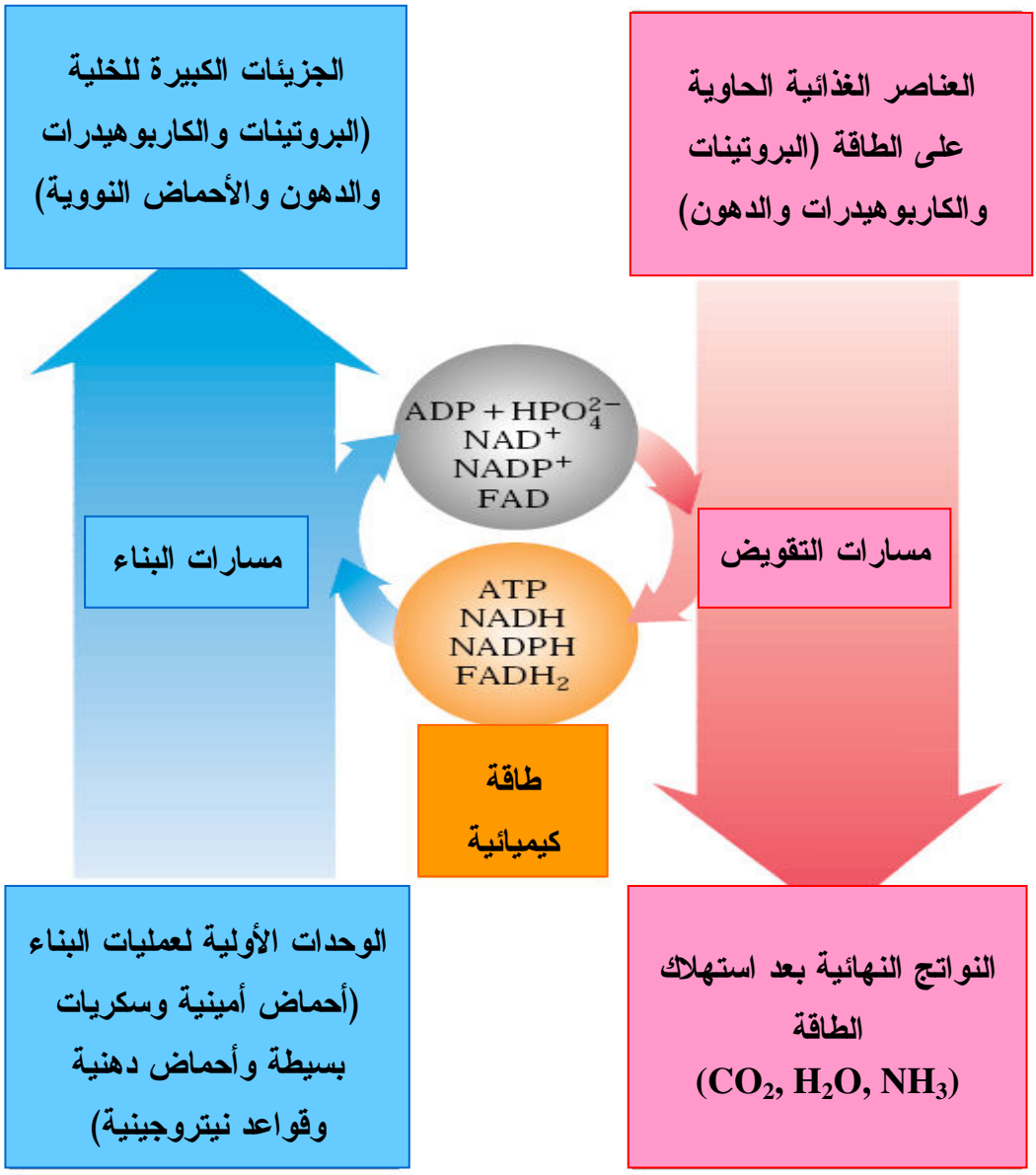
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل

الكيمياء الحياتية

الجزء الثاني



الأستاذ
د. طارق يونس احمد

الأستاذ المساعد
د. لؤي عبد علي الهلالي

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

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

تعريف شكل غلاف الكتاب

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

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

دار ابن الأثير للطباعة والنشر
جامعة الموصل

بسم الله الرحمن الرحيم

المقدمة

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

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

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

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

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

مساعدة وتسهيلات وسواها في سبيل إنجاز هذا الكتاب وأخيراً وليس آخراً نتقدم بالشكر والامتنان الى عوائلنا الكريمة على صبرهم وتوفيرهم الأجواء المناسبة والمؤازرة طيلة فترة تأليف الكتاب.

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

المؤلفان

الأستاذ
د.طارق يونس احمد

الأستاذ المساعد
د. لؤي عبد علي الهلالي

قسم الكيمياء / كلية العلوم
جامعة الموصل

محتويات

الجزء الأول بشكل مختصر:

الفصل الأول: الكيمياء الحياتية والفرضيات حول نشوء الحياة.

الفصل الثاني: الخلية ومكوناتها.

الفصل الثالث: الماء والمحاليل والأس الهيدروجيني في الجسم.

الفصل الرابع: الكاربوهيـــدرات.

الفصل الخامس: الأحماض الأمينية والببتيدات.

الفصل السادس: البروتينات.

الفصل السابع: الدهون.

الفصل الثامن: النيوكليوتيدات والأحماض النووية.

الفصل التاسع: الفيتامينات ومرافقات الإنزيمات.

الفصل العاشر: الإنزيمات.

الفصل الحادي عشر: الطـــــاقة الحياتيـــة.

الفصل الثاني عشر: الهورمونات.

الفصل الثالث عشر: التقنيات الحياتية.

محتويات

الجـــزء الثانـــي

الموضوع	الصفحة

الفصل الأول

مقدمة عن العمليات الأيضية

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

الفصل الثاني

أيض الكاربوهيدرات

مسار الكلايكولسيس..... 33
دورة كربس..... 50
دورة الكلايوكسليت..... 63
مسار الفوسفوكلوكونيت..... 68
إنتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية..... 77
مسار الكلايكوجينولسيس (تقويض الكلايكوجين)..... 90
تفاعلات التيار..... 94
بناء الكلايكوجين (الكلايكوجنزيس)..... 96
بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس)..... 99
دورة المادة الاساس..... 107
التركيب الضوئي..... 109

الموضوع	الصفحة

الفصل الثالث

أيض الدهون

المسارات التقويضية والبنائية للدهون..... 119

تقويض ثلاثي أسيل الكلسيرول (الكلسيريدات الثلاثية) 120

البناء الحياتي لأجسام كيتون..... 132

البناء الحياتي للأحماض الدهنية..... 139

تقويض الدهون المفسفرة..... 149

بناء الكلسيريدات الثلاثية..... 152

بناء الكلسيريدات المفسفرة..... 155

1- بناء الفوسفاتيديل إيثانول أمين..... 157

2- بناء الفوسفاتيديل كولين..... 158

3- بناء فوسفاتيديل سيرين..... 159

4- بناء فوسفاتيديل إنوسيتول..... 160

5- بناء فوسفاتيديل كلسيرول..... 161

6- بناء الكارديولايبين (ثنائي فوسفاتيديل كلسيرول) 161

بناء الدهون الأسفنجية 162

بناء الكوليستيرول..... 164

تقويض الكوليستيرول وبناء الأحماض الصفراء..... 167

إستر الكوليستيرول..... 169

الفصل الرابع

أيض البروتينات والأحماض الأمينية

بعض الملاحظات العامة على العمليات الأيضية للأحماض الأمينية والبروتينات..... 173

تقويض البروتينات 173

تقويض الأحماض الأمينية..... 177

1- إزالة مجموعة الأمين..... 178

2- نقل مجموعة الأمين..... 178

الموضوع	الصفحة

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

الفصل الخامس

أيض النيوكليوتيدات

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

الموضوع	الصفحة

تكوين رايبونيوكليوتيد البيورين من خلال مسار الإنقاذ..... 231
تنظيم بناء النيوكليوتيدات البيورينية..... 232
البناء الحياتي الحقيقي لرايبونيوكليوتيدات البريميدين..... 233
مسار الإنقاذ لتكوين اليوردين أحادي الفوسفات..... 236
اختزال الرايبونيوكليوتيدات الى الديوكسي رايبونيوكليوتيدات وتكوين الديوكسي ثايميدين..... 237
تنظيم التكوين الحياتي لرايبونيوكليوتيدات البريميدين..... 239
ملاحظات عامة عن التكوين الحياتي لينيوكليوتيدات البيورين والبريميدين..... 240

الفصل السادس

تكرار المعلومات الوراثية واستنساخها

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

الموضوع	الصفحة

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

الفصل السابع

بناء البروتين

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

الموضوع	الصفحة

الفصل الثامن

الدم

وظائف الدم..... 297

مكونات الدم..... 297

1- خلايا الدم الحمر 298

بناء كريات الدم الحمر ومدى عمرها..... 299

2- خلايا الدم البيض..... 302

أ- الخلايا الحبيبية..... 302

1- الخلايا العدلة..... 302

2- الخلايا الحمضة..... 303

3- الخلايا القعدة..... 303

ب- الخلايا اللاحبيبية..... 303

1- الخلايا اللمفاوية..... 303

2- الخلايا وحيدة النواة..... 304

3- الصفائح الدموية (الأقراص الدموية) 305

4- البلازما..... 306

البلازما والمصل..... 307

بروتينات البلازما..... 309

تخثر (تجلط) الدم..... 311

الخطوات التفصيلية لعملية تخثر الدم..... 312

مجاميع (او فصائل) الدم..... 313

أ- نظام ABO..... 314

ب- النظام الريصي (نظام رها)..... 315

تفاعلات ناتجة عن نقل الدم..... 316

تحلل الدم..... 317

حفظ الدم..... 318

الموضوع	الصفحة

الفصل التاسع

البول

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

الفصل العاشر

التغذية البشرية والهضم والامتصاص

مقدمة..... 337
بعض التعاريف المهمة عن التغذية..... 338
التوزان النتروجيني..... 338
الهضم والامتصاص..... 339
الهضم..... 339

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

الفصل الأول

مقدمة عن العمليات الأيضية

Introduction to metabolism

مقدمة

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

مقدمة عن الأيض (التمثيل) Introduction to metabolism

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

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

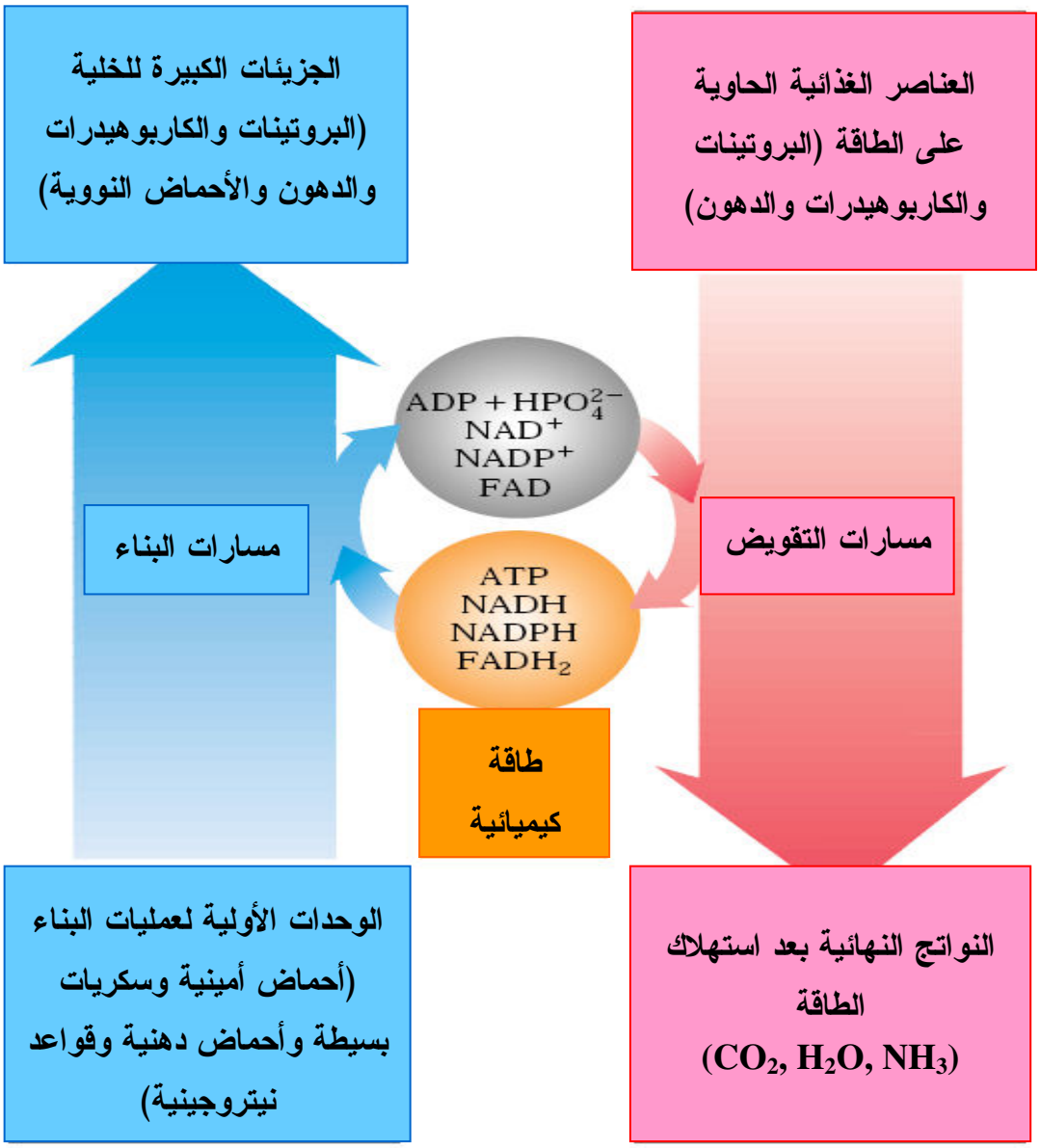
1- **المسارات البنائية Anabolic pathways:** والتي تتم من خلالها عمليات بناء جزيئات كبيرة من جزيئات صغيرة على سبيل المثال بناء البروتينات من الأحماض الأمينية أو الكلايكوجين من سكر الكلوكوز وتحتاج هذه المسارات الى طاقة.

جزيئات صغيرة (مثل الكلوكوز) + طاقة $\xleftarrow{\text{مسارات البناء}}$ **جزيئات كبيرة (مثل الكلايكوجين)**

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

جزيئات كبيرة (مثل الكلايكوجين) $\xleftarrow{\text{مسارات التقويض}}$ جزيئات صغيرة (مثل الكلوكوز) + طاقة

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



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

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

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

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

التفاعلات العضوية في المسارات الأيضية

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

1- حامضية - قاعدية Acid - base.

2- تساهمية Covalent .

3- أيونات معدنية Metal ions .

4- كهروبائية مستقرة (ساكنة) Electrostatic .

5- تقريبية Proximity catalysis .

6- تأثيرات دورانية Orientation effects .

7- أرتباطية للحالة الانتقالية Transition state binding.

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

1- تفاعلات نقل المجموعة Group- transfer reactions .

2- تفاعلات الأكسدة والاختزال Oxidations and reduction (Redox) reactions .

3- تفاعلات الحذف والأزمرة وإعادة الترتيب

. Eliminations, isomerization and rearrangement reactions.

4- تفاعلات تكوين أو تحطيم أواصر كاربون – كاربون Formation or degradation of C-C bonds

وفيما يأتي وصف لهذه التفاعلات أعلاه:

1- تفاعلات نقل المجموعة

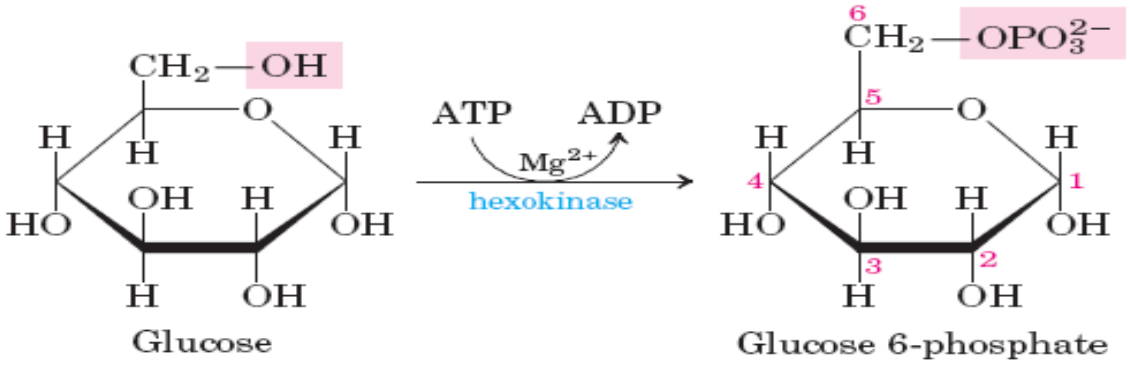
هناك عدة تفاعلات تتم من خلالها نقل مجاميع معينة والتي تتضمن في الغالب التفاعلات التعويضية النيوكليوفيلية Nucleophilic substitution reactions. وإن أغلب المجاميع التي تنتقل من مجموعة الى أخرى في التفاعلات الحيوية تتضمن:

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

$$CH_3\text{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}SCoA + H\text{-}SACP \xrightarrow[\text{transacylase}]{\text{Acetyl-CoA-ACP}} CH_3\text{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{-}SACP + H\text{-}SCoA$$

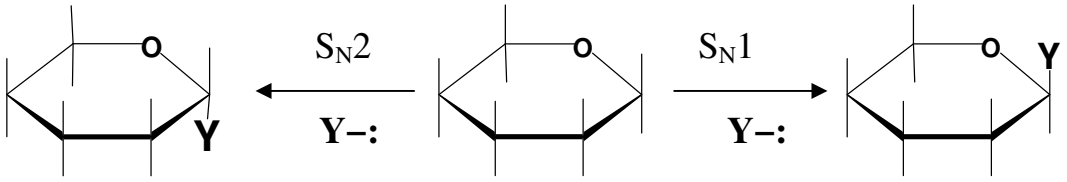
إذ يتم نقل مجموعة الأسيتايل من الأسيتايل مرافق الإنزيم A الى البروتين الحامل لمجموعة الأسيل بفعل الإنزيم الناقل لمجموعة الأسيل Transacylase في عملية بناء الأحماض الدهنية.

ب- **نقل مجموعة الفوسفات كما يلاحظ في** عملية فسفرة الكلوكوز (نقل مجموعة الفوسفات من ATP) في مسار الكلايكولسيس بإستخدام إنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase لتحويله الى كلوكوز 6- فوسفات، **كما في المعادلة أدناه :**



جـ- نقل مجموعة كلايكوسيل Glycosyl

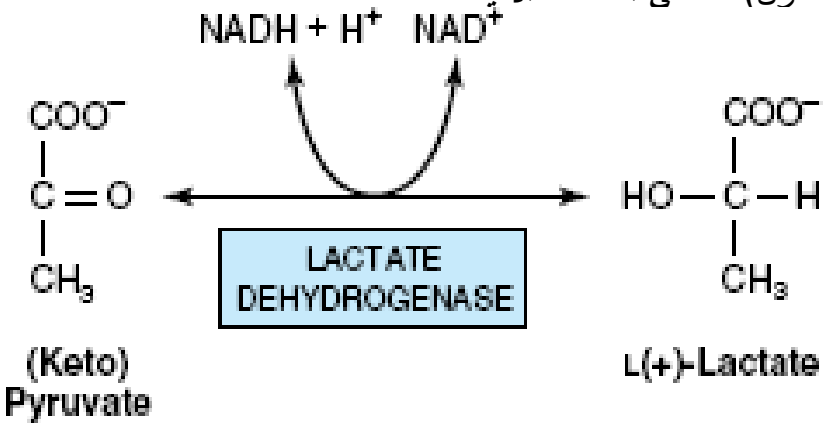
تتضمن تعويضات نيوكلوفيلية (S_N1 أو S_N2) لمجموعة الى أخرى في كاربون رقم واحد لحلقة السكر **(لاحظ الشكل أدناه):**



الشكل (2−1): التفاعلات التعويضية النيوكلوفيلية لجزيئة الكلوكوز.

2- تفاعلات الأكسدة والاختزال

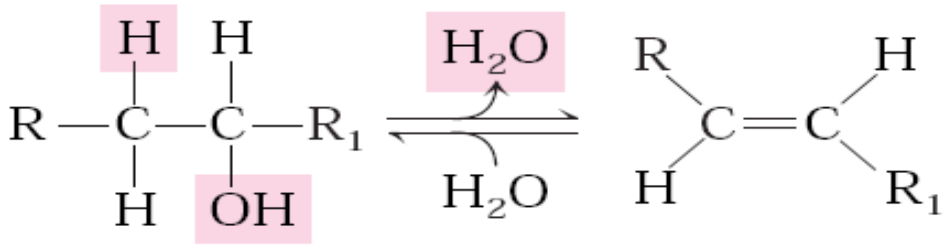
تتضمن تفاعلات الأكسدة والاختزال فقدان أو اكتساب إلكترونات. وهناك عدة تفاعلات في المسارات الأيضية تتضمن هذا النوع من التفاعلات التي تحدث فيه عملية انكسار أواصر كاربون- هيدروجين مع فقدان إلكترونين مزدوجين وانتقالهما الى مستقبل لهذه الالكترونات وهي على سبيل المثال FAD او NAD^+، فمثلا تحول البايروفيت الى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



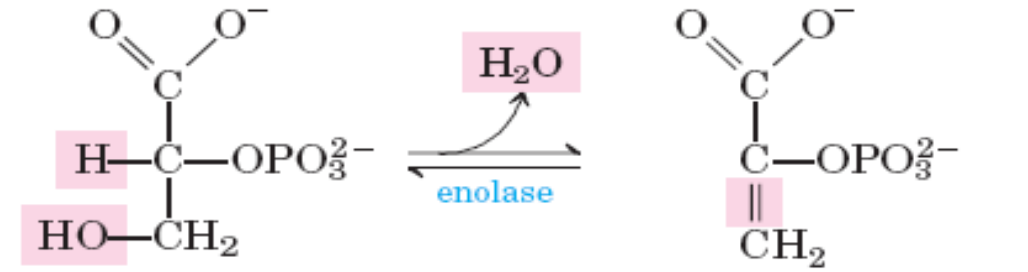
3- تفاعلات الحذف والأزمرة وإعادة الترتيب

أ- تفاعلات الحذف لتكوين أواصر مزدوجة بين كاربون و كاربون (C = C):

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

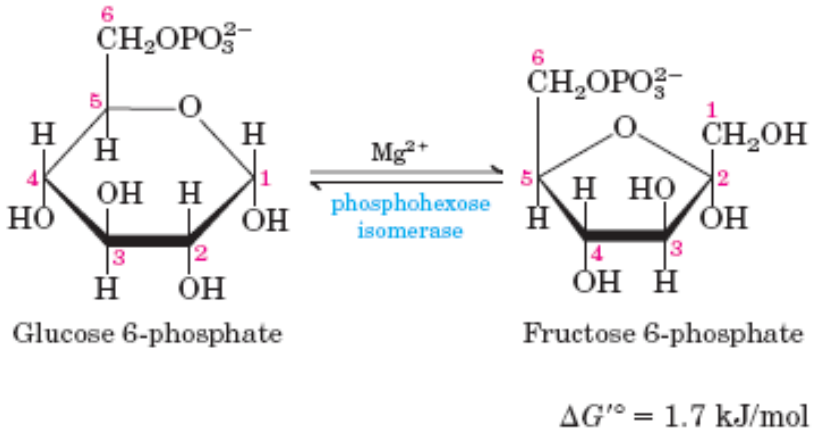


إذ إن عملية الحذف يمكن أن تأخذ أيزومر ترانس trans أو أيزومر سيز cis استناداً الـــى ميكانيكيـــة الحذف كما في تفاعل إنزيم الإينوليز Enolase في مسار الكلايكولسيس(**كما المعادلة أدناه** في تحول 2- فوسفو كلسيريت الى فوسفو إينول بايروفيت) أو تفاعل إنزيم فيوماريز في دورة حامض الستريك والـــذي سيتم ذكره لاحقاً.



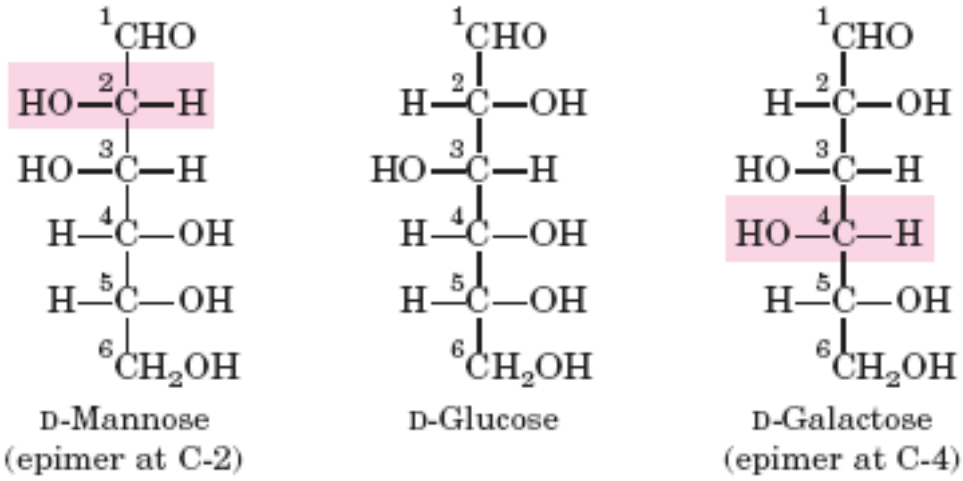
ب- تفاعلات الأزمرة:

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



إن الرسمزة Racemization تعد حالة خاصة من تفاعلات الأزمرة والتي يحـــدث فيهـــا تكـــوين مركبين العلاقة بينهم صورة مرآة للأخر. أما مركبات الإبيمر Epimers فهي تلك المركبات التي تختلف عن بعضها بموقع مجموعة واحدة فقط حول مركز كايرالي Asymmetric واحد للمركبات التي تحتـــوي علـــى

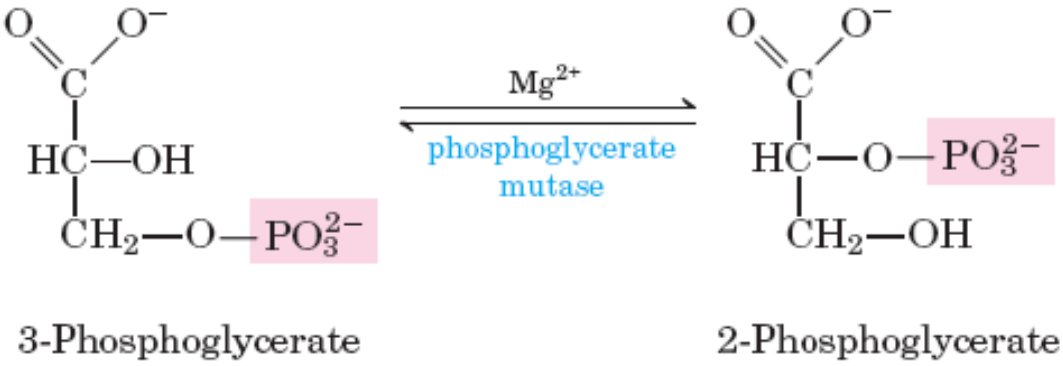
أكثر من مركز كايرالي واحد كالعلاقة بين الكالكتوز والكلوكوز فهما C4 إبيمر والكلوكوز والمانوز فهما C2 إبيمر كما موضحة في **الشكل ألاتي:**



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

جـ- تفاعلات إعادة ترتيب:

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

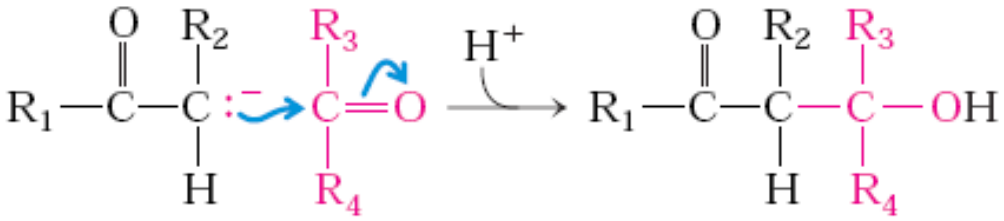


4- تفاعلات تكوين أو تحطيم أواصر كاربون- كاربون

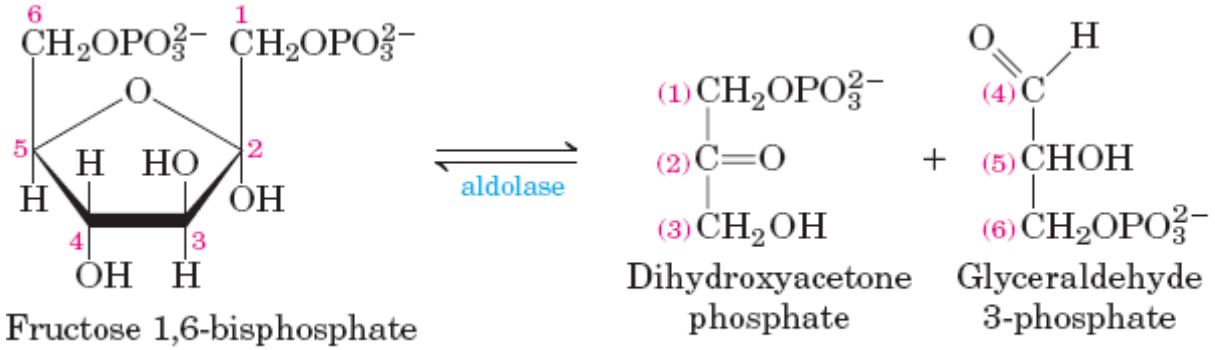
تفاعلات تكوين وتحطيم اواصر كاربون- كاربون تعد الأساس في المسارات التقويضية والبنائية فعملية تقويض (أكسدة) الكلوكوز الى CO_2 تتضمن خمسة انقسامات بينما عملية بنائه تتضمن عمليات عكسية لها.

تتضمن العديد من التفاعلات البنائية مهاجمة الكاربانيون Carbanion النيوكليوفيلي في الجزيئة الأولى على ذرة الكاربون الالكتروفيلية في الجزيئة الثانية وإن أغلب الذرات الالكتروفيلية تأخذ تهجين sp^2 في ذرة الكاربون للكاربونيل في الألديهايدات والكيتونات والإسترات و CO_2 . **هناك ثلاثة أنواع من هذه التفاعلات:**

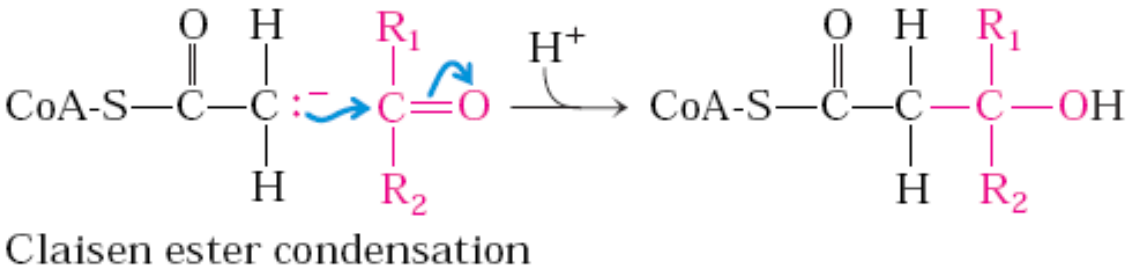
أ- **تكاثف ألدول** Aldol condensation بين الألديهايد والكيتون والذي يتكون من خلاله بيتـــا هيدروكـــسي ألديهايد او كيتون، **كما في المعادلة ألاتية:**



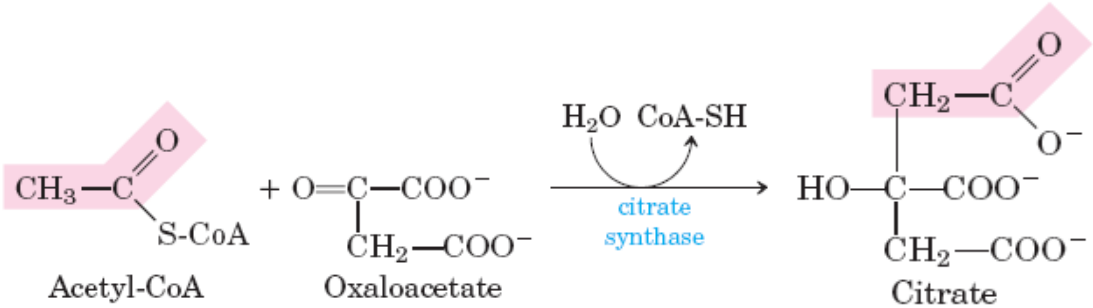
ومثال على ذلك عملية انشطار فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفات الى ثنائي هيدروكسي أســيتون فوســفات (DHAP) Dihydroxyacetone phosphate و كلـــــــــــــسيرألديهايد 3- فوســــــــــــــفات Glyceraldehyde 3-phosphate (GAP) بفعل إنزيم الدوليز Aldolase **كما في المعادلة الآتية:**



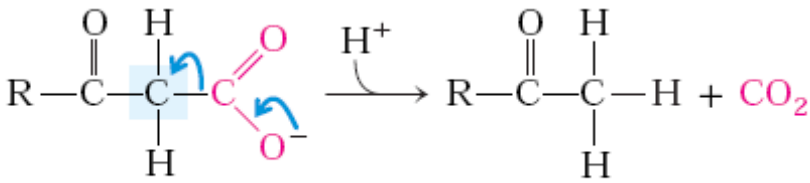
ب-**تكاثف كليزن إستر** Claisen ester condensation والذي من خلاله يتفاعل الكيتون مع الأسيتايل مرافق الإنزيم A بهيئة كاربانيون ليتكون بيتا- هيدروكسي كيتون أو ألديهايد:



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

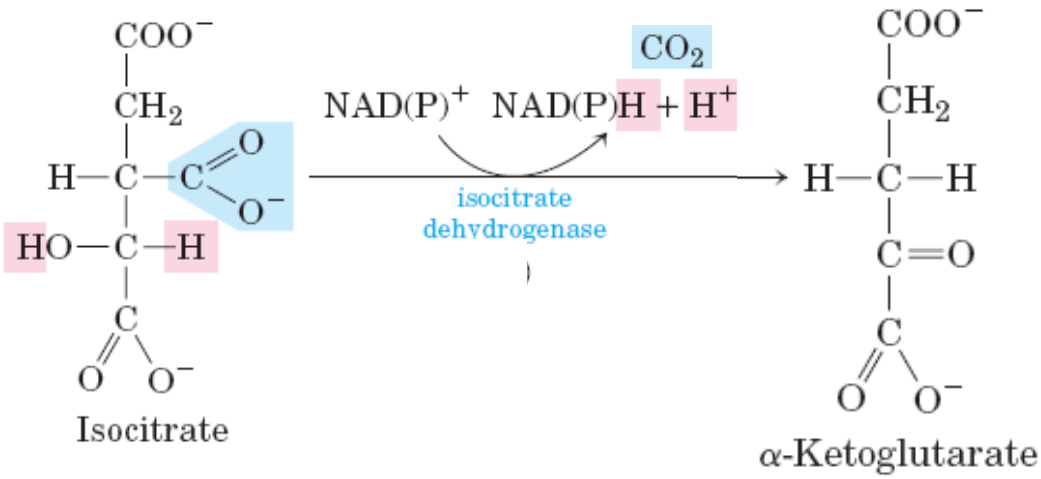


جـ- ازالة CO_2 Decarboxylation من بيتا- الأحماض الكيتونية β-Keto acid كما في **المعادلة العامة الآتية:**



Decarboxylation of a β-keto acid

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

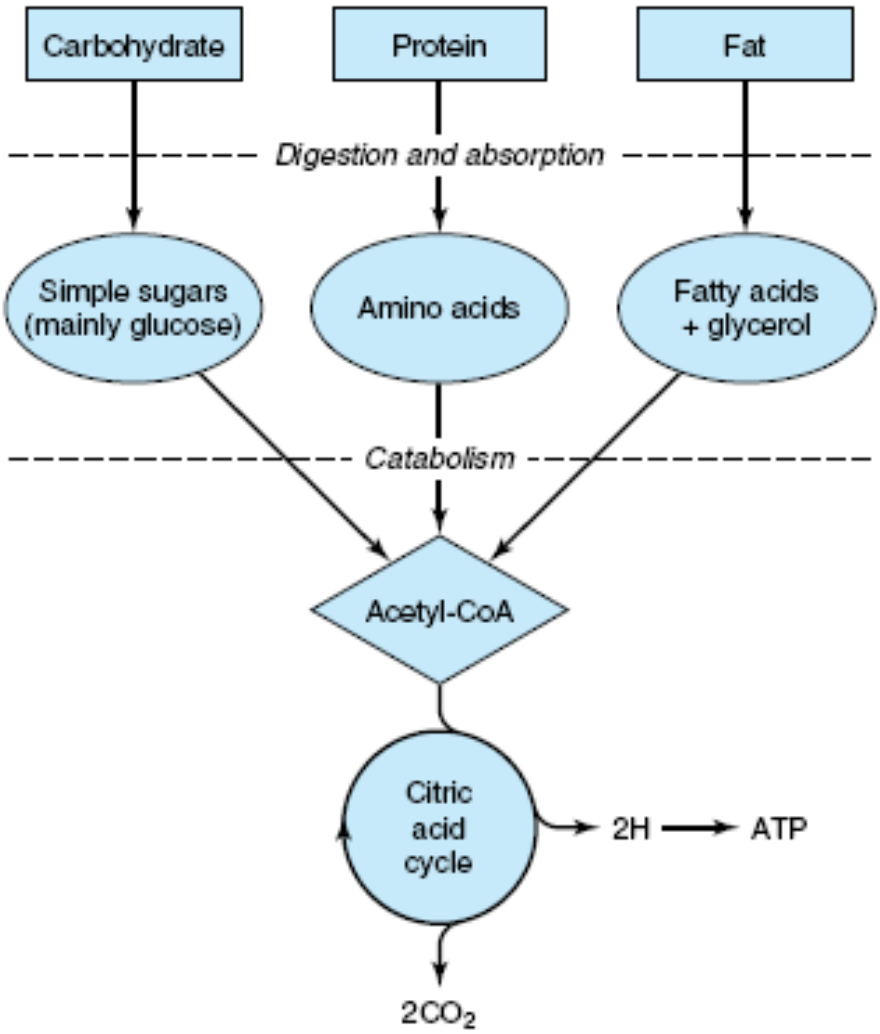


مراحل العمليات الأيضية الأساسية

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

يتأكسد الى ثاني أوكسيد الكاربون والماء في **المرحلة الثالثة** والأخيرة خلال دورة حامض الستريك لإنتـــاج طاقة ومرافقات إنزيمية مختزلة مختلفة مثل NADH و $FADH_2$.

أما **العمليات البنائية فتتم أيضاً بثلاث مراحل** والتي تأخذ عكس عمليات التقويض اذ يبدأ البناء بالوحـــدات البنائية الصغيرة القادمة أصلاً من المرحلة الثالثة للعمليات الايضية التقويضية، فعلى سبيل المثال تبدأ عمليـــة بناء الدهون بأخذ مركبات من المرحلة الثالثة للتقويض(التي تعد المرحلة الأولى في البناء) كمجاميع الأسيتايل الناتجة لتكوّن الأحماض الدهنية في المرحلة الثانية وأخيراً في المرحلة الثالثـــة تتكـــون الـــدهون بإضـــافة الكلسيرول الى الأحماض الدهنية.

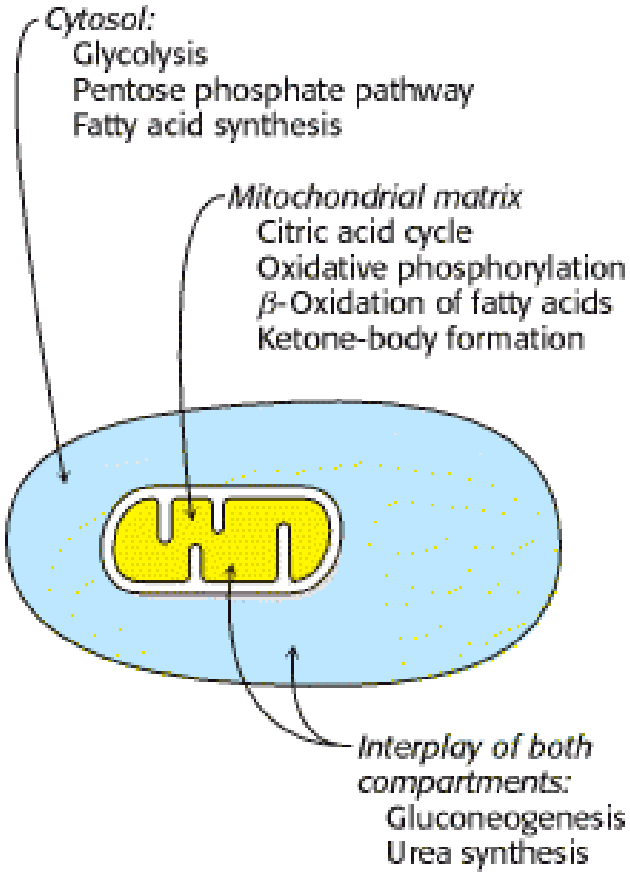


الشكل (4-1): مراحل العمليات الأيضية التقويضية التي يتم من خلالها تحويل الكاربوهيدرات والبروتينات والدهون الى وحدات بنائها (في المرحلة الأولى)، ثم تتحول الوحدات البنائية الـــى أســـيتايل مرافـــق الانزيم A Acetyl-CoA (في المرحلة الثانية) أما في المرحلة الثالثة تتأكسد جزيئات أسيتايل مرافق الانزيم A لإنتاج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

تنظيم المسارات الأيضية

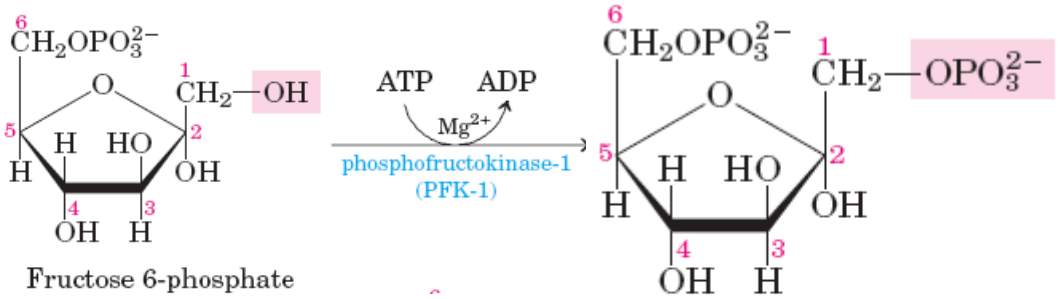
يتم تنظيم المسارات الأيضية المختلفة في الجسم باستخدام نقاط سيطرة على العمليات وباتجاهات عدة منها:

1- **تخصص مواقع العمليات الايضية Compartmentalization:** إن لكل عملية أيضية موقعاً تتحدد فيه عملها فمثلاً مسار الكلايكولسيس ومسار الفوسفوكلوكونيت وبناء الأحماض الدهنية تحدث في السايتوبلازم بينما عمليات تقويض الأحماض الدهنية ودورة كربس والفسفرة التأكسدية وتكوين أجسام كيتون تحدث في المايتوكوندريا. وهناك عمليات مشتركة في الموقعين (السايتوبلازم والمايتوكوندريا) مثل بناء اليوريا أو بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس) (**الشكل 5-1**).



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

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

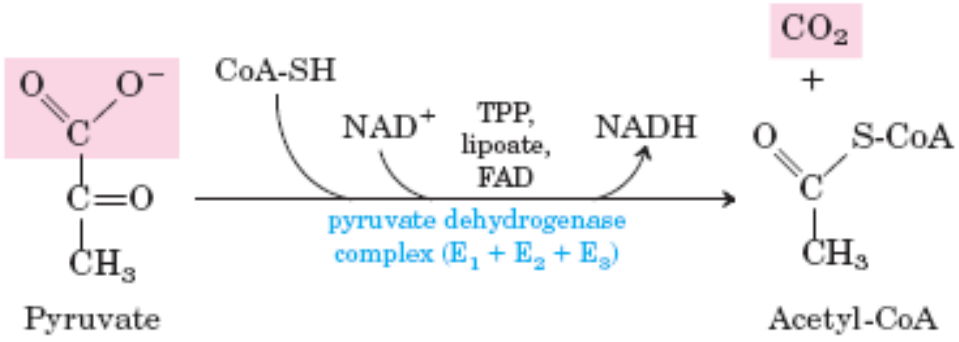


$\Delta G'^{\circ} = -14.2$ kJ/mol

إذ تعد هذه الإنزيمات مواقع سيطرة تنظيمية يمكنها التحكم في اتجاه المسار الأيـــضي. **وتـــتم الـــسيطرة التنظيمية على الإنزيمات بطريقتين:**

أ- **التنظيم الألّوستيري Allosteric regulation:** إن الإنزيمات المنظّمة تحتوي على مـــوقعين الأول تحفيزي (الموقع الفعال) اذ ترتبط المادة الأساس فيه، والأخر تنظيمي ترتبط فيه إما المؤثر الموجـــب Positive effectorفتزيد من فعالية الإنزيمات او المؤثر السالب Negative effector الذي يقلل من فعاليتهم (راجع الفصل العاشر من الجزء الأول).

ب- **التحويرات التساهمية Covalent modification:** تعد عملية التحويرات التـــساهمية (كالفـــسفرة مثلاً) لبعض الإنزيمات المنظّمة مفتاح المـــسار فـــي العمليـــات الأيـــضية فمـــثلاً إنـــزيم بايروفيـــت ديهيدروجينيز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex الذي يعمل على تحويل البايروفيـــت الى أسيتايل مرافق الانزيم A (**المعادلة أدناه**) يثبط بالفسفرة ويتنـــشط بإزالـــة الفـــسفرة أمـــا إنـــزيم كلايكوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase فيتحفز بعملية الفسفرة وبالتالي تتنشط تفاعلات التيار وبإزالة الفسفرة تتوقف العملية (التي سيتم شرحها لاحقاً فـــي عمليـــة تقـــويض الكلايكـــوجين) فالتحويرات التساهمية ومنها الفسفرة وإزالة الفسفرة تعد احد الوسائل التنظيمية المهمة فـــي العمليـــات الأيضية.



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

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

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

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

الإنزيمات في المسارات الأيضية

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

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

7- **ديهايدرتيز Dehydratase:** تعمل على إزالة الماء لتكوين أصرة مزدوجة في مادة الأساس.

8- **هايدروليز Hydrolase:** تعمل على التحلل المائي بإضافة الماء لكسر أواصر معينة.

9- **إستريز Esterase:** تعمل على التحلل المائي لآصرة إستر لتكوين كحول وحامض كاربوكسيلي.

10- **هيدروكسليز Hydroxylase:** تعمل على إضافة مجموعة الهيدروكسيل (-OH) الى مادة الأساس بوجود فيتامين C .

11- **سنثيز Synthase:** تعمل على ربط جزيئتين مع بعض (بناء) بدون تحلل أصرة بايروفوسفات Pyrophosphate (بدون استخدام جزيئة ATP).

12- **سنثتيز Synthtase:** تعمل على ربط جزيئتين مع بعض (بناء) باستخدام جزيئة ATP.

13- **أوكسيديز Oxidase :** تعمل على أكسدة مادة الأساس بإضافة O_2 وإزاحة ذرتي هيدروجين منها وبوجود مرافق إنزيمي مؤكسد.

14- **ريدكتيز Reductase :** تعمل على اختزال مادة الأساس بإضافة ذرتي هيدروجين أليها وبوجود مرافق إنزيمي مختزل(NADH).

15- **ديهيدروجينيز Dehydrogenase :** تعمل على إزالة ذرتي هيدروجين من مادة الأساس وبوجود مرافق إنزيمي مؤكسد(NAD^+).

16- **أوكسيجنيز Oxygenase:** تعمل على إدخال O_2 الى مادة الأساس.

17- **ترانس أمينيز Transaminase(وتعرف أيضاً بأمينو ترانسفيريز Amino transferase):** تعمل على نقل مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية الى الأحماض الكيتونية وبوجود فيتامين B_6 (بيرودوكسال فوسفات).

18- **ترانسفيريز Transferase:** تعمل على نقل مجاميع وتختلف تسميتها باختلاف نوعية المجموعة التي تعمل على نقلها فعلى سبيل المثال تسمى مثيل ترانسفيريز Methyl transferase عند نقل مجموعة المثيل ($-CH_3$) او فوسفوترانسفيريز Phospho transferase عند نقل مجموعة الفوسفات.

19- **ميوتيز Mutase:** تعمل على نقل مجموعة من موقع الى آخر ضمن نفس جزيئة مادة الأساس.

20- **أيزوميريز Isomerase:** تعمل على تحويل (تغيير) المتناظرات Isomers فيما بينهما ضمن نفس مادة الأساس، على سبيل المثال تحويل الكلوكوز6- فوسفات الى فركتوز 6- فوسفات وبالعكس.

20- **راسيميز Racimase:** تعمل على تحول المركب من D (متماثل يمين الاتجاه Dextro) الى L (متماثل يسار الاتجاه Levo) او بالعكس.

الفصل الثاني

أيض الكاربوهيدرات

Metabolism of carbohydrates

أيض الكاربوهيـــــــدرات

تدخل الكاربوهيدرات في عمليات أيضية مختلفة ولكل من هذه العمليات غايـــات وأهـــداف معينـــة تختلـــف باختلاف الحالة الفسيولوجية التي يمر بها الكائن الحي **وفيمـــا يـــأتي عـــرض لأهـــم العمليـــات الأيـــضية للكاربوهيدرات:**

1- مـــــسار الكلايكولـــــسيس Glycolysis pathway أو يـــــسمى مـــــسار إيمبـــــدين مـــــايرهوف Embden- Meyerhof pathway.

2- دورة الحـــــامض الثلاثـــــي الكاربوكـــــسيل Tricarboxylic acid cycle أو تـــــسمى دورة كـــــربس Krebs cycle او تسمى دورة حامض الستريك Citric acid cycle.

3- دورة الكلايوكسليت Glyoxylate cycle.

4- مسار الفوسفوكلوكونيت Phosphogluconate pathway أو تحويلـــة الهيكـــسوز أحـــادي الفوســـفات Hexose monophosphate shunt او مسار البنتوز فوسفات Pentose phosphate pathway .

5- انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية Electron transport and oxidative phosphorylation .

6- مسار تقويض الكلايكوجين (الكلايكوجينولسيس) Glycogenolysis pathway.

7- مسار بناء الكلايكوجين (الكلايكوجينزيس) Glycogenesis pathway.

8- مسار بناء الكلوكوز (الكلوكونيوجينزيس) Gluconeogenesis pathway.

9- دورة مادة الأساس Substrate cycle.

10- عملية التركيب الضوئي Photosynthesis.

مسار الكلايكولسيس Glycolysis

1- تعريفه:

يعرف مسار الكلايكولسيس بأنه عملية تقويض السكريات الأحادية كـــالكلوكوز والفركتـــوز والكـــالكتوز والمانوز. والذي يعد المسار الرئيس والأول لتقويض الكاربوهيدرات ويعـــرف أيـــضاً بمـــسار إمبـــدين مايرهوف Embden - Meyerhof pathway لاكتشافهما المسار.

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

3- موقع المسار في الخلية: السايتوبلازم (السايتوسول Cytosol).

4- المعادلة الكلية لمسار الكلايكولسيس:

$$\text{Glucose} + 2NAD^+ + 2ADP + 2Pi \longrightarrow \text{Pyruvate} + 2NADH + 2H^+ + ATP + 2H_2O$$

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

أ- توليد جزيئتين من جزيئات ATP وجزيئتين من القوى المختزلة على شكل NADH.

ب- إنتاج جزيئتين من حامض البايروفيت Pyruvate البالغة الأهمية.

جـ- تكوين مركبات وسطية تستخدم لأغراض بناء مركبات كيميائية أخرى مهمة. فعلى سبيل المثال يستخدم كلسيرول 3- فوسفات لبناء الدهون (ثلاثي أسيل الكلسيرول Triacylglycerol) والدهون المفسفرة Phospholipids .

6- مخطط مسار الكلايكولسيس:

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

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

أ- فسفرة الكلوكوز وتحوله إلى كلوكوز 6- فوسفات.

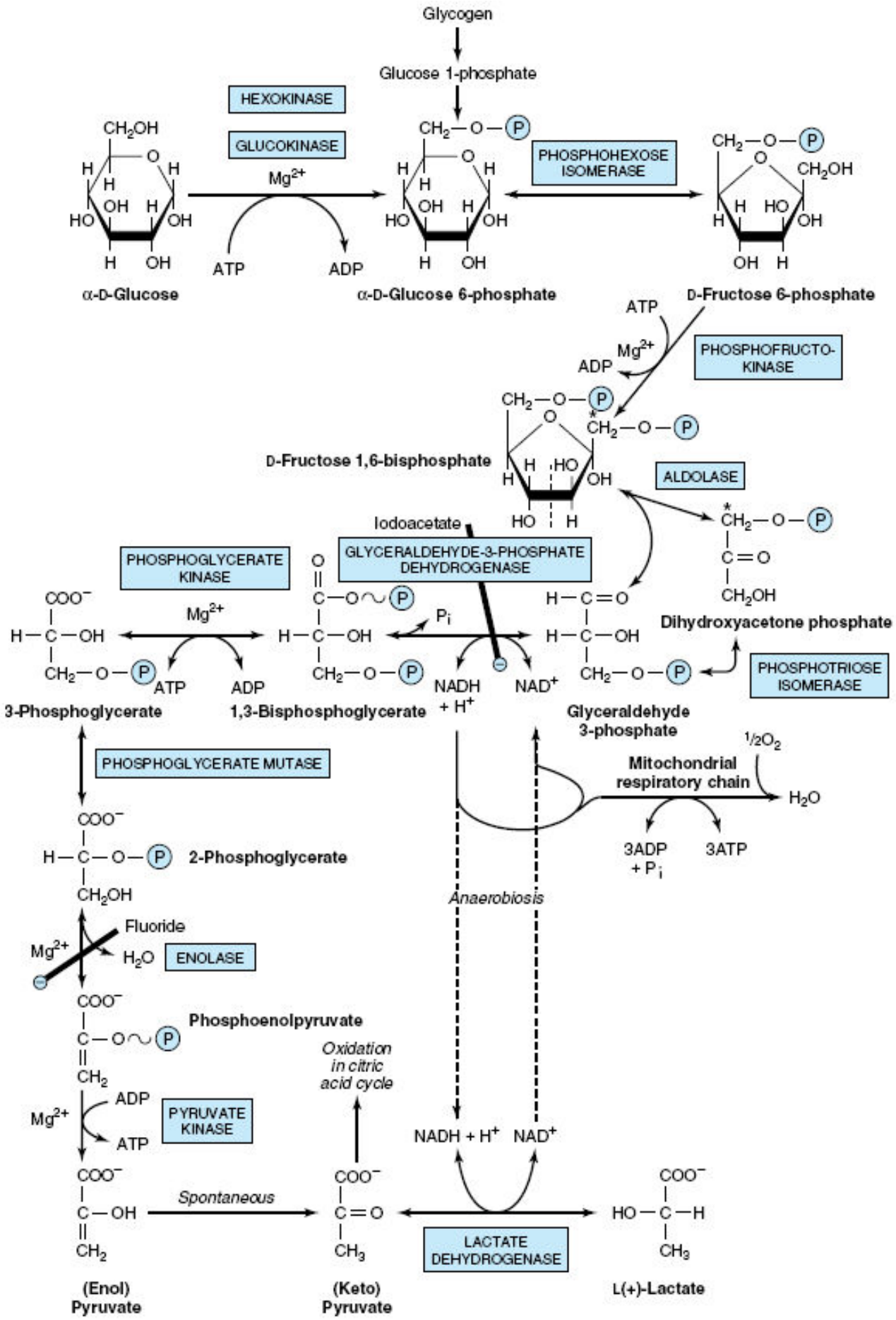
ب- فسفرة فركتوز 6- فوسفات وتحولها إلى فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفات.

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

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

ب- تحول فوسفوإينول بايروفيت إلى البايروفيت.

ولكون كل جزيئة من جزيئات التحول هذه هي عبارة عن جزيئتين ناتجة من عملية تحول فركتوز 1، 6- ثنائي الفوسفات وبالتالي فكل عملية ينتج عنها جزيئتين من ATP ويكون مجموع جزيئات ATP الناتجة هي أربعة وعند إجراء عملية طرح جزيئتان من ATP المستهلكة في المرحلة الأولى تكون المحصلة النهائية هي إنتاج جزيئتين من ATP في مسار الكلايكولسيس.

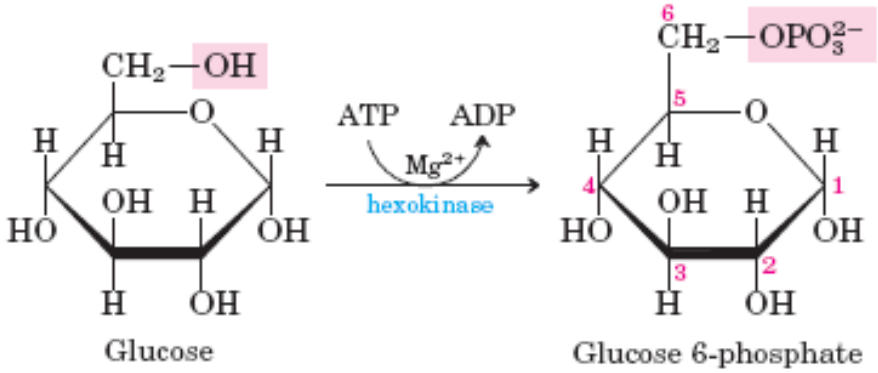


الشكل (1–2): مسار الكلايكولسيس.

7- الخطوات التفصيلية لمسار الكلايكولسيس

أ- فسفرة الكلوكوز:

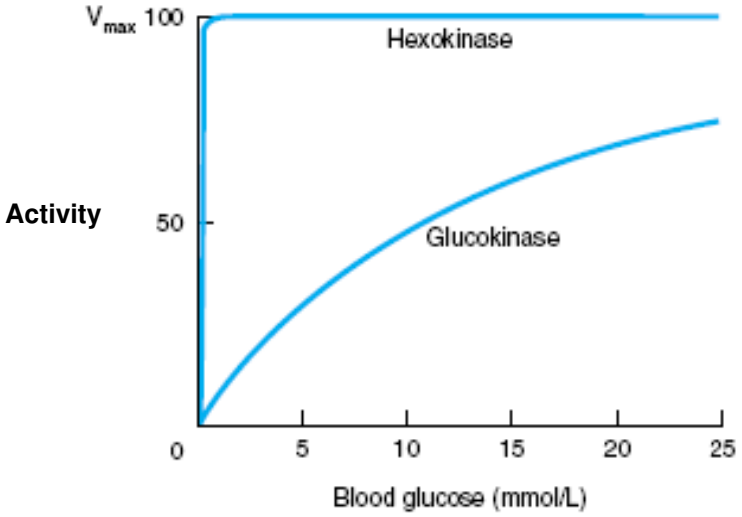
تتم فسفرة الكلوكوز باستخدام جزيئة ATP وإنـــزيم هيكـــسوكاينيز Hexokinase لتكـــوين كلوكـــوز 6- فوسفات ويلاحظ بأن التفاعل غير عكسي وقيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ مساوية إلى (-16.7 kJ/mol) ويحتـــاج إلـــى المغنيسيوم Mg^{++} (او المنغنيز Mn^{++}) بوصفه عاملاً مرافقاً للإنزيم (يلاحظ أن كـــل إنزيمـــات الكـــاينيز Kinase تحتاج Mg^{++} او Mn^{++} بوصفها مرافقات إنزيمية في التفاعلات اذ تكوّن معقدات مع جزيئة ATP خلال التفاعل).



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

هناك نوعان من الإنزيمات يحفزان هذا التحول وهما:

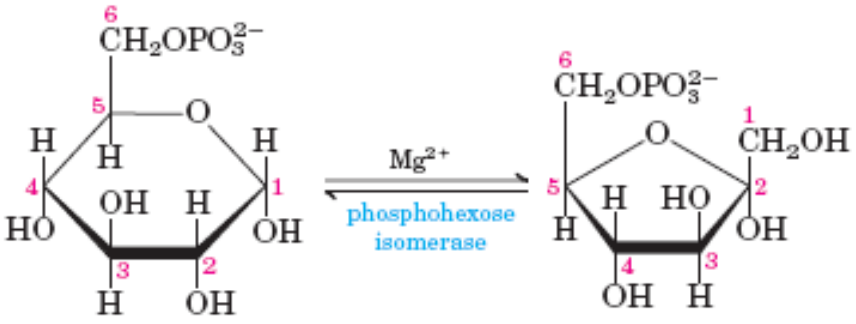
i- إنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase، وهو إنزيم غير تخصصي أي يعمل على فسفرة جميع الـــسكريات السداسية مثل: D - كلوكوز و D - فركتوز و D - مانوز ويوجد في كافة الأنسجة كالعضلات والكبـــد والدماغ والأنسجة الدهنية ويكون نشطاً في التراكيز الواطئة من السكريات السداسية (عندما يكون تركيـــز الكلوكوز أقل من 5 ملي مول) وله قيمة K_m مساوية إلى 0.05 ملي مـــول ولـــيس لـــه علاقـــة بـــداء السكر(**الشكل 2-2**).



الـــشكل (2-2): الاخـــتلاف فـــي فعاليـــة إنزيمـــي الهيكـــسوكاينيز Hexokinase والكلوكوكـــاينيز Glucokinase عند فسفرة الكلوكوز مع زيادة تركيز الكلوكوز في الدم.

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

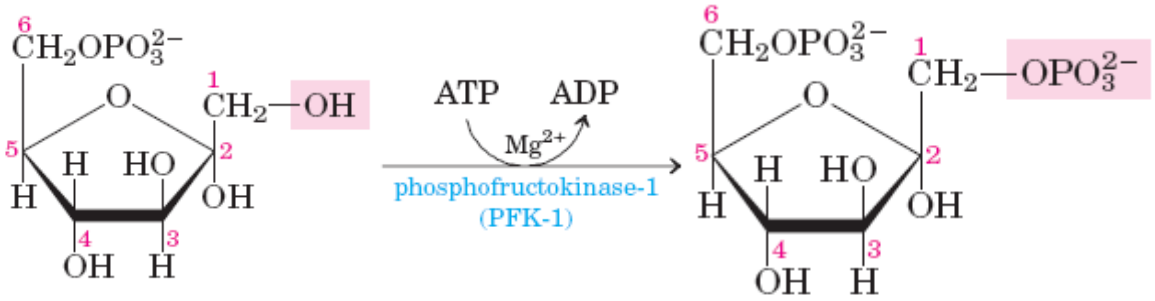
ب- تحول كلوكوز 6- فوسفات الى فركتوز 6- فوسفات بوساطة إنزيم فوسفوهيكسوز أيزوميريز Phosphohexose isomerase وهو تحول عكسي وأن قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ تساوي 1.7 kJ/mol ويحتاج إلى أيونات المغنسيوم أو المنغنيز لعمله، **لاحظ المعادلة الآتية:**



Glucose 6-phosphate — Fructose 6-phosphate

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

جـ- فسفرة فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز1،6- ثنائي الفوسفات بوساطة إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-1 Phosphofructokinase-1 (PFK-1) الذي يستخدم جزيئة ATP وعنصر المغنيسيوم Mg^{++} وان قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ تساوي (– 14.2 kJ/mol) **كما في المعادلة الآتية:**

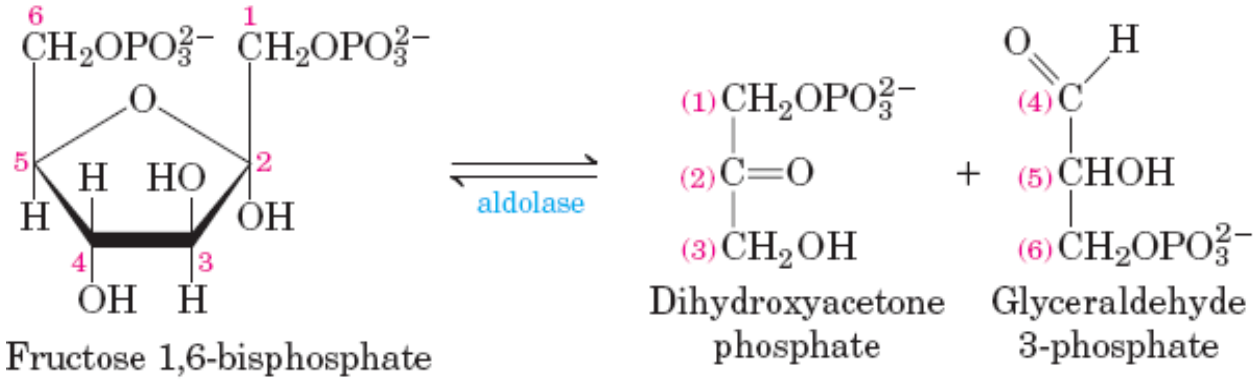


Fructose 6-phosphate — Fructose 1,6-bisphosphate

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

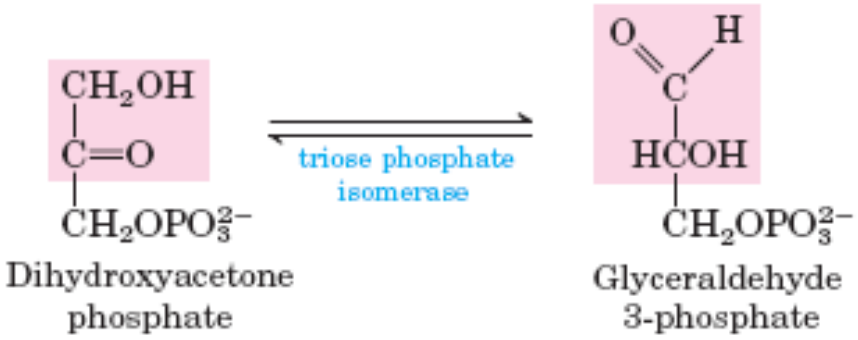
ومن قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ السالبة للإنزيم يتبين بأن التفاعل غير عكسي ومن المعلوم بأن كل التفاعلات غير العكسية تعد نقاطاً تنظيمية في المسارات الأيضية ومنها إنزيم PFK-1 وتعد مفتاحاً لتنظيم مسار الكلايكولسيس لجميع السكريات السداسية اذ تمر من خلال هذه الإنزيم.

د- **انشطار جزيئة فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفات** بين ذرة كـــاربون 3 و ذرة كـــاربون 4 وتحولهـــا الـــى كلسيرألديهايد 3- فوسفات Glyceraldehyhde 3-phosphate وثنائي هيدروكسي أســيتون فوســفات Dihydroxyacetone phosphate بوساطة إنزيم الألدوليز Aldolase وإن المركبين الناتجين يعـــدان من السكريات الثلاثية الفوسفاتية، ويعد هذا التفاعل من التفاعلات العكسية (ويسمى بتكاثف ألدول) **كما في المعادلة الآتية:**



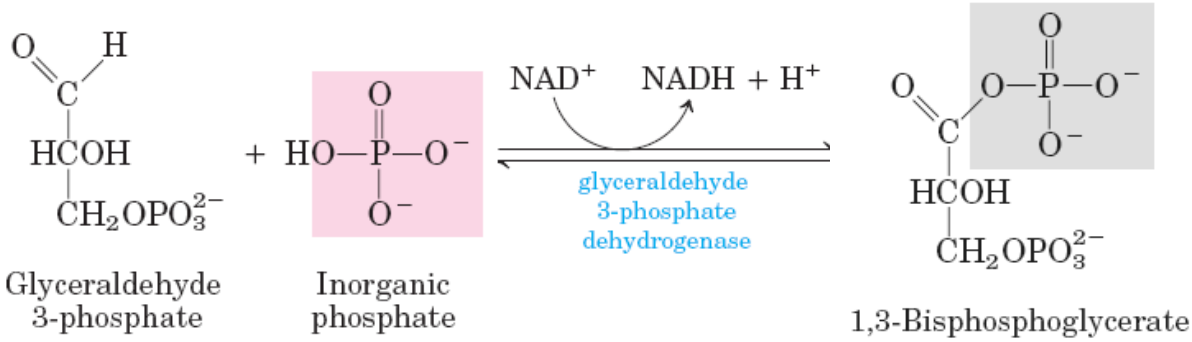
$\Delta G'^{\circ} = 23.8$ kJ/mol

هـــ- **لكي يتمكن ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات من مواصلة مـــسار الكلايكولـــسيس يتحـــول إلـــى كلسيرألديهايد 3- فوسفات** بفعل إنزيم ترايوز فوسفات أيزوميريز Triose phosphate isomerase **كما في المعادلة أدناه:**



$\Delta G'^{\circ} = 7.5$ kJ/mol

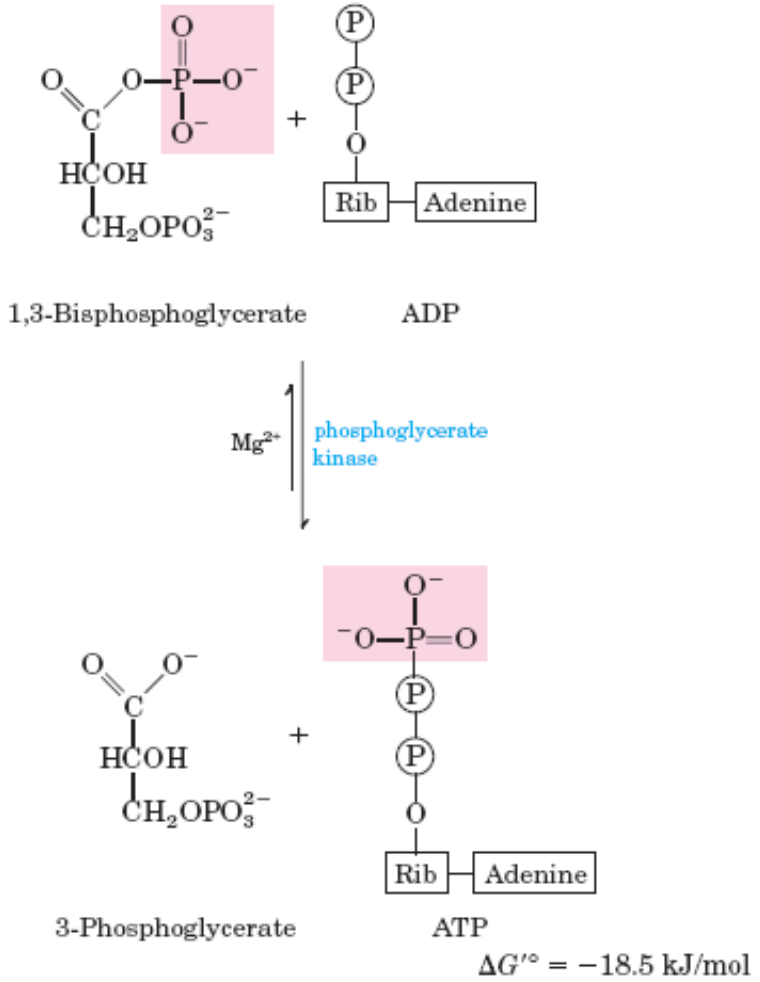
و- **أكسدة كلسيرألديهايد 3- فوسفات إلى 1،3- ثنائي فوسفوكلسيريت** بوساطة إنـــزيم كلـــسيرألديهايد 3- فوسفات ديهيـــدروجنيز Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase التـــي تحتـــاج المرافق الإنزيمي NAD^+ ومجموعة فوسفات لاعضوية منتجاً من عملية الأكسدة جزيئة واحدة مـــن NADH ويعد هذا التفاعل من أول التفاعلات التي تنتج طاقة وأول تفاعل أكسدة واختزال في المسار **لاحظ المعادلة الاتية:**



$\Delta G'^{\circ} = 6.3$ kJ/mol

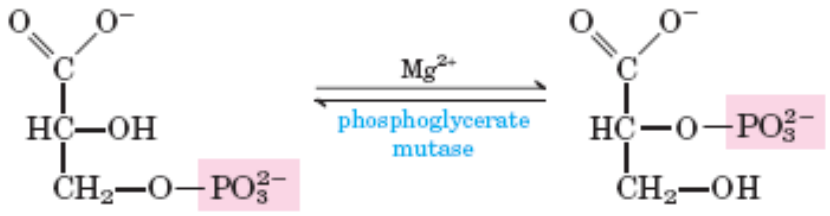
يمكن أن يتثبط إنزيم كلسيرألديهايد 3- فوسفات ديهيدروجنيز بوساطة الأيودوأسيتيت أو الفلزات الثقيلة التي ترتبط مع مجموعة الثايول (السلفهيدرل SH-) الضرورية لعمله.

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



$\Delta G'^{\circ} = -18.5$ kJ/mol

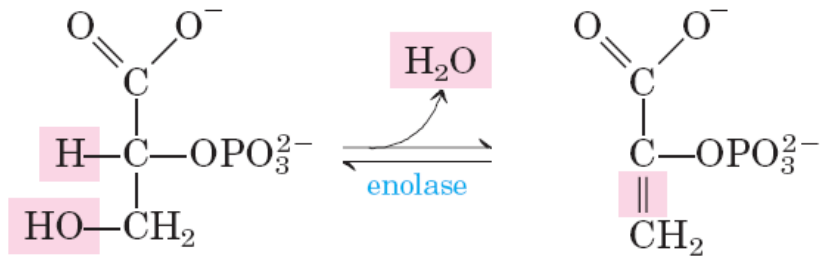
ك- **تحول 3- فوسفوكلسيريت إلى 2- فوسفوكلسيريت** بوساطة إنزيم فوسفوكلسيريت ميوتيز Phosphoglycerate mutase الذي ينقل مجموعة الفوسفات من الموقع 3 إلى الموقع 2 (**المعادلة أدناه**) ويعد التفاعل عكسياً كما يلاحظ من قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ التي تساوي 4.4 كيلو جول/مول:



3-Phosphoglycerate 2-Phosphoglycerate

$\Delta G'^{\circ} = 4.4$ kJ/mol

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



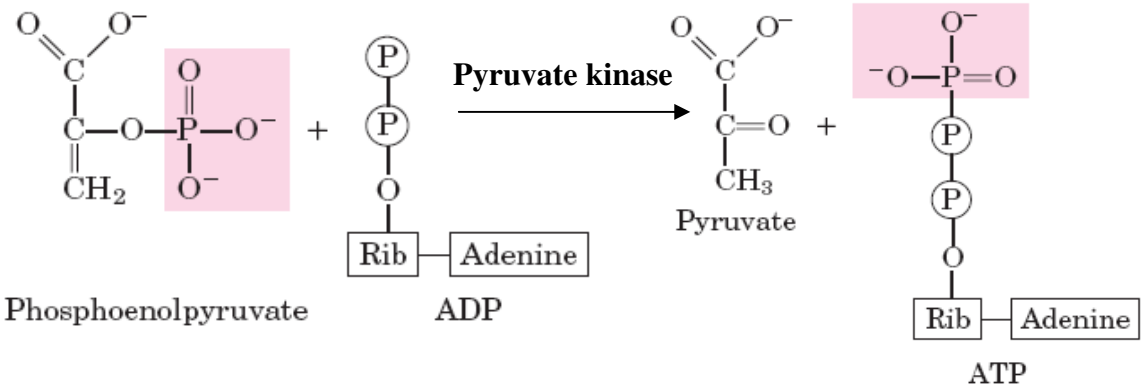
2-Phosphoglycerate Phosphoenolpyruvate

$\Delta G'^{\circ} = 7.5$ kJ/mol

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

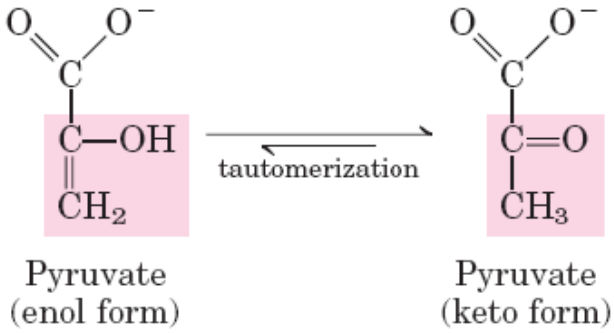
م- **تحول فوسفوإينول بايروفيت إلى البايروفيت** بوساطة إنزيم بايروفيت كاينيز Pyruvate kinase (التي تحتاج إلى أيونات البوتاسيوم مع المغنيسيوم أو المنغنيز) لإنتاج جزيئة ATP بعد انتقال

مجموعة الفوسفات (PO_4^{2-}) من الفوسفوإينول بايروفيت إلى ADP ليكوّنATP. أن إنزيم بايروفيت كاينيز يعد من الإنزيمات المنظمة وان التفاعل من التفاعلات غير العكسية (فقيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ تساوي 31.4- كيلو جول/مول) **كما في المعادلة الآتية:**



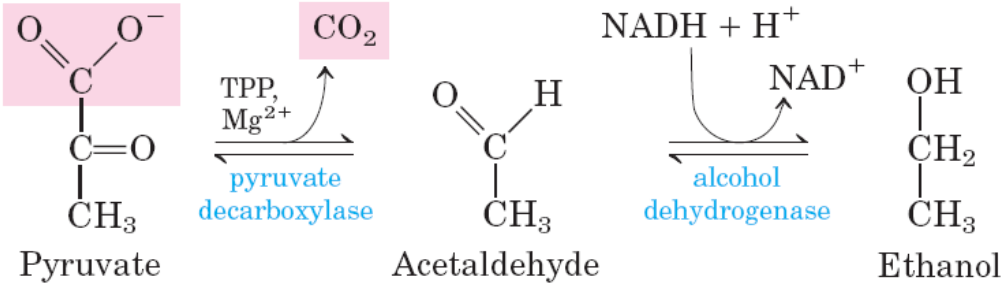
$\Delta G'^{\circ} = -31.4$ kJ/mol

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



إن جزيئة البايروفيت الناتجة من مسار الكلايكولسيس لها تحولات واتجاهات مختلفة استناداً الى طبيعة الكائن الحي والطبيعة الفسيولوجية التي يمر بها **وهذه التحولات هي كالأتي:**

1- **تحول البايروفيت إلى الإيثانول** في الخميرة وعدة كائنات مجهرية بمعزل عن الهواء Anaerobic (لا تتم في الإنسان) **وتتم بخطوتين، في الخطوة الأولى** إزالة مجموعة الكاربوكسيل من البايروفيت وتحويلها إلى اسيتألديهايد بوساطة إنزيم بايروفيت ديكاربوكسليز Pyruvate decarboxylase كما يلاحظ في **المعادلة ألآتية**، الذي يحتاج إلى المرافق الإنزيمي TPP (ثايمين بايروفوسفات) وأيون المغنيسيوم Mg^{++}، **أما في الخطوة الثانية** فيتم فيها اختزال اسيتألديهايد إلى الإيثانول بوساطة إنزيم ألكحول ديهيدروجنيز Alcohol dehyrogenase بوجود المرافق الإنزيمي NADH وأيون الخارصين:

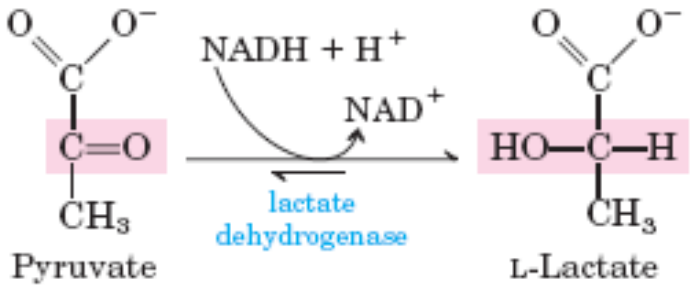


اذ يمكن كتابة المعادلة العامة لعملية تحول الكلوكوز إلى الإيثانول كما يأتي:

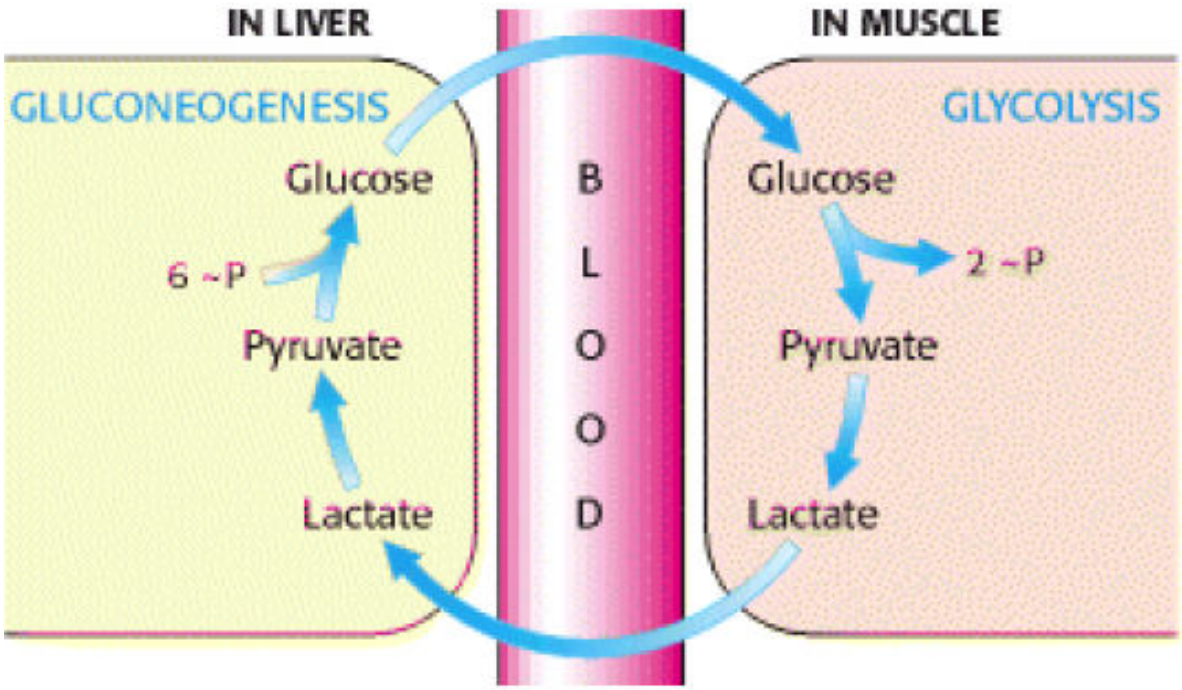
$$\textbf{Glucose + 2ADP + 2Pi} \longrightarrow \textbf{2Ethanol + 2ATP + 2CO}_2$$

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

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



ومن الجدير بالملاحظة انه عند حصول نشاط عضلي كبير فإن كمية الأوكسجين في العضلات تكون قليلة جداً باذ لا يمكن أن تصل إلى المايتوكوندريا لأكسدة NADH الناتج من مسار الكلايكولسيس، وفي هذه الحالة فإن إنزيم اللاكتيت ديهيدروجنيز من نوع $LDH\text{-}M_4$ (مصدرها العضلات) (راجع الفصل العاشر من الجزء الأول) تحول كمية كبيرة من البايروفيت الى اللاكتيت الذي ينتقل عن طريق الدم الى الكبد ويتحول اللاكتيت هناك إلى البايروفيت ومن ثم إلى الكلوكوز بوساطة مسار الكلوكونيوجينزيس Gluconeogenesis فيدخل الكلوكوز مرة أخرى عن طريق الدم إلى العضلات وتدعى هذه الدورة بدورة كوري Cori cycle التي تسمح للعضلات بأن تؤدي وظيفتها بمعزل عن الهواء **الموضحة في الشكل (3-2):**



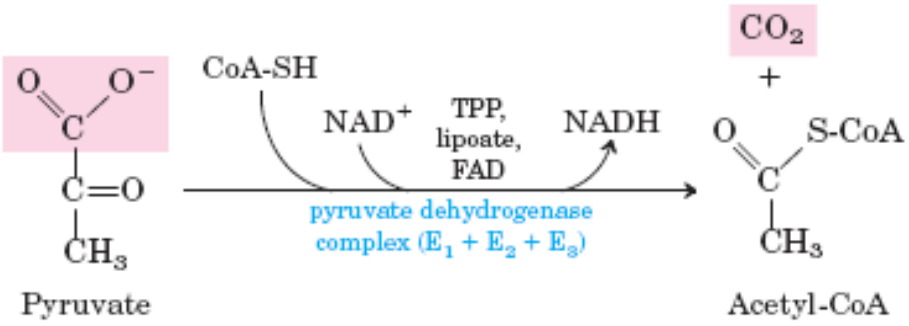
الشكل (3-2): دورة كوري.

ويمكن كتابة المعادلة العامة لتحول الكلوكوز إلى اللاكتيت كما يأتي :

$$\textbf{Glucose} + \textbf{2ADP} + \textbf{2Pi} \longrightarrow \textbf{2Lactate} + \textbf{2ATP}$$

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

3- تحول البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl-CoA) الذي يتكون داخل المايتوكوندريا بعملية الأكسدة وحذف مجموعة الكاربوكسيل للبايروفيت بوساطة إنزيم بايروفيت ديهيدروجنيز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex **(المعادلة أدناه)** والتي ينتج عنها أيضاً NADH وهذا التفاعل يعد من التفاعلات غير العكسية إذ قيمة $\Delta G^{\circ\prime}$ تساوي 33.4- كيلو جول/مول.



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

إن عملية التحول هذه لها أهميتها من خلال دخولها دورة كربس (دورة حامض الستريك) وبالتالي إنتاج طاقة على شكل GTP وقوى مختزلة (NADH و $FADH_2$) التي يمكن أن تدخل سلسلة نقل الإلكترونات لإنتاج الطاقة. ويمكن كتابة **المعادلة العامة** لتحول الكلوكوز إلى الأسيتايل CoA كما يأتي:

$$\textbf{Glucose} + 3NAD^+ + 2ADP + 2Pi + 2CoA\text{-}SH \longrightarrow 2\text{Acetyl CoA} + 3NADH + 3H^+ + 2ATP + 2CO_2$$

8- تنظيم مسار الكلايكولسيس:

هناك ثلاثة إنزيمات غير عكسية كما تم الأشرة إليها آنفاً والتي تعد نقاط سيطرة تنظّم مسار الكلايكولسيس والتي تتنشط أو تتثبط فعاليتهم اعتمادا على عوامل عدة فضلاً عن التثبيط بالتغذية المرتدة Feedback inhibition **وهذه الإنزيمات كالأتي:**

أ- **هيكسوكاينيز Hexokinase:** يتثبط بوساطة التراكيز العالية للكلوكوز 6- فوسفات.

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

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

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

9- ملاحظات عن مسار الكلايكولسيس.

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

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

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

$$\text{Maltose} + H_2O \xrightarrow[\text{maltase}]{} 2\ \text{D-glucose}$$

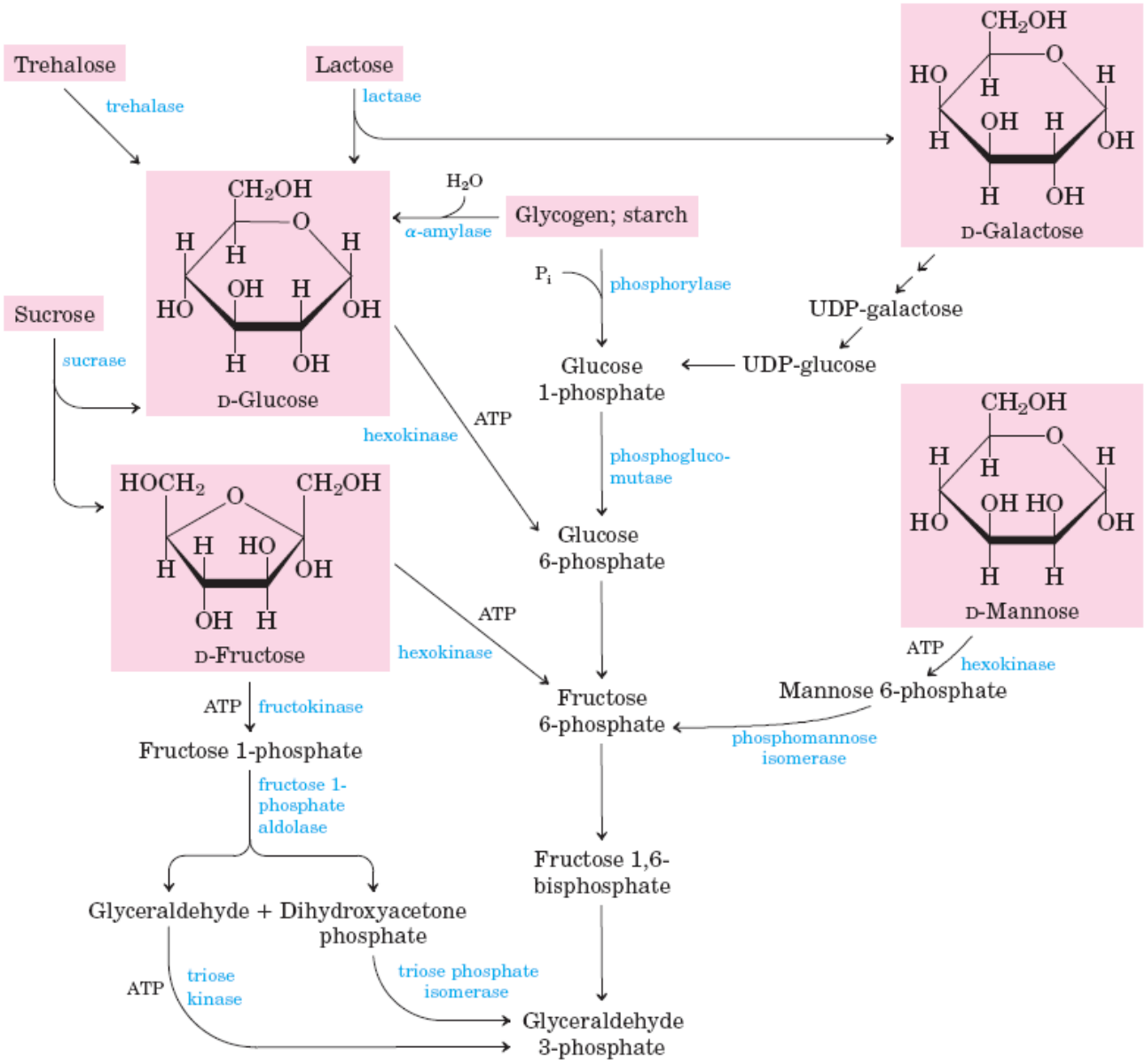
$$\text{Lactose} + H_2O \xrightarrow[\text{lactase}]{} \text{D-galactose} + \text{D-glucose}$$

$$\text{Sucrose} + H_2O \xrightarrow[\text{sucrase}]{} \text{D-fructose} + \text{D-glucose}$$

$$\text{Trehalose} + H_2O \xrightarrow[\text{trehalase}]{} 2\ \text{D-glucose}$$

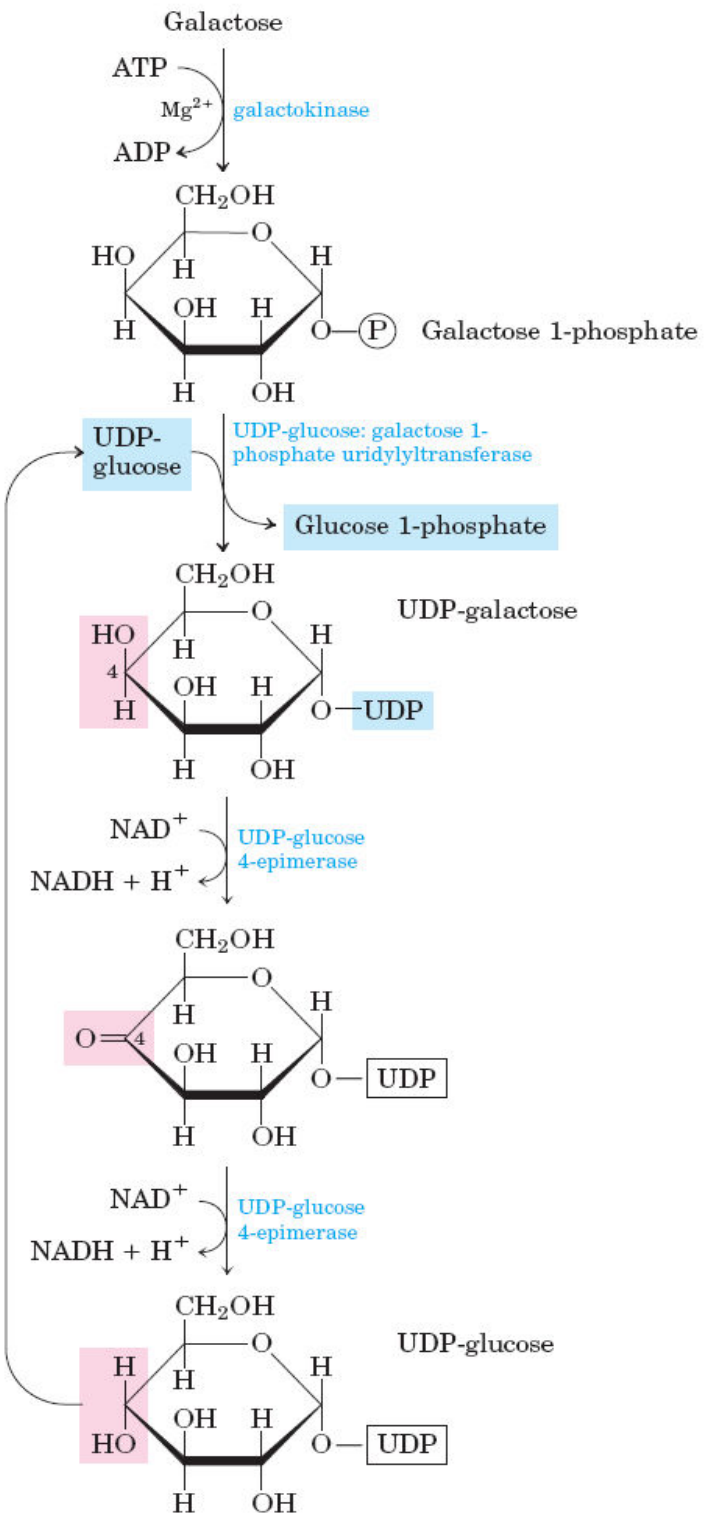
وباستخدام إنزيم الهيكسوكاينيز يتم فسفرة الفركتوز والمانوز إلى الفركتوز6 – فوسفات والمانوز 6 – فوسفات على التوالي. يدخل الفركتوز 6- فوسفات مسار الكلايكولسيس مباشرة أما المانوز 6- فوسفات فيعاني تناظراً (أزمرة) بوساطة إنزيم فوسفوهيكسوز أيزوميريز منتجاً فركتوز 6- فوسفات ليدخل مسار الكلايكولسيس، كما يمكن بفعل إنزيم فركتوكاينيز Fructokinase ان يجعل الفركتوز يتحول

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



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

إن السكر الأحادي الكلاكتوز يتم فسفرته بوساطة إنزيم كلاكتوكاينيز Galactokinase ليكوّن كالاكتوز 1- فوسفات والذي يتحول إلى كلوكوز 1- فوسفات بوساطة عدة تفاعلات والمشار إليها كما في **الشكل (2-5)**، اذ يتفاعل كالاكتوز 1- فوسفات مع يوردين ثنائي فوسفوكلوكوز UDP-glucose ليتكون كلوكوز 1- فوسفات بفعل إنزيم كالاكتوز 1- فوسفات يورديل ترانسفريز Galactose 1- phosphate uridyl transferase ويتحول الأخير إلى كلوكوز 6- فوسفات بوساطة فوسفوكلوكو ميوتيز والذي يدخل مسار الكلايكولسيس.



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

ب- إن جميع المركبات الوسطية لمسار الكلايكولسيس تكون مفسفرة (تحوي على مجاميع الفوسفات). **إن مجاميع الفوسفات لها ثلاث وظائف مهمة هي كالأتي:**

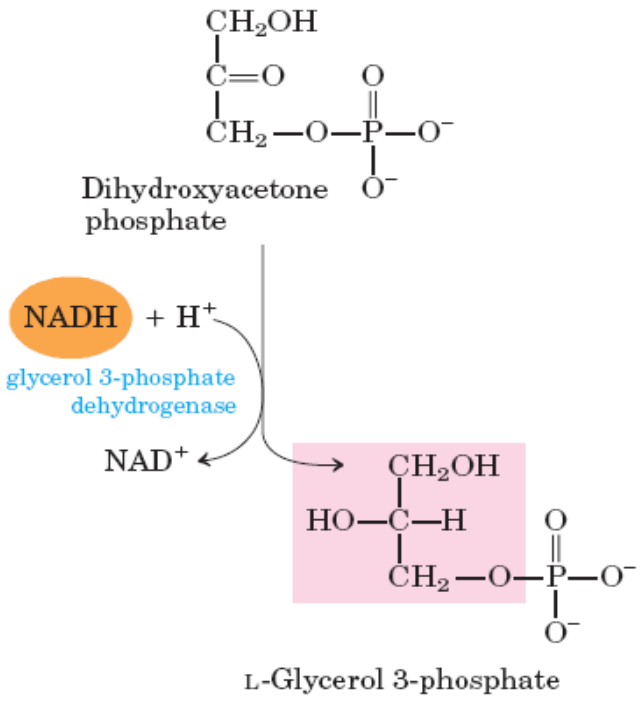
1- تمنح المركب شحنة سالبة تجعله غير قادر على اختراق غشاء الخلية.

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

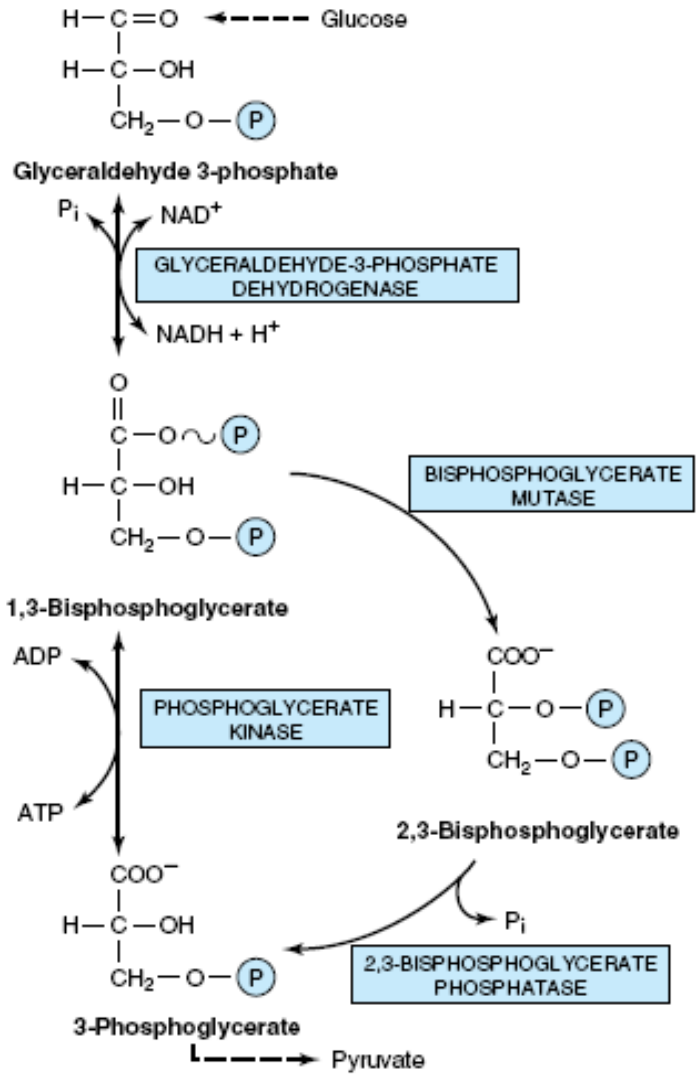
3- تستخدم لتكوين جزيئة ATP، فضلاً عن تواجد المركبات الغنية بالطاقة مثل 1،3- ثنائي فوسفوكلسيريت وفسفوإينول بايروفيت التي تعطي مجموعتها الفوسفاتية إلى ADP ليتكون ATP.

جـ- تستخدم العديد من المركبات الوسطية الناتجة من مسار الكلايكولسيس في بناء مركبات كيميائية أخرى مهمة وهي كالآتي:

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



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



الشكل (6-2): مسار تحول 1،2- ثنائي فوسفوكلسيريت الى 2،3- ثنائي فوسفوكلسيريت بوساطة إنزيم ثنائي فوسفوكلسيريت ميوتيز Bisphosphoglycerate mutase ثم تحول الأخير الى 3- فوسفوكلسيريت بفعل إنزيم 2، 3- ثنائي فوسفوكلسيريت فوسفاتيز 2,3-Bisphosphoglycerate phosphatase.

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

دورة كربس Krebs cycle

سميت دورة كربس (نسبة إلى العالم كربس Krebs الذي أفترض ميكانيكية هـذه الـدورة عـام 1937) وتسمى أيضاً بدورة الحامض الثلاثـي الكاربوكـسيل Tricarboxylic cycle أو دورة حـامض الستريك Citric acid cycle (نسبةً الى نواتج الدورة).

1- تعريف الدورة:

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

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

3- موقع الدورة في الخلية: المايتوكوندريا.

4- المعادلة الكلية للدورة:

$$\text{Acetyl CoA} + 3NAD^+ + FAD + GDP + Pi + 2H_2O \longrightarrow CoA\text{-}SH + 3NADH + 3H^+ + FADH_2 + GTP + 2CO_2$$

يلاحظ من المعادلة أعلاه ان دورة كربس تستخدم لأكسدة الوحدات الحاوية على ذرتي كاربون (إن كـل دورة منها تعمل على أكسدة ذرتي كاربون والتي تخرج على شكل جزيئتين من ثاني أوكسيد الكاربون).

5- الغاية من الدورة:

أ- تعد الدورة مصدراً جيداً لتوليد القوى المختزلة في المايتوكوندريا على شكل مرافقات الإنزيم NADH (ثلاث جزيئات) و $FADH_2$ (جزيئة واحدة) والتي تـستخدم لإنتـاج الطاقـة فـي سلـسلة نقـل الإلكترونات.

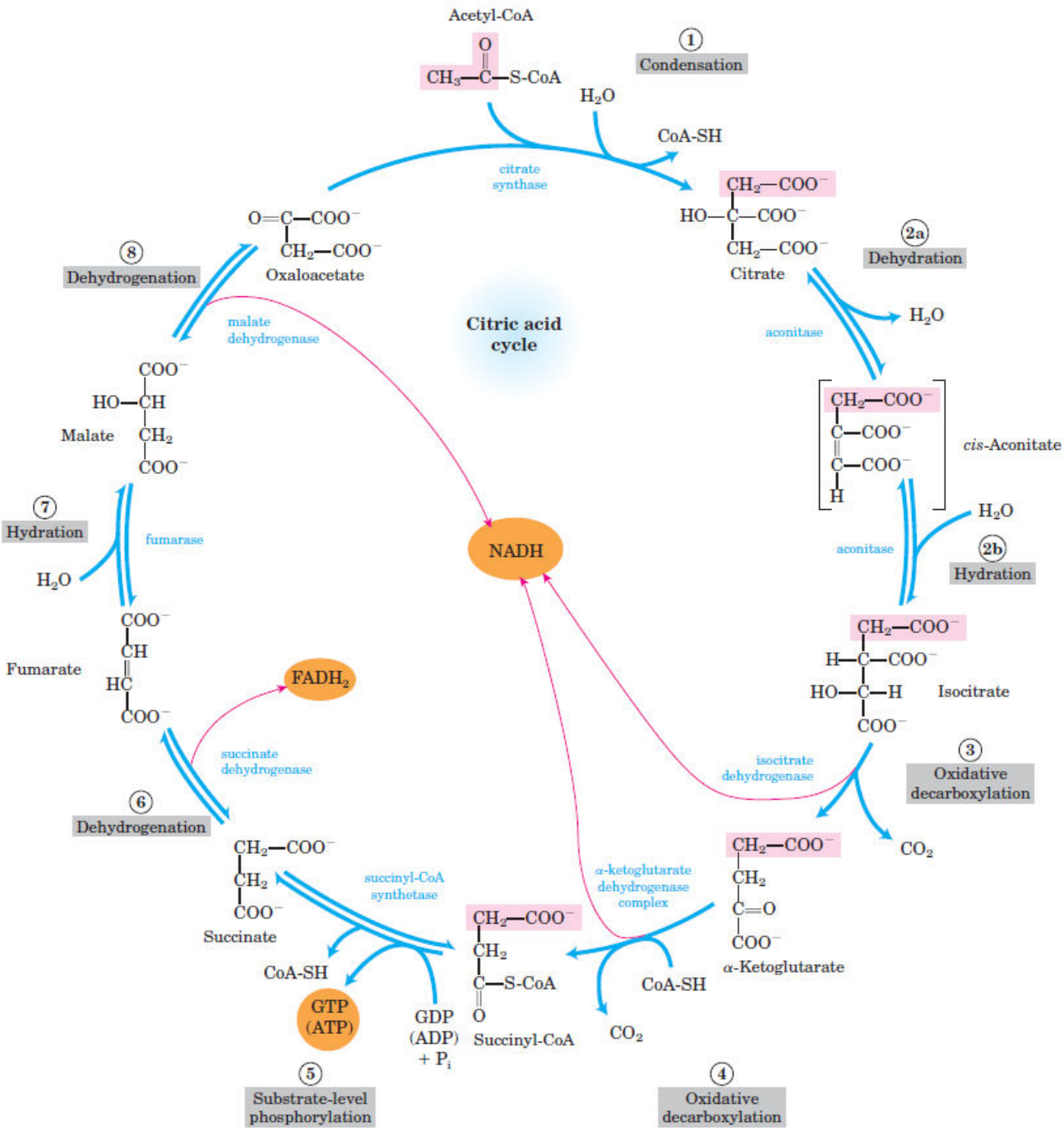
ب- تعد الدورة مصدراً لتوليد الطاقة على شكل جزيئة GTP والتي تتحول إلى جزيئة ATP بفعل إنزيم نيوكليوسيد ثنائي فوسفات كاينيز Nucleoside diphosphate kinase **استنادا إلى المعادلة الآتية:**

$$GTP + ADP \rightleftharpoons GDP + ATP$$

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

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

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

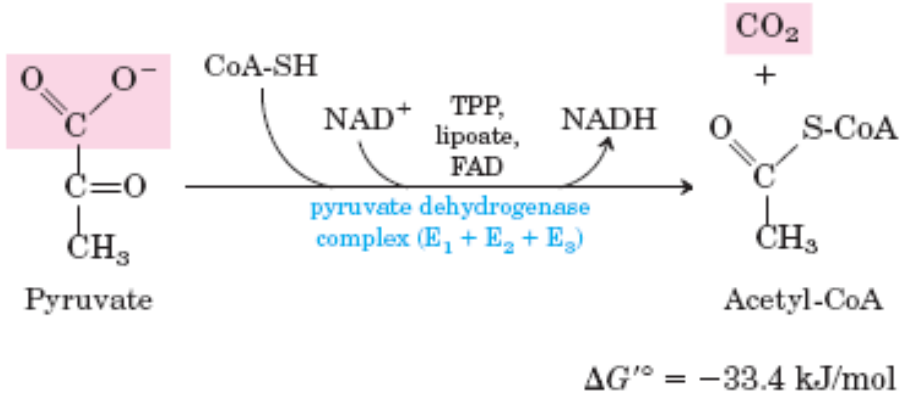


الشكل (7-2): دورة كربس.

