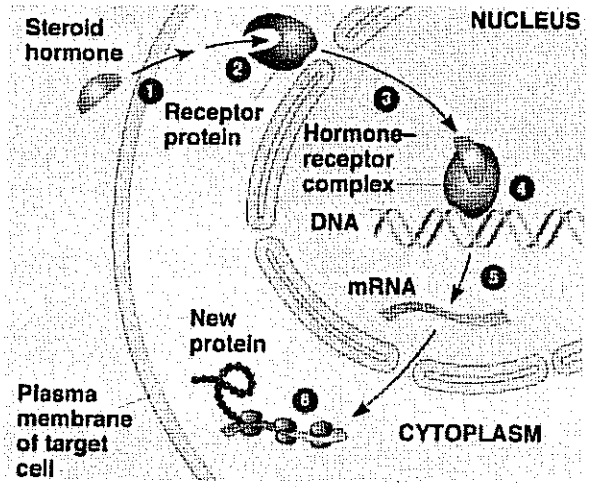
منشورات جامعة حلب
كلية الصيدلة

الكيمياء الحيوية (٢)



الدكتور
أحمد خليل
أستاذ مساعد في كلية الصيدلة

الدكتور
ماهر المقداد
أستاذ مساعد في كلية الصيدلة

الدكتورة
رغداء لحدو
مدرسة في كلية الصيدلة

لطلاب السنة الثالثة
قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة

مديرية الكتب والمطبوعات الجامعية
١٤٢٨هـ - ٢٠٠٧م

محتويات الكتاب

الموضـــــــــــــــــــــــوع	رقم الصفحة
مقدمة	٧
الباب الأول	
استقلاب الحموض الامينية والبروتينات	٩
الباب الثاني	
الفيتامينات	١٤٩
الباب الثالث	
الهرمونات	١٩٧
الباب الرابع	
الهضم والامتصاص	٣٢٧
المراجع	٣٥٥
الاختصارات العلمية	٣٥٧

مقدمة الكتاب

إن التطور العلمي المتسارع، وبخاصة القفزات المتتالية في مجال الهندسة الوراثية، المعالجة بالجينات، والكيمياء الجزيئية الحيوية يفرض علينا مواكبة هذه التطورات بعقل منفتح وعلم أصيل وبحوث خلاقة ومؤلفات علمية ذات سوية عالية.

يهتم علم الكيمياء الحيوية بالأساس الكيميائي للحياة، وهو من العلوم الأساسية التي تشهد تقدما مستمرا وكبيرا مترافقا مع تطور العلوم الأخرى كعلم المناعة، علم الأورام، علم الخلية، والبيولوجيا الجزيئية، كما أن تعقيده وصعوبته يقف عائقا أمام فهمه وانتشاره لذلك حاولنا في هذا الكتاب الشرح بشكل مفصل إنما مبسط المعلومات المتعلقة بمواضيع ذات أهمية في علم الكيمياء الحيوية مثل الحموض الامينية، الهرمونات، الفيتامينات، والهضم والامتصاص وإننا لنأمل أن تكون هذه المعلومات محققة لرغبات وتطلعات طلابنا في التعرف على المزيد من مواضيع هذا العلم الهام.

إن هذا الكتاب ما هو إلا إضافة بسيطة في مجال العلم والمعرفة توخينا من خلالها أن تقتدي بمن سبقنا من أسلافنا الذين صنعوا الحضارة واستعانوا بالترجمة والتعريب ليلحقوا بالحضارات التي عاصروها فسبقوها في ذلك الحين.

و نحن إذ نقدم هذا المؤلف الجديد في علم الكيمياء الحيوية فإننا نرجو من زملائنا أعضاء الهيئة التدريسية وأبنائنا الطلاب ألا يضنوا علينا بمقترحاتهم حتى نتدارك النقص ونتجنب الزلل في الطبعات القادمة.

و نرجو أن نكون قد وفقنا في تأليف هذا الكتاب وحققنا ما نصبو إليه.

و نسأل الله العلي القدير التوفيق والسداد.

المؤلفون

الباب الأول
استقلاب الحموض الأمينية والبروتينات

Metabolism of Amino Acids and Proteins

د.أحمد خليل

الفصل الأول: مدخل الى الحموض الأمينية والبروتينات ١١

الفصل الثاني: الاصطناع الحيوي للحموض الأمينية ٢٥

الفصل الثالث: الاصطناع الحيوي للبروتينات ٤٩

الفصل الرابع: تقويض الحموض الأمينية والبروتينات ٧٧

الفصل الخامس: البورفيرين والأصبغة الصفراوية ١٢٩

الفصل الأول

مدخل الى الحموض الأمينية والبروتينات

▪ مقدمة:

تعتبر البروتينات من المركبات العامة الموجودة عند جميع الأحياء (الحيوانات والنباتات والجراثيم والفيروسات). تملك هذه المركبات دوراً هاماً في تشكيل البنية الخلوية وفي الوسائط البيولوجية وفي تنظيم عمليات الاستقلاب والتقلص العضلي وتقوم أيضاً بتأمين الدفاع ضد العناصر المرضية السامة عند الكائنات الحية وتشكل قسماً هاماً في تركيب الدم. وعليه تعتبر البروتينات ذات علاقة مباشرة مع معظم العمليات الفيزيولوجية الجارية في الجسم الحي.

إن استقلاب البروتينات هو مجموعة التحولات الطارئة على هذه المركبات اعتباراً من لحظة دخولها إلى العضوية عن طريق الجهاز الهضمي وتفككها إلى حموض أمينية ثم امتصاصها وانتقالها إلى الأعضاء فالنسج ثم الخلايا الحية .

أما سلوك الحموض الأمينية في الخلية يكون إما اعادة تجمعها وبناء جزيئات بروتينية جديدة حسب الحاجة، وإما أن تتفكك لإعطاء النواتج الآزوتية المعروفة (النشارد البولية ...) وبالتالي تعطي طاقة وسندرس في هذا الفصل الحموض الأمينية المكونة للبروتينات وخواصها واستقلابها والأخطاء الاستقلابية واستقلاب البروتينات.

▪ الحموض الأمينية Amino Acids

١- التركيب الكيميائي للحموض الأمينية :

الحموض الأمينية هي حموض عضوية استبدلت فيها ذرة أو أكثر من ذرات الهيدروجين بزمرة أمينية، إذا كانت الزمرة الأمينية في الموقع α بالنسبة للزمرة الكربوكسيلية فهي تدل على الحموض الأمينية الداخلة في تركيب البروتينات. أما إذا كانت هناك زمرة أمينية ثانية فعندها نأخذ موقعاً آخر في الجزيئة.

تصنف الحموض الأمينية الداخلة في تركيب البروتينات بالاعتماد علـى بنيتهـا الكيميائية إلى المجموعات التالية :

- الصيغة العامة للحموض الأمينية هي:

$$NH_2 - CH(R) - COOH$$

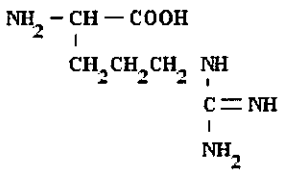
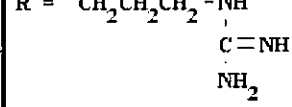
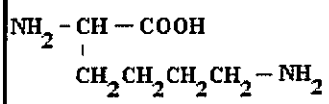
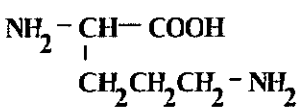
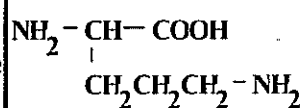
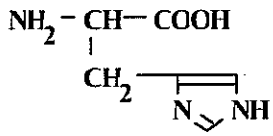
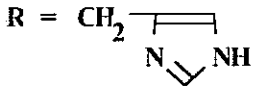
١-١ تصنيف الحموض الأمينية

١. حموض أمينية أليفاتية

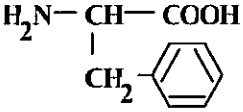
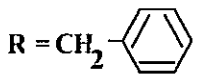
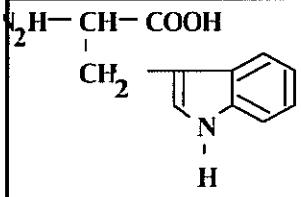
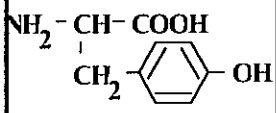
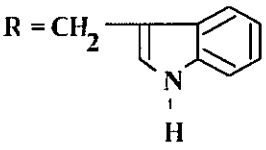
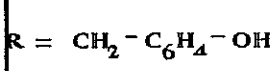
$NH_2 \cdot CH_2 - COOH$	Gly	Glycine	R = H	غليسين
$NH_2 - CH(CH_3) - COOH$	Ala	Alanine	$R = CH_3$	ألانين
$NH_2 - CH(CH(CH_3)_2) - COOH$	Val	Valine	$R = CH(CH_3)_2$	فالين
$NH_2 - CH(CH_2CH(CH_3)_2) - COOH$	Leu	Leucine	$R = CH_2CH(CH_3)_2$	لوسين
$NH_2 - CH(CH(CH_3)CH_2CH_3) - COOH$	Ile	Isoleucine	$R = CH(CH_3)CH_2CH_3$	إيزولوسين

٤ .حموض أمينية أساسية

(ثنائية الوظيفة الأمينية)

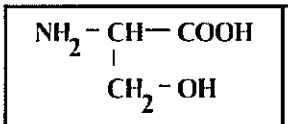
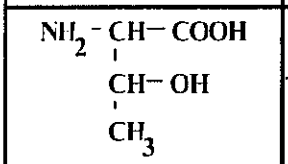
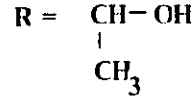
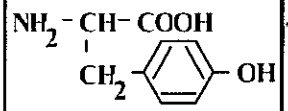
	Arg	Arginine		أرجينين
	Lys	Lysine	$R = (CH_2)_4NH_2$	ليزين
	Ornn	Ornitine		أورنيتين
	His	Histidine		هيستيدين

٥ . حموض أمينية عطرية

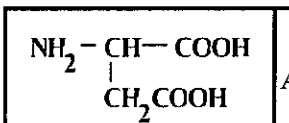
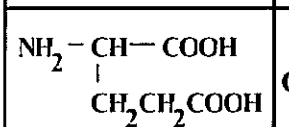
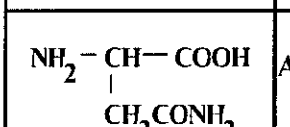
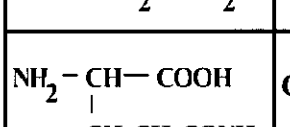
	Phe	Phenylalanine		فينيل ألانين
	Trp p	Tryptophan		تربتوفان ن
	Tyr	Tyrosine		تيروزين

٢ . حموض أمينية أحادية الوظيفة الحمضية

(حموض أمينية هيدروكسيلية)

	Ser	Serine	R = CH_2 - OH	سيرين
	Thr	Threonine	R = 	ثريونين
	Tyr	Tyrosine	R = $CH_2 - C_6H_4 - OH$	تيروزين

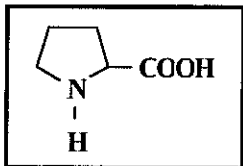
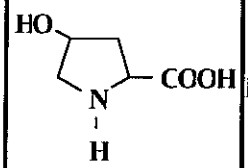
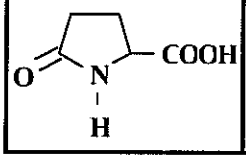
٣ . حموض أمينية ثنائية الوظيفة حمضية

	Asp	Aspartic	R = CH_2COOH	أسبارتيك
	Glu	Glutamic	R = CH_2CH_2COOH	غلوتاميك
	Asp	Aspargine	R = CH_2CONH_2	أسبارجين
	Gln	Glutamine	R = $CH_2CH_2CONH_2$	غلوتامين

٦ً . حموض أمينية كبريتية

$H_2N-CH(CH_2-SH)-COOH$	Cys	Cysteine	$R = CH_2 - SH$	سيستينين
$H_2N-CH(CH_2CH_2-S-CH_3)-COOH$	Met	Methionine	$R = CH_2 - CH_2 - S - CH_3$	ميتيونين

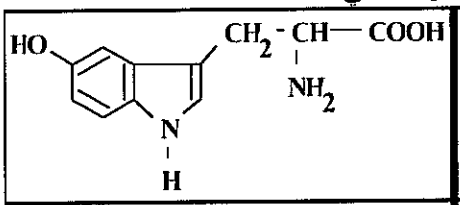
٧ً . بالإضافة إلى

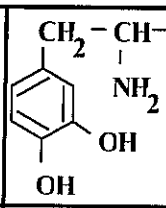
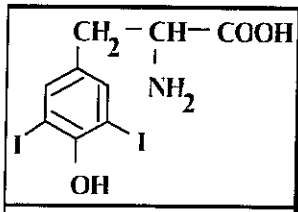
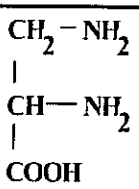
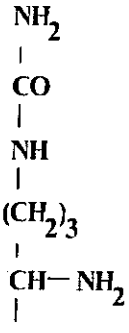
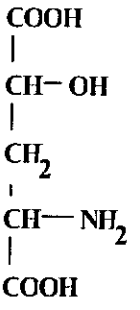
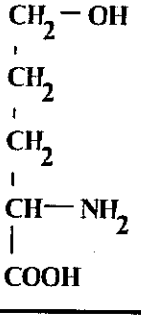
	Pro	برولين
	Hyp	هيدروكسي برولين
	Pgl	بيروغلوتاميك

١-٢ الحموض الأمينية التي لا تدخل في تركيب البروتينات

الحموض الأمينية التي سبق ذكرها هي حموض أمينية رابطة في تركيب الجزيئات البروتينية ، إلا أن هناك حموضاً أمينية أخرى تصادف في النسج الحية ولا تدخل في تركيب البروتينات ، ويبلغ عدد هذه الحموض حوالي 10، بعضها يكون بشكل حر والبعض الآخر بشكل مرتبط . وإن القسم الأعظم منها ينسب إلى النمط α أي أنها مشتقة بشكل رئيسي من الحموض الأمينية الطبيعية التي تدخل في تركيب البروتينات، ومنها ما ينسب إلى النمط β و γ . كذلك يكون لبعض الحموض الشكل D أي بعكس الحموض التي تدخل في تركيب البروتينات والتي هي من الشكل L.

و تلعب هذه الحموض دوراً حيوياً في حياة الخلية وذلك إما كمصادر أولية فـــي اصطناع بعض المركبات ذات الفعالية الفيزيولوجية وإما كمركبات انتقائية في عمليات الاستقلاب وأهم هذه الحموض الموضحة بالجدول التالي:

	٥ هيدروكسي تريبتوفان	CH_2-NH_2 CH_2-COOH	β ألانين
CH_2-NH_2 CH_2 CH_2 $COOH$	γ أمينو حمض الزبدة	CH_3 CH_2 $CH-NH_2$ $COOH$	α أمينو حمض الزبدة
CH_2-OH CH_2 $CH-NH_2$ $COOH$	هوموسيرين	CH_2-SH CH_2 $CH-NH_2$ $COOH$	هوموسيستيئين
CH_2-OH $CH-NH_2$ $CH-NH_2$ $COOH$	٣،٢ ثنائي أمينو حمض السوكسينيك	CH_2-SO_3H $CH-NH_2$ $COOH$	سيستيئين حمض السلفينيك

٤،٣ ثنائي هيدوكسي فينيل ألانين		٥،٣ ثنائي يودو تيروزين	
α،β أمينو حمض البروبان		الستيرولين	
غاما هيدروكسي حمض الغلوتاميك		α أمينو حمض الأديبيك	

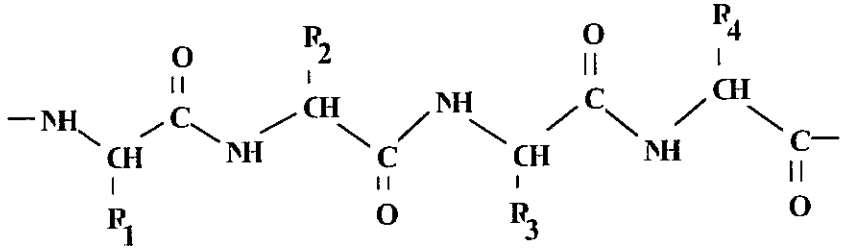
جدول بعض الحموض الأمينية الهامة في الاصطناع أو عمليات الاستقلاب والتي لا تدخل في تركيب البروتينات

▪ الببتيدات Peptides

تعتبر الببتيدات حالة متوسطة ما بين الحموض الأمينية (ذات التركيب البنيوي البسيط) وبين البروتينات (ذات التركيب البنيوي المعقد)، وتتكون الببتيدات من ارتباط الحموض الأمينية ببعضها بواسطة ما يسمى بالرابطة الببتيدية (وهي نوع خاص من الرابطة الأميدية) والتي تتشكل بين مجموعة الكربوكسيل لحمض الأميني ومجموعة الأمين لحمض أميني آخر -CO-NH- (**الشكل 8**).

ولقد تم اكتشاف عدد من الببتيدات الموجودة في جسم الكائن الحي وفي الطبيعة، وسنعمد لذكر بعضها بعد قليل، وتنتج الببتيدات من التحلل المائي الكيميائي أو الأنزيمي للبروتينات.

- عند ارتباط حمضين أمينيين بعضهما مع بعض نحصل على الببتيد الثنائي Dipeptide.
- عند ارتباط ثلاث حموض أمينية بعضها مع بعض نحصل على الببتيد الثلاثي Tripeptide.
- إذا ازداد عدد الحموض الأمينية عن عشرة حموض أمينية فإن الببتيد الناتج يسمى الببتيد المتعدد Polypeptide . **(الشكل 1)**



الشكل 1: البنية الكيميائية للببتيد المتعدد

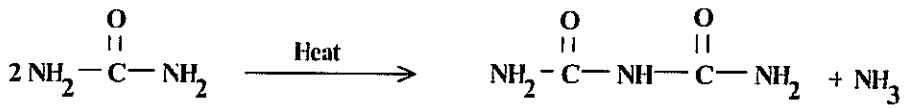
يبين الشكل السابق التركيب البنيوي لببتيد يحتوي على أربعة حموض أمينية، ويحوي هذا الببتيد على مجموعة أمينية طرفية ومن الطرف الآخر يحتوي على مجموعة كربوكسيلية حرة.

١- الأدلة التي أثبتت وجود الرابطة الببتيدية

لا يظهر في البروتينات سوى كمية قليلة جداً من الزمر الأمينية الحرة NH_2-، لكنها تتشكل بكمية كبيرة بعد التحلل المائي الكيميائي والأنزيمي للبروتينات. حيث ينتج عن التحلل المائي الحمضي كميات متزايدة تدريجياً من زمر الأمينو وزمر الكربوكسيل وبكميات متساوية، مما يدل على أن كميات متكافئة من المجموعات الحمضية والقلوية تتحرر معا وفي نفس الوقت.

تهاجم الأنزيمات المحللة للبروتينات (التي تتصف بدقة كبيرة في قيامها بعملها) الرابطة الببتيدية في الببتيدات الصناعية ومشتقاتها (معروفة التركيب). ويوضح هذا أن تلك الأنزيمات تهاجم نفس الرابطة في البروتينات أو المواد الصناعية المشابهة فتحللها، وينتج عن فعل الأنزيمات المحللة للبروتينات مزيج من الببتيدات المختلفة في طول، سلاسلها الكربونية بالإضافة إلى حموض أمينية حرة.

تعطي جميع البروتينات بسبب احتوائها على الرابطة الببتيدية الاختبار المسمى اختبار بيوريت (اشتق هذا الاسم من المركب بيوريت الذي يتكون من تسخين البولة حيث يتم تكاثف جزيئتي بولة وينطلق غاز النشادر) (**الشكل2**)، حيث يعطي هذا المركب لوناً بنفسجياً مع كبريتات النحاس في محلول قلوي ، ويعتبر هذا التفاعل هو المستخدم عادة للكشف عن البروتينات:

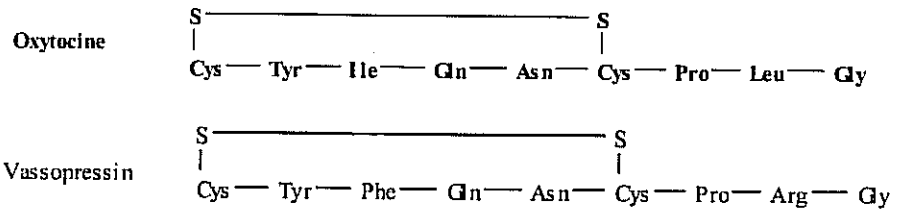


الشكل2 : تشكل البولة المضاعفة أو البيوريت

٢ – أمثلة عن بعض الببتيدات الحيوية

I. هرمونات الفص الخلفي للنخامى Posterior pituitary hormones:

و تشمل هرمونين Oxytocine و Vassopressin ، وهي عبارة عن ببتيدات تحوي 9 حموض أمينية، تركيبها كالتالي (**الشكل 3**)



الشكل 3: البنية الكيميائية لهرمونات الفص الخلفي للنخامى

- نلاحظ أن الفرق بينهما حمضين أمينيين هما Leu و Ileu في الأوكسي توسين بينما في الفازوبرسين Phe و Arg .
- يؤثر الأوكسي توسين بشكل خاص على تقلصات عضلات الرحم ، بينما الفاسوبرسين كمضاد إدرار ورافع للضغط الشرياني .

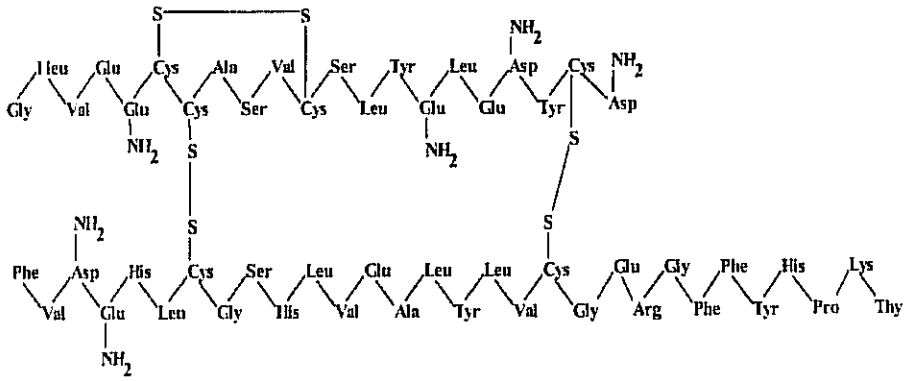
II. الهرمونات البنكرياسية (الشكل4)

1 . الأنسولين

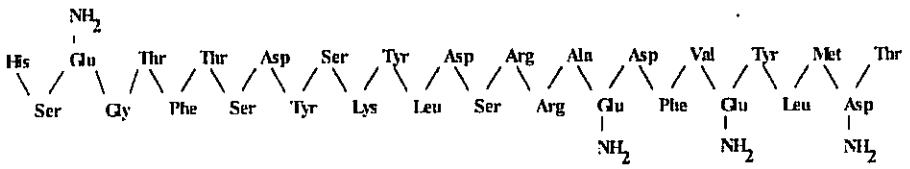
- هرمون ببتيدي يتم اصطناعه في البنكرياس ووزنه الجزيئي 5734.
- يتألف من سلسلتين ببتيديتين تتحدان بعضهما مع بعض بواسطة جسر كبريتي.

- تحوي السلسلة A على 21 حمضاً أمينياً بينما تحوي السلسلة B علـى 30 حمـضاً أمينياً.
- لا يوجد في صيغة الأنسولين تربتوفان ولا ميتيونين.
- إن تسلسل الحموض الأمينية في الأنسولين عند الحيوانات الأخرى مشابه لأنسولين الإنسان ما عدا الحموض الأمينية 8 و10 في السلسلة A ، والحمض الأمينـي 30 في السلسلة B.

2 . **الغلوكاكون:** هرمون يفرز من البنكرياس ، وهو عبارة عن ببتيد أحـادي السلـسلة مؤلف من 29 حمض أميني.



الأنسولين



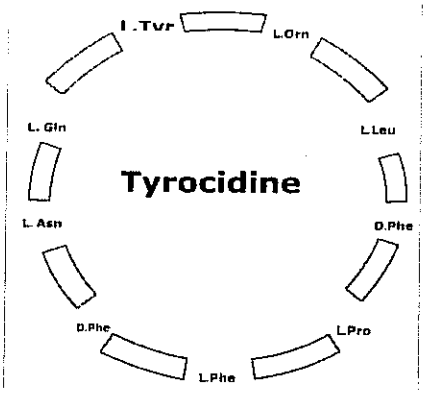
الغلوكاكون

الشكل 4: البنية الكيميائية لهرمونات الانسولين والغلوكاكون

III. المضادات الحيوية ذو البنية الببتيدية

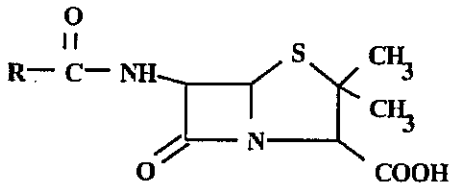
تم تحضير مثل هذه الأنزيمات من المزارع البكتيريـة وتحتـوي غالبـاً علـى حموض أمينية من المجموعة D وتبدي غالباً تركيباً حلقياً ويعرف عدد كبير منها وهي ذات فعالية كبيرة ، يوجد عدة مضادات حيوية لها بنية ببتيدية نذكر منها:

1- **Tyrocidine A** : مركب ببتيدي تنتجه البكتريا يدخل في الصناعة الطبية في تركيب أحد المضادات الحيوية المستخدمة في التيروثريسين (**الشكل 5**)



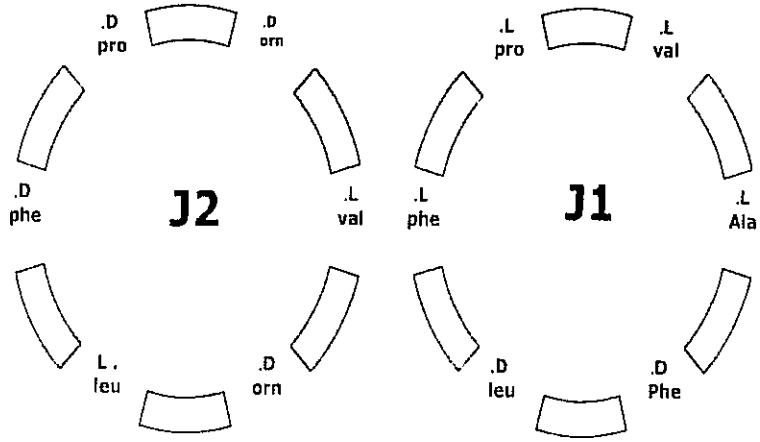
الشكل 5: شكل تخطيطي للتيروتريسين

2. **البنسيلين:** يستخلص من مزارع عدد كبير من فطر الـــ Pencillium (**الشكل ٦**)، يلاحظ دخول الفالين والسيستيئين في تركيبه.



الشكل 6: البنية الكيميائية للبنسيلين

3. **الغراميسيدين:** يوجد نوعين من الغراميسيدين هما J1 و J2 (**الشكل 7**).



الشكل7 : بنية تخطيطية للغراميسيدين

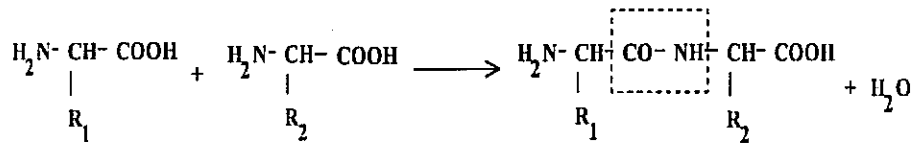
■ البروتينات Proteins

تحوي الخلايا الحية جزيئات ضخمة تسمى الجزيئات الضخمة الإعلامية، حيث نجد ضمن هذه المجموعة (البروتينات ومنها الأنزيمات والحموض النووية). من وجهة نظر كيميائية تعتبر البروتينات بوليميرات شُكلت بواسطة ارتباط خطي لعدد من الوحدات المختلفة الموجودة بكميات كبيرة . تتشكل البروتينات بشكل أساسي من 20 حمضاً أمينياً وحموض نووية على شكل أربعة أنواع من النيكلوتيدات . توجد هذه الجزيئات الضخمة بعدد كبير وببنيات مختلفة وطاقتهم الإعلامية معتبرة وتلعب دوراً أساسياً في حياة الخلية.

1- بنية البروتينات Proteins structures

البروتينات عبارة عن بوليميرات تشكلت من اتحاد حموض أمينية، ويوجد عدد هائل ومتنوع من مختلف البروتينات. إذا انطلقنا من أنه يوجد عندنا 20 حمض أميني فإن عدد البروتينات المختلفة الحاوية على 50 حمض أميني سيكون فقط 2050. يرتبط بعض الحموض الأمينية ببعضها بواسطة روابط ببتيدية.

تنتج الروابط الببتيدية من ارتباط الكربوكسيل لحمض أميني والأمين لحمض أميني أخر مع ضياع جزيئة ماء (**الشكل 8**).



الشكل 8: تشكل الروابط الببتيدية

المركب الناتج من اتحاد حمضين أمينين يسمى دي ببتيد ، وبإرتفاع عدد الحموض الأمينية نحصل على تري ببتيد ومن ثم على تترا ببتيد ... وعندما يرتفع عدد الحموض الأمينية أكثر نحصل على بولي ببتيد.

بشكل عام نحصل على البروتين عندما يتجاوز الوزن الجزيئي للبولي ببتيد الـ5000.

غالبا ما يتشكل البروتين من اتحاد عدة سلاسل ببتيدية مع بعضها البعض بروابط ليست ببتيدية . في عام 1953 ولأول مرة وضع سانغر وكامبردج البنية الأولية الكاملة لبروتين الأنسولين ذي الوزن الجزيئي 5700. بعد عدة سنوات استخدم مور وستين في نيويورك طريقة كروماتوغرافية على رزين تبادل شاردي لبناء بنية أنزيم ذو وزن جزيئي 13700 وهو ريبو نيكولياز Ribonuclease.

نلاحظ أن جميع الزمر الوظيفية القطبية مرتبطة مع بعضها (كربوكسيل وأمين) في سلسلة الببتيد ، كما توجد مجموعات قطبية في السلاسل الجانبية . يتميز البولي ببتيد ببدايته دائماً بحمض أميني يكون الأمين فيه حراً وينتهي حمض أميني يكون الكربوكسيل فيه حراً، ويسمى الحمض الأميني الأول بالحمض الأميني N نهائي، بينما يسمى الحمض الأميني الأخير بالحمض الأميني C نهائي.

يستعمل عادة مصطلحات للتعبير عن بنية البروتينات هي : البنية الأولية للجزيئة البروتينية والتي تمثل ترتيب الحموض الأمينية ضمن السلسلة الببتيدية المتعددة، حيث تقوم الرابطة الببتيدية على دعم هذه البنية . البنية الثانوية للجزيئة البروتينية وهي تمثل الشكل الحلزون – ألفا (α - Helix) الملتف للسلاسل الببتيدية المتعددة والملاءة المنطوية – بيتا β- Pleated Sheet. أما اصطلاح البنية الثالثية فيعني عملية انطواء السلسلة الببتيدية المتعددة على بعضها وتشكيل الهيئة الكروية للجزيئة البروتينة .

تعطل بعض الحموض الأمينية بنية " الحلزون – ألفا ":

- حمض البرولين لأن زمرة الإيمين فيه غير متوافقة هندسياً مع الحلزون الدائر من اليسار إلى اليمين.
- الحموض الأمينية المشحونة (غلوتامات ، أسبارتات ، هيستيدين ، ليزين ، أرجينين).
- الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية الضخمة (فالين ، إيزو لوسين ، تربتوفان) هي أيضاً غير متوافقة مع بنية الحلزون. إن احتواء البروتينات على " حلزون – ألفا " يختلف بشكل يتأرجح من ٧٥% في الهيموغلوبين والميوغلوبين إلى انعدام حقيقي للحلزون في أنزيم الكيموتربسين.

2- تصنيف البروتينات :

تصنف جميع البروتينات المعروفة في الوقت الحاضر إلى:

- بروتينات بسيطة: هي المركبات البروتينية عند حلمهتها حموض أمنية فقط . نذكر منها الغلوتامينات والهيستونات والالبومينات والغلوبولينات.
- بروتينات معقدة: هي مركبات بروتينة تعطي عند حلمهتها حموض أمينية ومركبات أخرى ذات صفات تختلف عن الحموض الأمينية (حموض نووية ، سكاكر، حمض فوسفور ، لبيدات ..... إلخ). نذكر منها البروتينات السكرية والبروتينات النووية والبروتينات المعدنية والأنزيمات والبروتينات الليبيدية.

الفصل الثاني

الاصطناع الحيوي للحموض الأمينية

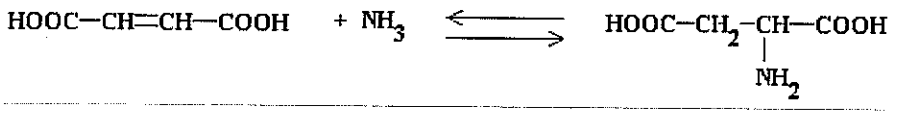
Biosynthesis of Amino Acids

1-الاصطناع الحيوي للأسبارتات والحموض الأمينية المشتقة منها

1-1- الاصطناع الحيوي للأسبارتات

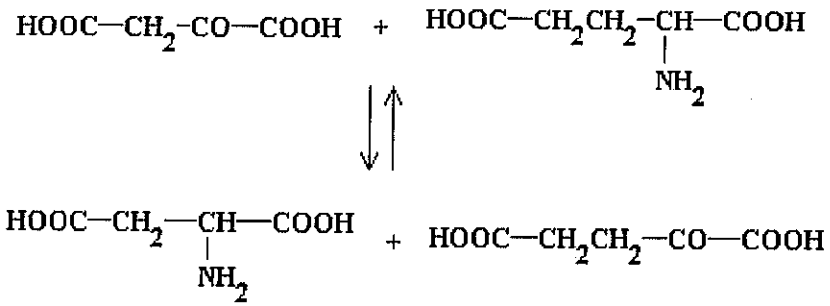
يمكن أن يصطنع حمض الأسبارتيك وفق طريقتين مختلفتين

أ – أمننة مباشرة لحمض الفومارِيك (الشكل 1)



الشكل 1: اصطناع حمض الاسبارتيك بطريقة الأمننة المباشرة

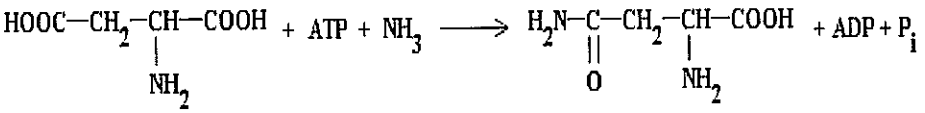
ب ــ نقل زمرة الأمين من حمض الغلوتاميك إلى حمض أوكزالوأسيتيك (الشكل 2)



الشكل 2: نقل زمرة الأمين من حمض الغلوتاميك إلى حمض أوكزالوأسيتيك

1-2- اصطناع الأسبارجين

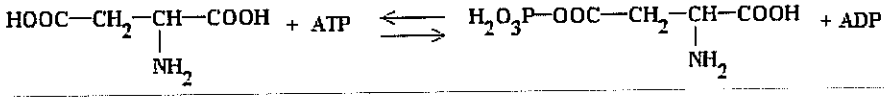
إن الكبد وقلب الخنزير وخميرة البيرة تحوي إنزيماً قادراً على اصطناع الأسبارجين انطلاقا من L– أسبارتات والأمونيا بوجود ATP وشوارد المغنزيوم Mg^{+2}. ويترافق تشكل الأسبارجين مع تشكل ADP وفوسفات معدنية (**الشكل 3**).



الشكل 3: اصطناع الأسبارجين انطلاقا من L- أسبارتات والأمونيا بوجود ATP وشوارد المغنزيوم +Mg

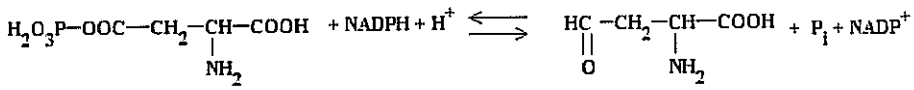
2-الاصطناع الحيوي للأسبارتات سمي ألدهيد كمركب مرحلي لاصطناع الليزين والميتيونين والثريونين والايزولوسين

إن β أسبارتوكيناز وسيط خاص لفسفرة الأسبارتات في الموقع β (**الشكل 4**)



الشكل 4: الاصطناع الحيوي للأسبارتات سمي ألدهيد

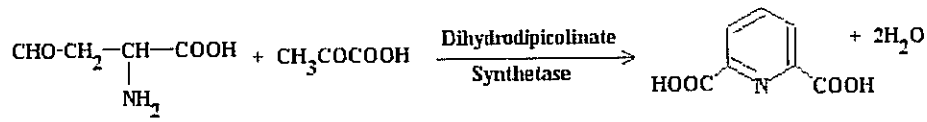
المرحلة الثانية هي إرجاع β أسبارتيل فوسفات إلى أسبارتات سمي ألدهيد (**الشكل** 5)



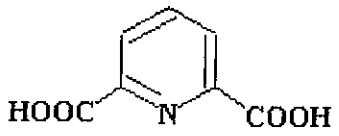
الشكل 5: إرجاع β أسبارتيل فوسفات إلى أسبارتات سمي ألدهيد

2-1- الاصطناع الحيوي لليزين (الشكل 6)

- تتكاثف الأسبارتات سمي ألدهيد مع جزيئة حمض بيروفيك مع حذف جزيئتي ماء لتعطي حمض دي هيدرو دي بيكولينيك ، الإنزيم الذي يتوسط هذا التفاعل هو دي هيدرو دي بيكولينات سينتيتاز

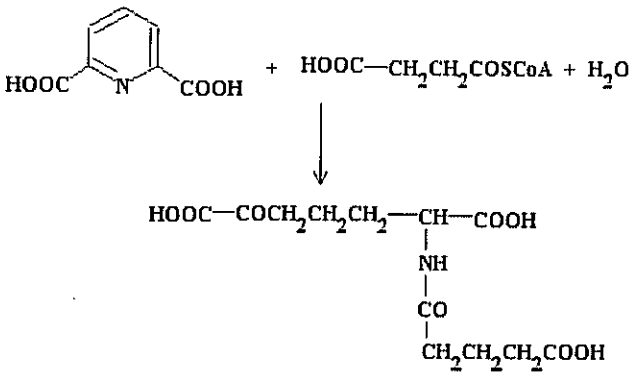


- إن إنزيم دي هيدرو دي بيكولينات رودكتاز يرجع بمساعدة NADPH الناتج إلى حمض نترا هيدرو دي بيكولينيك:



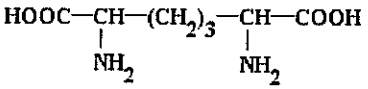
Tetrahydrodipicolinic Acid

- إن الحمض السابق يتفاعل مع سكسونيل تميم A



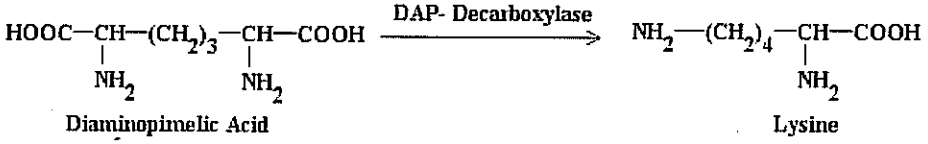
N- Succinyl - ε - Ceto - L- α Aminopimelate

- إن نقل زمرة الأمين إلى المركب السابق يعطي حمض N- سكسونيل LL دي أمينو بيميليك الذي ينزع منه السكسينيل بواسطة إنزيم ده أسيلاز الخاص ليعطـــي LL دي أمينو بيميليك (LL-Diaminopimelic Acid)



Diaminopimelic Acid

و المركب الأخير يشكل المرحلة الأخيرة للوصول إلى الليزين، حيث يتم نـــزع الكربوكسيل بواسطة إنزيم DAP-decarboxylase للوصول إلى الليزين



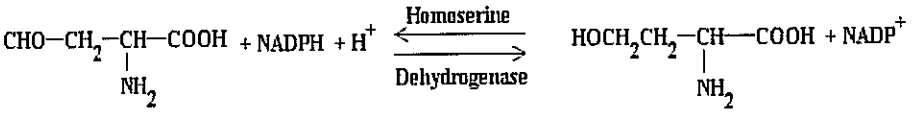
Diaminopimelic Acid **Lysine**

الشكل 6: الاصطناع الحيوي لليزين

من المهم الإشارة إلى أن الاصطناع السابق للحصول على الليزين لا يوجـــد إلا عند بكتريا نباتات قنوية. الخمائر والعفونات والأشكال الأخرى تصطنع الليزين بطريقة أخرى انطلاقاً من مشتقات حمض الغلوتاميك.

