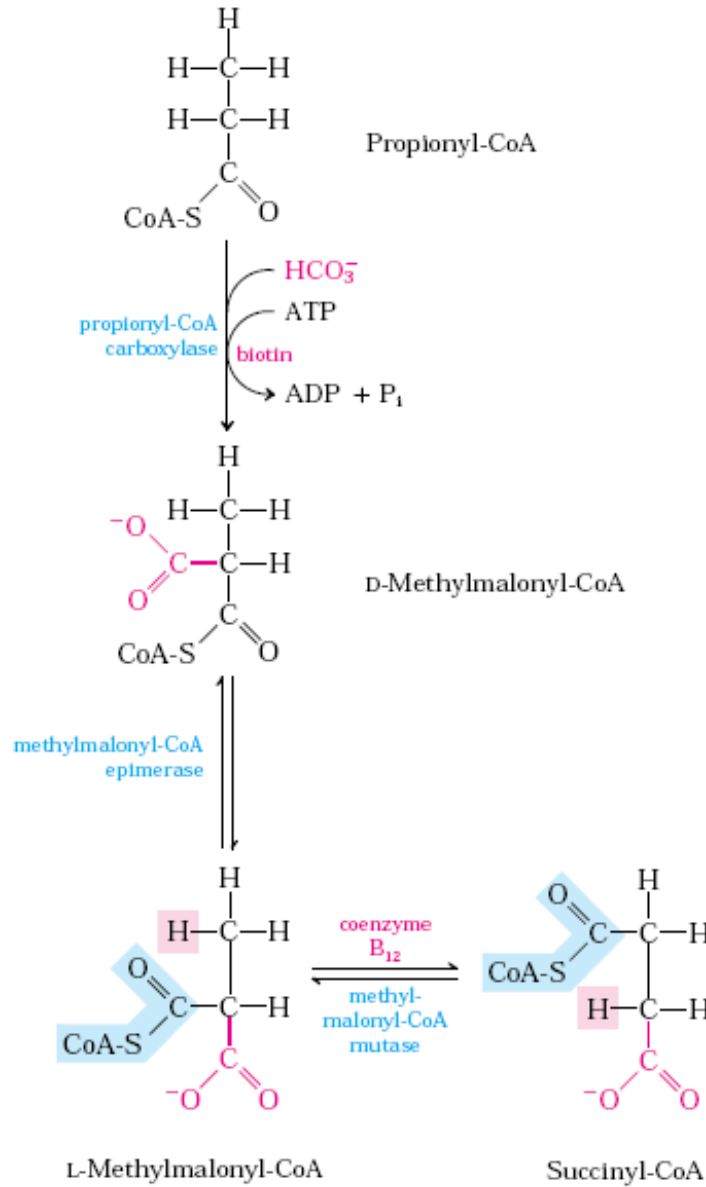
د- أكسدة الأحماض الدهنية ذات العدد الفردي من الكربون

إن معظم الأحماض الدهنية الموجودة في الطبيعة لها عدد زوجي من ذرات الكربون، ولكن تتواجد أحماض دهنية ذات أعداد فردية من الكربون أيضاً مثل C15:0 و C17:0 (في بعض البكتيريا والكائنات البحرية) فأكسدة هذه الأحماض الدهنية تتم بنفس طريقة أكسدة الأحماض الدهنية ذات الأعداد الزوجية من الكربون ولكن في نهاية الأكسدة سوف يتكون بروبيونيل CoA الحاوي على ثلاث ذرات كربون. إن هذا المركب يعاني من تفاعلات مختلفة منها تحوله إلى مركب سكسنايل CoA الذي يعد احد المركبات الوسيطة لدورة حامض الستريك (لاحظ الشكل 7-2) والذي يمكن أن يدخل دورة حامض الستريك لاستمرارية أكسدته، وفيما يلي وصف لهذه التفاعلات (الشكل 5-3):

1- تحول البروبيونيل CoA إلى D-مثيل مالونيل CoA (D-Methyl malonyl CoA) بواسطة إنزيم بروبيونيل CoA كربوكسليز Propionyl CoA carboxylase. إن عملية تثبيت CO₂ على جزيئة البروبيونيل CoA تحتاج إلى جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي بايوتين.

2- تحول D-مثيل مالونيل CoA الى L-مثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA إبيميريز Methyl malonyl CoA epimerase وهو تحول عكسي.

3- تحول L-مثيل مالونيل CoA إلى سكسنايل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA ميوتيز Methyl malonyl CoA mutase ويحتاج إلى أدينوسيل كوبال أمين Adenosyl cobalamin بوصفه مرافقاً إنزيمياً وهو احد مشتقات فيتامين B₁₂.



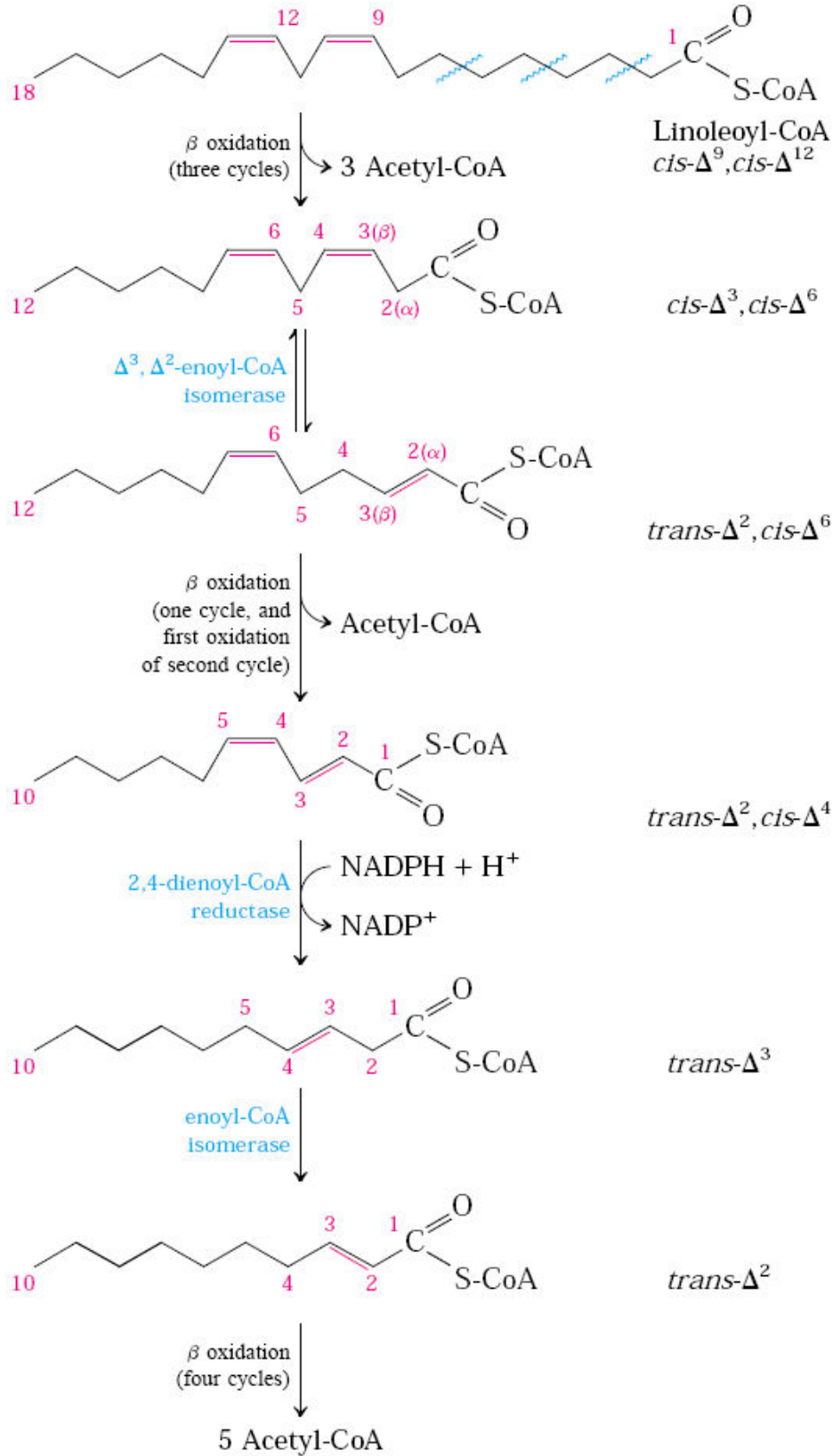
الشكل (3-5): مراحل أكسدة بروبيونيل CoA الناتج من أكسدة الأحماض الدهنية ذات العدد الفردي.

هـ- أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة

إن الأحماض الدهنية غير المشبعة القادمة بشكل رئيس عن طريق الغذاء تتم عملية أكسدتها كما في عملية أكسدة بيتا للأحماض الدهنية المشبعة ولكن هناك مشكلتين تمر أثناء عملية تقويضها وهما:

1- الأحماض الدهنية غير المشبعة الطبيعية (مثل حامض الأوليك C18:1 واللينولييك C18:2) تكون الأصرة مزدوجة على هيئة سيز cis بينما في أكسدة بيتا تنتج أصرة مزدوجة على هيئة ترانس trans وللتغلب على هذه المشكلة يتم استخدام إنزيم أيزوميريز .

2- ينتج في العديد من الأحماض الدهنية غير المشبعة عند إزالة ذرتي كربون في أكسدة بيتا تناظر من نوع trans- Δ^2 ، cis- Δ^4 Dienoyl والذي يجب ان يتحول الى trans- Δ^3 -Enoyl-CoA بخطوتين وبوجود إنزيمي الرديكتيز Reductase والأيزوميريز Isomerase لكي تستمر عملية الأكسدة وكما موضح في الشكل (3-6).



الشكل (3-6): أكسدة حامض لينولييك (Linoleic acid C 18:2، *cis-Δ⁹*، *cis-Δ¹²*) .

و- تقع جميع الإنزيمات المسؤولة عن أكسدة بيتا في الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا ويعد هذا الغلاف أيضاً موقع جهاز نقل الإلكترونات وجهاز الفسفرة التأكسدية ولهذا الترتيب أهمية كبيرة في كفاءة عملية حفظ

الطاقة الناتجة من أكسدة الأحماض الدهنية. ويتأكسد الأسيتايل CoA الناتج من أكسدة الأحماض الدهنية إلى CO₂ وماء وطاقة بوساطة إنزيمات دورة كريس والتي بدورها تكون في المايكوكوندريا أيضاً.

ز- تحدث في الأمعاء الدقيقة الدرجة القصوى من تقويض الدهون المتعادلة بفعل إنزيم اللايباز البنكرياسي Pancreatic lipase، وان أملاح الصفراء لها دور كبير في زيادة المساحة السطحية التي يعمل عليها الإنزيم من خلال تكوينها استحلاب الدهون Emulsification of fat وهناك عدة عوامل التي تزيد من نشاط إنزيم اللايباز البنكرياسي منها:

1- أيونات الكالسيوم.

2- أملاح الصفراء.

3- عدد الأحماض الدهنية في جزيئة ثلاثي أسيل الكلسيرول. ولذلك وجد بأن الكلسيريدات الثلاثية تتحلل أسرع من الثنائية أو الأحادية.

4- طول سلسلة الأحماض الدهنية في جزيئة ثلاثي أسيل الكلسيرول، فان الدهون المحتوية على حامض الستيريك أو البالمتيك تتحلل أسرع من تلك التي تحتوي على البيوتريك أو الكابروييك.

5- درجة عدم التشبع للأحماض الدهنية، فكلما ازدادت عدد الأواصر المزدوجة تزداد نشاط فعالية إنزيم اللايباز.

البناء الحياتي لأجسام كيتون (كيتوجنزيس)

Biosynthesis of ketone bodies (Ketogenesis)

1- تعريف العملية

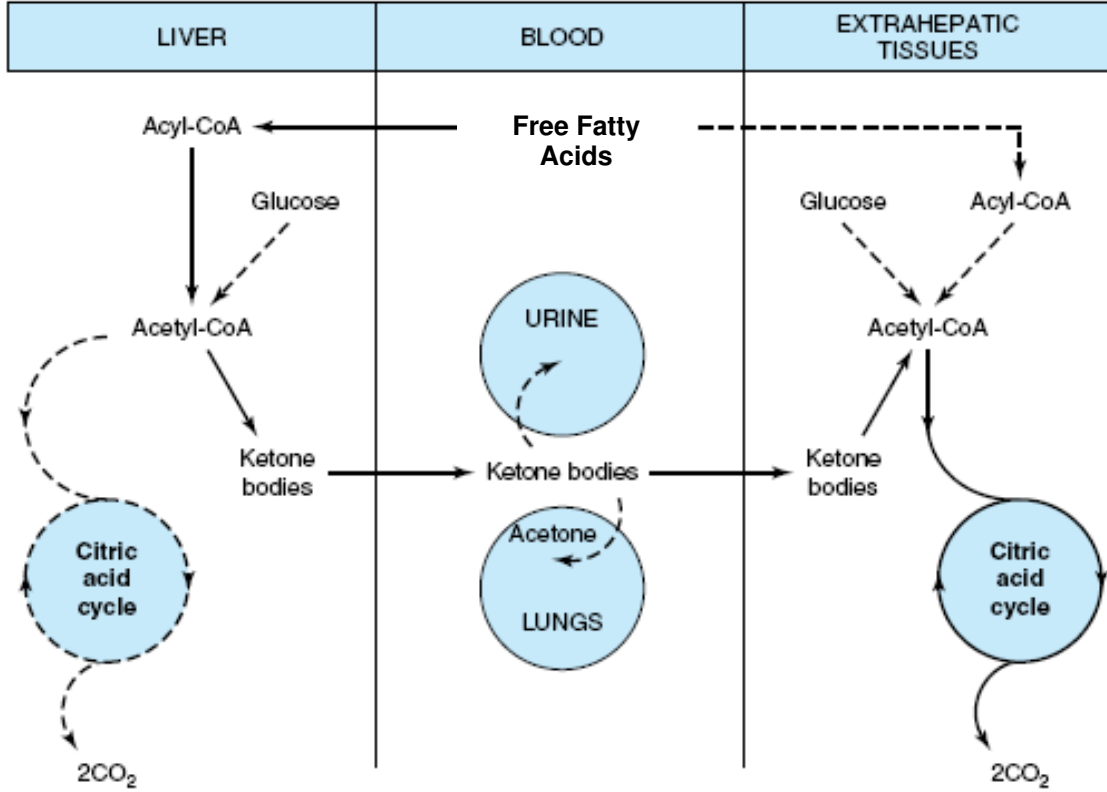
تعرف عملية الكيتوجنزيس بأنها عملية تكوين أجسام كيتون والتي تشمل ثلاثة مركبات هي:

أسيتوأسيتيت وبيتا-هيدروكسي بيوتريت والأسيتون من الأسيتايل مرافق الإنزيم A .

2- موقع العملية في الجسم: الكبد.

3- موقع العملية في الخلية: المايكوكوندريا.

4- المخطط العام لعملية البناء واستخدام أجسام كيتون (الشكل 7-3):



الشكل (3-7): مخطط تكوين واستخدام و طرح أجسام كيتون.

5- الغاية من البناء:

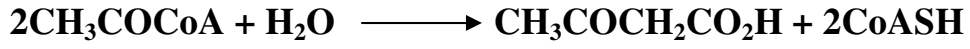
تستخدم تقريباً 65% من أجسام كيتون مصدراً للطاقة في حالة الجوع المستمر أو الإصابة بداء السكر، إذ أن أجسام كيتون المتكونة في الكبد تنتقل عن طريق الدم إلى الأنسجة المحيطة بالدماغ والقلب والكلى والعضلات إذ يمكن أن يستفاد منها الجسم عن طريق أكسبتها بواسطة دورة كريبس وإنتاج الطاقة.

6- الخطوات التفصيلية لعملية بناء أجسام كيتون:

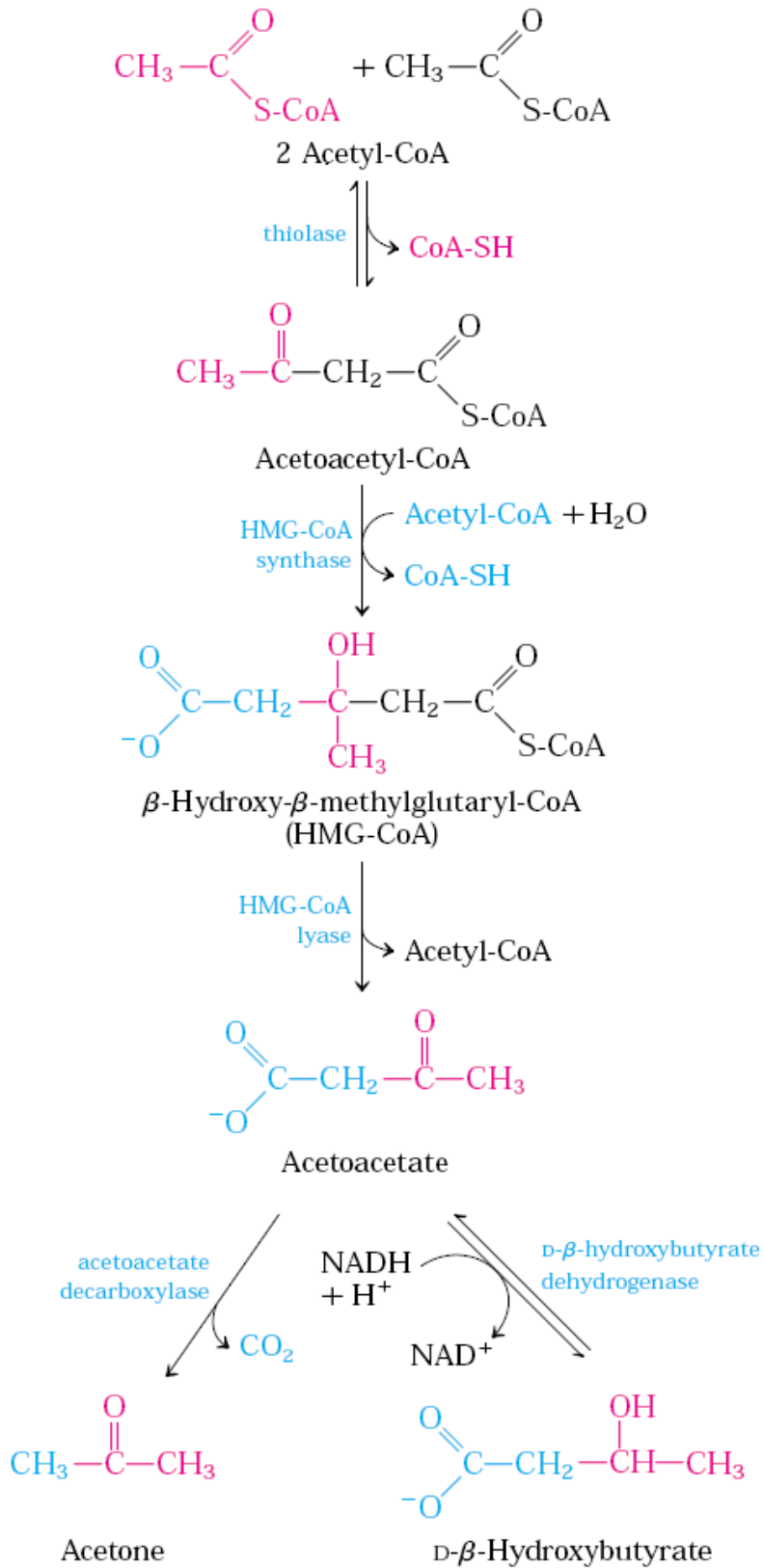
تأخذ خلايا الكبد مركب الأسييتايل CoA ليتم عملية بناء أجسام كيتون في التفاعلات الآتية (الشكل 3-8):

- تتكاثف جزيئتان من أسييتايل CoA ليتكون أسييتو أسييتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase.
- تتكاثف جزيئة أخرى من الأسييتايل CoA مع أسييتو أسييتايل CoA بفعل إنزيم هيدروكسي ميثيل كلوتاريل CoA سنثيز HMG-CoA synthase وبوجود الماء ليتكون 3- هيدروكسي 3- ميثيل كلوتاريل CoA (HMG-CoA).

ج- تنشط جزيئة HMG-CoA إلى أسييتو أسييتيت وأسييتايل CoA بواسطة إنزيم الانشطار HMG-CoA لايبز (HMG-CoA Cleavage enzyme (HMG-CoA lyase) ويمكن كتابة المحصلة الكلية للتفاعلات السابقة كالآتي:



د- يختزل الأستيو أستيت إلى β - هيدروكسي بيوتريت بفعل إنزيم β - هيدروكسي بيوتريت ديهدروجيناز
ووجود NADH . β -Hydroxybutyrate dehydrogenase
هـ- يمكن أيضاً لجزئية أستيو أستيت أن تفقد CO_2 بفعل إنزيم أستيو أستيت ديكاربوكسيلاز Acetoacetate
decarboxylase لتتحول إلى الأستيون Acetone .

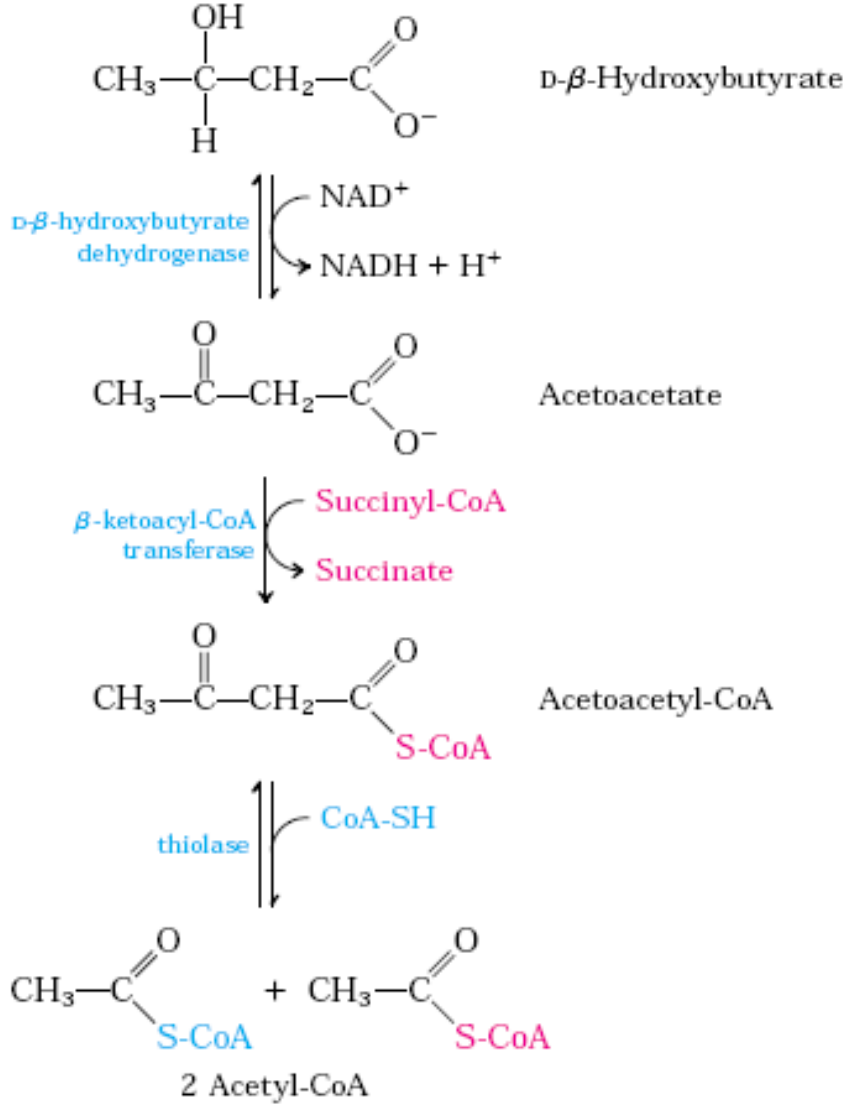


الشكل (3-8): عملية بناء أجسام كيتون.

أما عند أكسدة أجسام كيتون فيمكن توضيح تفاعلات الأكسدة كالاتي (الشكل 3-9):

أ- يتحول بيتا - هيدروكسي بيوتاريت الى أسيتوأسيتيت بفعل إنزيم بيتا- هيدروكسي بيوتاريت ديهيدروجيناز
β-Hydroxybutyrate dehydrogenase الذي يتكون من هذا التفاعل المرافق الإنزيمي NADH.

- ب- يتحول أسيتوأسيتيت إلى أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم بيتا-كيتو أسيل مرافق الانزيم A ترانسفيريز β -Ketoacyl CoA transferase وبوجود سكسنايل CoA التي تتحول إلى سكسنيت.
- ج- إن أسيتوأسيتايل CoA يعاني انشطاراً لتتكون جزئتان من أسيتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase وبوجود CoA. ومن ثم تدخل الجزئتان من أسيتايل CoA دورة حامض الستريك لإنتاج الطاقة. أن إنزيم الثايوليز متوفر في جميع أنسجة الجسم عدا الكبد (أي أن عملية الأكسدة لأجسام كيتون لا تتم في الكبد).



الشكل (3-9): أكسدة مركبات أجسام كيتون.

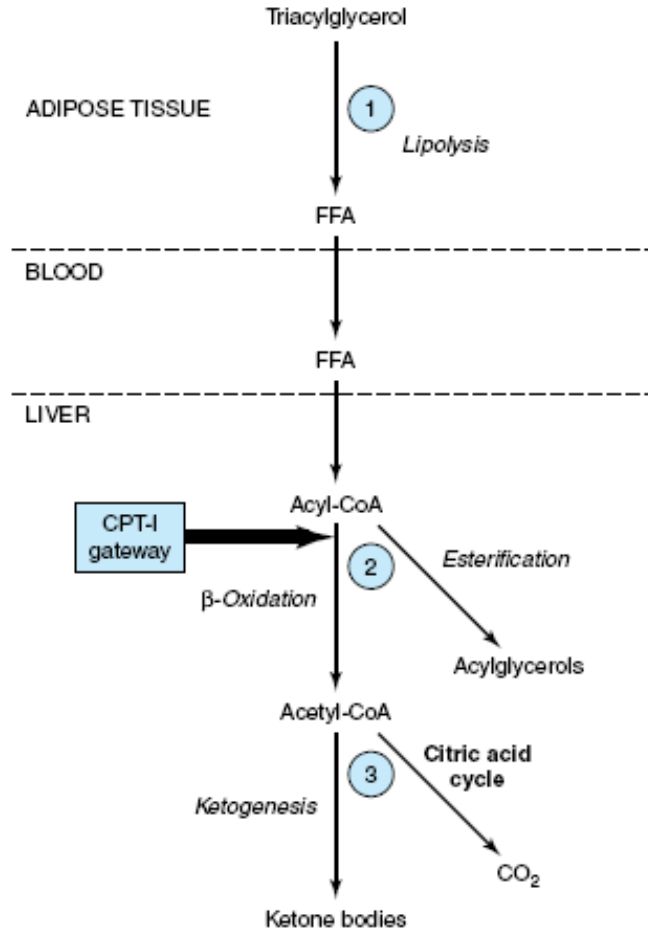
7- الوسائل التنظيمية لعملية بناء أجسام كيتون

هناك ثلاث وسائل تنظيمية تستخدم لتنظيم عملية كيتوجنزيس وهي:

1- إن حدوث حالة الكيتوزيس Ketosis تتم عند زيادة عالية للأحماض الدهنية الحرة والمتكونة، لذلك فإن العوامل التنظيمية لعملية البناء يجب أن تحصل من خلال توازن الأنسجة الدهنية Adipose tissues وتحلل الدهون فيها Lipolysis لاحظ الشكل (10-3).

2- بعد عملية دخول الأحماض الدهنية إلى الكبد فإنها: أما أن تعاني عملية أكسدة بيتا وتتحول إلى أجسام كيتون أو تعاني من عملية أسترة Esterification لتتحول إلى ثلاثي الكلسيرايد والدهون المفسفرة. وإن عمليات الأكسدة يتم تنظيمها باستخدام إنزيم كارنيتين ترانسفيراز I (CPT-I) والذي تقل فعاليته عند التغذية ويزداد نشاطه عند الجوع (وخاصة المجاعة Starvation) وهذا الإنزيم يمكن عدّه أيضاً من أحد الإنزيمات المنظمة لعملية أكسدة بيتا للأحماض الدهنية.

3- إن جزيئة أسيتايل CoA الناتجة من عملية أكسدة بيتا إما أن تتأكسد في دورة حامض الستريك أو تدخل في مسار بناء أجسام كيتون. وعند زيادة الأحماض الدهنية في الدم بكميات كبيرة تتحول إلى أجسام كيتون (بناء أجسام كيتون Ketogenesis) وقسم قليل منها يتأكسد في دورة حامض الستريك Citric acid cycle إلى CO_2 . لذلك فإن عملية دخول أسيتايل CoA إلى مسار بناء أجسام كيتون أو إلى دورة حامض الستريك تعد احد الوسائل التنظيمية بالاعتماد على كمية ATP التي يحتاجها الجسم. إذ بعملية أكسدة حامض البالميتيك تعطي 129 جزيئة ATP (كما ذكر سابقاً) بينما تعطي 24 جزيئة ATP عند أكسدة أسيتوأسيتيت و 27 جزيئة من ATP عند أكسدة 3- هيدروكسي بيوتاريت.



الشكل (10-3): تنظيم عملية بناء أجسام كيتون.

8- ملاحظات عامة عن عملية بناء أجسام كيتون:

أ- تزداد أجسام كيتون عند:

1- انخفاض كمية الكربوهيدرات المتناولة.

2- زيادة تناول الدهون بكميات كبيرة.

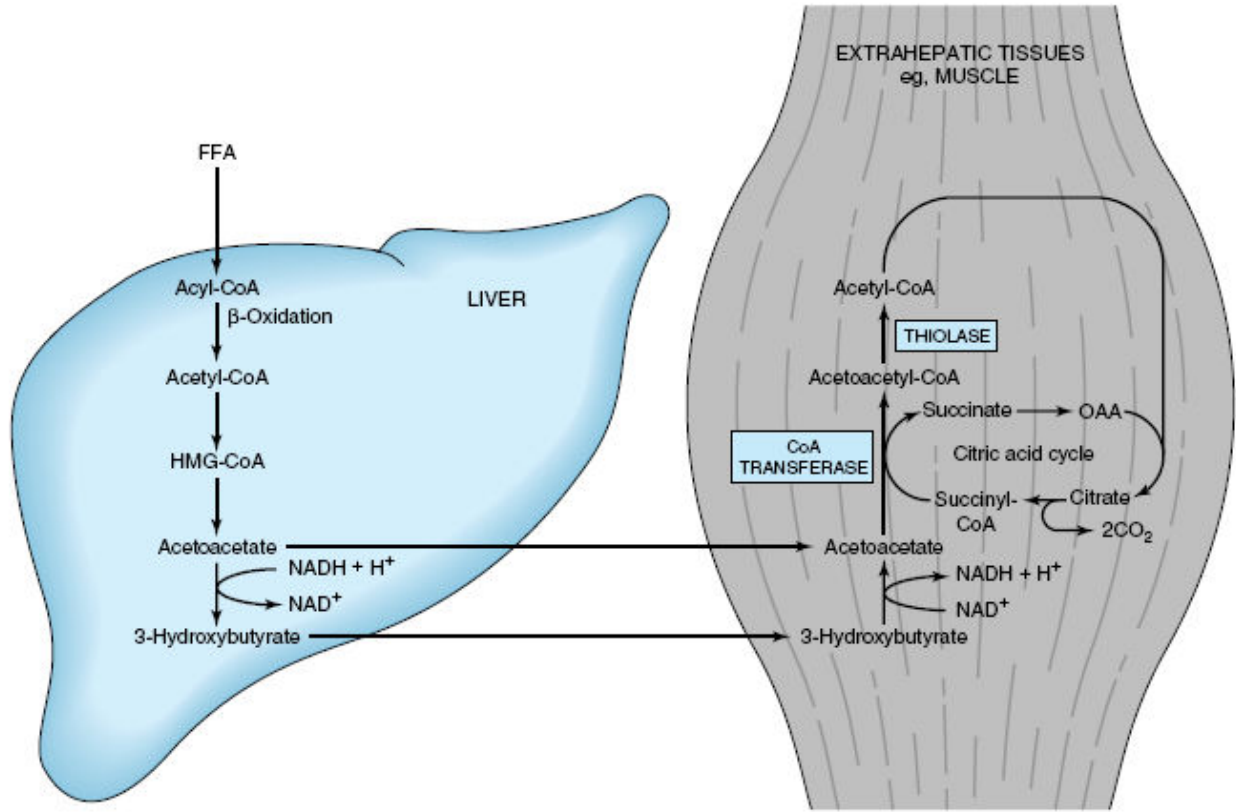
3- حالة الجوع الشديد.

4- الإصابة بداء السكر.

5- العوامل التي تؤدي إلى فقدان الكلوكوز عن طريق البول. مثل حالة تسمم بالفلوريزين Flourazine أو حالات السكري الكلوي (زيادة طرح السكر عن طريق البول).

ب- تتكون أجسام كيتون نتيجة الهدم المستمر للدهون ولا يستطيع الجسم تصريفها بنفس سرعة تكوينها ولهذا ترتفع نسبتها في الدم (وخاصة في داء السكر) وارتفاع نسبتها عن الحدود الطبيعية (الحدود الطبيعية 1.5-2 ملغم / 100 مل دم) تنتج حالة كيتونيميا Ketonemia وفي نفس الوقت تزداد حموضة الدم Ketoacidosis (Ketosis) (أي قيمة الأس الهيدروجيني تنخفض إلى أقل من 7.38) فضلاً عن أنها تخرج عن طريق البول فتسمى الحالة عندئذ Ketonurea والتي عند زيادتها بكميات عالية قد تؤدي إلى الغيبوبة نتيجة تثبيط مراكز المخ وفي بعض الحالات قد تصل إلى حالة الموت.

ج- إن بناء أجسام كيتون في الكبد تنتقل إلى الأنسجة الهادفة (مثل الأنسجة العضلية) لأداء وظيفتها الأساسية في إعطاء الطاقة اللازمة بعد أكسبتها وتحولها إلى مركبات قابلة للدخول في دورة حامض الستريك عن طريق السكسينيت أو الأسيثيل CoA المتكونة من الأكسدة لإنتاج الطاقة (الشكل 11-3).



الشكل (11-3): نقل أجسام كيتون من الكبد الى العضلة Muscle لأكسدتها وتحولها الى أسيتايل مرافق الإنزيم A الذي سيدخل دورة حامض الستريك.

البناء الحياتي للأحماض الدهنية Biosynthesis of fatty acids

1- تعريف العملية:

هي عملية بناء الأحماض الدهنية من الأسيتايل CoA ويطلق عليها البناء الحياتي الحقيقي Denovo biosynthesis أي بناء الأحماض الدهنية من مركبات أولية غير دهنية.

2- موقع العملية في الجسم: تحدث العملية في الكبد والكلية والدماغ والرئة والأنسجة الدهنية.

3- موقع العملية في الخلية: الساييتوبلازم.

4- المعادلة الكلية:

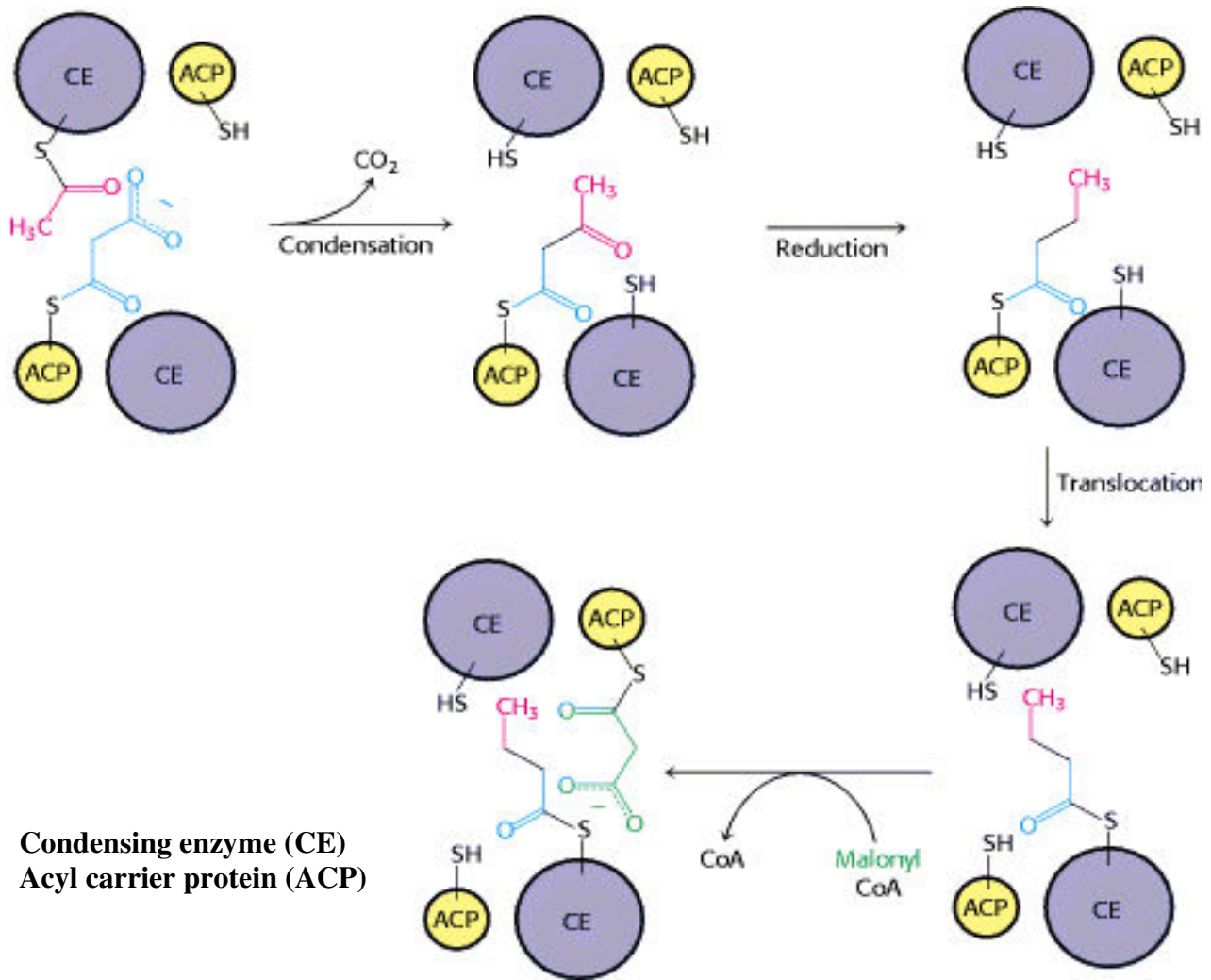
عند بناء حامض البالمتيك (C16:0) تكون المعادلة الكلية:



5- الغاية من العملية:

بناء الأحماض الدهنية المختلفة التراكييب بعد بناء الحامض الدهني البالمتيك.

6- مخطط العملية البنائية بشكل عام (الشكل 12-3):

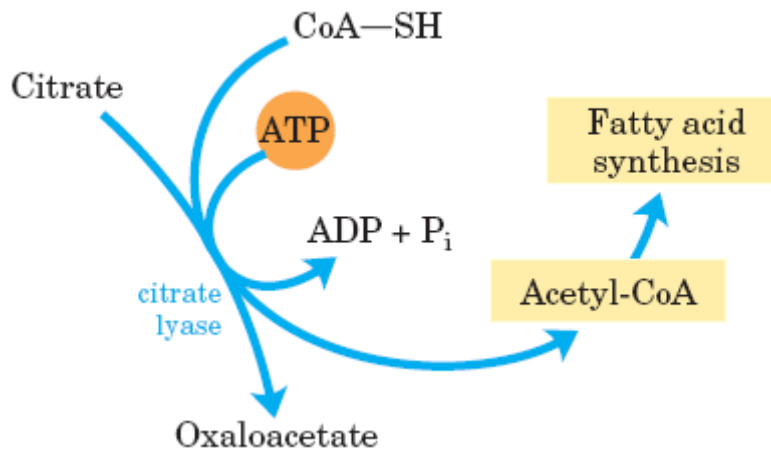


الشكل (12-3): خطوات بناء الأحماض الدهنية.

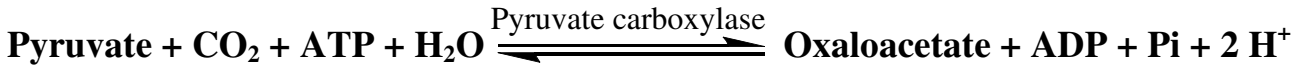
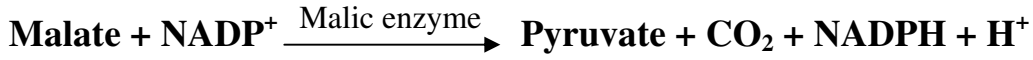
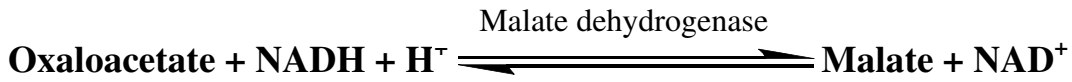
7- الخطوات التفصيلية لبناء الأحماض الدهنية

عملية بناء الأحماض الدهنية تحتاج إلى وحدات من الأسيثيل CoA التي يمكن أن تأتي من عدة مصادر في الجسم (كما ذكر سابقا في الفصل الثاني) ومن أهمها:

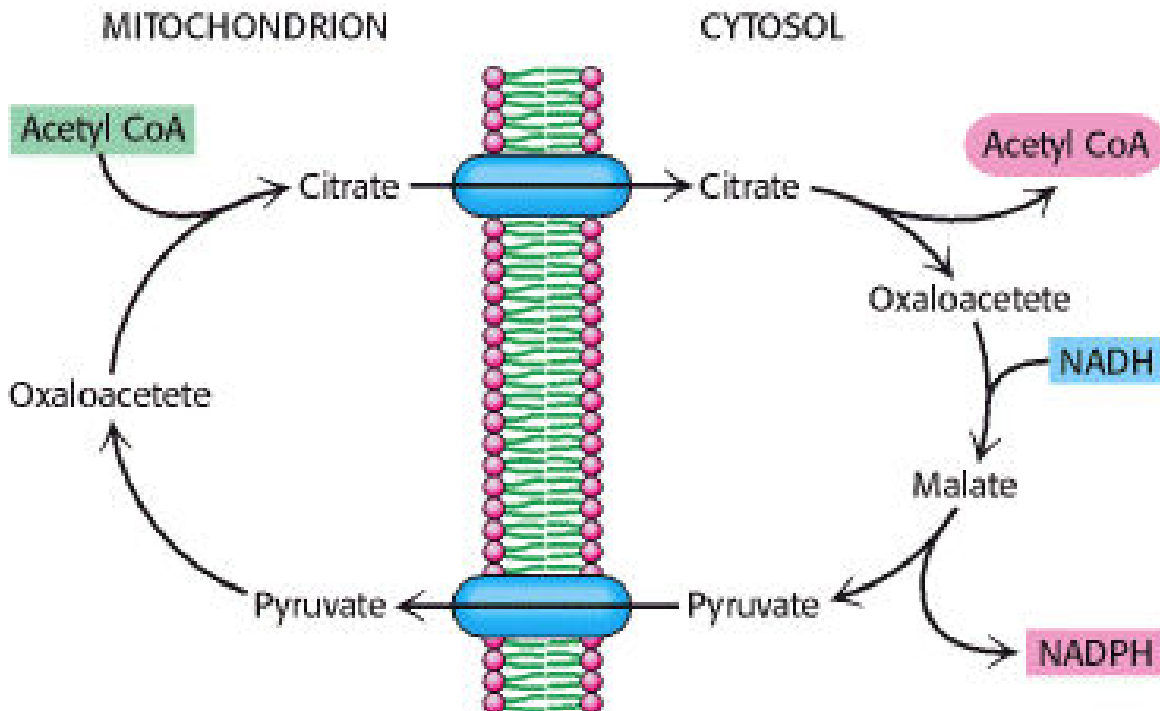
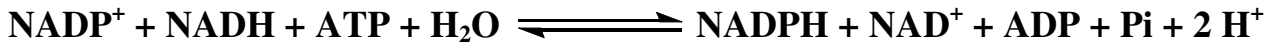
أ- تحلل الستريت القادم من المايتكوندريا بفعل إنزيم ستريت لاييز Citrate lyase إذ أن جدار المايتكوندريا لا يسمح بخروج الأسيثيل CoA من المايتكوندريا إلى السايوبلازم كما في المعادلة الآتية:



يرجى العلم بأن الأوكزالوأسيتيت الناتج من المعادلة أعلاه يمكن أن يستخدم لتكوين القوى المختزلة على شكل NADPH والبايروفيت بواسطة إنزيم ماليك Malic enzyme (الذي يحتاج المرافق الإنزيمي NADP⁺) ثم بعد ذلك يدخل البايروفيت مرة أخرى إلى المايتركونديريا لتكوين الأسيتايل CoA أو الأوكزالوأسيتيت. إذ إن خروج الستريت إلى السايتركوبلازم وتكوين الأسيتايل CoA والأوكزالوأسيتيت وتحول الأخير إلى البايروفيت ورجوعه إلى المايتركونديريا مرة أخرى تدعى دورة الستريت-ماليك-بايروفيت (الشكل 13-3) والغاية منها إنتاج جزيئة NADPH في السايتركوبلازم لكل جزيئة أسيتايل CoA تتكون من الستريت وتستخدم هذه القوى المختزلة بوصفها أحد المصادر لبناء الدهون كما في المعادلات الآتية:



مجموع التفاعلات السابقة:

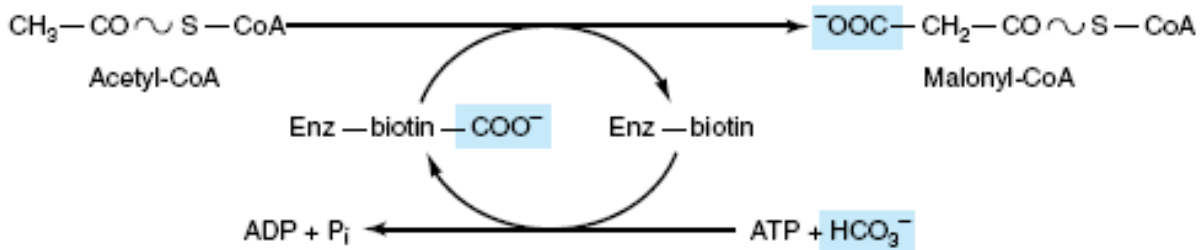


الشكل (13-3): دورة الستريت-ماليك-بايروفيت.

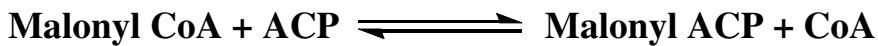
- ب- أكسدة الأحماض الدهنية القادمة عن طريق الغذاء في المايكوتونديريا.
ج- عملية تقويض الكربوهيدرات خلال مسارات عدة لتكوين البايروفيت التي تتحول إلى الأسيثيل CoA.
د- بعض الأحماض الامينية يمكن تحويلها إلى الأسيثيل CoA بطرائق عدة (لاحظ الفصل الرابع والأحماض الامينية التي تكون الأسيثيل CoA عند أكسدتها).

بعد أن تم التعرف عن مصادر الأسيثيل CoA يمكن إدراج تفاعلات بناء الأحماض الدهنية (الشكل 14-3) كما يأتي:

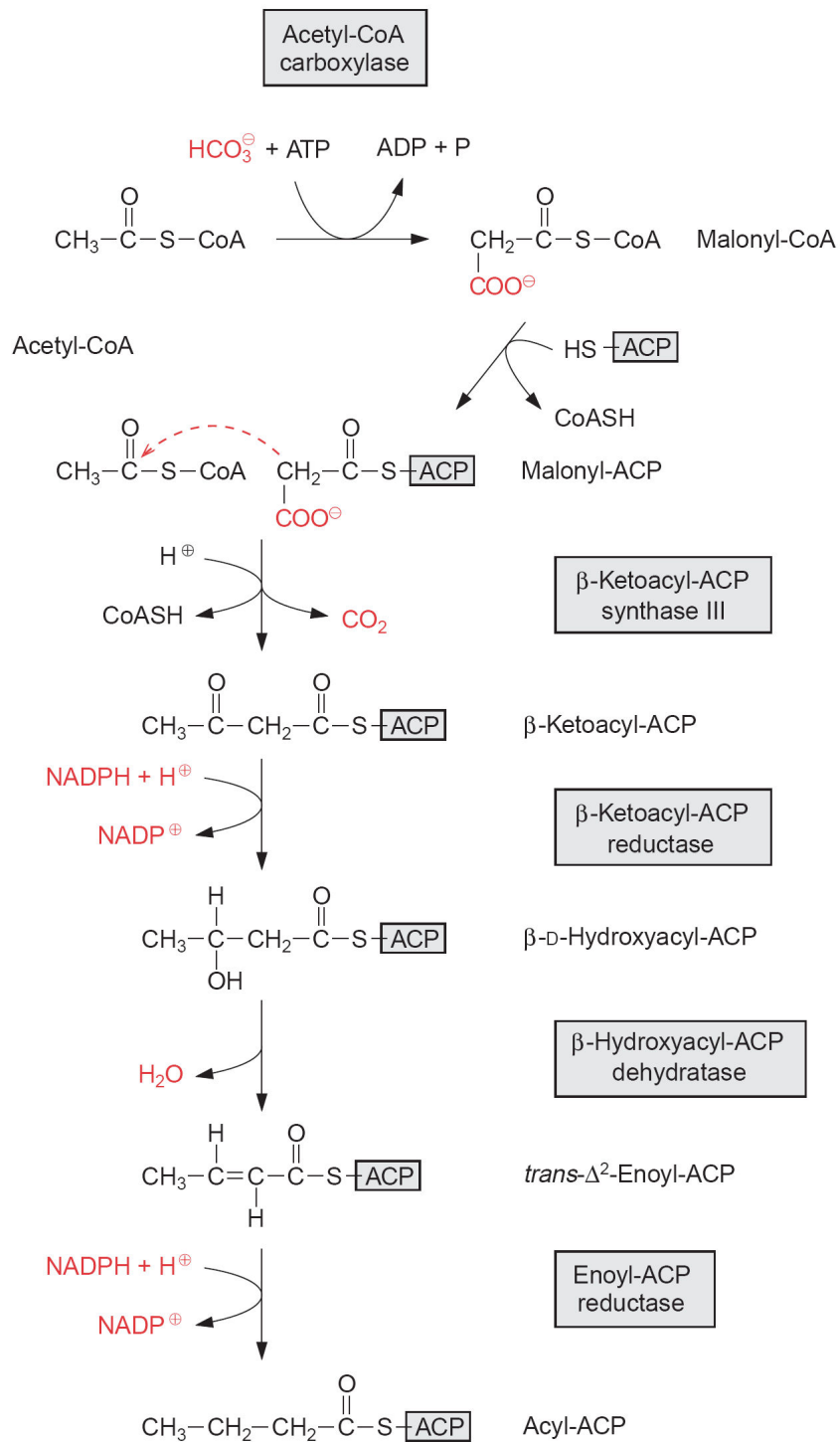
1- يتحول الأسيثيل CoA إلى المالونيل CoA عن طريق إضافة مجموعة CO₂ بفعل إنزيم أسيثيل CoA كاربوكسيليز Acetyl CoA Carboxylase (وهو من الإنزيمات المنظمة) وبوجود البايوتين وجزيئة واحدة من ATP التي تحلل إلى (ADP + Pi) إذ يعد هذا التفاعل أول خطوة لبناء الأحماض الدهنية كما في المعادلات الآتية:



2- تبدأ عمليات إضافة الأسيثيل CoA على المالونيل CoA بوجود NADPH وبفعل المجمع الإنزيمي المعقد والمسمى Fatty acid synthetase الذي يعد من البيبتيدات المتعددة الذي يحتوي على سبعة إنزيمات مختلفة، وقبل أن تجري عملية إضافة أسيثيل CoA على المالونيل CoA يجب أن ترتبط كل منهما في البدء مع البروتين الحامل للأسيل (ACP) Acyl carrier protein والذي يمكن عدّه مجموعة رابطة (ترقيعية) Prosthetic للمجمع الإنزيمي المعقد وحاوياً على مجموعة الثايول (-SH) وتكون عملية ارتباط ACP مع المالونيل CoA والأسيثيل CoA كما في المعادلات الآتية:



يلاحظ إن إنزيم أسيثيل S-synthase -S سنثيز Acetyl S-synthase يحفز عملية التكوين الحياتي للحامض الدهني بواسطة تكافئه مع المالونيل كما يلاحظ في الخطوة الآتية.



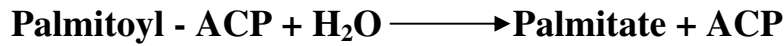
الشكل (14-3): تفاعلات بناء الحامض الدهني.

3- تتكاثف جزيئتا المالونيل والأسيتايل الحاويتان على البروتين الحامل للأسيل (ACP) بفعل إنزيم التكتيف بيتا كيتو أسيل ACP سنثيز β -ketoacyl ACP synthase III مكوناً بيتا كيتو أسيل ACP (β -ketoacyl ACP) الذي يسمى أيضا الأسيتو أسيتايل ACP (Acetoacetyl ACP).

4- يختزل بيتا كيتو أسيل ACP بفعل إنزيم بيتا كيتو أسيل ACP ردكتيز β -ketoacyl ACP reductase بوجود NADPH ليتكون بيتا هيدروكسي بيوتاريل ACP (β -Hydroxybutyryl ACP).

5- يعاني بيتا هيدروكسي بيوتاريت ACP من إزالة جزيئة ماء Dehydration بفعل إنزيم بيتا هيدروكسي أسيل ACP ديهيدرتيز β -Hydroxybutyryl ACP dehydratase ومكوناً ترانس Δ^2 اينول ACP (trans- Δ^2 -Enoyl-ACP) (الذي يسمى ايضا كروتونيل ACP (Crotonyl ACP)).

6- يختزل ترانس Δ^2 اينول ACP ألى بيوتاريل ACP بوساطة إنزيم اينويل ACP ريديكتيز Enoyl-ACP-reductase وبوجود NADPH، وبتكوين البيوتريل يكون قد أنهى إضافة وحدة واحدة من الأسيتايل CoA (أي إضافة ذرتي كاربون) والذي استكمل الدورة الأولى لعملية البناء وتكون خلال هذه العملية أربع ذرات كاربون. ولبناء الحامض الدهني البالميتيك الذي يتكون من 16 ذرة كاربون فإن العملية تحتاج إلى ست دورات أخرى وفي كل دورة تدخل جزيئة واحدة من المالنويل ACP (والتي تحتاج إلى ATP) إلى أن يتكون في النهاية البالماتويل Palmitoyl ACP الذي ينفصل عن ACP بفعل إنزيم ثايواستريز Thioesterase (وهو من أحد إنزيمات الهايدروليز) لينتج حامض البالميتيك كما في المعادلة الآتية:

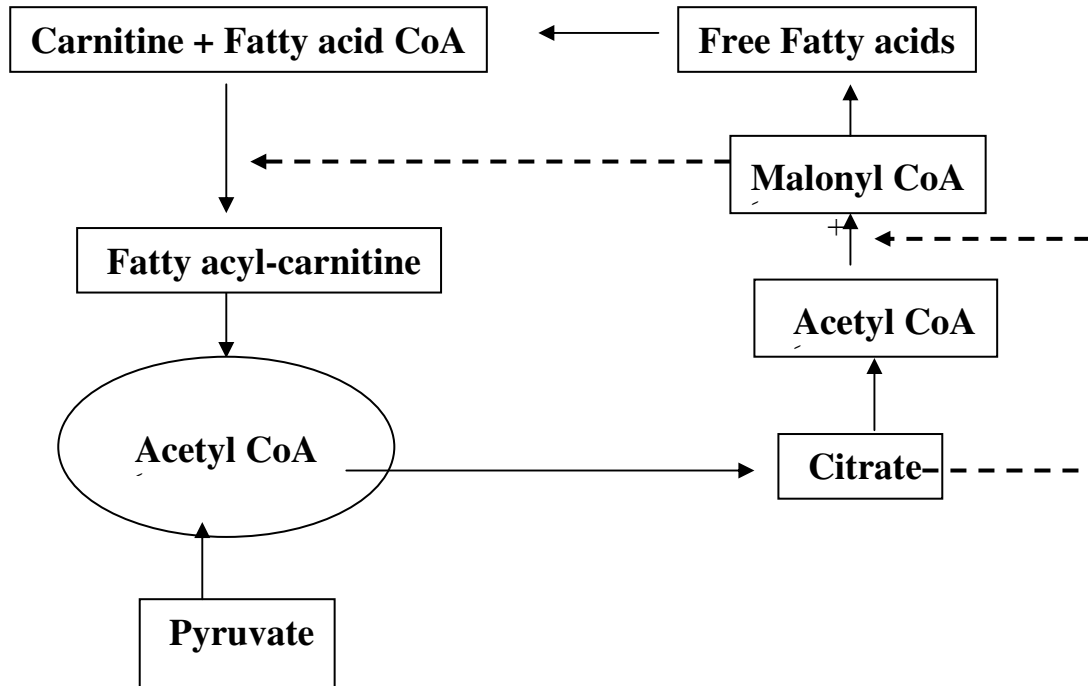


8- الوسائل التنظيمية لبناء وتقويض الأحماض الدهنية:

أ- عملية بناء الأحماض الدهنية:

هناك مساران أساسيان لعملية تنظيم بناء الأحماض الدهنية والتي يمكن إدراجها كالاتي:

1- المسار القصير Short term: تعمل التراكيز العالية من الستريت على تنشيط إنزيم أسيتايل CoA كاربوكسيليز الذي يقوم بدوره على بناء المالنويل من الأسيتايل CoA (الشكل 3-15).



الشكل (3-15): تنظيم المسار القصير لعملية بناء وتقويض الأحماض الدهنية.

2- المسار الطويل Long term: إن الغذاء يؤثر على إنزيمات البناء للأحماض الدهنية على الصعيد الجيني. فخلال الصوم يلاحظ أن إنزيمات أسيتايل CoA كاربوكسيليز وستريت لايبز والمجمع الإنزيمي المعقد لبناء الأحماض الدهنية تقل وتنشط نشاطهم والعكس صحيح فأن تناول الأغذية (الكاربوهدراتية مثلاً) تزيد من نشاط الإنزيمات التي تشارك في عمليات البناء.

ب- الوسائل التنظيمية لعملية أكسدة بيتا للأحماض الدهنية

يعد تركيز المألونيل CoA مهماً في عملية تنظيم أكسدة بيتا، إذ يعمل المألونيل CoA على تثبيط عمل إنزيم كارنتين أسيل ترانسفيريز فضلاً عن ذلك فأن نسبة تراكيز هورموني الأنسولين والكلوكاكون تلعب دوراً مهماً في عمليات أيض وبناء الأحماض الدهنية وكالاتي:

1- قلة نسبة $\frac{\text{الكلوكاكون}}{\text{الأنسولين}}$ ستؤدي إلى زيادة تكوين الستريت والمألونيل CoA وبالتالي تنشيط عملية بناء

الأحماض الدهنية وتثبيط عملية تقويضهم (نتيجة تحفيز هورمون الأنسولين لعملية البناء

(Lipogenesis).

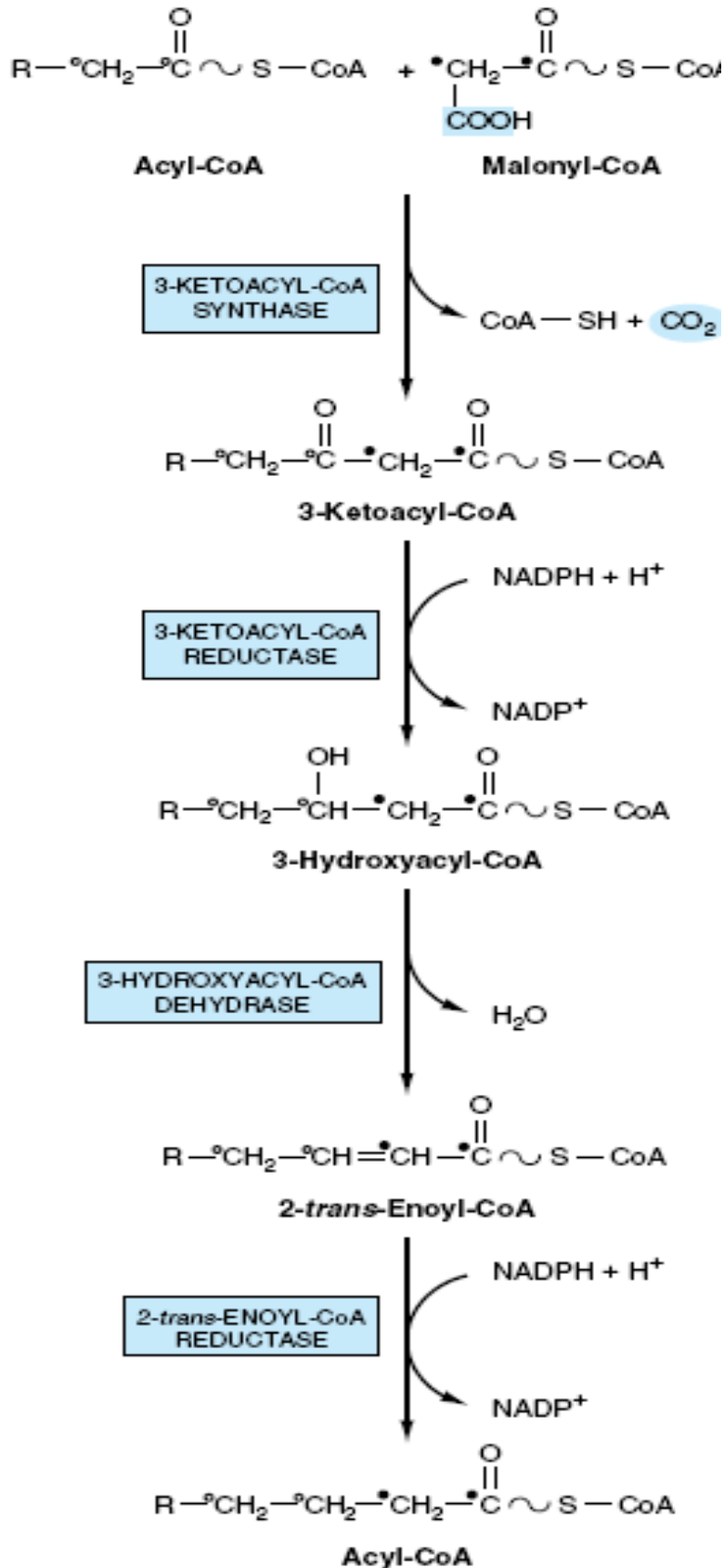
2- زيادة نسبة $\frac{\text{الكلوكاكون}}{\text{الأنسولين}}$ تؤدي إلى عدم تكوين المألونيل CoA وبذلك سيستمر دخول الأحماض الدهنية

الى داخل المايكوكوندريا وتتنشط عملية أكسدة بيتا وإنتاج الطاقة أي تنشيط تقويض الأحماض الدهنية وتثبيط بنائهم.

9- ملاحظات عن عملية بناء الأحماض الدهنية

أ- إن مسار أكسدة بيتا لتقويض الأحماض الدهنية في المايكوكوندريا يمكن أن ينعكس ليكون جزيئات للحامض الدهني. غير ان نسبة الأحماض الدهنية المتكونة عبر هذا المسار تكون ضئيلة لان السايوتوبلازم هو المركز الرئيس في الخلية لتكوين الأحماض الدهنية.

ب- يعد حامض البالميتيك الناتج الرئيس المتكون في السايوتوبلازم ومن اجل استطالة Elongation الحامض الدهني هذا، تستخدم وحدات من الأسيتايل CoA بدلاً المألونيل CoA وبالتالي إضافة ذرتي كاربون لكل استطالة والتي قد تصل مقدار الاستطالة 18-24 ذرة كاربون في المايكوكوندريا. أما في الرايبوزومات والشبكة الاندوبلازمية فان عملية استطالة الأحماض الدهنية غير المشبعة تحتاج إلى المألونيل CoA بدلاً من الأسيتايل CoA ، وبالتالي يمكن معرفة كيفية استطالة الحامض الدهني كالاتي والتي تحدث بفعل إنزيم (الاستطالة) إيلونكيز Fatty acid elongase (الشكل 16-3):



الشكل (16-3): استطالة الحامض الدهني في المايكروزوم.

إن المرافق الإنزيمي NADH يمكن أن يستخدم أيضاً في عملية الاستطالة (عند عملية الاختزال) ولكن يفضل NADPH.

ج- إن تكوين الأحماض الدهنية غير المشبعة (والتي يمكن بناؤها داخل الجسم) تتم عن طريق أكسدة الأصرة الواقعة في الموقع بين ذرة الكربون 9 و 10 للحامض الدهني والذي يحتاج الى جزيئة واحدة من NADH (او NADPH) ليعطي Δ^9 - cis بفعل إنزيم الحذف Desaturase كما في المعادلة أدناه:



يرجى العلم بان إنزيم الحذف في اللبائن ومنها الإنسان لا يتمكن من تكوين الأواصر المزدوجة بعد ذرة الكربون رقم 9.

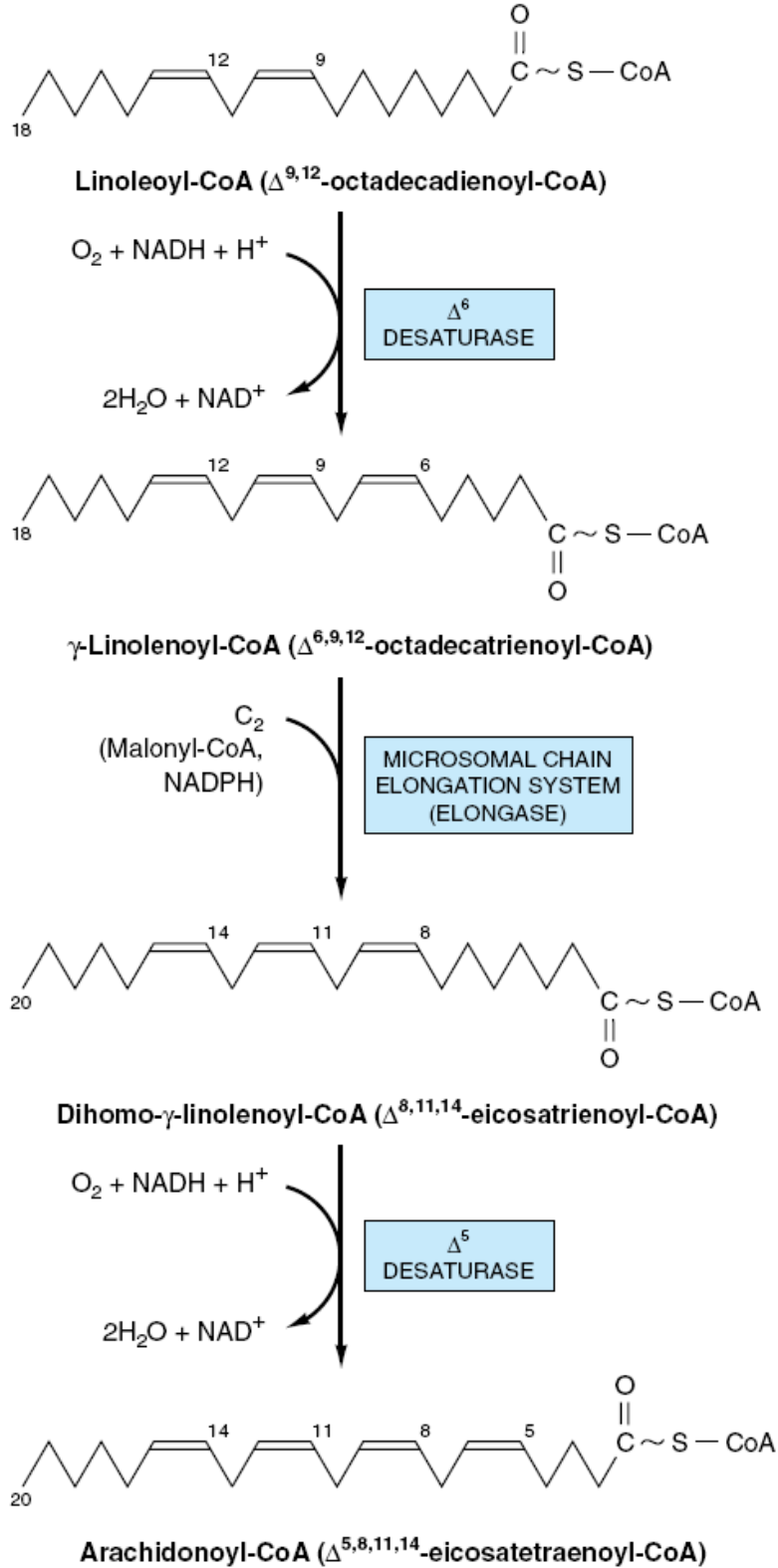
د- بناء الحامض الدهني أراكيدونيك ($\text{All cis } \Delta^{5,8,11,14} \text{ C20:4}$): إن الأحماض الدهنية غير المشبعة مثل لينوليك linoleic (الحاوي على اصرتين مزدوجة من نوع سيز $\Delta^{9,12} \text{ C 18:2}$) أو ثلاث أواصر مزدوجة مثل لينولنيك linolenic (الحاوي على ثلاث أواصر مزدوجة من نوع سيز $\Delta^{6,9,12} \text{ C 18:3}$) لا يمكن للإنسان تصنيعها داخل الجسم (الأحماض الدهنية الأساسية) وعليه يجب الحصول عليهما من المصادر الخارجية إلا انه يمكن استخدام حامض لينوليك في بناء كل من حامض اللينولينيك وحامض الأراكيدونيك (الحاوي على أربع أواصر مزدوجة) وتكون التفاعلات كالاتي (لاحظ الشكل 17-3).

1- يتحول حامض اللينوليك الى حامض اللينولينيك بإزالة ذرتي هيدروجين وتكوين أصرة مزدوجة في الموقع رقم 6 بفعل انزيم مزيل التشعب (ديساجريز) Δ^6 Desaturase.

2- إن حامض اللينولينيك يمكن إجراء استطالته بإضافة ذرتي كربون بفعل انزيم الاستطالة Elongase ليتكون حامض دهني حاوٍ على 20 ذرة كربون وبصيغة $\Delta^{8,11,14} \text{ C 20:3}$.

3- يعاني الحامض الناتج في التفاعل بإزالة ذرتي هيدروجين بفعل انزيم ديساجريز Δ^5 Desaturase (إنزيم مزيل التشعب) ليتكون أصرة مزدوجة في موقع 5 معطياً حامض الأراكيدونيك ذا الصيغة $\text{All } \Delta^{5,8,11,14} \text{ C 20:4}$.

حين ملاحظة التفاعلات يتبين بأنه عند توفر الحامض الدهني لينوليك يمكن من خلاله بناء حامضي لينولينيك والاراكيدونيك، وبالتالي يمكن عد حامض اللينوليك حامضاً دهنياً أساسياً عند توفره يمكن بناء الأحماض الدهنية الأساسية الأخرى.



الشكل (3-17): تحول اللينوليويول مرافق الإنزيم A (Linoleoyl CoA) إلى الأراكيدونويل مرافق الإنزيم A (Arachidonoyl CoA).

هـ- إن المصدر الرئيس للمرافق الإنزيمي NADPH المستخدم لبناء الأحماض الدهنية هو مسار بنتوز فوسفات (الفصل الثاني) ومن ثم استخدام مصادر NADPH من تفاعلات تحول الماليت إلى البيروفيت بفعل إنزيم ماليك Malic enzyme (دورة الستريت - ماليت - بايروفيت لاحظ الشكل 13-3) وكذلك

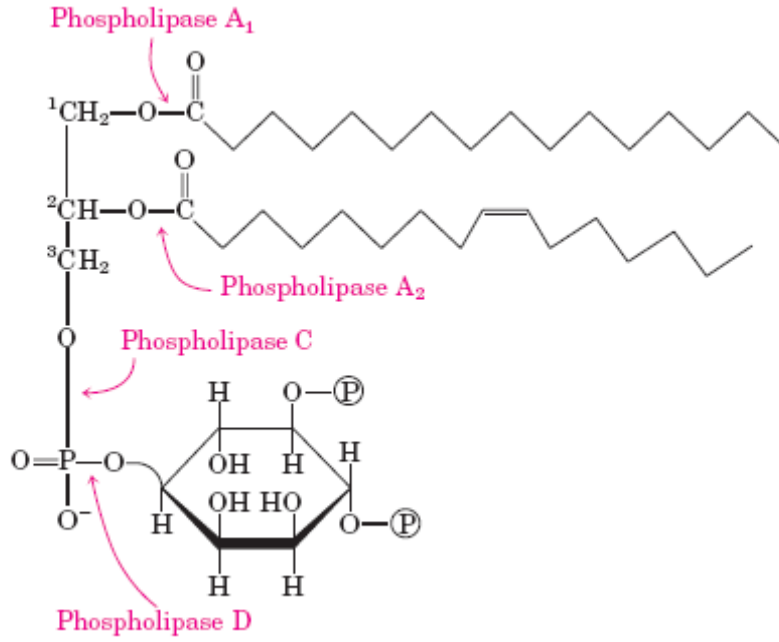
من التفاعل الذي يحدث خارج المايكوبلازما بفعل إنزيم أيزوستريت ديهيدروجينز الذي يعمل على تحويل ايزوستريت إلى ألفا - كيتوكلوتاريت.
و- هناك عدة فروق بين بناء وتقويض الأحماض الدهنية يمكن إجمالها كما في الجدول الآتي:

الجدول(2-3): الفروق بين بناء وتقويض الأحماض الدهنية.

| تقويض الأحماض الدهنية | بناء الأحماض الدهنية |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1- تتم العملية في المايكوبلازما (الحشوة). | 1- تتم العملية في السايكوبلازم (السايكوسول) |
| 2- المركبات الوسيطة لعملية التقويض مرتبطة مع CoA. | 2- المركبات الوسيطة لعملية البناء مرتبطة مع مجاميع الثايول للبروتين الحامل للأسيل ACP. |
| 3- تكون إنزيمات التقويض متفرقة ومختلفة. | 3- تكون إنزيمات البناء على شكل مجمع إنزيمي معقد. |
| 4- تستخدم في عملية التقويض المرافقات الإنزيمية NAD ⁺ و FAD. | 4- تستخدم في عملية البناء المرافق الإنزيمي NADPH. |
| 5- المادة الناتجة من عملية التقويض أسيتايل CoA والذي منه يمكن تقويضه ليتحول إلى CO ₂ وماء في مساري كربس والفسفرة التأكسدية. | 5- المادة الناتجة من عملية البناء هو الحامض الدهني البالمتيك والذي منه يمكن استغلاله أو جعله حاوياً على أوامر غير مشبعة. |
| 6- عملية التقويض تنتج مركبات على شكل أسيتايل CoA. | 6- عملية البناء تتم بإضافة ذرتي الكربون المشتقة من مركب أسيتايل CoA والمتحول إلى المألونيل ACP. |

تقويض الدهون المفسفرة Phospholipids metabolism

هناك عدة إنزيمات تشارك في عملية تقويض الدهون المفسفرة وكل إنزيم يهاجم موقع خاص في الدهون المفسفرة (الشكل 18-3) وهذه الإنزيمات تسمى الفوسفولايبيز Phospholipase والتي تساعد على تكسير أوامر خاصة لجزيئة الدهن المفسفر فعلى سبيل المثال عند أخذ جزيئة فوسفاتيديل إنيستول وتحليلها إلى مكوناتها الأولية تستخدم الإنزيمات الآتية:



الشكل (18-3): الإنزيمات التي تشارك في عملية تقويض الدهون المفسفرة.

1- فوسفولايبيز A₁

يهاجم هذا الإنزيم جزيئة فوسفاتيديل إنيستول منتجاً الحامض الدهني المتصل بذرة الكربون رقم 1 من جزء الكليسرول مع بقية الجزيئة.

2- فوسفولايبيز A₂

المتواجد في السوائل البنكرياسية وفي سم الأفعى وفي عدة أنواع من الخلايا، يعمل على تحليل الحامض الدهني المتصل بذرة كربون رقم 2 في جزء الكليسرول.

3- فوسفولايبيز B

يعمل على تحليل الحامض الدهني المتصل بذرة الكربون 1 أو 2 من جزء الكليسرول.

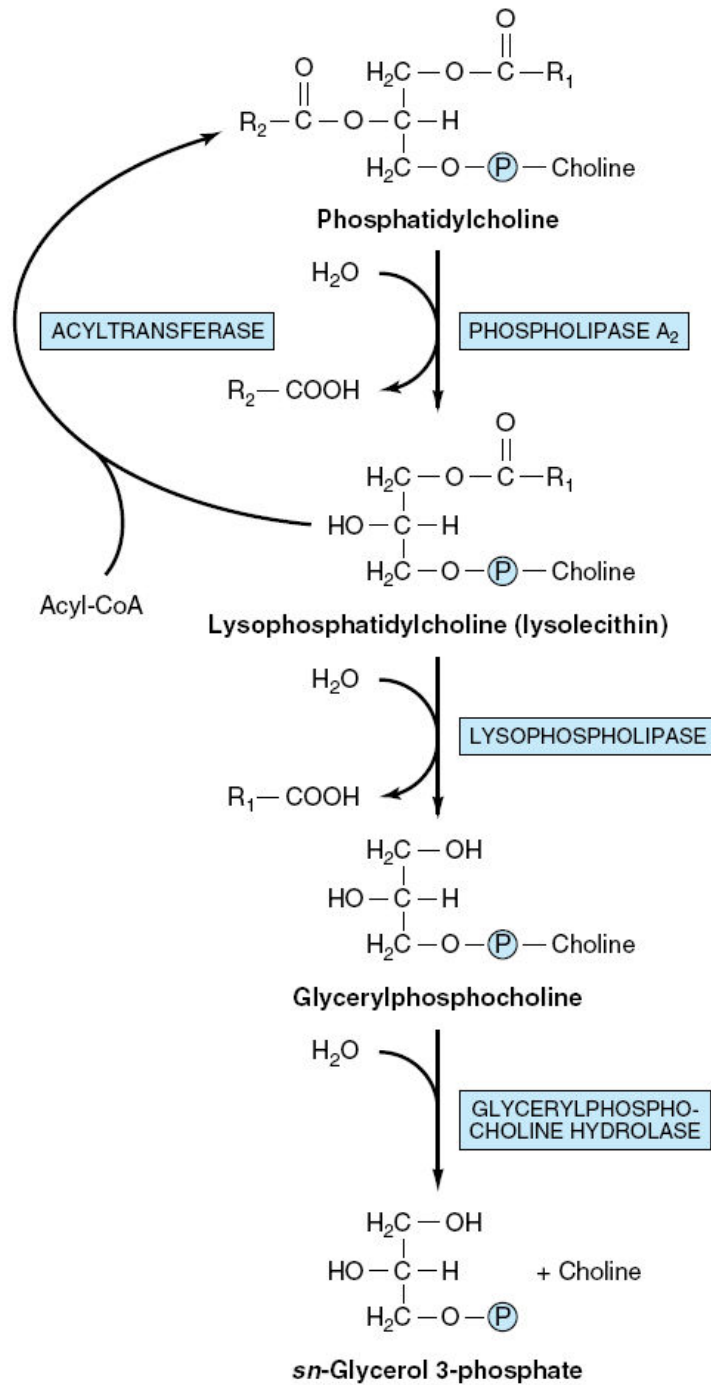
4- فوسفولايبيز C

وهو من أحد أنواع السموم التي تفرز من قبل البكتريا ويهاجم آصرة الفوسفات منتجاً فوسفوريل إنيستول وثنائي الكليسيريد.

5- فوسفولايبيز D

يحلل هذا الإنزيم جزيئة فوسفاتيديل إنيستول منتجاً جزيئة انيستول وحامض الفوسفاتيديك . Phosphatidic acid

فبعد تقويض الفوسفاتيديل كولين (اللسثين) يستخدم إنزيم الفوسفولايبيز A₂ الذي يعمل على التحلل المائي للحامض الدهني في الموقع رقم 2 ليتكون حامض دهني حر ولايسوفوسفوليبيد Lysophospholipid الذي يمكن أن يعاد بناء اللسثين عند وجود أسيل CoA وبفعل إنزيم أسيل ترانسفيريز Acyl transferase (الشكل 19-3). إن اللايسوفوسفوليبيد (لايسولسثين) Lysolecithin وبفعل إنزيم لايسوفوسفولايبيز (فوسفولايبيز A₁) يحرر الحامض الدهني في الموقع رقم 1 ويتكون كلسيراييل فوسفوكولين Glyceryl phosphocholine الذي يتحلل مائياً بفعل إنزيم هايدروليز (أو إنزيم فوسفولايبيز D) منتجاً كلسيرول 3- فوسفات وكولين.



الشكل (19-3): تقويض الفوسفاتيديل كولين.

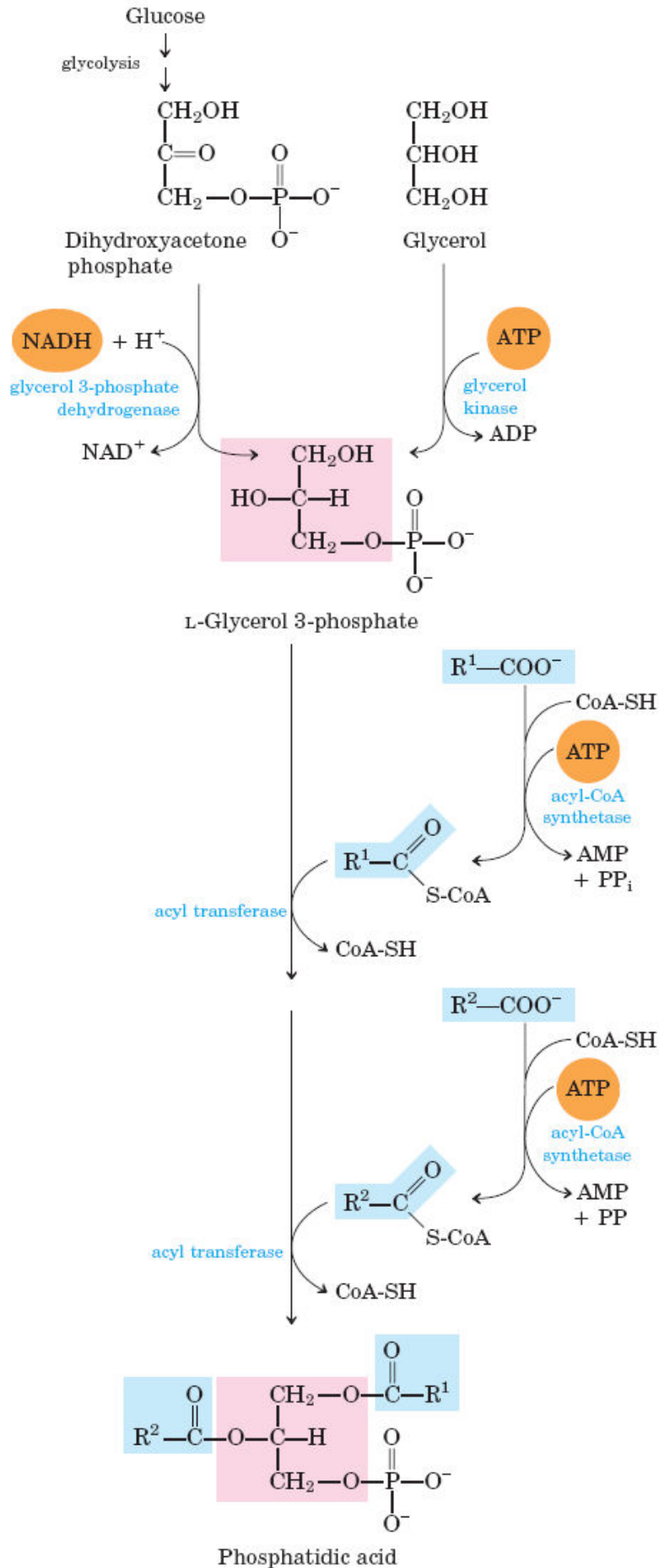
بناء الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides synthesis

إن الكليسيريدات الثلاثية كما هو معلوم مكون من الكليسرول وأحماض دهنية ولذلك فعملية بنائه تحتاج إلى هاتين المادتين، فالكليسرول يشتق من تفاعلين (الشكل 20-3) وهما:

1- مسار الكلايكولسيس عند تكوّن مادة ثنائي هيدروكسي أسيتون التي يمكن أن تتحول إلى كليسرول
1- فوسفات بفعل إنزيم كليسرول فوسفات ديهيدروجينيز Glycerol phosphate dehydrogenase
وبوجود المرافق الإنزيمي NADH

2- فسفرة الكليسرول بفعل إنزيم كليسرول كاينيز Glycerol kinase وبوجود ATP .
إن المصدر الرئيس للكليسرول فوسفات هو من المسار الأول لذلك خلال الصوم لا تتم هذه العملية، فضلاً عن ذلك فإن الأنسجة الدهنية لا تحتوي على إنزيم كليسرول كاينيز.

أما الحامض الدهني فيتم تنشيطه قبل دخوله في بناء الكليسيريدات الثلاثية بتحويله إلى أسيل CoA بفعل إنزيم سنثتيز Synthetase (أو يسمى أيضاً ثايوكاينيز Thiokinase) وبوجود ATP و CoA كما في الشكل الآتي:



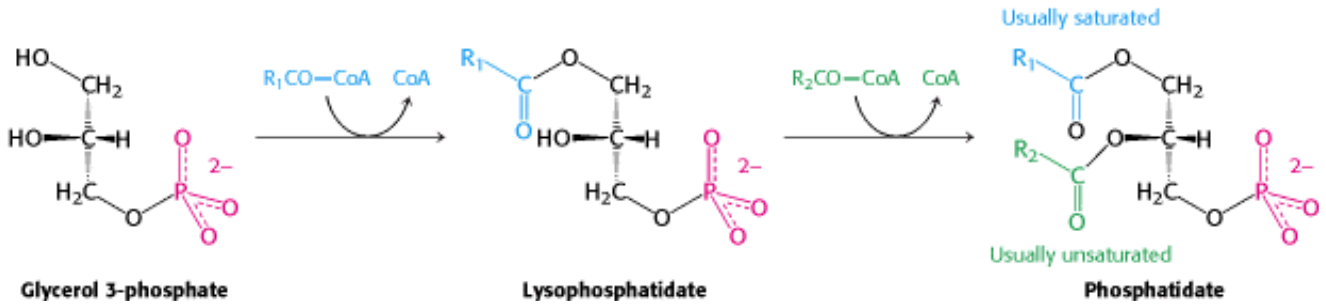
الشكل (20-3): مخطط بناء حامض الفوسفاتيديك Phosphatidic acid.

إن عملية بناء الكليسيريدات الثلاثية تختلف باختلاف نوعية النسيج التي تجري فيه ولذلك يمكن توضيح عملية بنائه استناداً إلى الموقع وكالاتي:

1- مسار ألفا - كلسيرون فوسفات لبناء الكليسيريدات الثلاثية:

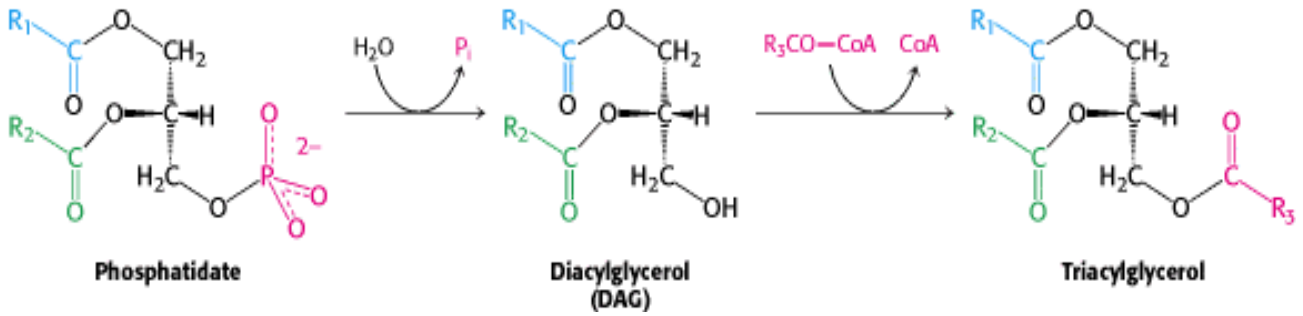
إن هذا المسار يتم في الشبكة الإندوبلازمية للكبد والأنسجة الدهنية كما يأتي:

أ- يتحول كلسيرون 3- فوسفات إلى الفوسفاتيديك بارتباطه مع أسيل CoA بفعل إنزيم أسيل ترانسفيراز (أو يسمى أيضاً ترانسأسليز Transacylase) كما في المعادلات الآتية:



ب- يعاني حامض الفوسفاتيديك من عملية التحلل المائي لمجموعة الفوسفات بفعل إنزيم الفوسفاتيز ليتحول إلى 1،2- ثنائي الكليسيريد .

ج- ترتبط أسيل CoA بـ 1،2- ثنائي الكليسيريد لينتكون ثلاثي الكليسيريدات وبفعل إنزيم أسيل ترانسفيراز كما في المعادلات أدناه.



2- مسار أحادي الكليسيريد:

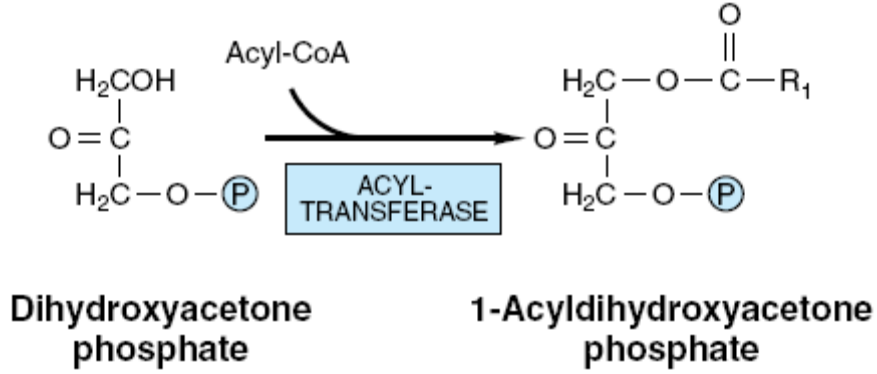
يمتص أحادي الكليسيريد في الأغشية المخاطية للأمعاء خلال عملية هضم الدهون والذي يمكن أن تعاد أستورته إلى ثلاثي الكليسيريدات قبل عملية تحرر الكيلومايرون Chylomicron .