7- الخطوات التفصيلية لدورة كربس:

قبل عملية الدخول للدورة ومعرفة تفاصيلها يجب معرفة **كيفية تحول جزيئة البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A (Aceytal CoA) والتي تتحول بثلاث خطوات** رئيسة الأولى إزالة CO_2 والثانية أكسدة (إزاحة إلكترونين) والخطوة الأخيرة إضافة CoA وفي ما يأتي الخطوات بشكل مبسط:

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



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

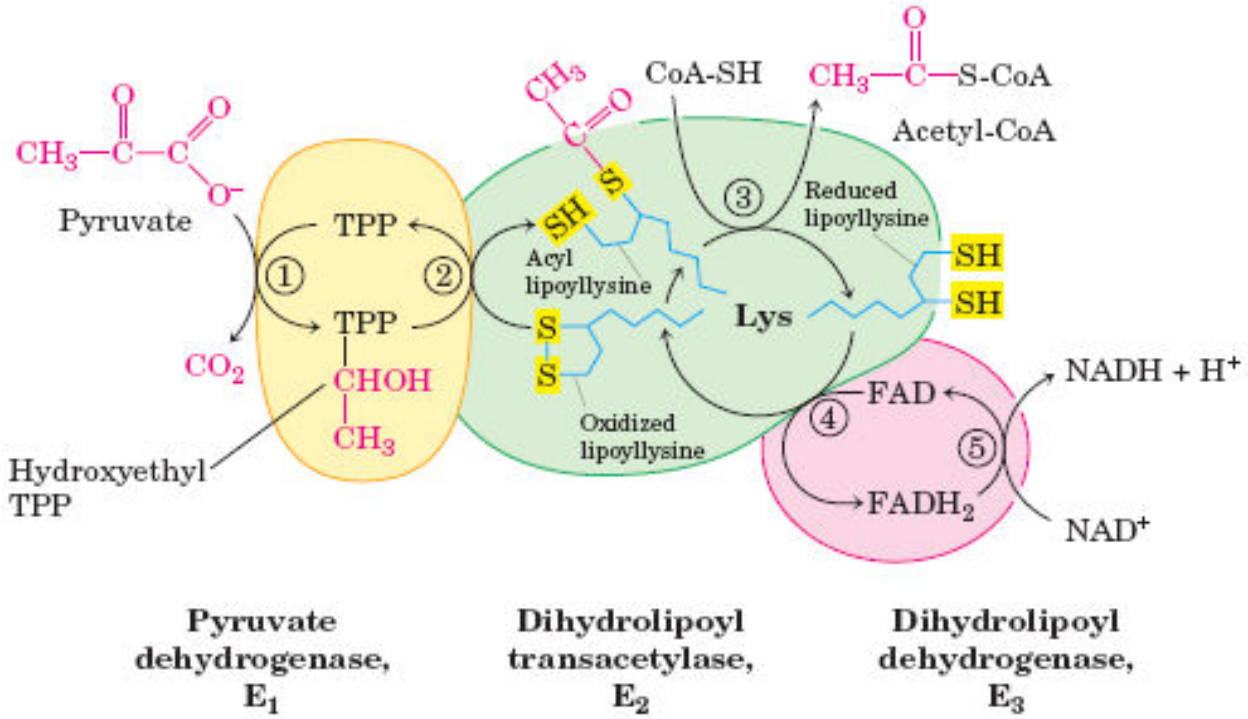
أ- أن ثيامين بايروفوسفات (TPP) يعمل على حذف مجموعة CO_2 من البايروفيت مكوناً CH_3CHOH-TPP باستخدام إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز E_1 .

ب-حامض اللايبويك يعمل على أكسدة CH_3CHOH-TPP الى CH_3CO-S-Lip-SH.

جـ- ينتقل CH_3CO-S-Lip-SH الى CoA-SH منتجاً بذلك أسيتايل مرافق الإنزيم A وحامض اللايبويك بشكله المختزل والتي تتم باستخدام إنزيم ثنائي هيدرولايبول ترانس أستيليز E_2 (Dihydrolipoyl transacetylase E_2).

د- يقوم FAD على إعادة حامض الليبويك إلى حالته المؤكسدة وبذلك يتحول هو إلى $FADH_2$ باستخدام إنزيم ثنائي هيدرولايبول ديهيدروجينيز E_3 (Dihydrolipoyl Dehydrogenase E_3).

هـ- إن $FADH_2$ الناتج يقوم باختزال NAD^+ إلى NADH متحولاً الى FAD وبفعل نفس الإنزيم في الخطوة السابقة (E_3) ثم تعاد العملية مرة أخرى واستنادا الى حاجة الخلية الى الطاقة.



الشكل (8-2): الأكسدة وإزالة الكاربوكسيل من البايروفيت ليتحول الى الأسيتايل مرافق الإنزيم A ليتم أكسدته وإزالة ثاني أوكسيد الكاربون من خلال خمسة تفاعلات محفزة بثلاثة إنزيمات مجتمعة بشكل مجمع إنزيمي معقد يسمى إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيزالمعقد وهذه الإنزيمات الثلاثة هي بايروفيت ديهيدروجنيز (E_1) (Pyruvate dehydrogenase E_1) وثنائي هيدرولايبول ترانس أستيليز (E_2) (Dihydrolipoyl transacetylase E_2) وهيدرولايبويل ديهيدروجينيز(E_3) (Dihydrolipoyl Dehydrogenase E_3) ويشترك في التفاعل خمسة مساعدات للمجمع الإنزيمي المعقد وهي ثايمين بايروفوسفات وحامض اللايبويك ومرافق الإنزيم A وFAD وNAD^+.

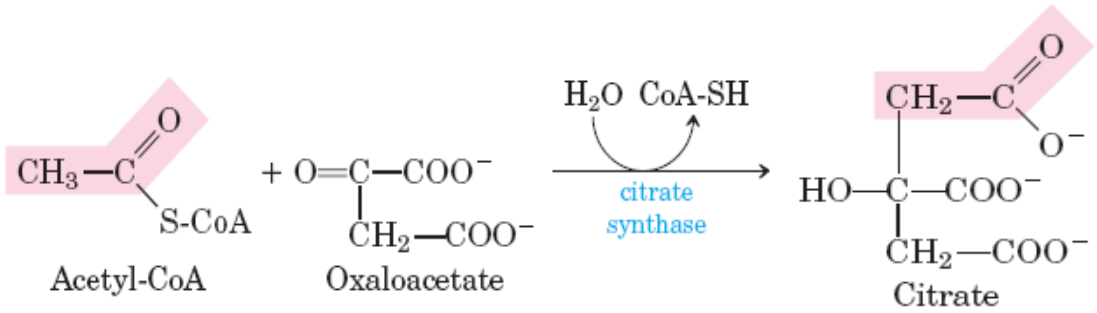
تنظيم إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد:

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

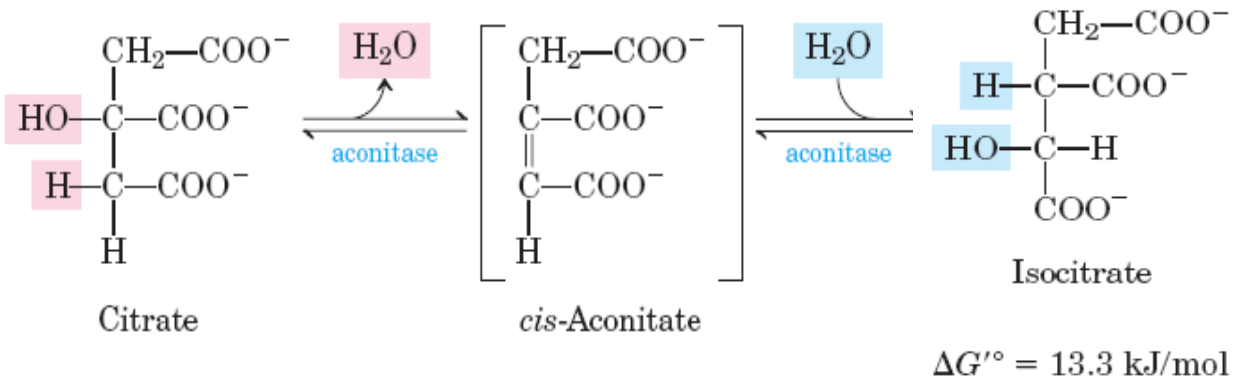
إن نواتج التفاعل من أسيتايل مرافق الإنزيم A و NADH تثبط الإنزيم المعقد بينما مرافق الإنزيم A وNAD^+ تنشطه. ويمكن الاستنتاج بأن نسبة $\frac{ADP}{ATP}$ لها دوراً مهماً في تحديد فعالية إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد.

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

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



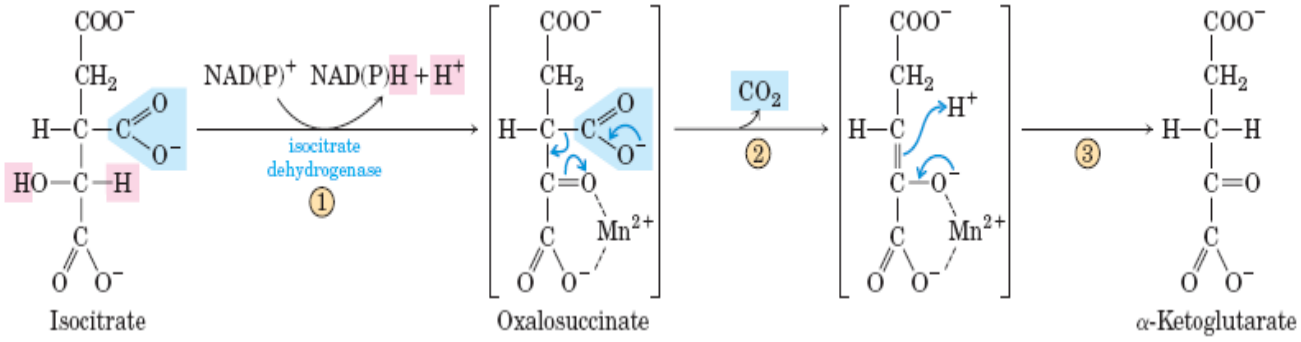
ب- تحول الستريت إلى الأيزوستريت بتحفيز من إنزيم الأكونيتيز Aconitase إذ يحدث هذا التفاعل بخطوتين الأولى حذف جزيئة الماء Dehydration متحولاً إلى سيس أكونتيت cis-Aconitate وفي الخطوة الثانية يتم إضافة جزيئة الماء Hydration ليتكون أيزوستريت **كما في المعادلات أدناه:**



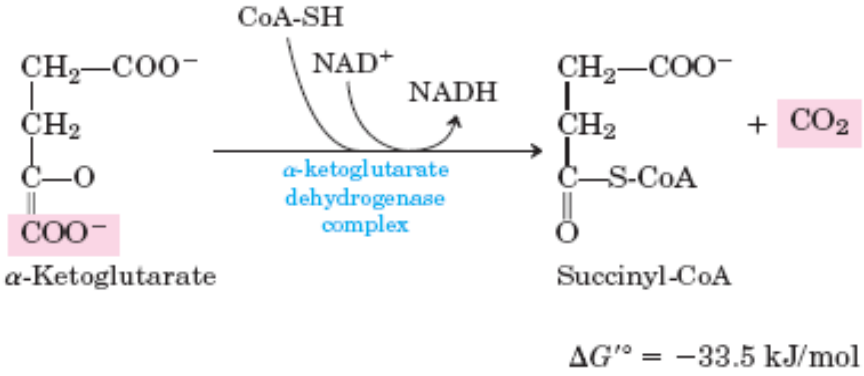
يمكن استخدام فلوروأسيتيت Fluoroacetate مثبطاً لإنزيم أكونيتيز المستخدم في التفاعل إذ يعمل فلوروأسيتايل CoA على التكاثف مع أوكزالوأسيتيت ليكون فلوروأسيتيت الذي يثبط بالتالي إنزيم الأكونتيز.

جـ- إن جزيئة الأيزوستريت تعاني من عملية أكسدة وإزالة CO_2 ليتكون ألفا- كيتوكلوتاريت α-Ketoglutarate و NADH بفعل إنزيم أيزوستريت ديهيدروجينيز Isocitrate dehydrogenase وهذا التفاعل يكون غير عكسي (لذا يعد من أحد الإنزيمات المنظمة

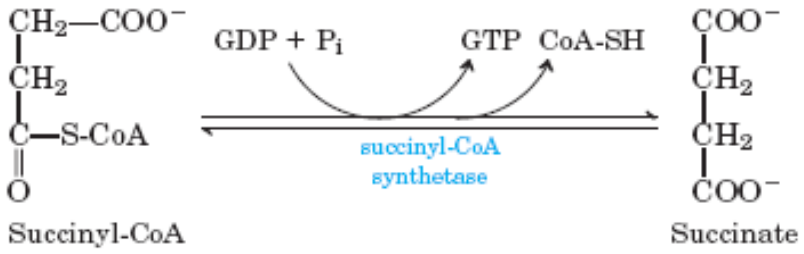
لدورة كربس) **والذي يحدث بثلاث خطوات:** في الأولى يتأكسد فيها الأيزوستريت إلـــى أوكزالوسكـــسنيت Oxalosuccinate بانتقال ايونات الهيدروجين الى المرافق الإنزيمي NADH (أو NADPH) لينـــتج NADH (او NADPH) بعد ارتباط الإنزيم فيه ثم يزال CO_2 من الأوكزالوسكسنيت في الخطوة الثانية بوجود ايون المنغنيز Mn^{2+} وفي الخطوة الثالثة يعاد ترتيـــب أوكزالوسكـــسنيت ليتحـــول الـــى ألفـــا- كيتوكلوتاريت، **لاحظ المعادلات الآتية:**



د- إن المركب ألفا- كيتوكلوتاريت يعاني أيضاً من عملية أكسدة وإزالة CO_2 ليتكـــون سكـــسنايل مرافـــق الإنزيم A و NADH بفعل إنزيم ألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز **(المعادلة أدناه)** المجمع الإنزيمي المعقد الشبيه بإنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد من حيث التركيب وميكانيكية التحول اذ يحتاج أيضاً إلى ثلاثة إنزيمات وخمسة مساعدات إنزيمية (والمذكورة أنفاً في ميكانيكية تحول البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A) وهو أيضاً من التفاعلات غير العكسية (المنظمة لدورة كربس). ويمكن تثبيط الإنزيم باستخدام الأرسنيت والذي يعمل بالتالي على تجمع ألفا- كيتوكلوتاريت.



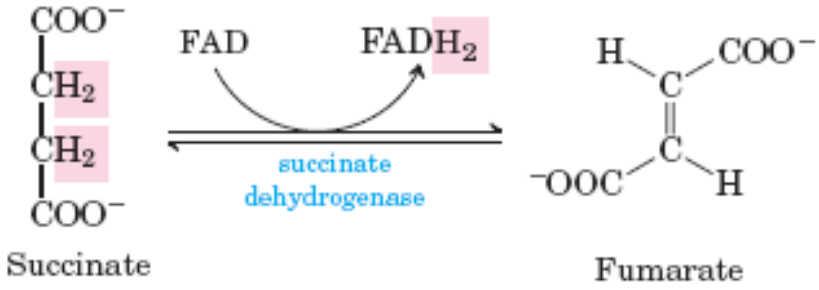
هـــ- يتحول سكسنايل CoA الى السكسنيت بفعل إنزيم سكسنايل سنثتيز Succinyl synthetase محـــرراً طاقة على شكل GTP الناتجة من انفلاق أصرة ثايو إستر ذات الطاقة العالية فـــي المركـــب سكـــسنايل CoA.



يرجى ملاحظة أن جزيئة السكسنيت الناتجة هي جزيئة متناظرة Symmetric ومن هذه الخطوة والخطوات التي تليها لا يمكن التمييز بين ذرتي الكاربون القادمة من أسيتايل مرافق الإنزيم A أو القادمة من الأوكزالوأسيتيت.

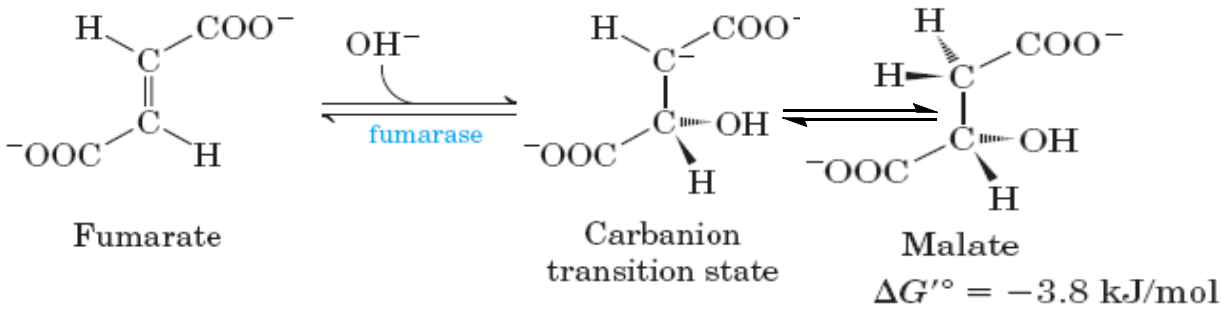
إن عملية تكوين جزيئة الـGTP من مكوناتها الأولية والمستمدة الطاقة من مادة الأساس (سكسنايل CoA) تسمى بالفسفرة المرتبطة بمادة الأساس Substrate-link phosphorylation أو الفسفرة عند مستوى مادة الأساس Substrate level phosphorylation والتي سيتم شرحها لاحقاً في عملية انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية.

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

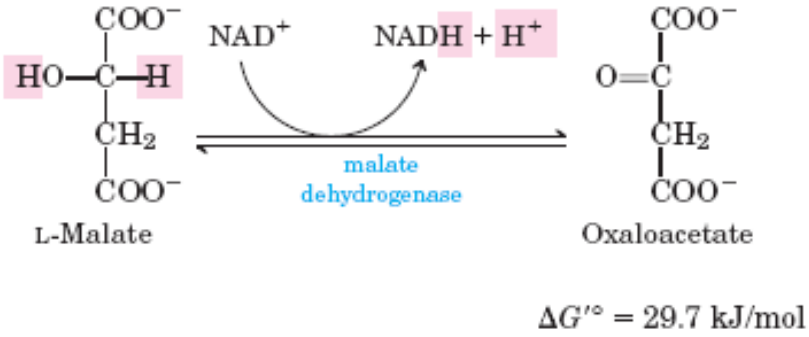


يتثبط إنزيم سكسنيت ديهيدروجينيز تنافسياً بوساطة حامض المالونيك للتشابه الموجود في تركيب الحامضين وكذلك يثبط تنافسياً بوجود تراكيز قليلة من الأوكزالوأسيتيت.

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



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



8- تنظيم دورة كربس

أن دورة كربس منظمة بشكل جيد من خلال الإنزيمات غير العكسية لتغطي حاجة الجسم من الطاقة والمركبات الوسطية التي يحتاجها الجسم في العمليات البنائية وغيرها. وحين ملاحظة الدورة(**الشكل7-2**) **يتبين بوجود ثلاث نقاط سيطرة (تنظيمية) للدورة من قبل ثلاثة إنزيمات منظمة وهي كالأتي:**

أ- **إنزيم ستريت سنثيز** الذي يتثبط نشاطه عند زيادة ATP وNADH.

ب- **أيزوستريت ديهيدروجنيز** الذي يتثبط نشاطه بالتراكيز العالية من NADH وATP .

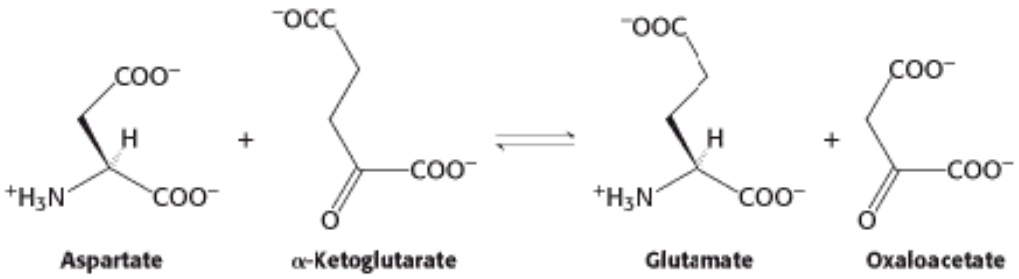
جـ- **ألفا - كيتوكلوتاريت ديهيدروجنيز** الذي يتثبط نشاطه بالتراكيز العالية من سكسنايل CoA و NADH وATP .

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

9- ملاحظات عن دورة كربس

أ- كما تم ذكره في البداية فأن الغاية من الدورة فضلاً عن تكوين القوى المختزلة على شكل NADH و $FADH_2$ وطاقة على شكل GTP فإن بعض المركبات الوسطية الناتجة من الدورة تستخدم بوصفها مواد بنائية أساسية في البناء الحيوي لمركبات مختلفة كيميائية **كما هو مبين في التفاعلات الآتية:**

1- تحول الأوكزالوأسيتيت بارتباطه مع الكلوتاميت إلى الأسبارتيت وألفا- كيتوكلوتاريت بوساطة إنزيم كلوتاميت أوكزالوأسيتيت ترانس أمينيز Glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) وتسمى أيضاً بالأسبارتيت أمينوترانسفيريز Aspartate aminotransferase (AST) والتي تحتاج إلى فيتامين B_6 بوصفه مساعداً إنزيمياً **كما في المعادلة الآتية:**



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

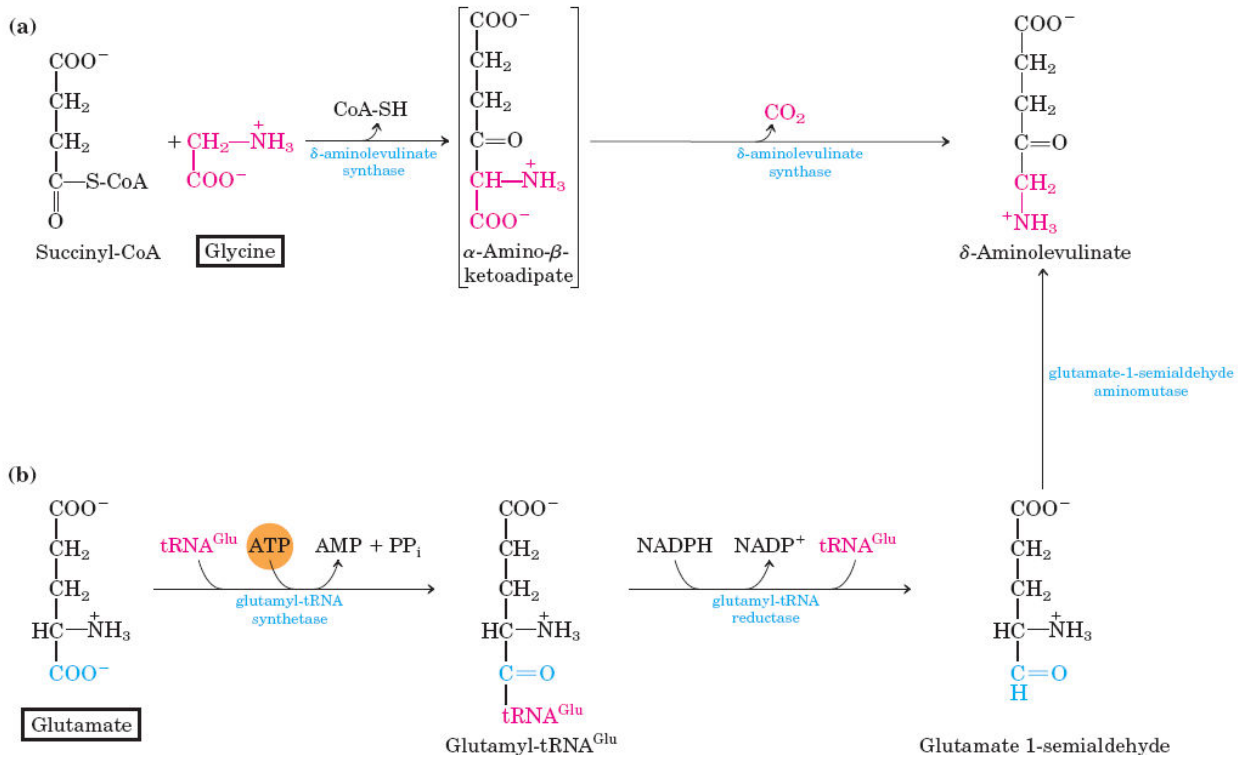
2-تحول ألفا - كيتوكلوتاريت بارتباطه مع الأنين إلى الكلوتاميت والبايروفيت بوساطة إنزيم كلوتاميت بايروفيت ترانس أمينيز Glutamate pyruvate transaminase (GPT) (والتي تسمى أيضاً إنزيم ألانين أمينوترانسفيريز (Alanine aminotransferase(ALT) التي تحتاج إلى فيتامين B_6 كما في المعادلة الآتية:

α-ketoglutarate + alanine ⇌ Pyruvate + glutamate

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

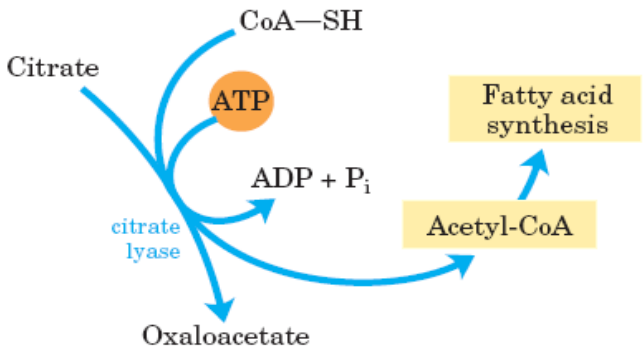
3- تحول سكسنايل CoA بإرتباطه مع الكلايسين إلى كاما- أمينوليفولينيت γ-Aminolevulenate بفعل إنزيم كاما- أمينوليفولينيت سنثيز γ-Aminolevulenate synthase لاحظ **الشكل (2-9a)** الذي يستخدم بوصفه مادة بنائية لجزيئة الهيم والتي تدخل في بناء الهيموكلوبين أو بناء أنواع

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



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

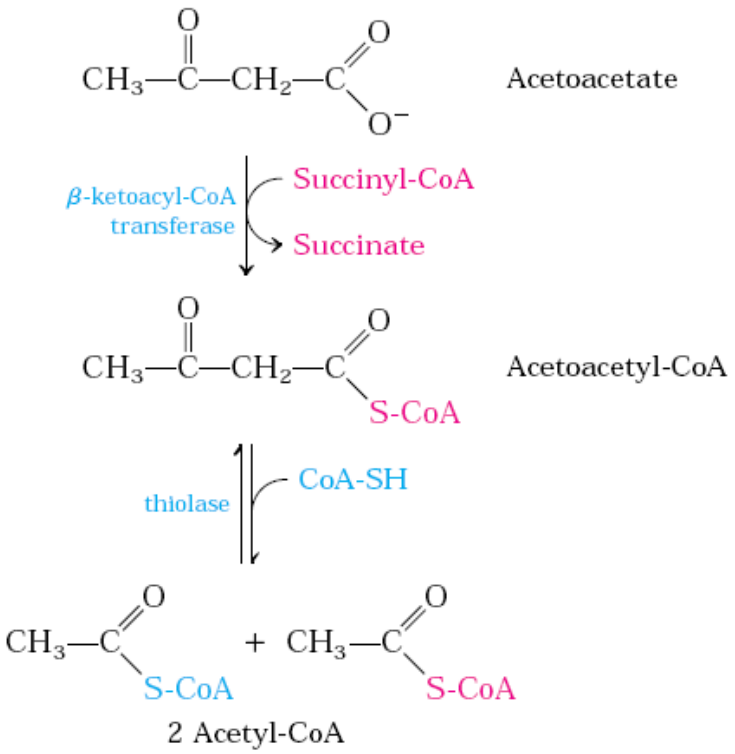
4- تكوين أسيتايل CoA من عملية تحلل الستريت في السايتوبلازم بوساطة إنزيم ستريت لاييز Citrate lyase وبوجود جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي CoA **كما في المعادلة الآتية:**



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

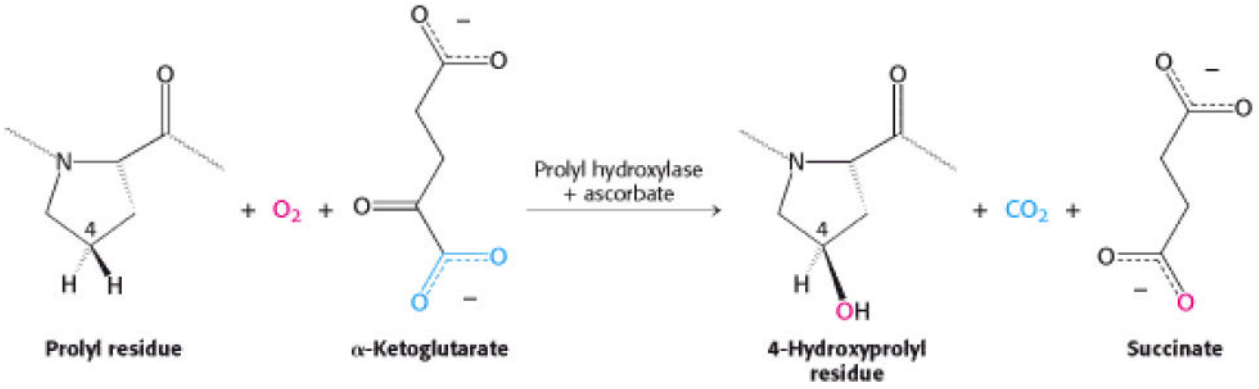
الأميني الأسبارتيت (كما ذكر سابقاً) او تكوّن البايروفيت من خلال دورة الستريت- ماليت- بايروفيت (والتي سيتم التطرق لها في فصل أيض الدهون (الفصل الثالث)).

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



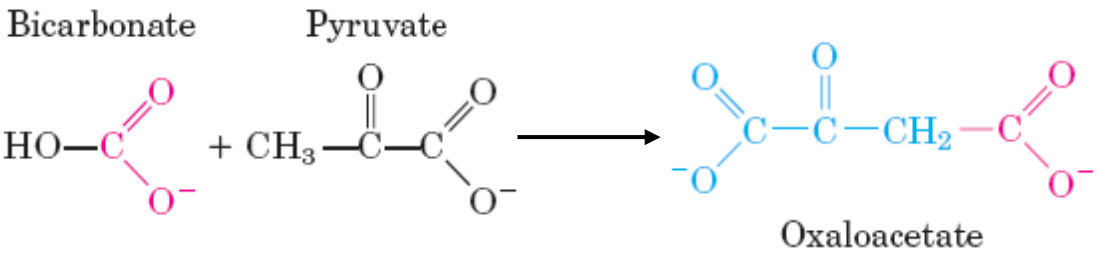
الشكل (10-2): تفاعل سكسنايل CoA مع أسيتوأسيتيت ليكوّن في النهاية جزيئتين من الأسيتايل مرافق الإنزيم A.

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

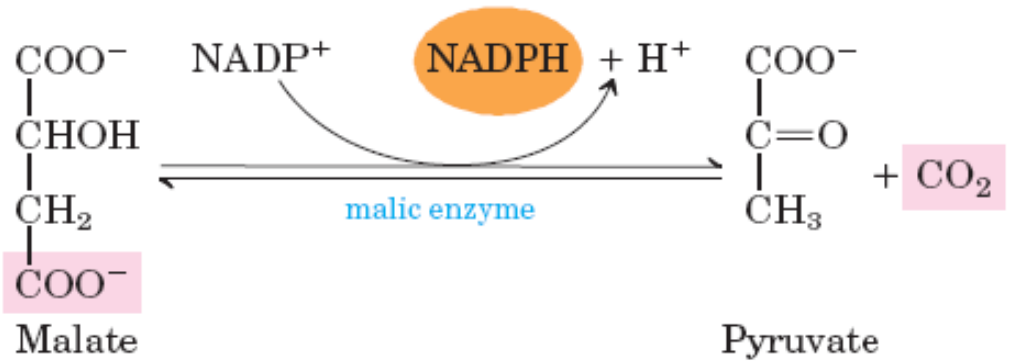


ب- عند استخدام المركبات الوسطية لدورة كربس لأغراض البناء فأن سرعة الدورة سوف تنخفض لـــذا يجب التعويض عن نقص تراكيز المركبات الوسطية فهناك عدة تفاعلات تعويضية (أو تسمى تفـــاعلات المليء Anaplerotic reactions) يتم من خلالها جعل عملية سحب المواد الوسطية وتعويضها فـــي حالة متوازنة كما في المعادلات الآتية:

1- التعويض عن نقص الأوكزالوأسيتيت بوساطة إضافة CO_2 إلى البايروفيـــت بفعـــل إنـــزيم بايروفيـــت كاربوكسيليز Pyruvate carboxylase وبوجود ATP والمرافق الإنزيمي البايوتين **كما في المعادلـــة أدناه:**

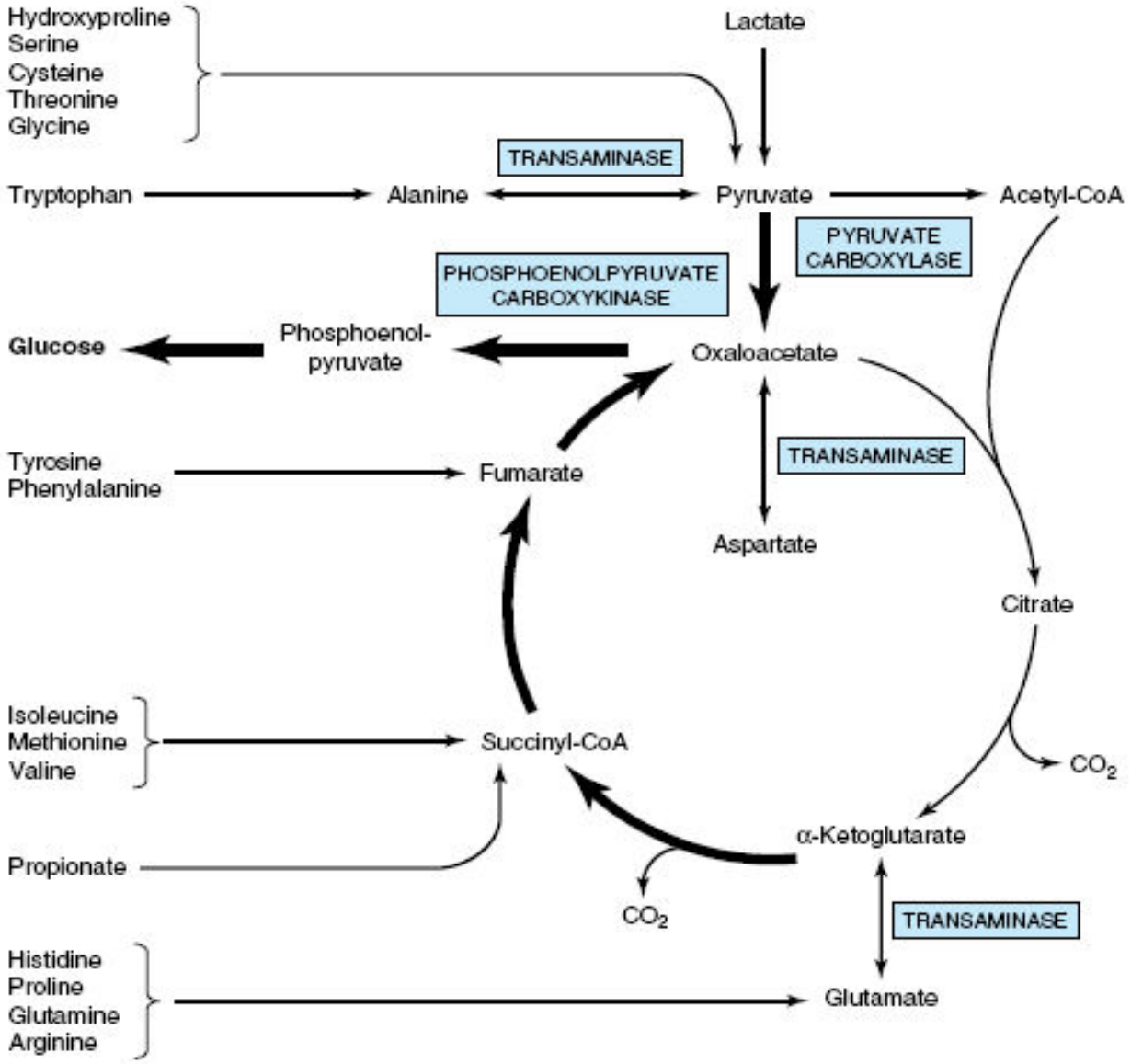


2- التعويض عن نقص الماليت بوساطة تحول البايروفيت الى الماليت بفعل إنزيم ماليك Malic enzyme وبوجود NADPH ويلاحظ إن هذا التفاعل العكسي الذي من خلاله يمكن تكوين زيادة من NADPH او استهلاكها استنادا الى حاجة الجسم (يعد هذا التفاعل من أحـــد مـــصادر تكـــوين NADPH فـــي السايتوبلازم) **كما في المعادلة الآتية:**



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

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



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

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

i- من أكسدة الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا β-Oxidation) والتي سوف يتم التطرق لهـا لاحقـاً(فـي الفصل الثالث / أيض الدهون).

ii- من أكسدة أجسام كيتون (وخاصة لمرضى داء السكر وسوء التغذية) التي تعد مصدراً جيداً للطاقـة بتكوينها أسيتايل CoA كما تم ذكرها أنفاً.

iii- من أكسدة بعض الأحماض الامينية مثل أيزوليوسين وليوسين وثيريـونين والتربتوفـان وغيرهـا (راجع الفصل الرابع (أيض البروتينات والأحماض الأمينية)).

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

1- فيتامين B_2 (رايبوفلافين) الذي يدخل في تركيب FAD المستخدم فـي إنزيمـات ألفـا-كيتوكلوتاريـت ديهيدروجينيز وسكسنيت ديهيدروجينيز.

2- النياسين الذي يدخل في تركيب NAD^+ ويستخدم في ثلاثة إنزيمات الديهيدروجينيز وهي أيزوسـتريت ديهيدروجينيز وألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز وماليت ديهيدروجينيز.

3- فيتامين B_1 (ثايمين) على شكل ثايمين بايروفوسفات TPP المستخدم مرافقاً إنزيمياً لإزالـة CO_2 فـي تفاعلات إنزيم ألفا-كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز المعقد.

4- البانتوثينك، جزء من تركيب CoA الذي يدخل مرافقاً إنزيمياً للارتباط بالأحماض الكاربوكـسيلية علـى سبيل المثال سكسنيل CoA وأسيتايل CoA.

دورة الكلايوكسليت Glyoxylate cycle

(أو تسمى أيضاً دورة حامض الكلايوكسليك Glyoxylic acid)

1- تعريف الدورة:

دورة الكلايوكسليت عبارة عن تحوير لدورة كربس لإنتاج الكاربوهيدرات والبورفرينات والأحمـاض الأمينية.

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

أ- عدم تكافؤ في محصلة عدد ذرات الكاربون الداخلة إلى الدورة والخارجة منها اذ تدخل ذرتا كاربون من قبل أسيتايل CoA وتخرج منها جزيئة السكسنيت التي تحتوي على أربع ذرات كاربون أما فـي دورة كربس بالإنسان فتدخل ذرتا كاربون على هيئة أسيتايل CoA وتخرج على هيئة جزيئتين مـن CO_2 أي لا توجد محصلة زيادة في عدد ذرات الكربون.

ب- يفتقر الإنسان إلى بعض الإنزيمات التي تحتاجها الدورة والتي تكون غير موجـــودة مثـــل إنـــزيم أيزوسترتيز Isocitratase وإنزيم ماليت سنثيتيز Malate synthetase.

3- المعادلة الكلية للدورة:

$$\textbf{Acetyl CoA} + \textbf{NAD}^+ + 2\textbf{H}_2\textbf{O} \longrightarrow \textbf{Succinate} + \textbf{CoA-SH} + \textbf{NADH} + 2\textbf{H}^+$$

4- الغاية من الدورة:

توليد كمية كبيرة من الأوكزالوأسيتيت وذلك من أجل:

أ- يتحول جزءٌ منه إلى الكاربوهيدرات في مسار الكلوكونيوجنزيس (التي سوف يتم ذكرها لاحقاً) (**لاحظ الشكل13-2**).

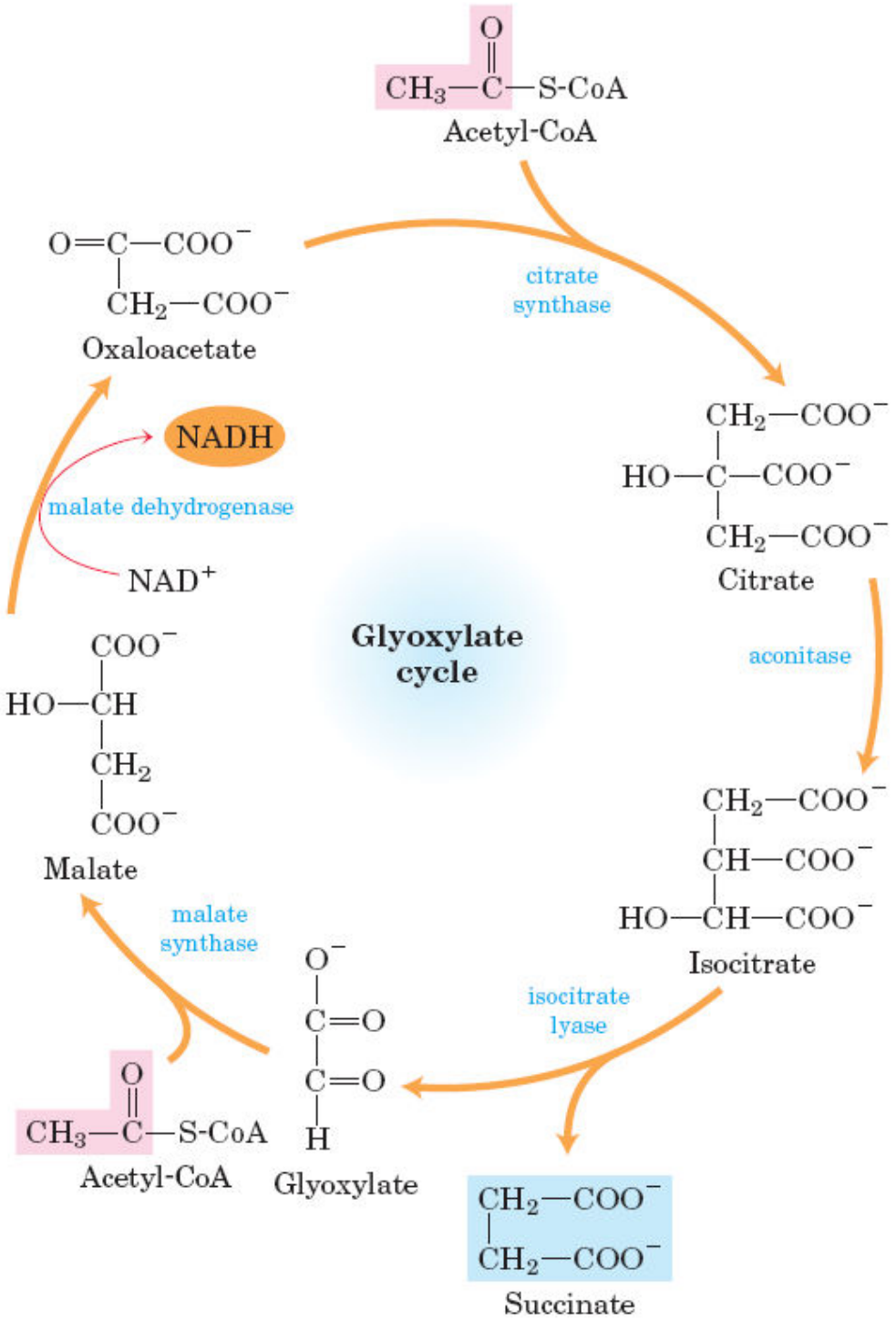
ب- قد يتحول إلى السكسنايل CoA الذي يمكن الاستفادة منه في بناء البورفرينات Porphyrins.

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

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

هـــ- تستخدم مصدراً للطاقة والكاربون بشكل عام.

5- مخطط الدورة بشكل عام (الشكل 12-2):



الشكل (12-2): دورة الكلايوكسليت.

6- الخطوات التفصيلية لدورة الكلايوكسليت:

أ- يتكاثف الأسيتايل CoA الداخلة إلى مسار الدورة مع الأوكزالوأسيتيت ليتكون الستريت بفعل إنزيم ستريت سنثيز Citrate synthase كما في دورة كربس.

ب- تحول الستريت إلى الأيزوستريت بفعل إنزيم اكونتيز Aconitase ايضاً كما في دورة كربس.

جـ- تحلل أيزوستريت إلى السكسنيت والكلايوكسليت Glyoxylate بوساطة إنزيم أيزوسترتيز Isocitratase (أو يسمى أيزوستريت لاييز Isocitrate lyase) كما يلاحظ في **الشكل (12-2)**.

د- تحول السكسنيت واستناداً الى حاجة الجسم إلى الأوكزالوأسيتيت أو تتحول إلى السكسنايل CoA لإنتاج مركبات مهمة لها وظائف مختلفة.

هـ- تكوّن الماليت من خلال تكاثف الكلايوكسليت مع جزئية من الأسيتايل CoA الداخلة إلى مسار الدورة بوساطة إنزيم ماليت سنثيز Malate synthase.

و- تحول الماليت إلى الأوكزالوأسيتيت (كما في دورة كربس) بوساطة إنزيم ماليت ديهيدروجينيز Malate dehydrogenase لتتكون من هذه العملية جزيئة NADH .

7- تنظيم دورة الكلايوكسليت:

تتنظم الدورة عادةً بوساطة الإنزيمات غير العكسية وهي كالأتي:

أ- ستريت سنثيز.

ب- أيزوستريت لاييز.

جـ- ماليت سنثيز.

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

8- ملاحظات عن دورة الكلايوكسليت:

أ- توجد في أنسجة النباتات المتقدمة عضيات خلوية تدعى كلايوكسيزوم Glyoxysomes أو بيروكسيزوم Peroxisomes تحتوي الإنزيمات المستخدمة في الدورة بالإضافة إلى إنزيمات دورة كربس و التي تتواجد في المايتوكوندريا.

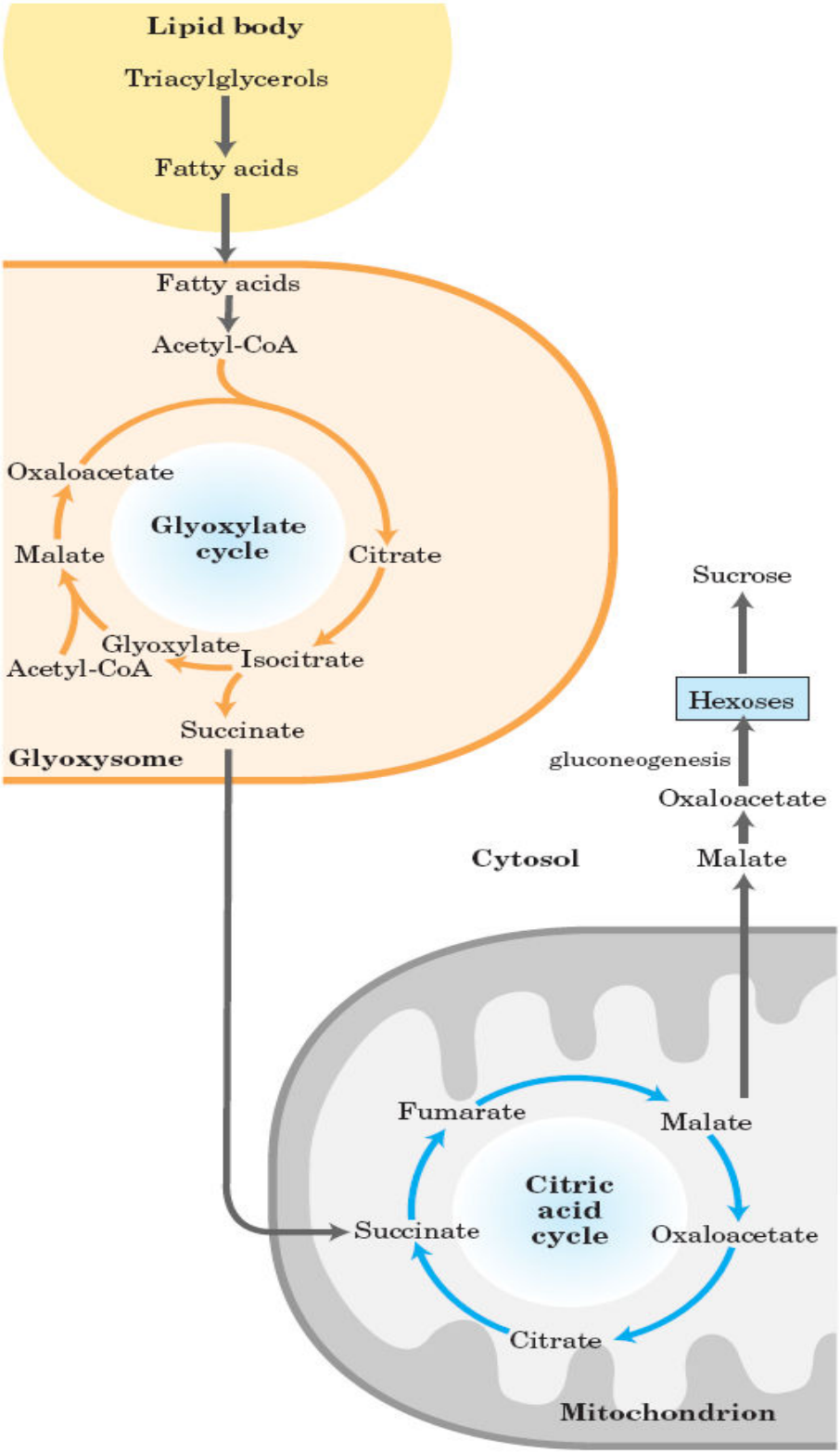
ب- الدورة تكون سائدة في الفترة المبكرة من إنبات بذور النباتات الراقية اذ تتحول الأسيتايل CoA المشتقة من أكسدة الأحماض الدهنية المخزونة الى كاربوهيدرات بدورة تسمى دورة الماليت.

جـ- تحصل البكتريا والنباتات على أسيتايل CoA من عملية بنائه من الأسيتيت بوجود ATP و CoA وبفعل إنزيم أسيتايل CoA سنثتيز Acetyl CoA synthetase **كما في المعادلة الاتية:**

$$\textbf{Acetate + CoA + ATP} \longrightarrow \textbf{Acetyl CoA + AMP + PPi}$$

يرجى ملاحظة أن تكوين AMP في المعادلة أعلاه دلالة على استهلاك الأصرتين الغنيتين بالطاقة التي تملكها جزيئة ATP.

د- يتحول السكسنيت إلى الكاربوهيدرات في مسار الكلوكونيوجنزيس والتي يمكن ان تجهز الأسيتايل مرافق الإنزيم A من عملية اكسدة الدهون (والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً في الفصل الثالث / أيض الدهون) **(لاحظ الشكل 13-2)**.



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

مسار الفوسفوكلوكونيت Phosphogluconate pathway

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

1- تعريف المسار:

وهو عبارة عن مسار أخر لتقويض السكريات (مثل الكلوكوز) فضلاً عن الكلايكولسيس.

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

3- موقع المسار في الخلية: السايتوبلازم (السايتوسول).

4- المعادلة الكلية للمسار:

$$\textbf{Glucose 6-phosphate} + 2NADP^+ \longrightarrow \textbf{Ribose 5-phosphate} + 2NADPH + 2H^+ + CO_2$$

5- الغاية من المسار:

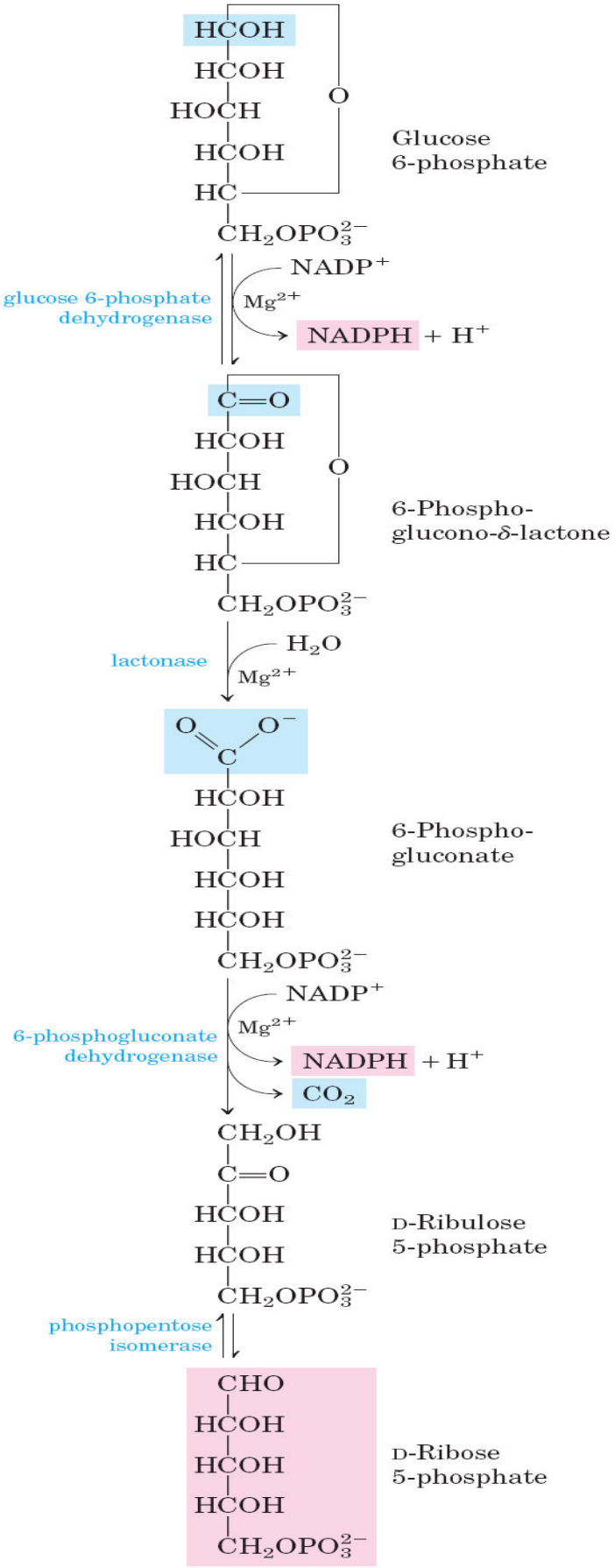
أ- تكوين قوة مختزلة بشكل NADPH في السايتوبلازم والتي تستخدم في عدة اتجاهات مثل بناء الأحماض الدهنية والستيرويدات والكلوتاثايون وفي إنزيم كلوتاثايون ردكتيز Glutathion reductase ولأغراض أخرى.

ب- تكوين سكريات خماسية وخصوصاً سكر الرايبوز الذي يستخدم في تكوين النيوكليوتيدات والأحماض النووية DNA و RNA ومرافقات إنزيمية (مثل ATP و NADH و $FADH_2$ و CoASH).

جـ- تحويل السكريات السداسية في بعض الأحيان إلى سكر ثلاثي او رباعي او خماسي أو سباعي، لغرض دخولها في مسارات وعمليات مختلفة داخل الجسم.

د- يشارك المسار في النباتات تكوين الكلوكوز من CO_2 في الظلام بعملية التركيب الضوئي.

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



الشكل (14-2): مسار الفوسفوكلوكونيت.

7- الخطوات التفصيلية للمسار:

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

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

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

د- يتحول المركب D- رايبولوز5 – فوسفات إلى D- رايبوز 5 – فوسفات بوساطة إنزيم الفوسفوبنتوز أيزومريز Phosphopentose isomerase وهو التفاعل العكسي الوحيد في مسار الفوسفوكلوكونيت.

8- تنظيم المسار:

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

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

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

الاتجاه الاول:

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

$$\textbf{5 Glucose 6-phosphate + ATP} \longrightarrow \textbf{6 Ribose 5-phosphate + ADP + H}^{+}$$

الاتجاه الثاني:

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

$$\textbf{Glucose 6- phosphate} + 2\ NADP^+ + H_2O \longrightarrow \textbf{Ribose 5- phosphate} + 2\ NADPH + 2\ H^+ + CO_2$$

الاتجاه الثالث:

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

$$6\ \textbf{Glucose 6-phosphate} + 12\ NADP^+ + 6\ H_2O \longrightarrow 6\ \textbf{Ribose 5-phosphate} + 12\ NADPH + 12\ H^+ + 6\ CO_2$$

$$6\ \textbf{Ribose 5-phosphate} \longrightarrow 4\ \textbf{Fructose 6-phosphate} + 2\ \textbf{Glyceraldehyde 3-phosphate}$$

$$4\ \textbf{Fructose 6-phosphate} + 2\ \textbf{Glyceraldehyde 3-phosphate} + H_2O \longrightarrow 5\ \textbf{Glucose 6-phosphate} + Pi$$

ويمكن كتابة محصلة المعادلات كالاتي:

$$\textbf{Glucose 6-phosphate} + 12\ NADP^+ + 7\ H_2O \longrightarrow 6\ CO_2 + 12\ NADPH + 12H^+ + Pi$$

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

الاتجاه الرابع:

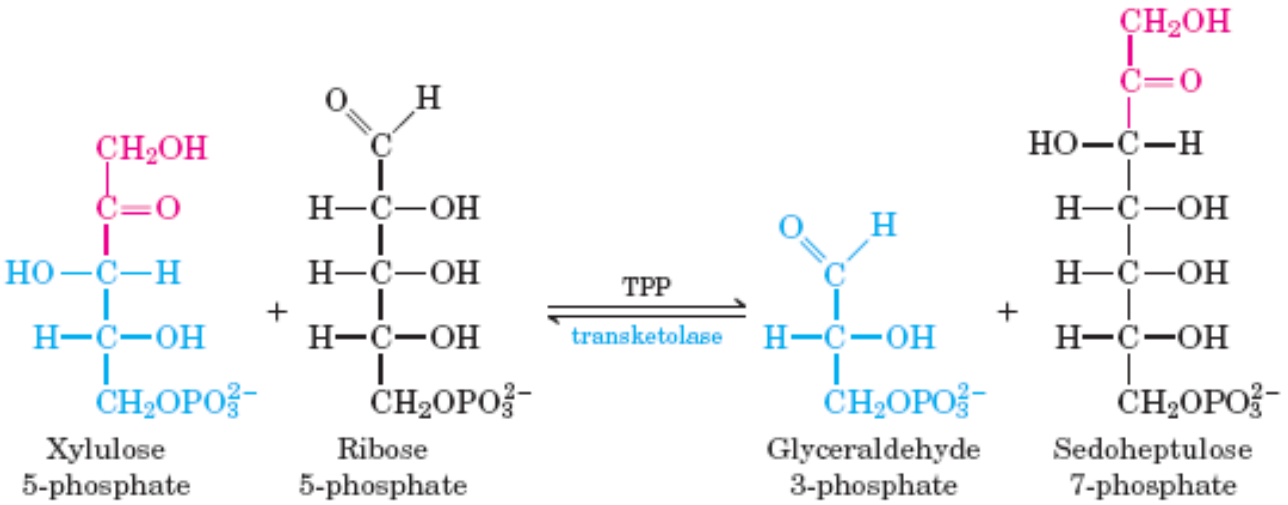
عند احتياج الجسم إلى كلٍ من NADPH و ATP فأن جزيئة الرايبوز 5- فوسفات الناتجة من مسار بنتوز فوسفات يمكن أن تتحول إلى الكلوكوز 6- فوسفات ثم إلى البايروفيت. وبالتالي سوف تتكون جزيئات ATP و NADPH فضلاً عن جزيئات من البايروفيت لاحظ المعادلة الآتية:

$$\textbf{3 Glucose 6-phosphate} + 6\ NADP^+ + 5\ NAD^+ + 5\ Pi + 8\ ADP \longrightarrow 5\ \textbf{Pyruvate} + 3\ CO_2 + 6\ NADPH + 5\ NADH + 8\ ATP + 2\ H_2O + 8\ H^+$$

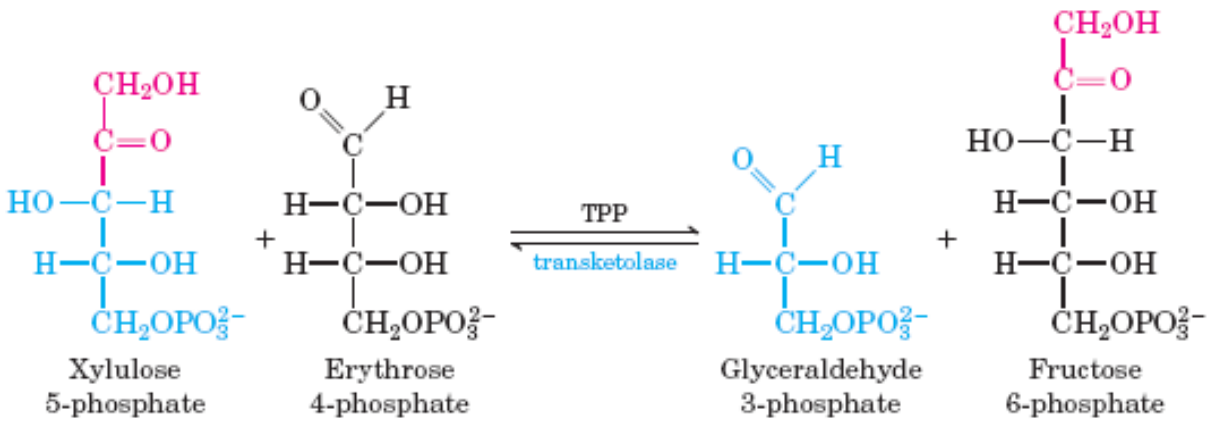
إن البايروفيت الناتج خلال هذه التفاعلات يمكن أن يعاني من عمليات أكسدة لتكوين جزيئات أخرى من ATP التي يمكن استخدامها في عمليات البناء المختلفة.

9- ملاحظات عن مسار فوسفوكلوكونيت:

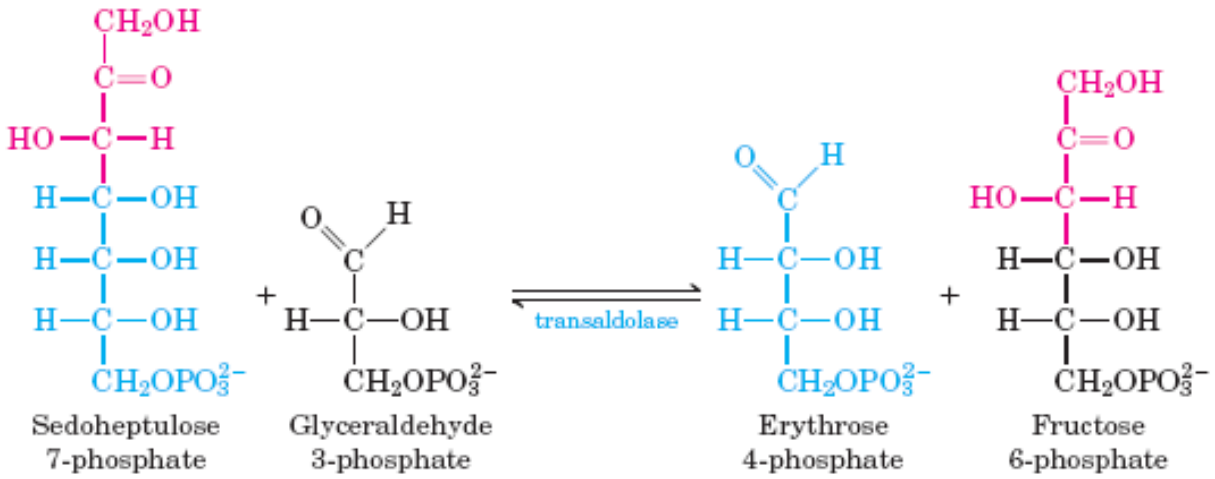
أ- قد تعاني النواتج مثل: رايبولوز 5- فوسفات و رايبوز 5- فوسفات من تحولات أخرى بفعل إنزيمات ترانس كيتوليز او ترانس ألدوليز بوجود المساعد الإنزيمي ثيامين بايروفوسفات TPP، فإنزيم ترانس كيتوليز Transketolase يقوم بنقل ذرتي كاربون (مجموعة كلايكوألديهايد) **كما في المعادلة أدناه:**



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

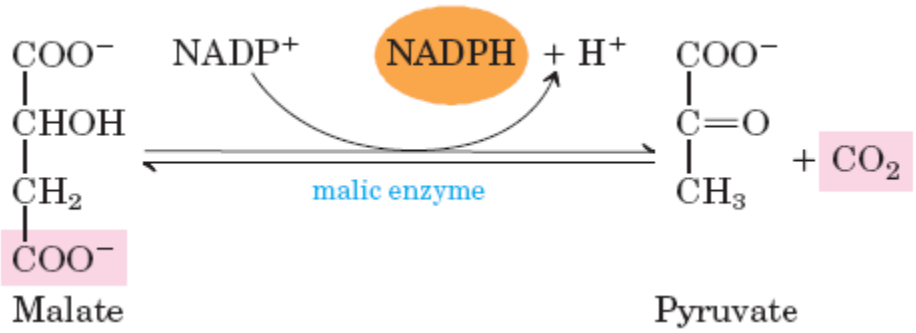


اما إنزيم ترانس ألدوليز Transaldolase فيحفز انتقال ثلاث ذرات كاربون (مجموعة ثنائي هيدروكسي الأسيتون). وبالاشتراك مع إنزيمات الكلايكولسيس تعمل على تسهيل عمليات التحولات العكسية للسكريات الثلاثية والرباعية والخماسية والسداسية والسباعية (مثل سيدوهبتولوز 7- فوسفات Sedoheptulose 7-phosphate الذي يعتبر من السكريات السباعية) **لاحظ المعادلة أدناه:**

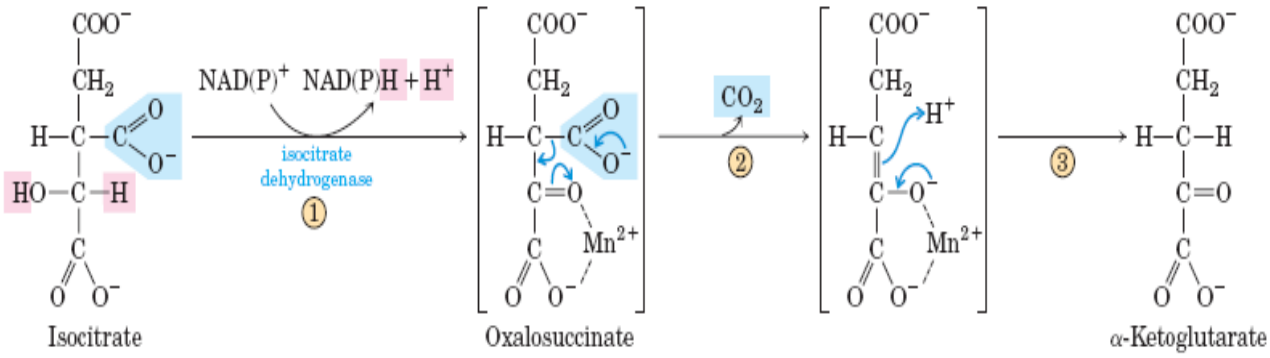


ب- إن مسار الفوسفوكلوكونيت يعد المسار الرئيس لتوليد القوة المختزلة بشكل NADPH في السيتوبلازم **وهناك مصادر أخرى لتوليد NADPH في الجسم منها:**

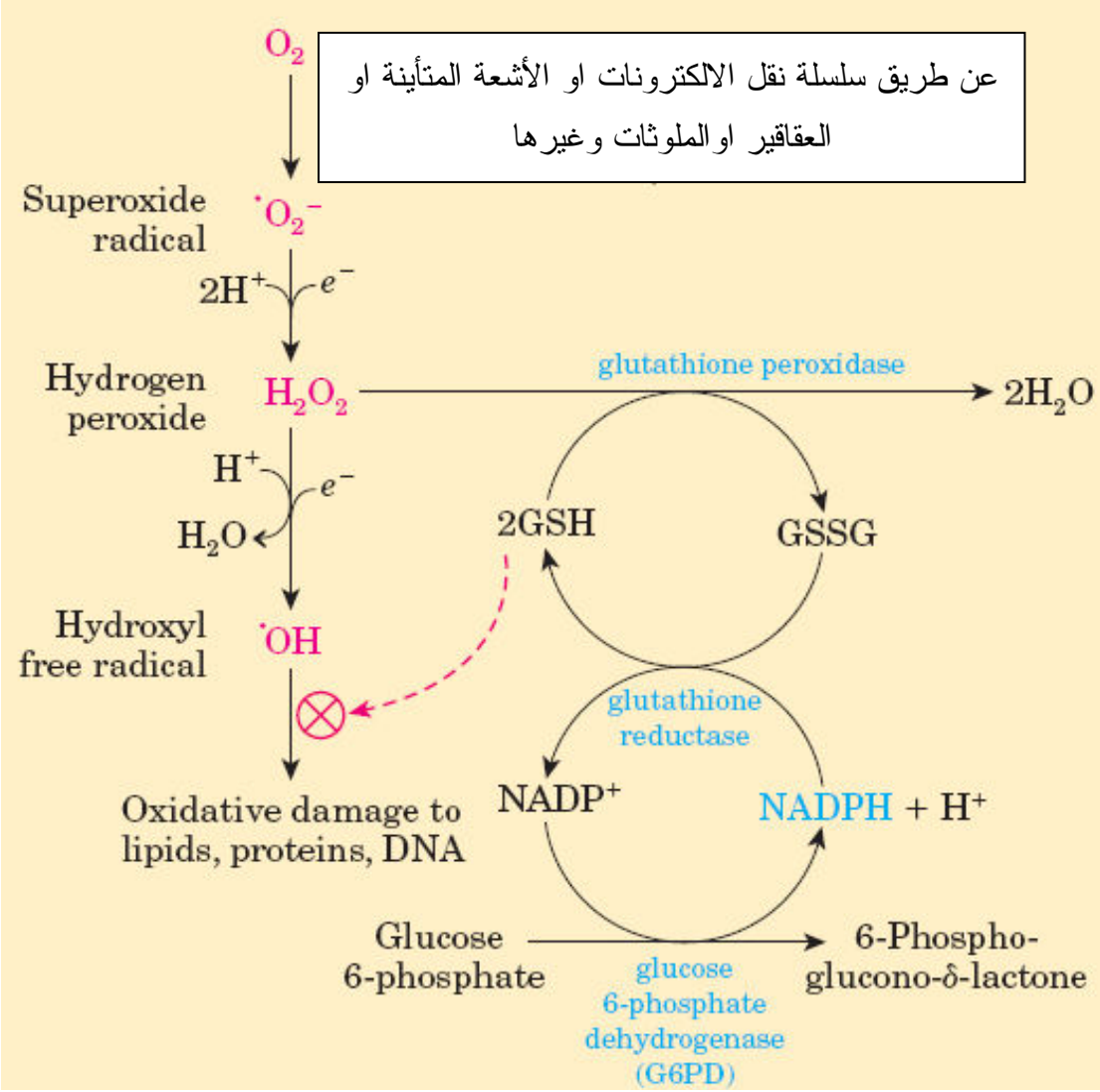
1- تحول الماليت إلى البايروفيت بفعل إنزيم ماليك Malic enzyme كما في المعادلة الآتية:



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

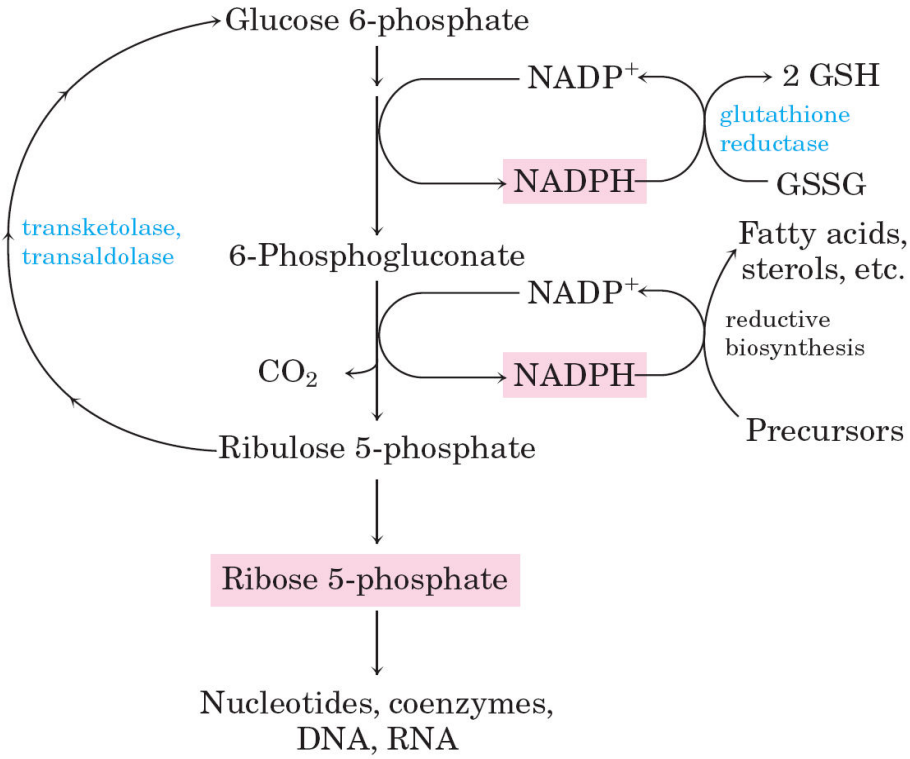


جـ- مسار بنتوز فوسفات وإنزيم كلوتاثايون بيروكسيديز Glutathion peroxidase(GPx) يعملان سوياً من اجل حماية كريات الدم الحمر من عملية تحللها Hemolysis، اذ المسار عند تجهيزه بـ NADPH الذي يعد مادة اختزالية لجزيئة الكلوتاثايون المؤكسدة GSSG متحولاً إلى الكلوتاثايون المختزل GSH بفعل إنزيم كلوتاثايون ردكتيز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



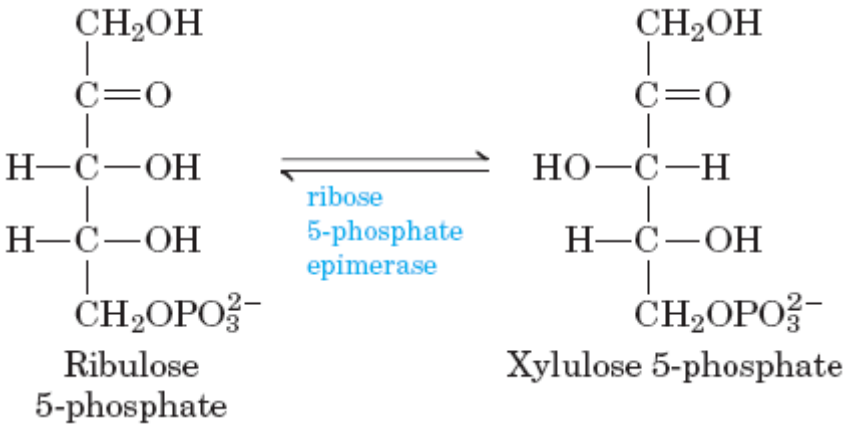
الشكل (15-2): إزالة المواد المؤكسدة المختلفة بمشاركة المرافق الإنزيمي NADPH القادم من مسار الفوسفوكلوكونيت ومصادر اخرى فضلاً عن توفر الكلوتاثايون المختزل الذي يعمل على إزالة مواد الأكسدة الأخرى مثل جذر الهيدروكسيل الحر Hydroxyl free radical ($^{\cdot}OH$) وبالتالي تثبيط عملية الأكسدة التحطيمية لمركبات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

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



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

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



العوامل المؤثرة على مسار الفوسفات بنتوز

1– مستوى إنزيم الكلوكوز 6- فوسفات ديهيدروجينيز والذي قد يكون منخفضاً في مرضى داء السكر.

2– نسبة القوى المؤكسدة ($NADP^+$ /NAD^+) في السايتوبلازم.

3– نقصان مستوى الثايمين بايروفوسفات والتي تحدّ من فعالية إنزيم ترانس كيتوليز.

انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية
Electron transpart and oxidative phosphorylation

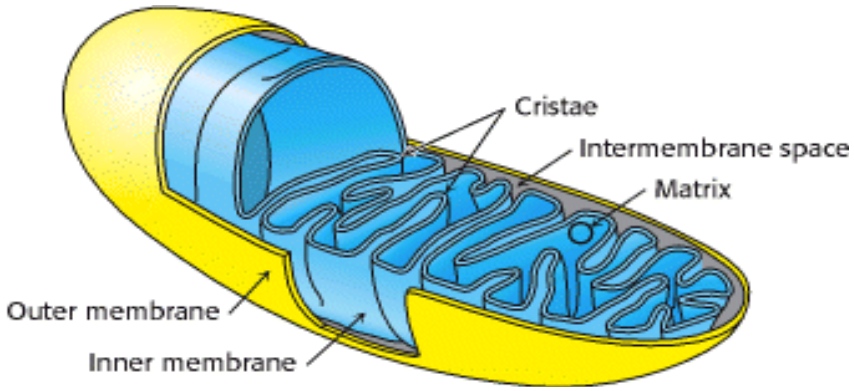
1- تعريف العملية:

انتقال الإلكترونات يقصد بها انتقال الأزواج الإلكترونية من المساعدات الإنزيمية NADH و $FADH_2$ (الناتجة من مسار الكلايكولسيس ودورة كربس وأكسدة الأحماض الدهنية وغيرها من مسارت الأكسدة) والتي لها جهد ناقل عالٍ High transfer potential فعندما تنتقل هذه الإلكترونات خلال سلسلة نقل الإلكترونات (أو السلسلة التنفسية) إلى الأوكسجين تتحرر كمية كبيرة من الطاقة يمكن ان تستخدم لتكوين جزيئات ATP.

فالفسفرة التأكسدية هي عبارة عن تكوين جزيئات ATP عند مرور الإلكترونات من NADH أو $FADH_2$ إلى الأوكسجين O_2 بوساطة سلسلة نقل الإلكترونات (أي الفسفرة المستمدة الطاقة من انتقال الإلكترونات من القوى المختزلة إلى الأوكسجين عبر السلسلة التنفسية).

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

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



الشكل (17-2): المايتوكوندريا.

4- المعادلة العامة:

أ- عند أكسدة جزيئه واحدة من NADH ينتج عنها ثلاث جزيئات ATP كما في المعادلة أدناه:

$$\mathbf{NADH + H^+ + 3\ ADP + 3\ Pi + 1/2\ O_2 \longrightarrow NAD^+ + 3\ ATP + H_2O}$$

ب- عند أكسدة جزيئة $FADH_2$ ينتج عنها جزيئتان من ATP كما في المعادلة أدناه:

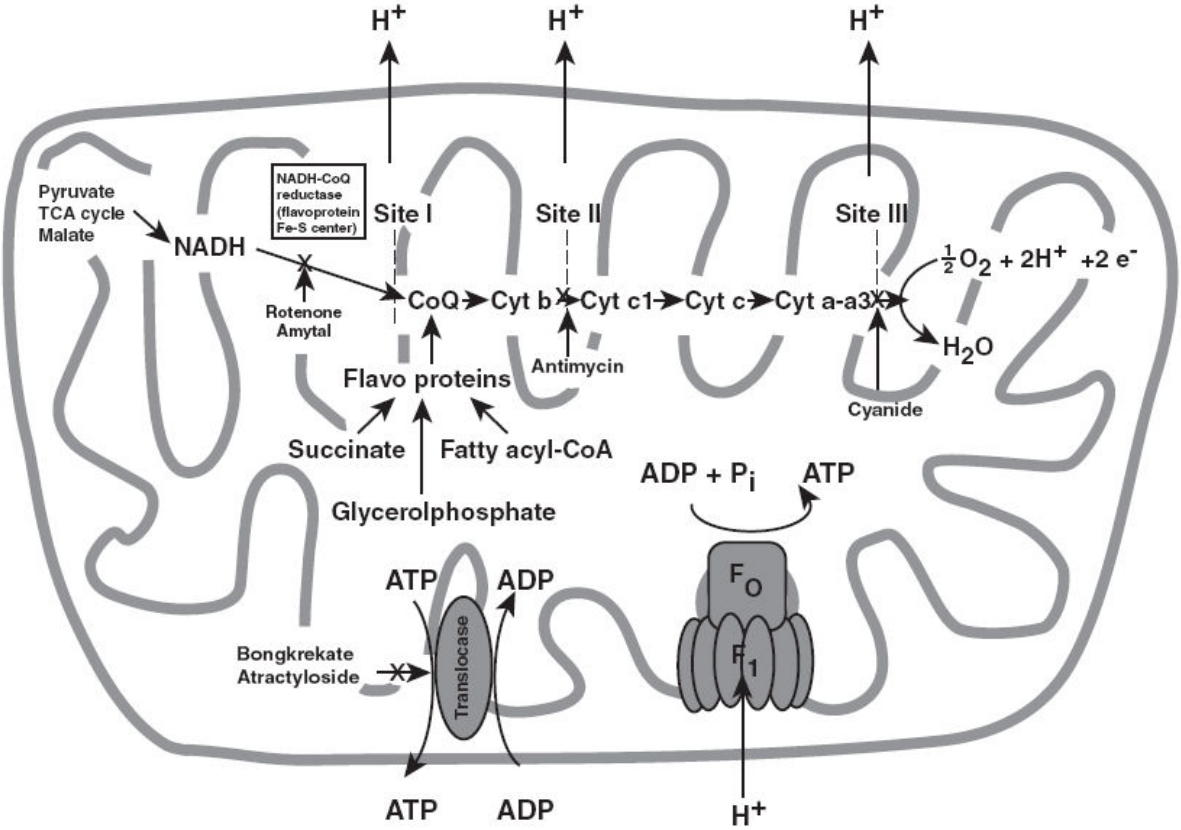
$$\mathbf{FADH_2 + 2\ ADP + 2\ Pi + 1/2\ O_2 \longrightarrow FAD + 2\ ATP + H_2O}$$

5- الغاية من العملية:

أ- إنتاج طاقة على شكل ATP بعملية أكسدة جزيئات NADH و $FADH_2$.

ب- إنتاج قوى مؤكسدة على شكل NAD^+ و FAD.

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



الشكل(18-2): مكونات سلسلة نقل الالكترونات في المايتوكوندريا.

7- الخطوات التفصيلية للعملية:

أ- تبدأ إلكترونات NADH دخول السلسلة من NADH ديهيدروجينيز NADH dehydrogenase (والذي يسمي أيضاً NADH-Q أوكسيدوردكتيز NADH-Q oxidoreductase).

ب- تبدأ إلكترونات $FADH_2$ دخول السلسلة من مساعد الإنزيم Q (Coenzyme Q) مكونةً هيدروكوينون QH_2 ثم تنتقل هذه الإلكترونات إلى باقي السلسلة التنفسية .

جـ- تتكون جزيئات ATP في ثلاثة مواقع بالنسبة الى NADH وموقعين بالنسبة الى $FADH_2$ من السلسلة التنفسية المرتبطة بالفسفرة التأكسدية إذ تتفسفر في هذه المواقع جزيئات ADP وتتحول إلى ATP **وهذه المواقع هي (الشكل 18-2):**

1- **الموقع الأول:** وينحصر بين NADH و CoQ.

2- **الموقع الثاني:** وينحصر بين سايتوكروم b وسايتوكروم c.

3- **الموقع الثالث:** وينحصر بين سايتوكروم c والاوكسجين.

د- **هناك ثلاث فرضيات لتفسير آلية الفسفرة التأكسدية** وهي:

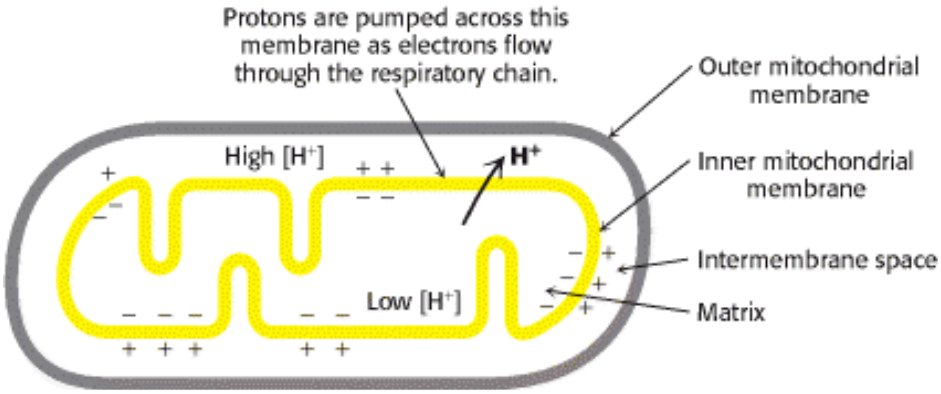
1- فرضية الازدواج الكيمياوي Chemical coupling hypothesis: تتضمن هذه الفرضية التي افترضت من قبل العالم سليتر Slater بأنه عند انتقال الإلكترونات من القوى المختزلة إلى الأوكسجين يتولد مركب وسطي ذو أصرة تساهمية غنية بالطاقة يستخدم بوصفها مادة أولية لتكوين الآصرة الفوسفاتية ذات الطاقة العالية لـ ATP **لاحظ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

$$\mathbf{A: + B{\sim}X \longrightarrow A{\sim}X + B:}$$
$$\mathbf{B{\sim}X + Pi \longrightarrow X{\sim}Pi + A}$$
$$\mathbf{X{\sim}Pi + ADP \longrightarrow ATP + X}$$

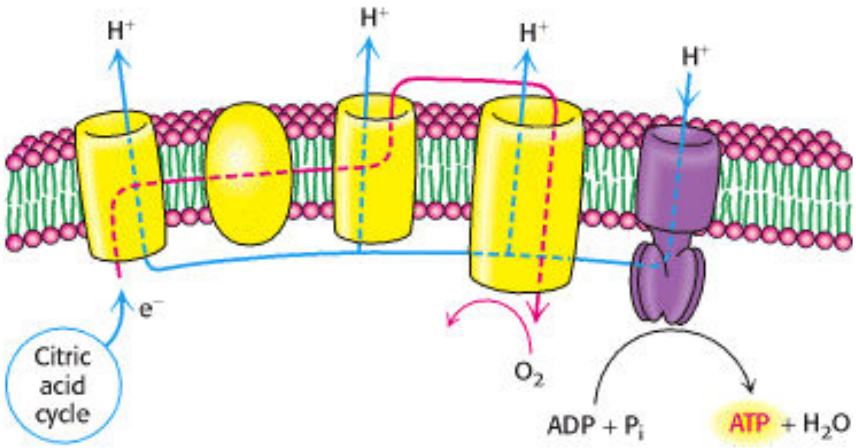
إن هذا النموذج مبنى على آلية الفسفرة المرتبطة بمادة الأساس Substrate link-phosophorylation كما في فسفرة 3- فوسفوكلسيريت إلى 1،3- ثنائي فوسفو كلسيريت في السايتوبلازم او فسفرة GDP إلى GTP في المايتوكوندريا بوساطة سكسنايل CoA. فشلت جميع المحاولات العملية لحد الآن لعزل المركب الوسطي الحامل للطاقة.

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

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



(أ)



(ب)

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

8- الوسائل التنظيمية:

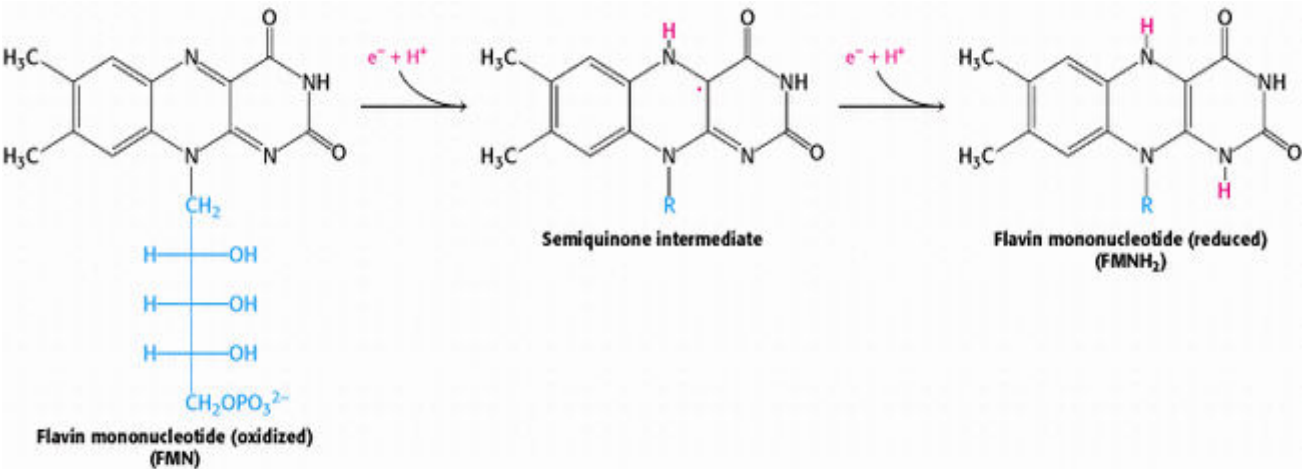
ان احتياج الجسم للطاقة مع زيادة كمية المساعدات الإنزيمية NADH و FADH المتكونة من المسارات المختلفة تؤدي إلى دخول هذه القوى المختزلة في عملية الفسفرة التأكسدية لإنتاج الطاقة التي تستخدم لوظائف عدة داخل الجسم.

9- الملاحظات العامة عن عملية انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية:

أ- تحتوي السلسلة التنفسية في المايتوكوندريا على المكونات الأتية:

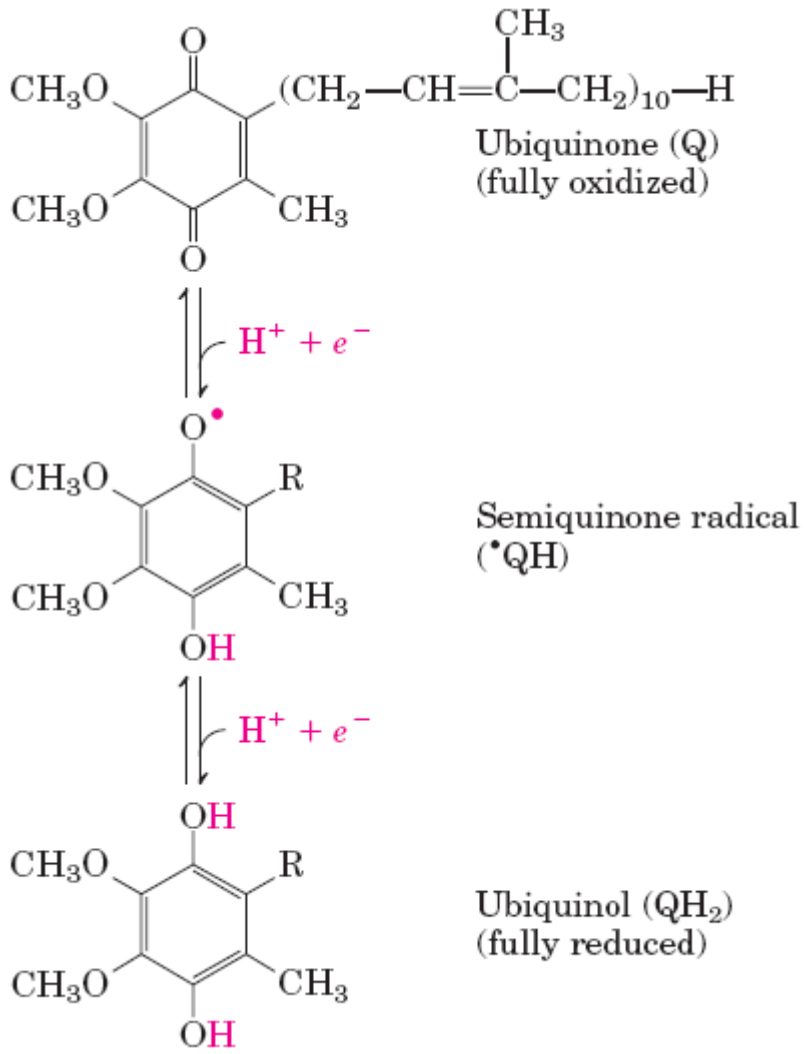
1- NADH ديهيدروجينيز: يعد من البروتينات (نوع فلافوبروتين Flavoprotein) التي تحتوي على مجموعة رابطة (ترقيعية Prosthetic) تدعى فلافين أحادي النيوكليوتيدات FMN والتي تعاني عمليات أكسدة واختزال اذ تتحول FMN من الشكل المؤكسد Flavin mononucleotide(oxidized) الى

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



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

2- مساعد الإنزيم Q (Coenzyme Q) ويدعى أيضاً اليوبيكونون Ubiquinone: الذي يصنف مـــن الدهون ويحتوي على سلسلة جانبية من الأيزوبرينويد Isoprenoid التي تختلف في إعـــدادها بـــاختلاف مصدر المايتوكوندريا، ففي الأنسجة الحيوانية تحتوي على عشرة وحدات من الأيزوبرينويد وبهـــذا فـــان المركب الكوينون هذا يدعى مرافـــق الإنـــزيم Q_{10} (Coenzyme Q_{10}) **(الـــشكل 21-2)**. إن الحالـــة المؤكسدة للمركب تكون بشكل كوينون والذي يمكن أن يتحول إلى سيمي كوينون Semiquinone عنـــد إضافة إلكترون($\bar{e}$) وبروتون واحد(H^+) والتي عند إضافتهما مرة أخرى يتكون الهيـــدروكوينون الـــشكل المختزل له، لذلك لها القابلية على استقبال إلكترونات والبروتونات ومنحها الى مادة أخرى اعتماداً علـــى فرق الجهد الكهربائي في سلسلة نقل الإلكترونات.



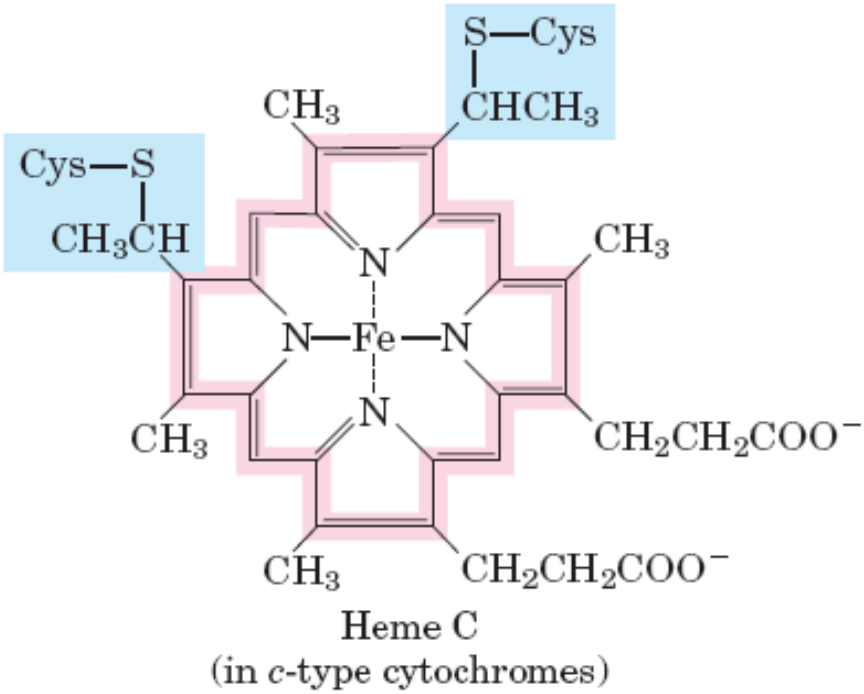
الشكل (21-2): تحول الكوينون (يوبيكوينون Q) (Q) Ubiquinone من الشكل المؤكسد الى الشكل المختزل هيدروكوينون (QH2) Ubiquinol مروراً بالحالة الوسطية سيمي كوينون (شبه كوينون) الحاوي على جذر (•QH) Semiquinone radical .

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

$$\textbf{Cyt b} \longrightarrow \textbf{Cyt } c_1 \longrightarrow \textbf{Cyt c} \longrightarrow \textbf{Cyt } (a + a_3)$$

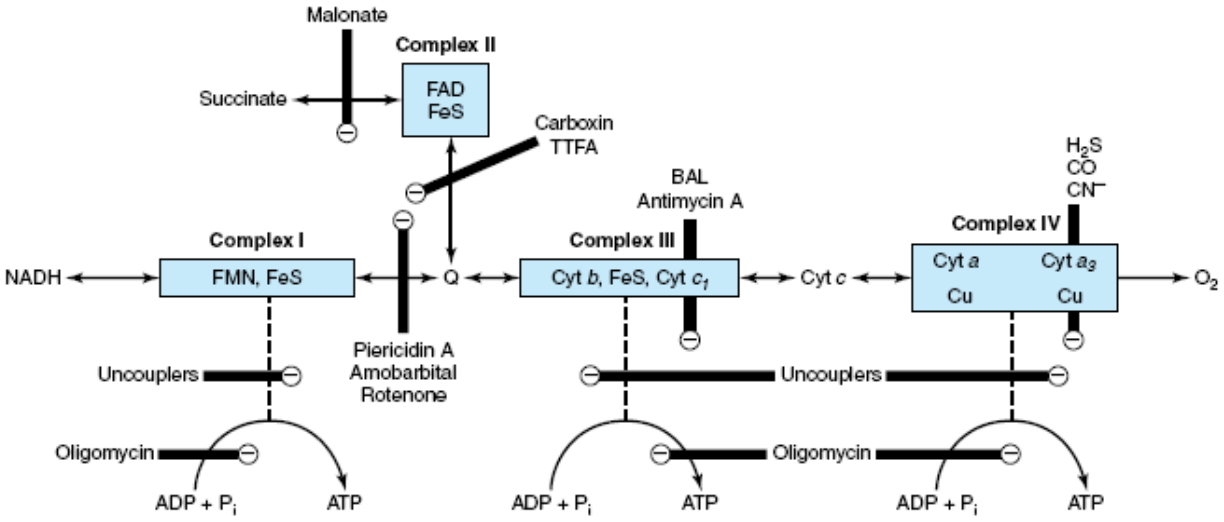
إن جزيئة الهيم في Cyt c_1 و Cyt c مرتبطة بآصرة تساهمية مع البروتين ولكن في البروتين Cyt b غير مرتبطة بآصرة تساهمية وسايتوكروم a + a_3 (اللذين يسميان سوياً أيضاً بسايتوكروم أوكسديز Cytochrome oxidase) تحوي جزيئتهما الهيم على مجموعة الفورميل Formyl (**الشكل 22-2**). إذ تنتقل الإلكترونات من a إلى a_3 والأخير يهب زوجي الإلكترونات إلى الأوكسجين لتكوين

ماء ليتحول النحاس الحاوي في تركيب a_3 من شكله المختزل +1 إلى الشكل المؤكسد Cu^{++} . وتحتوي السايتوكرومات على مجموعة مرتبطة لحديد- بورفايرين فهي تشابه الهيموكلوبين والمايوكلوبين، اذ انها جميعاً تقع ضمن صنف البروتينات الهيمية Hemproteins. والسايتوكرومات موجودة في جميع الأنسجة، وتحوي الأنسجة ذوات الفعالية التنفسية العالية مثل القلب والعضلات على نسب كبيرة من السايتوكرومات وتسمى وتصنف مركبات البورفرين استنادا إلى مكونات سلاسلها الجانبية.



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

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



الشكل (23-2): مواقع تثبيط سلسلة انتقال الالكترونات والفسفرة التأكسدية بوساطة العديد من العقاقير او المثبطات الكيميائية وغيرها. والتثبيط يكون في مواقع المعقدات Complex I (الذي يشمل NADH و يوبيكوينون اوكسيدوردكتيز) و Complex II (الذي يشمل سكسنيت و يوبيكوينون أوكسيدوردكتيز) و Complex III (الذي يشمل يوبيكوينول فيري سايتوكروم c أوكسيدوردكتيز) و Complex IV(الذي يشمل فيري سايتوكروم c أوكسيدوردكتيز وأوكسجين اوكسيدوردكتيز).

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

$$O_2 + \bar{e} \longrightarrow O_2^{\cdot -}$$

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

$$2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

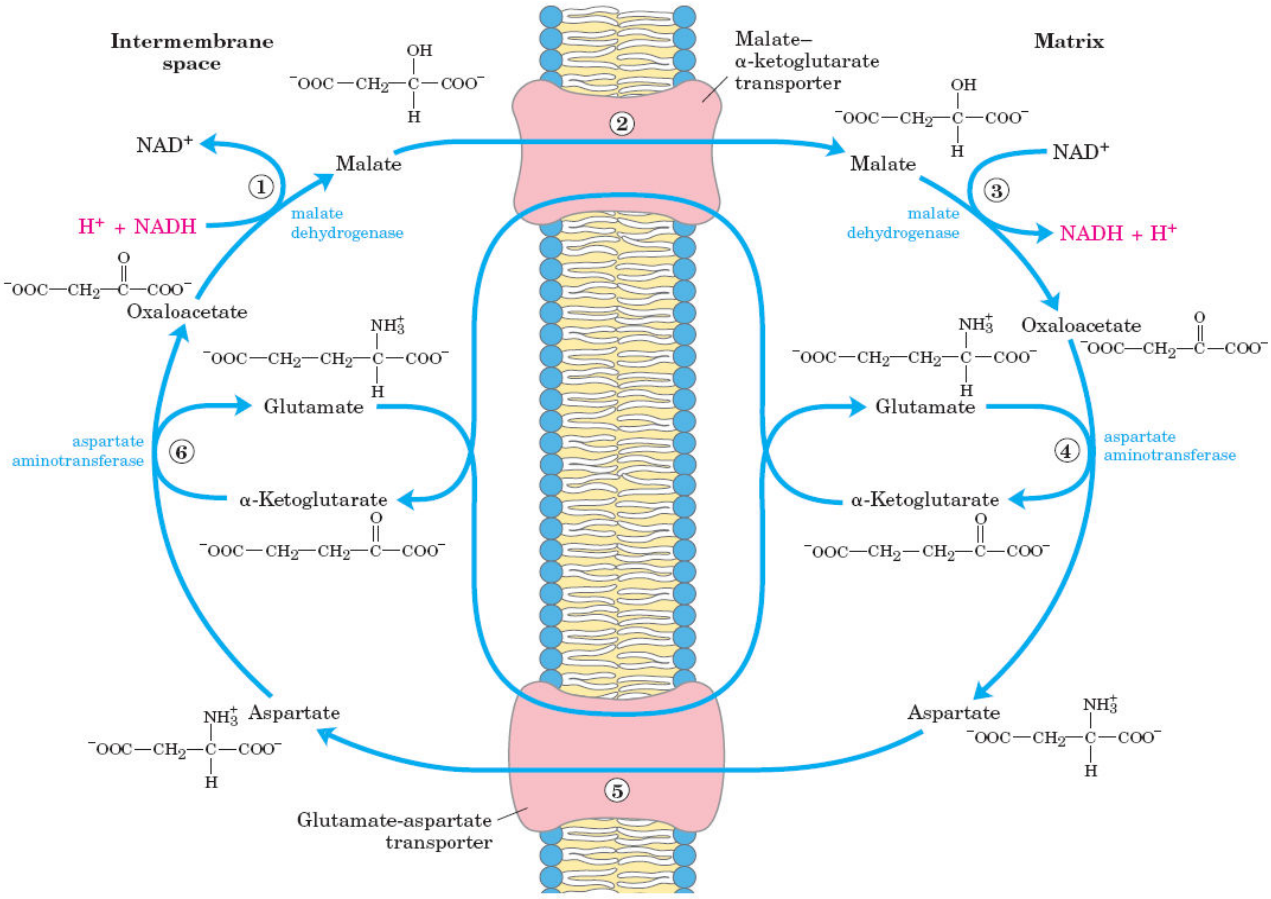
وكذلك بيروكسيد الهيدروجين يعد من المركبات المؤكسدة عند تواجده بكميات كبيرة يؤثر على مكونات الخلية ويتم إزالته بإنزيم الكتاليزCatalase وكما يأتي:

$$2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$$

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

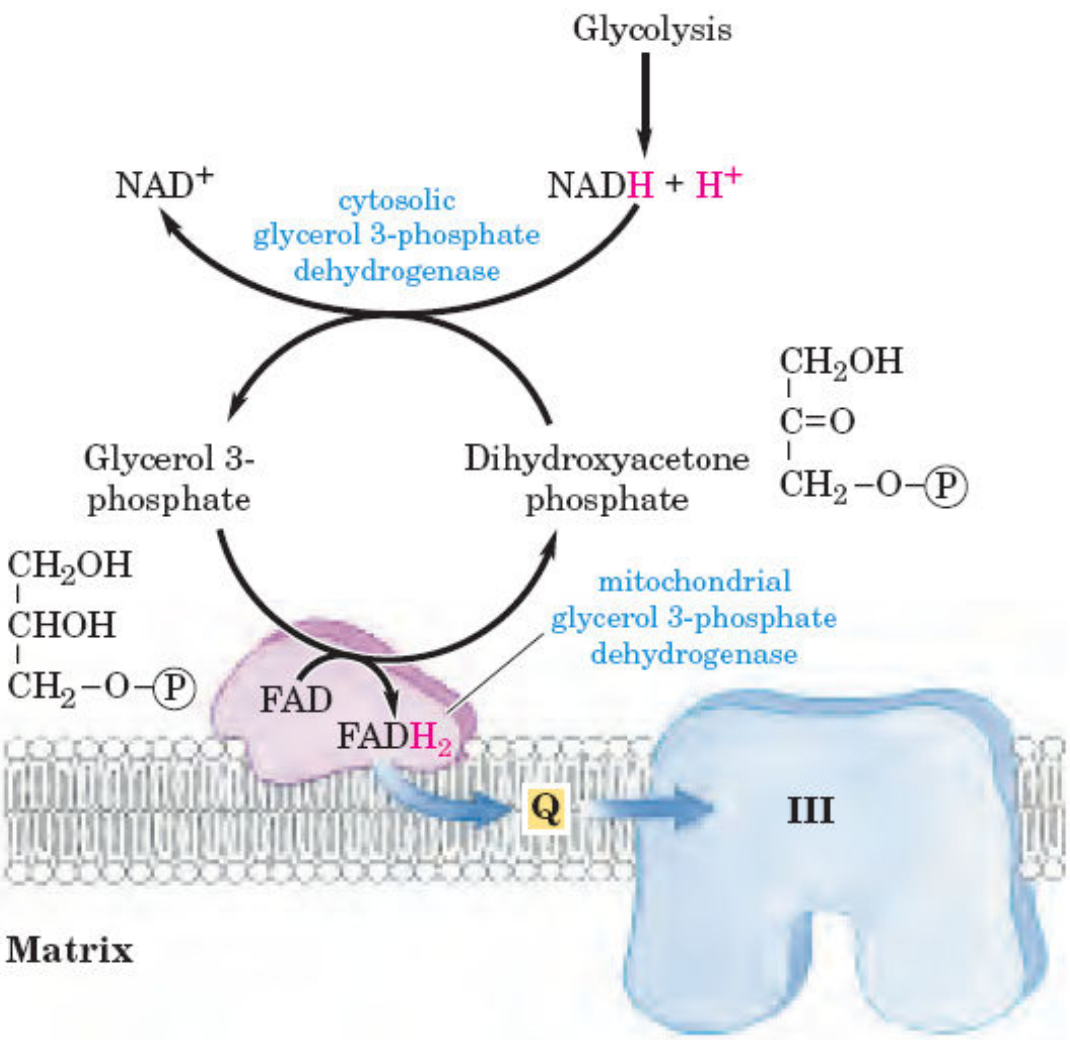
إن القوى المختزلة على شكل NADH و $FADH_2$ المتكونة خلال دورة كربس ليس فيها أي مشكلة في دخولها الفسفرة التأكسدية لأنها داخل المايتوكوندريا. ولكن هناك تفاعلات مختلفة خارج المايتوكوندريا ينتج منها NADH في مسار الكلايكولسيس كتحول كلسيرألديهايد 3- فوسفات إلى 3,1 ثنائي فوسفوكلسيريت إذ لا يمكن الاستفادة من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

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



الشكل (24–2): مكوك الماليت – أسبارتيت.