3-إرجاع الأسبارتات سمي ألدهيد إلى هومو سيرين من أجل اصطناع الميتيونين والثريونين والإيزولوسين

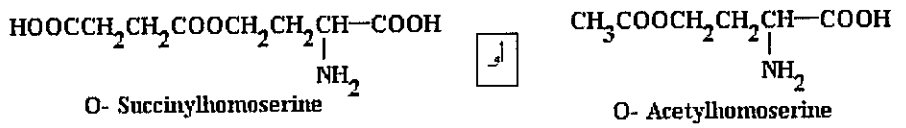
إن الإنزيم هومو سيرين ده هيدروجيناز يتوسط إرجاع زمرة الألدهيد في سمي ألدهيد أسبارتيك إلى زمرة غولية أولية والناتج هو هومو سيرين (**الشكل 7**)



الشكل 7: إرجاع الأسبارتات سمي ألدهيد إلى هومو سيرين

3-1 الاصطناع الحيوي للميتيونين

إن زمرة الغول الأولية في الهومو سيرين تؤسل بواسطة سكسينيل تميم A أو بواسطة أستيل تميم A وذلك تبعاً لنوع البكتريا، وبذلك نحصل على أسيل هومو سيرين الموافق (**الشكل 8**)

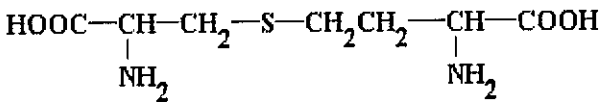


الشكل 8: طريقة الحصول على أسيل هومو سيرين اعتبارا من الهومو سيرين

- الإنزيمات التي تتوسط هذه التفاعلات هي على التسلسل

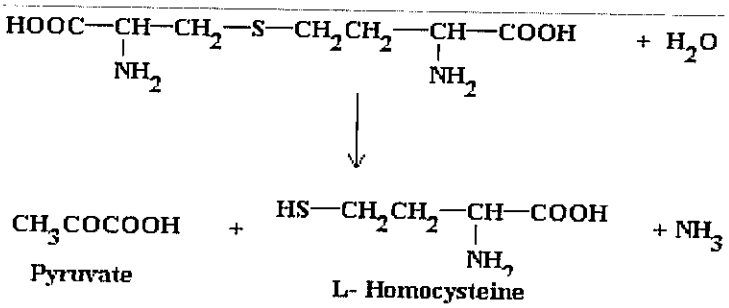
Homoserine -O- Transsuccinylase ▌ Homoserine -O- Transactylase

إن إنزيم سيستاثيونين γ سينتيتاز يتوسط تشكل السيستاثيونين والذي هو ثيو ايتر للسيستيئين ده- سكسينيل هومو سيرين :



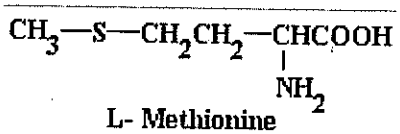
Cystathionine

يحلمه السيستاثيونين إلى هومو سيتيئن وبيروفات ونشادر (**الشكل 9**)



الشكل 9: حلمهة السيستاثيونين إلى هومو سيتين وبيروفات ونشادر

إن هومو سيستيئين يمتلك زمرة السيلفهيدريل والناتج هو الميتيونين (**الشكل 10**) والمعطي لزمرة الميتيل هو السيرين وبدقة أكثرفهو الكربون β في السيرين.



L- Methionine

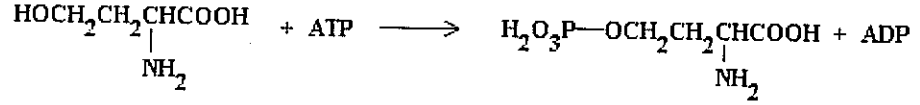
الشكل 10: الميتيونين

تم الحصول على إنزيم سيستاثيونين γ سنتيتاز بالحالة النقية. وهذا الإنزيم ذو وزن جزيئي 160000 ويكون على شكل بروتين يحوي على أربع ثمالات من البيرودكسال فوسفات.

2-3 الاصطناع الحيوي للتريونين من الهومو سيرين

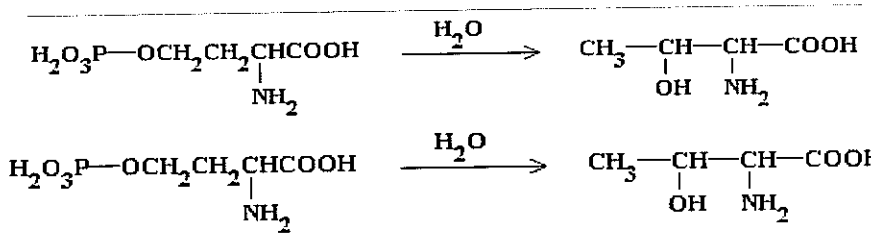
إن الثريونين هو إيزومير الهومو سيرين، حيث تكون الوظيفة الغولية في الثريونين ثانوية. يتم الاصطناع هذا من خلال مرحلتين:

I. إن إنزيم هومو سيرين كيناز يفسفر الوظيفة الغولية أولاً في الهومو سيرين لإعطاء هومو سيرين فوسفات (**الشكل 11**)



الشكل 11: فسفرة الوظيفة الغولية في الهومو سيرين لإعطاء هومو سيرين فوسفات

II. إن إنزيم هومو سيرين فوسفات موتافوسفاتاز Homoserine Phosphate O- Phospho Mutaphosphatase أو ٥- فوسفو هومو سيرين ليياز Homoserine Lyase هو المسؤول عن هجرة الزمرة الغولية (**الشكل 12**).



الشكل 12: المرحلة الاخيرة للاصطناع الحيوية للسيرين

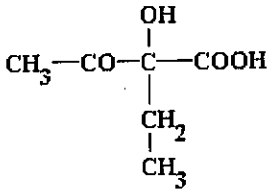
3-3- الاصطناع الحيوي للإيزولوسين من الثريونين

- تنتزع زمرة الأمين أولاً بواسطة L- ثريونين ده أمينـــاز وتـــشكل α أســـيتو بوتيريك (**الشكل 13**).

α- Cetobutyric Acid

الشكل 13: تشكل α أسيتو بوتيريك

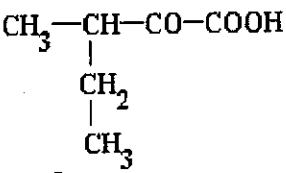
- يحوي إنزيم ثريونين ده أميناز البيرودكسال فوسفات كعامل مساعد ، يتكـــاثف حمض α سيتو بوتيريك مع جزيئة أسيت ألدهيد مشتق من البيروفات لإعطاء حمـــض α- أسيتو α- هيدروكسي بوتيريك (**الشكل 14**).



α- Aceto α- Hydroxybutyric Acid

الشكل 14: حمض α- أسيتو α- هيدروكسي بوتيريك

- إن ده هيدراز يتوسط فقدان جزيئة ماء، ونحصل على حمض كيتوني موافـــق من الإيزولوسين (**الشكل 15**) .



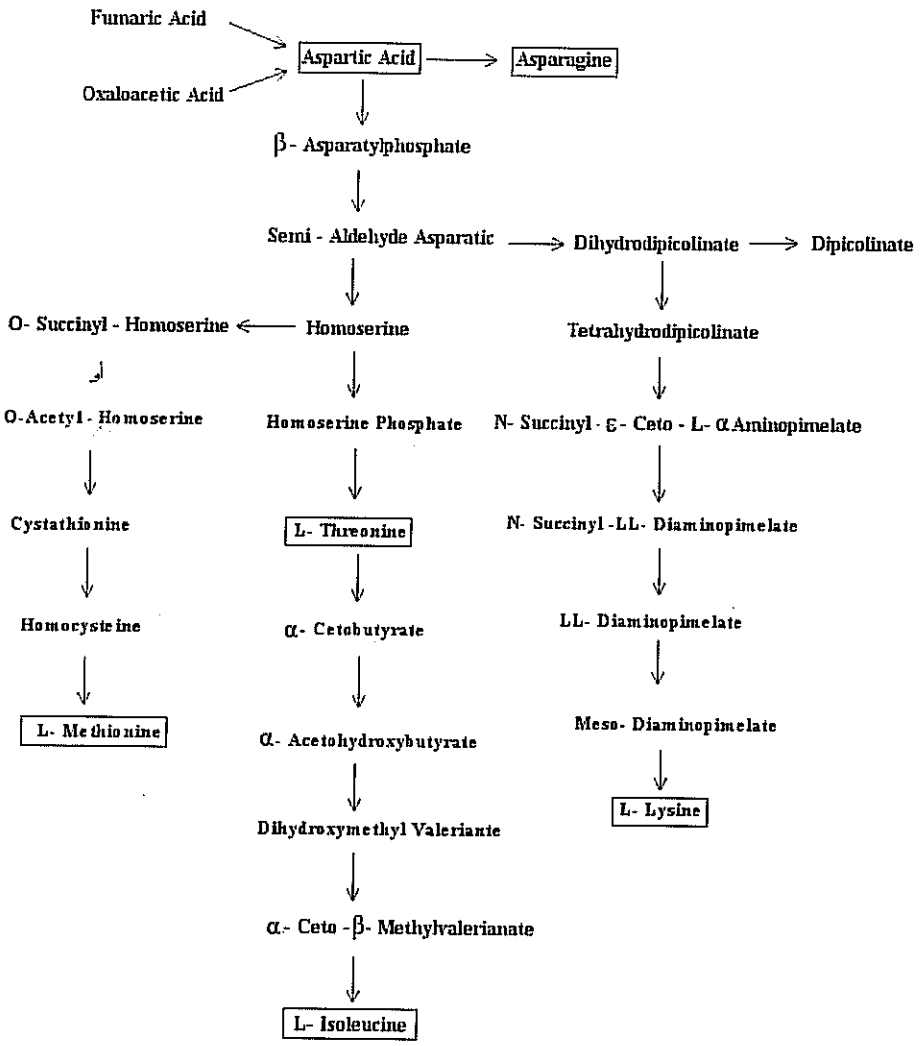
α,Ceto -β- Methyl Valerianic Acid

α- Cetoisoleucine

الشكل 15: الحمض الكيتوني الموافق لحمض α- أسيتو α- هيدروكسي بوتيريك

و من ثم يتم نقل زمرة الأمين.

مخطط الاصطناعات التي سبق ذكرها :



- بعض الملاحظات على الاصطناعات الحيوية التي درست سابقاً

- فسفرة الزمرة الكربوكسيلية بواسطة أسباتوكيناز :

يقود هذا التفاعل إلى استر فوسفات الغني بالطاقة الذي يرجع إلى ألدهيد بسهولة كبيرة.

تشكل مركبات ذات حلقات غير متجانسة وسطية مثل حمض دي هيدرو وتترا هيدرو دبي بيكولينيك.

– تفاعلات تتطلب بيرودوكسال فوسفات :

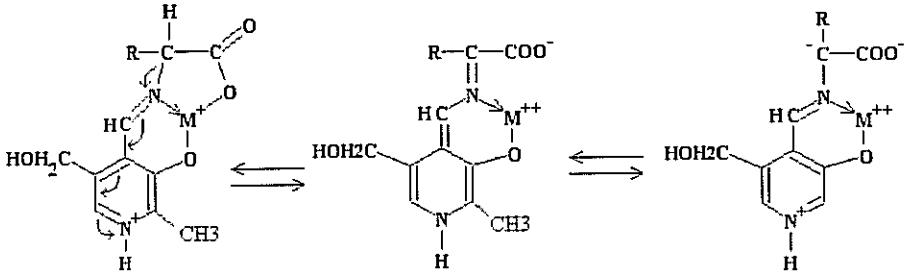
- نقل الأمين مثل تشكل(N– سكسينيل DAP، الرسمزة (من المزيج الراسيمي)، تشكلDAP من الايزومير LL).
- نزع الكربوكسيل (DAP ده كربوكسيلاز).
- نزع الأمين (ثريونين ده أميناز).

الحماية بزمرة السكسينيل للوظيفة الأمينية لتجنب التحلق التلقائي في غير موضعه.

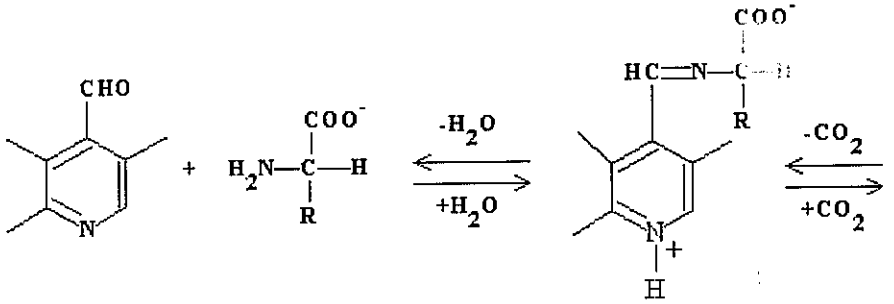
إعادة ترتيب متوافق مع إرجاع خلال اصطناع الايزولوسين.

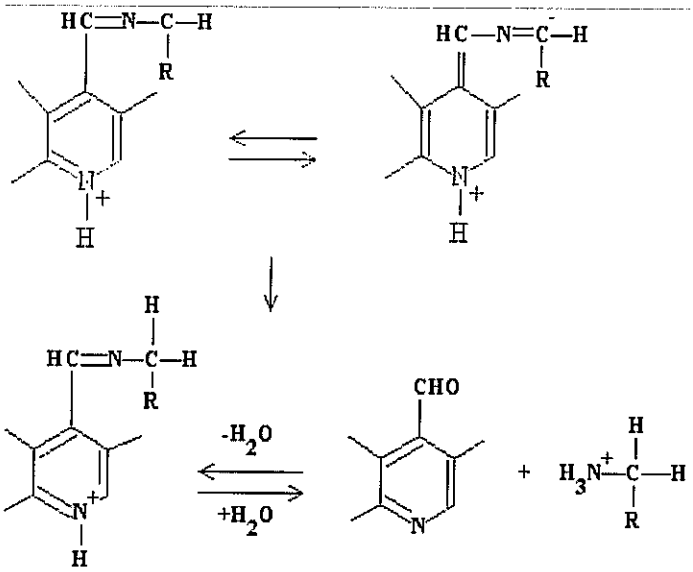
آلية نزع الكربوكسيل بواسطة البيرودكسال

فيما يلي آلية رسمزة الحموض الأمينية بواسطة البيرودكسال فوسفات وشاردة معدنية M **(الشكل 16)**.



نلاحظ من الصيغة الثانية في الوسط أن الكربون في الموقع α للحمض الأميني قد أضاع شكله الفراغي.



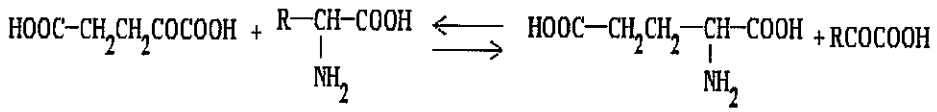


الشكل 16: آلية نزع الكربوكسيل بواسطة البيرودكسال

4-الاصطناع الحيوي للغوتامات والحموض الأمينية المشتقة منها

4-1- اصطناع الغلوتامات

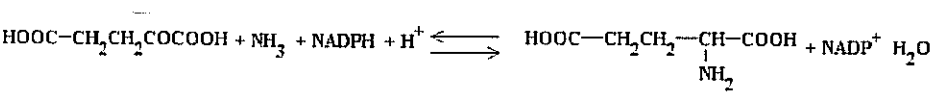
يمكن أن ينتج هذا الحمض الأميني عن طريق نقل الأمين بين حمض α كيتو غلوتاريك وحمض الأسبارتيك أو بعض الحموض الأمينية (الشكل 17).



الشكل 17: الاصطناع الحيوي للغلوتامات

– ملاحظة: من المفيد أن نتذكر أن حمض α كيتو غلوتاريك هو مركب مرحلي في حلقة كريبس.

الطريق الأساسي لإدخال الآزوت في الحالة الأمينية في البروتينات يمر من خلال الأمننة الإرجاعية لحمض α كيتو غلوتاريك إلى غلوتامات بواسطة إنزيم غلوتامات ده هيدروجيناز (الشكل 18).



الشكل 18: الأمننة الإرجاعية لحمض α كيتو غلوتاريك إلى غلوتامات

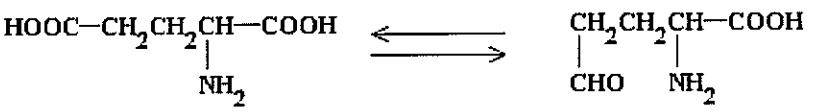
يمكن أن يحضر الغلوتامين من خلال هذا التفاعل (الشكل 19)

$$\text{L- glutamate} + NH_3 + ATP \longrightarrow \text{L- glutamine} + ADP + P_i$$

الشكل ١٩: تشكل الغلوتامين اعتبارا من الغلوتامات

4-2- الاصطناع الحيوي للـ L- برولين

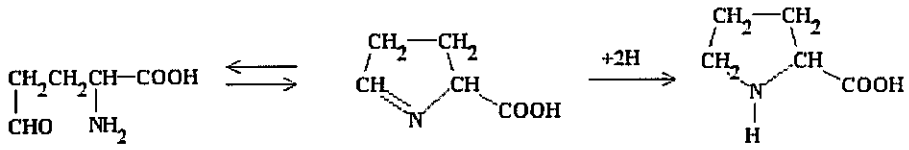
إن زمرة الكربوكسيل في السلسلة الجانبية للغلوتامات ترجع إلى زمرة ألدهيد (الشكل 20).



Glutamate γ- Semialdehyde

الشكل 20: ارجاع زمرة الكربوكسيل في السلسلة الجانبية للغلوتامات إلى زمرة ألدهيد

هذا المركب يخضع إلى تحلق، ونحصل على حمض Δ بيرولين 5- كاربوكسيليك، هذا التفاعل تلقائي في وسط مائي ويرجع هذا المركب إلى L- برولين (الشكل 21).



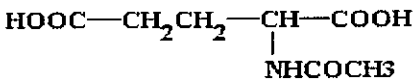
△- Pyrrolinecarboxylase

L- Proline

الشكل 21: تشكل البرولين

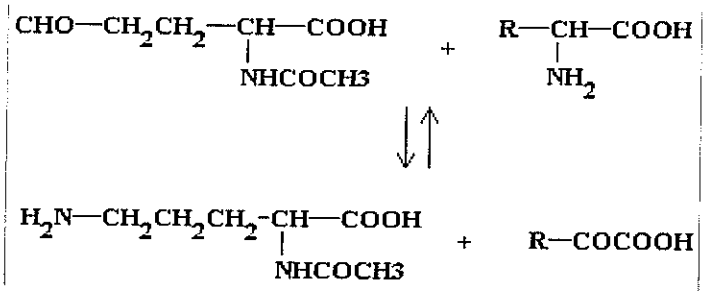
4-3- الاصطناع الحيوي للأرجينين (الشكل 22).

- إن العضويات الدقيقة تطور آلية موازية لتلك التي شاهدناها خلال دراسة الاصطناع الحيوي لليزين الذي يحوي زمرة أمينية محمية لتجنب التحلق التلقائي، وعوضاً عن زمرة السكسينيل نحمي زمرة الأمين بالأسيل، ونحصل على N أستيل غلوتاميك



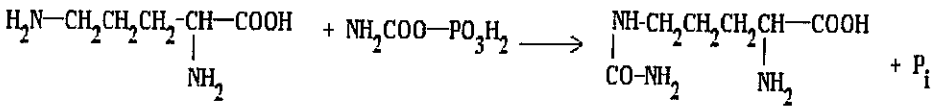
- هذا المركب يفسفر بواسطة N أستيل غلوتامات 6 فوسفو ترانسفيراز وبالمشتق الفوسفوري يرجع إلى N أستيل غلوتامات سيمي ألدهيد، وبتفاعل الناتج مع

حمض أميني α-N أستيل أورنيتين بواسطة إنزيم أستيل أورنيتين γ ترانس أميناز.



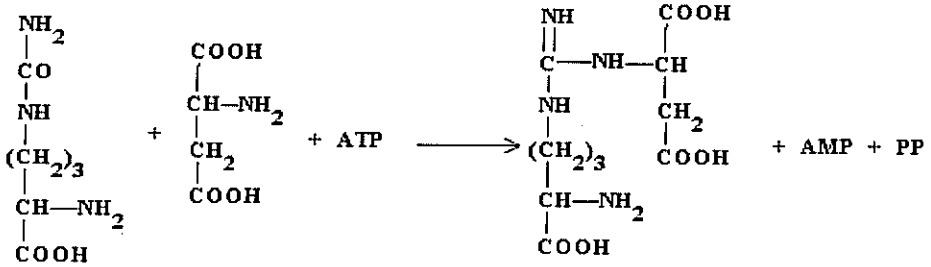
- تطرح زمرة الأستيل في المركب الأخير بواسطة إنزيم N- أستيل أورنيتاز عند بعض العضويات ، بينما عند البعض الآخر فتحول إلى زمرة أمينية في الغلوتامات لحمض غلوتاميك جديد.

الأورنيتين الناتج يحول إلى سترولين ويتوسط هذا التفاعل إنزيم أورنيتين ترانس كاربامايلاز.



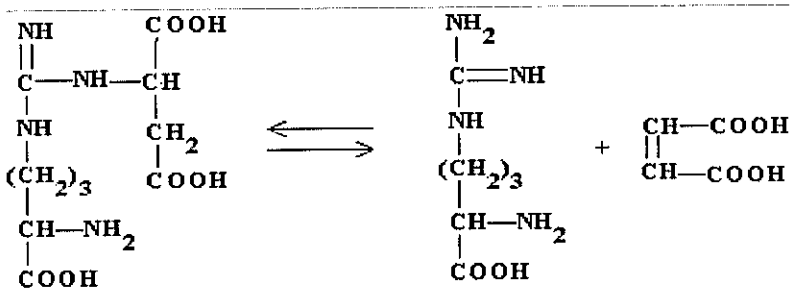
L- Citrulline

- يتفاعل السترولين مع الـ ATP والأسبارتات ليعطي آرجينوسكينات



Argininosuccinate

- يحلم الأرجينو سكسينات ليعطي آرجينين وحمض الفوماريك بواسطة إنزيم آرجينينو سكسينات لياز Argininosuccinate.

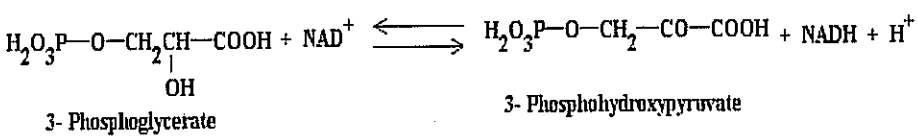


الشكل 22: الاصطناع الحيوي للأرجينين

5-الاصطناع الحيوي للحموض الأمينية المشتقة من حمض فوسفو غليسريك وحمض البيروفيك

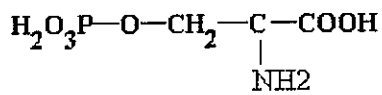
5-1- الاصطناع الحيوي للغليسين والسيرين

بواسطة إنزيم خاص تتم أكسدة 3-فوسفو غليسيرات إلى 3- فوسفو هيدروكسي بيروفات (الشكل 23).



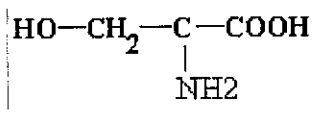
الشكل 23: أكسدة ٣-فوسفو غليسيرات إلى 3- فوسفو هيدروكسي بيروفات

و بنقل زمرة أمين إلى 3- فوسفو هيدروكسي بيروفات نحصل على فوسفو سيرين(الشكل 24).



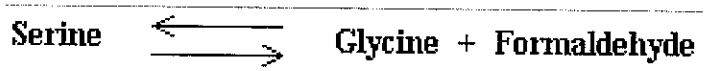
الشكل 24: فوسفو سيرين

إن إنزيم سيرين فوسفات فوسفاتاز خاص يحلمه هذا المركب ليعطي L- سيرين (الشكل 25).



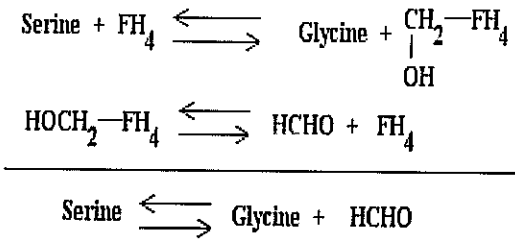
الشكل 25: L- سيرين

يتحول السيرين إلى غليسين من خلال تأثير إنزيم سيرين هيدروكسي متيل ترانس فيراز Serinehydroxy Methyltransferase (الشكل 26).



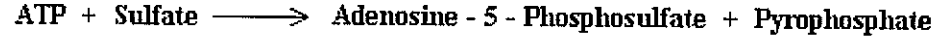
الشكل 26: تحول السيرين إلى غليسين

حيث أن زمرة الميتيل تحمل بواسطة تترا هيدرو فولات ويمكن تلخيص ذلك بما يلي:



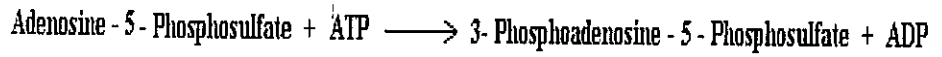
5-2- الاصطناع الحيوي للسيستيئين

من المعروف منذ زمن بعيد أن المصدر الوحيد للكبريت هو الكبريتات، التي تتحول إلى سلفيت، تُنشط الكبريتات بواسطة ATP وبوجود إنزيم كبريتات أدينيل ترانس فيراز SulfateAdenyltransferase أو ATP Sulfurylase (**الشكل 27**).



الشكل 27: تحول الكبريتات الى أدينوزين–5–فوسفوسلفات

إن إنزيم أدينيل سلفات كيناز يقود هذا المشتق إلى فوسفوريل في الموقع 3 (**الشكل 28**).



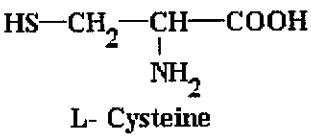
الشكل 28: تشكل PAPS

إن المركب الأخير هو الأساس لإنزيمات مختلفة تتوسط في الكبد تشكل مشتقات سلفونية مترافقة مع الفينولات وأريل أمينات والستيروئيدات.

إن إرجاع الفوسفو أدينوزين فوسفو سلفات PAPS إلى سلفيت يتم بواسطة NADPH (**الشكل 29**).

الشكل 29: إرجاع الفوسفو أدينوزين فوسفو سلفات PAPS إلى سلفيت

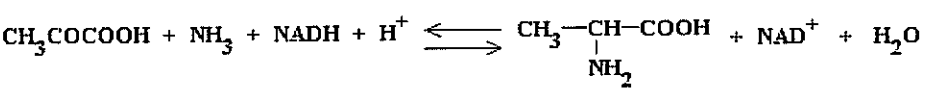
يتم إرجاع السلفيت إلى كبريتيت ويتوسط ذلك إنزيم O- أستيل سيرين سيلفهيديلاز الذي يتوسط التفاعل بين شاردة الكبريتيت ومشتق السيرين لإعطاء L-Cysteine:



L- Cysteine

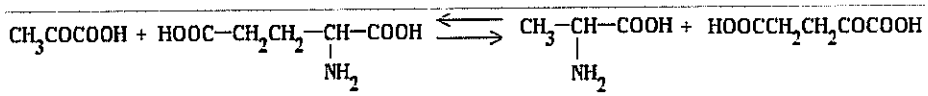
5-3- اصطناع الآلانين

عند بعض العضويات الدقيقة تتحول البيروفات إلى آلانين كما يلي (الشكل 30).



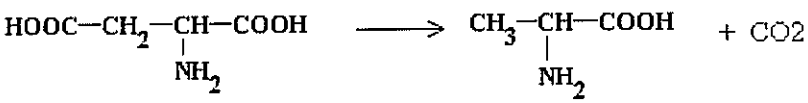
الشكل 30: تحول البيروفات الى الانين

يتم نقل زمرة الأمين عن طريق الغلوتامات إلى البيروفات عند معظم الكائنات الحية (الشكل 31).



الشكل 31: نقل زمرة الأمين عن طريق الغلوتامات إلى البيروفات

عند بعض أنواع البكتريا تتحول الأسبارتات بواسطة إنزيم L- أسبارتات β- ده كاربوكسيلاز L- Aspartate β-Decarboxylase إلى آلانين (الشكل32).



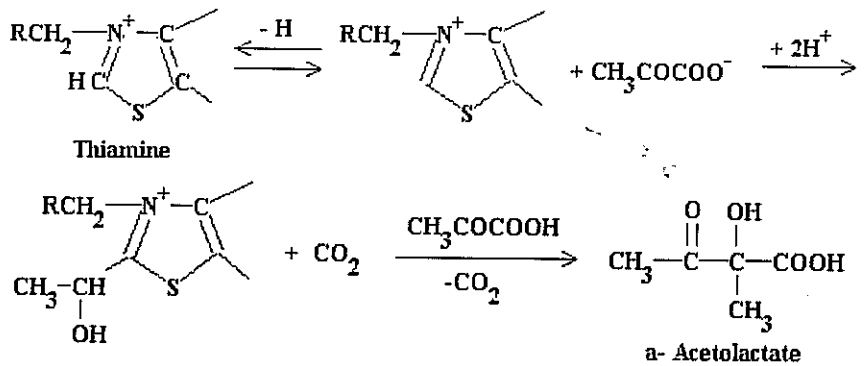
الشكل 32: تحول الأسبارتات إلى الانين عند بعض أنواع البكتريا

5-4- اصطناع الفالين

إن هذا الاصطناع مشابه لاصطناع الإيزولوسين ويستعمل نفس الإنزيمات.

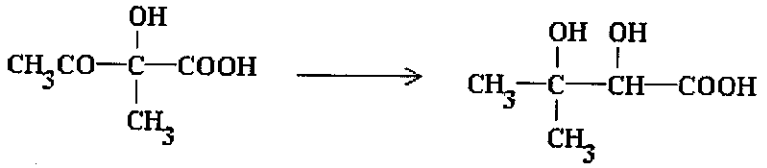
إن إنزيم α أسيتو هيدروكسي أسيد سنتيتاز (الذي شاهدناه يتوسط التكاثف بين جزيئة أسيت ألدهيد وجزيئة α أسيتو بوتيرات) قادر على أن يكون وسيطاً للتكاثف بين جزيئة أسيت ألدهيد والبيروفات.

يتطلب هذا الإنزيم لأجل عمله شوارد مغنزيوم وتيامين بيروفوسفات، حيث يتشكل في البداية α هيدروكسي اتيل تيامين بيروفوسفات أو أسيت ألدهيد فعال يتكاثف مع جزيئة ثانية من البيروفات لإعطاء α أسيتو لاكتات (**الشكل 33**).



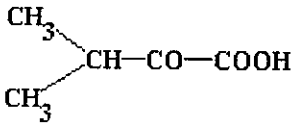
الشكل 33: تشكل α أسيتو لاكتات

تحدث إعادة ترتيب وإرجاع لزمرة الكربونيل تحت تأثير رديكتو إيزوميراز Reductoisomerase ونحصل على α،β دي هيدروكسي β- متيل بوتيرات (**الشكل 34**).



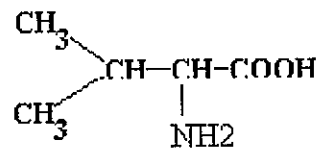
الشكل34: تشكل α،β دي هيدروكسي β- متيل بوتيرات

إن حذف جزيئة ماء لحموض α،β ثنائية الهيدروكسي يتم بواسطة إنزيم خاص يدعى ده هيدرلاز ونحصل بالتالي على α كيتو β متيل بوتيريك (**الشكل 35**).



الشكل 35: تشكل α كيتو β متيل بوتيريك

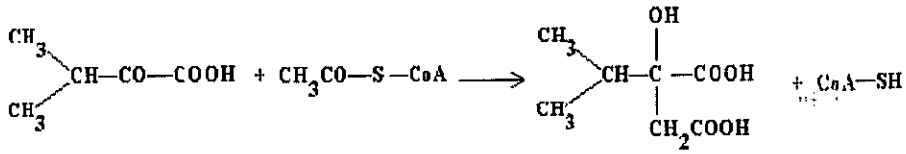
و بنقل زمرة الأمين لهذا المركب فنحصل على الفالين (**الشكل 36**).



الشكل 36 : تشكل الفالين

5-5- اصطناع اللوسين

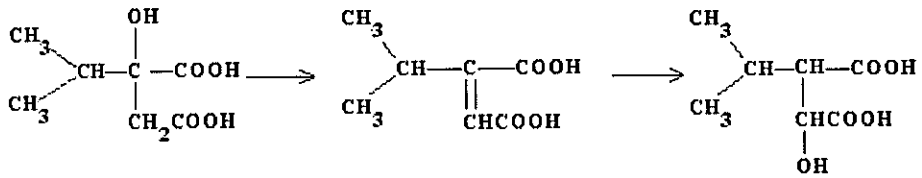
إن α كيتو β متيل بوتيريك الذي سبق ومر معنا في اصطناع الفالين هو أساس لاصطناع اللوسين، حيث يتكاثف مع أستيل تميم A ليعطي α إيزو بروبيل مالات (الشكل 37).



a-Isopropylmalate

الشكل 37: تشكل α إيزو بروبيل مالات

إن α إيزو بروبيل مالات هو إيزومير لـ β إيزو بروبيل مالات، ويمكن أن يحدث التحول كما يلي (الشكل 38).

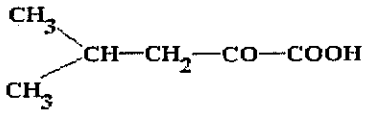


a-Isopropylmalate

β - Isopropylmalate

الشكل 38: تحول α إيزو بروبيل مالات إلى لـ β إيزو بروبيل مالات

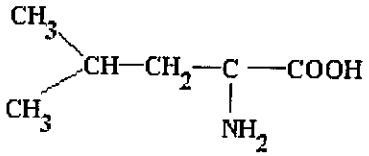
إن نزع كربوكسيل مؤكسد يعطي حمض α كيتو إيزو كابروئيك (الشكل39).



a- Ketoisocaproate

الشكل 39: حمض α كيتو إيزو كابروئيك

وأخيراً وبنقل زمرة أمين نحصل على اللوسين (الشكل 40).



الشكل 40: تشكل اللوسين

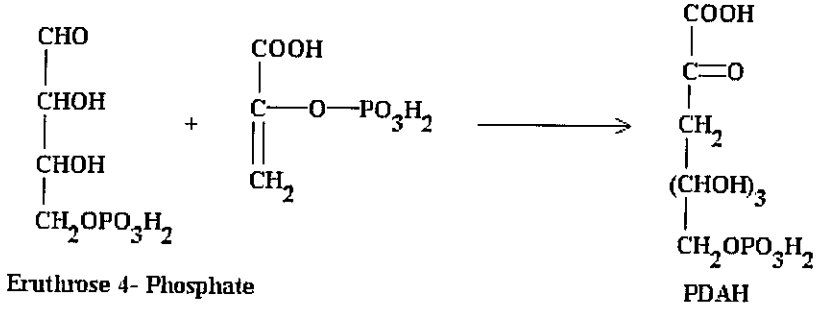
6-الاصطناع الحيوي للحموض الأمينية العطرية

إن اصطناع الفينيل ألانين واالتيروزين والتربتوفان انطلاقاً من الغلوكوز يضع صعوبة أمام الكيميائي الحيوي، وذلك للاصطناع الحيوي للحلقة العطرية، وحل هذه المعضلة تم منذ ثلاثين عاماً بعزل بولي أوكسو تروف Poly auxo Trophe الذي يتطلب من أجل تشكله (نموه) وجود ثلاث حموض أمينية عطرية وحمض بارا أمينو بنزوئيك في وسط الزرع.

بعد 55 تجربة ومن نجاح لمشتقات حلقية اكتشف B.V.Davis أن حمض الشيكيمي Shikimic Acid يستطيع أن يعوض أربعة عوامل نمو، وزيادة على ذلك فإن النمو كان يتعلق بكمية الشيكيميات الموجودة والبكتريا الموجودة ونستطيع أن نستنتج أن حمض الشيكيميك هو السابقة أو المادة الأولية لاصطناع هذه المركبات.

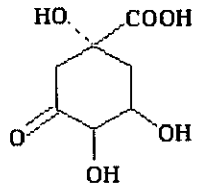
- اصطناع حمض الشيكيميك Shikimic Acid

من المعروف أن اريتروز 4- فوسفات وفوسفونيل بيروفات تتكاثف بوجود إنزيم ألدولاز خاص لإعطاء مركب ذو سبع ذرات كربون هو حمض 7- فوسفات 3- ده أكسي آرابينوز هبتو لوزونيك 7- Phospho 3- desoxy D- Arabino – Heptu Losonic Acid (الشكل 41).



الشكل 41: تشكل حمض 7- فوسفات 3- ده أكسي آرابينوز هبتو لوزونيك

إنزيم واحد أو أكثر ضروري لتحويل PDAH إلى حمض 5- دي هيدرو كينيك **(الشكل 42)**.

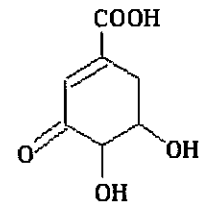


5- Dehydroquinic Acid

الشكل 42: حمض 5- دي هيدرو كينيك

و يتطلب هذا التحول +NAD وشوارد كوبالت، ولم تفسر حتى الآن الحاجة إلى +NAD لأن هذا التحول لم يحتج إلى نقل واضح للإلكترونات.

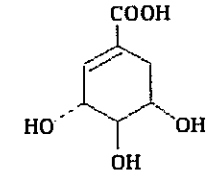
- من الواضح أن الحمض السابق حلقي وليس عطرياً، ويتوسط إنزيم ده هيدروكيناز حذف جزيئة ماء من الحمض السابق ليعطي 5- بلا ماء حمض شيكيميك **(الشكل 43)**.



5- Dehydroshikimic Acid

الشكل 43: 5- بلا ماء حمض شيكيميك

يُرجع إنزيم 5- بلا ماء شيكيميك رودكتاز المركب السابق بمساعدة NADPH لإعطاء المركب المرحلي (الوسطي) حمض شيكيميك **(الشكل 44)**.

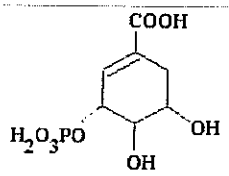


Shikimic Acid

الشكل 44: تشكل حمض شيكيميك

- تشكل حمض كوريسيميك Chorisimic Acid

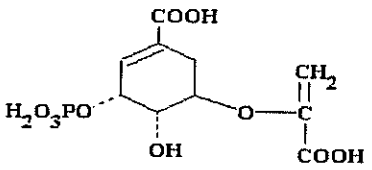
يفسفر حمض الشيكيميك أولاً لإعطاء 5- فوسفو شيكيمات **(الشكل 45)**.



5- Phosphoshikimate

الشكل 45: تشكل – فوسفو شيكيمات

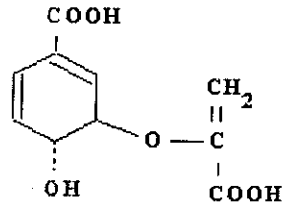
يتفاعل المركب الناتج مع جزيئة فوسفونيل بيروفات ليعطي 3– إينـــو بيروفيـــل 5– فوسفو شيكيمات (**الشكل 46**).



3- Enolpyruvyl 5- phosphoshikimate

الشكل 46: تشكل 3– إينو بيروفيل 5– فوسفو شيكيمات

إن المركب الأخير يضيع جزيئة فوســـفات بواسطة تـــأثير إنـــزيم كوريـــسيمات ســـنتيتاز، والمركب الناتج هو حمـــض كوريـــسميك الـــذي تتفرع منه جميع المركبات العطريـــة للحمـــوض الأمينية (**الشكل 47**).



Chorisimic Acid

الشكل 47: تشكل حمض كوريـسميك

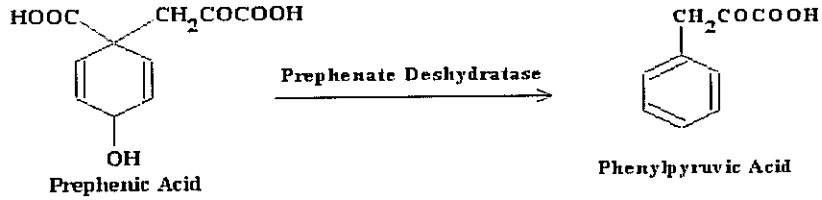
6-1- الاصطناع الحيـــوي للفينيـــل ألانـــين والتيروزين من حمض الكوريسيميك

إن أول مركب تم تحضيره في الاصطناع الحيوي لهذين الحمضين الأمينين هو حمض بريفينيك Prephenic Acid الذي يتشكل من إعادة ترتيب حمض الكوريـــسيميك (**الشكل 48**).

