



منظمة الصحة العالمية  
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

# الكيمياء الحيوية

## المتكاملة - إنزفاير

تأليف

**JOHN W. PELLEY**

ترجمة

أ.د. سحر الفاهوم أ.د. غادة الأخرس

مراجعة

أ.د. محي الدين جمعه

قدم له الأستاذ الدكتور

حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية

لشرق المتوسط

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :  
[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :  
[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)



منظمة الصحة العالمية

المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

## سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

# الكيمياء الحيوية

## المتكاملة - إنزفريز

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :  
[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :  
[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)



منظمة الصحة العالمية

المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

# الكيمياء الحيوية المتكاملة- إلفزفز

تألف:

**JOHN W. PELLEY** PhD

Associate Professor of Cell Biology and Biochemistry  
Texas Tech University School of Medicine  
Lubbock, Texas

ترجمة

أ.د. غادة الأخرس

أ.د. سحر الفاهوم

مراجعة

أ.د. محي الدين جمعه

# Elsevier's Integrated Biochemistry

FIRST EDITION

**JOHN W. PELLEY**

This Edition of **Elsevier's Integrated Biochemistry**, 1<sup>st</sup> Edition by **John W. Pelley**, is published by arrangement with **Elsevier Inc.**

Copyright © 2007 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval system without permission in writing from the publisher. Permissions may be sought directly from Elsevier's Health Sciences Rights Department in Philadelphia, PA, USA.

ISBN 0-323-03410-1

ARABIC language edition published by ACATAP, Copyright © 2009.

هذه ترجمة مجازة من اللغة الإنكليزية للكتاب المذكور أعلاه - الطبعة الأولى عام 2007 لمؤلفه  
John W. Pelley الصادر عن دار النشر:

Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc. Copyright © 2007

جميع الحقوق محفوظة، ولا يسمح بنقل أو إعادة إخراج لأي جزء من هذا الكتاب بأي شكل كان أو بأي وسيلة ميكانيكية كانت أم إلكترونية، أو بأي طريقة من طرق تخزين المعلومات أو التصوير بدون موافقة مسبقة من دار النشر المذكورة أعلاه. حقوق الطبعة العربية محفوظة للمركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق © 2009 .

## الكيمياء الحيوية المتكاملة- إنزفيز

ترجمة: أ.د. سحر الفاهوم أ.د. غادة الأخرس

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 - دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف: +963 11 3334876 - فاكس: 3330998

E-mail: [acatap@net.sy](mailto:acatap@net.sy)

Web Site: [www.acatap.org](http://www.acatap.org)

جميع حقوق النشر والطبع محفوظة

©2009 للمركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

## بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

### تقديم

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري  
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية  
لإقليم شرق المتوسط

لعل أكثر الكلمات تكراراً على الألسنة في الأوساط العلمية والثقافية والتعليمية هذه الأيام هي البيّنات، والمعلومات المسنّدة بالبيّنات، فمنها سوف ننطلق في أعمالنا، وإليها نستند في بناء رؤيتنا، وفي إعداد خططنا، وفي تنفيذ مبادراتنا، ووصولاً إلى تحقيق أهدافنا.

وقد أكّدت البيّنات المستمدّة من الخبرات والبحوث الميدانية أهمية إتاحة المعلومات الطبية وتوصيل الرسالات الصحية إلى الناس باللغة التي يفهمونها ويتعاملون بها فيما بينهم، واللغة التي يثون بها همومهم ويحلّون بها مشاكلهم. كما وضّحت بيّنات أخرى أن التعامل مع الناس باستعمال لغات أجنبية عنهم، لا يحسنونها، ويصعب عليهم فهمها، يفرض جواً من الغربة والجفوة بين من يقدّم الخدمة الصحية وبين من يتلقاها، إلى جانب ما يقع من سوء الفهم والالتباس بين هؤلاء وهؤلاء، وتكون الضحية كثيرٌ من الناس، رغم أنه كان من المستطاع تفادي معاناتكم لو حرص القائمون على إيتاء الرعاية الصحية على التواصل معهم باللغة التي يألفونها.

واستناداً على هذه البيّنات، فقد أكّد اتحاد الأطباء العرب منذ ستينيات القرن المنصرم على أهمية إتاحة المعلومات الصحية بلغة عربية سليمة وبسيطة، وبمصطلحات مقبولة ومفهومة وموحّدة، بل إن مجلس وزراء الصحة العرب، واللجنة الإقليمية لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط، والمنظمة العربية للتربية والثقافة والعلوم، انضموا إلى المبادرة الميمونة لاتحاد الأطباء العرب وعملوا معاً على تحقيق ذلك، فأُسّست المراكز المهتمة بالتعريب، وظهر المعجم الطبي الموحد إلى الوجود، وشاعت مصطلحاته وتكاثرت، وتأسس البرنامج العربي لمنظمة الصحة العالمية الذي حرص على التعاون والتنسيق مع المراكز المهتمة بالتعريب ومنها المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر، والذي نسعد

اليوم بالعمل معه على إصدار هذا الكتاب القيم في الكيمياء الحيوية، ليسد نقصاً في التعليم باللغة العربية السليمة والمفهومة.

وكان للبرنامج العربي للمنظمة مبادرات أخرى هامة ساهمت في إيصال أحدث المعلومات الصحية المسندة بالبيّنات إلى من يحتاج إليها بلغة عربية سليمة ومفهومة، وكان أولها إعداد وتطوير المعجم الطبي الموحد حتى غدا على ما هو عليه الآن من وفرة في عدد المصطلحات وتعدد في اللغات، ومن الإتاحة على إخراجات ورقية وأخرى إلكترونية على الأقراص الحاسوبية وعلى صفحات الإنترنت، وكان ثانياً سلسلة الكتاب الطبي الجامعي التي ضمت حتى يومنا هذا بضعة وعشرين كتاباً في مختلف فروع العلوم الصحية، بعضها مترجم من اللغات العالمية الأخرى، وبعضها مؤلفٌ ومستمدٌ من الخبرات المستفادة من واقع البلدان العربية؛ ويضاف إليها اليوم كتابنا هذا في الكيمياء الحيوية.

وحرصنا في سلسلة الكتاب الطبي الجامعي على إيلاء الاهتمام بالترجمة العلمية، والتأكيد على المعايير التقنية والأسلوبية عند ممارستها، ولاسيما بعد توفر المصطلحات الموحدة وزاد وافر من الكتب المرجعية باللغة العربية.

والله أسأل أن ينفع بهذه السلسلة عامة وبهذا الكتاب خاصة أبناءنا الطلاب وأن يعينهم على الانتفاع بالعلوم الطبية والصحية لخدمة أهلهم وذويهم على أفضل وجه.



## التصدير

يتضمن هذا الكتاب فصلاً تبحث في المعلومات الأساسية في الكيمياء الحيوية، ابتداءً من مفاهيم حمض - أساس وانتهاء بتأشيب الدنا (DNA)، مروراً ببنية واستقلاب مكونات الجسم من البروتينات والإنزيمات والحموض النووية والكربوهيدرات وتخليق الدنا والتعبير الجيني، ويتضمن إضافة للمعلومات المكتوبة رسومات بالألوان توضح المعلومة المطروحة على نحو مميّز كي يستوعبها طالب العلم.

يمكن استخدام هذا الكتاب على أساس أنه كتاب مرجعي مصغّر ومبسط أو على أساس أنه نصّ قصير لمواضيع عديدة، يتضمن مختصراً مفيداً للمعلومات المطلوبة، إضافة لذلك يتضمن هذا الكتاب فصلاً حول دراسة حالات مرضية مع أسئلة حول كل منها وإجابات عنها، أي يمكن للطالب أن يمتحن نفسه أثناء دراسته لموضوعات هذا الكتاب، وهذا مما يلبي احتياجات الطلاب الذين يعتمدون التقديم لامتحانات قبول الدراسات العليا في مجال الكيمياء الحيوية.

يأمل المركز العربي للترجمة والتأليف والنشر أن يكون قد حقق الأهداف المرجوة من إصدار هذا الكتاب الذي كتب بلغة عربية سهلة وسليمة ومفهومة.

والله ولي التوفيق

أ. د. زيد العساف

مدير المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

العلم لا يتجذر بذهن الطالب إلا عندما يكون باللغة الأم، وانطلاقاً من هذا المفهوم حرص المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر إلى تلبية احتياجات الجامعات والمؤسسات التعليمية في الوطن العربي من الكتب والمراجع العلمية المترجمة والعربية. ومن هذا المنطلق يسعى المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر إلى مواكبة كل جديد في العلوم العالمية وترجمته إلى اللغة العربية ليكون رافداً لكل طالب العلم من أبناء امتنا العربية وبلغتهم الأم.

وها نحن اليوم نشهد إصدار أحد الكتب العلمية القيمة الحديثة في مجال الكيمياء الحيوية باللغة العربية، ألا وهو الكيمياء الحيوية المتكاملة المترجم عن Integrated biochemistry الصادر عام 2007. وهذا الكتاب ثمرة للتعاون العلمي المشترك بين المركز العربي للتعريب والبرنامج العربي لمكتب منظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط، إذ يُعد أحد كتب سلسلة الكتاب الطبي الجامعي التي يعتمدها المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية، لتكون نموذجاً للمكتب الجامعية المرجعية لكليات العلوم الصحية وهي: الطب البشري وطب الأسنان والصيدلة وغيرها.

إذ يشير عنوانه إلى إمكانية التكامل الأفضل بين المعلومات الخاصة المطروحة في كل فقرة في الكيمياء الحيوية مع ما يتعلق بها من معلومات في العلوم الأساسية الأخرى. وهكذا فلن يتحسّم الطالب عناء البحث في مراجع أخرى للحصول على هذه المعلومات الإضافية.



## تمهيد

إن تذكر المعلومات Information في الكيمياء الحيوية أسهل عندما تتكامل مع معلومات من مواضيع العلوم الأساسية الأخرى. يمكن أن تلاحظ هذه المقاربة في دراسات الحالات السريرية في نهاية الكتاب، حيث يتم طرح أسئلة عن مواضيع العلوم الأساسية الأخرى بالإضافة إلى الكيمياء الحيوية. مثل هذا التفكير المتكامل سيكون مطلوباً في العيادة، حيث يبدي المرضى أعراضاً تتعدى حدود المواضيع التقليدية. يحسن تكامل المواضيع في كل فصل عن طريق صناديق التكامل Integration boxes.

كتب هذا الكتاب، مثل مقدمته مختصراً، وواضحاً ومتكاملاً قدر الإمكان. أتمنى أن يحقق لك المساعدة المفيدة نفسها التي أحاول تحقيقها لطلابي هنا في المدرسة التقنية الطبية في تكساس Texas Tech School of Medicine.

John W. Pelley, Ph.D

كتب هذا الكتاب لأجعل الكيمياء الحيوية أسهل تعلماً وتذكراً. التعلم والتذكر لا يتلازمان دائماً إذ يمكن تعلم أي مادة جديدة لكنها تنسى بسرعة. يمكن بناء الذاكرة طويلة الأجل عن طريق التعلم المتكامل. فإذا لم تدرس أي مقرر من مقررات الكيمياء الحيوية أو درستها كلها - ولكنك نسيت معظمها - فسوف تجد هذه المقاربة المبتكرة مساعدة.

لجعل التعلم أسهل، راعيت في كتابة هذا الكتاب تسلسل وترتيب كل فصل بعناية فائقة فبنيت كل موضوع على المواضيع السابقة. في كل فصل يتم تقديم المادة بطريقة تشرح كيفية تعلمها. فعلى سبيل المثال، لكل سبيل استقلابي خمسة مفاهيم تنظيمية ثابتة: مكونات السبيل، نقاط التنظيم، التفاعل مع السبل الأخرى، المميزات الفريدة، والخصائص السريرية. بالتالي لكل فصول الاستقلاب العناوين نفسها، وهذا يسمح بمقارنة سهلة وتعلم متكامل أسرع. نعمة مساعدة إضافية لتعلم أسهل هي تضمين الكتاب بنى كيميائية بحد أدنى، بذلك يتم التأكيد على التعلم في اتجاه فيزيولوجي.



## هيئة مراجعة التحرير

Dental School  
University of Maryland at Baltimore  
Baltimore, Maryland

James L. Hiatt, PhD  
Professor Emeritus  
Department of Biomedical Sciences  
Baltimore College of Dental Surgery  
Dental School  
University of Maryland at Baltimore  
Baltimore, Maryland

### Immunology

Darren G. Woodside, PhD  
Principal Scientist  
Drug Discovery  
Encysive Pharmaceuticals Inc.  
Houston, Texas

### Microbiology

Richard C. Hunt, MA, PhD  
Professor of Pathology, Microbiology, and Immunology  
Director of the Biomedical Sciences Graduate Program  
Department of Pathology and Microbiology  
University of South Carolina School of Medicine  
Columbia, South Carolina

### Neuroscience

Cristian Stefan, MD  
Associate Professor  
Department of Cell Biology  
University of Massachusetts Medical School  
Worcester, Massachusetts

### Pharmacology

Michael M. White, PhD  
Professor  
Department of Pharmacology and Physiology  
Drexel University College of Medicine  
Philadelphia, Pennsylvania

### Physiology

Joel Michael, PhD  
Department of Molecular Biophysics and Physiology  
Rush Medical College  
Chicago, Illinois

### Pathology

Peter G. Anderson, DVM, PhD  
Professor and Director of Pathology, Undergraduate  
Education  
Department of Pathology  
University of Alabama at Birmingham  
Birmingham, Alabama

### Chief Series Advisor

J. Hurley Myers, PhD  
Professor Emeritus of Physiology and Medicine  
Southern Illinois University School of Medicine  
*and*  
President and CEO  
DxR Development Group, Inc.  
Carbondale, Illinois

### Anatomy and Embryology

Thomas R. Gest, PhD  
University of Michigan Medical School  
Division of Anatomical Sciences  
Office of Medical Education  
Ann Arbor, Michigan

### Biochemistry

John W Baynes, MS, PhD  
Graduate Science Research Center  
University of South Carolina  
Columbia, South Carolina

Marek Dominiczak, MD, PhD, FRCPATH, FRCP(Glas)  
Clinical Biochemistry Service  
NHS Greater Glasgow and Clyde  
Gartnavel General Hospital  
Glasgow, United Kingdom

### Clinical Medicine

Ted O'Connell, MD  
Clinical Instructor  
David Geffen School of Medicine  
UCLA  
Program Director  
Woodland Hills Family Medicine Residency Program  
Woodland Hills, California

### Genetics

Neil E. Lamb, PhD  
Director of Educational Outreach  
Hudson Alpha Institute for Biotechnology  
Huntsville, Alabama  
Adjunct Professor  
Department of Human Genetics  
Emory University  
Atlanta, Georgia

### Histology

Leslie P. Gartner, PhD  
Professor of Anatomy  
Department of Biomedical Sciences  
Baltimore College of Dental Surgery



## شكر

زوجتي MJ دائماً تراني أفضل مما أرى نفسي. كان حبها وتشجيعها وصرها الأساس في تأليف هذا الكتاب وتنظيمه. ومن الهام أيضاً أن أتوجه بالشكر للعديد من الطلاب الأذكياء الذين درستهم في تكساس. من المحتمل أنهم لم يلاحظوا كم علمتني أسئلتهم. تستحق أليكس ستيب، المحرر المكلف، شكراً خاصاً لمهارتها في لم شمل المجموعة المتباينة من المؤلفين مع بعضهم بعضاً وخلق تكامل بيننا، وهذا كان أساسياً لابتكار سلسلة كهذه. وأخيراً أهدي كلمة تقدير لأندي هول، المحرر التطويري، لبراعته في تحقيق التوازن الكامل بين الاحتراف وحس الفكاهة.



## المحتويات

1	مفاهيم حمض - أساس	الفصل 1
7	بنية وخصائص الجزيئات البيولوجية	الفصل 2
23	بنية البروتين ووظيفته	الفصل 3
37	الإنزيمات وعلم الطاقة	الفصل 4
49	الأغشية الخلوية والتنبيغ الإشاري داخل الخلوي	الفصل 5
61	تحلل السكر وأكسدة البيروفات	الفصل 6
69	حلقة حمض الستريك، سلسلة نقل الإلكترون، والفسفة التأكسدية	الفصل 7
81	استحداث السكر واستقلاب الغليكوجين	الفصل 8
91	سبل الكربوهيدرات الصغرى: الريبوز، الفركتوز، والفلاكتوز	الفصل 9
97	استقلاب الحمض الدهني وثلاثي الغليسريد	الفصل 10
107	استقلاب الستيرويدات والشحوم الأخرى	الفصل 11
119	استقلاب الحموض الأمينية والهميم	الفصل 12
131	تكامل استقلاب الكربوهيدرات والدهن والحموض الأمينية	الفصل 13
143	استقلاب البورينات والبيريميديئات والمركبات وحيدة الكربون	الفصل 14
151	تنظيم وتخليق وتصلح الدنا	الفصل 15
165	انتساخ الرنا وتنظيم التعبير الجيني	الفصل 16
179	تخليق البروتين وتدرجه	الفصل 17
195	تأشيب الدنا والتقانة الحيوية	الفصل 18
207	التغذية	الفصل 19
221	الكيمياء الحيوية للأسجة	الفصل 20
237	دراسة حالات مرضية	
245	إجابات حول حالات مرضية	

## مقدمة السلسلة

### كيفية استخدام هذا الكتاب

انبثقت فكرة سلسلة الـ Elsevier's المتكاملة من سيمينار عن الخطوة الأولى في امتحان USMLE في اجتماع جمعية طلاب الطب الأمريكية (AMSA - American Medical Student Association). لاحظنا أن المناقشة بين الكلية والطلاب قد تركزت على كيفية جعل الامتحانات أكثر شمولية - مع حالة سيناريوهات وأسئلة تجمع بين اثنين أو ثلاث من مجالات العلم. كان الطلاب مهتمين بوضوح بالأسلوب الأفضل لتكامل معرفتهم للعلوم الأساسية. أعطى أحد أعضاء الكلية نصيحة مميزة "اقرأ في كتابك، على سبيل المثال، الكيمياء الحيوية، وفي كل مرة تأتي إلى فقرة (مقطع) تسير إلى مفهوم أو جزء من معلومة ذات علاقة بعلم أساسي آخر - على سبيل المثال، علم المناعة - علم الفقرة في الكتاب. ثم أذهب إلى كتاب علم المناعة والبحث عن هذه المعلومة، وتأكد من أنك تفهمها جيداً. عندها عد إلى كتاب الكيمياء الحيوية وتابع قراءتك".

كان هذا اقتراحاً عظيماً - إذا فعلاً كان للطلاب متسعاً من الوقت، وكانت كل الكتب المطلوبة موجودة عند الحاجة، فكرنا في الـ Elsevier's طويلاً وكثيراً في طريقة لتبسيط هذه العملية، وأخيراً ولدت فكرة سلسلة Elsevier's المتكاملة.

تركز السلسلة على المفهوم لصنع وقت التكامل. هذه الصناديق تحدث خلال النص عند وجود علاقة لعلم أساسي آخر، إنها سهلة التحديد في النص - مع عناوينها المرزومة الملونة والشعارات، يحتوي كل صندوق عنوان لموضوع مكمل مع ملخص مختصر للموضوع. تكمل المعلومة بخذ ذاتها - من المحتمل أنك لا تحتاج للعودة إلى أي مصادر - وتلك المعرفة الأساسية لتستخدمها كأساس إذا أردت أن توسع معرفتك بالموضوع.

يمكنك استخدام هذا الكتاب بطريقتين. الأولى، ككتاب مرجعي... عندما تستخدم هذا الكتاب للمراجعة، صناديق التكامل ستنشط ذكرك على المواضيع التي غطيتها للتو. ستكون قادراً على طمأنينة نفسك أنه يمكنك أن تتعرف على

الصلة، ويمكنك المقارنة بسرعة بين معرفتك بالموضوع مع الملخص في الصندوق. يمكن للصناديق المكاملة أن تلقي الضوء على الفجوات في معرفتك وبالتالي يمكنك أن تستخدمها لتحديد المواضيع التي تحتاج تغطيتها بتفصيل أكثر.

ثانياً، يمكن أن يستخدم الكتاب كنص قصير في متناول اليد خلال دراستك للمقرر...

يمكنك أن تأتي إلى صندوق مكمل الذي يناقش موضوع لم تدرسه بعد، وهذا يضمن أنك سابق بخطوة واحدة في تحديد الصلات إلى المفردات الأخرى (يفيد بشكل خاص إذا كنت تعمل على تمارين الـ PBL). على مستوى أبسط، الصلات في الصناديق إلى علوم أخرى وإلى الطب السريري سيساعدك ترى بوضوح العلاقة بين العلوم الأخرى وبين موضوع العلوم الأساسي الذي تدرسه. يمكن أن تكون واثقاً في مادة المقرر لعدد من صناديق المكاملة وبالتالي يمكن أن تقدم تذكيرات مساعداً.

في نهاية الكتاب أضفت أسئلة دراسة حالة تعود لكل فصل وبذلك يمكنك أن تمتحن نفسك أثناء عملك خلال الكتاب.

### النسخة الإلكترونية

إن النسخة الإلكترونية متوفرة على موقعنا الاستشاري للطلاب. استخدام هذا الموقع مجاني لأي شخص اشترى نسخة من الكتاب المطبوع. أنظر داخل الغلاف الأمامي لكامل المعلومات التفصيلية عن استشارة الطلاب وكيفية الوصول إلى النسخة الإلكترونية لهذا الكتاب.

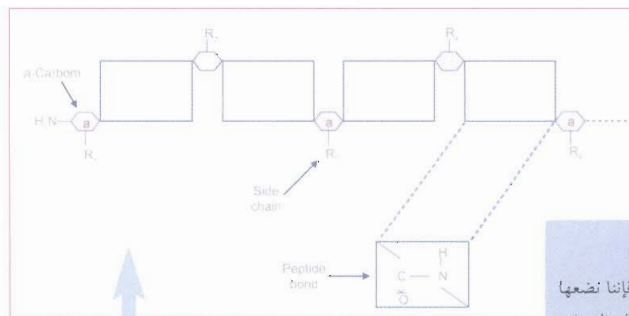
إضافة إلى احتوائه على أسئلة امتحان USMLE، ونص قابل للبحث بشكل كامل، وبنك للصور، يقدم موقع استشارة الطلاب صلات مكاملة إضافية، لكل من كتب أخرى في سلسلة Elsevier's المتكاملة ومقالات أخرى لكتب الـ Elsevier's.

### الكتب في سلسلة Elsevier's المتكاملة

تغطي الكتب التسعة في السلسلة كل العلوم الأساسية. كلما اشتريت كتب أكثر من السلسلة، تحصل على سبل أكثر وصولاً عبر السلسلة، في كل من المطبوعة والإلكترونية.



علم المناعة والميكروبيولوجيا		الفيزيولوجيا		التشريح وعلم الجنين	
				المهستولوجيا	
		الفارماكولوجيا		العلوم العصبية	
		الوراثة		الكيمياء الحيوية	



الشكل 3.1: الرابطة الببتيدية الذي يربط ذرات الكربون  $\alpha$  وسلاسلها الجانبية معا إلى عديد الببتيد. تفضل هيئة المفروق، حيث تنتج بنية صلبة تقيد حرية الحركة عند الدوران حول الروابط التي تصل إلى الكربون  $\alpha$ .

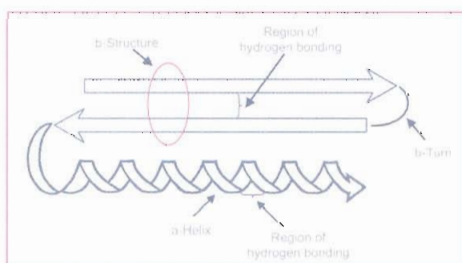
**صناديق التكمال:**

عندما يمكن أن تعود مادة مقرر إلى مفاهيم علمية أخرى، فإننا نضعها في صندوق التكمال. تعنون بوضوح و ترمز بألوان. تضم هذه الصناديق أجزاء قيمة من المعلومة على المواضيع التي تتطلب معرفة مكملة من العلوم لتكون مفهومة بشكل كامل. المادة في هذه الصناديق كاملة بحد ذاتها، ويمكن أن تستخدمهم كطريقة لتذكير نفسك بالمعلومة التي عرفتها للتو ولتقوي الصلات الرئيسة بين العلوم. أو يمكن أن تحوي الصناديق معلومة لم تدرسها سابقاً، يمكن أن تستخدمهم في هذه الحالة كوسيلة مساعدة ليحت لاحق أو ببساطة لتقدير عائدة مادة موضوع الكتاب إلى دراسة الطب.

**العمل الفني:**

الكتاب مملوء برسومات بأربع ألوان و بصور. عندما يمكن توضيح المفهوم بشكل أفضل بصورة، فإننا نرسم واحدة. عندما يكون ممكناً فإن الصورة تعلمنا قصة ديناميكية تساعد في تذكر المعلومة بشكل أكثر تأثيراً من مقطع النص.

terminal sequence Carboxy terminal



الشكل 3.3: تشمل البنية الثانوية الحيز  $\alpha$  والصفحة المطوية  $\beta$

وتتشكل من المجموعات الكربونية والأينية المحيوس لأربعة كواضع ربطت بسببها. وبما أنه ليس لمجموعتين هيدروجين حر لتشارك في تشكيلات الحيز، فإن مشار إليه بإصبع الحيز "helix breaker" يوجد الحيز  $\alpha$  في معظم البروتينات الكربونية globular وفي بعض البروتينات الليفية fibrous protein (على حين حيز  $\alpha$ -كربون).

**النص:**

هبة بنية الصفحة المطوية  $\beta$  مختصر، نص كتب بوضوح، مرتكباً على لب المعلومة التي تحتاج لمعرفة وليس أكثر. إنها على المستوى نفسه من التحضير بعناية كمفردات المعرر أو كملاحظات محاضرة.

تتألف بنية الصفحة المطوية  $\beta$  عديد الببتيد متجاورة جنباً إلى جنب وجانباً من الروابط الببتيدية المتداورة نفس الاتجاه (بعض التوازي parallel أو متعاكسة antiparallel). تم جد كسبي  $\beta$  من 80% من البروتينات الكربونية وفي بعض الحيز.

**الميكروبيولوجيا**

**أمراض البريون Prion disease**

تشكل البريونات (PrP<sup>sc</sup>) من البروتينات العصبية الطبيعية (PrP<sup>c</sup>) وهي مسؤولة عن الاعتلالات الدماغية encephalopathis عند البشر إذا سبغني الشكل البشري bovine spongiform encephalopathy. ينتج الاتصال بين البريونات الطبيعية PrP<sup>c</sup> و PrP<sup>sc</sup> في تحويل البنية الثانوية لـ PrP<sup>c</sup> من شكل الحيز  $\alpha$ -الساند إلى الشكل السائد من الصفحة المطوية- $\beta$ . تشكل هذه البنية البروتينية المتبدلة، تكس خيطي طويل يضرب النسيج العصبي، والشكل PrP<sup>sc</sup> الضار مقاوم بشدة للحرارة، والإشعاع فوق البنفسجي وإزيمات البروتياز.

**Supersecondary Structure and Domains**

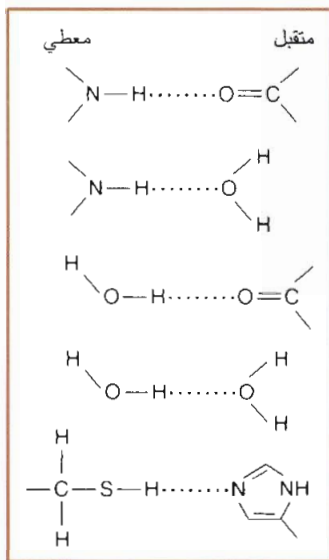
Supersecondary structures, or motifs, are characteristic combinations of secondary structure 10-40 residues in length that recur in different proteins. They bridge the gap between the less specific regularity of secondary structure and the highly specific folding of tertiary structure. The same motif can perform similar functions in different proteins.

- The four-helix bundle motif provides a cavity for enzymes to bind prosthetic groups or cofactors.
- The  $\beta$ -barrel motif can bind hydrophobic molecules such as retinol in the interior of the barrel.
- Motifs may also be mixtures of both  $\alpha$  and  $\beta$  conformations.



# 1 مفاهيم حمض – أساس Acid-Base Concepts

الهيدروجينية تبقى hold جزيئات الماء بعضها مع بعض وتحدد أيضاً بشكل غير مباشر شكل الجزيئات الحيوية biomolecules التي تحيط بها. يمكن للروابط الهيدروجينية أن تفصل بعض الكهارل لتولد أيونات مشحونة charged ions وبالتالي تتشارك مع هذه الأيونات لتعديل neutralize شحنتها.



الشكل 1.1: الروابط الهيدروجينية بين الجزيئات المعطية والمتقبلة للهيدروجين.

## الجزيئات الكارهة للماء والمستترطبة

### Hydrophobic and Hydrophilic Molecules

تُستمد الجزيئات المستترطبة hydrophilic molecules ذوبانيتها solubility بفضل تشكيل روابط هيدروجينية مع الماء. إن الجزيئات التي تستطيع تشكيل العديد من الروابط الهيدروجينية مع الماء ذات ذوبانية أعلى. تتناقص الذوبانية بازدياد الحجم بسبب تفكك disruption بنية الماء. لذلك فالجزيئات الكبيرة مثل البروتينات proteins، وعديدات السكاريد polysaccharides، والحموض النووية nucleic acids تستطيع المحافظة على ذوبانيتها عن طريق تشكيلها

## المحتويات

### الماء والكهارل

الجزيئات الكارهة للماء والمستترطبة الكهارل

### الحموض والأسس

التعبير عن الحموضة

معادلة هندرسون- هيسلباخ

الدوائر ومنحنيات المعايرة

زوج متقارن حمض الكربون - حالة خاصة

الخصائص الحمضية والأساسية للحموض الأمينية والبروتينات

الأشكال المؤينة من الحموض الأمينية

pH الكهرساوية

## ●●● الماء والكهارل

### WATER AND ELECTROLYTES

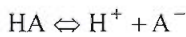
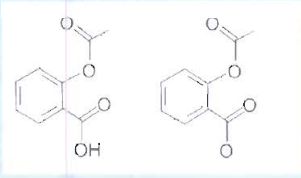
إن فهم خصائص الماء يشكل الأساس لفهم خصائص جميع الجزيئات molecules البيولوجية. تملك جزيئات الماء القدرة على تشكيل روابط هيدروجينية hydrogen bonds بعضها مع بعض (داخل جزيئية intramolecular) وأيضاً مع الجزيئات التي يذيبها solubilize (بين الجزيئات inter-molecular). إذا لم يستطع الماء تشكيل روابط هيدروجينية داخل جزيئية بشكل واسع extensive، فيكون غازاً مثل الجزيئات الصغيرة الأخرى CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, NH<sub>3</sub>, O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>.

الروابط bonds الهيدروجينية هي روابط كيميائية ضعيفة (وبالتالي قابلة للعكس reversible) تتشكل بين جزيئات تستطيع أن تمنح donate أو أن تقبل accept ذرة هيدروجين مشحونة جزئياً partially charged (الشكل 1.1). بما أن الماء يستطيع أن يقدم كلتا الوظيفتين فإن روابطه بين الجزيئات تشكل بُنى هرمية tetrahedral structure تُفصم ديناميكياً dynamically break ويعاد تشكيلها reform. قوى الرابطة

## علم الأدوية PHARMACOLOGY

## امتصاص الأسبيرين

يجب أن يكون الأسبرين في الشكل البروتوني غير المشحون على ليسار ليستطيع الانتشار diffuse عبر الغشاء الخلوي للبطانة المخاطية للمعدة stomach mucosal lining. درجة حموضة المعدة حوالي 2 وهي أقل بكثير من الـ pK لمجموعة الحمض الكربوكسيلي والتي هي حوالي 4 وهذا مما يزيد التوازن إلى الشكل البروتوني اللازم. في حين تبلغ درجة الحموضة داخل الخلايا المخاطية المعدية حوالي 6.8-7.1 وهذا أعلى من pK الأسبيرين، مما يزيد التوازن إلى الشكل المؤين ionized form على اليمين، ويمنع الأسبيرين من العودة والعبور إلى المعدة. فيمر بعدها الأسبيرين الممتص إلى مجرى الدم، واصلاً إلى هدفه.



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

إن الـ  $K_{eq}$  فريدة لكل زوج متقارن conjugate pair (الجدول 1.1). تشكل الأزواج المتقارنة دوائري جيدة (على سبيل المثال الذوائب solutes التي تعمل على مقاومة التبدل في الـ pH)، حيث أنها دائماً تحاول إعادة تأسيس التوازن عند إضافة حمض أو أساس. زيادة الحموضة acidity (إضافة بروتونات) تدفع التوازن باتجاه الشكل غير المتفارق (HA) لينقص تركيز البروتونات. وبالمثل إنقاص الحموضة (إضافة أساس أو  $OH^-$ ) يسحب التوازن بعيداً عن الشكل الـ HA ليعيد تركيز البروتون.

الماء هو أيضاً كهـرل ضعيف ودائماً في توازن تفارق، مع إنتاج بروتون واحد وأيون هيدروكسل لكل جزيء ماء يتفارق (انظر الجدول 1.1).

## نقاط رئيسية عن الماء والكهارل

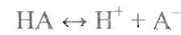
- تعطي الروابط الهيدروجينية بين الجزيئات بنية للماء، تتفكك عندما يذوب جزيئات أخرى.
- تشكل الجزيئات المسترطبة روابط هيدروجينية عديدة مع الماء، بينما تشكل الجزيئات الكارهة للماء بضعة روابط هيدروجينية مع الماء، أو لا تشكلها أبداً.
- غالباً تكون الكهارل الضعيفة التي تشكل توازن التفارق dissociation equilibrium حموضاً ضعيفاً.

الكثير من الروابط الهيدروجينية مع الماء.

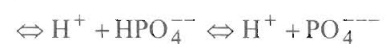
الجزيئات الكارهة للماء hydrophobic ذات ذوبانية منخفضة في الماء لأنها إما أن تشكل عدداً قليلاً أو لا تشكل أي روابط هيدروجينية مع الماء. يسبب هذا تكديسها aggregate بهدف تقليل تفكك disruption بنية الماء، كما في التحام coalescence قطرات الزيت oil droplets الطافية على سطح الماء. إن عملية إجبار الجزيئات الكارهة للماء على الالتحام معاً بواسطة الماء تلعب دوراً رئيسياً في تحديد البنية ثلاثية الأبعاد dimensional للجزيئات الكبروية macro-molecules وللأغشية البيولوجية biological membranes.

## الكهارل Electrolytes

تتفارق dissociate الكهارل إلى كاتيونات cations (شحنة إيجابية positive charge) وأنيونات anions (شحنة سالبة negative charge) عند إضافتها إلى الماء؛ وهذا يسمح للماء بنقل conduct التيار الكهربائي electrical current. تتفارق الكهارل القوية strong electrolytes مثل HCl و NaCl بشكل كامل في الماء. بينما لا تتفارق الكهارل الضعيفة weak electrolytes بشكل كامل. عوضاً عن ذلك فإنها تؤسس توازناً balance بين الشكل غير المتفارق undissociated (الحمض المتقارن conjugate acid أو الشكل البروتوني protonated form، HA) والشكل المتفارق dissociated form (الأساس المتقارن conjugate base،  $A^-$ ).



الكهارل الضعيفة هي عادة الحموض العضوية organic acids، حمض الفسفوريك وحموض الكربونيك carbonic acids أيضاً في هذه الفئة.



يعتمد تركيز أيونات الهيدروجين (البروتون) في محلول لحمض ضعيف على ثابتة التوازن equilibrium constant  $(K_{eq})$  لتفاعل التفارق dissociation reaction:

- المجموعة الوظيفية التي تستغني giving up (تحرر releasing) عن بروتون حر تفعل كحمض.
- المجموعة الوظيفية التي تقبل accepting (تربط binding) بروتون حر تفعل كأساس.
- بالتالي الحموض معطية للبروتونات والأسس متقبلة للبروتونات. في المثال أعلاه، تعد الأسيئات الأساس المتقارن لحمض الأستيك acetic acid.

### الـ pH - تعبير عن الحموضة

#### pH-An Expression of Acidity

الـ pH طريقة ملائمة للتعبير عن تركيز البروتونات على سبيل المثال تمثل عدداً صحيحاً إيجابياً أكثر من أس سلبى لـ 10. وتعرف الـ pH بأنها اللوغاريم السلبى لتركيز البروتونات.

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

تنتج هذه العلاقة وحدات pH التي هي أس 10، وهي بالتالي لا تتعلق بالحموضة مباشرة لكن لوغاريمياً. يُنتج هذا علاقة مقلوبة بين الـ pH والحموضة لذلك الزيادة في الـ pH تكافئ equivalent النقص في الحموضة (الشكل 2.1).

قيمة الـ pK لتفاعل هي اللوغاريم السلبى لثابتة التوازن. الـ pK لكهرليت دائماً ثابتة، أما الـ pH فيمكن أن تتبدل تبعاً للحالات الفيزيولوجية.

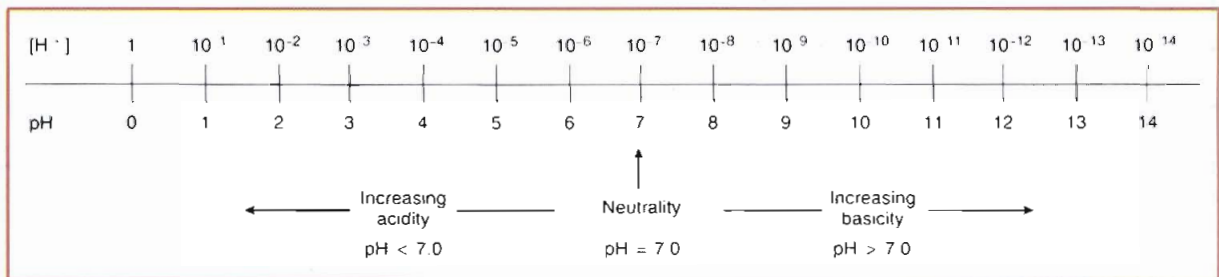
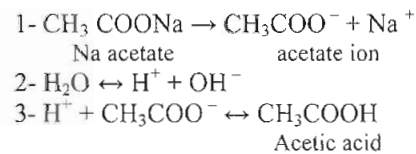
الجدول 1.1: الأزواج المتقارنة وثوابت توازنها

الزوج المتقارن	$K_{eq}$
$\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{OH}^-$	$1.0 \times 10^{-14}$
$\text{H}_2\text{PO}_4 \rightleftharpoons \text{HPO}_4^- + \text{H}^+$	$2.0 \times 10^{-7}$
Acetic acid $\rightleftharpoons$ Acetate + $\text{H}^+$	$1.74 \times 10^{-5}$
Lactate ACID $\rightleftharpoons$ Lactate + $\text{H}^+$	$1.38 \times 10^{-4}$

## الحموض والأسس

### ACIDS AND BASES

تحتوي المحاليل الحمضية بروتونات تفوق تلك التي تنتج من تأين الماء. وبالمقابل، فإن المحاليل القلوية alkline (الأساسية basic) تحتوي بروتونات أقل (وأيونات هيدروكسيل أكثر) من التي تنتج عن تأين الماء. يسمح تأين الماء بمشاركته في توازن الحموض الضعيفة. على سبيل المثال عند إضافة اسيتات الصوديوم sodium acetate الكهرليت القوي (التفاعل 1) إلى الماء، فإنه يتفارق بشكل كامل. إن انيون الأسيئات الناتجة تدخل إلى التوازن مع البروتونات التي ينتجها الماء، بذلك ينقص تركيز البروتونات إلى ما دون تركيزها في الماء النقي pure فنتنتج محلولاً قليلاً القلوية (التفاعل 2 و3):



الشكل 2.1: علاقة الـ pH مع تركيز البروتون

- يعرف مجموعة وظيفية أساسية بامتلاكها قيمة pKa أكبر من 7.
- يعرف مجموعة وظيفية حمضية بامتلاكها قيمة pKa أقل من 7.

### معادلة هندرسون - هيسلباخ

#### Henderson-Hasselbalch Equation

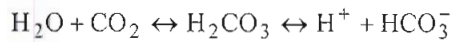
عندما تسبب الذوائب الفيزيولوجية مثل غازات الدم

منطقة الدرء الفعالة (مقاومة لتبدل الـ pH). النقطة الوسطى midpoint في انثناء المنحني (السهم في الشكل 3.1) هي النقطة التي يكون فيها الـ pH مساوياً للـ pKa. يبين هذا الجزء من المنحني التبدل الأصغر في الـ pH لكمية معروفة (معطاة) من الأساس المضاف. المجال الدائري الأفضل هو في الوحدة  $pH \pm 1$ .

### زوج متقارن حمض الكربونيك - حالة خاصة

#### Carbonic Acid Conjugate Pair-A Special Case

حمض الكربونيك ( $H_2CO_3$ ) هو أهم دائرة حمض أساس في الدم. تؤسس توازناً مع كل من الغاز الطيار:  $CO_2$  وأساسه المتقارن ايون البيكربونات ( $HCO_3^-$ ).



لا يرد حمض الكربونيك في معادلة هندرسون - هيسلباخ لأنه لا يوجد أبداً بكميات ذات أهمية. وهو إما أن يتحول breaks down بسرعة إلى البيكربونات أو مباشرة إلى الـ  $CO_2$  بفعل أنزيم الأنهيدراز الكربونية carbonic anhydrase.

$$pH = pK + \text{LOG} \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

يتأثر التوازن الكلي بين البيكربونات و  $CO_2$  بمعدل إنتاج rate of production الـ  $CO_2$  في الأنسجة وبمعدل إزالته في الرئتين. بالتالي تلعب الرئتان دوراً رئيسياً في تنظيم pH الدم. يمكن أن يقود عدم القدرة على التخلص من  $CO_2$  بسبب مرض الرئة إلى تجميع الدم الذي يدعى الحمض التنفسي.

### نقاط رئيسية عن الحموض والأسس

- تفارق حمض ضعيف إلى زوج متقارن (حمض + أنيون) هو في النقطة الوسطى عندما يكون الـ pH يساوي الـ pK ويقدم الدرء الأعظمي.
- معادلة هندرسون - هيسلباخ هي علاقة نسبة (الأساس المتقارن- إلى - حمض) إلى الـ pH.
- يملك منحني المعايرة نقطة انعطاف لكل مجموعة وظيفية مؤينة.
- يكون الزوج المتقارن لحمض الكربونيك في توازن مع الغاز الطيار  $CO_2$

blood gases أو المستقلبات metabolites تبدالاً في الـ pH محلول، يبدل التوازن الجديد نسبة كل الحموض المتقارنة (HA) إلى الأسس المتقارنة ( $A^-$ ). توصف العلاقة الكمية بين الـ pH ونسبة الحمض المتقارن إلى الأساس المتقارن بمعادلة هندرسون- هيسلباخ:

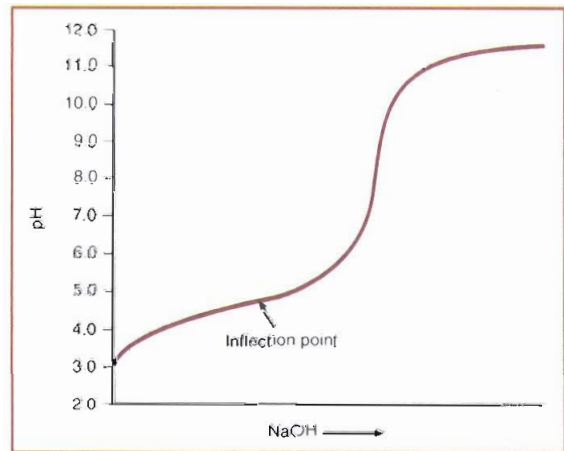
$$pH = pKa + \log \frac{(\text{conjugate base})}{(\text{conjugate acid})}$$

or

$$pH = pKa + \log \frac{(A^-)}{(HA)}$$

● ملاحظة: لحل مسائل الـ pH، ابدأ بمعادلة هندرسون هيسلباخ أولاً، واملأ القيم المعلومة وأوجد (حل) القيمة غير المعلومة (المجهولة).

● ملاحظة: تذكر أن  $\log(A^-/HA) = \log A^- - \log HA$ .



الشكل 3.1: منحني معايرة يبين الدرء بحمض الأسيتيك

### الدوائر ومنحنيات المعايرة

#### Buffers and Titration Curves

الدوائر هي أزواج متقارنة تقاوم التبدلات في الـ pH. يوضح منحني المعايرة titration curve بشكل أفضل التأثير الدائري buffering effect على التبدل في الـ pH (الشكل 3.1). ومنحني المعايرة هو رسم بياني plot للتبدل في الـ pH عند إضافة أساس قوي strong base، مثل هيدروكسيد الصوديوم (NaOH). وعادةً يُرسم pH بيانياً بدءاً من قيم الـ pH المنخفضة إلى المرتفعة. وتظهر نقطة إنشاء inflection في

الوظيفيتين: المجموعة الأمينية  $\alpha$  ( $\alpha$ -amino group) والمجموعة الكربوكسيلية  $\alpha$ . ( $\alpha$ -carboxyl group) يوضح منحني المعايرة من اليسار إلى اليمين حالة التأيّن المتبدلة للألانين كما هو مرسوم من اليسار إلى اليمين في (الشكل 5.1). عند نزع البروتونات من الجزيء فإنها تُزال أولاً من المجموعة الكربونيلية فقط، لأنها تمتلك الـ pK الأخفض (pKa = 2.3). ثم عند ارتفاع الـ pH إلى pK المجموعة الأمينية (pK = 9.9)، فإنها تخسر بروتوناتها. كل pKa تمثل متوسط النقاط في التوازنين، مبيّنة أن الحموض الأمينية (والبروتين) تمتلك قوة دارة buffering power.

### الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

#### الحمض الاستقلابي

عندما يتراكم الحمض في الدم (احمضاض الدم acidemia) ويخضع من pH الدم (حمض acidosis)، يستنزف بيكربونات المصل عن طريق انزياح التوازن باتجاه حمض الكربونيك. تحول الأنهيدراز الكربونية carbonic anhydrase بسرعة حمض الكربونيك إلى  $\text{CO}_2$  وماء، ويتم زفير الـ  $\text{CO}_2$  عن طريق الرئتين. تزيد الثغرة gap الأيونية  $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$  إذا نجمت الحمض عن مستقلب (حمض استقلابي metabolic acidosis) على سبيل المثال الحمض الكيتوني ketoacidosis والحمض اللاكتيكي lactic acidosis. أو احمضاض الدم بالميتول مالونيك methylmalonic academia الثغرة الطبيعية 10-16 ممول/ل. ملاحظة: تحقق دائماً من استنزاف البيكربونات لتشخيص الحمض الاستقلابي.

في pH 7 سلاسل الحمض الأميني الجانبية القابلة للتأيّن في البروتينات تملك شحنات مميزة:

- المشحونة إيجابياً positively charged: الليزين lysine، الأرجينين arginine
- المشحونة سلبياً negatively charged: الأسبارتات aspartate والغلوتامات glutamate.
- يصبح الهيستيدين histidine مشحوناً إيجابياً إذا انخفضت الـ pH إلى دون الـ 6.
- يصبح السيستين cysteine مشحوناً سلبياً إذا ارتفعت الـ pH فوق الـ 8.

## الخصائص الحمضية القلوية للحموض

### الأمينية والبروتينات

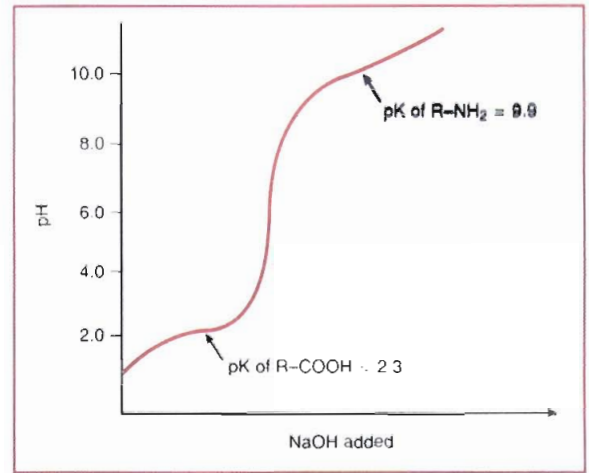
## ACOD-BASE PROPERTIES OF AMINO ACIDS AND PROTEINS

تكتسب البروتينات خصائص شحنتها من السلاسل الجانبية للحموض الأمينية التي تكونها. يمكن أن تؤين العديد من هذه السلاسل الجانبية وتعمل عملاً حموض ضعيفة. اعتسداً على pK المجموعة الوظيفية في السلسلة الجانبية يمكن أن ينتج هذا التأيّن ionization شحنة موجبة أو سالبة.

### الأشكال المؤينة من الحموض الأمينية

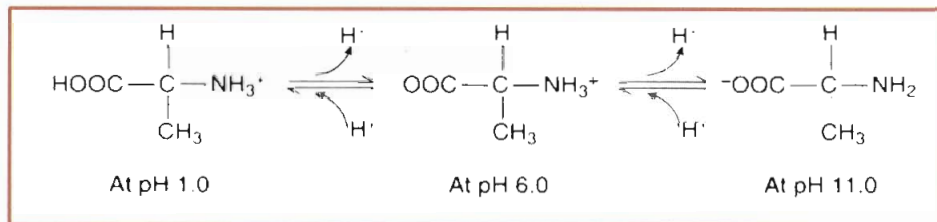
#### Lonized Forms of Amino Acids

تحدد pH المحلول إن كانت مجموعة وظيفية متفارقة أو مرنة بيروتون. تصف معادلة هندرسون - هيلسباخ كمية التأيّن (نسبة المتفارق إلى المرتبط بالبروتون) لكل مجموعة وظيفية فردية، مادامت لكل منها قيمة pKa خاصة وتأيّن بشكل مستقل independent عن بقية المجموعات.



الشكل 4.1: منحني معايري الألانين.

منحني معايرة الألانين alanine (الشكل 4.1) هو أحد الأسئلة لتوضيح التفارق المستقل لكل من المجموعتين



الشكل 5.1: حالات تأيّن الألانين

## نقاط رئيسية عن الخصائص الحمضية القلوية للحموض الأمينية والبروتينات

- تسلك السلاسل الجانبية للحموض الأمينية Asp, Glu, Lys, Arg, Cys, His سلوك حموض ضعيفة في الـ pH الفيزيولوجية وتمنح البروتينات التي تحويها خصائص الشحنة.
- النقطة الكهرساوية سواء لحمض أميني أو بروتين هي الـ pH التي يكون مجمل مجموع كل شحناتها صفراً.

## pH متساوي التكهرب (الكهرساوي)

### Isoelectric pH

إن الشحنة الصافية لحمض أميني أو بروتين تساوي مجموع كل الشحنات على كل السلاسل الجانبية لحمض أميني. قيمة الـ pH التي تُنتج شحنةً إجمالية تعادل الصفر على جزئيء هي pH الكهرساوية أو pI.

- بحال  $pH > pI$  يكون مجمل الشحنة على الحمض الأميني (أو البروتين) سلبياً.
- بحال  $pH < pI$  يكون مجمل الشحنة على الحمض الأميني (أو البروتين) إيجابياً.

لا تهاجر البروتينات في حقل كهربائي عندما تكون pH الدائرة مساوية لنقطتها الكهرساوية، لأن البروتينات لا تملك شحنة إجمالية تجذبها إلى المصعد cathode أو المهبط anode.

### الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

#### الغلاء الاستقلابي

عندما تتم خسارة البروتونات من الدم، ينزاح توازن حمض الكربونيك مع  $CO_2$  باتجاه حمض الكربونيك، الذي يتحول إلى البيكربونات، ويعيد البروتونات المفقودة. يؤدي هذا إلى تراكم البيكربونات في الدم. إن الغلاء الاستقلابي أقل شيوعاً من الحمض الاستقلابي ويتعرض precipitated بالقيء المستمر persistent vomiting، وعند تناول المدرات diuretics، أو كميات كبيرة من المواد القلوية alkaline substances، وفي متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome واعتلال الألدوستيرونية الأولية. ملاحظة: اختبر دائماً تراكم البيكربونات لتشخيص الغلاء الاستقلابي

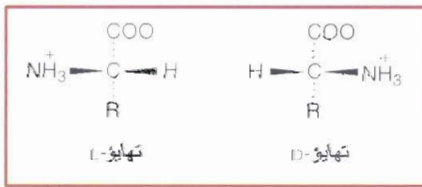


## 2

## بنية وخصائص الجزيئات البيولوجية

## Structure and properties of biological molecules

يحدد الرموز code الجيني في الدنا (الـ DNA) الحموض الأمينية الـ 20 لإنشاء عديدات الببتيد polypeptides. الطريقة الأكثر فائدة لتعيين زمر الحموض الأمينية أو لتصنيفها هي طريقة تحديد خصائصها الكارهة للماء وشحنتها من أجل فهم مواضعها locations في البروتينات وتأثيرها influence على بنية البروتين.



الشكل 1.2: البنية العامة للحموض الأمينية.

## الحموض الأمينية الكارهة والمسترطبة

## Hydrophobic and Hydrophilic Amino Acids

للحموض الأمينية الكارهة للماء سلاسل جانبية لا قطبية nonpolar توجد عادة داخل البروتين أو في مكان وجيئات سطحية surface interfaces مع الشحوم (الجدول 1.2).  
 • يملك كل من الألانين والجليسين السلسلة الجانبية الأصغر. الجليسين لا يملك سلسلة جانبية، وهذا ما يجعله متوافقاً compatible مع البيئات الكارهة للماء. الألانين هو البارز في نقل النتروجين من العضلات muscles إلى الكبد liver خلال الصيام fasting (حلقة الألانين alanine cycle).  
 • الفالين valine واللوسين leucine والأيزولوسين isoleucine "حموض أمينية متفرعة السلسلة branched chain acids" يتبدل استقلابها في داء بول شراب التقيف maple syrup.

## المحتويات

## الحموض الأمينية

الحموض الأمينية الكارهة للماء والمسترطبة

## الكربوهيدرات

تسمية الكربوهيدرات

بنية الكربوهيدرات

الروابط الغليكوزيدية والبلزمة

ثنائيات السكاريد وعديدات السكاريد

مشتقات الكربوهيدرات

## الحموض الدهنية

تسمية الحموض الدهنية

خصائص الحموض الدهنية

ثلاثيات الغليسريد

## الحموض النووية

بنية النوكليوتيد

البنية الأولية للدنا والرنا

البنية الثانوية للدنا والرنا


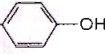

تمسخ الدنا

## ●●● الحموض الأمينية AMINO ACIDS

يحتوي الحمض الأميني أربع مجموعات وظيفية منظمة حول الكربون  $\alpha$ : المجموعة الأمينية  $\alpha$ ، والمجموعة الكربوكسيلية  $\alpha$ ، سلسلة جانبية فريدة (الهيدروجين في الجليسين glycine)، والهيدروجين. بسبب لا تناظر asymmetry الكربون  $\alpha$  وجود مصاوغين فعالين بصرياً optical active isomers عديمي التناظر المرآتي (Chiral). الشكل يصطلح لهما الحموض الأمينية L و D (الشكل 1.2). الشكل L فريد للبروتينات، أما الشكل D فيظهر في جدران الخلايا الجرثومية وبعض المضادات الحيوية antibiotics.

phenylalanine hydroxylase (بيلة الفينيل كيتون - PKU phenylketonuria)، التي تتميز بعدم القدرة على تخليق synthesis التيروسين من الفينيل آلانين. التيروسين هو طليعة الدوبامين dopamine والكاتيكولامينات catecholamines ويمكن أن يفسر في البروتينات بفعل كينازات التيروسين tyrosine kinases. يُخدم الفينيل آلانين كطليعة precursor للسيروتونين cerotonine والميلاتونين melatonin ويمكن أن يتحول إلى النياسين niacin. إن الحموض الأمينية العطرية هي مقرات أولية للشطر الكيموتريسيني chymotrypsin cleavage في البروتينات.

الجدول 1.2: الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية الكارهة للماء

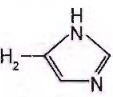
الحمض الأميني	السلسلة الجانبية
Glycine (Gly)*	HC—H
Alanine (Ala)	HC—CH <sub>3</sub>
Valine (Val)	HC—C—H   CH <sub>3</sub>
Leucine (Leu)	HC—CH <sub>2</sub> —C—H   CH <sub>3</sub>
Isoleucine (Ile)	HC—C—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>   H
Proline (Pro)	HC—CH <sub>2</sub>   N—CH <sub>2</sub>
Phenylalanine (Phe)	HC—CH <sub>2</sub> — 
Tyrosine (Tyr)	HC—CH <sub>2</sub> — 
Tryptophan (Trp)	HC—CH <sub>2</sub> — 
Methionine (Met)	HC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>

Hydrophobic compatible \*

المثيونين methionine هو حمض أميني حاوٍ على الكبريت sulfur، وهو - دائماً - الحمض الأميني الأول المتضمن incorporated إلى عديد الببتيدات، لكن يمكن أن ينزع

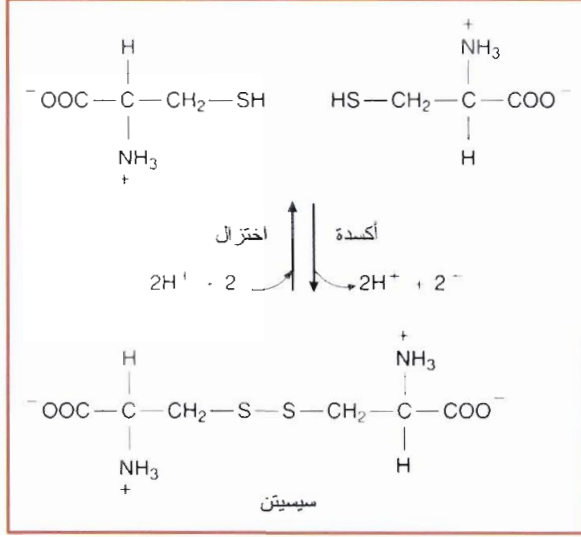
للبرولين praline سلسلة جانبية متحلقة تصل راجعة إلى وظيفتها الأمينية α لتشكل حمضاً إيمينياً imino cid. يعمل كفاصم الحلز helix breaker في البنية الثانوية secondary structure للبروتينات (لاحقاً). كما تتم هدر كسلة البرولين إلى هيدروكسي برولين hydroxyproline بعد تضمينه إلى الكولاجين collagen (يتطلب حمض الأسكوربيك ascorbic acid).

الجدول 2.2: الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية المسترطبة

الحمض الأميني	السلسلة الجانبية
Serine (Ser)	HC—CH <sub>2</sub> —OH
Threonine (Thr)	HC—C—OH   CH <sub>3</sub>
Cysteine (Cys)	HC—CH <sub>2</sub> —SH
Aspartate (Asp)	HC—CH <sub>2</sub> —C—O   O
Asparagine (Asn)	HC—CH <sub>2</sub> —C—O   NH <sub>2</sub>
Glutamate (Glu)	HC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C—O   O
Glutamine (Gln)	HC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C—O   NH <sub>2</sub>
Lysine (Lys)	HC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
Histidine (His)	HC—CH <sub>2</sub> — 
Arginine (Arg)	HC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —NH—C—NH <sub>2</sub>    NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>

الفينيل آلانين phenylalanine والتيروزين tyrosine والترتوفان tryptophan هي حموض أمينية عطرية aromatic. يرتفع الفينيل آلانين في مصل وأنسجة المرضى المصابين بعوز efficiency انزيم هيدروكسيلاز الفينيل آلانين

وقطبان. يتشكل الغلوتامين عن طريق فعل سثيتاز الغلوتامين في الدماغ والكبد لإزالة سمية detoxify الأمونيا، ويخدم أيضاً كمعط لتروجين الأמיד في التخليق البيولوجي biosynthesis للبورينات purines والبيريميدينات pyrimidines.



الشكل 2.2: التوازن بين السيسيتين والسيسيتين. ينتج السيسيتين فقط من الحلمهة الحمضية acid hydrolysis الإجمالية للبروتين. يتم تشكيل الروابط ثنائية السلفيد disulfide بتحفيز إنزيمي في الخلايا.

• الليزين lysine والهيستيدين histidine والأرجينين arginine هي حموض أمينية قاعدية basic. تحمل شحنة إيجابية في 7pH. الليزين والأرجينين هما مقر شرط cleavage الترسين trypsin في البروتينات ويوجد كلاهما بتركيز عالية في الهيستونات histones. الهيستيدين هو قاعدي ضعيف وغير مشحون في 7pH. ويشكل الهيستيدين أحد الروابط الستة التناسقية coordination مع الحديد الثنائي  $Fe^{2+}$  في المجموعة الضميمة prosthetic group للهميم في الهيموغلوبين hemoglobin والميوغلوبين myoglobin. للآرجينين (pKa~14) دائماً شحنة إيجابية بدرجة الـ pH المعتدلة، وله دور هام في ربط الجزئيات الأنيونية، مثل الحموض النووية.

#### علم الأدوية PHARMACOLOGY

##### المعالجة بالأسبارجيناز

تتطلب بعض أنماط خلايا ابيضاض الدم leukemia الأسبارجين بكميات كبيرة، مما يجعل إعطاء الأسبارجيناز جهازياً (يتحلّمه الأسبارجين إلى الأسبارتات والأمونيا) معالجة فعالة.

لاحقاً. يُخدم S-أدينوزيل ميثونين S-adenosyl methionine كمعط للكربون الوحيد single carbon donor. الميثونين هو مقر الشطربروم السيانوجين cyanogen bromide في البروتينات.

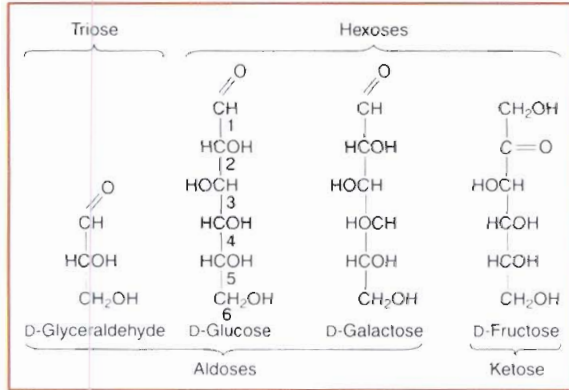
الحموض الأمينية المسترطبة ذات السلاسل الجانبية التي تشكل روابط هيدروجينية وتوجد على الوجيحات السطحية مع الماء. (الجدول 2.2).

• السيرين serine والثريونين threonine هي حموض أمينية حاوية على الهيدروكسيل hydroxyl. يمكن أن يفسفر phosphorylated كل منهما بفعل كينازات مختلفة. يُخدم السيرين كمعط لكربون وحيد إلى رباعي هيدروفولات tetrahydrofolate (THF) لينتج N10,N5 - ميثيلين THF والغليسين.

• السيسيتين cysteine مثل نظيره counterpart الكاره للماء الميثونين هو حمض أميني يحوي الكبريت. يمكن أن تخضع مجموعة الثيول thiol group (الجذر SH) فيه للأكسدة المحفزة catalysed بالإنزيم، لكنه أيضاً حساس للأكسدة بالهواء، مشكلاً السيسيتين. السيسيتين هو أحد مكونات الغلوتاتيون glutathione، والغلوتاتيون هو مضاد أكسدة antioxidant خلوي قابل لإعادة الدورة recyclable. يمكن أن يشكل روابط متصالبة crosslink ثنائية السلفيد disulfide تساهمية covalent (الشكل 2.2) تثبت بنية البروتينات وبشكل خاص البروتينات المفرزة secreted proteins.

• الأسبارتات aspartate والأسبارجين asparagine والغلوتامات glutamate والغلوتامين glutamine هي حموض أمينية حمضية وكذلك أميداتها amides. يحمل كل من الغلوتامات والأسبارتات شحنة سلبية في 7 pH. يتوسط أسبرتات ترانسفيراز aspartate aminotransferase (AST) تفاعل الأسبرتات مع الأوكسال أسيتات وكذلك يتوسط الألانين أمينوترانسفيراز alanine aminotransferase (ALT) تفاعل الغلوتامات مع ألفا كيتوغلوترات. الأسبارجين والغلوتامين هما حمضان أمينيان معتدلان

- open-chain (خطية linear) أو متحلقة cyclized (حلقة ring). يصطلح على تسمية شكل السلسلة المفتوحة (الشكل 3.2) ارتسام فيشر Fisher projection وفيها يكون الأكسجين الأكثر أكسدة على القمة أو قريبا. تشمل الخصائص الفيزيائية الكيميائية للكربوهيدرات ما يلي:
- على الأقل كربوناً واحداً لا متناظراً، وهذا يجعل الجزيء فعالاً بصرياً (يدور الضوء المستقطب polarized light).
  - يبدأ ترقيم ذرات الكربون من أعلى (قمة) إسقاط فيشر (النهاية المؤكسدة oxidized end).
  - يُحدد التهاؤ D (D configuration) أو L بوضعية مجموعة الهيدروكسيل على الكربون الأبعد من الكربونيل (مثلاً إذا كانت إلى اليمين فالسكر D).
  - يشكل مزيج متساو من الأشكال D و L يدعى مزيج راسيمي racemic mixture.
  - تدعى السكريات التي تختلف بتوضع الزمرة الهيدروكسيلية على ذرة كربون واحدة فقط: مصاوغاً صنوياً epimers (مثل الغلوكوز glucose والغالكتوز galactose).



الشكل 3.2: بنى السلسلة المفتوحة للكربوهيدرات

- ملاحظة: يشير كل من D و L إلى التهاؤ حول الكربون، لا إلى دوران الضوء المستقطب، يشير مصطلحا: ميمن dextrorotatory وميسر levorotatory إلى دوران الضوء إلى اليمين أو إلى اليسار على التوالي.
- الملاح الرئيسية للشكل الحلقي:

- تفاعل تكثف condensation الهيدروكسيل مع الكربونيل

### نقاط رئيسية عن الحموض الأمينية

- الحموض الأمينية التي تكون عديدات الببتيد ذات بنية منسقة وتختلف فقط بسلاسلها الجانبية، ويمكن تصنيفها بدرجة كراميتها للماء وطبيعة المجموعات الوظيفية للسلاسل الجانبية.
- تحدد متواليات السلاسل الجانبية للحموض الأمينية البنية الفطرية native (الثالثية tertiary) للبروتينات التي تحويها.
- للحموض الأمينية الحرة وظائف بيولوجية في استقلاب الطاقة المتوسطي، في الجهاز الصماوي endocrine system، وفي الوظيفة العصبونية neuronal function.

### الكربوهيدرات CARBOHYDRATES

- يمكن أن توصف الكربوهيدرات (السكريات) بالألدهيدات aldehydes أو الكيتونات ketones عديدة الهيدروكسيل polyhydroxy. الصيغة الجزيئية العامة للكربوهيدرات هي  $C_x(H_2O)_x$  حيث  $x = 6$  للهيكسوز hexose. إن مجموعات الهيدروكسيل والألدهيد والكتون هي مقرات sites كامنة للتفاعل والتعديل التي تنتج مشتقات السكريات.

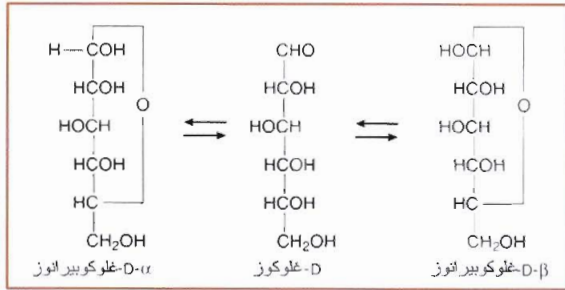
### تسمية السكريات carbohydrate Nomenclature

- طول السكر يحدده عدد الموحودات monomers (الجدول 3.2). يُدعى السكر aldose إذا كانت مجموعته الكربولينية هي الدهيدية وإذا كانت كيتوزية يُدعى السكر ketose. يُمثل عدد ذرات الكربون سابقة مُعلّق بها، على سبيل المثال التريوز triose (3C)، البنتوز pentose (5C) والهيكسوز hexose (6C).

الجدول 3.2: تصنيف الكربوهيدرات		
الصنف	التركيب الموحودي	أمثلة
أحادي السكريد (سكر بسيط)	1	غلوكوز، فركتوز، ريبوز
مشتق أحادي السكريد	1	حموض سكرية، كحولات، سكاكر أمينية
ثنائي السكريد	2	لاكتوز، سكروز، مالتوز
قليلات السكريد	2 - 10	مستضدات الزمرة الدموية
عديدات السكريد	10+	نشاء، غليكوجين

### بنية الكربوهيدرات Carbohydrate Structure

- يمكن أن توجد الكربوهيدرات بشكلين: سلسلة مفتوحة



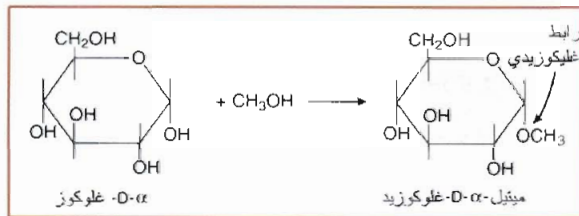
الشكل 5.2: تدوير الغلوكوز mutarotation. في حال التوازن

$$\alpha = 38\%, \beta = 62\%$$

### الروابط الغليكوزيدية والبلمرة

#### Glycosidic Bonds and Polymerization

تشكل الغليكوزيدات glycosides عندما تتكاثف مجموعة الهيدروكسيل على الكربون المصاوغ لسكر مع مجموعة لجزء آخر لتشكيل ارتباط أستيال أو كيتال (الشكل 6.2)، المعروف بالرابط الغليكوزيدي. فالغليكوزيدات التي تشكل من الغلوكوز هي غلوكوزيدات gucosides، أما المركبات التي تشكل من الفركتوز فهي فركتوزيدات fructosides. إذا كان السكر هو الجزء الثاني المشكل للأستيال، يكون الغليكوزيد الناتج ثنائي السكريد (الجدول 4.2).



الشكل 6.2: تشكل الاستيال

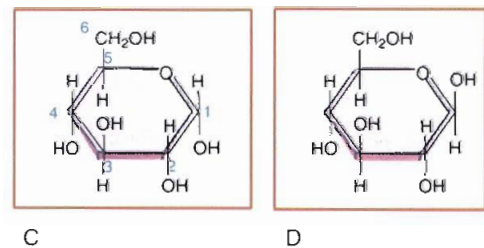
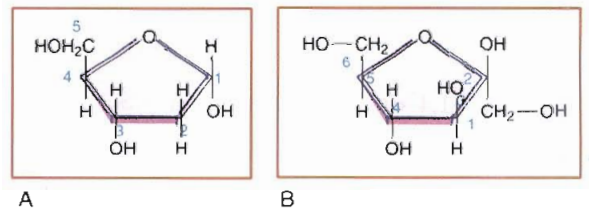
الجدول 4.2: الغليكوزيدات العديدة المتشكلة عن طريق التكاثف بين سكر ومجموعة هيدروكسيل سكر آخر

السكر	الكحول	غليكوزيد
غلوكوز	أي	غليكوزيد
فركتوز	أي	فركتوزيد
غلوكوز	سكر	ثنائي السكريد
غلوكوز	ثنائي السكريد	ثلاثي السكريد
غلوكوز	كحول سيثلي	ميثيل D-α غلوكوزيد

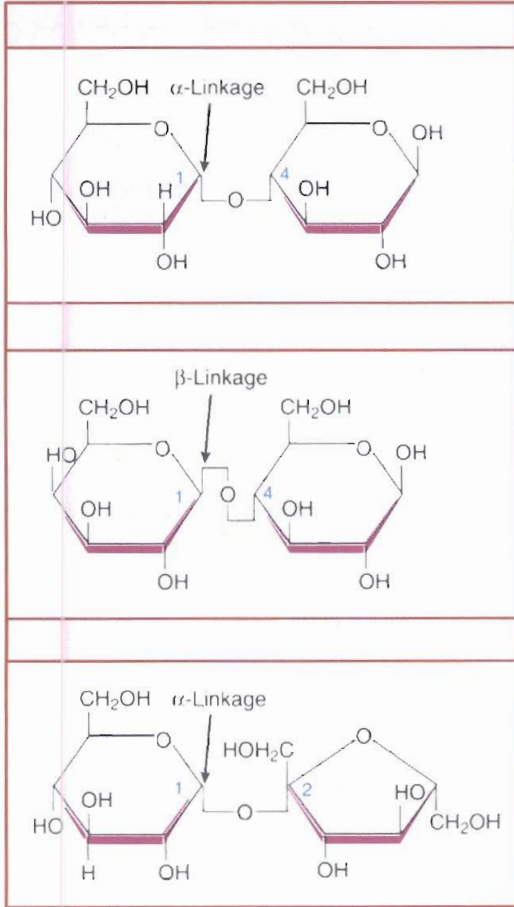
تحدث بلمرة polymerization الغلوكوز بتشكيل متتابع للروابط الغليكوزيدية بين كربون المصاوغ الكربونيلي للموحد

ينتج بنية حلقية يشار إليها بـ هيمي أستيال hemiacetal وهيمي كيتال hemiketal.

- يصطلح على تسمية الشكل الحلقي المسطح بارتسام هاورث Haworth projection حيث يكون معظم الأوكسجين المؤكسد على أو قرب اليمين.
- يمكن أن يشكل الريبوز منزوع الأوكسجين (الديوكسي ريبوز deoxyribose) والفركتوز حلقات فورانوز furanose (بعضوية) خماسية أو سداسية الحلقة (الشكل A4.2 و B4.2).
- يوجد الغلوكوز (الشكل C4.2 و D4.2) بشكل أساسي كحلقة بيرانوز (حلقة سداسية) pyranose ring بعضوية 6 ذرات كربون.
- يخلق التحلقن مركزاً لا تناظرياً asymmetric center جديداً على كربون الكربونيل (مصاوغ كربونيلي anomeric).
- يوجد الشكل الحلقي من الغلوكوز متوازناً مع شكل السلسلة المفتوحة (تدوير متبدل mutarotation)، (الشكل 5.2) بنسبة 1:40,000، يخلق هذا التوازن مزيج راسيمي من مصاوغ كربونيلي α (تكون مجموعة الهيدروكسيل α متوجهة إلى الأسفل) والمصاوغ الكربونيلي β (تكون مجموعة الهيدروكسيل α متوجهة إلى الأعلى). تختلف المصاوغات الكربونيلية فقط في التهاؤ على الكربون الأول، الكربون المصاوغ الكربونيلي: الأنوميريك (انظر الشكل C4.2 و D4.2).



الشكل 4.2: البنية الحلقية لبعض السكاكر الشائعة: A دياكسي ريبود، B فركتوز، C D-α غلوكوز، D D-β غلوكوز.



الشكل 7.2: ثنائيات السكاريد الهامة غذائياً.

- عديدات السكاريد الهامة غذائياً ثلاثة وتتكون بمحملها بشكل كامل من الغلوكوز.
- النشاء starch (مكونان رئيسيان):
  - الأميلوز amylose (روابط  $1,4-\alpha$ ) له بنية خطية linear structure فقط.
  - الأميلوبكتين amylopectin (روابط  $1,4-\alpha$  + روابط 1,6  $-\alpha$ ) ذات بنية متفرعة ، تحدث نقطة التفرع كل 25-30 ثمانية غلوكوز (الشكل 8.2).
  - للجليكوجين بنية مشابهة للأميلوبكتين لكنها أكثر تفرعاً (كل 8-12 ثمانية غلوكوز).
  - السيليلوز cellulose (روابط  $1,4-\beta$ ) ذو بنية غير متفرعة.
  - هو عديد السكاريد البنيوي للخلايا النباتية.
  - هو مصدر الألياف fiber الهام في القوت، لا يحلّمه بالإنزيمات الهاضمة، وليس له قيمة حرورية caloric value.

ومجموعة الهيدروكسيل لعديد السكاريد النامي. الروابط في عديدات السكاريد مثل بلمرة الحموض الأمينية والحموض النووية، تقرأ من اليسار إلى اليمين مشتملة مواصفات شكل المصاوغ الكربونيلي (مثلاً الروابط  $1,4-\alpha$  تمثل المصاوغ الكربونيلي  $\alpha$  متجهة إلى الأسفل من الكربون 1 من الموحود المتكاثف مع الكربون 4 من السكر الثاني).

ملاحظة: تثبت الروابط الغليكوزيدية الشكل الحلقي، لأنها تمنع تشكل البنية الخطية والتدوير المتبدل.

يؤكدسد محلول فهلنغ Fehling's السكاكر المختزلة reducing لينتج تفاعل لوني. يشمل هذا السكاكر ذات الحلقة التي يمكن أن تفتح لتعرض expose مجموعات الكربونيل المتفاعلة.

- تشمل السكاكر المختزلة وحيدات السكاريد mono-saccharides وقليلات السكاريد oligosaccharide جميعها:
- الغلوكوز والغالاكتوز والفركتوز والمالتوز واللاكتوز.
- والسكاكر اللامختزلة nonreducing sugars: السكروز والتريهالوز trehalose (بنى حلقة لا يمكن فتحها) وعديدات السكاريد polysacchrides. عديدات السكاريد الكبيرة، مثل الأميلوز، الغليكوجين glycogen والنشاء لها نهاية اختزالية واحدة لكل سلسلة مكثور، وهي - وإن كانت تملك مجموعة سكرية مختزلة حقيقية واحدة- تُعد بشكل عام عديدات سكاريد غير مختزلة.

### ثنائيات السكاريد وعديدات السكاريد

#### Disaccharide and Polysaccharides

يشكل الغلوكوز روابط غليكوزيدية باتحاد بعضه مع بعضه الآخر ومع الفركتوز والغالاكتوز لينتج ثلاث ثنائيات سكاريد هامة غذائياً (الشكل 7.2):

السكروز sucrose: غلوكوز + فركتوز، سكر المائدة.

اللاكتوز lactose: غلوكوز + غالاكتوز، سكر الحليب.

المالتوز maltose: غلوكوز + غلوكوز حصيلة هضم

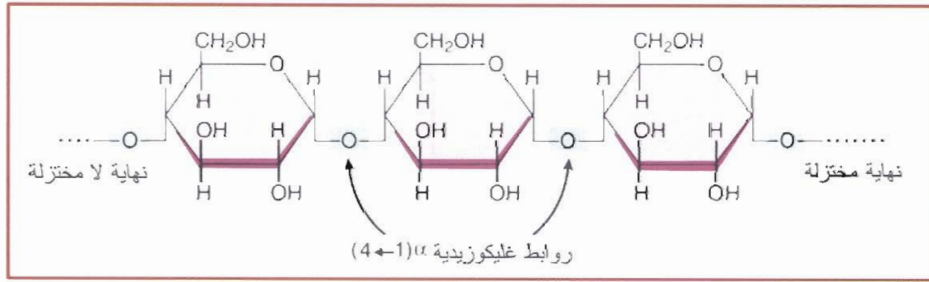
النشاء.

## الباثولوجيا PATHOLOGY

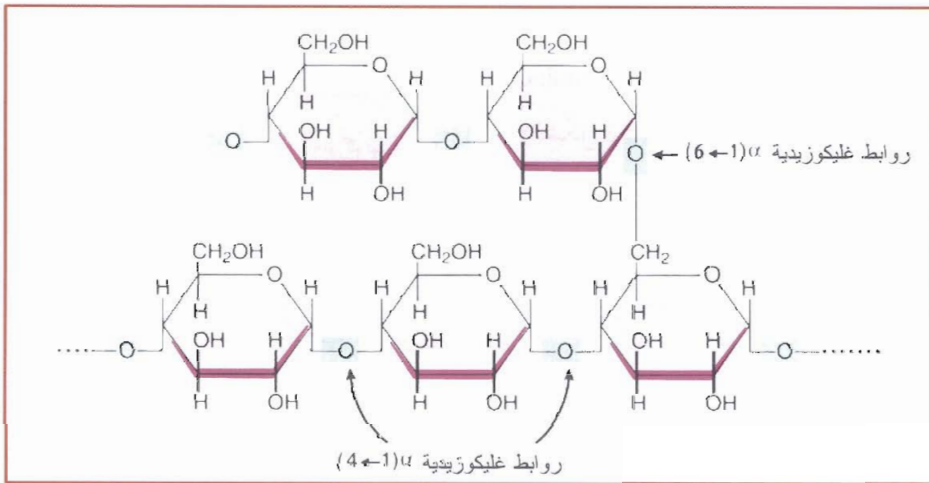


ارتباط البروتين بالجليكوزيل **protein glycosylation** السكاكر ذات المجموعات الألدهيدية تتفاعل أيضاً مع المجموعات الأمينية الأولية primary amino group على البروتينات. تفاعل الارتباط بالجليكوزيل غير القابل للعكس **nonreversible**، يشكل منتجات نهائية **end products** مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالجليكوزيل **advanced**، وإذا تم حدوثه بشكل زائد كما هو الحال في الداء السكري غير المنضبط **uncontrolled diabetes**، فإنه يقود إلى مرض وعائي صغري **microvascular disease**. يقاس مدى فرط سكر الدم **hyperglycemia** عند السكريين عن طريق معايرة الهيموغلوبين **HbA<sub>1c</sub>**، الذي يتشكل من ارتباط الجليكوزيل ارتباطاً غير قابل للعكس مع المجموعات الأمينية الانتهاية **terminal**.

- الحمض الهيالوروني **hyaluronic acid**، الهيارين **heparin**، والبكتين **pectin** تدعى عديدات السكاريد المتغايرة **heteropolysaccharides**، لأنها تتشكل من سكاكر مختلفة عديدة، وحموض سكرية وسكاكر أمينية **amino sugars**.



A



B

الشكل B.2: بنية عديدات السكاريد. A. بنية الأميلوز الخطية. B. بنية الأميلوبكتين المتفرع (روابط غليكوزيدية مع الكربون 6).

(الشكل 9.2). تشارك الحموض "uronic" بشحنة سلبية في سلاسل عديدات السكاريد، التي تعزز ارتباط الكاتيونات **cations**. يقترن حمض الغلوكورونوسي مع البيليروين **bilirubin** في الكبد. حمض الأسكوربيك **ascorbic acid**، أو فيتامين C هو ناتج استقلاب حمض الغلوكورونيك، باستثناء المقدمات **primates** (أعلى رتب الثدييات) والقبعة **guinea pigs**.

- السكاكر منزوعة الأكسجين **deoxy sugars**: اختزال **reduction** الريبوز على الكربون 2 ينتج الريبوز منزوع

## مشتقات الكربوهيدرات

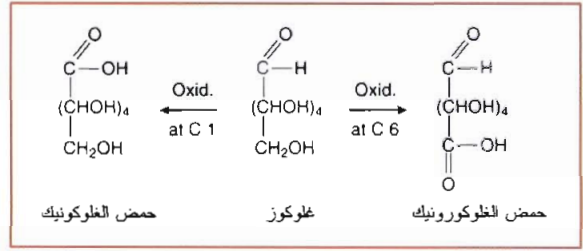
## Carbohydrate Derivatives

بسبب وفرة مجموعات الهيدروكسيل في جزئيات السكر فإنها يمكن أن تشكل أملاحاً عديدة من مشتقات الكربوهيدرات.

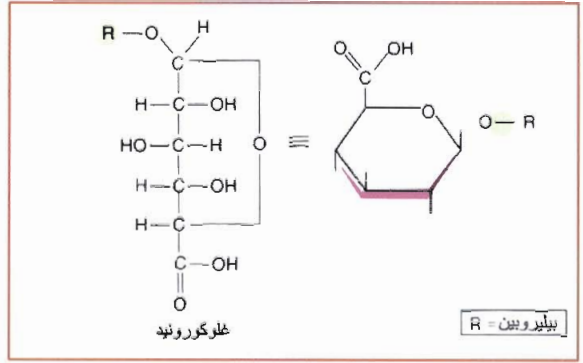
- الحموض السكرية **sugar acids**: أكسدة الغلوكوز على الكربون 1 تنتج حموضاً "onic" مثل حمض الغلوكونيك **gluconic acid**، والأكسدة على الكربون 6 تنتج حموضاً "uronic" مثل حمض الغلوكورونيك **glucuronic acid**.

(5.2)، حيث تختزل المجموعة الألدهيدية أو الكيتونية للألدوزات أو الكيتوزات، منتجةً بوليولاً مختزلاً.

الأكسجين deoxyribose على الكربون 2 (2 ديوكسي ريبوز).



A

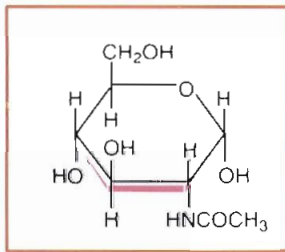


B

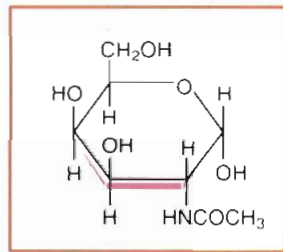
الشكل 9.2: A. تشكل حمض الغلوكورونيك وحمض الغلوكونيك عن طريق أكسدة الغلوكوز. B. غلوكورونيد البيلروبين bilirubin glucuronide.

• **السكريات الأمينية amino sugars:** استبدال مجموعة الهيدروكسيل على الكربون 2 بمجموعة أمينية ينتج الغلوكوزامين glucosamine والغالكتوزامين galactosamine. توصلت عادةً هذه المجموعة الأمينية acetylated (الشكل 10.2) منتجةً سكرًا معتدلاً.

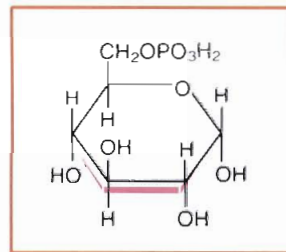
• **استرات السكريات sugars esters:** ينتج تفاعل حمض الفسفوريك مع مجموعة هيدروكسيل أو أكثر استرات السكر مثل غلوكوز-6-فسفات (انظر الشكل 10.2).



A



B



C

الشكل 10.2: بنية: A. N - أستيل غلوكوزامين، B. N - أستيل غالكتوزامين، C. غلوكوز-6-فسفات.

■ يمكن أن تتفاعل البنية المتحلقة مع مجموعات كحولية أخرى لتشكل الأسترات الذي يمنع انفصاح الحلقة، تحدث البلمرة عندما يتشكل الأسترات مع سكاريد وحيد آخر.

■ تتجزئ مشتقات عديدة السكاريد العديد من الوظائف بالإضافة إلى استقلاب الطاقة المتوسطي intermediary energy metabolism، مثل الاقتران conjugation مع الجزيئات الذوابة بالشحم وتعديلات متخصصة specialized modification على مكونات الغشاء.

### نقاط رئيسية عن الكربوهيدرات

■ الكربوهيدرات (السكريات) هي مجموعة كبيرة من الأدهيدات عديدة الهيدروكسيل أو من كيتونات عديدة الهيدروكسيل، وتصنف تبعاً لعدد ذرات الكربون، إذا وُجد الكربونيل الأدهيد أو كيتون، أو أي تعديلات أو إضافات attachment.

■ لوحدات السكاريد توازن بين السلسلة المفتوحة والبنية الحلقية، علماً بأن بنية السلسلة المفتوحة تتفاعل مع محلول فهلنغ (السكر المختزل).



أو سلسلة طويلة (12 – 26 ذرة كربون).

تسمى الحموض الدهنية إما باسم شائع common name أو باسم منهجي systematic name (الجدول 6.2). تدعى الحموض الدهنية المشبعة تبعاً لأطوالها، والحموض الدهنية اللامشبعة بموضع الروابط المضاعفة. للحموض الدهنية اللامشبعة منهجي ترقيم لتحديد موضع الروابط المضاعفة:

- نظام الترقيم دلتا delta numbering system (الشكل 11.2)، تصنف فيه الحموض الدهنية بثلاثة أرقام: عدد ذرات الكربون، عدد الروابط المضاعفة، وموضع الروابط المضاعفة. مثلاً حمض اللينوليك linoleic acid يحدد بنظام الترقيم المنهجي (دلتا):  $\Delta^{12}, \Delta^9, 18:2$  أي أن عدد ذرات الكربون 18 وعدد الروابط المضاعفة 2 وموقع الرابطين المضاعفين بعد الكربون 9 والكربون 12 من النهاية الكربوكسيلية.

- نظام الترقيم أوميغا omega numbering system (انظر الشكل 11.2) تصنف ابتداءً من الكربون الأبعد (الميثيل methyl) عن الوظيفة الكربوكسيلية، التي تدعى الكربون  $\omega$  (مثلاً الحموض الدهنية أوميغا-3 لها رابط مضاعف واحد بين الكربون الثالث والرابع من نهاية الجزيء).

يشار أيضاً للكربون 2 و3 بكربون  $\alpha$  و  $\beta$  حيث يقعان في المواقع  $\alpha$  و  $\beta$  بالنسبة للمجموعة الكربوكسيلية.

## ●●● الحموض الدهنية FATTY ACIDS

الجزيئات الشحمية lipid molecules كارهة للماء بسبب انخفاض عدد المجموعات الوظيفية التي تستطيع تشكيل روابط هيدروجينية للماء. تولد هذه الكراهية للماء نوعاً خاصاً من السلوك في بيئة مائية. تشكل بعض الجزيئات الذوابة في الدهون، مثل ثلاثيات الغليسريد، قطرات دهنية fat droplets تقلل مساحة الواجهة مع الماء، أمّا بعضها الآخر مثل الحموض الدهنية التي تحوي على مجموعات وظيفية قطبية مختلفة، فقادراً على تشكيل وجهة مع الماء، منتجاً أغشية أو مذيلات micelles.

### تسمية الحموض الدهنية

#### Fatty Acid Nomenclature

الحموض الدهنية هي حموض وحيدة الكربوكسيل monocarboxylic acid تتكون من سلسلة كربون أليفاتية aliphatic غير متفرعة. معظمها (<95%) ذو عدد زوجي من ذرات الكربون بطول سلسلة 16-20 ذرة كربون. توجد بعض الحموض الدهنية ذات العدد الفردي odd-numbered من ذرات الكربون في القوت diet. تكون ذرات كربون الحموض الدهنية إما مشبعة saturated بالهيدروجين أو لا مشبعة unsaturated عندما تحوي رابط مضاعف double bond واحد أو أكثر بين كربون - كربون وتصنف سلسلة قصيرة (2-4 ذرات كربون)، أو سلسلة متوسطة (6-10 ذرات كربون)،

الجدول 6.2: تسمية الحموض الدهنية

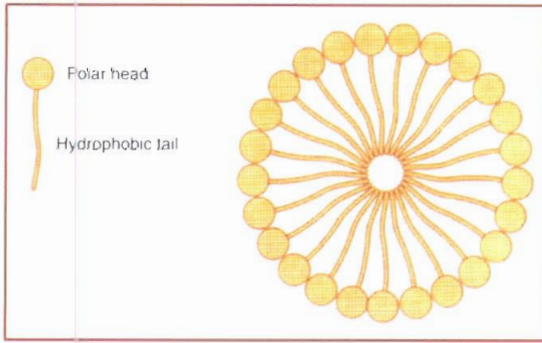
الاسم الشائع	الاسم منهجي	الرابط المضاعف عدد	ذرات الكربون عدد
بالميتيك	Hexadecanoic	0	16
ستيريك	Octadecanoic	0	18
بالميتولنيك	Cis- $\Delta^9$ -hexadecanoic	1	16
أولييك	Cis- $\Delta^9$ -octadecanoic	1	18
لينولنيك	All-cis- $\Delta^9, \Delta^{12}$ -octadecadienoic	2	18
تريولنيك	All-cis- $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$ -octadecatrienoic	3	18
أراكيدونيك	All-cis- $\Delta^5, \Delta^8, \Delta^{11}, \Delta^{14}$ -eicosatetraenoic	4	20

النهاية الكربوكسيلية	النهاية - $\omega$									
	COOH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>									
الترقيم $\Delta$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
الترقيم $\omega$	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
دلالة الحرف		$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$					

الشكل 11.2: ترقيم ذرات كربون الحموض الدهنية.

يحدد الشهاؤ حول الروابط اللامشعبة كـ مقرون cis ومفروق trans (الشكل 12.2). تحتوي الحموض الدهنية التي تصادف طبيعياً روابط مضاعفة مقرونة، بينما تحتوي الحموض الدهنية اللامشعبة المهدرجة hydrogenated جزئياً بعض الروابط المضاعفة المفروقة.

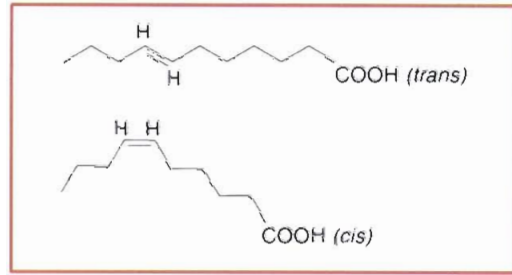
تشكل الحموض الدهنية المذيلات الكروية بواسطة توجيه السلاسل الهيدروكربونية سوية إلى المركز، وبالتالي تنظيم المجموعات الكربوكسيلية القطبية على السطح إلى الروابط الهيدروجينية مع الماء (الشكل 13.2).



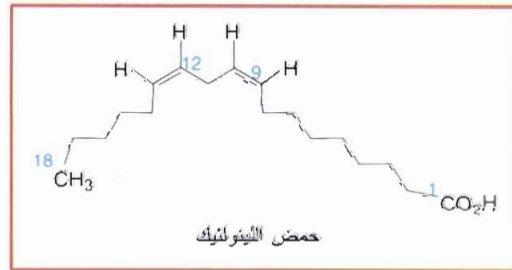
الشكل 13.2: تشكيل الحموض الدهنية المذيلة micelle.

تحدد درجات انصهار melting points الحموض الدهنية تبعاً لطول السلسلة ودرجة اللامشعبة unsaturation (الجدول 7.2).

- زيادة الطول تزيد نقطة الانصهار.
- زيادة اللامشعبة تنقص من نقطة الانصهار.
- اللامشعبة المقرون يخفض نقطة الانصهار أكثر من اللامشعبة المفروق.



A



B

الشكل 12.2: A. التهاؤ المقرون مقابل المفروق للربط للمضاعف.

B. حمض الستيرويك

## خصائص الحموض الدهنية

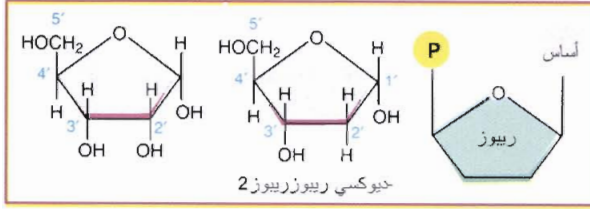
### Fatty Acid Properties

تشكل الحموض الدهنية مذيلات كروية spherical micelles في الماء ناجمة عن خصائص زمرها المتقابلة amphipathic (تحتل كلاً من النهاية القطبية polar end [المجموعة الكربوكسيلية carboxylate group] والنهاية اللامشعبة nonpolar end [السلسلة الهيدروكربونية hydrocarbon]).

الجدول 7.2: تأثير طول السلسلة واللامشعبة على درجة انصهار الحموض الدهنية

درجة انصهار	درجة انصهار المشبع	درجة انصهار اللامشبع	طول السلسلة
0.5	63	الستيرويك ( $\Delta^9$ )	C <sub>18</sub>
13.0	70	الستيرويك ( $\Delta^9$ )	C <sub>18</sub>
-5.0		الستيرويك ( $\Delta^{9,12}$ )	C <sub>18</sub>
-10.0		الستيرويك ( $\Delta^{9,12,15}$ )	C <sub>18</sub>

انحناء bending البنية ثلاثية الأبعاد three-dimensional للحلزون helix الذي يُشاهد في تشكيل بنية الرنا النقال المكتنز compacted transfer RNA (tRNA) أو في تشكيل الجسيمات النووية nucleosomes بواسطة الدنا.



الشكل 14.2: علاقة الفسفات والأساس مع الريبوز في البنية العامة للنوكليوتيد.

### بنية النوكليوتيد Nucleotide Structure

تنظم بنية النوكليوتيد حول الريبوز ribose أو الديوكسي ريبوز deoxy ribose (الريبوز منزوع الأكسجين) (الشكل 14.2).

- يرتبط أساس البورين أو البيريميدين بالكربون-1' في السكر.
- ترتبط مجموعة فسفات واحدة أو أكثر بالكربون-5' في السكر.
- يدخر الكربون-3' للارتباط مع الفسفات لنوكليوتيد آخر خلال البلمرة polymerization.
- يحدد الكربون-2' إذا كان النوكليوتيد ديوكسي ريبونوكليوتيد deoxyribonucleotide (2'-H في مكان OH) أو ريبونوكليوتيد ribonucleotide (2'-OH).
- إن الدنا والرنا هي مكثورات polymers للديوكسي ريبوز والريبوز مرتبطة عن طريق الارتباط ثنائي الأستر الفسفاتي. مجموعات الهيدروكسيل 3' و5' من وحدات البنوز اللاحقة. وقد وجد خمسة أسس في الرنا والدنا (الشكل 15.2):
- يوجد اليوراسيل uracil في الرنا بينما يوجد شكله المُمثِل methylated (الثيمين thymine) في الدنا.
- يوجد كل من السيتوزين والأدينين والغوانين في كل من الدنا والرنا.
- توجد الأسس غير المعتادة مثل البسودو اليوراسيل pseudouracil (الكاذب) في الرنا النقال messenger RNA

### ثلاثيات الغليسيريد Triglycerides

يُحدث وجود الزمرة الكربوكسيلية الحرة في الحموض الدهنية مشكلتي المنظف detergent والتناضحية osmotic في الخلية التي تحتزن الدهن. تحل هذه المشكلة عن طريق أسترة المجموعات الكربوكسيلية الحرة مع الغليسيرول glycerol. يمكن أن يؤستر الغليسيرول مع واحد أو اثنين أو ثلاثة من الحموض الدهنية ليشكل أحادية-mono، ثنائية-di أو ثلاثية-tri الغليسيريد. عندما تؤستر الحموض الدهنية إلى كحولات ذوات 14-18 ذرة كربون تدعى الشموع waxes. توجد الشموع في الإفرازات البشرية epidermal secretion كتلك التي تفرز من القناة الأذنية الخارجية.

### نقاط رئيسية عن الحموض الدهنية

- الحموض الدهنية هي حموض وحيدة الكربوكسيل تتكون من سلاسل هيدروكربونية غير منفرعة بعدد من 3 إلى 26 ذرة كربون، تصنف تبعاً لعدد ذرات الكربون ومدى وموضع أي من الروابط اللا المشبعة.
- تشكل الحموض الدهنية الحرة مذيلات عن طريق مشاركة السلاسل الهيدروكربونية باتجاه المركز وتوجيه مجموعة الحمض الكربوكسيلي باتجاه السطح.
- يمكن أن تتأستر الحموض الدهنية الحرة مع الغليسيرول لتنتج جزيئاً لا يبدي مشاكل تناضحية أو تفاعلات جانبية غير مرغوبة.

### ●●● الحموض النووية NUCLEIC ACIDS

تتكون الحموض النووية من وحدات موحودية monomeric تدعى النوكليوتيدات nucleotides التي يمكنها أن تنضم مع بعضها لتشكل عديدات النوكليوتيد-polynucleotides. للحموض النووية مستويات عديدة من البنية. كما هو الحال في البروتينات، فإن البنية الأولية تُمثل بمتواليّة خطية للنوكليوتيدات، وتتضمن البنية الثانوية بنية حلزونية helical نظامية طويلة تثبت عن طريق الروابط الهيدروجينية. البنية الثالثية (التي وردت في الفصول التي تناولت تخليق حمض الديوكسي ريبونوكلييك deoxyribonucleic acid [DNA] وحمض الريبونوكلييك [RNA] ribonucleic acid) تتضمن

• تحمي المثيلة methylation النوكليوتيدات من الهضم digestion بفعل النوكليلاز nuclease .

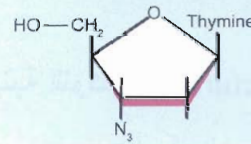
و-5- ميثيل سيتوزين methylcytosine في الدنا، وتنتج عادة عن طريق الانتساخ بتعديلات بعد الانتساخ (تعديلات ما بعد الانتساخ posttranscriptional modification).

الجدول 8.2: تسمية النوكليوتيدات		
النوكليوتيد	النوكليوزيد	الأساس
الفوسفات (GMP)	لغوانوزين	الرنا ARN الفوسفات
الأمينات (AMP)	الأدينوزين	الأدينين
اليوريديلات (UMP)	اليورادين	اليوراسيل
السيثيديلات (CMP)	السيثدين	السيثوزين
الديوكسي غوانيلات (dGMP)	الديوكسي غوانوزين	الرنا DNA الفوسفات
الديوكسي أدينيلات (dAMP)	الديوكسي أدينوزين	الأدينين
الديوكسي ثيميديلات (dTMP)	الديوكسي ثيمين	الثيمين
الديوكسي سيثيديلات (dCMP)	الديوكسي سيثدين	السيثوزين

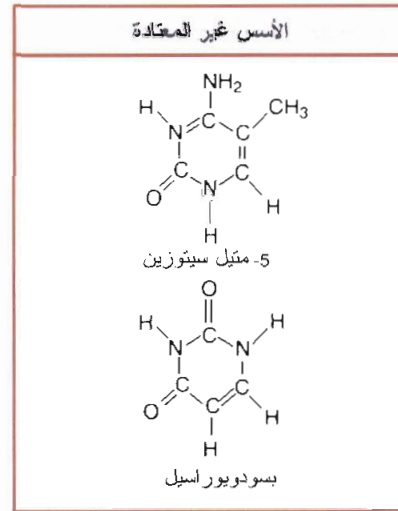
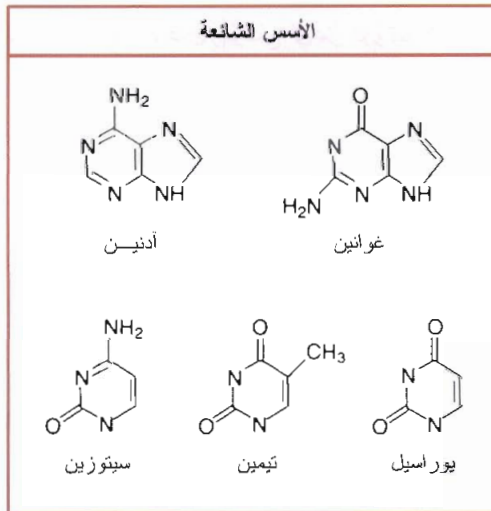
علم الأدوية PHARMACOLOGY

Dideoxy antiviral drugs الأدوية المضادة للفيروسات

يتم حصر مقر الكربون 3' في الأدوية المصممة لمنع تخليق الدنا بفعل فزيم لانتسفة العكسية reverse transcriptase. تشمل أمثال هذه الأدوية Azidothymidine (ZTA) (المعروف حالياً بـ Azidovudine المين أدناه). لا يمكن إطالة هيكل backbone فسفات السكر بعد تضمين AZT إلى طاق الدنا النامي. يستخدم هذا الصنف كعوامل مضادة للفيروسات antiviral agents في معالجة امراض مثل الـ AIDS.



• يشارك البسودو يوراسيل (الكاذب) في البنية الثالثة tertiary للرنا التقال.



الشكل 15.2: الأسس الشائعة وغير المعتادة في الدنا والرنا.

ديوكسي أدينوزين	ديوكسي غوانوزين	ديوكسي ثيمين	ديوكسي سيثدين

الشكل 16.2: بنى الديوكسي النوكليوزيد.

الإشارة إلى الفسفات، مثل pGpApC أو غوانيل - أدينيل - سيتوزين (GAC).

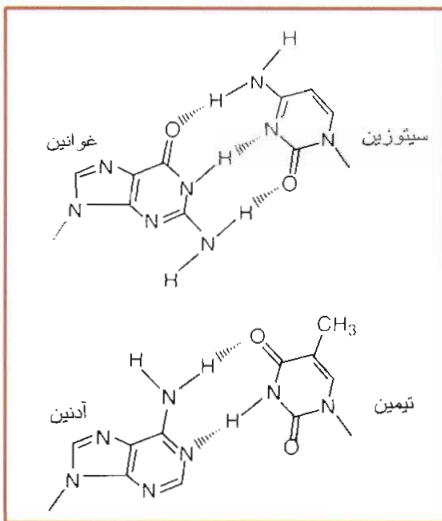
### البنية الثانوية للDNA والRNA

#### Secondary Structure of RNA & DNA

يحدث اتحاد الطاقين complementary strands التميمين DNA-DNA، أو RNA-RNA، أو DNA-RNA عن طريق ازدواج pairing متمم دقيق لكل من أساس بوريني وبريميديني. وهذا يولد بنية منتظمة متوسعة extended مع ازدواج الأسس باتجاه المركز وتجه روابط الريبوز فسفات باتجاه الحافة.

بالإضافة إلى الروابط الهيدروجينية المتشكلة خلال ازدواج الأسس، فإنه يتم تثبيت حلز الدنا بفعل قوى فاندرالس Van der Waals والقوى الكارهة للماء الناتجة عن توضع stacking الأسس المتجاورة. حلزونات RNA-RNA أقل ثباتاً، لأن هيدروكسيل 2' ريبوز لا يتوضع بشكل محكم مثل الديوكسي ريبوز في البنية الحلزونية المزدوجة.

يسمح بالازدواج فقط بين الأدينين/ التيمين (أزواج A-T) والغوانين / السيتوزين (أزواج G-C) مما يخلق علاقة تشاكية isomorphic بين الطاقين (أي أن كل طاق يحدد نوعية الطاق المقابل) (الشكل 18.2).



الشكل 18.2: ازدواج الأسس المعياري وفق Watson-Crick.

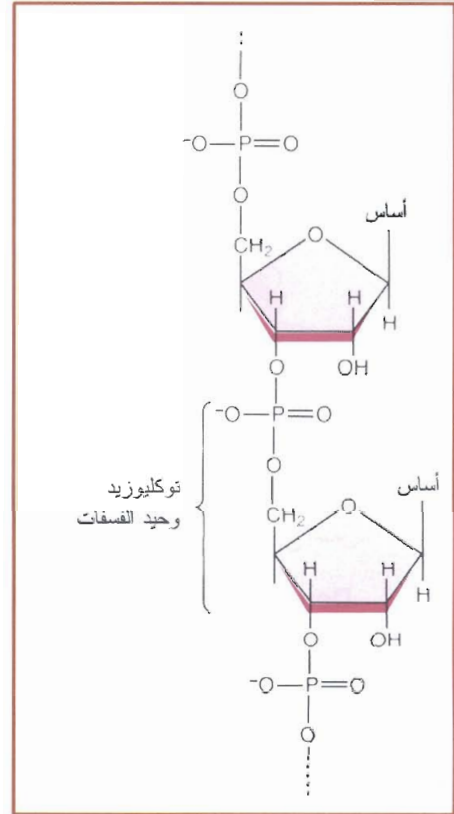
• يتوجه طاقا الدنا باتجاهين متعاكسين opposite (عكسية التوازي antiparallel).

النوكليوزيدات nucleosides هي نوكليوتيدات nuc-leotides دون فسفات وتسمى تبعاً للأسس التي تتكون منها (الجدول 8.2). تظهر الديوكسي نوكليوزيدات deoxynucleosides في (الشكل 16.2).

### البنية الأولية للDNA والRNA

#### Primary Structure of DNA and RNA

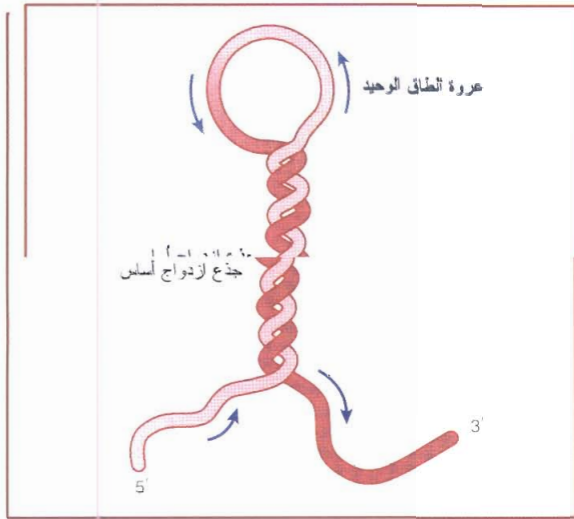
كل من الدنا والRNA عديد نوكليوتيد polynucleotides مرتبطة مع بعضها بروابط أسترة فسفاتية بين جزء moiety الريبوز من النوكليوتيدات. يولد هذا هيكل (عمود فقري) ريبوز- فسفات" ونهاية 5' التي تفسفر، وتحوي النهاية 3' مجموعة هيدروكسيل حرة (الشكل 17.2).



الشكل 17.2: هيكل (backbone) الريبوز فسفات مع الأسس المرتكرة • كما هو الحال في البنية الأولية لعديد الببتيد، يملك عديد النوكليوتيد متوالي sequence من السلاسل الجانبية - في هذه الحالة الأسس.

• تكتب بنية عديد النوكليوتيد دائماً من اليسار إلى اليمين في اتجاه 5' إلى 3'. عادة تكتب كمتوالي أسس مع أو دون

expression. ويتم إنتاج الرنا دائماً بشكل طاق وحيد، يدعى الطاق ذا المعنى sense strand (الطاق المقابل antisense في الدنا يدعى أيضاً الطاق المرصاف template). تستطيع أي سلسلة مفردة من الرنا أن تعود وتنطوي على نفسها لتشكيل بنية دبوس الشعر (ازدواج كامل completely hairpin) أو العروة الجذعية (ازدواج جزئي) paired (الشكل 20.2)، هذا إذا احتوت متواليات تكميلية تمكن الأسس من الازدواج. لاحظ أن ذلك يحفظ الطبيعة عكسية التوازي لازدواج الأسس. تشكل العروات الجذعية معظم بنية الرنا النقال tRNA.

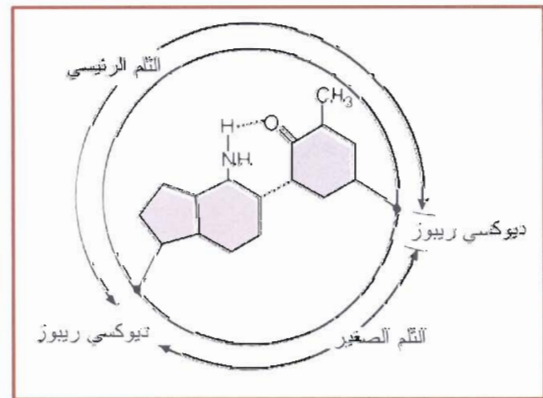


الشكل 20.2: بنية العروة الجذعية في الرنا. لاحظ الاتجاه عكسي التوازي في جذع ازدواج أسس.

### تمسخ الدنا Denaturation of DNA

كما هو الحال بالنسبة للبروتينات، يمكن أن تمسخ بنية الدنا بفعل عوامل فيزيائية وكيميائية. عندما يتمسخ الحلز عن طريق رفع درجة الحرارة، ينفصل كلا الطاقين أو ينصهر melt. يكتنف هذا تمزيق disruption كل من أزواج الأسس المتتممة والقوى المتوضعة stacking الكارهة للماء. إذا تم خفض درجة الحرارة تدريجياً، فإن الطاقين المتتامين يعودان للطبيعة renature (يطوع reanneal) إلى الحلز الثنائي double helix. خلال خطوة التنوي nucleation البطيئة الأولية، تشارك متواليات متتامة قصيرة خلال الانتشار العشوائي random. يتبع هذا بالخطوة السريعة للارتباط (zipping)

- يوجد ثلاثة أشكال رئيسة من الدنا، وكلها عكسية التوازي وتحافظ على ازدواج أسس Watson-Crick:
- الشكل B للدنا هو السائد والشكل الطبيعي يلتف إلى اليمين كل 10 أزواج من الأسس دورياً 34 أنغستروم كل لفة.
- ينتج الشكل A عن طريق نزع ماء الدنا المنقى، يلتف إلى اليمين كل 11 زوجاً من الأسس دورياً 26 أنغستروم كل لفة.
- الشكل Z هو المفضل للتمدد الطويل لتناوب alternating السيتوزين والغوانين، يلتف إلى اليسار كل 12 زوجاً من الأسس ودورياً 57 أنغستروماً، ويدعى أيضاً <math>Z-DNA</math>.
- بما أن زوج الأسس يتوضع بزواوية فإن الثلمين groove في الحلز غير متساويين حجماً (الشكل 19.2)
- يدعى الثلم الأضيق بالثلم الصغير minor groove. يدعى الثلم الأعرض بالثلم الرئيسي major groove ويدعى
- تمتد المجموعات الوظيفية لكل من البورين والبيريميدين بشكل وصفي باتجاه الثلمين، ويشمل هذا مجموعات المثيل على السيتوزين الممثل methylated وعلى الثيمين.
- يمكن أن يتأثر interact كل من الإنزيمات والبروتينات البنوية مع المجموعات الوظيفية في كل من الثلمين، مما يسمح لهما بتمييز متواليات ماء دون الحاجة لفك الحلز.



الشكل 19.2: يوضح مقطع عرضي لحلز الدنا المزدوج الثلم الرئيسي والصغير. لاحظ الشكل الفريد للمجموعات الوظيفية الممتدة إلى الثلم الرئيسي.

تعكس بنية الرنا دوره في التعبير الجيني gene

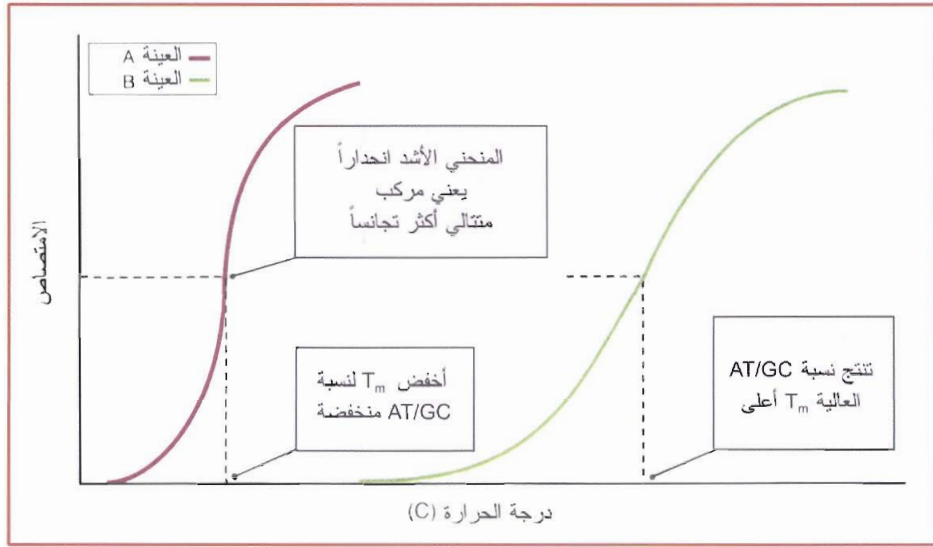
زيادة درجة الحرارة انفكك unwind الحلز وانفصاله إلى الشكل وحيد الطاق (امتصاص أكبر للـ UV). إذا رُسم plotted الامتصاص مقابل زيادة درجة الحرارة، ينتج منحنى الانصهار melting curve (الشكل 21.2). تدعى النقطة الوسطى من منحنى الانصهار درجة الانصهار melting point ( $T_m$ ).

- وتكون درجة الانصهار أعلى للعينات الحاوية على أسس أكثر من أزواج G-C (نسبة أعلى من GC/AT). في الشكل B من الدنا، تملك أزواج G-C ثلاثة روابط هيدروجينية في حين تملك أزواج A-T رابطاً هيدروجينياً واحداً.
- ومنحنى الانصهار هو الأشد إحداراً steeper للعينات المتجانسة homogeneous (متواليات متطابقة identical أو متشابهة similar) لجزيئات الدنا.

التي يتم خلالها صرف للمتواليات المتتامة الباقية. إذا نقصت درجة الحرارة بسرعة كبيرة منعتُ خطوة التنوي.

تشمل عوامل التسخين:

- درجة الحرارة العالية (لا فيزيولوجية): تفكك هذه الروابط الهيدروجينية المتشكلة خلال ازدواج الأسس المتتامة. وتنقص أيضاً التثبيت الكاره للماء الناجم عن توضع الأسس base-stacking.
- الـ pH العالية: تنتج شحنة سلبية قوية على مجموعات الأستر ثنائي الفوسفات، مما ينتج تدافع شحنة charge repulsion بين الطاقين.
- يقاس تسخين الدنا عن طريق خاصية فرط اللون hyperchromicity أي زيادة الامتصاص absorbance الذي يديه محلول الدنا بموجة طولها 260 nm عند التسخين. تسبب



الشكل 21.2: منحنيات انصهار الدنا: تقارن نسبة GC/AT المنخفضة مع نسبة GC/AT المرتفعة، ومقارنة الأحدار الشديد مع الانسياب الأعرض.

### نقاط رئيسية عن الحموض النووية

- الجذعية وفرط الالتفاف البنية الثالنية.
- لا يحتاج حلز الدنا لفتحته لتميز متواليات الأسس، لأن المجموعات الوظيفية على الأسس تمتد إلى النظم الرئيسي والصغير بطراز فريد، يمكن أن تميز البروتينات البنيوية والإنزيمات الأسس من مجموعاتها الوظيفية.
- يتطلب ازدواج الأسس توجيه طيفان الحلز في نمط عكسي التوازي.
- النوكليوتيدات التي تحوي الحموض النووية ذات بنية متسقة وتختلف بشكل أولي بالأساس البوريني أو البيرييميديني. وتصنف تبعاً للأساس، وحالة أكسدة الريبوز، امتلاكها لمجموعة أو أكثر من الفسفات مرتكزة إلى الريبوز.
- يملك كل من الدنا والرنا مستويات بنية أولية - ثانوية وثالثية مشابهة لتلك التي في البروتينات، تقدم توالي الأسس البنية الأولية، بينما تقدم البنية الحلزونية الممتدة البنية الثانوية، وتقدم العروة



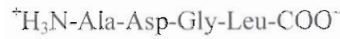
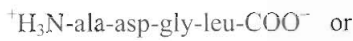


## 3

## Protein Structure and Function

## بنية البروتين ووظيفته

اليمن، ويكون المطراف terminal الأميني إلى اليسار.  
يدعى رباعي الببتيد أدناه ألانيل أسبارثيل غليسيل لوسين:



الروابط الببتيدية هي روابط أميدية بين المجموعة الكربوكسيلية- $\alpha$  لحمض أميني أول والمجموعة الأمينية- $\alpha$  لحمض أميني آخر (الشكل 1.3)، والنتيجة هي بنية مستوية تثبت بالرنين resonance بين المجموعات الكربوكسيلية- $\alpha$  والأمينية- $\alpha$ . لأن السلاسل الجانبية تمتد خارجاً من سلسلة الببتيد ويتأثر بعضها مع بعضها الآخر أو مع جزيئات أخرى.

## الباثولوجيا PATHOLOGY

## طفرات الهيموغلوبين Hemoglobin Mutation

في كلا هيموغلوبيني الخلية المنجلية (HbS) والهيموغلوبين C يلاحظ استبدال لحمض أميني وحيد في السلسلة 16 من الغلوبين  $\beta$ . حيث يتم في غلوبين الخلية المنجلية استبدال الفالين اللا فطري بمثالة قطبية طبيعية هي الجلوتامات، في حين يوجد في الهيموغلوبين C استبدال الليزين القطبي بالجلوتامات لتقطبي. والتأثير الناتج عن هذه التغيرات في البنية الأولية على البنية الرباعية يؤدي إلى توبات الخلية المنجلية الخطيرة مع فقر الدم الانحلالي اللاحق (HbS) ويؤدي إلى فقر الدم الانحلالي المزمن الخفيف في حال (HbC) الذي قد يتطلب طبيياً انتباهاً قليلاً.

تنتج بلمرة الحموض الأمينية جزيئاً خطأً يشار إليه جنسياً بعدد الببتيد (الشكل 2.3). يمكن أن تشير التسمية الأكثر نوعية إلى عدد الحموض الأمينية في عديد الببتيد مثلاً ثنائي الببتيد (2 مثالة حمض أميني) أو قليل الببتيد (بضعة ثلاثيات حموض أمينية نسبياً). تحدد خصائص عديد الببتيد بالسلاسل الجانبية لحموضها الأمينية.

## البنية الثانوية Secondary Structure

البنية الثانوية هي بنية امتداد منتظم تثبت بالروابط الهيدروجينية بين الروابط الببتيدية (الشكل 3.3). رغم عدم اكتساف السلاسل الجانبية في الروابط الهيدروجينية التي

## المحتويات

## مستويات التعقيد البنيوي

البنية الأولية

البنية الثانوية

البنية فوق الثانوية والميادين

البنية الثالثية

البنية الرباعية

التمسخ

## تحليل بنية البروتين

طرق دراسة البنية الأولية

طرق دراسة بنية الرتب الأعلى

طراز بروتينات: الهيموغلوبين والميوغلوبين

مقارنة الهيموغلوبين والميوغلوبين

التعاون

التفارع

اعتلالات الهيموغلوبين

## ●●● مستويات التعقيد البنيوي

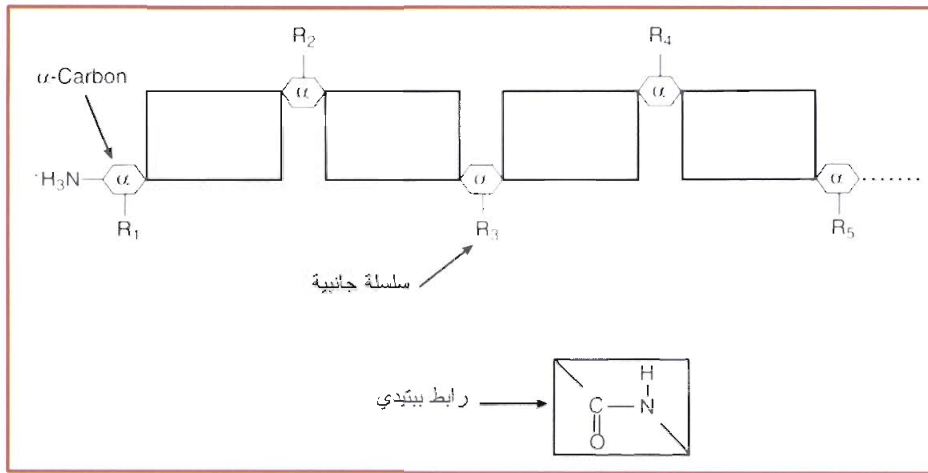
## LEVEL OF STRUCTURAL COMPLEXITY

## البنية الأولية Primary Structure

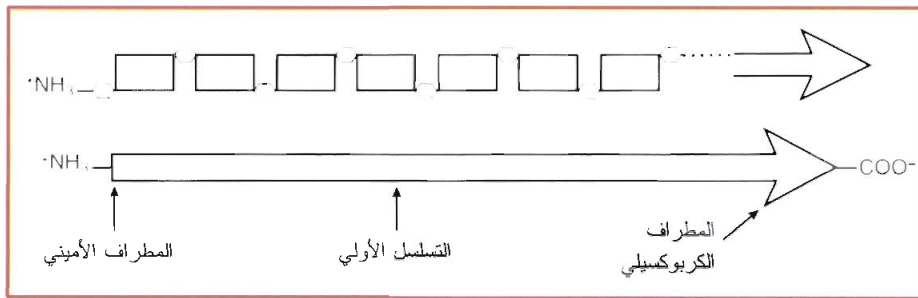
البنية الأولية للبروتين ببساطة هي المتوالي sequence الخطية للحموض الأمينية والتي يرتبط مع بعضها بواسطة الروابط الببتيدية peptide bonds. بنى الرتب الأعلى والتي تشمل أياً من الروابط ثنائية السلفيد تحدد جزيئاً بواسطة البنية الأولية. بما أن البنية الأولية تترايط مباشرة مع توالي أسس الثلاثيات (triplet bases) في الجين المناسب، فإن الرموز الجينية genetic code يحتوي مواصفات جميع مستويات بنية البروتين.

تقرأ المتوالي الخطية للحموض الأمينية من اليسار إلى

تشكل البنية الممتدة، إلا أنها يمكن أن تحدد نمط البنية الثانوية وثباتيتها. ينتج نمطان رئيسيان من البنية بهذا النمط من الروابط وبتأثيرها. (pleated sheet) هما هيئة الحلز- $\alpha$  (  $\alpha$ -helix) وبنية الصحيفة المطوية  $\beta$ - ( $\beta$ -).



الشكل 1.3: الرابط الببتيدي الذي يربط ذرات الكربون  $\alpha$  وسلاسلها الجانبية معاً إلى عديد الببتيد. تفضل هيئة المفروق، حيث تنتج بنية صلبة تقيد حرية الحركة عدا الدوران حول الروابط التي تصل إلى الكربون  $\alpha$ .



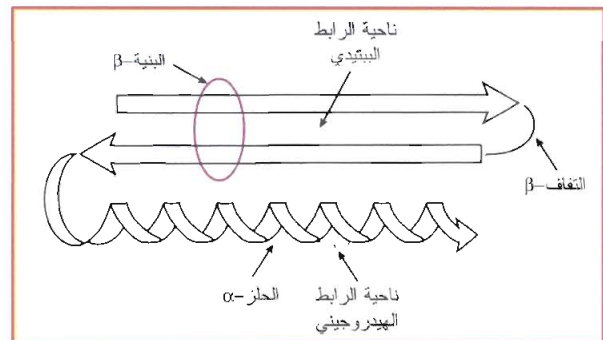
الشكل 2.3: القطعية في عديد الببتيد.

للبرولين هيدروجين ليشارك في ثبات الحلز، فإنه يشار إليه "بفاصل الحلز" helix breaker. يوجد الحلز  $\alpha$  في معظم البروتينات الكروية globular وفي بعض البروتينات الليفية fibrous protein (على سبيل المثال  $\alpha$ -كيراتين).

### هيئة بنية الصحيفة المطوية- $\beta$

#### $\beta$ -Pleated Sheet Conformation

تتألف بنية الصحيفة المطوية  $\beta$  (تدعى أيضاً بالبنية  $\beta$ ) من نواح امتدادية لمتواليات عديد الببتيد متجاورة جنباً إلى جنب (الشكل 3.3). وكالعادة فإنها تثبت بروابط هيدروجينية بين الروابط الببتيدية للمتواليات المتجاورة. يمكن أن يكون توجه السلاسل المتجاورة نفسه الاتجاه (على التوازي parallel) أو تكون متعكسة (عكسية التوازي antiparallel). توجد البنى  $\beta$ - في 80% من البروتينات الكروية وفي ليف الحرير.



الشكل 3.3: تشمل البنية الثانوية الحلز  $\alpha$  والصفحة المطوية  $\beta$ .

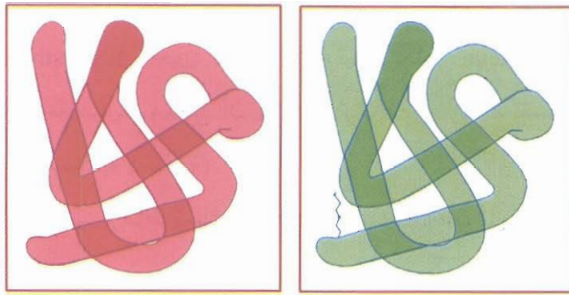
### هيئة الحلز $\alpha$ - $\alpha$ -helix Conformation

الحلز  $\alpha$  هو حلزون يميني الالتفاف مع توضع الروابط الببتيدية على السلاسل الداخلية والخارجية الممتدة إلى الخارج. يثبت عن طريق تشكيل منتظم لروابط هيدروجينية موازية إلى محور الحلز، تتشكل بين المجموعتين الكربونيلية والأمينية للحموض الأمينية كل رابع رابط ببتيدي. وبما أنه ليس

• تنحني البنية  $\beta$ - عند التفافات  $\beta$  (تلفها عائدة إلى بنية الميدان).

### البنية الثالثة Tertiary Structure

البنية الثالثة هي بنية ثلاثية الأبعاد الكاملة -3D لعديد الببتيد. تتشكل تلقائياً وتتثبت بكل من تأثيرات السلاسل الجانبية وفي البروتينات الخارج خلوية extracellular، بروابط ثنائية السلفيد. هذا الطي يجمع سوية متواليات بعيدة لمتعدد بيتيدات خطي الى بنية ثابتة (الشكل 4.3). في البروتينات الذوابة توجد السلاسل الكارهة للماء في داخل البروتين، بذلك تُجمع الميادين سوية لتصغير تعرض السلاسل الجانبية الكارهة للماء على وجية الماء. وتوضع الحموض الأمينية الأليفية للماء التي يمكنها أن تشكل روابط هيدروجينية إلى الماء على سطح البروتينات الذوابة. بما أن الأغشية الخلوية هي بيئة كارهة للماء، لذلك احتمال امتلاك البروتينات الغشائية الكاملة مجموعات كارهة للماء أكبر وتشد الغشاء إلى السطح بمجموعات أليفة للماء.



الشكل 4.3: البنية الثالثة للميوغلوبين (A) والجلوبين  $\beta$  (B).

تدعى البنية الأكثر ثباتاً في أي ظرف فيزيولوجي الهيئة الفطرية للبروتين ويثبت الهيئة الفطرية أربعة تأثيرات للسلسلة جانبية.

• **التأثيرات الكارهة للماء:** تنفر السلاسل الجانبية الكارهة للماء من الماء وتدفع سوية إلى داخل البروتينات للأبعاد عن البيئة المائية.

• **قوى فاندر فالس:** يتطور تجاذب لا نوعي اعتماداً على قرب الذرات المتأثرة، إذا كان شكل السلسلة الجانبية يسمح

### الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

#### أمراض البريون Prion Disease

تتشكل البريونات (PrP<sup>Sc</sup>) من البروتينات العصبية الطبيعية (PrP) وهي مسؤولة عن الاعتلالات الدماغية encephalopathies عند البشر (داء Creutzfeldt-Jakob)، والرأوش scrapie في الأغنام، الاعتلال الدماغي الإسفنجي البقري (Bovine Spongiform Encephalopathy)، وينتج الاتصال بين البريونات الطبيعية PrP<sup>C</sup> و PrP<sup>Sc</sup> في تحويل البنية الثانوية لـ PrP<sup>C</sup> من شكل الحزب  $\alpha$  المساند إلى الشكل المساند من الصحيفة المطوية  $\beta$ . تشكل هذه البنية البروتينية المتبدلة، تكديساً خيطياً طويلاً يخرب النسيج العصبي تدريجياً، والشكل PrP<sup>Sc</sup> الضار مقاوم بشدة للحرارة، والإشعاع فوق البنفسجي وإنزيمات البروتياز.

### البنية فوق الثانوية والميادين

#### Supersecondary Structure and Domains

البنية فوق الثانوية أو الموتيفات motifs هي توليفات compination مميزة من بنية ثانوية 10-40 ثمالة حمض أميني في الطول تتكرر في بروتينات مختلفة. وهي تجسر الثغرة بين قلة التنظيم النوعي للبنية الثانوية وبين الطي عالي النوعية للبنية الثلاثية. ويمكن للموتيف نفسه أن ينجز وظائف متشابهة في بروتينات مختلفة:

• يقدم موتيف band حزمة الحزرات الأربع جوف cavity للإنزيمات لتربط المجموعات البديلة prosthetic groups أو تميمات العامل cofactors.

• الموتيف البرميلي بيتا  $\beta$ -barrel يمكن أن يربط الجزيرات الكارهة للماء مثل الريتينول في داخل البرميل.

• يمكن أن تكون الموتيفات أيضاً مزيجاً من كل من هيئات  $\alpha$  و  $\beta$ .

• يمكن أن يكون للموتيفات وظيفة ربط اللجين (ليجاندا) ligand نوعياً أو يمكنها أن تشارك في بنية الميدان.

تقسم البنية الأولية عادة إلى ميادين domains بطول 25-300 ثمالة حمض أميني. يمكن أن تطوى الميادين الفردية بشكل مستقل داخل كل عديد بيتيد إلى هياؤ ثابت. وتدعى الناحية داخل الجين البيولوجي التي ترمز لميدان domain الأكسون exon. ويمكن أن يتألف الميدان من موتيف أو أكثر.

ورغم مشاركة الميادين البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين، فهي لا تصف البنية الرباعية الكاملة للبروتين. يتم تفصلات البنية المنتظمة في الميادين عن طريق حنسي عديد الببتيد.

• تنحني الحزرات  $\alpha$ - عند مواضع ثمالات البرولين.

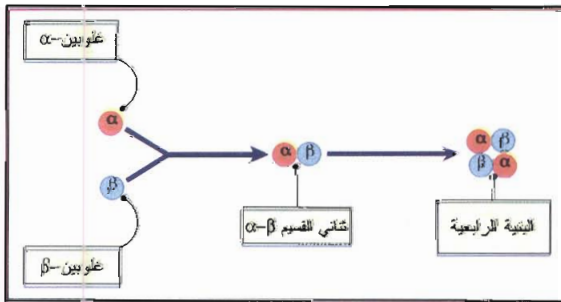
المرن والجلد، أكثر في أظافر الأصابع القاسية). على العكس يتركب كل من الكيراتين- $\alpha$ ، البروتين الليفي غير المرن، ليف الحرير، من صحائف مطوية  $\beta$ -عكسية التوازي، والبنية- $\beta$  مقاومة بشدة البروتياز.

تقوم روابط ثنائية السلفيد في تثبيت الهيئة العطري في الفراغ خارج الخلوي حيث الشروط الفيزيولوجية أكثر تفاوتاً. وتشكل الروابط ثنائية السلفيد بفعل مصاوغ البروتين ثنائي السلفيد (المتوضع في لمعة الشبكة الهيولية الباطنة endoplasmic reticulum) خلال طي عديد الببتيد إلى البنية الثالثية.

### البنية الرابعة Quaternary Structure

تشير البنية الرابعة إلى تركيب البروتين من لوحدات (الشكل 5.3). تتشارك وحدات عديد الببتيد في أسلوب fashion عالي النوعية ليشكل قليل القسيمات oligomers وظيفي (mer: جسم). العدد الأكثر شيوعاً من الوحدات هو إما 2 (ثنائي) أو 4 (رباعي)، ولكن يوجد أيضاً بنى ذات تسلسل أعلى ثلاثي القسيم وخماسي pentamer القسيم سداسي وثمانسي القسيم.

- متغايرة القسيم heteromeric: تتركب من وحدات مختلفة، تنتج كل منها من قبل جين مختلف.
- متجانسة القسيم homomeric: تتركب من نفس وحدة الموحود، وتنتج من قبل الجين نفسه.



الشكل 5.3: البنية الرابعة للهيموغلوبين.

تتماسك البنية الرابعة بعضها مع بعض بواسطة روابط لا تساهمية بين نواحي السطوح المتكاملة الأليفة للماء والكارهة للماء على وحدات عديد الببتيد. إضافة إلى السلاسل الجانبية الحمضية والأساسية التي يمكن أن تشكل ارتباطات ملحية.

بتوافق fit جيد بين السطوح، تتطور قوى جاذبة. يعطي التوافق الضعيف إما تدافعاً أو لا يعطي أي قوة. ملاحظة: كل من التأثيرات الكارهة للماء وشكل السلاسل الجانبية هي عوامل أساسية في تحديد البنية الرابعة.

- روابط الكهربياء الساكنة electrostatic bonds: السلاسل الجانبية متعاكسة الشحنة يمكن أن يجذب بعضها بعضاً، مشكلة جسوراً ملحية. وتلعب دوراً في ربط الركائز substrates والمستفعلات التفارغية allosteric effectors وفي تراكب association البروتين مع جزيئات البروتين الأخرى (انظر البنية الرابعة لاحقاً)، إضافة إلى أنها يمكن أن تربط كميات كبيرة من الماء لتذويب البروتين عند توضع على السطح.
- الروابط الهيدروجينية: يمكن أن تشارك المجموعات القطبية بشحنة موجبة جزئياً بين معطي الهيدروجين ومتقبل الهيدروجين ليشكل رابطة ضعيفاً (انظر أيضاً الفصل 1). تتطلب بعض البروتينات لتصبح وظيفية تضمين incorporation جزئي لا بروتيني هو المجموعة البديلة، إلى البنية الثالثية، ويفتقد الصميم البروتيني إلى المجموعة الضميمة prosthetic في حين يتضمن البروتين الكامل holoprotein المجموعة البديلة ويمكن أن يكون الارتباط إما روابط تساهمية أو لا تساهمية (ضعيفة).
- البروتين: ارتباط تساهمي covalent attachment إلى السلسلة الجانبية لليزين.

• الهيم: ربط لا تساهمي في مقر ارتباط الهيم الكاره للماء. يتم تلاؤم البنية الثالثية لكل من البروتينات الليفية والبروتينات الكروية مع دورها البيولوجي. على سبيل المثال الكيراتين- $\alpha$  هو بروتين ليفي مرن متعدد الوحدات فيه الليفي البدئي protofibril هو الوحدة الأساسية. تتكون اللييفات البدئية من أربع حلزات  $\alpha$ -مبينة الالتفاف تتوضع في حلزات يسارية مفرطة الالتفاف. وتلف اللييفات البدئية هذه إلى اللييفات الدقيقة microfibrils، التي تلف بدورها إلى اللييفات الكبرية macrofibrils (العيانية)، ومن ثم تتصلب هذه اللييفات الكروية بروابط ثنائية السلفيد (أقل في الشعر

الغذائية إلى حموض أمينية.

بعض البروتينات تكون قادرة على إعادة الطي refolding تلقائياً بعد التمسح فعلى سبيل المثال الريبونوكلياز A تعود لبنيتها الطبيعية مع النزح التدريجي للتمسخ. وتستبقى البروتينات الأخرى قدرات متفاوتة على استعادة طبيعتها اعتماداً على مدى تمسخها.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### أجسام هينز Heinz Bodies

أجسام هينز تتركب من الهيموغلوبين المتمسخ الذي أصبح مؤكسداً في خلايا الكريات الحمراء. ويشكل الهيموغلوبين المتمسخ تراكبات مرئية على الغشاء الخلوي للكريات الحمراء. تتشكل أجسام هينز تحت شروط من الكرب stress للتأكسدي العالي، كما هو عليه الحال عند تناول الدواء المضاد للملاريا البريمافين، أو في المرضى المصابين بتفاوت هيموغلوبين غير ثابت unstable haemoglobin variant.

### نقاط رئيسية عن مستويات التعقيد البنيوي

- تعتمد وظيفة البروتين على الهيئة الفطرية الثابتة، والتي بدورها تتحدد بالبنية الأولية أو المتوالية.
- البنية الأولية هي متوالية خطية بسيطة للحموض الأمينية المتصلة بروابط ببتيدية تساهمية مستوية.
- البنية الثانوية هي بنية ممتدة منتظمة وهي محدودة بشكلين: الحلز  $\alpha$ - والبنية  $\beta$ -.
- موتيفات motifs البنية فوق الثانوية هي ترابطات مميزة للبنية الثانوية التي تتكرر في البروتينات التي تنجز وظائف متشابهة.
- الميادين domains هي بنى ثلاثية الأبعاد مستقلة تتركب من موتيفات بنية فوق ثانوية تنجز وظائف نوعية داخل البروتين، وهي ليست البنية النهائية للبروتين.

### تحليل بنية البروتين

#### ANALYSIS OF PROTEIN STRUCTURE

#### طرق دراسة البنية الأولية

#### Methods for studying primary structure

تبين طرق تحليل البنية الأولية، أو تحليل المتوالية تأثيرات الطفرات الجينية genetic mutations وتوضح التنادد homologies في عائلات البروتينات (مثال عائلة الغلوبين). يوجد ثلاث خطوات أساسية في تحليل البنية الأولية:

1. تركيب الحموض الأمينية: يحدد تركيب الحموض الأمينية بتحليل كمي يتبع هضم البروتين بالحمضية (تفصم كل الروابط الببتيدية).

بما أن القوى الضعيفة نفسها التي تثبت البنية الرابعة هي مكتشفة في تثبيت البنية الرابعة، يمكن أن تتفكك الوحدات عن بعضها. ومن الممكن أن يكون هناك تثبيت تساهمي بروابط ثنائية السلفيد داخل السلسلة.

### العلوم العصبية NEUROSCIENCE

#### البروتين الشنواني $\beta$ -Amyloid protein

أمراض التنكس العصبية neurodegenerative diseases، مثل داء ألزهايمر (AD) Alzheimer's disease هي اضطرابات في الجملة العصبية المركزية تتميز بفقدان وظيفة وموت الأعصاب في الدماغ، مما يقود إلى فقد مترقي للوظيفة المعرفية cognitive function والذاكرة memory. وتتضمن التغيرات الباثولوجية المترافقة مع ألزهايمر تشكيل نويحات عصبية neuritic plaques (تدعى أيضاً شيخوخة senile) وجذائك عصبية ليفية neurofibrillary tangles. تحوي اللويحات العصبية البروتين الشنواني  $\beta$  المشتق من التحول الحال للبروتين protenolytic طبيعة الشنواني  $\beta$  العصبى (APP). ولين ترسب الشنواني  $\beta$ -Amyloid في الأعصاب سام للعصب neurotoxic.

يسمح الاتصال بين الوحدات بالتأثر بتأثر يسهل تغيير في الشكل - والوظيفة - للوحيدة المجاورة. هكذا يمكن أن تتأثر الوحدات المتعددة عن طريق ربط لجين وحيد.

### التمسخ Denaturation

يدعى تمزق disruption الهيئة الفطرية native conformation وفقدانها بالتمسخ، و يترافق بفقدان الفعالية البيولوجية، ويحدث التمسح بسبب شروط لا فيزيولوجية:

- تغيرات شديدة في الـ pH.
- تغيرات شديدة في القوة الأيونية.
- المنظفات.
- ارتفاع درجة الحرارة.
- التفاعل مع المعادن الثقيلة (الزرنيخ والزرنيق والرصاص).

مع التغير التدريجي للشروط الفيزيولوجية التي تثبت بنية الرتب الأعلى سيكون هناك تمزيق تدريجي موافق في البنية الثانوية والثالثية والرابعة مما يقود إلى فتح بنية البروتين دون أن تتأثر البنية الأولية. يصبح عديد الببتيد المتمسخ عشوائياً ويتكدس مع عديدات ببتيد أخرى متمسكة ليشكل رسابة غير ذوابة. تكون البروتينات المتمسكة بسبب الهيئة المفتوحة أكثر عرضة للهضم بالإنزيمات الحالة. تمسخ حموضة المعدة البروتينات الغذائية وكذلك يمكن للإنزيمات الهاضمة - البسين والتربين والكيموتربسين - أن تحلّم البروتينات

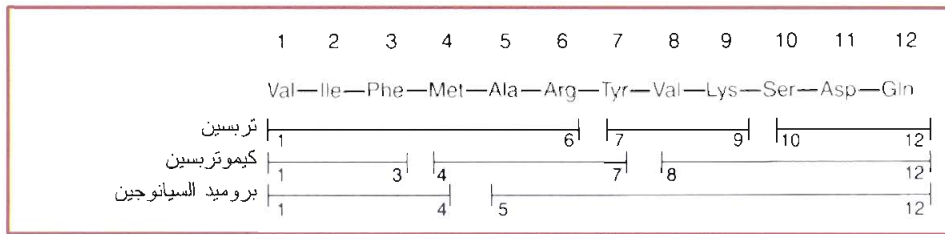
لتحديد متواليات الببتيدات حتى طول 50-60 ثمانية حمض أميني.

3. ربط الشداف: ينتج شطر البروتين في نقاط مختلفة أجزاء متراكبة (الشكل 6.3). وتستنتج البنية الأولية الإجمالية عن طريق ربط كل شذفة مع الأخرى.

• إن روابط ثنائية السلفيد ثابتة بالإمادة الحامضة. إن السيستين هو ثنائي الحمض الأميني المتكون من ثنائي سيستين. يمكن أن تشطر الرابطة ثنائية السلفيد بالتفاعل مع عامل مختزل مثل المركبتوإيتانول mercaptoethanol، ثم يمنع من إعادة التشكل بالتفاعل مع كاشف السلفهيدريل sulfhydryl مثل أسيتات اليود iodoacetate.

2. تحديد متواليات الشداف *fragment sequencing*: تفصم الحلمة النوعية بالكيمائويات أو بفعل الإنزيمات الهاضمة الروابط الببتيدية بمواضع نوعية لتنتج شذف ببتيدية صغيرة يمكن التعامل معها بسهولة. يتبع هذا بتدرك إدمان Edman degradation لكل شذفة.