3- مسار ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات لبناء ثلاثي الكليسيريدات:

إن الكبد يحتوي على مسار آخر لبناء ثلاثي الكليسيريدات (بالإضافة إلى استخدام حامض

الفوسفاتيديك) وهو استخدام ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وكالاتي:

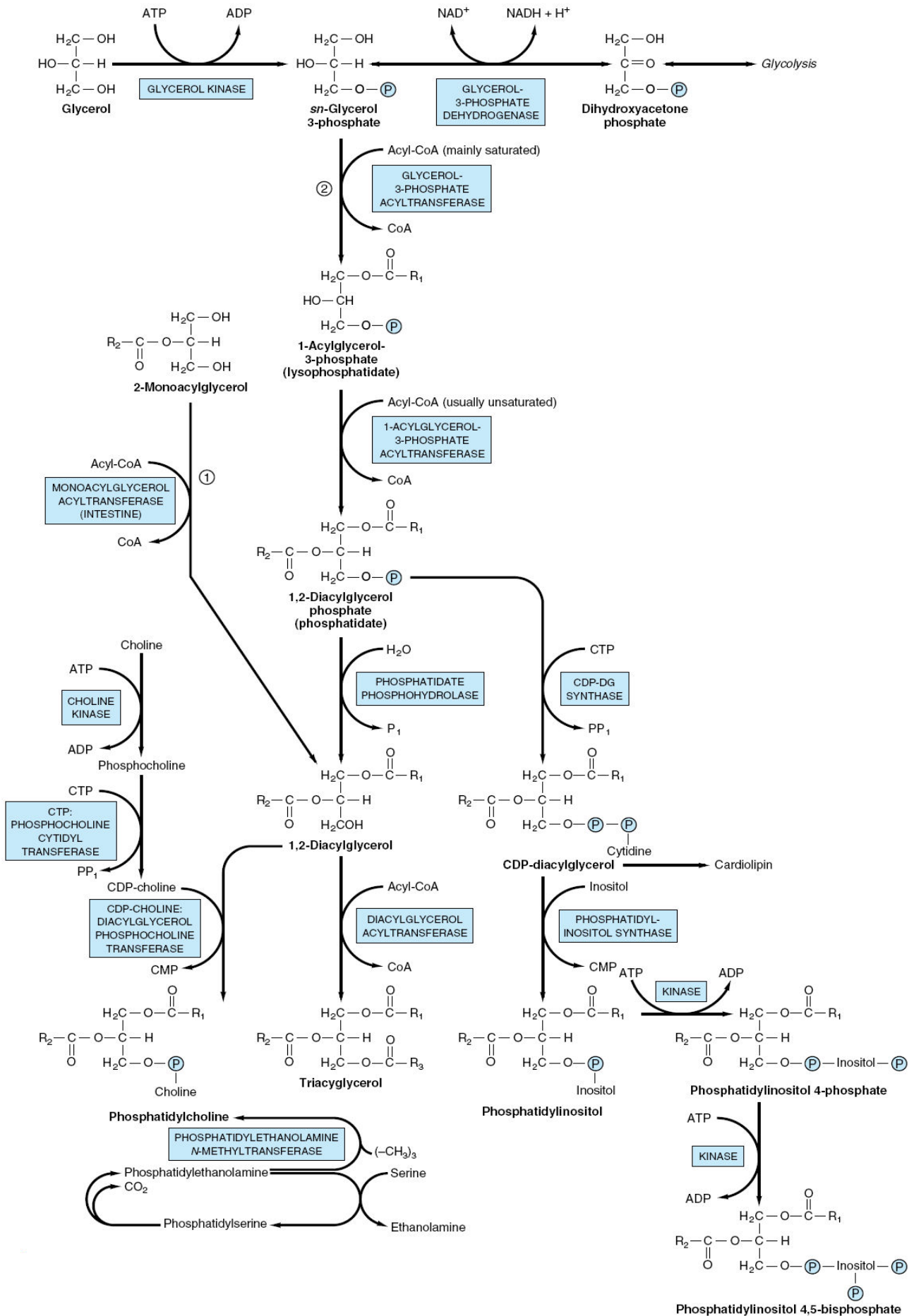
أ- يتحول ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات الى 1- أسيل ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات
1-Acyldihydroxyacetone phosphate بإضافة أسيل CoA وبفعل إنزيم أسيل ترانسفيراز
Acyl transferase كما في المعادلة الآتية:



ب- يختزل أسيل ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات الى لايسو حامض فوسفاتيديك Lysophosphatidate.
ج- تضاف مجموعة أسيل CoA إلى لايسو حامض فوسفاتيديك ليتكون حامض فوسفاتيديك الذي يتحول
(كما ذكر في الفقرة السابقة) الى 1،2- ثنائي الكلسيرايد والأخير يضاف إليه أسيل CoA ليتكون ثلاثي
الكلسيرايد.

بناء الكلسيريدات المفسفرة Phosphoglycerides synthesis

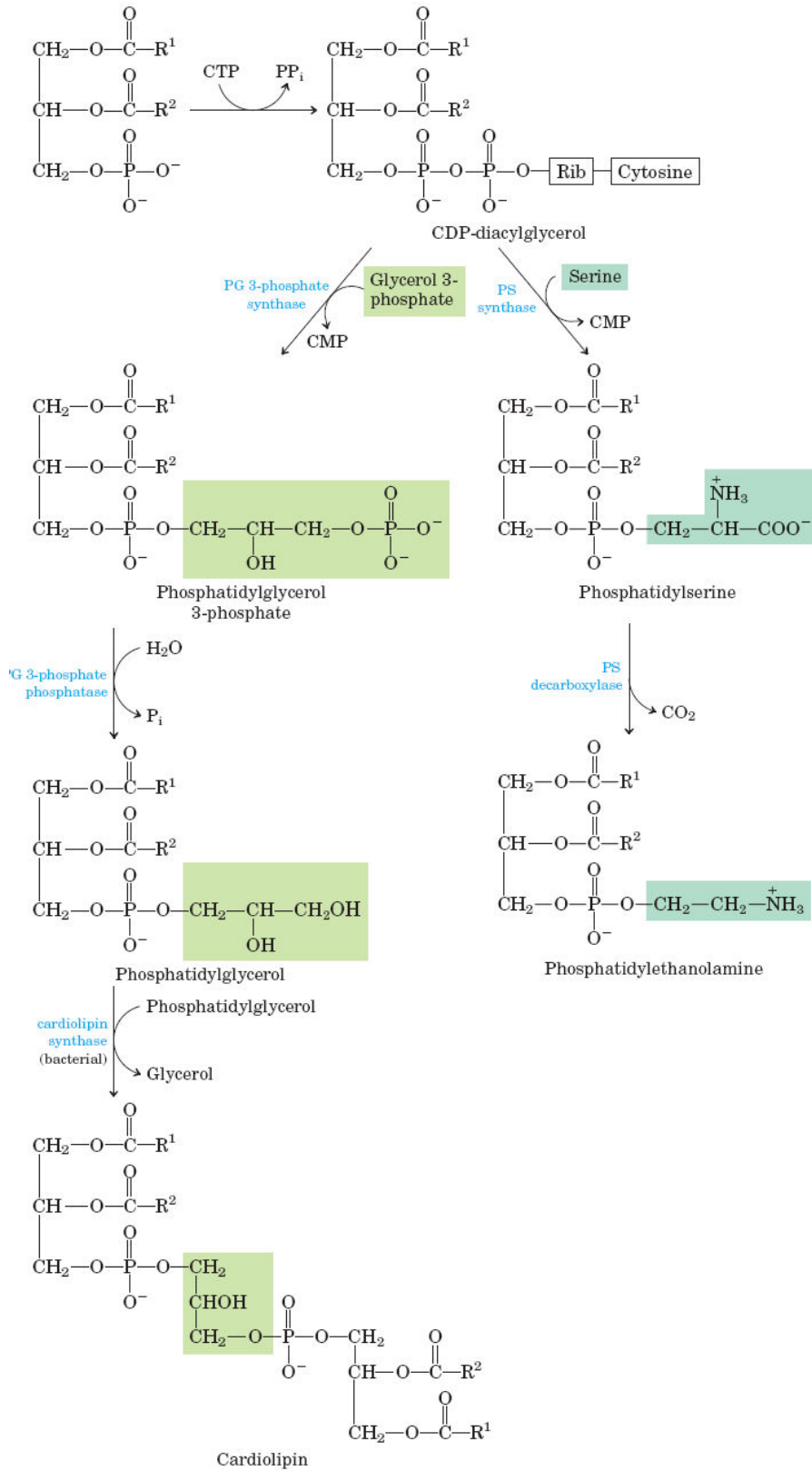
تتم عملية بناء الكلسيريدات المفسفرة (الدهون المفسفرة) في غشاء الشبكة الإندوبلازمية التي تحتوي على
الإنزيمات الضرورية للعملية في جميع خلايا أنسجة الجسم عدا أنسجة الدم والجلد كما في المخطط الآتي
(الشكل 21-3). وفي ما يأتي وصف لعمليات البناء:



الشكل (21-3): مخطط بناء ثلاثي أسيل كلسيرول وأنواع الدهون المفسفرة.

1- بناء الفوسفاتيديل إيثانول أمين (PE)

تتم عملية بناء PE كما في الشكل الآتي:

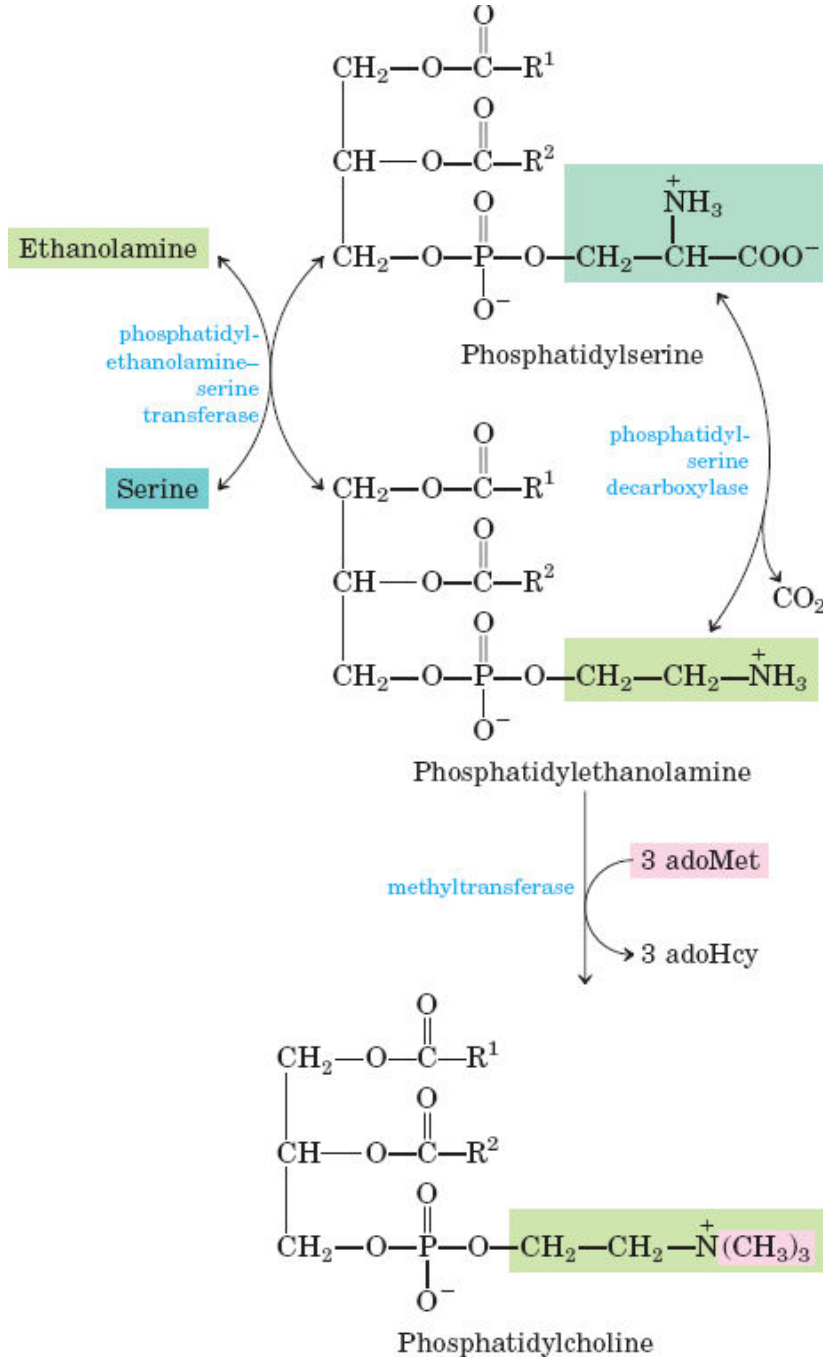


الشكل (22-3): بناء الفوسفاتيديل إيثانول أمين وفوسفاتيديل سيرين وفوسفاتيديل إيثانول أمين وكليسيول وكاردولايين.

2- بناء الفوسفاتيديل كولين (PC)

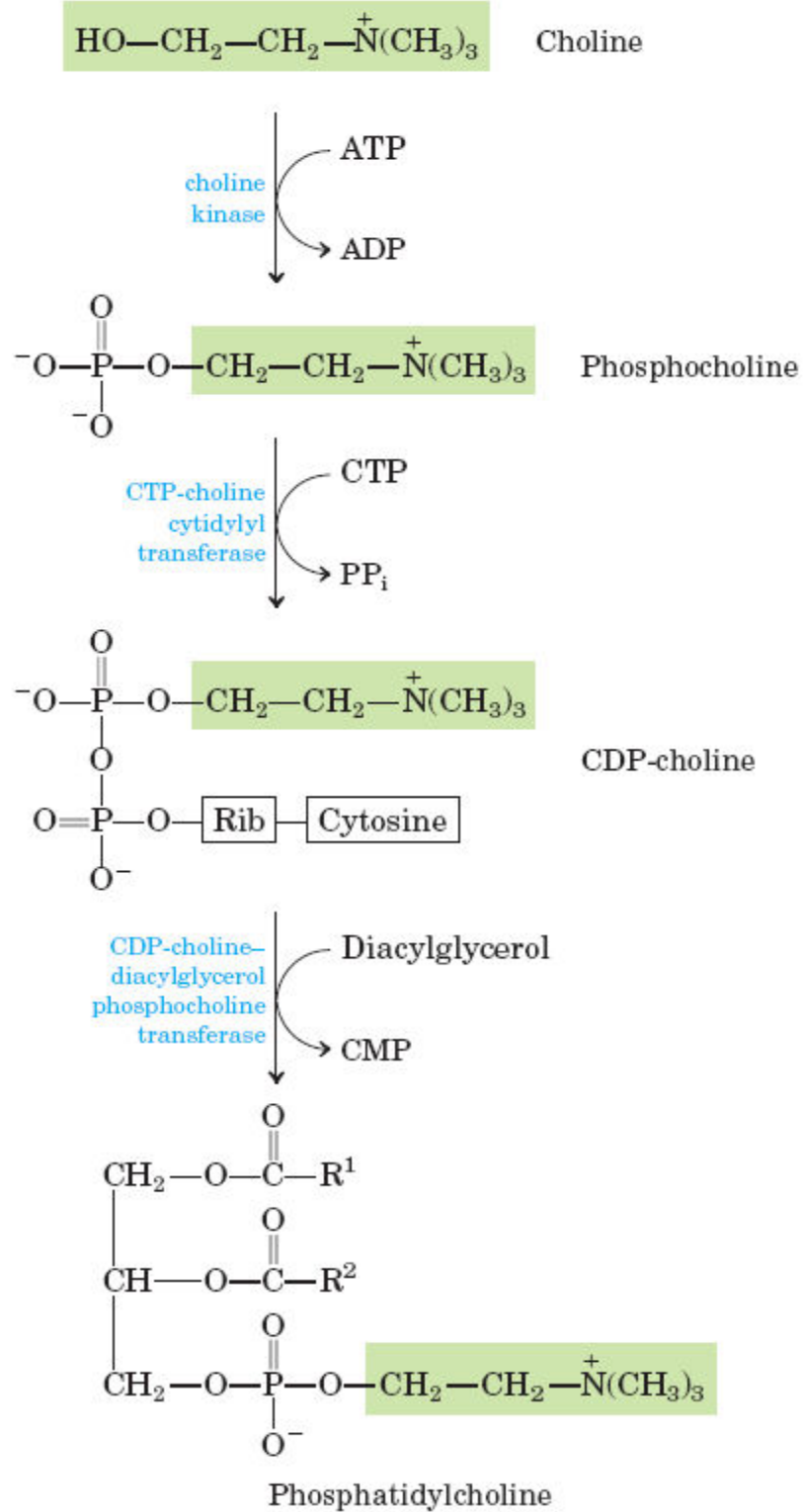
تم عملية البناء بطريقتين وكالاتي:

أ- استخدام عملية مثيلة Methylation لمركب الفوسفاتيديل إيثانول أمين التي تحدث في الشبكة الإندوبلازمية لخلايا الكبد كما في الشكل الآتي:



الشكل (3-23): بناء الفوسفاتيديل كولين من فوسفاتيديل سيرين او فوسفاتيديل إيثانول أمين.

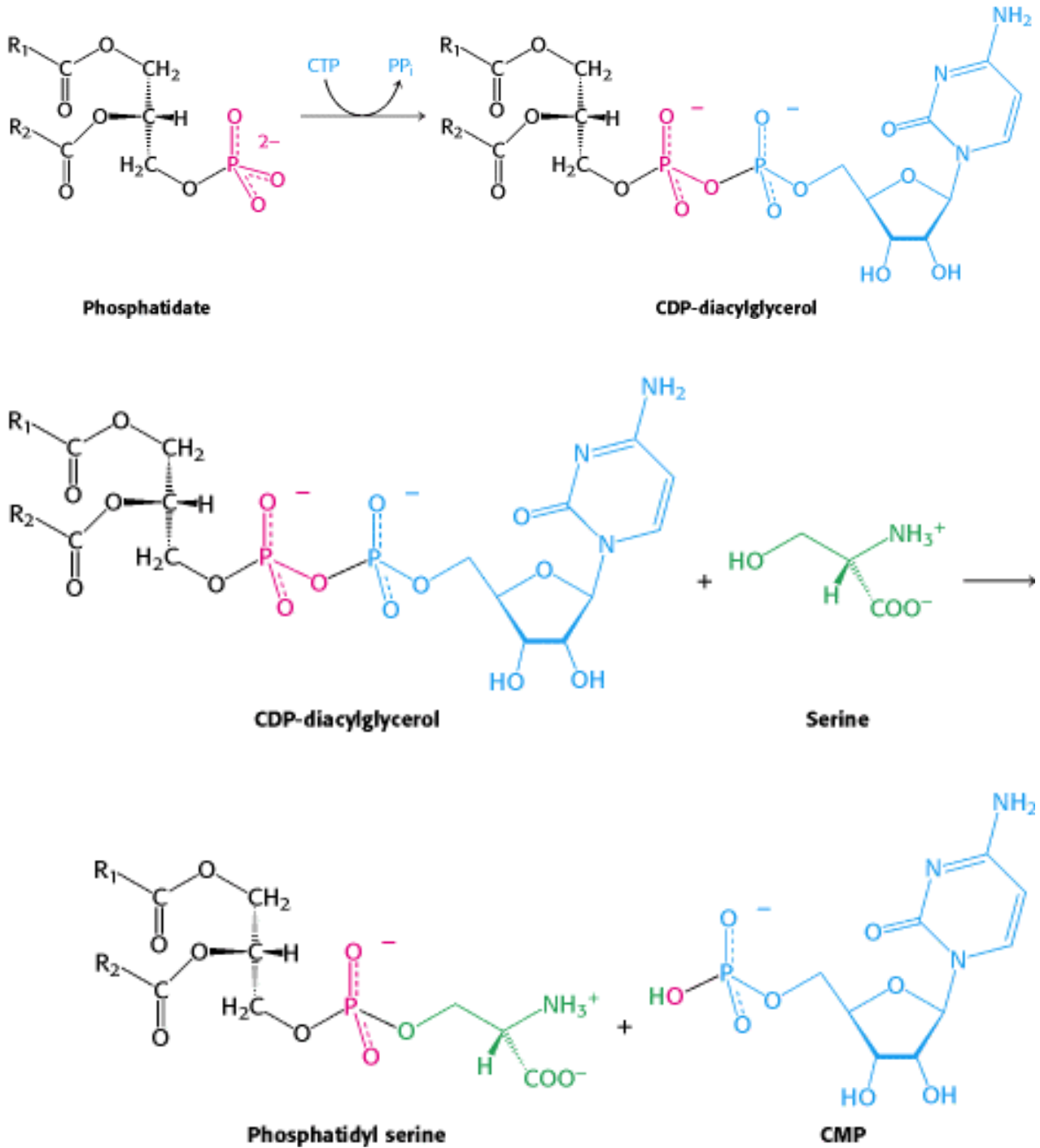
ب- استخدام سايتدين ثنائي فوسفات الكولين CDP-choline اذ تتم عملية البناء باستهلاك الكولين القادم عن طريق الغذاء والذي يعد المصدر الرئيس للفوسفاتيديل كولين في الأنسجة (الشكل 3-24).



الشكل (24-3): بناء الفوسفاتيديل كولين من الكولين.

3- بناء فوسفاتيديل سيرين (PS) Phosphatidylserine

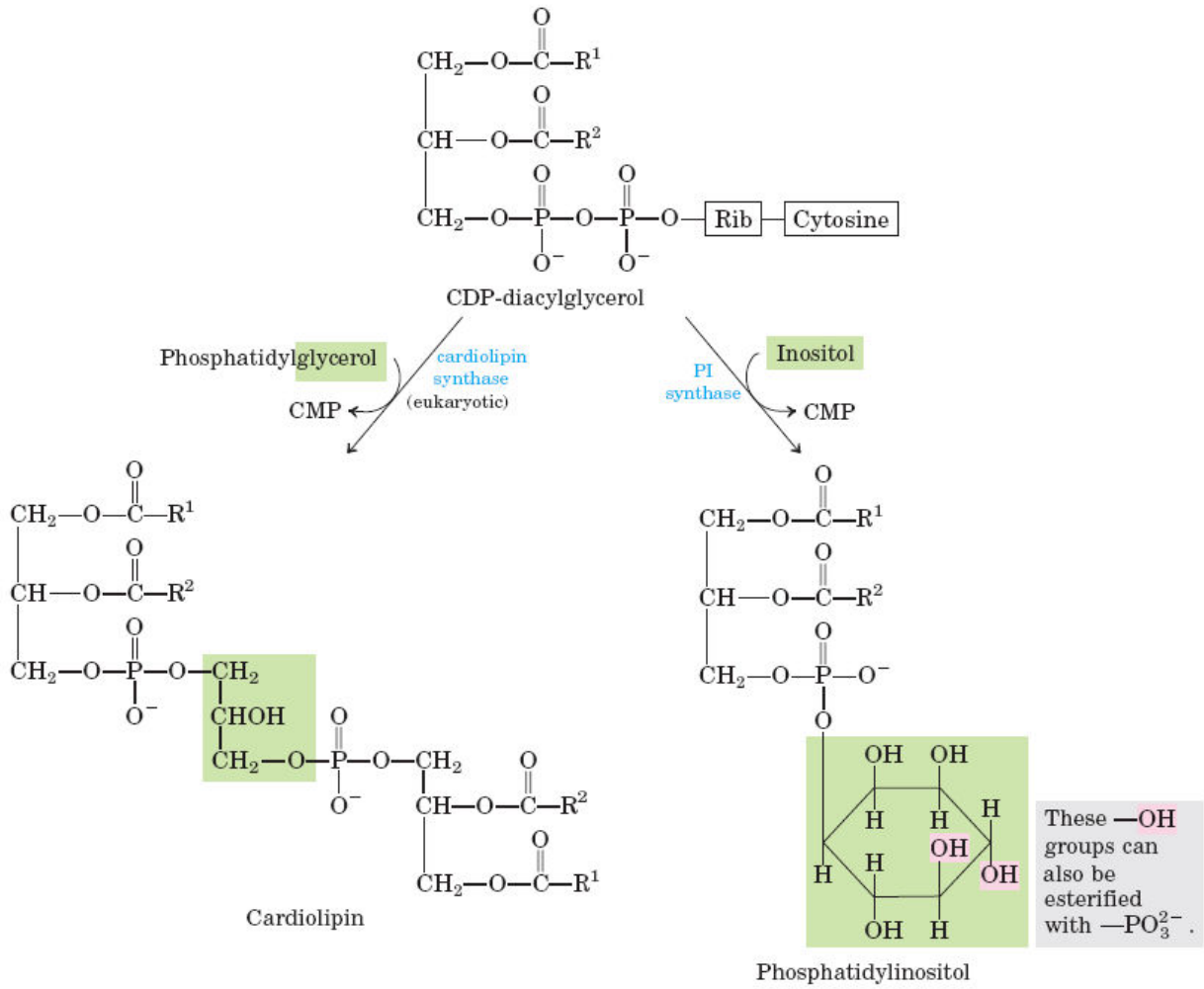
تتم عملية البناء كما في المعادلات الآتية:



إن إزالة CO₂ من PS بفعل إنزيم فوسفاتيديل سيرين ديكاربوكسليز يمكن أن ينتج عنها المركب PE (الشكل 22-3).

4- بناء فوسفاتيديل إنوسيتول (PI) Phosphatidyl inositol

تتم عملية البناء كما في المخطط الآتي الذي يوضح بناء فوسفاتيديل إنوسيتول والكاردوليبين:



الشكل (3-25): بناء فوسفاتيديل إنوسيتول والكارديوليبيين.

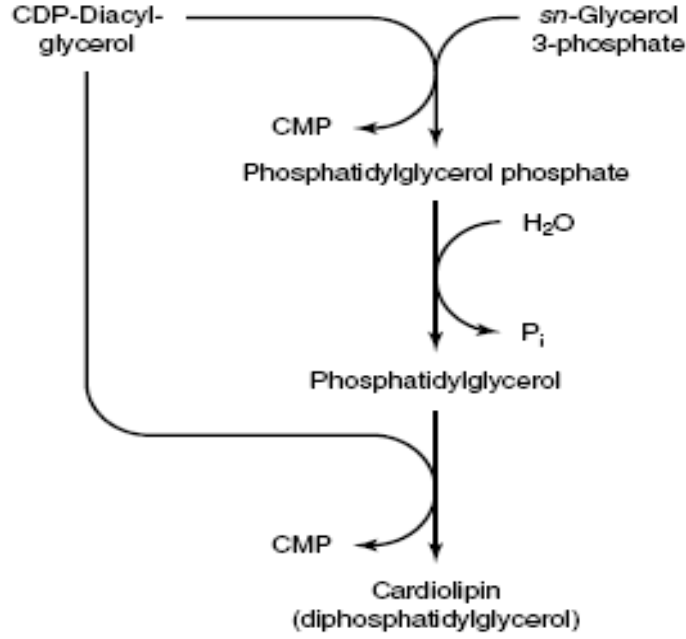
5- بناء فوسفاتيديل كلسيرول (Phosphatidyl glycerol (PG)

إن عملية بناء المركب PG تتم كما في الشكل (3-25) السابق.

6- بناء الكارديوليبيين (Cardiolipin ثنائي فوسفاتيديل كلسيرول (Diphosphatidylglycerol)

إن المركب PG يعد المادة الأولية لعملية بناء الكارديوليبيين، والتي تحدث غالباً في الجدار الداخلي

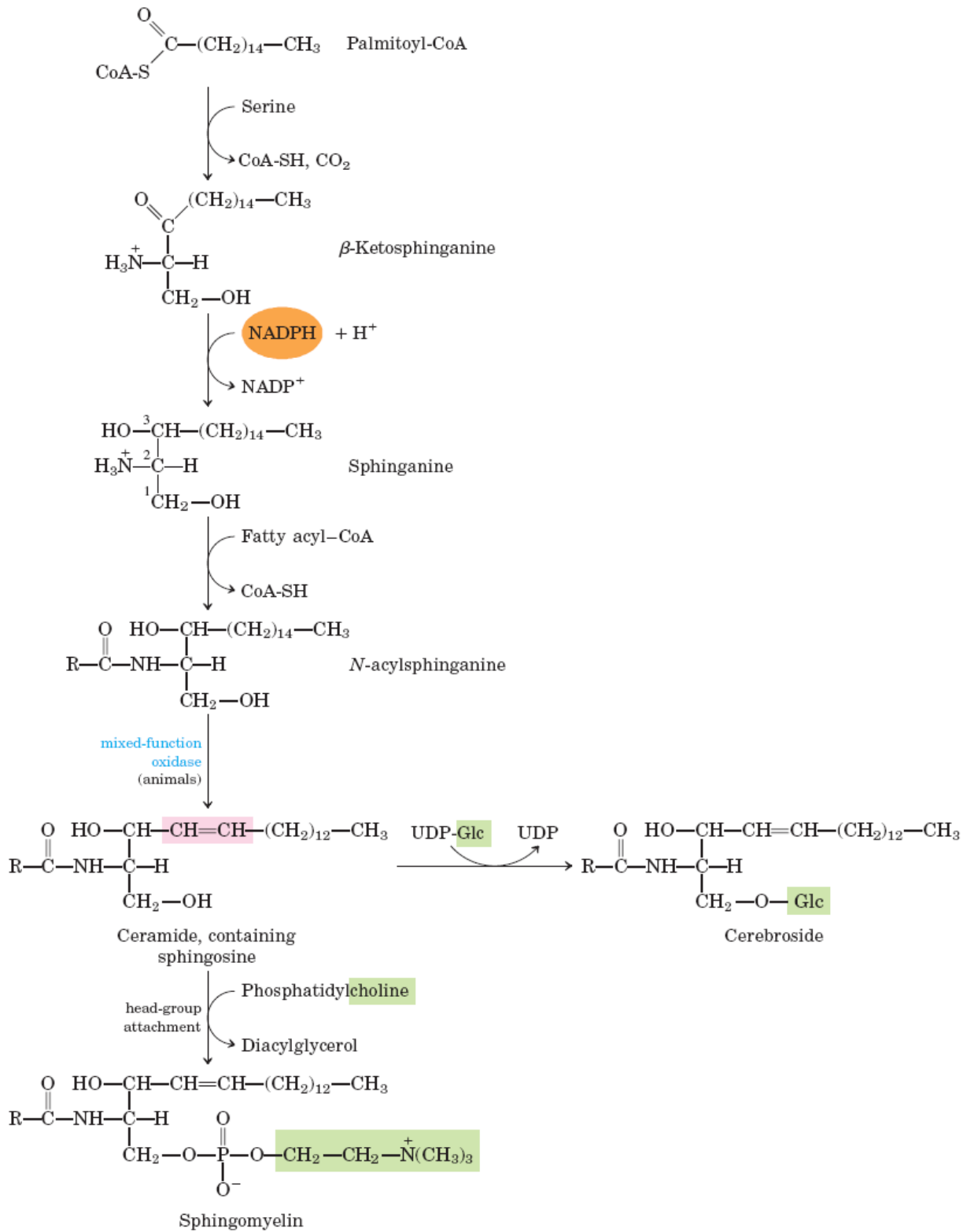
للمايتوكوندريا كما في الشكل (3-25). والمخطط الآتي:



الشكل (26-3): بناء الكارديولايبين.

بناء الدهون الأسفنجية Sphingolipid synthesis

إن عملية بناء الدهون الأسفنجية تعتمد على استخدام الحامض الأميني سيرين فضلاً عن استخدام الأحماض الدهنية ويمكن وصف عملية بناء الدهون الأسفنجية استناداً الى التفاعلات أدناه:

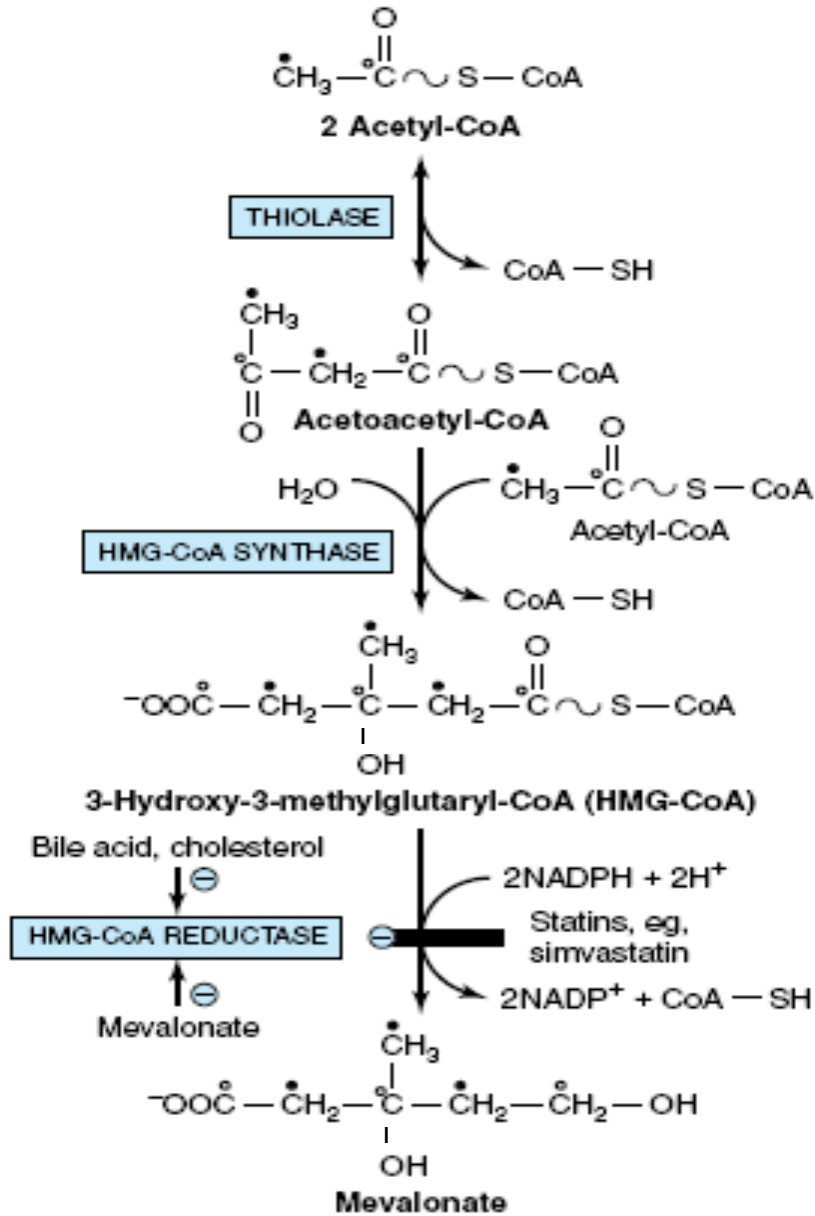


الشكل (3-27): بناء الدهون الأسفنجية بعملية تكثيف بالتمويل CoA والسيرين.

بناء الكوليستيرول

- 1- إن مصدر الكوليستيرول في الجسم إما أن يكون خارجياً Exogenous cholesterol يأتي عن طريق الغذاء (راجع الفصل السابع من الجزء الأول) إذ يمتص من خلال الجهاز الهضمي وينقل بوساطة البروتينات الدهنية Lipoproteins، أو داخلياً يصنعه الجسم Endogenous cholesterol.
- 2- إن عملية بناء الكوليستيرول الداخلي تتم في السايكوبلازم في العديد من الأنسجة إلا أن الكبد يعد الموقع الرئيس لبنائه. فضلاً عن ذلك يبني في الجلد وخلايا الأمعاء والخصية وشريان الأورطا Aorta.
- 3- أن المصدر الرئيس لعملية بناء الكوليستيرول هو الأسيتايل CoA، إذ يمكن تلخيص عملية بنائه الى ثلاث مراحل وكالاتي:

المرحلة الأولى: تكوين الميفالونيت Mevalonate من تكاتف ثلاث جزيئات من الأسيتايل CoA وكالاتي (الشكل 28-3):



الشكل (28-3): بناء الميفالونيت Mevalonate.

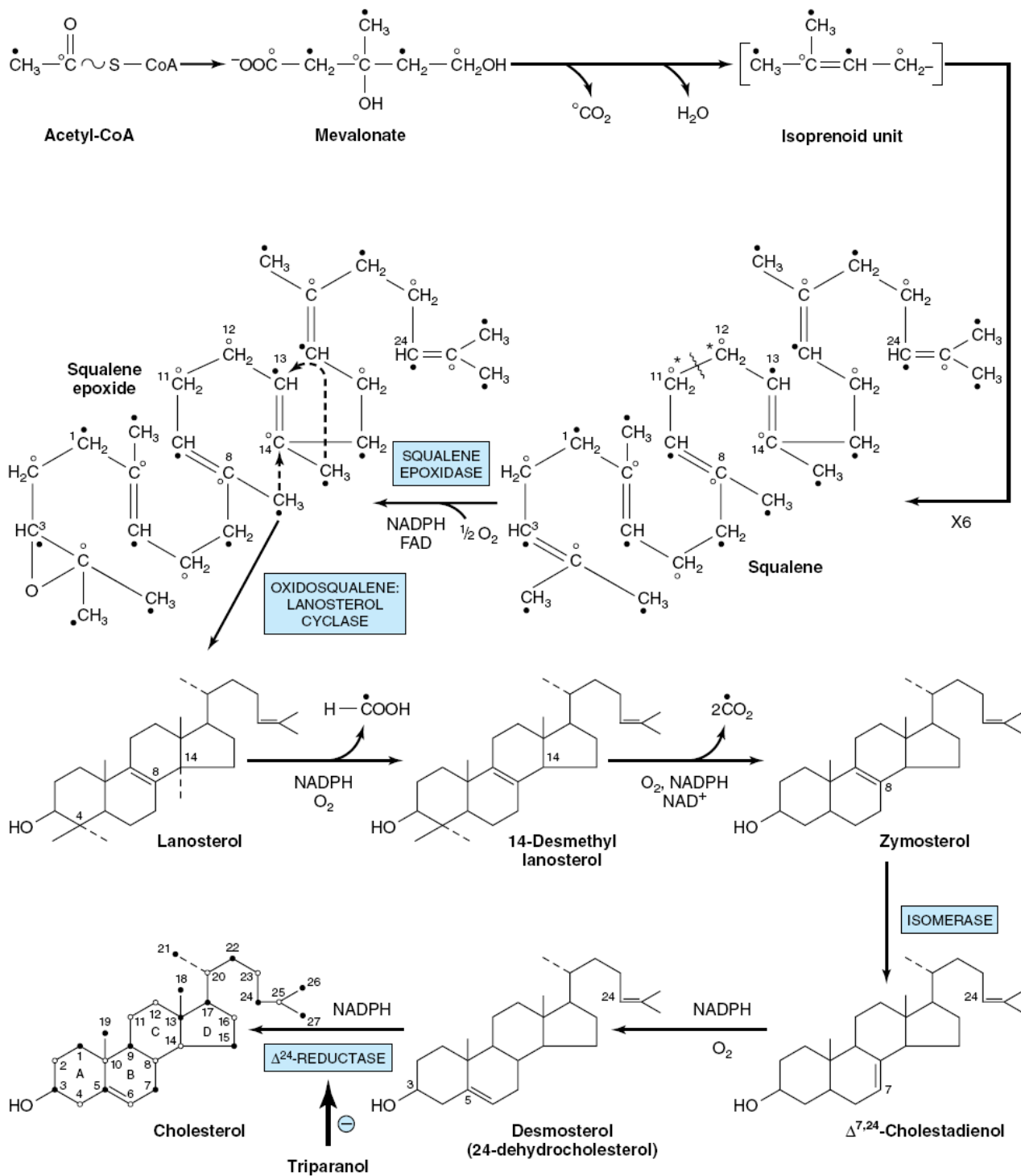
- أ- تتكاثف وحدتان من الأسيتايل CoA لتكوين أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز.
- ب- تتكاثف جزيئة ثالثة من أسيتايل CoA مع أسيتوأسيتايل CoA ليتكوين بيتا- هيدروكسي بيتا- ميثايل كلوتاريل CoA (HMG CoA) بواسطة إنزيم HMG CoA سنثيتز.
- ج- تعاني HMG CoA اختزلاً بفعل إنزيم HMG CoA reductase وبوجود جزيئتان من المرافق الإنزيمي NADPH لتكوين الميفالونيت (التي تحتوي على ست ذرات كاربون) إذ يعد إنزيم HMG CoA ردكتيز من الإنزيمات المنظمة لبناء الكوليستيرول فهو ينتشط بألية التغذية المرتدة، وإن زيادة تركيز الكوليستيرول عن طريق الغذاء يؤدي إلى تثبيط هذا الإنزيم وبالتالي إيقاف مسار تكوين الكوليستيرول (وكذلك عند زيادة تركيز الميفالونيت أو الأحماض الصفراء فضلاً عن قابلية تثبيطه بفعل العديد من العقاقير مثل مركبات الستاتين (Statins)).

المرحلة الثانية

تتحول الميفالونيت بعد تكوينها الى وحدات من الأيزوبرينويد Isoprenoid والذي يعد الوحدات البنائية لمركبات الستيرويدات (ومنها الكوليستيرول) (الشكل 29-3).

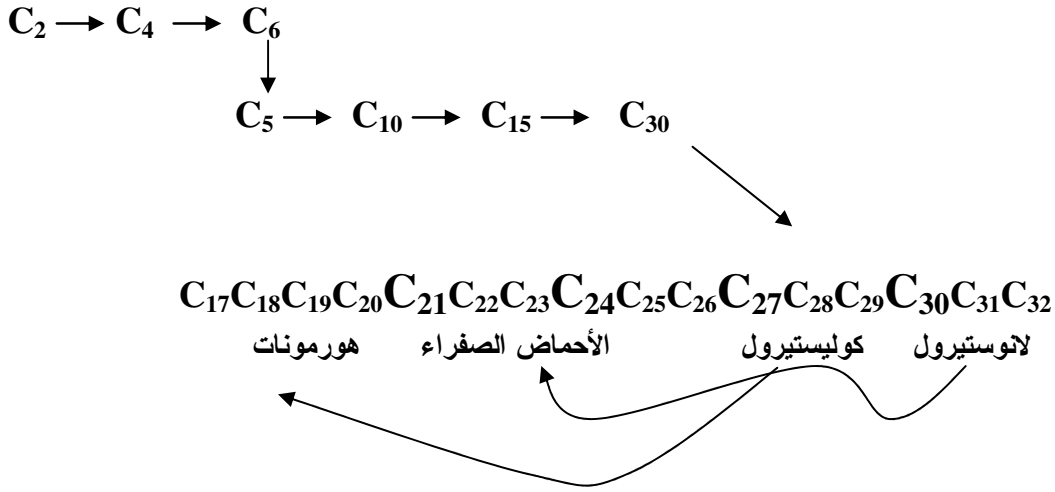
المرحلة الثالثة

- أ- تتكاثف ست وحدات من الأيزوبرينويد لتكوين السكوالين Squalene الذي يتحول بعد ذلك إلى لانوستيرول Lanosterol الذي هو عبارة عن ستيرويد (ويحتوي على 30 ذرة كاربون).
- ب- يعاني لانوستيرول من عدة تفاعلات مختلفة (لاحظ الشكل 29-3) ليتكون الكوليستيرول (C 27).



الشكل (29-3): بناء الكوليستيرول.

إن الكوليستيرول الناتج يمكن أن يتكون منه أحماض الصفراء (C_{24}) أو يتحول إلى هورمونات ستيرويدية (C_{21}) والذي يمكن أن يشتق منه الهورمونات الذكرية C_{19} أو الأنثوية C_{18} أو يتكون منه أيضا بروفيتامين D_3 (Provitamin D_3) الذي يسمى 7-ديهيدروكوليستيرول 7-dehydrocholesterol لاحظ الشكل (3-30) الأتي:



الشكل (3-30): تكوين الكوليستيرول ومشتقاته من الأسيتايل CoA .

تقويض الكوليستيرول

يزاح من الجسم يومياً ما يقارب واحد غرام من الكوليستيرول، وتطرح تقريباً نصف الكمية عن طريق الخروج بعد تحوله إلى أحماض الصفراء والمتبقي يطرح على شكل الكوليستيرول. إذ يعد مركب كوبروستانول Coprostanol المركب الناتج من عملية تحول الكوليستيرول في الأمعاء بفعل البكتيريا، وفيما يأتي توضيح لعملية تحول الكوليستيرول إلى أحماض الصفراء:

إن أحماض الصفراء تبنى في الكبد من الكوليستيرول والمخطط الآتي (الشكل 3-31) يوضح عملية تكون حامض الكوليك Cholic acid (أحد أنواع أحماض الصفراء والموجود بكميات كبيرة) وحامض كينوديوكسي كوليك Chenodeoxycholic acid :

1- يتحول الكوليستيرول إلى 7- ألفا- هيدروكسي كوليستيرول بفعل إنزيم 7- ألفا- هيدروكسيليز بوجود فيتامين C و NADPH والأوكسجين.

2- ينقسم مسار بناء أحماض الصفراء إلى قسمين ثانويين:

أ- القسم الأول يتكون منه كوليل CoA (Cholyl CoA) بعملية إضافة مجموعة OH في الموقع رقم 12 بفعل إنزيم 12- α-Hydroxylase ووجود NADPH و O₂ وجزيئين من CoA-SH وبعده خطوات.

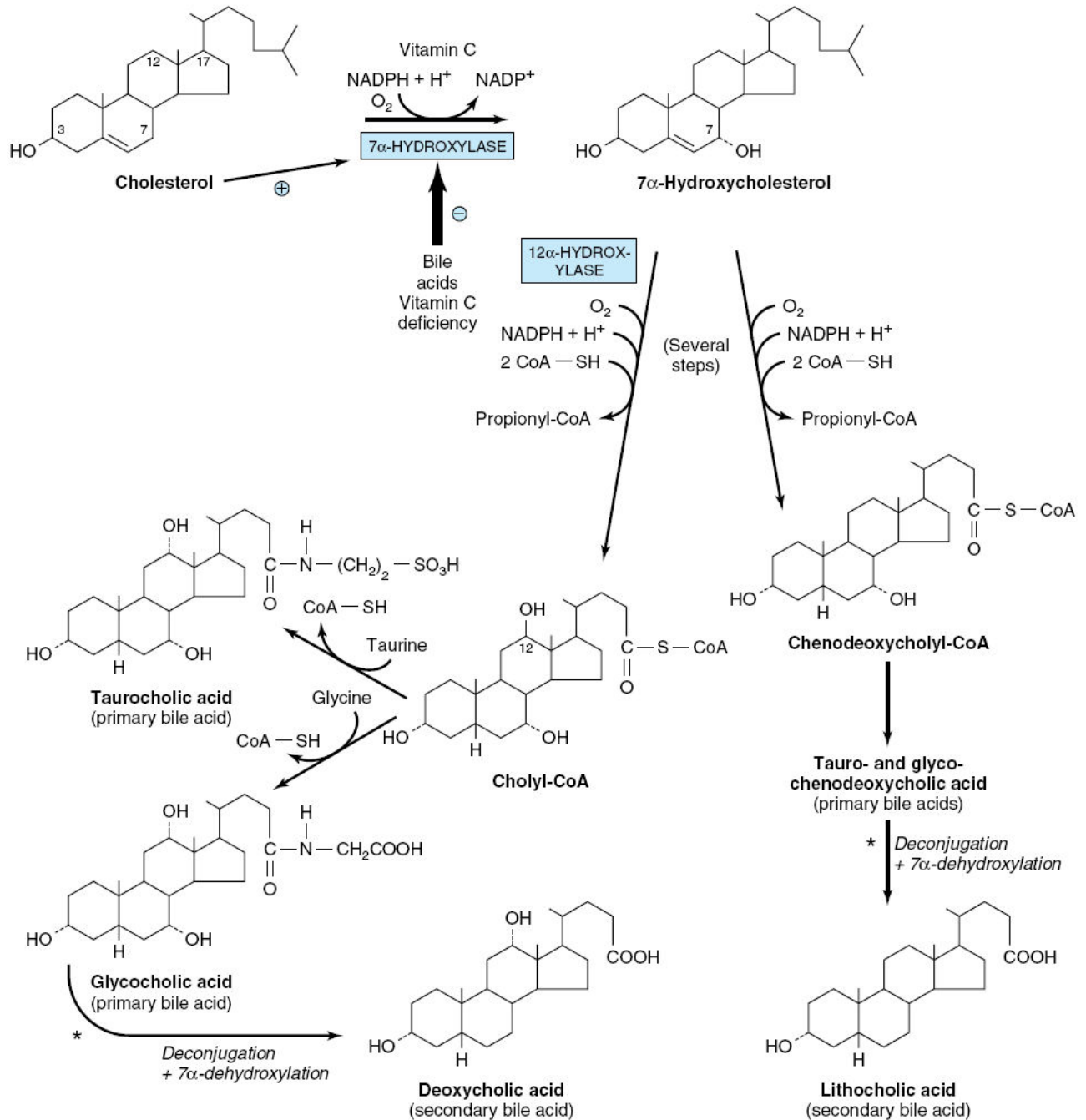
ب- القسم الثاني يتحول مركب كوليل CoA وبعده خطوات إلى مركب كينوديوكسي كوليل CoA (Chenodeoxycholy CoA) بوجود NADPH و O₂ وجزيئين من CoA-SH .

3- يتحول كوليل CoA إلى حامض تايروكوليك Taurocholic acid بإضافة التايورين Taurine، وأيضاً يمكن أن يتحول (كوليل CoA) إلى حامض كلايكوكوليك Glycocholic acid بإضافة الكلايسين، والذي يمكن أن يتحول إلى حامض ديوكسي كوليك بإزاحة الجزء المرتبط (الكلايسين) وإزالة مجموعة الهيدروكسي في الموقع 7.

4- كينو ديوكسي كولييل CoA (Chenodeoxycholy-CoA) CoA

يمكن أن يرتبط المركب أعلاه أيضاً بالتايورين والكلايسين ليتكون حامض تايور وكلايكو كينوديوكسي كولييل الذي يمكن أيضاً ان يزال منه الجزء المقترن (من التايورين والكلايسين) ليتكون حامض ليثوكولييك Lithocholic acid.

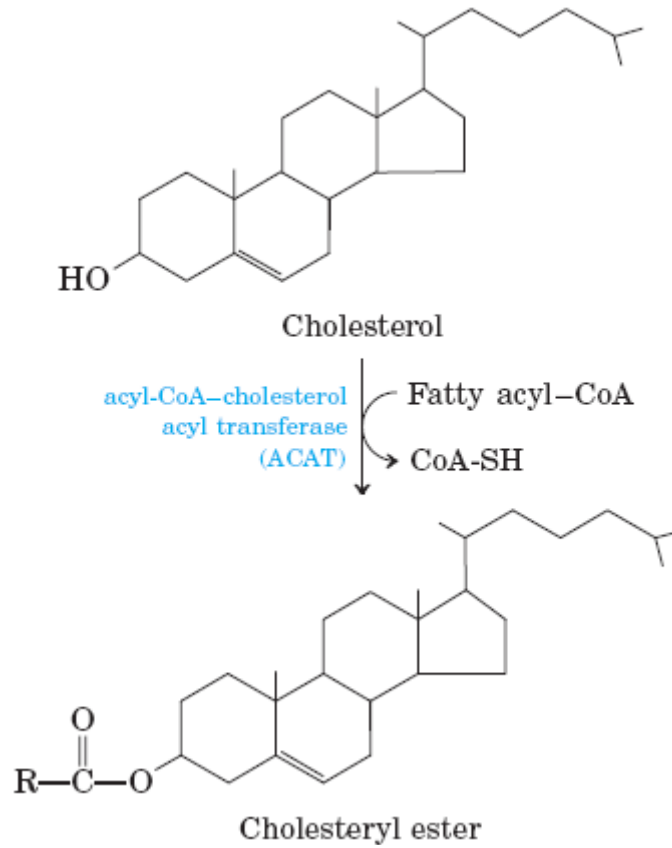
5- ان من الخطوات المنظمة لعملية بناء الأحماض الصفراء خطوة استخدام 7 ألفا- هايدروكسليز 7α -hydroxylase (لاحظ الشكل 31-3). اذ ان فعالية الإنزيم تنتشط بزيادة كوليستيرون الجسم ولكن يمكن أيضاً ان تقل وتتثبط فعاليته عند نقصان فيتامين C وزيادة أحماض الصفراء والتي يمكن ان تقع أيضاً هذه العمليات تحت تأثير الهرمونات مثل الأنسولين والكلوكاكون وكلوكورتيكويد والهرمونات الدرقية.



الشكل (31-3): تحول الكوليستيرون الى أحماض الصفراء وتحطيمها.

إستر الكوليستيرول Cholesterol ester

ان الكوليستيرول المؤسّتر موجود فقط في البروتينات الدهنية للبلازما، والذي يتكون بواسطة نقل مجموعة الأسيل الدهنية من الأسيل الدهني CoA إلى موقع 3- هيدروكسي كوليستيرول بفعل إنزيم أسيل CoA - كوليستيرول ترانسفيراز (ACAT) $\text{Acyl-CoA- cholesterol acyl transferase}$ كما في المعادلة أدناه:



تنظيم عملية بناء الكوليستيرول Regulation of cholesterol synthesis

إن مستوى الكوليستيرول في الجسم يسيطر عليه عدة عوامل وهي:

1- الغذاء المتناول.

2- أيضاً الكوليستيرول في الأنسجة والتي تتضمن:

أ- البناء الحيوي للكوليستيرول.

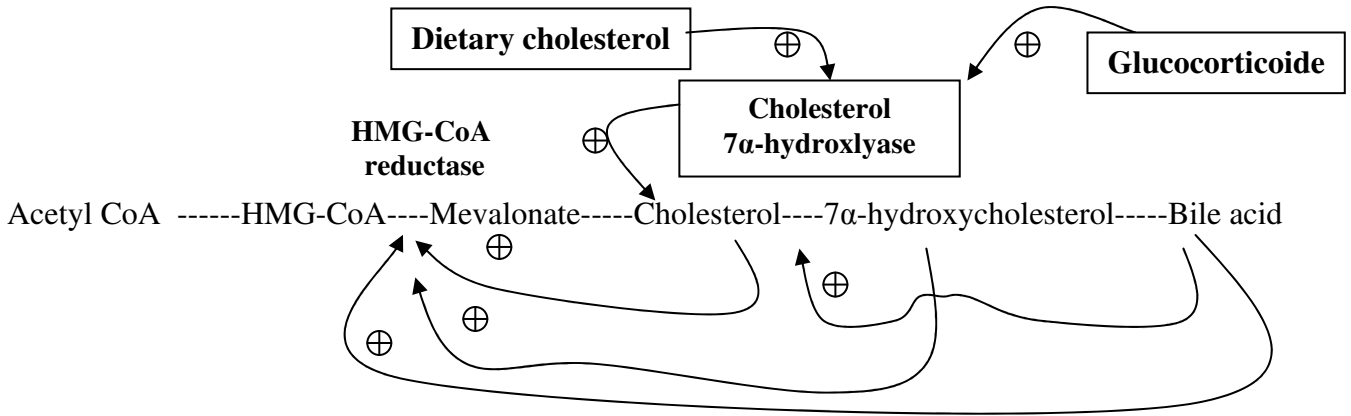
ب- تقويض الكوليستيرول إلى أحماض الصفراء والهورمونات الستيرويدية.

3- طرح الكوليستيرول خلال الخروج (الغائط) واختزاله بواسطة بكتريا الأمعاء إلى الكوليستانول Cholestanol.

ان جميع العوامل المذكورة في أعلاه لها علاقة فيما بينها بحيث تؤثر احدهما على الأخرى إذ أن أحماض الصفراء تلعب دوراً مهماً في عملية التنظيم. وليس فقط لها دور بوصفها ناتجاً لعملية تقويض

الستيرول ولكنها أيضاً تساعد على عملية امتصاص وهضم الدهون ومنها الكوليستيرول (لاحظ الشكل 32-3 الذي يوضح العلاقة فيما بينهم).

ان المستويات العالية للكوليستيرول تعمل على تثبيط بنائه وزيادة تكون 7- هيدروكسي كوليستيرول الناتج من تقويض الكوليستيرول (والذي يستخدم في بناء الأحماض الصفراء).



الشكل (32-3): المخطط الذي يوضح العلاقة بين الوسائل التنظيمية لأيض الكوليستيرول.

الفصل الرابع

أيض البروتينات والأحماض الأمينية

Metabolism of proteins and the amino acids

أيض البروتينات والأحماض الأمينية

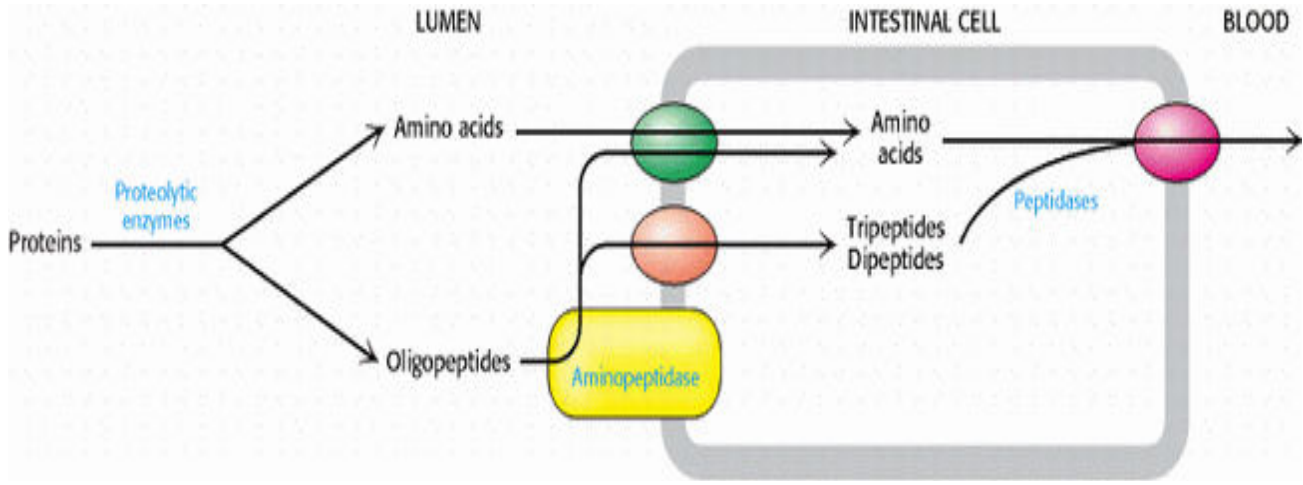
بعض الملاحظات العامة على العمليات الأيضية للأحماض الأمينية والبروتينات:

- 1- تعد الكربوهيدرات والدهون الخزين الرئيس للطاقة في الجسم وإن عملية استخدام البروتينات الموجودة في الجسم بوصفها طاقة هي عملية محدودة ضمن ظروف خاصة (مثل المجاعة أو الصيام أو الإصابة بداء السكر)، إذ أن كمية الأحماض الأمينية في الدم والتي تتكون نتيجة الامتصاص والأيض يمثل خزناً أو مستودعاً مؤقتاً Temporary pool يستخدم لغرض العمليات الأيضية المختلفة والتي يمكن أن تستخدم أيضاً لتكوين وبناء الأنسجة البروتينية الجديدة مثل بروتينات الدم والهورمونات والإنزيمات والمواد النيتروجينية غير البروتينية مثل الكرياتين والكلوتاثيون وغيرها.
 - 2- يستخدم الإنسان والحيوانات الراقية مجاميع الأمين (الأحماض الأمينية) مصدراً لتكوين المركبات النيتروجينية والتي تعتمد بشكل أساسي على البروتينات المتأولة عن طريق الغذاء، غير أن النباتات والكائنات الحية الدقيقة تحصل على النيتروجين لأغراض البناء من أيون النترات NO_3^- بالإضافة إلى الأمونيا.
 - 3- إن بروتينات الأنسجة تكون دائماً في حالة توازن فعال، فهي تتحلل وتتجدد باستمرار كما أن الأحماض الأمينية الناتجة من هذه البروتينات تكون دائماً في حالة توازن مع تلك الأحماض الأمينية الممتصة من الغذاء البروتيني.
 - 4- إن تناول الغذاء الحاوي على البروتينات وبعد عملية الهضم والامتصاص وتحولها إلى الأحماض الأمينية التي تستمر لمدة 2-3 ساعات، تؤخذ من قبل خلايا الأنسجة المختلفة وخاصة خلايا الكبد وتستخدم، ولهذا فإن أي تراكم للأحماض الأمينية في الدم لا يحصل، إذ أن معدل التحول Turnover rate (وهو يمثل كمية البروتين الذي يتكون أو يهدم خلال فترة زمن معينة) يحدث أحياناً بشكل سريع ولاسيما بروتين الكبد والعضلات باذ ان كمية من البروتين تقدر بالغرامات يمكن ان تتحول وتنتقل من جزء إلى آخر أو من نسيج إلى آخر بشكل أحماض أمينية وفي مدة ساعة فقط، ويحصل التوازن البروتيني نتيجة العمليات الأيضية المختلفة للبروتين والأحماض الأمينية.
- إن عملية التقويض والبناء للبروتينات داخل الجسم بحالة مستمرة في جميع أنواع الخلايا إذ تحدث في الإنسان كل يوم عمليات التحول للبروتين بمعدل 1-2% من مجموع البروتينات الكلية في الجسم وخاصة في بروتينات الأنسجة العضلية.

تقويض البروتينات Proteins catabolism

إن تقويض البروتينات هو في حقيقته تقويض الأحماض الأمينية وذلك بسبب تحول المركبات البروتينية الموجودة في الوجبة الغذائية أثناء عملية التمثيل الغذائي إلى أحماض أمينية إذ تمتص بدورها لتنتقل فيما بعد من خلال المجرى الدموي إلى الكبد (الشكل 1-4). ويقوم الكبد باستخدام جزء من الأحماض الأمينية القادمة

لتلبية احتياجاته ثم يطرح ما تبقى الى الدم مضيفاً ما قام ببنائه من أحماض أمينية أخرى. وتطرح الأنسجة الى الدم أيضاً ما قامت بتحطيمه من بروتينات على شكل أحماض أمينية.



الشكل (1-4): هضم وامتصاص البروتينات، إذ تهضم في البداية نتيجةً لفعالية إنزيمات تحلل البروتين **Proteolytic enzymes** وتتحول الى أحماض أمينية وبيبتيدات (أحماض أمينية قليلة الوحدات **Oligopeptides**) التي عند دخولها الى خلية الأمعاء **Intestine cell** تتحلل الى أحماض أمينية حرة بشكل كامل لتنتقل عن طريق مجرى الدم الى الأنسجة الأخرى.

إن البروتينات تتشابه مع الدهون في عدم تأثرها بالإفرازات اللعابية، إذ لا تتعرض البروتينات الى تغييرات كيميائية في الفم، فكل ما تتعرض له في هذه المرحلة هو عملية المضغ كبقية المواد الغذائية وعند وصولها الى المعدة تتعرض الى حامض الهيدروكلوريك المفروز من غدد خاصة في البطانة الداخلية للمعدة إذ أن قيمة الأس الهيدروجيني pH للمعدة تقريباً 1 ولكن ما أن يختلط الحامض بما موجود في المعدة من مواد يتعادل جزئياً لتصبح قيمة pH المعدة تقريباً 2.5 . ويشارك حامض الهيدروكلوريك في مسخ **Denatured** البروتين وفتح الطيات الموجودة في تركيبه من اجل تعريض السلاسل الببتيدية الى فعل الإنزيمات المتخصصة. وفضلاً عن حامض الهيدروكلوريك، تفرز الغدد الرئيسية في المعدة إنزيم الببسين الذي يتخصص في مهاجمة الأواصر الببتيدية المجاورة للحامض الأميني التايروسين أو الفينيل ألانين فيحول البروتينات الى خليط ذائب من البيبتيدات تسمى الببتون **Peptone** أو بروتينوزيس **Proteoses**. وبعد الفعل المؤثر للببسين في المعدة، تعبر المواد الغذائية الى الأمعاء الدقيقة والتي تتعرض الى فعل عددٍ من الإنزيمات المؤثرة. وفيما يأتي وصف للإنزيمات المشاركة في عملية تقويض البروتينات:

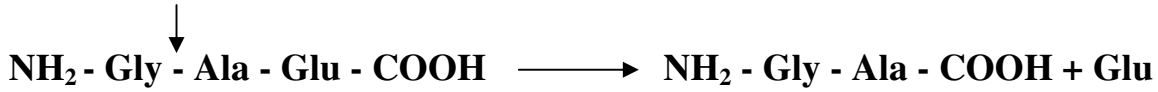
1- إنزيمات الإندوببتايديز **Endopeptidases**

إنزيمات الإندوببتايديز من الإنزيمات التي تهاجم الأواصر الببتيدية الداخلية فضلاً عن الأواصر الببتيدية الطرفية في سلسلة متعدد الببتيد ومن أمثلتها:

- أ- الببسين Pepsin : يفرز من المعدة إذ له خصوصية عالية لتحلل الأواصر الببتيدية.
ب- تربسين Trypsin : يفرز من البنكرياس إذ له خصوصية للنهاية الكربونية للأرجينين واللايسين.
ج- كيموتربسين Chemotrypsin : يفرز من البنكرياس له خصوصية للنهاية الكربونية للأحماض الأمينية الأروماتية.
د- إيلاستيز Elastase : يفرز من البنكرياس له خصوصية للنهاية الكربونية للأحماض الأمينية المتعادلة.
وهناك بعض الإنزيمات تفرزها النباتات مثل البابين Papain والفيسين Fisin التي تفرزها عصارة شجرة التين.

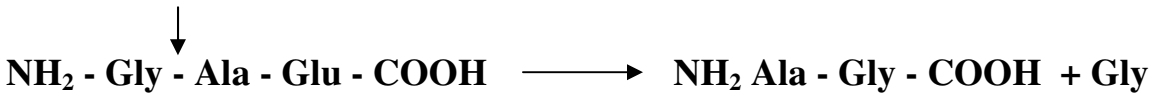
2- إنزيمات الإكسوببتايديز Exopeptidases

- إنزيمات الإكسوببتايديز وهي الإنزيمات التي تهاجم الأواصر الببتيدية الطرفية فقط لسلاسل الببتيد باذ تنزع الأحماض الأمينية بالتتابع ومن أمثلتها:
أ- كاربوكسي ببتايديز A و B (Carboxypeptidase A and B) : تفرز من البنكرياس لهما خصوصية تحرر الحامض الأميني من النهاية الكاربوكسيلية للبروتين.



- إن إنزيمات كاربوكسي ببتايديز توجد بشكلين وهما A, B, يتخصص كل منهما في نوع محدد من أواصر الببتيد، فنوعية A تتخصص في أواصر الببتيد المجاورة للأحماض الأمينية الأروماتية (الفينيل ألانين أو التايروسين أو التربتوفان) بينما الإنزيم الآخر (B) يفضل الأواصر المجاورة للأرجينين واللايسين.

- ب- أمينوببتايديز Aminopeptidase : يفرز في الأمعاء ويعمل على تحرير الحامض الأميني من النهاية الأمينية للبروتين.

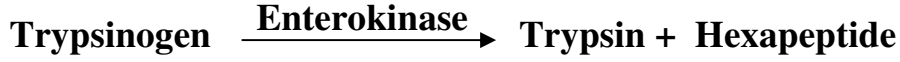


- ج- ثنائي الببتايديز Dipeptidase : يفرز في الأمعاء ويعمل على كسر الأواصر الببتيدية الواقعة بين حامضين أمينيين في ببتيد ثنائي.



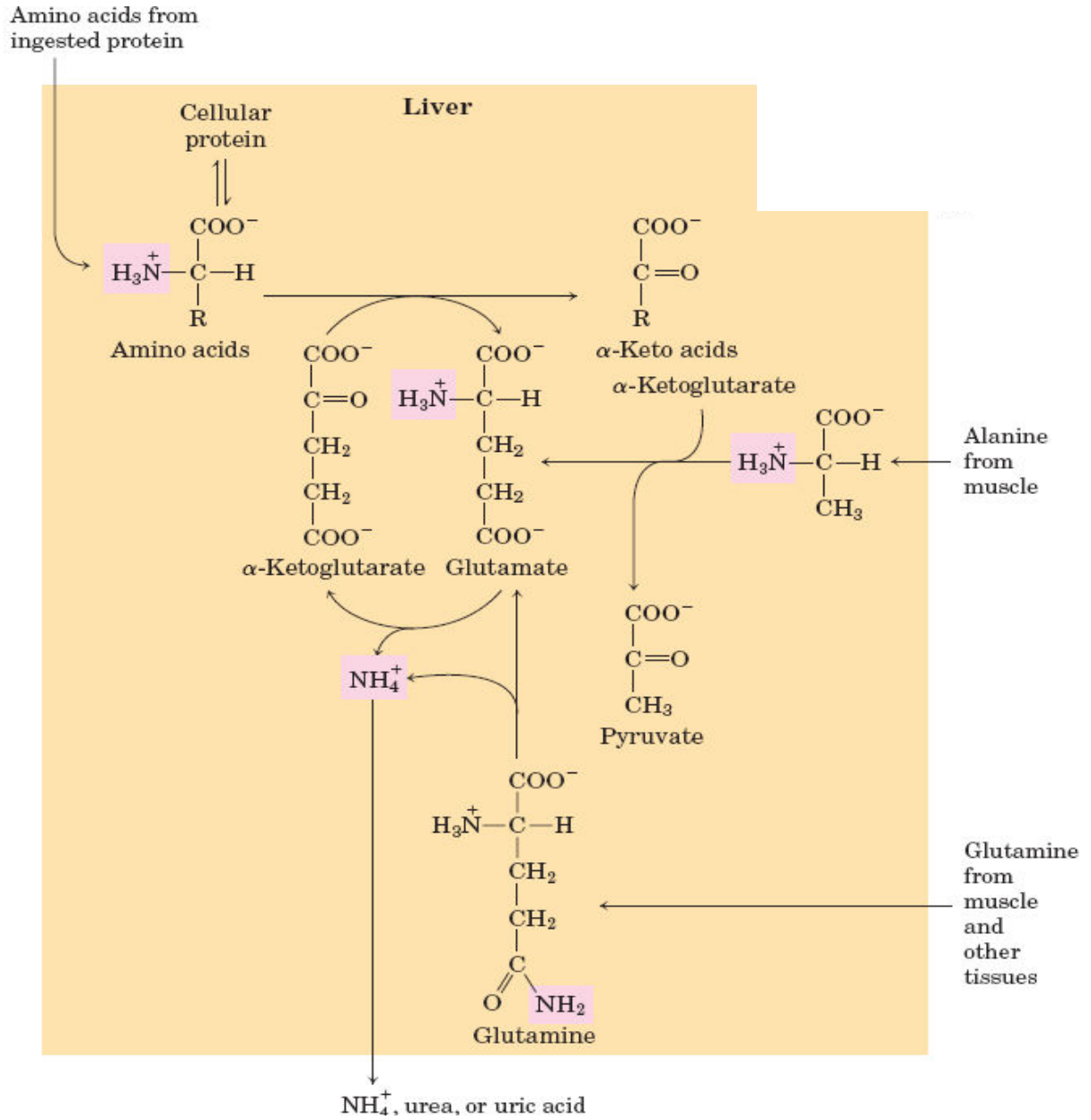
- فضلاً عن الإنزيمات الواردة ذكرها أعلاه فهناك إنزيمات أخرى من نوع ببتايديز الثلاثي تتخصص في مهاجمة أواصر الببتيد في الببتيدات الثلاثية، وهي بالتعاون مع الإنزيمات الأخرى تقوم بتحويل السلاسل البروتينية إلى أحماض أمينية منفردة يسهل امتصاصها عن طريق الأمعاء لتنتقل فيما بعد إلى أجزاء الجسم المختلفة عن طريق المجرى الدموي.

تحتوي إفرازات البنكرياس كذلك على إنزيمات مؤثرة على البروتينات بهيئة إنزيمات أولية غير فعالة. فالتريبسينوجين يتحول الى التربسين الفعّال بإزالة ببتييد سداسي من النهاية الأمينية بفعل إنزيم إنتيروكاينيز Enterokinase وحالما يتكون التربسين فإنه يقوم بالإضافة الى فعله المؤثر على البروتينات على تحويل الإنزيم الأولي كيموتريبسينوجين غير الفعّال الى كيموتريبسين الفعّال والإنزيم الأولي بروكاربوكسي ببتايديز Procarboxypeptidase الى كاربوكسي ببتايديز كما في المعادلات الآتية:



إذ بعد دخول البروتينات عن طريق الغذاء الى الجسم وتقويضها، فإن جزءاً منها غير قابل للهضم ناتج من عملية تحلل البروتين والتي تخرج مع البراز، أما الأحماض الأمينية فتمتص عن طريق الأمعاء والتي قد تنتقل الى الوريد البابي الكبدي ليضخها الى الأنسجة المختلفة واستخدامها أو هناك قسم منها يخزن أو تتحول بمسارات خاصة لتصنيع مركبات مهمة تحتوي على النيتروجين.

فضلاً عن ذلك يمكن أن تعاني الأحماض الأمينية من عملية إزالة مجموعة الأمين لغرض استخدامها في بناء الأحماض الكيتونية α -Keto acids لتتحول الى أحماض كيتوجنيك أو كلوكوجنيك والتي تستخدم لدورة كربس أو لبناء أحماض دهنية. وقسماً من الأحماض الكيتونية تستقبل مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية بعملية نقل المجموعة الأمينية (بفعل إنزيمات أمينو ترانسفيريز Aminotransferase الشكل 2-4) ومن ثم بناء الأحماض الأمينية غير الأساسية والتي تخرج مع الدم لبناء البروتين، أو قد تعاني من عملية إزالة مجموعة الأمين في الكلية عند تقويضها لتتحول الى الأمونيا وتتطرح عن طريق البول. وهناك بعض الأحماض الأمينية قد تستخدم في بناء البيورينات والتي عند تقويضها تتحول الى حامض اليوريك (الشكل 2-4).



الشكل (2-4): تقويض الأحماض الأمينية الناتجة من البروتينات المهضومة Ingested protein وتحولها الى نواتج مختلفة من أمونيا او يوريا او حامض اليوريك او تزويد الجسم ببعض الأحماض الأمينية غير الأساسية.

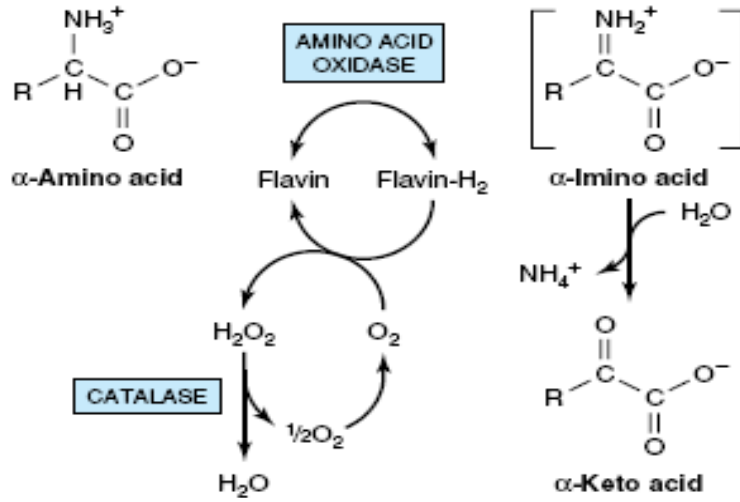
تقويض الأحماض الأمينية

عند استخدام البروتينات مصدراً للطاقة أو عند تناول كميات كبيرة جداً من البروتينات فإنها تتحول داخل الجسم بواسطة الإنزيمات المحللة الى مكوناتها الأولية وهي الأحماض الأمينية التي يتم تقويضها داخل الجسم ومنتحلة الى طاقة على شكل ATP بعد دخولها دورة كريس. أما المجاميع الأمينية فتدخل دورة اليوريا لإنتاج اليوريا ومركبات نيتروجينية غير بروتينية، وفيما يأتي وصف لعملية تقويض الأحماض الأمينية:

1- إزالة مجموعة الأمين Deamination

تتم إزالة مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية باستخدام إنزيمات موجودة في الكبد والكليتين ومن هذه الإنزيمات أمينو أسيد أوكسيداز Amino acid oxidase التي تعمل على إزالة مجموعة الأمين وتكوين الأحماض الكيتونية بوجود FAD وتتم العملية بخطوتين (الشكل 3-4):

الخطوة الأولى إزالة الهيدروجين لينتكون ألفا- حامض الإيمينيك α -Imino acid بفعل إنزيم أمينو أسيد أوكسيداز وفي **الخطوة الثانية** تحلل مائي لحامض الإيمينيك α -Imino acid مكوناً حامضاً كيتونياً α -Keto acid ومجموعة أمونيا حرة.



(الشكل 3-4): أكسدة وإزالة مجموعة الأمين.

يلاحظ من (الشكل 3-4) تكون بيروكسيد الهيدروجين بفعل إنزيم أمينو أسيد أوكسيداز والذي يعد أحد مصادر تكون بيروكسيد الهيدروجين الذي يمكن أن يزال بفعل إنزيم الكتاليز Catalase.

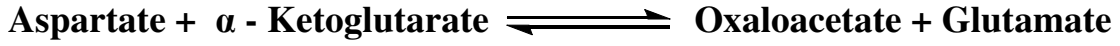
2- نقل مجموعة الأمين Transamination

تنتقل المجاميع الأمينية للأحماض الأمينية العشرين من نوع ألفا الى مركب الفا-كيتو كلوتاريت أو البايروفيت بسلسلة من التفاعلات يطلق عليها انتقال المجاميع الأمينية والتي تتم بمساعدة إنزيمات تدعى ترانس أمينيز أو إنزيمات أمينوترانسفيريز بوجود المرافق الإنزيمي بيريدوكسال فوسفات الذي يتحول بدوره عند استقبال مجموعة الأمين الى بيريدوكسامين فوسفات الذي يمثل احد مشتقات فيتامين B₆ ومن هذه الإنزيمات المستخدمة هي:

أ- كلوتاميت بايروفيت ترانس أمينيز (GPT) Glutamate Pyruvate Transaminase الذي يسمى أيضاً ألانين ترانسفيريز (ALT) Alanine aminotransferase والذي يساعد على تحول التفاعل الآتي:

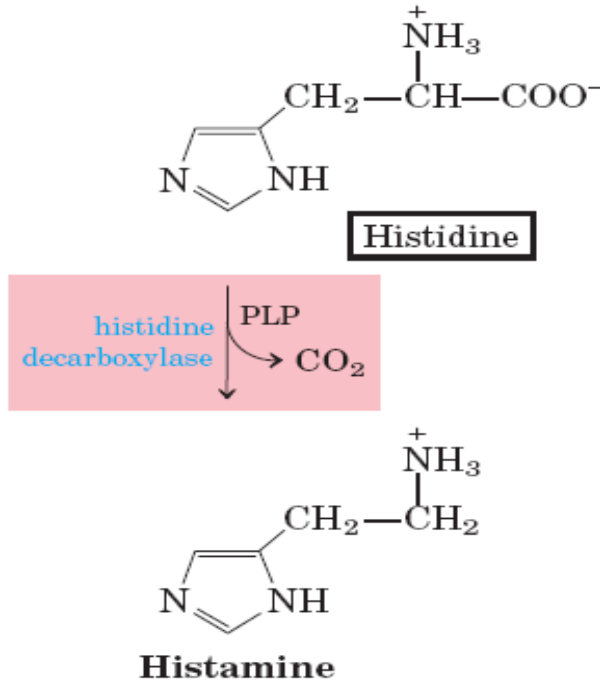


ب-كلوتاميت أوكزالوأسيتيت ترانس أمينيز (GOT) Glutamate Oxaloacetate Transaminase
والذي يسمى أيضاً أسبارتيت أمينوترانسفيريز (AST) Aspartate aminotransferase والذي يساعد
على تحول التفاعل الآتي:

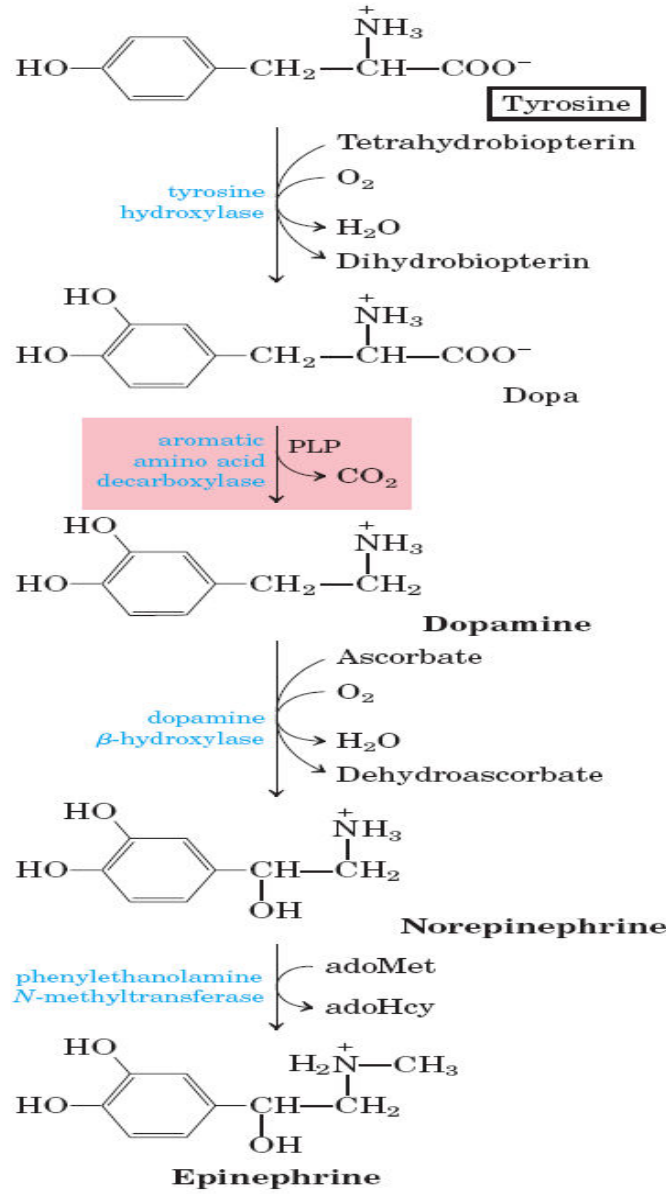


3- تفاعلات إزالة مجموعة الكربوكسيل Decarboxylation

تعاني الأحماض الأمينية وخاصة الأحماض الأمينية الأروماتية من إزالة مجموعة CO₂ والتي تنتج
البعض منها مواد ذات أهمية فسيولوجية كبيرة مثل هورمونات الهستامين Histamine والذي ينتج من خلال
عملية إزالة مجموعة الكربوكسيل من الهستيدين Histidine بفعل إنزيم هستيدين ديكاربوكسيليز
Histidine decarboxylase (الشكل 4-4) وكذلك تكوين هورمونات الكاتيكول أمين من التايروسين
(الشكل 4-5).



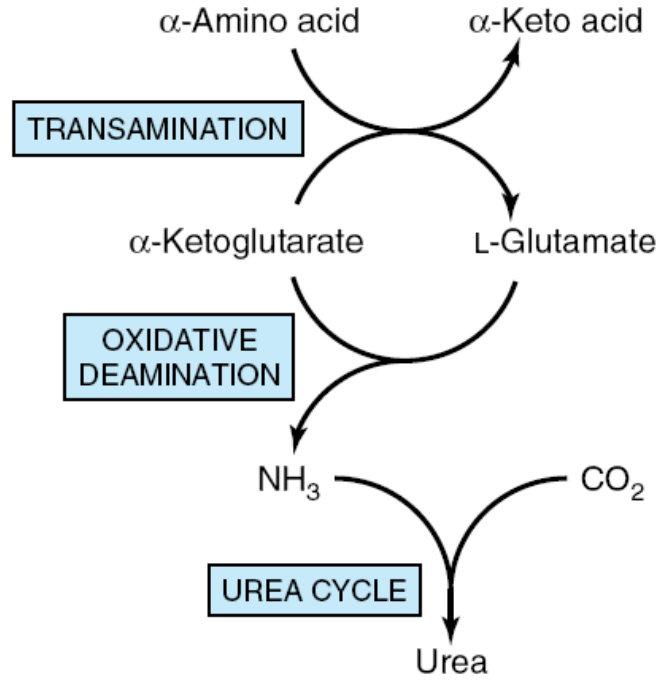
الشكل (4-4): تحول الهستيدين الى الهستامين.



الشكل (4-5): بناء هورمونات الكاتيكول أمين من التايروسين.

4- تكوين اليوريا

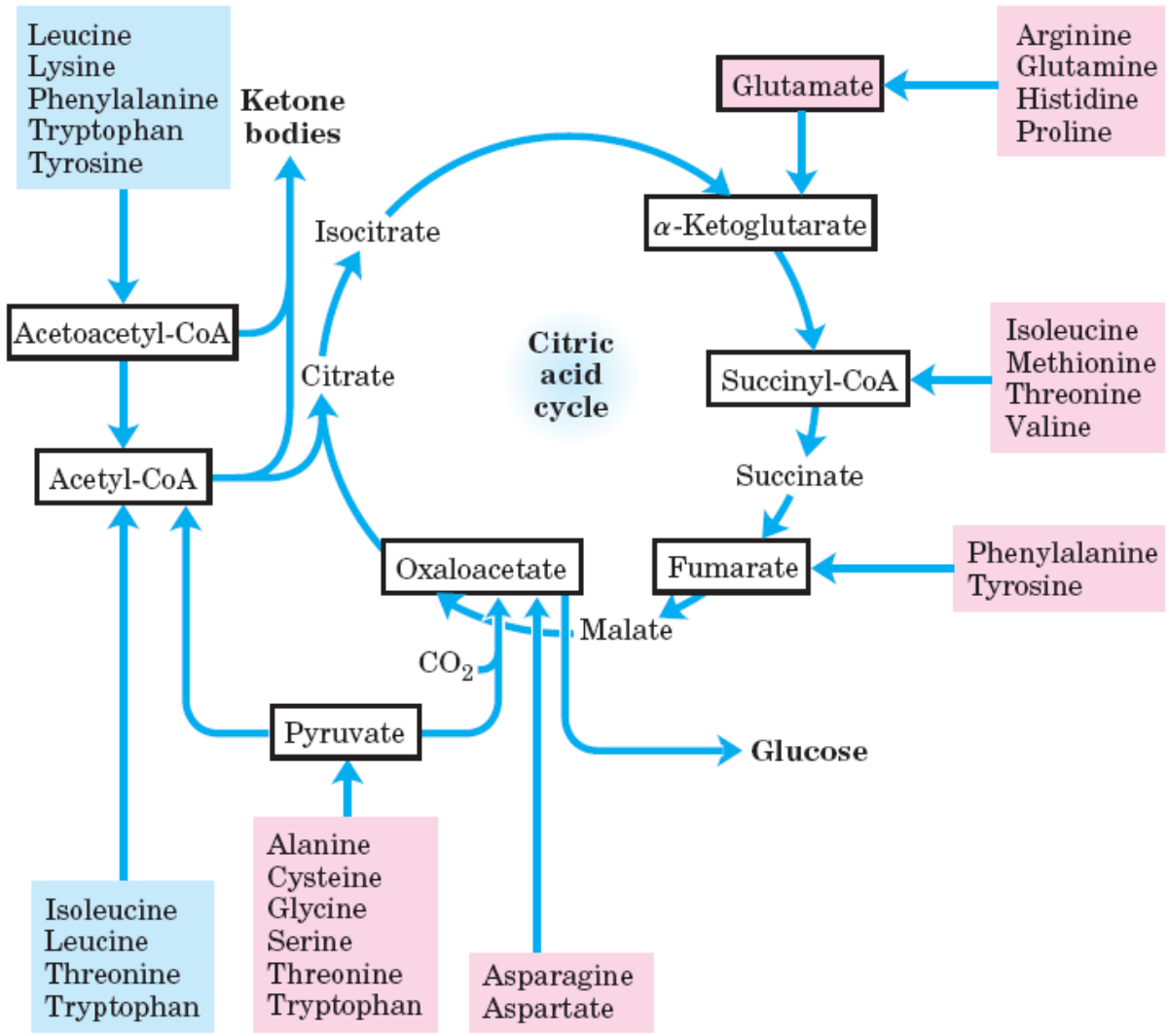
ان جزءاً من الكلوتاميت Glutamate الناتج من عملية تقويض الأحماض الأمينية يتحول الى الأسبارتيت بفعل إنزيم أسبارتيت أمينوترانسفيريز، أما الجزء الآخر فيزال منه مجموعة الأمين بتفاعلات الأكسدة والإزالة الامينية Oxidative deamination وبفعل إنزيم كلوتاميت ديهيدروجينيز مكوناً ألفا- كيتوكلوتاريت α -Ketoglutarate وأمونيا التي تتحول بارتباطها بالأسبارتيت ضمن سلسلة من التفاعلات الى اليوريا ضمن دورة تسمى دورة اليوريا Urea cycle (والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً)(الشكل 4-6).



الشكل (4-6): تحول الأحماض الأمينية إلى الكلوتماميت **Glutamate** ثم إنتاج الأمونيا التي تتحول إلى اليوريا بدورة اليوريا **Urea cycle**.

5- تقويض السلسلة الكربونية للأحماض الأمينية

تتحول جميع الأحماض الأمينية إلى مركبات وسطية من دورة حامض الستريك (دورة كريس) (الشكل 4-7). فالأحماض الأمينية قد تدخل دورة حامض الستريك بتحويلها إلى البايروفيت أو أوكزالوأسيتيت أو فيوماريت أو سكسنايل CoA أو ألفا- كيتوكلوتاريت والتي يمكن من خلالها ان تكون الكلوكوز عن طريق مسار الكلوكونيوجينيز وتعدى هذه الأحماض الأمينية كلوكوجينك **Glucogenic** (أي الأحماض الأمينية المتحولة إلى كلوكوز) أو كلايوجينك **Glycogenic** (الأحماض الأمينية المتحولة إلى الكلايوجين). أما الأحماض الأمينية المتحولة إلى الأسيتايل مرافق الإنزيم A فأنها تعدى كيتوجينك **Ketogenic** والتي يمكن ان تتحول إلى أجسام كيتون او تدخل دورة حامض الستريك، وعلى هذا الأساس يمكن تصنيف الأحماض الأمينية بالاعتماد على نوعية التحولات المختلفة إلى: الأحماض الأمينية كلوكوجينك و كلايوجينك وكيتوجينك ليتم أكسدها كما في الشكل الأتي:

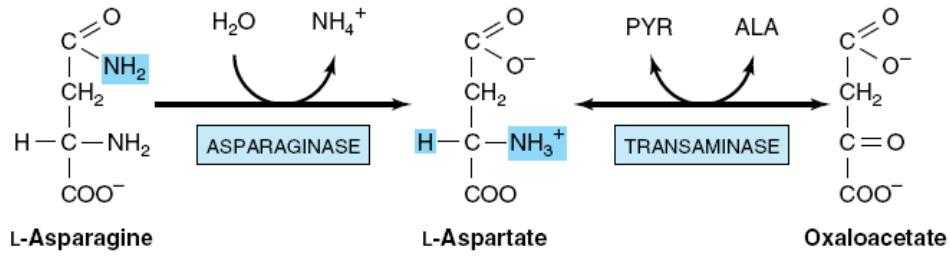


الشكل (7-4): تحول الأحماض الأمينية الى مركبات وسطية لتدخل دورة حامض الستريك Citric acid cycle لكي يتم تقويضها او تحولها الى مركبات مختلفة مثل الكلوكوز او أجسام كيتون.