Chorisimic Acid — Prephenic Acid

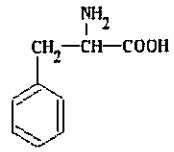
الشكل 48: تشكل حمض بريفينيك

الانتقال للمركب التالي (فينيل بيروفات) يتطلب نزع كربوكسيل ونـــزع جزيئـــة ماء، وهذا التفاعل يحتاج إلى إنزيم يتوسطه يدعى بيرفينات ده هيدراز (**الشكل 49**).



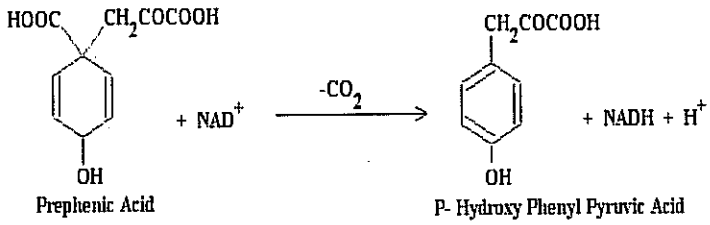
الشكل 49: تشكل فينيل بيروفات

بنقل زمرة أمين إلى حمض فينيل بيروفيـــك نحـــصل علـــى الفينيـــل ألانـــين (**الشكل 50**).



الشكل 50: الفينيل ألانين

إن حمض بيرفينيك أيضاً هو المادة الأولية لاصطناع التيروزين حيث أن عملية نزع الكربوكسيل التأكسدي لهذا الحمض تتطلب وجود +NAD لنحصل على الحمـــض الكيتوني الموافق للحمض الأميني التيروزين (**الشكل 51**). وبنقل زمرة الأمين للمركب الأخير نحصل على التيروزين.

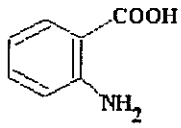


الشكل 51: تشكل الحمض الكيتوني الموافق للحمض الأميني التيروزين

6-2- الاصطناع الحيوي للتربتوفان

أشارت دراسات قديمة إلى أن بعض العضويات الدقيقة تتطلب التربتوفـــان مـــن أجل نموها والتي تستطيع أن تنمو أيضاً إذا أضيف إلى وسط الزرع أندول أو حمـــض الأنترانيليك مكان التربتوفان.

إن آلية التفاعل غير معروفة بشكل جيد لكن يتم تفاعل حمض كوريسيميك مع الغلوتامين ويتوسط هذا التفاعل إنزيم انترانيلات سنتيتاز ونحصل على مركب حمض الأنترانيليك (الشكل 52).

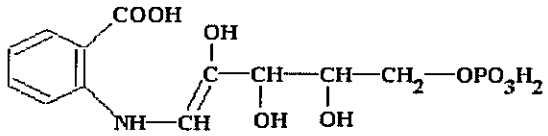


Antluranilic Acid (5 - Aminobenzoic Acid)

الشكل 52: تشكل حمض الأنترانيليك

إن إنزيم فوسفو ريبوزيل ترانس فيراز يتوسط التفاعل ما بين حمض الانترانيليك و٥- فوسفو ريبوزيل بيرو فوسفات لإعطاء الريبوتيد Ribotide حمض الانترانيليك .

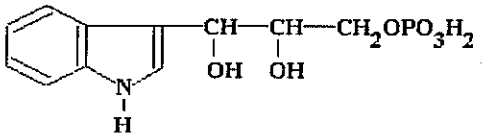
ثم يقوم إنزيم فوسفو ريبوزل انترانيلات ايزوميراز بتحويل الريبوتيد إلى ريبوتيد منزوع الأوكسيجين (**الشكل 53**).



Desoxyributide Anthranilate

الشكل 53: تشكل ريبوتيد منزوع الأوكسيجين

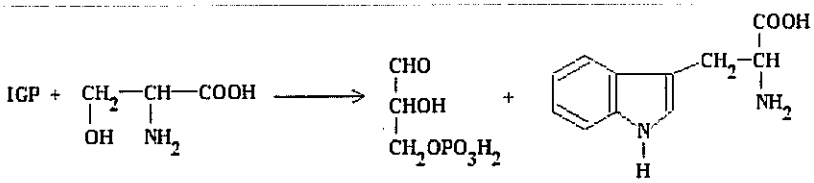
يتوسط إنزيم إندول غليسروفوسفات سنتيتاز نزع الكربوكسيل ويغلق الحلقة ليعطي إندول غليسروفوسفات (**الشكل 54**).



الشكل 54: تشكل المركب إندول غليسروفوسفات

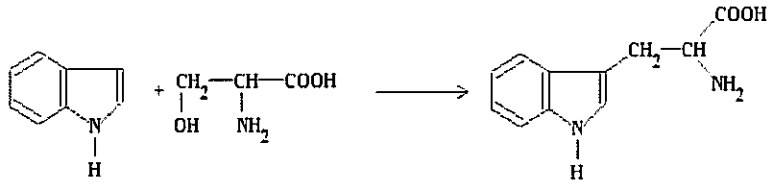
أخيراً توجد مرحلة واحدة للحصول على التربتوفان حيث يوجد إنزيم تربتوفان سنتيتاز الذي يتوسط التفاعلات الثلاث التالية :

تكاثف إندول غليسروفوسفات (IGP) مع السيرين بوجود بيرودكسال فوسفات حيث يتشكل التربتوفان والغليسر ألدهيد فوسفات (**الشكل 55**).



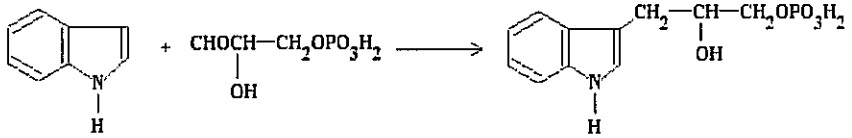
الشكل 55: تشكل يتشكل التربتوفان والغليسر ألدهيد فوسفات

يتم تكاثف الإندول مع السيرين بوجود بيرودكسال فوسفات لإعطاء التربتوفـــان (الشكل 56).



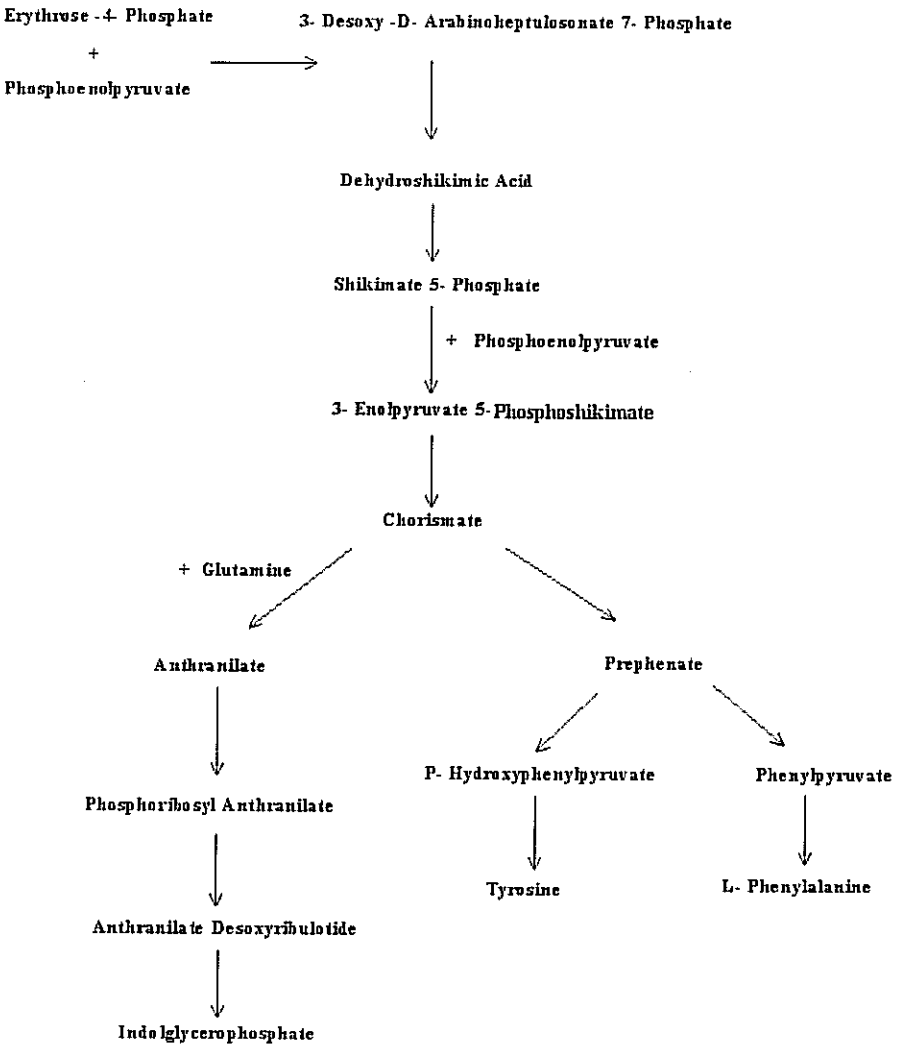
الشكل 56: تشكل التربتوفان

التكاثف بين الإندول والغليسر ألدهيـــد فوســـفات للحـــصول علـــى الـــ IGP (الشكل 57).



الشكل57: تشكل الإندول غليسروفوسفات

مخطط يلخص اصطناع التريبتوفان و الفينيل ألانين و التيروزين



الفصل الثالث

الاصطناع الحيوي للبروتينات
Biosynthesis of Proteins

▪ مقدمة Introduction

تعبر الأحرف A,G,T,C عن النيكليوتيدات الموجودة في DNA. تجتمع النيكليوتيدات مع بعضها البعض في ثلاثيات تعرف بالروامز Condons ومجموع هذه الروامز يشكل ما يعرف بالرامزة الوراثية Genitic code.

يعطي الترتيب الخطي للروامز النوعية لاصطناع مختلف جزئيات الـ RNA والتي يساهم أغلبها في بعض مظاهر اصطناع البروتينات.

يتم اصطناع البروتينات وفق ثلاثة خطوات رئيسية:

- البدء Initiation
- الإطالة Elongation
- الإنهاء Termination

تتضمن هذه العملية كل من تضاعف الـ DNA وانتساخه وفق الاتجاه 5' → 3'.

- الأهمية الحيوية الطبية

كان من المستحيل تفسير ظاهرة اصطناع البروتينات أو الطفرات Mutation قبل التعرف على الروامز الوراثية. حيث سمح التعرف على الروامز توضيح كيف أن الاضطرابات التي تصيب البروتينات قد تؤدي إلى أمرض وراثية Genitic diseases كما تم الاستفادة من ذلك في التشخيص Diagnosis والعلاج Treatment. بالإضافة إلى أن الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology للعديد من الإنتانات الفيروسية Viral infections تتعلق بقدرة هذه العوامل على إحداث خلل في اصطناع البروتينات في الخلايا المضيفة. كما تكون العديد من المضادات الحيوية فعالة لأنها تحدث خلل في اصطناع البروتينات في الخلايا المهاجمة.

- تدفق المعلومات الوراثة من الـ DNA فال RNA فالبروتينات

يتم انتساخ المعلومات الوراثية المتضمنة في تسلسل نيكليوتيدات الـ DNA إلى تسلسل نيكليوتيدي نوعي لجزيئة الـ RNA وذلك ضمن النواة. حيث يعد تسلسل نيكليوتيدات الـ RNA المنتسخ متمم لتسلسل نيكليوتيدات الطاق المرصاف Template strand وذلك وفق قواعد تزواج الأسس Base-pairing rules. تشترك الأنواع العديدة من الـ RNA في توجيه اصطناع البروتينات. يوجد في طليعيات النوى Prokaryotes توافق خطي بين الجين، الـ mRNA المنتسخ من الجين وعديد الببتيد الناتج. أما في الخلايا حقيقية النوى الأعلى فالمسألة أكثر تعقيداً حيث تكون النسخة الأولية من الرنا Primary transcript هي عبارة عن الرنا النووي الغير متجانس (hn RNA) Heterogeneous nuclear RNA.

إن الرنا النووي أطول بكثير من الـ mRNA النهائي. حيث يملك الـ hnRNA مناطق مشفرة (Exons) هي التي سوف تتشكل فيما بعد الـ mRNA النهائي ويفصل فيما بينها مناطق اعتراضية طويلة (Introns). يعالج الـ hnRNA ضمن النواة ويتم هناك التخلص من الانترونات التي تشكل الجزء الأكبر من الـ hnRNA، ثم يتم وصل قطع الاكسونات مع بعضها البعض لتشكيل الـ mRNA النهائي والذي يتم فيما بعد نقله إلى السيتوبلاسما حيث تتم ترجمته إلى بروتين. على الخلية أن تمتلك الآليات الضرورية لترجمة المعلومات بدقة وكفاءة اعتباراً من تسلسل نيكليوتيدات الـ mRNA إلى تسلسل الحموض الأمينية الموافقة للبروتين النوعي. ولايزال توضيح هذه العملية المسماة "ترجمة Translation " ينتظر كشف الرموز الجيني Genitic code. وقد أمكن التعرف بشكل مبكر على أن جزيئة الـ mRNA لاتملك أية ألفة إلى الحموض الأمينية لذلك فعملية الترجمة تحتاج إلى جزئية وسيطة تتمكن من التعرف على التسلسل النيكليوتيدي من جهة وعلى الحمض الأميني النوعي الموافق من جهة أخرى. وبواسطة هذه الجزيئة فإن الخلية تتمكن من توجيه حمض أميني نوعي إلى موقعه الموافق في السلسلة الببتيدية وفقاً للتسلسل النوعي لنكليوتيدات الـ mRNA. وبالنتيجة فإن المجموعات الوظيفية للحموض الأمينية لا تتواجد على تماس مباشر مع طاق الـ mRNA.

- يتألف تسلسل نيكليوتيدات جزيئة ال mRNA من مجموعة من الروامز التي تحدد تسلسل الحموض الأمينية في البروتين المرمز

تعد جزيئاتtRNA هي المسؤولة عن ترجمة الروامز إلى تسلسل حموض أمينية في البروتين الموافق. كما يعد الريبوزوم هو الآلة الخلوية التي تتجمع عليها مختلف هذه المجموعات الوظيفية وتتداخل فيما بينها لتجميع جزيئة البروتين. كما يمكن للريبوزومات أن تجتمع مع بعضها البعض لترجمة جزيء واحد من الـ mRNA في وقت واحد وتشكل بذلك ما يعرف بمتعدد الريبوزومات Polyribosome.

تعد الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية الخشنة هي مقر توضع الريبوزومات المرتبطة بالغشاء والتي تقوم بتركيب كامل البروتينات الغشائية والبروتينات المعدة للنقل خارجاً. كما توجد ريبوزومات حرة في السيتوبلاسما تقوم بتركيب البروتينات التي تبقى ضمن الخلية.

تتطلب عملية تركيب البروتينات توفر 20 حمض أميني مختلف وهذا يتطلب تواجد 20 رامزة مختلفة على الأقل تشكل ما يعرف بالرامزة الوراثية Genetic code. وبما أنه يوجد أربع نيكليوتيدات مختلفة في الـ mRNA لذلك فكل رامزة يجب أن تتألف من أكثر نيكليوتيد بوريني أو بيريميديني واحد كما أن الرامزة المؤلفة من نيكليوتيدين فقط لاتعطي سوى 16(2 4) رامزة نوعية فقط، في حين أن عدد الروامز المؤلف من 3 نيكليوتيدات هو 64 (43) رامزة.

لقد أصبح من المعلوم حالياً أن كل رامزة تتألف من 3 نيكليوتيدات تشكل ما يعرف بالرامزة الثلاثية Triplet code. ولقد اعتمد كشف الروامز الوراثية على التركيب الكيميائي لمكثور النيكليوتيدات ولاسيما الثلاثيات المتواجدة في التسلسل المتكرر.

يوجد ثلاثة روامز لاترمز أي حمض أميني تعرف باسم الروامز المبهمة Nonsense codons. تستعمل اثنتان منها على الأقل في الخلية كإشارات إنهاء Termination signals وهي تحدد المكان الذي تنتهي عنده بلمرة الحموض الأمينية إلى بروتين. أما بقية الروامز والتي يبلغ عددها 61 رامزة فهي ترمز 20 حمضاً أمينياً (الجدول 1) لذلك يجب أن يكون هنالك نكس في الروامز الوراثية حيث تزيل العديد من

الروامز شيفرة الحمض الأميني نفسه. ويجري ترميز الحمض الأميني نفسه بعدة روامز فمثلاً السيرين يملك ستة روامز نوعية مختلفة، أما البعض الآخر من الحموض الأمينية مثل الميثيونين والتربتوفان فلا يملك سوى رامزة واحدة فقط. وبشكل عام يعد النيكليوتيد الأخير في الرامزة أقل أهمية من الاثنين المتبقيين في تحديد نوعية الحمض الأميني وهذا يكون مسؤول عن أغلب تنكس الرامزة. وعلى الرغم من ذلك فإنه لاتتم الإشارة إلا لحمض أميني واحد ليقابل رامزة نوعية واحدة ومن هنا اكتسبت الرامزة الوراثية صفة الوضوح.

First Nucleotide	Second Nucleotide				Third Nucleotide
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Lue	Ser	Term	Term	A
	Leu	Ser	Term	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gin	Arg	A
	Leu	Pro	Gin	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

الجدول 1: الروامز الوراثية (تعيين الرامزة في الـ mRNA)

يمكن تفسير الروامز الواضحة والمتنكسة بوسائل جزيئية حيث يعتمد تمييز روامز الـ mRNA بواسطة روامز الـ tRNA على قواعد تزواج الأسس. حيث يملك كل tRNA على تسلسل نوعي متمم لتسلسل الرامزة يعرف باسم مقابل الرامزة Anticodon. ويكون لكل رامزة في الـ mRNA جزئية نوعية واحدة من الـ tRNA التي تملك الرامزة المقابلة المناسبة. وبما أن كل جزئية واحدة من الـ tRNA يمكنها أن تحمل حمض أميني واحد فإن كل رامزة تحدد حمض أميني واحد فقط إلا في حالات نادرة حيث يمكن لمقابل الرامزة أن يتعرف على أكثر من رامزة واحدة.

فالقاعدة العامة تقول إذا بأن رامزة نوعية واحدة لاتحدد سوى حمض أميني وحيد مع أنه يمكن للحمض الأميني الواحد أن يحدد بأكثر من رامزة واحدة. وكما سيتم شرحه لاحقاً فإن عملية قراءة الرامزة الوراثية خلال عملية تركيب البروتين لا تتضمن تراكب للروامز المختلفة، ولذلك نقول أن الرامزة الوراثية غير متراكبة. بالإضافة إلى ذلك فإنه عندما تبدأ القراءة عند رامزة معينة لايكون هنالك تقطع في القراءة بين الروامز أي أن قراءة الثلاثيات النيكليوتيدية يتم بشكل مستمر حتى الوصول إلى إحدى الروامز المبهمة.

كان يعتقد حتى فترة وجيزة بأن الروامز الوراثية عامة. لكن اتضح حالياً بأن جزئيات الـ tRNA الموجودة في الميتوكوندريا (التي تملك مجموعتها الخاصة والمنفصلة من آليات الترجمة) بدءاً من حقيقيات النوى الدنيا وحتى العليا بما فيها الإنسان، تقرأ أربعة روامز بشكل مختلف عن جزئيات الـ tRNA الموجودة في سيتو بلاسما الخلية نفسها. وكما هو ملاحظ في الجدول 1 فإن الرامزة AUA تُقرأ في ميتوكوندريا الثدييات على أنها ميتيونين والرامزة UGA على أنها تربتوفان. كما أن الرامزتان AGA، AGG تقرأان على أنهما رامزتي إنهاء لعملية تركيب البروتين وليس على أنهما أرجنين. وبالنتيجة فإن الميتوكوندريا لاتتطلب سوى 22 جزيئة tRNA لقراءة شيفرتها الوراثية في حين أن جملة الترجمة السيتوبلاسمية تتطلب 31 جزئية من الـ tRNA. ومع ملاحظة هذا الاستثناء يمكن القول بأن الروامز الوراثية عامة.

يختلف تواتر استعمال رامزة الحمض الأميني نفسه على نحو واسع بين الأنواع المختلفة وكذلك بين النسج المختلفة في النوع نفسه. وقد أصبحت جداول استعمال الروامز متوافرة بشكل أكبر مع تزايد عدد الجينات التي تم تعين تتابعها، ولهذا أهمية بالغة لأن الباحثين غالباً ما يعتمدون على التسلسل الأولي لجزء من البروتين لتحديد بنية الـ mRNA وذلك بهدف اصطناع مسبار قليل النيكلوتيدات واستعماله في انتساخ DNAمؤشب. وفيما يلي الملامح الرئيسية للشيفرة الوراثية:

- منتكسة
- واضحة

- غير متراكبة
- غير متقطعة
- عامة

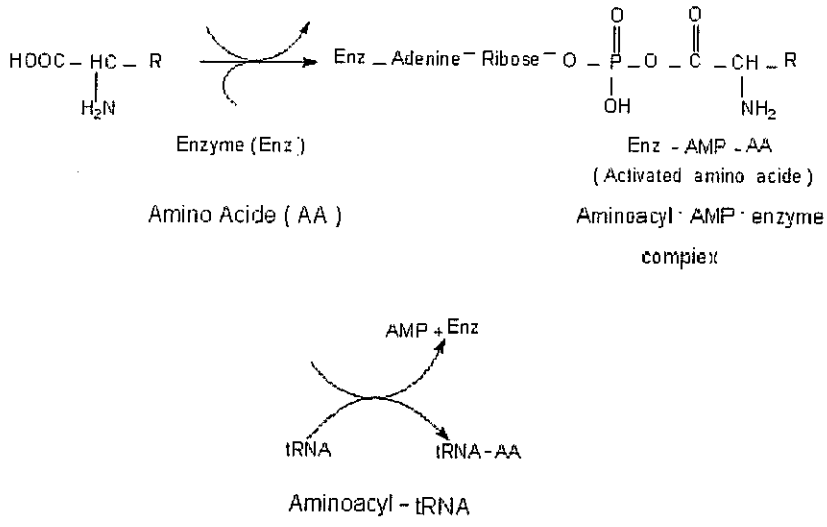
- يوجد على الأقل نوع واحد من الـ tRNA لكل حمض من الحموض الأمينية العشرين

تمتلك جزيئات الـ tRNA المختلفة وظائف وبنى ثلاثية الأبعاد متشابهه إلى حد كبير. وتتطلب وظيفة جزيئات الـ tRNA تحميلها بالحمض الأميني النوعي الموافق لكل منها.

وبسبب عدم تواجد ألفة بين الحموض النووية والمجموعات الوظيفية النوعية للحموض الأمينية فلابد من توفر وسيط بروتيني مناسب يقوم بالتعرف على كل من الـ tRNA النوعي والحمض الموافق. لذلك تتطلب هذه العملية توفر 20 إنزيم نوعي على الأقل يتواسط عملية ربط الحموض الأمينية العشرين بالـ tRNA الموافقة لها. إن عملية التعرف والارتباط (التحميل) تتم في خطوتين وذلك بواسطة أنزيم نوعي لكل حمض من الحموض الأمينية العشرين. تدعى هذه الأنزيمات بالإنزيمات الصانعة للأمينو أسيل aminoacyl-tRNA synthetases (tRNA). حيث يتم في البداية تشكيل معقد وسطي مفعل من الأمينو أسيل والـ AMP (**الشكل 1**). وفي الخطوة التالية يتعرف هذا المعقد على tRNA النوعي ويربط معه الأمينو أسيل في النهاية الأدينوزينية 3' هيدروكسيل ويتحرر الـ AMP والإنزيم الذي يستعمل مرة أخرى.

ويكون لتفاعلات التحميل هذه نسبة خطأ أقل من 10^{-4} لذلك فالخطأ نادر. ويبقى الحمض الأميني متصل بالـ tRNA الموافق بواسطة رابط استري حتى تتم بلمرته في الموضع المناسب لاصطناع جزيئة البروتين.

تعد مناطق الـtRNA المشار لها في بحوث سابقة هامة الآن. حيث يساهم ذراع التيميدين- اليوريدين الكاذب- السيستيدين (TΨC) في ربط الأمينوأسيل tRNA بالسطح الريبوزومي عند موضع اصطناع البروتين، أما الذراع D فيعد ضرورياً لتعرف إنزيم aminoacyl-tRNA synthetase بالـtRNA المناسب له.



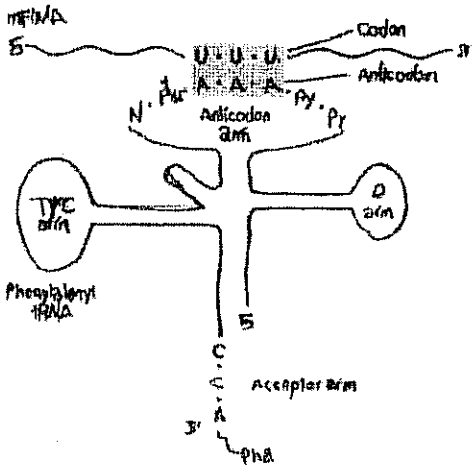
الشكل 1: تفاعل تشكل aminoacyl-tRNA بتواسط aminoacyl-tRNA synthetases

وتكون الذراع المتقبلة والمتوضعة عند النهاية الأدينوزينية '3هيدروكسيل هي مقر توضع الحمض الأميني النوعي.

تتألف منطقة مقابلة الرامزة Anticodon arm من 7 نيكلوتيدات وهي تتعرف على الرامزة الثلاثية في الـ mRNA (**الشكل 2**).

تعد الثلاثية UUU أحد روامز الفنيل آلانين ويجب أن يمتلك الـ tRNA الحامل للفنيل آلانين على الثلاثية المكملة AAA .

إن تنكس الرامزة الجينية يكون على الأغلب في النيكليوتيد الأخير من الرامزة الجينية، مما يوحي بأن التزواج بين هذا النيكليوتيد والنيكليوتيد الموافق في مقابلة الرامزة لايتبع قاعدة واطسون كريك. وهذا ما يعرف بالتمايل Wobble، أي أن تزواج الرامزة ومقابلة الرامزة يتمايل عند هذا الموضع. فعلى سبيل المثال، يمكن أن ترتبط رامزتي الأرجنين AGG، AGA بمقابلة الرامزة نفسها والحاوية على اليوراسيل في النهاية 5 (UCU). كذلك فإن الروامز الثلاثة للغليسين GGU، GGC، GGA يمكن أن تشكل زوجاً من الأسس مع مقابلة رامزة واحدة CCI حيث أن الـ I هو عبارة عن نيكليوتيد الإينوزين وهو عنصر آخر من الأسس التي تظهر في الـ tRNA.



الشكل 2: التعرف على الرامزة بواسطة مقابلة الرامزة

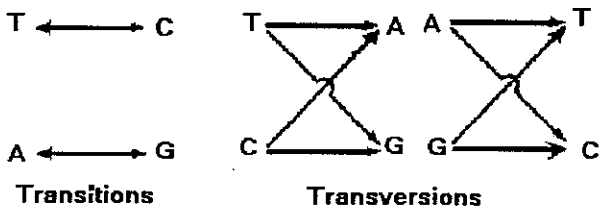
إن تعرف الـــ tRNA على الرامزة لايعتمد على الحمض الأميني المرتبط بنهايته الهيدروكسيلية 3. ولقد تم البرهان على ذلك من خلال تحميل tRNA نوعي للسيستئين بسيستئين موسوم إشعاعياً، وبعد ذلك تم إتباع مجموعة من الطرق الكيميائية لاستبدال السيستئين بالآلانين وذلك دون حدوث أي تغير على مقابلة الرامزة. وعندما استعمل هذا الأخير في ترجمة الـــ mRNA الخاص بالهيموغلوبين، دخل الآلانين الموسوم إشعاعياً موضع السيستئين في جزيء بروتين الهيموغلوبين.

- تظهر الطفرات عندما تحدث تغيرات في سلسلة النيكليوتيدات

رغم أن التغير الأولي لا يحدث في الطاق المرصاف من جزيء الـــ DNA المضاعف، إلا أن جزئيات الـــ DNA البنت الناتجة قد تعاني من طفرات تتكدس وتظهر فيما بعد في مجموعة هذه الكائنات الحية.

- تحدث بعض الطفرات نتيجة استبدال للأسس

إن التغيرات التي تحدث في أساس واحد تعرف باسم الطفرات النقطية Point mutations وهي إما انتقالية transition أو استبدالية transversion. ففي الحالة الأولى يتغير أساس بيريميديني ما إلى أساس بيريميديني آخر أو يتغير أساس بوريني ما إلى أساس بوريني آخر. أما الاستبدال فيتم بتحول الأساس البوريني إلى أحد الأسس البيريميدينة أو بالعكس (**الشكل 3**).



الشكل 3: طريقة حدوث الطفرات الانتقالية والاستبدالية

عند انتساخ السلسلة النيكليوتيدية لجين حاوي على الطفرة إلى جزئية RNA فإن هذه الجزيئة سوف تحدث تغيراً في الأسس المتممة عند هذا الموضع.

إن تغير الأسس المفردة في جزيئة الـ mRNA قد يكون له أحد التأثيرات التالية وذلك عند ترجمته إلى بروتين:

1- قد لايكون هنالك أي تأثير قابل للكشف Detectable effect وذلك بسبب تنكس الروامز. ويكون ذلك أكثر احتمالاً عندما يحدث التغيير في الأساس الثالث في الرامزة. وبسبب ظاهرة التمايل فإن عملية الترجمة تكون قليلة التأثر بالتغير الذي يحدث في النيكليوتيد الثالث من الرامزة.

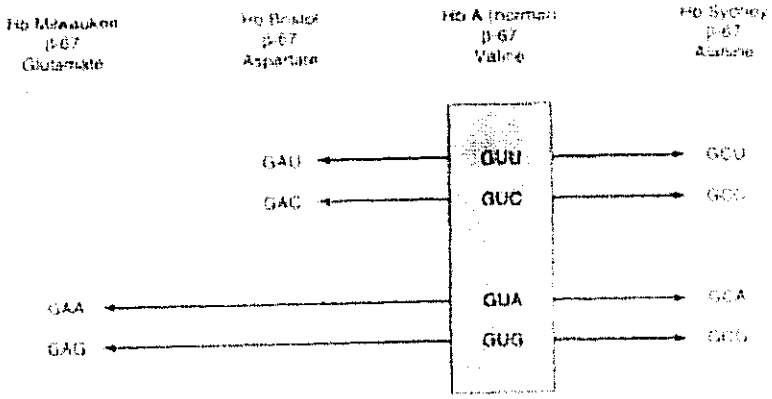
2- قد يحدث تأثير مغلوط المعنى Missense effect يؤدي إلى دخول حمض أميني مختلف إلى الموضع الموافق في جزيء البروتين. وتبعاً لموقع هذا الحمض الأميني الخاطىء في جزيء البروتين فقد يكون مقبولاً أو مقبولاً جزئياً أو غير مقبول بالنسبة لوظيفة هذا الجزيء البروتيني. وبتفحص دقيق للرامزة الجينية يمكن التأكد من أن معظم تغيرات الأسس المفردة تحدث نتيجة استبدال حمض أميني بآخر يملك مجموعة وظيفية مشابهة. وتعتبر هذه آلية فعالية لتجنب حدوث تغيرات ضارة بالخواص الفيزيائية لجزيء البروتين.

إذا كان الخطأ الحاصل ذو تأثير مقبول على وظيفة البروتين، لايمكن عندها تمييز هذه الجزيئة عن الجزيئة الطبيعية. أما إذا كان الخطأ ذو تأثير مقبول جزئياً فإن الجزيئة الناتجة تملك وظيفة جزيئة لكنها شاذة. وأخيراً إذا الخطأ الحاصل ذو تأثير غير مقبول فإن الجزيئة الناتجة تكون غير قادرة على القيام بوظيفتها الاعتيادية.

3- قد تظهر فيما بعد رواميز مبهمة Nonsense codon تؤدي إلى إنهاء مبكر premature termination لدخول الحموض الأمينية في تركيب السلسلة الببتيدية وبالتالي إنتاج شدفة فقط من جزيء لبروتين الأساسي. وبذلك يكون احتمال أن هذه الشدفة من السلسلة البروتينية الأساسية غير قادرة على إنجاز وظيفتها الأساسية كبيراً.

- يبين الهيموغلوبين تأثير تغير الأسس المفردة في الجينات البنيوية

لايكون لبعض الطفرات تأثير واضح. ولإظهار تأثير تغيرات الأسس المفردة ينبغي إجراء دراسة لسلسلة نيكليوتيدات الـ mRNA أو الجينات البنيوية للهيموغلوبين وذلك لعدد كبير من الأشخاص سويي الهيموغلوبين. يمكن من خلال ذلك ملاحظة أن رامزة الفالين مثلاً في الموقع 67 من السلسلة β للهيموغلوبين لاتكون متماثلة عند كافة الأشخاص الذين يبدون ظاهرياً سلسلة β سوية، حيث يتوضع حمض الأسبارتيك في نفس الموقع (تغير استبدالي) في هيموغلوبين Bristol وأيضاً نذكر هيموغلوبين Sydney الذي يحوي على الآلانين في الموقع 67 (تغير انتقالي)، ولتوضيح التغير المفرد للأسس الذي حدث في كل حالة من الحالات السابقة يمكن رسم المخطط التالي:



- استبدل الحموض الأمينية يؤدي إلى طفرات مغلوطة المعنى

1- **الطفرات المغلوطة المعنى المقبولة:** وكمثال عنها في الشكل 4، حيث أن الطفرة حدثت هنا في الجين البنيوي للسلسلة β من الهيموغلوبين مع بقاء الشخص سليماً ظاهرياً وللكشف عن ذلك يمكن استعمال الرحلان الكهربائي. وكمثال نذكر

هيموغلوبين Hikari حيث حل الأسبارجين محل الليزين في الموقع 61 من السلسلة β، وإن هذا التغير لايؤثر على الوظائف الطبيعية للسلسلة β في الهيموغلوبين.

2- **الطفرات مغلوطة المعنى والمقلوبة جزئياً:** حيث يعتبر الهيموغلوبين S (الهيموغلوبين المنجلي) هو أفضل مثال يذكر عنها **(الشكل 4 في الوسط)**، حيث يحل الفالين محل حمض الغلوتاميك في الموقع 6. وتؤدي هذه الطفرة إلى إعاقة الوظيفة الطبيعية للهيموغلوبين والإصابة بفقر الدم المنجلي وذلك عندما يكون الجين المصاب متواجد في حالة متماثلة اللواقح Homozygous state ويعد هذا التغير مقبولاً جزئياً وذلك لأن الهيموغلوبين S قادر على ربط وتحرير الأوكسجين رغم أن ذلك يتم بصورة شاذة حيث يترسب الهيموغلوبين عند نقص الأكسجة.

3- **الطفرات مغلوطة المعنى والغير مقبولة: (الشكل 4)** وتؤدي هذه الطفرة إلى تكوين هيموغلوبين غير وظيفي. وكمثال نذكر طفرة الهيموغلوبين M والتي تعرف باسم هيموغلوبين Boston وهي طفرة تحدث على السلسلة α من الهيموغلوبين مسببة أكسدة الحديدي إلى حديد مشكلة ميتهيموغلوبين غير قادر على نقل الأكسجين.

	MOLECULE PROTEIQUE	ACIDE AMINE	CODONS
FAUX – SENS ACCCEPTABLE	Hb A .β chain ↓ Hb HIKARI ,β CHAINA	61 LYSINE ↓ ASPARAGINE	AAA or AAG ↓ ↓ AAU or AAC
FAUX – SENS PARTIELLEMENT	Hb A .β chain ↓ Hb S , CHAINE β	6 GLUTAMATE ↓ VALINE	GAA or GAG ↓ ↓ GAU or GUG
FAUX – SENS INACCEPTABLE	Hb A .α chain ↓ HbM(BOSTON), CHAIN α	58 HISTIDINE ↓ TYROSINE	GAU or CAC ↓ ↓ UAU or UAC

الشكل 4 :تشكل الطفرات مغلوطة المعنى والمقبولة جزئياً

- تحدث طفرات انزياح إطار القراءة نتيجة حذف أو دخول نيكليوتيد إلى الـ DNA مما يؤدي إلى اصطناع أشكال متغيرة من الـ mRNA

إن حذف نيكليوتيد مفرد من الطاق المرصاف للجين يؤدي إلى تغير القراءة خلال ترجمة الـ mRNA المنتسخ عنه إلى بروتين، وذلك لأن الآلية المسؤولة عن الترجمة لايمكنها التعرف على الأساس المفقود وتتابع الترجمة دون تقطع مما يؤدي إلى تغير كبير في سلسلة الحموض الأمينية المكونة لجزيئة البروتين ابتداءً من موضع حدوث الحذف (**المثال 1 من الشكل 5**) ولا يتوقف الخلل هنا بل قد يسبب هذا الحذف ظهور رامزة مبهمة تؤدي إلى توقف عملية الترجمة قبل أوانها وبالتالي تشكيل بروتين قصير.

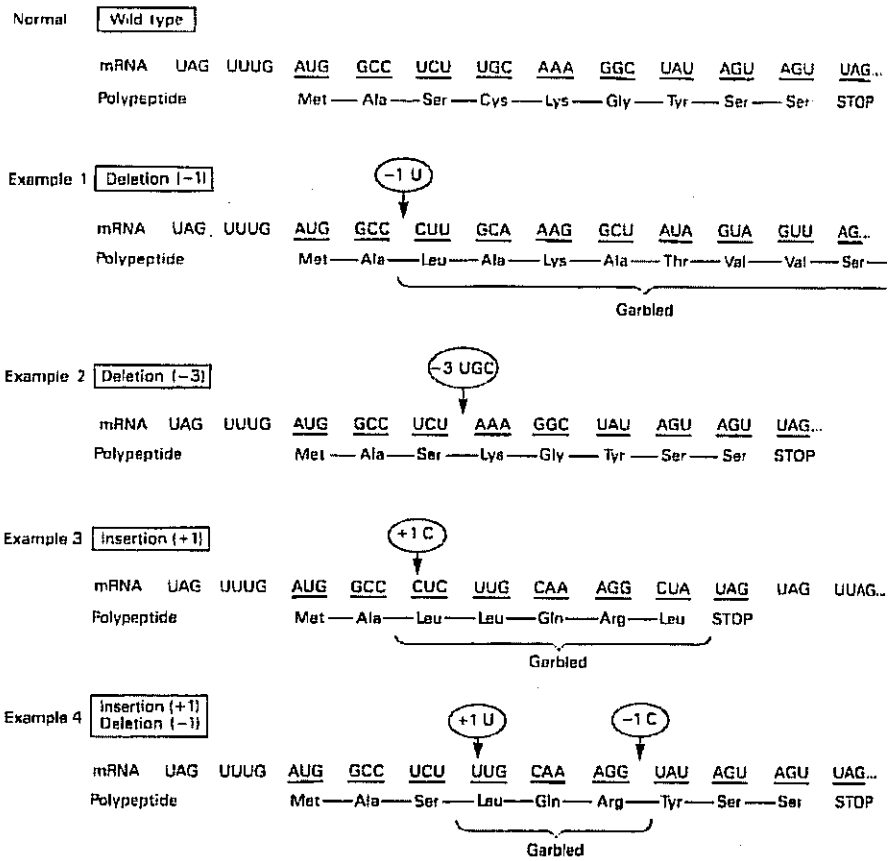
أما إذا تم حذف ثلاثية نيكليوتيدية كاملة أو عدة ثلاثيات فإن البروتين الناتج عن ترجمة الـ mRNA السابق سيعاني من نقص في عدد الحموض الأمينية المكونة له بما يساوي عدد الثلاثيات النيكليوتيدية المحذوفة (**المثال 2 من الشكل 5**).