• يحلمه التربسين الجانب الكربونيلي لليزين والأرجينين.  
• يحلمه الكيموتربسين الجانب الكربونيلي للحلقات العطرية (الفينيل ألانين والتروزين والترتوفان).  
• يشطر بروميد السيانوجين الجانب الكربونيلي للميثيونين.  
• يكتنف تدرك إدمان النزاع المتتابع وتحديد هوية الحمض الأميني في المطراف الأميني بالتفاعل مع الفينيل إيزوثيوسيانات phenylisothiocyanate وتستخدم



الشكل 6.3: تراكب overlapping الشداف المستخدمة في تحديد متواليات عديد الببتيد.

البروتينات الفردية في أجزاء منفصلة عند الشداف. يمكن أن يعتمد التأثير مع المطرس الصلب على المميزات الفيزيائية والكيميائية.

• الترشيح الهلامي *Gel exclusion*: يستبعد المطرس matrix المسامي الجزيئات فوق وزن جزيئي معين، والحجم المتيسر للجزيئات الكبيرة مقيد، بذلك تشطف الجزيئات الأكبر أولاً، ثم تتع بالجزيئات الأصغر.  
• تبادل الأيون *ion exchange*: يربط المطرس المشحون إيجابياً أو سلبياً البروتينات المشحونة عكسياً، تنزع البروتينات بشكل منفصل بملح (قوة أيونية) أو مدروج pH. يستخدم غالباً الاستشراب بتبادل الكاتيون لفصل وتحليل الحموض الأمينية من حلامات البروتين.

• الألفة *affinity*: تمثل اللجينات المرتبطة تساهمياً إلى مطرس تميم الإنزيم، ركيزات، أو جزيئات صغيرة أخرى، يرتبط البروتين المنقى بقسوة إلى اللجين ومن ثم يشطف إما مع

## طرق دراسة البنية ذات الترتيب الأعلى

### Methods for Studying Higher Order Structure

تأخذ طرق تنقية البروتينات وتشخيصها ميزة البنية الثالثية والرابعة.

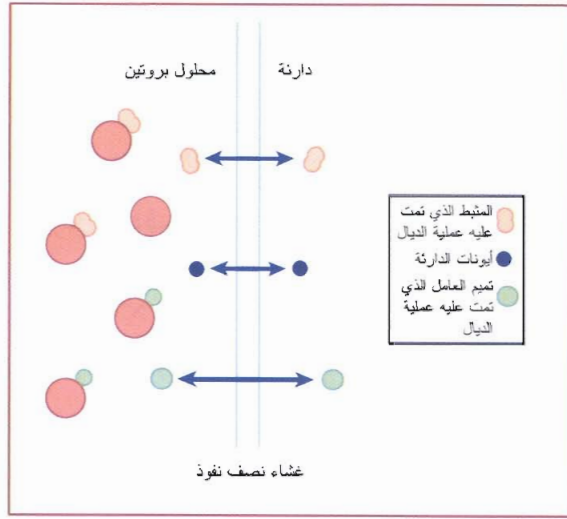
#### ترسيب البروتينات *Protein Precipitation*

تقود زيادة تركيز الملح لمحلول بروتيني إلى تجفاف البروتين عن طريق الارتباط المترقي للماء في القشرة المائية، وتكدس البروتينات منزوعة الماء وترسب بنقطة (درجة) الترسيب بالملح النوعية لكل بروتين. هكذا يمكن فصل البروتينات اعتماداً على الذوبانية التفريقية.

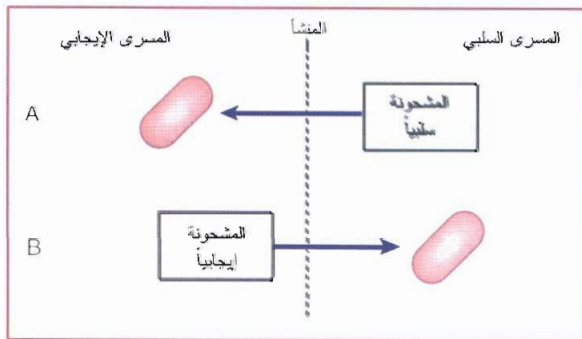
#### الاستشراب *Chromatography*

عند تطبيق مزيج بروتين إلى مطرس مستقر، عادة في عمود، سينفصل كل بروتين إذا كان له تأثير مختلف مع المطرس (استبعاد الهلامة لا يعتمد على الألفة للمطرس)، تجمع

الكهربي لكل من تنقية وتمييز البروتينات. يظهر عادة طراز الهجرة بالتلوين المباشر بصيغ dye أو عن طريق التلطيخ plotting على التروسيلوز، ويمكن أن ينجز التظهير عن طريق التلوين أو بتفاعل لوني إنزيمي، أو أصداد موسومة labeled antibodies.



الشكل 7.3: تنقية البروتينات بالديال.



المشكل 8.3: هجرة عينات بروتين مشحونة إيجابياً ومشحونة سلبياً في الرحلان الكهربائي.

### البصم Fingerprinting

يتم الحصول على طراز نوعي ووصفي عندما تعرض البروتينات إلى هضم حال للبروتين انتقائي ومن ثم تفصل على بعدين، الأول بالاستشراب والثاني بالرحلان الكهربائي. يمكن أن يستخدم أيضاً الرحلان الكهربائي ثنائي البعد. وينتج التلوين طراز من البقع التي تمثل بصمات بروتينية فريدة. وبما أن معظم الببتيدات تهاجر إلى بقعة فريدة، يمكن لهذه الطريقة أن تفحص الاختلافات بين البروتينات بمحض أميني

الدهن غير المرتبط أو بمدرجات الـ pH. تستخدم هذه الطريقة غالباً لتنقية الإنزيمات أو المستقبلات، وتستخدم طريقة الاستشراب بالألفة المناعية أصداد مثبتة لربط جزيئات نوعية.

- الاستشراب بالطور المعكوس - reverse phase chromatography أو الاستشراب الكاره للماء hydrophobic chromatography: تلتقط الجزيئات المدمصة إلى المطرس اللاقطبي بواسطة مدرج تركيز متزايد من الماء الممزوج مع مذيب لا قطبي.
- الاستشراب السائل عالي الأداء high performance liquid chromatography: تتطلب الخزانات الراتنجية ضغطاً عالياً للشطف لكن تنتج فصلاً يميز أعلى.

### التسييد Centrifugation

عندما تتعرض عينة بروتين لحقل تسييد، تنفصل البروتينات الفردية تبعاً لمعدل تنقلها (الحجم والشكل). يعبر عن وحدات الترسيب كوحدة سفيدبيرغ (S).

### الديال Dialysis

عندما توضع عينة بروتين في كيس أو في وعاء آخر مركب من غشاء نصف نفوذ ويغمس في محلول دائرة (الشكل 7.3)، تنتشر الجزيئات الأصغر عبر مسامات الغشاء، الجزيئات الأكبر مثل البروتينات تحتبس. يستخدم الديال عادة لنزع الملح كالذي يتبع الترسيب بالملح، أو تمييمات العامل أو المثبطات المرتبطة بشكل قابل للعكس. تستخدم المراشح نصف النفوذة، لفصل الجزيئات ذات وزن جزئي نوعي محدد اعتماداً على الحجم أو على تركيز البروتينات في المحلول. يعزز الترشيح عن طريق الضغط الإيجابي أو التسييد.

### الرحلان الكهربائي Electrophoresis

تطبق عينات البروتين على هلامية مسامية (أو شريط من أسيتات سيللوز cellulose acetate) في محلول دائرة وعندما تعرض إلى حقل كهربائي فإنها سوف تهاجر باتجاه المسرى الكهربائي المشحون عكسياً. يعتمد معدل الهجرة على حجم وشكل وشحنة كل بروتين (الشكل 8.3). يستخدم الرحلان

## ●●● بروتينات نموذجية: الهيموغلوبين

## والميوغلوبين

## MODEL PROTEIN: HEMOGLOBIN AND MYOGLOBIN

## مقارنة الهيموغلوبين والميوغلوبين

## Hemoglobin and Myoglobin Comparison

تمت دراسة كل من الهيموغلوبين والميوغلوبين والبروتينات ذات العلاقة سريرياً، وتخدم كبروتينات نموذجية، لأنها تساعد في توضيح المبادئ الأساسية للبنية والوظيفة. يتوافق كل من التشابهات والاختلافات في الوظيفة مع مميزاتها البنوية. سوف يلاحظ أن اختلافات صغيرة في البنية الأولية يمكن أن تنتج اختلافات كبيرة في الوظيفة (الجدول 1.3).

## الأدوار الخلوية Cellular Roles

ينقل الهيموغلوبين الـ  $O_2$  من الرئتين إلى الأنسجة، ويوجد فقط في الكريات الحمراء (خلايا الدم الحمراء، RBC) وبالتالي فقط في الدم. يربط الهيموغلوبين الأكسجين بشكل قابل للعكس ويصبح مشبعاً بالأكسجين بتركيز أكسجين عالٍ في الرئتين. ويحرر الأكسجين بتوتر أكسجين أخفض في الأنسجة حيث يستخدم الأكسجين للاستقلاب الهوائي. تنظم ألفة الهيموغلوبين للأكسجين (انظر لاحقاً)، مع ألفة أعلى للأكسجين في الرئة، معززة الارتباط للنقل، وألفة أقل في الأنسجة، معززة تحرير الأكسجين للاستقلاب.

يوجد الميوغلوبين في القلب والعضلة الهيكلية لا في الدم، وهو يربط الأكسجين بشكل محكم أكثر من الهيموغلوبين ويخدم كدائرة أكسجين في الأنسجة. يحرر الأكسجين عندما يصبح النسيج ناقص التأكسج. على عكس الهيموغلوبين فإن الميوغلوبين لا يغير ألفته لـ  $O_2$  عندما يرتبط مع كميات متزايدة من  $O_2$ .

واحد. وسيملك كل بروتين تبصيصاً فريداً اعتماداً على بنيته الأولية الفريدة.

## الانعراج بالأشعة-X: X-ray Diffraction

بما أن للبروتين بنية ثلاثية ثابتة وحيدة، فإنها يمكن أن تشكل شبكة بلورية تعرج الأشعة-X لتنتج خريطة كثافة إلكترونية، ثم يمكن أن يتحول طراز انعراج الأشعة السينية إلى شكل إلكتروني يعالج بالحاسوب ليُزود صورة ثلاثية الأبعاد عالية الدقة لبنية البروتين.

## الرنين المغناطيسي النووي (NMR)

## Nuclear Magnetic Resonance

الـ NMR يدعى أيضاً تصوير رنين مغناطيسي (MRI) magnetic resonance image عندما يطبق على الأعضاء والأنسجة، وهو يكون صورة ثلاثية الأبعاد للبروتينات في محلول عن طريق قياس تواترات رنين نواة ذرية. تقدم هذه الطريقة معلومات عن بنية بروتينٍ ما لكنها تتطلب معرفة البنية الأولية للبروتين وعادة هي قابلة للتطبيق بشكل أساسي على البروتينات الأصغر.

## نقاط رئيسية عن تحليل بنية البروتين

- البنية الثلاثية هي البنية ثلاثية الأبعاد الكاملة للبروتين، تتركب من كل بنى الميادين domains، مع توجه السلاسل الجانبية الكارهة للماء باتجاه المركز والسلاسل الجانبية الأليفة للماء باتجاه وجبهة الماء.
- تصف البنية الرابعة تركيب البروتين الوظيفي من الوحدات.
- الترتيب الأعلى لبنية البروتين تثبت بروابط كيميائية ضعيفة تسمح بتغيرات صغيرة في الهيئة ضرورية عند ارتباط اللجان أو التفاعلات التحفيزية، بينما تثبت الروابط ثنائية السلفيد بشكل أكبر البروتينات المفردة.
- يتسبب تمزيق breaking الروابط الكيميائية الضعيفة بزيادة الحرارة، أو الـ pH، أو القوة الأيونية، أو المعادن الثقيلة، في فقد بنية الترتيب order الأعلى وفقد الوظيفة.
- تسمح تنقية البروتينات بتحليل البنية الثلاثية والرابعة، وتحليل لاحق لمساوية الحموض الأمينية يسمح بمقارنة بروتينات التنادد.



الجدول 1.3: مميزات الهيموغلوبين والميوغلوبين

الميوغلوبين	الهيموغلوبين	الوظيفة الموضع
تخزين $O_2$ فقط في العضلة الهيكلية	نقل $O_2$ فقط في الكريات الحمر	الألفة لـ $O_2$ في الأنسجة
عالية	منخفضة	الألفة لـ $O_2$ في الرئتين
عالية	عالية	تبدل الألفة لـ $O_2$ مع الـ $PO_2$
لا	نعم	تنظيم التفارغ
لا	نعم	البنية الرباعية
لا - موجود	نعم - رباعية القسيمات	

الجدول 2.3: البنية الرباعية رباعية القسيمات للهيموغلوبين

المرحلة التطورية	اختصار	بنية رباعية	شدة الهيموغلوبين الكلي في البالغ
المضغة	Hb Gower 2	$\alpha_2\epsilon_2$	0
الجنين	HbF	$\alpha_2\gamma_2$	~1%
البالغ	HbA	$\alpha_2\beta_2$	90%
البالغ	HbA <sub>2</sub>	$\alpha_2\delta_2$	~2%
البالغ	HbA <sub>1c</sub>	$\alpha_2\beta_2$ - غلوكوز	~5%

### البنية الثالثية Tertiary Structure

يملك كل من الهيموغلوبين والميوغلوبين بنى ثالثة متشابهة:

- يتألف كل منهما من حلزات  $\alpha$  مع نواحي واصلة بين الحلزات (انظر الشكل 4.3).
- كلاهما مكنز compact بشكل كبير بالتمالات الأليفة للماء باتجاه الخارج والتمالات الكارهة للماء باتجاه الداخل.
- لكل منهما جيب كاره للماء لمشاركة مجموعة هيم بديلة prosthetic واحدة.

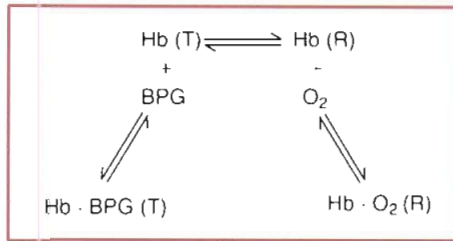
يحدد تشكيل البنية الرباعية رباعية القسيم للهيموغلوبين، لكن ليس للميوغلوبين، بتأثرات كارهة للماء وروابط هيدروجين وجسور ملحية بين ثملات الحموض الأمينية على سطح موحودات الهيموغلوبين. أما في الميوغلوبين فتكون الحموض الأمينية السطحية قطبية بشكل أساسي وتحسن ذوبانية البروتين.

### البنية الرباعية Quaternary Structure

يملك الهيموغلوبين بنية رباعية رباعية القسيمات tetrameric تتركب من موحودين غلوبولين مختلفين، وتعتمد وحدات الموحود النوعية على المرحلة التطورية للفرد (الجدول 2.3). وينتج الغلوبولينات جينات مختلفة تكون فعالة خلال مراحل مختلفة من تطور الإنسان. يتركب الهيموغلوبين F من سلاسل  $\alpha$  و  $\gamma$ ، وهو الشكل السائد في الجنين. ويتركب الهيموغلوبين A، من السلاسل  $\alpha$  و  $\beta$ ، وهو الشكل السائد عند البالغين. ويوجد شكل من الهيموغلوبين لا يتم تحديده جينياً هو الهيموغلوبين A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)، وهو يُدرج تحت صنف من الهيموغلوبين A يتشكل من التفاعل التلقائي بين غلوكوز الدم والأمين المطرافي لثمالة الفالين في سلسلة الغلوبين  $\beta$ . وبما أن معدل التفاعل يعتمد على تركيز الغلوكوز، فمريض الداء السكري غير المضبوط (غلوكوز دم مرتفع) سيكون عنده تركيز HbA<sub>1c</sub> أعلى من الطبيعي.

الميوغلوبين هو دائماً بشكل موحودي وبالتالي ليس له بنية رباعية.

إشارة البدالة بين هذين الشكلين تتم بالاتصال عن طريق روابط أيونية، أو جسور ملحية على الواجهة بين وحدات الموحدات، فإذا كان الجسر الملحي سليماً يبقى الغلوبين المجاور في الشكل T، فصم جسر ملحي يخرض تبديل في الغلوبين المجاور إلى الشكل -R.



الشكل 10.3: التوازن بين شكلي الهيموغلوبين المسترخي R والمتوتر T. تكون الجسور الملحية سليمة في تركيز  $O_2$  منخفض (ضغط جزئي من الـ  $O_2$  أو  $PO_2$ ) وتنقسم عندما يرتبط الـ  $O_2$  إلى الهيم. يسبب ارتباط الـ  $O_2$  تغييراً في موضع حديد الهيم وينتج سحب الهيستيدين الدانسي في موضع التناسق الخامس. تنتج حركة الهيستيدين حركة موافقة في بنية الغلوبين المحلية، التي تشمل المنطقة الحاوية على الجسور الملحية. لا يقود فصم الجسر الملحي إلى تفارق الموحدات لكنه بدلاً عن ذلك فإنه يسمح للموحد المجاور ليلائم الشكل -R (أي يسترخي).

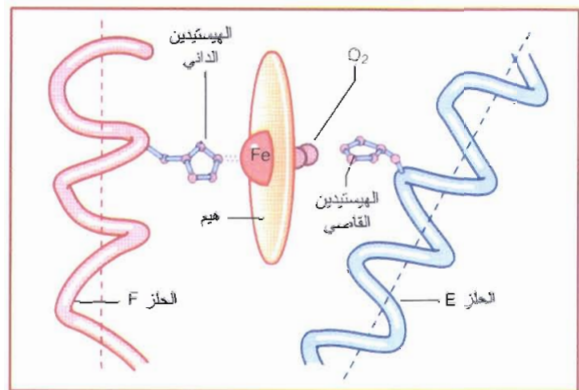
تأثير الزيادة المترقية في الألفة كارتباط كميات متزايدة من  $O_2$  وهي موضحة في منحنى ارتباط  $O_2$ . عندما تحتط النسبة المثوية لإشباع الـ  $O_2$  للبروتينات الرابطة للـ  $O_2$  مقابل الـ  $PO_2$ ، يلاحظ اختلاف ذو أهمية بين الهيموغلوبين والميوغلوبين (الشكل 11.3).

• للهيموغلوبين شكل منحنى سيني sigmoid أو شكل S هذا الطراز من المنحنى يوضح أيضاً ارتباط الركيزة مع الإنزيمات التي تملك بنية متعددة الموحدات وتشير إلى أنه يمكن للموحدات أن تؤثر أو تحرض مستوى الفعالية الإنزيمية لكل منها.

• الميوغلوبين: يملك منحنى قطع زائد hyperbolic. وهذا متوقع في البروتينات الموحدية التي تربط لجيناً واحداً في

### بنية الهيم ووظيفته Heme Structure and Function

الهيم هو حلقة بورفيرين مستوية حاوية على حديد مع ذرة حديد تثبت في مركز أربع حلقات بيروول عن طريق روابط متناسقة (الشكل 9.3)، هناك ستة روابط متناسقة ككل: تشغل أربعة بنتروجينات البيروول، الخامسة تشغل بالهستيدين الدانسي (His-F8)، والسادسة يشغلها إما  $O_2$  أو تبقى شاغرة. بالرغم من أن حديد الهيم يربط الـ  $O_2$ ، فإنه لا يتأكسد (يبقى في شكل  $Fe^{++}$  من أجل الارتباط مع الـ  $O_2$ ). والميتموغلوبين هو الهيموغلوبين الذي تمت فيه أكسدة الحديد إلى  $Fe^{+++}$  ولا يمكنه بعدها أن يربط الـ  $O_2$ .



الشكل 9.3: بنية الهيم. حلقة البورفيرين المستوية في البنية، والروابط الأربع المتناسقة تتشكل مع الحديد المتوضع داخل المستوي. الرابطة التناسقية الخامسة مع الهيستيدين الدانسي يشاهد أعلى مستوي حلقة البورفيرين، والرابطة التناسقية السادسة يتشكل عند ارتباط الأكسجين ويشاهد تحت مستوي حلقة البورفيرين. يجذب الأكسجين المرتبط على جانب واحد من المستوي الهيستيدين الدانسي الأقرب إلى المستوي، ويقود هذا إلى إزاحة في هيئة سلسلة الغلوبين، فاصمة الجسور الملحية وإزاحة من الشكل T إلى الشكل R.

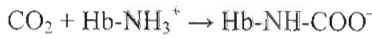
### التعاونية Cooperativity

تحدث التعاونية عندما يؤثر ارتباط لجين إلى موحد واحد من بروتين متعدد القسيمات على ارتباط ذلك اللجين إلى موحد مجاور. يظهر الهيموغلوبين تعاوناً إيجابياً عن طريق زيادة ألفته للـ  $O_2$  عند ربطه لكميات متزايدة من الـ  $O_2$ ، وينجم هذا عن قدرة موحدات الغلوبين على التبديل بين الهيئة عالية الألفة "المسترخية relaxed" (الشكل -R) والهيئة منخفضة الألفة "المتوترة tense" (الشكل T) (الشكل 10.3).

وهو المستعمل التفرغ الرئيسي للهيموغلوبين. يرتبط جزئي واحد من BPG إلى رباعي القسم مع كل الموحودات في الشكل الـ T، وهو يثبت الشكل T، مزيحاً توازن  $T \leftrightarrow R$  باتجاه شكل T (انظر الشكل 10.3). إن للـ 2,3-BPG تأثيراً قليلاً على ارتباط الأكسجين إلى الهيموغلوبين بـ  $PO_2$  عالٍ لكنه يعزز تحرير  $O_2$  من الهيموغلوبين بـ  $PO_2$  منخفض.

### ثنائي أكسيد الكربون Carbon Dioxide

يشكل تفاعل الـ  $CO_2$  مع المجموعات الأمينية للمطرف الأميني لسلاسل عديد بيتيد الغلوبين الكاربامات:



في هذا الشكل، ينقل الهيموغلوبين حوالي 15% من  $CO_2$  المحمول في الدم. تشكيل الكاربامات تشكيل الجسر الملحي وتخفض من ألفة الهيموغلوبين للـ  $O_2$ .

### البروتونات Proteins

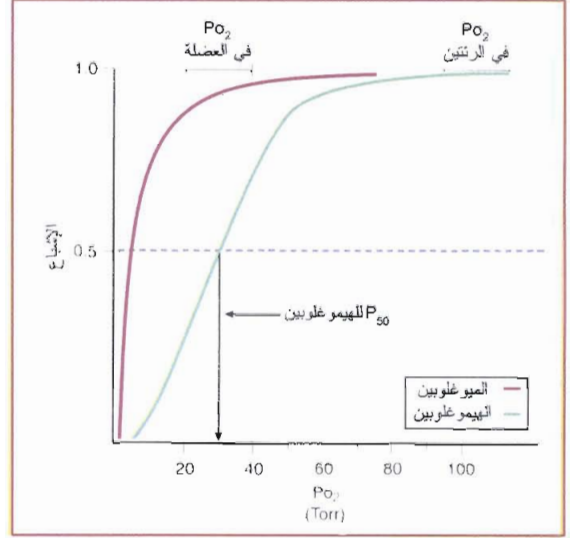
يشير أثر بوهر Bohr effect إلى فقد الألفة للـ  $O_2$  مع تناقص الـ pH (زيادة الحموضة)، كما يحدث في دوران الأوعية الدقيقة عند استهلاك الأكسجين وتحرير الـ  $CO_2$  (حمض الكربونيك) بواسطة الأنسجة. تزيح البروتونات التوازن باتجاه الشكل T عن طريق الارتباط إلى الحموض الأمينية السطحية، وخلال هذا التوازن مع البروتونات، يشارك أيضاً الهيموغلوبين بشكل هام في السعة الدائرة للدم.

### علم الأدوية والفيزيولوجيا PHARMACOLOGY & PHYSIOLOGY

**التسمم بالكربون أحادي الأكسيد Carbon monoxide poisoning**  
يحدث الكربون أحادي الأكسيد (CO) تأثيره السام عن طريق تثبيت الشكل R- للهيموغلوبين ولأن تركيز الـ CO السام أقل بكثير من تركيز الأكسجين الطبيعي، فإن الـ CO يرتبط إلى  $Fe^{2+}$  الهيم بآفة أكبر بـ 200 ضعف. يزيح الـ CO المرتبط الوحيدة إلى الشكل R- ويسهل حمل باقي الجزيء مع وفرة أكبر من الأكسجين (أحد أعراض التسمم بـ CO العاد هو لون الجلد الأحمر الكرز) تحدث التغيرات الفيزيولوجية عندما لا يستطيع الهيموغلوبين -CO أن يتخلص من حمولته من الأكسجين في الأنسجة كنتيجة لانزياح يساري في منحنى تفارق الأكسجين، عندما يرتبط الـ CO إلى الـ Hb رباعي القسم، فإن الهيموغلوبين يتصرف بشكل مشابه أكثر إلى الميوغلوبين وتكون المعالجة الأكثر فعالية هي الأكسجين مفرط الضغطية.

يشاهد التأثير التفرغ السلسبي مع زيادة حرارة الجسم، ينقص هذا ألفة الهيموغلوبين للـ  $O_2$  في المرضى المحمومين، مما يسمح بزيادة إزالة تحميل  $O_2$  من خلال تسارع الاستقلاب في الأنسجة.

توازن قابل للعكس. كما تشاهد أيضاً منحنيات قطع زائد للركيزة مقابل السرعة للإنزيمات الموحودية التي توضح حرائك ميكائيليس منتن التقليدية.



الشكل 11.3: منحنى ارتباط  $O_2$  للهيموغلوبين والميوغلوبين.  $P_{50}$  و  $PO_2$  في نصف الإشباع

### التفرغ Allosterism

يصف التفرغ التبدل في ألفة ربط لجين أو ركيزة والتي تحدث بسبب ارتباط لجين آخر بعيداً عن المقر الفعال (allosterism = مقر آخر).  
• التفرغ ليس التعاونية نفسها.  
• تولد التعاونية المنحنى السيني.  
• يزيح التفرغ المنحنى إلى اليسار أو إلى اليمين.  
• بالتالي يؤثر التفرغ على التعاونية.

تشاهد الألفة الأعلى للجين ligand في المنحنيات المنزاحة أكثر إلى اليسار (تأثير تفرغ إيجابي)، وتنتج الألفة الأدنى منحنيات منزاحة إلى اليمين (تأثير تفرغ سلسبي). يوجد عدة مستفعلات تفرغية للهيموغلوبين، كل منها يزيح المنحنى إلى اليمين (مستفعلات تفرغية سلبية) على سبيل المثال تناقص ألفة الهيموغلوبين للأكسجين.

### 3,2-بيس فسفوغليسرات (2,3-BPG)

### 2,3-Bisphosphoglycerate (2,3-BPG)

يوجد هذا المستقلب بتركيز عالية في خلايا الدم الأحمر

على الثمالة 6 في الغلوبين  $\beta$  بالفالين (B6 Glu  $\rightarrow$  Val). يقود استبدال هذا الحمض إلى تشكيل المكتور الخطي للـ HbS منزوع الأكسجين، إن نزع  $O_2$  من HbS في الأنسجة يعرض  $exposess$  أيضاً مقر متمم على السطح فترتبط ثمالة الفالين على سطح HbS إلى المقر المتمم واصلة رباعيات القسم الاثنتين مع بعضهما (الشكل 12.3)، وعندما تصبح رباعيات القسم مرتبطة أكثر تشكل المكتورات الخطية والتي تحول الخلايا الحمراء المرنة الطبيعية إلى متيصة  $stiff$ ، خلايا بشكل المنجل. إن الخلايا ذات الشكل المنجلي غير المرنة تسد الأجرة الشعرية  $capillary$  beds وتسبب حدوث نوبات تمنجلية  $sickling$  crisis. لاحظ أنه لا يعرض المقر المتمم في الدم المؤكسج، لذلك يتحرض التمنجل في الأنسجة المحيطة والمفاصل.

HbS هو الهيموغلوبين الأكثر انتشاراً في جميع أنحاء العالم، لأن تغاير الزيوت يولد مقاومة للملاريا. يحدث HbS بشكل أولي في السكان السود في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث يصاب 1 من كل 500 وليد. عندما تحدث الطفرة في كل من الصبغيين (الصبغي 11)، فإنها تنتج داء الخلية المنجلية، وهذا يملك الأعراض الأكثر وخامة، لأن خلايا الدم الحمراء لا تملك مصدراً للغلوبين  $\beta$  الطبيعي. عندما تحدث الطفرة على كل صبغي واحد (في متغاير الزيوت)، فإنها تنتج صفة  $trait$  منجلية (1 من 10 ولدان  $new$  born)، حيث يتم إنتاج

### الهيموغلوبين الجنيني *Fetal Hemoglobin*

يملك الـ (2,3-BPG) ارتباطاً أضعف إلى الهيموغلوبين الجنيني (HbF) منه إلى هيموغلوبين البالغين (HbA) بسبب اختلاف التركيب من الحموض الأمينية على المقر التفارغي. ينقص هذا التأثير التفارغي السلبي للـ (2,3-BPG)، مما يقود إلى زيادة بسيطة في ألفة HbF لـ  $O_2$  مقارنة مع HbA. هذا تلاؤم جزئي إلى  $PO_2$  المنخفض في الدوران المشيمي، حيث يجري  $O_2$  من الـ HbA (الدوران الأمومي، ألفة  $O_2$  أقل) إلى HbF (الحضاب الجنيني، ألفة  $O_2$  أكبر).

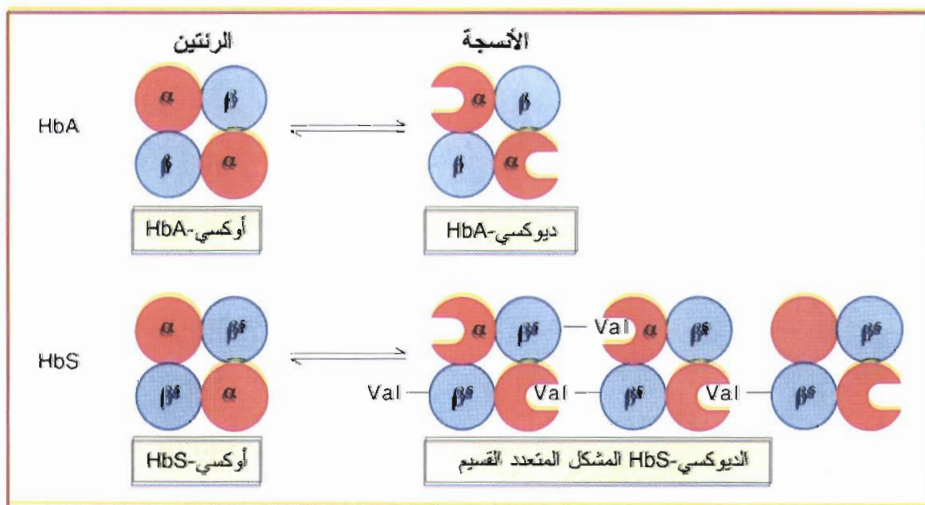
### اعتلالات الهيموغلوبين *Hemoglobinopathies*

اعتلالات الهيموغلوبين هي أمراض وراثية تحدث عن طريق تحويرات  $alteration$  بنوية في سلاسل الغلوبين أو عن طريق نسب مبدلة  $altered$  rates من تخليق الغلوبين. تم تحديد هوية عدة مئات من الأشكال المبدلة من الهيموغلوبين التي أوضحت أن تبديلاً بسيطاً في البنية يمكن أن ينتج تبدل كبير في الوظيفة. توضح اعتلالات الهيموغلوبين الناتجة من تبدل في معدل تخليق موحودات الهيموغلوبين أهمية إنتاج وحيدات الموحودات بالنسبة الصحيحة.

### تبديلات بنوية في الهيموغلوبين

#### *Structural Alteration in Hemoglobin*

يحدث هيموغلوبين الخلية المنجلية  $sickle$  cell haemoglobin (HbS) بسبب طفرة تستبدل حمض الغلوتامي



الشكل 12.3: تشكيل تكدسات خطية بين جزيئات هيموغلوبين الخلية المنجلية.

- تخليق RNA عليل impaired.
- تضفير splicing الـ mRNA الأولي العليل.
- طفرات انزياح الإطار frame shift أو طفرات هوائية nonsense تنتج غلوبولينات سريعة التدرك.
- تشمل التلاسيميا  $\beta$  التلاسيميا الكبرى (جينسي الغلوبين  $\beta$  طافر، الصبغي 11) والتلاسيميا الصغرى (متغير الزيجوت). التلاسيميا الكبرى ممتدة في مرحلة الشباب، في حين التلاسيميا الصغرى تنتج فقط فقر دم خفيف.
- التلاسيميا  $\alpha$  أكثر تعقيداً لأن الغلوبين  $\alpha$  يوجد قبل وبعد الولادة ويوجد نسختان من جين الغلوبين  $\alpha$  على الصبغي 16.
- فالقصد المترقي لجينات الغلوبين  $\alpha$  يؤدي إلى فقر دم أكثر وخامة ويؤثر على الجنين.

### نقاط رئيسية عن الهيموغلوبين والميوغلوبين

- توافق بنية الخضاب دوره الفيزيولوجي عن طريق زيادة أفته للأكسجين في الرئتين وتناقص أفته للأكسجين في الأنسجة.
- لا يملك الميوغلوبين بنية رابعة، لأنه يتوضع في خلايا العضلة فلا يتطلب تبدل أفته للأكسجين.
- تعكس البنية الرباعية المختلفة للهيموغلوبين خلال التطور الاحتياجات المتخصصة لنقل الأكسجين
- تشير التعاونية cooperativity إلى تأثير البنية الوحيدة للبروتين لتبدل فعاليتها عند ربطها للجينها الأولي، فيبدل الهيموغلوبين من أفته إلى الأكسجين عند ارتباطه بالأكسجين.
- التفارغية allosterism هي التبدل في التعاونية التي تنتج من ربط لجين، أو مستفعل، على مقر آخر غير المقر الأولي، والمستفعلات التفارغية السلبية للهيموغلوبين هي 2,3-BPG وCO<sub>2</sub> والبروتونات.
- اعتلالات الخضاب هي أمراض تحدث بسبب تعديل إما في بنية الهيموغلوبين أو في معدل التخليق.

كميات متساوية تقريباً من الغلوبين  $\beta$  الطبيعي والغلوبين  $\beta^s$  وهذا ينقص من وخامة الأعراض عن طريق تقليل درجة حدوث التمنجل.

يحدث هيموغلوبين Hemoglobin C بسبب طفرة على المقر (الموضع 6 كما هو في هيموغلوبين الخلية المنجلية عدا تعديل الغلوتامات إلى الليزين) ( $\beta_6 \text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$ ). وبما أن الليزين لا يملك أي ميل أو ميل قليل ليربط المقر المتمم، فلا يحدث أي تمنجل.

يحدث هيموغلوبين بوسطن Hb Boston عن طريق الاستبدال بالتيروزين tyrosine substitution ( $\beta_{58} \text{His} \rightarrow \text{Tyr}$ ) القريب من حديد الهيم، يثبت هذا حديد الهيم في الشكل المؤكسد، مما يمنع ارتباط O<sub>2</sub>. وهيموغلوبين بوسطن هو واحد من اعتلالات الميموغلوبين methemoglobinias الموروثة والتي تصف بالزراق.

يحدث هيموغلوبين الشيزايك Hb Chesapeake عن طريق الاستبدال باللوسين ( $\alpha_{92} \text{Arg} \rightarrow \text{Leu}$ ) الذي يضعف الجسور الملحمة مما يجعل فصمها أكثر سهولة. الزيادة الحاصلة في أفة O<sub>2</sub> تنتج من حساسية متناقصة إلى مستفعلات تفارغية سلبية؛ مما يجعل إزالة حمل الكريات الحمراء من O<sub>2</sub> أصعب في الأنسجة، مسببة بذلك نقص تأكسج. ويحرض هذا زيادة إنتاج خلايا الكريات الحمر وتقود إلى كثرة الكريات الحمر polycythemia.

يحدث هيموغلوبين كولن Hb Köln عن طريق الاستبدال بالميثيونين ( $\beta_{98} \text{Val} \rightarrow \text{Met}$ ) الذي ينتج غلوبين- $\beta$ . غير ثابت، ويقود تسخ الهيموغلوبين لاحقاً إلى هشاشة خلايا الدم الحمراء وفقر دم انحلاي.

### سرعات متغيرة في تخليق الغلوبين

#### Altered Rates of Globin Synthesis

يقود الإنتاج غير المتوازن لأي من الغلوبين  $\alpha$ - أو الغلوبين  $\beta$  إلى صنف من الأمراض يدعى بالتلاسيميا، وهي فقر دم انحلاي أولي ينجم عن إنتاج متغير لرباعيات القسيم، ويمكن أن تحدث عن طريق:

- حين كامل لجينات الغلوبين.



## 4 الإنزيمات وعلم الطاقة Enzymes and Energetics

التفاعلات غير المحفزة من  $10^6$  إلى  $10^{11}$ . إن كل الإنزيمات بروتينات عدا صنف من الحموض الريبونوكلييكية التحفيزية (RNAs) التي تسمى الإنزيمات الريبية **riboenzymes**، وإن نوعيتها العالية للركيزة تضمن التحفيز للتفاعل المرغوب فيه وتنقص من التفاعلات الجانبية والإنزيمات لا تتبدل بالتفاعلات التي تحفزها على الرغم من أنها قد تصحح معدلة مؤقتاً أثناء التفاعل.

### علم الطاقة الإنزيمية Enzyme Energetics

يترافق كل تفاعل كيميائي (أو عملية فيزيائية) في الجسم مع تبدل في الطاقة الحرة  $\Delta G$ , free energy. ولكي يتم التفاعل في اتجاه معطى (أي ليكون تلقائياً) يجب أن يترافق مع  $\Delta G$  سلبية. (نقص في الطاقة الحرة،  $G$ ). تتابع التفاعلات بالهبوط downhill من الديناميكا الحرارية thermodynamic أو النقطة الطاقية لبداية التفاعل. وتبين المعادلة التالية أن  $\Delta G$  تعتمد على كل من التغير في المحتوى الحراري enthalpy (حيث أن  $H$  = الحرارة heat) والتغير في الاعتلاج entropy (حيث أن  $S$  = الاضطراب disorder).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

ومصطلحات أبسط، يساهم كل من تحرر الحرارة وزيادة الاضطراب في تلقائية التفاعل. وتختلف التلقائية عن السرعة. تشير  $\Delta G$  لتفاعل ما إذا كان سيواصل التقدم من حالة التوازن ولا تخبر  $\Delta G$  شيئاً عن السرعة. يملك تفاعل  $O_2$  مع  $H_2$  لتشكيل  $H_2O$   $\Delta G$  سلبية عالية. وعلى الرغم من أن هذا التفاعل تلقائي وأنه سيتابع مع ازدياد كبير في المحتوى الحراري (الحرارة) والاعتلاج (تشكل الغاز)، فإنه يمكن لهذه الغازات أن تمتزج في درجة حرارة الغرفة دون كشف معدل الاحتراق.

### المحتويات

#### الحفّازات البيولوجية

علم الطاقة الإنزيمية  
المتوسطات الشائعة والتقارن  
التلقائية وإزالة المنتج  
السبل الاستقلابية  
تسمية الإنزيمات  
التلاؤم المحرض

#### خصائص المقر الفعال

التلاؤم المحرض  
التركيب من الحمض الأميني  
الحالة الانتقالية  
الطرق التحليلية  
التفاعلات متعددة الركيزة

#### الحرانك

رتبة التفاعل  
حرانك ميكانيكس - مينتن

#### التثبيط

المثبطات التنافسية  
المثبطات اللا تنافسية  
المثبطات متعذرة العكس  
الشروط المثلى

#### التنظيم

التعديل التساهمي  
للتنظيم التفارغي

#### استراتيجيات التنظيم الخلوي

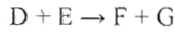
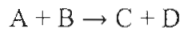
تنظيم السبل الاستقلابي  
الطلائع الإنزيمية «الطلائع الهرمونية».  
النظائر الإنزيمية  
علم الإنزيمات التشخيصي

### ●●● الحفّازات البيولوجية

#### BIOLOGICAL CATALYSTS

إن الإنزيمات حفّازات بيولوجية تستطيع أن ترفع سرعة

بالتفاعلات التقارنية. وفي التفاعلين التقارنين لاحقاً فإن D هو المتوسط الشائع.

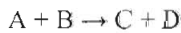


التغيرات في الطاقة الحرة لكلا التفاعلين هي المجموع، وتشير القيمة السلبية لتغير الطاقة الحرة المشتركة إلى الاتجاه التلقائي للتفاعلات التقارنية.

### التلقائية وإزالة المنتج

#### Spontaneity and Product Removal

يمكن التعبير عن التبدلات في الطاقة الحرة على شكل تبدلات معيارية في الطاقة الحرة عندما يتم قياسها تحت شروط معيارية متكررة: 1 مول/ل لكل التفاعلات في المحلول، 1 atm، و 25°C و pH = 7. وعلى الرغم من أن التفاعلات الكيميائية في الأنظمة البيولوجية تحدث تحت شروط بعيدة عن المعيارية فإن الطاقة الحرة المعيارية تساهم في إجمالي تغير فعل للطاقة الحرة. ومن أجل التفاعل الكيميائي العام.



يُعطى تغير الطاقة الحرة الحقيقي عن طريق المعادلة التالية:

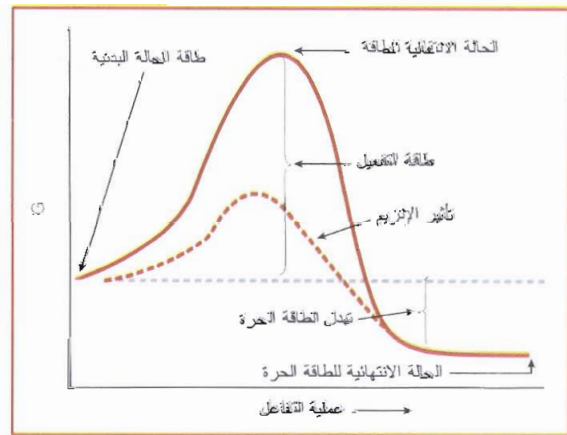
$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

تميز هذه المعادلة تراكيز المتفاعلات والمنتجات الموجودة في أي لحظة وفي أي درجة حرارة (حيث أن R هي ثابتة الغاز و T درجة كلفن). وبتعابير أبسط فإن نزعة التفاعل لكي يتواصل تعتمد على كل من نزعة الطبيعة (المعيارية) ليتواصل تحت الشروط المعيارية وتأثير فعل الكتلة الذي يعتمد على الشروط الحقيقية. وهذه المعادلة هامة لأجل تلقائية السبل الاستقلابية لأنه في الأنظمة البيولوجية يضاف الوقود بشكل ثابت وكذلك تزال الفضلات بشكل ثابت.

#### السبل الاستقلابية Metabolic Pathways

إن السبل الاستقلابي هو سلسلة من تفاعلين أو أكثر تقترن coupled مع بعضها بواسطة المركبات المتوسطة intermediates الشائعة. وحيث أن تغيرات الطاقة الحرة هي حاصل جمع لكل تفاعلات السبل التقارنية، فإن الإضافة

إن التبدل في الطاقة الحرة هو الفرق بين الطاقة الحرة للحالة البدئية مطروحاً منه ذلك للحالة الانتهاية. وللوصول إلى الحالة النهائية، يجب أن يصل التفاعل أولاً إلى طاقة التفعيل activation energy، في حين تحدد الحالة البدئية والانتهاية التلقائية، وهذه هي طاقة التفعيل التي تحدد السرعة (الشكل 1.4). وبداً فإنه حتى في حالة التفاعل التلقائي سيتم بطيء إذا كانت طاقة التفعيل عالية جداً، وهذه هي حالة تفاعل O<sub>2</sub> مع H<sub>2</sub>. وفي هذه الحالة يمكن للتفاعل أن يبدأ من خلال إضافة الحرارة ورفع درجة حرارة الجزيئات وهذا شيء لا يمكن فعله في الجسم. تزداد سرعة التفاعلات في الأنظمة البيولوجية عندما يعمل الحفاز catalyst مثل الإنزيم على إنقاص طاقة التفعيل، وحيث أن الإنزيم لا يستطيع أن يغير من توازن التفاعل فإن سرعة التفاعل تزداد في كلا الاتجاهين ولكنه يتواصل في الاتجاه الذي تكون فيه ΔG سلبية. وبمصطلح أبسط، فإن الإنزيمات لا تستطيع أن تبحر التفاعل إذا لم يكن تلقائياً.



الشكل 1.4: تبدل الطاقة الحرة أثناء التفاعل. انخفاض طاقة التفعيل يزيد سرعة التفاعل.

#### المركبات المتوسطة الشائعة والتقارن

#### Common Intermediates and Coupling

على الرغم من أن الإنزيمات لا تستطيع أن تبحر التفاعل في الاتجاه التلقائي، إلا أن مثل هذا التفاعل يمكن أن يتم عندما يتقارن من خلال متوسطات شائعة للتفاعل مع ΔG سلبية. عندما تعمل حصىلة التفاعل الأول كمتفاعل في التفاعل الثاني يشار إليها عندها بالمتوسط الشائع وإلى التفاعلات



- من السيترات.
- *isomerases* المصاوغات تحول الأشكال التصاوغية بيناً *interconvert* عن طريق نقل المجموعات ضمن الجزيء نفسه، على سبيل المثال ايزوميراز الفسفوغلو كوز تحول بيناً أشكال ألدهيد الهكسوز (غلو كوز-6-فسفات) والكيتون (فركتوز-6-فسفات).
- *Legases* الليغازات وتسمى أيضاً السينثييزات *synthetases* (المخلقات) وهي تستخدم الـ ATP لتشكيل روابط تساهمية جديدة على سبيل المثال يولد ليغاز الـ DNA رابطاً فسفوثنائي الأستر phosphodiester جديداً في الفجوة الواقعة بين نيكلو تيدين متجاورين في حلز الـ DNA.

### التمايم الإنزيمية Coenzymes

تحتاج العديد من الإنزيمات إلى عوامل إضافية *cofactors* غير بروتينية أو تمايم إنزيمية *coenzymes* من أجل فعلها، فإذا كانت مرتبطة بإحكام إلى الإنزيم تسمى مجموعة بديلة *prosthetic group*. إن صميم الإنزيم *apoenzyme* هو الشكل الذي ينقصه المجموعة البديلة، وعميم الإنزيم *holoenzyme* هو الشكل الكامل وظيفياً *fully functional form*. يدخل عديد من التمايم الإنزيمية إلى التفاعل كركيزة *substrate* ولكنها تجدد أثناء التقارن مع سبيل أخرى. وبذلك يمكن أن يكون تركيز التمايم الإنزيمي أصغر بكثير من تركيز المستقبلات في التفاعل. ويمكن أن تكون التمايم الإنزيمية فيتامينات تتحول إلى الشكل الفعال، مثلاً يحدث تفعيل التيامين إلى التيامين بيروفسفات، بالإضافة إلى أن الأيونات المعدنية يمكن أن تعمل كتمايم عامل، على سبيل المثال تتطلب الكينازات أيونات المغنزيوم والأهدياز الكربونية أيونات الزنك.

### ●●● خصائص المقر الفعال

#### ACTIVE SITE PROPERTIES

تخضع الإنزيمات طاقة التفعيل عن طريق ربط الركائز وفق تهايو *configuration* نوعي وفي بيئة محمية ضمن الإنزيم. وتوجد عادة المقرات الفعالة ضمن "فلق *cleft*" في البنية الثالثة

المستمرة للوقود إلى سبيل تقويضي (استخلاص الطاقة) والإزالة المستمرة لمنتجات السبيل ( $H_2O$  و  $CO_2$ ) ينتج عنها  $\Delta G$  سلبية كبيرة.

وهذه السبيل مصممة لتحقيق أنماط رئيسية *major* عديدة من الأهداف:

- *Catabolism* التقويضي: ويشمل السبيل التي تستخلص من الوقود وتخزن الطاقة على شكل ATP، وتندرك جزئيات الوقود المعقدة إلى منتجات أبسط في التفاعلات الجهازية المحررة للطاقة.
- *Anabolism* الإبتناء: ويشمل السبيل التي تفرق *couple* التفاعلات المحررة للطاقة (من ATP) مع التفاعلات المخلقة المطلوبة للطاقة لنتج جزئيات معقدة من طلائع أبسط.
- *Digestion* الهضم: ويشمل السبيل التي تدرك الجزئيات المعقدة لنتج جزئيات أبسط مناسبة للتقويضي، لكن دون استخلاص أو تخزين للطاقة.

### تسمية الإنزيمات Enzyme Nomenclature

تصنف الإنزيمات بالاعتماد على نمط التفاعل الذي تقوم بتحفيزه.

- *oxidoreductases* المؤكسدات المختزلة تنقل الإلكترونات من المعطيات *donors* إلى المتقبلات *acceptors* (تفاعلات الأكسدة/اختزال). نازعات الهيدروجين *dehydrogenases* تنقل الإلكترونات التي تبقى مرتبطة *attached* إلى ذرات الهيدروجين.
- *transferases* الناقلات تنقل المجموعات الوظيفية ما بين المعطيات والمتقبلات، ناقلات الأمين *aminotransferases* تنقل مجموعات الأمين والكينازات *kinases* تنقل مجموعات الفسفوريل.
- *hydrolases* الهيدرولازات تحفز شطر الروابط من خلال إضافة الماء منتجة منتجين، على سبيل المثال البيبتيداز يشطر روابط (C-N) البيبتيدية.
- *lyases* الليازات تضيف الماء والأمونيا أو  $CO_2$  إلى الروابط المضاعفة أو تنزعها لتخلق روابط مضاعفة على سبيل المثال لياز-سيترات ATP تنتج الأستيل تيم A والأوكزوالأستينات

الأيونية. ومتطلبات ربط الركيزة نوعية جداً حيث تكون الحموض الأمينية المشكّلة للمقر الفعال للانزيم نفسه محفوظة بشكل عالٍ بين الأنواع المختلفة. كذلك الشروط المثالية لـ pH ودرجة الحرارة والقوة الأيونية ستكون محفوظة بين الأنواع.

### الحالة الانتقالية Transition State

يسبب الارتباط إلى المقر الفعال مرتبة rearrangement رابطة وتبني الركيزة حالة متوسطة (الانتقالية). وتمثل الحالة الانتقالية شكل مراتب للركيزة التي يتم تفعيلها أو إجهاؤها strained وتتابع مباشرة تشكيل المنتجات. تخلف مضاهئات analogs الحالة الانتقالية، بحيث تشابه الحالة الانتقالية أكثر من مشاهمتها للركيزة، وهي مثبطات أنظيمية فعالة بشدة. وبما أنها ثابتة كيميائياً ولا تتفاعل لتشكّل المنتجات، نجدها ترتبط مع المقر الفعال بدلاً من الركائز وتحتصر التفاعل. وتتميز بامتلاكها ألفة رتبتهـا order of magnitude أكبر من الركيزة.

### الطرق التحليلية Analytical Methods

تسمح الطرق المستخدمة لدراسة المقرات الفعالة بتطوير أدوية ذات نوعية عالية.

- واسمات الألفة affinity labels هي مضاهئات للركيزة تتفاعل مع واحد أو أكثر من الحموض الأمينية التي تشكل المقر الفعال. ويسمح تحديد متواليات الانزيم الموسوم بالتعرف على الحموض الأمينية للمقر الفعال.

للانزيم حيث أن الركائز تنتشر داخله والمنتجات تنتشر خارجه. يمكن أن تكون ثملات الحمض الأميني للمقر الفعال متباعدة في البنية الأولية بداعي الطي المطلوب للبنية الثالثة.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### تشكّل الهيدروكسي بروتولين Hydroxyproline Formation

تتربط أعراض عوز الفيتامين vitamin deficiency مع وظيفة تميم العامل لإنزيماتها. البقع Scurvy هو عوز الفيتامين C. يتميز باللثة النزفة والأسنان المقلقة والتنام ضعيف للجروح وكلها تعزى إلى ضعف النسيج الضام. ويكون الخولاجين في هذه الأنسجة معزواً للهيدروكسي بروتولين حيث أن هدركلته ثملات البرولين في طبيعة الكولاجين تتطلب الفيتامين C (حمض الأسكوربيك). وتون الهيدروكسي بروتولين يتسخ العنز الثالثي للكولاجين في درجة حرارة الجسم.

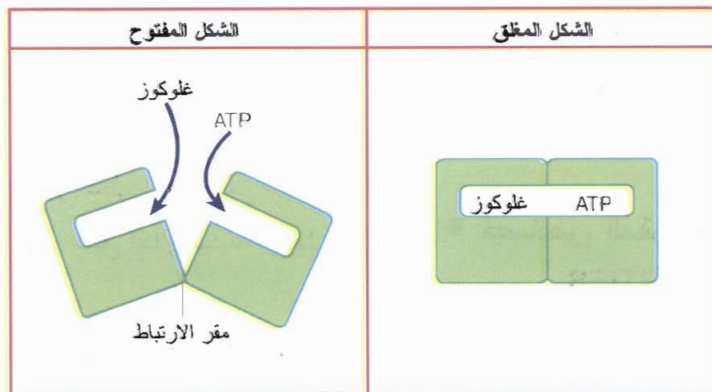
### التلاؤم المحرض Induced Fit

على الرغم من أن مقر الارتباط هو مركز تحفيزي ثلاثي الأبعاد فهو ليس صلباً كما يمكن ملاحظته في علاقة القفل والمفتاح، وهو بدلاً من ذلك يتحرض ليخضع إلى تبدل في الهيئة عندما ترتبط الركائز (الشكل 2.4). وتشكّل الهيئة الجديدة من خلال التلاؤم المحرض، وهي ضرورية قبل أن يتم تحول الركائز إلى الحالة الانتقالية. والتفاعلات التي يجب أن تستبعد الماء لتجنب التفاعلات الجانبية مثل الحلمهة تحتاج إلى التلاؤم المحرض.

### المحتوى من الحمض الأميني

#### Amino Acid Composition

تشكّل الحموض الأمينية للمقر الفعال active site روابط أيونية وهيدروجينية وتأثرات كارهة للماء مع الركيزة. وهذا يفسر اعتماد الفعالية الإنزيمية على الشروط التي تؤثر على هذه الأنماط من الروابط مثل pH ودرجة الحرارة والقوة



الشكل 2.4: التلاؤم المحرض (وهو تغير من الشكل المفتوح إلى الشكل المغلق) أثناء ربط الركيزة إلى الإنزيم.

- الرتبة صفر: الانزيم مشبع بالركائز ولن يرتبط المزيد، وزيادة تركيز الركيزة لن تؤثر على سرعة التفاعل.
- الرتبة الأولى: يتناسب سرعة التفاعل بشكل مباشر (بشكل خطي) مع الركيزة المضافة.
- الرتبة الثانية: يتناسب التفاعل مع تركيز ركيزتين.

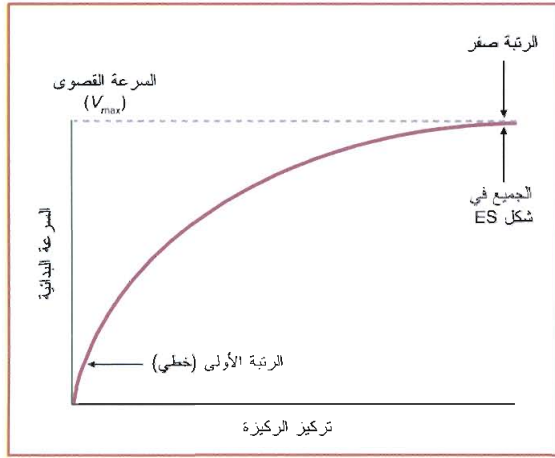
### حرائك ميكائيلس - مينتن

#### Michaelis-Menten Kinetics

- إن الطريقة الأكثر شيوعاً للتعبير عن الخصائص الحرائكية للإنزيمات هي نموذج ميكائيلس - مينتن. وهناك العديد من الافتراضات المبسطة التي تحكم حرائك ميكائيلس - مينتن.
- ترتبط ركيزة واحدة (S) بشكل قابل للعكس لتشكيل معقد انزيم - ركيزة ES.



- يمكن لـ ES أن يكمل التفاعل ليشكل المنتج (P).
- يمكن لـ ES أيضاً أن ينفصم إلى كل من الانزيم والركيزة دون تفاعل.



الشكل 3.4: منحنى الركيزة مقابل السرعة لتفاعل محفز بإنزيم.

- تحتفظ الفعالية الإنزيمية كتنغير في السرعة كتابع لتركيز الركيزة المتزايد، ينتج هذا دائماً قطعاً زائداً مستطيلاً rectangular hyperbola (الشكل 3.4).

- تتناسب الفعالية خطياً (الرتبة الأولى) مع تركيز الركيزة في التراكيز المنخفضة للركيزة.

- لا تعتمد الفعالية على تركيز الركيزة (الرتبة صفر) في التراكيز المشبعة من الركيزة ويتم التعبير عن السرعة

- ويُظهِر تحليل انعراج الأشعة X إما مع الركيزة أو مع مضاهي الحالة الانتقالية المرتبط مع المقر الفعال علاقات حيزية داخل المقر الفعال.
- يولد التطفر الموجه mutagenesis للمقر إنزيمات طافرة مع استبدالات في الحموض الأمينية على المقرات الفعالة. وتساعد الاستبدالات التي تبدل الفعالية الطبيعية في التعرف على الحموض الأمينية الحاسمة في المقر الفعال.

### التفاعلات متعددة الركيزة

#### Multisubstrate Reactions

- عندما يشمل involves التفاعل ركيزتين أو أكثر فإن ترتيب order الارتباط يمكن أن يكون عشوائياً أو متابعياً. في الآلية المتتابعة يجب ارتباط الركيزتين بالانزيم قبل أن يبدأ التفاعل ويمكن لهما أن ترتبطا إما بشكل عشوائي أو بشكل نوعي.

- وإن الآلية ping-pong هي حالة خاصة من الارتباط المتتابعي وتتطلب أن ترتبط وتتفاعل كل ركيزة بدورها، وهذا يولد شكلاً متوسطياً من الانزيم حيث يتشكل أحد المنتجات وينتشر خارج الانزيم قبل أن ترتبط الركيزة الأخرى لتكمل التفاعل. ويتم استخدام هذه الآلية من قبل ناقلات الأمين.

### ●●● الحرائك KINETICS

- لدراسة الخصائص الحرائكية للإنزيمات، يتم قياس سرعة التفاعل تحت شروط أولية (السرعة الأولية) لضمان عدم وجود تأثير مع التفاعل العكسي، أضف إلى ذلك إن التركيز المولي للركيزة أكبر بكثير من الإنزيم. يتم تحديد كمية الانزيم بالوحدات 1 وحدة = ميكرومول/دقيقة وهذا يعني أن الانزيم سيحوّل 1 ميكرومول من الركيزة إلى المنتج تحت شروط نوعية للتفاعل (pH الدارئة، درجة الحرارة). ويعبر عن تركيز الانزيم إما بالوحدات في اللتر أو بالوحدات الدولية في اللتر (U/L).

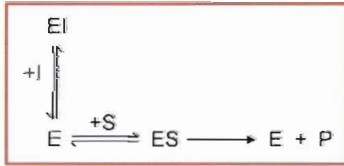
### رتبة التفاعل Reaction Order

- تحدد رتبة التفاعل بعدد الركائز التي تؤثر على سرعة التفاعل.

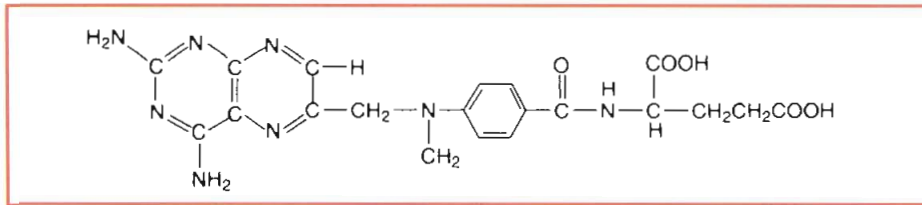
من خلال النقصان التدريجي لفعالية الإنزيم.

### المثبطات التنافسية Competitive Inhibitors

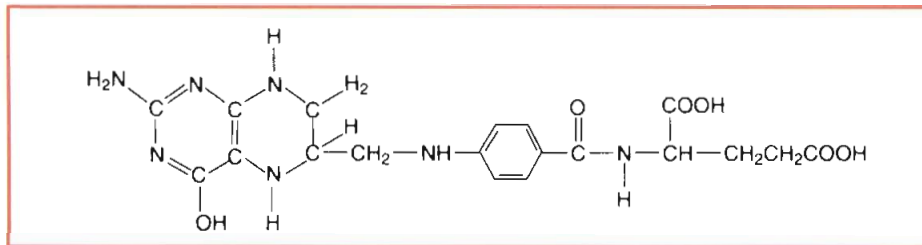
يتنافس المثبط التنافسي مع الركيزة ليرتبط إلى المقر الفعال. وعندما يشغل المثبط المقر الفعال فإنه يشكل معقد انزيم - مثبط ولا يستطيع الانزيم أن يتفاعل حتى يتفارق عنه المثبط (الشكل 4.4). مثل هذه المثبطات هي عادة مضاهئات للركيزة، حيث أنها تملك بنية مشابهة لبنية الركيزة ولكنها غير فعالة. ومثال عنى مثبط تنافسي الدواء المضاد للسرطان الميتوتركسات. حيث يملك الميتوتركسات بنية مشابهة لبنية فيتامين حمض الفوليك (الشكل 5.4). وهو يعمل على تثبيط انزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase (DHFR) فيمنع تجدد ثنائي هيدروفولات اعتباراً من رباعي هيدروفولات. وهذا يتداخل interferes مع تخليق الـ DNA ويحصر انقسام الخلية في الخلايا السرطانية سريعة الانقسام.



الشكل 4.4: التوازن بين مثبط تنافسي وإنزيم حيث يولد المثبط توازناً تنافسياً مع الركيزة مزيلة جزء fraction من الإنزيم إلى الشكل المعطل (EI) وإن إضافة ركيزة أكثر سوف ينتج مزيداً من الشكل ES الفعال.



A



B

المشكل 5.4: بنية الميتوتركسات (A) ورباعي هيدروفولات (B).

القصوي بـ  $V_{max}$ .

• ثابتة ميكائيلس أو  $K_m$  هي تركيز الركيزة المطلوب لينتج سرعة تفاعل مساوية لنصف  $V_{max}$  و  $K_m$  هو مصطلح تركيز يتم التعبير عنه بالوحدات وعادة ميكرومول أو ميلي مول.  
•  $K_m$  هو قياس معكوس لألفة الإنزيم للركيزة بحيث تتوافق الـ  $K_m$  المنخفضة مع ألفة عالية والعكس بالعكس.  
• تتناسب  $V_{max}$  بشكل مباشر مع تركيز الإنزيم بحيث أن نقصان تركيز الإنزيم ينقص الـ  $V_{max}$ .  
• ويتم الحصول على الرسم خطي لحرائك ميكائيلس - لينين في خطية لانويفر - بيرك Lineweaver- Burke.  
• تحتط كاختطاط مقلوب متبادل مزدوج double reciprocal لـ  $1/v \times 1/S$ .

• التقاطع مع محور  $1/S$  يساوي لـ  $1/K_m$ .

• التقاطع مع محور  $1/v$  يساوي لـ  $1/V_{max}$ .

### ●●● التثبيط INHIBITION

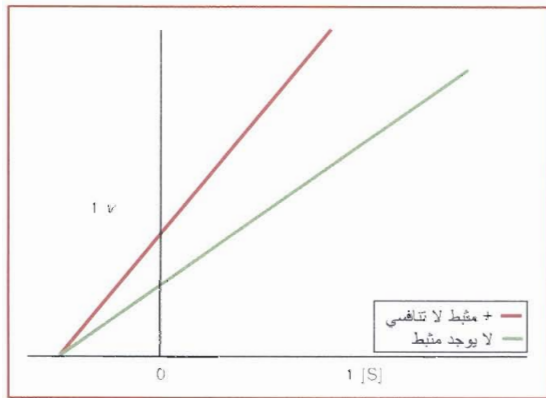
يحدث التثبيط سواء القابل للعكس reversible أو متعذر العكس irreversible الجزئيء الإنزيم بواسطة عامل لا فيزيولوجي (مثل الأدوية والذيفانات) من خلال التعطيل الكامل للإنزيم. وعلى العكس فإن التثبيط بواسطة المستقبلات والتي تسمى المثبطات التفارغية (انظر التنظيم لاحقاً) يحدث

بما أن التركيز الفعال للإنزيم الفعال ينخفض مع ارتباط المثبط اللا تنافسي فإن  $V_{max}$  تنخفض أيضاً. وعلى الرغم من ذلك فإن  $K_m$  لا تتأثر حيث أن المثبطات اللا تنافسية لا تحصر المقر الفعال (التي تنقص الألفة) وهذا يشاهد في خطية لاينويفر - بيرك كئبدل لتقاطع  $1/v$  بدون أن يتأثر تقاطع  $1/S$  (الشكل 8.4).

#### علم الأدوية PHARMACOLOGY

##### المثبطات التنافسية Competitive Inhibitors

العديد من الأدوية هو مثبطات تنافسية. فالبروبرانولول propranolol هو مثبط تنافسي لمستقبلات  $\beta$  الأدرينية  $\beta$ -adrenergic receptors وهو يستخدم في معالجة فرط ضغط الدم hypertension، فعلى الرغم من أنه يرتبط إلى المستقبل فإنه لا يسبب زيادة CAMP. الخلية وبالتالي فإن البروبرانولول يثبط مستقبل  $\beta$  الأدريني (الإبينيفرين) عن طريق حصر blocking الإبينيفرين.



الشكل 8.4: خطية مقلوب مزدوج لـ لاينويفر - بيرك مع أو بدون المثبط اللا تنافسي.

#### المثبطات متعذرة العكس Irreversible Inhibitors

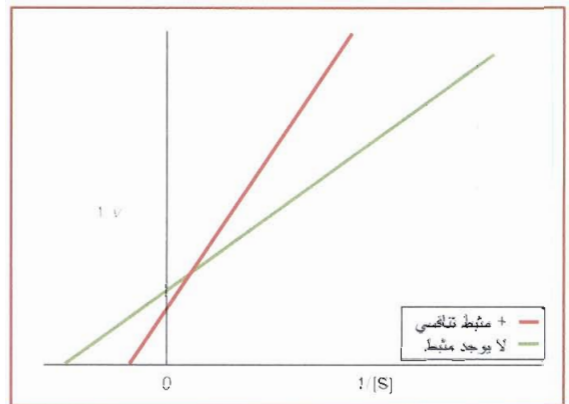
تعطل المثبطات متعذرة العكس الإنزيمات بشكل دائم والطريقة الوحيدة لعكس التثبيط هي تخليق بروتين إنزيمي جديد من قبل الخلية.

#### الشروط المثلى Optimal Conditions

تظهر الأنزيمات درجة حرارة مثلى وتحدد بزيادة في السرعة الأولية ثم يتباطؤ بسبب التمسح الذي يخرب البنية ثلاثية الأبعاد.

وتظهر الأنزيمات درجة pH مثلى ناجمة عن التأثير على كل من البنية الكهربية للإنزيم والتأين الأمثل للمقر الفعال. ويحدث تمسخ البنية الثلاثية في قيم قصوى لـ pH بينما تعمل

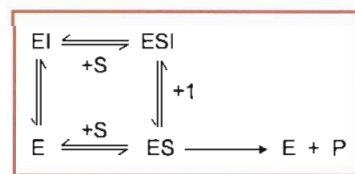
يتناسب التثبيط التنافسي مع كمية المثبط المرتبط في المقر الفعال وهذا بدوره يتناسب مع تركيز المثبط. ولأن المثبط يرتبط بشكل قابل للعكس فإن الركيزة يمكن أن تنافس معه في تراكيز عالية للركيزة. وبالتالي فإن المثبط التنافسي لن يبدل الـ  $V_{max}$  للإنزيم. ومن جهة أخرى فإن المثبطات التنافسية تعمل على رفع الـ  $K_m$  للإنزيم، حيث يتطلب الأمر وجود تراكيز أعلى من الركيزة للوصول إلى نصف الفعالية القصوى. وهذا ما يمكن رؤيته في خطية لاينويفر - بيرك كتغير في  $1/S$  المعرض ولكن لا يؤثر على  $1/v$  المعرض (الشكل 6.4). ومصطلح أبسط فإن المثبطات التنافسية ترفع الـ  $K_m$  ولكنها لا تغير الـ  $V_{max}$ .



الشكل 6.4: اختطاط مقلوب مزدوج لاينويفر - بيرك مع ودون مثبط تنافسي.

#### المثبطات اللا تنافسية Noncompetitive Inhibitors

ترتبط المثبطات اللا تنافسية بشكل عكوس مع الإنزيم في مقر بعيد عن المقر الفعال، وهذا يسمح للركيزة بأن ترتبط بشكل طبيعي (الشكل 7.4). وبالرغم من ذلك فإن الإنزيم يعطل تعطيلاً كاملاً عندما يرتبط المثبط ولا يمكن للركيزة أن تتحول إلى المنتج. لا يوجد هنا تنافس على المقر الفعال (ولا من أجل المقر الرابط للمثبط).



الشكل 7.4: التوازن بين المثبط اللا تنافسي والإنزيم. يسمح المثبط بارتباط الركيزة إلى EI، ولكنه يمنع تشكيل P.

متخصصة تعرف إلى كل من الإشارات الداخلية والخارجية.  
 • يتم نقل الإشارات الخارجية على شكل مراسيل messengers  
 ثانوية تتولد من ارتباط الهرمونات إلى مستقبلاتها.  
 • إن الإشارات الداخلية تكون عادة متوسطات استقلابية.  
 يتم نقل الإشارات الخارجية بشكل أولي من خلال آلية  
 التعديل التساهمي covalent modification، ويتم نقل  
 الإشارات الداخلية بشكل أولي من خلال التنظيم النفاذعي  
 allosteric.

### التعديل التساهمي Covalent Modification

يحدث التنظيم وفق التعديل التساهمي بشكل أولي من  
 خلال فعل كيناز البروتين التي تفسر إما السيرين أو  
 الثريونين أو التيروسين النوعي في الإنزيم المنظم regulated  
 enzyme (الشكل 9.4). ويمكن استرداد الشكل غير المفسر  
 بواسطة فسفاتاز البروتين والتي تزيل فسفرة الإنزيم بواسطة  
 الإنزيم المنظم. ويمكن للحالة المفسرة أن تكون إما فعالة أو  
 معطلة ولكن في كل الحالات تأثير التنظيم يوافق matches  
 وظيفة الهرمون الذي يولد الإشارة. مثلاً يتم تفعيل إنزيمات  
 استحداث السكر من خلال الفسفة بينما يتم تعطيل  
 الإنزيمات الحاملة للسكر من خلال الفسفة أثناء الصيام.

الاختلافات في تأين السلاسل الجانبية للحمض الأميني في  
 المقر الفعال على تغير ألفة الإنزيم للركيزة، وفي pH المثلى  
 تكون الألفة للركيزة في الحدود القصوى.

### علم الأدوية PHARMACOLOGY

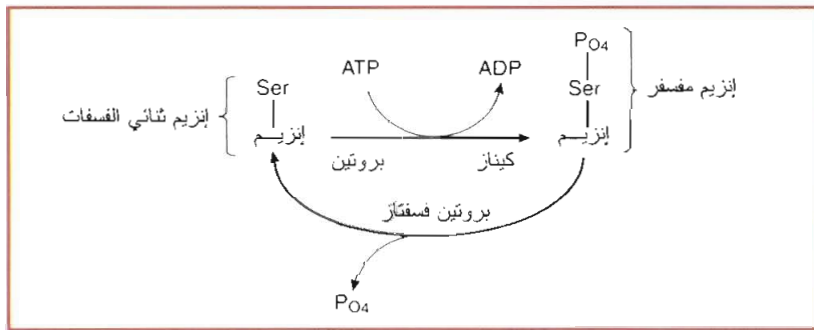
#### التعطيل متعذر العكس Irreversible Inactivation

إن الأسبرين Aspirin والإيبوبروفين ibuprofen كلاهما مثبط للميكروكوكسيناز  
 cyclooxygenase I، وهو الإنزيم الذي يتوسط سبل تخليق البروستاغلاندينات  
 prostaglandins (عوامل التهابية فعولة potent inflammatory agents)  
 والثرمبوكانات thromboxanes (عوامل صفائح فعولة potent platelet  
 aggregating agents) وعلى الرغم من أن تأثير الإيبوبروفين قابل للعكس فإن تأثير  
 الأسبرين متعذر العكس وهذا يُعزى إلى مجموعة الأستيل الموجودة في الأسبرين وغير  
 الموجودة في الإيبوبروفين. حيث يتم نقل مجموعة الأستيل هذه إلى المقر الفعال  
 للميكروكوكسيناز ويحصر التفاعل بشكل متعذر العكس. ويتم تجاوز التثبيط عن طريق  
 تخليق إنزيم جديد فقط.

يمكن للإنزيم نفسه من مصادر مختلفة مثل الأشكال البقرية  
 والبشرية للإنزيمات الهاضمة الببسين والتربسين أن يختلف في  
 الشروط المثلى من درجة الحرارة والتوضع الخلوي و  $K_m$  و  $V_{max}$   
 والتركيبة من الحمض الأميني ولكن يكون له pH المثلى  
 نفسها. ويمكن لمعظم الجزئ أن يختلف لكن المقر الفعال  
 يكون محفوظاً reserved، تبدي display الترتيب الحيزي المحدد  
 نفسه spatial arrangement للمجموعات الوظيفية.

### التنظيم REGULATION

التنظيم هو استحابة الفعالية الإنزيمية لتبدل في الشروط  
 الفيزيولوجية. إن بنية جزئ الإنزيم مبرمجة بوجود مقرات



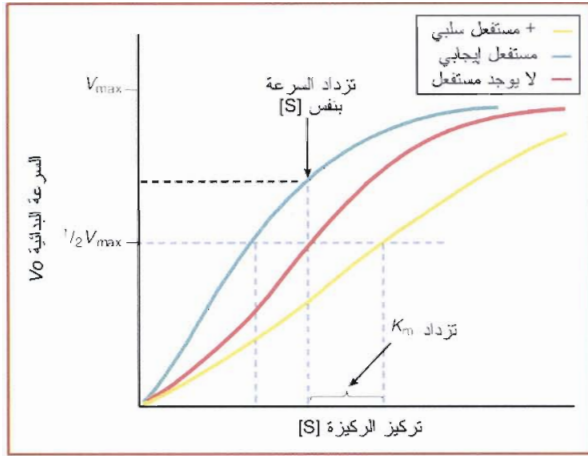
الشكل 9.4: التنظيم بالتعديل التساهمي.

خطوة زيادة هندسية geometric في الإشارة. ويضبط الإنزيم  
 الأخير في الشلال السبيل الاستقلابي المهدف أو العمليات  
 الخلوية الأخرى.

يحدث سبيل الإشارة داخل الخلوي من خلال آلية الشلال  
 المصممة لتضخيم الإشارة الهرمونية. ويكتنف الشلال سلسلة  
 من الإنزيمات التي يُفعل بعضها بعضاً بالتتابع (الشكل  
 10.4) وحصيلة كل تفعيل هي محفز، لذلك ينتج عن كل

فعالية وحيدة واحدة كل مرة مما ينتج عنه جزئيات إنزيمية حاوية على كل من الشكلين المتوتر والمرخي.

- الآلية المتناغمة Concerted: يحدث تبدل في فعالية كل الوحدات بشكل متواقت. وينتج هذا جزئيات إنزيمية حاوية إما الشكل المتوتر أو الشكل المسترخي ولكن لا تحوي كليهما.



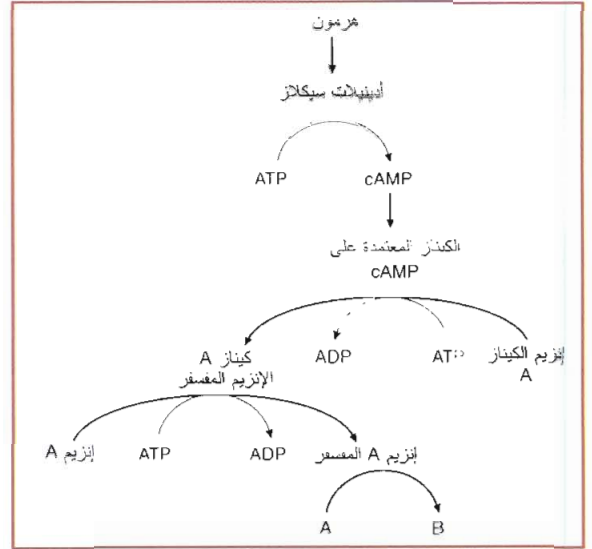
الشكل 11.4: مخطط سيني لتركيز الركيزة مقابل السرعة، يمكن للمستفعلات أن تحرك الارتسام نحو اليسار (زيادة السرعة) أو اليمين «نقصان السرعة» من خلال انزياح الـ  $K_m$  للركيزة.

يكتنف التفارغ ارتباط لجين (مستفلة) إلى مقر تفارغي (تفارغي = شكل آخر). لاحظ أن المستفعلات التفارغية تحرض تبدلاً في شكل (الكيمياء الفراغية) الإنزيم قبل الارتباط إلى الركائز. وهذا عكس ما يحدث في نموذج التلاؤم المحرض للمقر الفعال حيث يحدث التبدل في هندسة المقر الفعال بعد ارتباطه إلى الركائز.

• المستفعلات الإيجابية *positive effectors*: تثبت اللحائن الشكل المرغبي (الأكثر فعالية) ويشاهد التفعيل على شكل منحنى سيني sigmoidul ينزاح نحو اليسار (الشكل 11.4).

• المستفعلات السلبية *negative effectors*: تثبت اللحائن الشكل المتوتر (الأقل فعالية) ويلاحظ التعطيل على شكل منحنى سيني ينزاح نحو اليمين (الشكل 11.4).

وتكون منحنيات الإنزيمات غير التفارغية على شكل قطع زائد hyperbolic. تملك بعض الإنزيمات التفارغية وحيدات



الشكل 10.4: آلية الشلال في الضبط الهرموني لفعالية الإنزيم. مع زيادة الهرمون لتركيز cAMP يتم تفعيل الكيناز المعتمدة على cAMP. وهذا يقود إلى تفعيل إنزيم الكيناز A والذي بدوره يقبل الإنزيم A، وكل خطوة هي تضخيم لأن الحصلة هي حفاز catalyst.

### التنظيم التفارغي Allosteric Regulation

التفارغ هو استحابة للجزئية المستفلة effector من قبل الإنزيم والتي ينتج عنها إما زيادة أو نقصان في فعاليته. ولكي يتم التنظيم عن طريق المستفلة التفارغية يجب على الإنزيم أن يبدي أولاً التعاونية cooperativity وهي خاصة التفاعل البيني interactive property للإنزيمات متعددة القسمات. تكتنف involves التعاونية تحويلاً بينياً (داخلياً) interconversion للوحدات الموحودية monomer subunits بين الشكل المتوتر tense (وحدات أقل فعالية) والشكل المرخي relaxed (وحدات أكثر فعالية).

كما يلاحظ في الهيموغلوبين فإن التعاونية تكون نتيجة للاتصال بين الوحدات subunits (المواحد monomers) في البنية الرباعية للإنزيم حيث يحرض ارتباط اللجينة ligand تبدلاً في هيئة الوحدات المجاورة.

• التعاونية الإيجابية *Positive cooperativity*: يزيد ارتباط لجين إلى وحيدة من ارتباط لجين إلى الوحيدة المجاورة مما ينتج خطية plot شكل S للركيزة مقابل السرعة (الشكل 11.4).

• الآلية المتتابعة *Sequential mechanism*: يحدث تبدل في

المهرمونات) بإزالة جزء من طليعة الإنزيم. وهذا ينعكس مع التحويل الداخلي interconversion بين الشكل الفعال والمعطّل من خلال التعديل التساهمي والتفارغي. وفيما يلي أمثلة عن الطلائع الإنزيمية: سبيل المتممة complement pathway في المناعة الخلقية innate immunity وسبيل التحلط clotting (التخثر coagulation) وكلاهما يوجد في الدم. ومثال عن طليعة الهرمون هو الأنسولين الذي يخترن على شكل طليعة الأنسولين proinsulin وتحرر كميات كبيرة منه يمكن أن تفعل وتحرر عند الطلب.

### النظائر الإنزيمية Isoenzymes

النظائر الإنزيمية هي أشكال متبدلة لفعالية الإنزيم نفسها؛ توجد بنسب مختلفة وفي أنسجة مختلفة. تختلف النظائر الإنزيمية في تركيبين من الحموض الأمينية والمتواليّة sequence والبنية الرابعة متعددة القسيمات وهي تملك غالباً لا دائماً بنى متشابهة (محافظة) conserved. التعبير express عن النظائر الإنزيمية في نسيج ما هو وظيفة تنظيم الجين للوحدات ذات العلاقة. ويملك كل شكل نظير إنزيمي خصائص حركية و/أو تنظيمية مختلفة تعكس دوره في ذلك النسيج. ويتم عادة التعرف على النظائر الإنزيمية في المخبر السريري بواسطة الرحلان الكهربائي.

### علم الإنزيمات التشخيصي

#### Diagnostic Enzymology

يوجد القليل من الإنزيمات الفعالة في المصل عند المرضى الأسوياء (مثل عوامل التحلط clotting factors). ومن ناحية أخرى فإن الأذية النسيجية تسبب تحرراً نسيجياً نوعياً لإنزيمات المصل وتناسب كميتها مع مدى الأذية النسيجية. وهذه الإنزيمات المتحررة تكون عادةً على شكل نظائر إنزيمية نوعية للنسيج المعطى.

• النظر إنزيمي لكيناز الكرياتين creatine kinase isoenzyme، الشكل MB يتحرر من نسيج القلب المتأذي.

تنظيمية متخصصة وهي ليست تحفيزية noncatalytic وتعمل فقط على ربط المستفعلات مما يقود إلى تبدلات في الوحيدات التحفيزية.

### ●●● استراتيجيات التنظيم الخلوي

#### CELLULAR REGULATORY STRATEGIES

تعكس العديد من استراتيجيات التنظيم التنوع الواسع في التلاؤم adaptation الذي يجب أن يكون ضمن الخلايا وضمن الجسم كله.

### تنظيم السبيل الاستقلابي

#### Metabolic Pathway Regulation

يحتاج الإنسان إلى تنظيم العمليات على مدى فترات زمنية من الفورية إلى طويلة الأجل. هناك أربع آليات أساسية يمكن للخلايا من خلالها تنظيم سبلها الاستقلابية:

1. التحويز compartmentation: وهو تنظيم دائم ينجز من خلال الفصل الفيزيائي للسبل الاستقلابية التنافسية ضمن الأحياء الخلوية، ويقدم الركائز إلى أنزيماتها بوسائل منظمة.
2. التنظيم الجيني Gene regulation: هو تنظيم طويل الأمد للاستقلاب والاستجابة بطيئة تحتاج من ساعات إلى أيام، وعادة يتم تنظيم الجينات لإنزيمات متعددة في السبيل الاستقلابي مع بعضها البعض.
3. التعديل التساهمي covalent modification: وهو تنظيم سريع يحتاج فقط من ثوانٍ إلى دقائق. ويتم تنظيم الإنزيمات في السبل المقابلة بشكل متبادل reciprocal لمنع حدوث الدورات العقيمة futile cycles.
4. التنظيم التفارغي allosteric regulation: وهو تنظيم فوري instantaneous، عادة تكون المستفعلات التفارغية هي المنتجات النهائية للسبيل المنظم وبذا فهي لا تشبه ركيزة الإنزيم. تقوم الإنزيمات المنظمة بتحفيز الخطوات المحددة للسرعة rate limiting، وغالباً متعذرة العكس، وفي بداية السبل الاستقلابية.

### طلائع الإنزيمات (وظلائع الهرمونات)

#### Proenzymes (and Prohormones)

تفعل الأشكال المعطلة المخترنة storage من الإنزيمات (أو



- ناقلة أمين الألانين Alanine aminotransferase (ALT) تستخدم في تشخيص الأذية الكبدية وذلك عند ارتفاع فاعليتها في المصل.

#### الباثولوجيا PATHOLOGY



##### النظائر الإنزيمية لكيناز الكرياتين Creatine Kinase Isoenzymes

يسمح توزيع النظائر الإنزيمية لكيناز الكرياتين في أنسجة مختلفة كوسيلة تشخيصية في احتشاء عضل القلب myocardial infraction. تتتركب النظائر الإنزيمية من وحدتين B من الدماغ brain و M من العضلات الهيكلية skeletal muscle. تملك العضلات الهيكلية شكل سائداً للمثوي MM لذلك سيرفع الرضح العضلي كيناز الكرياتين المصلية ولكن بشكل أسامي الشكل MM. إنا الأذية الدماغية فسترفع الشكل BB بشكل رئيسي. يملك عضل القلب شكل مميز للنظير الإنزيمي MB وهو يشير إلى أذية في عضل القلب عندما يلاحظ في المصل وعادة خلال ساعات من الحدث.



## 5

## الأغشية الخلوية والتنبغ الإشاري داخل الخلوي

### Membranes and intracellular signal Transduction

جزئية ومضخات تمتد بين السطحين. يحدد تركيب السطح الخارجي عمليات تعرف recognition خلية - إلى - خلية ويتواسط الالتصاق adhesion الخلوي والاستجابات المناعية.

#### مكونات الغشاء Membrane Structure

تشمل شحوم الغشاء الشحميات الفسفورية -phospholipids والشحميات السفينغولية sphingolipids والكوليستيرول (انظر الفصل 11).

تحتوي الشحميات الفسفورية حمضين دهنيين (عدد ذرات الكربون عادة 16-18) مرتبطين على الغليسيرول بالإضافة إلى مجموعة فسفات. يمكن أن تكون الحموض الدهنية لا مشبعة unsaturated أو مشبعة saturated. ومعظم الشحميات الفسفورية تحوي الإيتانولامين أو الكولين أو الإينوزيتول أو السيرين المؤستر بالفسفات.

تشمل الشحميات السفينغولية السفنغوميالين sphingomyelin والسيريروزيدات cerebrosides والغانغليوزيدات gangliosides. تدعى السيريروزيدات والغانغليوزيدات الشحمية الحاوية على السكر بالشحميات السفنغولية السكرية، وهي تتوضع بشكل رئيس في الغشاء البلازمي. في حين يتواجد السفنغوميالين بشكل بارز في أغمداء sheaths الميالين.

يتواجد الكوليستيرول بشكل أولي في الغشاء البلازمي ومجموعته الهيدروكسيلية على السطح على وجهيه الماء. تتكون الأغشية بشكل عام من 40% إلى 50% من البروتين لكن يمكن أن تراوح بين حدين أقصىين مثلاً 20% بروتين في أغشية الميالين إلى 80% بروتين في الغشاء المتقدرى الداخلي.

#### المحتويات

#### بنية وتركيب الغشاء الخلوي

تركيب الغشاء

بنية الغشاء

خصائص الأغشية السائلة

#### النقل الغشائي

الانتشار البسيط

الانتشار الميسر

النقل الفعال

#### التنبغ الإشاري داخل الخلايا

مستقبلات الغشاء البلازمي

جملة AMP الحلقي - الإيبينيفرين والغلوكاغون

التنبغ الإشاري المتواسط بالبروتين G

إزالة التحسس للإينيفرين

شلال الفسفولينوزيتيد

مستقبلات التيروزين كيناز

أكسيد النترريك GMP الحلقي

المستقبلات داخل الخلية للهرمونات أليفة الشحم

المظاهر السريرية للتأشير الخلوي

#### بنية وتركيب الغشاء الخلوي

#### MEMBRANE STRUCTURE AND COMPOSITION

تركب الأغشية من الشحميات والبروتينات والكربوهيدرات المختلفة التي تحدد عدة وظائف بيولوجية هامة عديدة. تقدم نفوذيتها الانتقائية selective permeability تحاوزاً فيزيائياً وكيميائياً لجملة الإنزيمات داخل الخلايا. وتحوي الأغشية الإنزيمات والمستقبلات التي تسمح للخلايا بالاستجابة الانتقائية للإشارات الخارجية بالإضافة إلى توليد إشارات كيميائية وكهربائية. تنظم نفوذيتها الانتقائية عن طريق أقبية

خارج خلوية على الشحميات والبروتينات (البروتينات السكرية أو الشحميات السكرية). تتفاوت بنى الكربوهيدرات بشكل كبير ويمكن أن تكون ذات قدرة مستضدية عالية antigenic، وبذلك تشارك بالتعرف المناعي للخلايا.

### بنية الغشاء Membrane Structure

تحقق الأغشية نفوذيتها الانتقائية عن طريق فصل الحيزين المائين الداخلي والخارجي بالشحميات الفسفورية ثنائية الطبقة bilayer. تتشكل ثنائية الطبقة من أحاديي الطبقة monolayer أو من ورقة leaflet تتركب من الشحميات الفسفورية مع توجه رؤوسها الفسفورية المسترطبة hydrophilic باتجاه المحاليل المائية وتوجه ذيول الحموض الدهنية الكارهة للماء hydrophobic إلى مركز ثنائي الطبقة (الشكل 1.5). تشكل ثنائيات الطبقة بنى تشبه الملاءة تقيس ثخانة بين 60 و100 أنغستروم وتتماسك بعضها مع بعض بشكل كامل بقوى لا تساهمية.

بالرغم من أن البنية ثنائية الطبقة تناظرية وذلك بالنظر إلى توجه الشحميات متقابلة الزمر amphipathic (الحاوية على الناحيتين المسترطبة والكارهة للماء)، التركيب لا تناظري. على سبيل المثال الغشاء البلازمي لخلية الدم الحمراء يتركب من الشحميات الفسفورية التالية:

التركيب البروتيني والشحمي فريد لكل غشاء، وتوزعه غير متناظر asymmetric.

### البروتينات الغشائية المتكاملة

#### Integral Membrane Protein

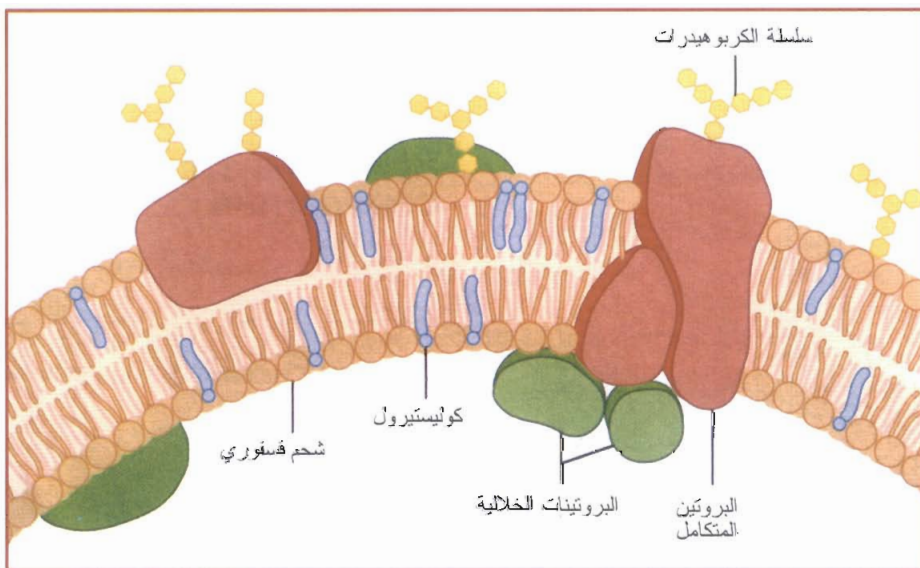
يمكن أن تعبر penetrate البروتينات الغشائية المتكاملة بشكل جزئي أو يمكن أن تتواجد كبروتينات عبر الغشاء transmembrane protein مواجهة كلاً من البيئتين العاصرة الخلوية cytosol والبيئة الخارجية.

تتأثر بقوة مع شحميات الغشاء عن طريق السلاسل الجانبية الكارهة للماء للحموض الأمينية ويمكن أن تزال فقط عن طريق تخريب البنية الغشائية بمنظف detergent أو مذيب solvent. تتركب عادة من حلزات متعددة مع سلاسل جانبية كارهة للماء، مصفوفة اسطوانية cylindrical array تشكل مسامات لنقل الجزيئات القطبية.

### بروتينات الغشاء المستطرفة

#### Peripheral Membrane Proteins

ترتبط بروتينات الغشاء المستطرفة بشكل مقلقل loosely مع سطح أي من جانبي الغشاء، وتتأثر مع الغشاء عن طريق روابط هيدروجينية أو جسور ملحية مع البروتينات أو الشحميات الغشائية ويمكن إزالتها دون تمزيق البنية الغشائية. توجد الكربوهيدرات الغشائية فقط كمرتكزات تساهمية



الشكل 1.5: تركيب الغشاء.

• تزداد السيولة مع ارتفاع درجة الحرارة.

### نقاط رئيسية عن بنية وتركيب الغشاء

- تقدم الأغشية وظائف هامة عديدة: تحايز الجمل الإنزيمية، تعرف المستقبل على الإشارات الهرمونية، توليد إشارات كيميائية وكهربائية، نقل الجزيئات الانتقائي، تعرف خلية إلى خلية والالتصاق.
- تحوي الأغشية الشحم والبروتين والكربوهيدرات مرتبة في ورقة ثنائية الطبقة من الفسفساء السائل.
- تشمل بروتينات الغشاء الفسفوليبيد والسفنجوليبيد والبوليستيرول.
- تشكل البروتينات الغشائية ما بين 20% و 80% لغشاء معين، لكن بشكل نمذجي تشكل 40% إلى 50%.
- بروتينات الغشاء المتكاملة كارهة للماء ولا يمكن عزلها دون تخريب الغشاء، أما البروتينات الغشائية المستطرفة فتتشارك فقط مع السطح ويمكن أن تزال بسهولة.
- توجد الكربوهيدرات الغشائية على السطح الخارجي مرتكزة على البروتينات والشحميات وتساعد في تحديد التعرف المناعي للخلايا.
- تتوزع البروتينات والشحميات الغشائية بشكل لا تناظري وتخضع لانتشار جانبي فقط.

### ●●● النقل الغشائي

#### MEMBRANE TRANSPORT

تخسر blocks الخاصة الكارهة للماء للأغشية بشكل فعال حركة الجزيئات المسترطبة عبر الغشاء. وبشكل أبعد من ذلك تحدد سلامة بنية الغشاء الانتشار عبر ثنائية الطبقة الشحمية. وبالتالي يتم التحكم بحركة الجزيئات عبر الغشاء بعدة أشكال من النقل: الانتشار البسيط، الانتشار الميسر *faciliated diffusion*، والنقل الفعال.

#### الانتشار البسيط *Simple Diffusion*

يعبر كل من الماء والغازات  $O_2$  و  $CO_2$  و  $NO$  والجزيئات الأليفة للشحم (الحموض الدهنية الصغيرة، الستيرويدات *steroids*، اليوريا *urea*، الإيثانول) الأغشية عن طريق الانتشار البسيط. يحدث الانتشار البسيط دائماً باتجاه مدرج *gradient* التركيز الأدنى ويمكن أن يكون بأي من الاتجاهين اعتماداً على اتجاه المدرج. مدرج التركيز المنحدر *steep* ينتج انتشاراً أسرع من المدرج المسطح *shallow*، والجزيئات الأصغر تنتشر أسرع من الجزيئات الكبيرة. الانتشار البسيط.

• الطبقة الخارجية للغشاء: تتكون في غالبيتها من سفنغوميالين وفسفاتيديل كولين.

• الطبقة الداخلية للغشاء: تتكون في غالبيتها من فسفاتيديل سيرين وفسفاتيديل إيتانول أمين.

يتوزع الكوليستيرول بشكل منتظم، مع تركيب دقيق يحدد بواسطة وظيفة الغشاء.

تتوزع بروتينات الغشاء لا تناظرياً لتقدم توضع للفعالية الإنزيمية، وتنبغ الطاقة عن طريق مضخات الأيونات، والنقل الميسر، والمستقبلات للإشارات خارج الخلية. تحتوي البروتينات الخلالية غالباً على مثبت *anchor* شحمي الذي يمتد إلى الغشاء.

يحافظ على تركيب الغشاء واللا تناظر عن طريق إضافة بنية غشائية جديدة إلى بنية الغشاء الموجودة سابقاً. ويتم التجمع الذاتي *self-assembly* بلصق ذاتي للأجزاء المخربة إلى الطبقة. ويسمح التجمع الذاتي بلصق ذاتي للأجزاء المخربة إلى طبقة الشحميات الفوسفورية.

#### خصائص الأغشية السائلة

#### Fluid Properties of Membranes

يخلق تجمع البروتينات والشحميات داخل الأغشية بنية فسفيساء سائلة *fluid mosaic*، سميت كذلك للخصائص السائلة لمقوماتها. يخضع كل من البروتينات والشحميات لانتشار جانبي ثنائي البعد في الغشاء. أما الانتشار المستعرض *transverse diffusion* فهو عملية غير مرغوب فيها من وجهة نظر طاقة، لا ينقلب بشكل مفاجئ أي من البروتينات أو الشحميات من جانب إلى الآخر، إلا عندما تحفز العملية بفعل إنزيمات تدعى بالـ *flippases*.

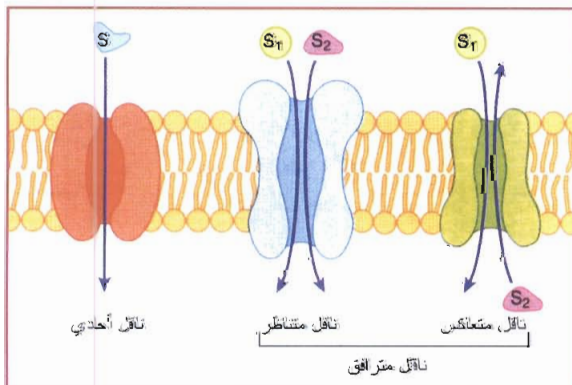
تتأثر السيولة بعدة عوامل:

- تتأثر الحموض الدهنية طويلة السلسلة بقوة وتتنقص من السيولة (*fluidity*).
- تزيد الروابط المضاعفة السيولة، وبشكل أكبر مع التهايز المقرون *Cis-configuration* من المقروق.
- يمنع الكوليستيرول حركة سلاسل الحموض الدهنية وينقص سيولتها.

لانتشار الميسر ثلاث طرازات modes أساسية: القنوات الأيونية ionic channels، النواقل الأحادية uniporters، النواقل المترافقة cotransporters.

القنوات الأيونية هي قنوات مطبنة بالبروتينات، عندما تفتح تسمح انتقائياً للأيونات بالتدفق بسرعة عالية. وتشكل القناة الأيونية بميادين domains متعددة عابرة للغشاء transmembrane لبروتين قناة أيونية نوعية. يشار إلى بعض القنوات المبوقة gated، لأنها تفتح فقط بشكل عابر استجابة إلى إشارات نوعية. إن إشارة قناة بوابة اللجين هي ارتباط لجين ligand نوعي إلى مستقبل، وعادة تستجيب القنوات المبوقة بالفولط إلى التغيرات في جهد potential الغشاء.

النواقل الأحادية uniporter (الشكل 3.5) تسهل انتشار مادة واحدة مثل الغلوكوز أو حمض أميني نوعي إن عائلة GLUT لنافلات الغلوكوز هي من النواقل غير المعتمدة على الصوديوم، وهي تنقل الغلوكوز بشكل منفعل (و/أو الغالاكتوز والفركتوز) إلى معظم الخلايا. تسمح هيئات بديلة للنواقل بالارتباط على السطح الخارجي (تركيز غلوكوز عالٍ) والتحرير على السطح الداخلي (تركيز غلوكوز منخفض). كذلك اكتشاف الأكوابورينات aquaporins يبين أن الماء يمكن أيضاً أن يدخل عن طريق الانتشار الميسر.



الشكل 3.5: ناقل أحادي مع ناقل مترافق .

النواقل المترافقة cotransporters تنقل أكثر من جزيء واحد بشكل متواقت (انظر الشكل 3.5). النواقل المتناظرة symporters تحمل جزيئين مختلفين بالاتجاه نفسه وبالوقت

غير قابل للإشباع، أي يتزايد معدل الانتشار خطياً linearly مع زيادة مدرج تركيز الركيزة عبر الغشاء.

### الانتشار الميسر Facilitated Diffusion

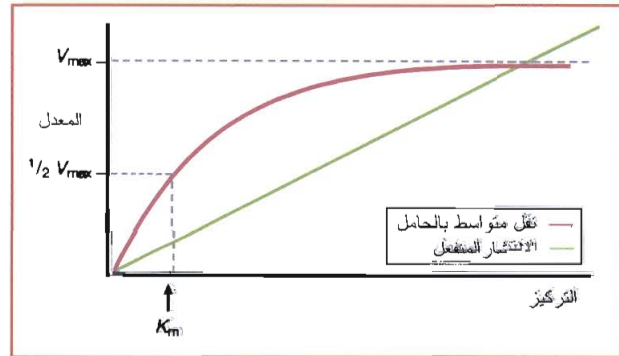
كما استُبعدت الجزيئات من الانتشار البسيط بسبب الحجم أو الشحنة، وجدت آليات الانتشار الميسر، وهي بروتينات حاملة متخصصة في الغشاء تنتشر عبر الغشاء مع ركيزتها أو تمتد عبر الغشاء مشكلة قناة.

التشابه مع الانتشار البسيط:

- يحدث الانتشار باتجاه المدرج الأندسى.
- يتم الإمداد بالطاقة عن طريق المدرج لا عن طريق الطاقة الخلوية.

الاختلافات عن الانتشار البسيط:

- الانتشار الميسر أسرع من الانتشار البسيط.
- للنواقل نوعية للمادة المنقولة.
- يُظهر display الانتشار الميسر حرائك الإشباع (القطع الزائد) (الشكل 2.5).



الشكل 2.5: مقارنة النقل المتواسط بالحامل مع الانتشار المنفعل. يمكن أن يصل النقل المتواسط بالحامل إلى حركات الإشباع.

تدعى البروتينات بمختلف أنواعها والبريميازات translocases، والنواقل porters والبيرميزات permeases ويتوضح تشابهها مع الأنزيمات بـ:

- نوعية بنوية للجزيئات المنقولة.
- ثابتة التفكك dissociation للجزيء المنقول  $T_m$  مضاهنة لـ  $K_m$  الإنزيمات.
- التثبيط بعوامل تحصر نقل جزيئات نوعية.
- تظهر حركات إشباع  $V_{max}$ .

الكلوريد - البيكربونات (الشكل 5.5). يترافق نقل البيكربونات مع نقل  $Cl^-$  في الاتجاه المعاكس (النقل متعاكس antiport) من أجل المحافظة على التعادل الكهربائي. كما هو الحال مع النقل العكوس في حالات أخرى تعمل ناقلات الكلوريد - البيكربونات في أي اتجاه ويحدد مدرج التركيز اتجاه النقل (الرتان أو الأنسجة).

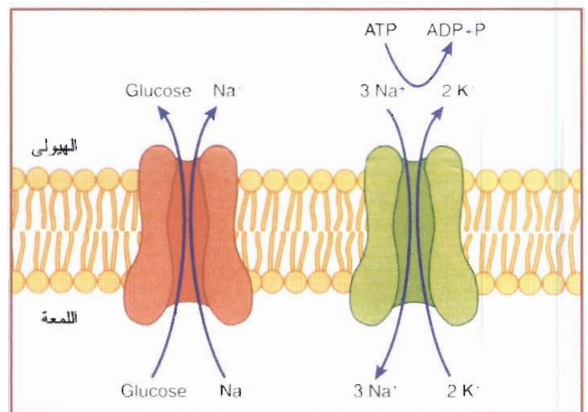
### النقل الفعال Active Transport

يمكن أن تفرق coupled البروتينات الحاملة التي تنقل الجزئيات عكس المدرج مباشرة مع حلمة hydrolysis ATP على سبيل المثال تزود حلمة ATP الطاقة لدفع عملية النقل باتجاه التركيز الأعلى. تدعى هذه العملية بالنقل الفعال وهي وحيدة الاتجاه. وكما هو الحال في الانتشار الميسر فهي نوعية للجزئيات المنقولة، وهي تبدي حركات الإشباع، ويمكن أن تثبط بشكل نوعي. بما أنها مقترنة بشدة إلى حلمة الـ ATP، فلا تحدث حلمة الـ ATP دون نقل.

إن ATPase صوديوم/بوتاسيوم النقل المتعاكس هو مثال عن النقل الفعال. تتوضع  $Na^+/K^+$  مضخة النقل الفعال في الغشاء البلازمي لكل خلية. وهي تحافظ على التركيز المنخفض لـ  $Na^+$  داخل الخلية والتركيز العالي  $K^+$  داخل الخلية. يضح هذا النقل المتعاكس  $3Na^+$  خارجاً و  $2K^+$  داخلًا لكل ATP محله (انظر الشكل 5.5).

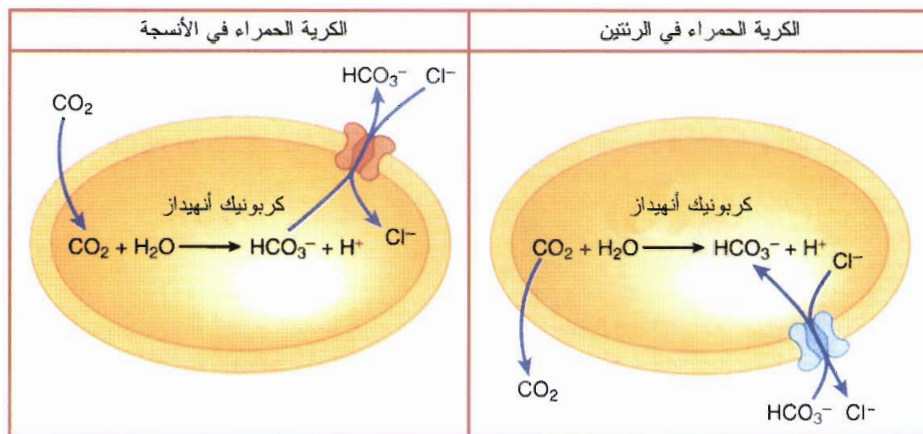
نفسه، أما النواقل المتعاكسة antiporters فتحمل جزئين مختلفين باتجاهين متعاكسين بالوقت نفسه.

يوجد مثال عن النواقل المتناظرة في الكلية والأمعاء، حيث يجب أن ينقل الغلوكوز من اللمعة إلى الخلية عكس مدرج التركيز، حيث يعتمد الناقل المتناظر للغلوكوز (المعتمد على الصوديوم) على المدرج المتولد بفعل النقل الفعال للصوديوم خارج الخلية (الشكل 4.5)، فينقل الصوديوم باتجاه التركيز الأدنى مقترناً مع نقل الغلوكوز للتركيز الأعلى.



الشكل 4.5: ناقل الغلوكوز المعتمد على الصوديوم. تحافظ مضخة  $Na^+/K^+$  ATPase على مدرج  $Na^+$  للنقل المترافق contransport مع الغلوكوز.

مثال عن النقل المتعاكس هو ناقل الكلوريد - بيكربونات في أغشية الكريات الحمراء. يجب أن تخضع البيكربونات للنقل المعاكس مع ثاني أكسيد الكربون (على سبيل المثال  $CO_2$  إلى الداخل و  $HCO_3^-$  إلى الخارج). يتم التواسط من قبل مبادل



الشكل 5.5: ناقل الكلوريد البيكربونات. يتم تبادل البيكربونات مع الكلوريد لسحب  $CO_2$  من الأنسجة إلى خلية الكرية الحمراء. العكس في الرئتين يسمح بطرح  $CO_2$ .

## ●●● التبليغ الإشعاعي داخل الخلية

## INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION

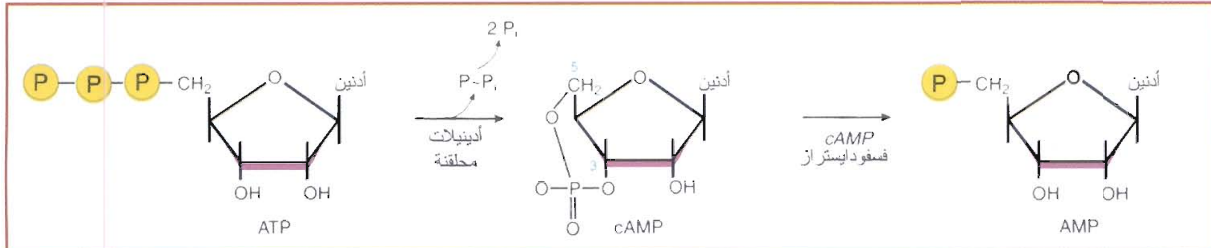
الهرمونات هي إشارات بيولوجية تؤثر على الاستقلاب الخلوي عن طريق قدح triggering متوالي من الاستجابات الخلوية المتناسقة. تحويل الإشارة من جزيء الهرمون إلى التغيير النهائي في فعالية الإنزيمات الهدف ينفذ transmitted (ينبع) transduced (عن طريق شلال تبليغ إشعاعي). بما أن كل خطوة تفاعل في الشلال تنتج حفازاً كمنتج لها، فإن كل خطوة في الشلال تُخدم في تضخيم الإشارة، التسي يمكن أن تكون أليفة للشحم أو مسترطبة (الجدول 1.5).

## نقاط رئيسية عن النقل الغشائي

- تنتشر الجزيئات الأليفة للشحم، بما فيها الجزيئات الصغيرة غير المشحونة كالماء والأكسجين عبر الأغشية عن طريق الانتشار البسيط وفق مديروج التركيز الأدنى.
- تيسر البروتينات الحاملة النوعية انتشار العديد من الجزيئات، وهي نوعية للجزيئة المنقولة وتتحرك وفقاً لمديروج التركيز الأدنى.
- قد يشمل الانتشار الميسر أكثر من جزيء في الاتجاه الواحد (النقل الأحادي)، بذلك يتم تبادل جزيئين (النقل المتعكس) أو تتقلان سوية (النقل المتناظر).
- يتحقق النقل الفعال عكس المديروج عن طريق اقتران النقل مع حلمهة ATP.

## الجدول 1.5: الإشارات الهرمونية

الصفة	Hydrophilic	Lipophilic
المرسال داخل خلوي	cAMP - cGMP، الفسفواينوزينيد والغليسيرول ثنائي الأسيل، Ca <sup>++</sup>	معقد هرمون - مستقبل
فترة الفعل	دقائق	ساعات إلى أيام
موضع المستقبل	الغشاء البلازمي	داخل خلوي
نمط الهرمون	هرمونات عديدة الببتيد، عوامل نمو، سيتوكينات	الستيرويدات، الربيثويدات، كالستيرويل وتيروكسين



الشكل 6.5: تخليق وتدرج cAMP.

- يظهر ارتباط الهرمون التثبيط (بواسطة الضادة antagonist وحركيات التنافسية أو اللاتنافسية).

## مستقبلات الغشاء البلازمي

## Plasma Membrane Receptors

مستقبلات الغشاء البلازمي هي بروتينات عابرة للغشاء تولد استجابة داخل خلوية بعد ارتباطها مع الهرمونات أو السيتوكينات cytokines أو إشارات أخرى على السطح الخارجي للخلية. وهي تتشارك مع الإنزيمات بعدة خصائص:

- يحرض ارتباط الهرمون تغير هيئة بروتين المستقبل (مثل التنظيم التفارعي).
- يظهر ارتباط الهرمون العكوسية (كما في معقد انزيم ركيزة).

## علم الأدوية PHARMACOLOGY

## الستيرويدات المقوية للقلب

يؤثر كل من الديجوكسين digoxin والديجوتوكسين digitoxin (الستيرويدات المقوية للقلب) على قلووية القلب contractility عن طريق تثبيط Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. وهذا بدوره يثبط ناقل الكليسيوم - الصوديوم، مسبباً زيادة الكليسيوم داخل الخلية. حيث يزيد الكليسيوم داخل الخلية قلووية العضلة القلبية، محدثاً تأثير مقوي قلوباً.

الاستجابة لهرمون معين يمكن أن تكون إيجابية أو سلبية تبعاً لنوع من المستقبلات الموجودة. تترابط ثوابت تفكك الهرمون - مستقبل مع التراكيز الفيزيولوجية للهرمونات. إنَّ



كيناز البروتين A إلى شكله الفعال (الشكل 7.5). وينظم كيناز البروتين A ضرباً من البروتينات والإنزيمات المهدف عن طريق الفسفرة مع الـ ATP.

### التنبيغ الإشاري المتواسط بالبروتين G

#### G-Protein-Mediated Signal Transduction

لا تؤثر مستقبلات الإبينفرين والغلوكاغون على محلقة الأدينيلات مباشرة. و عوضاً عن ذلك فإنها تفعل معقد البروتين G الذي يتأثر مع محلقة الأدينيلات Adenylate cyclase. يحوي البروتين المقترن بالمستقبلات مواقع ميادين حلزونية  $\alpha$ - (موتيف 7 حلزات) تمتد عبر الغشاء. ويحتوي الميدان خارج الخلوي على موقع ارتباط الهرمون، والميدان داخل الخلوي يتأثر مع البروتينات G. ويفعل مستقبل الهرمون إما البروتينات G المنبهة أو المنبته (الجدول 2.5). وتتبع عملية تفعيل محلقة الأدينيلات (الشكل 8.5):

1. يسبب الهرمون المرتبط تعديلاً في الميدان الداخلي ساعماً بالتأثر مع البروتين Gs ثلاثي الموحود المغاير.
2. تحرر الوحيدة  $\alpha$  من البروتين Gs الـ GDP المرتبط وتربط الـ GTP.
3. يتفكك معقد الوحيدة  $\alpha$ -GTP من المشوي  $\gamma$ - $\beta$  ويتأثر مع سيكلاز الأدينيلات.
4. يسبب ارتباط جزئيء هرمون واحد تشكيل العديد من الوحيدات  $\alpha$  الفعالة، وهذا يضحم الإشارة الهرمونية.
5. تعطل الوحيدة  $\alpha$  فعاليتها بنفسها خلال دقائق عن طريق حلمهة الـ GTP إلى GDP (فعالية الـ GTPase)، ويبقى الـ GDP مرتبطاً.
6. يعود معقد الوحيدة  $\alpha$ -GDP ويرتبط مع المشوي  $\gamma$ - $\beta$  ليشكل معقداً غير فعال. (لاحظ: تعطي حلمهة الـ GTP التلقائية البروتينات G آلية تعطيل فعالية تلقائية).

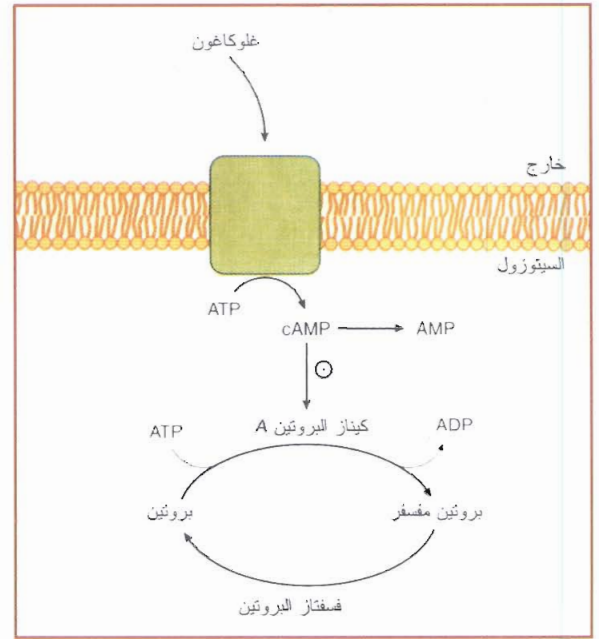
الجدول 2.5: وظيفة البروتينات G	
البروتينات G	الوظيفة
$G_s$	تنبيه محلقة الأدينيلات (سبيل cAMP)
$G_i$	تثبط محلقة الأدينيلات
$G_q$	تنبيه الفسفوليباز C (سبيل الفسفوليبوزيتيد)
الترانسومين	تنبيه الفسفودايسترز cGMP

جزءاً بسيطاً من المستقبلات يكفي لإعطاء استجابة فعالة للترويد باستجابة فعالة.

### الباثولوجيا Cystic Fibrosis

#### التليف الكيسي Cystic Fibrosis

ينجم التليف الكيسي عن مضخة كلوريد ATPase Chloride ATPase pump معيبة defective في الخلايا الظهارية للرئتين والأمعاء والجلد والبنكرياس. يقود هذا إلى تراكم عالية من  $Cl^-$  و  $Na^+$  في العرق وإنتاج مخاط عالي اللزوجة يسد القنوات البنكرياسية والصفراوية والطرق الهوائية في الرئتين.

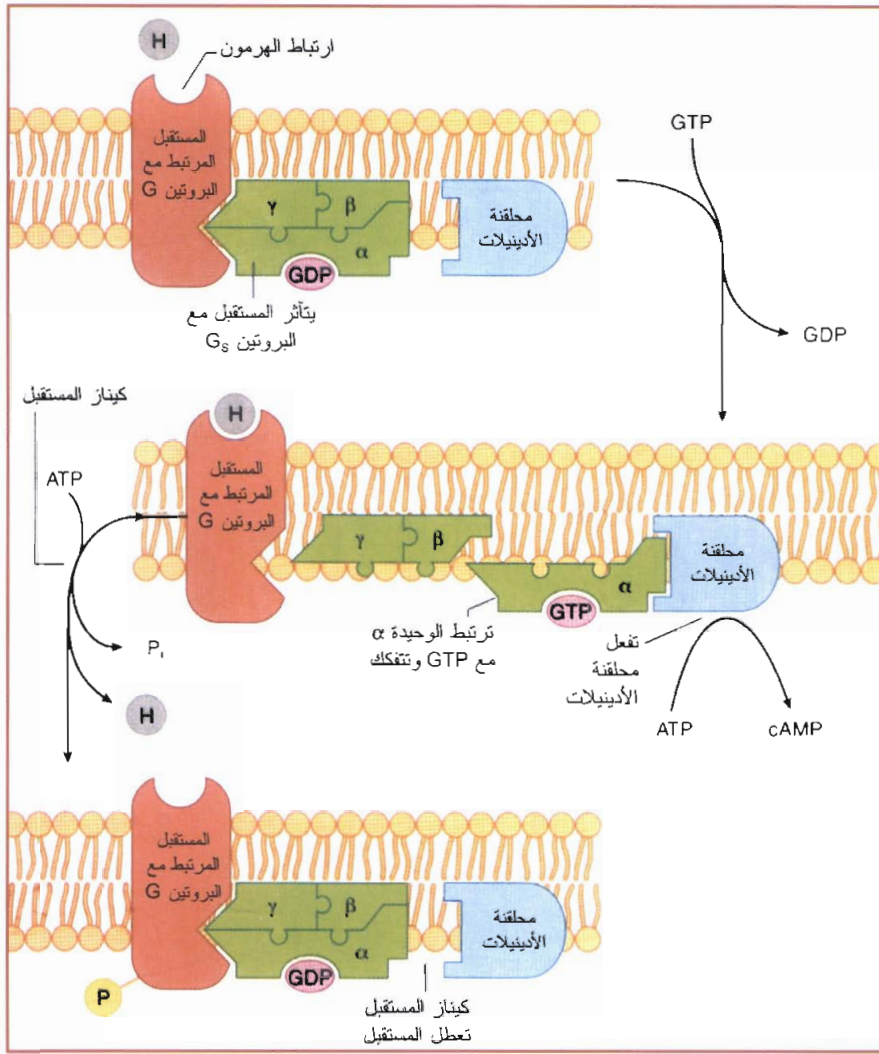


الشكل 7.5: تفعيل كيناز البروتين A بواسطة cAMP.

### جملة AMP الحلقي - الإبينفرين والغلوكاغون

#### Cyclic Amp System-Epinephrine and Glucagon

عندما يرتبط كل من الإبينفرين والغلوكاغون إلى مستقبلاتهما، فإنهما يرسلان موجة فسفنة عن طريق الخلية التي تقود إلى تعديلات متناسقة في الاستقلاب. والإشارة الأولية التي تتولد في هذا السبيل هي جزئية المرسل الثاني، الـ AMP الحلقي (cAMP). ويخلق cAMP بفعل محلقة الأدينيلات المرتبطة بالغشاء عندما يرتبط الهرمون بالمستقبل (الشكل 6.5). يحدد تركيز cAMP عن طريق التوازن بين محلقة الأدينيلات وفعالية cAMP الفسفودايسترز cAMP phosphodiesterase التي تدرك cAMP إلى AMP. وإن ارتفاع تركيز cAMP بدوره يحول تفارغياً مقداراً أكبر من



الشكل 8.5: تنشيط بروتين Gs بواسطة مستقبل الإبينفرين. إن تفكك بروتين Gs يسمح بارتباط GTP وبالتالي تنشيط GTPase. يعود ويرتبط -GDP المعطل مع البروتين G ويرتبط إلى المستقبل لارتباط الهرمون التالي. فسفرة الميدان الهولي لمعقد مستقبل-هرمون تزيد تحسس الاستجابة للمستويات الآتية من الإبينفرين

### إزالة التحسس للإبينفرين

#### Desensitization to Epinephrine

يخضع مستقبل الإبينفرين (مستقبل أدرينرجي) للتكيف accommodation (تنخفض الاستجابة الفيزيولوجية عند التنبيه المتكرر) ليحافظ على تراكيز أبينفرين مديدة sustained وثابتة. فعندما تفكك الوحيدات Gs من المستقبل، يفسف كيناز المستقبل الأدرينرجي β الميدان الهولي من المستقبل (نظر الشكل 8.5). لا يتأثر الميدان المفسف مع البروتين Gs حتى مع بقاء الإبينفرين مرتبطاً مع المستقبل. وبما أن الكيناز تفسف فقط معقد هرمون - مستقبل وليس المستقبل الحر، لذا يجب أن يزيد تركيز الإبينفرين لتوليد معقد هرمون - مستقبل فعال

### نقاط رئيسية عن التنبيغ الإشعاعي داخل الخلية

- تملك مستقبلات الغشاء البلازمي ميدان تعرف على الهرمون، وميدانين أو أكثر عابرين للغشاء، وميداناً داخل الخلية وهو الذي يولد الإشارة داخل الخلية.
- يتولد الـ AMP الحلقي بفعل محلقة الأدينيلات وينبه الفسفة عبر الخلية عن طريق التفعيل التفارغي لكيناز للبروتين A.
- تعمل مستقبلات الإبينفرين والغلوكاغون عن طريق تفعيل تفكك وحيدات Gs من البروتين G الأم، عندها تنبه الوحيدة محلقة Gs الأدينيلات.
- تملك البروتينات G آلية تغفائية لتعطيل الـ GTPase، بما أنها فعالة فقط عندما يكون الـ GTP مرتبطاً.
- إن تعطيل معقد مستقبل - هرمون الإبينفرين عن طريق الفسفة يزيل تحسس المستقبل.

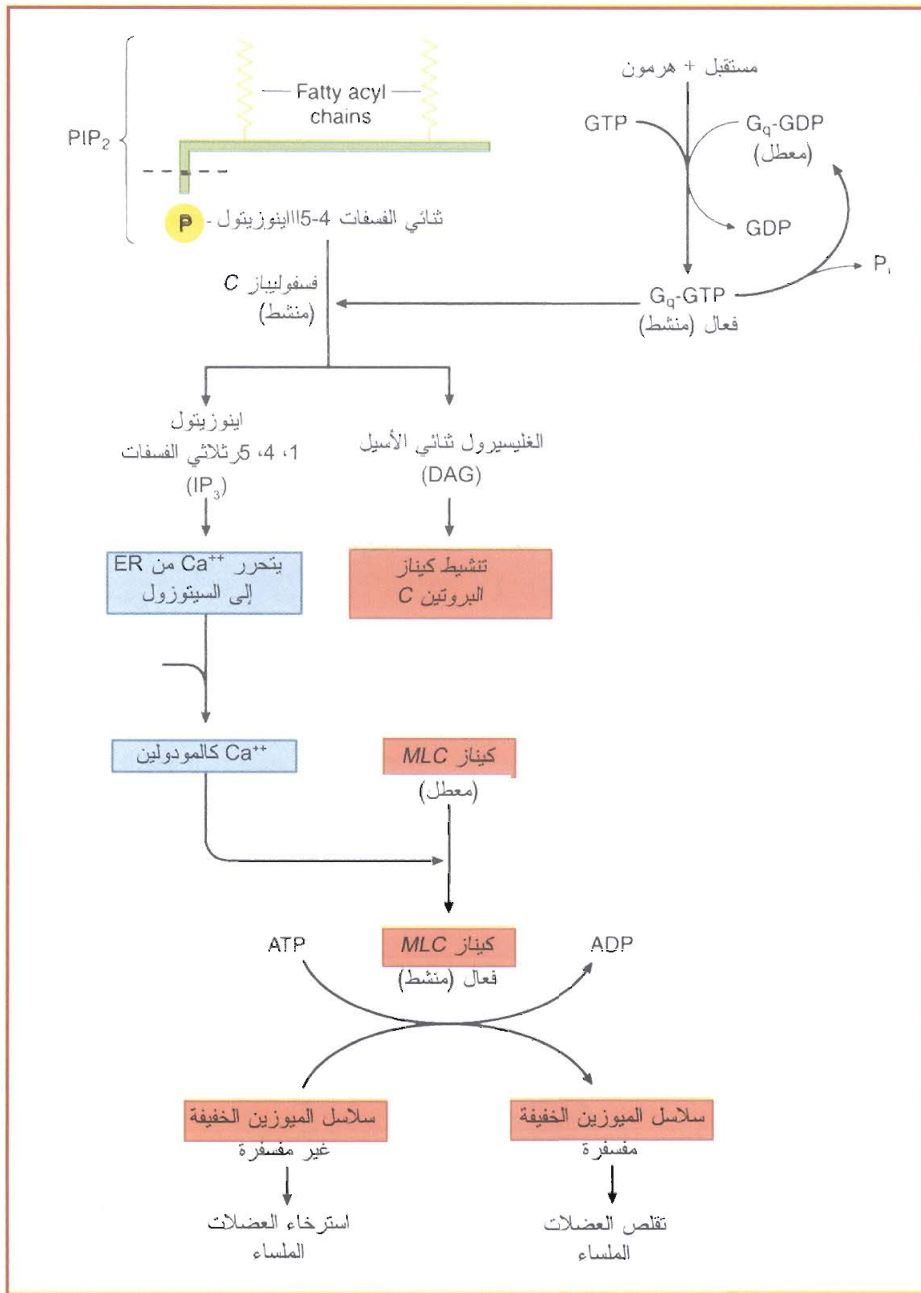
والإينيفرين (مستقبلات  $\alpha 1$ ) الفازوبريسين vasopressin والأوكسيتوسين oxytocin تنبه فعل الفسفوليپاز C phospholipase C في الغشاء البلازمي. تحلّمه الفسفوليپاز C الفسفاتيديل إينوزيتول 5,4 ثنائي الفسفات -phosphate (PIP<sub>2</sub>) - bisphosphate 4,5 dylinositol لينتج جزأين مرسال: الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات والجليسيرول ثنائي الأميل (الشكل 9.5).

جديد. وعند بقاء مستويات الإينيفرين ثابتة، لن يكون هناك أي مستقبل فعال متوافر حتى وإن ارتبط بالإينيفرين. بهذه الطريقة سوف تتناقص حساسية الخلية للإينيفرين مع التنبيه الثابت constant منتجاً حالة حرون refractory.

### شلال الفسفواينوزيتيد

### Phosphoinositide Cascade

بعض الهرمونات مثل الأنجيوتنسين II angiotensin II



الشكل 9.5: تنشيط الفسفوليپاز C وشلال الفسفواينوزيتيد. ER: الشبكة الهيولية الباطنية، MLC: سلسلة الميوزين الخفيفة

## مستقبلات كيناز التيروسين

## Tyrosine Kinase Receptors

تواصل إشارات الأنسولين وعوامل نمو أخرى عديدة عبر مستقبلات كيناز التيروسين. على عكس مستقبلات البروتين G فإن مستقبلات كيناز التيروسين تعبر الغشاء البلاستي بحلز  $\alpha$  وحيد. ويملك الميدان داخل الخلية نمطين من فعالية التحفيزية لكيناز التيروسين:

1. تفسر المستقبلات نفسها (فسفة ذاتية).
2. تفسر ثملات التيروسين على البروتينات الهدف والتي يمكن بدورها أن تصبح نفسها إشارات.

## مستقبل الأنسولين (IRS) Insulin Receptors

مستقبل الأنسولين هو رباعي قسيمات tetramer يتم تثبيتها بروابط ثنائية السلفيد داخلية. عند ارتباط الأنسولين إلى الميدان الخارجي يفسر ميدان كيناز التيروسين الداخلي ثملات التيروسين على ركيزة I لمستقبل الأنسولين (IRS-1) لتنبيغ إشارة transduce الأنسولين عن طريق سيبلين (الشكل 10.5):

1. IRS-1 تحول الفسفاتيديل إينوزيتول في الغشاء البلازمي إلى  $PIP_2$ . تقفّل عندها كيناز البروتين B عن طريق الارتباط مع  $PIP_2$ . يستخدم هذا الطريق لتأثيرات الأنسولين قصيرة المدى مثل زيادة قبط الغلوكوز وتيبه فعالية مخلقة الغليكوجين.
2. تحول IRS-1 إلى ras المعطل (نمط آخر من البروتين G) إلى الشكل المرتبط بـ GTP الفعال. Ras-GTP يقفّل كيناز الـ MAP (البروتين المفعّل للميتوجين mitogen-activated protein)، الذي يهاجر عندها إلى النواة لينظم التعبير الجيني gene expression. يستخدم هذا السبيل لتأثيرات الأنسولين طويلة الأمد مثل ازدياد تراكييز الغلوكوكيتاز.

يتم إيقاف إشارة الأنسولين عن طريق التقام endocytosis معقد أنسولين - مستقبل في الجسيمات الداخلية endosomes المتشكلة من الوحدات pits المغطاة coated بالكلاثرين

## الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات

## Inositol 1,4,5- triphosphate

يسبب الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات (IP3) تحرير سريع لأيونات الكالسيوم من الشبكة البطانية الداخلية عن طريق فتح قنوات  $Ca^{++}$ . يرتبط بعدها  $Ca^{++}$  السيترزولي إلى البروتين المنظم، الكالمودولين calmodulin. فيفعل معقد الكالمودولين  $Ca^{++}$  كينازات البروتين المعتمدة على الكالمودولين-  $Ca^{++}$ . ويفعل أيضاً معقد الكالمودولين-  $Ca^{++}$  مضخة  $Ca^{++}$ -ATPase، التي ترمم restore مباشرة تركيز الـ  $Ca^{++}$  داخل الخلية المنخفض. إن الكالسيوم هو مفعّل إنزيمي فعول potent، وإتاحته إلى السيتوبلازما تنظم بشكل محكم. والاستجابة عادة سريعة وعابرة موازية لمعدل تقلص العضلة. عادة يكون تركيز الكالسيوم  $[Ca^{++}]$  الحر في العصارة الخلوية حوالي 100 نانومول، في حين  $[Ca^{++}]$  خارج الخلية أعلى بـ 10,000 ضعف.

يفعل تقلص العضلة الملساء بالـ  $Ca^{++}$  عن طريق آلية إشارية (انظر الشكل 9.5). يفعل أيضاً الـ  $Ca^{++}$  غير المتمعد كيناز البروتين C، الذي يلعب دوراً في تفعيل الصفائح platelets وفعل البروستاغلاندين.

## الغليسيرول ثنائي الأسيل (DAG) Diacylglycerol

يزيد الغليسيرول ثنائي الأسيل (DAG) فعالية كيناز البروتين C عن طريق زيادة ألفتها للـ  $Ca^{++}$ . وتنظم كيناز البروتين C البروتينات الهدف عن طريق فسفة السيرين والثريونين. لاحظ بأن كل من  $IP_3$  و DAG يفعل كيناز البروتين C لكن بآليات مختلفة.

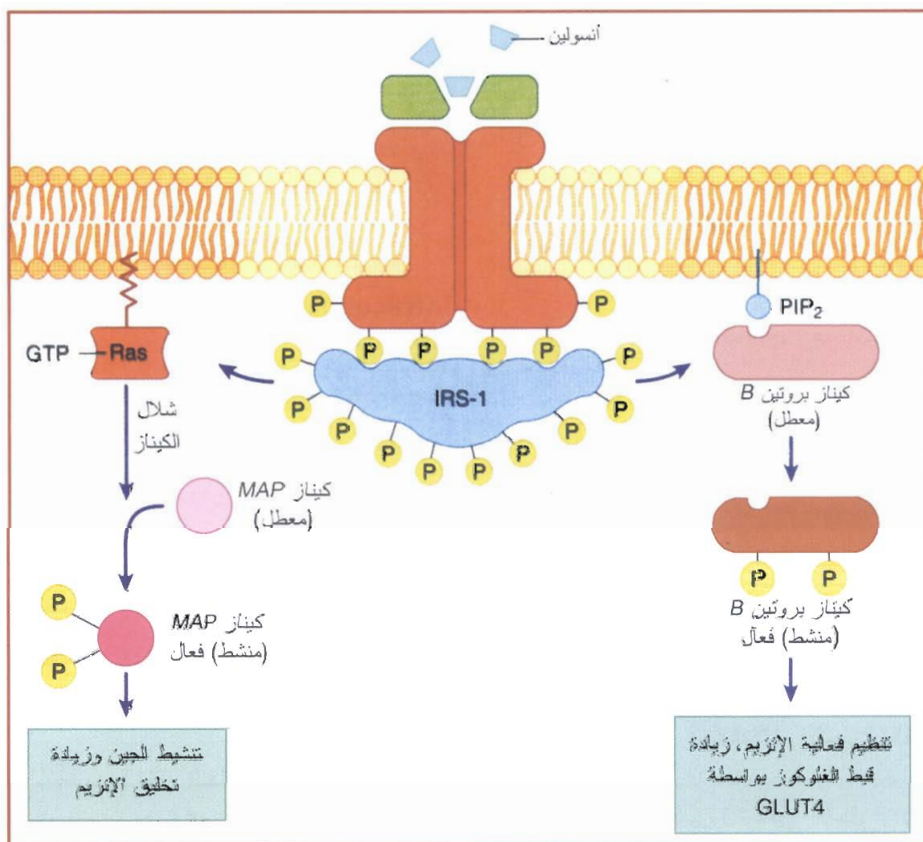
تفعل الهرمونات ذات العلاقة بالفسفوينوزيتيد البروتين Gq عن طريق السماح له بالارتباط بالـ GTP. فيفعل عندها معقد GTP-Gq الفعال الفسفوليبيز C حتى يتم إتقاص تراكييزها. وكما هو الحال مع البروتينات G الأخرى يعطل البروتين Gq نفسه تلقائياً عن طريق حلمة الـ GTP المرتبط، ومع انخفاض تراكييز الهرمون ينخفض تجديد معقد Gq-GTP الفعال. وتدرك الفسفاتاز الـ  $IP_3$  إلى الإينوزيتول وتدرك الـ DAG إلى الحمض الفسفاتيدي.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

Oxytocin and Vasopressin

الأوكسيتوسين والفازوبريسين يعمل كل من الأوكسيتوسين والفازوبريسين عبر مستقبل الصفوإينوزيتيد. ينبه الأوكسيتوسين تقلص العضلة الملساء في الرحم uterus وفي قنوات الثدي الناقلة لل لبن lactiferous ducts. يزيد الفاسوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار antidiuretic hormone) نفوذية أغشية قناة الخلية الجامعة الكلوية للماء، ما يسمح بإعادة امتصاص reabsorption أكبر.

clathrin على الغشاء البلازمي. (الكلاثرين هو بروتين غشائي مصمم ليشكل شبكة lattices حول الحويصلات الغشائية membranous vesicles) يهضم الأنسولين تاركاً الكلاثرين والمستقبل سليمين، بعدها تُعاد الدورة recycle إلى الغشاء البلازمي.



الشكل 10.5: مستقبل الأنسولين مع السبيل المعتمد على ras وعلى السبيل غير المعتمد على ras.

أكسيد النترريك والـ GMP الحلقي

Nitric Oxide and Cyclic GMP

يفعل أكسيد النترريك محلقة الغوانيلات السيترولوية، التي تزيد تركيز cGMP الداخلي في الخلايا البطانية الوعائية. يرخي الـ GMP الحلقي العضلة الملساء ويؤدي إلى توسع الأوعية. يُخلَق أكسيد النترريك بفعل سنزاز الـ NO من الأرجنين والـ O<sub>2</sub> والمكافئات المختزلة reducing equivalents المقدمة من NADPH. يحدد مدى الحياة القصيرة (10 ثوان) لـ NO قعله بالقرب من مصدر تخليقه. وهو على

مستقبلات كيناز التيروسين الأخرى

Other Tyrosine Receptors

تتكسد مستقبلات التيروسين كيناز الموحدية، مثل مستقبل عامل النمو البشري Epidermal growth factor وعامل النمو المشتق من الصفائح platelet-derived growth factor عند ارتباط الهرمون. كذلك تقسفر مستقبلاتها ثلثات التيروسين وتخضع للفسفة الذاتية. وبشكل مشابه للأنسولين فإنها تفعل سبيل كيناز الـ MAP لتنظيم الجينات المكتتفة involved في انقسام الخلية.

محلقة الأدينيلات، وهذا ما يسبب السعال الديكي  
.whooping cough

• ذيفان الدفتريا Diphtheriatoxin يضيف الريبوزيل ADP إلى eEf-2. وهذا يمحصر block تخليق عديد الببتيد.

### حلل أداء الانتصاب Erectile Dysfunction

تكتنف آلية النعوظ erection تحرر الـ NO في الجسيمات الكهفية cavernosum كنتيجة للتنبه الجنسي sexual stimulation. يفعل الـ NO انزيم محلقة الغوانيلات، الذي يؤدي إلى زيادة مستويات cGMP مفضياً إلى استرخاء العضلة للمساء في الجسيمات الكهفية مما يسمح بتدفق inflow الدم. الأدوية التي توصف لمعالجة خلل الانتصاب تزيد من تأثير الـ NO عن طريق تثبيط الفسفودايستراز النمط 5- (PDE 5) phosphodiesterase type 5، وهو المسؤول عن تدرك cGMP في الجسيمات الكهفية). يؤدي هذا إلى استرخاء العضلة للمساء وفي تدفق الدم إلى الجسيمات الكهفية.

### الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

ذيفان الكوليرا Cholera Toxin

تنتج ذيفان الكوليرا ضامت الكوليرا *Vibrio cholera*، ذيفان الشاهوق تنتج البوردتيلية الشاهوقية *Bordetella pertussis*. وينتج ذيفان الدفتريا الجرثام الوتدية *Corynebacterium diphtheriae*.

### نقاط رئيسية عن مستقبلات الإشارة داخل الخلية

- ينتج شلال الفسفولينوزيتيد عند تنبيه الفسفوليباز C بفعل معقد Gq- GTP لينتج الغليسيرول ثنائي الأسيل والإينوزيتول 1,4,5-ثلاثي الفسفات (IP<sub>3</sub>).
- يحرر الـ IP<sub>3</sub> الـ Ca<sup>++</sup> تحريراً سريعاً إلى الخلية، مشكلاً معقد Ca<sup>++</sup>-المودولين الذي يحفز كينازات البروتين. يفعل الغليسيرول ثنائي الأسيل كيناز البروتين C.
- يعمل الأنسولين وهرمونات النمو الأخرى عن طريق مستقبلات كيناز التيروسين التي تخضع إلى فسفة ذاتية بالإضافة إلى قيامها بفسفرة ثمالات التيروسين على بروتينات الإشارة signal في الهيولى.
- يتولد الـ NO من الأرجين وبنه محلقة الغوانيلات لينتج الـ GMP الحلقي، فيقود هذا إلى استرخاء العضلة للمساء في الأوعية الدموية وتوسع الأوعية.
- تربط مستقبلات العصارة الخلوية الهرمونات أليفة الشحم وتنظم التعبير الجيني في النواة.
- تشمل التظاهرات السريرية للتأشير داخل الخلية غير السوية فعل الذيفانات الجرثومية، عدم تنظيم نمو الخلية، خلل أداء الانتصاب.

أي حال يعبر بسهولة الأغشية ليدخل إلى الخلايا الهدف. وبنه أكسيد التريك أيضاً الفعالية المبيدة للجراثيم في البالعات macro-phages، ويثبط تكس aggregation الصفيحات، ويخدم كناقل عصبي neurotransmitter في الدماغ.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### الجينات الورمية Ras Oncogene Ras

Ras هو أحد أفراد البروتين G، وبنه الـ GTP-ras نمو الخلية الطبيعي والتميز differentiation. تضبط فعالية الـ GTPase فعلها عن طريق تحولها التلقائي إلى الشكل GTP-ras المعطل. تحفظ فعالية GTPase نمو الخلية تحت السيطرة. على أي حال فإن بروتين الجين الورمي ras يملك فعالية GTPase منخفضة جداً وتتبنى بشكل أساسي الشكل الفعال البنيوي. تستجيب الخلية وكأن مستويات عالية من عوامل النمو موجودة، ويؤدي ذلك إلى تكاثر متزايد proliferation.

### المستقبلات داخل الخلية للهرمونات أليفة الشحم

#### Intracellular Receptors of Lipophilic Hormones

تربط مستقبلات العصارة الخلوية الهرمونات أليفة الشحم مثل الهرمونات الستيرويدية أو حمض الريتنويك retinoic acid (انظر الجدول 1.5). تنقل معقدات هرمون - مستقبل الموجودة في العصارة الخلوية إلى النواة، المكان الذي ينظم فيه التعبير الجيني. ويكون فعلها أبطأ بكثير من سبل المستقبل الغشائي، حيث يستغرق ساعات إلى أيام للوصول إلى التأثير الكامل.

### مظاهر سريرية للتأشير داخل الخلية

#### Clinical Aspects of Intracellular Signaling

#### إضافة الريبوزيل ADP إلى البروتينات G ADP- Ribosylation of G-Protein

تحفز ذيفانات toxins عديدة من الجرثام الرباط التساهمي ريبوز-ADP إلى البروتينات G:

- ذيفان الكوليرا Cholera toxin يضيف ADP الريبوز إلى G<sub>s</sub> الوحيدة α-subunit، وهذا يفعل الـ G<sub>s</sub> بشكل دائم وبالتالي لا تستطيع حلمة الـ GTP. وهذا يؤثر فقط على المخاطية المعوية، وينتج إفرازاً مفرطاً للماء والشوارد أي الإسهال.
- ذيفان الشاهوق pertussis - يضيف الريبوزيل ADP إلى G<sub>i</sub> الوحيدة-α. تعطل الـ G<sub>i</sub> بشكل دائم ولا يمكنها تثبيط

## 6

# Glycolysis and Pyruvate Oxidation

## تحلل السكر وأكسدة البيروفات

تنظيم متناسقٍ لمراجعة هذه السبل وهي:

1. خطوات تفاعل السبيل: لكل تفاعل خصائص فريدة بما يتعلق بالركيزة والحصيلة product والإنزيمات وتميمات العامل cofactors والمثبطات.
2. التفاعلات التنظيمية: تنظم بعض الخطوات في الاستقلاب عن طريق الهرمونات أو المستقبلات أو كليهما بالتالي تحصر أو تعجل جريان المستقبلات عبر السبيل.
3. الخصائص الفريدة: لكل سبيل ملامحة التي تصف مظاهر فريدة لوظيفتها وتستعرف مساهمتها العامة في الاستقلاب.
4. الواجهة interface مع سبل أخرى: العديد من المتوسطات intermediates الاستقلابية هي ركيزات لسبل بديلة مقدمة واسطة لكي يواجه سبيل ما مع آخر.
5. الأمراض ذات العلاقة related diseases: نقصان أو فقدان الفعالية للإنزيمات يؤدي إلى زيادة أو نقصان توافر مستقبلات، مما يقود إلى فقد توازن الاستتباب homeostasis.