وفيما يأتي وصف لعمليات تقويض السلسلة الكربونية للأحماض الأمينية:

ان الأحماض الأمينية المختلفة جمعت في مجاميع خاصة لغرض دراستها ومناقشتها على أساس المركبات الوسطية الأساسية المتكونة منها وكنتيجة لعملية تقويضها ودخولها في دورة حامض الستريك لإنتاج الطاقة وبعد إزالة مجموعة الأمين منها بتفاعلات نقل مجموعة الأمين في بداية العمليات التقويمية للأحماض الأمينية فيما عدا البرولين وهيدروكسي برولين والثريونين واللايسين. إن الهيكل الهيدروكربوني الناتج يمكن ان يعاني تفاعلات تقويمية تدخل معظمها كمواد أولية ووسطية Amphibolic intermediates لتعزيز دورة حامض الستريك أو الدخول في بناء الكربوهيدرات أو بناء الدهون. ويمكن تقسيم الأحماض الأمينية الناتجة من العمليات التقويمية استناداً الى نواتجها النهائية والتي توصف كالآتي (الشكل 7-4):

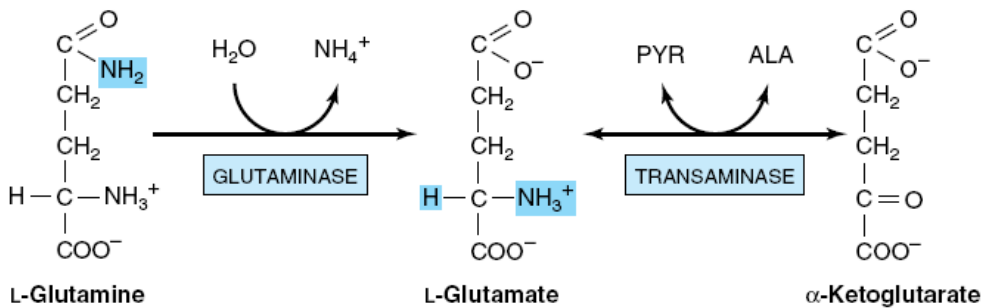
أ- الأحماض الأمينية المكونة للأوكزالوأسيتيت: وهما الأسبارجين والأسبارتيت . ان جميع ذرات الكربون للأسبارتيت والأسبارجين تتحول الى أوكزالوأسيتيت كما في المعادلات الآتية:



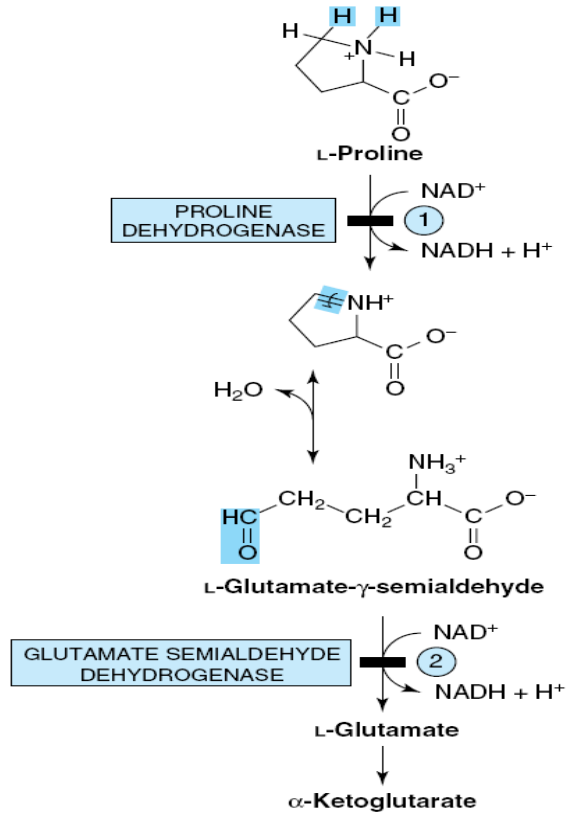
الشكل (4-8): تقويض الأسبارجين والأسبارتيت وتحولهما الى الأوكزالوأسيتيت بفعل إنزيمي أسبارجينيز .
Asparagenase و ترانس أمينيز Transaminase.

ب- الأحماض الأمينية التي تكوّن ألفا- كيتوكلوتاريت
1- الكلوتاميت والكلوتامين والبرولين:

ان جميع ذرات الكربون الخمسة للكلوتاميت والكلوتامين والبرولين تتحول الى ألفا- كيتوكلوتاريت (لاحظ الشكل 4-7 السابق) وإن عملية تقويض الكلوتاميت والكلوتامين تتم بطريقة مشابهة لعملية تحويل الأسبارجين والأسبارتيت الى أوكزالوأسيتيت، اما تقويض البرولين فيتم أكسدته الى ديهيدروبرولين وعند إضافة الماء إليه يتكون كلوتاميت سيمي ألددهايد Glutamate semialdehyde والذي يمكن أكسدته بعد ذلك الى الكلوتاميت بفعل إنزيم كلوتاميت سيمي ألددهايد ديهيدروجينيز Glutamate semialdehyde dehydrogenase ثم تحويل الكلوتاميت الى ألفا- كيتوكلوتاريت بعد نقل مجموعة الأمين منه (الشكل 4-10).



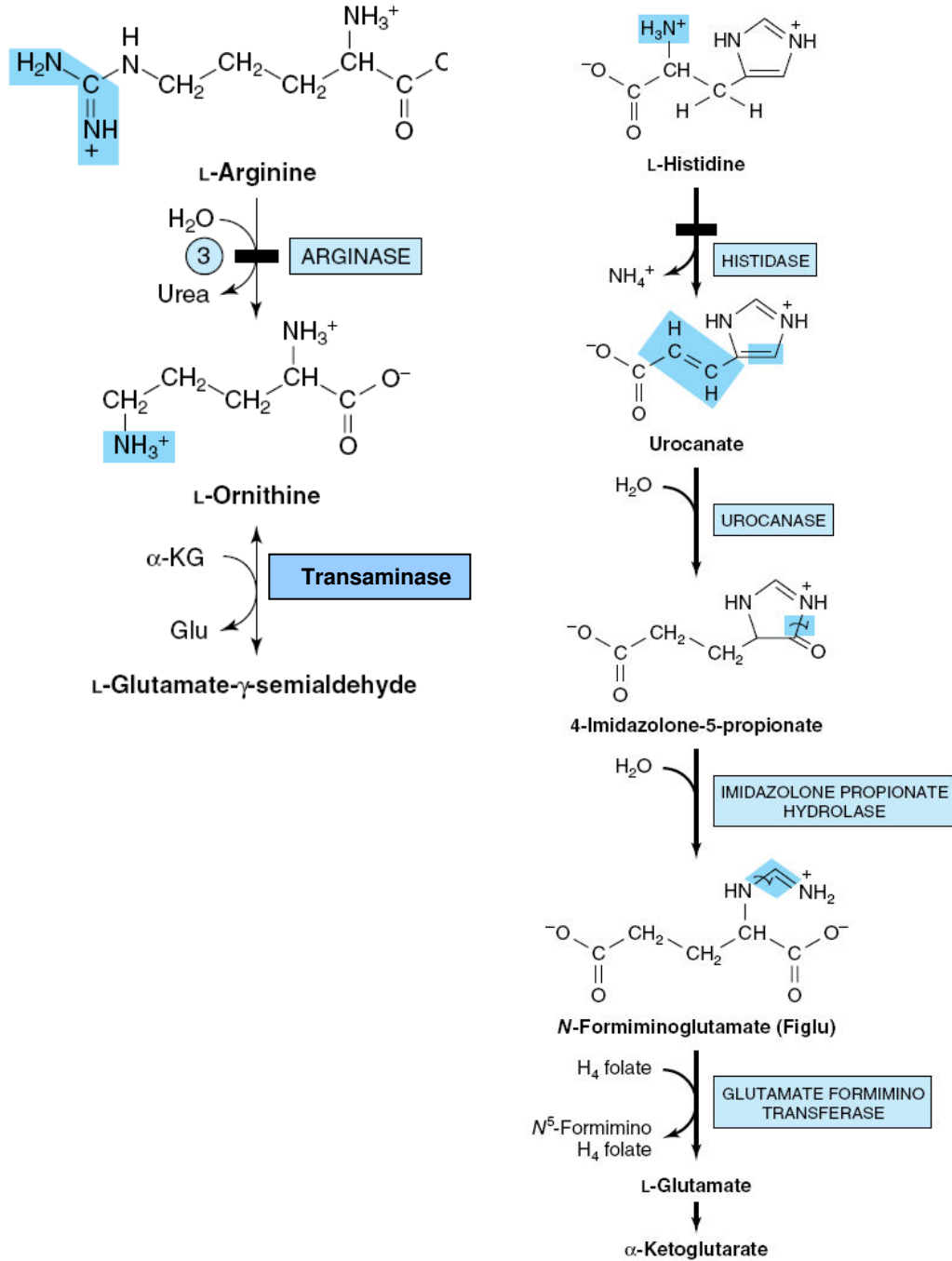
الشكل (4-9): تحول الكلوتامين والكلوتاميت الى ألفا - كيتوكلوتاريت.



الشكل (10-4): تحول البرولين الى ألفا - كيتوكلوتاريت.

2- الأرجينين والهستيدين.

يتحول الأرجينين والهستيدين الى ألفا- كيتوكلوتاريت بعد إزالة ذرة كربون وذرتي نيتروجين من هذين الحامضين الأمينيين والحاويين على ست ذرات كربون من خلال سلسلة من التفاعلات كما في الشكل (11-4):



الشكل (4-11): تحول الأرجينين والهستيدين الى ألفا - كيتوكلوتاريت.

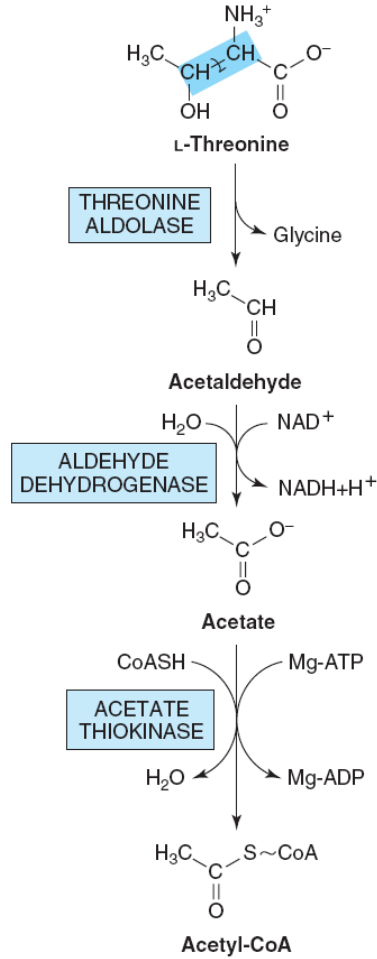
ج- الأحماض الأمينية التي تكون البايروفيت

ان عملية تحليل الهياكل الكربونية للأحماض الأمينية: ألانين والسستين والسستائين والكلايسين والثريونين والسيرين الى البايروفيت موضحة في الشكل (4-7). إذ أن البايروفيت المتكون يمكن تحويله الى أسيتايل مرافق الإنزيم A الذي يدخل دورة حامض الستريك.

1- الثريونين والكلايسين والسيرين: ينشطر الثريونين الى الأسيئالديهيد والكلايسين بفعل إنزيم ثريونين

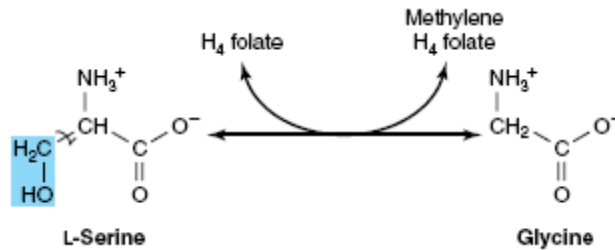
الدوليز Threonine aldolase إذ الأسيئالديهيد يتحول الى الأسيئايل مرافق الإنزيم A بعد تحوله

الى الأستيت (الشكل 4-12):



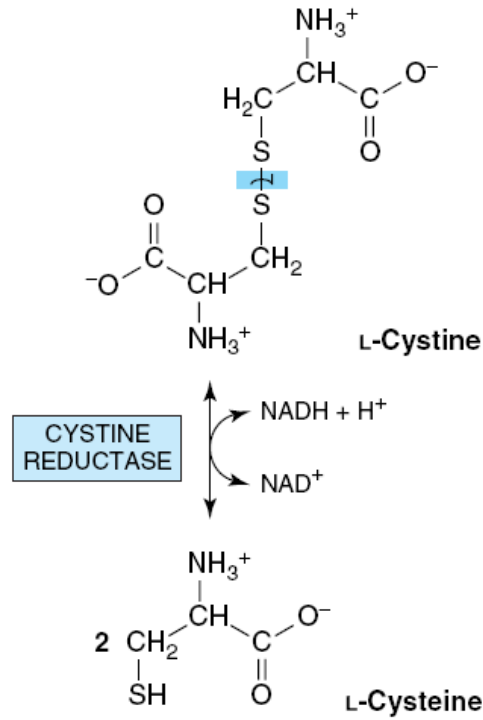
الشكل (12-4): تقويض الثريونين الى الأستيتايل مرافق الإنزيم A.

اما يتحول الكلايسين الى السيرين (كما في المعادلة أدناه (الذي يكون تفاعل عكسي)) ثم يعاني السيرين تحولاً الى البايروفيت بوساطة إنزيمي سيرين-هيدروكسي - ميثيل ترانسفيراز Serine-hydroxyl-methyl transferase وسيرين ديهيدريز Serine dehydrase.



2- ألانين: يتحول ألانين الى البايروفيت بفعل إنزيم الترانس أميناز GPT.

3- السستين والسستين: يتحول السستين الى جزيئين من السستين بفعل إنزيم سستين رداكتيز Cystine reductase بوجود NADH كما في المعادلة الآتية:



بعد ذلك يتحول السستين الى البايروفيت باستخدام عدة طرق وهي:

أ- بفعل إنزيم سستين ديسلفاهايدريز Cysteine desulphydrase الموجود في الكبد والكلية والبنكرياس.

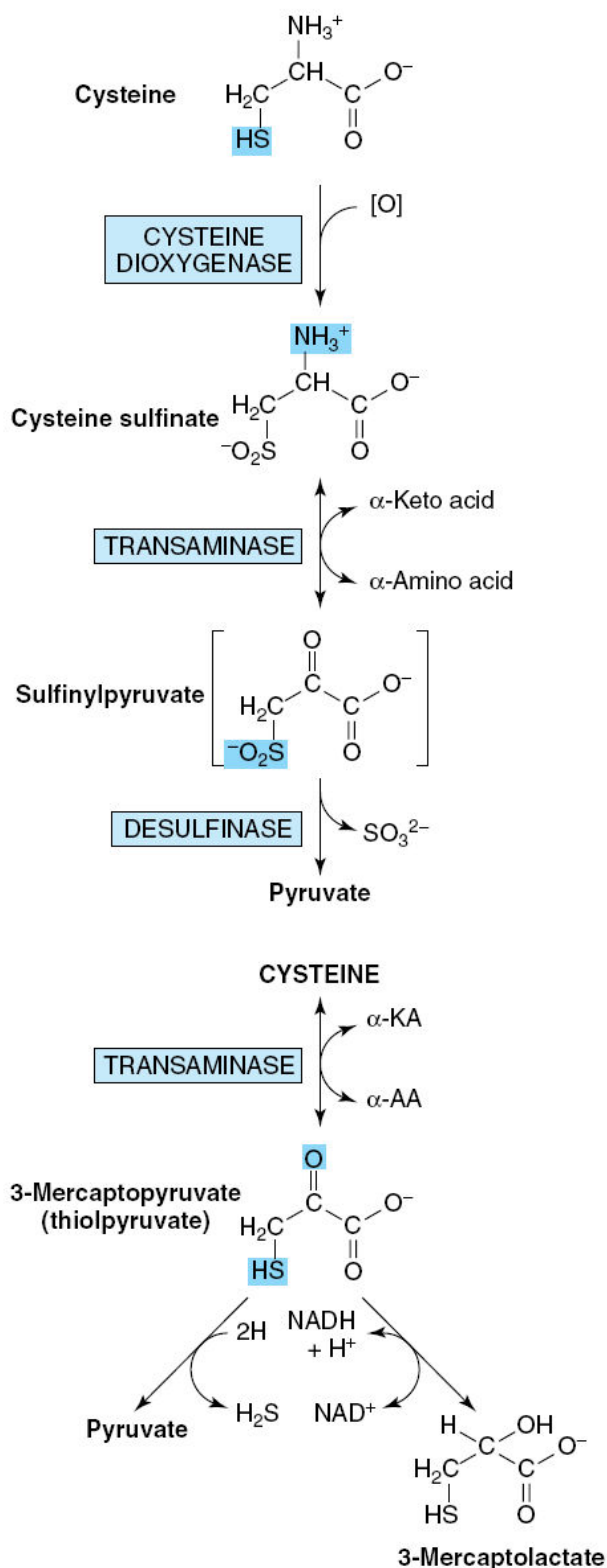
ب- بوساطة نقل المجموعة الأمينية مع فقدان كبريتيد الهيدروجين H₂S من السستين.

ج- بوساطة أكسدة المجموعة الكبريتية الهيدروجينية وتكوين كبريتيد السستين Cysteine sulfinat

بفعل إنزيم سستين ثنائي أوكسجينز Cysteine dioxygenase وبعد نقل المجموعة الأمينية من المركب

الأخير وفقدان ذرة الكبريت المؤكسدة والمتصلة في ذرة الكربون النهائية تتكون مادة البايروفيت وكذلك

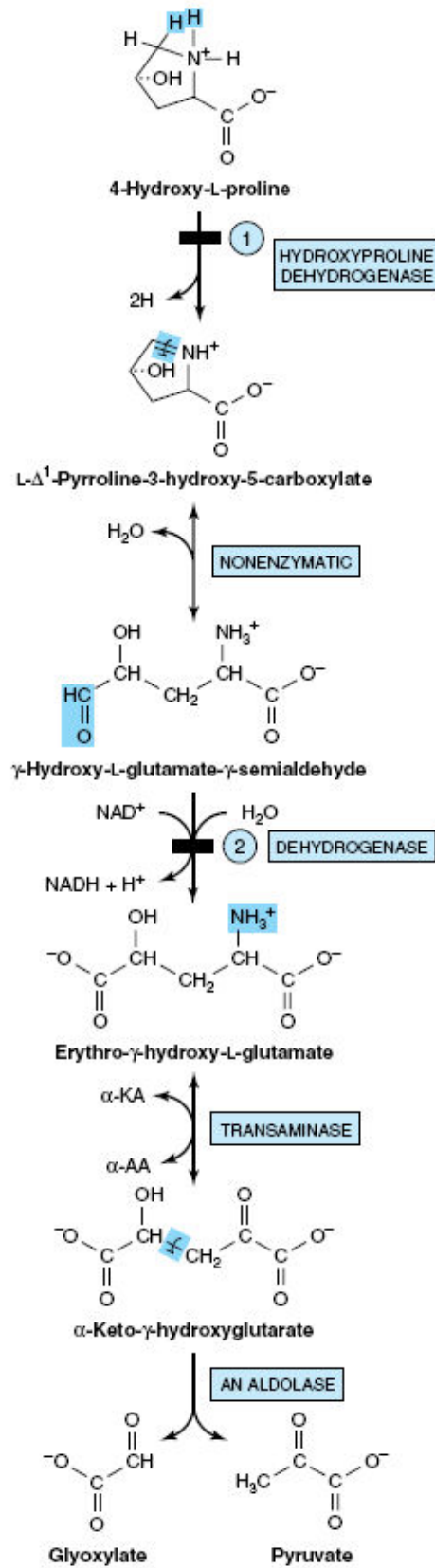
إمكانية تحوله أيضا الى 3- ميركبتولاكتيت 3-Mercaptolactate (الشكل 13-4).



(الشكل 13-4): تحول السستين الى البايروفيت و 3- ميركبتولاكتيت.

4- هيدروكسي برولين

ان ثلاث ذرات كربونية في البرولين تتحول الى البايروفيت بتفاعل خاص، اما الذرتان الباقيتان منه فأنها تتحول وتكون الكلايوكسليت Glyoxylate كما مبين في الشكل (14-4).



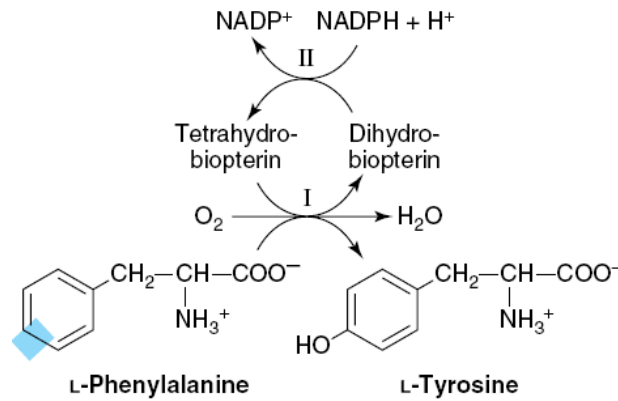
الشكل (4-14): تقويض 4-هيدروكسي برولين 4-hydroxy proline وتحوله الى البايروفيت والكلايوكسيليت.

د- الأحماض الأمينية التي تكوّن أسيتايل مرافق الإنزيم A

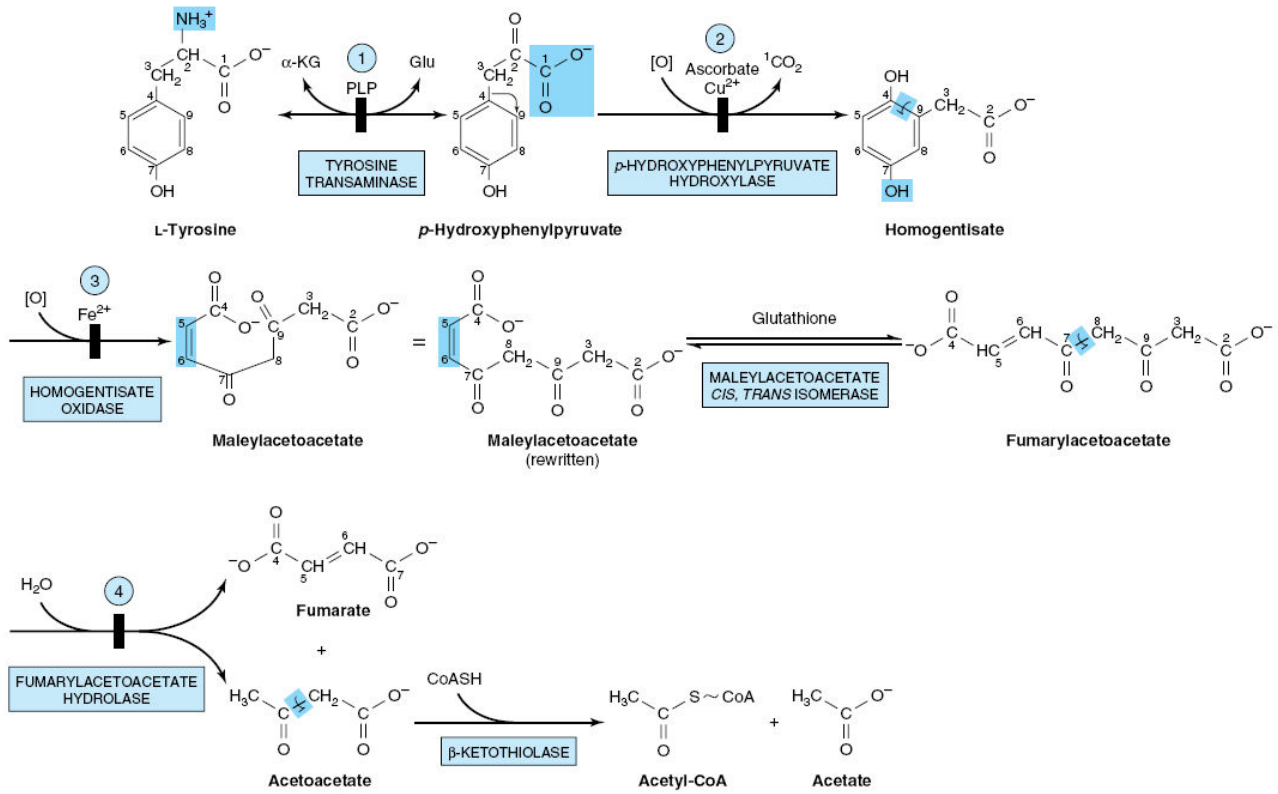
كما مبين سابقاً أن جميع الأحماض الأمينية التي تكوّن البايروفيت يمكن تحويلها الى أسيتايل مرافق الإنزيم A بفعل إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز، إضافة الى الأحماض الأمينية الآتية: ألانين والسستين والكلايسين والسيرين والثريونين والتي تكون البايروفيت فهناك خمسة أحماض أمينية أخرى تكون أسيتايل مرافق الإنزيم A مباشرةً بدون الحاجة الى تكوين البايروفيت مسبقاً وهذه الأحماض الأمينية تشمل الفينايل ألانين والتايروسين والتربتوفان واللايسين والليوسين كما مبينة في النقاط الآتية:

1- فينايل ألانين والتايروسين:

يتحول الفينايل ألانين الى التايروسين بفعل إنزيم فينايل ألانين هايدروكسلايز Phenylalanine hydroxylase بوجود رباعي هيدروبايبتيرين Tetrahydrobiopterin (وتسمى أيضاً بتردين) المشابهة لحمض الفوليك لاحظ المعادلة الآتية:



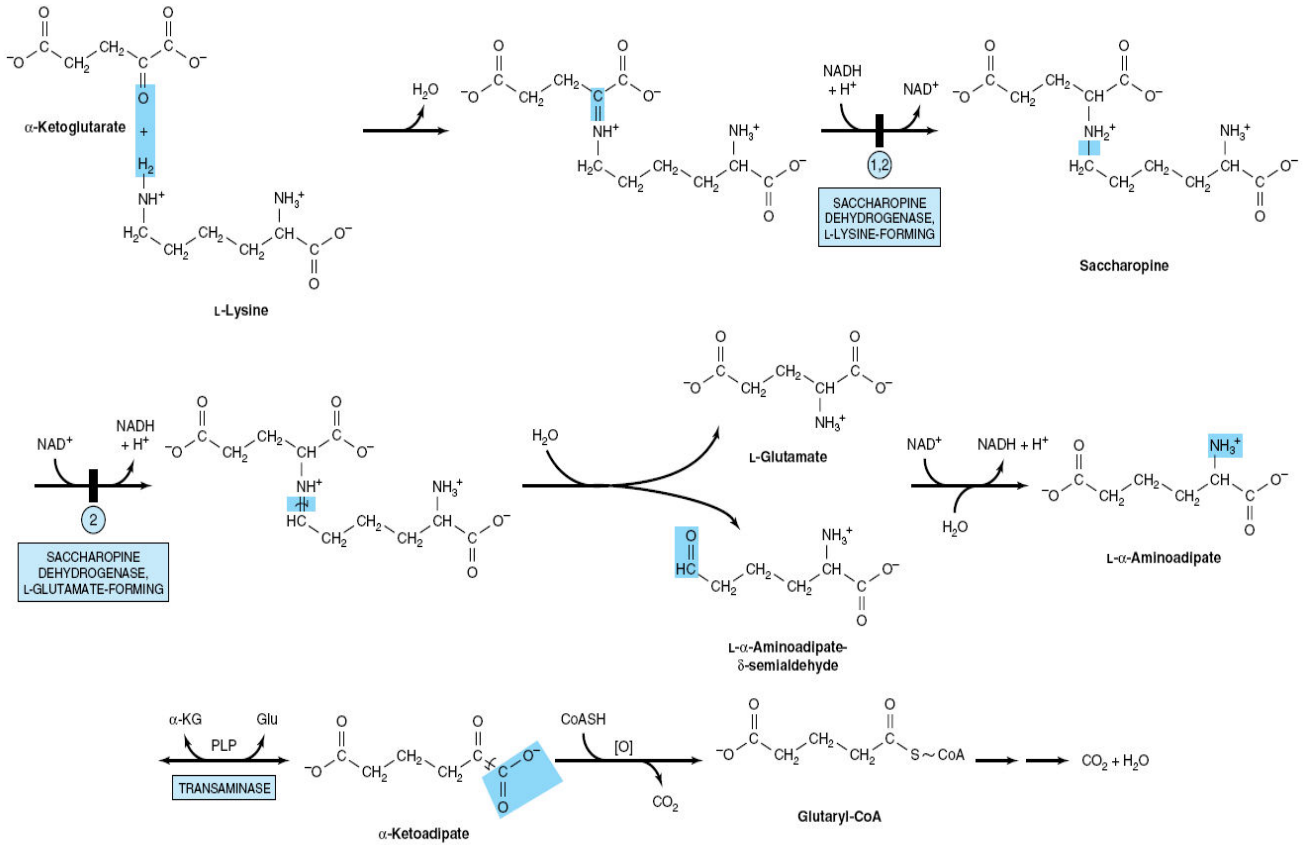
يعاني التايروسين من تفاعلات عدة تؤدي بالتالي الى تكوين الفيوماريت Fumarate أسيتوأسيتيت Acetoacetate الذي يتحلل ليعطي أسيتايل مرافق الإنزيم A وأسيتيت كما مبين في الشكل (15-4):



الشكل (15-4): مسار تقويض التايروسين.

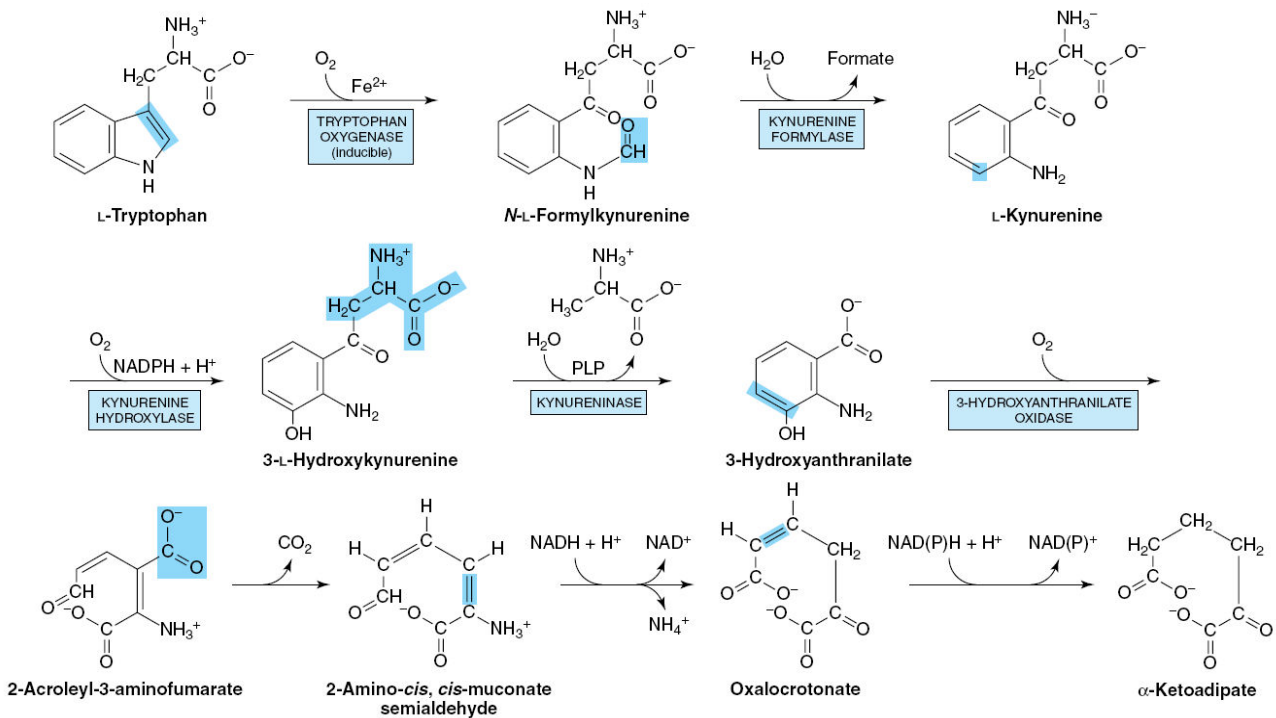
2- اللايسين:

يشذ اللايسين عن القاعدة العامة إذ لا يتم إزالة مجموعة الأمين في البداية ولكنه يتحول الى حامض أدبيك الأميني Amino adipic acid الذي يزال منه مجموعة الأمين متحولاً الى كيتو حامض أدبيك Ketoadipic acid ثم يفقد CO₂ ليكون كلوتاريل مرافق الإنزيم A لاحظ الشكل (16-4).



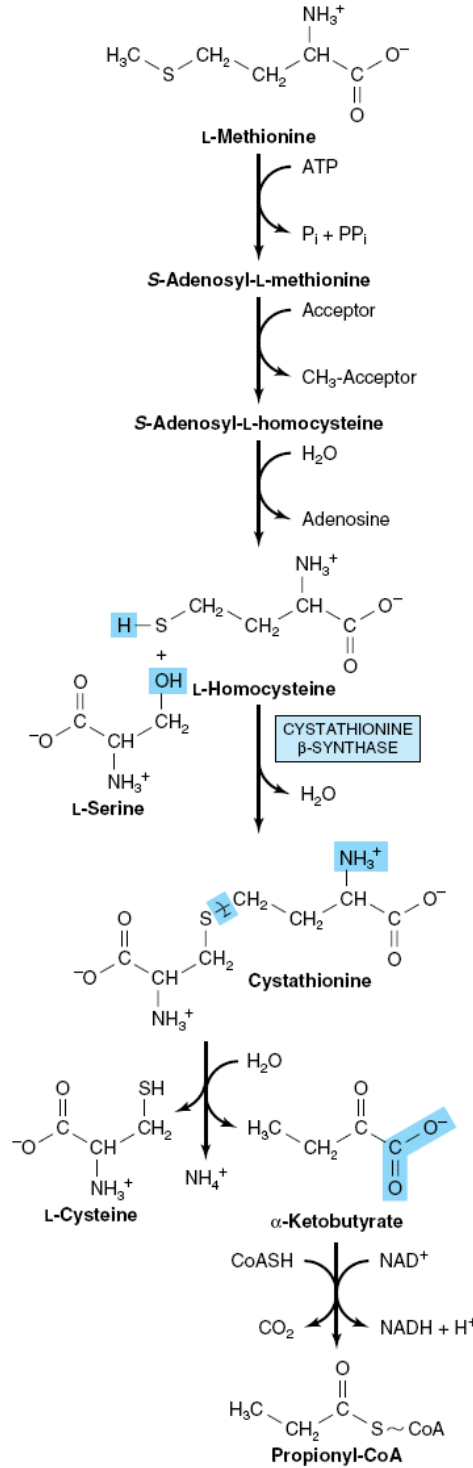
3- الترتوفان:

ان الذرات الكربونية للترتوفان في السلسلة الجانبية وفي حلقتة الأروماتية يمكن تقويضها وتحويلها الى مركبات وسطية (أسيتوأسيتايل CoA) بمسار الكينورنين - الأنترانيليك - Kynurenine - anthranelic pathway وكما في الشكل (4-17).

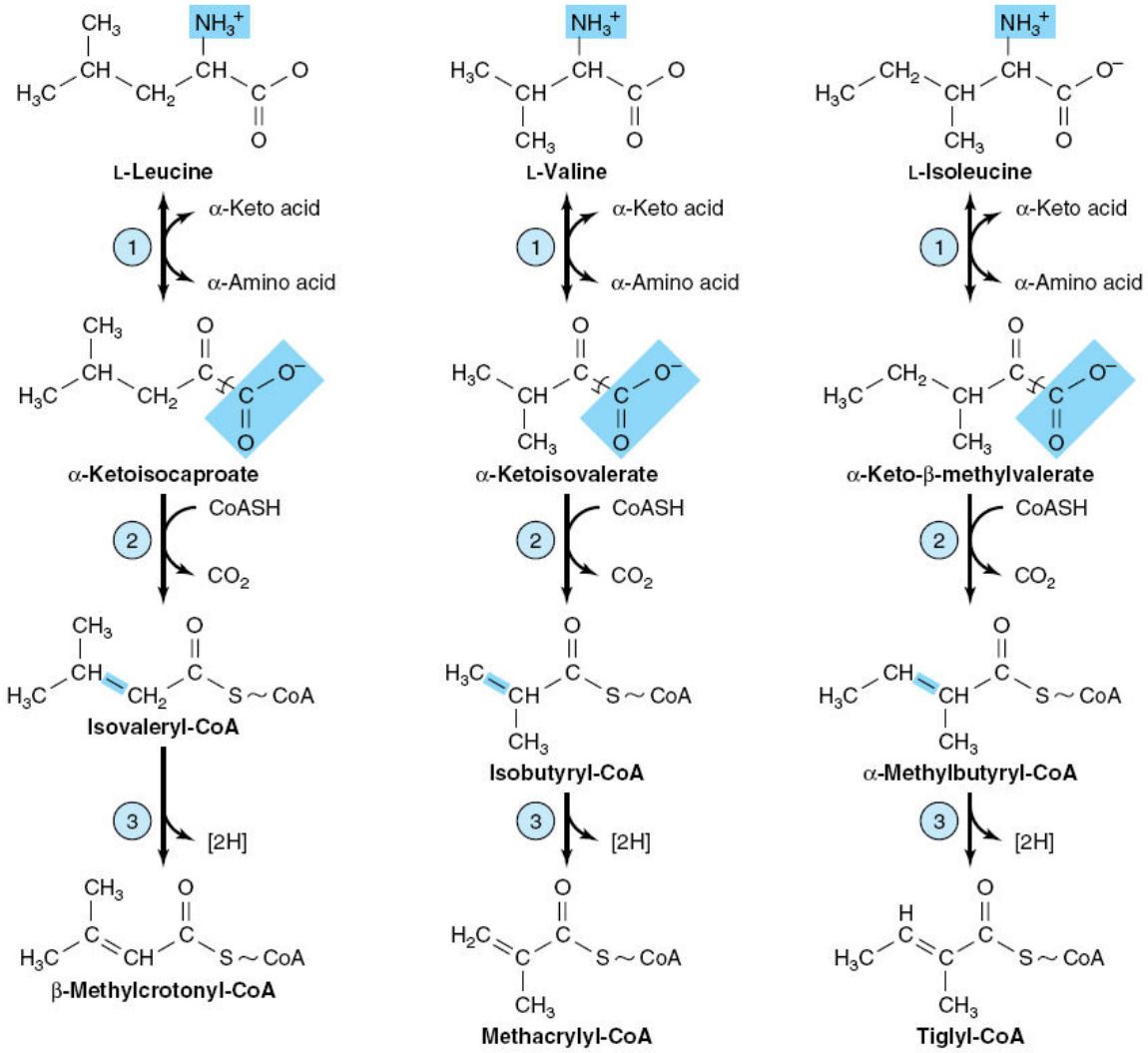


هـ- الأحماض الأمينية التي تكوّن سكسنايل CoA:

تتحول الأحماض الأمينية كالميثيونين والأيزوليوسين والفالين الى سكسنايل CoA، إذ يعاني الميثيونين تفاعلا قاعدياً متحولاً الى ألفا- كيتوبيوتاريت ثم الى بروبيونيل CoA والأخير يتحول الى مثيل مالونيل CoA الذي يتكون منه سكسنايل CoA الشكل (18-4). أما الأيزوليوسين فيتحول مباشرة الى تاكيليل CoA (Tiglyl CoA) ، والفالين يتحول الى ميتاأكريليل CoA (Methacrylyl CoA) كما موضحة في الشكل (19-4) أما الليوسين فيتحول الى بيتا- مثيل كروتونيل CoA (β-Methylcrotonyl CoA).



الشكل (18-4): تحول الميثيونين الى البروبينول CoA .



الشكل (19-4): مسار تقويض الليوسين والأيزوليوسين والفالين.

دورة اليوريا Urea cycle

1- تعريف الدورة:

تعرف دورة اليوريا بأنها عبارة عن سلسلة من التفاعلات التي تتحول فيها مجاميع الأمين (الأمونيا) السامة المتحررة من تفاعلات عدة الى اليوريا المركب الأقل سمية داخل الجسم والذي يطرح عن طريق البول.

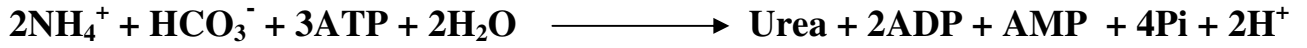
2- موقع الدورة في الجسم:

تقع تفاعلات الدورة بصورة رئيسة في الكبد والكلية، وهناك أنسجة أخرى تنتج اليوريا بكميات قليلة جداً كالعضلات والجلد وخلايا الدماغ.

3- موقع الدورة في الخلية:

يتم جزء من الدورة في الماييتوكوندريا والجزء الآخر في الساييتوبلازم.

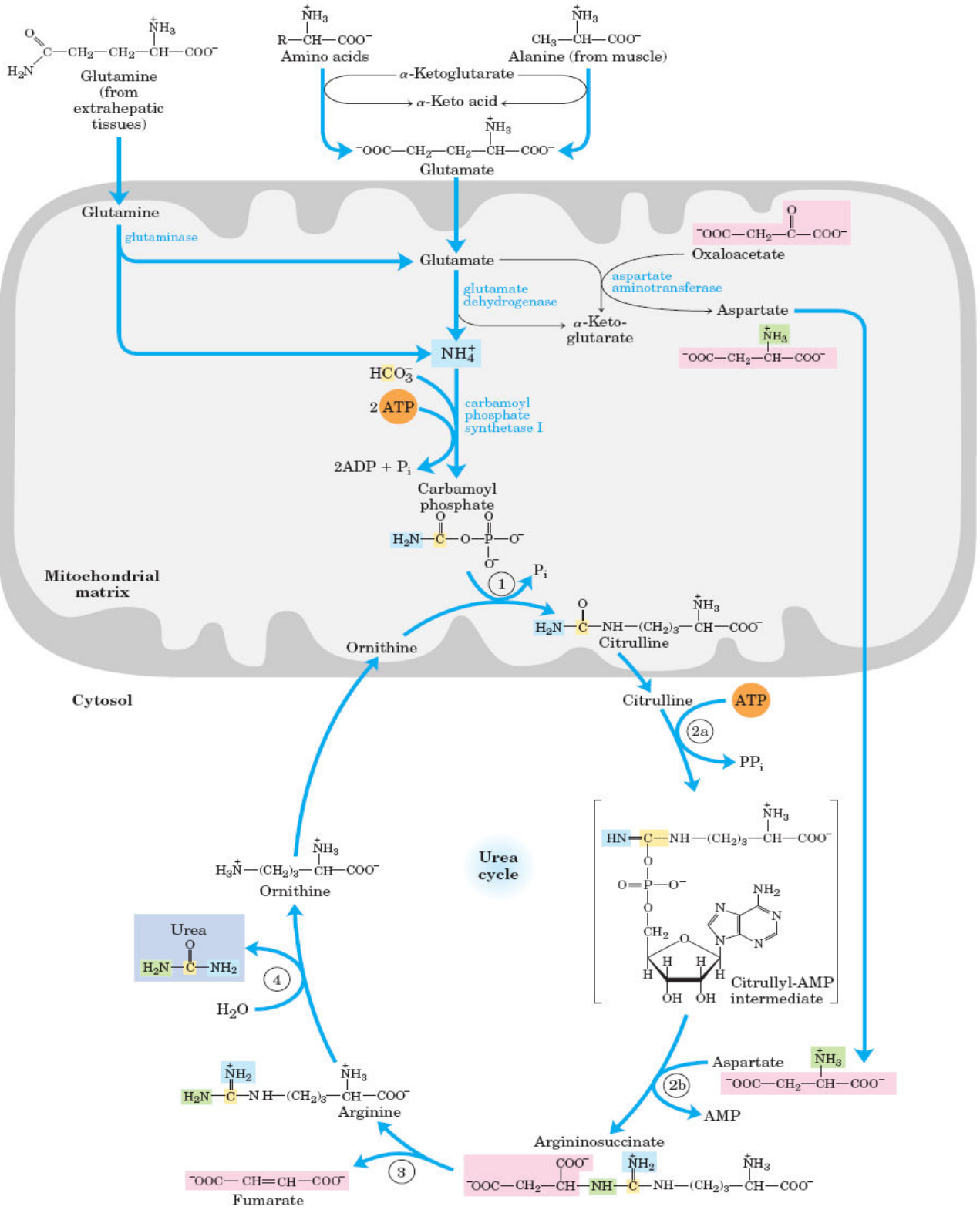
4- المعادلة العامة للدورة:



5- الغاية من الدورة:

إزالة الأمونيا الناتجة من عمليات التقويض للأحماض الأمينية وتحويله الى اليوريا الأقل سمية.

6- مخطط الدورة بشكل عام:



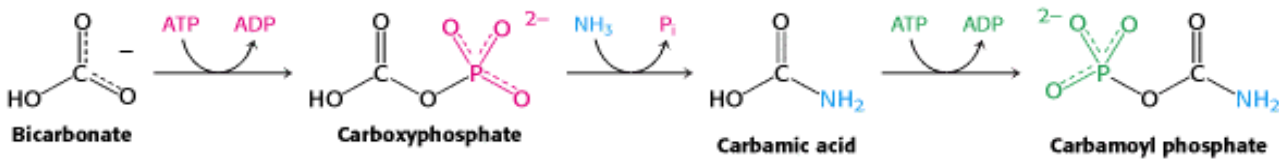
الشكل (20-4): دورة اليوريا.

7- الخطوات التفصيلية للدورة:

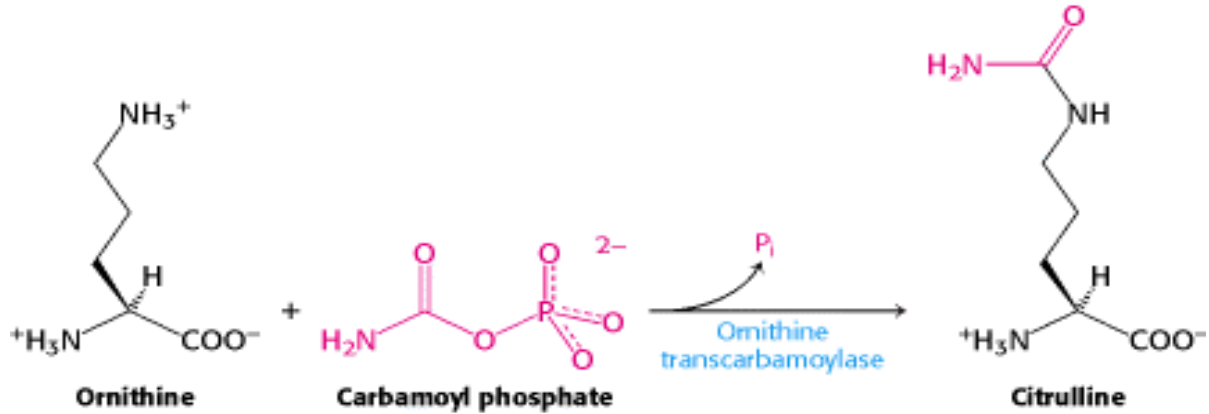
ان تفاعلات تكوين اليوريا تمر بشكل اساس بأربع مراحل وهي: مرحلة نقل مجموعة الأمين ومرحلة الأكسدة وإزالة مجموعة الأمين من الكلوتاميت ومرحلة نقل الأمونيوم وأخيرا التفاعلات التي تحدث في دورة اليوريا (الشكل 6-4) وفي ما يأتي وصف لتفاعلات دورة يوريا:

أ- تبدأ الدورة بإتحاد الأمونيا مع CO_2 بفعل إنزيم كربامويل فوسفات سنثتيز - I Carbamoyl phosphate synthetase I (CPS-I) بوجود جزيئين من ATP و N-أسيتيل كلوتاميت N-acetylglutamate كمنشط أوستيري للإنزيم ليتكون كربامويل فوسفات في داخل المايكوندريا (لاحظ الشكل 20-4). ان عملية التحول هذه تتم بالخطوات الآتية:

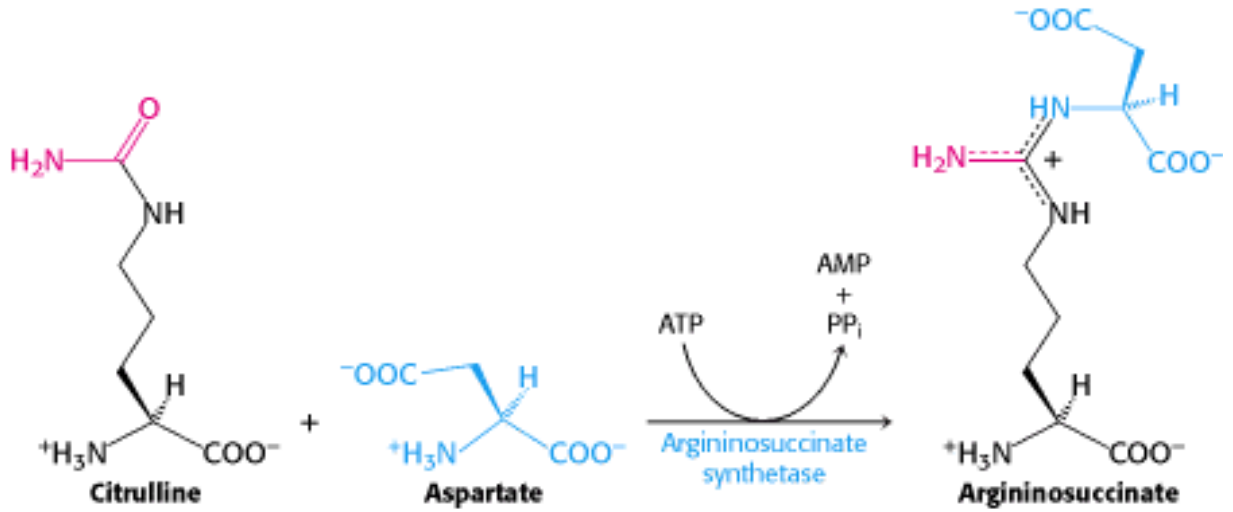
- 1- تتفاعل البيكاربونات مع جزيئة ATP ليتكون كربوكسي فوسفات Carboxyphosphate.
- 2- تتحول كربوكسي فوسفات الى حامض الكرباميك Carbamic acid بإتحادها مع جزيئة الأمونيا وتحرر مجموعة الفوسفات (Pi).
- 3- ترتبط مجموعة الفوسفات من جزيئة ATP مع حامض الكرباميك ليتكون كربامويل فوسفات Carbamoyl phosphate كما في المعادلات أدناه:



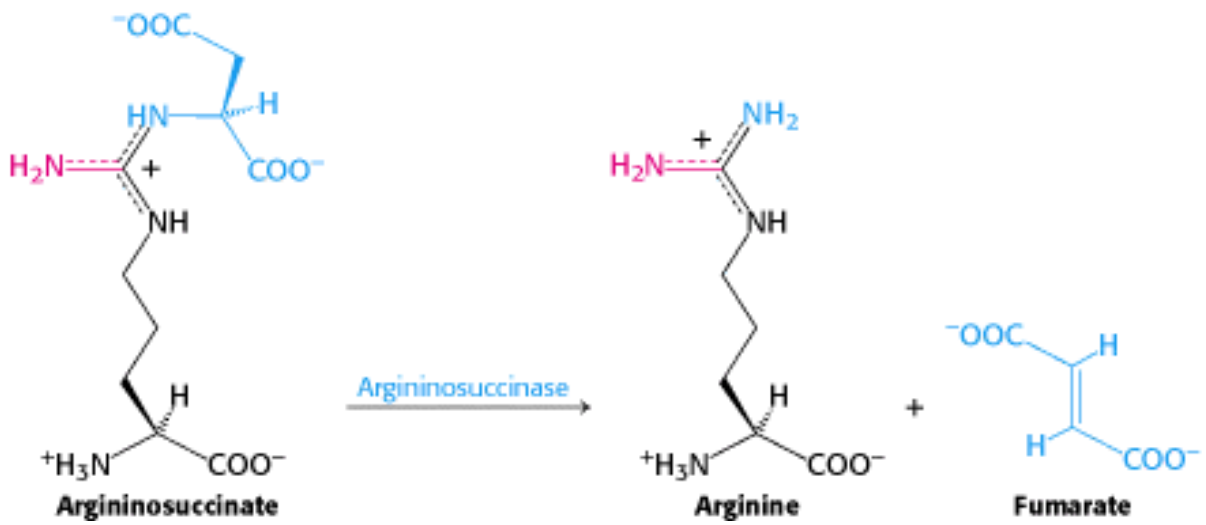
ب- يرتبط كربامويل فوسفات مع L- الأورنثين بفعل إنزيم أورنثين ترانسكارباموليز Ornithine transcarbamoylase في داخل المايكوندريا ليتكون سترولين Citrulline الذي ينتقل الى السايوبلازم عن طريق نواقل خاصة.



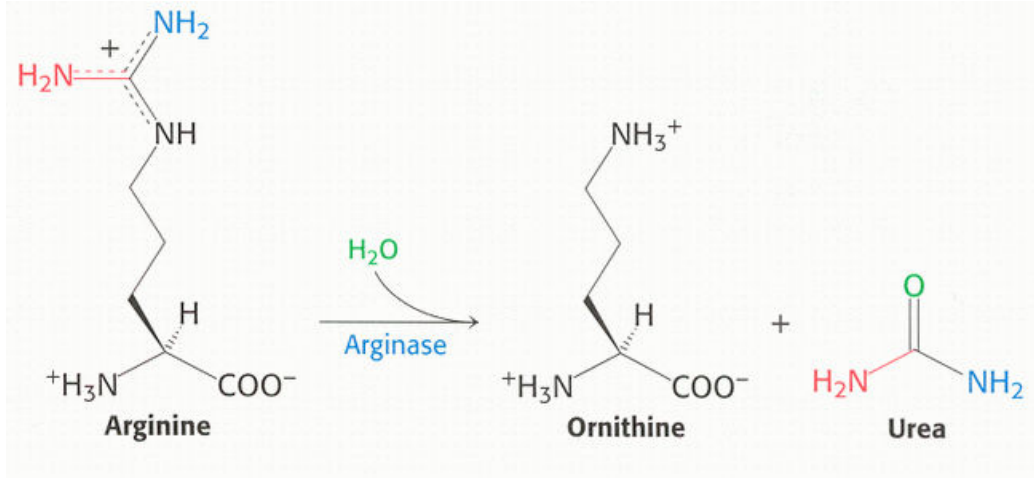
ج- يتكاثف السترولين مع الأسبارتيت في السايوبلازم لتكوين أرجينينو سكسنيت Argininosuccinate بفعل إنزيم أرجينينو سكسنيت سنثتيز Argininosuccinate synthetase وبوجود جزيئة ATP المتحولة الى AMP (كما في المعادلة أدناه)، وبالتالي يتم إضافة نيتروجين ثانية (على شكل مجموعة أمين) خلال هذا التفاعل التي تشارك في تكوين اليوريا.



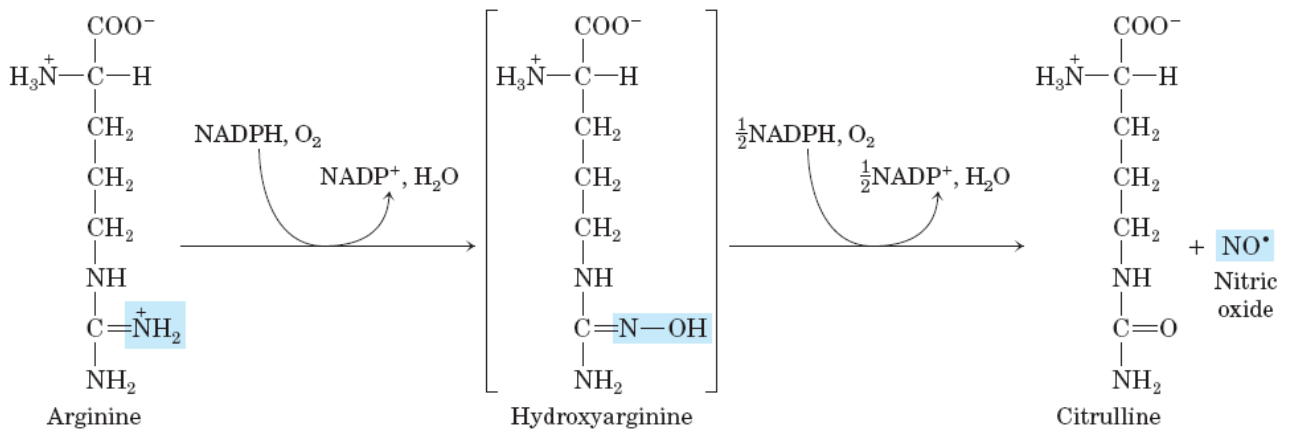
د- تعاني أرجينينو سكسينيت الى انشطار متحولة الى الفيوماريت Fumarate والأرجينين Arginine بفعل إنزيم أرجينينو سكسينيز Argininosuccinase. إن الفيوماريت المتكون يمكن ان يتحول الى المايت بأضافة جزيئة ماء والتي يمكن ان تعاني أكسدة لتتحول الى أوكزالوأسييتيت والتي يمكن ان تدخل دورة كريس (إن الفيوماريت هو المركب الذي يكون أداة ربط بين دورة اليوريا ودورة كريس).



ه- تتحلل جزيئة الأرجينين مائياً وبفعل إنزيم أرجينيز Arginase متحولاً الى اليوريا والأورنثين Ornithine كما في المعادلة الآتية:



والذي يستخدم في الدورة مرة أخرى بدخوله الى المايتوكونديريا عن طريق نواقل خاصة ليعاد إستمراريتها. إن الأورنثين واللايسين يعدان من العوامل المثبطة لإنزيم الأرجينيز عند زيادة تركيزهما بكميات كبيرة، ويجدر الإشارة هنا ان الأرجينين يمكن ان يدخل بوصفه أحد المركبات المهمة في زيادة استرخاء العضلات عن طريق تحولها الى السترولين وإنتاج جذر أوكسيد النتريك (NO[•]) Nitric oxide بفعل إنزيم نيتريك أوكسيد سنثيز Nitric oxide synthase (الشكل 21-4) والذي ينتشط بزيادة تركيز الكالسيوم (Ca⁺⁺) (راجع الفصل الثاني عشر من الجزء الأول).



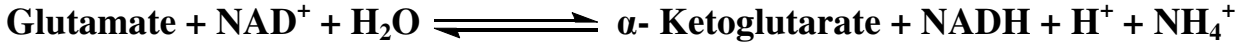
الشكل (21-4): تكوين جذر أوكسيد النتريك من الأرجينين بفعل إنزيم أوكسيد النتريك سنثيز.

8- الوسائل التنظيمية للدورة.

يتم تنظيم الدورة باستخدام إنزيمين منظمين (من الإنزيمات الألوستيرية Allosteric) وهما:

أ- إنزيم كلوتاميت ديهيدروجينيز

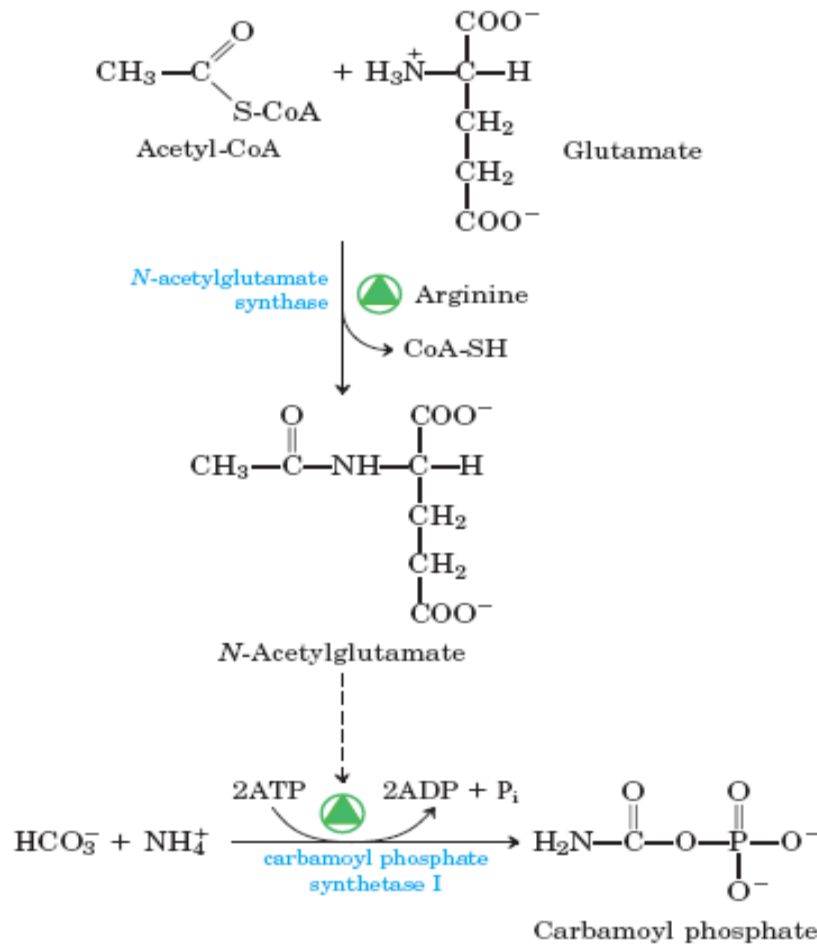
الإنزيم الذي يعمل على تحويل الكلوتاميت الى ألفا - كيتوكلوتاريت بوجود NAD⁺ (أو NADP⁺) ومحرراً الأمونيا والذي يعد التفاعل الرئيس لتزويد الدورة بالأمونيا لغرض تحويلها الى اليوريا، كما في المعادلة الآتية:



يتنشط التفاعل أو يتثبط استناداً الى حاجة الخلية للطاقة إذ يتنشط عند زيادة ADP و GDP ويتثبط عند زيادة تراكيز ATP و GTP.

ب- إنزيم كربامويل فوسفات سنثتيز-I

يتنشط هذا الإنزيم عند زيادة N-استيل كلوتاميت N-acetylglutamate الذي يتكون من اتحاد الكلوتاميت مع الأسيتايل مرافق الإنزيم A عند زيادة الأحماض الأمينية وخاصةً في الكبد (الشكل 4-22).

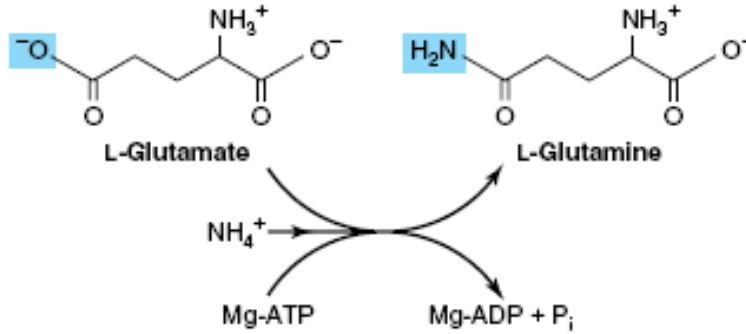


الشكل (4-22): بناء N- أستيل كلوتاميت الذي يعمل على تنشيط إنزيم كربامويل فوسفات سنثتيز-I (Carbamoyl phosphate synthetase I).

9- ملاحظات عامة عن دورة اليوريا:

أ- إن أهم طريقة للتخلص من الأمونيا في أنسجة الدماغ هي تكوين مادة الكلوتامين Glutamine من الكلوتاميت بفعل إنزيم كلوتامين سنثتيز Glutamine synthetase (لاحظ معادلة التفاعل الآتية) في حين

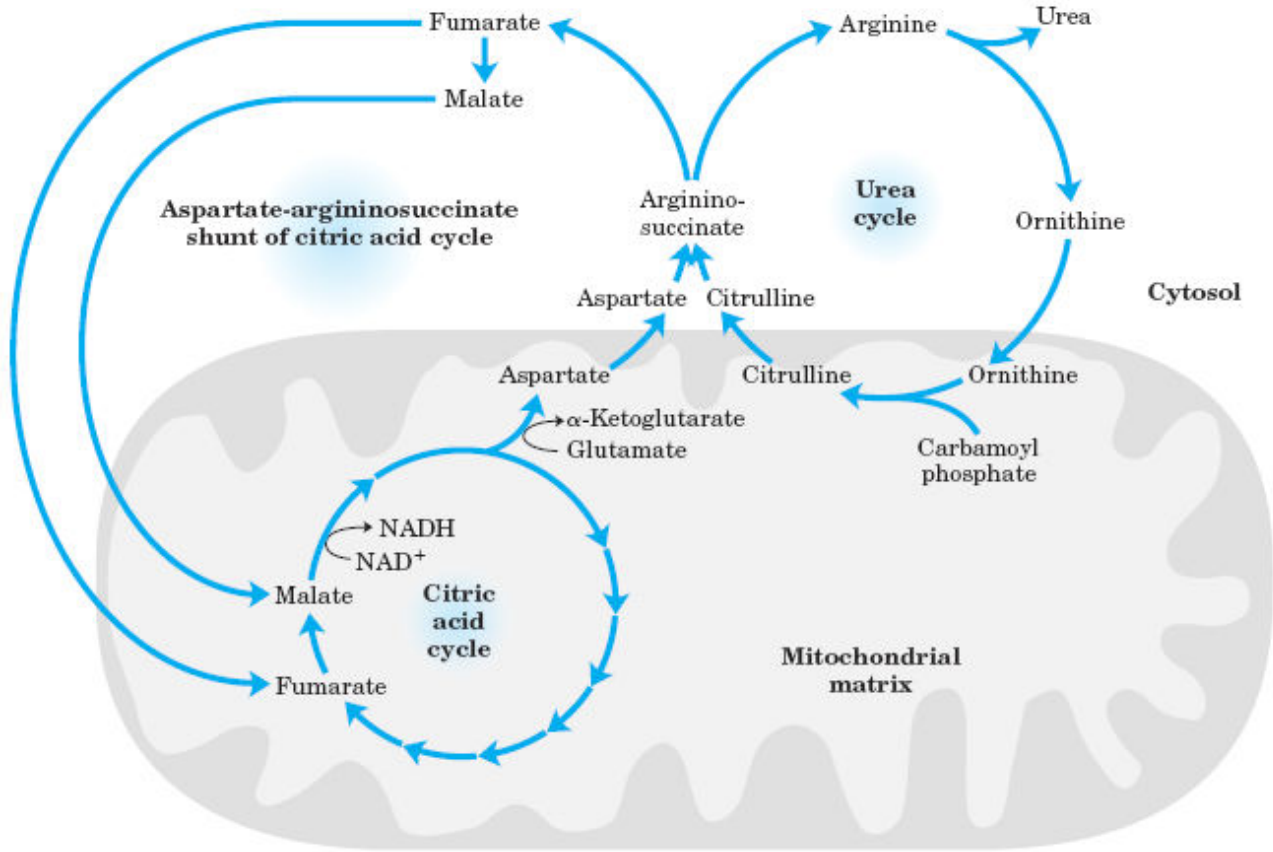
تكون الطريقة للتخلص من الأمونيا في أنسجة الكبد هي تكوين مادة اليوريا. ورغم ان نسيج الدماغ له قابلية لتكوين مادة اليوريا ولكن هذه القابلية لا تلعب دوراً مهماً في التخلص من الأمونيا فيه.



ب- ان تركيز الأمونيا في الدم يكون بكميات ضئيلة (10-20 مايكروغرام / 100مل) وذلك لأن حال تكوينها خلال العمليات الأيضية يتم التخلص منها بصورة سريعة من الدورة الدموية بواسطة أنسجة الكبد اذ تتحول الى الكلوتاميت أو الى اليوريا. وإذا زاد تركيز الأمونيا في داخل الجسم عن المستوى الطبيعي يعد ساماً للإنسان، وعلى الرغم من أنها تطرح على شكل يوريا الى خارج الجسم، فإن التخلص منها بشكل دوري يرتبط عادةً باستمرار سريان تفاعلات دورة اليوريا بشكل عام. إن أي عملية خلل في أحد خطوات دورة اليوريا قد تعني نهاية الحياة، وذلك بسبب عدم وجود طريق آخر لتصنيع اليوريا. ومن أهم الاضطرابات الناتجة في حالة التوقف الجزئي لأي تفاعل من تفاعلات الدورة قد يؤدي الى زيادة تركيز الامونيوم في الدم ومن ثم الى التخلف العقلي.

ج- تنتمي اليوريا إلى صنف المركبات النيتروجينية غير البروتينية والتي تضم إضافة إلى اليوريا كل من الكرياتين والكرياتينين وحامض اليوريك والأمونيا والسترولين والأورنثين.

د- ان الفيوماريت المتكون في دورة اليوريا له أهمية قصوى لربط دورة اليوريا بدورة حامض الستريك (لاحظ الشكل 23-4) وكما هو معلوم فإن الفيوماريت يتحول الى الماليت الذي يتأكسد بدوره الى الأوكزالوأسيتيت الذي يعد المفتاح لعدد من التفاعلات المهمة فقد يتحول بعملية نقل مجموعة الأمين الى الأسبارتيت الذي يمكن ان يدخل دورة اليوريا لتستمر الدورة بإزالة الأمونيا.



الشكل (23-4): العلاقة بين دورة يوريا Urea cycle ودورة حامض الستريك Citric acid cycle.

دورة الكلوكوز - ألانين - Glucose- alanine cycle

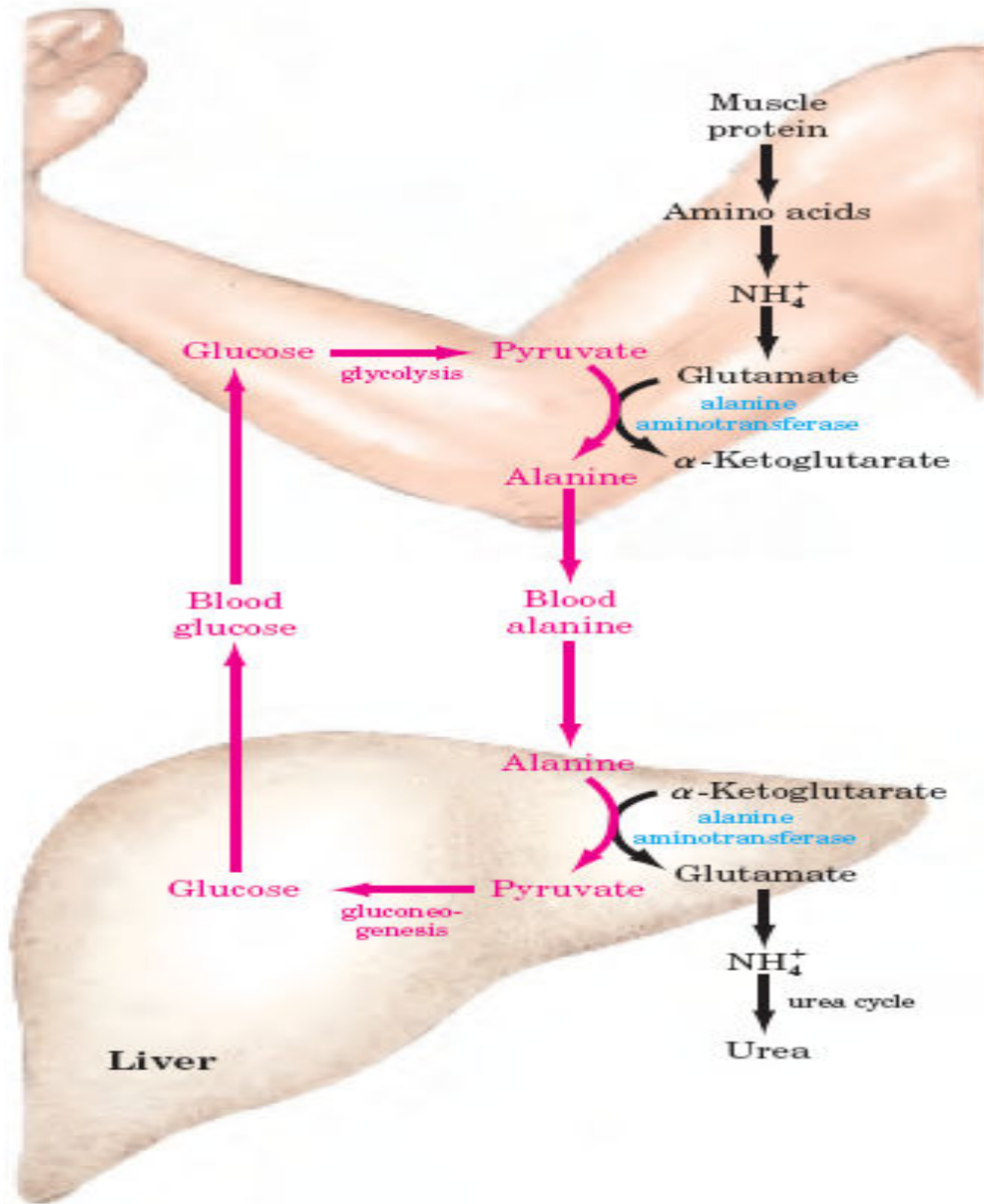
تعرف دورة الكلوكوز- ألانين بأنها تلك الدورة التي يتم من خلالها تزويد الخلايا العضلية بالكلوكوز من الحامض الأميني ألانين القادم من العمليات التقوية للبروتينات في العضلات إذ تحدث الدورة في ظروف عدة منها:

- 1- عند تناول غذاء غني بالبروتين.
- 2- حالة التمارين الرياضية العنيفة.
- 3- عند الجوع لفترة طويلة أو حصول المجاعة.
- 4- حالة داء السكر.

الغاية من الدورة:

- 1- التخلص من الأمونيا الناتجة من تقويض الأحماض الأمينية في العضلات وطرحها بشكل يوريا عن طريق الكبد.
- 2- تقوم الدورة بالمحافظة على نسبة $NADH / NAD^+$ وبالتالي منع ارتفاع تركيز اللاكتيت في العضلات واستمرار مسار الكلايكوليسيس.

المخطط التفصيلي للدورة (الشكل 24-4):



الشكل (24-4): دورة الكلوکوز - ألانين.

وفيما يأتي خطوات الدورة:

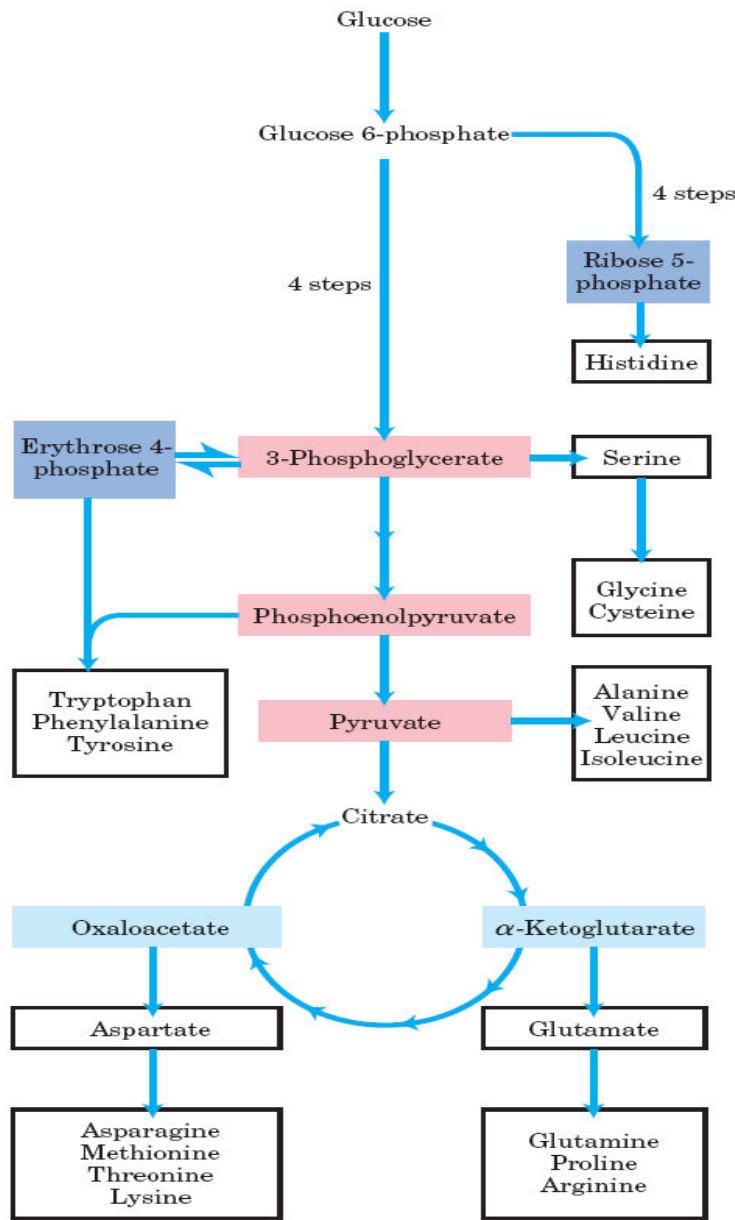
- 1- يتحول الكلوکوز الى البايروفيت بمسار الكلايکوليسيس لإنتاج الطاقة.
- 2- ترتبط مجموعة الأمونيا القادمة من الأحماض الأمينية مع البايروفيت ليتكون ألانين في العضلات بتفاعلات نقل مجاميع الأمين .
- 3- ينتقل ألانين من العضلات بوساطة الدم الى الكبد ليتم تحويلها الى البايروفيت ومجموعة أمين القادمة من العضلات والتي تتحول إما الى الأمونيا أو الى الأسبارتيت لتكوين اليوريا (الوظيفة الرئيسية للدورة هو نقل النيتروجين من العضلات الى الكبد).
- 4- ان البايروفيت المتكون في الكبد يتحول بمسار الكلوکونيوجنزيس الى الكلوکوز الذي ينتقل بوساطة الدم من الكبد الى العضلات لتعاد الدورة مرة أخرى وهكذا.

البناء الحياتي للأحماض الأمينية غير الأساسية

ان الأحماض الأمينية كما ذكر سابقاً يمكن تصنيفها استناداً على قابلية الجسم لبناء الهيكل الكربوني لها الى :

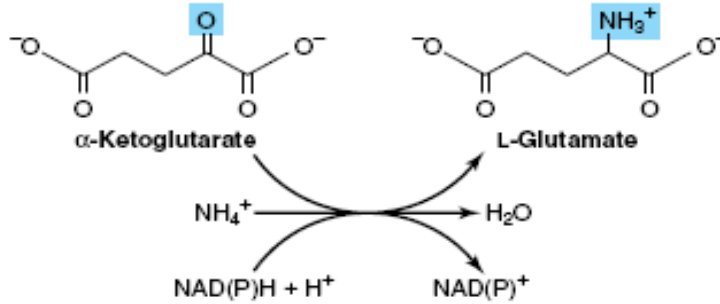
- 1- أحماض أمينية أساسية لا يمكن بناؤها داخل الجسم وعددها عشرة.
- 2- أحماض أمينية غير أساسية يمكن بناؤها داخل الجسم وعددها ثمانية.
- 3- أحماض أمينية شبه أساسية يمكن بناؤها داخل الجسم عددها اثنان والتي يمكن بناؤها عند توفر الأحماض الأمينية الأساسية.

وفيما يأتي (الشكل 25-4) يوضح تكوين الهيكل الكربوني للأحماض الأمينية عن طريق مسار الكلايكلوليسيس ومسار الفوسفوكلوكونيت ودورة حامض الستريك:

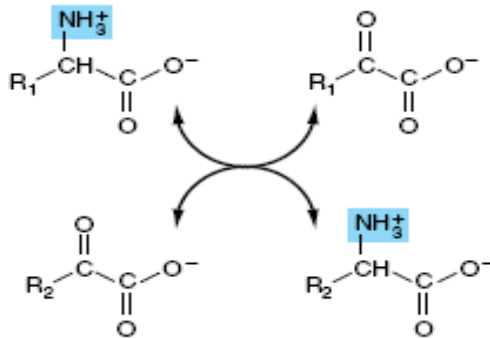


الشكل (25-4): المخطط العام لبناء الأحماض الأمينية.

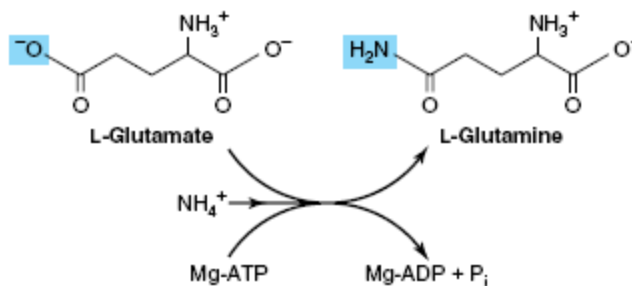
إن بناء الأحماض الأمينية غير الأساسية يحتاج الى إنزيمات مهمة منها كلوتاميت ديهيدروجينيز وكلوتامين سنثيز وأمينوترانسفيريز كما سيلاحظ في عمليات البناء. وتحصل معظم الأحماض الأمينية على مجموعتها الأمينية من **الكلوتاميت** التي تبني بدورها من اتحاد الأمونيوم مع ألفا- كيتوكلوتاريت بفعل إنزيم كلوتاميت ديهيدروجينيز كما في المعادلة أدناه:

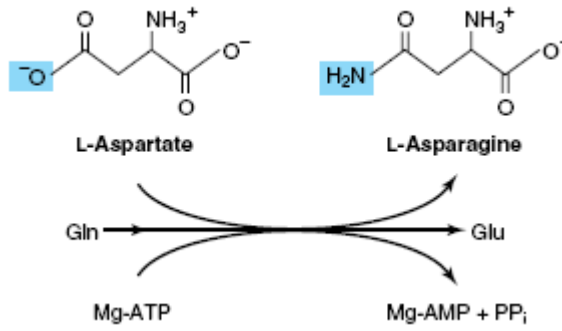


فالحامض الأميني ألانين وحامض الأسبارتيك يصنعان بفعل إنزيمات ترانس أمينيز (أمينوترانسفيريز) نتيجة اتحاد الأحماض الكيتونية المناظرة لهما مع الكلوتاميت التي تمنحهما مجموعتها الأمينية بعملية التبادل الأميني في تفاعلات نقل المجاميع الأمينية، كما في المعادلة الآتية:

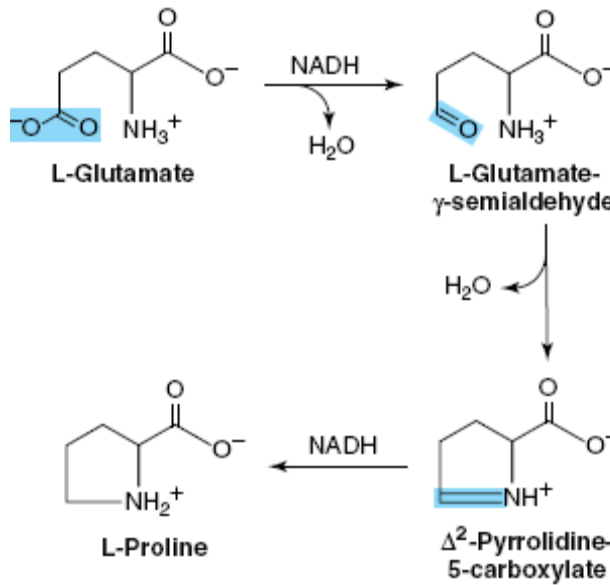


الكلوتامين يصنع أيضاً من الكلوتاميت في تفاعل يتم بفعل إنزيم كلوتامين سنثيز Glutamine synthetase وبوجود الأمونيوم، ويتميز هذا التفاعل ونظيره المستخدم لبناء **الأسباراجين** باستهلاكه أصرة فوسفاتية عالية الطاقة من جزيئة ATP كما في المعادلات الآتية:



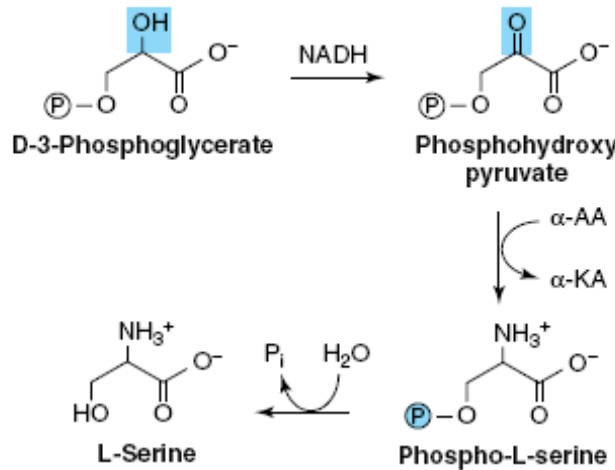


البرولين يبني كذلك اعتماداً على الكلوتاميت وذلك باختزال المجموعة الكربوكسيلية في موقع كاما (المجموعة الطرفية) الى مجموعة ألدهايد تعقبها تكوين قاعدة شيف Schiff base بعملية إغلاق للحلقة مع فقدان جزيئة ماء، وتختزل أخيراً للحصول على البرولين (الشكل 26-4):



الشكل (26-4): بناء البرولين من الكلوتاميت (والتي تكون معاكسة لعملية تقويضه) .

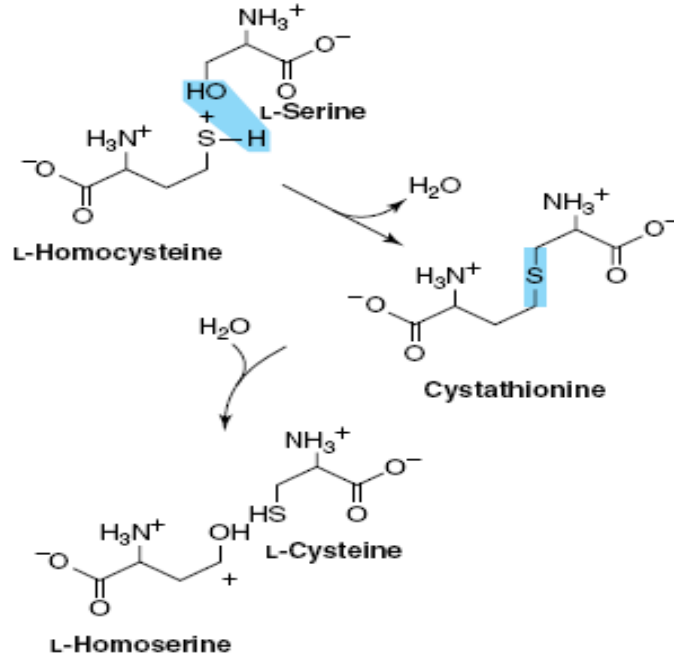
ويعتمد بناء **السيرين** أيضاً على الكلوتاميت الذي يشارك في المرحلة الثانية من التفاعل ابتداءً من 3- فوسفوكلسيريت وكما مبين في الشكل الآتي:



الشكل (27-4): بناء السيرين من 3-D- فوسفوكلسيريت D-3-Phosphoglycerate .

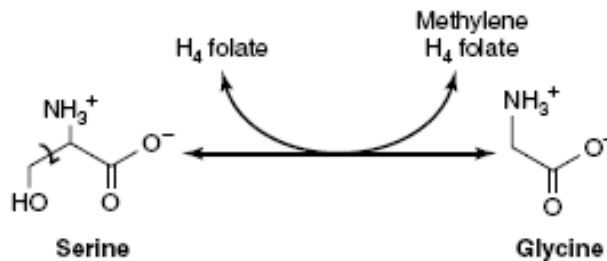
وهناك طريق آخر لبناء السيرين يتمثل في تحلل المجموعة الفوسفاتية أولاً تعقبه عمليتا الأكسدة والتبادل الأميني.

السيستين يحضر من الميثونين عن طريق نقل المجموعة المثلثية التي يحويها ذلك المركب في تفاعل ينتهي بتحضير هوموسستين Homocysteine الذي يتحد بدوره مع السيرين لإنتاج السيستين. ومن الملاحظ هنا ان ذرة الكبريت التي يحويها السيستين يحصل عليها من الهوموسستين (القادم من الميثونين) بينما يحصل على الهيكل الكربوني من السيرين (الشكل 28-4).

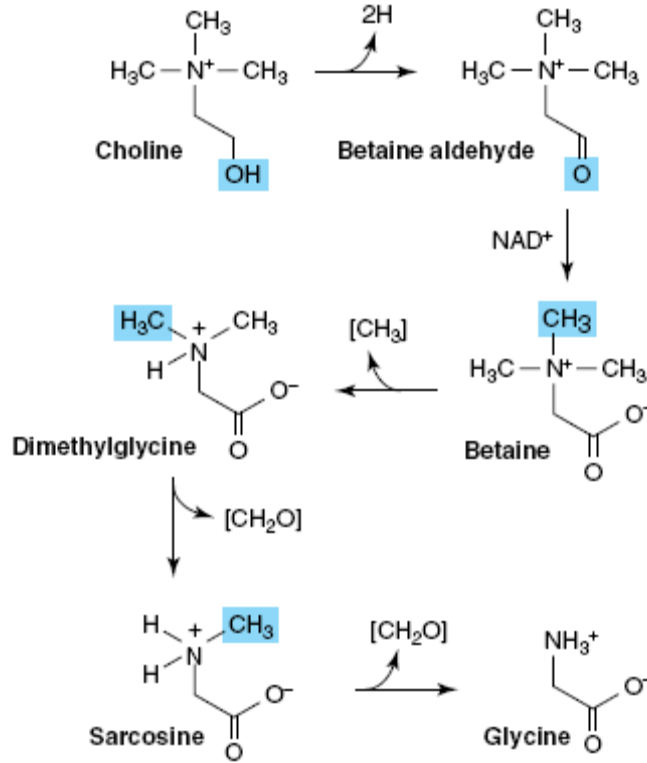


الشكل (28-4): تحول الهوموسستين والسيرين الى هوموسيرين والسيرين.