أما إذا تم حذف نيكليوتيد واحد أو اثنان قبل الرامزة المبهمة أو تم الحذف ضمن الرامزة المبهمة نفسها فإن ترجمة البروتين ستصاب بخلل كبير ولن تتوقف حتى ظهور رامزة إنهاء أخرى (**المثال 1 من الشكل 5**)

كما يؤدي دخول ثلاثية نيكليوتيدية واحدة أو أكثر في الجين إلى نفس الخلل السابق الناجم عن حذف ثلاثية نيكليوتيدية واحدة أو أكثر حيث ينتج عن هذا الدخول حدوث خلل في البروتين الناتج عن الترجمة كما قد يؤدي إلى ظهور رامزة إنهاء عند موضع دخول الثلاثية أو بعيداً عنها. قد تؤدي عملية الحذف التي قد تحصل بعد الدخول إلى إصلاح الخلل الناتج والعكس بالعكس (**المثال 4 من الشكل 5**). حيث تؤدي ترجمة الـ mRNA في هذه الحالة إلى ظهور تسلسل خاطىء للحموض الأمينية بين موضعي الدخول والحذف وفيما عدا ذلك يكون تسلسل الحموض الأمينية صحيحاً.

يمكن من خلال ذلك أن نتصور أن حدوث أكثر من عملية حذف ودخول في جين واحد سيؤدي إلى تشكيل بروتين يحوي تسلسلات صحيحة للحموض الأمينية تخلل التسلسلات الخاطئة الناجمة عن الطفرات السابقة، وقد تم إيضاح هذه الظاهرة من

خلال الدراسات التي تم إجراؤها على عاثيات الجراثيم T4 والتي بينت أن إطار القراءة ثلاثي Triplet.



الشكل 5:تغير اطار قراءة التسلسل النيكليوتيدي نتيجة حدوث الطفرات

- تـنقص الطفـرات المثبطـة Suppressor mutations مـن تـأثير الطفـرات مغلوطـة المعنـى Missense mutations والطفـرات المبهمـة Nonsense mutations وطفرات إزاحة إطار القراءة Frame shift mutations

تعتمد الدراسة السابقة للنواتج البروتينية الشاذة على وجود جزيئات سوية من الـــtRNA. ولكن وجد أن طليعيات النوى وحقيقيات النوى الدنيا قد تملك جزيئات tRNA ذات وظائف شاذة ناجمة عن حدوث بعض الطفرات. بعض هذه الجزيئات الشاذة من الـــ tRNA تكون قادرة على إلغاء تأثير الطفرات التي تصيب الجينات

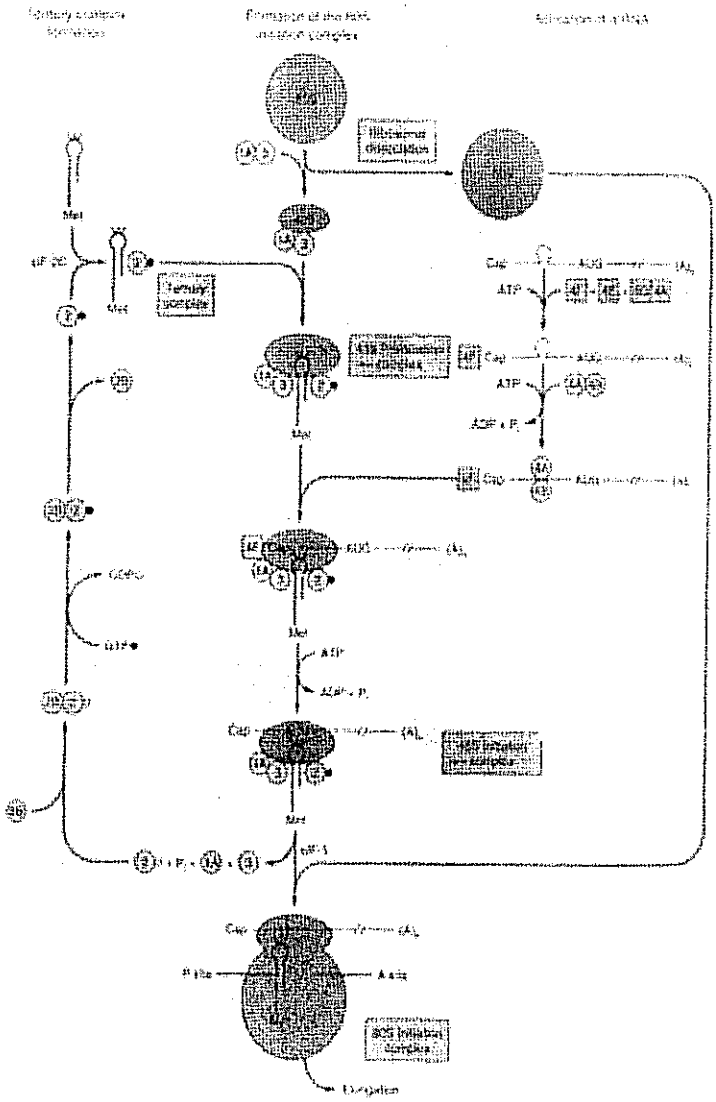
البنيوية. تنتج جزيئات الـــ tRNA المثبطة هذه نتيجة تغيرات في منطقة مقابلة الرامزة وهي قادرة على تثبيط الطفرات مغلوطة المعنى والطفرات المبهمة وطفرات إزاحة إطار القراءة. وبما أن جزيئات الـــ tRNA المثبطة غير قادرة على التمييز بين الرامز الطبيعية وبين الرامز الناجمة عن حدوث طفرات في الجين لذلك فإن وجودها في الخلية ينقص من مدة حياة هذه الخلية. فعلى سبيل المثال، يمكن لجزيئات الـــ tRNA المثبطة المبهمة أن تثبط إشارات الإنهاء الطبيعية وتسمح بذلك للقراءة أن تستمر رغم أن ذلك لا يكون مرغوباً. كما يمكن لجزيئات tRNA المثبطة المزيحة للإطار أن تقرأ رامزة طبيعية بالإضافة لقراءة رامزة أخرى مقابلة Juxtaposed codon مما يؤدي لإزاحة إطار القراءة بينما لايكون ذلك مرغوباً. أخيراً يجب أن نذكر أن مثل هذه الجزيئات من الـــ tRNA المثبطة يمكن أن تتواجد في الثدييات.

- يمكن تقسيم تركيب البروتين إلى ثلاثة خطوات رئيسية : البدء والتطويل والإنهاء

تعتبر الريبوزومات مكان توضع سلسلة الـــ mRNA لتترجم إلى تسلسل الحموض الأمينية الموافق. تبدأ عملية الترجمة بالقرب من النهاية 5 مؤدية بذلك إلى تشكيل النهاية الأمينية للبروتين وتستمر القراءة حتى النهاية 3 حيث يتم تشكيل النهاية الكربوكسيلية، ويكون مفهوم القطبية واضحاً مرة أخرى. وكما تم شرحه في أبحاث سابقة فإن انتساخ الجين إلى الـــ mRNA الموافق يؤدي إلى تشكيل النهاية 5 أولاً. وفي طليعيات النوى يسمح ذلك ببدأ عملية ترجمة الـــ mRNA قبل انتهاء عملية الانتساخ، أما في حقيقيات النوى فإن عملية الانتساخ تتم في النواة بينما تتم عملية الترجمة في السيتوبلاسما وهذا ما يحول دون القيام بهاتين العمليتين في آن واحد ويسمح بذلك للنسخة الأولية hnRNA أن تتحول إلى النسخة النهائية mRNA.

تتضمن عملية البدء تشكيل مجموعة من معقدات البروتين مع RNA **(الشكل6)** تبدأ عملية البدء باختيار جزيئة الـــ mRNA التي ستتم ترجمتها ومن ثم تتوضع هذه الجزيئة على الريبوزوم ويكشف هذا الريبوزوم عن إطار القراءة المناسب وتنطلق عملية الترجمة. تتضمن هذه العملية وجود كل من tRNA وrRNA و mRNA وتوفر

عشرة عوامل بدء خاصة بحقيقيات النوى على الأقل (eIFs) Eukaryotic initiation factors، ويكون لبعض هذه العوامل العديد من تحت الوحدات (من 3 إلى 8). كما تتطلب هذه العملية توفر كل من الـ GTP والـ ATP والحموض الأمينية.



الشكل 6: مخطط توضيحي لمرحلة البدء من عملية الترجمة

ويمكن تقسيم مرحلة البدء إلى أربعة خطوات رئيسية:

1- افتراق تحت وحدتي الريبوزوم (40S و60S) عن بعضهما البعض.

2- تشكيل معقد ثلاثي من met_tRNA و GTP و Eif-2 وارتباطه بتحت الوحدة 40S لتشكيل ما يعرف بمعقد قبل البدء 43S Preinitiation complex.

3- ارتباط الـ mRNA بالمعقد السابق لتشكيل معقد البدء 48S.

4- ارتباط المعقد السابق بتحت الوحدة 60S لتشكيل معقد البدء 80S.

A. **افتراق وحدتي الريبوزوم:** مباشرة بعد افتراق الوحدتين يرتبط عاملاً البدء eIF و eIF 1A بتحت الوحدة 40S وهذا يؤخر عودة ارتباطها بتحت الوحدة 60S ويسمح بذلك لعوامل بدء أخرى أن ترتبط بها.

B. **تشكيل معقد قبل البدء 43S:** تبدأ هذه المرحلة بالارتباط بين الـ GTP وعامل البدء eIF-2 ، يرتبط هذا المعقد فيما بعد بالـ met_tRNA الذي سيرتبط فيما بعد برامزة البدء AUG. هنالك نوعان من الـ tRNA الخاص بالميتيونين، إحداها يحمل الميتيونين الخاص برامزة البدء والآخر يحمل الميتيونين الخاص بالرامزات الداخلية ولكل منها متوالية نيكليوتيدية مختلفة. يرتبط هذا المعقد الثلاثي فيما بعد بتحت الوحدة 40S ليشكل معقد قبل البدء 43S الثابت من خلال ارتباطه بعوامل البدء eIF-3 و eIF-1A.

يعد الـ eIF-2 في حقيقيات النوى أحد عاملي التحكم في بداية اصطناع البروتين.

يتألف هذا العامل من ثلاثة وحدات هي α و β و χ . يكون الـ eIF-2α مفسفر على السيرين 51 بثلاثة بروتينات كيناز مختلفة HCR و PKP و GCN2 تتنشط عندما تعاني العضوية وبالتالي الخلايا من ضغط نفسي Stress وعندما تكون الطاقة المصروفة لتركيب البروتين مؤذية. ويحدث ذلك في الحالات التالية: الإصابات الفيروسية، فرط الحلولية Hyperosmolality، والصدمة الحرارية. يرتبط الـ eIF-2α المفسفر ارتباطاً قوياً بالبروتين المعيد لحلقة الـ GTP-GDP أي eIF-2β مما يمنع تشكيل معقد قبل البدء 43S وبالتالي تتوقف عملية اصطناع البروتين.

C. **تشكيل معقد البدء 48S:** تملك النهاية 5 لمعظم الـ mRNA في حقيقيات النوى قبعة من الميتيل غوانوزين ثلاثي الفوسفات. تسهل هذه القبعة ارتباط الـ mRNA مع العقد 43S.

يتألف عامل البدء eIF-F(4F) من اجتماع كل من eIF-4E وeIF-4G(4G) وeIF-4A(4A). يرتبط هذا العامل بالقبعة من خلال البروتين 4E، بعد ذلك يرتبط كل من eIF-4A(4A) وeIF-4B(4B) ويؤدي هذا الارتباط إلى إرجاع البنية الثانوية للمعقد عند نهاية 5 للـ mRNA وذلك من خلال الـ ATPase والـ ATP المعتمد على الهليكاز. يتطلب ارتباط mRNA مع المعقد 43S لتشكيل المعقد 48S حلمهة ATP. يعد العامل 4F وتربط هذا المعقد بتحت الوحدة 40S.

بعد الارتباط المعقد 43S مع قبعة الـ mRNA وإرجاع البنية الثانوية بالقرب من النهاية 5 يقوم المعقد بإجراء مسح للـ mRNA لإيجاد رامزة البدء المناسبة. عادة تكون هذه الرامزة هي عبارة عن AUG ولمن رامزة البدء الدقيقة تم وصفها من خلال مايعرف بمتوالية كوزاك Kozak sequences التي تحيط بالرامزة AUG.

-3 -1 +4

GCCA/GCCAUGG

وأفضل شيٌ هو وجود بورين في الموضع -3 و+4 نسبة للرامزة AUG.

D. تشكيل معقد البدء 80S: إن ارتباط تحت الوحدة 60S بالمعقد 43S يتضمن حلمهة الـGTP المرتبط بالـ eIF-2 بواسطة الـ eIF-5. ينتج عن هذا تحرير عوامل البدء_المرتبطة بالمعقد 48S (تعود هذه العوامل لتدخل في حلقة الاصطناع مرة أخرى وكما ينتج عن ذلك أيضاً ارتباط سريع بين تحت الوحدتين 40S و60S لتشكيل الربيوزوم 80S. في هذه المرحلة يكون الـ met-tRNA في الموضع P على الريبوزوم الذي أصبح جاهزاً لبدء مرحلة الإطالة Elongation .

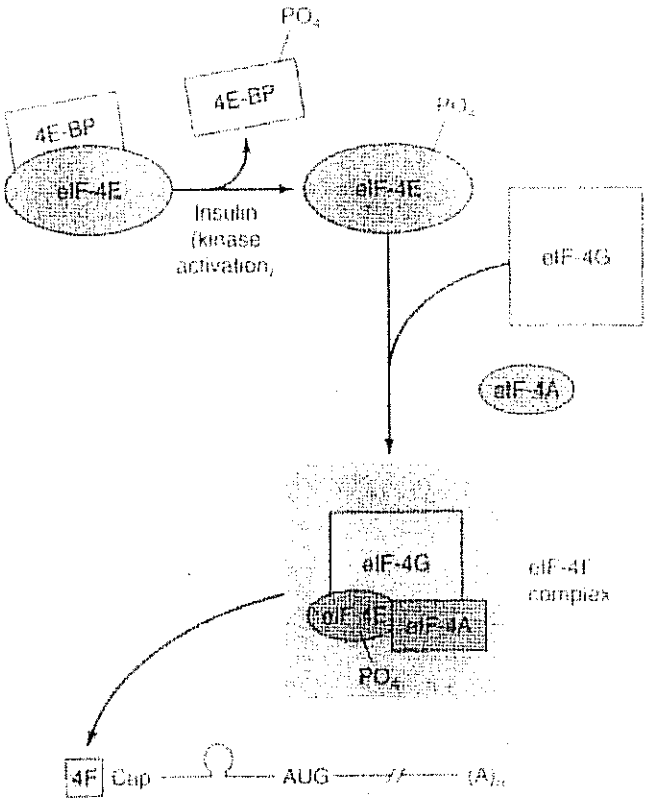
- إن تنظيم العامل eIF-4E يتحكم في معدل البدء

يعد المعقد 4F بشكل خاص هاماً جداً في التحكم في معدل ترجمة البروتين. وكما تم شرحه سابقاً فإن هذا المعقد يتألف من:

1- 4E الذي يرتبط بالقبعة m^7G عند النهاية 5 من الـ mRNA .

2- 4G الذي يعمل كبروتين هيكلي. وبالإضافة إلى دور الـ 4G في ربط الـ 4E فإنه يقوم أيضاً بالارتباط بالعامل eIF-3 الذي يقوم بربط المعقد بتحت الوحدة

40S. كما يرتبط الـــ 4A مع 4B وهو معقد ATPase–helicase الذي يساعد على فك التفاف الـــ RNA (**الشكل 7**).



الشكل 7: تنشيط الـeIF-4E بواسطة الأنسولين وتشكيل العامل eIF-4F الرابط للقبعة

لقد تم توضيح معقد 4F-قبعة mRNA بالشكل 6. يتألف المعقد 4F من كل من eIF-4E(4E) وeIF-4A وeIF-4G. يكون العامل 4G غير فعال عندما يرتبط بإحدى بروتينات الارتباط (4E-BPS). لكن بتنشيط بروتين كيناز السيرين في طريق الـــ mTOR وينجم عن ذلك فسفرة الـــ 4E-BP مما يسمح لها بالافتراق عن الـــ 4E الذي يشكل المعقد 4F ويرتبط بقبعة الـــ mRNA. تقوم ببتيدات النمو أيضاً بفسفرة الـــ 4E عن طريق تنشيط مكون طريق الـــ MAP كيناز. يرتبط الـــ 4E المفسفر مع القبعة أكبر من ارتباط الـــ 4E غير المفسفر.

يعد الـ 4E مسؤولاً عن التعرف بنية قبعة الـ mRNA وتحدد هذه الخطوة معدل عملية الترجمة. وتنظم هذه العملية على مستويين، حيث يقوم الأنسولين وعوامل النمو المولدة للانقسام على فسفرة الـ 4E في موضع السيرين 209 أو التريونين 210. يكون الـ 4E المفسفر أشد ألفة من للارتباط بالقبعة وهذا يعزز معدل البدء. ويبدو أن أحد المكونات طريق الـ MAP كيناز يتدخل في عملية الفسفرة السابقة الذكر.

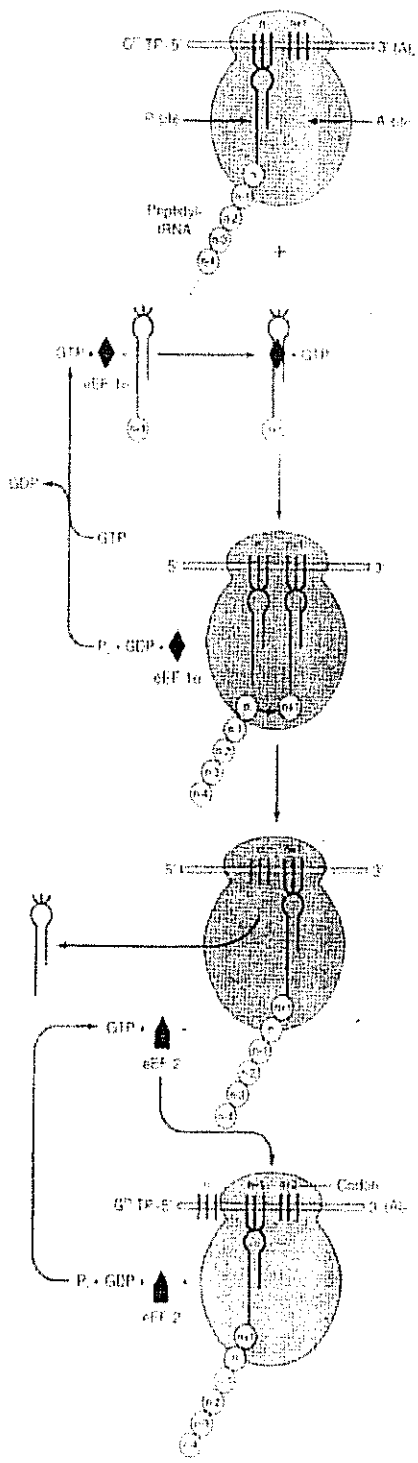
كما تنظم فعالية الـ 4E بطريقة أخرى تتضمن أيضاً حدوث عملية فسفرة. لقد تم حديثاً اكتشاف مجموعة من البروتينات ترتبط بالـ 4E وتعطله، وهي تشمل مركب الـ 4E-BPI (BP1 وهو يعرف أيضاً باسم PHAS-1) ومركبين آخرين شديداً الارتباط ببعضهما البعض هما 4E- BP2 و 4E-BP3. يرتبط الـ BP1 بشدة بالـ 4E وهذا يمنع الـ 4E من الارتباط مع الـ 4G (لتشكيل الـ 4F)، وبما أن هذا التداخل ضروري لارتباط الـ 4F مع تحت الوحدة 40S ووضع هذا المعقد بشكله الصحيح على قبعة الـ mRNA لذلك يمكن القول بأن الـ BP1 يثبط بدء عملية الترجمة.

يقوم الأنسولين وعوامل النمو الأخرى بفسفرة الـ BP1 في خمسة مواضع متميزة، يؤدي ذلك إلى افتراق الـ BP1 عن الـ 4E ولايمكن أن يرتبط من جديد حتى يتم انتزاع كامل الفوسفور المرتبط. وحتى الآن لم يتم تحديد البروتين كيناز المسؤول عن ذلك ولكن يعتقد بأنه مختلف عن ذلك الذي يقوم بفسفرة الـ 4E. قد يكون الـ mTOR هو بنفسه المسؤول عن ذلك في الثدييات. إن تم شرحه يفسر دور الأنسولين في زيادة معدل تركيب البروتين في الكبد والنسج الدهنية والعضلات.

- تعد عملية التطويل مرحلة متعددة الخطوات **(الشكل 8)**.

تعد عملية التطويل مرحلة حلقية تشمل سبعة خطوات تتواسطها بروتينات تدعى عوامل الإطالة (Ef). هذه المراحل هي:

- ارتباط الأمينو أسيل tRNA بالموقع A.
- تشكيل الرابطة الببتيدية.
- إزاحة الـ mRNA على طول الريبوزوم (Translocation).



الشكل 8: مخطط توضيحي لمرحلة الإطالة.
تمثل الدوائر الصغيرة ثمالات الحموض الأمينية
في جزيء البروتين المتشكل حديثاً.
وقد تم تمثيل موقعي الببتيديل tRNA.
والأمينو أسيل tRNA
بالرمزين P وA على الترتيب

A. **ارتباط الأمينو أسيل tRNA بالموقع A:** يكون الموقع A (موقع الأمينو أسيل أو موقع الاستقبال) شاغراً وذلك في الريبوزوم 80S المتشكل. ويتطلب ارتباط الأمينو أسيل tRNA بالموقع A وجود الرامزة الموافقة. يشكل عامل البدء EF-1α معقداً مع الـ GTP والأمينو أسيل، ما يسمح للأمينو أسيل بالدخول إلى الموقع A وبذلك يتحرر الـ EF-1α-GDP والفوسفات. وكما هو موضح بالشكل 8 يتحول الـ EF-1α-GDP إلى eEF-1α-GTP بمساعدة عوامل بروتينية منحلة أخرى GTP .

B. **تشكيل الرابطة الببتيدية:** تقوم المجموعة الأمينية a للأمينو RNA الموجود في الموقع A بهجوم نيكليوفيلي على المجموعة الكربوكسيلية المؤسترة للببتيديل tRNA الموجود في الموقع P (الموقع الببتيدي أو البولي ببتيدي). في البدء يكون هذا الموقع مشغولاً بالأمينو

أسيل tRNA الحامل للميتيونين , يتواسط هذه العملية ببتيديل ترانسفيراز مكون من RNA28S وتحت الوحدة الريبوزومية 60S . هذا مثال آخر على النشاط الإنزيمي للريبوزوم يشير أيضاً إلى الدور المباشر والهام للـ RNA في عملية اصطناع البروتين (الجدول 2). وبما أن الحمض الأميني في الأمينو أسيل tRNA يكون منشطاً فلا داعي لطاقة إضافية لإتمام هذا التفاعل. وتؤدي هذه العملية في آخر المطاف إلى ارتباط السلسلة الببتيدية المتنامية بالـ tRNA الموجود في الموقع A.

- الحقائق التي تبرهن على دور الـ rRNA كببتيديل ترانسفيراز

- يمكن للريبوزوم أن يشكل روابط ببتيدية حتى عندما يكون البروتين مزالاً أو معطلاً.
- تكون بعض الأجزاء من الـrRNA محفوظة بشدة في كل الأنواع.
- تكون هذه الأجزاء المحفوظة على سطح جزيئة الـ RNA.
- يمكن للـ RNA أن يلعب دور الوسيط.
- إن الطفرات التي تؤدي إلى مقاومة الصادات الحيوية على مستوى تركيب البروتين تحصل في مستوى الـ rRNA أكثر من حدوثها على المكونات البروتينية الأخرى للريبوزم.

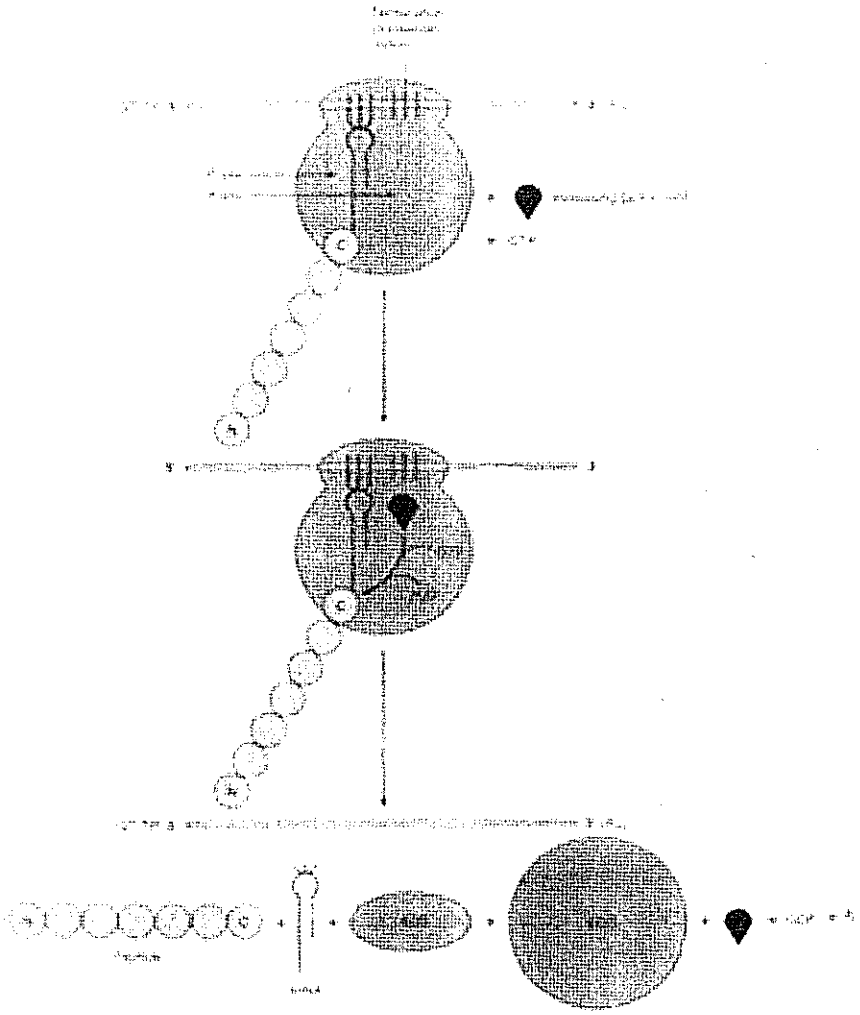
C. **إزاحة الـ mRNA على طول الريبوزوم** : عند نزع جزيء الببتيديل من الـ tRNA في الموقع P يبتعد الـ tRNA بسرعة عن هذا الموقع يكون كل من عامل الإطالة EF-2 والـ GTP مسؤولان عن إزاحة الببتيديل tRNA المتشكل حديثاً من الموقع A إلى الموقع P الفارغ. يحلمه الـ GTP اللازم لعامل البدء إلى GDP وفوسفات خلال عملية الإزاحة. إن عملية الإزاحة هذه تجعل الموقع فارغاً مستعداً لاستقبال أمينو أسيل tRNA جديد وفقاً للرامزة المتواجدة على طول الـ mRNA وبالتالي تستمر عملية الإطالة. يتطلب تحميل الـ tRNA بجزيء أمينو أسيل جديد حلمهة الـ ATP إلى AMP وهذا يعادل حلمهة جزيئتين من الـ ATP إلى AMP وهذا يعادل حلمهة جزيئتين من الـ ATP إلى جزيئتين من الـ ADP والفوسفات. كما ينجم عن دخول الأمينو أسيل tRNA إلى الموقع A حلمهة الـ GTP إلى GDP. أما إزاحة الببتيديل tRNA المتشكل حديثاً من الموقع A إلى الموقع P فهي

تؤدي إلى حلمهة الـ GTP إلى GDP وفوسفات. وبالتالي فإن الطاقة اللازمة لتشكيل رابط ببتيدي واحد تأتي من حلمهة ما يعادل جزيئين من الـ ATP إلى ADP وجزيئين من الـ GDP إلى GDP أي ما يكافيء حلمهة أربعة روابط فوسفاتية عالية الطاقة. يمكن للريبوزوم في حقيقيات النوى أن يربط ستة حموض أمينية مع بعضها البعض في الثانية الواحدة، أما في طليعيات النوى فيمكن للريبوزوم أن يربط 18 حمضاً أمينياً في الثانية الواحدة. وهكذا فإن عملية اصطناع البروتين تتم بسرعة ودقة عاليتين حتى يتم الوصول إلى رامزة مبهمة.

- **تبدأ مرحلة الإنهاء عند الوصول إلى رامزة مبهمة (الشكل 9).**

بالمقارنة مع مرحلتي البدء والإنهاء عملية بسيطة نسبياً. بعد سلسلة من عمليات الإطالة تؤدي في نهايتها إلى بلمرة عدد من الحموض الأمينية النوعية في جزيء بروتيني، يتم الوصول إلى رامزة مبهمة في الـ mRNA (UGA, UAG, UUA) وذلك في الموقع A. عادة لايملك الـ tRNA مقابلة رامزة موافقة للرامزة المبهمة، أما عوامل التحرير Releasing factors (RF) فهي القادرة على التعرف على رامزة الإنهاء المتوضعة في الموقع A **(الشكل 9)** يحرض عامل التحرير بمساعدة الـ GTP والبتيديل ترانسفيراز على حلمهة الرابطة بين البيتيد والـ tRNA الموجود في الموقع P. وبهذه العملية يتم دخول جزيئة ماء بدلاً من دخول حمض أميني جديد. تؤدي هذه الحلمهة إلى تحرير البروتين المصطنع والـ tRNA من الموقع P. خلال ذلك يتفارق الريبوزوم 80S إلى تحت وحدتيه 60S و40S، ثم تعاد الدورة من جديد. لذلك فعوامل التحرير هي بروتينات تحلمه رابطة البتيديل tRNA عندما تظهر مبهمة في الموقع A. يتحرر فيما بعد الـ mRNA من الريبوزوم الذي يتفارق إلى تحت وحدتيه 40S و60S ويمكن للحلقة أن تعاد من جديد.

يشار إلى حلمهة معقد ببتيديل tRNA بدخول الـ H_2O. كما يشير الحرفان C و N إلى النهايتين الأمينية والكربوكسيلية للحموض الأمينية وهذا يظهر قطبية التركيب البروتيني.



الشكل 9: مخطط توضيحي لمرحلة الإنهاء

- تجمعات الريبوزوم

يمكن للعديد من الريبوزومات أن تترجم mRNA واحد وذلك في الوقت نفسه. وبسبب حجم الريبوزوم الكبير نسبياً فهو يرتبط بالـ mRNA على طول 80 نيكليوتيد تقريباً. عندما تجتمع عدة ريبوزومات مع بعضها البعض على mRNA واحد تشكل مايعرف بالريبوزم المتعدد Polyribosome or polysome. يكون عدد الريبوزومات

المرتبط بالـ mRNA متناسباً مع طول جزيئة الـ mRNA. وإن كتلة الـ mRNA صغيرة جداً بالمقارنة حتى بكتلة ريبوزوم واحد.

يكون الريبوزوم الواحد في الثدييات قادراً على اصطناع 400 رابطة ببتيدية في الدقيقة الواحدة.

يمكن لمتعدد الريبوزوم أن يتواجد بشكل حرّ في سيتوبلاسما الخلية أو قد يكون مرتبطاً بصفائح من مادة سيتوبلاسمية غشائية هي الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية Endoplasmic reticulum. إن هذه الارتباط الأخير هو الذي يعطي الشكبة المظهر الخشن الذي يبدو واضحاً بالمجهر الالكتروني. تقذف البروتينات المصطنعة بواسطة الريبوزوم المتعدد إلى الحيز الصهريجي الواقع بين صفائح الشبكة السيتوبلاسمية ومنه يصدّر البروتين. تعلّب بعض المنتجات البروتينية للشبكة السيتوبلاسمية الخشنة بواسطة جهاز كولجي في جسيمات مولدة للإنزيمات لتصديرها فيما بعد. أما متعددات الريبوزوم الحرة فهي مسؤولة عن اصطناع البروتينات اللازمة للوظائف داخل الخلايا.

- تستطيع آليات اصطناع البروتين الاستجابة للأخطاء البيئية

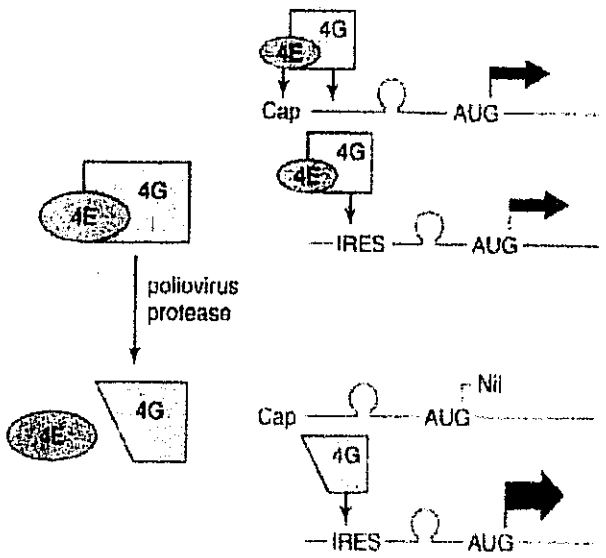
يحول الفيريتين Ferritin، وهو بروتين رابط للحديد، دون وصول الحديد المتشرد Fe^{2+} إلى مستويات سامة في الخلية. ينبه الحديد العنصري على تركيب الفيريتين على طريق تحرير بروتين سيتوبلاسمي يرتبط بمنطقة نوعية في المنطقة غير المترجمة 5 من الـ mRNA الخاص بالفيريتين، ينشط هذا الارتباط على ترجمة الـ mRNA الخاص بالفيريتين. تؤمن هذه الآلية تحكماً سريعاً بتركيب البروتين الذي يشظي الحديد الثنائي وهو جزيئة سامة للخلية إذا تجاوزت حدود معينة.

- تشارك العديد من الفيروسات الخلية المضيفة لها في التركيب البروتيني

يمكن أيضاً أن تتعدل آليات التركيب البروتيني بطرق ضارة. فالفيروسات تنسخ العمليات الخلوية للمضيف بما فيها تلك المستخدمة في اصطناع البروتين. حيث تترجم بعض أنواع الـ mRNA الفيروسي بكفاءة أكثر من تلك في الخلية المضيفة (مثل فيروس Mengo وفيروس التهاب الدماغ وعضلة القلب). أما بعض الفيروسات الأخرى مثل الفيروس الرئوي Reovirus وفيروس التهاب الفم الحويصلي Vesicular stomatitisvirus فهي تتنسخ بغزارة الـ mRNA الخاص بها ميزة تنافسية مع

mRNA الخلية المضيفة على عدد محدود من عوامل الترجمة. وبعض الفيروسات الأخرى تثبط اصطناع البروتين المضيفة بإعاقتها للارتباط بين الـ mRNA وتحت الوحدة الريبوزومية 40S.

يملك فيروس شلل الأطفال والفيروسات البيكورناوية الأخرى ميزة انتقائية بتخريبها لوظيفة المعقد 4F لصالحها. ولايكون للـ mRNA في هذه الفيروسات بنية القبعة اللازمة لتوجيه ارتباط تحت الوحدة الريبوزومية 40S وبدلاً عن ذلك تلامس تحت الوحدة 40S موقع دخول ريبوزومي داخلي (IRES) في تفاعل يتطلب وجود 4E. يملك الفيروس ميزة انتقائية بامتلاكه لبروتين يهاجم الـ 4G ويزيل النهاية الأمينية لمقر ارتباط الـ 4E. وبالتالي لايمكن للمعقد 4E+4G (4F) أن يتشكل وبالتالي لايمكن لتحت الوحدة الريبوزومية 40S أن تتجه نحو الـ mRNA الحاوي على بنية القبعة، لذا تتوقف عملية الترجمة في الخلية المضيفة. وتقوم شدفة الـ 4G بتوجيه الارتباط بين تحت الوحدة 40S والـ mRNA الحاوي على الـ IRES وبالتالي تتم ترجمة الـ mRNA الفيروسي (**الشكل 10**) كما تحرض الفيروسات على إزالة فوسفات الـ BP1 (PHAS-1) ومن ثم تنقص من الترجمة المعتمدة على القبعة (4E).



الشكل 10: تخرب الفيروسات البيكورناوية المعقد (4G.4E). هذا المعقد يوجه عادة تحت الوحدة 40S إلى الـ mRNA الحاوي على قبعة

ويكون الـ 4G لوحده قادراً على توجيه تحت الوحدة 40S إلى الـ mRNA الحاوي على الـ IRES. تكتسب بعض الفيروسات (فيروس شلل الأطفال مثلاً) ميزة انتقائية بأنها تملك بروتياز يفك الموقع الرابط للـ 4E عن النهاية الأمينية للـ 4G.هذا الـ 4G المبتور يمكنه أن يوجه تحت الوحدة 40S إلى الـ mRNA الحاوي على IRES وليس على قبعة. وتشير ثخانة الأسهم إلى معدل بدء الترجمة في كل مثال.

- تؤثر المعالجة بعد الترجمة على عمل العديد من البروتينات

تركب بعض الفيروسات الحيوانية، ولاسيما فيروس شلل الأطفال وفيروس التهاب الكبد A، بروتينات طويلة متعددة الصهاريج من جزيء mRNA طويل. تتشطر هذه الجزيئات البروتينية لاحقاً عند مواضع نوعية لتأمين عدد من البروتينات النوعية اللازمة للوظيفة الفيروسية. في الخلايا الحيوانية، تصطنع الكثير من البروتينات من مرصاف الـ RNA كجزيء أولي تجرى عليه فيما بعد مجموعة من التحولات لكي يصبح جزيئاً بروتينياً فعالاً ويعد الأنسولين نمطاً أولياً وهو جزيئة بروتينية منخفضة الوزن الجزيئي تملك سلسلتين متعددتي الببتيد مع روابط ثنائية السلفيد بين وداخل السلاسل. يتم اصطناع هذه الجزيئة مفردة أولية تعرف باسم هرمون طليعي Prohormone تنطوي فيما بعد لتسمح للجسور الكبريتية بأن تتشكل. ثم يقوم بروتياز خاص بقطع الجزء الذي يصل الشدفتين ببعضهما البعض لتشكيل الأنسولين الوظيفي.

العديد من الببتيدات الأخرى تصطنع كبروتينات طليعية تعدل فيما بعد لتكتسب نشاطاً حيوياً معيناً. تشمل العديد من عمليات التحوير بعد الترجمة على النهايات الأمينية للحموض الأمينية بواسطة أمينو ببتيدار نوعي، فالكولاجين وهو بروتين وافر في الحيز خارج الخلوي في طليعيات النوى يصطنع بشكل طليعة كولاجين. تتحد فيما بعد ثلاثة جزيئات كولاجين طليعية قد لاتكون حتماً متماثلة السلسلة ولكنها تجتمع تبعاً لوجود ببتيدات نوعية ذات نهاية أمينية معينة. ثم تقوم إنزيمات معينة بإضافة جذور الهيدروكسيل والقيام بعمليات الأكسدة لثملات الحموض الأمينية النوعية ضمن جزيئات طليعة الكولاجين لتأمين روابط متصالبة من أجل المزيد من الثبات. يتم فيما بعد انشطار ذات النهاية لتشكيل المنتج النهائي وهو جزيء كولاجيني قوي، غير منحل.

هنالك العديد من عمليات التحوير التي يمكن أن تحدث على البروتينات مثـل التحـوير بالأسئلة والفسفرة وإضافة الغليكوزيل.

- تعمل العديد من الصادات الحيوية كمثبطات لاصطناع البروتين في البكتيريا

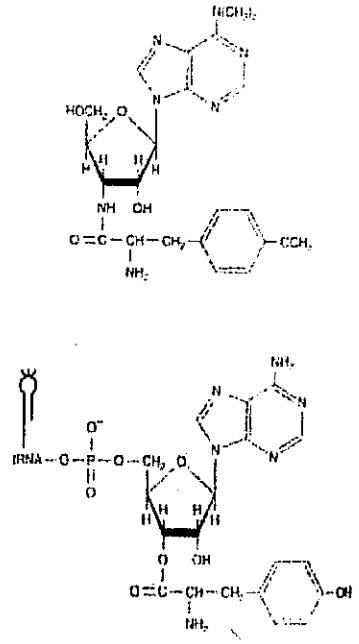
تختلف الريبوزومات في الجراثيم وفي ميتوكوندريا الخلايا حقيقيات النوى الراقية عن ريبوزومات الثدييات.

حيث يكون الريبوزوم الجرثومي أصغر (70S بدلاً من 80S) وذات متممة للـ RNA وبالتالي للجزيئة البروتينية ونوعاً ما أبسط من تلك الخاصة بالثدييات. ولقد تم الاستفادة من هذه الخاصية في مجال تحضير الصادات الحيوية لأن العديد من هذه الصادات يتدخل بشكل نوعي في بروتينات وRNAs وريبوزومات طليعية النوى وبالتالي تثبط اصطناع البروتين. ينجم عن ذلك توقف في نمو الجرثوم وبالتالي موته وإن الصادات الأكثر فعالية (تتراسيكلين، لينكومايسين، ايريترومايسين، الكلورامفنكول) لاتؤثر على ريبوزمات حقيقيات النوى وبالتالي فهي غير سامة لهذه الخلايا.