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



الشكل (25–2): مكوك كلسيرول 3– فوسفات.

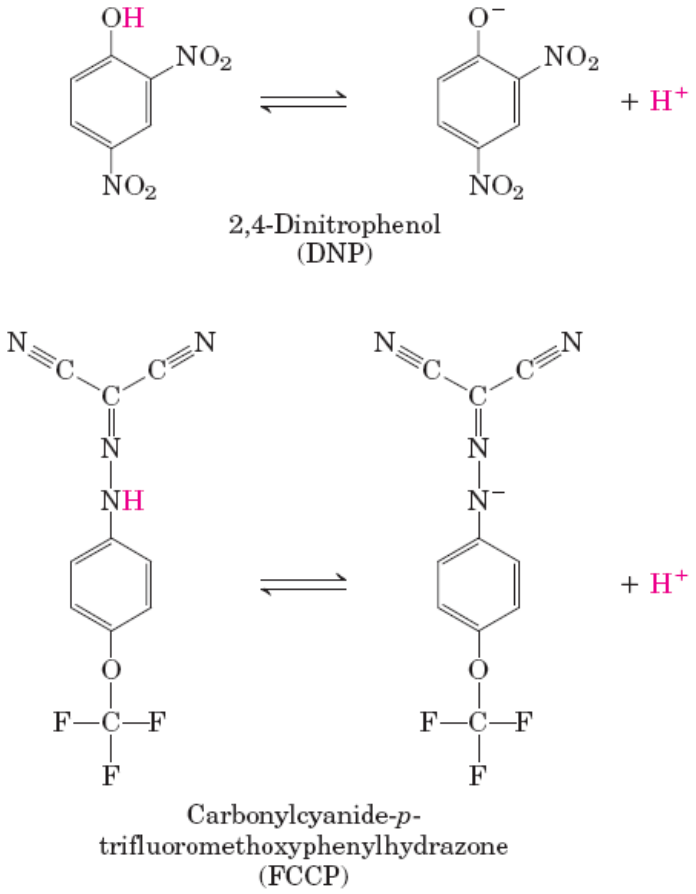
د– عند ملاحظة إنتاج المركبات الغنية بالطاقة في الكائنات الحية يتبين وجود **نوعين مختلفين لعملية الفسفرة وهما كالأتي:**

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

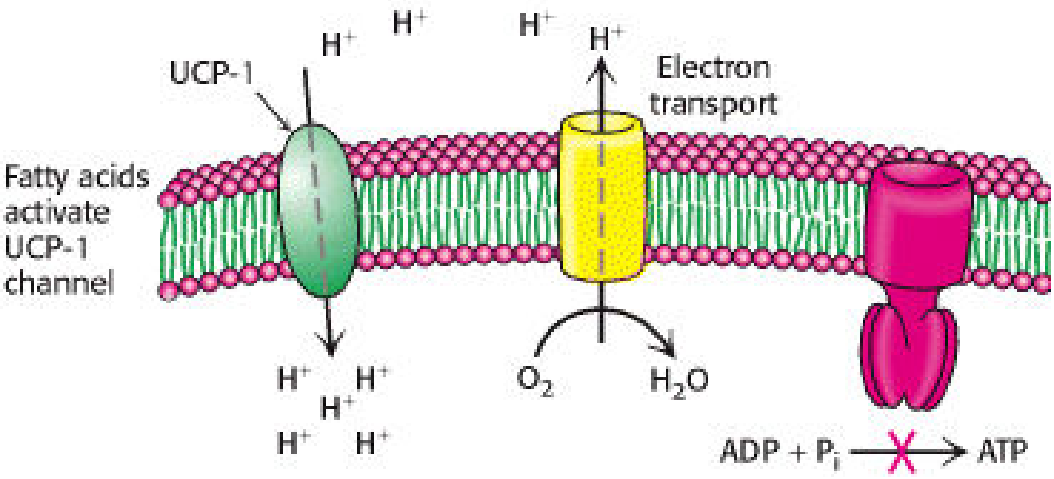
2– الفسفرة التأكسدية (الهوائية) Oxidative phosphorylation وهي عبارة عن تكوين جزيئات ATP بأتحاد ADP مع Pi على حساب كمية كبيرة من الطاقة الناتجة عن انتقال الإلكترونات عبر السلسلة التنفسية من NADH أو FADH إلى الأوكسجين الجزيئي (O_2).

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

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



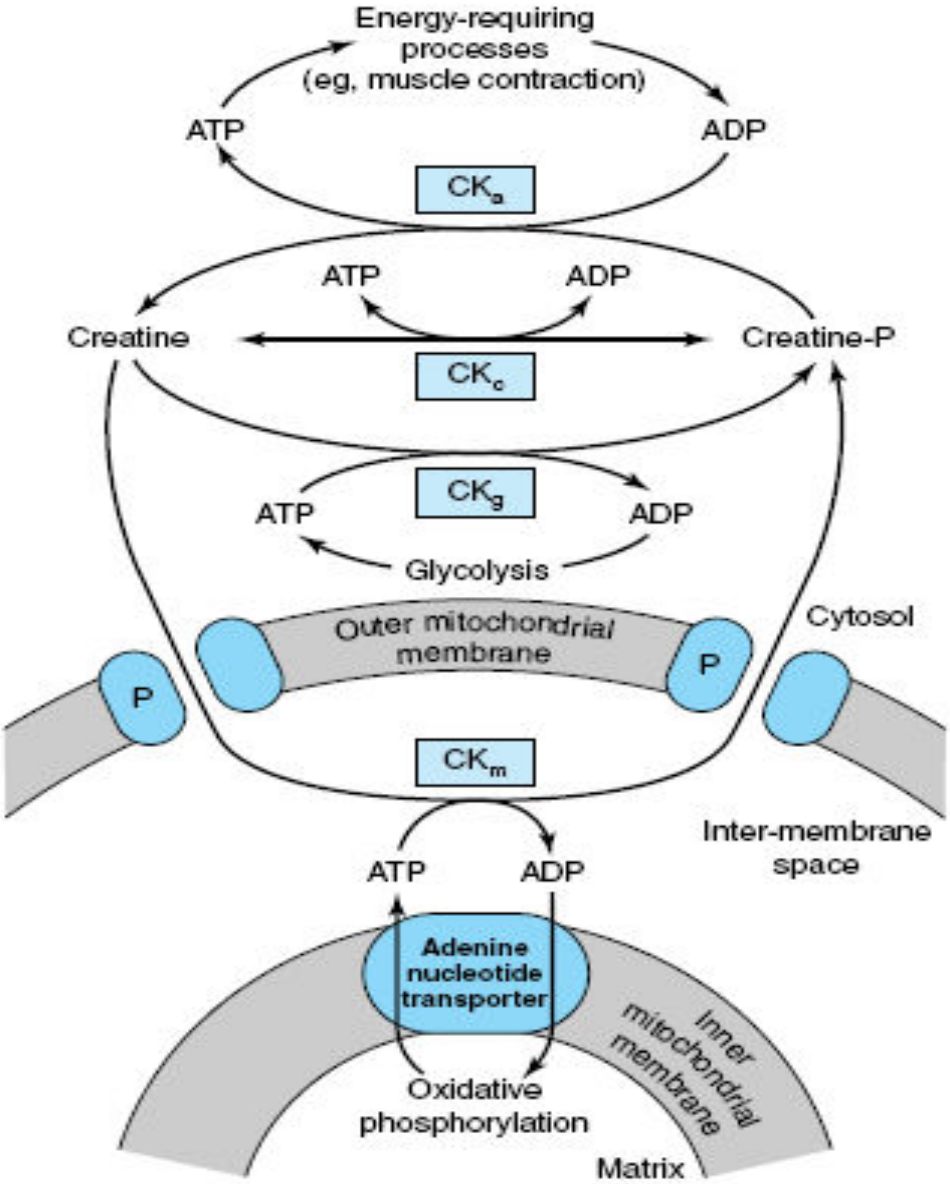
الشكل (26-2): معادلة تأين 2،4 – ثنائي نيتروفينول وكاربونيل سيانيد بارا – ثلاثي فلورو ميثوكسي فنيل هيدرازون.



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

هـــ- مكوك كرياتين فوسفات Creatine phosphate shuttle

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



الشكل (28-2): مكوك كرياتين فوسفات.

مسار الكلايكوجينولسيس (تقويض الكلايكوجين) Glycogenolysis pathway

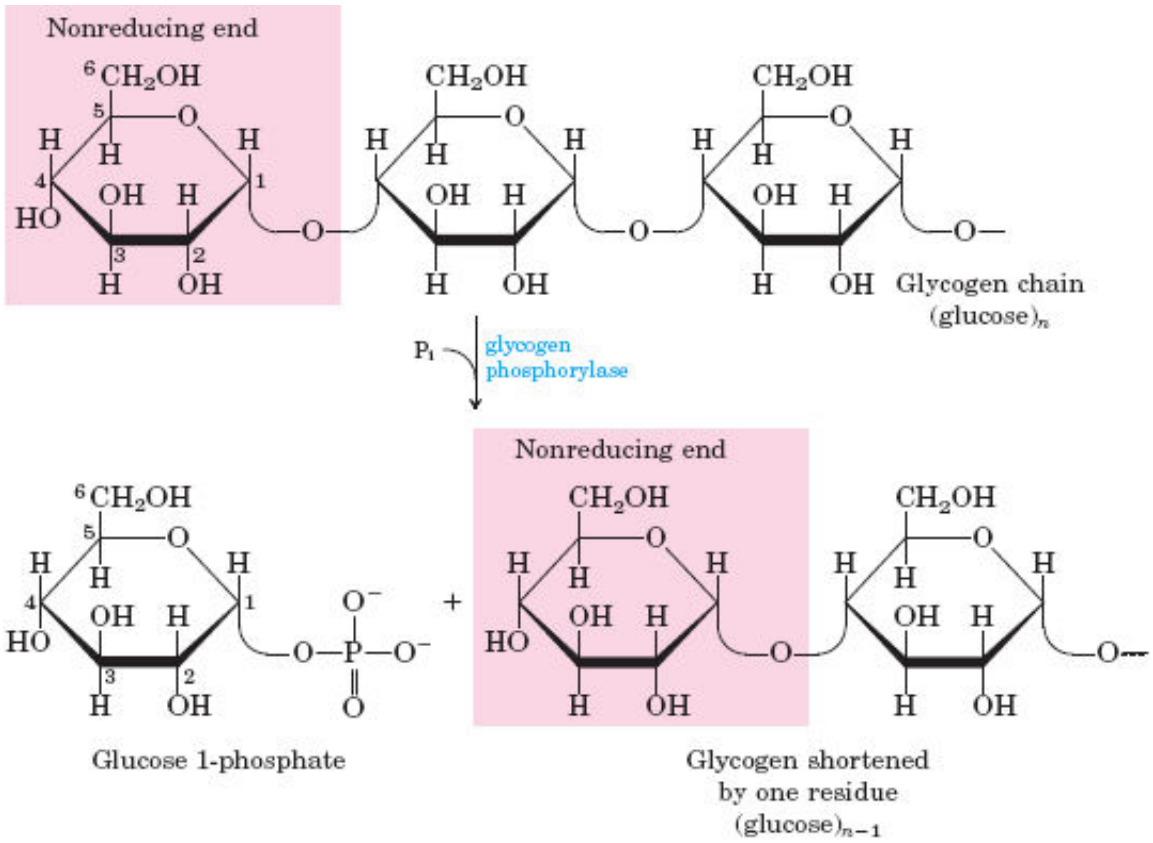
1- تعريف المسار:

الكلايكوجينولسيس عملية يتم من خلالها تقويض (انحلال) الكلايكوجين المتكون في الجسم وتحويلـــه إلى كلوكوز 1- فوسفات الذي يمكن ان يدخل مسار الكلايكولسيس.

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

3- موقع العملية في الخلية: السايتوبلازم.

4- المعادلة الكلية (الشكل 29-2):

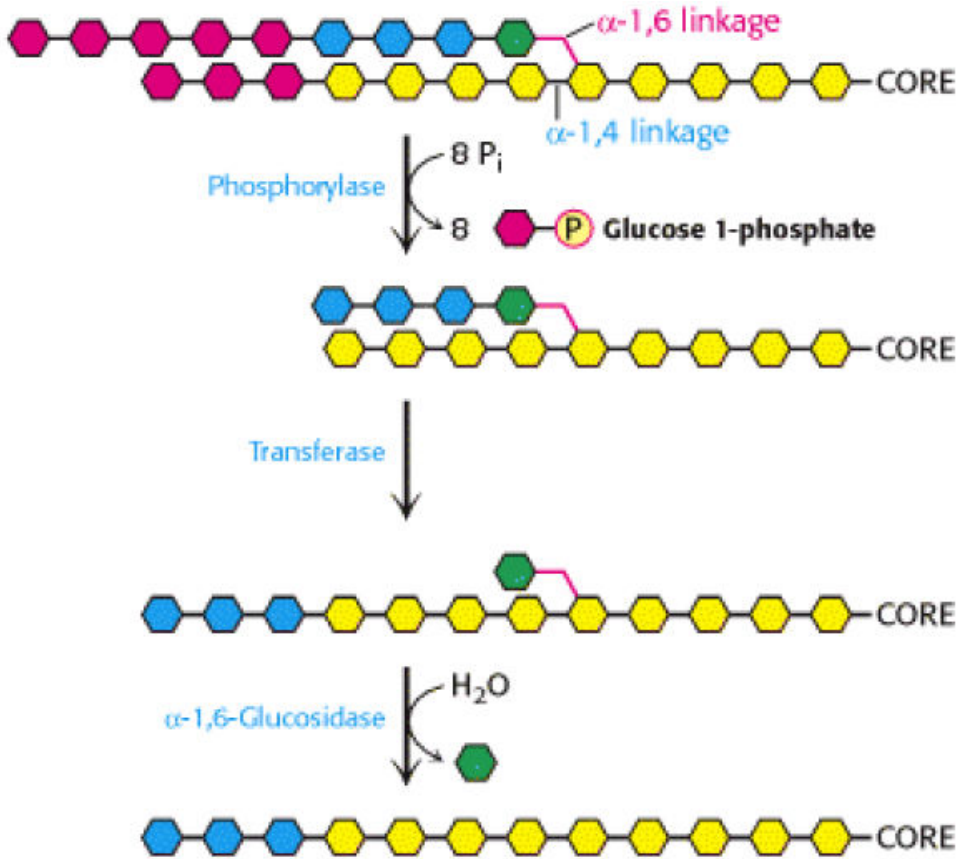


الشكل (29-2): معادلة تحلل الكلايكوجين من نهاية السلسلة غير المختزلة Nonreducing end.

5- الغاية من المسار:

تقويض الكلايكوجين لإنتاج الطاقة عن طريق تحولها إلى جزيئات من كلوكوز 1- فوســفات ومــن ثــم دخولها إلى مسار الكلايكولسيس بعد تحولها إلى كلوكوز 6- فوسفات.

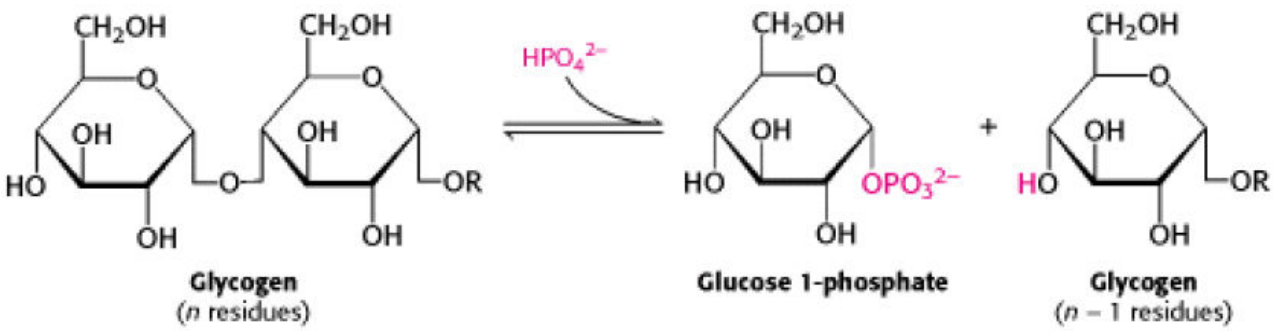
6- مخطط مسار الكلايكوجينولسيس (الشكل 30-2):



الشكل (30–2): مسار الكلايكوجينولسيس.

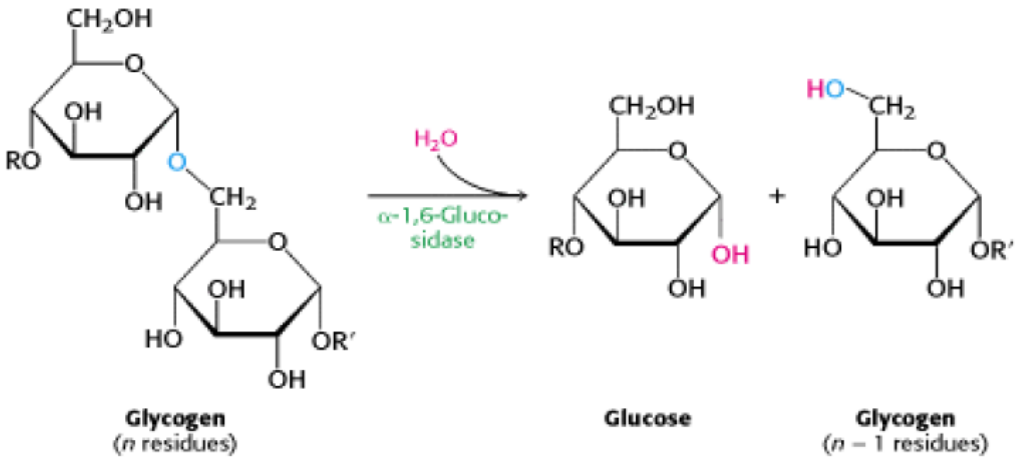
7– الخطوات التفصيلية للمسار:

أ– يهاجم إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase نهايات سلسلة الكلايكوجين غير المختزلة محللاً إياه إلى وحدات من الكلوكوز 1- فوسفات بعملية فسفرة أواصر ألفا(1-4) الكلايكوسيدية (وهي الأواصر التي تربط بين وحدات الكلوكوز) (**المعادلة أدناه**) ويتوقف الإنزيم عندما يصل عدد وحدات الكلوكوز الى أربعة عند نقطة التفرع في السلاسل الجانبية للكلايكوجين. يعد إنزيم الفسفوريليز من الإنزيمات المنظمة الذي يقع تحت تأثير (تنظيم) هرموني الأبينفرين والكلوكاكون ضمن تفاعلات تسمى تفاعلات التيار Cascade reactions والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً.



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

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



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

8- الوسائل التنظيمية لمسار الكلايكوجينولسيس

تتم العمليات التنظيمية باستخدام الإنزيمات المنظمة.

أ- تزداد العملية عند قلة الطاقة (ATP).

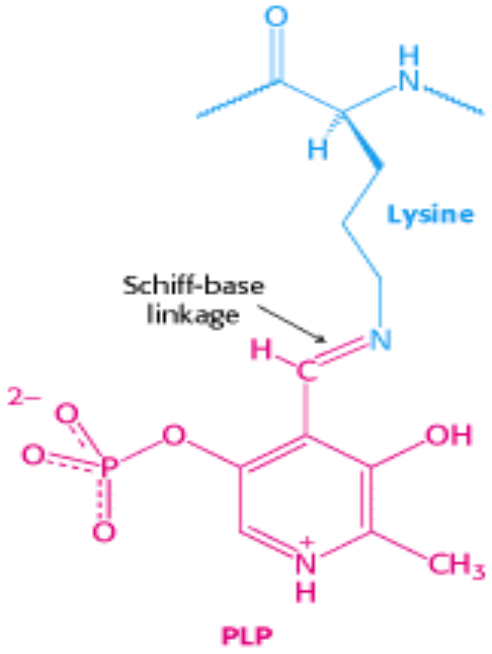
ب- يقوم إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز أحد الإنزيمات المنظمة لمسار تقويض الكلايكوجين والذي يتنشط بتأثير من هرمونات الأدرينالين (الإبنفرين Epinephrin) أو هرمون الكلوكاكون على زيادة استمرارية الكلايكوجينولسيس(تقويض الكلايكوجين) ويقل عند انخفاض نسبة هذه الهورمونات في الدم.

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

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

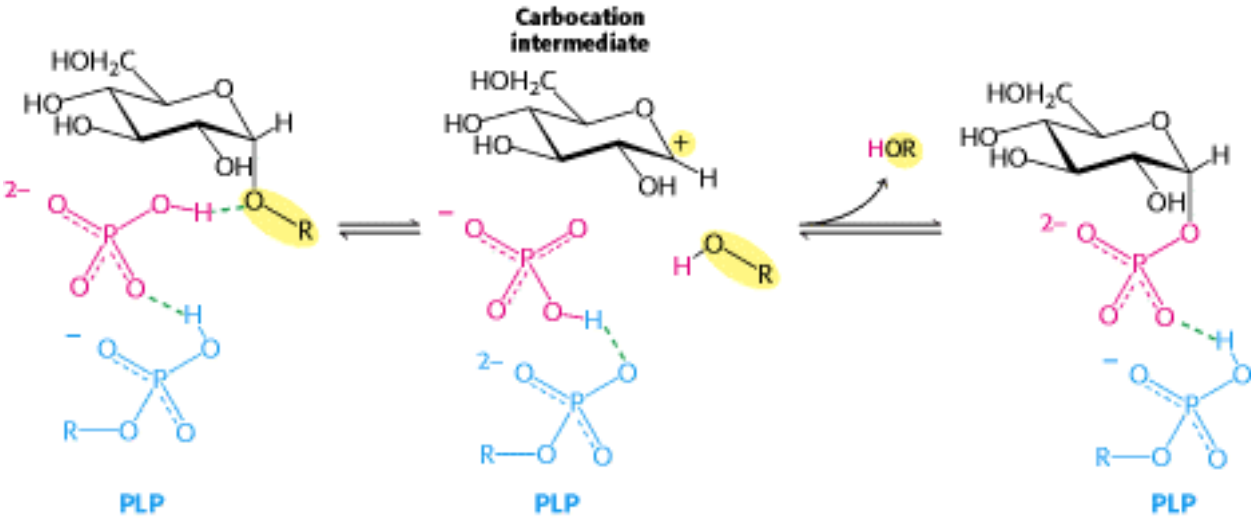
9- ملاحظات عامة عن مسار الكلايكوجينولسيس.

أ- إن مسار الكلايكوجينولسيس يزداد في العضلات بمعدل أكثر من مائة مرة خلال عملية تقلصها وذلك عبر تنشيط إنزيم فوسفوريليز المستخدم في تحلل الكلايكوجين بعد زيادة فعالية إنزيم فوسفوريليز كاينيز من قبل أيونات الكالسيوم (Ca^{++})، وهذه الحالة تكون مشابهة في عملية نقل الإشارات العصبية إذ أن تقويض الكلايكوجين باستخدام إنزيم الفوسفوريليز يحتاج إلى مرافق إنزيمي وهو فوسفات البيريدوكسال Pyridoxal phosphate (الذي يعد أحد الإشكال الفعالة لفيتامين B_6)، اذ مجموعة الألديهايد للمرافق الإنزيمي تكوّن قواعد شيف Schiff base بارتباطها مع الحامض الأميني اللايسين في الإنزيم **لاحظ الشكل أدناه:**



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

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



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

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

تفاعلات التيار Cascade reactions

1- **تعريف تفاعلات التيار:** وهي عبارة عن سلسلة من التفاعلات التي تحدث بأقل من ثانية من أجل تحويل إنزيم الفوسفوريليز b غير النشط إلى الفوسفوريليز a النشط لأداء فعاليات مختلفة فيما بعد.

2- **الموقع في الجسم:** الأنسجة العضلية.

3- **الموقع في الخلية:** السايتوبلازم

4- **المعادلة الكلية:**

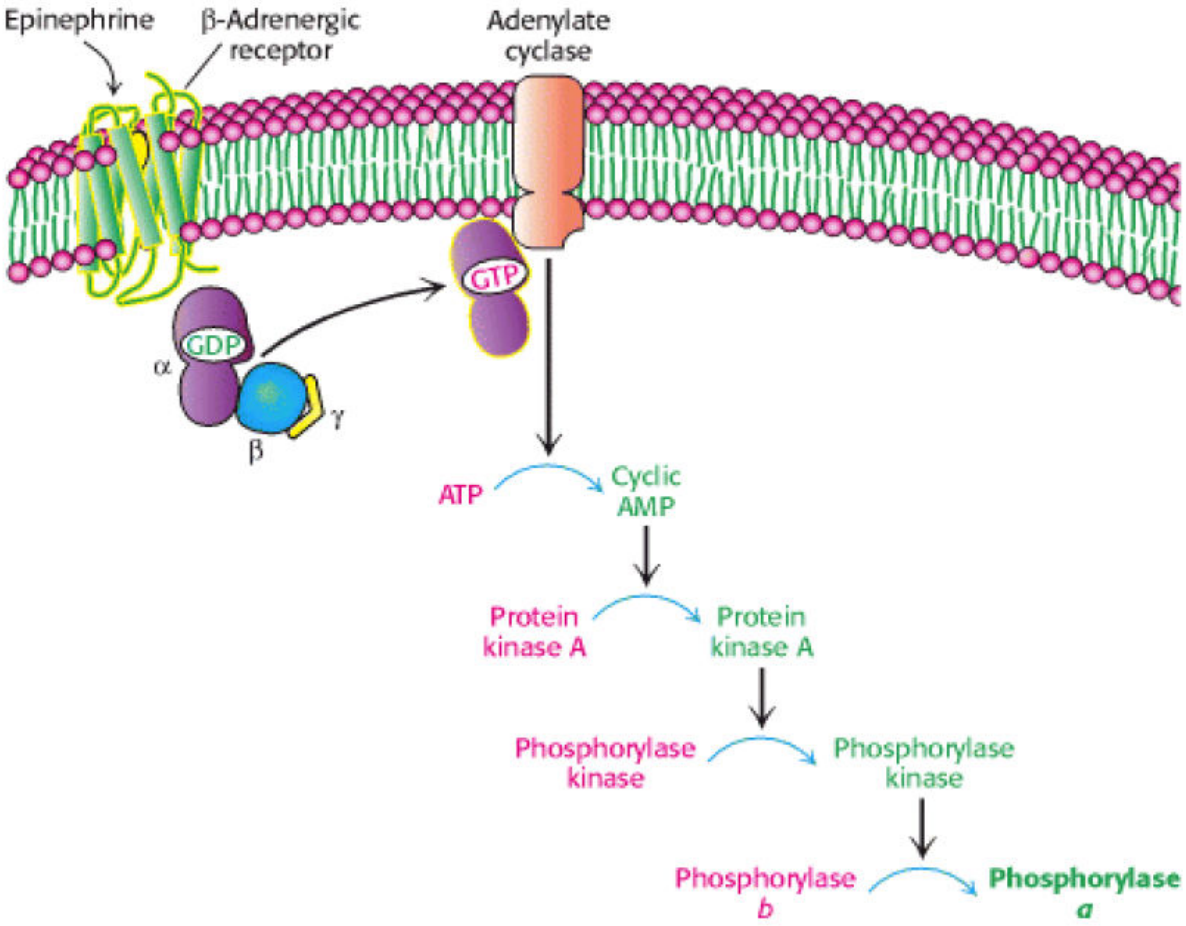
Phosphorylase b ⟶ **Phosphorylase a**

غير النشط (Inactive) — **النشط (Active)**

5- **الغاية من التفاعلات:**

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

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



الشكل (33-2): تفاعلات التيار.

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

أ- يحفز هرمون الأدرينالين (الإبنفزين) إنزيم الأدينايل سايكليز Adenyl cyclase فيحوله إلى الشكل الفعال.

ب- يقوم إنزيم أدينايل سايكليز بتحويل ATP إلى AMP الحلقي (cAMP) Cyclic AMP.

جـ- إن مركب AMP- الحلقي يعمل على تنشيط إنزيم بروتين كاينيز Protein kinase.

د- يقوم إنزيم بروتين كاينيز النشط على فسفرة إنزيم فوسفوريليز كاينيز Phosphorylase kinase غير النشط إلى الشكل النشط بوساطة ATP .

هـ- يقوم إنزيم فوسفوريليز كاينيز النشط بتحول فوسفوريليز b غير النشط إلى فوسفوريليز a النشط بوجود ATP والعامل المرافق Mg^{+2} .

و- يقوم فوسفوريليز a النشط على تقويض الكلايكوجين منتجاً كلوكوز 1- فوسفات.

8- ملاحظات عامة على تفاعلات التيار:

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

بناء الكلايكوجين (الكلايكوجنزيس) Glycogenesis

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

2- موقع العملية في الجسم: الكبد والعضلات.

3- موقع العملية في الخلية: السايتوبلازم.

4- المعادلة العامة:

$$(Glycogen)_n + Glucose + 2\ ATP + H_2O \longrightarrow (Glycogen)_{n+1} + 2\ ADP + 3\ Pi$$

5- **الغاية من العملية:** إضافة وحدات من الكلوكوز الى الكلايكوجين كونه وسيلة لخزنه واستخدامه في وقت الحاجة والتي تحدث عند الشبع وتوفر الكلوكوز بكميات كبيرة. ويمكن أن تحدث العملية عند زيادة كلوكوز 6- فوسفات في بعض الحالات المرضية مثل مرض فون جيرك Von-Grirks (مرض خزن الكلايكوجين نوع I) نتيجة نقص إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase .

6- معادلات المسار بشكل عام :

$$Glucose\ 6-phosphate \longrightarrow Glucose\ 1-phosphate$$

$$Glucose\ 1-phosphate + UTP \longrightarrow UDP\text{-}glucose + PPi$$

$$PPi + H_2O \longrightarrow 2\ Pi$$

$$UDP\text{-}glucose + (Glycogen)_n \longrightarrow (Glycogen)_{n+1} + UDP$$

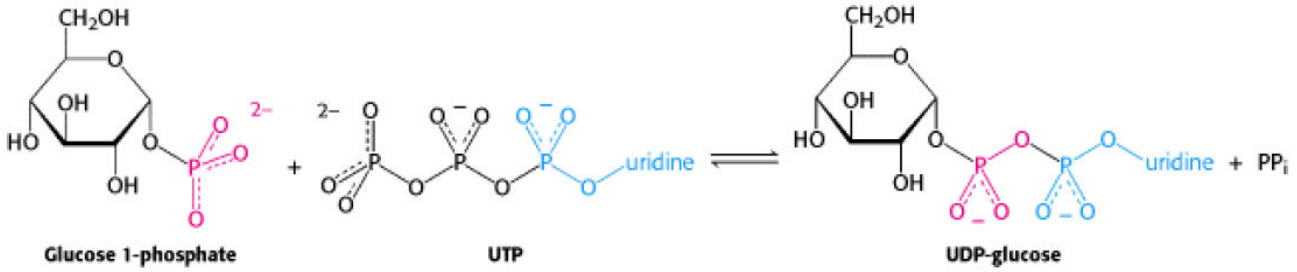
7- الخطوات التفصيلية لمسار الكلايكوجنزيس

يتضمن مسار الكلايكوجنزيس عدة خطوات كالأتي:

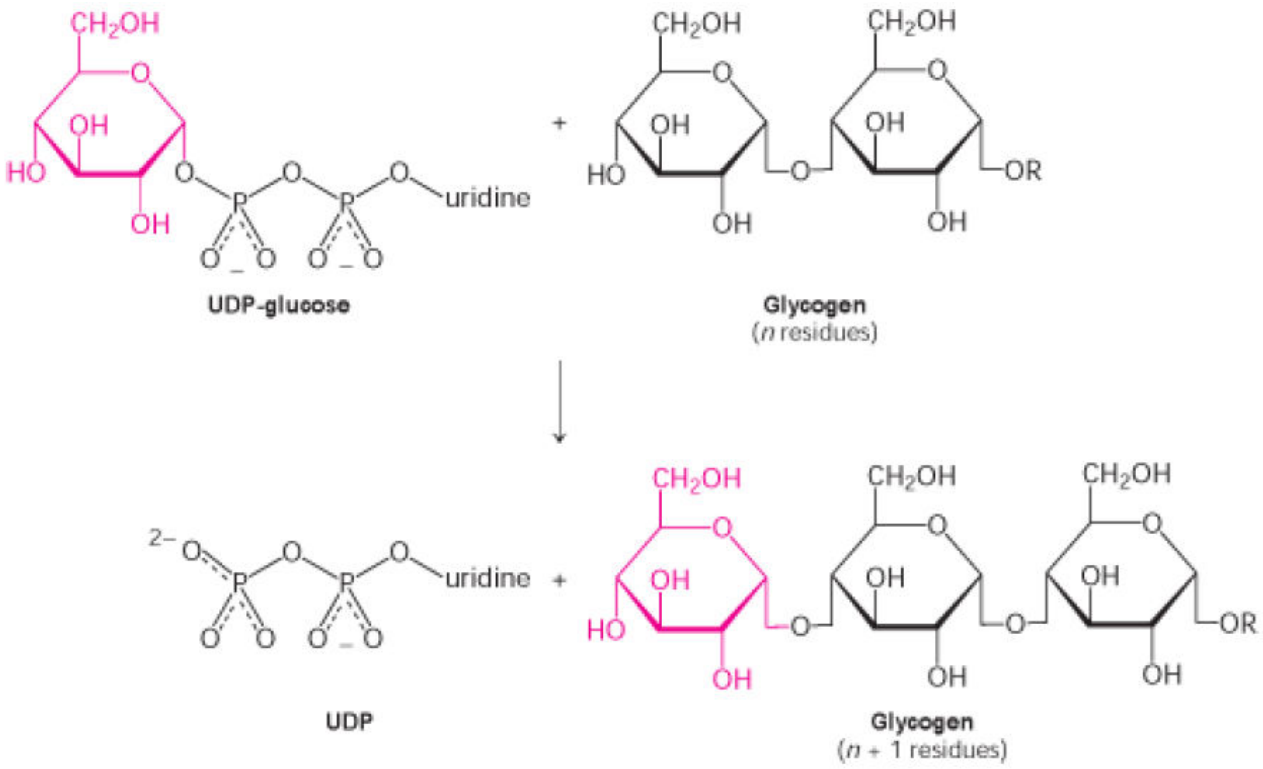
أ- تحول الكلوكوز إلى الكلوكوز 6- فوسفات بوساطة إنزيم كلوكو كاينيز (او إنزيم هيكسوكاينيز بالاعتماد على تركيز الكلوكوز في الدم).

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

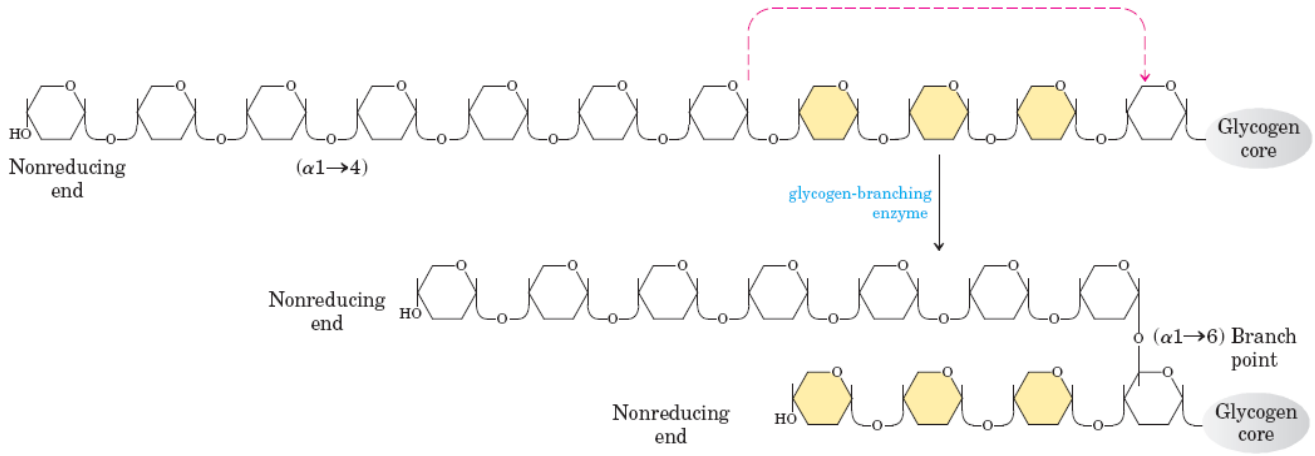
جـــ- تحول كلوكوز 1- فوسفات إلى كلوكوز يوردين ثنائي الفوسفات Uridine diphosphate glucose (UDPG) بوساطة إنزيم كلوكوز يوردين ثنائي الفوسفات بايروفوســفوريليز، ويعــد UDPG المــادة الأولية لبناء الكلايكوجين **كما في المعادلة أدناه:**



د- تنتقل وحدة الكلوكوز الموجودة في المادة UDPG الى النهاية غير المختزلة لسلسلة الكلايكوجين مكونــاً أصرة ألفا (1-4) الكلايكوسيدية بفعل إنزيم كلايكوجين سنثيز Glycogen synthase.



هــ- يتم نقل ست او سبع من وحدات الكلوكوز في سلسلة الكلايكوجين الى السلسلة الأخرى في حالة تكوين أصــرة ألفــا (1-6)عنــد بنــاء سلــسلة فرعيــة فــي الكلايكــوجين وبفعــل إنــزيم التفــرع Glycoge-branching enzyme **(لاحظ الشكل ألاتي).**



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

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

$$\mathbf{UDP + ATP \rightleftharpoons UTP + ADP}$$

8- تنظيم مسار الكلايكوجنزيس:

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

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

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

9- ملاحظات عن مسار الكلايكوجنزيس

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

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

بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس) Gluconeogenesis

1- **تعريف المسار:** الكلوكونيوجنزيس مسار يتم من خلاله تكوين الكاربوهيدرات (الكلوكوز) من مواد أولية غير كاربوهيدراتية كالأحماض الأمينية أو اللاكتيت أو البايروفيت أو الكلسيريت أو أوكزالوأسيتيت.

إذ يعد الكلوكوز مادة الوقود الأساسية لعمل الدماغ والأنسجة العضلية واثناء الصيام فأن الكبد لديه كلايكوجين مخزون يكفي لتزويد الجسم بالكلوكوز لفترة 12-24 ساعة وفي حالات الانقطاع عن الطعام لفترات أطول فأن مصدر الكلوكوز عبر عملية توليد السكر من الكلسيرول (الناتج من تحلل الكلسيريدات الثلاثية) أو من الأحماض الكيتونية (المشتقة من تقويض الأحماض الأمينية) او من البروبونيت Propionate القادم من عملية تحلل الأحماض الدهنية والذي يدخل دورة كربس بتحوله إلى سكسنايل مرافق الإنزيم A .

2- موقع المسار في الجسم: يحدث المسار في الكبد والكلية بكميات كبيرة وفي الدماغ والعضلات بكميات ضئيلة ويمكن حدوثها أيضاً في الخلايا الظهارية Epithelium cells للأمعاء.

3- موقع المسار في الخلية: يتم جزءٌ من المسار في المايتوكوندريا والجزء الآخر في السايتوبلازم.

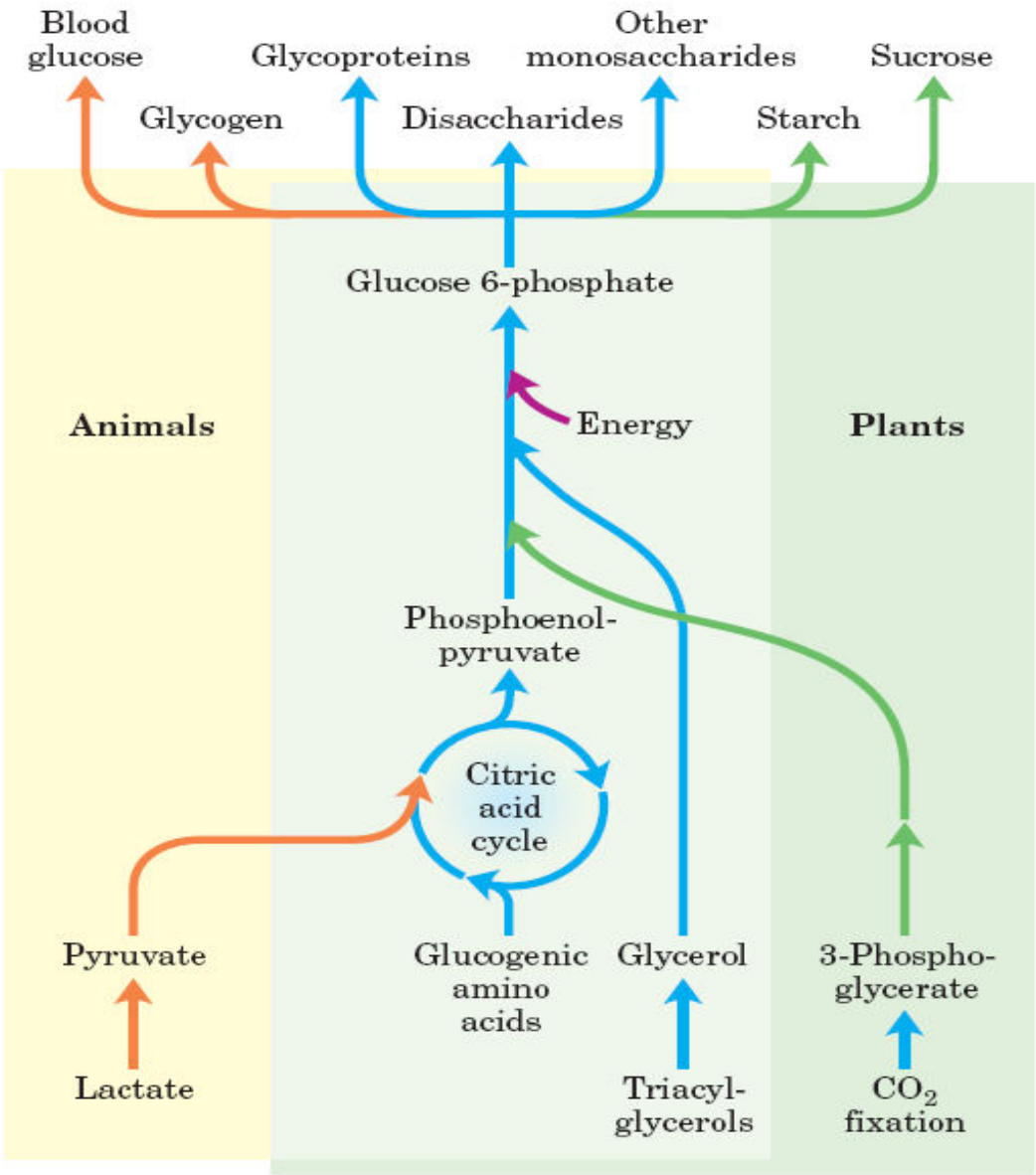
4- المعادلة الكلية:

$$\mathbf{2Pyruvate + 2NADH + 2H^+ + 4ATP + 2GTP + 2H_2O \longrightarrow Glucose + 2NAD^+ + 4ADP + 2GDP + 6Pi}$$

5- الغاية من المسار:

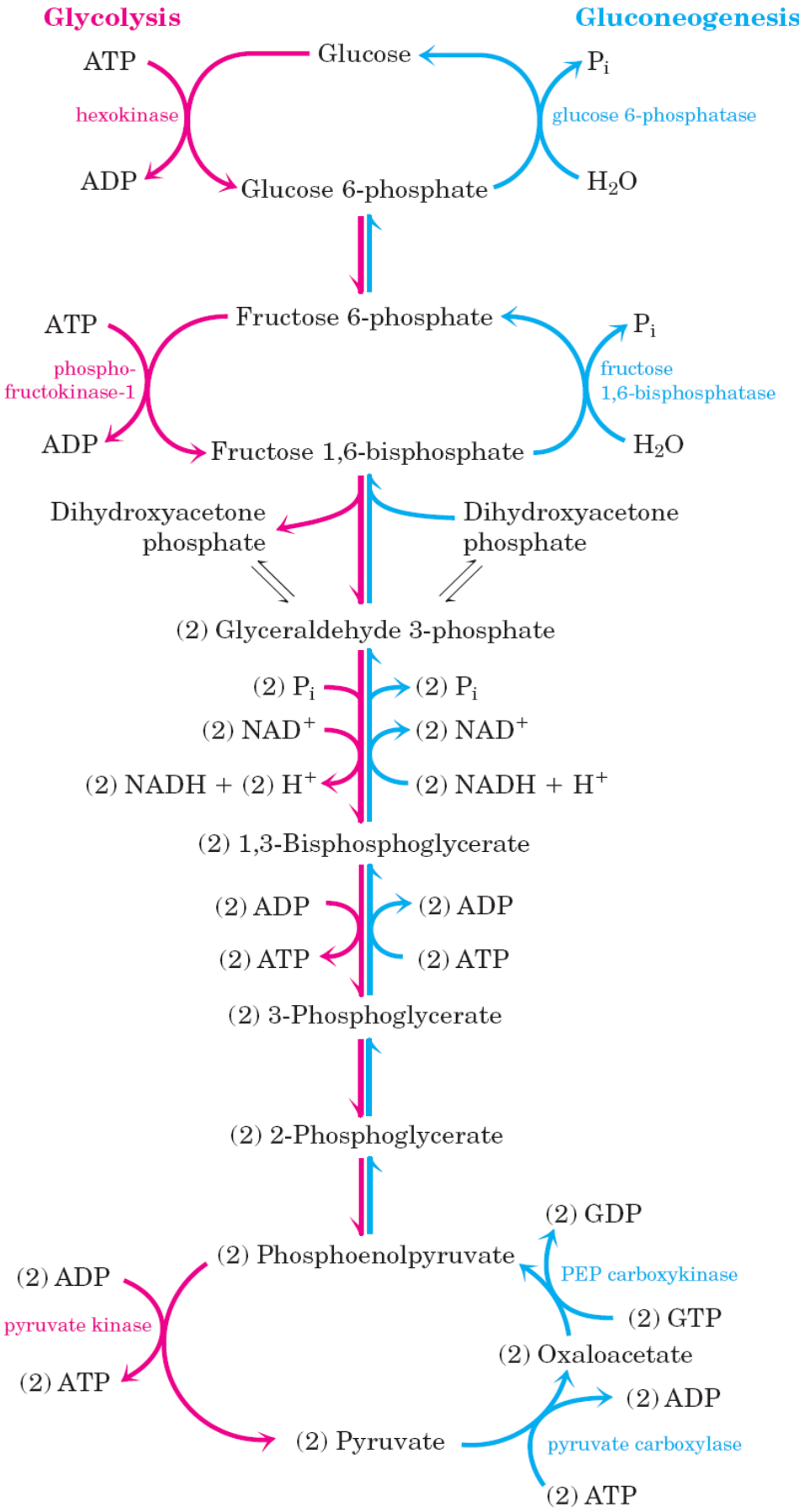
أ- المحافظة على نسبة الكلوكوز في الدم بالمستوى الطبيعي (النسبة الطبيعية تقدر بين 70- 110 ملغم/ 100 مل دم) وذلك من خلال استخدام مواد أولية قد تحتوي على ثلاث ذرات كاربون مثل اللاكتيت والبايروفيت والكليسرول وغيرها لتحويلها الى الكلوكوز.

ب- بناء سكريات ثنائية او متعددة الوحدات او بناء الكاربوهيدرات المرتبطة بالبروتين Glycoprotein كما مبين في الشكل(**35-2**).



الشكل (35-2): بناء سكريات ثنائية او متعددة الوحدات او بناء الكاربوهيدرات المرتبطة بالبروتين من مركبات اللاكتيت والأحماض الأمينية وثلاثي أسيل الكلسيرول او من خلال تثبيت CO_2 في حالة النباتات. اذ يلاحظ ان جزيئة الكلوكوز 6- فوسفات الوحدة الأساسية في عمليات البناء المختلفة.

5- مخطط المسار بشكل عام: (الشكل 36-2)



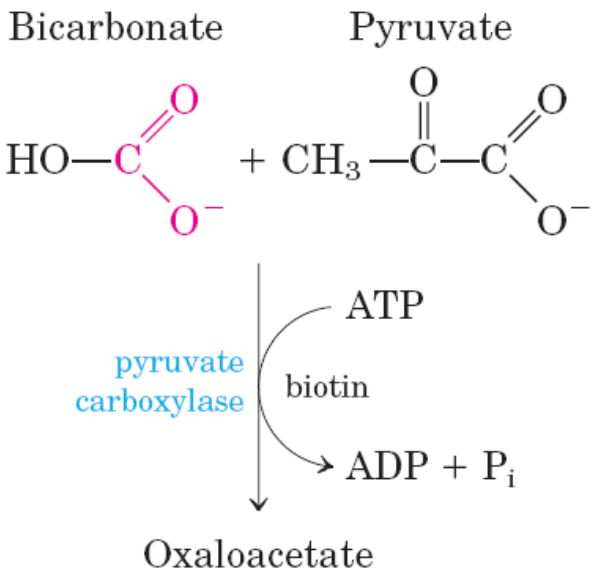
الشكل (36-2): مسار كلوكونيوجنزيس.

7- الخطوات التفصيلية للمسار:

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

أ- تحول البايروفيت إلى فوسفوإينول بايروفيت، والتي تتم كالأتي:

1- يتحول البايروفيت في المايتوكوندريا إلى الأوكزالوأسيتيت بفعل إنزيم بايروفيت كاربوكسيليز Pyruvate carboxylase كما في المعادلة أدناه، إذ تحتاج هذه العملية إلى جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي البايوتين Biotin و CO_2 لتثبيته على البايروفيت (يلاحظ دائماً لتثبيت CO_2 يتم استخدام البايوتين مع إنزيمات الكاربوكسيليز وجزيئة واحدة من ATP) ويعد الإنزيم المشار إليه من الإنزيمات المنظمة (الألوستيرية).

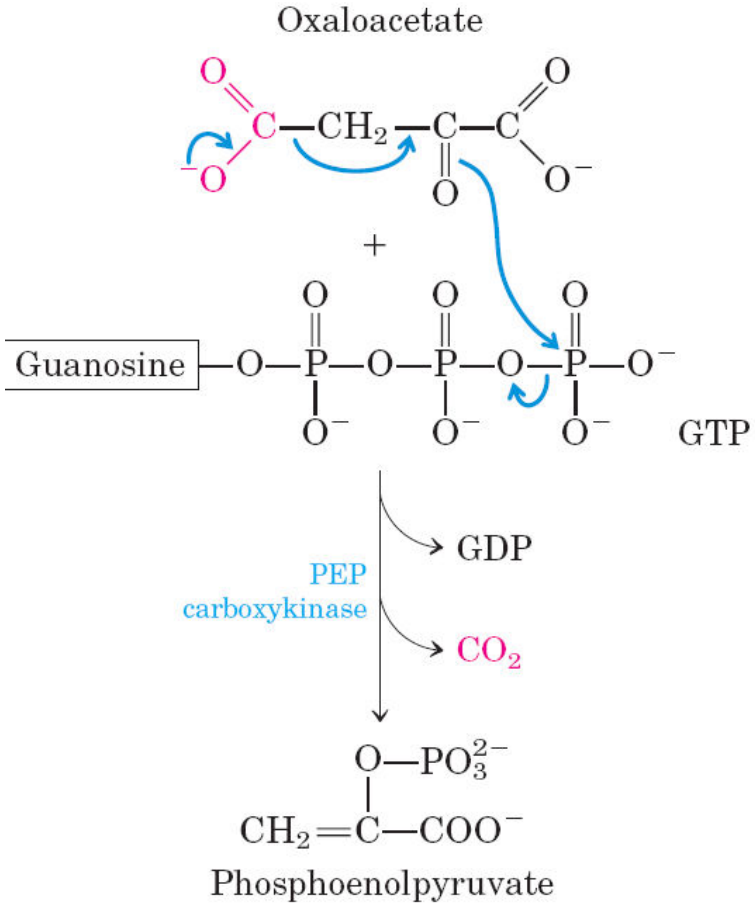


2- نظراً لعدم مقدرة أوكزالوأسيتيت الخروج من المايتوكوندريا، **فهناك مساران يتم استخدامهما لخروج الأوكزالواستيت وهما:**

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

ii- يختزل إلى الماليت بفعل إنزيم ماليت ديهيدروجنيز والذي يحتاج المرافق الإنزيمي NADH وبالتالي يمكن للماليت الخروج من المايتوكوندريا إلى السايتوبلازم أيضاً عن طريق بوابات خاصة والذي يعاد أكسدته الى الأوكزالوأسيتيت بفعل إنزيم ماليت ديهيدروجينز منتجاً NADH .

3- يتحـــــول الأوكزالوأســـــيتيت فـــــي الـــــسايتوبلازم إلـــــى فوســـــفوإينول بايروفيـــــت Phosphoenolpyruvate (PEP) بوســـاطة إنـــزيم فوســـفوإينول بايروفيـــت كاربوكـــسي كـــاينيز PEP carboxy kinase التي تحتاج العامل المرافق Mg^{++} وجزيئة GTP التي تتحول إلى GDP مع طرح CO_2 من البايروفيت **كما في المعادلة أدناه:**



إن محصلة التفاعل لتحول البايروفيت الى فوسفوإينول بايروفيت(PEP) هي:

Pyruvate + ATP + GTP ⇌ Phosphoenolpyruvate + GDP + ADP + Pi

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

ويمكن الاستنتاج بأنه عندما تكون نسبة $\frac{ADP}{ATP}$ عالية أي بتوفر الطاقة فإن البايروفيت ســيتحول الـــى الأوكزالوأسيتيت والذي يكون مصيره معتمدا على نسبة $\frac{NADH}{NAD^+}$ في المايتوكوندريا. إن هــذه النـــسبة تكون عالية عندما تكون دورة كربس نشطة فيختزل الأوكزالوأسيتيت الى الماليت ويغادر المايتوكونـــدريا لاستخدامه في بناء الكلوكوز.

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

جـــ – تحـــول الكلوكـــوز 6- فوســـفات إلـــى الكلوكـــوز بفعـــل إنـــزيم كلوكـــوز 6- فوســـفاتيز Glucose 6- phosphatase.

8- تنظيم مسار الكلوكونيوجنزيس

أن عملية بناء أو استهلاك الكلوكوز يجب أن تتم ضمن وسائل تنظيمية محكمة للسيطرة علـــى العمليتـــين والتي تكون أحدهما مناقضة للأخرى فمثلاً في الكبد تجري عملية بناء الكلوكوز(مسار الكلوكونيـــوجنزيس) وأيضاً عملية تقويض الكلوكوز(مسار الكلايكولسيس) لذا يجب توفر نظام سيطرة لهذين المـــسارين **وهنـــاك وسيلتان تنظيميتان وهما:**

أ- الوسيلة التنظيمية الإنزيمية.

ب- الوسيلة التنظيمية الهرمونية.

أ- الوسيلة التنظيمية الإنزيمية:

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

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

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

3- **بايروفيت كاينيز:** يتثبط هذا الإنزيم بالحامض الأميني ألانين والأحماض الدهنية التـــي تمنعـــه مـــن تحويل فوسفوإينول بايروفيت إلى البايروفيت.

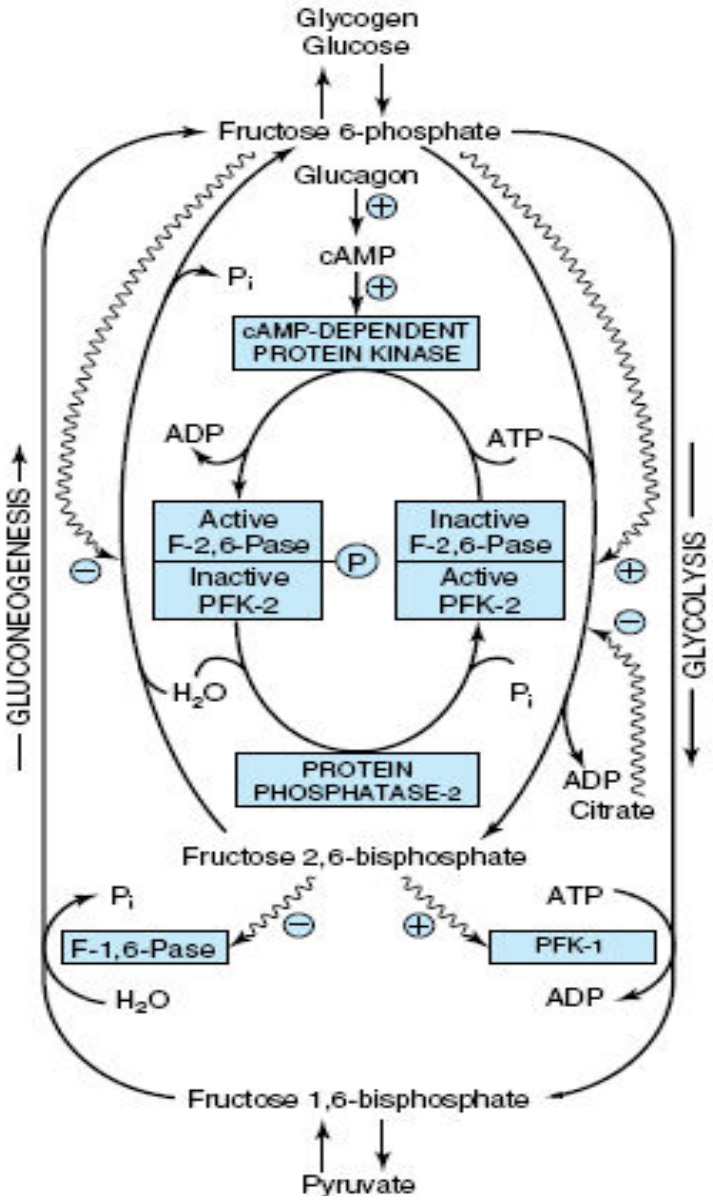
4- **فركتوز 1،6- ثنائي الفوســـفاتيز Fructose 1,6–bisphosphatase** : يتنـــشط هـــذا الإنـــزيم بوساطة الستريت و 3- فوسفوكلسيريت و بـــ ATP ويتثبط بـــ AMP .

ب- الوسيلة التنظيمية الهرمونية:

إن كلاً من **هرموني الأنسولين والكلوكـــاكون** يعملان على تنظـــيم إنزيمـــي فوســـفوفركتوكاينيز-1 (PFK-1) وفركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفاتيز من خلال السيطرة الهرمونية علـــى مركـــب فركتـــوز 2،6- ثنائي الفوسفات الذي يتكون من تحول فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز 2،6- ثنائي الفوسفات بوساطة إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-2 (PFK-2)، وأن عملية تحلله تتم بفعل إنزيم فركتوز 2، 6- ثنائي الفوسفاتيز Fructose 2,6–bisphosphatase (F 2,6-Pase) .

الأنـــسولين: عندما يرتفع مستوى الكلوكوز في الجسم يقوم الأنسولين بزيادة تركيز فركتـــوز 2،6- ثنـــائي الفوسفات (عن طريق زيادة تسهيل دخول الكلوكوز الى داخل الخلية) والذي ينشط فوسفوفركتوكاينيز-1 (PFK-1) ويثبط إنزيم فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفاتيز وبالتالي ينشط مسار الكلايكولسيس ويثـــبط مسار الكلوكونيوجنزيس.

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



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

9- ملاحظات عن مسار الكلوكونيوجنزيس:

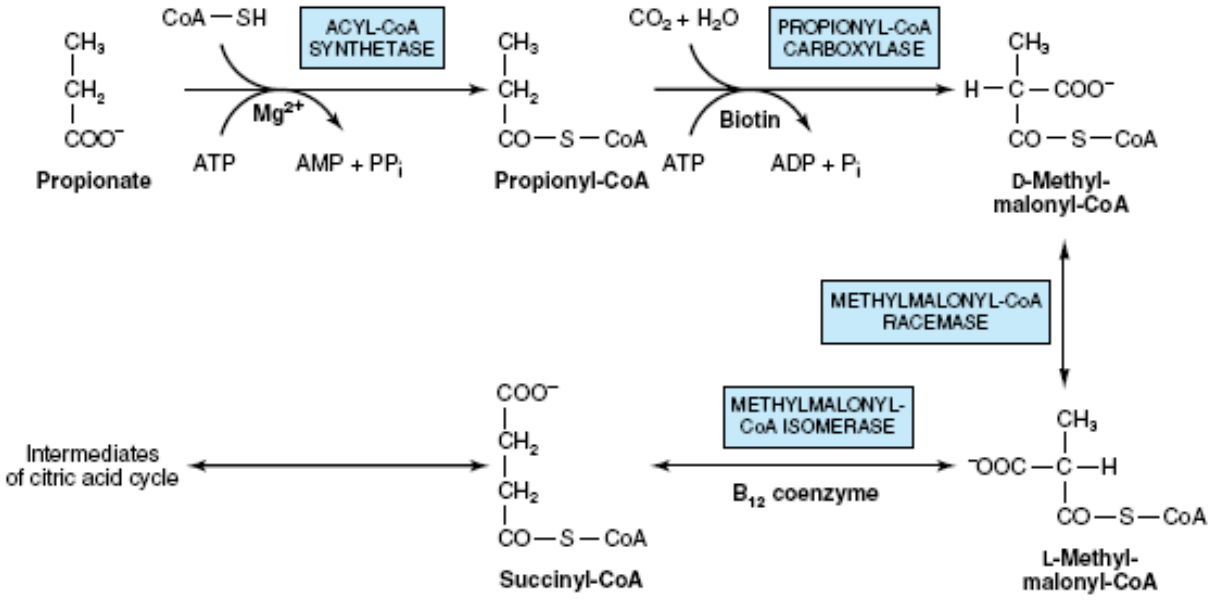
أ- إن المصادر التي تستخدم لبناء سكر الكلوكوز تعد مصادر غير كاربوهيدراتية وهي بالهيئة الآتية:

1- جميع **الأحماض الأمينية** الناتجة من البروتين (عدا اللوسين Leucine والايسين Lysine) وهذه الأحماض الأمينية تسمى الكلايكوجينيك Glycogenic amino acids . إذ يدخل قسم منها دورة كربس والقسم الأخر يتحول إلى البايروفيت وفي النتيجة النهائية يتحولون إلى فوسفوإينول بايروفيت الذي يعاني تحولات أخرى وصولاً لتكوين سكر الكلوكوز.

2- **اللاكتيت والبايروفيت** اللذان يتحولان إلى فوسفوإينول بايروفيت ومن ثم تحولهما إلى الكلوكوز.

3- **الكلسيرول** الناتج من تحلل الدهون ثلاثية الكلسيريدات، اذ يدخل الكلسيرول مسار الكلوكونيوجنزيس بعد تحوله إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات.

4- **البروبيونيت** Propionate يعد المصدر الرئيس للكلوكوز في المجترات Ruminants ويدخل مسار الكلوكونيوجنزيس عبر دورة كربس من خلال التحولات الآتية (لاحظ **الشكل أدناه**):



الشكل (38-2): أيض البروبيونيت.

أ- يتحول البروبيونيت إلى بروبانول CoA بفعل إنزيم Acyl CoA synthetase الذي يحتاج إلى جزيئة ATP و CoASH.

ب- يتحول بروبانول CoA إلى D- مثيل مالونيل CoA بوساطة إنزيم بروبانول CoA كاربوكسيليز Propanol CoA carboxylase الذي يحتاج إلى جزيئة ATP والبايوتين.

جـ- يتحول D- مثيل- مالونيل CoA إلى L- مثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA راسيميز Mathylmalonyl-CoA racemase.

د- يتكون سكسنايل CoA من تحول L- مثيل- مالونيل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA أيزوميريز Methylmalonyl-CoA isomerase وبوجود فيتامين B_{12} مرافقاً إنزيمياً. وبتكوين سكسنايل CoA الذي يعد أحد المركبات الوسطية لدورة كربس يمكن ان يعاني عدة تحولات ليتكون الكلوكوز في نهاية المطاف.

إن الأحماض الدهنية الحاوية على إعداد فردية من السلسلة الهيدروكاربونية (مثل C_{15} أو C_{17}) يمكن أن تعطي في نهاية أكسدتها البروبيونيت الذي يمكن ان يدخل المسار أعلاه ليتكون في النهاية سكسنايل CoA.

ب- كما هو معلوم إن عملية البناء تحتاج إلى طاقة لذلك فأن عدد جزيئـــات ATP و NADH المـــستهلكة خلال مسار كلوكونيوجنزيس يمكن احتسابها كالأتي (**الجدول 1-2**):

لبناء سكر الكلوكوز يحتاج إلى جزيئتين من البايروفيت لتكون عدد ذرات الكاربون تساوي ستة:

2 Pyruvate ⟹ Glucose
2 × 3 C 6C

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

نوعية التفاعل	الاستهلاك
أ- بايروفيت إلى أوكزالوأسيتيت.	2ATP
ب- أوكزالوأسيتيت إلى فوسفوإينول بايروفيت.	2 GTP (التي تعادل ~ 2ATP)
جـــ- 3- فوسفوكلسيريت إلى 3,1- ثنائي فوسفوكلسيريت.	2ATP
د- 3,1- ثنائي فوسفوكلسيريت إلى كلسيرألديهايد 3-فوسفات.	2NADH
المجموع	**6ATP + 2NADH**

من الجدول أعلاه يتبين بأن عملية توليد جزيئة الكلوكوز من البايروفيت تستهلك ســـت جزيئـــات ATP وجزيئتين NADH في حين أن معكوس العملية في مسار الكلايكولسيس فأن تقويض الكلوكوز ينتج عنهـــا جزيئتان منATP وجزيئتان من NADH وبالتالي فأن عملية البناء لا تحدث إلا عند توفر الطاقة بكميـــات جيدة وان عملية البناء مستهلكة للطاقة أكثر من عملية إنتاجها عند بناء نفس المادة (مثل الكلوكوز).

دورة المادة الأساس Substrate cycle

(و تسمى أيضاً دورة عديمة الفائدة Futile cycle)

1- تعريف الدورة:

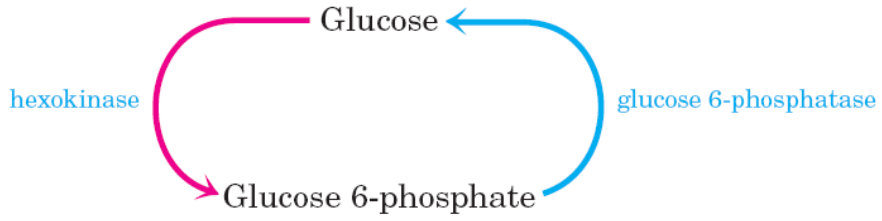
دورة مادة الأساس هي عبارة عن تفاعلات معينة تجري في بعض الحشرات الطيارة والطيور التي تحلق عالياً كالنسور ولا تحصل لدى الإنسان وتشمل أحد هذه التفاعلات مثلاً على تحول مادة A إلى مادة أخـــرى B ثم إمكانية رجوع المادة A من تحول المادة B وباستخدام إنزيمات معينة. اذ هي عبارة عـــن تفـــاعلات فسفرة وإزالة فسفرة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

2- المعادلة العامة للدورة:

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

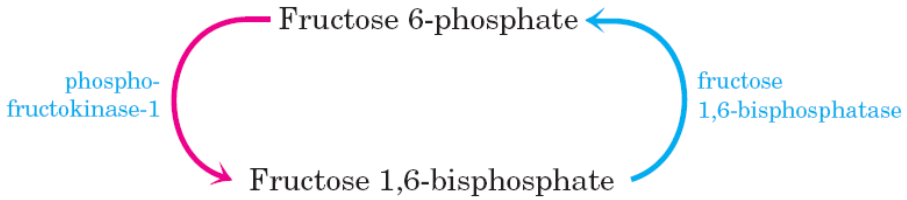
$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + Pi + Heat$$

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



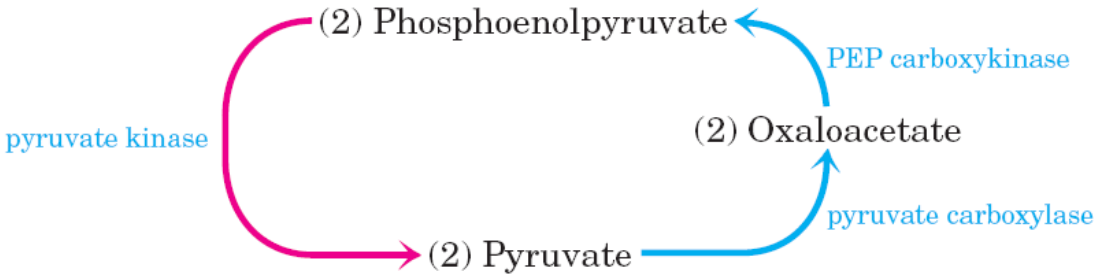
الشكل (39-2): تحول الكلوكوز إلى كلوكوز 6- فوسفات ثم رجوعه الى الكلوكوز.

ب- تفاعل تحول فركتوز1،6 - ثنائي الفوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات بوساطة إنزيم فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفاتيز وتحول فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفات وبفعل إنزيم فوسفوفركتوكاينيز -1 لاحظ الشكل الأتي:



الشكل (40-2): تحول فركتوز 6 - فوسفات إلى فركتوز1، 6- ثنائي الفوسفات ثم رجوعه إلى فركتوز 6- فوسفات.

جـ- تفاعلات تحول البايروفيت إلى فوسفوإينول بايروفيت باستخدام إنزيم بايروفيت كاينيز Pyruvate kinase ثم رجوعه الى البايروفيت باستخدام إنزيمي البايروفيت كاربوكسيليز Pyruvate carboxylase والفوسفوإينول بايروفيت كاربوكسي كايينز PEP carboxykinase **كما في الشكل أدناه.**



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

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

$$(Glycogen)_n + 2ATP + H_2O \longrightarrow (Glycogen)_{n-1} + Glucose\ 1\text{-}phosphate + 2ADP + 3Pi$$

$$(Glycogen)_{n-1} + Glucose\ 1\text{-}phosphate + 2ATP + H_2O \longrightarrow (Glycogen)_n + 2ADP + 3Pi$$

3- الغاية من الدورة:

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

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

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

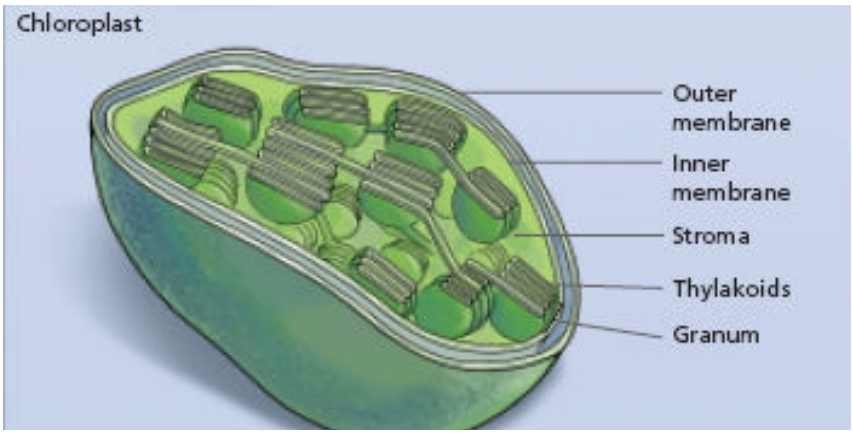
التركيب الضوئي Photosynthesis

1- تعريف العملية:

التركيب الضوئي وهو عملية بناء الكاربوهيدرات في النباتات الخضراء، اذ تستخدم الطاقة الضوئية فتحولها إلى طاقة كيميائية أي تحول الماء وثاني أوكسيد الكاربون إلى أوكسجين وكاربوهيدرات.

4- موقع العملية في الخلية النباتية:

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



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

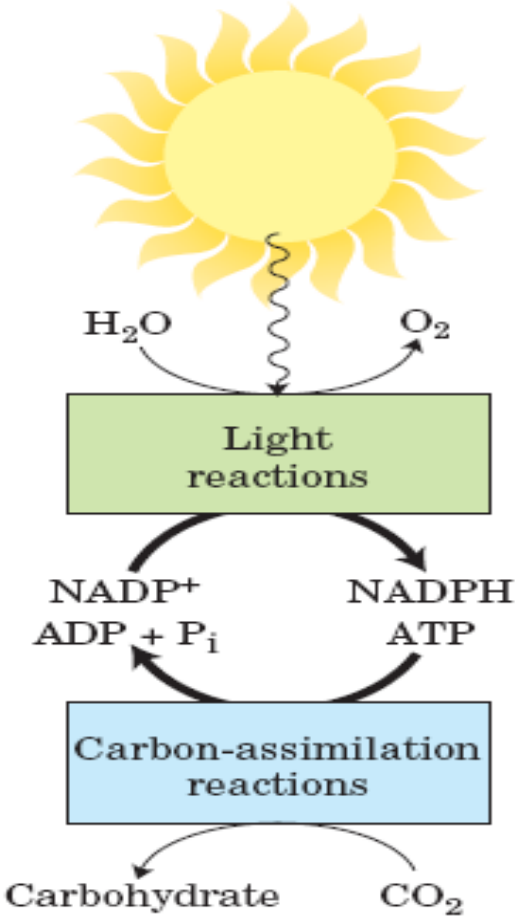
3- المعادلة الكلية:

$$6H_2O + CO_2 \xrightarrow[\text{كلوروفيل}]{\text{طاقة ضوئية (ضوء الشمس)}} \underset{\text{Glucose}}{C_6H_{12}O_6} + 6O_2$$

4- الغاية من العملية:

بناء الكاربوهيدرات في النباتات الخضراء أو في بعض أنواع البكتريا مثل بكتريا البنفسجية *Purple bacteria*.

5- مخطط العملية بشكل عام(الشكل 43-2):



الشكل (43-2): عملية التركيب الضوئي.

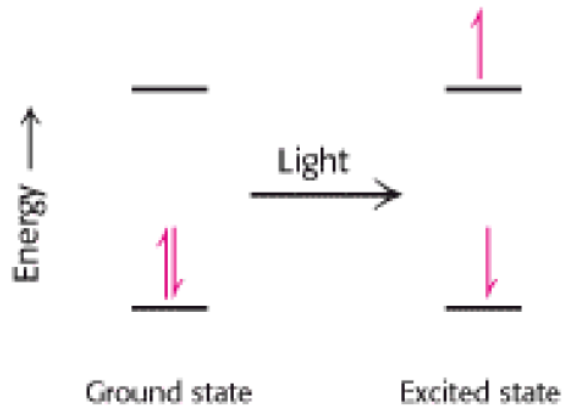
6- الخطوات التفصيلية لعملية التركيب الضوئي:

تتم عملية التركيب الضوئي على مرحلتين:

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

أ- **تفاعلات الضوء:** إن التفاعلات التي تشمل تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية تـدعى بتفـاعلات الضوء. والتي تتم كالأتي:

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

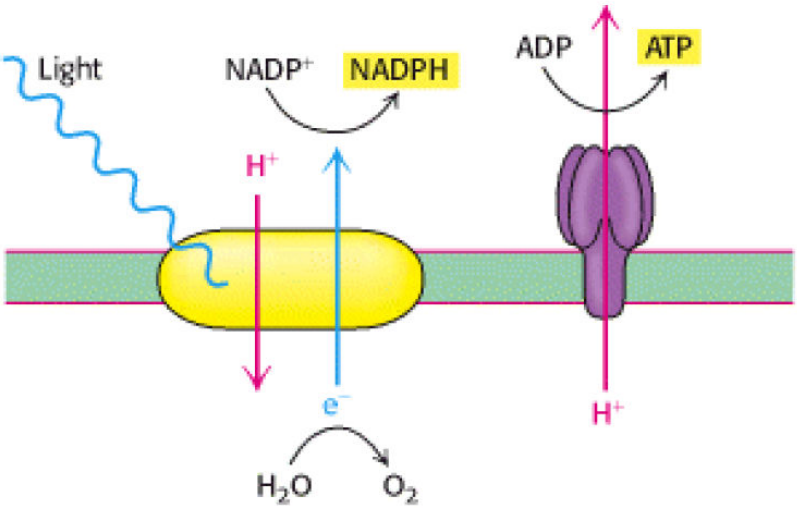


الشكل (44-2): امتصاص الضوء وتهيج الالكترونات.

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

$$H_2O + NADP^+ + 2ADP + 2Pi \longrightarrow 1/2\ O_2 + NADPH + H^+ + 2ATP$$

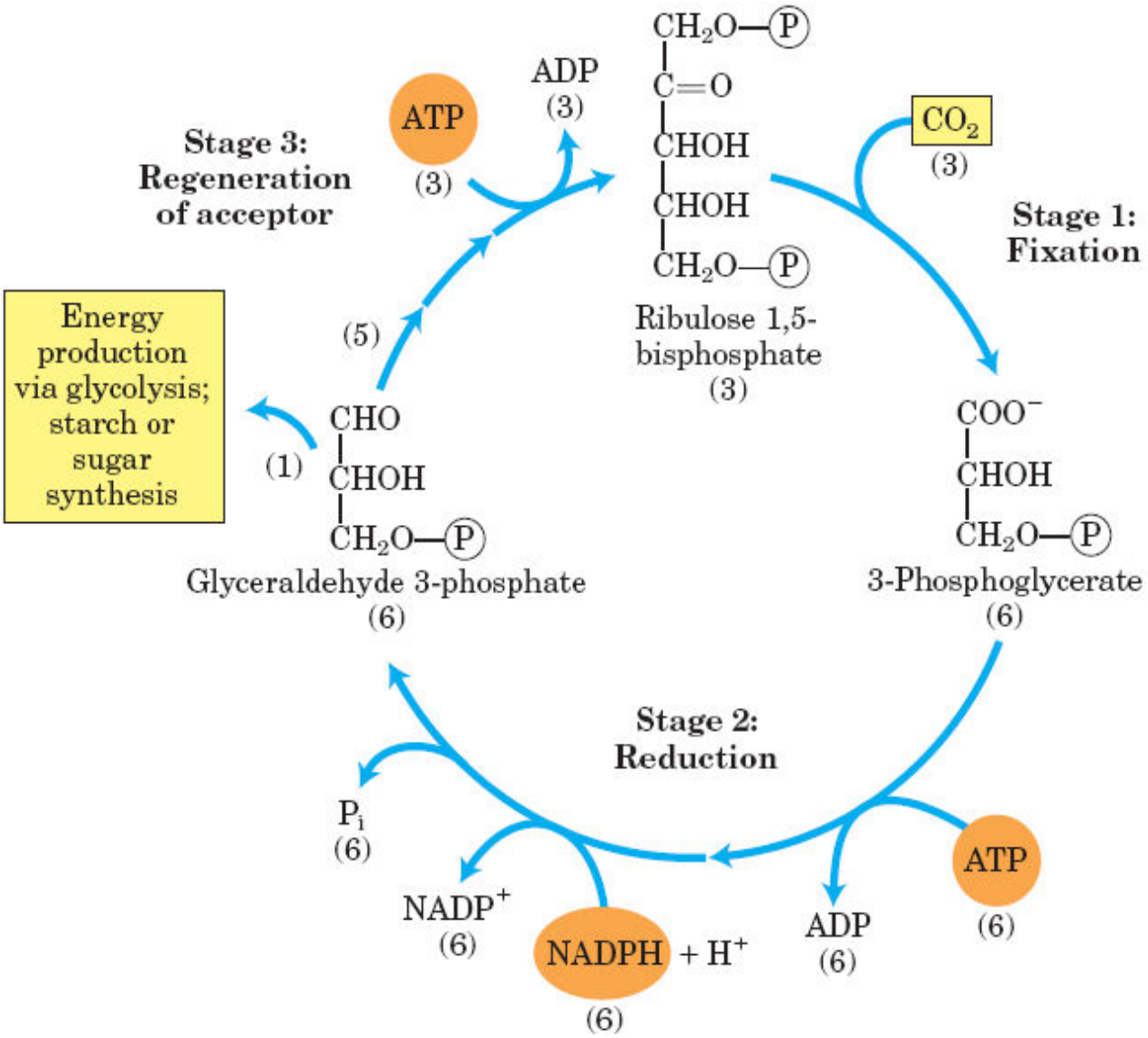
2- تصبح جزيئة الكلوروفيل بعدئذ ناقصة إلكترونياً وأن نقص الإلكترونات من الكلوروفيل يتم تعويضه عن طريق أكسدة الماء (أي فقدانه للإلكترونات) فيتحرر الأوكسجين(**الشكل 45-2**).



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

وبالتعاقب فإن الإلكترونات تعود إلى جزيئات الكلورفيل من خلال مرورها على سلسلة من الحوامل الناقلة اذ يتم توليد ATP بوساطة عملية الفسفرة الضوئية. ويستخدم كلٌ من الـ NADPH و ATP المتولد من تفاعلات الضوء هذه في اختزال (تثبيت) الـ CO_2 لتكوين الكاربوهيدرات في عملية التركيب الضوئي.

ب- تفاعلات الظلام: إن تفاعلات الظلام لا تحتاج إلى وجود الضوء في عملها الذي يشمل على تثبيت CO_2 لتكوين المركبات الكاربوهيدراتية (الكلوكوز والنشا) ويستخدم ATP وNADPH لهذا الغرض وتتم هذه التفاعلات بثلاث مراحل ضمن دورة تسمى بدورة كلفن Calvin cycle او تسمى دورة اختزال الكاربون بالضوء Photosynthetic carbon reduction **(الشكل 46-2)** وتحدث كالأتي:



الشكل (46-2): دورة كلفن.

المرحلة الأولى: مرحلة تثبيت CO_2 على جزيئة رايبيولوز 1،5- ثنائي الفوسفات وتتم كما يأتي:

يتفاعل CO_2 مع رايبيولوز 1،5- ثنائي الفوسفات Ribulose 1,5-diphosphate بفعل إنزيم ريبيولوز 1،5- ثنائي فوسفات كاربوكسيليز Ribulose 1,5-diphosphate carboxylase (ويدعى أيضاً إنزيم روبيسكو Rubisco) لينتج معقداً يتفكك إلى جزيئتين من 3- فوسفوكلسيريت. إن هذا التفاعل الأساسي الوحيد في هذا المسار وإن بقية التفاعلات تكون مطابقة او مشابهة لتفاعلات مسار الكلايكولسيس ومسار بنتوز فوسفات.

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

1- تتحول جزيئتا كلسيريت فوسفات بوساطة إلـ ATP (الناتجة من تفاعلات الضوء) إلى جزيئتين من حامض 1، 3- ثنائي فوسفوكلسيريت بفعل إنزيم 3- فوسفوكلسيريت كاينيز.

2- يتحول 1، 3- ثنائي فوسفو كلسيريت إلى كلسيرألديهايد 3- فوسفات بوجود NADPH (الناتج من تفاعلات الضوء) وبفعل إنزيم كلسيرألديهايد 3- فوسفات ديهيدروجينيز الذي يعد المصدر الكاربوني لتوليد الكلوكوز الناتج النهائي للمسار، كما يعد أيضاً المصدر الكاربوني للمركب رايبيولوز 5- فوسفات وعملية تثبيت CO_2.

3- يتحول كلسيرألديهايد 3- فوسفات إلى كلوكوز بطريقة معاكسة لعملية الكلايكولسيس وذلك عبر تكوين فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفات ثم فركتوز 6- فوسفات ثم يتحول إلى كلوكوز 6- فوسفات وبعد ذلك يتحول إلى كلوكوز.

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

1- قد يتحول كلسيرألديهايد 3- فوسفات إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات الذي يتفاعل مع أيريثروز 4 – فوسفات Erythrose 4-phosphate ليكوّن سيدهيبتيولوز Sedoheptulose 7- فوسفات والذي يتفاعل مع كلسيرألديهايد 3- فوسفات ليكون جزيئتي بنتوز وهما: ريبوز 5- فوسفات وزايليولوز 5- فوسفات.

2- يمكن كتابة **المعادلة العامة** للتفاعلات الظلام كالأتي:

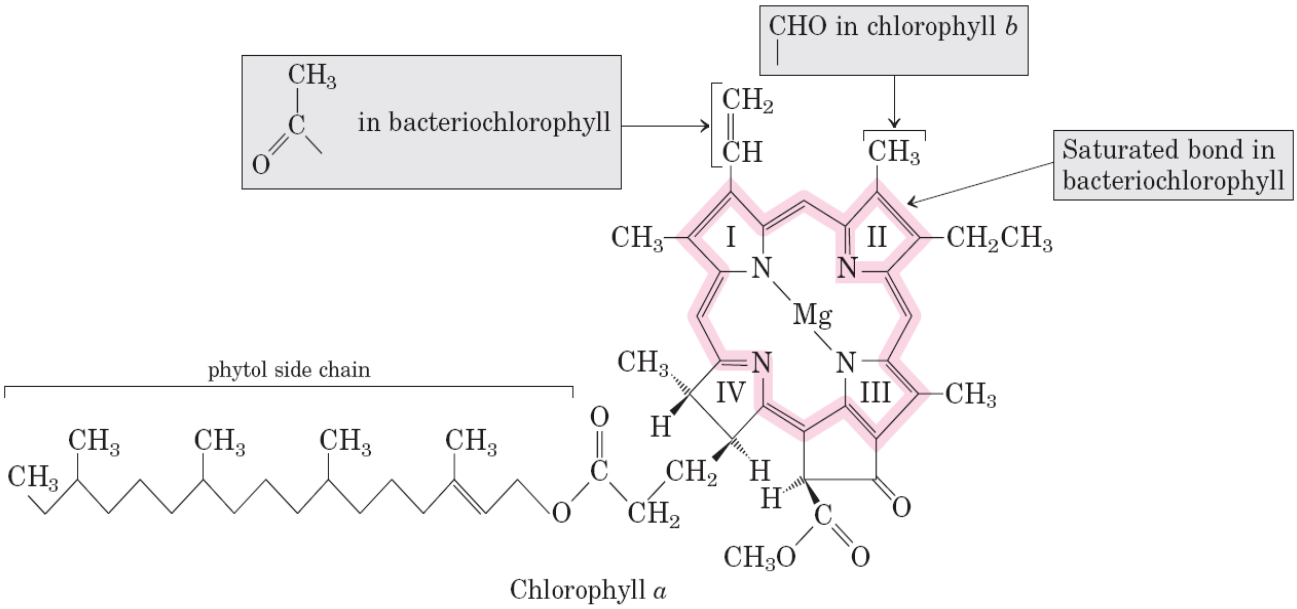
$$6CO_2 + 12NADPH + 12H^+ + 18ATP + H_2O \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 12NADP^+ + 18ADP + 18Pi$$

7- ملاحظات عامة عن عملية التركيب الضوئي:

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

ب- تحتوي جميع خلايا النباتات التي تقوم بعملية التركيب الضوئي على نوعين من الكلوروفيل وهما :

1- كلوروفيل أ (Chlorophyll a) الذي يحتوي على أربع حلقات بايرول وترتبط ذرات النيتروجين للبايرول مع Mg^{++}. ويحتوي الكلوروفيل أيضاً على سلسلة من الأيزوبرينويد طويلة جانبية تتكون من الكحول فايتول (لاحظ **الشكل 47-2**) التي تضيف على الكلوروفيل قابلية الذوبان في الدهون.



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

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

جـ- أوضح العالم كالفن Calvin وجماعته مسار تفاعلات الظلام بإضافة CO_2 المشع إلى المتجانس الخام من الأشنات ثم عزله وتشخيص المركبات الوسطية المشعة بعد فترة قصيرة من الحضن.

د-هناك كائنات حية أخرى تقوم بعملية التركيب الضوئي بطريقة مختلفة، فمثلاً تتم هذه العملية في البكتريا المسماة *Purple bacteria*. بطريقة لا يتم فيها إنتاج الأوكسجين إذ أن هذه البكتريا تستعمل كبريتيد الهيدروجين (H_2S) بدلاً من الماء وبذلك تنتج الكبريت بدلاً من الأوكسجين **وتبعاً للمعادلة الآتية:**

$$6\ CO_2 + 12\ H_2S \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 12\ S + 6\ H_2O$$

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

$$6\ CO_2 + 12\ (CH_3)_2CHOH \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 12\ CH_3COCH_3 + 6\ H_2O$$

ايزوبروبانول **كلوكوز** **أسيتون**

الفصل الثالث

أيـض الدهون

Metabolism of lipids

أيض الدهون

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

هناك كميات من الدهون تخزن تحت الجلد وتسمى الأنسجة الدهنية أو قد تخزن حول عدد من الأجهزة الداخلية للجسم مثل الكليتين والقلب والرئتين والطحال ووظيفة هذه الدهون فضلاً عن أنها مخازن دهن فأنها أيضاً تحمي هذه الأجهزة من الصدمات والرضوض أو أي أذى خارجي. إن الدهن المخزون يستبدل وباستمرار بدهن جديد والقديم يمر إلى الكبد اذ تتم أكسدته.

ويمكن وضع بعض الفروق بين دهون الأنسجة (الدهون المفسفرة) والدهن المخزون لاحظ الجدول أدناه:

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

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

المسارات التقويضية والبنائية للدهون

يتضمن أيض الدهون المسارات التقويضية والبنائية الآتية:

1- تقويض ثلاثي أسيل الكلسيرول (الكلسيريدات الثلاثية).

2- البناء الحيوي لأجسام كيتون.

3- بناء الأحماض الدهنية.

4- تقويض الدهون المفسفرة.

5- بناء الكلسيريدات الثلاثية.

6- بناء الكلسيريدات المفسفرة (الدهون المفسفرة).

7- بناء الدهون الإسفنجية.

8- بناء الكوليستيرول.

9- تقويض الكوليستيرول وبناء الأحماض الصفراء.

تقويض ثلاثي أسيل الكلسيرول (الكلسيريدات الثلاثية)

1- تعريف العملية:

عملية تحليل الدهون المخزونة أو القادمة عن طريق الغذاء بشكل ثلاثي أسيل الكلسيرول إلى كلسيرول والأحماض الدهنية بوساطة إنزيمات اللايبيز Lipases وتتضمن مرحلتين الأولى يتم فيها تحلل الدهون والثانية عملية تقويض الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا β-oxidation للأحماض الدهنية).

2- موقع العملية في الجسم: تتم في الأنسجة الدهنية وتنتقل الأحماض الدهنية بوساطة الألبومين إلى الكبد أو القلب أو الكلية أو العضلات أو الرئة أو الخصية او الأنسجة الدهنية.

3- موقع العملية في الخلية: تتم مرحلة تحلل الدهون في السايتوبلازم أما عملية تقويض الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا) فتتم في المايتوكوندريا.

4- المعادلة العامة:

$$\textbf{Triglyceride} + H_2O \xrightarrow{\textbf{Lipase}} \textbf{Glycerol + Fatty acids}$$

إن الكلسيرول الناتج يمكن أن يدخل إلى مسار الكلايكولسيس بعد بعض التحويرات عليه أما الأحماض الدهنية فتنتقل إلى المايتوكوندريا ليتم تقويضها بعملية أكسدة بيتا .

5- الغاية من العملية:

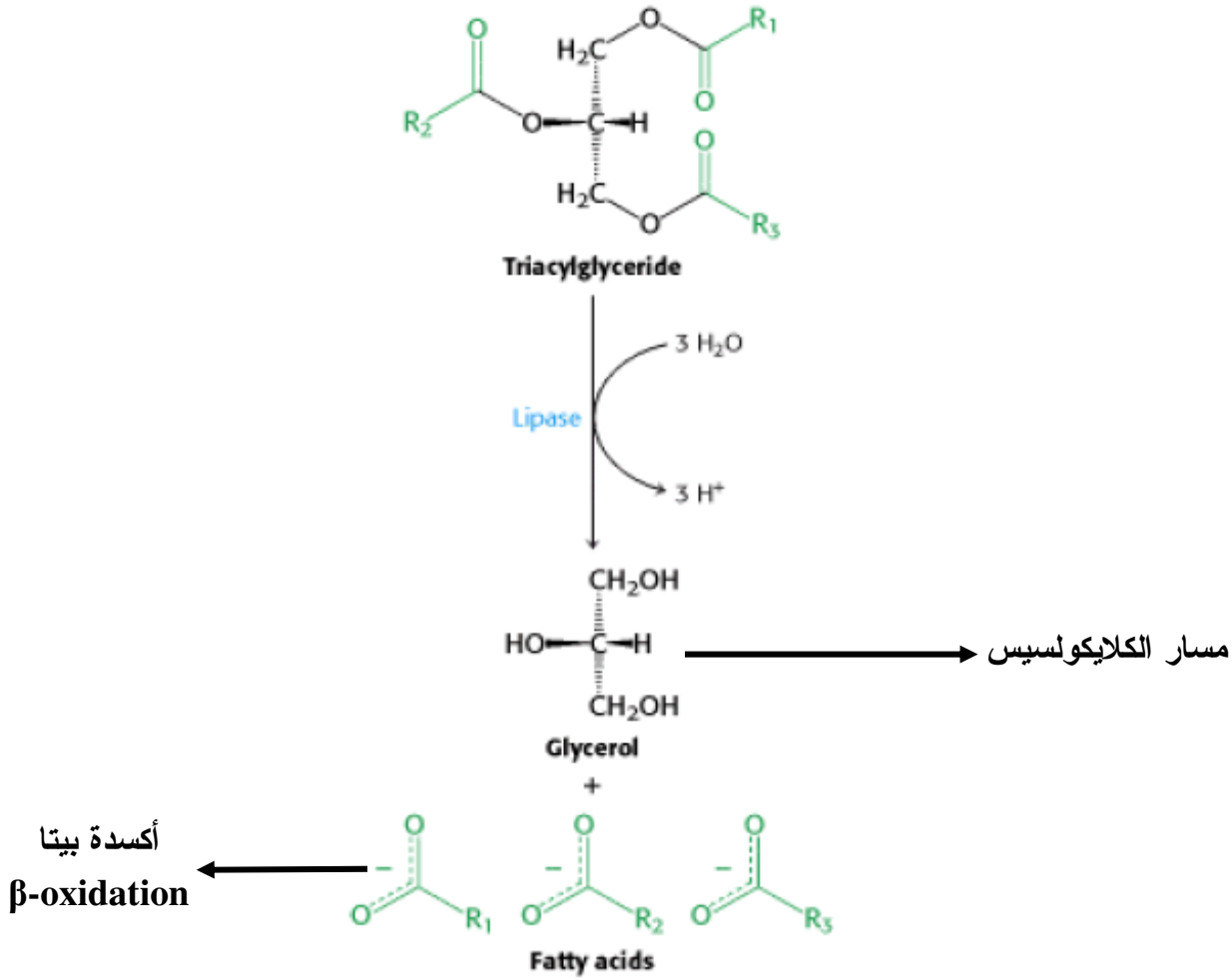
أ- استخدام جزيئة الكلسيرول الناتجة في بناء الكلوكوز عن طريق مسار كلوكونيوجنزيس أو تحولها إلى البايروفيت لإنتاج الطاقة.

ب- إنتاج طاقة على شكل ATP .

جـ- إنتاج قوى مختزلة على شكل مرافقات إنزيمية NADH و $FADH_2$.

د- إنتاج أسيتايل مرافق الإنزيم A الذي يدخل في عدة مسارات أيضية.

6- مخطط العملية بشكل عام: لاحظ المعادلة الآتية:



7- الخطوات التفصيلية للعملية:

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

أ- تحلل الدهون Lipolysis

عملية تحلل الدهون تتم باستخدام إنزيمات اللايبيز Lipases كما في المعادلة أعلاه، والتي تتنشط بوساطة البروتين كاينيز المعتمد على cAMP أو الكلوكاكون وتتثبط بوساطة الأنسولين والتي سوف يأتي ذكرها لاحقاً.

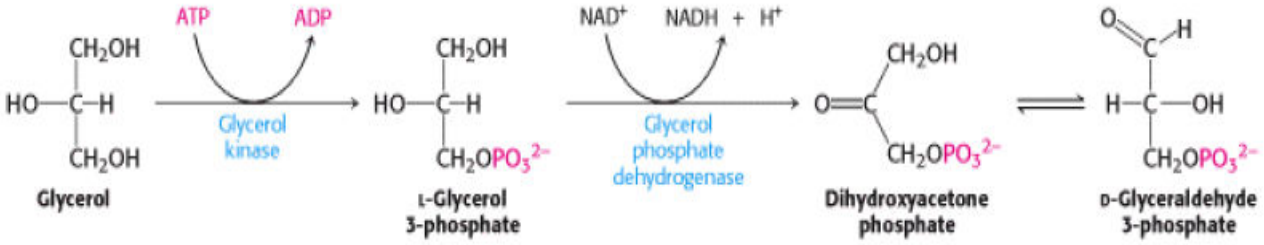
تعد هذه العملية أول خطوة في توليد الطاقة من المواد الدهنية وتحليلها إلى مكوناتهـا مـن الكلـسيرول والأحماض الدهنية اذ تنتقل هذه المواد إلـى الأنسجة الفعالة لتحرير الطاقة. تستطيع معظم الخلايا في الجسم بصورة عامـة عدا خلايا الدماغ استخدام الأحماض الدهنية بالتبادل مع الكلوكوز.

ب- تحول الكلسيرول إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون

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

1- فسفرة الكلسيرول إلى كلسيرول 3- فوسفات بوساطة إنزيم كلسيرول كاينيز Glycerol kinase بوجود ATP.

2- أكسدة كلسيرول 3- فوسفات الى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وإنتاج جزيئة من NADH بفعـل إنزيم كلسيرول فوسفات ديهيدروجنيز Glycerol phosphate dehydrogenase ثـم يـدخل ثنـائي هيدروكسي أسيتون فوسفات مسار الكلايكولسيس بتحوله الى كلسيرألديهايد 3- فوسفات ويستمر تحوله خـلال المـسار الـى البايروفيـت أو قـد يتحـول (ثنـائي هيدروكـسي أسـيتون فوسـفات Dihydroxyacetone phosphate) في الكبد إلى الكلوكوز بمسار الكلوكونيوجنزيس اسـتناداً الـى حاجة الخلية **كما في المعادلات أدناه:**



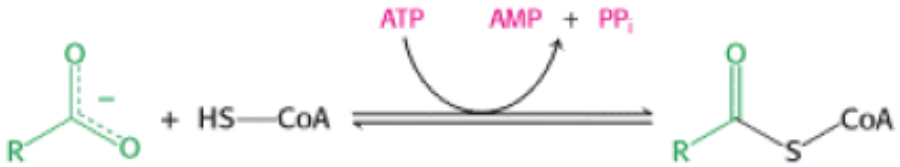
جـ- تقويض الأحماض الدهنية

إن المسار الرئيس لتقويض الأحماض الدهنية هو أكسدة بيتا β-oxidation الذي يعـرّف بأنـه مـسار تقويض يتم في المايتوكوندريا لأكسدة الأحماض الدهنية إلى وحدات من الأسيتايل مرافق الإنزيم A والتي يمكن أن تتحول في مراحل لاحقة إلى طاقة أو تستخدم لبناء مركبات مختلفة (مثل الكوليستيرول وغيرهـا) استناداً الى حاجة الجسم.

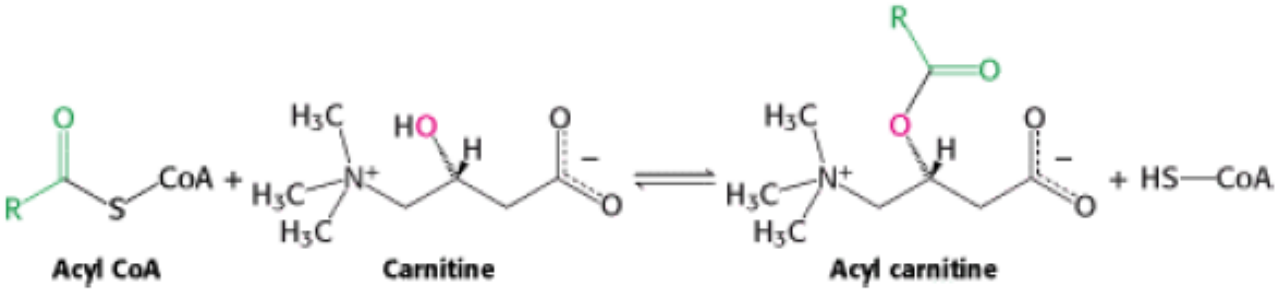
1- مكوك الكارنيتين Carnitine shuttle

إن الأحماض الدهنية الناتجة من عملية تحلل الدهون تكون في السايتوبلازم ولغـرض أكـسدتها داخـل المايتوكوندريا يجب استخدام مكوك الكارنيتين لكي يتم إدخالها (وخاصة طويلة السلسلة الهيدروكاربونية) إلى المايتوكوندريا التي تحتوي على الإنزيمات ومساعدات الإنزيمات اللازمة لعملية الأكسدة وتتم عملية دخـول الأحماض الدهنية الى المايتوكوندريا أولاً بتنشيطها وكالآتي:

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

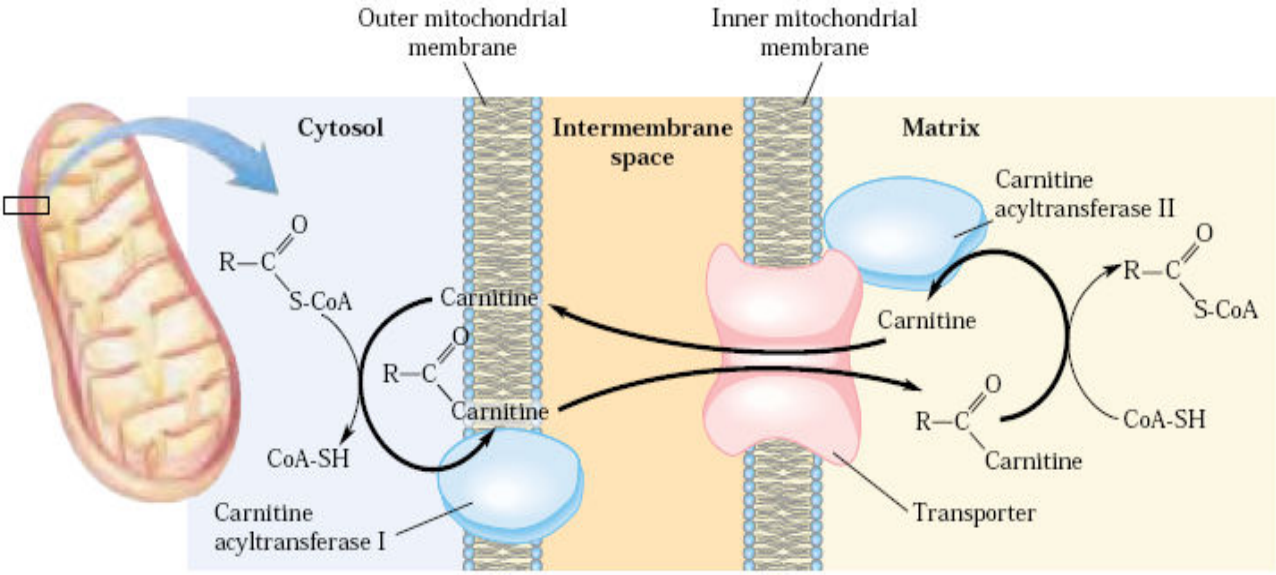


ب- يرتبط أسيل مرافق الإنزيم A (Fatty acyl CoA) بالكارنيتين الذي يعد الجزيئة الحاملة للحامض الدهني. إذ يتحد معه بفعل إنزيم كارنيتين أسيل ترانسفريز I (Carnitine acyltransferase I) (تحدث هذه العملية في الغلاف الخارجي للمايتوكوندريا) مكوناً أسيل كارنتين الذي له القدرة على اختراق الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا.



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

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

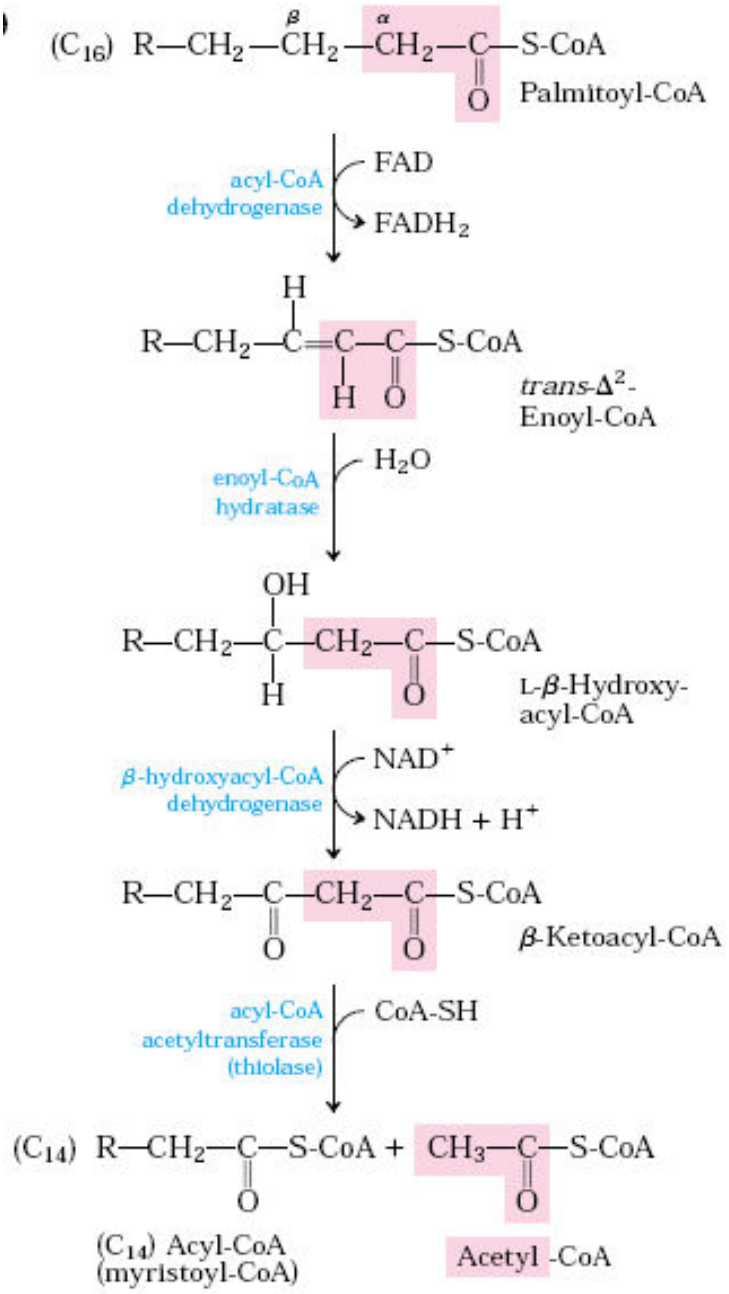


الشكل (1–3): دخول الأحماض الدهنية الى المايتوكوندريا عبر نواقل كارنيتين أسيل/ كـــارنيتين .إذ بعـــد تكون كارنيتين أسيل في خارج المايتوكوندريا او في داخل الغشاء Intermembrane تنتقل بسهولة الى الحشوة Matrix ليتم أكسدتها.