### ●●● خطوات تفاعل السبيل

#### PATHWAY REACTION STEPS

تحلل السكر - الغلوكوز إلى البيروفات

#### Glycolysis- Glucose to Pyruvate

يشمل سبيل تحلل السكر سبيلين صغيرين: (1) خمسة تفاعلات تتطلب طاقة عن طريق تحويل الغلوكوز إلى التريوز فسفات trios phosphate و(2) خمسة تفاعلات تنتج طاقة عن طريق تحويل التريوز فسفات إلى البيروفات (الشكل 1.6).

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

www.exophy.blogspot.com

#### المحتويات

خمسة استباقات لتعلم الاستقلاب

خطوات سبيل التفاعل

تحلل السكر - الغلوكوز إلى البيروفات

أكسدة البيروفات - البيروفات إلى أستيل التميم A

التفاعلات المنظمة

تنظيم تحلل السكر

تنظيم أكسدة البيروفات

الخصائص الفردية

التحلل اللاهوائي

الغلوكوكيناز مقابل الهيسوكيناز

معقدات متعددة الإنزيمات

إنتاج الطاقة

الواجهة مع السبل الأخرى

الغلوكوز 6-فسفات

الفركتوز 6-فسفات

ثاني هيدروكسي أستون فسفات

البيروفات

أستيل التميم A

الأمراض ذات العلاقة

الحماض اللكتيكي

عوز كيناز البيروفات

نازعة هيدروجيناز البيروفات

التسمم بالزرنيخ

### ●●● خمسة استباقات لتعلم الاستقلاب

#### FIVE PERSPECTIVES FOR LEARNING METABOLISM

يتكون الاستقلاب المتوسطي intermediary metabolism

من سبل استقلابية متأثرة تشمل استخلاص و/أو تخزين الطاقة

من جزيئات الوقود fuel molecules. تقدم خمسة استباقات

مركبي التريوزفسفات التالية: ثنائي هيدروكسي أستون فسفات (DHAP) والجليسرألدهيد-3 فسفات (G3P).

مصاوغه التريوز فسفات **Triosephosphate isomerase**. يعاد DHAP إلى سبيل تحلل السكر عن طريق المصاوغه إلى G3P. يسمح هذا التفاعل بتشكيل جزئيتين من G3P من جزيئة واحدة من F1,6-BP.

### تحويل الجليسرألدهيد-3 فسفات إلى البيروفات

#### Conversion of Glyceraldehyde 3-Phosphate to Pyruvate

نازعة هيدروجين الجليسرألدهيد-3 فسفات **Glyceraldehyde 3- Phosphate Dehydrogenase**. الأكسدة والفسفة المتوافتة للـ G3P تنتج 1,3-BPG و NADH. يستخدم الفسففات غير العضوي وليس الـ ATP في خطوة لفسفة هذه.

#### كيناز الفسفوجلوسيرات **Phosphoglycerate kinase**

نقل الفسففات من 1,3-BPG إلى الـ ADP ينتج ATP ويترك 3-فسفوجلوسيرات (3PG) ليتم استقلالها. هذا التفاعل وهو أحد 3 تفاعلات تولد ADP خارج عملية الفسفة لتأكسدية، وهي تعرف بالفسفة لـ ADP على مستوى الركيزة substrate level لأن الركيزة المعروفة - 1,3-BPG عالية الطاقة تمب الفسففات لـ ADP ليصنع الـ ATP.

#### الفسفوجلوسيروموتاز **phosphoglyceromutase**. تتم

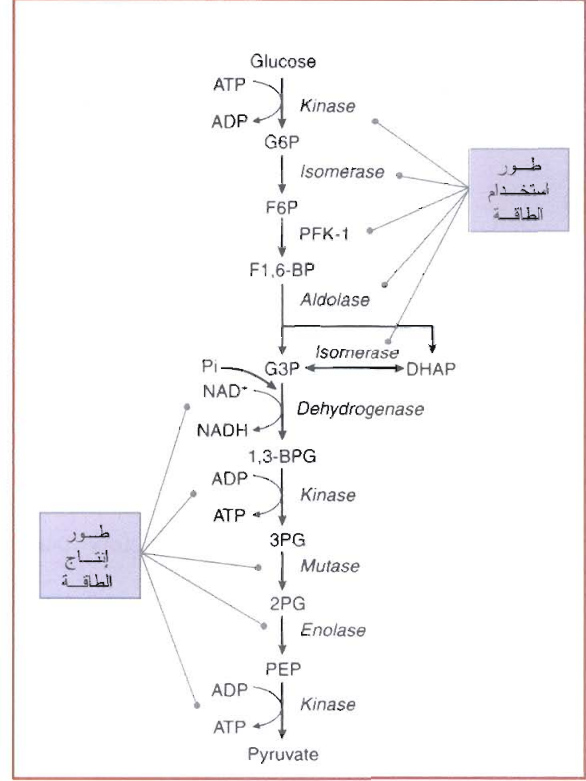
إزاحة مجموعة الفسففات إلى الكربون-2 لتنتج 2-فسفوجلوسيرات (2PG).

#### الإنولاز **Enolase**. تنتج إزالة جزيء من الماء

الفسفوانبول بيروفات phosphoenol pyruvate (PEP)، يشبط الفلوريد الإنولاز بارتباطه مع  $Mg^{++}$ . تحوي أنابيب جمع الدم غالباً الفلوريد لمنع استقلال الجلوكوز خلال نقل الدم وتخزينه في المخبر السريري.

#### كيناز البيروفات **pyruvate kinase** ينتج. الـ ATP

والبيروفات من فسفة - مستوى الركيزة الـ ADP مع PEP. (يحدث تفاعل فسفة مستوى الركيزة الثالثة في حلقة حمض السيتريك).



الشكل 1.6: تفاعلات سبيل حال السكر. أسماء الإنزيمات الكاملة واختصارها مذكورة في النص.

### تحويل الجلوكوز إلى الجليسرألدهيد-3 فسفات

#### Conversion of Glucose to Glyceraldehyde 3-phosphate

الهكسوكيناز (أو الجلوكوكيناز في الكبد). يفسفر الجلوكوز أولاً بالـ ATP، محتجزاً trapping الجلوكوز داخل الخلية. هذه الخطوة متعذرة العكس irreversible.

#### مصاوغه الفسفوجلوكوز **Phosphoglucose Isomerase**

يجول الجلوكوز-6 فسفات G6P إلى مصاوغه، الفركتوز-6 فسفات fructose 6-phosphate F6P. يحرك هذا الكربونيل أقرب لمنتصف الجزيء، محضراً إياه للانقسام إلى جزئتي تريوز (3-ذرات كربون).

#### فسفوفركتوكيناز **phosphofruktokinase**. قبل شطر

F6P فإنه يكتسب فسفات أخرى من ATP منتجاً فركتوز-6,1 بي فسفات. الآن يمكن أن يشطر الجزيء إلى جزأين مفسفرين من التريوز فسفات.

#### الألدولاز **Aldolase**. يجول انزيم الألدولاز مركب فركتوز

6,1 بيس فسفات fructose 1,6 bisphosphate (F1,6-BP) إلى



وهذا يتطلب إعادة أكسدته إلى شكله الفعال.

نازعة هيدروجين الديهيدروليبويل (نازعة هيدروجين

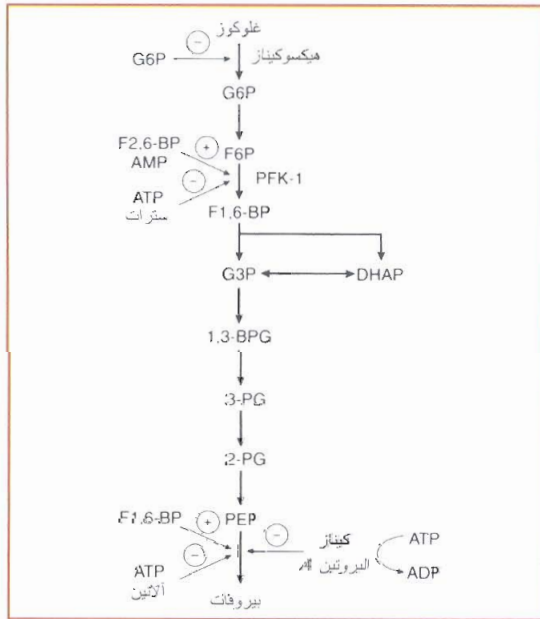
الليبواميد)

*Dihydrolipoyl Dehydrogenase (Lipoamide Dehydrogenase)*

تم أكسدة تميم العامل الإنزيمي الليبويل المختزل باستخدام FAD كتميم إنزيمي. وتستخدم الإلكترونات من الـ  $FADH_2$  لاختزال  $NAD^+$  وإنتاج الـ NADH كنتاج تفاعل.

### نقاط رئيسية عن خطوات تفاعلات السبيل

- النصف الأول من سبيل تحلل السكر يستخدم الطاقة، وينتج النصف الأخير الطاقة.
- إن الإنزيمات في سبيل نازعة هيدروجين البيروفات تنسق في معقد إنزيمي متعدد.



الشكل 3.6: التفاعلات المنظمة في تحلل السكر. كل خطوة منظمة معندرة العكس.

### ●●● التفاعلات المنظمة

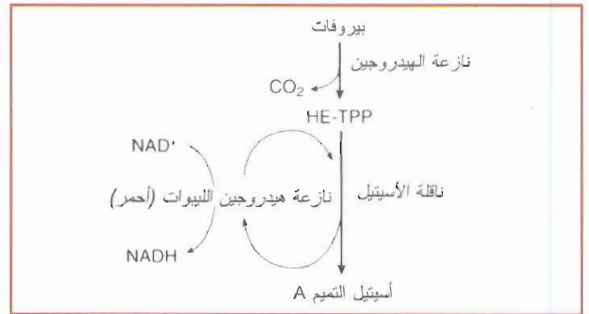
## REGULATED REACTIONS

### تنظيم تحلل السكر Regulation of Glycolysis

يتم تنظيم تحلل السكر عند ثلاث نقاط، كل منها تقدم

## أكسدة البيروفات - البيروفات إلى أستيل التميم A Pyruvate Oxidation - Pyruvate to Acetyl CoA

تم أكسدة البيروفات بعد نقلها إلى المطرس matrix المتقدري بفعل معقد متعدد الإنزيمات، معقد نازعة هيدروجين البيروفات (PDC) pyruvate dehydrogenase complex. وترتبط أكسدة البيروفات تحلل السكر مع حلقة حمض الستريك. تنتج ثلاث خطوات الأستيل التميم A والـ NADH كمنتجات نهائية. (الشكل 2.6).



الشكل 2.6: متواليات تفاعلات المعقد الإنزيمي المتعدد لنازعة هيدروجين البيروفات. تتناوب الليبوات بين شكل مختزل (الأحمر) وشكل مؤكسد. للشكل المؤكسد رابط ثنائي السلفيد HE-TPP، hydroxyethyl-TPP.

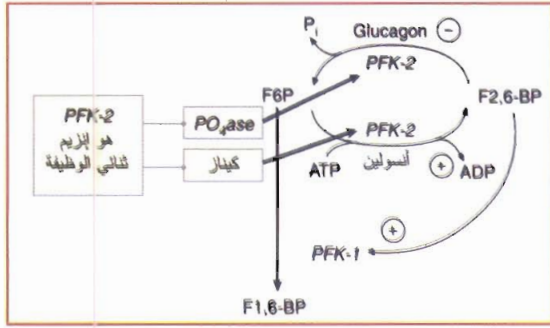
## نازعة هيدروجين البيروفات Pyruvate Dehydrogenase

ترتبط البيروفات إلى التيامين بيروفسفات (TPP) على انزيم نازعة هيدروجين البيروفات وتخضع إلى نزع كربوكسيل. فيتحرق الـ  $CO_2$  وذرتا كربون من ذرات الكربون الأصلية للبيروفات، على شكل مجموعة هيدروكسي إيثيل، التي تبقى مرتبطة إلى TPP Thiamin pyrophosphate على الإنزيم.

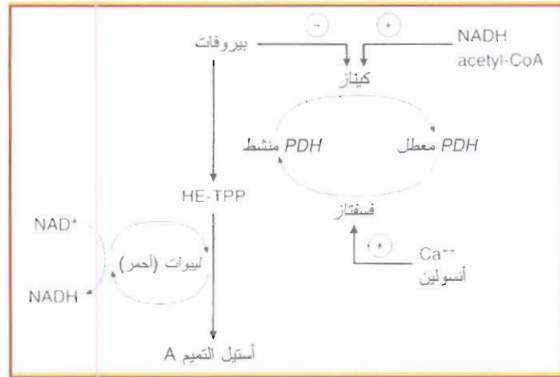
### ناقلة أستيل الديهيدروليبويل

## *Dihydrolipoyl Transacetylase*

تقبل مجموعة الهيدروكسيل إيثيل من TPP إلى حمض الليبويك liponic acid. خلال هذا الانتقال يتم اختزال حمض الليبويك وتتأكسد مجموعة الهيدروكسي إيثيل إلى مجموعة أستيل، وهي مرتبطة إلى حمض الليبويك. إن مجموعة الليبويل المرتبطة إلى ناقلة أستيل الديهيدروليبويل، تمتع المتوسط (ثنائي الكربون) الأستات acetate من الانتشار بعيداً. تنقل الأستات لاحقاً إلى التميم A (CoA) ليصبح أستيل التميم A. وتترك هذه العملية تميم الانزيم الليبويل في الشكل المختزل،



الشكل 4.6: تنظيم الـ PFK-1 بالفركتوز 6,2 بيس فسفات. يمكن أن تعمل الـ PFK-2 إما كإنزيم أو فسفاتاز. يزيد الغلوكاغون من فعالية الفسففاتاز عن طريق زيادة الشكل المفسفر من PFK-2. في حين يزيد الأنسولين من فعالية الكيناز عن طريق زيادة الشكل منزوع الفسففات.  $PO_4ase =$  فسفاتاز.



الشكل 5.6: تنظيم معقد نازعة هيدروجين البيروفات. يتم تنظيم مكون الانزيم الأول فقط، أي نازعة هيدروجين البيروفات. يبينه كل من الأنسولين والبيروفات إنتاج الشكل اللا مفسفت، الشكل الفعال. تعزز حصيلة التفاعل، NADH والأستيل التميم A النسبة المئوية الأخفض من الـ PDH بالشكل الفعال. HE-TTP، Hydroxyethyl-TTP، أستيل التميم A

### تنظيم أكسدة البيروفات

#### Regulation of Pyruvate Oxidation

ينظم معقد نازعة هيدروجين البيروفات بالتعديل التساهمي covalent modification للانزيم الأول، نازعة هيدروجين البيروفات (PDH). تعطل كيناز نازعة هيدروجين البيروفات الـ PDH عن طريق الفسفاتة مع الـ ATP (الشكل 5.6). ينجز إعادة التفعيل بفعل انزيم نازعة هيدروجين البيروفات فسفاتاز pyruvate dehydrogenase phosphatase. وكل من هذين الإنزيمين المنظمين منظم regulated.

• تمنبه كيناز الـ PDH بالـ NADH وأستيل التميم A

وظيفة مختلفة (الشكل 3.6). توجد الهيكسوكيناز في الأنسجة عدا الكبد، وهي تنشط تفارغياً بـ G6P. يضمن تنظيم الهيكسوكيناز ألا تأخذ الخلايا كمية أكبر من الغلوكوز من الدم، وبعيداً عن الدماغ، أكثر مما تحتاجه في الحقيقة. يحوي الكبد على الغلوكوكيناز، نظير الهيكسوكيناز، الذي لا يتشط بـ G6P.

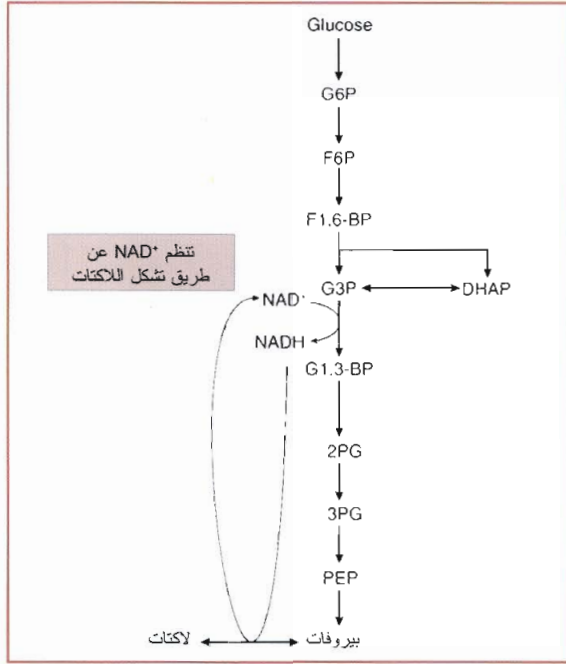
يضبط الفسفوفركتوكيناز (PFK-1) دخول الـ G6P إلى تحلل السكر. عندما تتباطأ سرعة PFK-1، تتراكم الـ G6P ويتم توجيهها باتجاه تخليق الغليكوجين أو سبيل البنتوز فسفات. ينظم الـ PFK-1 تفارغياً بعدة مستفعلات:

- الفركتوز 6,2 بيس فسفات *fructose 2,6 bisphosphate* (F2,6BP): هذا المستفعل هو إشارة "التغذية الجيدة well fed" التي تنبه تفارغياً PFK-1 في الكبد (الشكل 4.6). يخلق من الـ F6P بفعل الـ PFK-2 عندما تكون مستويات الأنسولين (والغلوكوز) عالية. وارتفاع الغلوكاغون، هرمون الصيام، يثبط الـ PFK-2 ويخفض تركيز الـ F2,6-BP.
- AMP: ينتج هذا المستفعل بكميات متزايدة من الـ ATP خلال التمرين. وهو ينبه تفارغياً الـ PFK-1 في العضلة، مما يزيد التحلل السكري لإعادة تراكيز الـ ATP إلى الطبيعي.
- ATP والستيرات: تبطئ هذه المستفعلات تحلل السكر عند توافر الطاقة.

يضبط تنظيم كيناز البيروفات جريان الـ PEP إلى البيروفات أو إلى استحداث الغلوكوز.

في شروط التغذية الجيدة، تنبه كيناز البيروفات تفارغياً بواسطة الـ F1,6-BP، يمنع هذا حجب الطريق الاستقلابي عندما تكون الـ PFK فعالة.

في شروط الصيام: كيناز البيروفات تنشط تفارغياً بفعل الـ ATP والألانين (المتحرك من العضلات). وهذا يمنع الـ PEP المطلوبة لاستحداث الغلوكوز من تحولها مباشرة إلى البيروفات.



الشكل 6.6: تشكل حمض اللاكتيك من الـ NADH الناتجة من تحلل السكر.

### خلايا الدم الحمراء Red Blood Cells

يمنع فقدان المتقدرات في خلايا الدم الحمراء (RBCs) من استخدام الفسفة التأكسدية كمصدر للـ ATP. لذلك هناك اعتماد كامل على الاستقلاب اللاهوائي لتزويد الطاقة لوظائف الـ RBC.

### الغلوكيناز إزاء الهيكسوكيناز

#### Glucokinase Versus Hexokinase

للهايكسوكيناز نظيران مختلفان كل منهما يملك خصائص تنظيمية وحركية مختلفة (الجدول 1.6).

الغلوكيناز هو نظير الغلوكيناز الكبدي ويملك خصائص حركية تسمح له بالتقاط معظم الغلوكوز القوتي الذي يدخل الكبد من الأمعاء بواسطة الدوران البابي الذي circulation. قدرة القبط العالية هذه تقدم الغلوكوز لتحويله إلى الغليكوجين أو الحموض الدهنية. الـ  $K_m$  العالية تقلل أيضاً قبط الغلوكوز من قبل الكبد خلال الصيام، وبالتالي تمنع التحليق غير الضروري للجليكوجين وتطور نقص سكر الدم. يوجد أيضاً الغلوكوكيناز في خلايا B البنكرياسية التي تنتج الأنسولين داخل الخلوي بذلك يزداد G6P فقط عند ارتفاع سكر الدم لاحقاً لوجبة غذائية. يمرض الأنسولين تخليق

وتتشط بالبيروفات.

• تتنبه فسفتاز الـ PDH بفعل الـ  $Ca^{++}$  والأنسولين.

### نقاط رئيسية عن التفاعلات المنظمة

- ينظم تحلل الغلوكوز بخطوات تحفز بفعل الهيكسوكيناز، الفسفوروكتوكيناز، وكيناز البيروفات.
- ينظم معقد نازعة هيدروجين البيروفات عن طريق تعديل تساهمي بفعل كيناز نوعي وفسفتاز نوعية، تنظم الكيناز والفسفتاز عن طريق تغييرات في الـ NADH، أستيل التميم A، والبيروفات والأنسولين.

### المميزات الفريدة

#### UNIQUE CHARACTERISTICS

#### تحلل الغلوكوز اللاهوائي Anaerobic Glycolysis

إن القدرة على إعادة دورة الـ NADH إلى الـ  $NAD^{+}$  لا هوائياً أي دون مشاركة المتقدرات، يقدم وظائف هامة في العديد من الأنسجة.

#### الكبد Liver

تحول البيروفات إلى اللاكتات لإعادة دورة الـ NADH (الشكل 6.6) يسمح للكبد للتخلص من زيادة الـ NADH (نقص أكسجة، استهلاك كحول زائد) أو البيروفات (عوز نازعة هيدروجين البيروفات) المنتجة تحت شروط تغير after الفيزيولوجيا الطبيعية. يمكن أن تتحول اللاكتات إما عائدة إلى البيروفات عند عودة الشروط إلى الطبيعية أو تطرح عن طريق البول. الانتاج الصافي للطاقة من تحلل الغلوكوز اللاهوائي هو 2ATP لكل جزيء غلوكوز، ولا ينتج أي  $CO_2$ .

#### العضلة Muscle

تملك الألياف العضلية سريعة النفضة fast-twitch قدرة كبيرة على تحلل السكر من أجل التزويد السريع بالطاقة. وتحتوي هذه الألياف العضلية تراكيز عالية من نازعة هيدروجين اللاكتات للمحافظة على سرعات عالية من تحلل السكر. بما أن هذه الألياف تتلاءم مع الاستقلاب اللاهوائي (الألياف ذات النفضة البطيئة متكيفة مع الاستقلاب الهوائي)، فإنها تحوي على عدد قليل من المتقدرات.

خلايا الدماغ وخلايا الكريات الحمراء، تحت الشروط الصيامية. ويمنع الانتقال الزائد للغلوكوز من الدم إلى الأنسجة عن طريق تثبيط الهيكسوكيناز التفارغي بواسطة حصبتها، الغلوكوز-6- فسفات.

الغلوكوكيناز لمساعدة الكبد على التكيف مع تكرار الوجبات عالية الكربوهيدرات.

الهيكسوكيناز هو النظير الأكثر انتشاراً. والـ  $K_m$  المنخفضة تسمح بدخول الغلوكوز إلى الخلايا، وبشكل خاص

الجدول 1.6: تصنيف الكربوهيدرات		
الخصائص	الغلوكوكيناز	الهيكسوكيناز
الخصائص الحركية	$K_m = 5$ ممول	$K_m = 0.1$ ممول/ل
نوعية الركيزة	غلوكوز فقط	فركتوز وغالاكتوز
التثبيط بواسطة الغلوكوز-6- فسفات	لا تثبيط	يتثبط
استجابة الأنسولين	يحرص بالأنسولين	بنوي

### إنتاج الطاقة Energy Production

تعتمد كمية الـ ATP المنتجة في أكسدة الغلوكوز على توافر الـ  $O_2$ .

تحت الشروط الهوائية، التحويل الكامل للغلوكوز إلى الـ  $CO_2$  والماء ينتج 36-38 ATP/غلوكوز.

تحت الشروط اللاهوائية، التحويل الكامل للغلوكوز إلى اللاكتات (مع تجديد  $NAD^+$ ) ينتج 2ATP/ غلوكوز (انظر الشكل 6.6).

### ●●● التوجيه مع السبل الأخرى

#### INTERFACE WITH OTHER PATHWAYS

للسبل الاستقلابي من الغلوكوز إلى أستيل الـ A عدة نقاط تفرعية تصله مع السبل الاستقلابية الأخرى (الشكل 7.6).

#### الغلوكوز-6- فسفات Glucose 6- Phosphate

بما أن الغلوكوز-6- فسفات هو أيضاً حصيلة product استحداث السكر، فإنه يخدم كركيزة للغلوكوز-6- فسفاتاز في الكبد. فعل هذا الانزيم هو تحرير الغلوكوز الحر إلى مجرى الدم.

تحويل الغلوكوز-6- فسفات إلى غلوكوز-1- فسفات بفعل الفسفوغلوكوموتاز يزود التبادل بين استقلاب الغليكوجين

#### HISTOLOGY علم الأنسجة

##### التحاور الخلوي Cellular Compartmentation

يتمايز السبل الحاد للسكر glycolytic في الهيولى، في حين يتحاور سبل نازعة البيروفات داخل المطرس المقنطري. تزود هذه المواضع تنظيمياً أكثر تركيزاً لكل من السبلين. الخلايا التي تعتمد على تحلل السكر اللاهوائي في الطاقة، مثل ألياف العضلات سريعة الانقباض وخلايا الدم الحمراء تملك عدداً قليلاً من المقنطرات أو ولا تحوي أي مقنطرة.

#### الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

##### وظيفة الغلوكوكيناز Function of Glucokinase

تحتوي الخلايا B- لجزيرات لانغرهانس Islets of Langerhans للبنكرياس على الغلوكوكيناز بدلاً عن هيكسوكيناز لمنع إفراز الأنسولين غير الملائم، الذي يقود إلى نقص سكر الدم المستديم persistent. الغلوكوز-6- فسفات المرتفع يخدم كإشارة لتحرر الأنسولين، لذلك يتحرر الأنسولين فقط عندما يرتفع تركيز الغلوكوز الدموي فوق المستويات الصوامية الطبيعية.

#### المعقدات الإنزيمية المتعددة

##### Multienzyme Complexes

إن معقد انزيم نازعة هيدروجين البيروفات هو مثال عن وحدة عديدة الانزيم كبيرة تملك وظيفة متناسقة بشدة. تتركب من نسخ متعددة من الأنزيمات الثلاث في ترتيب هندسي يسمح بنقل حصيلة كل تفاعل إلى الانزيم التالي. وهذا يمنع التواتج المتوسطة من الانتشار، لضمان متابعة التفاعل إلى الإتمام. بعض أمثلة عن معقدات إنزيمية متعددة هي نازعة هيدروجين  $\alpha$ - كيتوغلوتارات، نازعة هيدروجين الحمض الكيتونسي ذات السلسلة المتفرعة branched chain ketoacid dehydrogenase، وسيناز الحمض الدهني fatty acid synthase.

المانوز-6 فسفات، وهو أيضاً طليعة تخليق البروتينات السكرية glycoproteins.

### ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات

#### Dihydroxyacetone Phosphate

يتم تحويل الديهيدروكسي أسيتون فسفات إلى الغليسيرول-3 فسفات بفعل نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات. تقدم هذه مصدراً للغليسيرول-3 فسفات لاستقلاب ثلاثيات الغليسيريد والشحومات الفسفورية من السبيل الحال للغلوكوز. وتقدم أيضاً مصدراً لذرات الكربون لاستحداث السكر، لأنه يتم تحريك ثلاثيات الغليسيريد ونقل الغليسيرول الحر إلى الكبد.

### البيروفات Pyruvate

عندما لا تتحول البيروفات بفعالية إلى أستيل التميم A، فإنها تتحول إلى الأوكزالوأسيتات بواسطة كربوكسيلاز البيروفات كطليعة لاستحداث السكر.

تتحول البيروفات بينياً interconverted أيضاً مع الألانين بفعل ناقلة أمين الألانين alanine aminotransferase (انظر الفصل 12)، وعندما تحدث هذه العمليات بين العضلة الهيكلية والكبد، تدعى هذه العملية باسم حلقة الألانين alanine cycle.

حيث يتحول البيروفات بينياً مع اللاكتات في كل من العضلة الهيكلية والكبد خلال حلقة كوري cori cycle.

### أستيل التميم A

إن أستيل التميم A هو طليعة تخليق الحمض الدهني وهو حصيلة الأكسدة البائية للحمض الدهني.

إن أستيل التميم A هو أيضاً حصيلة تقويض الإيتانول وتقويض الجسم الكيتوني.

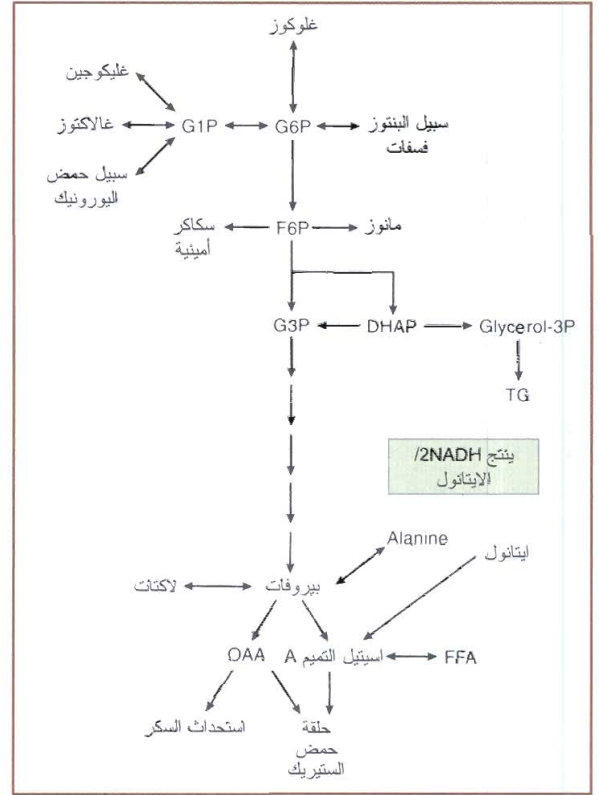
### ●●● الأمراض ذات العلاقة

#### RELATED DISEASES

#### الحمض اللاكتيكي Lactic Acidosis

إن الحمض اللاكتيكي هو نتيجة زيادة اللاكتات في الدم

والغالاكتوز واستقلاب حمض اليورونيك uronic (انظر الفصل 8 و9). أولاً يفعل الغلوكوز-1 فسفات إلى الطليعة اليوريدين ثنائي الفسفات (UDP)، التي تساهم في بلمرة الغليكوجين، إلى استقلاب الغالاكتوز أو تشكل الحمض الغلوكوروني.



الشكل 7.6: تقاطع تفاعلات تحلل الغلوكوز ونازعة هيدروجين البيروفات مع السبيل الاستقلابية الأساسية الأخرى. OAA، الأوكزالوأسيتات، FFA، حموض دهنية حرة.

إذا تمت أكسدة الغلوكوز-6 فسفات بفعل نازعة هيدروجين الغلوكوز-6 فسفات، فإنها تدخل سبيل البنتوز فسفات (انظر الفصل 9).

### الفركتوز-6 فسفات Fructose 6- Phosphate

إن الفركتوز-6 فسفات هو طليعة تخليق السكاكر الأمينية، مثل الغالاكتوزامين galactosamine والغلوكوزامين glucosamine. تستخدم هذه السكاكر الأمينية كطلائع للبروتينات السكرية والغلوكانانات الغلوكوزية أمينية glycosaminoglycans (انظر الفصلين 9 و17).

إضافة إلى ذلك يمكن أن يتحول الفركتوز-6 فسفات إلى

## عوز نازعة هيدروجين البيروفات

## Pyruvate Dehydrogenase Deficiency

تم كشف أعواز في كل من مكونات الإنزيمات الثلاث المكونة لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات. يقود العوز في تحويل البيروفات إلى أستيل التميم A إلى زيادة في اللاكتات (انظر أعلاه) والحمض اللاكتيكي. وبما أن كمية البيروفات التي تدخل حلقة حمض الستريك تنحدر بشكل حاد، ويتناقص تزويد الطاقة الإجمالي إلى الخلية، فإن ذلك يقود إلى اعتلال عضلي (كاضطرابات حركة movement disorders) واعتلال عصبي neuropathy (مثلاً اعتلال دماغي: encephalopathy).

## علم الوراثة والباثولوجيا GENETICS &amp; PATHOLOGY

## عوز كيناز البيروفات Pyruvate Kinase Deficiency

عوز كيناز البيروفات هو أكثر شيوعاً في عوز إنزيمات السكر. بما أن تحويل لفسوفيتول بيروفات إلى البيروفات حرج critical للإنتاج العادي من الـ ATP، فالانخفاض في الطاقة المطلوبة للتوازن الشاردي يقود إلى عدم توازن تناضحي osmotic imbalance وإلى إنتاج خلايا الدم الحمراء وتفككها، وتسيب فقر دم انحلائي.

## الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

## لحمض اللاكتيكي Lactic acidosis

يمنع عوز نازعة البيروفات أكسدة البيروفات، مما يقود إلى تراكمها في الهيولى. يزيد هذا من تحويل البيروفات إلى اللاكتات وينتج زيادة في كل من اللاكتات والبيروفات في الدم. تعدل البروتونات المصاحبة للأيونات بالبيروفات المصلية، مما يخلق حمضاً استقلابياً مع ثغرة gap أنيونية عالية. إن لحمض اللاكتيكي واحد من حالات الحمض الاستقلابي العديدة التي تحدث بسبب تراكم الحموض العضوية في الدم (كالحمض الكيتوني ketoacidosis، الحمضات الدم بالميتيل، مالونيك methyalmalonic acidemia).

## التسمم بالزرنيخ Arsenite Poisoning

ينجم التسمم بالزرنيخ عن تفاعل الزرنيخ مع حمض الثليوميك، وبالتالي يمنعه من نقل الهيدروكسي إبتيل من التيامين إلى تميم العامل A.

## نقاط رئيسية عن السبل الاستقلابية والأمراض السريرية

- يحدث التبادل مع سبل أساسية أخرى مع الغلوكوز: 6 فسفات، الفركتوز 6 فسفات، ثنائي هيدروكسي أستيون فسفات، البيروفات وأستيل التميم A.
- تنتج أعواز كيناز البيروفات فقر دم انحلائي كنتيجة للتراكيز داخل الخلية الأخفض من الـ ATP.

الناجمة عن فرط إنتاج، والتي تحدث عادة إما في الكبد أو في العضلة الهيكلية. وعادة تحدث بسبب زيادة في تزويد الـ NADH، ولكن يمكن أن تعود إلى زيادة في البيروفات. يشير الحمض اللاكتيكي إلى زيادة إنتاج حمض اللاكتيك، في حين تشير حموضة الدم اللاكتيكية إلى وجود زيادة من اللاكتات في الدم.

يمكن أن تنتج زيادة الـ NADH من نقص الأكسجة، كنتيجة التمرين exercise، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة acute respiratory distress syndrome (ARDS)، أو صدمة shock (فقدان دم شديد)، لأن أكسدة الـ NADH تتطلب الأكسجين في سلسلة النقل الإلكتروني المتقدرة (انظر الفصل 7). يترافق أيضاً النقل الإلكتروني الأبطأ مع انخفاض في إنتاج الـ ATP (بالتالي زيادة في الـ AMP)، مسبباً تسارعاً في تحلل الغلوكوز. وهذا يزيد أكثر من إنتاج الـ NADH.

الاستهلاك الزائد من الإيتانول سوف يرفع أيضاً الـ NADH، لأنه يتم إنتاج 2 NADH لكل جزيء من الإيتانول الذي يقوض إلى الأستيات.

يمكن أن ينتج زيادة من البيروفات عند عوز نازعة هيدروجين البيروفات أو عوز كربوكسيلاز البيروفات (انظر الفصل 8). إضافة إلى ذلك فإن تسريع تحلل الغلوكوز الحرض بنقص الأكسجة سوف ينتج البيروفات بشكل أسرع من الذي يمكن استقلابه عن طريق حلقة حمض الستريك.

## عوز كيناز البيروفات

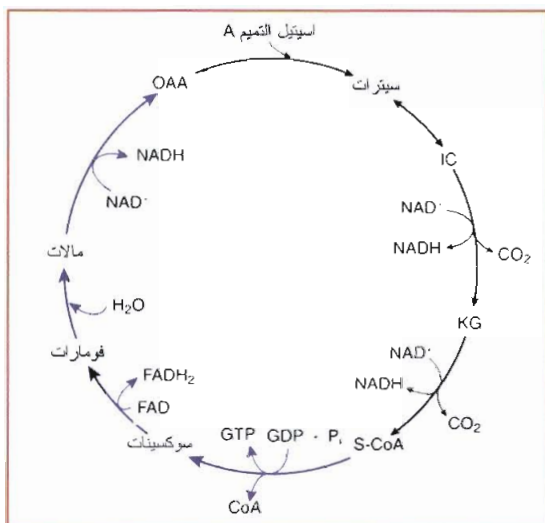
## Pyruvate Kinase Deficiency

عوز كيناز البيروفات هو أكثر شيوعاً في السبل الحال للغلوكوز. يكون لدى المرضى حوالي 5% إلى 25% من المستوى الطبيعي من نظير كيناز البيروفات الموجودة في الكريات الحمراء. بما أن الكريات الحمراء لا تستطيع استعمال الدهن للاستقلاب، سيكون هناك انخفاض حاد في القدرة على إنتاج الـ ATP التي تقود إلى تحرب مبكر في خلايا الدم الحمراء وحالة تعرف بفقر الدم الانحلالي haemolytic anemia.

7

## حلقة حمض الستريك، سلسلة نقل الإلكترون، والفسفة التأكسدية Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

الكربون على شكل  $CO_2$  لنتج السوكسينات. و (2) أربعة تفاعلات تحول السوكسينات عائدة إلى الأوكزالوأسيتات (OAA).



الشكل 1.7: خطوات في سبيل حمض الستريك، IC، إيزوسيترات،  $\alpha$ -كيتوجلوتارات، S-CoA، سوكنيل تيم، OAA، الأوكزالوأسيتات.

السيترات إلى السوكسينيل التميم A

Citrate to Succinyl-CoA

السيترات سينثيتاز Citrate Synthetase. يتكثف أستيل

التميم A مع OAA ليشكل السيترات والتميم A الحر.

الأكونيتاز Aconitase. يتصاوغ isomerized السيترات

إلى الإيزوسيترات. تشكل الأكونيتاز الأكونيتات المقرون

كمتوسط مرتبط بالإنزيم في هذا التفاعل القابل للعكس.

نازعة هيدروجين إيزوسيترات Isocitrate Dehydro-

genase. تخضع الإيزوسيترات إلى نزع الكربوكسيل تأكسدياً

### المحتويات

#### خطوات تفاعل السبيل

حلقة حمض الستريك - أستيل التميم A إلى  $CO_2$   
سلسلة نقل الإلكترون والفسفة التأكسدية  $NADH/H^+$  و  $O_2$  إلى  $H_2O$

#### التفاعلات المنظمة

تنظيم حلقة حمض الستريك  
تنظيم سلسلة النقل الإلكتروني والفسفة التأكسدية

#### المميزات الفريدة

حلقة حمض الستريك  
سلسلة النقل الإلكتروني والفسفة التأكسدية

#### التداخل مع السبيل الأخرى

حلقة حمض الستريك  
سلسلة النقل الإلكتروني والفسفة التأكسدية

#### الأمراض المتعلقة

حلقة حمض الستريك  
سلسلة النقل الإلكتروني والفسفة التأكسدية

### ● ● ● خطوات تفاعل السبيل

#### PATHWAY REACTION STEPS

حلقة حمض الستريك - أستيل التميم A إلى  $CO_2$

Citric Acid Cycle (CAC) - Acetyl CoA to  $CO_2$

تقبل حلقة حمض الستريك (CAC) جزئياً أستيل التميم

A ثنائي الكربون وتؤكسده بشكل كامل إلى  $O_2$  والماء.

يتم الحصول على الطاقة بثلاثة أشكال:  $NADH$ ,  $FADH_2$

و  $GTP$ . لاحظ عند المقارنة مع السبيل الحال للسكر لا تتم

فسفة أي من متوسطات الـ CAC. تتألف الـ CAC من

سبيلين صغيرين لالتقاط الطاقة (الشكل 1.7): (1) أربعة

تفاعلات تتمثل أستيل التميم A، ثم تتم إزالة كلا ذرتي

نازعة هيدروجين المالات Malate Dehydrogenase .  
تؤكسد المالات إلى OAA مع إنتاج NADH، يعيد هذا الحلقة  
إلى البداية، مع توافر OAA للتكاثف مع جزيء آخر من  
أستيل التميم A.

### نقاط رئيسية عن حلقة حمض الستريك

- تحرر حلقة حمض الستريك كربوني أستيل التميم A على شكل CO<sub>2</sub> وتنتج NADH, FADH<sub>2</sub> و GTP.
- لحلقة حمض الستريك ثلاث نقاط تنظيم - أكثرها أهمية نازعة هيدروجين الإيزوسيرات - والتي تضبط عن طريق التزويد بـ: ATP و NADH.
- تخدم حلقة حمض الستريك كدائرة سير استقلابية تتلقى هياكل الكربون من الحموض الأمينية والحموض الدهنية وتعطي الهياكل الكربونية للحموض الأمينية والبورفيرين.
- إن زيادة جريان أستيل التميم A إلى حلقة حمض الستريك تجعل من الممكن تحويل البيروفات إلى الأوكزالوأسيتات بواسطة البيروفات كربوكسيلاز، مقدمة بذلك ركيزة للارتباط مع الكمية الزائدة من أستيل التميم A.

### سلسلة نقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية - NADH/



### Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation - NADH/H<sup>+</sup> and O<sub>2</sub> to H<sub>2</sub>O

مفهوم السبيل الاستقلابي لنقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية ليس مختلفاً كثيراً عن السبيل الاستقلابية الأخرى إلا في أن التفاعلات والنواتج هي في غالبيتها المطلقة إلكترونات وبروتونات أكثر منها مستقبلات metabolites. عوضاً عن خطوة إرجاع/أكسدة عرضية، فإن هذه الآلية تطبق على كل خطوة في سلسلة نقل الإلكترون (ETC). الاختلاف الآخر المتعلق بإنتاج البروتونات هو أن البروتونات في السبيل الاستقلابية الأخرى هي ببساطة موقاة بينما، البروتونات المنتجة خلال نقل الإلكترونات تضح من المطرس المتقدري إلى الفراغ الغشائي الداخلي، حيث تشكل مدرجاً بروتونياً عبر الغشاء المتقدري الداخلي.

### سلسلة نقل الإلكترون

#### Electron Transport Chain (ETC)

إن كل معقدات الإنزيمات المكتنفة في الـ ETC

oxidative decarboxylation، منتجة الكيتوغلوكونات خماسي ذرات الكربون. ينتج نزع الكربوكسيل تأكسدياً CO<sub>2</sub> حر والـ NADH.

نازعة هيدروجين α- كيتوغلوكونات α-Ketoglutarate Dehydrogenase. يخضع α- كيتوغلوكونات خماسي ذرات الكربون لعملية نزع كربوكسيل تأكسدياً ليعطي السوكسينيل التميم A succinyl-CoA. تنتج هذه الخطوة جزيء CO<sub>2</sub> ثانياً وجزيئاً آخر من الـ NADH.

### سوكسينيل التميم A إلى الأوكزالوأسيتات

#### Succinyl-CoA to oxalouacetate

السوكسينات الثيوكيناز Succinate Thiokinase. ينزع التميم A من سوكسينيل التميم A، منتجاً سوكسينات حرة، تقترن هذه مع فسفرة على مستوى الركيزة للـ GDP إلى الـ GTP.

### نازعة هيدروجين السوكسينات Succinate

Dehydrogenase. تؤكسد السوكسينات إلى الفورمات، منتجة FADH<sub>2</sub>، هذا الانزيم هو جزء من مختزلة السوكسينات-Q succinate-Q reductase (المعقد II) في سلسلة نقل الإلكترون.

### الفوماراز Fumarase.

تم إمامة الرابط المضاعف في الفورمات لتشكيل المالات.

### علم الأنسجة HISTOLOGY



#### المنقروك، كعاشب Mitochondrial As Symbionts

إن التبادل بين المطرس المتقدري mitochondrial matrix والهيولى، عالي الانتقائية ويتطلب نواقل نوعية. وهذا يتوافق مع مفهوم المنقروك كمشق عالي التخصص من بدائي النواة prokaryot المتعاشب. إن DNA المنقروك دائري وريبوسوماتها ribosomes ذات خصائص بدائية النواة. تتطلب الزيادة في عدد المنقروك نسخ الـ DNA وانقسام fission المنقروك الأصل إلى منقروكين لينتين. تخدم هذه العملية الهدف المرجو لتنظيم منفصل للانسقلاب، الهيولى والمتقدري. المنقروك ليست معالجة حقيقية، على كل، معظم البروتينات، المنقروكية تحدد بالـ DNA لقروي.

### نازعة هيدروجين المالات Malate Dehydrogenase.

تؤكسد المالات إلى OAA مع إنتاج NADH، يعيد هذا الحلقة إلى البداية، مع توافر OAA للتكاثف مع جزيء آخر من أستيل التميم A.

### الفوماراز Fumarase.

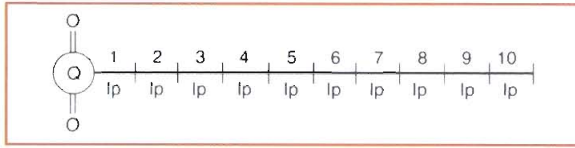
تم إمامة الرابط المضاعف في الفورمات لتشكيل المالات.



• نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات 3-Glycerol phosphate dehydrogenase من مكوك shuttle الغليسيرول فسفات.

• نازعة هيدروجين الحمض الدهني- التميم A Fatty acyl-CoA dehydrogenase: من الخطوة الأولى في الأكسدة البائية للحموض الدهنية.

تيمم الانزيم Coenzyme Q (الشكل 3.7). هذا الكينون الذواب في الشحم، يعرف أيضا باسم اليوبيكينون ubiquinone، يتقبل الإلكترونات من الـ FMN<sub>2</sub> في المعقد I والـ FADH<sub>2</sub> في المعقد II ويحمل هذه الإلكترونات بسرعة عن طريق الانتشار عبر الغشاء المتقدري الداخلي إلى مختزلة السيتوكروم C (المعقد III).



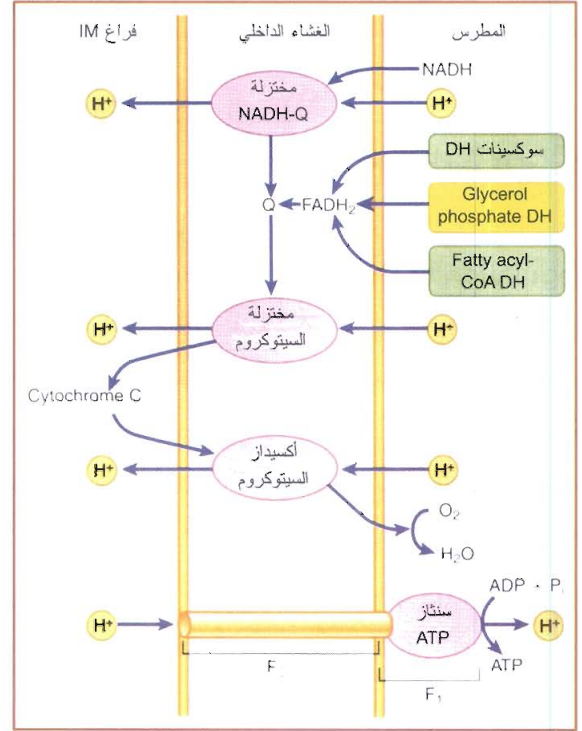
الشكل 3.7: بنية تيمم الانزيم Q. يصنع هذا الكينون Q شديد الكراهية للماء عند إضافة 10 وحدات من الإيزوبرين (IP) كذيل. يتشكل الإيزوبرين في سبيل تخليق الكوليستيرول.

**مختزلة السيتوكروم c (المعقد III) Cytochrome c reductase (complex III).** هذا المعقد متعدد الوحدات يتقبل الألكترونات من التميم Q ويهبها إلى السيتوكروم C. السيتوكروم b والسيتوكروم C هما مكونان بروتينيان من المكونات البروتينية للمعقد III.

السيتوكروم c. البروتين الذواب في الماء ينتشر على طول سطح الغشاء الداخلي مواجهاً الفراغ بين الغشاء (بين الغشاءين المتقديرين الخارجي والداخلي) لينقل الإلكترونات من المعقد III إلى المعقد IV.

السيتوكروم أكسيداز Cytochrome Oxidase (المعقد IV). ينقل هذا البروتين متعدد الوحدات الإلكترونات من السيتوكروم c إلى O<sub>2</sub>. السيتوكروم a<sub>3</sub> و a هما مكونان بروتينيان من مكونات المعقد IV. هذا المعقد فريد في ETC في احتوائه على النحاس كككون. على كل فإن النحاس هو مكون شائع في إنزيمات الأكسيداز التي تتفاعل أيضاً مع الـ O<sub>2</sub>، وحصيلة اختزال الـ O<sub>2</sub> بواسطة ETC جزئي ماء.

والفسفة التأكسدية (تخليق الـ ATP) تنظم embedded في الغشاء المتقدري الداخلي (الشكل 2.7). بالتالي يعزل كل من الـ ETC وتخليق الـ ATP من الهيوولي لكنها تتعرض إلى المستقبلات في المطرس مثل الـ ADP و NADH.



الشكل 2.7: الخطوات في سلسلة نقل الإلكترون. السبيل بكامله هو متوالية خطوات أكسدة واختزال. IM داخل الغشاء.

### مختزلة NADH-Q Reductase NADH-Q

(تعرف أيضاً بنازعة هيدروجين الـ NADH أو المعقد I): ينقل هذا المعقد متعدد الوحدات multisubunits الإلكترونات من الـ NADH في المطرس المتقدري (وليس من الـ NADH في الهيوولي) إلى تيمم الإنزيم-Q عبر تيمم الانزيم الريبوفلافين riboflavin، الفلافين وحيد النكليوتيد (FMN).

**مختزلة سوكسينات-Q Succinate Q-Reductase (المعقد II).** بشكل مشابه للمعقد I، يهب هذا المعقد متعدد الوحدات الإلكترونات من تيمم انزيم الريبوفلافين، FADH<sub>2</sub> إلى تيمم الإنزيم-Q. يحتوي هذا المعقد ثلاث إنزيمات كل منها يملك FAD كمجموعة بديلة:

• نازعة هيدروجين السوكسينات succinate dehydrogenase من حلقة حمض الستريك.

التنفس، إذا تباطأ تخليق الـ ATP فإن نقل الإلكترون يتباطأ والعكس بالعكس.

■ لا يمكن لـ NADH العصاراة الخلوية المرور عبر الغشاء المتقدري، بالتالي فإنها تنقل إلكتروناتها عبر مكوك الغليسيرول فسفات ومكوك المالات أسبارتات.

■ تنقل الـ ATP والـ ADP تبادلياً بفعل ATP/ADP ترانسلوказ.

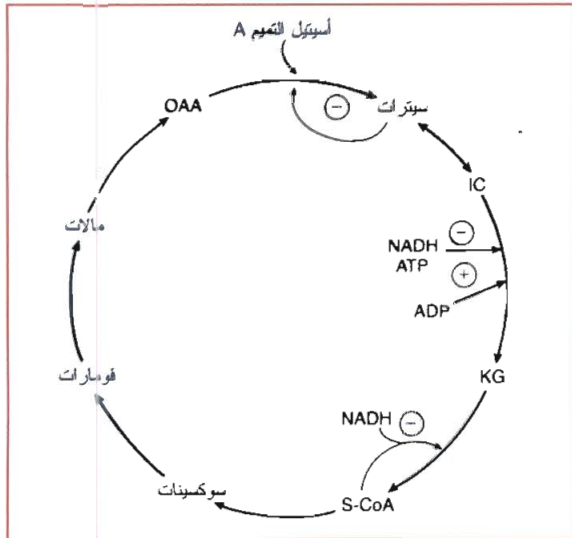
## ●●● التفاعلات المنظمة

### REGULATED REACTIONS

#### تنظيم حلقة حمض الستريك

#### Regulation of Citric Acid Cycle

هناك ثلاث نقاط تنظيمية أساسية لحلقة حمض الستريك (الشكل 4.7). حيث تتطلب أكثر من مقر تنظيمي واحد من أجل السماح بتحويل ذرات الكربون إلى استحداث السكر (OAA) خلال الصيام أو إلى دهن (سيترات) بعد الإطعام. لاحظ أن إدخال الأستيل التيميم A إلى الحلقة ضروري في كل من الصيام (من الأكسدة البائية  $\beta$ -oxidation) والإطعام (من تحلل السكر glycolysis).



الشكل 4.7: التفاعلات المنظمة في حلقة حمض الستريك. كل خطوة منظمة غير قابلة للعكس.

نازعة هيدروجين الإيزوسيترات isocitrate dehydro- genase (IDH) هي نقطة التنظيم الأولية، "ناظمة pacemaker" لحلقة حمض الستريك وهو الانزيم الوحيد التفرغى allosteric في الحلقة وينبه بالـ ADP، ويتثبط تفرغياً بـ ATP

ينتج جزيء ماء واحد لكل جزيء يتأكسد في الـ ETC من الـ NADH أو الـ FADH<sub>2</sub>.

#### ضخ البروتون وتخليق الـ ATP

#### Proton pumping and ATP synthesis

تضخ المعقدات I, III, IV, العديد من البروتونات إلى الفراغ بين الأغشية لكل زوج من الإلكترونات التي تنقل إلى O<sub>2</sub>. يضخ عدد كاف من البروتونات لصيانة مدرج تركيز 1:10 (وحدة pH واحدة) بين الفراغ الداخلي للغشاء والمطرس.

معقد الـ ATP سنتاز ATP Synthase. يسمح هذا المعقد بجريان البروتونات عائدة إلى المطرس وتغير الطاقة الحرة من هذه العملية يستخدم لتخليق الـ ATP من الـ ADP والفسفات غير العضوي (P<sub>i</sub>). يتموضع هذا المعقد في بنسى بشكل كنب منظمرة embedded في الثنايا cristae (انغلاف في الغشاء المتقدري الداخلي) وتمتد إلى المطرس.

● البروتين F<sub>0</sub> (يشير الرمز "o" إلى حساسيته تجاه الأوليغومايسين، وهو سم يحد جريان البروتونات) يمتد عبر الغشاء المتقدري الداخلي ويخدم كقناة البروتون بين الفراغ الغشائي الداخلي والمطرس.

الـ ATP سنتاز (F<sub>1</sub>-ATPase) تلتصق إلى البروتين F<sub>0</sub> في داخل المطرس. تستخدم الـ ATP سنتاز البروتونات المتدفقة إلى المطرس لربط الـ ADP و P<sub>i</sub> وتحرر الـ ATP. سميت الـ F<sub>1</sub>-ATPase نسبة إلى التفاعل العكسي الذي تحفره، عندما عزلت من المتقدرات وفك اقترانها من مدرج البروتون.

#### نقاط رئيسية عن نقل الإلكترون

■ تتوضع سلسلة نقل الإلكترون في الغشاء المتقدري الداخلي وتحتوي أنواعاً عديدة مختلفة من حوامل الإلكترون: الفلايين وحيد النوكليوتيد وبيروثينات حديد-كبريت وتيميم الانزيم Q والسيتوكرومات الحاوية على الهيم وأيونات النحاس.

■ تخدم ثلاثة معقدات عديدة البروتين ضخمة كمضخات للبروتون عن طريق التقاط الطاقة من الجريان الإلكتروني عبر الـ ETC إلى الأكسجين، بدورها تفتقر طاقة التناضح الكيميائي في مدرج البروتون، التي تولدت بواسطة المضخات، إلى تخليق الـ ATP عن طريق معقد ATP سنتاز.

■ تنظم الـ ATP تخليقها الذاتي وجريان الإلكترونات عبر ضبط

وعلى نفس المنوال أي حالة تطيء أو تحصر نقل الإلكترونات سببياً تخليق الـ ATP (انظر الأمراض ذات العلاقة لاحقاً).

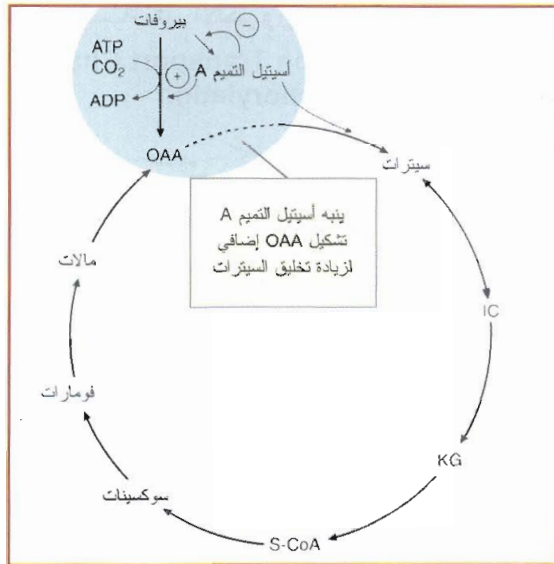
### ●●● المميزات الفريدة

## UNIQUE CHARACTERISTICS

### حلقة حمض السيتريك Citric Acid Cycle

#### الترميم Anaplerosis

إن تزايد تركيز أستيل التميم A الداخلة إلى حلقة حمض السيتريك يتطلب زيادة متناسبة في الأوكزوالأستات المطلوبة لتشكيل السيترات. ولتأمين الأوكزوالأستات الإضافية فإنه يتم تحويل البيروفات مباشرة إلى الأوكزوالأستات بواسطة كربوكسيلاز البيروفات pyruvate carboxylase (الشكل 5.7). يشار إلى عملية التعويض replenishment هذه بالترميم anaplerosis. البيروفات كربوكسيلاز تنبه تفاعلياً لضمان تشكيلاً زائداً من أستيل التميم A، الذي زيادة تشكيل الأوكزوالأستات بفعل البيروفات كربوكسيلاز.



الشكل 5.7: الترميم - تحفز كربوكسيلاز البيروفات تحويل البيروفات إلى الأوكزوالأستات.

#### إنتاج الطاقة Energy Production

كل جزيء من أستيل التميم A الذي يدخل حلقة حمض

وNADH. عند تلبية الحاجة للطاقة، ترتفع مستويات الإيزوسيترات وتزيح التوازن لزيادة السيترات. يمكن عندها نقل السيترات خارج المقطرة كحامل للأستيل لتخليق الدهن، أو يمكن أن تثبط الانزيم التالي الذي سيناقش لاحقاً، السيترات سنثاز، من أجل إعادة توجيه OAA إلى استحداث السكر.

السيترات سنثاز (CS) citrate synthase تثبط بزيادة حصيلتها، السيترات، أو بنقصان في الركيزة الـ OAA. وبالتالي الزيادة في السيترات ستمنع دخول أستيل التميم A إلى حلقة حمض السيتريك، مسببة بذلك تحويل أستيل التميم A باتجاه السبيل الذي يشكل الأجسام الكيتونية (انظر الفصل 10).

يتم تثبيط معقد نازعة هيدروجين  $\alpha$ -كيتو غلوتارات (KGDC) بمنتجاته الـ NADH والسوكسينيل التميم A.

#### تنظيم سلسلة نقل الإلكترون والفسفة التأكسدية

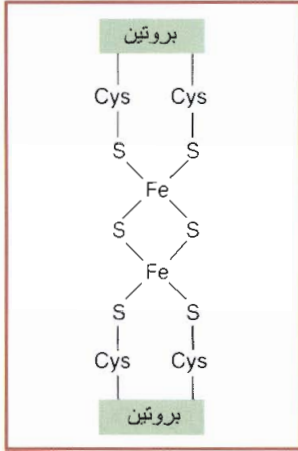
### Regulation of Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

إن الـ ETC المعزولة غير المقترنة مع إنشاء ATP ستقل إلكترونات وتضخ بروتونات بالسرعة التي يستطيع فيها الأكسجين الانتشار إلى السيتوكروم أكسيداز ويختزل إلى الماء. على كل حال، داخل الخلية الـ ETC مقترنة بإحكام إلى تخليق ATP، مبدية أثراً منظماً على جريان الإلكترونات. فيمنع هذا الاقتران المحكم الاستهلاك غير الضروري للأكسجين عندما يكون الإمداد بالـ ATP كاف. وهذا يصطلح عليه بضبط التنفس respiratory control. لا يستهلك الأكسجين إلا عند الحاجة للطاقة وتزداد سرعة استهلاك الأكسجين مع الحاجة للطاقة كما هو الحال خلال التمرين.

● يزداد نقل الإلكترون واستهلاك الأكسجين عندما تصبح الـ ADP متوافرة.

● يتناقص نقل الإلكترون واستهلاك الأكسجين عندما تصبح كمية الـ ADP محدودة.

عكوس ويؤكسد خلال فعالية الـ ETC. على عكس مجموعات الهيم في البروتينات الرابطة للأكسجين. تختلف المجموعة البديلة للهيم A في السيتوكروم a بشكل بسيط عن الهيم C باحتوائها على مجموعة الفورمبل وسلسلة جانبية طويلة من الأيزوبرين الكارهة للماء.



الشكل 6.7: رابط حديد - كبريت في البروتينات حديد - كبريت. يشمل كل من الكبريت العنصري وكبريت السيسئين في الرابط مع الحديد.

### نظرية التناضح الكيميائي Chemiosmotic Theory

الطاقة اللازمة لتخليق رابط عالي الطاقة للـ ATP لا توجد عادة في الرابط الكيميائي، لكن في شكر آخر من الطاقة الكيميائية، وهو مدرج البروتون. تستخدم الطاقة الناتجة عن مرور إلكترونات من حالة طاقة حرة عالية إلى حالة طاقة حرة أخفض في ضخ البروتونات وفي توليد مدرج بروتوني، بذلك تتحول الطاقة الكيميائية الإلكترونية إلى طاقة تناضحية كيميائية.

يوجد ثلاث مقرات حيث تغير الطاقة الحرة يكون كافياً للقيام بالعمل على شكل ضخ بروتوني: المعقدات I و III و IV: يتم توليد 3 ATP لكل زوج إلكترونات يقدم من قبل الـ NADH.

يتم توليد 2 ATP لكل زوج إلكترونات يقدم من قبل الـ FADH<sub>2</sub>.

تعطي الأكسدة الكاملة للجلوكوز إلى CO<sub>2</sub> مردوداً ATP 38-36. ويحدد الاختلاف بالآلية المكوكة المستخدمة لنقل مكافئات الـ NADH المختزلة من الهيبولى (انظر الرجعية مع سبل أخرى لاحقاً).

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

السيترك يعادل 12 ATP. رغم أن الفسفطة على مستوى الركيزة تنتج الـ GTP، فإنها سرعان ما تتحول إلى الـ ATP. الطاقة الإجمالية المنتجة من أكسدة مول واحد من الجلوكوز عبر الحلقة هو 36 إلى 38 مول من الـ ATP.

### المعقد متعدد الإنزيمات Multienzyme Complex

إن كل من البيروفات و-α-كيتو غلوتارات حموض كيتونية. وهكذا فإن الـ KGDC هو معقد متعدد الإنزيمات يشابه بشكل كبير معقد نازعة هيدروجين البيروفات (PDC). يربط كلا المعقدين الحمض الكيتونسي-α إلى تيمم الانزيم التيامين بيروفوسفات Thiamin pyrophosphate، تتبع بنزغ كربوكسيل. ينقل الهيكل الكربوني الذي تم تقصيره إلى حمض الليبويك lipoic acid ومن ثم إلى التميم A، مخلفاً وراءه حمض الليبويك المختزل. تنتج الأكسدة اللاحقة لحمض الليبويك الـ NADH. إن المكونين الإنزيمين الأولين لهذه المعقدات متشابهة في بنيتها ووظيفتها، والمكون الثالث هو نازع هيدروجين الليبواميد lipoamide dehydrogenase، وهو نفسه في كل من المعقدين.

### تنظيم سلسلة نقل الإلكترون والفسفطة التأكسدية

#### Regulation of Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

##### البروتينات حديد - كبريت Iron-Sulfur Protein

إن بروتينات حديد - كبريت هي شكل فريد من الحديد اللاهيمي (Fe-S) (الشكل 6.7)، وهي مكونات مميزة للـ ETC. يرتبط الحديد إلى الكبريت إما بشكله العنصري أو إلى الثيول في السلسلة الجانبية للسيسئين. ويشارك هذا الحديد في نقل الإلكترون عن طريق الآلية نفسها كالحديد الهيمي عبر الاختزال والأكسدة.

##### المجموعات البديلة الهيمية Heme Prosthetic Groups

تحتوي بروتينات السيتوكروم في الـ ETC مجموعات هيم تشارك في نقل الإلكترون.

والمجموعة البديلة في السيتوكروم b و c<sub>1</sub> و c هي الهيم C وهو الهيم C نفسه الذي يوجد في الميوغلوبين والهيموغلوبين. على أي حال يختزل حديد الهيم في السيتوكرومات بشكل

(الشكل 7.7). وهي تخدم ليس فقط لغاية أكسدة الهياكل الكربونية للحموض الأمينية لكن أيضاً كمصدر لطلائع سبل التخليق البيولوجي biosynthesis pathways.

إذا ارتفع تركيز السيترات أكثر من الحاجة لتوليد الطاقة بواسطة حلقة حمض السيترك، فإنها تنقل إلى الهيولى، المكان الذي تحول فيه إلى أستيل التميم A والأوكزالوأسيتات بفعل السيترات لياز citrate lyase (انظر الفصل 10).

تدخل الهياكل الكربونية من نزع أمين deamination الحموض الأمينية على موقع أستيل التميم A أو  $\alpha$ -كينو غلوتارات أو السوكسينات التميم A أو الفومارات أو الأوكزالوأسيتات. أما بالنسبة لذرات الكربون التي تدخل حلقة حمض السيترك على مواقع السوكسينيل التميم A أو الفومارات أو الأوكزالوأسيتات فإن هياكلها الكربونية يمكن أن تشارك في استحداث السكر ويصطلح على تسميتها المكونة للغلوكوز Glucogenic (انظر الفصل 12).

### نسبة P/O Ratio

إن نسبة P/O هي حساب مولات الـ ATP المخلفة عند استهلاك مول أكسجين.

• الـ NADH تنتج 3 ATP لكل زوج إلكترونات وبالتالي نسبة P/O هي 3.

• الـ  $FADH_2$  تنتج 2 ATP لكل زوج إلكترونات بالتالي لها P/O هي 2.

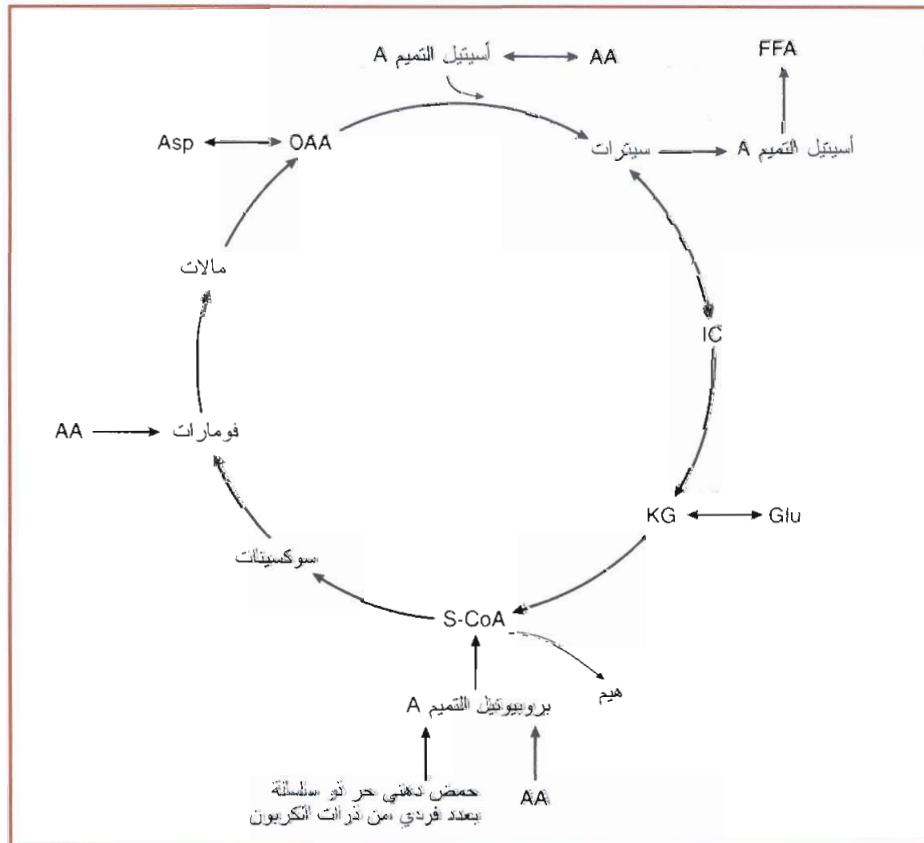
• الأغشية المرتشحة/على سبيل المثال (تلك التي يكون فيها نقل الإلكترون وفسفة الـ ATP غير مقترنة) لها نسبة P/O منخفضة لأن العديد من البروتونات تعود وتدخل المطرس المتقدري بسبل مستقلة عن الـ ATPase.

### الوجيهة مع السبل الأخرى

### INTERFACE WITH POTHER PATHWAYS

### حلقة حمض السيترك Citric Acid Cycle

تواجه حلقة حمض السيترك مع سبل أخرى عديدة



الشكل 7.7: تقاطع حلقة حمض السيترك مع السبل الاستقلابية الأخرى.

## سلسلة نقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية

## Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

إن لسلسلة نقل الإلكترون 3 متوسطات تتواجه مع سبل

الاستقلاب الأخرى: NDAH و  $FADH_2$  و ADP.

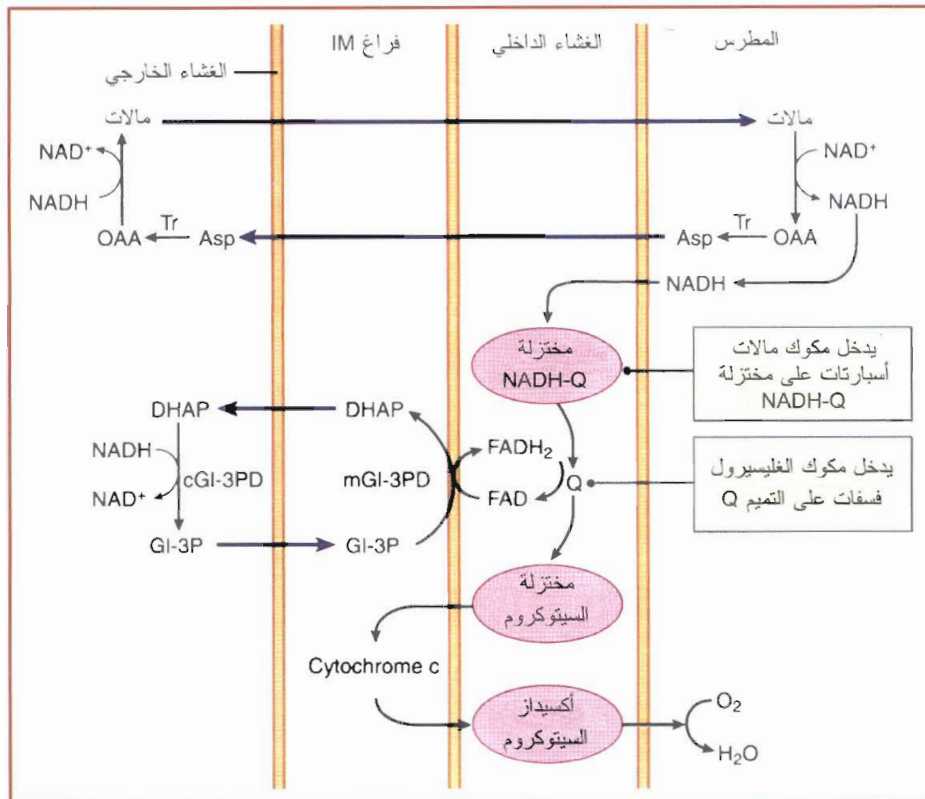
## وجبهات الـ NADH Interfaces

تزويد الـ NADH إلى سلسلة نقل الإلكترون يتم بشكل أساسي في المطرس المتقدري من حلقة حمض الستريك، معقد نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase والأكسدة البائية  $\beta$ -oxidation. المصدر الثاني للـ NADH في الهبولى، لكنها يجب أن تزود بشكل غير مباشر بالية مكوكية shuttle mechanism لأن الغشاء المتقدري الداخلي كتم للـ NADH. يصطلح على تسمية المكوك الذي ينقل الـ NADH إلى المتقدرة بمكوك المالات - أسبارتات (الشكل 8.7)، لأنه يعتمد على نواقل نوعية للمالات والأسبارتات في الغشاء المتقدري الداخلي.

يمكن لـ  $\alpha$ -كيتو غلوتارات والأوكزوالأستات أن تغادر الحلقة، وأيضاً عن طريق نقل الأمين، ليتم استخدامها في تخليق الهياكل الكربونية للحموض الأمينية غير الأساسية non-essential.

يمكن أن يغادر سوكنسيل التميم A الحلقة ليخدم كطليعة في تخليق اليورفيرينات (انظر الفصل 12). ويمكن أن يشارك في استعمال الأحسام الكيتونية في الأنسجة الخلالية عن طريق الاستغناء عن مجموعة التميم A إلى الأستات. ويتشكل سوكنسيل التميم A من البروبيونيل التميم A، حصيلة أكسدة الحموض الدهنية فردية عدد ذرات الكربون وتقويض العديد من الحموض الأمينية.

تؤكسد دائماً ذرات كربون أستيل التميم A إلى الـ  $CO_2$  وطاقة ولا تشارك إطلاقاً الهياكل الكربونية في استحداث السكر. بالتالي لا يمكن استعمال ذرات كربون الحموض الدهنية لتخليق الجلوكوز، على الرغم من استخدام الحموض الدهنية لتحفيز هذا السبيل.



الشكل 8.7: الآليات المكوكية للـ NADH الهبولى. ينتج مكوك المالات - أسبارتات (الأعلى) NADH في المطرس للدخول إلى سلسلة نقل الإلكترون على مستوى مختزلة NADH-Q. ينتج مكوك الغليسيرول فسفات (الأسفل) الـ  $FADH_2$  في الغشاء الداخلي المتقدري بالتالي يدخل إلى سلسلة نقل الإلكترون على مستوى المعقد II عن طريق اختزال تميم Q.  $GI-3P$  = الغليسيرول-3 فسفات و  $cGI-3PD$  = نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات الهبولى،  $mGI-3PD$  = نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات المتقدري، IM = داخل الغشاء، Tr = نازع الأمين.

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

الغشاء.

- تؤكسد الـ GPDH المتقدريّة المتوضّعة في الغشاء المتقدري الداخلي الغليسيرول-3 فسفات إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات مع نقل إلكترونات إلى الـ  $FADH_2$ . يتموضع  $FADH_2$  هذا داخل الغشاء ويمنح إلكتروناته مباشرة إلى تميم الانزيم Q عبر المعقد II.

#### إزفاء $ADP/ATP$ Translocation

يملك ADP إمكانية الوصول إلى سنثاز الـ ATP فقط من الجانب المطرس للغشاء الداخلي. ولهذا السبب يجب أن ينقل الـ ADP الهيوبي إلى المطرس بفعل انزيم ADP-ATP ترانسلوказ ATP/ADP translocase. هذا الناقل الغشائي يعمل بالانتشار التبادلي الميسر (النقل التعاكسي antiport). وهو نوعي لـ ADP و ATP بالتالي تبادل ATP والـ ADP مقترن بإحكام.

### ●●● الأمراض ذات العلاقة

#### RELATED DISEASES

#### حلقة حمض السيتريك Citric Acid Cycle

إن الدور الحاسم والمركزي لحلقة حمض السيتريك في الاستقلاب تم تأكيده من حقيقة أنه هناك أعواز لبضعة إنزيمات معينة في هذا السبيل المعقد. وأي عوز في أي من إنزيمات حلقة حمض السيتريك سوف يكون إما متنافراً incompatible مع الحياة أو سيؤدي إلى اعتلال عضلي متقدري mitochondrial myopathy يضعف استقلاب الطاقة. تم تأكيد أهمية حلقة حمض السيتريك في الاستقلاب عن طريق سم بيئي فعول Potent، الفلوروأسيتات fluoroacetate. عدت ركيزة انتحارية suicide، لأنها تفعّل إلى الفلوروأستيل التميم  $fluoroacetyl-CoA$  A، الذي يمكن أن يخضع للكشف مع الأوكزوالأسيتات لينتج الفلوروسيترات fluorocitrate، وهو مشط فعول للأكونيتاز aconitase. يمحصر هذا التثييط أي تحويل للسيترات إلى ايزوسيترات، بذلك يمنع أي فعالية لحلقة حمض السيتريك، يتشكل الفلوروأسيتات في بعض النباتات

- تختزل الأوكزوالأسيتات في العصارة الخلوية إلى المالات مجددة الـ  $NAD^+$  من NADH.
- تنقل المالات إلى المطرس المتقدري mitochondrial matrix وتعود وتؤكسد إلى الأوكزوالأسيتات، منتجة NADH في المطرس المتقدري.
- ينزع أمين الأوكزوالأسيتات وتتحول إلى الأسبارتات، التي تنقل إلى الهيوبي بالتبادل مع الغلوتامات.
- تكتمل الحلقة المكوكية عن طريق نزع أمين الأسبارتات التي تتحول عائدة إلى الأوكزوالأسيتات، التي يمكنها أن تختزل مرة أخرى بالـ NADH الهيوبي.
- كل التفاعلات في مكوك المالات - اسبارتات قابلة للعكس ويمكن أن تُعكس كي تزيد من NADH الهيوبي تحت الشروط الشاذة التي تزيد تركيز الـ NADH المطرسي (نقص الأكسجة).

#### علم الأنسجة HISTOLOGY

##### التركيب المتقدري Mitochondrial Composition

إن الغشاء الداخلي المتقدري بنيوياً ووظيفياً أكثر تعقيداً من الغشاء الخارجي. حيث يتركب من حوالي 80% بروتين وهو عالي الانثاقية في نفوذيته، ويتموضع سلسلة نقل الإلكترون بشكل كامل داخل ثنيات الغشاء الداخلي التي تسمى الثنايا crista، وهي البنى الأكثر بروزاً في الخلايا الفعالة استقلابياً. تعين نوعية مختزلة NADH-Q بفعل الـ DNA المتقدري، أما باقي المكونات الإنزيمية للغشاء الداخلي فإنها تعين من قبل الـ DNA النووي.

#### وجهة الـ $FADH_2$ Interface $FADH_2$

تزويد  $FADH_2$  إلى سلسلة نقل الإلكترون يُستمد بشكل أولي من حلقة السيتريك والأكسدة البائية. بينما المصدر الثاني للـ  $FADH_2$  الذي يتم التزويد به من الهيوبي بآلية مكوكية ثانية وهي مصممة لنقل الإلكترونات من الـ NADH المتولد من منشأ هيوبي، ويصطلح تسميتها بمكوك الغليسيرول فسفات glycerol phosphate shuttle (انظر الشكل 8.7) لأنه يعتمد كلا الشكلين الهيوبي والمتقدري من نازعة هيدروجين الغليسيرول فسفات (GPDH).

- يستخدم الـ NADH من قبل الشكل الهيوبي للـ GPDH لاختزال ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات dihydroxy-acetone phosphate (DHAP) إلى الغليسيرول-3 فسفات. بعدها ينتشر الغليسيرول-3 فسفات إلى الفراغ داخل

الجوي للهيدروفلوروكربون إلى الفلورو أسيتات. يستخدم بالأساس بشكله المنقى كمييد للقوارض، وقد منع استخدام هذا المركب من التداول بسبب سميته الشديدة.

بعد قبط الفلور من الماء أو الهواء أو التربة. ينتج هذا في تسمم العاملين في الحقول والمواشي. يدخل الفلورو أسيتات أيضاً المبيات المائية aquatic ecosystems بسبب تدرك الغلاف

الجدول 1.7: فعل مثبطات مختلفة للـ ATP سنثاز

المثبط	نمط الفعل	مقر التثبيط
روثيون، أموباربيتال، (أميتال) (باربيتال) أنثيميسين (صاح حيوي) سيانيد، أزيد، كربون وحيد الأكسيد أوليغومايسين	تحصر نقل الإلكترون تحصر نقل الإلكترون تحصر نقل الإلكترون تحصر جريان الإلكترون عبر الـ ATP سنثاز تفك اقتران اصطناع الـ ATP من نقل الإلكترون تثبط تبادل الـ ATP و ADP	MIXED NADH-Q مختزلة سيتوكروم سيتوكروم أكسيداز ATP سنثاز مقر لا نوعي ATP و ADP ترانسلوكاز
دينتروفينول أتراميليلوريد		

تتناقص. والطاقة التي يمكن أن تلتقط في الرابط عالي الطاقة في الـ ATP يتم فقدانها بشكل حرارة، مسببة فرط حرارة.

## سلسلة نقل الإلكترون والفسفة التأكسدية

### Electron Transport Chain and Oxidation Phosphorylation

تحدث الشذوذات المترافقة مع سلسلة نقل الإلكترون والفسفة التأكسدية بسبب أعواز إنزيمية موروثية أو أدوية أو سموم (الجدول 1.7).

#### العيوب الموروثة Inherited defects

#### الاعتلال العصبي البصري الموروث

#### Leber's hereditary optic neuropathy

تنقص طفرة في الـ DNA المتقدري فعالية المعقد I (مختزلة NADH-Q). تتميز بفقدان الرؤية المركزية والعمى blindness لاحقاً وينجم هذا عن تنكس degeneration العصب البصري optic nerve.

#### فاكات الاقتران Uncouplers

يمكن أن تحمل الحموض العضوية أليفة الشحم مثل ثنائي نتروفينول dinitrophenol والبتاكلوروفينول pentachloro-phenol البروتونات عبر الغشاء المتقدري بفعالية، بدارة مدروج بروتون قصيرة short ciruiting عبر الغشاء. بمقرات بعيدة عن معقد سنثاز الـ ATP. بما أن ضبط التنفس يعتمد على كمال جريان البروتون عبر معقد سنثاز الـ ATP، فيفقد الاقتران التحكم بين سنثاز الـ ATP وجريان الإلكترون.

تسمح فاكات الاقتران بجريان غير منظم للإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون إلى الأكسجين. ولأنه يتم تناقص جريان البروتونات عبر معقد الـ ATP سنثاز، فإن نسبة P/O

#### علم الأدوية PHARMACOLOGY

#### ترياق السيانيد Cyanide Antidotes

يعود الفعل المثبط للسيانيد على نقل الإلكترون إلى ارتباطه المحكم بأبيونات النحاس في أكسيداز السيتوكروم cytochrom oxidase. بما أن هذا السم يحصر الخطوة الأخيرة في سلسلة نقل الإلكترون، فلا يوجد ترياق فعال يمكنه تخطي هذا الحصر. يهدف الترياق الوحيد الفعال لإزالة السيانيد cyanide بواسطة النترات Nitrate (تعرض تشكل الميموغلوبين ليرتبط مع السيانيد) أو الثيوسلفات thiosulfate (التي تسرع تحول الميانييد إلى ثيوسلفات الأكل سمية). بشكل عام تشمل المعالجة استعمال كلا المركبين.

#### علم الأدوية PHARMACOLOGY

#### التسمم بالبتاكلوروفينول Pentachlorophenol Poisoning

البتاكلوروفينول هو مادة حافظة للخشب أليفة للشحم طيارة volatile وهي منمصة مباشرة عبر الرئتين. بما أنها تفك اقتران الفسفة التأكسدية من سلسلة نقل الإلكترون، يتم نقل الإلكترونات إلى الأكسجين بشكل غير منظم، مما يزيد مطلوية dnamed الأنسجة الماسة للأكسجين بشكل كبير. فأي طاقة تم التقاطها على شكل ATP من مشروج البروتون فإنها تتحرر كحرارة، مسببة فرط حرارة قاتل محتمل. لا يوجد هناك ترياق نوعي للتسمم بالبتاكلوروفينول.

#### حاصرات نقل الإلكترون

#### Electron Transport Blockers

يحصر العديد من الأدوية والسموم سلسلة نقل الإلكترون في مقرات مختلفة. يثبط كل من الروتينون Rotenone، وهو مضاد حشري insecticide، والأموباربيتال amobarbital. (أميتال Amytal) هو مركب باربيتوري barbiturate المعقد I. يمكن أن يتم تجاوز هذا التثبيط عن طريق إضافة السوكسينات، بما أن إلكتروناتنا تدخل سلسلة ETC على تميم الانزيم Q (coenzyme Q) بعد الحصر (الشكل 9.7).



تختزل كل الحوامل صعوداً من منطقة الحصر بدرجة عالية، وتصبح كل الحوامل نزولاً من منطقة الحصر مؤكسدة. بسبب الاقتران المحكم إلى ضبط التنفس، فإن حاصرات سلسلة نقل الإلكترون تنقص من تخليق الـ ATP.

### تثبيط ATP/ADP ترانسلو كاز

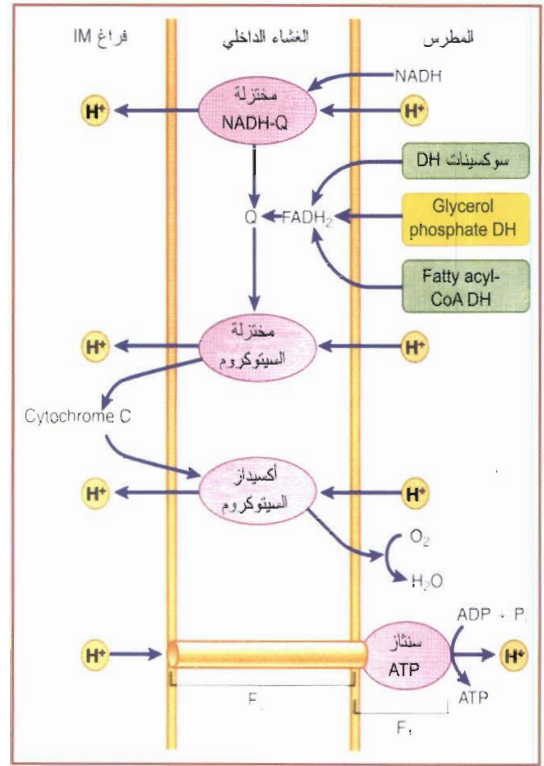
#### ATP/ADP Translocase Inhibition

تثبيط ATP/ADP ترانسلو كاز بالأتراكتيلوسيد atrectylo-side، ذيفان نباتي، يستنزف إمداد الـ ADP في المطرس مع تحويلها إلى ATP. مع تباطؤ تخليق الـ ATP بسبب فقد الـ ADP، يبطئ ضبط التنفس أيضاً من جريان الإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون. إضافة فاك الاقتران uncoupler مثل الـ DNP سيسمح بنقل الإلكترونات والبدء باستهلاك الأكسجين.

### تثبيط معقد الـ ATP سنثاز

#### ATP Synthase Complex Inhibition

يحصر الصاد الحيوي الأوليغومايسين جريان البروتون عبر معقد الـ ATP سنثاز. ويؤدي ذلك إلى حصر تخليق الـ ATP وبدوره جريان الإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون. كما هو في حالة تثبيط الأتراسيلوسيد، فإن إضافة الـ DNP يقلق اقتران ضبط التنفس ويسمح بنقل الإلكترون والبدء باستهلاك الأكسجين.



الشكل 9.7: مثبطات تخليق ATP. IM الغشاء الداخلي.

الأنتيميسين Antimycin A، هو صاد حيوي، يثبط المعقد III. ولا يمكن أن يتم تجاوز هذا التثبيط بالسوكسينات، بما أنه مع التيار النازل downstream من تميم الانزيم Q، لكن هذا التثبيط يمكن أن يجاز بالأسكوربات Ascorbate، التي يمكن أن تختزل السيتوكروم C مباشرة.

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

حلقة حمض الستريك، سلسلة نقل الالكترن، والفسفة التأكسدية



تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

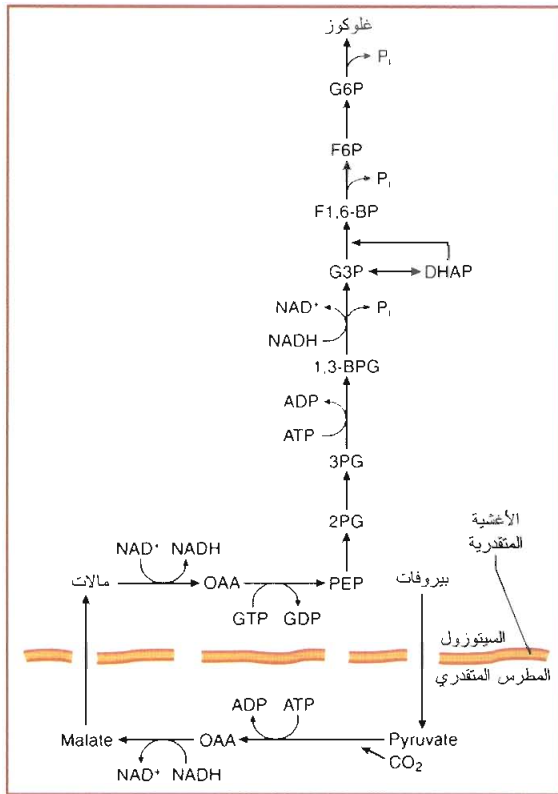
8

استحداث السكر واستقلاب الغليكوجين

Gluconeogenesis and glycogen metabolism

الكبد، فإن مصدر الغلوكوز هذا لا يملك الاستجابة السريعة الموجودة عند تحريك الغليكوجين (غطيت لاحقاً بتفصيل أكثر).

إن سبيل استحداث السكر ليس اعتكاس reversal بسيط لتحلل السكر glycolysis (الشكل 1.8). يوجد ثلاث خطوات في تحلل الغلوكوز متعدرة العكس طاقياً energetically irreversible: الهسكو كيناز hexokinase والفسفوفركتوكيناز phosphofructokinase (PFK) وكيناز البيروفات pyruvate kinase. فسبيل استحداث السكر يتكون من مزيج من ستة إنزيمات مطلوبة لتجاوز bypass هذه الخطوات الثلاث متعدرة



الشكل 1.8: سبيل استحداث السكر.

المحتويات

خطوات تفاعل السبيل

استحداث الغلوكوز - الأوكز الوأسيات إلى غلوكوز  
استقلاب الغليكوجين، غلوكوز-6 فسفات إلى ومن الغليكوجين

التفاعلات المنظمة

تنظيم استحداث السكر

تنظيم استقلاب الغليكوجين

الخصائص الفريدة

كلفة طاقة استحداث السكر

هياكل الكربون للغلوكوز

تموضع الغلوكوز-6 فسفات

وظيفة بنية الغليكوجين المتفرع

كلفة طاقة اختزان الغلوكوز على شكل غليكوجين

الضبط التفارغي لسنتاز الغليكوجين تنظيم تكافوي

النهاية المختزلة للغليكوجين إزاء النهايات غير المختزلة

الوجهية مع السبيل الأخرى

استحداث الغلوكوز

استقلاب الغليكوجين

الأمراض ذات العلاقة باستحداث الغلوكوز واستقلاب

الغلوكوجين

نقص سكر الدم مجهول السبب عند الولدان

أمراض اختزان الغليكوجين

خطوات تفاعل السبيل

PATHWAY REACTION STEPS

استحداث السكر - الأوكز الوأسيات إلى الغلوكوز

Gluconeogenesis-Oxaloacetate to Glucose

استحداث السكر هو سبيل ابتدائي anapolic pathway

يُخلق الغلوكوز من طلائع غير غلوكوزية (اللاكتات lactate

وال-حموض الأمينية amino acids والجليسيرول glycerol). بما

أن هذه الطلائع غير الغلوكوزية يجب أن تحرك وتنقل إلى

**مجازة Bypass for PFK (F1, 6-BP → F6P)**

الفركتوز 6,1 بيس فسفات 1,6-bis-phosphate. ينتج الفركتوز 6 فسفات (F6P) والفسفات العضوي من نزع فسفة F1,6-BP.

**مجازة الهكسوكيناز G6P إلى الغلوكوز****Bypass for hexokinase (G6P → glucose)**

غلوكوز 6 فسفاتاز phosphatase. إن نزع فسفة الغلوكوز 6 فسفات G6P تنتج الغلوكوز الحر الذي يمكن أن يتحرر إلى مجرى الدم.

### استقلاب الغليكوجين — الغلوكوز 6-فسفات إلى ومن الغليكوجين

**Glycogen Metabolism – Glucose 6-Phosphate to and from Glycogen**

يخدم الغليكوجين الغاية الفريدة في تقديم مصدر سريع للغلوكوز. يخزن الكبد الغليكوجين ليخدم تعويضاً سريعاً للغلوكوز الدم خلال الصيام during fasting. تخزن العضلات والأنسجة الأخرى الغليكوجين كمصدر للغلوكوز داخل الخلية لتتم أكسدته من أجل الطاقة. كما لوحظ أعلاه يقدم استحداث السكر مصدر متأخر للغلوكوز. حيث متطلبات تحريك الحموض الدهنية الحرة (FFA) والحموض الأمينية تؤخر أي تزويد معتد به للغلوكوز من استحداث السكر لعدة ساعات.

يكتنف تخليق الغليكوجين (تكون السكر) خلق طبيعة precursor مفعلة ومن ثم ربط الطبيعة إلى المكتور الخطي النامي ويتحقق التفرع عن طريق وإعادة وصل مقاطع قصيرة من نهاية المكتورات الخطية. كذلك تحلل الغليكوجين على نفس المنوال بسيط نسبياً، فيتطلب فقط انزيم واحد لتحرير معظم الغلوكوز من الغليكوجين: وانزيم ثانٍ لنزع السكر المتفرع (انظر الشكل 5.8).

ثلاث تفاعلات تخلق معط الغلوكوز اليوريدين ثنائي

الفسفات (UDP) — غلوكوز

**Three Reactions Create the Glucose Donor Uridine Diphosphate (UDP)-Glucose**

الفسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase. الغلوكوز

العكس، بالإضافة إلى باقي خطوات تحلل السكر القابلة للعكس reversible.

**مجازة كيناز البيروفات Bypass For Pyruvate Kinase**

(الفسفوإينول بيروفات إلى البيروفات)

phosphoenolpyruvate → pyruvate

كربوكسيلاز البيروفات Pyruvate Carboxylase.

كرسلة carboxylation البيروفات تنتج الأوكزالوأسيتات. يتطلب هذا تفاعل طاقة ويستعمل الـ ATP.

نازعة هيدروجين المالات (المتقدرة) Malate Dehydro-

genase. ينتج اختزال الأوكزالوأسيتات المالات، التي يمكن أن تنقل خارج المتقدرة. تنقل هذه الخطوة بشكل متواقت هياكل الكربون والمكافئات المختزلة reducing equivalents إلى الهيبولى لاستحداث السكر.

**نقاط رئيسية عن استحداث السكر**

- استحداث السكر ليس اعتكاس بسيط لتحلل السكر، حيث يجب أن تجاوز ثلاث خطوات متعذرة العكس في تحلل السكر
- يبدأ سبيل استحداث السكر في المتقدرة وينتهي في الهيبولى، يستهلك 6 ATP لكل جزيء غلوكوز.
- ينظم استحداث السكر على خطوة كربوكسيلاز البيروفات، حيث يخدم أستيل التميم A حصيلة أكسدة الحموض الدهنية كمفعل تقارغي. ينظم تحلل السكر تبادلياً لتجنب الحلقات العبيثة.
- تأتي الهياكل الكربونية من الحموض الأمينية واللاكتات والجليسيرول فقط وليس من أستيل التميم A.

نازعة هيدروجين المالات (الهيبولي) Malate Dehy-

drogenase (Cytoplasmic). إن أكسدة المالات في الهيبولى

تحدد الأوكزالوأسيتات والنيكوتناميد أدينين ثنائي النيكليوتيد (NADH). والأخيرة مطلوبة لخطوة التفاعل الثامن (نازعة هيدروجين غليسيرألدهيد-3-فسفات: انظر لاحقاً).

الفسفوإينول بيروفات كربوكسي كيناز PEPCK

Phosphoenolpyruvate carboxykinase. ينتج الفسفوإينول

بيروفات من نزع كربوكسيل الأوكزالوأسيتات ورافق بفسفة باستخدام الغوانوزين ثلاثي الفسفات (GTP) بدلاً عن

.ATP

ناقلة قليل الغلوكان 1,4→1,4 (ناقلة غلوكوزيل)  
Oligo1,4→1,4 glucan transferase (glucosyltransferase).  
توقف الفسفوريلاز 4 ثمالات غليكويزيل من نقاط التفرع،  
منتجة بنية تدعى ديكسترين محدود. لكل نقطة تفرع فرعين  
من ثمالات رباعية الغليكويزيل. تحرك ناقلة الغليكويزيل  
Glucosyltransferase ثلاث ثمالات غليكويزيل من فرع واحد  
إلى نهاية الفرع الآخر.

الغلوكوزيداز-6,1-α (أميلو-6,1-α- غلوكوزيداز) α-1,6-  
Glucosidase (amyl-1,6-Glucosidase). تتحرر ثمالة  
الغليكويزيل الباقية كغلوكوز حر. بذلك يتحرر حوالي 80%  
من الغلوكوز من الغليكوجين على الشكل الفعال، غلوكوز  
1- فسفات.

#### تفاعل واحد يحول GIP عائداً إلى G6P

One Reaction Converts GIP Back to G6P

الفسفوغلوكوموتاز phosphoglucomutase. تتحول  
الـ GIP بينياً interconverted وبحرية من وإلى الـ G6P في  
توازن قابل للعكس.

#### نقاط رئيسية عن استقلال الغليكوجين

- يجري تخليق الغلوكوجين وتتركه عبر الغلوكوز-1 فسفات الموجود  
بتوازن مع الغلوكوز-6 فسفات.
- يمكن أن يتفاعل الشكل D من مخلقة الغليكوجين بسرعة مع تنويرات  
مفاجئة في سكر الدم، وتتفعل تفاعلاً مع الغلوكوز-6 فسفات.
- تسمح بنية الغليكوجين عالية التفرع بتحرير سريع للغلوكوز، لأن  
الفسفوريلاز تعمل على الثمالات المطرفية.
- بالإضافة إلى دور UDP-غلوكوز كطليعة في تخليق الغليكوجين  
فإنه يساعد في إزالة سمية detoxify حصيلة الفضلات waste  
products وكذلك الأدوية.
- يتم استهلاك رابطين عاليي الطاقة لكل جزيء غلوكوز يخزن في  
الغليكوجين.
- إن للفسفة الموجهة بالـ AMP الحلقى تأثيرات منظمة مقلوبة على  
تخليق الغليكوجين (تنشيط) والفسفوريلاز (تفعل)

#### ●●● التفاعلات المنظمة

### REGULATED REACTIONS

#### تنظيم استحداث السكر

#### Regulation of Gluconeogenesis

بما أن لتحلل الغلوكوز glycolysis واستحداث السكر

6 فسفات G6P يتحول إلى الغلوكوز 1 فسفات GIP بتفاعل  
قابل للعكس.

UDP- غلوكوز بيروفسفوريلاز UDP-Glucose Pyro-  
phosphorylase. يؤسّر الـ GIP مع اليوريدين ثلاثي  
الفسفات UTP لينتج UDP- غلوكوز والبيروفسفات.  
البيروفسفات Pyrophosphatase. ينتج هذا التفاعل  
متعذر العكس الفسفات غير العضوي ويمد بالقوة الدافعة  
لتخليق الغليكوجين.

#### يستخدم تفاعلين الـ UDP - غلوكوز لبناء الغليكوجين Two Reactions Use UDP-Glucose to Build Glycogen

سينثاز الغليكوجين Glycogen Synthase. تنقل وحدات  
الغلوكوز من الـ UDP-غلوكوز على شكل ارتباط 4,1-α  
إلى الكربون المطرفي 4- لسلسلة الأميلوز الموجودة. بما أن  
UDP يتحرر من الكربون 1، فالبنية الحلقية لثمالة الغلوكوز  
المضافة حديثاً يحافظ عليها مغلقة في شكل حلقة (لا مختزلة  
(nonreducing).

الانزيم المفرع Branching Enzyme. مع نمو المكثور  
الخطي، يتم نزع 7 ثمالات مطرفية terminal من سلسلة  
الأميلوز ذات الـ 11 ثمالة، يعاد ارتباطها برابط 6,1-α  
ليشكل نقطة تفرع. والفروع تكون عادة 4 ثمالات على الأقل  
من نقطة التفرع السابقة.

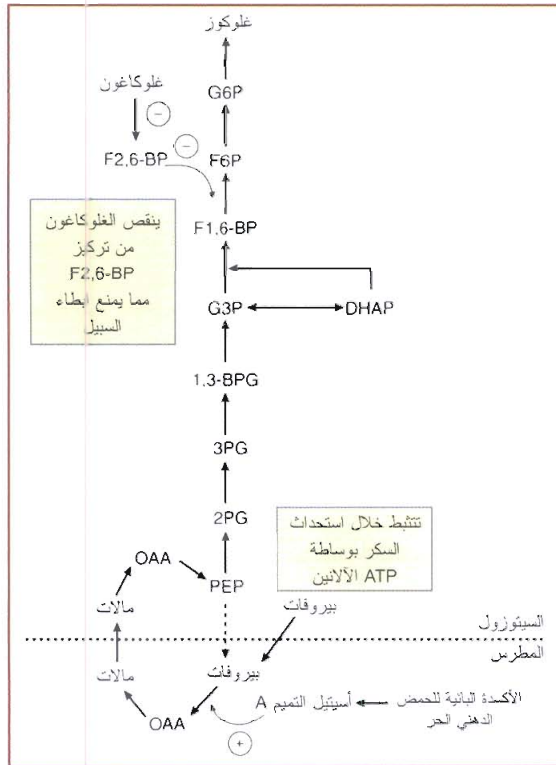
#### تفاعل واحد يزيل بلمرة الغليكوجين لينتج GIP One reaction depolymerizes glycogen to produce GIP

فسفوريلاز الغليكوجين glycogen phosphorylase.  
يشطر الرابط الغليكويزيدي 4,1-α مع الفسفات غير العضوي  
لينتج موحودات الغلوكوز 1 فسفات. الفسفوريلاز  
البيرويدوكسال يتطلب 5-فسفات pyridoxal 5-phosphate  
كتميم العامل.

#### يحفز انزيم واحد تفاعلين لإزالة تفرع الغليكوجين One Enzyme Catalyzes Two Reactions to Debranch Glycogen

يحتوي هذا الانزيم ميدانين وظيفيين functional domains،  
ناقلة الغلوكوزيل glucosyltransferase والغلوكوزيداز  
glucosidase، والتي تزيل الفروع في الغليكوجين.

إلى حلقة حمض الستريك citric acid، التي بدورها تم تزويدها سلفاً بأستيل التميم A من تحريك الحموض الدهنية الحرة.



الشكل 3.8: تنظيم كربوكسيلاز البيروفات والفركتوز 6,1 بيس فسفات (F1, 6BP) خلال استحداث السكر

### الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

#### نسبة أنسولين/غلوكاغون Insulin/Glucagons

تنظم نسبة أنسولين/غلوكاغون استحداث السكر وتحلل الغليكوجين للمحافظة على سكر الدم. تنقص النسب العالية من تشكل الغلوكون، والنسب المنخفضة تزيد من تشكل الغلوكون.

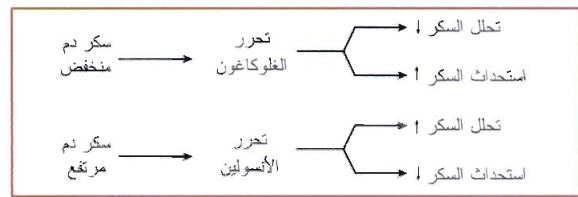
### تنظيم استقلاب الغليكوجين

#### Regulation of Glycogen Metabolism

ينظم تخليق الغلوكون بالعودة إلى كل من عدد جسيمات الغليكوجين (الجزئيات) ومعدل البلمرة.

تبدأ كل جزئيات الغليكوجين بمشروع Primer البروتين السكري، الغليكوجينين glycogenin. عندما تنفصل سينثاز الغليكوجين glycogen synthase التي تعمل على النهايات اللا مختزلة من مشروع الغليكوجينين ويتوقف التخليق. هذا المتطلب لتماس contact الغليكوجينين يحد من حجم جزيء

تجاهين متعاكسين، فإن استجابتهما للإشارات التنظيمية يجب أن تكون متعاكسة أو أنهما سيعملان ضد بعضهما في حلقات عبثية futile cycles، مثلاً الطاقة التي ستستخدم في تخليق منتج، تحلله مباشرة بتفاعل يعكس بفعالية تفاعل التخليق البيولوجي. يشير التنظيم المتبادل إلى التنظيم المتناسق للسبل المتقابلة عن طريق الإشارة الاستقلالية نفسها metabolic signal (الشكل 2.8).



الشكل 2.8: التنظيم التبادلي لتحلل السكر واستحداث السكر

ينظم سبيل استحداث السكر بشكل أولي بواسطة تفاعل كربوكسيلاز البيروفات. يضبط هذا الانزيم دخول البيروفات إلى استحداث السكر، ويتطلب أستيل التميم A كمستفعل تنارغي إيجابي. هكذا عندما تحرك الحموض الدهنية لتقدم الطاقة لتخليق الغلوكون، فإن أستيل التميم A الناتج عن الأكسدة البائية كإشارة كيميائية لزيادة هذه الخطوة الأولى في استحداث السكر (الشكل 3.8). التعبير المفرط overexpression بكاربوكسيلاز البيروفات في الفئران يؤدي للإصابة بالداء السكري.

يحدث التنظيم أيضاً على تفاعل الفركتوز 6,1 بيس فسفات. من أجل تجنب الدورة العبثية مع تفاعل الـ PFK خلال حالة الصيام، يقوم الغلوكاغون glucagon بخفض تراكيز الفركتوز 6,2 بيس فسفات. ويزيل هذا بشكل متواتر كل من تثبيط الفركتوز 6,1 بيس فسفات وتنبه الـ PFK بواسطة الـ F2, 6-BP.

جريان الهياكل الكربونية لتخليق الغلوكون إلى سبيل استحداث السكر يدعم عن طريق زيادة إمداد الحموض الأمينية من العضلات الهيكلية لتقدم كميات زائدة من الأوكزالوأستات. يمنع تثبيط نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase جريان ذرات كربون البيروفات

يتم ضبط تبادلي لكل من تخليق الغليكوجين وتحلل الغليكوجين، حيث تسبب إشارة الـ AMP الحلقي (cAMP) تحريك الغلوكوز من الغليكوجين عن طريق التنظيم التبادلي لسينثاز الغليكوجين والفسفوريلاز.

ينبه إما الغلوكاغون (الكبد) أو الإيبينيفرين (الكبد والعضلة) ارتفاع مستويات cAMP الخلوية (انظر الفصل 5).

يفعل الـ cAMP كيناز البروتين A ليفسفر كل من السينثاز والفسفوريلاز، لكن بتأثيرين متعاكسين. تُعطل السينثاز في حين تفعل الفسفوريلاز.

عند ارتفاع مستويات الأنسولين وانخفاض مستويات الغلوكاغون والإيبينيفرين تنخفض مستويات cAMP داخل الخلوية. فيقود هذا إلى تفعيل البروتين فسفاتاز 1 (PP1) protein phosphatase 1 التي تنزع فسفات كلا الإنزيمين، مفعلة السينثاز ومعطلة الفسفوريلاز (انظر الشكل 6.8).

### ●●● المميزات الفريدة

## UNIQUE CHARACTERISTICS

### تكلفة طاقة استحداث السكر

#### Energy Cost of Gluconeogenesis

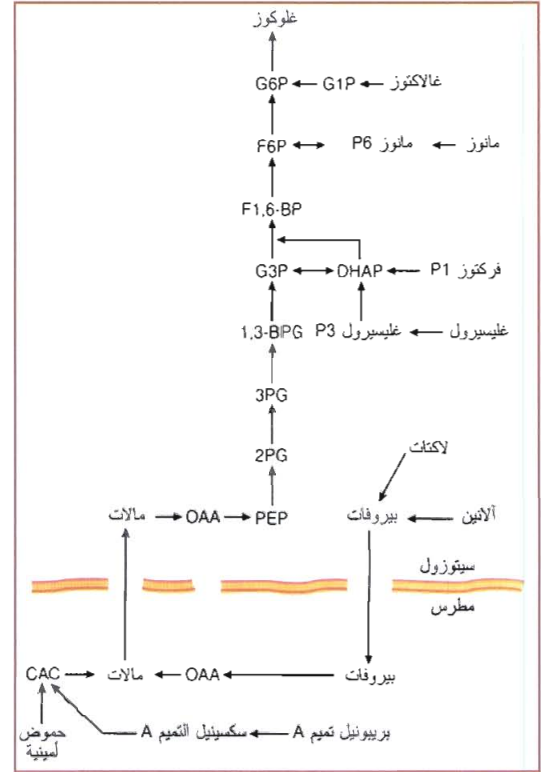
يتطلب استحداث السكر ما مجموعه 6 روابط عالية الطاقة لتخليق الغلوكوز من البيروفات: 4 من الـ ATP (كربوكسيلاز البيروفات ونازعة هيدروجين 3-فسفوغلوسيرات و2 من الـ GTP PEPCK).

### هياكل كربونية للغلوكوز

#### Carbon Skeletons for Glucose

بالرغم من أن أستيل التميم A (acetyl-CoA) الناتج من أكسدة الحموض الدهنية يقدم الطاقة لاستحداث السكر، فإنه لا يقدم الهياكل الكربونية اللازمة لتخليق الصافي للغلوكوز. يستقبل أستيل التميم A في حلقة حمض السيتريك. تتحرر ذرتي كربون أستيل التميم A على شكل CO<sub>2</sub> خلال الحلقة، غير تاركة وراءها أي كربون متبقي لاستحداث

الغليكوجين ويمنع النمو غير المحدد indefinite growth. ويحدد العدد الإجمالي لجسيمات الغليكوجين بالتالي بعدد مشرعات الغليكوجينين.



الشكل 4.8: وجهة استحداث السكر مع السبل الاستقلابية الأخرى

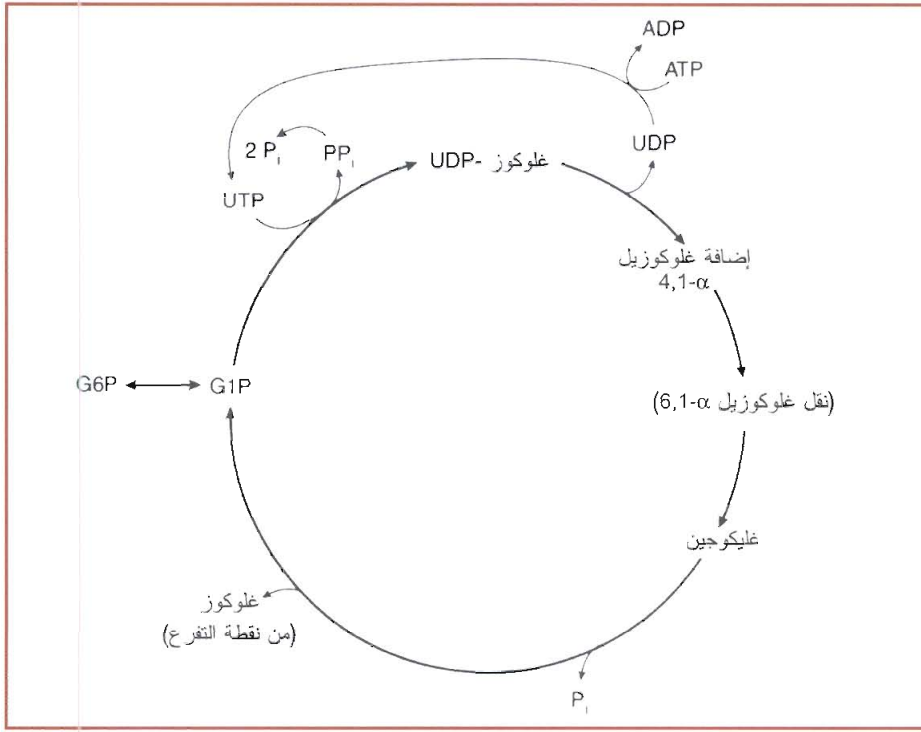
يحدد معدل البلمرة عن طريق فسفة سينثاز الغليكوجين (الشكل 6.8). الشكل المفسفر، الشكل D (المعتمد)، هو الشكل الأقل فعالية، لكنه ليس غير فعال تماماً inactive - له فعالية قاعدية ويمكن أن ينه بالغلوكوز-6 فسفات. لاحقاً يُزال فسفات سينثاز الغليكوجين إلى الشكل I (المستقل independent) والفعال كلياً، حتى بتركيز منخفض من الغلوكوز-6-فسفات.

ينظم تحلل الغليكوجين عن طريق ضبط فعالية الغليكوجين فسفوريلاز.

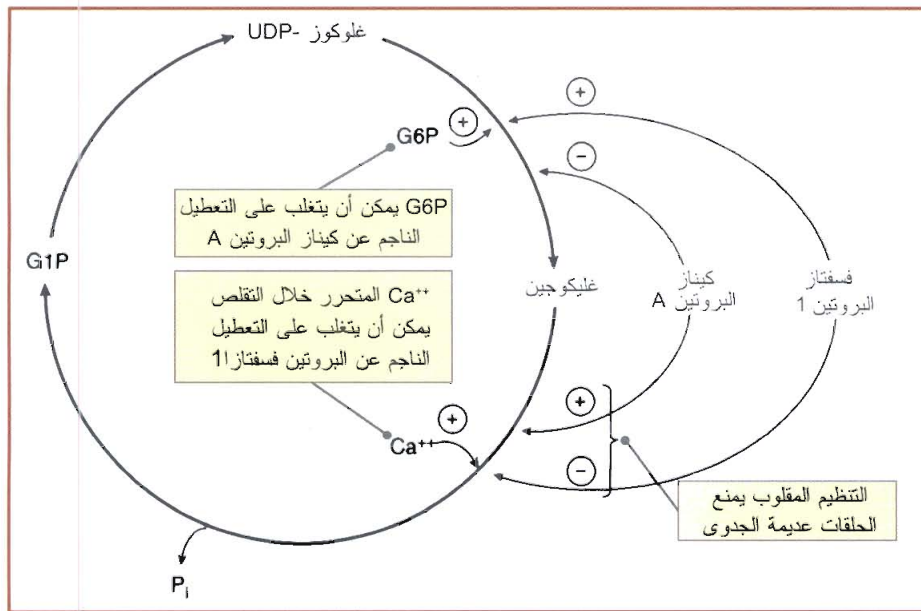
تتفعل فسفة الغليكوجين فسفوريلاز تحت تأثير الغلوكاغون، لإزالة ثمالات الغليكوزيل من النهايات اللا المختزلة لجسيمات الغليكوجين. يحول نزع الفسفات الانزيم إلى شكله غير الفعال.

والحموض الأمينية) أو ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات (الجليسيرول).

السكر. بينما تأتي هياكل الكربون فقط من الجزيئات التي يمكنها أن تتحول إلى الأوكزالوأسيتات (البيروفات)



الشكل 5.8: سبل تخليق الغليكوجين وتحلل الغليكوجين



الشكل 6.8: تنظيم استقلاب الغليكوجين. يمكن أن تنبه تفارغياً سينثاز الغليكوجين المعطلة بفعل الـ G6P، ويمكن أن تنبه الفسفوريلاز المعطلة (الشكل منسوع الفسفات) بأيونات الكالسيوم.

والكلية وظهارة المعى الصغير. تكون G6Pase غائبة في العضلة الهيكلية مما يمنع تحرير أي G6P حصيلة تحريك غليكوجين العضلة إلى مجرى الدم.

### موضع الغلوكوز-6-فسفاتاز

### Location of Glucose-6-Phosphatase

يوجد الـ G6Pase فقط في الأنسجة التي تستحدث السكر والتسي تحرر الغلوكوز الحر إلى مجرى الدم: الكبد



الكربون 1، تكون كل ثلثات السكر في جزئ الغليكوجين على شكل أستيال حلقي cyclic acetal ، مما يجعلهم نهايات لا مختزلة. والنهية الوحيدة التي يمكن أن تدعى النهاية المختزلة هي ثمالة الغلوكوز الملتصقة بالغلوكوجينين، لأنها إذا حلمت من الغليكوجينين، فإنها ستكون قادرة على الانفتاح على الكربون 1 وتخضع لتفاعل خزلة redox لوني مع كاشف فهلنغ Fehling's reagent (انظر الفصل 2).

### ●●● الوجيهة مع السبل الأخرى

#### INTERFACE WITH OTHER PATHWAYS

##### استحداث السكر Gluconeogenesis

لسبيل استحداث السكر عدة وجيهات مع السبل الأخرى (انظر الشكل 8.4). للحموض الأمينية المكونة للغلوكوز glucogenic (انظر الفصل 12).

##### اللاكتات Lactate

يقدم تحويل اللاكتات إلى بيروفات حوالي 30% من الغلوكوز لاستحداث السكر في الكبد. تدور cycled اللاكتات من العضلة الهيكلية وخلايا كريات الدم الحمراء إلى الكبد للتحويل إلى الغلوكوز في عملية تعرف بحلقة كوري Cori cycle.

##### الألانين Alanine

الألانين هو حمض أميني أولي يعطي ذرات الكربون اللازمة لإصطناع الغلوكوز عن طريق نقل الأمين إلى البيروفات. يخدم الألانين أيضاً دوراً جوهرياً في نقل نتروجين الحموض الأمينية من الأنسجة إلى الكبد للتخلص منها في حلقة اليوريا (انظر الفصل 12).

##### البروبيونيل التميم Propionyl- CoA A

إن البروبيونيل التميم A هو حصيلة أكسدة الحموض الدهنية ذات العدد الفردي من ذرات الكربون والمتفرعة وينتج أيضاً من عن طريق تقويض catabolism العديد من الحموض الأمينية. ويسمح تحويله إلى السوكسينيل التميم A، للتوسط في حلقة حمض السيتريك، بإنتاج المالات التي تنقل إلى

### وظيفة بنية الغليكوجين المتفرع

#### Function of Branched Glycogen Structure

يخدم تفرع جزئ الغليكوجين وظائف عديدة: يزيد ذوبانه مقارنة مع الجزئ الخطي، ويزيد أيضاً من معدل كل من التحليق والتحطيم. مفر فعل كلا العمليتين هو النهايات اللا مختزلة. لاحظ بأن التفرع يحدث عن طريق تفاعل نقل وليس بلمرة.

### تكلفة طاقة اختزان الغلوكوز كغلوكوجين

#### Energy Cost of Storing Glucose as Glycogen

لكل جزئ غلوكوز يضاف إلى جزئ الغليكوجين يصرف رابطي فسفات عاليي الطاقة من ال-UTP.

### الضبط التفارغي لمخلقة الغليكوجين تنظيم تساهمي

#### Allosteric Control of Glycogen Synthase Covalent Regulation

يستجيب بسرعة الشكل D من سينثاز الغليكوجين في كل من الكبد والعضلة إلى التغير في توافر الغلوكوز ويفعل تفارغياً بواسطة G6P (انظر الشكل 6.8). يسمح هذا باستنشاد reactivation مباشر عندما ترتفع تراكيز الغلوكوز بسرعة بعد الوجبة، حتى قبل تحرر الأنسولين من البنكرياس.

يمكن أن يفعل الشكل غير الفعال (منزوع الفسفات dephospho phosphorylase) من الفسفوريلاز في العضلة مؤقتاً بأيونات  $Ca^{++}$  التي تنبه مباشرة كينازالفسفوريلاز b (الشكل kinase b)، الانزيم الذي يفعل انزيم الفسفوريلاز (الشكل 7.8). إن تحرر ال-  $Ca^{++}$  من الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum بواسطة التنبيه العصبي الذي يقلص الليف العضلي، ويقدم تفعيل الفسفوريلاز الغلوكوز عن طريق تحلل الغليكوجين (انظر الشكل 6.8).

### نهايات الغليكوجين المختزلة مقابل النهايات اللا

#### مختزلة

#### Glycogen Reducing End Versus Nonreducing Ends

بسبب بلمرة كل موحد غلوكوز جديد على موضع

في الكبد: يتحول G6P إلى الغلوكوز بفعل G6Pase ويتحرر إلى الدم.

ينتج أيضاً الـ G1P خلال استقلاب الغالاكتوز، مقدماً طريقاً إما للتخزين في الغليكوجين أو للتحويل إلى الـ G6P (انظر الفصل 9).

### اليوريدين ثنائي الفسفات - غلوكوز

#### Uridine Diphosphate-Glucose

يتشكل UDP الحمض الغلوكوروني UDP- glucuronic acid من الـ UDP- غلوكوز عن طريق أكسدة جزيء الغلوكوز. تتفاعل الـ UDP- غلوكورونات مع نواتج انضغاط الاستقلابية والأدوية، ينتج هذا متقارن conjugate ذواب في الماء يدعى الغلوكورونيد. تتشكل الغلوكورونيدات في الكبد وتطرح في الصفراء bile (مثل البيليروبين bilirubin) والمورفين morphine والمهرمونات الستيرويدية steroid hormones التي تطرح على شكل غلوكورونيدات (glucuronides).

الحمض الغلوكوروني هو مصدر حمض الأسكوربي الميسر L-ascorbic acid عند معظم الثدييات mar mals، عدا المقدمات primates (عما فيها البشر) والقبعة guinea pigs.

### ●●● الأمراض ذات العلاقة باستحداث السكر

#### واستقلاب الغليكوجين

#### RELATED DISEASES OF GLUCONEOGENESIS AND GLYCOGEN METABOLISM

#### نقص سكر الولدان مجهول السبب

#### Idiopathic Neonatal Hypoglycemia

إن للولدان حاجة حرجة لاستحداث السكر. ينقطع إمداد السكر من المشيمة placenta، ولا يوجد غلوكوز متوفر مباشرة من القوت. بما أن الدماغ يجب أن يكون له مصدر غلوكوز دائم من الدم، عند الولادة تفعل بشكل متواتر جينات إنزيمات تصنيع السكر gluconeogenic enzymes. أحياناً لا يحدث هذا التفعيل وبالتالي يجب أن يغذى حديث الولادة بمحلول الغلوكوز أو أنه سيتعرض لنقص سكر الدم.

العصارة الخلوية وتتحول إلى الأوكزوالأسيتات.

#### الجليسيرول Glycerol

يتحرر الجليسيرول الحر من ثلاثي الجليسيريد في شروط الصيام أو المخمصة starvation بفضل تحريك الحموض الدهنية. تفسفت بفعل كينازالجليسيرول، التي توجد فقط في الكبد، ليشكل الجليسيرول 3-فسفات. ونازعة هيدروجين الجليسيرول 3-فسفات glycerol 3-phosphate dehydrogenase تحول الجليسيرول 3 فسفات إلى دي هيدروكسي أسيتون فسفات DHAP dehydroxy-acetone لاستحداث السكر.

#### DHAP

يتحول الفركتوز-1 فسفات خلال تقويض الفركتوز إلى الجليسيرألدهيد والـ DHAP.

#### المانوز 6-فسفات Mannose 6-Phosphate

يتحول الفركتوز 6-فسفات بينياً مع المانوز 6-فسفات (تتحول إلى GDP - مانوز، طليعة لثمالات المانوز والفركتوز في البروتينات السكرية glycoproteins).

#### الغالاكتوز Galactose

الغلوكوز 1-فسفات (G1P) هو الحصيعة النهائية لاستقلاب الغالاكتوز.

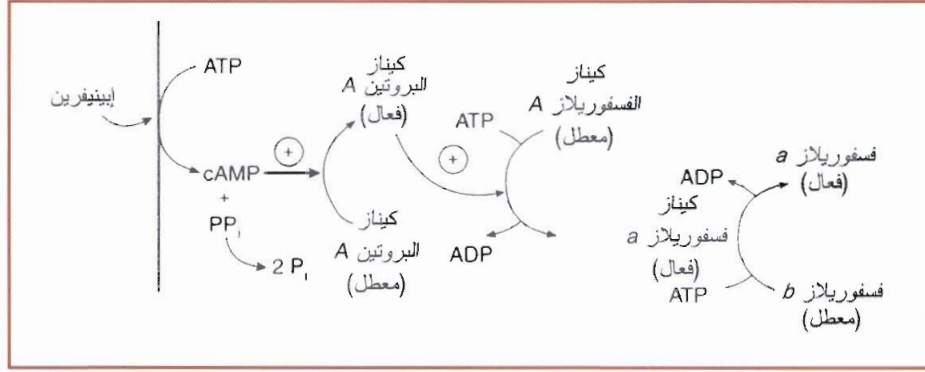
#### استقلاب الغليكوجين Glycogen Metabolism

تتواجه سبل استقلاب الغليكوجين مع تحلل السكر واستحداث السكر وسبيل استقلاب حمض اليورونيك uronic acid pathway.

#### الغلوكوز-1 فسفات Glucose 1-Phosphate

التبادل البيئي القابل للعكس بين G1P و G6P يمكن أن يقود الغلوكوز المتحرر خلال تحلل الغليكوجين إلى استحداث السكر أو تحلل السكر.

في العضلة، لا يمكن نزع فسفة الـ G6P، بسبب فقدها لانزيم الغلوكوز 6-فسفاتاز glucose 6-phosphatase. بذلك فإنها توجه كاملاً عبر السبيل الحال للسكر لإنتاج الطاقة لتقلص العضلة muscle contraction.



الشكل 7.8: شلال تفعيل الغليكو جين فسفوريلاز. تنتج كل خطوة من الشلال تضخيم لأن حصيلة التفاعل هي أيضاً حفاز.

الجدول 1.8: أمراض اختزان الغليكو جين

الإتيزم المعوز	المظاهر الكيميائية الحيوية	المظاهر السريرية	بنيان الغليكو جين
عوز غلوكوز-6- فسفاتاز (داء فون غيركه)	عدم القدرة على تحرير الغلوكوز الحر إلى مجرى الدم. يبنه البناء المتزايد من الـ G6P إعادة تخليق معدة (وتراكم) للغليكو جين عن طريق الشكل المعتمد من سينثاز الغليكو جين على G6P.	ضخامة الكبد hepatomegaly، نقص سكر الدم الصيامي الوخيم، حماض كيتون الجسم، فرط شحيمات الدم، فرط حمض حمض يوريك الدم، حماض لاكتيكي.	طبيعي
عوز غلوكوزيداز-4,1-α الجسيمات الحالة (داء بوميه)	ينتج في تراكم ترسبات deposits غليكو جين الجسيمات الحالة. هامة على هضم الجسيمات الحالة digestion في تقلب turnover الغليكو جين الطبيعي.	نقص الضغط hypotonia، تضخم القلب cardiomegaly، موت بعمر السنين.	طبيعي
عوز الإنيزم المشذب (داء كوري)	تستخدم فقط فروع الغليكو جين الانتهاية لتنظيم سكر الدم، ويعوض استحداث السكر الفرق.	نقص سكر دم خفيف، ضخامة كبد تتناقص مع التقدم بالعمر.	سلاسل قصيرة التفرع متعددة (حد الدكسترين limit dextrins).
عوز الإنيزم التفرع (داء اندرسن)	سلاسل أميلوبكتين طويلة جداً تسبب تشمع الكبد cirrhotic.	فشل قلبي أو كيدي مميت خلال سنتين.	غير طبيعي، سلاسل طويلة جداً عديدة مع بضعة فروع
عوز الغليكو جين فسفوريلاز العضلي (داء ماله آدل)	حرمان سيول تحلل السكر من الإمداد الجاهز من G6P من الغليكو جين.	معص عضلي، غياب الإنتاج اللاهوائي الطبيعي من اللاكتات خلال التمرين، كمية شاذة من الغليكو جين في العضلة.	طبيعي
عوز الغليكو جين فسفوريلاز الكيدي (داء هيرز)	تسبب تخزين الغليكو جين.	ضخامة كبد، نقص سكر الدم الخفيف.	طبيعي

الضروري لتحرير الغلوكوز إلى مجرى الدم. ويمنع هذا الغلوكوز الناتج من إما تحلل الغليكو جين glycogenolysis أو استحداث السكر gluconeogenesis من التحرر من قبل الكبد. ويسبب نقص سكر الدم الناتج إلى تحرر زيادة من الحموض الدهنية الحرة free fatty acids مما يقود إلى فرط كيتون الجسم (الجدول 1.8).

## أمراض تخزين الغليكو جين

### Glycogen storage diseases

تؤدي الأعواز الجينية للإنزيمات المكتنفة في استقلاب الغليكو جين إلى شذوذات في كمية و/أو بنيان الغليكو جين في الأنسجة وإلى شذوذات استقلابية أخرى، مثل نقص سكر الدم، أو ضعف عضلي. أكثر هذه الأمراض خطورة هو دواء فون غيركه Von Gierk، الذي ينتج من عوز في G6Pase

### علم الأنسجة HISTOLOGY



#### هضم غليكوجين الجسيمات الحالة Lyosomal glycogen digestion

يمنع عوز غلوكوزيداز  $\alpha$ -1,4-glucosidase (داء غليكوجيني معمم أو داء بومبه Pompe's disease) هضم غليكوجين الجسيمات الحالة، يخلق الغليكوجين أيضاً ويدرك إيزيمياً، يهضم بشكل مستمر في الجسيمات الحالة كجزء من تقلبها الخلوي الطبيعي.

### الباثولوجيا PATHOLOGY



#### عوز غلوكوز-6- فسفاتاز Glucose-6-phosphatase deficiency

يقود عوز غلوكوز-6-فسفاتاز (داء فون غيركه Von Gierke's disease) إلى داء اختزان الغليكوجين المترافق مع حمض لكتيكي lactic acidosis. ويعاني المرضى أيضاً من حمض كيتوني ketoacidosis. فرط شحيمات الدم hyperlipidemia (الورم الأصفر للوتر tendon xanthomas)، زمن بروترومين مطول prolonged prothrombin time (ناجم عن شذوذ في الصفائح الدموية)، فرط حمض يوريك الدم hyperuricemia (النقرس gout).

### الميكروبيولوجيا وعلم المناعة MICROBIOLOGY & IMMUNOLOGY



#### الداء الأميلوبكتيني Amylopectinosis

ينتج الإنزيم المفرع المفرع branching المعيب غليكوجين غير طبيعي (الداء الأميلوبكتيني)، يقود هذا نوبة مناعية ذاتية autoimmune على الكبد، والتي تنتج التشمع cirrhosis.

9

## سبل الكربوهيدرات الصغرى: الريبوز والفركتوز والغالاكتوز Minor Carbohydrate Pathways: Ribose, Fructose, and Galactose

الـ NADH. إضافة إلى أنه مصدر جديد للريبوز ليستخدم في تخليق النوكليوتيدات. يحدث هذا السبيل بشكل كامل في العصارة الخلوية. (لاحظ أن السبل في هذا الفصل لم تجمع مع بعضها، لأنها تفتقد العلاقة الوظيفية الموجودة في الفصول السابقة).

خطوات تفاعل السبيل - غلوكوز-6 فسفات إلى

الـ NADH والريبوز

Pathway Reaction Steps- Glucose 6-  
Phosphate to NADPH and Ribose

الفرع التأكسدي *Oxidative Branch*

ثلاث تفاعلات تنتج الريبوز 5- فسفات والـ NADPH

(الشكل 1.9):

● نازعة هيدروجين الغلوكوز 6- فسفات (*G6PD*) *Glucose*

6-phosphate dehydrogenase: يؤكسد  $G6P$  إلى

6- فسفوغلوكونولاكتون مع اختزال الـ  $NADP^+$  إلى

$NADPH$ .

● اللاكتوناز *Lactonase*: تؤكسد بعدها حلقة اللاكتون

لتشكل حمض 6- فسفوغلوكونيك.

● نازعة هيدروجين الفسفوغلوكونات *6-phosphogluconic*

*dehydrogenase*: ينزع تأكسدياً كربوكسيل oxidatively

6- فسفوغلوكونات لينتج الريبولوز

5- فسفات ( $Rb15P$ )، و  $CO_2$  و  $NADPH$  آخر.

الفرع اللاأكسدي *Nonoxidative Branch*

ينتج الغاليسيرألدهيد 3- فسفات ( $G3P$ ) والفركتوز

المحتويات

سبيل البنتوز فسفات

خطوات تفاعل السبيل - غلوكوز 6- فسفات إلى الـ NADH والريبوز

التفاعلات المنظمة - نازعة هيدروجين الغلوكوز 6- فسفات

المميزات الفريدة - إنتاج الـ NADH أو الريبوز أو كليهما.

الوجيبة مع السبل الأخرى - تحلل السكر

الأمراض ذات العلاقة

استقلاب الغالاكتوز

خطوات تفاعل السبيل - الغالاكتوز إلى الغلوكوز 1- فسفات

التفاعلات المنظمة - لا تنظيم

المميزات الفريدة - المتوسط UDP - غلوكوز

الوجيبة مع السبل الأخرى - سبيل البولولوز

الأمراض ذات العلاقة

استقلاب الفركتوز

خطوات تفاعل السبيل - الفركتوز إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون

فسفات والغليسير ألدهيد.

التفاعلات المنظمة - لا تنظيم

المميزات الفريدة - الألدولاز B النوعية

الوجيبة مع السبل الأخرى - السكار الأمينية في البروتينات

السكرية والشحميات السكرية

الأمراض ذات العلاقة

● ● ● سبيل البنتوز فسفات

Pentose Phosphate Pathway

بالرغم من أن سبيل البنتوز فسفات لا يولد ATP، إلا أنه

يلتقط الطاقة المفيدة على شكل الـ NADPH، التي هي

تيم إيزيمي للعديد من تفاعلات التخليق البيولوجية في

الاستقلاب المتوسطي. يجب أن تولد الـ NADPH مباشرة

من  $NADP^+$ ، بسبب عدم وجود آلية للتحويل البيئي مع

## التفاعلات المنظمة – نازعة هيدروجين الجلوكوز

## 6- فسفات

## Regulated Reactions- Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase

يحدث التنظيم الوحيد في سبيل البنتوز فسفات على الانزيم الأول G6PD. فينظم التفاعل عن طريق إمداد الـ  $NADP^+$ . عادة تكون تراكيز الـ  $NADP^+$  منخفضة جداً في الخلايا الكبدية (نسبة  $NADP^+/NADPH$  1 إلى 70)، فأى زيادة في التميم الإنزيمي تسمح للتفاعل هذه بالحدوث مباشرة.

المميزات الفريدة – إنتاج الـ  $NADH$  أو الريبوز أو كليهما

## كليهما

Unique Characteristics- Production of  $NADPH$  or Ribose, or Both

يدعى أيضاً سبيل البنتوز فسفات بتحويلة shunt المكسوز وحيد الفسفات، وهو تحويلة من تحلل السكر صممت لنتج إما الـ  $NADH$  أو الريبوز أو كليهما. يعتمد اتجاه جريان المستقبلات على الحاجة للحصول النهائية.

إنتاج الـ  $NADH$  فقط. Production of  $NADPH$  only

تكشف الأنسجة التي تحوي التعلالية العظمى لسبيل البنتوز فسفات عن وظيفتها في إنتاج الـ  $NADH$  للتخليق الاختزالي (انظر الشكل 1.9):

• الإرضاع الثديي lactating mammary: التخليق البيولوجي للحموض الدهنية.

• الغدد التناسلية Gonads وقشر الكظر adrenal cortex: تخليق الهرمونات الستيرويدية.

• الكبد: تخليق بيولوجي للحمض الدهني والكوليستيرول  
• خلايا الدم الحمر: احتزال الغلوتاتيون (GSH) (الشكل 2.9).

عندما يستهلك الـ  $NADH$  فقط (و ليس الريبوز)، يعاد تدوير منتجات الفرع الألا تأكسدي إما عبر تحلل السكر المعكوس reversed إلى الـ  $G6P$  أو عن طريق تحلل السكر إلى البيروفات. لا يتطلب تحويل الـ  $G3P$  و  $F6P$  إلى الـ  $G6P$  طاقة.

6-فسفات (F6P) إما من إنتاج الريبوز أو من متواليه تفاعلات تحويل (داخلي) بيني لسكاكر ذات عدد ذرات كربون 3، 4، 5، 6، 7:

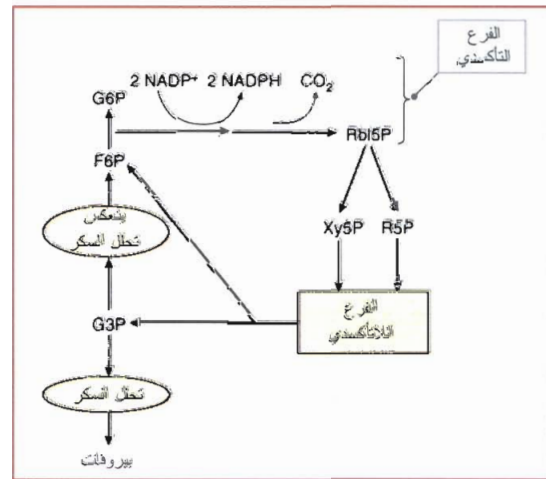
• مصاوغة فسفوبنتوز *phosphopentose isomerase*: يتصاوغ الريبولوز 5-فسفات ليشكل الريبوز 5-فسفات (R5P) كحصوله هائية.

• الفسفوبنتوز إبيميراز *phosphopentose epimerase*: يتصاوغ صنوياً epimerized الريبولوز 5- فسفات ليشكل الكزيبولوز 5- فسفات (Xy5P).

• ناقلة الكيتول *transketolase*: (تحوي على التيامين بيرو فسفات (thiamin pyrophosphate): تبادل الكربون-2 بين  $G3P$  (3C) و  $R5P$  (C5) ينتج الـ  $C5$  Xy5P والسيدوهيبنتولوز 7-فسفات (7C)  $sedoheptulose$  7- phosphate ناقلة.

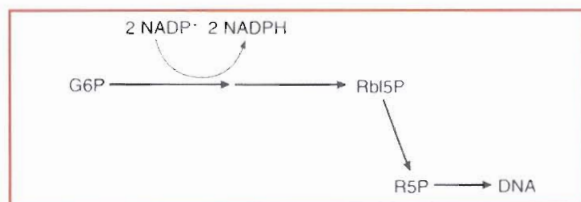
• ناقلة الألدول *transaldolase*: تبادل كربون-3 بين الغليسيرألدهيد (3C) والسيدوهيبنتولوز (7C) ينتج الإريثروز 4- فسفات (4C) erythrose 4-phosphate و  $F6P$  (6C).

• ناقلة الكيتول *transketolase*: تبادل الكربون-2 بين Xy5P (5C) والإريثروز 4= فسفات (4C) ينتج الـ  $G3P$  (3C) و  $F6P$  (6C).



الشكل 1.9: سبيل البنتوز فسفات.

الديوكسي ريبونوكليوتيدات، يتطلب الـ NADH لإعادة تجدده (انظر الفصل 14). ينتج كل من NADH و R5P عندما يوجه الـ G6P عبر الفرع التأكسدي مع جريان كل ذرات الكربون مباشرة إلى R5P، مجتازة بذلك الفرع اللاتأكسدي بشكل كامل (الشكل 4.9).



الشكل 4.9: الإنتاج المتوازن للـ NADH والريبوز.

### الوجيهة مع سبل أخرى – تحلل الجلوكوز

#### Interface With Other Pathways- Glycolysis

يسمح التشكل القابل للعكس لمتوسطات السبيل الحال للسكر بجريان ذرات الكربون في أي اتجاه بين تحلل السكر والفرع اللاتأكسدي للسبيل.

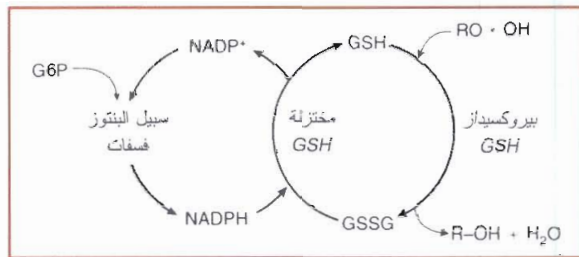
#### الأمراض ذات العلاقة Related Diseases

##### عوز الـ G6PDH (حساسية البريماكين)

##### G6PDH Deficiency (Primaquine sensitivity)

من وظائف الغلوتاتيون حماية الخلايا الحمر عن طريق كونه عيم عامل ليروكسيداز الغلوتاتيون glutathione peroxidase (انظر الشكل 2.9). هذا التفاعل، الذي يعدل الهيدروبيروكسيدات hydroperoxides، يؤكسد مجموعات الثيول في الغلوتاتيون، يحولها إلى ثنائية السلفيد. توليد الشكل المختزل من الـ GSH يتطلب الـ NADH من أجل تثبيط تشكل البيروكسيد. تحفز بعض الأدوية إنتاج البيروكسيد، مثلاً تحرض الأدوية المضادة للملاريا مثل الكينون quinone، البريماكين primaquine تشكل البيروكسيد. إن المرضى الذين يعانون من عوز G6-D يعانون من المتوالية المخربة التالية:

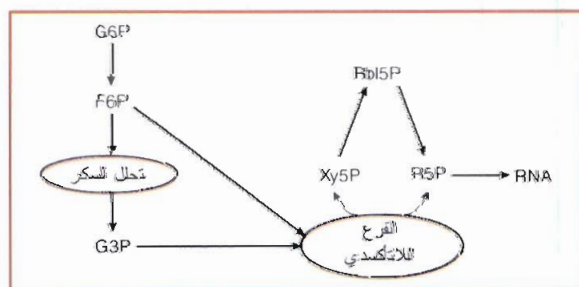
1. أولاً، يرفع البريماكين تركيز البيروكسيدات في الخلايا الحمر.
2. يعمل بيروكسيداز الغلوتاتيون على تعديل البيروكسيدات، مما يولد الغلوتاتيون المؤكسد.



الشكل 2.9: دور الـ NADH في تجدد الغلوتاتيون المختزل. GSH الغلوتاتيون.

#### إنتاج الريبوز فقط Production of Ribose Only

في الأنسجة التي تخلق الـ RNA والـ DNA بفعالية، مثلاً خلال انقسام الخلية cell division أو عند الاستجابة للهرمونات، يسحب الريبوز إلى سبل تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات ribonucleotides (انظر الفصل 14). لتسهيل هذا، يدخل الفركتوز 6-فسفات والجليسيرألدهيد 6-فسفات الفرع اللاتأكسدي مباشرة (وهذا يعني أنه يتم تجاوز نازعة هيدروجين الجلوكوز 6-فسفات) وتجري ذرات الكربون عبرها في الاتجاه المعاكس. فيتحول الـ Xy5P الحاصلة إلى الـ R5P عن طريق توازنه مع الـ Rb15P. تخليق الـ RNA لا يتطلب الـ NADH، لكن نحتاج له عندما يتحول الريبوز RNA إلى RNA. إلى الـ DNA الديوكسي ريبوز (الشكل 3.9).



الشكل 3.9: إنتاج استثنائي للريبوز عبر الفرع اللاتأكسدي.

#### إنتاج كل من الـ NADH والريبوز

##### Production of Both NADPH and Ribose

في نسيج يخضع لتخليق فعال للـ DNA، يسحب الريبوز إلى سبل تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات. الثيوريدوكسين thioredoxin، عيم العامل في اختزال الريبونوكليوتيدات إلى

NADH والريبوز، والفرع اللا تأكسدي، الذي يستخدم تفاعلات النقل القابلة للعكس لينتج الفركتوز 6- فسفات والغليسير ألدهيد 3- فسفات، يمكن أن يعمل كل فرع بشكل مستقل أو أن يعمل الفرعان سوياً.

- يحدد التركيز الخلوي للـ  $NADP^+$  معدل دخول الغلوكوز إلى سبيل البننوز فسفات، يتم إنتاج جزيئين من NADPH لكل جزيء غلوكوز يدخل الفرع التأكسدي.
- ناقلة الكيتول هي إنزيم يتطلب التيامين في السبيل اللا تأكسدي.
- تنتج حساسية البريماكين من عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز 6- فسفات، العرض الأولي لها هو فقر الدم الانحلالي الناتج من عدم القدرة على المحافظة على الغلوتاتيون المختزل.