- التتراسيكلين يمنع ارتباط الأمينو أسيل tRNA بالموقع A.
- الكلورميسيتين والماكروليدات الأخرى فتعمل من خلال الارتباط بالـ 23S rRNA الذي تبين حديثاً أن له دور رئيسي في تشكيل الرابط الببتيدي من خـلال اكتـشاف دور الـ rRNA في ذلك بشكل عام.

بعض الصادات الأخرى تثبط اصطناع البروتين على كافة الريبوزومات (puromycin) أو على تلك الخاصة بحقيقيات النوى فقط (cycloheximide). يعد البيرومايسين كما هو موضح بالشكل 11 مماثلاً بنيوياً لتيروزينيل الـ tRNA. يدخل البيرومايسين إلى النهاية الكربوكسيلية لببتيد بواسطة الموقع A مما يؤدي إلى تحرر مبكر للبولي ببتيد. وبما أن البيرومايسين يعد مماثلاً بنيوياً للتيروزينيل tRNA فهو يثبط اصطناع البروتين في كل من حقيقيات وطليعيات النوى . أما السيكلوهكسيميد فهو

يثبط البيتديل ترانسفيراز في تحت الوحدة 60S في حقيقيات النوى وذلك ربما بالارتباط بمكونات الـ rRNA.



الشكل 11: التماثل البنيوي بين البيرومايسين (في الأعلى)
والجزء ذو النهاية 3 لتيروزينيل الـtRNA (في الأسفل)

الفصل الرابع

تقويض البروتينات والحموض الأمينية
Catabolism of Proteins and Amino Acids

1- مقدمة:

بعد هضم وامتصاص الحموض الأمينية القوتية يتطلب استقلاب معظم الحموض الأمينية حدثين متتاليين:

- تتطلب المرحلة الأولى من الاستقلاب إزالة زمر ألفا أمين عن طريق نقل الأمين بنزع الأمين التأكسدي لتشكيل الأمونيا والحموض ألفا كيتونية الموافقة. تفرغ نسبة من الأمونيا الحرة في البول ولكن يستخدم غالبها في اصطناع اليوريا التي تشكل كمياً الطريق الأكثر أهمية لطرح الآزوت من الجسم.
- توصف المرحلة الثانية من الاستقلاب بتحويل الهياكل الكربونية للحموض ألفا كيتونية إلى متوسطات شائعة في الاستقلاب الطاقي ، يمكن أن تستقلب هذه المركبات إلى CO_2 وماء أو غلوكوز أو حموض دسمة أو أجسام كيتونية وذلك بالسبل المركزية للاستقلاب.

2- طرق تحولات الآزوت

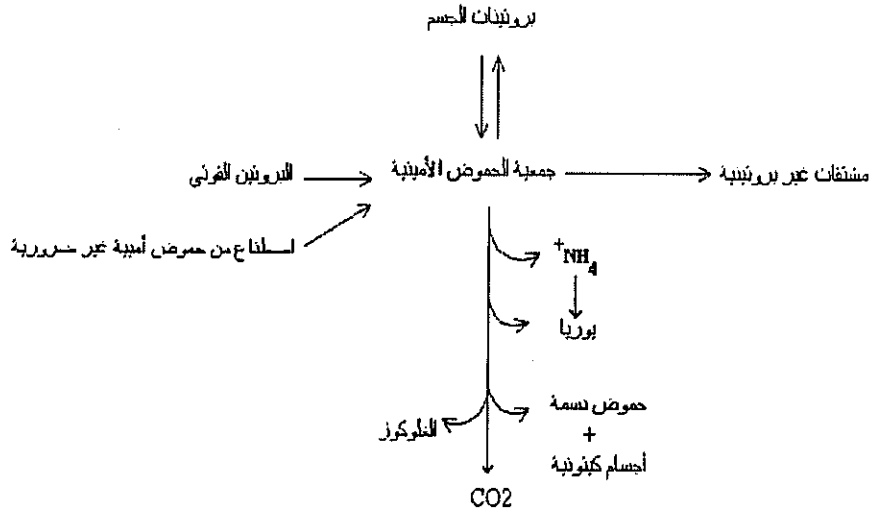
2-1- انقلاب البروتين

تصطنع وتتفكك معظم البروتينات في الجسم بشكل دائم ومتكرر، وتبقى الكمية الإجمالية لبروتين الجسم عند البالغين الأصحاء مستقرة ما دام أن معدل اصطناع البروتين كافياً ليتوازن مع كمية البروتين المتفككة. ويشير حدوث انقلاب البروتين إلى حلمهة وإعادة اصطناع من 125 إلى 220 غرام من بروتين الجسم يومياً.

يتغير معدل انقلاب البروتين بشكل كبير تبعاً لنوعية البروتين. فعلى سبيل المثال تتحطم بروتينات المصورة أو معظم البروتينات داخل الخلية بشكل سريع، حيث تمتلك زمن نصف حياة من ساعات إلى أيام ، بينما تكون بعض البروتينات مثل الكولاجين، والبروتين البنيوي الخارج خلوي مستقرة استقلابياً، وتمتلك زمن نصف حياة لسنوات.

2-2- جمعية الحموض الأمينية

الحموض الأمينية المتحررة نتيجة حلمهة البروتين والحموض الأمينية الحرة الموزعة في أرجاء الجسم تشكل مجتمعة جمعية الحموض الأمينية (**الشكل 1**) ، تكون جمعية الحموض الأمينية الحاوية حوالي 100 g من الحموض الأمينية صغيرة مقارنة بكمية بروتين الجسم (حوالي 12 kg في إنسان يزن 70 kg) ، يشكل من هذه الـ 100g من الحموض الأمينية حوالي 50% حموض أمينية على شكل غلوتامات وغلوتامين.



الشكل 1: جميعة الحموض الأمينية

إذا كان المصير الوحيد للحموض الأمينية المساهمة في الجمعية الناتجة عن استقلاب بروتينات الجسم هو إعادة تشكيل تلك البروتينات فلن يكون عند البالغين حاجة ضرورية لبروتينات قوتية إضافية. وعلى كل حال يسترد حوالي 50% من الحموض الأمينية الناتجة عن حلمهة بروتين الجسم، وذلك للاصطناع الحيوي لبروتينات نسج جديدة، بينما يعمل الباقي كطلائع لمركبات متنوعة.

3- دور البروتينات القوتية

بالمقارنة مع السكريات والغليسيريدات الثلاثية التي تعمل بشكل أساسي على تزويد الطاقة فإن الدور الأول للحموض الأمينية هو العمل بشكل بنائي في تفاعلات

الاصطناع الحيوي وبالأخص اصطناع البروتينات النسيجية وبشكل ثانوي تستخدم الحموض الأمينية كوقود .

يقود استقلاب الحموض الأمينية إلى خسارة إضافية للآزوت من الجسم وذلك بشكل تقريبي من (30 – 55 غ) من البروتين عند البالغين الأصحاء، ولذلك يجب تعويض هذه الخسارة بالقوت للإبقاء على كمية بروتين الجسم ثابتة.

إن الحصـــة القوتية المنصوح بها (Recmmended Dietryallowance (RDA هي 56g من البروتين يومياً لشخص يزن 70kg ، هذه الكمية تزيد من هامش الأمان لإعادة تزويد الحموض الأمينية المفقودة خلال السبل البنائية والتقويضية.

4- عواقب المدخول القليل والكثير للبروتين القوتي

4-1- الأقوات فقيرة البروتين

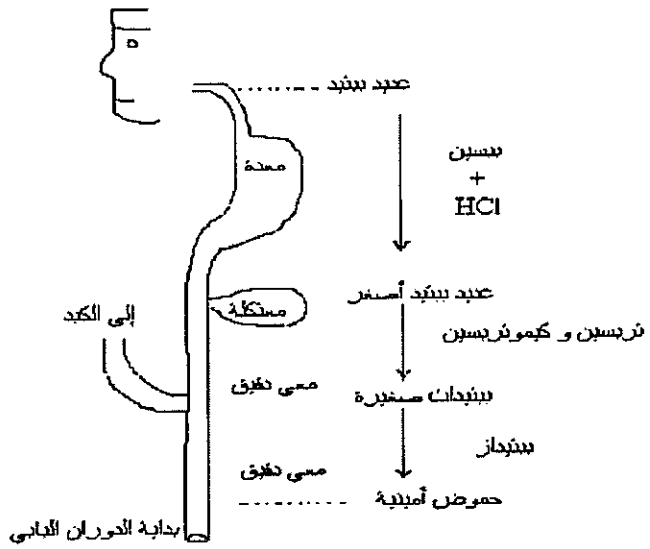
إذا لم يزود القوت كميات ملائمة من البروتين فسوف يكون هناك عوز في الحموض الأمينية الضرورية المطلوبة في اصطناع بروتينات الجسم الضرورية ، وهذا العوز ينتج عن التحطم الصافي لبروتين النسج الذي يمكن أن يؤدي إلى أعراض سريرية من العوز البروتيني مثل تلك الموصوفة. يجب الإشارة إلى أن حالة نقص البرتين الناتج عن عدم كفاية هذه المركبات في الأغذية نادرة الحدوث عند الإنسان في الحالات العادية . أما لحالة النقص البروتيني الناتجة عن خلل في هضم البروتينات في القناة الهضمية فغالباً ما يحدث عند نقص كمية الماء أو جرح في القناة الهضمية أو التقيئ الشديد والمتواصل وكذلك في حالات عسر الهضم عند الأطفال الرضع .

4-2- الأقوات عالية البروتين

لا يوجد شكل تخزيني للحموض الأمينية مشابه لذلك الموجود بالنـــسبة لـــشحوم (الغليسريدات الثلاثية) أو السكريات (الغليكوجين)، لذلك إذا احتـــوى القـــوت علـــى بروتين فائض ومزوداً بحموض أمينية أكثر بكثير من استطاعتها على الاتحاد ســـريعاً ضمن البروتين أو الجزئيات الأخرى الحاوية على الآزوت فـــإن الحمـــوض الأمينيـــة الفائضة سوف تستقلب بهياكلها الكربونية متحولة إلى غلوكوز أو دسم.

5- هضم البروتينات القوتية

يقصد بعملية هضم البروتينات حلمتها الأنزيمية وبالتالي تشكيل الببتيدات المتعددة (القصيرة) ثم الحموض الامينية والمخطط في (**الشكل 2**) يبين هضم البروتينات في المعدة والأمعاء.



الشكل 2: هضم الروتينات القوتية في الجهاز الهضمي

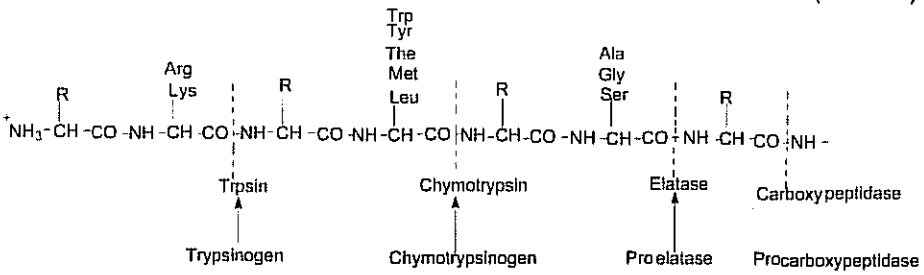
5-1- هضم البروتينات في المعدة

إن الشروط هضم البروتينات في المعدة هي وجود وسط الحمض القوي للعصارة المعدية من جهة وتوفر الأنزيمات الهاضمة من جهة أخرى. إن وجود حمض الكلور الماء الحر في هذه العصارة يساعد على انتفاخ البروتينات مما يسهل عمل الأنزيمات المفككة. تفرز الخلايا الغطائية للغدد الموجودة في الغشاء المخاطي للأنزيم الهاضم للبروتينات والمعروف بإسم ببسينوجن Pepsinogen ، الذي يتفكك في وسط حمضي كلور الماء ويعطي الببسين الذي يؤثر على الرابطة الببتيدية ويفككها. وعليه تكون نواتج تأثير هذا الأنزيم (ببسين) فبارة عن ببتيدات ثصيرة نسبياً.

5-2-انشطار البروتين القوتي بواسطة إنزيمات المعثكلة

تحوي العصارة البنكرياسية على أنزيمات هاضمة للببتيدات وهي تربسين Trypsin وكيموتربسين Chymotrypsin وكربوكسي ببتيداز Carboxypeptidase

وأمينو بيبتيداز Aminopeptidase ودي بيبتداز Dipeptidese كما هو مبين في (الشكل 3). هذه الأنزيمات هاضمة للجزيئات البروتينية وللسلاسل الببتيدية المتعددة .



الشكل 3: الإنزيمات المعثكلية المؤثرة في استقلاب البروتينات القوتية

6- نقل الحموض الأمينية

إن نواتج تفكك البروتينات بشكلٍ رئيسي هو حموض أمينية حرة. إن مصير الحموض الأمينية الناتجة هو إنتقالها إلى الكبد أولاً وذلك بواسطة جملة الوريد البابي الواصل بين الأمعاء والعضو المذكور. وفي الكبد إما أن تتعرض إلى عدد من التحولات الكيميائية أو أنها تستخدم مباشرةً لعملية الاصطناع البروتيني. إلا أن جزءاً من الحموض الأمينية تخرج من الكبد ة وتتوزع بواسطة الدم إلى النسج والأعضاء المختلفة، حيث تنتشر عبر جدران الأوعية الدموية الشعرية وتنتقل إلى السائل ما بين الخلوي، ومن هناك تصل إلى الخلايا التي تستخدمها في عملية اصطناع بروتيناتها الخاصة أو لأغراضٍ أخرى . يتم نقل الحموض الأمينية ضمن الخلايا بـ:

6-1- جمل نقل نوعية

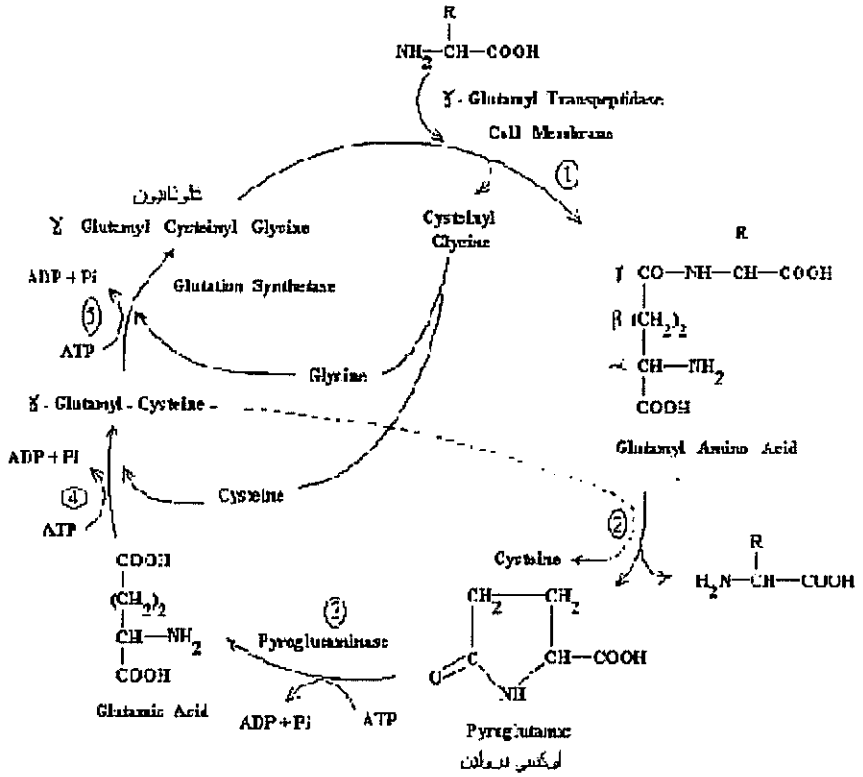
يكون تركيز الحموض الأمينية الحرة في السوائل خارج الخلوية بشكل عام أقل من ذلك الموجود ضمن خلايا الجسم.

توجد جملة نقل واحدة تسمى حلقة غاما –غلوتاميل مسؤولة عن إعادة امتصاص الحموض الأمينية الأساسية مثل السيستئين والأورنيتين والأرجينين والليزين، ويؤدي تعطل هذه الجملة الناقلة إلى ظهور الحموض الأمينية الأربعة في البول وذلك نتيجة لاضطراب وراثي يدعى البيلة السيتينية Cystinuria.

ملاحظة: تشكل البيلة السيستينية الاضطراب الوراثي الأكثر شيوعاً في جمل نقل الحمض الأميني.

تحدث حلقة غاما –غلوتاميل في الدماغ والمعي والكلية حيث تكون أكثر فعاليـــة في نقل الحـــموض الأميـــنية المتعـــــــادلة (لا أساسية ولا حمضية) مثل الميتيونين والغلوتامين (**الشكل 4**).

هي جملة شائعة لنقل الحموض الأمينية، حيث تستطيع هذه الحلقة نقـــل طيـــف واسع من الحموض الأمينية عبر غشاء الخلية إلى داخل الهيولى ، كما تـــشكل حلقـــة غاما–غلوتاميل جملة النقل الوحيدة لحموض أمينية آليتها معروفة.



الشكل 4: حلقة غاما–غلوتاميل المسؤولة عن نقل الحموض الامينية

نلاحظ من الحلقة السابقة أنه حتى يتم نقل الحمض الأميني يجب أن يتفاعل مع الغلوتاتيون (غاما غلوتاميل – سيستئيل – غليسين) على سطح الخلية، ليشكل ببتيـــداً ثنائياً ينتقل عبر الغشاء إلى الهيولى (**التفاعل 1**) تعمل التفاعلات المتعاقبة في الحلقـــة على تجديد الغلوتاتيون (**التفاعلات من 1 إلى 5**) لذلك تستخدم الحلقة في وظيفتين:

– نقل الحموض الأمينية من الفراغ خارج الخلية إلى الهيولى.

– تركيب الغلوتاتيون الذي هو مرجع مهم في الخليـــة بالإضـــافة لعملـــه علـــى نقـــل الحموض الأمينية.

توضيح تفاعلات الحلقة:

- الغلوتاتيون هو ببتيد يوجد داخل الخلية ويتألف من 3 حموض أمينية هي سيستئين– غليسين –غلوتاميل، يرتبط الغلوتاتيون مع الحمض الأميني خارج الخلوي، وتتشكل رابطة في الموقع γ بين الغلوتاميل والحمض الأميني ويخرج الغليسين والسيستيئين.
- بوجود إنزيم غاما غلوتاميل سيكلو ترانسفيراز ينفصل الحمـــض الأمينـــي (داخـــل الخلية) ويتشكل بيروغلوتاميك (أوكسي برولين).
- بوجود بيروغلوتاميناز يعود غلوتاميك أسيد للتشكل ، حيث يرتبط مـــع السيـــستيئين ويتشكل غاما غلوتاميك سيستيئين، الذي يرتبط مع الغليسين ليشكل الغلوتاتيون.
- تظهر الخطوط المنقطة التبدل في الحلقة عند الأشخاص المصابين بيلـــة الأوكـــسو برولين(بيروغلوتاميك)
- الرابطة المتشكلة بين الحمض الأميني الواجب نقله إلى الخليـــة وبـــين الغلوتاميـــل ليست رابطة ببتيدية وإنما هي رابطة في الموقع γ.

في حلقة غاما – غلوتاميل تتم عملية نقل الحموض الأمينية عبر الغشاء بحلمهة ثلاثة جزيئات من ATP لكل جزيء حمض أميني يدخل إلى الخليـــة ، وذلـــك يـــسمح بالاستخلاص الفعال للحموض الأمينية من السائل خارج الخلية رغم تواجـــد تراكيـــز عالية من الحموض الأمينية في الخلية.

يحول إنزيم أوكسوبروليناز Oxoprolinase الـــ 5– أوكـــسو بـــرولين إلـــى غلوتامات (**التفاعل λ**) وهذا التفاعل هو تفاعل محدد معدل في هذه الحلقة.

بيلة الأوكسوبرولين Oxoprolineuria هو مرض وراثي يؤدي إلـــى ارتفـــاع مســـــتويات الـــ 5– أوكسوبرولين في الدم والبول وإلى تشكيل الحمـــاض والأذيـــة العصبية . ينتج هذا العوز عن عوز إنزيم الغلوتاتيون ســـينتياز (**التفاعـــل 5**)، حيـــث يسبب هذا العوز الإنزيمي تراكم γ غلوتاميل – سيستين ركيزة الإنزيم العاطل.

يمكن أن يعمل ثنائي الببتيد هذا (γ غلوتاميل – سيستين) في التراكيز المرتفعة ، كركيزة لإنزيم γ غلوتاميل ترانسفيراز (تفاعل 2) ،حيث ينتج كل من السيستيئين والـــ 5– أوكسو برولين، حيث يستقلب السيتيئين فوراً، لكن يتراكم الـــ 5– أوكسو برولين.

6-2- استقلاب الحموض الأمينية

إن الطاقة الاستهلاكية المتشكلة في النسج تأتي من أكسدة السكريات وثلاثي أسيل الغليسرات، حيث تؤمن حوالي 90% من الطاقة اللازمة، أما الطاقة المتبقية 10-15% فتأتي من أكسدة الحموض الأمينية. وعلى الرغم من أن وظيفة الحموض الأمينية بصورة أساسية هي الإنشاء الحيوي للبروتينات ، إلا أنها يمكن أن تستقلب أو تهدم في ثلاث حالات مختلفة:

1. يمكن للحموض الأمينية المتحررة من البروتينات خلال الدوران الديناميكي أن تستقلب إذا لم تكن هناك حاجة لبناء بروتينات جديدة.
2. عندما تتوفر الحموض الأمينية بكميات زائدة عن احتياجات الجسم لتركيب البروتينات ، فإن الفائض منها يمكن أن يستقلب لأن الحموض الأمينية لا تخزن.
3. خلال الصوم أو الداء السكري، حيث أن استقلاب السكريات يكون متوقفاً ، لذا فإنها تتحول إلى سكاكر لتعويض النقص.

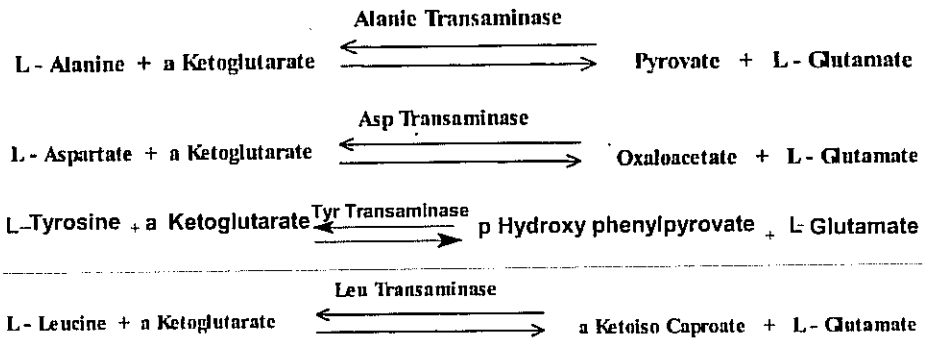
6-3- طرق استقلاب الحموض الأمينية

إن الحموض الأمينية الـ 21 تسلك سلوكاً مختلفاً في استقلابها ضمن الكائن الحي ، حيث يتم استقلابها وفق ثلاثة طرق:

الطريق الأول:

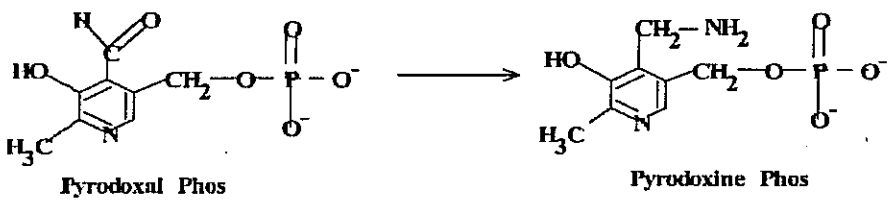
أ – نقل زمرة الأمين (زمرة α الأمينية):

تتعرض الحموض العضوية الموجودة في الخلايا لبعض التحولات ، التي تؤدي إلى اصطناع حموض أمينية جديدة ، عن طريق نقل زمرة α الأمينية كماهو موضح في التفاعلات التالية (**الشكل 5**):



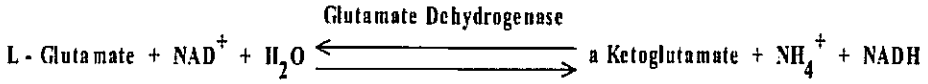
(الشكل 5) نقل زمرة الأمين في استقلاب الحموض الأمينية

تحتوي جميع الإنزيمات الناقلة للأمين زمر ملحقة ذات ارتباط وثيق بها وتشارك في آلية التفاعل العام ، أما الزمر الملحقة فهي البيرُودوكسال فوسفات (فيتـــامين B6) (الشكل 6) :



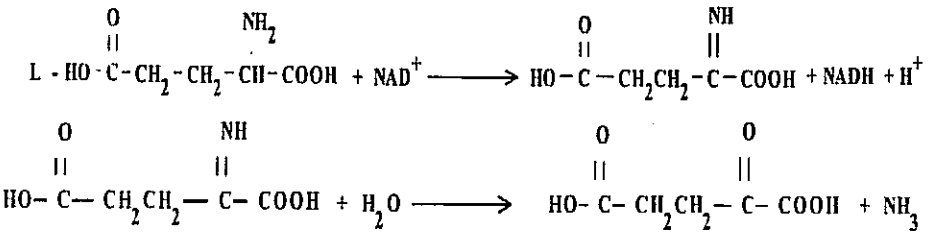
الشكل 6: البيرودوكسال فوسفات كزمر ملحقة لانزيمات نقل الأمين

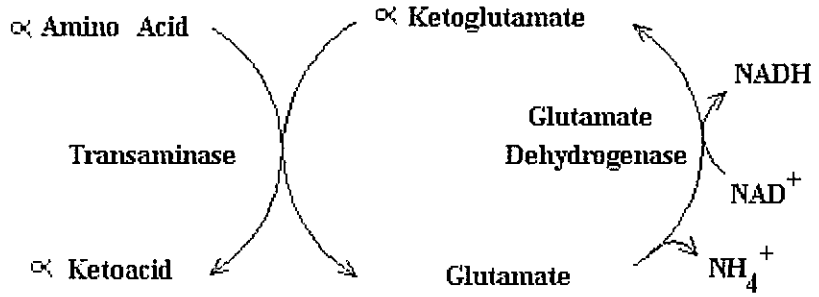
و هكذا نلاحظ أن عملية نـــزع الزمـــرة α الأمينيـــة تحفـــز بواســـطة إنـــزيم Transaminase ، حيث تنقل الزمرة الأمينية إلى ذرة كربون α في α كيتو غلوتارات، الذي يعتبر مستقبلاً لزمرة الأمين ، مخلفاً ورائه حمض α كيتوني ، ومن ثـــم تخـــضع الغلوتامات لعملية نزع أمين تأكسدي Oxydative Deamination بفعل نازع هيدروجين الغلوتامات المسمى Glutamate Dehydrogenase، والذي يحتاج +NAD (الشكل 7)



الشكل 7: عملية نزع الأمين التأكسدي بواسطة الغلوتامات دهيدروجيناز

آلية التفاعل



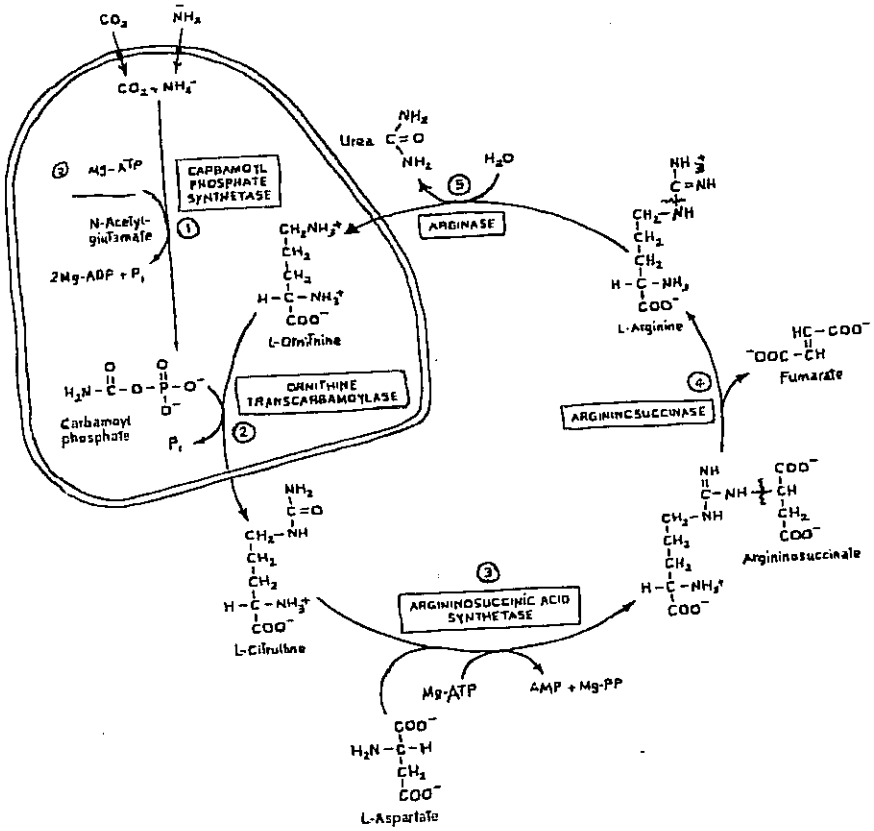


والأمونيا الناتجة تطرح من الجسم على شكل مركب البولة ، ولذلك فهي تـــدخل في سلسلة من التفاعلات تسمى حلقة البولة.

ب – حلقة البولة:

إن الناتج الرئيسي والنهائي لتفكك البروتينات هي البولة. إلا أنه ينطـــرح مـــع البولة مركبات أخرى مثل أملاح الأمونيوم. هنالك علاقة ثابتة بين هذه الأملاح والبولة، حيث لوحظ بأن إزدياد كمية أملاح امونيوم المنطرحة مع البول يؤدي إلى نقصان كمية البولة. وكذلك يلاحظ انخفاض كمية البولة عند ازدياد دخول الحموض اللاعضوية إلى الجسم، حيث يستعمل جزءٌ من النشادر في تعديل هذه الحموض الذي يتم بشكل رئيسي في الكليتين.

تبدأ تفاعلات حلقة البولة بتشكل الكاربوميل فوسفات وفق الشكل التالي:**(الشكل 8)**



الشكل 8: حلقة البولة

يتم تشكيل كاربوميل فوسفات بواسطة إنشطار جزيئتي ATP . تزود الأمونيا NH_4^+ مع الكاربوميل فوسفات بشكل رئيسي بواسطة نزع الأمين التأكسدي من الغلوتامات وفق المخطط السابق.

حيث يعتبر نازع الهيدروجين للغلوتامات هو المسؤول عن معظم الأمونيا المتشكلة في النسج الحيوانية واليوريا الناتجة، إما أن يستفاد منها في اصطناع حموض أمينية جديدة أو أنها تطرح على شكل يوريا. وختاماً تصبح ذرة الآزوت المشتقة من هذه الأمونيا إحدى ذرات الآزوت في جزيء البولة.

ملاحظة: إن CO_2 المستخدم في هذا التفاعل هو ناتج أولي لحلقة كريبس ، ويتطلب إنزيم الكاربوميل فوسفات الـ ' N فوسفات غلوتامات ' من أجل الفعالية.

تنظيم حلقة البولة:

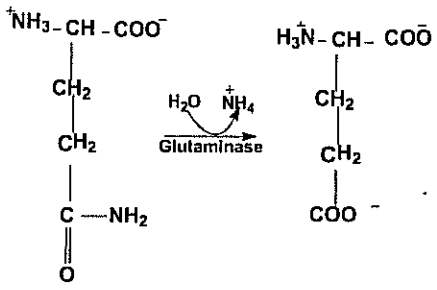
- يشكل الـ N–أسيتيل غلوتامات المفعل الضروري لإنزيم الكاربوميل فوسفات سينتيتاز.
- يتركب الـ N–أسيتيل غلوتامات من أستيل تميم A والغلوتامات ويزداد التركيز داخل الخلوي ، لهذا المركب بعد أكل وجبة غنية بالبروتين مؤدياً لزيادة معدل اصطناع البولة.
- بما أن الأمونيا الحرة تشترك في تشكيل البولة في الكبد يجب حفظ مستوى الأمونيا في الدم منخفضاً، لأن التراكيز المرتفعة بشكل قليل (فرط أمونيا الدم) تكون سامة للجهاز العصبي ، لذلك توجد آلية استقلابية لنقل الآزوت من النسج المحيطية إلى الكبد وذلك لتدبيره النهائي بشكل بولة ، والحفاظ على مستويات منخفضة لأمونيا الدورة الدموية في نفس الوقت.

ج – مصادر الأمونيا:

تتشكل الأمونيا في نسج عديدة وبشكل خاص الكبد، وذلك من حموض أمينية بواسطة التفاعلات الإنزيمية (الترانس أميناز، والغلوتامات ده هيدروجيناز) الموضحة سابقاً.

تتشكل الأمونيا في المخاطية المعوية بواسطة:

- تفاعلات متعددة متضمنة حلمهة الغوتامين بواسطة إنزيم الغلوتاميناز المعوي، حيث تحصل الخلايا المعوية على الغلوتامين، إما من الدم أو من هضم البروتين القوتي **(الشكل 9).**



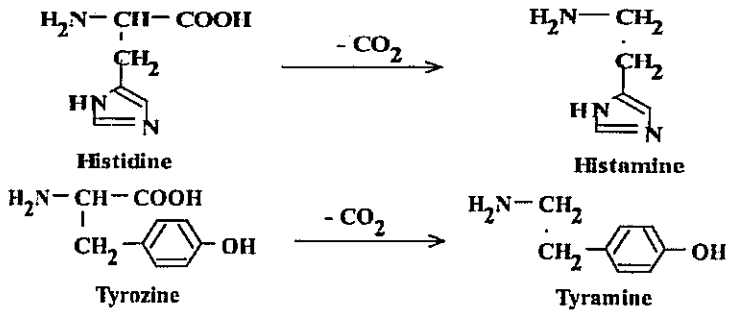
الشكل 9: تشكل الامونيا

- و كذلك تتشكل الأمونيا بواسطة التدرك الجرثومي للبولة في الأمعاء ، حيث تمتص الأمونيا من أي مصدر بالأمعاء ، وتنتقل إلى الوريد البابي ومنه إلى الكبد وذلك لتدبيرها.

تتشكل الأمونيا في الكلى من الغلوتامين بواسطة فعل إنزيم الغلوتاميناز الكلوي . إن الأمينات المستحصل عليها من القوت والأمينات الأحادية ، التي تستخدم كهرمونات أو نواقل عصبية تعطي ارتفاعاً في الأمونيا بواسطة إنزيم الأمين أوكسيداز. تتحرر زمر الأمين المرتبطة بالحلقات بشكل أمونيا ، وذلك أثناء استقلاب كل من البورين والبيريميدين.

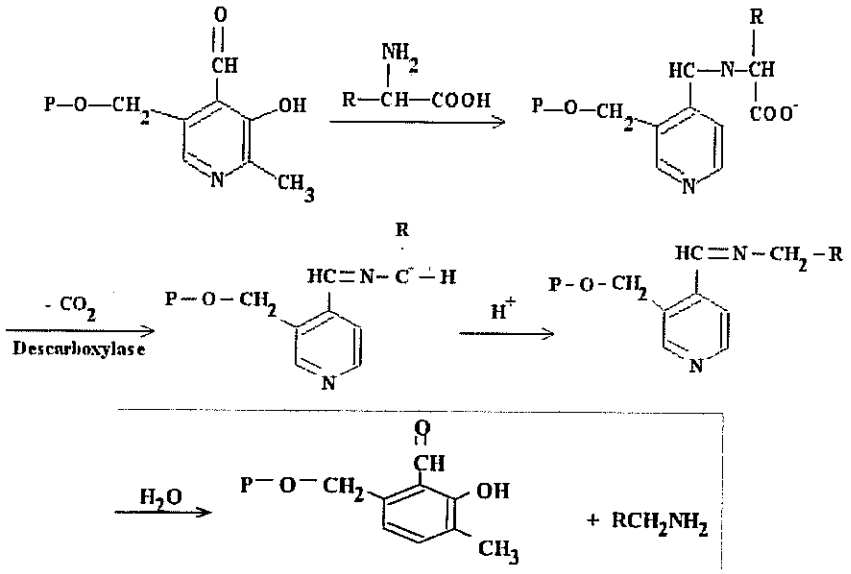
<u>الطريق الثاني:</u> نزع زمر الكربوكسيل

إن هذا التفاعل يتم بوجود إنزيم Decarboxylase الذي يوجد في بكتريا الأمعاء، والمرافق الإنزيمي هو البيرودوكسال فوسفات، والأمينات الناتجة تسمى الأمينات المتناقلة (**الشكل 10**).



الشكل 10: نزع كاربوكسيل الحموض الأميني

آلية تفاعل نزع الكربوكسيل بالبيرودوكسال تتم كما يلي (الشكل 11):



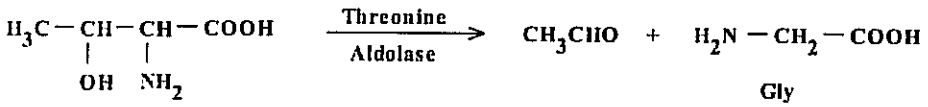
الشكل 11: آلية نزع كاربوكسيل الحموض الأمينية

الطريق الثالث : تفاعلات تدرك الهيكل الكربوني للحموض الأمينية

إن عشرة من الحموض الأمينية تتفكك وتعطي أستيل تميم A وهي:

Ala, Gly, Phe, Cys, Ser, Lys, Leu, Trp, Thr, Tyr

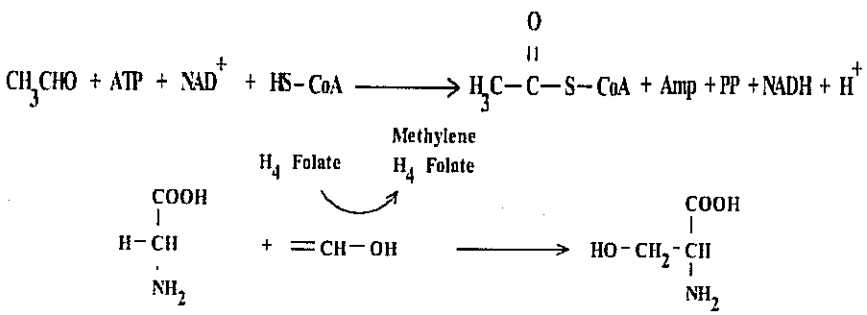
مثال: تفكك التريونين بواسطة إنزيم تريونين ألدولاز **(الشكل 12)**.

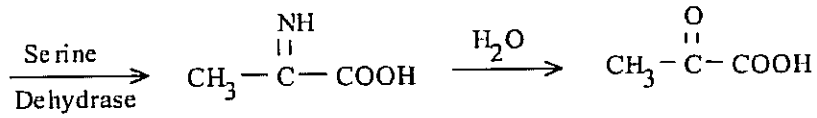


(الشكل 12): تدرك الهيكل الكربوني للتريونين

نواتج تفكك الأسيت ألدهيد والغليسين تخضع لمجموعة من التفاعلات الحيوية:

- التفاعل الأول:

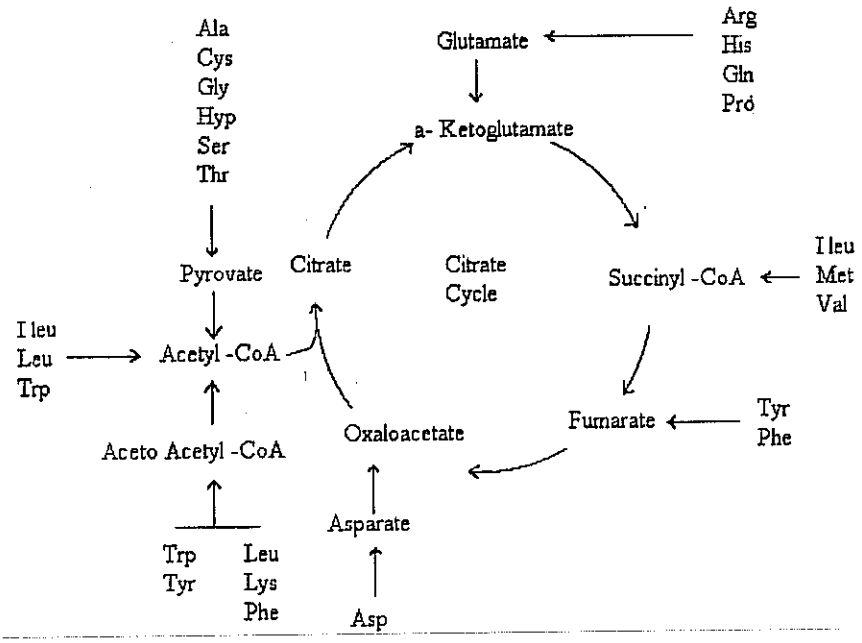




كما سبق وذكرنا فإن عشرة حموض أمينية تتفكك لتعطي في النهاية أستيل تميم A إنزيم. أما الحموض الاخرى فتسلوك الطرق التالية :

- هناك أربعة حموض أخرى تتحول لتعطي α- كيتو غلوتارات وهي Pro - Gln - His - Arg.
- ثلاثة حموض أمينية Met , Ileu , Val تتحول لتعطي سوكسينيل تميم A.
- اثنان إلى فومارات Tyr , Phe.
- واحد إلى أوكسالو أسيتات Asp.