2– مسار أكسدة بيتا β-oxidation

إن أكسدة بيتا يمكن تعريفها بأنه مسار يتم من خلاله حذف وحدتين من الكاربون الـــواقعتين فـــي نهايـــة الكاربوكسيل للأسيل الدهني CoA منتجـــاً أســـيتايل CoA و NADH و $FADH_2$ والتـــي تحـــدث فـــي المايتوكوندريا وبأربع تفاعلات كما يأتي **(لاحظ الشكل 2–3):**

أ– **أكسدة الأسيل الدهني CoA إلى أسيل دهني غير مشبع CoA** : تتم عملية الأكسدة بفعل إنزيم أســـيل CoA ديهيدروجينيز Acyl CoA dehydrogenase والمرافق الإنزيمي FAD والتي تتضمن إزالـــة ذرتي هيدروجين من موقعي بيتا وكاما وتكوين الآصرة المزدوجة على شكل ترانس trans وجزيئـــة $FADH_2$ والتي تدخل السلسلة التنفسية لتوليد جزيئتين من ATP .



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

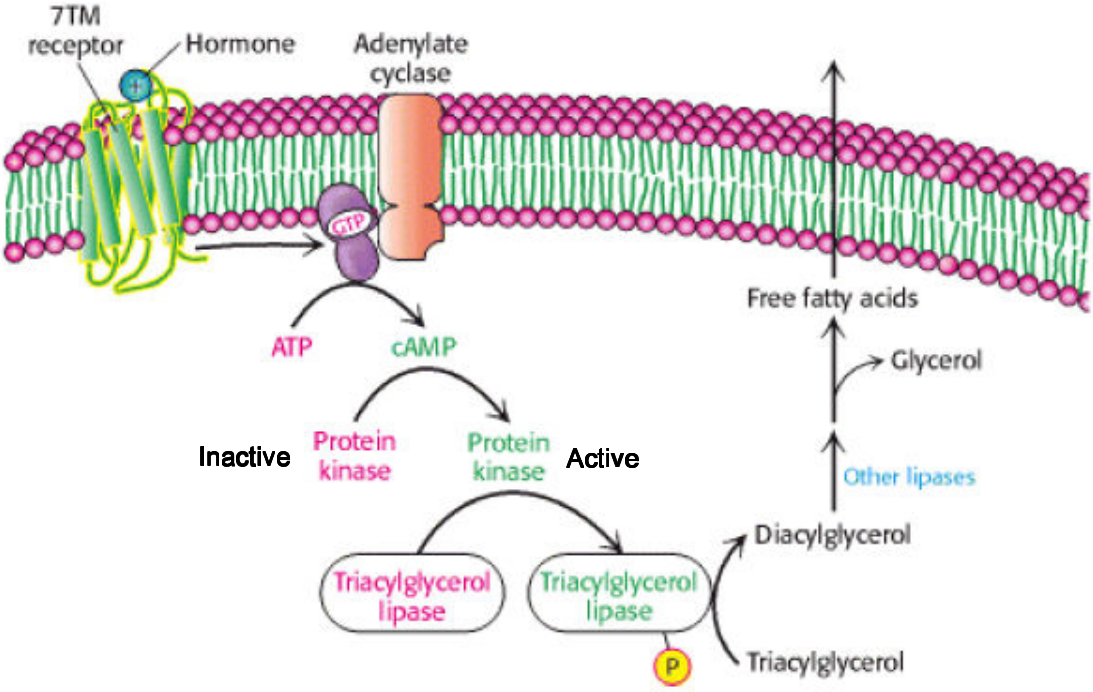
ب–**إضافة جزيئة ماء Hydration:** إن إضافة جزيئة الماء إلى الآصرة المزدوجة للأسيل الدهني غير المشبع CoA تتم بفعل إنزيم إينويل CoA هيدرتيز Enoyl CoA hydratase منتجاً بيتا–هيدروكسي أسيل مرافق الإنزيم A (β-Hydroxyacyl CoA).

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

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

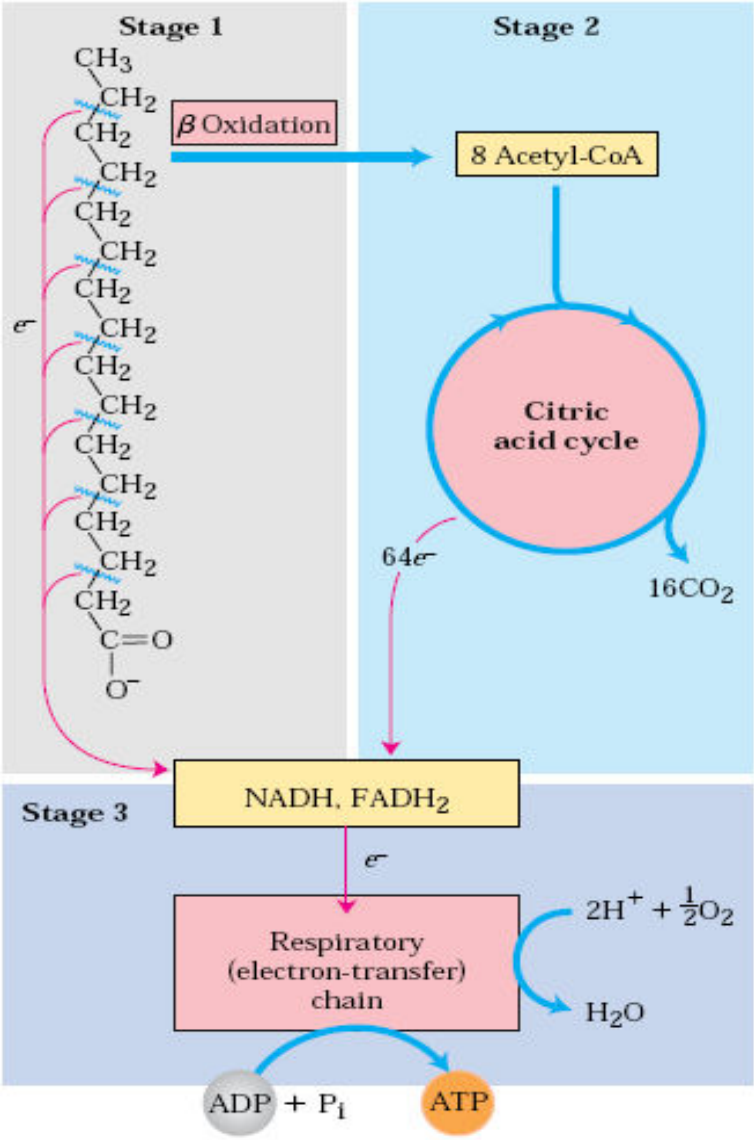
8- ملاحظات عن عملية التقويض

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



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

ب- إن الأحماض الدهنية عنـــد أكسدتها تتحول الى الأسيتايل مرافق الإنزيم A في المرحلة الأولى ثم تدخل الى دورة حامض الستريك لتنتج طاقة وقوة مختزلة في المرحلة الثانية، وهذه القوة المختزلة والناتجة من أكسدة بيتا تدخل سلسلة نقل الالكترونات والفسفرة التأكسدية لإنتاج الطاقة أيـــضا فـــي المرحلـــة الثالثـــة والأخيرة لتتأكسد بشكل نهائي الى ماء (**الشكل 4-3**).



الشكل (4-3): مراحل أكسدة الأحماض الدهنية في المرحلة الأولـــى (Stage 1) عمليـــة أكـــسدة بيتـــا β-oxidation، وفي المرحلة الثانية (Stage 2) عملية أنتاج الطاقـــة لأكـــسدة أســـيتايل مرافـــق الإنزيم A في دورة حامض الستريك Ciric acid cycle وفي المرحلة الثالثة (Stage 3) تحـــول القوى المختزلة الى طاقة على شكل ATP خلال عملية سلسلة نقل الإلكترونات والفسفرة التأكسدية Respiratory (Electron-transfer) chain.

جـــ- أن العملية الرئيسية للأكسدة أعلاه تحدث في المايتوكوندريا بوساطة أكسدة بيتا وسميت بأكـــسدة بيتـــا نسبةً إلى أكسدة ذرة الكاربون الواقعة على موقع بيتا للحامض الدهني، أي لذرة الكـــاربون الثانيـــة بعـــد مجموعة الكاربوكسيل في الحامض الدهني. أما أكسدة ألفا للأحماض الدهنية فهي تحدث في خلايا الدماغ

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

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

$$\textbf{عدد الدورات} = \frac{\textbf{عدد ذرات الكاربون للحامض الدهني}}{2} - 1$$

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

$$\textbf{Palmitoyl CoA} + 7CoA + 7FAD^+ + 7NAD^+ + 7H_2O$$
$$\downarrow$$
$$8\ \textbf{Acetyl CoA} + 7FADH_2 + 7NADH + 7H^+$$

وكما هو معلوم بأن عملية أكسدة جزيئة واحدة من $FADH_2$ في عملية الفسفرة التأكسدية تعمل على إنتاج جزيئتان من ATP وأكسدة NADH في العملية ذاتها ينتج عنها ثلاث جزيئات من ATP وبما أن عملية أكسدة الحامض الدهني أعلاه أنتج 7 جزيئات من $FADH_2$ و7 جزيئات من NADH بالتالي فان حاصل الجمع تكون كما يأتي:

ATP 14 = 2 x 7   7 $FADH_2$
ATP 21 = 3 x 7   7 NADH
المجموع = ATP 35

وكذلك ينتج عن عملية أكسدة جزيئة واحدة من أسيتايل CoA عند دخولها دورة حامض الستريك ودخول المواد المختزلة الناتجة من ثلاث جزيئات NADH وجزيئة واحدة من $FADH_2$ وGTP إلى الفسفرة التأكسدية لإنتاج طاقة على شكل ATP إذ تكون مجموع جزيئات ATP الناتجة من أكسدة أسيتايل CoA واحدة هي 12 جزيئة وبما أن عملية أكسدة حامض البالمتيك أعطى ثمان جزيئات من أسيتايل CoA فأن مجموع الطاقة تكون 8 x 12 = 96 جزئية وعند إضافة 35 جزيئة ATP (الناتجة من 7NADH و$7FADH_2$) فأن الناتج يكون 131، وبما ان عملية دخول الحامض الدهني الى المايتوكوندريا (خلال مكوك الكارنيتين) احتاجت الى آصرتين من ATP خلال عملية التنشيط، الآصرة الأولى من جزيئة ATP التي

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

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

الحل:

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

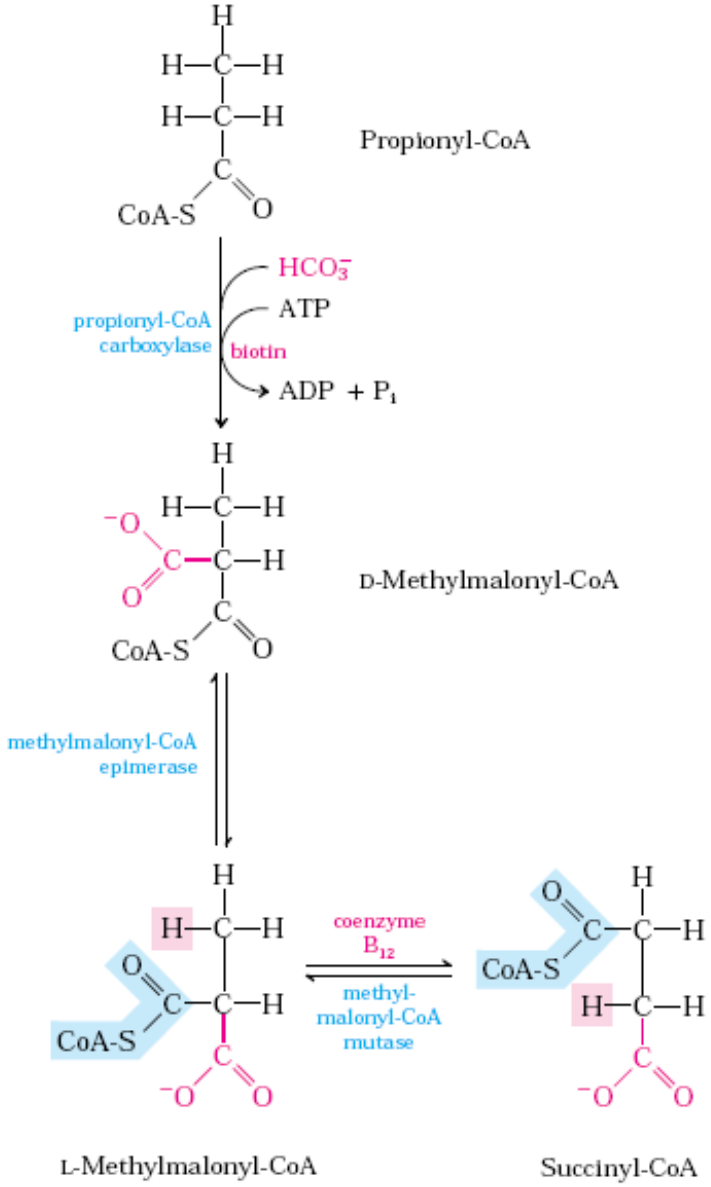
8 NADH، 8 $FADH_2$ ، 9 Acetyl CoA

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

د- أكسدة الأحماض الدهنية ذات العدد الفردي من الكاربون

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

1- تحول البروبيونيل CoA إلى D- مثيل مالونيل CoA (D-Methyl malonyl CoA) بوساطة إنزيم بروبيونيل CoA كاربوكسليز Propionyl CoA carboxylase. إن عملية تثبيت CO_2 على جزيئة البروبيونيل CoA تحتاج إلى جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي بايوتين.
2- تحول D- مثيل مالونيل CoA الى L- مثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA إبيميريز Methyl malonyl CoA epimerase وهو تحول عكسي.
3- تحول L- مثيل مالونيل CoA إلى سكسنايل CoA بفعل إنزيم مثيل مالونيل CoA ميوتيز Methyl malonyl CoA mutase ويحتاج إلى أدينوسيل كوبال أمين Adenosyl cobalamin بوصفه مرافقاً إنزيمياً وهو احد مشتقات فيتامين B_{12}.



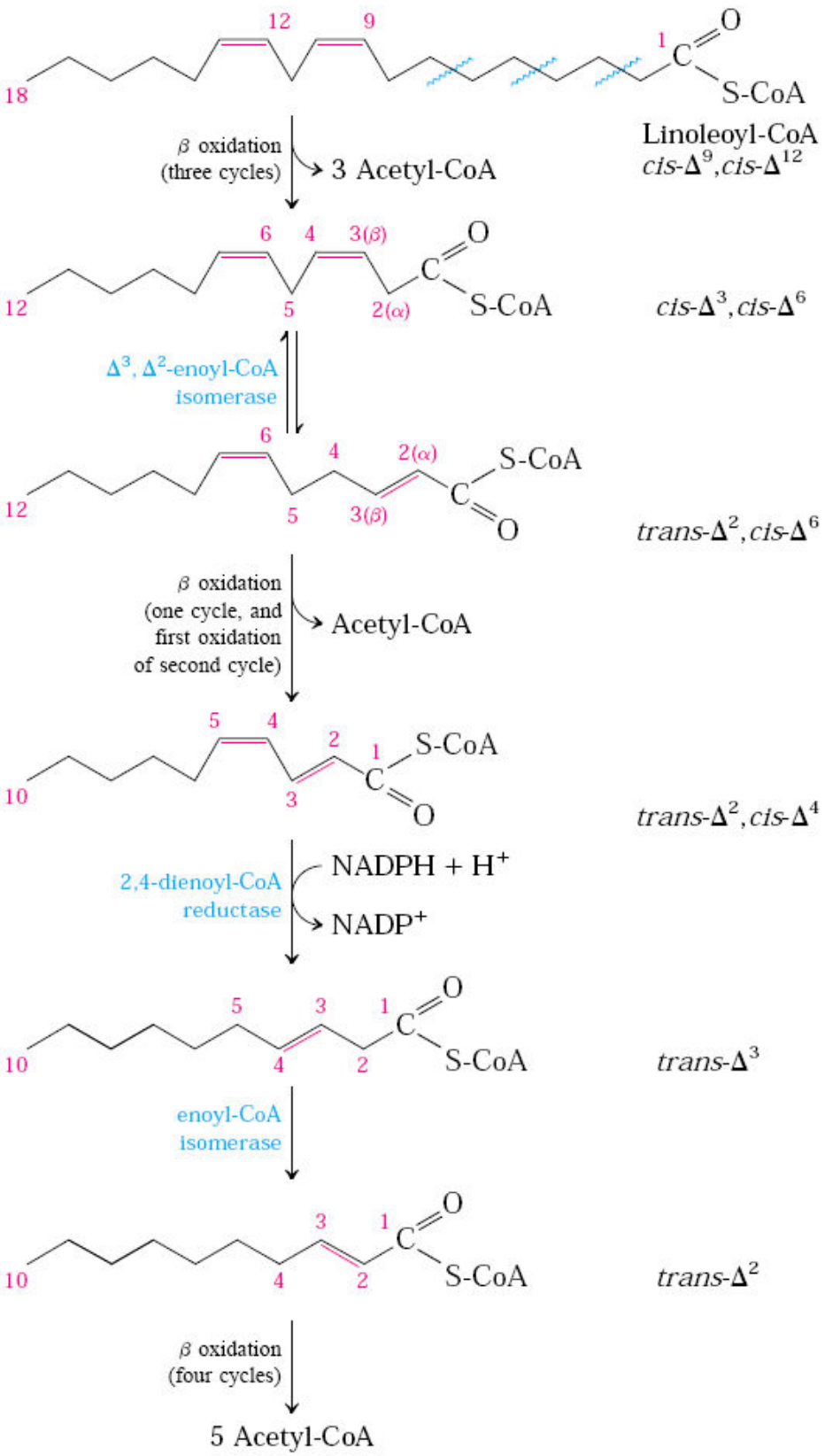
الشكل (5-3): مراحل أكسدة بروبيونيل CoA الناتج من أكسدة الأحماض الدهنية ذات العدد الفردي.

هـ- أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة

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

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

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



الشكل (6–3): أكسدة حامض لينوليك Linoleic acid (cis-Δ^{9}، cis-Δ^{12} C 18:2).

و– تقع جميع الإنزيمات المسئولة عن أكسدة بيتا في الغلاف الداخلي للمايتوكوندريا ويعد هذا الغلاف أيـــضاً موقع جهاز نقل الالكترونات وجهاز الفسفرة التأكسدية ولهذا الترتيب أهمية كبيرة في كفاءة عملية حفـــظ

الطاقة الناتجة من أكسدة الأحماض الدهنية. ويتأكسد الأسيتايل CoA الناتج من أكسدة الأحماض الدهنية إلى CO_2 وماء وطاقة بوساطة إنزيمات دورة كربس والتي بدورها تكون في المايتوكوندريا أيضاً.

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

1- ايونات الكالسيوم.
2- أملاح الصفراء.
3- عدد الأحماض الدهنية في جزيئة ثلاثي أسيل الكلسيرول. ولذلك وجد بأن الكلسيريدات الثلاثية تتحلل أسرع من الثنائية أو الأحادية.
4- طول سلسلة الأحماض الدهنية في جزيئة ثلاثي أسيل الكلسيرول، فان الدهون المحتوية على حامض الستياريك أو البالمتيك تتحلل أسرع من تلك التي تحتوي على البيوتريك أو الكابرويك.
5- درجة عدم التشبع للأحماض الدهنية، فكلما ازدادت عدد الأواصر المزدوجة تزداد نشاط فعالية إنزيم اللايبيز.

البناء الحياتي لأجسام كيتون (كيتوجنزيس)
Biosynthesis of ketone bodies (Ketogenesis)

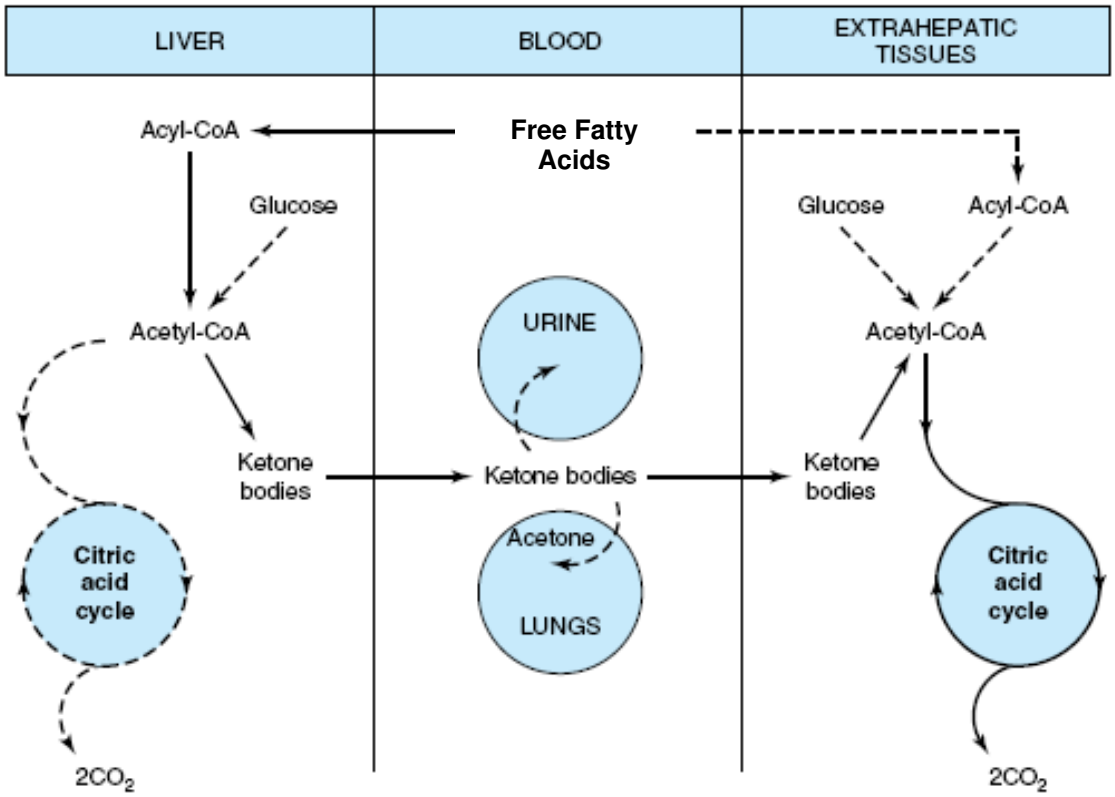
1- تعريف العملية

تعرف عملية الكيتوجنزيس بأنها عملية تكوين أجسام كيتون والتي تشمل ثلاثة مركبات هي: أسيتوأستيت وبيتا-هيدروكسي بيوتريت والأسيتون من الأسيتايل مرافق الإنزيم A .

2- موقع العملية في الجسم: الكبد.

3- موقع العملية في الخلية: المايتوكوندريا.

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



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

5- الغاية من البناء:

تستخدم تقريباً 65% من أجسام كيتون مصدراً للطاقة في حالة الجوع المستمر أو الإصابة بداء السكر، إذ أن أجسام كيتون المتكونة في الكبد تنتقل عن طريق الدم إلى الأنسجة المحيطة كالدماغ والقلب والكلية والعضلات اذ يمكن أن يستفاد منها الجسم عن طريق أكسدتها بوساطة دورة كربس وإنتاج الطاقة.

6- الخطوات التفصيلية لعملية بناء أجسام كيتون:

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

أ- تتكاثف جزيئتان من أسيتايل CoA ليتكون أسيتو أسيتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase.

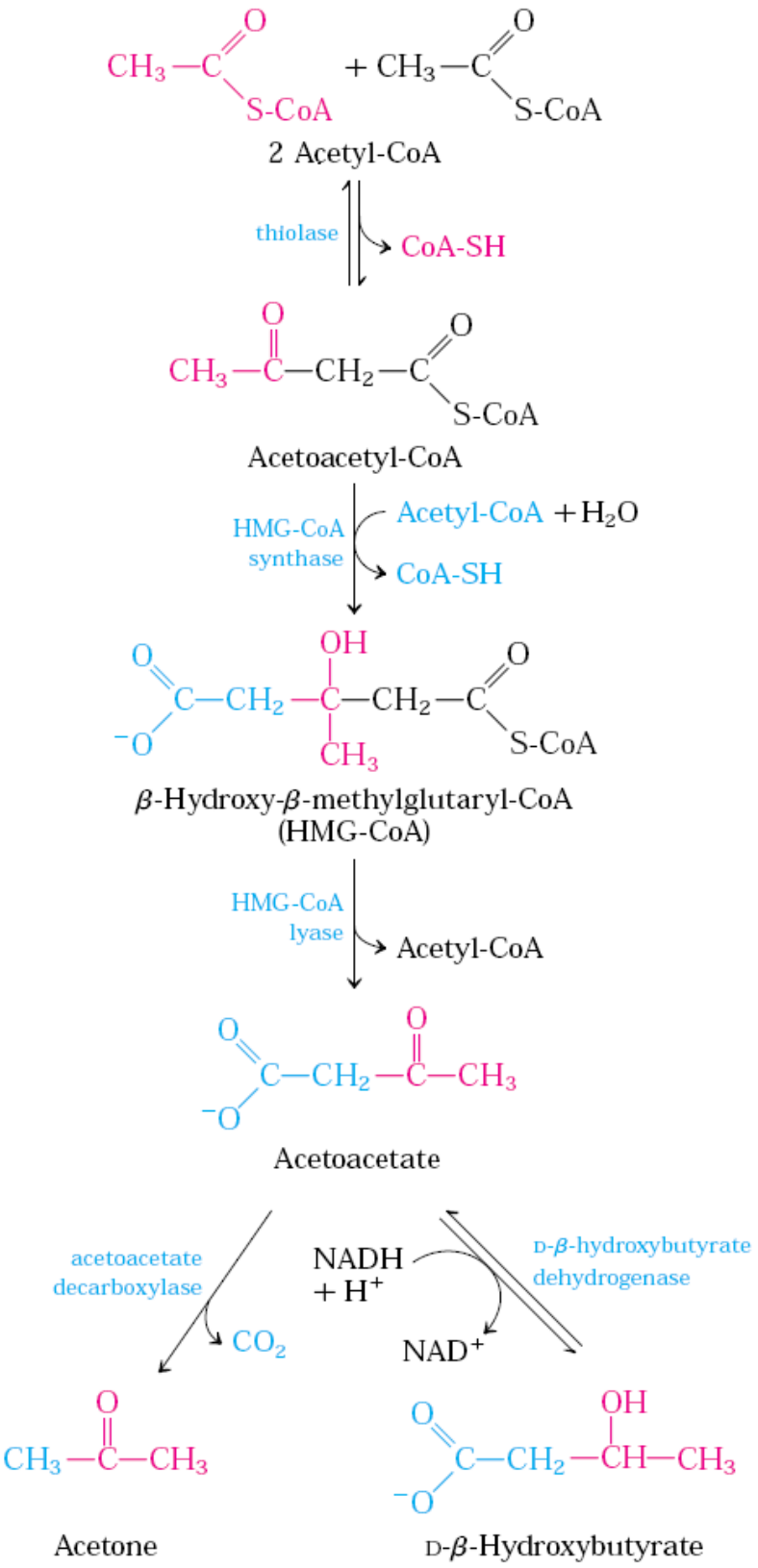
ب- تتكاثف جزيئة أخرى من الأسيتايل CoA مع أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم هيدروكسي مثيل كلوتاريل CoA سنثيز HMG-CoA synthase وبوجود الماء ليتكون 3- هيدروكسي 3- مثيل كلوتاريل CoA (HMG-CoA).

جـ- تنشطر جزيئة HMG-CoA إلى أسيتو أستيت وأسيتايل CoA بوساطة إنزيم الانشطار HMG-CoA لاييز HMG-CoA Cleavage enzyme (HMG-CoA lyase) ويمكن كتابة المحصلة الكلية للتفاعلات السابقة كالأتي:

$$2CH_3COCoA + H_2O \longrightarrow CH_3COCH_2CO_2H + 2CoASH$$

د- يختزل الأسيتو أستيت الى β- هيدروكسي بيوتريت بفعل إنزيم β- هيدروكسي بيوتريت ديهيـــدروجنيز β-Hydroxybutyrate dehydrogenase وبوجود NADH .

هـــ- يمكن أيضاً لجزيئة أسيتواستيت أن تفقد CO_2 بفعل إنزيم أسيتوأسيتيت ديكاربوكسيليز Acetoacetate decarboxylase لتتحول إلى الأسيتون Acetone.



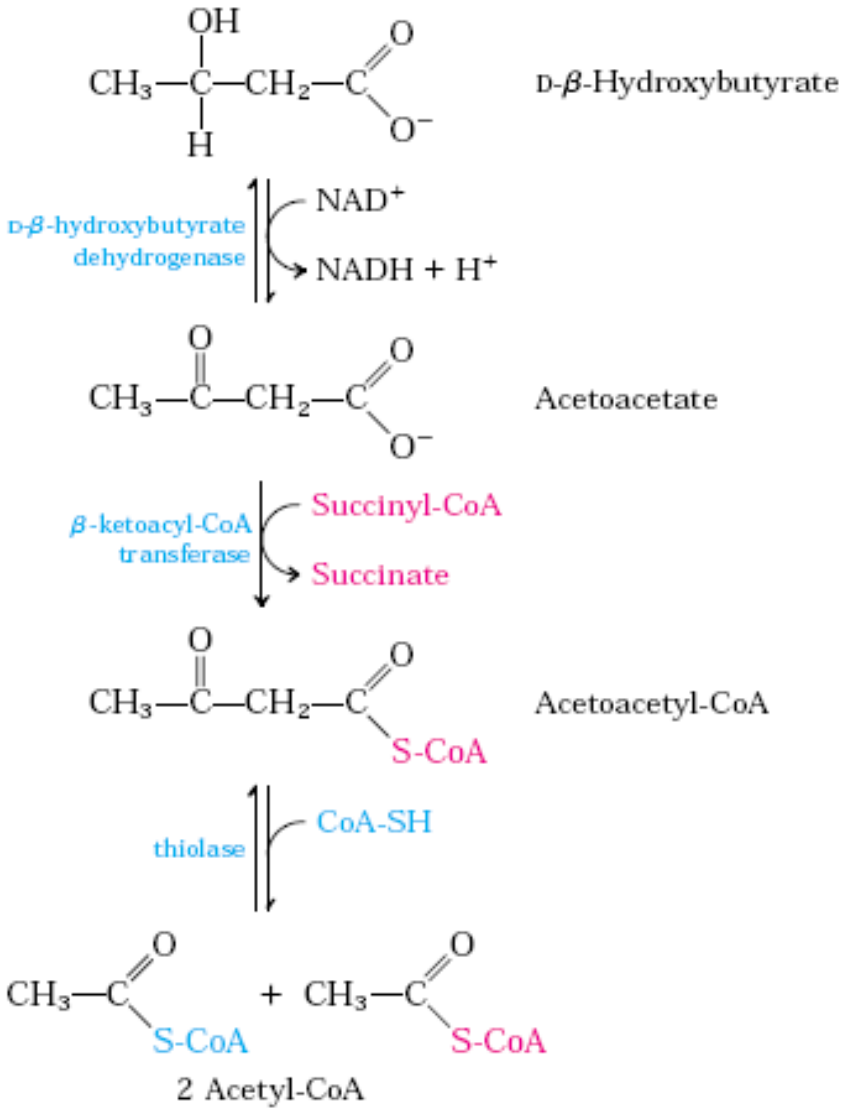
الشكل (8–3): عملية بناء أجسام كيتون.

أما عند أكسدة أجسام كيتون فيمكن توضيح تفاعلات الأكسدة كالآتي (الشكل 9–3):

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

ب- يتحول أسيتوأستيت إلى أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم بيتا-كيتو أسيل مرافق الانـــزيم A ترانـــسفريز β-Ketoacyl CoA transferase وبوجود سكسنايل CoA التي تتحول إلى سكسنيت.

جـــ- إن أسيتوأسيتايل CoA يعاني انشطاراً لتتكون جزيئتان من أســـيتايل CoA بفعـــل إنـــزيم الثـــايوليز Thiolase وبوجود CoA. ومن ثم تدخل الجزيئتان من أسيتايل CoA دورة حامض الـــستريك لإنتـــاج الطاقة. أن إنزيم الثايوليز متوفر في جميع أنسجة الجسم عدا الكبد(أي أن عملية الأكسدة لأجسام كيتون لا تتم في الكبد).



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

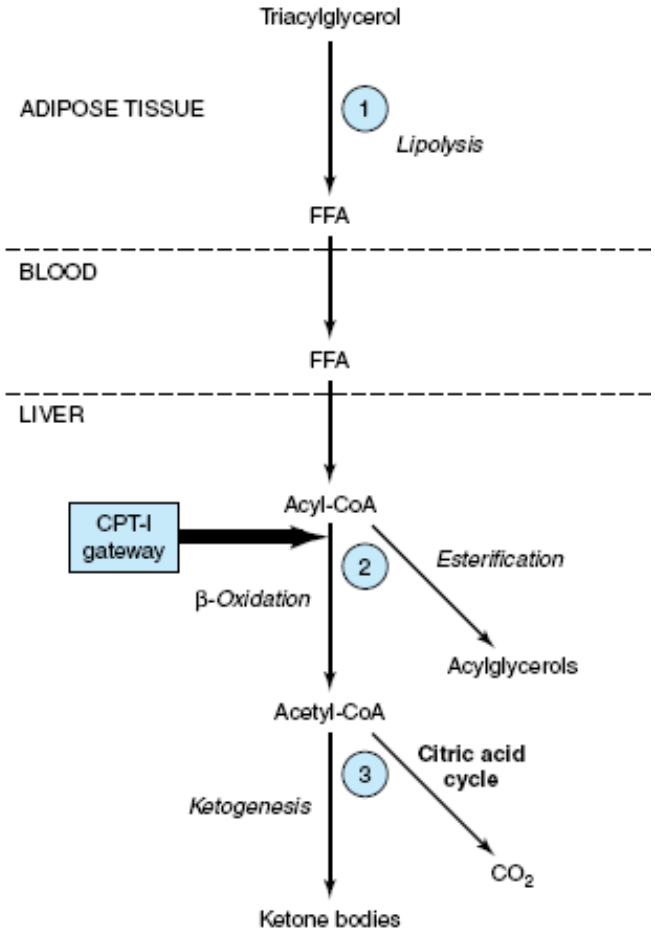
7- الوسائل التنظيمية لعملية بناء أجسام كيتون

هناك ثلاث وسائل تنظيمية تستخدم لتنظيم عملية كيتوجنزيس وهي:

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

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

3- إن جزيئة أسيتايل CoA الناتجة من عملية أكسدة بيتا إما أن تتأكسد في دورة حامض الستريك أو تدخل في مسار بناء أجسام كيتون. وعند زيادة الأحماض الدهنية في الدم بكميات كبيرة تتحول إلى أجسام كيتون (بناء أجسام كيتون Ketogenesis) وقسم قليل منها يتأكسد في دورة حامض الستريك Citric acid cycle إلى CO_2. لذلك فان عملية دخول أسيتايل CoA إلى مسار بناء أجسام كيتون أو إلى دورة حامض الستريك تعد احد الوسائل التنظيمية بالاعتماد على كمية ATP التي يحتاجها الجسم. إذ بعملية أكسدة حامض البالمتيك تعطي 129 جزيئة ATP (كما ذكر سابقاً) بينما تعطي 24 جزيئة ATP عند أكسدة أسيتوأستيت و27 جزيئة من ATP عند أكسدة 3- هيدروكسي بيوتاريت.



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

8- ملاحظات عامة عن عملية بناء أجسام كيتون:

أ- **تزداد أجسام كيتون** عند:

1- انخفاض كمية الكاربوهيدرات المتناولة.

2- زيادة تناول الدهون بكميات كبيرة.

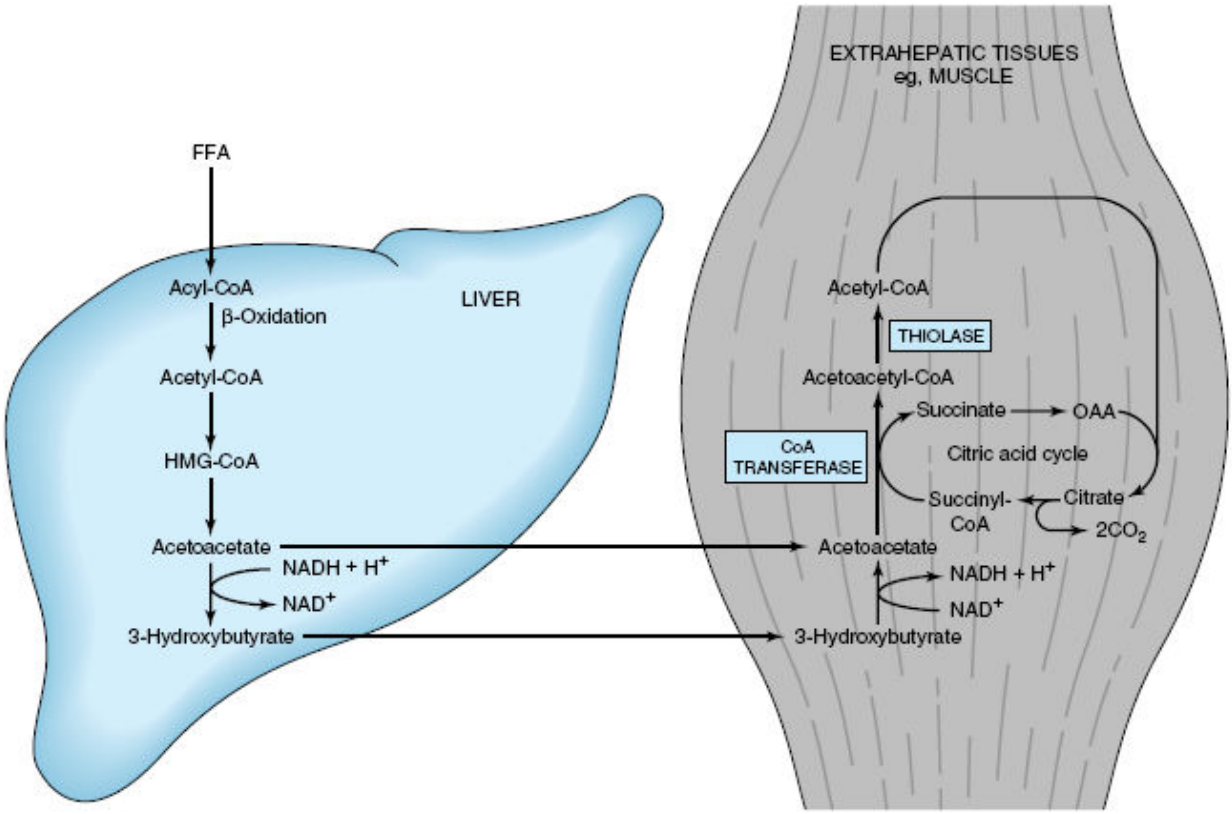
3- حالة الجوع الشديد.

4- الإصابة بداء السكر.

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

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

جـ- إن بناء أجسام كيتون في الكبد تنتقل الى الأنسجة الهادفة (مثل الأنسجة العضلية) لأداء وظيفتها الأساسية في إعطاء الطاقة اللازمة بعد أكسدتها وتحولها الى مركبات قابلة للدخول في دورة حامض الستريك عن طريق السكسنيت او الأسيتايل CoA المتكونة من الأكسدة لإنتاج الطاقة (**الشكل 11-3**).



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

البناء الحياتي للأحماض الدهنية Biosynthesis of fatty acids

1- تعريف العملية:

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

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

3- موقع العملية في الخلية: السايتوبلازم.

4- المعادلة الكلية:

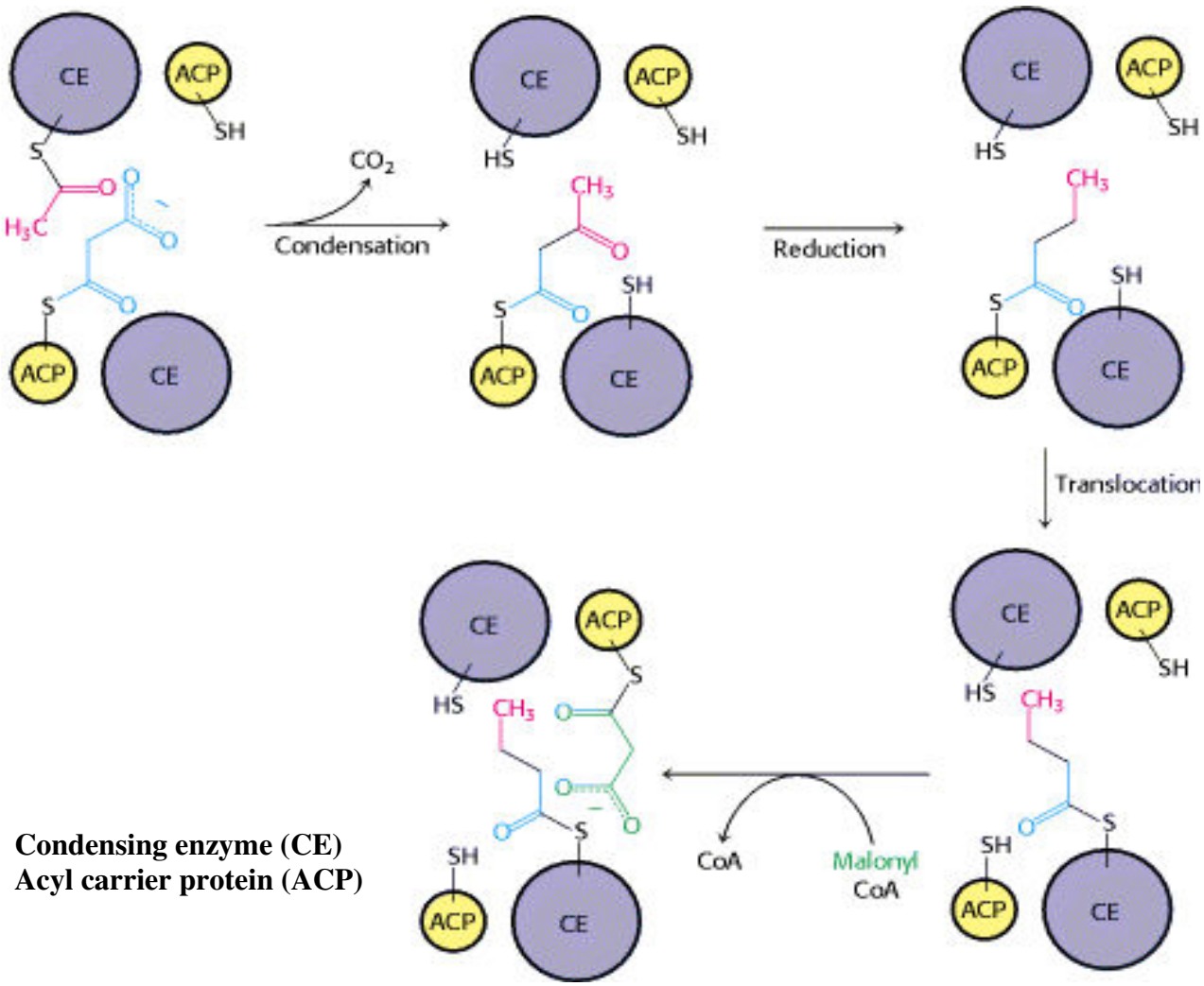
عند بناء حامض البالمتيك(C16:0) تكون المعادلة الكلية:

$$8\ CH_3COCoA + 7\ ATP + 14\ NADPH + 14\ H^+ \longrightarrow CH_3(CH_2)_{14}CO_2H + 7\ ADP + Pi + 14\ NADP^+ + 6\ H_2O + 8\ CoA$$

5- الغاية من العملية:

بناء الأحماض الدهنية المختلفة التراكيب بعد بناء الحامض الدهني البالمتيك.

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

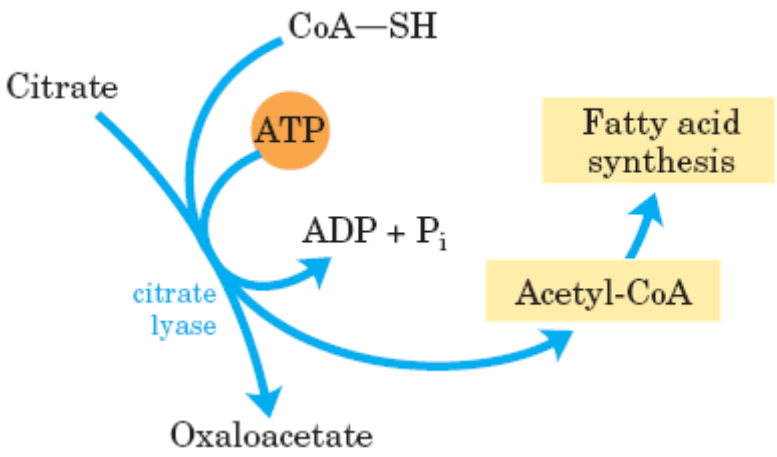


الشكل (12-3): خطوات بناء الأحماض الدهنية.

7- الخطوات التفصيلية لبناء الأحماض الدهنية

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

أ- تحلل الستريت القادم من المايتوكوندريا بفعل إنـــزيم ســـتريت لاييـــز Citrate lyase اذ أن جـــدار المايتوكوندريا لا يسمح بخروج الأسيتايل CoA من المايتوكوندريا إلى السايتوبلازم **كما في المعادلة الآتية:**



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

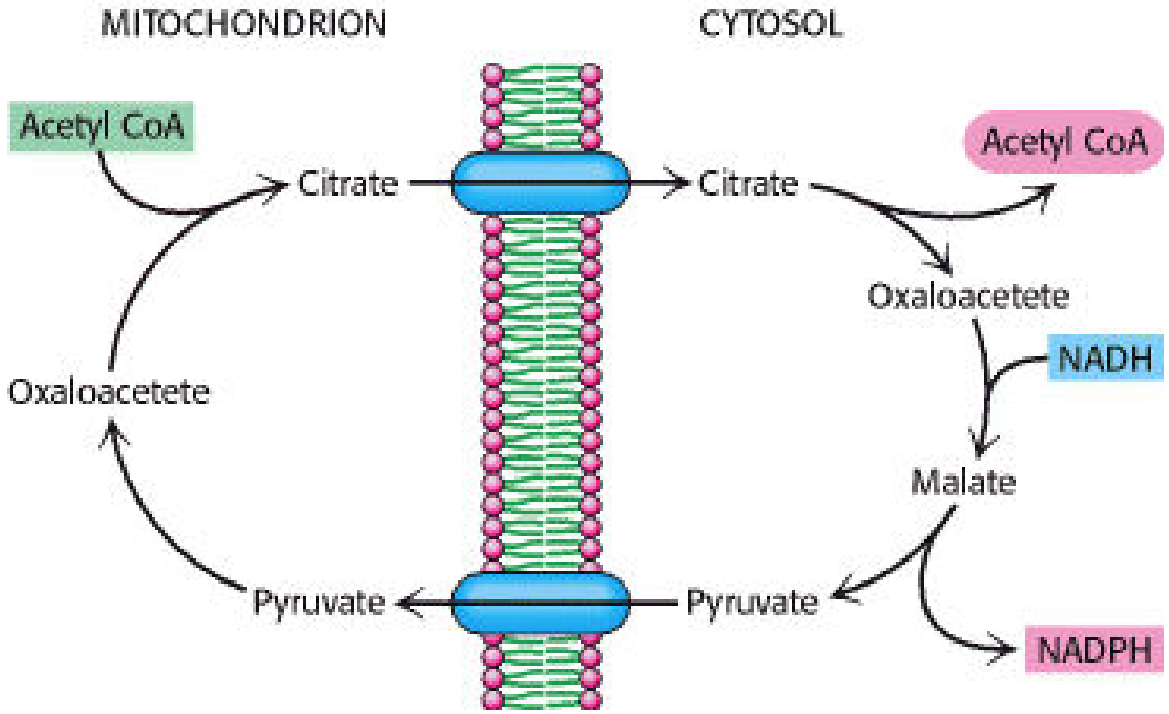
$$\textbf{Oxaloacetate + NADH + H}^+ \xrightleftharpoons{\text{Malate dehydrogenase}} \textbf{Malate + NAD}^+$$

$$\textbf{Malate + NADP}^+ \xrightarrow{\text{Malic enzyme}} \textbf{Pyruvate + CO}_2\textbf{ + NADPH + H}^+$$

$$\textbf{Pyruvate + CO}_2\textbf{ + ATP + H}_2\textbf{O} \xrightleftharpoons{\text{Pyruvate carboxylase}} \textbf{Oxaloacetate + ADP + Pi + 2 H}^+$$

مجموع التفاعلات السابقة:

$$\textbf{NADP}^+\textbf{ + NADH + ATP + H}_2\textbf{O} \rightleftharpoons \textbf{NADPH + NAD}^+\textbf{ + ADP + Pi + 2 H}^+$$



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

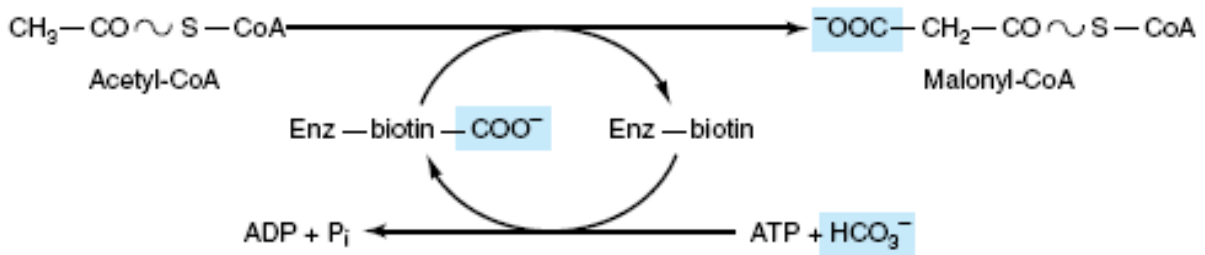
ب- أكسدة الأحماض الدهنية القادمة عن طريق الغذاء في المايتوكوندريا.

جـ- عملية تقويض الكاربوهيدرات خلال مسارات عدة لتكوين البايروفيت التي تتحول إلى الأسيتايل CoA.

د- بعض الأحماض الامينية يمكن تحولها إلى الأسيتايل CoA بطرائق عدة (لاحظ الفصل الرابع والأحماض الامينية التي تكون الأسيتايل CoA عند أكسدتها).

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

1- يتحول الأسيتايل CoA الى مالونيل CoA عن طريق إضافة مجموعة CO_2 بفعل إنزيم أسيتايل CoA كاربوكسيليز Acetyl CoA Carboxylase (وهو من الإنزيمات المنظمة) وبوجود البايوتين وجزيئة واحدة من ATP التي تحلل إلى (ADP + Pi) إذ يعد هذا التفاعل أول خطوة لبناء الأحماض الدهنية كما **في المعادلات الآتية:**

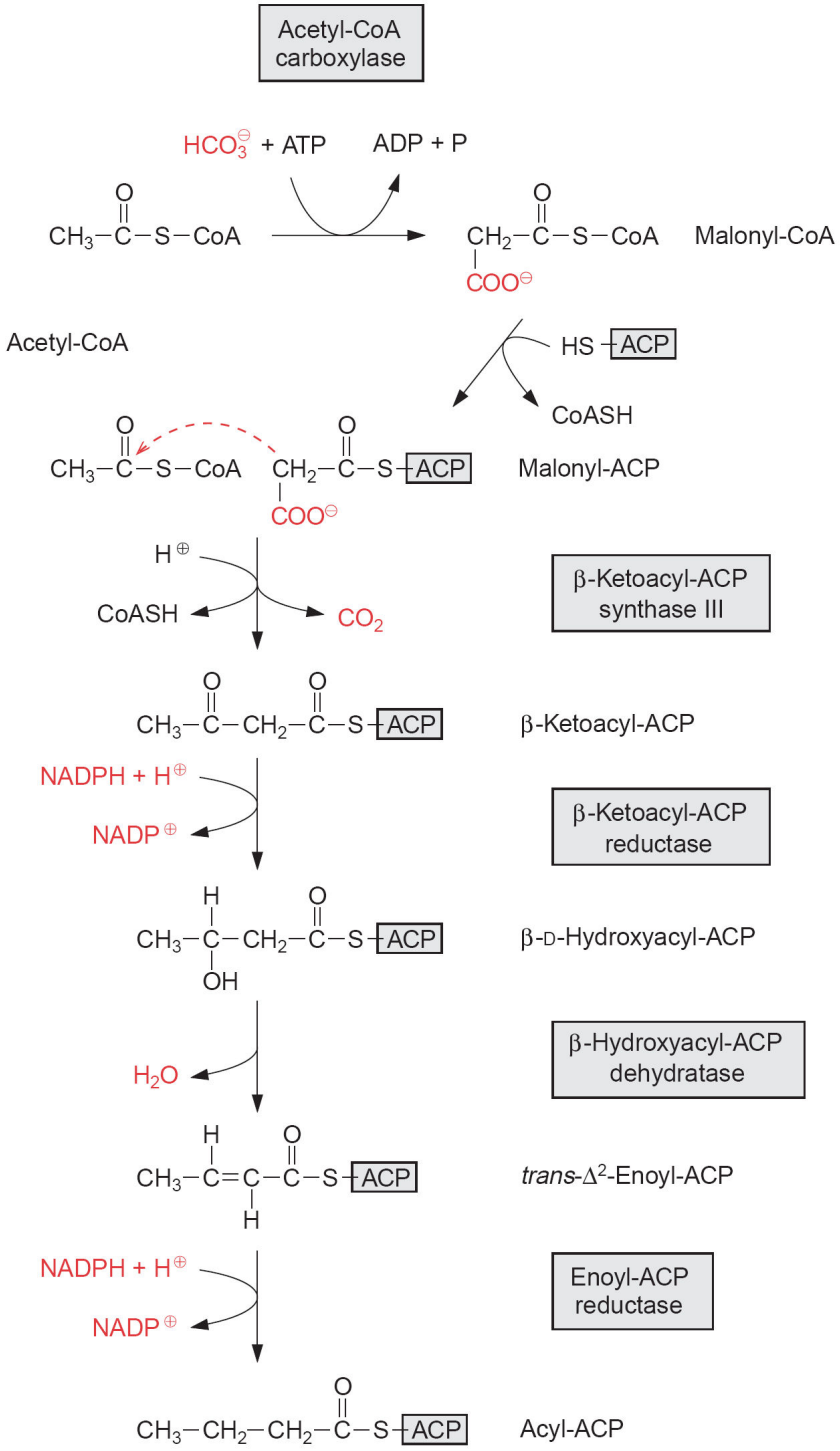


2- تبدأ عمليات إضافة الأسيتايل CoA على المالونيل CoA بوجود NADPH وبفعل المجمع الإنزيمي المعقد والمسمى Fatty acid synthetase الذي يعد من الببتيدات المتعددة الذي يحتوي على سبعة إنزيمات مختلفة، وقبل أن تجري عملية إضافة أسيتايل CoA على المالونيل CoA يجب أن ترتبط كل منهما في البدء مع البروتين الحامل للأسيل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

$$\textbf{Acetyl CoA + ACP} \rightleftharpoons \textbf{Acetyl ACP + CoA}$$

$$\textbf{Malonyl CoA + ACP} \rightleftharpoons \textbf{Malonyl ACP + CoA}$$

يلاحظ إن إنزيم أسيتايل S- سنثيز Acetyl S-synthase يحفز عملية التكوين الحياتي للحامض الدهني بوساطة تكاثفه مع المالونيل كما يلاحظ في الخطوة الآتية.



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

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

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

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

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

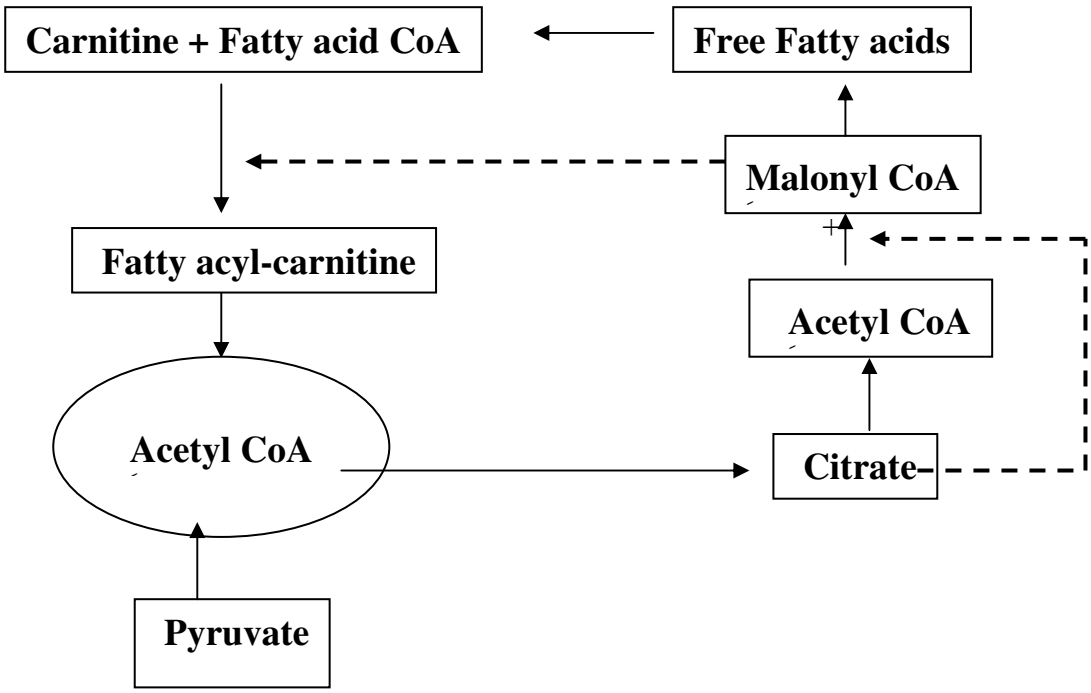
$$\textbf{Palmitoyl - ACP + } H_2O \longrightarrow \textbf{Palmitate + ACP}$$

8- الوسائل التنظيمية لبناء وتقويض الأحماض الدهنية:

أ- عملية بناء الأحماض الدهنية:

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

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



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

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

ب- الوسائل التنظيمية لعملية أكسدة بيتا للأحماض الدهنية

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

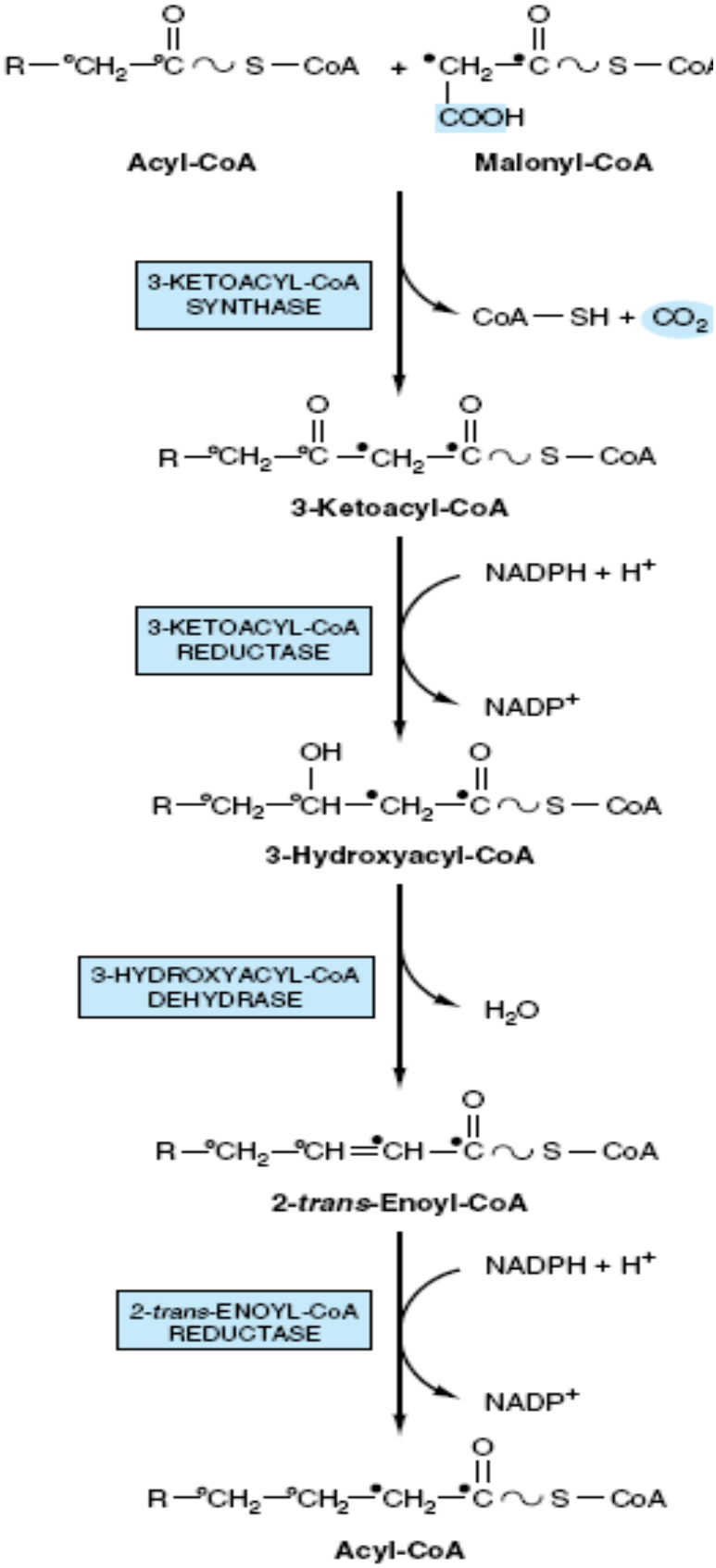
1- قلة نسبة $\frac{\text{الكلوكاكون}}{\text{الأنسولين}}$ ستؤدي إلى زيادة تكوين الستريت والمالونيل CoA وبالتالي تنشيط عملية بناء الأحماض الدهنية وتثبيط عملية تقويضهم (نتيجة تحفيز هورمون الأنسولين لعملية البناء Lipogenesis).

2- زيادة نسبة $\frac{\text{الكلوكاكون}}{\text{الأنسولين}}$ تؤدي إلى عدم تكوين المالونيل CoA وبذلك سيستمر دخول الأحماض الدهنية الى داخل المايتوكوندريا وتتنشط عملية أكسدة بيتا وإنتاج الطاقة أي تنشيط تقويض الأحماض الدهنية وتثبيط بنائهم.

9- ملاحظات عن عملية بناء الأحماض الدهنية

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

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



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

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

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

$$\textbf{Palmitoyl-CoA (C18:0) + NADH + H}^+ \textbf{+ O}_2 \longrightarrow \textbf{Oleoyl-CoA (cis } \Delta^9 \textbf{ C18:1) + 2H}_2\textbf{O + NAD}^+$$

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

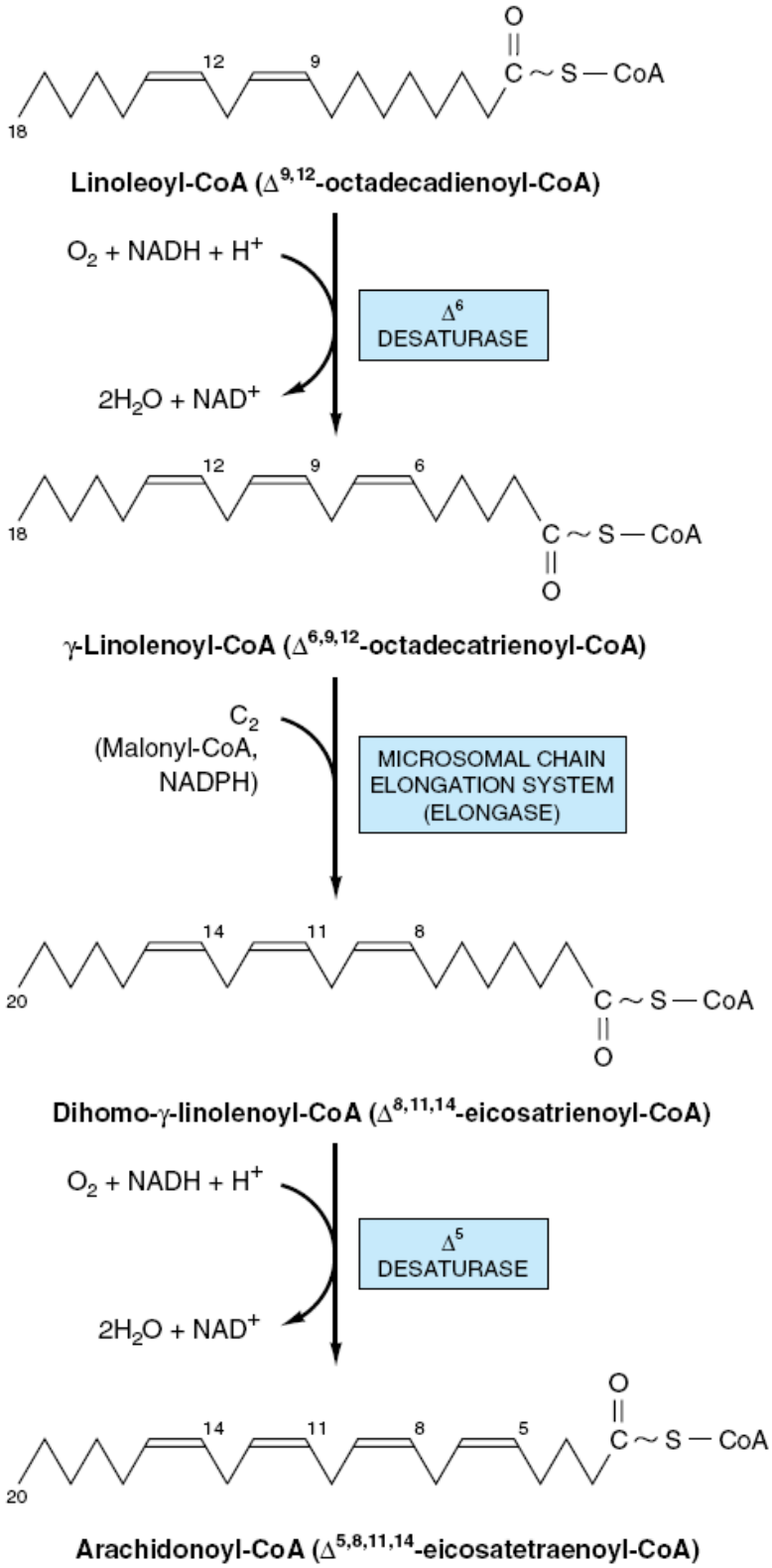
د- **بناء الحامض الدهني أراكيدونيك** (All cis $\Delta^{5,8,11,14}$ C20:4): إن الأحماض الدهنية غير المشبعة مثل لينوليك linoleic (الحاوي على اصرتين مزدوجة من نوع سيز $\Delta^{9,12}$ C 18:2) أو ثلاث أواصر مزدوجة مثل لينولنيك linolenic (الحاوي على ثلاث أواصر مزدوجة من نوع سيز $\Delta^{6,9,12}$ C 18:3) لا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

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

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

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

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



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

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

من التفاعل الذي يحدث خارج المايتوكوندريا بفعل إنزيم أيزوستريت ديهيدروجينز الـذي يعمـل علـى تحويل ايزوستريت إلى ألفا – كيتوكلوتاريت.

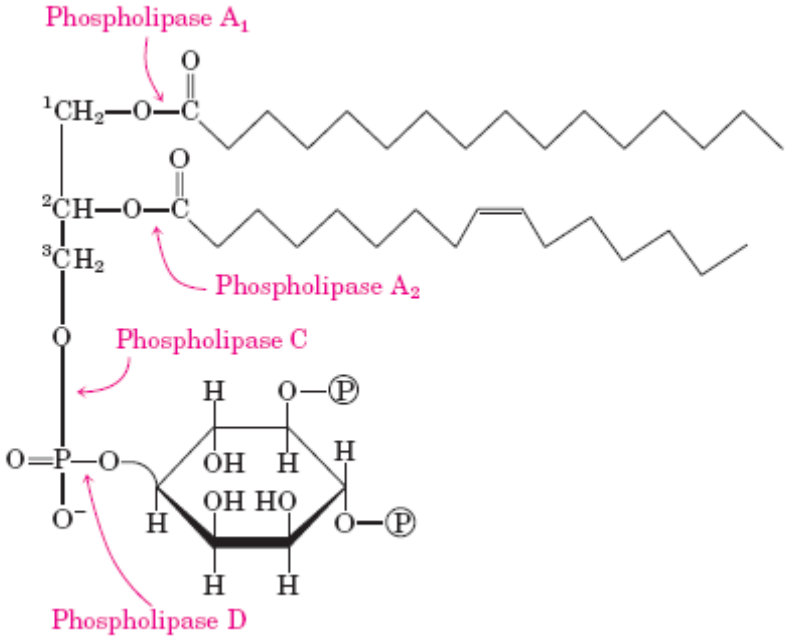
و– **هناك عدة فروق بين بناء وتقويض الأحماض الدهنية يمكن إجمالها** كما في الجدول الآتي:

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

بناء الأحماض الدهنية	تقويض الأحماض الدهنية
1– تتم العملية في السايتوبلازم (السايتوسول)	1– تتم العملية في المايتوكوندريا (الحشوة).
2– المركبات الوسطية لعملية البناء مرتبطة مع مجاميع الثايول للبروتين الحامل للأسيل ACP.	2– المركبات الوسطية لعملية التقويض مرتبطة مع CoA.
3– تكون إنزيمات البناء على شكل مجمع إنزيمي معقد.	3– تكون إنزيمات التقويض متفرقة ومختلفة.
4– تستخدم في عملية البناء المرافق الإنزيمي NADPH.	4– تستخدم في عملية التقويض المرافقات الإنزيمية NAD^+ و FAD.
5– المادة الناتجة من عملية البناء هو الحامض الدهني البالمتيك والذي منه يمكن استطالته أو جعله حاوياً على أواصر غير مشبعة.	5– المادة الناتجة من عملية التقويض أسيتايل CoA والذي منه يمكن تقويضه ليتحول الى CO_2 وماء في مساري كربس والفسفرة التأكسدية.
6– عملية البناء تتم بإضافة ذرتي الكاربون المشتقة من مركب أسيتايل CoA والمتحول إلى المالونيل ACP.	6- عملية التقويض تنتج مركبات على شكل أسيتايل CoA.

تقويض الدهون المفسفرة Phospholipids metabolism

هناك عدة إنزيمات تشارك في عملية تقويض الدهون المفسفرة وكل إنزيم يهاجم موقع خاص في الـدهون المفسفرة (**الشكل 18–3**) وهذه الإنزيمات تسمى الفوسفولايبيز Phospholipase والتي تساعد على تكـسير أواصر خاصة لجزيئة الدهن المفسفر فعلى سبيل المثال عند أخذ جزيئة فوسفاتيديل إنيستول وتحليلهـا إلـى مكوناتها الأولية **تستخدم الإنزيمات الآتية:**



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

1- فوسفولايبيز A_1

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

2- فوسفولايبيز A_2

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

3- فوسفولايبيز B

يعمل على تحليل الحامض الدهني المتصل بذرة الكاربون 1 أو 2 من جزء الكلسيرول.

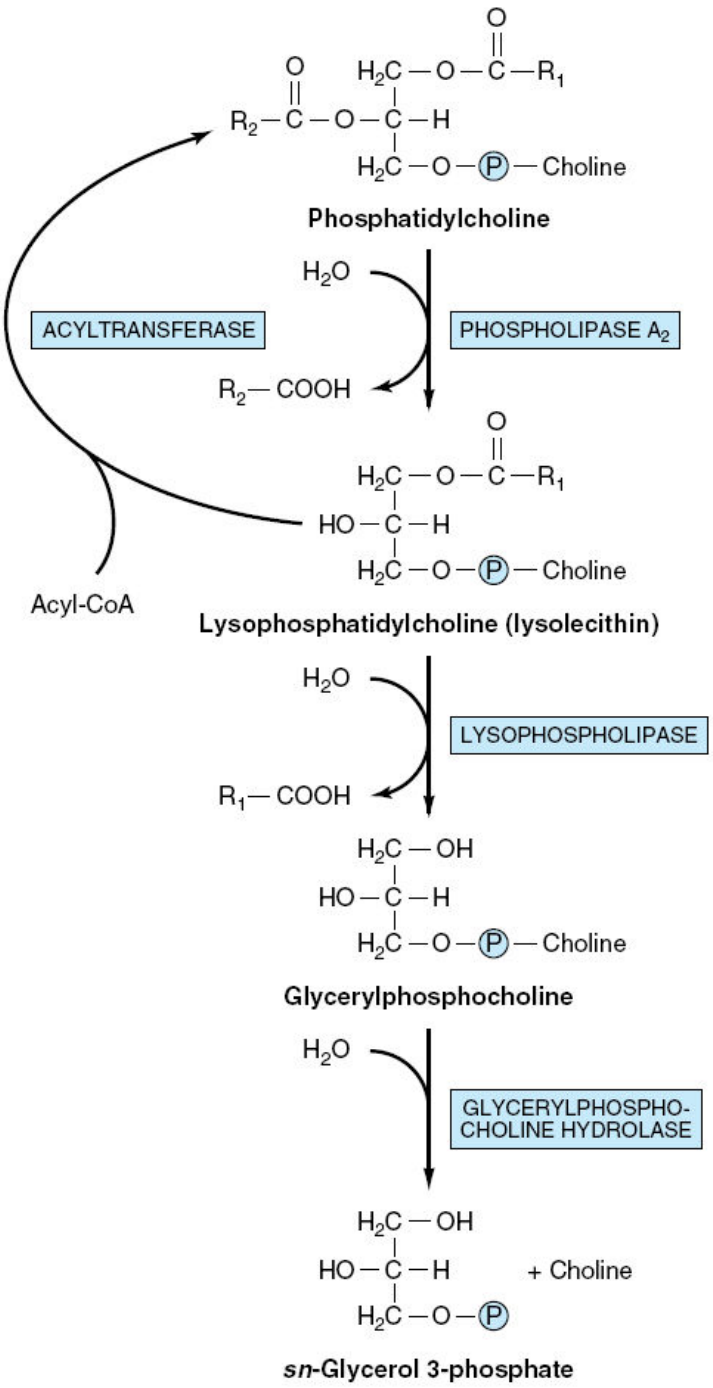
4- فوسفولايبيز C

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

5- فوسفولايبيز D

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

فعند تقويض الفوسفاتيديل كولين (اللسثين) يستخدم إنزيم الفوسفولايبيز A_2 الذي يعمل على التحلل المائي للحامض الدهني في الموقع رقم 2 ليتكون حامض دهني حر ولايسوفوسفولبيد Lysophospholipid الذي يمكن أن يعاد بناء اللسثين عند وجود أسيل CoA وبفعل إنزيم أسيل ترانسفريز Acyl transferase (**الشكل 19-3**). إن اللايسوفوسفولبيد (لايسولسثين) Lysolecithin وبفعل إنزيم لايسوفوسفولايبيز (فوسفولايبيز A_1) يحرر الحامض الدهني في الموقع رقم 1 ويتكون كلسيرايل فوسفوكولين Glyceryl phosphocholine الذي يتحلل مائياً بفعل إنزيم هايدروليز (أو إنزيم فوسفولايبيز D) منتجاً كلسيرول 3- فوسفات وكولين.



الشكل (19-3): تقويض الفوسفاتيديل كولين.

بناء الكلسيريدات الثلاثية Triglycerides synthesis

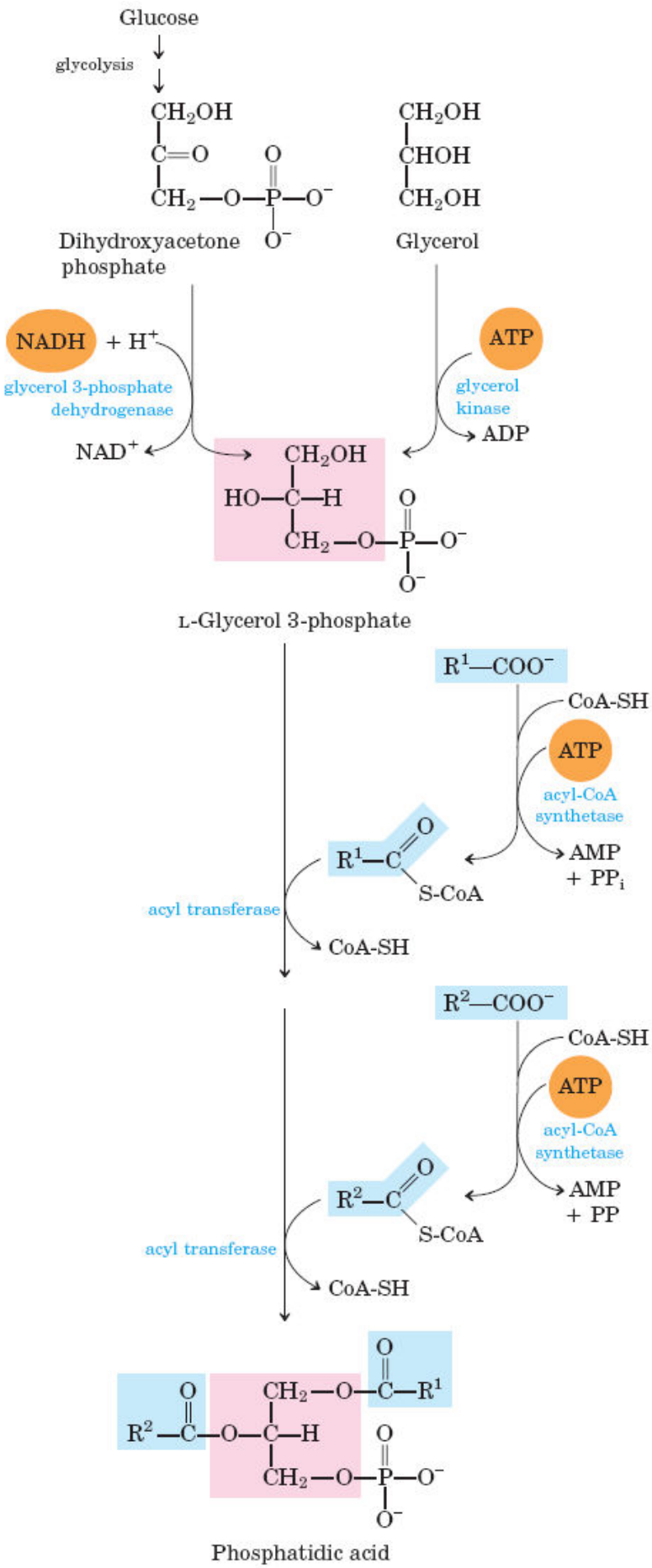
إن الكلسيريدات الثلاثية كما هو معلوم مكون من الكلسيرول وأحماض دهنية ولذلك فعملية بنائه تحتاج إلى هاتين المادتين، فالكلسيرول يشتق من تفاعلين (**الشكل 20-3**) وهما:

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

2- فسفرة الكلسيرول بفعل إنزيم كلسيرول كاينيز Glycerol kinase وبوجود ATP .

إن المصدر الرئيس للكلسيرول فوسفات هو من المسار الأول لذلك خلال الصوم لا تتم هذه العملية، فضلاً عن ذلك فان الأنسجة الدهنية لا تحتوي على إنزيم كلسيرول كاينيز.

أما الحامض الدهني فيتم تنشيطه قبل دخوله في بناء الكلسيريدات الثلاثية بتحويله إلى أسيل CoA بفعل إنزيم سنثتيز Synthatase (او يسمى أيضاً ثايوكاينيز Thiokinase) وبوجود ATP و CoA **كما في الشكل الأتي:**



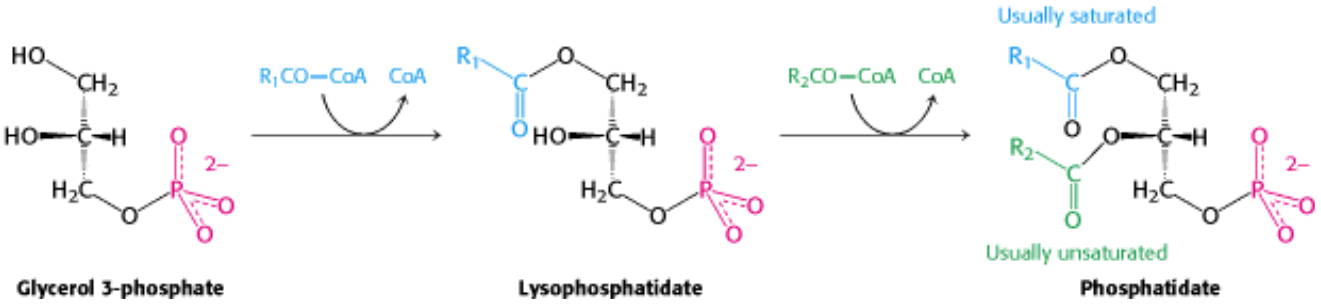
الشكل (20–3): مخطط بناء حامض الفوسفاتيديك Phosphatidic acid.

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

1- مسار ألفا - كلسيرول فوسفات لبناء الكلسيريدات الثلاثية:

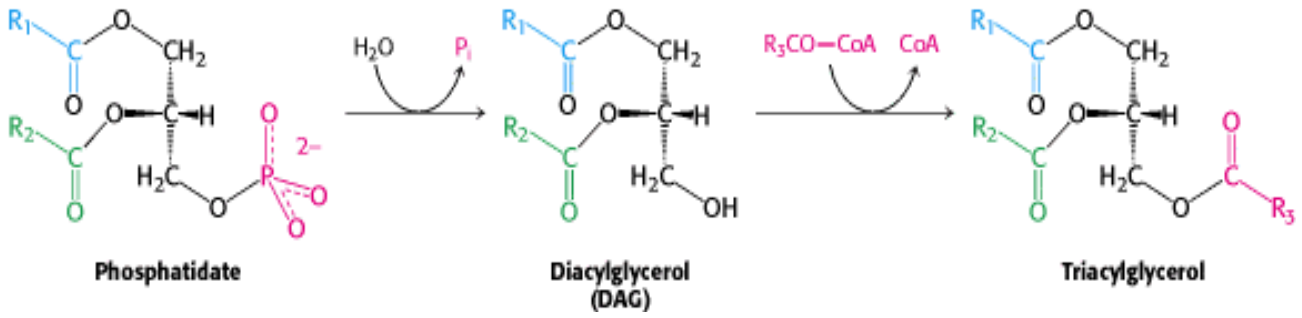
إن هذا المسار يتم في الشبكة الاندوبلازمية للكبد والأنسجة الدهنية كما يأتي:

أ- يتحول كلسيرول 3- فوسفات الى الفوسفاتيديك بارتباطه مع أسيل CoA بفعل إنزيم أسيل ترانسفريز (او يسمى أيضاً ترانسأسليز Transacylase) **كما في المعادلات الآتية:**



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

جـ- ترتبط أسيل CoA بـ 1،2- ثنائي الكلسيرايد ليتكون ثلاثي الكلسيريدات وبفعل إنزيم أسيل ترانسفريز **كما في المعادلات أدناه.**



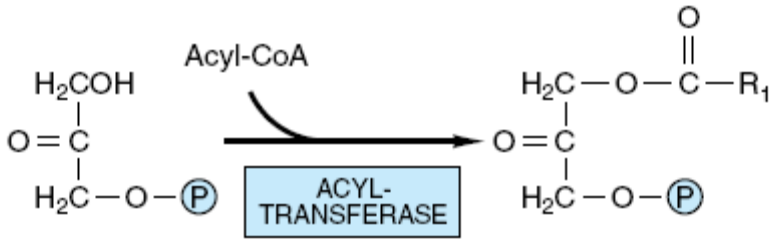
2- مسار أحادي الكلسيرايد:

يمتص أحادي الكلسيريد في الأغشية المخاطية للأمعاء خلال عملية هضم الدهون والذي يمكن أن تعاد أسترته إلى ثلاثي الكلسيريدات قبل عملية تحرر الكيلومايكرون Chylomicron .

3- مسار ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات لبناء ثلاثي الكلسيريدات:

إن الكبد يحتوي على مسار أخر لبناء ثلاثي الكلسيريدات (بالإضافة الى استخدام حامض الفوسفاتيديك) وهو استخدام ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وكالاتي:

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



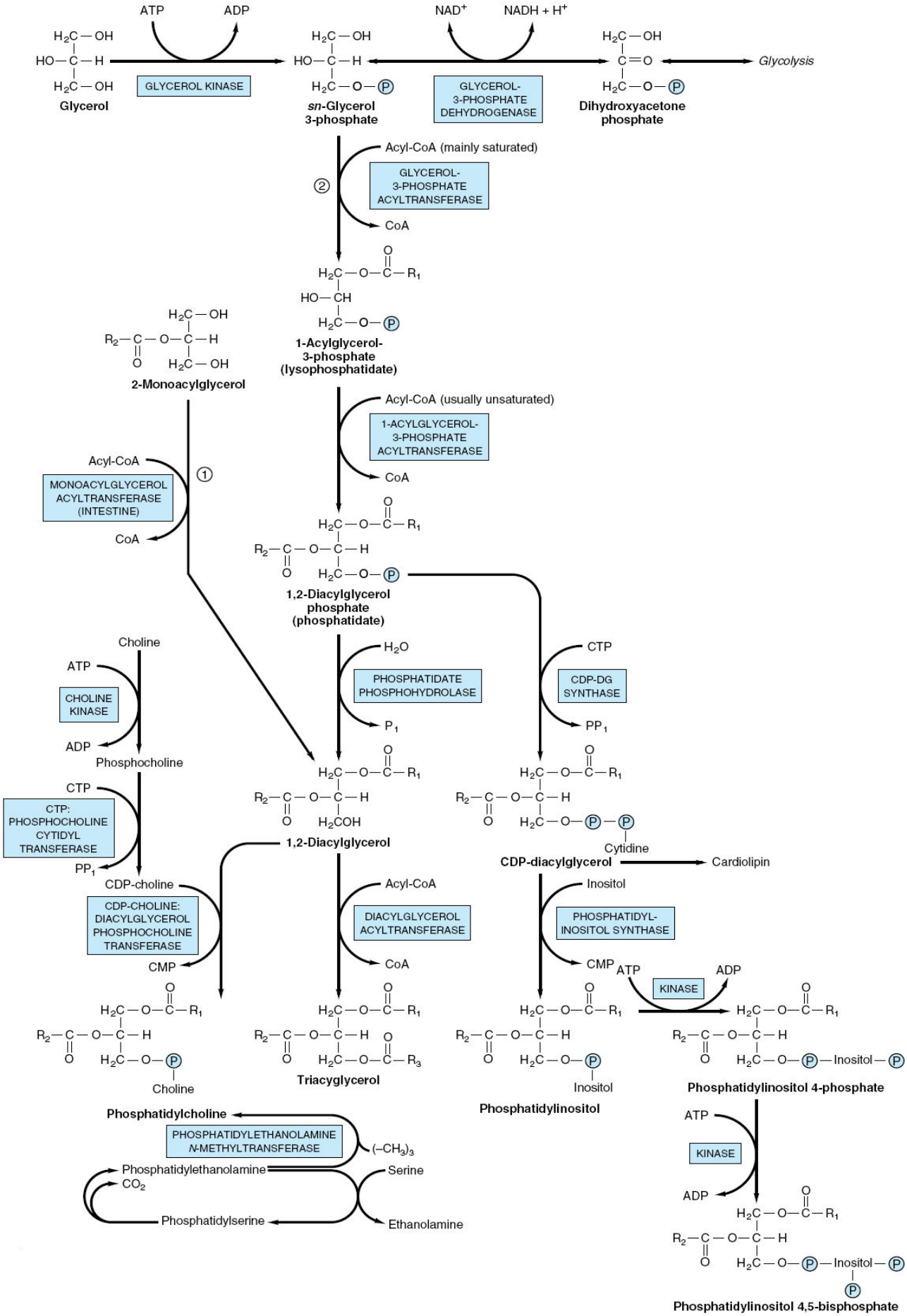
Dihydroxyacetone phosphate **1-Acyldihydroxyacetone phosphate**

ب- يختزل أسيل ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات الى لايسو حامض فوسفاتيديك Lysophosphatidate.

جـ- تضاف مجموعة أسيل CoA إلى لايسو حامض فوسفاتيديك ليتكون حامض فوسفاتيديك الذي يتحول (كما ذكر في الفقرة السابقة) الى 1،2- ثنائي الكلسيرايد والأخير يضاف إليه أسيل CoA ليتكون ثلاثي الكلسيرايد.

بناء الكلسيريدات المفسفرة Phosphoglycerides synthesis

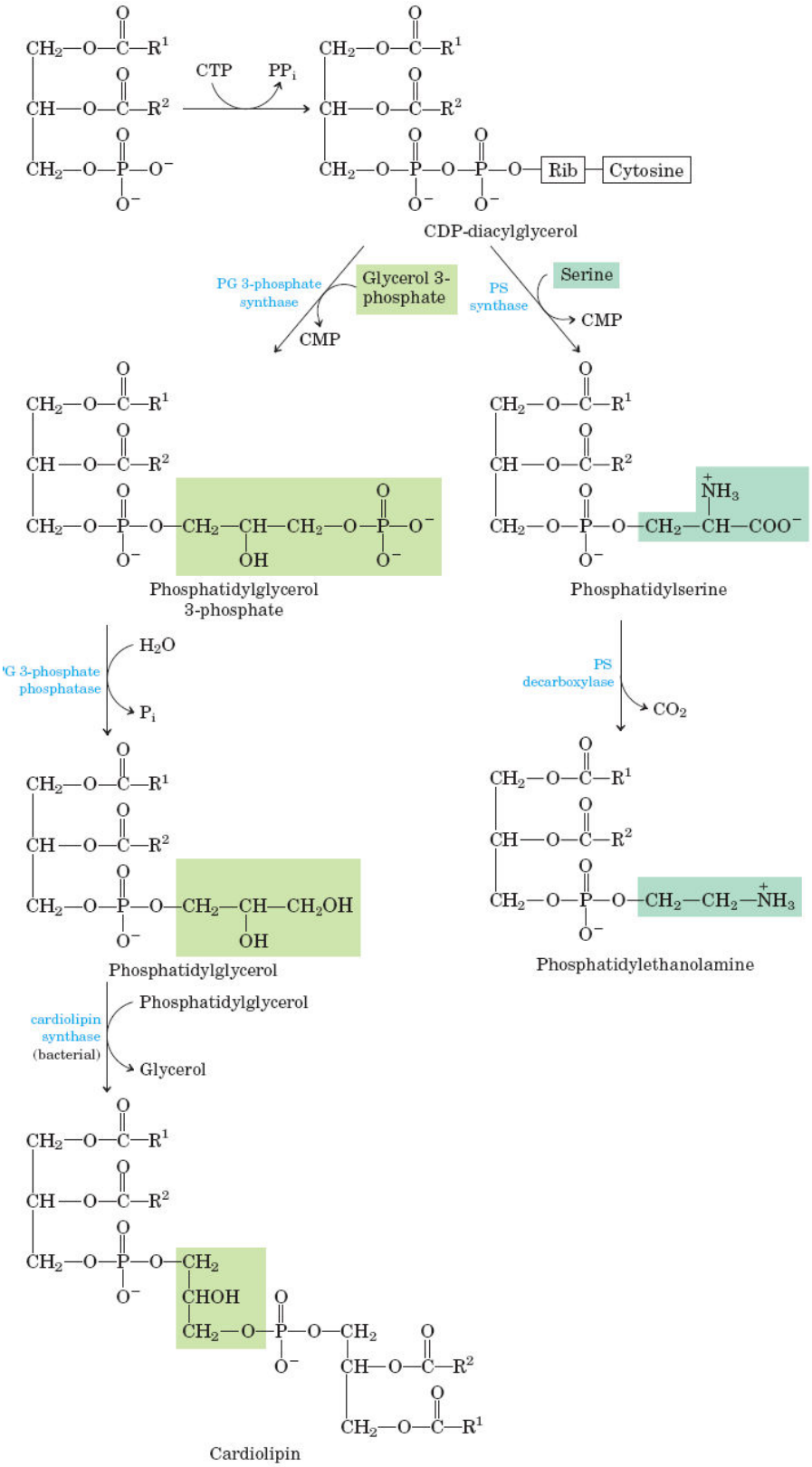
تتم عملية بناء الكلسيريدات المفسفرة (الدهون المفسفرة) في غشاء الشبكة الإندوبلازمية التي تحتوي على الإنزيمات الضرورية للعملية في جميع خلايا أنسجة الجسم عدا أنسجة الدم والجلد كما في المخطط الأتي **(الشكل 21-3). وفي ما يأتي وصف لعمليات البناء:**



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

1- بناء الفوسفاتيديل إيثانول أمين Phosphatidylethanolamine (PE)

تتم عملية بناء PE كما في الشكل الآتي:

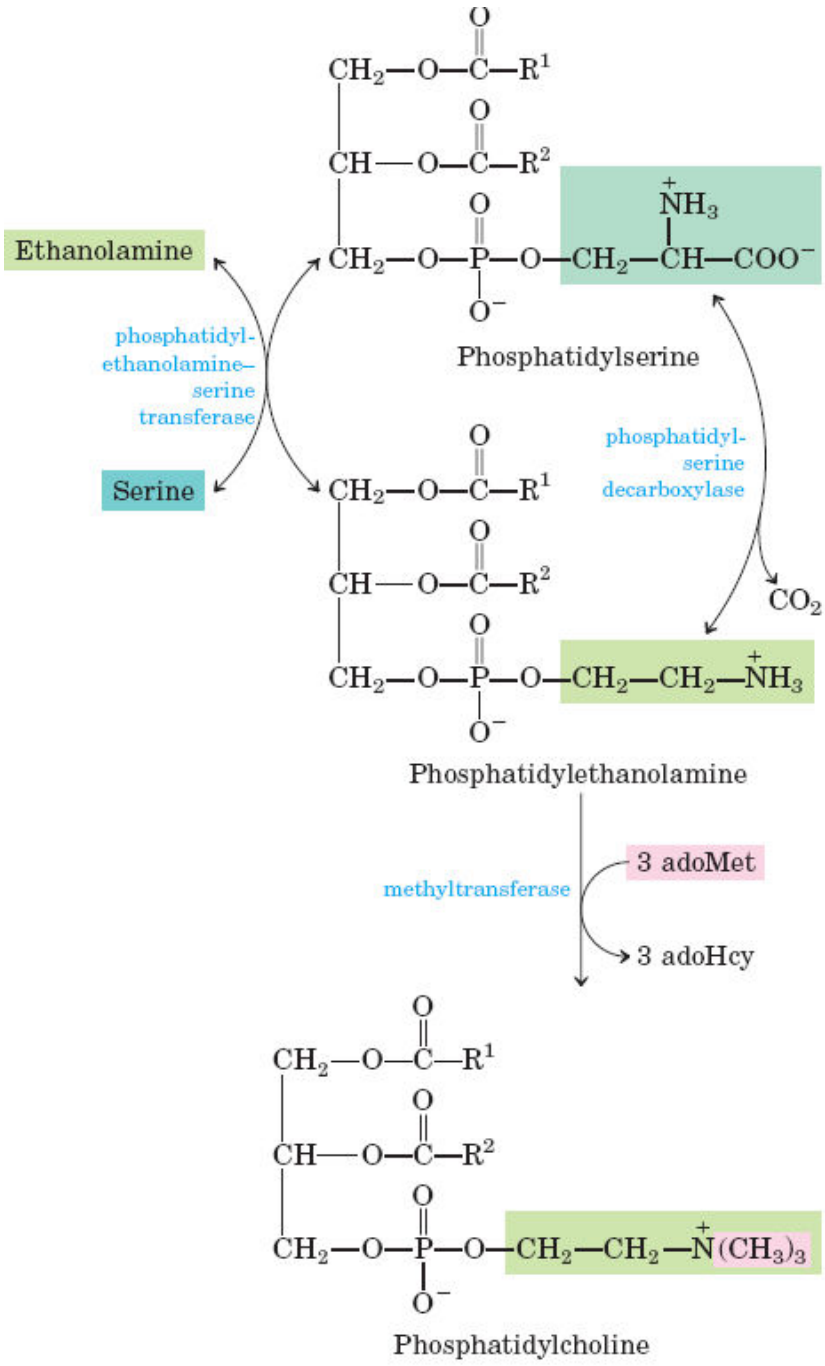


الشكل (22-3): بناء الفوسفاتيديل ايثانول امين وفوسفاتيديل سيرين وفوسفاتيديل ايثانول أمين وكلسيرول وكاردولايبين.

2- بناء الفوسفاتيديل كولين Phosphatidylcholine (PC)

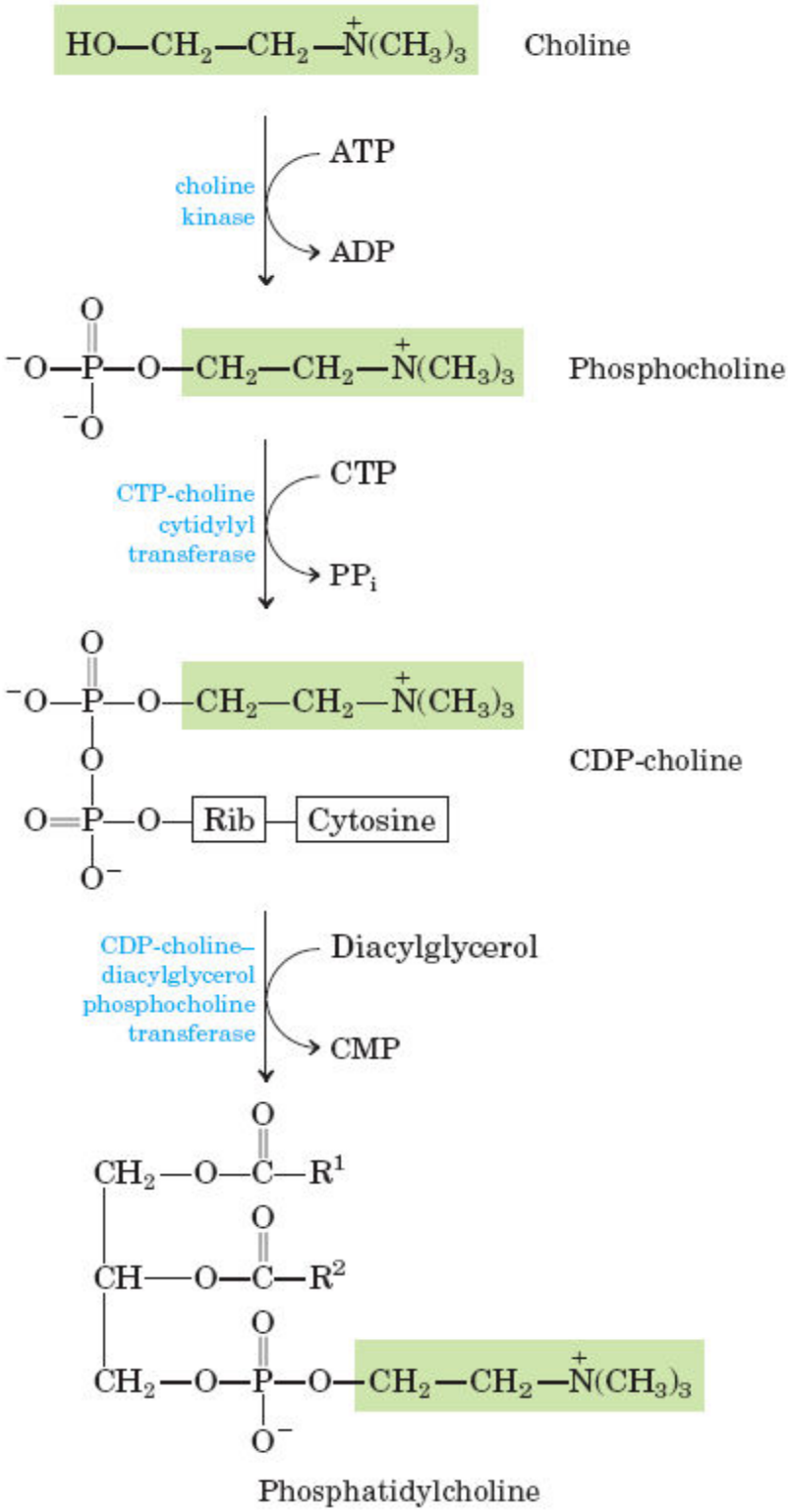
تتم عملية البناء بطريقتين وكالآتي:

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



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

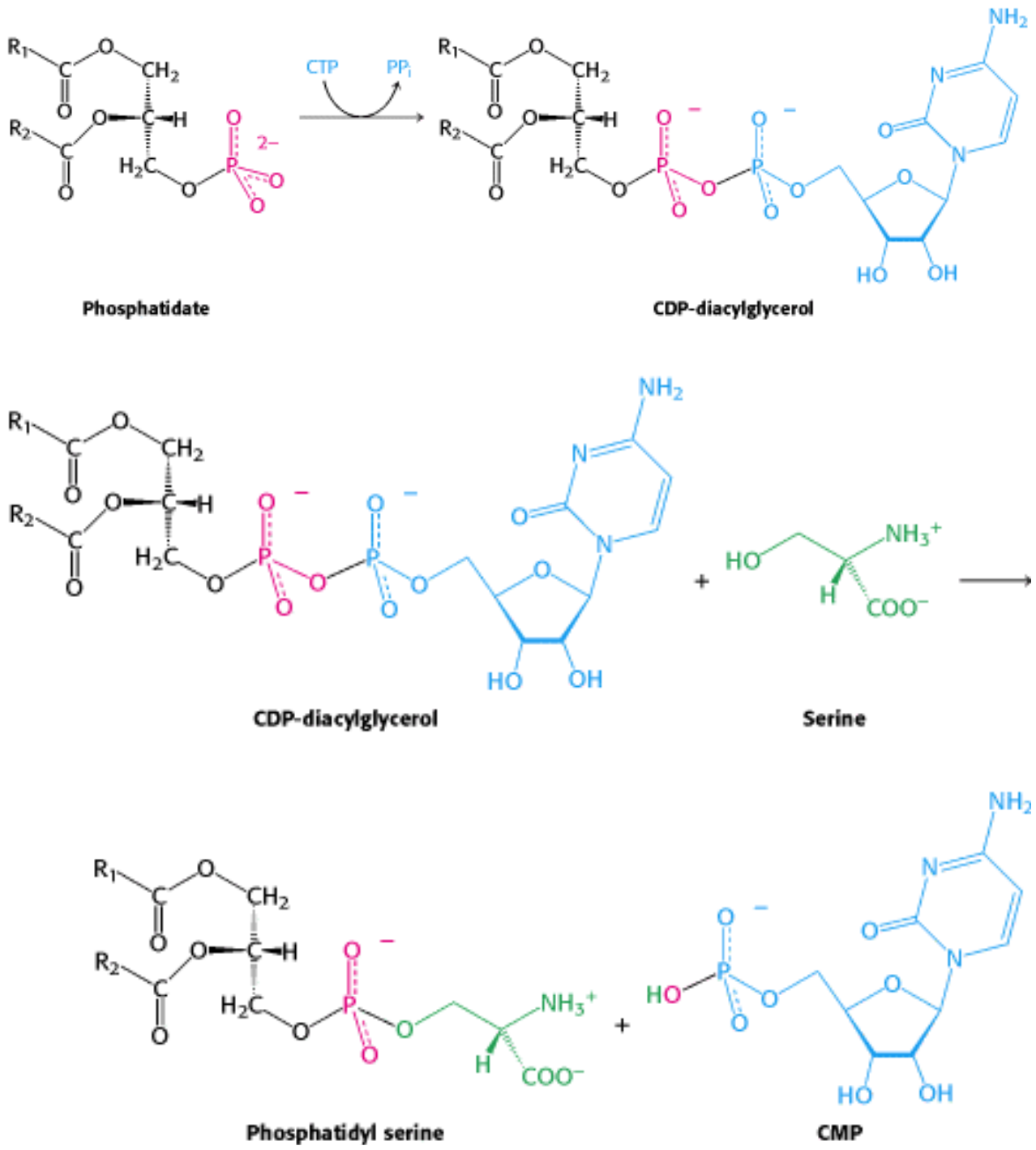
ب- استخدام سايتدين ثنائي فوسفات الكولين CDP-choline اذ تتم عملية البناء باستهلاك الكولين القادم عن طريق الغذاء والذي يعد المصدر الرئيس للفوسفاتيديل كولين في الأنسجة **(الشكل 24-3)**.