## ●●● استقلاب الغالاكتوز

### Galactose Metabolism

يزود الغالاكتوز في القوت من منتجات الحليب التي تحوي ثنائي السكريد اللالكتوز. هضم اللالكتوز ينتج الغلوكوز والغالاكتوز، ينقل كل منهما عن طريق الوريد البابي الكبدي مباشرة إلى الكبد. يستقلب الغالاكتوز عن طريق تحويله مبدئياً إلى الغلوكوز 1- فسفات، الذي يستطيع أن يتحول إما إلى الغلوكوز 6- فسفات أو إلى الغليكوجين.

### خطوات تفاعل السبيل – الغالاكتوز إلى الغلوكوز

#### 1- فسفات

### Pathway Reaction Steps - Galactose to Glucose 1- Phosphate

تحويل الغالاكتوز إلى *GIP* (الشكل 5.9)

الغالكتوكيناز *galactokinase*: يفسفت الغالاكتوز بواسطة الـ ATP لإنتاج الغالاكتوز 1- فسفات.

الغالكتوز 1- فسفات يوريديل – ترانسفيراز *galactose 1-phosphate uridyl-transferase*: يتم تبادل الغالاكتوز 1- فسفات مع الـ UDP- غلوكوز لإنتاج الـ UDP- غالاكتوز والغلوكوز 1- فسفات.

UDP-غالكتوز 4- إبيميراز *UDP-galactose 4-epimerase*: يتحول الـ UDP- غالكتوز إلى الـ UDP- غلوكوز، ويمكن أن يخضع إلى تفاعل نقل مرة أخرى.

3. الغلوتاتيون المؤكسد، الذي عادة يختزل عائداً إلى شكل التيول الفعال بفعل مختزلة الغلوتاتيون *glutathione reductase*، يبقى في الشكل المؤكسد بسبب فقدان الـ NADH.

4. يستنزف الغلوتاتيون المختزل، ساعماً لجذور البيروكسيد المهاجمة المكونات الخلوية (مثل الحموض الدهنية اللا المشبعة في الشحوم الغشائية والبروتينات الخلوية).

5. تنفصم أغشية الخلية المضعفة *weakened*، وتنحل خلايا الدم الحمراء – حالة تدعى باسم انحلال الدم *hemolysis*.

### الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

#### انحلال الدم المحرض بالعدوى Infection- Induced Hemolysis

مصدر الإجهاد التأكسدي *oxidative stress* في خلايا الدم الحمراء داخلي وخارجي (نوية *drugs*، ذيفانات *toxins*). خلال حدوث عدوى ما فإن العدلات المنفطة *activated neutrophils* والبلاعم *macrophages* تولد فوق الأكسيد *superoxide* وجذور البيروكسيد لتقتل العوامل المعدية *infectious agents*. سوف يقود التعرض لأنواع الأكسجين الفعال أيضاً إلى انحلال الدم في خلايا الدم الحمراء معوزة الـ G6PD.

### علم الأدوية PHARMACOLOGY

#### التأثيرات الجانبية لدابسون Dapson Side Effects

دابسون، دواء يستعمل لمعالجة العدوى بالمتطفرة الجذامية *Mycobacterium leprae* عند مرضى الجذام والتهاب الرئة بالمكتوبية الرئوية *pneumocystis jiroveci*. في مرضى نقص المناعة المكتسب (الإيدز) يمكن أن يحدث فقر دم انحلاي في هؤلاء المرضى عن طريق إنتاج البيروكسيدات والضرر التأكسدي التالي. يتضاعف حدوث فقر الدم الانحلالي في المرضى الذين يعانون من عوز الـ G6PD، بسبب استنزاف للغلوتاتيون.

### علم الأنسجة HISTOLOGY

#### أجسام هينز Heinz Bodies

يوجد لدى المرضى الذين يعانون من عوز الـ G6PD أجسام هينز في خلايا الدم الحمراء. أجسام هينز هي كرة (تكدس) *clumps* من الهيموغلوبين لمتسوخ الناتج عن التعرض إلى مستويات عالية فتتكدس مجموعات السفيرويل على الجزينات المجاورة، فتتصل برابط ثنائي السلفيد التساهمي. يمكن أن تسبب عملية الأكسدة ضرواً كلفياً للأنسجة الهيموي للكريات الحمراء مفضيته لى انحلال الدم.

### نقاط رئيسية عن سبيل البننوز فسفات

- مصدر الـ NADH والريبوز هو سبيل البننوز فسفات، يستخدم الـ NADH في التخليق البيولوجي الاحترالي، ويستخدم الريبوز في تخليق الشوكليوتيد.
- لسبيل البننوز فسفات فرعان: الفرع التأكسدي، الذي ينتج الـ

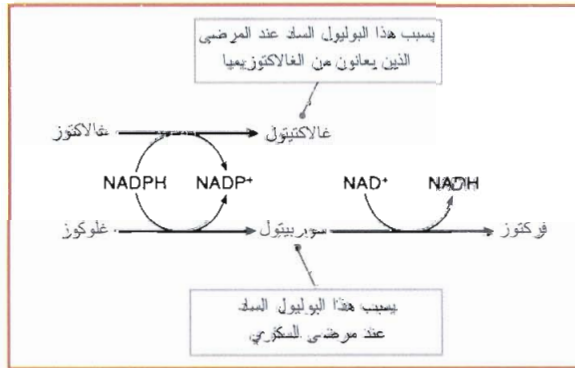


### الأعراض ذات العلاقة Related Disease

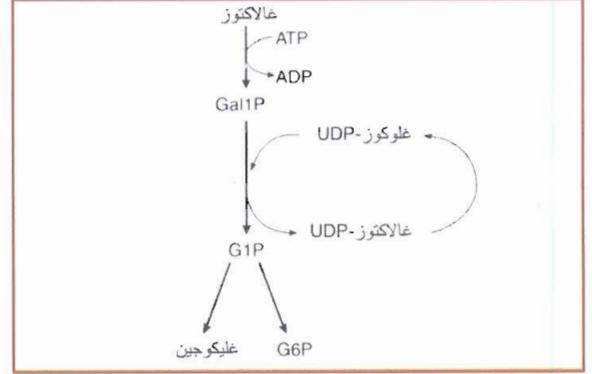
الأعواز في إنزيمات سبيل الغالاكتوز تنتج مرضاً يدعى الغالاكتوزيميا، لأنه يقود إلى ارتفاع تركيز غالاكتوز الدم. تنتج الغالاكتوزيميا التقليدية classic من عوز ناقلة يوريديل الغالاكتوز 1-فسفات Galactose 1-phosphate uridyl transferase. تميز عن طريق تراكم في كل من الغالاكتوز والغالاكتوز 1-فسفات (Gal 1P) في الدم والأنسجة. إن الـ Gal 1P سم خلوي ويسبب ضرراً كبدياً وعصبياً. يتحول الغالاكتوز أيضاً إلى الغالاكتيتول بفعل مختزلة الألدوز. تراكم الغالاكتيتول في العدسة يسبب كرباً تناضحياً وتأكسدياً osmotic and oxidative stress، يقود إلى الساد نتيجة لمُسَخ وتُرُسب غلوبولين العدسة (الشكل 6.9).

ينتج الشكل الثانوي من الغالاكتوزيميا نتيجة عوز الغالاكتوكيناز galactokinase. ما دام الـ Gal 1P لا يرتفع، فلن يحدث ضرر كبدى أو عصبي، لكن سيحدث الساد بسبب ارتفاع غالاكتوز الدم.

بالرغم من عدم وجود علاقة بين الداء السكري والغالاكتوزيميا، يمكن أن يطور مرضى السكري ذوو الضبط السيئ المزمن الساد أيضاً. في هذه الحالة تقود زيادة غلوكوز الدم إلى زيادة فعالية سبيل البولول مع إنتاج السوربيتول sorbitol.



الشكل 6.9: تحويل الغالاكتوز إلى الغالاكتيتول والغلوكوز إلى السوربيتول عن طريق سبيل البولول.



الشكل 5.9: سبيل الغالاكتوز.

### التفاعلات المنظمة - لا تنظيم

#### Regulated Reaction- No Regulation

لا توجد خطوة تنظيم معروفة في تحويل الغالاكتوز إلى متوسطات غلوكوز glucose intermediates. يتم تحديد مصير الغلوكوز من الغالاكتوز القوتسي، باتجاه إما تحلل السكر أو تكون السكر، عن طريق سبل تنظيم استقلاب الغلوكوز في الكبد.

#### المميزات الفريدة - متوسطات UDP-غلوكوز

#### Unique Characteristics - UDP-Glucose Intermediate

بالرغم من أن سبيل الغالاكتوز يشكل الـ UDP-غلوكوز، إلا أنه لا يوجد تخليق صافٍ من هذا المتوسط، بسبب إعادة دورته. والنتاج الصافي لهذا السبيل هو تحويل مول من الغالاكتوز 1-فسفات إلى الغلوكوز 1-فسفات.

#### الوجيهة مع السبل الأخرى - سبيل البولول

#### Interface with Other Pathways - Polyol Pathway

يمكن أن يختزل الغالاكتوز الحر بواسطة مختزلة الألدوز aldose reductase في سبيل البولول إلى الغالاكتيتول galactitol (الشكل 6.9). إن سبيل البولول منتشر بشكل كبير في الجسم، بما فيه العدسات lenses، حيث تساهم في تشكيل الساد cataracts (تتطلب الأمراض ذات العلاقة أدتاء) في كل الذين يعانون من الغالاكتوزيميا galactosemia ومن السكري.

## ●●● استقلاب الفركتوز

## Fructose Metabolism

يزود الفركتوز في القوات من الفاكهة، السكروز (سكر المائدة)، والعسل. ينتج الغلوكوز والفركتوز من هضم السكروز sucrose ، كل منهما ينقل عبر الوريد الباسي الكبدي مباشرة إلى الكبد. ومن ثم يستقلب الفركتوز في سبيل معدل مشابه إلى الجزء الأول من تحلل السكر لينتج متوسطات تدخل النصف الأخير من تحلل السكر.

## خطوات تفاعل السبيل - الفركتوز إلى ثنائي

## هيدروكسي أسيتون فسفات والغليسير ألدهيد

## Pathway reaction steps-fructose to dihydroxyacetone phosphate and glyceraldehyde

## إنتاج الغليسير ألدهيد 3-فسفات (الشكل 7.9)

## glyceraldehydes 3-phosphate production

الفركتوكيناز fructokinase: يفسر الفركتوز بال-

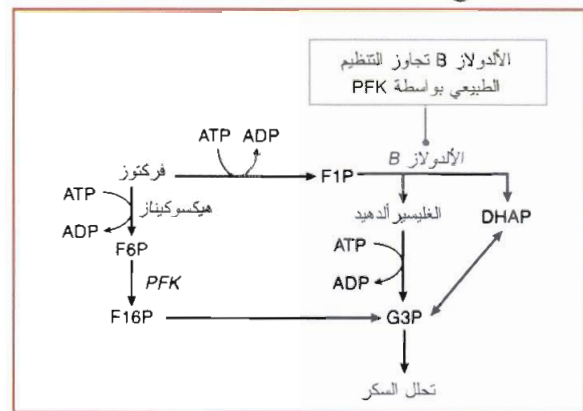
ATP لينتج الفركتوز 1-فسفات (F1P).

الفركتوز 1-فسفات ألدولاز aldolase

(ألدولاز B): ينتج شطر الألدول من F1P يعطي الـ DHAP والغليسير ألدهيد.

التريوز كيناز triose kinase: يفسر الغليسير ألدهيد من

الـ ATP لينتج الـ G3P.



الشكل 7.9: سبيل الفركتوز.

تخليق الفركتوز Fructose Synthesis (انظر الشكل 6.9)

ينتج الفركتوز من الغلوكوز عن طريق سبيل البوليول في

الحويصلات المنوية seminal vesicles، وهو يخدم كمصدر

طاقة أولي للنطاف.

## التفاعلات المنظمة - لا تنظيم

## Regulated Reaction - No Regulation

لوحظ أن استقلاب الفركتوز لا تنظيم له. بذلك فإنه تنظيم الـ PFK الطبيعي لتحلل السكر ويستطيع تسريع تخليق الدهن.

## المميزات الفريدة - نوعية الألدولاز B

## Unique Characteristics- Aldolase B Specificity

يوجد الفركتوكيناز مثل الغلوكيناز في الكبد. على عكس المسكوكيناز والغلوكيناز، فإن تفسفت السكر يحدث على موضع الكربون 1. الألدولاز B النوعية في الكبد، تعمل على كل من F1,6-BP و F1P. في النسيج خارج الكبدي مثل العضلة أو النسيج الشحمي يفسفت الفركتوز إلى F6P بفعل المسكوكيناز (انظر الشكل 7.9).

## الوجيهة مع السبل الأخرى - السكار الأمينية في

## البروتينات السكرية والشحميات السكرية

الفركتوز 6-فسفات هو طليعة للسكار الأمينية في البروتينات السكرية والشحميات السكرية.

## الأمراض ذات العلاقة Related Diseases

## عدم تحمل الفركتوز الوراثي

## Hereditary Fructose Intolerance

ينتج العوز في ألدولاز B عدم تحمل الفركتوز الوراثي، تؤدي زيادة الفركتوز 1-فسفات إلى ضرر في الكبد والكلية شبيه بما يشاهد عند زيادة الغالكتوز 1-فسفات في الغالكتوزيميا.

## البيلة الفركتوزية الأساسية Essential Fructosuria

عوز الفركتوكيناز يفضي إلى حالة سليمة تصنف فقط بزيادة الفركتوز في الدم وفي البول.

## نقاط رئيسية عن استقرب الغالكتوز والفركتوز

- تميز الغالكتوزيميا التقليدية عن طريق ضرر الكبد والكلية وفي تطوير الساد.
- عدم تحمل الفركتوز التقليدي ينجم عن عوز في الألدولاز الكبدي، ألدولاز B، ويميز بضرر الكبد والكلية.

للأكسدة. يجب أن تُسَبَق كل من السبل الاستقلابية للحمض الدهني بعملية نقل. (لاحظ: لم يتم جمع سبل التخليق والأكسدة مع بعضها من أجل تسهيل المقارنة).

علم الأنسجة HISTOLOGY



استقلاب خلايا الدم الحمراء RBC Metabolism

لا تملك خلايا الدم الحمراء مقدرات وبالتالي لا تستطيع استخدام الحموض الدهنية للطاقة، وبالتالي فهي معتمدة كلياً على تحلل السكر اللاهوائي anaerobic كمصدر للطاقة.

خطوات تفاعل السبيل في اصطناع الحمض الدهني -

أستيل التميم A إلى البالميتات

Pathway Reaction Steps in Fatty Acid Synthesis- Acetyl-CoA to Palmitate

مكوك أستيل تميم A (Acetyl CoA Shuttle)

أربعة تفاعلات تنقل أستيل التميم A من المطرس المتقدي إلى الهيولى (الشكل 1.10):

سنتاز السيترات citrate synthase: يتكثف أستيل التميم A (من الغلوكوز التالي للوجبة) مع الأوكزالوأسيتات ليشكل السيترات. تنقل عندها السيترات عبر الغشاء المتقدي إلى الهيولى.

انزيم شطر السيترات (سيترات لياز citrate lyase): يتم تجديد كل من أستيل التميم A والأوكزالوأسيتات من السيترات في الهيولى بتفاعل يتطلب الـ ATP وتميم الانزيم A.

نازعة هيدروجين المالات malate dehydrogenase: تختزل الأوكزالوأسيتات مع الـ NADH لينتج المالات. يمكن أن تنقل المالات مباشرة عائدة إلى المتقدرة، أو يمكن أن تخضع إلى نزع كربوكسيل تأكسدي oxidative decarboxylation

المحتويات

استقلاب الحمض الدهني

خطوات تفاعل السبيل في تخليق الحمض الدهني - أستيل التميم A إلى البالميتات  
التفاعلات المنظمة في تخليق الحمض الدهني - كربوكسيلاز أستيل التميم A

المميزات الفريدة في تخليق الحمض الدهني  
الوجيبة مع السبل الأخرى

تحريك الحمض الدهني وأكسدته

خطوات تفاعل السبيل في أكسدة الحمض الدهني - البالميتات إلى أستيل التميم A والأجسام الكيتونية.  
التفاعلات المنظمة في أكسدة الحمض الدهني - الليباز الحساس للهرمون

المميزات الفريدة في أكسدة الحمض الدهني  
الوجيبة مع السبل الأخرى

الأمراض المتعلقة باستقلاب الحمض الدهني

عوز نازعة هيدروجين الأسيل تميم A متوسط طول السلسلة  
مرض القيء الجاميكي  
تناذر زيلوبجير  
عوز الكارنيتين  
داء ريفسوم

●●● استقلاب الحمض الدهني

FATTY ACID METABOLISM

تيلمر سلاسل الحموض الدهنية في الهيولى وتؤكسد في المطرس المتقدي mitochondrial matrix. وهذا يمنع تنافس التفاعلات الجانبية بين متوسطات السبيل ويسمح بتنظيم منفصل لكل من السبيلين. على أي حال، بما أن الطليعة لتخليق الدهن، أستيل تميم A، تنشأ في المطرس فإنها يجب أولاً أن تنقل إلى الهيولى لتضمينها إلى حمض دهني. إن الحموض الدهنية الحرة التي تحرك يجب نقلها إلى المتقدرة لتخضع

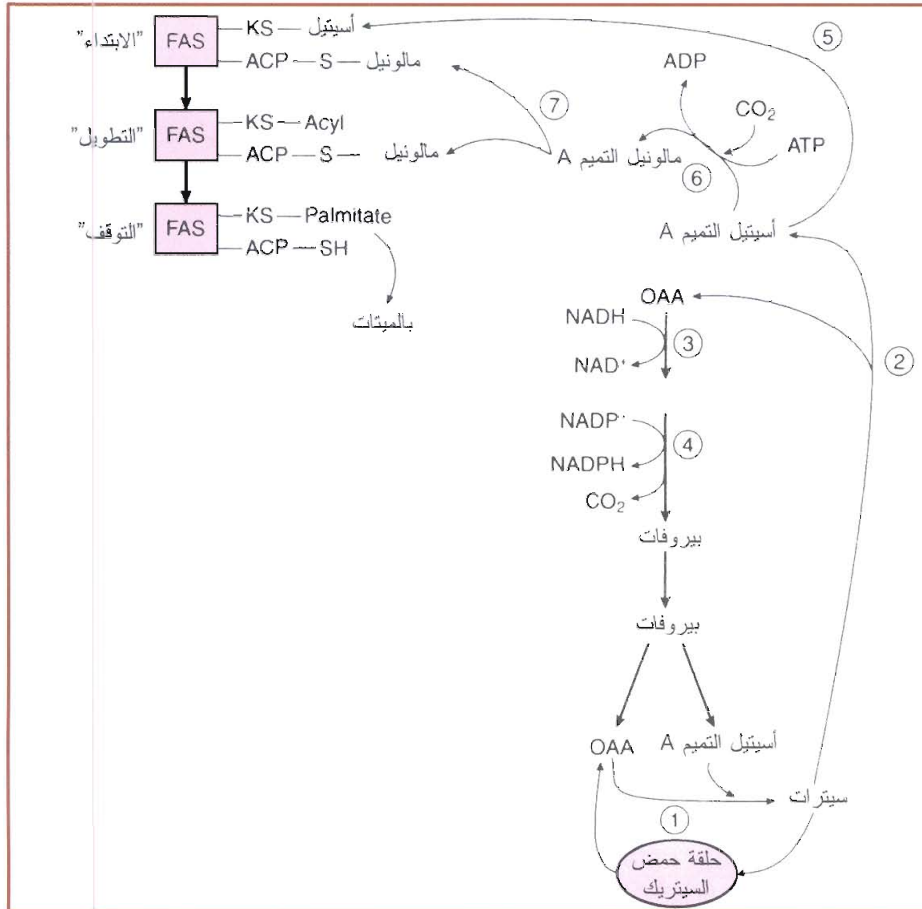
بفعل انزيم المالك.

انزيم المالك malice enzyme: تنتج البيروفات و  $CO_2$  و NADH من نزع الكربوكسيل تأكسدياً من المالات. تنقل البيروفات مرة أخرى إلى المتقدرة وتتحول عائدة إلى الأوكزالوأسيتات بفعل كربوكسيلاز البيروفات.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### أكسدة الدهن في الميتوكوندريا Fat Oxidation In Mitochondria

تحوي المتقدرة ليس فقط على الإنزيمات لإنتاج الحيواني للطاقة من "غلوكونز لكرز" أيضاً على الإنزيمات الضرورية للأكسدة الباقية للدهن. مادام سييل بديل "استقلاب" الدهن لا يوجد، فأني طرف يعيق الوظيفة المتقدرة سيعيق أيضاً أكسدة الدهن. هذا في تراكم الدهن في الأنسجة (تكس دهني steatosis) عادة ككثا غليسريد معتدل.



#### الشكل 1.10: الخطوات

الاستقلابية في تخليق الحموض الدهنية. يحتوي مقر الكيتوأسيل مجموعة أسيتيل خلال التحريض، مجموعة أسيل خلال التطويل، والبالميتات بشكل سابق لتحريره على شكل بالميتات حر. الخطوة 1. سيرتات سنثاز، 2. انزيم شطر السيرتات (السيرتات لياز)، 3. نازعة هيدروجين المالات، 4. انزيم المالك، 5. أسيتيل تميم A-ACP ترانس أسيلاز، 6. أسيتيل التميم A، ناقلة أسيل، 7. مالونيل-تميم A-ACP. FAS: تخليق الحمض الدهني.

#### تحريض بلمرة الحمض الدهني

##### Fatty Acid Polymerization Initiation

تحرض أربعة تفاعلات بلمرة الحمض الدهني مع تكثف مجموعات أستيل والمالونيل (الشكل 2.10) لإنتاج مجموعة أسيتو أسيتيل. تحفز كل وظيفة إنزيمية بميدان domain فردي انزيم سنثاز الحمض الدهني - للمعقد الإنزيمي المتعدد، والذي هو ببتيد متعدد وحيد.

ناقلة الأسيل أستيل التميم A-ACP (Acetyl-CoA-) ACP transferase acylase). تنقل مجموعة أسيتيل ثنائية الكربون من مجموعة الفسفوبانتثين phosphopantetheine لأستيل التميم A إلى الفسفوبانتثين للبروتين الحامل للأسيل

(CP). ينقل بعدها الـ ACP (مجموعة الأسيتل إلى مجموعة تيول السيستئين لـ 3-كتوأسيل سنثاز (KS) ketoacyl synthase.

كربوكسيلاز أستيل التميم A (Acetyl-CoA) Carboxylase). يرتبط  $CO_2$  إلى أستيل التميم A لينتج مالونيل التميم A. يؤمن الـ ATP مدخول الطاقة. لاحظ أن الـ  $CO_2$  نفسه سوف يزال عندما تتكثف مجموعة المالونيل مع سلسلة الأسيل النامية. مثل كل إنزيمات الكربوكسيلاز فإن أستيل التميم A يتطلب البيوتين كتميم العامل.

مشيع عن طريق نزع الماء، وهذا مشابه لتفاعل الإينولاز في تحلل السكر.

مختزلة الإينول *enoyl reductase*. يختزل الرابط غير المشيع مع الـ  $NADH$ . ينقل عندها هذا المتوسط الأسيل المختزل إلى السيستين الحر على المقر الفعال للـ  $KS$ ، وتبدأ الحلقة من جديد.

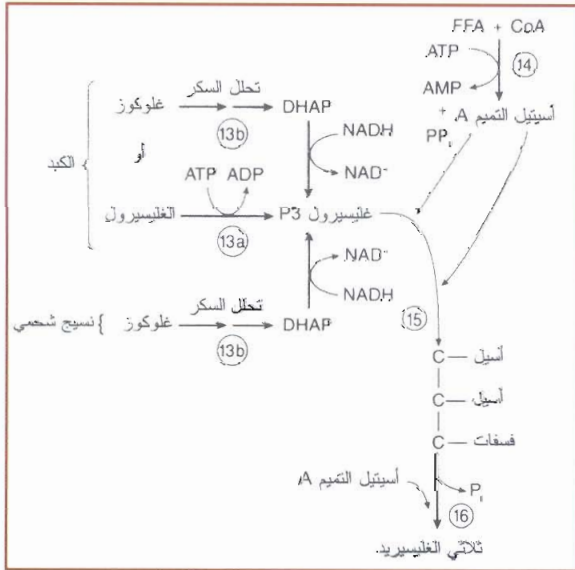
### حلقة التطويل *Elongation Cycle*

التكثف والاختزال المتكرر لوحدات مالونيل تميم  $A$  يستمر لإنتاج حمض البالميتيك. الثيواستراز *thioesteras*: عندما تصل سلسلة الأسيل النامية إلى طول 16 ذرة كربون فإنها تتحرر من الـ  $ACP$  كحمض البالميتيك حر.

### تخليق ثلاثي الغليسيريد *Triglycerides Synthesis*

(الشكل 3.10).

كيناز الغليسيرول *glycerol kinase*. في الكبد يفسر الغليسيرول بالـ  $ATP$ .

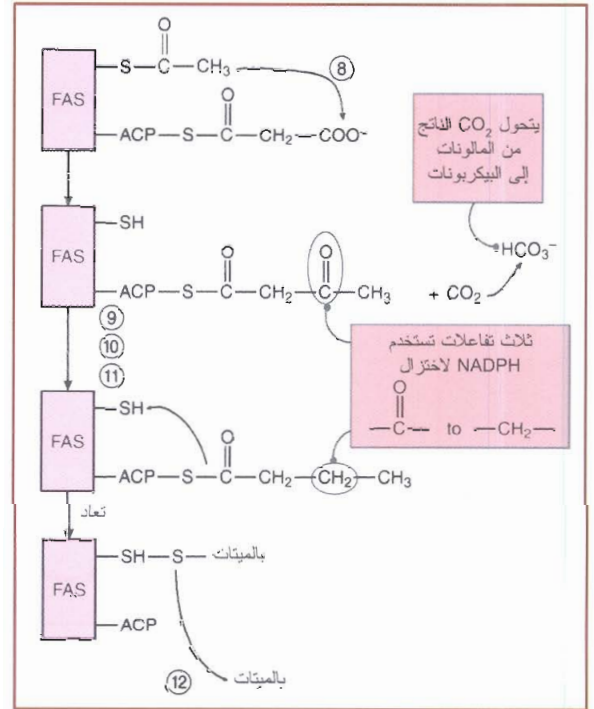


الشكل 3.10: تجميع Assembly ثلاثي الغليسيريد، الخطوة 13a، كيناز الغليسيرول، 13b، نازعة هيدروجين الغليسيرول 3-فسفات، 14-أسيل تميم  $A$  سنزاز، 15 و 16: ناقله الأسيل.

نازعة هيدروجين الغليسيرول 3-فسفات *glycerol 3-phosphate dehydrogenase*. في كل من الكبد والنسيج الشحمي، تختزل الغليسيرألدهيد 3-فسفات الحصىلة خلال

ناقله أسيل مالونيل التميم  $(ACP - Malonyl CoA)$ . تنقل مجموعة مالونيل التميم  $A$  من الفسفوبانتين في تميم الانزيم  $A$  إلى الفسفوبانتين في المقر الفعال للـ  $ACP$ .

3-كيتو أسيل سنزاز *3-ketoacyl synthase*. تتكثف مجموعة أستيل (أو مجموعة الأسيل الأطول) في مقر 3-كيتو أسيل سنزاز مع المالونيل  $-ACP$ ، مترافقة بتحرير الـ  $CO_2$  المطرافي لمجموعة المالونيل وإنتاج سلسلة 3-كيتو أسيل رباعية الكربون مرتكزة إلى الـ  $ACP$ . فقدان الـ  $CO_2$  يقود التفاعل إلى الإكمال. (لاحظ: كل الإضافات ثنائية الكربون اللاحقة إلى سلسلة الأسيل تكون أيضاً من مالونيل التميم  $A$ ).



الشكل 2.10: تطويل سلسلة الحمض الدهني، الخطوة 8، 3-كيتو أسيل سنزاز، 9، مختزلة 3-كيتو أسيل، 10-ديهيدرتاز، 11-مختزلة إينول، 12-ثيوإستراز.

### اختزال الكربونيل $\beta$ -*β-Carbonyl Reduction*

ثلاثة تفاعلات تختزل الكربونيل  $\beta$  على الأسيل  $ACP$ :

مختزلة 3-كيتو أسيل *3-ketoacyl Reductase*. تختزل

مجموعة الـ 3-كيتو أسيل إلى مجموعة 3-هيدروكسي أسيل بالـ  $NADH$ .

نازعة الماء (ديهيدرتاز) *Dehydratase*. يخلق الرابط اللـ

diacylphos-phoglycerate

تحلل السكر إلى غليسيرول 3-فسفات.

تنزع عندها الفسفات، وتضاف مجموعة الأسيل الثالثة  
kk لتشكل ثلاثي الغليسريد.

أسيل تميم A سنثاز Acyl CoA synthase (ثيوكيناز  
الحمض الدهني fatty acid thiokinase). تفعل الحموض  
الدهنية بالـ CoA إلى الأسيل تميم A في تفاعل معتمده على  
الـ ATP، تنتج منه الـ AMP والبيروفوسفات، عوضاً عن  
ADP. تحلّم البيروفوسفات إلى فسفات بالبيروفوسفاز  
pyrophosphatase، بالنتيجة تم إنفاق رابطتين عاليي الطاقة  
لإنتاج كل أسيل تميم A.

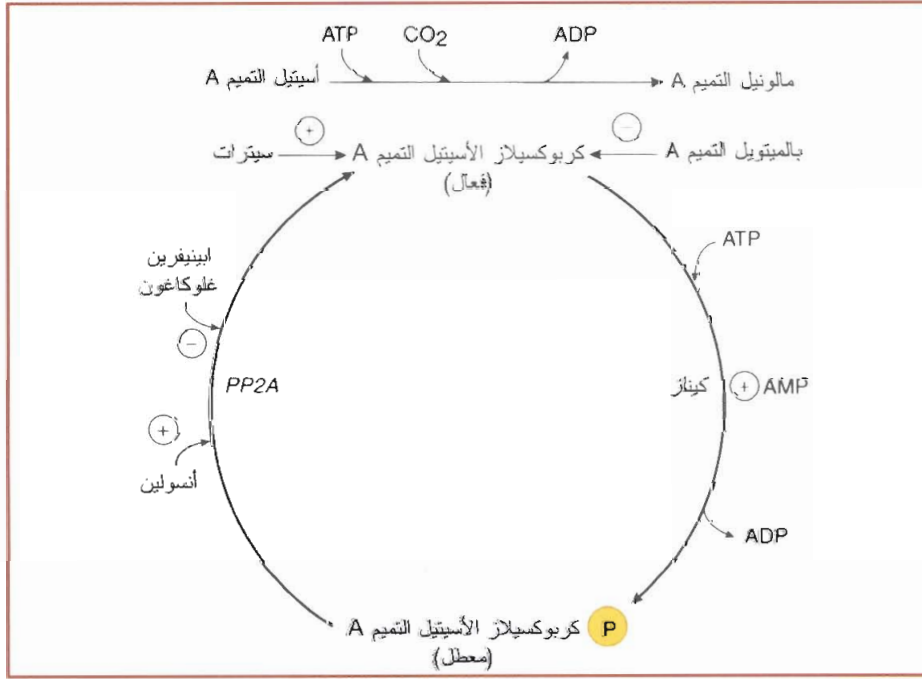
التفاعلات المنظمة في تخليق الحمض الدهني -  
كربوكسيلاز أسيتيل تميم A

### Regulated Reactions in Fatty Acid Synthesis – Acetyl CoA Carboxylase

الخطوة متعذرة العكس irreversible في تخليق الحمض

الدهنسي تنظم بآليتين (الشكل 4.10)

يُوسّر عندها جزئيات من الأسيل تميم A مع  
الغليسيرول 3-فسفات لإنتاج ثنائي الأسيل فسفوغليسرات



الشكل 4.10: تنظيم كربوكسيلاز أسيتيل التميم A بواسطة الارتجاع والتعديل التساهمي.

- الأنسولين يستنشظ كربوكسيلاز أسيتيل التميم A عبر تبيه الـ PP2A.
- يثبط كل من الإيبينيفرين والغلوكاغون تخليق الحمض الدهني عن طريق تثبيط PP2A.

### التنظيم التفارغمي Allosteric Regulation

- الشكل ثنائي الفسفات من كربوكسيلاز أسيتيل التميم A ينظم بالسيترات والباليتويل تميم A.
- يضمن التنبيه بالسيترات تخليق الحمض الدهني عندما

### التعديل التساهمي Covalens Modification

الشكل الفعال ثنائي الفسفات من كربوكسيلاز أسيتيل التميم A يعطال عن طريق الفسفة المحفزة بكيناز البروتين المتفعل بالـ AMP (لاحظ: AMP لا AMP الحلقي). هذا يضمن أنه في شروط شحن طاقة منخفض لن يسحب أي أسيتيل التميم A من حلقة حمض السيتريك. تستنشظ reactivates البروتين فسفاتاز protein 2A(PP2A) phosphatase 2A إلى كربوكسيلاز أسيتيل التميم A.

الدماغ، يتم تطويل البالميتات بالإنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة edoplasmic reticulum. تفاعلات تطويل البالميتات تستخدم أيضاً المألونيل التميم A كمعطٍ لثنائيات الكربون والـ NADPH كتميمٍ للحزلة إنزيمي. تجري تفاعلات الإطالة هذه بفعل الإنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة، لا بواسطة معقد سنثار الحمض الدهني.

### إزالة إشباع الحموض الدهنية

#### Desaturation of fatty acids

الحموض الدهنية اللا المشبعة هي مكون للشحميات الفسفورية في الأغشية الخلوية وتساعد في المحافظة على سيولة الغشاء fluidity. تحوي الشحميات الفسفورية حموض دهنية غير مشبعة متنوعة، لكن لا يمكن تخليقها كاملة في الجسم:

- مزيل إشباع (دساتوراز) الحمض الدهني fatty acid desaturase: انزيم في الشبكة الهيولية الباطنة، يدخل الرابط المضاعف بين الكربون 9 و10 في البالميتات وفي الستيرات، منتجاً حمض البالميتوليك ( $^{16}\Delta^1:16$ ) وحمض الأولينيك ( $^{18}\Delta^1:18$ ) على التوالي.

- يتطلب دساتوراز الحمض الدهني الـ  $O_2$  وإما الـ  $NAD^+$  أو  $NADPH$ .

يفتقد البشر الانزيم الضروري لإدخال الرابط المضاعف ما بعد الكربون 9. بذلك لا يمكن تخليق كل من حمض اللينوليك ( $^{18}\Delta^6,9\Delta^2:18$ ) وحمض اللينوليك ( $^{18}\Delta^6,9\Delta^2:18$ ). هذه هي الحموض الدهنية الأساسية. فحمض اللينوليك يمكن أن يُحْدَم كطليعة للأراكيدونات، مستقبلاً إياه كحمض دهني أساسي. الأراكيدونات هي مكون هام لشحميات الغشاء ويُحْدَم مع اللينوليك واللينولينيك كطليعة لتخليق البروستاغلاندينات prostaglandins والترومبوكسانات thromboxanes والليكوترينات leukotrienes والليوكسينات lipoxins.

### نقاط رئيسية عن استقلاب الحمض الدهني

- تتبلر سلاسل الحموض الدهنية في الهيولى وتتأكسد في المطرس المتقدري
- ينشأ أستيل التميم A الطليعة لتخليق الحمض الدهني في المطرس ويجب أن ينقل أولاً إلى الهيولى لتضمينه إلى الحمض الدهني.
- يجب أن تنقل الحموض الدهنية الحرة التي تم تحريكها للأكسدة إلى

تكون وحدات ثنائية الكربون متوافرة بغزارة.

- التثبيت بالبالميتويل palmotoyl تميم CoA A ينسق اصطناع البالميتات مع جمع assembly ثلاثي الغليسريد (لاحظ: البالميتات هو حصيلة معقد FAS).

### المميزات الفريدة لتخليق الحمض الدهني

#### Unique Characteristics of Fatty Acid Synthesis

#### معقد إنزيمي متعدد Multienzyme Complex

عند الإنسان: توجد إنزيمات تخليق بيولوجي للحمض الدهني كعديد بيتيد وحيد يتكون من 8 ميادين تحفيزية catalytic domains. بذلك تشكل الفعاليات الإنزيمية المتعددة معقداً منظماً فراغياً يرتبط إلى سلسلة الأسيل النامية حتى تكتمل وتحرر. يحتوي ميدان البروتين الحامل للأسيل مجموعة الفسفونيات نفسها في تميم الانزيم A. يرتكز الفسفونيتين بذراع طويلة مرنة تسمح بالاتصال مع المقرات الفعالة المتعددة في المعقد الإنزيمي المتعدد. لاحظ أن معقد سنثار الحمض الدهني ليس عرضة للتنظيم ما عدا توافر مالونيل التميم A.

#### التحاوز Compartmentation

لا يتنافس تخليق الحمض الدهني مع أكسدة الحمض الدهني لأهما يحدثان في حيزين منفصلين من الخلية. حيث يضمن التخليق الهيولي توافر الـ NADH وعدم خضوع الحصيلة، البالميتات، للأكسدة البائية.

#### النسيج الشحمي إزاء الكبد

#### Adipose Tissue Versus liver

لا تحوي النسيج الشحمية على كيناز الغليسروال، الانزيم الذي يوجد في الكبد، بالتالي يجب أن يأتي الغليسروال العمود الفقري لتجمع ثلاثي الغليسريد في النسيج الشحمي من الـ DHAP في سبيل تحلل السكر. بكلمات أخرى: يبط الغلوكوز هو أساسي لتخليق الشحمي لثنائيات الغليسريد.

#### الوجيهة مع السبل الأخرى

#### Interface with other pathways

#### تطويل البالميتات Elongation of palmitate

عند الحاجة لحموض دهنية أطول مثلاً في تخليق الميلين في

الحموض الدهنية أولاً إلى أسيل تميم A في الهيولى.  
الانزيم ناقل أسيل الكارنيتين I (carnitine acyltransferase I). تنقل مجموعة الأسيل إلى الكارنيتين بواسطة الشكل الهيولي للإنزيم. عندها تنتشر الأسيل كارنيتين عبر الغشاء المتقدري الخارجي.

الكارنيتين-أسيل كارنيتين ترانسلو كاز carnitine-acyl carnitine translocase. يبادل هذا الناقل الغشائي (النقل المتعاكس antiporte) أسيل الكارنيتين الهيولي بالكارنيتين المتقدري.

الانزيم ناقل أسيل الكارنيتين II acyltransferase II carnitine. الشكل المتقدري من هذا الانزيم يعيد نقل مجموعة الأسيل إلى التميم الإنزيمي A. الحموض الدهنية متوسطة طول السلسلة (4-10 ذرات كربون) وقصيرة السلسلة (الأسيتات والبروبيونات acetate and propionate) تدخل المتقدرة مباشرة وتجنب بذلك حلقة الكارنيتين. وتعمل في المطرس المتقدري بواسطة الأسيل تميم A سنثيتاز acyl CoA synthetase.

المتقدرة لتخضع للأكسدة.

- تخليق الحمض الدهني في حقيقيات النوى يحدث على المعقد الإنزيمي متعدد الوظيفة المحتواة داخل سلسلة عديد البيبتيد الوحيدة.
- يفقد البشر الإنزيمات الضرورية لإدخال الروابط المضاعفة ما بعد الكربون 9، الذي يجعل حمض اللينوليك ( $^{12}\Delta,^9\Delta:2:18$ ) وحمض اللينوليك ( $^{15}\Delta,^{12}\Delta,^9\Delta:2:18$ ) حموض دهنية أساسية في القوت.
- تخليق مالونيل التميم A من أسيل التميم A عن طريق كربوكسيلاز أسيل التميم A ينظم بكل من التعديل التساهمي وبالارتجاع التفرغي.

### ●●● تحريك الحمض الدهني وأكسدته

#### FATTY ACID MOBILIZATION AND OXIDATION

خطوات تفاعل السبيل في أكسدة الحمض الدهني-

البالميتات إلى أسيل التميم A والأجسام الكيتونية

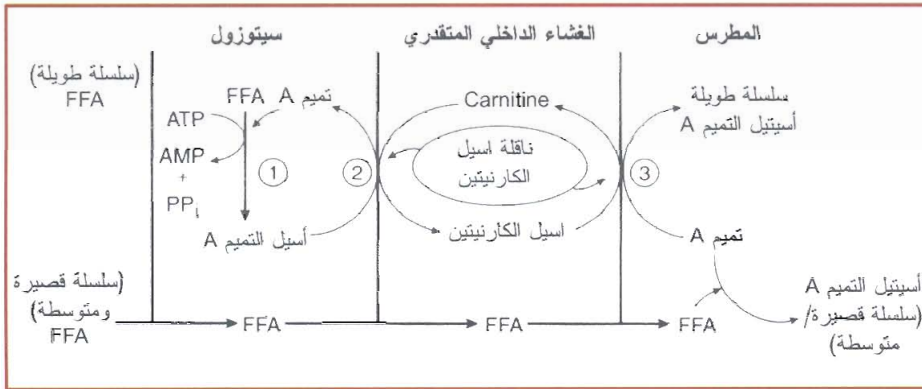
Pathway reaction steps- in fatty acid oxidation- palmitate to acetyl CoA and ketone bodies

نقل الحمض الدهني إلى المتقدرات

Fatty acid transport into mitochondria

تنقل الحموض الدهنية عبر الغشاء المتقدري عن طريق

حلقة الكارنيتين carnitine cycle (الشكل 5.10). تفعل



الشكل 5.10: نقل أسيتيل التميم A بواسطة حلقة الكارنيتين. الخطوة 1. ناقلة أسيل الكارنيتين I، 2. الكارنيتين أسيل كارنيتين ترانسلو كاز. 3. ناقلة أسيل الكارنيتين II.

تنقل الإلكترونات لاحقاً من الـ  $FADH_2$  إلى اليوبيكينون ubiquinone في سلسلة نقل الإلكترون. توجد نازعة هيدروجين أسيل تميم A منفصلة للحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة - والمتوسطة - والقصيرة. وهذا التفاعل مضاهي analogous لتفاعل نازعة هيدروجين السوكسينات succinate dehydrogenase في حلقة حمض الستريك.

الأكسدة البائية للأسيل تميم A ( $\beta$ -oxidation of an)

(acyl-CoA) (الشكل 6.10)

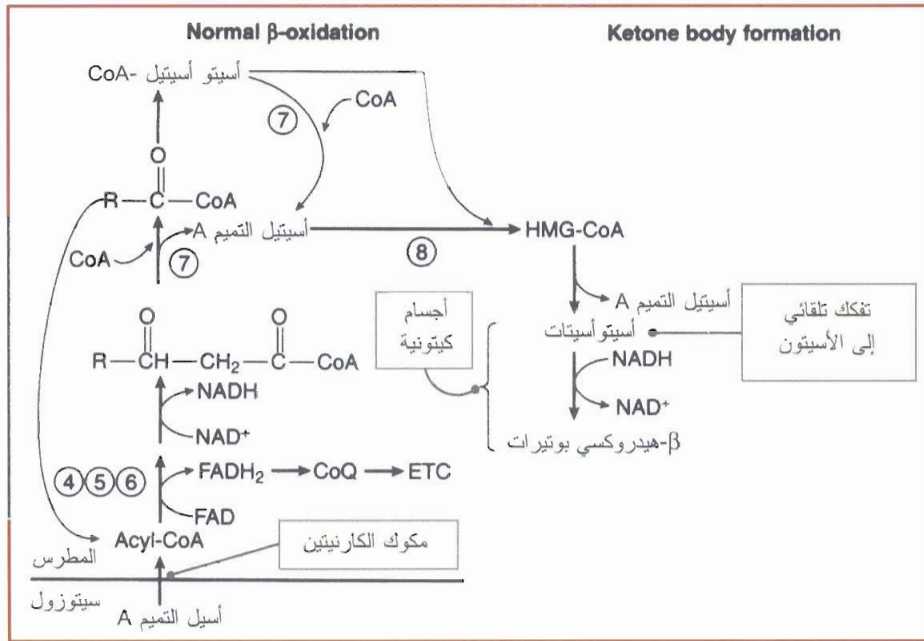
الانزيم نازعة هيدروجين أسيل- تميم Acyl-CoA

dehydrogenase. تحدث الأكسدة على الكربون  $\beta$

للحموض الدهنية مع اختزال الـ FAD (تُخلق رابط مضاعف

مفروق trans) على الموضع  $\Delta^2$  لينتج  $\Delta^2$ -ترانس إينول تميم A.





الشكل 6.10: أكسدة الحموض الدهنية بائياً. يؤكسد الأسييل تميم A في المطرس عن طريق عكس الخطوات المكتنفة في تخليق الحمض الدهني، لكن مع إنزيمات مختلفة ومع الـ NAD<sup>+</sup> كتميم العامل. الخطوة 4. نازعة هيدروجين أسيل تميم A، 5. مختزلة إينول تميم A، 6. نازعة هيدروجين 3-هيدروكسي- $\beta$ -هيدروكسي أسيل تميم A، 7.  $\beta$ -كيتوثيولاز.

HMG-CoA لياز (HMG-CoA lyase). يحلمه الـ HMG-CoA لينتج أستيل تميم A والأسيو أسيتات، (جسم كيتونسي).

نازعة هيدروجين  $\beta$ -هيدروكسي بوتيرات (  $\beta$ -hydroxy butyrate dehydrogenase). يختزل أيضاً الأسيوأسيتات ليشكل  $\beta$ -هيدروكسي بوتيرات.

تشكل الأسيون **Acetone formation**. تندرك الأسيوأسيتات تلقائياً بتفاعل لا إنزيمي لينتج الأسيون. عندما يتراكم الأسيون في الدم، فإنه يغادر كرائحة فاكهة إلى النفس.

سوكسينيل- تميم A: أسيوأسيتات- تميم A ترانسفيراز Succinyl CoA-acetoacetate CoA transferase. في الأنسجة المحيطية، تحول الأسيو أسيتات إلى أستيل التميم A عن طريق التفاعل مع السوكسينيل- تميم A. بما أن الأسيو أسيتات تستقلب في المطرس المتقدري، فالسوكسينات الناتجة تستقلب كمتوسط في حلقة حمض السيتريك.

2 succinyl-CoA + acetoacetate  $\rightarrow$  2 acetyl-CoA + 2 succinate

مختزلة الإينول- تميم A Enoyl CoA reductase. يماه الرابط المضاعف  $\Delta^2$ -إينول ليخلق مجموعة 3-هدروكسيل. هذا التفاعل مضاهي لتفاعل الفوماراز fumarase. الإنزيم نازعة هيدروجين هيدروكسي أسيل- التميم A (3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase). تؤكسد بعد ذلك مجموعة 3-هدروكسيل مع اختزال الـ NAD<sup>+</sup> إلى NADH لينتج مجموعة  $\beta$ -كيتو. هذا التفاعل مضاهي لتفاعل نازعة هيدروجين المالات malate dehydrogenase.

$\beta$ -كيتو ثيولاز  $\beta$ -ketothiolase. يُشطر بموضع أستيل التميم A مجموعة  $\beta$  ويرتبط تميم A إلى سلسلة الأسيل التي تم تقصيرها لتعود وتدخل حلقة الأكسدة البائية. يصبح أستيل تميم A متواجداً في المطرس ومتوافراً كركيزة لحلقة حمض السيتريك لأكسدة لاحقة.

### تشكيل وتلدرك الأجسام الكيتونية

#### Formation and degradation of ketone bodies

HMG-CoA سنثاز (HMG-CoA synthase). يتشكل الجزء الثالث من أستيل تميم A مع الأسيوأسيتيل تميم A ليشكل  $\beta$ -هيدروكسي -  $\beta$ -ميثيل غلوتاريل تميم A ( $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl CoA (HMG-CoA)).

## المميزات الفريدة لأكسدة الحمض الدهني

## Unique Characteristics of Fatty Acid Oxidation

## الطاقة المكتسبة من أكسدة الحمض الدهني

## Energy gained from fatty acid oxidation

القيمة الحرارية للدهن المعتدل حوالي 9 كيلوجول/غرام، وبينما تبلغ القيمة الحرارية للكربوهيدرات والبروتين حوالي 4 ك.جول/غرام. تقدم أكثر من نصف متطلبات الطاقة التأكسدية للكبد والكلية والقلب والعضلة الهيكلية بوضع الراحة عن طريق أكسدة الحمض الدهني. إن الـ NADH وFADH<sub>2</sub> وأستيل التميم A التي تنتجها الأكسدة البائية تولد 129 مول من الـ ATP لكل جزيء بالميتات يؤكسد.

## تجاوز تشكل الجسم الكيتوني واستعماله

## Compartmentation of ketone body formation and utilization

لا يستطيع الكبد استقلاب الأجسام الكيتونية التي ينتجها، بسبب فقدانه لانزيم السوكسينيل-تميم A succinyl CoA: أسيوأسيتات-تميم A ترانسفيراز Acetoacetate CoA transferase المطلوب لتحويل الأسيوأسيتات إلى أستيل تميم A. يوجد هذا الانزيم فقط في الأنسجة المحيطة، مكان استعمال الطاقة الآتية من الأجسام الكيتونية. يملك عندما يشبع أستيل تميم A، الناتج عن أكسدة الحمض الدهني المقترنة، قدرة حلقة حمض الستريك في الكبد، فإنه يحول إلى تشكيل الأجسام الكيتونية التي تجري باتجاه وحيد من الكبد إلى الأنسجة المحيطة.

## الوجبهة مع السبل الأخرى

## Interface with Other Pathways

## الأكسدة البائية للحموض الدهنية اللا المشبعة القوتية

 $\beta$ -oxidation of dietary unsaturated fatty acids

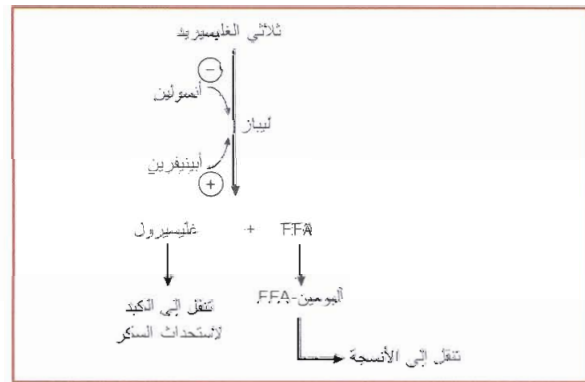
الروابط اللا المشبعة في الحموض الدهنية اللا مشبعة يمكن أن تكون خارج الموضع position ولا يتم التعرف عليها من قبل إنزيمات الأكسدة البائية. يتم تصحيح أي من الروابط المضاعفة خارج الموضع بواسطة انزيم مصاوغه isomerase يزيح موضعها وتأثيرها لتنتج المتوسط الطبيعي  $\Delta^2$ -ترانس (مفروق) -إنول- تميم A ( $\Delta^2$ -trans- $\alpha$ -enoyl-CoA intermediate)

## التفاعلات المنظمة في أكسدة الحمض الدهني -

## الليباز الحساس للهرمون

## Regulated reactions in fatty acid oxidation- hormone sensitive lipase

المقر الوحيد لتنظيم أكسدة الحمض الدهني هو على مستوى الليباز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي adipose tissue (الشكل 7.10). هذا هو السبب المستبطن لتحريك الدهن الخارج والذي يقود إلى القلاء في ظروف مثل المحصمة والسكري غير منضبط النمط I. تحت الشروط الصيامية، مع وجود الحد الأصغري من الأنسولين في الدم، يعزز الغلوكاغون تشكيل الشكل الفعال المقسفر من الليباز الحساس للهرمون. وعند وجود الإينيفرين يراح التوازن أبعده إلى الليباز الحساس للهرمون الفعال، مما يزيد من حلمة ثلاثيات الغليسريد فتنتج الحموض الدهنية الحرة (FFA) والجليسول. ينتقل الجليسول إلى الكبد، حيث يدخل استحداث السكر، على حين تنقل الحموض الدهنية الحرة على ألبومين المصل إلى الأنسجة حيث يتم تفويضها من أجل الطاقة. يستخدم الكبد بعض الطاقة من تحريك الشحوم ليدعم استحداث السكر.



الشكل 7.10: تفعيل الليباز الحساس للهرمون. تنزع ليبازات متخصصة الحموض الدهنية الحرة من ثلاثيات الغليسريد ذات العلاقة.

تمنع أكسدة الحموض الدهنية المخلقة حديثاً عن طريق المالنويل تميم A (Malonyl CoA)، الذي يوجد بكميات كبيرة خلال تخليق الحمض الدهني. تثبط ناقلة أسيل الكارنيتين carnitine acyltransferase بواسطة المالنويل تميم A، مما يمنع النقل والأكسدة البائية للحموض الدهنية المخلقة حديثاً.

المنتجات النهائية لهذه العملية هي أوكتانول- تميم A (octanol- CoA) وأستيل التميم A (acetyl CoA)، اللذان يستقلبان بشكل طبيعي في المتقدرات.

### الأكسدة-ω للحموض الدهنية أوميغا

#### ω-oxidation of fatty acids

يمكن أن تحدث الأكسدة على المطراف الكربوني (الأكسدة-ω) بواسطة إنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة endoplasmic reticulum، منتجة حمضاً ثنائي الكربوكسيل dicarboxylic acid. تتطلب هذه العملية السيتركروم P-450 cytochrome P-450 و NADPH و O<sub>2</sub> الجزئي. يمكن أن تحدث عندها الأكسدة البائية الطبيعية على كل من نهايتي الحمض الدهني.

### الأكسدة-α للحموض الدهنية

#### α-oxidation of fatty acids

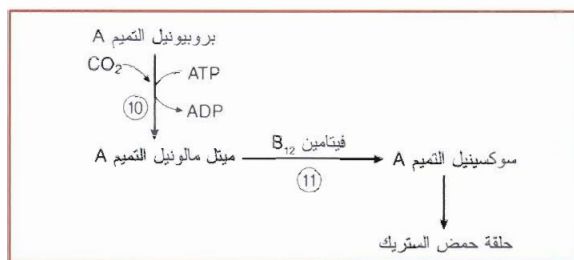
تستقبل الحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة جداً (>20 ذرة كربون) والحموض الدهنية ذات السلاسل المتفرعة branched (مثل الحمض الفيتانسي phytanic acid القوت diet) عن طريق الأكسدة-α، التي تحرر الكربوكسيل المطرافي على شكل CO<sub>2</sub> واحد كل مرة. يحدث هذا بشكل رئيس في الدماغ والنسيج العصبي. (لاحظ يتم استقلاب بضعة حموض دهنية عن طريق نزع كربون واحد كل مرة، على سبيل المثال حموض الفيتانسي متفرعة انسلسلة تحرر جزئياً واحداً من الـ CO<sub>2</sub> يتبع بكميات متساوية من أستيل والبرويونيل - تميم A).

التي تميز بواسطة مختزلة الإنول enoyl reductase في الأكسدة البائية الطبيعية (انظر الشكل 6.10، الخطوة 5).

### الأكسدة البائية للحموض الدهنية ذات العدد الفردي من ذرات الكربون (الشكل 8.10)

#### β-oxidation of Odd-Chain Fatty Acids

الحموض الدهنية ذات عدد ذرات الكربون الفردي تنتج البرويونيل تميم A (propionyl CoA) (3 ذرات كربون) كمتوسط أخير في الأكسدة البائية. (لاحظ: يتشكل أيضاً البرويونيل تميم A من تقويض الميثونين والفالين والإيزولوسين) لا يمكن للبرويونيل تميم A أن يقوض أكثر، لذلك فهو يتحول إلى السوكسينيل تميم A عن طريق السبيل القصير التالي.



الشكل 8.10: تحويل البرويونيل التميم A إلى السوكسينيل التميم A. الخطوة 10. كربوكسيلاز البرويونيل التميم A. 11. الميتيل مالونيل التميم A موتاز.

كربوكسيلاز البرويونيل التميم Propionyl CoA carboxylase A. البرويونيل التميم A يتحول أولاً إلى الميتيل مالونيل التميم A.

الميتيل مالونيل التميم A موتاز Methylmalonyl CoA mutase. يقلب بعدها الميتيل مالونيل التميم A إلى السوكسينيل التميم A بواسطة تفاعل معتمد على فيتامين B<sub>12</sub>. يدخل السوكسينيل التميم A إلى حلقة حمض الستريك.

### الأكسدة البيروكسية (الجسيمات الصغيرة) للحموض

#### Peroxisomal oxidation of fatty acids

يمكن أن تتدرك الحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة جداً (20-26 ذرة كربون) في البيروكسيات peroxisomes. العملية مشابهة للأكسدة البائية للحموض الدهنية ما عدا أنه لا يتم إنتاج الـ NADH أو FADH<sub>2</sub>. وإنما ينتج عوضاً عنهما الـ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> والذي يتدرك بواسطة الكاتالاز catalase.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### حثل الكظر وبيضاض الدماغ Adrenoleukodystrophy

هو اضطراب عصبي ينجم عن أكسدة بيروكسية معيبة defective للحموض الدهنية طويلة السلسلة جداً. تبدي هذه المتلازمة انخفاض ملحوظ marked في البلازما والوجين (انظر الفصل 11). قصور كظر-كظري adrenocortical insufficiency وشذوذات في المادة البيضاء للنخاع white matter of the cerebrum.

### نقاط رئيسية عن تحريك الحمض الدهني وأكسدته

- لنتم أكسدة الحموض الدهنية يجب أن تنقل عبر الغشاء المتقدري عن طريق حلقة الكارنتينين.
- تؤكسد الأكسدة البائية الكربون-β للأستيل تميم A ليشكل مجموعة كربونيل، تتبع بتحرير أستيل التميم A.

ذيفان، الهيبوغليسين hypoglycin، الذي يشبط كلاً من نازعة هيدروجين الأسيل تميم A للحموض الدهنية متوسطة الطول وقصيرة السلسلة. هذا يشبط الأكسدة البائية ويقود إلى نقص السكر اللاكتونسي.

### متلازمة زولويجر Zellweger syndrome

ترافق مع غياب البيروكسيات peroxisomes في الكبد والكلى. تؤدي متلازمة زولويجر الى تراكم الحموض الدهنية ذات السلاسل الطويلة جداً، بشكل خاص في الدماغ.

### عوز الكارنيتين carnitine deficiency

يسبب عوز الكارنيتين ألماً عضلية وضعفاً تالياً عند أداء التمارين الرياضية، وارتفاع الحموض الدهنية الحرة الدموية، وإنتاج كيتون صيامي منخفض. وينتج نقص سكر الدم اللاكتونسي، لأنه لا يمكن دعم استحداث السكر بأكسدة الدهن.

### داء ريفسوم Refsum's disease

يشير أيضاً إلى أكسدة  $\alpha$  المعوزة، يؤدي داء ريفسوم الى تراكم الحمض الفيتاني في الدماغ مسبباً أعراضاً عصبية. الحمض الفيتاني هو حمض دهني متفرع السلسلة يوجد عادة في النباتات وفي منتجات مشتقات الحليب.

- نقطة التنظيم الوحيدة لأكسدة الحمض الدهني هي على مستوى الليياز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي.
- الحموض الدهنية فردية عدد ذرات الكربون
- تعطي البروبيونيل تميم A (3 ذرات كربون) كمتوسط أخير في الأكسدة البائية بعدها يحول إلى السوكسينيل تميم A.

## ●●● الأمراض ذات العلاقة في استقلاب

### الحمض الدهني

### RELATED DISEASES OF FATTY ACID METABOLISM

#### عوز نازعة هيدروجين السلسلة المتوسطة للأسيل

#### تميم A

#### Medium chain acyl- CoA dehydrogenase deficiency

تؤكسد الحموض الدهنية طويلة السلسلة حتى يصل طول السلسلة إلى حوالي 16 ذرة كربون. وبسبب عدم القدرة على استعمال هذه الحموض الدهنية لدعم استحداث السكر، ينتج هذا العوز نقص سكر دم لا كيتونسي. وهو عادة خطر فقط في حالات الصيام الشديد أو المتكرر.

#### داء القيء الجامايكي

#### Jamaican vomiting sickness

تحتوي الثمار غير الناضجة لشجرة الآكية الجامايكية على

## Metabolism of Steroids and Other Lipids

هيدروكسيل على الكربون 3 وسلسلة أليفاتية aliphatic chain على الكربون 17 (الشكل 1.11). تنشأ كل ذرات الكربون الـ 27 من أستيل التميم A.

تستند المجموعات الأساسية من الستيرويدات على السلسلة الجانبية المرتبطة على موضع الكربون 17 من نواة الـ CPPP. • الأستروجينات estrogens، ستيرويدات C<sub>18</sub> (18 ذرة كربون)

• الأندروجينات androgens، ستيرويدات C<sub>19</sub>  
• البروجستيرون progesterone والستيرويدات القشرية الكظرية Adrenal cortical steroids، ستيرويدات C<sub>21</sub>  
• الحموض الصفراوية، الستيرويدات C<sub>24</sub>  
• الكوليستيرول والكوليالكاليفيرول cholecalciferol (غير مرئية في الشكل 1.11)، ستيرويدات C<sub>27</sub>

### اصطناع الكوليستيرول Cholesterol Synthesis

يصنع الكوليستيرول في أربعة أطوار، كل منها في الهيولى. أولاً، تصنع الطليعة أي الميفالونات mevalonate، ثم يتم بتحويلها إلى متوسط الإيزوبروين (5C) isoprenoid تتكوّن متوسطات الإيزوبروين إلى هيكل كربون ستيرويد ذي 30 ذرة كربون، سكوالين squalene. يتكوّن الطور النهائي من حلقة وترتيب السكوالين ذي الـ 30 ذرة كربون إلى الكوليستيرول ذي الـ 27 ذرة كربون. إن الـ NADPH هو التميم العالي للعديد من خطوات التخليق الاختزالية في هذا السيل.

### الميفالونات ذات 6 ذرات الكربون

ثلاث تفاعلات تصنع الميفالونات (6 كربون) عن طريق تكاثف 3 جزيئات من أستيل التميم A (الشكل 2.11):

### المحتويات

#### استقلاب الستيرويد

اصطناع الكوليستيرول

الحموض الصفراوية

#### استقلاب الفسفوغلوسيد

اصطناع الفسفوغلوسيد البسيط

الفسفوليبيدات المعقدة

الفسفوليبيدات

#### متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)

#### استقلاب الشحوم السفنغولية

اصطناع السيراميد

الزمر الدموية

الشحام السفنغولي (أمراض تخزين الشحوم)

#### الإيكوساتويدات

البروستاغلاندينات

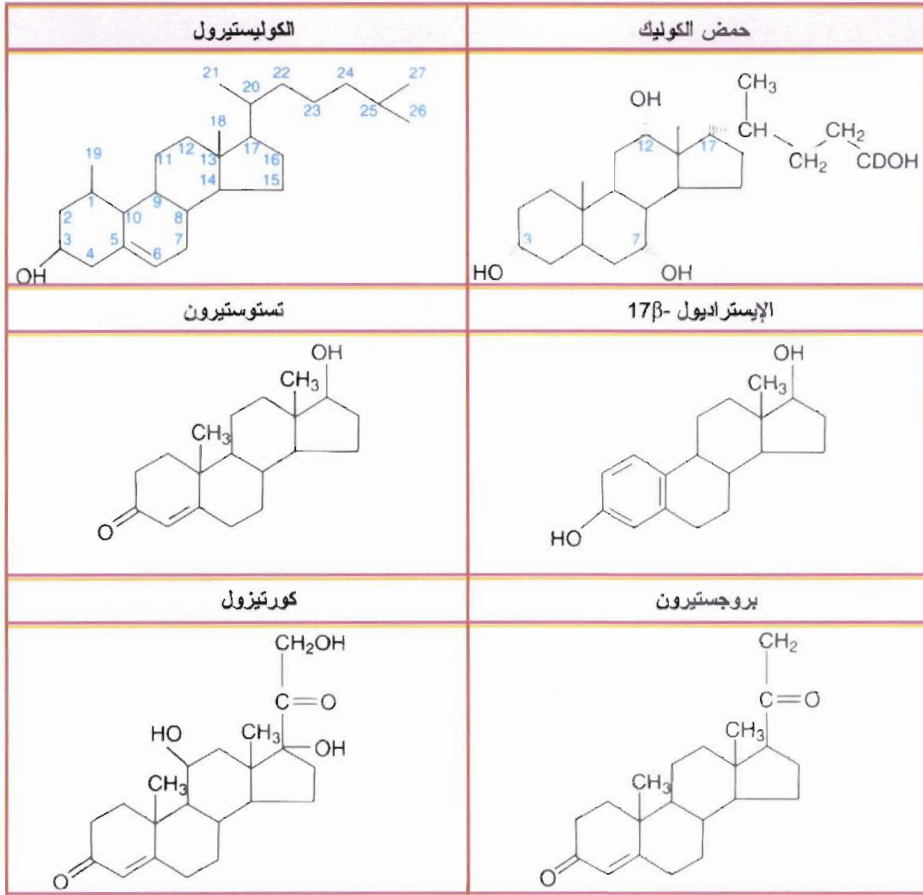
الترميوكانات

اللوكوترينات

### ●●● استقلاب الستيرويد

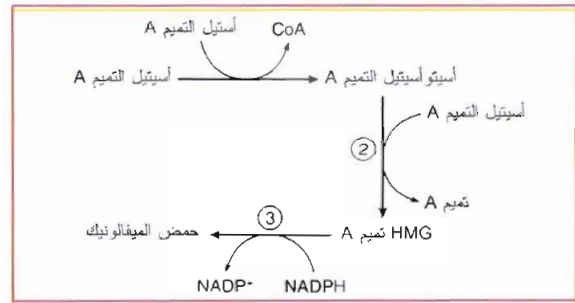
### STEROID METABOLISM

الكوليستيرول cholesterol هو أكثر اليوبيكونات والستيرويدات الأكثر انتشاراً ووفرة في النسيج البشري. إنه يخدم كنواة لاصطناع كل أنواع الهرمونات الستيرويدية steroid hormones والحموض الصفراوية bile acids. والموضع الأساسي لاصطناع الكوليستيرول هو الكبد، على الرغم من اصطناعه بكميات ذات أهمية في المخاطية المعوية intestinal mucous، وفي قشر الكظر adrenal cortex، والخصي testes والمبايض ovaries. يتألف الكوليستيرول من حلقة حلقة متصلة - السيكلوبنتانوبيروبيروفينانترين (CPPP) cyclopeentanophenanthrene مع مجموعة



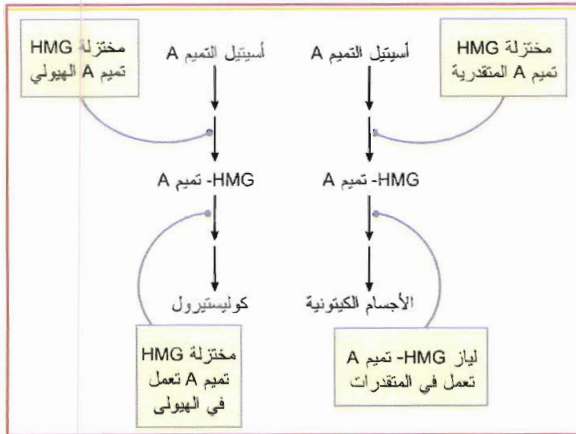
الشكل 1.11: بنية الصفوف الأساسية للستيرويدية

سنتاز لا يكتنف في تشكيل الكيتون (الشكل 3.11).  
مختزلة β-هيدروكسي-β-ميثيل غلوتاريل تميم A (مختزلة HMG-CoA) (HMG-CoA reductase) : HMG-CoA  
يختزل مع الـ NADPH ليشكل حمض الميفالونيك.



الشكل 2.11: تخليق حمض الميفالونيك من أسيتيل التميم A.

الثيولاز *thiolase*: تتكاثف جزئتان من أسيتيل التميم A لتشكل الأستيو أسيتيل التميم A.  
β-هيدروكسي-β-ميثيل غلوتاريل تميم A سنتاز (HMG-CoA :*β-Hydrox-β-methylglutaryl CoA synthase*)  
يتكاثف الجزء الثالث من أسيتيل التميم A مع الأستيو أسيتيل التميم A ليشكل β-هيدروكسي-β-ميثيل غلوتاريل تميم A. هذا الشكل الهبولي من HMG-CoA



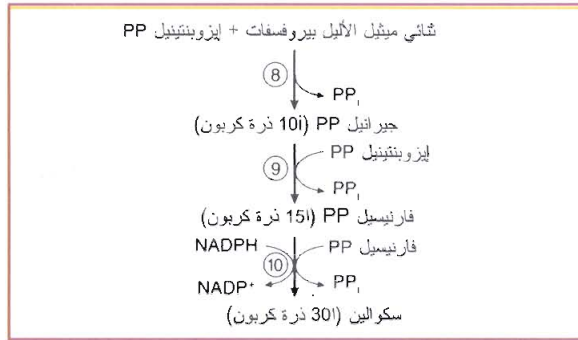
الشكل 3.11: مقارنة HMG-CoA سنتاز الهبولية والمقاربية.

إيزوبنتينيل بيروفسفات (5 ذرات كربون) (ثلاث تفاعلات) الشكل (5.11).

الترانسفيراز **transferase** (الناقلة): يتكاثف الإيزوبنتينيل بيروفسفات مع دي ميتيل أليل بيروفسفات ليشكل الجيرانيل بيروفسفات **geranyl pyrophosphate** (متوسط ذو 10 ذرات كربون).

يتكاثف الإيزوبنتينيل بيروفسفات مع الجيرانيل بيروفسفات لينتج الفارنيسيل بيروفسفات **farnesyl pyrophosphate** (متوسط 15 ذرة كربون).

يرتبط جزئين من الفارنيسيل بيروفسفات ليشكل السكوالين **squalene** (30 ذرة كربون).



الشكل 5.11: تخليق السكوالين من طلائع الإيزوبرين. PP بيروفسفات.

### تحويل السكوالين إلى الكوليستيرول

#### *Squalene conversion to cholesterol*

يتطلب تحويل السكوالين إلى الكوليستيرول خطوة واحدة وطورين (الشكل 6.11):

السكوالين وحيد الأكسيجيناز *squalene monooxygenase*: يتشكل إيبوكسيد السكوالين من السكوالين، يتطلب التفاعل الـ  $O_2$  و  $NADPH$ .

طور التحلقن *cyclization phase*: حلقة داخل جزئية لإيبوكسيد السكوالين تنتج اللانوستيرول **lanosterol**.

طور الاختزال *reduction phase*: يتحول اللانوستيرول إلى الكوليستيرول (27 كربون). يكتف بالـ  $NADPH$  في

الاختزال وإزالة ثلاث مجموعات ميتيل على شكل  $CO_2$ .

### علم الأدوية PHARMACOLOGY

#### التأثيرات الجانبية للستاتين Statin Side Effects

تضبط أدوية الستاتين اصطناع الكوليستيرول عن طريق تثبيط مختزلة HMG-CoA. التثبيط يخفض أيضاً إنتاج طلائع الإيزوبرينيد للجزئيات الحيوية الأخرى مثل تميم العامل Q والوصلات الشحمية للبروتينات الغشائية، لذلك في حالات نادرة (0.15% من المرضى) يمكن أن تخرض أدوية الستاتين اعتلالات عضلية *myopathies* ناجمة عن أعواز في مقومات الخلية تلك.

#### الأيزوبرين (5 كربونات) *Isoprenoid (5 Carbons)*

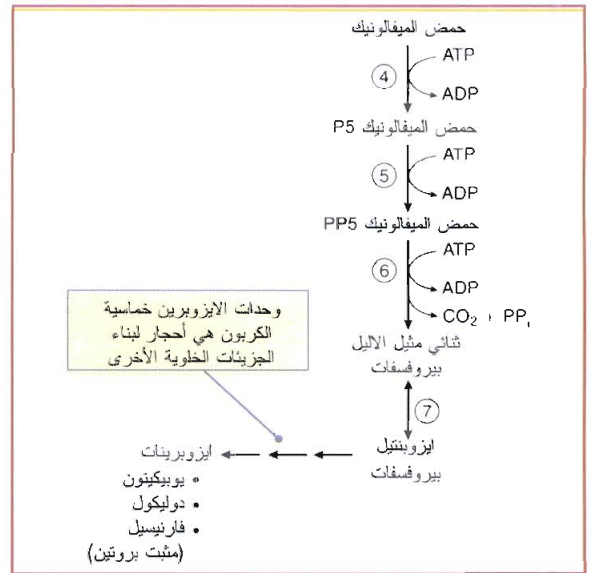
يتم إنشاء وحدات الأيزوبرين الفعال (5 ذرات كربون) من الميفالونات بأربعة تفاعلات (الشكل 4.11) (لاحظ أن أسماء الإنزيمات عامة).

كيناز *kinase*. يفسف حمض الميفالونسي إلى حمض الميفالونسي-5-فسفات.

كيناز *Kinase*. يفسف بعدها حمض الميفالونسي-5-فسفات إلى حمض الميفالونسي-5-بيروفسفات.

ديكاربوكسيلاز *decarboxylase*. ينزع كربوكسيل حمض الميفالونسي-5-بيروفسفات لينتج ثنائي ميتيل أليل بيروفسفات **dimethylallyl pyrophosphate**.

إيزوميراز *isomerase*. يتزامر الـ دي ميتيل أليل بيروفسفات ليشكل إيزوبنتينيل فسفات **isopentenyl pyrophosphate**.



الشكل 4.11: تحويل الميفالونات إلى الإيزوبرين.

#### السكوالين *Squalene*

يتكون جزيء السكوالين (ذرة 30 كربون) من 6 جزئيات

## علم الأدوية PHARMACOLOGY

## فعل الكوليستيرامين

يعيد الدوران الكبدي المعوي enterohepatic تدوير حوالي 95% من الأملاح الصفراوية العائدة إلى الكبد. يربط الكوليستيرامين الأملاح الصفراوية بقوة، بالتالي يمنع إعادة دورانها ويعيد توجيهها باتجاه الإفراغ excretion. يزيح هذا جريان الكوليستيرول في الجسم بعيداً عن البيرونيات الشحمية الدموية لإنشاء حموض صفراوية جديدة ولذلك له تأثير خافض لكوليستيرول المصل.

## الحموض الصفراوية الثانوية Secondary Bile Salts

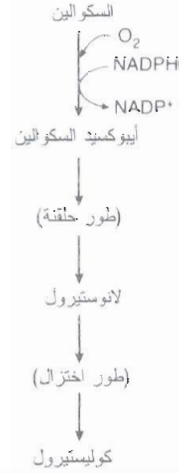
- عندما تستقلب الأملاح الصفراوية أكثر بفعل الإنزيمات الجرثومية المعوية، فإنها تشكل الحموض الصفراوية الثانوية:
- حمض ديوكسي كولييك deoxycholic acid الذي يتشكل من حمض الكولييك.
  - حمض الليثوكولييك lithocholic acid الذي يتشكل من حمض الادي أكسي كولييك.

## نقاط رئيسية عن الحموض الصفراوية الأولية والثانوية

- تملك كل الستيرويدات نواة CPPP نفسها (السيكلوبنتانوبير-هيدروفينانترين)، ومعظمها يقوم بوظيفة هرمون.
- يتم إنشاء  $\beta$ -هيدروكسي- $\beta$ -ميتيل غلوتاريل ميم A (HMG-CoA) في العصارة الخلوية أو المتقدرات. في العصارة الخلوية تتحول HMG-CoA إلى حمض الميفالوتيك، أما في المتقدرات فإن HMG-CoA يتوسط في اصطناع الأجسام الكيتونية.
- يتحول معظم الكوليستيرول المصطنع في الكبد إلى الحموض الصفراوية، التي تعيد الدوران عبر الدوران الكبدي المعوي.

## الهرمونات الستيرويدية Steroid Hormones

- توجد خمس فئات من الهرمونات الستيرويدية:
- البروجستينات Progestagens: يحضر البروجيسترون بطانة الرحم لاغتراس البويضة ويساهم أيضاً في المحافظة على الحمل.
  - الغلوكورتيكويدات Glucocorticoids: الكورتيزول - هرمون الكرب، يعزز تحلل الغليكوجين واستحداث السكر وينبه استقلاب الدهون والاختزان.
  - الكورتيكوستيرويدات المعدنية Mineralocorticoids: يعمل الألدوستيرون aldosterone على الأنابيب الكلوية البعيدة ليعزز إعادة امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم وإفراغ البروتون.



الشكل 6.11: تخليق الكوليستيرول من الكوليسترول.

## الحموض الصفراوية Bile Acids

يتحول حوالي 70% - 80% من كوليستيرول الكبد إلى الحموض الصفراوية. هذه الستيرويدات ذات 24 ذرة كربون تملك سلاسل جانبية ذات 5 ذرات كربون على الكربون 17 والتي تنتهي بمجموعة كربوكسيل.

تسهل الحموض الصفراوية هضم وامتصاص الدهون والفيتامينات الذوابة في الدهون (A و D و E و K) تمنع الحموض الصفراوية تشكل الحصى الصفراوية عن طريق تذويب المقومات غير المنحلة من الصفراء (مثل الفسفوليبيدات والكوليستيرول).

## الحموض الصفراوية الأساسية Primary Bile Acids

الحموض الصفراوية التي يتم إنشاؤها من الكوليستيرول في الكبد هي الحموض الصفراوية الرئيسية.

حمض الكينوديوكسي كولييك chenodeoxycholic acid وحمض الكولييك cholic acid هي الحموض الصفراوية الأساسية. يحدث اقتران الحموض الصفراوية مع أي من التورين taurine أو الغليسين glycine في الكبد قبل الإفراز إلى الصفراء. وهي توجد في الصفراء كألاح صوديوم أو بوتاسيوم منحل في الماء (الألاح الصفراوية). تتوجه كل المجموعات الهيدروكسيلية باتجاه الجانب المستوي نفسه لنواة CPPP، مزودة الجانب الحبي للماء ليتشارك مع الماء وجانب كاره للماء الذي يتشارك مع الشحم المستحلب.



## علم الأنسجة HISTOLOGY



## إنتاج الهرمون الستيرويدي Steroid Hormone Production

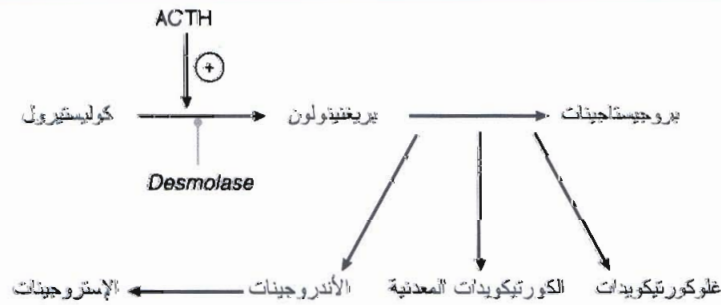
يتم انشاء صفوف مختلفة من الهرمونات الستيرويدية في كل طبقة من قشر الكظر.  
الكورتيكويدات المعدنية mineralocorticoids (غالبيتها الألدوستيرون aldosterone) يتم انشاؤها في المنطقة الكبيبية zona glomerulosa (الطبقة الخارجية)، والغلوكوكورتيدات glucocorticoids (مثل الكورتيزون cortisone) يتم انشاؤها في المنطقة الحزمية zona fasciculata (الطبقة المتوسطة middle layer)، والستيرويدات الجنسية reproductive steroids (لندروجينات ضعيفة) يتم تخليقها في المنطقة الشبكية zona reticularis (الطبقة الداخلية).

## اصطناع البروجيسترون synthesis of progesterone.

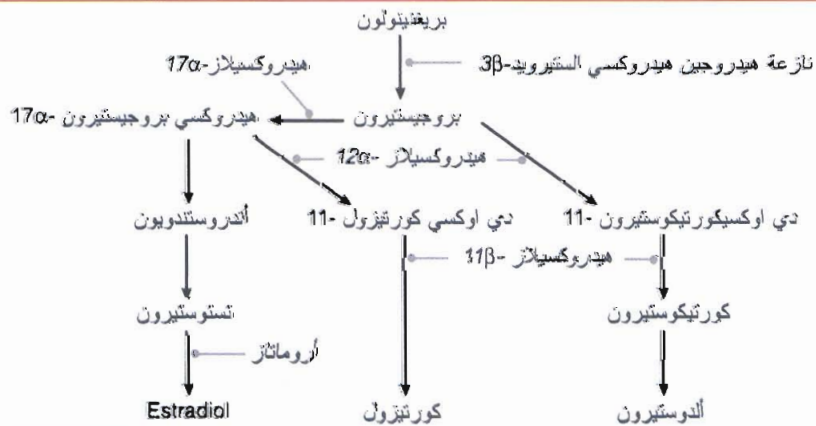
يصطنع البروجيسترون من اليريغينولون بواسطة نازعة هيدروجين  $\beta$ -3-هيدروكسي ستيرويد  $\beta$ -hydroxy steroid dehydrogenase (الشكل 8.11).

## اصطناع الغلوكورتيكويدات synthesis of glucocorticoides.

يتم تحويل البروجيسترون إلى إما  $\alpha$ -17-هيدروكسي بروجيسترون بواسطة  $\alpha$ -17-هيدروكسيلاز  $17\alpha$ -hydroxylase، أو إلى 11-دي أكسي كورتيكوستيرون  $11$ -deoxycorticosterone بواسطة  $\alpha$ -21-هيدروكسيلاز  $21\alpha$ -hydroxylase.



الشكل 7.11: اليريغينولون كطليعة للستيرويدات القشرية الكظرية.



الشكل 8.11: تخليق الستيرويدات القشرية الكظرية.

- الأندروجينات Androgens: التستوستيرون مسؤول عن تطور الخصائص الجنسية الثانوية في الذكور.
- الإستروجينات Estrogens: الأسترايول مسؤول عن تطور الصفات الجنسية الثانوية عند الإناث وتنظيم الدورة الطمثية menstrual cycle.

يخدم العديد من الهرمونات الستيرويدية كطلائع لاصطناع الهرمونات المتبقية في قشر الكظر. الخطوة الأولى في اصطناع فئات الهرمونات القشرية الكظرية هي تشكيل اليريغينولون pregnenolone من الكوليستيرول (الشكل 7.11). يحفز هذا التفاعل بواسطة الانزيم ديسمولاز desmolase (أحد أفراد السيتوكروم P450 أكسידاز مختلط الوظيفة، انظر لاحقاً) وتنبه بواسطة الهرمون النخامي pituitary hormone الأدرينو كورتيكوتروفيك adrenocorticotropic hormone (ACTH). عندها يتحول اليريغينولون مباشرة إلى البروجيسترون. وتشتق باقي الستيرويدات كلها من البروجيسترون كحزينة طليعة.

## علم الأدوية PHARMACOLOGY

مثبطات  $5\alpha$ -Reductase إنزيم ريدوكتاز

الذي هيدروتستوستيرون dihydrotestosterone هو الأندروجين الفعال في البروستات prostate. يمكن أن تعكس تأثيراته عند المرضى المصابين بارتباط تسنج البروستات الحميد benign prostatic hyperplasia، بواسطة مثبط  $5\alpha$  ريدوكتاز، مثل الفيناستيريد finasteride أو المستيرون النباتي  $\beta$ -sitossterol.

## متلازمة كظرية تناسلية Adrenogenital Syndrome

عوز العديد من الإنزيمات التي تكثف في تخليق الهرمونات الستيرويدية الكظرية يقود إلى متلازمة بسبب زيادة إفراز الـ ACTH. يلاحظ في كل الأعواز المعروفة بشكل عام انخفاض في تخليق الكورتيزول، الذي هو المنظم الرئيس بالارتجاع لإفراز الـ ACTH الذي يتم تحويه بواسطة النخامي، يؤدي عوز الكوزرتيزول في زيادة تحرير الـ ACTH. بشكل عام أي عوز ينتج زيادة الهرمونات قبل الإحصار وعوز في الهرمونات البعيدة عن الإحصار.

• عوز  $3\beta$ -hydroxysteroid استيرويد deficiency. يكون للمرضى أعضاء تناسلية أنثوية female genitalia (لا يوجد أندروجين أو استروجين) ويلاحظ إفراغ ملحي ملحوظ في البول (لا يوجد كورتيكويدات فلزية).

• عوز  $17\alpha$ -hydroxylase. يعاني المرضى من ارتفاع الضغط (زيادة الكورتيكويدات الفلزية) وأعضاء تناسلية أنثوية (لا يوجد أندروجين أو استروجين).

• عوز  $21\alpha$ -hydroxylase. (الأكثر شيوعاً، عرف منه عدة تنوعات). فرط إنتاج الأندروجينات يقود إلى استرجال masculinization الأعضاء التناسلية الأنثوية الخارجية وبلوغ مبكر early virilization عند الذكور. يقود عوز الكورتيكويدات المعدني إلى فقدان الصوديوم واستنزاف الحجم volume depletion.

• عوز  $11\beta$ -hydroxylase. يعاني المرضى من ارتفاع ضغط ملحوظ.

- تتحول بعدها  $17\alpha$ -هيدروكسي بروجستيرون إلى 11-دي أكسيكورتيكوستيرون بواسطة  $21\alpha$ -هيدروكسيلاز.
- ثم يتم تحويل 11-دي أكسيكورتيكوستيرون بواسطة  $11\beta$ -هيدروكسيلاز إلى الكورتيزول cortisol.
- يتم تحويل 11-دي أكسيكورتيكوستيرون إلى الكورتيكوستيرون بواسطة  $11\beta$ -هيدروكسيلاز  $11\beta$ -hydroxylase.

## اصطناع الكورتيكويدات المعدنية Synthesis of mineral corticoids

يتحول الكورتيكوستيرون إلى الألدوستيرون بواسطة 18-هيدروكسيلاز  $18$ -hydroxylase. ينه هذا التفاعل بواسطة الأنجيوتنسين II (angiotensin II)، هرموناً يتم إنتاجه من الأنجيوتنسين عن طريق الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) angiotensin converting enzyme.

## اصطناع الأندروجينات والأستروجينات Synthesis of androgens and estrogens

يتحول الكورتيكوستيرون إلى الأندروستندويون androstenedione، الذي يتحول بعدها إلى التستوستيرون testosterone. يمكن أن يتحول التستوستيرون إلى الاستراديول estradiol عن طريق فعل الأروماتاز aromatase. البروجستيرون الرئيس في النساء قبل الإياس هو  $17\beta$ -استراديول. يمكن أن يتحول التستوستيرون أيضاً إلى الـ 17-هيدرو تستيستيرون (DHT) dihydroxytestosterone بواسطة  $5\alpha$ -ريدوكتاز ( $5\alpha$ -reductase). DHT هو هرمون أكثر قوة من التستوستيرون.

## السيتوكروم P-450 الأكسيديزات مختلط الوظيفة

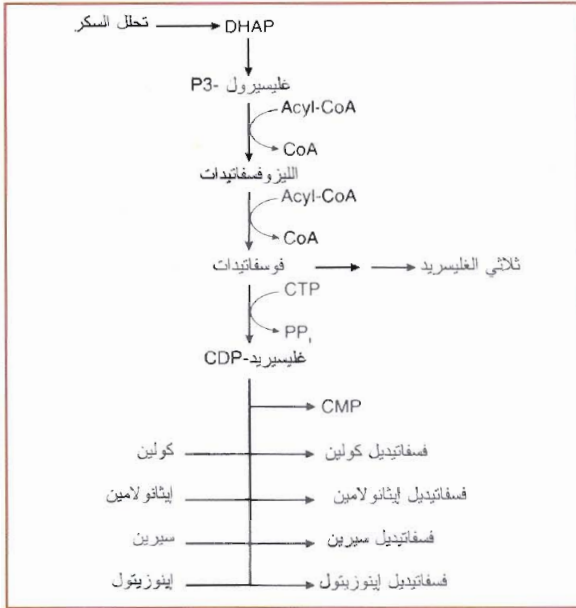
Cytochrome P-450 mixed-function oxidases. إن معظم التفاعلات في سبيل إنشاء الستيرويدات هي هدر كسلة تحفز بفعل السيتوكروم P-450 ذي الأكسيديزات المختلطة الوظيفة (انظر الفصل 20).

## علم الأنسجة HISTOLOGY

## وظيفة خلية القارية Thecal cell function

تحول الخلايا القارية لجرهيات غرافه  $17\beta$ -graafian follicles إلى التستوستيرون والإسترون إلى الأندروستيديون Androstenedione.

الفسفاتيديل إينوزيتول phosphatidylinositol .

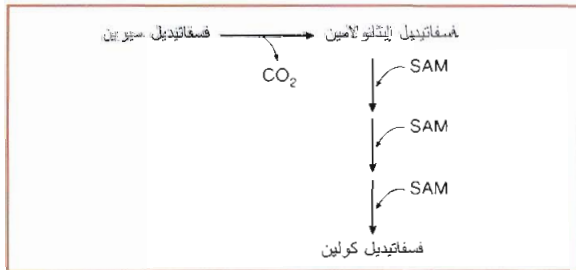


الشكل 9.11: تخليق كحولات الفسفاتيديل من الـ CDP -ثنائي الغليسيريد.

الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل سيرين

phosphatidylcholine from phosphatidylserine

ينزع أولاً كربوكسيل الفسفاتيديل السيرين بتفاعل يتطلب البيريدوكسال فسفات (فيتامين B<sub>6</sub>) ليشكل الفسفاتيديل إيثانولامين. يمكن أن يتشكل عندها الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل إيثانولامين مع إضافة ثلاث مجموعات ميثيل من S-أدينوزيل ميثيونين إلى المجموعة الأمينية الأولية للإيثانولامين (الشكل 10.11).



الشكل 10.11: تخليق الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل سيرين.

طلائع كحول الـ CDP (CDP-alcohol precursors)

يمكن أن يفعل الكولين القوتي أو الكولين والإيثانولامين الناجمان من تقلب الشحوم الفسفورية بواسطة الكينازات إلى CDP-الكولين و CDP-إيثانولامين. الـ CDP-كولين في هذا

نقاط رئيسية عن الهرمونات الستيرويدية

- البريغنون هو المشيق الرئيس من الكوليستيرول لتخليق الهرمونات الستيرويدية، البروجيستيرون الذي يشتق من البريغنون هو الطليعة لكل الهرمونات الستيرويدية الأخرى.
- تشتق الهرمونات الأنثوية من هرمونات ذكورية، وهي بدورها تشتق من الهرمونات الأنثوية.

● ● ● استقلاب الفسفو غليسيريد

## PHOSPHOGLYCERID METABOLISM

الفسفو غليسيريدات هي شحوم قطبية. وتختلف عن ثلاثيات الغليسيريد في واحد من الروابط الأسترية على جزئي، الغليسيرول حيث يؤستر مع الفسفات بدلاً من مجموعة أسيل. كما ورد في الفصل 10، فإن حمض الفسفاتيديك هو متوسط Intermediate في سبيل تخليق ثلاثيات الغليسيريد. على أي حال فإنها تخدم كطليعة لعدد كبير من الفسفو غليسيريدات الأخرى التي تقدم وظائف بنوية مختلفة في أغشية الخلية وشحوم الدم.

تخليق الفسفو غليسيريدات البسيطة

## Synthesis of Simple Phosphoglycerides

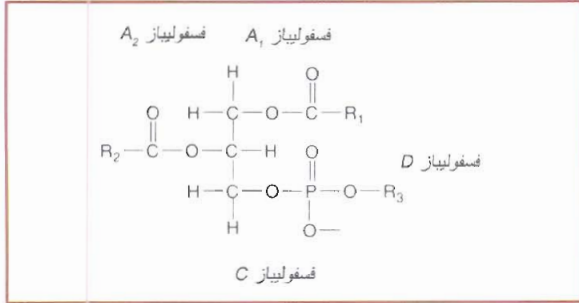
طليعة الغليسيريد-CDP (CDP-Glyceride precursor)

يمكن أن تخلق كحولات الفسفاتيديل من الطليعة السيتيدين دي فسفات دي غليسيريد cytidine diphosphate diglyceride (ثنائي غليسيريد)، الشكل الفعال من حمض الفسفاتيديك (الشكل 9.11). يتفاعل حمض الفسفاتيديك مع السيتيدين ثلاثي الفسفات (CTP) لينتج CDP-ثنائي الغليسيريد والبيروفوسفات:

- يتفاعل CDP-ثنائي الغليسيريد مع الكولين ليشكل الفسفاتيديل كولين phosphatidylcholine.
- يتفاعل CDP-ثنائي الغليسيريد مع الإيثانولامين لينتج الفسفاتيديل إيثانولامين phosphatidylethanolamine.
- يتفاعل CDP-ثنائي الغليسيريد مع السيرين لينتج الفسفاتيديل سيرين phosphatidylserine.
- يتفاعل CDP-ثنائي الغليسيريد مع الإينوزيتول ليشكل

الكارديوليبين *cardiolipin*

يرتبط جزئيات من حمض الفسفاتيديك بروابط استيرية إلى الغليسيرول مما يخلق جزئياً متناظراً يدعى الكارديوليبين. يتواجد الشحم الفسفوري الذي وصف لأول مرة في مقدرات القلب، بتركيز عالية في الغشاء المتقدري الداخلي.



الشكل 13.11: فعل الفسفوليبازات.

الفسفوليبازات *Phospholipases*

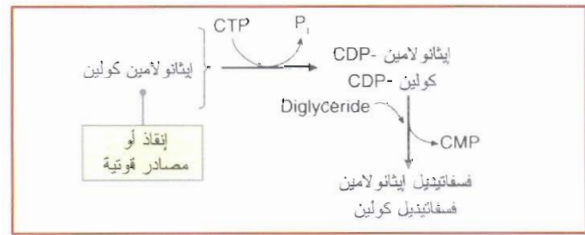
توجد إنزيمات الفسفوليباز في المفرزات البنكرياسية كما توجد في الأنسجة. وهي تلعب دوراً في الديدانات toxins والسموم venoms في هضم الأغذية لتسمح بانتشار الإنتان infection signal. بالإضافة إلى وظيفتها الهاضمة في عودة دورة recycling الطلائع، فإن لها أدواراً في التنبيغ الإشاري signal transduction.

• الفسفوليباز  $A_1$  و  $A_2$  (*Phospholipase A1 and A2*) تزيل مجموعات الأسيل لتشكل الليفوسفوليبيدات lysophospholipids (الشكل 13.11). هذه هي الخطوة الأولى في إعادة تشكيل الشحومات الفسفورية، حيث يمكن لمجموعات أسيل مختلفة أن تؤسّر على  $C1$  و  $C2$  لتنتج العديد من الشحومات الفسفورية.

• تحمر الفسفوليباز  $A_2$  حمض الأراكيدونيك arachidonic acid، وهو طليعة لإنشاء البروستاغلاندين. توجد الأراكيدونات والحموض الدهنية عديدة الألسباع بشكل أساسي على الموضع  $C2$  من الغليسيرول في الشحومات الفسفورية.

• يحمر الفسفوليباز  $C$  (*Phospholipase C*) إشارتين داخل خلوية قويتين، وهما ثنائي أسيل غليسيرول والإينوزيتول ثلاثي الفسفات، من الفسفاتيديل إينوزيتول 4,5-بيس

السبيل يضيف الكولين إلى ثنائي الغليسيريد مع تحرير CMP حر (الشكل 11.11).

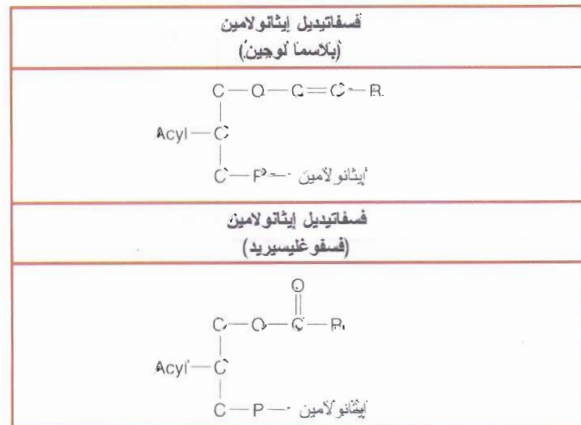


الشكل 11.11: إنقاذ الكولين والإيثانولامين بالاقتران مع CDP

الفسفوليبيدات المعقدة *Complex Phospholipids*إيترات الغليسيرول *glycerol ethers*

إذا استبدلت مجموعة الأسيل على كربون الغليسيرول رقم 1 بمجموعة أسيل غير مشبعة فإنها ترتبط برابط إيتر عوضاً عن الرابط الاستيري، والنتيجة يكون مولد البلازمين plasminogen. ومولد البلازمين الأكثر شيوعاً هو الفسفاتيديل إيثانولامين والفسفاتيديل كولين، اللذان يوجدان بتركيز عالية في العصب والقلب على التوالي، حيث يعتقد أنهما يقدمان وقاية من الكرب التأكسدي oxidative stress.

إذا ارتبط الإيتر إلى مجموعة أسيل غير مشبعة ومجموعة الأسيل تأسرت إلى الكربون 2، يكون الناتج العامل المفضل للصفائح (PAF) platelet-activating (PAF). يسبب الـ PAF تكس aggregation الصفائح بتركيز  $10^{-11}$  مول/ل (الشكل 12.11).

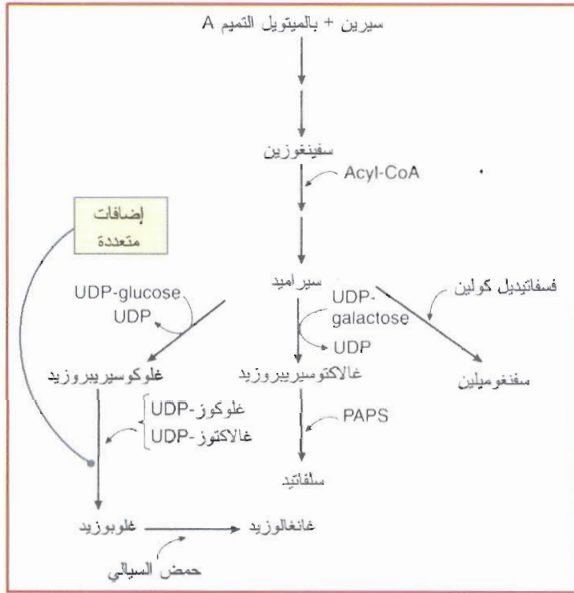


الشكل 12.11: مقارنة بنى البلازمالوجين والفسفوغليسيريد.

يقابل الغليسيرول في الشحومات الفسفورية (الشكل 14.11). تقدم السفنغوليبيدات دوراً بنوياً وامتيازاً في الأغشية ويتم تخليقها في الخلايا عند الحاجة لها.

### إنشاء السيراميد Ceramide Synthesis

يتم اشتقاق السفنغوليبيدات من طليعة مشتركة، السيراميد (الشكل 15.11). ينتج السيراميد عن طريق تكاثف وتعديل البالميتول تميم A والسيرين لينتج السفنغوزين. يتحول السفنغوزين إلى السيراميد عن طريق إضافة مجموعة أسيل إلى المجموعة الأمينية على الكربون 1 لهيكل السفنغوزين. ترتبط مجموعة الأسيل بشكل أميدي غير قابل للتصين. يتم بعدها تحويل السيراميد إلى السفنغوميلين والسيروبروسيدات والغانغليوسيدات والسلفاتيدات.



الشكل 15.11: مراجعة سبل تخليق السفنغوليبيد

- السفنغوميلين *sphingomyelin* ينتج عن طريق تفاعل الفسفاتيديل كولين مع السيراميد. السفنغوميلين هو سفنغوفسفوليبيد وهو مكون هام لميلين Myelin الخلية العصبية.

- السيريريبروزيدات *cerobrosides* تتشكل عن طريق إضافة سكاكر معتدلة أو أمينية إلى السيراميد. تنتج الغلوكوسيريبروزيدات عن طريق تفاعل الغلوكوز-UDP

فسفات phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate (انظر الفصل 5).

- يولد الفسفوليبيز D (Phospholipase D) حمض الفسفاتيديك من شحومات فسفورية مختلفة.

### ●●● متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)

#### RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

يصاب حوالي 100,000 رضيع في الولايات المتحدة بـ RDS (داء الغشاء الهيايني hyaline membrane disease) سنوياً. تنجم RDS بسبب نقص إنتاج العامل الفاعل بالسطح surfactant في الرئتين عند الخدج premature infants. المكون الأساسي للعامل الفاعل بالسطح الرئوي هو الليسيتين ثنائي البالميتويل dipalmitoyl lecithin (مصطلح عام للفسفاتيديل كولين). يزداد التوتر السطحي في الحويصلات الرئوية عندما ينخفض تركيز العامل الفاعل بالسطح. يسبب هذا انخماص collapse أجزاء من الرئتين فيقل بشكل حاد تبادل الـ  $O_2$  و  $CO_2$ .

### نقاط رئيسية عن متلازمة الضائقة التنفسية

- لكل من ثلاثيات الغليسيريد و الفسفو غليسيريدات طليعة مشتركة هي حمض الفسفاتيديك.
- الشحومات الفسفورية هي المكون الأساس للأغشية الخلوية.

الحمض الفسفاتيدي	السيراميد
$\begin{array}{c} C_1 - O - \text{Acyl} \\   \\ C_2 - O - \text{Acyl} \\   \\ C_3 - P \end{array}$	<p>مقر مرتكز للمسكرات والفسفوريل كولين</p> $\begin{array}{c} HO - C_1 \\   \\ C_2 - N - \text{Acyl} \\   \\ HO - C_3 \\   \\ C_4 \\   \\ C_5 \\   \\ \text{Acyl } (C_{6-18}) \end{array}$

الشكل 14.11: بنية السيراميد مقارنة مع الحمض الفسفاتيدي.

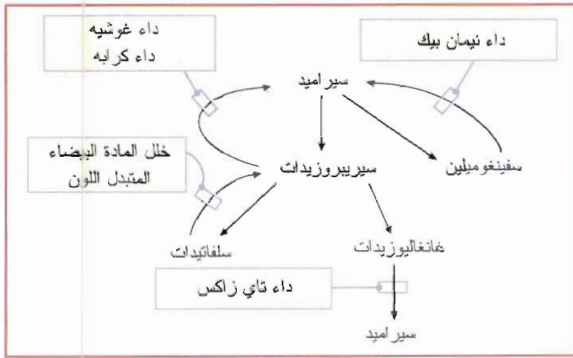
### ●●● استقلاب السفنغوليبيد

#### SPHINGOLIPID METABOLISM

السفنغوليبيات سُمّيت بهذا الاسم نسبة للسفنغوزين الذي

(transferase) بهدف تعديل السكر المطرافي لقليل السكريد oligosaccharide (الشكل 17.11).

- أفراد النمط O يفتقد الترانسفيرازات (الناقلات) ويوجد لب المادة H على خلايا كرياتهم الحمراء.
- أفراد النمط A يملك الـ GalNAc ترانسفيراز والمادة A على خلايا كرياتهم الحمراء.
- أفراد النمط B يملك الـ Gal ترانسفيراز والمادة B على خلايا كرياتهم الحمراء.
- أفراد النمط AB يملك الـ GalNAc ترانسفيراز و Gal ترانسفيراز والمادتان AB على خلايا كرياتهم الحمراء.



الشكل 18.11: أعواز الانزيم في هضم اليحلولات للستيفينغوليبيدات.

### الشحام السفينغولي (أمراض تخزين الشحوم)

#### Sphingolipidosis (Lipid Storage Disease)

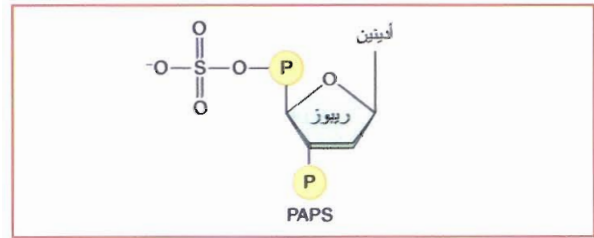
تتضمن عادة السفينغوليبيدات في اليحلولات lysosomes. حيث تزال السكاكر من النهايات المطرافية لقليل السكريد عن طريق إنزيمات الغليكوزيداز اليحلولية، وعوز أي من هذه الإنزيمات يحجب إزالة أي من السكاكر المتبقية. ويشار إلى الأمراض الجينية المتعددة بالشحام السفينغولي والذي ينتج من أعواز في إنزيمات اليحلولات (الشكل 18.11 والجدول 1.11).

### ●●● الإيكوسانويدات EICOSANOIDS

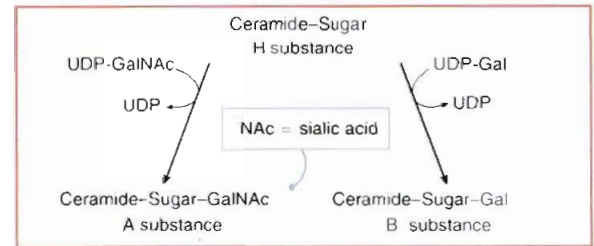
الإيكوسانويدات هي جزيئات مرشالية messenger صماوية autocrine (انتشار موضعي إلى الخلية نفسها) ونظيرة صماوية paracrine (انتشار موضعي إلى خلية أخرى من نمط

مع السيراميد. إضافة أخرى من الغالاكتوز أو الغلوكوز من طلائع UDP تنتج الغلوبوزيد galboside .

- الغانغاليوزيد gangliosids يتم إنتاجها عن طريق إضافة مجموعة واحدة أو أكثر من حمض السياليك sialic acid (يدعى أيضاً حمض - أسيتيل نورامينيك N-acetylneur-aminic acid) إلى السيروبروزيد.
- السلفاتيدات sulfatids يتم إنتاجها عن طريق إضافة السلفات من الطليعة 3'-فسفو أدينوزين-5'-فسفوسلفات (3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate) PAPS، الشكل (16.11) إلى الغالاكتوسيروبروزيد galactocerebroside. ينتج هذا الغليكوسفينغوليبيد glycosphingolipid بشكل مشابه للغلوكوسيروبروزيد ولكن UDP-غالكتوز هو الطليعة في هذه الحال.



الشكل 16.11: بنية 3'-فسفو أدينوزين-5'-فسفوسلفات (PAPS).



الشكل 17.11: تشكيل المادة A والمادة B لمستضدات زمرة الدم ABO.

### مجموعات الدم ABO (ABO Blood Group)

مستضدات الـ ABO التي تحدد تلاؤم خلايا الدم الحمراء (RBCs) خلال نقل الدم هي غليكوسفينغوليبيدات والسيراميد المصطلح عليه بالمادة H (H substance)، هو مكون لغشاء الـ RBCs، يتم العمل عليه بواسطة GalNAc ترانسفيراز (GalNAc transferase) أو Gal ترانسفيراز (Gal

الجدول 1.11: الشحام السفينغولي الشائع

الأعراض	اسم الدواء	الانزيم المعوز
تخلف عقلي، ضخامة كبدية وطحالية	Niemann-pick disease داء نيمان بيك	Sphingomyelinase انزيم الفينغومياليناز
تخلف عقلي، ضعف عضلي، عمى	Tay-sachs disease (الشحام السفينغولي الطفلي)	Hexosaminidase A هيكسوزامينيداز
تخلف عقلي، شلل مترقق	Metachromatic leukodystrophy حثل المادة البيضاء المتبدل اللون	Arylsulfatase A أريل سلفاتاز
تدهور عقلي وحركي، عوز الميالين، صمم	Krab's disease داء كرابية	$\beta$ -galactosidase $\beta$ -غالكتوزيداز
ضخامة الكبد والطحال، تخلخل العظم للعظام الطويلة	Gaucher's disease (الشحام الغلوكوزيل سيراميدي)	$\beta$ -glucosidase $\beta$ -غلوكوزيداز

واحتباس الصوديوم والماء، تكدس الصفائح، وإفراز المعدة.

### الثرمبوكسانات Thromboxanes

تشكل الثرمبوكسانات عن طريق فعل مخلقة الثرمبوكسان thromboxane synthetase على الـ  $PGH_2$ . الثرمبوكسان ( $TXA_2$ ) ينتج في الصفائح ويسبب تقلص الشريان arteriole وتكدس الصفائح. بما أن طليعة الـ  $PGH_2$  تنتج بفعل السيكلوأوكسيجيناز، فإن إنشاء الثرمبوكسان يتشط أيضاً بواسطة الأسبرين والإندوميثاسين، وهذا يقود إلى تطاول زمن التحلط clotting time.

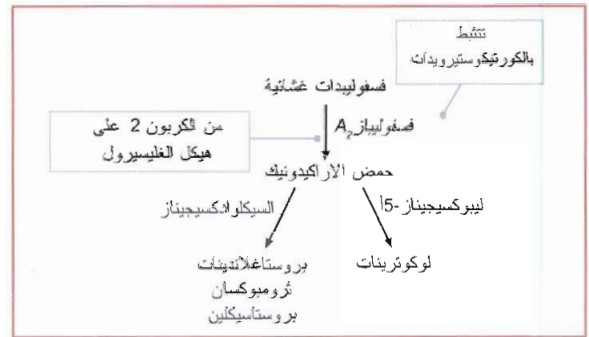
### اللوكوترينات Leukotrienes

يتشكل اللوكوترين  $A_4$  عن طريق فعل الليبوأوكسيجيناز lipooxygenase على حمض الأراكيدونيك (انظر الشكل 20.11). ينه اللوكوترين  $B_4$  التجاذب الكيميائي chemotaxis للعدلات neutrophil والالتصاق adhesion. يشار إلى اللوكوترينات  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ ,  $LTC_4$  و  $LTD_4$  و  $LTE_4$  بـ "المواد المتفاعلة ببطء لصدمة التأق" slow reacting substances of anaphylaxis (SRS-A) هذه المواد تتواسط التفاعلات التحسسية allergic reactions، وعوامل جذب الكريات البيض، والالتهاب. لا تتشط الليبوأوكسيجيناز بالأسبرين أو الإندوميثاسين.

### نقاط رئيسية عن السفنغوليبيدات والإيكوسانويدات

- يشكل السيراميد بنية اللب للسفنغوليبيدات
- الإيكوسانويدات ذات عمر نصفي قصير وتنتج محلياً، وهي جزيئات إشارية تعمل محلياً وهي تشق من حمض الأراكيدونيك.

آخر) تشتق من الحموض الدهنية عديدة اللا إشباع ذات 20 ذرة كربون. وهي تملك عمراً نصفياً مدته 10 ثوان إلى 5 دقائق وتعمل بشكل رئيسي داخل النسيج الذي تولدت فيه. ويوجد ثلاثة صفوف أساسية تشتق من حمض الأراكيدونيك arachidonuc acid: البروستاغلاندينات والثرمبوكسانات واللوكوترينات (الشكل 19.11).

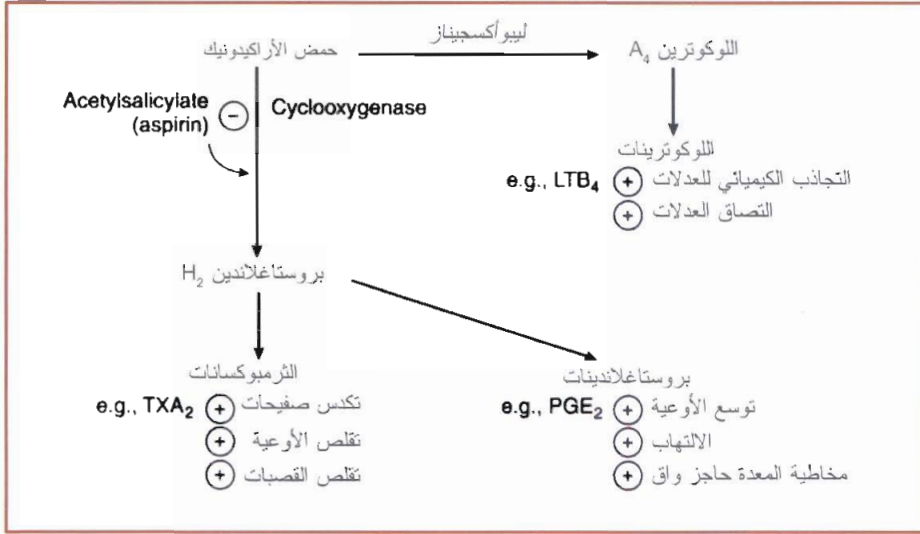


الشكل 19.11: مراجعة سبل الإيكوزانويدات.

### البروستاغلاندينات Prostaglandins

يتم إنتاج المتوسط البروستاغلانديني،  $PGH_2$ ، عن طريق السيكلوأوكسيجيناز cyclooxygenase كطليعة للبروستاغلاندينات الأخرى وللثرمبوكسانات (الشكل 20.11). يحتوي الـ  $PGH_2$  على حلقة السيكلوبنتان المتشكلة بفعل السيكلوأوكسيجيناز (COX). يشبط فعل السيكلوأوكسيجيناز بواسطة الأسبرين aspirin والإندوميثاسين indomethacin منتجة تأثيرات مضادة للالتهاب anti-inflammatory وتقلل التقلصات الطمثية menstrual cramps.

تؤثر البروستاغلاندينات تأثيرات بيولوجية مختلفة وواسعة: الالتهاب وتقلص العضلة الملساء smooth muscle contraction



الشكل 20.11: أمثلة عن تخليق البروستاغلاندينات والثرمبوكسانات واللوكوترينات.



## Amino Acid and Heme Metabolism

## ●●● إنتاج أيونات الأمونيوم ودورة اليوريا

## PRODUCTION OF AMMONIA IONS AND UREA CYCLE

بنية الحموض الأمينية توضح ببساطة أنها كربوهيدرات مع نتروجين مرتبط بها (الشكل 1.12).

بيروفات	ألانين
$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$
كيتو غلوتارات (2)	غلوتامات
$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{OH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$
أوكزالوات	أسباركات
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$

الشكل 1.12: مقارنة أزواج الكربوهيدرات - الحموض الأمينية.

عند عدم الحاجة للحموض الأمينية في تخليق الجزيئات الحاوية على النتروجين الأخرى يمكن أن تتحول إلى الكربوهيدرات. عندما تتم إزالة النتروجين من الحمض الأميني، فإن هيكل الكربوهيدرات المتبقي يتحول إما إلى البيروفات أو إلى متوسط ما من حلقة حمض الستريك لإنتاج الطاقة أو لاستحداث السكر gluconeogenesis. إن الأمونيا سامة، لذلك سبيل التخلص من نتروجين الحموض الأمينية

## المحتويات

## إنتاج أيونات الأمونيوم ودورة اليوريا

جريان النتروجين من الحموض الأمينية إلى اليوريا

إعاضة الأسبارتات التصليحية

تنظيم دورة اليوريا

## تدرك الحمض الأميني

تحويل الألانين والسيستين والجليسين والسيرين والثريونين إلى البيروفات

تحويل الأسبارتات والأسبارجين إلى الأوكزالوات

تدرك الحموض الأمينية منقعة السلسلة إلى السوكسينيل تميم A والأستيوأسيتيل تميم A.

تحويل الغلوتامين والبرولين والأرجينين الهيستيدين إلى  $\alpha$ -كيتو غلوتارات.

تحويل الميثونين إلى السوكسينيل تميم A-

تحويل الفينيل ألانين والتيروزين إلى الفومارات والأستيوأسيتيل- تميم A

تدرك التربتوفان والليزين

## التخليق البيولوجي للحموض الأمينية ومشتقات الحمض الأميني

تخليق الغلوتامات والألانين والأسبارتات

تخليق الغلوتامين

تخليق السيرين والجليسين

تخليق السيستين

تخليق الكاتيكولامينات والميلانين من الفينيل ألانين والتيروزين

تخليق السيروتونين والميلانين

تخليق الكرياتين فسفات

خليق عديدات الأمين من الأورنيتين و-S-أدينوزيل ميثونين منزوع الكربوكسيل

## استقلاب الهيم

تخليق الهيم

تدرك الهيم

استقلاب البيلروبين في الأمعاء

## أمراض استقلاب الحموض الأمينية والهيم

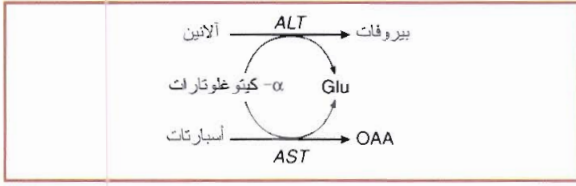
بيلة الفينيل كيتون

بيلة الألكابتون

زيادة حمض الميثيل مالونيك في الدم

مرض بول شراب الفقيب

اضطرابات دورة اليوريا- التخلص من الأمونيا



الشكل 3.12: إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST) إنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT)

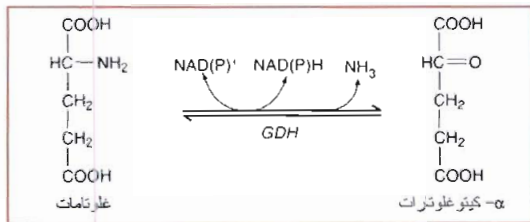
وتتطلب ناقلات الأمين البيريدوكسال phosphate، الشكل الفعال من فيتامين B<sub>6</sub> (البيريدوكسين pyridoxine)، كتميم إنزيمي coenzyme.

### العلوم العصبية NEUROSCIENCE

**Amion Acid Neurotransmitters** النواقل العصبية من الحموض الأمينية  
تخلق نازعات كربوكسيل الغلوتامات. بعد الـ GABA كمثبط للنواقل العصبية في الجهاز العصبي المركزي، كما الحموض الأمينية وحيدة الكربوكسيل، النيسين، β-ألانين والتورين. هذا خلافاً للحموض الأمينية ثنائية الكربوكسيل الغلوتامات والأسبارتات التي تعتبر استثارية.

### تشكل الأمونيا ammonia Formation of ammonia

نزع أمين الغلوتامات تأكسدياً oxidative deamination إلى الـ α-كيتوغلوتارات في المطرس المتقديري-mitochondrial matrix ينتج الأمونيا الحرة (الشكل 4.12). يحفز هذا التفاعل بواسطة الإنزيم نازع هيدروجين الغلوتامات glutamate dehydrogenase (GDH)، منتجة إما الـ NADH أو الـ NADPH. وهذا التفاعل عكوس ويمكن أن يضمن الأمونيا الحر إلى الـ α-كيتوغلوتارات ليشكل الغلوتامات عند الحاجة لها. إن الأمونيا المتحررة في المطرس المتقديري تُخدم كطليعة لحلقة اليوريا.



الشكل 4.12: تفاعل إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات (GDH).

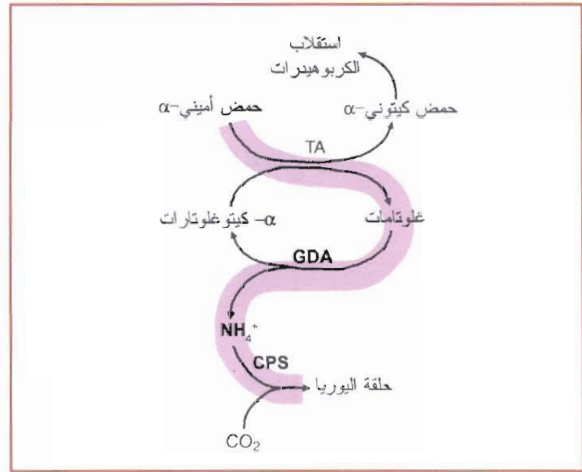
### تشكيل اليوريا Formation of urea

تبدأ حلقة اليوريا في المطرس المتقديري وتنتهي بتشكيل اليوريا في الهيولى (الشكل 5.12).

صمم لتحويل النتروجين إلى اليوريا المركب المعتدل غير السام والذي يفرغ في البول.

### جريان النتروجين من الحموض الأمينية إلى اليوريا Flow of Nitrogen from Amino Acids to Urea

ينقل نتروجين الحمض الأميني إلى حلقة اليوريا في ثلاث خطوات: نقل الأمين وتشكيل الأمونيا وتشكيل اليوريا (الشكل 2.12)



الشكل 2.12: مراجعة إنتاج الأمونيا واليوريا من الحمض الأميني. N<sub>2</sub>. إنزيم حلقة الكربامويل فسفات و GDH إنزيم نازعة هيدروجيناز غلوتامات و TA: إنزيم ناقلة الامين

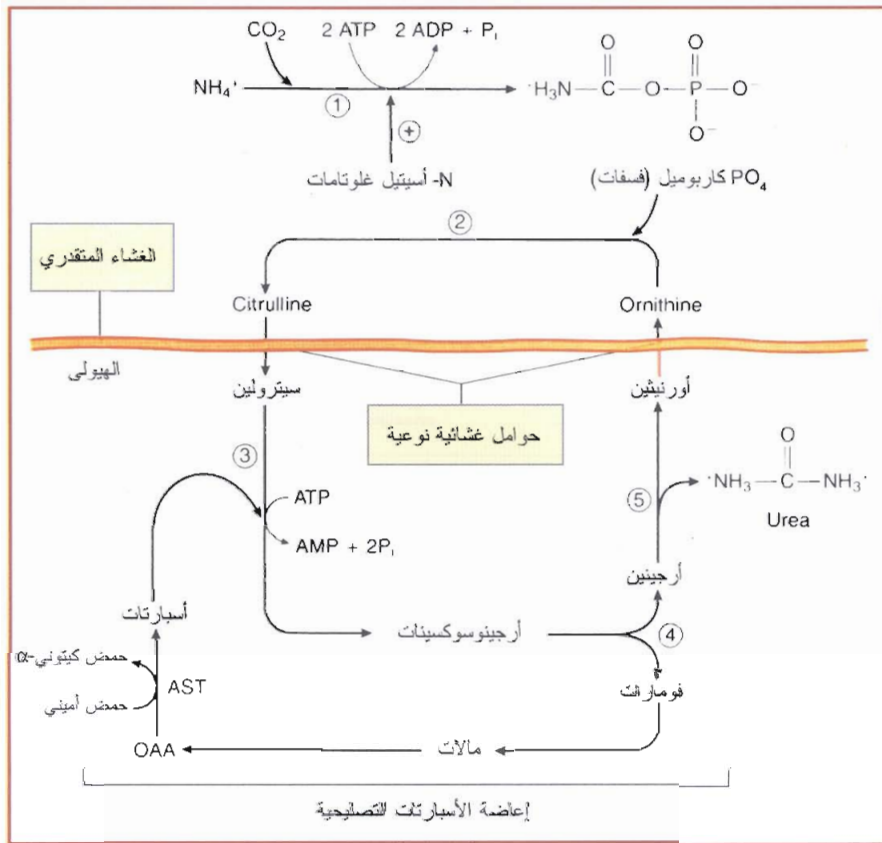
### تفاعلات نقل الأمين Transamination Reaction

عندما يخضع الحمض الأميني إلى نزع أمين مع الـ α-كيتوغلوتارات لينتج الغلوتامات، يكون إنجبال نتروجين الحمض الأميني قد بدأ طريقه النهائي إلى اليوريا. تحفز هذه التفاعلات بناقلات الأمين (ترانس أمينازات transaminases) التي تنقل المجموعة الأمينية α-من الحمض الأميني إلى الـ α-كيتوغلوتارات منتجة الغلوتامات. يوجد إنزيمان لنقل الأمين هامين سريرياً يُخدمان كواصمين Markers لتخرب الكبد عندما يظهران بتركيز عالية في الدم:

- الإنزيم ناقل أمين الأسبارتات aspartate aminotransferase: تحفز نقل الأمين العكوس للنتروجين بين الأسبارتات والغلوتامات (الشكل 3.12).
- الإنزيم ناقل أمين الألانين alanine aminotransferase: تحفز نقل الأمين العكوس للنتروجين بين الألانين والبيروفات.

3. الإنزيم المخلق حمض الأرجينوسوكسينيك - Argininosuccinic acid synthetase في الهيولى يتكاتف السيترولين وحمض الأسبارتيك لتشكيل الأرجينوسوكسينات. تشطر 4. الأرجينينوسوكسيناز Argininosuccinase: تشطر الأرجينينوسوكسينات لتشكيل الفورمات والأرجينين. 5. الأرجيناز arginase: يشطر الأرجينين لتحرير اليوريا وتوليد الأورنيثين.

1. الإنزيم المخلق الكاربامويل فسفات Carbamoy phosphate synthetase I (CPSI): ترتبط أيونات الأمونيا مع ثاني أكسيد الكربون والـ ATP لينتج الكاربامويل فسفات (الشكل 5.12) 2. الإنزيم ناقل كاربامويل الأورنيثين: يتكثف الكاربامويل فسفات مع الأورنيثين لتشكيل السيترولين. يوجد لكل من الأورنيثين والسيترولين حوامل نقل غشائية نوعية في الغشاء المتقدري.



الشكل 5.12: حلقة اليوريا. انظر النص للإنتيمات المرقمة.

التموضعة في المتقدرة.

## تنظيم حلقة اليوريا Urea cycle regulation

## المدى القصير Short term

تقوض الحموض الأمينية الزائدة، مباشرة بعد وجبة عالية البروتين، مع إنتاج كميات كبيرة من الأمونيا. ينجز هذا بفعل إنزيم مخلقة الكاربامويل فسفات، الذي يفعل تفاعلاً بواسطة  $\text{NH}_4^+$ -أسيتيل غلوتامات. ويتم إنشاء هذا المستقل الإيجابي من

## معاوضة الأسبارتات التصليحية

## Anaplerotic Replacement of Aspartate

تستنزف حلقة اليوريا الفعالة بسرعة الأسبارتات الهيولي عن طريق تشكيل الأرجينوسوكسينات. تمنع الآلية التصليحية هذا الاستنزاف عن طريق تحويل الفورمات إلى الأوكزالوأسيتات (انظر الشكل 5.12)، الذي يمكن أن يتحول إلى الأسبارتات. مجموعة مختلفة من الإنزيمات من الأشكال

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

النيوتزولي للـ CPS في العصارة الخلوية والذي هو جزء من سبيل تخليق البيريميدين، وهو لا يتطلب أستيل غلوتامات ويستخدم الغلوتامين كمعط للنتروجين لتخليق الكاربامويل فسفات.

## ●●● تدرك الحمض الأميني

### AMINO ACID DEGRADATION

ينتج نقل الأمين لنتروجين الحمض الأميني أيضاً هياكل كربونية على شكل حموض كيتونية- $\alpha$ . تدخل هذه الهياكل الكربونية الاستقلاب المتوسطي في نقاط مختلفة اعتماداً على كونها ستتحول إلى البيروفات أو أستيل تميم A أو الأستيوأستيل تميم A أو متوسطات حلقة حمض الستريك (الشكل 6.12). تقدم هذه الهياكل الكربونية الركازات اللازمة لاستحداث السكر أو إنتاج الجسم الكيتونسي. تتحول الحموض الأمينية المولدة للكيتون ketogenic amino acid إما إلى أستيل التميم A أو الأستيوأستيل التميم A، في حين تتحول الحموض الأمينية المكونة للغلوكوز glucogenic

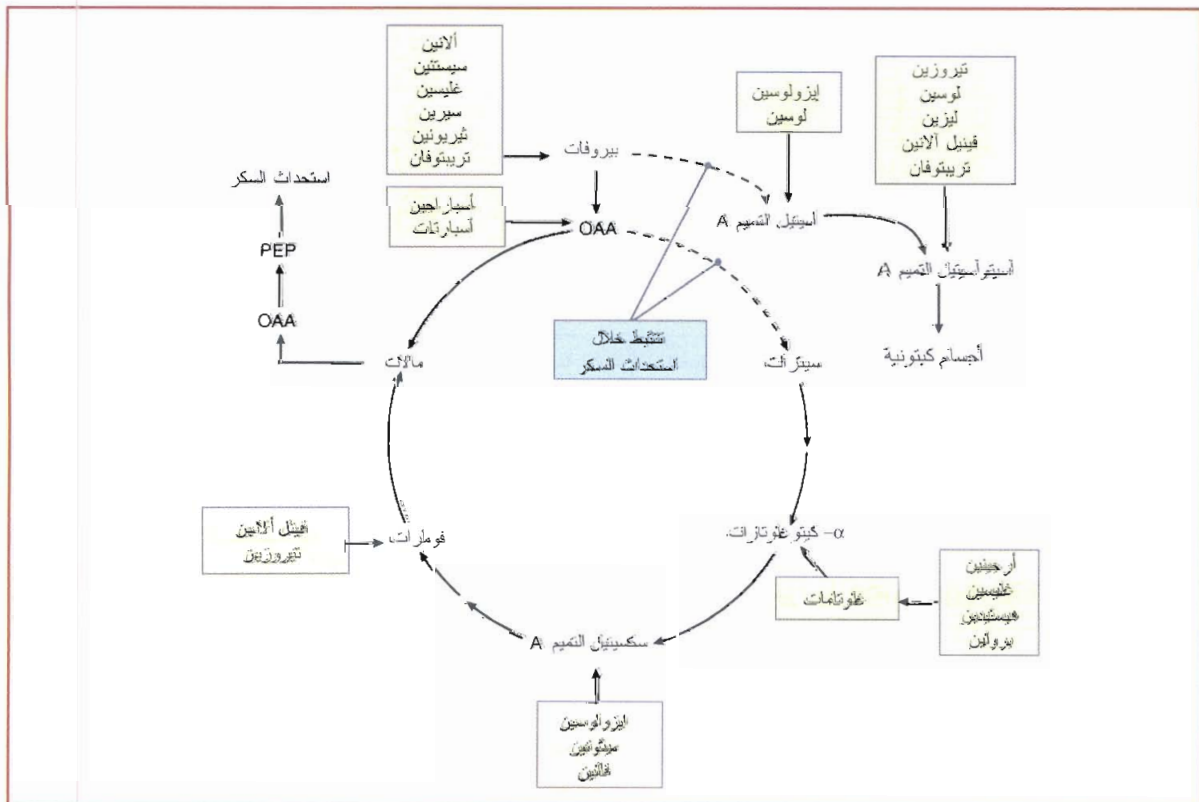
أستيل التميم A والغلوتامات، وينبه هذا التفاعل بالأرجينين. ترتفع كل هذه المتوسطات في الكبد بعد وجبة عالية البروتين. (ملاحظة: مخلقة الكاربامويل فسفات I الهيمولية المشاركة في تخليق البيريميدين لا تنظم بواسطة N-أستيل غلوتامات).

### المدى الطويل Long term

تفعل المستويات المرتفعة من الأمونيا جينات إنزيمات حلقة اليوريا. تحدث مثل هذه الزيادة المستمرة في الأمونيا خلال المحصمة starvation عندما تحطم بروتينات العضلة من أجل الطاقة.

### نقاط رئيسية عن إنتاج الأمونيا وحلقة اليوريا

- ينقل نتروجين الحموض الأمينية إلى حلقة اليوريا في ثلاث خطوات: (1) نقل الأمين، (2) تشكيل الأمونيا و(3) تشكيل الكاربامويل فسفات.
- يوجد الهيكل الكربوني للأستات في الأوكزوالأستات، ويوجد الهيكل الكربوني لحمض الغلوتاميك في الـ  $\alpha$ -كيتوغلوتارات.
- يتطلب الشكل المتقدري من مخلقة الكاربامويل فسفات (CPS) للفعالية مستفعل تفارغي إيجابي، هو N-أستيل غلوتامات. والشكل



الشكل 6.12: المتوسطات الاستقلابية المتشكلة من تدرك الحمض الأميني.

تدرك الحمض الأميني متفرع السلسلة إلى

السوكسينيل تميم A والأسيتوأسيتيل التميم A

### Branched-Chain Amino Acid Degradation to Succinyl-CoA and Acetoacetyl-CoA

إن نزع أمين اللوسين والإيزولوسين والفالين (الحموض الأمينية متفرعة السلسلة) ينتج حموضاً كيتونية- $\alpha$  متفرعة السلسلة. تتبع هذه العملية بنزع كربوكسيل تأكسدي لهذه الحموض الكيتونية- $\alpha$  بفعل إنزيم نازعة هيدروجين حمض كيتوني- $\alpha$  متفرع السلسلة المعقد متعدد الإنزيمي multienzyme complexes، مشابه لذلك المعقد الذي يُحفز أكسدة البيروفات و- $\alpha$ -كيتوغلوتارات. فيتحول كل من الفالين والإيزولوسين إلى الأسيتو أسيتيل التميم A (انظر الشكل 6.12).

#### علم الأدوية PHARMACOLOGY

##### الهستامين Histamine

إن نزع كربوكسيل الهستيدين ينتج مباشرة الهستامين من الهستيدين. الهستامين هو موسع أوعية قوي ويتحرر بواسطة الخلايا الجذعية mast cells خلال الاستجابة الأرجية allergic response، وهو يرخي العضلات الملساء في الأوعية الدموية ويقلص العضلة الملساء في القصبات والأمعاء. يُحضر العديد من الأدوية الأرجية ارتباط الهستامين إلى مستقبله، مما يمنع توسع الأوعية وفوذية الأوعية الشعرية.

تحويل الغلوتامات والبرولين والأرجينين والهستيدين

إلى  $\alpha$ -كيتوغلوتارات

### Conversion of Glutamine, Proline, Arginine, and Histidine to $\alpha$ -Ketoglutarate

يتحول الغلوتامين إلى الغلوتامات بفعل الغلوتاميناز glutaminase (انظر الشكل 8.12). وتعديل السلسلة الجانبية للبرولين والأرجينين والهستيدين لنتج الغلوتامات (5 ذرات كربون). ثم تتحول الغلوتامات إلى  $\alpha$ -كيتوغلوتارات بفعل إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات (الشكل 6.12).

إن تحويل الهستيدين إلى الغلوتامات يقدم اختباراً لعوز الفولات (الشكل 9.12). إن N-فورميمينوغلوتامات (FIGLU) هو متوسط في تقويض الهستيدين الذي ينتج الغلوتامات. يتطلب هذا التفاعل رباعي هيدروفولات وسوف يزداد الـ (FIGLU) في البول في

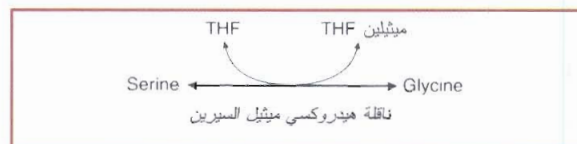
amino acid إلى البيروفات أو إلى متوسطات حلقة حمض السيتريك.

تحويل الألانين والسيستين والجليسين والسيرين

والثريونين إلى البيروفات

### Alanine, Cysteine, Glycine, Serine, and Threonine Conversion to Pyruvate

الألانين ينتج البيروفات مباشرة عن طريق نقل الأمين، في حين يجب نزع السلسلة الجانبية للسيستين والسيرين أولاً (انظر الشكل 6.12). يتحول بينياً interconvert الجليسين مع السيرين، مقدماً طريقاً تدرجياً إلى البيروفات (الشكل 7.12). والإنزيم ناقل ميثيل هيدروكسيل السيرين، الذي يحول داخلياً الجليسين والسيرين يتطلب الميثيلين رباعي الهيدروفولات كتميم عامل إنزيمي. يتحول الثريونين أولاً إلى الأمينو أسيتات ومن ثم ينزع أمينه ليتحول إلى البيروفات.

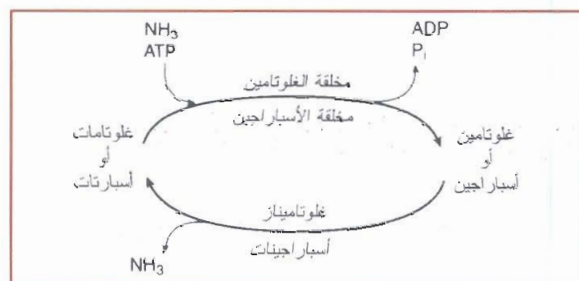


الشكل 7.12: التحويل البيني بين السيرين والجليسين.

تحويل الأسبارتات والأسبارجين إلى الأوكزالوأسيتات

### Conversion of Aspartate and Asparagine to Oxaloacetate

تنزع الأسباراجيناز asparaginase نترجين الأميد من السلسلة الجانبية للأسباراجين (الشكل 8.12، انظر أيضاً الشكل 6.12) لنتج الأسبارتات وتتحول الأسبارتات إلى الأوكزالوأسيتات عن طريق نقل الأمين بفعل الـ AST.



الشكل 8.12: التحويل البيني للغلوتامات/الغلوتامين والأسبارتات والأسباراجين.

الأدينوزيل من الـ ATP إلى كبريت الميثيونين (انظر الشكل 10.12). تنقل مجموعة الميثيل المرتبطة إلى كبريت الميثيونين مباشرة إلى نتروجين أو أكسجين أو كربون متقبل ما acceptor.

SAM + متقبل ← S-أدينوزيل ميثيونين + متقبل ميثيل

إن S-أدينوزيل ميثيونين هو المعطي الأساسي لمجموعات الميثيل في تخليق الشحومات الفسفورية والنوكليوتيدات والإيبينيفرين والكارنيتين والميلاتونين والكرياتين.

تحويل الفينيل آلانين والتيروزين إلى الفومارات

والأسيتوأسيتيل تميم A

### Conversion of Phenylalanine and Tyrosine to Fumarate and Acetoacetyl-AoA

يتدرك الفينيل آلانين والتيروزين إلى الهوموجنتيسينات وينتهي إلى الفومارات والأسيتوأسيتات (انظر الشكل 6.12).

تدرك التربتوفان والليزين

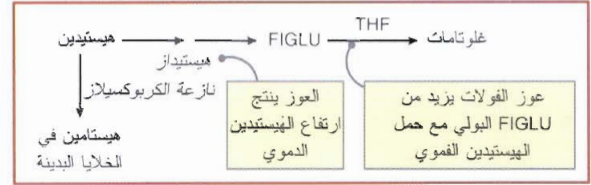
### Degradation of Tryptophan and Lysine

يتدرك كل من التربتوفان والليزين إلى أسيتل تميم A. على أي حال يوجد التربتوفان بكميات مهملة في البروتينات ومشاركته في استقلاب الطاقة ذات أهمية دنيا، ودوره الأكثر أهمية كطليعة للنياسين niacin والسيروتونين serotonin والميلاتونين melatonin (انظر لاحقاً، انظر الشكل 6.12).

نقاط رئيسية عن تدرك الحمض الأميني

- نقل الأمين لنيتروجين الحمض الأميني ينتج أيضاً هياكل كربونية للحموض الأمينية كحموض كيتونية-α والتي تدخل الاستقلاب المتوسطي كبروفات أو أسيتل التميم A أو أسيتوأسيتيل التميم A أو متوسطات حلقة حمض السيترك.
- تتدرك الحموض الأمينية مقترعة السلسلة في سبيل يشابه سبيل أكسدة البيروفات و-كيتوغلوتارات بشكل متميز.
- يشمل تحويل الهيستيدين إلى الغلوتامات تشكيل الـ FIGLU، الوسيط الذي يظهر في بول المرضى معوزي الفولات عند إعطائهم حمل هيستيدين.
- يتشكل الـ S-أدينوزيل ميثيونين خلال حلقة الميثيل المفعلة ويخدم كمعط أساسي لمجموعات الميثيل في تخليق الهرمونات والنوكليوتيدات وشحومات الغشاء.

المرضى معوزي الفولات عند إعطائهم حمل هيستيدين فموي oral histidine load. الهيستيدياز histidase، وهو إنزيم في هذا السبيل، يكون معوزاً عند وجود الهيستيدين في الدم.

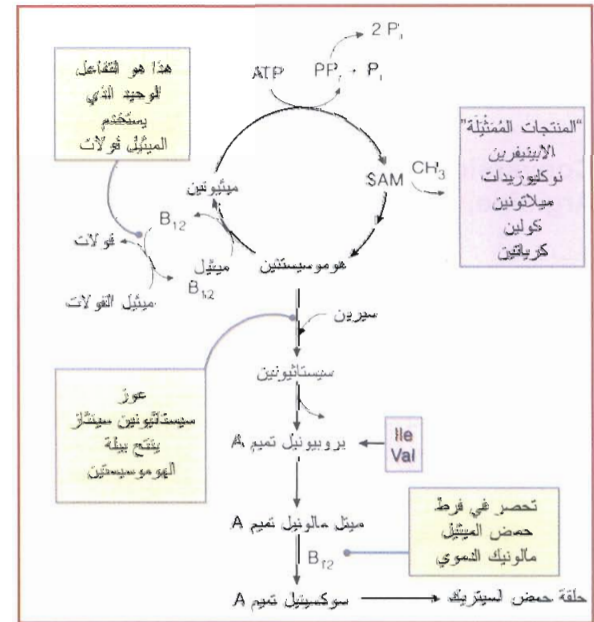


الشكل 9.12: تشكل الـ FIGLU في استقلاب الهيستيدين.

تحويل الميثيونين إلى السوكسينيل تميم A

### Conversion of Methionine to Succinyl-CoA

يتحول الميثيونين إلى الهوموسيسئين في حلقة الميثيل الفعالة (الشكل 10.2). يحول إنزيم سينثاز السيستاثيونين cystathionine synthase الهوموسيسئين homocysteine إلى السيستاثيونين cystathionine، الذي يتحول عندها إلى البروبيونيل تميم A. ثم يتحول البروبيونيل تميم A إلى السوكسينيل تميم A عن طريق الميثيل مالونيل تميم A (انظر الشكل 6.12).



الشكل 10.2: حلقة الميثيل المفعلة وتدرك الميثيونين.

يتشكل الـ S-أدينوزيل ميثيونين (SAM) S-adenosyl methionine في حلقة الميثيل المفعلة عن طريق نقل مجموعة

طاقة (انظر الشكل 7.12).

### تخليق السيرين والغليسين

#### Synthesis of Serine and Glycine

يُخلَق السيرين خلال تحويل 3-فسفوغليسيرات إلى 3-فسفوبيروفات ثم ينزع أمينها لتشكل 3-فسفوسيرين. يتشكل السيرين عن طريق نزع استر الفسفات. يتشكل الغليسين من السيرين في تفاعل يتطلب الفولات (الشكل 7.12).

### تخليق السيستئين

يشق الهوموسيستئين من الميثيونين القوتي الذي ينضم مع السيرين لينتج السيستئين. يشطر بعدها السيستئين لينزع كربوكسل الـ  $\alpha$ -كيتوغلوتارات. ينزع

### تخليق الكاتيكولامينات والميلانين من الفينيل ألانين

#### والتيروسين

#### Synthesis of Catecholamines and Melanin from Phenylalanine and Tyrosine

يحول الفينيل ألانين إلى التيروسين بفعل الفينيل ألانين هيدروكسيلاز phenylalanine hydroxylase. إن الفينيل ألانين هيدروكسيلاز هو أكسيداز وظيفة مختلطة Mixed function tetrahydro- يستخدم تميم العامل رباعي هيدروبيوتيرين biopterin لتفصل  $O_2$  الجزيئي، مضيئة ذرة واحدة إلى حلقة الفينيل ألانين وتحوّل الأخرى إلى ماء. يحوي رباعي هيدروبيوتيرين على بنية حلقة البتردين الموجودة في حمض الفوليك، لكنها تتحلل في الجسم لذلك فهي ليست فيتاميناً. يعاد تجدّد هيدروبيوتيرين بفعل إنزيم مختزلة ثنائي هيدروبيوتيرين dihydrobiopterin reductase والـ NADPH (الشكل 11.12).

تنتج هيدروكسل التيروسين 3,4-دي هيدروكسي فينيل ألانين (DOPA) 3,4-dihydroxy phenylalanine. وإن سبيل الـ DOPA فعال في النسيج العصبي ولب الكظر adrenal medulla. ينزع كربوكسيل الـ DOPA لينتج 4,3-دي

### ●●● التخليق البيولوجي للحموض الأمينية

#### ومشتقات الحمض الأميني

#### BIOSYNTHESIS OF AMINO ACIDS AND AMINO ACID DERIVATIVES

الحموض الأمينية التي يمكن أن تتحلل هيكلها الكربونية تدعى بالحموض الأمينية غير الأساسية nonessential، في حين تلك التي يجب أن يحصل عليها من القوت يصطلح على تسميتها بالأساسية essential (الجدول 1.12). يعتمد تخليق السيستئين والتيروسين على كفاية الميثيونين والفينيل ألانين القوتي.