الكلايسين يحضر من السيرين وذلك بإزالة ذرة كربون واحدة من السيرين الموجودة في الموقع بيتا بمساعدة رباعي هيدروفوليت FH₄ بفعل إنزيم سيرين هيدروكسي مثيل ترانسفيراز Serine hydroxymethyl transferase والذي يعد من التفاعلات العكسية (والذي ذكر سابقاً) كما في المعادلة أدناه:

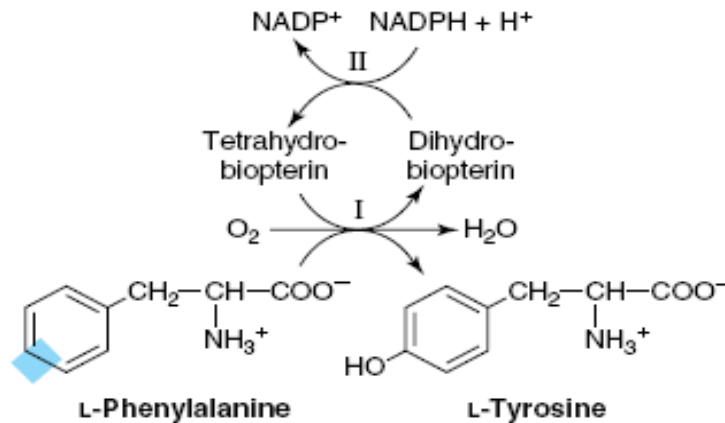


وكذلك يمكن ان يتكون الكلايسين من الكولين وحسب التفاعلات الآتية (الشكل 29-4):



الشكل (29-4): تكوين الكلايسين من الكولين.

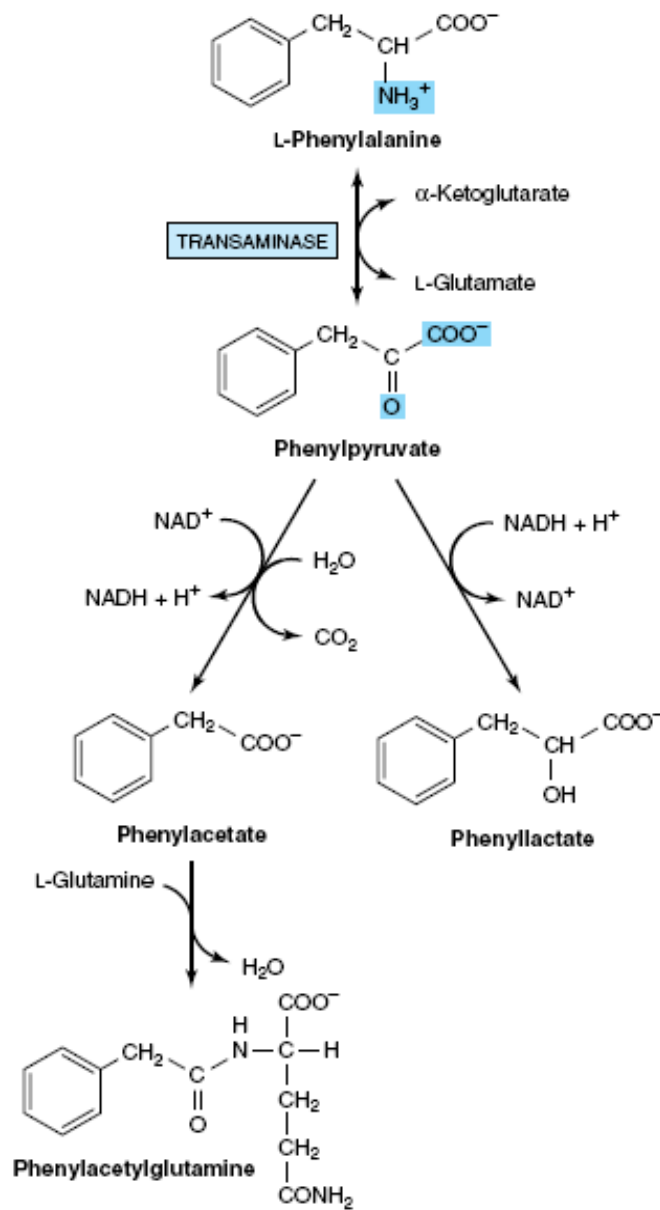
التايروسين يتكون من الفيناييل ألانين وذلك بإضافة مجموعة الهيدروكسيل بمساعدة إنزيم فينايل ألانين هيدروكسليز Phenylalanine hydroxylase بوجود رباعي هيدروبايوتيرين Tetrahydrobiopterin و NADPH (الشكل 30-4).



الشكل (30-4): تكوين التايروسين من الفيناييل ألانين.

إن الفيناييل ألانين حامض أميني أساسي وعليه يكون التايروسين غير أساسي وذلك عندما يكون الغذاء حاوياً على كميات كافية من الفيناييل ألانين والتي يمكن أن تكوّن التايروسين في الجسم. ان النقص في إنزيم فينايل ألانين هيدروكسليز يسبب مرض فينايل كيتون يوريا Phenylketonuria (PKU) نسبة الى المركب الكيتوني فينايل بايروفيت وأعراض المرض التأخير في

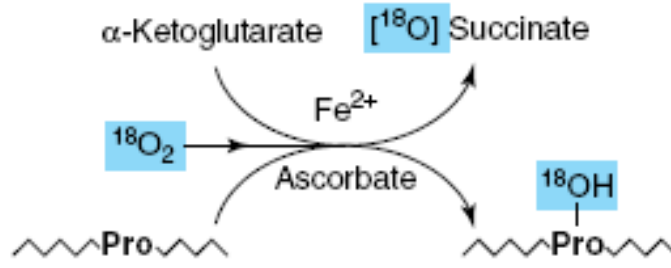
النمو الطبيعي في الدماغ وبالتالي تخلف عقلي شديد. ويمكن توضيح المركبات الأيضية الضارة الناتجة من مرض PKU والتي تتجمع وتطرح مع البول بالمسار الآتي:



الشكل (31-4): تكوين مركبات ضارة من الفينيل ألانين نتيجة تجمعه بكميات كبيرة في الدم ومن هذه المركبات الضارة فينيل بايروفيت Phenylpyruvate فينيل لاكتيت Phenyllactate وفينيل استيت Phenylacetate وفينيل أسيتايل كلوتامين Phenylacetylglutamine.

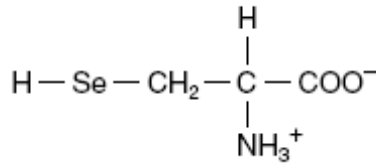
هيدروكسي بروتين Hydroxyproline وهيدروكسي لايسين Hydroxylysine والذان يتواجدان في الكولاجين بصفة خاصة وتتم عملية تكوينهما بعد توفر البرولين واللايسين في السلسلة الببتيدية إذ يتم ادخال مجموعة الهيدروكسيل في كل منهما وبفعل إنزيمات بروليل هايدروكسيلييز Prolyl hydroxylase (الشكل 32-4) ولايسيل هايدروكسيلييز Lysyl hydroxylase بوجود الأوكسجين والأسكوبيت Ascorbate

(فيتامين C) والحديدوز Fe^{2+} وألفا- كيتوكلوتاريت إذ تحدث هذه التفاعلات في أنسجة مختلفة مثل الجلد والأنسجة العضلية وفي عملية التئام الجروح، فعند فقدان فيتامين C الذي يحتاجه التفاعل يحدث تشقق في الجلد مسبباً داء الاسقربوط Scurvy.



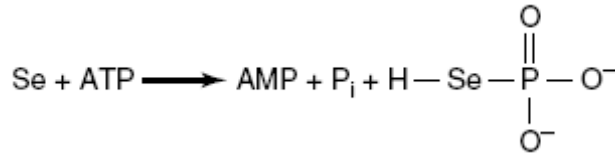
الشكل (4-32): إدخال مجموعة الهيدروكسيل الى البرولين في الكولاجين.

أن سليносستين Selenocysteine (الشكل 4-33) ليس من الأحماض الأمينية الذي يتواجد بصورة أساسية في البروتينات ولكنه يتواجد بصورة أساسية في المواقع الفعالة لعديد من الإنزيمات مثل ثايروكسين رديكتيز Thioredoxin reductase وكلوتاثايون بيروكسيديز Glutathione peroxidase ودي أيودنيز Deiodinase الذي يعمل على تحويل الثايروكسين الى ثلاثي أيودو ثايرونين.



الشكل (4-33): سلينوسستين.

ان عملية بناء سلينوسستين تحتاج الى الحامض الأميني السيرين الذي يزال منه مجموعة الهيدروكسيل ويتم إضافة السلينيوم المنشط بمجموعة الفوسفات كما في المعادلة أدناه وبفعل إنزيم سلينوفوسفات سنثتيز Selenophosphate synthetase ليتكون سلينوفوسفات.



ان سلينوفوسفات المتكون يتم إضافته الى الأوكسجين في الحامض الأميني السيرين ليتكون سلينوسستين وطرح مجموعة الفوسفات. والملاحظ ان هذه التفاعلات تحدث في RNA الناقل (tRNA) الحاوي على السيرين قبل عملية ارتباطه مع السلسلة الببتيدية لتكوين البروتين بعكس عملية إضافة مجموعة الهيدروكسيل الى الأحماض الأمينية البرولين واللايسين الذين يشترط تكوينهما، وجودهما على السلسلة الببتيدية ثم تكوين هيدروكسي برولين وهيدروكسي لايسين (كما ذكر سابقاً).

تحويل الأحماض الأمينية الى نواتج خاصة

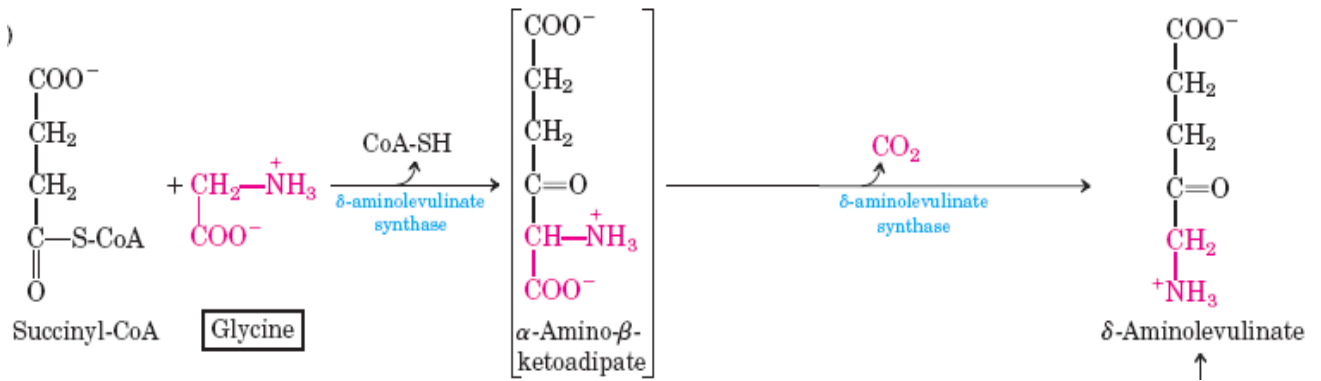
تعاني بعض الأحماض الأمينية من عملية تحويل الهيكل الكربوني الى مركبات كيميائية حيوية ذات أهمية خاصة فقد تتحول لتكوين مركبات مثل الهيم أو البيورينات أو البريميدينات أو الهورمونات أو نواقل عصبية Neurotransmitters أو مركبات بيتيدية ذات فعالية بايولوجية عالية، وبعض البروتينات قد تحتوي على أحماض أمينية عانت من تحولات لأداء وظائف خاصة مثل بروتينات الارتباط بالكالسيوم أو التي تدخل في زيادة استقرار البروتين وغير ذلك. وفيما يأتي وصف لبعض تلك التحولات للأحماض الأمينية:

1- بناء مادة الهيم Heme

يدخل الكلايسين جزءاً أساسياً في عملية بناء الهيم. والهيم هي المجموعة الرابطة (الترقيعية) Prosthetic للهيموكلوبين والتي تتألف من ذرة الحديد المرتبطة مع جزيئة البورفين المتكون من أربع حلقات من البايورول مرتبطة مع بعضها بواسطة جسر المثلين، وكما هو معلوم فإن البورفين لا يوجد فقط في الهيموكلوبين وإنما موجود أيضاً في السايتركرومات Cytochromes والكوروفيل Chlorophyll وفيتامين B₁₂ وكذلك إنزيمات الكتاليز والبيروكسيديز.

إن الأنسجة الرئيسة المكونة للهيم هي الكبد ونخاع العظم في مواقع المايوتوكونديريا وسايتوبلازم الخلية ويمكن توضيح مسار بناء الهيم بالخطوات الآتية:

أ- تتفاعل جزيئة الكلايسين مع جزيئة من سكسنايل مرافق الإنزيم A في المايوتوكونديريا تفاعلاً تكثيفياً بفعل إنزيم دلتا- أمينوليفولينيت سنثيز δ -aminolivulinate synthase وبوجود المرافق الإنزيمي بيريدوكسال فوسفات (أحد أشكال فيتامين B₆ الفعالة) لتكوين حامض ألفا- أمينو- بيتا- كيتو أديك α -Amino- β -keto adipic والذي يزال منه CO₂ ليتكون دلتا- أمينوليفولينيت δ -Aminolivulinate بفعل إنزيم دلتا- أمينوليفولينيت سنثيز δ -Aminolivulinate synthase وينتقل هذا المركب الى السايتوبلازم اذ تتكاثف جزيئتان منه لتكوين بورفولينيوجين Porphobilinogen بواسطة إنزيم ديهيدريز Dehydrase.

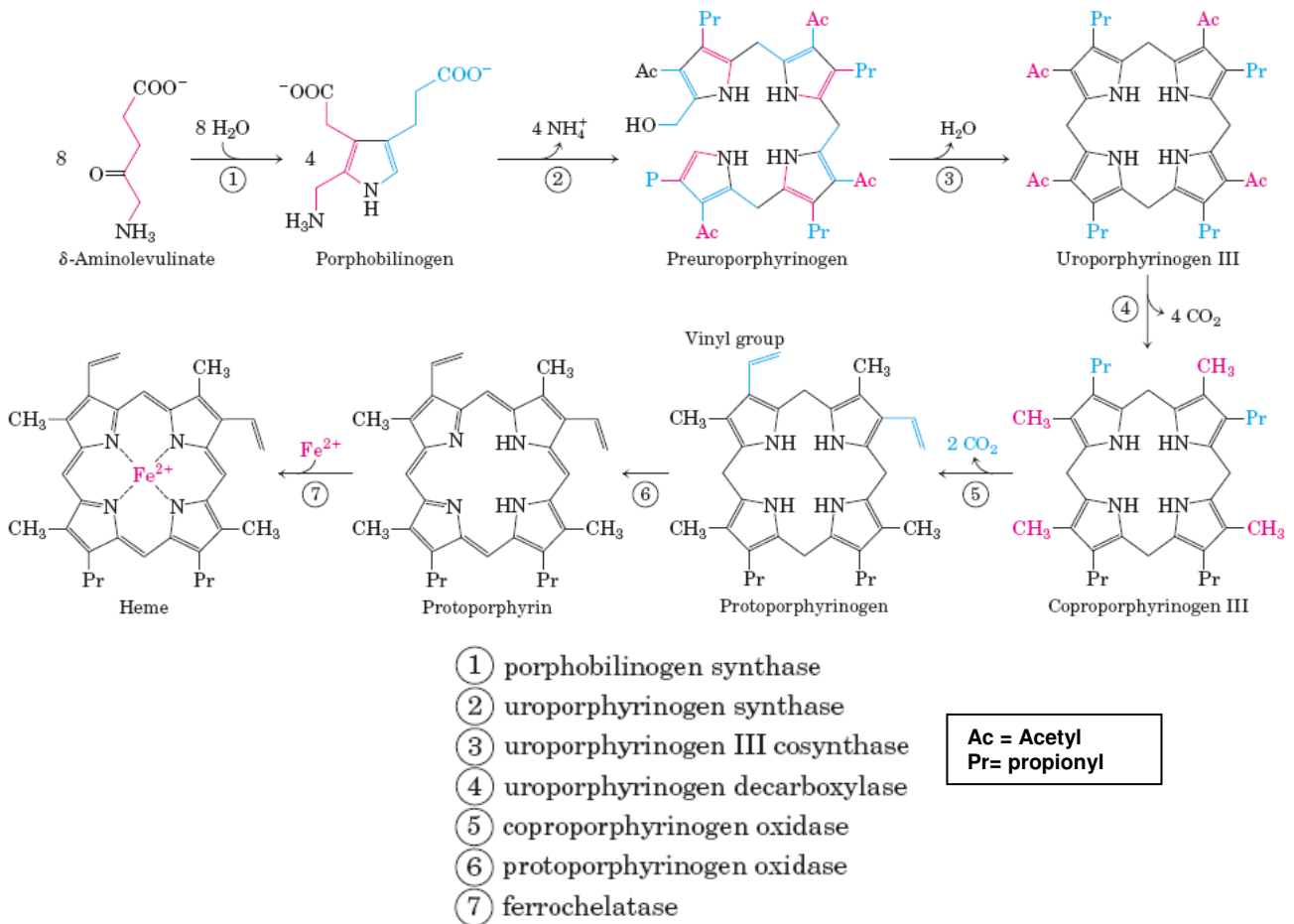


ان إنزيم دلتا- أمينوليفولينيك سنثيز يعد الإنزيم المنظم والذي يسيطر على سرعة تكوين الهيم (بروتوبورفيرين Fe⁺⁺) ويتثبط بالنواتج النهائي للهيم أو الهيمين (بروتوبورفاين Fe³⁺).

ب- تتكاثف أربع جزيئات من البورفوبلينوجين في السايكوبلازم ليكون مركباً مفتوحاً من رباعي البايروول ثم يتحول بعد ذلك الى الشكل الحلقي المسمى يوروبورفينوجين III (Uroporphinogen III) بفعل إنزيمي أوروبوجين I سينثيز Urogen I Synthetase والإنزيم أوروبوجين III كوسينثيز (الشكل 34-4).

ج- تحدث عملية حذف الكربوكسيل لسلاسل الأسيتايل من الحلقات I و II و III و IV بفعل إنزيم ديكاربوكسليز لتكوين مجموعات الميثيل للكوبروبورفايرينوجين III (Coproporphyrinogen III) ثم يحصل للمركب الأخير أكسدة وإزالة CO₂ لتكوين بروتوبورفايرين Protoporphyrin الحاوي على الأواصر المزدوجة المتبادلة.

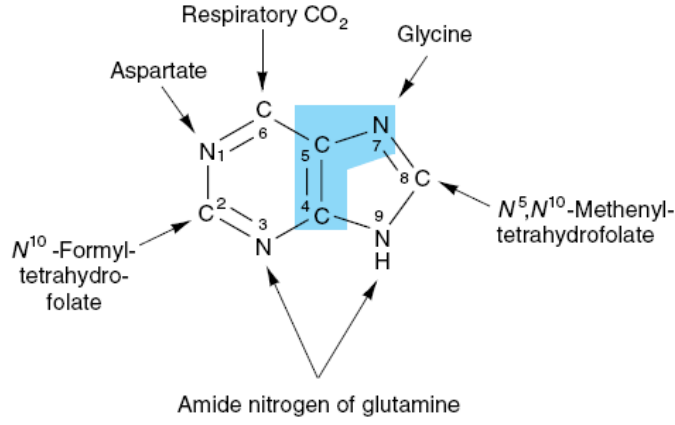
د- يدخل ايون الحديدوز الى الحلقة رباعية البايروول بفعل إنزيم فيروكيلاتيز Ferrochelatase في المايتوكونديريا لينكون الهيم.



الشكل (34-4): مسار تكوين جزيئة الهيم من تكاثف دلتا- أمينوليفولينيت.

2- صنع البيورينات والبريميدينات

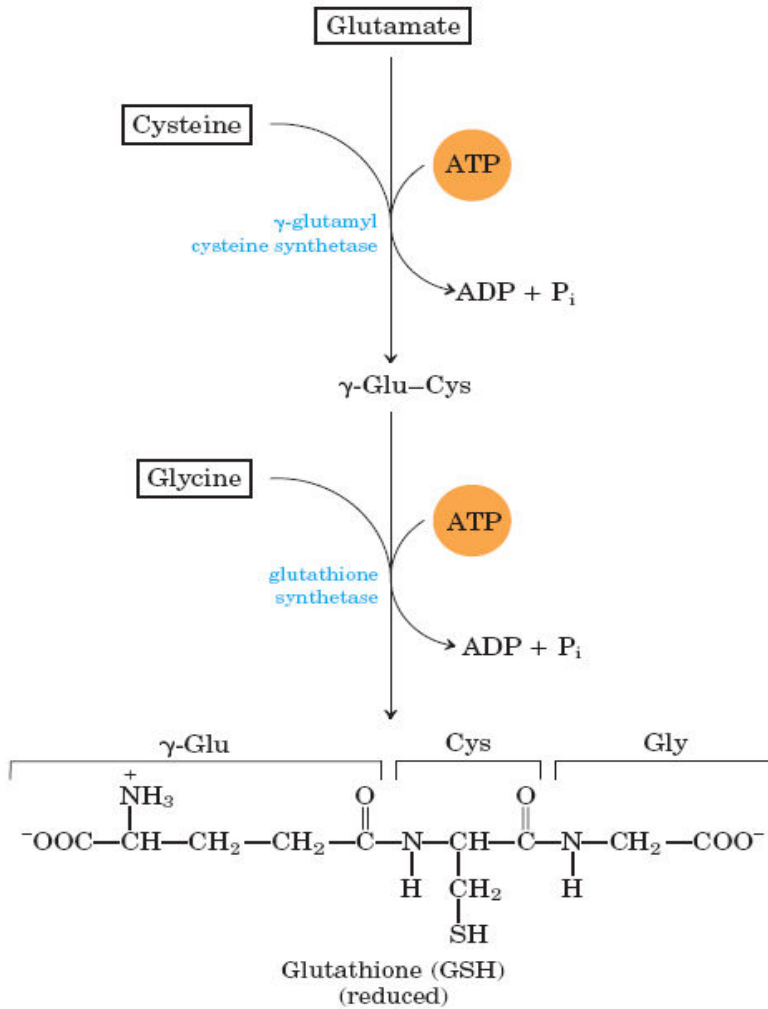
ان جزيئة الكلايسين تستخدم لصنع ذرات هيكل البيورين في الموقع 4، 5، 7 (والتي سوف يتم ذكرها في الفصل الخامس) وكذلك يدخل مع الكلايسين الأحماض الأمينية الأسبارتيت في الموقع رقم 1 والكلوتامين في نيتروجين الموقع رقم 3 و 9 (الشكل 35-4). وتشارك كلاً من الأسبارتيت والكلوتامين في بناء البريميدينات.



الشكل (35-4): مصادر ذرات النيتروجين والكربون لحلقة البيورين .

3- صنع الكلوتاثاينون (GSH) Glutathione

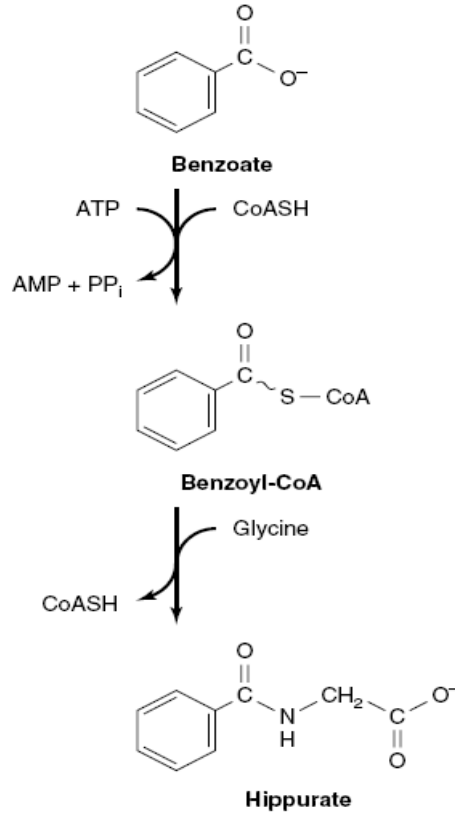
يدخل الكلايسين جزءاً من الكلوتاثاينون (الببتيد الثلاثي) مع الأحماض الأمينية الستين وحامض الكلوتاميك (الشكل 36-4)، إذ يلعب هذا المركب دوراً مهماً في تفاعلات عدة وخاصةً مضاداً للأكسدة (راجع الفصل الخامس من الجزء الأول).



الشكل (36-4): مسار بناء الكلوتاثاينون.

4- الارتباط مع الكلايسين

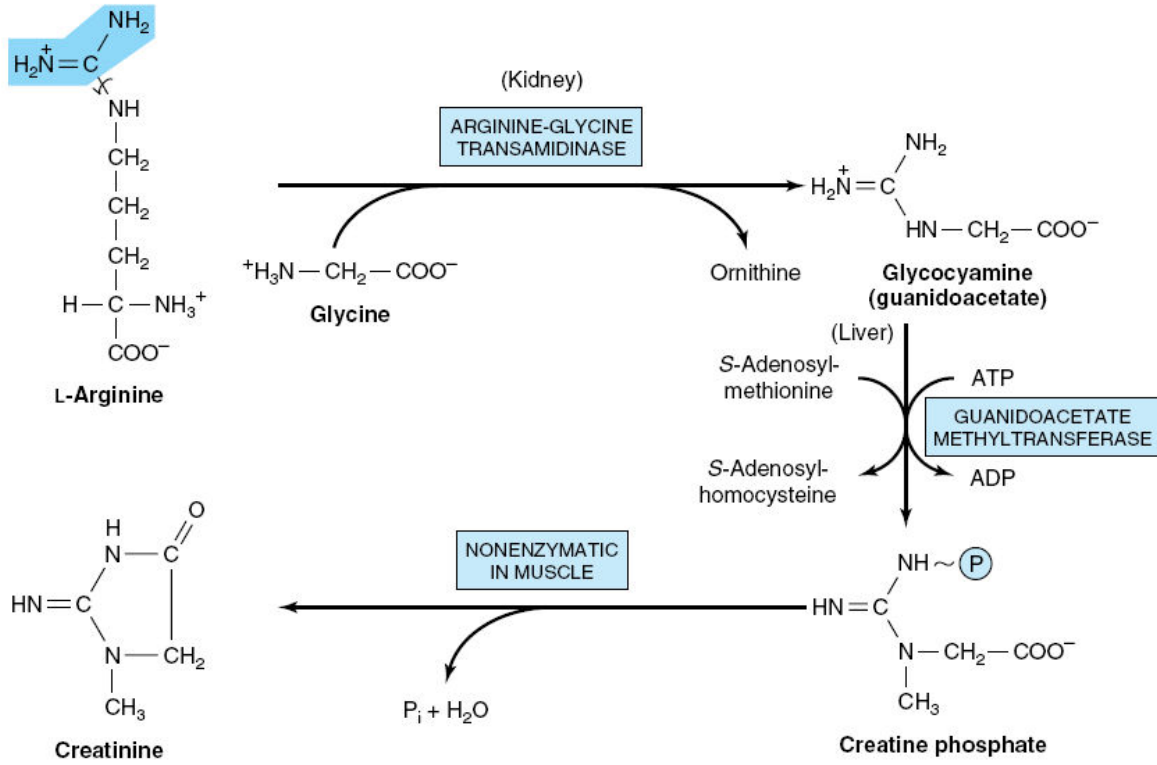
ان الكلايسين قد يتحد مع حامض الكوليك مكوناً حامض الصفراء المسمى بحامض الكلايكوكوليك
Glycocholic acid (راجع الفصل الثالث)، ويتحد الكلايسين مع البنزوات Benzoate بعد تحوله الى
بنزويل CoA (Benzoyl CoA) مكوناً الهيبورات Hippurate وان هذا التفاعل الأخير (الشكل 4-37)
يستعمل كفحص عن وظيفة الكبد.



الشكل (4-37): بناء الهيبورات Hippurate.

5- بناء الكرياتين والكرياتينين Biosynthesis of creatine and creatinine

تدخل الأحماض الأمينية الكلايسين والأرجينين والميثيونين في بناء الكرياتين والكرياتينين (الشكل 4-38)
والذين يعدّون من المركبات النيتروجينية غير البروتينية إذ يلعب فوسفوكرياتين Phosphocreatine (الناتج
من ارتباط مجموعة الفوسفات بالكرياتين) دوراً رئيساً بوصفه مستودعاً للطاقة في الأنسجة العضلية والذي
يتحول الى الكرياتين فيما بعد.

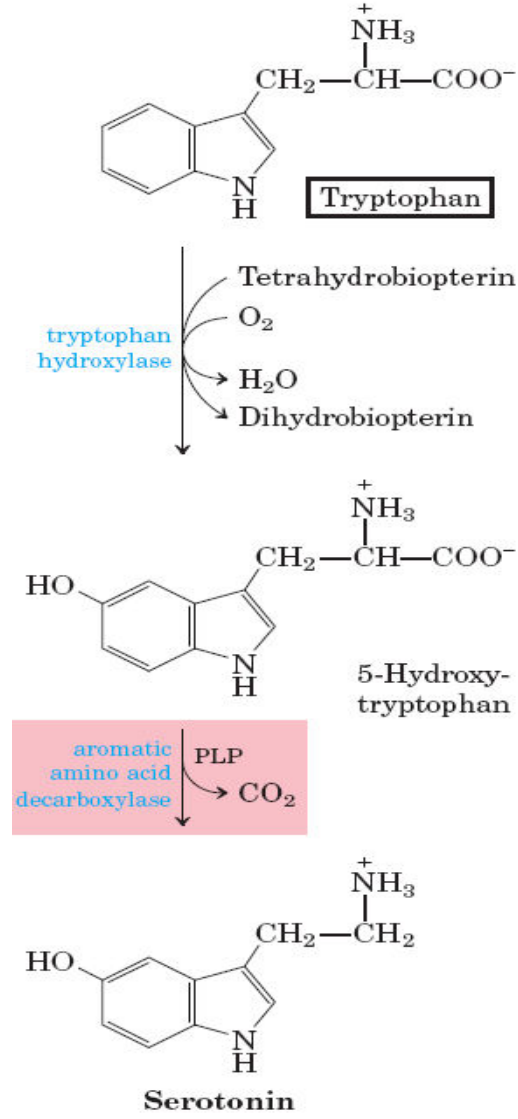


الشكل (38-4): بناء الكرياتين Creatine والكرياتينين Creatinine.

إذ ينتج الكرياتينين من عملية إزالة جزيئة ماء من الكرياتين في تفاعل غير عكسي والكرياتينين يطرح عادةً مع البول ولا يعاد امتصاصه من قبل الكلية ويكون تركيزه بالدم (0.2 - 1.4 ملغم / 100مل) بعكس اليوريا إذ يعاد امتصاصها جزئياً من خلال الأنابيب الكلوية مما يؤدي إلى عدم الاعتماد كلياً على فحص اليوريا في تقييم وظيفة الترشيح الكلوي واللجوء إلى فحص الكرياتينين الذي يترشح كلياً بدون أن يمتص ثانية من قبل الأنابيب الكلوية. أما المواد المفيدة (الكلوكوز والأحماض الأمينية والفوسفات، والإلكتروليتات (مثل البيكاربونات وأيونات H^+ و Ca^{+2} و Mg^{+2} و Na^+ و K^+ و Cl^- والماء) فهي تترشح ويعاد امتصاصها كلياً من قبل الأنابيب الكلوية لتعود مرة أخرى إلى الدورة الدموية للاستفادة منها.

6- بناء هورموني السيروتونين Serotonin وميلاتونين Melatonin

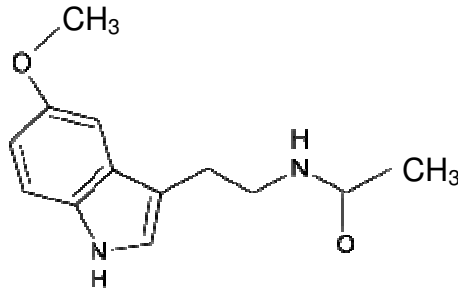
يدخل التربتوفان في عملية بناء كل من هورموني السيروتونين والميلاتونين، إذ أن عملية أكسدة التربتوفان إلى مركباته الهيدروكسيلية تشابه عملية تحويل الفنايل ألانين إلى التايروسين (الشكل 39-4)، وبعد إزالة CO_2 من هيدروكسيل التربتوفان ينتج عنه مادة 5- هيدروكسي التربتامين ويعرف هذا المركب أيضاً بـ السيروتونين أو إنترامين Enteramine أو ثرموسايتين Thrombocytin.



الشكل (39-4): بناء السيروتونين Serotonin.

ان السيروتونين يعمل على تقلص عضلات الأوعية الدموية وكذلك يحفز تقليص العضلات الملساء بالجسم أما بالنسبة لتأثيره العام فله تأثير مهم ومشابه لتأثيرات الإبينفرين والنورإبينفرين والهستامين، إذ تكون واحدة من الأمينات المنظمة في الجسم التي تصنع في الأنسجة والتي تتواجد فيها (ولا تنتج في عضو معين خاص وتنتقل بالدم بعد ذلك للأعضاء الأخرى).

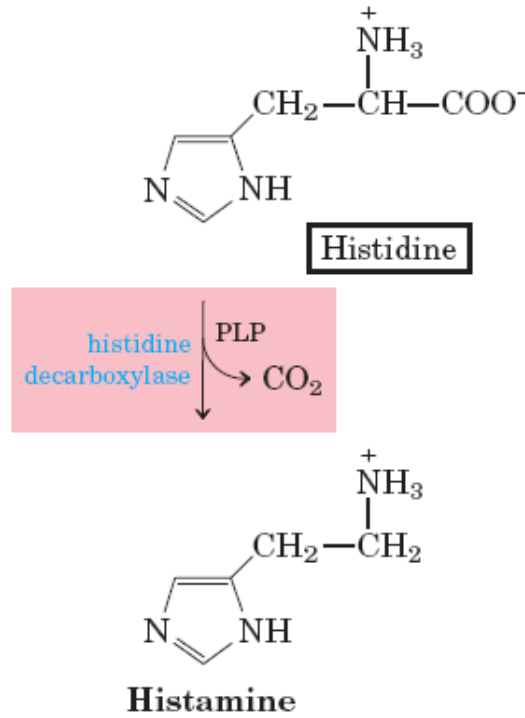
ان هورمون الميلاتونين المشتق من التربتوفان عبارة عن N- استيل - 5- ميثوكسي - سيروتونين N- acetyl- 5- methoxy serotonin (الشكل 40-4)، وله وظائف عدة ويفرز من الغدة الصنوبرية (راجع الفصل الثاني عشر من الجزء الأول).



الشكل (4-40): هورمون الميلاتونين.

7- بناء الهستامين Histamine:

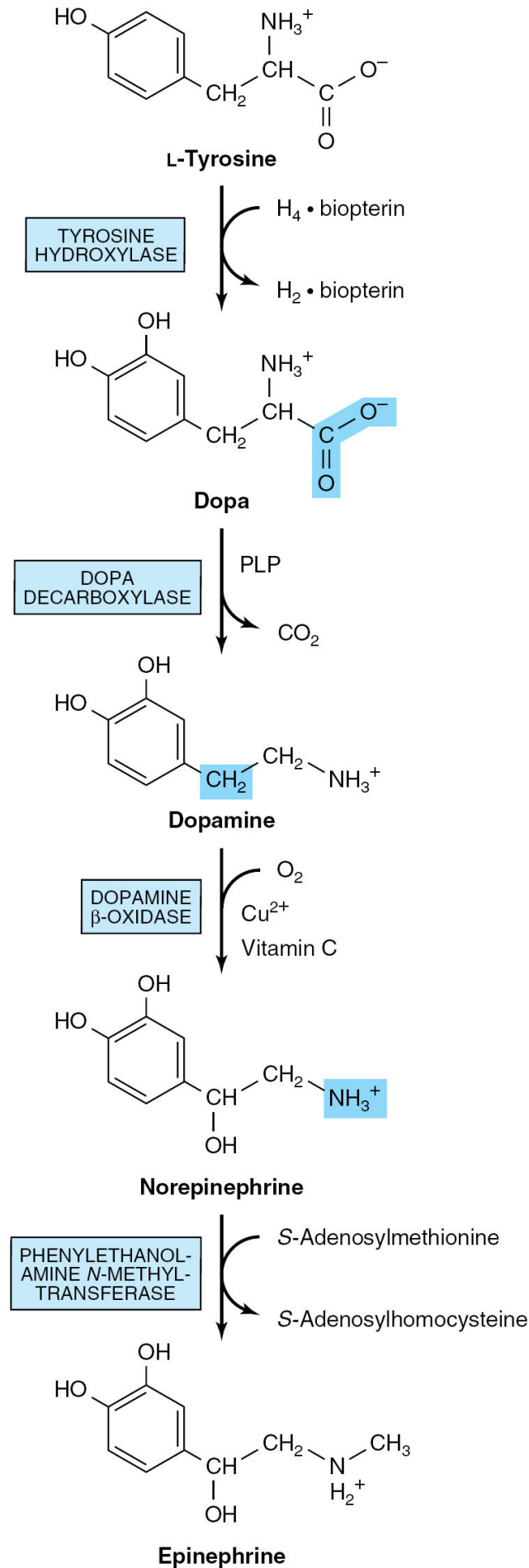
يبنى الهستامين من الهستيدين وذلك بعملية إزالة مجموعة CO₂ بفعل إنزيم هستيدين ديكاربوكسيليز Histidine decarboxylase كما في المعادلة أدناه:



الشكل (4-41): بناء الهستامين.

8- بناء هورمونات الكاتيكول أمين :

يتحول التايروسين بتفاعلات عدة الى الدوبامين Dopamine والنورإينفرين Norepinephrine والإينفرين Epinephrine (الشكل 4-42) وهذه الهورمونات تسمى أيضا هورمونات الخوف والفرع، كما يدخل التايروسين بوصفه أحد المواد الأولية لبناء هورموني الثايروكسين Thyroxin وثلاثي أيودوثايرونين Triiodothyronine.



الشكل (4-42): بناء هورمونات الكاتيكول أمين.

الفصل الخامس

أيض النيوكليوتيدات

Nucleotides metabolism

أيض النيوكليوتيدات

كما هو معلوم سابقاً (الفصل الثامن من الجزء الأول) بأن النيوكليوتيدات هي الوحدات البنائية المتكررة في الأحماض النووية فضلاً عن وظائف بايولوجية عديدة أخرى، فالنيوكليوتيدات تعرف بأنها تلك المركبات التي تحتوي على قواعد نيتروجينية (بيورينات او بيريميدينات) المرتبطة بسكر خماسي (رايبوزي او ديوكسي رايبوزي (منقوص الأوكسجين)) وأيضاً تحتوي على مجموعة فوسفاتية واحدة او أكثر. يتضمن أيض النيوكليوتيدات مسارات التقويض (الهدم) Catabolic pathways ومسارات البناء (التكوين الحياتي) Anabolic pathway .

المسارات التقويضية للنيوكليوتيدات

إن العمليات التقويضية للنيوكليوتيدات ناتجة من تحطم وتحلل الأحماض النووية (RNA و DNA)، إذ أن معظم المواد الغذائية ذات أصل خلوي ولذلك فهي تحتوي على الأحماض النووية وعند هضمها داخل الجسم فإنها لا تتأثر بالوسط الحامضي للمعدة بل تعبر الى الأثني عشر اذ تتحلل هناك الى مكوناتها من النيوكليوتيدات بفعل إنزيمات البنكرياس الرايبونوكليز Ribonuclease والديوكسي رايبونوكليز Deoxyribonuclease. تستطيع هذه المركبات الأيونية (النيوكليوتيدات) من عبور الأغشية الخلوية في الأمعاء عبر بوابات خاصة (سؤال: لماذا؟) التي تتحلل هناك الى نيوكليوسيدات Nucleosides (قاعدة نيتروجينية + سكر خماسي (الرايبوزي او الديوكسي رايبوزي) بفعل إنزيمات النيوكليوتايديز Nucleotidase المتخصصة وإنزيمات الفوسفاتيز Phosphatase غير المتخصصة. تمتص النيوكليوسيدات مباشرة من قبل غشاء الأمعاء او تتحلل الى قواعد طليقة من البيورينات (أدينين وكوانين) والبريميدينات (ثايمين يوراسيل وسائتوسين) ورايبوز او رايبوز 1- فوسفات (او قد تنتج ديوكسي رايبوز او ديوكسي رايبوز 1- فوسفات) بفعل إنزيمات النيوكليوسايديز Nucloesidase والنيوكليوسايد فوسفوريليز Nucleoside phosphorylase.

اما بالنسبة للأحماض النووية الخلوية في داخل الجسم فأنها تتعرض أيضاً الى التحلل كجزء من التحول المستمر Turnover وتجدد جميع مكونات الخلية. ان الـ DNA يميل بقوة للحفاظ على نفسه وإن كميته التي تتحلل تحت الظروف الاعتيادية قليلة جداً باستثناء بعض الأحماض النووية الرايبوزية التي تكون فترة بقائها قصير لذلك فهي تميل للتحلل بسرعة. اذ يتحلل الـ RNA والـ DNA بإنزيمات النيوكليز Nuclease وثنائي الإستريز Diesterase أو لاً الى سلسلة نيوكليوتيدات قصيرة Oligonucleotides ومن ثم الى النيوكليوتيدات الأحادية والنيوكليوسيدات، وتتحلل كذلك الأصرة الكلايكوسيدية Glycosidic linkage بين قواعد البيورين او البريميدين ووحدات السكر الخماسي لينتج قواعد بيورنية او بريميدينية حرّة.

أ- تقويض النيوكليوتيدات البيورينية

تتحلل في الخلايا الحيوانية نيوكليوتيدات البيورين والنيوكليوسيدات والقواعد من خلال مسار عام واحد لينتج ناتج نهائي واحد هو حامض اليوريك Uric acid، وهناك أربعة تفاعلات أساسية تشارك فيها أربعة إنزيمات لأجراء العمليات التقويضية لنيوكليوتيدات البيورين وهذه التفاعلات كالآتي:

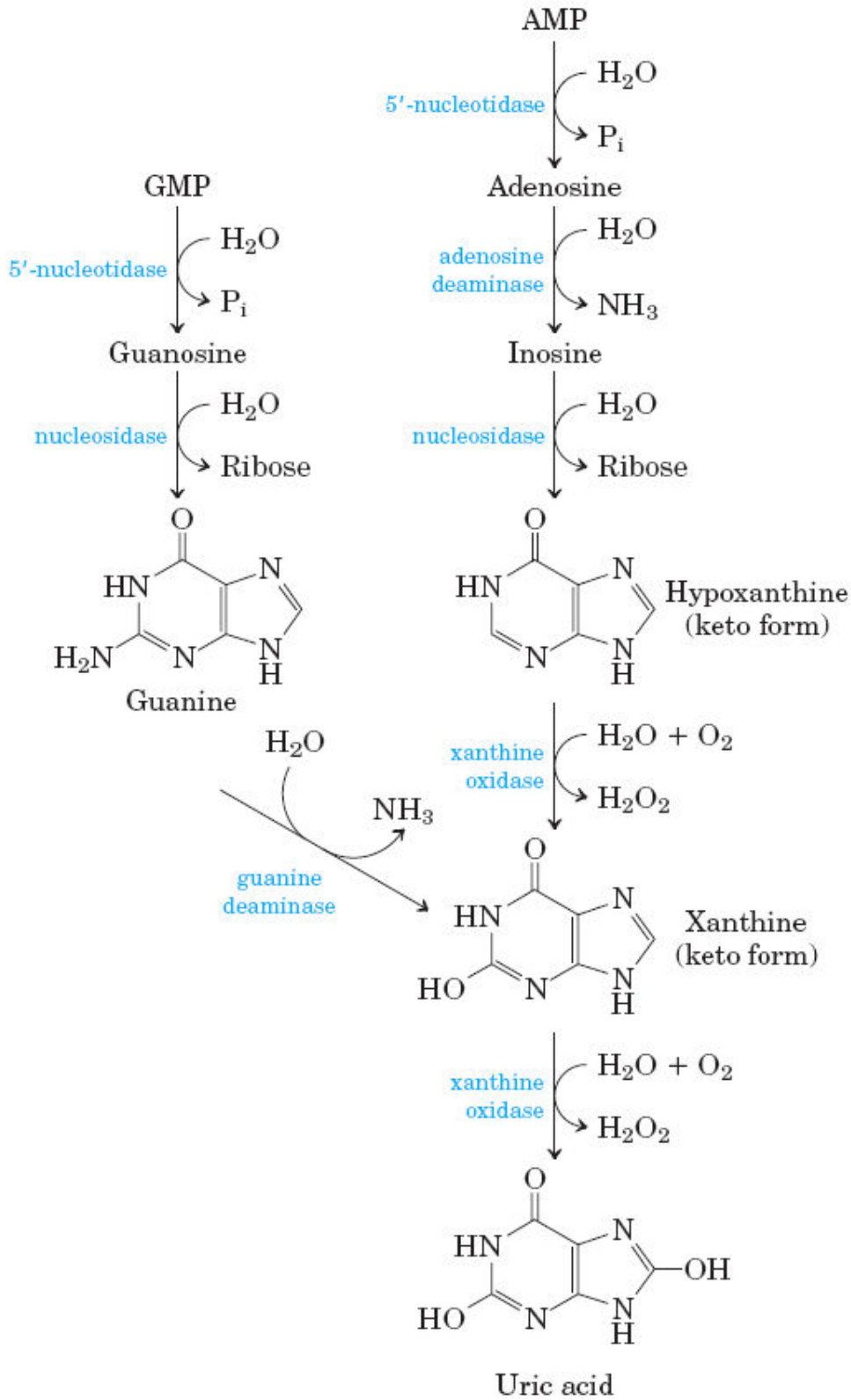
1- التفاعلات المزيلة للفوسفات من نيوكليوتيدات البيورين ثلاثية الفوسفات: وتشارك فيها الإنزيمات مثل الفوسفاتيز Phosphatase والبايروفوسفاتيز Pyrophosphatase (وهي إنزيمات غير تخصصية) والتي تستطيع تحويل ATP وADP الى AMP او تحويل GTP وGDP الى GMP.

2- تفاعلات إزالة مجموعة الفوسفات من النيوكليوتيد الأحادي الفوسفات (قاعدة نيتروجينية + سكر خماسي + مجموعة فوسفات) لتحويله الى النيوكليوسيد (قاعدة نيتروجينية + سكر خماسي) بطريقة التحلل المائي عند مستوى النيوكليوتيد وتستخدم فيها إنزيمات 5'-nucleotidase نيوكليوتايديز للتحويل الى الأدينوسين او الكوانوسين (الشكل 1-5).

3- التفاعلات المزيلة للأمين Deamination: وتشارك فيها إنزيمات متخصصة وتحفز تفاعلات غير عكسية مثل إنزيمات الأدينين دي أمينيز Adenine deaminase (الذي يدعى أيضا بإنزيم أدنيز Adenase) والأدينوسين دي أمينيز Adenosine deaminase والأدينوسين أحادي الفوسفات دي أمينيز AMP deaminase والتي تعمل على إزالة الأمين لينتج الهايبوزانثين والإنوسين او الإنوسين أحادي الفوسفات، كذلك يزال الأمين من نيوكليوتيدات الكوانين بنفس الطريقة بإنزيمات الكوانوسين دي أمينيز Guanosine deaminase والكوانوسين أحادي الفوسفات دي أمينيز GMP deaminase لينتج الزانثين ومشتقاته الرايبوزية (يعرف إنزيم الكوانين دي أمينيز بإنزيم كوانيز Guanase).

4- انشطار الأصرة الكلايكوسيدية (تفاعلات إزالة السكر الخماسي): وتتم باستخدام إنزيمات نيوكليوسايديز Nucleosidase التي تعمل على إزالة السكر الرايبوزي او الديوكسي رايبوزي بعملية التحلل المائي.

5- تفاعلات الأكسدة: اذ يتأكسد الهايبوزانثين Hypoxanthine والزانثين Xanthine بفعل إنزيم زانثين أوكسيديز Xanthine oxidase لينتج حامض اليوريك (الشكل 1-5).



الشكل (1-5): تقويض النيوكليوتيدات البيورينية وتحولها الى حامض اليوريك Uric acid.

ان حامض اليوريك هو الناتج النهائي لتقويض نيوكليوتيدات البيورين ويطرح الى خارج الجسم مع البول وإن تركيزه الطبيعي في الدم يكون بحدود 3.5-7.2 ملغم/100 مل وعند زيادة التركيز أعلى من الحد الطبيعي Hyperuricemia يحدث ما يسمى بداء الملوك او النقرس Gout الذي ينتج عنه ترسبه في

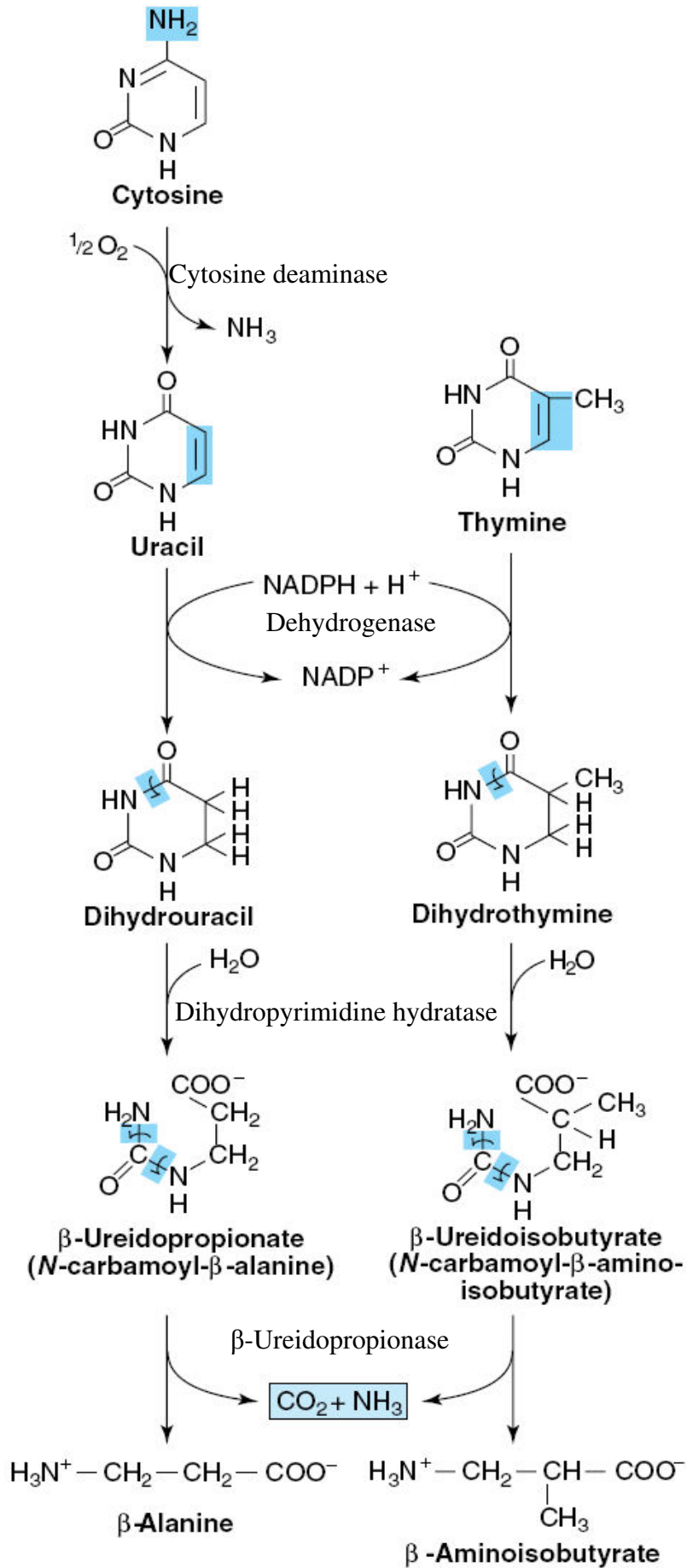
الأنسجة على شكل بلورات يوريت الصوديوم Sodium urate وخصوصاً في نهايات أصابع الأيدي أو الأرجل أو في المفاصل أو في الكلية مشكلاً حصى الكلى. كذلك هناك مرض وراثي يسمى مرض فون جيرك Von Gierk's الذي يسبب زيادة حامض اليوريك نتيجة نقص في إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز وزيادة رايبوز 5- فوسفات التي تدخل في بناء البيورينات بعد زيادة PRPP (5- فوسفورايبوزيل 1- بايروفوسفات 5-Phosphoribosyl 1- pyrophosphate) وبالتالي زيادة تقويضها وتحويلها الى حامض اليوريك.

ب- تقويض النيوكليوتيدات البريميدينية

ان عملية تقويض النيوكليوتيدات البريميدينية مشابهة لعملية تقويض النيوكليوتيدات البيورينية، اذ تتضمن أيضاً عملية إزالة الفوسفات وإزالة الأمين وانسطار الأصرة الكلايكوسيدية. وكما هو الحال مع نيوكليوسيدات البيورين فإن نيوكليوسيدات البريميدين تتحلل أيضاً الى القواعد البريميدينية والسكر ومثال على ذلك تحول نيوكليوسيد اليوردين الى اليوراسيل بفعل إنزيم اليوردين فوسفوريليز Uridine phosphorylase والثايمين الى ثايمين بفعل إنزيم الثايمين فوسفوريليز Thymidine phosphorylase وتحول السائتين الى اليوردين بفعل إنزيم سائتين دي أمينيز Cytidine deaminase فضلاً عن ذلك يمكن ان يتحول الديوكسي سائتين الى ديوكسي يوردين وتحول ديوكسي سائتين 5' - أحادي الفوسفات (dCMP) الى ديوكسي يوردين 5' - أحادي الفوسفات (dUMP)، وتحول ديوكسي سائتين 5' - ثلاثي الفوسفات (dCTP) الى ديوكسي يوردين 5' - ثلاثي الفوسفات (dUTP) وهذه عبارة عن تفاعلات يمكن ان تشارك أيضاً في مسارات البناء.

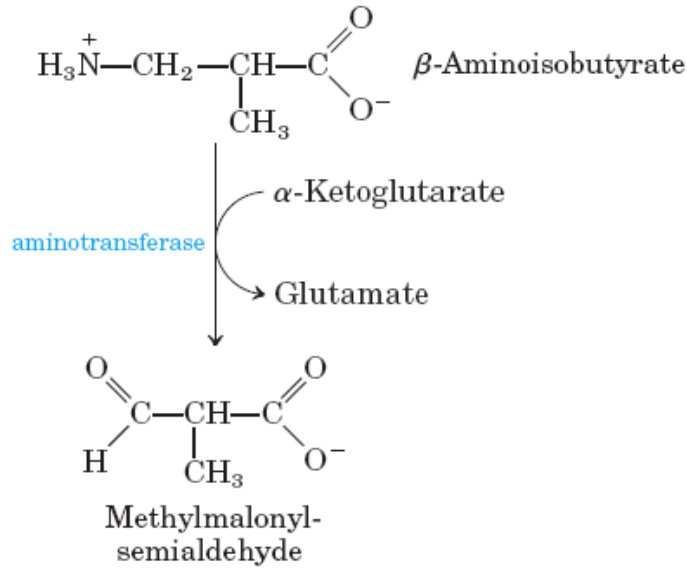
تتضمن عملية تقويض السائتوسين Cytosine واليوراسيل Uracil والثايمين Thymine عمليات اختزال البريميدينيات وليست الأكسدة كما هي الحال مع البيورينات وكالاتي (الشكل 2-5):

- 1- إزالة مجموعة الأمين ليتحول السائتوسين الى اليوراسيل بفعل انزيم سائتوسين دي أمينيز Cytosine deaminase
- 2- يختزل اليوراسيل الى ثنائي هايدرويوراسيل Dihydrouracil والثايمين الى ثنائي هايدروثايمين Dihydrothymine بفعل إنزيم الديهيدروجينيز Dehydrogenase بوجود NADPH.
- 3- تضاف جزيئة ماء الى ثنائي الهايدرويوراسيل ليتحول الى بيتا- يوريدوبروبيونيت β -Ureidopropionate ويتحول ثنائي الهايدروثايمين الى بيتا- يوريدوايزوبيوتريت β -Ureidoisobutyrate بفعل إنزيم هايدرتيز Dihydropyrimidine hydratase.
- 4- يتحول بيتا- يوريدو بروبيونيت الى بيتا- ألانين وامونيا و CO_2 بفعل إنزيم بيتا- يوريدوبروبيونيز β -Ureidopropionase .
- 5- يتحول بيتا- يوريدوايزوبيوتريت الى بيتا- أمينوايزوبيوتريت β -Aminoisobutyrate وأمونيا و CO_2 بفعل إنزيم بيتا- يوريدوايزوبيوتيريز β -Aminoisobutyrase .



الشكل (2-5): تفويض البريميدينات.

6- ان بيتا- أمينو أيزوبيوتريت β -Aminoisobutyrate يمكن ان يعاني عملية تحول الى مثيل مالونيل سيمي ألديهايد Methylmalonylsemialdehyde بفعل إنزيمات نقل المجاميع الأمينية Aminotransferase (الشكل 3-5) الذي يتحول فيما بعد الى السكسنايل مرافق الإنزيم A والذي من الممكن ان يدخل دورة كربس.



الشكل (3-5): تحول بيتا- أمينو أيزوبيوتريت الى مثيل مالونيل سيمي ألديهايد.

7- ان هذه النواتج النهائية لتقويض البريميديئات عبارة عن مركبات مختلفة يمكن الاستفادة منها كما هي، او قد تتحول من خلال تفاعلات لتدخل دورة كربس لإنتاج الطاقة أو بناء الأحماض الدهنية من خلال الأسيتايل مرافق الإنزيم A ، أما الأمونيا الناتجة يمكن ان تتحول الى اليوريا بدورة اليوريا وتطرح الى الخارج.

البناء الحياتي للنيوكليوتيدات

ان البناء الحياتي للنيوكليوتيدات الرايبوزية والديوكسي رايبوزية هي العملية المركزية في الخلايا، وذلك لان النيوكليوتيدات هي المصدر المباشر للأحماض النووية DNA و RNA فضلاً عن كون نيوكليوتيد الأدينين ATP يعد المصدر الرئيس والعام للطاقة. وهناك عدة فوائد أخرى للنيوكليوتيدات (راجع الفصل الثامن من الجزء الأول) كدخولها في بناء المرافقات الإنزيمية NADH, NADPH وغيرها. ومن الأمور المهمة في عملية التكوين الحياتي للنيوكليوتيدات هو مسار تكوين قواعدها البيورينية والبريميدينية. وان عملية بناء هذه القواعد النيتروجينية هي من المسارات الوسطية Amphibolic intermediates للعمليات الأيضية.

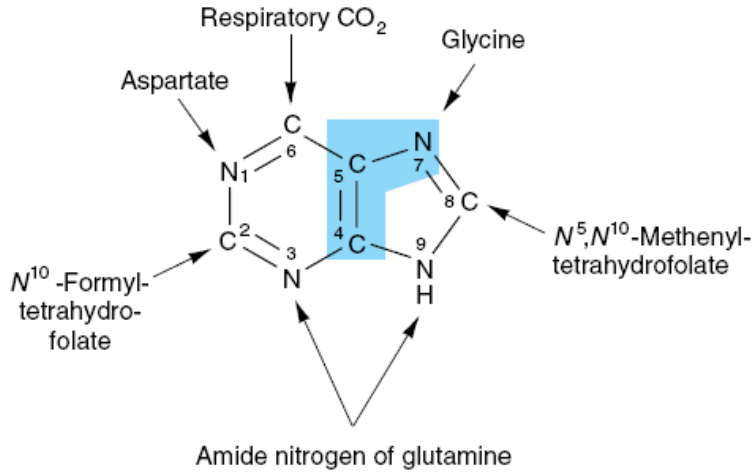
يتم بناء النيوكليوتيدات بمسارين مختلفين وهما:

1- المسار الجديد او الحقيقي Denovo pathway: والتي تبنى فيه حلقات البيورين والبريميدين من مواد أولية غير نيوكليوتيدية ذات أوزان جزيئية صغيرة، تتحد بتفاعلات متعاقبة مع كل من الرايبوز والفوسفات وبعض الأحماض الأمينية و CO_2 و NH_3 لتكوين النيوكليوتيدات.

2- مسار الإنقاذ Salvage pathway: وهو المسار الذي يستخدم فيه النيوكليوتيدات الناتجة من تقويض الأحماض النووية او من الغذاء المهضوم لغرض إعادة بنائها وإنقاذها من ان تطرح خارج الجسم بالاستفادة منها في بناء النيوكليوتيدات. ولمسارات الإنقاذ أهمية في علاج الأمراض التي تسببها الجراثيم او الطفيليات وكذلك في الدراسات الوراثية.

البناء الحياتي الحقيقي لنيوكليوتيدات البيورين

إن البناء الحياتي الحقيقي بمعنى استخدام مصادر أولية بسيطة لتكوين القواعد والنيوكليوتيدات فعند ملاحظة أصل ذرات حلقة البيورين (الشكل 4-5) يتبين بأنها متكونة من ذرات لأحماض أمينية مثل الكلايسين Glycine والأسبارتيت Aspartate والكلوتامين Glutamine فضلاً عن وجود ذرتي كاربون قادمة من أحد الأشكل الفعالة لفيتامين الفوليت (رباعي هيدروفوليت Tetrahydrofolate) ووجود ذرة كاربون CO_2 قادمة من التنفس Respiratory .



الشكل (4-5): مصادر ذرات النيتروجين والكاربون لحلقة البيورين.

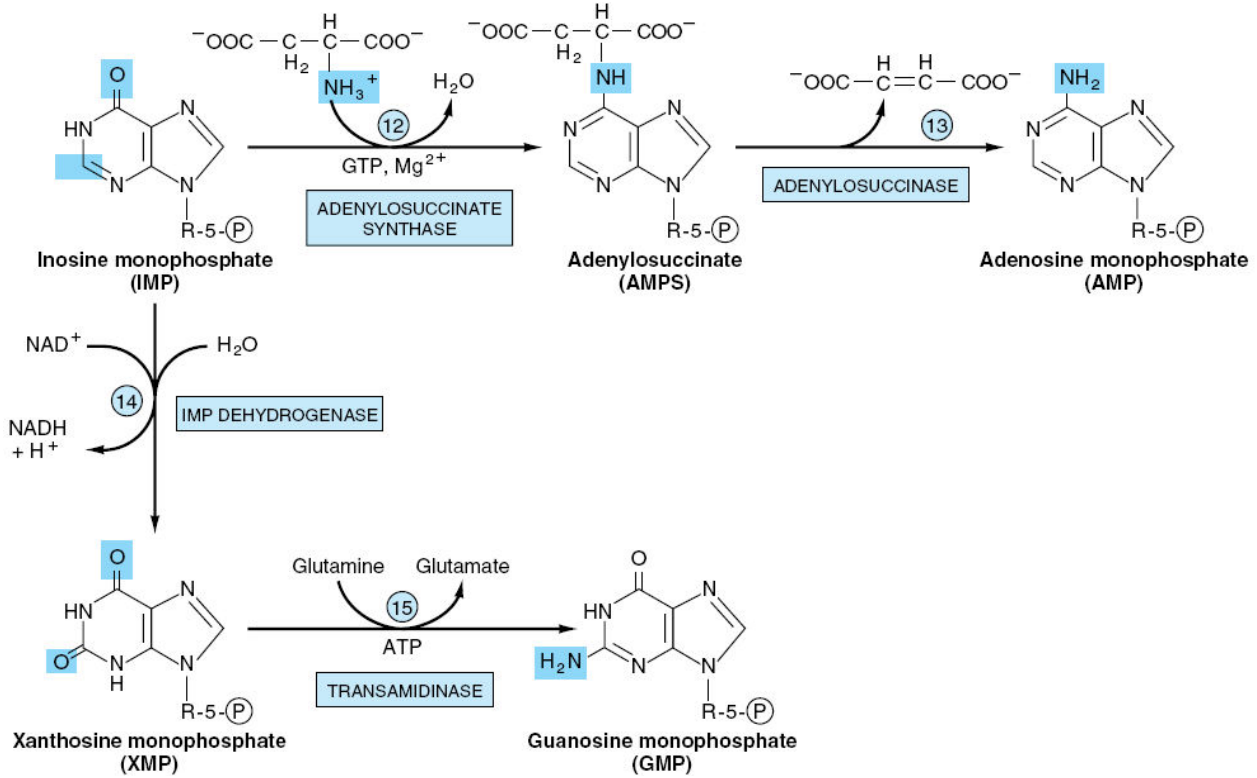
ان أول نيوكليوتيد بيوريني يتكون هو الإينوسين أحادي الفوسفات (IMP) Inosine monophosphate والذي يتكون من خلال عدة تفاعلات (الشكل 5-5). اذ في بداية تكوين نيوكليوتيدات البيورين يستخدم المركب الفا - D - رايبوز 5- فوسفات القادم من مسار الفوسفوكلوكونيت اذ تبنى عليه حلقة البيورين خطوة خطوة لتكوين الإينوسين أحادي الفوسفات والذي يشتق منها الأدينوسين أحادي الفوسفات AMP والكوانوسين أحادي الفوسفات GMP وبقية النيوكليوتيدات الأخرى.

ان الخطوات التفصيلية لعملية البناء كالاتي (الشكل 5-5):

- 1- تنشيط وفسفرة رايبوز 5- فوسفات بفعل إنزيم رايبوز فوسفات بايروفوسفوكاينيز Ribose phosphate pyrophosphokinase (الذي يسمى أيضاً فوسفورايبوزيل بايروفوسفات سنثتيز PRPP Synthetase) لتكوين 5- فوسفورايبوزيل 1- بايروفوسفات (PRPP) بوجود ATP و Mg^{++} (المعادلة رقم واحد).
- 2- يتفاعل PRPP مع الحامض الأميني الكلوتامين Glutamine (المعادلة رقم 2) اذ تحل مجموعة أميد الكلوتامين محل مجموعة البايروفوسفات عند ذرة كربون رقم 1 من السكر لينتج 5- فوسفورايبوزيل أمين 5-Phosphoribosylamine وهكذا فإن اول ذرة تدخل حلقة البيورين من الكلوتامين وتمثل ذرة النيتروجين رقم 9 بفعل إنزيم فوسفورايبوزيل بايروفوسفات أميدوترانسفيريز Amidotransferase.
- 3- تتفاعل مجموعة الكربوكسيل للكلايسين مع مجموعة الأمين لجزيئة 5- فوسفورايبوزيل أمين لتكوين كلايسنأميدرايبوزيل 5- فوسفات Glycinamide ribosyl 5- phosphate بفعل إنزيم فوسفورايبوزيل كلايسنأميد سنثتيز وبوجود جزيئة ATP، وهكذا يشارك الكلايسين في هذا التفاعل بإضافة ثلاث ذرات الى حلقة البيورين هي ذرة كربون رقم 4 و 5 وذرة نيتروجين رقم 7 (كما في المعادلة رقم 3).
- 4- وهكذا تستمر التفاعلات بخطوات متعاقبة لتكوين حلقة البيورين من خلال إضافة ذرة نيتروجين رقم 3 من الكلوتامين وذرة نيتروجين رقم 1 من الأسبارتيت، أما كربون رقم 6 فيدخل بوساطة البايوتين بتفاعل إضافة الكربون (الكربلة) Carboxylation في حين ان كلاً من ذرتي الكربون 2 و 8 تأتي من مساعدي الإنزيم N^{10} - فورميل- H_4 فوليت (N¹⁰- Formyl- H₄ folate) و N^5, N^{10} - مثيلين H_4 فوليت (N⁵, N¹⁰- Methylene H₄ folate) على التوالي.

الشكل (5-5): بناء اليورينات من رايبوز 5- فوسفات و ATP.

5- بعد اكتمال تكوين قاعدة البيورين فان النيوكليوتيد المتكون هو إينوسين 5'- أحادي الفوسفات Inosine monophosphate (IMP) (الذي يسمى أيضاً حامض الإينوسيك) (المعادلة رقم 11) الذي يتحول الى AMP و GMP وهكذا يعدّ IMP نقطة تفرع في صنع نيوكليوتيدات البيورين وكالاتي (الشكل 5-6):



الشكل (5-6): تحول إينوسين 5'- أحادي الفوسفات IMP الى AMP و GMP .

أ- يتكون AMP باستبدال مجموعة الكيتو في ذرة الكربون رقم 6 بمجموعة أمينية من الأسبارتيت بوجود GTP بفعل انزيمي أدنيل سكسينيت سنثتيز Adenylosuccinate synthase وأدنيل سكسينيز Adenylosuccinase (المعادلات رقم 12 و 13).

ب- يتكون GMP بإضافة مجموعة الأمين من الكلوتامين بوجود ATP بعد أكسدة IMP بوجود المرافق الإنزيمي NAD⁺ وبفعل انزيمي IMP Dehydrogenase و ترانس أميدنيز Transamidinase (المعادلات رقم 14 و 15).

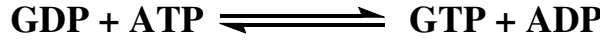
6- لغرض مشاركة النيوكليوتيدات الأحادية في تكوين الأحماض النووية يجب أولاً ان تتحول الى النيوكليوسيدات ثلاثية الفوسفات وتتم هذه التحولات بفعل تفاعلين متعاقبين من الفسفرة وكالاتي: أ- يحفز الإنزيم المتخصص الأدينيليت كاينيز Adenylate kinase فسفرة AMP الى ADP:



وبصورة مشابهة يتكون GDP بفعل إنزيم الكوانيليت كايينيز Guanylate kinase :



ب- تتحول بعد ذلك النيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات الى ثلاثية الفوسفات بفعل الإنزيم (غير المتخصص) نيوكليوسيد ثنائي فوسفات كايينيز Nucleoside diphosphate kinase وكالاتي:

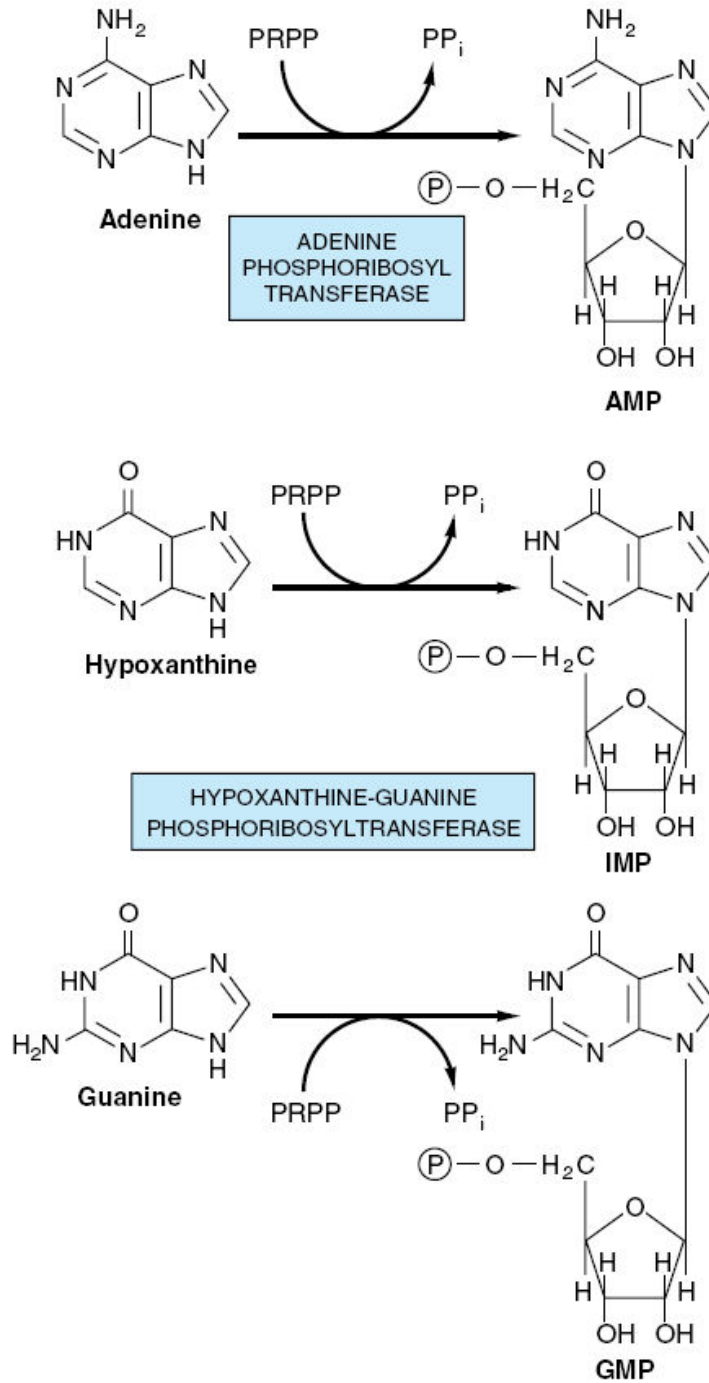


تكوين رايبونيوكليو تيد البيورين من خلال مسار الإنقاذ Salvage pathway

ان قواعد البيورينات والنيوكليوسيدات الناتجة من عمليات تحلل الأحماض النووية والغذاء يمكن ان تتحول الى رايبونيوكليو تيدات باستخدام إنزيمات مختلفة وكالاتي.

1- تتحول قواعد البيورين الى رايبونيوكليو تيد عن طريق إنزيمات الفوسفورايبوزيل ترانسفيراز Phosphoribosyl transferase اذ يعمل الفوسفورايبوزيل بايروفوسفات (PRPP) على تزويد وحدة الرايبوز فوسفات وتسمى هذه العملية بعملية الفسفرة الرايبوزية Phosphoribosylation (الشكل 5-7).
2- ان الرايبونيوكليو سيد (قاعدة نيتروجينية + سكر رايبوزي) يمكن ان يتحول الى رايبونيوكليو تيد (قاعدة نيتروجينية + سكر رايبوزي + مجموعة فوسفات) بعملية الفسفرة بفعل إنزيم الكايينيز Kinase وبوجود ATP.

3- ان البيورينات يمكن ان تتحول الى رايبونيوكليو سيد بفعل إنزيمات الفوسفوريليز وبوجود رايبوز 1- فوسفات ومن ثم يتحول الى رايبونيوكليو تيد بفعل إنزيم الكايينيز وبوجود ATP (كما في الفقرة رقم 2 أعلاه).

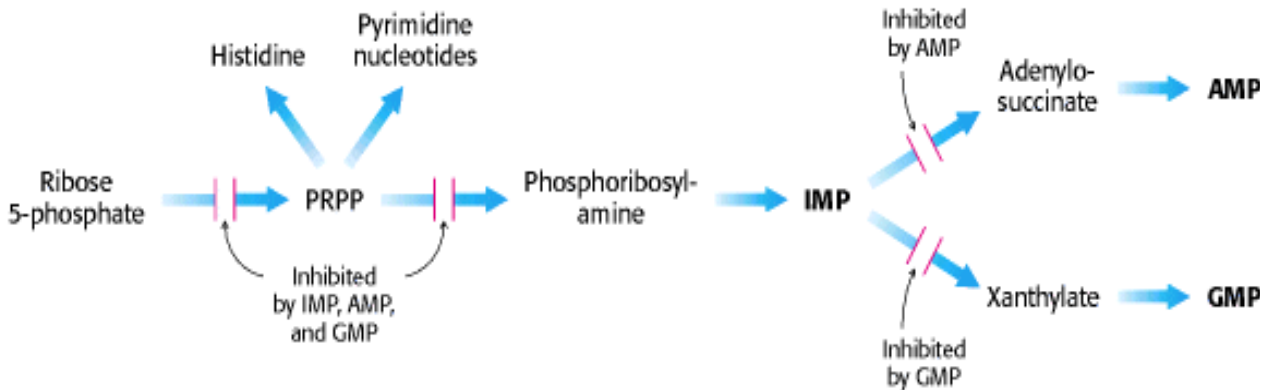


الشكل (5-7): عملية الفسفرة الرايبوزية Phosphoribosylation التي تعمل على تزويد وحدة الرايبوز فوسفات الى القواعد البيورينية لتكوين AMP و IMP و GMP.

تنظيم بناء النيوكليوتيدات البيورينية

يتم تنظيم بناء النيوكليوتيدات البيورينية باستخدام الإنزيمات المنظمة والمعتمدة أيضاً على التثبيط بالتغذية المرتدة Feedback inhibition في عدة مواقع بنائية وكالاتي (الشكل 5-8):

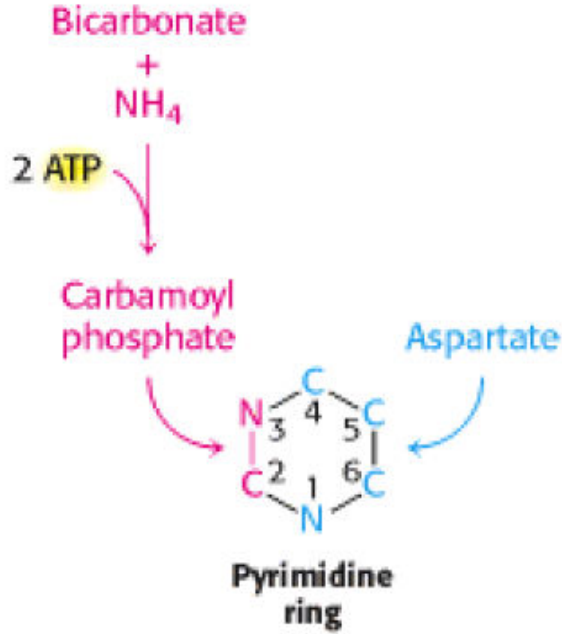
- 1- إنزيم الرايبوز فوسفات بايروفوسفات كايبيز (الخطوة الأولى في الشكل 8-5) الذي يثبط Inhibited بوجود تراكيز عالية من ADP و GDP.
- 2- إنزيم الأميدوترانسفيريز Amidotransferase (الخطوة الثانية في الشكل) الذي يثبط بالتغذية المرتدة من قبل الجزيئات GTP و GDP و GMP و ATP و ADP و AMP و IMP عند وجودهم بتراكيز عالية.
- 3- فضلاً عن ذلك تعد AMP و GMP المتكونة في مسار تكوين IMP عند نقطة تفرع البناء هي مثبطات تنافسية للمركب IMP أثناء تكوينه في التفاعلات المتعاقبة.
- 4- كما لوحظ سابقاً ان GTP هي مادة أساسية في بناء AMP بينما ATP هي مادة أساسية أيضاً في بناء GMP. ان هذه العلاقة تكون متوازنة بين بناء نيوكليوتيدات الأدينين والكوانين باذ كل منهما توازن الواحدة الأخرى.



(الشكل 8-5): تنظيم عملية بناء النيوكليوتيدات.

البناء الحياتي الحقيقي لرايبونيوكليوتيدات البريميدين

ان أصل ذرات حلقة البريميدين (الشكل 9-5) متكونة من مصادر مختلفة إذ أن مصدر ذرة النيتروجين رقم 1 وذرات الكربون 4 و 5 و 6 هو الحامض الأميني الأسبارتيك وان ذرة الكربون رقم 2 تنشأ من البيكاربونات وذرة الكربون رقم 3 من الحامض الأميني الكلوتامين.



الشكل (5-9): أصل ذرات حلقة البريميدين.

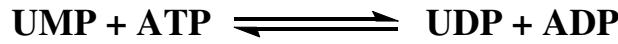
ان أول نيوكليوتيد يبني هو اليوردين الأحادي الفوسفات (UMP) Uridine monophosphate من المسار الحقيقي والذي يدعى أيضاً بمسار الأوروتيت Orotate pathway ويشق منه باقي النيوكليوتيدات الأخرى ضمن سلسلة من التفاعلات المتعاقبة وهي كما يأتي (الشكل 5-10):

- 1- تتضمن الخطوة الأولى تكوين فوسفات الكربامويل Carbamoyl phosphate من ثاني أوكسيد الكربون والنيتروجين الأميني للحامض الأميني الكلوتامين بفعل إنزيم كربامويل فوسفات سنثتيز II (Carbamoyl phosphate synthetase II) وبوجود جزيئين من ATP اذ تستخدم أحدهما مصدراً للفوسفات والأخرى مصدراً للطاقة (المعادلة رقم 1).
- 2- يتكاتف فوسفات الكربامويل مع الأسبارتيت لتكوين N-كربامويل أسبارتيت بفعل إنزيم كربامويل أسبارتيت ترانسفيراز الذي يسمى أيضاً أسبارتيت ترانس كارباميليز Aspartate transcarbamylase (ATCase).
- 3- إزالة جزيئة ماء من N-كربامويل أسبارتيت لتكوين ثنائي هيدروأوروتيت Dihydroorotate على شكل حلقة مغلقة بفعل إنزيم ثنائي هيدرو أوروتيز Dihydroorotase (المعادلة رقم 3).
- 4- أكسدة ثنائي هيدروأوروتيت لتكوين الأوروتيت بفعل إنزيم ثنائي هيدروأوروتيت ديهيدروجينيز Dihydroorotate dehydrogenase وبوجود NAD^+ الذي يتحول الى NADH.
- يمثل تكوين الأوروتيت التركيب الحقيقي لحلقة البريميدين والتي تعاني عدة تحولات لتكوين النيوكليوتيدات البريميدينية كما يلاحظ في الخطوات اللاحقة.
- 5- تتفاعل الأوروتيت مع فوسفورايبوزيل بايروفوسفات PRPP لتكوين الأوروتدين '5- أحادي الفوسفات (OMP) بفعل إنزيم الأوروتيت فوسفورايبوزيل ترانسفيراز Orotate phosphoribosyl transferase.

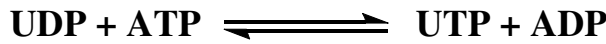
6- تكوين اليوردين أحادي الفوسفات (UMP) بعملية إزالة الكربوكسيل من الاورتيدين أحادي الفوسفات (OMP) بفعل إنزيم أورتيدين أحادي الفوسفات دي كاربوكسيليز OMP decarboxylase ثم يقوم المركب UMP بدور مهم ومركزي في تكوين نيوكليوتيدات البريميدين الأخرى.

7- تكوين CTP و UTP من UMP بواسطة تفاعلين فسفرة متعاقبين مشابهين لتكوين نيوكليوتيدات البيورين ثلاثية الفوسفات وكما يأتي (المعادلات رقم 7 و 8):

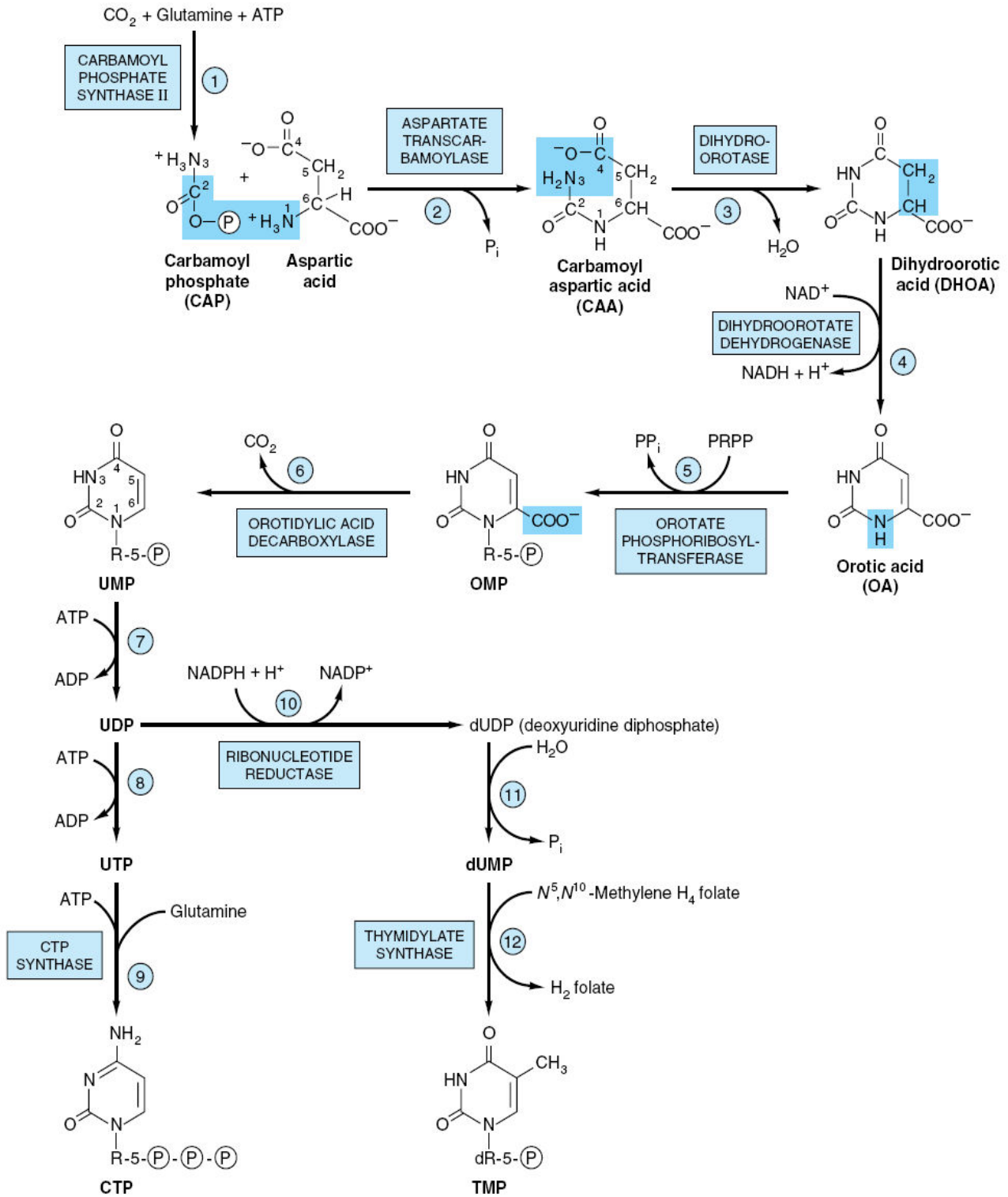
أ- يستخدم إنزيم نيوكليوسيد أحادي الفوسفات كاينيز لأجراء التحول الآتي:



وبفعل إنزيم نيوكليوسيد ثنائي الفوسفات كاينيز يعمل على التحول الآتي:



ب- تشتق نيوكليوتيدات السايدين من نيوكليوتيدات اليوردين اذ يمكن ان يتحول UTP الى CTP بفعل إنزيم سايتدين ثلاثي فوسفات سنثتيز CTP synthetase الذي يعمل على نقل مجموعة الأمين من الكلوتامين وبوجود ATP مصدراً للطاقة (المعادلة رقم 9).



الشكل (10-5): مسار البناء الحياتي الحقيقي لرابيونيوكلوتيدات البريميدين.

مسار الإنقاذ لتكوين اليوردين أحادي الفوسفات

كما في مسار الإنقاذ لتكوين نيوكليوتيدات البيورين يتكون اليوردين أحادي الفوسفات (UMP) أيضاً

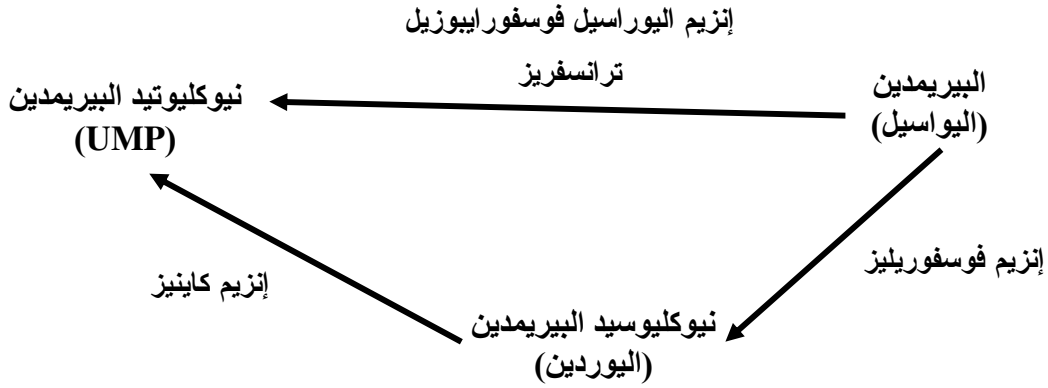
بمسار الإنقاذ بطريقتين (الشكل 11-5):

1- يرتبط الرايبوز فوسفات الذي يكون مصدره PRPP مع القاعدة الحرة (اليوراسيل) لإنتاج النيوكليوتيد UMP بفعل إنزيم اليوراسيل فوسفورايبوزيل ترانسفيريز.

2- في هذا المسار يتكون UMP بخطوتين:

أ- تتحول فيها اليوراسيل والرايبوز 1- فوسفات الى النيوكليوسيد (اليوردين Uridine) بفعل إنزيم الفوسفوريليز Phosphorylase.

ب- فسفرة اليوردين الى UMP بفعل إنزيم الكاينيز وبوجود ATP.



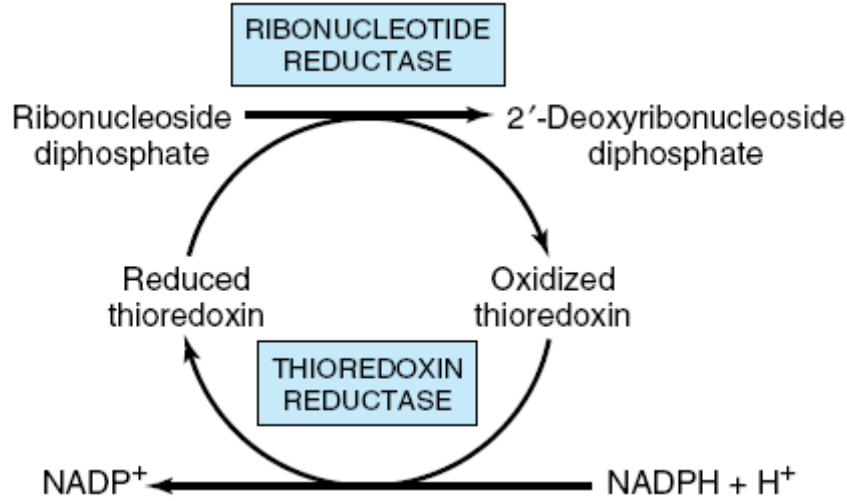
الشكل (5-11): مسار الإنقاذ لتكوين اليوردين أحادي الفوسفات.

اذ بعد تكون UMP يمكن ان يعاني تحولات مختلفة لإنتاج UTP و CTP .