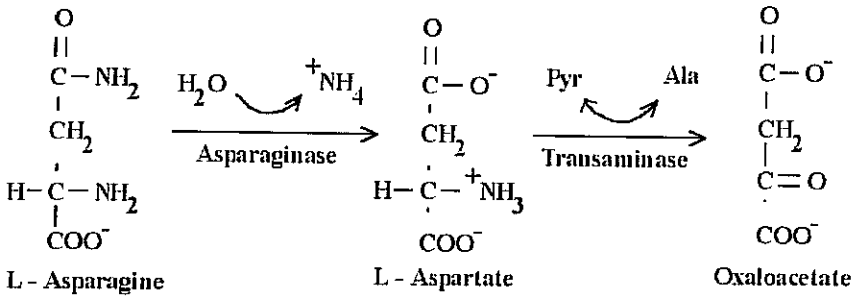
المخطط التالي يوضح ذلك (الشكل 13).



الشكل 13: تحول الحموض الامينية الى مركبات مختلفة ضمن استقلب الحموض الأمينية

6-4- الحموض الأمينية التي تشكل الأوكزالوأسيتات

تتحول ذرات الكربون للأسبارجين والأسبارتات إلى الأكزالوأسيتات من خلال الأسبارجيناز وناقلات الأمين (**الشكل 14**).



الشكل 14: تحول بعض الحموض الأمينية الى الأوكزالوأسيتات

من المعروف أن الأخطاء الاستقلابية الموافقة للطريق التقويضي القصير تنتج عن خلل في ناقلات الأمين والتي قد تؤدي إلى نتائج خطيرة متعارضة مع الحياة.

بذلك تبين أن الترانس أميناز يحقق بناء مركزياً وله وظائف تقويضية مهمة في عملية استقلاب العديد من الحموض الأمينية ، مثل:

6-5- تحولات الهيكل الكربوني للحموض الأمينية الشائعة L-α

لقد بينت الدراسات الغذائية التي استمرت في الفترة الواقعة ما بين 1920–1940 التحول في الهيكل الكربوني للحموض الأمينية الشائعة إلى مركبات وسيطية ، وقد عززت هذه المعلومات ، وتم تصديقها بواسطة دراسات استعملت فيها حموض أمينية موسومة بالنظائر المشعة ، والتي تواصلت من 1940–1950 وأيدت فكرة قابلية التحول الداخلي للدسم والكربوهيدرات والبروتين ، وأثبتت أن كل الحموض الأمينية قابلة للتحول سواء إلى كربوهيدرات (13 حمض أميني) أو إلى دسم (حمض أميني واحد) أو إلى كليهما (خمسة حموض أمينية) **(الشكل 15)**

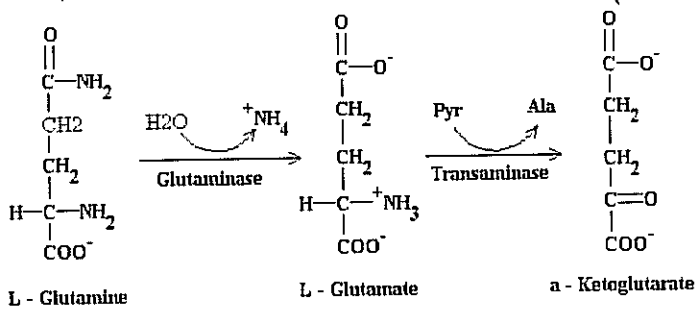
كاربوهيدرات ودسم	الدسم	الكاربوهيدرات		
I Leu	Leu	Hyp	Ala	Met
Lys		Arg	Pro	Asp
Phe		Ser	Cys	Thr
Tyr		Glu	Val	Gly
T r P		His		

الشكل 15: تحول الحموض الأمينية إلى كاربوهيدرات أو إلى دسم

6-5-1- الحموض الأمينية التي تشكل α- كيتو غلوتارات

6-5-1-1- الغلوتامين والغلوتامات

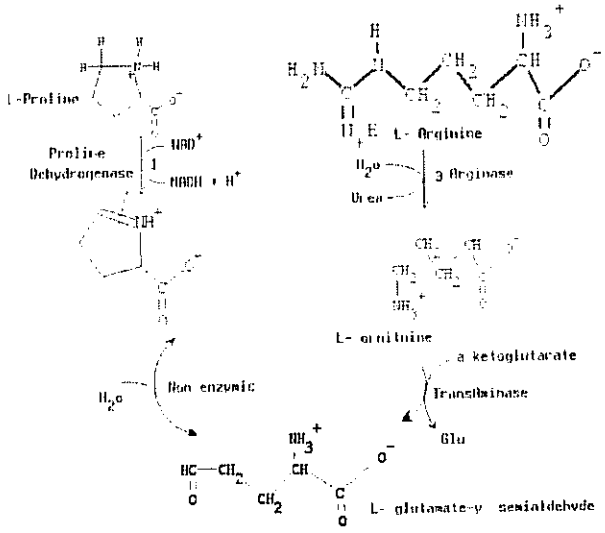
يشبه تقدم عملية تقويض كلٍ من الغلوتامات والغلوتامين عملية تقويض الأسبارجين والأسبارتات، ولكن مع تشكل مركب α- كيتو غلوتارات (أي بزيادة زمرة ميتيلية واحدة)، وكذلك فإن كلاً من الغلوتامات والأسبارتات يخضعان لنفس ناقلات الأمين (**الشكل 16**).



الشكل 16: تقويض الغلوتامين والغلوتامات

6-5-1-2- البرولين

تشكل ذرات الكربون الخمسة في البرولين α- كيتو غلوتارات، حيث يتأكسد البرولين ومن ثم يضاف الماء ويتشكل ألدهيد غلوتامات ومن ثم يتأكسد إلى غلوتامات، وينتقل الأمين إلى α- كيتو غلوتارات (الشكل 17).



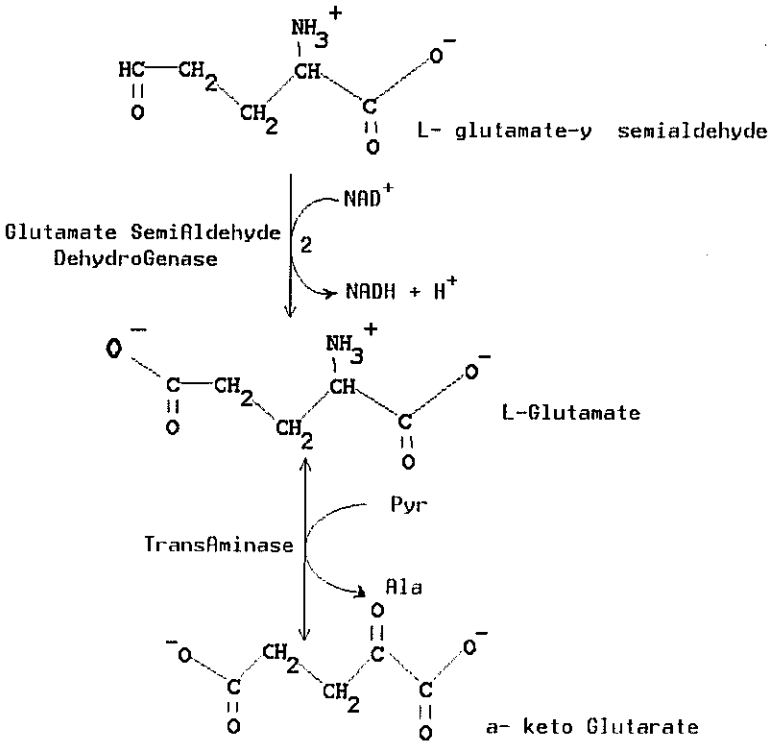
الشكل 17: المخطط النصفي لاستقلاب البرولين والآرجينين

- الاضطرابات الاستقلابية لتقويض البرولين

لقد وصفت حالاتان وراثيتان واضحتان لفرط تقويض البرولين ويورث كلاً من النمطين الأول والثاني بشكل واضح ، وعلى الرغم من حدوث الإعاقة العقلية في نصف الحالات المعروفة، فيعتقد أن كلاً من النمطين الأول والثاني لفرط البرولين ليس خطيراً للغاية.

I. فرط البرولين من النمط I: إن نمط الإعاقة الاستقلابية في هذا النمط هو للبرولين ده هيدروجيناز Proline Deshydrogenase مقارنة مع النمط الثاني لفرط البرولين، حيث لا يوجد هنا ترافق مع ضعف في تقويض الهيدروكسي البرولين **(الشكل 18)**.

كانت حيوانات التجربة المستخدمة في النمط I هي الفئران، والتي وجد لديها فقط 15% من الفعالية الطبيعية لإنزيم برولين ده هيدروجيناز الكبدي . يظهر فرط البرولين المعتدل عند الأشخاص متغايري الزيجوت فقط (اللواقح).

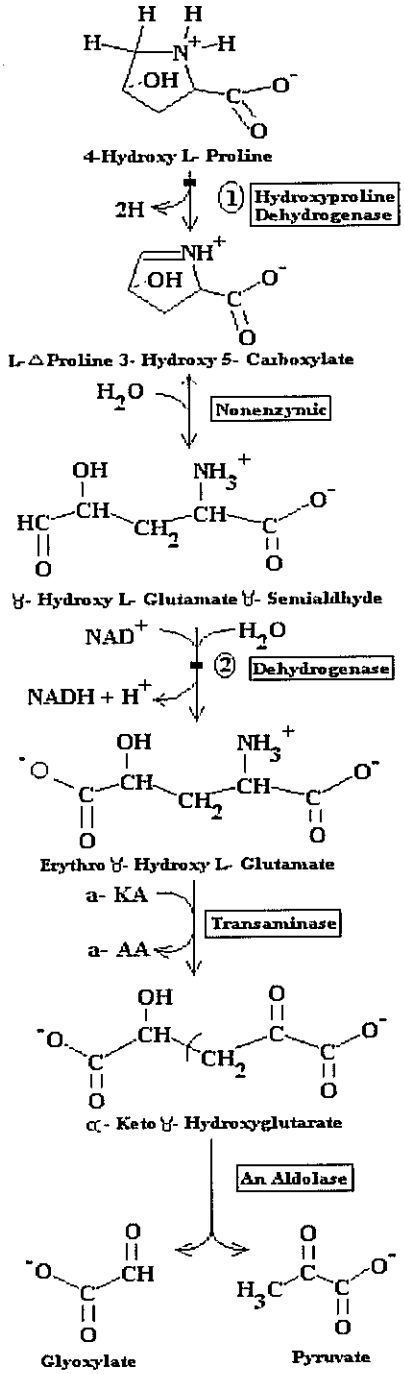


الشكل 18: فرط البرولين من النمط I

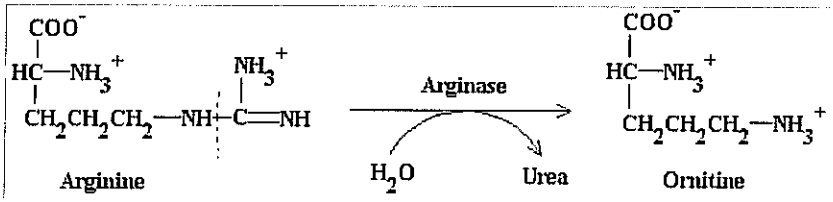
II. فرط البرولين من النمط II : يزيد مجال فرط البرولين من النمط الثاني عن ذلك المشاهد عند المرضى من النمط الأول **(الشكل 19)**. يقع موقع الإصابة هنا في إنزيم غلوتامات سيمي ألدهيد ده هيدروجيناز الذي يحفز أكسدة غلوتامات سيمي ألدهيد، وبما أن وظيفة الده هيدروجيناز هي واحدة في تقويض الهيدروكسي برولين بأكسدة غاما هيدروكسي غلوتامات غاما سيمي ألدهيد إلى إريترو غاما هيدروكسي غلوتامات، فإن كلاً من تقويض البرولين والهيدروكسي برولين يتأثر. يحتوي البول على مستقلب الهيدروكسي برولين المعروف باسم برولين هيدوكسي كربوكسيلات. لا يظهر النمط الثاني من فرط البرولين عند متغايري الزيجوت وذلك بخلاف النمط الأول.

6-5-1-3- الأرجينين

يتطلب استقلاب الأرجينين خطوة واحدة هي الحلمهة التي تنقل مجموعة الغوانيديوم، ويحفز هذا التفاعل بواسطة إنزيم الأرجيناز **(الشكل 20)**



الشكل 19: فرط البرولين من النمط II



الشكل 20: حلمهة الأرجينين بواسطة الأرجيناز

يخضع الأورنيتين الناتج إلى عملية نقل الأمين إلى مجموعة غاما أمينو مشكلة غلوتامات غاما سيمي ألدهيد (الشكل 17) الذي يتحول α كيتو غلوتارات، أو يدخل في حلقة البولة (الشكل 8).

- فرط الأرجينين

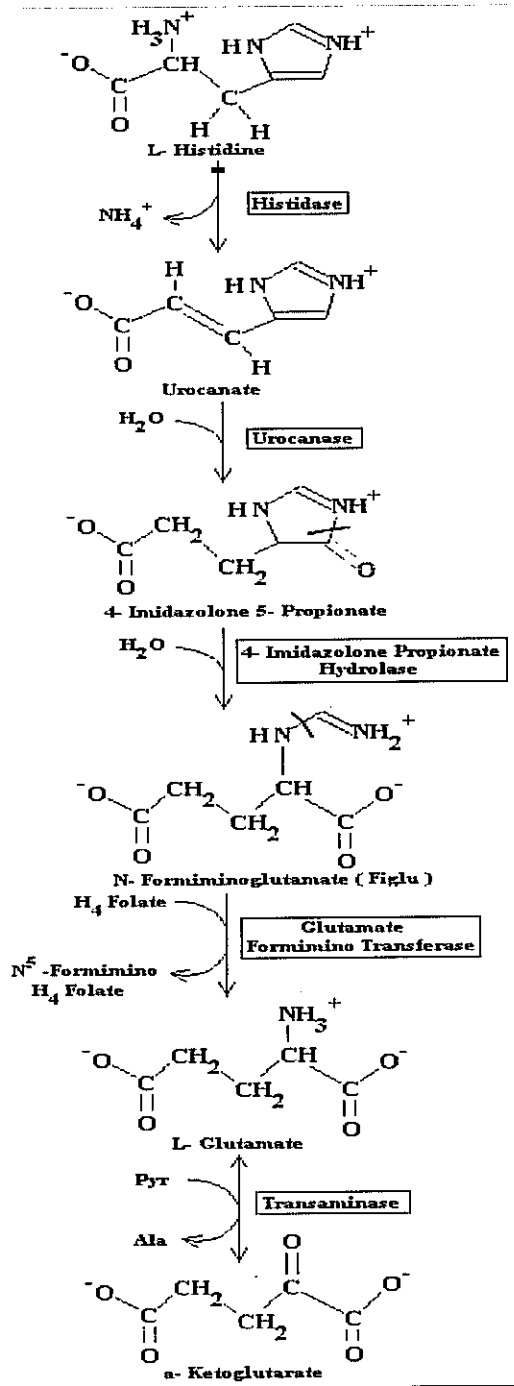
الاضطرابات الاستقلابية لتقويض الأرجينين والتي تتأثر بالإنزيمات الكبدية (الأرجيناز) تشترك في اضطرابات حلقة اليوريا ، فكون الأرجينين يدخل في حلقة البولة فالاضطراب الاستقلابي له يؤثر على حلقة البولة.

6-5-1-4- الهيستيدين

كما نعلم أن الهستيدين يحوي في بنيته سته ذرات كربون، وأنه يتفكك ويعطي α كيتوغلوتارات. وهذا يحتاج إلى نقل الكربون الإضافي واللآزوت في الهيستيدين مما يتطلب أربعة تفاعلات، وينتج عن نزع الأمين في الهيستيدين اليوروكانات (**الشكل 21**). يحفز تفاعل تحول اليوروكانات إلى ٤- ايميدازولون 5- بروبيونات بواسطة اليوروكاناز، ويتضمن إضافة ماء وعملية أكسدة وإرجاع داخلية. تعطي حلمهة المركب السابق الـ N- فورميمينو غلوتامات (Figlu) ويتبع ذلك نقل الزمرة الفورميمينية على الكربون α للمركب Figlu إلى مركب رباعي هيدرو حمض الفوليك لتشكيل حمض الغلوتاميك.

ملاحظة: يعاق هذا التفاعل جزئياً أو كلياً في حالة عوز حمض الفوليك، ويفرغ مركب N- فورميمنوغلوتامات في البول، ويستفاد من ذلك في الاختبار التشخيصي لعوز حمض الفوليك وذلك في حال إفراغ مركب Figlu عقب جرعة من الهيستيدين.

في المرحلة الأخيرة يتم نقل الزمرة الأمينية لحمض الغلوتاميك، ليتشكل α كيتو حمض الغلوتاريك.



الشكل 21: استقلاب الهيستيدين

- الاضطرابات الاستقلابية في تقويض الهيستيدين

تورث الاضطرابات الاستقلابية لتقويض الهيستيدين التي يتأثر فيها إنزيم الهيستيداز بصبغي مخير. يبدي أكثر من نصف المصابين إعاقة عقلية ، وتظهر عليهم علائم التلعثم بالكلام.

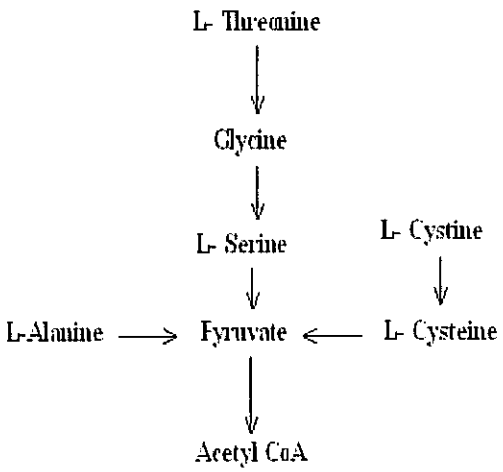
تحدث الأخطاء الاستقلابية في الهيستيدين نتيجة الفعالية غير الكافية للهيستيداز الكبدية والتي تضعف تحول الهيستيدين إلى اليوروكانات . لذلك يزداد الهيستيدين في الدم والبول، ويلاحظ زيادة في إطراح الايميدازول بيروفات، والتي قد يحدث بينها وبين كيتون يوريا تداخل في التفاعل اللوني مع كلور الحديد ، ويظهر أيضاً الايميدازول أسيتات والايميدازول لاكتات في بول المصابين.

ملاحظة : في حالة خلل إنزيم الهيستيداز ينشط نقل الزمرة الأمينية إلى مركب ايميدازول حمض البيروفيك الذي يظهر في بول، ويظهر أيضاً مركب ايميدازول حمض الخل وايميدازول حمض اللبن، وبما أن ايميدازول حمض البيروفيك يشابه فينيل حمض البيروفيك في تفاعله مع كلور الحديد، لذلك يسبب خطأ استقلابي في تشخيص حالة وجود بيلة فينيل كيتون.

- من السهل أن يتم الكشف في البول، لأن كمية الهيستيدين في البول الطبيعي كبيرة نسبياً.
- تُشاهد زيادة واضحة في إطراح الهيستيدين عند الحوامل في اضطرابات فرط التوتر الحملي ، ولا تنتج هذه الزيادة الطبيعية عن أخطاء استقلابية ، وإنما تحدث نتيجة تغيرات كلوية وظيفية في الحمل الطبيعي ، كما أن التغيرات في إطراح الحموض الأمينية خلال الحمل لا تقتصر فقط على الهيستيدين ، بل تشمل حموض أمينية أخرى.

6-5-2- : الحموض الأمينية التي تشكل البيروفات

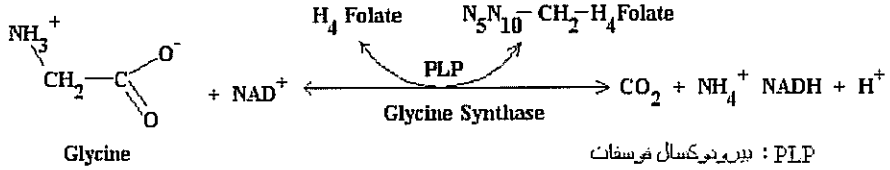
يتحول الهيكل الكربوني للآلانين والسيستيئين والغليسين والسيرين والتريئونين إلى البيروفات ومن ثم قد تتحول إلى أستيل تميم A **(الشكل 22)**.



الشكل 22: تحول بعض الحموض الأمينية الى البيروفات

6-5-2-1- الغليسين

إن المركبات الوسيطية المتشكلة من تقويض الغليسين هي البيروفات وثاني أكسيد الكربون وميتيلين تتراهيدروفولات N5N10-CH2-H4Folate (**الشكل 23**).



الشكل 23: النواتج المختلفة لاستقلاب الغليسين

يشبه هذا التفاعل العكوس تحول البيروفات إلى أستيل تميم A بواسطة إنزيم بيروفات ده هيدروجيناز. يشكل كلا المركبين تجمعات جزيئية ضخمة في الميتوكوندريا الكبدية. تحدث تفاعلات انقسام الغليسين عند معظم الفقاريات كالإنسان والثدييات والطيور والزواحف في النسيج الكبدي. يشكل نظام تفاعلات انقسام الغليسين الطريق الرئيسي ليس فقط لتقويض الغليسين وإنما أيضاً لتقويض السيرين في البشر والعديد من الفقاريات.

الاضطرابات الاستقلابية لتقويض الغليسين:

- بيلة الغليسين

تتميز بيلة الغليسين في العائلة الواحدة فقط بزيادة الإطراح البولي للغليسين المترافق مع ميل لتشكيل حصيات كلوية أوكزالية على الرغم من أن كمية الأوكزالات

المطروحة في البول طبيعية. يوّرث هذا المرض بشكل واضح بالارتباط مع الصبغي X. يكون مستوى الغليسين في المصل طبيعياً، بينما يتراوح الاطراح البولي للغليسين ما بين 1000–600mg/dl يومياً. يعزى إطراح الغليسين إلى خطأ (عطل) في عودة الامتصاص النُبيبي للغليسين في مستوى النُبيبات الكلوية.

– فرط أوكزالات البول الابتدائي

يتميز فرط أوكزالات البول الابتدائي بإطراح بولي مستمر ومرتفع من الأوكزالات، والذي لا يكون مرتبطاً مع الحمية المتناولة من الأوكزالات (ليس له علاقة مع الوارد الغذائي لحمض الحماض). تشمل القصة المرضية:

أ. التحصي البولي المتقدم بأوكزالات الكالسيوم.

ب. تكلس النفرونات.

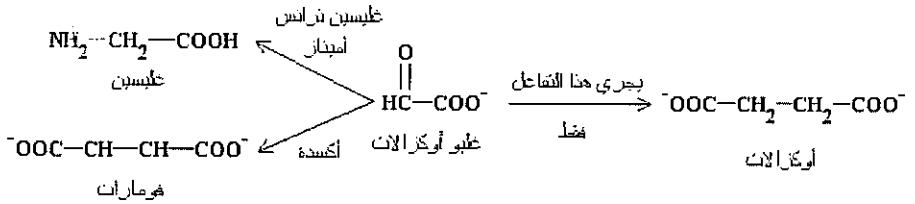
ج. أخماج متكررة في الجهاز البولي.

د. تحدث الوفاة في الطفولة أو عند الشباب بسبب القصور الكلوي أو ارتفاع التوتر الشرياني. تكون زيادة الأوكزالات بشكل واضح من أصل باطني (داخلي) وذلك ربما من الغليسين الذي لا ينتزع أمينه ليشكل غليوأوكزالات الذي يسبق الأوكزالات **(الشكل 24)**.

تعتبر الأخطاء الاستقلابية أخطاء في استقلاب الغليوأوكزالات المترافق مع خلل في تحول الغليوأوكزالات إلى فومارات أو إلى غليسين عن طريق نزع الأمين، وبالنتيجة فإن الزائد من الغليوأوكزالات يتأكسد إلى أوكزالات.

يكون الشرح الكيميائي الحيوي للأمراض الاستقلابية المورثة لفرط أوكزالات البول الابتدائي بأنها ترافق بين:

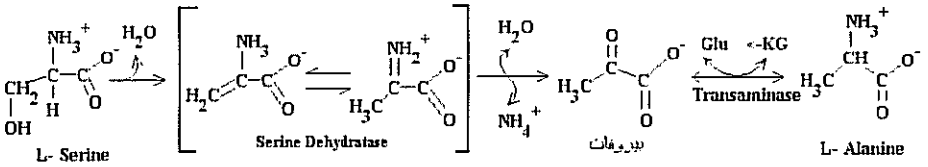
- نقص في الغليسين ترانس أميناز.
- بعض الضعف في أكسدة الغليوأوكزالات إلى فومارات.



الشكل 24: تحول الغليوأوكزالات بالأكسدة إلى أوكزالات

6-5-2-2- الآلانين

يستقلب الآلانين متحولاً إلى بيروفات كما يلي (**الشكل 25**):

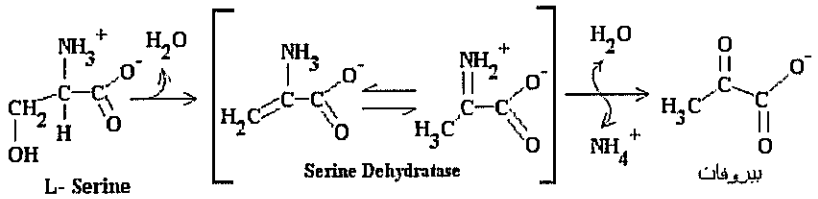


الشكل 25: استقلاب الالانين

لم يعرف أي خلل في تقويض α آلانين وذلك من المحتمل أن يعود لنفس الأسباب التي ذكرت في معرض الحديث عن تقويض حمض الغلوتاميك وحمض الأسبارتيك (حيث أنه ليس من الممكن إيجاد خطأ استقلابي على هذا السبيل الاستقلابي القصير).

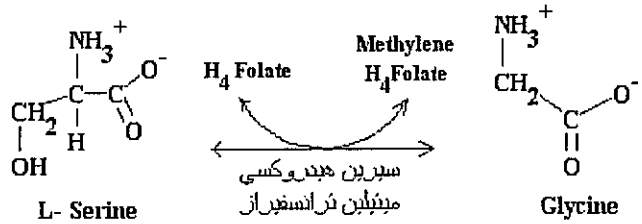
6-5-2-3- السيرين

– **في أكباد القوارض:** يتحول السيرين إلى بيروفات بواسطة سيرين ده هيدراتاز والذي يحتاج إلى بيرودوكسال فوسفات وذلك من خلال حذف كل من الأمونيا والماء كما وُضح سابقاً (**الشكل 26**).



الشكل 26: تحول السيرين الى بيروفات في كبد القوارض

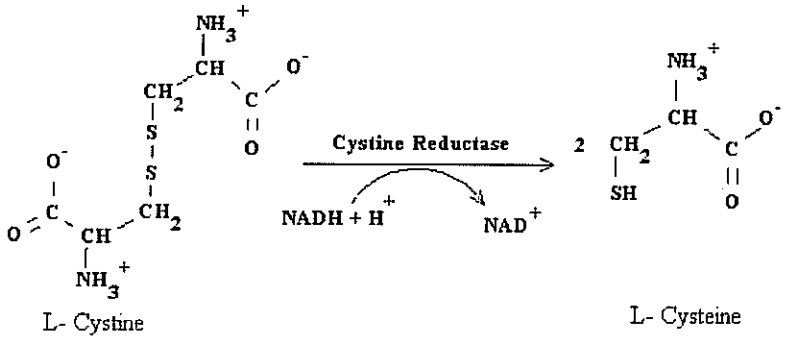
– **عند الإنسان وكثير من الفقاريات الأخرى:** يتحلل السيرين أولاً إلى غليسين و-N10 N5 ميتيلين تترا هيدروفولات، ويحدث هذا التفاعل بواسطة سيرين هيدروكسي ميتيلين ترانسفيراز ومن ثم يندمج في طريق استقلاب الغليسين (**الشكل 27**).



الشكل 27: استقلاب السيرين عند الانسان

6-5-2-4- السيستين

تشارك الثدييات التي لا تلعب أي دور في تمثيل الكبريت في هذه الدورة ، فعلى سبيل المثال يطرح الإنسان حوالي 2-3 ميلي مول من الكبريت يومياً ويكون 8% منه على الأقل بشكل سلفات لاعضوية. يكون مصير التقويض الرئيسي للسيستين هو التحول إلى سيستيئين بواسطة تفاعلات التقويض بالسيستين ريداكتاز، ويندمج بعدها تقويض السيستين مع تقويض السيستيئين (**الشكل 28**).



الشكل 28: تحول السيستين الى سيستئين

6-5-2-5- السيستيئين

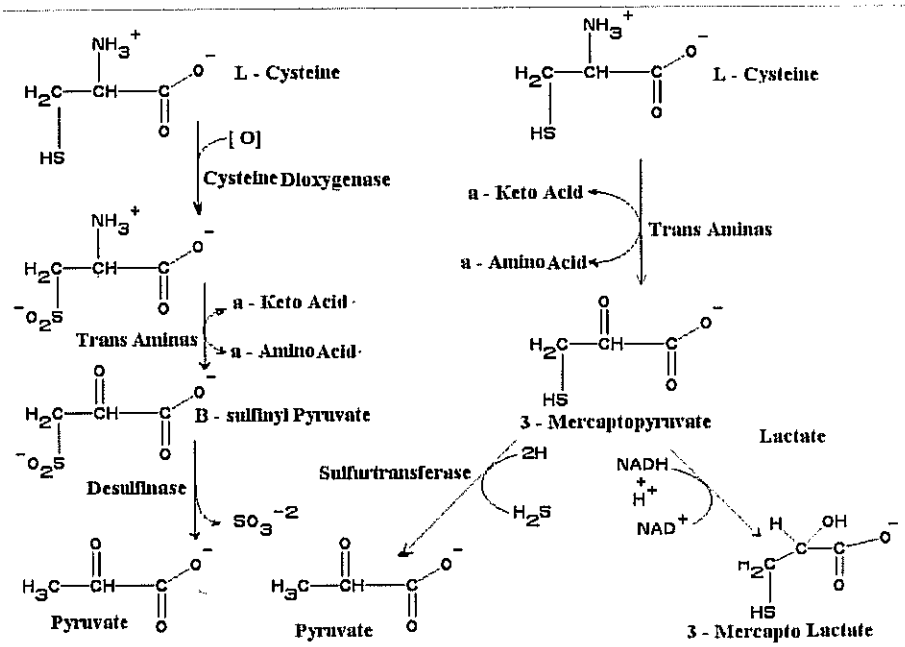
يتقوض السيستيئين في الثدييات من خلال هذا الطريق عبر تقويضين أساسيين:

I- طريق الأكسدة المباشرة (سيستيئين سولفينات).

II- طريق نقل الأمين (3 ميركابتو بيروفات).

I- طريق الأكسدة المباشرة لتقويض السيستيئين (الشكل 29):

- يحفز تحول السيستيئين إلى سيستيئين سولفينات بالسيستيئين دي أكسيجيناز ، وهو إنزيم يحتاج إلى شاردة الحديد الثنائية و+H وNADH.
- يتطلب تقويض مركب سلفينات السيستيئين عملية نقل الزمرة الأمينية إلى β - سلفينيل حمض البيروفيك كمستقلب غير قابل للعزل.
- يحدث تحول مركب β- سلفينيل حمض البيروفيك إلى حمض البيروفيك والسولفيت بواسطة أنظيم نازع الزمرة الكبريتية (Desulfinase).
- تسرع عملية نزع الكبريت بشكل كبير حتى بغياب التحفيز الإنزيمي لنقل أمين السيستيئين سلفينات مشكلة كمية من الكبريت .



الشكل 29: استقلاب السيستئين

II- طريق نقل الأمين لتقويض السيستيئين (3- ميركابتو بيروفات) (الشكل 29)

- يحفز نقل الأمين العكوس الحاصل في السيستيئين متحولاً إلى 3- ميركابتو بيروفات (ثيول بيروفات) بواسطة: ترانس أميناز نوعي للسيستيئين . أو غلوتامات أو الأسبارجين ترانس أميناز الكبدية والكلوية للثدييات.
- يرجع 3- ميركابتو بيروفات إلى 3- ميركابتو لاكتات في تفاعل يحفز بواسطة L- لاكتات ده هيدروجيناز .
- إن الناتج 3- ميركابتو لاكتات مكون طبيعي للبول البشري يكون بشكل مزيج ثنائي سلفيد مع السيستيئين (كمركب متحد برابط ثنائي كبريت مع السيستيئين) ويطرح بكميات كبيرة في بول المرضى المصابين ببيلة ثنائية السلفيد مركابتو لاكتات – سيستيئين Cysteine-Mercapto Lactate disulfide uria .
- يخضع 3- ميركابتو بيروفات بشكل اختياري إلى نزع كبريت مشكلاً البيروفات و H2S بوجود إنزيم Sulfur Transferase.

الاضطرابات الاستقلابية للحموض الأمينية الحاوية على الكبريت

أ البيلة السيستينية (سيستين + ليزين)

- يزداد الاطراح البولي للسيستين في هذا المرض الاستقلابي بمقدار 20-30 مرة عن الطبيعي.
- يزداد أيضاً وبوضوح إطراح كلٍ من الليزين والأرجينين والأورنيتين.
- تعود البولة السيستينية إلى خلل في النقل الكلوي.
- تقترح الزيادة الكبيرة في إطراح الليزين والأرجينين والأورنيتين وكذلك السيستيئين في بول المرضى المصابين بخلل في آلية عودة الامتصاص الكلوي لهذه الحموض الأمينية الأربعة ، ومن الممكن أن يتأثر موقع واحد من مواقع عودة الامتصاص.
- يعتبر اصطلاح البولة السيستينية مغلوطاً ، لذلك يفضل استخدام اسم البولة الليزينية السيستينية.
- بما أن السيستيئين غير منحل نسبياً في مرضى البولة السيستينية، وبالتالي قد يترسب في الأنابيب ويشكل حصاة سيستينية. ربما تكون البولة السيستينية غير معروفة في الكثير من الحالات.

ب داء السيستين (مرض خزن السيستين)

- إن الداء السيستيني يكون أيضاً مورثاً ، حيث تترسب بلورات السيستين في العديد من الأنسجة والأعضاء.
- ترافق عادة مع بيلة حموض أمينية عامة ، حيث تزداد الحموض الأمينية بوضوح في البول .
- تكون وظائف كلوية أخرى مُختلّة ، وتشكل خطراً يؤثر على المريض ، وتحدث الوفاة في أعمار مبكرة مع مظاهر القصور الكلوي الحاد .
- ظهرت حديثاً دلالات على اشتراك ضعف الجسيمات الحالة كخلل أساسي.

ج بولة مشابهات (مماثلات) السيستين

- يُقدّر حدوث هذا الخلل المتوارث في تقويض الميتيونين بنسبة 1\ 160000 من الولادات.

- تطرح مشابهات السيستين في البول (حتى 30 mg/dl) المترافق مع أدينوزيل ميتيونين.
- في بعض الحالات يكون مستوى ميتيونين البلازما مرتفعا.
- تُعرف على الأقل أربعة أخطاء استقلابية تُحدث بيلة مشابهات السيستين .
- يترافق **النمط الأول** الناتج عن خلل في أنزيم سيستاثيونين β سنتاز من بولة مشابهات السيستين مع ظواهر سريرية تتمثل بـ:

i. حدوث تخلخل عظام.

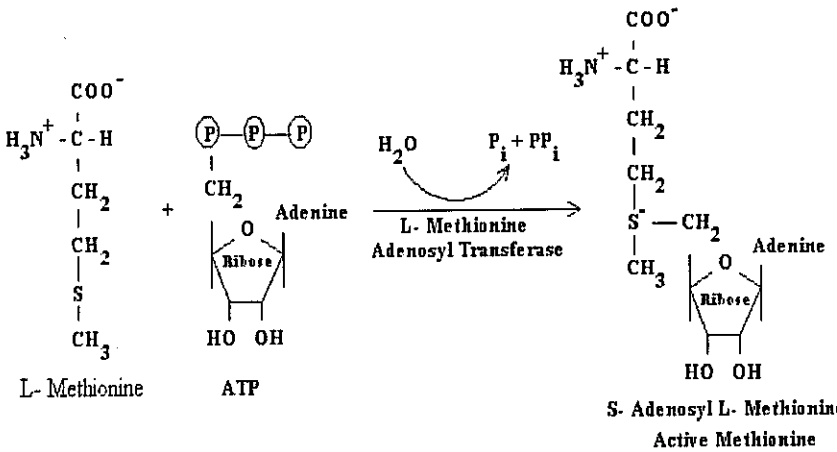
ii. انفصال العدسات العينية (خلل في عدسة العين).

iii. بشكل عام يحدث خلل عقلي.

أما الأنماط الأخرى ليس من الضروري ذكرها في هذا الفصل.

٦-٥-٢-٦ *الميتيونين*

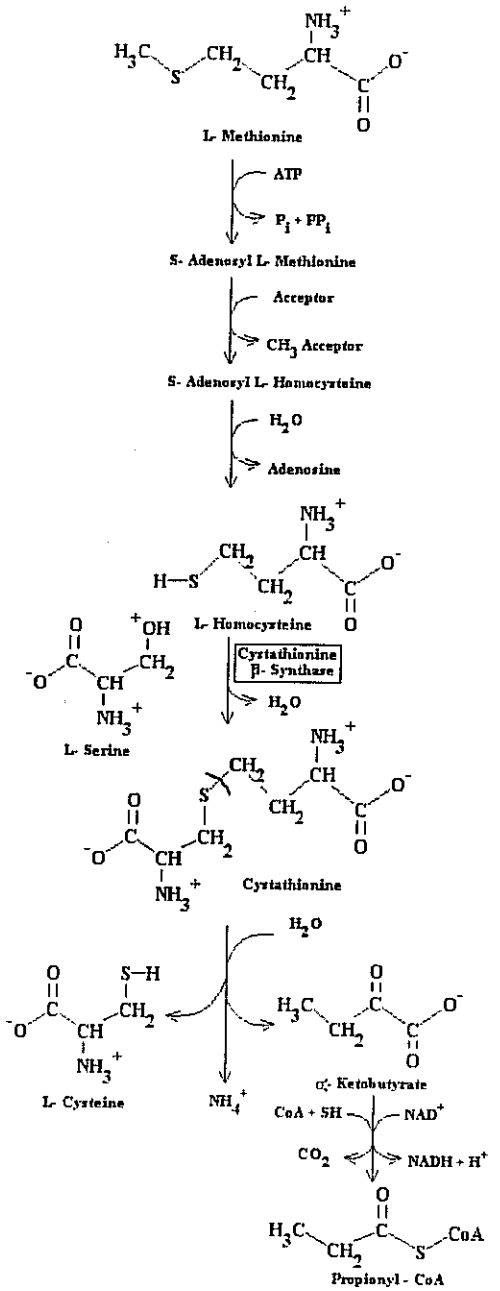
صنف الميتيونين سابقاً مع الحموض الأمينية التي تشكل سوكسينيل كوأنزيم A، إلا أن قسماً من الهيكل الكربوني لهذا الحمض هو الذي يتحول إلى سوكسينيل كوأنزيم A فقط. يتكاثف الميتيونين مع الـ ATP مشكلاً الميتيونين الفعال (S أدينوزيل ميتيونين) **(الشكل 30)**.