الجدول 1.12: الحموض الأمينية الأساسية وغير الأساسية

الحموض الأمينية الأساسية	الحموض الأمينية غير الأساسية ومصادرها
الهستيدين (His)	بيروفات ← ألانين (Ala)
الإيزولوسين (Ile)	حلقة اليوريا ← أرجنين (Arg)
اللويسين (Leu)	الأوكز الواسيتات (OAA) ← أسبارجين (Asn)
الليزين (Lys)	حمض الاسبارتيك ← الأوكز الأستات
الميثيونين (Met)	$\alpha$ -كيتوغلوتارات ( $\alpha$ -KG) ← حمض الغلوتاميك
الفينيل ألانين (Phe)	$\alpha$ -كيتوغلوتارات ( $\alpha$ -KG) ← غلوتامين (Gln)
التيروسين (Thr)	بيروفات ← غليسين (Gly)
التريبتوفان (Trp)	غلوتامات ← بروتين (Pro)
الفالين (Val)	3-فسفوغليسيرات ← سيرين (Ser)
	إذا تم تقديم الطليعة في القوت:
	لمثيونين في القوت ← سيستئين (Cys)
	الفينيل ألانين في القوت ← التيروسين (Tyr)

### تخليق الغلوتامات والألانين والأسبارتات

#### Synthesis of Glutamate, Alanine, and Aspartate

يقوم إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات glutamate dehydrogenase أيونات الأمونيا الحرة إلى  $\alpha$ -كيتوغلوتارات لينتج الغلوتامات عن طريق عكس نزع الأمين التأكسدي oxidative deamination (انظر الشكل 4.12). يقدم عندها الغلوتامات مصدراً للنتروجين عن طريق نقل أمين مع البيروفات إلى الألانين، والأوكز الواسيتات لتحويل إلى الأسبارتات.

### تخليق الغلوتامين

ينتج تخليق الغلوتامين من الغلوتامات في تفاعل يتطلب

## تخليق الكرياتين فسفات

## Synthesis of Creatine Phosphate

إن الكرياتين فسفات هو مركب اختزاني عالي الطاقة في العضلة ويشق من الأرجينين والغليسين والـ SAM. يتحلقن الكرياتين تلقائياً لينتج الكرياتينين بمعدل ثابت، ومعدل إفراغ الكرياتينين في البول مفيد في تقييم الوظيفة الكلوية.

## تخليق عديدات الأمين من الأورنيثين

## والـ S-أدينوزيل ميثيونين منزوع الكربوكسيل

## Synthesis of the Polyamines from Ornithine and Decarboxylated S-Adenosylmethionine

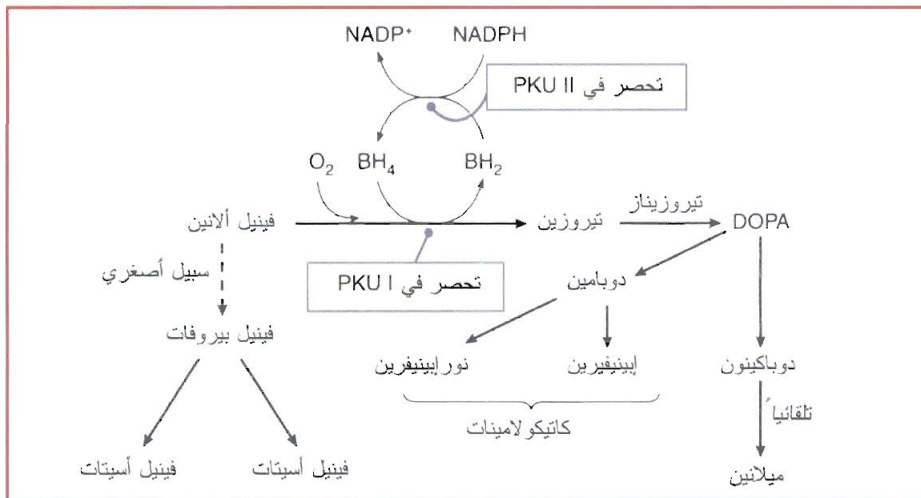
يظهر إنزيم نازعة كربوكسيل الأورنيثين بتراكيز متزايدة حال دخول الخلية حلقة التضاعف. وهو حفز سبيل تخليق عدة عديدات أمين تلعب دوراً في تخليق الـ DNA. إن نزع كربوكسيل الأورنيثين ينتج البوتريسين putrescine، عديد الأمين الأول في السبيل. بعدها يتفاعل البوتريسين مع الـ SAM لينتج السبيردين spermidine. أخيراً يتفاعل السبيريميدين مع الـ SAM لينتج السبيرمين spermine.

هيدروكسي فينيل إيثيل أمين 3,4-dihydroxyphenyl- ethylamine (دوبامين dopamine)، الذي يهدركسل لاحقاً لينتج النورإبينيفرين norepinephrine. متيلة الـ DOPA باستخدام SAM كمعط للميثيل ينتج الإبينيفرين epinephrine. في الخلايا الميلانينية melanocytes يؤكسد الـ DOPA إلى الدوباكينون dopaquinone، الذي يتبلر إلى الميلانين وهو صباغ الجلد.

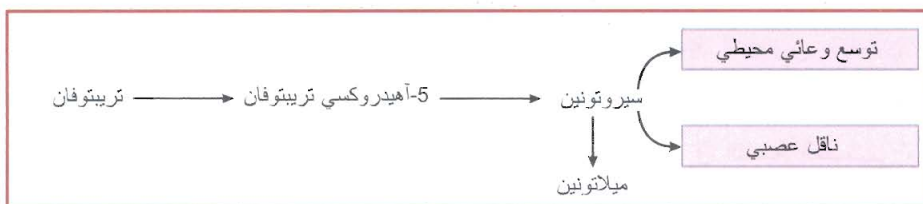
## تخليق السيروتونين والميلاتونين

## Synthesis of Serotonin and Melatonin

هيدروكسيلاز التربتوفان tryptophane hydroxylase تحول التربتوفان إلى 5-هيدروكسي تربتوفان، الذي يتحول إلى السيروتونين 5-هيدروكسي تربتامين، [5-HT]. يحدث تخليق السيروتونين في الوطاء hypothalamus وجذع الدماغ brainstem والغدة الصنوبرية pineal gland والخلايا أليفة الكروم chromaffin في الأمعاء. ينتج الميلاتونين من السيروتونين في الغدة الصنوبرية خلال طور الظلام من حلقة ضوء/ظلام ويشارك أيضاً في تنظيم حلقة نوم/استيقاظ (الشكل 12.12).



الشكل 11.12: تخليق الكاتيكولامينات، و DOPA والميلانين من الفينيل ألانين والتيروزين. BH<sub>2</sub>: دي هيدروبيوترين و BH<sub>4</sub>: تراهيدروبيوترين.



الشكل 12.12: تحويل التربتوفان إلى السيروتونين والميلاتونين.



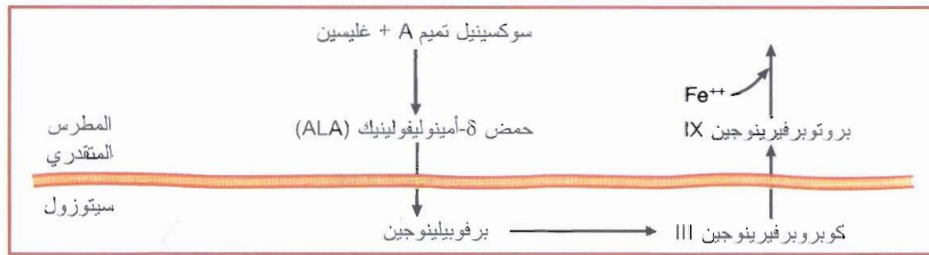
(synthetase) تثبط ترجمة mRNA لـ سينثيتاز ALA بالهيم، بالتالي يقدم الهيم تثبيطاً ارتجاعياً لتخليقه ذاتياً (الشكل 14.12).

يخفر ديهيدراتاز ALA تكاثف جزئين من ALA ليشكل البروفيلينوجين porphobilinogen في الهيولى. تثبط ديهيدراتاز ALA بالرصاص، مما يسبب تراكم ALA الذي يقود إلى إفراغه في البول، وهذا تشخيصي للانسمام بالرصاص.

يتم تحضير حلقة وتعديل البروفيلينوجين لتنتج الكوبروبرفيرينوجين III (coproporphyrin III). في الهيولى. ينقل الكوبروبرفيرينوجين III عائداً إلى المتقدرة ل يتم تعديله لينتج البروتوبرفيرين IX. كخطوة أخيرة تضاف ذرة الحديد إلى البروتوبرفيرين IX بفعل الفيروكيلاتاز ferrochelatase.

### تدرُّك الهيم Heme Degradation

في الطحال تفتح أكسيجيناز الهيم heme oxygenase في حلقة الهيم رباعية البيروول لتنتج البيلفيردين biliverdin (verd = أخضر) وجزئاً واحداً من الكربون وحيد الأكسجين (أكسيجيناز الهيم ماثلة في الوظيفة للستوكروم P-450 وحيد الأكسيجيناز P-450 Monooxygenase يتطلب التفاعل



الشكل 14.12: التخليق البيولوجي للهيم.

الماء (الشكل 15.12) الذي يفرغ في الصفراء bile.

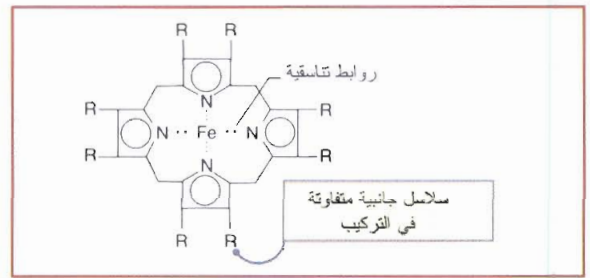
### استقلاب البيليروبين في الأمعاء

#### Bilirubin Metabolism in the Gut

تحلّمه النبات المعوية gut flora البيليروبين ثنائي الغلو كورونيد وتحتزل البيليروبين الحر إلى اليوروبيلينوجين urobilinogen

### ●● استقلاب الهيم HEME METABOLISM

الهيم هو جزئيء مستوٍ حلقي (عجلة wheel) مع وجود ذرة الحديد في المركز (الشكل 13.12) وترتيب لا متناظر asymmetric للسلاسل الجانبية حول الإطار. تتصل أربع حلقات بيروول بواسطة جسور ميثينيل methenyl (حلقة رباعية البيروول tetrapyrrool) تشكل إطار العجل. يستخبل الحديد في المكان بواسطة الارتباط المتناسق مع نتروجينات البيروول للبرفيرين porphyrin.



الشكل 13.12: بنية الهيم.

### تخليق الهيم Heme Synthesis

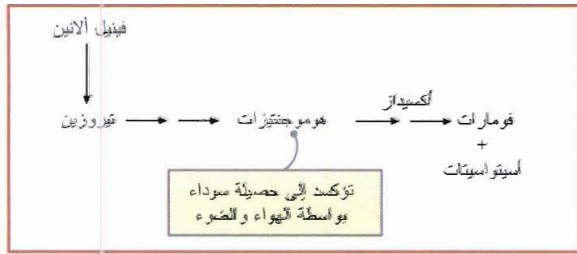
الخطوة محددة السرعة rate-limiting step في تخليق الهيم هي تكثف السوكسينيل تميم A والغليسين ليشكلا حمض 8-أمينوليفولينيك (ALA) δ-aminolevulinic acid. يخفر هذا التفاعل بفعل إنزيم متقدري هو سينثيتاز ALA (ALA

**بييلة الفينيل كيتون أولي Primary PKU**

الإنتزيم المعوز في الشكل الأولي من المرض، PKU I، هو هيدروكسيلاز الفينيل ألانين phenylalanine hydroxylase (انظر الشكل 11.12). يسبب ارتفاع الفينيل ألانين زيادة جريان عبر السبيل الصغير، الذي يدعى سبيل التحويلة shunt pathway. ينتج سبيل التحويلة مستقبلات سامة للعصب - الفينيل بيروفات وحمض الفينيل أستيك phenylacetic acid والتي تنتج بشكل طبيعي خلال استقلاب الفينيل ألانين لكن بكميات غير سامة. يقي القوت مقتطع restricted الفينيل ألانين حتى عمر ست السنوات عادة من الأذية العصبية، ويصبح الدماغ مقاوماً لمستقلبات سبيل التحويلة بعد هذا العمر.

**الشكل الثاني من بييلة الفينيل كيتون****Secondary PKU**

الشكل الثاني، PKU II، ناجم عن عوز في مختزلة ثنائي هيدروبيوبترين dihydrobiopterin reductase (انظر الشكل 11.12). تستجيب مستويات الفينيل الدموي للقوت مقتطع الفينيل ألانين كما هو متوقع، لكن تبقى الأذية العصبية دون تبدل، لأن التوافل العصبية الأخرى مطلوبة لتطور الدماغ وتتطلب أيضاً رباعي هيدروبيوبترين كتميم العامل في تخليقها.

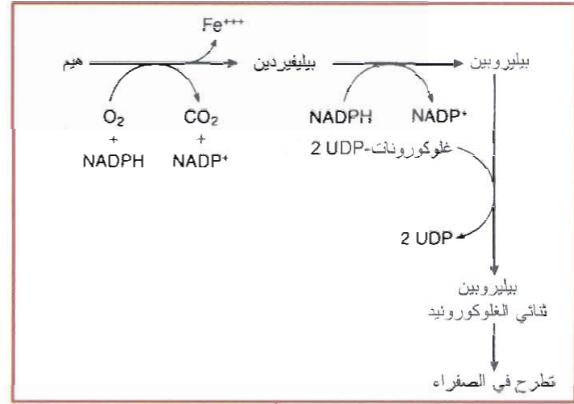


الشكل 16.12: تحويل الفينيل ألانين والتيروزين إلى الفومارات والأسيتو أسينات.

**بييلة الألكابتون Alcabtonuria**

وصفت بييلة الألكابتون، من قبل Garrod عام 1902، بداية بأنها خطأ استقلابي خلقي. وهي مرض حميد benign يتراكم فيه الهوموجنتيرات (الشكل 16.12). يؤكسد الهوموجنتيرات في البول إلى مادة سوداء، معطية البول لوناً أسوداً.

عدم اللون، يعالج مرة أخرى اليوروبيلينوجين لينتج الستيركوبيلين stercobilin، الذي يعطي البراز لونه البني المميز. يعاد امتصاص بعض اليوروبيلينوجين من الأمعاء ويزال من الدوران ليفرغ في البول كيوروبيلين urobilin: وهو مسؤول عن لون البول الاصفر العنبري amber.



الشكل 15.12: تدرك الهيم.

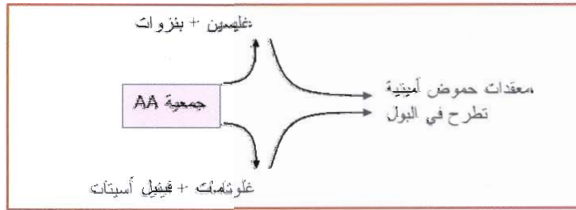
**علم الأنسجة HISTOLOGY****تكون الكريات الحمر Erythropoiesis**

يتم تخليق الهيم بشكل متناسق مع تخليق الغلوبين خلال تكون الكريات الحمر ولن يحدث هذا في الكريات الحمر الناضجة. إن تكون الكريات الحمر هو تطور الخلايا الجذعية المولدة للكريات الحمر حتى الوصول إلى خلايا الدم الحمراء الناضجة. الخلية الأولى المميزة شكلياً في سبيل لخلية الحمراء هي سليفة الأرومة الحمراء proerythroblast. تصبح النواة في أرومة الحمراء القاعدة basophilic erythroblast، بطريقة ما أصغر وتبدي مظهراً خشناً وتصبح البيولي أكثر قعدة وهذا ناجم عن وجود الريبوسومات (الريباسات ribosomes)، تجذب الخلية كلاً من صبغين قاعدي وإيوزيني eosin عندما تنتج الهيسوغلوبين (الخصاب) وتدعى بالكريات الحمر متعددة الألوان polychromatophilic erythroblast. مع تقدم التمايز تستعيد الكريات الحمر معتدلة التلون orthochromatophilic erythroblast نواتها وتتدخل الخلية الدوران كخلية شبكية reticulocyte، مع خسارة للخلايا الشبكية عنيدات الريبوسومات، فإنها تصبح خلايا دم حمراء ناضجة.

**أمراض استقلاب الحمض الأميني والهيم DISEASES OF AMINO ACID AND HEMO METABOLISM****بييلة الفينيل كيتون Phenylketonuria**

تميز بييلة الفينيل كيتون (PKU) بارتفاع مستويات الفينيل ألانين الدموي وزيادة إفراغ الفينيل ألانين. تقود هذه الحالة إلى تخلف retardation عقلي وخيم وأذى عصبي، يلدأ في الرحم.

فسفات carbamoyl phosphate synthetase أو ناقلة كربامويل الأورنيثين ornithine transcarbamoylase (انظر الشكل 5.12). يعالج كل من ارتفاع السيترولين الدموي وبيلة حمض الأرجينينوسوكسينيك argininosuccinic acid بالأرجينين، فيخلق هذا تراكيز عالية من الأورنيثين الذي يمكن أن يتفاعل مع الكربامويل فسفات ليزيد إنتاج السيترولين، مما يقود إلى مستويات أقل من الأمونيا الحر ويؤدي ذلك إلى إفراغ السيترولين والأرجينينوسوكسينات عوضاً عن اليوريا. تساعد المعالجة بينزوات الصوديوم (الشكل 17.12) والفينيل أسيتات لأن هذه المركبات تطرح في البول كمضافات مع الغليسين (حمض الهيوريك hippuric acid هو بنزوغليسين benzoglycine) والغلوتامين، على التوالي وبالتالي فإن استقلاب الحموض الأمينية يستهلك النيتروجين لمعاوضة الغليسين والغلوتامين.



الشكل 17.12: معالجة فرط أمونيا الدم عن طريق تشكيل معدد إضافي بين البنزوات والغليسين وبين الفينيل أسيتات والغلوتامات.

### نقاط رئيسية عن استقلاب الهيم

- تتطلب هدركلية الفينيل ألانين لتحويله إلى النيتروجين تميم العامل - البيوترين- الذي يملك بنية مماثلة للفولات.
- ينتج كلا شكلي فرط حمض الميتيل مالونيك في الدم من عيب بتحويل الميتيل مالونيل تميم A إلى السوكسينيل تميم A بفعل الميتيل مالونيل تميم A موتاز. ينجم شكل واحد عن إنزيم معيب والشكل الآخر يعود إلى عوز الفيتامين B<sub>12</sub>.
- يخلق الهيم من الغليسين والسوكسينيل تميم A، الخطوة الهيولية المحفزة بإنزيم ديهيتراتاز الـ ALA وهي حساسة للتسمم بالرصاص.
- ينتج تدرج الهيم البيلفيردين والبيلبورين، الذي يتقارن لاحقاً (البيلبورين المباشر).
- أعراض كل اضطرابات حلقة اليوريا هي قيء، نوم lethargy، هيجية irritability، وتخلف عقلي. تشمل معالجة كل اضطرابات حلقة اليوريا قوتاً فقيراً بالبروتين يؤخذ بوجبات صغيرة متعددة لتجنب الزيادة السريعة في إنتاج الأمونيا.

### فرط حمض الميتيل مالونيك الدموي

#### Methylmalonic Acidemia

يحدث فرط حمض الميتيل مالونيك الدموي بسبب عوز في إنزيم الميتيل مالونيل تميم A موتاز Methylmalonyl-CoA mutase، التي تقوم في تحويل الميثيونين والإيزولوسين والفالين إلى السوكسينيل تميم A (انظر الشكل 6.12). يشمل السبيل تشكيل البروبيونيل تميم A وتحويله إلى الميتيل مالونيل تميم A بشكل سابق إلى تشكيل السوكسينيل تميم A. الأطفال حديثو الولادة المصابين يتصفون بقيء متكرر recurrent vomiting، ضخامة كبدية hepatomegaly وتخلف تطوري developmental retardation ناجم عن تراكم حمض الميتيل مالونيك. ينتج شكل واحد من هذا المرض من تخليق معيب للـ 5-deoxyadenosyl-cobalamin، الشكل الفعال من الكوبالامين لتفاعل الموتاز. يمكن أن تخفف الأعراض عن طريق تطبيق جرعات كبيرة من فيتامين B<sub>12</sub>. كما هو لـ PKU يوصف القوت مقتطع الحموض الأمينية الموافقة (Met, Ile, Val)

### داء بول شراب القيقب

#### Maple Syrup Urine Disease

يعرف داء بول شراب القيقب أيضاً باسم بيلة الكيتون متفرج السلسلة branched chain ketonuria. ويحدث بسبب عوز في إنزيم نازعة هيدروجين الحمض الكيتونسي-α متفرج السلسلة. وهو إنزيم يعمل على كل الحموض الكيتونية ذات السلسلة المتفرعة والتي تنتج من نقل أمين الفالين واللوسين والإيزولوسين. مع تراكم هذه الحموض الكيتونية، فإنها يعطي البول رائحة شراب القيقب. يعاني الأطفال الرضع المصابون من صعوبة تغذيتهم ومن القيء، وتطور عيوب عقلية وخيمة ويمكن أن يكون المرض قاتلاً. تشمل المعالجة اقتطاعاً قوتياً للحموض الأمينية ذات السلسلة المتفرعة.

### اضطرابات حلقة البولة - التخلص من الأمونيا

#### Urea Cycle Disorder- Ammonia Disposal

كل عيوب حلقة البولة تؤدي إلى التداخل في إفراغ الأمونيا وإنتاج سمية الأمونيا (فرط الأمونيا الدموية). هذه السمية أكثر وخامة عندما يكون العيب في معقلقة الكربامويل



## Integration of Carbohydrate, Fat, Amino Acid Metabolism

hormone signaling. تنظم الفعالية الاستقلابية في النسيج المتنوعة لتخزين الطاقة عند وجود وفرة في الوقود المتناول، وتميل لاستهلاك مخازن الطاقة من أجل الحفاظ على غلوكوز الدم في حالة الصيام أو المحمصة. تنظم أفعال الهرمونات نقاطاً حاسمة في السبل المختلفة لتجنب التفاعلات التنافسية، في عملية تدعى بالتنظيم المتبادل reciprocal (الجدول 1.13). وهكذا: إذا ما حرض هرمون ما موجة الفسقة في الخلية، فسيكون التأثير تفعيل إنزيمات في أحد السبل، وإلى تعطيل إنزيمات في السبيل المعاكس (المنافس). لكل هرمون يؤثر على استقلاب الكربوهيدرات والحموض الأمينية تأثيرات متسقة على نسجها الهدف من خلال آلية تأشيرها. من المهم أن يبقى في الذهن أن الفعل الهرموني يكون متوافقاً دوماً مع الخصائص التفارغية allosteric properties المستبطنة لكل إنزيم على حدة.

### الأنسولين هرمون الطعام

#### Insulin-A Hormone for Feasting

تظهر أفعال الأنسولين الاستقلابية بشكل أساسي في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي (الشكل 1.13). إن تأثير الأنسولين العام هو تعزيز تخزين الوقود. يكتنف هذا الفعل كلاً من تخليق الغليكوجين في الكبد والعضلات، وتخليق ثلاثيات الغليسريد بشكل أولي في الكبد بالإضافة للنسيج الشحمي. إن تواقى تفعيل الأنسولين للإنزيمات المخزنة للطاقة (مثل مخلقة الغليكوجين وتعطيل الإنزيمات المحركة للطاقة) مثل فسفوريلاز الغليكوجين) هو نتيجة نزع فسفات هذه الإنزيمات. يعزز الأنسولين أيضاً زيادة تخليق الإنزيمات (مثلاً

### المحتويات

#### التأثيرات الهرمونية في الاستقلاب

الأنسولين هرمون الطعام (الوليمة)

الغلوكاغون هرمون الصيام

الأيبيفرين هرمون في حالات الهرب أو لمحاربة

القشرانيات السكرية هرمون الكرب المستمر

#### حالة الإطعام الجيد

استقلاب الكبد في حالة الإطعام الجيد

استقلاب النسيج الشحمي في حالة الإطعام الجيد

استقلاب العضلة في حالة الإطعام الجيد

استقلاب الدماغ في حالة الإطعام الجيد

#### حالة الصيام

استقلاب الكبد في حالة الصيام

استقلاب النسيج الشحمي في حالة الصيام

استقلاب العضلات في حالة الصيام

استقلاب الدماغ في حالة الصيام

#### حالة المَحْمَصَة

استقلاب الكبد في حالة المَحْمَصَة

استقلاب النسيج الشحمي في حالة المَحْمَصَة

استقلاب العضلات في حالة المَحْمَصَة

استقلاب الدماغ في حالة المَحْمَصَة

#### حالة الداء السكري المعتمد على الأنسولين - غير المعالج

استقلاب الكبد في حالة IDDM

استقلاب النسيج الشحمي في حالة IDDM

استقلاب العضلات في حالة IDDM

استقلاب الدماغ في حالة IDDM

### ●●● التأثيرات الهرمونية على الاستقلاب

#### HORMONAL INFLUENCES ON METABOLISM

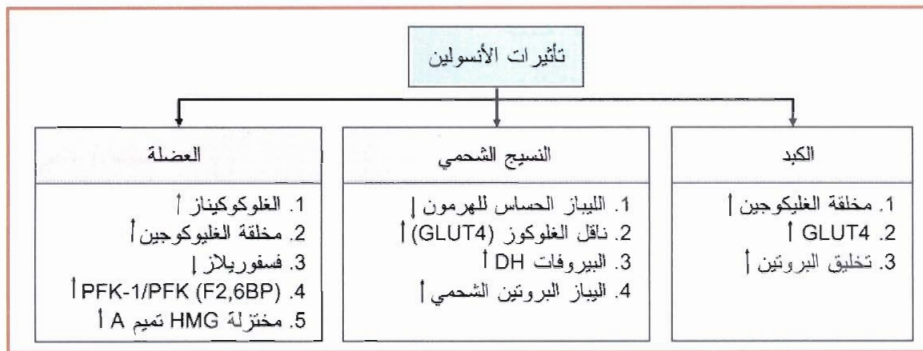
تناسق كل السبل الاستقلابية بالإشارة الهرمونية

الحاوية على مستقبلات ناقل الغلوكوز (GLUT4) إلى سطح الخلية. يزيد الأنسولين أيضاً قبط  $K^+$ ، لأن مسالك إشارة الأنسولين تنظم إيجابياً up-regulates الناقل الغشائي  $Na^+/K^+$  ATPase.

غلوكوكيناز وفسفوفركتوكيناز) من خلال التأثير على الانتساخ الجيني gene transcription، بالإضافة إلى ذلك يزيد الأنسولين قبط الغلوكوز من قبل العضلات والنسيج الشحمي من خلال تعزيز إزفاء Translocation الحويصلات

الجدول 1.13: التنظيم الهرموني والتفريقي للسبيل الاستقلابية

الصفات المميزة	الداء السكري النمط 1 غير المعالج	المخصصة
1. استحداث السكر	يزداد	ينقص
2. تحلل الغليكوجين	يزداد	غياب الغليكوجين
3. سكر الدم	فوق المجال الطبيعي	دون المجال الطبيعي
4. البروتين العضلي	يتدرك لاستحداث السكر	يحافظ عليه
5. تخليق الجسم الكيتوني	حماض كيتوني ممرض	فرط كيتون الجسم، لكن ليس بحماض كيتوني
6. الوقود الدماغي	الغلوكوز فقط	الغلوكوز والكيتونات



الشكل 1.13: التأثيرات الاستقلابية للأنسولين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات.

إن مستقبل الأنسولين رباعي القسيمات tetramer يملك ميدانه domain الموجود في العصارة الخلوية فعالية تيروزين كيناز تنفعل عندما يرتبط الأنسولين إلى الميدان خارج الخلوي (انظر الشكل 5.10). يحرض ارتباط الأنسولين بالمستقبل الفسفة الذاتية للميدان داخل العصارة الخلوية، ويتبع بفسفة البروتين الإشاري في العصارة الخلوية (ركيزة مستقبل الأنسولين IRS-1 insulin receptor substrate)، مما يحفز سبل الإشارة التي تحدث الاستجابات داخل الخلية للأنسولين. تسبب زيادة النسخ الشحمية تنظيمياً سلبياً down-regulation لتخليق مستقبل الأنسولين، في حين أن فقدان الوزن يقود إلى التنظيم الإيجابي up-regulation لتخليق المستقبل.

الأنسولين هرمون يتحرر استجابة لتناول الكربوهيدرات. يتم تخليقه من قبل خلايا-β البنكرياسية بشكل طليعة غير فعالة هي طليعة الأنسولين "proinsulin"، الشطر الحمال للبروتين proteolytic cleavage الذي يخضع له الأنسولين ينتج الببتيد C-peptide (C = connecting) والأنسولين الفعال الذي يتركب من سلسلتين A و B مرتبطتين بروابط ثنائية السلفيد disulfide. يتحرر تحرير كل من الأنسولين والببتيد C بشكل أولي بتركيز الغلوكوز الدموي، ورغم أنه يتحرر أيضاً ببعض الحموض الأمينية (مثل الأرجنين) والببتيدات المعدية المعوية (الببتيد المثبط المعددي gastric inhibitory peptide) والببتيد المشابه للغلوكاغون (Glucagon-like peptide) وبالنتيجة العصبي.

وتثبط إنزيمات أخرى بشكل متواقت. على سبيل المثال تنبه الفسفة أنزيمات فسفوريلاز الغليكوجين وذلك من أجل تحريك الغليكوجين، في حين أنها تثبط إنزيمات مثل مخلقة الغليكوجين التي تساهم في تخزين الغليكوجين، وتنبه الفسفة أيضاً لليياز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي. يجب تحريك الدهون من المخازن الشحمية من أجل التزويد بالطاقة لاستحداث السكر.

### الأبينيفرين هرمون الهرب أو المحاربة

#### Epinephrine-A Hormone for Fleeing or Fighting

تشاهد الأفعال الاستقلابية للأبينيفرين (الأدرينالين) بشكل أساسي في العضلات والنسيج الشحمي، لكنه يُفعل أيضاً في الكبد (الشكل 3.13). وهو يعمل مع أبينيفرين النور على تحريك الطاقة من أجل استجابة الهرب أو المحاربة. تتضمن التأثيرات تحلل الغليكوجين في العضلات والكبد، وتحريك الدهون في النسيج الشحمي.

#### الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

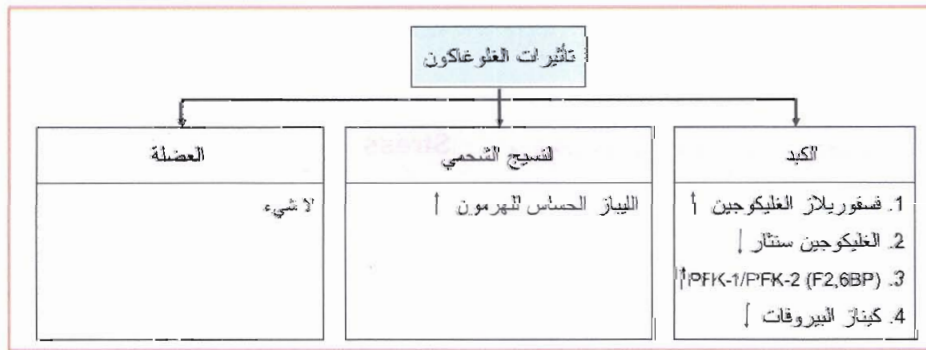
##### إفراز الأنسولين ثنائي الطور Biphasic insulin secretion

يتحرر الأنسولين بطورين. الأول، طور التحرر السريع يمثل تحرر طبيعة الأنسولين proinsulin المنجزة والتي تستنفذ بسرعة. الطور الثاني يمثل التخليق الجديد للأنسولين ويوضح هذا أن الغلوكوز ينبه أيضاً انقماح mRNA.

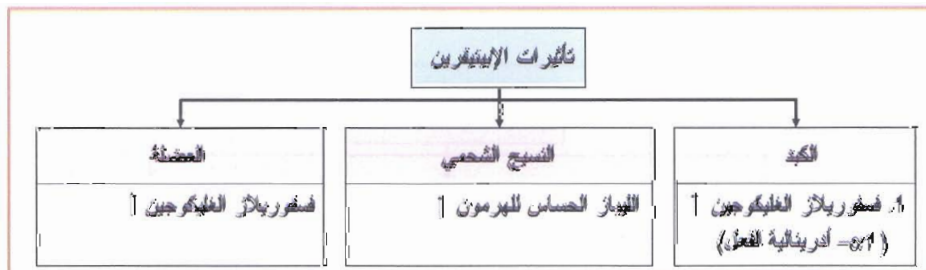
#### الغلوكاغون هرمون الصيام

##### Glucagon-A Hormone for Fasting

تشاهد الأفعال الاستقلابية للغلوكاغون في الكبد بشكل أساسي (الشكل 2.13). إن التأثير العام للغلوكاغون هو تعزيز تحلل الغليكوجين واستحداث السكر في الكبد وذلك لمنع نقصي سكر الدم الصيامي. يتم تنبيه إفراز الغلوكاغون من الخلايا  $\alpha$ -بنكرياسية بواسطة تراكيز الغلوكوز الدورانية الأقل من الطبيعية (أقل من 70 مع/ل). تتقارن مستقبلات الغلوكاغون مع بروتينات G المنبهة التي ترسل موجة من الفسفة عبر الخلية من خلال تنبيه إنزيم مخلقة الأدينيلات لزيادة مستويات أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP داخل الخلية. إن الفسفة بالبروتين كيناز A تنبه بعض الإنزيمات



الشكل 2.13: التأثيرات الاستقلابية للغلوكاغون في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.



الشكل 3.13: التأثيرات الاستقلابية للأبينيفرين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.

القشرانيات السكرية هو التنظيم السلبي down-regulated الـ IRS-1، فإن التأثير العام للقشرانيات السكرية مضادة للأنسولين أو "ضد للتنظيم" "counter regulatory". تعمل القشرانيات السكرية بالتأثير على DNA النووي لتعدل من سرعة تخليق الإنزيمات بدل إظهار تأثيراتها عبر سبيل الرسائل الثاني.

### نقاط رئيسية عن التأثيرات الهرمونية على الاستقلاب

- يعد الأنسولين والغلوكاغون الهرمونين الرئيسيين في التنظيم قصير الأمد لتركيز جلوكوز الدم تحت الشروط الفيزيولوجية الطبيعية.
- يعمل الأنسولين على خفض سكر الدم (تأثير خافض لسكر الدم) في حين يعمل الغلوكاغون على زيادة الجلوكوز الدموي.
- يعمل الأنسولين بشكل أولي على نزع فسفة الإنزيمات في حين يعمل الغلوكاغون بشكل أولي على نفسيتها.

### ●●● حالة الإطعام الجيد

#### THE WELL-FED STATE

يتحدد تنظيم الاستقلاب في حالة الإطعام الجيد (شكل 5.13) بشكل أولي من خلال اندفاق influx الجلوكوز من المعى. الفترة الممتدة حتى 4 ساعات بعد تناول الوجبة الطبيعية ترافق مع وجود نسبة أنسولين إلى غلوكاغون مرتفعة، وذلك تتصف بسبب امتصاص الجلوكوز القوي. كل المكونات القوية القابلة للهضم، مثل الحموض الأمينية والحموض الدهنية قصيرة السلسلة ومتوسطة السلسلة تنقل مباشرة إلى الكبد، باستثناء الحموض الدهنية طويلة السلسلة. لا يلعب الأدرينالين أو القشرانيات السكرية دوراً ملحوظاً في الاستجابة الهرمونية لحالة الإطعام.

مستقبلات الأدرينالين (الأبينيفرين) في العضلات والنسيج الشحمي هي مستقبلات  $\beta$ -الأدرينية (وهي تعمل عبر بروتينات G التي تنبه موجة الفسفة في الخلية عبر تنبيه محلقة الأدينيلات بشكل مشابه لاستجابة الغلوكاغون) يقود ذلك إلى تحريك الجلوكوز من الغليكوجين لإنتاج الطاقة في العضلات، وتحريك الحموض الدهنية الحرة من النسيج الشحمي لاستخدامها كمصدر للطاقة في كل من العضلات والكبد.

مستقبلات الأبينيفرين في الكبد هي المستقبلات  $\alpha_1$ -الأدرينية الفعلة (والتي تعمل من خلال بروتينات Gq التي تفعل الفوسفوليباز C وتنبه كيناز البروتين المعتمدة على الكالسيوم  $Ca^{++}$ ). يؤدي ذلك أيضاً إلى تفعيل فسفوريلاز الغليكوجين كما هو ملاحظ مع الغلوكاغون.

#### الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

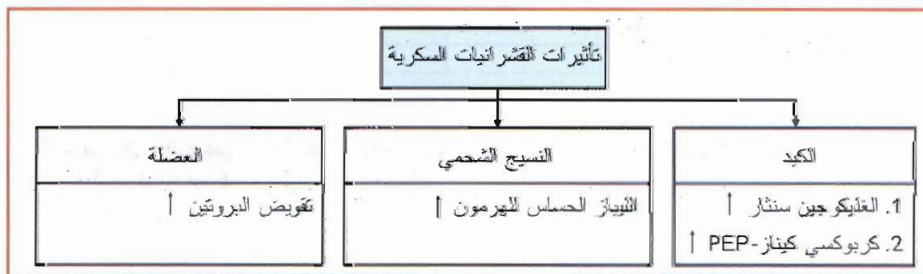
##### إفراز الأبينيفرين Epinephrine secretion

يحفز إفراز الأدرينالين من لب الكظر adrenal بنبضات impulses من الأعصاب الودية قبل العقدة preganglionic استجابة للكراب stress والتمرين لمطول ونقص سكر الدم الرضخ trauma.

#### القشرانيات السكرية- هرمونات الكرب المستمر

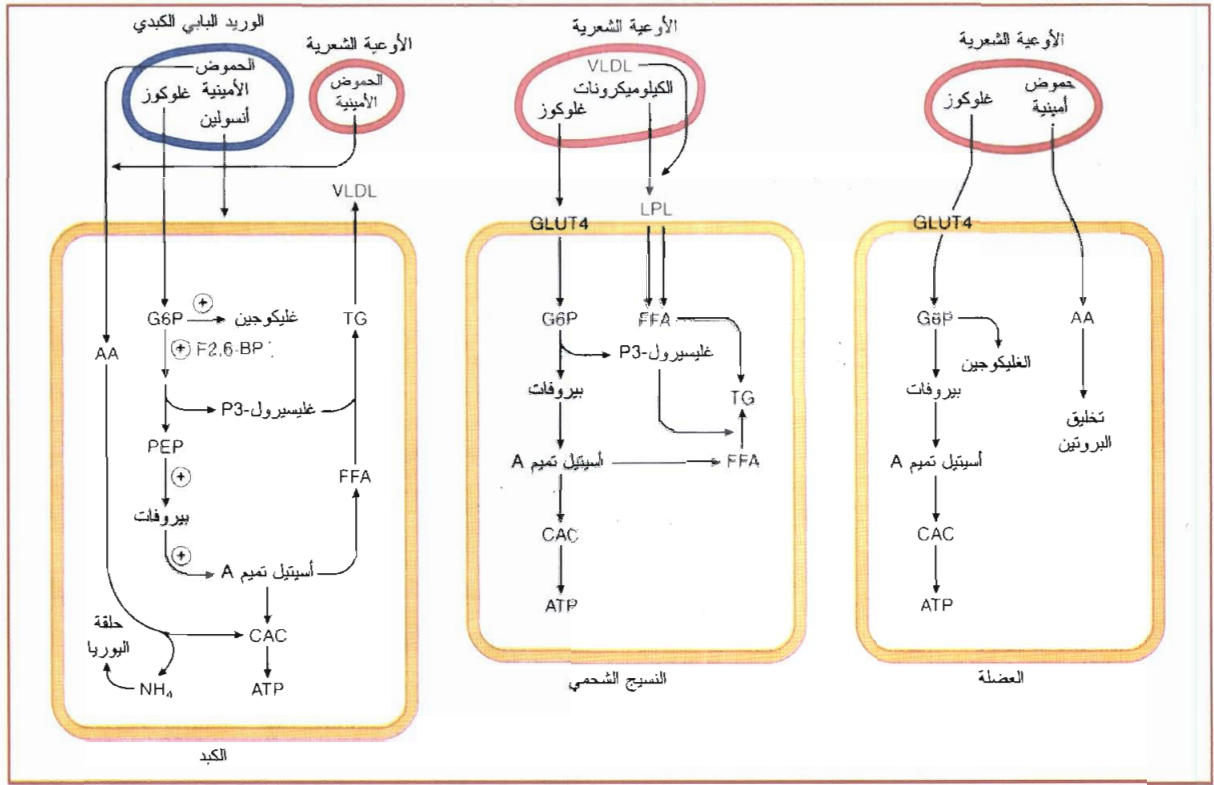
#### Glucocorticoids-Hormones for Sustained Stress

إن القشرانيات السكرية هي هرمونات ستيرويدية يتم إنتاجها من الغدة الكظرية لمساعدة النسيج على الاستجابة للكراب الاستقلابي طويل الأمد (الشكل 4.12). يتم تخليقها استجابة للهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH الذي يتحرر من النخامية، لذا يصل وقت الاستجابة لها إلى عدة أيام بدل دقائق كما هو في الأبينيفرين. وبما أن أحد تأثيرات



الشكل 4.13: التأثيرات الاستقلابية للقشرانيات السكرية في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.





الشكل 5.13: الاستقلاب في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي في حالة الإطعام الجيد. تنقل الهرمونات والوقود في وريد الباب الكبدية مباشرة إلى الكبد، في حين أن تلك الموجودة في الشعيرات الدموية فإنها تأتي من الدوران العام.

### علم الأنسجة HISTOLOGY

#### هرمونات الكبد الكظرية Adrenal stress hormones

القتريات السكرية هرمونات ستيرويدية تنتج من قبل قشر الكظر adrenal cortex في حين ينتج الأبينفرين (الأدرينالين) من لب الكظر adrenal medulla. وبذلك تتشارك منطقتي غدة الكظر في الاستجابة قصيرة الأمد وطويلة الأمد للكرب (الإجهاد).

الشكل منزعج الفسفات الفعال من نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase التي تحرض أيضاً بالأنسولين، تؤمن كميات كبيرة من acetyl-CoA من أجل تخليق الحموض الدهنية الحرة (FFA) وتخليق الكوليستيرول. تؤمن زيادة G6P أيضاً الركيزة المطلوبة من أجل الفرع التأكسدي oxidative branch في سبيل البنترول فوسفات (PPP) من أجل تأمين NADPH اللازمة في عملية تخليق الحموض الدهنية الحرة FFA. تتم أسترة الحموض الدهنية الحرة إلى ثلاثيات الغليسيريد وتنقل إلى النسيج الشحمية في جزئيات بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً (very low density lipoprotein VLDL) يحرض الأنسولين أيضاً تحول

### استقلاب الكبد في حالة الإطعام الجيد

#### Liver Metabolism in Well-Fed State

يسبب الأنسولين في حالة الإطعام الجيد تحريض الكبد على تخليق الغليكوجين والدهن والكوليستيرول. تتكيف الغلو كوكيناز لتحسس Trap اندفاق الغلو كوز الكبير من الوريد البابي portal الكبدية بعد تناول وجبة. يكون هذا الإنزيم فعالاً فقط عند التراكيز العالية من الغلو كوز (10-20 mm)، ولا يتشبط بمنتج الإنزيم (غلو كوز 6-فسفات) (كما في الهكزوكيناز الذي يوجد في النسيج الأخرى). بالإضافة لذلك فإن الشكل المفسفر الأقل فعالية لمخلقة الغليكوجين والذي يتشكل خلال حالة الصيام قادر على الاستجابة بسرعة لتخزين تراكيز G6P المتزايدة على شكل غليكوجين لأن G6P منه تفارغي له. في النهاية يعمل الأنسولين على تحويل مخلقة الغليكوجين إلى شكل كامل الفعالية منزعج الفسفات من خلال زيادة عامة في فعالية الفسفاتاز.

يقود إلى تشكل الغليكوجين. تقود زيادة تضمين الحموض الأمينية إلى بروتين العضلات إلى النمو العضلي. وتقدم هذه الكتلة العضلية مصدراً للهيكل الكربونية من أجل استحداث السكر الكبدى خلال الصيام. بذلك يقدم تخليق البروتين جزئياً آلية لتخزين الطاقة.

### استقلاب الدماغ في حالة الإطعام الجيد

#### Brain Metabolism in the Well-Fed State

لا يستطيع الدماغ استعمال الحموض الدهنية الحرة كمصدر للطاقة ولا يملك مخازن غليكوجين. إن مصدره الوحيد للطاقة هو الاستقلاب الهوائي للغلوكوز (باستثناء فترات المخصصة الشديدة حيث يستخدم الأجسام الكيتونية). وقد تم إثبات ذلك من خلال الأعراض التي تظهر في نقص الأكسجة hypoxia ونقص سكر الدم مثل التخليط confusion، ضعف الحركة، اضطراب الرؤية.

### ●●● حالة الصيام THE FASTING STATE

يحدد تنظيم الاستقلاب في حالة الصيام بشكل أولي بتناقص الغلوكوز من الدم (الشكل 6.13)، والذي يعلن انتهاء امتصاص الوقود من المعى، وتبدأ حالة الصيام بعد آخر وجبة بحوالي 3 ساعات بعد الأكل ويمكن أن تستمر لمدة 4-5 أيام قبل الدخول في حالة المحمصة. يسبب انخفاض نسبة الأنسولين/الغلوكاغون انزياح shift اتجاه العمليات الاستقلابية لزيادة تحلل الغليكوجين والذي يتبع باستحداث السكر للحفاظ على غلوكوز الدم. ويمكن أن يلعب الأبينفرين دوراً هاماً في الاستقلاب الصيامي.

### استقلاب الكبد في حالة الصيام

#### Liver Metabolism in the Fasting State

في حالة الصيام، يسبب الغلوكاغون تحرك الغلوكوز من الغليكوجين في الكبد (تحلل الغليكوجين) وتخليق الغلوكوز من الأوكزوالوسيتات والجليسيرول (استحداث السكر). ينبه الغلوكاغون زيادة cAMP مما يؤدي إلى زيادة الفسفرة بواسطة البروتين كيناز A. تفعل موجة الفسفرة المنتشرة عبر الكبد

acetyl-CoA إلى كوليستيرول من خلال تفعيل مختزلة HMG CoA تيميم A (HMG-CoA reductase). تنقل جزيئات VLDL الكوليستيرول وثلاثيات الغليسيريد المخلفين حديثاً إلى النسيج المحيطية.

### التشريح ANATOMY

#### وريد الباب الكبدى Hepatic portal vein

يحمل وريد الباب الكبدى الدم من المرير الشعري في capillary bed في مستوى المعى إلى المرير الشعري في الكبد دون المرور عبر القلب ويضمن هذا الترتيب للكبد أن يراقب كل محتويات القوت أولاً باستثناء الحموض الدهنية طويلة السلسلة. ولا يشمل ذلك فقط المغذيات nutrients وإنما أيضاً الأجسام الأجنبية بيولوجياً xenobiotics (كل من الأدوية drugs والسموم toxins) والتي تحتاج إلى نزع السمية detoxification. وحتى تحرر الأنسولين والغلوكاغون يمر عبر وريد الباب الكبدى، وهذا يضمن أن الكبد يرى الأنسولين والغلوكاغون المتحررين حديثاً أولاً.

### استقلاب النسيج الشحمي في حالة الإطعام الجيد

#### Adipose Tissue Metabolism in the Well-Fed State

بعد تناول الوجبة، تنبه النسبة المرتفعة للأنسولين/غلوكاغون السبل في النسيج الشحمي، مما يؤدي إلى تخليق ثلاثيات الغليسيريد وتخزينها. وتؤدي زيادة قبط الغلوكوز المخفزة بواسطة GLUT4 المحرك بالأنسولين إلى زيادة تحلل الغلوكوز وإنتاج الغليسيرول 3-فسفات (الهيكسل الأساسي لأسترة الحموض الدهنية الحرة). إن زيادة فعالية نازعة هيدروجين البيروفات تؤمن acetyl CoA من أجل تخليق الحموض الدهنية، وبالتالي تكمل تخليق الحموض الدهنية في الكبد. إن زيادة مستويات الأنسولين تثبط الليباز الحساسة للهرمون مما يمنع تحريك الدهن. التنظيم الإيجابي لليباز البروتين الشحمي بواسطة الأنسولين يعزز تحرر وقبط الحموض الدهنية من الكيلومكرونات chylomicrons وVLDL لتضمينها في ثلاثيات الغليسيريد (انظر الفصل 20، البروتين الشحمي).

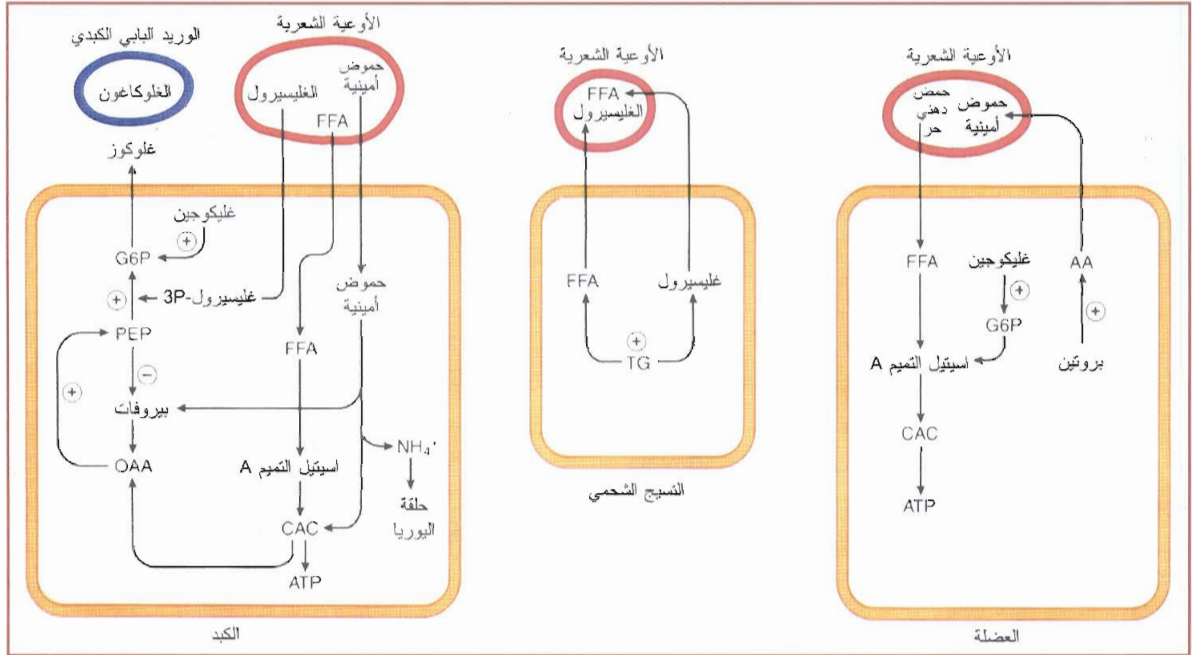
### استقلاب العضلات في حالة الإطعام الجيد

#### Muscle Metabolism in the Well-Fed State

تعزز النسبة المرتفعة من الأنسولين/الغلوكاغون تخزين الطاقة في العضلات. تقترن زيادة قبط الغلوكوز بواسطة GLUT4 المحرك بالأنسولين مع تفعيل مخلقة الغليكوجين مما

إنزيمات مثل فسفوريلاز الغليكوجين في تدرك الغليكوجين وبشكل متواقت تثبط تخليق الغليكوجين. يمنع تثبيط glycogen synthase عودة التخليق العثي futile للغليكوجين من الغلوكوز 1-فسفات (G1P) عن طريق UDP-Glc. يحول

إنزيمات مثل فسفوريلاز الغليكوجين في تدرك الغليكوجين وبشكل متواقت تثبط تخليق الغليكوجين. يمنع تثبيط glycogen synthase عودة التخليق العثي futile للغليكوجين من الغلوكوز 1-فسفات (G1P) عن طريق UDP-Glc. يحول



الشكل 6.13: الاستقلاب في الكبد والعضلات والأنسجة الشحمية في حالة الصيام. تنقل الهرمونات والوقود من وريد الباب الكبدي مباشرة إلى الكبد، في حين أن تلك الموجودة في الشعيرات الدموية فإنها تأتي من الدوران العام.

2. تعطيل كيناز البيروفات *pyruvate kinase*. إن فسفة كيناز البيروفات بواسطة كيناز البروتين A ينقص الدارة العثية لتحول فسفوينول بيروفات (PEP) عائدة إلى بيروفات. بدلاً من ذلك يتحول PEP إلى F1,6-BP عن طريق تحلل السكر العكوس. يتم تثبط كيناز البيروفات بواسطة الألائين وثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP)، ويرتفع كلاهما خلال استحداث السكر.

إن زيادة قبط الكبد للحموض الأمينية من قبل الكبد (التي تشتق من تقويض البروتين في العضلات) خلال الصيام تقدم الهيئات الكربونية اللازمة لاستحداث السكر (على سبيل المثال يتحول الألائين إلى البيروفات). إن التراكيز الزائدة من  $\text{NH}_4^+$  الناتجة من نزع أمين الحموض الأمينية يتم

**التشريح ANATOMY**

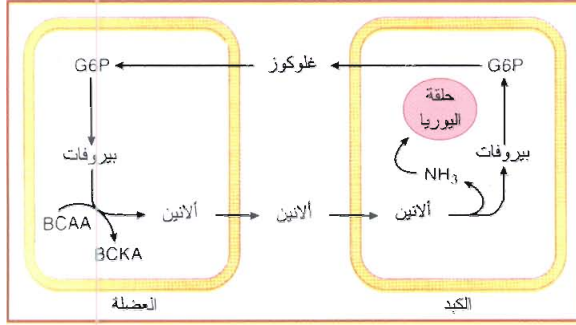
**قبط القوت لمفياً: Lymphatic dietary uptake**

تعاد أمثرة الحموض الدهنية طويلة السلسلة إلى ثلاثيات الغليسريد بعد امتصاصها من المعى وبعاد ضمها repackaged في جسيمات الكيلوميكرونات. lymphotrons particles. تدخل الدوران اللمفي وتعتبر اقناة الصدرية thoracic duct ثم تدخل منطقة الموصل junction تحت لتفرقة اليسرى subclavian والأوردة الوداجية الغائرة internal jugular veins. تمتص المواد التولية في الدهن الأخرى من القوت مثل الفيتامينات القوية في الدهن عبر هذا الطريق.

ينبه استحداث السكر، المصدر الثاني للغلوكوز، بواسطة الغلوكاغون عبر آليتين:

1. **انقاص تشكل F2,6BP**. إن نقص تخليق F2,6BP يزيل بشكل متواقت تنبيه فسفو فركتوكيناز-1 (phosphor-1 fructokinase) في حين تزداد فعالية فركتوز-1,6-بيس فسفاتاز fructose 1,6bisphosphatase، مما يؤدي لزيادة في تحول F1,6BP إلى F6P.

الحرارة في الدوران بشكل مرتبط مع ألبومين المصل. يستخدم الكبد والعضلات الحموض الدهنية الحرة كمصدر طاقة أساسي خلال الصيام عن طريق الأكسدة  $\beta$  في المتقدرات. يتم تحويل الغليسيرول إلى الغليسيرول 3-فسفات في الكبد ويستخدم كركيزة لاستحداث السكر.



الشكل 7.13: حلقة الألانين كآلية لنقل النتروجين: ينتج الألانين في العضلات لينقل النتروجين من الحموض الأمينية متفرعة السلسلة (BCAA). يجب استقلاب هذه الحموض في العضلات لأن الكبد يفتقد الإنزيمات الضرورية لاستقلابها. بعد نقل الأمين في العضلات تدخل الحموض الكيتونية متفرعة السلسلة الناتجة حلقة حمض السيترريك لتنتج ATP. يتحول الألانين إلى غلوكوز في الكبد ليمتج تحريه إلى الدم وتحويله إلى بيروفات في العضلات وبذلك لا يوجد تخليق صاف للغلوكوز.

### استقلاب العضلات في حالة الصيام

#### Muscle Metabolism in the Fasting State

في غياب الأنسولين المحرض لتخليق البروتينات، يوجد انزياح باتجاه تدرك صافٍ لبروتينات العضلات. تؤمن زيادة إمداد الحموض الأمينية الهياكل الكربونية المطلوبة لاستحداث السكر الكبدي. تنقل معظم الحموض الأمينية المتحررة من البروتينات العضلية مباشرة إلى الكبد حيث ينقل أمينها transaminated وتتحول إلى غلوكوز. إن الألانين والغلوتامين هي الحموض الأمينية الرئيسية المتحررة من العضلات مما يدل على إعادة توزيع reshuffling شاملة للكربون والنتروجين في النسيج العضلي. تتحول الحموض الأمينية متفرعة السلسلة (إيزولوسين، لوسين، فالين) إلى حموض  $\alpha$ -كيتونية في العضلات عن طريق نقل الأمين إلى البيروفات محولة إياه إلى الألانين والذي ينقل إلى الكبد. يتبع نقل الألانين إلى الكبد تحويله إلى غلوكوز ليعود إلى العضلات لتشكيل بيروفات

استقلابها في الكبد عن طريق حلقة اليوريا، مما يؤدي إلى زيادة إفراغ اليوريا في البول وحدوث توازن نتروجيني سلبي. تؤمن الطاقة اللازمة لاستحداث السكر من أكسدة الحموض الدهنية المشتقة من تحلل الشحم في النسيج الشحمي. وهكذا فإن أكسدة الحموض الدهنية تزيد تراكيز ATP كما تزيد تركيز كل من acetyl-CoA والسيترات citrate. تعد ATP و acetyl-CoA والسيترات مستفعلات هامة خلال استحداث السكر:

- يفعل acetyl-CoA كربوكسيلاز البيروفات التي تحول البيروفات إلى أوكزالوسيتات (OAA) للاستخدام في سبيل استحداث السكر.
- تثبيط إنزيم نازعة هيدروجين البيروفات بواسطة acetyl-CoA يؤدي لزيادة تحويل البيروفات باتجاه الأوكزالوسيتات.
- تثبط السترات تفارغياً الفسفوفركتوكيناز-1، مما يمنع الدارة العيشية مع الفركتوز 6,1-بسيس فسفاتاز.
- إن زيادة تراكيز ATP تثبط تحلل السكر، في حين أنها تزود الطاقة لاستحداث السكر.

إن الغليسيرول المشتق من تحلل الشحم في النسيج الشحمي يقبض بواسطة الكبد ويفسفر بواسطة كيناز الغليسيرول، لذا يساهم ذلك في تأمين هياكل كربونية إضافية لاستحداث السكر الكبدي.

يحدث جزء من عملية توليد الكيتون في الكبد، خاصة خلال الصيام الطويل. حيث تذهب الأجسام الكيتونية بشكل أولي إلى العضلات كوقود بديل، وفي هذه الحال يكون الحمض الكيتونسي ketosis خفيفاً وغير هام سريرياً.

### استقلاب النسيج الشحمي في حالة الصيام

#### Adipose Tissue Metabolism in the Fasting State

يحفر كل من نسبة الأنسولين/الغلوكاغون المنخفضة وتحرر الأبينيفرين (الأدرينالين) تشكّل الشكل المفسفر الفعال إنزيم من الليباز الحساس للهرمون، الذي يشطر ثلاثيات الغليسيريد إلى غليسيرول وحموض دهنية حرة. يتم نقل الحموض الدهنية

على غلوكوز الدم، يتحول الاستقلاب للحفاظ على غلوكوز الدم وتوفير البروتين من التدرج المستمر (الشكل 8.13). بعد 3-5 أيام من الصيام فإن الاعتماد المتزايد على الحموض الدهنية والأجسام الكيتونية كمصدر للوقود يمكن الجسم من المحافظة على غلوكوز الدم بحوالي 60-65 مغ/دل (في الحالة الطبيعية 70-100 مغ/دل)، ليوفر بروتين العضلات للفترات الطويلة دون غداء. يتم إنتاج  $\text{NH}_4^+$  أقل وينقص إفراغ اليوريا في البول.

### استقلاب الكبد في حالة المخفضة

#### Liver Metabolism in the Starvation State

يعد الحمض الكيتوني الناتج عن زيادة الإنتاج الكبدي للأجسام الكيتونية العلامة الأكثر مشاهدة في المخفضة. في غياب الأنسولين يزداد باستمرار تحرك الحموض الدهنية من النسيج الشحمي، لأن المقر الوحيد لتنظيم أكسدة الدهن يكون على مستوى النسيج الشحمي، في حين تستمر أكسدة الحموض الدهنية في الكبد بشكل ظاهر. يزاح تراكم أستيل التميم A من خلال توليد الكيتون ketogenesis لإنتاج الأجسام الكيتونية أستيوأسيتات aceto-acetate،  $\beta$ -هيدروكسي بوتيرات ( $\beta$ -hydroxy butyrate). إن هذه الركائز والتي هي أشكال للمواد الدهنية الذوابة في الماء تُستقلب لـ acetyl-CoA، وتستخدم لإنتاج الطاقة في العديد من النسيج (العضلات، الدماغ، الكلية)، ولكن لا يمكن أن تستخدمها كريات الدم الحمراء أو الكبد. إن الأستيون هو كيتون يتشكل بشكل متواقت من تحريب الأستيوأسيتات مما يعطي النفس رائحة الفاكهة.

يتباطأ استحداث السكر بسبب نقص تزويد الهياكل الكربونية من الحموض الأمينية الناتجة عن تقويض البروتينات العضلية، لكن الغليسيرول المتحرر من تحلل الشحم في النسيج الشحمي يدعم مستويات منخفضة من استحداث السكر في الكبد والذي يُعد النسيج الوحيد الذي يحتوي إنزيم كيناز الغليسيرول (غلوكوز) → غليسيرول 3-فسفات → غليسيرول).

أكثر من جديد وتدعى هذه الحلقة حلقة الألانين (الشكل 7.13). ينتج عن حلقة الألانين نقل صاف للنتروجين من الحموض الأمينية المتفرعة إلى الكبد ولكن بالنتيجة لا يحدث هناك إنتاج صاف للغلوكوز. في حين يمكن أن يزود تدرج الغليكوجين بالغلوكوز كوقود في فترات الجهد القصيرة، فإن الحموض الدهنية الحرة تقدم مصدراً أساسياً للوقود في العضلات خلال الصيام. ولأن العضلات تفتقر لإنزيم G6Pase، فلا يمكن لتدرج الغليكوجين العضلي أن يسهم في غلوكوز الدم.

### استقلاب الدماغ في حالة الصيام

#### Brain Metabolism in the Fasting State

يعتمد الدماغ على تحلل الغليكوجين واستحداث الغلوكوز الكبدي للحفاظ على تراكيز غلوكوز دم طبيعية، لأنه يستمر باستخدام الغلوكوز كمصدر للطاقة خلال فترة الصيام.

### نقاط رئيسية عن حالة الصيام والإطعام الجيد

- تستجيب النسيج الكبدية لزيادة الأنسولين بتخزين الغليكوجين وتخليق الدهن، وتستجيب لزيادة الغلوكاغون بتخليق الغلوكوز وحرق الدهن.
- تستجيب النسيج الشحمية للأنسولين بزيادة قبط الدهن وتخزينه، وتستجيب للبينيفرين بتحريك الدهن.
- يستجيب النسيج العضلي للأنسولين بتخليق البروتينات والغليكوجين، ويستجيب للبينيفرين بتحريك الغليكوجين الخاص به ليستخدمه كمصدر للطاقة.
- يستخدم الدماغ الغلوكوز من أجل الطاقة دائماً إلا خلال المخفضة حيث يحرق الأجسام الكيتونية وذلك من أجل توفير غلوكوز الدم.

### ●●● حالة المخفضة

#### THE STARVATION STATE

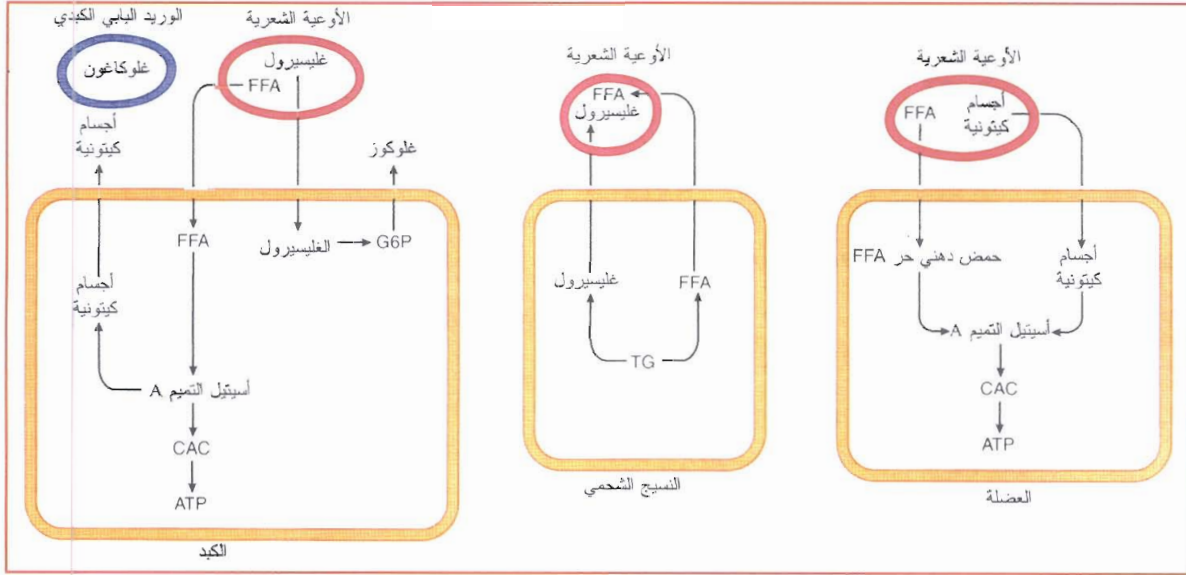
لا يعد الاستقلاب في المخفضة امتداداً لحالة الاستقلاب الصيامي. فالاستقلاب الصيامي يستبق الوجبة التالية، وهو قادر على الإزاحة السريعة عائداً إلى حالة الإطعام الجيد. ومن جهة أخرى لا يستطيع الاستقلاب في حالة المخفضة أن يستبق الوجبة التالية لذا فبدلاً من تحطيم البروتينات للحفاظ

للهرمون، المقر الوحيد لتنظيم الهرموني لأكسدة الحموض الدهنية. لا تقدم الحموض الدهنية الحرة فقط مصدراً لتشكيل الجسم الكيتونسي في الكبد، لكن أيضاً كمصدر للوقود لمعظم النسيج الأخرى مثل العضلات والقلب (لكن ليس ذلك في

### استقلاب النسيج الشحمي في حالة المخفضة

#### Adipose Tissue Metabolism in the Starvation State

التأثيرات المشتركة لغياب الأنسولين وارتفاع تراكيز الأبينيفرين الناجم عن كرب المخفضة تفعّل الليباز الحساسة



الشكل 8.13: استقلاب الكبد والعضلات والنسيج الشحمي في حالة المخفضة. الهرمونات والوقود الموجودة في وريد نهاب الكبد تأتي مباشرة من الكبد في حين أن الموجودة في الشعيرات الدموية تأتي من الدوران العام.

الغلو كوز فقط لإنتاج الطاقة وإن نقص استخدام الغلو كوز من قبل الدماغ ينقص الحاجة لاستحداث السكر الكيدي من العضلات وبذلك يوفر بروتين العضلات بشكل غير مباشر.

خلايا الدم الحمراء). يشكل الغليسيرول المتحرر من فعالية الليباز المصدر الشحمي الوحيد المعتد به لذرات الكربون المستخدمة لاستحداث السكر.

### استقلاب العضلات في حالة المخفضة

#### Muscle Metabolism in the Starvation State

ينقص تدرك البروتينات العضلية في حالة المخفضة، ويتم التزود بمعظم الطاقة من الحموض الدهنية الحرة والأجسام الكيتونية. وباستدامة حالة المخفضة يزداد اعتماد العضلات على الحموض الدهنية الحرة وبذلك توفر الغلو كوز والأجسام الكيتونية لكي يستخدمها الدماغ.

### استقلاب الدماغ في حالة المخفضة

#### Brain Metabolism in the Starvation State

توفر زيادة استخدام الدماغ للجسم الكيتونسي الغلو كوز الدموري لكي تستخدمه خلايا الدم الحمراء التي تعتمد على

#### الباثولوجيا PATHOLOGY

سوء التغذية الكالورية البروتينية Protein-Calorie malnutrition  
سوء التغذية الكالورية البروتينية هي حالة تشمل مدخولاً غير كافٍ للبروتينات و/أو الكربوهيدرات. يحدث ذلك في بعض حالات الرضخ trauma أو مرضى الجراحة الذين لديهم حالة تقويض مرتفعة أو في بعض المجتمعات في البلدان النامية underdeveloped countries. إن داء كواشيوركور kwashiorkor شكل من سوء التغذية يكون فيه عوز البروتينات أكبر من عوز الكربوهيدرات ويعاني كثير من الأنسجة التفتك لكن السمير الرئيسي لهؤلاء المرضى هو البطن الوارم بسبب الوذمة (حين ascites) والتي تنتج عن نقص تركيز الألبومين المصلي. داء السغل Marasmus هو شكل من سوء التغذية يكون فيه عوز الكربوهيدرات أكبر من عوز البروتين، ولا يشاهد الحين في هذا الشكل من المخفضة زعم حدوث تفتك للأنسجة مثل هزال عضلي، ومعظم البروتينات في مرضى السغل تستخدم في استحداث السكر.

2. ينتج ضياع العضلات muscle wasting من التدرك الزائد لبروتين العضلات.
  3. ينتج الحمض الكيتوني من التحريك الزائد للحموض الدهنية من النسيج الشحمي.
  4. ينتج فرط ثلاثيات الغليسيريد في الدم عن نقص فعالية ليباز البروتين الشحمي في النسيج الشحمي وزيادة أسترة الحموض الدهنية في الكبد.
- ولكن عند التدقيق في الموضوع نجد أن الاستجابة الاستقلابية في داء السكري تختلف عنها في المخمصة في عدة نواح، لأن المخمصة تنجم عن نقص في الوقود لا نقص في الأنسولين. لذلك عند توفر الوقود ونقص الأنسولين فإن الآليات الطبيعية للصيام والمخمصة تستجيب بشكل شاذ.

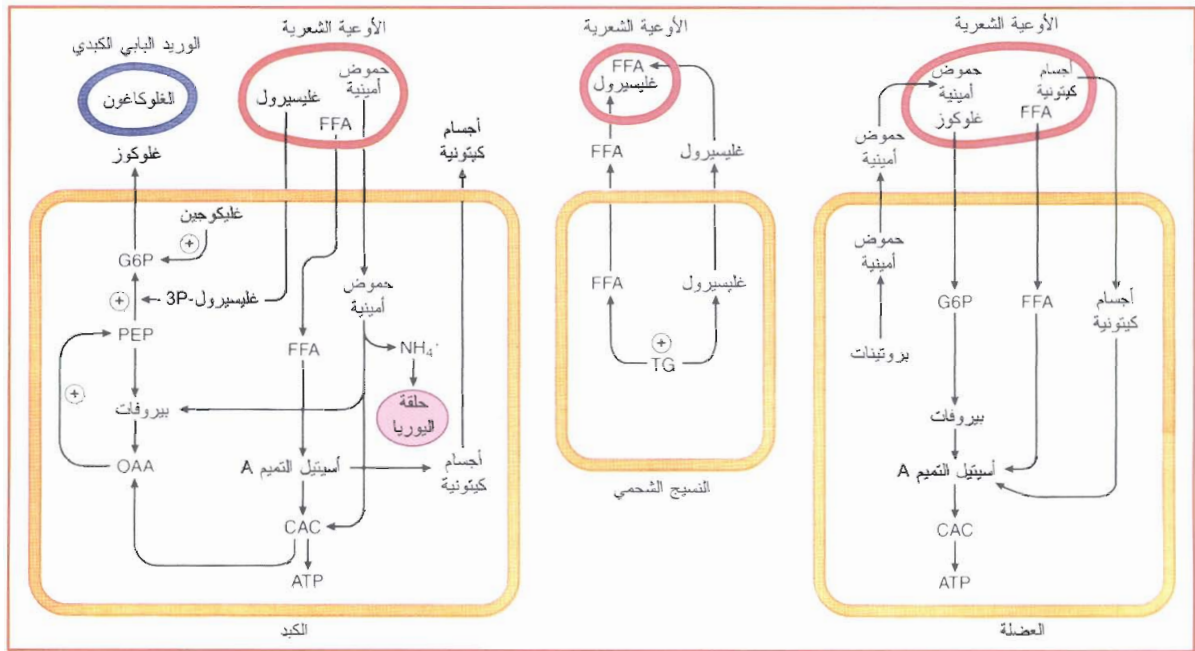
## ●●● حالة الداء السكري المعتمد على

### الأنسولين غير المعالج IDDM

#### THE UNTREATED INSULIN-DEPENDENT DIABETIC STATE

ينجم الداء السكري المعتمد على الأنسولين (IDDM) dependent diabetes mellitus من تحرب الخلايا-β، مما يزيل المصدر الداخلي الوحيد للأنسولين. ينمط typify غياب الأنسولين أيضاً كحالة مخمصة مما يقود إلى بعض التشابه بين IDDM غير المعالج والمخمصة (الشكل 9.13). يسبب غياب الأنسولين أربعة شذوذات استقلابية مميزة:

1. فرط سكر الدم الناتج عن زيادة إنتاج الغلوكوز الكبدي ونقص قبطة من مستقبلات GLUT4 الحساسة للأنسولين في النسيج الشحمي والعضلات.



الشكل 9.13: استقلاب الكبد والنسيج الشحمي والعضلات في حالة الداء السكري نبط 1 غير المعالج. تأتي كل من الهرمونات والوقود الموحد في وريد الباب الكبدي مباشرة من الكبد في حين أن الموجودة في الشعيرات الدموية تأتي من الدوران العام.

استحداث السكر. وهكذا يزداد الناتج الكبدي من الغلوكوز على الرغم من حقيقة وجود وفرة في غلوكوز الدم. تستخدم الحموض الأمينية المتحركة من العضلات كمصدر للهيكل الكربونية كما وصف في حالة الاستقلاب في الصيام.

### استقلاب الكبد في حالة IDDM

#### Liver Metabolism in the IDDM State

يفسر الكبد المستويات المنخفضة من نسبة الأنسولين/الغلوكاغون كإشارة لنقص سكر الدم، مما يؤدي إلى تنبيه

الداء السكري - كما يشاهد في حالة الصيام - ومن أجل تحريك الهياكل الكربونية التي تستخدم في استحداث السكر حتى عند عدم الحاجة له، يتم استهلاك الحموض الأمينية من العضلات أيضاً في حلقة حمض الستريك لتعويض فقدان السكر الذي لا يمكن نقله إلى الخلية.

### استقلاب الدماغ في حالة IDDM

#### Brain Metabolism in the IDDM State

يبقى غلوكوز لدم المصدر الوحيد للوقود في الدماغ في حالة الداء السكري غير المعالج بسبب وفرة الإمداد بالغلوكوز. ولذلك لا يستخدم الدماغ الأجسام الكيتونية كما يحدث خلال المخمصة.

#### نقاط رئيسية عن المخمصة والداء السكري المعتمد على الأنسولين غير المعالج

- خلال المخمصة تزود الحموض الدهنية المتحركة من النسيج الشحمي والأجسام الكيتونية المنتجة في الكبد الطاقة المطلوبة للأنسجة باستثناء RBCs والكبد.
- تميز السكري نمط 1 بغياب الأنسولين ولذلك يبدي مميزات كل من الصيام والمخمصة.
- يهدد مرضى السكر ضرر قصير الأمد من الحمض الكيتوني ومن عدم توازن الكهارل وضرر طويل الأمد من فرط سكر الدم وفرط ثلاثيات الغليسريد في الدم.

إن كميات أستيل التميم A (cetyl CoA) المفرطة الناتجة من نقل الحموض الدهنية تُحوَّلُ بعيداً عن حلقة حمض الستريك المشبعة إلى إنتاج الأجسام الكيتونية. يكون معدل إنتاج الأجسام الكيتونية في الداء السكري أعلى من المخمصة بشكل ملحوظ مما يشكل حالة مهددة للحياة.

### استقلاب النسيج الشحمي في حالة IDDM

#### Adipose Tissue Metabolism in the IDDM State

يقود غياب الأنسولين إلى تحريك غير مسيطر عليه للحموض الدهنية الحرة التي تشكل مصدراً لإنتاج الأجسام الكيتونية في الكبد. تزداد ليباز لبروتين الشحمي lipoprotein lipase بوجود الأنسولين وتنقص في غيابه، مما يسبب زيادة مستويات الكيلوميكرونات وVLDL. بما أن قبط لغلوكوز في الخلايا الشحمية معتمد على الأنسولين، فالتقل المعيب يساهم أكثر في مستويات غلوكوز دم مرتفعة شاذة.

### استقلاب العضلات في حالة IDDM

#### Muscle Metabolism in the IDDM State

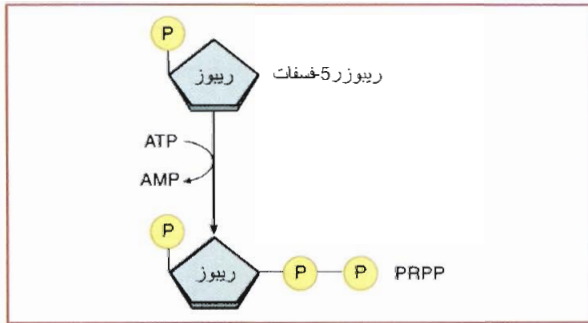
يمنع نقص الأنسولين قبط الغلوكوز من قبل نسيج العضلات مما يساهم إضافياً في التراكم المرتفعة الشاذة من غلوكوز الدم. ينقص تخليق البروتين ويزداد تدرجه في حالة



14

## استقلاب البورينات والبريميدينات والمركبات وحيدة الكربون Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

البورينات والبريميدينات بكميات كافية من التخليق الجديد de novo لذلك لا توجد متطلبات قوية لهذه المركبات عند توفرها في القوت أو من التدرك الاستقلابي يمكن أن تتم إعادة تدويرها recycling من خلال السبل الإنقاذية salvage pathway.



الشكل 1.14: تخليق 5-بيروفوريبوزيل-1-بيروفوسفات

5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP). تتم فسفرة ريبوز 5-فسفات ribose-5-phosphate في سبل البنتوز فسفات بخطوة واحدة.

### ●●● تخليق البورين PURINE SYNTHESIS

#### تخليق 5-فسفوريبوزيل-1-ريوفوسفات

#### 5-phosphoribosyl-1-ribo-phosphate (PRPP) synthesis

إن الحزيء الطليعة لكل من التخليق الجديد والعلاج الإنقاذي للبورينات والبريميدينات هو الشكل المفعّل من الريبوز 5-فسفات هو 5-فسفوريبوزيل-1-بيروفوسفات (PRPP) الذي يتم إنتاجه من الفسفرة ثنائية الفسفات لمركب الريبوز 5-فسفات (الشكل 1.14). يستهلك هذا التفاعل اثنين من

### المحتويات

#### تخليق البورين

تخليق 5-فسفوريبوزيل-1-ريوفوسفات

تخليق فسفوريبوزيل أمين

إنتاج AMP و GMP من الطليعة IMP الشائعة

البورين المستنقذ

تدرك البورينات إلى حمض اليوريك

#### تخليق البريميدين

تشكيل أسبارتات الكاربامويل

تخليق نوكلويدات البريميدينات من الأوروتات

تخليق التيميديلات

البريميدين المستنقذ

تخليق الريبونوكليوتيدات منقوصة الأكسجين

التحول البيني بين النوكليوزيدات الفسفافية

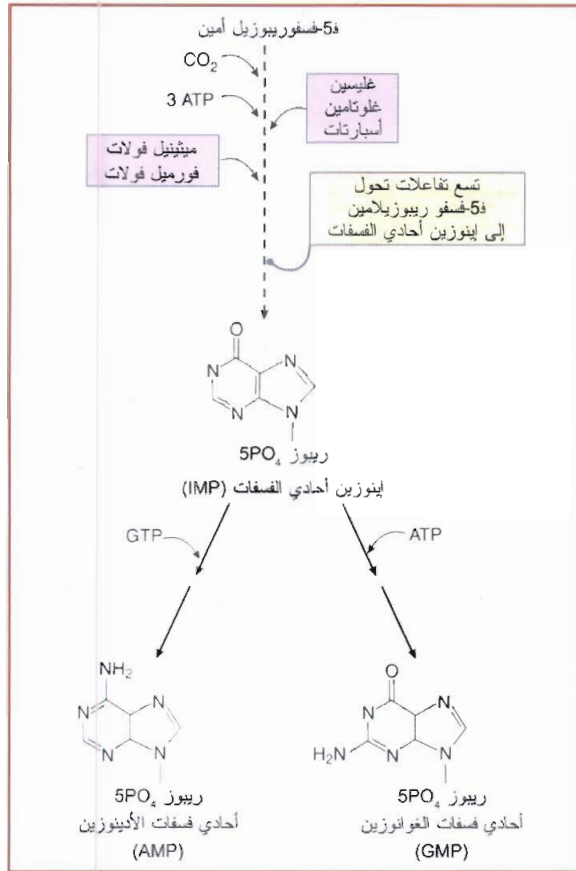
الأمراض المتعلقة باستقلاب النوكليوتيدات

متلازمة ليش-نيهان

نقص نازعة أمين الأدينوزين

النقرس

البورينات والبريميدينات جزيئات حلقة حاوية على النتروجين، وتشكل منها بنية اللب core للنوكليوتيدات. تقوم النوكليوتيدات بعدد كبير الأدوار الرئيسية في الخلية: فهي تقدم ركائز عالية الطاقة للعديد من التفاعلات الابتنائية anabolic reaction، وتقدم طلائع لتخليق الـ DNA و RNA، وتعمل في التأثير داخل الخلية intracellular signaling (على سبل المثال cAMP)، وتشارك في بنية بعض تائم الإنزيمات مثل Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>)، FAD، والتميم A (coenzyme A). بما أنه يتم إنتاج



الشكل 3.14: تشكل IMP من الحموض الأمينية، CO<sub>2</sub>، والفولات ذات الكربون الوحيد.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### الققرس في داء فون غيركه Gcut in Von Gierke's Disease

يتميز مرضى داء فون غيركه بارتفاع PRPP الناتج عن الزيادة في الفرع اللا تأكسدي في سبيل فسفات البنتوز. ينتج عن زيادة الغلوكوز 6-فسفات glucose 6-phosphate زيادة تركيز لكل متوسطة تحلل السكر والتي تتضمن الغليسيرالدهيد 3-فسفات (G3P) glyceraldehides 3-phosphate والفركتوز 6-فسفات (F6P) fructose 6-phosphate ويمكن أن يقود كليهما إلى ارتفاع ريبوز 5-فسفات ribose 5-phosphate. هذا بدوره يزيد من تركيز PRPP والذي يزيد قسرياً إنتاج البورينات مما يؤدي إلى ارتفاع حمض البوريك والققرس.

### إنتاج AMP و GMP من الطليعة IMP الشائعة

#### Production of AMP and GMP from a Common IMP Precursor

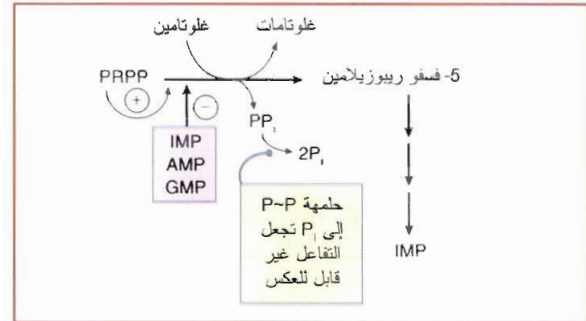
تمثل IMP مفترق طرق لأنه يتم تحويلها إما إلى AMP أو GMP من خلال سبيلين يتطلبان خطوتين فقط. يبقى نتاج كل من المركبين في السبيل بتوازن عن طريق التنظيم المتصالب cross-regulation، العملية التي يكون فيها المنتج النهائي لأحد السبيلين مطلوباً من أجل إتمام السبيل الآخر. يتطلب

الروابط عالية الطاقة عن طريق نقل مجموعة البيروفسفات إلى سكر الريبوز.

### تخليق الفسفو ريبوزيلامين

#### Phosphoribosylamine Synthesis

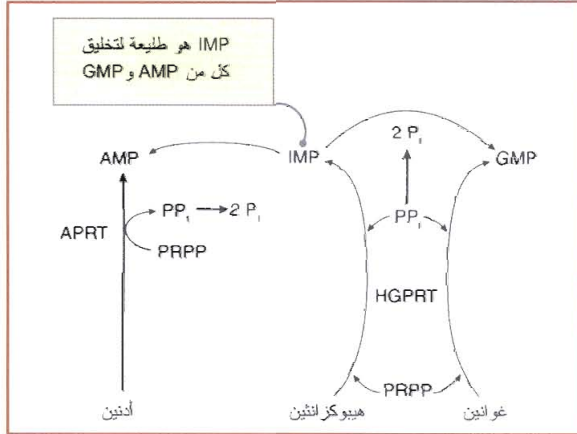
تم إضافة المكون الأول في حلقة البورين (أمين) إلى PRPP بواسطة إنزيم ناقل الأמיד amidotransferase لتشكيل 5-فسفو ريبوزيلامين 5-phosphoribosylamine (الشكل 2.14). يعد هذا التفاعل الخطوة الملزمة والمحددة للسرعة rate-limited في تخليق البورين. يمنع تنظيم الارتجاع لهذا التفاعل من قبل المنتجات النهائية للسبيل - أحادي فسفات الأدينوزين (AMP) وأحادي فسفات الغوانوزين (GMP) وأحادي فسفات الإينوزين (IMP) - من فرط إنتاج البورينات. بالمقابل فإن تنظيم الارتجاع المسبق بواسطة تراكم PRPP المرتفعة سيتخطى AMP و GMP وتثبيط IMP.



الشكل 2.14: تشكيل 5-فسفو ريبوزيلامين من PRPP. يوازن تنظيم الارتجاع المسبق يتوازن مع التثبيط بالارتجاع بواسطة أحادي فسفات الإينوزين (IMP) وأحادي فسفات الغوانوزين (GMP) وأحادي فسفات الأدينوزين (AMP). تشير ~ إلى رابط عالي الطاقة.

تشمل سبيل البورين تسعة تفاعلات تشمل مكونات متنوعة من حلقة البورين مما يقود لإنتاج IMP (الشكل 3.14). تتضمن حلقة البورين مشاركة من هيكل الغليسين الكلي وتروجين أمين الأسبارتات وتروجين أميد الغلوتامين بالإضافة إلى الكربون O<sub>2</sub> من CO<sub>2</sub> وإضافتين لوحد الكربون من رباعي هيدروفولات. يُخدم المنتج النهائي لهذا السبيل (IMP) كمتوسط لاصطناع AMP و GMP.

الذي يشكل الأدينيلات من الأدينين. يتشارك الهيبوكسانتين مع الغوانين بالإنزيم ناقلة فسفوريبوزيل هيبوزانثين-غوانين hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) والذي ينتج الإينوزينات inosinate والغوانيلات، على التوالي.



الشكل 5.14: سبيل العلاج الإنقراضي للبورين. يتم تحويل الأسس الحرة الأدينين والهيبوزانثين والغوانين إلى AMP و IMP و GMP على التوالي. يلعب دور معطٍ للريبوز فسفات Ribose phosphate (PRPP) Adeninephosphoribosyl transferase APRT ناقلة فسفوريبوزيل الأدينين

### نقاط رئيسية عن البورينات

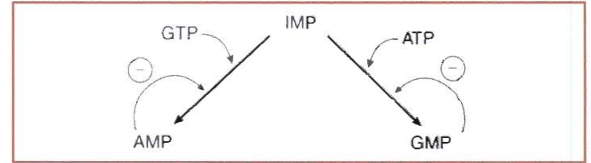
- تتجمع البورينات على جزيئة ريبوز 5-فسفات، وذلك على عكس البيريميدينات التي تخضع لتجميع وإعادة ترتيب الحلقة قبل ارتباطها على جزيئة الريبوز.
- إن الإينوزين أحادي الفسفات هو المتوسط البوريني الأول الذي يحمل حلقة سليمة.
- إن زيادة تحول الفسفوريبوزيل أمين phosphoribosylamine إلى IMP كما في النقرس تؤدي إلى زيادة تحول IMP إلى حمض اليوريك أكثر من فرط إنتاج AMP و GMP لأن هذه المنتجات النهائية تنظم تخليقها الذاتي.

### تدرك البورينات إلى حمض اليوريك

#### DEGRADATION OF PURINES TO URIC ACID

يمكن للخلايا أن تتخلص من البورينات الفائضة التي لا تحتاجها في العلاج الإنقراضي للبورينات. إن المنتج النهائي

تخليق GMP وجود ثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP) بالخطوة التي تضيف المجموعة الأمينية من الغلوتامين. يتطلب تخليق AMP وجود ثلاثي فسفات الغوانوزين (GTP) في خطوة تضيف المجموعة الأمينية من الأسبارتات (الشكل 4.14). وهكذا نجد أن تجميعة pool الأدينيلات تحد من تركيز تجميعة الغوانيلات والعكس صحيح.



الشكل 4.14: التنظيم المتصلب لتخليق AMP و GMP من IMP. ثلاثي فسفات الغوانوزين GTP مطلوب من أجل تخليق AMP، وثلاثي فسفات الأدينوزين ATP مطلوب لتخليق GMP. تعمل المنتجات النهائية على بقاء تخليقها ذاتياً.

تساعد تجميعة الأدينيلات أيضاً في الحفاظ على تراكيز اليوريدين أحادي الفسفات (UMP) والتيميدين أحادي الفسفات (TMP) والسيتيدين أحادي الفسفات (CMP) يتوازن مع النوكليوتيدات البورينية، لأن ATP يعمل كمستفعل تفرغي إيجابي allosteric effector لسبيل تخليق البيريميدين (انظر تخليق البيريميدين). إن نتيجة عُرا loops تنظيم الارتجاع التفرغي هي لتأمين إعاضة متوازنة للنوكليوتيدات عند استهلاكها.

### العلاج الإنقراضي للبورين Purine Salvage

إن القلب الطبيعي لكل من جزيئات RNA و DNA ينتج كميات وافرة من الأسس البورينية والبيريميدينية المتشكلة سابقاً. إن سبيل العلاج الإنقراضي تسمح بعودة دورة هذه الأسس وتستخدم في إعادة تخليق النوكليوتيدات. يشمل العلاج الإنقراضي للبورين اثنين من إنزيمات ناقلة الفسفوريبوزيل تكون وظيفتهما نقل مجموعة الفسفوريبوزيل من PRPP إلى الأسس الحرة المتشكلة من تدرك الحمض النووي. ينتج عن ذلك أحاديات النوكليوتيد mononucleotides، كما هو مبين في (الشكل 5.14). يمتلك الأدينين إنزيمه الخاص (adenine phosphoribosyl transferase)

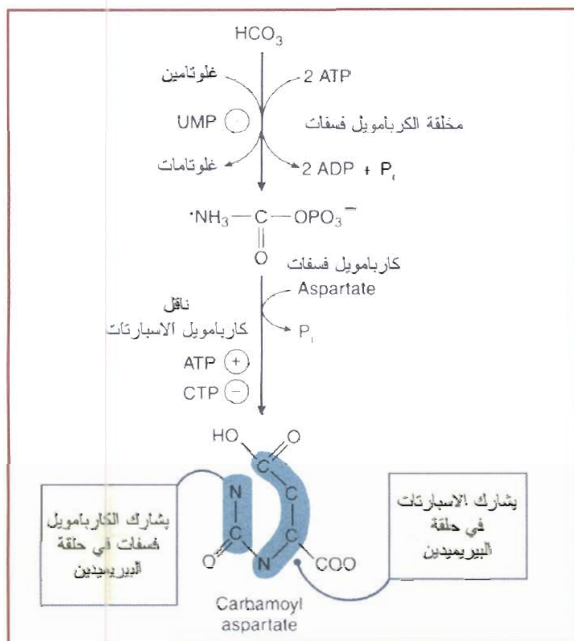
## ●●● اصطناع البيريميدين

## PYRIMIDINE SYNTHESIS

## تشكل أسبارتات الكاربامويل

## Formation of Carbamoyl Aspartate

يملك الكاربامويل أسبارتات Carbamoyl Aspartate كل مكونات الحلقة البيريميدينية النهائية (الشكل 7.14). يتشكل من تكثف الأسبارتات مع فسفات الكاربامويل phosphate. عندما يتم إغلاق الحلقة، يتم تحويلها من خلال سبيل تخليقي إلى المنتجات النهائية: ثلاثي فسفات البورين uridine triphosphate (UTP) وثلاثي فسفات السيتيدين cytidine triphosphate (CTP) والتميديلات thymidylate.

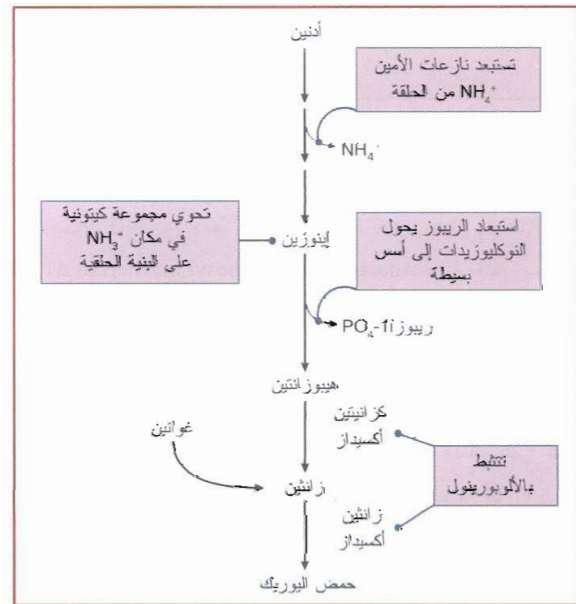


الشكل 7.14: تشكيل أسبارتات الكاربامويل Carbamoyl Aspartate. تتشكل فسفات الكاربامويل Carbamoyl phosphate من الأمونيا والبيكرينات والغلوتامين وتتحول إلى أسبارتات الكاربامويل. تثبط المنتجات النهائية للبيريميدين UMP و CTP بالارتجاع السبيل. يخفز البورين ATP تخليق البيريميدين. مما يساعد في المحافظة على توازن البورينات والبريميدينات.

إن الطبيعة المباشرة لأسبارتات الكاربامويل هي فسفات الكاربامويل. وتتشكل هذه الطبيعة في الهولي في تفاعل يحفز

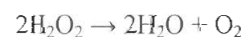
لتدرك جميع البورينات هو حمض اليوريك uric acid، الذي يتم إفراغه في البول.

على الرغم من أن تدرك الأدينين يمكن أن يحدث بطرق متعددة (الشكل 6.14)، تتجمع كل هذه السبل في النهاية لتشكيل الإينوزين Inosine. ويتحول الإينوزين أحد النوكليوزيدات بعدها إلى هيپوزانثين hypoxanthine (أساس بوريني) عن طريق نزع سكر الريبوز على شكل ريبوز 1-فسفات ribose 1-phosphate. يخضع الهيپوزانثين hypoxanthine بدوره لعمل إنزيم أكسيداز الهيپوزانثين hypoxanthine oxidase ليشكل الزانثين xanthine. يتم تشكيل الزانثين أيضاً من مركب بوريني آخر وهو الغوانين



الشكل 6.14: تدرك البورين إلى حمض اليوريك. متوسطات البورين التي تتحول كلها إلى زانثين ومن ثم تتحول إلى حمض اليوريك.

بواسطة نزع الأمين deamination. يخضع الزانثين أيضاً لعمل إنزيم أكسيداز الزانثين xanthine oxidase ليشكل حمض اليوريك الذي يتم إفراغه في البول. ينتج تفاعل أكسيداز الزانثين xanthine oxidase أيضاً بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide، والذي يتحول إلى ماء و O2 بواسطة إنزيم الكاتالاز catalase.



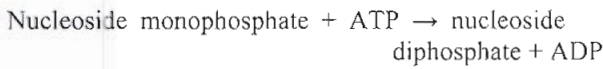


لكي يحول الريبونيكليوتيد ثنائي الفسفات إلى 2'-فسفات الديوكسي ريبونوكليوتيد 2'-deoxyribo- nucleotide phosphate (الشكل 9.14). إن الشكل المؤكسد من الثيوريدوكسين thioredoxin المتشكل من هذا التفاعل يعاد تدويره إلى الشكل المختزل بواسطة مختزلة الثيوريدوكسين في تفاعل يتطلب NADPH.

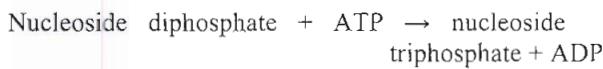
### ●●● التحول البيئي بين فسفات النوكليوزيد

#### NUCLEOSIDE PHOSPHATE

على الرغم من أنه يتم إنتاج النوكليوتيدات بشكل أحادي الفسفات، فإن ATP يمكن أن يُخدم كمعطٍ عام لمجموعة الفسفوريل. وبذلك يتم تحويل أحاديات الفسفات إلى ثنائيات الفسفات بواسطة إنزيم كيناز النيكليوزيد أحادي فسفات nucleoside monophosphate kinase:



ويتم تحويل الأشكال ثنائية الفسفات للنوكليوزيد إلى الأشكال ثلاثية الفسفات بواسطة إنزيم كيناز النيكليوزيد ثنائي فسفات nucleoside diphosphate kinase:



#### علم الأدوية PHARMACOLOGY

##### مضاهات الأسس النوكليوتيدية Nucleotide Base Analogs

تدخل المضاهات البنوية للأسس النوكليوتيدية إلى السبل داخل الخلية وتبدي تأثيراتها. تستخدم الأسس أو النوكليوتيدات عموماً من قبل الخلايا لأنها تنقل بسرعة أكبر إلى الخلايا ومن ثم يتم تفعيلها. أمثلة عن مضاهات البورينات مركبات مثيل الريفين للكافين، الثيورومين، الثيوفيلين (و-6-ثيوغوانين 6-thioguanine و-6-مركبتو) بورين ومن مضاهات البيريميديئات 5-فلوروراسيل (مضاهي للوراسيل) وبرومو يوريدين منزوع الأكسجين bromo-deoxyuridine (مضاهي للثيميدين) والأدوية المضادة لفيروس HIV مثل 2',3'-dideoxy-3'-azidothymidine (zidovudine, AZT) ومركب

نوكليوتيدات والشكل 8.14). تنتج عملية نزع الفسفات من dUMP الديوكسي يوريدين أحادي الفسفات (dUMP). بعدها ينقل إنزيم سينثاز الثيميديلات بمجموعة مثيل من 5,10-methylene tetrahyd- rofolate مشكلاً dTMP. ويشار إلى dTMP اختصاراً بـ TMP لأن الثيمين يوجد فقط في DNA. وتعطل فعالية سينثاز الثيميديلات بشكل متعذر العكس بواسطة دواء السرطان الفلوروراسيل fluorouracil.

#### العلاج الإنقاذي للبيريميدين Pyrimidine Salvage

يمكن أن يتم العلاج الإنقاذي للبيريميدين بواسطة ناقلة فوسفوريبوزيل للبريميدين pyrimidine phosphoribosyl transferase التي تستخدم PRPP لتشكيل النوكليوتيدات الهامة.

#### نقاط رئيسية عن اصطناع البيريميدين

- إن N-acetylglutamate الذي يبنه الشكل المتقدي لإنزيم مخلقة الكاربامويل فسفات Carbamoyl phosphate synthetase (دورة - حلقة - البورينا) ليس مفعلاً تفاعلياً للشكل الهولي (تخليق البيريميدين).
- يشير التنظيم المتصالب إلى المتطلب من الـ ATP في تخليق GMP والمتطلب من GTP في تخليق AMP، وبذلك فإن لسبيل واحد متطلب للمنتج النهائي من السبل المتناسق.

#### علم الأدوية PHARMACOLOGY

##### فعل الميتوتركسات Methotrexate Action

إن فعل سينثاز الثيميديلات thymidylate synthase يترك الفولات بشكل ثنائي هيدروفولات التي يجب أن تتجدد إلى شكل رباعي هيدروفولات tetradihydrofolate قبل أن تصبح متاحاً لوحيدات الكربون مجدداً. يتحفز التجدد بواسطة إنزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، وهو إنزيم حساس للمثبط التنافسي methotrexate لهذا السبب يستخدم methotrexate كمضاد ورم فعال، ويستخدم methotrexate عادة بالمشاركة مع عوامل أخرى لأن بعض الخلايا السرطانية يمكن أن تطور مقاومة تجاه الميتوتركسات.

### ●●● الأمراض المتعلقة باستقلاب النوكليوتيدات

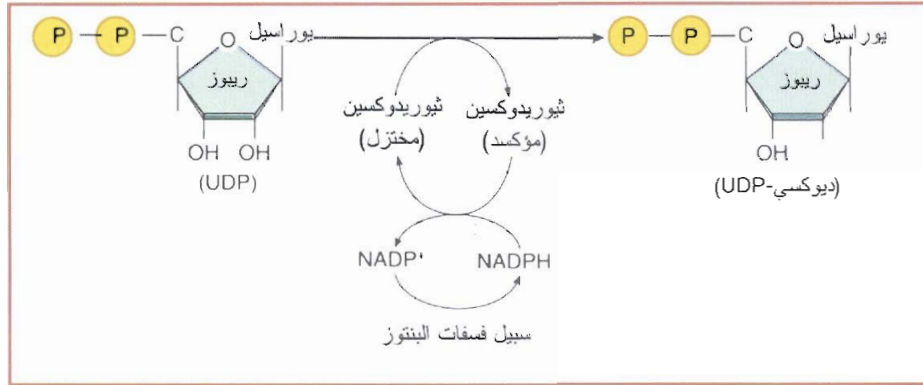
#### DISEASES RELATED TO NUCLEOTIDE METABOLISM

مجموعة من الأمراض التي تنجم عموماً عن عوز وراثي في الإنزيمات التي تتدخل في استقلاب النوكليوتيدات.

### ●●● تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات

#### DEOXYRIBONUCLEOTIDE SYNTHESIS

يميز الريبونيكليوتيد ثنائي الفسفات فقط من قبل إنزيم مختزلة ريبونيكليوتيد ribonucleotide reductase. يستخدم هذا الإنزيم ثيوريدوكسين thioredoxin المختزل كتميم عامل



الشكل 9.14: تفاعل مختزلة ريبونوكليوتيد. الثيوريدوكسين (الشكل المختزل) يتصرف كمتيم عامل مختزل في اختزال ribose في الموقع '2'. و NADPH المتشكلة من سبيل فسفات البنتوز تستخدم لتحديد الشكل المختزل من thioredoxin.

### النقرس Gout

يعاني مرضى النقرس من التهاب مؤلم يشبه التهاب المفاصل arthritis مؤلم ومدمر للنسج المفصالية joint tissues. وينجم الضرر damage النسيجي عن ترسب بلورات يورات أحادية الصوديوم إبرية الشكل فيها. وبما أن ترسب اليورات يعتمد على درجة الحرارة لذلك تتأثر المفاصل البعيدة (الأبرد) كما في مفاصل القدمين أولاً. وتنجم زيادة اليورات إما عن أسباب وراثية تؤدي في تشكيل PRPP أو عن نقص التصفية الكلوية لليورات. والأخير هو الأكثر شيوعاً.

### نقاط رئيسية عن تخليق الريبونوكليوتيد والنوكليوتيدات النوكليوزيدات

- لا يمكن أن يتم تحويل UMP إلى TMP بواسطة كيناز التيميدين بل يجب أن يتم تحويله أولاً إلى الشكل منقوص الأكسجين - الديوكسي.
- يتم إنتاج deoxyribose من اختزال الريبونوكليوتيد ثنائي الفسفات.
- يشارك رباعي هيدروفولات بتقديم مركبات وحيدة الكربون لبنية حلقة البورين وكذلك مجموعة المثلل الوظيفي على التيمين.
- الحموض الأمينية التي تساهم بتقديم الكربون والنتروجين لبنية النوكليوتيدات هي الغليسين، الغلوتامين، والأسبارتات.

### متلازمة ليش-نيهان Lesch-Nyhan Syndrome

إن متلازمة ليش-نيهان Lesch-Nyhan syndrome هي مرض قاتل ينتج عن عوز إنزيم العلاج الإنقاضي HGPRT. تظهر لدى المرضى أعراض النقرس وتشوهات ذاتية self-mutilation وتخلّف عقلي mental retardation. ارتفاع حمض اليوريك في الدم والبول عند المرضى ينجم عن زيادة تراكيز الهيبوزانثين والغوانين والتسي لا يمكن أن تعالج إنقاذياً، ولذلك يجب إفراغها بشكل حمض اليوريك.

### عوز نازعة أمين الأدينوزين

#### Adenosine Deaminase (ADA) Dficiency

ينجم عن عوز نازعة أمين الأدينوزين adenosine deaminase (ADA) deficiency مرض عوز المناعة المشترك اللوخيم sever combined immunodeficiency. يسبب غياب هذا الإنزيم تراكم الديوكسي (Deox ATP) في الخلايا اللمفاوية والذي يثبط مختزلة الريبونوكليوتيد ribonucleotide reductase مؤدياً لتثبيط تخليق الـ DNA. بما أن اللمفاويات تخضع لانقسام خلوي cell division خلال الاستجابة المناعية الطبيعية لذلك فإن تخليق DNA المبطأ يؤدي إلى موت الخلية cell death ونقص المناعة immune deficiency.





## Organization, Synthesis, and Repair of DNA

### تنظيم وتخليق وتصليح الدنا

#### المحتويات

#### تنظيم الدنا

الجسيمات النووية

الجينات الكاذبة

الدنا المكرر والبنقولات

#### تخليق الدنا

الدورة الخلية

تشكل الشوكة المنتسخة

بلمرة الديوكسي ريبونوكليوتيد

القراءة التصليحية

التيلوميراز والقسيمات الطرفية

المنتسخة العكسية

#### طفرة الدنا والتصليح

تصليح عدم التطابق

تصليح استئصال القاعدة

تصليح استئصال النوكليوتيد

التصليح المباشر

تصليح الطاق المزوج

### الجسيمات النووية Nucleosomes

عندما يتم مزج الدنا المنقى purified مع البروتينات الهستونية فإنها تتشارك لتشكيل الجسيمات النووية nucleosomes، الوحدة البنوية الأساسية في الكروماتين chromatin. يشكل الدنا فرط التفاف بحيث يلتف مرتين حول ثمانية من الهستونات ليشكل جسيم نووي فردي. ويحتوي الكروماتين على جسيماً نووياً فردياً في كل 200 أساس على طول الدنا وهذا الدنا كاف ليلتف حول اللب الثماني ويبقى هناك 30 زوجاً أساسياً تترك لتشكيل رابط مع الجسيم النووي التالي. ويتشارك الهستون الخامس الهستون H1 مع الناحية الرابطة.

• وتسمى الهستونات المركبة للثمانية H4 و H3 و H2B و H2A.

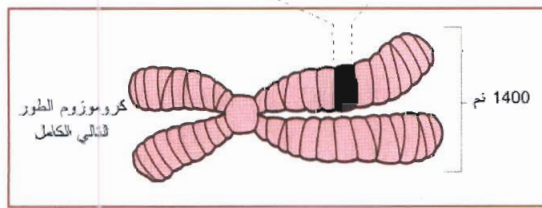
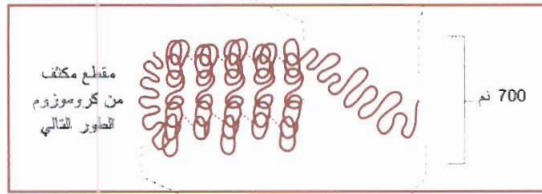
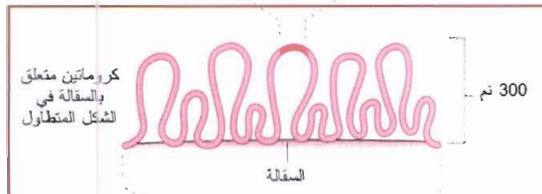
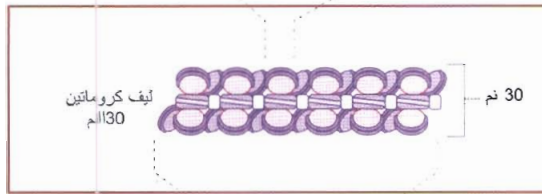
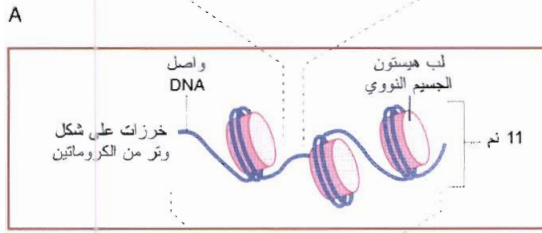
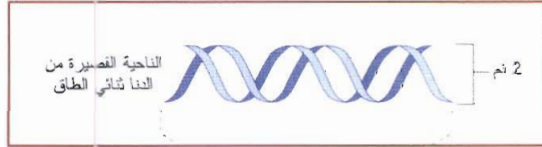
• متواليات الحمض الأميني لكل هستون محفوظة بشدة highly conserved (حفظت متشابهة kept similar) عبر الأنواع.

### ●●● تنظيم الدنا DNA ORGANIZATION

يعكس تنظيم حمض الديوكسي ريبونوكليوتيد Deoxy-ribonucleic acid (DNA) الحقيقات النواة eukaryates مميزات رئيسيتين له: طول كبير جداً ووفرة المتواليات sequences غير المرمزة noncoding. ويجب أن يبقى طوله الكبير مكتنزاً compacted ليتناسب مع ضيق النواة وأن يبقى متاحاً من أجل التعبير expression الانتقائي عن المعلومات الجينية. ويتحقق ذلك من خلال فرط التفاف supercoiling الدنا حول الهستونات ليشكل الجسيمات النووية nucleosomes.

تشكل المتواليات غير المرمزة أكثر من 98% من الجين

الطبيعي المناسب معها. وبالتالي فإن مصطلح الجين الكاذب يصف متواليات الدنا في الجين genome والتي تمثل الرنا المرسل الناضج mRNA.



الشكل 1.15: اكتناز الدنا إلى الكروماتين وصيغيات الطور التالي عن طريق تشكيل ألياف الجسيمات النووية بطول 30 نانومتر والألياف المشاركة للسقالة.

لا يعتمد تشكل الجسيمات النووية على متواليات أسس الدنا. يكتنسر الدنا بشكل أكبر من خلال الالتفاف إلى بنية ملف لولبي solenoid، ويتجمع الترتيب الأسطوانسي المنتظم للجسيمات النووية في ألياف بطول 30 نانومتر (الشكل 1.15) ويتم تثبيت رزم الجسيمات النووية في هذه الألياف من خلال الهستون H1. وعندما تتركز هذه الألياف على بروتينات السقالة النووية فإنها تشكل ألياف الكروماتين وهي تستطيع بدورها أن تخضع للمزيد من التكثف لتشكل الكروماتين المغاير heterochromatin أو الكروماتين الحقيقي euchromatin (الجدول 1.15). تجعل حالة الاكتناز العالية الكروماتين المغاير معطلاً جينياً genetically inactive على عكس الكروماتين الحقيقي الذي يملك بنية أكثر انفتاحاً وامتداداً.

الجدول 1.15: المقارنة ما بين الكروماتين المغاير والكروماتين الحقيقي

المميز	الكروماتين المغاير	الكروماتين الحقيقي
انفتاح الجين	معطل	فعال
درجة التكثف	متكثف	مبعثر
حسابية	لا	نعم
مغلة السيتوزين	فرط مثيلة	نقص مثيلة

### الجينات الكاذبة Pseudogenes

ما عدا النسخة الأحادية للدنا التي تشكل الانترونات والاكسونات والمتواليات التنظيمية فإن الباقي من النسخة الأحادية للدنا يوجد على شكل جينات كاذبة. يحتوي الجين الكاذب على متواليات سليمة لعدد بيتيد وظيفي functional polypeptide ولكن لا يمكن التعبير عنها لأنها لا تحتوي على معزاز promoter ليبدأ تخليق حمض الريبونوكليويك RNA ribonucleic acid. يتم إنتاج الجينات الكاذبة من قبل الفيروسات، القهقرية retroviruses انظر المنتسخة العكسية reverse transcription لاحقاً والتي تصنع نسخة الـ DNA من الـ RNA المرسل messenger. مما ينتج عنه متواليات دنا لا تحتوي على مقر المعزاز (انظر الجزء 16) أو انترونات ولكنها تملك ذيل عديد A (a polyA tail) توجد كل هذه الملامح في الرنا المرسل ولكنها غير وصفية لبنية الجين

duplication في آخر. يخلق التضاعف متواليات متوضعة أو ترادفية مجموعة يمكن أن تتابع امتدادها من خلال مضاعفة الترتيب الترادفي ومضاعفتها مع كل حادث تأشب.

وتنتج الينقولات مثل الجينات الكاذبة من الفيروسات القهقرية وعلى عكس الجينات الكاذبة التي تمثل الرنا المرسل للمضيف فإن الينقول هو عبارة عن الفيروس القهقري نفسه ويختلف الينقول عن الفيروس القهقري الوظيفي بأنه فقد قدرته على صنع بروتينات رداء الفيروس وبالتالي أصبح محتسباً trapped داخل الخلية. يمكن للينقولات أن تترك الصبغي وأن تعيد الدخول إليه من مقر مختلف وبذلك تدعى بالجينات القافزة jumping genes. ويمكن لها عندما تترك الصبغي أن تأخذ معها متواليات مجاورة flanking sequences محدثة طفرات حين أو طفرات غرز إذا غرزت ضمن الجين. يوجد صنفين رئيسيين من الينقولات التي تشكل حوالي 10% من الجين:

- عناصر نووية قصيرة مبعثرة Short interspersed nuclear elements (SINES) هي بطول 100 إلى 500 زوج أسس ومثال معروف جيداً عنها متوالية Alu المؤلفدة من 280 زوج أساس. والتي تملك حوالي مليون نسخة مبعثرة ضمن الجين متضمنة مواضع العديد من الإنترونات. وقد استعرفت العائلة الرئيسية لـ SINES بأنها تحتوي على متوالية تعرف إنزيم اقتطاع *Alu* restriction enzyme). ويعتقد بأنها مشتقة من RNA 7S والتي توجد في جسيمات التعرف الأحادية (انظر الفصل 17).

- عناصر نووية طويلة مبعثرة Long interspersed nuclear elements (LINES) وهي بطول 6000 إلى 7000 زوج أساس. وهي تحتوي على جين المنتسخة العكسية مما يشير إلى أنها مشتقة من الفيروسات القهقرية. وتمثل عائلة L1 من LINES العائلة الرئيسية للدنا المتكرر وتشكل حوالي 5% من الجين.

والسبب في ظهور الجينات الكاذبة في الجين هو أن الفيروسات القهقرية التي تحدثها يمكن أن تغرزها insert في حلز helix الدنا بالطريقة نفسها التي تغرز فيها نسخ الصبغي الخاص بها. ويتم تضمين هذه الجينات الكاذبة في الدنا بشكل دائم ولكنها تبقى هاجعة dormant وحاملة inert ولا تملك القدرة للتعبير عنها.

### الدنا المتكرر والينقولات

#### Repetitive DNA and Transposons

يتركب الدنا المتكرر من متواليات مكررة ترادفية Tandem مكونة من اثنين إلى عدة آلاف من أزواج الأسس ويقدر بأنها تشكل حوالي 30% من الجين. ويتوضع العديد من هذه المتواليات في القسيمات المركزية centromeres والقسيمات الطرفية telomers ولكنها تتبعثر أيضاً ضمن الجين. ويشار إلى الدنا المتكرر على أنه دنا ساتل satellite DNA بسبب اكتشافه على شكل شريط band ساتل صغير أثناء التنبيذ. ومدروج الكثافة. وسمحت تقنية التنبيذ بكل من فصل وتحليل الدنا أثناء التنبيذ في محلول كلوريد السيزيوم، وتسبب القوى الكبيرة المتولدة أثناء التنبيذ (أكبر من 200,000g) على تشكيل مدروج كثافة لكلوريد السيزيوم فيهاجر الدنا في أنبوب التنبيذ إلى النقطة التي توافق تماماً كثافته الخاصة. ويشكل معظم

#### الباثولوجيا PATHOLOGY

##### الدنا المتكرر والمرض Repetitive DNA and Disease

يتوافق العديد من الأمراض الوراثية مع زيادة في متواليات الدنا المتكرر. تتشارك المتواليات المكررة CpGpG مع متلازمة الصبغي X الهش fragile X syndrome ومن الأمثلة الأخرى رقص هنتنغتون (Huntington's Chorea (AGC) وحثل الناظر العضلي (Myotonic dystrophy (CTG) والحثل العضلي النخاعي العصبي Spino-bulbar muscular (AGC) ونلاحظ أن المرض الأخير هو نفس نمط التكرار لرقص هنتنغتون مما يشير إلى أهمية توضع التكرار.

الدنا الجيني شريط أحادي كثيف ولكن الساتل الذي يشكله يكون أكثر كثافة (محتوى أكبر من الغوانين - الستيويزين) وأكثر صغراً. يتولد الدنا المتكرر بشكل عشوائي من خلال حوادث التعابر crossover المتفاوت أثناء انقسام الخلية منتجاً خبناً deletion في صبغي واحد وتضاعفاً

## دورة الخلية Cell cycle

تتألف دورة الخلية من متوالية مؤقتة timed لحوادث تحدث أثناء الطور البيئي interphase والتفتل mitosis (M). وتتألف الطور البيئي من الطور  $G_1$  (G = ثغرة gap) والطور (S) التخليق synthesis (والطور  $G_2$ ) (الشكل 2.15). ويحتوي كلا الطورين G على نقاط فحص (اختبار) checkpoints تقرر فيما لو أن الخلية ستتحرك إلى تنسخ الدنا DNA replication (نقاط الفحص  $G_1$ ) أو إلى التفتل mitosis (نقاط الفحص  $G_2$ ).

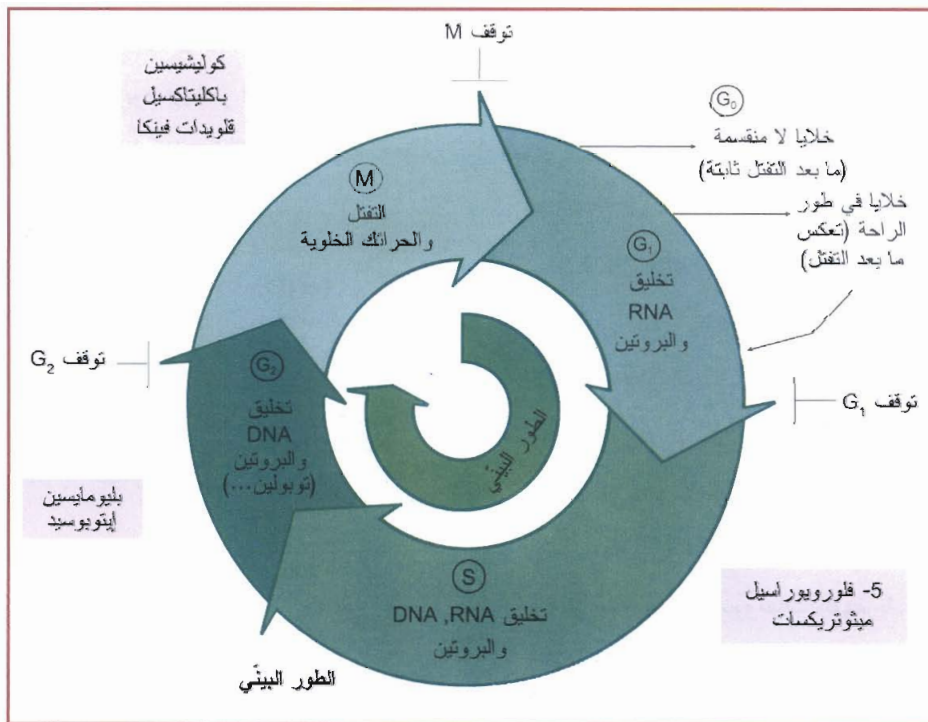
- يكتنف كل من الطورين  $G_1$  و  $G_2$  تخليق الرنا RNA والبروتينات ولكن ليس الدنا.
- يكتنف الطور S تنسخ الدنا.
- يكتنف الطور M فصل الصبغيات أثناء انقسام الخلية.
- يتم التحكم أثناء تقدم دورة الخلية عن طريق السيكلينات cyclins وهي عبارة عن بروتينات ترتفع تراكيزها وتنخفض أثناء دورة الخلية. تفعل السيكلينات كينازات البروتين المعتمدة

## نقاط رئيسية عن تنظيم الدنا

- يتحلزن دنا حقيقيات النوى حول هستونات ليشكل الجسيمات النووية والتي يمكن أن تكتنز بشكل أكبر لتشكل بني ذات ترتيب أعلى مما ينتج عنه الكروماتين النووي ويكون معظم الدنا معطل انتساخياً بسبب اكتنازه الكبير، وميثلته العظمى وتعطي الكروماتين المغاير المقاوم للـ DNase.
- يرمز حوالي 2% من مجين حقيقيات النوى عديدات ببئيد (الإكسونات) والباقي يكون على شكل دنا غير مرمز ويشارك الدنا غير المرمز مع الجينات على شكل متواليات تنظيمية أو متواليات اعتراضية (انترونات) والباقي إما على شكل جينات كاذبة أو دنا مكرر.

## ●●● تخليق الدنا DNA SYNTHESIS

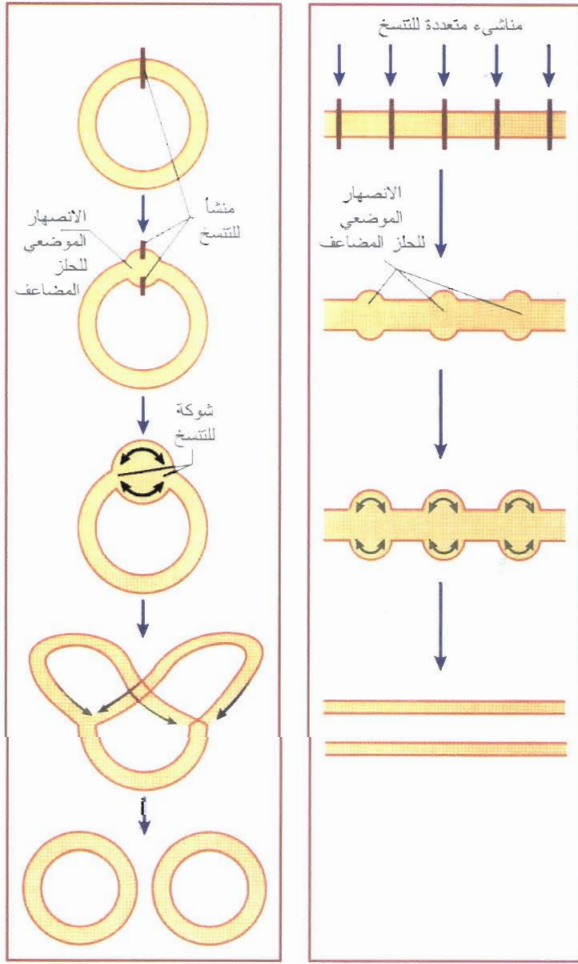
يحدث تخليق الدنا الخلوي استجابة لنمطين من الإشارات. الأولى إشارة حدوث انقسام الخلية والآخر تصليح الدنا المتضرر. وفي أي من الحالتين يجب أن يصبح الدنا المكتنز بشدة ضمن الكروماتين متوفراً فيزيائياً لإنزيمات تنسخ الدنا أو تصحيح الدنا. يحدث تنسخ الدنا وتصليح الدنا في فترات محددة أثناء دورة الخلية.



الشكل 2.15: دورة الخلية في خلايا حقيقيات النوى. يتسبب تضرر الدنا أو تشكل مغزل متفتل mitotic spindle غير ملائم في التوقف arrest عند نقاط الفحص. تبدي العديد من الأدوية المضادة للسرطان فعلها في مراحل مختلفة من دورة الخلية. يتم الدخول للطور  $G_0$  من قبل الخلايا اللا متقسمة nondividing cells ولكن يمكن لبعض الخلايا أن تعيد الدخول للطور  $G_1$  وتستأنف resume انقسام الخلية. M، التفتل.

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

وحيث أن كلا طاقين حلز DNA عكسي التوازي antiparallel، فيحتوي كل اتجاه على طاق مرصاف. وبذا يكون تخليق الدنا ثنائي الاتجاه بحيث يبدأ من منشأ التنسخ لكل من الدنا في حقيقتات النواة وبدائيات النواة prokaryotic (الشكل 3.15). ويختلف تخليق دنا حقيقتات النواة بشكل أساسي باحتوائه على منشأ origins متعددة للتنسخ لكي تنقص من الوقت الضروري لتنسخ الصبغي الكبير جداً.



الشكل 3.15. مقارنة بين تحريض تخليق الدنا عند بدائيات النواة (A) وحقيقتات النواة (B) بملك صبغي حقيقتات النواة منشأء متعددة للتنسخ.

على السيكلين cyclin-dependent protein kinases (Cdks) عن طريق الارتباط معها. تفسر معقدات cyclin-Cdk الفعالة بروتينات هدفية متنوعة ذات فعالية أساسية essential في التقدم أثناء دورة الخلية.

تعمل نقاط الفحص في دورة الخلية على منع تشكل خلايا بنت شاذة abnormal عندما يتضرر الدنا عن طريق تثبيط فعالية cyclin-Cdk المفعلة. واحد من البروتينات المعروفة جيداً والذي يعمل على نقاط الفحص في كل من الطورين  $G_1$  و  $G_2$  هو البروتين الفسفوري النووي nuclear phosphoprotein p53، الذي يعمل كعامل انتساخ لزيادة التعبير عن الجينات التي توقف النمو growth arrest، من أجل تصليح الدنا أو من أجل الاستماتة apoptosis (العملية التي تقود إلى موت الخلية cell death). نتيجة توقف دورة الخلية، يسمح p53 بالوقت اللازم لتصليح الدنا وينقص من فرص الطفرات الضارة، ويعرف الـ p53 كجين كابت للورم tumor suppressor gene وذلك بسبب فعاليته المضادة للتطهير antimutagenic activity، لذلك يترافق العديد من السرطانات البشرية human cancers مع طفرات في جين p53.

### تشكل شوكة التنسخ

#### Formation of the Replication Fork

الدخول في الطور S يفعل عملية تنسخ الدنا، ولأن طاق حلز الدنا يجب أن ينفصلاً ليعملان كمرصافين templates (تنسخ نصف محافظ semiconservative replication)، فيجب أن تنقص رزم الكروماتين ذات الترتيب الأعلى لتسمح لإتريجات التنسخ بالعمل. وينتج عن التنسخ نصف المحافظ طاق والدي (أصلي) وطاق بنت (جديد) في كل حلز مزدوج جديد.

#### علم الأنسجة HISTOLOGY

##### Apoptosis الاستماتة

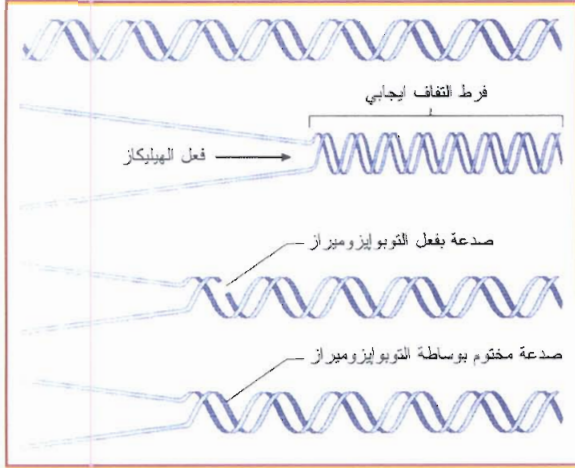
يشير الموت الخلوي المبرمج programmed cell death (الاستماتة) إلى عملية طبيعية منظمة تقدم من خلالها الخلايا على الانتحار suicide وعلى سبيل المثال بعد يوم واحد فقط من وجودها، تشكل العدلات فقاعات blebs على سطحها تهضم من قبل خلايا مبلعمة phagocytic cells أخرى. ويخضع الدنا أيضاً إلى التترك واليهضم. يشاهد حدث آخر أثناء العملية المرحلية للاستماتة الخلوية وهو التترك المتقري.

#### علم الأنسجة HISTOLOGY

##### التفقت (M) Mitosis

بعد أن تجتز الخلية نقطة الفحص  $G_2$ ، يجب أيضاً أن تجتز نقطة الفحص M التي تتحرى تشكل المغزل غير الملائم improper spindle لكي تمنع الفصل الخاطي mis-segregation لشق الصبغي chromatide إلى الخلايا البنت. إذا تم تجاوز نقطة الفحص M يمكن أن تدخل الخلايا إلى التفقت وتتابع عبر الطور التالي metaphase (حيث تنفرد line-up الصبغيات على صفيحة الطور التالي metaphase plate) و طور الصعود anaphase (حيث تنفصل الصبغيات وتسحب إلى أقطاب poles المغزل المتعاكسة).

قادراً على ارخاء كل من نِبط الالتفاف الإيجابي أو السلبي. مع فك الهيليكاز للحلز ترتبط بروتينات نوع تثبت الحلز إلى الطاق الأحادي للدنا لمنع إعادة التلدين reannealing وتسمى نقطة الفصل بشوكة التنسخ.



الشكل 5.15. مقارنة بين فعل الهيليكاز والتوبوايزوميراز Topoisomerase. ينتج فرط الالتفاف الإيجابي للدنا عن فصل الطاق. تفصم Topoisomerase وتعيد ختم الطيقان لتسمح بانفكاك دورة واحدة كل مرة.

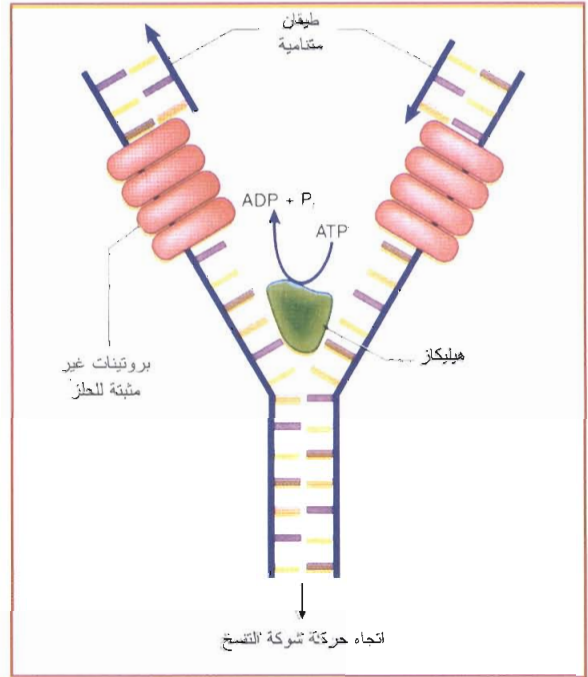
### بلمرة الديوكسي ريبونوكليوتيد

#### Deoxyribonucleotide Polymerization

إن طلائع تخليق الدنا هي عبارة عن 5'-ديوكسي ريبونوكليوتيد ثلاثي الفسفات 5'-deoxyribonucleotide triphosphate. تولد بوليميراز الدنا DNA polymerase رابط فسفاتي ثنائي الأستر من خلال شطر البيروفسفات من الطبيعة وارتباطها إلى مجموعة 3'-هيدروكسي الحرة على عديد الببتيد المتنامي (الشكل 6.15). وهذا بدوره يترك مجموعة 3'-هيدروكسي حرة على النوكليوتيد الجديد المضاف جاهزة لتستقبل 5'-ديوكسي ريبونوكليوتيد التالية.

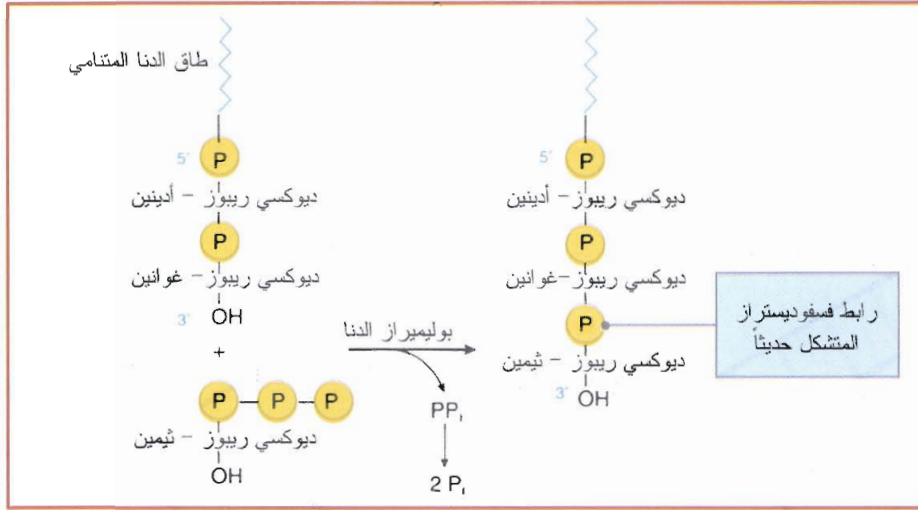
وبسبب طبيعة البوليميراز فإن اتجاه تخليق الدنا يكون دائماً من الاتجاه 5' إلى 3' لذلك فإن متواليات النوكليوتيد تمثل بشكل نموذجي مع النهاية 5' على اليسار والنهاية 3' على اليمين. يتقدم طاق الدنا الذي تم تخليقه وفق النهاية 3' في نفس اتجاه شوكة التنسخ ويسمى الطاق الموجه leading strand وكما هو متوقع فإن تخليق الطاق الموجه يكون بشكل

لكي يكون حلز الدنا متاحاً accessible لعمل إنزيمات البلمرة، يرتخي relaxed فرط الالتفاف supercoiling خلال فعل إنزيمات غرياز الدنا DNA gyrase التوبوايزوميراز II (Topoisomerase II) وهو الإنزيم الذي يخرض على فرط الالتفاف السلبي للدنا (الاتجاه المعاكس للالتفاف twist اليميني) يسمح ارتخاء فرط التفاف الدنا بارتباط الهيليكاز helicase وتستمر بفك الحلز في تفاعل يتطلب طاقة (الشكل 4.15). الهيليكاز ليس عبارة عن Topoisomerase حيث أنها لا تفصم وتعيد وصل الطيقان - ولكنها ببساطة تفصل spreads طيقان الدنا كلاً على حدا. ينتج عن هذا الفعل تشكل فرط التفاف إيجابي (نفس اتجاه التفاف اليميني) وهذا رأس شوكة التنسخ. ويمكن أن يوضح من خلال الانتزاع السريع



الشكل 4.15. فعل الهيليكاز على شوكة التنسخ. تستخدم طاقة ATP للتغلب على مقاومة الحلز للانفكاك. تمنع بروتينات نوع تثبت الحلز من إعادة التلدين.

للطاقين من الوتر string أو الحبل مسبباً عقدة (فرط الالتفاف الإيجابي) ليشكل رأس الفصل (الشكل 5.15) يفرج Topoisomerase I الإجهاد من خلال تكرار فصم وإعادة وصل لطاق واحد في الحلز عند فكه لدورة واحدة وبذا يكون



الشكل 6.15: فعل بوليميراز الدنا. تتفاعل 5' ثلاثية الفسفات مع النهاية 3' لطاق الدنا المتنامي، مشكلة رابط ثنائي الأستر فسفاتي. شطر البيروفسفات إلى أحادي الفسفات يضمن تعذر عكس التفاعل.

يتطلب أن يبدأ اتجاه التخليق ويمتد بعيداً عن الاتجاه الذي تتقدم به شوكة التنسخ (الشكل 7.15). يدعى هذا الطاق بالطاق المتلكئ lagging strand ولأن يجب أن يعاد بدء هذه العملية بشكل مستمر فيشار إلى هذه العملية على أنها تخليق غير مستمر وغير معالجة بتخليق طاق موجه. يتطلب تخليق الطاق المتلكئ فعل تنابعي لسلسلة من الإنزيمات تبدأ وتطيل وتربط قطع الدنا الحاوية حوالي 1000 نوكلوتيد والتي تدعى شذف أو كازاكي Okazaki fragments.

يمكن أن يقود تخليق جزئي دنا جديد إلى بعض الأخطاء وإذا لم يتم تصليحها يمكن أن تؤدي إلى طفرات في الجين. تحتاج بوليميراز الدنا لكي تتركز على الحلز في دورة كاملة واحدة من 9-10 نوكلوتيدات. ويقم هذا الحلز البدئي عن طريق تخليق مشرع الرنا RNA (RNA primer) الذي ينزغ لاحقاً، بدلاً من مشرع DNA الذي سيكون دائم. يسمح نزع المشرع واستبداله بمتواليه دنا مناسبة بازواج الأسس بدقة عالية وبإنقاص الطفرات الكامنة الضارة. ويتم تخليق المشرع لكل شذفة أو كازاكي جديدة بالاتجاه 5' إلى 3' من قبل برايماز primase (رنا بوليميراز معتمدة على الدنا-DNA polymerase dependent RNA)، والذي يتشارك مع الهيليكاز helicase والبروتينات الأخرى الرابطة للدنا ليشكل primosome (الشكل 8.15). بذلك فإن كل مشرع ينشأ على

مستمر أو معالج بدقة عالية. ويتم تحفيز ذلك عند بدائيات النواة عن طريق بوليميراز الدنا DNA III DNA polymerase III (الجدول 2.15) حيث أنه يحيط بحلز الدنا ويتحرك على طول طاق المرصاف لكي يضيف نوكلوتيدات جديدة إلى الطاق البننت النامي.

**الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY**

**ارتخاء فرط الالتفاف Relaxing of Supercoiling**

إن فعل الجيراز gyrase أثناء تخليق الدنا هو تفريغ relieves الإجهاد من فرط الالتفاف الإيجابي عن طريق تحريض فرط الالتفاف السلبي. يتم تثبيط النمو الجرثومي إذا تم حصر جيراز الدنا DNA gyrase بواسطة المضادات الحيوية antibiotics من زمرة الفلوروكينولون fluoroquinolone. على سبيل المثال السيبروفلوكساسين ciprofloxacin الذي يستخدم في معالجة السبيل البولي urinary tract وأخماج جرثومية أخرى.

الجدول 2.15: المقارنة بين إنزيمات بلمرة الدنا عند بدائي النواة وحقيقي النواة

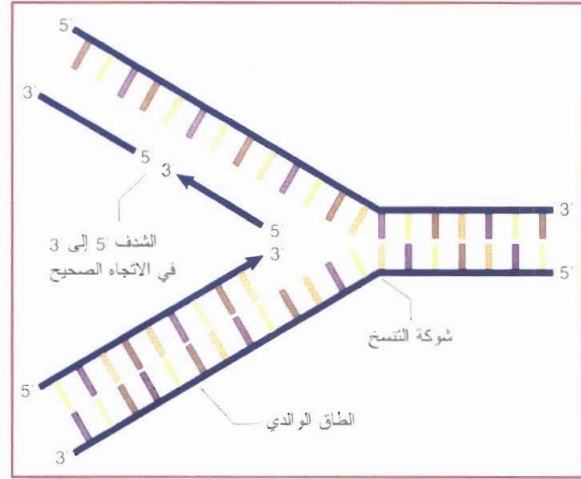
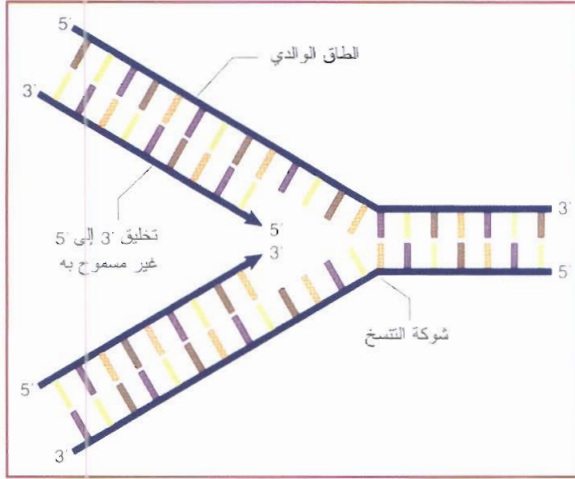
فعل الإنزيم	بدائي النواة	حقيقي النواة
تخليق الطاق القائد (الموجة)	DNAP <sup>+</sup> III	DNAP δ
تخليق الطاق المتلكئ - تشكيل مشرع الرنا	برايماز	DNAP α
تخليق انطاق المتلكئ - تطويل من المشرع	DNAP III	DNAP δ
تخليق الطاق المتلكئ - استبدال مشرع الرنا بالدنا	DNAP I	DNAP ε
وصل الشذف الأوكازاكي إلى الطاق المتلكئ	ليغاز الدنا	ليغاز اثنتا

•DNAP: بوليميراز الدنا

يولد اتجاه الطاق المعاكس معضلة dilemma تنسخ. وهو

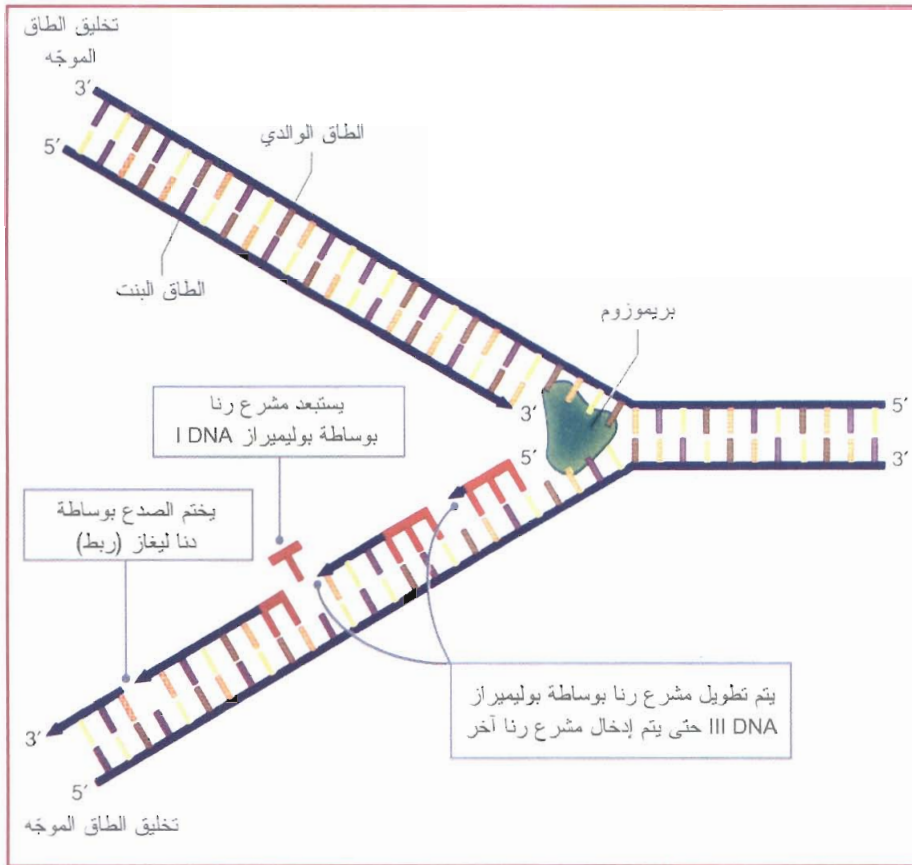
يتم انجاز امتداد شدفة أو كازاكي جديدة عن طريق بوليميراز الدنا III (دنا بوليميراز معتمدة على الدنا-DNA dependent DNA polymerase) وتستمر بلمرة الديوكسي

أو بالقرب من شوكة التنسخ ويمتد بالاتجاه المعاكس. وظائف primosome هي المحافظة على تخليق الطاق المتلكئ بشكل متزامن مع تخليق الطاق الموجه على شوكة التنسخ.



B

الشكل 7.15: معضلة التنسخ (A) يجب أن يحدث تخليق الدنا في نفس الاتجاه، لكن طيقان الدنا في اتجاهين متعاكسين. يتطلب تخليق الطاق المتلكئ (B) جمع القطع القصيرة 5' إلى 3' لشدف أو كازاكي مع بعضها.



الشكل 8.15: تخليق الطاق المتلكئ في خلايا بدائيات النواة. يتم البدء بشدفة أو كازاكي الجديدة من قبل المشرع وتمتد عن طريق بوليميرازات الدنا وتختتم بواسطة دنا ليغاز.