اختزال الرايبونيوكلوتيدات الى الديوكسي رايبونيوكلوتيدات وتكوين الديوكسي ثايميدين كما هو معلوم بأن DNA يختلف عن RNA كيميائياً في مجالين رئيسيين هما أولاً ان النيوكليوتيدات في الـ DNA تحتوي على سكر الديوكسي رايبوز بدلاً من الرايبوز الموجود في الـ RNA وثانياً ان الـ DNA يحتوي على القاعدة البريميدينية الثايمين بدلاً من اليوراسيل في الـ RNA. وهكذا فإن التكوين الحياتي للديوكسي رايبونيوكلوتيد يتضمن عمليتين مهمتين هما تحول الرايبوز الى الديوكسي رايبوز وتحويل اليوراسيل الى الثايمين:

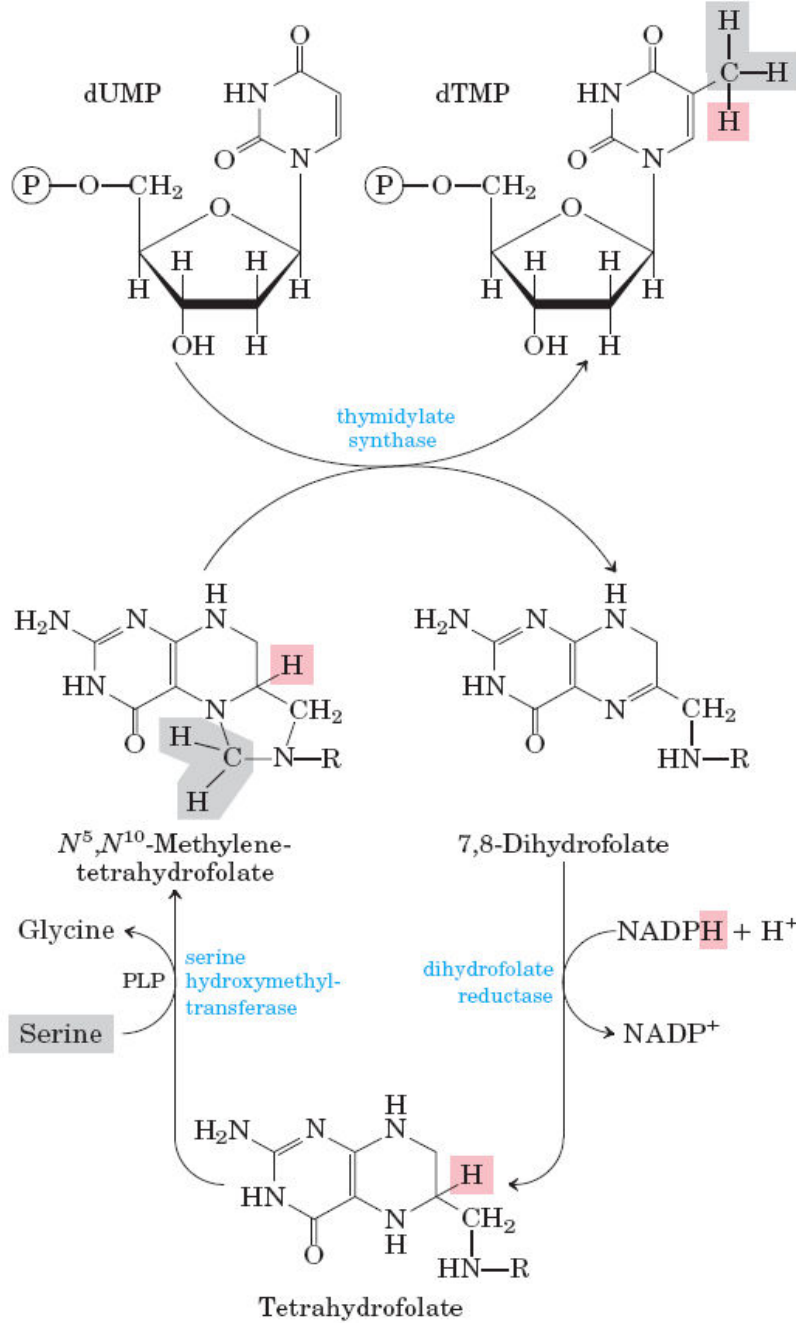
أ- يتكون الديوكسي رايبونيوكلوتيد من الرايبونيوكلوتيد المطابقة (أي بمعنى نفس القاعدة النيتروجينية) وذلك بعملية الاختزال، اذ تزاح مجموعة الهيدروكسيل في ذرة الكربون رقم 2' لسكر الرايبوز بأيون الهيدريد (الشكل 5-12) إذ تحتاج عملية الاختزال الى واهب للهيدروجين يزود من قبل الشكل المختزل للثايوريدوكسين Reduced thioredoxin ، والثايوريدوكسين عبارة عن ببتيد يتألف من 108 حامض أميني ويحتوي على أصرة ثنائية الكبريت (في شكله المؤكسد)، إذ يعمل المرافق الإنزيمي NADPH على اختزال أصرة ثنائية الكبريت بفعل إنزيم ثايوريدوكسين رديكتيز Thioredoxin reductase الذي يعد من مضادات الأكسدة الإنزيمية التي تستخدم في إزالة الأكسدة داخل الجسم، ثم إن

التايوريدوكسين المختزل يعمل على اختزال مجموعة الهيدروكسيل في ذرة الكربون رقم 2' لسكر الرايبوز وذلك بوجود الإنزيم ريبونيوكليوثيد رديكتيز Ribonucleotide reductase منتجاً الديوكسي ريبونيوكليوثيد (2'-Deoxyribonucleoside ثنائي الفوسفات 2'-Deoxyribonucleoside diphosphate) .



الشكل (5-12): اختزال الرايبونيوكليوثيدات الى الديوكسي ريبونيوكليوثيدات.

2- ان التكوين الحياتي للديوكسي تايميدين فوسفات (dTMP) ينتج من الديوكسي يوريدين فوسفات dUMP بفعل إنزيم تايميديليت سنتتيز Thymidylate synthetase بوجود رباعي هيدروفوليت Tetrahydrofolate (THF) (الشكل 5-13) اذ يعمل المركب N⁵، N¹⁰-ميثيلين رباعي هيدروفوليت على مثيلة (إضافة مجموعة ميثيل) الى dUMP فينتج المركب dTMP . ويمكن اعادة تنشيط بناء THF من ثنائي هيدروفوليت Dihydrofolate (DHF) الناتج من عملية بناء dTMP، باستخدام إنزيم ثنائي هيدروفوليت رديكتيز Dihydrofolate reductase وبوجود NADPH كما في الشكل الآتي:



الشكل (5-12): تحول ديوكسي يوريدين فوسفات (dTUP) الى ديوكسي ثايميدين فوسفات (dTMP).

تنظيم التكوين الحياتي لرابيونيوكلوتيدات البريميدين

يتم تنظيم البناء الحياتي لرابيونيوكلوتيدات البريميدين باستخدام وسائل تنظيمية إنزيمية مختلفة وهي كالأتي:

1- إنزيم الأسبارتيت ترانس كاربامويلز (ATCase) Aspartate transcarbamylase الذي يوجد مرتبطاً مع فوسفات الكاربامويل وثنائي هيدروأوروتيز Dihydroorotase على شكل بروتين واحد يتكون من ثلاث سلاسل متعددة الببتيد متماثلة تحفز التفاعلات الثلاثة ولذلك تقع تحت سيطرة جين واحد وتنظيم واحد. ويكون إنزيم ATCase منظماً لسرعة تكوين البريميدين وينشط ألوستيرياً بوساطة الـ CTP.

- 2- إنزيم UMP سنثتيز (إنزيمي الأوروتيت فوسفورايبوزيل ترانسفيراز Orotate phosphoribosyl transferase و OMP ديكاربوكسيلاز) الذي ينشط بنوكليوتيدات البريميدين ومن ضمنهم OMP .
- 3- ان سرعة إنتاج OMP تعتمد على توفر المصدر الأولي وهو الفوسفورايبوزيل فوسفات والذي يعتمد بدوره على فعالية إنزيم رايبوز فوسفات بايروفوسفوكاينيز والذي ينشط بجزيئة ADP والـ GDP.
- 4- إنزيم CTP سنثتيز الذي يحفز تحويل الـ UTP الى CTP اذ ينشط عند زيادة الناتج (CTP).

ملاحظات عامة عن التكوين الحياتي لنيوكليوتيدات البيورين والبريميدين

- 1- يمكن تميز مسار تكوين البريميدينات عن البيورينات بشيئين مميزين وهما:
- أ- تصنع أولاً القاعدة النيتروجينية في مسار تكوين البريميدينات ثم تتحول بعد ذلك الى النيوكليوتيد بعد إضافة الرايبوز والفوسفات، عكس ما هو موجود في مسار تكوين نيوكليوتيد البيورين اذ تبنى حلقة البيورين بالتعاقب على جزيئة الرايبوز 5- فوسفات.
- ب- ان مسار تكوين البريميدينات يكون غير متفرع، اذ يتكون نيوكليوتيد اليوردين ثلاثي الفوسفات (UTP) أولاً ثم يتحول الى الساتدين ثلاثي الفوسفات (CTP).
- 2- أن إنزيم فوسفات الكاربامويل سنثتيز I المستخدم في دورة اليوريا يختلف عن إنزيم فوسفات الكاربامويل سنثتيز II في بناء البريميدينات بما يأتي(الجدول 1-5):

الجدول (1-5): الفروقات بين إنزيمي فوسفات الكاربامويل سنثتيز I وفوسفات الكاربامويل سنثتيز II.

| فوسفات الكاربامويل سنثتيز II Carbomyl phosphate synthetase II | فوسفات الكاربامويل سنثتيز I Carbomyl phosphate synthetase I |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| أ- يتواجد في الساييتوبلازم. | أ- يتواجد في الماييتوكوندريا. |
| ب- يستخدم في بناء البريميدينات. | ب- يستخدم في دورة اليوريا. |
| ج- يعمل على تحويل الأمونيا من الحامض الأميني الكلوتامين الى فوسفات الكاربامويل (الشكل 10-5). | ج- يعمل على تحويل الأمونيا الناتجة من تقويض الأحماض الأمينية او من مصادر أخرى الى فوسفات الكاربامويل (الشكل 20-4). |

- 3- هناك ثلاثة براهين أيدت وجود المسار الإنقادي باستخدام القواعد والنيوكليوسيدات او الرايبوز الناتجة من الغذاء أو تقويض الأحماض النووية في بناء النيوكليوتيدات وهي كالاتي:
- أ- تم عزل أحياء مجهرية تحتاج الى واحد أو أكثر من قواعد البيورين ضرورية للنمو.
- ب- ان تثبيط التكوين الحياتي للبيورين بالمسار الحقيقي بواسطة العقاقير المضادة للسرطان أدت الى تثبيط جزئي لنمو الأورام السرطانية.

ج- ان بعض الأمراض الوراثية غير الطبيعية في الأطفال والذين يعانون من الضمور الشديد في الأعصاب لديهم نقص في احد الإنزيمات المستخدمة في بناء البيورينات أدت بالتالي الى استخدام المسار الإنقاذي في التعويض عن النقص.

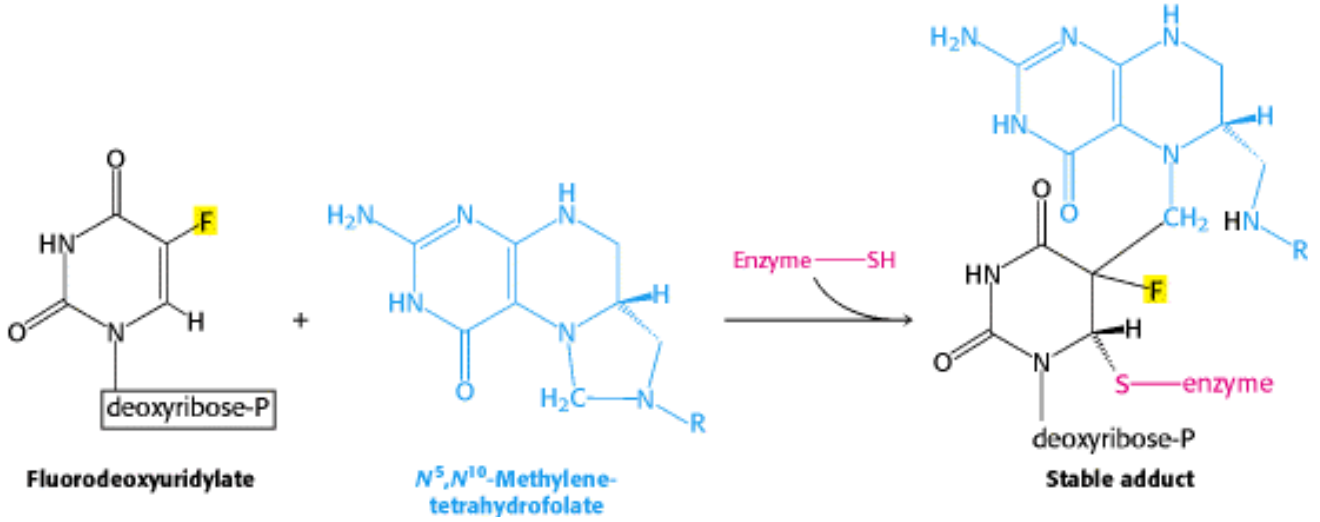
4- إن فوائد مسار الإنقاذ للنيكليوتيدات تكمن فيما يأتي:

أ- يتم التنافس بين مساري الإنقاذ والتعويض، مما يساعد على تنظيم حجم النيكليوتيدات المتولدة.
ب- تزويد بعض الخلايا بالنيكليوتيدات التي لا تستطيع بناءها بالمسار الحقيقي مثل خلايا الدم الحمراء التي لا تستطيع بناء 5- فوسفورايبوزيل أمين 5-Phosphoribosylamine وخلايا الدماغ التي لها مستويات واطئة من إنزيم PRPP أميدوترانسفيريز (الشكل 5-5) لذلك يجب توفر البيورينات من مصادر خارجية (مسار الإنقاذ) لبناء النيكليوتيدات.

5- ان أيض النيكليوتيدات هدف للمعالجة الكيميائية، اذ تم صنع وعزل العديد من المركبات من النباتات والبكتريا والفطريات ومن هذه المركبات مضادات المواد الأيضية Antimetabolites ومضادات الكلوتامين Glutamine antagonists ومضادات الفوليت Antifolates. وفيما يأتي وصف لهذه المركبات:

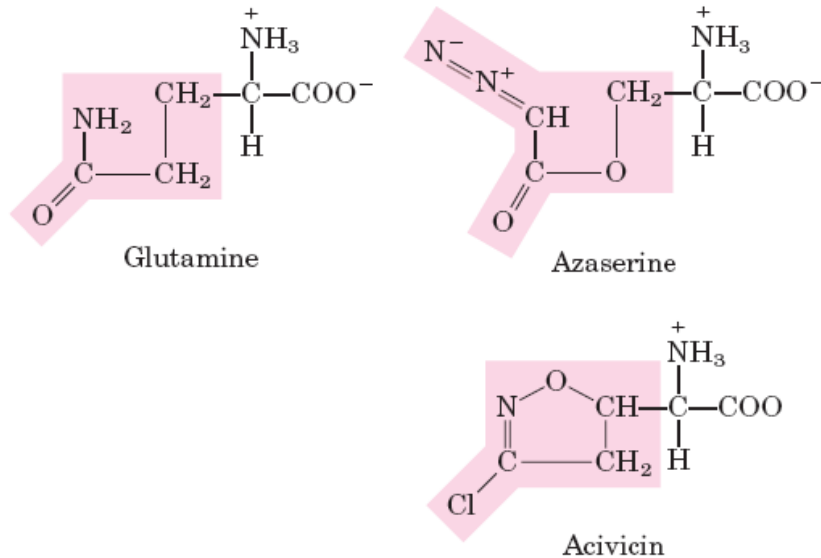
أ- مضادات المواد الأيضية بصورة عامة مواد مشابهة تركيباً أو مناظرة لقواعد اليورين والبريميدين او نيوكليوسيداتها والتي تتداخل وبصورة متخصصة مع بعض المواقع الأيضية او بعض التفاعلات المعينة ضمن العمليات الحياتية للخلايا. على سبيل المثال المركب فلوروديوكسي يوراديليت Fluorodeoxyuridylate يدخل في معالجة العديد من الأورام السرطانية التي تحتاج الى كميات كبيرة من النيكليوتيدات كمواد أولية لبناء الأحماض النووية DNA و RNA اذ ان هذا المركب عند تناوله في الجسم يثبط إنزيم ثاميديليت سنتتيز Thymidylate synthetase تنافسياً لأنه يشبه dUMP (الشكل 13-5) إضافة لهذا فإنه يدخل في تركيب الـ RNA وبهذا فهو يعيق عملية الترجمة Translation عند بناء البروتين.

كما ان المركب الأدينين أرابينوسيد Adenine arabinoside (araA) هو أيضاً من المركبات المشابهة للبيورينات فقد استخدم عقاراً ضد السرطان ومادة مضادة للفايروسات لمعالجة التهاب الدماغ الفايروسي اذ تعمل هذه المادة عندما تتحول الى شكله الثلاثي الفوسفات araATP على التأثير على إنزيم DNA بوليميريز DNA polymerase وبذلك تتداخل مع تكرار (تضاعف) الـ DNA .



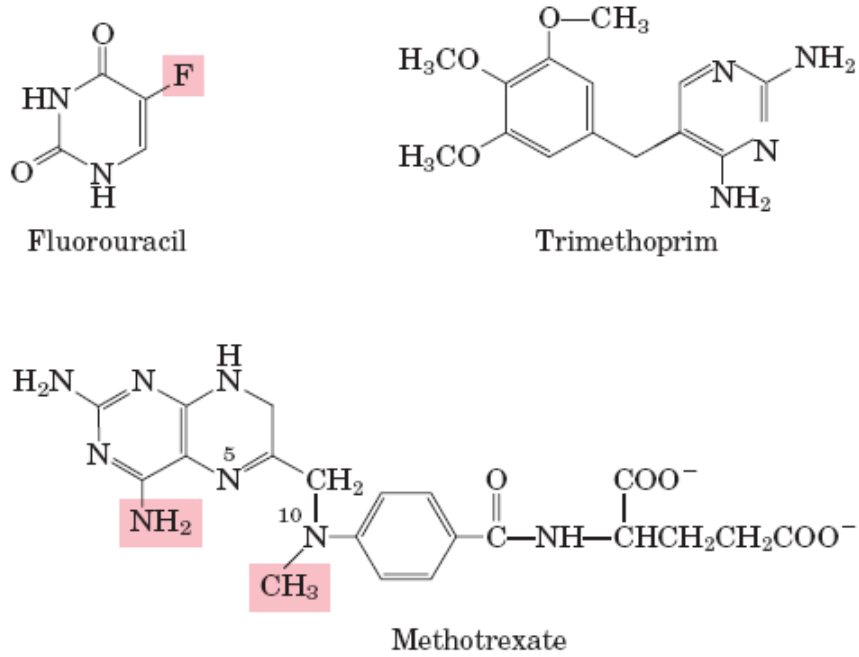
الشكل (5-13): تثبيط عمل إنزيم ثاميديليت سنثتيز بفعل مركب فلوروديوكسي يوراديليت Fluorodeoxyuridylate بوجود المرافق الإنزيمي مثيلين رباعي هيدروفوليت N^5, N^{10} -Methylene tetrahydrofolate.

ب- مضادات الكلوتامين التي تعمل على تثبيط التفاعلات التي تستخدم الكلوتامين واهباً لمجموعة الأمين وخصوصاً تفاعلات تكوين حلقة البيورين بالمسار الحقيقي وفي تحولات مختلفة للنوكليوتيدات. ومن هذه المركبات المضادة للكلوتامين هي: الأزاسيرين (Azaserine (D-diazoacetyl L-serine) والمركب أسفيسين (Acivicin) (الشكل 5-14).

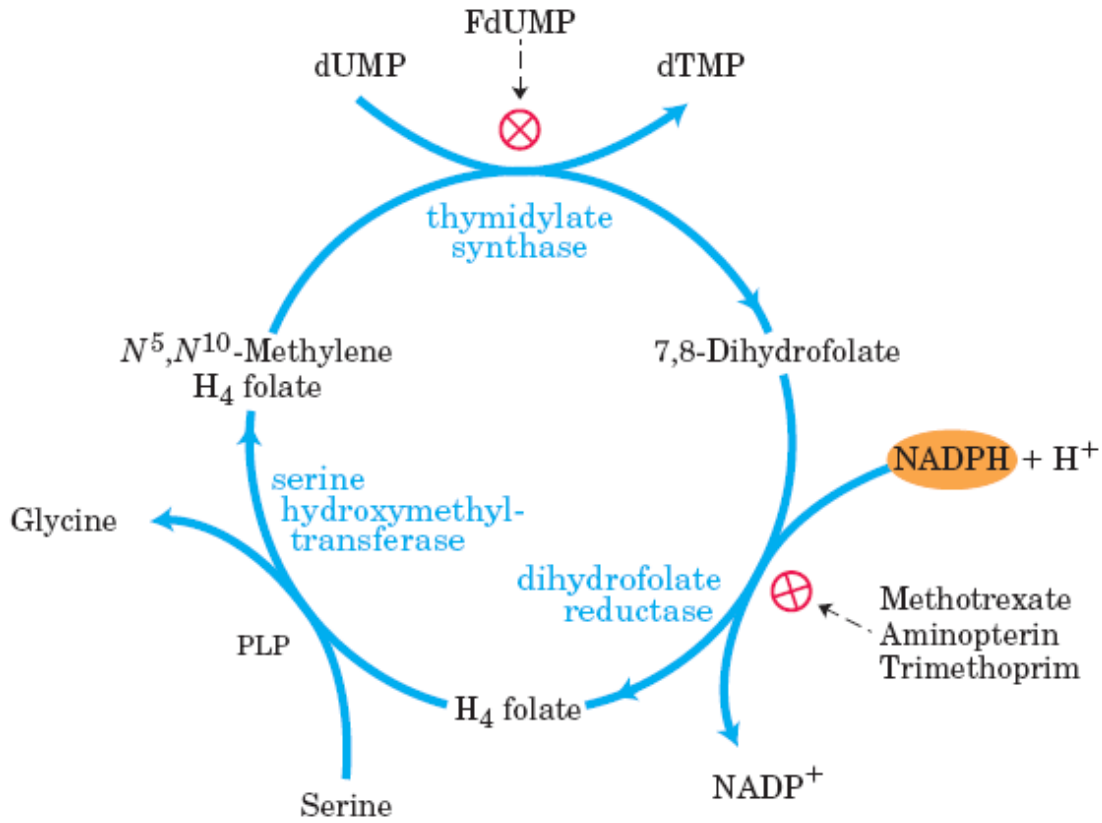


الشكل (5-14): الأزاسيرين Azaserine و أسفيسين Acivicin المثبطين لإنزيم كلوتامين أميدوترانسفيريز Glutamine amidotransferase واللذان يعدان من مشابهاة الكلوتامين N^5, N^{10} -Methylene tetrahydrofolate.

ج- مضادات الفوليت التي هي عبارة عن مركبات تتداخل مع تكوين المرافقات الإنزيمية المسماة رباعي هيدروفوليت Tetrahydrofolate وثنائي هيدروفوليت المشتقة من الفوليت. اذ تشارك في العديد من التفاعلات الحياتية منها تفاعلات تكوين الثايميديليت وتكوين نيوكليوتيدات البيورين. وان نقص او تثبيط تكوين هذه المساعدات الإنزيمية تؤدي الى التأثير على هذه العمليات ومن مضادات الفوليت هي الأمينوبترين Aminopterin والأميثوبترين Amthopterin (الذي يعرف بالميثوتركسيت Methotrexate) (الشكل 5-15) والتي استخدمت ضد أمراض سرطان الدم الحاد وأنواع أخرى من أمراض السرطان. ان مضادات الفوليت هي مركبات مشابهة للفوليت فالميثوتركسيت مثلاً مركب مشابه لحامض الفوليك أستبدل ذرة كاربون رقم 4 التي تحمل مجموعة الأمين بمجموعة الكاربوكسيل وان النيتروجين رقم 10 التي تحمل مجموعة الميثيل استبدلت بذرة الهيدروجين (الشكل 5-16) ويستخدم هذا المركب مثبطاً لإنزيم ثنائي هيدروفوليت رديكتيز الذي يعمل على اختزال DHF الى THF في تفاعلات مختلفة مثل تفاعل تكوين dTMP.



الشكل (5-15): بعض المضادات الحيوية المستخدمة في تثبيط بناء الثالامديت وأيض الفوليت.



الشكل (5-16): مواقع تثبيط الإنزيمات من قبل بعض المضادات الحيوية.

- 6- ان جميع الإنزيمات التي تشترك في مسار تكوين نيوكليوتيدات البيورين والبريميدين واقعة في الجزء الذائب من سايتوبلازم الخلية وان الكبد يعد العضو الرئيس لعملية البناء وان النيوكليوتيدات لا تستطيع عبور غشاء الخلية لمغادرتها لاحتوائها على مجاميع الفوسفات وعلى هذا الأساس يتم عبور قواعد البيورينات والبريميدينات على شكل النيوكليوسيدات وليس النيوكليوتيدات.
- 7- ان عملية حقن الجسم بجزئئة الثايميدين المشعة ^3H -Thymidin يعمل على تكوين DNA جديد حاوٍ على تلك الجزئئة ويمكن استخدام هذه الطريقة لمعرفة سرعة تكوين DNA في الجسم.

الفصل السادس

تكرار المعلومات الوراثية واستنساخها

Replication and transcription of genetic informations

تكرار المعلومات الوراثية واستنساخها

مقدمة

ان فرضية واتسون وكريك فتحت المجال أمام دراسة آلية التكوين الحيوي للـ DNA فقد نتج عن هذه الفرضية اصطلاح المبدأ المركزي للوراثة الجزيئية Molecular genetics (راجع الفصل الثامن من الجزء الأول) الذي ينص على أن المعلومات الوراثية تسري من DNA الى RNA ثم البروتينات وهي غالباً يرمز لها كالآتي:



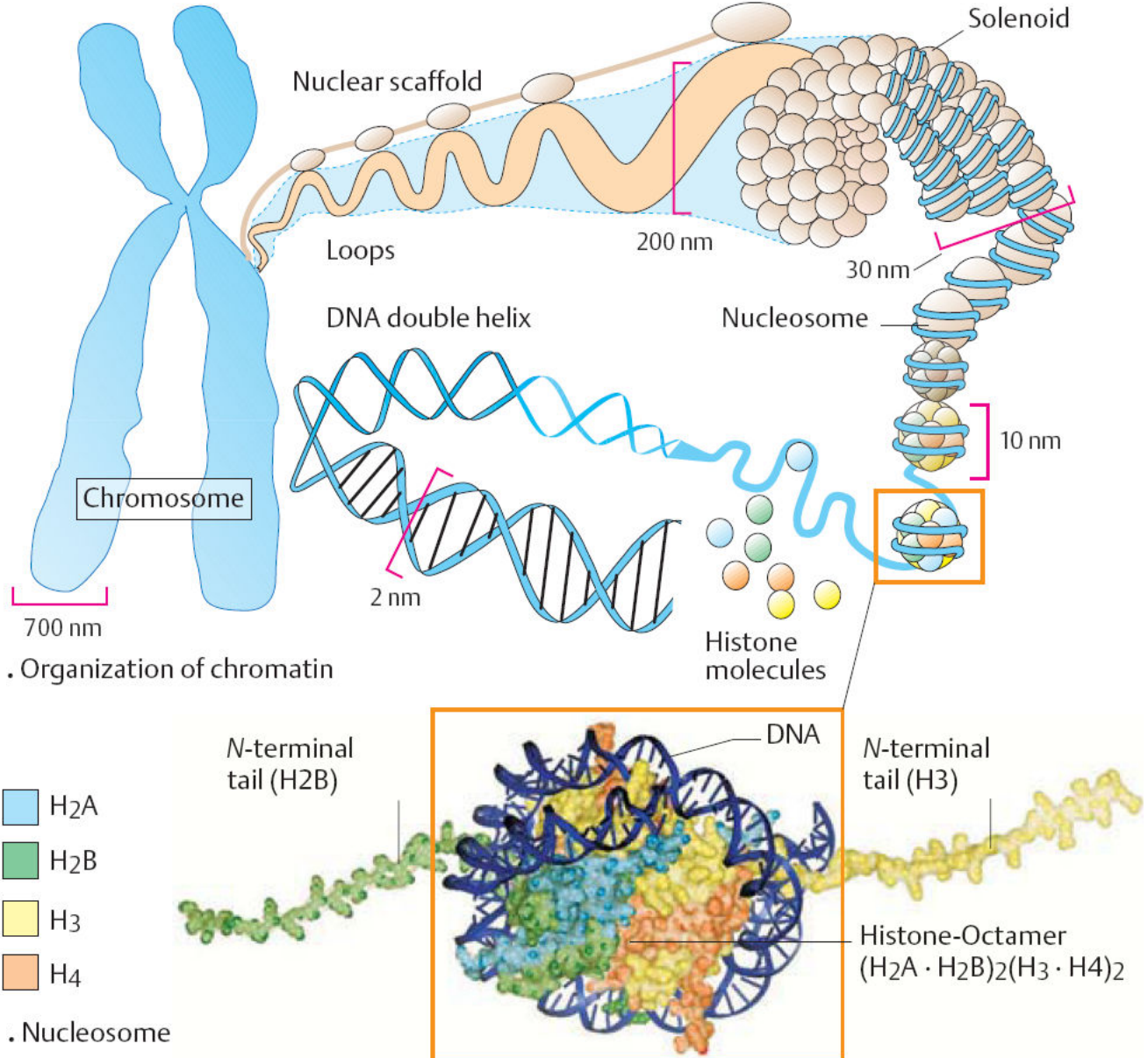
فالوظيفة الرئيسية لخلية الكائن الحي هي:

- 1- المحافظة على كمية الـ DNA بعملية التكرار او التضاعف Replication قبل الانقسام الخلوي.
- 2- نقل المعلومات الوراثية (ويطلق عليها أيضاً بالتعبير الجيني Genetic expression) المخزونة في الـ DNA الى RNA بعملية الاستنساخ ومن ثم ترجمة هذه المعلومات الوراثية بعملية الترجمة Translation لبناء البروتين فالرسالة الوراثية التي يحملها الـ RNA المرسل Messenger تستخدم لبناء البروتين. إن عملية نقل المعلومات الوراثية تكون معقدة الآليات وسوف يتم في هذا الفصل شرحها بشكل مبسط.

الكروموزومات وبعض المصطلحات المهمة

يعرف الكروموزوم Chromosome بذلك التركيب الخيطي الشكل الموجود في نواة الخلية والذي يحمل الجينات ويتكون من الكروماتين Chromatin (الذي يتكون بدوره من الـ DNA والبروتينات القاعدية Histones (الهستونات) وبروتينات أخرى وقليل من الـ RNA) (الشكل 1-6) وعندما يقال إن الكروموزوم موجود في نواة الخلية يعنى بذلك كروموزوم خلايا حقيقية النواة Eukaryotes ، إذ أن كروموزوم البكتيريا موجود في بروتوبلازم الخلايا التي لا تملك نواة Prokaryotes . ان كلمة الكروموزوم مشتقة من الكلمة الإغريقية Chromo ومعناها اللون و Soma التي تعني الجسم وبهذا يكون معنى الكروموزومات الأجسام الملونة او الأجسام الصبغية.

إن الكروموزومات ليست متشابهة او متساوية في عرضها، او متناسقة في الطول في خلية معينة ففي الخلية يوجد ما يدعى بالسنترومير Centromere الذي يكون مسؤولاً عن حركة الكروموزوم خلال انقسام الخلية.



الشكل (1-6): الكروموزوم ومكوناته.

ان كمية الـ DNA في الخلية لا تعني شيئاً وليس لها علاقة بتطور الكائن الحي فخلية الصنوبر تحوي $10 \times 3 \times 10^{11}$ غم من DNA مقابل $10 \times 3 \times 10^{12}$ غم من DNA في خلية الإنسان، كما ان عدد الكروموزومات لا يعني شيئاً أيضاً بالنسبة للتطور، فعدد الكروموزومات في الدجاج 78 كروموزوماً مقابل 46 كروموزوماً في الإنسان. تحوي الكروموزومات على 27 - 33 % بروتينات قاعدية و 30 - 35 % بروتينات غير قاعدية و 27 - 33 % DNA و 5 - 6 % RNA رغم ان RNA لا يعد من مكونات الكروموزوم وإنما يتم بناؤها ذاتياً من قبل DNA بعملية استنساخ المعلومات الوراثية ثم ينتقل الى السايوبلازم للقيام بمهمة بناء البروتين. تشمل البروتينات غير القاعدية العديد من الإنزيمات مثل إنزيمات البلمرة (بوليميريز Polymerase) والإنزيمات النووية (نيوكليز Nucleases) او إنزيمات توبوايزوميز Topoisomerase وعدداً من

البروتينات الحامضية، ويختلف عدد ونوع البروتينات غير القاعدية من خلية لأخرى، وتكون نسبة البروتينات القاعدية مساوياً لنسبة DNA في الخلية ومعظم هذه البروتينات صغيرة يتراوح وزنها الجزيئي بين 10-20 كيلو دالتون وإن 90% من البروتينات القاعدية هي من الهستونات Histones التي تنعدم في الخلايا البدائية ويمكن تصنيف الهستونات الى خمسة أنواع وهي $H_1, H_2A, H_2B, H_3, H_4$ وجميعها غنية بالأحماض الأمينية القاعدية الأرجينين واللايسين والذين يكونان تقريباً 25% من مجموع الأحماض الأمينية في الهستونات.

ان النيكليوزومات Nucleosomes أو العقد النووية تتكون من جزء من الحلزون المزدوج للـ DNA وطوله نحو 200 زوج قاعدي، يدور مرتين حول ثماني جزيئات هستونية مكونة من زوج من هستونات H_4, H_3, H_2B, H_2A مما يؤدي الى تكوين عقدة قطرها 10-11 نانوميتر وترتبط العقد النووية مع بعضها بجزء من الحلزون DNA الذي يتراوح طوله بين 20-120 نانوميتر اعتماداً على نوع الخلية ويدعى DNA الفضائي Spacer DNA ويمر DNA الفضائي عبر جزيئة هستون H_1 قبل ان يوصل مسيره ليلتف مرتين حول ثماني جزيئات هستونية أخرى مكوناً عقدة نووية جديدة (الشكل 1-6).

يحمل كل كروموزوم مجموعة جينات ويسمى مجموع جينات الخلية بالجينوم Genome وتحتوي الكائنات بدائية النواة على مجموعة واحدة جينية او جينوم واحد بينما تحوي اغلب الكائنات حقيقية النواة على مجموعتين من الجينوم من الأب ومن الأم، والجين هو جزء من الكروموزوم يحمل تسلسل من القواعد النيتروجينية والمسؤولة عن بناء سلسلة ببتيدية واحدة أو أكثر ويتراوح عدد نيوكليوتيدات الجين الواحد بين 800 - 1500 نيوكليوتيد ويعمل الجين عادة على تكوين RNA المرسل (mRNA) الذي يقوم بتكوين سلسلة الببتيد.

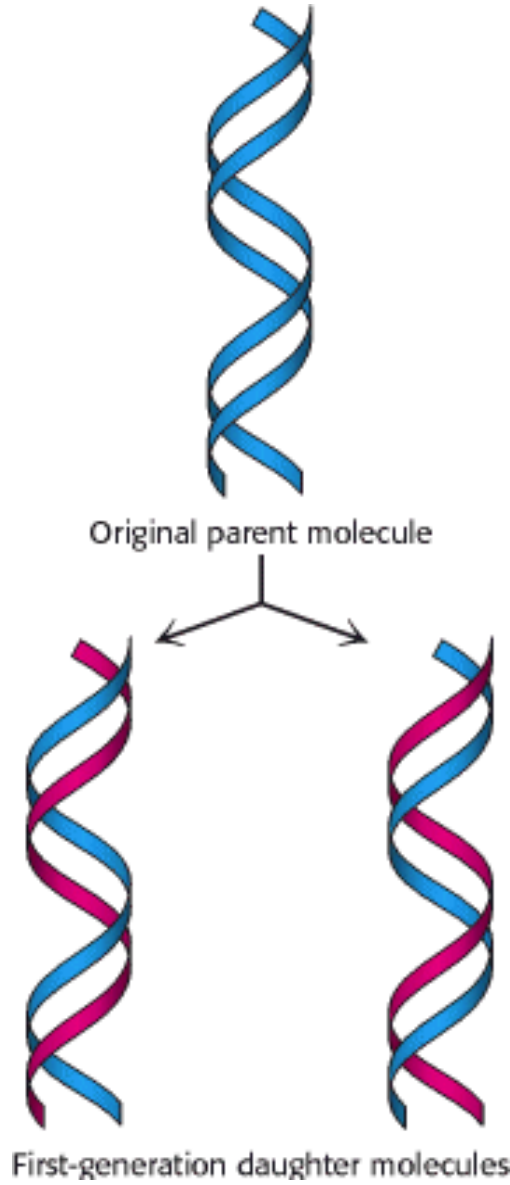
تكرار (تضاعف) الـ DNA Replication of DNA

1- أنواع التكرار:

أشارت العديد من الدراسات إلى أن عملية حدوث تكرار المادة الوراثية أثناء عملية انقسام الخلية سواء كانت بدائية او حقيقية النواة وجود ثلاثة أنواع من تكرار الـ DNA هي:

أ- التكرار المحافظ Conservative replication: التي تبقى فيه جزيئة الـ DNA الأم كما هي من غير فصل الشريطين (السلسلتين) ويتم بناء DNA جديد مكون من حلزون مزدوج مشابه له تماماً.

ب- التكرار شبه المحافظ Semi-conservative replication: التي يتم بموجبه انفصال شريطي الحلزون المزدوج الأصلي لكي تعمل كل منهما قالباً لتكوين حلزونين جديدين (الشكل 2-6).

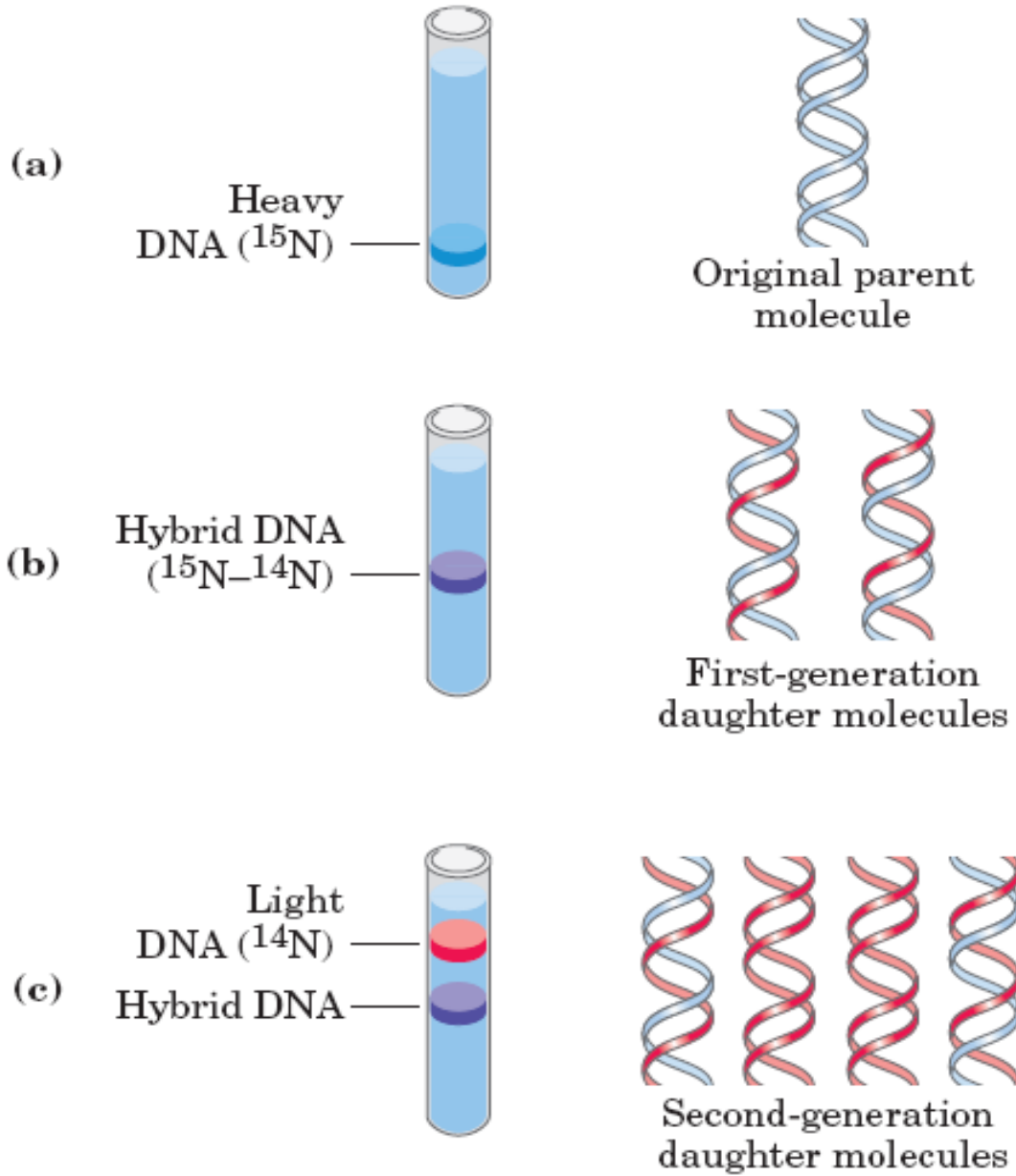


الشكل (2-6): تكرار الـ DNA من نوع الشبه المحافظ **Semi-conservative replication** ، إذ يلاحظ تكرار الـ DNA من جزيئة الأصل لإنتاج جزيئتين كل منها يحتوي على شريط من الـ DNA الأصل.

ج- التكرار التشتتي **Dispersive replication**: الذي يتم بموجبه تحطم الحلزون المزدوج الأصلي الى أجزاء متناثرة يتم استعمالها قوالب لإنتاج حلزونين جديدين تمتزج فيها الأجزاء القديمة بالأجزاء الجديدة المتكونة.

ان تكرار الـ DNA في الإنسان هو من نوع التكرار شبه المحافظ والذي أكده الباحثان ميسيلسون وستاهل **Messelson and Stahl** عام 1957 في تجاربهما عندما أكدوا مفهوم الحلزون المزدوج للـ DNA وطريقة تضاعفها داخل الخلية اذ قام الباحثان بإجراء نمو الخلايا في وسط يحتوي على النيكلوتيدات حاوية على النتروجين الثقيل (^{15}N) ثم نقلها الى وسط يحتوي على النيوكليوتيدات الطبيعية (حاوية على النتروجين الخفيف ^{14}N) وبينت النتائج الموضحة في الشكل (3-6) أن التكرار هو من نوع شبه المحافظ.

DNA extracted and centrifuged
to equilibrium in CsCl
density gradient



الشكل (3-6): تجربة الباحثين ميسيلسون وستاهل:

(a) عند نمو الخلايا في وسط يحتوي فقط النيتروجين ^{15}N فإن جميع النيتروجين في الـ DNA يحتوي فقط على ^{15}N ولهذا عند إجراء الفصل بالطرد المركزي (النبد المركزي) وباستخدام تدرج مكثافي بكلوريد السيزيوم CsCl يلاحظ وجود حلقة واحدة .

(b) نقل الخلايا الى وسط يحتوي على النيتروجين ^{14}N فقط، تتكون حزمة من DNA هجين Hybrid ذو لون وموقع يختلف عن الحزمة في (a) .

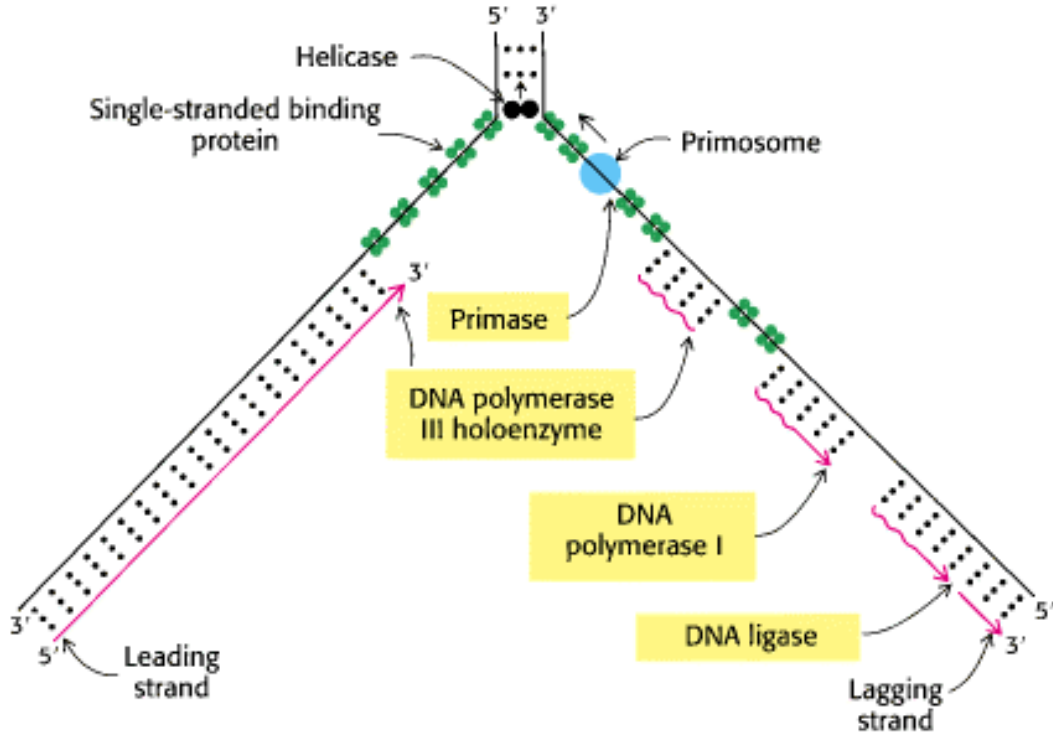
(c) عند الاستمرار في عملية التكرار تتكون عنها حلزونان مزدوجان هجينان من الـ DNA واثنان من الـ DNA الخفيف (يحتوي على ^{14}N فقط) وهذه النتائج تؤكد بأن التكرار هو من النوع شبه المحافظ.

2- شروط عملية التكرار للـ DNA:

- أ- وجود حامض نووي رايبوزي بادئ (فتيلة) Primer.
- ب- وجود شريطي الحلزون المزدوج لـ DNA منفكين عن بعضهما، ليتم استعمال كل منهما قالباً Template لبناء DNA جديد.
- ج- وجود أيون المغنيسيوم لتنشيط إنزيمات البلمرة Polymerases على التفاعل.
- د- وجود الرايبونوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات لتكوين الحامض النووي البادئ والتي تشمل ATP و GTP و CTP و UTP.
- هـ- توفر الديوكسي رايبونوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات لتكوين الحلزون الجديد والتي تشمل dATP و dGTP و dCTP و dTTP.
- و- وجود إنزيمات البلمرة للـ DNA (DNA Polymerases).
- ي- وجود إنزيم الربط (لايكيز) DNA ligase.
- ر- وجود نظام إنزيمي لتصحيح (ترميم) الأخطاء Proofreading التي قد تقع أثناء عملية التكرار.
- ز- طاقة كبيرة يتم الحصول عليها من ATP.

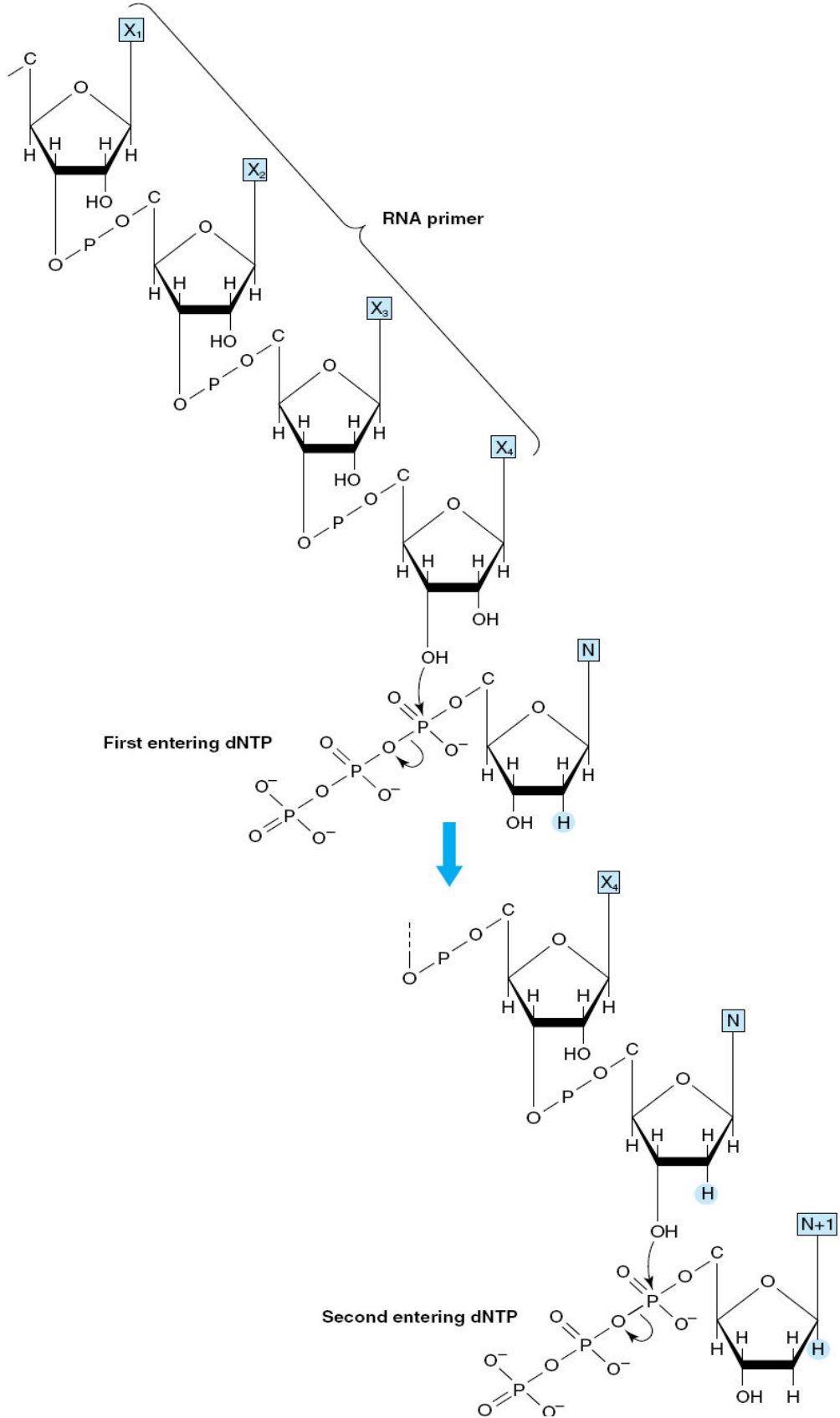
3- ميكانيكية تكرار الـ DNA

- أ- تحديد موقع التكرار (التضاعف) للـ DNA والذي يدعى نقطة الابتداء موقع C (ori C).
- ب- تقوم عدد من الجينات بإنتاج مركبات إنزيمية وبروتينية تحفز الإنزيمات توبوأيزوميريز Topoisomerase مجزئة الموقع على الالتصاق بالحلزون المزدوج للـ DNA في موقع أور C (Ori C)، اذ تعمل هذه الإنزيمات على السيطرة على دوران الحلزون Swivel من خلال قطع ولحم سلسلتي الحلزون باستمرار.
- ج - تعمل الإنزيمات الحلزونية (هيليكيز Helicase) على إبعاد أو فتح شريطي الحلزون المزدوج عن بعضهما لمسافة قصيرة تسمح بالتصاق البروتينات الرابطة للـ DNA DNA binding proteins (DNABP) على كل شريط مما يبقيهما منفصلين (اذ أن DBP عبارة عن بروتينات تلتصق بأحكام وقوة على كل شريط مفرد في الحلزون لمنعه من الالتصاق حول مثيله الأخر وإعادة تكوين الحلزون)، وتستعمل طاقة على شكل ATP لهذا الغرض (الشكل 4-6).



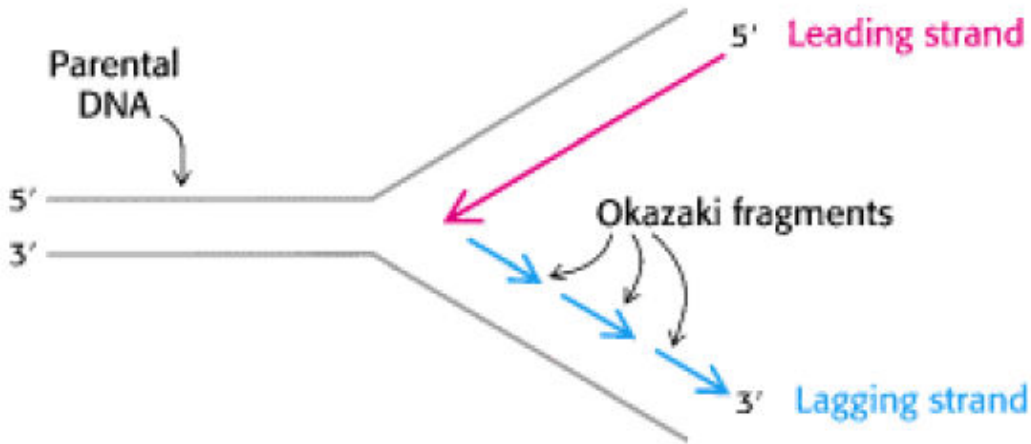
الشكل (4-6): يلاحظ كيفية عمل الإنزيمات الحلزونية (هيليكيز Helicase) على إبعاد أو فتح شريطي الحلزون المزدوج عن بعضهما لمسافة قصيرة تسمح بالتصاق البروتينات الرابطة للحلزون المنفرد Single-stranded binding protein.

د- لتكوين شريط جديد من الـ DNA تبدأ الإنزيمات المسؤولة عن تكوين شريط قصير من RNA وتسمى الإنزيمات البادئة Primase عن تكوين شريط قصير يسمى بالبادئ أو الفنتيلة Primer من (50-10) نيوكليوتيد والذي يزال لاحقاً (الشكل 5-6).



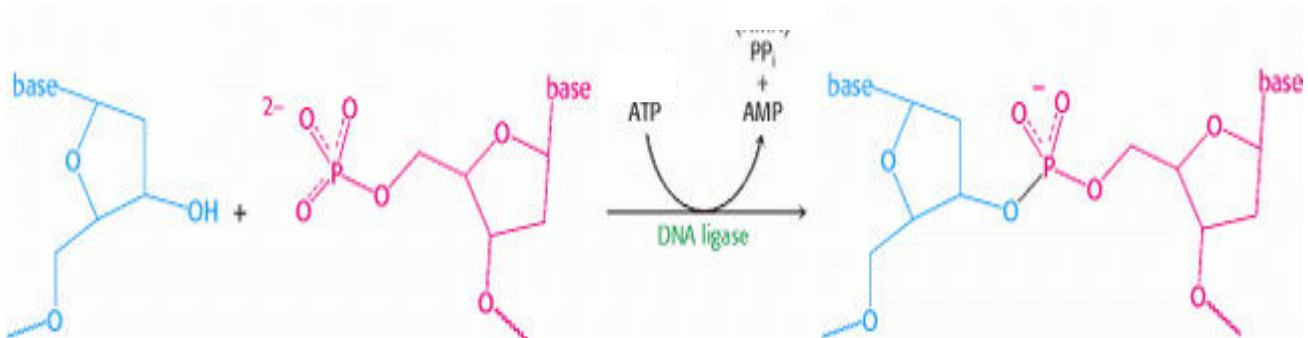
الشكل (5-6): تكوين الفتيلة (البادئ) من الـ RNA primer (RNA) وابتداء عملية إضافة وحدات الديوكسي ريبونوكليوسيد ثلاثي الفوسفات (dNTP).

هـ - يقوم إنزيم البلمرة III (DNA Polymerase III) بإضافة القواعد النيتروجينية الديوكسي رايبوزية الى سلاسل RNA البادئ مما يؤدي الى تكوين شريط هجين من RNA و DNA (RNA-DNA Hybrid) التي يصل طولها الى نحو 1000-2000 نيوكليوتيد في الخلايا البدائية ونحو 100-200 نيوكليوتيد في الخلايا حقيقية النواة. يرجى العلم بأن إضافة القواعد النيتروجينية يكون مستمراً في الشريط القيادي او الرئيسي Leading strand ومتقطعاً في الشريط الثانوي Lagging strand. وسميت هذه القطع الصغيرة في الشريط الثانوي بقطع اوكوزاكي Okazaki fragments نسبة الى مكتشفها العالم الياباني ريجي اوكوزاكي Reiji Okozaki عام 1968 (الشكل 6-6).



الشكل (6-6): تكوين قطع اوكوزاكي Okozaki Fragments في الشريط الثانوي Lagging strand.

و- يقوم إنزيم البلمرة I (DNA Polymerase I) من خلال نشاطه الإنزيمي الخارجي ($5' \leftarrow 3'$) بإزالة سلاسل RNA البادئ قاعدة فقاعدة ويضع محلها قواعد ملائمة من الديوكسي رايبونيوكلويدات. يربط قطع الـ DNA المتفرقة في الشريط الثانوي (قطع اوكازاكي) مع بعضها بعد إزالة سلاسل RNA البادئ وذلك باستخدام الإنزيم الرابط (DNA ligase) والتي تكون أوامر فوسفاتية بين مجموعة الهيدروكسيل في الطرف 3' ومع مجموعة الفوسفات في الطرف 5' لقطع الـ DNA (أوامر فوسفونائي إستر Phosphodiester) وتحتاج العملية الى طاقة على شكل ATP التي تتحول الى AMP + PPi كما يلاحظ في المعادلة الآتية:



ز- ترميم (أصلاح) الأخطاء الناتجة عن عملية تكرار الـ DNA

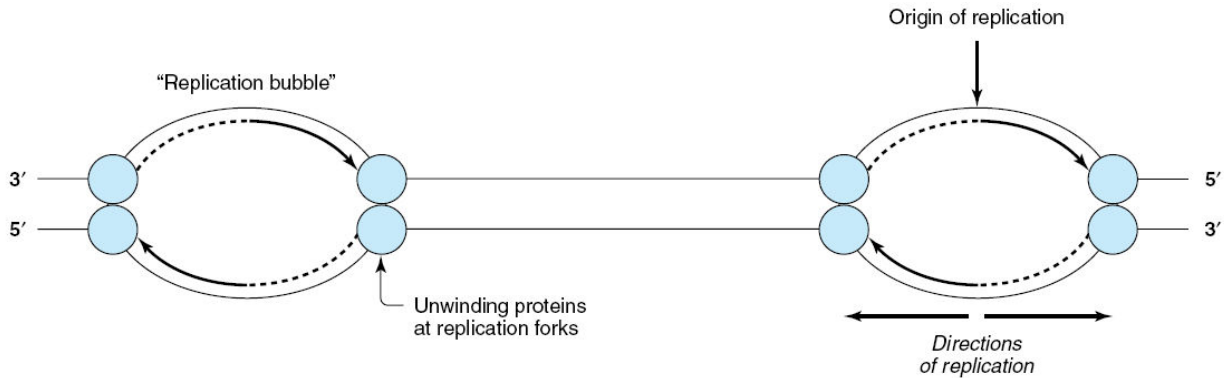
بعد ان يقوم إنزيم البلمرة I او إنزيم البلمرة III المعقد بوضع قاعدة نيتروجينية معينة في موضعها باتجاه ($3' \leftarrow 5'$) يعود إليها مرة أخرى باتجاه ($5' \leftarrow 3'$) للتأكد من نوعها وصحة وضعيتها، فإذا اكتشف احد الإنزيمين ان القاعدة موضوعة بشكل خاطئ او إنها لا تطابق المواصفات (كوضع الأدينين محل الكوانين) فإنه سيقوم بإزالتها من خلال نشاطه الخارجي ($3' \leftarrow 5'$) ووضع قاعدة صحيحة محلها وتسمى هذه العملية بالقراءة التصحيحية Proofreading ولهذا فإن احتمالية وقوع خطأ (وضع قاعدة محل أخرى) هو أقل من 10%. ومعدل أخطاء عملية التضاعف بصورة عامة لن يزيد عن 1 - 10 % على أكثر تقدير.

ملاحظات عامة عن عملية تكرار الـ DNA

- 1- من ميكانيكية تكرار الـ DNA يلاحظ أن هناك سمات معينة لعملية التكرار وهي:
 - أ- نقطة البداية التي تبدأ من موقع محدد على الكروموزوم ويتراوح عدد المواقع بين موقع واحد في الخلايا البدائية و عدة آلاف من المواقع في كروموزومات الخلايا الحقيقية النواة والتي تبدأ في آن واحد.
 - ب- يكون اتجاه التكرار في كلا الاتجاهين من نقطة البداية (النمو يكون باتجاهين متعاكسين) وان كانت سرعة التكرار ليست متساوية في كلا الاتجاهين.
 - ج- آلية الدوران Swivel: عند بدء عملية التكرار يتم انفكاك الشريطين المكونين للحلزون المزدوج مما يستوجب دوران الجزيئة حول نفسها ويسيطر على عملية الانفكاك ثم الدوران عدد من الإنزيمات. اذ تعمل إنزيمات التوبوايزوميريز Topoisomerases على تجهيز ميكانيكية خاصة تسمى ميكانيكية المحور المتحرك Swivel mechanism لتخفيف شدة هذا الالتواء.
 - د- إن معدل سرعة عملية التكرار يعتمد على درجة الحرارة وكمية الغذاء وعوامل أخرى عديدة منها خارجية ومنها داخلية، ففي بكتريا القولون *E. coli* يكون معدل سرعة بناء الحلزون المزدوج الجديد 4500 قاعدة في الدقيقة (او بمعدل 2225 قاعدة في الدقيقة في كل اتجاه لان التضاعف يتحرك باتجاهين رغم ان سرعة كل اتجاه لا تساوي سرعة الاتجاه الأخر) بينما تكون معدل التكرار الحلزون في معظم اللبائن 3500 قاعدة في الدقيقة.

- 2- ان إنزيمات البلمرة Polymerases التي تقوم بإطالة سلسلة DNA تكون على عدة أنواع منها في الخلايا بدائية النواة التي تكون على ثلاث هي: إنزيم البلمرة I وإنزيم البلمرة II وإنزيم البلمرة III المعقد (Pol I, II, and III)، أما إنزيمات البلمرة في الخلايا حقيقية النواة هي: إنزيم البلمرة A وإنزيم البلمرة B وإنزيم البلمرة Y وإنزيم البلمرة S (DNA Pol A, B, Y, and S).

3- ان مواقع التكرار في الكروموزومات يحدث فيها ما يسمى **بفقاعات التكرار Replication bubbles** والتي يلاحظ فيها تكرار الـ DNA باتجاهين متعاكسين وتكون هذه الفقاعات على طول الكروموزومات (الشكل 6-7).



الشكل (6-7): فقاعات التكرار Replication bubbles التي تتكون أثناء عملية تكرار الـ DNA وبمساعدة بروتينات التي تعمل على عملية فتح الحلزون Unwinding proteins.

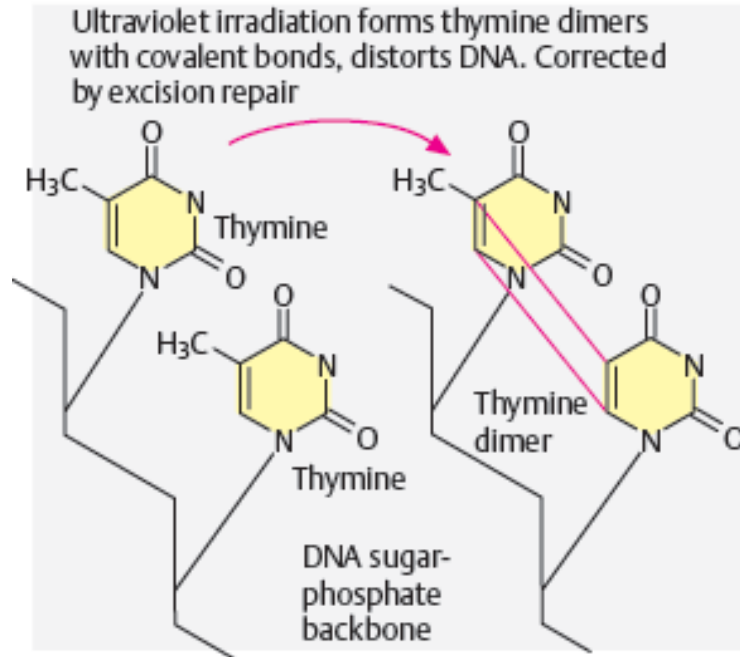
الطفرات الوراثية وعمليات الترميم (الإصلاح) Genetic mutation and repair

فضلاً عن وجود نظام تدقيق الأخطاء Proofreading، تحتاج المحافظة الدقيقة على المعلومات الوراثية المشفرة في DNA الى طريقة لترميم التغيرات العرضية التي تحدث في DNA الموجود. اذ تتعرض جزيئات الـ DNA الى عدة عوامل تلف وحدوث طفرات قد تكون ناتجة عن عوامل فيزيائية أو عوامل كيميائية تعمل على تغيير النيوكليوتيدات بعدة طرائق يمكنها التأثير في المعلومات الوراثية المشفرة ويكون ذلك عادة بصورة غير ملائمة وغالباً ما تصحح هذه التغيرات او الطفرات وتراقب كل خلية مادتها الوراثية وتصلحها باستمرار. ويمكن تعريف الطفرات بأنها تغيرات مفاجئة في التركيب الكيميائي للمادة الوراثية سواء كانت DNA أو RNA ويحدث التغير نتيجة تغير في كمية المادة الوراثية (من خلال زيادة او نقصان عدد الكروموزومات) أو من خلال نوعية المادة الوراثية (عند تغيير طبيعة الجين) والتغيرات قد تكون مؤقتة او دائمية.

وقد استخدمت الطفرات في المجالات التطبيقية إذ بالرغم من كون معظم الطفرات ضارة، إلا أن استحداثها أصبح وسيلة لمربي النباتات في تحسين سلالات مختلفة، سواء من اذ زيادة الإنتاج او مقاومة العوامل البيئية غير الملائمة او مقاومة الأمراض والآفات فقد استعملت الطفرات مثلاً في نبات الشعير وأمكن إيجاد سلالات عالية الإنتاج ومقاومة لمرضى التضخم كما استعملت الطفرات أيضاً في تحسين الناتج من البنسلين فقد عزل بعض السلالات ذات الإنتاج العالي من البنسلين وذلك بعد معاملة أعداد كبيرة من الجراثيم بالإشعاع وقد استعملت هذه الطفرة بدرجة كبيرة لإنتاج هذا المضاد الحيوي بشكل تجاري.

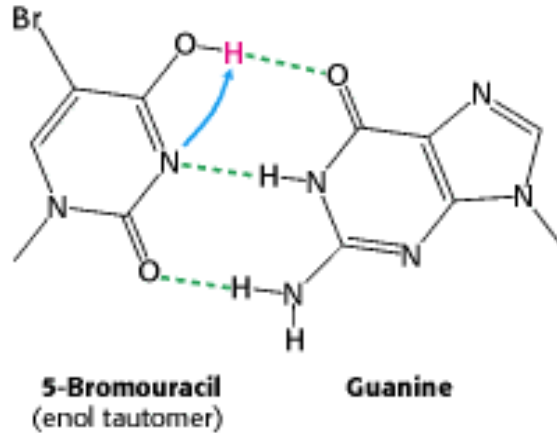
1- أسباب حدوث الطفرة الوراثية

تحدث الطفرة الوراثية عند تعرض الكائن الحي لعدد من المطفرات Mutagens ومن أهمها:
أ- الإشعاع: مثل الأشعة السينية (أشعة اكس X-ray) وأشعة كاما والأشعة فوق البنفسجية او عناصر مشعة (كالراديوم واليورانيوم) او إشعاعات ألفا أو بيتا الناتجة من انفجار القنابل الذرية او الهيدروجينية. فمثلاً قد تعمل هذه الإشعاعات على تحفيز ارتباط الثايمين مع الثايمين لتكوين ثايمين ثنائي الوحدات Thymine dimer (ثنائي البريميدين) (الشكل 8-6) او قد تعمل على كسر (شق) شريط الـ DNA.



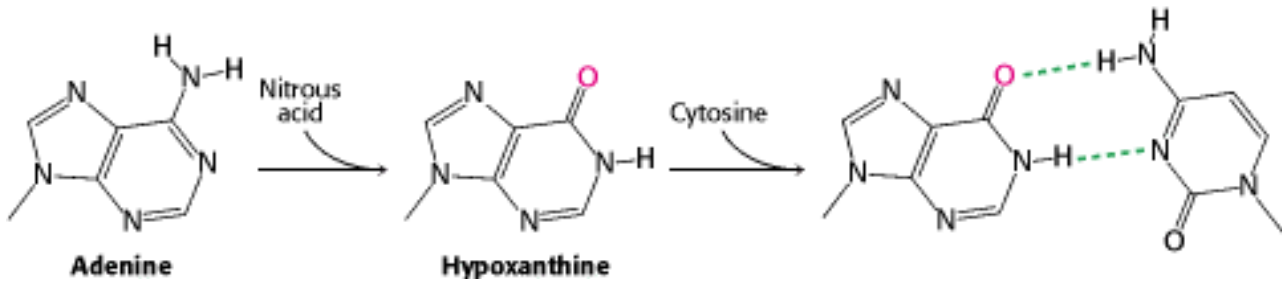
الشكل (8-6): تكوين أواصر بين الثايمين والثايمين المجاورة منتجاً ثايمين ثنائي الوحدات Thymine dimer بتأثير من الأشعة فوق البنفسجية.

ب- مشابهات القواعد Base analogues: والتي هي عبارة عن مركبات تشابه تركيب القواعد النيتروجينية من الناحية الكيميائية مما يجعلها قادرة على ان تحل محلها أثناء تكرار DNA ومنها 5- برومويوراسيل 5- Bromo uracil (يشابه الثايمين) والذي يغير ارتباط A = T الى G ≡ C (الشكل 9-6).



الشكل (9-6): ارتباط 5- برومويوراسيل 5- Bromo uracil مع الكوانين Guanine.

ج- **المطفرات الكيميائية:** التي تعمل على تغيير التركيب الكيميائي للنوكليوتيدات مثل هيدروكسي أمين Hydroxylamine (عامل مختزل يمكن ان يغير تركيب السايكوسين) او حامض النتروز Nitrous acid) الذي يعمل على إزالة مجموعة الأمين مستبدلاً إياها بمجموعة الكيتو) الذي يمكن ان يحول الأدينين الى هايبيوزانثين المشابه للكوانين مما سيؤدي الى اتحاده بسهولة مع السايكوسين (الشكل 10-6). كذلك العوامل القاعدية التي معظمها تتفاعل مع البيورينات اذ تعمل على انفصالها من السلسلة الحامضية النووية والتي تؤدي الى تكوين فراغ في السلسلة ويسهل من تفككها مثل مبيدات الحشرات او المواد الحافظة للأطعمة المعلبة او الأسمدة او بعض الأصباغ (بروفلافين Proflavin أو بروميد الإثيديين Ethidium Bromide).



الشكل (10-6): تحول الأدينين الى الهايبيوزانثين Hypoxanthine بفعل حامض النتروز Nitrous acid (إزالة مجموعة الأمين واستبدالها بمجموعة الكيتو) مما يؤدي الى اتحاد الهايبيوزانثين المتكون مع السايكوسين.

د- **المضادات الحيوية وأشباؤها:** تقوم المضادات الحيوية لاسيما المضادة منها للأمراض السرطانية بإحداث طفرات في الخلايا السرطانية لمنعها من التكاثر فمثلاً يمنع المضاد الحيوي أكتينومايسين D (Actinomycin D) تكوين إنزيمات البلمرة والإنزيمات المكونة لجزيئة RNA من خلال تكوينه مركب معقد مع DNA.

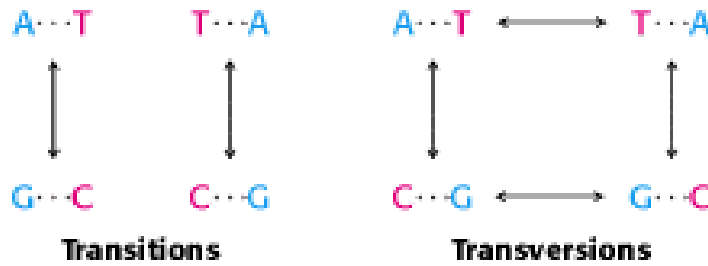
هـ- التأثيرات البيئية: تلعب التأثيرات البيئية كتغير درجة الحرارة والضغط الجوي والأس الهيدروجيني pH والوسط الغذائي دوراً مهماً في إحداث الطفرات الوراثية لاسيما التلقائية منها.

3- أنواع الطفرات: يمكن تقسيم الطفرات الى نوعين رئيسيين وهما: طفرات موضعية Point mutations وطفرات كروموزومية Chromosomal mutations :

أ- الطفرات الموضعية (او النقطية) Point mutations

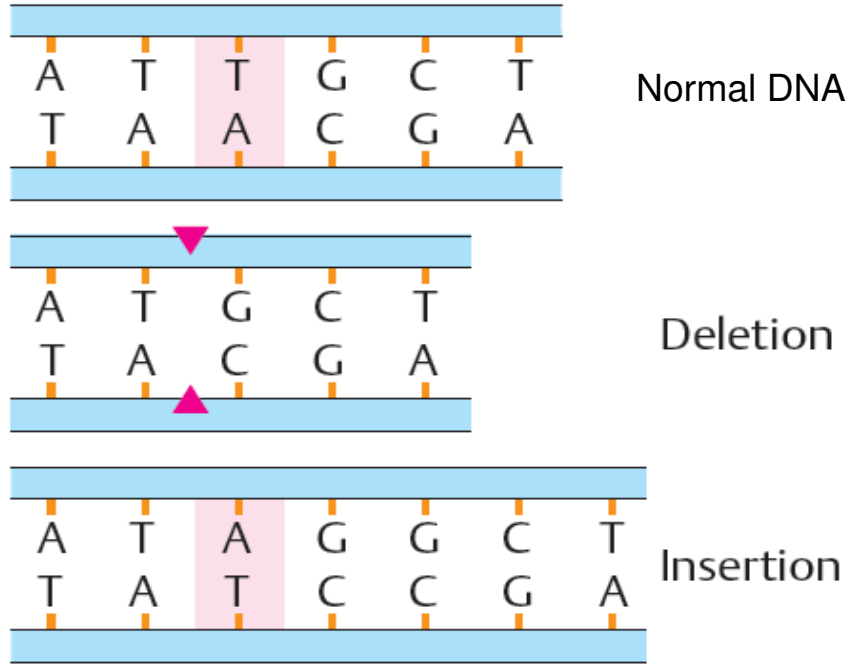
الطفرات الموضعية عبارة عن تغيرات كيميائية في نيوكليوتيد واحد او عدد من النيوكليوتيدات في جين واحد، فيمكن للطفرة ان تنتقل الى النسل والى أجيال المستقبل المتعاقبة ويمكن تقسيمها الى صنفين عامين هما:

i- طفرات استبدال القاعدة النيتروجينية والتي تكون أما طفرات انتقالية Transitions، اذ يتم استبدال قاعدة نيتروجينية بيورينية أو بيريميدينية بأخرى متشابهة لها (مما يجعل عدد القواعد ونسبتها ثابتاً داخل الجين) أو طفرات استبدال عكسية Transversions التي يتم فيها استبدال قاعدة بيورينية بأخرى بيريميدينية او العكس، مما يؤدي الى اختلال النسبة القاعدية داخل الجين (الشكل 11-6).



الشكل (11-6): طفرات استبدال انتقالية Transitions وعكسية Transversions .

ii- طفرات إنحرافية (إزاحة الإطار) Frame shift mutations، والتي تكون إما طفرات الحذف Deletion mutations التي يتم فيها حذف نيوكليوتيد واحد أو أكثر من الجين أو طفرات الإضافة (الإدخال) Addition (Insertion) mutations التي يتم فيها إضافة نيوكليوتيد واحد أو أكثر الى الجين (الشكل 12-6).



الشكل (12-6): طفرات الحذف (Deletion) والإضافة (الإدخال Insertion) مقارنة مع الـ DNA الطبيعي والتي تعمل على حدوث الطفرات الإحرفية (إزاحة الإطار) Frame shift mutations .

كما يمكن تقسيم الطفرات الموضعية الى ثلاثة أقسام هي:

- i- طفرات خامدة **Silent mutations** ويتم في هذه الطفرة استبدال قاعدة نيتروجينية بقاعدة مشابهة لها ضمن الشفرة الوراثية، فمثلاً الشفرة الوراثية للهستيدين قد تكون CAC او CAU فإذا حدثت طفرة وتم استبدال القاعدة الثالثة اليوراسيل U بـ السايروسين C او بالعكس فإن تكوين الحامض الأميني سيبقى الهستيدين ولن يتأثر الكائن الحي بهذه الطفرة.
- ii- طفرات خاطئة **Missense mutations** يتم في هذه الطفرة استبدال قاعدة نيتروجينية بقاعدة مغايرة لها في الشفرة الوراثية، فإذا حدثت طفرة وتم استبدال القاعدة الأولى من شفرة الهستيدين الثلاثية بالأدينين A فإن الشفرة ستتحول من CAC او CAU الى AAC او AAU وهي شفرة تكوين الحامض الأميني أسبارجين مما يؤدي الى حدوث طفرة واضحة المعالم.
- iii- طفرات عديمة المعنى (ليس لها معنى) **Nonsense mutations**، يتم في هذه الطفرة استبدال قاعدة نيتروجينية بقاعدة مغايرة لها مما يؤدي الى تكون شفرة وراثية عديمة المعنى، وتوقف صنع البروتين نهائياً وحدثت طفرة واضحة المعالم، فعند تغيير القاعدة الثالثة السايروسين C لشفرة الحامض الأميني (تايروسين) الثلاثية UAC الى أدينين فتصبح الشفرة UAA عديمة المعنى (شفرة عابثة) ويتوقف صنع البروتين نهائياً.

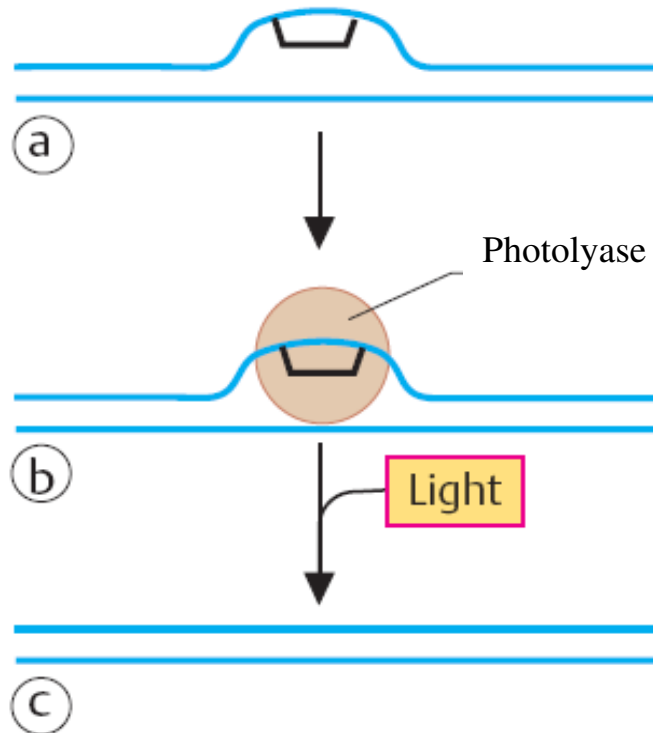
ب- الطفرات الكروموزومية Chromosomal mutations

يمكن للاضطرابات الفيزيائية والكيميائية وكذلك الأخطاء أثناء الانقسام المنصف Mitosis ان تتلف الكروموزومات او تغير عددها في الخلية. اذ تحتوي خلايا كل كائن حي عدداً ثابتاً من الكروموزومات ومعظم الكائنات الحية الراقية ثنائية لمجموعتين من الكروموزومات Diploid مجموعة من الأم ومجموعة من الأب اذ يحدث في بعض الأحيان اختلاف في الكروموزومات من خلال الزيادة او النقصان في كروموزوم واحد أو أكثر او تضاعف عدد مجاميع الكروموزومات.

3- ترميم (إصلاح) الطفرة الوراثية Mutation repair

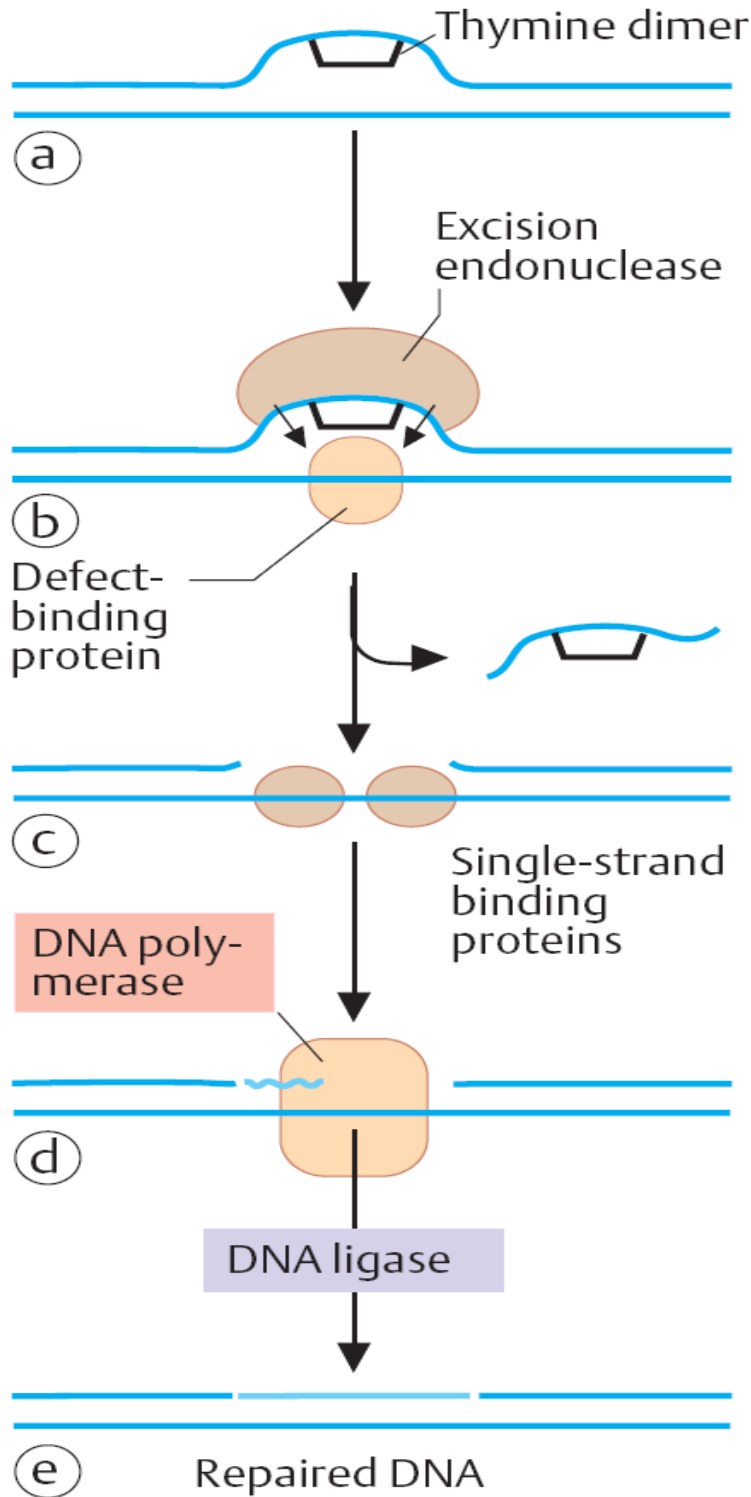
هناك عدة طرائق تستعملها الخلية لترميم الأضرار التي تحدث نتيجة حدوث طفرة فيها ومنها:

أ- **التنشيط الضوئي Photoactivation**: عند تعرض بكتريا القولون *E. coli* المصابة نتيجة تعرضها للأشعة فوق البنفسجية الى الضوء المرئي فإن كمية كبيرة من هذه الأضرار يتم ترميمها، اذ يحفز الضوء المرئي الجين (نوع phr) على تكوين إنزيم يحفز القواعد البيريميدينية على العودة الى موضعها الطبيعي وهو إنزيم فوتولايز Photolyase ويوجد هذا الإنزيم في الخلايا الحقيقية النواة ويحفز إنتاجه الضوء المرئي أيضاً، وقد استخدم هذا النوع من الترميم لإزالة ثنائي البريميدين في شريط الـ DNA (الشكل 6-13).



الشكل (6-13): ترميم الطفرة الوراثية بعملية التنشيط الضوئي Photoactivation وباستخدام إنزيم فوتولايز Photolyase.

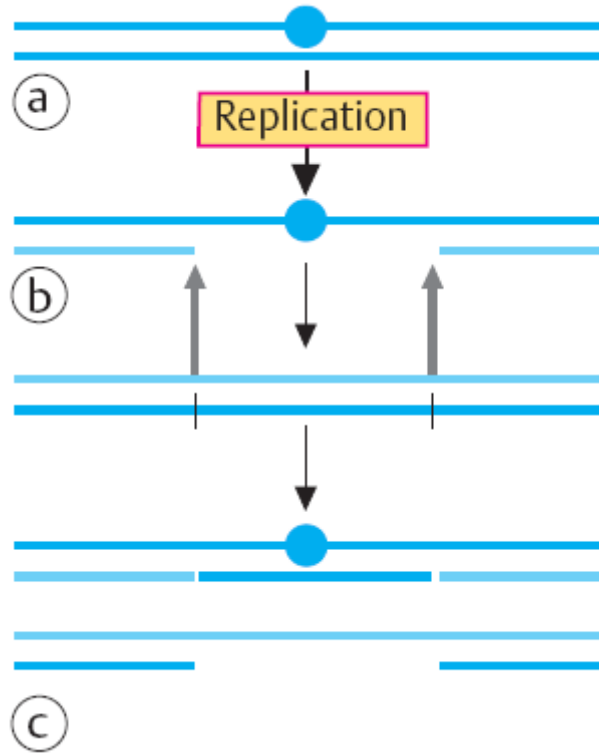
- ب- الترميم بالاستئصال **Excision repair**: يشمل هذا الترميم سلسلة من الخطوات الإنزيمية الشبيهة بعملية ترميم الخطأ عند تضاعف الـ DNA وكالاتي (الشكل 14-6):
- 1- يقوم إنزيم نووي داخلي (إندونوكليز Endonuclease) بكسر أو أحداث (قطع nick) في الشريط المتضرر (الحامل لقاعدة نيتروجينية خاطئة) وقرب مكان هذه القاعدة.
 - 2- يقوم إنزيم نووي داخلي آخر بإزالة قسم من الشريط الذي تقع عليه القاعدة الخاطئة.
 - 3- يقوم إنزيم البلمرة (Polymerase I) او البلمرة II (Polymerase II) باستعمال الجزء الصحيح من الشريط الآخر (غير المتضرر) قالباً Template لبناء قطعة من شريط DNA جديدة لتحل محل القطعة المزاحة او المقطوعة.
 - 4- يقوم الإنزيم الرابط (اللايكيز) DNA ligase بربط القطعة الجديدة مع بقية الشريط.



الشكل (14-6): ترميم الطفرات عن طريق الاستئصال Excision repair

ج- الترميم بعد تكرار الـ DNA (Post replication repair of DNA): عند تأخر عملية الترميم بسبب نقص في حيوية الخلية، أو لكون الضرر كبيراً، يبدأ DNA بالتضاعف وسيقوم إنزيم البلمرة I المسؤول عن عملية ترميم الأخطاء عند عملية التكرار بقطع الجزء المتضرر من DNA وترك مكانه فارغاً، لعدم قدرته على ملء الفراغ (لقلة حيويته) مما يؤدي بالخلية إلى اللجوء لإعادة الاتحاد

Recombination وذلك من خلال تبادل لجزيئتي الـ DNA الجديدتين المتكونتين لسد الفراغ (الشكل 6-15).