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

3- بناء فوسفاتيديل سيرين Phosphatidylserine (PS)

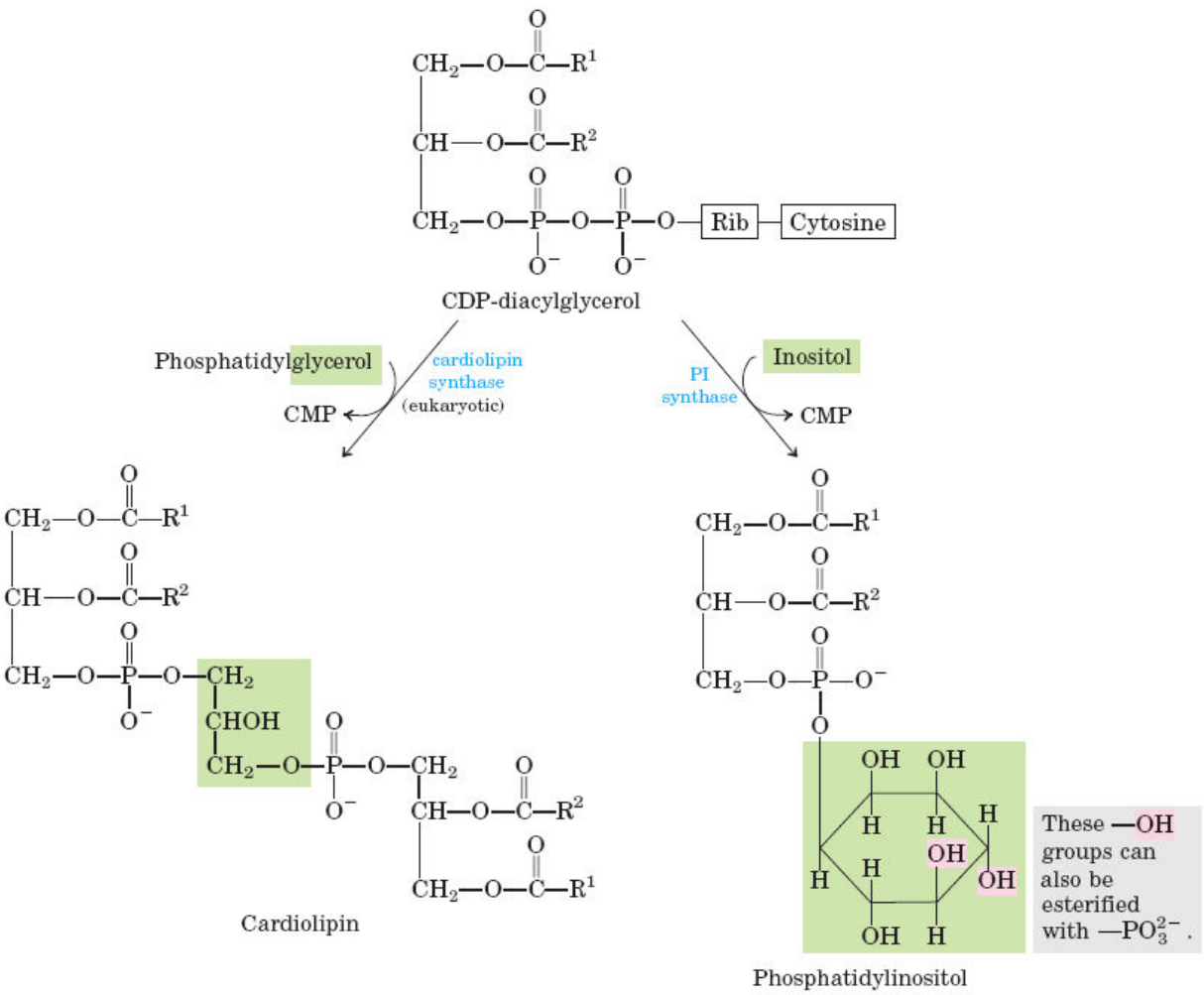
تتم عملية البناء **كما في المعادلات الآتية:**



إن إزالة CO_2 من PS بفعل إنزيم فوسفاتيديل سيرين ديكاربوكسليز يمكن أن ينتج عنها المركب PE **(الشكل 22-3)**.

4- بناء فوسفاتيديل إنوسيتول Phosphatidyl inositol (PI)

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



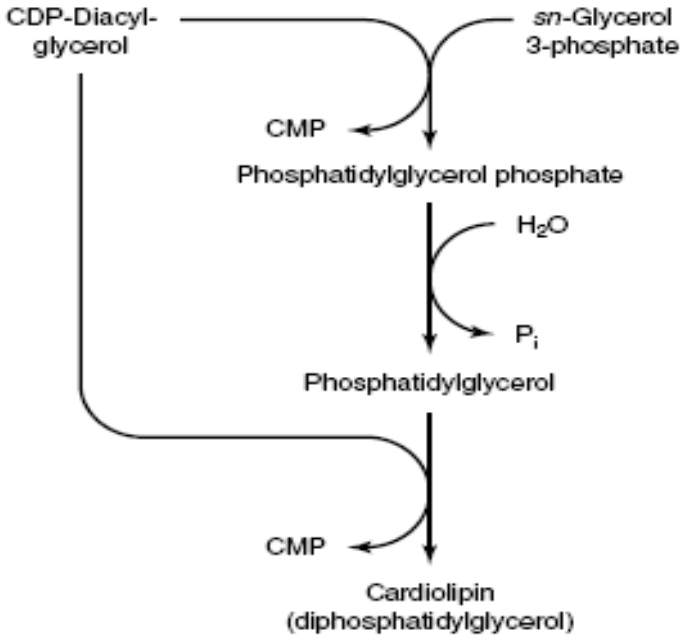
الشكل (25-3): بناء فوسفاتيديل إنوسيتول والكاردوليبين.

5- بناء فوسفاتيديل كلسيرول Phosphatidyl glycerol (PG)

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

6- بناء الكارديولايبين Cardiolipin (ثنائي فوسفاتيديل كلسيرول Diphosphatidylglycerol)

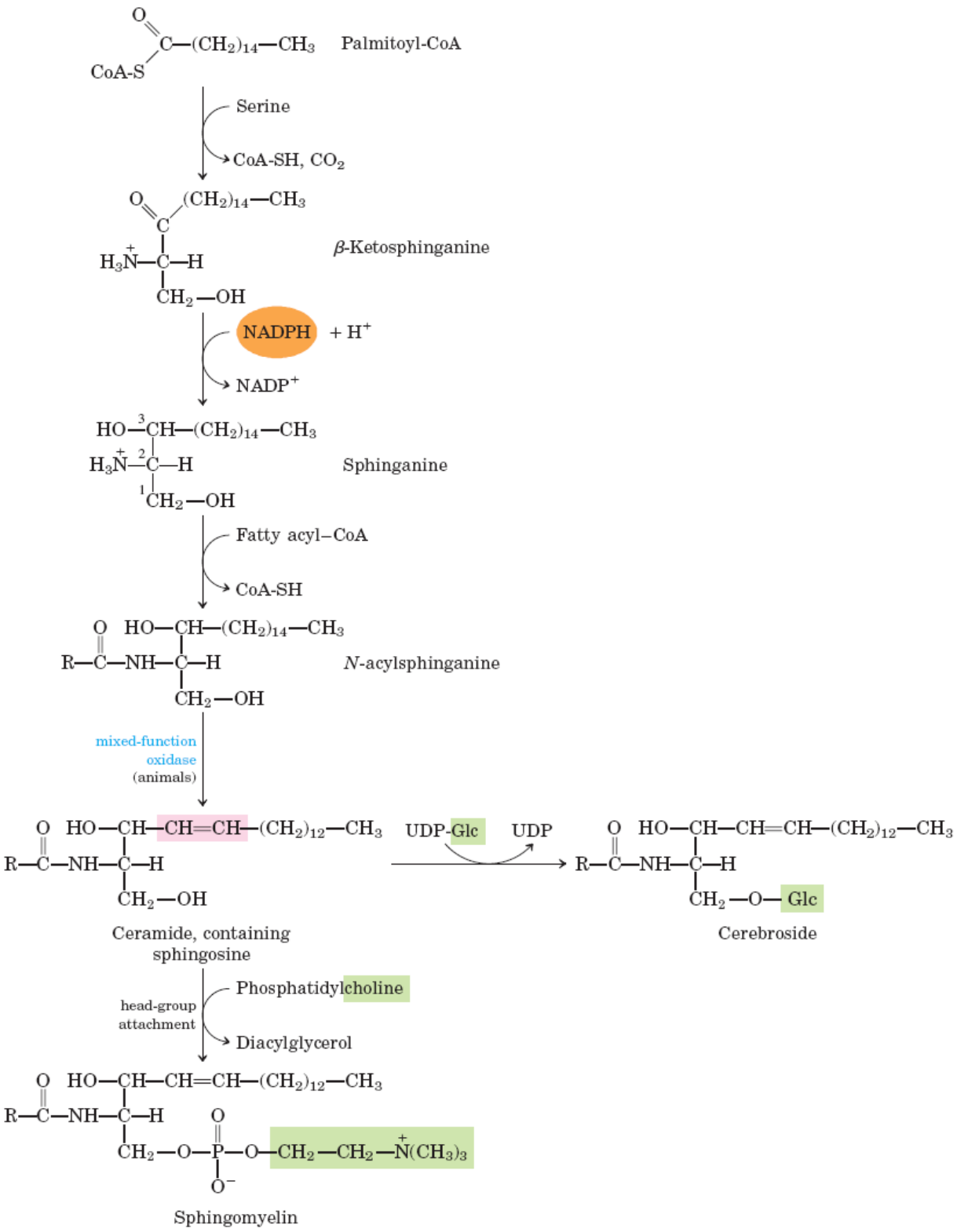
إن المركب PG يعد المادة الأولية لعملية بناء الكارديولايبين، والتي تحدث غالباً في الجدار الداخلي للمايتوكوندريا كما في **الشكل (25-3)**. والمخطط الأتي:



الشكل (26–3): بناء الكارديولايبين.

بناء الدهون الأسفنجية Sphingolipid synthesis

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



الشكل (27–3): بناء الدهون الأسفنجية بعملية تكثيف بالمتويل CoA والسيرين.

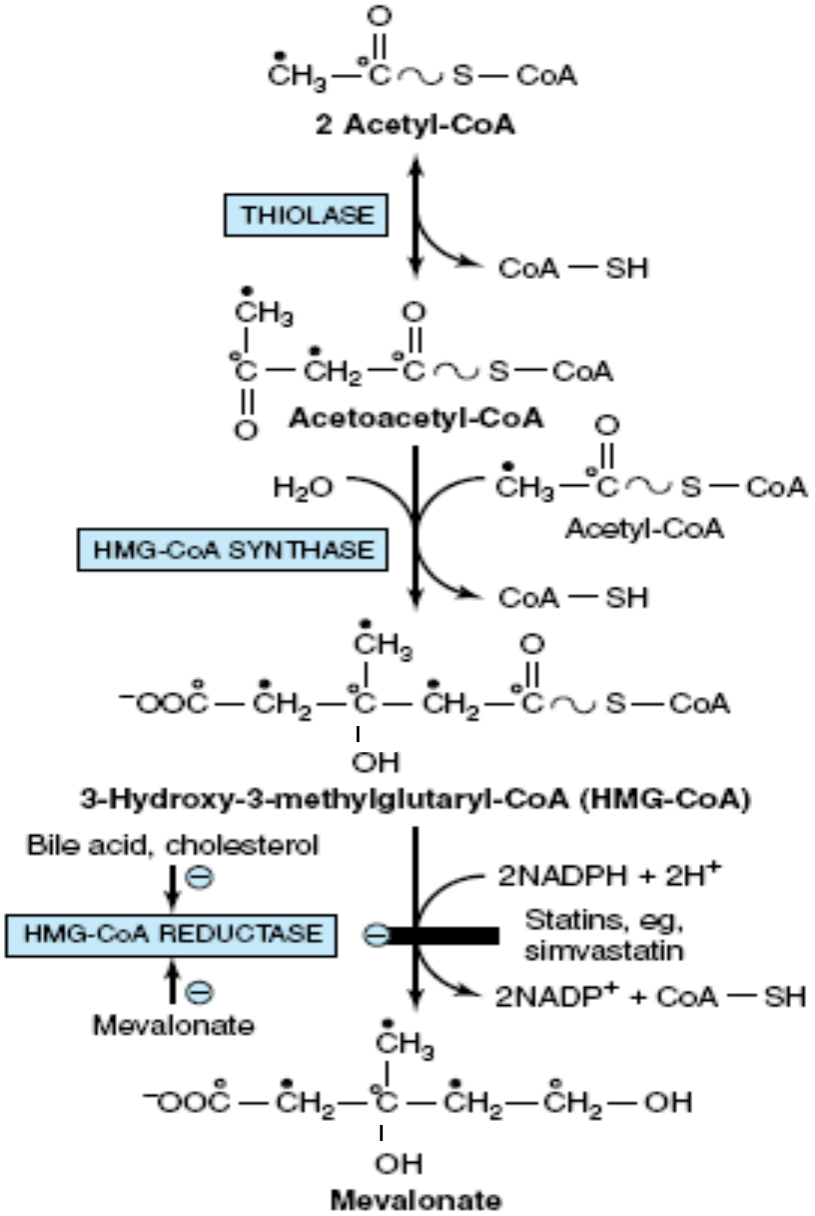
بناء الكوليستيرول

1- إن مصدر الكوليستيرول في الجسم إما أن يكون خارجياً Exogenous cholesterol يأتي عن طريق الغذاء (راجع الفصل السابع من الجزء الأول) اذ يمتص من خلال الجهاز الهضمي وينتقل بوساطة البروتينات الدهنية Lipoproteins، أو داخلياً يصنعه الجسم Endogenous cholesterol.

2- إن عملية بناء الكوليستيرول الداخلي تتم في السايتوبلازم في العديد من الأنسجة إلا أن الكبد يعد الموقع الرئيس لبنائه. فضلاً عن ذلك يبني في الجلد وخلايا الأمعاء والخصية وشريان الاورطا Aorta.

3- أن المصدر الرئيس لعملية بناء الكوليستيرول هو الأسيتايل CoA، **إذ يمكن تلخيص عملية بنائه الى ثلاث مراحل وكالآتي:**

المرحلة الأولى: تكوين الميفالونيت **Mevalonate** من تكاثف ثلاث جزيئات من الأسيتايل CoA وكالأتي **(الشكل 28-3):**



الشكل (28-3): بناء الميفالونيت Mevalonate.

أ- تتكاثف وحدتان من الأسيتايل CoA لتكوين أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز.

ب- تتكاثف جزيئة ثالثة من أسيتايل CoA مع أسيتوأسيتايل CoA ليتكوين بيتا- هيدروكسي بيتا- ميثايل كلوتاريل CoA (HMG CoA) بوساطة إنزيم HMG CoA سنثيتز.

جـ- تعاني HMG CoA اختزالاً بفعل إنزيم HMG CoA reductase وبوجود جزيئتان من المرافق الإنزيمي NADPH لتكوين الميفالونيت (التي تحتوي على ست ذرات كاربون) إذ يعد إنزيم HMG CoA ردكتيز من الإنزيمات المنظمة لبناء الكوليستيرول فهو يتثبط بآلية التغذية المرتدة، وإن زيادة تركيز الكوليستيرول عن طريق الغذاء يؤدي إلى تثبيط هذا الإنزيم وبالتالي إيقاف مسار تكوين الكوليستيرول (وكذلك عند زيادة تركيز الميفالونيت او الأحماض الصفراء فضلا عن قابلية تثبيطه بفعل العديد من العقاقير مثل مركبات الستاتين Statins).

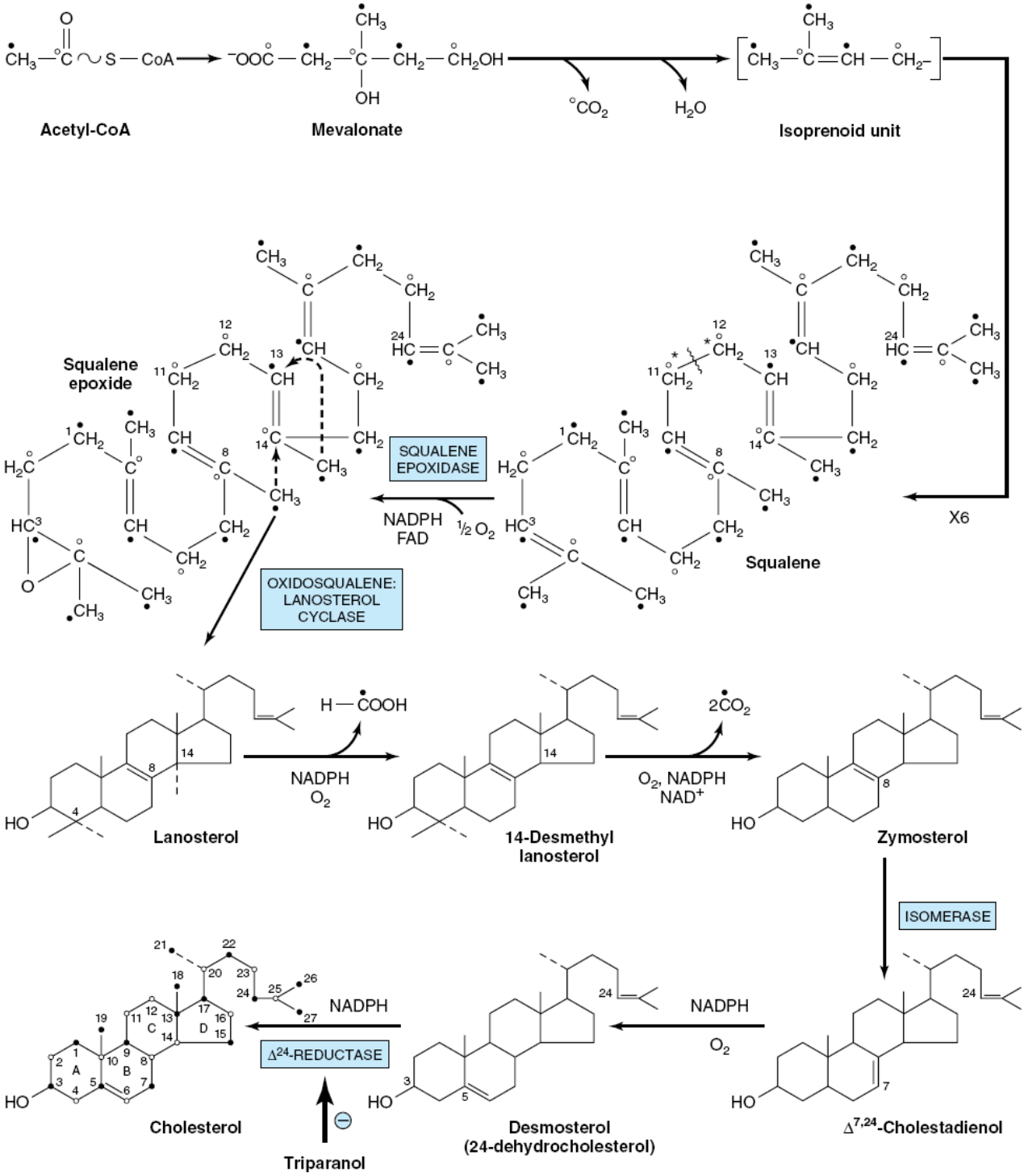
المرحلة الثانية

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

المرحلة الثالثة

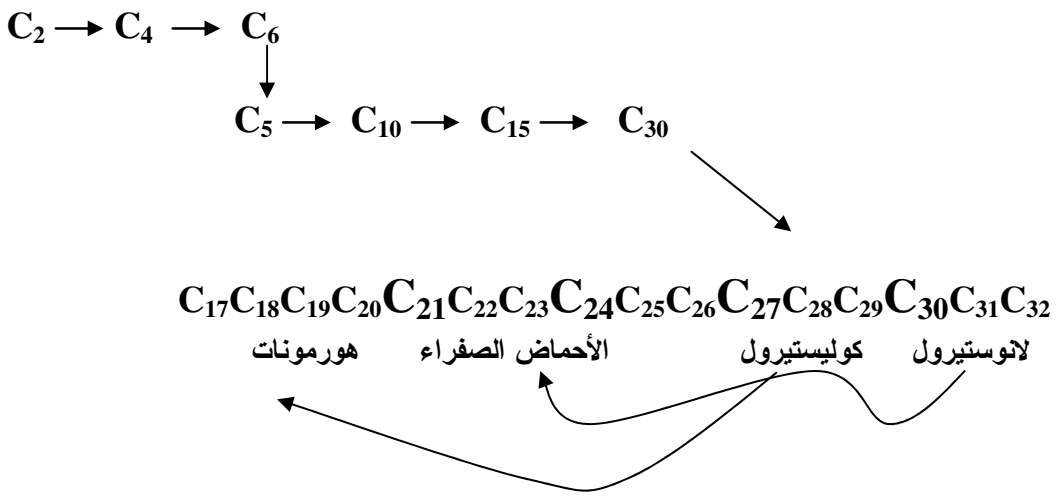
أ- تتكاثف ست وحدات من الأيزوبرينويد لتكوين السكوالين Squalene الذي يتحول بعد ذلك إلى لانوستيرول Lanosterol الذي هو عبارة عن ستيرويد (ويحتوي على 30 ذرة كاربون).

ب- يعاني لانوستيرول من عدة تفاعلات مختلفة (لاحظ **الشكل 29-3**) ليتكون الكوليستيرول(C 27).



الشكل (29-3): بناء الكوليستيرول.

إن الكوليستيرول الناتج يمكن أن يتكون منه أحماض الصفراء (C_{24}) أو يتحول الى هورمونات ستيرويدية (C_{21}) والذي يمكن أن يشتق منه الهورمونات الذكرية C_{19} أو الأنثوية C_{18} أو يتكون منه أيضا بروفيتـــامين D_3 (Provitamin D_3)الذي يسمى 7- ديهيدروكوليـــستيرول 7-dehydrocholosterol لاحـــظ **الـــشكل (3-30)** الأتي:



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

تقويض الكوليستيرول

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

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

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

2- **ينقسم مسار بناء أحماض الصفراء إلى قسمين ثانويين:**

أ- القسم الأول يتكون منه كوليل CoA (Cholyl CoA) بعملية إضافة مجموعة OH في الموقع رقم 12 بفعل إنزيم 12- α -Hydroxylase وبوجود NADPH و O_2 وجزيئتين من CoA-SH وبعدّة خطوات.

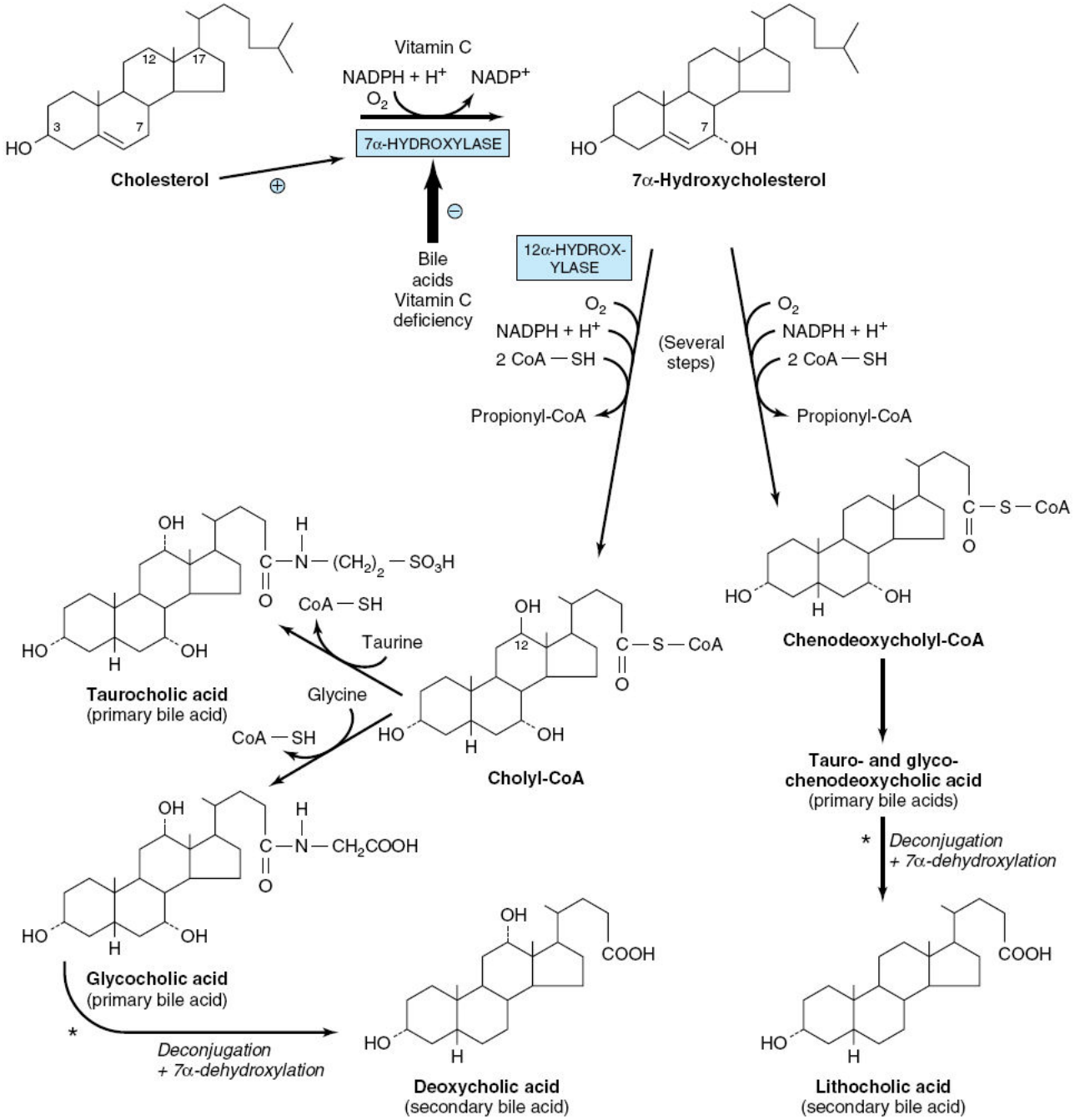
ب- القسم الثاني يتحول مركب كوليل CoA وبعدّة خطوات إلى مركب كينوديوكسي كوليل CoA (Chenodeoxycholyl CoA) بوجود NADPH و O_2 وجزيئتين من CoA-SH .

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

4- كينو ديوكسي كوليل CoA (Chenodeoxycholyl- CoA)

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

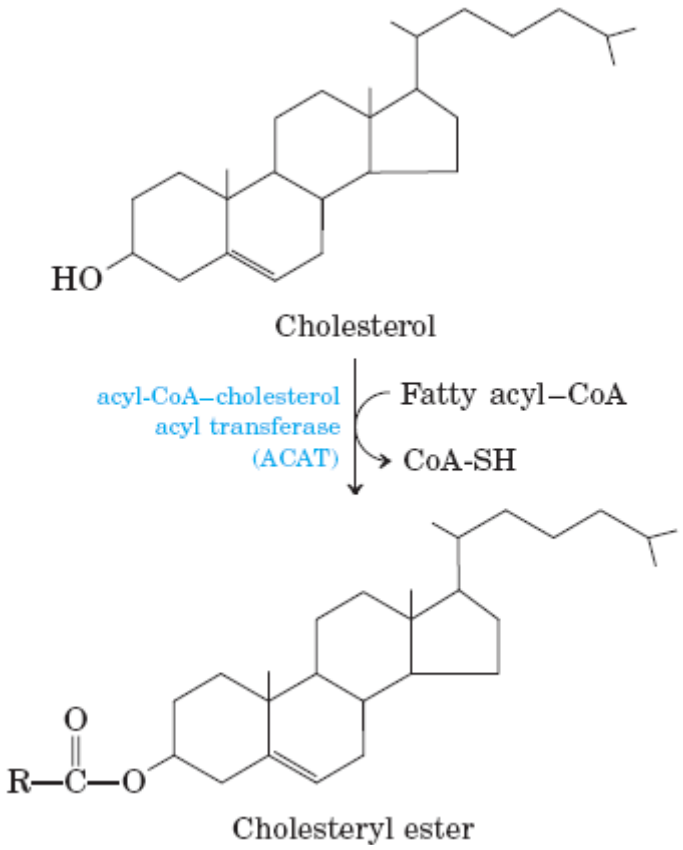
5- ان من الخطوات المنظمة لعملية بناء الأحماض الصفراء خطوة استخدام 7 ألفا- هايدروكسليز 7- α -hydroxylase **(لاحظ الشكل 31-3)**. اذ ان فعالية الإنزيم تتنشط بزيادة كوليستيرول الجسم ولكن يمكن أيضاً ان تقل وتتثبط فعاليته عند نقصان فيتامين C وزيادة أحماض الصفراء والتي يمكن ان تقع أيضاً هذه العمليات تحت تأثير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



الشكل (31-3): تحول الكوليستيرول الى أحماض الصفراء وتحطمها.

إستر الكوليستيرول Cholesterol ester

ان الكوليستيرول المؤستر موجود فقط في البروتينات الدهنية للبلازما، والذي يتكون بوساطة نقل مجموعة الأسيل الدهنية من الأسيل الدهني CoA إلى موقع 3- هيدروكسي كوليستيرول بفعل إنزيم اسيل CoA – كوليستيرول ترانسفريز Acyl-CoA- cholesterol acyl transferase (ACAT) **كما في المعادلة أدناه:**



تنظيم عملية بناء الكوليستيرول Regulation of cholesterol synthesis

إن مستوى الكوليستيرول في الجسم يسيطر عليه عدة عوامل وهي:

1- الغذاء المتناول.

2- أيض الكوليستيرول في الأنسجة **والتي تتضمن:**

أ- البناء الحيوي للكولستيرول.

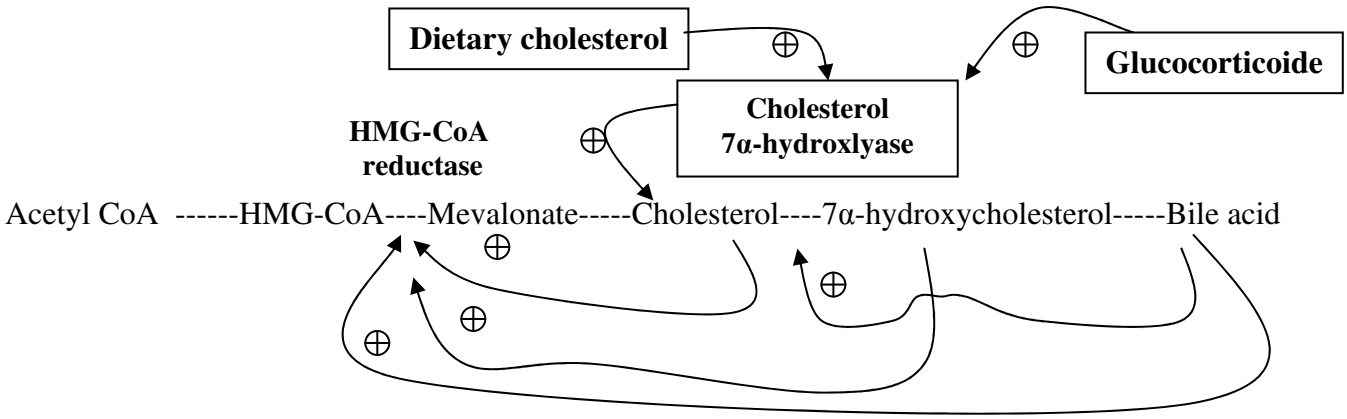
ب- تقويض الكولستيرول الى أحماض الصفراء والهورمونات الستيرويدية.

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

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

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

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



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

الفصل الخامس

أيض النيوكليوتيدات
Nucleotides metabolism

أيض النيوكليوتيدات

كما هو معلوم سابقاً (الفصل الثامن من الجزء الأول) بأن النيوكليوتيدات هي الوحدات البنائية المتكررة في الأحماض النووية فضلاً عن وظائف بايولوجية عديدة أخرى، فالنيوكليوتيدات تعرف بأنها تلك المركبات التي تحتوي على قواعد نيتروجينية (بيورينات او بيريمدينات) المرتبطة بسكر خماسي (رايبوزي او ديوكسي رايبوزي (منقوص الأوكسجين)) وأيضاً تحتوي على مجموعة فوسفاتية واحدة او أكثر.

يتضمن أيض النيوكليوتيدات مسارات التقويض(الهدم) Catabolic pathways ومسارات البناء (التكوين الحياتي) Anabolic pathway .

المسارات التقويضية للنيوكليوتيدات

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

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

أ- تقويض النيوكليوتيدات البيورينية

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

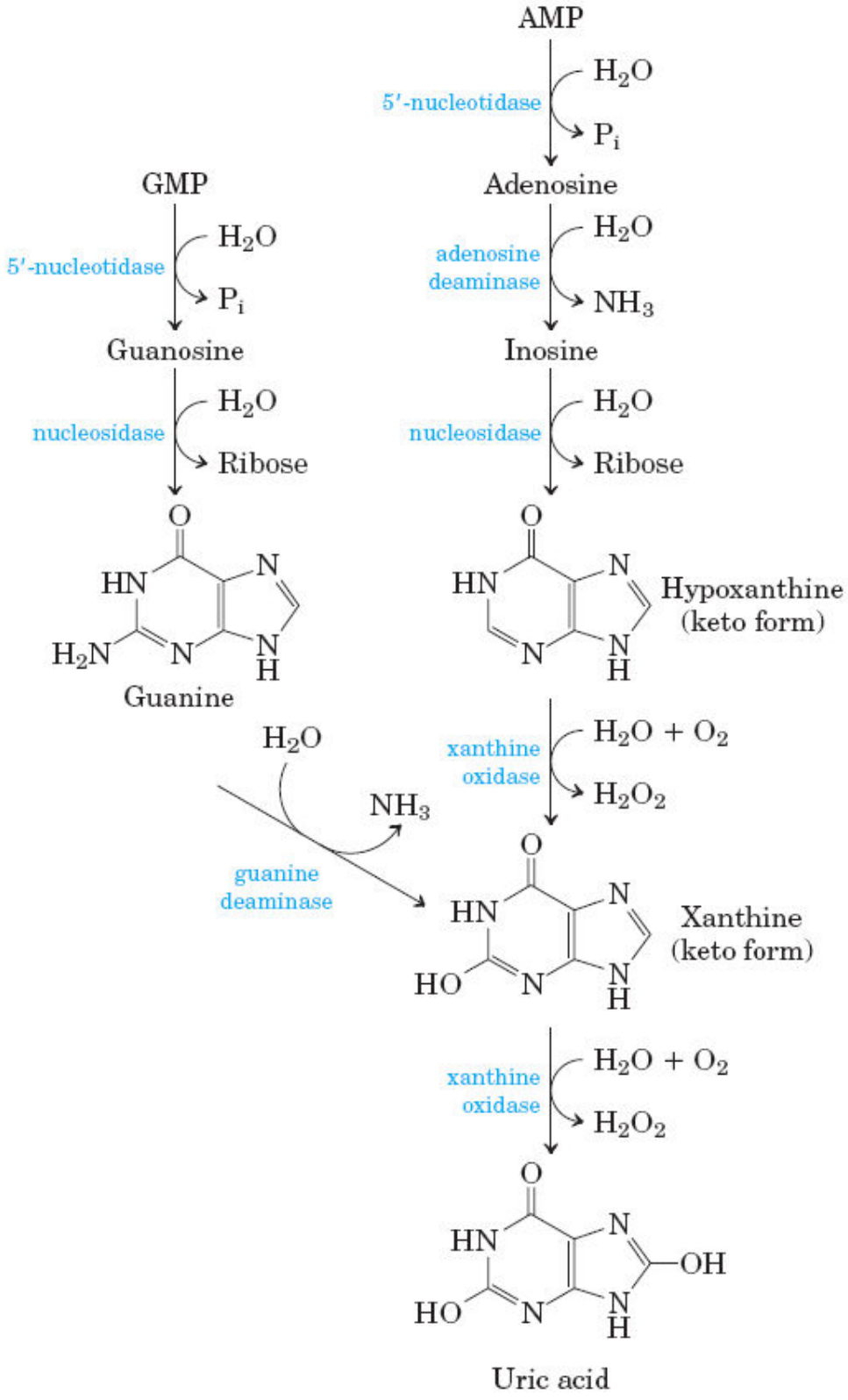
1- **التفاعلات المزيلة للفوسفات من نيوكليوتيدات البيورين ثلاثية الفوسفات:** وتشارك فيها الإنزيمات مثل الفوسفاتيز Phosphatase والبايروفوسفاتيز Pyrophosphatase (وهي إنزيمات غير تخصصية) والتي تستطيع تحويل ATP وADP الى AMP او تحويل GTP وGDP الى GMP.

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

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

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

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



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

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

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

ب- تقويض النيوكليوتيدات البريميدينية

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

تتضمن عملية تقويض السايتوسين Cytosine واليوراسيل Uracil والثايمين Thymine **عمليات اختزال البريميدينات وليست الأكسدة كما هي الحال مع البيورينات وكالأتي (الشكل 2-5):**

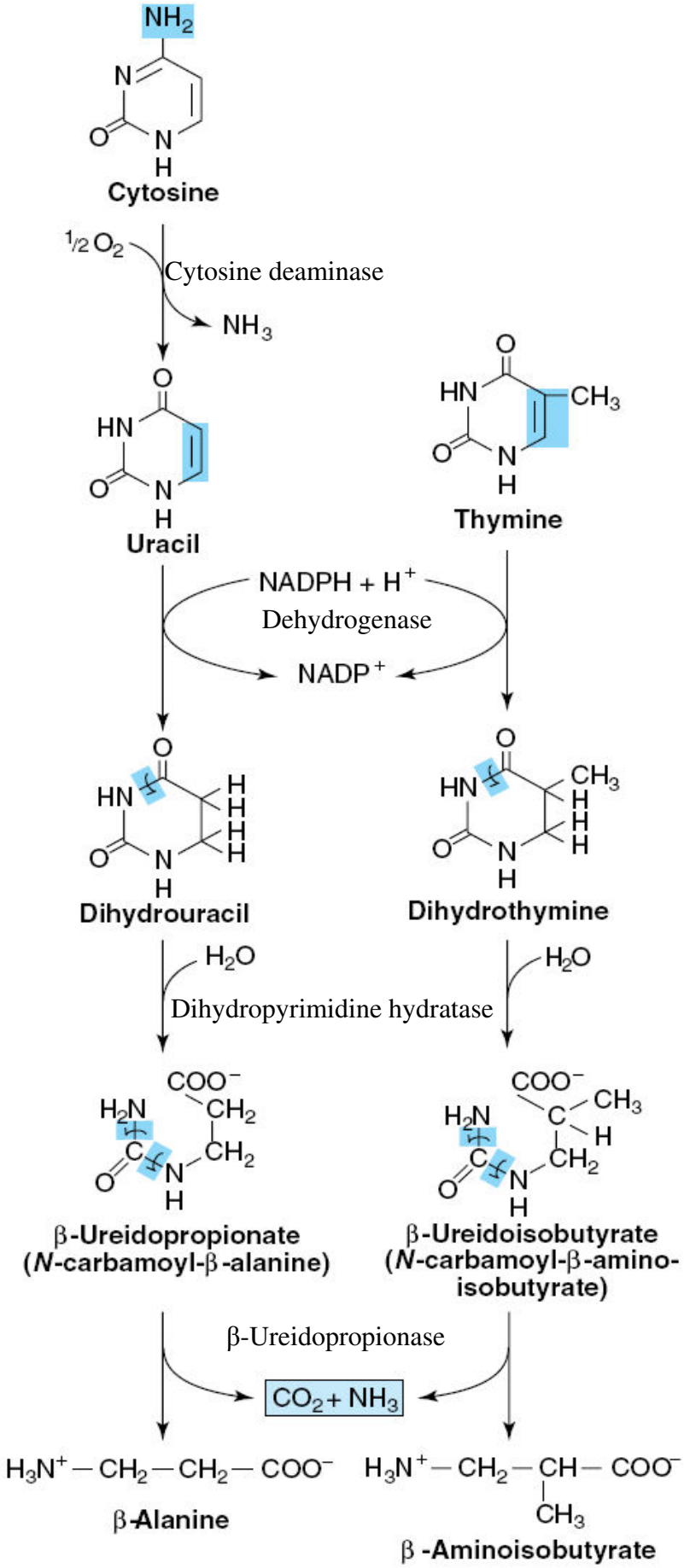
1- إزالة مجموعة الأمين ليتحول السايتوسين الى اليوراسيل بفعل انزيم سايتوسين دي أمنيز Cytosine deaminase

2- يختزل اليوراسيل الى ثنائي هايدرويوراسيل Dihydrouracil والثايمين الى ثنائي هايدروثايمين Dihydrothymine بفعل إنزيم الديهيدروجنيز Dehydrogenase بوجود NADPH.

3- تضاف جزيئة ماء الى ثنائي الهايدرويوراسيل ليتحول الى بيتا- يوريدوبروبيونيت β-Ureidopropionate ويتحول ثنائي الهايدروثايمين الى بيتا- يوريدوايزوبيوتريت β-Ureidoisobutyrate بفعل إنزيم هايدرتيز Dihydropyrimidine hydratase.

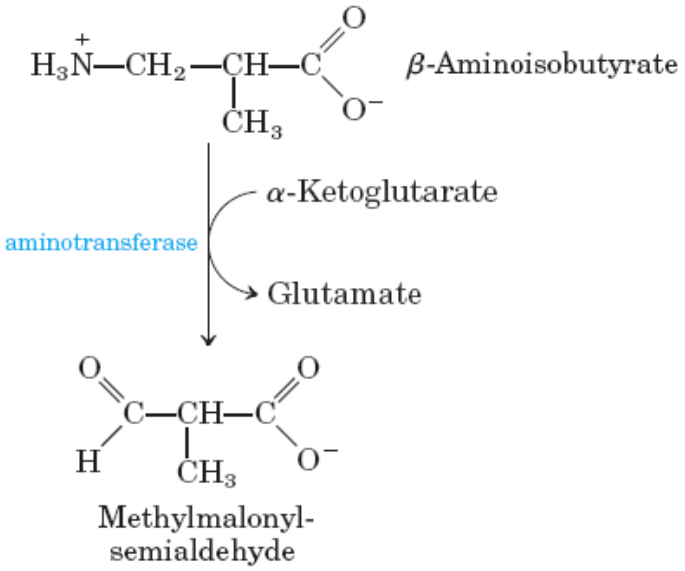
4- يتحول بيتا- يوريدو بروبيونيت الى بيتا- ألانين وامونيا و CO_2 بفعل إنزيم بيتا- يوريدوبروبيونيز β-Ureidopropionase .

5- يتحول بيتا- يوريدوأيزوبيوتريت الى بيتا- أمينوأيزوبيوتريت β-Aminoisobutyrate وأمونيا وCO_2 بفعل إنزيم بيتا- يوريدوأيزوبيوتايريز β-Aminoisobutyrase .



الشكل (2–5): تقويض البريميدينات.

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



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

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

البناء الحياتي للنيوكليوتيدات

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

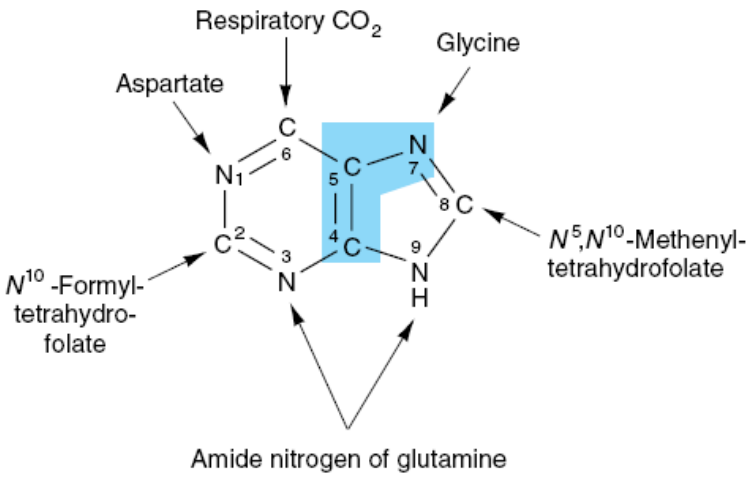
يتم بناء النيوكليوتيدات بمسارين مختلفين وهما:

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

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

البناء الحياتي الحقيقي لنيوكليوتيدات البيورين

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



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

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

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

1- تنشيط وفسفرة رايبوز 5- فوسفات بفعل إنزيم رايبوز فوسفات بايروفوسفوكاينيز Ribose phosphate pyrophosphokinase (الذي يسمى أيضاً فوسفورايبوزيل بايروفوسفات سنثتيز PRPP Synthetase) لتكوين 5- فوسفورايبوزيل 1- بايروفوسفات (PRPP) بوجود ATP و Mg^{++} (المعادلة رقم واحد).

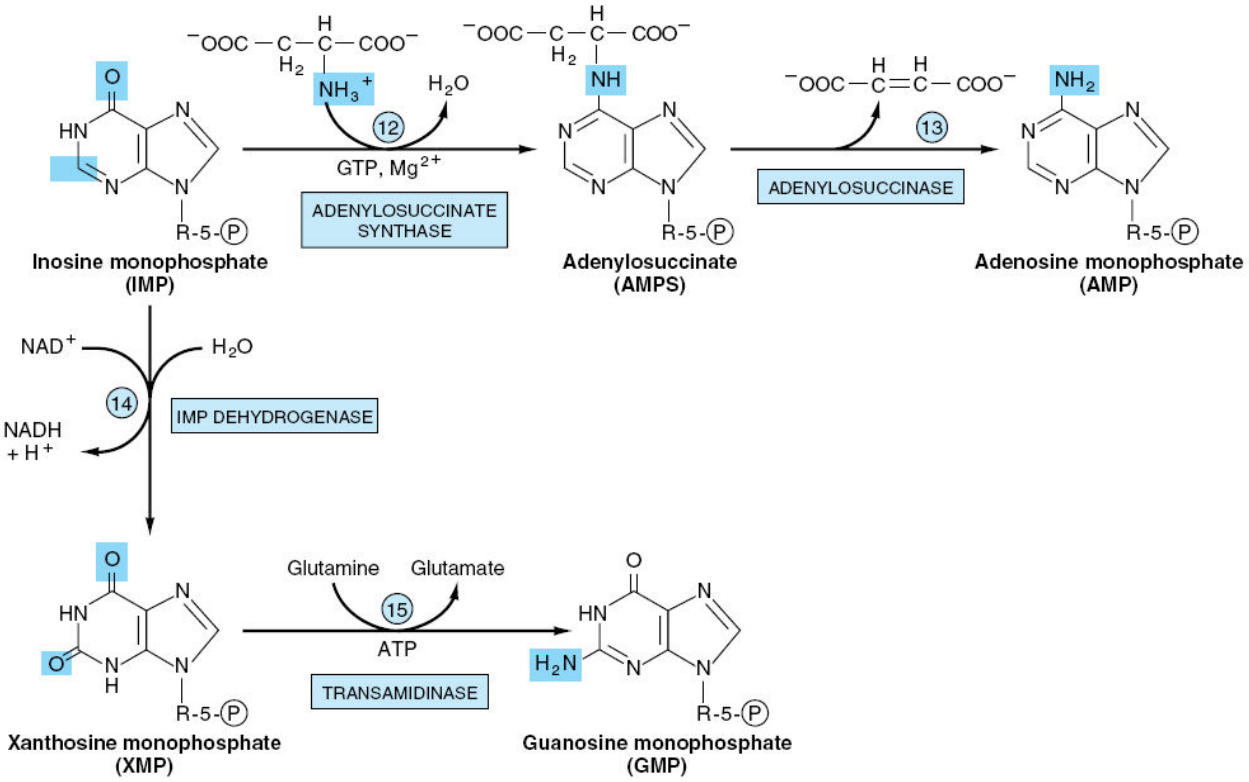
2- يتفاعل PRPP مع الحامض الأميني الكلوتامين Glutamine (المعادلة رقم 2) اذ تحل مجموعة أميد الكلوتامين محل مجموعة البايروفوسفات عند ذرة كاربون رقم 1 من السكر لينتج 5- فوسفورايبوزيل أمين 5-Phosphoribosylamine وهكذا فأن اول ذرة تدخل حلقة البيورين من الكلوتامين وتمثل ذرة النيتروجين رقم 9 بفعل إنزيم فوسفورايبوزيل بايروفوسفات أميدوترانسفريز Amidotransferase.

3- تتفاعل مجموعة الكاربوكسيل للكلايسين مع مجموعة الأمين لجزيئة 5- فوسفورايبوزيل أمين لتكوين كلايسنأميدرايبوزيل 5- فوسفات Glycinamide ribosyl 5- phosphate بفعل إنزيم فوسفورايبوزيل كلايسنأميد سنثتيز وبوجود جزيئة ATP، وهكذا يشارك الكلايسين في هذا التفاعل بإضافة ثلاث ذرات الى حلقة البيورين هي ذرة كاربون رقم 4 و5 وذرة نيتروجين رقم 7 (كما في المعادلة رقم 3).

4- وهكذا تستمر التفاعلات بخطوات متعاقبة لتكوين حلقة البيورين من خلال إضافة ذرة نيتروجين رقم 3 من الكلوتامين وذرة نيتروجين رقم 1 من الأسبارتيت، أما كاربون رقم 6 فيدخل بوساطة البايوتين بتفاعل إضافة الكاربون (الكربلة) Carboxylation في حين ان كلاً من ذرتي الكاربون 2 و 8 تأتي من مساعدي الإنزيم N^{10}- فورميل- H_4 فوليت (N^{10}- Formyl- H_4 folate) و N^{10}, N^5- مثيلين H_4 فوليت(N^5, N^{10}- Methylene H_4 folate) على التوالي.

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

5- بعد اكتمال تكوين قاعدة البيورين فان النيوكليوتيد المتكون هو إنوسين ′5- أحادي الفوسفات Inosine monophosphate(IMP) (الذي يسمى أيضاً حامض الإنوسنيك)(المعادلة رقم 11) الذي يتحول الى GMP و AMP **وهكذا يعّد IMP نقطة تفرع في صنع نيوكليوتيدات البيورين وكالأتي (الشكل 6-5):**



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

أ- يتكون AMP باستبدال مجموعة الكيتو في ذرة الكاربون رقم 6 بمجموعة أمينية من الأسبارتيت بوجود GTP بفعل انزيمي أدنيل سكسنيت سنثتيز Adenylsuccinate synthatase وأدنيل سكسنيز Adenylsuccinase (المعادلات رقم 12 و 13).

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

6- لغرض مشاركة النيوكليوتيدات الأحادية في تكوين الأحماض النووية يجب أولا ان تتحول الى النيوكليوسيدات ثلاثية الفوسفات **وتتم هذه التحولات بفعل تفاعلين متعاقبين من الفسفرة وكالأتي:**

أ- يحفز الإنزيم المتخصص الأدينيليت كاينيز Adenylate kinase فسفرة AMP الى ADP:

$$\mathbf{AMP + ATP \rightleftharpoons 2ADP}$$

وبصورة مشابهة يتكون GDP بفعل إنزيم الكوانيليت كاينيز Guanylate kinase :

$$\mathbf{GMP + ATP \rightleftharpoons GDP + ADP}$$

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

$$\mathbf{GDP + ATP \rightleftharpoons GTP + ADP}$$

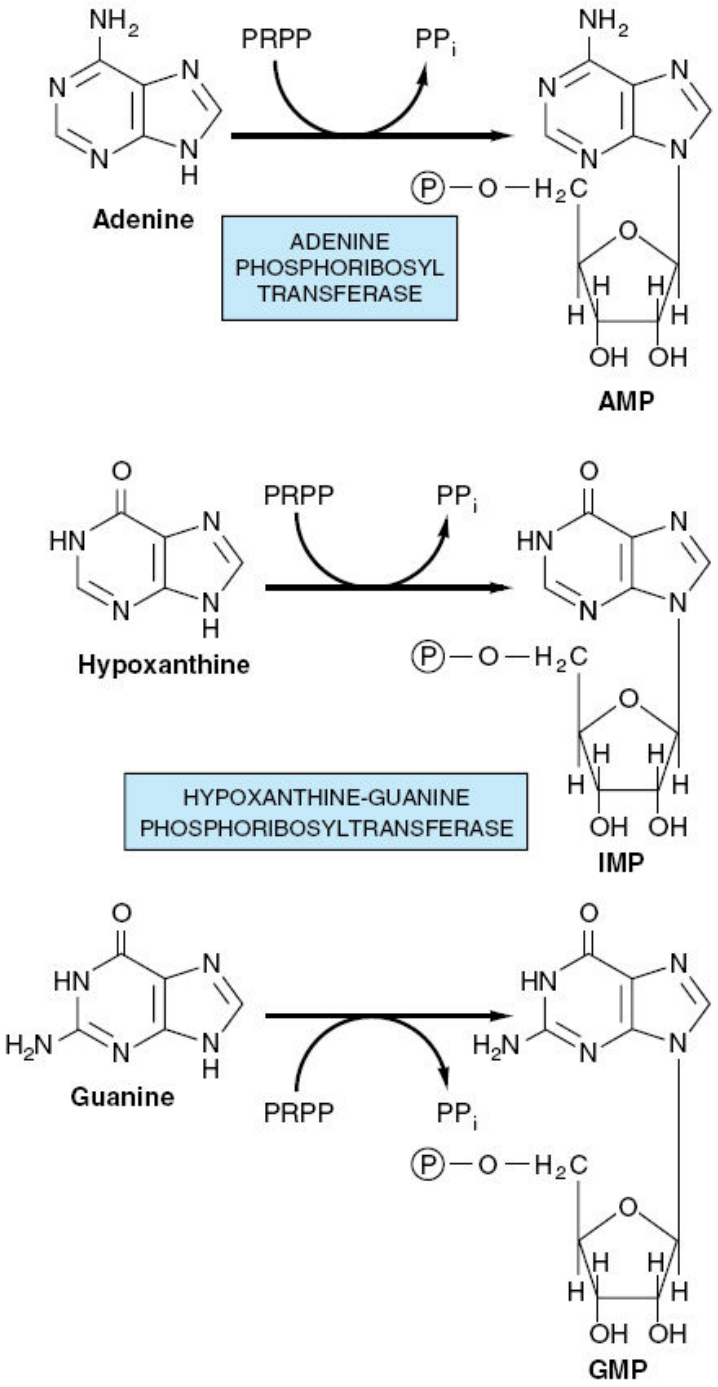
تكوين رايبونيوكليوتيد البيورين من خلال مسار الإنقاذ Salvage pathway

ان قواعد البيورينات والنيوكليوسيدات الناتجة من عمليات تحلل الأحماض النووية والغذاء يمكن ان تتحول الى رايبونيوكليوتيدات باستخدام إنزيمات مختلفة وكالأتي.

1- تتحول قواعد البيورين الى رايبونيوكليوتيد عن طريق إنزيمات الفوسفورايبوزيل ترانسفريز Phosphoribosyl transferase اذ يعمل الفوسفورايبوزيل بايروفوسفات (PRPP) على تزويد وحدة الرايبوز فوسفات وتسمى هذه العملية بعملية الفسفرة الرايبوزية Phosphoribosylation (**الشكل 7-5**).

2- ان الرايبونيوكليوسيد (قاعدة نيتروجينية + سكر رايبوزي) يمكن ان يتحول الى رايبونيوكليوتيد (قاعدة نيتروجينية + سكر رايبوزي + مجموعة فوسفات) بعملية الفسفرة بفعل إنزيم الكاينيز Kinase وبوجود ATP.

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



الشكل (7-5): عملية الفسفرة الرايبوزية Phosphoribosylation التي تعمل علـــى تزويـــد وحـــدة الرايبوز فوسفات الى القواعد البيورينية لتكوين AMP و IMP وGMP.

تنظيم بناء النيوكليوتيدات البيورينية

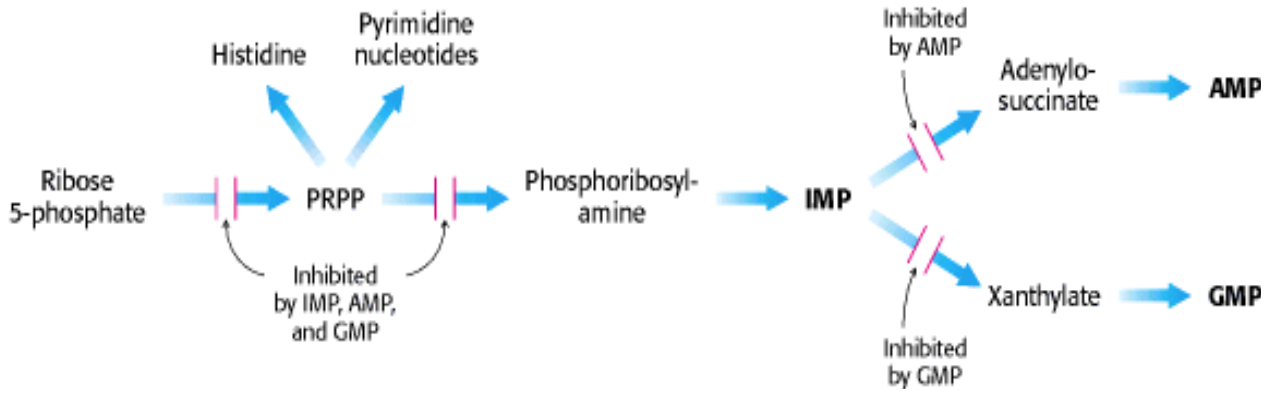
يتم تنظيم بناء النيوكليوتيدات البيورينية باستخدام الإنزيمات المنظمة والمعتمدة أيضاً على التثبيط بالتغذية المرتدة Feedback inhibition في عدة مواقع بنائية وكالأتي (**الشكل 8-5**):

1- إنزيم الرايبوز فوسفات بايروفوسفات كاينيز(الخطوة الأولى في **الشكل 8-5**)الـــذي يتثـــبط Inhibited بوجود تراكيز عالية من ADP و GDP.

2- إنزيم الأميدوترانسفريز Amidotransferase (الخطوة الثانية في الشكل) الذي يتثبط بالتغذية المرتـــدة من قبل الجزيئات GTP و GDP و GMP و ATP و ADP و AMP و IMP عنـــد وجـــودهم بتراكيـــز عالية.

3- فضلاً عن ذلك تعد GMP و AMP المتكونة في مسار تكوين IMP عند نقطة تفرع البناء هي مثبطـــات تنافسية للمركب IMP أثناء تكوينه في التفاعلات المتعاقبة.

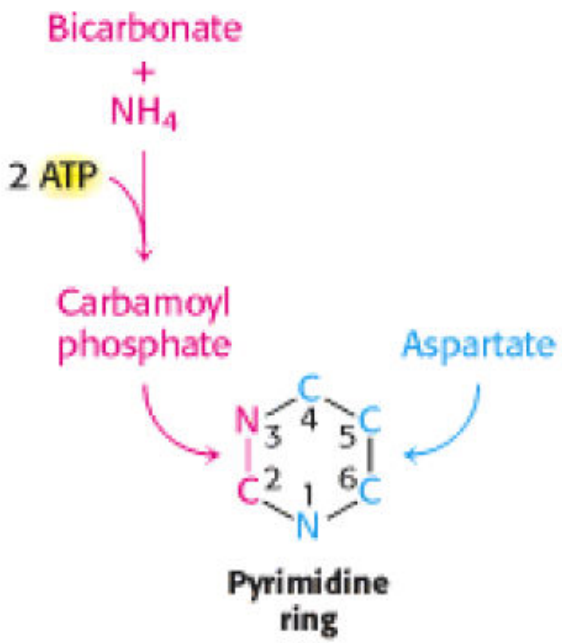
4- كما لوحظ سابقاً ان GTP هي مادة أساسية في بناء AMP بينما ATP هي مادة أساسية أيضاً في بنـــاء GMP. ان هذه العلاقة تكون متوازنة بين بناء نيوكليوتيدات الأدنين والكوانين باذ كـــل منهمـــا تـــوازن الواحدة الأخرى.



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

البناء الحياتي الحقيقي لرايبونيوكليوتيدات البريميدين

ان أصل ذرات حلقة البريميدين (**الشكل 9-5**) متكونة من مصادر مختلفة إذ أن مصدر ذرة النيتـــروجين رقم 1 وذرات الكاربون 4 و5 و6 هو الحامض الأميني الأسبارتيك وان ذرة الكاربون رقـــم 2 تنـــشأ مـــن البيكاربونات وذرة الكاربون رقم 3 من الحامض الأميني الكلوتامين.



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

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

1- تتضمن الخطوة الأولى تكوين فوسفات الكاربامويل Carbamoyl phosphate من ثاني أوكسيد الكاربون والنيتروجين الأميني للحامض الأميني الكلوتامين بفعل إنزيم كاربامويل فوسفات سنثتيز II (Carbamoyl phosphate synthetase II) وبوجود جزيئتين من ATP اذ تستخدم أحدهما مصدراً للفوسفات والأخرى مصدراً للطاقة (المعادلة رقم 1).

2- يتكاثف فوسفات الكاربامويل مع الأسبارتيت لتكوين N- كاربامويل أسبارتيت بفعل إنزيم كاربامويل أسبارتيت ترانسفريز الذي يسمى أيضاً أسبارتيت ترانس كاربامايليز Aspartate transcarbamylase (ATCase).

3- إزالة جزيئة ماء من N- كاربامويل أسبارتيت لتكوين ثنائي هيدروأوروتيت Dihydroorotate على شكل حلقة مغلقة بفعل إنزيم ثنائي هيدرو أورويتيز Dihydroorotase (المعادلة رقم 3).

4- أكسدة ثنائي هيدروأورتيت لتكوين الأوروتيت بفعل إنزيم ثنائي هيدروأوروتيت ديهيدروجنيز Dihydroorotate dehydrogenase وبوجود NAD^+ الذي يتحول الى NADH.

يمثل تكوين الأوروتيت التركيب الحقيقي لحلقة البريميدين والتي تعاني عدة تحولات لتكوين النيوكليوتيدات البريميدينية كما يلاحظ في الخطوات اللاحقة.

5- تتفاعل الأوروتيت مع فوسفورايبوزيل بايروفوسفات PRPP لتكوين الأوروتدين 5′- أحادي الفوسفات (OMP) بفعل إنزيم الأوروتيت فوسفورايبوزيل ترانسفريز Oratate phosphoribosyl transferase.

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

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

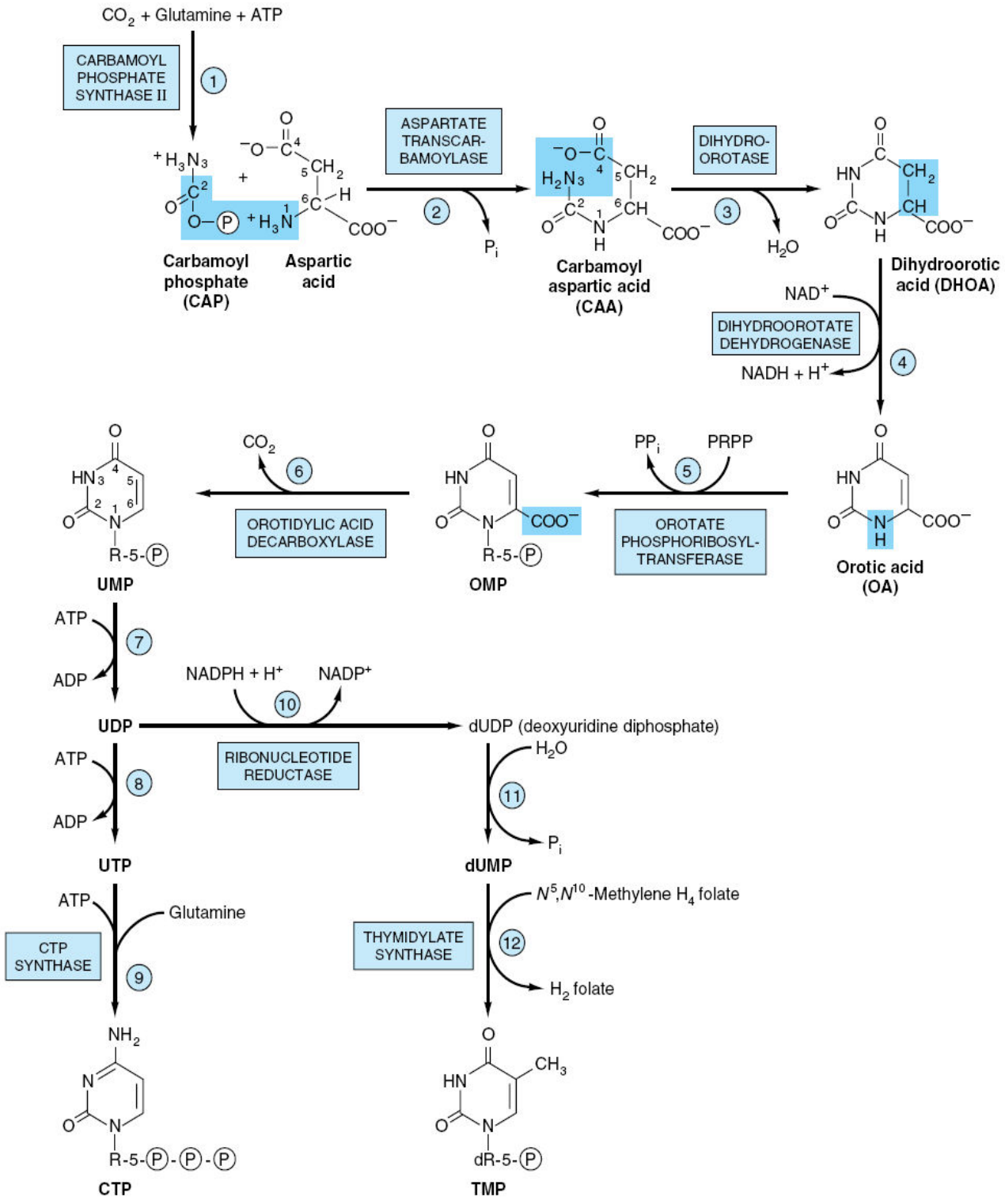
أ- يستخدم إنزيم نيوكليوسيد أحادي الفوسفات كاينيز لأجراء التحول الأتي:

$$\mathbf{UMP + ATP \rightleftharpoons UDP + ADP}$$

وبفعل إنزيم نيوكليوسيد ثنائي الفوسفات كاينيز يعمل على التحول الأتي:

$$\mathbf{UDP + ATP \rightleftharpoons UTP + ADP}$$

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



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

مسار الإنقاذ لتكوين اليوردين أحادي الفوسفات

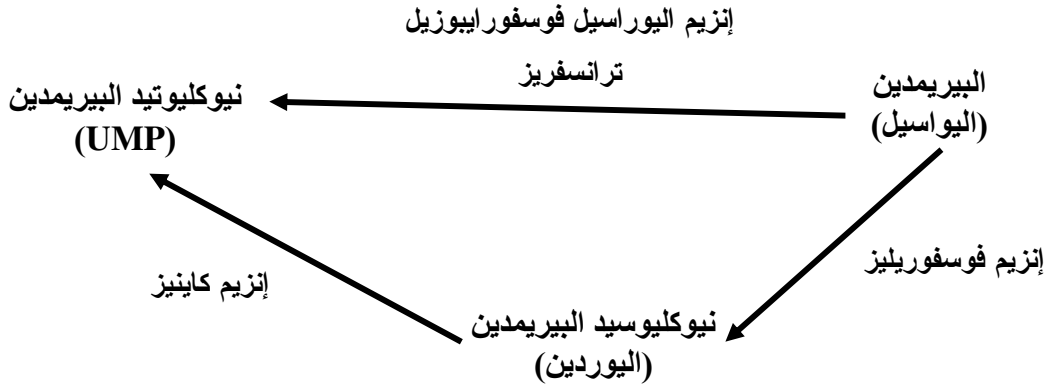
كما في مسار الإنقاذ لتكوين نيوكليوتيدات البيورين يتكون اليوردين أحـــادي الفوســـفات (UMP) أيـــضاً بمسار الإنقاذ بطريقتين (**الشكل 11-5**):

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

2- **في هذا المسار يتكون UMP بخطوتين:**

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

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



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

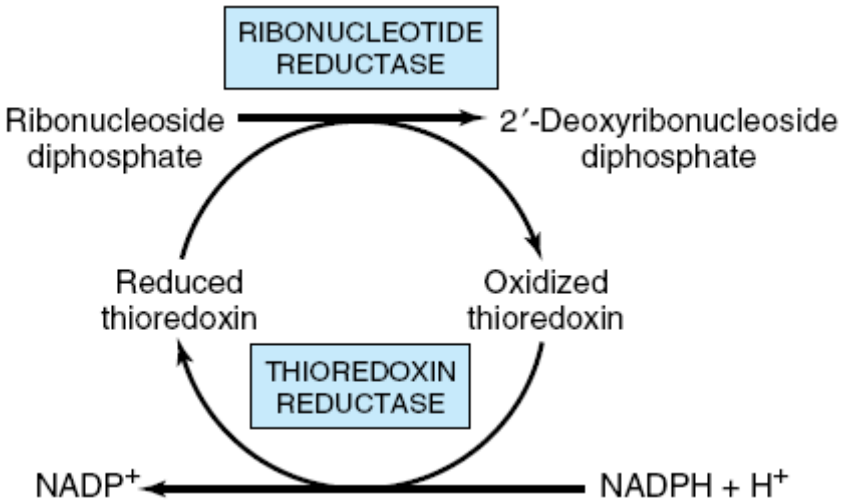
اذ بعد تكون UMP يمكن ان يعاني تحولات مختلفة لإنتاج UTP و CTP .

اختزال الرايبونيوكليوتيدات الى الديوكسي رايبونيوكليوتيدات وتكوين الديوكسي ثايميدين

كما هو معلوم بأن DNA يختلف عن RNA كيميائياً في مجالين رئيسين هما أولاً ان النيوكليوتيدات في الـ DNA تحتوي على سكر الديوكسي رايبوز بدلاً من الرايبوز الموجود في الـ RNA وثانياً ان الـ DNA يحتوي على القاعدة البريميدينية الثايمين بدلاً من اليوراسيل في الـ RNA. وهكذا **فأن التكوين الحياتي للديوكسي رايبونيوكليوتيد يتضمن عمليتين مهمتين هما تحول الرايبوز الى الديوكسي رايبوز وتحويل اليوراسيل الى الثايمين:**

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

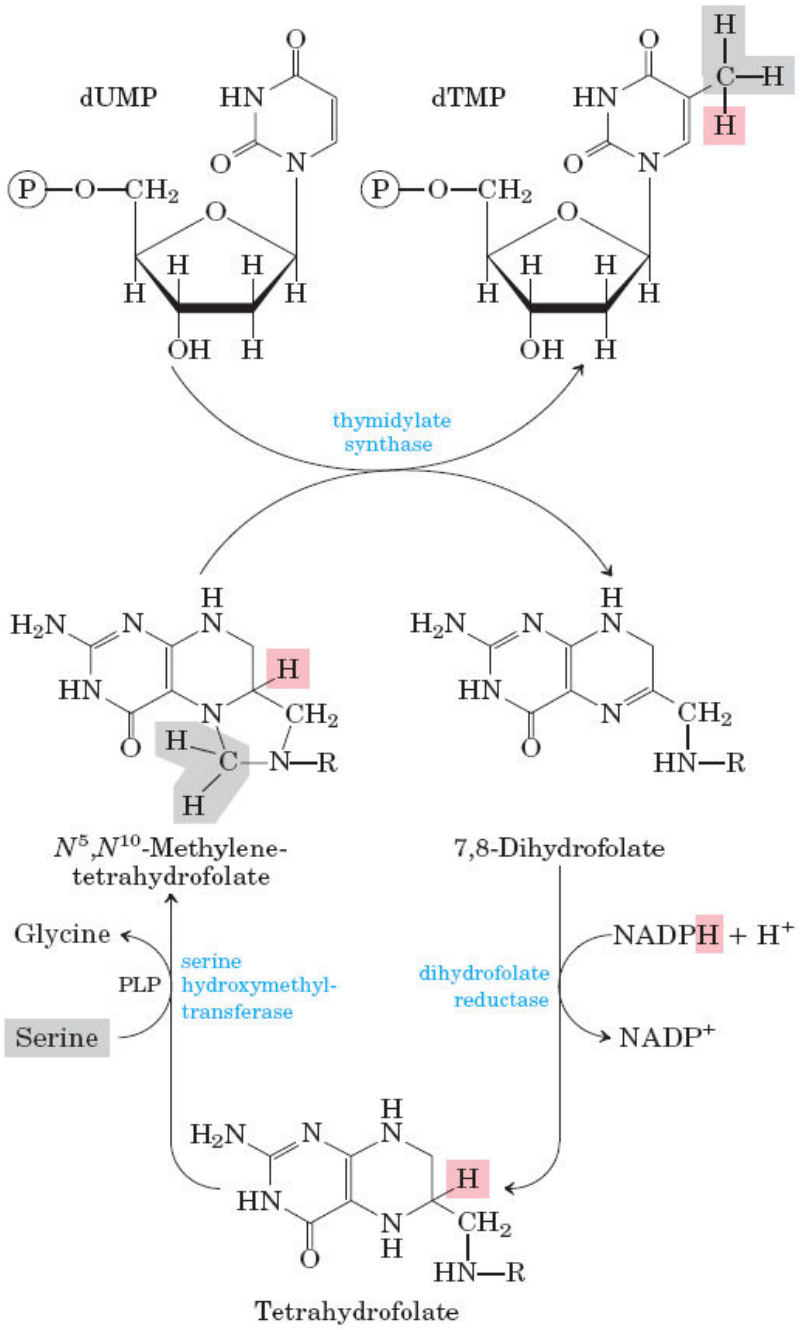
الثايوريدوكسين المختزل يعمل على اختزال مجموعة الهيدروكسيل في ذرة الكاربون رقم ′2 لسكر الرايبوز وذلك بوجود الإنزيم ريبونيوكليوتيد ردكتيز Ribonucleotide reductase منتجاً الديوكسي ريبونيوكليوتيد (′2- ديوكسي رايبونيوكليوسيد ثنائي الفوسفات 2′-Deoxyribonucleoside diphosphate) .



الشكل (12-5): اختزال الرايبونيوكليوتيدات الى الديوكسي رايبونيوكليوتيدات.

2- ان التكوين الحياتي للديوكسي ثايميدين فوسفات (dTMP) ينتج من الديوكسي يوريدين فوسفات dUMP بفعل إنزيم ثايميديليت سنثتيز Thymidylate synthetase بوجود رباعي هيدروفوليت Tetrahydrofolate (THF) **(الشكل 13-5)** اذ يعمل المركب N^5، N^{10}- ميثيلين رباعي هيدروفوليت على مثيلة (إضافة مجموعة مثيل) الى dUMP فينتج المركب dTMP .

ويمكن اعادة تنشيط بناء THF من ثنائي هيدروفوليت Dihydrofolate (DHF) الناتج من عملية بناء dTMP، باستخدام إنزيم ثنائي هيدروفوليت ردكتيز Dihydrofolate reductase وبوجود NADPH **كما في الشكل الآتي:**



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

تنظيم التكوين الحياتي لرايبونيوكليوتيدات البريميدين

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

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

2- **إنـــــزيم** UMP ســـــــنثيتيز (**إنزيمـــــــي الأوروتيـــــت فوســـــــفورايبوزيل ترانـــــــسفريز** Oratate phosphoribosyl transferase **و OMP ديكاربوكـــسيليز**) الـــذي يتثـــبط بنيوكليوتيـــدات البريميدين ومن ضمنهم OMP .

3- ان سرعة إنتاج OMP تعتمد على توفر المصدر الأولي وهو **الفوسفورايبوزيل فوسفات** والذي يعتمـــد بدوره على فعالية إنزيم رايبوز فوسفات بايروفوسفوكاينيز والذي يثبط بجزيئة ADP والـــ GDP.

4- **إنزيم CTP سنثتيز** الذي يحفز تحويل الـــ UTP الى CTP اذ يتثبط عند زيادة الناتج (CTP).

ملاحظات عامة عن التكوين الحياتي لينيوكليوتيدات البيورين والبريميدين

1- يمكن **تميز مسار تكوين البريميدينات عن البيورينات بشيئين مميزين وهما:**

أ- تصنع أولاً القاعدة النيتروجينية في مسار تكوين البريميدينات ثم تتحول بعد ذلك الى النيوكليوتيـــد بعـــد إضافة الرايبوز والفوسفات، عكس ما هو موجود في مسار تكوين نيوكليوتيد البيورين اذ تبنـــى حلقـــة البيورين بالتعاقب على جزيئة الرايبوز 5- فوسفات.

ب- ان مسار تكوين البريميدينات يكون غير متفرع، اذ يتكون نيوكليوتيـــد اليـــوردين ثلاثـــي الفوســـفات (UTP) أولاً ثم يتحول الى الساتيدين ثلاثي الفوسفات (CTP).

2- أن إنزيم فوسفات الكاربامويل سنثتيز I المستخدم في دورة اليوريـــا يختلـــف عـــن إنـــزيم فوســـفات الكاربامويل سنثتيز II في بناء البريميدينات بما يأتي(**الجدول 1-5**):

الجدول (1-5): الفروقات بين إنزيمي فوسفات الكاربامويل سنثتيز I وفوسفات الكاربامويل سنثتيز II.

فوسفات الكاربامويل سنثتيز I Carbomyl phosphate synthetase I	فوسفات الكاربامويل سنثتيز II Carbomyl phosphate synthetase II
أ- يتواجد في المايتوكوندريا.	أ- يتواجد في السايتوبلازم.
ب- يستخدم في دورة اليوريا.	ب- يستخدم في بناء البريميدينات.
جـ- يعمل على تحويل الأمونيا الناتجة مـــن تقـــويض الأحماض الأمينية او من مصادر أخرى الى فوسفات الكاربامويل (**الشكل 20-4**).	جـ- يعمل على تحويل الأمونيا مـــن الحـــامض الأميني الكلوتامين الى فوسفات الكاربامويـــل (**الشكل 10-5**).

3- هناك **ثلاثة براهين** أيدت وجود المسار الإنقاذي باستخدام القواعد والنيوكليوسيدات او الرايبوز الناتجـــة من الغذاء أو تقويض الأحماض النووية في بناء النيوكليوتيدات وهي كالأتي:

أ- تم عزل أحياء مجهرية تحتاج الى واحد أو أكثر من قواعد البيورين ضرورية للنمو.

ب- ان تثبيط التكوين الحياتي للبيورين بالمسار الحقيقي بواسطة العقاقير المضادة للـــسرطان أدت الـــى تثبيط جزئي لنمو الأورام السرطانية.

جـ- ان بعض الأمراض الوراثية غير الطبيعية في الأطفال والذين يعانون من الضمور الشديد في الأعصاب لديهم نقص في احد الإنزيمات المستخدمة في بناء البيورينات أدت بالتالي الى استخدام المسار الإنقاذي في التعويض عن النقص.

4- إن فوائد مسار الإنقاذ للنيكليوتيدات تكمن فيما يأتي:

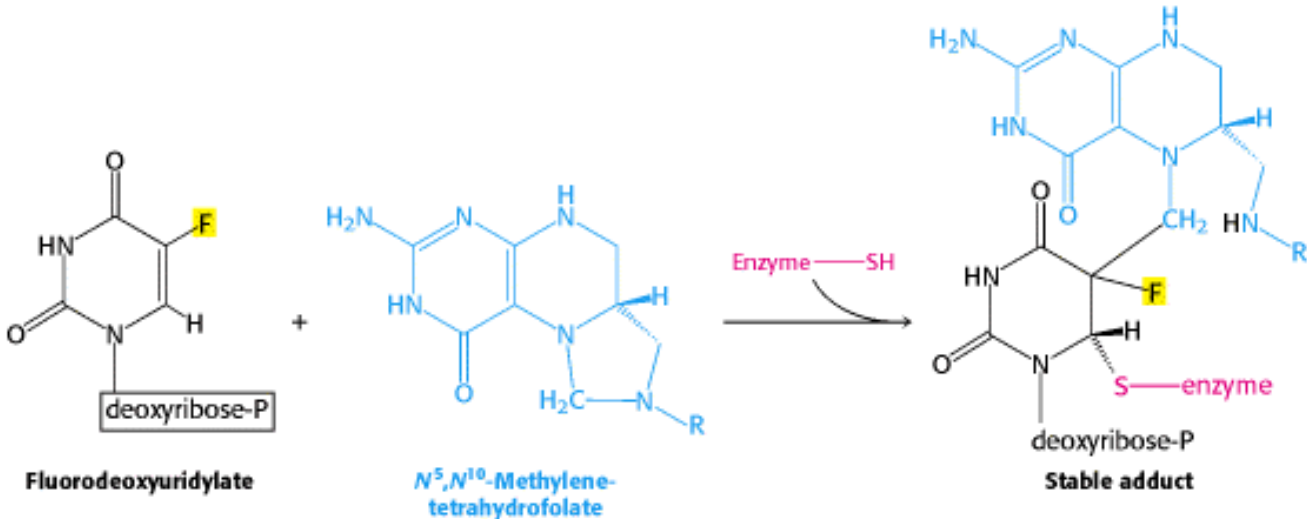
أ- يتم التنافس بين مساري الإنقاذ والتقويض، مما يساعد على تنظيم حجم النيوكليوتيدات المتولدة.

ب- تزويد بعض الخلايا بالنيوكليوتيدات التي لا تستطيع بناءها بالمسار الحقيقي مثل خلايا الدم الحمراء التي لا تستطيع بناء 5- فوسفورايبوزيل أمين 5-Phosphoribosylamine وخلايا الدماغ التي لها مستويات واطئة من إنزيم PRPP أميدوترانسفريز (**الشكل 5-5**) لذلك يجب توفر البيورينات من مصادر خارجية (مسار الإنقاذ) لبناء النيوكليوتيدات.

5- ان أيض النيوكليوتيدات هدف للمعالجة الكيميائية، اذ تم صنع وعزل العديد من المركبات من النباتات والبكتريا والفطريات ومن هذه المركبات مضادات المواد الأيضية Antimetabolites ومضادات الكلوتامين Glutamine antagonists ومضادات الفوليت Antifolates. **وفيما يأتي وصف لهذه المركبات:**

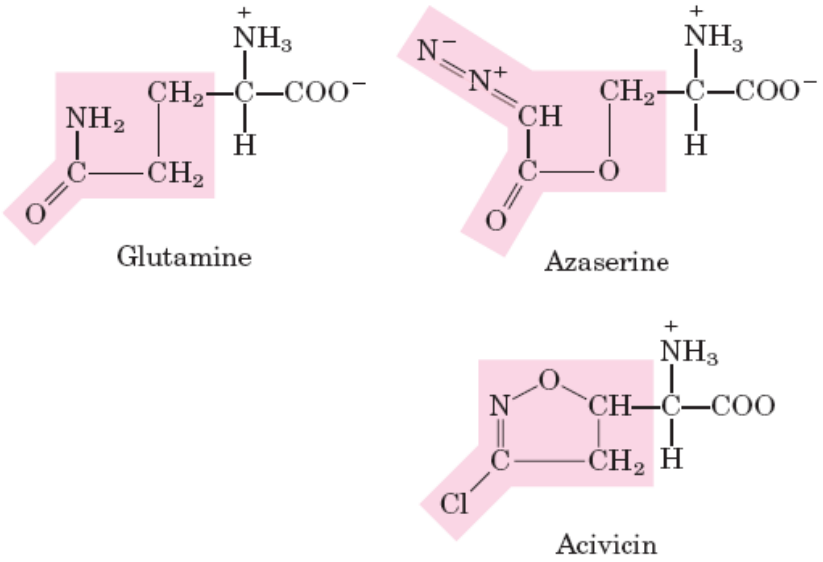
أ- **مضادات المواد الأيضية** بصورة عامة مواد مشابهة تركيباً أو مناظرة لقواعد البيورين والبريميدين او نيوكليوسيداتها والتي تتداخل وبصورة متخصصة مع بعض المواقع الأيضية او بعض التفاعلات المعينة ضمن العمليات الحياتية للخلايا. على سبيل المثال المركب فلوروديوكسي يوراديليت Fluorodeoxyuridylate يدخل في معالجة العديد من الأورام السرطانية التي تحتاج الى كميات كبيرة من النيوكليوتيدات كمواد أولية لبناء الأحماض النووية DNA و RNA اذ ان هذا المركب عند تناوله في الجسم يثبط إنزيم ثاميديليت سنثتيز Thymidylate synthetase تنافسياً لأنه يشبه dUMP (**الشكل 13-5**) إضافة لهذا فإنه يدخل في تركيب الـ RNA وبهذا فهو يعيق عملية الترجمة Translation عند بناء البروتين.

كما ان المركب الأدنين أرابينوسيد Adenine arabinoside (araA) هو أيضاً من المركبات المشابهة للبيورينات فقد أستخدم عقاراً ضد السرطان ومادة مضادة للفايروسات لمعالجة التهاب الدماغ الفايروسي اذ تعمل هذه المادة عندما تتحول الى شكله الثلاثي الفوسفات araATP على التأثير على إنزيم DNA بوليميريز DNA polymerase وبذلك تتداخل مع تكرار(تضاعف) الـ DNA .



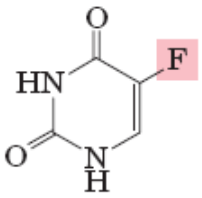
الشكل (13-5): تثبيط عمل إنزيم ثاميديليت سنثتيز بفعل مركب فلوروديوكسي يوراديليت Fluorodeoxyuridylate بوجود المرافق الإنزيمي مثيلين رباعي هيدروفوليت Methylene tetrahydrofolate.

ب- مضادات الكلوتامين التي تعمل على تثبيط التفاعلات التي تستخدم الكلوتامين واهباً لمجموعة الأمين وخصوصاً تفاعلات تكوين حلقة البيورين بالمسار الحقيقي وفي تحولات مختلفة للنيوكليوتيدات. ومن هذه المركبات المضادة للكلوتامين هي: الأزاسيرين (D-diazoacetyl L-serine) Azaserine والمركب أسفيسين Acivicin (**الشكل 14-5**).

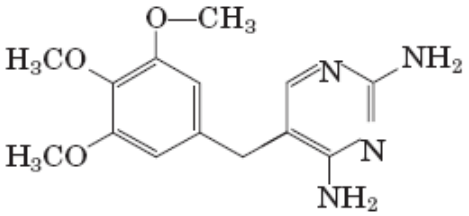


الشكل (14-5): الأزاسيرين Azaserine و أسفيسين Acivicin المثبطين لإنزيم كلوتامين أميدوترانسفريز Glutamine amidotransferase واللذان يعدان من مشابهات الكلوتامين Glutamine.

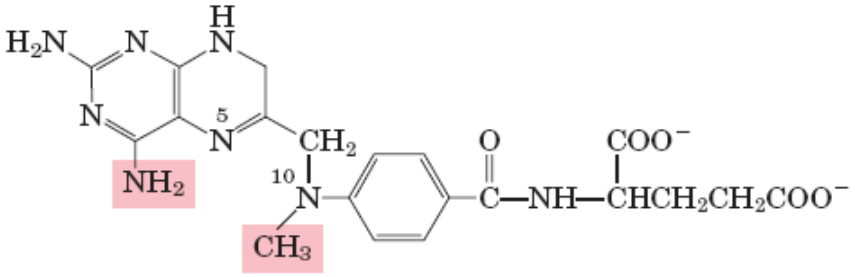
جـ- مضادات الفوليت التي هي عبارة عن مركبات تتداخل مع تكوين المرافقات الإنزيمية المسماة رباعي هيدروفوليت Tetrahydorfolate وثنائي هيدروفوليت المشتقة من الفوليت. اذ تشارك في العديد من التفاعلات الحياتية منها تفاعلات تكوين الثايميدليت وتكوين نيوكليوتيدات البيورين. وان نقص او تثبيط تكوين هذه المساعدات الإنزيمية تؤدي الى التأثير على هذه العمليات ومن مضادات الفوليت هي الأمينوبترين Aminopterin والأميثوبترين Amthopterin (الذي يعرف بالميثوتركسيت Methotrexate) (**الشكل 15-5**) والتي استخدمت ضد أمراض سرطان الدم الحاد وأنواع أخرى من أمراض السرطان. ان مضادات الفوليت هي مركبات مشابهة للفوليت فالميثوتركسيت مثلاً مركب مشابه لحامض الفوليك أستبدل ذرة كاربون رقم 4 التي تحمل مجموعة الأمين بمجموعة الكاربوكسيل وان النيتروجين رقم 10 التي تحمل مجموعة المثيل استبدلت بذرة الهيدروجين (**الشكل 16-5**) ويستخدم هذا المركب مثبطاً لإنزيم ثنائي هيدروفوليت ردكتيز الذي يعمل على اختزال DHF الى THF في تفاعلات مختلفة مثل تفاعل تكوين dTMP.



Fluorouracil

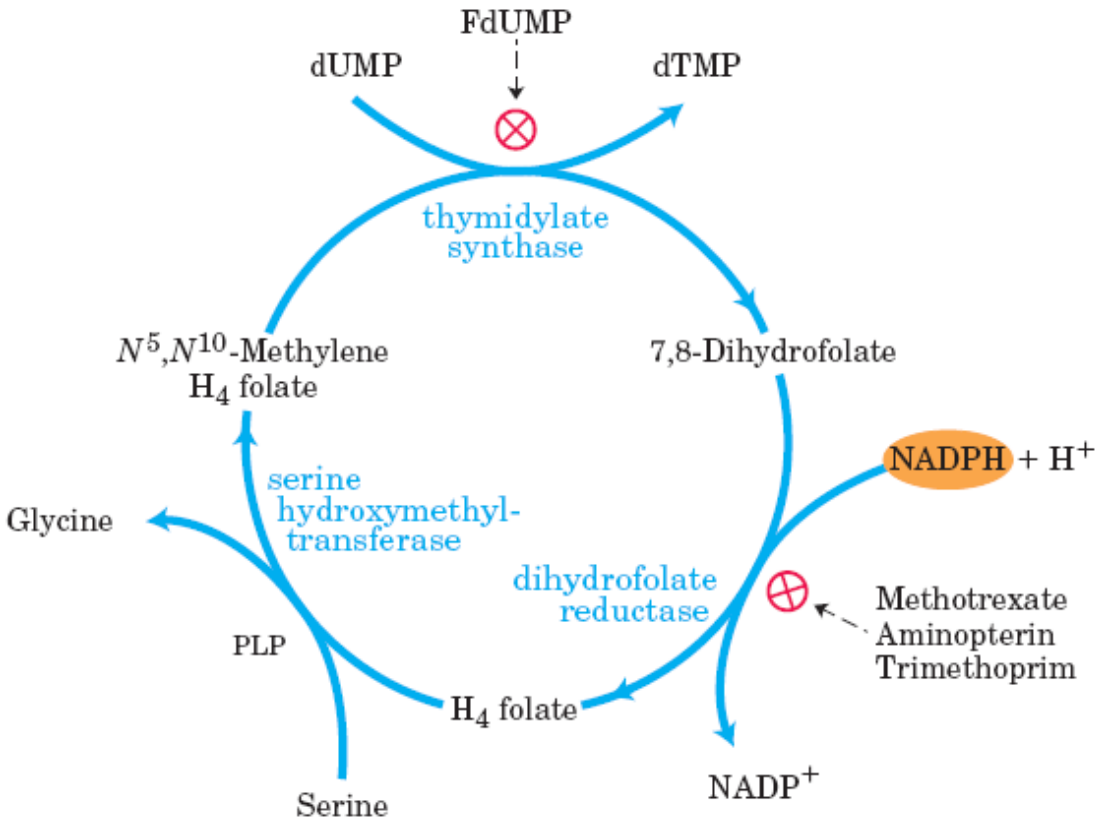


Trimethoprim



Methotrexate

الشكل (15-5): بعض المضادات الحيوية المستخدمة في تثبيط بناء الثالمديت وأيض الفوليت.



الشكل (16-5): مواقع تثبيط الإنزيمات من قبل بعض المضادات الحيوية.

6- ان جميع الإنزيمات التي تشترك في مسار تكوين نيوكليوتيدات البيورين والبريميدين واقعة في الجزء الذائب من سايتوبلازم الخلية وان الكبد يعد العضو الرئيس لعملية البناء وان النيوكليوتيدات لا تستطيع عبور غشاء الخلية لمغادرتها لاحتوائها على مجاميع الفوسفات وعلى هذا الأساس يتم عبور قواعد البيورينات والبريميدينات على شكل النيوكليوسيدات وليس النيوكليوتيدات.

7- ان عملية حقن الجسم بجزيئة الثايميدين المشعة ^{3}H-Thymidin يعمل على تكوين DNA جديد حاوٍ على تلك الجزيئة ويمكن استخدام هذه الطريقة لمعرفة سرعة تكوين DNA في الجسم.

الفصـل السـادس

تكرار المعلومات الوراثية واستنساخها

Replication and transcription of genetic informations

تكرار المعلومات الوراثية واستنساخها

مقدمة

ان فرضية واتسون وكريك فتحت المجال أمام دراسة آلية التكوين الحيوي للـــ DNA فقد نتج عن هـــذه الفرضية اصطلاح المبدأ المركزي للوراثة الجزيئية Molecular genetics (راجع الفصل الثامن من الجزء الأول) الذي ينص على أن المعلومات الوراثية تسري من DNA الى RNA ثم البروتينـــات وهـــي غالبـــاً يرمز لها كالآتي:

DNA ← (استنساخ) **RNA** ← (ترجمة) **بروتين**

فالوظيفة الرئيسة لخلية الكائن الحي هي:

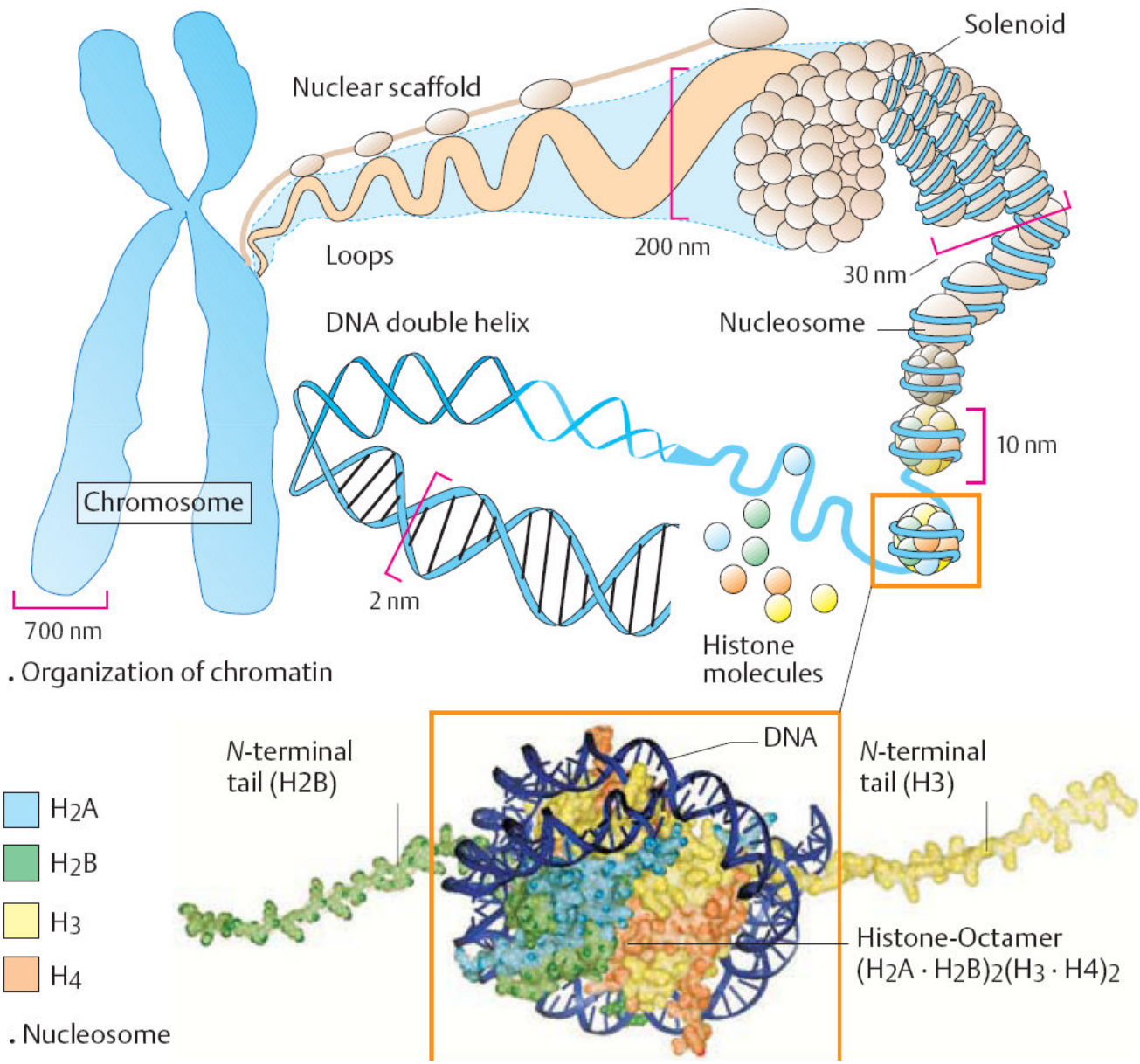
1- المحافظة على كمية الـــ DNA بعملية التكرار او التضاعف Replication قبل الانقسام الخلوي.

2- نقل المعلومات الوراثية (ويطلق عليها أيضاً بالتعبير الجيني Genetic expression) المخزونة فـــي الـــ DNA الى RNA بعملية الاستنساخ ومن ثم ترجمة هذه المعلومات الوراثية بعمليـــة الترجمـــة Translation لبناء البروتين فالرسالة الوراثية التي يحملهـــا الـــــ RNA المرســـل Messenger تستخدم لبناء البروتين. إن عملية نقل المعلومات الوراثية تكون معقدة الآليات وسوف يتم فـــي هـــذا الفصل شرحها بشكل مبسط.

الكروموزومات وبعض المصطلحات المهمة

يعرف الكروموزوم Chromosome بذلك التركيب الخيطي الشكل الموجود في نواة الخلية والذي يحمل الجينات ويتكون من الكروماتين Chromatin (الذي يتكون بدوره من الـــ DNA والبروتينـــات القاعديـــة Histones (الهستونات) وبروتينات أخرى وقليـــل مـــن الـــــ RNA) (**الـــشكل 1-6**) وعنـــدما يقـــال إن الكروموزوم موجود في نواة الخلية يعنى بذلك كروموزوم خلايـــا حقيقيـــة النـــواة Eukaryotes ، إذ أن كروموزوم البكتريا موجود في بروتوبلازم الخلايا التي لا تملك نواة Prokaryotes . ان كلمة الكروموزوم مشتقة من الكلمة الإغريقية Chromo ومعناها اللون وSoma التي تعنـــي الجـــسم وبهـــذا يكـــون معنـــى الكروموزومات الأجسام الملونة او الأجسام الصبغية.

إن الكروموزومات ليست متشابهة او متساوية في عرضها، او متناسقة في الطول في خلية معينـــة ففـــي الخلية يوجد ما يدعى بالسنترومير Centromere الذي يكون مسؤولاً عن حركة الكروموزوم خلال انقـــسام الخلية.



الشكل (1–6): الكروموزوم ومكوناته.

ان كمية الـــ DNA في الخلية لا تعني شيئاً وليس لها علاقة بتطور الكائن الحي فخلية الصنوبر تحـــوي 3×10^{-11} غم من DNA مقابل 3×10^{-12} غم من DNA في خلية الإنسان، كما ان عدد الكروموزومـــات لا يعني شيئاً أيضاً بالنسبة للتطور، فعدد الكروموزومات في الدجاج 78 كروموزوماً مقابل 46 كروموزومـــاً في الإنسان. تحوي الكروموزومات على 27 - 33 ٪ بروتينات قاعدية و 30 - 35 ٪ بروتينات غير قاعدية و27 - 33٪ DNA و 5-6 ٪ RNA رغم ان RNA لا يعد من مكونات الكروموزوم وإنما يـــتم بناؤهـــا ذاتياً من قبل DNA بعملية استنساخ المعلومات الوراثية ثم ينتقل الى السايتوبلازم للقيام بمهمة بناء البروتين. تشمل البروتينات غير القاعدية العديد من الإنزيمات مثـــل إنزيمـــات البلمـــرة (بـــوليمريز Polymerase) والإنزيمات النووية (نيوكليز Nucleases) او إنزيمـــات توبـــوأيزوميز Topoisomerase وعـــدداً مـــن

البروتينات الحامضية، ويختلف عدد ونوع البروتينات غير القاعدية من خلية لأخرى، وتكون نسبة البروتينات القاعدية مساوياً لنسبة DNA في الخلية ومعظم هذه البروتينات صغيرة يتراوح وزنها الجزيئي بين 10-20 كيلو دالتون وإن 90٪ من البروتينات القاعدية هي من الهستونات Histones التي تنعدم في الخلايا البدائية ويمكن تصنيف الهستونات الى خمسة أنواع وهي H_1, H_2A, H_2B, H_3, H_4 وجميعها غنية بالأحماض الأمينية القاعدية الأرجنين واللايسين واللذين يكونان تقريباً 25٪ من مجموع الأحماض الأمينية في الهستونات.

ان النيكليوزومات Nucleosomes أو العقد النووية تتكون من جزء من الحلزون المزدوج للـــ DNA وطوله نحو200 زوج قاعدي، يدور مرتين حول ثماني جزيئات هستونية مكونة من زوج من هستونات H_4, H_3, H_2B, H_2A مما يؤدي الى تكوين عقدة قطرها 10-11 نانوميتر وترتبط العقد النووية مع بعضها بجزء من الحلزون DNA الذي يتراوح طوله بين 20-120 نانوميتر اعتماداً على نوع الخلية ويدعى DNA الفضائي Spacer DNA ويمر DNA الفضائي عبر جزيئة هستون H_1 قبل ان يوصل مسيره ليلتف مرتين حول ثماني جزئيات هستونية أخرى مكوناً عقدة نووية جديدة (**الشكل 1-6**).

يحمل كل كروموزوم مجموعة جينات ويسمى مجموع جينات الخلية بالجينيوم Genome وتحتوي الكائنات بدائية النواة على مجموعة واحدة جينية او جينيوم واحد بينما تحوي اغلب الكائنات حقيقية النواة على مجموعتين من الجينيوم من الأب ومن الأم، والجين هو جزء من الكروموزوم يحمل تسلسل من القواعد النيتروجينية والمسؤولة عن بناء سلسلة ببتيدية واحدة أو أكثر ويتراوح عدد نيوكليوتيدات الجين الواحد بين 800 - 1500 نيوكليوتيد ويعمل الجين عادة على تكوين RNA المرسل (mRNA) الذي يقوم بتكوين سلسلة الببتيد.

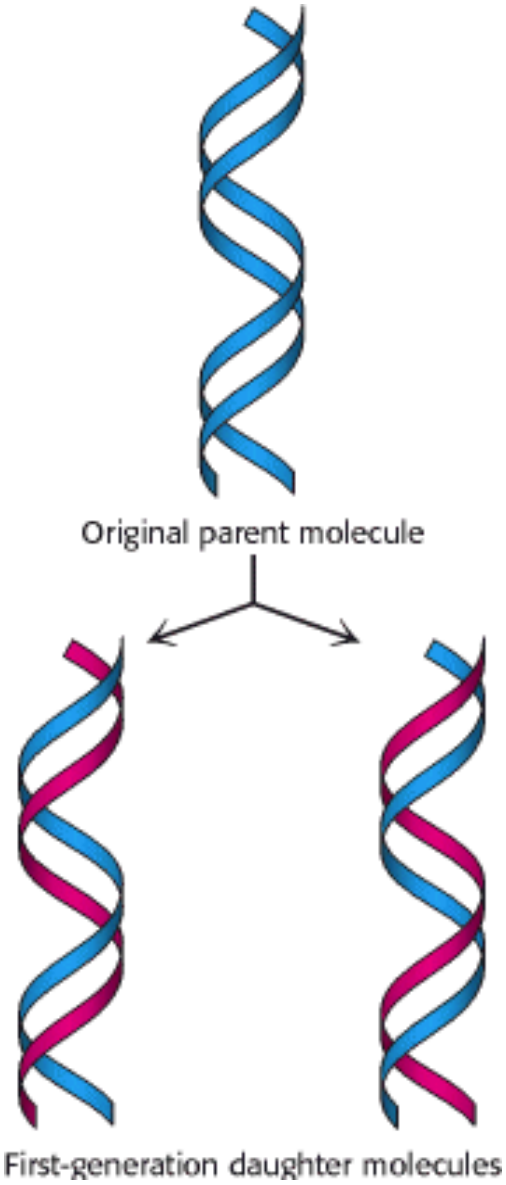
تكرار (تضاعف) الـــ DNA
Replication of DNA

1- أنواع التكرار:

أشارت العديد من الدراسات إلى أن عملية حدوث تكرار المادة الوراثية أثناء عملية انقسام الخلية سواء كانت بدائية او حقيقية النواة وجود ثلاثة أنواع من تكرار الـــ DNA هي:

أ- التكرار المحافظ Conservative replication: التي تبقى فيه جزيئة الـــ DNA الأم كما هي من غير فصل الشريطين (السلسلتين) ويتم بناء DNA جديد مكون من حلزون مزدوج مشابه له تماماً.

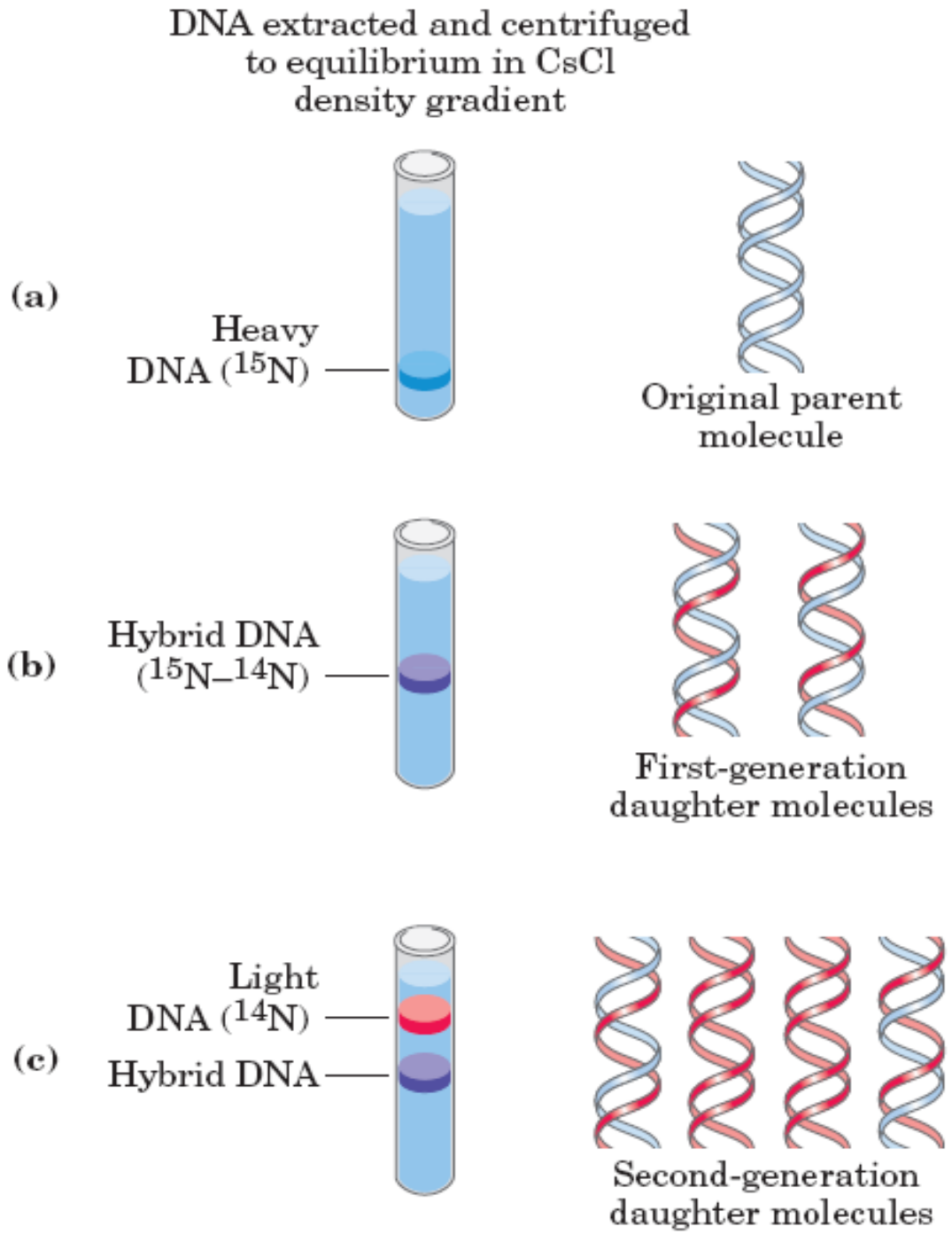
ب- التكرار شبه المحافظ Semi-conservative replication: التي يتم بموجبه انفصال شريطي الحلزون المزدوج الأصلي لكي تعمل كل منهما قالباً لتكوين حلزونين جديدين (**الشكل 2-6**).