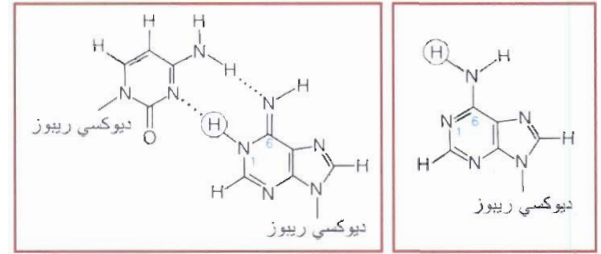
يعمل كل من الدنا بوليميراز I,III (DNA polymerase I, III) على تفقيح عدم التطابق في ازدواج الأسس لأن أي ازدواج في الأسس ماعدا أدينوزين-تيمين (AT) وغوانين-سيتوزين (GC) سوف يحدث عدم انتظام irregularity في شكل حلز الدنا. وعندما يتم تخليق الحلز فإنه يمر عبر قناة من إنزيمات الدنا بوليميراز التي تتطلب توافقاً دقيقاً precise fit. وينتج عن أي عدم انتظام في شكل حلز الدنا تفعيل فعالية النوكلياز الخارجية exonuclease 3' إلى 5' في كل من إنزيمات الدنا بوليميراز (الشكل 10.15). وبعبارة أخرى يدعم البوليميراز اتجاه 3' إلى 5' وينزع removes النوكليوتيد غير الصحيح ويعيد غرز reinserts النوكليوتيد الصحيح.

### التيلوميراز والقسيمات الطرفية

#### Telomerase and Telomeres

مع اقتراب شوكة التنسخ من نهاية صبغي حقيقي النواة تنشأ مشكلة تتعلق بالبدء في شدة أو كازاكي الأخيرة. ينفصل الـ Primosome الحاوي على الريمراز primase الضرورية للبدء بشدة أو كازاكي الأخيرة عن جزيء الدنا عندما تنفصل الطيقان نهائياً ولا تعود شوكة التنسخ موجودة. هذه تمثل حالة يكون فيها الطاق الموجه قد تم تخليقه بشكل كامل إلى نهاية الجزيء لكن يتم تقصير الطاق المتلكئ بمقدار شدة أو كازاكي واحدة. وعند تعاقب انقسامات الخلية سوف يصبح طول الصبغي أقصر إلى أن يفقد طول المتواليات الحرج مما يقود إلى موت الخلية. وهذا حقيقة ما يحدث أثناء شيخوخة الخلية senescence والموت الخلوي المبرمج (الاستماتة apoptosis).

نوكليوتيدات حتى تصل إلى 3' هيدروكسيل المشرع على شدة أو كازاكي السابقة. ينزع من المشرع على شدة أو كازاكي السابقة أساس واحد كل مرة عن طريق الدنا بوليميراز I والتي تملك فعالية نوكلياز خارجية exonuclease activity بالاتجاه 5' إلى 3'. ويتم استبدال كل ريبونوكليوتيد بالديوكسي ريبونوكليوتيد المناسب، ويتم تصليح أي أخطاء تشاركت مع مشرع الرنا. يرتبط الديوكسي ريبونوكليوتيد الأخير عن طريق إنزيم مختلف وهو الدنا ليغاز DNA ligase الذي يستخدم ATP واحدة ليربط شدة أو كازاكي إلى الطاق المتلكئ المتنامي.



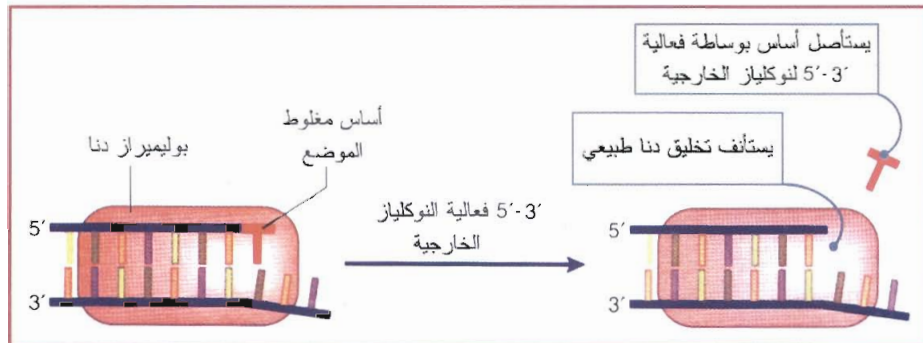
A

B

الشكل 9.15: عدم تطابق mismatching ازدواج الأسس أثناء تخليق الدنا A: عدم تطابق السيتوزين مع صنو tautomer الإيمينو للأدينين، B: صنو أمينو طبيعي للأدينين من أجل المقارنة.

### القراءة التنقيحية Proofreading

خطأ ازدواج mispairing، الذي يحدث أثناء تخليق الدنا بسبب الأشكال الصنوية tautomeric forms كيتو-إينول keto-enol وأمينو-إيمينو amino-imino بسبب أحياناً عدم تطابق mismatching أثناء عملية ازدواج الأسس (الشكل 9.15). ويمكن أن يسبب عدم التطابق هذا حدوث طفرة إذا لم يتم كشفه وتصحيحه وفق عملية تسمى القراءة التنقيحية.



الشكل 10.15: القراءة التنقيحية من قبل إنزيمات بوليميراز الدنا.

### نقاط رئيسية عن تخليق الدنا

- يحدث تخليق الدنا أثناء تنسخ الصبغي وأثناء تصليح الدنا، يحدث تنسخ الجينوم أثناء الطور S من دورة الخلية إذا وجدت معقدات السيكلين - Cdk لتسمح للخلية بالعبور إلى G<sub>2</sub>، نقطة الاختبار، ويحدث التصليح خلال دورة الخلية حالما يتم الكشف عن الضرر.
- تعطى إنزيمات بلمرة الدنا إتاحة للطبقان الفرديتين للدنا من قبل الهيليكاز، الإنزيم الذي يفتح الحلز ويفكه وهذا يولد شوكة التنسخ أثناء تخليق الدنا في مقرات متعددة على طول الصبغي.
- تحدث بلمرة الدنا وفق الاتجاه 5' إلى 3' باستخدام 5' ديوكسي ريبونوكليوتيد ثلاثي الفوسفات والذي يزدوج أسسه مع مرصاف الدنا الأبوي. يتم تخليق الطاق الموجه بشكل متواصل، في حين يتم تخليق الطاق الملتكيء (الموجة في الاتجاه المعاكس) وفق شدف أوكازاكي القصيرة والتي ترتبط مع بعضها عن طريق ليفاز الدنا.
- يمكن لبوليميراز الدنا أن يُقَّح قراءة الطاق الجديد ويصلح أي عدم تطابق يتم كشفه. تفقد المنتسخة العكسية التي تستخدم الرنا كمرصاف لتخليق الدنا القدرة على تصحيح (برهان) القراءة.
- تتألف القسيمات الطرفية من دنا متكرر يتم تخليقه في نهايات الصبغيات ليسمح بإتمام تخليق الطاق الملتكيء. توجد التيلوميراز في الخلايا المنقسمة بنشاط وتكون غائبة في الخلايا الشيوخة.

### علم الأدوية PHARMACOLOGY

#### مثبطات نوكلوزيد المنتسخة العكسية

#### Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

من بين الأدوية التي تثبط تخليق الدنا، أدوية 3'-deoxy التي تعمل على إنهاء سلسلة عديد النوكليوتيد المتتامة. عند فقدانها مجموعة 3' هيدروكسيل لا تستطيع أن تشكل رابط فسفوري ثنائي الأستر 5' إلى 3' وبالتالي تصبح ناهية (موقفات) terminators للسلسلة. كل منها يتطلب تفعيل داخل خلوي intracellular activation لشكل الطليعة ثلاثي الفوسفات. وهي تستخدم بشكل أساسي لمعالجة خمج infection HIV والتأثير الجانبى الهام لها هو الحمض اللاكتيكي lactic acidosis وضخامة الكبد hepatomegaly الناتجة عن تثبيطها لتخليق الدنا المنقردى، وهي أيضاً تثبط تخليق الدنا النووي في الخلايا المتكاثرة.

### الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

#### التأشب المنائل Transpositional Recombination

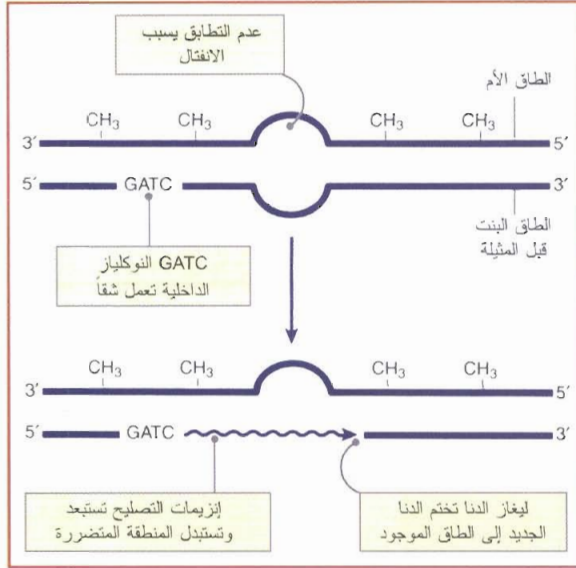
إن اليقولات هي عبارة عن متواليات دنا فاقدة منشأً تنتسخ لكنها تحتوي على إنزيم المنتسخة العكسية (RT) والإنزيمات التي تعرض عزز الطبقان المزوجة للدنا ضمن الجين أثناء التأشب. وهذا هو نمط التأشب نفسه الذي يحدث بشكل طبيعي في الخلايا المنقسمة والذي يقود إلى التماثل crossing-over في الخلايا الإبتنائية germinal cells. يمكن أن يولد الجين المنقورز نسخة رنا كاملة لنفسه والتي تتحول إلى نسخة دنا عن طريق RT. القدرة على إعادة الجين عزز نفسه في مواضع جديدة ضمن الجين قادت إلى مصطلح الجينات القافزة jumping genes. إذا تم توضع البنقول في جزء حرج من الدنا فيمكن له أن يحصر التعبير عن ويعطل الجين المصاب affected.

إن الخلايا التي تخضع إلى عملية تكاثر proliferation فعالة تحتوي على إنزيم التيلوميراز telomerase الذي يحل المشكلة المترافقة مع تخليق الطاق الملتكيء في نهاية الصبغي. يحتوي التيلوميراز على متواليات الرنا كمجموعة بديلة prosthetic group حيث تستخدم كمرصاف في تخليق متواليات سداسية الأسس مكررة رديفة تمد نهاية الصبغي إلى ما بعد متواليات الدنا المحيضي. وهذا يسمح ببقاء شوكة التنسخ و primosome المرافق سليماً لفترة أطول كافية للبدء بتخليق شدف أوكازاكي الانتهاية. تدعى تكرارات الدنا في نهايات الصبغيات بالقسيمات الطرفية. وكلما حافظت الخلايا المتكاثرة على تخليق الجسيمات الطرفية كلما تفادت تاكل erosion متواليات الجينوم الانتهاية.

### إنزيم المنتسخة العكسية Reverse Transcriptase

يوجد نمط خاص من بوليميراز الدنا DNA polymerase (المنتسخة العكسية) في الفيروسات القهقرية retroviruses الحاوية على صبغي الرنا. ويتضمن اسمها انعكاس reversal في اتجاه جريان المعلومات من المسلمة dogma المركزية المعهودة التي تبين جريان المعلومات الجينية (الوراثية) من الدنا إلى الرنا إلى البروتين. تستخدم المنتسخة العكسية (بوليميراز دنا معتمده على الرنا RNA-dependent DNA polymerase) مرصاف الرنا لتباشر (لتوجه) عملية تخليق جزئي الدنا. حيث لها تخلق هجين hybrid دنا - رنا باستخدام صبغي الرنا كمرصاف. ومن ثم يُدرِّك RNAase H، إنزيم فيروسي قهقري، طاق الرنا ويستبدل بالدنا ليشكل حلز الدنا. ومن ثم يمكن لجزء الدنا الجديد أن ينعزض ضمن صبغي المضيف كتعديل دائم في دنا الخلية المخموجة infected، أو يمكن أن يعمل كمرصاف لياشر (ليوجه) تخليق الرنا المرسال الفيروسي.

نتج فعالية المنتسخة العكسية في معدل عالي للطفرة بسبب فعالية النوكلياز الخارجية 3' إلى 5' الضرورية لتصحيح (برهان) القراءة. وهي تملك أعلى معدل خطأ من أي بوليميراز دنا أخرى وتجعل من الممكن التلاؤم الجيني genetic adaptability للفيروسات القهقرية مثل HIV.



الشكل 11.15: تصليح عدم التوافق. توجه المتواليات GATC النوكلياز الداخلية GATC لقطع الطاق البنت "الجديد" المتضرر وبذلك يمكن أن يصلح.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

سرطان القولون الوراثي غير السلطاني

#### Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC)

وهو عبارة عن اضطراب وراثي شائع نسبياً ينتج عن عيوب في إنزيمات تصليح عدم التطابق. وهو عبارة عن استعداد موروث سائد inherited susceptibility بنسبة انتشار 1/400. يملك المرضى أليل طبيعي واحد لبروتين التصليح (hMSH2) وأليل آخر معيب.

### التصليح باستئصال الأساس

#### Base Excision Repair

يتم نزع الأمين تلقائياً من الأستوزين بمعدل ثابت لإنتاج اليوراسيل. وإذا لم يصلح، فإن ازدواج الأساس التالي (المستقبلي) على المقر المصاب سوف ينتج في تبدل من GC إلى AT عندما يزدوج أساس اليوراسيل مع الأدينين بدلاً من الغوانين الأصلي. وعلى أي حال يتم التعرف على ظهور التيمين غير الممثل في الدنا (مثل اليوراسيل) على أنه غريب من قبل غليكوزيداز اليوراسيل-DNA glycosidase-uracil من قبل غليكوزيداز اليوراسيل-دنا ويتم استئصال اليوراسيل من قبل غليكوزيداز اليوراسيل-دنا (الشكل 12.15) ليولد مقر AP (apurinic/) AP=apurinic الذي يتألف عموده القمري من الديوكسي ريبوزفسفات deoxyribose phosphate فقط. ومن ثم تقوم الريبونوكلياز الداخلية AP بصدع nicks العمود الفقري الديوكسي ريبوزفسفات ومن ثم تنزع الديوكسي ريبوزفسفات عن طريق الديوكسي ريبوزفسفات لياز deoxy-

### ●●● طفرة الدنا والتصليح

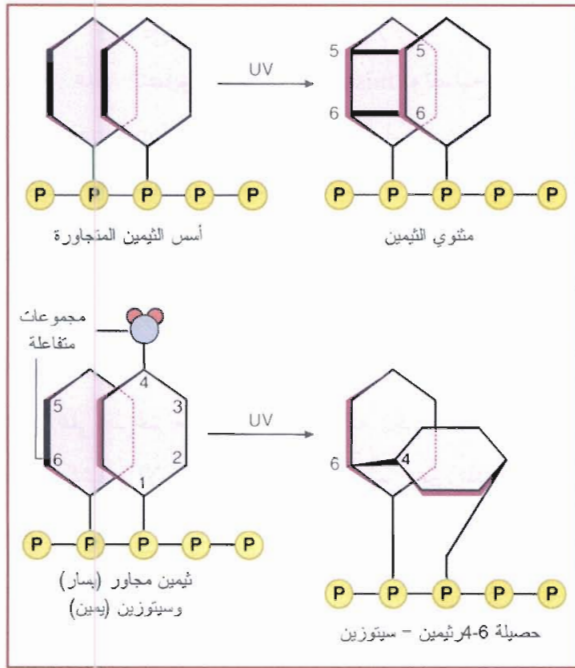
#### DNA MUTATION AND REPAIR

يصبح التبدل في متواليات أسس الدنا الذي يفلت من الكشف والتصحيح بواسطة تصليح القراءة proofreading منجسماً في مجين الخلية كطفرة دائمة في انقسام الخلية التالي. ويتم تصحيح الأخطاء التي تفلت من التصحيح بعملية التنقيح أو التي تظهر بعد إتمام عملية التنسخ عن طريق إنزيمات التصحيح. وبعض الفئات الرئيسية للتصليح هي تصليح عدم التطابق mismatch repair وتصليح استئصال أساس base excision repair وتصليح استئصال النوكليوتيد nucleotide excision والتصليح المباشر.

#### تصليح عدم التوافق Mismatch Repair

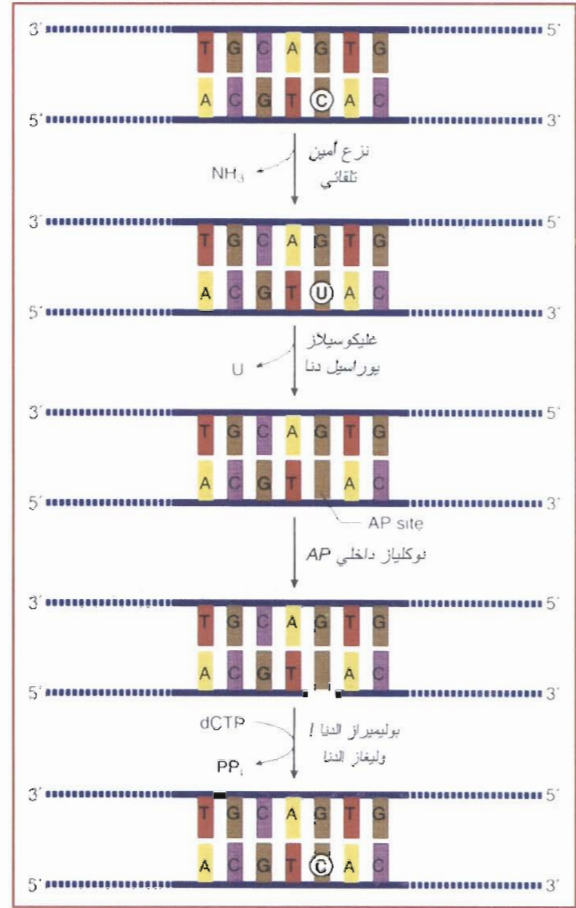
تكشف إنزيمات تصليح عدم التطابق الانفتالات distortions الناتجة عن انغراز الأسس غير المتوافقة أثناء تخليق الدنا. على الرغم من أن الإنزيم يمكنه إيجاد مقر الطفرة من خلال كشف الانقثال الناتج عن الأسس غير المتوافقة، فإنه يجب أن تتوفر معلومات إضافية لتحديد أي طاق غير صحيح. وتوجد هذه المعلومات على شكل أدينين مُمثل في متواليات GATC (غوانين، أدينين تيمين، ستبوزين) ويحدث مباشرة بعد تخليق الدنا (الشكل 11.15) يجب أن تكشف إنزيمات التصليح الأسس غير المتوافقة وتصلح الطاق غير الممثل unmethylated strand قبل أن تبدأ عملية مثيلة الطاق الجديد. يبدأ التصليح من قبل النوكلياز الداخلية GATC ATC endonuclease والتي تجعل طاق أحادي يقطع طاق حامل الأساس غير الصحيح عند متواليات GATC الأقرب. (ملاحظة: المتواليات النوعية عادة تمثل بالاتجاه 5' إلى 3'. وأكثر نوعية يمكن أن تشتمل على موضع روابط ثنائية الأسترفسفاتية مثال (GpApTpC). وتقوم النوكلياز الداخلية بمضم الطاق المتضرر بعد مقر الضرر. ومن ثم تملأ الثغرة بالإنزيمات الخلوية الطبيعية ويتم ربط المتواليات الجديدة مع الطاق الموجود عن طريق ليغاز الدنا DNA ligase.

تسمى نوكلياز الاستئصال الخارجية *excision excinuclease* يقوم هذا الإنزيم بصدع nicks الطاق المتضرر على جانبي الآفة ويزيل المنطقة المتضررة. ومن ثم يملأ بوليميراز الدنا DNA polymerase I الثغرة gap مستخدماً الطاق غير المتضرر كمرصاف. وكما في السابق يتم إتمام التصليح عن طريق ليغاز الدنا DNA ligase والذي يربط طاق الدنا المخلوق الجديد مع طاق الدنا الأصلي



الشكل 13.15: تشكل مثنويات التيمين والمنتجات الضوئية "4-6" ثيمين سيتوزين.

ribose-phosphate lyase ومن ثم تقوم الدنا بوليميراز I بتعويض السيتوزين المفقود. وتنتهي ليغاز الدنا DNA ligase العملية بختم الرابط ثنائي الأستر الفسفاتي.



الشكل 12.15: تصليح استئصال الأساس. يتم التعرف على اليوراسيل على أنه أساس غير صحيح في الدنا من قبل غليكوزيداز الدنا-يوراسيل ويستبعد وبذلك يمكن تصليح الخطأ.

### تصليح استئصال النوكليوتيد.

#### Nucleotide Excision Repair (NER)

يستطيع الدنا أن يتحمل ضرر أكبر من فقد أو تعديل أساس وحيد. وعلى سبيل المثال ينتج عن تعرض الدنا للضوء فوق البنفسجي مثنويات التيمين thymine dimers أو منتجات ضوئية photoproducts "4-6" تيمن - سيتوزين (الشكل 13.15) وبشكل مشابه لعدم التوافق في ازدواج الأسس يمكن لتشكّل المثنوي أن يولد انفتالات distortions في حلز الدنا تؤدي إلى طفرات. ويتم تصليح هذه الآفات بعملية تسمى تصليح استئصال النوكليوتيد (الشكل 14.15) يتم بديانة كشف الأفتال في الخلل عن طريق نوكلياز متخصصة

#### الباثولوجيا PATHOLOGY

##### جفاف الجلد المصطبغ Xeroderma Pigmentosum

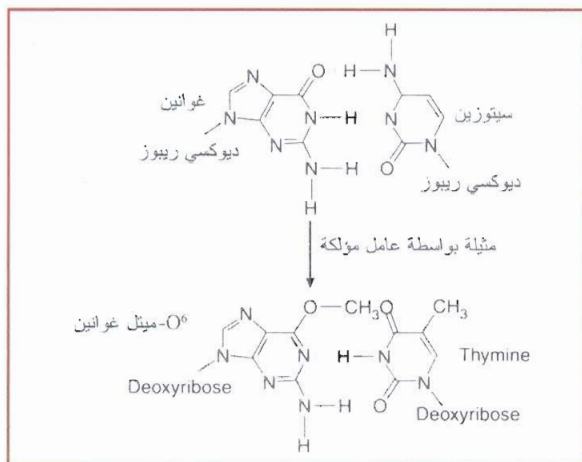
يحدث هذا المرض الجدي المتحدي recessive skin disease نتيجة عيب في إنزيمات الاستئصال المسؤولة عن استئصال النوكليوتيد (NER) التاميلي (واحد من سبع تحت أنماط بدرجات مختلفة من الوفاة severity). يسبب التسعيع بـ UV irradiation نزع بلعرة البيريميدين والتي تصليح عادة من قبل الإنزيمات في سبيل NER. يكون مرضى جفاف الجلد المصطبغ حساسين بشدة لسوء الأشعة. ويتطور لديهم الكثير من النمش freckles وأفات تقرحية ulcers live lesions في المساحات المعرضة من الجسم ولديهم فرصة أكبر بـ 2000 مرة لتطور سرطان الجلد skin cancer.

#### علم الأدوية PHARMACOLOGY

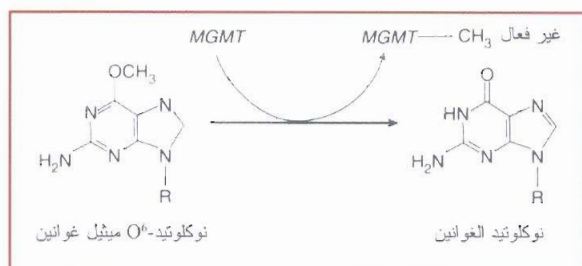
##### استئصال الدواء المضاد للسرطان Anticancer Drug Neutralization

التيموزولوميد temozolomide عبارة عن عامل مؤلئلك قروي orally alkylating agent ذو فعالية مضادة للورم antitumor. وعلى كل فإن فعالية محدودة بـ MGMT تعطل التيموزولوميد خلايا الورم الأرومي الطيفي glioblastoma cells من خلايا إحداهن طفرات تحطية point mutations، ولكن يجب أن يتم تطبيقه لفترة 7 أسابيع حتى يستنفذ depleted إنزيم MGMT. ولأن MGMT إنزيم الخلل في suicidal، لذا يجب أن يعاد تخليقه للفعالية المستمرة.

ليستبدل الجزئيات الإنزيمية المعطلة.



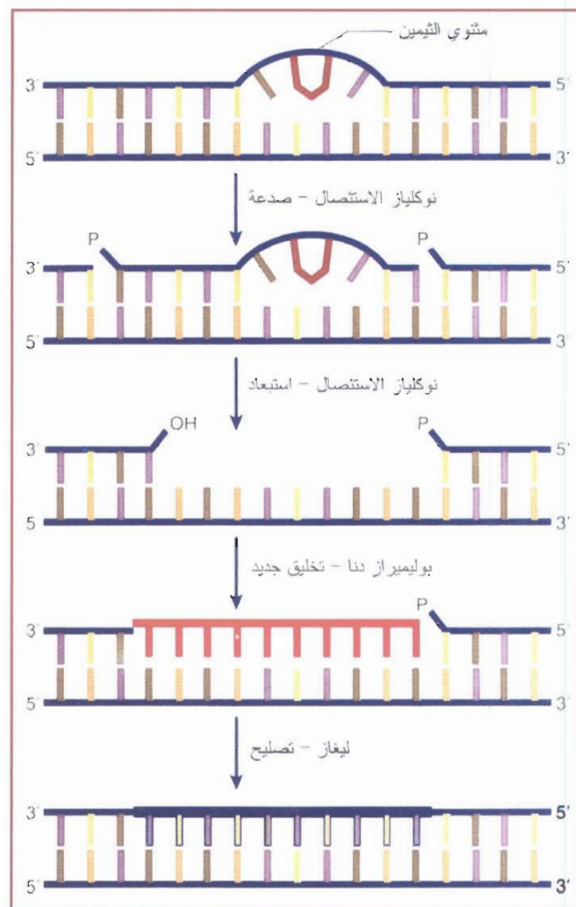
الشكل 15.15: مثيلة الغوانين بالعوامل المؤلثة. سوف يزدوج الغوانين الممثيل مع التيمين ليحدث طفرة نقطية.



الشكل 16.15: التصليح المباشر للغوانين من خلال ناقلة ميثيل O<sup>6</sup>-ميثيل غوانين- دنا (MGMT).

### تصليح الطاق المزدوج Double-Strand Repair

يمكن أن يسبب التعرض للأكسدة بالجذور الحرة free radical oxidation أو التشعيع التأيني ionizing irradiation كسر طاقي جزئي الدنا ويجب إعادة ضم rejoined النهائيين لتجنب موت الخلية. يكون كسر الطاق المزدوج مميت للخلية حيث أن بعض العوامل العلاجية الكيميائية chemotherapeutic agents صممت لتحدث هذا النمط من الضرر في الدنا. يتم تصليح كسور الطاق المزدوج من قبل بروتينات التصليح التي تجمع النهائيين مع بعضها ومن ثم تستخدم فعالية الهليكاز helicase لفك النهائيين لتحدث نهايات أحادية الطاق قصيرة. وتسمح هذه النهايات الحرة بازديج الأسس مع أي ثغرة يتم ملؤها عن طريق البلمرة الطبيعية normal polymerization وفعالية الليغاز ligase activity .



الشكل 14.15: تصليح استئصال النوكليوتيد. يتم التعرف على المثنوي من قبل نوكلياز الاستئصال الخارجية وينزع وبذا يمكن تصليح الناحية.

### التصليح المباشر Direct Repair

يمكن لثمالات الغوانين في الدنا أن تصبح ممثلة إذا تعرضت للعوامل المؤلثة سواء كانت مأخوذة من القوت أو مطبقة كأدوية مضادة للورم anticancer drugs (الشكل 15.15) تسبب مجموعة المثيل على حلقة الغوانين ازدواجه الخاطيء mispair مع التيمين بدلاً من ازدواجه مع السيتوزين مما يسبب طفرة نقطية. يعمل إنزيم تصليح الدنا ناقلة ميثيل O<sup>6</sup> ميثيل غوانين- دنا (MGMT) (O<sup>6</sup>-methylguanine- DNA methyltransferase) على تصليح الغوانين المتبدل من خلال نزع زمرة المثيل مباشرة (الشكل 16.15) وبذا يتفادى الحاجة لاستئصال وإعادة التخليق. يتصرف MGMT. كإنزيم انتحاري ويصبح معطلاً بشكل دائم فور تفاعله مع مجموعات المثيل. ولكي يستأنف فعاليته يجب أن ينتج إنزيم جديد

### نقاط رئيسية عن طفرة الدنا وتصليح الدنا

■ يمكن للدنا أن يتضرر بواسطة المطفرات البيئية environmental mutagens مثل ضوء UV والأدوية المضادة للسرطان والعوامل المؤكسدة oxidizing agents وهناك العديد من الأجهزة تعمل على تصليح هذا الضرر تشمل تصليح عدم التطابق وتصليح استئصال أساس، وتصليح مباشر وتصليح الطاق المزدوج.

### علم المناعة IMMUNOLOGY



#### مراتبة جين الغلوبولين المناعي Immunoglobulin Gene Rearrangement

يستعمل تصليح الطاق المزدوج العملية الطبيعية المكتتفة في توليد التنوع diversity في جهاز المناعة immune system التلازمي adaptive أو المكتسب acquired. ينتج التغير في وحدات التعرف على المستضد antigen (مثل الغلوبولينات المناعية للخلية "B" B-cell immunoglobulins ومستقبلات الخلية "T" T-cell receptors) عن نأشب recombination الميادين domains ضمن جينات مستقبل المستضد. يعاد تجميع القطع الجينية gene segments من الجينات الأكبر المرمرزة للنواحي الثابتة والمتغيرة من قبل إنزيمات تصليح الطاق المزدوج لتولد جينات جديدة تتعرف على مستضدات فريدة. وهذا يؤكد تنوع التكرارات في نوعيات ربط المستضد antigen-binding specificities.

## RNA Transcription and Control of Gene Expression

## انتساخ الرنا وتنظيم التعبير الجيني

بنوية وتحفيزية لتخليق ذلك البوليببتيد.

### الرنا المرسل Messenger RNA

الرنا مرسل mRNA الذي يُعدّ الطبعة اللازمة لتخليق البروتين blueprint. هو الأكثر توافراً من بين مجموع أنواع الرنا في الخلية، كما أنه الأكثر تنوعاً بينها، وهذا هو المتوقع من جزئية تستخدم بشكل عابر لتخليق مجموعة واسعة من البوليببتيد، يتميز مرسل الرنا في حقيقيات النوى بوجود القنسوة cap وهي 7-ميتيل غوانوزين ترتبط بالنهاية 5' من المرسل برباط 5'، 5' وكذلك بوجود امتداد متنوع الطول من نيكليوزيد الاديين وذلك في النهاية 3' وهو ما يسمى الذيل عديد A (poly A tail). تحدث هذه التعديلات بشكل تالٍ لاكمال تصنيع mRNA من مرصاف الدنا، سوف يتم مناقشة إضافة كلا هذين المعلمين والوظائف المنوطة بما والمتعلقة بتنظيم تخليق عديدات البوليببتيد تحت عنوان (انتساخ الرنا المرسل في حقيقيات النوى).

### الرنا الريباسي Ribosomal RNA

يتأزر الرنا الريباسي rRNA مع البروتينات الريباسية لتشكيل الريبوزم، وهي بمنزلة مشاغل workbenches خلوية يتم فيهما تشكيل البوليببتيدات، يتم إنتاج الأنواع المختلفة المتغايرة الحجم من جزئيات الرنا عن طريق معالجة منتسخ أولي وحيد. يحتوي بدائي النواة على ثلاث حجوم مختلفة من الرنا: S23، S16، S5 في حين أن حقيقي النوى يحتوي على 4 أربعة حجوم مختلفة منها: S28، S18، S5.8، و S5 (حيث S = وحدة سفيدبرغ Svedberg وهي مقياس للوزن الجزئي

### المحتويات

#### تصنيف الرنا

الرنا المرسل

الرنا الريبوسومي

الرنا الناقل

#### انتساخ الرنا

بوليميراز الرنا

انتساخ مرسل الرنا

mRNA في بدائي النواة

انتساخ مرسل الرنا

mRNA في حقيقي النواة

معالجة منتسخات الرنا البدئية

#### التنظيم الانتساخي للتعبير الجيني

تنظيم مشغل لاک lac operon

تنظيم الانتساخ في بدائي النواة

التضخيم الجيني

التضفير البديل

تفتيح الرنا المرسل

تداخل الرنا (والأصمات الجيني)

### ●●● تصنيف الرنا

### RNA CLASSIFICATION

يتم التعبير الأولي عن المعلومات المتضمنة في الدنا DNA في هيئة الرنا وذلك بعملية مضبوطة بشدة، وهذا ما ينص عليه مبدأ بيولوجي أساسي يدعى العقيدة المركزية central dogma وهي تنص على أن جميع جزئيات الرنا تنتجها الدنا عدا حالة الفيروسات القهقرية retroviruses. يتم إنتاج ثلاثة أصناف من الرنا: يحتوي إحداها على المعلومات اللازمة لتخليق عديدات البوليببتيد في حين يقوم الصنفان الآخران بوظائف

## علم الأدوية PHARMACOLOGY

## Mushroom Poisoning الفطري

الأمانتين هو سم يتواجد في الفطر المسمى *Amanita phalloides* وهو يسبب الإسهام الفطري الأكثر شيوعاً بالعالم وهو مثبط شديد لبوليميراز الرنا II (تخليق mRNA) ومثبط متوسط لبوليميراز الرنا III (5S rRNA; IRNA) في حين أنه لا يملك أي تأثير على بوليميراز الرنا I (rRNA).

## ● ● ● انتساخ الرنا RNA TRANSCRIPTION

## بوليمراز الرنا RNA Polymerase

تنتسخ الرنا من مرصاف الدنا بواسطة بوليمراز الرنا، تحتوي خلايا بدائيات النوى على جزئية واحدة من بوليمراز الرنا متعددة القسيمات والتي تقوم بانتساخ أصناف الرنا الثلاث الأساسية، في حين أن خلايا حقيقي النواة تتضمن بوليمرازاً خاصاً لانتساخ كل صنف من أصناف الرنا.

- بوليمراز الرنا تصنع rRNA I
- بوليمراز الرنا تصنع mRNA II
- بوليمراز الرنا تصنع 5S RNA - tRNA III وجزئيات الرنا الصغرية الأخرى.

## انتساخ الرنا المرسل في بدائيات النواة

## Prokaryotic Transcription of mRNA

تدعى عملية تخليق الرنا اعتماداً على مرصاف الدنا بالانتساخ، إلا أنه لا يتم انتساخ كامل الدنا في الجين. تحتوي جينات بدائيات النواة على تسلسلات تنظيمية تدعى المعزاز *promoter* وذلك إضافة إلى الجزء الممتد على طول الدنا والذي يقوم بوظيفة مرصاف لجزئية الرنا والتي تدعى وحدات الانتساخ. عادة ما يشار عادة إلى تسلسلات الدنا ضمن المعزاز أو في وحدات الانتساخ باسم عناصر *elements* أو عُلب *boxes* أو مقرر *sites* أو نواح *regions*.

تتضمن وحدة الانتساخ في جين بدائيات النوى معزازاً في النهاية 5' صعوداً *Upstream* الطاق المرز *strand* وإشارة نهاية الانتساخ في النهاية 3' (الشكل 2.16). يدعى الطاق المرز بالطاق الموجه *sense strand* في حين يدعى الطاق المعاكس بالمرصاف أو طاق معاكس الاتجاه *antisense strand*. هناك مناطق غير خاضعة للترجمة (UTRs) في نهايتي الجزء المرز

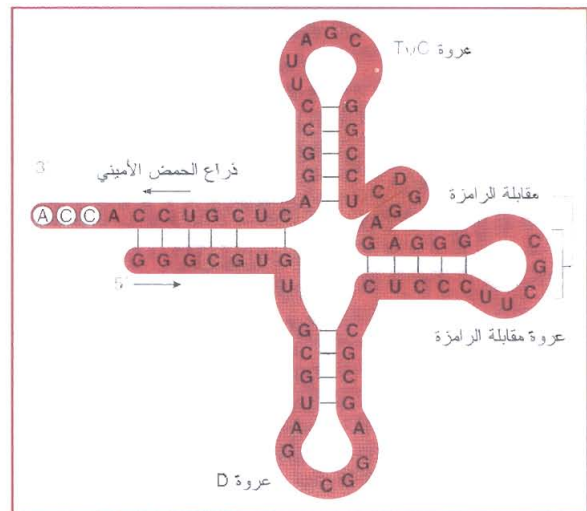
باستخدام فوق التثفيل)، تشكل الرنا الرياسي حوالي 80% من الرنا الكلي.

## الرنا الناقل Transfer RNA

الرنا الناقل tRNA هو أصغر أنماط الرنا المختلفة (حوالي 80S). وهو يقوم بوظيفة ملئم adaptor للأحماض الأمينية في عملية تخليق البروتين لذا فهناك tRNA واحدة على الأقل خاصة لكل واحد من الأحماض الأمينية العشرين المشكلة للبروتين، يتميز الرنا الناقل ببنية ثلثية خاصة تتضمن العديد من العرا *loops* والجدوع *stems* (الشكل 1.16). إضافة إلى الأدينين والغوانين والسيروزين واليوراسيل، يحتوي الرنا الناقل أيضاً على عدد من الأسس الفريدة مثل اليوراسيل الكاذب والذي هيدرويوراسيل، سيتم مناقشة كل من وظيفة وبنية الـ tRNA بشكل أكثر توسعاً في الفصل 17.

## نقاط رئيسية عن تصنيف الرنا

- مرسل الرنا هو الطبعة الخاصة لتخليق البوليبيبتيدات: يقوم الرنا الناقل بنقل الأحماض الأمينية إلى الريبوسوم: يوفر الرنا الرياسي البنية اللازمة للمشغل حيث يتم تشكيل البوليبيبتيدات.
- تنتسخ الرنا من الدنا لدى ارتباط بوليمراز الرنا بموضع المعزاز (Promoter) وتقوم من ثم بقراءة المرصاف لتنتج المرسل: ينتهي الانتساخ في تسلسل إنهاء محدد.



الشكل 1.16: بنية الرنا الناقل للألايين في الخميرة - تم فتح البنية لإظهار الروابط الهيدروجينية المكثفة والتي تثبت البنية الثالثة المطلوبة.

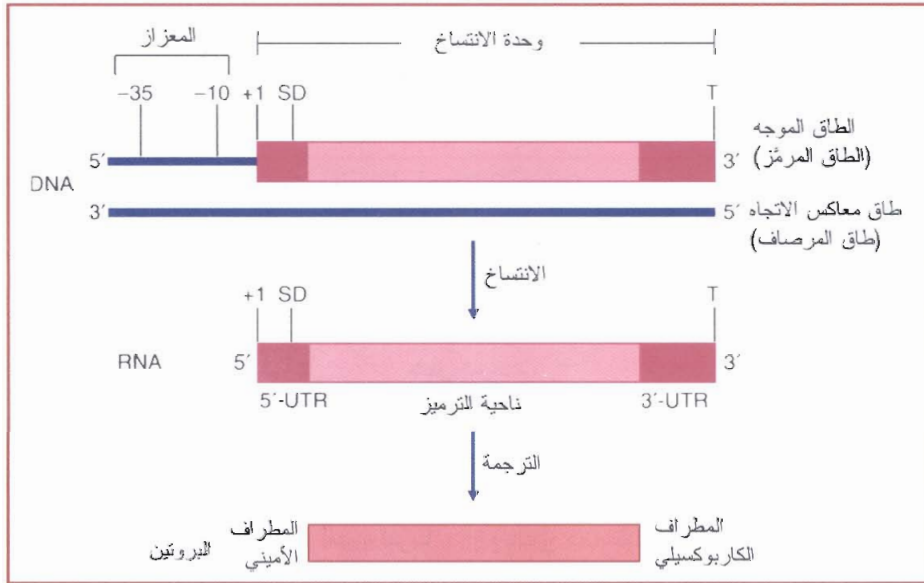


يشكل مع لب الإنزيم الكامل عميم الانزيم holoenzymes. يكون العامل رو (rho p) مطلوباً في بعض الحالات من أجل إنهاء السلسلة عندما لا يستطيع لب إنزيم البوليراز أن يتعرف على تسلسل الإنهاء.

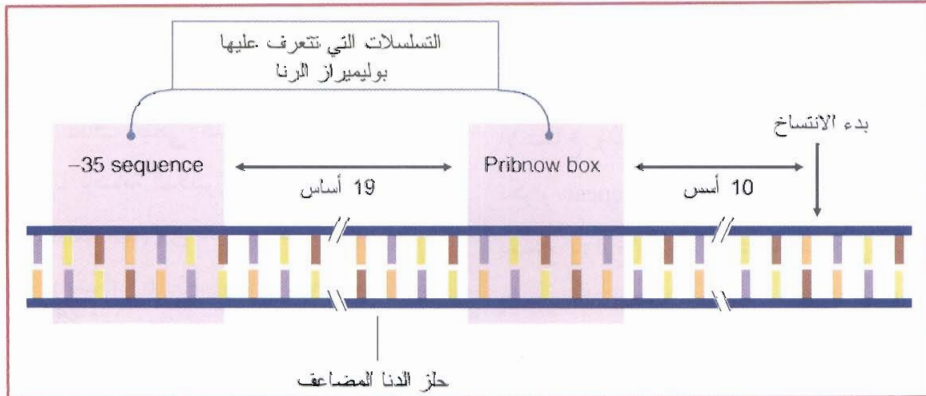
الخطوة الأولى في بدء الانتساخ هي ارتباط بوليمراز الرنا العميم إلى منطقة المعزاز. يحتوي المعزاز على مقرنين يرتبطان ببوليمراز الرنا ويثبتان في وضعهما تماماً المقر-10 (Pribnow box) والمقر-35 (الشكل 3.16). يتميز Pribnow box بغناه بأزواج AT والتي تتميز بسهولة الانفصال عن بعضها مما يتيح لبوليمراز الرنا فتح حلزون الدنا والبدء بانتساخه. يمكن تثبيط عملية بدء الانتساخ بواسطة الريفاميسين rifamycin التي تعمل على تثبيط بوليمراز الرنا.

(الرمز الجيني للبوليببتيدات) وهي تمثل تلك التسلسلات في الرنا والتي تقوم بوظائف خاصة أثناء تخليق البوليببتيد (الترجمة). إضافة إلى المعزاز وإشارات نهاية الانتساخ تحوي النهاية UTR 5' في بدائي النواة على تسلسل Shine - Dalgarno والذي هو ضروري من أجل ارتباط mRNA بالريبوسوم.

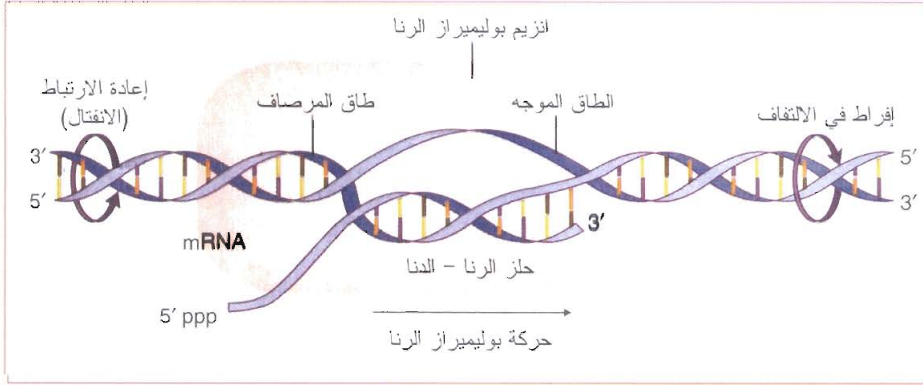
تتألف بوليمراز بدائي النوى من 4 قسيمات تعرف بلب الانزيم core enzymes وهي تتضمن فعالية انزيمية (بوليمراز) من 5' إلى 3'. وهي تحتوي على بروتينين مرافقين ويساعدانها على الارتباط في الموضع المحدد تماماً وانتساخ كامل الدنا إلى الرنا ومن ثم إنهاء العملية قبل أن ينتسخ أي تسلسل غير مرغوب فيه ضمن الرنا الجديد. إن العامل ( $\sigma$  سيغما) هو بروتين قابل للانفصال ويكون ضرورياً لبدء الانتساخ وهو



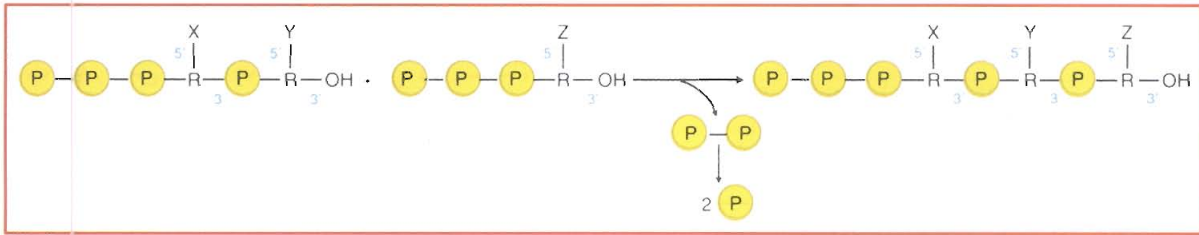
الشكل 2.16: مكونات الجين عند بدائي النواة، UTR: الناحية غير المترجمة؛ SD: اختصار Shine-Dalgarno؛ T: إشارة لنهاية الانتساخ.



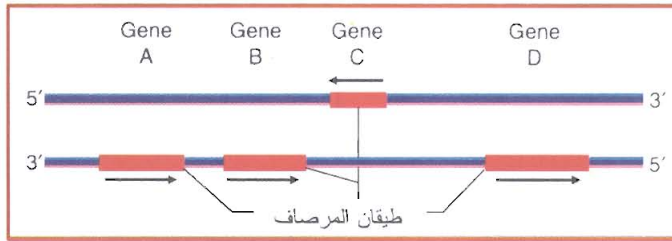
الشكل 3.16: يتمتع موضع المعزاز في بدائي النوى بتتاليات يمكن التعرف عليها من قبل بوليمراز الرنا.



الشكل 4.16: يتم تشكيل فقاعة الانتساخ عندما تقوم بوليميراز الرنا بتفريق طاقي الحلز بهدف قراءة المرصاف. يعاد تشكيل الحلز وفق توازج الأسس لدى انتقال بوليميراز الرنا على طول الجين.



الشكل 5.16: بلمرة الأساس 'Z' ثلاثي الفوسفات في ثلاثي هيدروكسيل الرنا المتنامي لنتج الترتيب "XYZ".



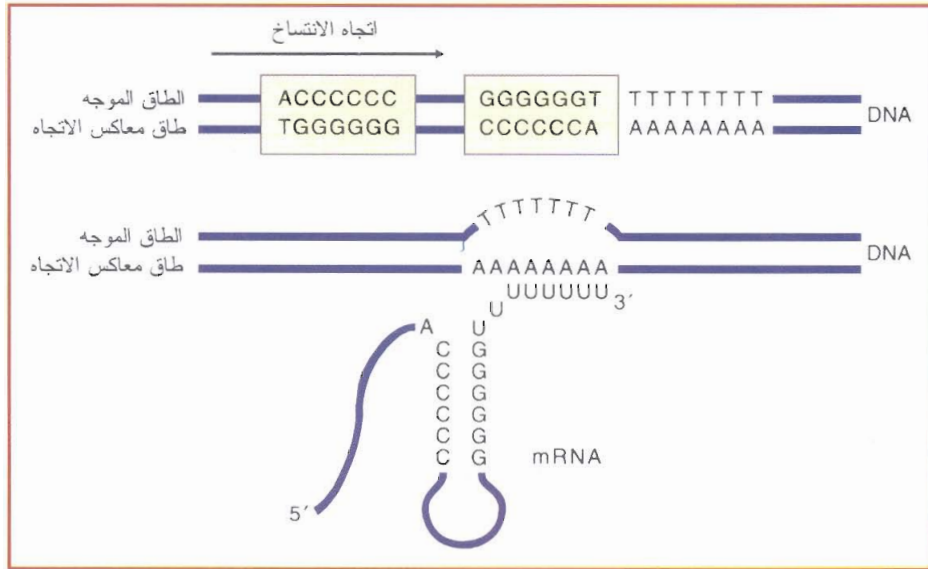
الشكل 6.16: يعتمد اتجاه تخليق mRNA على موضع طاق المرصاف حيث أنهما يمكن أن تقع على أي من الطاقين.

أثناء الإطالة elongation تقوم بوليميراز الرنا بفك وإعادة التفاف حلزون الدنا. لدى فكها الدنا بما يعادل لفتين تقريباً (17 أساس)، تقوم بوليميراز الرنا بإحداث فقاعة الانتساخ transcription bubble (الشكل 4.16). ويتم خلق إجهاد ناتج عن فرط الالتفاف في مقدمة الحلزون في الوقت الذي تقوم بوليميراز الرنا بفك طاقيه لقراءة المرصاف، إلا أنه يتم إنهاء الإجهاد لدى إعادة التفاف طاقي الدنا في النهاية الأخرى للفقاعة. يتم إطالة الرنا بإضافة النكليوزيد ثلاثي الفوسفات 5' (nucleoside triphosphate 5') إلى النهاية الهيدروكسيلية 3' لسلسلة الرنا المتنامية (الشكل 5.16). وبما يشابه بلمرة الدنا فإن انتساخ الدنا يتم أيضاً وبشكل دائم من 5' إلى 3'. خلافاً لبوليميراز الدنا فإن بوليميراز الرنا لا تقوم بتفتيح proofreading الرنا. يمكن لأي من طاقي الدنا أن يقوم

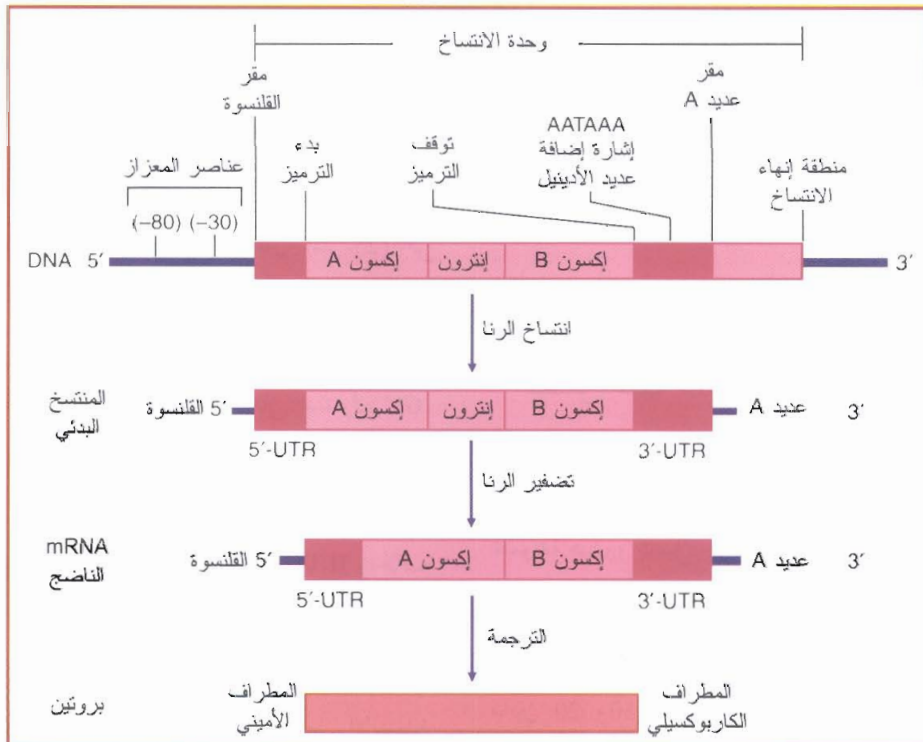
بوظيفة المرصاف إلا أن اتجاه التخليق يكون 5' إلى 3' دائماً وبالتالي فإن طاق مرصاف الدنا سيقراً بالاتجاه 5' إلى 3' دائماً (الشكل 6.16). يرتبط المضاد الحيوي اكينوميسين بشكل قوي بالبنية الحلزونية للدنا معيقاً بوليميراز الرنا. إن إشارة نهاية الانتساخ في بدائي النوى هو بنية تدعى ملقط الشعر hairpin وتتواجد في نهاية كل وحدة من وحدات الانتساخ (الشكل 7.16) تنشأ بنية ملقط الشعر عن وجود تكرار repeat نيكليوزيدي، مقلوب inverted ومتمم والذي يسمح بتزاوج الأسس المتتامة لتشكيل بنية حلزون مضاعف. إن هذا النمط من التسلسل المكرر يحتوي على سياق متناظر palindrome (وهو جزء من الدنا حيث التسلسل 5' إلى 3' هو نفسه بكلا الاتجاهين مع وجود تداخل بين التسلسلين مما

الهيدروجينية الأضعف ما بين AU تجذب الانفصال عن الرنا.  
 • إشارات نهاية الانتساخ المعتمدة على العامل ρ وهي لا تملك سلسلة T بعد بنية ملقط الشعر، لذا تتطلب الرنا في هذه الحالة العامل البروتيني ρ من أجل انفصال الرنا المنتسخ عن الدنا.

يسمح لعديد النيكلوتيد بالالتفاف على نفسه) هناك صنفين من إشارات إنهاء السلسلة:  
 • الصنف غير المعتمد على العامل ρ (ρ-independent) وهو الذي يمتلك تكرارات الأساس T فيما يلي بنية ملقط الشعر على الطاق المرمز (انظر الشكل 7.16) وهذا ينتسخ إلى سلسلة من التكرار U في الرنا الوليد (الجديد) وان الروابط



الشكل 7.16: تشكيل بنية ملقط الشعر hairpin في إشارة إنهاء الانتساخ، تؤدي عودة التحلقن إلى حدوث تراوج الأسس المتعكسة.



الشكل 8.16: يحتوي الجين في حقيقي النوى على إشارات خاصة بالمعالجة ما بعد الانتساخ، (untranslated region) UTR: نواحي غير مترجمة.

البروتين الرابط لـ TATA (TBP) والذي يقوم بترصيف جهاز الانتساخ القاعدي مع موضع البدء. هناك بروتينات أخرى تدعى عوامل الانتساخ العامة وهي ترتبط بمواقع أخرى من المعزاز لتشكيل معقد الانتساخ القاعدي. عند تشكيل معقد الانتساخ الفعال يبدأ تخليق الرنا كما هو موصوف في بدائي النوى.



الشكل 9.16: المتواليات الموجودة في معزاز حقيقي النوى، يرتبط بكل معزاز عامل انتساخ نوعي لتشكيل جهاز الانتساخ القاعدي. يرتبط صندوق TATA عامل الانتساخ TBP، يرتبط صندوق CATT عوامل الانتساخ NF-1/CTF ويربط صندوق GC عامل الانتساخ SP-1.

### معالجة منتساخت الرنا البدئية

#### Processing of Primary RNA Transcripts

يكون منتسخ transcript الرنا البدئي فعالاً بمجرد اصطناعه في بدائي النوى، وهذا ما يشاهد من خلال ارتباط الريبوسومات بالنهاية 5' الحرة، ذلك قبل إتمام تخليق بقية الجزئية (مع ملاحظة ان التخليق يتم بالاتجاه 5' إلى 3'، لذا فالنهاية 5' من mRNA تصطنع أولاً) في حين أن الرنا المنتسخ في حقيقي النوى يجب أن يخضع للمعالجة قبل أن تصبح جزئية mRNA فعالة، هذه المعالجة تتم في النواة و تتضمن ثلاث خطوات: قلنسة capping النهاية 5' وإضافة عديد الأدينيل polyadenylation في النهاية 3' وتضفير splicing الإكسونات. تتضمن عملية القلنسة إضافة 7 ميثيل غوانوزين ثلاثي الفسفات المقلوب إلى النهاية 5' من المنتسخ البدئي (الشكل 10.16) مشكلاً رباط استري فسفوري 5' إلى 5' تاركاً مجموعة هيدروكسيل حرة 3' في النهاية 5' من الجزئية. يضاف ذيل عديد A في النهاية 3' بواسطة بوليميراز عديد A (polyA polymerase) باستخدام ATP كطليعة وهو يمتد إلى طول ما بين 20 و 250 أساس. تُخدم عملية القلنسة وإضافة عديد الأدينيل A هدفين، فهي تجعل مرسل الرنا ثابت ضد التدرّك

### انتساخ مرسال الرنا في حقيقي النوى

#### Eukaryotic Transcription of mRNA

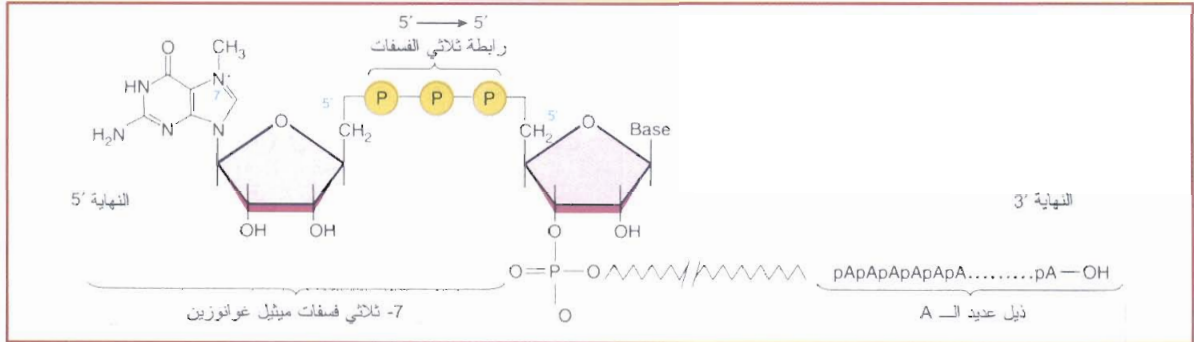
إن جينات حقيقي النوى تشبه لحد ما جينات بدائي النوى (الشكل 8.16)، تحتوي وحدة الانتساخ على معزاز promoter في النهاية 5' صعوداً upstream الطاق الرمزم وإشارة إنهاء الانتساخ في النهاية 3'. إن المنطقة الرمزمة هي أيضاً محاطة من الطرفين بـ UTR. إلا أن التعقيد الأكبر في أجهزة حقيقي النوى ينجم عنه وجود عدد من الاختلافات، فعلى سبيل المثال إن تسلسل Shine-Dalgarno غير موجود، ويحتل دورها في ربط mRNA إلى الريبوزوم وجود بروتينات بادئة الترجمة في حقيقي النوى. على خلاف التسلسل المستمر في منطقة الترميز في بدائي النوى فإن مقابلها في حقيقي النوى يكون مقسماً إلى أجزاء:

- الإكسونات Exons (المتواليات المعبرة *expressed sequences*) تقابل الأجزاء الوظيفية من عديد الببتيد والتي تدعى ميدان (domain) (انظر الفصل 3).
  - الإنترونات Introns (المتواليات الاعتراضية *intervening sequences*) لا ترمز بنية بوليبيبتيدية ويمكن في الحقيقة أن يكون قدها أكبر بكثير من الإكسونات.
- إن المعزاز في حقيقي النوى هو أيضاً أكثر تعقيداً من مقابله في بدائي النوى وهو يشتمل على صندوق TATA يتواجد على بعد 25 أساس صعوداً (غالباً ما يشار إلى المواضع الواقعة صعوداً بإشارة سالبة، على سبيل المثال يقال المقر-25) من موضع البدء (الشكل 9.16) كما يتضمن صندوق CAAT وهو يتوضع على بعد 70 و 80 أساس صعوداً نقطة البدء. بالإضافة إلى ذلك كثيراً ما يحتوي المعزاز على صندوق GC. إن كل من هذه الأقاليم ضمن المعزاز ترتبط بواحد من عوامل الانتساخ العامة.

للجينات التي تنتسخ بواسطة بوليمراز الرنا II (الخاصة بتخليق mRNA) يشكل معقد الانتساخ القاعدي basal transcription complex على متوالية دنا قصيرة تعرف بصندوق TATA. ترتبط بوليمراز الرنا II بعامل الانتساخ الخاص بها (TFII) وذلك لبدء الانتساخ. يتضمن TFII

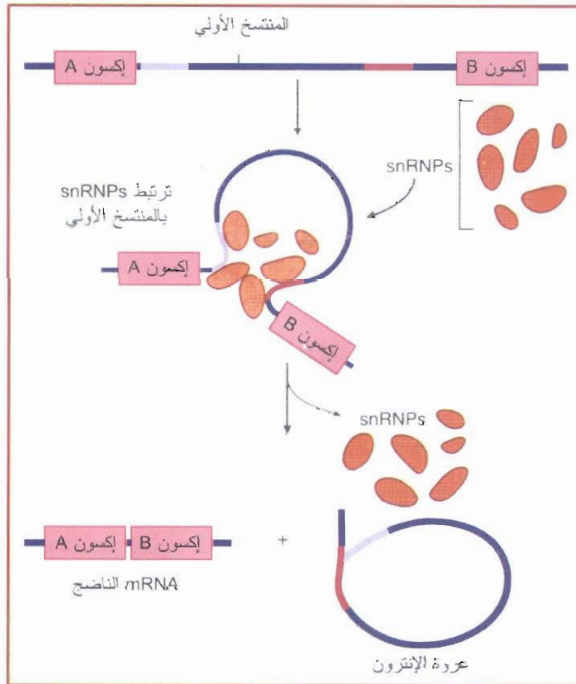
لأي من هذين العنصرين المضافين ما بعد الانتساخ posttranscription أي مقابل في تسلسل الدنا.

بحجب الطرف النهائي عن الإكسو نيوكلياز exonuclease، كما تساهم في عملية بدء تخليق سلاسل البوليبيبتيد، ولا يوجد



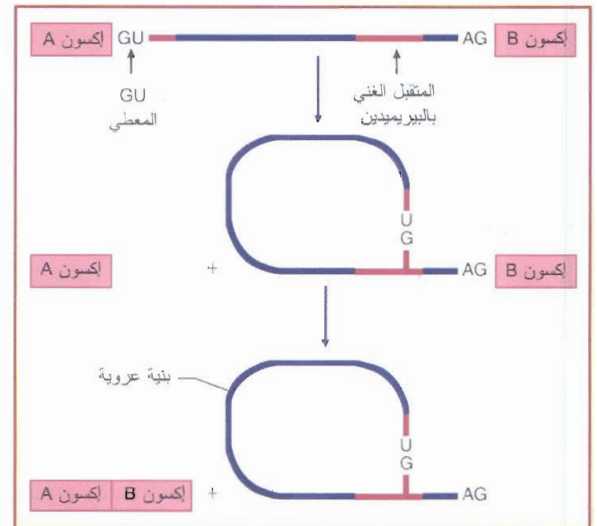
الشكل 10.16: منتسخ الرنا البدئي الذي يحتوي على قلنوسة 7-ميثيل غوانوزين وذيل عديد الـ A.

لدى شطر الرنا في موضع المتقبل. يتم التعرف على مواضع المتقبل والمعطي من قبل جزيئات رنا نووية صغيرة (الشكل 12.16، snRNPs) والتي تقترن ببروتينات نووية لتشكيل السبلايزوزوم spliceosomes. يمسك snRNP بالإكسونات الموجودة على الطرفين 5' و3' ليتم لحم النهايتين معاً.



الشكل 12.16: تشكيل spliceosome بترابط snRNPS وإنترونات الرنا.

تتطلب المنتسخات البدئية للرنا الرياسي والرنا الناقل معالجة أيضاً وذلك بواسطة أنزيمات النيوكلياز. وهناك تشابه في ذلك ما بين حقيقي وبدائي النوى. تبدأ البروتينات الرياسية



الشكل 11.16: تشكيل بنى عروية أثناء تضفير منتسخ الرنا البدئي في حقيقي النوى.

إن تضفير المنتسخات البدئية في حقيقي النوى يقود إلى نزع الإنترونات وربط الإكسونات بعضها ببعض مما يشكل مرسال فعال وظيفياً. تدعى المنتسخات البدئية بالرنا النووي غير المتجانس heterogenous nuclear RNA أيضاً (hnRNA). حيث أنها تحتوي على عدد من الإنترونات ما بين الصفر وحتى الخمسين إنترون بأطوال مختلفة، ترتبط الإنترونات المعدة للنزع في نهايتها بتسلسلات تدعى مواضع الضفر أو وصلات الضفر splice junctions. عادةً ما تبتدئ مواضع الضفر بمتمالية ثابتة GU (الموضع المعطي) وتنتهي بالمتمالية الثابتة AG (الموضع المتقبل) يقوم المعطي بالتحلق loop باتجاه المتقبل مشكلاً بنية عروية (الشكل 11.16) والتي تتحرر

بالترجمة المباشرة لها لتعطي عديدات الببتيدات، إن هذا يجعل من الانتساخ الخطوة المحددة لمعدل التعبير الجيني لبدائي النوى، وبالتالي نقطة أساسية للتنظيم. يعد تنظيم مشغل لأك النموذج الكلاسيكي للتنظيم الجيني في بدائي النوى. إن هذا المشغل هو وحدة جينية تقوم بإنتاج الأنزيمات اللازمة لهضم اللاكتوز (الشكل 13.16).

يتألف مشغل *lac* من ثلاث جينات بنوية متجاورة والتي تنتسخ إلى رسالة رنا متصل بواسطة بوليمراز الرنا. يتوضع ثمة تسلسل مشغل *operator* في النهاية 5' ويقوم بدور مقر ارتباط لبروتين كابح repressor يقوم بإحصار بوليمراز الرنا. يتم إنتاج البروتين الكابح بنويًا (بشكل مستمر) من قبل الجين I، الذي لا يخضع إلى ضبط تنظيمي. أما البروتين الكابح نفسه فينتج من التجميع الذاتي لموحداته مشكلاً رباعي القسيمات tetramer الفعال. يرتبط المحرض اللولاكتوز allolactose، حين وجوده بموحدات الكابح معيماً تجميعها إلى رباعي القسيمات الفعال. ينتج اللولاكتوز من اللاكتوز بواسطة أنزيم الغالاکتوزيداز-β (β-Galactosidase). بمعدل ثابت ومنخفض ويعمل عمل إشارة لاكتوز lactose signal. وهناك مكون تنظيمي آخر هو البروتين منشط التقويض catabolite activator protein (CAP). يقوم CAP بتشكيل معقد فعال مع cAMP داخل الخلو الذي يتراكم بغياب الغلوكوز (cAMP هو إشارة مخمصة). ترتبط بوليمراز الرنا بمعزاز *lac* بشكل فعال فقط في حال ارتباط معقد CAP-cAMP أيضاً. وهذا هو ما يضمن التعبير عن معزاز *lac* في حال غياب الغلوكوز فقط.

ييدي معزاز لأك كل من الضبط السلبي والإيجابي. في حال الضبط السلبي فإن ثمة عامل تنظيمي ضروري وجوده ليقوم بمنع التعبير عن معزاز *lac*، في حين أنه في حال الضبط الإيجابي يلزم عامل تنظيمي ليسمح بالتعبير عن معزاز *lac*.

• الضبط السلبي (الشروط): الغلوكوز وحده يمنع التعبير عن معزاز *lac* في حال غياب اللاكتوز ووجود الغلوكوز (انظر الشكل A13.16) لا يكون هناك حاجة لمنتجات جينات

بالارتباط بالمنتسخ البدئي بالوقت ذاته الذي تتم فيه عملية المعالجة. يتم الحصول على طليعة الرنا الناقل tRNA أيضاً من خلال معالجة طليعة الرنا بواسطة الهضم بالنوكلياز. يتم نزع ثمة أترون من العروة المقابلة للرامزة، ويحدث التشذيب على نهايتي الجزئية. تصبح المعالجة كاملة بإجراء تعديلات لأسس مختارة، وإضافة المطراف CCA في النهاية 3'. يتم تنسيق نسب الرنا الريباسي والرنا الناقل بسهولة عن طريق معالجة المنتسحات البدئية.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### طفرات مواضع التضفير Splice Site Mutation

ينتج احد أنماط التلاسيميا التلاسيميا بيتا (β-thalassemia) عن حدوث طفرة في موضع تضفير معين، تؤدي ترجمة رسالة الرنا mRNA الناتج إلى الحصول على عديد الببتيد غير وظيفي مفضياً إلى حدوث عوز في تخليق الغلوبين globin وإنتاج مفرط للألفا غلوبين (α-globin).

### نقاط رئيسية عن انتساخ الرنا

- تتشابه عملية الانتساخ في كل من حقيقي وبدائي النواة، غير أن ارتباط بوليمراز الرنا بموضع المعزاز يتطلب تائراً أكثر تعقيداً لعوامل الانتساخ في حال حقيقي النواة.
- تخضع hnRNA في حقيقي النوى إلى معالجة قبل أن تصبح mRNA وظيفي.

## تنظيم التعبير الجيني على مستوى

### الانتساخ

## TRANSCRIPTIONAL CONTRIL OF GENE EXPRESSION

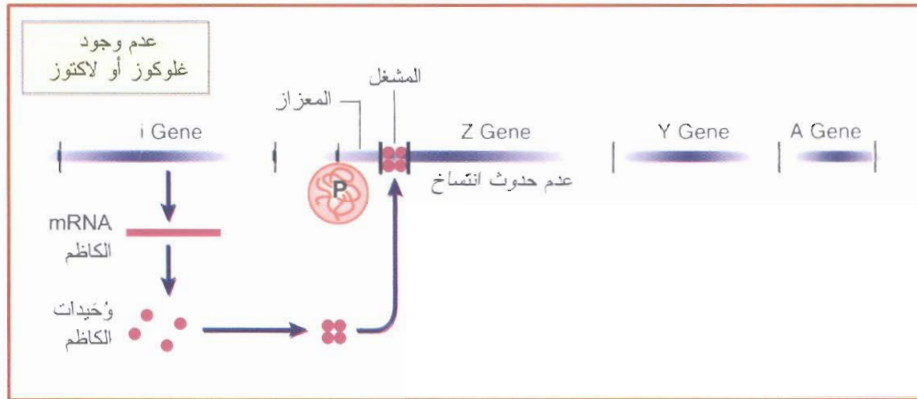
حيث أن جميع خلايا الجسم تحتوي البنية الجينية نفسها، لذا يجب أن يكون كل نمط من الأنماط الخلوية قادراً على ضبط وتنظيم التعبير للجينات الضرورية في حين يحافظ على الجينات الأخرى بشكل غير فعال. يتم ضبط التعبير الجيني ضمن العديد من المستويات ويكون التنظيم على مستوى الانتساخ أكثرها مباشرةً.

### تنظيم مشغل لأك Regulation of the Lac Operon

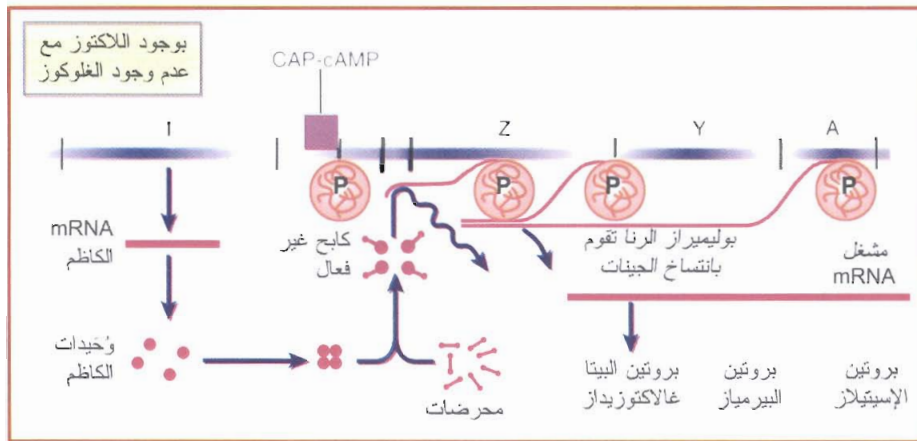
إن عدم وجود غشاء نووي في بدائي النوى يمكن الريبوزومات من الوصول المباشر إلى mRNA مما يسمح

عن معزاز *lac* في حال عدم وجود الغلوكوز ووجود اللاكتوز (انظر الشكل B13.16) يكون هناك حاجة لمنتجات جينات معزاز *lac* من أجل استخدام اللاكتوز للحصول على الطاقة. لذا يكون هناك ثمة حاجة إلى عامل تنظيمي CAP-cAMP، من أجل السماح بالتعبير عن المعزاز. وحيث أن cAMP هي إشارة مخمصة تدل على

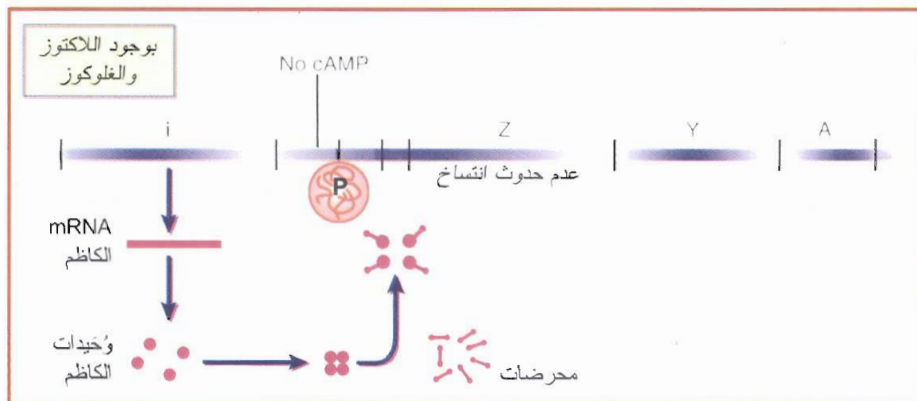
معازز *lac*. بالتالي يقوم عامل تنظيمي هو البروتين الكاظم بمنع التعبير عن معزاز *lac*. وحيث أن إنتاج البروتين الكاظم يكون مستمراً *constitutive* بشكل رباعي القسيمات الفعال وتجميعه يكون تلقائياً لذا فهو متوافر دائماً من أجل الارتباط بالمعزاز ومنعه من الانتساخ. **الضبط الإيجابي** (الشروط: اللاكتوز وحده يسمح بالتعبير



A



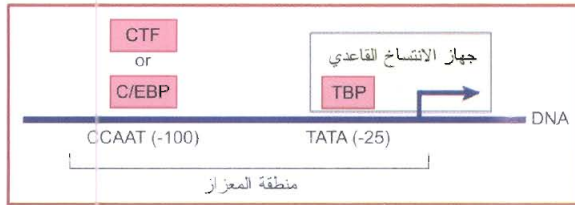
B



C

الشكل 13.16: التعبير عن معزاز *lac* في شروط مختلفة من مصادر الطاقة.

والتي تكون ضرورية بشكل مستمر وغير خاضعة للتنظيم. من الأمثلة الدالة على الجينات الخدمية housekeeping genes هي تلك الخاصة بالأنزيم الإنقاذي salvage enzyme هيبيوكزانتين - غوانين فسفو ريبوزيل ترانسفيراز (HGPRT) وكذلك تلك الخاصة بالبروتينات الرياسية. وعلى خلاف ذلك يكون الكروماتين الحقيقي euchromatin مؤسّط acetylation بشكل كبير وتكون الهيستونات هي الجزء المعدل بالأستلة وليس الدنا. تؤدي الأستلة إلى تغيير تراص النيكلوزومات مؤدية إلى إحداث فك التفاف موضعي وتعرض الدنا إلى عوامل الانتساخ التي ترتبط بالمعزاز.



الشكل 14.16: التأثير ما بين عوامل الانتساخ مع معزاز حقيقي النوى. C/EBP البروتين الرابط للمحضض CATT، عامل الانتساخ CTF، لصندوق CATT؛ TBP البروتين الرابط ل TATA.

### البياتولوجيا PATHOLOGY

#### ظفرات مواضع التضفير Splice Site Mutation

ينتج احد أنماط التلاسيميا الثلاسيميا بيتا ( $\beta$ -thalassemia) عن حدوث طفرة في موضع تضفير معين، تؤدي ترجمة مرسل الرنا mRNA الناتج إلى الحصول على عديد الببتيد غير وظيفي مفضياً إلى حدوث عوز في تخليق الغلوبين globin وإنتاج مفرط للألفا غلوبين ( $\alpha$ -globin).

يتم ضبط معدل ارتباط بوليمراز الرنا بالمعزاز بارتباط بروتينات الانتساخ، والتي تدعى عوامل الانتساخ، بتتاليات محددة من الدنا (الشكل 14.16) في حال وجدت تلك المتتاليات على الكروموزوم نفسه مع الجين الذي يتم انتساخه، تدعى عندئذ *cis-acting element* (العنصر الذي يعمل بشكل مقرون) وهذه تتضمن متتاليات المعزاز الآنف الذكر وهي: صندوق CAAT وصندوق TATA وصندوق GC. كما أنها يمكن أن تشمل على متتاليات المحضاض enhancer (الأكثر شيوعاً) أو متتاليات الإصمات silencer sequences والتي قد تكون على بعد أكثر من 1000 أساس عكس أو مع اتجاه المعزاز. تعمل تلك المتتاليات من خلال ارتباطها بالبروتينات

غياب الغلوكوز، لذا تكون متوافرة لتشكيل معقد CAP-cAMP والسماح بالانتساخ.

• ضبط إيجابي (الشروط: لا يسمح وجود اللاكتوز والغلوكوز بالتعبير عن مشغل لآك حتى لو لم يتم منعهما بواسطة الكابح)، في حال توافر كل من اللاكتوز والغلوكوز (الشكل C13.16) تعمل الآليات التنظيمية على تحاشي التعبير عن معزاز lac بغية منع الهدر. بالرغم من كون الكابح غير فعال عند وجود اللاكتوز إلا أن بوليمراز الرنا لا تستطيع الارتباط بالمعزاز عند غياب معقد CAP-cAMP الذي يعود إلى وجود الغلوكوز.

### ضبط الانتساخ في حقيقي النوى

#### Eukaryotic Transcriptional Control

يتم تنظيم الانتساخ في حقيقي النوى إما بضبط الإتاحة الفيزيائية في الدنا لبوليمراز الرنا أو بضبط معدل ارتباط البوليمراز بالمعزاز.

#### الميكروبيولوجيا وعلم المناعة MICROBIOLOGY & IMMUNOLOGY

#### الاختيار النسيلي Clonal Selection

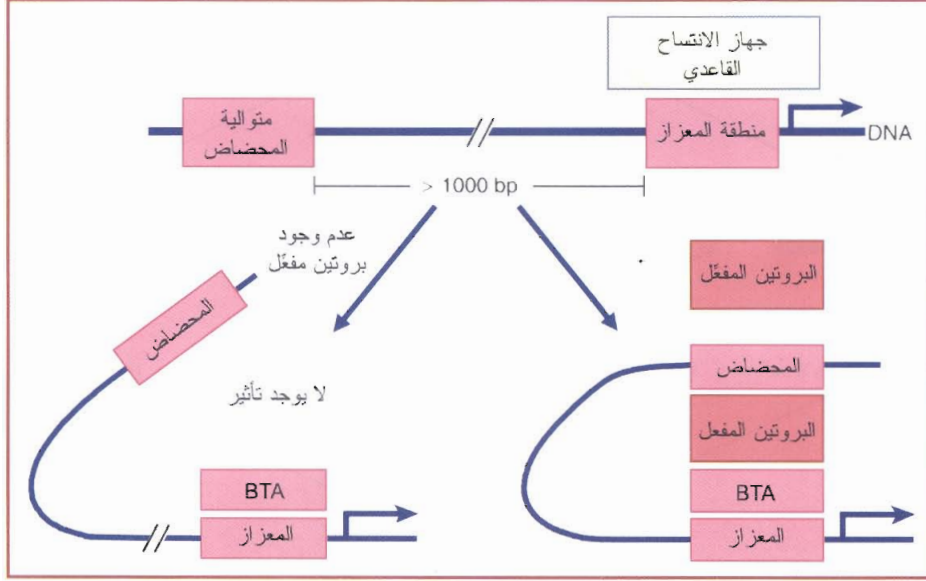
يتم إنتاج أنواع كثيرة من الخلايا البائية B cells يكون سطح كل منها مغطى بألاف النسخ المتماثلة من مستقبل لمستضد معين. لدى ارتباط مستضد معين (الانتخاب التسلبي) تصبح الخلايا البائية مفعلة وتخضع للانقسام الخلوي، الذي يؤدي إلى تطوير مجموعة population نسيلية للأرومة المفاوية B (التوسع expansion النسيلي). تتميز بعض خلايا الأرومة المفاوية B لتتحول إلى خلايا بلازمية (plasma cells)، تقوم بتفعيل إفراز مستقبلات المستضد بشكل أعداد.

الإتاحة الفيزيائية لبوليمراز الرنا تحدد بدرجة تكثف الدنا. يتصف الكروماتين المكثف والذي يدعى الكروماتين غير المتجانس heterochromatin (انظر الفصل 15 ترتيب وتخليق وإصلاح الدنا) باحتوائه على الجينات غير الفعالة. يكون الدنا في الكروماتين غير المتجانس ممتيل بشكل كبير methylated وعادة ما يكون الامتثال في ثمالات السيتوزين. وعادة ما يتواجد ذلك في جزر CpG في المعزاز أو بالقرب منه (ملاحظة: إن جزر CpG تختلف عن صندوق GC الآنف الذكر). وترافق المثيلة بتناقص دائم في انتساخ ذلك الجين. على سبيل المثال لا يحتوي جين الأكتين القلبي في خلايا القلب إلا على القليل (إن وجد) من CpG الممتيل في حين تكون CpG الخاصة بالجين ذاته في الخلايا العصبية شديد المثيلة. عادة ما تتواجد جزر CpG في معازير الجينات الخدمية



للانتساخ الارتباط بعناصر الارتباط المقرونة ( cis-acting element) إن تزيد من معدل ارتباط بوليمراز الرنا وبالتالي من معدل الانتساخ.

المنشطة للانتساخ (أو الكابحة) ومن ثم الانطواء على نفسها لتتفاعل مع معقد الانتساخ القاعدي في موضع المعزاز (الشكل 15.16). عند ارتباط واحد أو أكثر من البروتينات المنشطة



الشكل 15.16: التأثير ما بين المحضض enhancer المفعّل مع أقاليم المعزاز promoter. لا تستطيع المفزرات أن تؤثر على معدل الانتساخ دون ارتباط بروتينات التنشيط (السهم اليساري) تتأثر البروتينات المنشطة مع جهاز الانتساخ القاعدي (RTA) لتقوم بزيادة معدل بدء الانتساخ (السهم اليميني).

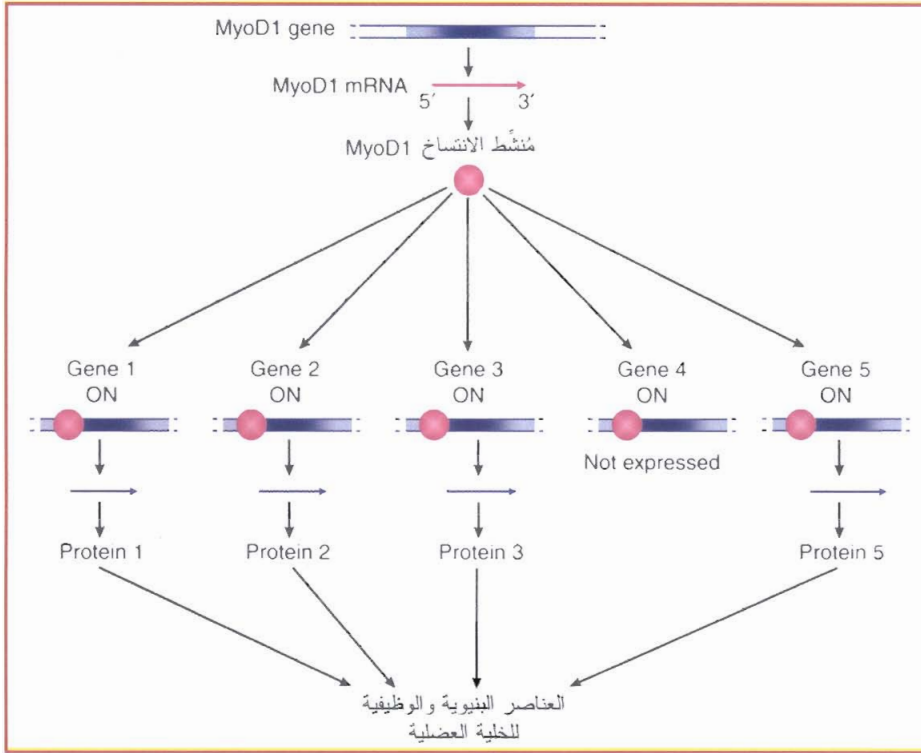
• ميدان الثنية *Dimerization domain* هذا الميدان الموجود على الموجود يتأثر بشكل غير الفعال مع ميدان الثنية لعامل انتساخ آخر مؤدياً إلى تشكيل المثني *Dimer* الفعال، يمكن للمثني أن يكون عديد ببتيد متجانس (homodimers) أو متغاير (heterodimer).

بعض عوامل الانتساخ تنظم عمل عدة جينات بأن واحد. تقوم بإنتاج هذه العوامل جينات تنظيمية رئيسة تعمل على تنسيق جميع الجينات المسؤولة عن تطوير الخلية المتخصصة. من الأمثلة على تلك الجينات هو الجين المسؤول عن البروتين المحدد للأرومة العضلية *Myoblast determination Protein 1* (MyoD1) تبين أنه لدى إدخال MyoD1 تجريبياً إلى أرومة ليفية fibroblast (وهي نمط خلوي غير متميز) نجد أنها تتحول إلى أرومة عضلية (الشكل 16.16). لقد نتج ذلك عن مفعّل انتساخ MyoD1 الذي قام بتنسيق تحفيز جينات يكون معبراً عنها بشكل فعال في الأرومة العضلية. في حين لا تكون فعالة في الأرومة الليفية.

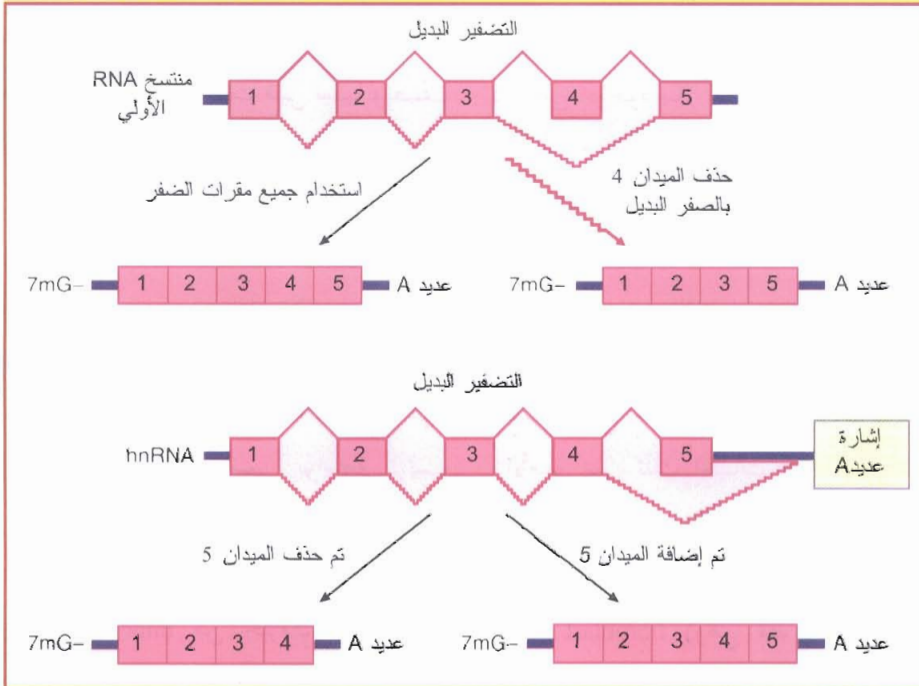
بالرغم من وجود الآلاف من عوامل الانتساخ ومنشطاته، إلا أنه يمكن جمعها ضمن عدد من الفئات قليل نسبياً وتصنف حسب البنية الفوق ثانوية للأشكال التزيينية motifs إلى مجموعة حلزون-لفة-حلزون helix-loop-helix ومجموعة سحاب اللوسين leucine Zipper family، ومجموعة إصبع الزنك zincfinger. تتمتع معظم عوامل الانتساخ بوجود ثلاث ميادين domain:

• ميدان ربط الدنا *DNA binding domain* هذا الميدان مهياً ليتعرف على تثنائي معين من الأسس بواسطة ترتيب المجموعات الوظيفية فيه (المجموعات الأمينية، الهيدروكسيلية والميثيلية) والتي تبرز داخل الثلم الكبير major groove والثلم الصغير minor groove من حلزون الدنا، وهي تستطيع بالتالي أن تقرأ التسلسل دون فتح الحلزون.

• ميدان التفعيل *Activation domain* يتأثر هذا الميدان مع مكونات معقد الانتساخ الأساسي مسرعاً في تجميعه وبالتالي بدء الانتساخ.



الشكل 16.16: الجين الرئيسي التنظيمي MyoD1. المنتج الجيني هو عامل انتساخ يتم التعرف عليه من قبل جهاز الانتساخ الاساسي في الجينات 1، 2، 3 و5 محددًا تفعيل متزامن ومنسق.



الشكل 17.16: التضفير البديل والتعديل البديل. يمكن أن يتم حذف ميادين كاملة من ثمة بولي بيتيد مؤدياً إلى تغيير وظيفته، إن استبعاد ميدان مرسي البروتين في الغشاء (الميدان 5) وضفر إشارة polyA بديلة يمكن أن يحول ثمة بروتين مرتبط بالغشاء إلى بروتين ذواب.

الجين معين وليس إلى زيادة معدل انتساخه وهو ينتج عن التضاعف الجيني الذي يتكرر مرات عديدة مؤدياً إلى إنتاج

### التضخيم الجيني Gene Amplification

التضخيم الجيني هو مصطلح يشير إلى زيادة عدد النسخ

على إشارة عديد A (polyA signal). كمثال على ذلك السلاسل الثقيلة لـ IgG في الخلايا البائية B cells. في مرحلة ما بعد التحريض بالمستضدات يرمز الاكسون الأخير من المنتسخ البدئي mRNA إلى ميدان حلزوني عبر غشائي transmembrane يقوم بإرساء الأضداد بالغشاء الخليوي حيث يمكنها أن تحس sens بالمستضدات في الفراغ خارج الخليوي. ارتباط المستضد وتفعيل الخلايا البائية يتم معالجة منتسخ RNA البدئي بحيث يتم حذف الميدان المرسي، محولاً بالتالي IgG إلى شكل منحل، يتم إفرازه excreted من الخلية أثناء الاستجابة المناعية.

### تنقيح مرسال الرنا Messenger RNA Editing

يمكن تبديل المعلومات المرمزة في الجين بعد معالجة المنتسخ البدئي بواسطة تنقيح mRNA. من الأمثلة المعروفة على ذلك تنقيح mRNA للابوليوبروتين B (apo B). إن الطول الكامل لـ mRNA في الكبد يكون مسؤولاً عن تصنيع apoB-100، الذي يحتوي على ميدان مسؤول عن تجمع assembly الليبوبروتين بالإضافة إلى ميدان رابط لمستقبل LDL، وحيث أن هناك حاجة لكلا الميدانين في جسيمات الليبوبروتين الخفيف الكثافة Low Density Lipoprotein الذي يحتوي على apoB-100 لذا فإن mRNA سيقراً بكامله لدى تصنيع ذلك البوليببتيد. إلا أن الغشاء المخاطي للأمعاء يقوم بتصنيع الكيلوميكرونات Chylomicrons التي تحتاج فقط إلى ابوبروتين يحتوي على ميدان تجميع الليبوبروتين في حين لا يحتاج إلى الميدان الآخر المسؤول عن التعرف على المستقبل (انظر الفصل 20). بالتالي تتم عملية تنقيح لـ mRNA في الأمعاء بواسطة عملية نزع أمين السيتوزين محولاً إياه إلى يوراسيل، مما يؤدي إلى تبديل راموز الغلوتامين (CAG) إلى راموز التوقف (UAG) إن هذا البروتين المتور الذي يدعى apo-48 يحتوي على الميدان المسؤول عن تجميع الليبوبروتين فقط. وهذه الجسيمات تقوم بدور نقل الليبيدات إلا أنها لا تتعرف على مستقبلات LDL في الأنسجة المحيطة وهي بالتالي لا تنقل الكوليستيرول إلى تلك الخلايا.

100 إلى 1000 نسخة من الجين. تعد الجينات الريباسية وجينات الهيستونات، من الأمثلة عن التضخيم الجيني وهي توجد متعقدة clustered بشكل مصفوفات ترادفية tandem في الجين. في الأنسجة الفعالة النمو أو التمايز كنتلك المشاهدة في التطور المضيغي embryonic، حيث هناك ثمة حاجة إلى كمية كبيرة من الرنا الريباسي والتي لا يمكن تأمينها إلا بوجود نسخ متكررة لجين واحد.

### التضفير البديل Alternative Splicing

التضفير البديل هو آلية يتم من خلالها توليد أنواع عديدة من البروتينات من منتسخ رنوي لجين واحد. وهي تتضمن اللحم الانتقائي لإكسونات معينة أثناء التضفير (الشكل 17.16) ويمكنها أن تعمل على اشتغال ميادين أو استبعادها في عديد الببتيد. وكمثال على ذلك جزئية الفيرونيكتين fibronectin. يقوم الفيرونيكتين بوظيفة ربط الخلايا بالمطرس خارج الخليوي. وهو يتواجد بثلاث أشكال في المطرس خارج الخليوي أو على سطح الخلية أو بشكل منحل. إلا أن جميع تلك الأشكال تنتج عن الجين ذاته بالضفر الإنتقائي لأكثر من 50 أكسون للحصول على التوليف النهائي للميادين الملائمة. يتم تنظيم التضفير البديل لتلك الإكسونات أثناء التطور لإنتاج الأشكال المختلفة المطلوبة.

### علم الأدوية PHARMACOLOGY

#### مقاومة الدواء Drug Resistance

التضخيم الجيني هو واحد من الآليات التي تطور، عن طريق الخلايا السرطانية، مقاومة تجاه الجرعات ما تحت المميعة من الميثوتريكسات. الإنزيم المستهدف من قبل ميثيل الميثوتريكسات (MTX) أي الذي هيدروفولات ريدوكتاز (DHFR) يمكن أن يتضخم حيث يزداد عدد جيناته إما من خلال مصفوفات ترادفية أو باقتطاعه بشكل كروموزومات مضاعفة الضفر. إن زيادة عدد جزيئات إنزيم DHFR في الخلايا الإنسالية سوف يتجاوز جرعة الميثوتريكسات مما يسمح باستمرار حدوث انقسام خلوي مربع. إن الخلايا التي تكيفت تستطيع البقاء بجرعات من MTX تبلغ 3000 مرة من تلك التي تفك بالخلايا الطبيعية. تمتلك الخلايا المتكيفة 200 ضعف من DHFR و 200 من رنا لـ DHFR و 200 ضعف من دنا لـ DHFR مقارنة مع الغير متكيفة.

ثمة نمط خاص من التضفير البديل يدعى *التبديل البديل alternative tailing*. يمكن لهذه العملية أن ترسي anchor أو أن تذيب ثمة بروتين غشائي (الشكل 17.16) عن طريق شطر النهاية الكاربوكسيلية للميدان الرابط للغشاء في حين تحافظ

"دايسر Dicer" ومعقد الإصمات المحرض بالرنا-RNA Induced silencing complex (RISC) ان هذه الطريقة التي تعد إحدى آليات تنظيم الترجمة تستخدم جزيئات ملقضية hairpin صغيرة من الرنا تدعى الرنا الميكروي micro RNAs كمرصاف بغية التعرف على mRNA الذي لا يملك التالي المتمم ومن ثم إحصار ترجمتها. إن هذه الجملة العالية القدرة لا تحتاج سوى إلى تماثل تالي مؤلف من سبع أزواج من الأسس فقط في الجين المستهدف من اجل إصمات التعبير عن mRNA لذلك الجين.

#### نقاط رئيسية عن الضبط الانتساخي للتعبير الجيني

- يتم ضبط معدل الانتساخ بالإرتجاع feed back عن طريق المحرضات التي تثبط فعالية الكاظمات في بدائي النواة وكذلك عن طريق المعززات التي ترتبط بمفعلات الانتساخ. إن الإمتثال methylation يجعل مواضع المعزاز promoter غير متاحة بالتحريص الموضوعي بالكروماتين المتغاير.
- يمكن أيضاً تنظيم التعبير الجيني بواسطة التضخيم الجيني والتضفير البديل وتنقيح الرنا وتداخل الرنا.

#### الميكروبيولوجيا وعلم المناعة MICROBIOLOGY & IMMUNOLOGY

##### الاختيار النسيلي Clonal Selection

يتم إنتاج أنواع كثيرة من الخلايا البائية B cells يكون سطح كل منها مغطى بألاف النسخ المتماثلة من مستقبل مستضد معين. لدى ارتباط مستضد معين (الانتخاب النسول) تصبح الخلايا البائية مفعلة وتخضع للإقسام الخلوي، الذي يؤدي إلى تطوير جمهرة population نسيلية للأرومة للمفاوية B (التوسع expansion النسيلي). تتمايز بعض خلايا الأرومة للمفاوية B لتتحول إلى خلايا بلازمية (plasma cells)، تقوم بتفعيل إفراز مستقبلات المستضد بشكل أضعاف.

إن تنقيح الرنا لا يمكنه تصنيع بروتين apoB جديد بشكل مشابه للتدليل البديل الذي لا يؤدي إلى تصنيع IgG جديد كلياً. من الجدير بالملاحظة انه في كلاً الحالتين كانت الميادين المحذوفة تقع في النهاية الكاربوكسيلية.

#### تداخل الرنا والإصمات الجيني

##### RNA Interference and "Gene Silencing"

ثمة تقانة جديدة واعدة لمعالجة الأمراض البشرية تدعى إصمات الجين Gene Silencing وهي تعتمد على طريقة حديثة الاكتشاف لاحصار ترجمة الـ mRNA عن طريق التداخل الرنوي RNA Interference (RNAi). إن مكونات RNAi هي واسعة الانتشار في حقيقي النوى وتتضمن بروتين

## Protein Synthesis and Degradation

### تخليق البروتين وتدرجه

- الشمولية *universality*: إن الرموز الجيني هو ذاته في جميع الأحياء مع القليل من الاستثناءات الثانوية في النبات، والأحياء الدقيقة والمتقدرات mitochondria.
- تتالي غير متراكب *nonoverlapping* ولا يتضمن الفواصل *commaless*: يقرأ الرموز الجيني وفق تسلسل مستمر ومتتابع وتم القراءة لكل ثلاث أسس معاً (الجدول 1.17) وتدعى كل مجموعة مؤلفة من ثلاث أسس *triplet codon*. ولا يوجد أي توأيف للأسس يمكن أن يمثل مفساح *spacer* ما بين الثلاثيات.

الجدول 1.17: الرموز الجيني\*

أساس النهاية 3' الهيدروكسيلية	الأساس المتوسط				أساس النهاية 5' الهيدروكسيلية
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Term	Term	A
	Leu	Ser	Term	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

\* يحدد كل حمض أميني من قبل ثلاث من الأسس: الأساس 5'، الأساس المتوسط، والأساس 3'، تشير Term إلى رموز الإنهاء

- النوعية *Specificity*: يتم تحديد حمض أميني واحد لا غير لكل رامزة. ولا يمكن استبدال أي حمض أميني بغيره أثناء تخليق البوليببتيد. كل فراغ في (الجدول 1.17) يحتله حمض

#### المحتويات

##### الرموز الجيني

وظيفة الرنا الناقل كلؤمة

إنزيمات سنثاز الأميوناسيل (IRNA)

التنقيح بواسطة إنزيم سنثاز الأميوناسيل tRNA

التطوح في أزواج القواعد في مقابلة الرامزة

##### الطفرات

طفرات تبديل الأساس

طفرات انزياح الإطار

طفرات التثقيب

##### تخليق البروتين

أريبوسوم

إطالة سلسلة البوليببتيد

ابتداء سلسلة البوليببتيد (بدائي النوى)

ابتداء سلسلة البوليببتيد (حقيقي النوى)

إنهاء سلسلة البوليببتيد

عديد الريبوسومات

تعديل ما بعد الترجمة

الفرز الخلوي للبروتينات

كظم الترجمة

تدرج البروتين

العمر النصف للبروتين

### الرموز الجيني

#### THE GENETIC CODE

إن المفهوم العام خلف الرموز الجيني هو أن التتالي الخطي للأسس في الدنا يتوافق مع تتالي خطي للحموض الأمينية في البوليببتيد، لذا يكون الرموز الجيني متضمن في الناحية المرمزة في mRNA، يترجم من ثم الرموز الجيني في الريبوسوم ليوجه بلمرة التتالي للملائم من الحموض الأمينية لتشكيل البوليببتيد، يتمتع الرموز الجيني بالخصائص التالية:

على mRNA بالتوجه عكسي التوازي المعياري.

• الذراع (*D arm* (*D*): يقوم هذا الجزء من tRNA بدور في التعرف على أمينواسيل-tRNA - سنثيتاز الملائمة. تعتمد صحة ترجمة الراموز الجيني بشكل كامل على تعرفها المتوافت على الحمض الأميني وعلى الـ tRNA الموافقة. دعيت هذه الذراع باسمها محتواها من الـ دي هيدرووراسيل dihydrouracil.

• ذراع (*TψC arm* (*TψC*): إن هذا الجزء من الـ tRNA مكتنف في الارتباط الوظيفي مع الريبوسوم. وهي تدعى كذلك نظراً لاحتوائها على أسس التايمن واليوراسيل الكاذب.

### أمينو أسيل-tRNA سنثيتاز

#### Aminocyl-tRNA Synthetases

تدعى الإنزيمات التي تربط تساهمياً الحمض الأميني الصحيح بالـ tRNA الصحيحة بإنزيمات أمينو أسيل-tRNA سنثيتاز. تحدث هذه العملية، والتي غالباً ما تسمى شحن الـ tRNA، بتفاعلين: تفعيل الحمض الأميني وأستلة tRNA (الشكل 1.17). إن خطوة تفعيل الحمض الأميني تتطلب ATP لينتج عنها أمينو أسيل-AMP. ثم تأتي خطوة الأسيلة التي تعمل على نقل الحمض الأميني من ثمالة الأدينيل في AMP إلى النهاية الأدينيلية-3' في الذراع المتقبل للـ tRNA.

أميني واحد فقط.

• التعددية (*Redundancy*): يمكن لعدة رواميز أن تمثل حمضاً أمينياً واحداً. في (الجدول 1.17) معظم الحموض الأمينية تظهر في أكثر من فراغ واحد.

### وظيفة الرنا الناقل كملئم

#### Transfer RNA Adaptor Function

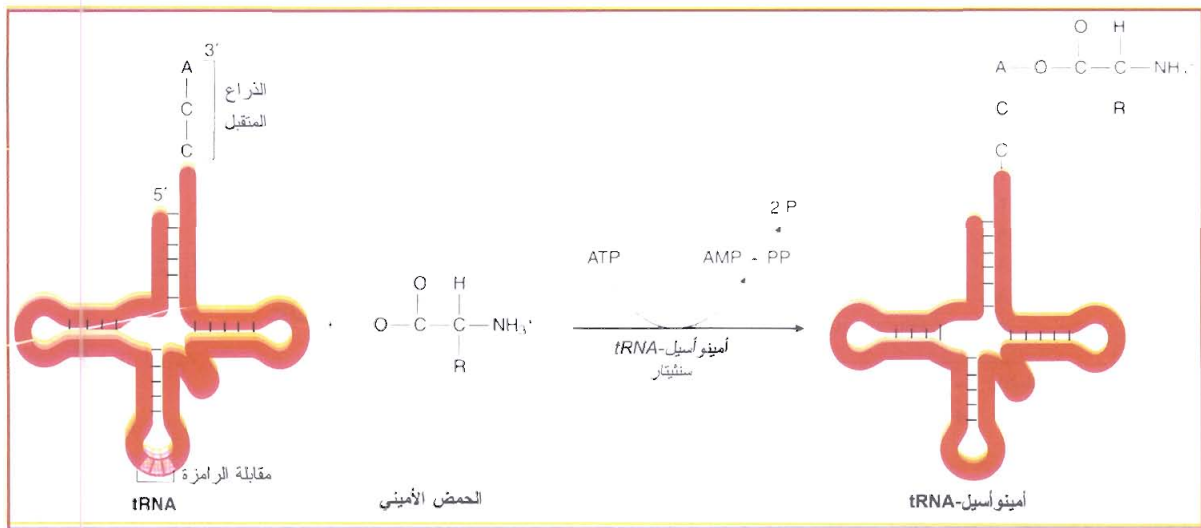
تختلف أنواع الرنا الناقل البالغ عددها (31) عن بعضها البعض في ناحيتين هامتين. الاختلاف الأكثر وضوحاً هو في اختلاف التتالي في مقابلة الرامزة التي تحقق التوافق ما بين الحمض الأميني المرتبط والرامزة المناسبة في mRNA. كما أنها تختلف عن بعضها في قدرة تعرف إنزيم أمينواسيل-tRNA سنثيتاز الفريدة عليها، والتي تحقق التوافق بين الحمض الأميني والرامزة.

الخصائص المشتركة للـ tRNA المختلفة هي التالية (انظر

الشكل 1.16):

• الذراع المتقبل (*Acceptor arm*): إن التتالي CCA الواقع في المطراف الهيدروكسيلي 3' هو موضع ارتباط الحمض الأميني. وهو غير محدد في الجين الخاص بـ tRNA لكنه يضاف بشكل تعديل تالي للانتساخ posttranscriptional modification.

• عروة مقابلة الرامزة (*Anticodon loop*): يحتوي هذا الجزء من tRNA على ثلاثية من الأسس التي تتزاوج مع الرامزة

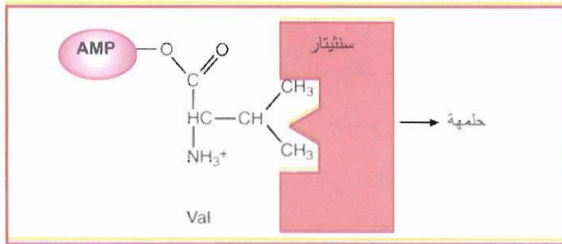


الشكل 1.17: شحن الرنا الناقل بواسطة الأمينواسيل-tRNA سنثيتاز: يرتبط الحمض الأميني برابط عالي الطاقة بثمالة الأدينيلات 3' الموجود على الذراع المتقبل

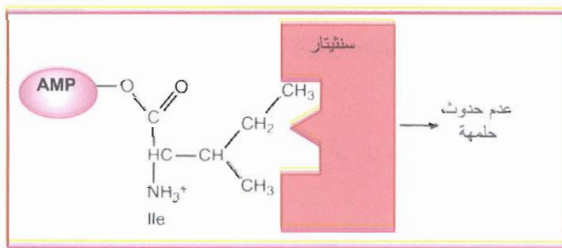
## التنقيح بواسطة أمينوأسيل-tRNA سنثيتاز

## Aminoacyl- tRNA Synthetase Proofreading

إن أي خطأ يرتكبه إنزيم أمينوأسيل-tRNA سنثيتاز سوف يكون له التأثير نفسه الناجم عن طفرة نقطية ذلك إن ثمة حمض أميني خاطئ سيرتبط بالـ tRNA. لمنع حدوث مثل تلك الأخطاء تقوم السنثيتاز بتدقيق الحمض الأميني المرتبط وحلمته في حال كان خاطئاً. تمتلك إنزيمات الأمينوأسيل tRNA- سنثيتاز مواقع حلمهة يمكنها نزع التطابق الخاطئ (الشكل 3.17). مثال على ذلك أن الأيزولوسيل-tRNA- المشحون بشكل صحيح لن يسمح للأيزولوسيل أن يتلائم مع موضع الحلمهة، وهو سيتحرر من الإنزيم ليستخدم في تخليق البوليبيبتيد. إلا أنه في حال كان الأيزولوسيل-tRNA مشحوناً بشكل خاطئ بالفالين مثلاً، عندئذ سيتسع الفالين داخل موضع الحلمهة مؤدياً إلى حلمهته من الـ tRNA الخاطئة.



A



B

الشكل 3.17: التنقيح بواسطة الأيزولوسيل tRNA سنثيتاز. يتطابق الفالين وقصر الحلمهة ويتم نزع (A)، الأيزولوسين لا يتأثر

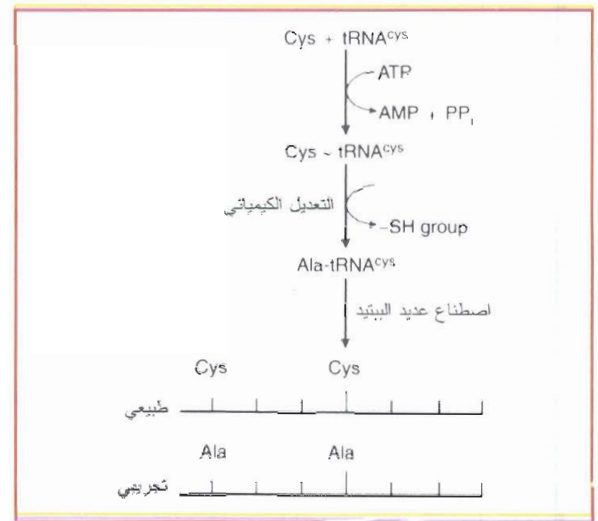
## التطوح في ازدواج القواعد في مقابل الرامزة

## Wobble In Anticodon Base-Pairing

في حين أن هناك 61 رامزة مختلفة تحدد الحموض الأمينية في البوليبيبتيد (3 من 64 هي رواميز النهاية)، هناك 31 نوع فقط من tRNA. إن هذا يفرض ثمة متطلب على معظم جزيئات الـ tRNA هو أن تتعرف على أكثر من رامزة

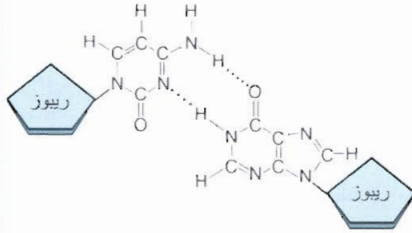
إن إنزيم الأمينوأسيل-tRNA سنثيتاز هي النقطة الوحيدة في الطبيعة التي يتم فيها التعرف على الرموز الجيني والحمض الأميني الموافق بشكل توافقي. بمجرد شحن الرنا الناقل سيتم إدخال الحمض الأميني المرتبط بها في عديد الببتيد بحيث يعتمد على المعلومات المحمولة على مقابلة الرامزة وليس اعتماداً على التعرف على الحمض الأميني. وحيث أن tRNA هي ملثم للحمض الأميني لذا فقد أشير إلى هذا المبدأ على أنه الفرضية التلاؤمية adaptor hypothesis.

أمكن الحصول على برهان على النظرية التلاؤمية من خلال تجربة تقليدية حيث تم تعديل الحمض الأميني بعد شحن الـ tRNA به. تتم أولاً شحن tRNA الخاصة بالستئين بالحمض الأميني سستئين ثم تم معاملتها بوسيط قام بنزع مجموعة الثيول thiol من السلسلة الجانبية للستئين محولاً إياه إلى الحمض الأميني الأئين. لدى استخدام هذا الأمينوأسيل-tRNA المعدل في تخليق عديد الببتيد تبين لدى إجراء تحليل التسلسل أنه قد تم اندخال الألائين في المواضع الخاصة بالستئين. لذا فإن تخليق عديد الببتيد كان يتم حصرياً وفقاً لازدواج القواعد ما بين الرامزة في mRNA ومقابلة الرامزة في tRNA (الشكل 2.17).

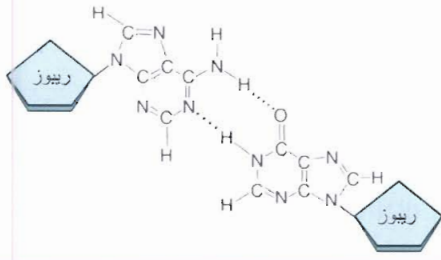


الشكل 2.17: تأثير تحويل السستينيل tRNA<sup>Cys</sup> إلى الألائيل tRNA<sup>Ala</sup> قامت الأمينوأسيل-tRNA المحدثة بإضافة الألائين بدل من السستين إلى عديد الببتيد، مما يبين أن مقابلة الرامزة في tRNA تقوم بتحديد الحمض الأميني المدخل ولا يتم التعرف على الحمض الأميني بذاته أثناء عملية الترجمة

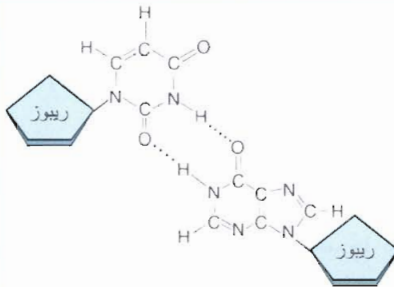
## ازواج الأسس اينوزين - سيتيدين



## ازواج الأسس اينوزين - ادينوزين



## ازواج الأسس اينوزين - يوريدين



الشكل 5.17: تزاوج الأسس ما بين الاينوزين في مقابلة الرامزة في موضع التطوح مع السيتوزين أو الادينين أو اليوراسيل في الرامزة على mRNA يقع الاينوزين على الجهة اليمنى

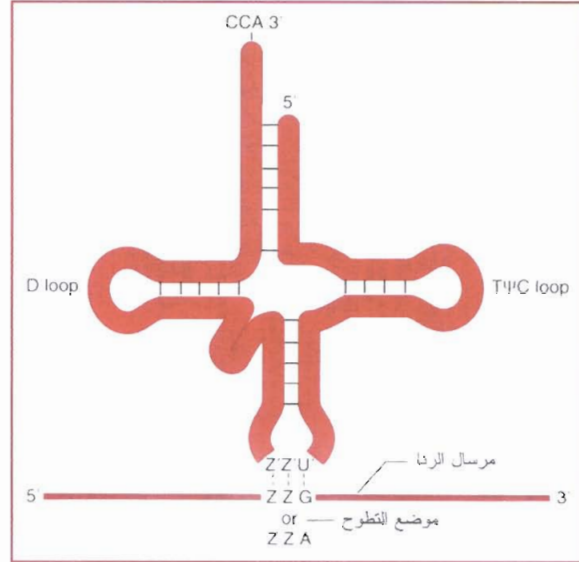
## نقاط رئيسية عن الراموز الجيني

- يتم التعرف على بنية tRNA بشكل نوعي من قبل إنزيمات السنثيتاز التي تربط الحمض الأميني الملائم: إن هذا هو ما يعطي الراموز الجيني نوعيته الشاملة التي تحدد وجود حمض أميني واحد لرامزة محددة.
- يترجم الراموز الجيني بمقابلة الرامزة في tRNA بالرامزة المحتواة في mRNA. للتطوح في مقابلة الرامزة يسمح بحدوث مقابلة قواعد بديلة والذي يعطي الراموز الجيني خاصية التنكسية degeneracy.

## الطفرات MUTATIONS

بالرغم من دور التحقق من القراءة وإصلاح الدنا المصمم لمنع حدوث الطفرات، إلا أن هناك عدداً قليلاً من الآفات

للحمض الأميني الواحد، إن قدرة جزيئة واحدة من tRNA على تحقيق تلك المهمة هو ما يفسر التكرار redundancy في راموز الجينات.

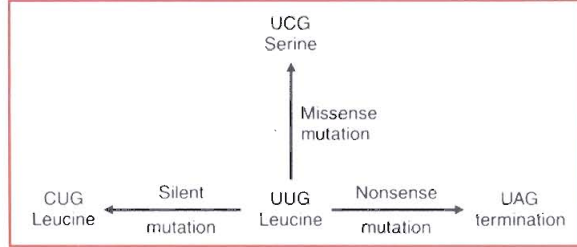


الشكل 4.17: موقع التطوح في مقابلة الرامزة. لاحظ بأنه يمكن لمقابلة الرامزة أن تقترب بارتباط القواعد برامزين مختلفتين إن قدرة tRNA واحدة أن تقترب عن طريق ارتباط القواعد بأكثر من رامزة محددة للحمض الأميني نفسه يعود إلى ارتباط قواعد غير معياري يدعى التطوح Wobble. يحدث التطوح ما بين الأساس الأول في النهاية (5') لمقابل الرامزة والموضع الثالث في (3') في رامزة mRNA (الشكل 4.17). تتبنى تلك القواعد روابط هيدروجينية بديلة وفقاً للقواعد التالية:

- U في مقابل الرامزة يستطيع أن يرتبط مع A أو G في mRNA.
  - G في مقابل الرامزة يستطيع أن يرتبط مع C أو U في mRNA.
  - I (الأينوزين) في مقابل الرامزة يمكن أن يرتبط مع U أو C أو A في mRNA (الشكل 5.17).
- إن قدرة كل من الأسس (القواعد) السابقة في مقابلة الرامزة أن يتبنى ارتباط بديل مع رامزة mRNA يعني أن التطوح هي من خصائص مقابلة الرامزة، وكما هو موضح بالشكل (5.17) فإن ارتباط القواعد البديل هو بنفس دقة وقوة ارتباط القواعد الطبيعي.



عديد الببتيد (طفرة nonsense) إلى إنتاج عديد ببتيد مبتر truncated. كلما كانت طفرة nonsense أقرب إلى النهاية الأمينية كلما كان المنتج البروتيني أقصر.



الشكل 6.17: يتراوح تأثير استبدال القواعد من طفرات تلك الصامتة إلى طفرات الإنهاء

### طفرات انزياح الإطار Frameshift Mutations

تنتج طفرات انزياح الإطار عن الجزئيات التي يمكنها أن تندخل (intercalate) بين الأسس الطبيعية مؤدية إلى نشوء أخطاء أثناء تخليق الدنا. عادة ما تكون تلك الجزئيات هي جزئيات مسطحة flat مثل أصبغة الأكريدين acridine dyes التي تتمتع بطبيعة كارهة للماء (مع العلم بأن تكندس الأسس الكاره للماء هو قوة مساهمة في بنية الحلزون). تنتج طفرة انزياح الإطار إما عن اندخال أو حذف واحد من الأسس الجديدة أو أكثر. حيث أن إطار القراءة يبدأ في موضع البدء لذا فإن أي mRNA ناتج عن تسلسل دنا طافر سوف يقرأ خارج إطار القراءة الطبيعي فيما يلي نقطة الاندخال أو الحذف مؤدياً إلى الحصول على بروتين عديم المعنى nonsense protein. وبشكل مشابه للطفرة النقطية يمكن لطفرة انزياح الإطار أن تؤدي إلى ظهور رامزة نهاية (الشكل 7.17).

طبيعي						
mRNA	AUG	GGG	GCC	AAA	AGU	UAG UUUG...
عديد ببتيد	Met	Gly	Ala	Lys	Ser	Stop
انفراس						+U
mRNA	AUG	GGC	GCC	AAA	UAG	UUAGUUUG ..
عديد ببتيد	Met	Gly	Ala	Lys	Stop	
خبث						-G
mRNA	AUG	GGC	CCA	AAA	GUU	AGU UUG
عديد ببتيد	Met	Gly	Pro	Lys	Val	Ser - Leu
						عشوائي

الشكل 7.17: تأثير طفرات انزياح الإطار. يمكن للتاليات الجديدة أن تنتج رامزة توقف أو تتالي عشوائي من الحموض الأمينية

التي تبقى دون إصلاح خلال الانقسام الخلوي. عند تضاعف تلك الآفة أثناء تخليق الدنا، تصبح تبديلاً دائماً ووراثياً وهو ما يدعى *التطفر*. إن ذلك هو السبب في كون الخلايا دائمة التكاثر أكثر حساسية للتطفر من الخلايا الهامدة quiescent تقسم الفئات الثلاثة الأساسية للطفرات حسب ما يلي:

- طفرة استبدال الأساس: تغير من أساس إلى آخر.
- طفرة انزياح الإطار: عبارة عن تبديل في إطار قراءة الرموز الطبيعي بسبب إضافة أو حذف أساس.
- طفرة التآشب: التبادل ما بين جزيئتي DNA.

### طفرات استبدال الأساس

#### Base Change Mutations

تنتج طفرات استبدال الأساس (الطفرة النقطية Point Mutation) عن التعديل الكيميائي لأسس موجودة أصلاً، أو عن إدخال مضاهيات analogs للأسس والتي تتظاهر بدورها وكأنها أسس طبيعية. يمكن للأسس المضاهية أن تندخل مكان أساس طبيعي ومن ثم أن تسبب في إدخال أساس غير طبيعي لدى تخليق الدنا. الطفرة الاستحالية transition mutation تتضمن استبدال أساس من نمط معين بآخر من النمط نفسه (مثال: بيريميدين بدلاً من بيريميدين)، في حين أن طفرة الانقلاب transversion تعني استبدال أساس من نمط معين بآخر من النمط المعاكس.

إن طفرات استبدال الأساس ليست ضارة بمجملها (الشكل 6.17) حيث يمكن لها ألا تؤدي إلى تبدل في البروتين في حال كانت الرامزة الجديدة ترمز الحمض الأميني نفسه (الطفرات الصامتة silent mutations). كما يمكنها أن تؤدي إلى استبدال حمض أميني واحد بآخر مشابه له (طفرة missense mutation) وبالتالي لن يكون لها إلا تأثير طفيف على البنية الثالثية للبروتين. إلا أنه يمكن لطفرات استبدال الأساس أن تحرب البروتين في حال أدت إلى حدوث طفرة missense mutation لثمة أساس بآخر له سلسلة جانبية مختلفة تماماً، مثال: اللوسين (كاره للماء) إلى سيرين (محب للماء) أو الغلوتامات (شحنة سالبة) إلى الليزين (شحنة موجبة). إضافة إلى ذلك قد يؤدي ظهور رامزة إنهاء ضمن

## طفرات التأسيس Recombination Mutation

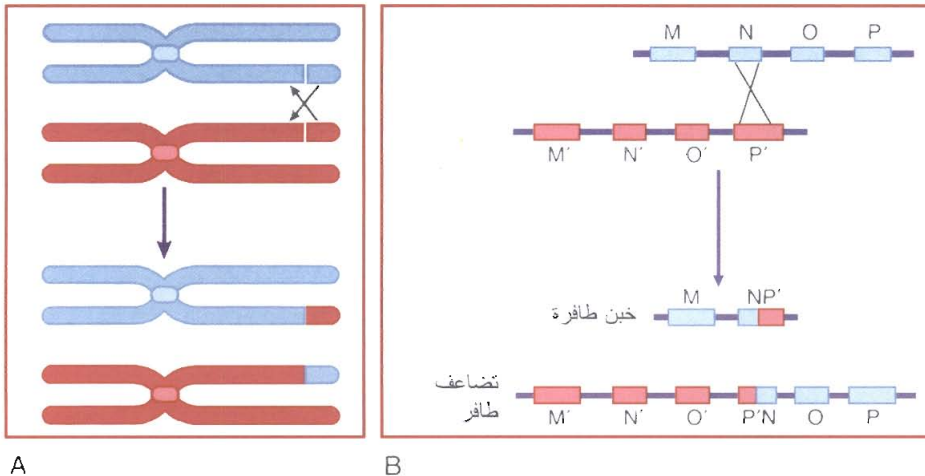
التأسيس هي عملية طبيعية يتم فيها تبادل الألائل الجينية gene alleles في ما بين الكروموزومات (الألائل هي أشكال بديلة للجين نفسه). عندما يحدث ذلك أثناء الانتصاف meiosis يدعى عندئذ بالعبور *crossing over*. خلال هذه المرحلة لا يتم خلق أو تدمير ثمة جينات، لكن في حال حدوث ترصيف خاطئ misalignment (الشكل 8.17) يؤدي ذلك إلى حدوث توزع غير متساوٍ للدنا. إن هذا سوف يخلق حذف من الجين المتأثر affected في واحد من الطاقين في حين يترافق بتضاعف جزئي له في الطاق الآخر. لدى

بالإضافة إلى ذلك فإن طفرات انزياح الإطار كما هو الحال في الطفرات النقطية ستكون أقل خطورة deleterious في حال وقوعها قريباً من النهاية الكاربوكسيلية.

### علم الأنسجة HISTOLOGY

#### الخلايا الدائمة الانقسام Continuously Dividing Cells

الخلايا التي تخضع لعملية انقسام خلوي مستمر هي إما خلايا تفتلية متميزة (differentiating mitotic cells) أو خلايا إنباتية ما بين تفتلية متميزة (Vegetative intermitotic cells) وتقوم بالتضاعف لهيئتين هما التعويض الذاتي عن النفس ويهدف تأمين طلائع لخلايا متخصصة. أمثلة الخلايا الجذعية هي الخلايا القاعدية basal cells في البشرة والخلايا المتجددة regenerative في الأمعاء والخلايا الجذعية لنقي العظام. من الخلايا التفتلية المتميزة هناك الخلايا الشائكة prickle cells في الطبقة الشائكة البشرية stratum spinosum والأرومة الليغية في الأنسجة الرابطة أثناء التئام الجروح.



الشكل 8.17: التأسيس الطبيعي مقابل التأسيس الغير متعادل وغير المترافق ما بين الكروموزومات. عندما يكون الجينات ذات ترصيف خاطئ (A) عندها سيتلقى أحد الكروموزومات وحدات مضاعفة في حين يتلقى الآخر حذف (B).

إلى تصنيف تلك الطفرة كثناسيميا تتصرف بتناقص في إنتاج الغلوبين مؤدية إلى تبدل في رباعي قسيمات الهيموغلوبين.

### نقاط رئيسية عن الطفرات

- يمكن أن يتراوح تأثير الطفرات بدءاً من الإصمات وحتى تخريب عديد الببتيد أو حذف الجين، ويتحدد تأثير الطفرة بمكان حدوث التبدل في mRNA وبنوعية الرامزة الجديدة (مثال: رامزة إنهاء مقابل رامزة تزددي إلى تبدل الحمض الأميني).

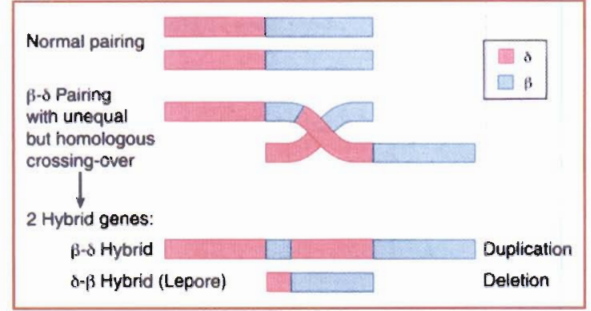
## تخليق البروتين

### PROTEIN SYNTHESIS

تخليق البروتين هو عملية تشكيل ببتيد في مشغل الريبوزوم باستخدام طبعة mRNA انطلاقاً من جزئيات tRNA. قد تحتاج البروتينات إلى تعديل ما بعد الترجمة قبل أن تصبح وظيفية.

حدوث هذا النمط من العبور غير المتعادل أثناء الانتصاف، يصبح عندئذ هذا الترتيب الجيني تبديلاً منقولاً بالوراثة. يعد نط ثلاسيميا ليبور Lepor thalasemia مثال على مثل ذلك العبور غير المتكافئ (الشكل 9.17). إن التشابه بين جين الغلوبين بيتا ( $\beta$ -globin) وجين الغلوبين دلتا ( $\delta$ -globin) الجاور أدى إلى ترصيف خاطئ وعبور غير متكافئ ضمن الجين. ويكون أن البروتين الناتج عن الغلوبين دلتا يمتلك وظائف طبيعية من حيث تشكيل رباعي قسيمات الهيموغلوبين الفعالة لذا لن ينتج خسارة في وظيفة الهيموغلوبين من هذه الطفرة. لكن الخلل ينتج عن حقيقة كون الغلوبين الهجين دلتا-بيتا، والذي يتمتع بطول الغلوبين  $\beta$  نفسه، سوف ينتج بوساطة معزاز الغلوبين  $\delta$  الأبطأ، مما يؤدي

الريبوزوم الكامل على ثلاثة مواضع خاصة لربط الـ tRNA: المقر A (مقر الحمض الأميني) الذي يقوم بربط معتد الحمض أميني tRNA الجديد والمقر P (المقر الببتيدي) الذي يربط الببتيد المتنامي ويبقى مرتبطاً بآخر tRNA مرتبطة ومقر E (مقر المغادرة exit) الذي يحتوي على الـ tRNA غير المؤسلة مع الحمض الأميني. يبقى الببتيد المتنامي مرتبطاً بالريبوزوم في جميع مراحل الإطالة ولا يتم تحريره إلا بظهور رامزة الإنهاء، ولكون عملية تخليق البروتين متشابهة في كل من حقيقي وطيبي النوى فيما يتعلق بالخطوات العامة لذا سيتم فيما يلي شرح التخليق في طليبي النوى مع ملاحظة الفروق الهامة.

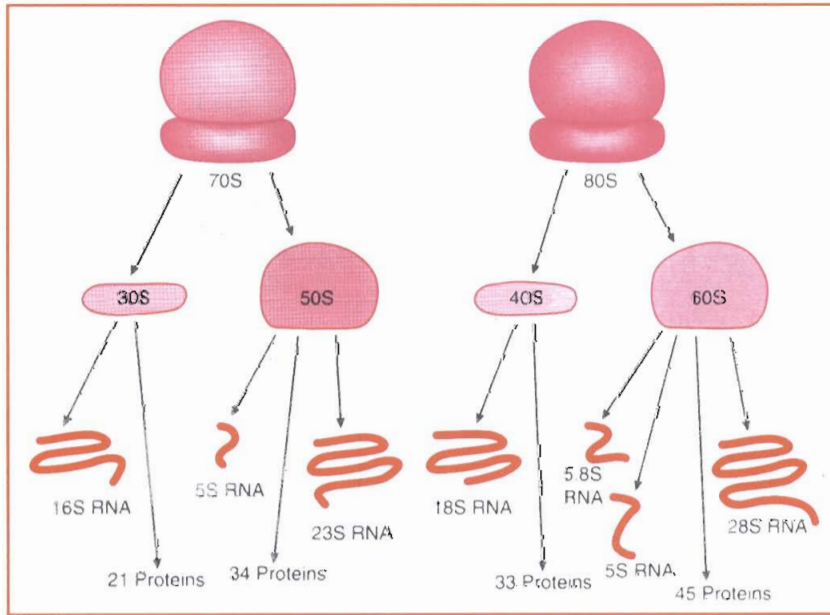


الشكل 9.17: تشكل جين خضاب ليبور عن طريق العبور الغير متماثل ما بين جين  $\beta$  غلويين وجين  $\delta$  غلويين. إن النهاية 5' لطفرة الحذف (طفرة ليبور) تتضمن المعزاز الأبطأ للجين الخاص بالغلويين  $\delta$  مما يؤدي إلى إنقاص كمية الغلويين الناتج (تلاسيما)

### الريبوزوم Ribosome

الريبوزوم هو بروتيني نووي ريبوسومي Ribonuclear-protein (الشكل 10.17) وهو متشابه التركيب في كل من طليبي وحقيقي النوى. تقوم البروتينات الريبوسومية والرنا بالتجمع الذاتي التلقائي إلى وحيدتين لدى مزجها معاً. يتم تجميع الريبوزوم الكامل أثناء عملية بدء initiation تخليق سلسلة عديد الببتيد فقط. تقوم عوامل ترجمة البروتين (الجدول 2.17) بتنسيق خطوات البدء والإطالة elongation والإنهاء termination خلال تخليق عديدات الببتيد. يحتوي

الجدول 2.17: العوامل البروتينية المطلوبة لاصطناع عديد الببتيد في طليعات وحقيقيات النوى		
مرحلة عديد الببتيد	طليعات النوى	حقيقيات النوى
عوامل البدء	IF-1 IF-2 IF-3	eIF-1 through eIF-10
عوامل التطويل	EF-Tu EF-Ts	eEF-1 $\alpha$ eEF-1 $\beta$
عوامل الإنهاء	RF-1 RF-2	eEF-2 eRF



الشكل 10.17: بنية الريبوزومات لطليبي النوى وحقيقي النوى من حيث البروتينات والرنا

وإزفاء translocation معقد حمض أميني وتغير موقعه (الشكل 11.17).

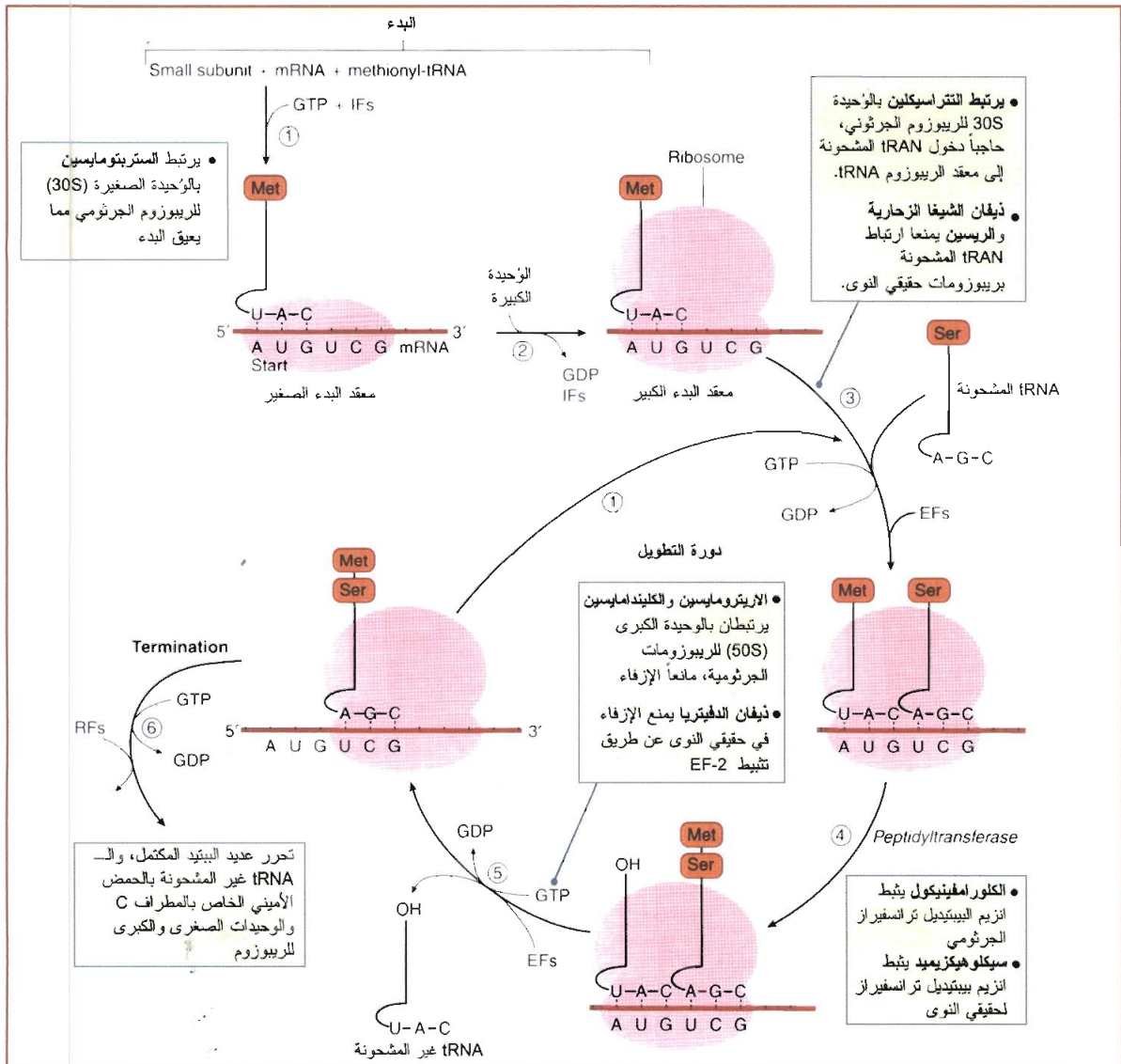
ارتباط حمض أميني-tRNA (المصرف الطاقة = 1 GTP) *Aminoacyl-tRNA Binding (Energy cost = 1GTP)*

لا يمكن لمركب حمض أميني-tRNA أن يرتبط إلى أن يتم تشكيل معقد الارتباط الذي يشتمل على عامل الإطالة EF-Tu وGTP (غوانوزين ثلاثي الفوسفات) إن ارتباط ذلك المعقد سوف يؤدي إلى قذف الـ tRNA منزوع الأسيل (deacylated tRNA) من المقر E.

## إطالة سلسلة عديد الببتيد

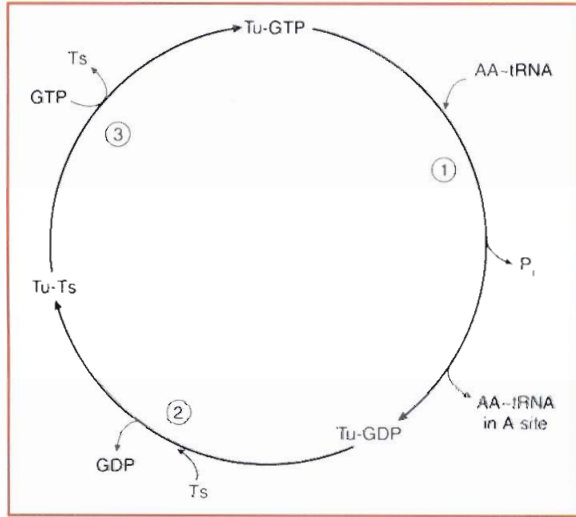
### Polypeptide Chain Elongation

إنه من الأسهل فهم الأحداث الحرارية خلال بدء تخليق السلسلة عن طريق فهم عملية الإطالة أولاً. إن الإطالة هي عملية دورية ثلاثية الخطوات تتضمن إدخال حمض أميني جديد في سلسلة عديد الببتيد المتنامية. يتم تخليق عديد الببتيد بالاتجاه من النهاية الأمينية إلى النهاية الكربوكسيلية وبالتالي تضاف الحموض الأمينية الجديدة إلى النهاية الكربوكسيلية لعديد الببتيد المتنامي. تتضمن الإطالة ثلاث خطوات هي ارتباط الحمض أميني-tRNA وتشكيل الرابط الببتيدي



الشكل 11.17: لحة شاملة عن البدء والتطويل وإنهاء الترجمة، ثم الإشارة إلى تلك الخطوات التي تتأثر بالصادات الحيوية.

يتضمن (الشكل 11.17) بعض الذيفانات toxins والمضادات الحيوية التي تحل بتخليق البروتين.



الشكل 12.17: إعادة تشكيل معقد Tu-GTP لحقيقي النوى بواسطة عامل الترجمة Ts. الخطوة 1 يقوم Tu-GTP بربط الأمينوأسيل tRNA بالمقر A للريبوزوم. الخطوة 2 تأخذ Ts مكان GDP من Tu ليتشكل معقد Tu-Ts. الخطوة 3 يستبدل Ts بـ GTP ليتشكل معقد Tu-GTP.

### ابتداء سلسلة عديد الببتيد (طليعي النوى)

#### Polypeptide Chain Initiation (Prokaryotic)

يتطلب ابتداء السلسلة اصطفاف الحمض الأميني الأول مع رامزة البدء وارتباط الموحودات لتشكيل الريبوزوم الكامل. ومن الضروري أن يكون الحمض الأميني الأول متوضعا في المقر P على الريبوزوم ليبقى المقر A متوافرا من أجل الارتباط أمينوأسيل-tRNA جديد. تحدث هذه العملية بمرحلتين: تشكيل معقد البدء 30S وتشكيل معقد الابداء 70S.

#### الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY



#### عوامل القوعة للدفتيريا Virulence Factors for Diphtheria

حتى تستطيع *Corynebacterium diphtheria* أن تسبب الدفتيريا تحتاج إلى إنتاج اثنين من عوامل القوعة هما عامل الدفتيريا الخلية diphtheria cord factor وبتيفان الدفتيريا. يسمح العامل الخلية بنمو البكتيريا بشكل مستعمرات ذات تجمعات خلية الشكل في الطرق التنفسية العلوية. تقوم الذيفانات بالفتك بخلايا المضيف عن طريق التعطيل الدائم لـ EF-2 (إنزيم ناقل translocase) من خلال ADP-ribosylation.

#### تشكيل معقد البدء 30S (المصرف الطاقى = 1 GTP)

#### Formation of 30S Initiation Complex (Energy Cost = 1 GTP)

إن الحمض الأميني N-فورميل ميتونين (fMet) هو

#### تشكيل الرابط الببتيدي (المصرف الطاقى = 0 GTP)

#### Peptide bond formation (Energy cost = 0 GTP)

يرتبط الأمينوأسيل-tRNA الجديد بالمقر A ويكون مصطفا مع ببتيديل-tRNA الواقع في المقر P، ويتم هنا تشكيل رابط ببتيدي بفعل إنزيم الببتيديل ترانسفيراز (peptidyl transferase). يحفز فعالية الببتيديل ترانسفيراز الرنا الريبازي 23S (23S Ribosomal RNA) الريبوزوم ribosome. إن تشكيل الرابط الببتيدي سوف يصل عديد الببتيد المتنامي بالأمينو أسيل-tRNA الجديد والذي يصبح عندئذ ببتيديل tRNA-.

#### إزفاء الببتيديل-tRNA (المصرف الطاقى = 1 GTP)

#### Peptidyl tRNA Translocation (Energy Cost = 1GTP)

يجب أن يكون المقر A شاغرا لاستقبال الأمينوأسيل tRNA التالي لذا يجب أن ينتقل الببتيديل-tRNA إلى المقر P. يستخدم عامل الإطالة EF-G جزئية واحدة من GTP من أجل تحفيز هذه العملية، وينقل كل من mRNA وببتيديل-tRNA بمقدار رامزة واحدة، وينقل الببتيديل-tRNA المنزوعة الأستلة إلى المقر E.

إن المصروف الطاقى اللازم لإدخال جزئية واحدة من أمينوأسيل-tRNA إلى البروتين هو 2 GTP، إلا أن المصروف الإجمالي اللازم لإدخال حمض أميني واحد في البروتين هو 4 روابط عالية الطاقة (2 ATP + 2 GTP) وذلك عند الأخذ بعين الاعتبار الطاقة اللازمة لشحن الـ tRNA.

عند حلمة GTP أثناء ارتباط الأمينوأسيل-tRNA بالريبوزوم، يتحول معقد EF-Tu-GDP إلى EF-Tu-GTP (غوانوزين ثنائي الفوسفات). إن هذا المعقد هو معقد غير وظيفي ويجب أن يجدد إلى الشكل المرتبط بـ GTP. يتم تجديد معقد EF-Tu-GDP بفعل EF-Ts (الشكل 12.17). يقوم EF-Ts أولاً بالحلل محل GDP من معقد EF-Tu ليتشكل معقد EF-Tu-Ts. ثم تقوم GTP بالحلل مكان Ts في معقد Tu-Ts لتشكيل معقد EF-Tu-GTP الفعال. إن معقدي EF-Tu و EF-Ts يشبهان معقدي eEF-1α و eEF-1β في حقيقي النوى.

mRNA، ويكون المقر A جاهزاً لاستقبال أمينوأسيل-tRNA التالي.

هناك بادئة tRNA خاصة بالميتيونين الذي يختلف عن الميتيونيل-tRNA الطبيعي وهو يحمل الرمز tRNA<sup>f</sup>. يتم إنتاج فورميل ميتيونيل tRNA (fMet) انطلاقاً من ميتيونيل-tRNA بواسطة الإنزيم ناقلة الفورميل transformylase الذي يعتمد على N-فورميل تيتراهيدروفولات كعمط للكربون، لا يستطيع Tu أن يشكل معقد ارتباط مع fMet-tRNA، مانعاً إياها بالتالي من الارتباط بالمقر A. إن انفراز الميتيونين في الموضع الداخلي يعتمد على الميتيونيل-tRNA غير المعدل والمرتبط بـ Tu.

### علم الأدوية PHARMACOLOGY

الستربتومايسين مقابل الأريثرومايسين Streptomycin vs. Erythromycin  
يقوم الستربتومايسين بإحصار الابتداء سلسلة عديد الببتيد في طليعي النوى عن طريق الارتباط بالموحد 30S، كما أنه يسبب قراءة خاطئة misreading أثناء الترجمة. عادة يقتصر على استعماله في المل tuberculosis أو غيره من الإنتانات المقاومة للصدات الحيوية لأن ذلك لأنه قد يسبب فقدان السمع. يمكن استعمال الأريثرومايسين كبديل عنه لأن تأثيراته الجانبية أقل خطورة. يثبط الأريثرومايسين عملية الانتقال الإزفاء translocation بارتباطه بالموحد الريبازي 50S لطليعي النوى.