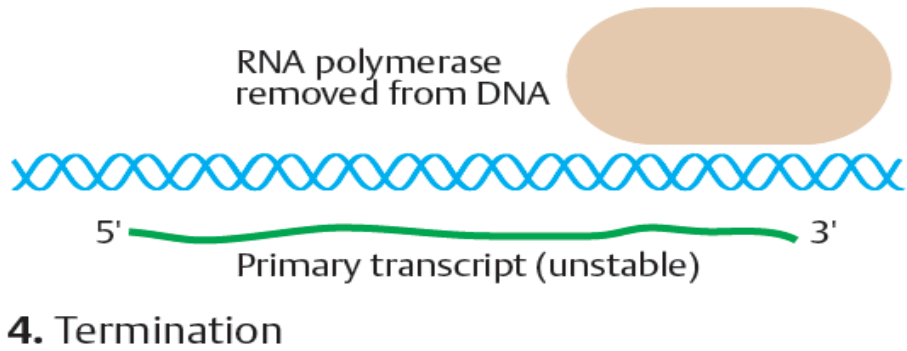
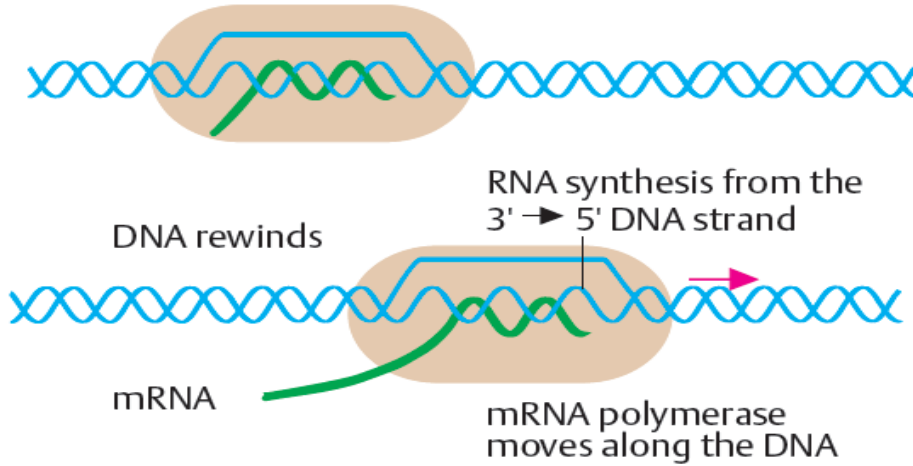
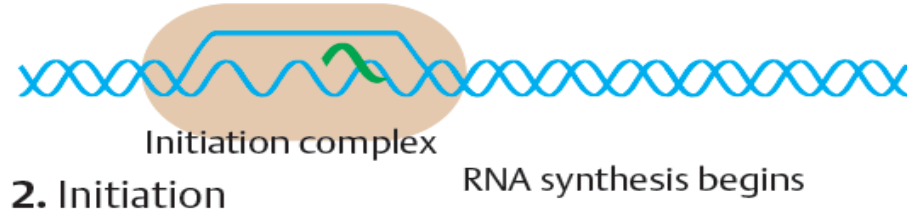
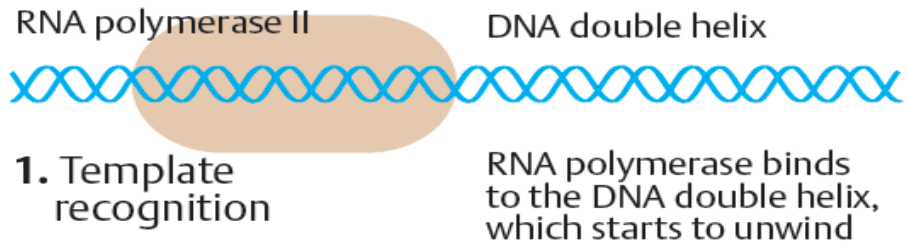
الشكل (6-15): الترميم بعد التكرار للـ DNA باستخدام الترميم بإعادة الاتحاد .Recombination repair

الاستنساخ Transcription

يتم بناء جميع أنواع RNA (الساعي او المرسل mRNA) الذي يتم تخصيص 90% من الـ DNA لإنتاجه) والناقل tRNA والرايبوزومي rRNA) من الـ DNA في النواة بعملية الاستنساخ التي تعد الخطوة الأولى لبناء البروتين والتي يجب ان تتم بدقة متناهية، اذ من خلال عملية الاستنساخ يستخدم الـ DNA قالباً Template ليتولد منه الأنواع الثلاثة للـ RNA ، وهناك اختلاف مميز بين عمليتي التكرار والاستنساخ ففي الأولى يتم تكرار الـ DNA الخلية بكامله، بينما تقتصر عملية الاستنساخ على استنساخ مجموعة جينات محددة فالاستنساخ عملية اختيارية محددة يسيطر عليها DNA او تعمل فيها إنزيمات بلمرة RNA المعتمدة على الـ DNA (RNA polymerase DNA-dependent). ويمكن وصف ميكانيكية الاستنساخ كالاتي (الشكل 6-16):

1- يتم فك رباط شريط الحلزون المزدوج للـ DNA فتصبح احدهما مهياً لبناء RNA جديد (اذ يطلق على الشريط الواحد للـ DNA الذي يستنسخ بشكل RNA بالشريط الحسي Sense strand ويكون باتجاه 5' → 3' ، أما الشريط الأخر للـ DNA فغالباً ما يطلق عليه الشريط غير الحسي Antisense DNA) وان تحديد موقع انفكاك الـ DNA في موقع يسمى المعزز Promoter في الجين المحدد لاستخدامه في استنساخ الـ RNA ثم بناء البروتين وهذا الموقع عبارة عن تسلسل من DNA

والذي يحتوي على تسلسل من القواعد النيتروجينية بشكل TATATATA.... والذي يسمى صندوق TATA (TATA box) في الشريط الحسي.



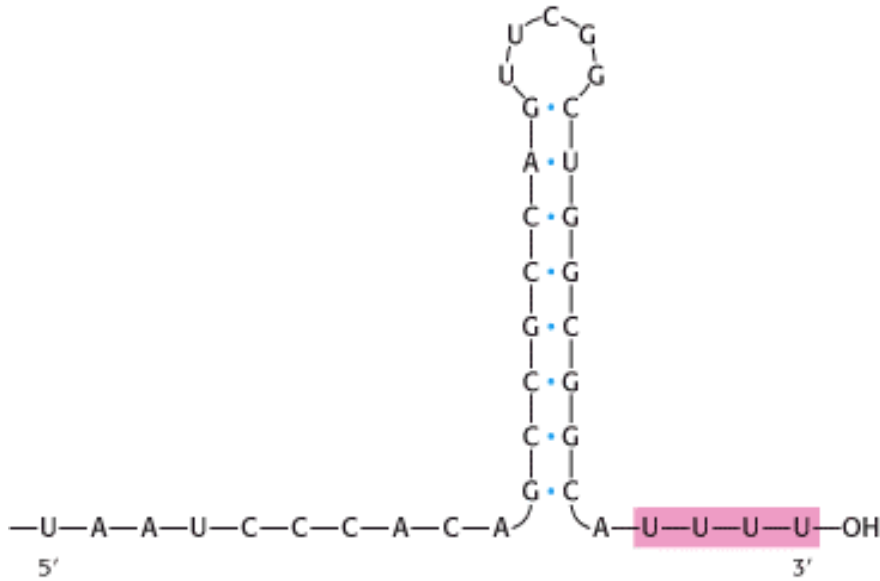
(الشكل 16-6): خطوات عملية الاستنساخ :

- 1- ارتباط البروتينات لفك الحلزون المزدوج للـ DNA.
- 2- خطوة البدء Initiation لتكوين جزء من الـ RNA.
- 3- خطوة الاستطالة Elongation لبناء جزء الـ RNA باستخدام إنزيم البلمرة RNA polymerase وباتجاه 3' ← 5'.
- 4- خطوة الانتهاء Termination من عملية الاستنساخ.

2- تحفز إنزيمات البلمرة للـ RNA (RNA polymerases) بوجود ايون المغنيسيوم Mg^{+2} على بلمرة وحدات الـ رايبونوكليوتيدات الأربعة (ATP, GTP, CTP, UTP) بتعاقب او تسلسل مكملاً (متماً) للشريط الحسي (وحسب نظرية واتسن وكريك التي تتضمن ارتباط السايتوسين مع الكوانين واليوراسيل مع الأدنين عن طريق الأواصر الهيدروجينية) ويساعد إنزيمات البلمرة عامل بروتيني يسمى سيكما Sigma factor الذي يعمل على ارتباط إنزيم الـ RNA بوليمريز (البلمرة) بقوة مع المعزز Promoter، وبعد إضافة رايبونوكليوتيد واحد او اثنين ينفصل عامل سيكما عن إنزيم البلمرة ويبقى مركز الإنزيم الذي يقوم بعملية استطالة جزيئة الـ RNA.

3- يكون اتجاه بناء السلسلة الجديدة للـ RNA باتجاه $5' \leftarrow 3'$ (أي معاكساً لاتجاه القالب الذي يكون باتجاه $3' \leftarrow 5'$) وتكون النتيجة تكوين شريط واحد من الـ RNA .

4- اما عملية إنهاء تكوين الـ RNA فأنها تؤشر بوساطة منطقة تعاقب معينة تحوي على تسلسل الانتهاء Terminator sequence الذي يتميز بوجود ترتيب متكرر من قواعد الكوانين والسايتوسين وتنتهي سلسلة RNA في منطقة تكرر U اذ ينفصل إنزيم البلمرة عن RNA بعد اتحاده بوساطة بروتين يعرف بالعامل rho (rho protein) وبعد انتهاء تكوين الـ RNA فأن إنزيمات RNA بوليمريز (البلمرة) تميز مرة أخرى المعزز لتبدأ عملية بناء RNA جديد مرة أخرى وهكذا (الشكل 17-6).



الشكل (17-6): إشارة الانتهاء من عملية الاستنساخ في نهاية موقع $3'$ إذ يحتوي على وحدات مكررة من نيوكليوتيدات اليوراسيل (U).

ان إنزيمات البلمرة للـ RNA تكون على ثلاثة أنواع وهي:

- 1- إنزيم RNA بوليمريز I (RNA polymerase I) الذي يعمل على استنساخ rRNA.
- 2- إنزيم RNA بوليمريز II (RNA polymerase II) الذي يعمل على استنساخ mRNA.
- 3- إنزيم RNA بوليمريز III (RNA polymerase III) الذي يعمل على استنساخ tRNA.

مرحلة ما بعد عملية الاستنساخ Post-transcription

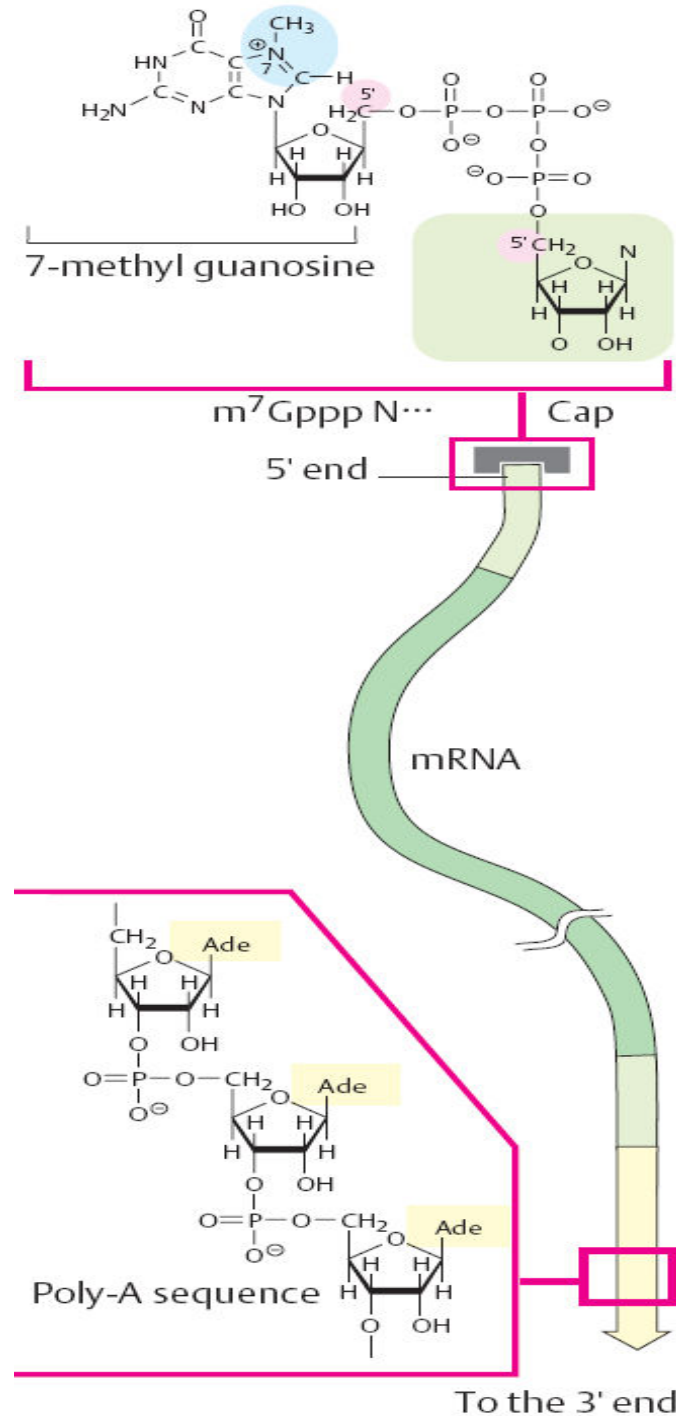
بعد إتمام عملية الاستنساخ تحدث للـ RNA المتكون عمليات إنزيمية مختلفة في مرحلة تدعى (ما بعد الاستنساخ) إذ يتحول فيها الـ RNA المتكون من حامض أولي غير فعّال الى حامض فعّال نتيجة خطوات تحويلية عديدة، فعند تكوين mRNA فإن التحويلات التي يعاني منها قبل تحوله هي:

أ- ان النهاية في الموقع 5' للـ RNA تعمل على تكوين قبعة (Cap) من خلال عدة تحويلات سريعة إذ يتحد النيوكليوتيد G (الكوانين) الحاوي على مجموعة المثل في الموقع 7 (الشكل 18-6) مع النهاية 5' من خلال أصرة 5' - 5' ثلاثي الفوسفات (5'-5' triphosphate linkage). إن وظيفة هذه القبعة هي حماية mRNA المتكون من إنزيمات النيوكليز Nuclease والفوسفاتيز Phosphatase وكذلك تساعد على الارتباط مع الرايبوزوم خلال عملية الترجمة Translation لبناء البروتين (إن الوظيفة الأساسية للـ mRNA هي نقل المعلومات الوراثية من DNA الى البروتين فيجب المحافظة عليه).

ب- تضاف عدة وحدات من قاعدة الأدينين في النهاية 3' للـ RNA المتكون بنحو 50-300 مكوناً متعدد الأدينين (Poly A) (الشكل 18-6) وان فائدتها غير واضحة ولكن يعتقد بأنها تعمل على حماية السلسلة (mRNA) من إنزيمات النيوكليز.

ج- ان اغلب التحويلات التي تتم على RNA المتكون تحصل في الخلايا حقيقية النواة ويسمى RNA المتكون بـ RNA النووي غير المتجانس (hnRNA) فقد وجد ان عدة جينات تكون غير مستمرة في شريط الـ DNA، فمثلا الجين المسؤول عن بناء سلسلة بيتا للهيموكلوبين لوحظ بأن لديها مواقع متسلسلة لا تدخل في بنائه والتي تقدر بـ 550 زوجاً من القواعد وكذلك 120 زوجاً من القواعد وتسمى هذه المناطق بالإنترونات او السلاسل الاعترافية Introns or Intervening sequence اما التسلسل الذي يدخل في بناء سلسلة بيتا فيسمى الإيكسونات Exons وبالتالي فإن إحدى التحويلات ما بعد الاستنساخ هي إزالة الإنترونات قبل تكون mRNA الناضج Mature ثم ربطه لاستخدامه في بناء سلسلة بيتا وتدعى هذه العملية بعملية الربط او الوصل Splicing وهي من العمليات المعقدة التي تحصل داخل النواة. ان وظيفة الإنترونات غير واضحة ويعتقد بأنها قد تخدم في إعادة ترتيب الشفرات الوراثية او تساعد في نقل mRNA الناضج الى خارج النواة.

فضلا عن ذلك فإن تكون RNA الرايبوزومي (rRNA) أيضاً يعاني من تحويلات بإزالة الحجم الزائد المتكون خلال الاستنساخ والذي يتحول الى وحدتين من وحدات الرايبوزوم بأحجام 60S و 40S . وكذلك يعاني tRNA المتكون من تقليص الحجم الى حجمه الأصلي (كما في rRNA)، وتحوير بعض قواعده وتضاف له في النهاية 3' وحدات من القواعد بشكل CCA .



الشكل (18-6): تكوين القبعة (Cap) في النهاية 5' للمRNA وإضافة متعدد قواعد الأدينين المتسلسلة (Poly-A- sequence) في النهاية 3'.

أوجه التشابه والاختلاف بين عمليتي التكرار والاستنساخ

هناك أوجه تشابه واختلاف بين عمليتي التكرار للمRNA والاستنساخ لجزء من الـ DNA، فأوجه التشابه هي:

أ- عملية البناء هي باتجاه 5' ← 3' باستخدام إنزيمات البلمرة Polymerases.

ب- الميكانيكية متشابهة عند عملية الاستطالة (واستنادا الى واتسن وكريك) والنتيجة ارتباط مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 3' مع مجموعة الفوسفات في الموقع 5' باستخدام إنزيمات اللايكيز (إنزيمات الربط DNA ligase) لتكوين أوامر فوسفو ثنائية الإستر.
ج- نتيجة البناء تتكون بايروفوسفيت (PPi).

اما أوجه الاختلاف فهي :

- أ- ان عملية الاستنساخ لا تحتاج الى تكوين فتيلة Primer كما تحتاجها عملية التكرار للـ DNA.
- ب- عملية الاستنساخ هي عملية محافظة Conservative أما عملية التكرار فهي عملية شبه محافظة Semi conservative .
- ج- عملية استنساخ الـ RNA تحتاج الى وحدات الرايبونوكليوتيدات الاربع (UTP, CTP, ATP,) بعكس عملية تكرار الـ DNA التي تحتاج الى وحدات الديوكسي رايبونوكليوتيدات وهي (GTP)
- د- القاعدة النيتروجينية الثايمين T تستبدل باليوراسيل U عند اقترانها بالقاعدة النيتروجينية الأدينين A في الاستنساخ للـ RNA.
- هـ- عند استنساخ الـ RNA فإنه يستخدم جين معين في الـ DNA، أما تكرار الـ DNA فإنه يستخدم جميع الـ DNA بما يحتويه من جينات.
- و- لا يوجد في عملية استنساخ الـ RNA عملية تصحيح الأخطاء Proofreading function.

الفايروسات (الرواشح) Viruses

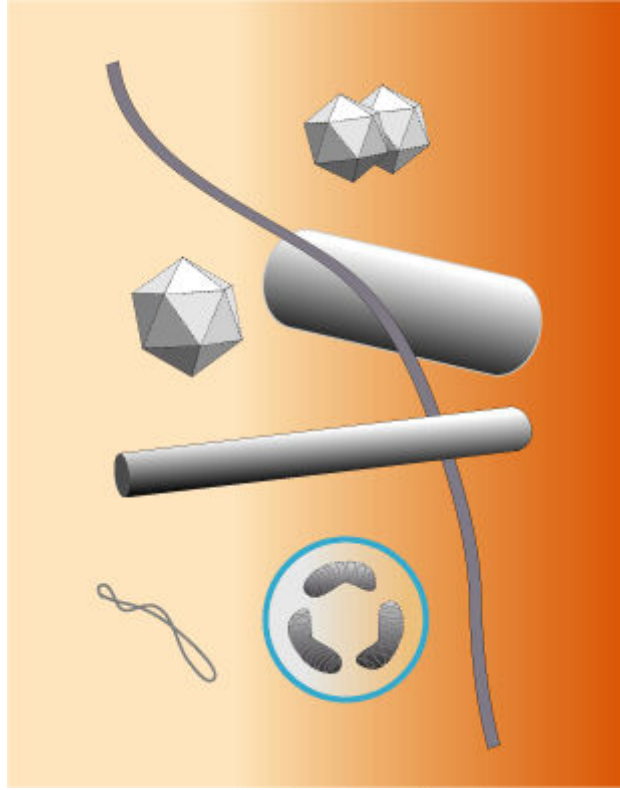
تعرف الفايروسات:

الفايروسات وحدات تحتوي على عوامل وراثية مكونة من الحامض النووي الـ RNA او DNA مغلقة بغلاف بروتيني يدعى Capsid ولها القدرة على التكرار فقط داخل الخلايا المضيفة وتوجيه القدرة البنائية للخلايا (نباتية أو حيوانية) لصالحها لإنتاج وحدات فايروسية جديدة. والفايروس هو من أصغر التراكيب الحيوية اذ يحتوي على كامل الصفات الوراثية اللازمة لتكراره Replication داخل الخلية المضيفة (المتطفلة عليها).

أشكال الفايروسات (الشكل 19-6) :

- 1- فايروسات كروية الشكل Isometric viruses.
- 2- فايروسات عصوية (متطاولة) قد تكون صلبه (TMV) أو مرنه (PVX, CTV).
- 3- فايروسات شبيهة بالرصاصة (AMV, Rhabdo virus group).

إن الأحماض النووية الداخلة في تركيب الفايروس تكون أحادية أو ثنائية الشريط من الـ RNA أو DNA. إذ لا تمتلك الفايروسات عمليات أيضية أو عمليات بناء البروتين ولكن تستطيع أن تتكاثر داخل الخلية المضيفة فقط.



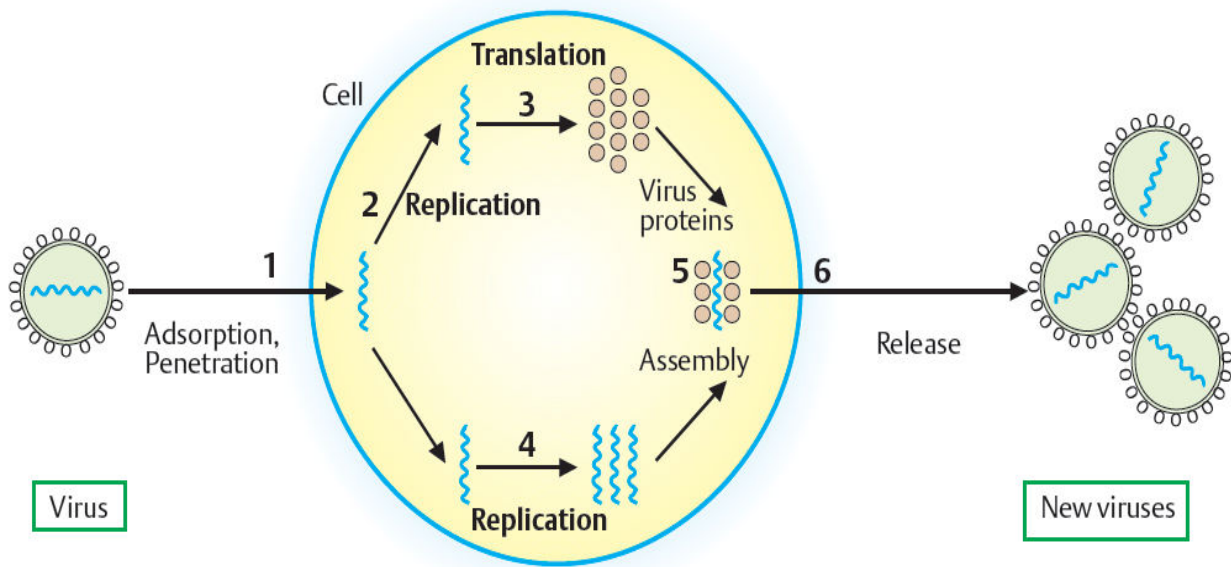
الشكل (19-6): أشكال الفايروسات.

خطوات تكرار (تضاعف) الفايروسات Replication of viruses

عملية تضاعف الفايروسات تتم وذلك من خلال اختراق الفايروس لخلية المضيف (مثل الفايروسات الحيوانية والبكتيرية) عن طريق الأمتزاز Adsorption أو من خلال الجروح (ميكانيكي...حشرات...الخ) (مثل الفايروسات النباتية) أي عبور الفايروس لجدار الخلية التي سوف يتطفل عليها (مضيف عليها) بعد دخول الفايروس أو الحامض النووي الى الخلايا فأنها تتجه الى أماكن تكراره (تضاعفه) ثم ينفصل الغلاف البروتيني عن الحامض النووي (الشكل 20-6).

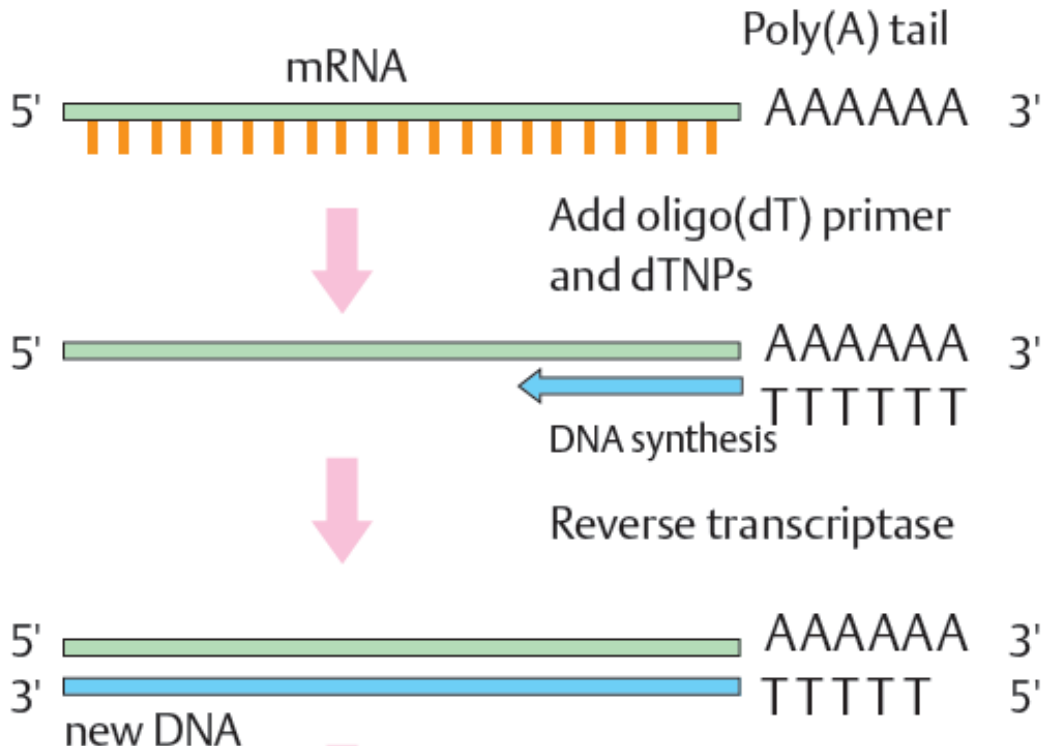
أن محتوى العديد من الفايروسات الوراثي (الجينومات) يتكون من الـ RNA عوضاً عن الـ DNA ونظراً لأن هذا الـ RNA يجب أن يتضاعف خلال تضاعف الفايروس داخل الخلية ونظراً لأن الخلية المضيف لا تحتوي على الإنزيم المسؤول لتكوين الـ RNA (RNA replicase) لذا فالمحتوى الوراثي للفيروس يمتلك إنزيم خاص يقوم ببناء DNA من فيروس الـ RNA الذي يستخدم قالباً لتكوين DNA بشكل معكوس أي بناء DNA من RNA وتسمى العملية بالاستتساخ المعكوس بفعل إنزيم Reverse transcriptase (الشكل 21-6) ومن الـ DNA الجديد المتكون الذي يحمل المعلومات الوراثية

للفايروس يمكن ان يبني RNA وبروتينين جديدين للفايروس من خلال الخلية المضيفة وهكذا يتم تضاعف المعلومات الوراثية للفايروسات .



الشكل (20-6): خطوات تكوين الفايروسات من فايروس واحد.

- 1- يدخل الفايروس الى الخلية عن طريق (الأمتزاز Adsorption او الاختراق Penetration).
- 2- بعد دخول الحامض النووي (RNA او DNA) تجرى عليه عملية التكرار Replication.
- 3- في الخطوة الثالثة تتم عملية الترجمة Translation لتكوين البروتينات اللازمة لبناء فايروسات جديدة.
- 4- تتكون أحماض نووية جديدة بعملية التكرار.
- 5- في هذه الخطوة تنهياً الأحماض النووية لترتبط (تجتمع) مع البروتينات المتكونة.
- 6- تتحرر الفايروسات الجديدة الى الخارج لتعاد العملية من جديد بالإصابة لخلايا أخرى.



الشكل (21-6): خطوات تكرار (تضاعف) الفايروسات بعملية الاستنساخ المعكوس وبفعل إنزيم Reverse transcriptase.

الفصل السابع

بناء البروتين

Protein synthesis

بناء البروتين

ملاحظات عامة

- 1- تعتمد عملية البناء الحيوي للبروتين على جملة من تفاعلات معقدة تشرف عليها بصورة مباشرة تسلسل النيوكليوتيدات في جزيئة الـ DNA وتشارك فيها مشاركة فعالة الأحماض الأمينية التي يتطلبها التركيب البروتيني المراد تصنيعه إذ تحدث عملية البناء للبروتينات بصورة دائمية وبالأخص أثناء النمو وفي الأنسجة المختلفة السريعة التجدد. فعندما يحتاج الجسم إلى البروتينات لصنع الإنزيمات فإن الجسم ينتج المزيد من البروتينات الخاصة بالإنزيمات وعندما يحتاج إلى المزيد من الخلايا فإن الجسم ينتج المزيد من بروتينات الخلايا وهذه الأنواع المختلفة من البروتينات يتم إنتاجها كلما ظهرت الحاجة إليها والتي تتطلب جميع الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية.
- 2- إن المبدأ المركزي للوراثة والشفرة (الدالة) الوراثة (والتي تم ذكرها سابقا في الفصل السادس) تشير إلى أن المعلومات الوراثة تستنسخ من الـ DNA إلى RNA المرسل ثم تترجم إلى البروتين كما في العلاقة الآتية:



إذ يعد RNA المركب الوسيط الحامل للمعلومات بين الجين في الـ DNA والبروتين الناتج. ويمتلك الـ RNA تسلسل القواعد النيروجينية مكملة (متممة) لتلك في الـ DNA النواة. ولهذا السبب يعد الـ DNA قالباً نموذجياً Template لبناء RNA. وان كل ثلاث قواعد متجاورة في سلسلة الـ RNA المرسل Messenger تدعى بالشفرة الوراثة Codon or Code وهناك علاقة بين الشفرات الوراثة Genetic codes والأحماض الأمينية العشرين، إذ كما هو معلوم توجد أربع قواعد نيروجينية مختلفة في تركيب RNA (وهي الأدينين (A) والكوانين (G) واليوراسيل (U) والسايروسين (C)) وبما ان كل ثلاث قواعد نيروجينية متتالية تشمل شفرة واحدة لحامض أميني معين لذا فهناك 4^3 احتمالية (إذ الرقم 4 يشير إلى القواعد النيروجينية الأربعة في الـ RNA والرقم 3 يشير إلى ثلاث قواعد نيروجينية للشفرة الوراثة وإن 4^1 أو 4^2 لا تكفي لتشفير عشرين حامضاً أمينياً) ويكون الناتج 64 شفرة مختلفة (الشكل 1-7) ومن خواص هذه الشفرات الوراثة هي:

- أ- غير غامضة Unambiguous، الشفرة المحددة هي لحامض أميني محدد.
- ب- الشفرة تكون موحدة وعامة Universal ubiquitous، إذ يمكن تطبيقها لتكوين البروتينات في كل خلايا الإنسان والحيوان والنبات والخمائر والبكتيريا.

ج- إن الشفرات الوراثية غير متداخلة مع بعضها Non over lapping، أي ان الثلاث القواعد لكل شفرة تترجم في وقت واحد وبهذا تترجم جميع الشفرات الثلاثية الموجودة على mRNA بصورة متسلسلة وكذلك لا توجد فواصل Spacers بين الشفرات.

First letter of codon (5' end)

Second letter of codon

| | U | C | A | G |
|---|------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| U | UUU Phe UUC Phe UUA Leu UUG Leu | UCU Ser UCC Ser UCA Ser UCG Ser | UAU Tyr UAC Tyr UAA Stop UAG Stop | UGU Cys UGC Cys UGA Stop UGG Trp |
| C | CUU Leu CUC Leu CUA Leu CUG Leu | CCU Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro | CAU His CAC His CAA Gln CAG Gln | CGU Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg |
| A | AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met | ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr | AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys | AGU Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg |
| G | GUU Val GUC Val GUA Val GUG Val | GCU Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala | GAU Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu | GGU Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly |

الشكل (1-7): الشفرات الوراثية في mRNA، إذ يلاحظ من أعلى الشكل السهم العمودي والذي يشير إلى أول حرف من الشفرة من النهاية 5'، والسهم الأفقي يشير إلى الحرف الثاني من الشفرة الوراثية والحرف الثالث في الجدول (المشار له بلون غامق Bold) يلعب دور رئيس في تحديد نوعية الحامض الأميني، وقد تم تحديد الشفرات العابثة (شفرات التوقف Stop) بالظل.

د- إن 61 من هذه الشفرات تستخدم لشفرة العشرين حامضاً أمينياً المعروفة، وهناك ثلاث شفرات تدعى الشفرات العابثة Non sense (التي لا معنى لها أي لا تشفر حامض أميني) وهي (UAG, UGA, UAA) وظيفتها إعطاء إشارات لإنهاء بناء سلسلة متعدد الببتيد، إذ تسمى الشفرة UAG بـ Amber وتسمى الشفرة UGA بشفرة Opal بينما الشفرة UAA تسمى Ochre والتي تعني ألواناً معينة وليس إلى أسماء الأحماض الأمينية وهناك شفرة تسمى شفرة البدء وهي AUG المستخدمة للحامض الأميني الميثيونين لإعطاء إشارة لبدء بناء البروتين.

هـ- هناك أكثر من شفرة واحدة لمعظم الأحماض الأمينية ماعدا التربتوفان والميثونين اللذين لهما شفرة واحدة فقط (الجدول 1-7) إذ أن الغاية الأساسية لوجود أكثر من شفرة واحدة تمثل نفس الحامض الأميني هي للتقليل من نسبة الطفرة الوراثية في تركيبة البروتين مثل CAU و CAC تشفر الهستيدين.

الجدول (1-7): عدد الشفرات الوراثية للأحماض الأمينية.

| الحامض الاميني | عدد الشفرات | الحامض الاميني | عدد الشفرات |
|----------------|-------------|----------------|-------------|
| Met | 1 | Tyr | 2 |
| Trp | 1 | Ile | 3 |
| Asn | 2 | Ala | 4 |
| Asp | 2 | Gly | 4 |
| Cys | 2 | Pro | 4 |
| Gln | 2 | Thr | 4 |
| Glu | 2 | Val | 4 |
| His | 2 | Arg | 6 |
| Lys | 2 | Leu | 6 |
| Phe | 2 | Ser | 6 |

ميكانيكية بناء البروتين

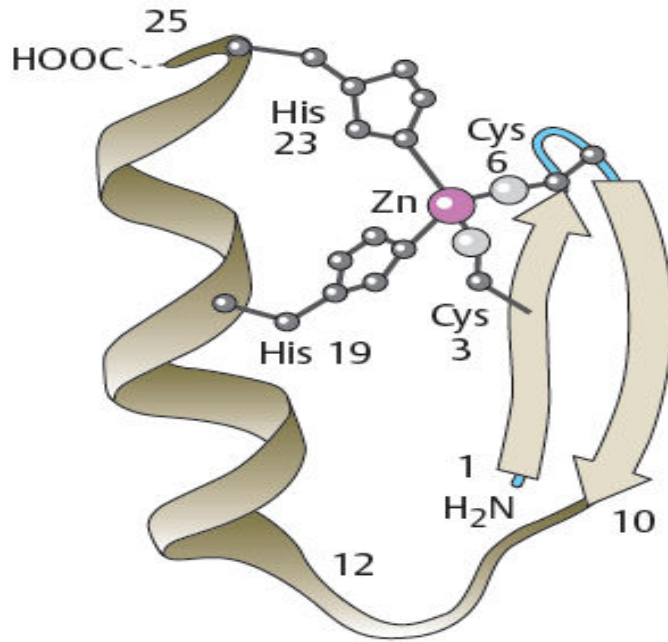
I- آلية تنشيط الجينات لبناء البروتينات

وجد أنه لتنشيط الجين لابد لعدد من البروتينات تعرف بعوامل النسخ Transcription factors من أن ترتبط بموقع محدد من الجين يدعى المنشط او المعزز Promoter ليتمكن باقي الجين من التعبير عن نفسه في بدء عمل نسخة من RNA المسؤولة عن إنتاج الإنزيم الذي يقوم بإتمام التفاعل الحيوي وإظهار الصفة المحددة وعليه فإن عامل النسخ هذا هو بمثابة مفتاح التشغيل Gene on للتعبير الجيني.

ولا يزال العلماء يفكرون في الوسيلة التي يستخدمها عامل النسخ للارتباط بالجزء المنشط او المعزز للجين حتى أمكنهم من فك اللغز عندما وجدوا أن أحد عوامل النسخ يحتوي على نتوءات عرفت باسم أصابع الخارصين Zinc fingers والتي وجد أنها مهيأة للتعرف على الجزء الخاص من الجين والمسؤول عن تنشيطه.

إن أصابع الخارصين أكتشفها العالم كلاك عام 1985 ووجد أنها تسلسل معين من الأحماض الأمينية تستطيع الانطواء Folded حول أيون الخارصين، ولقد اكتشفت أصابع الخارصين عندما حللت تسلسل الأحماض الأمينية في إحدى عوامل النسخ ووجد ان هناك ترتيب خاص لتتابع الأحماض الأمينية بأعداد من 1 إلى 9 وان ايون الخارصين يرتبط بزوجي الأحماض الأمينية الهستيدين والسستين كما مبين في الشكل (2-7). كما وجد من الدراسات المكثفة سنة 1991 باستخدام الرنين المغناطيسي أن أصابع الخارصين لكي تتصل بموقع محدد من الـ DNA لابد لها من استعمال أصبعين على الأقل لكي يتعلق البروتين بصندوق

TATA (TATA box) بقوة كافية وتعد أصابع الخارصين رؤوساً قارئاً Reading heads تتصل ببعضها بوصلات مرئية. وصندوق TATA هو عبارة عن موقع خاص في الـ DNA الذي يميزه إنزيم البلمرة RNA polymerase ليبدأ عملية الاستساخ.



الشكل (2-7): ارتباط ايون الخارصين (Zn) بزوجي الأحماض الأمينية الهستيدين (His رقم 19 و 23) والسستين (Cys رقم 3 و 6) في أصابع الخارصين Zinc fingers.

II- المواد الأولية الضرورية لبناء البروتين

أن بناء البروتين يحتاج إلى مواد أولية ضرورية وهي كالآتي:

1- RNA المرسل mRNA: الذي يعمل على نقل المعلومات الوراثية (باستساخها) من الـ DNA في النواة إلى الرايبوزومات لبناء البروتين في الساييتوبلازم. إذ تقرأ الرسالة في mRNA في اتجاه 5' ← 3'.

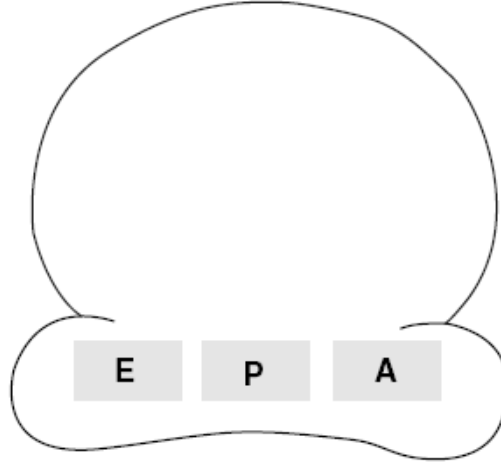
2- RNA الناقل tRNA: يعمل على نقل الأحماض الأمينية المشاركة في عملية البناء ويحتوي على القواعد الثلاثة المسماة الشفرة المضادة (المقابلة) Anticodon للشفرة الوراثية الموجودة على mRNA.

3- إنزيمات أمينوأسيل tRNA سنتثيز Aminoacyl- tRNA synthetases: يحفز اتحاد الحامض الأميني مع tRNA.

4- طاقة على شكل ATP التي تستخدم أثناء عملية ارتباط الحامض الأميني مع tRNA.

5- رايبوزومات Ribosomes والتي تكون على شكل وحدتين الأولى 30S والثانية 50S في الخلايا البدائية Prokaryotes و 40S و 60S في الخلايا حقيقية النواة Eukaryotes (=S = Svedberg = معامل ترسيب الجزيئات في جهاز الطرد (النبد) المركزي الفائق السرعة Ultracentrifuge)، إذ تعمل على تنظيم بناء البروتين وتحفيزها. ويوجد في الرايبوزوم ثلاثة مواقع يمكن أن ترتبط بها جزيئات tRNA،

الموقع الأول يطلق عليه موقع الببتايديل P (Peptidyl site) والموقع الثاني يطلق عليه الموقع أمينوأسيل A (Aminoacyl site) والموقع الثالث يطلق عليه موقع الخروج E (Exit site) والتي تتحرر فيها جزيئة tRNA بعد ربط الحامض الأميني بالسلسلة الببتيدية (الشكل 3-7).



الشكل (3-7): المواقع الثلاثة (A, P, E) في الرايبوزوم.

6- طاقة على شكل GTP والتي تستخدم أثناء عملية البدء Initiation للبروتين وأثناء عملية الاستطالة Elongation .

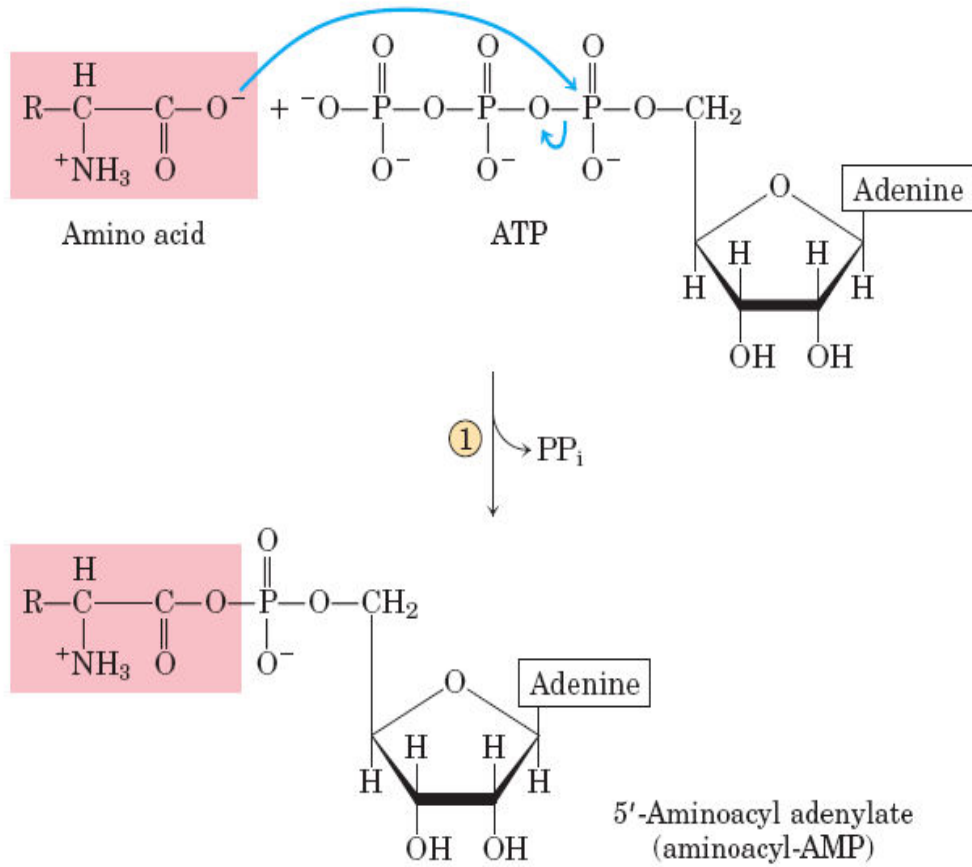
7- الأحماض الأمينية البروتينية العشرين.

8- عوامل البدء (IFs) Initiation factors وعوامل الاستطالة (EFs) Elongation factors وعوامل التحرر (أو الانتهاء) (RFs) Releasing factors وكل نوع يكون له عدة أنواع مختلفة ولكل منها دور خاص في عملية البناء.

III- تنشيط الأحماض الأمينية

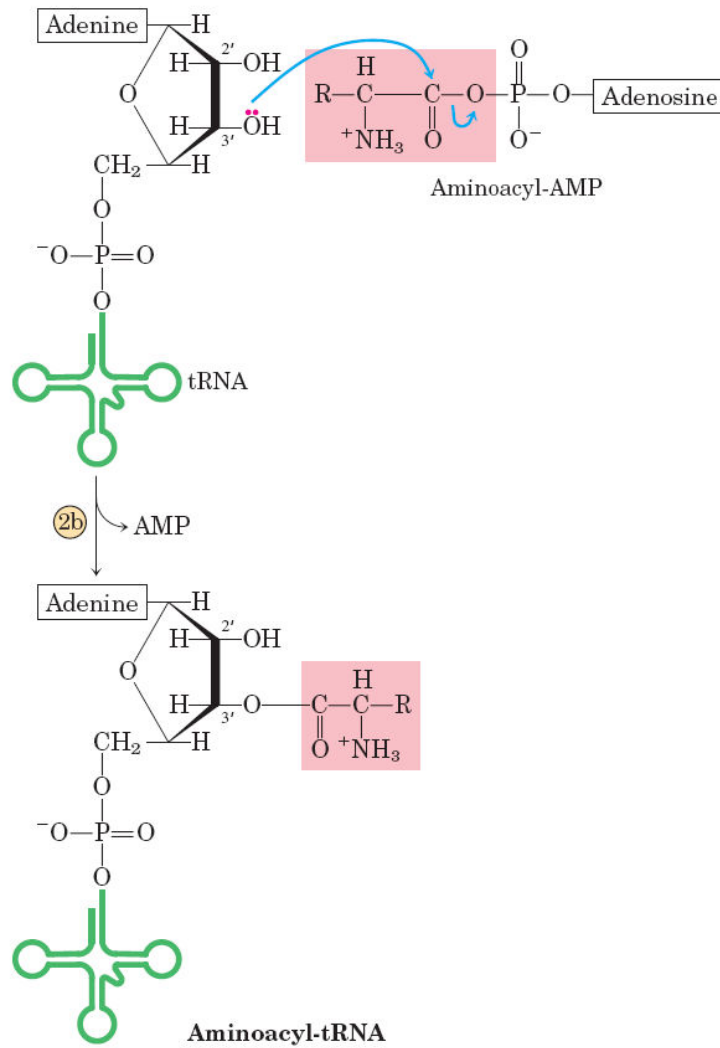
إن الأحماض الأمينية قبل أن تدخل في عملية بناء البروتين يجب ان تنشط بارتباطها مع RNA الناقل وتحدث عملية التنشيط بخطوتين:

1- يرتبط الحامض الأميني مع جزيئة ATP لينتج أمينوأسيل AMP (Aminoacyl-AMP) بفعل إنزيم أمينوأسيل tRNA synthetase (والذي يسمى الإنزيم المنشط (Activating enzyme)، ويجدر الإشارة هنا أن لكل حامض أميني هناك إنزيم متخصص من أمينوأسيل tRNA سنثيتيز (الشكل 4-7):.

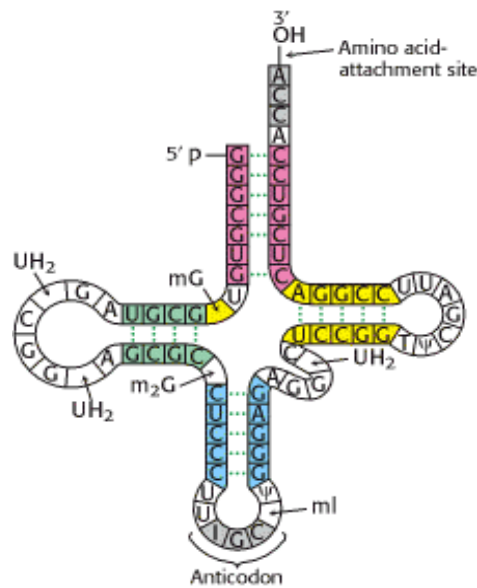


الشكل (4-7): ارتباط الحامض الأميني مع جزيئة ATP منتجاً أمينوأسيل AMP (Aminoacyl-AMP).

2- بعد تنشيط الحامض الأميني بارتباطه مع AMP يمكنه الآن أن يرتبط مع RNA الناقل وتكوين أمينوأسيل tRNA (Aminoacyl tRNA) بفعل إنزيم أمينو أسيل tRNA سنثيتيز (الشكل 5-7). إن ارتباط الحامض الأميني يكون بين مجموعة الكربوكسيل للحامض الأميني مع مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 3' لسكر الرايبوز المرتبط بالنوكليوتيد الأخير للـ RNA الناقل (يكون تسلسل القواعد النيتروجينية في النهاية 3' للـ tRNA بشكل CCA (الشكل 6-7)) وتكوين أستر RNA الناقل للحامض الأميني، وتستهلك أصرتان عاليتا الطاقة نتيجة تنشيط كل حامض أميني.



الشكل (5-7): ميكانيكية ارتباط أمينوأسيل AMP (Aminoacyl AMP) بـ RNA الناقل لتكوين أمينوأسيل tRNA (Aminoacyl tRNA) .

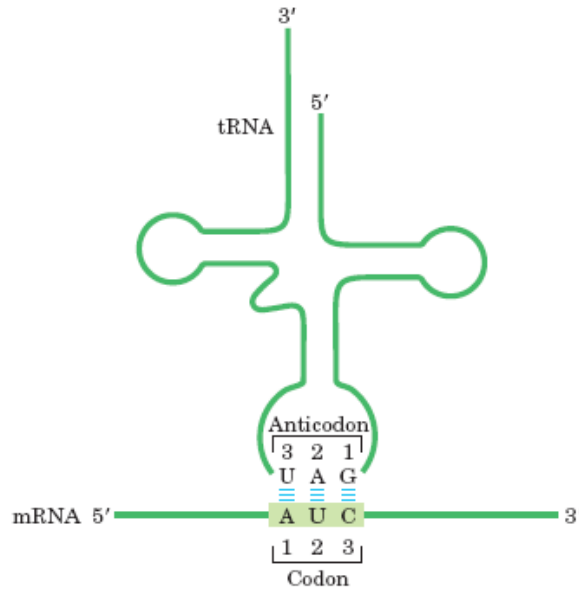


الشكل (6-7): الـ RNA الناقل الذي يحتوي على تسلسل القواعد CCA في النهاية 3' والذي يكون موقع ارتباط الحامض الأميني.

عند ارتباط الـ RNA الناقل مع RNA المرسل في بناء البروتين يتم في بعض الأحيان تذبذب أو التباس Ambiguity or wobble في ازدواج القواعد وسميت هذه الحالة بفرضية التذبذب Wobble hypothesis فعلى سبيل المثال عند ارتباط الشفرة المضادة GCI Anticodon في RNA الناقل (I ترمز الى القاعدة إنوسين Inosine وهي من القواعد الشواذ الموجودة في RNA الناقل) مع الشفرة Codon في RNA المرسل فهناك ثلاث شفرات يمكن ترتبط معه وهم: GCA, GCU, GCC اذ يلاحظ ان أول قاعدتين تكون متشابهة (GC) في كل شفرة من الشفرات الثلاث، (الشكل 7-7) اذ بالاعتماد على أول قاعدة في الشفرة المضادة لـ tRNA مع ثالث قاعدة في الشفرة الوراثية لـ mRNA والتي تعطي عدة احتمالات (لاحظ الجدول أدناه) وكالاتي:

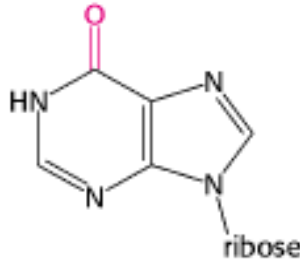
الجدول (7-2): ارتباط أول قاعدة في الشفرة المضادة لـ tRNA مع ثالث قاعدة في الشفرة لـ mRNA.

| أول قاعدة في الشفرة المضادة لـ tRNA | ثالث قاعدة في الشفرة لـ mRNA |
|-------------------------------------|------------------------------|
| I | C,U,A |
| G | C,U |
| U | A,G |
| A | U |
| C | G |



الشكل (7-7): ارتباط الشفرات المضادة Anticodon في tRNA مع الشفرات Codon في mRNA.

أي ان I (أينوسين Inosine) في tRNA يمكن أن يرتبط بـ U أو C أو A في الشفرة mRNA (الشكل الأتي):



Inosine
(أ)



(ب)

الشكل (7-8): (أ) جزيئة الأينوسين Inosine.

(ب) ارتباط أينوسين I (Inosine) في tRNA بـ U أو C أو A في الشفرات الثلاث للـ mRNA.

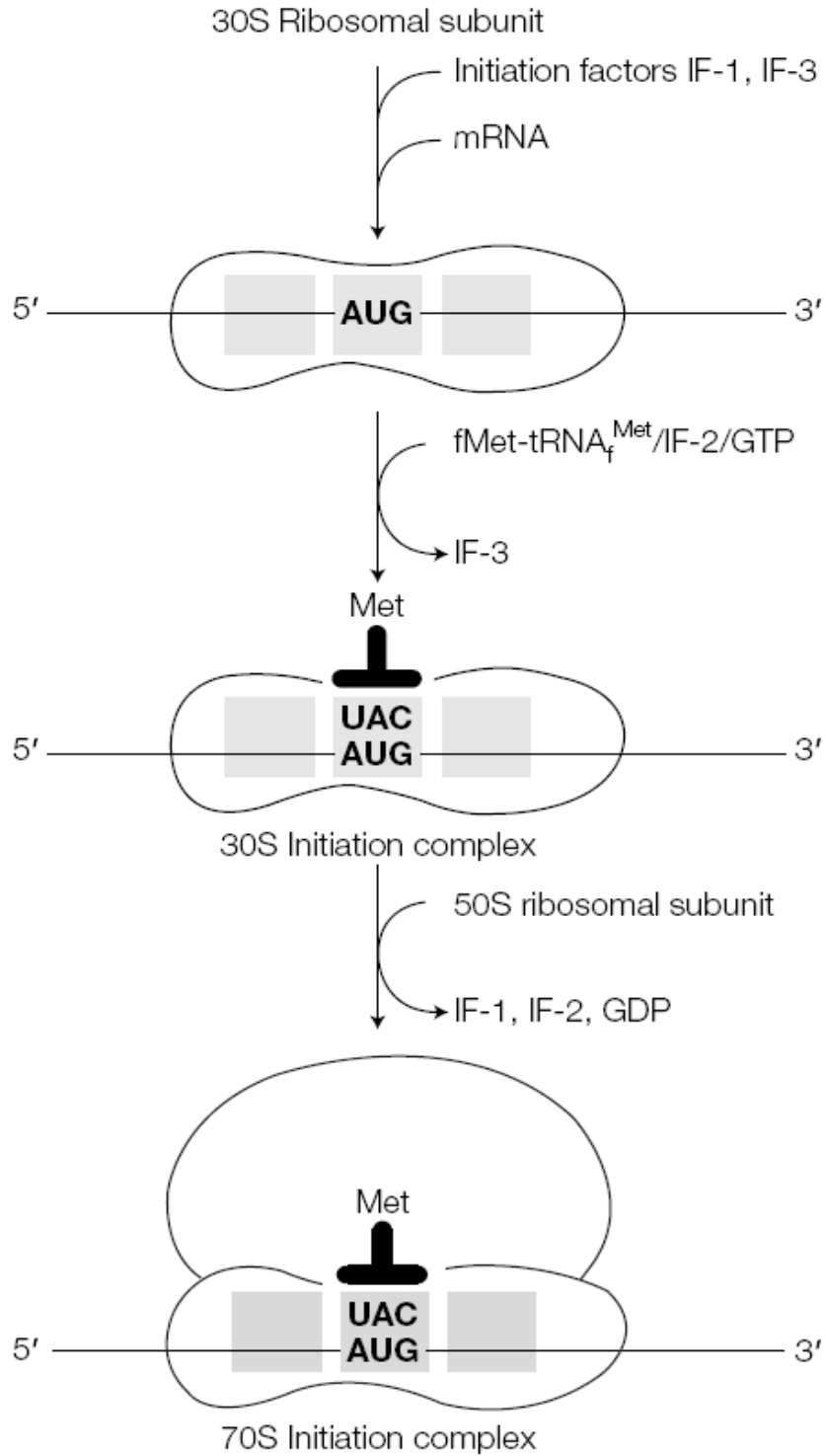
IV- مراحل بناء البروتين

هناك ثلاث مراحل رئيسية في عملية بناء البروتين وتشمل:

- 1- مرحلة البدء Initiation.
- 2- مرحلة الاستطالة Elongation .
- 3- مرحلة الانتهاء Termination.

1- مرحلة البدء Initiation

تبدأ الخطوة الأولى من مرحلة البدء بارتباط القطعة الصغيرة من الرايبوزوم (30S) مع الـ RNA المرسل وبوجود عوامل البدء (IF-1 و IF-3). وفي الخطوة الثانية يرتبط الـ RNA الناقل الذي يحمل الحامض الأميني الميثيونين في الخلايا الحقيقية النواة Eukaryotes و N- فورمايل ميثيونين (N-Formyl methionine) في الخلايا البدائية Prokaryotes ومن خلال قواعده الثلاث المتممة (المضادة) Anticodon وهي CAU التي تقرأ بالاتجاه المعاكس (الشكل 9-7) بالشفرة الوراثية AUG الموجودة في الـ RNA المرسل وبوجود العامل (IF-2) وجزيئة واحدة من GTP في الموقع P وفي الخطوة الأخيرة ترتبط القطعة الكبيرة من الرايبوزوم (50S) بالقطعة الصغيرة مكوناً معقد البدء 70S (70S Initiation complex) وبانتهاء هذه الخطوة تكون مرحلة البدء قد انتهت وبذلك تكون جميعها مستعدة للمرحلة الثانية وهي الاستطالة.

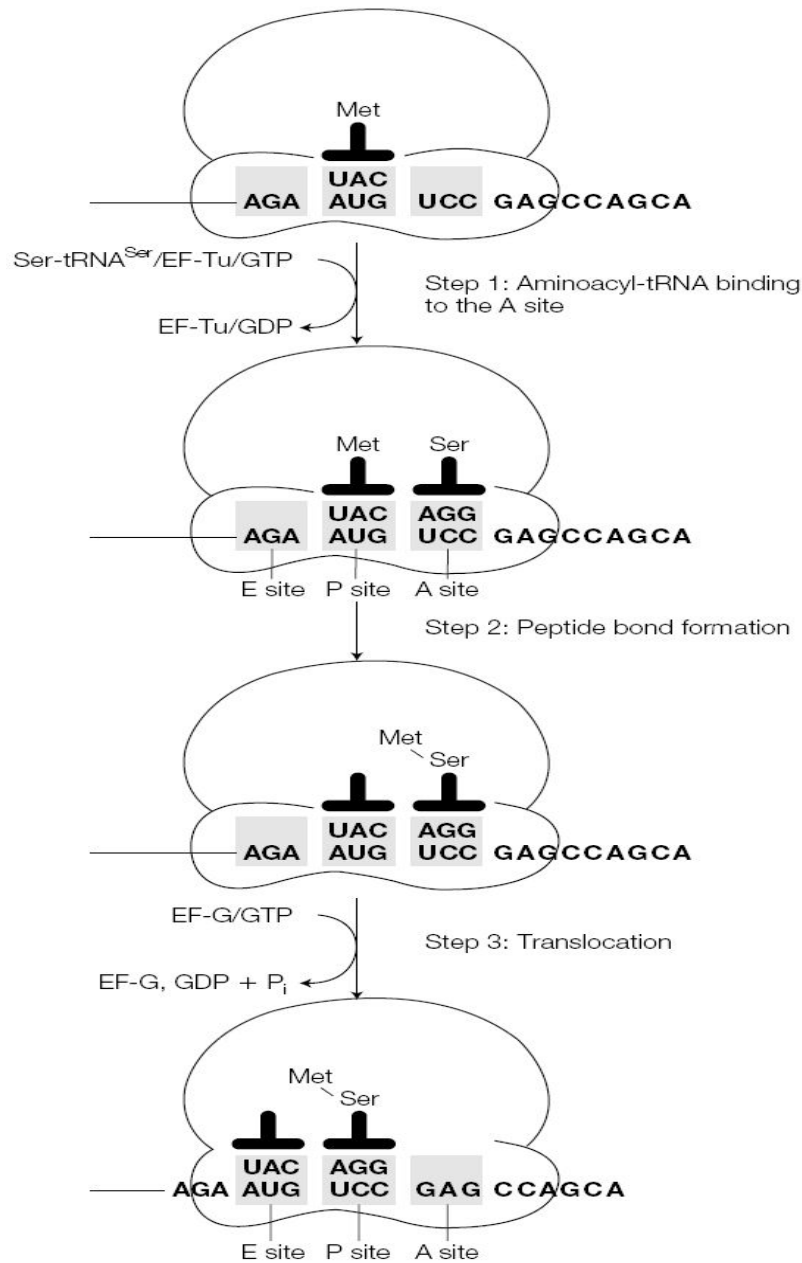


الشكل (7-9): مرحلة البدء Initiation في بناء البروتين.

2- مرحلة الاستطالة Elongation

تبدأ الخطوة الأولى من مرحلة الاستطالة بارتباط الـ RNA الناقل الحامل للحامض الأميني المنشط واستنادا الى الشفرة التي تلي شفرة البدء (AUG) في الـ RNA المرسل ولتكن مثلاً UCC والتي تشفر الحامض الأميني السيرين في الموقع A للرابوزوم وبوجود جزيئة واحدة من GTP وعامل الاستطالة Elongation factor (EF-Tu) (لاحظ ان القراءة للشفرة هي دائما باتجاه 5' ← 3') (الشكل 7-10) الخطوة الاولى (Step 1). وفي الخطوة الثانية تتكون أول أصرة ببتيديية وبمساعدة الإنزيم ببتيديل

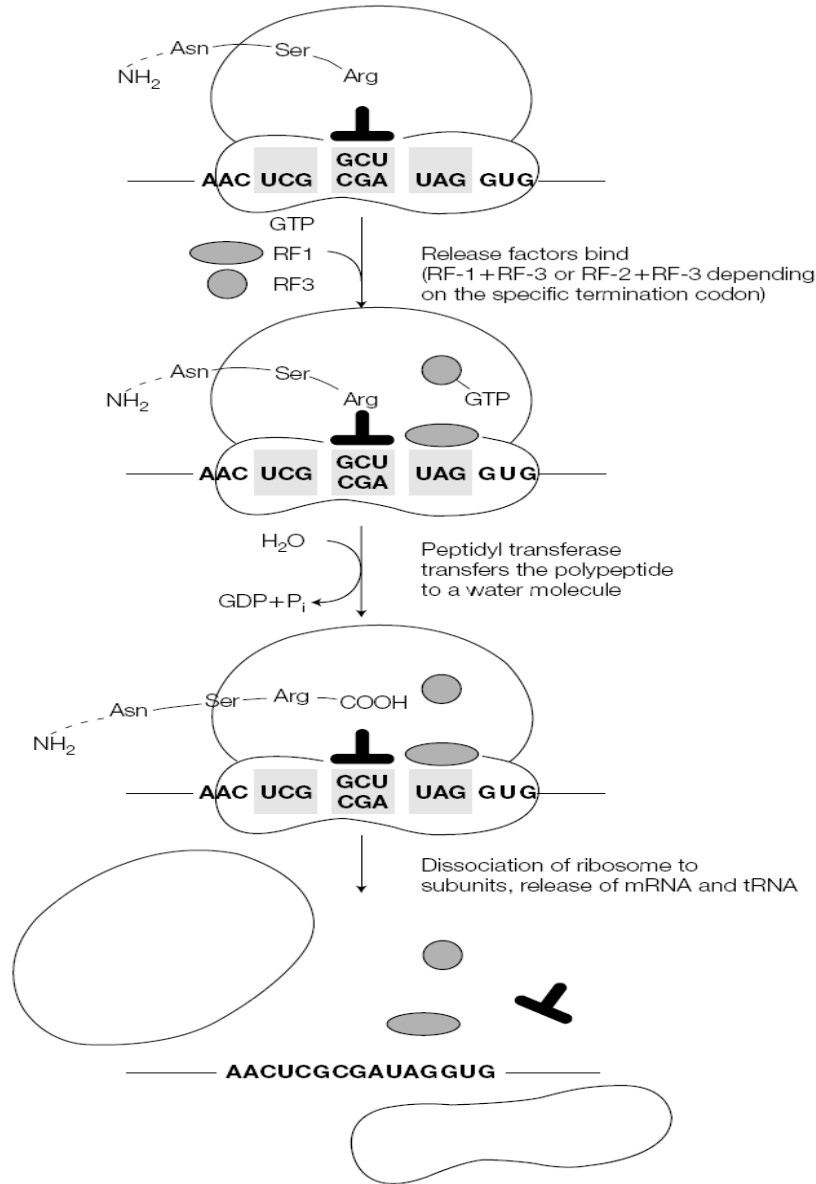
ترانسفيريز Peptidyl transferase اذ تنتقل الوحدة المنشطة met- tRNA (في الموقع P) إلى المجموعة الأمينية في Ser-tRNA (في الموقع A) فيظهر المركب ثنائي الببتيد - tRNA (Dipeptidyl-tRNA) (الشكل 7-10 الخطوة الثانية (Step 2))، وبعد ظهور أصرة الببتيد تبقى جزيئة tRNA ليترك الموقع P كما يترك ثنائي الببتيد الموقع A ليحتل الموقع P ويتحرر tRNA من الموقع E بينما يتحرك mRNA مسافة ثلاثة نيوكليوتيدات فتصبح بذلك الشفرة التالية في الموقع الذي يتمكن فيه أمينوأسيل tRNA بالارتباط بها (حامض أميني منشط آخر) وتحتاج عملية النقل الى جزيئة ثانية من GTP وعامل استطالة جديد آخر (Elongation factor(EF-G) (الشكل 7-10 الخطوة الثالثة (Step 3))، خطوة انتقال الموقع (Translocation) ويصبح الموقع A جاهزاً للارتباط بجزيئة جديدة من أمينوأسيل tRNA لتبدأ مرحلة جديدة من مراحل استطالة سلسلة الببتيد وهكذا فأن عملية الاستطالة تتكرر إلى أن تأتي مرحلة الانتهاء.



الشكل (7-10): مرحلة الاستطالة Elongation في بناء البروتين.

3- مرحلة الانتهاء Termination

في هذه المرحلة يأتي دور احد الشفرات العابثة وهي UAA أو UAG أو UGA الموجودة في الـ RNA المرسل وهي لا تتخصص بإضافة أحماض أمينية جديدة إنما تدل على إنهاء سلسلة متعدد الببتيد إذ لا يوجد tRNA حاوي على مضادات الشفرات العابثة ولكن هناك عوامل تحرر متعددة Release factors (RF-1 and RF-3 or RF-2 and RF-3) اعتماداً على نوعية الشفرة العابثة وهي التي تتعرف على علامات التوقف Stop codon. إذ إن ارتباط عامل التحرر بأحد الشفرات العابثة في الموقع A تتسبب بتنشيط إنزيم بيبتيديل ترانسفيريز بطريقة تعمل على تحليل الأصرة التي تربط أصرة الببتيد و tRNA في الموقع P فتتغير خاصية الإنزيم بوجود العامل المتحرر وجزئية واحدة من GTP باذ تكون جزئية الماء (وليس المجموعة الأمينية) هي المستقبل لمجموعة الببتيد المنشطة حينئذ تغادر سلسلة متعدد الببتيد موقعها في الرايبوسوم (الشكل 11-7)، وأما mRNA و tRNA فإنهما يتركان الرايبوزوم المعقد الذي يتفكك بدوره إلى وحدتين هما 50S و 30S.



الشكل (11-7): مرحلة الانتهاء Termination في بناء البروتين.

إن عوامل التحرر هي عبارة عن بروتينات مختلفة منها عامل التحرر الأول RF-1 الذي يميز الشفرات العابثة UAA أو UAG وعامل التحرر الثاني RF-2 الذي يميز الشفرات UAA أو UGA. ومن الملاحظ أن هناك العديد من الرايبوزومات تشارك في آن واحد لبناء البروتين من خلال ترجمة mRNA والتي تحدث تلقائياً وبصورة مستمرة إذ أن هذه الرايبوزومات منتشرة على طول mRNA ويكون كل واحد منها بروتين وان مجموع هذه الرايبوزومات سميت بمتعددة الرايبوزوم Polyribosome (او بولي سوم Polysome).

التحويلات بعد عملية الترجمة للبروتينات Post translation

إن سلسلة المتعدد الببتيد (او البروتين) المتكونة في عملية الترجمة Translation هي ليست نواتج نهائية فالبروتينات يمكن ان تعاني عدة تغيرات منها:

1- قد يتحلل الحامض الأميني المثنونين المتكون في بداية بناء البروتين بفعل إنزيم أمينوببتايداز Aminopeptidase، كما يمكن إزالة واحد او أكثر من الحوامض الأمينية في الطرف النيتروجيني والتي تسمى بالسلسل القيادي Leader sequence والغاية منها هي احتمالية نقل البروتين إلى خارج الخلية.

2- تكوين الأصرة ثنائية الكبريتيد Disulfide bond عند أكسدة جزيئين من السيستين.

3- بعض السلاسل الجانبية للحوامض الأمينية يمكن إن تعاني تحويرات مختلفة فقد يضاف مجموعة الهيدروكسيل إلى الأحماض الأمينية البرولين واللايسين عند دخولها في تركيب الكولاجين، أو قد تضاف سكريات على السلاسل الجانبية للأسباراجين والسيرين والثريونين لتكوين بروتينات سكرية Glycoproteins، كما يمكن أن تدخل مجموعة الفوسفات في بعض البروتينات او تضاف إليها مجاميع الأسيتيل Acetylation أو مجاميع المثيل Methylation وغير ذلك من الإضافات.

4- قد تتحلل بعض سلاسل متعدد الببتيد بشكل خاص فمثلاً قد يتحول الكولاجين الاولي Procollagen إلى الكولاجين أو يتحول الأنسولين الاولي Proinsulin إلى الأنسولين Insulin.

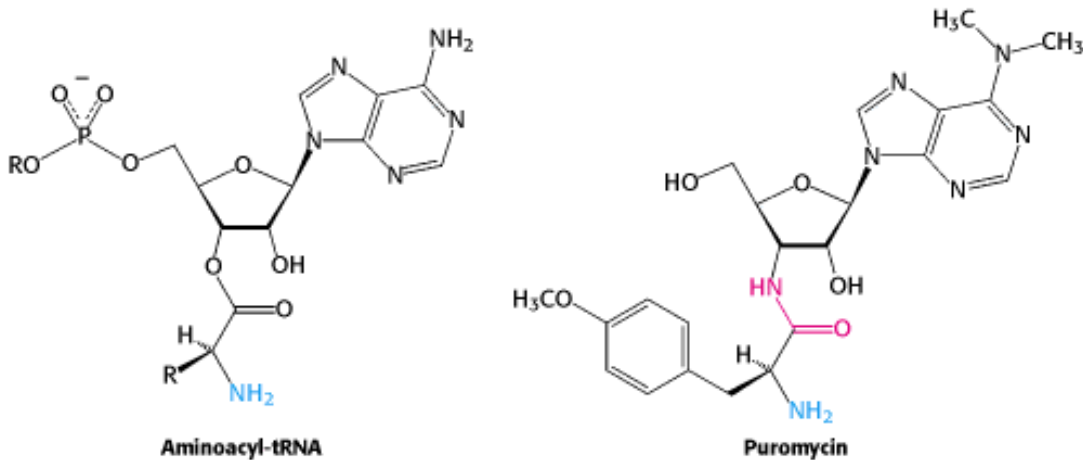
5- إن السلسلة الببتيدية المتكونة للبروتين قد تنتهي Folded تلقائياً باتجاهات معينة يفرضها التركيب الأولي لذلك البروتين، لتكون التركيب البنائي الثانوي أو الثالثي المعينين، أما في حالة البروتين المؤلف من أكثر من وحدة واحدة مثل الهيموكلوبين فإن التركيب الرابعي يتكون حالما تنضم الوحدات الثانوية لهذا البروتين مع بعضها.

إن البروتينات الموجودة في الجسم تقريباً 15000 نوع، ولكل نوع من أنواع البروتينات وظائف مختلفة التي قد تدخل في تركيب الإنزيمات والهورمونات ومضادات الأجسام وكذلك في بناء خلايا جديدة، وإعادة بناء خلايا تالفة وغيرها من الوظائف المختلفة (المذكورة في الفصل السادس من الجزء الأول) وعليه فأن

لكل نوع من البروتينات عند تكوينها في عملية بناء البروتين تعاني تحويرات مختلفة من أجل الوصول إلى نوع محدد من البروتين لأداء وظيفته المحددة.

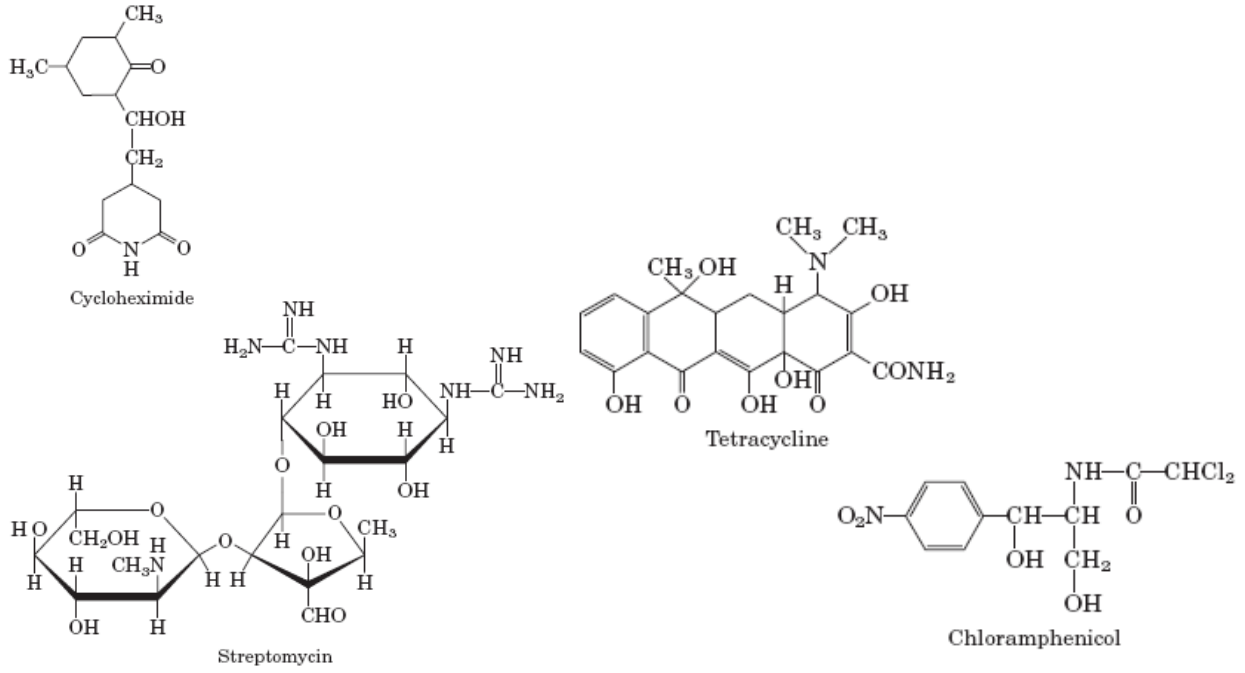
مثبطات عملية بناء البروتين

تشارك العديد من المثبطات في تثبيط عملية بناء البروتين في البكتريا أو الأجسام الغريبة الأخرى والتي تستخدم هذه المركبات بوصفها مضادات حيوية Antibiotics لها عدة تراكيب منها قد تمتلك تركيباً مشابهاً للمركبات المشاركة في عملية البناء على سبيل المثال البيورومايسين Puromycin له تركيب مشابه لوحدة AMP النهائية للأمينوأسيل tRNA (Aminoacyl-tRNA) (لاحظ الشكل 12-7).



الشكل (16-7): تركيب البيورومايسين Puromycin الذي له تركيب مشابه لوحدة AMP النهائية للأمينوأسيل tRNA (Aminoacyl-tRNA).

وهناك مثبطات (مضادات حيوية) لا تتشابه في تركيبها مع المركبات المشاركة في عملية البناء ولكن تعمل تثبيط البناء الحيوي للبروتين في أحد خطوات بنائه أو مثبطاً لأكثر من خطوة واحدة فمثلاً ستربتومايسين Streptomycin (الشكل 13-7) يعمل على تثبيط عملية البدء ويسبب قراءة خاطئة للشفرات في mRNA (في الخلايا البدائية) وتتراساكيلين Tetracycline يرتبط بوحدة 30S للرايبوزوم ويثبط من ارتباط أمينوأسيل tRNA (في الخلايا البدائية أيضاً) أما الكلوروفينكول Chlorophenicol وسايكلوهكساميد Cycloheximide فيثبطان فعالية إنزيم ببتايدل ترانسفيراز Peptidyl transferase وغيرهم من المضادات الحيوية المعروفة.



الشكل (13-7): مثبتات عملية بناء البروتين .

مسائل حسابية

مثال 1: احسب معدل الوزن الجزيئي لمجموع الأحماض الأمينية؟

الحل:

عادةً ما يستخدم قيمة 120 كمعدل للوزن الجزيئي لمجموع الأحماض الأمينية العشرين التي تكون البروتين وهذه القيمة وجدت كالاتي:
مجموع الأوزان الجزيئية للأحماض الأمينية العشرين = 2735 دالتون.

$$\text{معدل الأوزان الجزيئية للأحماض الأمينية العشرين} = \frac{2735}{20} = 136.75 \sim 137$$

ولتكوين بروتين مؤلف من 20 حامض أميني يحتاج إلى تكوين أوامر ببتيديّة فإن عدد جزيئات الماء الناتجة من عملية تكوين الأوامر الببتيديّة للعشرين حامض أميني هي 19 جزيئة وان الوزن الجزيئي للماء هو 18 فتكون النتيجة:

$$2735 - 19(18) = 2735 - 342 = 119.65 \sim 120$$

وقيمة 120 تستخدم لمعدل الأوزان الجزيئية للأحماض الأمينية في البروتين (نظرياً) ومنها يمكن إيجاد عدد الأحماض الأمينية في البروتين تقريباً.

مثال 2: أحسب عدد الأحماض الأمينية للألبومين الذي وزنه الجزيئي 67000؟

الحل:

$$\frac{67000}{120} : 558 \text{ عدد الأحماض الأمينية في الألبومين نظرياً.}$$

أما عملياً فتستخدم عدة طرائق منها تحليل الأحماض الأمينية Amino acids analysis.

مثال 3: ما هو الوزن الجزيئي للـ RNA المرسل (mRNA) المسؤول عن تشفير البروتين ذو الوزن الجزيئي 75000؟

الحل:

يحتوي البروتين ذو الوزن الجزيئي 60000 على أحماض أمينية بعدد:

$$500 = \frac{60000}{120} \text{ حامض أميني}$$

$1500 = 3 \times 500$ نيوكليوتيد موجود في RNA المرسل (لأن كل حامض أميني يحتاج لتشفيره ثلاث قواعد نيتروجينية).

نظراً لكون معدل الوزن الجزيئي للرايبونيوكلينوتيد تقريباً $320 =$

$$480000 = 320 \times 1500 = \text{RNA المرسل}$$

مثال 4: يبلغ الوزن الجزيئي للعائشة البكتيرية (T₄DNA) 1.3×10^8 ما هو:

أ- عدد الأحماض الأمينية التي توجه بشفرات الـ T₄DNA ؟

ب- عدد البروتينات المختلفة ذات الوزن الجزيئي 55000 التي توجه من قبل الـ T₄DNA ؟

علماً بأن الوزن الجزيئي لزوج النيوكليوتيد هو 618 ومعدل الوزن الجزيئي للحامض الأميني في البروتين هو 120.

الحل:

أ- إن الشفرة الوراثية ثلاثية القاعدة تستعمل لتحديد حامض أميني واحد:

يحتوي الـ T₄DNA

$$\text{زوج نيكلينوتيد} \quad 10^5 \times 2.1 = \frac{10^8 \times 1.3}{618}$$

$$\text{شفرة} \quad 10^4 \times 7 = \frac{10^5 \times 2.1}{3}$$

ب- إن معدل الوزن الجزيئي للحامض الأميني 120 ، فالبروتين ذو الوزن الجزيئي 55000 يحتوي على:

$$458 = \frac{55000}{120} \text{ حامض أميني}$$

إذن عدد البروتينات المتولدة =

$$153 = \frac{10^4 \times 7}{458} \text{ بروتين ذو الوزن الجزيئي } 55000.$$

مثال 5: احسب عدد الأواصر الغنية بالطاقة على شكل ATP اللازمة لبناء بروتين مؤلف من 500 حامض أميني؟

الحل:

- 1- أن عملية تنشيط 500 حامض أميني تحتاج الى 2 X 500 جزيئة ATP.
 - 2- مرحلة البدء تحتاج الى جزيئة واحدة من GTP وتكافئ جزيئة واحدة من ATP .
 - 3- مرحلة الاستطالة تحتاج الى جزيئتين من GTP لكل حامض أميني مضاف بعد الحامض الأميني الميثونين (أي 2 X 499 = 998).
 - 4- مرحلة الانتهاء تحتاج الى جزيئة واحدة من GTP .
- إذن العدد الكلي للأواصر الغنية بالطاقة اللازمة لبناء بروتين مؤلف من 500 حامض أميني هو:

$$2000 = 1 + 499 \times 2 + 1 + 500 \times 2 \text{ جزيئة ATP.}$$

الفصل الثامن

الدم

Blood

الدم

يصنف الدم من الناحية النسيجية ضمن الأنسجة الرابطة السائلة، ويعد الوسط الناقل للجسم فالدم نسيج مائع معقد التركيب يسري في كامل جسم الإنسان عبر الأوعية الدموية والقلب، وتبلغ كميته ما بين 5 الى 6 لترات اذ انه يكون تقريباً 80 مليلتر/ كغم من وزن الجسم، وتقدر لزوجة الدم Viscosity بـ 4.5 ضعف لزوجة الماء وتتغير هذه القيمة وفقاً لعدد الخلايا الموجودة ودرجة الحرارة ومقدار كمية الماء في الجسم.

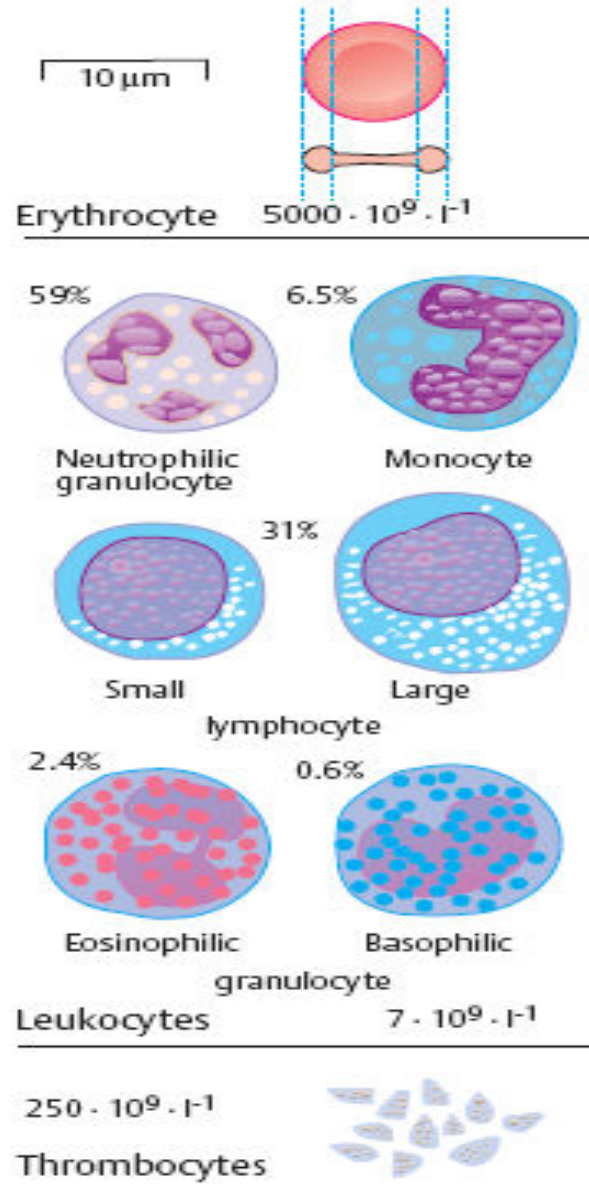
وظائف الدم

يقوم الدم بالوظائف الآتية:

- 1- نقل المواد الغذائية من القناة الهضمية الى خلايا الأنسجة المختلفة.
- 2- نقل الفضلات الناتجة عن الأيض او عمليات الهضم من الخلايا الى أعضاء الإخراج (أعضاء الإخراج هي الكليتين والرئتين والجلد والقناة الهضمية).
- 3- نقل الأوكسجين من الرئتين الى الأنسجة.
- 4- نقل ثاني أوكسيد الكربون من الأنسجة الى الرئتين.
- 5- نقل إفرازات الغدد الصماء (الهورمونات) الى أنحاء الجسم المختلفة.
- 6- تنظيم درجة حرارة الجسم، او يشترك مع الجلد في حفظ درجة الحرارة ثابتة وذلك عن طريق الأوعية الدموية التي تتسع او تضيق استناداً الى درجة حرارة الجسم.
- 7- المحافظة على ثبات تركيز الماء والأملاح في الخلايا.
- 8- تنظيم تركيز ايونات الهيدروجين (الأس الهيدروجيني) في الجسم.
- 9- الدفاع عن الجسم ضد الأجسام الغريبة (مثل البكتريا او الفايروسات او بعض الديدان الطفيلية).
- 10- يعمل على إيقاف النزف عند حدوث جرح في الجسم وذلك عن طريق تكوين ما يعرف بالجلطة الدموية أو تخثر الدم Blood coagulation.

مكونات الدم

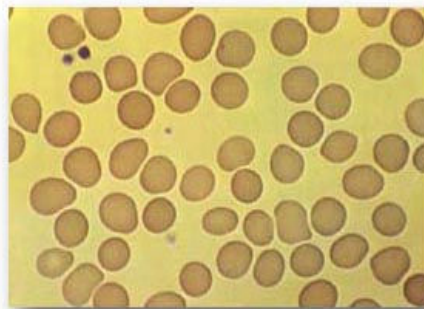
يتكون الدم (الشكل 1-8) من خلايا الدم الحمر (Red blood cell (RBC), Erythrocytes) وخلايا الدم الببيض (White blood cell (WBC), Leucocytes) والصفائح الدموية (Platelets, Thrombocytes) وسائل تسبح فيه الخلايا يسمى البلازما Plasma.



الشكل (8-1): مكونات الدم المختلفة ونسب كل مكون وحجمه.

1- خلايا الدم الحمر (RBC), Erythrocytes

خلايا الدم الحمر عبارة عن خلايا غير متحركة خالية من النواة ومعقد كولجي والمائيتوكوندرية والحامض النووي الرايبوزي، وهي قرصية مقعرة الوجهين دائرية الشكل حجمها تقريباً 75 مايكرون (الشكل 8-2).



الشكل (8-2): خلايا كريات الدم الحمر.

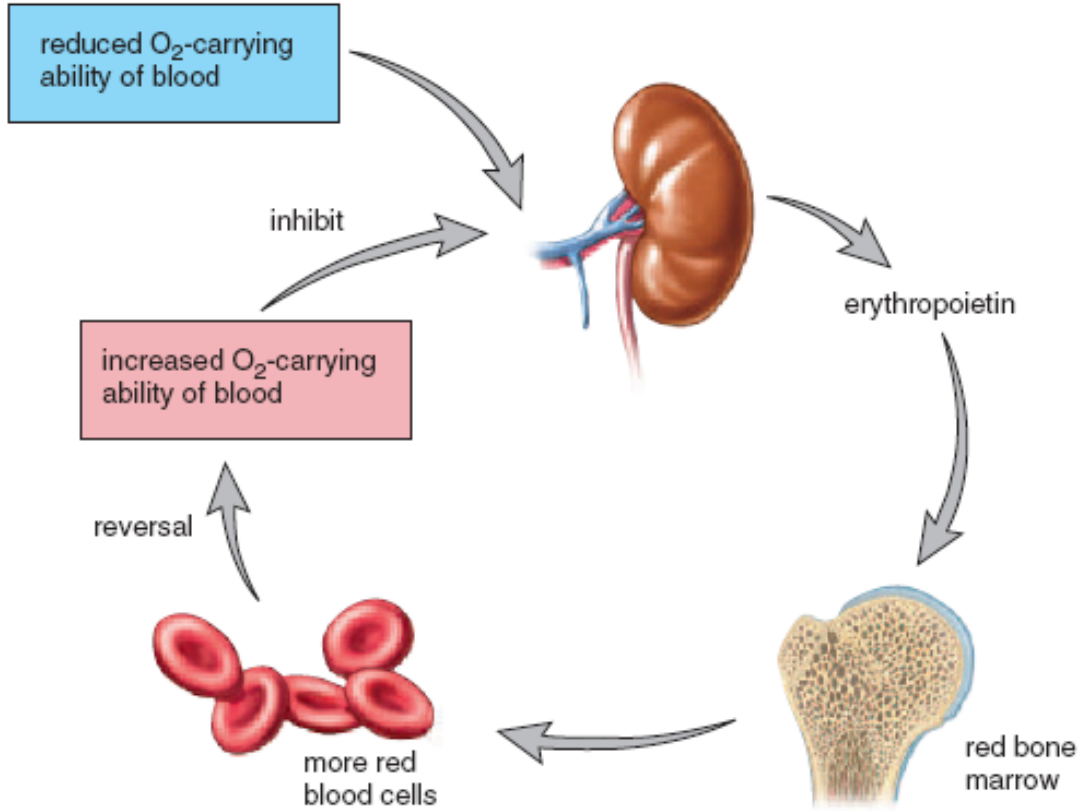
يتغير قطر وسمك خلايا الدم الحمر تبعاً لحالتها الغذائية وحالة الجسم الفسيولوجية ولها القابلية على تغيير شكلها عند مرورها في الأوعية الدموية الشعرية. إن وظيفتها الأساسية هي نقل الغازات وتعمل أيضاً على نقل الكلوكوز من خلال غشائها الى الأنسجة المختلفة، إذ تتشأ من نخاع الأسفنجي في العظام الكبيرة (عند البالغين)، ولونها أحمر لوجود مادة الهيموكلوبين إذ عندما يتشبع بالأوكسجين يصبح لونه احمر فاتحاً لتكوين مادة الأوكسي هيموكلوبين Oxyhemoglobin ويحدث هذا عند تعرض الدم لضغط عالٍ من الأوكسجين أما عند تكوين مادة كاربوكسي هيموكلوبين Carboxyhemaglobin نتيجة لارتباط CO_2 بالهيموكلوبين يصبح لونه مائلاً للزرقة وخاصة عند انخفاض ضغط الأوكسجين في الأنسجة ولذلك يكون الدم في الشرايين أحمر اللون بينما مائلاً للزرقة في الأوردة . إن عدد كريات الدم الحمر RBC يتغير بين الدم الوريدي والشرياني وهناك عوامل أخرى لا تؤثر فقط على العدد بل وحتى على تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة (المضغوطة) Packed cell volume (PCV) وهذه العوامل هي: العمر والجنس والحالة الغذائية والحمل والحالة النفسية (الجهد) وحجم الدم ومراحل الدورة الشهرية والارتفاع او الانخفاض فوق مستوى سطح البحر ودرجة حرارة البيئة. إذ تبلغ أعداد RBC :

في الذكور ~ 5 - 6 مليون خلية / ملم³
وفي الإناث ~ 4 - 5 مليون خلية / ملم³

إن من مكونات كريات الدم الحمر هي الماء 62-72% ومواد جافة 35% ويشكل الهيموكلوبين من المواد الجافة تقريباً 95% والباقي 5% عبارة عن: بروتينات ودهون وفيتامينات وإنزيمات وأملاح معدنية وغيرها.