الشكل (2-6): تكرار الـــ DNA من نوع الشبه المحـــافظ Semi-conservative replication ، إذ يلاحظ تكرار الـــ DNA من جزيئة الأصل لإنتاج جزيئتين كل منهـــا يحتـــوي علـــى شـــريط مـــن الـــ DNA الأصل.

جـــ- التكرار التشتتي Dispersive replication: الذي يتم بموجبه تحطم الحلزون المزدوج الأصـــلي الى أجزاء متناثرة يتم استعمالها قوالب لإنتاج حلزونين جديدين تمتزج فيها الأجزاء القديمـــة بـــالأجزاء الجديدة المتكونة.

ان تكرار الـــ DNA في الإنسان هو من نوع التكرار شبه المحافظ والذي أكده الباحثان ميسيلـــسون وستاهل Messelson and Stahl عام 1957 في تجاربهما عندما أكدوا مفهوم الحلزون المزدوج للـــ DNA وطريقة تضاعفهما داخل الخلية اذ قام الباحثان بإجراء نمو الخلايا فـــي وســـط يحتـــوي علـــى النيكليوتيدات حاوية على النتروجين الثقيل(^{15}N) ثم نقلها الـــى وســـط يحتـــوي علـــى النيوكليوتيـــدات الطبيعية(حاوية على النتروجين الخفيف ^{14}N) وبينت النتائج الموضحة في **الشكل (3-6)** أن التكـــرار هو من نوع شبه المحافظ.



الشكل (3–6): تجربة الباحثين ميسيلسون وستاهل:

(a) عند نمو الخلايا في وسط يحتوي فقط النيتروجين 15 (^{15}N) فإن جميع النيتروجين في الـــ DNA يحتوي فقط على ^{15}N ولهذا عند إجراء الفصل بالطرد المركزي(النبذ المركزي) وباستخدام تدرج مكثافي بكلوريد السيزيوم CsCl يلاحظ وجود حلقة واحدة .

(b) نقل الخلايا الى وسط يحتوي على النيتروجين 14 (^{14}N) فقط، تتكون حزمة من DNA هجين Hybrid ذو لون وموقع يختلف عن الحزمة في (a) .

(c) عند الاستمرار في عملية التكرار تتكون عنها حلزونان مزدوجان هجينان من الـــ DNA واثنان من الـــ DNA الخفيف(يحتوي على ^{14}N فقط) وهذه النتائج تؤكد بأن التكرار هو من النوع شبه المحافظ.

2- شروط عملية التكرار للـــ DNA:

أ- وجود حامض نووي رايبوزي بادئ (فتيلة) Primer.

ب- وجود شريطي الحلزون المزدوج لـــ DNA منفكين عن بعضهما، ليتم استعمال كل منهمـــا قالبـــاً Template لبناء DNA جديد.

جـــ- وجود أيون المغنيسيوم لتنشيط إنزيمات البلمرة Polymerases على التفاعل.

د- وجود الرايبونيوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات لتكوين الحامض النووي البـــادئ والتـــي تـــشمل ATP وGTP وCTP وUTP.

هـــ- توفر الديوكسي رايبونيوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات لتكوين الحلزون الجديد والتي تـــشمل dATP وdGTP وdCTP وdTTP.

و- وجود إنزيمات البلمرة للـــ DNA (DNA Polymerases) .

ي- وجود إنزيم الربط (لايكيز) DNA ligase.

ر- وجود نظام إنزيمي لتصحيح (ترميم) الأخطاء Proofreading التي قد تقع أثناء عملية التكرار.

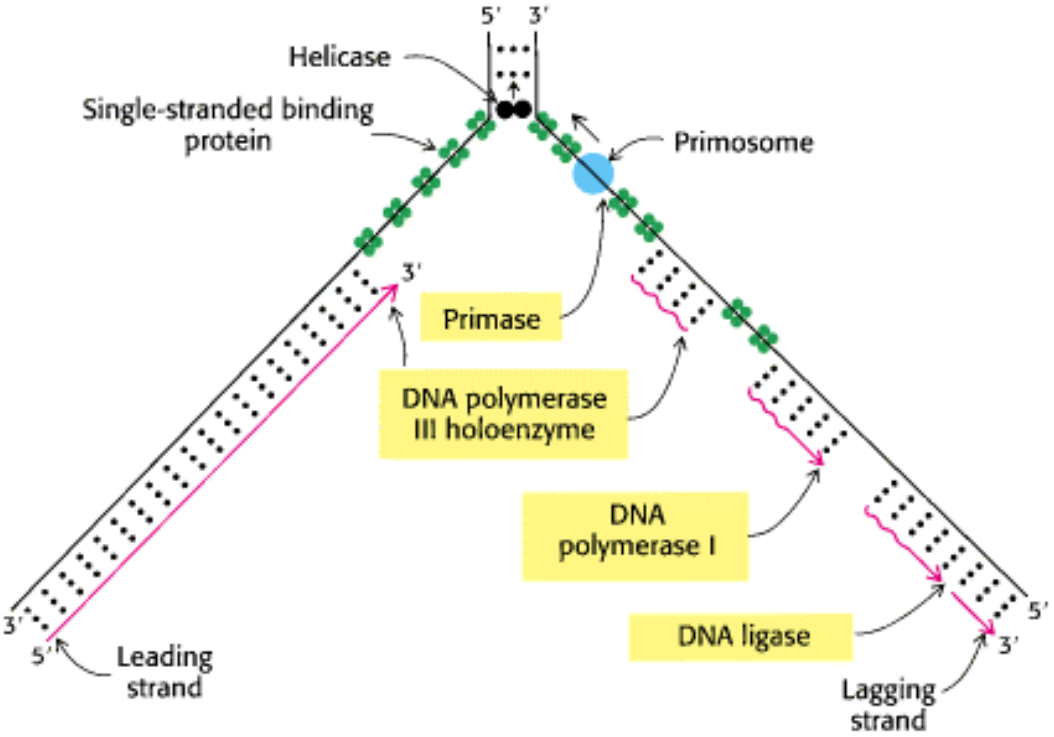
ز- طاقة كبيرة يتم الحصول عليها من ATP.

3- ميكانيكية تكرار الـــ DNA

أ- تحديد موقع التكرار (التضاعف) للـــ DNA والذي يدعى نقطة الابتداء موقع C (ori C).

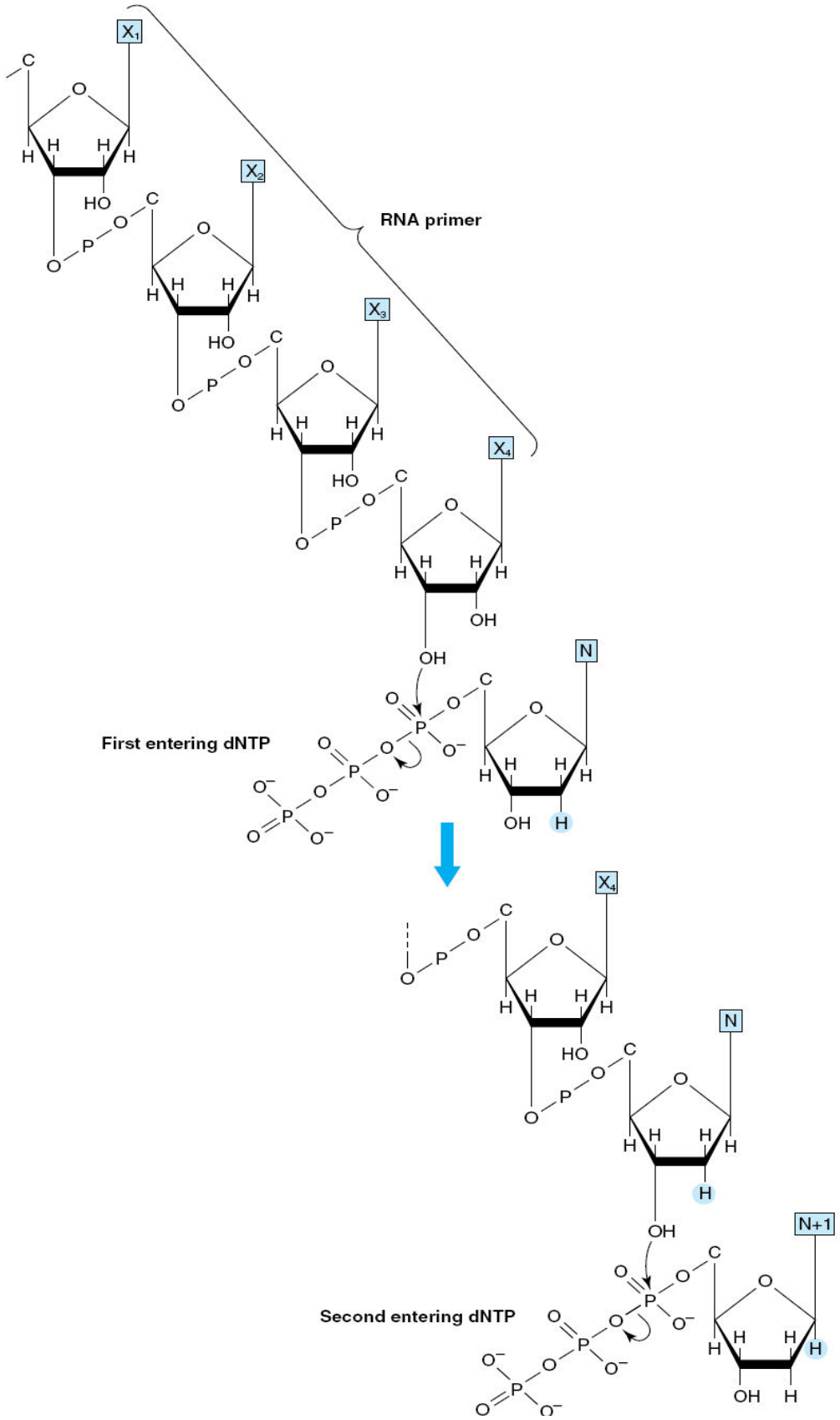
ب- تقوم عدد من الجينات بإنتاج مركبات إنزيميـــة وبروتينيـــة تحفـــز الإنزيمـــات توبـــوأيزوميريز Topoisomerase مجزئة الموقع على الالتصاق بالحلزون المزدوج للـــ DNA في موقع أور C (Ori C)، اذ تعمل هذه الإنزيمات على السيطرة على دوران الحلزون Swivel من خـــلال قطـــع ولحم سلسلتي الحلزون باستمرار.

جـــ - تعمل الإنزيمات الحلزونية (هيليكيز Helicase) على إبعاد أو فتح شريطي الحلزون المـــزدوج عـــن بعـــضهما لمـــسافة قـــصيرة تـــسمح بالتـــصاق البروتينـــات الرابطـــة للـــــ DNA DNA binding proteins (DNABP) على كل شريط مما يبقيهما منفصلين (اذ أن DBP عبارة عن بروتينات تلتصق بأحكام وقوة على كل شريط مفرد في الحلزون لمنعه من الالتصاق حول مثيله الأخر وإعادة تكوين الحلزون)، وتستعمل طاقة على شكل ATP لهذا الغرض (**الشكل 4-6**) .



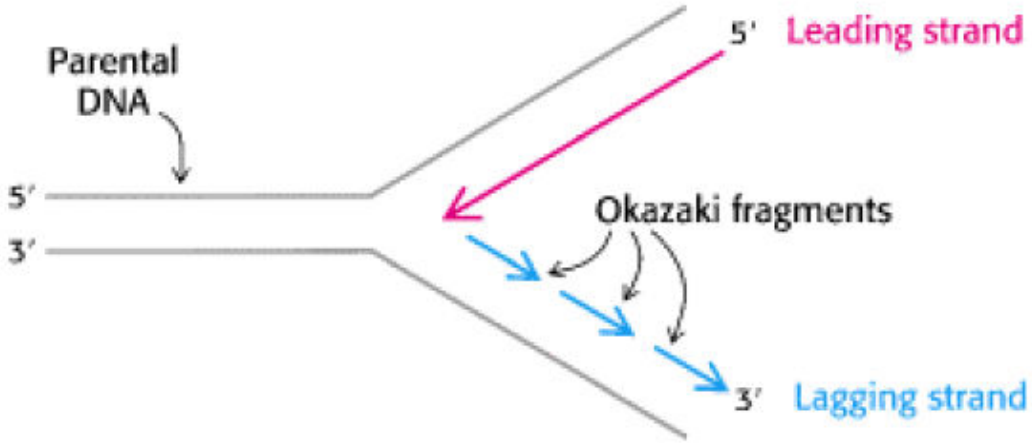
الشكل (4-6): يلاحظ كيفية عمل الإنزيمات الحلزونية (هيليكيز Helicase) على إبعاد أو فتح شـــريطي الحلزون المزدوج عن بعضهما لمسافة قصيرة تسمح بالتصاق البروتينات الرابطة للحلزون المنفرد Single- stranded binding protein.

د- لتكوين شريط جديد من الـــ DNA تبدأ الإنزيمات المسؤولة عن تكوين شـــريط قـــصير مـــن RNA وتسمى الإنزيمات البادئة Primase عن تكوين شريط قصير يسمى بالبـــادئ أو الفتيلـــة Primer مـــن (50-10) نيوكليوتيد والذي يزال لاحقاً **(الشكل 5-6)**.



الشكل (5-6): تكوين الفتيلة (البادئ) من الـــ RNA (RNA primer) وابتداء عملية إضافة وحـــدات الديوكسي رايبونيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات (dNTP).

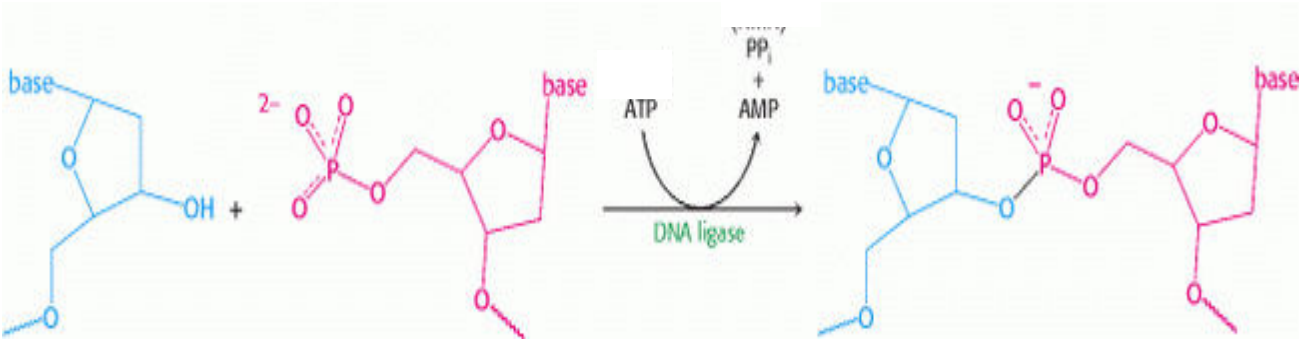
هـ – يقوم إنزيم البلمرة III (DNA Polymerase III) بإضافة القواعد النيتروجينية الديوكسي رايبوزية الى سلاسل RNA البادئ مما يؤدي الى تكوين شريط هجيني من RNA و DNA (RNA-DNA Hybrid) التي يصل طولها الى نحو 1000- 2000 نيوكليوتيد في الخلايا البدائية ونحو 100-200 نيوكليوتيد في الخلايا حقيقية النواة. يرجى العلم بأن إضافة القواعد النتروجينية يكون مستمراً في الشريط القيادي او الرئيسي Leading strand ومتقطعاً في الشريط الثانوي Lagging strand. وسميت هذه القطع الصغيرة في الشريط الثانوي بقطع اوكوزاكي Okazaki fragments نسبةً الى مكتشفها العالم الياباني ريجي اوكوزاكي Reiji Okozaki عام 1968 **(الشكل 6-6)**.



الشكل (6-6): تكوين قطع اوكوزاكي Okozaki Fragments في الشريط الثانوي Lagging strand.

و– يقوم إنزيم البلمرة I (DNA Polymerase I) من خلال نشاطه الإنزيمي الخارجي (**5′ ← 3′**) بإزالة سلاسل RNA البادئ قاعدة فقاعدة ويضع محلها قواعد ملائمة من الديوكسي رايبونيوكليوتيدات.

ي– ربط قطع الـ DNA المتفرقة في الشريط الثانوي (قطع اوكازاكي) مع بعضها بعد إزالة سلاسل RNA البادئ وذلك باستخدام الإنزيم الرابط (DNA ligase) والتي تكوّن أواصر فوسفاتية بين مجموعة الهيدروكسيل في الطرف **3′** ومع مجموعة الفوسفات في الطرف **5′** لقطع الـ DNA (أواصر فوسفوثنائي إستر Phosphodiester) وتحتاج العملية الى طاقة على شكل ATP التي تتحول الى AMP + PPi **كما يلاحظ في المعادلة الآتية:**



ز- **ترميم (أصلاح) الأخطاء الناتجة عن عملية تكرار الـــ DNA**

بعد ان يقوم إنزيم البلمرة I او إنزيم البلمرة III المعقد بوضع قاعدة نيتروجينية معينة في موضـــعها باتجاه (**3′ ← 5′**) يعود إليها مرة أخرى باتجاه (**5′ ← 3′**) للتأكد من نوعها وصحة وضعيتها، فـــإذا اكتشف احد الإنزيمين ان القاعدة موضوعة بشكل خاطئ او إنها لا تطابق المواصفات (كوضـــع الأدنـــين محل الكوانين) فأنه سيقوم بإزالتها من خلال نشاطه الخارجي(**3′ ← 5′**) ووضع قاعدة صحيحة محلهـــا وتسمى هذه العملية بالقراءة التصحيحية Proofreading ولهذا فإن احتمالية وقوع خطأ (وضـــع قاعـــدة محل أخرى) هو أقل من 10٪ ومعدل أخطاء عملية التضاعف بصورة عامة لن يزيد عن 1 - 10 ٪ على أكثر تقدير.

ملاحظات عامة عن عملية تكرار الـــ DNA

1- من ميكانيكية تكرار الـــ DNA يلاحظ أن هناك سمات معينة لعملية التكرار وهي:

أ- **نقطة البداية** التي تبدأ من موقع محدد على الكروموزوم ويتراوح عدد المواقع بين موقـــع واحـــد فـــي الخلايا البدائية وعدة آلاف من المواقع في كروموزومات الخلايا الحقيقية النواة والتي تبدأ في آن واحد.

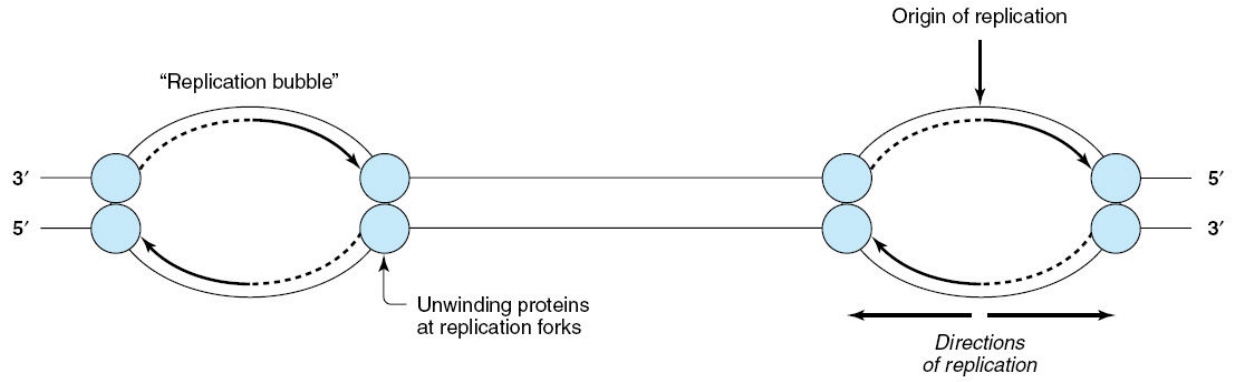
ب- يكون **اتجاه التكرار** في كلا الاتجاهين من نقطة البداية (النمو يكون باتجاهين متعاكـــسين) وان كانـــت سرعة التكرار ليست متساوية في كلا الاتجاهين.

جـــ- **آلية الدوران** Swivel: عند بدء عملية التكرار يتم انفكاك الشريطين المكونين للحلزون المزدوج مما يستوجب دوران الجزيئة حول نفسها ويسيطر على عملية الانفكاك ثم الدوران عدد من الإنزيمـــات. اذ تعمل إنزيمات التوبوأيزوميريز Topoisomerases على تجهيز ميكانيكية خاصـــة تـــسمى ميكانيكيـــة المحور المتحرك Swivel mechanism لتخفيف شدة هذا الالتواء.

د- إن **معدل سرعة عملية التكرار** يعتمد على درجة الحرارة وكمية الغذاء وعوامل أخرى عديـــدة منهـــا خارجية ومنها داخلية، ففي بكتريا القولون *E. coli* يكون معدل سرعة بناء الحلزون المزدوج الجديـــد 4500 قاعدة في الدقيقة (او بمعدل 2225 قاعدة في الدقيقة في كـــل اتجـــاه لان التـــضاعف يتحـــرك باتجاهين رغم ان سرعة كل اتجاه لا تساوي سرعة الاتجاه الأخر) بينما تكون معدل التكرار الحلـــزون في معظم اللبائن 3500 قاعدة في الدقيقة.

2- ان **إنزيمات البلمرة** Polymerases التي تقوم بإطالة سلسلة DNA تكون على عدة أنـــواع منهـــا فـــي الخلايا بدائية النواة التي تكون على ثلاث هي: إنزيم البلمرة I وإنزيم البلمـــرة II وإنـــزيم البلمـــرة III المعقد(Pol I, II, and III)، أما إنزيمات البلمرة في الخلايا حقيقيـــة النـــواة هـــي: إنـــزيم البلمـــرة A وإنزيم البلمرة B وإنزيم البلمرة Y وإنزيم البلمرة S (DNA Pol A, B, Y, and S).

3- ان مواقع التكرار في الكروموزومات يحدث فيها ما يسمى **بفقاعات التكـــرار** Replication bubbles والتي يلاحظ فيها تكرار الـــ DNA باتجاهين متعاكسين وتكون هذه الفقاعات على طول الكروموزومات **(الشكل 7-6)**.



الشكل (7-6): فقاعات التكرار Replication bubbles التي تتكون أثناء عمليـــة تكـــرار الـــــ DNA وبمساعدة بروتينات التي تعمل على عملية فتح الحلزون Unwinding proteins.

الطفرات الوراثية وعمليات الترميم (الإصلاح) Genetic mutation and repair

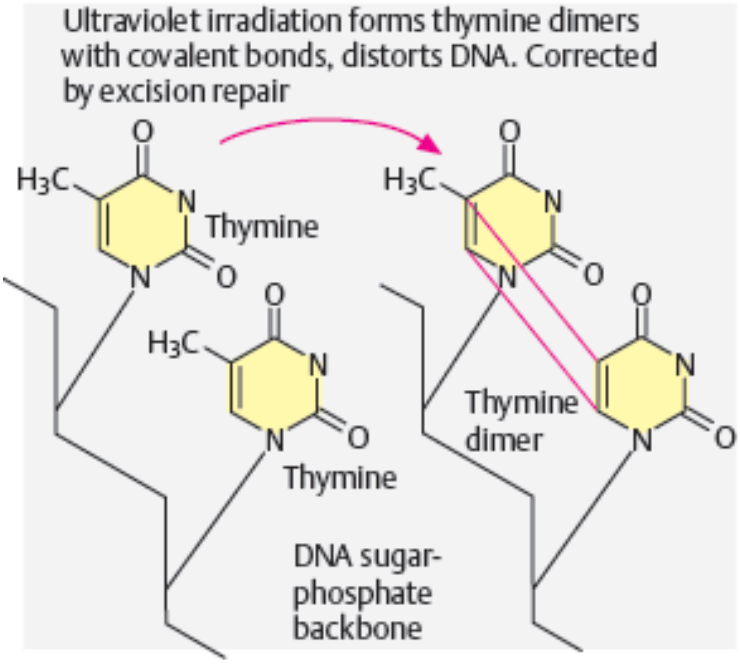
فضلاً عن وجود نظام تدقيق الأخطاء Proofreading، تحتاج المحافظة الدقيقة على المعلومات الوراثية المشفرة في DNA الى طريقة لترميم التغيرات العرضية التي تحدث فـــي DNA الموجـــود. اذ تتعـــرض جزيئات الـــ DNA الى عدة عوامل تلف وحدوث طفرات قد تكون ناتجة عن عوامل فيزيائيـــة أو عوامـــل كيميائية تعمل على تغيير النيوكليوتيدات بعدة طرائق يمكنها التأثير في المعلومات الوراثية المشفرة ويكـــون ذلك عادة بصورة غير ملائمة وغالباً ما تصحح هذه التغيرات او الطفرات وتراقب كل خلية مادتها الوراثيـــة وتصلحها باستمرار. ويمكن تعريف الطفرات بأنها تغيرات مفاجئة في التركيب الكيميائي للمادة الوراثية سواء كانت DNA أو RNA ويحدث التغير نتيجة تغير في كمية المادة الوراثية (من خلال زيادة او نقصان عـــدد الكروموزومات) أو من خلال نوعية المادة الوراثية (عند تغيير طبيعة الجين) والتغيرات قد تكون مؤقتـــة او دائمية.

وقد استخدمت الطفرات في المجالات التطبيقية إذ بالرغم من كـــون معظـــم الطفـــرات ضـــارة، إلا أن استحداثها أصبح وسيلة لمربي النباتات في تحسين سلالات مختلفة، سواءً من اذ زيادة الإنتـــاج او مقاومـــة العوامل البيئية غير الملائمة او مقاومة الأمراض والآفات فقد استعملت الطفرات مثلاً في نبات الشعير وأمكن إيجاد سلالات عالية الإنتاج ومقاومة لمرضى التضخم كما استعملت الطفرات أيضاً في تحسين النـــاتج مـــن البنسلين فقد أمكن عزل بعض السلالات ذات الإنتاج العالي من البنسلين وذلك بعد معاملة أعداد كبيـــرة مـــن الجراثيم بالإشعاع وقد استعملت هذه الطفرة بدرجة كبيرة لإنتاج هذا المضاد الحيوي بشكل تجاري.

1- أسباب حدوث الطفرة الوراثية

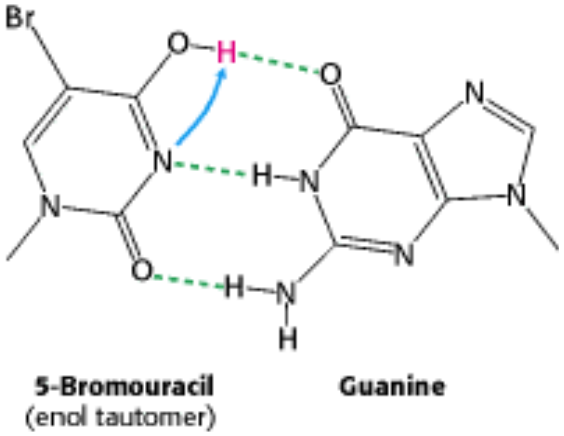
تحدث الطفرة الوراثية عند تعرض الكائن الحي لعدد من المطفرات Mutagens ومن أهمها:

أ- **الإشعاع:** مثل الأشعة السينية (أشعة اكس X-ray) وأشعة كاما والأشعة فوق البنفسجية او عناصر مشعة (كالراديوم واليورانيوم) او إشعاعات ألفا أو بيتا الناتجة من انفجار القنابل الذرية او الهيدروجينية. فمثلاً قد تعمل هذه الإشعاعات على تحفيز ارتباط الثايميين مع الثايمين لتكوين ثايمين ثنائي الوحدات Thymine dimer (ثنائي البريميدين) (**الشكل 8-6**) او قد تعمل على كسر (شق) شريط الـ DNA.



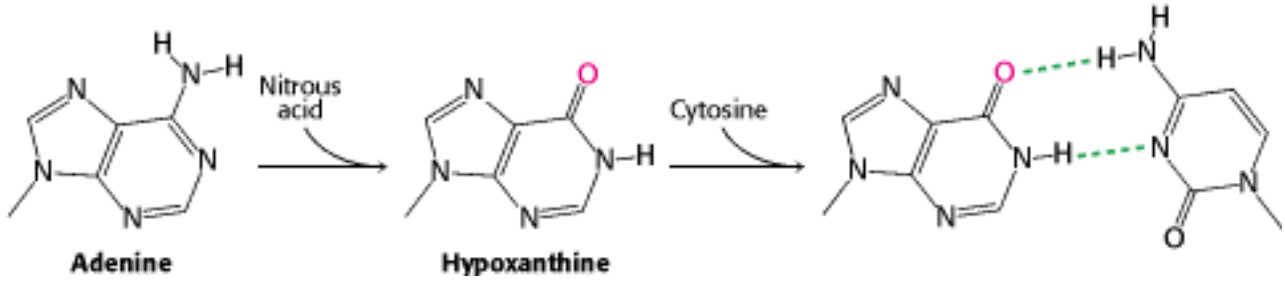
الشكل (8-6): تكوين أواصر بين الثايميين والثايمين المجاورة منتجاً ثايمين ثنائي الوحدات Thymine dimer بتأثير من الأشعة فوق البنفسجية.

ب- **مشابهات القواعد Base analogues:** والتي هي عبارة عن مركبات تشابه تركيب القواعد النيتروجينية من الناحية الكيمائية مما يجعلها قادرة على ان تحل محلها أثناء تكرار DNA ومنها 5- بروموبوراسيل 5- Bromo uracil (يشابه الثايمين) والذي يغير ارتباط A = T الى G ≡ C (**الشكل 9-6**).



الشكل (9–6): ارتباط 5– بروموبوراسيل 5- Bromo uracil مع الكوانين Guanine.

جـ– المطفرات الكيميائية: التي تعمل على تغيير التركيب الكيميائي للنيوكليوتيدات مثل هيدروكسي أمين Hydroxyamine (عامل مختزل يمكن ان يغير تركيب السايتوسين) او حامض النتروز Nitrous acid(الذي يعمل على إزالة مجموعة الأمين مستبدلاً إياها بمجموعة الكيتو) الذي يمكن ان يحول الأدنين الى هايبوزانثين المشابه للكوانين مما سيؤدي الى اتحاده بسهولة مع السايتوسين **(الشكل 10–6)**. كذلك العوامل القاعدية التي معظمها تتفاعل مع البيورينات اذ تعمل على انفصالها من السلسلة الحامضية النووية والتي تؤدي الى تكوين فراغ في السلسلة ويسهل من تفككها مثل مبيدات الحشرات او المواد الحافظة للأطعمة المعلبة او الأسمدة او بعض الأصباغ (بروفلافين Proflavin أو بروميد الإثيدين Ethidium Bromide) .



الشكل (10–6): تحول الأدنين الى الهايبوزانثين Hypoxanthine بفعل حامض النيتروز Nitrous acid (إزالة مجموعة الأمين واستبدالها بمجموعة الكيتو) مما يؤدي الى اتحاد الهايبوزانثين المتكون مع السايتوسين.

د– المضادات الحيوية وأشباهها: تقوم المضادات الحيوية لاسيما المضادة منها للأمراض السرطانية بإحداث طفرات في الخلايا السرطانية لمنعها من التكاثر فمثلاً يمنع المضاد الحيوي أكتينومايسين D (Actinomycin D) تكوين إنزيمات البلمرة والإنزيمات المكونة لجزيئة RNA من خلال تكوينه مركب معقد مع DNA.

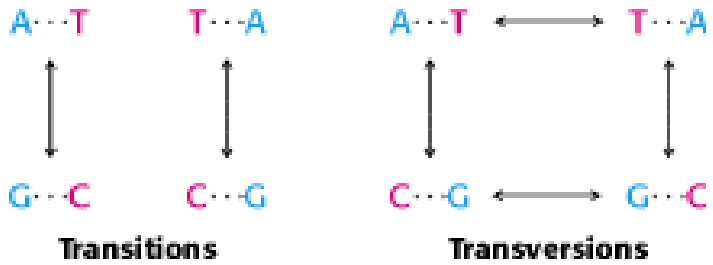
هـ- التأثيرات البيئية: تلعب التأثيرات البيئية كتغير درجة الحرارة والضغط الجوي والأس الهيدروجيني pH والوسط الغذائي دوراً مهماً في إحداث الطفرات الوراثية لاسيما التلقائية منها.

3- أنواع الطفرات: يمكن تقسيم الطفرات الى نوعين رئيسين وهما: طفرات موضعية Point mutations وطفرات كروموزومية Chromosomal mutations :

أ- الطفرات الموضعية (او النقطية) Point mutations

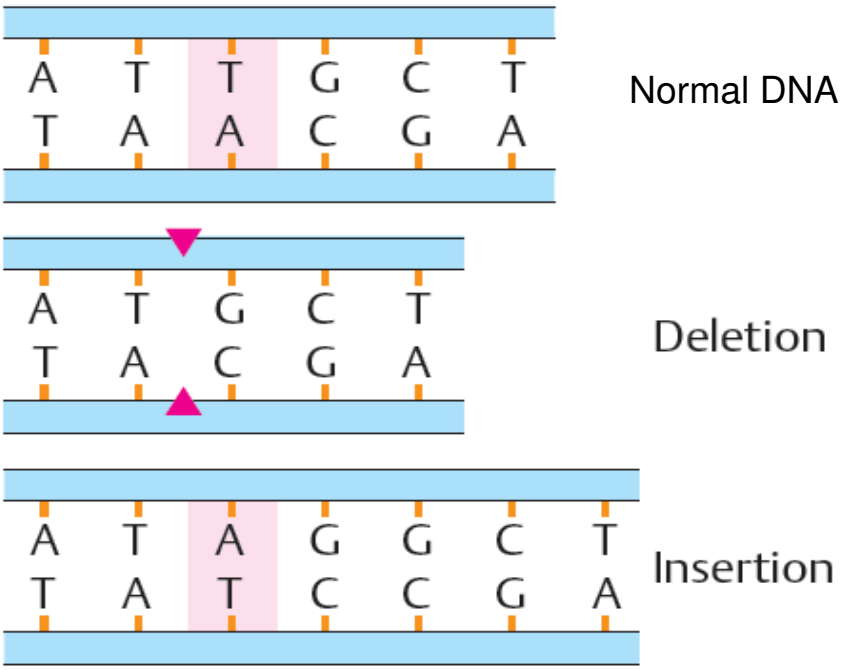
الطفرات الموضعية عبارة عن تغيرات كيميائية في نيوكليوتيد واحد او عدد من النيوكليوتيدات في جين واحد، فيمكن للطفرة ان تنتقل الى النسل والى أجيال المستقبل المتعاقبة ويمكن تقسيمها الى صنفين عامين هما:

i- طفرات استبدال القاعدة النيتروجينية والتي تكون أما **طفرات انتقالية Transitions**، اذ يتم استبدال قاعدة نيتروجينية بيورينية أو بيرميدنية بأخرى متشابهة لها (مما يجعل عدد القواعد ونسبتها ثابتاً داخل الجين) أو **طفرات استبدال عكسية Transversions** التي يتم فيها استبدال قاعدة بيورينية بأخرى بيرميدينية او العكس، مما يؤدي الى اختلال النسبة القاعدية داخل الجين (**الشكل 11-6**).



الشكل (11-6): طفرات استبدال انتقالية Transitions وعكسية Transversions .

ii- طفرات إنحرافية (إزاحة الإطار) Frame shift mutations، والتي تكون إما **طفرات الحذف** Deletion mutations التي يتم فيها حذف نيوكليوتيد واحد أو أكثر من الجين أو طفرات الإضافة(الإدخال) Addition (Insertion) mutations التي يتم فيها إضافة نيوكليوتيد واحد أو أكثر الى الجين (**الشكل 12-6**).



الشكل (12-6): طفرات الحذف (Deletion) والإضافة (الإدخال Insertion) مقارنة مع الـــ DNA الطبيعي والتي تعمل على حدوث الطفرات الإنحرافية (إزاحة الإطار) Frame shift mutations .

كما يمكن تقسيم الطفرات الموضعية الى ثلاثة أقسام هي:

i- طفرات خامدة Silent mutations ويتم في هذه الطفرة استبدال قاعدة نيتروجينية بقاعدة مشابهة لها ضمن الشفرة الوراثية، فمثلاً الشفرة الوراثية للهستيدين قد تكون CAC او CAU فإذا حدثت طفرة وتم استبدال القاعدة الثالثة اليوراسيل U بـ السايتوسين C او بالعكس فأن تكوين الحامض الأميني سيبقي الهستيدين ولن يتأثر الكائن الحي بهذه الطفرة.

ii- طفرات خاطئة Missense mutations يتم في هذه الطفرة استبدال قاعدة نيتروجينية بقاعدة مغايرة لها في الشفرة الوراثية، فاذا حدثت طفرة وتم استبدال القاعدة الأولى من شفرة الهستيدين الثلاثية بالأدنين A فان الشفرة ستتحول من CAC او CAU الى AAC او AAU وهي شفرة تكوين الحامض الأميني أسبارجين مما يؤدي الى حدوث طفرة واضحة المعالم.

iii- طفرات عديمة المعنى (ليس لها معنى) Nonsene mutations، يتم في هذه الطفرة استبدال قاعدة نيتروجينية بقاعدة مغايرة لها مما يؤدي الى تكون شفرة وراثية عديمة المعنى، وتوقف صنع البروتين نهائياً وحدوث طفرة واضحة المعالم، فعند تغيير القاعدة الثالثة السايتوسين C لشفرة الحامض الأميني (تايروسين) الثلاثية UAC الى أدنين فتصبح الشفرة UAA عديمة المعنى (شفرة عابثة) ويتوقف صنع البروتين نهائياً.

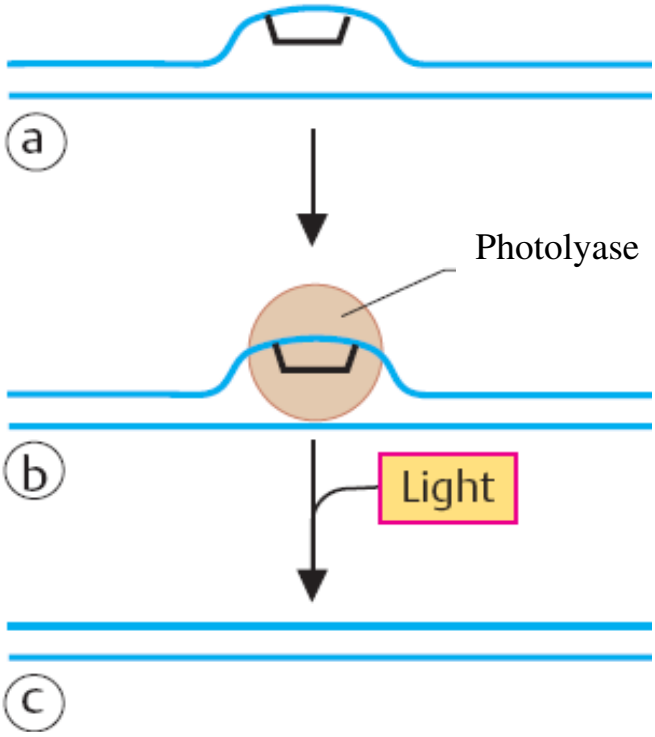
ب- الطفرات الكروموزومية Chromosomal mutations

يمكن للاضطرابات الفيزيائية والكيميائية وكذلك الأخطاء أثناء الانقسام المنصف Mitosis ان تتلف الكروموزومات او تغير عددها في الخلية. اذ تحتوي خلايا كل كائن حي عدداً ثابتاً من الكروموزومات ومعظم الكائنات الحية الراقية ثنائية لمجموعتين من الكروموزومات Diploid مجموعة من الأم ومجموعة من الأب اذ يحدث في بعض الأحيان اختلاف في الكروموزومات من خلال الزيادة او النقصان في كروموزوم واحد أو أكثر او تضاعف عدد مجاميع الكروموزومات.

3- ترميم (إصلاح) الطفرة الوراثية Mutation repair

هناك عدة طرائق تستعملها الخلية لترميم الأضرار التي تحدث نتيجة حدوث طفرة فيها ومنها:

أ- **التنشيط الضوئي Photoactivation:** عند تعرض بكتريا القولون *E. coli* المصابة نتيجة تعرضها للأشعة فوق البنفسجية الى الضوء المرئي فإن كمية كبيرة من هذه الأضرار يتم ترميمها، اذ يحفز الضوء المرئي الجين (نوع phr) على تكوين إنزيم يحفز القواعد البيريمدينية على العودة الى موضعها الطبيعي وهو إنزيم فوتولايز Photolyase ويوجد هذا الإنزيم في الخلايا الحقيقية النواة ويحفز إنتاجه الضوء المرئي أيضاً، وقد استخدم هذا النوع من الترميم لإزالة ثنائي البريمدين في شريط الـ DNA **(الشكل 13-6)** .



الشكل (13-6): ترميم الطفرة الوراثية بعملية التنشيط الضوئي Photoactivation وباستخدام إنزيم فوتولايز Photolyase.

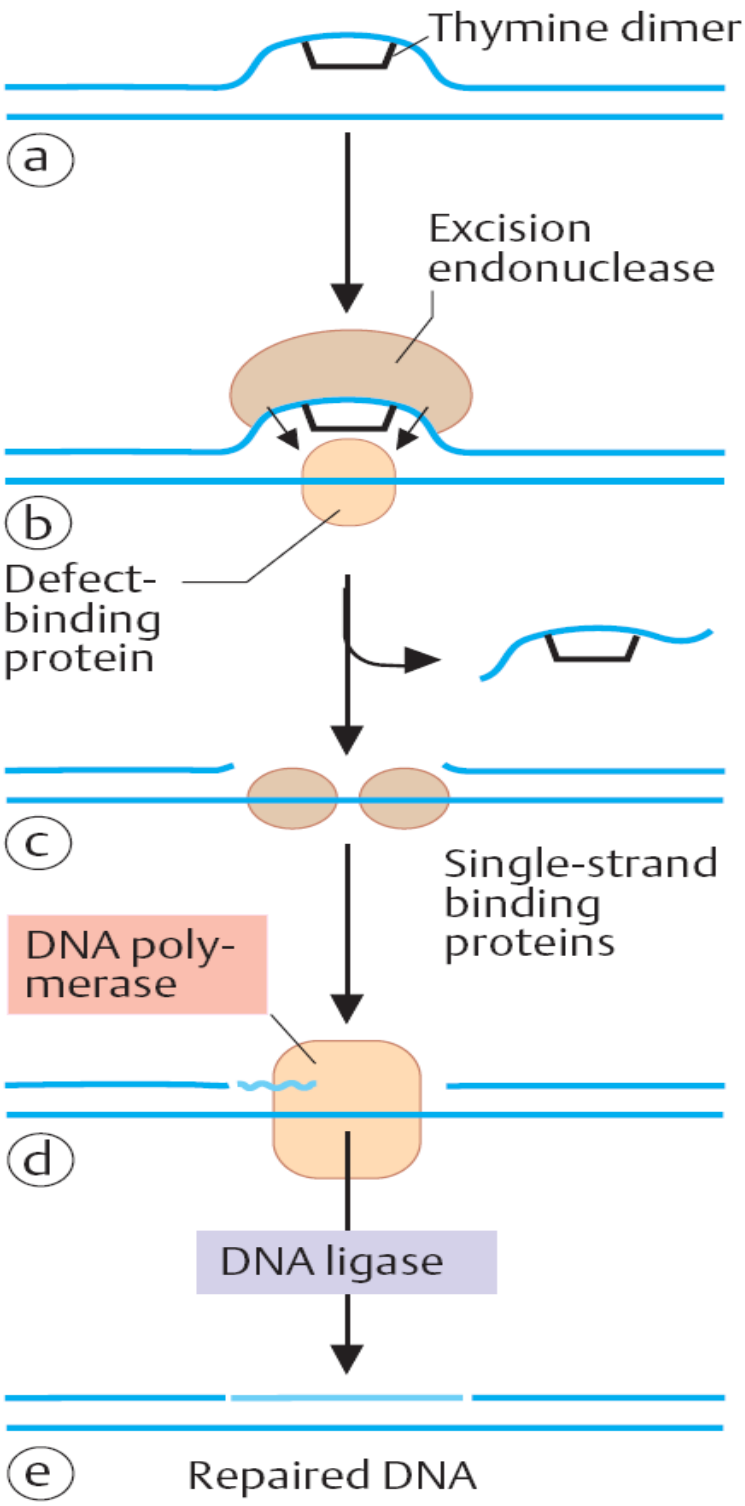
ب- الترميم بالاستئصال Excision repair: يشمل هذا الترميم سلسلة من الخطوات الإنزيمية الشبيهة بعملية ترميم الخطأ عند تضاعف الـ DNA وكالأتي (**الشكل 14-6**):

1- يقوم إنزيم نووي داخلي (إندونيوكليز Endunuclease) بكسر أو أحداث (قطع nick) في الشريط المتضرر(الحامل لقاعدة نيتروجينية خاطئة) وقرب مكان هذه القاعدة.

2- يقوم إنزيم نووي داخلي أخر بإزالة قسم من الشريط الذي تقع عليه القاعدة الخاطئة.

3- يقوم إنزيم البلمرة I (Polymerase I) او البلمرة II (Polymerase II) باستعمال الجزء الصحيح من الشريط الآخر (غير المتضرر) قالباً Template لبناء قطعة من شريط DNA جديدة لتحل محل القطعة المزاحة او المقطوعة.

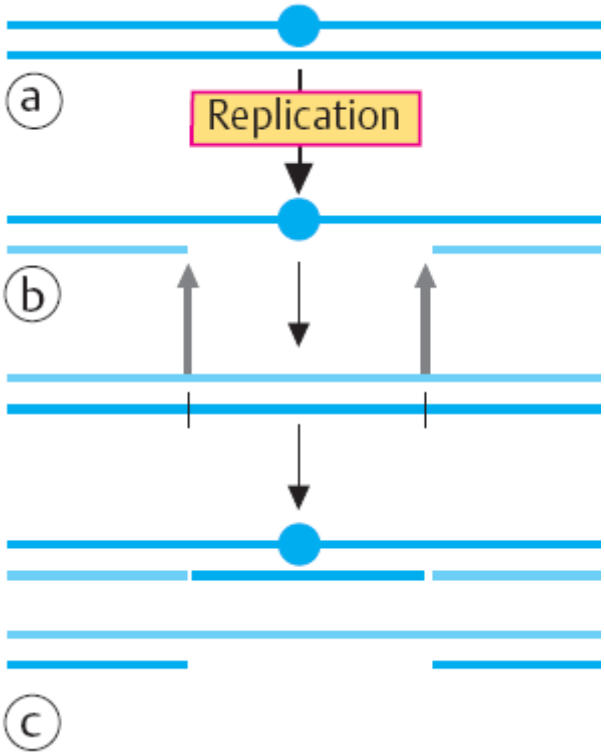
4- يقوم الإنزيم الرابط (اللايكيز) DNA ligase بربط القطعة الجديدة مع بقية الشريط.



الشكل (14-6): ترميم الطفرات عن طريق الاستئصال Excision repair

جـ- الترميم بعد تكرار الـ DNA (Post replication repair of DNA): عند تأخر عملية الترميم بسبب نقص في حيوية الخلية، او لكون الضرر كبيراً، يبدأ DNA بالتضاعف وسيقوم إنزيم البلمرة I المسؤول عن عملية ترميم الأخطاء عند عملية التكرار بقطع الجزء المتضرر من DNA وترك مكانه فارغاً، لعدم قدرته على ملء الفراغ (لقلة حيويته) مما يؤدي بالخلية الى اللجوء لإعادة الاتحاد

Recombination وذلك من خلال تبادل لجزيئتي الـــDNA الجديدتين المتكونتين لسد الفراغ (**الـــشكل 15-6**).



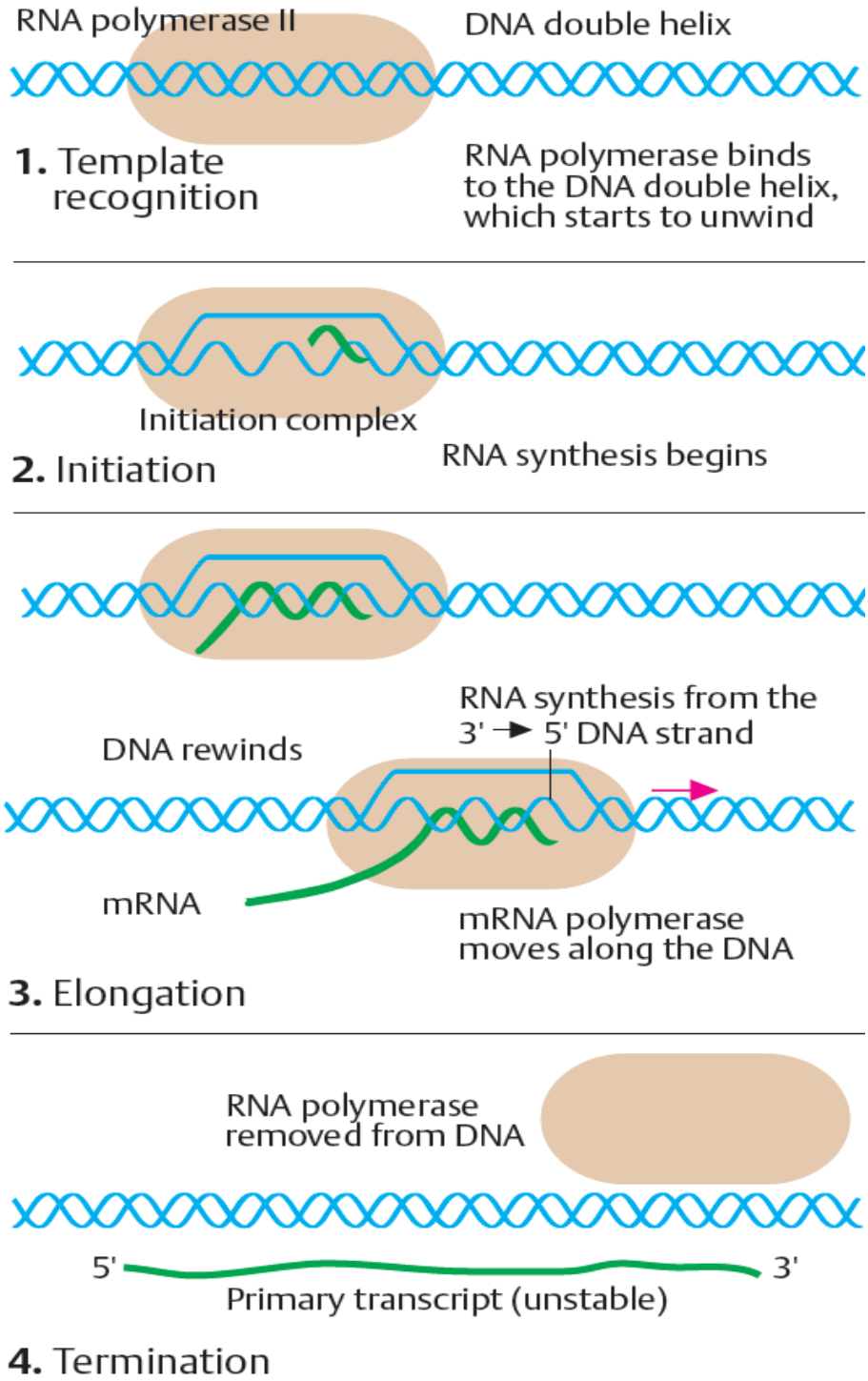
الـــشكل (15-6): التـــرميم بعـــد التكـــرار للـــــ DNA باســـتخدام التـــرميم بإعـــادة الاتحـــاد Recombination repair.

الاستنساخ Transcription

يتم بناء جميع أنواع RNA(الساعي او المرسلmRNA (الذي يتم تخصيص 90٪ من الـــــ DNA لإنتاجه) والناقل tRNA والرايبوزومي rRNA) من الـــ DNA في النواة بعملية الاستنـــساخ التـــي تعـــد الخطوة الأولى لبناء البروتين والتي يجب ان تتم بدقة متناهية، اذ من خـــلال عمليـــة الاستنـــساخ يـــستخدم الـــ DNA قالباً Template ليتولد منه الأنواع الثلاثة للـــ RNA ، وهناك اختلاف مميـــز بـــين عمليتـــي التكرار والاستنساخ ففي الأولى يتم تكرار DNA الخلية بكامله، بينما تقتـــصر عمليـــة الاستنـــساخ علـــى استنساخ مجموعة جينات محددة فالاستنساخ عملية اختيارية محددة يسيطر عليهـــا DNA او تعمـــل فيهـــا إنزيمات بلمرة RNA المعتمدة على الـــــ DNA (RNA polymerase DNA-dependent). ويمكـــن **وصف ميكانيكية الاستنساخ كالآتي (الشكل 16-6):**

1- يتم فك رباط شريط الحلزون المزدوج للـــ DNA فتصبح احدهما مهيأة لبناء RNA جديد (اذ يطلـــق على الشريط الواحد للـــ DNA الذي يستنسخ بشكل RNA بالشريط الحسّي Sense strand ويكـــون باتجاه **5′ ⟶ 3′** ، أما الشريط الأخر للـــ DNA فغالباً ما يطلـــق عليـــه الـــشريط غيـــر الحـــسّي Antisense) وان تحديد موقع انفكاك الـــ DNA في موقع يسمى المعـــزز Promoter فـــي الجـــين المحدد لاستخدامه في استنساخ الـــ RNA ثم بناء البروتين وهذا الموقع عبارة عن تسلسل مـــن DNA

والذي يحتوي على تسلسل من القواعد النيتروجينية بشكل ....TATATATA والذي يسمى صـــندوق TATA (TATA box) في الشريط الحسي.



(الشكل 16-6): خطوات عملية الاستنساخ :

1- ارتباط البروتينات لفك الحلزون المزدوج للـــDNA.

2- خطوة البدء Initiation لتكوين جزء من الـــ RNA.

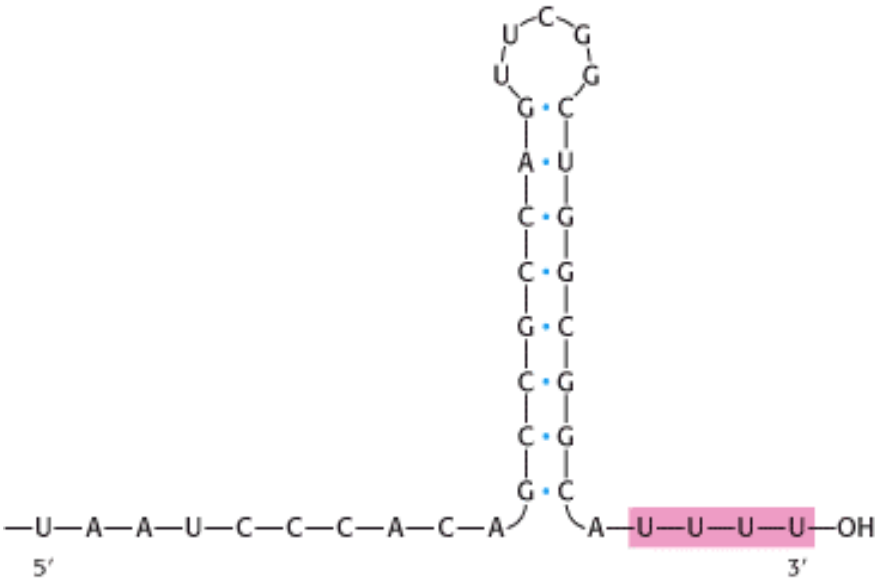
3- خطوة الاستطالة Elongation لبنـــاء جـــزء الـــــ RNA باســـتخدام إنـــزيم البلمـــرة RNA polymerase وباتجاه 3′ ⟵ 5′.

4- خطوة الانتهاء Termination من عملية الاستنساخ.

2- تحفز إنزيمات البلمرة للـــ RNA (RNA polymerases) بوجود ايون المغنيسيوم Mg^{+2} على بلمرة وحدات الرايبونيوكليوتيدات الأربعة (UTP, CTP, GTP, ATP) بتعاقب او تسلسل مكمـــلاً (متمـــاً) للشريط الحسي (وحسب نظرية واتسن وكريك التي تتضمن ارتباط السايتوسين مع الكوانين واليوراسيل مع الأدنين عن طريق الأواصر الهيدروجينية) ويساعد إنزيمات البلمرة عامل بروتيني يـــسمى ســـيكما Sigma factor الذي يعمل على ارتباط إنزيم الـــ RNA بـــوليمريز (البلمـــرة) بقـــوة مـــع المعـــزز Prometer، وبعد إضافة رايبونيوكليوتيد واحد او اثنين ينفصل عامل سيكما عن إنزيم البلمرة ويبقـــى مركز الإنزيم الذي يقوم بعملية استطالة جزيئة الـــ RNA.

3- يكون اتجاه بناء السلسلة الجديدة للـــ RNA باتجاه **5′ ⟵ 3′** (أي معاكساً لاتجاه القالب الـــذي يكـــون باتجاه **3′ ⟵ 5′**) وتكون النتيجة تكوين شريط واحد من الـــ RNA .

4- اما عملية إنهاء تكوين الـــ RNA فأنها تؤشر بوساطة منطقة تعاقب معينة تحوي على تسلسل الانتهـــاء Terminator sequence الذي يتميز بوجود ترتيب متكرر من قواعد الكوانين والسايتوسين وتنتهـــي سلسلة RNA في منطقة تكرار U اذ ينفصل إنزيم البلمرة عن RNA بعد اتحـــاده بوســـاطة بـــروتين يعرف بالعامل rho (rho protein) وبعد انتهاء تكوين الـــ RNA فـــأن إنزيمـــات RNA بـــوليمريز (البلمرة) تميّز مرة أخرى المعزز لتبدأ عملية بناء RNA جديد مرة أخرى وهكذا (**الشكل 17-6**).



الشكل (17-6): إشارة الانتهاء من عملية الاستنساخ في نهاية موقع '3 إذ يحتوي على وحدات مكـــررة من نيوكليوتيدات اليوراسيل (U).

ان إنزيمات البلمرة للـــ RNA تكون على ثلاثة أنواع وهي:

1- إنزيم RNA بوليمريز I (RNA polymerase I) الذي يعمل على استنساخ rRNA.

2- إنزيم RNA بوليمريز II (RNA polymerase II) الذي يعمل على استنساخ mRNA.

3- إنزيم RNA بوليمريز III (RNA polymerase III) الذي يعمل على استنساخ tRNA.

مرحلة ما بعد عملية الاستنساخ Post- transcription

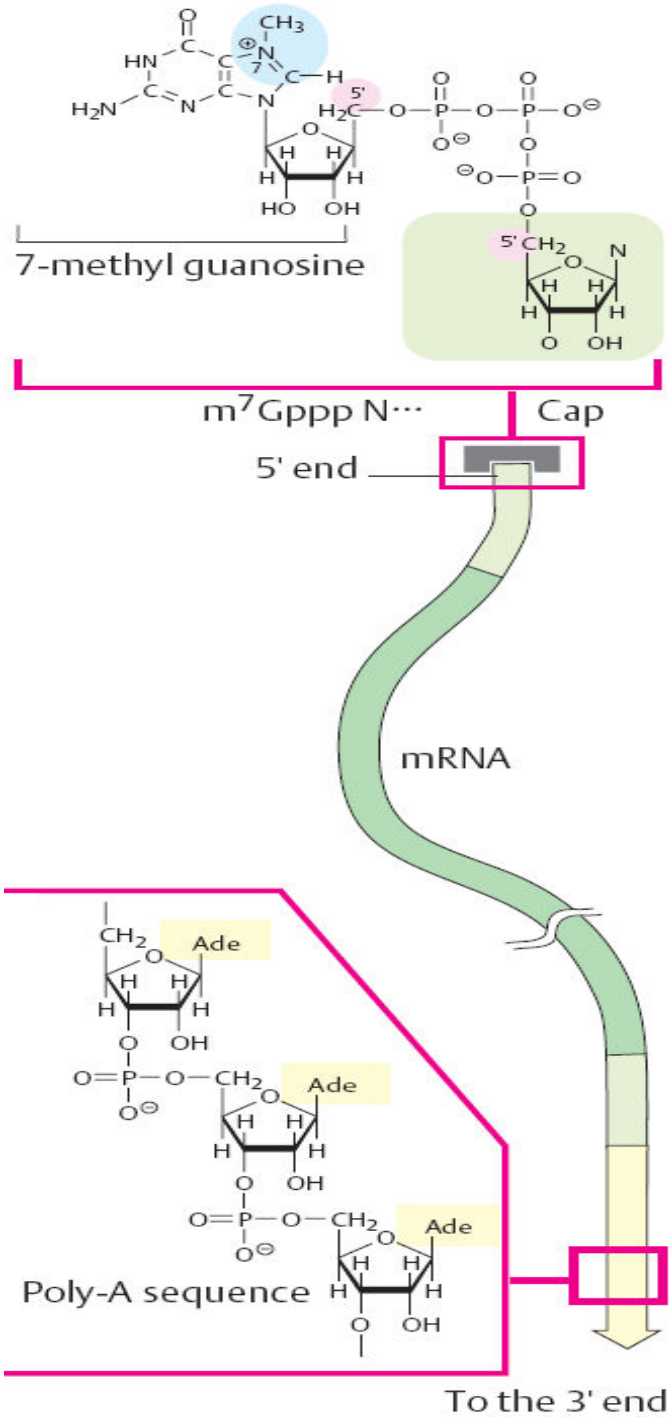
بعد إتمام عملية الاستنساخ تحدث للـــ RNA المتكون عمليات إنزيمية مختلفة في مرحلة تدعى (ما بعد الاستنساخ) إذ يتحول فيها الـــ RNA المتكون من حامض أولي غير فعّال الى حامض فعّال نتيجة خطوات تحويرية عديدة، فعند تكوين mRNA **فأن التحويرات التي يعاني منها قبل تحوله هي:**

أ- ان النهاية في الموقع **′5** للـــ RNA تعمل على **تكوين قبعة (Cap)** من خلال عدة تحويرات سريعة اذ يتحد النيوكليوتيد G (الكوانين) الحاوي على مجموعة المثيل في الموقع 7 **(الشكل 18-6)** مع النهايـــة **′5** من خلال أصرة **′5 - ′5** ثلاثي الفوســـفات (triphosphate linkage **′5-′5**). إن وظيفـــة هـــذه القبعة هي حماية mRNA المتكون من إنزيمات النيـــوكليز Nuclease والفوســـفاتيز Phosphatase وكذلك تساعد على الارتباط مع الرايبوزوم خلال عملية الترجمة Translation لبنـــاء البـــروتين(إن الوظيفة الأساسية للـــmRNA هي نقل المعلومات الوراثية من DNA الى البروتين فيجب المحافظـــة عليه).

ب- تضاف عدة وحدات من قاعدة الأدنين في النهاية **′3** للـــ RNA المتكون بنحو 50-300 مكوناً متعـــدد الأدنين (Poly A) **(الشكل 18-6)** وان فائدتها غير واضحة ولكن يعتقد بأنها تعمل على حماية السلسلة (mRNA) من إنزيمات النيوكليز.

جـــ- ان اغلب التحويرات التي تتم على RNA المتكون تحصل في الخلايا حقيقية النـــواة ويـــسمى RNA المتكون بـــ RNA النووي غير المتجانس (hnRNA) فقد وجد ان عدة جينات تكون غير مستمرة فى شريط الـــDNA، فمثلا الجين المسؤول عن بناء سلسلة بيتا للهيموكلوبين لوحظ بـــأن لـــديها مواقـــع متسلسلة لا تدخل في بنائه والتي تقدر بـــ 550 زوجاً من القواعد وكذلك 120 زوجـــاً مـــن القواعـــد وتسمى هذه المناطق بالإنترونات او السلاسل الاعتراضية Introns or Intervening sequence اما التسلسل الذي يدخل في بناء سلسلة بيتا فيسمى الإيكسونات Exons وبالتالي فأن إحدى التحويرات مـــا بعد الاستنساخ هي إزالة الإنترونات قبل تكون mRNA الناضج Mature ثم ربطه لاستخدامه في بناء سلسلة بيتا وتدعى هذه العملية بعملية الربط او الوصل Splicing وهي من العمليـــات المعقـــدة التـــي تحصل داخل النواة. ان وظيفة الإنترونات غير واضحة ويعتقد بأنها قد تخدم في أعادة ترتيب الشفرات الوراثية او تساعد في نقل mRNA الناضج الى خارج النواة.

فضلا عن ذلك فأن تكوّن RNA الرايبوزومي (rRNA) أيضاً يعاني من تحويرات بإزالـــة الحجـــم الزائد المتكون خلال الاستنساخ والذي يتحول الى وحدتين من وحدات الرايبوزوم بأحجام 60S و40S . وكذلك يعاني tRNA المتكون من تقليص الحجم الى حجمه الأصلي (كما في rRNA)، وتحـــور بعـــض قواعده وتضاف له في النهاية ′3 وحدات من القواعد بشكل CCA .



الشكل (18-6): تكوين القبعة (Cap) في النهاية ′5 للـ mRNA وإضافة متعدد قواعد الأدنين المتسلسلة (Poly -A- sequence) في النهاية ′3.

أوجه التشابه والاختلاف بين عمليتي التكرار والاستنساخ

هناك أوجه تشابه واختلاف بين عمليتي التكرار للـ DNA والاستنساخ لجزء من الـ DNA، فأوجه التشابه هي:

أ- عملية البناء هي باتجاه **′5 ← ′3** باستخدام إنزيمات البلمرة Polymerases.

ب- الميكانيكية متشابهة عند عملية الاستطالة (واستنادا الى واتسن وكريك) والنتيجة ارتباط مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 3′ مع مجموعة الفوسفات في الموقع 5′ باستخدام إنزيمات اللايكيز (إنزيمات الربط DNA ligase) لتكوين أواصر فوسفو ثنائية الإستر.

جـ- نتيجة البناء تتكون بايروفوسفيت (PPi).

اما أوجه الاختلاف فهي :

أ- ان عملية الاستنساخ لا تحتاج الى تكوين فتيلة Primer كما تحتاجها عملية التكرار للـ DNA.

ب- عملية الاستنساخ هي عملية محافظة Conservative أما عملية التكرار فهي عملية شبه محافظة Semi conservative .

جـ- عملية استنساخ الـ RNA تحتاج الى وحدات الرايبونيوكليوتيدات الاربع (UTP, CTP, ATP, GTP) بعكس عملية تكرار الـ DNA التي تحتاج الى وحدات الديوكسي رايبونيوكليوتيدات وهي (dTTP, dCTP, dATP, dGTP).

د- القاعدة النيتروجينية الثايمين T تستبدل باليوراسيل U عند اقترانها بالقاعدة النايتروجينية الأدنين A في الاستنساخ للـ RNA.

هـ- عند استنساخ الـ RNA فأنه يستخدم جين معين في الـ DNA، أما تكرار الـ DNA فأنه يستخدم جميع الـ DNA بما يحتويه من جينات.

و- لا يوجد في عملية استنساخ الـ RNA عملية تصحيح الأخطاء Proofreading function.

الفايروسات (الرواشح) Viruses

تعرف الفايروسات:

الفايروسات وحدات تحتوي على عوامل وراثية مكونة من الحامض النووي الـ RNA او DNA مغلفة بغلاف بروتيني يدعى Capsid ولها القدرة على التكرار فقط داخل الخلايا المضيفة وتوجيه القدرة البنائية للخلايا (نباتية أو حيوانية) لصالحها لإنتاج وحدات فايروسية جديدة. والفايروس هو من أصغر التراكيب الحيوية اذ يحتوي على كامل الصفات الوراثية اللازمة لتكراره Replication داخل الخلية المضيفة (المتطفلة عليها).

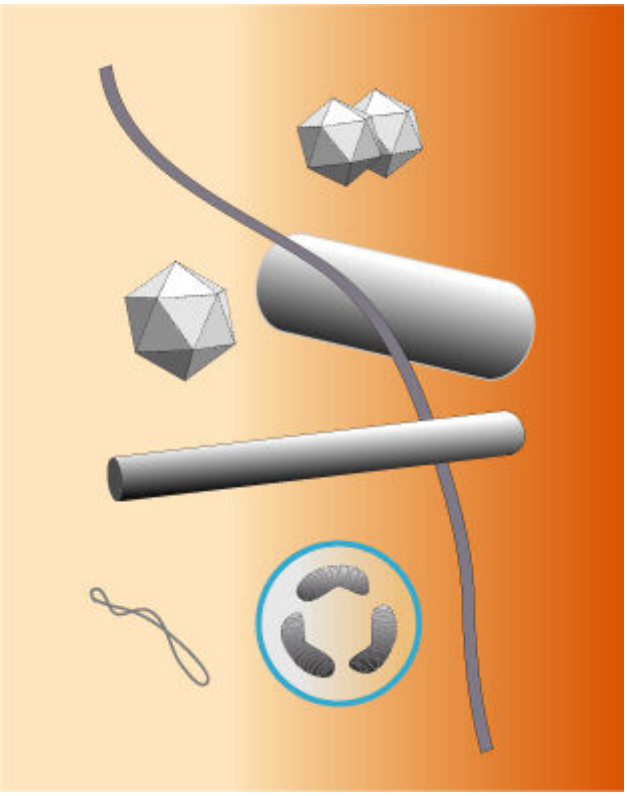
أشكال الفايروسات(الشكل 19-6) :

1- فايروسات كروية الشكل Isometric viruses.

2- فايروسات عصوية (متطاولة) قد تكون صلبه (TMV) أو مرنه (PVX, CTV).

3- فايروسات شبيهة بالرصاصة (AMV, Rhabdo virus group).

إن الأحماض النووية الداخلة في تركيب الفايروس تكون أحادية او ثنائية الشريط من الـ RNA او DNA. اذ لا تمتلك الفايروسات عمليات أيضية او عمليات بناء البروتين ولكن تستطيع ان تتكاثر داخل الخلية المضيفة فقط.



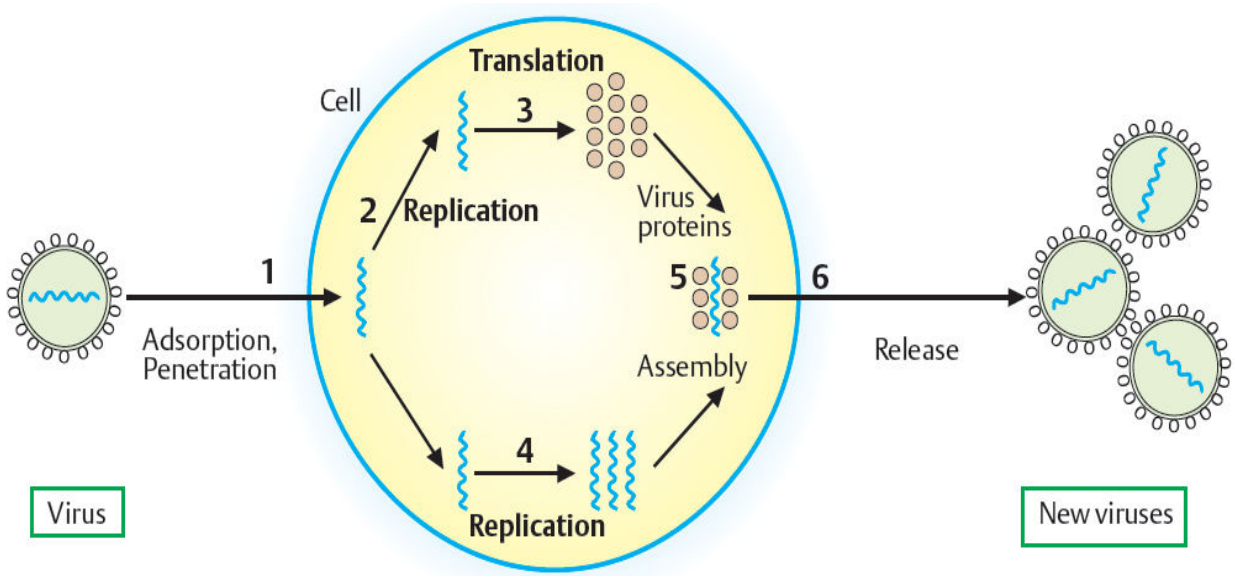
الشكل (19-6): أشكال الفايروسات.

خطوات تكرار (تضاعف) الفايروسات Replication of viruses

عملية تضاعف الفايروسات تتم وذلك من خلال اختراق الفايروس لخلية المضيف (مثل الفايروسات الحيوانية والبكتيرية) عن طريق الأمتزاز Adsorption أو من خلال الجروح (ميكانيكي...حشرات...الخ) (مثل الفايروسات النباتية) أي عبور الفايروس لجدار الخلية التي سوف يتطفل عليها (مضيف عليها) بعد دخول الفايروس أو الحامض النووي الى الخلايا فأنها تتجه الى أماكن تكراره (تضاعفه) ثم ينفصل الغلاف البروتيني عن الحامض النووي (**الشكل 20-6**).

أن محتوى العديد من الفايروسات الوراثي (الجينومات) يتكون من الـ RNA عوضاً عن الـ DNA ونظراً لأن هذا الـ RNA يجب أن يتضاعف خلال تضاعف الفايروس داخل الخلية ونظراً لأن الخلية المضيف لا تحتوي على الإنزيم المسؤول لتكوين الـ RNA (RNA replicase) لذا فالمحتوى الوراثي للفيروس يمتلك إنزيم خاص يقوم ببناء DNA من فيروس الـ RNA الذي يستخدم قالباً لتكوين DNA بشكل معكوس أي بناء DNA من RNA وتسمى العملية بالاستنساخ المعكوس بفعل إنزيم Reverse transcriptase (**الشكل 21-6**) ومن الـ DNA الجديد المتكون الذي يحمل المعلومات الوراثية

للفايروس يمكن ان يبنى RNA وبروتين جديدين للفايروس من خلال الخلية المضيفة وهكذا يـــتم تـــضاعف المعلومات الوراثية للفايروسات .



الشكل (20-6): خطوات تكوين الفايروسات من فايروس واحد.

1- يدخل الفايروس الى الخلية عن طريق (الأمتزاز Adsorption او الاختراق Penetration).

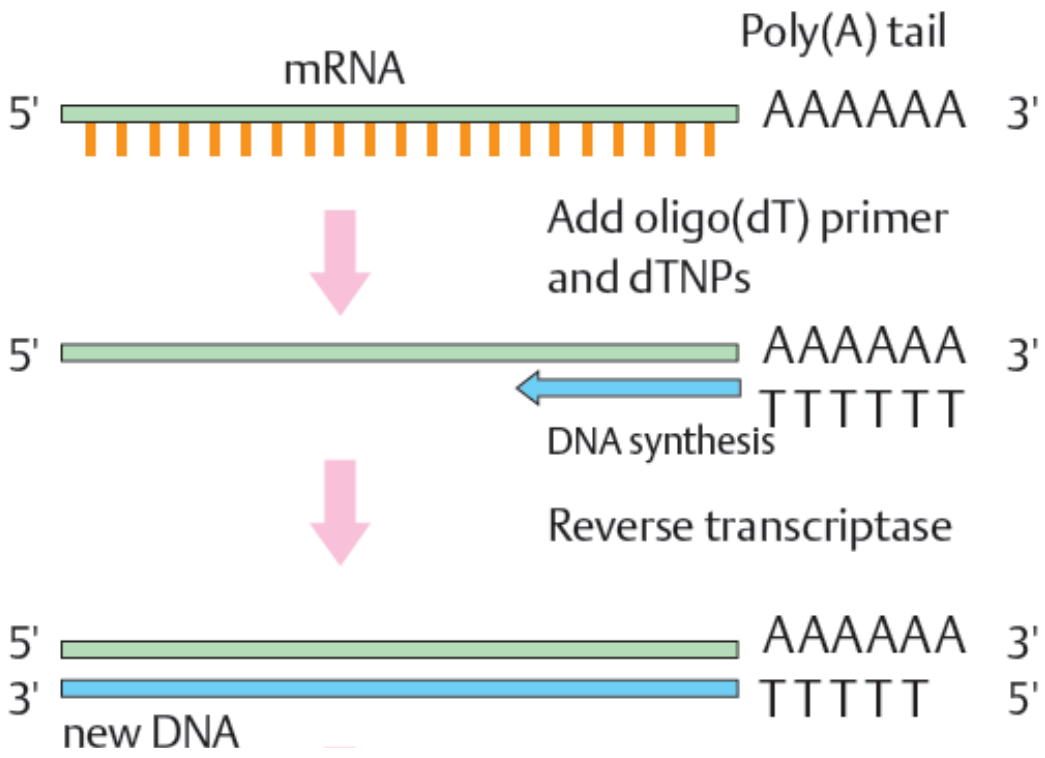
2- بعد دخول الحامض النووي (RNA او DNA) تجرى عليه عملية التكرار Replication.

3- في الخطوة الثالثة تتم عملية الترجمة Translation لتكوين البروتينات اللازمة لبناء فايروسات جديدة.

4- تتكون أحماض نووية جديدة بعملية التكرار.

5- في هذه الخطوة تتهيأ الأحماض النووية لترتبط (تجتمع) مع البروتينات المتكونة.

6- تتحرر الفايروسات الجديدة الى الخارج لتعاد العملية من جديد بالإصابة لخلايا أخرى.



الشكل (21-6): خطوات تكرار (تضاعف) الفايروسات بعملية الاستنساخ المعكوس وبفعل إنزيم Reverse transcriptase.

الفصل السابع

بناء البروتين
Protein synthesis

بناء البروتين

ملاحظات عامة

1- تعتمد عملية البناء الحيوي للبروتين على جملة من تفاعلات معقدة تشرف عليها بصورة مباشرة تسلسل النيوكليوتيدات في جزيئة الـ DNA وتشارك فيها مشاركة فعالة الأحماض الأمينية التي يتطلبها التركيب البروتيني المراد تصنيعه إذ تحدث عملية البناء للبروتينات بصورة دائمية وبالأخص أثناء النمو وفي الأنسجة المختلفة السريعة التجدد. فعندما يحتاج الجسم إلى البروتينات لصنع الإنزيمات فإن الجسم ينتج المزيد من البروتينات الخاصة بالإنزيمات وعندما يحتاج إلى المزيد من الخلايا فأن الجسم ينتج المزيد من بروتينات الخلايا وهذه الأنواع المختلفة من البروتينات يتم إنتاجها كلما ظهرت الحاجة إليها والتي تتطلب جميع الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية.

2- إن المبدأ المركزي للوراثة والشفرة (الدالة) الوراثية (والتي تم ذكرها سابقا في الفصل السادس) تشير إلى أن المعلومات الوراثية تستنسخ من الـ DNA إلى RNA المرسل ثم تترجم إلى البروتين كما في العلاقة الآتية:

DNA ← (استنساخ) **RNA** ← (ترجمة) **بروتين**

إذ يعدRNA المركب الوسطي الحامل للمعلومات بين الجين في الـDNA والبروتين الناتج. ويمتلك الـ RNA تسلسل القواعد النيتروجينية مكملة (متممة) لتلك في الـ DNA النواة. ولهذا السبب يعّد الـ DNA قالباً نموذجياً Template لبناء RNA. وان كل ثلاث قواعد متجاورة في سلسلة الـ RNA المرسل Messenger تدعى بالشفرة الوراثية Codon or Code وهناك علاقة بين الشفرات الوراثية Genetic codes والأحماض الأمينية العشرين، إذ كما هو معلوم توجد أربع قواعد نيتروجينية مختلفة في تركيبRNA (وهي الأدنين (A) والكوانين (G) واليوراسيل (U) والسايتوسين (C)) وبما ان كل ثلاث قواعد نيتروجينية متتالية تشمل شفرة واحدة لحامض أميني معين لذا فهناك 4^3 احتمالية (إذ الرقم 4 يشير الى القواعد النيتروجينية الأربعة في الـRNA والرقم 3 يشير الى ثلاث قواعد نيتروجينية للشفرة الوراثية وإن 4^1 او 4^2 لا تكفي لتشفير عشرين حامضاً أمينياً) ويكون الناتج 64 شفرة مختلفة (**الشكل 1-7) ومن خواص هذه الشفرات الوراثية هي:**

أ- غير غامضة Unambiguous، الشفرة المحددة هي لحامض أميني محدد.

ب- الشفرة تكون موحدة وعامة Universal ubiquitous، إذ يمكن تطبيقها لتكوين البروتينات في كل خلايا الإنسان والحيوان والنبات والخمائر والبكتيريا.

جـــ- إن الشفرات الوراثية غير متداخلة مع بعضها Non over lapping، أي ان الثلاث القواعد لكـــل شفرة تترجم في وقت واحد وبهذا تترجم جميع الشفرات الثلاثية الموجـــودة علـــى mRNA بـــصورة متسلسلة وكذلك لا توجد فواصل Spacers بين الشفرات.

First letter of codon (5′ end)

Second letter of codon

	U		C		A		G	
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly

الشكل (1-7): الشفرات الوراثية في mRNA، إذ يلاحظ من أعلى الشكل السهم العمودي والذي يشير الى أول حرف من الشفرة من النهاية '5 ، والسهم الأفقي يشير الى الحرف الثـــاني مـــن الـــشفرة الوراثية والحرف الثالث في الجدول (المشار له بلون غامق Bold) يلعب دور رئيس فـــي تحديـــد نوعية الحامض الأميني ، وقد تم تحديد الشفرات العابثة (شفرات التوقف Stop) بالظل.

د- إن 61 من هذه الشفرات تستخدم لشفر العشرين حامضاً أمينياً المعروفة، وهناك ثلاث شفرات تـــدعى الشفرات العابثة Non sense (التي لا معنى لها أي لا تشفر حامض أمينـــي) وهـــي(UGA, UAG, UAA) وظيفتها أعطاء إشارات لإنهاء بناء سلسلة متعدد الببتيد، إذ تسمى الشفرة UAG بـــ Amber وتسمى الشفرة UGA بشفرة Opal بينما الشفرة UAA تسمى Ochre والتي تعني ألواناً معينة وليس الى أسماء الأحماض الأمينية وهناك شفرة تسمى شفرة البدء وهي AUG المستخدمة للحامض الأمينـــي الميثيونين لإعطاء إشارة لبدء بناء البروتين.

هـ- هناك أكثر من شفرة واحدة لمعظم الأحماض الأمينية ماعدا التربتوفان والميثونين اللذين لهما شفرة واحدة فقط (**الجدول 1-7**) إذ أن الغاية الأساسية لوجود أكثر من شفرة واحدة تمثل نفس الحامض الأميني هي للتقليل من نسبة الطفرة الوراثية في تركيبة البروتين مثل CAU و CAC تشفر الهستيدين.

الجدول (1-7): عدد الشفرات الوراثية للأحماض الأمينية.

الحامض الاميني	عدد الشفرات	الحامض الاميني	عدد الشفرات
Met	1	**Tyr**	2
Trp	1	**Ile**	3
Asn	2	**Ala**	4
Asp	2	**Gly**	4
Cys	2	**Pro**	4
Gln	2	**Thr**	4
Glu	2	**Val**	4
His	2	**Arg**	6
Lys	2	**Leu**	6
Phe	2	**Ser**	6

ميكانيكية بناء البروتين

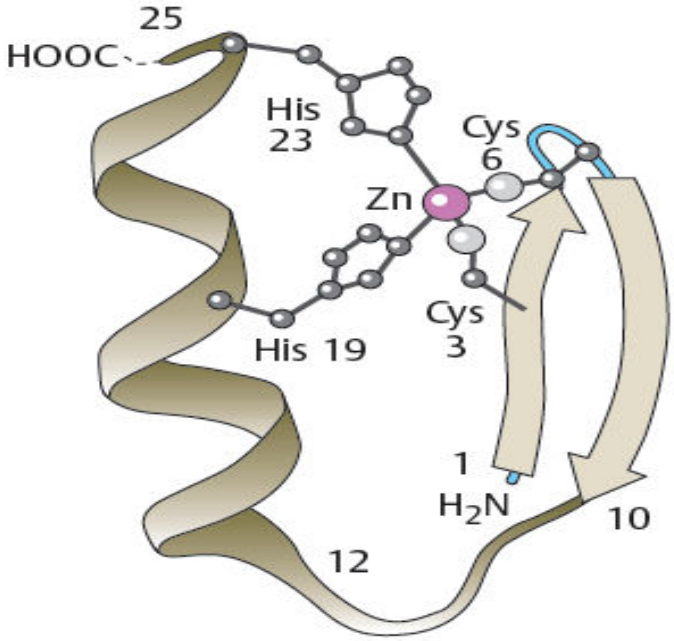
I- آلية تنشيط الجينات لبناء البروتينات

وجد أنه لتنشيط الجين لابد لعدد من البروتينات تعرف بعوامل النسخ Transcription factors من أن ترتبط بموقع محدد من الجين يدعى المنشط او المعزز Promoter ليتمكن باقي الجين من التعبير عن نفسه في بدء عمل نسخة من RNA المسؤولة عن إنتاج الإنزيم الذي يقوم بإتمام التفاعل الحيوي وإظهار الصفة المحددة وعليه فإن عامل النسخ هذا هو بمثابة مفتاح التشغيل Gene on للتعبير الجيني.

ولا يزال العلماء يفكرون في الوسيلة التي يستخدمها عامل النسخ للارتباط بالجزء المنشط او المعزز للجين حتى أمكنهم من فك اللغز عندما وجدوا أن أحد عوامل النسخ يحتوي على نتوءات عرفت باسم أصابع الخارصين Zinc fingers والتي وجد أنها مهيأة للتعرف على الجزء الخاص من الجين والمسؤول عن تنشيطه.

إن أصابع الخارصين أكتشفها العالم كلاك عام 1985 ووجد أنها تسلسل معين من الأحماض الأمينية تستطيع الانطواء Folded حول أيون الخارصين، ولقد اكتشفت أصابع الخارصين عندما حللت تسلسل الأحماض الأمينية في إحدى عوامل النسخ ووجد ان هناك ترتيب خاص لتتابع الأحماض الأمينية بأعداد من 1 إلى 9 وان ايون الخارصين يرتبط بزوجي الأحماض الأمينية الهستيدين والسستين كما مبين في **الشكل (2-7)**. كما وجد من الدراسات المكثفة سنة 1991 باستخدام الرنين المغناطيسي أن أصابع الخارصين لكي تتصل بموقع محدد من الـ DNA لابد لها من استعمال أصبعين على الأقل لكي يتعلق البروتين بصندوق

TATA (TATA box) بقوة كافية وتعد أصابع الخارصين رؤوساً قارئة Reading heads تتصل ببعضها بوصلات مرئية. وصندوق TATA هو عبارة عن موقع خاص في الـ DNA الذي يميزه إنزيم البلمرة RNA بوليميريز RNA polymerase ليبدأ عملية الاستنساخ.



الشكل (2-7): ارتباط ايون الخارصين (Zn) بزوجي الأحماض الأمينية الهستيدين His (رقم 23 و19) والسستين Cys (رقم 6 و3) في أصابع الخارصين Zinc fingers.

II- المواد الأولية الضرورية لبناء البروتين

أن بناء البروتين يحتاج إلى مواد أولية ضرورية وهي كالأتي:

1- **RNA المرسل mRNA:** الذي يعمل على نقل المعلومات الوراثية (باستنساخها) من الـ DNA في النواة إلى الرايبوزومات لبناء البروتين في السايتوبلازم. إذ تقرأ الرسالة في mRNA في اتجاه $5' \longrightarrow 3'$.

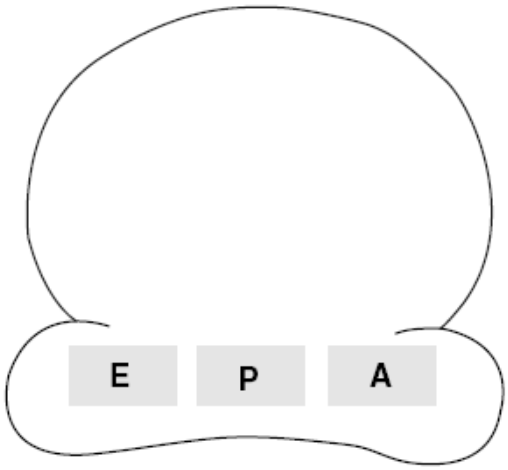
2- **RNA الناقل tRNA:** يعمل على نقل الأحماض الأمينية المشاركة في عملية البناء ويحتوي على القواعد الثلاثة المسماة الشفرة المضادة (المقابلة) Anticodon للشفرة الوراثية الموجودة على mRNA.

3- **إنزيمات أمينوأسيل tRNA سنثيتيز Aminoacyl- tRNA synthetases:** يحفز اتحاد الحامض الأميني مع tRNA.

4- **طاقة على شكل ATP** التي تستخدم أثناء عملية ارتباط الحامض الأميني مع tRNA.

5- **رايبوزومات Ribosomes** والتي تكون على شكل وحدتين الأولى 30S والثانية 50S في الخلايا البدائيةProkaryotes و40S و60S في الخلايا حقيقية النواة Eukaryotes (S= Svedberg = معامل ترسيب الجزيئات في جهاز الطرد (النبذ) المركزي الفائق السرعة Ultracentrifuge)، اذ تعمل على تنظيم بناء البروتين وتحفيزها. ويوجد في الرايبوزوم ثلاثة مواقع يمكن ان ترتبط بها جزيئات tRNA،

الموقع الأول يطلق عليه موقع الببتايديل Peptidyl site (P site) P والموقع الثاني يطلق عليه الموقع أمينوأسيل Aminoacyl site (A site) A والموقع الثالث يطلق عليه موقع الخروج E Exit site (E site) والتي تتحرر فيها جزيئة tRNA بعد ربط الحامض الأميني بالسلسلة الببتيدية **(الشكل 3-7)**.



الشكل (3-7): المواقع الثلاثة (A, P, E) في الرايبوزوم.

6- طاقة على شكل GTP والتي تستخدم أثناء عملية البدء Initiation للبروتين وأثناء عملية الاستطالة Elongation .

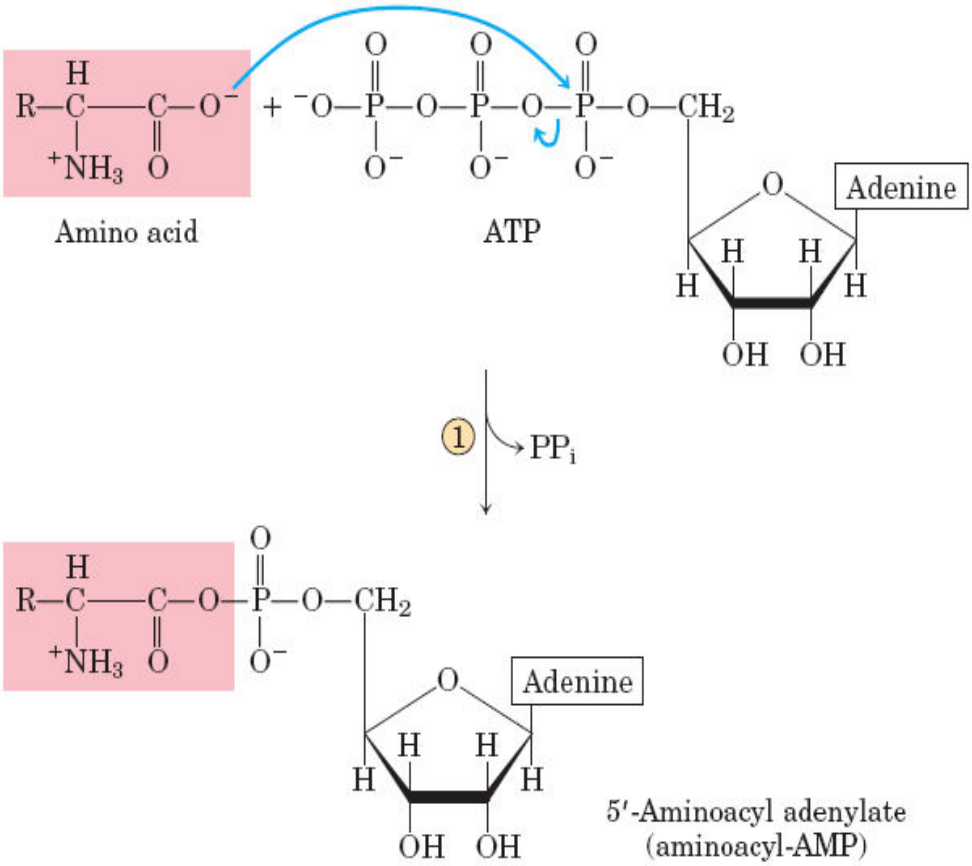
7- الأحماض الأمينية البروتينية العشرين.

8- عوامل البدء Initiation factors(IFs) وعوامل الاستطالة Elongation factors (EFs) وعوامل التحرر (أو الانتهاء) Releasing factors (RFs) وكل نوع يكون له عدة أنواع مختلفة ولكل منها دور خاص في عملية البناء.

III- تنشيط الأحماض الأمينية

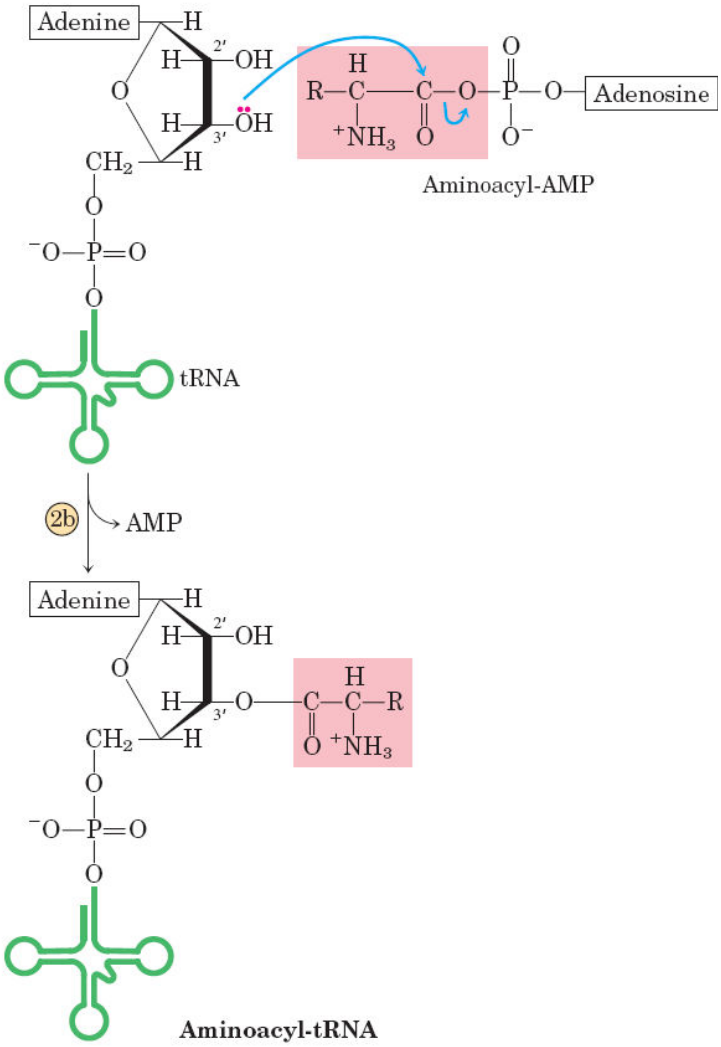
إن الأحماض الأمينية قبل أن تدخل في عملية بناء البروتين يجب ان تنشط بارتباطها مع RNA الناقل وتحدث عملية التنشيط بخطوتين:

1- يرتبط الحامض الأميني مع جزيئة ATP لينتج أمينوأسيل AMP (Aminoacyl-AMP) بفعل إنزيم أمينوأسيل tRNA سنثيتيز tRNA Aminoacyl synthetase (والذي يسمى الإنزيم المنشط Activating enzyme)، ويجدر الإشارة هنا أن لكل حامض أميني هناك إنزيم متخصص من أمينوأسيل tRNA سنثيتيز **(الشكل 4-7)**:.

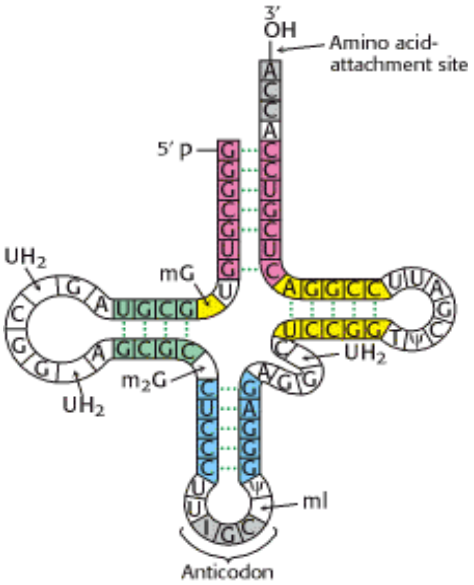


الشكل (4-7): ارتباط الحامض الأميني مع جزيئة ATP منتجاً أمينوأسيل AMP (Aminoacyl-AMP).

2- بعد تنشيط الحامض الأميني بارتباطه مع AMP يمكنه الآن أن يرتبط مع RNA الناقل وتكوين أمينوأسيل tRNA (Aminoacyl tRNA) بفعل إنزيم أمينو أسيل tRNA سنثيتيز (**الشكل 5-7**). إن ارتباط الحامض الأميني يكون بين مجموعة الكاربوكسيل للحامض الأميني مع مجموعة الهيدروكسيل في الموقع **3′** لسكر الرايبوز المرتبط بالنيوكليوتيد الاخير للـ RNA الناقل (يكون تسلسل القواعد النيتروجينية في النهاية **3′** للـ tRNA بشكل CCA (**الشكل 6-7**)) وتكوين أستر RNA الناقل للحامض الأميني، وتستهلك أصرتان عاليتا الطاقة نتيجة تنشيط كل حامض أميني.



الشكل (5-7): ميكانيكية ارتباط أمينوأسيل AMP (Aminoacyl AMP) بـــ RNA الناقــل لتكــوين أمينوأسيل tRNA (Aminoacyl tRNA) .

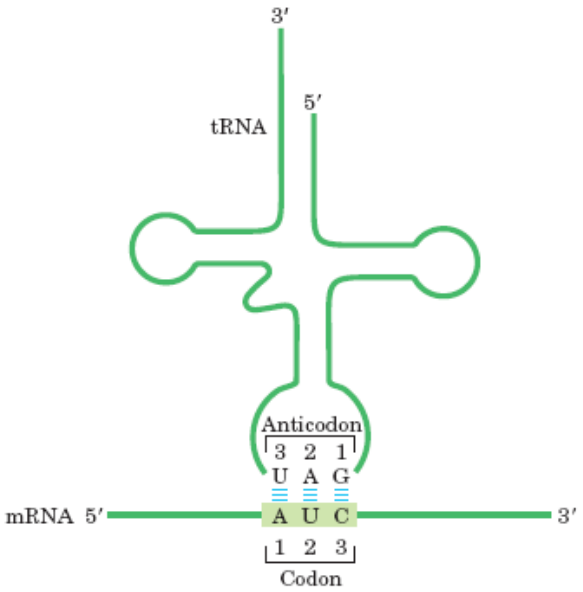


الشكل (6-7): الـــRNA الناقل الذي يحتوي على تسلسل القواعد CCA في النهايـــة '3 والـــذي يكون موقع ارتباط الحامض الأميني.

عند ارتباط الـــ RNA الناقل مع RNA المرسل في بناء البروتين يتم في بعض الأحيان تذبذب أو التباس Ambiguity or wobble فـــي ازدواج القواعـــد وســـميت هـــذه الحالـــة بفرضـــية التذبـــذب Wobble hypothesis فعلى سبيل المثال عند ارتباط الشفرة المضادة Anticodon GCI في RNA الناقل (I ترمز الى القاعدة إنوسين Inosine وهي من القواعد الشواذ الموجودة في RNA الناقل) مـــع الشفرة Codon في RNA المرسل فهنالك ثلاث شفرات يمكن ترتبط معه وهم: GCA, GCU, GCC اذ يلاحظ ان أول قاعدتين تكون متشابهة (GC) في كل شفرة من الشفرات الثلاث، (**الـــشكل 7-7**) اذ بالاعتماد على أول قاعدة في الشفرة المضادة لـــ tRNA مـــع ثالـــث قاعـــدة فـــي الـــشفرة الوراثيـــة لـــ mRNA والتي تعطي عدة احتمالات (**لاحظ الجدول أدناه**) وكالاتي:

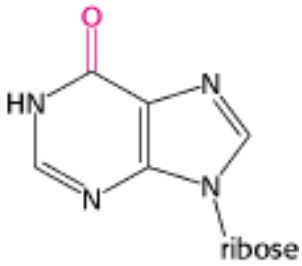
الجدول (2-7): ارتباط أول قاعدة في الشفرة المضادة لـــــ tRNA مـــع ثالـــث قاعـــدة فـــي الـــشفرة لـــ mRNA.

أول قاعدة في الشفرة المضادة لـــ tRNA	ثالث قاعدة في الشفرة لـــ mRNA
I	C,U,A
G	C,U
U	A,G
A	U
C	G



الشكل (7-7): ارتباط الشفرات المـــضادة Anticodon فـــي tRNA مـــع الـــشفرات Codon فـــي mRNA.

أي ان I (أينوسين Inosine) في tRNA يمكن أن يرتبط بـــ U أو C أو A في الـــشفرة mRNA (**الشكل الأتي**):



Inosine

(أ)

(ب)

الشكل (8-7): (أ) جزيئة الأينوسين Inosine.

(ب) ارتباط أينوسين I (Inosine) في tRNA بـــ U أو C أو A في الشفرات الـــثلاث للـــ mRNA.

IV- مراحل بناء البروتين

هناك ثلاث مراحل رئيسة في عملية بناء البروتين وتشمل:

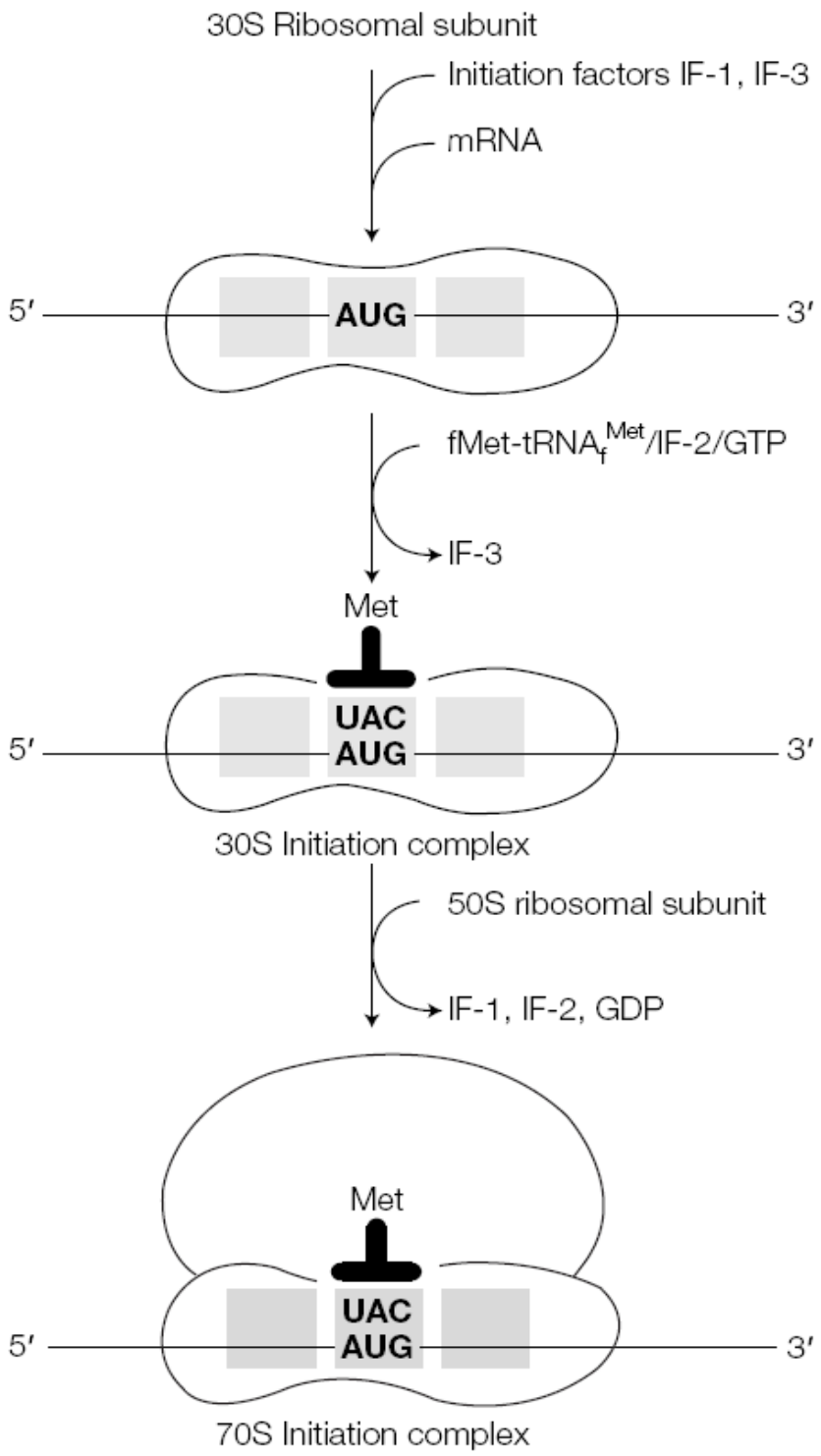
1- مرحلة البدء Initiation.

2- مرحلة الاستطالة Elongation .

3- مرحلة الانتهاء Termination.

1- مرحلة البدء Initiation

تبدأ **الخطوة الأولى** من مرحلة البدء بارتباط القطعة الصغيرة من الرايبوزوم (30S) مع الـــــRNA المرسل وبوجود عوامل البدء(IF-1 و IF-3). وفي **الخطوة الثانية** يرتبط الـــRNA الناقل الذي يحمل الحامض الأميني المثيـــونين فـــي الخلايـــا الحقيقـــة النـــواة Eukaryotes و N- فورمايـــل مثيـــونين (N-Formyl metheonine) في الخلايـــا البدائيـــة Prokaryotes ومـــن خـــلال قواعـــده الـــثلاث المتممة(المضادة) Anticodon وهي CAU التي تقرأ بالاتجاه المعاكس (**الشكل 9-7**) بالشفرة الوراثية AUG الموجودة في الـــ RNA المرسل وبوجود العامل(IF-2) وجزيئة واحدة من GTP في الموقع P وفي **الخطوة الأخيرة** ترتبط القطعة الكبيرة من الرايبوزوم (50S) بالقطعة الصغيرة مكوناً معقـــد البـــدء 70S (70S Initiation complex) وبانتهاء هذه الخطوة تكون مرحلة البدء قد انتهت وبـــذلك تكـــون جميعها مستعدة للمرحلة الثانية وهي الاستطالة.