### ابتداء سلسلة عديد الببتيد (في حقيقي النوى)

#### Polypeptide Chain Initiation (Prokaryotic)

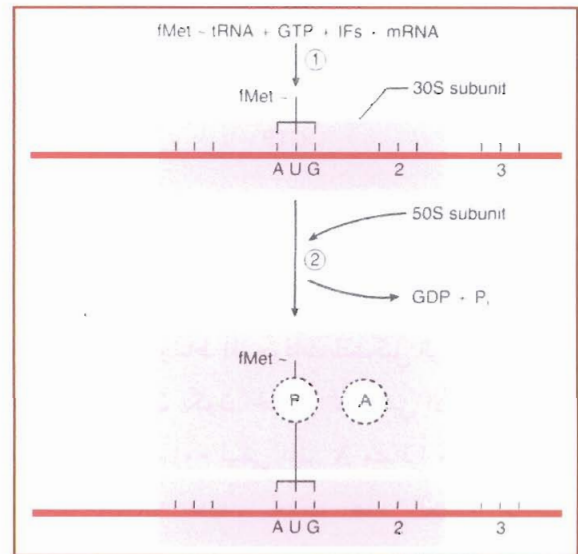
تتبع الكائنات من حقيقي النوى عمليات البدء نفسها، لكنها تتطلب عدداً أكبر من البروتينات. يتم تشكيل معقد البدء مع الموحد 40S، لكن عوضاً عن تسلسل Shine-Dalgarno الخاص بطليعي النوى تقوم البروتينات الرابطة للقلنسوة cap-binding proteins بالتعرف على قلنسوة الميتيل غوانوزين في mRNA. إضافة إلى ذلك يستخدم ثمة tRNA بادئة نوعية خاصة بالميتيونين، إلا أن ذلك الميتيونين لا يكون بشكل المشتق الفورميلي formylated. تصطف الرامزة AUG مع الميتيونيل-tRNA بواسطة عامل البدء eIF-3 (ترمز "e" إلى eukaryotes). يؤدي ارتباط الموحد 60S إلى إيجاد معقد البدء 80S (انظر الشكل 11.17).

### إنهاء سلسلة عديد الببتيد

#### Polypeptide Chain Termination

إن إنهاء سلسلة عديد الببتيد أقل تعقيداً من الابتداء أو الإطالة حيث لا يوجد ثمة tRNA مرتبطة بالمقر A؛ لا يوجد

الحمض الأميني المكون من قبل AUG الذي هو رامزة البدء في تخليق البروتين. لذا يكون fMet هو الحمض الأميني المشكل للمطراف الأميني N-termina وذلك في ما يقارب جميع البروتينات في طليعي النوى، لكن عادة يتم نزعه لاحقاً للترجمة. لدى بدء الترجمة يرتبط كل من tRNA-fMet و mRNA و GTP وعوامل البدء (IF-3, IF-2, IF-1) بالوحدة 30S من الريبوزوم (الشكل 13.17). يحتوي المقر P المستقبلي على fMet-tRNA مصطفة مع الرامزة AUG. إن الاصطفاف الصحيح بين الرامزة AUG والريبوزوم يعود إلى تسلسل خاص (غير مرمز صعباً mRNA يدعى تسلسل Shine-Dalgarno). إن هذا التسلسل من أزواج القواعد مع التسلسل المتمم في 16S RNA الموجود ضمن الموحد 30S يقوم بوظيفة التوضع الدقيق للرامزة AUG في المقر P.



الشكل 13.17: بدء سلسلة عديد الببتيد في طليعي النوى. الخطوة 1: ارتباط كل من fMet-tRNA و GTP وثلاثة من IFs (IF3, IF2, IF1) و mRNA بالموحد 30S يؤدي إلى تشكيل معقد البدء 30S، الخطوة 2: ارتباط الموحد 50S بمعقد البدء 30S تؤدي إلى استكمال عملية البدء.

تشكيل معقد البدء 70S (المصرف الطاقة = 0 GTP)

#### Formation of 70S Initiation Complex (Energy cost = 0 GTP)

يتم تشكيل معقد الابتداء 70S لدى ارتباط الموحد 50S وحملة GTP. معقد البدء هذا هو ريبوزوم كامل يتضمن fMet tRNA في المقر P، متراصفة مع الرامزة AUG في

mRNA نفسه (الشكل 14.17). يسمح عديد الريبوزومات بتخليق العديد من الببتيدات بشكل متزامن وعلى جزيئة mRNA واحدة. يشكل كل من طليعيّ وحقيقيّ النوى عديد الريبوزومات.

### تعديلات ما بعد الترجمة

#### Posttranslational Modification

تخضع عديدات الببتيد إلى مجموعة من التعديلات بعد أن تتحرر من الريبوزوم كي تصبح فعالة بيولوجياً.

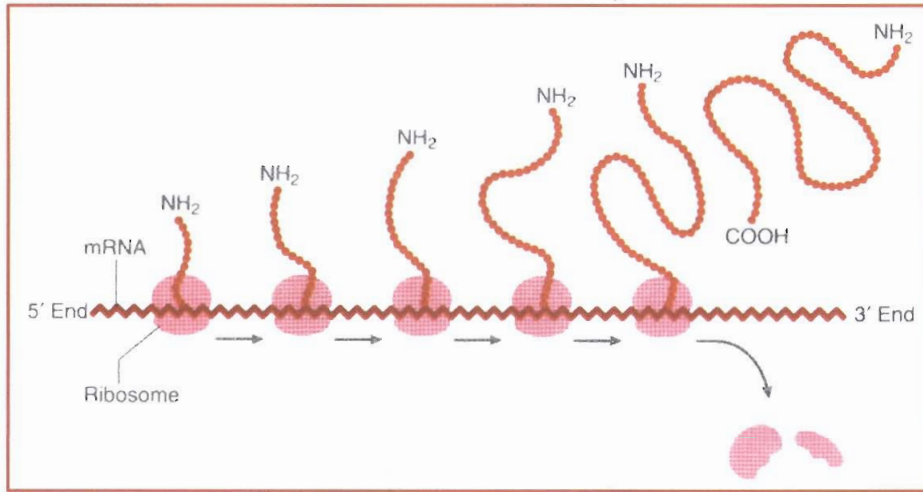
#### التشذيب Trimming

غالباً يتم نزع الميثيونين المشكل للمطراف الأميني والحموض الأمينية المشكّلة للمطراف الكاربوكسيلي في كل من حقيقيّ وطيبيّ النوى.

أية tRNA تمتلك معاكس رامزة التوقف، عوضاً عن ذلك يقوم معقد عامل تحرر عديد الببتيد مع GTP بالارتباط برمزة التوقف وفصم فعالية إنزيم الببتيديل ترانسفيراز. يؤدي ذلك إلى انتقال سلسلة الببتيد إلى جزيئة ماء محرراً إياه من الريبوزوم (المصرف الطافي  $GTP=I$ ). لدى تحرير عديد الببتيد يفصل الريبوزوم إلى موحوداته ولا يعاد تجمعه حتى مرحلة ابتداء السلسلة. يمتلك حقيقيّ النوى عامل تحرر واحد في حين يمتلك طليعيّ النوى اثنين من عوامل التحرر.

#### عديد الريبوزومات Polyribosomes

عديد الريبوزومات التي تعرف أيضاً باسم بولي زوم Polysomes هي mRNA مرتبطة بريبوزومات متعددة. وهذا يحدث عندما تشكل معقدات بادئة بشكل متتالي على الـ



الشكل 14.17: يتشكل عديد ريبوزوم عندما تستمر الريبوزومات بالبدء باصطناع عديدات الببتيد جديدة مباشرة لدى إتاحة النهاية 5' لـ mRNA.

#### ارتباط بالبرينيل Prenylation

ترتبط مجموعات الإيزو برينيل بالسلاسل الجانبية لجزيئات معينة من السيستئين مشكّلة مرتكزاً anchor شحمياً لبعض البروتينات.

#### ارتباط بالجليكوزيل Glycosylation

يضاف واحد أو أكثر من الكاربوهيدرات (الساكار) أو عديدات السكاريد إلى السلاسل الجانبية في البروتينات لحموض أمينية مفرزة. عند ما ترتبط بالسيرين أو الثريونين تدعى الكاربوهيدرات المرتبطة بـ O (O-linked) وعندما تضاف إلى الآزوت الأميدي للاسباراجين يدعى الارتباط

#### المعالجة الحائلة للبروتين Proteolytic Processing

تقوم إنزيمات حائلة للبروتين Protease متخصصة بتحويل أشكال طليعية precursors مدخرة إلى أشكال فعالة. وهذا ما نشاهده لدى تحويل طلائع الهرمون Prohormone وطلائع الإنزيمات Proenzyme إلى أشكالها الفعالة.

#### متواليات الإشارة (متواليات الاستهداف)

#### Signal Sequences (Targeting Sequences)

تقوم متواليات متخصصة من الحموض الأمينية بتوجيه البروتينات الجديدة الصنع إلى مواضعها القصائية ultimate، مثل الأغشية الخلوية والعضيات أو الإفراز خارج الخلوي وهي تنتزع بعد ذلك بواسطة ببتيداز خاصة peptidase (انظر ما يتبع).

**الهيدروكسلة Hydroxylation**

يتشكل كل من الهيدروكسي ليزين والهيدروكسي بروتين أثناء نضج الكولاجين الوظيفي؛ تتطلب إنزيمات الهيدروكسلة وجود حمض الأسكوربي كعامل تيم cofactor.

**الكربوكسلة Carboxylation**

تتطلب الكربوكسلة  $\gamma$  لثمالات الحمض الغلوتامي في طليعة الترومبين (البروثرومبين) وجود فيتامين K. تقوم ثمالات الغاما كاربوكسي غلوتامات  $\gamma$ -carboxy glutamate بربط  $Ca^{++}$  أثناء شلال تخثر الدم.

**الأستلة Acetylation**

الكثير من ثمالات الحموض الأمينية في المطراف الأميني مؤسئل في بروتينات حقيقي النوى.

**التنضيد الخلوي للبروتينات****Cellular Sorting of Proteins**

تقوم الخلايا بإنتاج البروتينات المعدة للإفراز وكذلك تلك الخاصة بوظائف العضيات ما دون الخلوية المختلفة. هناك عدة آليات من أجل بلوغ البروتينات غاياتها النهائية: متتاليات

بالرابعة *N* (*N-linked*) قد يحتوي بروتين على مواضع متعددة لإضافة الغليكوزيل مختلفة الارتباط والبنسى.

**تشكيل روابط ثنائية الكبريت****Formation of disulfide bonds**

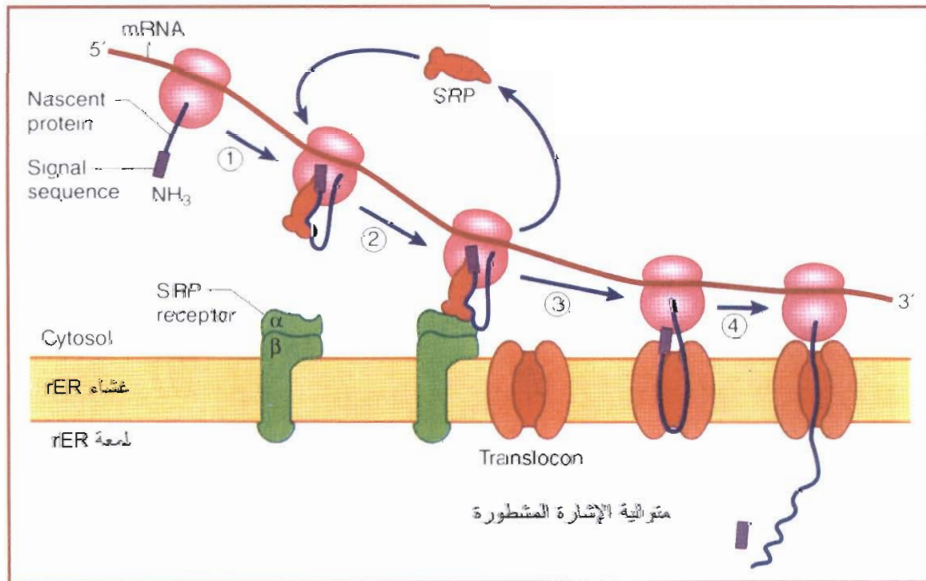
يحفز إنزيم مصاوغة الروابط ثنائية الكبريت في البروتين Protein disulfide isomerase تشكيل الروابط ثنائية الكبريت بعد تشكيل البنية الثالثية للبروتين. وهذا شائع في البروتينات المفردة.

**ارتباط المجموعات البديلة Prosthetic group attachment**

المجموعات البديلة هي تعديلات ما بعد الترجمة، ويتم ارتباطها إما ارتباطاً تساهمياً أو ارتباطاً كارهاً للماء ضمن جيوب محمية.

**الفسفرة Phosphorylation**

تصبح الكثير من الإنزيمات مفسفرة بشكل عكوس بنتيجة الإشارات الخلوية التي تلي ارتباط الهرمونات. إضافة إلى ذلك إن فسفرة السيرين أو كازئين الحليب تؤدي إلى خلق مقرات رابطة للكالسيوم مقدمة مصدر غنياً من الكالسيوم للرضع.



الشكل 15.17: استهداف غرز عديد البيبتيد في لمعة الشبكة البطانية الداخلية الخشنة (rER). تقوم متواليات الإشارة بتوجيه ارتباط الريبوزوم بالغشاء، وبمر عديد البيبتيد المتنامي من خلال ترانسلاكون إلى اللمعة حيث يتم ارتباطها بالغليكوزيل بحذف زيادة ذوبانيتها.

الإشارة من أجل البروتينات المفردة والتوسيم tagging متتاليات النقل translocase presequence من أجل البروتينات بفسفات المانوز من أجل الإنزيمات الليزوزومية (الحالة) وما قبل الميتوكوندرية mitochondrial و متتاليات التوضع النووي من



البروتينات النووية.

**البروتينات المتقدرة Mitochondrial proteins**

يرمز بمجم المتقدرات إلى عدد قليل فقط من بروتينات المتقدرة. يتم إفاد بروتينات المتقدرة المصنعة في السيتوبلازما من الجينات النووية عن طريق الإفاد بواسطة معقدات إفاد في غشاء المتقدرات. يجب فك طبي البروتينات المتقدرة وإمرارها خلال الغشاء بشكل طاق وحيد كما يجب من ثم إعادة طبيها لدى وصولها إلى المطرس matrix.

**الباثولوجيا PATHOLOGY****داء الخلايا-I (داء شمعي مخاطي II) I-Cell Disease (Mucopolipidosis II)**

عندما يكون الإنزيم الناقل للفسفات معوزاً وراثياً، سوف تغيب وسمه المانوز 6-فسفات عن الإنزيمات التي غايتها التوضع في الليزوزوم، وسوف تبقى في الفجوات الإفرازية وتتحرق من ثم إلى المصل. إن هذا سوف يخلق داء ادخاري في الليزوزومات يتراقد بترامك السفنجوليبيدات والغلوكوز أمينو غليكانات في الليزوزوم. يصاب المرضى بشوهات هيكلية وتدهور عقلي.

**البروتينات النووية Nuclear proteins**

تحتوي البروتينات التي غايتها النواة، ومنها الهيستونات، على إشارة توضع نووي Nuclear Localization غنية بالحموض الأمينية ذات الشحنة الإيجابية (Lys و Arg). ثمة بروتين حامل يدعى إيمورتين Importin، يرتبط بالبروتين النووي مشكلاً معقداً ينقل عبر المسام النووية. إن البروتينات النووية (خلافاً لما هو الحال في البروتينات المتقدرة التي يجب إزالة الانطواء قبل إفادها) تنتقل بينما هي مطوية في هيئتها الفطرية native conformation.

**كظم الترجمة Translational Repression**

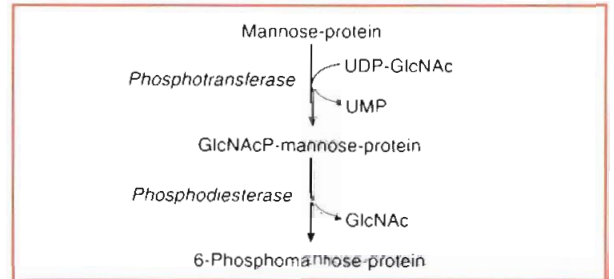
إن ترجمة mRNA لا يتم دائماً بمجرد ظهوره في السيتوبلازما. ثمة بروتينات كاظمة للترجمة تستطيع أن ترتبط ببني عروية جذعية stem-loop متواجدة بالقرب من النهاية 5' لـ mRNA، مؤدية إلى منع تشكل معقد الإبتداء.

**الفيريتين Ferritin**

الفيريتين هو بروتين ادخاري للحديد وهناك حاجة له لدى تواجد الحديد بكميات كبيرة فقط. هناك بروتين كاظم للـ mRNA الخاص بالفيريتين وهو يبقى مرتبطاً بـ mRNA أثناء عوز الحديد (الشكل 17.17). لدى ترميم مستويات الحديد، يرتبط الحديد الفائض بالبروتينات الكاظمة مؤدياً إلى

**البروتينات المفزة Secreted Proteins**

ثمة متتالية إشارة في المطراف الأميني للبروتينات تقوم بتوجيه عديد الببتيد إلى لمعة الشبكة البطانية الداخلية endoplasmic reticulum (الشكل 15.17). عندما تظهر أو تنعرض متتالية إشارة خلال المراحل الباكرة من تخليق البوليببتيد، يتم التعرف عليها وربطها من قبل جسيم التعرف، على إشارة الريبوبروتين النووي SRP (Ribonucleoprotein signal recognition particle) الذي يؤدي إلى توقف البلمرة. يقوم جسيم SRP بعد ذلك بتوجيه الريبوزوم إلى مستقبل غشائي على الشبكة البطانية الداخلية ويتم عندها متابعة البلمرة. يتم توجيه عديد الببتيد النامي للمرور من خلال قناة ناقل translocon channel واقعة في الغشاء الخلوي إلى لمعة الشبكة البطانية الداخلية ويتم بعدها نزع متتالية الإشارة بواسطة الشطر الانزيمي.



الشكل 16.17: يؤدي إضافة المانوز 6-فسفات إلى إنزيم ليزوزين إلى توجيه الانزيم إلى الليزوزوم بدلاً من إفرازه إلى الدم. حدوث خلل هذه العملية يؤدي إلى مرض I-cell والذي يتصف بظهور الانزيمات الليزوزومية في الدم بدلاً من الليزوزوم

**الإنزيمات الليزوزومية Lysosomal Enzymes**

توسم الإنزيمات التي غايتها الليزوزوم بإنزيم ناقل للفسفات phosphotransferase enzyme (الشكل 16.17). يتم ذلك بتفاعل خلال خطوتين، ترتبط الفسففات بشمالات المانوز المطرافية للسلاسل القليلة السكرية oligosaccharides الموجودة في البروتينات السكرية الغنية بالمانوز. يرتبط المانوز-6-فسفات بمستقبل في غشاء غولجي. تقوم الحويصلات vesicles الحاوية على الإنزيمات المرتبطة بالمستقبل بالبرعمة منفصلة عن جهاز غولجي لتصهر مع الليزوزومات.

mRNA بحيث تقرأ ضمن الإطار الملائم.

تعدل البروتينات وتنقل إلى مواضع خلوية معينة بعد تحررها من الريبوزومات. إن الرموز الجيني في mRNA هو ما يحدد الإشارات الخاصة من أجل التوضع الخلوي، في حين أن تعديلات ما بعد الترجمة تتم عن طريق الإنزيمات الخلوية.

## تدرج البروتين

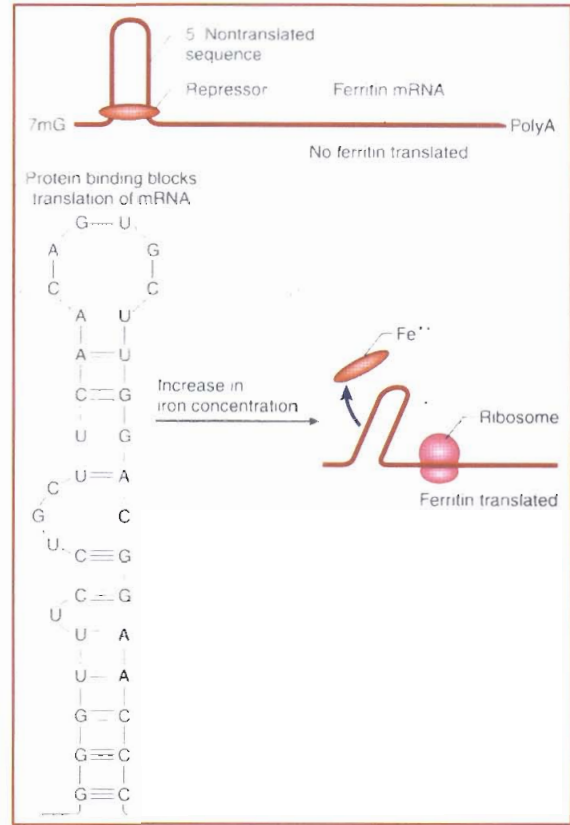
### PROTEIN DEGRADATION

#### العمر النصف للبروتين Protein Half-Life

تبدى جميع العمليات الخلوية دورتين تقليبتين هما: دورة تخليق ودورة تدرج. يتم تدرج كل من البروتينات الخلوية وخارج الخلوية لنتج حموضاً أمينية حرة تكون متوافرة لتخليق بروتينات جديدة. يتم اقتناص البروتينات خارج الخلوية بواسطة الالتقام الداخلي endocytosis حيث يتم تدرجها في الليوزومات، في حين تتبع البروتينات الخلوية سببلاً مختلفاً: نظام الإبيكوتين - بريوزوم ubiquitin-proteasome.

البروتينات التي غايتها التدرج توسم بالإبيكوتين عن طريق الارتباط التساهمي بالسلاسل الجانبية لليزين. تحدد بنية الحموض الأمينية الموجودة في المطراف الأميني للبروتين مدى سرعة مرسوم البروتين بالإبيكوتين بعمر نصف طويل جداً مثل الكريستالينات crystallins الموجودة في عدسة العين، وهذه البروتينات لا تخضع إلى تقلب واضح خلال فترة الحياة. هذه الكريستالينات كانت قد صنعت بشكل رئيسي في الرحم، لذا فإن نصف الكريستالينات في قرنية العين أكبر سناً من الشخص نفسه. بعض البروتينات الأخرى لها نصف عمر مقداره 4 أشهر (مثل الهيموغلوبين) الذي يقياه بقدر الكرية الحمراء. ويمكن أن يكون العمر النصف قصيراً جداً مثل نازعة كاربوكسيل الأورثين ornithine carboxylan ذو العمر النصف له هو 11 دقيقة. يحدث إضافة عديد الإبيكوتين poly ubiquitination والذي يزيد من معدل تقلب/تدرج البروتين، بشكل متعاقب حيث يضاف إبيكوتين لذلك الموجود أصلاً في البروتين. يدخل بعد ذلك البروتين عديد الإبيكوتين ضمن معقد عديد القسيمات له بشكل الريميل ويدعى البروتيازوم proteasome، وهو معقد من نمط البروتياز عديد

انفصالها عن mRNA مما يؤدي إلى تخليق الفيريتين بهدف ادخار الفائض من الحديد.



الشكل 17.17: الضبط السلبي لترجمة mRNA الفيريتين. يقوم الكاظم بكظم الـ mRNA إلى أن تؤدي شوارد الحديد إلى نزعها مؤدياً إلى البدء بتخليق الفيريتين.

#### البيضة غير الملقحة Unfertilized ovum

قبل الإلقاح تكون البيضة مليئة بالريبوزومات و mRNA اللازمة للبروتينات المرتبطة بالتطور الباكر، ولكن mRNA تكون مكظومة لذا لا يوجد عديدات الريبوزومات. لدى الإلقاح تشكل البيضة الملقحة عديدات الريبوزومات من أجل تخليق البروتينات الضرورية.

#### نقاط رئيسية عن إطالة عديدات البيبتيد

- إن إطالة عديد البيبتيد هي عملية دورية ثلاثية الخطوات، تشمل ارتباط الحمض الأميني tRNA الجديد بالريبوزوم، ثم تشكيل الرابط البيبتيدي لدى إزاحة عديد البيبتيد النامي وربطه بالحمض الأميني الجديد ثم إزفاء البيبتيد tRNA إلى مقر انتظار ريثما يتم ارتباط أمينوأسيل tRNA جديد.
- إن إبتداء عديد البيبتيد جديد يتطلب عوامل إبتداء خاصة تساهم في التعرف على مقرات في الريبوزوم من أجل الاصطفاف الدقيق لـ

### نقاط رئيسية عن تدرك البروتين

■ يجب أن تخضع البروتينات للتدرك من أجل أن تحافظ الخلية على ضبطها للوظائف الطبيعية. تقوم البرويتوزومات بوظيفة تدرك تلك البروتينات الموسومة بالإيبوكيونين، وتستعاد بالتالي الحموض الأمينية من أجل تخليق البوليببتيدات الجديدة.

التحفيز multicalalytic ويقوم بتقطيع البروتين إلى أجزاء ببتيدية صغيرة تكون عادة بين الببتيدات الثمانية والعشارية octapeptides to decapeptides، وذلك خلال مرورها منه. تقوم من ثم البروتيازات بهضم تلك الأجزاء الببتيدية لتعطي حموضاً أمينية المشكلة، إن الهضم عن طريق البريتازوم هو عملية متطلبة للطاقة خلافاً لما يحدث عن طريق الليزوزومات.



الأمراض على المستوى الجزيئي.

### ●●● إنزيمات الاقتطاع

#### RESTRICTION ENZYMES

إن اكتشاف إنزيمات الاقتطاع قد مكن من قطع الدنا في مواضع محددة حيث التالي معروف. إن هذه الإنزيمات ليست إنزيمات هاضمة إنما هي تقوم بوظيفة جهاز مناعي بدائي في طليعي النوى. تتعرف هذه الإنزيمات على مقرات sites محددة في الدنا الغريب مثل البلازميدات والفيروسات التي تستطيع نقل العدوى للخلية الجرثومية. وبدلاً من شطر الدنا بشكل عشوائي تكون نوعية جداً للمقرات التي تتعرف عليها. تدعى تلك المقرات بمقرات الاقتطاع restriction sites، وقد دعيت الإنزيمات كذلك تبعاً لوظيفتها في منع وتقييد الهجوم من قبل الدنا الغريب. إن إنزيمات الاقتطاع هذه تستطيع أن تتعرف على الذات self من غير الذات non-self كما هو الحال في جهاز المناعة البشري، وذلك من خلال التعرف على متيلة الدنا DNA methylation. تقوم الخلية الجرثومية بمتيلة الدنا الخاص بها بعد اصطناعه مباشرةً موفرةً حماية له من هجوم إنزيمات الاقتطاع الداخلية. الدنا الغريب لا يكون ممتيلاً مما يؤدي إلى شطره ومن ثم تدركه.

تعمل إنزيمات الاقتطاع من خلال الالتفاف حول جزيئة الدنا. وهي تقرأ الأسس بالتعرف على مجموعاتها الوظيفية التي تمتد من حلقاتها إلى الثلم الكبير والثلم الصغير (مثل قراءة لغة بريل Braille) يتمتع كل أساس بطوبوغرافيا معينة من المجموعات الوظيفية، بحيث يمكن قراءة التالي دون حاجة إلى فتح الحلزون. يتم التعرف على مقر الاقتطاع عبر بنية السياق المتناظر المميزة (الشكل 1.18). تعمل معظم إنزيمات الاقتطاع

#### المحتويات

علم الوراثة الحديث

إنزيمات الاقتطاع

الدنا المشوب

الدنا المتمم

دنا الجينوم

نواقل الاستنساخ

نظرة شاملة لخطوات استنساخ الدنا

تحري المكتبات الجينية باستخدام المسير

تفاعل البوليميراز السلسلي

تحليل الدنا المشوب

خرائط الاقتطاع

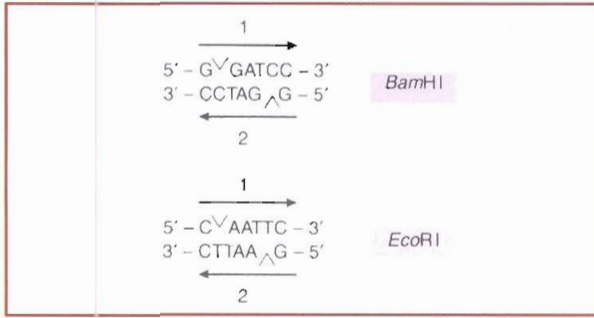
تعدد اشكال أطوال الشداف المقطعة

سلسلة الدنا

### ●●● علم الوراثة الحديث

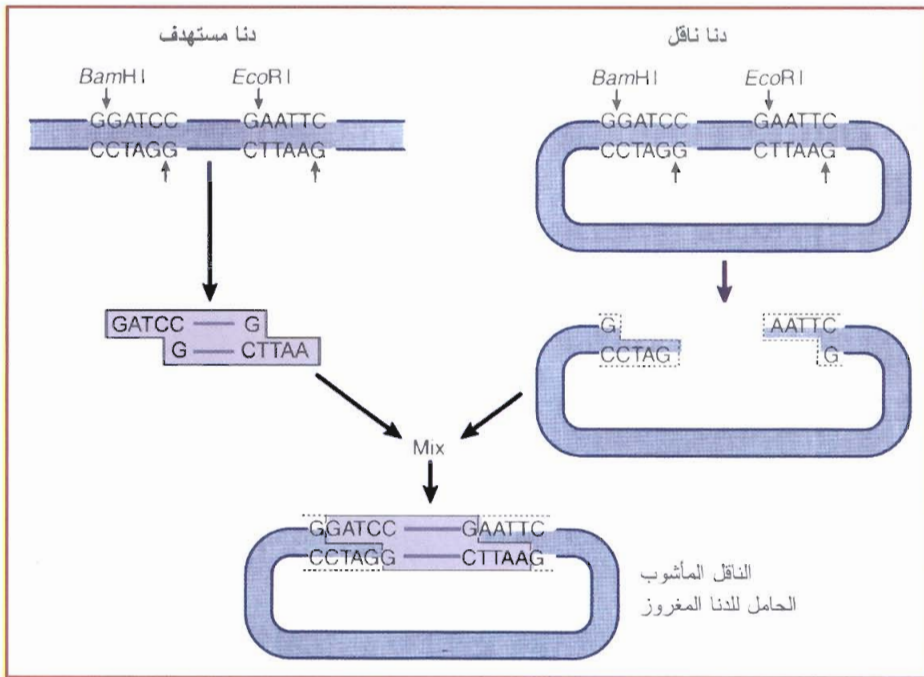
#### THE NEW GENETICS

إن مفهوم التقانة الحيوية لم يكن موجوداً قبل استخدام إنزيمات الاقتطاع في أوائل 1970 من أجل إنتاج الدنا المشوب. كان العلم مقتصرًا على عزل وتنقية الجزيئات الحيوية، وكان فهمنا لعلم الوراثة البشري يشتق من علم الوراثة المنديلية الكلاسيكي. لقد أضحى من الممكن فهم الجينوم البشري بكامله وعلى المستوى الجزيئي بعد أن أصبح من الممكن تداول وسلسلة الدنا. لقد اكتمل الكشف عن التالي الكامل للجينوم البشري في عام 2003 كونه أحد أهداف مشروع الجينوم البشري. استطاع هذا المشروع الذي استغرق 13 عاماً التعرف على حوالي 20,000 إلى 25,000 من الجينات كما استطاع تحديد التالي الكامل للدنا البشري. ما زال العمل في الجينوم البشري قائماً في محاولة لفهم وشفاء



الشكل 1.18: مقرات الاقتطاع ذات السياق المناظر

على قطع الدنا بشكل غير متناظر staggered في الطاقين المتعاكسين، وإن كان البعض يقوم بالقطع بشكل مستقيم عبر الخلزون (قطع كليل blunt cuts). يؤدي القطع التعشري إلى إنتاج نهايات وحيدة الطاق متتامة، تدعى النهايات الدبقة "Sticky ends". إن النهايات الدبقة هي نهايات ملحمة لاصقة ويمكنها أن يعاد لحمها reanneal لا مع ذاتها فحسب إنما مع جزيئات أخرى من الدنا تدعى النواقل vectors وهي التي كانت قد اقتطعت بالإنزيم الاقتطاعي ذاته (الشكل 2.18).



الشكل 2.18: الدنا العلاجي المستهدف والدنا الناقل مع إنزيمات الاقتطاع. يمتلك كل من الدنا المستهدف والدنا الناقل نهايات ديقة متممة لبعضها والتي يمكنها أن تعاود الالتحام

ثمة ناقل بعية تنسيه، والتنسيل عملية تتضمن تضاعف الناقل في مضيف مثل الجرثوم، أو خلية الخميرة yeast cell أو خلية من خلايا الثدييات. يضخم التنسيل كمية الدنا المغروز بحيث يمكن تحليله. بعد أن يتم تضخيم الناقل، يمكن تحرير الدنا المغروز بواسطة إنزيمات الاقتطاع.

يمكن الحصول على الدنا المغروز من مصدرين مختلفين: mRNA والدنا الجينومي.

### الدنا المتمم Complementary DNA

يصنع الدنا المتمم (cDNA) في المختبر انطلاقاً من mRNA (الشكل 3.18). إن cDNA ليس دنا جينومي، حيث أنه ينتج من المعالجة الرنا النووي، على سبيل المثال هو لا يحتوي على

تسمى إنزيمات الاقتطاع بحسب مصدرها الجرثومي. مثلاً: يتم الحصول عليها من *Providencia Stuartii* ويتم الحصول على *EcoRI* من *Escherichia coli*.

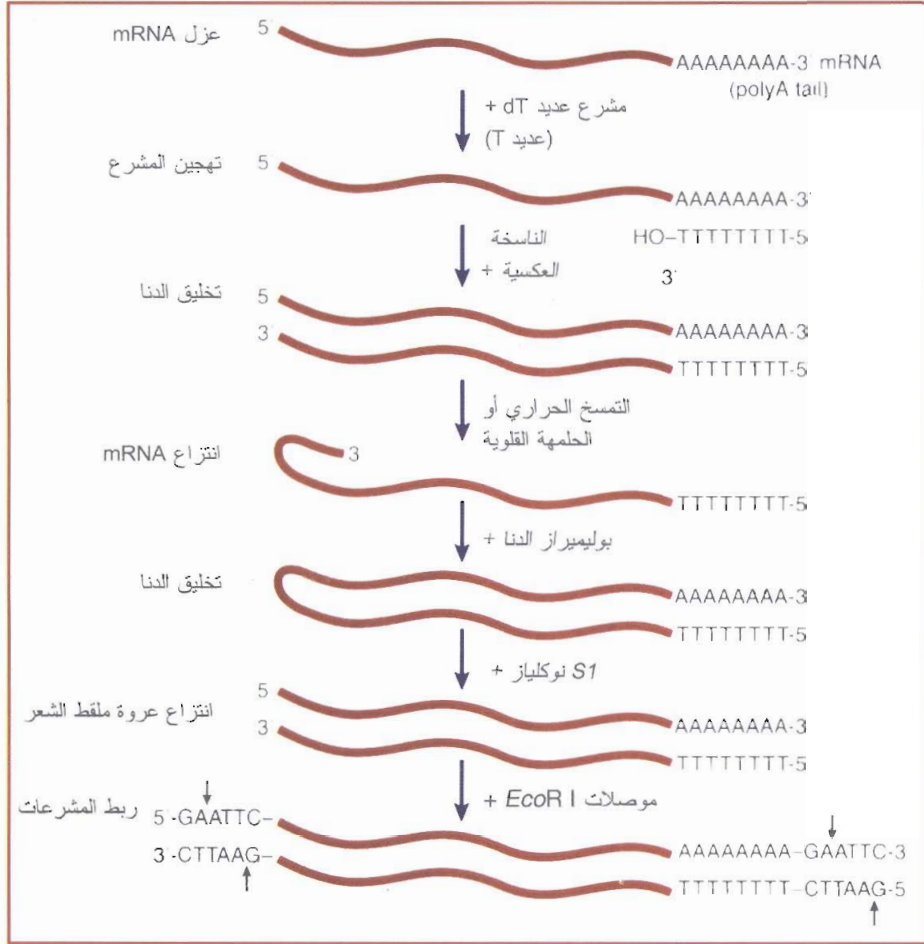
### ●●● الدنا المأشوب

### RECOMBINANT DNA

عندما يتم تجميع جزء من دنا ما مع جزء دنا أكبر منه يعمل كحامل له ويدعى ناقلاً، يسمى المجموع عندئذ بالدنا المأشوب. قد يكون الدنا المأشوب إما جيناً أو جزءاً من جين أو قد يكون دنا غير مرمز تجب دراسته. إن الدنا المستهدف المدروس غالباً ما يدعى بالدنا المنغرس *insert DNA* يتغرز في

يؤدي إلى الحصول على مستحضر cDNA يحتوي على نهايات دقيقة ويكون جاهزاً للغرز في ناقل. إن مستحضر الـ cDNA يمثل الجينات الفعالة المعبر عنها في الخلية أو العضو أو الكائن الكامل أثناء القطف harvesting وهو يدعى مكتبة cDNA *cDNA library*.

المعايير أو الانترونات. يتم استخدام إنزيم النسخة العكسية reverse transcriptase (انظر الفصل 15) من أجل تخليق DNA مضاعف الطاق والذي هو نسخة متممة لـ mRNA إن إضافة تتالي موصل linked إلى نهاية ذاك الدنا، والذي يحتوي على مقر اقتطاعي واتباعه بمعالجة بأنزيم اقتطاع سوف



الشكل 3.18: تحضير cDNA اعتباراً من mRNA. وجود ذيل بولي A على mRNA لحقيقي النوى يسمح بحدوث الاصطناع بدءاً ببولي T. إضافة تتالي موصل إلى cDNA يسمح بحدوث الانغراز في الناقل.

سوف يتم ربطها عن طريق النهايات الدقيقة المماثلة بحيث يحتوي الناقل المأشوب على منغزرات تمثل كامل الجينوم. وهذا ما يدعى بالمكتبة الجينومية *Genomic Library* وهي ستضمن جينات كاملة و DNA غير مرمز وأجزاء من الجينات التي تم اقتطاعها بإنزيمات الاقتطاع.

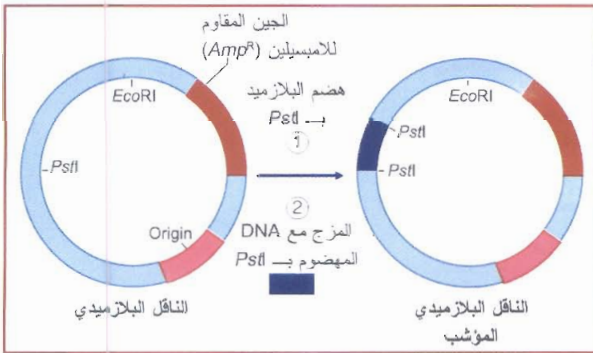
### دنا الجينوم Genomic DNA

يتم الحصول على مستحضر الدنا الجينومي (كما هو ظاهر من اسمه) بهضم الدنا المستخلص والذي يمثل كامل الجينوم. ولأن إنزيمات الاقتطاع تشطر في مواقع نيكلوتيدية محددة فقط لذا يمكن تقدير مجال القياسات التقديرية للأجزاء الدنوية بطريقة إحصائية. كلما كانت الشدق fragments أكبر كلما ازدادت فرصة إيجاد متتالية جين مستهدف كامل (الشكل 4.18، الجزء 2 من أنزيم الاقتطاع B). إن جميع الأجزاء الناتجة

### نقاط رئيسية عن أنزيمات الاقتطاع والدنا المؤشوب

■ إنزيمات الاقتطاع هي أندونيوكلياز تعمل في مواضع محددة تحتوي تتالي سياق متناظر. وهي عادةً تقوم بالقطع بشكل غير متناظر

Viable على عدة نسخ من البلازميد. كما أنها تحتوي على مقر غرز قابل للاقتطاع بأنزيم اقتطاع معروف وعلى جين مشعر reporter gene ضمن مقر الغرز، يقوم بالتعريف على تلك المستعمرات الجرثومية التي حصلت على الدنا المغروز. يمكن للجين المشعر أن يضفي صفة مقاومة الصادات الحيوية أو أن ينتج تفاعلاً لونياً مرئياً بحيث أن كلا الصفتين سوف تضيق في المستعمرات الجرثومية التي حصلت على دنا مغروز. البلازميدات تمتلك الحد الأدنى من الاستيعاب للدنا المغروز، بحيث أن استطاعتها القصوى هي 5 كيلوآسي (Kb: kilo =1000) 5kilobases.



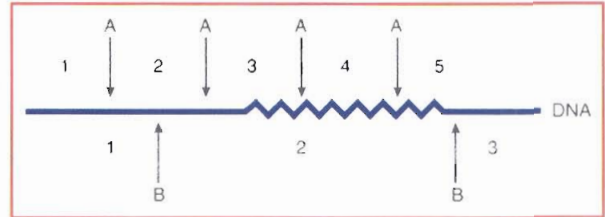
الشكل 5.18: بنية البلازميد، وشكله الخميري (chimeric) المأشوب بعد انغراز الدنا الهدف. يسمح الجين المقاوم للبنسيلين بنمو أي جرثوم مضيف يحتوي على البلازميد بالنمو في وسط يحتوي على الاميسيلين. وجود منشأ التضاعف يسمح تضاعف البلازميد خلال نمو المزارع الجرثومية

العائية البكتيريوفاج هي فيروس جرثومي يتضاعف داخل الخلية ويؤدي إلى قتل المضيف من خلال التحلل lyses، وما يتبع ذلك من انتشار نسل العائية التي ستقوم بنقل الإصابة إلى مضيف آخر. لقد تم هندسة نواقل العائية لأمبدا (λ bacteriophage) وراثياً بحيث تحمل دنا مغروز قياسه من 9 إلى 25 Kb. إنها تحتوي على مقرات اقتطاع على طرفي شذفة حشوية "Stuffer" يستبدل بالدنا المغروز بعد إجراء الهضم بأندونيوكليازات الاقتطاع (الشكل 6.18). إن هذه النواقل، إضافة إلى أنها تتقبل أجزاء أكبر، هي أكثر فاعلية من البلازميدات، من حيث إصابة المضيف بالعدوى.

لقد تم تعديل الكروموزومات الصناعية للخميرة وراثياً بحيث تحمل مغروزات حتى 1000Kb (الشكل 7.18).

بحيث تكون نهايات الدنا مائلة غير متناظرة ولها دائماً التتالي نفسه (حتى لو كانت من عينات دنا مختلفة)، مما يسمح بإعادة لحمها .reannealing

■ يمكن غرز أجزاء الدنا في مجين ناقل عن طريق اللحم واللحم وذلك لإنتاج جزيئة يمكنها النمو في مضيف ما وبالتالي يمكن تضخيم ذلك الدنا المأشوب.



الشكل 4.18: تحضير الدنا الجينومي. الاقتطاع الأكثر تواتراً بواسطة الإنزيم A يؤدي إلى الحصول على شذف أصغر. يتم الحصول على المتواليات اهدف بواسطة الإنزيم B والذي يعود إلى الشذف الأكبر الناتجة. تحتوي الشذفة 2 الناتجة من الإنزيم B المتواليات اهدف.

## نواقل الاستنساخ

### CLONING VECTORS

إن الناقل الاستنساخي هو جينوم يمكنه تقبل الدنا المستهدف وأن يزيد عدد النسخ من خلال تضاعفه الذاتي المستقل. يمكن أن يكون اما بلازميد أو عائية bacteriophage أو صبغي صناعي للخميرة yeast artificial Chromosome (YAC) عادة يتم اختيار ناقل الاستنساخ حسب اختلاف سعة استيعابه للدنا المغروز.

البلازميدات هي جزيئات دنا صغيرة حلقية، مستقلة عن الكروموزوم وهي عادةً تغزو البكتيريا وتخضع لتضاعف مستقل في خلايا المضيف. من مميزاتها أنها لا تقتل المضيف وفي حال كان البلازميد يحمل جيناً مقاوماً للصادات الحيوية فإنه سينقل هذه الخاصية إلى الجرثوم المضيف، مؤدياً إلى اكتساب ذلك الجرثوم خاصية مقاومة ذاك الصاد الحيوي (الشكل 5.18). تتمتع البلازميدات المستخدمة كنواقل بمنشأ تنسخ محور modified origin of replication يسمح بتضاعفها داخل المضيف، كما أنها تحتوي على جين مقاوم للصادات الحيوية يضمن أنه عقب المعالجة بجرعة كبيرة من الصاد الحيوي، سوف تحتوي جميع المستعمرات الجرثومية العيوشة



## الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

## العائية لامبدا المستنسخة Lysogenic Lambda Bacteriophage

تحتوي العائية لامبدا ذات النمط البري wild-type على جينات لانتواجد في ناقل الاستنساخ مما يسمح لها بالاندماج بكموموزومات المضيف والتعبير عن جيناتها. تدعى العائية المتضمنة بطليعة العائية Prophage، وهي تبقى على تلك الحال إلى أن يؤدي ثمة عامل محرض إلى مغادرتها الكروموزوم ودخولها في دورة حالة lytic cycle.

## الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

## جين ذيفان الدفتيريا Diphtheria Toxin Gene

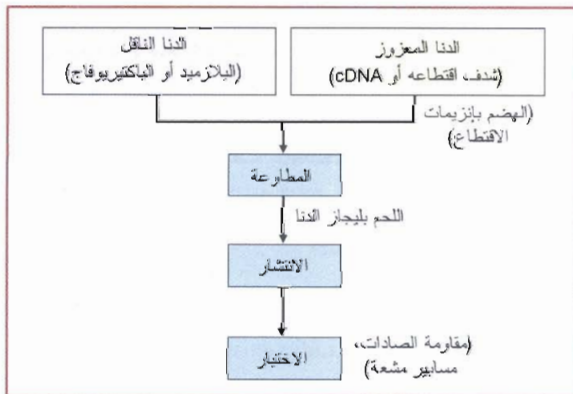
إن الجين الخاص بذيفان الدفتيريا لا يكون متضمناً في جينوم الدفتيريا (*C. diphth-*) (*eriae*) بل يوجد في جينوم العديد من العائيات مثل العائية الوبائية ( $\beta$ -corynephage) التي تصيبها بالعدوى. إن جين ذيفان الدفتيريا الموجود ضمن طليعة العائية الوبائية يكون خاضعاً للتنظيم بحيث يعبر عنه في المراحل المتأخرة من دورة حياة البكتيريا.

## ●●● نظرة شاملة لخطوات استنساخ الدنا

## OVERVIEW OF DNA CLONING STEPS

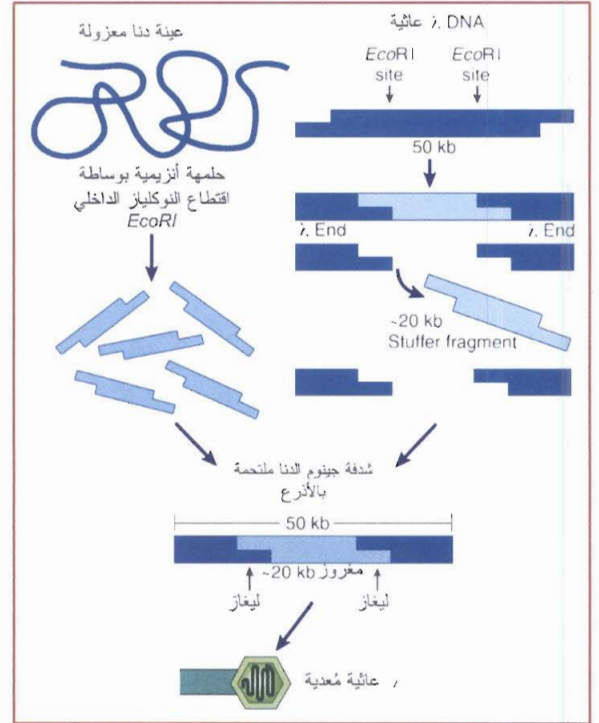
إن هدف الاستنساخ هو تضخيم الدنا المطلوب بحيث يمكن تحليله. إن الخطوات العامة التالية تنطبق على النواقل من البلازميدات والعائية لامبدا (الشكل 8.18).

1. يعامل كل من دنا الناقل والدنا المنغرز بإنزيم الاقتطاع نفسه. يؤدي ذلك إلى إنتاج نهايات مقابلة في الدنا المنغرز ودنا الناقل مما يسمح لها بالمطواعة reanneal فيما بينها.
2. تخرج نواتج الهضم الاقتطاعية لكل من الناقل والدنا المنغرز مما يؤدي إلى عودة مطاوعتها.



الشكل 8.18: لحة شاملة لإجراءات استنساخ. يتبع غرز الدنا الهدفي انتشار الناقل ومن ثم انتقاء النسيلة المشوبة من المكتبة.

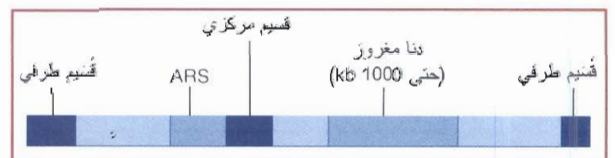
3. تلحم نهايات الدنا بواسطة ليغاز الدنا DNA ligase، ثم ينشر الناقل في ثمة مضيف (بكتيريا) كان قد عدل مسبقاً لذلك الغرض.



الشكل 6.18: بنية الناقل البكتيريوماجي (العائية). يتم نزع شذفة حشوية عن طريق الهضم بواسطة النديونوكليازات الاقتطاع منتجاً أذرع تتميز بنهايات دقيقة ذات متتاليات متممة للدنا الهدف يؤدي مزج المستحضرين ومن ثم معاملتهما بالليغاز وإعادة التجمع التلقائي مع البروتينات الغلافية للفاج إلى الحصول على فاج معدية يمكنها النمو على مزارع جرثوم مضيف.

## نقاط رئيسية عن الاستنساخ

- هناك عدة أنماط من نواقل الاستنساخ: البلازميدات التي تنمو بالبكتيريا وتحمل المستغزات الأصغر؛ العائية لامبدا Bacteriophage التي تنمو بالبكتيريا مؤدية إلى دمارها؛ والكروموزومات الصناعية للخميرة والتي تستطيع أن تحمل المنغزات الأكبر.
- يتم هضم كل من الناقل وعينة الدنا بإنزيم الاقتطاع نفسه ومن ثم يعاد تجميعها بحيث يمكن إنمائها في مضيف؛ تحتوي النواقل على وأسمات مختارة بهدف تحديد نواتج التأشيب التي تحتوي على الدنا المنغرز المطلوب. إن الحصول على مزرعة نقية للناقل الحامل لدنا المستهدف يسمح بالتضخيم إلا محدود له.



الشكل 7.18: مكونات كروموزوم الخميرة النعي. المعالم النموذجية اللازمة لتضاعف الكروموزوم هي القسم المركزي والقسمات الطرفية ومشتقاً التضاعف والتي تدعى متواليات التضاعف الذاتي (ARS)

مستعمرة بورقة الترشيح بنمط خيال مرآسي. لدى معالجة ورقة الترشيح بحيث يتم حل الخلايا وتمسيخ الدنا denature يمكن عندئذ استخدام مسبار للتعرف على تلك المستعمرات التي تحتوي على الدنا المتمم للمسبار. يمكن عندئذ الرجوع إلى المستعمرة الأساسية وأخذ عينة منها وزرعها بهدف تضخيم الدنا الهدف. وبشكل مماثل يمكن تطبيق مكتبة العائبة لامبدا على مرجح من البكتيريا وهو الذي سيؤدي بالبكتيريا إلى تشكيل لويحات plaques وتحتوي كل لويحة على الدنا المأشوب من جسيم واحد للعائبة. يمكن عندئذ لطرق التلطيح أن تؤدي إلى التعرف على تلك اللويحات التي ستزرع بهدف تضخيم الدنا الهدف.

### ●●● تفاعل البوليميراز السلسلي

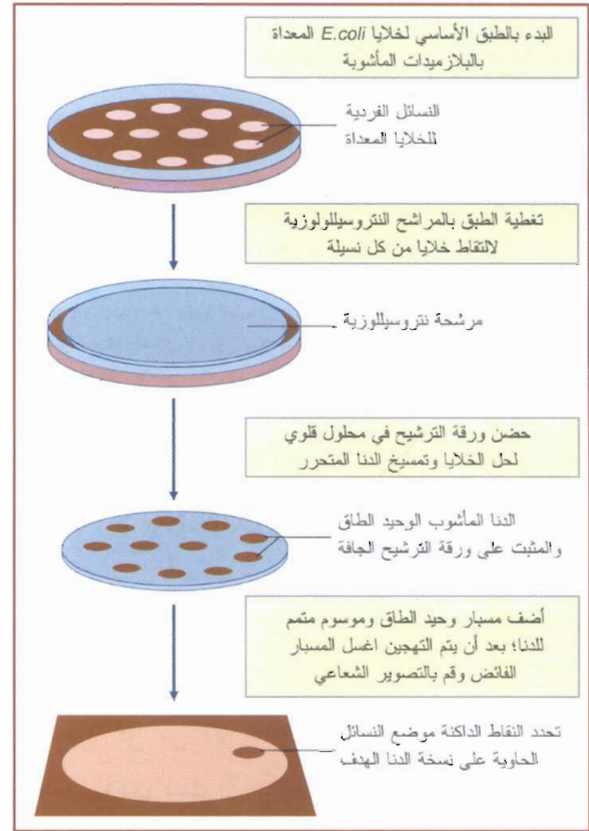
#### Polymerase chain reaction

التفاعل السلسلي للبوليميراز (PCR) (الشكل 10.18) هو طريقة بديلة من أجل تضخيم الدنا في المختبر. وهي لا تعتمد على نشر أي من البكتيريا (من أجل النواقل البلازميدية) أو الفيروسات (لنواقل من العائبة). وهي تعتمد عوضاً عن ذلك على بادئات أو مشرعات قليلات النيكليوتيد-oligonucleo- tide primers من أجل إبتداء تخليق الدنا الذي طوله 50 إلى 10,000 أساس والذي يكون مرتبطاً بالمشرعات (الشكل 10.18). وكما تدل التسمية يتم تحقيق التضخيم بدورات متكررة من التخليق بواسطة أنزيم بوليميراز الدنا DNA polymerase يمكن لهذه الطريقة أن تضخم تنالياً محدداً  $10^9$  ضعفاً بعد 30 دورة فقط وخلال بضعة ساعات! إن حساسية المشرعات لمتوالياتها المتتممة يسمح بتحري متواليات مستهدفة من دنا خلية وحيدة. تستخدم تقنية PCR من أجل بصمة الدنا prenatal DNA fingerprinting، والتشخيص السابق للولادة: diagnosis والتتميط النسيجي والكشف المبكر عن العوامل المعدية infectious agents.

تتضمن تقانة PCR تكرار دورات مدة كل منها 4-5 دقائق من التسخن والاصطناع:

1. يتم تسخ الدنا حرارياً بوجود فائض كبير من المشرعات primers القصيرة (20-25 أساس) والتي تمثل متواليات

4. بعد اكتمال الانتشار، تشكل مزرعة البكتيريا أو حالات العائبة لامبدا مكتبة دنا مأشوبة.



الشكل 9.18: استعراف النسيلة التي تحمل الدنا الهدي. يتم تلطيح المستعمرات التي تحتوي على الدنا المأشوب بواسطة ورق ترشيح نتروسيلولوزي بحيث تسمح لها بالالتصاق. ويتم تمسيخ الدنا الملتصق أيضاً بعد تحلل الخلايا ومن ثم تهينه (إعادة مطاوعته) بواسطة مسابير لتواليات معروفة لاستعراف المستعمرة (أو المستعمرات) التي تحتوي على الدنا الهدي.

### تحري أو مسح المكتبات باستخدام المسابير

#### Screening Libraries with Probes

المسبار probe هو عبارة عن قطعة قصيرة من الدنا الموسوم يمتلك تنالياً متمماً للدنا المستهدف المطلوب. يمكن للوسم أن يكون نشيط شعاعياً radioactive، إلا أن المسابير المفلورة fluorescent أصبحت الآن أكثر استعمالاً وذلك يعود إلى كلفة التخلص من النفايات المشعة. يستخدم المسبار لتظهير الدنا الهدف بعد فصله بالتلطيح blotting. يستخدم التلطيح الأكثر بساطة للتعرف على ثمة مستعمرة جرثومية تم زرعها من المكتبة على طبق بيري (الشكل 9.18). يتم وضع ورق ترشيح نتروسيلولوزي على سطح الطبق بحيث ترتبط كل

2. يسمح للمزيج أن يبرد بشكل معتدل cool ويتم عندئذٍ لحم reanneal المشرعات مع الطيقان المتمسخة في النهاية 3' للدنا الهدف (مع تذكر بأن تزاوج الأسس المتعاكس يوضع النهاية 5' للمشرع باتجاه النهاية 3' للدنا الهدف).

3. تقوم بوليميراز الدنا عندئذٍ بإطالة المشرعات بالاتجاه 5'←3' ويؤدي ذلك إلى مضاعفة الدنا الهدف.

4. تبدأ دورة جديدة لدى تسخين المزيج من أجل تمسخ (صهر) الدنا. إن بوليميراز الدنا ثابتة بالحرارة لذا لا حاجة لاستبدالها خلال الدورات المتعاقبة. كل دورة تضاعف كمية المتواليات الهدف.

طريقة الـ PCR لها ثمة محدودية لكنها تتمتع أيضاً بمزايا أساسية. إحدى المحدوديات الهامة هي أنه يجب أن يكون لدينا بعض المعرفة حول المتواليات الهدف وذلك من أجل إنشاء المشرعات. وإن حساسيتها البالغة تجعلها عرضة لإعطاء نتائج إيجابية كاذبة لدى تلوثها بجزئية دنا أخرى قد تحتوي على المتواليات الهدف. الميزة الأساسية هي السرعة التي يتم فيها تضخيم الدنا. تعتمد هذه الطريقة البسيطة على إنزيم وحيد ثابت وعلى مشرعات صناعية وأقل ما يمكن من العمل لإنتاج منتج نهائي خلال ساعات قليلة فقط مقارنة بطريقة الاستنساخ التي تتطلب تحضيراً للنواقل ونشرها.

### نقاط رئيسية عن تفاعل البوليميراز السلسلي

- يمكن لتفاعل البوليميراز السلسلي أن يضخم أي متواليات من الدنا التي تكون واقعة بين مشرعتين بواسطة بوليميراز الدنا المقاومة للحرارة وطلائع من النكليوتيدات وفائض من المشرعات.

### ●●● تحليل الدنا المشوب

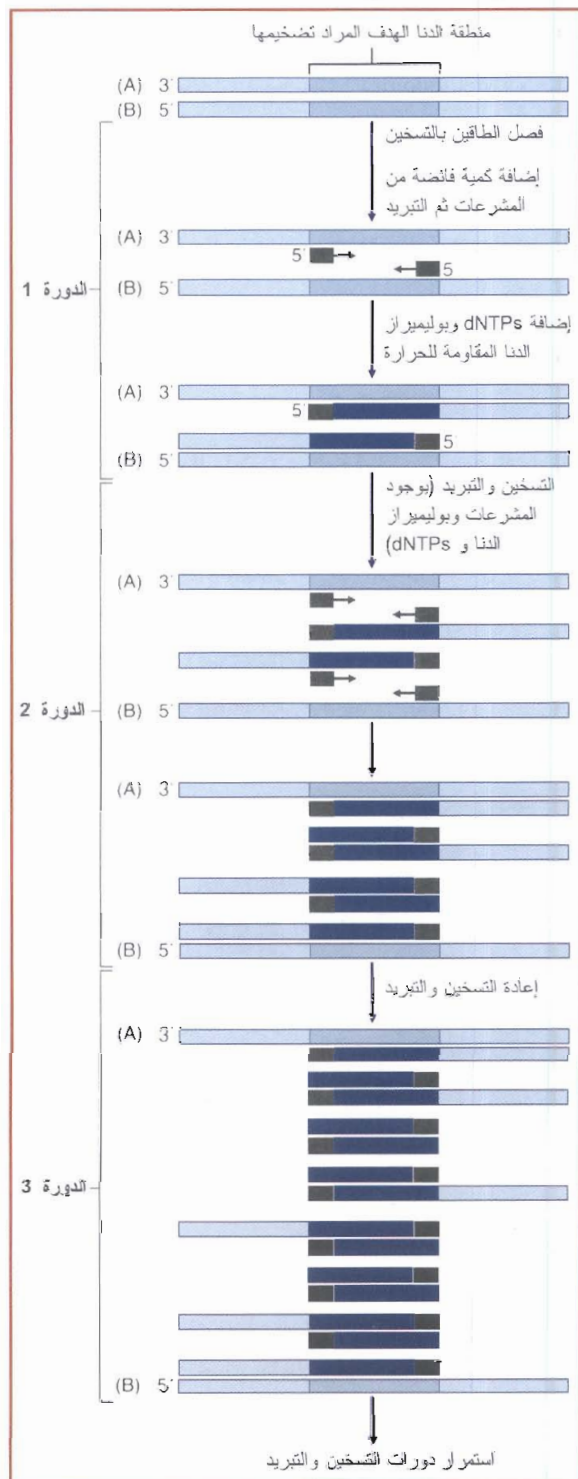
#### ANALYSIS OF RECOMBINANT DNA

عند تضخيم الدنا الهدف إما بالاستنساخ أو PCR وجبت

الإجابة عن الأسئلة التالية:

1. هل هناك معالم يمكنها أن تخلق خارطة للدنا الهدف؟
2. هل هناك معالم يمكنها أن تساعد بالتعرف على الطفرات؟
3. هل هناك معالم يمكنها أن تؤكد أو تنفي الهوية الوراثية genetic identity؟

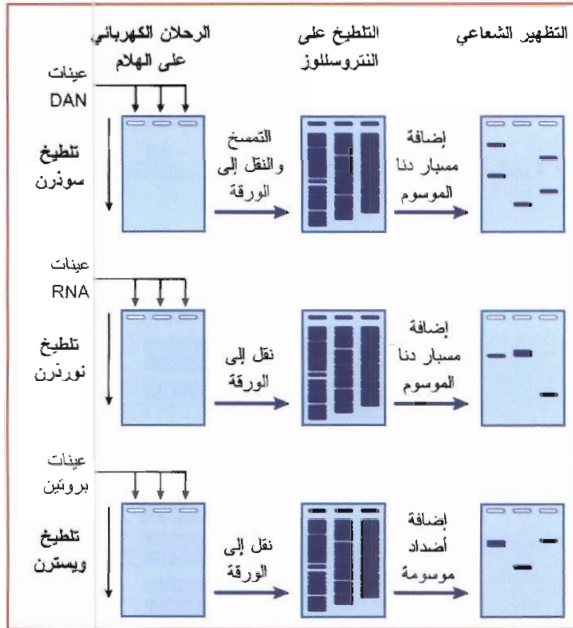
sequences لنهايتي الدنا الهدف.



الشكل 10.18: تفاعل البوليميراز السلسلي. تؤدي دورات متكررة من التسخين والتبريد إلى تخليق مواضع وحيدة الطاق والتي يمكن مطاوعتها على مشرعات لبدء تخليق الدنا. إن كل دورة من التسخين والتبريد تؤدي إلى مضاعفة المتواليات الهدف مما يؤدي إلى إنتاج 109 جزئية بعد حدوث 30 دورة.

يتم تحليل هضامة إنزيم اقتطاعي بطريقة تدعى تلوطين سوزرن Southern blotting. هناك عدد من طرائق التلوطين المختلفة وهي تتشابه بالمنهجيات Methodology وتختلف بشكل أساسي بنمط الجزئية التي يتم التحري عنها (الشكل 12.18).

- Southern blotting تكشف DNA باستخدام مسابير DNA موسومة.
- Northern blotting تكشف RNA باستخدام مسابير DNA موسومة.
- Western blotting تكشف البروتينات باستخدام أضداد موسومة.



الشكل 12.18: مقارنة طرائق التلوطين للحموض النووية والبروتينات. توضع الهلامية الحاوية على العينة على مرشحة نتروسلوزية بعد إجراء الرحلان الكهربائي (التلوطين) مما يؤدي إلى نقل العينة وارتباطها بالمرشحة. يتم بعد ذلك معالجة المرشحة بمسابير الحموض النووية أو الأضداد والتي تحتوي إما على واسم مشع أو مفلور.

### تعدد أشكال أطوال الشدق المقطعة

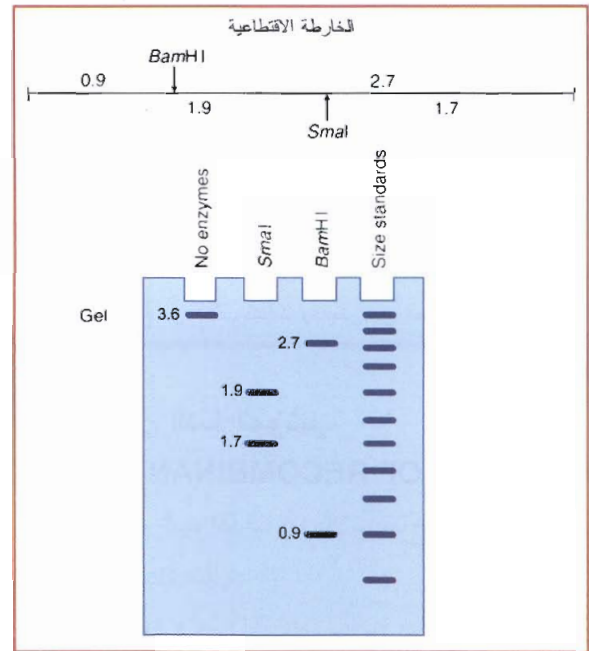
#### Restriction Fragment Length Polymorphisms

إذا أدت طفرة إلى تغيير مقر اقتطاع في جين، فإن الأنزيم الاقتطاعي لن يتمكن من التعرف على ذلك المقر ولن يتم قطعه خلال الهضم الاقتطاعي. سوف يؤدي ذلك إلى إنتاج شدة من الدنا أكبر وتحتوي على المقر الطافر. لدى تحليل الهضامة

4. ما هو تنالي الأسس فيها؟

#### الخرائط الاقتطاعية Restriction Maps

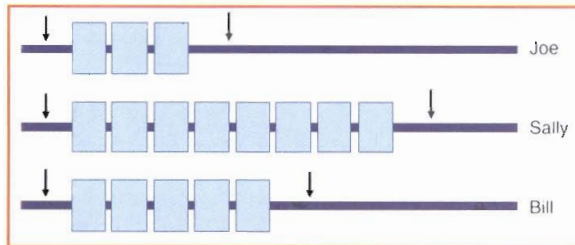
لدى الحصول على الدنا الهدف إما بواسطة الاستنساخ أو PCR، فالمهمة الأولى هي إنشاء خارطة جسمية تدعى الخارطة الاقتطاعية (الشكل 11.18). إذا تم هضم الدنا الهدف بعدد من إنزيمات الاقتطاع المختلفة، ومن ثم تم إجراء الرحلان الكهربائي على الهلام فسوف يتم الحصول على عدد مختلف من طراز العصابات أو الأشرطة bands. وحيث أن الدنا سوف تنفصل في الرحلان الكهربائي على الهلام وفقاً لحجمها لذا فإن كل عصابة (شريط) يمثل وزناً جزيئياً محدداً وبالتالي طولاً معيناً. باستنتاج التنالي الصحيح للأجزاء الاقتطاعية المترابطة overlapping بحيث إن نواتج هضم جميع الإنزيمات الاقتطاعية تؤدي إلى الحصول على أبعاد متسقة مع بعضها وبالتالي يمكن وضع خارطة اقتطاعية. إن معرفة الخارطة الاقتطاعية لدنا هدف سوف يسمح بانتزاع وتحليل أجزاء محددة منه. لذا فإن مقرات الاقتطاع ضمن الدنا الهدف تفيد كمعالم فيه.



الشكل 11.18: تحديد الخارطة الاقتطاعية بالرحلان الكهربائي على الهلام. إن معاملة عينة الدنا بإنزيمين مختلفين ومن ثم فصل ناتج الهضم بالرحلان الكهربائي يسمح باستنساخ المواضع النسبية لمقرات الاقتطاع والبعد فيما بينها

● تحدث SNPs في أكثر من 1% من الجينوم البشري، ولكن بما أن حوالي 3% إلى 5% فقط من الجينوم يرمز البروتينات لذا فإن معظم SNPs تتواجد خارج الجينات. في حال وقعت SNP ضمن ثمة أكسون يمكنها عندئذ أن تمثل طفرة نقطية مؤذية يمكن كشفها على لطاخة سودرن Southern blot. إن الطفرة المسؤولة عن فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia تقع ضمن مقر الاقتران لإنزيم MstII. عند إجراء تحليل RFLP لمرضى من أسرة مصابة يمكن إنشاء شجرة نسب pedigree تدل على توارث الطفرة (الشكل 13.18).

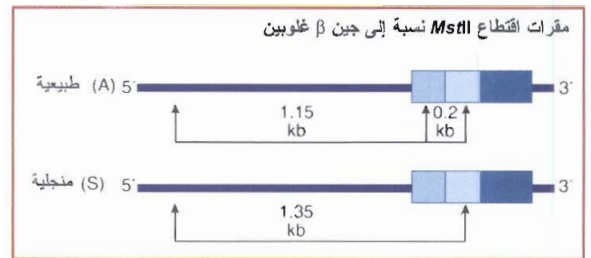
● يعود تعدد أشكال أطوال الشداف المقطعة للتكرارات الترادفية إلى وجود متتاليات ثنائية أو ثلاثية النيكليوتيدات (أو أطول) وهي ترتبط ترادفياً مع اختلاف عدد التكرارات من شخص إلى آخر (الشكل 14.18). الدنا التكراري في البشر له تعددية شكلية كبيرة طبقاً لعدد النسخ من المتتاليات المتكررة. إن العدد المتنوع من التكرارات الترادفية (VNTRs) يؤدي إلى إنتاج شداف اقطاعية ذات أطوال مختلفة، يمكن كشفها بتلطيخ سودرن ويشار إليها على أنها بصمة DNA (*DNA fingerprint*) (الشكل 15.18). إن هذه الطريقة فعالة 100% في استبعاد الهوية الجينية إذا لم يحدث تطابق بين عينة DNA شاهدة وثمة فرد. إلا أن إثبات الهوية يعتمد على تقدير الاحتمال الإحصائي لتكرار ثمة تعددية شكلية محددة في الجمهرة (مثال عدد الإيجابية الكاذبة).



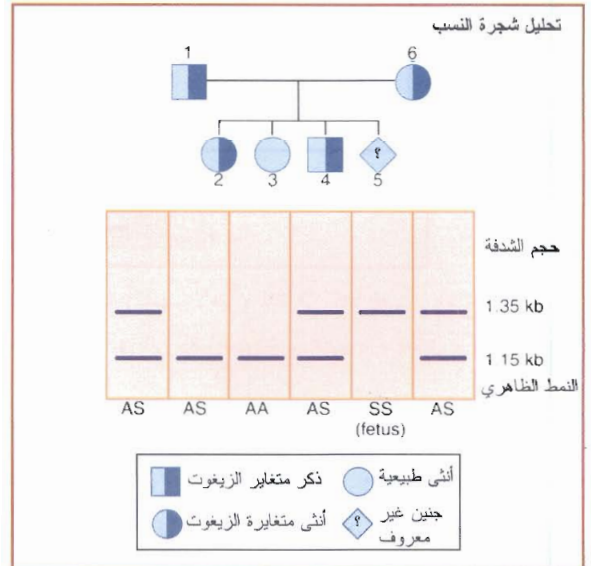
الشكل 14.18: التعددية الشكلية لثلاث أشخاص لمتواليات دنا محددة. يمكن التمييز بين كل من جد، سالي وبيل حسب عدد التكرارات الموجودة في دنا كل منهم. يمثل كل صندوق في الشكل المتواليات السداسية GATTC. كما تمثل الأسهم مقرات الاقتران المتوضعة على أحد جانبي المتواليات التكرارية. تحت تلك المتواليات المتكررة عن التحامات صبغية غير متكافئة وتم بعد ذلك توارثها عبر الأجيال المتعاقبة. حيث أن كل شدة تمتلك عدد مختلف من التكرارات فهي سوف تهاجر بشكل متباين بالرحلان الكهربائي (انظر الشكل 15-18).

الاقترانية للدنا الطافر بالرحلان الكهربائي على الهلام، سوف تبدي طرازاً مختلفاً عن الطراز الناتج في حال الدنا الطبيعي. وحيث أنه يشار إلى أي تنوع طبيعي (خلافاً للطفرات المؤذية) في ثمة جين للجمهرة نفسها باسم التعددية الشكلية لذا فإن ظهور طراز مختلف من الرحلان الكهربائي للشداف اقطاعية لجين ما سوف يدعى أيضاً تعدد أشكال أطوال الشداف المقطعة (RFLP). تحدث معظم التعدديات الشكلية في الانترونات ولا تؤثر على البنية البروتينية للخلية.

هناك نمطان من تعدد الأشكال: نيكليوتيد وحيد وتكرارات ترادفية tandem repeats. يفيد تعدد الأشكال الناتجة عن نيكليوتيد واحد (single nucleotide polymorphism SNPs) وتلفظ (snips) في كشف الطفرات المؤذية في حين تفيد التكرارات الترادفية في تحديد بصمة الدنا.

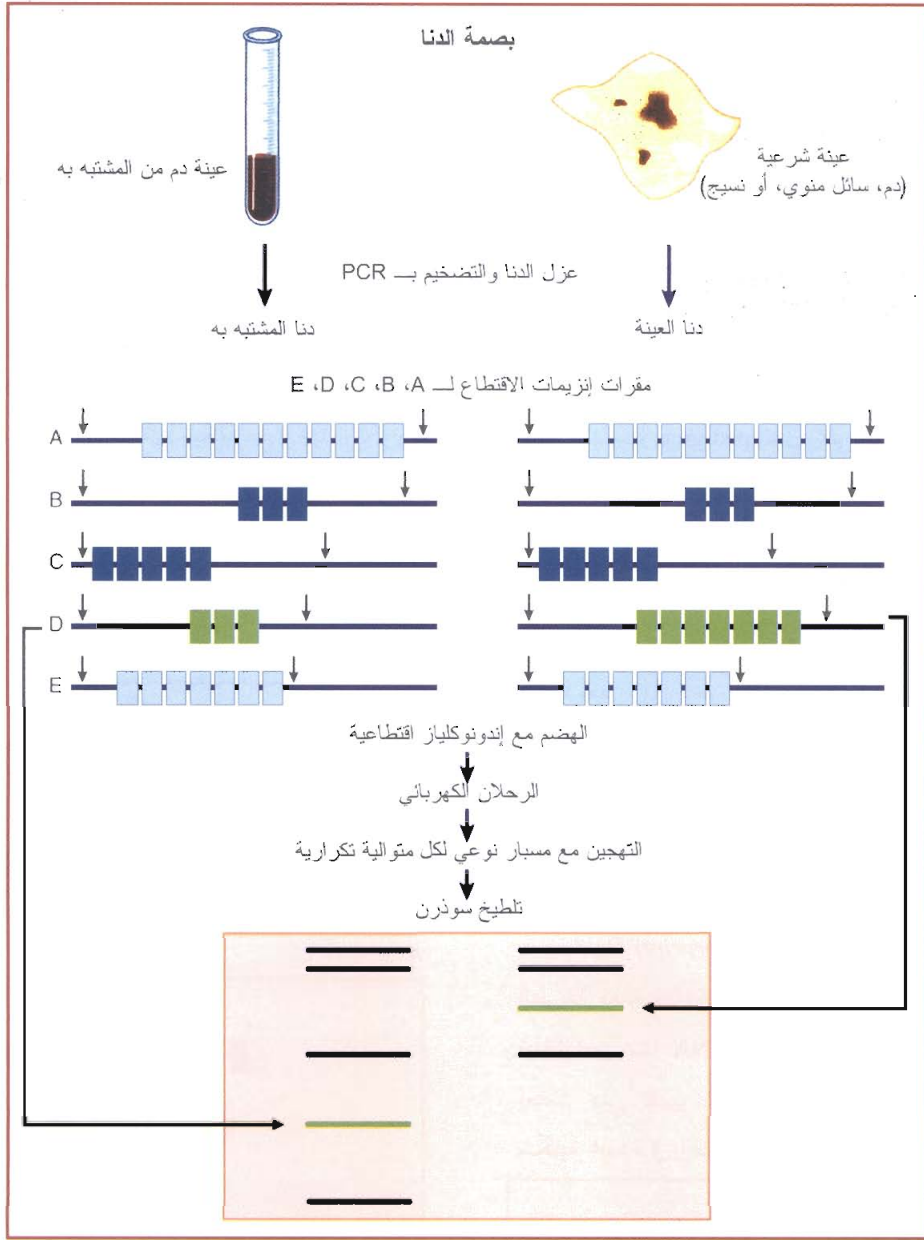


A



B

الشكل 13.18: تحليل RFLP للخصاب المنجلي. A تظهر الخارطة اقطاعية لجزء من جين الـ  $\beta$  غلوبين ومتواليات أعلى الاتجاه مجاورة بأن الطفرة المنجلية تؤدي إلى نزع واحد من مقرات الاقتران الثلاثة الخاصة بـ *MstII* اندونوكلياز. وهذا يسمح بتفسير نتائج تلطيخ سودرن. B مقارنة اقطاع المضامات من كل من أعضاء الأسرة.



الشكل 15.18: مقارنة بصمة الدنا لمشتبه به وعينة شرعية، يتم تضخيم نواتج الهضم الاقتطاعية (السهم الأعلى) للدنا من كلتا العينتين لإنتاج عينات من مناطق متعددة شكلية محددة (تشير الصناديق بالشكل إلى متواليات تكرارية). إجراء الرحلان الكهربائي للعينات يكشف عن وجود تطابق أو يؤكد البراءة.

وضع النيكلوتيدات الثنائية المنقوصة الأكسجين في أنابيب حوض منفصلة مع بوليميراز الدنا ومشروع وجميع طلائع النيكلوتيدات المنقوصة الأكسجين الأربعة سوف يتم الحصول على شذف ذات أطوال مختلفة تمثل الإعاقة العشوائية لتخليق الدنا في كل نقطة تم فيها غرز النيكلوتيد منقوص الأكسجين الثنائي مكان الطليعة الطبيعي. إن غياب المجموعة الهيدروكسيلية 3' في نيكلوتيد المطراي 3' سوف يمنع استمرار

### سلسلة الدنا DNA Sequencing

يمكن تحديد تنالي أي شذفة من الدنا بطريقة سانغر Sanger dideoxy هذه الطريقة، والتي تم تحويلها إلى طريقة آلية automated لاستخدامها على نطاق واسع في مشروع الجينوم البشري. تعتمد هذه الطريقة على استخدام النيكلوتيدات المنقوصة الأكسجين الثنائي dideoxynucleotides لإعاقة تخليق الدنا باستخدام الدنا المجهول كمرصاف. لدى

### نقاط رئيسية عن تحليل الدنا المؤشوب

- يمكن تحليل الدنا المؤشوب بتحليل التتالي فيها ومن ثم هضمها مع عدد من إنزيمات الاقتطاع. إن تحليل الهضامة الاقتطاعية باستخدام تخطيط سوزرن يسمح بحساب المسافات الواقعة بين مقرات الاقتطاع.
- عادة يختلف الأفراد عن بعض فيما يتعلق بطول الشداف الاقتطاعية في الجينوم الخاص بهم – التعدادات الشكلية للشداف الاقتطاعية قد تنتج عن حدوث طفرات في مقرات الاقتطاع أو عن تبديل في عدد تتالي ارتباط تكراري ترادفي مميز.

إطالة الطاق الجديد، ولما كان إدخال الطبيعة ثنائية الأوكسجين المنقوص مكان الطبيعة الطبيعية هي عملية عشوائية لذا سوف يتم الحصول على مزيج من المنتجات ذات الأطوال المختلفة، وفصل كل من أمزجة الحضان بواسطة الرحلان الكهربائي على الهلام سوف يؤدي إلى تنضيد الأجزاء المختلفة من DNA على أساس حجمها وسوف يعطي مجموعة من العصابات التي تدل على تتالي النيكلوتيدات حسب توضعها الفيزيائي.





BMR على أنه يعادل تقريباً 60% من مصروف الطاقة اليومي، لذلك يشمل الطاقة المستخدمة في الاستتباب الخلوي الطبيعي للجسم، الوظيفة القلبية، وظيفة الدماغ والوظائف العصبية الأخرى، ونحو ذلك. وهو يرتبط بوزن الجسم حسب المعادلة التالية:

$$\text{BMR (Cal/d)} = 24 \times \text{body weight (kg)}$$

تحدث الزيادة المنفصلة في مصروف الطاقة خلال هضم الطعام. وهذا يشير إلى التأثير الحراري، أو ما كان يسمى سابقاً، الفعل الديناميكي النوعي للطعام. وهي تعادل حوالي 10% من مصروف expenditure الطاقة اليومي.

يحسب مصروف الطاقة الكلي اليومي من معرفة معدل الاستقلاب الأساسي BMR وعامل النشاط الفيزيائي. وعامل النشاط الفيزيائي هو وظيفة لنوع النشاط للشخص (مثال: 1.3 للحياة الخالية من النشاط، 1.5 للنشاط المعتدل، 1.7 للنشاط المفرط). ويمكن حساب مصروف الطاقة اليومي بضرب هذا العامل بمعدل الاستقلاب الأساسي.

مثال: شخص وزنه 100 كغ ويقوم بمصروف طاقة معتدل، يحسب له معدل الاستقلاب الأساسي:

$$\text{BMR} = 24 \times 100 = 2400 \text{ kcal/day}$$

$$\text{ومصروف الطاقة} = 1.5 \times 2400 = 3600 \text{ kcal/day}$$

### متنّب كتلة الجسم Body Mass Index

يستخدم متنّب كتلة الجسم (BMI) كمعيار لوزن الجسم الصحي. وهي تفترض التوزع الطبيعي بين النسيج العضلي والشحمي لذلك لن يكون مناسباً للأشخاص الرياضيين. ويحسب متنّب كتلة الجسم BMI كما يلي:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{weight in kg} / \text{height in m}^2$$

يعد الجسم ذو وزن صحي إذا كانت قيمة متنّب كتلة الجسم ما بين 20 و25، بينما يعد مفرط الوزن إذا كانت

### المحتويات

#### متطلبات المغذيات والطاقة

معدل الاستقلاب الأساسي

متنّب كتلة الجسم

هضم السكريات وامتصاصها

هضم الشحوم وامتصاصها

هضم البروتينات وامتصاصها

توازن النتروجين والأحماض الأمينية الأساسية

توازن النتروجين الإيجابي

توازن النتروجين السلبي

المغذيات زهيدة المقدار

الفيتامينات الذوابية بالماء

الفيتامينات الذوابية بالدهون

المعادن والكهارل

العناصر الزهيدة

### ●●● المغذيات ومتطلبات الطاقة

#### NUTRIENT AND ENERGY REQUIREMENTS

تُعرف المتطلبات الغذائية من البروتين، الفيتامينات، المعادن، والعناصر الزهيدة، بعبارة: المخصص اليومي المنصوح به (RDA) recommended daily allowance. يمثل هذا المخصص اليومي RDA المدخول الغذائي الأمثل من المغذيات التي تحافظ على الصحة. ويختلف المخصص اليومي حسب العمر، الجنس، وزن الجسم، والحالة الفيزيولوجية، ويزداد خلال فترة الحمل والإرضاع وفي عمر الطفولة.

#### معدل الاستقلاب الأساسي Basal Metabolic Rate

يُعرف معدل الاستقلاب الأساسي BMR بأنه معدل المصروف من الطاقة للشخص في حالة الراحة، لإلغاء التأثير المتغير للفعالية الفيزيائية. يحسب معدل الاستقلاب الأساسي

التي لا يمكن هضمها بواسطة الأميلاز).  
أنزيمات الديسكاريد (ثنائية السكاريد) الرئيسية المتوضعة  
على حافة الفرشاة brush border للمعدة الأمعاء هي:

- المالتاز — تحلّمه المالتوز
- السكراز — الإيزومالتاز — تحلّمه السكروز والإيزومالتوز
- اللاكتاز — تحلّمه اللاكتوز

عندما لا يتم حلّمه اللاكتوز، لا يتم امتصاصه ويعبر إلى  
الأمعاء الغليظة، حيث تفعل عليه جراثيم البكتيريا flora المعوي  
وتقوم بتخميره منتجة كمية كبيرة من غاز ثاني أكسيد  
الكربون CO<sub>2</sub>، غاز الهيدروجين، الميثان، والأحماض العضوية.  
حيث تقوم الأحماض العضوية بتسهيل الأمعاء مؤديةً إلى زيادة  
في حركة الأمعاء. تمتلك جميع هذه النواتج طريقاً واحداً  
للخروج لذلك فإن الأعراض التي تميز عدم تحمل اللاكتوز  
هي تبطّل البطن، النفخة، وفي الحالات الشديدة، يحدث  
إسهال رغوي. يعد عدم تحمل اللاكتوز أقل شيوعاً في  
الأوروبيين الشماليين وفي سلالاتهم descendents، وهو أكثر  
شيوعاً في السلالات الآسيوية، الإفريقية والأمريكية الجنوبية.

#### علم الأنسجة HISTOLOGY

##### ديناميكيات حافة الفرشاة Brush Border Dynamics

تتكون حافة الفرشاة غير المتحركة للمعدة الأمعاء من سلسلة من العمليات تشبه الأصابع  
من خلايا لمصاصية سطحية، وتعرف بالزغيبات microvilli. تشارك العديد من  
الإنزيمات في عملية الهضم والامتصاص وهي تتوضع على سطح هذه الزغيبات. هذا  
يسمح لنواتج الهضم كالأحماض الدهنية الحرة، الأحماض الأمينية، أحاديات الغليسيريد،  
بأن تنمض بواسطة الخلايا بدلاً من أن تدخل إلى داخل المعدة نفسها.

لا يمكن هضم السللوز وعديدات السكاريد الأخرى  
التي تحتوي على الروابط  $\beta$ -1,4 لأن الإنسان لا يملك إنزيم  
 $\beta$ -1,4-الغلوكوزيداز. وهي تشكل الألياف في غذاء الإنسان.  
في المراحل المبكرة التي تلي وجبة الطعام، تزيد تراكيز  
أحاديات السكاريد في السوائل المعوية عن تراكيزها في  
الجسم، لذلك يحدث نقل السكر بشكل منفعل وميسر. في  
المراحل التالية، ولعظم عمليات الهضم، يحدث نقل السكر من  
المعي إلى الجرى الدموي بعكس مدروج التركيز؛ يحدث  
امتصاص السكاريد أولاً بشكل منفعل. يتم نقل الغلوكوز  
والغالاكتوز من لمعة الأمعاء إلى الخلايا الظهارية بواسطة

قيمته من 25 إلى 30، وبدنياً إذا كانت قيمته من 30 إلى 40.  
وتعد قيم منسب كتلة الجسم العالية دالة على أوزان بدنية  
مرضية.

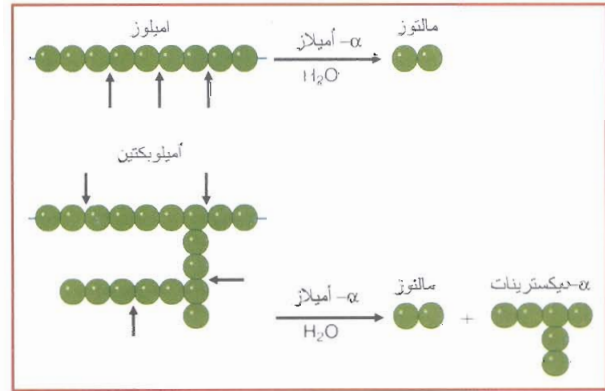
#### نقاط رئيسية عن متطلبات المغذيات والطاقة

■ يمثل معدل الاستقلاب الأساسي BMR مصروف الطاقة لشخص في  
حالة الراحة ويشمل الطاقة المطلوبة لهضم الطعام، وتسمى بالتأثير  
الحراري للطعام. يمثل منسب كتلة الجسم BMI النسبة بين الوزن  
على الطول والتي تشير إلى المراحل المختلفة للسمنة عندما تتجاوز  
القيمة المرجعية الصحية.

#### ● ● ● هضم السكريات وامتصاصها

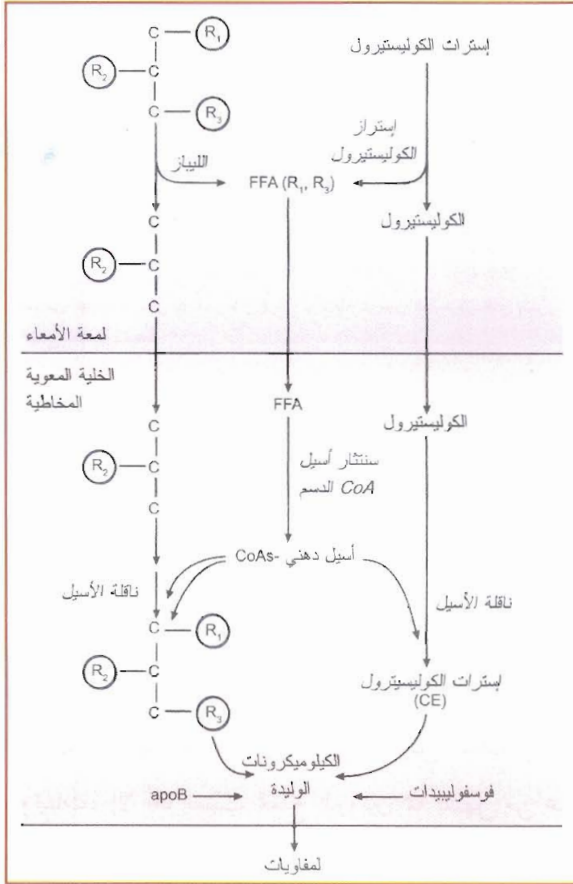
### CARBOHYDRATE DIGESTION AND ABSORPTION

لكي يقوم الجسم باستخدام السكريات الغذائية، يجب أن  
يتم تحويلها بواسطة الهضم إلى أحادية السكاريد. فبالإضافة إلى  
النشاء، فإن السكريات الغذائية الرئيسية هي ثنائية السكاريد  
كالسكروز واللاكتوز، وأحادية السكاريد كالفركتوز.  
أحاديات السكاريد التي تنتج من الهضم الكامل للسكريات  
الغذائية هي الغلوكوز، الغالاكتوز، والفركتوز.



الشكل 1.19: هضم الأميلوز، والأميلوبكتين بواسطة إنزيم الأميلاز  $\alpha$

تبدأ عملية الهضم بالأميلاز اللعابي، الذي يقوم بعملية  
الشرط العشوائي للروابط  $\alpha$ -1,4 للنشاء. رغم أن هضم النشاء  
يبدأ في اللعاب، إلا أن ألفا-أميلاز  $\alpha$ -amylase البنكرياسي  
يعد أكثر أهمية في الهضم التام للنشاء (الشكل 1.19). يتدرج  
النشاء أولاً إلى دكستريانات dextrins ومن ثم إلى مزيج من  
الغلوكوز، مالتوز، والإيزومالتوز (يحتوي على الروابط  $\alpha$ -1,6



الشكل 2.19: هضم وامتصاص الشحوم الغذائية وتجمع كيلوميكرونات جديدة. إعادة أسترة وضب الكوليستيرول وأحاديات الغليسيريد في الكيلوميكرونات.

• يحلمه إنزيم  $\alpha$ -ليباز  $\alpha$ -lipase البنكرياسي الارتباطات الإسترية في المواضع 1 و 3 في ثلاثيات الغليسيرول. تدخل بعد ذلك الأحماض الدهنية الحرة FFA و 2-أحاديات الغليسيريد إلى الخلية المخاطية الظهارية بواسطة الانتشار المنفعل. يتم الحفاظ على مدروج التركيز بإعادة تخليق سريعة ثلاثيات الغليسيرول في الخلية المخاطية (الشكل 2.19).

• يحلمه إنزيم فسفوليباز A<sub>2</sub> الكربون-2 (β) للحمض الدهني ليحول الليستين إلى ليزوليستين.

### التشريح ANATOMY

#### إفراز إنزيمات الليباز والصفراء Secretion of Lipases and Bile

يتم إفراز إنزيمات الليباز والصفراء من البنكرياس والصفراء من الكبد بتنسيق بشكل تشريحي. تتصلب القناة الصفراوية مع قناة البنكرياس الرئيسية لتشكل القناة الكبدية البنكرياسية، التي تفرغ في الجزء الثاني من الإثني عشر. يسمح هذا بيده هضم الدهون مباشرة في وسط قلوي ملاتم في الأمعاء الدقيقة.

مضخة  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. وعندما يزداد تركيز الجلوكوز داخل الخلايا الظهارية، ينتقل إلى الدم بشكل منفعل وميسر. ويتم نقل الفركتوز الموجود بتركيز معتد به significant بعملية الانتشار الميسر.

### نقاط رئيسية عن هضم وامتصاص السكريات والشحوم

- يتطلب هضم السكريات إنزيم الأميلاز لتحطيم النشاء إلى ثنائيات السكاريد، التي تحطم فيما بعد إلى أحاديات السكاريد؛ تمتص السكريات بشكل عام بعملية النقل الفعال.
- ليتم امتصاص الدهون، يجب أولاً أن يتم استحلابها ومن ثم هضمها بواسطة الإنزيمات إلى أحماض دسمة وأحاديات الغليسيريد: تتشكل ثلاثيات الغليسيريد بعد الامتصاص.

### ● ● ● هضم الشحوم وامتصاصها

### LIPID DIGESTION AND ABSORPTION

- تعد ثلاثيات الغليسيريد، والكوليستيرول والفسفوليبيدات الشحوم الغذائية الرئيسية. تعد الدهون ذات المصدر النباتي غير مشبعة، أما الدهون ذات المصدر الحيواني فهي مشبعة.
- تكون الدهون المشبعة غالبية في زيت جوز الهند وزيت جوز النخيل، وفي الحيوانات توجد في منتجات الألبان وفي شحم الخنزير.
- يوجد الدهون متعددة اللاتشبع polyunsaturated بشكل غالب في زيت فول الصويا وزيت الذرة.
- أما الدهون أحادية اللاتشبع monosaturated، فتوجد بشكل وفير في زيت الزيتون.

### الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

#### عدم تحمل اللاكتوز الظاهري Apparent Lactose Intolerance

عدم تحمل اللاكتوز الظاهري رغم أنه يحدث تناقص في إنزيم اللاكتاز عند المراهقين، إلا أنه يمكن أن يستمر هضم اللاكتوز عند الذين يستهلكون كميات كافية من منتجات الألبان dairy. يؤمن تناول اللاكتوز بشكل ثابت وجود وسط نمو يحافظ على الجراثيم المستخدمة لللاكتوز في المعى.

تزيد عملية استحلاب الشحوم بواسطة الأملاح الصفراوية من مساحة سطح جسيمات الشحوم مؤدية للتأثر مع إنزيمات الليباز المعوي وزيادة معدل هضمها. توجد عدة أنماط من إنزيمات الليباز:

## ●●● توازن النتروجين، والأحماض الأمينية الأساسية

### NITROGEN BALANCE AND ESSENTIAL AMINO ACIDS

تعتمد التغذية بالبروتين على التوازن للأحماض الأمينية التسعة الأساسية (انظر الجدول 1.18). بما أنه لا يتم تخليقها بالجسم، يجب الحصول عليها بالكميات التي يحتاجها الجسم للمحافظة على عملية التقلب المستمر وإعادة التخليق للبروتينات في الجسم. تحدد القيمة البيولوجية لمصدر البروتين بأحماضها الأمينية المحددة limiting، مثلاً. وجود الحمض الأميني الأساسي exential بالكمية الأقل. توجد القيمة البيولوجية الأعلى للبروتين في البيض، لحم البقر، السمك، ومنتجات الألبان. وبالعكس فإن البروتينات ذات المصدر النباتي (مثل القمح، الذرة، الأرز، والبقول) تمتلك قيمة بيولوجية قليلة. مثال: لا تحتوي الذرة على الليزين، ولا تحتوي البقول على الميثيونين. تعوض النظم الغذائية التقليدية أعواز هذه الأحماض الأمينية بمشاركتها بالبروتينات النباتية التي تؤمن تكامل الأحماض الأمينية. نذكر على سبيل المثال، الغذاء في أمريكا اللاتينية والمؤلف من الذرة والبقوليات: تكون الذرة معوزة بالليزين والذي يتم دعمه بالبقوليات، وتكون البقوليات معوزة بالميثيونين الذي يدعم بالذرة. لذلك تزداد القيمة البيولوجية للنظام الغذائي النباتي غير المكلف.

يعرف توازن النتروجين على أنه كيفية قيام الجسم باستخدام البروتين القوتي. عندما تكون كمية نيتروجين (النتروجين) المستهلكة مساوية للكمية المفرغة، يكون الجسم في حالة توازن النتروجين.

### توازن النتروجين الإيجابي

#### Positive Nitrogen Balance

يتم استهلاك النتروجين بشكل أكثر من إفراغه في توازن النتروجين الإيجابي. هذا يشير إلى تخليق فاعل لبروتينات جديدة كنتيجة للنمو، كما يشاهد خلال الحمل، ولدى الأطفال في فترة النمو، وفي مرحلة الشفاء من الجروح وفي المخمصة الشديدة.

● تتحلل استرات الكوليستيرول إلى الكوليستيرول وأحماض دهنية بواسطة إنزيم الكوليستيرول استيراز.

#### علم الأنسجة HISTOLOGY

##### إفراز الببسين Pepsin Secretion

يشكل الببسين من الخلايا المنتجة للإنزيمات، (وتسمى أيضاً بالخلايا الرئيسية) التي تطن الغدد المعدية. تخزن طلائع الببسين في الحبيبات الإفرازية القوية بشكل موند الببسين غير فعال حتى يتم تحريض إفرازه بواسطة هرمون الغاسترين الذي يتحرر في النسيج الضامة للمعدة.

## ●●● هضم البروتينات وامتصاصها

### PROTEIN DIGESTION AND ABSORPTION

لكي يقوم الجسم باستخدام البروتينات القوتية، يجب أن يتم حلمتها إلى أحماض أمينية جاهزة لامتصاص. تبدأ هذه العملية في المعدة ويساعدها على ذلك الـ pH المنخفضة. رغم أن حموضة المعدة غير مركزة بشكل كافٍ لحلمة البروتينات، إلا أنها تسبب تمسخ البروتين مما يسهل من عمل إنزيم الببسين الحال للبروتين. يكون إنزيم الببسين ذا نوعية واسعة من حيث التأثير، إلا أنه يفضل حلمها الروابط الببتيدية للأحماض الأمينية الأروماتية بالإضافة إلى اللوسين والميثيونين، ليعطي ببتيديات صغيرة وكمية ضئيلة نسبياً من الأحماض الأمينية الحرة. يحدث في الأمعاء الدقيقة تعديل لأحماض المعدة بواسطة عصارة البنكرياس الغنية بالبيكربونات، ومن ثم تهضم الببتيديات بحلمتها بواسطة إنزيمات البنكرياس البروتيناز القلوية - التربسين والكيমوترپسين - وإنزيمات الببتيدياز لتتحرر الأحماض الأمينية الحرة. يشطر إنزيم التربسين الطرف الكربوكسيلي للأرجينين والليزين، ويشطر الكيموترپسين الطرف الكاربوكسيلي للأحماض الأمينية الأروماتية. يعد إنزيم الببتيدياز كاربوكسيبتيدياز A من إنزيمات الببتيدياز الخارجية التي تشطر الحمض الأميني من النهاية الكاربوكسيلية للببتيد.

يكون امتصاص الأحماض الأمينية من لمعة الأمعاء وتحررها ضمن الدوران البابي معتمداً على الطاقة.

## ●●● المغذيات زهيدة المقدار

## MICRONUTRIENTS

## الفيتامينات الذوابة في الماء

## Water-Soluble Vitamins

بشكل عام، تعد الفيتامينات الذوابة في الماء تميمات إنزيمية coenzymes، وبسبب قابليتها للذوبان في الماء، تفرغ بسهولة في البول، وبذلك تمنع من الوصول إلى التراكيز السامة. تشمل هذه الفيتامينات حمض الأسكوربيك ascorbic acid فيتامينات B: البيوتين biotin، الكوبالامين cobalamin، حمض الفوليك folic acid، النياسين niacin، حمض البانتوثينيك pantothenic acid، البيريدوكسين pyridoxine، الريبوفلافين riboflavin، والثيامين thiamine.

الثيامين (فيتامين B<sub>1</sub>) (Thiamine (Vitamin B<sub>1</sub>))

يعد بيروفسفات (ثنائي فسفات) الثيامين thiamine pyrophosphate هو الشكل الفاعل للثيامين. ويعمل على نزع كربوكسيل أكسدي (مثال: معقدات نازعة هيدروجين الحمض الكيتونسي- $\alpha$  ketoacid dehydrogenase) وفي سبيل فسفات ايبنتوز (ناقلة الكيتول) pentose phosphate pathway (transketolase). يحدث عوز الثيامين بشكل ميكرو خلال سوء التغذية العام. تسمى متلازمة عوز الثيامين الشائعة التي تشاهد عند الكحوليين باعتلال دماغي فيرينيكي Wernicke's encephalopathy (خرف dementia)، ضعف weakness، وشلل paralysis). يسبب عوز الثيامين أيضاً مرضاً يعرف بالبري بري beriberi (بري بري رطب wet beriberi - اعتلال عضلة القلب الاحتقاني congestive beriberi، بري بري جاف dry beriberi - اعتلال الأعصاب peripheral neuropathy).

الريبوفلافين (فيتامين B<sub>2</sub>) (Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>))

يعد الشكل الفاعل للريبوفلافين هو إما ثنائي نوكليويد الفلاين والأدينين FAD أو أحادي نوكليويد الفلاين FMN. يعمل كلاهما في تفاعلات الأكسدة الاختزالية (مثال: دورة حمض الستريك، سلسلة النقل الإلكتروني، الإنزيمات

## توازن النتروجين السلبي

## Negative Nitrogen Balance

يفرغ النتروجين بشكل أكثر من استهلاكه خلال توازن النتروجين السلبي. خلال فترات المحصمة، يتم تحويل البروتين للحفاظ على تراكيز السكر السوية في الدم. يظهر توازن النتروجين السلبي أيضاً في الأنظمة الغذائية المحددة بشكل اصطناعي، قليلة البروتين، أو مع بروتين منخفض القيمة البيولوجية، وخلال تقويض النسيج المتضررة أثناء التام الجروح الطبيعي التالي للرضوح الجسمية والجراحة، أو الحروق.

مادام استقلاب هياكل الكربون من الأحماض الأمينية لتوليد الطاقة ممكناً، فإن للسكريات القوية أثر موفر للبروتين.

## السغل Marasmus

تعد متلازمة المحصمة هذه عبارة سوء تغذية معمم باستخدام سعرات البروتين. النقص الإجمالي بأغذية الوقود يتميز بضمور الأنسجة كنتيجة لتقويض بروتين العضلات للحصول على الطاقة.

## كوارشيوركور Kwashiorkor

تكتنف هذه المتلازمة سوء تغذية البروتين فقط مع وجود كمية كافية من السكريات، ويتميز بحدوث وذمة، آفات جلدية، وخلل وظيفي في الكبد. لا يحدث فيها تقويض للعضلات، ولكن ينقص فيها إنتاج الألبومين من الكبد مما يؤدي إلى حدوث وذمة ويطء في التام الجروح. يعد هذا المرض أكثر شيوعاً في المناطق التي يكون فيها استخدام السكريات وثيراً واستخدام البروتين محدوداً، وتبين أثر السكريات الموفر لبروتين العضلات.

## نقاط رئيسية عن توازن النتروجين والأحماض الأمينية الأساسية

■ يهضم البروتين بواسطة الببتيديز الداخلية endopeptidase والببتيديز الخارجية exopeptidase لينتج أحماضاً أمينية لتمتص في المعى الدقيق؛ يشير توازن النتروجين إلى كيفية استخدام الجسم للبروتين.

الألبان، مثل نظام غذائي نباتي صافٍ. يتميز عوز الريبوفلافين بالتهاب اللسان glossitis والتهاب الجلد dermatitis.

البيروكسومية (perioxisomal). يحدث عوز الريبوفلافين بسبب حساسيتها للضوء المرئي أو نتيجة لنظام غذائي فقير بمنتجات

الجدول 1.19: الفيتامينات الذوابة في الماء

الفيتامين	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
الثيامين (B <sub>1</sub> )	تميم عامل لنزع الكربوكسيل التاكسدي، إنزيم ناقل الكيتول trnsketolase	الحبوب والبقوليات	البري بري (التهاب الأعصاب، تسرع القلب، وذمة)
الريبوفلافين (B <sub>2</sub> )	تميم عامل أكسدة واختزال في FAD	منتجات الألبان، الخضار الورقية الخضراء	التهاب اللسان (نقص في حلقات اللسان)، التهاب الجلد
النياسين (B <sub>3</sub> )	تميم عامل أكسدة واختزال في NAD <sup>+</sup> و NADP <sup>+</sup>	الحبوب، الكبد	البلاغرا (إسهال، التهاب الجلد، خرف)، التهاب اللسان
البيريدكسين (B <sub>6</sub> )	تميم عامل لنقل الأمين ونقل الكبريت transsulfuration	القمح، الذرة، الكبد، لحم العجل	عوزه نادر، بسبب فرط الجرعة أعراضاً عصبية
الببوتين (H)	تميم عامل لإنزيمات الكاربوكسيلاز	الكبد، الحليب، مح البيض	التهاب الجلد، غثيان، فقدان شهية
حمض الفوليك (B <sub>9</sub> )	تميم عامل لنقل الكربون المفرد	الخضار الورقية الخضراء، الكبد، الحبوب	فقر دم ضخمة الأرومة (أكثر شيوعاً عند النساء الحوامل) بدون تكمس عصبي، ذرب، التهاب اللسان
الكوبالامين (B <sub>12</sub> )	تميم عامل لتخليق الميثيونين من الهوموسيسنتين، إنزيم مواتز ميتيل مالونيل	الكبد، الحليب، البيض، اللحم	فقر دم ضخمة الأرومة وتكمس عصبي
حمض الأسكوربيك (C)	تميم عامل لتفاعلات إدخال الهيدروكسيل (مثال: للليزين والبرولين في الكولاجين)	الليمون، البطاطا، البندورة، الخضار الخضراء	البتغ (هشاشة الأوعية الدموية، ضعف التام الجروح)
حمض البانتوثينيك (B <sub>5</sub> )	نقل مجموعات الأسيل (مكون من تميم الإنزيم A)	البيض، الكبد، الخميرة	لم تحدث في البشر

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسني، 1997، ص 306

### حمض البانتوثينيك (فيتامين B<sub>5</sub>)

#### Pantothenic acid (Vitamin B<sub>5</sub>)

يعد الشكل الفاعل لحمض البانتوثينيك إما تميم الإنزيم A (coenzyme A) أو بشكل مجموعة ضميمية لبروتين حامل الأسيل في إنزيم سينثاز الحمض الدهني fatty acid synthase. يعمل في دورة حمض السيترليك (سينثاز السيترات citrate synthase) وفي تخليق الدهون. يعد عوز حمض البانتوثينيك نادراً.

### البيريدكسين (فيتامين B<sub>6</sub>) (Pyridoxine (Vitamin B<sub>6</sub>))

يعد فسفات البيريدكسال pyridoxal phosphate الشكل الفاعل للبيريدكسين. يكون فعلها هو الأكثر تشخيصاً بين معظم أنواع الفيتامينات الأخرى:

- تفاعلات نقل الأمين transamination reactions
- إنزيم سينثياز الألانين ALA synthetase
- نزع كربوكسيل الهيستدين إلى الهيستامين -decarboxylation of histidine to histamine
- نزع الأمين من السيرين إلى البيروفات deamination of

### النياسين (فيتامين B<sub>3</sub>) (Niacin (Vitamin B<sub>3</sub>))

يعد الشكل الفاعل للنياسين إما ثنائي نوكلويد النيكوتيناميد والأدينين NAD أو فسفات ثنائي نوكلويد النيكوتيناميد والأدينين NADP. يعملان، كما في الريبوفلافين، في تفاعلات الأكسدة الاختزالية (مثال: إنزيمات نازعة الهيدروجين dehydrogenases، التخليق البيولوجي الاختزالي reductive biosynthesis). يحدث عوز النياسين بسبب عوز الأنظمة الغذائية من كلٍ من النياسين والترتوفان أو في حالات مثل داء هارتناب (خلل استقلاب النيكوتيناميد) Hartnup disease، داء عوز في نقل الحمض الأميني الذي يحدث فيه ضياع للترتوفان في البول والبراز. رغم أنه يمكن إنتاج النياسين من الترتوفان، إلا أنه يؤمن فقط 10% من RDA. ينتج عن عوز النياسين البلاغرا pellagra والتهاب اللسان glossitis. يستخدم النياسين دوائياً لإنفاص تركيز الكوليستيرول في المصل، ولكن بتراكيز متزايدة يمكن أن يؤدي إلى البيغ flushing الناتج عن التوسع في الأوعية.

امتصاصه. يمكن أن يحدث عوز الفولات بالأنظمة الغذائية الفقيرة بالفواكه والخضار وفي الحمل (زيادة الطلب)، السرطان (زيادة الاستخدام)، الداء البطني celiac disease (نقص الامتصاص)، والكحولية. تكون أعراض عوز الفولات فقر الدم الضخم الأرومات والسنسنة المشقوقة spina bifida في حال إصابة الأطفال الولدان.

#### الكوبالامين (فيتامين B<sub>12</sub>) (Cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>))

يعد مركب منقوص أكسجين أدينوزيل الكوبالامين deoxyadenosylcobalamin الشكل الفاعل للكوبالامين. يعمل في نقل الكربون المفرد (مثال: تحويل الهوموسيستئين homocysteine إلى ميثيونين methionine). يملك الكوبالامين أقل RDA من أي فيتامين لأنه يتم حفظه بشكل كبير في الدوران المعوي الكبدي enterohepatic circulation (إفرازه في الصفراء وإعادة امتصاصه من المعى إلى الوريد البابي الكبدي). يشكل معقداً مع العامل الداخلي intrinsic factor، وهو بروتين سكري في المخاطية المعدية وهو ضروري للامتصاص من المعى. ينقل الكوبالامين في البلازما على الترانسكوبالامين (ناقل الكوبالامين إلى داخل الخلايا) transcobalamin ويحمل إلى الخلايا أو يخزن في الكبد، الذي يحتوي عادةً على مخزون لـ 6 إلى 9 سنوات. يحدث عوز الكوبالامين في التخريب المناعي الذاتي للخلايا الجدارية في المعدة، مؤدية إلى فقر الدم الوبيل pernicious anemia. الأسباب الأخرى للعوز هي الأنظمة الغذائية النباتية الصافية، التهاب البنكرياس المزمن، الشريطية، وداء التهاب اللغائفي النهائي terminal ileal disease. تكون الأعراض فقر الدم الضخم الأرومات والتكس العصبي neurologic degeneration.

#### حمض الأسكوربيك (فيتامين C)

##### Ascorbic acid (Vitamin C)

الشكل الفاعل لحمض الأسكوربيك هو الأسكورات ascorbate (الشكل المختزل). يتم تحويله إلى منزوع هيدروجين الأسكورات dehydroascorbate (الشكل المؤكسد) أثناء التفاعل الإنزيمي أو النشاط مضاد التأكسد، ثم

serine to pyruvate

- فعل إنزيم فسفوريلاز الغليكوجين glycogen phosphorylase
  - تحويل التربتوفان إلى نياسين
  - تخليق عدة نواقل عصبية neurotransmitters
- يكون نصف البيريدكسين تقريباً مرتبطاً بإنزيم فسفوريلاز غليكوجين العضلات. يحدث عوز البيريدكسين بسبب استخدام الإيزونيازيد isoniazide لمعالجة السل وفي الكحولية alcoholism. يكون عوز البيريدكسين نادراً مسبباً اعتلالاً عصبياً، ولكن فرط الجرعة منه يمكن أن يتسبب أيضاً بأعراض عصبية.

#### البيوتين (فيتامين H) (Biotin (Vitamin H))

يشكل البيوتين التميم الإنزيمي لتفاعلات نزع الكربوكسيل، مثال: إنزيم كربوكسيلاز أستيل التميم الإنزيم A والبيروفات pyruvate and acetyl-Co A carboxylase. الشكل الفاعل للبيوتين يرتبط كمجموعة ضميمية في ارتباط أميدي لطرف الليزين من السلسلة للضميم إنزيمي apoenzyme. يكون عوز البيوتين نادراً، مادام يأتي من نبيت المعى، ولكن يمكن أن يتم إحصار امتصاصها بتناول بياض البيض النيئ الذي يحوي الأفيدين avidin، وهو بروتين رابط للبيوتين. أعراض عوز البيوتين هي التهاب الجلد، الثعلبية alopecia، وحمض اللاكتيكي lactic acidosis.

#### حمض الفوليك (فيتامين B<sub>9</sub>) (Folic acid (Vitamin B<sub>9</sub>))

الشكل الفاعل لحمض الفوليك هو رباعي هيدروفولات معدلة بإضافة ثمالات الغلوتامات (عديد الغلوتامات polyglutamate) التي تشكل ذليلاً. وظيفة رباعي هيدروفولات هي نقل الكربون المفرد، (مثال: تخليق الثيميديلات thymidylate). عديد الغلوتامات هو الشكل الذي يبقى محتجزاً في الخلية، مما يؤدي إلى تناول عمرها النصفية. تحرب الفولات بسهولة بالطبخ (والتعليب). توجد الفولات بالشكل المرتبط بالبولي غلوتامات في الأطعمة ويجب أن يحول إلى أحادي الغلوتامات في الصائم، حيث يتم

**الريتينول (فيتامين A) Retinol (Vitamin A)**

الشكل الفاعل للفيتامين A هو الريتينول، وحمض الريتينويك retinoic acid. تتحلله  $\beta$ -كاروتين  $\beta$ -carotene في الغذاء لينتج جزئيتين من الريتينال. يمتص الريتينال، يؤسّر، وينقل بالكيلوميكرونات إلى الكبد حيث يخزن. ينقل الريتينال من الكبد إلى الأنسجة بواسطة البروتين الرابط للريتينول retinol-binding protein. يتحول الريتينول والريتينال فيما بينهما أثناء الدورة الإبصارية visual cycle (الشكل 3.19). يلعب الريتينول والريتينال دوراً في الأنسجة التوالدية للذكر والأنثى وهو أساسي للخصوبة. يعمل الريتينول أيضاً في النمو الطبيعي للعظام والأسنان. ينتج حمض الريتينويك من الريتينال ويعمل كستيرويد لتفعيل الجينات اللازمة لتمايز الخلايا. ينتج عوز الفيتامين A من سوء امتصاص الدهون ويتطور في الأنظمة الغذائية المعوزة بالأوراق الخضراء والخضار الصفراء. أعراض عوز الفيتامين A هي العشاوة night blindness، تشوهات جلدية، وضعف التئام الجروح. ينتج عن فرط جرعة الفيتامين A ألم في العظام الطويلة، سمية كبدية، وازدياد الضغط داخل القحف intracranial pressure.

**علم الأنسجة HISTOLOGY****مصدر العامل الداخلي Source of Intrinsic Factor**

تقوم الخلايا الجدارية (المعروفة أيضاً بـ Oxyntic) التي تبطن الغدد المعوية وقاع المعدة بإسطناع العامل الداخلي المعدي، كما تقوم الخلايا الجدارية بإفراز HCl.

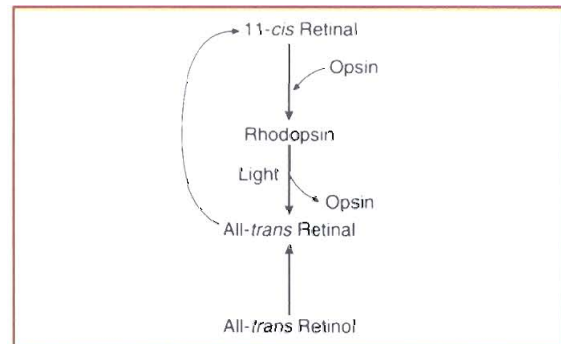
**الكالسيترول (الفيتامين D) Calcitriol (Vitamin D)**

الشكل الفاعل للفيتامين D هو هرمون ستيرويدي، كالسيترول (1,25) ثنائي هيدروكسي كوليالكالسيترول 1,25 dihydroxycholecalciferol). يحافظ الكالسيترول على مستويات كافية من الكالسيوم في المصل. ينظم ارتشاف العظم، قبط الكالسيوم من المعى، وإعادة امتصاص الكالسيوم من الرشاحة الكبيبية للكلى. يتحول الفيتامين D، الكوليالكالسيترول، إلى الكالسيترول بتفاعلي هدر كسلة (شكل 4.19). يتم الحصول عليها أولاً ككوليالكالسيترول ergocalciferol ممتلاً بشكل إرغو كالسيترول ergocalciferol قوتي أو 7-منزوع هيدروجين الكوليستيترول 7-dehydro-

يعود الدورة recycle إلى الأسكورات بواسطة إنزيم مختزلة منزوع هيدروجين الأسكورات dehydroascorbate reductase. تعمل الأسكورات كتميم عامل cofactor في تفاعلات إدخال الهيدروكسيل hydroxylation ويعمل أيضاً بدور كمضاد تأكسد في الجسم، محافظاً على الفيتامين E بحالة مختزلة ونشطة. يتم تسهيل امتصاص الحديد أيضاً بالأسكورات. يحدث العوز بسبب أنظمة غذائية ناقصة الخضار والفواكه. تشمل أعراض عوز الأسكورات البقع scurvy (نزوف في اللثة، ضعف التئام الجروح)، كنتيجة لعوز إدخال الهيدروكسيل إلى الليزين ونقص الروابط المتصلبة cross-linking في الكولاجين. كميات كبيرة (<4 غ/اليوم) من الأسكورات تتم أكسدتها ببطء إلى الأوكسالات oxalate، والتي تتحد مع شوارد الكالسيوم  $Ca^{++}$  لتشكل حصيات الأوكسالات.

**الفيتامينات الذوابة في الدهن****Fat-Soluble Vitamins**

تشكل الفيتامينات الذوابة في الدهن كلاً من الفيتامينات A، D، E، و K. وهي تعمل كهرمونات، تميمات العامل، ومضادات تأكسد (الجدول 2.19). يتم امتصاصها مع الدهون وتنقل في الكيلوميكرونات chylomicrons. نتيجةً لقدورها على الذوبان في مخازن الدهن في الجسم، تستطيع العديد من الفيتامينات الذوابة في الدهن أن تتراكم إلى مستويات سمية في الأنسجة.



الشكل 3.19: الدورة الإبصارية في الشبكية. الشكل الذي يتحد مع الأوبسين opsin لتشكيل رودوبسين rhodopsin هو مقرون-11 الريتينال 11-cis retinal. عند التعرض للضوء، يتحول مقرون 11 الريتينال إلى الشكل الكلي المقرون trans، الذي أن يعود بالنتيجة إلى الشكل المقرون 11.



مستويات الكالسيوم في المصل. ينتج عوز الفيتامين D عن الفشل الكلوي (أكثر شيوعاً)، سوء امتصاص الدهون، داء تكبد الزمن (فشل في الهدر كسلة)، وعدم تعرض كاف لأشعة الشمس. أعراض عوز الفيتامين D هي الرخد (عظام ضعيفة لينة) في الأطفال وتلين العظام (عدم تمعدن العظم) في البالغين. تتميز السمية بالفيتامين D بترسيب الكالسيوم والفسفات في الأنسجة الرخوة، مع تأذي القلب، الأوعية الدموية، والكلية.

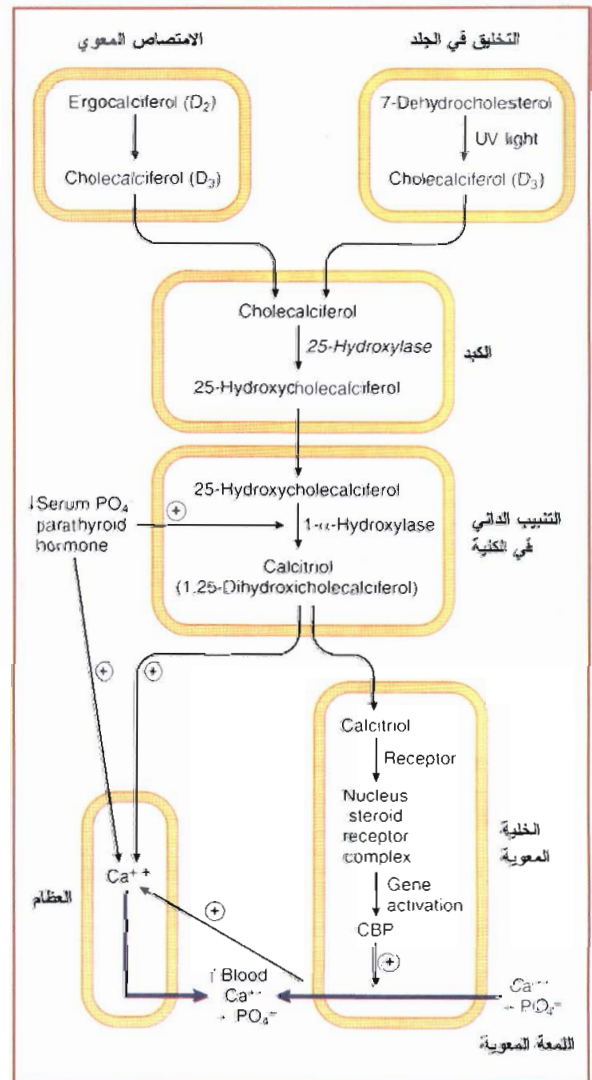
### التوكوفيرول (الفيتامين E) (Tocopherol (Vitamin E)

الأشكال الفاعلة للفيتامين E هي عائلة من التوكوفيرولات tocopherols والتوكوترينولات tocotrienols. يملك  $\alpha$ -توكوفيرول  $\alpha$ -tocopherol الفعالية البيولوجية الأعلى. يعمل الفيتامين E كمضاد تأكسد لحماية الأحماض الدهنية عديدة اللاتشع PUFA في الأغشية من الأكسدة. تساعد في منع انحلال الدم الباكر بتثبيت غشاء كريات الدم الحمراء. يحمي الفيتامين E أيضاً ضد أكسدة الأحماض الدهنية عديدة اللاتشع PUFA في البروتينات الشحمية الخفيفة الكثافة LDL والوضعية الكثافة VLDL، مما يمنع التهاب الأوعية وتطور تصلب العصيدي atherosclerosis. عوز الفيتامين E ليس شائعاً ويحدث بشكلٍ أولي في متلازمة سوء امتصاص الدهون.

### الفيتامين K (Vitamin K)

لا يتطلب تحول الفيتامين K إلى شكل فاعل. يمتص من المعى بشكل ميناكينون menaquinone، الذي ينتج من الجراثيم، أو بشكل فيللوكينون phyloquinone، الموجود في الخضار (يعد الميناكينون الشكل المصنع للفيتامين). يعمل الفيتامين K في الكرسلة- $\gamma$   $\gamma$ -carboxylation لثمالات الغلوتامات في العديد من عوامل التحلط. عندما تكون هذه العوامل مكرسلة في الموقع  $\gamma$ ، تستطيع أن تربط الكالسيوم، الذي يكون ضرورياً لعملها في شلال التحلط. يعد عوز الفيتامين K نادراً ولكن يمكن أن ينتج عن المضادات الحيوية واسعة الطيف التي تنقص من المصدر الأولي، في النبيت المعوي. يكون الولدان أكثر عرضة للعوز. الأسباب الأخرى للعوز هي سوء امتصاص الدهون والمعالجة الدوائية بمرققات الدم.

cholesterol في الجلد المعرض لأشعة الشمس. بعد الخضوع لهدر كسلة واحدة في الكبد، تم الهدر كسلة الثانية في الكلية لينتج 1,25 ثنائي هيدروكسي كوليكالسيفيرول 1,25 dihydroxycholecalciferol (1,25 DHC, calcitriol). عند وجود الهرمون الدرقي parathyroid hormone، يسه الكالستيريول تحرك الكالسيوم والفسفات من العظم. يمنع الكالسيوم ارتشاف العظم عندما يرتفع مستوى الكالسيوم في المصل. يسه الهرمون الدرقي إنتاج الكالستيريول عندما تنقص



الشكل 4.19: تشكيل الكالستيريول، الشكل الفاعل للفيتامين D وتأثيره في توازن الكالسيوم. لاحظ أن الدور الأساسي للكالستيريول هو في تمعدن العظم باستخدام الكالسيوم والفسفور. بالإضافة إلى ذلك، يحافظ الكالستيريول بالمشاركة مع هرمون PTH على مستويات الكالسيوم في المصل، ضغط الدم، البروتين الرابط للكالسيوم.

الكومارين (عوز نسبي نتيجة لزيادة الطلب). أعراض عوز الفيتامين K هي تطاول زمن التجلط.

الجدول 2.19: الفيتامينات الذوابية في الدهن			
الفيتامين	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
فيتامين A (ريتينول) فيتامين D (كالستريول)	مكونات للأصبغة الإبصارية تنظيم استقلاب الكالسيوم والفسفور	الكبد، مح البيض، الخضار الخضراء والصفراء لبن مغني، 7-منزوع هيدروجين الكوليستيرول في الجلد	العنساوة (جفاف الملتحمة)، جلد جاف الرخذ (عظام مرنة لينه) في الأطفال، ثنين العظام (عدم تمعدن العظام) عند البالغين انحلال كريات الدم الحمراء، خاصة عند الولدان
فيتامين E (توكوفيرول)	مضاد تأكسد في الأغشية	الزيوت النباتية، كبد، بيض	تطاول زمن التخثر، عوزه نادر (المضادات الحوية للفموية تسبب عوزاً مؤقتاً)
فيتامين K	تخليق البروثرومبين وعوامل التجلط (الكرسلة γ للجلوتامات)	نبيت المعى، قرنبيط، مح البيض، كبد	

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسي، 1997، ص 306

الجدول 3.19: المعادن الرئيسية والكهارل			
المعدن	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
الكالسيوم	مكون للعظام والأسنان، وظيفة العضلات والأعصاب	منتجات الألبان، الخضار الورقية، البقوليات	المذل paresthesias (دبابيس وإبر)، استتارية عضلية، معض، كسور عظمية
الفسفور	مكون للعظام والأسنان، فسفة البروتين وأوساط الاستقلابية	منتجات الألبان	العوز نادر، نقص فسفات الدم يؤدي إلى تشوهات هيكلية، ضعف عضلي، زيادة انحلال الدم
المغنيزيوم الصوديوم	مكون للعظام والأسنان، تميم عامل للإنزيم حجم البلازما، وظيفة العضلات والأعصاب، هابطة خارج الخلية	الخضار الورقية الخضراء ملح الطعام	استتارية عصبية عضلية، مذل العوز غير معروف، فرطه يؤدي إلى ارتفاع الضغط عند الأشخاص الحساسين
البوتاسيوم	وظيفة العضلات والأعصاب، هابطة خارج الخلية	الفواكه، الجوز	ضعف عضلي، تخليط عقلي، فرطه يؤدي إلى توقف القلب
الكالوريد	توازن الكهارل والسوائل، سائل المعدة	ملح الطعام	العوز الأولي غير معروف، ينتج العوز الثانوي عن الإسهال والقياء

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسي، 1997، ص 306

## المعادن والكهارل Minerals and Electrolytes

يعتمد الجسم على معادن، يحصل عليها من الأغذية وذلك لطيف واسع من الوظائف البيولوجية (الجدول 3.19).

### الصوديوم والبوتاسيوم Sodium and Potassium

يعد الصوديوم أكثر هابطة وفيرة في السائل خارج الخلوي، والبوتاسيوم أكثر هابطة وفيرة في السائل داخل الخلوي. يعملان على تنظيم الضغط التناضحي (مثال: حركة الماء بين الأحياز) وصيانة جهد الغشاء المطلوب للانتقال العصبي ونشاط العضلات. يمكن أن تستنفد بالتعرق المفرط، والقياء والإسهال، وباستخدام الثيازيد ومدرات البول العروية loop، وزيادة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول.

### الكالسيوم Calcium

يملك الكالسيوم مجالاً واسعاً من الوظائف يشمل تشكل العظام والأسنان، انتقال التدفع العصبي nerve impulses، تقلص العضلات، تخثر الدم، وانتقال الإشارة داخل الخلية. ينظم بواسطة الكالستيونين، والكالستريول (من الفيتامين D)، والهرمون الدرقي. تنتج أعواز الكالسيوم بشكل عام عن عوز الفيتامين D، نقص مغنيزيوم الدم (أكثر سبب مرضي شيوعاً)، نقص ألبومين الدم (أكثر سبب مرضي شيوعاً)، واستهلاك غير كاف في الغذاء. يمكن أن يخفض القلاء الكالسيوم الشاردي Ca<sup>++</sup> في المصل بزيادة ربطها بألبومين المصل، وهذا يؤدي إلى التركيز.

وكتيم عامل للإنزيم، خاصةً لإنزيم الأتياز ATPase. يمكن أن تستند بتأثير مدرات البول وفي الكحولية كنتيجة للإفراغ الكلوي.

### العناصر الزهيدة المقدار Trace Elements

معظم العناصر الزهيدة المقدار هي معادن والتي تكون مطلوبة في الغذاء، حيث أنها تلعب دوراً في وظيفة العديد من البروتينات (الجدول 4.19). تكون معظم العناصر الزهيدة المقدار سامة إذا كانت أعلى من جرعة زهيدة. لمنع هذه التفاعلات الجانبية غير المرغوبة، ترتبط معظم المعادن مع البروتينات.

### الفوسفات Phosphate

تعد الفوسفات أكثر أنيون وفير abundant داخل الخلية (يعدّ الكلوريد أكثر أنيون وفير خارج الخلية) وتعمل بشكل أولي كشاردة مضادة للكالسيوم  $Ca^{++}$  في التمعدين ومجموعة وظيفية قابلة للانتقال على ثلاثي فسفات النكليوتيد. وهي أيضاً دائرة هامة في الدم. السبب الأكثر شيوعاً لاستنفاد الفوسفات هو القلاء.

### المغنيزيوم Magnesium

يعمل المغنيزيوم في بنية العظم، انتقال التدفق العصبي، تقلص العضلات، تنظيم الكالسيوم (تخليق الدريقة وتحريره)،

الجدول 4.19: المعادن الزهيدة المقدار

المعدن	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
الحديد	مكون للهيم، بروتينات كبريت الحديد	اللحم الأحمر، كبد، بيض	فقر دم، فرطه يؤدي إلى داء ترسب الأصبغة الدموية hemochromatosis
الزنك	تميم عامل للإنزيمات	لحم، كبد، بيض	قصور الغدد التناسلية، اختلال في النمو، التئام الجروح، حاسة الشم والذوق
الكروم	مكون لعامل تحمل الجلوكوز (من الخميرة) يعمل مع الإنسولين	الجبن، الحبوب، الجوز، الخميرة	ضعف تحمل الجلوكوز فقر الدم
النحاس	مكون لإنزيمات الأكسدياز	الكبد	تسمم درقي، دراق
اليود	مكون لهرمونات الدرقية	ملح ميودن، أطعمة البحر	العوز غير معروف
المنغنيز	تميم عامل للإنزيمات، خاصةً لديسموتاز فوق الأكسيد	الأغذية النباتية، الشاي	بيروكسيداز الغلوتاتيون مختزل، داء كيشان Keshan disease
السيلينيوم	مكون لإنزيم بيروكسيداز الغلوتاتيون بشكل سيلينيوميثيونين	كبد	

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سالت لويس، موسي، 1997، ص 306

لإنقاص فرط الحديد هي التبرع بالدم والنزف الخفي (مثال: من القرحة). يخزن الحديد في الكبد بشكل فيريتين أو هيموسيديرين (فيريتين متمسخ والذي يشبع بالحديد)، وفرط الهيموسيديرين في النسج يكون ساماً (داء هيموسيديرينسي hemosiderosis).

ينتقل الحديد في مجرى الدم بواسطة بروتين المصل الترانسفيرين. تربط كل جزيئة ترانسفيرين جزئيتين من الحديد. يتكون حوالي ثلث تجميعة الترانسفيرين بشكل طبيعي مشعة في البلازما. بما أن الشكل المؤكسد من الحديد (فيريك  $Fe^{3+}$ ) هو الذي يرتبط مع الترانسفيرين، لذا يقوم إنزيم المصل، الفيروكسيداز ferroxidase (سيرولوبلازمين ceruloplasmin)، بأكسدة أي حديد وبالتالي يمكن من نقله. يعمل الحديد كمكون للهيم، وبشكل حديد غير مرتبط بالهيم في سلسلة

### الحديد Iron

بما أن فرط الحديد هو سام، لذا ينظم قبط الحديد من الأمعاء بإحكام. وينجز هذا بتنظيم كمية البروتين الرابط للحديد صميم الفيريتين apoferritin (يسمى بالفيريتين ferritin عندما يربط الحديد) الذي يتخلق في المخاطية المعوية. يحبس الفيريتين الحديد الزائد من مجرى الدم بربط أكثر من 4000 جزيئة من الحديد لكل جزيئة فيريتين (الشكل 5.19). أثناء نفاذ الحديد، ينقص تخليق الأوبوفيريتين، محرراً حديداً أكثر داخل مجرى الدم. الحديد المرتبط بالفيريتين والذي لا يستخدم يتم التخلص منه بالفصل الطبيعي shedding للخلايا المخاطية. ويعد التخلص من خلايا المخاطية المعوية الآلية الوحيدة للتخلص من الحديد في الجسم. يخلص الحيض الطبيعي بعض مخازن الجسم عند النساء السابقة للإياس؛ آليات أخرى

أكسيداز السيوكروم cytochrome C oxidase C، وإنزيمات الأوكسيداز الأخرى. ينقل النحاس على بروتين المصل السيرولوبلازمين. تنتج أعواز النحاس عادةً عن التغذية المقتصرة بشكل كامل على الحقن parenteral. يتميز داء ويلسون Wilson's disease بفرط النحاس، ناتج عن إفراز معيب في الصفراء يعاني المرضى من الذهان dementia وتوضع النحاس في (حلقات قيصر-فلايشر Kayser-Fleisher rings).

### اليود Iodine

يعمل اليود في تخليق هرمونات الدرقية. تنتج أعوازاها بالمدخول غير الكافي وتميز بمحدوث الدراق goiter.

### المغنيز Manganese

يعمل المغنيز كتميم عامل للإنزيم، بشكل أساسي في المتقدرات. لا يوجد حتى الآن أعواز موصوفة بشكل جيد.

### السيلينيوم Selenium

يعمل السيلينيوم كمكون لإنزيم بيروكسيداز الغلوتاثيون glutathione peroxidase، والذي يحل فيه محل الكبريت في الحمض الأميني سيلينوسيسستين selenocysteine. يعد عوز السيلينيوم نادراً، ينتج عادةً عن التغذية المقتصرة على طريق الحقن بشكل كامل.

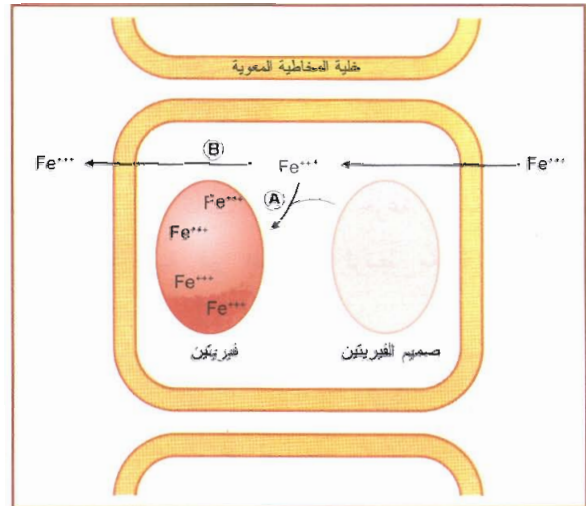
### الكروم Chromium

يعمل الكروم في عامل تحمل الغلوكوز glucose tolerance factor، وهو معقد عضوي يوجد في الخميرة وتناثر الحنطة حيث يعتقد أنه يلعب دور ما بعد الاستقبال في عمل الإنسولين. يمكن أن يتطور عوز الكروم أثناء التغذية بالحقن بشكل كامل.

### الفلوريد Fluoride

لا يعد الفلوريد عنصرًا زهيدًا أساسيًا، يعمل بشكل أولي في تقوية مطرس فسفات الكالسيوم للأسنان والعظام عندما يتدخل في مطرسها اليلوري. يحدث فرط الفلوريد في المواقع الجغرافية حيث يتواجد في مياه الشرب مسبباً التسمم بالفلور fluorosis (تبقع في الأسنان، تكلس في الأربطة).

النقل الإلكتروني، وبشكل تميم العامل للإنزيمات (مثال: الكاتالاز catalase). يمكن أن ينتج عوز الحديد بالمدخول غير الكافي، فقدان المزمّن للدم (عادةً يكون خفياً)، أو حيصاً مفرطاً. العرض الأبرك لعوز الحديد هو فقر الدم.



الشكل 5.19: تخزين الفيريتين في المخاطية المعوية. A، مخازن الجسم من الحديد تكون كافية؛ يرتبط الأوبوفيريتين مع الحديد لتخزينه. B، نفاذ مخازن الجسم من الحديد؛ ينخفض تركيز الأوبوفيريتين مما يسمح للحديد بالمرور إلى مجرى الدم.

### الزنك Zinc

يعمل الزنك كتميم عامل للإنزيمات، الفلزية-metalloenzyme مثل إنزيم ديسموتاز فوق الأوكسيد superoxide dismutase، الكولاجيتاز collagenase، ونازعة هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase. يملك الزنك دوراً هاماً أيضاً في الإنتطاف spermatogenesis وفي النمو عند الأطفال. يحدث العوز بسبب المدخول غير الكافي، الكحولية، الإسهال المزمن، وفي المرض الالتهابي. تشمل أعراض عوز الزنك ضعف ألتنام الجروح، قصور الغدد التناسلية hypogonadism، واعتلال النمو.

### النحاس Copper

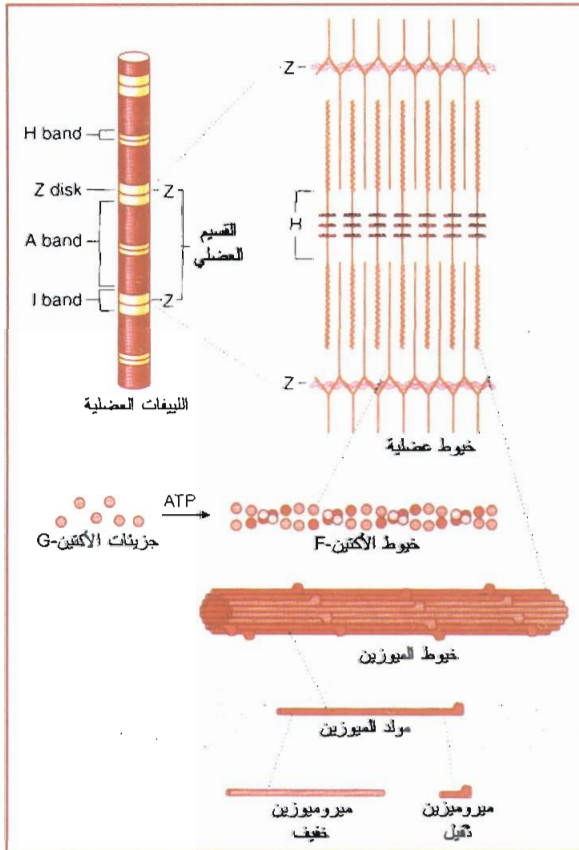
يعمل النحاس كتميم عامل للإنزيمات الفلزية مثل الفيروكسيداز ferroxidase (سيرولوبلازمين)، الليزيل lysyl، ديسموتاز فوق الأوكسيد superoxide dismutase (إنزيم مضاد تأكسد)، التيروسيناز tyrosinase (تخليق الميلانين)، والأوكسيداز oxidase (الروابط المتصالية cross-links للكولاجين)،

### نقاط رئيسية عن مغذيات زهيدة المقدار

- الفيتامينات الذوابة في الماء هي عادةً تميمات إنزيمية. ولأنها لا تخزن وتفرغ بسهولة في البول، فهي تطلب كجزء من النظام الغذائي المتوازن.
- تمتص الفيتامينات الذوابة في الدهن مع الدهون وتنتقل في الكيلوميكرونات لتعمل كهرمونات، تميمات العامل، ومضادات تأكسد. بما أنها تنحل في مخازن الدهن للجسم، يتراكم بعضها لمستويات سامة.
- تتطلب العديد من المعادن اللاعضوية، مثل الكالسيوم، بكميات كبيرة للحفاظ على بنية العظم، بينما تكون شوارد معدنية أخرى سامة بمستويات عالية ولكنها مطلوبة بمستويات زهيدة المقدار لوظيفة الإنزيمات الفلزية المناسبة.



المستوى الخلوي، فإن الوحدة الأساسية للتقلص العضلي للييفات العضلية هي القسم العضلي sarcomere، وهي الوحدة التي تحتوي خيوط متراكبة overlapping تنزلق مع بعضها أثناء التقلص (الشكل 1.20). هذا ما يؤدي إلى نقصان طول جميع القسيمات العضلية في اللييف العضلي أثناء التقلص. على المستوى الكيميائي الحيوي، تتكون الخيوط المتراكبة من الأكتين والميوزين التي تتأثر بشكل ثابت وتحرك واحداً بعد الآخر استجابةً للتبدلات في الـ  $Ca^{++}$  والـ ATP.



الشكل 1.20: مكونات الأكتين والميوزين للقسم العضلي. يحتوي اللييف العضلي متعدد النوى المفرد العديد من اللييفات العضلية الفردية، التي تمنحه مظهراً مخططاً.

### المحتويات

#### التقلص العضلي ومصادر الطاقة

آلية التقلص

مصادر الطاقة

#### بروتينات النسيج الضام

البروتينات الليلية

المادة الأساسية اللابلورية

#### عوامل تجلط الدم والبروتينات الشحمية

عوامل التجلط

البروتينات الشحمية

#### الاستقلاب الكبدي

تفاعلات الطور الأول

تفاعلات الطور الثاني

### ●●● التقلص العضلي ومصادر الطاقة

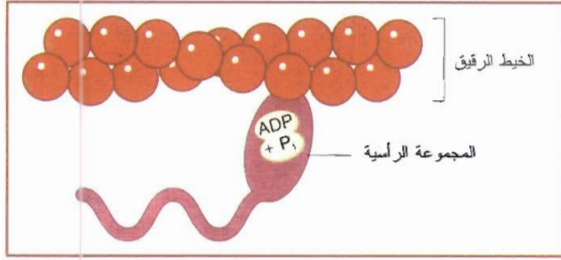
#### MUSCLE CONTRACTION AND ENERGY SOURCES

تستخدم معظم طاقة الـ ATP من أكسدة الوقود في التقلص العضلي. تكون العضلات مصممة لتستخدم هذه الطاقة الكيميائية لخلق طاقة ميكانيكية. وينجز ذلك خلال التبدلات الهيئية conformational في بروتين ميوزين العضلات وتبدلات في الترابط بين أكتين وميوزين العضلات والذي يحدث أثناء ارتباط الـ ATP. للحفاظ على مصدر ثابت للطاقة هذه العملية، يُخلق فسفات الكرياتين creatine phosphate ليعمل كبطارية للطاقة.