بناء كريات الدم الحمر ومدى عمرها

تتحكم ببناء كريات الدم الحمر الكليتان عن طريق هورمون الإريثروبويتين Erythropoietin (الشكل 3-8) ويعتمد إفراز هذا الهورمون على الضغط الجزئي للأوكسجين في الدم، ففي المرتفعات العالية يكون الضغط الجزئي للأوكسجين منخفضاً لذا ينشط إفراز هورمون الإريثروبويتين مما يرفع تركيز كريات الدم الحمر وخاصة لدى سكان المناطق الجبلية وذلك عن طريق تنشيط نخاع العظم الأحمر Red bone marrow لبناء كريات الدم الحمر.

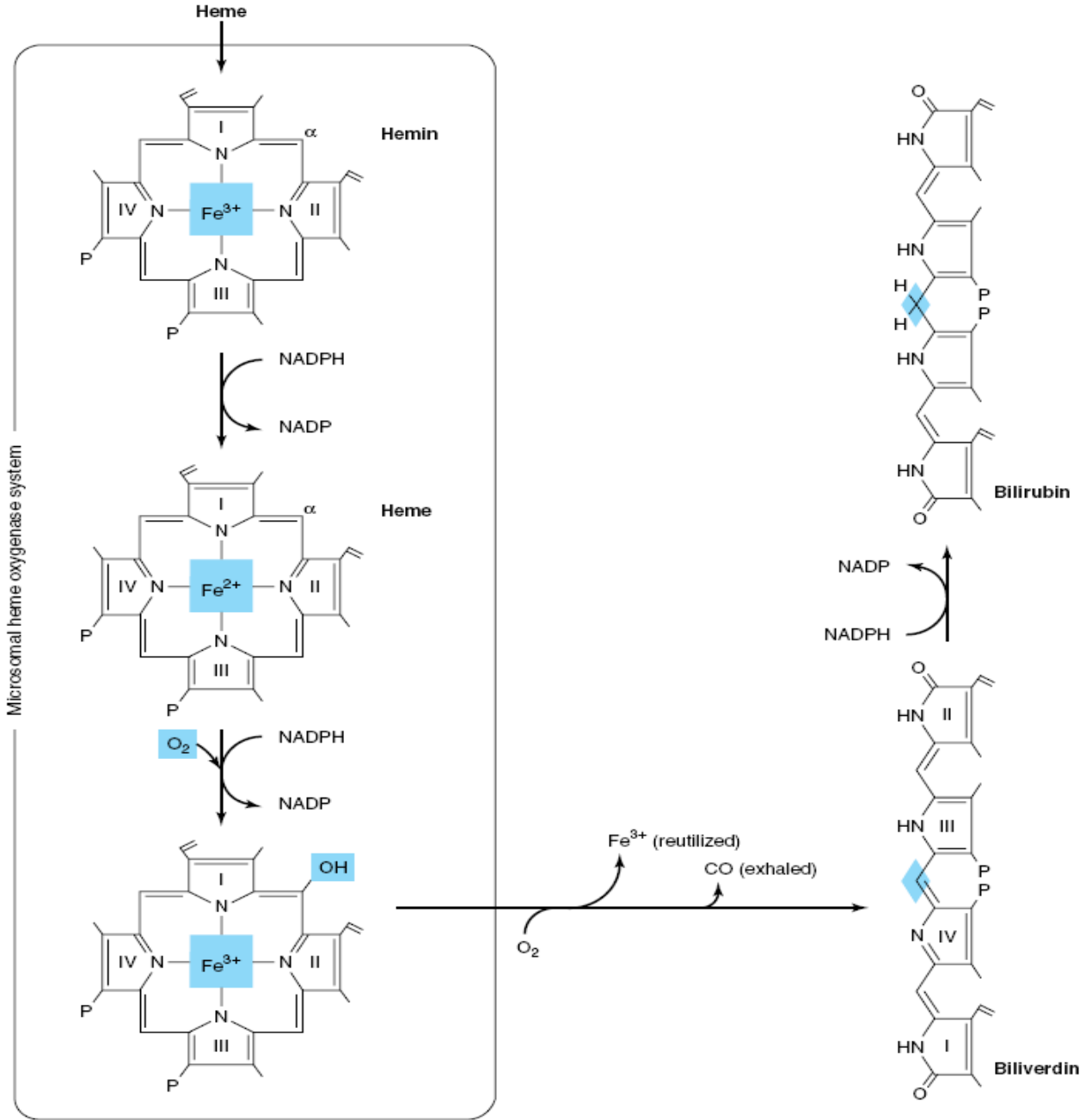


الشكل (3-8): فعل هورمون الإريثروبويتين Erythropoietin ، ان الكليتين تحرر الإريثروبويتين عندما تقل قابلية الدم على حمل الأوكسجين والذي يعمل على تحفيز نخاع العظم الأحمر Red bone marrow لإنتاج كريات الدم الحمر بكميات أكبر والتي تعمل على حمل الأوكسجين لتجهيز الخلايا المختلفة في الجسم وعندها يمكن تثبيط Inhibit الكلية لإفراز هذا الهورمون عند الاكتفاء بالأوكسجين.

عند نمو الجنين أثناء الحمل فان كريات الدم الحمر تبنى في الأنسجة المختلفة وبشكل أساس في كيس المح Yolc sac والكبد والطحال والعقد اللمفاوية ابتداءً من الشهر الثالث من تكوين الجنين وبعد الولادة فإن كريات الدم الحمر تنشأ كلياً في نخاع العظم الأحمر لان جميع العظام تحوي على نخاع احمر أثناء الولادة. ويحل محل النخاع الأحمر في العظام بعد مرحلة المراهقة نخاع دهني وفي هذه الحالة يكون بناء كريات الدم الحمر في العظام المسطحة والغشائية كالأضلاع وعظم القص والفقرات وعظم الحوض وعظام الجمجمة. تغادر كريات الدم الحمر نخاع العظم وتدخل مجرى الدم اذ تدور فيه بين 110 - 126 يوماً إذ أن 1% من مجموعة الكريات يتلف يومياً، وإن نقص كريات الدم الحمر نتيجة للنزيف او زياد تحطمها (لأسباب عديدة) سيحفز نخاع العظم على تكوين كريات جديدة.

بعد تلف الكريات الحمر يتم التهامها من قبل مجموعة من الخلايا البلعمية الموجودة في الكبد والطحال ونخاع العظم واللمف. إن هذه الخلايا تهضم وتتلف كريات الدم الحمر عن طريق الإنزيمات الموجودة في عضيات اللايسوزومات للخلية، وتتم العملية إذ أن جزيئات الهيموكلوبين تتجزأ الى الهيم وبروتين الكلوبين ويتحرر الحديدك من الهيم بفعل إنزيم هيم أوكسجينيز Heme oxygenase ومن ثم يخزن

الحديد في الكبد والطحال لإعادة استعماله فيما بعد في صنع هيموكلوبين جديد، ويتم تحويل الجزء المتبقي من الهيم الى البيليفيردين Biliverdin الذي يختزل الى البليروبين Bilirubin بفعل إنزيم بيليفيردين رديكتاز Biliverdin reductase (الشكل 4-8) والبليروبين عبارة عن صبغة صفراء محمرة تطرح من الكبد مع الصفراء.



الشكل (4-8): عملية تقويض الهيم Heme وتحوله الى البليروبين Bilirubin بعد إزالة الحديدك Fe³⁺ منه وذرة كاربون على شكل مجموعة CO.

اما الكلوبين فإنه يدخل ضمن بروتينات الجسم لاستعماله في هيموكلوبين جديد او بروتينات جديدة أخرى. ومما يجدر الإشارة هنا ان إنزيم سوبرأوكسيد ديسميوتاز (SOD) Superoxide dismutase والكتاليز Catalase ومركب الكلوتاثايون GSH تعمل على حماية جدار الكريات الحمر من المواد المؤكسدة المختلفة

التي يمكن أن تعمل على تحلل هذه الكريات من خلال تحطم غشائها وهذه المواد المؤكسدة قادمة عن طريق الأيض أو من عوامل خارجية مختلفة، ومن العوامل المؤكسدة مثل جذر السوبر أوكسيد السالب O_2^- وبيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وجذر البيروكسيل ROO^* وجذر الهيدروكسيل OH^* (راجع الفصل الثاني).

2- خلايا الدم البيض (WBCs), Leucocytes

خلايا الدم البيض إحدى مكونات الدم المهمة التي تكون أقل عدداً من كريات الدم الحمر و أكبر حجماً (9 - 25 مايكرون) وتظهر في المستحضرات غير المصبوغة شبه شفافة وذلك لخلوها من الصبغات الملونة، وهي عبارة عن خلايا كاملة حاوية على النواة وبقية العضيات الأخرى، ويتغير عددها خلال اليوم وأثناء التمارين ومع التغذية كما تؤثر هرمونات الكاتيكول أمين وبقية حالات الإجهاد على عددها والذي يقدر تقريباً بـ 5000-9000 خلية/ملم³ من الدم.

إن عمر الخلايا البيض تستمر لساعات في الدم عدا احد مكوناتها وهو اللمفوسايت (الخلايا اللمفية Lymphocyte) التي بإمكانها البقاء لأسابيع وشهور في الدم، وتصنف خلايا الدم البيض الى صنفين رئيسيين وهما (الشكل 1-8):

أ- الخلايا الحبيبية Granulocytes.

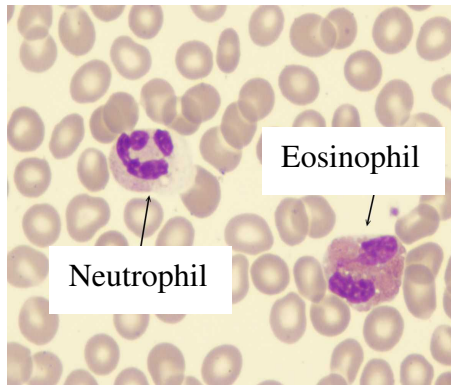
ب- الخلايا اللاحبيبية Agranulocytes.

أ- الخلايا الحبيبية

تتميز الخلايا الحبيبية بوجود حبيبات في الساييتوبلازم وهذه الحبيبات هي عبارة عن الجسيمات الحالة (اللايسوزومات Lysosomes) ، وتبعاً لتفاعلات الصبغة (عند صبغة مسحة من الدم على الشريحة الزجاجية) فإن الخلايا الحبيبية تنقسم الى ثلاثة أنواع من الخلايا وهي كالآتي:

1- الخلايا العدلة Neutrophils

الخلايا العدلة تؤلف تقريباً 25 - 70% من خلايا الدم البيض وتصطبغ حبيباتها بالأصباغ المتعادلة، وتكون النواة في هذه الخلايا مفصصة ومرتبطة مع بعضها بخيوط (الشكل 5-8) وتتميز الخلايا العدلة بحركتها الأميبية وفعاليتها في عملية البلعمة. إذ تزداد عند حصول التهاب بكتيريا أو حصول تدمير للأنسجة.



الشكل (5-8): الخلية العدلة Neutrophil والخلية الحمضة Eosinophil .

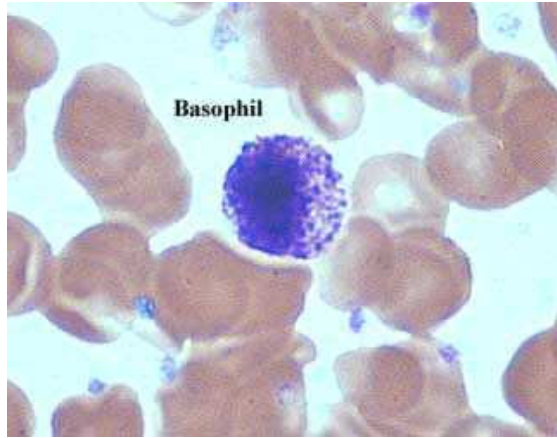
2- الخلايا الحمضة Eosinophils

الخلايا الحمضة تؤلف 2 - 4% من خلايا البيض، وهي عبارة عن خلايا كبيرة ذات نواة ثنائية الفصوص ويحتوي السايوتوبلازم على العديد من الحبيبات الكبيرة التي تصطبغ بالصبغات الحامضية وبصورة عامة تكون هذه الحبيبات دائرية (الشكل 5-8).

تتكون الخلايا الحمضة في نخاع العظم وتكون نشيطة الحركة وضعيفة في عملية البلعمة Phagocytosis وبالرغم من قلة عددها في الدم إلا أنها تزداد بصورة كبيرة في حالات الحساسية Allergic conditions والتي تزداد من خلالها مادة الهستامين Histamine التي تعمل على زيادة اتساع الأوعية الدموية.

3- الخلايا القعدة Basophils

الخلايا القعدة تشمل 1% أو أقل من خلايا البيض وتحتوي على نواة مفصصة وغالباً ما تتحني بشكل حرف S (الشكل 6-8) إذ تفرز مادة الهيبارين Heparin التي تمنع تخثر الدم وتكون قابلية البلعمة في الخلايا القعدة ضعيفة او معدومة وتزداد في حالة الهجوم الطفيلي.



الشكل (6-8): خلية القعدة Basophil.

ب- الخلايا اللاحبيبية

تتميز الخلايا اللاحبيبية بعدم وجود حبيبات في السايوتوبلازم وتنقسم الى قسمين هما:

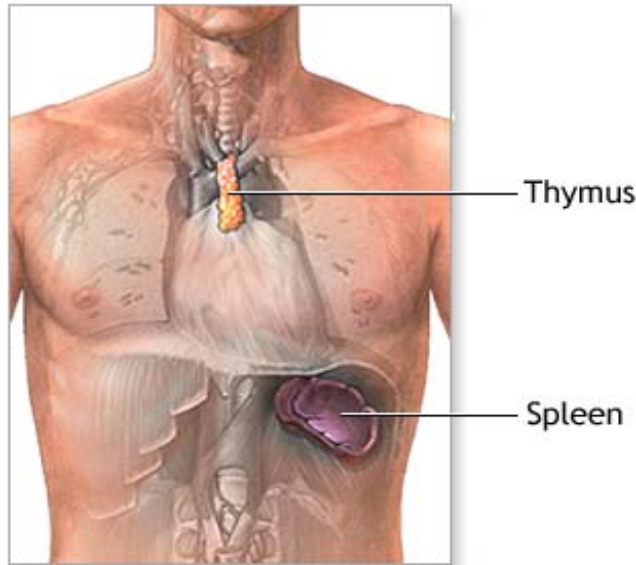
1- الخلايا اللمفاوية Lymphocytes

تؤلف الخلايا اللمفاوية 20 - 25% من خلايا البيض، وتحتوي على نواة دائرية كبيرة نسبياً تشغل معظم الخلايا باذ يشكل السايوتوبلازم طبقة رقيقة تحيط بالنواة (الشكل 7-8). تقوم الخلايا اللمفاوية بتكوين الأجسام المضادة Antibodies. إذ تزداد فعاليتها في حالة حدوث التهابات فيروسية وسرطان العقد اللمفاوية ويوجد نوعان من الخلايا اللمفاوية وهي كالآتي:



الشكل (7-8): الخلية اللمفاوية.

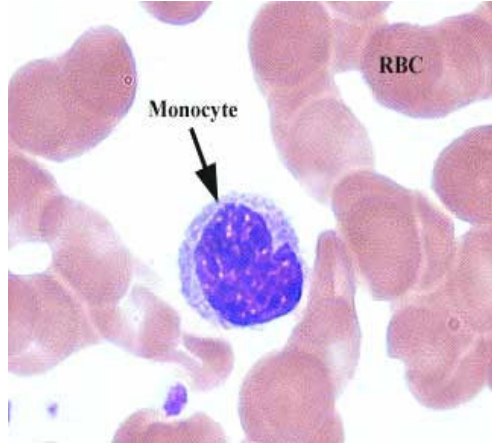
- i- نوع ينتج من نخاع العظمي ويسمى الخلايا اللمفاوية نوع B (Lymphocyte B) والتي تعمل على إنتاج الأجسام المضادة Antibodies.
- ii- نوع ينتج من غدة التوتة Thymus (الشكل 8-8) ويسمى الخلايا اللمفاوية نوع T (Lymphocyte T) والتي تكون مسؤولة عن تنظيم المناعة في الجسم وتحطيم الفيروسات الداخلة للجسم وتحطيم الخلايا الورمية Tumor cells أيضاً.



الشكل (8-8): موقع غدة التوتة Thymus والطحال Spleen الذين ينتجان الخلايا اللمفاوية.

2- الخلايا وحيدة النواة Monocyte

تؤلف الخلايا وحيدة النواة 3 - 8% من العدد الكلي للخلايا البيض وهي عبارة عن خلايا كبيرة حاوية على نواة (الشكل 8-9)، لها القابلية على البلعمة ولكبر حجمها يمكنها التهام الأجسام الكبيرة كالأميبيا وتحتوي على الإنزيمات اللازمة لهضم حطام الأنسجة في مناطق الالتهاب.



الشكل (8-9): خلية وحيدة النواة Monocyte.

وفي الوقت الحديث، تم إعادة تصنيف الخلايا البيض مرة أخرى وذلك لأن العلماء اكتشفوا وجود حبيبات في الخلايا وحيدة النواة Monocyte ولذلك تم إعادة التصنيف بالاعتماد على الوظيفة الى صنفين رئيسيين:

- أ- خلايا تقتل عن طريق البلعمة: وتشمل الخلايا العدلة والحمضة والقعدة فضلاً عن الخلايا وحيدة النواة.
- ب- خلايا تقتل عن طريق افراز الساييتوكاينات Cytokines وهي الخلايا للمفاوية.

والساييتوكاينات عبارة عن بروتينات أو ببتيدات تستخدم في عمليات نقل الإشارات والتواصل ما بين الخلايا. إذ للساييتوكاينات دور رئيس في العمليات المناعية والتطور الجنيني، وتعد الساييتوكاينات إشارات كيميائية شبيهة بالهورمونات والنواقل العصبية، تستخدم للسماح لخلية بالتواصل مع الخلايا الأخرى. تتألف عائلة الساييتوكاينات من مجموعة بروتينات ذائبة بالماء وبروتينات سكرية ذات أوزان جزيئية 8 - 30 كيلو دالتون. تتميز الهورمونات أنها تفرز من أعضاء حيوية مميزة إلى الدم في حين النواقل العصبية يتم إطلاقها من قبل الأعصاب، أما الساييتوكاينات فتطلق من قبل أنواع مختلفة من الخلايا. تبرز أهمية الساييتوكاينات في أنواع المناعة الطبيعية والمكتسبة إذ تتدخل في العديد من الأمراض المناعية أو الالتهابية أو الخمجية. لكن مهمتهم لا تنحصر في الجهاز المناعي إذ لهم دور أيضاً في التواصل بين الخلايا وخاصة خلال التطور الجنيني .

3- الصفائح الدموية (الأقراص الدموية) Platelets (Thrombocytes)

الصفائح الدموية عبارة عن أجسام صغيرة عديمة اللون دائرية أو عصوية الشكل يتراوح قطرها تقريباً 2-4 مايكرون. تتكون في الجنين من الكبد والطحال ونخاع العظم، أما في البالغين فأن نخاع العظم هو المصدر الرئيس لتكوينها إذ تنشأ من خلايا كبيرة تدعى بالخلايا العملاقة Megakaryocytes (الشكل 10-8) وذلك بانفصال أجزاء صغيرة من هذه الخلايا وتوجد في الشخص الطبيعي وعددها تقريباً بين 250-400 ألف صفيحة دموية في كل ملييلتر مكعب واحد من الدم ويكون عمرها من 7-10 أيام. إذ

لها وظيفة رئيسة تعمل على تخثر الدم وقطع النزيف وكذلك لها دور في التهام الخلايا (البلعمة) و تخزين ونقل المواد.



الشكل (8-10): نشوء الصفيحات الدموية Thrombocytes من الخلايا العملاقة Megakaryocytes.

ان أعراض نقص الصفيحات الدموية يؤدي الى عدم مقدرة الجسم على توقف النزف عند حدوث أي جرح حتى وان كان الجرح بسيطاً، فضلاً عن ظهور كدمات في أي جزء من الجسم بدون أي سبب واضح (الشكل 8-11)، وكذلك يمكن أن تظهر بقع او حبيبات صغيرة حمراء تحت الجلد ونزف من اللثة او الأنف. ويتم العلاج في بعض الأحيان بنقل صفائح دموية من متبرعين الى المريض حتى يصل معدل الصفائح الدموية الى مستوى كافٍ لمنع حدوث النزف.



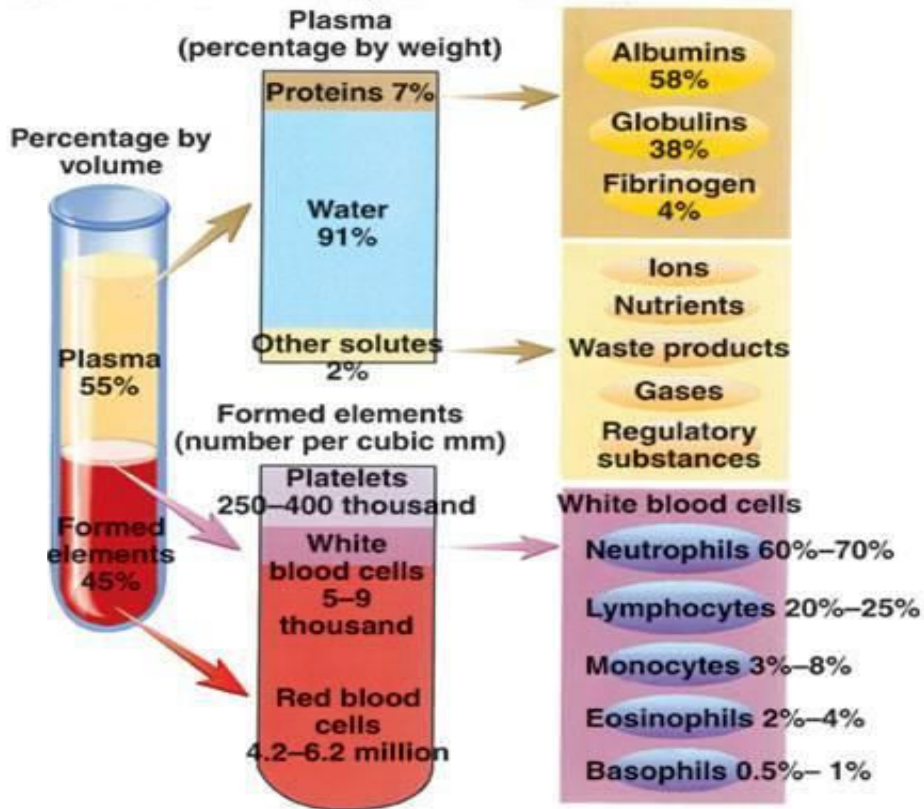
الشكل (8-11): يوضح ظهور كدمات في اليد عند نقص الصفيحات الدموية.

4- البلازما Plasma

البلازما عبارة عن الجزء السائل من الدم ويكون اصفر أو عديم اللون اعتماداً على كميته والغذاء الذي يتناوله، ويعود اللون بصورة رئيسة الى وجود صبغة البيلروبين فضلاً عن صبغة الكاروتين Carotene وأصباغ أخرى. ويتكون البلازما من المكونات الآتية (الشكل 8-12):

الماء والغازات (N_2 , CO_2 , O_2) والبروتينات (مثل الألبومين والكلوبيولين والفايبرينوجين) والدهون (مثل الدهون المفسفرة والكوليستيرول)، والإنزيمات والهورمونات والفيتامينات والأصباغ والمواد النيتروجينية غير البروتينية (مثل اليوريا والكرياتين وحامض اليوريك والأحماض الأمينية) ومواد لاعضوية (مثل Ca^{+2} , K^+ , Na^+ , Cl^- , Mg^{+2} , PO_4^{-3} , Fe^{+2} وغيرها) فضلاً عن احتوائه على الكلوكوز واللاكتيت والبايروفيت. ومن وظائف البلازما هي:

- أ- يقوم البلازما بنقل المواد الغذائية للخلايا فمثلاً نقل البروتينات المساعدة على تخثر الدم أو الكوليستيرول المساعد على إعادة بناء الغشاء الخلوي بارتباطه مع البروتينات الدهنية.
- ب- تلعب البلازما دوراً مركزياً في اختصاص نقل المعلومات بين أعضاء الجسم عن طريق مواد ناقلة للمعلومات وهي الهورمون.
- ج- يقوم البلازما بنقل فضلات الخلايا بأنواعها المتعددة ونسبة كبيرة من الغاز المنبعث متمثلاً أساساً في CO_2 إلى الأعضاء الهادفة.

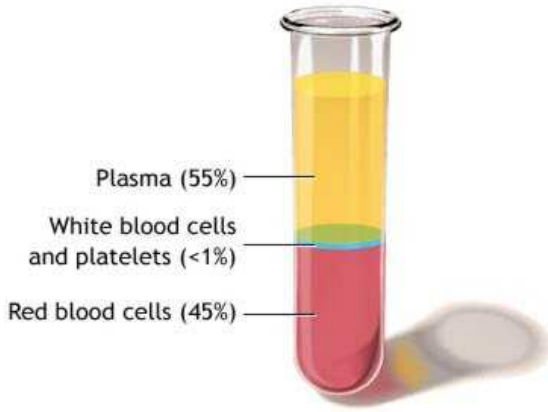


الشكل (12-8): شكل يوضح نسب مكونات الدم ومنها البلازما.

البلازما والمصل Plasma ad serum

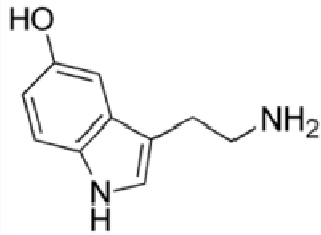
عند إجراء عملية سحب الدم ووضعه في أنبوبة اختبار Test tube تحتوي على مانع تخثر الدم (مثل Na_2-EDTA أو الهيبارين وغيرها) بنسب محددة حسب كمية الدم المضاف ومزجها ومن ثم وضعها في جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة ~ 3500 دورة/دقيقة وبفترة عشرة دقائق فسوف ينفصل سائل البلازما (الشكل 13-8) عن بقية الخلايا ويكون السائل (أصفر اللون غالباً) في أعلى الأنبوبة وتتركز الخلايا

(حمرء اللون) في أسفلها وفي وسطها طبقة رقيقة بيضاء Buffy coat هي عبارة عن خلايا الدم البيض والصفائح الدموية.



الشكل (8-13): يوضح تركيب الدم الحاوي على المادة المانعة للتخثر بعد عملية الفصل بجهاز الطرد المركزي.

أما المصل Serum فيتم الحصول عليه من خلال ترك عينة الدم في أنبوبة الاختبار لتتخثر (بمعنى دون إضافة أي مادة مانعة للتخثر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 25 دقيقة أو عند 37°م لمدة 15 دقيقة، وبعد ذلك يتم وضع أنبوبة الاختبار في جهاز الطرد المركزي لمدة 10 دقائق وبسرعة 3500 دورة/دقيقة وبعدها ينفصل سائل أصفر اللون يمثل المصل، فالمصل لا يحتوي على بروتين الفايبرينوجين وبعض عوامل تخثر الدم الأخرى (مثل عامل II وعامل VIII) التي شاركت في عملية التخثر ولكنه يحتوي على كمية كبيرة من السيروتونين Serotonine (5- هيدروكسي التريبتامين) (الشكل 8-14) الذي يعد أحد النواقل العصبية وتلعب هذه المادة دوراً مهماً في تنظيم مزاج الإنسان (لذا يسمى أيضا بهورمون السعادة) والرغبة الجنسية ولها دورٌ في مرض الصداع النصفي أيضاً (داء الشقيقة).



الشكل (8-14): التركيب الكيميائي لجزيئة السيروتونين.

ويمكن التعبير عن الفرق بين البلازما والمصل بالمعادلات الآتية:

جهاز الطرد المركزي

الدم + مانع التخثر ← البلازما + كريات الدم الحمر والبيض + الصفائح الدموية
3500 دورة/دقيقة

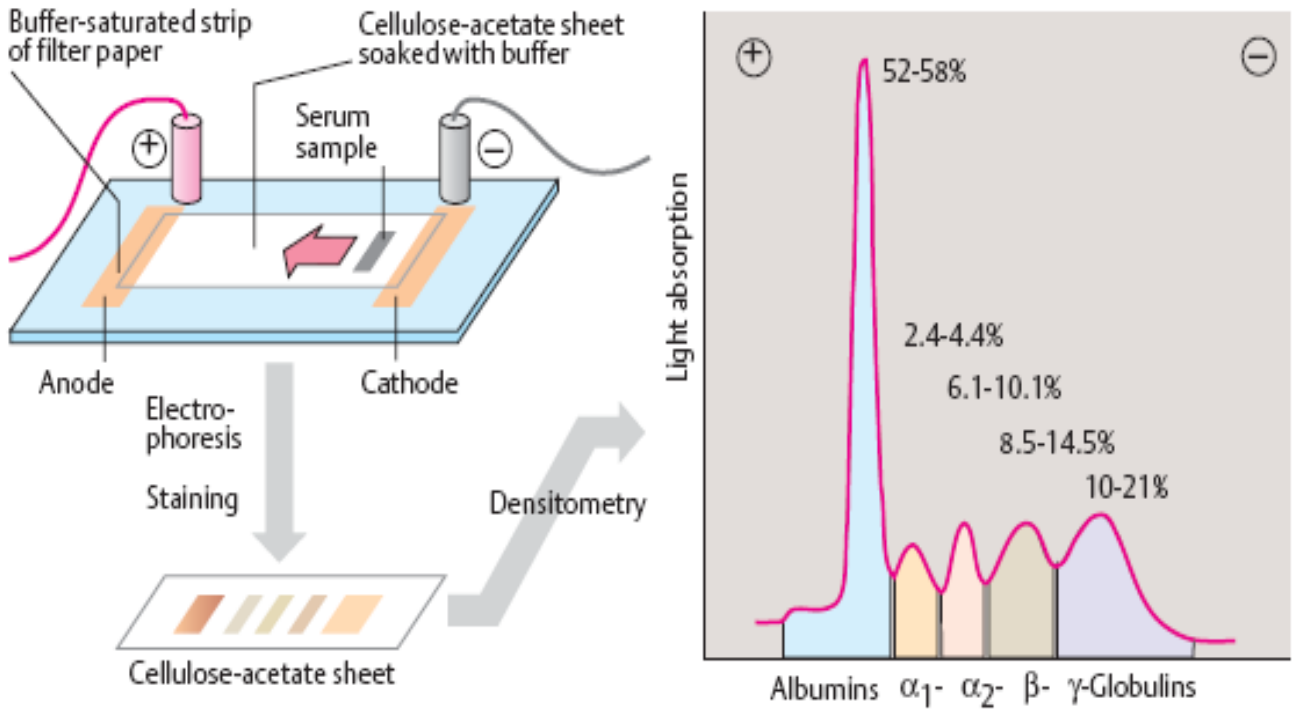
جهاز الطرد المركزي

الدم (بعد عملية التخثر) ← المصل + فايبرينوجين + عوامل التخثر
3500 دورة/دقيقة

بروتينات البلازما Plasma proteins

ان البروتينات ذات أهمية كبيرة في داخل الجسم وخاصة البروتينات الذائبة في بلازما الدم التي لها تركيز ~ 60-80 غم/ لتر من الدم والتي تقدر بـ 4% من مجموع البروتينات الكلية في الجسم وفي مجملها لها وظائف مهمة في عمليات النقل والتوازن المائي والمحافظة على الضغط الأزموزي وفي الدفاع ضد الأجسام الغريبة داخل الجسم. تنقسم بروتينات البلازما الى خمسة أنواع رئيسية (راجع الفصل السادس من الجزء الأول) وهي: الألبومينات Albumins وألفا 1- كلوبولينات α_1 - globulins وألفا 2- كلوبولينات α_2 - globulins وبيتا- كلوبولينات β - globulins وكاما- كلوبولينات γ - globulins .

وهناك اختلافات واضحة بين الألبومينات والكلوبولينات من خلال خواصهما الفيزيائية والكيميائية إذ أن أفضل الطرائق لفصل مكوناتهما هي باستخدام الهجرة الكهربائية Electrophoresis (الشكل 8-15) الذي يعطي الأنواع المختلفة التي تستخدم للتشخيص السريري وفي ما يأتي الجدول (8-1) يوضح أنواع الألبومينات والكلوبولينات ووظائف كل منهما:



الشكل (8-15): الهجرة الكهربائية Electrophoresis لبروتينات البلازما.

الجدول (1-8): أنواع بروتينات البلازما ووظائفهم بشكل عام.

| المجموعة | البروتين | الوزن الجزيئي كيلو دالتون | الوظيفة |
|-----------------------|--------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 1- الألبومينات | ترانس ثيرتين Transthyretin | 66-50 | نقل الثايروكسين وثلاثي أيودوثايرونين |
| 2- ألفا 1-كلوبيولينات | أ- مضاد التريبسين Antitrypsin | 51 | يثبط التريبسين وإنزيمات البروتياز |
| | ب- مضاد الكيموتريبسين Antichemotrypsin | 58 - 58 | يثبط الكيموتريبسين |
| | ج- بروتين دهني عالي الكثافة HDL | 400 - 200 | نقل الدهون |
| | د- بروثرومبين Prothrombin | 72 | عامل التخثر رقم II له دور في عملية تخثر الدم |
| | هـ - ترانس كورتين Tronscortin | 51 | نقل هرمونات الكورتيزون والكوتي كورتيزون والبروجستيرون |
| | و- بروتين سكري حامضي | 44 | نقل هرمون البروجستيرون |
| | ي- ثايروكسين المرتبط بالكلوبيولين | 54 | نقل هرمونات الايودوثايرونين |
| 3- ألفا 2-كلوبيولينات | أ- السيرولوبلازمين Ceruloplasmin | 135 | نقل أيونات النحاس |
| | ب- مضاد الثرومبين Antithrombin | 58 | تنشيط عملية تخثر الدم. |
| | ج- كلوبين كيدي Haptoglobin | 100 | يرتبط مع الهيموكلوبين |
| | د- إنزيم كولين استريز Cholinesterase | 350 | يعمل على تحلل الكولين إستريز |
| | هـ- بلازمينوجين Plasminogen | 90 | يعمل على تحطم خثرة الدم |
| | و- ماكروكلوبيولين Macrogloulin | 725 | ترتبط مع إنزيمات بروتياز وكذلك نقل أيونات الخارصين |
| | ي- البروتين المرتبط بالريتينول | 21 | نقل فيتامين A |
| | ر- البروتين المرتبط بفيتامين D | 52 | نقل الكالسيفيرول Calciferol |
| 4- بيتا- كلوبيولينات | أ- البروتين الدهني (LDL) | 4.5 - 2 | نقل الدهون |
| | ب- ترانسفيرين Transferrin | 80 | نقل أيونات الحديد |
| | ج- فايبرينوجين Fibrinogen | 340 | عامل تخثر الدم رقم I |
| | د- الهرمونات الجنسية المرتبطة بالكلوبيولين | 65 | نقل هرمونات التوستيستيرون واستيرايدول Estradiol |
| | هـ- ترانس كوبال امين Transcobalamin | 38 | نقل فيتامين B ₁₂ |
| | و- البروتين الفعال C- | 110 | منشطات فعالة بروتينية |
| 5- كاما- كلوبيولينات | أ- الكلوبولينات المناعية IgG | 150 | لها وظائف مناعية ضد الميكروبات والأجسام الغريبة الداخلة للجسم |
| | ب- الكلوبولينات المناعية IgA | 162 | |
| | ج- الكلوبولينات المناعية IgM | 900 | |
| | د- الكلوبولينات المناعية IgD | 172 | |
| | هـ- الكلوبولينات المناعية IgE | 196 | |

تخثر (تجلط) الدم Coagulation (Clotting) of blood

أن عملية تخثر الدم أو ما يسمى بتجلط الدم أو عملية الأرقاء Homeostasis هي عبارة عن سلسلة من التفاعلات الكيميائية المختلفة تحدث لمنع حدوث النزف وبالتالي تجنب تعرض الإنسان لخطر الموت نتيجة النزف. فعند تعرض الدم للهواء تحدث عدة تغيرات فيسلك قوامه ويصبح أكثر لزوجة ثم يترسب على هيئة كتل دموية تسمى الخثرة الدموية التي لها أهمية كبيرة لإيقاف النزف.

أن الصفائح الدموية تلعب دوراً رئيساً في هذه العملية (بالتعاون مع عوامل أخرى) وأن الفايبرين Fibrin هو أساس تكوين الخثرة. وتشير خلاصة البحوث العلمية الى أن التفاعلات الكيميائية المشتركة في عملية تخثر الدم كثيرة ومعقدة إذ يشترك فيها عدد كبير من العوامل (ثلاثة عشر عاملاً) أعطيت أرقاماً لاتينية وهي كالآتي:

العامل الأول I (الفايبرينوجين Fibrinogen) وهو عبارة عن بروتين يتم تصنيعه في الكبد ويتحول الى فايبرين Fibrin لا يذوب في البلازما أثناء عملية التخثر.

العامل الثاني II (البروثرومبين Prothrombin) ويتكون في الكبد بوجود فيتامين K ويتحول الى ثرومبين Thrombin بمساعدة إنزيم الثرومبوكاينيز Thrombokinas (أو الثرومبوبلاستين Thromboplastin). أن فيتامين K يساعد على إضافة مجموعة كاربوكسيل إضافية في حامض الكلوتاميك لتكوين كما كاربوكسي كلوتاميت (راجع فصل الفيتامينات ومرافقات الانزيمات). يرجى العلم بأن في بعض الحالات المرضية مثل داء بهجت (اذ تتم عملية التخثر داخل جسم المريض) يعطى للمريض عقار وارفارين Warfarin أو ديكومارول Dicoumarol وهما من مضادات فيتامين K (Vit. K antagonist) يمنعان تحول البروثرومبين الى الثرومبين وبالتالي توقف عملية التخثر داخل المريض وهي وسيلة لعلاج داء بهجت (سميت الحالة بداء بهجت نسبة الى الطبيب الذي اكتشف الحالة المرضية في تركيا).

العامل الثالث III (الثرومبوبلاستين Thromboplastin) ويتم تصنيعه من قبل الأنسجة المتمزقة عند الجرح، كما يتحرر من الصفائح الدموية.

العامل الرابع IV (أيونات الكالسيوم) وهي ضرورية للخطوات الثلاث الرئيسية في عملية تخثر الدم إذ يرتبط الكالسيوم مع مجموعتي الكاربوكسيل في الكاما كاربوكسي كلوتاميت في البروثرومبين لتكوين الثرومبين.

العامل الخامس V (برواكسيليرين Proaccelerin) يصنع في الكبد وضروري للخطوتين الثانية والثالثة.

العامل السادس VI: تبين أنه غير ضروري في عملية التخثر الدموي.

العامل السابع VII: وهو بروتين بلازمي يصنع في الكبد.

العامل الثامن VIII (العامل مضاد الهموفيليا Antithemophilic) وهو بروتين بلازمي يصنع في الكبد، ونقصه يسبب مرض الهموفيليا Hemophilia الذي يشار إليه بـ: هموفيليا A، وهو مرض وراثي مرتبط بالجنس ويصيب الذكور أكثر من الإناث.

العامل التاسع IX (عامل- عيد الميلاد Christmas factor) وهو بروتين بلازمي يصنع في الكبد ويحتاج صنعه الى فيتامين K ونقصه يسبب مرض الهموفيليا B المشابه لهيموفيليا A.

العامل العاشر X: وهو بروتين بلازمي يصنع في الكبد ويعتمد صنعه على فيتامين K ونقصه يؤدي الى داء الرعاف (نزيف الأنف).

العامل الحادي عشر XI: بلازما الثرموبلاستين، يصنع منه الثرموبلاستين في الكبد ونقصه يؤدي الى مرض الهموفيليا وهو نوع خفيف من الهموفيليا C يصيب الذكور والإناث.

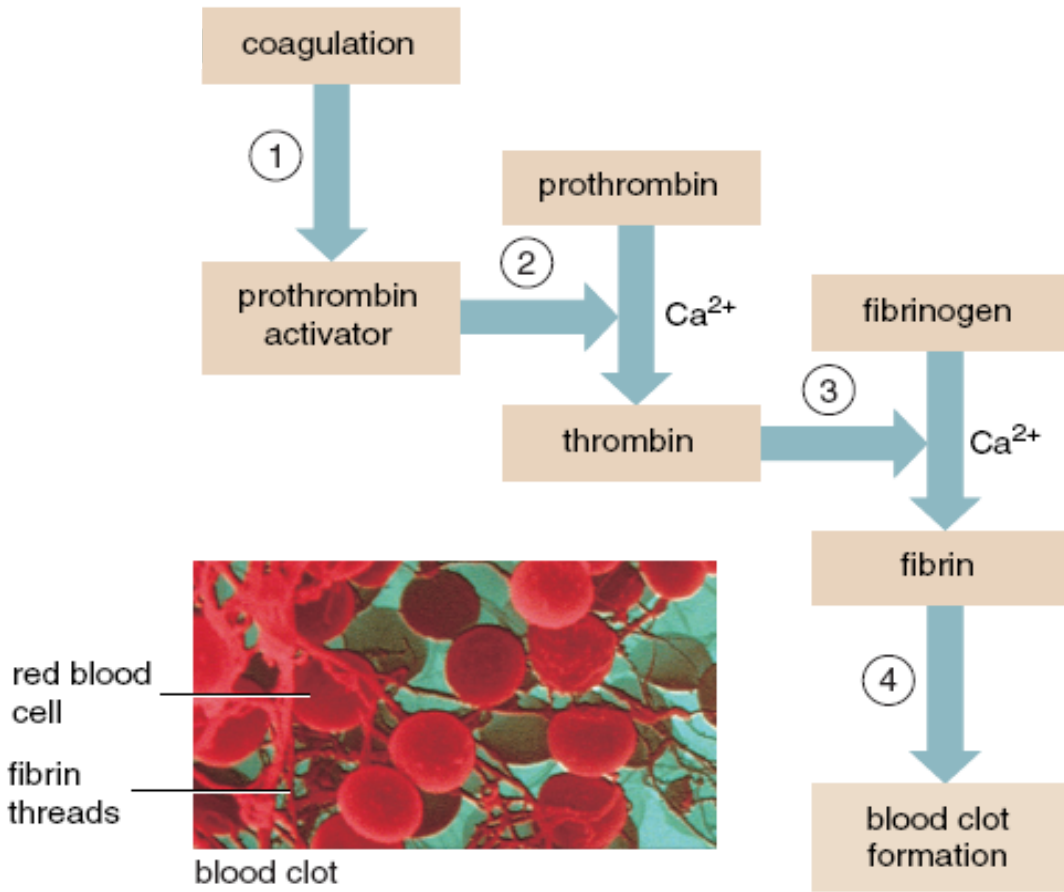
العامل الثاني عشر XII: وهو بروتين بلازمي مهم لتخثر الدم خارج الجسم.

العامل الثالث عشر XIII: العامل المثبت للفايبرين، وهو بروتين بلازمي ضروري لتخثر الدم. وبوجه عام فإن غياب أي عامل من عوامل التخثر واختلال عمله يتسبب في حدوث أعراض النزف.

الخطوات التفصيلية لعملية تخثر الدم

تتم عملية تخثر الدم بالخطوات الآتية (الشكل 16-8):

- 1- عند تعرض الصفائح الدموية للهواء، تتحلل وتتكسر معطيةً إنزيماً نشطاً يعرف بإنزيم الثرومبوكاينيز Thrombokinase (او يسمى ثرومبوبلاستين Thromboplastin).
- 2- يعمل إنزيم الثرومبوكاينيز على تحويل البروثرومبين Prothrombin الى الثرومبين Thrombin النشط بوجود أيونات الكالسيوم.
- 3- يتفاعل الثرومبين مع الفايبرونوجين Fibrinogen ليتحول الأخير الى مادة غير قابلة للذوبان والتي تسمى الفايبرين Fibrin.
- 4- تترسب الفايبرين على شكل ألياف متقاطعة ومتداخلة مع بعضها البعض لتكون ما يسمى بالخثرة Clot إذ تعمل على إيقاف عند أماكن تقاطعها كريات الدم الحمر وبعض كريات الدم البيض من الخروج عند نزف الدم.



الشكل (16-8): عملية تخثر الدم.

مجاميع (او فصائل) الدم Blood groups

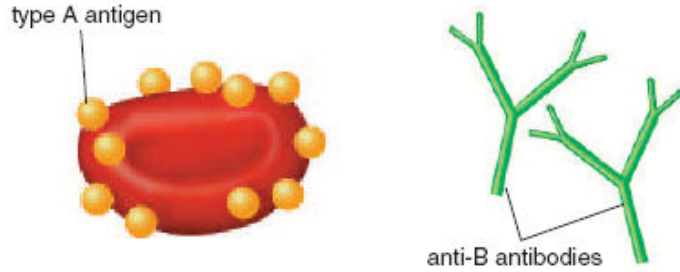
عندما أجريت أولى محاولات نقل الدم من شخص لأخر تمت العملية بنجاح في بعض الحالات فقط ولكنها غالباً ما أدت الى تراس (تكتل) كريات الدم الحمر وانحلالها مباشرة أو آجلاً نتيجة تفاعل نقل الدم النمطية التي تؤدي أحياناً الى الوفاة. وقد اكتشف بأن الدم للأشخاص المختلفين خصائص مستضدية ومناعية متباينة تسبب تفاعل الأجسام المضادة (الأضداد) Antibodies في بلازما دم معين مع المستضدات Antigens والتي هي عبارة عن بروتينات سكرية Glycoproteins او دهون سكرية Glycolipids تتواجد على سطح كريات الدم الحمر للدم الأخر ولهذا السبب يصبح من السهولة قابلية عدم توافق دم المعطي (المتبرع) Donor مع دم المتلقي (المستلم) Recipient ولحسن الحظ من الممكن إذا ما اتخذت الاحتياطات الضرورية المناسبة المسبقة قبل عملية نقل الدم الى المستلم يمكن تفادي حالات الوفاة. هناك مجموعتان من المستضدات يمكنهما توليد تفاعلات نقل الدم وهما: النظامان اللذان يسميان نظام

ABO للمستضدات والنظام الريصي (او الريسوسي نظام Rh System):

أ- نظام ABO (ABO System)

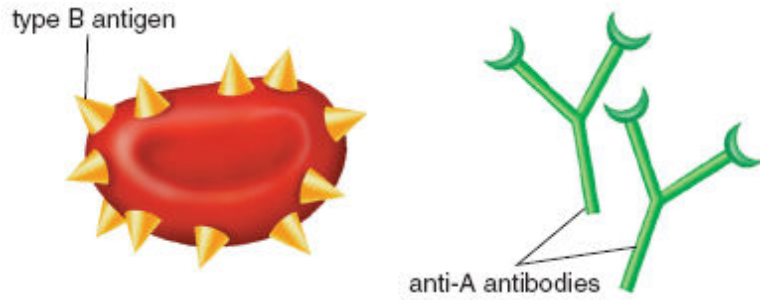
أمكن تقسيم الأشخاص من اذ مجاميع الدم الى أربع مجاميع أساسية:

1- مجاميع A والتي تحمل كريات الدم الحمر على مستضدات A (Antigen A) ويحوي بلازما الدم على الأجسام المضادة B (Antibodies B) (الشكل 8-17).



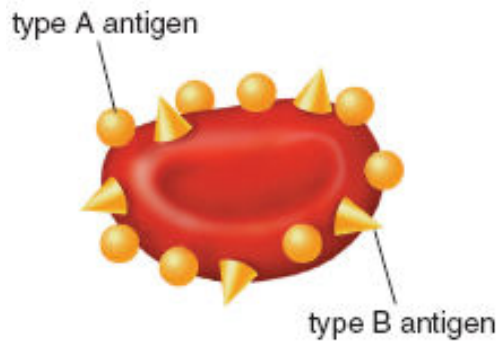
الشكل (8-17): فصيلة الدم A.

2- مجاميع B والتي تحمل كريات الدم الحمر على مستضدات B (Antigen B) ويحوي بلازما الدم على الأجسام المضادة A (Antibodies A) (الشكل 8-18).



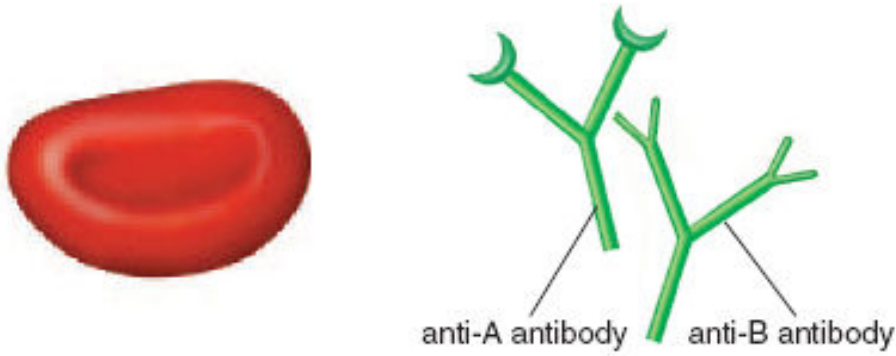
الشكل (8-18): فصيلة الدم B.

3- مجاميع AB والتي تحمل كريات الدم الحمر تحتوي على مستضدات A و B (Antigen A and B) ولا يحوي بلازما الدم على أجسام مضادة (الشكل 8-19).



الشكل (8-19): فصيلة الدم AB.

4- مجاميع O والتي لا تحمل كريات الدم الحمر أية مستضدات ولكن يحوي البلازما على أجسام مضادة A و B (Antibody A and B) (الشكل 20-8).



الشكل (20-8): فصيلة الدم O.

ب- النظام الريصي (نظام رها) Rh System

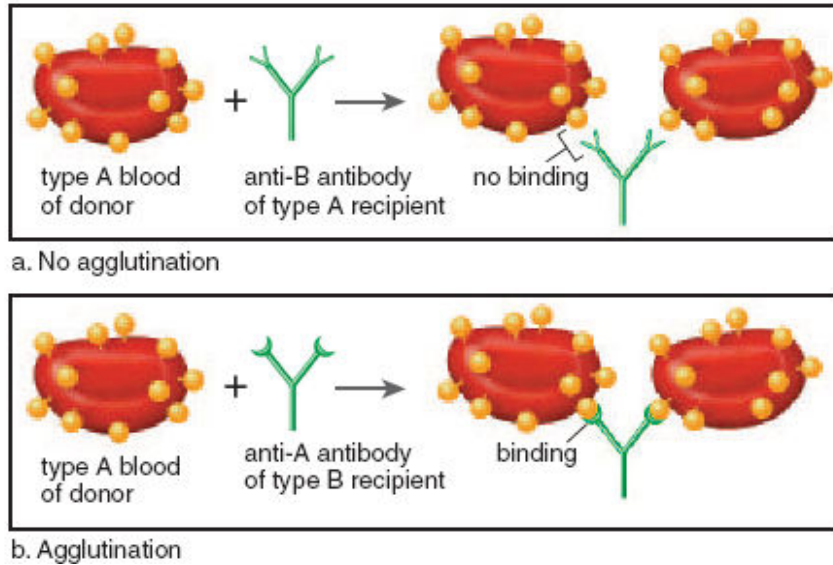
يعد النظام الريصي من أهم الأنظمة في نقل الدم بالإضافة لنظام ABO والفرق الرئيسي بين النظامين هو الأتي: التكتلات (الراصات) المسؤولة في نظام ABO عن توليد تفاعلات نقل الدم تتولد ذاتياً، أما في نظام Rh فلا تتولد ذاتياً أي راصات بل عوضاً عن ذلك على الشخص ان يتعرض أولاً وبغزارة لمستضد Rh وعادة ما يكون ذلك بنقل الدم اليه قبل ان تتولد لديه كميات كافية من الرصاصات التي قد تولد تفاعل نقل الدم. ومستضدات Rh يمكن ان تنقسم الى ستة أنماط شائعة يسمى كل واحد منها عامل الريصي وتعلم هذه العوامل بالأحرف C و D و E و c و d و e. فالشخص الذي يحمل مستضد C لا يحمل مستضد c ولكن الذي لا يحمل مستضد C فإنه يحمل دائماً مستضد C وبنفس الحالة تطبق على مستضدات (D, d) وكذلك (E, e) وغالباً واستناداً الى العوامل الوراثية يملك كل شخص أحد الأزواج الثلاثة من هذه المستضدات. ونمط مستضد D شائع بين الناس كثيراً وهو نمط أكثر استناداً بكثير من مستضدات Rh الأخرى. ولهذا فإن أي شخص يملك هذا المستضد يسمى موجب الرها (Rh Positive) في حين يسمى الشخص الذي لا يملك هذا النوع من العامل الريصي شخصاً سالب الرها (Rh Negative) ولكن من الواجب ملاحظة انه حتى في الاشخاص سالبي الرها يمكن ان تولد مستضدات الرها الأخرى لديهم تفاعلات نقل الدم بالرغم من أنها تكون أخف كثيراً ويكون حوالي 85% من الأشخاص البيض موجبي الرها و 15% سالبي الرها، أما الامريكيون السود فإن 95% منهم موجبي الرها بينما السود الإفريقيون فهم 100% موجبو الرها. وفي دراسة أجريت في محافظة نينوى بعنوان أيجاد ودراسة القيم المرجعية الطبيعية في مدينة الموصل وأطرافها (في قسم الكيمياء/ كلية العلوم/ جامعة الموصل عام 2000) أعطت نسب ترددات مختلفة للعديد من فصائل الدم حسب نظامي ABO و Rh وكالاتي (الجدول 2-8) :

الجدول (8-2): يوضح النسب المئوية لترددات مجاميع الدم لمحافظة نينوى (العراق).

| مجاميع الدم | الترددات النسبية % |
|-----------------|--------------------|
| A ⁺ | 26.9 |
| A ⁻ | 2.1 |
| B ⁺ | 21.6 |
| B ⁻ | 1.6 |
| O ⁺ | 37.3 |
| O ⁻ | 3.3 |
| AB ⁺ | 6.4 |
| AB ⁻ | 0.7 |

تفاعلات ناتجة عن نقل الدم

عند نقل الدم بصورة خاطئة الى المستلم فمثلاً فصيلة الدم A سوف تتفاعل مع بقية الأنواع عدا فصيلة AB (الذي يسمى فصيلة البخيل الذي يأخذ من جميع فصائل الدم ولا يعطي إلا من فصيلته (AB) بعكس فصيلة O الذي يعطي لجميع فصائل الدم ولا يأخذ إلا من نفس فصيلته O والذي يسمى فصيلة الكريم) ويكون ناتج التفاعل تكون تكتلات (تجمعات Agglutinations) بكريات الدم الحمر (الشكل 8-21) وتتحلل ويتحرر الهيموكلوبين الى بلازما الدم وهي عملية تسمى بتحلل كريات الدم الحمر Hemolysis.



الشكل (8-21): (a) عدم تكون تكتلات (تجمعات) No agglutination عند نقل الدم لشخصين لهما فصيلتين متشابهتين. (b) تكون تكتلات Agglutination عند استخدام فصيلتين مختلفتين.

فضلاً عن ذلك فإن الاختلاف بالعامل الريصي (رها) Rh Factor أيضاً يمكن ان يسبب انحلال الكريات الدم الحمر فمثلاً لا يمكن إعطاء دم من شخص حامل عامل ريصي موجب Rh-Positive الى شخص حامل دمه العامل الريصي السالب Rh-negative والعكس صحيح. وقد يحدث مرض انحلال الدم الوليدي Fetal

Erythroblastosis وهو عبارة عن مرض يصيب الأجنة والأطفال حديثي الولادة والذي يحدث عندما تكون الأم سالبة الشحنة للعامل الريصي والأب موجب الشحنة. ويكون الطفل قد ورث الخواص الموجبة من أبيه بينما طورت الأم رصاصات (ضد عامل الريصي) والتي انتشرت خلال المشيمة الى الجنين وأدت الى تراس خلايا دمه، وعادة لا تتكون لدى الأم سلبية الـ Rh التي ولدت أول طفل لها موجب الـ Rh كمية كافية من الرصاصات (ضد الـ Rh) لتسبب أية أضرار. ولكن تقريباً 3% من الأطفال الثانية (بمعنى الطفل الثاني بعد ولادة الطفل الأول) يظهروا بعض أعراض مرض انحلال الدم الوليدي. كما يظهر تقريباً 10% من الأطفال الثالثة أعراض المرض وترتفع نسبة الوقائع تصاعدياً في الولادات اللاحقة. إذ يحدث تحلل لكريات الدم الحمر المتراصة تدريجياً محررة الهيموكلوبين الى بلازما الجنين ثم يتحول الهيموكلوبين الى البليروبين ويؤدي الى صفار الجلد (اليرقان Jaundice). ومن المحتمل أن هذه الأجسام المضادة تهاجم أيضاً وتدمر خلايا أخرى في الجسم. إن العلاج الاعتيادي لحالة انحلال الدم الوليدي هو تبديل دم الوليد حديث الولادة بدم سلبى الـ Rh الذي يزال بعد ذلك دمه الجنيني موجب الـ Rh والتي تعاد العملية عدة مرات خلال الأسابيع الخمسة الأولى من حياة الوليد لإبقاء مستوى البليروبين واطناً. وهناك علاج وقائي يتم من خلاله محاولة زرق إبرة للام بعد إنجاب الطفل حامل الـ Rh موجب الشحنة وهي عبارة عن مادة تعطى خلال 24 ساعة من الولادة لمنع حدوث تكون أجسام مضادة لدى المرأة تؤثر على الولادات اللاحقة.

تحلل الدم Hemolysis

- ان تكسر كريات الدم الحمر بوساطة تحلل الدم تحدث داخل الجسم الحي *In vivo* وكذلك في أنابيب الاختبار *In vitro* وهذه العملية يمكن ان تتم تحت ظروف وحالات عديدة منها:
- 1- التناضح Osmosis، نظراً لأن غشاء الكرية الحمراء يسمح بنفاذ الماء فان حجم الخلية يتغير تبعاً لتغير الوسط التناضحي فإذا وضعت الكريات في محلول منخفض التوتر Hypotonic فإن الماء ينفذ الى داخل الخلية وتفتتح الخلية وتتغير صفات الغشاء وتتساق قنوات دقيقة تسمح بمرور الهيموكلوبين وغيره من محتويات الخلية وتنتشر في السوائل المحيطة بالخلايا.
 - 2- تحلل الدم نتيجة لحالات مرضية مثل فقر الدم التحللي Hemolytic anemia او في حالة حدوث اليرقان (أبو صفار Jaundice) لدى الأطفال حديثي الولادة.
 - 3- تحلل الدم الناتج عن تناول بعض العقاقير مثل الكوينين Quinine والفيناسيتين Phenacetin والنيتريت Nitrites وغيرها.
 - 4- المذيبات الدهنية، مثل الكحول والإيثر والكلوروفورم وبعض المواد مثل الصابون وأملاح الصفراء ومادة السابونين Saponin وهذه المواد تذيب الدهون في غشاء الكرية الحمراء او تغير اتجاهات ترتيب جزيئات الدهون في الغشاء الخلوي.
 - 5- الطرق الميكانيكية، اذ تلعب دوراً هاماً بالتأثير السلبى على العينات المختلفة خاصة عينات الدم ومن هذه الطرق، الطحن Grinding والتحرك Stirring او الرج الشديد Shaking وكذلك تكرار التجميد

والتذويب Freezing and thawing كما توجد بعض العوامل الأخرى التي تؤدي الى تحلل الدم في الأنابيب مثل تغير درجة الحرارة والأس الهيدروجيني والتعرض للأشعة فوق البنفسجية.

حفظ الدم

من المفضل دائماً إجراء التحاليل المختبرية المختلفة على الدم بالسرعة الممكنة للحصول على الدقة العالية للنتائج المعطاة، وعند الخزن تحفظ جميع العينات بعد فصل المصل او البلازما مبردة لغرض تأخير التفاعلات الكيميائية وبالتالي الحيلولة دون تغيير نسب المكونات وخاصة الكيميائية منه وإن درجة الحرارة المناسبة للحفظ من 2-4°م، إذ تحدث تغيرات طفيفة في هذه الدرجة خلال عدة ساعات من تركها في الثلاجة. وعند تخزين العينات لمدة أطول لقياس فعالية بعض الإنزيمات مثلاً فيجب تجميدها بدرجة حرارة -20°م بعد فصل المصل بأسرع وقت ممكن، ويفضل أن تقسم العينات الى حجوم صغيرة قبل تجميدها تجنباً لتكرار عملية الإذابة والتجميد مرة ثانية مما يؤدي الى تغير أساسي في تركيب البروتينات والإنزيمات (حدوث المسخ Denaturation مثلاً) وعند إجراء التحليل تترك العينة لتذوب تدريجياً بدرجة حرارة الغرفة ثم تمزج بهدوء لكي يتم الحصول على عينة متجانسة.

الفصل التاسع

البول

Urine

الجهاز البولي The urinary system

تنتج خلايا الجسم كميات هائلة من الفضلات نتيجةً لعمليات البناء والهدم (التقويض) الخلوي ويتم التخلص منها عن طريق أعضاء الإخراج والجدول الآتي يوضح أهم نواتج العمليات الأيضية وأماكن طرحها من الجسم.

الجدول (1-9): أهم نواتج العمليات الأيضية وأماكن إخراجها من الجسم.

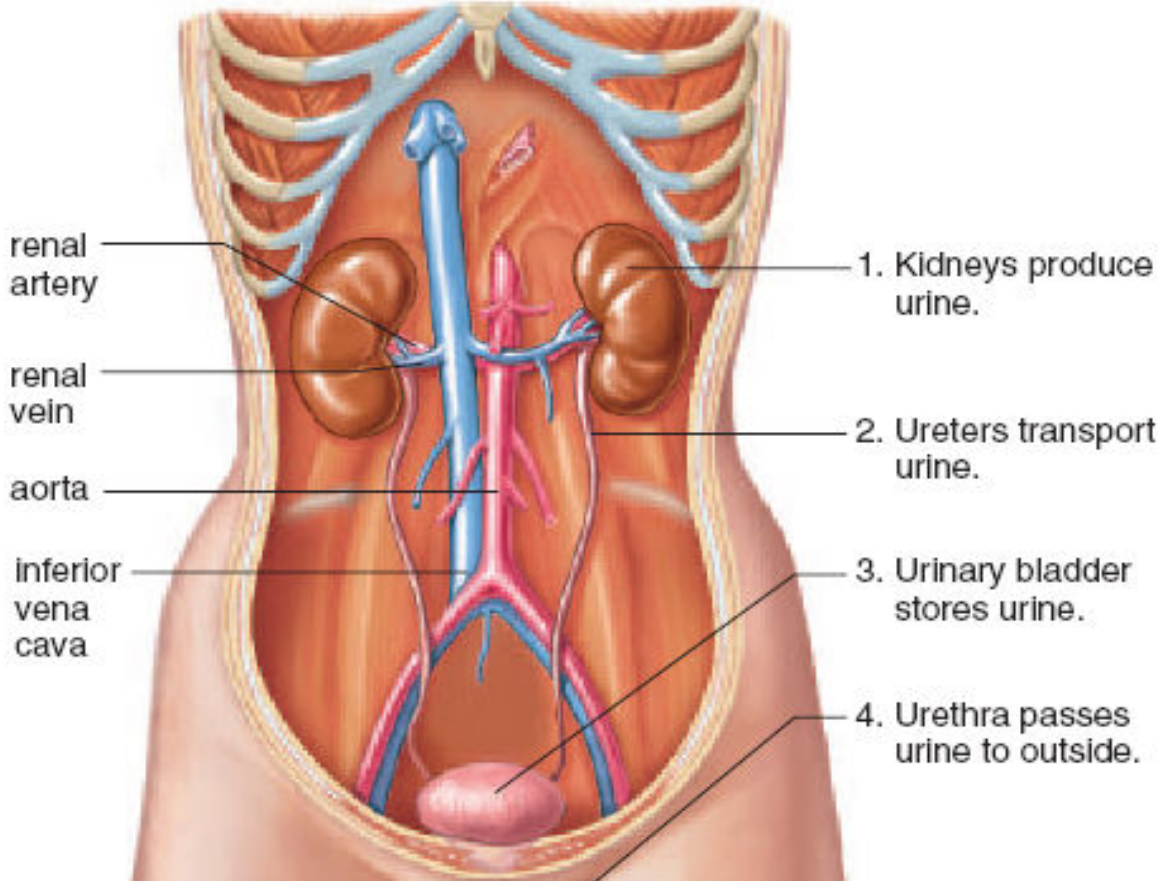
| مكان أخراجها من الجسم | نواتج عمليات الأيض |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| الكليتان | الأمونيا |
| الجلد والكليتان | اليوريا |
| الكليتان | حامض اليوريك |
| يخرج من الكبد الى الامعاء الدقيقة | صبغات الصفراء |
| الكليتان | يوروكروم Urochrome |
| الرئتان | ثاني اوكسيد الكربون |
| الكليتان والجلد والرئتان | الماء |
| الكليتان والغدد العرقية | الأيونات اللاعضوية (ليست نواتج عمليات الأيض) |

يلاحظ من الجدول أعلاه ان الكليتين تعدان من أكثر الأعضاء أهمية اذ أنها تخلّص الجسم من عدة مخلفات ذائبة وبالتالي فالكليتان تلعبان دوراً رئيساً في تنظيم الثبات النسبي للتركيب الكيميائي في الدم.

تركيب الجهاز البولي

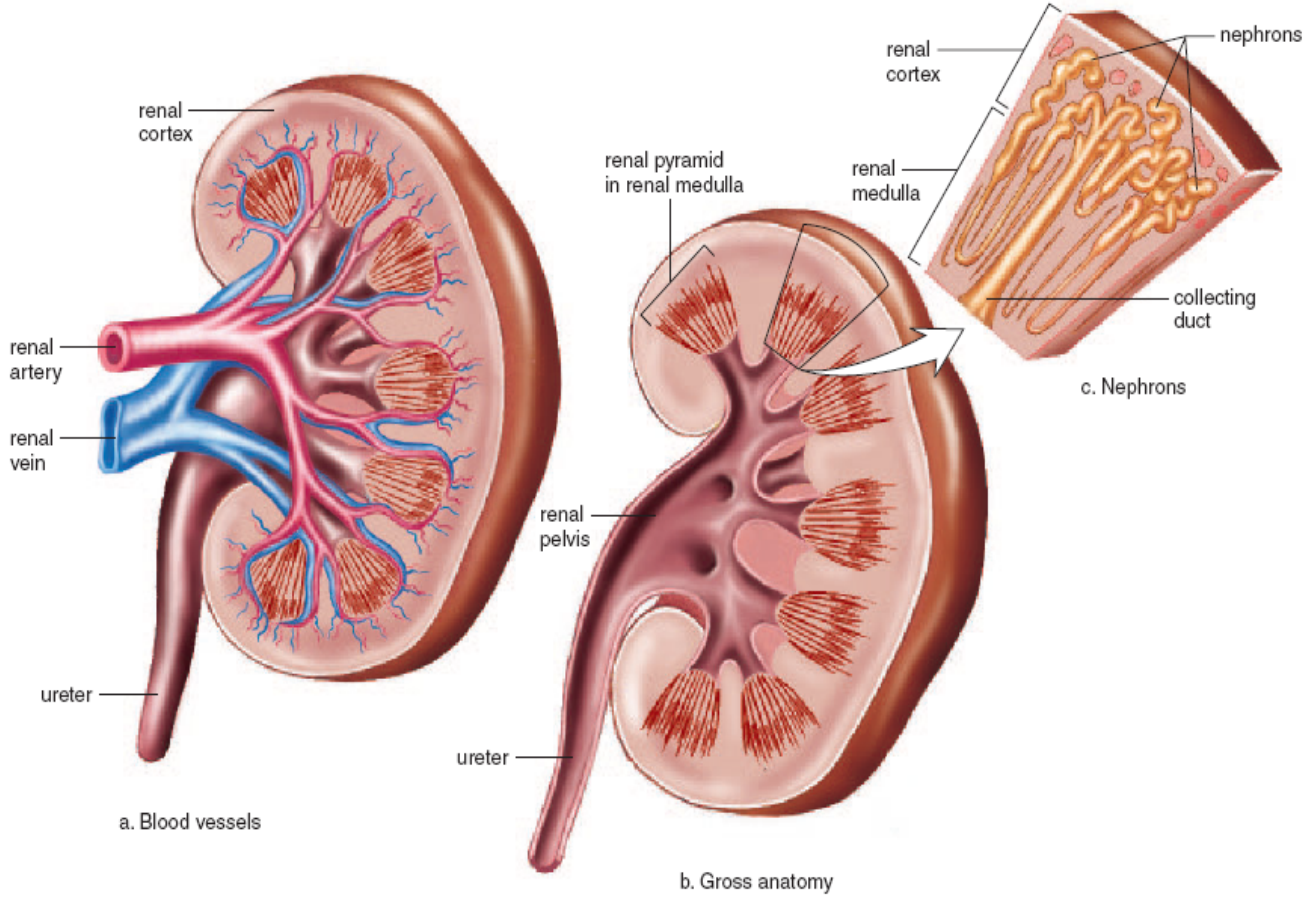
الجهاز البولي يتركب من الكليتين ويتصل بهما الحالبان Ureters والليذان يفتحان في المثانة Urinary bladder والتي تفتح في قناة مجرى البول (الأحليل) Urethra (الشكل 1-9). والكليتان تقعان على الجدار الظهرى للتجويف البطني (يلاحظ أنهما لا تقعان داخل التجويف البطني اذ تقعان تحت البريتون Peritoneum المغلف لتجويف البطن) وعلى جانبي العمود الفقري وتحاط بالدهون (لحمايتها من الصدمات الخارجية) وحجم الكلية مماثلة لحجم قبضة اليد وهي في الشكل تماثل حبة الفاصوليا فهي ببيضاوية الشكل منبعجة قليلاً في احد جوانبها.

إن مصدر الدم الوارد للكليتين هو شريان الأورطي البطني Abdominal aorta الذي يتفرع الى فروع رئيسة وهي الشرايين الكلوية Renal arteries وهذه الشرايين الكلوية تدخل الكلية عند المنطقة المنبعجة، وفي داخل الكلية يتم ترشيح معظم الفضلات الموجودة في الدم اذ تزال في البول وبعد تمام ترشيح الدم يترك الدم الكلية عن طريق الأوردة الكلوية Renal veins والتي تصب في الوريد الأجوف السفلي.



الشكل (1-9): الجهاز البولي. تكون البول في الكليتين Kidneys ثم يعمل الحالبان Ureters على نقله الى المثانة البولية Urinary bladder الذي يخزن فيه ثم يطرح الى الخارج عن طريق مجرى البول (الأحليل) Urethra.

إن وحدات الترشيح في الكلية دقيقة وعددها كبير جداً وتسمى النيفرونات Nephrons (تحتوي كل كلية من 1-2 مليون وحدة من النيفرونات) (الشكل 2-9) وهذه النيفرونات تقوم بترشيح الدم وإزالة الفضلات الذاتية المختلفة (كاليوريا والأمونيا والأيونات وغيرها) من المواد الكيميائية غير المرغوب بقاءها بالجسم إذ يتم إخراج هذه المواد في البول والذي يخرج من الكليتين عن طريق الحالبين. والحالبان عبارة عن أنابيب عضلية تنقل البول الى المثانة البولية عن طريق الانقباضات الدودية مثل تلك الموجودة في الجهاز الهضمي. والمثانة تعمل وعاءً لتخزين البول لحين تفرغها الى خارج الجسم عن طريق مجرى البول Urethra. وطول قناة مجرى البول في المرأة تقريباً 4 سم وفي الرجل تقريباً 15-20 سم وإن زيادة طول قناة مجرى البول في الرجال بسبب مرورها في قضيب الرجل. أما بالنسبة للنساء فقصر قناة البول يسبب سهولة الإصابة بالبكتريا إذ تصل البكتريا بعد مسافة قريبة للمثانة البولية ولذا عند إصابة المثانة يجب استخدام المضادات الحيوية بسرعة إذ إذا لم تعالج يمكن ان تصل العدوى للكليتين وتدمر النيفرونات فيها.



الشكل (2-9): التركيب التشريحي للكلية:

(a): الأوعية الدموية Blood vessels (الشريان الكلوي Renal artery و الوريد الكلوي Renal vein) الداخلة والخارجة من الكلية.

(b): الكلية بدون الأوعية الدموية لكي يتم بسهولة التمييز للجزء الهرمي في داخل الكلية Renal cortex و قشرة الكلية Renal medulla وحوض الكلية Renal pelvis.

(c): النيفرونات Nephrons.

تركيب الوحدة البولية (النيفرون)

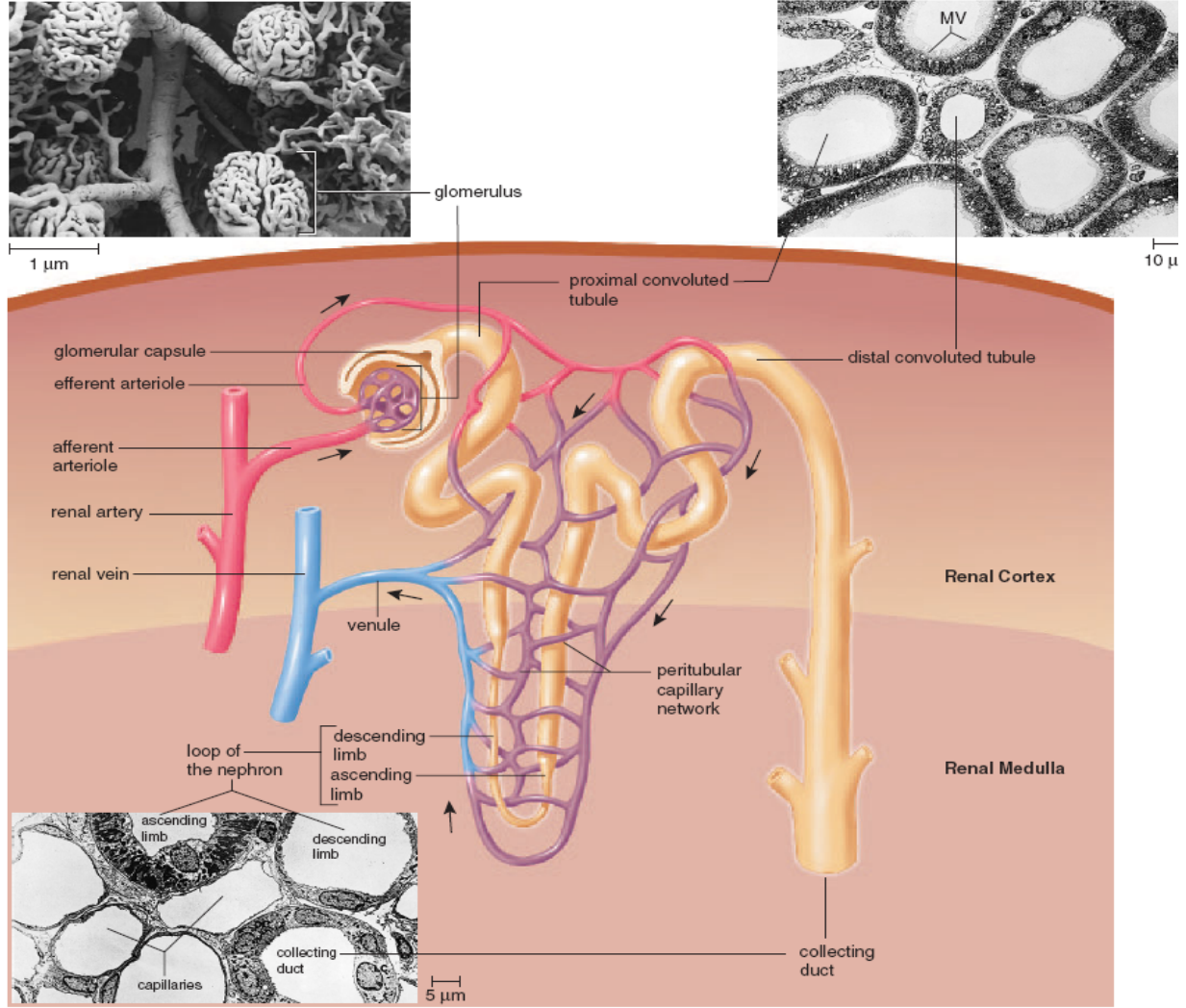
يتكون النيفرون من حزمة من الشعيرات الدموية تسمى Glomerular (الشكل 3-9) ومن الأنبوبة الكلوية Renal tube وهي عبارة عن أنبوبة طويلة ملتوية مؤلفة من أربعة أجزاء هي:

1- حوصلة (محفظة) بومان Bowman's capsule (او محفظة الشعيرات الدموية Glomerular capsule).

2- الأنبوبة الملتوية القريبة Proximal convoluted tubule.

3- عروة هنلي Loop of Henle (والتي تسمى أيضا بعروة النيفرون Loop of the nephron).

4- الأنبوبة الملتوية البعيدة Distal convoluted tubule.



الشكل (3-9): تركيب الوحدة البولية (النيفرون).

خطوات تكوين البول

عملية تكوين البول في الكلية تمر بثلاث خطوات رئيسية وهي كالاتي :

أ- الترشيح

إن ترشيح السوائل والمواد من الدم في الشعيرات الدموية باتجاه محفظة بومان يكون بسبب الضغط العالي ونحافة جدران الشعيرات، ويطلق على السائل المترشح بما يحتويه من مواد اسم سائل المحفظة (البول الأولي) والذي تركيبه نفس تركيب بلازما الدم إذ هناك مواد تمر عبر الغشاء الذي يحيط بالنيفرون ولا يسمح بمرور مواد أخرى. فالمواد التي يسمح بمرورها هي الأملاح والكلوكوز والهورمونات والعقاقير والسموم، أما المواد التي لا يسمح بمرورها هي خلايا الدم بأنواعها وبروتينات الدم.

ب- إعادة الامتصاص:

تتم عملية إعادة امتصاص السائل المترشح فمن بين 125 مل من السائل المترشح الى محفظة بومان يعاد امتصاص 124 مل منه ويبقى 1 مل منه مع مجموعة من المواد البولية التي يجب التخلص منها. تتم عملية

إعادة الامتصاص في معظمها في الأنبوب المتعرج من النيفرون وفيه يتم إعادة امتصاص 80 - 90% من الماء بينما تقوم الأجزاء المتبقية من النيفرون بامتصاص الكمية المتبقية، كما يعاد امتصاص الكلوكوز واليوتاسيوم وبعض الصوديوم والفوسفات والبيكاربونات والأحماض الأمينية والبروتينات القليلة التي نفذت من الدم وغالباً ما تتم عملية إعادة الامتصاص لكثير من المواد بالنقل النشط مما يتطلب صرف مزيد من الطاقة.

ج- الإخراج بالإفراز (البول)

يتم تشكيل البول في القسم المتبقي من النيفرون كما ونوعاً، إذ يتحدد فيها حجم البول وتركيز كلوريد الصوديوم وحامض اليوريك والمواد الغريبة عن الجسم. كما أن قابلية نفاذ المواد عبر جدار النيفرون تتأثر بالهورمون المضاد لتدرر البول Antidiuretic hormone (والذي يسمى أيضاً هورمون فاسوبرسين Vasopressin) الذي يفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية بتنظيم من تحت المهاد (الهيپوثالامس) (راجع فصل الثاني عشر من الجزء الأول). وهكذا يلاحظ ان النيفرون هو وحدة الترشيح في الكلية، ففيه تتم عملية الترشيح وإعادة الامتصاص والإخراج بالإفراز، وفي قسمه الأخير تسير المواد الذائبة والسوائل (البول) إذ يفتح على حوض الكلية ومنه الى الحالبين فالمثانة إذ يخرج الى الوسط الخارجي بعملية البول.

خواص ومكونات البول

يعرف البول بأنه عبارة عن سائل أصفر اللون يحتوي على مخلفات العمليات الأيضية الغذائية للمواد البروتينية والأملاح المعدنية والصبغات الملونة إذ يحتوي على 96% ماء و 4% مواد صلبة ذائبة. وفيما يأتي وصف للخواص الطبيعية للبول:

I- الخواص الفيزيائية للبول Physical properties of urine

1- اللون Colour: اللون الطبيعي للبول يتدرج من الأصفر الفاتح الى الأصفر الغامق اعتماداً على درجة تركيزه وهذا اللون يعزى الى صبغتين هما اليوروكروم Urochrome (التي تعد ناتجاً تأكسدياً لليوروكروموجين Urochromogen) واليوروبيلين Urobilin (التي تعد ناتجاً تأكسدياً لليوروبيلينوجين Urobilinogen (ناتج من هدم الهيموكلوبين)). وفي الجدول أدناه يوضح ألوان البول وسبب أعطائه لذلك:

الجدول (2-9): أنواع ألوان البول وسبب أعطائه لذلك.

| لون البول | السبب |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| اصفر شاحب Pale yellow | زيادة صبغة اليوروكروم في البول. |
| عديم اللون Colorless | البول مخفف التركيز (لا يحتوي على مواد صلبة بكميات كبيرة). |
| ذو مظهر حليبي Turbid | وجود خلايا صديد (قيح) Pus او بكتريا او خلايا ظهارية(طلائية) Epithelial cells او البعض منهم او جميعهم. |
| بني قاتم Deep red | وجود الدم في البول. |
| اسود | وجود صبغة الميلانين Melanin في البول. |
| أخضر | نتيجة التسمم بالفينول وظهوره في البول او تأثير العقاقير. |
| احمر فاتح | وجود البورفيرين Porphyrin في البول او تأثير العقاقير او البلهارزيا البولية. |
| رغوة صفراء | وجود مادة البليروبين او تأثير بعض العقاقير. |

2- الرائحة **Odour**: البول الطبيعي الطازج له رائحة تشبه رائحة المركبات الأروماتية بسبب وجود كميات صغيرة من الأحماض العضوية غير الطيارة. أما عند ترك البول لفترات طويلة من الوقت فإنه يعطي رائحة الأمونيا وذلك بسبب فعل البكتيريا على تحلل اليوريا الى الأمونيا ومحررة CO₂. وللغذاء تأثيراً على رائحة البول كتناول نبات الهليون Asparagus له رائحة مثيل الميركبتان Methyl mercaptan. وكذلك بعض الأمراض لها تأثير على رائحة البول مثل داء السكر اذ تظهر رائحة الأسيتون في البول او في أمراض الكلى التي تظهر فيه رائحة كريهة للبول نتيجة نشاط بعض أنواع البكتيريا.

3- الأس الهيدروجيني **pH**: البول الطبيعي يكون متعادلاً الى حامضي بسيط (pH = 6.8) بسبب وجود الفوسفات الحامضية. وفيما يأتي العوامل التي تجعل البول حامضياً او قاعدياً:

أ- العوامل التي تعمل على جعل البول حامضي:

- 1- تناول الغذاء الغني بالمواد البروتينية(لإنتاجها حامض الكبريتيك والفوسفوريك عند تقويضها).
- 2- قلة الكلوريد في الدم Hypochloridemia.
- 3- زيادة عوامل الحامضية من L و D- ميثيونين وكلوريد الامونيوم NH₄Cl.
- 4- الحموضية الشاملة Systemic acidosis.
- 5- عندما يكون تركيز الكلوكوز في البول عالياً يمكن ان يقلل الأس الهيدروجيني لكون البكتريا التي في البول تعمل على أيض الكلوكوز وامكانية تحوله الى حامض اللاكتيك الذي يزيد الحامضية.

ب- العوامل التي تعمل على جعل البول قاعدياً:

- 1- تناول الخضراوات (بسبب إنتاج سترات الصوديوم Sodium citrates، إذ تتأكسد السترات في دورة كربس اما الصوديوم يمر الى البول على صورة بيكاربونات الصوديوم والذي يزيد من قاعدية البول).
- 2- الإصابة ببكتيريا تعمل على إنتاج إنزيم اليوريز Urease.
- 3- القاعدية الشاملة Systemic alkalosis.
- 4- تعرض البول الى هواء الغرفة لفترة طويلة مما يسبب فقدان CO_2 وزيادة القاعدية.
- 5- زيادة عوامل القاعدية من الستريت او بيكاربونات الصوديوم عن طريق عوامل داخلية.

أن وسط البول في حالة كونه حامضياً او قاعدياً يمكن من خلاله معرفة نوعية الأشكال التي تظهر في البول عند استخدام المجهر الالكتروني Microscope، فمثلاً في الوسط الحامضي قد تتواجد أملاح حامض اليوريك او السستين او اوكلات الكالسيوم. أما في الوسط القاعدي قد تتواجد أملاح كربونات الكالسيوم $CaCO_3$ او فوسفات الكالسيوم $Ca_3(PO_4)_2$ او ثنائي يورات الامونيوم Ammonium biurate او أملاح الفوسفات.

4- الكثافة النوعية (الوزن النوعي) Specific gravity: الكثافة النوعية هو تعبير يستعمل للمقارنة بين وزن حجم معين من السائل مع وزن نفس الحجم من الماء. فمثلاً يزن حامض الكبريتيك (1.840) غم/مل بينما يزن الماء (1.000) غم/مل وبما أن حامض الكبريتيك يزن (1.840) مرة بقدر وزن الماء فإن الوزن النوعي له يساوي (1.840). إن الكثافة النوعية للبول تتراوح من 1.010 الى 1.025. ومن أهم المواد الصلبة التي تؤثر في الكثافة النوعية للبول هي كلوريد الصوديوم واليوريا وغيرها. وتزداد قيمة الكثافة النوعية في عدة حالات كالتهاب الكلى الحاد وداء السكر وفي حالة الحميات. وتقل الكثافة النوعية في حالة التهاب الكلى المزمن وفي مرض داء السكر الكاذب Diabetes insipidus نتيجة طرح كميات كبيرة من البول Polyuria.

5- الحجم اليومي للبول: طبيعياً يكون الحجم اليومي للبول تقريباً بين 1 - 2.3 لتر/ يوم وهذا الحجم يتوقف على:

أ- نوع الوجبة: إن زيادة تناول البروتينات تسبب زيادة حجم البول وذلك لأن اليوريا الناتجة من البروتينات تعد عاملاً مدرراً للبول في فعلها، كذلك فإن زيادة كلوريد الصوديوم او تناول وجبات فيها نسبة عالية من الأملاح تزيد من حجم البول. وان زيادة تعاطي السوائل تزيد أيضاً من حجم البول. كذلك تناول القهوة او الشاي او المشروبات الكحولية تعد مدررات للبول ويتكون نصف حجم البول

أثناء النوم نسبة الى الكمية المتكونة أثناء القيام بالفعاليات الحيوية. فضلاً عن ذلك فإن فترات الصيام يمكن ان تقلل من حجم البول.

ب- كمية فقدان السوائل بطرائق أخرى: مثل زيادة فقدان في السوائل بطرائق منها زيادة العرق او الإسهال او القيء Vomiting وجميعها تسبب قلة كمية البول.

ج- تناول العقاقير وخاصة المدررة للبول

د- بعض الأمراض مثل زيادة التبول لمرضى داء السكر ونقص هورمون ضد التبول Antidiuretic وبعض أمراض الكلى.

6- المظهر Aspect: يكون البول رائقاً Clear (شفافاً Transparent) في مظهره، اما العكارة Turbidity في البول فترجع الى عدة أسباب منها:

أ- رواسب الكربونات والفوسفات في البول القاعدي.

ب- رواسب اليورات في البول الحامضي بدرجة مرتفعة.

ج- اذا ترك البول فترة طويلة يتحول بفعل البكتريا الى عكر (نتيجة نمو البكتريا فيه بكميات كبيرة).

د- وجود بعض الخلايا (الصدئ Pus او الدم) في البول.

II- المكونات العضوية واللاعضوية للبول.

1- المركبات العضوية للبول: تحتوي المركبات العضوية للبول على:

أ- مركبات نيتروجينية غير البروتينية: والتي تشمل على مركبات هي: اليوريا وحامض اليوريك والأمونيا والكرياتينين Creatinine والكرياتين Creatine والأحماض الأمينية ومركب ألانتوين Allantoin (الناتج من أكسدة حامض اليوريك). إن الكرياتين يظهر في البول بشكل أساس في الأطفال وفي الإناث أثناء الدورة الشهرية وكذلك أثناء الحمل في الأيام الأخيرة.

ب- مركبات عضوية غير النيتروجينية: ومن هذه المركبات هي:

1- سكريات، مثل السكريات الخماسية قد توجد كميات صغيرة جداً منها بعد تناول كميات كبيرة من الفواكه وكذلك سكر الكلوكوز الذي يطرح مع البول بكمية لا تزيد عن واحد غرام (وتزداد في حالات الاضطرابات النفسية).

2- أحماض دهنية قصيرة السلسلة، قد توجد كميات صغيرة جداً منها.

3- أحماض عضوية مثل حامض الكلوكويورنيك Glucuronic acid الذي يظهر في البول مرتبطاً مع مواد أخرى مثل الهورمونات الجنسية. وكذلك يمكن ان تظهر كميات من حامض اللاكتيك او الستريك في البول.

4- أجسام كيتون يمكن ان تظهر في البول عند تناول الدهون بكميات كبيرة جداً.

2- المركبات اللاعضوية في البول

المركبات اللاعضوية التي يمكن ان تتواجد في البول الطبيعي هي الكلوريدات والبيودات والفسفات والكاربونات والكبريتات و Mg^{++} و Pb^+ و Ar^+ و Zn^{++} و Ca^{++} و K^+ و Na^+ وغيرها.

المكونات غير الطبيعية في البول Abnormal constituents of the urine

1- البروتينات

ان أهم البروتينات التي تتواجد في الحالات المرضية هي الألبومين والكلويولين والبروتين النووي والمايوكلوبين والهيموكلوبين والبيتونات.

يتواجد البروتين في بول الأشخاص الطبيعيين بكميات قليلة جداً لا يمكن الكشف عنها باذ لا تزيد عن (30-80) ملغم لكل عينة 24 ساعة من البول، فقد تزداد كمية البروتين في البول لتصل إلى 20 غرام خلال عينة 24 ساعة اذ أن وجود البروتين مع البول يدعى بالبيلة الزلالية Porteinuria ووجود الألبومين بالبول تدعى الحالة بمرض الزلال (البومين يوريا Albuminuria) والذي يمكن ان يظهر في حالات عدة منها:

أ- نتيجة القصور الفسلجي فمثلاً ربما تتولد نتيجة للقيام بمجهود عضلي شديد او بعد تناول وجبة غذائية محتوية على نسبة عالية من البروتين او نتيجة خلل مؤقت في الدورة البوابية وأن تقريباً 30-35% من حالات الحمل تكون مصحوبة بوجود الألبومين في البول.

ب- حالات مرضية نتيجة الإصابة بالتهابات الجزء السفلي للقناة البولية وفي حالة التهاب الكبيبة والنيفرون وحالات النزيف Hemorrhage وتحلل الدم Hemolysis في الجسم.