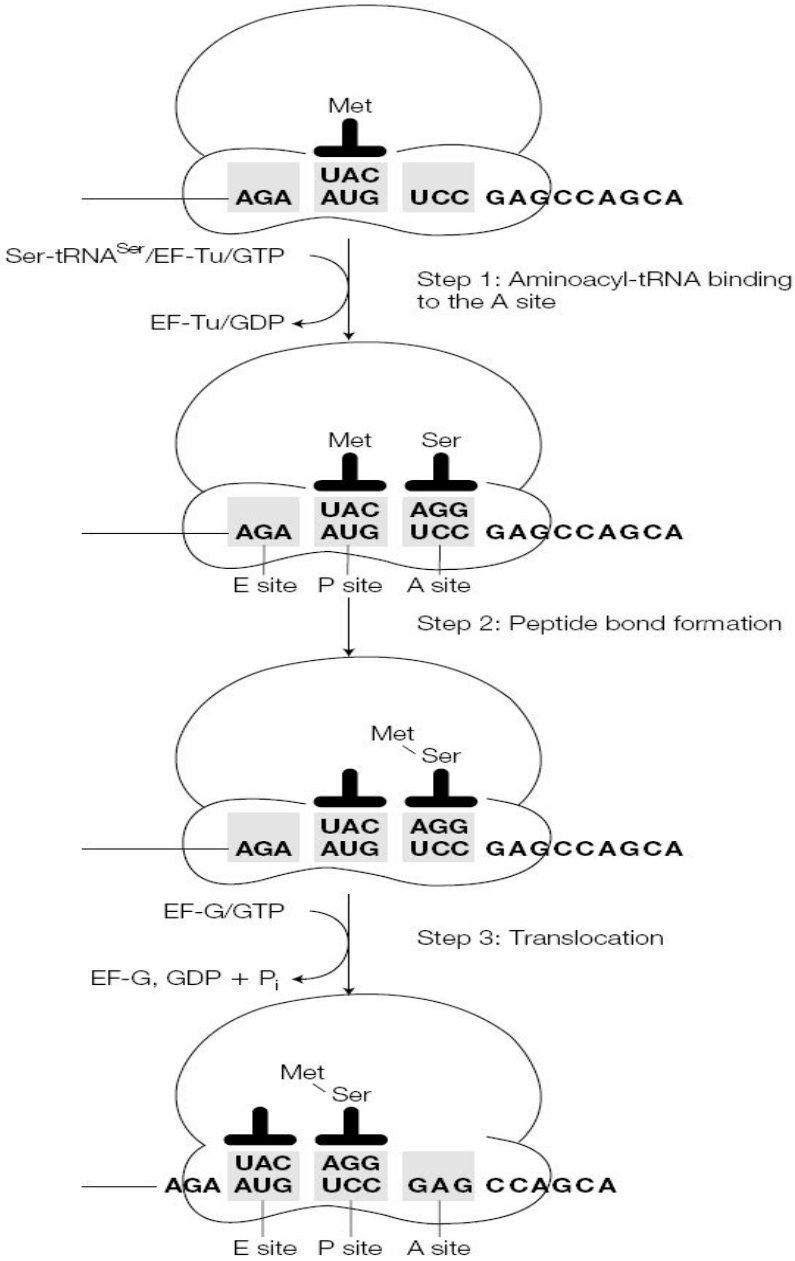


الشكل (9–7): مرحلة البدء Initiation في بناء البروتين.

2– مرحلة الاستطالة Elongation

تبدأ **الخطوة الأولى** من مرحلة الاستطالة بارتباط الـ RNA الناقل الحامل للحامض الأميني المنشط واستنادا الى الشفرة التي تلي شفرة البدء(AUG) في الـRNA المرسل ولتكن مثلاً UCC والتي تشفر الحامض الأميني السيرين في الموقع A للرايبوزوم وبوجود جزيئة واحدة من GTP وعامل الاستطالة Elongation factor (EF-Tu) (لاحظ ان القراءة للشفرات هي دائما باتجاه $5' \longrightarrow 3'$) (**الشكل 10–7 الخطوة الاولى (Step 1)**). وفي **الخطوة الثانية** تتكون أول أصرة ببتيدية وبمساعدة الإنزيم ببتايديل

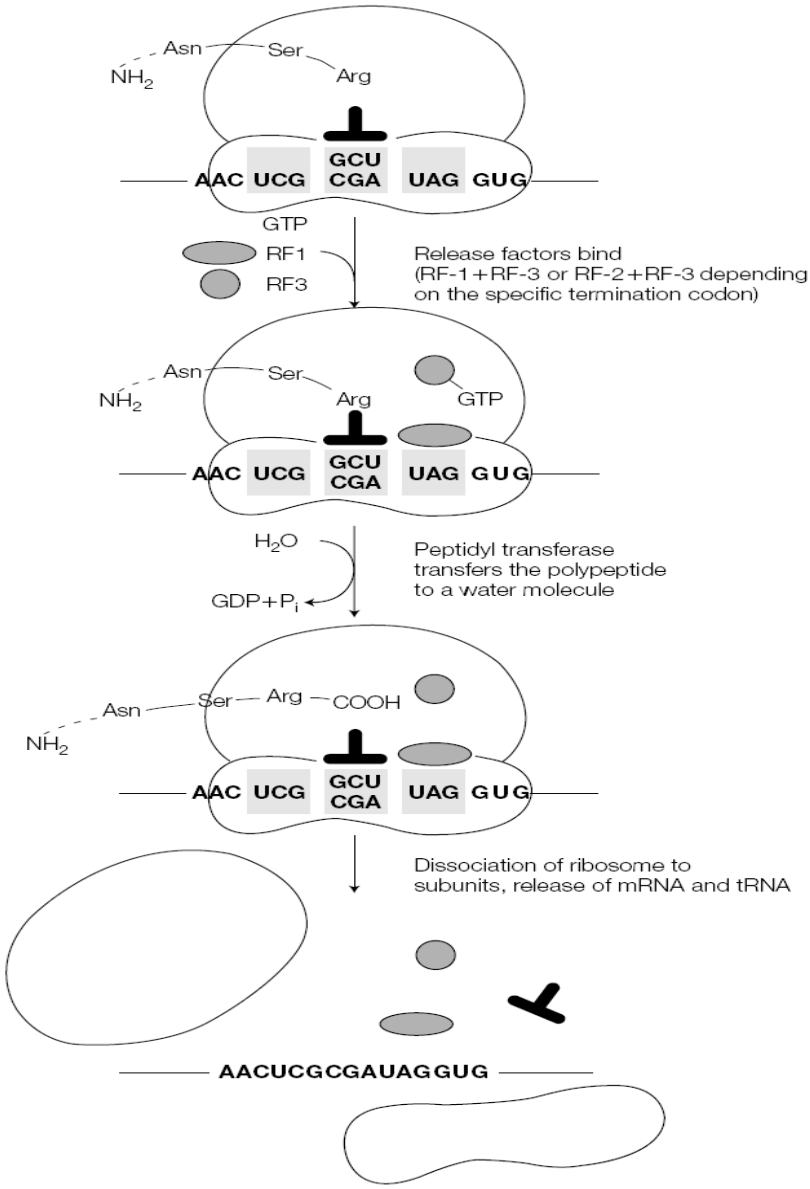
ترانسفريز Peptidyl transferase اذ تنتقل الوحدة المنشطة met- tRNA (في الموقع P) إلى المجموعة الأمينية في Ser-tRNA (في الموقع A) فيظهر المركب ثنائي الببتيد – tRNA (Dipeptidyl-tRNA) **(الشكل 10–7 الخطوة الثانية(Step 2))**، وبعد ظهور آصرة الببتيد تبقى جزيئة tRNA ليترك الموقع P كما يترك ثنائي الببتيد الموقع A ليحتل الموقع P ويتحرر tRNA من الموقع E بينما يتحرك mRNA مسافة ثلاثة نيوكليوتيدات فتصبح بذلك الشفرة التالية في الموقع الذي يتمكن فيه أمينوأسيل tRNA بالارتباط بها (حامض أميني منشط أخر) وتحتاج عملية النقل الى جزيئة ثانية من GTP وعامل استطالة جديد أخر(Elongation factor(EF-G **(الشكل 10–7 الخطوة الثالثة (Step 3))**، خطوة انتقال الموقع (Translocation ويصبح الموقع A جاهزاً للارتباط بجزيئة جديدة من أمينوأسيل tRNA لتبدأ مرحلة جديدة من مراحل استطالة سلسلة الببتيد وهكذا فأن عملية الاستطالة تتكرر إلى أن تأتي مرحلة الانتهاء.



الشكل (10–7): مرحلة الاستطالة Elongation في بناء البروتين.

3- مرحلة الانتهاء Termination

في هذه المرحلة يأتي دور احد الشفرات العابثة وهي UAA أو UAG أو UGA الموجودة في الـ RNA المرسل وهي لا تتخصص بإضافة أحماض أمينية جديدة إنما تدل على إنهاء سلسلة متعدد الببتيد إذ لا يوجد tRNA حاوي على مضادات الشفرات العابثة ولكن هناك عوامل تحرر متعددة Release factors (RF-1 and RF-3 or RF-2 and RF-3) اعتماداً على نوعية الشفرة العابثة وهي التي تتعرف على علامات التوقف Stop codon. إذ إن ارتباط عامل التحرر بأحد الشفرات العابثة في الموقع A تتسبب بتنشيط إنزيم بيبتديل ترانسفريز بطريقة تعمل على تحليل الآصرة التي تربط آصرة الببتيد و tRNA في الموقع P فتتغير خاصية الإنزيم بوجود العامل المتحرر وجزيئة واحدة من GTP باذ تكون جزيئة الماء (وليس المجموعة الأمينية) هي المستقبل لمجموعة الببتيد المنشطة حينئذ تغادر سلسلة متعدد الببتيد موقعها في الرايبوسوم (**الشكل 11-7**)، وأما mRNA و tRNA فإنهما يتركان الرايبوزوم المعقد الذي يتفكك بدوره إلى وحدتين هما 50S و 30S.



الشكل (11-7): مرحلة الانتهاء Termination في بناء البروتين.

إن عوامل التحرر هي عبارة عن بروتينات مختلفة منها عامل التحررالأول RF-1 الذي يميز الشفرات العابثة UAA أو UAG وعامل التحرر الثاني RF-2 الذي يميز الشفرات UAA أو UGA.

ومن الملاحظ ان هناك العديد من الرايبوزومات تشارك في آن واحد لبناء البروتين من خلال ترجمة mRNA والتي تحدث تلقائياً وبصورة مستمرة إذ أن هذه الرايبوزومات منتشرة على طول mRNA ويكون كل واحد منها بروتين وان مجموع هذه الرايبوزومات سميت بمتعددة الرايبوزوم Polyribosome (او بولي سوم Polysome) .

التحويرات بعد عملية الترجمة للبروتينات Post translation

إن سلسلة المتعدد الببتيد (او البروتين) المتكونة في عملية الترجمة Translation هي ليست نواتج نهائية فالبروتينات يمكن ان تعاني عدة تغيرات منها:

1- قد يتحلل الحامض الأميني المثيونين المتكون في بداية بناء البروتين بفعل إنزيم أمينوببتايديز Aminopeptidase، كما يمكن إزالة واحد او أكثر من الحوامض الأمينية في الطرف النيتروجيني والتي تسمى بالتسلسل القيادي Leader sequence والغاية منها هي احتمالية نقل البروتين إلى خارج الخلية.

2- تكوين الآصرة ثنائية الكبريتيد Disulfide bond عند أكسدة جزيئتين من السيستاين.

3- بعض السلاسل الجانبية للحوامض الأمينية يمكن إن تعاني تحويرات مختلفة فقد يضاف مجموعة الهيدروكسيل إلى الأحماض الأمينية البرولين واللايسين عند دخولها في تركيب الكولاجين، أو قد تضاف سكريات على السلاسل الجانبية للأسباراجين والسيرين والثريونين لتكوين بروتينات سكرية Glycoproteins، كما يمكن أن تدخل مجموعة الفوسفات في بعض البروتينات او تضاف إليها مجاميع الأسيتيل Acetylation أو مجاميع المثيل Methylation وغير ذلك من الإضافات.

4- قد تتحلل بعض سلاسل متعدد الببتيد بشكل خاص فمثلاً قد يتحول الكولاجين الاولي Procollagen إلى الكولاجين أو يتحول الأنسولين الاولي Proinsulin إلى الأنسولين Insulin.

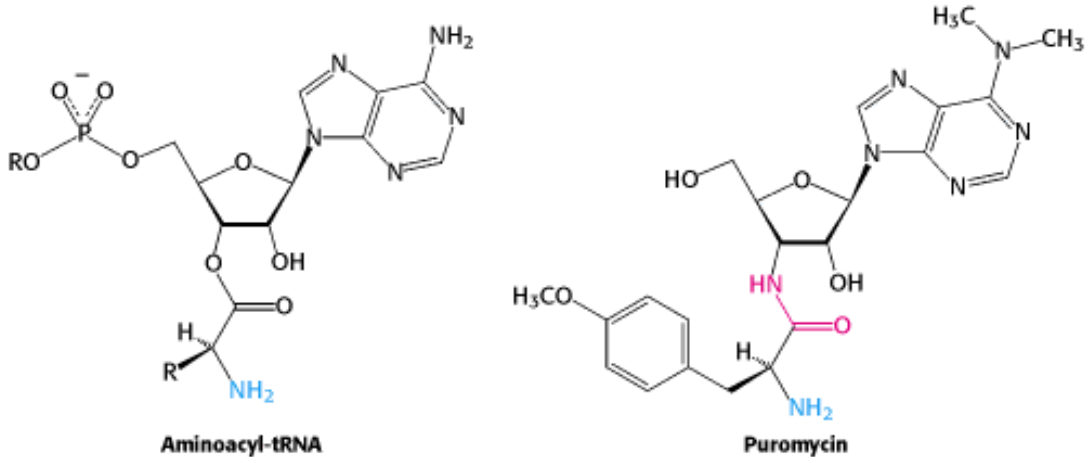
5- إن السلسلة الببتيدية المتكونة للبروتين قد تنثني Folded تلقائياً باتجاهات معينة يفرضها التركيب الأولي لذلك البروتين، لتكون التركيب البنائي الثانوي أو الثالثي المعينين، أما في حالة البروتين المؤلف من أكثر من وحدة واحدة مثل الهيموكلوبين فإن التركيب الرابعي يتكون حالما تنضم الوحدات الثانوية لهذا البروتين مع بعضها.

إن البروتينات الموجودة في الجسم تقريباً 15000 نوع، ولكل نوع من أنواع البروتينات وظائف مختلفة التي قد تدخل في تركيب الإنزيمات والهورمونات ومضادات الأجسام وكذلك في بناء خلايا جديدة، وإعادة بناء خلايا تالفة وغيرها من الوظائف المختلفة (المذكورة في الفصل السادس من الجزء الأول) وعليه فأن

لكل نوع من البروتينات عند تكوينها في عملية بناء البروتين تعاني تحويرات مختلفة من اجل الوصول إلـــى نوع محدد من البروتين لأداء وظيفته المحددة.

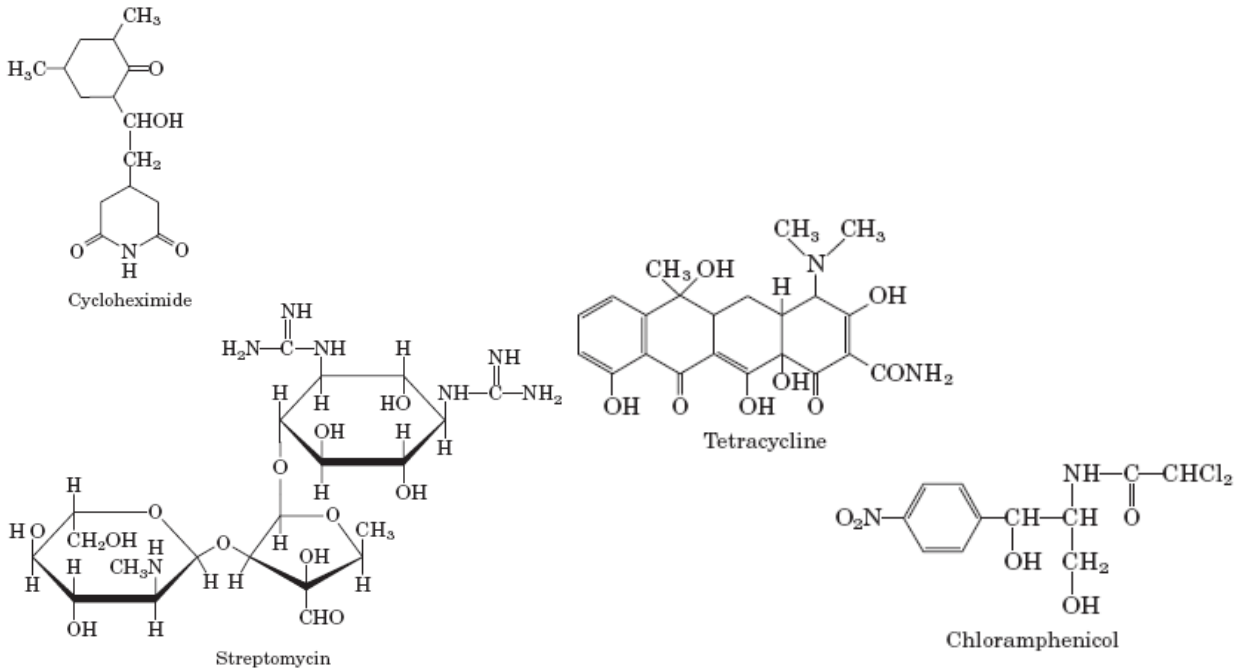
مثبطات عملية بناء البروتين

تشارك العديد من المثبطات في تثبيط عملية بناء البروتين في البكتريا او الأجسام الغريبة الأخرى والتي تستخدم هذه المركبات بوصفها مضادات حيوية Antibiotics لها عدة تراكيب منها قد تمتلك تركيب مشابهاً للمركبات المشاركة في عملية البناء على سبيل المثال البيوروماسين Puromycin له تركيب مشابه لوحـــدة AMP النهائية للأمينوأسيل tRNA (Aminoacyl-tRNA) (**لاحظ الشكل 12-7**).



الشكل (16-7): تركيب البيوروماسين Puromycin الذي له تركيب مشابه لوحـــدة AMP النهائيـــة للأمينوأسيل tRNA (Aminoacyl-tRNA).

وهناك مثبطات (مضادات حياتية) لا تتشابه في تركيبها مع المركبات المشاركة في عملية البنـــاء ولكـــن تعمل تثبيط البناء الحياتي للبروتين في أحد خطوات بنائه او مثبطـــاً لأكثـــر مـــن خطـــوة واحـــدة فمـــثلاً ستربتومايسين Streptomycin (**الشكل 13-7**) يعمل على تثبيط عملية البدء ويسبب قراءة خاطئة للشفرات في mRNA (في الخلايا البدائية) وتتراسايكلين Tetracycline يرتبط بوحدة 30S للرايبوزوم ويثبط مـــن ارتباط أمينوأسيل tRNA (في الخلايا البدائية أيضاً) اما الكلوروفينكول Chlorophenicol وسايكلوهكساميد Cycloheximide فيثبطان فعالية إنزيم ببتايدل ترانسفريز Peptidyl transferase وغيرهم من المضادات الحياتية المعروفة.



الشكل (13-7): مثبطات عملية بناء البروتين .

مسائل حسابية

مثال 1: احسب معدل الوزن الجزيئي لمجموع الأحماض الأمينية؟

الحل:

عادةً ما يستخدم قيمة 120 كمعدل للوزن الجزيئي لمجموع الأحماض الأمينية العشرين التي تكوّن البـــروتين وهذه القيمة وجدت كالأتي:

مجموع الأوزان الجزيئية للأحماض الأمينية العشرين = 2735 دالتون.

معدل الأوزان الجزيئية للأحماض الأمينية العشرين= $\frac{2735}{20}$ = 136.75 = ~ 137

ولتكوين بروتين مؤلف من 20 حامض أميني يحتاج إلى تكوين أواصر ببتيدية فأن عدد جزيئات المـــاء الناتجة من عملية تكوين الأواصر الببتيدية للعشرين حامض أميني هي 19 جزيئة وان الوزن الجزيئي للمـــاء هو 18 فتكون النتيجة:

$$2735 - 19(18) = 2735 - 342 = 119.65 \sim = 120$$

وقيمة 120 تستخدم لمعدل الأوزان الجزيئية للأحماض الأمينية في البروتين (نظرياً) ومنها يمكن إيجاد عدد الأحماض الأمينية في البروتين تقريبياً.

مثال 2: أحسب عدد الأحماض الأمينية للألبومين الذي وزنه الجزيئي 67000؟

الحل:

$\frac{67000}{120}$ = 558 عدد الأحماض الأمينية في الالبومين نظرياً.

أما عمليا فتستخدم عدة طرائق منها تحلل الأحماض الأمينية Amino acids analysis.

مثال 3: ما هو الوزن الجزيئي للـــRNA المرسل (mRNA) المسؤول عن تشفير البروتين ذو الوزن الجزيئي 75000؟

الحل:

يحتوي البروتين ذو الوزن الجزيئي 60000 على أحماض أمينية بعدد:

$\frac{60000}{120}$ = 500 حامض أميني

500 × 3 = 1500 نيوكليوتيد موجود في RNA المرسل(لأن كل حامض أميني يحتاج لتـــشفيره ثـــلاث قواعد نيتروجينية).

نظراً لكون معدل الوزن الجزيئي للرايبونيوكليوتيد تقريباً = 320

لذا فإن الوزن الجزيئي للـــ RNA المرسل = 1500 × 320 = 480000

مثال 4: يبلغ الوزن الجزيئي للعاثية البكتيرية (T_4DNA) 1.3×10^8 ما هو:

أ- عدد الأحماض الأمينية التي توجه بشفرات الـــ T_4DNA ؟

ب- عدد البروتينات المختلفة ذات الوزن الجزيئي 55000 التي توجه من قبل الـــ T_4DNA ؟

علماً بأن الوزن الجزيئي لزوج النيوكليوتيد هو 618 ومعدل الوزن الجزيئي للحـــامض الأمينـــي فـــي البروتين هو 120.

الحل:

أ- إن الشفرة الوراثية ثلاثية القاعدة تستعمل لتحديد حامض أميني واحد:

يحتوي الـــ T_4DNA

$10^5 \times 2.1 = \frac{10^8 \times 1.3}{618}$ زوج نيكليوتيد

$10^4 \times 7 = \frac{10^5 \times 2.1}{3}$ شفرة

ب- إن معدل الوزن الجزيئي للحامض الأميني 120 ، فالبروتين ذو الوزن الجزيئي 55000 يحتوي على:

$\frac{55000}{120}$ = 458 حامض أميني

إذن عدد البروتينات المتولدة =

$\frac{10^4 \times 7}{458}$ = 153 بروتين ذو الوزن الجزيئي 55000.

مثال 5: احسب عدد الأواصر الغنية بالطاقة على شكل ATP اللازمة لبناء بروتين مؤلف من 500 حامض أميني؟

الحل:

1- أن عملية تنشيط 500 حامض أميني تحتاج الى 2 X 500 جزيئة ATP.

2- مرحلة البدء تحتاج الى جزيئة واحدة من GTP وتكافئ جزيئة واحدة من ATP .

3- مرحلة الاستطالة تحتاج الى جزيئتين من GTP لكل حامض أميني مضاف بعد الحامض الأميني الميثونين (أي 2 X 499 = 998).

4- مرحلة الانتهاء تحتاج الى جزيئة واحدة من GTP .

إذن العدد الكلي للأواصر الغنية بالطاقة اللازمة لبناء بروتين مؤلف من 500 حامض أميني هو:

2 X 500 + 1 + 2 X 499 + 1 = 2000 جزيئة ATP.

الفصل الثامن

الـدم
Blood

الدم

يصنف الدم من الناحية النسيجية ضمن الأنسجة الرابطة السائلة، ويعد الوسط الناقل للجسم فالدم نسيج مائع معقد التركيب يسري في كامل جسم الإنسان عبر الأوعية الدموية والقلب، وتبلغ كميته مابين 5 الى 6 لترات اذ انه يكوّن تقريباً 80 مليليتر/ كغم من وزن الجسم، وتقدر لزوجة الدم Viscosity بـ 4.5 ضعف لزوجة الماء وتتغير هذه القيمة وفقاً لعدد الخلايا الموجودة ودرجة الحرارة ومقدار كمية الماء في الجسم.

وظائف الدم

يقوم الدم بالوظائف الآتية:

1- نقل المواد الغذائية من القناة الهضمية الى خلايا الأنسجة المختلفة.

2- نقل الفضلات الناتجة عن الأيض او عمليات الهضم من الخلايا الى أعضاء الإخراج (أعضاء الإخراج هي الكليتين والرئتين والجلد والقناة الهضمية).

3- نقل الأوكسجين من الرئتين الى الأنسجة.

4- نقل ثاني أوكسيد الكاربون من الأنسجة الى الرئتين.

5- نقل إفرازات الغدد الصماء (الهورمونات) الى أنحاء الجسم المختلفة.

6- تنظيم درجة حرارة الجسم، او يشترك مع الجلد في حفظ درجة الحرارة ثابتة وذلك عن طريق الأوعية الدموية التي تتسع او تضيق استناداً الى درجة حرارة الجسم.

7- المحافظة على ثبات تركيز الماء والأملاح في الخلايا.

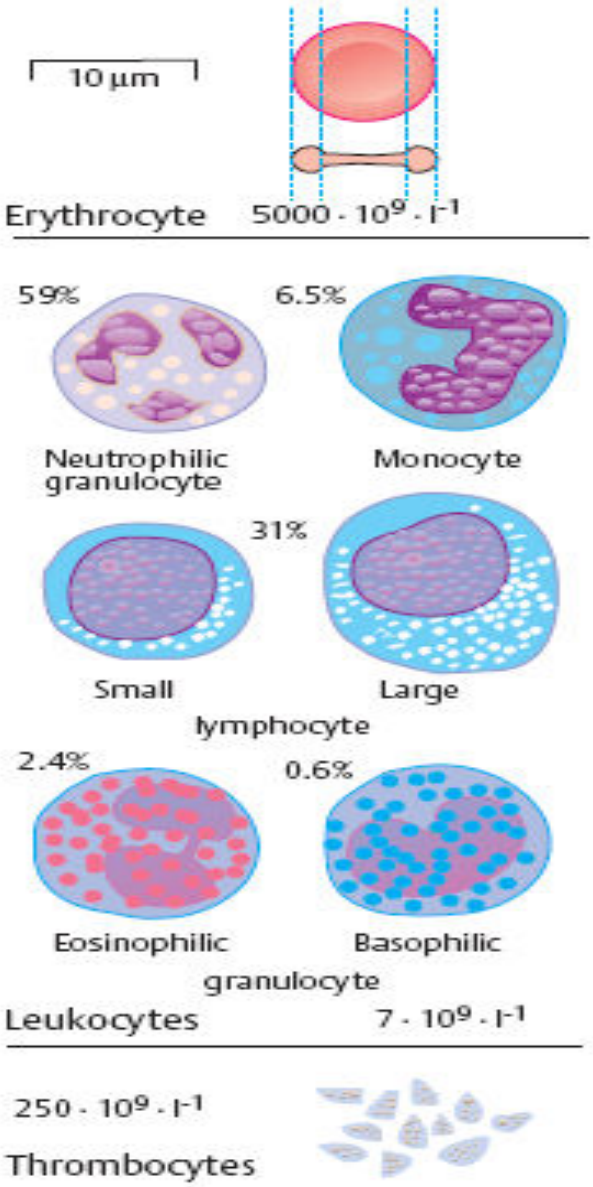
8- تنظيم تركيز ايونات الهيدروجين (الأس الهيدروجيني) في الجسم.

9- الدفاع عن الجسم ضد الأجسام الغريبة (مثل البكتريا او الفايروسات او بعض الديدان الطفيلية).

10- يعمل على إيقاف النزف عند حدوث جرح في الجسم وذلك عن طريق تكوين ما يعرف بالجلطة الدموية أو تخثر الدم Blood coagulation.

مكونات الدم

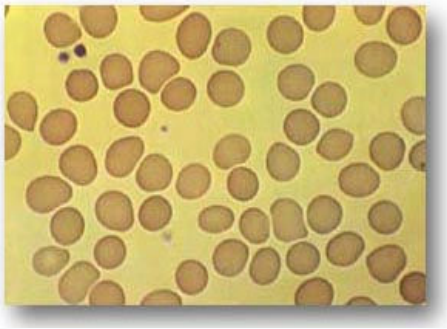
يتكون الدم (**الشكل 1-8**) من خلايا الدم الحمر (Red blood cell (RBC), Erythrocytes) وخلايا الدم البيض (White blood cell (WBC), Leucocytes) والصفائح الدموية (Platelets, Thrombocytes) وسائل تسبح فيه الخلايا يسمى البلازما Plasma.



الشكل (1-8): مكونات الدم المختلفة ونسب كل مكون وحجمه.

1- خلايا الدم الحمر Red blood cell (RBC), Erythrocytes

خلايا الدم الحمر عبارة عن خلايا غير متحركة خالية من النواة ومعقد كولجي والمايتوكوندريا والحامض النووي الرايبوزي، وهي قرصية مقعرة الوجهين دائرية الشكل حجمها تقريباً 75 مايكرون **(الشكل 2-8)**.



الشكل (2-8): خلايا كريات الدم الحمر.

يتغير قطر وسمك خلايا الدم الحمر تبعاً لحالتها الغذائية وحالة الجسم الفسيولوجية ولها القابلية على تغيير شكلها عند مرورها في الأوعية الدموية الشعرية. إن وظيفتها الأساسية هي نقل الغازات وتعمل أيضاً على نقل الكلوكوز من خلال غشائها الى الأنسجة المختلفة، إذ تنشأ من النخاع الأسفنجي في العظام الكبيرة (عند البالغين)، ولونها أحمر لوجود مادة الهيموكلوبين إذ عندما يتشبع بالأوكسجين يصبح لونه احمر فاتحاً لتكوين مادة الأوكسي هيموكلوبين Oxyhemoglobin ويحدث هذا عند تعرض الدم لضغط عالٍ من الأوكسجين أما عند تكوين مادة كاربوكسي هيموكلوبين Carboxyhemaglobin نتيجة لارتباط CO_2 بالهيموكلوبين يصبح لونه مائلاً للزرقة وخاصة عند انخفاض ضغط الأوكسجين في الأنسجة ولذلك يكون الدم في الشرايين أحمر اللون بينما مائلاً للزرقة في الأوردة . إن عدد كريات الدم الحمر RBC يتغير بين الدم الوريدي والشرياني وهناك عوامل أخرى لا تؤثر فقط على العدد بل وحتى على تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة (المضغوطة) Packed cell volume (PCV) وهذه العوامل هي: العمر والجنس والحالة الغذائية والحمل والحالة النفسية (الجهد) وحجم الدم ومراحل الدورة الشهرية والارتفاع او الانخفاض فوق مستوى سطح البحر ودرجة حرارة البيئة. **إذ تبلغ أعداد RBC :**

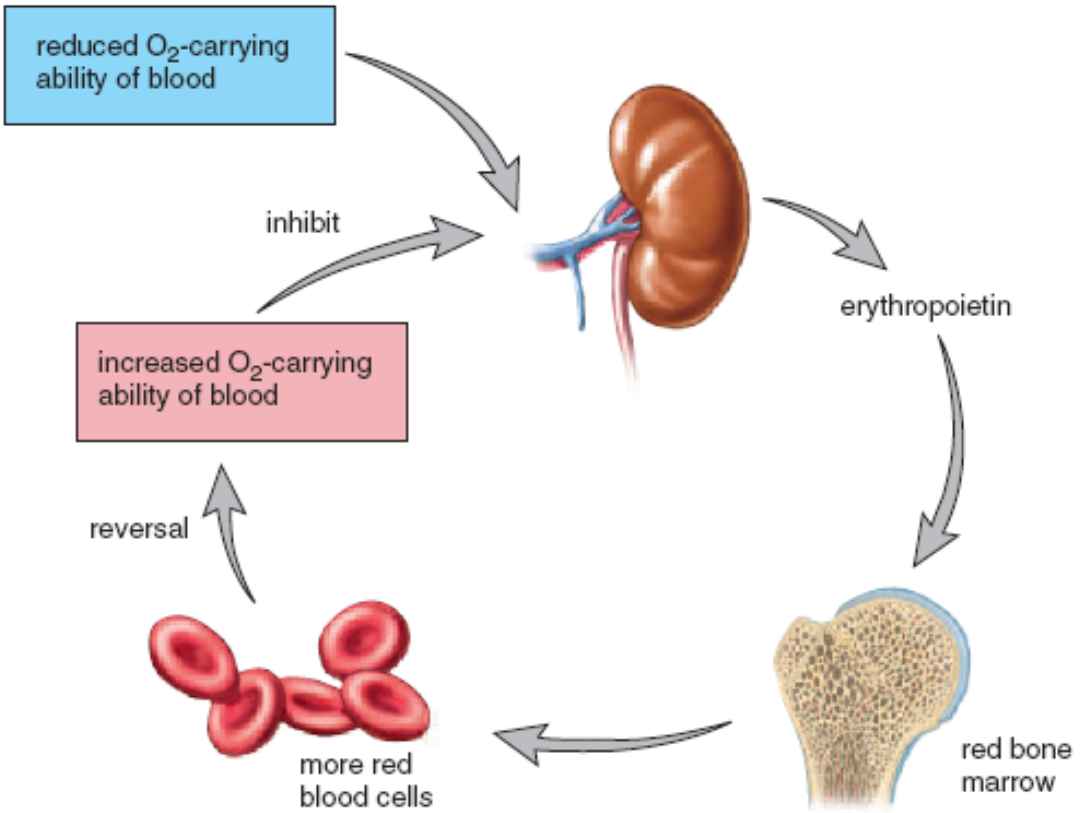
في الذكور~ 5 - 6 مليون خلية / ملم^3

وفي الإناث ~ 4 - 5 مليون خلية / ملم^3

إن من مكونات كريات الدم الحمر هي الماء 62–72٪ ومواد جافة 35٪ ويشكل الهيموكلوبين من المواد الجافة تقريباً 95٪ والباقي 5٪ عبارة عن: بروتينات ودهون وفيتامينات وإنزيمات وأملاح معدنية وغيرها.

بناء كريات الدم الحمر ومدى عمرها

تتحكم ببناء كريات الدم الحمر الكليتان عن طريق هورمون الإريثروبيتين Erythropeitin **(الشكل 3–8)** ويعتمد إفراز هذا الهورمون على الضغط الجزيئي للأوكسجين في الدم، ففي المرتفعات العالية يكون الضغط الجزيئي للأوكسجين منخفضاً لذا ينشط إفراز هورمون الإرثيروبيتين مما يرفع تركيز كريات الدم الحمر وخاصةً لدى سكان المناطق الجبلية وذلك عن طريق تنشيط نخاع العظم الأحمر Red bone marrow لبناء كريات الدم الحمر.



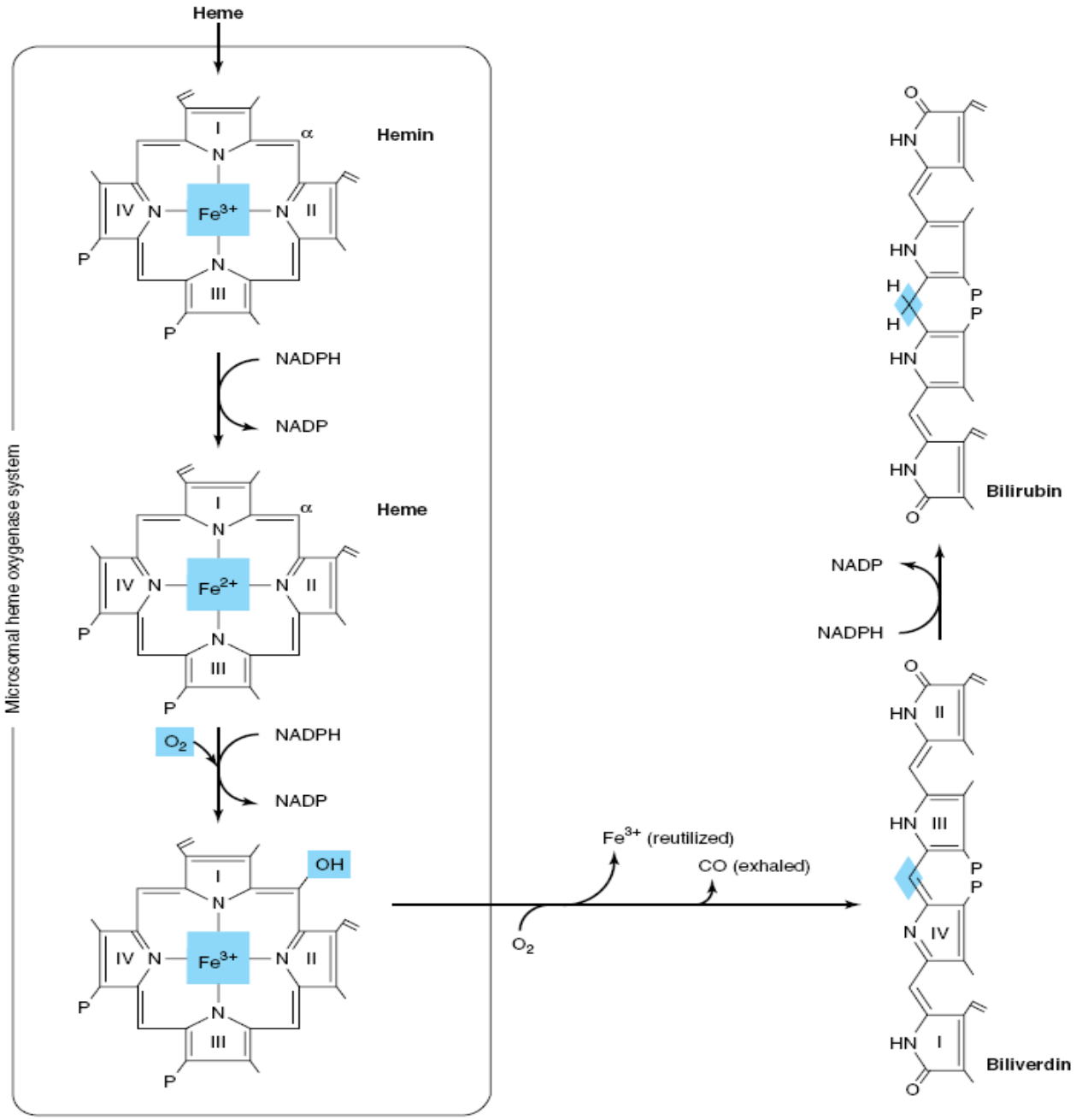
الشكل (3-8): فعل هورمون الإريثروبيتين Erythropeitin ، ان الكليتين تحرر الإريثروبيتين عندما تقل قابلية الدم على حمل الأوكسجين والذي يعمل على تحفيز نخاع العظم الأحمر Red bone marrow لإنتاج كريات الدم الحمر بكميات أكبر والتي تعمل على حمل الأوكسجين لتجهيز الخلايا المختلفة في الجسم وعندها يمكن تثبيط Inhibit الكلية لإفراز هذا الهورمون عند الاكتفاء بالأوكسجين.

عند نمو الجنين أثناء الحمل فان كريات الدم الحمر تبنى في الأنسجة المختلفة وبشكل أساس في كيس المح Yolk sac والكبد والطحال والعقد اللمفاوية ابتداءً من الشهر الثالث من تكوين الجنين وبعد الولادة فإن كريات الدم الحمر تنشأ كلياً في نخاع العظم الأحمر لان جميع العظام تحوي على نخاع احمر أثناء الولادة. ويحل محل النخاع الأحمر في العظام بعد مرحلة المراهقة نخاع دهني وفي هذه الحالة يكون بناء كريات الدم الحمر في العظام المسطحة والغشائية كالأضلاع وعظم القص والفقرات وعظم الحوض وعظام الجمجمة.

تغادر كريات الدم الحمر نخاع العظم وتدخل مجرى الدم اذ تدور فيه بين 110 - 126 يوماً إذ أن 1٪ من مجموعة الكريات يتلف يومياً، وإن نقص كريات الدم الحمر نتيجة للنزيف او زياد تحطمها (لأسباب عديدة) سيحفز نخاع العظم على تكوين كريات جديدة.

بعد تلف الكريات الحمر يتم التهامها من قبل مجموعة من الخلايا البلعمية الموجودة في الكبد والطحال ونخاع العظم واللمف. إن هذه الخلايا تهضم وتتلف كريات الدم الحمر عن طريق الإنزيمات الحالة الموجودة في عضيات اللايسوزومات للخلية، وتتم العملية إذ أن جزيئات الهيموكلوبين تتجزأ الى الهيم وبروتين الكلوبين ويتحرر الحديديك من الهيم بفعل إنزيم هيم أوكسجنيز Heme oxygenase ومن ثم يخزن

الحديديك في الكبد والطحال لإعادة استعماله فيما بعد في صنع هيموكلوبين جديد، ويتم تحويل الجزء المتبقي من الهيم الى البيليفيردين Biliverdin الذي يختزل الى البليروبين Bilirubin بفعل إنزيم بيليفيردين ردكتيز Biliverdin reductase (**الشكل 4-8**) والبليروبين عبارة عن صبغة صفراء محمرة تطرح من الكبد مع الصفراء.



الشكل (4-8): عملية تقويض الهيم Heme وتحوله الى البليروبين Bilirubin بعد إزالة الحديدك Fe^{+3} منه وذرة كاربون على شكل مجموعة CO.

اما الكلوبين فأنه يدخل ضمن بروتينات الجسم لاستعماله في هيموكلوبين جديد او بروتينات جديدة أخرى. ومما يجدر الإشارة هنا ان إنزيم سوبرأوكسيد ديسميوتيز Superoxide dismutase (SOD) والكتاليز Catalase ومركب الكلوتاثايون GSH تعمل على حماية جدار الكريات الحمر من المواد المؤكسدة المختلفة

التي يمكن أن تعمل على تحلل هذه الكريات من خلال تحطم غشائها وهذه المواد المؤكسدة قادمة عن طريق الأيض او من عوامل خارجية مختلفة، ومن العوامل المؤكسدة مثل جذر السوبر أوكسيد السالب $O_2^{\cdot -}$ وبيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وجذر البيروكسيل $ROO^{\cdot}$ وجذر الهيدروكسيل $OH^{\cdot}$ (راجع الفصل الثاني).

2- خلايا الدم البيض White blood cells (WBCs), Leucocytes

خلايا الدم البيض إحدى مكونات الدم المهمة التي تكون اقل عدداً من كريات الدم الحمر واكبر حجماً (9 - 25 مايكرون) وتظهر في المستحضرات غير المصبوغة شبه شفافة وذلك لخلوها من الصبغات الملونة، وهي عبارة عن خلايا كاملة حاوية على النواة وبقية العضيات الأخرى، ويتغير عددها خلال اليوم وأثناء التمارين ومع التغذية كما تؤثر هورمونات الكاتيكول أمين وبقية حالات الإجهاد على عددها والذي يقدر تقريباً بـ 5000-9000 خلية/ ملم^3 من الدم.

إن عمر الخلايا البيض تستمر لساعات في الدم عدا احد مكوناتها وهو اللمفوسايت (الخلايا اللمفية Lymphocyte) التي بإمكانها البقاء لأسابيع وشهور في الدم، **وتصنف خلايا الدم البيض الى صنفين رئيسين وهما (الشكل 1-8):**

أ- الخلايا الحبيبية Granulocytes.

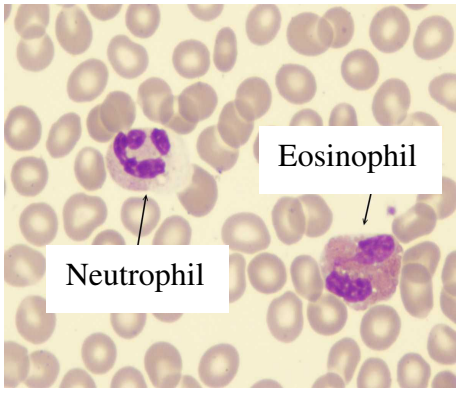
ب- الخلايا اللاحبيبية Agranulocytes.

أ- الخلايا الحبيبية

تتميز الخلايا الحبيبية بوجود حبيبات في السايتوبلازم وهذه الحبيبات هي عبارة عن الجسيمات الحالة (اللايسوزومات Lysosomes) ، وتبعاً لتفاعلات الصبغة (عند صبغة مسحة من الدم على الشريحة الزجاجية) فإن الخلايا الحبيبية **تنقسم الى ثلاثة أنواع من الخلايا وهي كالأتي:**

1- الخلايا العدلة Neutrophils

الخلايا العدلة تؤلف تقريباً 25 - 70٪ من خلايا البيض وتصطبغ حبيباتها بالأصباغ المتعادلة، وتكون النواة في هذه الخلايا مفصصة ومرتبطة مع بعضها بخيوط **(الشكل 5-8)** وتتميز الخلايا العدلة بحركتها الأميبية وفعاليتها في عملية البلعمة. إذ تزداد عند حصول التهاب بكتيريا او حصول تدمير للأنسجة.



الشكل (5-8): الخلية العدلة Neutrophil والخلية الحمضة Eosinophil .

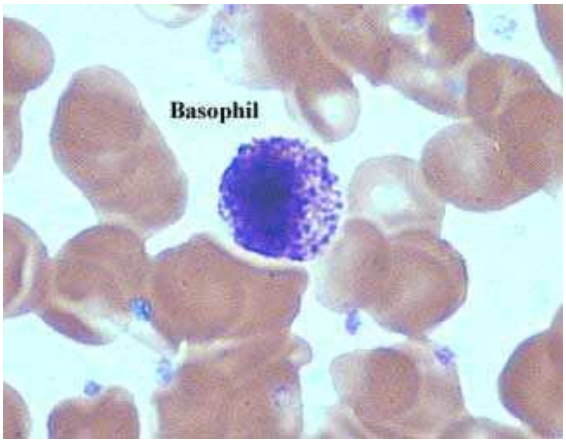
2- الخلايا الحمضة Eosinophils

الخلايا الحمضة تؤلف 2 - 4٪ من خلايا البيض، وهي عبارة عن خلايا كبيرة ذات نواة ثنائية الفصوص ويحتوي السايتوبلازم على العديد من الحبيبات الكبيرة التي تصطبغ بالصبغات الحامضية وبصورة عامة تكون هذه الحبيبات دائرية(**الشكل 5-8**).

تتكون الخلايا الحمضة في نخاع العظم وتكون نشيطة الحركة وضعيفة في عملية البلعمة Phogocytosis وبالرغم من قلة عددها في الدم إلا أنها تزداد بصورة كبيرة في حالات الحساسية Allergic conditions والتي تزداد من خلالها مادة الهستامين Histamine التي تعمل على زيادة اتساع الأوعية الدموية.

3- الخلايا القعدة Basophils

الخلايا القعدة تشمل 1٪ أو أقل من خلايا البيض وتحتوي على نواة مفصصة وغالباً ما تنحني بشكل حرف S (**الشكل 6-8**) إذ تفرز مادة الهيبارين Heparin التي تمنع تخثر الدم وتكون قابلية البلعمة في الخلايا القعدة ضعيفة او معدومة وتزداد في حالة الهجوم الطفيلي.



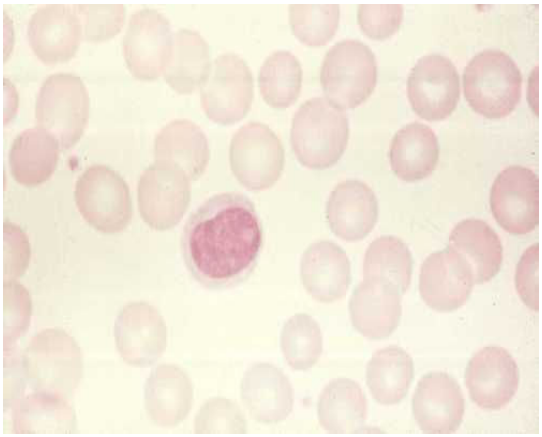
الشكل (6-8): خلية القعدة Basophil.

ب- الخلايا اللاحبيبية

تتميز الخلايا اللاحبيبية بعدم وجود حبيبات في السايتوبلازم **وتنقسم الى قسمين هما:**

1- الخلايا اللمفاوية Lymphocytes

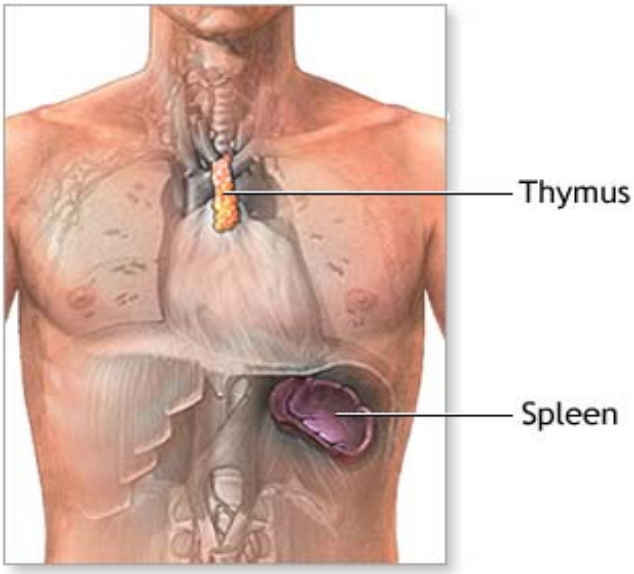
تؤلف الخلايا اللمفاوية 20 - 25٪ من خلايا البيض، وتحتوي على نواة دائرية كبيرة نسبياً تشغل معظم الخلايا باذ يشكل السايتوبلازم طبقة رقيقة تحيط بالنواة (**الشكل 7-8**). تقوم الخلايا اللمفاوية بتكوين الأجسام المضادة Antibodies. إذ تزداد فعاليتها في حالة حدوث التهابات فايروسية وسرطان العقد اللمفاوية **ويوجد نوعان من الخلايا اللمفاوية وهي كالأتي:**



الشكل (7-8): الخلية اللمفاوية.

i- نوع ينتج من النخاع العظمي ويسمى الخلايا اللمفاوية نوع B (Lymphocyte B) والتي تعمل على أنتاج الأجسام المضادة Antibodies.

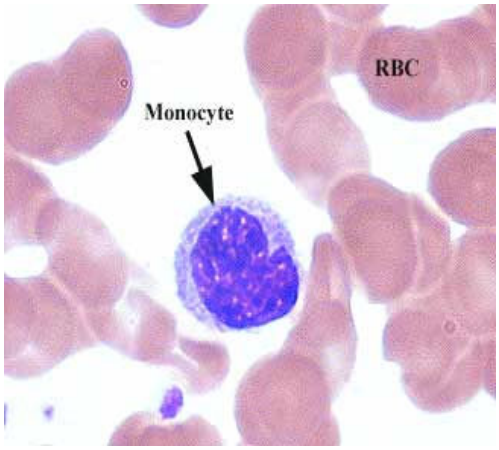
ii- نوع ينتج من غدة التوثة Thymus **(الشكل 8-8)** ويسمى الخلايا اللمفاوية نوع T (Lymphocyte T) والتي تكون مسؤولة عن تنظيم المناعة في الجسم وتحطيم الفايروسات الداخلة للجسم وتحطيم الخلايا الورمية Tumor cells أيضاً.



\الشكل (8-8): موقع غدة التوثة Thymus والطحال Spleen الذين ينتجان الخلايا اللمفاوية.

2- الخلايا وحيدة النواة Monocyte

تؤلف الخلايا وحيدة النواة 3 - 8٪ من العدد الكلي للخلايا البيض وهي عبارة عن خلايا كبيرة حاوية على نواة **(الشكل 9-8)**، لها القابلية على البلعمة ولكبر حجمها يمكنها التهام الأجسام الكبيرة كالأميبا وتحتوي على الإنزيمات اللازمة لهضم حطام الأنسجة في مناطق الالتهاب.



الشكل (9-8): خلية وحيدة النواة Monocyte.

وفي الوقت الحديث، تم إعادة تصنيف الخلايا البيض مرة أخرى وذلك لأن العلماء اكتشفوا وجود حبيبات في الخلايا وحيدة النواة Monocyte ولذلك تم إعادة التصنيف بالاعتماد على الوظيفة الى صنفين رئيسين:

أ- **خلايا تقتل عن طريق البلعمة:** وتشمل الخلايا العدلة والحمضة والقعدة فضلاً عن الخلايا وحيدة النواة.

ب- خلايا تقتل عن طريق افراز السايتوكاينات Cytokines وهي الخلايا اللمفاوية.

والسايتوكاينات عبارة عن بروتينات أو ببتيدات تستخدم في عمليات نقل الإشارات والتواصل ما بين الخلايا. إذ للسايتوكينات دور رئيس في العمليات المناعية والتطور الجنيني، وتعد السايتوكينات إشارات كيميائية شبيهة بالهورمونات والنواقل العصبية، تستخدم للسماح لخلية بالتواصل مع الخلايا الأخرى. تتألف عائلة السايتوكينات من مجموعة بروتينات ذائبة بالماء وبروتينات سكرية ذات أوزان جزيئية 8 - 30 كيلو دالتون. تتميز الهورمونات أنها تفرز من أعضاء حيوية مميزة إلى الدم في حين النواقل العصبية يتم إطلاقها من قبل الأعصاب، أما السايتوكينات فتطلق من قبل أنواع مختلفة من الخلايا. تبرز أهمية السايتوكينات في أنواع المناعة الطبيعية والمكتسبة اذ تتدخل في العديد من الأمراض المناعية أو الالتهابية أو الخمجية. لكن مهمتهم لا تنحصر في الجهاز المناعي اذ لهم دور أيضاً في التواصل بين الخلايا وخاصة خلال التطور الجنيني .

3- الصفائح الدموية (الأقراص الدموية) Platelets (Thrombocytes)

الصفائح الدموية عبارة عن أجسام صغيرة عديمة اللون دائرية أو عصوية الشكل يتراوح قطرها تقريباً 2-4 مايكرون. تتكون في الجنين من الكبد والطحال ونخاع العظم، أما في البالغين فأن نخاع العظم هو المصدر الرئيس لتكوينها اذ تنشأ من خلايا كبيرة تدعى بالخلايا العملاقة Megakaryocytes **(الشكل 10-8)** وذلك بانفصال أجزاء صغيرة من هذه الخلايا وتوجد في الشخص الطبيعي وعددها تقريباً بين 250-400 ألف صفيحة دموية في كل مليليتر مكعب واحد من الدم ويكون عمرها من 7-10 أيام. إذ

لها وظيفة رئيسة تعمل على تخثر الدم وقطع النزيف وكذلك لها دور في التهام الخلايا (البلعمة) وخزن ونقل المواد.

الشكل (10-8): نشوء الصفيحات الدموية Thrombocytes من الخلايا العملاقة Megakaryocytes.

ان أعراض نقص الصفيحات الدموية يؤدي الى عدم مقدرة الجسم على توقف النزف عند حدوث أي جرح حتى وان كان الجرح بسيطاً، فضلا عن ظهور كدمات في أي جزء من الجسم بدون أي سبب واضح (**الشكل 11-8**)، وكذلك يمكن أن تظهر بقع او حبيبات صغيرة حمراء تحت الجلد ونزف من اللثة او الأنف. ويتم العلاج في بعض الأحيان بنقل صفائح دموية من متبرعين الى المريض حتى يصل معدل الصفائح الدموية الى مستوى كافٍ لمنع حدوث النزف.

الشكل (11-8): يوضح ظهور كدمات في اليد عند نقص الصفيحات الدموية.

4- البلازما Plasma

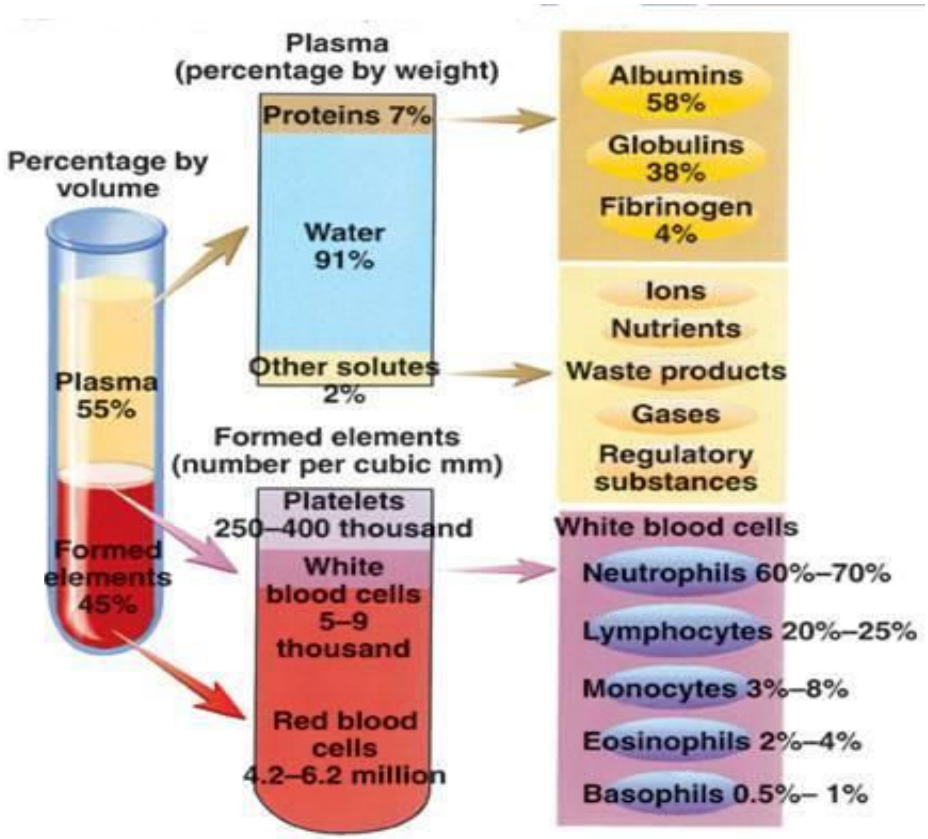
البلازما عبارة عن الجزء السائل من الدم ويكون اصفر أو عديم اللون اعتماداً على كميته والغذاء الذي يتناوله، ويعود اللون بصورة رئيسة الى وجود صبغة البيلروبين فضلاً عن صبغة الكاروتين Carotene وأصباغ أخرى. **ويتكون البلازما من المكونات الآتية (الشكل 12-8):**

الماء والغازات (N_2, CO_2, O_2) والبروتينات (مثل الألبومين والكلوبيولين والفايبرينوجين) والدهون (مثل الدهون المفسفرة والكوليستيرول)، والإنزيمات والهورمونات والفيتامينات والأصباغ والمواد النيتروجينية غير البروتينية (مثل اليوريا والكرياتنين وحامض اليوريك والأحماض الأمينية) ومواد لاعضوية (مثل Fe^{+2}, PO_4^{-3}, Mg^{+2}, Cl^-, Na^+, K^+, Ca^{+2} وغيرها) فضلاً عن احتوائه على الكلوكوز واللاكتيت والبايروفيت. **ومن وظائف البلازما هي:**

أ- يقوم البلازما بنقل المواد الغذائية للخلايا فمثلاً نقل البروتينات المساعدة على تخثر الدم او الكوليستيرول المساعد على إعادة بناء الغشاء الخلوي بارتباطه مع البروتينات الدهنية.

ب- تلعب البلازما دوراً مركزياً في اختصاص نقل المعلومات بين أعضاء الجسم عن طريق مواد ناقلة للمعلومات وهي الهورمون.

جـ- يقوم البلازما بنقل فضلات الخلايا بأنواعها المتعددة ونسبة كبيرة من الغاز المنبعث متمثلاً أساساً في CO_2 الى الأعضاء الهادفة.

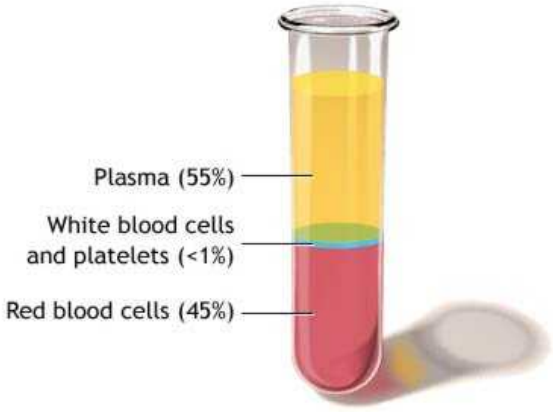


الشكل (12-8): شكل يوضح نسب مكونات الدم ومنها البلازما.

البلازما والمصل Plasma ad serum

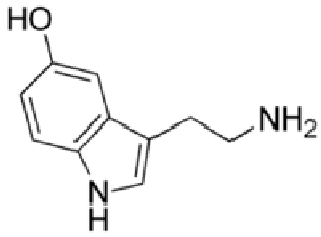
عند إجراء عملية سحب الدم ووضعه في أنبوبة اختبار Test tube تحتوي على مانع تخثر الدم (مثل Na_2-EDTA او الهيبارين وغيرها) بنسب محددة حسب كمية الدم المضاف ومزجها ومن ثم وضعها في جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة ~ 3500 دورة/ دقيقة وبفترة عشرة دقائق فسوف ينفصل سائل البلازما (**الشكل 13-8**) عن بقية الخلايا ويكون السائل (أصفر اللون غالباً) في أعلى الأنبوبة وتتركز الخلايا

(حمراء اللون) في أسفلها وفي وسطها طبقة رقيقة بيضاء Buffy coat هي عبارة عن خلايا الـــدم البـــيض والصفائح الدموية.



الشكل (13-8): يوضح تركيـــب الـــدم الحاوي على المادة المانعة للتخثـــر بعد عملية الفـــصل بجهـــاز الطـــرد المركزي.

أما المصل Serum فيتم الحصول عليه من خلال ترك عينة الدم في أنبوبة الاختبار لتتخثر (بمعنـــى دون إضافة أي مادة مانعة للتخثر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 25 دقيقة او عند 37°م لمـــدة 15 دقيقـــة، وبعد ذلك يتم وضع أنبوبة الاختبار في جهاز الطرد المركزي لمدة 10 دقائق وبسرعة 3500 دورة/ دقيقـــة وبعدها ينفصل سائل أصفر اللون يمثل المصل، فالمصل لا يحتوي على بروتين الفايبرينوجين وبعض عوامل تخثر الدم الأخرى (مثل عامل II وعامل VIII) التي شاركت في عملية التخثر ولكنه يحتوي على كميـــة كبيرة من السيروتونين Serotonine (5- هيدروكسي التريبتامين) (**الشكل 14-8**) الذي يعد أحـــد النواقـــل العصبية وتلعب هذه المادة دوراً مهماً في تنظيم مزاج الإنسان (لذا يسمى أيضا بهورمون السعادة) والرغبـــة الجنسية ولها دورٌ في مرض الصداع النصفي أيضاً (داء الشقيقة).



الشكل (14-8): التركيب الكيميائي لجزيئة السيروتونين.

ويمكن التعبير عن الفرق بين البلازما والمصل بالمعادلات الآتية:

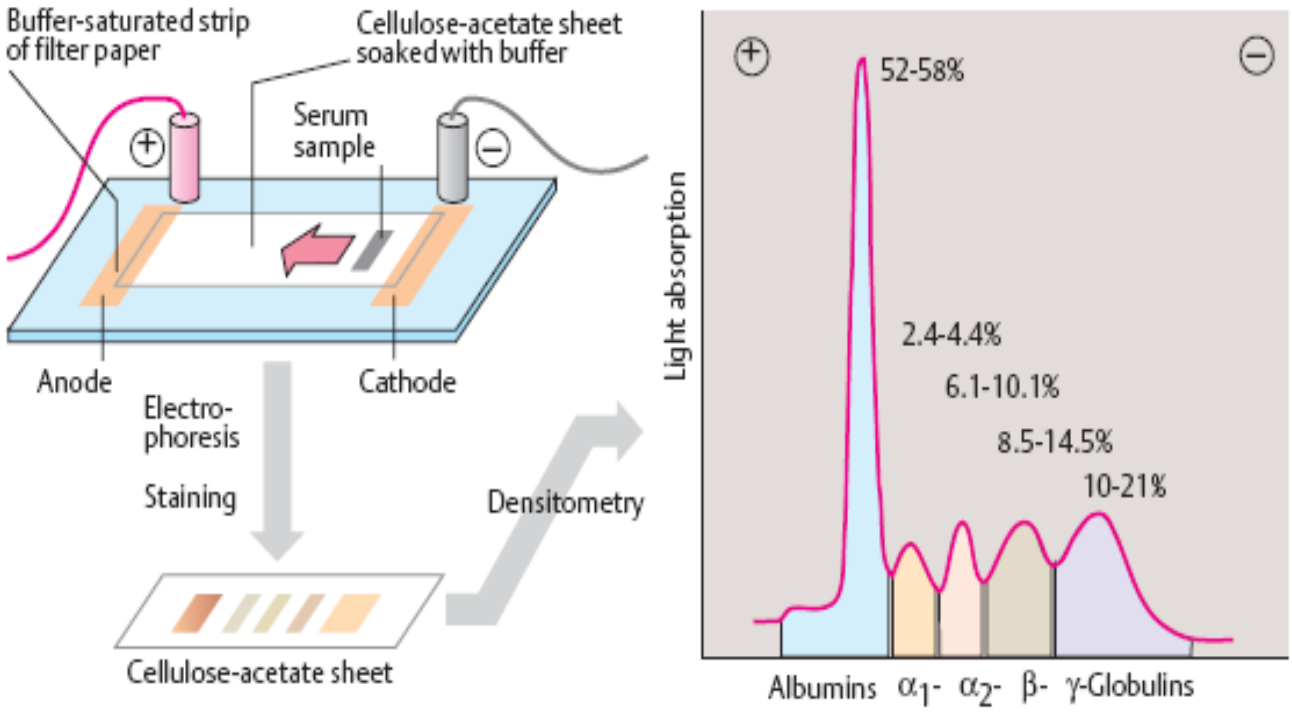
الدم + مانع التخثر ← (جهاز الطرد المركزي، 3500 دورة/ دقيقة) البلازما + كريات الدم الحمر والبيض + الصفائح الدموية

الدم (بعد عملية التخثر) ← (جهاز الطرد المركزي، 3500 دورة/ دقيقة) المصل + فايبرينوجين + عوامل التخثر

بروتينات البلازما Plasma proteins

ان البروتينات ذات أهمية كبيرة في داخل الجسم وخاصة البروتينات الذائبة في بلازما الدم التي لها تركيز ~ 60-80 غم/ لتر من الدم والتي تقدر بـــ 4٪ من مجموع البروتينات الكلية في الجسم وفي مجملهـــا لهـــا وظائف مهمة في عمليات النقل والتوازن المائي والمحافظة على الضغط الأزموزي وفي الدفاع ضد الأجسام الغريبة داخل الجسم. تنقسم بروتينات البلازما الى خمسة أنواع رئيسة (راجع الفصل السادس مـــن الجـــزء الأول) وهي: الألبومينات Albumins وألفا 1- كلوبيولينـــات α_1- globulins وألفـــا 2- كلوبيولينـــات α_2- globulins وبيتا- كلوبيولينات β- globulins وكاما- كلوبيولينات γ- globulins .

وهناك اختلافات واضحة بين الألبومينات والكلوبيولينات من خلال خواصهما الفيزيائية والكيميائيـــة إذ أن أفضل الطرائق لفصل مكوناتهما هي باستخدام الهجرة الكهربائية Electrophoresis (**الشكل 15-8**) الـــذي يعطي الأنواع المختلفة التي تستخدم للتشخيص السريري وفي مـــا يـــأتي **الجـــدول (1-8) يوضـــح أنـــواع الألبومينات والكلوبيولينات ووظائف كل منهما:**



الشكل (15-8): الهجرة الكهربائية Electrophoresis لبروتينات البلازما.

الجدول (1-8): أنواع بروتينات البلازما ووظائفهم بشكل عام.

المجموعة	البروتين	الوزن الجزيئي كيلو دالتون	الوظيفة
1- الألبومينات	ترانس ثيرتين Transthyretin	66-50	نقل الثايروكسين وثلاثي أيودوثايرونين
2- ألفا 1-كلوبيولينات	أ- مضاد التربسين Antitrypsin	51	يثبط التربسين وإنزيمات البروتييز
	ب- مضاد الكيموتربسين Antichemotrypsin	58 – 58	يثبط الكيموتربسين
	جـ- بروتين دهني عالي الكثافة HDL	400 – 200	نقل الدهون
	د- بروثرومبين Prothrombin	72	عامل التخثر رقم II له دور في عملية تخثر الدم
	هـ - ترانس كورتين Tronscortin	51	نقل هورمونات الكورتيزون والكوتي كورتيزون والبروجستيرون
	و- بروتين سكري حامضي	44	نقل هورمون البروجستيرون
	ي- ثايروكسين المرتبط بالكلوبيولين	54	نقل هورمونات الايودوثايرونين
3- ألفا 2-كلوبيولينات	أ- السيرولوبلازمين Ceruloplasmin	135	نقل أيونات النحاس
	ب- مضاد الثرومبين Antithrombin	58	تثبيط عملية تخثر الدم.
	جـ كلوبين كبدي Haptoglobin	100	يرتبط مع الهيموكلوبين
	د- إنزيم كولين استريز Cholinesterase	350	يعمل على تحلل الكولين إستريز
	هـ- بلازمينوجين Plasminogen	90	يعمل على تحطم خثرة الدم
	و- ماكروكلوبيولين Macrogloulin	725	ترتبط مع إنزيمات بروتيز وكذلك نقل أيونات الخارصين
	ي- البروتين المرتبط بالريتينول	21	نقل فيتامين A
	ر- البروتين المرتبط بفيتامين D	52	نقل الكالسيفيرول Calciferol
4- بيتا- كلوبيولينات	أ- البروتين الدهني (LDL)	4.5 – 2	نقل الدهون
	ب- ترانسفرين Transferrin	80	نقل ايونات الحديد
	جـ- فايبرينوجين Fibrinogen	340	عامل تخثر الدم رقم I
	د- الهورمونات الجنسية المرتبطة بالكلوبيولين	65	نقل هورمونات التوستيستيرون واستيرايدول Estradiol
	هـ- ترانس كوبال امين Transcobalamin	38	نقل فيتامين B_{12}
	و- البروتين الفعال -C	110	منشطات فعالة بروتينية
5- كاما- كلوبيولينات	أ- الكلوبيولينات المناعية IgG	150	لها وظائف مناعية ضد الميكروبات والأجسام الغريبة الداخلة للجسم
	ب- الكلوبيولينات المناعية IgA	162	
	جـ- الكلوبيولينات المناعية IgM	900	
	د- الكلوبيولينات المناعية IgD	172	
	هـ- الكلوبيولينات المناعية IgE	196	

تخثر (تجلط) الدم Coagulation (Clotting) of blood

أن عملية تخثر الدم أو ما يسمى بتجلط الدم أو عملية الأرقاء Homeostasis هي عبارة عن سلسلة من التفاعلات الكيميائية المختلفة تحدث لمنع حدوث النزف وبالتالي تجنب تعرض الإنسان لخطر الموت نتيجة النزف. فعند تعرض الدم للهواء تحدث عدة تغيرات فيسمك قوامه ويصبح أكثر لزوجة ثم يترسب على هيئة كتل دموية تسمى الخثرة الدموية التي لها أهمية كبيرة لإيقاف النزف.

أن الصفائح الدموية تلعب دوراً رئيساً في هذه العملية (بالتعاون مع عوامل أخرى) وأن الفايبرين Fibrin هو أساس تكوين الخثرة. وتشير خلاصة البحوث العلمية الى أن **التفاعلات الكيميائية المشتركة في عملية تخثر الدم كثيرة ومعقدة اذ يشترك فيها عدد كبير من العوامل (ثلاثة عشر عاملاً) أعطيت أرقاماً لاتينية وهي كالأتي:**

العامل الأول I (الفايبرينوجين Fibrinogen) وهو عبارة عن بروتين يتم تصنيعه في الكبد ويتحول الى فايبرين Fibrin لا يذوب في البلازما أثناء عملية التخثر.

العامل الثاني II (البروثرومبين Prothrombin) ويتكون في الكبد بوجود فيتامين K ويتحول الى ثرومبين Thrombin بمساعدة إنزيم الثرومبوكاينيز Thrombokinase (أو الثرومبوبلاستين Thromboplastin). أن فيتامين K يساعد على إضافة مجموعة كاربوكسيل أضافية في حامض الكلوتاميك لتكوين كاما كاربوكسي كلوتاميت (راجع فصل الفيتامينات ومرافقات الانزيمات). يرجى العلم بأن في بعض الحالات المرضية مثل داء بهجت (اذ تتم عملية التخثر داخل جسم المريض) يعطى للمريض عقار وارفارين Warfarin أو ديكومارول Dicoumarol وهما من مضادات فيتامين K (Vit. K antagonist) يمنعان تحول البروثروبين الى الثرومبين وبالتالي توقف عملية التخثر داخل المريض وهي وسيلة لعلاج داء بهجت (سميت الحالة بداء بهجت نسبة الى الطبيب الذي اكتشف الحالة المرضية في تركيا).

العامل الثالث III (الثرمبوبلاستين Thrmoboplastin) ويتم تصنيعه من قبل الأنسجة المتمزقة عند الجرح، كما يتحرر من الصفائح الدموية.

العامل الرابع IV (أيونات الكالسيوم) وهي ضرورية للخطوات الثلاث الرئيسة في عملية تخثر الدم اذ يرتبط الكالسيوم مع مجموعتي الكاربوكسيل في الكاما كاربوكسي كلوتاميت في البروثرومبين لتكوين الثرومبين.

العامل الخامس V (برواكسيليرين Proaccelerin) يصنع في الكبد وضروري للخطوتين الثانية والثالثة.

العامل السادس VI: تبين أنه غير ضروري في عملية التخثر الدموي.

العامل السابع VII: وهو بروتين بلازمي يصنع في الكبد.

العامل الثامن VIII (العامل مضاد الهيموفيليا Antithemophilic) وهو بروتين بلازمي يصنع في الكبد، ونقصه يسبب مرض الهيموفيليا Hemophilia الذي يشار إليه بـــ: هيموفيليا A، وهو مرض وراثي مرتبط بالجنس ويصيب الذكور أكثر من الإناث.

العامل التاسع IX (عامل- عيد الميلاد Chrismas factor) وهو بروتين بلازمي يصنع في الكبد ويحتـــاج صنعه الى فيتامين K ونقصه يسبب مرض الهيموفيليا B المشابه لهيموفيليا A.

العامل العاشر X: وهو بروتين بلازمي يصنع في الكبد ويعتمد صنعه على فيتامين K ونقصه يؤدي الى داء الرعاف (نزيف الأنف).

العامل الحادي عشر XI: بلازما الثرمبوبلاستين، يصنع منه الثرمبوبلاستين في الكبد ونقصه يـــؤدي الـــى مرض الهيموفيليا وهو نوع خفيف من الهيموفيليا C يصيب الذكور والإناث.

العامل الثاني عشر XII: وهو بروتين بلازمي مهم لتخثر الدم خارج الجسم.

العامل الثالث عشر XIII: العامل المثبت للفايبرين، وهو بروتين بلازمي ضروري لتخثر الدم. وبوجه عام فإن غياب أي عامل من عوامل التخثر واختلال عمله يتسبب في حدوث أعراض النزف.

الخطوات التفصيلية لعملية تخثر الدم

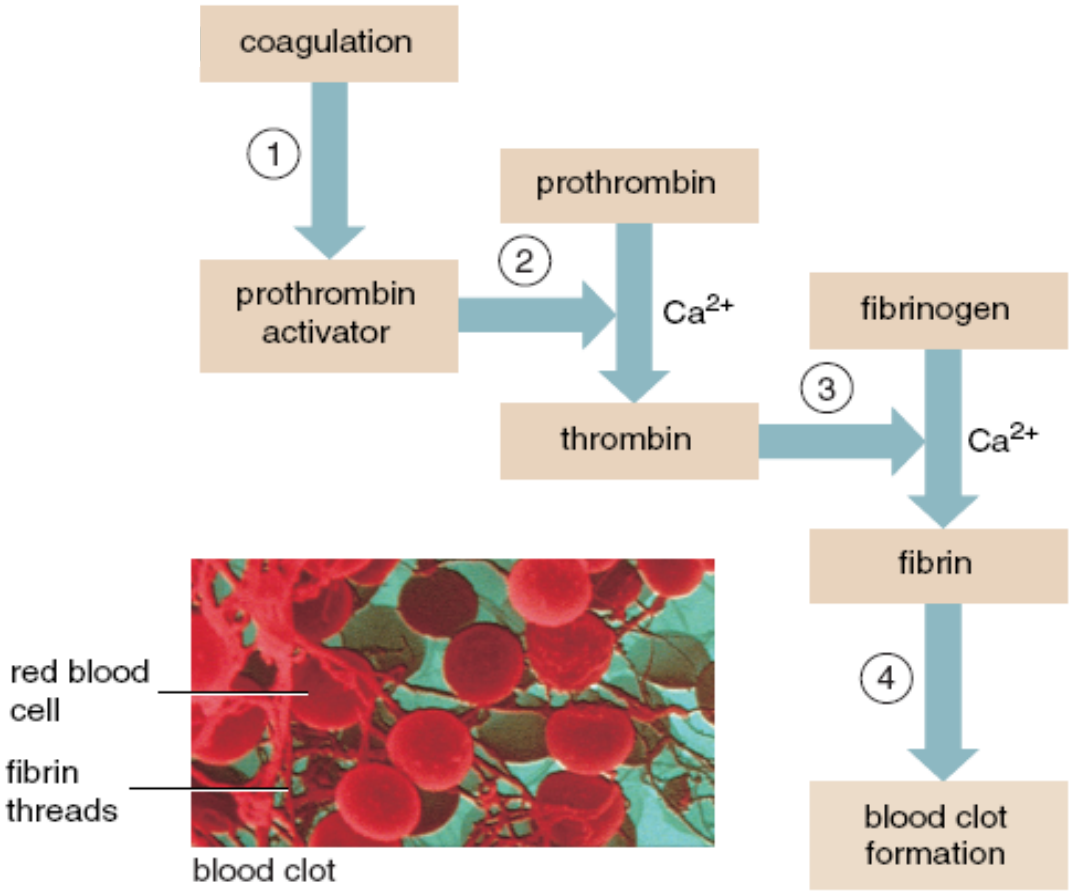
تتم عملية تخثر الدم بالخطوات الآتية (**الشكل 16-8**):

1- عند تعرض الصفائح الدموية للهواء، تتحلل وتتكسر معطيةً إنزيماً نشطاً يعرف بـــإنزيم الثرومبوكـــاينيز Thrombokinase (او يسمى ثرومبوبلاستين Thromboplastin).

2- يعمل إنزيم الثرومبوكاينيز على تحويل البروثرومبين Prothrombin الى الثرومبين Thrombin النشط بوجود أيونات الكالسيوم.

3- يتفاعل الثرومبين مع الفايبرونوجين Fibrinogen ليتحول الأخير الى مادة غير قابلة للـــذوبان والتـــي تسمى الفايبرين Fibrin.

4- تترسب الفايبرين على شكل ألياف متقاطعة ومتداخلة مع بعضها البعض لتكون ما يسمى بالخثرة Clot إذ تعمل على إيقاف عند أماكن تقاطعها كريات الدم الحمر وبعض كريات الدم البيض من الخروج عند نزف الدم.



الشكل (16-8): عملية تخثر الدم.

مجاميع (او فصائل) الدم Blood groups

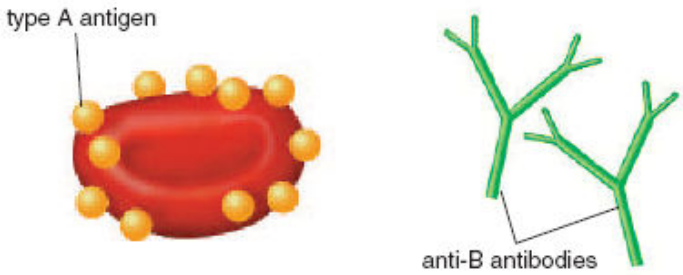
عندما أجريت أولى محاولات نقل الدم من شخص لأخر تمت العملية بنجاح في بعض الحالات فقط ولكنها غالباً ما أدت الى تراص (تكتل) كريات الدم الحمر وانحلالها مباشرة أو آجلاً نتيجة تفاعل نقل الدم النمطية التي تؤدي أحياناً الى الوفاة. وقد اكتشف بأن الدم للأشخاص المختلفين خصائص مستضدية ومناعية متباينة تسبب تفاعل الأجسام المضادة (الأضداد) Antibodies في بلازما دم معين مع المستضدات Antigens والتي هي عبارة عن بروتينات سكرية Glycoproteins او دهون سكرية Glycolipids تتواجد على سطح كريات الدم الحمر للدم الأخر ولهذا السبب يصبح من السهولة قابلية عدم توافق دم المعطي (المتبرع) Donor مع دم المتلقي (المستلم) Recipient ولحسن الحظ من الممكن إذا ما اتخذت الاحتياطات الضرورية المناسبة المسبقة قبل عملية نقل الدم الى المستلم يمكن تفادي حالات الوفاة.

هناك مجموعتان من المستضدات يمكنهما توليد تفاعلات نقل الدم وهما: النظامان اللذان **يسميان نظام ABO للمستضدات والنظام الريصي (او الريسوسي نظام Rh System):**

أ- **نظام ABO (ABO System)**

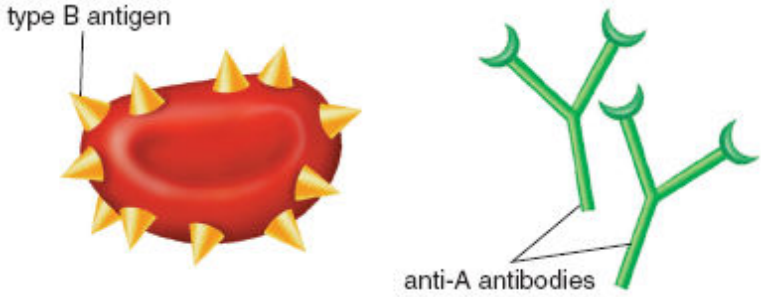
أمكن تقسيم الأشخاص من اذ مجاميع الدم الى **أربع مجاميع أساسية:**

1-مجاميع A والتي تحمل كريات الدم الحمر على مستضدات A (Antigen A) ويحوي بلازما الدم على الأجسام المضادة B (Antibodies B)(**الشكل 17-8**).



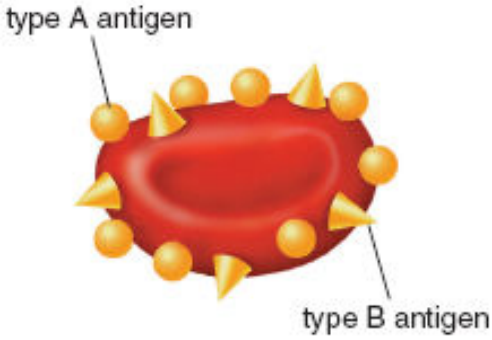
الشكل (17-8): فصيلة الدم A.

2- مجاميع B والتي تحمل كريات الدم الحمر على مستضدات B (Antigen B) ويحوي بلازما الدم على الأجسام المضادة A (Antibodies A) (**الشكل 18-8**).



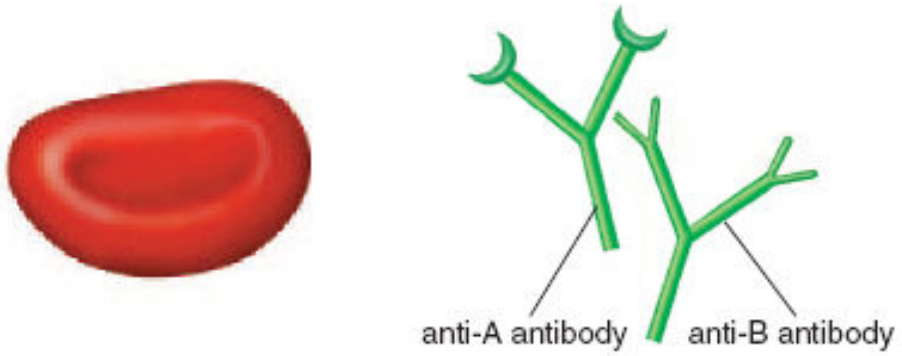
الشكل (18-8): فصيلة الدم B.

3- مجاميع AB والتي تحمل كريات الدم الحمر تحتوي على مستضدات A و B (Antigen A and B) ولا يحوي بلازما الدم على أجسام مضادة(**الشكل 19-8**).



الشكل (19-8): فصيلة الدم AB.

4- مجاميع O والتي لا تحمل كريات الدم الحمر أية مستضدات ولكن يحوي البلازما على أجسام مضادة A و B (Antibody A and B)(**الشكل 20-8**).



الشكل (20-8): فصيلة الدم O.

ب- النظام الريصي (نظام رها) Rh System

يعد النظام الريصي من أهم الأنظمة في نقل الدم بالإضافة لنظام ABO والفرق الرئيسي بين النظامين هو الأتي: التكتلات (الراصات) المسؤولة في نظام ABO عن توليد تفاعلات نقل الدم تتولد ذاتياً، أما في نظام Rh فلا تتولد ذاتياً أي راصات بل عوضاً عن ذلك على الشخص ان يتعرض أولاً وبغزارة لمستضد Rh وعادة ما يكون ذلك بنقل الدم اليه قبل ان تتولد لديه كميات كافية من الراصات التي قد تولد تفاعل نقل الدم. ومستضدات Rh يمكن ان تنقسم الى ستة أنماط شائعة يسمى كل واحد منها عامل الريصي وتعلَم هذه العوامل بالأحرف C و D و E و c و d و e. فالشخص الذي يحمل مستضد C لا يحمل مستضد c ولكن الذي لا يحمل مستضد C فإنه يحمل دائماً مستضد C وبنفس الحالة تطبق على مستضدات (d, D) وكذلك (e, E) وغالباً واستنادا الى العوامل الوراثية يملك كل شخص أحد الأزواج الثلاثة من هذه المستضدات.

ونمط مستضد D شائع بين الناس كثيراً وهو نمط أكثر استضداداً بكثير من مستضدات Rh الأخرى. ولهذا فأن أي شخص يمتلك هذا المستضد يسمى موجب الرها (Rh Positive) في حين يسمى الشخص الذي لا يمتلك هذا النوع من العامل الريصي شخصاً سالب الرها (Rh Negative) ولكن من الواجب ملاحظة انه حتى في الاشخاص سالبي الرها يمكن ان تولد مستضدات الرها الأخرى لديهم تفاعلات نقل الدم بالرغم من أنها تكون أخف كثيراً ويكون حوالي 85٪ من الأشخاص البيض موجبي الرها و 15٪ سالبي الرها، أما الامريكيون السود فإن 95٪ منهم موجبي الرها بينما السود الإفريقيون فهم 100٪ موجبو الرها.

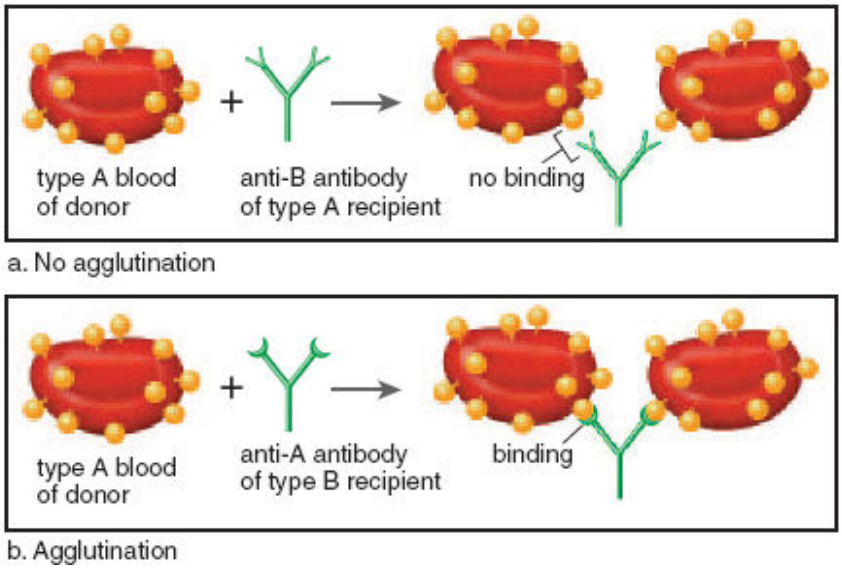
وفي دراسة أجريت في محافظة نينوى بعنوان أيجاد ودراسة القيم المرجعية الطبيعية في مدينة الموصل وأطرافها (في قسم الكيمياء/ كلية العلوم/ جامعة الموصل عام 2000) أعطت نسب ترددات مختلفة للعديد من فصائل الدم حسب نظامي ABO و Rh **وكالأتي (الجدول 2-8)** :

الجدول (2-8): يوضح النسب المئوية لترددات مجاميع الدم لمحافظة نينوى (العراق).

مجاميع الدم	الترددات النسبة ٪
A^+	26.9
A^-	2.1
B^+	21.6
B^-	1.6
O^+	37.3
O^-	3.3
AB^+	6.4
AB^-	0.7

تفاعلات ناتجة عن نقل الدم

عند نقل الدم بصورة خاطئة الى المستلم فمثلاً فصيلة الدم A سوف تتفاعل مع بقية الأنواع عدا فصيلة AB (الذي يسمى فصيلة البخيل الذي يأخذ من جميع فصائل الدم ولا يعطي إلا من فصيلته (AB) بعكس فصيلة O الذي يعطي لجميع فصائل الدم ولا يأخذ إلا من نفس فصيلته O والذي يسمى فصيلة الكريم) ويكون ناتج التفاعل تكوّن تكتلات (تجمعات Agglutinations) بكريات الدم الحمر (**الشكل 21-8**) وتتحلل ويتحرر الهيموكلوبين الى بلازما الدم وهي عملية تسمى بتحلل كريات الدم الحمر Hemolysis.



الشكل (21-8): (a) عدم تكون تكتلات(تجمعات)No agglutination عند نقل الدم لشخصين لهما فصيلتين متشابهتين. (b) تكون تكتلات Agglutination عند استخدام فصيلتين مختلفتين.

فضلاً عن ذلك فأن الاختلاف بالعامل الريصي (رها) Rh Factor أيضاً يمكن ان يسبب انحلال الكريات الدم الحمر فمثلاً لا يمكن إعطاء دم من شخص حامل عامل ريصي موجب Rh-Positive الى شخص حامل دمه العامل الريصي السالب Rh-negative والعكس صحيح. وقد يحدث مرض انحلال الدم الوليدي Fetal

Erythroblastosis وهو عبارة عن مرض يصيب الأجنة والأطفال حديثي الولادة والذي يحدث عندما تكون الأم سالبة الشحنة للعامل الريصي والأب موجب الشحنة. ويكون الطفل قد ورث الخواص الموجبة من أبيه بينما طورت الأم راصات (ضد عامل الريصي) والتي انتشرت خلال المشيمة الى الجنين وأدت الى تراص خلايا دمه، وعادةً لا تتكون لدى الأم سلبية الـ Rh التي ولدت أول طفل لها موجب الـ Rh كمية كافية من الراصات (ضد الـ Rh) لتسبب أية أضرار. ولكن تقريباً 3٪ من الأطفال الثانية(بمعنى الطفل الثاني بعد ولادة الطفل الأول) يظهروا بعض أعراض مرض انحلال الدم الوليدي. كما يظهر تقريباً 10٪ من الأطفال الثالثة أعراض المرض وترتفع نسبة الوقائع تصاعدياً في الولادات اللاحقة. إذ يحدث تحلل لكريات الدم الحمر المتراصة تدريجياً محررة الهيموكلوبين الى بلازما الجنين ثم يتحول الهيموكلوبين الى البليروبين ويؤدي الى صفار الجلد (اليرقان Jaundice). ومن المحتمل أن هذه الأجسام المضادة تهاجم أيضاً وتدمر خلايا أخرى في الجسم. إن العلاج الاعتيادي لحالة انحلال الدم الوليدي هو تبديل دم الوليد حديث الولادة بدم سلبي الـ Rh الذي يزال بعد ذلك دمه الجنيني موجب الـ Rh والتي تعاد العملية عدة مرات خلال الأسابيع الخمسة الأولى من حياة الوليد لإبقاء مستوى البليروبين واطئاً. وهناك علاج وقائي يتم من خلاله محاولة زرق إبرة للام بعد إنجاب الطفل حامل الـ Rh موجب الشحنة وهي عبارة عن مادة تعطى خلال 24 ساعة من الولادة لتمنع حدوث تكون أجسام مضادة لدى المرأة تؤثر على الولادات اللاحقة.

تحلل الدم Hemolysis

ان تكسر كريات الدم الحمر بوساطة تحلل الدم تحدث داخل الجسم الحي *In vivo* وكذلك في أنابيب الاختبار *In vitro* **وهذه العملية يمكن ان تتم تحت ظروف وحالات عديدة منها:**

1- التناضح Osmosis، نظراً لان غشاء الكرية الحمراء يسمح بنفاذ الماء فان حجم الخلية يتغير تبعاً لتغير الوسط التناضحي فإذا وضعت الكريات في محلول منخفض التوتر Hypotonic فإن الماء ينفذ الى داخل الخلية وتتفتح الخلية وتتغير صفات الغشاء وتنشأ قنوات دقيقة تسمح بمرور الهيموكلوبين وغيره من محتويات الخلية وتنتشر في السوائل المحيطة بالخلايا.

2- تحلل الدم نتيجة لحالات مرضية مثل فقر الدم التحللي Hemolytic anemia او في حالة حدوث اليرقان (أبو صفار Jaundice) لدى الأطفال حديثي الولادة.

3- تحلل الدم الناتج عن تناول بعض العقاقير مثل الكوينين Quinine والفيناسيتين Phenacetin والنيتريت Nitrites وغيرها.

4- المذيبات الدهنية، مثل الكحول والإيثر والكلوروفورم وبعض المواد مثل الصابون وأملاح الصفراء ومادة السابونين Saponin وهذه المواد تذيب الدهون في غشاء الكرية الحمراء او تغير اتجاهات ترتيب جزيئات الدهون في الغشاء الخلوي.

5- الطرق الميكانيكية، اذ تلعب دوراً هاماً بالتأثير السلبي على العينات المختلفة خاصة عينات الدم ومن هذه الطرق، الطحن Grinding والتحريك Stirring او الرج الشديد Shaking وكذلك تكرار التجميد

والتذويب Freezing and thawing كما توجد بعض العوامل الأخرى التي تؤدي الى تحلل الـــدم فـــي الأنابيب مثل تغير درجة الحرارة والأس الهيدروجيني والتعرض للأشعة فوق البنفسجية.

حفظ الدم

من المفضل دائماً إجراء التحاليل المختبرية المختلفة على الدم بالسرعة الممكنة للحصول على الدقة العالية للنتائج المعطاة، وعند الخزن تحفظ جميع العينات بعد فصل المصل او البلازمـــا مبـــردة لغـــرض تـــأخير التفاعلات الكيميائية وبالتالي الحيلولة دون تغيير نسب المكونات وخاصة الكيميائية منه وإن درجة الحـــرارة المناسبة للحفظ من 2-4°م، اذ تحدث تغيرات طفيفة في هذه الدرجة خلال عدة ساعات من تركها في الثلاجة. وعند تخزين العينات لمدة أطول لقياس فعالية بعض الإنزيمات مثلاً فيجب تجميدها بدرجة حرارة -20°م بعد فصل المصل بأسرع وقت ممكن، ويفضل أن تقسم العينات الى حجوم صغيرة قبل تجميدها تجنبـــاً لتكـــرار عملية الإذابة والتجميد مرة ثانية مما يؤدي الى تغير أساسي في تركيب البروتينـــات والإنزيمـــات (حـــدوث المسخ Denaturation مثلاً) وعند إجراء التحليل تترك العينة لتذوب تدريجياً بدرجة حرارة الغرفة ثم تمزج بهدوء لكي يتم الحصول على عينة متجانسة.

الفصل التاسع

البول
Urine

الجهاز البولي The urinary system

تنتج خلايا الجسم كميات هائلة من الفضلات نتيجةً لعمليات البناء والهدم (التقويض) الخلوي ويتم التخلص منها عن طريق أعضاء الإخراج والجدول الأتي يوضح أهم نواتج العمليات الأيضية وأماكن طرحها من الجسم.

الجدول(1-9): أهم نواتج العمليات الأيضية وأماكن إخراجها من الجسم.

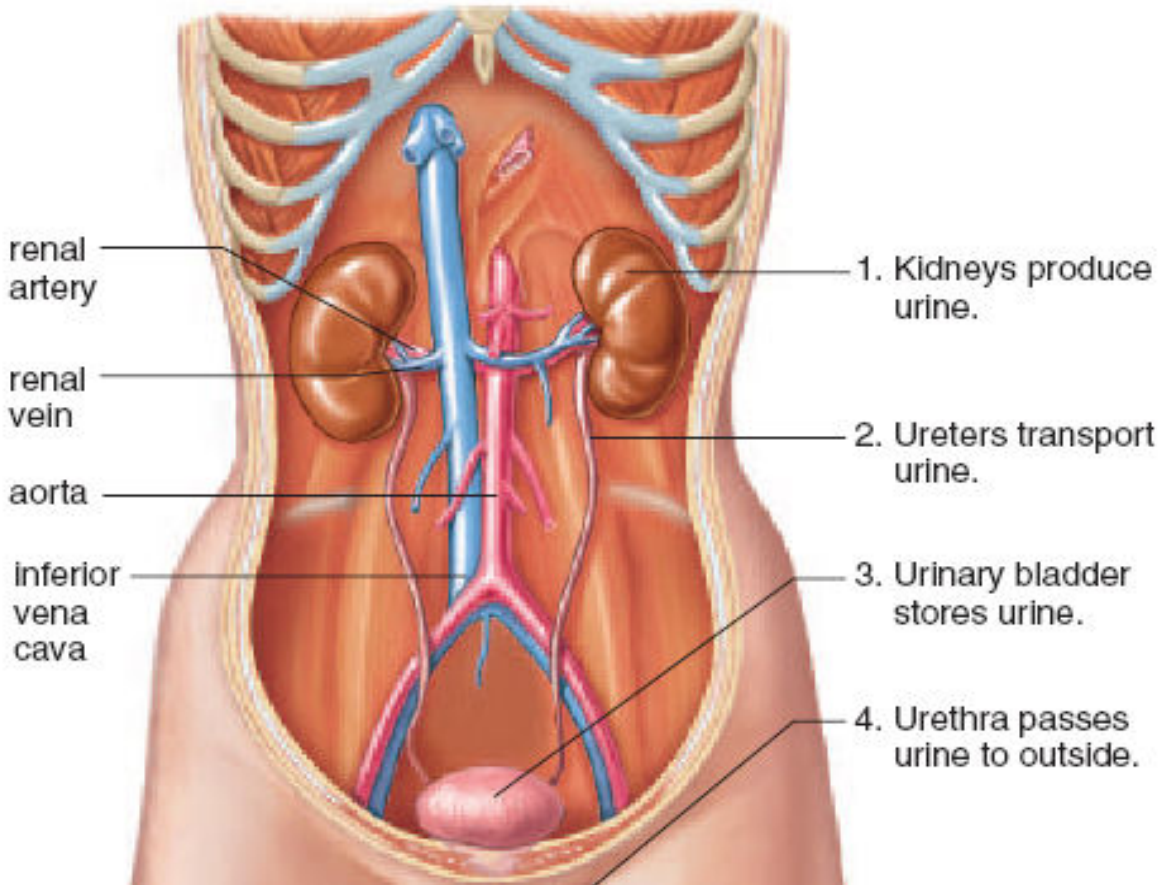
ناتج عمليات الأيض	مكان أخراجه من الجسم
الأمونيا	الكليتان
اليوريا	الجلد والكليتان
حامض اليوريك	الكليتان
صبغات الصفراء	يخرج من الكبد الى الامعاء الدقيقة
يوروكروم Urochrome	الكليتان
ثاني اوكسيد الكاربون	الرئتان
الماء	الكليتان والجلد والرئتان
الأيونات اللاعضوية (ليست نواتج عمليات الأيض)	الكليتان والغدد العرقية

يلاحظ من الجدول أعلاه ان الكليتين تعدان من أكثر الأعضاء أهمية اذ أنها تخلّص الجسم من عدة مخلفات ذائبة وبالتالي فالكليتان تلعبان دوراً رئيساً في تنظيم الثبات النسبي للتركيب الكيميائي في الدم.

تركيب الجهاز البولي

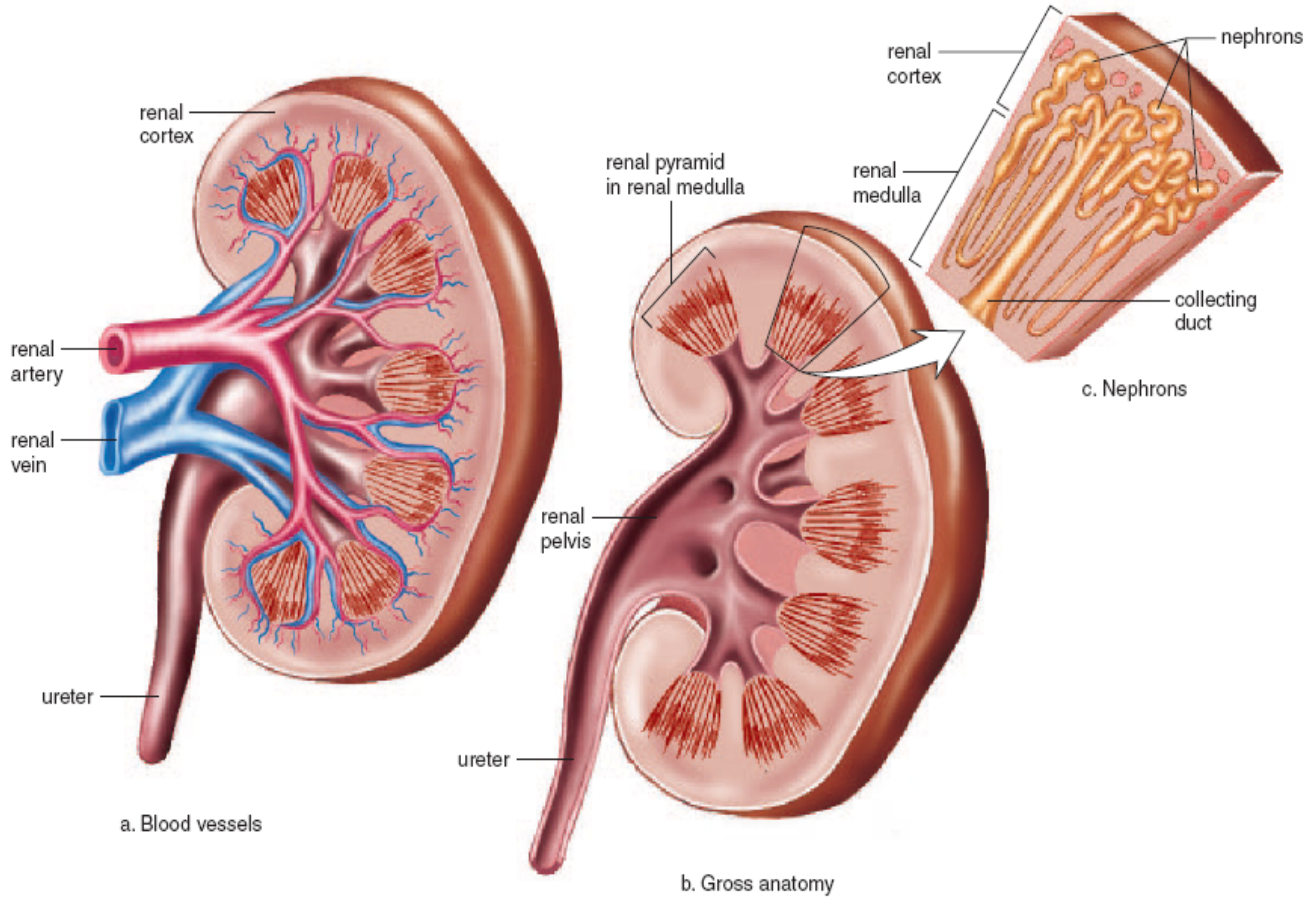
الجهاز البولي يتركب من الكليتين ويتصل بهما الحالبان Ureters واللذان يفتحان في المثانة Urinary bladder والتي تفتح في قناة مجرى البول(الأحليل) Urethra (**الشكل 1-9**). والكليتان تقعان على الجدار الظهري للتجويف البطني (يلاحظ أنهما لا تقعان داخل التجويف البطني اذ تقعان تحت البريتون Peritoneum المغلف لتجويف البطن) وعلى جانبي العمود الفقري وتحاط بالدهون (لحمايتها من الصدمات الخارجية) وحجم الكلية مماثلة لحجم قبضة اليد وهي في الشكل تماثل حبة الفاصوليا فهي بيضاوية الشكل منبعجة قليلاً في احد جوانبها.

إن مصدر الدم الوارد للكليتين هو شريان الأورطي البطني Abdominal aorta الذي يتفرع الى فروع رئيسة وهي الشرايين الكلوية Renal arteries وهذه الشرايين الكلوية تدخل الكلية عند المنطقة المنبعجة، وفي داخل الكلية يتم ترشيح معظم الفضلات الموجودة في الدم اذ تزال في البول وبعد تمام ترشيح الدم يترك الدم الكلية عن طريق الأوردة الكلوية Renal veins والتي تصب في الوريد الأجوف السفلي.



الشكل (1–9): الجهاز البولي. تكون البول في الكليتين Kidneys ثم يعمل الحالبان Ureters على نقله الى المثانة البولية Urinary bladder الذي يخزن فيه ثم يطرح الى الخارج عن طريق مجرى البول (الأحليل) Urethra.

إن وحدات الترشيح في الكلية دقيقة وعددها كبير جداً وتسمى النيفرونات Nephrons (تحتوي كل كلية من 1-2 مليون وحدة من النيفرونات) (**الشكل 2–9**) وهذه النيفرونات تقوم بترشيح الدم وإزالة الفضلات الذاتية المختلفة (كاليوريا والأمونيا والأيونات وغيرها) من المواد الكيميائية غير المرغوب بقاؤها بالجسم اذ يتم إخراج هذه المواد في البول والذي يخرج من الكليتين عن طريق الحالبين. والحالبان عبارة عن أنابيب عضلية تنقل البول الى المثانة البولية عن طريق الانقباضات الدودية مثل تلك الموجودة في الجهاز الهضمي. والمثانة تعمل وعاءً لتخزين البول لحين تفريغه الى خارج الجسم عن طريق مجرى البول Urethra. وطول قناة مجرى البول في المرأة تقريباً 4 سم وفي الرجل تقريباً 15-20 سم وإن زيادة طول قناة مجرى البول في الرجال بسبب مرورها في قضيب الرجل. أما بالنسبة للنساء فقصر قناة البول يسبب سهولة الإصابة بالبكتريا اذ تصل البكتريا بعد مسافة قريبة للمثانة البولية ولذا عند إصابة المثانة يجب استخدام المضادات الحيوية بسرعة اذ إذا لم تعالج يمكن ان تصل العدوى للكليتين وتدمر النيفرونات فيها.



الشكل (2-9): التركيب التشريحي للكلية:

(a): الأوعية الدموية Blood vessels (الشريان الكلوي Renal artery و الوريد الكلوي Renal vein) الداخلة والخارجة من الكلية.

(b): الكلية بدون الأوعية الدموية لكي يتم بسهولة التميز للجزء الهرمي في داخل الكلية Renal medulla وقشرة الكلية Renal cortex وحوض الكلية Renal pelvis.

(c): النيفرونات Nephrons.