الشكل 30: تحول الميتيونين الى S أدينوزيل ميتيونين

ملاحظة : تشمل المركبات التي تشتق مجموعتها الميتيلية من S أدينوزيل ميتيونين : التيبائين ، الكولين ، الكرياتين ، الإيبي نفرين ، الميلاتونين ، الساركوزين .

- تشكل عملية نزع الزمرة الميتيلية من الميتيونين الفعال مركب S أدينوزيـــل هومـــو سيستيئين (**الشكل 31**) .

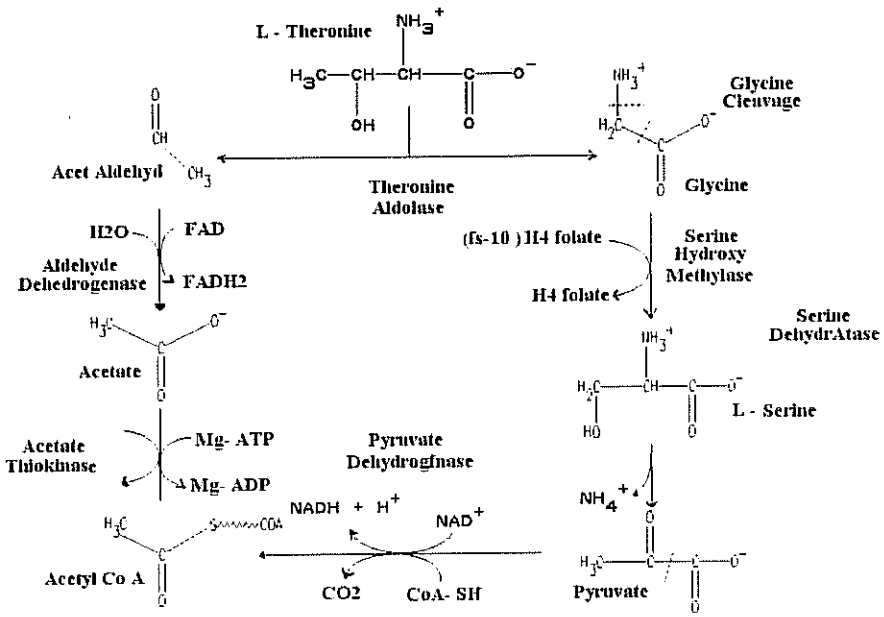


الشكل 31: التبدلات الكيميائية التي تحدث على المركب S أدينوزيل ميتيونين

- تحلمه الرابطة S-C في المركب السابق مما يؤدي إلى تشكل مركب هومو سيستيئين وأدينوزين (**الشكل 31**).
- يتكاثف الهومو سيستيئين مع السيرين مشكلاً السيستا ثيونين (**الشكل 31**).
- أما التشطير المحلمه للمركب الأخير فيؤدي لتشكيل سيستيئين وα كيتو حمض الزبدة (الشكل 31).
- يتحول α كيتو حمض الزبدة إلى بروبيونيل تميم A وذلك بحسب الطرق المعروفة في نزع الزمرة الكربوكسيلية التأكسدي من الحموض الكيتونية α لتشكل مشتقات الأسيل تميم A (**الشكل 31**).

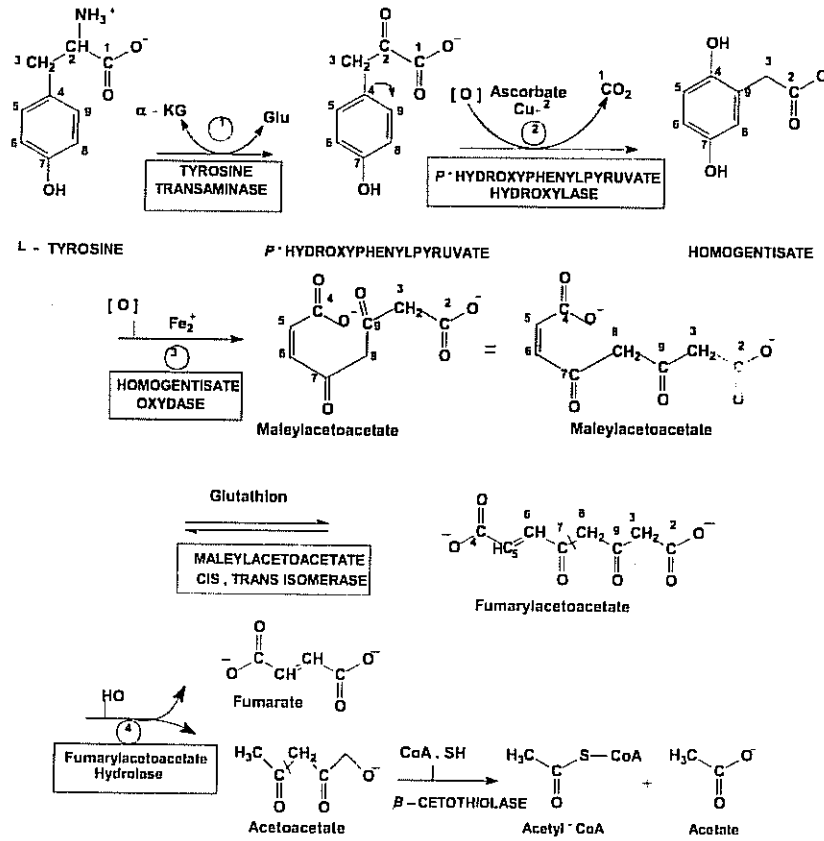
6-5-2-7- التيرونين

ينقسم التيرونين إلى أسيت ألدهيد وغليسين بواسطة إنزيم تيرونين ألدولاز ، ومن ثم يتشكل CO2 والأستيل تميم A. يتأكسد ألدهيد الخل إلى حمض الخل الذي يتحول بعدها إلى أستيل تميم A (**الشكل 32**).



الشكل 32: استقلاب التيرونين

- تحول الهومو جينتيزات إلى فومارات وأسيتو أسيتات.
- تتفكك حلقة البنزن في الهومو جينتيزات مُشكلة ماليل أسيتو أسيتات في تفاعل تأكسدي يحفز بواسطة هومو جينتيزات أوكسيداز (بروتين معدني حديدي) والذي يوجد في كبد الثدييات.
- يتحول ماليل أسيتو أسيتات إلى الفوماريل أسيتو أسيتات من خلال تفاعل تماكبي للروابط الثنائية (سيس – ترانس) والذي يحفز بواسطة ماليل أسيتو أسيتات سيس، ترانس إيزوميراز (إنزيم كبريتي موجود في كبد الثدييات).
- تشكل حلمهة الفوماريل أسيتو أسيتات بواسطة فوماريل أسيتو أسيتات هيدرولاز كلاً من الفومارات وأسيتو أسيتات.
- تستطيع الأسيتو أسيتات التحول فيما بعد إلى الأستيل CoA وأسيتات بواسطة تفاعل بيتا كيتو ثيولاز.



الشكل 33: استقلاب التيروزين

6-5-3- الحموض الأمينية التي تشكل الأستيل تميم A

كل الحموض الأمينية التي تشكل البيروفات (آلانين، سيستيئين، سيستين، غليسين، هيدروكسي برولين، سيرين، تريونين) قابلة للتحول إلى أستيل تميم Aبواسطة أنزيم بيروفات ده هيدروجيناز. هناك خمسة حموض أمينية تشكل الأستيل تميم A، دون أن تشكل البيروفات أولاً وهي الفينيل آلانين والتيروزين والتربتوفان والليزين واللوسين.

6-5-3-1- التيروزين

- **مراحل الاستقلاب (الشكل 33):**

- نقل الأمين حيث يتحول التيروزين إلى P- هيدركسي فينيل بيروفات وذلك بوجود بيرودوكسال فوسفات.
- أكسدة متزامنة مع هجرة الكربون α في السلسلة الجانبية ونزع الكربوكسيل مشكلاً هومو جينتيزات وذلك بوجود الأسكوربات وشوارد النحاس.
- أكسدة الهومو جينيزات إلى ماليل أسيتو أسيتات وذلك بوجود شوارد الحديد.
- تماكب المركب الأخير إلى فوماريل أسيتو أسيتات بوجود الغلوتاتيون.
- حلمهة الفوماريل إلى فومارات وأسيتو أسيتات.
- قد يخضع مركب الأسيتو أسيتات إلى عملية شطر الأسيتات والأستيل CoA.

تم اكتشاف تأثير العديد من مستقلبات التيروزين خلال الدراسات على الأمراض الوراثية البشرية كأمراض Alkapton Urea ، حيث يطرح الهومو جينتيزات في بول المرضى المصابين بالألكابتون يوريا. تظهر التفاعلات التي سبق ورأيناها أن التحول يشمل:

- يحفز نقل الأمين في التيروزين بواسطة إنزيم تيروزين α كيتو غلوتارات ترانس أميناز الذي يستحدث في الكبد عند الثدييات.
- أكسدة بارا هيدروكسي فينيل بيروفات إلى هومو جينتيزات.
- ألكلة P- هيدروكسي فينيل بيروفات في الموقع أورتو المترافق مع فقدان تأكسدي للكربوكسيل.
- حدوث هجرة للسلسلة الجانبية وذلك بنمط مترافق.

- **الاضطرابات الاستقلابية لتقويض التيروزين**

تصادف العديد من الاضطرابات الاستقلابية بفرط التيروزين وفرط بولة التيروزين وبيلة الحموض الفينولية:

I- فرط التيروزين من النمط الأول

يتصف بتراكم المستقلبات التي تعاكس في تأثيرها فعالية الإنزيمات ونظام النقل. الفيزيولوجيا المرضية لهذه الاضطرابات معقدة، ويفترض أن موقع الخطأ الاستقلابي هو:

أ. الفوماريل أسيتو أسيتات هيدرولاز.

ب. وربما أيضاً في ماليل أسيتو أسيتات هيدرولاز.

لقد عرف شكلان لهذا المرض وهما الشكل الحاد والشكل المزمن. يظهر الأطفال اضطراباً من النمط الحاد فتظهر لديهم:

أ. إسهالات وإقياء له رائحة تشبه رائحة الملفوف.

ب. ضعف في النمو.

ج. يحدث الموت بسبب قصور كبدي غير قابل للعلاج خلال 6 - 8 أشهر.

أما في النمط المزمن فنلاحظ:

أ. الأعراض مشابهة لتلك في النمط الحاد، ولكنها ألطف.

ب. تقود إلى الوفاة عند سن العاشرة.

ج. ارتفاع مستوى التيروزين في المصل إلى (12-6mg/dl) بالإضافة إلى حموض أمينية أخرى وخاصة الميتيونين.

يشمل العلاج حمية منخفضة المحتوى من التيروزين والفينيل آلانين. وعند الحاجة تكون منخفضة المستوى من الميتيونين أيضاً.

II- فرط التيروزين من النمط الثاني

إن الموقع المحتمل للخطأ الاستقلابي في فرط التيروزين من النمط الثاني هو التيروزين ترانس أميناز الكبدي **(الشكل 34)** ، وتشمل الموجودات السريرية:

أ. ارتفاع مستوى التيروزين (5- 4mg/dl) في المصل.

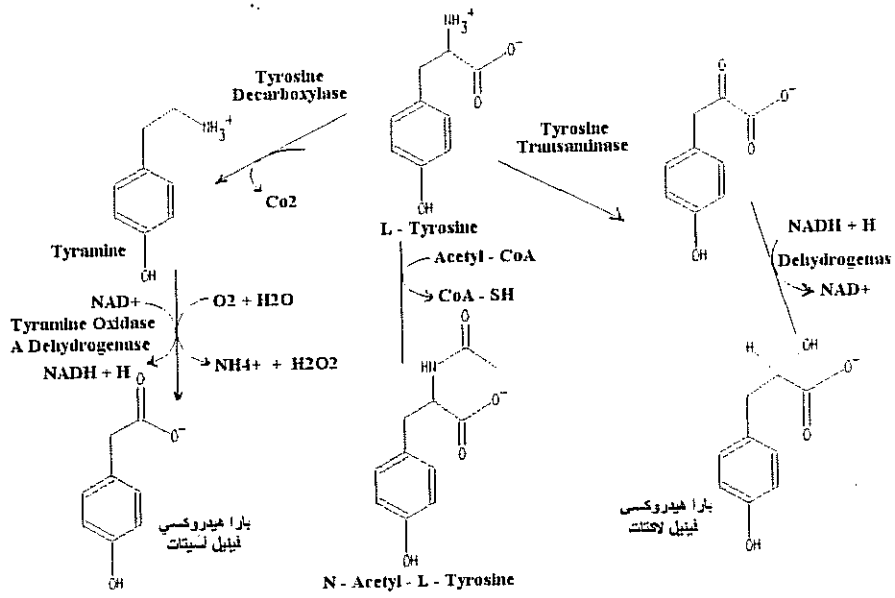
ب. حدوث آفات عينية وجلدية.

ج. إعاقة عقلية متوسطة.

د. اضطرابات في عمليات التنسيق الدقيقة.

ملاحظة: التيروزين في هذا النمط هو الحمض الأميني الوحيد الذي يرتفع تركيزه في البول . المستقلبات التي تشاهد في البول هي:

1. بارا هيدروكسي فينيل بيروفات
2. بارا هيدروكسي فينيل لاكتات
3. بارا هيدروكسي فينيل أسيتات
4. N–أستيل تيروزين
5. تيرامين



الشكل 34: فرط التيروزين من النمط الثاني

III– فرط التيروزين الولادي

ينتج هذا الاضطراب عن الضعف النسبي في P–هيدروكسي فينيل بيروفات هيدروكسيلاز.

– يرتفع في الدم مستوى التيروزين والفينيل آلانين.

- يرتفع في البول مستوى التيروزين وبارا هيدروكسي فينيل أسيتات وN- أستيل تيروزين وتيرامين. يتضمن العلاج إتباع حمية فقيرة بالبروتين.

IV- البيلة الألكابتونية Alkaptonurea

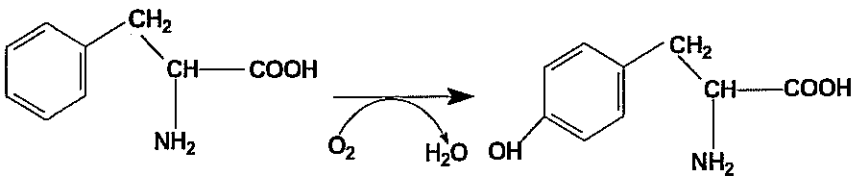
لوحظ هذا الاضطراب الاستقلابي الموروث في الدراسات الطبية التي أجريت في أوائل القرن السادس عشر حيث تم وصفه عام 1859. لهذا المرض أهمية تاريخية لأنه بشكل أساسي أفكار العالم Garrad الذي اهتم بدراسة الاضطرابات الاستقلابية القابلة للتوارث. يكون التظاهر السريري الأكثر لفتاً للنظر حدوث بول غامق له رائحة مميزة خاصة عند التبول بالهواء الطلق. يحدث في مراحل متأخرة من المرض اصطباغ عام في الأنسجة الضامة والتهاب مفاصل (حمى رثوية).

الخطأ الاستقلابي هنا هو عوز الهومو جينيتيزات أوكسيداز حيث تطرح الهومو جينيتيزات في البول وتتأكسد في الهواء متحولة إلى اللون الأسود.

ظهرت أكثر من 600 حالة، وتقدر نسبة حدوث هذا المرض بحوالي 2 - 5 لكل مليون من الموالي.

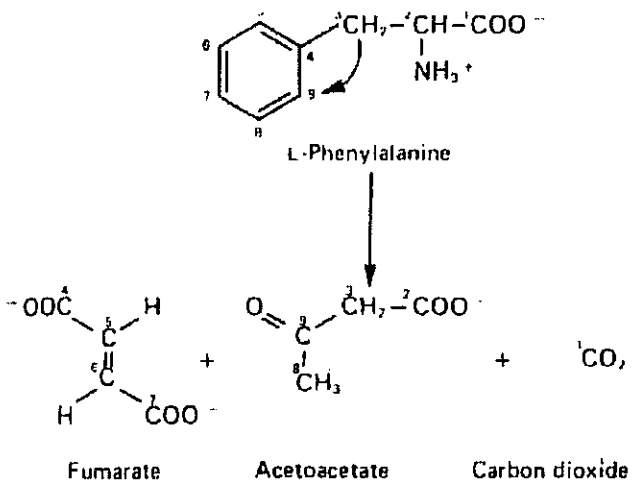
6-5-3-2- الفينيل ألانين

يتحول الفينيل أللانين أولاً إلى التيروزين بواسطة فينيل آلانين هيدروكسيلاز (الطريق الأساسي للإستقلاب) (**الشكل 35**).



الشكل 35: تحول الفنيل الانين الى التيروزين

إن نمط النواتج الوسيطية هي الفومارات والأسيتوأسيتات والتي تماثل تلك الناتجة من التيروزين (**الشكل 36**).



الشكل 36: النواتج الوسيطية الناتجة من استقلاب الفنيل الانين

يحدث في بعض الأحيان سوء إستقلاب للفينيل ألانين، حيث يفشل في التحول إلى تيروزين، ويخضع لتفاعلات استقلاب مختلفة بواسطة ترانس أميناز وحمض α كيتوني متحولاً إلى فينيل بيروفيك أسيد الذي:

- إما أن يخضع لتفاعل إرجاع، فيتحول إلى فينيل أسيتات.
- وأن يتم عليه عملية أكسدة، فيتشكل فينيل أسيتات الذي يعطي فينيل أسيتيل غلوتامين بوجود الغلوتامين (**الشكل والجدول 37**).

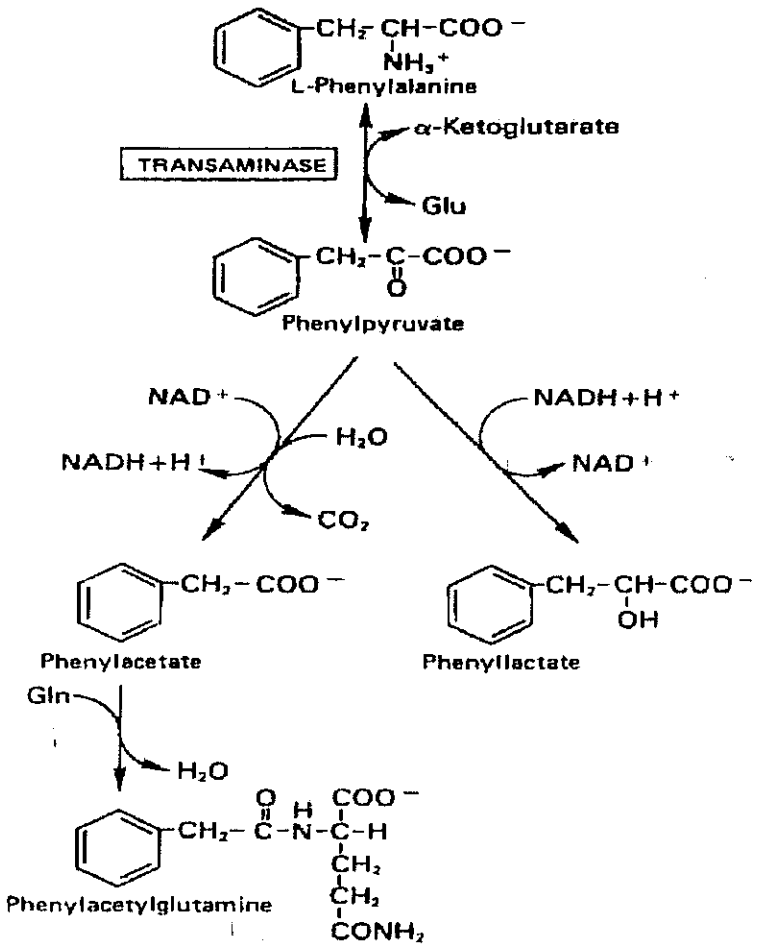
- **الإضرابات الإستقلابية لتقويض الفينيل ألانين**

تترافق معظم الإضرابات الإستقلابية مع ضعف في القدرة على تحويل الفينيل آلانين إلى تيروزين ويمكن تصنيف هذا في 3 مجموعات متميزة:

1- خلل في الفينيل آلانين هيدوكسيلاز (نادر الحدوث) تُحدث فرط الفينيل آلانين من النمط الأول أو بيلة الفينيل كيتون الكلاسيكية.

2- خلل في الدي هيدرو بيوبترين ريداكتاز Dihydrobiopetrin rectutase: تُحدث فرط الفينيل ألانين من النمط I وII (الأول والثاني).

3- خلل في الدي هيدرو بيوتين بيوسنتياز Dihydrobiopetrin biosynthase : تُحدث فرط الفينيل آلانين من النمط IV وV (الرابع والخامس).



الشكل 37: اضطراب استقلاب الفنيل الانين

Metabolite	Plasma (mg/dL)		Urine (mg/dL)	
	Normal	Phenylketonuric	Normal	Phenylketonuric
Phenylalanine	1–2	15–63	30	300–1000
Phenylpyruvate		0.3–1.8		300–2000
Phenyllactate				290–550
Phenylacetate				Increased
Phenylacetylglutamine			200–300	2400

الجدول 37 : مستقلبات الفينيل ألانين التي تتراكم في المصل والبول عند مرضى بيلة الفينيل كيتون

- **النتائج الرئيسية لفرط الفينيل آلانين من النمط I غير المعالج (بيلة الفينيل كيتون الكلاسيكية P.K.U)**

تشمل التظاهرات السريرية: النوبات، الذهان، الأكزيما، رائحة الفم (خاصة عند الأطفال في سن السادسة). يمكن تجنب هذه الأعراض بالتشخيص المبكر وبدء العلاج المناسب، وقد استعملت P.K.U كنموذج لدراسة الإعاقة العقلية المترافقة مع الأمراض الإستقلابية ، وذلك بسبب توفر حيوانات التجربة ، وتدخل الحمية التي قد تحسن بطريقة أخرى من الإعاقة العقلية. في P.K.U الكلاسيكية تكون الإضرابات قابلة للتوارث بتكرار حوالي (1000/1) من المواليد الأحياء.

يعادل مستوى المركب الأول من الفينيل آلانين هيدروكسيلاز حوالي 25%، من القيمة الطبيعية ولايكون الهيدروكسيلاز حساساً للتنظيم من قبل الفينيل آلانين، وبالتالي لا يكون المريض قادر على تحويل الفينيل إلى تيروزين. لذلك تتشكل مقوضات بديلة (مستقلبات بديلة) من الفينيل آلانين وتشمل:

- الفينيل بيروفيك أسيد: وهو ناتج عن نزع الأمين للفينيل آلانين.
- الفينيل لاكتيك أسيد: وهو ناتج عن إرجاع الفينيل بيروفيك أسيد.
- الفينيل أسيتيك أسيد: وهو ناتج عن حذف الكاربوكسيل وأكسدة الفينيل بيروفيك أسيد .
- ندمج معظم الفينيل أسيتات في الكبد مع الغلوتامين وينطرح في البول، فيتشكل الفينيل أسيتيل غلوتامين الذي يطرح في البول. تعني بيلة الفينيل كيتون وجود الكيتو أسيد فينيل بيروفات في بول المريض.

عند غياب الطريقة التقويضية الطبيعية للفينيل آلانين فإن العديد من التفاعلات الكمية الثانوية المهمة تتولى القيام بالوظيفة التقويضية في الكبد الطبيعي. يظهر في الدم والبول كل المركبات التي تتشكل من الفينيل آلانين وهي: فينيل بيروفات، فينيل لاكتات، فينيل أسيتات وفينيل أسيتيل غلوتامين.

قد يكتشف أيضاً الفينيل بيروفات الموجود في البول عند معظم مرضى بولة الفينيل كيتون بواسطة الإختبارات الكيميائية الحيوية البسيطة على عينات مختارة . والتشخيص الحاسم يحتاج إلى تحديد مستوى الفينيل آلانين في المصل.

ملاحظة: النسبة الطبيعية للفينيل آلانين في المصل 1 mg/dl – 2 أما في بولة الفينيل كيتون فترتفع إلى 15 – 63 mg / dl. يمكن التغلب على الخلل في الوظيفة العقلية عند الأطفال المصابين ببيلة الفينيل كيتون يوريا من خلال الإقتصار على حمية تحوي نسبة منخفضة جداً من الفينيل آلانين، ويمكن تحديد الحمية (إيقاف) إعتباراً من العام السادس، وذلك في حال كون التراكيز المرتفعة للفينيل آلانين ومشتقاته ليست ذات تأثير ضار على الدماغ.

قد لايظهر التركيز المرتفع وغير الطبيعي من الفنيل آلانين في الدم عند المواليد المرضى (المصابين بالبيلة) قبل اليوم الثالث أو الرابع من الولادة بسبب المقدار المنخفض من الغذاء البروتيني المتناول. قد تظهر النتائج الإيجابية الخاطئة عند المواليد الخدج بسبب تأخر إصطناع الأنزيمات اللزمة لتقويض الفينيل آلانين. قد يكون فحص الإمتصاص مفيداً ولكنه أقل ثقة. وهويعتمد على كشف مستوى الفينيل آلانين في البول بواسطة كلور الحديد. إن تناول مرضى بيلة الفينيل آلانين كيتون للفينيل آلانين يؤدي إلى ارتفاع مطول في مستوى هذا الحمض الأميني في الدم مشيراً إلى ضعف تحمل الفينيل آلانين. وعلى كل حال يكون سبب بيلة الفينيل كيتون هو التحمل المنخفض غير الطبيعي لحقن الفينيل آلانين وسرعة إرتفاع مستوى الفينيل آلانين.

6-5-3-3- الليزين

يمثل الليزين استثناء عن القاعدة في الخطوة الأولى في تقويض الحموض الأمينية (نقل زمرة الأمين α بواسطة ناقل الأمين) وإنما تخضع زمرة الأمين في السلسلة الجانبية غل نزع الأمين وهكذا يتم استقلاب الليزين (الشكل **38**).

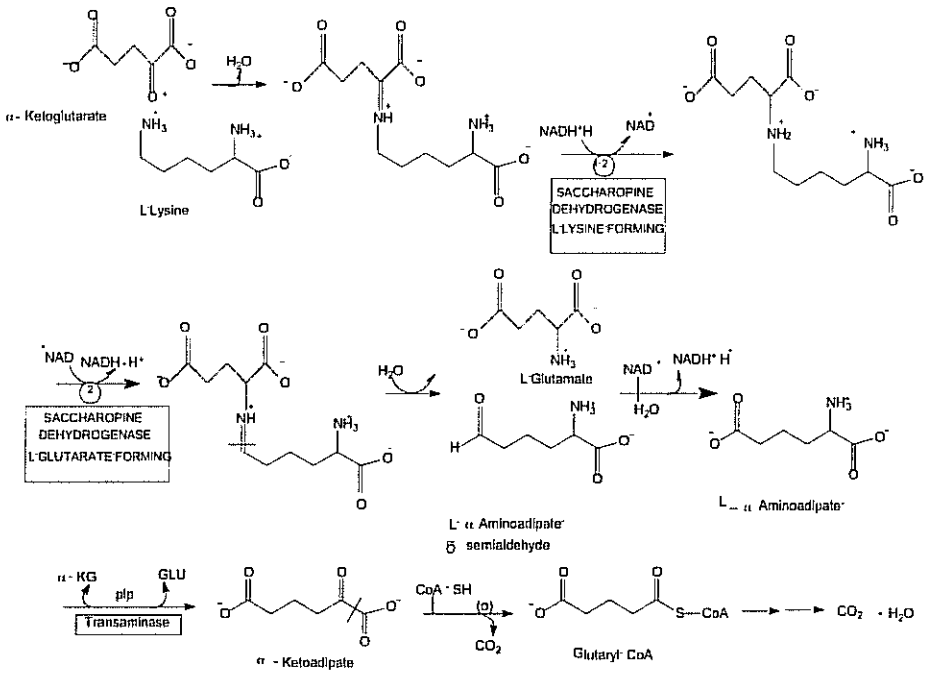
شرح المخطط

يشكل الليزين أساس شيف مع α – كيتو حمض الغلوتاريك الذي يرجع إلى سكاروبين، ثم يؤكسد بنازع هيدروجين وبإضافة الماء يتشكل غلوتامات وأمينو أديبات – غاما – نصف ألدهيد.

يحدث نقل الزمرة الامينية لمركب أمينو حمض الأديبيك يشكل كيتو حمض الأديبيك. ومن المحتمل أن يتبع ذلك عملية نزع كربوكسيل تأكسدي ليشكل غلوتاريك تميم A.

ملاحظة :

يعتبر الليزين من الحموض المولدة للسكر والأجسام الكيتونية.



الشكل 38: استقلاب الليزين

- **الإضرابات الإستقلابية لتقويض الليزين**

لقد وصف نوعان نادران من الشذوذ الإستقلابي لتقويض الليزين، وينتج كلاهما عن خلل في الأنزيمات التي تقوض الليزين إلى أسيتو أسيتيل CoA وفي كلا الحالتين يظهر رنيسي بضعف تحول L – ليزين و α – كيتوغوتارات إلى السكاروبين

I- فرط الليزين الدوري المترافق مع فرط الأمونيا

يحدث في هذا النوع فرط الليزين عند تناول كمية طبيعية من البروتين، ويحدث بشكل ثانوي فرط الامونيا الناتج عن الكبح المتلازم (التثبيط التنافسي) لفعالية الأرجيناز الكبدية بواسطة مستوى الليزين النسيجي المرتفع.

ينصح في هذه الحالة بإتباع حمية بعدم إدخال الليزين إلى الجسم . وعلى العكس يقود تبادل الليزين إلى تسريع الأزمات الخطرة والسبات ، ولا تتوفر أي معلومات تهتم بالأساس الوراثي لهذه الاضطرابات.

للتوضيح:

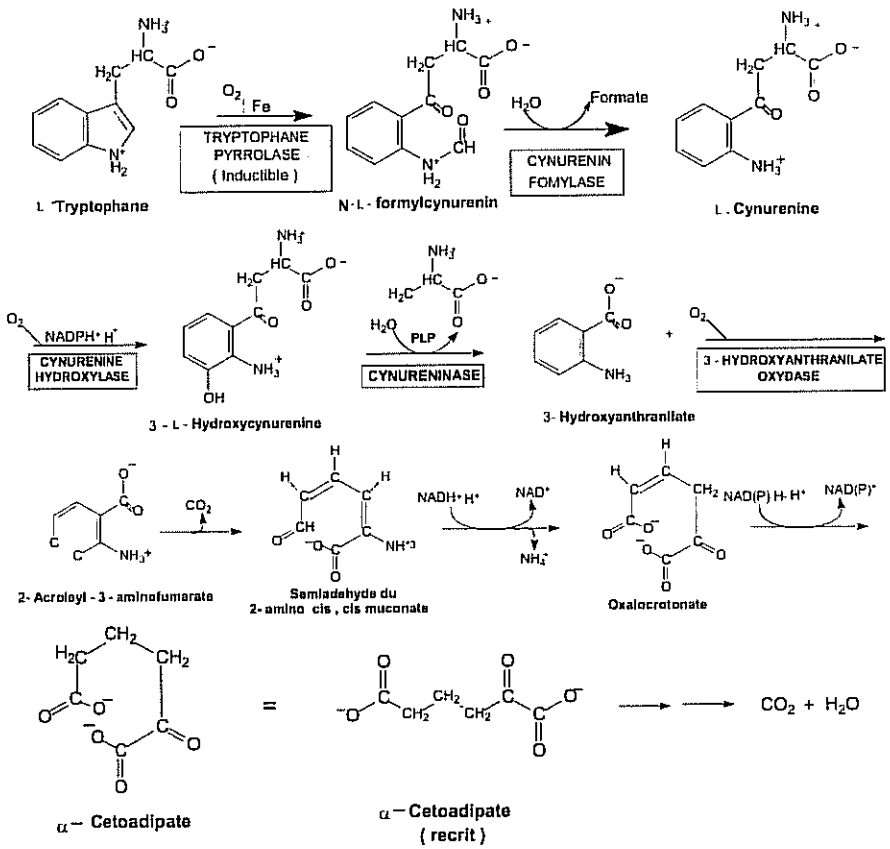
يسبب كل من ارتفاع مستوى ليزين الكبد ثم التثبيط التنافس لأنزيم الأرجيناز الكبدي فرط نشادر الدم.

II-فرط الليزين المستمر بدون فرط الأمونيا

اختلفت الموجودات السريرية الحيوية والكيميائية بشكل كبير في 12 حالة قد أخبر عنها من فرط الليزين المتواصل حيث كان بعض المرضى معاقين عقلياً (تخلف عقلي) وليس جميعهم. ولايوجد هناك أي ترافق مع فرط الأمونيا. قد تتراكم مستقبلات الليزين، أو لا تتراكم في السوائل الحيوية. لقد أعتقد أن فرط الليزين المستمر قد يكون موروثاً بواسطة صبغي جسمي ذي طبيعة متنحية بالإضافة إلى ضعف تحول الليزين وألفا كيتو غلوتارات إلى السكاروبين، وعند بعض المرضى (لا يمكنهم شطر السكاروبين) أي لديهم ضعف في تحول السكاروبين إلى L – غلوتامات وألفا أمينو أديبات غاما سيمي ألدهيد.

6-5-3-4- التربتوفان

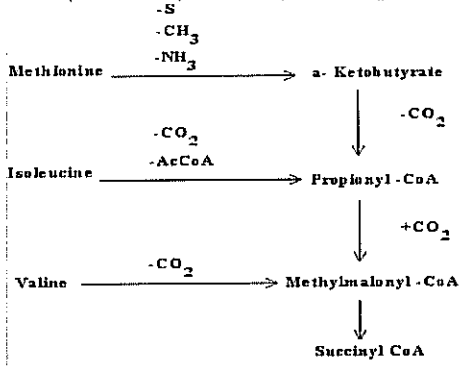
يكون التربتوفان جديراً بالذكر نظراً لتنوع التفاعلات الإستقلابية والنواتج المهمة، ويعد من أوائل الحموض الأمينية الأساسية في الغذاء. فقد تتقوض ذرات الكربون لكل من السلسلة الجانبية والحلقة العطرية كلياً متحولة إلى منتجات وسيطة عبر طريق كينورينين انترانيلات المهم بالنسبة لكل من تقويض التربتوفان وتحوله إلى النيكوتين أميد، كما هو موضح (**الشكل 39**).



الشكل 39: استقلاب التربتوفان

4-5-6 الحموض الأمينية التي تشكل سكسينيل CoA

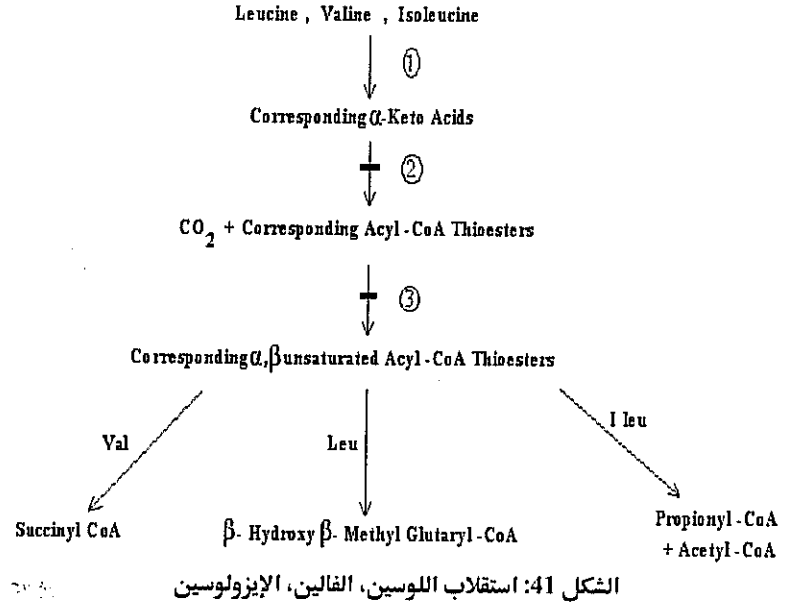
بينما يكون سكسينيل CoA هو الناتج النهائي لتقويض الميتيونين والفالين فإن جزءاً فقط من الهيكل الكربوني هو الذي يتحول (**الشكل 40**).



الشكل 40: التقويض العام للميتيونين والايزولوسين والفالين

اللوسين – الفالين – الإيزولوسين

نظراً لتشابه البنية فيعتقد أن تقويض L– لوسين وL– فالين وL– إيزولوسين يتضمن بدئياً نفس التفاعلات ومن ثم يتفرع كل حمض أميني على حدة في استقلاب هيكله الكربوني (الشكل 41).



الشكل 41: استقلاب اللوسين، الفالين، الإيزولوسين

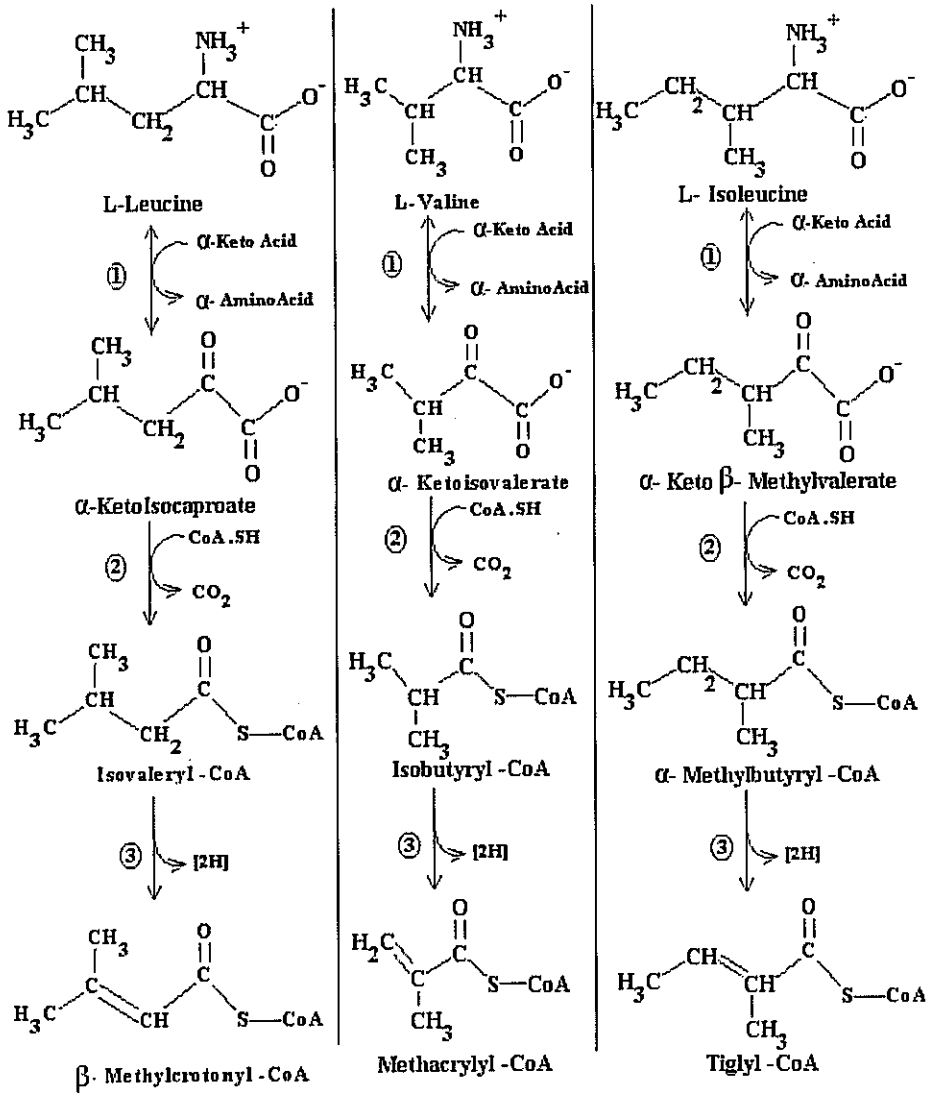
تتشابه التفاعلات الثلاث بالنسبة للحموض الأمينية الثلاثة أما المنتجات النهائية فهي:

- مولدة للسكر مثل الفالين.
- مولدة للكيتون مثل اللوسين.
- مولدة لكليهما مثل الإيزولوسين.

– الخطوات الرئيسية للتفاعلات الأساسية (الشكل 42)

– نقل الأمين

تشمل عملية نقل الأمين القابلة للعكس للحموض الأمينية المتفرعة الثلاثة L–α والحاصلة في أنسجة الثدييات على الأغلب ترانس أميناز واحد . ويعلل عكس هذه التفاعلات بإمكانية حلول الحموض الكيتونية α محل الحموض الأمينية L–α في الغذاء، وذلك في حال كانت مصادر النتروجين المتاحة غير كافية.