هناك نوع آخر من البروتين يعرف ببروتين بنس - جونس Bence-Jones protein وهو بروتين غير طبيعي يظهر في بول المرضى المصابين بالورم النخاعي المضاعف Multiple myeloma وسرطان الدم Leukemia ومرض هودكينس Hodgkin's، من أهم خواصه أنه يترسب عند تسخينه لدرجة 60-70°م ثم يذوب الراسب عند رفع درجة الحرارة الى 100°م في حين أن الراسب يعود بالظهور مرة ثانية عند انخفاض درجة الحرارة، أما بروتينات البلازما الطبيعية فتترسب عند التسخين ولا تذوب مرة أخرى سواءً عند الغليان أو التبريد.

2- السكريات

أ- الكلوكوز: الكلوكوز في الحالات الطبيعية لا يتواجد في البول ولكن عند زيادة مستواه أعلى من الحدود الطبيعية (70 - 110 ملغم/ 100 مل من الدم) ووصله الى قيمة 180 ملغم/ 100 مل فإن الكلية لا تستطيع ان تعمل على إعادة امتصاصه بسبب الكميات الكبيرة من الكلوكوز لهذا تبدأ بعملية طرحه الى الخارج عن طريق البول والتي تدعى هذه الحالة بـ كلوكوزيوريا Glucosuria وتزداد هذه

الحالة خاصة في داء السكر وبعض الأمراض المزمنة غير المرتبطة بالكلية مثل زيادة هورمون أدرينوكورتيزون في الدم Hyperadrenocorticism وزيادة إفرازات الغدة النخامية Hyperpituitarism او داء العملاقة Acromegaly، وهناك بعض الحالات تعمل على مقاومة زيادة السكر في الدم Hyperglycemia وتؤدي الى طرح الكلوكوز في البول ومن هذه الحالات: الإفراط في إفراز هورمونات الغدة الدرقية Hyperthyroidism والالتهاب الحاد للبنكرياس Acute pancreatitis والتوتر (الشد النفسي) Stress وتناول بعض العقاقير وفي حالات نادرة يزداد الكلوكوز في البول عند متلازمة فانكوني Fanconi syndrome (وهو من الأمراض الوراثية التي تنتج من عجز الكلية على إعادة امتصاص الكلوكوز والاحماض الامينية وايونات الفوسفور والبوتاسيوم والصوديوم والبيكاربونات وعجزه في عملية إعادة التوازن الحامضية-القاعدية Acid-base balance) وفي الأشهر الأولى من الحمل.

ب- **الفركتوز**، تحدث زيادة الفركتوز بالبول Fructosuria في حالة وجود خلل في العمليات الأيضية للفركتوز وهي حالة نادرة.

ج- **الكالاكتوز او اللاكتوز**، يتواجد الكالاكتوز في البول Galactosuria او اللاكتوز في البول Lactosuria أحياناً عند الأطفال والأمهات أثناء فترة الحمل والرضاعة وفي فترة الفطام، وفي بعض حالات القصور الوراثي لدى الأطفال يؤدي الى طرح الكالاكتوز مع البول عند زيادته في الدم Galactosemia اذ ليس لديهم القدرة على تحويل الكالاكتوز الى الكلوكوز لفقدان او ضعف في إنزيم كالاكتوز 1' - فوسفات يورديل ترانسفيريز (راجع الفصل الثاني).

د- **طرح سكريات خماسية الكربون (الزايلوز) مع البول Pentosuria** ، ففي حالة قصور ولآدي (وراثي) والذي من خلاله لا يستطيع المصاب من أيض سكر L- الزايلوز فيمكن ان يطرح مع البول.

3- أجسام كيتون Ketone bodies

تزداد طرح أجسام كيتون (أسيتوأسنتيت وبيتا- هيدروكسي بيوتاريت وأسيتون) في البول Ketonuria في عدة حالات مثل: المجاعة Starvation، الحمل Pregnancy، عند تناول الدهون بكميات كبيرة وقلة تناول الكربوهيدرات وفي أمراض خزن الكلايوجين وفي حالة داء السكر التي قد تؤدي الى زيادة الحامضية في الدم Ketoacidosis.

4- بليروبين Bilirubin (أصباغ الصفراء)

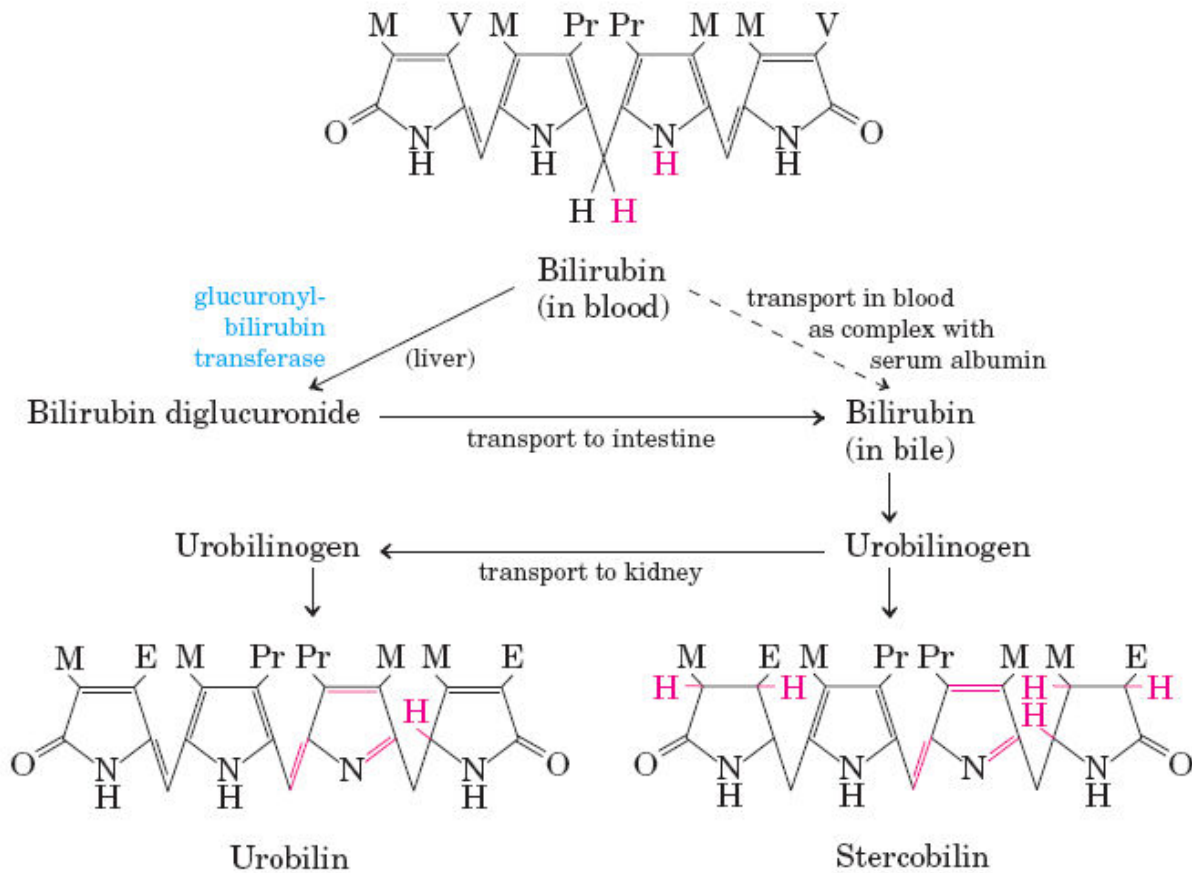
يزداد طرح البليروبين مع البول في حالة مرض اليرقان (ابو صفار) Jaundice وخاصة اليرقان الأنسدادي والتحللي Hemolytic and obstructive jaundice فضلاً عن التهاب الكبد الفيروسي Hepatitis وأمراض الكبد الأخرى فقد يظهر البليروبين في البول حتى قبل ان يزداد تركيزه في الدم.

5- الدم Blood

ان وجود الدم في البول يدل على حصول التهاب في النيفرون، ويعرف ذلك بمرض البيلة الدموية Hematuria ويرجع سببه الى ضرر الكليتين او القناة البولية (نتيجة جرح أو آفة القناة البولية). وعند وجود هيموكلوبين حر في البول تعرف بحالة البيلة الهيموكلوبينية Hemoglobinuria ويعزى سببه نتيجة لتحلل كريات الدم الحمر مثلاً في مرض حمى الماء الأسود Black water fever (مضاعفات الملاريا) او بحالة الإصابة بحروق حادة. وقد يتحرر في البول أيضاً المايوكلوبين Myoglobine نتيجة خلل في عملية الترشيح الكبيبي في الكلية. فضلاً عما ذكر في أعلاه فقد يتواجد الدم في البول نتيجة قرحة المثانة او سرطان الجهاز البولي او بلهارزيا المجاري البولية او عند تناول بعض العقاقير الطبية.

6- اليوروبيلينوجين Urobilinogen

اليوروبيلينوجين عبارة عن مركب عديم اللون من مشتقات البليروبين ويوجد بكميات ضئيلة في البول الطبيعي ويزداد في الأمراض التي تعمل على تحلل كريات الدم الحمر مثل فقر الدم التحللي Hemolytic anemia وبعض أمراض الكبد. يتكون اليوروبيلينوجين في الأمعاء بفعل بكتريا القولون اذ يتحول البليروبين إلى اليوروبيلينوجين واليوروبيلين Urobilin (الشكل 4-9) ذي اللون البني والمسؤول إلى حد كبير عن لون الخروج الطبيعي Feces.



الشكل (4-9): تحول البليروبين الى اليوروبيلينوجين ثم الى اليوروبيلين.

7- أحماض وأملاح الصفراء Bile acids and salts

تتكون أحماض الصفراء من أكسدة الكوليستيرول في الكبد وتخزن في حويصلة الصفراء (المرارة) Gallbladder لاستخدامها مستقبلاً إذ تتحرر على شكل دفعات لتساهم في عملية هضم امتصاص ثلاثي الكلسيريد المتناول عن طريق الغذاء. وإذا ما اقتربت أحماض الصفراء بالصوديوم تصبح كلايكوكوليت الصوديوم Sodium glycocholate أو تيوركوليت الصوديوم Sodium taurocholate وهي أنواع من أملاح الصفراء التي تظهر في بول المصابين بانسداد قناة الصفراء أو إصابة الخلايا الكبدية.

اختبارات كيميائية عن المكونات غير الطبيعية في البول

هناك طريقتان رئيستان شائعتا الاستخدام عن الاختبارات الكيميائية في البول:

أ- استخدام تفاعلات كيميائية. لاحظ الجدول (3-9) أدناه الذي يوضح الطرائق المستخدمة للكشف عن المكونات غير الطبيعية في البول.

الجدول (3-9): الطرق المستخدمة للكشف عن المكونات غير الطبيعية في البول.

| المواد المراد الكشف عنها | اسم الطريقة | اللون عند ظهور نتيجة موجبة للكشف |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1- البروتينات | اختبار التجلط بالحرارة Heat coagulation test | تكوين عكارة Turbidity في الجزء العلوي لأنبوب الاختبار وعدم إمكانية إزالتها عند إضافة 3-5 قطرة من حامض الخليك المخفف. |
| | اختبار حامض السلفوساليسيليك test Salphosalicylic acid | ظهور تعكر مما يدل على وجود ألبومين |
| 2- السكر | اختبار بندكت Benedict test | يتغير إلى أخضر+ أو أصفر ++ أو برتقالي +++ أو احمر ++++ استناداً إلى تركيز سكر الكلوكوز في البول |
| 3- أجسام كيتون | أختبار روثيرا Rothera's test | لون بنفسجي إستناداً إلى تركيز المادة |
| 4- للتفريق بين الأستون و أستيوأستيت | اختبار جيرهارد Gerhardt's test | لون احمر عند وجود أستيوأستيت |
| 5- أملاح الصفراء | كشف ميلبوس Millios test | لون احمر |
| | أختبار هيس Hay's test (اختبار زهرة الكبريت) | تتجمع وتترسب حبيبات الكبريت في قاع أنبوبة الاختبار |
| 6- أصباغ الصفراء (بليروبين) | اختبار فوشيت Fouchet's test | لون ازرق مخضر |
| 7- الدم | اختبار البنزيدين Benzidine test | لون اخضر او ازرق |

ب- استخدام شرائط بلاستيكية Stripes

تستخدم في بعض الأحيان عوضاً عن التفاعلات الكيميائية السابقة أشرطة بلاستيكية مصنعة يحتوي كل شريط على عدة تجاويف تفاعلية جافة (الشكل 5-9 أ) مخصصة للتفاعل مع المادة المطلوب فحصها وتكون على نوعين: الأول، ما يستخدم للكشف عن نوع واحد محدد (مثل السكر أو البروتين) والثاني، ما يستخدم للكشف عن تسعة اختبارات في البول وهي: البروتين والسكر وأجسام كيتون وأملاح الصفراء والدم والكثافة النوعية والتفاعل (حامضي أو قاعدي) وخلايا الصديد (القيح).

ويتم استخدام الشريط بغمسه في البول (بإذ يلامس البول جميع محتويات الشريط) ولفترة دقيقة ثم يتم مراجعة الألوان التي تظهر على الشريط ومقارنتها مع الألوان الموجودة على العبوة (الشكل 5-9 ب) ولفترة محددة مع ملاحظة ان الرطوبة ودرجات الحرارة العالية تؤثر على كفاءة الاختبارات لذا يجب حفظ العبوات في مكان بارد وجاف وان لمس شريط الاختبارات يؤثر على كفاءة التفاعل.



(ب)

(أ)

الشكل (5-9): شرائط بلاستيكية للفحص:

أ: العبوة الحاوية على شرائط بلاستيكية والألوان التي يمكن الاعتماد عليها لإعطاء النتيجة الموجبة او السالبة.

ب: الشريط وبعد غمسه في البول والانتظار ولفترة دقيقة لإعطائه لون يتم المقارنة مع الألوان في غلاف العبوة واستناداً الى نوعية الفحص المستخدم.

الفصل العاشر

التغذية البشرية والهضم والامتصاص

Human nutrition, digestion and absorption

التغذية البشرية والهضم والامتصاص

مقدمة:

تعد عملية التغذية مثلاً للاتصال بين البيئة الخارجية والجسم البشري، إذ تحتوي المواد الغذائية على العناصر الغذائية اللازمة لحياة الإنسان التي لها تأثير على وظائف الأجهزة المختلفة في الجسم (مثل الجهاز العصبي المركزي) فضلاً عن تأثيرها الفعال على سير العمليات الحيوية للجسم وعليه يمكن تعريف التغذية بأنها: مجموعة العمليات المختلفة التي بواسطتها يحصل الكائن الحي على الغذاء أو العناصر الغذائية الضرورية لديمومة حياته.

أما علم التغذية فهو علم دراسة مكونات ما يتطلبه جسم الإنسان من المواد الغذائية اللازمة ومدى الاستفادة منها، طبقاً للمتغيرات الآتية: العمر، الجنس، المناخ، الوظيفة، الحالة الفسلجية، الحالة الصحية، التفاعلات الكيميائية، بناء الأنسجة، توليد الطاقة.

والغذاء يعرف بأنه تلك المادة التي إذا تم تناولها تفاعلت مع الأجهزة الداخلية ومكنت الجسم من النمو والمحافظة على الصحة، أو تعرف بأنها أية مادة قابلة للأكل من مصدر حيواني أو نباتي التي توفر للكائن الحي حاجته الغذائية من العناصر. عليه تعد التغذية بأنها المسؤولة عن العمليات الحيوية المختلفة بالجسم التي تتحدد بالآتي:

- 1- المحافظة على بناء الجسم وإعادة تصليح النالف من الخلايا.
- 2- تنظيم العمليات الكيميائية الحياتية داخل الخلايا.
- 3- نمو الجسم والمقدرة على الحركة والإنتاج وغيرها.
- 4- التأثير على الحالة النفسية والجسمية والاجتماعية والصحية.
- 5- إمداد العضلات بالطاقة اللازمة للانقباض العضلي.
- 6- إفرازات الغدد في الجسم.
- 7- إرسال الإشارات العصبية.

إن المكونات الغذائية الرئيسية التي يمكن أن تسد الحاجات الوظيفية لأعضاء جسم الإنسان هي:

- 1- الكربوهيدرات: الأكثر انتشاراً في الغذاء لإنتاج الطاقة ومواد أولية لكثير من المركبات.
- 2- الدهون.
- 3- البروتينات.
- 4- الفيتامينات.
- 5- العناصر المعدنية والأملاح.
- 6- الماء.

بعض التعاريف المهمة عن التغذية

- 1- **سوء التغذية:** يقصد بها عجز الجسم عن الحصول على ما يحتاجه من مواد غذائية او عجز الجسم عن الأيض (الهدم والبناء) للكائن الحي.
- 2- **الغذاء الصحي:** هو الغذاء المتوازن الذي يحتوي على العناصر الغذائية كافة اللازمة لضمان صحة الجسم.
- 3- **الغذاء المتوازن:** هو الغذاء الذي يحتوي على جميع العناصر الغذائية الضرورية للجسم وبكميات مناسبة للاحتياجات اليومية، ولا يوجد غذاء في الطبيعة يحتوي على جميع العناصر الغذائية لذا فان عملية توازن الغذاء تعتمد على دمج مجموعة من الأغذية مع بعضها البعض لغرض إكمال النواقص في قيمتها الغذائية.
- 4- **التغذية العلاجية أو الصحية Dietetics:** وتعرف بأنها ذلك العلم أو المجال الذي يختص بمعرفة وتطبيق القواعد والأساليب الأساسية الصحيحة التي يمكن ان تفيد الإنسان في حالة الصحة والمرض لتجنب الخلل الذي يحدثه النقص او الزيادة المفرطة في تناول العناصر الغذائية في حالة كون الإنسان سليماً وكذلك معالجة آثار الخلل الغذائي (من سوء التغذية وغير ذلك).

التوازن النيتروجيني Nitrogen balance

- يعرف التوازن النيتروجيني بأنه مقارنة بين النيتروجين المتناول والنيتروجين المفقود (عن طريق البول والبراز والجلد) إذ ان كمية الفقدان تكون كالآتي:
- الفاقد عن طريق البول 37 ملغم / كغم من وزن الجسم
 - الفاقد عن طريق البراز 12 ملغم / كغم من وزن الجسم
 - الفاقد عن طريق الجلد 5 ملغم / كغم من وزن الجسم.

تستخدم طريقة التوازن النيتروجيني في تقدير احتياجات الجسم من البروتين كما تفيد في معرفة التغيرات التي تحدث في الجسم. هناك ثلاث أنواع من التوازن النيتروجيني:

- 1- التوازن النيتروجيني الموجب (على سبيل المثال خلال النمو او خلال فترة الحمل).
- 2- التوازن النيتروجيني السالب (خلال العمليات الجراحية).
- 3- التوازن النيتروجيني المتعادل (التي تتساوى فيها كمية النيتروجين المتناول مع المستهلك).

الهضم والامتصاص Digestion and absorpion

الهضم Digestion

يعرف الهضم بأنه تلك العملية التي يتم فيها تحويل المركبات الكبيرة (كالكاربوهيدرات والدهون والبروتينات والأحماض النووية) في الغذاء الى مركبات صغيرة يسهل نقلها وامتصاصها. ويتم هضم الغذاء بوساطة جهاز الهضم اذ يتم تحويل الكاربوهيدرات الى سكريات بسيطة والدهون الى أحماض دهنية وكلسيرول والبروتينات الى أحماض أمينية والأحماض النووية الى نيوكليوتيدات ثم الى قواعد نيتروجينية وسكريات ومجموعة فوسفات قابلة جميعها للامتصاص والاستفادة منها. أما الجزء الذي يصعب هضمه او امتصاصه، فيطرد خارج الجسم على شكل فضلات صلبة تسمى البراز (الخروج) Feces.

تركيب الجهاز الهضمي

يتألف الجهاز الهضمي من قسمين هما (الشكل 1-10):

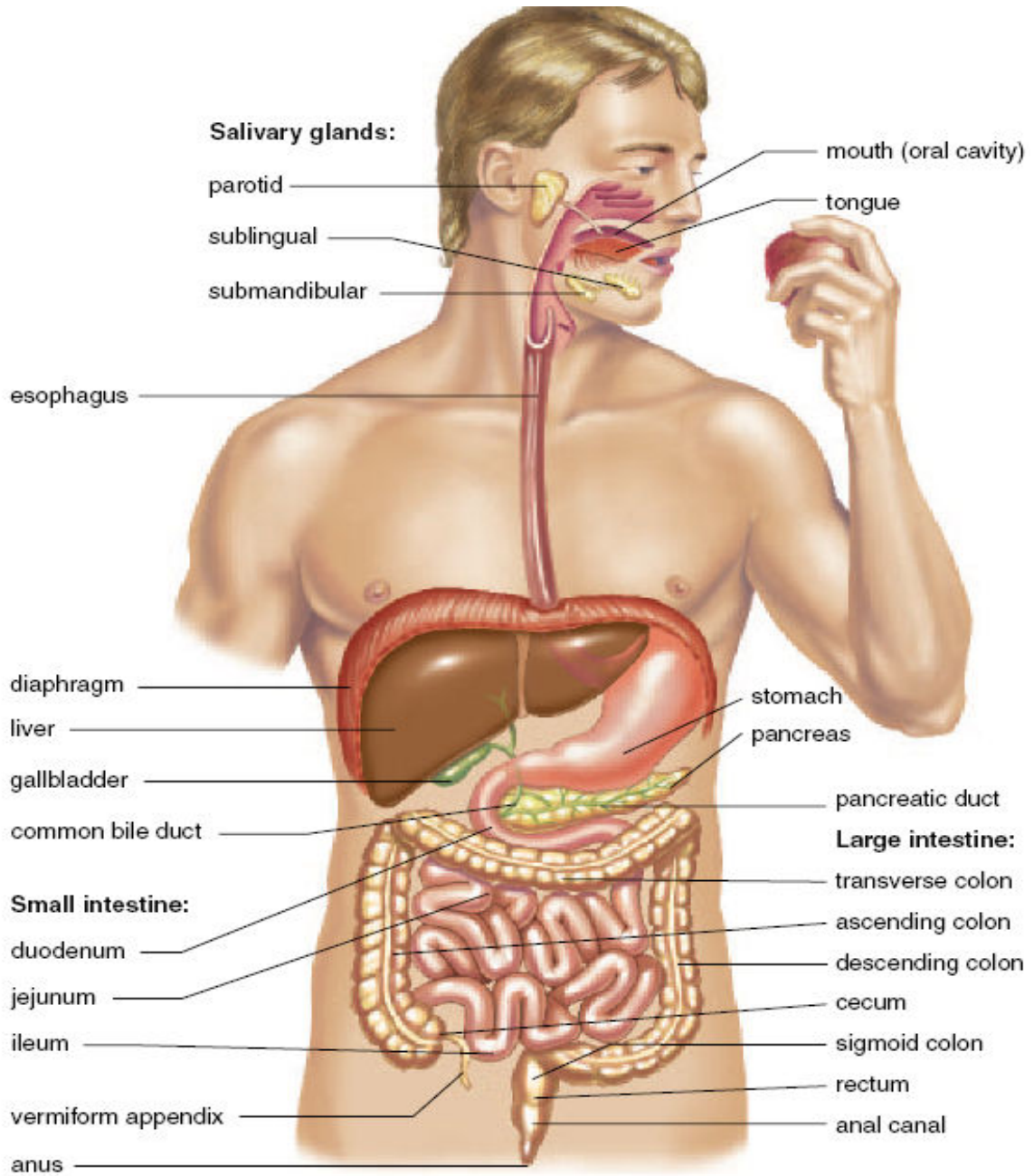
- أ- القناة الهضمية، وتبدأ من الفم حتى فتحة الشرج.
- ب- ملحقات القناة الهضمية.

أ- القناة الهضمية: وهي عبارة عن أنبوبة طويلة تختلف أجزاءها في الشكل وتمتد من الفم الى فتحة الشرج ويتركب من الأعضاء الآتية:

- 1- الفم Mouth
- 2- البلعوم Pharynx
- 3- المريء Esophagus
- 4- المعدة Stomach
- 5- الأمعاء الدقيقة Small intestine
- 6- الأمعاء الغليظة Large intestine
- 7- الشرج Anus

ب- ملحقات القناة الهضمية: وتشمل أعضاء أو غدد تقترن بالقناة الهضمية وهي:

- 1- الأسنان Teeth
- 2- اللسان Tongue
- 3- الغدد اللعابية Salivary glands
- 4- الكبد liver
- 5- الغدة الصفراء Gallbladder
- 6- البنكرياس Pancreas



الشكل (1-10): تركيب الجهاز الهضمي.

العمليات التي تتم خلال الجهاز الهضمي

ان العمليات المختلفة التي تتم خلال الجهاز الهضمي بما فيها عمليتا الهضم والامتصاص هي كالآتي:

1- تناول الغذاء.

2- الحركة الدودية **Peristaltic movement**، وهي حركة الغذاء خلال الجهاز الهضمي عن طريق دفع

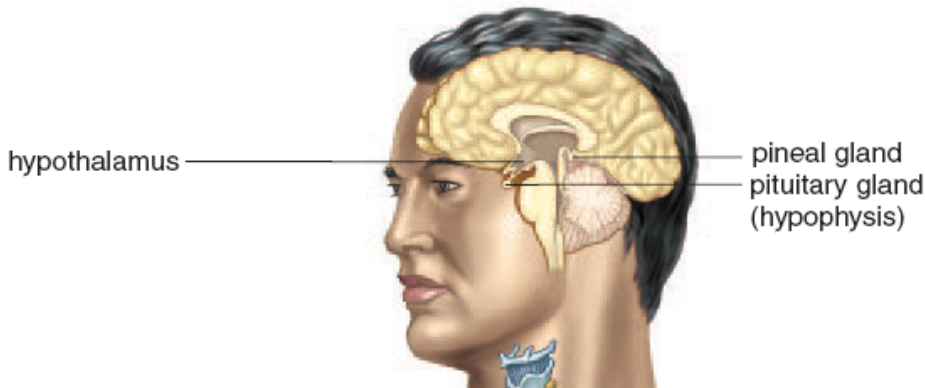
الكتلة الغذائية من الأمام الى الخلف (أي من الفم باتجاه المخرج).

3- عملية الهضم، وتتم باستخدام طريقتين وهما:

- أ- طريق الفعل الكيميائي، التي هي عبارة عن سلسلة من العمليات او التفاعلات الهدمية التي تتم فيها عملية تكسير او تجزئة الجزيئات الكبيرة الى جزيئات أصغر يسهل امتصاصها عن طريق جدران الخلايا وتتم هذه العملية بالحامض المعدي والإنزيمات المحللة.
- ب- طريق الهضم الميكانيكي، وتتضمن العمليات الميكانيكية التي تساعد في عملية الهضم إذ يبدأ الإنسان بتمزيق الغذاء ثم البلع وحركة الغذاء خلال المريء وحركة المعدة لمزج الغذاء بالعصارات والإنزيمات ليتم الهضم بصورة صحيحة ثم الحركات المختلفة للأمعاء.
- 4- عملية الامتصاص، وهي عبور او انتقال العناصر الغذائية وغيرها خلال جدار الخلايا المبطن للجهاز الهضمي ومن خلالها تنتقل الى مجرى الدم او اللف بتوزيعها الى خلايا الجسم.
- 5- عملية التبرز، وهي عملية التخلص من المواد غير المهضومة والفضلات من الجسم.

تنظيم عملية تناول الغذاء

- يقصد بتنظيم عملية تناول الغذاء، التحكم بكمية ووقت تناول الغذاء لتلبية احتياجات الجسم، وهناك عدة نظريات تفسر تنظيم عملية تناول الغذاء وهي:
- 1- دور المعدة، إذ أن التقلصات التي تحدث في جدران المعدة يطلق عليها تقلصات الجوع Hunger contractions وتسهم في عملية الإحساس بالجوع.
- 2- دور الغدة تحت المهاد (الهيبوثالامس) Hypothalamus، الغدة تحت المهاد عبارة عن غدة تقع في الجزء الصغير من الدماغ وتحت المخ وتشمل مركزين هما مركز التغذية Feeding center ويسمى أيضاً مركز الجوع وهو جزءان على طرفي الجسم الكلي للغدة، ومركز الشبع Satiety center ويوجد في الوسط (الشكل 2-10).



- الشكل (2-10): موقع الغدة تحت المهاد Hypothalamus والغدة الصنوبرية Pineal gland والغدة النخامية Pituitary gland .

- 2- دور كلوكوز الدم، عند انخفاض تركيز كلوكوز الدم يؤدي الى تنشيط مركز التغذية وهذا بدوره يؤدي الى الإحساس بالجوع وفي النهاية يؤدي الى تناول الغذاء، والعكس صحيح. وتطبق أيضاً هذه الحالة على الأحماض الأمينية لكن في حالة الأحماض الأمينية يكون الإحساس أضعف من الإحساس بنقص

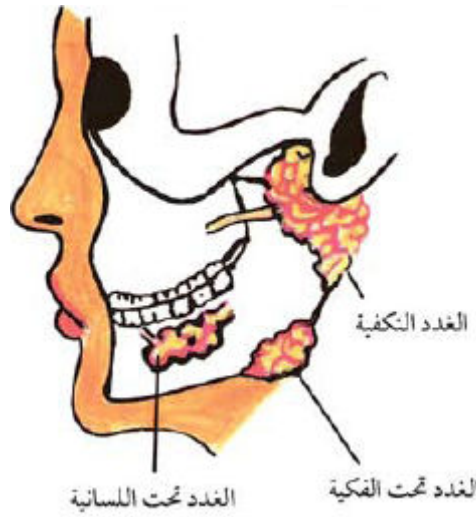
وزيادة تركيز كلوكوز الدم. إن ارتفاع الأحماض الدهنية في الدم الذي يصاحبه زيادة الأنسجة الدهنية في الجسم يؤدي الى الإحساس بالشبع والعكس صحيح أيضاً لكن الإحساس يكون لفترة طويلة .Long term regulation

عملية الهضم

1- عملية الهضم في الفم

تحدث في الفم عملية هضم كيميائي وميكانيكي (آلي):

أ- **العمليات الميكانيكية:** تتضمن تقطيع وتمزيق وتفتيت الغذاء الى قطع صغيرة يسهل مزجها باللعاب ثم يسهل هضمها ويتحقق ذلك بعملية مضغ ولسوك الغذاء Mastication and chewing وتكويره وتكوين اللقمة ليسهل البلع. واللعب هو عبارة عن خليط من إفرازات الغدد اللعابية (غدة تحت الفك Submandibular وغدة تحت اللسان Sublingual والغدة النكفية (تحت وأمام الإذن الخارجية) Parotid (الشكل 3-10) وكمية اللعاب التي تفرز هي تقريباً 1-1.5 لتر/ يوم ويكون الماء فيه 99.5% والباقي مواد مذابة من مختلف المركبات مثل: الأملاح (كلوريد الصوديوم والبوتاسيوم وفوسفات الصوديوم والبوتاسيوم والبيكاربونات) والبروتينات (الألبومين والكلوبيولين والمخاطين Mucin)، والإنزيمات مثل: الأميليز والمالتيز وكذلك يوجد في اللعاب اللايسوزايم المحللة للبكتريا. ويمكن تلخيص وظائف اللعاب كالآتي:

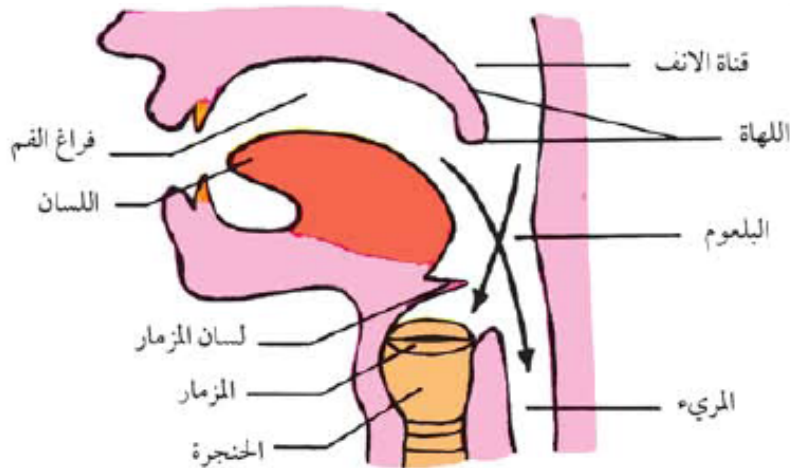


الشكل (3-10): موقع الغدد اللعابية.

- 1- يساعد في عملية البلع وترطيب الفم ومن ثم ترطيب الغذاء فيسهل مضغه وإذابته نتيجة لوجود المخاط.
- 2- يساعد في المحافظة على الوسط الحامضي القريب من المتعادل ($6.85 - 6.35 = \text{pH}$) نتيجة لوجود الفوسفات والبيكاربونات والذي يكون مناسباً لعمل إنزيم الأميليز.

- 3- يساعد على تنظيف الفم والأسنان من بقايا الغذاء ويمنع نمو الجراثيم (نتيجة لوجود جسيمات الحالة (اللايسوزومات) Lysosomes) ويقلل بالتالي من مرض تسوس الأسنان نتيجة لنمو البكتيريا.
- 4- يذيب بعض مواد الكتلة الغذائية مما ينبه أعصاب التذوق وبالتالي يستطيع اللسان تذوق الغذاء.
- 5- يستطيع الجسم عن طريق اللعاب أن يتخلص من عدد من المواد الضارة مثل اليوريا ولاسيما في حالة أمراض الكلى وداء السكر وعدد من المواد الضارة والسامة التي تتناولها الجسم في بعض الأحيان مثل العقاقير والعناصر الثقيلة.

ب- العمليات الكيميائية: تتضمن العمليات الكيميائية في الفم بداية هضم المواد النشوية بوساطة إنزيم الأميليز اذ يحلل النشا الى السكريات الثنائية وقد لا يحدث التحلل بشكل كامل بسبب قصر الفترة الزمنية لبقاء الطعام في الفم بل يستمر التحلل في المعدة لمدة 15-30 دقيقة قبل تغيير pH الغذاء في المعدة اذ يثبط فعل الإنزيم بالوسط الحامضي ويتحقق هضم 30 - 40% من النشا في الفم والمعدة. بعد تكوين اللقمة تليها عملية البلع وهي عملية آلية يقوم بها البلعوم بمساعدة اللسان (الشكل 4-10) وتمر خلال المريء الذي يبلغ طوله تقريباً 15 - 25 سم عن طريق الحركة الدودية الى المعدة. إذ يوجد ببطانة المريء غدد تفرز المخاط وهو يوصل الطعام للمعدة بوساطة مجموعة من الانقباض والانبساط العضلي والتي تسمى بالحركة الدودية كما ذكر سابقاً .



الشكل (4-10): منطقة البلعوم.

2- الهضم في المعدة

أ- إفرازات المعدة (العصير المعدي Gastric juice):

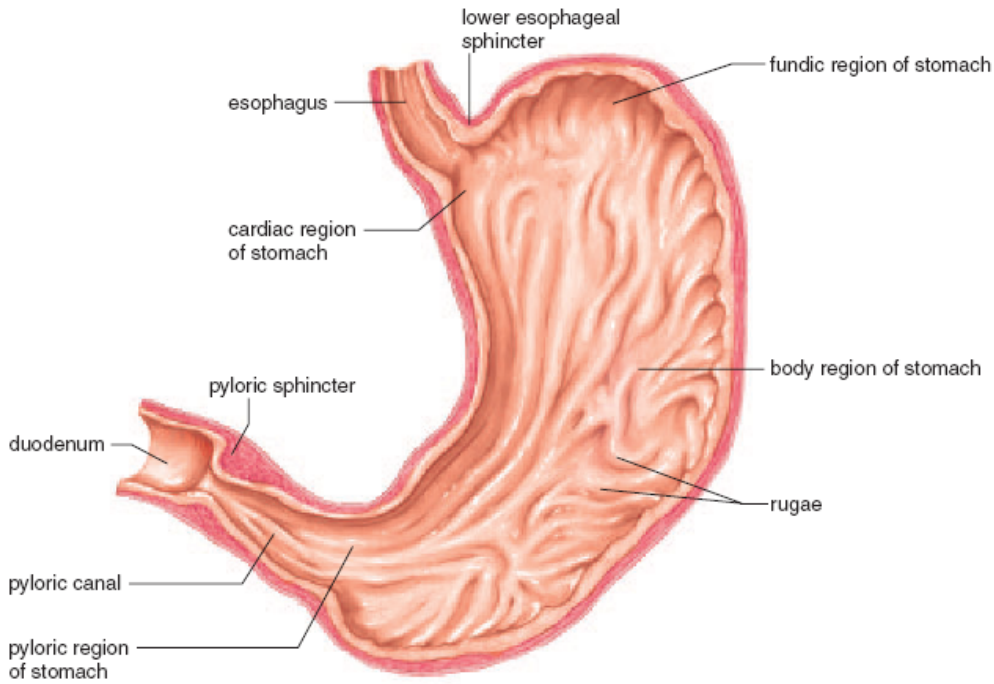
إن إفرازات المعدة هي عبارة عن سوائل حامضية يعد الماء المكون الرئيس لها (أكثر من 90%) والباقي هو مواد ذائبة تشمل: المادة المخاطية والإنزيمات (من أهمها هي الببسين واللايبيز والرئينين

والكاستيريكسين وكاثيبسين D وكاثيبسين E). فضلاً عن حامض الهيدروكلوريك والعامل الداخلي Intrinsic factor الذي يعمل على حماية فيتامين B₁₂.

ب- عمليات الهضم في المعدة:

تجري عملية الهضم في المعدة بوساطة عمليتين للهضم واللذين يحدثان في نفس الوقت ولا يوجد وقت يفصل بينهما وهذه العمليتان هما:

1- **الهضم الميكانيكي:** الذي يشمل الحركة التذبذبية للمعدة بهدف مزج وطحن المواد الغذائية داخلها فضلاً عن الحركة الدودية في وسط المعدة خاصة وقد يستمر وجود الغذاء في المعدة من 2 - 6 ساعات حتى تفرغ المعدة كل محتوياتها استناداً الى نوع الغذاء وسرعة هضمه. وتستمر الحركة التذبذبية مع انسداد فتحة المعدة المتصلة بالأثني عشر Pyloric sphincter (الشكل 5-10) حتى يتحول الغذاء الى ما يسمى بالكيروس Chymos وهو سائل خفيف عصيري وحامضي مكون من الإفرازات المعدية مع الغذاء.



الشكل (5-10): المعدة.

2- الهضم الكيميائي: ان من أهم العمليات الكيميائية التي تحدث في المعدة هي:

أ- استمرار هضم المواد النشوية لمدة حوالي 15-30 دقيقة قبل ان تختلط مكونات المعدة وتتغير قيمة pH المناسبة لإنزيم الأميليز.

ب- فعل إنزيم الببسين في الوسط الحامضي القوي (pH = 1-2) الذي يعد من الإنزيمات القوية في تحليل البروتينات الى مركبات وسطية هي البروتيويزيس Proteoses والبيتونات Peptones والبولي ببتيدات Polypeptides، ومع ان الببسين يستطيع هضم البروتينات هضماً كاملاً بتحويلها الى

أحماض أمينية في الظروف المناسبة إلا انه لا يستطيع استكمال عملية الهضم بسبب تغير الوسط الحامضي السائد في المعدة الى وسط قاعدي في الأمعاء.

ج- فضلاً عن إنزيم الببسين فإن المعدة في الأطفال تفرز إنزيمات الرينين واللايبيز اللذين لا نجدهما في معدة البالغين ولهما دور في عملية هضم محتويات الحليب من بروتينات ودهون. إذ أن إنزيم الرينين يعمل على تحويل بروتين الحليب (الكازين Casein) الى بروتين متخثر بوجود الكالسيوم ويسمى أيضاً الإنزيم المجبّن للحليب، ويفرز من خلايا جدار معدة الأطفال ويوجد في معدة الحيوانات المجترة من الثدييات، ولا يعمل هذا الإنزيم إلا في وسط متعادل، ويتوفر هذا الوسط المتعادل في معدة الأطفال ويعد المسؤول عن عملية تخثر اللبن إذ تقلل هذه العملية من معدل سريانه خلال المعدة، حتى تتمكن إنزيمات المعدة من هضمه وقد أمكن استخلاص إنزيم الرينين من معدة الخراف ليستخدم في صناعة الجبن.

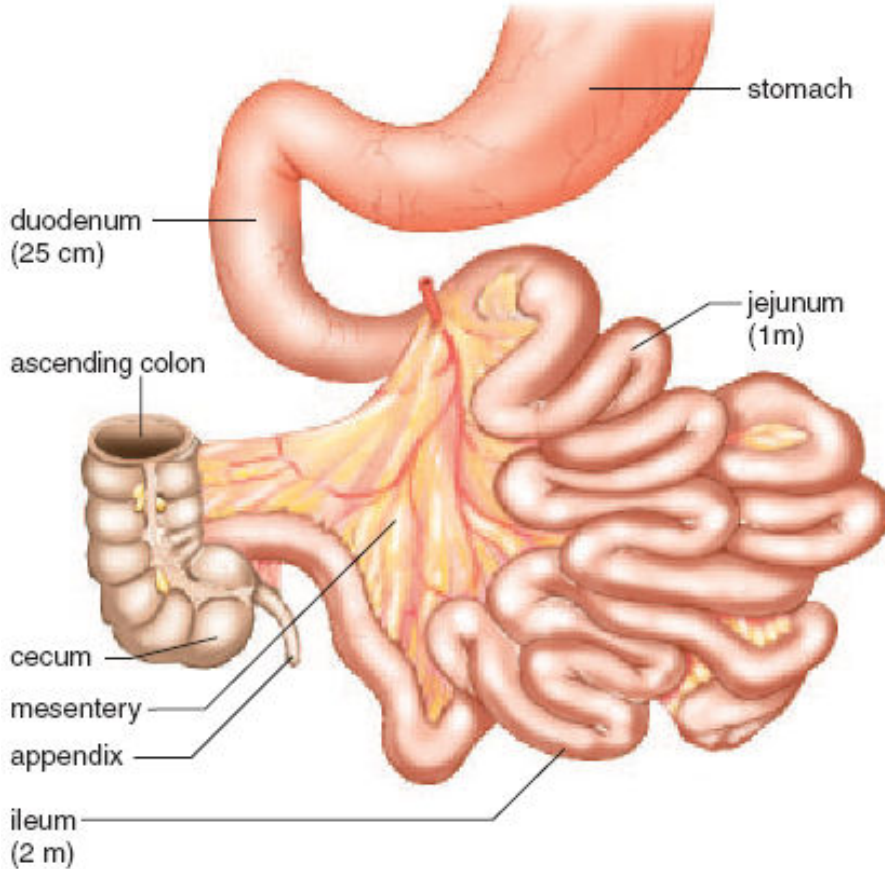
د- أن أهم وظائف حامض الهيدروكلوريك المفرز من قبل المعدة هي:

- 1- يهيئ الوسط الحامضي القوي (pH = 1-2) لعمل إنزيم الببسين.
- 2- يعمل على تحويل الإنزيمات غير النشطة (مثل الببسينوجين Pepsinogen) الى إنزيمات نشطة (Pepsin) لإداء فعاليتها داخل المعدة.
- 3- يعمل على تحليل السكريات خاصة الثنائية تحلاً مائياً.
- 4- له تأثير مطهر إذ يعمل على القضاء على كثير من الميكروبات التي قد تدخل مع الطعام، وكذلك يقضي على بعض بكتريا التخمر التي تنتج عن عملها تولد الغازات وانبعاث روائح كريهة من الفم.
- 5- عند مرور الوسط الحامضي بعد هضم المعدة الى الأنتي عشر فإنه يحفره على إفراز هورمون السكرتين Secretin وبدوره يحفز غدة البنكرياس على إفراز محتوياتها.

هـ- المخاط Mucin الذي يفرز من الخلايا المخاطية للمعدة، فوظيفته المحافظة على جدار المعدة من الوسط الحامضي والإنزيمات او حمايتها من الفعل الميكانيكي أيضاً إذ تعمل كطبقة واقية للمعدة لحجز الجدار عن محتويات المعدة وعليه إذا ما فشلت المعدة بإفراز هذه المادة فإن ذلك يسبب تآكلاً في خلاياها وأنسجتها وبالتالي تسبب ما يعرف بقرحة المعدة Peptic ulcer.

3- الهضم في الأمعاء الدقيقة

يبلغ طول الأمعاء الدقيقة تقريباً سبعة أمتار وقطرها 2.5 سم وفيها يحدث معظم الهضم الإنزيمي وجميع الامتصاص تقريباً، وفيما يأتي شرح العصارات الهاضمة التي تصب فيها ومن ثم التطرق على عمليات الهضم في الأمعاء (الشكل 6-10):



الشكل (6-10): الأمعاء الدقيقة.

أ- العصارات الهاضمة في الأمعاء الدقيقة:

تنظم بوابة المعدة الكتلة الغذائية الكيموس Chymos عند مرورها الى الأثني عشر وتعرض لتغييرات هامة أثناء مرورها في الأمعاء نتيجة لتعرضها للعصارات الهاضمة من البنكرياس والأمعاء والصفراء وهي كالأتي:

1- **العصارة البنكرياسية Pancreatic juice**، وهي عصارة عديمة اللون ذات الأس الهيدروجيني pH الذي يقارب 8 تحتوي على مركبات لاعضوية بنسبة 1% أهمها بيكربونات الصوديوم NaHCO_3 مما يعطيها قوة قاعدية لمعادلة العصارة المعدية الحامضية. وتحتوي العصارة البنكرياسية على إنزيمات تؤثر على المواد الكربوهيدراتية والدهنية والبروتينية تصبها في الأثني عشر عبر قناة مشتركة ناتجة من اتحاد قناة البنكرياس والقناة الصفراوية والإنزيمات هي:

أ- إنزيمات تؤثر على المواد الكربوهيدراتية وتشمل الأميليز Amylase والمالتيز Maltase والسكريز Sucrase (الذي يسمى أيضا بالإنفرتيز Invertase).

ب- إنزيمات تؤثر على المواد الدهنية وهي لايبيز ثلاثي الكلسيرايد Triglyceride lipase وفوسفولايبيز A_2 (Phospholipase A_2) وستيرول إستريز Sterol esterase .

ج- إنزيمات تؤثر على المواد البروتينية وهي: التربسين Trypsin والكيموتربسين Chymotrypsin والكاربوكسي ببتايديز Carboxypeptidase.

د- إنزيمات تؤثر على الأحماض النووية (DNA, RNA) والتي تشمل: إنزيم الرايبونيوكليز Ribonuclease والديوكسي رايبونيوكليز Deoxyribonuclease.

هـ- إنزيمات متخصصة مثل: إنزيم إلاستيز Elastase (الذي يعمل على تحليل البروتينات الليلية Fibrous) وإنزيم الكولاجينيز Collagenase (يعمل على تحليل بروتين الكولاجين) وإنزيم الفوسفولايبيز Phospholipase (يعمل على تحليل اللسثين) وإنزيم الكوليستيرول استريز Cholesterol esterase (الذي يعمل على تحليل إسترات الكوليستيرول).

2- العصارة المعوية Intestinal juice ، تحتوي الأمعاء الدقيقة على نوعين من الغدد هما:

أ- غدد الأثني عشر (او غدد برونر Bruner's glands) التي تفرز مادة المخاط و تعمل على حفظ الغشاء الداخلي للأثني عشر بما فيه الأمعاء من الأضرار الميكانيكية او الكيميائية التي قد تنشأ عن مرور الكتلة الغذائية الحامضية الخارجة من المعدة وكما تعمل على ترطيب الكتلة الغذائية وانزلاقها داخل الأمعاء.

ب- الغدد المعوية Intestinal glands، والتي تفرز عصارة قد يصل حجمها الى ثلاثة لترات يومياً نتيجة لعدة مؤثرات او تنبيهات سواء كانت ميكانيكياً او عصبياً او هورمونياً. ومن الإنزيمات الهاضمة التي تحتويها العصارة المعوية ما يأتي:

- i- الإنزيمات الهاضمة للكربوهيدرات وتشمل: المالتيز والأيزومالتيز Isomaltase (الذي يحلل سكر الأيزومالتوز وهو ناتج تفرع الأميلوبكتين) وإنزيم السكروز Sucrase وإنزيم اللاكتيز Lactase.
- ii- الإنزيمات الهاضمة للبروتينات وتشمل: إنزيم الأمينوبيتايديز Aminopeptidase وإنزيم ثنائي بيتايديز Dipeptidase.
- iii- الإنزيمات المحللة للأحماض النووية والقواعد النيتروجينية وتشمل إنزيمات: النيكليوتايديز Nucleotidase (الذي يحلل النيكليوتيدات الى النيكليوسيدات ومجموعة فوسفات) والنيكليوسايديز Nucleosidase (الذي يحلل النيكليوسيدات الى سكر وقواعد نيتروجينية)، وإنزيمات أخرى متخصصة مثل: إنزيم الفوسفاتيز Phosphatase (الذي يحلل مجموعة الفوسفات) وإنزيم الليسثينز Lecithinase (الذي يحلل الليسثين الى كلسيرول وأحماض دهنية وفوسفات وكولين).

3- عصارة غدة الصفراء

يفرز الكبد عصارة خاصة تسمى الصفراء تمر في قناة الكبد الى القناة الهضمية وتخزن في كيس كمثري الشكل أسفل الكبد يسمى بكيس الصفراء (المرارة) Gall bladder وتمر العصارة الصفراوية الى الأثني عشر عن طريق القناة الصفراوية Bile duct التي تفتح قرب بوابة المعدة. والصفراء سائل أصفر مخضر يحتوي على أملاح ومخاط وكوليستيرول وأملاح الصفراء وأصبغ الصفراء التي تعطي اللون الأصفر المميز لها، وتؤدي الصفراء وظائف هامة هي:

أ- لها دور هام في هضم الدهون، اذ تعمل على خفض قوة الجذب السطحي بين جزئيات الدهون وتحولها الى مستحلب دهني لذا يزداد سطح المعرض من الدهون لفعل إنزيمات اللابيز Lipases.

- ب- تتحد مع بعض المركبات الدهنية غير القابلة للذوبان في الماء كحامض الاستياريك (C 18:0) والكوليستيرول والفيتامينات الذائبة في الدهون لتحويلها الى مركبات ذائبة في الماء يسهل امتصاصها.
- ج- تعمل على تحويل الوسط الغذائي من وسط حامضي الى وسط قاعدي وذلك بالتعاون مع العصارة البنكرياسية وبالتالي تهيب الوسط المناسب لفعل إنزيمات الأثني عشر.
- د- التخلص من بعض المواد التي لا حاجة للجسم بها مثل صبغات الصفراء (البليروبين) وبعض المعادن السامة كالنحاس الذي يمر مع الصفراء الى الأمعاء وأخيراً مع البراز خارج الجسم.
- هـ- العصارة الصفراوية مع العصارات الأخرى تمنع تعفن الأطعمة في الأمعاء وبالتالي تمنع الإمساك.

ب- عملية الهضم في الأمعاء الدقيقة:

1- **الهضم الميكانيكي:** تجري عمليات الهضم الميكانيكي في الأمعاء باستخدام حركات مختلفة، الغاية منها خلط مكونات الغذاء المتناول بالعصارات الهاضمة للأمعاء لتسهيل وزيادة عملية الهضم، وتتضمن هذه الحركات الميكانيكية للأمعاء :

i- الحركة التقطعية Segmentation movement

ii- الحركة الدودية Peristaltic movement

iii- الحركة التذبذبية Pendular movement

2- **الهضم الكيميائي:** تعد الأمعاء الدقيقة العضو الرئيس لعملية الهضم مقارنة بالمعدة والأمعاء الغليظة فبعد ان ينتقل الغذاء على شكل كيموس من المعدة الى الأمعاء بشكل دفعات يمتزج بالعصارات الهاضمة الثلاثة (عصارة البنكرياس والعصارة المعوية وعصارة الصفراء) ليتم هضم الكربوهيدرات والدهون والبروتينات وهي مهضومة هضماً جزئياً عدا الدهون. وفيما يأتي وصف عمليات الهضم الكيميائي للكربوهيدرات والبروتينات والدهون:

أ- هضم الكربوهيدرات:

إن إنزيم الأميليز المفروز من العصارة البنكرياسية يقوم بتكلمة هضم الكربوهيدرات بعد هضم نحو 30-40% منها في الفم والمعدة، إذ يعمل على هضم النشا والكلابوجين والدكستريينات Dextrans التي لم تهضم في الفم وبدورها تتحول الكربوهيدرات الى سكريات ثنائية بفعل إنزيمات العصارة المعوية وكالاتي:

i- المالتيز يعمل على تحويل المالتوز الى جزيئين من الكلوكوز.

ii- اللاكتيز يعمل على تحويل اللاكتوز الى كلوكوز وكاللاكتوز.

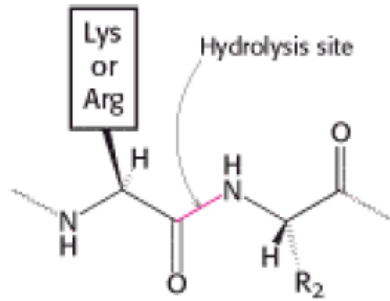
iii- السكريز يعمل على تحويل السكروز الى الكلوكوز والفركتوز.

وعلى هذا الأساس فإن النواتج النهائية لهضم الكربوهيدرات هي: الكلوكوز والفركتوز والكاللاكتوز والمانوز وسكريات خماسية.

ب- هضم البروتينات:

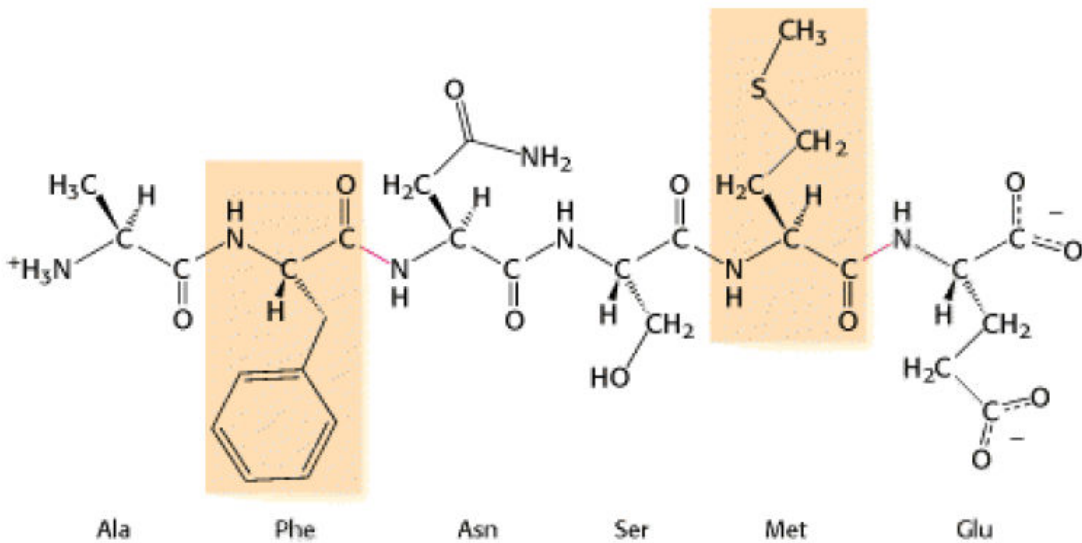
بعد عمليات الهضم للبروتينات التي تمت في المعدة باستخدام إنزيم الببسين الذي حوّل البروتينات الى جزيئات أصغر هي بروتينات صغيرة وبيتونات وبيتيدات متعددة (راجع الفصل الرابع) تستكمل عمليات الهضم في الأمعاء الدقيقة باستخدام العصارة البنكرياسية التي تحتوي على الإنزيمات لعملية هضم البروتينات وكالاتي:

i- التربسين: يعمل التربسين على البروتينات المهضومة جزئياً بصورة أسرع من البروتينات الطبيعية الأصلية، محولاً إياها الى بيتيدات متعددة وبعض الأحماض الأمينية. إذ يعد هذا الإنزيم من إنزيمات الداخلية الببتيدية (الإندوببتايديز) Endopeptidase الذي يهاجم الأواصر الببتيدية المحتوية على مجموعة كاربوكسيل من الأرجنين أو اللايسين (الشكل أدناه).



الشكل (7-10): عمل إنزيم التربسين.

ii- الكيموتربسين: يعد الكيموتربسين مثلاً آخر عن إنزيمات الإندوببتايديز الذي يعمل على الأواصر الببتيدية التي تحتوي على مجموعة الكاربوكسيل من الأحماض الأمينية الأروماتية أو الميثيونين (الشكل 8-10).



الشكل (8-10): عمل انزيم كيموتربسين في مواقع محددة في السلسلة الببتيدية.

iii- كاربوكسي ببتايديز A و B : تعد هذه الإنزيمات من إنزيمات الإكسوببتايديز Exopeptidase التي تعمل على الأواصر الببتيدية الطرفية، فإنزيم كاربوكسي ببتايديز A يعمل على التحلل المائي للأحماض الأمينية الطرفية الكاربوكسيلية وتكون هذه الأحماض الأمينية إما فينايل ألانين أو التايروسين أو ليوسين أو تربتوفان. أما إنزيم كاربوكسي ببتايديز B فيكون متخصصاً للأحماض الأمينية القاعدية من الأرجنين أو اللايسين.

أما العصارة المعوية فهي تحتوي على إنزيمات تعمل على البروتينات وكالاتي:

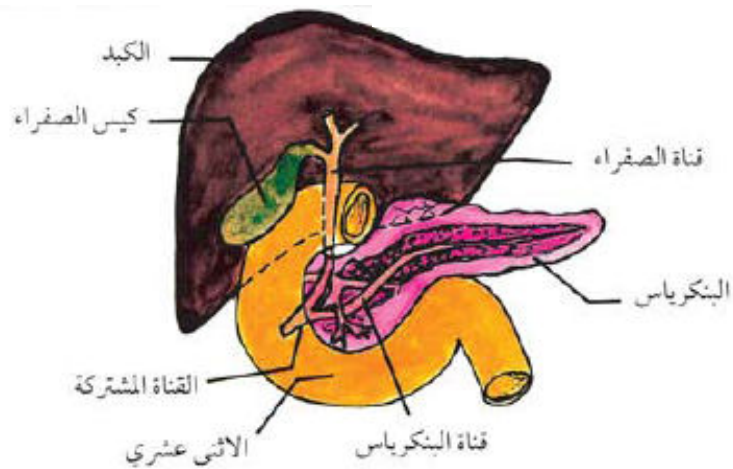
i- أمينوببتايديز: وهي من إنزيمات الإكسوببتايديز الذي يعمل على التحلل المائي للأواصر الببتيدية الطرفية من النهاية الأمينية.

ii- ثنائي الببتايديز: يعمل على التحلل المائي للبيبتيدات الثنائية.

iii- ثلاثي الببتايديز: يعمل على التحلل المائي للبيبتيدات الثلاثية.

ج- هضم الدهون:

إن عملية هضم الدهون تتم بشكل رئيس في الأمعاء الدقيقة إذ إن الخطوة الأولى في عملية الهضم هي إفراز عصارة الصفراء (الشكل 9-10) فيتم مزج أملاح الصفراء بالدهون إذ يحولها إلى جزئيات صغيرة الحجم (واحد مايكروميتر) وتدعى هذه العملية بعملية الاستحلاب Emulsification إذ يتكون محلول متجانس من المواد الدهنية وأملاح الصفراء وبهذا يمكن تسهيل عملية مزج العصارات الإنزيمية المفروزة من قبل البنكرياس وهو إنزيم اللابيز البنكرياسي الذي يعمل على تحليل الدهون إلى الأحماض الدهنية وكليروول وكليريدات أحادية. فضلاً عن ذلك هناك إنزيمات متخصصة لعدد من المواد الدهنية مثل إنزيم الليستينيز Lecithinase إذ يتم تحويل الليستين إلى كليريدات أحادية وأحماض دهنية وكليروول . وإنزيم الكوليستيرول إستريز الذي يعمل على التحلل المائي للكوليستيرول إستير إلى الكوليستيرول والحامض الدهني.



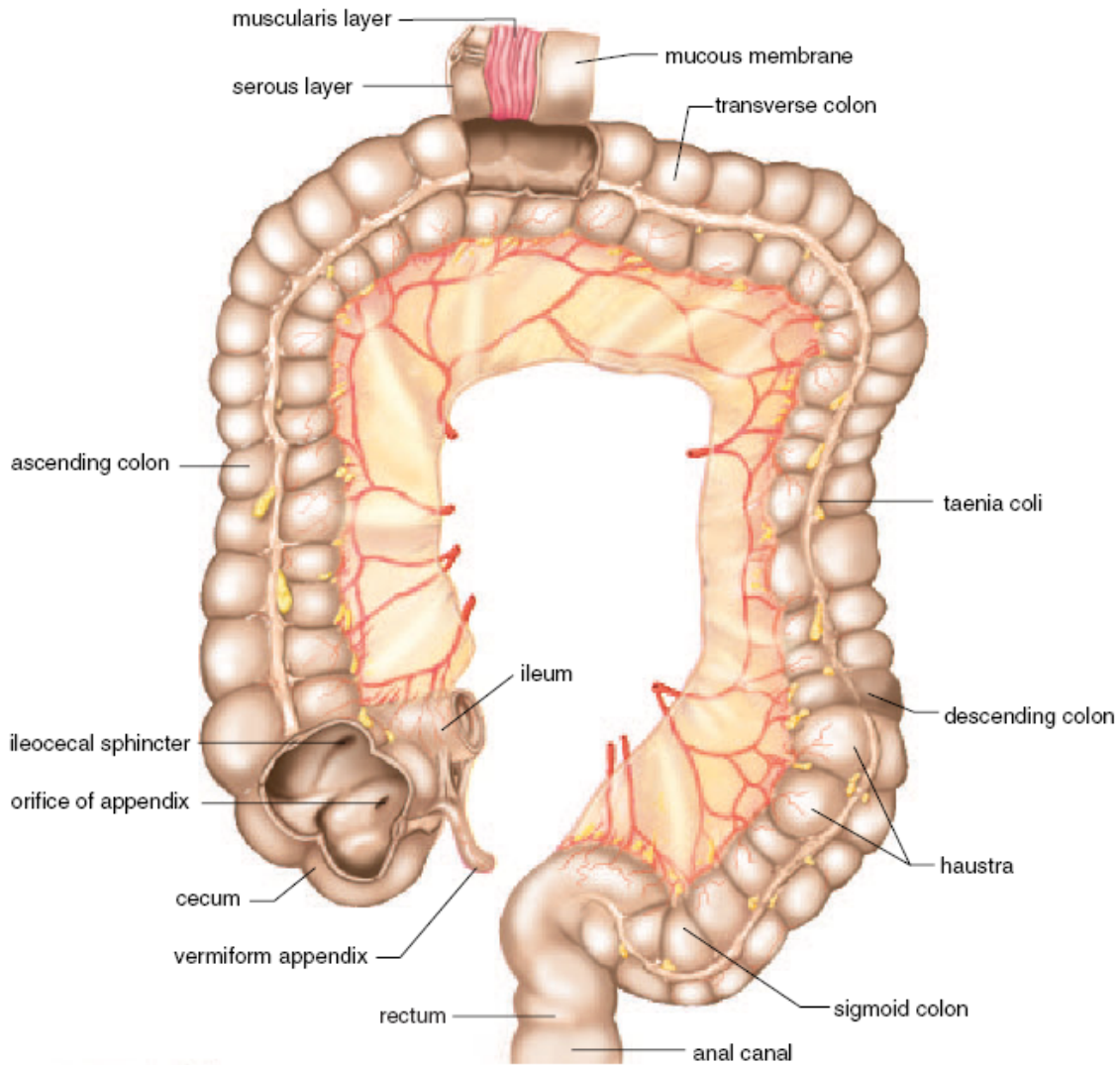
الشكل (9-10): الكبد والبنكرياس وكيس الصفراء.

د- هضم الأحماض النووية:

إن العصارة البنكرياسية تحوي على إنزيمات محللة للأحماض النووية (كما ذكر سابقاً) وهذه الإنزيمات هي الرايبونوكليز Ribonuclease والديوكسي رايبونوكليز Deoxyribonuclease الذين يحلان الأحماض النووية من الـ RNA والـ DNA على التوالي إلى نيوكليوتيدات أحادية، أما إنزيمات العصارة المعوية فأن إنزيم النيوكليوتايديز Nucleotidase يعمل على تحويل النيوكليوتيد إلى نيوكليوسيد ومجموعة الفوسفات، وإنزيم النيوكليوسايديز Nucleosidase يعمل على تحويل النيوكليوسيدات إلى سكريات خماسية (رايبوزية وديوكسي رايبوزية) وقواعد نيتروجينية (بيورينية وبيريميدينية).

4- الأمعاء الغليظة

الأمعاء الغليظة قناة واسعة عضلية طولها تقريباً 160سم تختلف عن الأمعاء الدقيقة بأنها أقصر ولا تحتوي على إنزيمات هاضمة، إذ تنتشر الغدد المخاطية على امتداد الأمعاء الغليظة التي تنقسم إلى الأجزاء الآتية (الشكل 10-10):



الشكل (10-10): تركيب الأمعاء الغليظة.

أ- الأعرور Cecum الذي هو عبارة عن كيس قصير وسميك طوله تقريباً 6 سم يقع تحت نقطة اتصال الأمعاء الدقيقة بالغيلظة.

ب- الزائدة الدودية (Vermiform process (Appendix) التي هي عبارة عن زائدة رفيعة مغلقة تتصل بالأعرور تقع في الجهة اليمنى من الفراغ البطني طولها تقريباً 12 سم لكنها تعد في الإنسان عضواً أثرياً لا وظيفة لها تعاني التهاباً في بعض الأحيان وتزال.

ج- القولون Colon الذي يلي الأعرور ويمتد في البطن على شكل حرف n ويتألف من القولون الصاعد Ascending colon والقولون المستعرض Transverse colon والقولون النازل Descending colon الذي ينتهي بجزء ملتو على شكل حرف S يسمى القولون الأسيية Sigmoid colon.

د- المستقيم Rectum وهو الجزء الأخير من الأمعاء الغليظة.

ان الأمعاء الغليظة (كما ذكر سابقاً) ليس لها دور في هضم الطعام لأن عملية الهضم تكون قد تمت بوصول الغذاء للأمعاء الغليظة، إلا أن أهميتها (وظيفتها) تقتصر على ما يأتي:

أ- امتصاص الماء وبعض الغازات والأملاح، سواء الماء الداخل للجسم عن طريق الشرب او الماء المفرز مع العصارات الهاضمة خلال عملية الهضم خاصة وأن كمية كبيرة من الماء تستخدم في عملية الهضم. وإن عدم امتصاص الماء يعني جفاف الجسم وتعرض الإنسان لخطر الموت. إذ ان نحو 500-1000 مليلتر من مكونات الكيموس يومياً تمر من الأمعاء الدقيقة الى الأمعاء الغليظة ومعظم هذه المكونات هي الماء والإلكتروليتات وجميعها يعاد امتصاصها ثانية وما تبقى نحو 100 مليلتر يخرج مع البراز.

ب- إنتاج المخاط من الغدد المخاطية للأمعاء الغليظة. أن هذا المخاط مع الحركة الدودية للأمعاء يسهل مرور فضلات الطعام الى الخارج مع حماية خلاياه المبطنة.

ج- تخزين المواد غير المهضومة (الفضلات) والعمل على تعفنها بفعل بكتريا الأمعاء حتى حين طردها خارج الجسم، إذ ان بكتريا الأمعاء تعمل على:

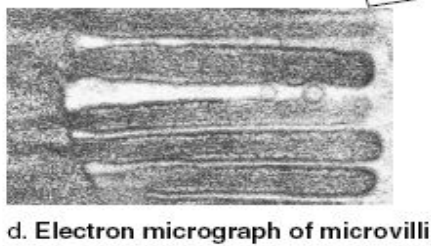
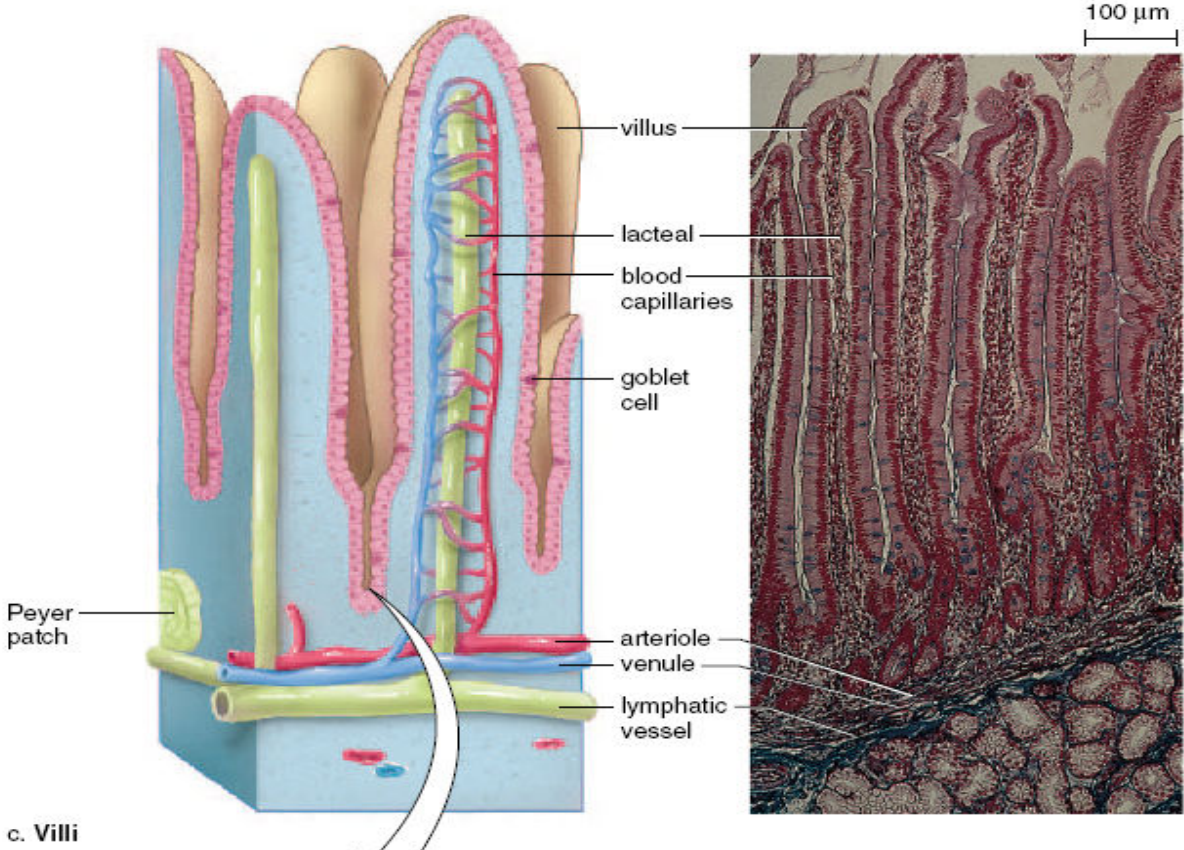
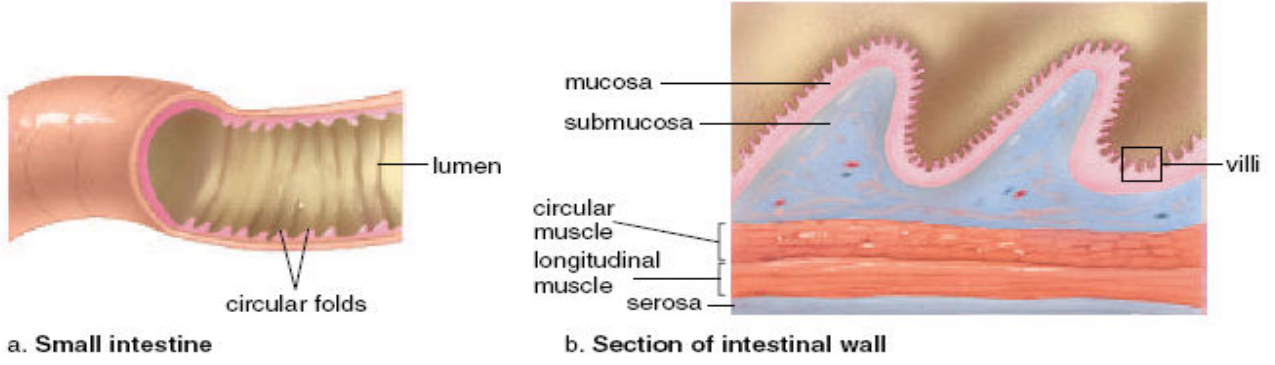
i- التخمر Fermentation إذ فيها تتخمر المواد غير المهضومة مثل السليلوز الذي ينتج عنه CO₂ و CH₄ و H₂ وتسبب انتفاخ البطن وينتج فضلا عن ذلك أحماض عضوية.

ii- عملية التعفن Putrefaction وفيها تتحول البروتينات غير المهضومة من الغذاء الى مواد تتميز بروائحها العفنة الكريهة مثل الإندولات والفينولات والسكاتول Skatole و H₂S و NH₃ والميركبتانات Mercaptans ، فضلاً عن ذلك فهناك أنواع من البكتريا التي تعيش في الأمعاء الغليظة تنتج فيتامين K و عدد من فيتامينات B مثل فيتامين B₁₂ و الثيامين والرايبوفلافين.

الإمتصاص Absorption

بإنهاء عملية هضم الطعام تكون المواد الغذائية الرئيسية قد تفككت وتحللت الى عناصرها الأولية ويأتي دور عملية الامتصاص التي تعرف بأنها عملية انتقال المواد المهضومة من الغذاء والمواد الذائبة من تجويف القناة الهضمية الى الخلايا المبطنة للأمعاء ومنها الى الدم واللمف Lymph. إذ يمكن القول أن الامتصاص يكاد يكون معروفاً في الفم والمريء أما في المعدة والأمعاء الغليظة فقد يحدث امتصاص للماء والأملاح البسيطة ومواد أخرى كالكحول والعقاقير الأخرى والمكان الطبيعي لعملية امتصاص المواد الغذائية المهضومة هي الأمعاء الدقيقة إذ نحو 90% من العناصر الغذائية تمتص في الأمعاء الدقيقة فهي مهياة تشريحياً لامتصاص الغذاء. ويحتوي السطح الداخلي للخلايا الطلائية للأمعاء على الخملات او الزغابات Villi التي تزيد المساحة السطحية للامتصاص وعلى سطح كل خملة يوجد عدد كبير من الخملات والزغابات الدقيقة جداً Microvilli (لاحظ الشكل 11-10) وبهذا تزيد المساحة السطحية للأمعاء زيادة كبيرة وكل خملة تحتوي على ثلاثة أنواع من الشعيرات: شعيرات شريانية وشعيرات وريدية وشعيرات لمفاوية وعليه يتم امتصاص نواتج الهضم في الخملات عن طريقين:

- 1- يتم امتصاص السكريات الأحادية (خاصة الكلوكوز والفركتوز والكالأكتوز) والأحماض الأمينية والأملاح والفيتامينات الذائبة في الماء والأحماض الدهنية ذات السلسلة القصيرة، والقواعد النيتروجينية عن طريق الشعيرات الدموية الوريدية مارة بالكبد (الدورة البابية الكبدية) ومنه الى الوريد الأجوف السفلي ثم الى القلب في الأذين الأيمن.
- 2- يتم امتصاص الأحماض الدهنية ذات السلسلة الطويلة والكلسيريدات الأحادية والفيتامينات الذائبة في الدهون والكوليستيرول بوساطة الشعيرات للمفاوية في الخمائل (الزغابات) التي تتحد لتكون أوعية لمفية مركزية ثم أوعية لمفية أكبر لتنتهي في الوريد الأجوف العلوي فالقلب.

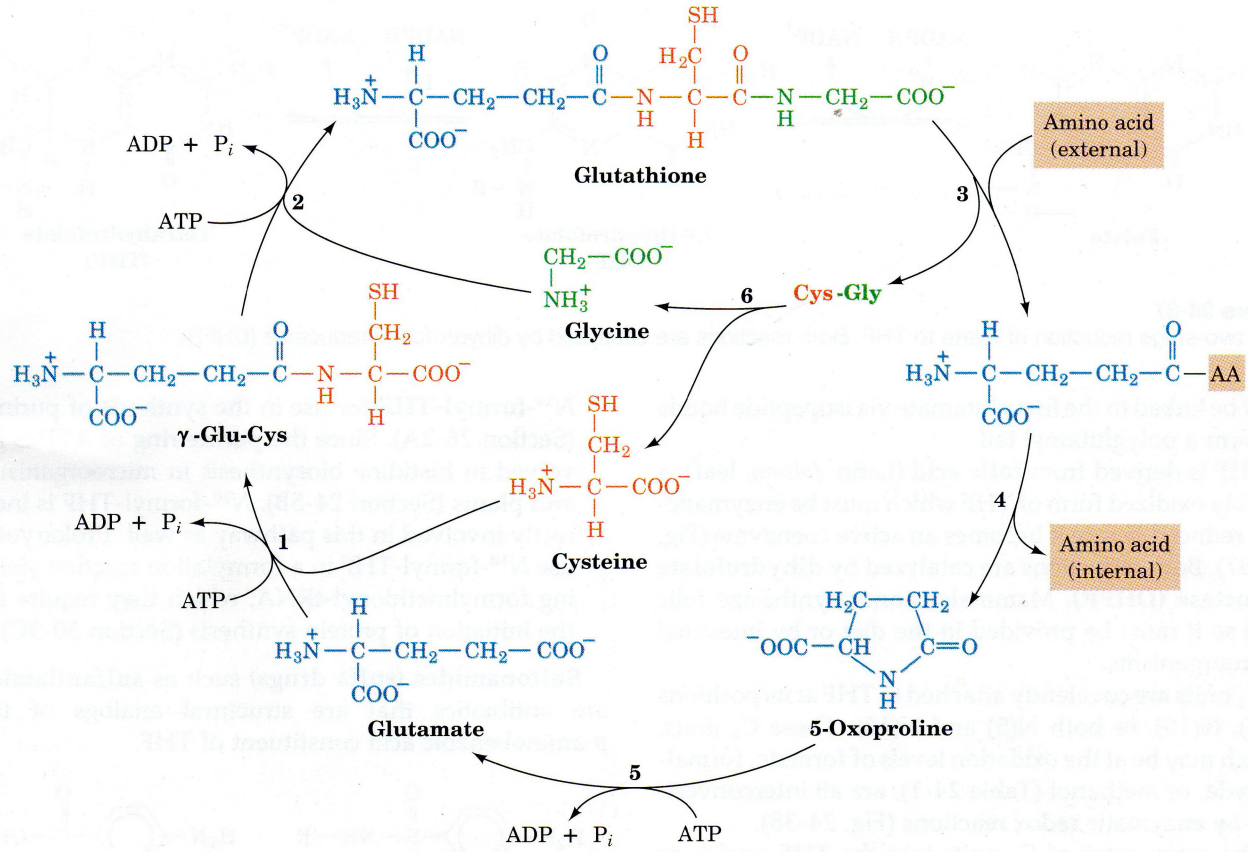


- الشكل (10-11): a. جزء من الأمعاء الدقيقة
b. مقطع من جدار الأمعاء الدقيقة.
c. الخملات (الزغابات Villi).
d. الزغابات تحت المجهر الالكتروني موضحا الخملات الدقيقة Microvilli.

وبشكل عام، كلما زاد تركيز المواد في الكتلة الغذائية المهضومة مع أوزان جزيئية صغيرة سهل ذلك من عملية الامتصاص الى الخملات استناداً الى طريقة الانتشار البسيط او السلبي Passive transport (راجع الفصل الثاني من الجزء الأول) او الانتشار السهل (او المساعد) Facilitated diffusion الذي يعمل على نقل المواد أيضاً من التركيز العالي الى التركيز الأوطأ ولكن بمساعدة حامل Carrier لنقل المواد. ويحدث أحياناً أن يكون تركيز المواد الغذائية أقل منه في الخملات عندها لا بد ان يتم امتصاص الغذاء المهضوم عن طريق ما يعرف بالنقل النشط (الفعال) Active transport وفيها يتم انتقال العناصر او المواد الذائبة من التركيز الواطئ الى العالي وتتم بمساعدة طاقة على شكل ATP فضلاً عن استخدام بروتين الغشاء والبلازما بوصفه حاملاً للمواد Carrier وكذلك يتطلب وجود مواقع استقبال Receptor sites على البروتين الناقل.

دورة ميستر Meister cycle

تعد دورة ميستر (استناداً إلى الباحث ألتون ميستر Alton Meister الذي اكتشفها) او دورة كاما-كلوتاميل γ -Glutamyl cycle من أنظمة نقل الأحماض الأمينية المهمة في الأنابيب البولية والأمعاء، اذ ترتبط الأحماض الأمينية مع الكلوتاثايون GSH الموجود في الجهة الخارجية للغشاء الخلوي مكونة الحامض الأميني متصلاً بالكاما كلوتاميل والمركب الببتيدي الثنائي سيستينيل-كلايسين CysteinyI - Glycine بفعل إنزيم كاما كلوتاميل ترانس بيتايديز γ -Glutamyl transpeptidase (الشكل 10-12) (المعادلة رقم 3). ينفصل الحامض الأميني داخل الخلية من الكاما كلوتاميل (وهذه الطريقة تعد أحد وسائل نقل الأحماض الأمينية من خارج الخلية الى داخلها) بفعل إنزيم كاما كلوتاميل سايكلو ترانسفيريز γ -Glutamyl cyclotransferase ويتحرر المركب 5- أوكسوبرولين 5-Oxoproline (الذي يسمى أيضاً بايروكلوتاميت Pyroglutamate) (المعادلة رقم 4) وهو الشكل الحلقي للكلوتاميت والذي يتحلل الى الكلوتاميت بفعل إنزيم 5- أوكسوبرولينيز (المعادلة رقم 5) على حساب تحلل جزيئة واحدة من ATP . يرتبط الكلوتاميت الناتج مع السيستين بفعل إنزيم كاما كلوتاميل سيستين سنثيتيز لتكوين الببتيد الثنائي كلوتاميت-سيستين على حساب تحلل جزيئة ثانية من ATP (المعادلة رقم 1). إن الببتيد الثنائي الناتج يرتبط مع الكلايسين بفعل إنزيم كلوتاثايون سنثيتيز لتكوين الببتيد الثلاثي GSH أيضاً على حساب جزيئة ثالثة من ATP (المعادلة رقم 2). إن الكلوتاثايون المتكون يقوم باستقبال جزيئة جديدة من الحامض الأميني وهكذا تستمر الدورة بنقل الأحماض الإمينية من الخارج الى الداخل وعلى حساب الطاقة (نقل كل حامض أميني واحد على حساب تحلل 3 جزيئات من ATP). إن جميع خطوات التفاعل موضحة في الشكل أدناه:



الشكل (10-12): دورة ميستر .Meischer cycle

العوامل التي تؤخر من عملية الامتصاص

- 1- أمراض الجهاز الهضمي: ان أي تعب أو مرض يصيب الجهاز الهضمي يتسبب في الإقلال من امتصاص المواد الغذائية، فمثلاً مشاكل الكبد التي تمنع إفراز الصفراء، أو الإسهال أو آثار الكحول التي تدمر خلايا الكبد تعد أيضاً من الأسباب الرئيسية التي تقلل من امتصاص المواد الغذائية والكثير من الأدوية المليئة أو المدرة للبول تقلل من امتصاص المواد الغذائية وخاصة فيتامينات K, D, E, A, B.
- 2- الحساسية فمثلاً من لديه حساسية مفرطة من اللاكتوز لا يستطيع هضم الحليب، أما من يعاني من أمراض بتجويف البطن فإن بروتين الكلووتين Gluten الموجود في القمح أو الشعير يقوم بتدمير أو تسطيح الخلايا المخملية Villi الموجودة داخل الأمعاء الدقيقة مما يعوق من امتصاص الكثير من المواد الغذائية.
- 3- قلة الإفرازات الهاضمة: قد يحدث هذا لكبار السن اذ تكون قلة الإفرازات الهاضمة لديهم معوقة لامتصاص عناصر الحديد والكالسيوم وفيتامين B.
- 4- الإفراط في تناول الألياف: إذ أن الكميات الكبيرة منها تحدّ من امتصاص الحديد والكالسيوم والخارصين من الأطعمة الأخرى.
- 5- تناول الشاي بكثرة، إذ يحتوي على مادة التانين التي تعيق امتصاص الحديد وخاصة إذا كان الحديد من مصدر نباتي.

طرد الفضلات

بعد إتمام عملية الهضم والامتصاص في القناة الهضمية تذهب الفضلات غير المهضومة الى الأمعاء الغليظة ثم تطرح الى الخارج على شكل براز Feces وقد تستغرق الرحلة من دخول الطعام من الفم وخروجه من المستقيم تقريباً 12-16 ساعة في الأحوال الطبيعية. وان البراز يتكون من 75% ماء و 25% مواد صلبة، تتكون هذه المواد الصلبة من نحو 30% بكتريا ميتة و 10-20% مواد دهنية و 10-20% مواد غير عضوية و 2-3% بروتين و 30% مواد صلبة غير مهضومة قد تكون محتوية على أملاح الصفراء ومشتقات صبغة البليوروبين مثل الستركوبيلين Stercobilin وصبغة اليوروبيلين Urobilin (الشكل 4-9) ، أما الغازات والروائح الناتجة فمصدرها نمو البكتريا وتحليل المكونات المهضومة في الأمعاء اذ تنتج الإندولات والفينولات والمركبتانات و H_2S .

هذا ومما يجدر ذكره أن معظم نواتج الامتصاص تمر مع الدم مباشرة الى الكبد الذي ينظم حاجات الجسم منها ويتلف أية مواد سامة قد تمتص من القناة الهضمية وعليه فالمواد الغذائية التي يستفيد منها الجسم تدخل بعد ذلك عمليات أيضية مختلفة وهي العمليات البنائية Anabolism وهي عكس عملية هضم الغذاء إذ تتحول المواد الغذائية البسيطة التراكيب الى مواد معقدة تدخل ضمن تركيب الجسم على شكل كلايوجين او ثلاثي الكلسيريدات او بروتينات او غيرها من المواد في الجسم، وقد تدخل عمليات الهدم (التقويض) Catabolism التي فيها هدم او تقويض المواد الغذائية الممتصة وتتحلل الى مواد بسيطة جداً لغرض إنتاج الطاقة لاستخدامها في مختلف النشاطات الحيوية في الجسم.

الوظيفة المناعية في الجهاز الهضمي

تلعب العصارة المعدية دوراً بارزاً في دعم الجهاز المناعي في الجسم من خلال عدة نقاط منها:
1- إذ تعد قيمة الأس الهيدروجيني pH المنخفضة قاتلة للعديد من البكتريا الضارة التي تدخل المعدة.
2- يعمل المخاط على إبطال تأثير العديد من هذه البكتريا المجهرية باحتوائه على المضادات الحيوية (الأجسام المناعية) نوع IgA.
3- أن الإنزيمات الموجودة في اللعاب والصفراء تلعب دوراً مهماً في الوظيفة المناعية فمثلاً إنزيم سايتوكروم p450 (Cytochrome p450) نوع Cyp3A₄ يلعب دوراً فعالاً في إزالة السمية الناتجة عن المستضدات والأجسام الغريبة مثل بعض العقاقير.
فضلاً عن ذلك وجود الجهاز المناعي في الجهاز الهضمي الذي يشمل النسيج اللمفاوي المرتبط بالأمعاء والذي يلعب دوراً بارزاً في الدفاع ضد الأجسام الغريبة الداخلة الى الجسم.

المصادر العربية

- 1- آل فليح، خولة احمد، 2000، مدخل الى الكيمياء الحياتية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.
- 2- دلالي، باسل كامل، 1994، أساسيات الكيمياء الحيوية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.
- 3- دلالي، باسل كامى، الركابي ، كامل حمودي، 1988. كيمياء الأغذية، مديرية دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.
- 4- الجلي، قصي عبدالقادر، 1999 ، الأحماض النووية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.
- 5- الربيعي، محمد، 1986، الوراثة والإنسان (أساسيات الوراثة البشرية والطبية). سلسلة كتب ثقافية شهرية يصدرها المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب، الكويت.
- 6- الزهيري، عبدالله محمد ذنون، 2000، تغذية إنسان. دار الكتب للطباعة والنشر. الموصل، العراق.
- 7- شكارة، د. مكرم ضياء، علم الوراثة، دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة، عمان، الأردن 1999.
- 8- عبد الهادي، عائدة وصفي، 1998. مقدمة في علم الوراثة، دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الأردن.
- 9- علي، بهجت عباس، 1999. عالم الجينات ، دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الأردن.
- 10- فوده ، يحيى حسن، عبدالله، محمد أمين و الشيمي مجدي جمعة، 1998 . نظم الإنزيمات وتطبيقاتها في التصنيع الغذائي، الدار العربية للنشر والتوزيع.
- 11- المظفر، سامي عبدالمهدي، 1999، أساسيات الكيمياء الحياتية. دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة. عمان، الأردن.
- 12- النجفي، طلال سعيد، 1987، الكيمياء الحياتية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.
- 13- الهلالي، صادق، 1997. المرجع في الفيزيولوجيا الطبية، غايتون وهول، منظمة الصحة العالمية، المكتب الإقليمي للشرق الأوسط، بيروت.

المراجع الأجنبية

- 1- Ahmad, T. Y., and Al-Helaly, L. A., 2002. Determination and Study the Reference Values of Some Biochemical Parameters in Mosul City and its Suburbs. Raf. Jour. Sci. 13, (2), 23-42.
- 2- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. 2007. Biochemistry. 5th ed. W. H. Freeman and Company and Sumanas, Inc. USA.
- 3- Kooleman, S., Roehm, K. H. 2005. Color Atlas of Biochemistry. Seconded. Thieme. Stuttgart. New york.
- 4- Mader, S. S. 2004. Understanding Human Anatomy and Physiology, fifth. Front matter, the McGraw- Hill Companies.
- 5- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P.A., Rodwell, V. W., 2006. Harper's Illustrated Biochemistry. The Mc GRAW- Hill Companies, USA.
- 6- Nelson, D. L., Cox, M. M., 2005. Lehninger Principles of Biochemistry. 4th Ed., USA.
- 7- Passarge, E. 2007. Color Atlas of Gentic. 3rd ed. Thieme. Stuttgart. New York.
- 8- Rinzler, C. A. 2006. Nutrition For Dummies, 4th Edition, Published by Wiley Publishing, Inc., Indianapolis, Indiana.
- 9- Voet, D. Voet J.G. 2004. Biochemistry Volume one. John Wiley & Sons. USA.