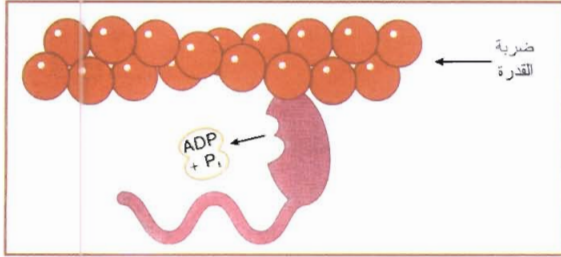
#### آلية التقلص Contraction Mechanism

على المستوى التشريحي، يخلق التقلص العضلي حركة على المفصل يجلب اثنين من العظام أقرب إلى بعضهما. وبشكل مشابه على المستوى النسيجي، ينتج التقلص المتناسق للخلايا العضلية عن تقلص اللييفات العضلية myofibrils. على

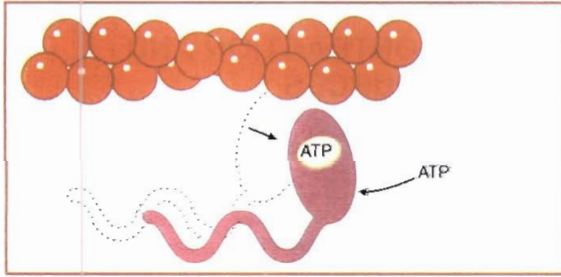
2. بينما يبقى في طور الارتخاء، يتبنى الميوزين الحالة عالية الطاقة بملحمة ATP إلى ADP والفسفات  $P_i$ ، ولكن يبقى  $P_i$  و ADP مرتبطين مع المجموعة الرأسية. تبقى المجموعة الرأسية في الحالة الطاقية، ولو استطاعت أن ترتبط بالأكتين لخضعت بشكل تلقائي لضربة قدرة مع تحرير  $P_i$  وتحرير مصاحب للطاقة.



A



B



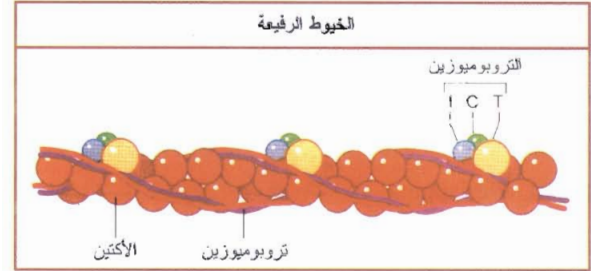
C

الشكل 3.20: تتضمن ضربة القدرة تبديلاً في توجيه مجموعة رأس الميوزين التي تؤدي إلى الحركة الفيزيائية بالنسبة للذليل. A: المجموعة الرأسية تصل إلى ألياف الأكتين عندما يحرك التروبوميزين كتلة التروبوميوزين. B: يتحرر كلاً من  $P_i$  و ADP عندما تتحرك المجموعة الرأسية أثناء ضربة القدرة. C: يرتبط ATP أثناء مرحلة الاسترخاء التالية لضربة القدرة. قبل وبعد في الإطار الأخير وضع بشكل متراتب بهدف المقارنة.

3. يتم إحصار التأثير بين معقد الميوزين عالي الطاقة مع ADP و  $P_i$ ، والأكتين، بواسطة تروبوميوزين. حتى يتحرك التروبوميوزين، يتم منع ضربة القدرة.

- يمكن أن يتحرك التروبوميوزين ليكشف خيط الأكتين

بترائب ويتأثر نمطان من الخيوط في القسم F-actin (الخيوط الرفيعة) والميوزين (الخيوط الثخينة). تنظم بروتينات أخرى (تروبوميوزين tropomyosin و تروبونين troponin) التأثير بين الأكتين والميوزين (الشكل 2.20).



الشكل 2.20: يتشارك التروبوميوزين مع التروبونين مع الأكتين F لتنظيم تأثيره مع الميوزين.

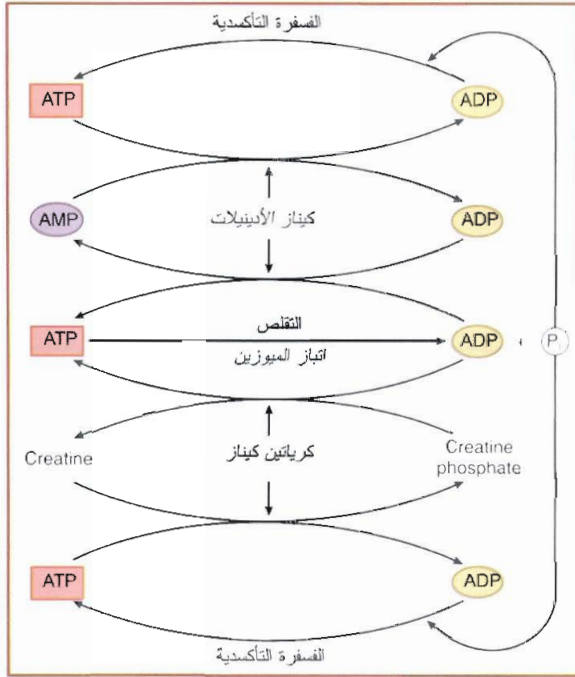
تنتج خيوط أكتين F عندما يتبلمر الأكتين G، الذي هو بروتين كروي. في حين أن الـ ATP يكون مطلوباً بللمرة الأكتين G، إلا أنه يبقى مرتبطاً مع كل موحود monomer للأكتين G في مكنون الأكتين F ولا يساهم في التقلص. تتشارك تروبوميوسين و تروبونين مع خيوط الأكتين F. تتبلمر موحودات الميوزين التي تكون بشكل عيدان rod-shaped لتشكيل خيوط الميوزين الثخينة. تتكون موحودات الميوزين من ست وحدات تساهم في تشكيل بروتينات رأسية كروية وذبول بشكل عيدان. تمتلك النهايات الكروية نشاطاً لإنزيم الأبتاز ATPase وتتأثر مع الأكتين F لتشكيل جسوراً متصالبة.

ينتج عن حركة الميوزين بالنسبة للأكتين خيوط انزلاقية تقصر القسم العضلي sarcomere. تحدث هذه الحركة من خلال تبديل في الشكل، أو الثني، لمجموعات رأس الميوزين. تتبدل مجموعات رأس الميوزين بين شكل مشحون عالي الطاقة مرتبط مع ATP وشكل مفرغ (غير مشحون) منخفض الطاقة مرتبط مع ADP. الخطوات في دورة التقلص تشمل تشكل رأسي ميوزين عالي الطاقة يتبعه تحرير الطاقة عند ارتباطها مع خيوط الأكتين (ضربة القدرة power stroke).

1. يرتبط الـ ATP مع مجموعة رأس الميوزين في طور الارتخاء بعد ضربة القدرة. يكون الـ ATP الميوزين ألفة ضعيفة للأكتين ولذلك يقوم بتحريره.



بتحفيز من إنزيم كيناز الكرياتين (الشكل 4.20). يعد هذا التفاعل قابلاً للعكس، مما يسمح بتولد سريع لـ ATP من فسفات الكرياتين وADP. أثناء الاستقلاب الطبيعي، يدعم الإمداد الكافي من ATP تشكل فسفات الكرياتين، التي تعمل كبطارية تخزين جاهزة لتجديد ATP عندما يتراكم ADP.



الشكل 4.20: مساهمة إنزيمات كيناز الكرياتين وكيناز الأدينيلات في المحافظة على التراكيز الخلوية لـ ATP في الألياف العضلية.

يمكن أن يتحد إنزيم كيناز الأدينيلات مع جزئيتين ADP لينتج جزيئة ATP وجزيئة AMP. هذا يضغط squeezes كل الطاقة المتوفرة في إمدادات ADP حالما يتم استنفاد فسفات الكرياتين. أثناء الاستقلاب الطبيعي، يدعم الإمداد الكامل لـ ATP استرداد ADP، الذي يخضع بعد ذلك إلى فسفة أكسدية ليعطي ATP.

تكون النظائر الإنزيمية لنازعة الهيدروجين اللاكتاتية lactate dehydrogenase (LDH) مختلفة في القلب والعضلات الهيكلية، بحيث تعكس متطلباتها الاستقلابية المختلفة. يعد القلب نسيجاً هوائياً ويتلاءم لاستخدام اللاكتات كوقود، بينما تستطيع العضلات الهيكلية أن تختار شروطاً لاهوائية مؤقتة وتتلاءم لنتج اللاكتات تحت هذه الشروط. يعتبر LDH

فقط بفعل التروبونين، الذي لا يستطيع أن يعمل حتى تصل الدفعات العصبية.

• التروبونين يكون نشطاً فقط عندما يشكل معقداً مع الكالسيوم  $Ca^{++}$ ، ولكن ما بين الضخ المستمر الفعال للمرفقات العصبية هو يُحافظ على الكالسيوم داخل الخلوئي بتركيز منخفض جداً (~100 nmol).

• تكون تراكيز الكالسيوم  $Ca^{++}$  في الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum أكبر بـ 10,000 ضعف منها في اهيولي.

• عندما يزيل الدفع العصبي استقطاب غشاء البلازما العضلية، يزيد اندفاق  $Ca^{++}$  من التركيز 100 ضعف، وتشكل معقدات  $Ca^{++}$  مع التروبونين.

4. إن حركة التروبوميوزين بواسطة معقد تروبونين  $Ca^{++}$  تسمح بالترابط بين معقد الميوزين عالي الطاقة وADP و  $P_i$  مع الأكتين وابتداء ضربة القدرة (الشكل 3.20). بناءً على إتمام التبدلات الهيئية في المجموعة الرأسية للميوزين تكون في حالة منخفضة الطاقة، يتم تحرير ADP و  $P_i$ ، ويتم إكمال ضربة القدرة. كل هذه البقايا ليرتبط ATP مع الميوزين وتتحرك المجموعة الرأسية من الأكتين.

#### علم الأنسجة HISTOLOGY

##### الشبكة الهيولية العضلية Sarcoplasmic Reticulum

لتأمين عبور متواتر للـ  $Ca^{++}$  إلى التروبونين خلال الألياف العضلية، يتم تنظيم شبكة هيولية تدعى الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum بحيث تستطيع أن تحيط بأي لييفة عضلية. تكون لمعة الشبكة الهيولية العضلية معزولة عن العصارة الخلوية وتعمل كمستودع للـ  $Ca^{++}$  بين التفجعات العصبية. عند زوال الاستقطاب، يتحرر  $Ca^{++}$  في الجوار المباشر للييفة العضلية بدلاً من أن تكون محددة بغمدة الليف العضلي sarcolemma (الغشاء البلازما).

#### مصادر الطاقة Energy Sources

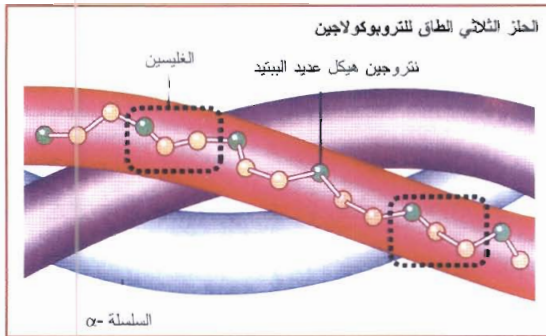
التقلص العضلي يمكن أن يصبح شديداً، لذلك يمكن أن يتجاوز ما تطلبه الخلايا العضلية من الطاقة في المدى القصير ما يوفره استقلاب الوقود الطبيعي. هناك إنزيمان رئيسيان يُختلغان مخازن قصيرة الأمد للـ ATP: إنزيم كيناز الكرياتين creatine kinase وكيناز الأدينيلات (ميوكيناز) myokinase (myokinase).

تشكل فسفات الكرياتين من فسفة الكرياتين مع ATP

الليفية منظمرة في مادة أساسية لابلورية مكونة من حمض الهيالورونيك، بروتينات سكرية غير ليفية، وبروتيوغليكانات proteoglycans.

### البروتينات الليفية Fibrous Proteins

يمثل الكولاجين والإيلاستين البروتينين اللبيين الرئيسيين في الأنسجة الرخوة. يكون الكولاجين أوفر ويمثل حوالي 25% من البروتين في الجسم. يتواجد في الأنسجة المرنة والمتماسكة (الأربطة). يعد الإيلاستين أيضاً بروتيناً ليفياً مثل الكولاجين وهو يفيد في عملية الشد والتمدد في الأنسجة الضامة مثل جدران الشرايين.



A



B

الشكل 5.20: بنية الكولاجين. A، الحلز ثلاثي الطاق للتريوبوكولاجين، الوحدة البنيوية للكولاجين. تكون السلاسل الثلاثة قادرة على أن تحزم بشكل متقارب بسبب وجود الغليسين، الذي لا يحتوي على سلسلة جانبية، والذي يوجد في أماكن تلامس السلاسل مع بعضها. B، مصفوفة نموذجية من وحدات التريبوكولاجين المتصالبة تزيد من قوة الشد للأنسجة الضامة.

### الكولاجين Collagen

#### التركيب Structure

الكولاجين حلزون ثلاثي طويل وهو من سلاسل ببتيدية، تعرف بالسلاسل- $\alpha$  ( $\alpha$ -chains) (الشكل 5.20). يتكون كل عديد ببتيد الكولاجين من سلسلة  $\alpha$  مؤلفة من حوالي 1400

رباعي القسم مؤلفاً من أربع وحدات تحفيزية، يوجد نمطان من الوحدات: القلب (H) والعضلات (M). تواليف رباعي القسم للنظائير الإنزيمية الخمسة الممكنة لـ LDH هي:  $H_4$ ,  $M_4H$ ,  $H_3M$ ,  $H_2M_2$ ,  $HM_3$ .

تعبّر العضلات الهيكلية عن الوحدات M التي تنتج رباعيات القسم  $M_4$  وبشكل أكبر. تمتلك الوحدة M ألفة عالية للبيروفات، داعمة إنتاج اللاكتات (بيروفات ← لاكتات) تحت شروط لاهوائية. ينتج بعض اللاكتات حتى في فترة الراحة.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### الصمل الموتى Rigor Mortis

لاحقاً لموت شخص، يصبح الاستقلاب لاهوائياً مع استنفاد ATP. مادامت هناك حاجة لـ ATP ليرتبط بالميوزين وتحريرها من خيوط الأكتين، يبقى الميوزين مرتبطاً بحالة متقلصة. عندما تحدث هذه الحالة الأخيرة في جميع اللييفات العضلية، تدخل الألياف العضلية في حالة التقلص الدائم.

تعبّر العضلة القلبية عن الوحدة H بشكل أكبر، التي تنتج رباعيات القسم  $H_4$  و  $H_3M$  بشكل أكبر. تمتلك الوحدة H ألفة أعلى للاكتات وتنشط بالبيروفات، داعمة إنتاج البيروفات (لاكتات ← بيروفات) للاستقلاب الهوائي.

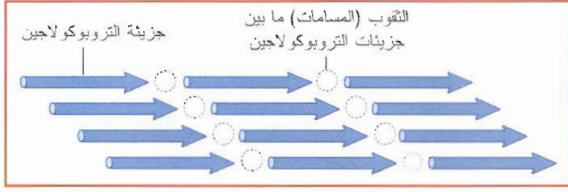
### نقاط رئيسية عن التقلص العضلي ومصادر الطاقة

- يشمل التقلص العضلي تديلاً في العلاقة الفيزيائية بين خيوط الأكتين ومعدّات الميوزين-Pi-ADP. تشمل ضربة القدرة تديلاً هينياً في المجموعات الرأسية للميوزين عندما يتفارق ADP.
- يتعلق التقلص العضلي بفسفات الكرياتين وإنزيم كيناز الأدينيلات لحفظ تراكم ATP. الطاقة التي يحتاج إليها القلب والعضلات الهيكلية تنعكس في تركيب النظائير الإنزيمية لـ LDH الخاصة بها.

### بروتينات النسيج الضام

### CONNECTIVE TISSUE PROTEINS

خلافاً للأنسجة الأكثر رخاوة مثل الدماغ والكبد تكون النسيج الضامة مادة ليفية أفسى، حيث هناك حاجة لها لأداء وظيفة ميكانيكية في الجسم. تحدد البروتينات الليفية النسي تكون المطرس خارج الخلوي للتسيج وجود صمّل لها بنيوي structural rigidity (العظام)، قوة الشد (الأوتار)، أو المرونة elasticity (الأوعية الدموية، الجلد، الرئتين). تكون البروتينات



الشكل 7.20: يملك الكولاجين نمط I مسامات بين وحدات التروبوكولاجين وتكون كمواقع لترسب معدن فسفات الكالسيوم، الهيدروكسي أبيتايت.

### التخليق والتدرك Synthesis and Degradation

يقوم الكولاجين بالتجمع تلقائياً ضمن ليفيات fibrils. لتجنب حدوث تجمع باكر للألياف ضمن الخلية، تخلق أشكال الطليعة precursor form، طليعة الكولاجين procollagen. يتضمن تخليق الكولاجين (1) تعديلات كثيرة بعد الترجمة لعديد بيتيد السلسلة  $\alpha$ ، و(2) تتجمع السلسلة  $\alpha$  في طليعة الكولاجين (الشكل 8.20).

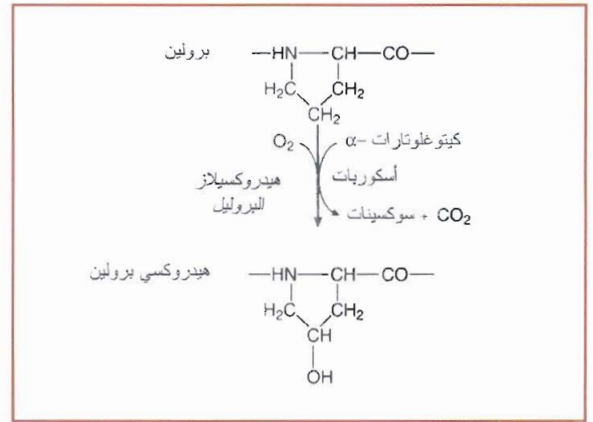
توجه السلسلة  $\alpha$  (طليعة الكولاجين) أولاً إلى الشبكة الهيولية الباطنية (ER) مع متوالية إشارة التي يتم انتزاعها مباشرة في الشبكة الهيولية الباطنية. بعد ذلك تتم هدر كسلة ثملات الليزين والبرولين المحددة في الشبكة الهيولية الباطنية.

ترتبط ثملات هيدروكسي ليزين المحددة مع الغليكوزيل بواسطة ناقلة الغالاكتوزيل galactosyltransferase وناقلة الغليكوزيل glycosyltransferase.

تتجمع طليعة السلاسل  $\alpha$  (pro- $\alpha$ -chains) تلقائياً في الحلز الثلاثي لطليعة الكولاجين ضمن الشبكة الهيولية الباطنية. تمتلك الجزيئة الناتجة امتدادات طليعة بيتيد على كلتا النهايتين، تحافظ على منع التجمع التلقائي في ليفيات الكولاجين. يتم إزفاء طليعة الكولاجين من الشبكة الهيولية الباطنية إلى جهاز غولجي Golgi apparatus وتعباً في حويصلات إفرازية.

يُفرز طليعة الكولاجين إلى المطرس خارج الخلوي بواسطة عملية الإيماس exocytosis (الاندماج مع الغشاء البلازمي)، ويزيل إنزيم بيتيداز طليعة الكولاجين procollagen peptidase نهايات طليعة البيتيد. يشكل طليعة الكولاجين بعدئذ وحدات تسمى تروبوكولاجين (جزئي، من حيوط الكولاجين) tropocollagen، والتي يتجمع تلقائياً في ليفيات الكولاجين (انظر الشكل 5.20).

ثمالة. كل حمض أميني ثالث هو الغليسين (-Gly-X-Y-) مع نسبة عالية جداً من البرولين والليزين في الموضعين الاثني الآخرين. تكون العديد من ثملات البرولين والليزين مهدر كسلة إلى هيدروكسي برولين وهيدروكسي ليزين بعد تخليق السلسلة  $\alpha$ . تتطلب تفاعلات الهدر كسلة حمض الأسكوربيك والحديد (الشكل 6.20). لتوضب السلاسل  $\alpha$  الثلاثة في حلز ثلاثي triple helix، يشغل الغليسين المتكرر جانباً واحداً على طول محور الحلز. يسمح غياب سلاسل جانبية بإعداد محكم للسلاسل  $\alpha$  في مصفوفة الحلز الثلاثية.



الشكل 6.20: تشكيل الهيدروكسي برولين بواسطة إنزيم هيدروكسيلاز البرولين. يتطلب وجود الأسكوربات كميم عامل.

### التصنيف Classification

تختلف الأنماط المختلفة العديدة، أو طوائف superfamilies، للكولاجين في تركيبها من السلاسل  $\alpha$ ، التي تحدد وظيفتها ومن ثم موضعها. على سبيل المثال، يتركب النمط الأول من الكولاجين من سلسلتي  $\alpha 1$  ومن سلسلة  $\alpha 2$  ( $\alpha 1_2\alpha 2$ ).  
 • يتواجد النمط الأول من الكولاجين type I collagen في أغلب الأنسجة الضامة بما فيها العظم (الشكل 7.20).  
 • يتواجد النمط الثاني من الكولاجين في الغضروف والخلط الزجاجي vitreous humor.  
 • يتواجد النمط الثالث من الكولاجين في الجلد، الرئة، والأوعية الدموية.  
 • يتواجد النمط الرابع من الكولاجين في الأغشية القاعدية وتشكل الشبكات بتجمعها في شبكة مرنة، صفائحية الشكل، متعددة الطبقات.

يمكن أن تعاد مصاوغه remodeling الكولاجين بالتدرك بواسطة إنزيمات البروتيناز الفلزية metalloproteinases. يتم توازن تأثير إنزيمات الهضم هذه بمثبط نسيحي لإنزيمات البروتيناز الفلزية tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP). يكون لدى المرضى المصابين بالفصال العظمي osteoarthritis غياب التوازن بين إنزيمات البروتيناز الفلزية والمثبط النسيحي لهذه الإنزيمات TIMP، مما يجعل التدرك أسرع من الاستثناء.

### الأمراض المتعلقة بالكولاجين

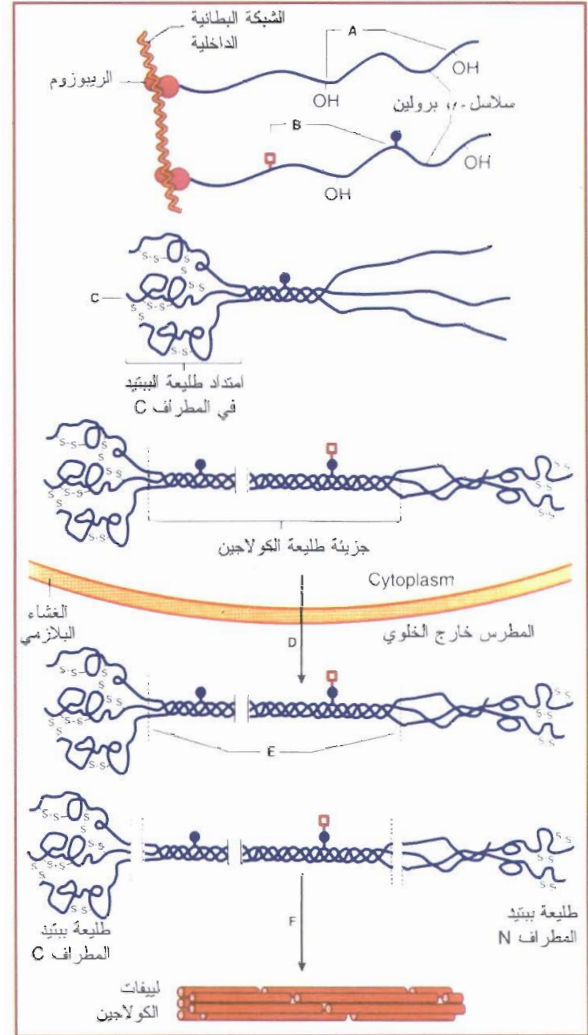
#### Diseases Related to Collagen

ينجم تكون العظام الناقص osteogenesis imperfecta عن جزئيات الكولاجين من النمط الأول غير المستقر. تشكل مطرس غير سوي وتؤدي إلى تشكل عظام ضعيفة. يكون أحد أشكال المرض مميتاً في الرحم، في الشكل الأقل شدة، يشكو المريض من سهولة تكسر العظام (عظام هشية brittle bones) وتأخر التئام الجروح. المرضى ذوو المرض الأقل شدة، متلازمة لإيلر دانلوس Ehler-Danlos syndrome، تكون جزئيات الكولاجين معيبة، وضعيفة الروابط المتصلية منتجة جلد مشدود ومفاصل مرئية.

### الإيلاستين Elastin

#### التركيب Structure

يكون الإيلاستين يشابه الكولاجين ويجمع أيضاً تلقائياً من مواحيد (طليعة الإيلاستين tropoelastin). ولكنه يكون في طليعة الإيلاستين كمية أقل من هيدروكسي بروتين ولا يحتوي على هيدروكسي ليزين ويكون غني المحتوى بالألانين والغالين. وهو من أكثر بروتينات الجسم الكارهة للماء. تنتج مرونة من قابلية روابط الديزموزين desmosine المتصلبة لتغيير شكلها (الشكل 9.20)، وهي تشكل شبكة مترابطة من الليفيات مع خواص المطاط. يتم تحفيز الروابط المتصلبة للديزموزين بواسطة إنزيم أكسيداز الليزين lysyl oxidase، وهو الإنزيم ذاته الذي يشكل الروابط المتصلية في الكولاجين.



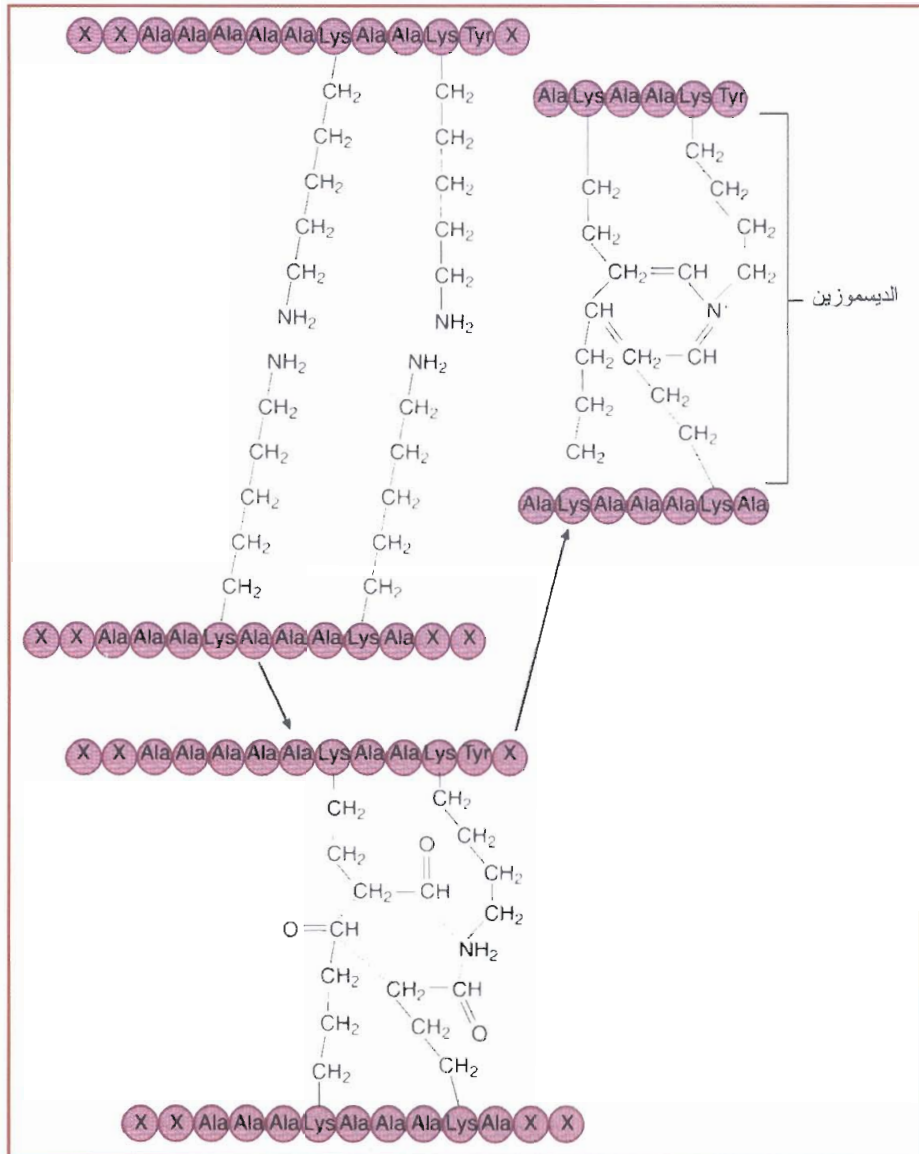
الشكل 8.20: تخليق وتجميع ألياف الكولاجين. A، تجتمع الحلزيرات الفردية في لمعة الشبكة الهيولية البطانية ER لتشكيل طليعة الكولاجين. يحدث هنا أيضاً هدر كسلة للبرولين والليزين. B، يتم إضافة الغلوكوز والغالكتوز إلى ثلالات هيدروكسي ليزين. C، تمنع امتدادات طليعة الببتيد من تجمع باكر للكولاجين في ER. D، يتبع إتمام طليعة الكولاجين إزالة (E) من نهايات طليعة الببتيد بواسطة إنزيم الببتيداز. F، بعد ذلك، تتجمع بالنتيجة وحدات التروبوكولاجين لتشكيل ليفيات الكولاجين.

يتم تقوية ليفيات الكولاجين بتشكيل روابط متصلية بين السلاسل الجانبية لليزين المتجاورة بواسطة إنزيم أكسيداز الليزين lysyl oxidase. تكون هذه عملية بطيئة ومستمرة طوال حياة الشخص. تسمح هذه الروابط المتصلية بتقوية النسيج الندبي scar tissue بعد التئام الجرح لوقت طويل. ولكنها تسبب أيضاً تيبس الكولاجين مؤدية إلى انخراط في مرانة الأوعية مع العمر.

وتعرف هذه الحالة بالنفاخ. يتم منع هذه الأذية للرئتين بمثبط البروتيناز مضاد التربسين  $\alpha_1$  ( $\alpha_1$ -antitrypsin) (يسمى أيضاً مضاد البروتياز  $\alpha_1$ -antiprotease وذلك لنوعيتها الواسعة)، (ويرتفع أثناء الأمراض المعدية infection). يكون المرضى الذين لديهم عيوب وراثية في مضاد التربسين  $\alpha_1$  عرضة لاختطارجدي بالنفاخ، يعد إعطاء مضاد التربسين  $\alpha_1$  داخل الوريد معالجة فعالة. يمكن أن يسبب التدخين أيضاً النفاخ، مادامت أن ثملات الميثيونين في مضاد التربسين  $\alpha_1$  وهي أساسية للارتباط بإنزيم الإيلاستاز، وحساسة للتأكسد بدخان السجارة.

### الأمراض المتعلقة بالإيلاستين Disease Related Elastin

إن تحرب الإيلاستين بواسطة العدلات سوف يؤدي إلى النفاخ emphysema ويتم منع ذلك بسبب وجود مضاد التربسين  $\alpha_1$  ( $\alpha_1$ -antitrypsin). تستطلع العدلات الرئتين لتكتشف وتحارب الأذيات البيئية. يعد إنزيم الإيلاستاز elastase واحداً من أسلحتها المستخدمة، وهو إنزيم بروتياز نوعي للثملات الصغيرة الكارهة للماء، مثل الآلانين والفالين. لكن إذا بقيت بدون إصلاح، يقوم الإيلاستاز بمضم الإيلاستين في الجدران السنخية alveolar walls، مؤدياً إلى تدركها، محدثاً أسنخاً alveoli متضخمة مع تناقص مساحة السطح،



الشكل 9.20: تشكيل روابط متصالبة من الديسموزين بين ثملات الليزين في الإيلاستين.

تكدسات كبيرة لتعطي العضاريف مرونتها resilience  
ومرنتها elasticity.

### الباثولوجيا PATHOLOGY

#### أمراض عديدات السكاريد المخاطية Mucopolysaccharidoses

يسبب حدوث عيوب في تترك البروتيوغليكانات تراكم داخل اليحلول lysosomes لمرحله مختلفة من التترك. تنتج متلازمة هيرلر (داء عديدات السكاريد المخاطية) Hurler's syndrome لعوز في إنزيم إندورونيداز  $\alpha$  (induronidase)، المطلوب لحمية ثملات حمض الإندورونيك  $\alpha$  النهائية من غلوكوز أمينوغليكانات (GAGs). يكون المرضى طبيعيين عند الولادة ولكن يظهرون بعد وقت قصير ضخامة في الكبد والطحال hepatosplenomegaly، تخلف عقلي، وملاح وجبهة غليظة تعزى إلى تراكم GAGs في الخلايا المتنية parenchymal cells. كذلك يطرح هؤلاء المرضى GAGs غير مهضوم.

#### نقاط رئيسية عن بروتينات النسيج الضام

- يوجد على الأقل 19 نمطاً للكولاجين التي تختلف في تركيب السلسلة  $\alpha$ -chain مع الأنماط I، II، III مشكلة حوالي 70% من المجموع. يعد التروبوكولاجين tropocollagen حلزاً ثلاثياً أيمينياً من سلاسل  $\alpha$  أسيرية. يمنع اختلاق الكولاجين من التجمع الباذر للبيفات الكولاجين داخل الخلية.
- يعد الإيلاستين نسيجاً ضاماً يشبه بتركيبه الكولاجين، ولكن مع خواص تجعله ينثني ويمتد مثل المطاط. يمكن أن يؤدي تحطيم الإيلاستين بالعدلات إلى النفاخ emphysema، لولا وجود مضاد التربسين  $\alpha_1$  ( $\alpha_1$ -antitrypsin). تشكل الغليكوأمينوغليكانات glycosaminolycans والبروتيوغليكانات proteoglycans (التي تحتوي GAGs) معظم المادة الأساسية للابلورية التي تعمل في التصاق الخلايا، وتشكيل المخاط، والسائل الزجاجي في العين، كما تدعم العظام.

### ●● عوامل تجلط الدم والبروتينات الشحمية

#### BLOOD CLOTTING FACTORS AND LIPOPROTEINS

عوامل التجلط clotting factors والبروتينات الشحمية

lipoproteins. تشكل صنفان رئيسيان للبروتين في الدم

#### عوامل التجلط Clotting Factors

- تجلط الدم هو توازن بين عمليتين تحدثان تلقائياً: بلمرة الجلطة clot وذوبان الجلطة. يتضمن تجلط الدم استجابة لجرح، أربع مراحل متداخلة:
- تقبض العضلات الملساء في جدار الوعاء المتضرر، مقيداً خسارة الدم من الإصابة.

### المادة الأساسية للابلورية

#### Amorphous Ground Substance

تساهم المادة الأساسية للابلورية في تماسك الأنسجة بواسطة التأثير مع كل من ألياف النسيج الضام وسطوح الخلية. تكون المادة الأساسية مرنة أيضاً، وتساهم في مرونة النسيج بسبب قابليته لتغيير شكله. المكونات الرئيسية للمادة الأساسية هي الغليكوأمينوغليكانات glycosaminoglycans والبروتيوغليكانات (التي تحتوي على GAGs).

#### الغليكوأمينوغليكانات Glycosaminoglycans

تعد الغليكوأمينوغليكانات GAGs من عديدات السكاريد التي تتألف من وحدات ثنائية السكاريد متكررة. يكون أحد هذه السكاريد دائماً مؤسلاً أو مسلفاً، ويكون الآخر غالباً مرتبطاً بحمض البيورونيك (ينتج من UDP-glucose في سبيل حمض البيورونيك). يتكون حمض الهيالورونيك، وهو غلوكوز أمينو غليكان، من تكرر وحدات حمض الغلوكورونيك/ثنائي سكاريد N-أسيتيل غلوكوز أمين glucuronic acid/N-acetylglucosamine disaccharide. لها قوام مخاطاني mucoid consistency وتوجد في السائل الزليلي synovial fluid والسائل الزجاجي في العين.

#### البروتيوغليكانات proteoglycans

جميع GAGs الأخرى مسلفة أو مرتبطة ببروتين لبي لتشكل بروتيوغليكان proteoglycan. توجد عدة بروتيوغليكانات مختلفة (تسمى أيضاً عديدات سكاريد مخاطية mucopolysaccharides) لها أدوار متنوعة:

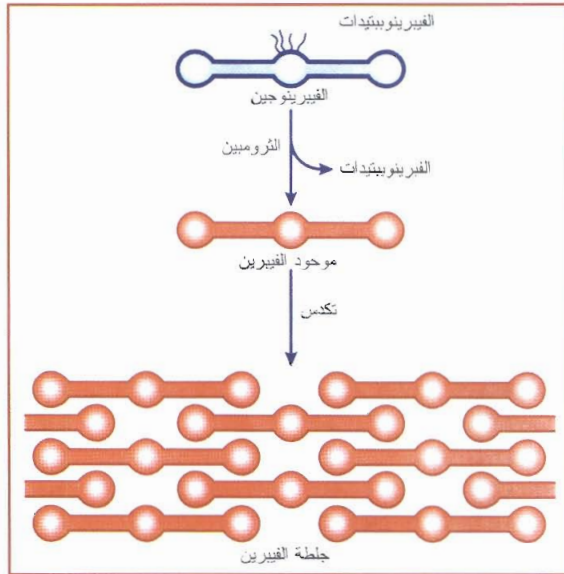
- تشكل المكونات الرئيسية للمادة الأساسية للابلورية.

- تعد من مكونات المخاط.

- يمنع الهيبارين، الذي هو بروتيوغليكان مضاد للتخثر، من فرط التجلط على طول الجدر الوعائية أثناء الاستجابة الالتهابية.

- تؤمن السطح الخلوي مع غطاء مسترطب ناعم، الغطاء البروتيني السكري glycocalyx.

- الأغريكان aggrecan، الذي هو بروتيوغليكان كبير، يشكل

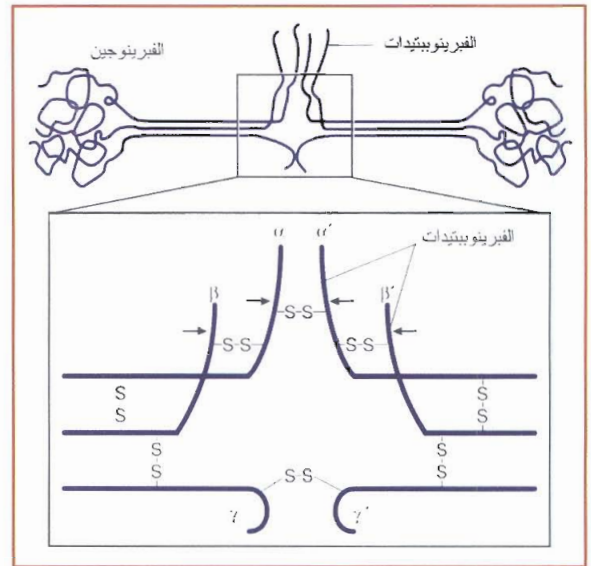


الشكل 11.20: يهضم الثرومبين الفبرينوبيبتيدات، مسبباً تكس الفبرينوجين بشكل فبرين، مشكلاً جلطة فبرين.

يُخلق الثرومبين في الكبد بشكل بروثرومبين prothrombin، وهو طليعة الإنزيم غير المفعل الموجود في البلازما. يبقى البروثرومبين غير مفعل حتى يرتبط بمعدن ينتج عن شلال التحلط يسمى معدن  $Va-Xa$  الذي يتوضع على غشاء الصفائح. يقوم معدن  $Va-Xa$  بشطر الأمينية النهائية للبروثرومبين لينتج ثرومبيناً مفعلاً. ارتباط البروثرومبين بمعدن  $Va-Xa$  يتطلب الكالسيوم  $Ca^{++}$ ، الذي يرتبط بـ  $\gamma$ -كاربوكسي غلوتامات  $\gamma$ -carboxyglutamate (GCG) على النهاية الأمينية للبروثرومبين. كرسلة الغلوتامات يتطلب الفيتامين K، لذلك يمكن إحصار تفعيل البروثرومبين بواسطة الديكومارول dicumarol (وارفارين warfarin)، وهو مضاد للفيتامين K ومثبط له. بوجود الديكومارول، يتم إنتاج بروثرومبين غير سوي لا يمكن تفعيله.

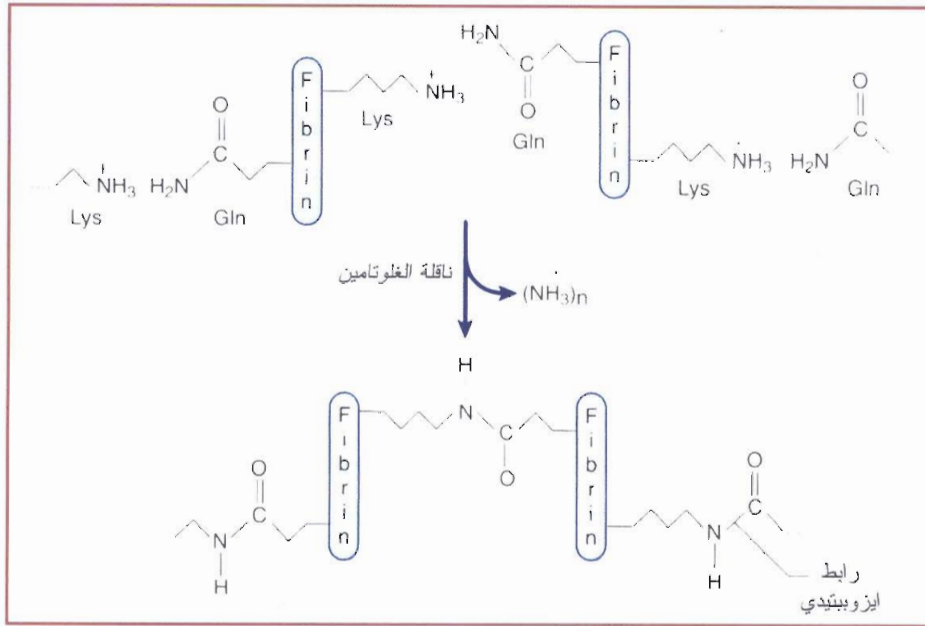
يتم إنتاج كلا العاملين الخامس المفعل Va والعاشر المفعل Xa بواسطة شلال التحلط. يتواجدان بشكل طبيعي في الدم بشكل طليعة إنزيم، مثل الفبرينوجين والبروثرومبين، مع مكونات شلال التخثر الأخرى. يحدث تفعيل العامل X إلى العامل Xa في نقطة التقاء سبيلي التفعيل الذي يتبدان بنمطين مختلفين من الضرر (الشكل 13.20).

- تتكدس الصفائح على الجرح وتشكل سدادة. ترتبط مع الكولاجين المعرض من الإصابة بمساعد عامل فون فيليبراند von Willebrand factor وتصبح مفعلة إما بالثرومبين أو بـ ATP لتحرر عوامل التحلط.
- ينتج شلال التحلط شبكة فبرين fibrin تؤمن بنية فيزيائية ثابتة لتطور جلطة ثابتة.
- يبدأ ذوبان الجلطة بواسطة البلازمين plasmin أثناء تشكل شبكة الفبرين لضبط حجم محدد للجلطة.
- يكون حجم وشكل الجلطة نتيجة لتفاعل enterplay ديناميكي بين تشكل الجلطة وذوبانها.



الشكل 10.20: بنية الفبرينوجين. الفبرينوبيبتيدات الموجودة في المركز تكون مشحونة بشحنة عالية، مساعدة بذلك على جعل الفبرينوجين عالي الانحلالية ومنعها من التكدس.

يتم حفظ الفبرين في المحلول، وهو بروتين بلازما ليفي، بواسطة فبرينوبيبتيدات عالية الشحنة متوضعة في مركز جزيئة الفبرينوجين fibrinogen (الشكل 10.20). يحول الثرومبين thrombin، وهو إنزيم نهائي في شلال التحلط، فبرينوجين البلازما المنحل إلى فبرين مبلمر غير منحل من خلال هضم حال للبروتين محدد وإزالة للفبرينوبيبتيدات (الشكل 11.20). يفعل الثرومبين أيضاً إنزيم ترانس غلوتاميناز-transglutaminase، وهو إنزيم يشكل الروابط المتصلبة للفبرين التي تقوي شبكة الفبرين (الشكل 12.20).



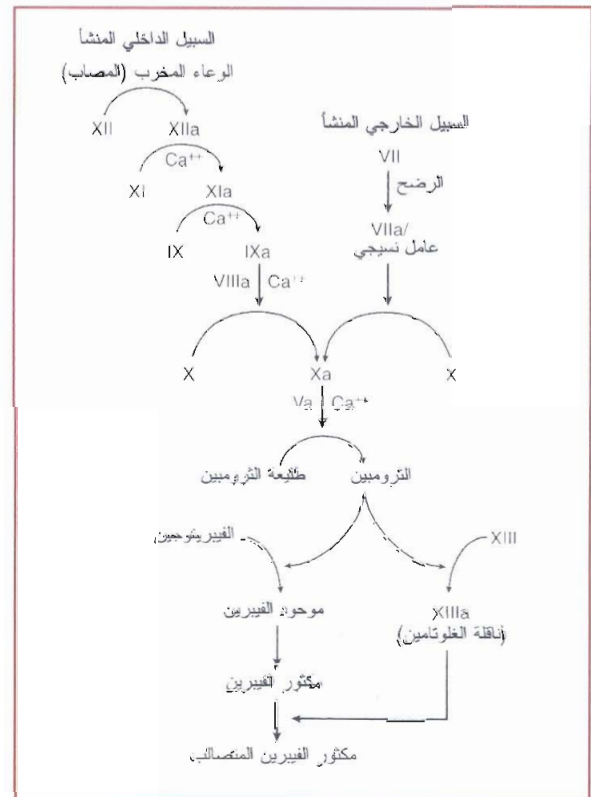
الشكل 12.20: يشكل إنزيم ناقلة الغلوتامين روابط متصالية بين مواحيد الفبرين وذلك بربط ثلاثات الليزين والغلوتامين.

العامل النسيجي، (وهو بروتين سكري غير الغشاء) على سطح أنماط من الخلايا ولا يكون على تماس مع الدم في الحالة الطبيعية.

- السبيل الداخلي المنشأ *Intrinsic pathway* يتبدى بتعرض عوامل التخثر في الدم إلى الكولاجين.
- تربط عوامل التخثر في كلا السبيلين الكالسيوم  $Ca^{++}$  أيضاً من أجل تنشيطها. بالإضافة لذلك، يتم كرسلتها بتفاعلات معتمدة على الفيتامين K في الكبد.

يتطلب الإيكوزانويد *eicosanoid* الثرومبوكسان  $A_2$  (thromboxan  $A_2$ ) لتحرير حبيبات الصفائح التي تحتوي عوامل التجلط لتتبدى خلال التجلط. يتخلى الثرومبوكسان من حمض الأراكيدونيك *arachidonic acid* في الصفائح بواسطة إنزيم سيكلوأكسيجيناز *cyclooxygenase*. يؤسّس الأسييرين إنزيم سيكلوأكسيجيناز ويشطه بشكل غير عكوس ويطلق من تشكل الجلطة. هذا التأثير فعال جداً إذ يمكن أن يعزز البقاء إذا أخذ خلال النوبة القلبية.

عندما تتشكل جلطة الفبرين، يرتبط البلازمينوجين *plasminogen*، وهو طليعة إنزيم بروتياز موجود بشكل طبيعي في الدم، مع شبكة الفبرين. يتفعل البلازمين *plasmin* بعد ذلك بواسطة مفعلات البلازمينوجين التي تحولها إلى بلازمين مفعّل، والذي يقوم بمضم الفبرين.



الشكل 13.20: خلال تجلط الدم، يتقارب السبيلان الخارجي والداخلي ليشكلا العامل  $Xa$ ، الذي يشكل معقداً مع العامل  $Va$  و  $Ca^{++}$  لتفعيل البروثرومبين. يقوم الثرومبين بعد ذلك باختلاق مواحيد الفبرين التي تجتمع في جلطة الفبرين، يؤكد تفعيلها لإنزيم ترانس غلوتاميناز أن جلطة الفبرين تصبح ذات روابط متصالية.

- السبيل الخارجي المنشأ *Extrinsic pathway* يتحفز بتحرير



IXa.

ينتج الناعور B عن عوز في العامل التاسع IX ويتحلى بصورة شبيهة تقريباً بالناعور A.

### البروتينات الشحمية Lipoproteins

البروتينات الشحمية جسيمات كروية تشبه المذيلات لأنها تملك لباً كارهاً للماء يحوي ثلاثيات الغليسيريد وإسترات الكوليستيرول و سطحاً مستطحاً مؤلفاً من فوسفوليبيدات وكوليستيرول حر. وظيفة البروتينات الشحمية هي نقل الكوليستيرول والشحوم الأخرى بين الأنسجة. تقوم مكوناتها البروتينية بتكديس الشحوم بشكل يجعلها تستطيع نقلها في الدم وتشتمل على عناصر تعريفية تتأثر مع مستقبلات في الأنسجة المحيطة. بعد التقام endocytosis والتدرك المتعلق بالجسيمات الحالة للبروتين، تستخدم الشحوم في تخليق شحوم الأنسجة. تلخص وظائف العديد من البروتينات الشحمية في (الجدول 1.20). يتناسب حجم الجسيمات الشحمية عكساً مع كثافتها، إذ تكون الجسيمات الأكبر حجماً ذات نسبة مئوية أقل من البروتين، والبروتين أكثر كثافة من الدهن. توجد أربعة أصناف من البروتينات الشحمية في البلازما وفيها كميات مختلفة من الشحم والبروتين (الجدول 2.20).

يوجد مفعل البلازمينوجين النسيجي النمط tissue-type plasminogen activator (tPA) في الخلايا البطانية. تم استخدام tPA المشوب سريرياً لإنقاذ الضمر النسيجي الناتج عن الخثار التاجي coronary thrombosis.

يوجد مفعل البلازمينوجين المشابه لليوروكيناز (Upa) في الظهارة الأنوبية للكلى، ويتم الحصول على الستربتوكيناز streptokinase من البكتريا التي تستخدم سريرياً أيضاً لتسريع ذوبان الجلطة.

### علم الأدوية PHARMACOLOGY

#### الأدوية الأخرى المضادة للصفائح Other Antiplatelet Drugs

بالإضافة إلى الأسبرين، يتداخل دواء الكلوبيدوغريل clopidogril في تخليق البروستغلاندين prostaglandin في الصفائح ولكن بألية تأثير مختلفة. بواسطة إحصار مستقبل ADP على سطح الصفائح، يسبب الكلوبيدوغريل نقصاً في فعالية لبياز غشاء الصفائح مؤدياً إلى نقص تحرير حمض الأراكيدونيك، طليعة تخليق البروستغلاندين. يكون التأثير الإجمالي لتثبيت الصفائح ومنع التفعيل.

### الناعور Hemophilia

الناعور هو ميل للنزف غير مسيطر عليه وينتج عن عوز جينسي في شلال التجلط. يمثل الناعور A حوالي 85% من الحالات، ينتج عن عوز مرتبط بكموموزوم X-linked للعامل الثامن VIII. رغم أن العامل VIII لا يكون مباشراً في شلال التجلط إلا أنه، يعمل على تنبيه تفعيل العامل العاشر X بواسطة العامل التاسع المفعل

### الجدول 1.20: مميزات صميم البروتين الشحمي

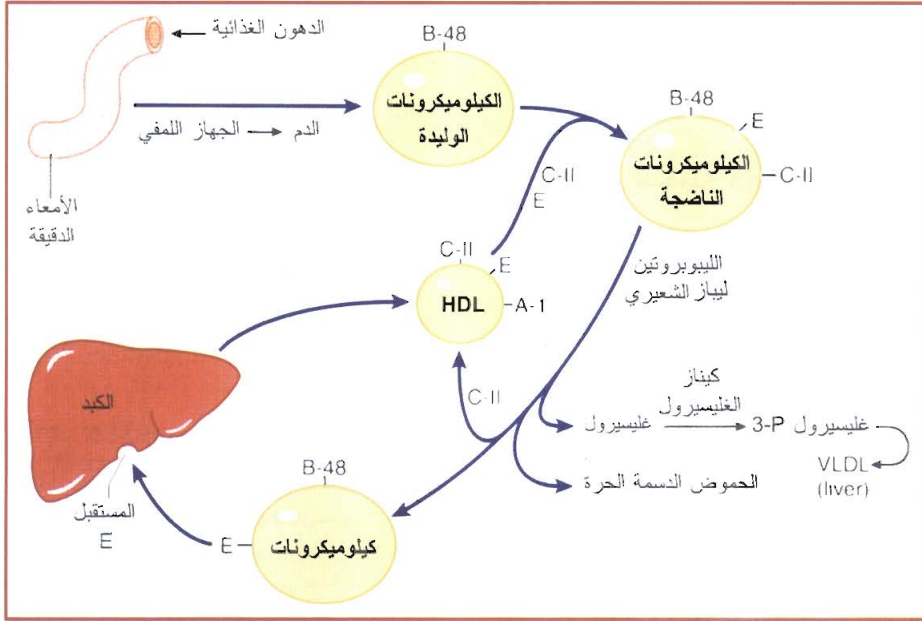
صميم البروتين الشحمي	مشاركة البروتين الشحمي	المصدر	الدور البيولوجي
A-II	الكليوميكرونات، HDL	كبد، أمعاء	تفعيل إنزيم ذائلة الألياف، لاسينين - كبريتات، كبريتول
B-84	الكليوميكرونات	أمعاء	يعمل كبروتين بنوي في الكليوميكرونات
B-100	VLDL, LDL	كبد	يعمل كبروتين بنوي في VLDL و LDL، يحتوي ميدان ربط مستقبلي LDL
C-II	الكليوميكرونات، HDL, VLDL	كبد	يفعل إنزيم لبياز البروتين الشحمي خارج الكبد
E	الكليوميكرونات، VLDL	كبد	يتولسد التقاط الكبد لبقوة الكليوميكرون

### الجدول 2.20: تركيب البروتين الشحمي في المصل\*

البروتين الشحمي	المصدر	البروتين (%)	ثلاثي الغليسيريد	الفوسفوليبيد	الكوليستيرول + إستر الكوليستيرول
الكليوميكرونات	أمعاء	2	85	8	5
VLDL	كبد	10	55	18	17
LDL	VLDL	22	9	20	49
HDL	كبد، أمعاء	50	4	30	16

\* القيم تقريبية

TG: نزي غليسيريدات



الشكل 14.20: نقل الدهون الغذائية بواسطة الكيلوميكرونات. تخرج الكيلوميكرونات معظم محتواها من ثلاثيات الغليسيريد في الأنسجة بتأثير إنزيم ليباز البروتين الشحمي. تعود بقاوة الكيلوميكرون إلى الكبد لتعاد معالجتها. تتبادل الكيلوميكرونات صميمات البروتينات الشحمية مع HDL.

(الشكل 15.20) في الكبد لتنتقل الشحوم الكبدية إلى النسيج المحيطي. وهي تكتسب، مثل الكيلوميكرونات، الصميم البروتيني apoC-II و apoE من البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL وتخرج المزيد من ثلاثيات الغليسيريد إلى النسيج العضلي الدهني. عندما يخسر VLDLs ثلاثيات الغليسيريد، ينضج إلى جسيمات البروتين الشحمي خفيف الكثافة LDL. إن الاختلاف بين بقاوة الكيلوميكرون و LDL هو وجود apoB-48 في الكيلوميكرونات و apoB-100 في LDL.

### الكيلوميكرونات Chylomicrons

تشكل الكيلوميكرونات (الشكل 14.20) في الظهارة المعوية لنقل ثلاثيات الغليسيريد طويلة السلسلة إلى الأنسجة. يتم نقل الدهون متوسطة وطويلة السلسلة مباشرة إلى الكبد عبر الدوران البابي بدون ضمها في جسيمات البروتينات الشحمية. تلتقط البروتينات الشحمية apoC-II من جسيمات البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL وتدور عبر النسيج. يتفاعل إنزيم ليباز البروتين الشحمي lipoprotein lipase الموجود على السطح الظهاري بواسطة apoC-II ويحرق المزيد من ثلاثي الغليسيريد الذي يتم أخذه بواسطة الأنسجة (الشحم، العضلات، القلب)، ويعاد الغليسيرول إلى الكبد. تزال بقاوة remnants الكيلوميكرون المتدرك بواسطة الكبد ويتم هضمها لضمها في جسيمات البروتين الشحمي وضعيع الكثافة VLDL. يميز الكبد بقاوة البروتين الشحمي وضعيع الكثافة لأنها تحتوي صميم البروتين apoE، والذي يحصل عليه أيضاً من جسيمات البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL.

### البروتينات الشحمية وضعيع الكثافة

#### Very Low Density Lipoproteins

تشكل البروتينات الشحمية وضعيع الكثافة VLDLs

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :

### التشريح ANATOMY



#### اللف - الدوران البابي الآخر "Portal" Lymphatics-The Other

تؤخذ جميع المكونات الغذائية، ما عدا الدهون طويلة السلسلة، إلى الكبد مباشرة عبر الوريد البابي الكبدي قبل أن تدخل إلى الدوران العام. لكن طريق الكيلوميكرونات التي تحمل الدهون طويلة السلسلة (بالإضافة إلى الفيتامينات الذائبة في الدهون) تكون عبر اللف، حيث تدخل إلى موصل الأوردة تحت الترقوة الأيسر left subclavian والوردي الغائر internal jugular عبر القناة الصدرية.

### البروتينات الشحمية خفيفة الكثافة

#### Low Density Lipoproteins

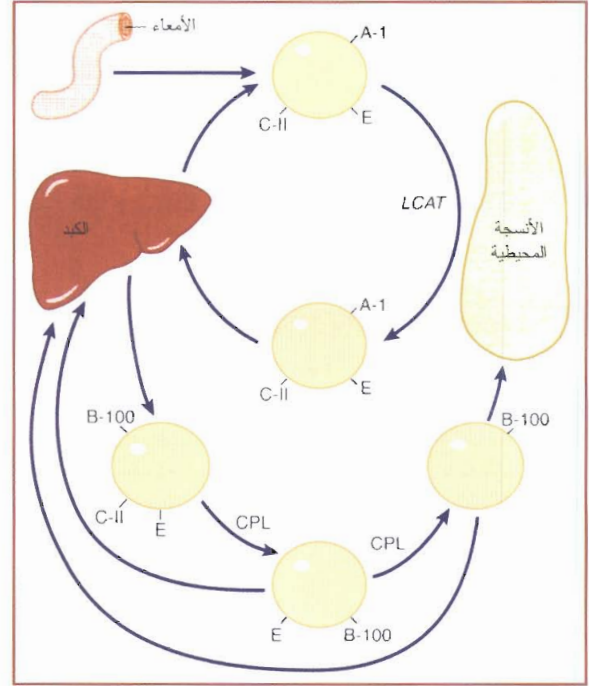
يفقد البروتين الشحمي الخفيف الكثافة (LDLs)، انظر الشكل 15.20) صميم البروتين apoC و apoE، ويحتوي بشكل أولي على apoB-100. يملك هذا الصميم البروتيني ميداناً domain يتعرف على مستقبل LDL في الأنسجة

مكوناتها الإنزيمية، ناقلة الأستيل ليسيتين-كوليستيرول lecithin-cholesterol acetyltransferase (LCAT) مشكلاً لينويات الكوليستيرول بشكل رئيسي. تنقل إسترات الكوليستيرول مرة ثانية إلى بقاوة الكيلوميكرون وLDL بواسطة بروتين HDL آخر، هو بروتين ناقل إستر الكوليستيرول cholesterol ester transfer protein (CETP). تعيد البقاوات بعد ذلك إسترات الكوليستيرول إلى الكبد، متممة رحلتها من الأنسجة إلى الكبد.

### نقاط رئيسية عن عوامل تجلط الدم والبروتينات الشحمية

- يكون شلال التجلط له سبيلان يقاربان لإنتاج معقد العامل V و X المنفعل (Va-Xa complex) التي تفعل البروثرومبين، بيندئ السبيل الخارجي بالعامل النسيجي tissue factor بينما بيندئ السبيل الداخلي بعوامل التجلط.
- يتضمن تجلط الدم بلمرة تلقائية وانحلال جلطة الفبرين.
- تفعل صمامات البروتينات الشحمية الإنزيمات التي تستقلب البروتينات الشحمية، تؤمن تركيب جسيمات البروتين الشحمي، وتعمل كبروتينات مستقبلات.
- توجد أربعة أنماط رئيسية للبروتينات الشحمية: الكيلوميكرونات (غذاء) وLDL (كبد) تكون متشابهة في التركيب ووظيفة نقل ثلاثي الغليسيريد إلى الأنسجة، ينقل LDL الكوليستيرول إلى الأنسجة ويعيد HDL الدهون من الأنسجة إلى الكبد.

المحيطية ويرتبط بها. يتبع ارتباط جسيم LDL إلى مستقبله عملية التقام endocytosis وهضم البروتين الشحمي اليحلول lysosomes. يتحرر الكوليستيرول إلى داخل الخلية لاستخدامه لتخليق الغشاء، أو يخزن بشكل إسترات الكوليستيرول.



الشكل 15.20: تأثرات VLDL، LDL و HDL. يختزل VLDLs في الكبد موزعاً محتواه من ثلاثي الغليسيريد إلى الأنسجة وينضح متحولاً إلى LDLs، الذي يقوم بعد ذلك، بنقل الكوليستيرول إلى الأنسجة. يتلقى HDLs الكوليستيرول من الأنسجة ويعيده إلى الكبد. يتبادل HDLs أيضاً صميمات البروتينات الشحمية مع VLDLs و LDLs، ليأخذ البروتين الشحمي الشعيري CPL، ناقل الأستيل كوليستيرول ليسيتين LCAT، البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة IDL.

### البروتينات الشحمية المرتفعة الكثافة

#### High Density Lipoproteins

تعد البروتينات الشحمية المرتفعة الكثافة (HDLs)، انظر الشكل 15.20) مدخرات لتخزين الصميم البروتيني. بالإضافة إلى وظيفتها في نقل الكوليستيرول، تعد مصدر العديد من أنماط الصميم البروتيني لجسيمات البروتين الشحمي الأخرى. يعد HDL مثل بروتين شحمي كاسح. في النسيج المحيطي، يلتقط HDL الفائض من الكوليستيرول والفسفوليبيدات، تؤسّر الكوليستيرول بتأثير واحد من

### البيولوجيا PATHOLOGY

#### مستقبلات الكاسحة البالعة Receptors Macrophage Scavenger

تعمل البلاعم في وظيفة البلعمة بإزالة المستضدات الغريبة من الجسم. وهي تقوم أيضاً ببلعمة جسيمات LDL المؤكسدة التي ترتبط إلى مستقبلاتها "الكاسحة". هي لا تستطيع هضم LDL المتبدل، لذلك تمتلئ الهول بالحلولات lysosomes التي تعطي مظهر رغوة، لذلك، تدعى هذه الخلايا بالخلايا الرغوية foam cells.

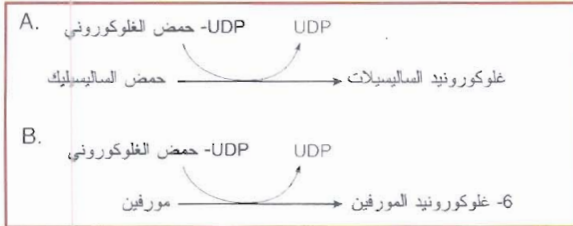
### ● ● ● الاستقلاب الكبدي للمركبات الأجنبية

#### بيولوجيا وإيثانول

### LIVER METABOLISM OF XENOBIOTICS AND ETHANOL

يحتوي الغذاء على العديد من الكيمياءات غير تغذوية، تسمى المركبات الأجنبية بيولوجياً xenobiotics، وهي تأتي من المصدرين النباتي والحيواني ويجب أن تزال سميتها وتفرغ. إذا كانت ذوابة في الماء فإنها تفرغ في البول أو

الغلوتامين، الغليسين، أو الغلوتاثيون من الذوبان في الماء لـ xenobiotics وينقص من فعاليتها البيولوجية (الشكل 17.20). تعد هذه خطوة نزع سمية حقيقية، مادامت تفاعلات المرحلة 1 غالباً ما تحول xenobiotics غير الفعالة إلى نواتج سامة.



الشكل 17.20: المرحلة 2 تحول حمض الساليسيليك (A) والمورفين (B) إلى غلوكورونيداتهما الذوابة في الماء.

### علم الأدوية PHARMACOLOGY

#### أثر المرور الأول First-Pass Effect

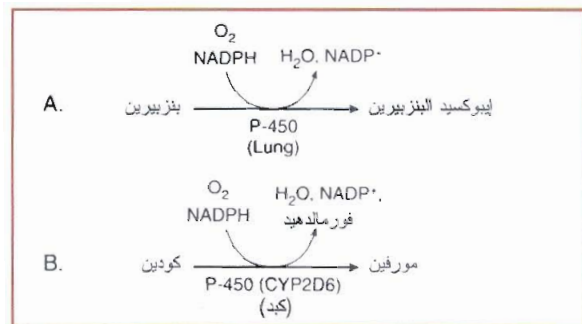
يتوجب على الأدوية التي تعطي قمياً (عكس المعطاة بالحقن الوريدي، الحنن العضلي، تحت اللسان، أو بطريق الأمامة) أن تمر أولاً من الأمعاء إلى الكبد قبل أن تصل إلى الدوران العام. لذلك، للعديد من الأدوية، يتم اختزال معظم الجرعة باستقلاب xenobiotic قبل وصولها إلى الأنسجة، مادام أن بعض الأدوية يستقلب بنبيت (flora) المعوي أو بلانزيمات هاضمة، يشير أثر المرور الأول إلى التأثير المركب لاستقلاب بالكبد والمعوي.

يُعدُّ الإيثانول إما مستقبلاً metabolite أو أجنبياً بيولوجياً xenobiotic، اعتماداً على الكمية المستهلكة. عند الاستهلاك المفرط، يتم نزع سمية الإيثانول بواسطة نظام أكسدة الإيثانول الصغروري للسيستوكروم P-450 (cytochrome P-450) (microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)). لكنه عندما يستهلك الإيثانول بكمية قليلة، يمكن أن يدخل الإيثانول السبل الاستقلابية الطبيعية. في هذه الحالة، يتم استقلابه وكأنه دهن. يقوم إنزيمان هما، نازعة هيدروجين الكحول (العصارة الخلوية) alcohol dehydrogenase ونازعة هيدروجين الأستالدهيد (المتقدرة) acetaldehyde dehydrogenase، بتحويل الإيثانول إلى أسيتات (الشكل 18.20). هذا يزيد من نسبة NADH إلى NAD<sup>+</sup> في العصارة الخلوية والمتقدرة، وهذا يؤدي إلى مشكلة لدى الكحوليين المزمنين الذين يهملون تناول السكريات. يحرك الزيجان للاستقلاب الصيامي الأحماض الدهنية الحرة إلى الكبد، مضيفاً إلى الأستيل CoA المنتج مسبقاً من استقلاب الإيثانول. وكما في حالة المخمصة

الصفراء. بدلاً من استخدام طريق آخر لإفراغ المركبات الأجنبية بيولوجياً الذوابة في الدهن، يقوم الجسم بتحويلها إلى شكل ذواب في الماء وتفرغ أيضاً في البول والصفراء. الأعضاء الأولية لاستقلاب xenobiotics هي (1) الكبد، الذي يتعرض مباشرة للكيميائيات الغذائية المنقولة عبر وريد الباب الكبدي، و(2) الرئتان اللتان تتعرضان مباشرة للكيميائيات المنقولة بالهواء. يتم استقلاب هذه المركبات علة مرحلتين: الأكسدة oxidation (مثل الهيدركسلة عادةً، تفاعلات المرحلة 1) والاقتران conjugation (تفاعلات المرحلة 2).

### تفاعلات الطور الأول Phase 1 Reactions

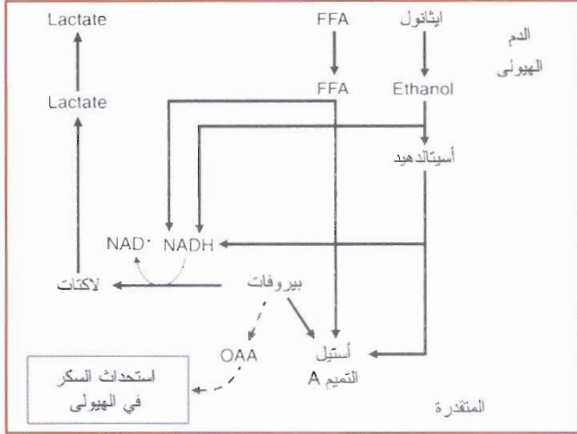
تعد الهيدركسلة بواسطة السيستوكروم P-450 هي التفاعلات الأكثر شيوعاً لتفاعلات المرحلة 1. يساهم هذا الإنزيم نفسه في هيدركسلة شطر السلسلة الجانبية للهرمونات الستيروئيدية. تعد السيستوكروم P-450 عائلة كبيرة من أنزيمات الأكسدة الحاوية على الهيم والتي تتوضع في الشبكة البطانية الداخلية ER والمتقدرات. تعمل بواسطة نقل الكترول من NADPH إلى جزيئة O<sub>2</sub>، منشئة جذور O<sub>2</sub> فعالة (الشكل 16.20). بسبب طبيعتها، تستقلب جميع المستحضرات الدوائية تقريباً في الكبد. مادامت أن إنزيمات السيستوكروم P-450 قابلة للتحريض، يمكن للعديد من المرضى أن يظهرها تحملاً لبعض الأدوية، مما يعني ضرورة زيادة الجرعة مع الوقت.



الشكل 16.20: A، المرحلة 1 تحول البنزبيرين (تدخين سحائر، لحم مشوي على الفحم) إلى إيوكسيد بنزبيرين. B، المرحلة 1 تحول الكودين إلى مورفين مع إزالة الفورم ألدهيد وحيد الكربون.

### تفاعلات الطور الثاني Phase 2 Reactions

يزيد الاقتران مع حمض الغلوكورونيك، السلفات،

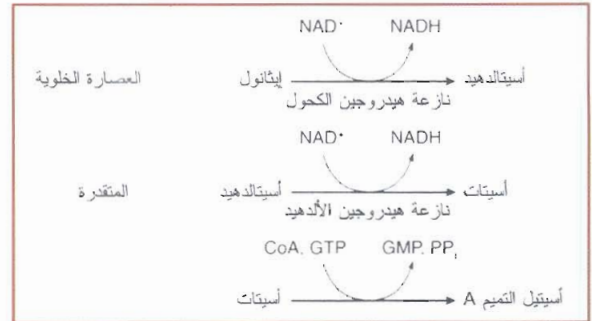


الشكل 19.20: تسريب البيروفات إلى لاکتات في استقلاب الميتانول في الحالة الصيامية يتم إنتاج NADH من تحريك FFA واستقلاب الميتانول، مؤدياً إلى تسريب البيروفات بعيداً عن الأوكسالوأسيتات (OAA) واستحداث الغلوكوز باتجاه إنتاج اللاكتات.

### نقاط رئيسية عن استقلاب الكبدي لـ xenobiotics والإيثانول

تعد هذه الأجبنيات بيولوجياً كيميائيات لاتغذوية وهي تستقلب في الكبد في طورين: في الطور 1 يضيف السيتوكروم P-450 مجموعة هيدروكسيل إلى الجزيئة الغريبة، وفي الطور 2 تضيف إنزيمات الاقتران جزيئة ذوابة في الماء مثل الغليسرين مما يسمح بإفراجها في البول والصفراء. لا تشمل الأجبنيات بيولوجياً فقط الذيفانات والسموم ولكن أيضاً الأدوية العلاجية والإيثانول.

starvation والسكري غير المعالج عندما يصل الأستيل CoA إلى مستويات عالية لفترة مستمرة، يتم تحويل الأستيل CoA لإنتاج الكيتونات التي تؤدي لحدوث الحمض الكيتونسي ketoacidosis. تكون الحالة معقدة أكثر بتأثير النسبة الأعلى لـ NADH إلى NAD<sup>+</sup> على البيروفات. حيث يتحول البيوفات بشكل طبيعي إلى الأوكسالوأسيتات oxaloacetate لاستحداث السكر gluconeogenesis أثناء تبادل السكر غير الكافي. لكن بدلاً من ذلك تتحول إلى لاکتات lactate (الشكل 19.20). هذا لا ينتج الحمض اللبني lactic acidosis فحسب، لكن تؤدي لحدوث نقص سكر الدم أيضاً.



الشكل 18.20: إنتاج أستيل CoA من الإيثانول. يزيد هذا السبيل من NADH في خلية الكبد.



## دراسة حالات مرضية Case Studies

اليوم الأول للولادة. عند إدخالها إلى المشفى كان وزنها قد تناقص إلى 15% دون الطبيعي. بينت نتائج تحليل الدم مستوى طبيعي من الهيموغلوبين وارتفاع قيمة AST و ALT في المصل. وكان تحليل البول باستخدام أنزيم الغلوكوز أكسيداز سلبى وقد تحملت رضاعة السكروز والمالنوز والغلوكوز والفركتوز بجرعات 2 g/kg إلا أنها تقيأت لدى إرضاعها اللاكتوز.

1. ما هو السكر المرجع الذي وجد بالبول؟
2. ما هي الأنسجة الأخرى التي ستتأثر بهذا المرض؟
3. ما هي المادة التي تسببت بالأذى المذكور في السؤال ؟2

### الفصل الثالث: بنية ووظيفة البروتين

**Chapter 3: Protein Structure and Function**  
أصبحت سيدة في الأربعين من العمر بالخرف والدعم العضلي Myoclonus والضعف وفرط توتر تشنجي (شناج) spasticity. وقد تظاهر لديها رنج مخيخي المنشأ cerebellar ataxia وقد أصيبت بالغبوية بوضعة منزوع المخ decerebrate posturing وذلك بعد ظهور العلامات العصبية ببضع أشهر، وقد أظهر التشريح المرضي للدماغ بعد الوفاة اعتلال دماغي إسفنجي المنظر وهو ما يتلائم مع مرض كروتزوفيلدت جاكوب creutzfeldt-jakob. يعتقد بأن عدة أشكال من الاعتلال الدماغي بما فيها داء كروتزوفيلدت حلوكوب تنتج عن البريونات (prions).

1. ما هو تركيب البريون الذي أدى إلى إصابتها بالاعتلال الدماغي؟
2. ما هي آلية الإصابة بالبريون؟

### الفصل الأول: مفهوم الحمض القلوي

#### Chapter 1: Acid-Base Concepts

أحضرت طالبة طب عمرها 28 سنة إلى غرفة الإسعاف وهي بحالة إغماء. ضغط الدم لديها 75/40 ونبضها 120، وكان معدل التنفس 32 وكانت تنفس بشكل سريع وعميق ويتميز نفسها برائحة فواكهية. وقد ذكرت والدتها بأنها كانت تدرس لامتحان كيمياء حيوية وبأنها كانت قلقة جداً بشأن ذلك الامتحان ولعدة أيام، وقد تناولت حقن يومية من الأنسولين منذ أن تم تشخيص داء السكري لديها في عمر 15 دون أن يكون هناك مضاعفات قبل ذلك. وقد أظهرت التحاليل الدموية ما يلي:  $pH = 7.2$  (الطبيعي 7.35-7.45)، عيار الغلوكوز هو 700 mg/dl، والبيكربونات 10.1 meq/l، كان  $pCO_2$  هو 22 mm Hg (الطبيعي 40-35mm Hg) وتزايد في فضوة الأنيون (anion gap).

1. ما هو سبب الحمض لديها (انخفاض pH)؟
2. ما هي أفضل السبل لعكاسة الحمض لديها؟
3. كيف يتعلق ارتفاع النض وتسارع التنفس مع الحمض الخلوتي لديها؟

### الفصل الثاني: بنية وخصائص الجزيئات الحيوية

#### Chapter 2: Structure and Properties of Biologic Molecules

أدخل إلى قسم الإسعاف مولودة أنثى عمرها 7 أيام بعد حمل كامل وكان لديها ضخامة كبد، يرقان، فشل في النمو وتوافق ذلك مع طرح سكاكر مرجعة واليومين في البول. كان المخاض والولادة طبيعيا وكذلك كان وزنها عند الولادة طبيعى 3.7 kg، وكانت قليلة التنامي وصعبة الإرضاع منذ

استمر الإسهال المؤلف من كميات كبيرة من سائل رائق لديها، وقد تماثلت للشفاء بعد معالجتها بالصادات الحيوية الفموية ومعاوضة السوائل والشوارد لديها.

1. ماهي الأحياء الدقيقة التي غالباً ما سنجدتها في البراز؟
2. ما هي الآلية الكيميائية الحيوية للإسهال المائي؟
3. ما هو سبب أصوات القلب الضعيفة وانخفاض الضغط الإنتصابي؟

### الفصل السادس: التحلل السكري وأكسدة البيروفات

#### Chapter 6: Glycolysis and Pyruvate Oxidation

راجع المستوصف طفل بعمر 9 سنوات مع شكوى تفيد بأنه كان يتصرف ويتكلم بغرابة (كما لو كان مخموراً). وقد أفادت والدته بأن ذلك كان يحصل في بعض الأحيان منذ كان عمره سنة واحدة. وكانت هذه النوبات تحدث بعد فترات إجهاء مثل مرض حموي febrile illness أو تعب. لدى فحص الطفل تبين وجود تسارع في التنفس وتسارع في معدل القلب، وكانت مشيته غير ثابتة وواسعة الخطوات وكان لديه ضعف في الأطراف. أظهرت التحاليل المخبرية ارتفاع اللاكتات بالدم (3.8 mM والطبيعي هو: 0.5-2.2 mM) وارتفاع البيروفات بالدم (0.36 mM، والطبيعي هو: 0.03-0.08 mM) بالرغم من أن نسبة اللاكتات/البيروفات كانت طبيعية. وقد وجد ارتفاع مماثل مع وجود نسبة طبيعية في اللاكتات/ البيروفات في السائل الدماغي الشوكي. كان الألانين مرتفعاً (855 μM) والطبيعي : (338-472 μM) كانت pH الدم حامضة بشكل طفيف جداً pH = 7.30 (الطبيعي 7.35-7.45). وكان سكر الدم والكتيون طبيعيين. لم تبد خزعة العضلات الهيكلية وجود ألياف حمراء مشرشرة .Ragged.

1. ما هو العوز الانزيمي الأكثر احتمالاً؟
2. كيف تحدد فيما إذا كان ذلك هو حمض ناتج عن ثغرة أنيونية high anion gap acidosis.

3. أوجد التشابه ما بين الإصابة بالبريون والتآزر في جزيئة الهيموغلوبين؟

### الفصل الرابع: الأنزيمات وعلم الطاقة

#### Chapter 4: Enzymes and Energetics

قام ذكر عمره 30 عاماً بتحديد موعد مراجعة لطيبه بسبب شعوره بضيق وانزعاج في صدره، وقد شعر بتلك الأعراض أثناء عمله في حديقته، وقد زالت بعد 20 دقيقة من الراحة. في المعاينة السابقة كان مستوى الكوليسترول لديه < 400 mg/dl إلا أنه لم يتبع الإرشادات المتعلقة بنظام حمية خافضة للكوليسترول. لم يبد فحصه السريري أي اضطرابات، إلا أن مستوى الكوليسترول الصيامي لديه كان 436 mg/dl (الطبيعي > 200 mg/dl) وقد وضع على دواء السيمفاستاتين simvastatin بجرعة 20 mg كل مساء، وتم وصف حمية خافضة للكوليسترول له.

1. حدد الفئة الدوائية التي ينتمي إليها السيمفاستاتين، وكيف تعمل تلك الفئة؟
2. يكون السيمفاستاتين فعال في مجال 1 nM، والذي هو أقل بثلاث أمثال الأفة للركازة. تحمل جزء من جزيئة السيمفاستاتين تشابه كبير بمتوسط في سبيل تشكيل الميفالونات Mevalonate من HMG-CoA ما هي الآلية المحتملة لتأثير هذا الدواء؟
3. لماذا تؤدي أدوية هذه الفئة إلى انحلال الريدات rhabdomyolysis مترافق مع بيلة الميوغلوبين؟

### الفصل الخامس: الأغشية الخلوية وتنبيغ الإشارات

#### داخل الخلوية

#### Chapter 4: Membranes and intracellular signal transduction

عادت طالبة طب عمرها 42 عاماً من بعثة طبية إلى غابة مطرية مدارية في أمريكا الجنوبية، وقد تظاهر لديها إسهال مائي، وغثيان ودوار. لدى إدخالها إلى المشفى كانت تعاني من أصوات قلب ضعيفة وانخفاض ضغط انتصابي، كما



ارتفاع حمض البول المصلي وانخفاض واضح في سكر الدم.  
ولم يتحول الفركتوز الوريدي إلى غلوكوز.

1. ما هو سبب التعب والغثيان والدوخة لديه؟
2. كيف يتم حصول الحمض اللبني؟
3. ما هو العضو الآخر الذي سيؤدي ضخامة؟

### الفصل التاسع: سبيل السكاكر الثانوية: الريبوز

#### الفركتوز والغالاكتوز

#### Chapter 9: Minor Carbohydrate Pathways: Bifose, Fructose, and Galactose

راجع العيارات ذكر أسود بعمر 27 سنة بشكوى التعب واصفرار عينونه وراحة يديه. كان لديه ارتفاع في سرعة القلب (HR = 95، الطبيعي 60-90) وشحوب حول الفم وفي قاعدة الأظافر. كان حجم الكبد لديه طبيعي. كان البيليرروبين الغير مباشر مرتفعاً و الهيموغلوبين منخفضاً (9.1 g/dL الطبيعي: 13.8-17.2 g/dL). كان قد تم وصف دواء البريماكين primaquine له لدى عودته من رحلة عمل مطولة إلى تايوان وذلك لعلاج الملاريا التي أصيب بها هناك.

1. كيف يمكن الربط ما بين الشحوب في قاعدة الأظافر وحول الفم لديه مع اللون الأصفر في عينونه وراحة يديه؟
2. كيف تتعلق الأعراض الواردة في السؤال 1 بأخذه للبريماكين؟
3. لماذا كان معدل ضربات قلبه متسارعة؟

### الفصل العاشر: استقلاب الحموض الدسمة والشحوم

#### الثلاثية

#### Chapter 10: Fatty Acid and Triglyceride Metabolism

أدخل طفل ذكر عمره 4 أشهر إلى المشفى بوضع سبات وبعد دخوله بوقت قصير تعرض إلى توقف القلب cardiac arrest وقد تم إنعاشه بنجاح. لدى فحصه تبين لديه ضخامة في القلب وضخامة في الكبد وكان لديه انخفاض في سكر الدم حيث بلغ غلوكوز الدم 15 mg/dL (الطبيعي 60-100

3. ما هو مسبب التظاهرات العصبية المشاهدة لدى المريض؟

### الفصل السابع: حلقة حمض الليمون، سلسلة نقل

#### الإلكترون، والفسفرة التأكسدية

#### Chapter 7: Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

اشتكى أستاذ للفيزيولوجيا بعمر 53 سنة من العمر من ألم في الفخذ أثناء ممارسة رياضة الجري لمسافة 4 ميل وذلك خلال إجراء الفحص الطبي السنوي له، لم يكن قد طرأ تغيير ملحوظ على برنامجه في الجري سواء من ناحية السرعة أو المسافة التي يقطعها. كان الألم يحدث فقط خلال الجزء الأخير من الجري ويتوقف مباشرة لدى الانتهاء. وقد كان يجري لمسافة 20-25 ميل أسبوعياً منذ كان في 35 سنة من العمر دون أي مضاعفات ملحوظة. ولديه قصة مخيرية عبارة عن ارتفاع الشحوم بالدم و تناول جرعة يومية عبارة من دواء الستاتين منذ عامين. كان البروفيل المخيري طبيعياً إلا أن قيمة الكرياتين فسفوكيناز (CPK) كانت مرتفعة 250 IU/L (الطبيعي: 20-200 IU/L)

1. كيف يمكن الربط بين تأثير دواء الستاتين وبين الأعراض لديه؟
2. ما هي المضاعفات الأخرى التي يجب أن يحذر المريض منها؟
3. ما هي الأحياز الخلوية التي تحتوي على كوانزيم Q (Coenzyme Q)؟

### الفصل الثامن: استحداث الغلوكوز واستقلاب

#### الغلوكوجين

#### Chapter 8: Gluconeogenesis and Glycogen Metabolism

تم فحص ذكر بعمر 6 سنوات من قبل طبيب العائلة بسبب حدوث تعب نوائبي وغثيان ودواخ. وقد وجد لديه في الفحص السريري ضخامة كبدية ملحوظة. أظهرت نتائج التحاليل المخيرية وجود حمض لبني، ارتفاع شحوم الدم،

3. ما هي الأنسجة التي تحمل الشذوذات الكيميائية الحيوية لدى هذا المريض؟

### الفصل الثاني عشر: استقلاب الحموض الأمينية والهيم

#### Chapter 12: Amino Acid and Heme Metabolism

أدخلت أنثى بعمر 8 أشهر قسم الإسعاف وهي تعاني من فقد الانتظام otaxia ونوبات من الصراخ. وقد أصيبت بالاهتياج بعد فترة قصيرة من فطامها وتغذيتها بحمية مختلطة كما عانت من تزايد في الإقياء. وكانت تعاني من النوم بشكل متزايد وصل بالنهاية إلى الغيبوبة بعد تناول وجبة غنية بالبروتين. أظهرت اختبارات وظيفة الكبد لديها ارتفاع طفيف في ناقلات الأمين، وبلغت مقدار الأمونيا في الدم  $290-700\mu\text{mol/L}$  (الطبيعي:  $25-40\mu\text{mol/L}$ ). كما كان الغلوتامين بالدم مرتفع أيضاً و pH الدم بلغت 7.5 (الطبيعي: 7.35-7.45). كان السيترولين دون حد الكشف بالدم إلا أن حمض الأوروتسي orotic acid كان مرتفعاً. وقد تحسن وضعها لدى وضعها على حمية منخفضة البروتين.

1. يشير ارتفاع الأمونيا بالدم لدى المريض إلى وجود خلل في حلقة البولة. استناداً إلى المعلومات المتوفرة ما هو العوز الأنزيمي الأكثر احتمالاً؟

2. كيف يمكن لارتفاع الأمونيا أن يؤدي إلى الشذوذات السلوكية المشاهدة لدى هذا المريض؟

3. كيف يساهم ارتفاع الأمونيا بارتفاع pH الدم؟

### الفصل الثالث عشر: تكامل استقلاب الكربوهيدرات والشحوم والحموض الأمينية

#### Chapter 13: Integration of Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Metabolism

أدخلت طالبة طب بعمر 29 سنة إلى قسم الإسعاف بحالة فقدان الوعي. كان ضغط الدم لديها (بوضع الاستلقاء) 90/45 والنبض 125، ومعدل التنفس 35. لدى رفعها إلى وضع الجلوس هبط ضغط الدم الانقباضي لديها إلى 40. أصوات القلب كانت طبيعية. أشار الفسي الطبي في غرفة

(mg/dL). لم يكن لديه حمض أو تخن ketosis لكن الأمونيا في الدم كانت مرتفعة ( $300\mu\text{g/dL}$ ، الطبيعي:  $>69\mu\text{g/dL}$ ). دراسات معمقة بينت أن تحمل الجلوكوز والفركتوز والغالاكتوز لديه كان طبيعياً. كان الجلوكوز الصيامي بعد 10 ساعات طبيعياً، إلا أن صياماً لمدة 32 ساعة أدى إلى هبوطه حتى  $66\text{ mg/dL}$  مصحوباً بارتفاع الشحوم الثلاثية في المصل. وقد أوقف الصيام بعد 32 ساعة نظراً إلى تطور اختلاجات معممة لديه وتوقف في القلب. تم إنعاشه وأعطى جلوكوز وريدي. أبدت خزعات الكبد والعضلات تراكم الشحوم المعتدلة.

1. هل يعتبر ضخامة الكبد وانخفاض سكر الدم مؤشر على وجود مرض ادخار الغليكوجين؟

2. ما هو سبب تراكم الشحوم المعتدلة في الكبد والعضلات لهذا المريض؟

3. ما الذي قد يكون السبب في توقف القلب والاختلاجات المرافقة لدى المريض؟

### الفصل الحادي عشر: استقلاب الستيروئيدات والشحوم الأخرى

#### Chapter 11: Metabolism of steroids and other lipids

كان طفل في الثالثة من العمر يعاني من فرط الضغط واحتباس السوائل. الدراسة المخبرية بينت أن الكورتيزول المصلي كان دون الحد الطبيعي ووجود ارتفاع في مقدار دي هيدرو ايباندرستيرون dehydroepiandrosterone وزيادة مقدار ACTH المصلي. بالرغم من أنه تم تحديد النمط الجيني على أنه XX من خلال التحليل الوراثي الخلوي إلا أن الأعضاء التناسلية تشير إلى أنه ذكر.

1. ما هو السبب الأكثر احتمالاً لحدوث ارتفاع الضغط واحتباس السوائل؟

2. لماذا تحمل هذه الطفلة المؤنثة جينياً أعضاء تناسلية مذكرة؟

من اللحم (ستيك) وكمية أكبر مما اعتاد من النيذ الأحمر. وهو عادة ما يحد من تناول اللحم الأحمر بسبب وجود قصة سابقة لحصى بولية تبين أنها مؤلفة من حمض البول. تحليل البول أكد ارتفاع حمض البول في البول مع وجود بللورات من البوليات. لدى إجراء الفحص السريري تبين ان نذيه ترفع حروري (38.3° C) وكان مفصل MTP دافئاً ومحمرأ. يبين تحليل الدم ارتفاع في معدل سرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) وارتفاع تعداد الكريات البيض. تم تشخيص هجمة نقرص لديه وتم معالجته بالكولشيسين وNSAID لعدة أيام إلى أن تناقص الألم. تم بعد ذلك وصف علاج طويل الأمد بالألوبيرينول allopurinol له.

1. لماذا تم وصف الكولشيسين له قبل الألوبيرينول؟

2. لماذا لم تتأثر جميع مفاصله؟

3. كيف يرتبط الاحمرار في مفصله ودفنه مع تعداد الكريات البيضاء وESR؟

## الفصل الخامس عشر: تنظيم واصطناع وإصلاح الدنا

### Chapter 15: Organization, Synthesis, and Repair of DNA

كان قد تم تشخيص وجود ورم ميلانيني خبيث Malignant Melanoma للتو لدى عاملة في مزرعة بعمر 25 سنة. وكان لديها حساسية للشمس خلال عمرها ولديها الكثير من النمش freckles ونقاط ابيضاض في المناطق المعرضة للشمس من جسمها. وهناك شذوذات أخرى في جلدها كتوسع الشعيرات telangiectasis والحماميات Erythema ونقص تصبغ Hypopigmentation. وقد تم تحديد موعد لها لإزالة الورم الميلانيني ووصف لها وقاية أكبر من الشمس.

ما هو المرض الجيني لدى المريضة الذي أدى إلى تعريضها إلى حدوث الميلانوما الخبيثة؟

ما هو المكون الطبيعي في الجلد الذي يحمي الدنا من أشعة UV؟ أين يتم إنتاجها وما هو مكان توزيعها؟

ما هو الشكل الأكثر شيوعاً لسرطان الجلد الناتج عن أشعة

الإسعاف إلى وجود رائحة فواكه في نفسها تبين في فحص البول وجود الغلوكوز والخلون. تحليل الدم بين ما يلي: الغلوكوز = 820 mg/dL، آزوت البولة الدموية (BUN) = 36 mg/dL (الطبيعي: 8-23 mg/dL)، PH=7.25 (الطبيعي: 7.35-7.45)، البيكربونات 10 mg/dL (الطبيعي: 21-30 mg/dL) والبوتاسيوم = 5.5 mEq/L (الطبيعي: 3.8-5.0 mEq/L) كان قد تم تشخيص مرض السكري المعتمد على الأنسولين لديها في عمر 13 سنة وكان مضبوطاً بشكل جيد لديها من خلال حقن أنسولين يومية بمقدار 20 U/day. أشار أهل المريضة إلى أنها كانت تدرس من أجل الامتحانات النهائية خلال الأيام الأربعة الماضية وكانت وحيدة في غرفتها معظم ذلك الوقت. وقد لاحظوا مدى توترها بسبب أدائها المتوسط خلال الفصل وبأنها كانت تخشى الرسوب في بعض موادها. كانت المعالجة بالأنسولين النظامي في محلول ملحي معادل التوتر مع البوتاسيوم ناجحاً وقد تم تخرجها في اليوم التالي.

1. لماذا كانت البولة الدموية BUN مرتفعة لدى المريضة؟

2. فسر ضغط الدم لدى المريضة وأعراض معدل ضربات القلب، وبين سبب الانخفاض الفجائي لضغط الدم الانقباضي في وضعية الجلوس؟

3. هل هناك علاقة ما بين الحالة النفسية للمريضة ووجود الحمض الخلوني؟ اشرح لماذا.

4. اشرح سبب ارتفاع K المصلي لديها لدى إدخالها، وبين سبب ضرورة إعطائه لها في نظام تستيل الخلول الملحي جنباً إلى جنب مع الأنسولين؟

## الفصل الرابع عشر: البورين – البيريميدين واستقلاب

### الكربون الوحيد

### Chapter 14: Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

راجع عيادتك ذكر بعمر 50 عاماً بأعراض ألم حاد وتورم في المفصل المشطي السلامي الأول (MTP). كان قد احتفل بعيد ميلاده الخمسون وتناول عشاء مؤلف من شريحة كبيرة

بضعة أيام ينظف كوخاً كان فارغاً لعدة أشهر بسبب موت شاغله بمرض معد. كان زرع مفرزات الحلق إيجابياً لجرثوم الدفتيريا من نوع كورني بكتريا Coryne bacterium diphtheriae.

UV وما هي خصائصه؟

## الفصل السادس عشر: انتساخ الرنا وضبط التعبير

الجيني

### Chapter 16: RNA Trabscription and Control of Gene Expression

1. ما هي الديدانات الجرثومية الأخرى التي تتشارك مع الديدان المنتج من جرثوم الدفتيريا بنفس آلية العمل. وما هي تلك الآلية؟
2. كيف كان من الممكن ان يصاب المريض بالعدوى عند تنظيفه للكوخ؟
3. ما هي خيارات العلاج المتوفرة للمريض؟

كان طفل من أصل هندي في السنة الثانية من العمر يعاني من عدد متزايد من الإلتانات، كان يتمتع بصحة جيدة عند الولادة إلا أنه ما لبث ان عانى من فقدان شهية كبير وأصبح لونه شاحباً. كان أهل الطفل يدعمون غذائه بالحديد لظنهم انه كان مصاباً بفقر الدم، إلا أن الحديد لم يساعد. تحليل الدم بين ان كريات الدم الحمراء لديه كانت تحتوي على الهيموغلوبين A<sub>2</sub> والهيموغلوبين الجيني إلا أنها لا تحتوي على الهيموغلوبين A. تم تشخيص فقر الدم كولي cooleys anemia (بتا ثلاسيميا متماثلة الألائل) وتم إعداد المريض لنقل دم متزامن مع علاج بالديفيروكسامين defero-xamine.

## الفصل الثامن عشر: الدنا المأشوب والتقانة الحيوية

أحضر طفل ذكر في الثالثة من العمر إلى طبيب الأطفال لأنه بدأ بالتعثر بالمشي ولديه صعوبة واضحة في الجري والقفز وصعود السلم. وقد أصبحت عضلات الربلة لديه متضخمة بشكل واضح. استخدم PCR المسح لطفرات الحذف لتأكيد تشخيص داء دوشين في الحثل العضلي Duchene Muscular dystrophy.

1. ما هو الأساس الجزيئي لمرض دوشين في الحثل العضلي؟
2. هل كان من الممكن التنبؤ بمرضه من خلال الأعراض المقدمة من أبويه؟
3. ما هي وظيفة الديستروفين Dystrophin؟

1. كيف يمكن أن تؤدي طفرات واقعة في مواضع ليست على الأكسونات إلى حدوث خلل في إنتاج مرسل الرنا mRNA الخاص بالبتا غلوبين الطبيعي.
2. يتطور لدى بعض المرضى المصابون بفقر الدم كولي حالة تعرف بأنها الاستدامة الوراثية للخضاب الجيني HPFH والتي تؤدي إلى زيادة حدة الأعراض. ما هو تأثير HPFH على منحني إشباع الأوكسجين؟
3. كيف يساعد الديفيروكسامين في معالجة مرضى الثلاسيميا الذين يتطلبون نقل دم منتظم؟

## الفصل التاسع عشر: التغذية

### Chapter 19: Nutrition

أدخلت طفلة بعمر 13 شهر من أصل إفريقي المشفى بشكوى فشل بالنمو. كانت والدتها قلقة لأنها لم تكن تستطيع النهوض لوضعية الوقوف وقد أصبحت ساقها مقوستان. سجلها التغذوي بين أنها تعتمد على الإرضاع الطبيعي بشكل كامل وترفض جميع الأطعمة الأخرى. كانت والدتها نادراً ما

## الفصل السابع عشر: اصطناع البروتين وتدركه

### Chapter 17: Protein Synthesis and Degradation

راجع أحد أفراد حفظ السلام في أمريكا الجنوبية العيادة بشكوى صداع، وألم في الحلق وحمى، كان مبحوحاً ومصاباً بسعال نحاسي (سعلة جافة)، كانت الجهة البلعومية الخلفية تبدي مادة رمادية غلافية فضفاضة. وقد أشار إلى أنه كان قبل

استراحة الغذاء وقد بدأ بملاحظة ضيق النفس خلال العام الماضي، إلا أن ذلك أصبح يحدث الآن حتى وقت الاستراحة. يبدي الفحص السريري صدر صهريجي بشكل برميل Barrel shaped مع انخفاض أصوات النفس في كلا الجانبين أبدى التصوير المقطعي المحوسب CT imaging نفاخ شامل للعينات Panacinar emphysema (بشكل غزل البنات). تم تشخيص عوز  $\alpha_1$  أنتسي تربسين لديه ووصف له حقن أسبوعية من  $\alpha_1$  أنتسي تربسين البشرية النقية.

1. ما هو سبب حاجة الرئة إلى فعالية  $\alpha_1$  أنتسي تربسين؟ وأين يتم إنتاجها؟
2. كيف يمكن التفريق ما بين النفاخ الناتج من التدخين وذلك الناتج عن عوز  $\alpha_1$  أنتسي تربسين؟
3. كيف يمكن الربط ما بين الصدر البرميلي الشكل وانخفاض إصغاء أصوات التنفس مع النفاخ؟

تناول اللحمة أو الخضراوات الخضراء كما كانت تتحاشى جميع مشتقات الألبان بسبب عدم تحمل اللاكتوز. كان نظامها الغذائي الأساسي يتألف من البيض ورقائق الذرة Corn flakes والبطاطا. كانت المريضة محتجة في المنزل عدا عن فترات قصيرة حيث كانت تخرج بلباس ثقيل. لدى إجراء الفحص الطبي تبين أن طولها ووزنها كانا ضمن معدل الخمس الأدنى fifth percentile. الموجودات الشعاعية بينت توسع في الصفائح المشاشية epiphyseal plates.

ما هو العوز التغذوي الذي يفسر هذه الأعراض؟

لماذا كانت الصفائح المشاشية تبدي توسع؟

ما هي الشذوذات الهيكلية الأخرى التي تتظاهر لدى مريض بهذا الداء؟

### الفصل العشرون: الكيمياء الحيوية للنسج

#### Chapter 20: Tissue Biochemistry

راجع ذكر بعمر 30 عاماً طبيب الأسرة بشكوى ضيق

تنفس متزايد dyspnea. يقوم بالرياضة في نادي صحي خلال



## إجابات حالات مرضية Case Studies Answers

النبض يتعلق بشكل غير مباشر وبطريقة أقل وضوحاً بالحمض الكيتوني، ذلك أنه يعود إلى معاوضة لهبوط ضغط الدم والذي يعود بدوره إلى هبوط حجم الدم. بقود نقصان حجم الدم في مرضى السكري الغير معالجين إلى البوال الناتج عن تزايد طرح السكر مع البول وتزايد التخلص من الأجسام الخلوئية.

### الفصل الثاني: بنية وخصائص الجزيئات الحيوية

#### Chapter 2: Structure and Properties of Biologic Molecules

1. تتلائم الأعراض الظاهرة مع الغالاكتوزيما الوراثي الكلاسيكي. تنتج جميع المشاهدات من تضخم الكبد والنوام والبرقان وفشل النمو من خلل وظيفة الكبد الذي يعود إلى تجمع الغالاكتوز-1-الفسفات. يتراكم هذا المستقلب بسبب الغياب الوراثي المنشأ لأنزيم الغالاكتوز-1-فسفات يوريديل ترانسفيراز galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) وإن تجمع الغالاكتوز-1-فسفات بالخلية الكبدية سوف يؤدي بدوره إلى زيادة إفاضة كمية الغالاكتوز في الدم والبول. إن ارتفاع البيليروبين (البرقان) يعود أيضاً إلى تخرب الخلية الكبدية بسبب الغالاكتوز-1-فسفات. الفركتوز هو سكر مرجع ويظهر في بول الأطفال المصابين بعدم تحمل الفركتوز الوراثي، إلا أن هذا الرضيع كان يتحمل الإرضاع بالسكروز والفركتوز. السوربيتول والغالاكتيتول هما أحوال سكرية وليسا سكاكر مرجعة بسبب عدم وجود مجموعة الدهيدية فيهما. المالتوز هو ثنائي سكاريد يهضم ليعطي الغلوكوز قبل امتصاصه من الأمعاء.
2. عادة ما يتطور لدى الرضع المصابون بالغالاكتوزيما الساد cataracts الذي يؤثر على عدسة العين. بالرغم من أن كريات الدم الحمراء (RBC) تحتوي بشكل طبيعي على أنزيم GALT إلا أن تعداد كريات الدم الحمراء الطبيعي للمريض تشير إلى عدم تأثر RBC من العوز الوراثي لأنزيم GALT. إن كل من عضلة القلب والعضب البصري و CNS هي مواضع عرضة للتخرب في كثير من الأمراض الإستقلالية، ولكن ليس للغالاكتوزيما.
3. إن ارتفاع الغالاكتوز بالمصل سوف يؤدي إلى زيادة انتشار الغالاكتوز إلى عدسة العين حيث تتحول إلى الغالاكتيتول بواسطة أنزيم الأدوز ريدوكتاز (هذا الأنزيم هو ذاته الذي يحول الغلوكوز إلى سوربيتول) يؤدي تراكم عديد الغول Polyalcohol هذا إلى تدرك بروتينات العدسة مؤدياً إلى حدوث الساد. في حال تم معالجة

### الفصل الأول: مفهوم الحمض القلوي

#### Chapter 1: Acid-Base Concepts

1. إن الإضافة Osis يعني طريقة أو سبيل، وغالباً ما يعني ارتفاع أو زيادة. في هذه المريضة، يعود الحمض acidosis إلى عملية التحريك المفرط للدهون. حيث أن نقطة الضبط الوحيدة لأكسدة الحموض الدسمة هي نقطة النيباز الحساسة للهرمون في النسيج الشحمية، لذا فجميع الحموض الدسمة المتحررة تؤكد من قبل الكبد بالمعدل الأعظم. قد يكون التوتر لدى المريضة العائد إلى اختبار الكيمياء الحيوية قد لعب دور بطريقتين: قد تكون قد نسبت أن تأخذ الأنسولين أو أن تكون هرمونات التوتر مثل الأبينفرين والغلوكوكورتيكويدات glucocorticoids قد عملت مناهضة للأنسولين مما رفع متطلباتها من الأنسولين. يشير ارتفاع سكر الدم لديها إلى أن جسمها لم يكن يحصل على الأنسولين الكافي مما أدى إلى فشل في كبت تحريك الحموض الدسمة الحرة من أنسجتها الشحمية. إن الأكسدة البائية المفرطة لتلك الحموض الدسمة قد قاد إلى إنتاج مفرط لأستيل التنيم A (acetyl CoA) في الكبد. يقوم السبيل التسريبي shunt pathway الذي يقوم بالتخلص من أستيل التنيم A المفرط بإنتاج الأجسام الخلوئية التالية: الأسيوأسيتات وبيتا-هيدوكسي بوتيرات ورفع مستوى هذين المستقلبين الحامضيين بالدم.
2. بما أن الحمض لديها كان ينتج عن التحرر الغير مضبوط للحموض الدسمة من النسيج الشحمية، لذا فإن الطريقة الأسلم المباشرة لمعالجة الحمض لديها هي باعطاء الأنسولين، لدى إزالة مصدر الأجسام الخلوئية عن طريق كبت تحريك الدهون، سوف تقوم الآليات الموقية الطبيعية التي تقوم بها الجمل الكلوية والتنفسية (بالإضافة إلى وقاءات الدم مثل البيكربونات والفسفات والهيموغلوبين) بإعادة الـ pH إلى المجال الطبيعي. حيث أن الأنسولين يؤدي إلى إعادة تنظيم Up-Regulation المصنفة داخل الخلوئية  $Na^+/K^+ATPase$ ، لذا فإنه من الأهمية إعطاء البوتاسيوم أيضاً ذلك أن الأنسولين سوف يؤدي إلى إزالتها السريعة من الدم.
3. إن توازن جملة البيكربونات سوف تراح باتجاه إنتاج  $CO_2$  من حمض الكربون مع ازدياد تركيز البروتون. لذا فإن الحمض الكيتوني سيزيد من معدل التنفس بغية التخلص من  $CO_2$  من الدم. حيث أن البروتونات ستتح مع البيكربونات لتشكل حمض الكربون، لذا فإن تركيز البيكربونات في الدم سينخفض. إن تزايد معدل

مثبطات تنافسية.

3. يعود انحلال الريبيدات المحرض بالسنتانينات إلى تأثيرها على اصطناع تميم الأيزيم Q (CoQ Coenzyme) يتضمن سبيل الكوليسترول متوسطات إيزوبرينويدية Isoprenoid والتي تستخدم في اصطناع الذيل الفحمي المؤلف من 10 وحدات لل CoQ. بالتالي فإن تثبيط اصطناع الكوليسترول سيحد من توافر وحدات الإيزوبرينويد اللازمة لإصطناع CoQ واللازمة أيضاً لعملية إضافة الريبينويد prenylation إلى البروتينات التكاملية للأغشية الخلوية (انظر الفصل 5). إن انخفاض تركيز CoQ سيؤدي إلى زيادة إنتاج O<sub>2</sub> الفعالة (ROI) التي تؤدي بدورها إلى تخراب المكونات الخلوية بواسطة الجذور الحرة. إن الخلية العضلية ذات الأذية الحادة سوف تسرب مكوناتها، مثل الميوجلوبيين إلى الدم مؤدية إلى حصول ارتفاع الميوجلوبيين الدموي Myoglobinemia وبيلة الميوجلولين Myoglobinuria.

### الفصل الخامس: الأغشية الخلوية وتنبغ الإشارات داخل

#### الخلوية

#### Chapter 4: Membranes and intracellular signal transduction

1. إن هذا المريض مصاب بالكوليرا، التي يسببها *Vibrio Cholerae*. ينتج هذا الجرثوم ثمة ذيفان يحرض الأعراض من خلال التدخل بالتوازن الشاردي في الأمعاء عن طريق تأثيره على بروتينات Gs في خلايا المعمة. لا يوجد مكون النهائي في هذا المرض فهو محرض بالذيفان. يمكن لبروتينات G أن تنتبط أيضاً بالذيفان المعوي الناتج عن *E. coli* المولدة للذيفانات المعوية Enterotoxigenic *E. coli* وهي من الأمعاء الدقيقة التي تؤدي إلى حدوث اسهال المسافرين.

2. يرتبط ذيفان الكوليرا بقوة بالفانغليوزيد GM<sub>1</sub> (Gm1 ganglioside) في أغشية الخلايا للأمعاء. يدخل موحود من الذيفان إلى السيترولازما ويشد إضافة الريبوزيل Ribosylation إلى بروتينات G عن طريق cAMP مؤدياً إلى تفعيلها الدائم. يؤدي ذلك إلى تنبيه نقل الكلور إلى لمعة الأمعاء، مؤدياً إلى حدوث إسهال إفرزي، لذا فإن ارتفاع cAMP في لمعة الأمعاء "يعادل" إفراز الماء والشوارد إلى اللمعة.

3. من الممكن أن يكون انخفاض الضغط الانتصابي ناتجاً عن نفاذ الحجم. إن تناقص حجم الدم يؤدي إلى تناقص إنتاج القلب من خلال نقصان طبيعة التحميل Preload. إن تناقص حجم الدم في حجرات القلب سيؤدي أيضاً إلى حصول ضغط أقل لدى إغلاق الصمامات أثناء الانقباض مؤدياً بالتالي إلى تناقص أصوات القلب.

المريض بشكل مبكر بحمية خالية من اللاكتوز يمكن عندها للسداد أن يكون قابلاً للعكس.

### الفصل الثالث: بنية ووظيفة البروتين

#### Chapter 3: Protein Structure and Function

1. تتألف البريونات من البروتينات فقط، يمكن للبريونات الحرة المؤشبة والخالية من التلوث بعوامل معدية غير محددة، إن تسبب اعتلال دماغي من المتوقع أن تتضمن العوامل المعدية مجين نووي من أجل تضاعفها. البريونات لا تتضاعف بسبل جينية، بل تقوم بتبديل البروتين البريوني البري النمط الذي ينتج بشكل طبيعي. 2. تتم العدوى بالبريونات عن طريق ابتلاع نسج مصابة مثل أنسجة الدماغ. إن البروتين البريوني مقاوم للبروتياز مما يسمح بامتصاصه من الجهاز الهضمي بشكله الكامل. لدى وصول البريونات الممتصة إلى الدماغ تخلق ألياف أميلويدية عن طريق التماس مع البريونات الطبيعية ذات النمط البري والتي تقوم بدورها بوظيفة غير مفهومة على سطح العصونات. تتحول البنية الثانوية للبروتين البريوني ذات النمط البري (PrP) من نمط الحزون  $\alpha$  ( $\alpha$ -helical) السائد إلى بني غنية بالصحيفة المطواة  $\beta$  (PrP<sup>sc</sup>). إن بنية الصحيفة  $\beta$  هي العامل الذي يضيف خاصية مقاومة البروتياز.

3. تشبه العدوى بالبريونات التآزر في الهيموغلوبين حيث أن كلامم يتضمن تحريض تغيير في هيئة البروتين من خلال التماس الفيزيائي. لدى ارتباط ثمة موحود ضمن جزئية الهيموغلوبين بالأكسجين فإنه يخضع لتبدل في الهيئة ويقوم من ثم بتحريض نفس التبدل في موحود مجاور من خلال التواصل من خلال التماس فيزيائي (كسر الجسور الملحية). وبشكل مشابه لدى حدوث تماس ما بين بروتين بريوني مع بروتين بريوني من نمط بري، فإن ذلك يحرض شكل جديد ثابت يتضمن إعادة ترتيب البنية الثانوية فيه. في كلتا الحالتين حدث تبدل في الهيئة من خلال التماس الفيزيائي.

### الفصل الرابع: الأنزيمات وعلم الطاقة

#### Chapter 4: Enzymes and Energetics

1. يصنف السيمفاساتين ضمن مجموعة مثبطات اصطناع الكوليسترول والتي تدعى الستاتينات statins وهي تعمل كمثبطات لأنزيم HMG-CoA reductase وتقوم بإحصار الخطوة البادئة والتي هي الخطوة المحددة لمعدل التفاعل في سبيل اصطناع الكوليسترول، وقد تم وصفها للمريض كمساعد للحمية الخافضة للكوليسترول.

2. الآلية الشائعة لجميع أدوية الستاتينات هي كونها مضاهي للحالة الإنتقالية. وهي من ضمن أقوى المثبطات الأنزيمية حيث تعمل بتراكيز منخفضة جداً، تتميز مضاهيات الحالة الإنتقالية ببنية تطابق الركيزة بعد أن تكون قد خضعت لتبدل بنيوي في الموقع الفعال لدى تحولها لتعطي المنتج. وحيث أنها تعمل في الموقع الفعال لذا فهي



ريدوكتاز وهي الخطوة المحددة لمعدل اصطناع الكوليسترول. إن الألم العضلي Myalgia لا يكون ناتج عن انخفاض معدل اصطناع الكوليسترول بل عن نقصان أحد طلائع سبيل اصطناع الكوليسترول أي الإيزوبرين Isoprene. تضاف هذه الوحدة الكارمة للماء والمؤلفة من خمسة فحوم إلى العديد من الجزيئات الحيوية لتساعد في إذابتها في البيئة الشحمية للأغشية في حال تميم الأنزيم Q، يتم بلمرة عشر وحدات إيزوبرين على شكل ذيل خطي كاره للماء (انظر الشكل 3.7) وترتبط به. إن انخفاض توافر الإيزوبرين بسبب الستاتين سيؤدي أيضاً إلى انخفاض كمية تميم الأنزيم Q في السلسلة الناقلة للإلكترونات مما يقود إلى نقصان النجاج الطاقي ATP في ميتوكوندريا العضلات.

2. في الحالات الحادة التي يكون المرضى فيها ذوي حساسية مفرطة لتأثير الستاتين، يمكن للألياف العضلية أن تصاب بأذية مرضية (اعتلال عضلي) مؤدية إلى حدوث انحلال الريبيدات مع فشل كلوي حاد ثانوي لبيئة الميوغلوبين. تنتج بيلة الميوغلوبين عن أذية حادة للألياف العضلية (انحلال الريبيدات) مما يسمح للميوغلوبين بالنسرب إلى مجرى الدم والعبور إلى البول. في هذه الحالة لدينا: كانت CPK مرتفعة بشكل طفيف مما يشير على إنذار مبكر وإن لم يكن مرضي. يتميز الاعتلال العضلي بقيم CPK أعلى من ١٠ أضعاف الطبيعي. من المضاعفات الأخرى التي قد تنتج عن الستاتينات حدوث الأذية الكبدية، والتي عادة ما تكشف بارتفاع أنزيمات ناقلات الأمين بالمصل. كانت اختبارات الدم لهذا المريض والتي شملت معايرة ناقلات الأمين طبيعية.

3- إن موقع ووظيفة تميم الأنزيم Q المعروف هي الغشاء الداخلي للمتقدرات، حيث هي مكون من سلسلة نقل الإلكترون.

### الفصل الثامن: استحداث الجلوكوز واستقلاب الغليكوجين

#### Chapter 8: Gluconeogenesis and Glycogen Metabolism

1. إن التعب والغثيان والدوخ هي جميعها تشكل أعراض انخفاض سكر الدم. عادة ما يكون تأثير سكر الدم المنخفض على الجملة العصبية المركزية (CNS) متوسطاً من خلال الجهاز العصبي المستقل ويمكن أن يؤدي أيضاً إلى حدوث التعرق والارتعاش والخفقان. يعرف تأثير انخفاض جلوكوز الدم على CNS بأنه اعتلال عصبي بنقص السكر Neuroglycopenia.

2. لحمض اللبني هو ناتج غير مباشر لزيادة البيروفات الذي يعود إلى زيادة تحلل السكر. إن هذا المريض مصاب بداء Von-Gierke's الذي ينتج عن عوز فعالية أنزيم جلوكوز-6- فسفاتاز. يؤدي كل من تحلل الغليكوجين واستحداث الجلوكوز في الكبد إلى إنتاج الجلوكوز-6- فسفات من أجل التحول إلى جلوكوز. إلا أن عوز الجلوكوز-6- فسفاتاز سيؤدي إلى إنتاج مفرط للجلوكوز-6- فسفات في الخلية. وهذا يؤدي إلى دفع طريق التحلل نحو تشكيل

### الفصل السادس: التحلل السكري وأكسدة البيروفات

#### Chapter 6: Glycolysis and Pyruvate Oxidation

1. يشير وجود كلاً من اللاكتات والبيروفات في أن واحد إلى فشل في استقلاب البيروفات. في حال كانت اللاكتات وحدها مرتفعة لكان ذلك مؤشراً على وجود ثمة حالة تسبب ارتفاع NADH مثل نقص التأكسج أو استهلاك الكحول. يمكن أن ينتج الفشل في استقلاب البيروفات عن عوز أنزيم البيروفات كاربوكسيلاز إلا أن ذلك أيضاً تم نفيه حيث أنه سيتزامن بتلك الحالة بانخفاض سكر الدم (مكان سكر الدم الطبيعي) كما يمكن أن يكون ناتجاً عن مرض متقدري mitochondrial disease إلا أن هذا الاحتمال مستبعد أيضاً وذلك بسبب غياب الألياف الحمراء المشرشرة (وجود الآليات الحمراء المشرشرة نوعي لتشخيص عوز المتقدرات). المسبب الوحيد الأكثر احتمالية لارتفاع البيروفات ديهدروجيناز هو عوز في معدن أنزيم البيروفات ديهدروجيناز أو أنزيم الفسفاتاز البيروفات ديهدروجيناز الذي هو ضروري للحفاظ على الشكل الفعال للمعدن.

2. تشير الفجوة الأنيونية anion gap إلى الأنيونات في المصل عدا عن البيكربونات والبوتاسيوم. عادة ما تمثل الفجوة الأنيونية بالبروتينات البلازمية (الطبيعي 16 mEq/L) إلا أنه عند تراكم الحموض العضوية مثل اللاكتات في المصل فإن القدرة الموقية الطبيعية للبيكربونات ستؤدي إلى استبدال الحمض العضوي بانيون البيكربونات. يشاهد هذا الارتفاع في الفجوة الأنيونية في الحديد من الحالات مثل داء السكري والتي تؤدي إلى حدوث حمض استقلابي.

3. يؤدي عوز معدن البيروفات ديهدروجيناز (PDC) إلى حرمان الدماغ من مصدر الطاقة الوحيد له، ذلك أنه يعتمد على الجلوكوز كلية كمصدر للطاقة عدا عن حالات المخمصة الفائقة (حيث يستطيع عندها استعمال الأجسام الخلية). بما أن PDC يقوم بربط البيروفات الناتجة عن تحلل الجلوكوز مع حلقة حمض الليمون والفسفرة التأكسدية لذا فإن انخفاض في معدل هذه الفعالية سوف يؤدي إلى انخفاض فعالية حلقة حمض الليمون. يمكن للدماغ أن يستخدم الحموض الأمينية التي يتم نقل الأمين فيها لتعطي مكونات في حلقة حمض الليمون، إلا أن كل حمض أميني يدخل في الحلقة يجب أن يقابل مع أستيل التميم A (acetyl CoA) من سبيل PDC. اعواز PDC تقود إلى شذوذات نمائية وتكسية كما يظهر في التصوير المقطعي المحوسب أو في التصوير بالرنين المغناطيسي. إن كل من ضمور الدماغ والتوسع البطني وعدم تكون الجسم القفني أو الأهرام النخاعية تتزامن في الكثير من الحالات مع عوز PDC.

### الفصل السابع: حلقة حمض الليمون، سلسلة نقل

#### الإلكترون، والفسفرة التأكسدية

#### Chapter 7: Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

1. إن أدوية الستاتينات هي مثبطات تنافسية لأنزيم HMG-CoA

ونقص سكر الدم. بالرغم من أن أمراض ادخار الغليكوجين غالباً ما تتظاهر بنقص سكر الدم وضخامة كبد إلا أن هناك نوع واحد فقط يؤدي إلى حدوث ضخامة قلب وبترافق بفشل قلبي. مع ذلك فإن الخزعات النسيجية في تلك الحالة كانت سبدي تراكم الغليكوجين ضمن الليوزومات وليس تراكم بالشحوم. كما أن داء فون جيرك (Von Gerke's) كان ليبيدي نقص سكر دم صيامي فيحدث خلال ساعات قليلة من بعد الوجبة الأخيرة وليس بعد 32 ساعة كما شوهد لدى هذا المريض. إضافة إلى ذلك فإن مريض داء فون جيرك سيظهر لديه كل من التحمض والتخثر لكن هذا المريض لم يكن لديه أي منهما.

2. لا تعتبر الشحوم المعتدلة المتراكمة مكونات طبيعية لأنسجة الكبد والعضلات. والسبب في وجودها يعود إلى عدم القدرة على نقل الحموض الدسمة إلى المتقدرات حيث تخضع إلى الأكسدة البائية. تزاح التراكيز المتزايدة من الحموض الدسمة الحرة إلى السبيل المسؤول عن تشكيل الشحوم الثلاثية بتلك الشروط وتتكدس الشحوم الثلاثية بشكل قطرات. إن ذلك يحدث بحالة الصيام فقط حيث يتم تحريك الشحوم الثلاثية من النسيج الشحمية إلى الأنسجة بطريق وحيد الإتجاه.

3. إن عضلة القلب نشيطة جداً وتعتمد بشكل كبير على الاستقلاب الهوائي للحصول على الطاقة. يكون إما الغلوكوز أو الحموض الدسمة مطلوبة من أجل الاستقلاب الهوائي لكن في هذا المريض يكون كلاهما قليلاً لتوفر أثناء الصيام. لا يستطيع هذا المريض اصطناع الغلوكوز، حيث أن الطاقة التي تزودها الحموض الدسمة الحرة تكون غير متوفرة بسبب عوز الكارنيتين. وبالمثل إن عوز الكارنيتين يمنع الاستعمال المباشر للحموض الدسمة من قبل عضلة القلب. يمكن لنقصان الطاقة الكبير أن يقود إلى عدم القدرة على إيصال دفعة استتارية وإلى توقف القلب. بالرغم من أن الدماغ لا يعتمد على الحموض الدسمة للحصول على الطاقة إلا أنه يمكن لنقص سكر الدم الفائق أن يفسر ظهور النوبات.

## الفصل الحادي عشر: استقلاب الستيروئيدات والشحوم

### الأخرى

#### Chapter 11: Metabolism of steroids and other lipids

1. لدى المريض عوز في فعالية  $\beta$ 11-هيدروكسيلاز. والزيادة الناتجة في دي أوكسي كورتيكوستيرون deoxycorticosterone يؤدي إلى احتباس السوائل الذي يعزى إلى احتباس الصوديوم. إن احتباس السوائل هو سبب فرط الضغط.

2. أدى تناقص الكورتيزول المفرز إلى أن قامت النخاسي بتحرير كميات متزايدة من ACTH كإشارة لمعاوضة نقص الكورتيزول، حيث أن ACTH ينشط أنزيم الديسمولا Desmolose الذي ينتج

البيروفات، إلا أن البيروفات المتشكلة ستمنع من الدخول إلى حلقة حمض الليمون ذلك أن الحموض الدسمة تقوم بإنتاج كميات كبيرة من الأستيل-CoA لذا يتم تحويل البيروفات باتجاه اللاكتات التي تتسرب إلى مجرى الدم.

3. تصبح النيببات الكلووية متضخمة أيضاً في هذا المرض وذلك يعود إلى نفس أسباب تضخم الكبد (مثال: تحفيز سننار الغليكوجين بواسطة G6p). تعتمد النيببات الكلووية على أنزيم الغلوكوز-6-فسفاتاز من أجل تحرير الغلوكوز الحر إلى الدوران ولدى ارتفاع تركيز G6P يتم تنشيط سننار الغليوكوجين لاصطناع الغليكوجين.

## الفصل التاسع: سبل السكاكر الثانوية: الريبوز الفركتور

### والغالكتوز

#### Chapter 9: Minor Carbohydrate Pathways: Bifose, Fructose, and Galactose

1. يعود الشحوب إلى فقر الدم. هيموغلوبين الدم اخفض من الطبيعي مما يشير إلى فقر الدم. عندما يكون فقر الدم ناتجاً عن انحلال دموي متسارع يتحرر عندها الهيموغلوبين إلى الدوران بكميات تفوق قدرة الكبد على عالى اقترانها من أجل تسهيل إطرحها. بالنتيجة يصبح البليروبين الغير مقترن والذي هو شديد الانحلال بالدم محتجراً ضمن الأنسجة، وخاصة في الأنسجة الشحمية كالجلد. بالتالي فإن اللون الأصفر الذي يشار له باليرقان يعود إلى ارتفاع البيللبروبين الغير مباشر.

2. لدى هذا المريض عوز بأنزيم غلوكوز 6 فسفات ديهروجيناز (G6PD) وهو اضطراب مرتبط بالصبغي X (X-Linkel) يشاهد في 15% من الذكور الأمريكيان السود. أدى تعرض كريات الدم الحمراء لديه إلى البريماكين إلى حدوث فقر دم انحلاي. يقوم البريماكين بخلق جذور  $O_2$  للحرة التي عادة ما تعدل بالغلوتاثيون بيروكسيدان. إلا أن مايدعم فعالية الغليوتاثيون بيروكسيداز هو NADPH الذي ينتج في سبيل البنتوزفسفات. لذا فإن عوز G6PD سينقص من NADP المتاح ومن قدرة الغلوتاثيون بيروكسيداز على حماية غشاء الكريات الحمراء من التخرب التأكسدي.

3. يكون المرضى المصابون بفقر الدم غير قادرين على نقل كمية كافية من الأكسجين إلى الأنسجة، مما يؤدي إلى زيادة معاوضة في معدل القلب. يمكن أن يترافق ذلك مع درجة متوسطة من ضيق النفس والذي يكون مؤشر آخر على نقصان الأكسجة في الدم.

## الفصل العاشر: استقلاب الحموض الدسمة والشحوم

### الثلاثية

#### Chapter 10: Fatty Acid and Triglyceride Metabolism

1. لدى هذا المريض عوز بالكارنيتين الذي يحدث أيضاً ضخامة كبد

التي من أجلها يتم تحريك الحموض الدسمة لدرجة أنها ستسكب من السبيل المولد للكيتون Ketogene لإنتاج الأجسام الخلية الحامضة. إن غياب الأنسولين يسمح بحدوث كلتا العمليتين بمعدلات أعظمية. وهذا ما يشابه حالة الصيام المطول حيث تهبط مستويات الأنسولين ويجب تحريك الحموض الأمينية والحموض الدسمة باتجاه الكبد من أجل إنتاج الغلوكوز.

2. يعود انخفاض ضغط الدم إلى ما دون الطبيعي إلى استنزاف الحجم يشير ظهور الغلوكوز والكيتون في البول إلى أنه يتم أيضاً سحب الماء من الدم، ذلك أن كلتا الجزيئيتين ترتبط بالماء. يشير مصطلح البوالة diabetes إلى البوال المفرط. إن ضغط الدم تابع للنتاج القلبي والمقاومة المحيطية. في هذه الحالة أدى حجم الدم المنخفض إلى خفض النتاج القلبي مؤدياً بذلك إلى خفض ضغط الدم. ارتفاع معدل القلب هي محاولة معاوضة الهدف منها الحفاظ على ضغط الدم بزيادة النتاج القلبي. يدعى انخفاض ضغط الدم لدى نهوض المريض إلى وضعية الجلوس بنقص ضغط الدم الانتصابي وهو يعود إلى عدم القدرة على السحب من جميعة الدم الموجود بشكل طبيعي بالجملة الوريدية والمتاح لزيادة النتاج القلبي.

3. كان هذا المريض تحت ضغط نفسي حاد لبضعة أيام، وقد تم خلال تلك الأيام ارتفاع كل مئة الأيبينفيرين (هرمونات الإجهاد قصير الأمد) وغلوكوكورتيكويد (هرمونات الإجهاد طويلة الأمد). يؤثر الأيبينفيرين بتحريك الحموض الدسمة الحرة مساهماً بذلك بحدوث الحماض الخلوني وكذلك بتحريك الغليكوجين الكبدي مساهماً برفع غلوكوز الدم. تتمتع الغلوكورتيكويدات بتأثير مضاد للأنسولين من خلال تأثيرها بالتنظيم التحتي لـ IRS-1 يعمل كلا الهرمونين على انقاص تأثير حقن الأنسولين للمريض. ليس من المعروف فيما إذا كانت حالة الإجهاد لدى الطالب قد قادتها أيضاً إلى إهمال حقن الأنسولين اليومية.

4. يتأثر تركيز  $K^+$  بشكل جزئي بمستويات  $Na^+/K^+-ATPase$  في الأنسجة يميل الأنسولين إلى التنظيم الخلوي لهذا الناقل الغشائي في حين يحصل تنظيم سفلي في حال غياب الأنسولين. لذلك كانت مستويات  $K^+$  المصلي لدى هذا المريض مرتفعة بسبب انخض نقلها الطبيعي إلى الأنسجة. من أهم عوامل الاخطار لمريض مصاب بوبية الحمض الخلوني يكمن في أن إعطاء الأنسولين الذي يترافق مع تنظيم علوي للناقل سوف يخلق وإن كان بشكل مؤقت هبوط حاد في التركيز المصلي للبتواسيوم. الإعطاء المتزامن لـ  $K^+$  مع الأنسولين سوف يمنع حصول هذا الانخفاض.

البريجنينولون Pregnenolone لذا فإن إنتاج البروجيستيرون سيزداد أيضاً. يعود ذلك إلى زيادة اصطناع التستوستيرون. الذي يؤدي إلى تذكير الأعضاء التناسلية.

3. يؤثر عوز  $\beta$ 11-هيدروكسيلاز في المنطقة الكيببية لقشر الكظر، حيث يتم تحويل 11-ديوكسي كورتيكوستيرون إلى كورتيكوستيرون. كما يؤثر في المنطقة الحزمية من قشر الكظر حيث يتم تحول 11-ديوكسي كورتيزول إلى الكورتيزول.

## الفصل الثاني عشر: استقلاب الحموض الأمينية والهيم

### Chapter 12: Amino Acid and Heme Metabolism

1. العيب الأكثر احتمالية هو الأورنيتين ترانس كاربامويلاز ornithine trans carbomoylase وإن أي عوز في ما قبل ذلك سيؤدي إلى ارتفاع السيترولين وكذلك الأمونيا، إلا أنه لا يوجد سيترولين في دم المريض. إضافة إلى ذلك فإن عوز الأورنيتين ترانس كاربامويلاز عادة ما يترافق مع ارتفاع في حمض الأوروتي orotic acid، ذلك أن تراكم الكاربامويل فسفات يؤدي إلى دفع سبيل اصطناع البيريميدين.

2. تعمل الأمونيا على الإخلال بالانتقال العصبي الطبيعي بعدة طرق. تؤدي الأمونيا إلى زيادة التريوفان عبر الحاجز الدموي الدماغي/ مما يقود إلى زيادة مستوى السيروتونين (serotonin) الذي هو أساس فقد الشهية في حال فرط الأمونيا في الدم. يترافق فرط أمونيا الدم المزمن أيضاً بازدياد الانتقال العصبي التثبيطي والذي يعود إلى التنظيم السفلي (Down-Regulation) لمستقبلات الغلوتامات بسبب تراكم الغلوتامات الخارج مشبكية. قد يقود ذلك إلى تراجع في الوظيفة الفكرية وتناقص في الوعي والغيبوبة. كما تؤدي الغلوتامات خارج الخلية إلى تفعيل مستقبل N ميثيل-D- أسبارتات (NMDA) مؤدية إلى حصول النوبات في فرط أمونيا الدم الحاد.

3. يمكن للأمونيا أن تطرح عن طريق الكلية من خلال نزع أمين الغلوتامين بواسطة أنزيم الغلوتاميناز وأنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز. تنتشر الأمونيا المتحررة في الخلايا النيبية إلى لمعة النيبات حيث تحتجز بشكل - أمونيا مشحونة عن طريق التفاعل مع البروتونات. إن هذا يؤدي إلى سحب البروتونات من الدم مؤدياً إلى رفع الـ pH. يحدث استهلاك آخر للبروتونات لدى تحول الـ  $\alpha$  كيتوغلوتارات الناتجة بواسطة أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز إلى غلوكوز عبر سبيل استحداث الغلوكوز.

## الفصل الثالث عشر: تكامل استقلاب الكربوهيدرات

### والشحوم والحموض الأمينية

### Chapter 13: Integration of Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Metabolism

1. تمثل ارتفاع البولة Bun تحريك الحموض الأمينية لاستخدامها في الكبد من أجل دعم استحداث الغلوكوز. إن هذا يحدث لنفس الأسباب

## الفصل الرابع عشر: البورين - البيريميدين واستقلاب

### الكربون الوحيد

### Chapter 14: Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

1. لا يعالج الكولشيسين ارتفاع حمض البول، لكنه يتدخل بالاستجابة

الطبقة القاعدية والطبقة الشائكة. وهي من ثم تتوضع بعيداً (على الطبقة المشمسة) عن النواة.

3. كارسينوما الخلية القاعدية هي أكثر أشكال سرطان الجلد شيوعاً، تنتج عن التعرض المزمن لأشعة UV. وهي سرطان غير نقلي يرتشح ضمن الأنسجة العميقة المجاورة للمنشأ، والتي عادة ما تكون تلك المناطق من الجسم المعرضة للشمس. تنشأ من طبقة الخلايا القاعدية للبشرة وتنتشر من ثم منها لتغزو الأدمة المبطنة.

### الفصل السادس عشر: انتساخ الرنا وضبط التعبير الجيني

#### Chapter 16: RNA Trabscription and Control of Gene Expression

1. يمكن إحصار اصطناع الرنا للبتاغلوبين الطبيعي بحدوث طفرة في موضع المحفر والتي تمنع ارتباط بوليميراز الرنا، أو بحدوث طفرة في موضع تضفير والذي سيمنع ترجمة mRNA وظيفي.
2. ينحرف منحني إشباع الأكسجين في مريض HPFH إلى اليسار، مشيراً إلى أنه أصبح ذو ألفة أعلى للأكسجين. وأن التأثير النفاغي لـ BPG 2.3 في النسيج سوف يسمح بإفراغ كافي لحمولة الأكسجين.
3. الديفيروكسامين deferoxamine هو عامل خالب يرتبط بالحديد بحيث يمكن استبعاده من الجسم. هناك ثمة حاجة للديفيروكسامين ذلك أن حالة فقر الدم تقود المعى إلى امتصاص حديد إضافي، والذي لا حاجة له في فقر دم كولي. قد تؤدي كمية الحديد الإضافية والمضافة عن طريق نقل الدم إلى حدوث انسداد بالحديد.

### الفصل السابع عشر: اصطناع البروتين وتدرجه

#### Chapter 17: Protein Synthesis and Degradation

1. تعمل كل من ذيفان الكوليرا وذيفان الشاهوق بنفس آلية عمل ذيفان الدفتيريا الذي تنتجه c.diphtheriae إلا أن لكل منها هدف معين. تدعى هذه الآلية بـ ADP-ribosylation حيث يتم تعديل البروتين المستهدف تساهمياً بإضافة ريبوز ادينين ثنائي الفسفات Adenine Diphosphoribose البروتين المستهدف في الكوليرا هو البروتين Gs في مخاطية الأمعاء أما في الشاهوق فهو بروتين Gi الواقع في أنسجة الطريق التنفسي.
2. كان المرض المعد الذي تسبب بقتل القاطن السابق هو c.diphtheriae كان الغشاء الكاذب المتشكل في المراحل المتقدمة للمرض قد قذف خارجاً بالسعال، حيث جف وتحول إلى غبار. إن الجرثوم المحتوى ضمن هذا الغبار ثابت بتلك الظروف لمدة أشهر.
3. عولج المريض بضغط ذيفان الدفتيريا والأريترومايسين. هناك ضرورة لضد الذيفان من أجل إنقاص كمية الذيفان الفعال، حيث يمكنه أن يستمر بقتل الخلايا. أما المضاد الحيوي فقد استخدم لوقاية المريض كيلا يصبح حاملاً بعد الشفاء.

1. يعمل الكولشيسين بإحصار بلعمة الكريات البيضاء مثل المعتدلات لبلورات اليورات. إن بلورات بولات الصوديوم فريدة من حيث أن بنيتها الإبرية تقوم بقبب الليزومات مودية إلى تحرير أنزيماتها الهاضمة إلى السيتوبلاسما. وهذا يحدث أيضاً في الأنسجة الزلالية مودية إلى تخرب تلك الأنسجة. يقوم التخرب النسيجي الناتج عن تأثير الأنزيمات الهاضمة بتطوير دورة تخريرية للمحافظة على ذاته بحيث يتم جلب المزيد من الكريات الحمراء إلى المنطقة المتأثرة. إن قطع الاستجابة البلعية سيقطع وينقص من العملية الالتهابية. تقوم خطة العلاج طويلة الأمد بالالوبيرينول بإحصار التشكل المفرط لحمض البول ويؤدي إلى زيادة متوسطات تدرج البورين مثل الهيبيوكزانيتين والكرانيتين. ليس لأي من هذين المتوسطين ميل لتشكيل البلورات وكلاهما منحل بالماء مما يسمح بالتخلص منهما بسهولة عبر الكلية.
2. تتأثر مفاصل الأطراف بتشكيل بلورات بولات الصوديوم لأنها أبرد من المفاصل المتوضعة مركزياً. تكون انحلالية بولات الصوديوم أقل في الأطراف الأبرد وتتبلور بسهولة أكبر. إن تركيز بولات الصوديوم هو نفسه في جميع المفاصل. يتشكل لدى الرضع المصابون بالنقرص الثانوي إما لداء ثون جيرك (أمراض ادخار الغليكوجين من النمط 1) أو لمتلازمة ليش نيهان Lesch-Nyhan زمل يرتقالي في الحفاض ذلك أن البول المشبع بحمض البول سوف يهبط إلى حرارة تسمح ببلورة حمض البول.
3. ينتج تعداد الكريات الحمراء وارتفاع ESR عن العملية الالتهابية. ينبه التخرب النسيجي الناتج عن التعرض للأنزيمات داخل الخلوية الهاضمة عملية التهابية فعالة والتي تستمر إلى أن يتم إصلاح التخرب النسيجي. يعود احمرار المفصل وسخونته إلى التأثير الموضعي للدواء التلقائي autacoids الذي يحرض على توسع الأوعية.

### الفصل الخامس عشر: تنظيم واصطناع وإصلاح الدنا

#### Chapter 15: Organization, Synthesis, and Repair of DNA

1. المريضة مصابة بجفاف الجلد المصطبغ Xeroderma pigmen-tosum وهو مرض جيني ينتج عن عوز واحد من أنزيمات إصلاح قطع الدنا الثمانية المختلفة (من XPA إلى XPG). التشوهات الجلدية المشاهدة جميعها وصفية لهذا المرض حيث إن غياب الإصلاح سيثبط الجينات الطبيعية ويخلق نساءل شاذة في الجلد. ينشأ النمش والنقاط البيضاء من نساءل لهذه الطفرات.
2. الوقاية الطبيعية من UV في الجلد تعود إلى بروتين الميلانين، والذي ينتج كلية من بلمرة التيروزين. تقوم حلقة التيروزين بامتصاص أشعة UV ومنعها من الوصول إلى النواة. يتم احتواء الميلانين ضمن جسيمات ميلانينية melanosomes والتي تنقل من الجسيمات الميلانينية المصنعة لها إلى الخلايا الكيراتينية keratinocytes في

2. تتمتع الصفيحة المشاشية بمناطق متعددة للنضج تنتهي بترسيب الكالسيوم (التعظم) في الجانب الجذلي. بحال وجود ترسيب طبيعي لـ  $Ca^{++}$  تتحرك منطقة التعظم بنفس معدل منطقة التكاثر. إلا أنه في حال حدوث ترسيب شاذ لـ  $Ca^{++}$  تتقدم منطقة التعظم بشكل أبطى مؤدية بالتالي إلى توسيع المسافة إلى منطقة التكاثر، مما يعطي شكل صفيحة مشاشية متسعة.
3. يبدي مرضى الرخد توهج في الإضلاع حيث تقابل الغضاريت. وهو ما يعرف بالمسبحة الراكيتية rachitic rosary كما يبدون توهج عام في النهاية السفلى للقفص الصدري نفسه harrison's groove.

### الفصل العشرون: الكيمياء الحيوية للنسج

#### Chapter 20: Tissue Biochemistry

1. هناك ثمة حاجة لفعالية الأنتي ترسيب في الرئة من من أجل تعديل الإلاستاز elastase المتحررة من المعدلات. تنتج ألفا-1-أنتي ترسيب في الكبد وهي مكونة ضمن بروتينات المصل. وهي تتواجد بشكل متوازن مع فعالية الإلاستاز في الرئة، حيث تقوم بوظيفة درع واقى من الحل البروتيني. تمتد نوعية التأثير إلى أبعد من الترسب إلى بروتيازات السيرين الأخرى.
2. النفاخ الناتج عن التدخين يكون متعلقاً بالمركز الفصيبي، في حين أن النفاخ الناتج عن عوز  $\alpha 1$ -انتي ترسيب فهو يكون موزعاً بشكل أكثر تجانساً وهو شامل للعنينة panacinar وهذا يتوافق مع الترسب المركزي للمادة الجسيمانية من التدخين.
3. ينشأ الصدر ذو الشكل البرميلي عن فرط النفاخ المزمن للرئتين. إن تناقص مساحة السطح الذي يعود إلى تآكل جدر الأسناخ يؤدي إلى حدوث تبادل غازي غير كافي وينقص أكسجة الدم. يعود تناقص صوت النفس أيضاً إلى فرط انتفاخ الرئتين. إن تناقص مساحة السطح في الرئتين يقود إلى نقصان مقاومة جريان الهواء وصوت أضعف من التذنبات.

### الفصل الثامن عشر : الدنا المأشوب والتفانة الحيوية

#### Chapter 18: Recombination DNA and Biotechnology

1. لدى مرضى الحثل العضلي دوشين حذف في الصبغي X يكون كبير بشكل كافي لإزالة واحد أو أكثر من الإكسونات من الجين منتجين بروتين ديستروفين غير وظيفي. يتم التعرف على الإكسونات المحذوفة باستخدام مشروعات للإكسونات الأكثر تعرضاً للحذف. يكشف الإكسون الناقص بغياب عصابة الدنا الخاص به لدى إجراء الرحلان الكهربائي والتصميم.
2. الحثل العضلي- دوشين هو اضطراب مرتبط بالصبغي X وليس من الضرورة أن يكون أي من الأبوين مصاباً. يساهم الأب بتقديم الكروموزوم Y في حين تحتاج الأم إلى البيل شاذ واحد فقط من أجل ظهور النمط الظاهري في السلالة الذكرية. بوجود البيل الطبيعي واحد في الدم يكون لكل ابن فرصة 50-50 في الإصابة بالمرض.
3. يساعد الديستروفين على ربط الألفاأكتينين  $\alpha$ -Actinin متوسطات خيوط الديسمين desmin المتوسطة بغمد الليف العضلي. وهو واحد من بين عدة بروتينات تساهم بترتيب الخيوط العضلية في العضلات الهيكلية.

### الفصل التاسع عشر: التغذية

#### Chapter 19: Nutrition

1. يعاني المريض من الرخد Rickets الذي ينشأ عن عوز فيتامين D cholecalciferol وهي لا تتعرض إلى كمية معتبرة من أشعة الشمس وتعتمد على والدتها للحصول على فيتامين D قوتي. إلا أن غذاء والدتها يتحاشى أغنى مصادر فيتامين D - أي منتجات الألبان - يتطلب النمدن الملائم للعظم كمية كافية من فيتامين D والذي يمكن الحصول عليه إما من التعرض لأشعة الشمس أو من الغذاء.

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :  
[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :  
[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :  
[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

تم رفع هذا الكتاب من طرف موقع exophy :  
[www.exophy.blogspot.com](http://www.exophy.blogspot.com)

# Elsevier's Integrated Biochemistry

By JOHN W. PELLELY

التشريح وعلم الجنين



الوراثة



الهيستولوجيا



علم المناعة والمكروبيولوجيا



العلوم العصبية



الباثولوجيا



الفارماكولوجيا



الفيزيولوجيا



يعد إيجاد الروابط فيما بين العلوم الأساسية أمراً حاسماً في السنوات الأولى للتدريب الطبي، ليس بهدف فهم مبادئ خلفيات المرض وحسب، وإنما بهدف تجاوز الامتحانات أيضاً. فما زال هذا التكامل يشكل تحدياً قاسياً...بخاصة عندما تتعامل أغلب الكتب والعديد من المقررات والفقرات مع منهج دراسي واحد في آن معاً.

يركز هذا العنوان ضمن سلسلة الزفائر المتكاملة... على جوهر معرفة الكيمياء الحيوية، ويربط هذه المعلومات مع النقاط الرئيسية في مناهج دراسية أخرى، كل ذلك بهدف واحد هو توفير الوقت المرجعي للقارئ.

يضع الكتاب بين يدي القارئ عدداً كبيراً من الأشكال التوضيحية الملونة بجودة عالية، بالإضافة إلى أسئلة تتناول حالات مرضية. كما يبرز الصيغ المرمزة بالألوان بهدف تسهيل الوصول إلى المرجع بسرعة وكذلك لتحسين فعالية الذاكرة.