تركيب الوحدة البولية (النيفرون)

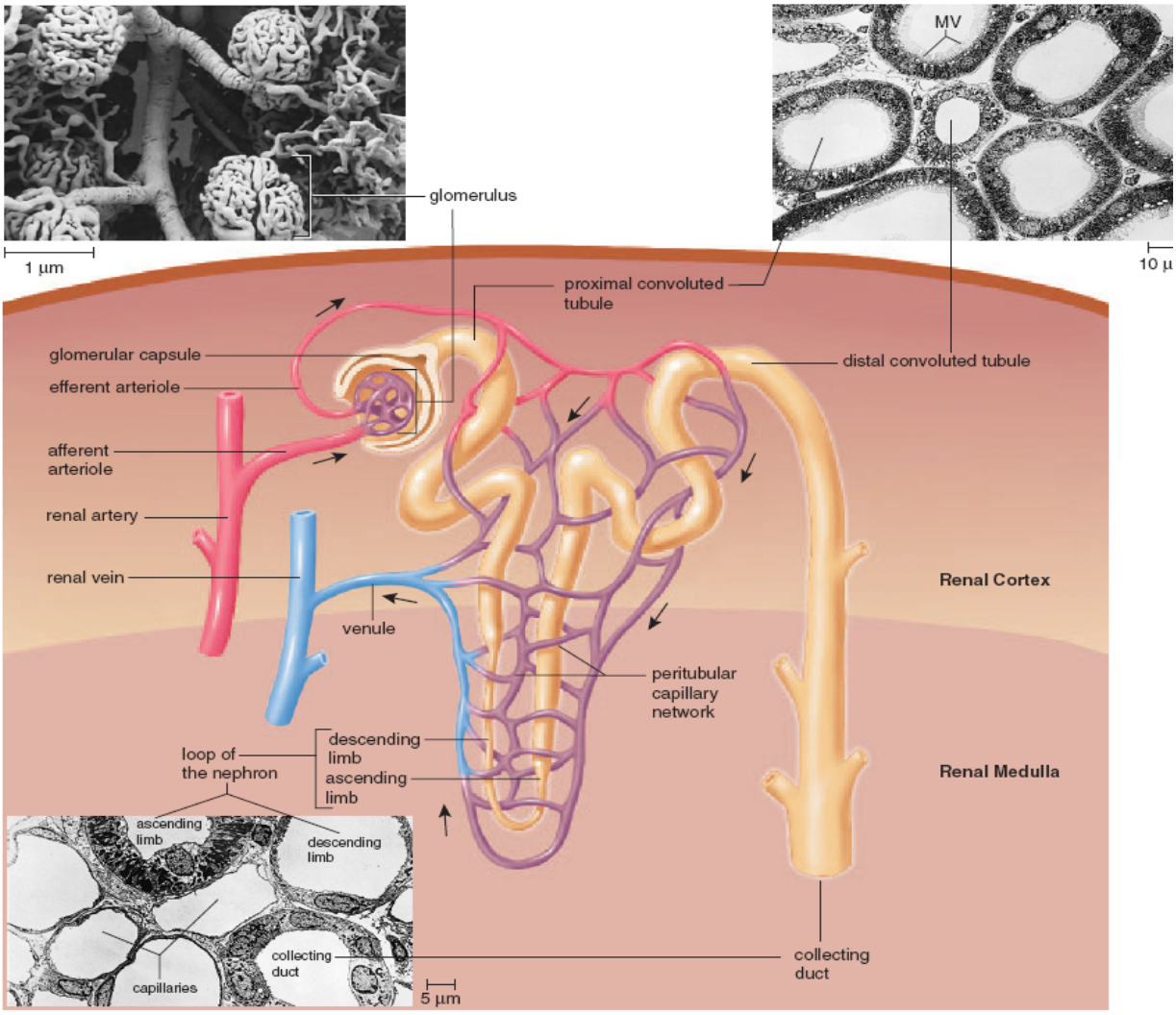
يتكون النيفرون من حزمة من الشعيرات الدموية تسمى Glomerular (**الشكل 3-9**) ومن الأنبوبة الكلوية Renal tuble وهي عبارة عن أنبوبة طويلة ملتوية مؤلفة من أربعة أجزاء هي:

1- حوصلة (محفظة) بومان Bowman's capsule (او محفظة الشعيرات الدموية Glomerular capsule).

2- الأنبوبة الملتوية القريبة Proximal convoluted tubule.

3- عروة هنلي Loop of Henle (والتي تسمى أيضا بعروة النيفرون Loop of the nephron).

4- الأنبوبة الملتوية البعيدة Distal convoluted tubule.



الشكل (3-9): تركيب الوحدة البولية (النيفرون).

خطوات تكوين البول

عملية تكوين البول في الكلية تمر **بثلاث خطوات** رئيسة وهي كالأتي :

أ- الترشيح

إن ترشيح السوائل والمواد من الدم في الشعيرات الدموية باتجاه محفظة بومان يكون بسبب الضغط العالي ونحافة جدران الشعيرات، ويطلق على السائل المترشح بما يحتويه من مواد اسم سائل المحفظة (البول الأولي) والذي تركيبه نفس تركيب بلازما الدم إذ هناك مواد تمر عبر الغشاء الذي يحيط بالنيفرون ولا يسمح بمرور مواد أخرى. فالمواد التي يسمح بمرورها هي الأملاح والكلوكوز والهورمونات والعقاقير والسموم، أما المواد التي لا يسمح بمرورها هي خلايا الدم بأنواعها وبروتينات الدم.

ب- إعادة الامتصاص:

تتم عملية إعادة امتصاص السائل المترشح فمن بين 125 مل من السائل المترشح الى محفظة بومان يعاد امتصاص 124 مل منه ويبقى 1 مل منه مع مجموعة من المواد البولية التي يجب التخلص منها. تتم عملية

إعادة الامتصاص في معظمها في الأنبوب المتعرج من النيفرون وفيه يتم إعادة امتصاص 80 - 90٪ من الماء بينما تقوم الأجزاء المتبقية من النيفرون بامتصاص الكمية المتبقية، كما يعاد امتصاص الكلوكوز والبوتاسيوم وبعض الصوديوم والفوسفات والبيكاربونات والأحماض الأمينية والبروتينات القليلة التي نفذت من الدم وغالباً ما تتم عملية إعادة الامتصاص لكثير من المواد بالنقل النشط مما يتطلب صرف مزيد من الطاقة.

جـ- الإخراج بالإفراز (البول)

يتم تشكيل البول في القسم المتبقي من النيفرون كماً ونوعاً، إذ يتحدد فيها حجم البول وتركيز كلوريد الصوديوم وحامض اليوريك والمواد الغريبة عن الجسم. كما أن قابلية نفاذ المواد عبر جدار النيفرون تتأثر بالهورمون المضاد لتدرر البول Antidiuretic hormone (والذي يسمى أيضا هورمون فاسوبرسين Vasopressin) الذي يفرز من الفص الخلفي للغدة النخامية بتنظيم من تحت المهاد (الهيبوثالامس) (راجع فصل الثاني عشر من الجزء الأول). وهكذا يلاحظ ان النيفرون هو وحدة الترشيح في الكلية، ففيه تتم عملية الترشيح وإعادة الامتصاص والإخراج بالإفراز، وفي قسمه الأخير تسير المواد الذائبة والسوائل (البول) اذ ينفتح على حوض الكلية ومنه الى الحالبين فالمثانة اذ يخرج الى الوسط الخارجي بعملية البول.

خواص ومكونات البول

يعرف البول بأنه عبارة عن سائل أصفر اللون يحتوي على مخلفات العمليات الأيضية الغذائية للمواد البروتينية والأملاح المعدنية والصبغات الملونة اذ يحتوي على 96٪ ماء و 4٪ مواد صلبة ذائبة. **وفيما يأتي وصف للخواص الطبيعية للبول:**

I- الخواص الفيزيائية للبول Physical properties of urine

1- اللون Colour: اللون الطبيعي للبول يتدرج من الأصفر الفاتح الى الأصفر الغامق اعتماداً على درجة تركيزه وهذا اللون يعزى الى صبغتين هما اليوروكروم Urochrome (التي تعد ناتجاً تأكسدياً لليوروكروموجين Urochromogen) واليوروبيلين Urobilin (التي تعد ناتجاً تأكسدياً لليوروبلينوجين Urobilinogen (ناتج من هدم الهيموكلوبين)). وفي الجدول أدناه يوضح ألوان البول وسبب أعطائه لذلك:

الجدول (2-9): أنواع ألوان البول وسبب أعطائه لذلك.

لون البول	السبب
اصفر شاحب Pale yellow	زيادة صبغة اليوروكروم في البول.
عديم اللون Colorless	البول مخفف التركيز (لا يحتوي على مواد صلبة بكميات كبيرة).
ذو مظهر حليبي Turbid	وجود خلايا صديد (قيح) Pus او بكتريا او خلايا ظهارية(طلائية) Epithelial cells او البعض منهم او جميعهم.
بني قاتم Deep red	وجود الدم في البول.
اسود	وجود صبغة الميلانين Melanin في البول.
أخضر	نتيجة التسمم بالفينول وظهوره في البول او تأثير العقاقير.
احمر فاتح	وجود البورفيرين Porphyrin في البول او تأثير العقاقير او البلهارزيا البولية.
رغوة صفراء	وجود مادة البليروبين او تأثير بعض العقاقير.

2- **الرائحة Odour:** البول الطبيعي الطازج له رائحة تشبه رائحة المركبات الأروماتية بسبب وجود كميات صغيرة من الأحماض العضوية غير الطيارة. أما عند ترك البول لفترات طويلة من الوقت فإنه يعطي رائحة الأمونيا وذلك بسبب فعل البكتيريا على تحلل اليوريا الى الأمونيا ومحررة CO_2. وللغذاء تأثيراً على رائحة البول كتناول نبات الهليون Aspargus له رائحة مثيل الميركبتان Methyl mercaptan. وكذلك بعض الأمراض لها تأثير على رائحة البول مثل داء السكر اذ تظهر رائحة الأسيتون في البول او في أمراض الكلى التي تظهر فيه رائحة كريهة للبول نتيجة نشاط بعض أنواع البكتيريا.

3- **الأس الهيدروجيني pH:** البول الطبيعي يكون متعادلاً الى حامضي بسيط (pH = 6.8) بسبب وجود الفوسفات الحامضية. **وفيما يأتي العوامل التي تجعل البول حامضياً او قاعدياً:**

أ- **العوامل التي تعمل على جعل البول حامضي:**

1- تناول الغذاء الغني بالمواد البروتينية(لإنتاجها حامض الكبريتيك والفوسفوريك عند تقويضها).

2- قلة الكلوريد في الدم Hypochloridemia.

3- زيادة عوامل الحامضية من L و D- ميثيونين وكلوريد الامونيوم NH_4Cl.

4- الحموضية الشاملة Systemic acidosis.

5- عندما يكون تركيز الكلوكوز في البول عالياً يمكن ان يقلل الأس الهيدروجيني لكون البكتريا التي في البول تعمل على أيض الكلوكوز وامكانية تحوله الى حامض اللاكتيك الذي يزيد الحامضية.

ب- العوامل التي تعمل على جعل البول قاعدياً:

1- تناول الخضراوات (بسبب أنتاج سترات الصوديوم Sodium citrates، اذ تتأكسد السترات في دورة كربس اما الصوديوم يمر الى البول على صورة بيكاربونات الصوديوم والذي يزيد من قاعدية البول).

2- الإصابة ببكتيريا تعمل على أنتاج إنزيم اليوريز Urease.

3- القاعدية الشاملة Systemic alkalosis.

4- تعرض البول الى هواء الغرفة لفترة طويلة مما يسبب فقدان CO_2 وزيادة القاعدية.

5- زيادة عوامل القاعدية من الستريت او بيكاربونات الصوديوم عن طريق عوامل داخلية.

أن وسط البول في حالة كونه حامضياً او قاعدياً يمكن من خلاله معرفة نوعية الأشكال التي تظهر في البول عند استخدام المجهر الالكتروني Microscope، فمثلاً في الوسط الحامضي قد تتواجد أملاح حامض اليوريك او السستاين او اوكزالات الكالسيوم. أما في الوسط القاعدي قد تتواجد أملاح كاربونات الكالسيوم $CaCO_3$ او فوسفات الكالسيوم $Ca_3(PO_4)_2$ او ثنائي يورات الامونيوم Ammonium biurate او أملاح الفوسفات.

4- الكثافة النوعية (الوزن النوعي) Specific gravity: الكثافة النوعية هو تعبير يستعمل للمقارنة بين وزن حجم معين من السائل مع وزن نفس الحجم من الماء. فمثلاً يزن حامض الكبريتيك (1.840) غم/مل بينما يزن الماء (1.000) غم/مل وبما أن حامض الكبريتيك يزن (1.840) مرة بقدر وزن الماء فإن الوزن النوعي له يساوي (1.840). إن الكثافة النوعية للبول تتراوح من 1.010 الى 1.025. ومن أهم المواد الصلبة التي تؤثر في الكثافة النوعية للبول هي كلوريد الصوديوم واليوريا وغيرها. وتزداد قيمة الكثافة النوعية في عدة حالات كالتهاب الكلى الحاد وداء السكر وفي حالة الحميات. وتقل الكثافة النوعية في حالة التهاب الكلى المزمن وفي مرض داء السكر الكاذب Diabetes insipidus نتيجة طرح كميات كبيرة من البول Polyuria.

5- الحجم اليومي للبول: طبيعياً يكون الحجم اليومي للبول تقريباً بين 1 - 2.3 لتر/ يوم **وهذا الحجم يتوقف على:**

أ- **نوع الوجبة:** إن **زيادة تناول البروتينات** تسبب زيادة حجم البول وذلك لأن اليوريا الناتجة من البروتينات تعد عاملاً مدرراً للبول في فعلها، كذلك فإن **زيادة كلوريد الصوديوم او تناول وجبات فيها نسبة عالية من الأملاح** تزيد من حجم البول. وان **زيادة تعاطي السوائل** تزيد أيضاً من حجم البول. كذلك **تناول القهوة او الشاي او المشروبات الكحولية** تعد مدررات للبول ويتكون نصف حجم البول

أثناء النوم نسبة الى الكمية المتكونة أثناء القيام بالفعاليات الحيوية. فضلاً عن ذلك فإن فترات الصيام يمكن ان تقلل من حجم البول.

ب- **كمية فقدان السوائل بطرائق أخرى:** مثل زيادة الفقدان في السوائل بطرائق منها زيادة العرق او الإسهال او القيء Vomiting وجميعها تسبب قلة كمية البول.

جـ- **تناول العقاقير** وخاصة المدررة للبول

د- **بعض الأمراض** مثل زيادة التبول لمرضى داء السكر ونقص هورمون ضد التبول Antidiuretic وبعض أمراض الكلى.

6- **المظهر Aspect:** يكون البول رائقاً Clear (شفافاً Transparent) في مظهره، اما **العكارة Turbidity في البول فترجع الى عدة أسباب منها:**

أ- **رواسب الكربونات والفوسفات** في البول القاعدي.

ب- **رواسب اليورات** في البول الحامضي بدرجة مرتفعة.

جـ- اذا ترك البول فترة طويلة يتحول بفعل **البكتريا** الى عكر(نتيجة نمو البكتريا فيه بكميات كبيرة).

د- وجود بعض الخلايا (الصديد (قيح) Pus او الدم) في البول.

II- المكونات العضوية واللاعضوية للبول.

1- المركبات العضوية للبول: تحتوي المركبات العضوية للبول على:

أ- **مركبات نيتروجينية غير البروتينية:** والتي تشمل على مركبات هي: اليوريا وحامض اليوريك والأمونيا والكرياتينين Creatinine والكرياتين Creatine والأحماض الأمينية ومركب ألانتوين Allantoin (الناتج من أكسدة حامض اليوريك). إن الكرياتين يظهر في البول بشكل أساس في الأطفال وفي الإناث أثناء الدورة الشهرية وكذلك أثناء الحمل في الأيام الأخيرة.

ب- **مركبات عضوية غير النيتروجينية:** ومن هذه المركبات هي:

1- سكريات، مثل السكريات الخماسية قد توجد كميات صغيرة جداً منها بعد تناول كميات كبيرة من الفواكه وكذلك سكر الكلوكوز الذي يطرح مع البول بكمية لا تزيد عن واحد غرام (وتزداد في حالات الاضطرابات النفسية).

2- أحماض دهنية قصيرة السلسلة، قد توجد كميات صغيرة جداً منها.

3- أحماض عضوية مثل حامض الكلوكويورنيك Glucuronic acid الذي يظهر في البول مرتبطاً مع مواد أخرى مثل الهورمونات الجنسية. وكذلك يمكن ان تظهر كميات من حامض اللاكتيك او الستريك في البول.

4- أجسام كيتون يمكن ان تظهر في البول عند تناول الدهون بكميات كبيرة جداً.

2- المركبات اللاعضوية في البول

المركبات اللاعضوية التي يمكن ان تتواجد في البول الطبيعي هي الكلوريدات واليودات والفوسفات والكاربونات والكبريتات و Mg^{++} و Pb^{+} و Ar^{+} و Zn^{++} و Ca^{++} و K^{+} و Na^{+} وغيرها.

المكونات غير الطبيعية في البول Abnormal constituents of the urine

1- البروتينات

ان أهم البروتينات التي تتواجد في الحالات المرضية هي الألبومين والكلوبيولين والبروتين النووي والمايوكلوبين والهيموكلوبين والببتونات.

يتواجد البروتين في بول الأشخاص الطبيعيين بكميات قليلة جداً لا يمكن الكشف عنها باذ لا تزيد عن (30- 80) ملغم لكل عينة 24 ساعة من البول، فقد تزداد كمية البروتين في البول لتصل إلى 20 غرام خلال عينة 24 ساعة اذ أن وجود البروتين مع البول يدعى بالبيلة الزلالية Porteinuria ووجود الألبومين بالبول تدعى الحالة بمرض الزلال (البومين يوريا Albuminuria) **والذي يمكن ان يظهر في حالات عدة منها:**

أ- نتيجة القصور الفسلجي فمثلاً ربما تتولد نتيجة للقيام بمجهود عضلي شديد او بعد تناول وجبة غذائية محتوية على نسبة عالية من البروتين او نتيجة خلل مؤقت في الدورة البوابية وأن تقريباً 30- 35٪ من حالات الحمل تكون مصحوبة بوجود الألبومين في البول.

ب- حالات مرضية نتيجة الإصابة بالتهابات الجزء السفلي للقناة البولية وفي حالة التهاب الكبيبة والنيفرون وحالات النزيف Hemorrhage وتحلل الدم Hemolysis في الجسم.

هناك نوع آخر من البروتين يعرف ببروتين بنس - جونس Bence-Jones protein وهو بروتين غير طبيعي يظهر في بول المرضى المصابين بالورم النخاعي المضاعف Multiple myeloma وسرطان الدم Leukemia ومرض هودكينس Hodgkin's، من أهم خواصه أنه يترسب عند تسخينه لدرجة 60-70°م ثم يذوب الراسب عند رفع درجة الحرارة الى 100°م في حين أن الراسب يعود بالظهور مرة ثانية عند انخفاض درجة الحرارة، أما بروتينات البلازما الطبيعية فتترسب عند التسخين ولا تذوب مرة أخرى سواءً عند الغليان أو التبريد.

2- السكريات

أ- **الكلوكوز:** الكلوكوز في الحالات الطبيعية لا يتواجد في البول ولكن عند زيادة مستواه أعلى من الحدود الطبيعية (70 - 110 ملغم/ 100 مل من الدم) ووصوله الى قيمة 180 ملغم/ 100 مل فأن الكلية لا تستطيع ان تعمل على إعادة امتصاصه بسبب الكميات الكبيرة من الكلوكوز لهذا تبدأ بعملية طرحه الى الخارج عن طريق البول والتي تدعى هذه الحالة بـ كلوكوزيوريا Glucosuria وتزداد هذه

الحالة خاصة في داء السكر وبعض الأمراض المزمنة غير المرتبطة بالكلية مثل زيادة هورمون أدرينوكوريتزون في الدم Hyperadrenocorticism وزيادة إفرازات الغدة النخامية Hyperpituitarism او داء العملقة Acromegaly، وهناك بعض الحالات تعمل على مقاومة زيادة السكر في الدم Hyperglycemia وتؤدي الى طرح الكلوكوز في البول ومن هذه الحالات: الإفراط في إفراز هورمونات الغدة الدرقية Hyperthyroidism والالتهاب الحاد للبنكرياس Acute pancreatits والتوتر (الشد النفسي) Stress وتناول بعض العقاقير وفي حالات نادرة يزداد الكلوكوز في البول عند متلازمة فانكوني Fanconi syndrome (وهو من الأمراض الوراثية التي تنتج من عجز الكلية على أعادة امتصاص الكلوكوز والاحماض الامينية وايونات الفوسفور والبوتاسيوم والصوديوم والبيكاربونات وعجزه في عملية أعادة التوازن الحامضية-القاعدية Acid-base balance) وفي الأشهر الأولى من الحمل.

ب- **الفركتوز**، تحدث زيادة الفركتوز بالبول Fructosuria في حالة وجود خلل في العمليات الأيضية للفركتوز وهي حالة نادرة.

جـ- **الكالاكتوز او اللاكتوز**، يتواجد الكالاكتوز في البول Galactosuria او اللاكتوز في البول Lactosuria أحياناً عند الأطفال والأمهات أثناء فترة الحمل والرضاعة وفي فترة الفطام، وفي بعض حالات القصور الوراثي لدى الأطفال يؤدي الى طرح الكالاكتوز مع البول عند زيادته في الدم Galactosemia اذ ليس لديهم القدرة على تحويل الكالاكتوز الى الكلوكوز لفقدان او ضعف في إنزيم كالاكتوز ′1 - فوسفات يورديل ترانسفريز (راجع الفصل الثاني).

د- **طرح سكريات خماسية الكاربون (الزايلوز)** مع البول Pentosuria ، ففي حالة قصور ولاّدي (وراثي) والذي من خلاله لا يستطيع المصاب من أيض سكر L- الزايلوز فيمكن ان يطرح مع البول.

3- أجسام كيتون Ketone bodies

تزداد طرح أجسام كيتون (أسيتوأستيت وبيتا- هيدروكسي بيوتاريت وأسيتون) في البول Ketonuria في عدة حالات مثل: المجاعة Starvation، الحمل Pregnancy، عند تناول الدهون بكميات كبيرة وقلة تناول الكاربوهيدرات وفي أمراض خزن الكلايكوجين وفي حالة داء السكر التي قد تؤدي الى زيادة الحامضية في الدم Ketoacidosis.

4- بليروبين Bilirubin (أصباغ الصفراء)

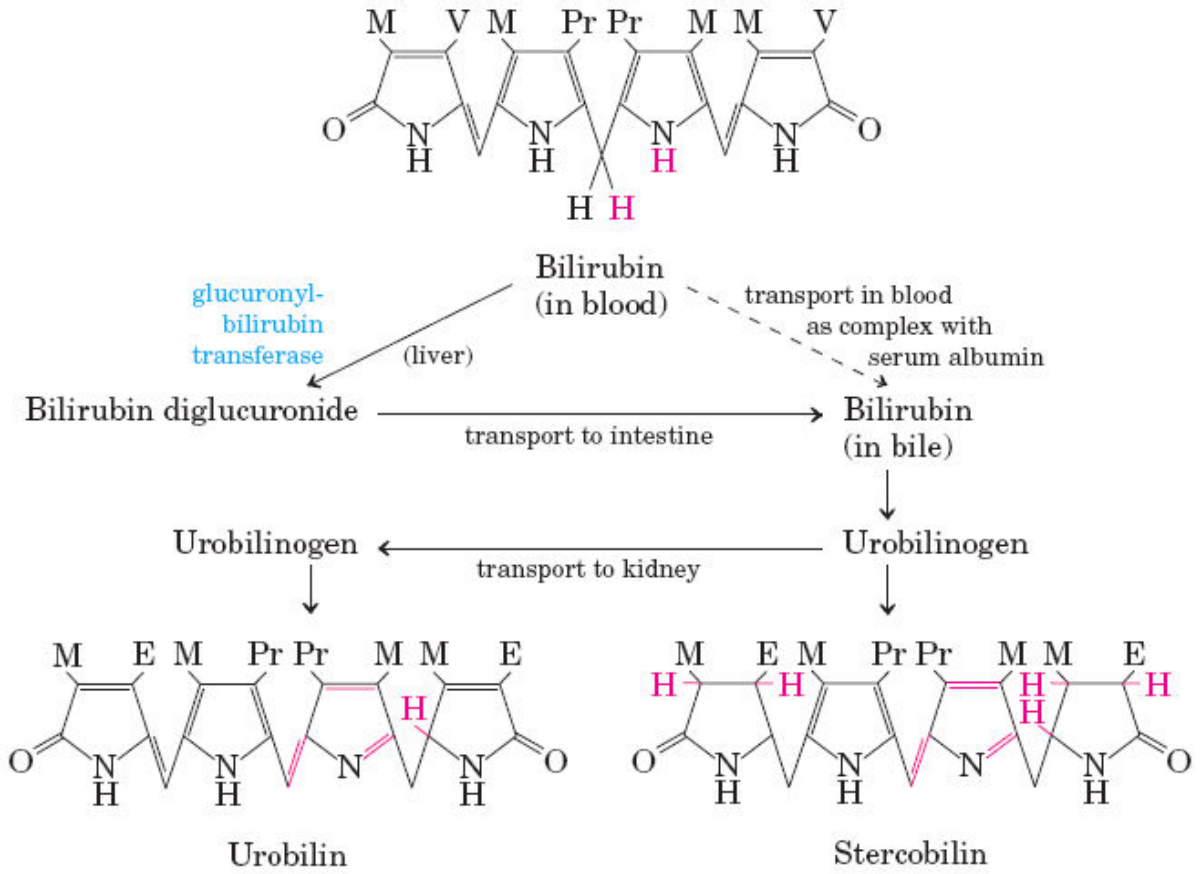
يزداد طرح البليروبين مع البول في حالة مرض اليرقان (ابو صفار) Jaundice وخاصةً اليرقان ألانسدادي والتحللي Hemolytic and obstructive jaundice فضلاً عن التهاب الكبد الفايروسي Hepatitis وأمراض الكبد الأخرى فقد يظهر البليروبين في البول حتى قبل ان يزداد تركيزه في الدم.

5- الدم Blood

ان وجود الدم في البول يدل على حصول التهاب في النيفرون، ويعرف ذلك بمرض البيلة الدموية Hematuria ويرجع سببه الى ضرر الكليتين او القناة البولية (نتيجة جرح أو آفة القناة البولية). وعند وجود هيموكلوبين حر في البول تعرف بحالة البيلة الهيموكلوبينية Hemoglobinuria ويعزى سببه نتيجة لتحلل كريات الدم الحمر مثلاً في مرض حمى الماء الأسود Black water fever (مضاعفات الملاريا) او بحالة الإصابة بحروق حادة. وقد يتحرر في البول أيضاً المايوكلوبين Myoglobine نتيجة خلل في عملية الترشيح الكبيبي في الكلية. فضلاً عما ذكر في أعلاه فقد يتواجد الدم في البول نتيجة قرحة المثانة او سرطان الجهاز البولي او بلهارزيا المجاري البولية او عند تناول بعض العقاقير الطبية.

6- اليوروبيلينوجين Urobilinogen

اليوروبيلينوجين عبارة عن مركب عديم اللون من مشتقات البليروبين ويوجد بكميات ضئيلة في البول الطبيعي ويزداد في الأمراض التي تعمل على تحلل كريات الدم الحمر مثل فقر الدم التحللي Hemolytic anemia وبعض أمراض الكبد. يتكون اليوروبيلينوجين في الأمعاء بفعل بكتريا القولون اذ يتحول البيليروبين إلى اليوروبيلينوجين واليوروبلين Urobilin (**الشكل 4-9**) ذي اللون البني والمسؤول إلى حد كبير عن لون الخروج الطبيعي Feces.



الشكل (4-9): تحول البليروبين الى اليوروبيلينوجين ثم الى اليوروبلين.

7- أحماض وأملاح الصفراء Bile acids and salts

تتكون أحماض الصفراء من أكسدة الكوليستيرول في الكبد وتخزن في حويصلة الصفراء (المـــرارة) Gallbladder لاستخدامها مستقبلاً اذ تتحرر على شكل دفعات لتساهم في عملية هضم امتـــصاص ثلاثـــي الكلسيريد المتناول عن طريق الغذاء. وإذا ما اقترنت أحماض الصفراء بالـــصوديوم تـــصبح كلايكوكوليـــت الصوديوم Sodium glycocholate أو تيوركوليت الصوديوم Sodium taurocholate وهي أنواع مـــن أملاح الصفراء التي تظهر في بول المصابين بانسداد قناة الصفراء او إصابة الخلايا الكبدية.

اختبارات كيميائية عن المكونات غير الطبيعية في البول

هناك طريقتان رئيستان شائعتا الاستخدام عن الاختبارات الكيميائية في البول:

أ- **استخدام تفاعلات كيميائية.** لاحظ **الجدول (3-9)** أدناه الذي يوضح الطرائق المستخدمة للكشف عن المكونات غير الطبيعية في البول.

الجدول (3-9): الطرق المستخدمة للكشف عن المكونات غير الطبيعية في البول.

المواد المراد الكشف عنها	اسم الطريقة	اللون عند ظهور نتيجة موجبة للكشف
1- البروتينات	اختبار التجلط بالحرارة Heat coagulation test	تكوين عكارة Turbidity في الجزء العلوي لأنبوب الاختبار وعدم إمكانية إزالتها عند إضافة 3-5 قطرة من حامض الخليك المخفف.
	اختبار حامض السلفوسالسيليك test Salphosalcylic acid	ظهور تعكر مما يدل على وجود ألبومين
2- السكر	اختبار بندكت Benedict test	يتغير الى أخضر+ او أصفر ++ او برتقالي +++ او احمر ++++ استناداً الى تركيز سكر الكلوكوز في البول
3- أجسام كيتون	أختبار روثيرا Rothera's test	لون بنفسجي إستناداً الى تركيز المادة
4- للتفريق بين الأسيتون و أسيتوأستيت	اختبار جيرهارد Gerhardt's test	لون احمر عند وجود أسيتوأستيت
5- أملاح الصفراء	كشف ميليوس Millios test	لون احمر
	أختبار هيس Hay's test (اختبار زهرة الكبريت)	تتجمع وتترسب حبيبات الكبريت في قاع أنبوبة الاختبار
6-أصباغ الصفراء (بليروبين)	اختبار فوشيت Fouchet's test	لون ازرق مخضر
7- الدم	اختبار البنزيدين Benzidine test	لون اخضر او ازرق

ب- أستخدام شرائط بلاستيكية Stripes

تستخدم في بعض الأحيان عوضاً عن التفاعلات الكيميائية السابقة أشرطة بلاستيكية مصنعة يحتوي كل شريط على عدة تجاويف تفاعلية جافة (**الشكل 5-9 أ**) مخصصة للتفاعل مع المادة المطلوب فحصها **وتكون على نوعين: الأول**، ما يستخدم للكشف عن نوع واحد محدد (مثل السكر او البروتين) **والثاني**، ما يستخدم للكشف عن تسعة اختبارات في البول وهي: البروتين والسكر وأجسام كيتون وأملاح الصفراء والدم والكثافة النوعية والتفاعل (حامضي او قاعدي) وخلايا الصديد (القيح).

ويتم استخدام الشريط بغمسه في البول (باذ يلامس البول جميع محتويات الشريط) ولفترة دقيقة ثم يتم مراجعة الألوان التي تظهر على الشريط ومقارنتها مع الألوان الموجودة على العبوة (**الشكل 5-9 ب**) ولفترة محددة مع ملاحظة ان الرطوبة ودرجات الحرارة العالية تؤثر على كفاءة الاختبارات لذا يجب حفظ العبوات في مكان بارد وجاف وان لمس شريط الاختبارات يؤثر على كفاءة التفاعل.

(ب) (أ)

الشكل (5-9): شرائط بلاستيكية للفحص:

أ: العلبة الحاوية على شرائط بلاستيكية والألوان التي يمكن الاعتماد عليها لإعطاء النتيجة الموجبة او السالبة.

ب: الشريط وبعد غمسه في البول والانتظار ولفترة دقيقة لإعطائه لون يتم المقارنة مع الألوان في غلاف العلبة واستناداً الى نوعية الفحص المستخدم.

الفصل العاشر

التغذية البشرية والهضم والامتصاص

Human nutrition, digestion and absorption

التغذية البشرية والهضم والامتصاص

مقدمة:

تعد عملية التغذية مثالاً للاتصال بين البيئة الخارجية والجسم البشري، إذ تحتوي المواد الغذائية على العناصر الغذائية اللازمة لحياة الإنسان التي لها تأثير على وظائف الأجهزة المختلفة في الجسم (مثل الجهاز العصبي المركزي) فضلاً عن تأثيرها الفعال على سير العمليات الحيوية للجسم وعليه يمكن **تعريف التغذية** بأنها: مجموعة العمليات المختلفة التي بواسطتها يحصل الكائن الحي على الغذاء أو العناصر الغذائية الضرورية لديمومة حياته.

أما **علم التغذية** فهو علم دراسة مكونات ما يتطلبه جسم الإنسان من المواد الغذائية اللازمة ومدى الاستفادة منها، طبقاً للمتغيرات الآتية: العمر، الجنس، المناخ، الوظيفة، الحالة الفسلجية، الحالة الصحية، التفاعلات الكيميائية، بناء الأنسجة، توليد الطاقة.

والغذاء يعرف بأنه تلك المادة التي إذا تم تناولها تفاعلت مع الأجهزة الداخلية ومكنت الجسم من النمو والمحافظة على الصحة، او تعرف بأنها أية مادة قابلة للأكل من مصدر حيواني او نباتي التي توفر للكائن الحي حاجته الغذائية من العناصر. **عليه تعد التغذية بأنها المسؤولة عن العمليات الحيوية المختلفة بالجسم التي تتحدّد بالأتي:**

1- المحافظة على بناء الجسم وإعادة تصليح التالف من الخلايا.
2- تنظيم العمليات الكيميائية الحياتية داخل الخلايا.
3- نمو الجسم والمقدرة على الحركة والإنتاج وغيرها.
4- التأثير على الحالة النفسية والجسمية والاجتماعية والصحية.
5- إمداد العضلات بالطاقة اللازمة للانقباض العضلي.
6- إفرازات الغدد في الجسم.
7- إرسال الإشارات العصبية.

إن المكونات الغذائية الرئيسية التي يمكن أن تسد الحاجات الوظيفية لأعضاء جسم الإنسان هي:

1- الكاربوهيدرات: الأكثر انتشاراً في الغذاء لإنتاج الطاقة ومواد أولية لكثير من المركبات.
2- الدهون.
3- البروتينات.
4- الفيتامينات.
5- العناصر المعدنية والأملاح.
6- الماء.

بعض التعاريف المهمة عن التغذية

1- **سوء التغذية:** يقصد بها عجز الجسم عن الحصول على ما يحتاجه من مواد غذائية او عجز الجسم عن الأيض(الهدم والبناء) للكائن الحي.

2- **الغذاء الصحي:** هو الغذاء المتوازن الذي يحتوي على العناصر الغذائية كافة اللازمة لضمان صحة الجسم.

3- **الغذاء المتوازن:** هو الغذاء الذي يحتوي على جميع العناصر الغذائية الضرورية للجسم وبكميات مناسبة للاحتياجات اليومية، ولا يوجد غذاء في الطبيعة يحتوي على جميع العناصر الغذائية لذا فان عملية توازن الغذاء تعتمد على دمج مجموعة من الأغذية مع بعضها البعض لغرض إكمال النواقص في قيمتها الغذائية.

4- **التغذية العلاجية أو الصحية Dietetics:** وتعرف بأنها ذلك العلم أو المجال الذي يختص بمعرفة وتطبيق القواعد والأساليب الأساسية الصحيحة التي يمكن ان تفيد الإنسان في حالة الصحة والمرض لتجنب الخلل الذي يحدثه النقص او الزيادة المفرطة في تناول العناصر الغذائية في حالة كون الإنسان سليماً وكذلك معالجة آثار الخلل الغذائي (من سوء التغذية وغير ذلك).

التوزان النيتروجيني Nitrogen balance

يعرف التوازن النيتروجيني بأنه مقارنة بين النيتروجين المتناول والنيتروجين المفقود (عن طريق البول والبراز والجلد) اذ ان كمية الفقدان تكون كالأتي:

- الفاقد عن طريق البول 37 ملغم / كغم من وزن الجسم
- الفاقد عن طريق البراز 12 ملغم / كغم من وزن الجسم
- الفاقد عن طريق الجلد 5 ملغم / كغم من وزن الجسم.

تستخدم طريقة التوازن النيتروجيني في تقدير احتياجات الجسم من البروتين كما تفيد في معرفة التغيرات التي تحدث في الجسم. **هناك ثلاث أنواع من التوازن النيتروجيني:**

1- التوازن النيتروجيني الموجب (على سبيل المثال خلال النمو او خلال فترة الحمل).

2- التوازن النيتروجيني السالب (خلال العمليات الجراحية).

3- التوازن النيتروجيني المتعادل (التي تتساوى فيها كمية النيتروجين المتناول مع المستهلك).

الهضم والامتصاص Digestion and absorption

الهضم Digestion

يعرف الهضم بأنه تلك العملية التي يتم فيها تحويل المركبات الكبيرة (كالكاربوهيدرات والدهون والبروتينات والأحماض النووية) في الغذاء الى مركبات صغيرة يسهل نقلها وامتصاصها. ويتم هضم الغذاء بوساطة جهاز الهضم اذ يتم تحويل الكاربوهيدرات الى سكريات بسيطة والدهون الى أحماض دهنية وكلسيرول والبروتينات الى أحماض أمينية والأحماض النووية الى نيوكليوتيدات ثم الى قواعد نيتروجينية وسكريات ومجموعة فوسفات قابلة جميعها للامتصاص والاستفادة منها. أما الجزء الذي يصعب هضمه او امتصاصه، فيطرد خارج الجسم على شكل فضلات صلبة تسمى البراز (الخروج) Feces.

تركيب الجهاز الهضمي

يتألف الجهاز الهضمي من قسمين هما (**الشكل 1-10**):

أ- القناة الهضمية، وتبدأ من الفم حتى فتحة الشرج.

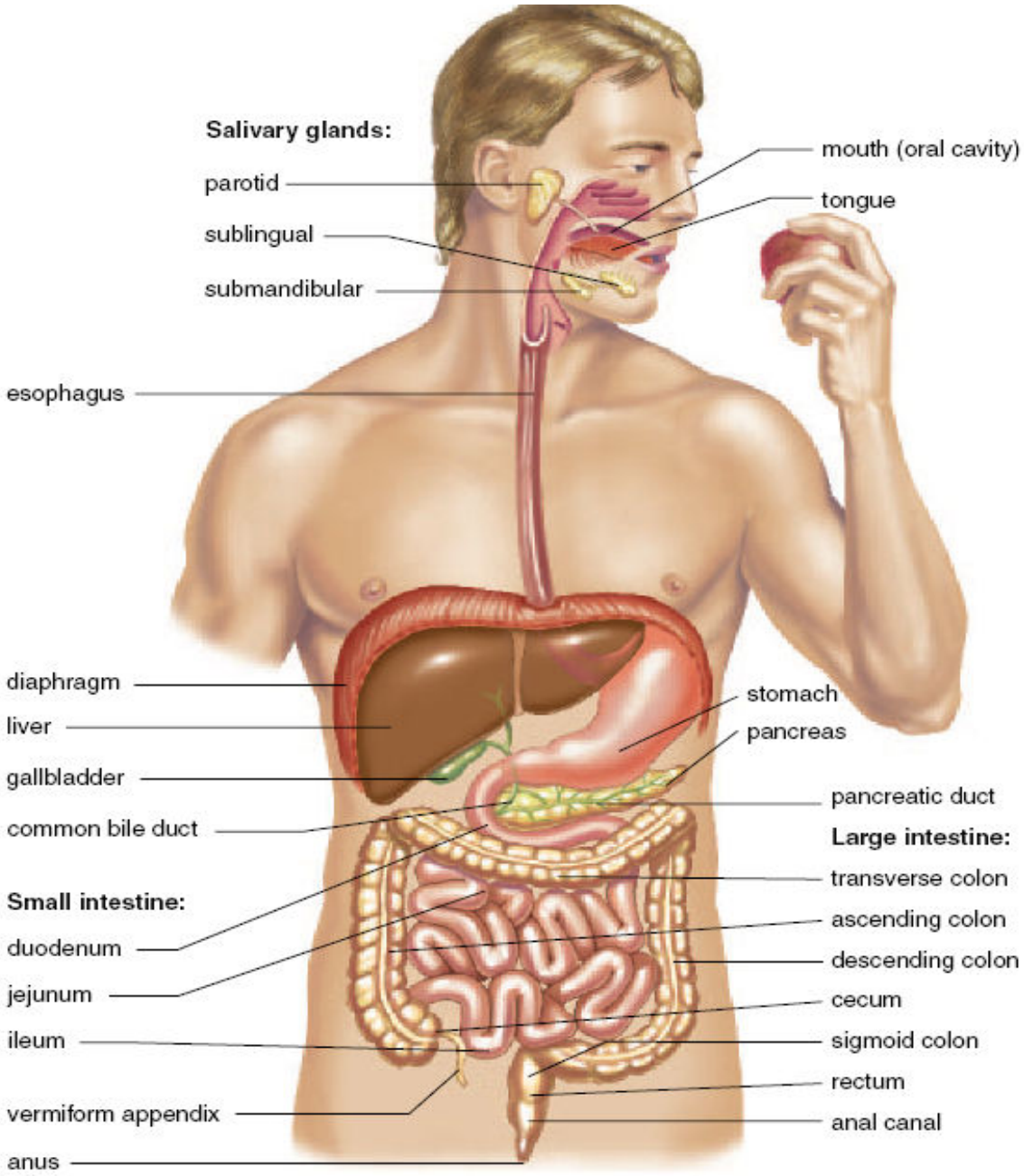
ب- ملحقات القناة الهضمية.

أ- **القناة الهضمية:** وهي عبارة عن أنبوبة طويلة تختلف أجزاؤها في الشكل وتمتد من الفم الى فتحة الشرج **ويتركب من الأعضاء الآتية:**

1- الفم Mouth
2- البلعوم Pharynx
3- المريء Esophagus
4- المعدة Stomach
5- الأمعاء الدقيقة Small intestine
6- الأمعاء الغليظة Large intestine
7- الشرج Anus

ب- ملحقات القناة الهضمية: وتشمل أعضاء أو غدد تقترن بالقناة الهضمية وهي:

1-الأسنان Teeth
2- اللسان Tongue
3- الغدد اللعابية Salivary glands
4- الكبد liver
5- الغدة الصفراء Gallbladder
6- البنكرياس Pancreas



الشكل (1-10): تركيب الجهاز الهضمي.

العمليات التي تتم خلال الجهاز الهضمي

ان العمليات المختلفة التي تتم خلال الجهاز الهضمي بما فيها عمليتا الهضم والامتصاص هي كالأتي:

1- **تناول الغذاء.**

2- **الحركة الدودية Peristaltic movement**، وهي حركة الغذاء خلال الجهاز الهضمي عن طريق دفع الكتلة الغذائية من الأمام الى الخلف (أي من الفم باتجاه المخرج).

3- **عملية الهضم**، وتتم باستخدام طريقين وهما:

أ- طريق الفعل الكيميائي، التي هي عبارة عن سلسلة من العمليات او التفاعلات الهدمية التي تتم فيها عملية تكسير او تجزئة الجزئيات الكبيرة الى جزئيات أصغر يسهل امتصاصها عن طريق جدران الخلايا وتتم هذه العملية بالحامض المعدي والإنزيمات المحللة.

ب- طريق الهضم الميكانيكي، وتتضمن العمليات الميكانيكية التي تساعد في عملية الهضم إذ يبدأ الإنسان بتمزيق الغذاء ثم البلع وحركة الغذاء خلال المريء وحركة المعدة لمزج الغذاء بالعصارات والإنزيمات ليتم الهضم بصورة صحيحة ثم الحركات المختلفة للأمعاء.

4- **عملية الامتصاص**، وهي عبور او انتقال العناصر الغذائية وغيرها خلال جدار الخلايا المبطنة للجهاز الهضمي ومن خلالها تنتقل الى مجرى الدم او اللمف بتوزيعها الى خلايا الجسم.

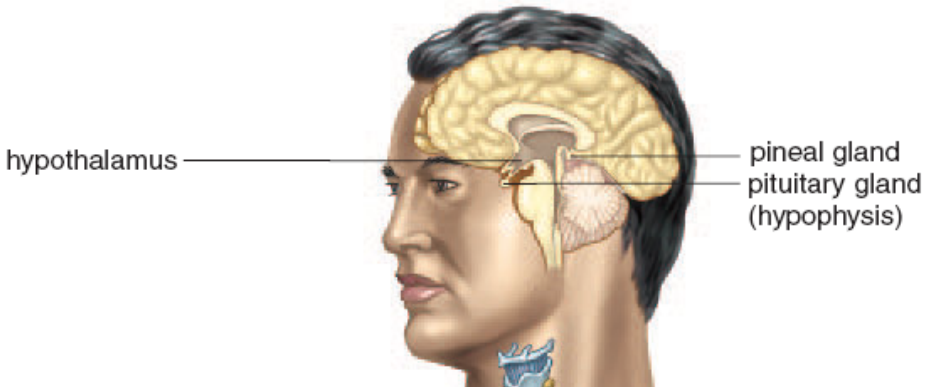
5- **عملية التبرز**، وهي عملية التخلص من المواد غير المهضومة والفضلات من الجسم.

تنظيم عملية تناول الغذاء

يقصد بتنظيم عملية تناول الغذاء، التحكم بكمية ووقت تناول الغذاء لتلبية احتياجات الجسم، **وهناك عدة نظريات تفسر تنظيم عملية تناول الغذاء وهي:**

1- **دور المعدة**، إذ أن التقلصات التي تحدث في جدران المعدة يطلق عليها تقلصات الجوع Hunger contractions وتسهم في عملية الإحساس بالجوع.

2- **دور الغدة تحت المهاد (الهايبوثالامس) Hypothalamus**، الغدة تحت المهاد عبارة عن غدة تقع في الجزء الصغير من الدماغ وتحت المخ وتشمل مركزين هما مركز التغذية Feeding center ويسمى أيضاً مركز الجوع وهو جزءان على طرفي الجسم الكلي للغدة، ومركز الشبع Satiety center ويوجد في الوسط **(الشكل 2-10)**.



الشكل (2-10): موقع الغدة تحت المهاد Hypothalamus والغدة الصنوبرية Pineal gland والغدة النخامية Pituitary gland .

2- **دور كلوكوز الدم**، عند انخفاض تركيز كلوكوز الدم يؤدي الى تنشيط مركز التغذية وهذا بدوره يؤدي الى الإحساس بالجوع وفي النهاية يؤدي الى تناول الغذاء، والعكس صحيح. وتنطبق أيضاً هذه الحالة على الأحماض الأمينية لكن في حالة الأحماض الأمينية يكون الإحساس أضعف من الإحساس بنقص

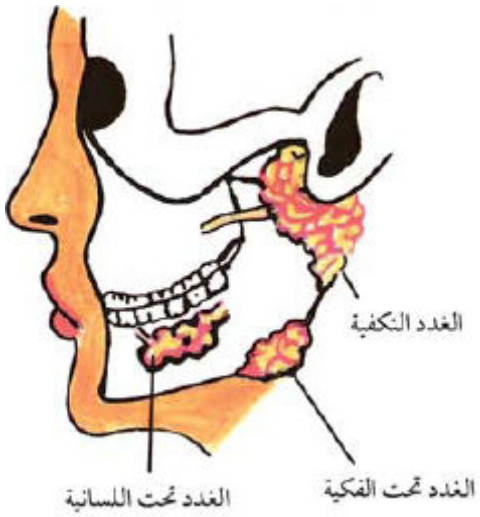
وزيادة تركيز كلوكوز الدم. إن ارتفاع الأحماض الدهنية في الدم الذي يصاحبه زيادة الأنسجة الدهنية في الجسم يؤدي الى الإحساس بالشبع والعكس صحيح أيضاً لكن الإحساس يكون لفترة طويلة Long term regulation.

عملية الهضم

1- عملية الهضم في الفم

تحدث في الفم عملية هضم كيميائي وميكانيكي (آلي):

أ- **العمليات الميكانيكية:** تتضمن تقطيع وتمزيق وتفتيت الغذاء الى قطع صغيرة يسهل مزجها باللعاب ثم يسهل هضمها ويتحقق ذلك بعمليتي مضغ ولوك الغذاء Mastication and chewing وتكويره وتكوين اللقمة ليسهل البلع. واللعاب هو عبارة عن خليط من إفرازات الغدد اللعابية (غدة تحت الفك Submandibular وغدة تحت اللسان Sublingual والغدة النكفية (تحت وأمام الإذن الخارجية) Parotid (**الشكل 3-10**) وكمية اللعاب التي تفرز هي تقريباً 1-1.5 لتر/ يوم ويكون الماء فيه 99.5٪ والباقي مواد مذابة من مختلف المركبات مثل: الأملاح (كلوريد الصوديوم والبوتاسيوم وفوسفات الصوديوم والبوتاسيوم والبيكاربونات) والبروتينات (الألبومين والكلوبيولين والمخاطين Mucin)، والإنزيمات مثل: الأميليز والمالتيز وكذلك يوجد في اللعاب اللايسوزايم المحللة للبكتريا. **ويمكن تلخيص وظائف اللعاب كالأتي:**



الشكل (3-10): موقع الغدد اللعابية.

1- يساعد في عملية البلع وترطيب الفم ومن ثم ترطيب الغذاء فيسهل مضغه وإذابته نتيجة لوجود المخاط.

2- يساعد في المحافظة على الوسط الحامضي القريب من المتعادل (pH =6.35 - 6.85) نتيجة لوجود الفوسفات والبيكاربونات والذي يكون مناسباً لعمل إنزيم الأميليز.

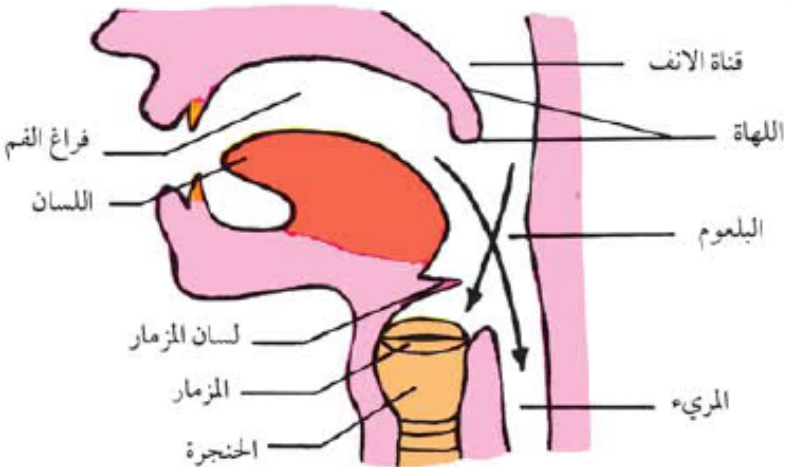
3- يساعد على تنظيف الفم والأسنان من بقايا الغذاء ويمنع نمو الجراثيم (نتيجة لوجود جسيمات الحالة (اللايسوزومات) Lysosomes) ويقلل بالتالي من مرض تسوس الأسنان نتيجة لنمو البكتريا.

4- يذيب بعض مواد الكتلة الغذائية مما ينبه أعصاب التذوق وبالتالي يستطيع اللسان تذوق الغذاء.

5- يستطيع الجسم عن طريق اللعاب أن يتخلص من عدد من المواد الضارة مثل اليوريا ولاسيما في حالة أمراض الكلى وداء السكر وعدد من المواد الضارة والسامة التي تناولها الجسم في بعض الأحيان مثل العقاقير والعناصر الثقيلة.

ب- العمليات الكيميائية: تتضمن العمليات الكيميائية في الفم بداية هضم المواد النشوية بوساطة إنزيم الأميليز اذ يحلل النشا الى السكريات الثنائية وقد لا يحدث التحلل بشكل كامل بسبب قصر الفترة الزمنية لبقاء الطعام في الفم بل يستمر التحلل في المعدة لمدة 15–30 دقيقة قبل تغيير pH الغذاء في المعدة اذ يثبط فعل الإنزيم بالوسط الحامضي ويتحقق هضم 30 - 40٪ من النشا في الفم والمعدة.

بعد تكوير اللقمة تليها عملية البلع وهي عملية آلية يقوم بها البلعوم بمساعدة اللسان **(الشكل 4-10)** وتمر خلال المريء الذي يبلغ طوله تقريباً 15 - 25 سم عن طريق الحركة الدودية الى المعدة. إذ يوجد ببطانة المريء غدد تفرز المخاط وهو يوصل الطعام للمعدة بوساطة مجموعة من الانقباض والانبساط العضلي والتي تسمى بالحركة الدودية كما ذكر سابقاً .



الشكل (4-10): منطقة البلعوم.

2- الهضم في المعدة

أ- إفرازات المعدة (العصير المعدي Gastric juice):

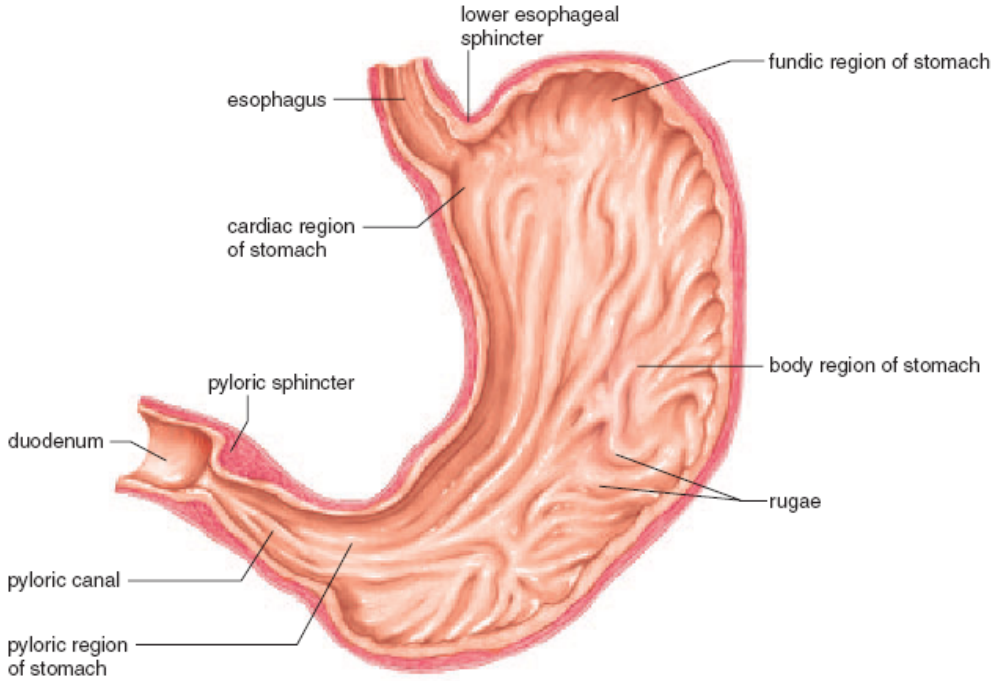
إن إفرازات المعدة هي عبارة عن سوائل حامضية يعد الماء المكون الرئيس لها (أكثر من 90٪) والباقي هو مواد ذائبة تشمل: المادة المخاطية والإنزيمات (من أهمها هي الببسين واللايبيز والرينين

والكاستيريكسين وكاثيبسين D وكاثيبسين E). فضلاً عن حامض الهيدروكلوريك والعامل الداخلي Intrinsic factor الذي يعمل على حماية فيتامين B_{12}).

ب- عمليات الهضم في المعدة:

تجري عملية الهضم في المعدة بوساطة عمليتين للهضم واللذين يحدثان في نفس الوقت ولا يوجد وقت يفصل بينهما وهذه العمليتان هما:

1- **الهضم الميكانيكي:** الذي يشمل الحركة التذبذبية للمعدة بهدف مزج وطحن المواد الغذائية داخلها فضلاً عن الحركة الدودية في وسط المعدة خاصة وقد يستمر وجود الغذاء في المعدة من 2 - 6 ساعات حتى تفرّغ المعدة كل محتوياتها استناداً الى نوع الغذاء وسرعة هضمه. وتستمر الحركة التذبذبية مع انسداد فتحة المعدة المتصلة بالأثني عشر Pyloric sphincter **(الشكل 5-10)** حتى يتحول الغذاء الى ما يسمى بالكيموس Chymos وهو سائل خفيف عصيري وحامضي مكون من الإفرازات المعدية مع الغذاء.



الشكل (5-10): المعدة.

2- **الهضم الكيميائي:** ان من أهم العمليات الكيميائية التي تحدث في المعدة هي:

أ- استمرار هضم المواد النشوية لمدة حوالي 15-30 دقيقة قبل ان تختلط مكونات المعدة وتتغير قيمة pH المناسبة لإنزيم الأميليز.

ب- فعل **إنزيم الببسين** في الوسط الحامضي القوي (pH =1-2) الذي يعد من الإنزيمات القوية في تحليل البروتينات الى مركبات وسطية هي البروتيوزيس Proteoses والببتونات Peptones والبولي ببتيدات Polypeptides، ومع ان الببسين يستطيع هضم البروتينات هضماً كاملاً بتحويلها الى

أحماض أمينية في الظروف المناسبة إلا انه لا يستطيع استكمال عملية الهضم بسبب تغيـــر الوســـط الحامضي السائد في المعدة الى وسط قاعدي في الأمعاء.

جـــ- فضلاً عن إنزيم الببسين فأن المعدة في الأطفال تفرز **إنزيمات الرينين واللايبيز** اللذين لا نجدهما في معدة البالغين ولهما دور في عملية هضم محتويات الحليب من بروتينات ودهون. إذ أن إنزيم الـــرينين يعمل على تحويل بروتين الحليب (الكازين Casein) الى بروتين متخثر بوجود الكالسيوم ويسمى أيضاً الإنزيم المجبّن للحليب، ويفرز من خلايا جدار معدة الأطفال ويوجد في معدة الحيوانات المجتـــرة مـــن الثدييات، ولا يعمل هذا الإنزيم إلا في وسط متعادل، ويتوفر هذا الوسط المتعادل في معدة الأطفال ويعد المسؤول عن عملية تخثر اللبن إذ تقلل هذه العملية من معدل سريانه خلال المعدة، حتى تتمكن إنزيمات المعدة من هضمه وقد أمكن استخلاص إنزيم الرينين من معدة الخراف ليستخدم في صناعة الجبن.

د- أن أهم **وظائف حامض الهيدروكلوريك** المفرز من قبل المعدة هي:

1- يهيئ الوسط الحامضي القوي (pH = 1-2) لعمل إنزيم الببسين.

2- يعمل على تحويل الإنزيمات غير النشطة (مثل الببسينوجين Pepsinogen) الى إنزيمـــات نـــشطة (Pepsin) لإداء فعاليتها داخل المعدة.

3- يعمل على تحليل السكريات خاصة الثنائية تحللاً مائياً.

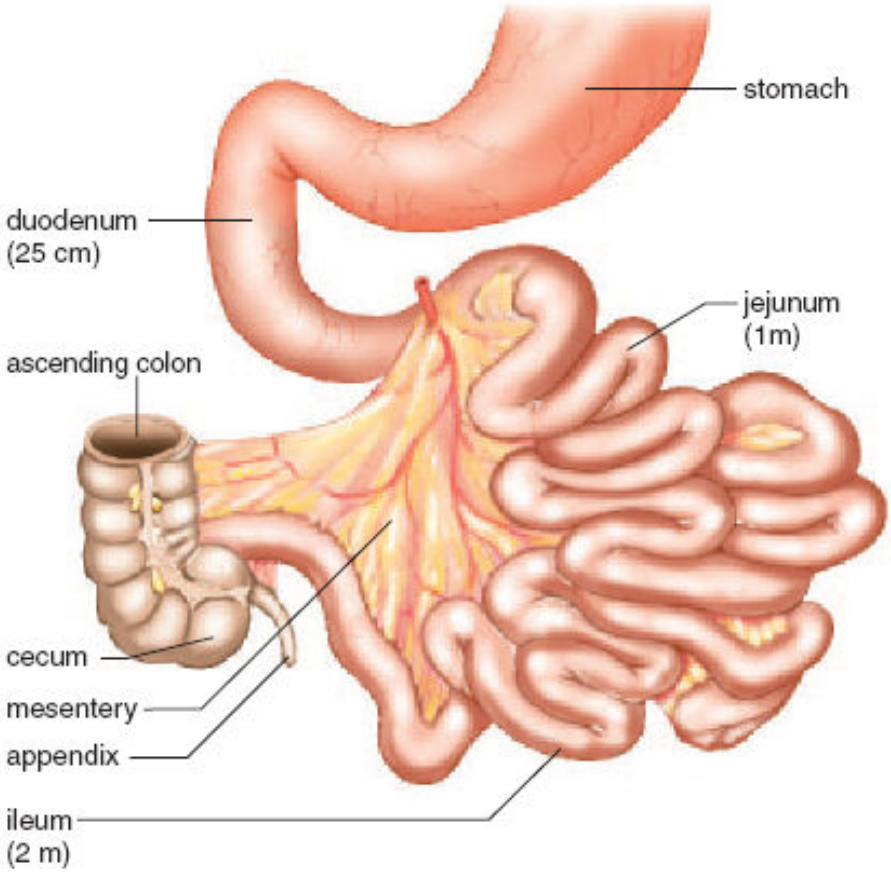
4- له تأثير مطهر إذ يعمل على القضاء على كثير من الميكروبات التي قد تدخل مع الطعام، وكـــذلك يقضي على بعض بكتريا التخمر التي تنتج عن عملها تولد الغازات وانبعاث روائح كريهة من الفم.

5- عند مرور الوسط الحامضي بعد هضم المعدة الى الأثني عشر فإنه يحفزه على إفـــراز هورمـــون السكرتين Secretin وبدوره يحفز غدة البنكرياس على إفراز محتوياتها.

هـــ- **المخاط Mucin** الذي يفرز من الخلايا المخاطية للمعدة، فوظيفته المحافظة على جدار المعـــدة مـــن الوسط الحامضي والإنزيمات او حمايتها من الفعل الميكانيكي أيضاً إذ تعمل كطبقة واقية للمعدة لحجـــز الجدار عن محتويات المعدة وعليه إذا ما فشلت المعدة بإفراز هذه المادة فإن ذلك يـــسبب تـــآكلاً فـــي خلاياها وأنسجتها وبالتالي تسبب ما يعرف بقرحة المعدة Peptic ulcer.

3- الهضم في الأمعاء الدقيقة

يبلغ طول الأمعاء الدقيقة تقريباً سبعة أمتار وقطرها 2.5 سم وفيها يحدث معظم الهضم الإنزيمي وجميـــع الامتصاص تقريباً، وفيما يأتي شرح العصارات الهاضمة التي تصب فيها ومن ثم التطـــرق علـــى عمليـــات الهضم في الأمعاء (**الشكل 6- 10**):



الشكل (6- 10): الأمعاء الدقيقة.

أ- العصارات الهاضمة في الأمعاء الدقيقة:

تنظم بوابة المعدة الكتلة الغذائية الكيموس Chymos عند مرورها الى الأثني عشر وتتعرض لتغييرات هامة أثناء مرورها في الأمعاء نتيجة لتعرضها للعصارات الهاضمة من البنكرياس والأمعاء والصفراء وهي كالأتي:

1- **العصارة البنكرياسية Pancreatic juice**، وهي عصارة عديمة اللون ذات الأس الهيدروجيني pH الذي يقارب 8 تحتوي على مركبات لاعضوية بنسبة 1٪ أهمها بيكاربونات الصوديوم $NaHCO_3$ مما يعطيها قوة قاعدية لمعادلة العصارة المعدية الحامضية. **وتحتوي العصارة البنكرياسية** على إنزيمات تؤثر على المواد الكاربوهيدراتية والدهنية والبروتينية تصبها في الأثني عشر عبر قناة مشتركة ناتجة من اتحاد قناة البنكرياس والقناة الصفراوية والإنزيمات هي:

أ- إنزيمات تؤثر على المواد الكاربوهيدراتية وتشمل الأميليز Amylase والمالتيز Maltase والسكريز Sucrase (الذي يسمى أيضا بالإنفرتيز Invertase).

ب- إنزيمات تؤثر على المواد الدهنية وهي لايبيز ثلاثي الكلسيرايد Triglyceride lipase وفوسفولايبيز A_2 (Phospholipase A_2) وستيرول إستريز Sterol esterase .

جـ- إنزيمات تؤثر على المواد البروتينية وهي: التربسين Trypsin والكيموتربسين Chymotrypsin والكاربوكسي ببتايديز Carboxypeptidase.

د- إنزيمات تؤثر على الأحماض النووية (RNA, DNA) والتي تشمل: إنزيم الرايبونيوكليز Ribonuclease والديوكسي رايبونيوكليز Deoxyribonuclease.

هـ- إنزيمات متخصصة مثل: إنزيم إلاستيز Elastase (الذي يعمل على تحليل البروتينات الليفية Fibrous) وإنزيم الكولاجنيز Collagenase (يعمل على تحليل بروتين الكولاجين) وإنزيم الفوسفولايبيز Phospholipase (يعمل على تحليل اللسثين) وإنزيم الكوليستيرول استريز Cholesterol esterase (الذي يعمل على تحليل إسترات الكوليستيرول).

2- العصارة المعوية Intestinal juice ، تحتوي الأمعاء الدقيقة على نوعين من الغدد هما:

أ- غدد الأثني عشر (او غدد برونر Bruner's glands) التي تفرز مادة المخاط و تعمل على حفظ الغشاء الداخلي للأثني عشر بما فيه الأمعاء من الأضرار الميكانيكية او الكيميائية التي قد تنشأ عن مرور الكتلة الغذائية الحامضية الخارجة من المعدة وكما تعمل على ترطيب الكتلة الغذائية وانزلاقها داخل الأمعاء.

ب- الغدد المعوية Intestinal glands، والتي تفرز عصارة قد يصل حجمها الى ثلاثة لترات يومياً نتيجة لعدة مؤثرات او تنبيهات سواء كانت ميكانيكاً او عصبياً او هورمونياً. **ومن الإنزيمات الهاضمة التي تحتويها العصارة المعوية ما يأتي:**

i- الإنزيمات الهاضمة للكاربوهيدرات وتشمل: المالتيز والأيزومالتيز Isomaltase (الذي يحلل سكر الأيزومالتوز وهو ناتج تفرع الأميلوبكتين) وإنزيم السكريز Sucrase وإنزيم اللاكتيز Lactase.

ii- الإنزيمات الهاضمة للبروتينات وتشمل: إنزيم الأمينوببتايديز Aminopeptidase وإنزيم ثنائي ببتايديز Dipeptidase.

iii- الإنزيمات المحللة للأحماض النووية والقواعد النيتروجينية وتشمل إنزيمات: النيكليوتايديز Nucleotidase (الذي يحلل النيكليوتيدات الى النيكليوسيدات ومجموعة فوسفات) والنيكليوسايديز Nucleosidase (الذي يحلل النيكليوسيدات الى سكر وقواعد نيتروجينية)، وإنزيمات أخرى متخصصة مثل: إنزيم الفوسفاتيز Phosphatase (الذي يحلل مجموعة الفوسفات) وإنزيم الليسثنيز Lecithinase (الذي يحلل الليسثين الى كلسيرول وأحماض دهنية وفوسفات وكولين).

3- عصارة غدة الصفراء

يفرز الكبد عصارة خاصة تسمى الصفراء تمر في قناة الكبد الى القناة الهضمية وتخزّن في كيس كمثري الشكل أسفل الكبد يسمى بكيس الصفراء (المرارة) Gall bladder وتمر العصارة الصفراوية الى الأثني عشر عن طريق القناة الصفراوية Bile duct التي تفتح قرب بوابة المعدة. والصفراء سائل أصفر مخضر يحتوي على أملاح ومخاط وكوليستيرول وأملاح الصفراء وأصباغ الصفراء التي تعطي اللون الأصفر المميز لها، **وتؤدي الصفراء وظائف هامة هي:**

أ- لها دور هام في هضم الدهون، اذ تعمل على خفض قوة الجذب السطحي بين جزئيات الدهون وتحولها الى مستحلب دهني لذا يزداد سطح المعرض من الدهون لفعل إنزيمات اللايبيز Lipases.

ب- تتحد مع بعض المركبات الدهنية غير القابلة للـذوبان فـي المـاء كحـامض الاسـتياريك (C 18:0) والكوليستيرول والفيتامينات الذائبة في الدهون لتحولها الى مركبات ذائبة في الماء يسهل امتصاصها.

جـ- تعمل على تحويل الوسط الغذائي من وسط حامضي الى وسط قاعدي وذلك بالتعاون مـع العـصارة البنكرياسية وبالتالي تهيئ الوسط المناسب لفعل إنزيمات الأثني عشر.

د- التخلص من بعض المواد التي لا حاجة للجسم بها مثل صبغات الصفراء (البليروبين) وبعـض المعـادن السامة كالنحاس الذي يمر مع الصفراء الى الأمعاء وأخيراً مع البراز خارج الجسم.

هـ- العصارة الصفراوية مع العصارات الأخرى تمنع تعفن الأطعمة في الأمعاء وبالتالي تمنع الإمساك.

ب- عملية الهضم في الأمعاء الدقيقة:

1- الهضم الميكانيكي: تجري عمليات الهضم الميكانيكي في الأمعاء باستخدام حركات مختلفة، الغاية منهـا خلط مكونات الغذاء المتناول بالعصارات الهاضمة للأمعاء لتسهيل وزيادة عملية الهضم، وتتـضمن هـذه الحركات الميكانيكية للأمعاء :

i- الحركة التقطيعية Segmentation movement

ii- الحركة الدودية Peristaltic movement

iii- الحركة التذبذبية Pendular movement

2- الهضم الكيميائي: تعد الأمعاء الدقيقة العضو الرئيس لعملية الهضم مقارنة بالمعدة والأمعاء الغليظة فبعد ان ينتقل الغذاء على شكل كيموس من المعدة الى الأمعاء بشكل دفعات يمتـزج بالعـصارات الهاضـمة الثلاثة (عصارة البنكرياس والعصارة المعوية وعصارة الصفراء) ليتم هضم الكاربوهيـدرات والـدهون والبروتينات وهي مهضومة هضماً جزئياً عدا الدهون. **وفيما يأتي وصف عمليـات الهـضم الكيميـائي للكاربوهيدرات والبروتينات والدهون:**

أ- هضم الكاربوهيدرات:

إن إنزيم الأميليز المفروز من العصارة البنكرياسية يقوم بتكّملة هضم الكاربوهيدرات بعـد هـضم نحـو 30-40 ٪ منها في الفم والمعدة، إذ يعمل على هضم النشا والكلايكوجين والدكسترينات Dextrans التي لـم تهضم في الفم وبدورها **تتحول الكاربوهيدرات الى سكريات ثنائية بفعل إنزيمات العصارة المعوية وكالأتي:**

i- المالتيز يعمل على تحويل المالتوز الى جزيئتين من الكلوكوز.

ii- اللاكتيز يعمل على تحويل اللاكتوز الى كلوكوز وكالاكتوز.

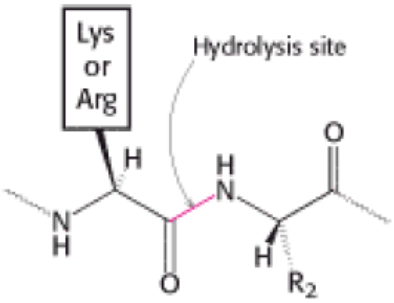
iii- السكريز يعمل على تحويل السكروز الى الكلوكوز والفركتوز.

وعلى هذا الأساس فأن النواتج النهائية لهضم الكاربوهيدرات هي: الكلوكوز والفركتوز والكالاكتوز والمانوز وسكريات خماسية.

ب- هضم البروتينات:

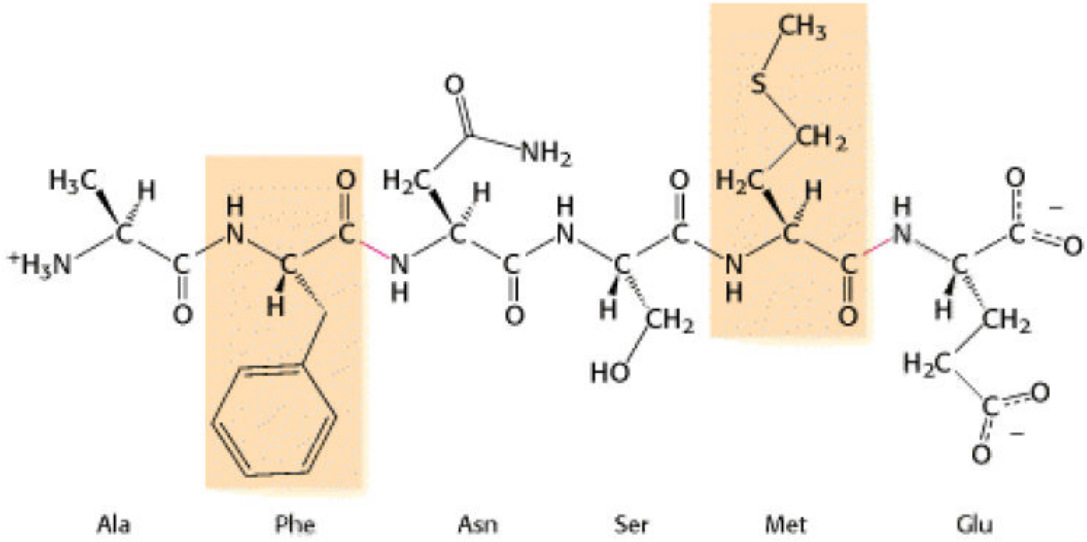
بعد عمليات الهضم للبروتينات التي تمت في المعدة باستخدام إنزيم الببسين الذي حوّل البروتينات الى جزئيات أصغر هي بروتينات صغيرة وببتونات وببتيدات متعددة (راجع الفصل الرابع) تستكمل عمليات الهضم في الأمعاء الدقيقة باستخدام العصارة البنكرياسية التي تحتوي على الإنزيمات لعملية هضم البروتينات وكالأتي:

i- التربسين: يعمل التربسين على البروتينات المهضومة جزئياً بصورة أسرع من البروتينات الطبيعية الأصلية، محولاً إياها الى ببتيدات متعددة وبعض الأحماض الأمينية. إذ يعد هذا الإنزيم من إنزيمات الداخلية الببتيدية (الإندوببتايديز) Endopeptidase الذي يهاجم الأواصر الببتيدية المحتوية على مجموعة كاربوكسيل من الأرجنين أو اللايسين(**الشكل أدناه**).



الشكل (7-10): عمل إنزيم التربسين.

ii- الكيموتربسين: يعد الكيموتربسين مثالاً أخر عن إنزيمات الإندوببتايديز الذي يعمل على الأواصر الببتيدية التي تحتوي على مجموعة الكاربوكسيل من الأحماض الأمينية الاروماتية أو الميثيونين (**الشكل 8-10**).



الشكل (8- 10): عمل انزيم كيموتربسين في مواقع محددة في السلسلة الببتيدية.

iii- كاربوكسي ببتايديز A و B : تعد هذه الإنزيمات من إنزيمات الإكسوببتايديز Exopeptidase التي تعمل على الأواصر الببتيدية الطرفية، فإنزيم كاربوكسي ببتايديز A يعمل على التحلل المائي للأحماض الأمينية الطرفية الكاربوكسيلية وتكون هذه الأحماض الأمينية إما فينايل ألانين أو التايروسين أو ليوسين أو تربتوفان. أما إنزيم كاربوكسي ببتايديز B فيكون متخصصاً للأحماض الأمينية القاعدية من الأرجنين أو اللايسين.

أما العصارة المعوية فهي تحتوي على إنزيمات تعمل على البروتينات وكالأتي:

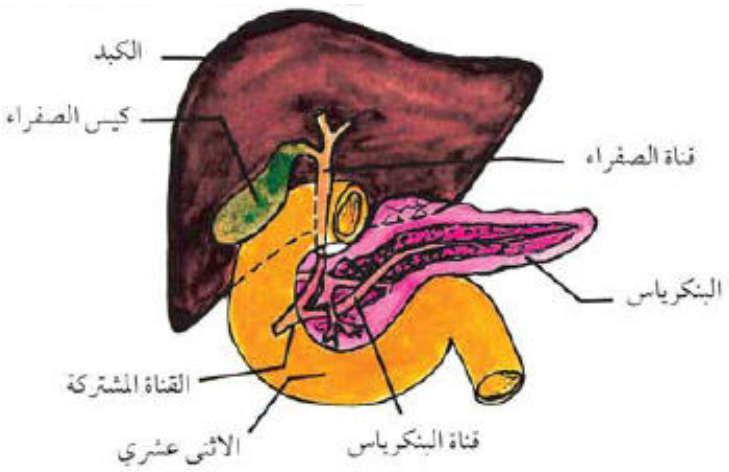
i- أمينوببتايديز: وهي من إنزيمات الإكسوببتايديز الذي يعمل على التحلل المائي للأواصر الببتيدية الطرفية من النهاية الأمينية.

ii- ثنائي الببتايديز: يعمل على التحلل المائي للببتيدات الثنائية.

iii- ثلاثي الببتايديز: يعمل على التحلل المائي للببتيدات الثلاثية.

جـ- هضم الدهون:

إن عملية هضم الدهون تتم بشكل رئيس في الأمعاء الدقيقة إذ ان الخطوة الأولى في عملية الهضم هي إفراز عصارة الصفراء (**الشكل 9- 10**) فيتم مزج أملاح الصفراء بالدهون اذ يحولها الى جزئيات صغيرة الحجم (واحد مايكروميتر) وتدعى هذه العملية بعملية الاستحلاب Emulsification إذ يتكون محلول متجانس من المواد الدهنية وأملاح الصفراء وبهذا يمكن تسهيل عملية مزج العصارات الإنزيمية المفرزة من قبل البنكرياس وهو إنزيم اللايبيز البنكرياسي الذي يعمل على تحليل الدهون الى الأحماض الدهنية وكلسيرول وكلسيريدات أحادية. فضلاً عن ذلك هناك إنزيمات متخصصة لعدد من المواد الدهنية مثل إنزيم الليسثينيز Lecithinase إذ يتم تحويل الليسثين الى كلسيريدات أحادية وأحماض دهنية وكلسيرول . وإنزيم الكوليستيرول إستريز الذي يعمل على التحلل المائي للكوليستيرول إستير الى الكوليستيرول والحامض الدهني.



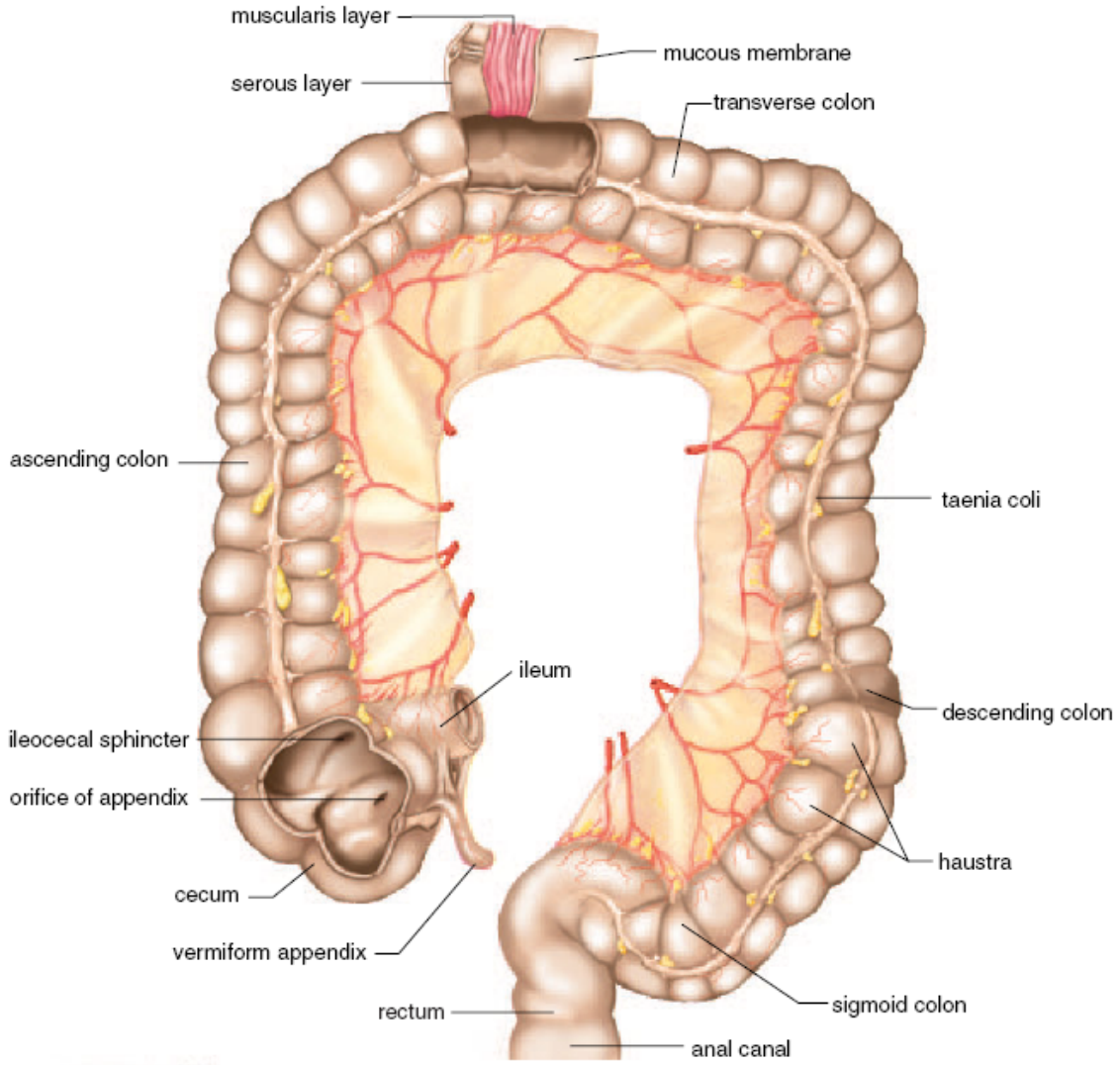
الشكل (9- 10): الكبد والبنكرياس وكيس الصفراء.

د- هضم الأحماض النووية:

إن العصارة البنكرياسية تحوي على إنزيمات محللة للأحماض النووية (كما ذكر سابقاً) وهذه الإنزيمات هي الرايبونيوكليز Ribonuclease والديوكسي رايبونيوكليز Deoxyribonuclease الذين يحللان الأحماض النووية من الـ RNA والـ DNA على التوالي الى نيوكليوتيدات أحادية، أما إنزيمات العصارة المعوية فأن إنزيم النيوكليوتايديز Nucleotidase يعمل على تحويل النيوكليوتيد الى نيوكليوسيد ومجموعة الفوسفات، وإنزيم النيوكليوسايديز Nucleosidase يعمل على تحويل النيوكليوسيدات الى سكريات خماسية (رايبوزية وديوكسي رايبوزية) وقواعد نيتروجينية (بيورينية وبيريمدينية).

4- الأمعاء الغليظة

الأمعاء الغليظة قناة واسعة عضلية طولها تقريباً 160سم تختلف عن الأمعاء الدقيقة بأنها أقصر ولا تحتوي على إنزيمات هاضمة، **إذ تنتشر الغدد المخاطية على امتداد الأمعاء الغليظة التي تنقسم الى الأجزاء الآتية (الشكل 10- 10):**



الشكل (10-10): تركيب الأمعاء الغليظة.

أ- الأعور Cecum الذي هو عبارة عن كيس قصير وسميك طوله تقريباً 6 سم يقع تحت نقطة اتصال الأمعاء الدقيقة بالغليظة.

ب- الزائدة الدودية (Appendix) Vermiform process التي هي عبارة عن زائدة رفيعة مغلقة تتصل بالأعور تقع في الجهة اليمنى من الفراغ البطني طولها تقريباً 12سم لكنها تعد في الإنسان عضواً أثرياً لا وظيفة لها تعاني التهاباً في بعض الأحيان وتزال.

جـ- القولون Colon الذي يلي الأعور ويمتد في البطن على شكل حرف n ويتألف من القولون الصاعد Ascending colon والقولون المستعرض Transverse colon والقولون النازل Descending colon الذي ينتهي بجزء ملتو على شكل حرف S يسمى القولون الأسية Sigmoid colon.

د- المستقيم Rectum وهو الجزء الأخير من الأمعاء الغليظة.

ان الأمعاء الغليظة (كما ذكر سابقاً) ليس لها دور في هضم الطعام لأن عملية الهضم تكون قد تمت بوصول الغذاء للأمعاء الغليظة، **إلا أن أهميتها (وظيفتها) تقتصر على ما يأتي:**

أ- امتصاص الماء وبعض الغازات والأملاح، سواء الماء الداخل للجسم عن طريق الشرب او الماء المفرز مع العصارات الهاضمة خلال عملية الهضم خاصة وأن كمية كبيرة من الماء تستخدم في عملية الهضم. وإن عدم امتصاص الماء يعني جفاف الجسم وتعرض الإنسان لخطر الموت. إذ ان نحو 500-1000 مليليتر من مكونات الكيموس يومياً تمر من الأمعاء الدقيقة الى الأمعاء الغليظة ومعظم هذه المكونات هي الماء والإلكتروليتات وجميعها يعاد امتصاصها ثانية وما تبقى نحو 100 مليليتر يخرج مع البراز.

ب- إنتاج المخاط من الغدد المخاطية للأمعاء الغليظة. أن هذا المخاط مع الحركة الدودية للأمعاء يسهل مرور فضلات الطعام الى الخارج مع حماية خلاياه المبطنة.

جـ- تخزين المواد غير المهضومة (الفضلات) والعمل على تعفنها بفعل بكتريا الأمعاء حتى حين طردها خارج الجسم، **إذ ان بكتريا الأمعاء تعمل على:**

i- التخمر Fermentation إذ فيها تتخمر المواد غير المهضومة مثل السليلوز الذي ينتج عنه CO_2 و CH_4 و H_2 وتسبب انتفاخ البطن وينتج فضلا عن ذلك أحماض عضوية.

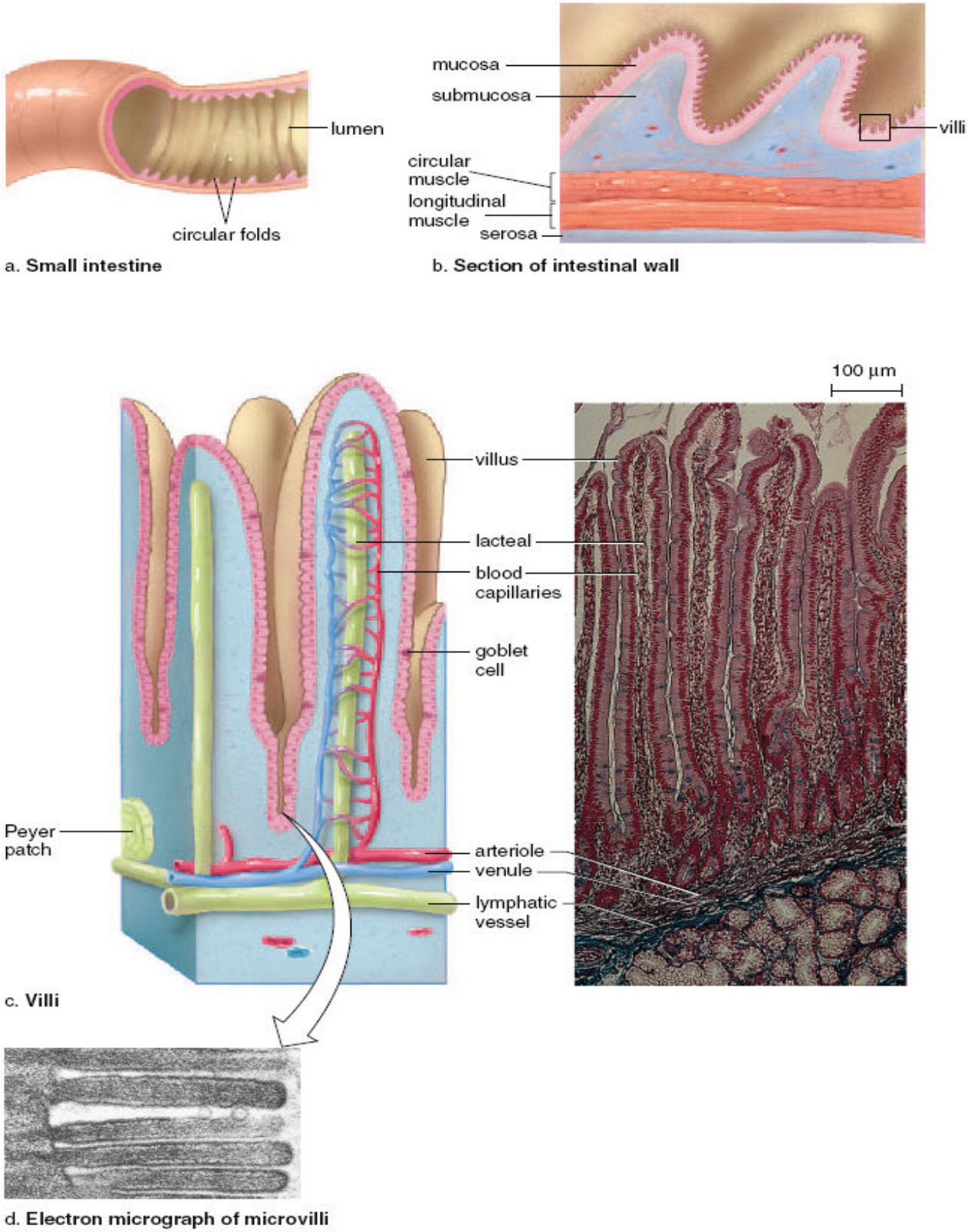
ii- عملية التعفن Putrefaction وفيها تتحول البروتينات غير المهضومة من الغذاء الى مواد تتميز بروائحها العفنة الكريهة مثل الإندولات والفينولات والسكاتول Skatole و H_2S و NH_3 والميركبتانات Mercaptans ، فضلاً عن ذلك فهناك أنواع من البكتريا التي تعيش في الأمعاء الغليظة تنتج فيتامين K وعدد من فيتامينات B مثل فيتامين B_{12} والثيامين والرايبوفلافين.

الامتصاص Absorption

بإنهاء عملية هضم الطعام تكون المواد الغذائية الرئيسة قد تفككت وتحللت الى عناصرها الأولية ويأتي دور عملية الامتصاص التي تعرف بأنها عملية انتقال المواد المهضومة من الغذاء والمواد الذائبة من تجويف القناة الهضمية الى الخلايا المبطنة للأمعاء ومنها الى الدم واللمف Lymph. إذ يمكن القول أن الامتصاص يكاد يكون معروفاً في الفم والمريء أما في المعدة والأمعاء الغليظة فقد يحدث امتصاص للماء والأملاح البسيطة ومواد أخرى كالكحول والعقاقير الأخرى والمكان الطبيعي لعملية امتصاص المواد الغذائية المهضومة هي الأمعاء الدقيقة إذ نحو 90٪ من العناصر الغذائية تمتص في الأمعاء الدقيقة فهي مهيأة تشريحياً لامتصاص الغذاء. ويحتوي السطح الداخلي للخلايا الطلائية للأمعاء على الخملات او الزغابات Villi التي تزيد المساحة السطحية للامتصاص وعلى سطح كل خملة يوجد عدد كبير من الخملات والزغابات الدقيقة جداً Microvilli **(لاحظ الشكل 11-10)** وبهذا تزيد المساحة السطحية للأمعاء زيادة كبيرة وكل خميلة تحتوي على ثلاثة أنواع من الشعيرات: شعيرات شريانية وشعيرات وريدية وشعيرات لمفاوية **وعليه يتم امتصاص نواتج الهضم في الخملات عن طريقين:**

1- يتم امتصاص السكريات الأحادية (خاصة الكلوكوز والفركتوز والكالاكتوز) والأحماض الأمينية والأملاح والفيتامينات الذائبة في الماء والأحماض الدهنية ذات السلسلة القصيرة، والقواعد النيتروجينية عن طريق الشعيرات الدموية الوريدية مارة بالكبد (الدورة البابية الكبدية) ومنه الى الوريد الأجوف السفلي ثم الى القلب في الأذين الأيمن.

2- يتم امتصاص الأحماض الدهنية ذات السلسلة الطويلة والكلسيريدات الأحادية والفيتامينات الذائبة في الدهون والكوليسيترول بوساطة الشعيرات اللمفاوية في الخمائل (الزغابات) التي تتحد لتكوّن أوعية لمفية مركزية ثم أوعية لمفية اكبر لتنتهي في الوريد الأجوف العلوي فالقلب.



الشكل (10-11):a. جزء من الأمعاء الدقيقة

b. مقطع من جدار الأمعاء الدقيقة.

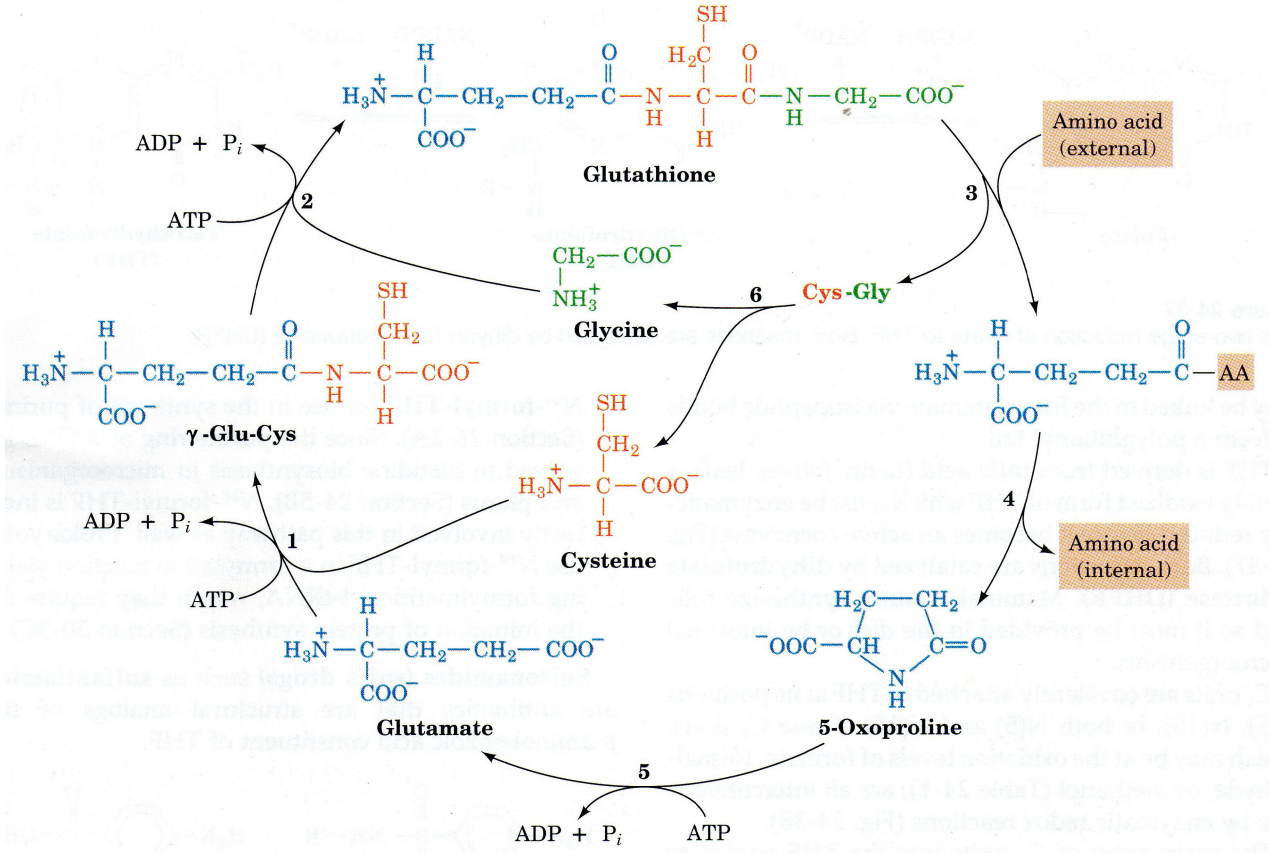
c. الخملات (الزغابات Villi).

d. الزغابات تحت المجهر الالكتروني موضحا الخملات الدقيقة Microvilli.

وبشكل عام، كلما زاد تركيز المواد في الكتلة الغذائية المهضومة مع أوزان جزيئية صغيرة سهّل ذلك من عملية الامتصاص الى الخملات استناداً الى طريقة الانتشار البسيط او السلبي Passive transport (راجع الفصل الثاني من الجزء الأول) او الانتشار السهل (او المساعد) Facilitated diffusion الذي يعمل على نقل المواد أيضاً من التركيز العالي الى التركيز الأوطأ ولكن بمساعدة حامل Carrier لنقل المواد. ويحدث أحياناً أن يكون تركيز المواد الغذائية أقل منه في الخملات عندها لابد ان يتم امتصاص الغذاء المهضوم عن طريق ما يعرف بالنقل النشط (الفعال) Active transport وفيها يتم انتقال العناصر او المواد الذائبة من التركيز الواطئ الى العالي وتتم بمساعدة طاقة على شكل ATP فضلاً عن استخدام بروتين الغشاء والبلازما بوصفه حاملاً المواد Carrier وكذلك يتطلب وجود مواقع استقبال Receptor sites على البروتين الناقل.

دورة ميستر Meister cycle

تعد دورة ميستر(استناداً إلى الباحث ألتون ميسترِAlton Meister الذي اكتشفها) او دورة كاما- كلوتاميل γ-Glutamyl cycle من أنظمة نقل الأحماض الأمينية المهمة في الأنابيب البولية والأمعاء، اذ ترتبط الأحماض الأمينية مع الكلوتاثايون GSH الموجود في الجهة الخارجية للغشاء الخلوي مكونةً الحامض الأميني متصلاً بالكاما كلوتاميل والمركب الببتيدي الثنائي سيستينيل- كلايسين Cysteinyl – Glycine بفعل إنزيم كاما كلوتاميل ترانس ببتايديز γ-Glutamyl transpeptidase (**الشكل 12-10**) (**المعادلة رقم 3**). ينفصل الحامض الأميني داخل الخلية من الكاما كلوتاميل (وهذه الطريقة تعد أحد وسائل نقل الأحماض الأمينية من خارج الخلية الى داخلها) بفعل إنزيم كاما كلوتاميل سايكلوترانسفيريز γ-Glutamyl cyclotransferase ويتحرر المركب 5- أوكسوبرولين 5-Oxoproline (الذي يسمى أيضا بايروكلوتاميت Pyroglutamate) (**المعادلة رقم 4**) وهو الشكل الحلقي للكلوتاميت والذي يتحلل الى الكلوتاميت بفعل إنزيم 5- أكسوبرولينيز (**المعادلة رقم 5**) على حساب تحلل جزيئة واحدة من ATP . يرتبط الكلوتاميت الناتج مع السيستين بفعل إنزيم كاما كلوتامايل سيستين سنثيتيز لتكوين الببتيد الثنائي كلوتاميت- سيستين على حساب تحلل جزيئة ثانية من ATP (**المعادلة رقم 1**). إن الببتيد الثنائي الناتج يرتبط مع الكلايسين بفعل إنزيم كلوتاثايون سنثيتيز لتكوين الببتيد الثلاثي GSH أيضا على حساب جزيئة ثالثة من ATP (**المعادلة رقم 2**). إن الكلوتاثايون المتكون يقوم باستقبال جزيئة جديدة من الحامض الأميني وهكذا تستمر الدورة بنقل الأحماض الإمينية من الخارج الى الداخل وعلى حساب الطاقة (نقل كل حامض أميني واحد على حساب تحلل 3 جزيئات منATP). إن جميع خطوات التفاعل **موضحة في الشكل أدناه:**



الشكل (12-10): دورة ميستر Meister cycle.

العوامل التي تؤخر من عملية الامتصاص

1- **أمراض الجهاز الهضمي:** ان أي تعب أو مرض يصيب الجهاز الهضمي يتسبب في الإقلال من امتصاص المواد الغذائية، فمثلاً مشاكل الكبد التي تمنع إفراز الصفراء، او الإسهال او أثار الكحول التي تدمر خلايا الكبد تعد أيضاً من الأسباب الرئيسة التي تقلل من امتصاص المواد الغذائية والكثير من الأدوية الملينة أو المدرة للبول تقلل من امتصاص المواد الغذائية وخاصة فيتامينات K, D, E, A, B .

2- **الحساسية** فمثلاً من لديه حساسية مفرطة من اللاكتوز لا يستطيع هضم الحليب، أما من يعاني من أمراض بتجويف البطن فإن بروتين الكلوتين Gluten الموجود في القمح او الشعير يقوم بتدمير او تسطيح الخلايا المخملية Villi الموجودة داخل الأمعاء الدقيقة مما يعوّق من امتصاص الكثير من المواد الغذائية.

3- **قلة الإفرازات الهاضمة:** قد يحدث هذا لكبار السن اذ تكون قلة الإفرازات الهاضمة لديهم معوقة لامتصاص عناصر الحديد والكالسيوم وفيتامين B.

4- **الإفراط في تناول الألياف:** إذ أن الكميات الكبيرة منها تحدّ من امتصاص الحديد والكالسيوم والخارصين من الأطعمة الأخرى.

5- **تناول الشاي بكثرة**، إذ يحتوي على مادة التانين التي تعيق امتصاص الحديد وخاصة إذا كان الحديد من مصدر نباتي.

طرد الفضلات

بعد إتمام عملية الهضم والامتصاص في القناة الهضمية تذهب الفضلات غير المهضومة الى الأمعاء الغليظة ثم تطرح الى الخارج على شكل براز Feces وقد تستغرق الرحلة من دخول الطعام من الفم وخروجه من المستقيم تقريباً 12-16 ساعة في الأحوال الطبيعية. وان البراز يتكون من 75٪ ماء و 25٪ مواد صلبة، تتكون هذه المواد الصلبة من نحو 30٪ بكتريا ميتة و10-20٪ مواد دهنية و10-20٪ مواد غير عضوية و2-3٪ بروتين و30٪ مواد صلبة غير مهضومة قد تكون محتوية على أملاح الصفراء ومشتقات صبغة البليروبين مثل الستركوبيلين Stercobilin وصبغة اليوروبيلين Urobilin (**الشكل 4-9**) ، أما الغازات والروائح الناتجة فمصدرها نمو البكتريا وتحليل المكونات المهضومة في الأمعاء اذ تنتج الإندولات والفينولات والمركبتانات وH_2S.

هذا ومما يجدر ذكره أن معظم نواتج الامتصاص تمر مع الدم مباشرة الى الكبد الذي ينظم حاجات الجسم منها ويتلف أية مواد سامة قد تمتص من القناة الهضمية وعليه فالمواد الغذائية التي يستفيد منها الجسم تدخل بعد ذلك عمليات أيضية مختلفة وهي العمليات البنائية Anabolism وهي عكس عملية هضم الغذاء إذ تتحول المواد الغذائية البسيطة التراكيب الى مواد معقدة تدخل ضمن تركيب الجسم على شكل كلايكوجين او ثلاثي الكلسيريدات او بروتينات او غيرها من المواد في الجسم، وقد تدخل عمليات الهدم (التقويض) Catabolism التي فيها هدم او تقويض المواد الغذائية الممتصة وتتحلل الى مواد بسيطة جداً لغرض إنتاج الطاقة لاستخدامها في مختلف النشاطات الحيوية في الجسم.

الوظيفة المناعية في الجهاز الهضمي

تلعب العصارة المعدية دوراً بارزاً في دعم الجهاز المناعي في الجسم من خلال عدة نقاط منها:

1- إذ تعد قيمة الأس الهيدروجيني pH المنخفضة قاتلة للعديد من البكتريا الضارة التي تدخل المعدة.

2- يعمل المخاط على إبطال تأثير العديد من هذه البكتريا المجهرية باحتوائه على المضادات الحيوية (الأجسام المناعية) نوع IgA.

3- أن الإنزيمات الموجودة في اللعاب والصفراء تلعب دوراً مهماً في الوظيفة المناعية فمثلاً إنزيم سايتوكروم p450 (Cytochrome p450) نوع $Cyp3A_4$ يلعب دوراً فعالاً في إزالة السمية الناتجة عن المستضدات والأجسام الغريبة مثل بعض العقاقير.

فضلاً عن ذلك وجود الجهاز المناعي في الجهاز الهضمي الذي يشمل النسيج اللمفاوي المرتبط بالأمعاء والذي يلعب دوراً بارزاً في الدفاع ضد الأجسام الغريبة الداخلة الى الجسم.

المصادر العربية

1- آل فليح، خولة احمد، 2000، مدخل الى الكيمياء الحياتية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

2- دلالي، باسل كامل، 1994، أساسيات الكيمياء الحيوية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

3- دلالي، باسل كامي، الركابي ، كامل حمودي، 1988. كيمياء الأغذية، مديرية دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

4- الجلبي، قصي عبدالقادر،1999 ، الأحماض النووية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

5- الربيعي، محمد، 1986، الوراثة والإنسان (أساسيات الوراثة البشرية والطبية). سلسة كتب ثقافية شهرية يصدرها المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب، الكويت.

6- الزهيري، عبدالله محمد ذنون، 2000، تغذية إنسان. دار الكتب للطباعة والنشر. الموصل، العراق.

7- شكارة، د. مكرم ضياء، علم الوراثة، دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة، عمان، الأردن 1999.

8- عبد الهادي، عائدة وصفي، 1998. مقدمة في علم الوراثة، دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الأردن.

9- علي، بهجت عباس، 1999. عالم الجينات ، دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الأردن.

10- فوده ، يحيى حسن، عبدالله، محمد أمين و الشيمي مجدي جمعة، 1998 . نظم الإنزيمات وتطبيقاتها في التصنيع الغذائي، الدار العربية للنشر والتوزيع.

11- المظفر، سامي عبدالمهدي، 1999، أساسيات الكيمياء الحياتية. دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة. عمان، الأردن.

12- النجفي، طلال سعيد، 1987، الكيمياء الحياتية، دار الكتب للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

13- الهلالي، صادق، 1997. المرجع في الفيزياوية الطبية، غايتون وهول، منظمة الصحة العالمية، المكتب الإقليمي للشرق الأوسط، بيروت.

المراجع الأجنبية

1- Ahmad, T. Y., and Al-Helaly, L. A., 2002. Determination and Study the Reference Values of Some Biochemical Parameters in Mosul City and its Suburbs. Raf. Jour. Sci. 13, (2), 23-42.

2- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. 2007. Biochemistry. 5th ed. W. H. Freeman and Company and Sumanas, Inc. USA.

3- Kooleman, S., Roehm, K. H. 2005. Color Atlas of Biochemistry. Seconded. Thieme. Stuttgart. New york.

4- Mader, S. S. 2004. Understanding Human Anatomy and Physiology, fifth. Front matter, the McGraw- Hill Companies.

5- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P.A., Rodwell, V. W., 2006. Harper's Illustrated Biochemistry. The Mc GRAW- Hill Companies, USA.

6- Nelson, D. L., Cox, M. M., 2005. Lehninger Principles of Biochemistry. 4th Ed., USA.

7- Passarge, E. 2007. Color Atlas of Gentics. 3rd ed. Thieme. Stuttgart. New York.

8- Rinzler, C. A. 2006. Nutrition For Dummies, 4th Edition, Published by Wiley Publishing, Inc., Indianapolis, Indiana.

9- Voet, D. Voet J.G. 2004. Biochemistry Volume one. John Wiley & Sons. USA.