الشكل 42: المراحل الرئيسية لاستقلاب اللوسين، الفالين، الإيزولوسين

- **نزع الكربوكسيل التأكسدي المشكل لإسترات كبريتية (أسيل CoA)**

يشابه هذا التفاعل:

– أكسدة البيروفات إلى أستيل CoA و CO_2 بواسطة بيروفات ده هيدروجيناز.

– تحول α كيتو غلوتارات إلى CO_2 وسكسينيل CoA بواسطة α كيتو غلوتارات ده هيدروجيناز.

يكون نازع الهيدروجين للحموض الكيتونية α ذات السلسلة المتفرعة الموجـــودة في الثدييات عبارة عن معقد من الإنزيمات داخل الميتوكوندريا، وهـــو يحفـــز نـــزع الكربوكسيل التأكسدي (α كيتو كابروات من اللوسين وα كيتو بيتا متيل فـــاليرات مـــن الإيزولوسين وα كيتو فاليرات من الفالين).

يشابه المعقد α كيتو أسيد ده هيدروجيناز مركب البيروفـــات ده هيـــدروجيناز. تكون الفعالية المحفزة في α كيتو أسيد ده كاربوكسيلاز تـــرانس أســـيلاز وده هيـــدرو ليبويل ده هيدروجيناز. يزال تنشيط هذا المعقد عنـــدما يفـــسفر بواســـطة الـــ ATP والبروتين كيناز، ويعاد تفعيله بواسطة إنزيم فوسفو بروتين فوسفاتاز غير المعتمد على شوارد الكالسيوم.

تنظم مرحلة تحرير الفوسفات هذه تقويض الحمـــوض الأمينيـــة ذات السلـــسلة المتفرعة والعوامل الشحمية كالكلوفيبرات ودي كلور أسيتات والإسترات الكبريتية مثل أسيتو أستيل CoA.

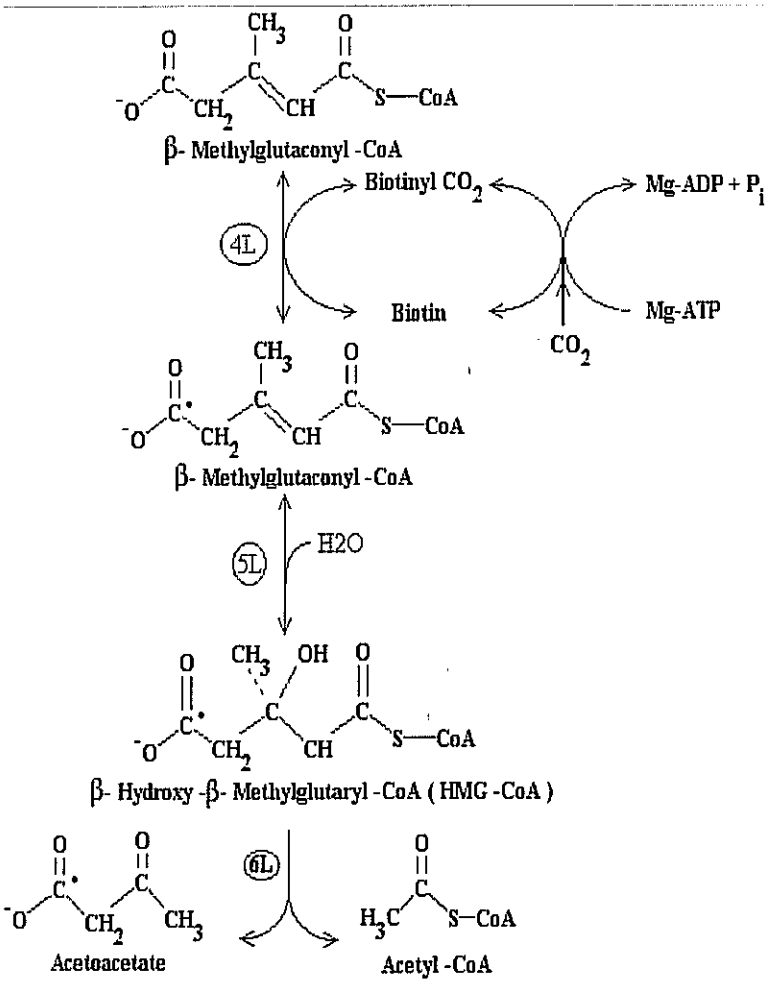
- **نزع الهيدروجين المشكل للإسترات الكبريتية أسيل CoA**

يشابه هذا التفاعل تفاعلات نزع الهيدروجين للإسترات الكبريتيـــة أســـيل CoA للحموض ذات السلسلة المستقيمة في تقويض الحموض الدسمة . لم يعرف فيما إذا كان إنزيم واحد هو الذي يحفز نزع الهيدروجين للإسترات الكبريتية أسيل CoA للحمـــوض الثلاثة . اقترحت دلائل غير مباشرة مستنتجة من احمضاض الـــدم بـــالإيزو فاليريـــك التالي لتناول الأغذية الغنية بالبروتين المسببة لتراكم الإيزو فاليرات في الدم ، تبين أن هناك إنزيمين يدخلان في هذه العملية، حيث لا تحدث زيادة في الحموض الكيتونية ألفا المتفرعة الأخرى.

6-5-4-1- التفاعلات النوعية لتقويض اللوسين (الشكل 43)

ملاحظة:

يشير الرمز *C إلى ذرات الكربون المشتقة من CO_2



الشكل 43: التفاعلات النوعية لتقويض اللوسين

– التفاعل 4L : إدخال CO_2 إلى بيتا كروتونيل CoA

إن مفتاح الملاحظة الذي يقود إلى فهم الفعل المولد الكيتوني للوسين هو اكتشاف أن مول واحداً من CO_2 يرتبط تكافوئياً مع مول من الزمرة الإيزوبروبيلية المتحولة إلى أسيتو أسيتات . إن تثبيت CO_2 يحتاج إلى بيوتينيل CO_2 المتشكل من الارتباط الإنزيمي بين البيوتين و CO_2 على حساب ATP . يشكل هذا التفاعل بيتا ميتيل غلوتاكونيل CoA كناتج وسطي.

- التفاعل 5L : حلمهة بيتا ميتيل غلوتاكونيل CoA

يعطي هذا التفاعل β هيدروكسي β ميتيل غلوتاريل CoA الذي يعد أساساً ليس فقط للأجسام الكيتونية ولكن أيضاً للمفالونات ومن ثم الكوليسترول والبولي إيزو برينوئيدات Polyisoprenoide.

- التفاعل 6L : انقسام β هيدروكسي β ميتيل غلوتاريل CoA (BHMG)

يحدث الانشطار إلى أستيل CoA والأسيتو أسيتات في مستقبلات الكبد والكلية والقلب، وهذا يشرح الصفة المولدة للكيتون المميزة للوسين، حيث لا يتشكل فقط 1 مول من الأسيتو أسيتات اعتباراً من مول اللوسين المتقوض ولكن 2/1 مول آخر من الأجسام الكيتونية، وذلك بصورة غير مباشرة من الناتج المتبقي أي من الأستيل CoA.

6-5-4-2- التفاعلات النوعية لتقويض الفالين (الشكل ٤٤)

- التفاعل 4V : حلمهة متيل أكريليل CoA

يتحفز هذا التفاعل بواسطة الكروتوناز (عبارة عن استر كبريتي يحوي 4 - 9 ذرات كربون) وهو ذو نوعية واضحة لـ β-L هيدروكسي أسيل CoA.

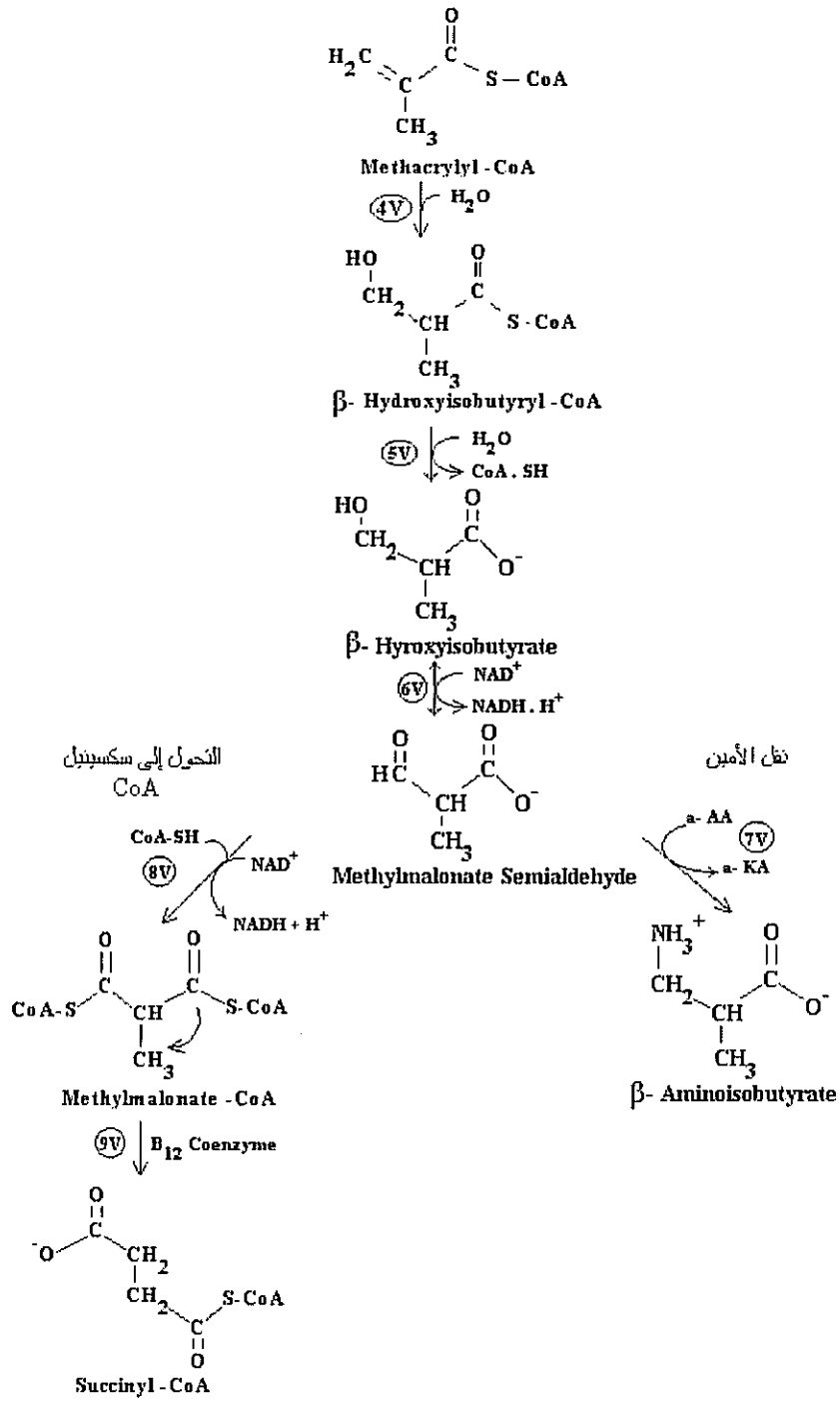
- التفاعل 5V : نزع الأسيل لـ بيتا هيدروكسي إيزو بوتيريل CoA

- نظراً لكون الإستر الكبريتي CoA ليس مادة التفاعلات المتتالية لذلك فيجب أن يتم نزع الأسيل إلى بيتا هيدروكسي إيزوبوتيرات

ملاحظة:

إن β هيدروكسي إيزوبوتيريل تميم A ليس ركيزة للتفاعل التالي، لذا يتم نزع الأسيل منه ليتحول إلى β هيدروكسي إيزو حمض الزبدة

- يتحفز هذا التفاعل بواسطة ده أسيلاز الموجود في الأنسجة الحيوانية والذي تكون مادته الوحيدة الأخرى هي بيتا هيدروكسي بروبيونيل CoA.



الشكل 44: التفاعلات النوعية لتقويض الفالين

- التفاعل 6V : أكسدة بيتا هيدروكسي إيزو بوتيرات

تحفز أنسجة الثدييات الأكسدة المعتمدة على +NAD لزمرة الكحول الأولية لمركب بيتا هيدروكسي إيزو بوتيرات إلى ألدهيد مشكلة ميتيل مالونات سيمي ألدهيد، ويكون هذا التفاعل قابلاً للعكس بسهولة.

- التفاعل 7V : مصير الميتيل مالونات سيمي ألدهيد

يوجد هناك مصيران محتملان للميتيل مالونات سيمي ألدهيد في أنسجة الثدييات، وهما :

أ - التحول إلى بيتا أمينو بوتيرات بنقل الأمين

يتحفز نقل الأمين إلى بيتا أمينو إيزو بوتيرات (حمض أميني طبيعي في البولة) بواسطة عدة أنسجة في الجسم كالكلية.

ب - التحول إلى سكسينيل CoA

- يشمل المصير الثاني أكسدة الميتيل مالونات سيمي ألدهيد، فيتحول إلى ميتيل مالونيل CoA الذي يتماكب إلى سكسينيل CoA. يحتاج التماكب إلى تميم الإنزيم أدينوزيل كوبالامين، ويتحفز التماكب بإنزيم الميتيل مالونيل CoA موتاز.
- هذا التفاعل مهم ليس فقط لتقويض الفالين ولكن أيضاً للبروبيونيل CoA (مستقلب الإيزو لوسين).
- تضعف فعالية الموتاز عند نقص فيتامين B12 ويسبب هذا أيضاً خلل استقلابي غذائي عند الحيوانات المجترة التي تستخدم البروبيونات كمصدر للطاقة.
- تتم عملية إعادة ترتيب للحصول على مركب سكسينيل CoA عبر تحول داخلي لمجموعة الكربوكسيل.

٦-٥-٤-٣ التفاعلات النوعية لتقويض الإيزولوسين

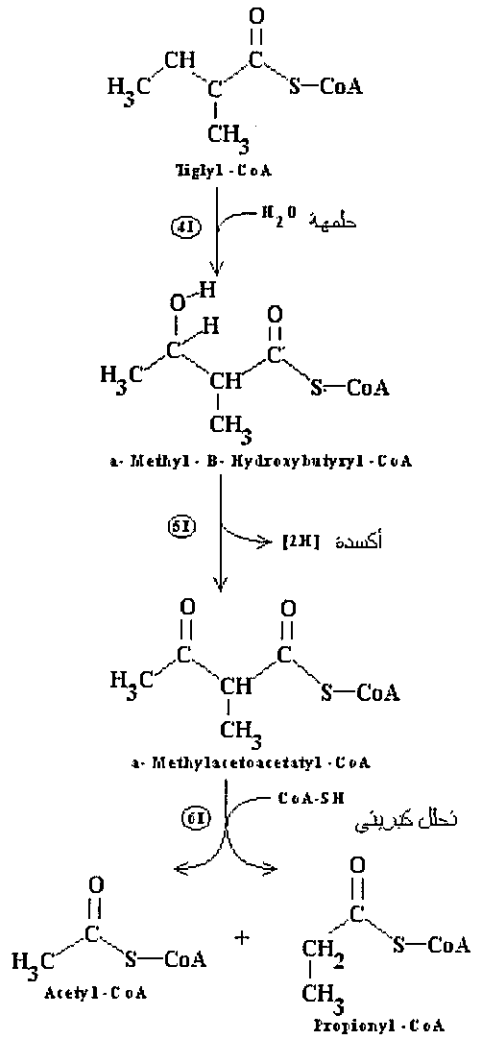
جاءت المعلومات الأولى لتقويض الإيزولوسين من خلال الدراسات الغذائية المطبقة على حيوانات تستخدم الإيزولوسين كمولد للسكر ، حيث أظهرت محضرات الشرائح الكبدية والمركبات الموسومة بالكربون المشع C14 أن الهيكل الكربوني للإيزولوسين ينشطر مكوناً الأستيل CoA وبروبيونيل CoA (**الشكل 45**).

- التفاعل 4I : حلمهة Tiglyl-CoA

يتحفز هذا التفاعل كما في التفاعل المشابه في تقويض الفـــالين (تفاعـــل 4V) بواسطة الكروتوناز الموجود عند الثدييات .

- التفاعل 5I : نزع الهيدروجين ألفا ميتيل بيتا هيدروكسي بوتيريل CoA

يشابه هذا التفاعل (تفاعل 5V) حيث يحصل أولاً نزع أسيل الإستر الكبريتي، ومن ثم تتم عملية الأكسدة.



الشكل 45: التفاعلات النوعية لتقويض الإيزولوسين

– التفاعل 6I : التحلل الكبريتي لـــ ألفا ميتيل أسيتو أسيتيل CoA

– يتحفز هذا التفاعل بواسطة **β كيتو ثيولاز**.

– تعد النواتج التالية أستيل تميم A (مولد الأجسام الكيتونية) وبروبيونيل تمـــيم A (مولد السكر) من أهم خواص الإيزولوسين كمولد للأجسام الكيتونية ومولد للسكر.

6-5-4-4- الأخطاء الاستقلابية في تقويض الحموض الأمينية ذات السلسلة المتفرعة Ileu , Val , Leu

I– فرط الفالين

يتميز هذا المرض الاستقلابي بارتفاع مستوى الفالين في المصل والذي يعكـــس عدم القدرة على نقل أمين الفالين إلى α كيتو إيزو فاليرات.

إن نقل اللوسين والإيزولوسين لا يكون معيباً (أي لا يتعـــرض نقـــل الزمـــرة الأمينية لكل من اللوسين والإيزولوسين للتخريب).

II– مرض البول الشرابي الغامق

الميزة الأكثر لفتاً للنظر في هذا المرض هي في الرائحة الخاصة للبـــول التـــي تشبه رائحة السكر المحروق. يرتفع مستوى الحموض الأمينية ذات السلسلة المتـــشعبة ومشتقاتها (كالحموض ألفا كيتونية) في المصل والبول بشكل كبير، ولهذا السبب يطلـــق على هذا المرض اسم البيلة الكيتونية المتفرعة السلسلة.

تتشكل كميات صغيرة من الحموض الهيدروكسيلية ألفا ذات السلسلة المتفرعـــة المتشكلة بواسطة إرجاع الحموض ألفا الكيتونية والتي قد تظهر في البول .

تظهر العلامات المميزة لهذا المرض عند نهاية الأسبوع الأول من الحياة خارج الرحم.

بالإضافة إلى الشذوذ الكيميائي الحيوي الموصوف سابقاً ، يكون مـــن الـــصعب على المواليد تناول الطعام وقد يعانون من إقياء ، كما أن السبات يظهر عندهم. يكـــون التشخيص قبل الأسبوع الأول من العمر ممكناً بواسطة التحليل الإنزيمي فقط.

يحدث تلف دماغي شامل عند الأطفال، ويحدث الموت عادة إذا بقي الطفل بدون علاج عند نهاية السنة الأولى من الحياة . يكون الخلل الكيميائي الحيوي فـــي غيـــاب الفعالية المرجعة الكبيرة لـــ ألفا كيتو أسيد ده كربوكسيلاز (أي النقص الشديد لإنـــزيم نازع الزمرة الكربوكسيلية من حموض α كيتو) التي تحفز تحـــول الحمـــوض ألفـــا كيتونية ذات السلسلة المتفرعة في الحموض الثلاثة السابقة إلى CO_2 وأسيل CoA ثيو

استر ، وقد يثبت هذا بواسطة التحليل الإنزيمي للكريات البيضاء أو الأرومة الليفية للجلد المستنبت من الأطفال المصابين.

يعتمد العلاج على غذاء استبدل بروتينه بمزيج من خلاصة الحموض الأمينية التي حذف منها الفالين واللوسين والإيزولوسين.

عندما ينخفض مستوى البلازما من هذه الحموض إلى الحد الطبيعي يتم تغيير الحمية إلى أخرى ، كالحليب وغيره من الأطعمة بكميات كافية للتعويض ، ولا يزيد عن الحاجة من الحموض الأمينية المتفرعة السلسلة ، ولا يوجد أي تحذيرات أخرى عند الاقتصار على الحمية.

III- البيلة الكيتونية المتقطعة المتفرعة السلسلة

- يختلف هذا المرض عن مرض البيلة الشرابية الغامقة بأن التغيير البنيوي في α كيتو أسيد ده كاربوكسيلاز أقل خطورة .
- تنخفض فعالية الكاربوكسيلاز للخلايا البيضاء والأرومة الليفية بشكل واضح عن الحد الطبيعي ، مما يكون ميزة إضافية تميز مرض البيلة الشرابية الغامقة الكلاسيكية .
- يظهر الأشخاص المتأثرين ضعفاً . ولكن مع ذلك يكون لديهم قدرة على تقويض اللوسين والإيزولوسين والفالين، مما يجعل ظهور الأعراض النموذجية للبيلة الشرابية الغامقة في مرحلة متأخرة من الحياة، وتكون متقطعة ، ويكون تقدير نجاح استعمال علاج بالحمية في هذه الحالات غير متاح.

ملاحظة

مرض البول الشرابي الغامق والبيلة الكيتونية المتقطعة المتفرعة السلسلة تنتجان عن طفرات تسببها تبدلات في البنية لنفس الإنزيم.

IV- احمضاض الدم بالإيزو فاليريك

- تشمل الموجودات المتعلقة بهذا الموضوع رائحة مستمرة تشبه الجبن وسوائل الجسم، احمضاض، إقياء، سبات، تسرع هذه الأعراض بواسطة التناول المفرط للبروتين أو بواسطة الأمراض الخمجية العرضية.
- تظهر إعاقة عقلية متوسطة. أما الإنزيم المصاب فهو الإيزو فاليريك ده هيدروجيناز ، حيث يتراكم الإيزو فاليريك CoA ويتحلمه إلى الإيزو فاليرات ، ويطرح في البول والعرق.

الفصل الخامس

البورفيرين والأصبغة الصفراوية
Porphyrine and Bile Pigments

سوف نشرح في هذا الباب الكيمياء الحيوية للبورفيرينات والأصبغة الصفراوية. يتضمن هذا الفصل اصطناع وتحطم البورفيرينات.

1-الأهمية الطبية الحيوية

تعتمد معرفة الكيمياء الحيوية للبورفيرينات ومشابهاتها على فهم الوظائف المختلفة للهيموبروتينات (يتضمن هذا نقل الأوكسجين ونقل الألكترونات والاستقلاب الدوائي ..إلخ).

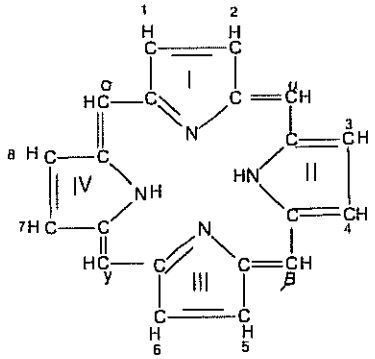
إن البورفيرياز (porphyrias) هو مجموعة من الأمراض التي تعود إلى شذوذ في طرق الاصطناع الحيوي للبورفيرينات المختلفة. هذه الأمراض غير شائعة ولكن الاختصاصين في الطب يجب أن يأخذوا حذرهم منها، وقد يصادف أطباء الجلد أو أطباء الكبد وحتى الأطباء النفسيين مرضى لديهم مثل هذه الحالات، الحالة الطبية الأكثر شيوعاً هي اليرقان والتي تعود إلى ارتفاع البيلوروبين في البلاسما. هذا الارتفاع قد يكون بسبب زيادة الانتاج في البيلوربين أونقص إطراحه، ويشاهد في العديد من الأمراض التي تمتد من التهاب الكبد الفيروسي إلى سرطان البنكرياس.

2-البورفيرينات Porphyrins

البروفيرينات هي مركبات حلقية تحوي أربع حلقات بيرول مرتبطة مع بعضها البعض عبر جسور ميتيدلينة (**الشكل 1**).

تتميز هذه المركبات بتشكيلها معقدات مع الشوارد المعدنية وذلك عن طريق ذرات الآزوت في حلقة البيرول. من الأمثلة على ارتباط البورفيرينات بالمعادن هي: الهيموغلوبين الحاوي على الحديد، وكذلك يمكن أن ترتبط بالمغنيزيوم (الكلوروفيل وهو الصباغ المصنع ضوئياً بالنباتات). بشكل طبيعي فإن البروفيرينات المعدنية تقترن مع البروتينات لتشكل العديد من المركبات الهامة للعمليات الحيوية وهذا يتضمن التالي:

Pyrrole



Porphin

($C_{20}H_{14}N_4$)

شكل1 : جزيئة البورفيرين حيث أن الحلقات الأربعة مرقمة I , II , III , IV ومواضع الاستبدال في الحلقات هي 1,2,3,4,5,6,7, 8 والجسور الميتدلينية هي α, β, γ, δ .

A – الهيموغلوبينات Hemoglobins هي بورفيرينات مرتبطة مع الحديد والبروتينات وتعمل على الإتحاد مع الأوكسجين بشكل عكوس،ونقله خلال الدم.

B – ايرتروكورينات Erythrocuorins هي بعض البروفيرينات البروتينية المرتبطة بالحديد التي تظهر في الدم والسوائل النسيجية لبعض اللافقاريات، وهي تساهم في وظائف الهيموغلوبين.

C – اليوغلوبينات Uyoglobins: الأصبغة التنفسية التي توجد في الخلايا العضلية لانواع الفقاريات واللافقاريات، هذه المركبات تكون مشابهة بالشكل الفراغي للهيموغلوبين.

D – سيتوكرومات Cytochroms: هي مركبات تعمل كحوامل إنتقال الكترونية في تفاعلات الأكسدة والارجاع، كمثال على ذلك السيتوكروم C الذي له وزن جزيئي حوالي 13.000 ويحوي gr 1 من الحديد لكل مول.

E – الكتالازات catalase : هي انزيمات بورفيرينة تحوي الحديد، وهي التي تفكك بيروكسيد الهيدروجين. تكون فعالية الكتالاز ضعيفة جداً في النباتات، ولكن يوجد انزيم مشابه يقوم بنفس الدور يسمى بيروكسيداز.

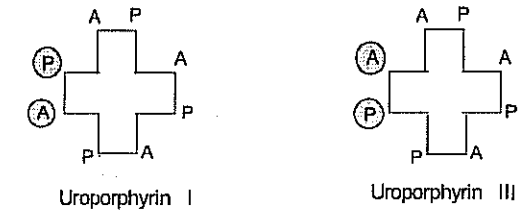
F – تربتوفان بيرولاز Tryptophane – pyrrolase هذا الانزيم هو المسؤول عن أكسدة التربتوفان إلى فورميل كيتورنين، وهو عبارة عن بروتين بورفييريني حاوي على الحديد.

2-1- بنية البورفيرينات structrure of porphyrine :

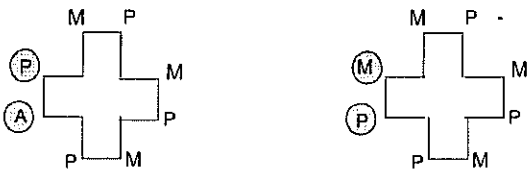
إن البورفيرينات الطبيعية هي مركبات تمّ استبدال ذرات الهيدروجين الثمانية فيها بسلاسل جانبية مختلفة والمرقمة (جزيئة البورفيرين في الشكل 1). بمعنى آخر بسيط لمشاهدة هذا الاستبدال، فقد اقترح فيشر Fisher تشكيل مختزل، حيث يتم فيه إهمال الجسور الميتيلنية، وكل حلقة بيرول تظهر ككتف مع 8 مواقع استبدال مرقمة كما في الشكل (2). نشاهد بورفيرينات مختلفة في الشكلين (2) و (4).

الشكل 2: يوروبورفيرين Uroporphyrins

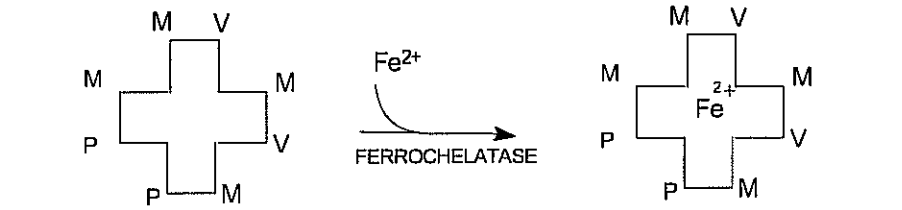
وجدنا اليوربورفيرين في البول أولاً ولكن يمكن أن نجده في أماكن آخرى .



وجدنا مشابهات البورفيرين في البراز وكذلك في البول .



شكل 3: اليوروبورفيرين ومشابهات البورفيرين



الشكل 4: إضافة الحديد إلى طليعة الهيم لتشكيل الهيم

حيث إن:

A اسيتات (–CH2COOH)P ، بربيونات(–CH2CH2COOH)

M ميتل (–CH3)، V فنيل (–CH= CH2)

إن ترتيب المتبادلات A وp في البورفيرين المشاهد في الشكل ٢ غير متماثل (حيث أن في الحلقة IVيكون موقع المتبادلات معكوس). إن البورفيرين من هذا النمط الذي يكون فيه المتبادلات غيرمتماثلة يصنف بورفيرين III.أما البورفيرين ذو الترتيب المتماثل تماماً من المتبادلات يصنف بورفيرين I . يشاهد في الطبيعة النمطين I وIII والصنف الثالث هو الأكثر وفرة (الشكل 3).

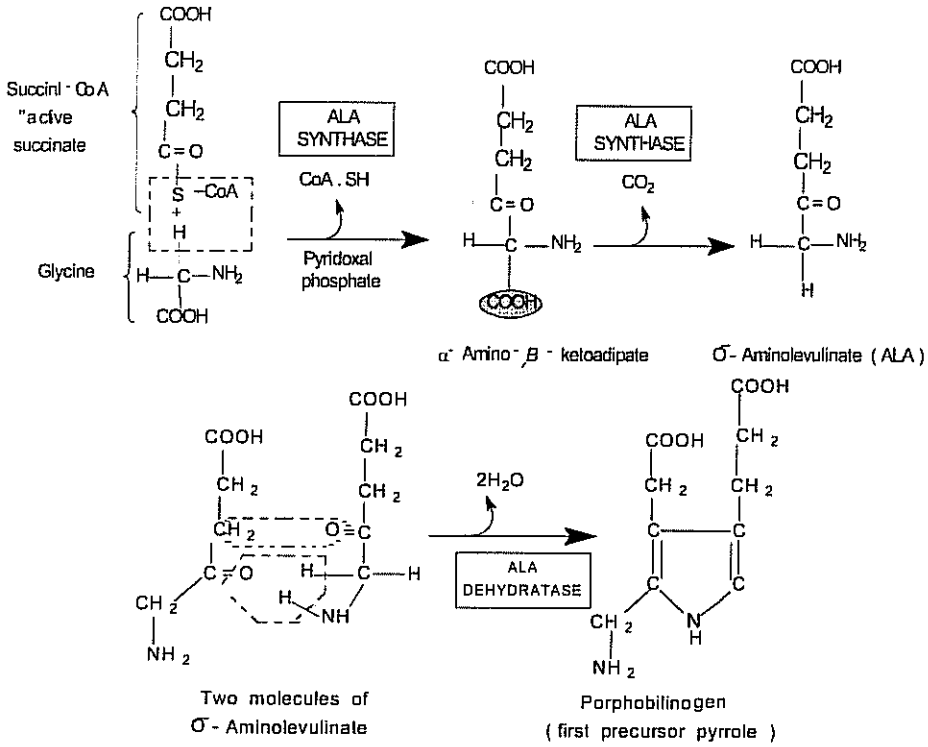
المركبات المشاهدة في الشكل (4) هي من الصنف III وتعرف أحياناً من الصنف IX وذلك لأنها تقع في الموقع 9 في سلسلة الايزوميرات المفترضة من قبل Hans Fisher.

2-2- الاصطناع الحيوي للبورفيرينات Biosynthesis of porphyrine:

تصطنع الخلية الحية الهيم ،جزيئة البورفيرين الأولية للهيموغلوبين الحاوي على الحديد بطريقة قد درست كثيراً. إن المادتين الأوليتين هما المرافق الإنزيمي سوكسنيل تميم A (Succinyl CoA) الناتج من حلقة حمض الليمون في الميتوكوندريا وحمض أميني الغليسين.

يتم تنشيط التفاعل بواسطة بيرودكسيال فوسفات . إن ناتج التكاثف بين السوكسنيل تميم A والغليسين هو حمض أمينو β كيتوأدبيك ، الذي يتفكك ويعطي دلتا

– أمينو لفولينات (ALA)، الانزيم الذي يحفز هذا التفاعل هو ALA سنتاز والذي يتحكم في الاصطناع الحيوي مولد البيرفيرين في كبد الثدييات (**الشكل 5**).



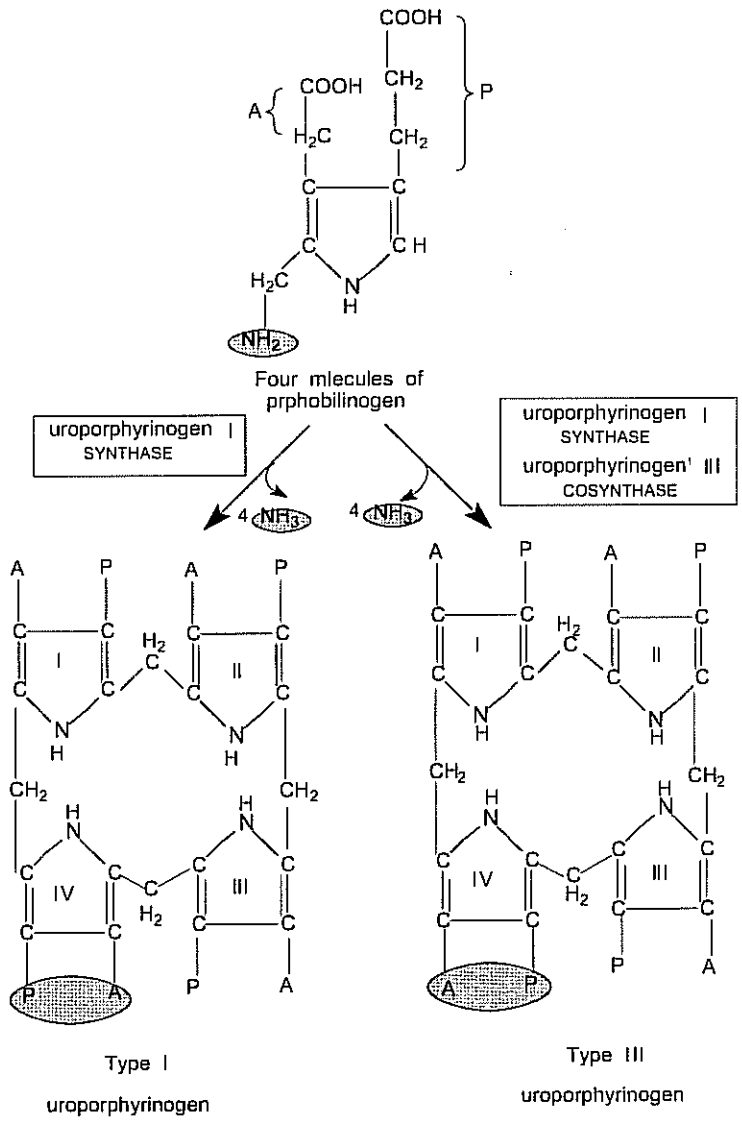
الشكل 5: الاصطناع الحيوي للبورفوبيلينوجين ALA سنتاز

موجود في الميتوكونيدريا بينما ALA ده هيدراتاز في السيتوزول .

تتكاثف جزيئتين من ALA في السيتوزول بواسطة انزيم ALA ده هيدروتاز لتشكلا جزيئة ماء وجزيئة مولد فوبينوجن prophbinogene (PBG) (**الشكل 6**). يحوي أنزيم ALA ده هيدروتاز التوتياء ويُثبط بوجود الرصاص.

يتم اصطناع المشتق تترابيروليك أي اليورفيرين بتكاثف أربع جزيئات من PBG، تتكاثف الأربع جزيئات رأس إلى ذيل لتعطي تترابيرول الخطي (هيدروكسي متيل بيلان) بواسطة انزيم يوروبيرفينوجن I سنتاز المعروف أيضاً باسم يوروبيرفينوجن ده أميناز.

يشكل هيدروكسي مينل بيلان حلقة معطياً يوروفيبرينـــوجن I أو يتحـــول إلـــى يوروبيرفينوجن III بواسطة انزيم يوروبيرفينوجن سنتاز ويوروبيرفينوجن III كوسنتاز في الظروف الطبيعية إن الايزومير III هو الذي يتـــشكل بـــشكل حـــصري تقريبـــاً،

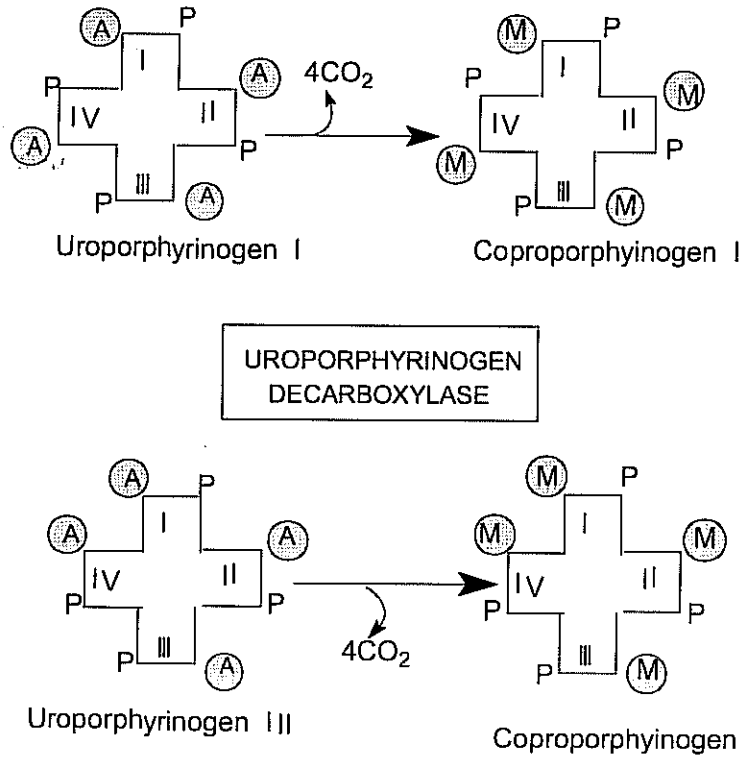


الشكل 6: تحول بورفوبيلينوجين إلى يوروبوفيرتيوجن.

إن انزيم يوروبورفبرينوجين سنتاز يسمى أيضاً ده أميناز.

وكذلك تتشكل الايزوميرات I بكميات كبيرة. نلاحظ أن جزيئات البيرول في الايزوميرI وIII مرتبطة بعضها مع بعض بجسر ميتليني الذي يشكل حلقات متوافقة. إن هذه المركبات غير ملونة بينما الفيبروفينوجينات سهلة التأكسد إلى مولدات فبيريتات الموافقة والتي تكون ملونة، وهذه الاكسدة تتم بواسطة الضوء أو بواسطة البورفيرينات المشكلة.

يتم نزع الكربوكسيل من مولد بورفرينوجن III بواسطة أنزيم ده كربوكسيلاز يعطي كوبروبورفرينوجن III، حيث تتحول جميع زمر الاستات (A) إلى زمر ميتيلية (M). يتحفز التفاعل السابق بواسطة انزيم مولد بورفرينوجن ده كربوكسيلاز ، وهذا الانزيم قادر أيضاً على تحويل يوروفيرينوجن I إلى كوبروبورفرينوجن I (الشكل 7).



الشكل 7: نزع الكربوكسيل من يوروبورفيريتوجن

واعطاء كوربروبورفينوجن في السيتوزول. A: أسيل، M: ميتل، P : بروبيل.

إذ إن الكوبروبورفرينوجن III يدخل في الميتوكوندريا حيث يتحول بروتوفرينوجن III ومن ثم إلى بروتوفرين III، وهذا التحول يتم بعدة مراحل ، كذلك إن انزيم كوبروبورفرينوجين أوكسيداز يحفز نزع الكربوكسيل والأكسدة في سلاسل البربينونيك الجانبية ليحولها إلى جذوربروبيلية. هذا الانزيم لايتفاعل إلا مع كوبروبورفرينوجن من النوع III، وهذا ما يفسر لماذا لايوجد بروتوبورفيرين من النوع I في الطبيعية.

تتحفز أكسدة البروتوبورفرينوجن إلى بروتوبورفيرين بواسطة انزيم آخر يسمى بروتوبورفرينوجن أوكسيداز. إن التفاعل السابق يتطلب أوكسجين جزيئي لكي يتم في كبد الثدييات.

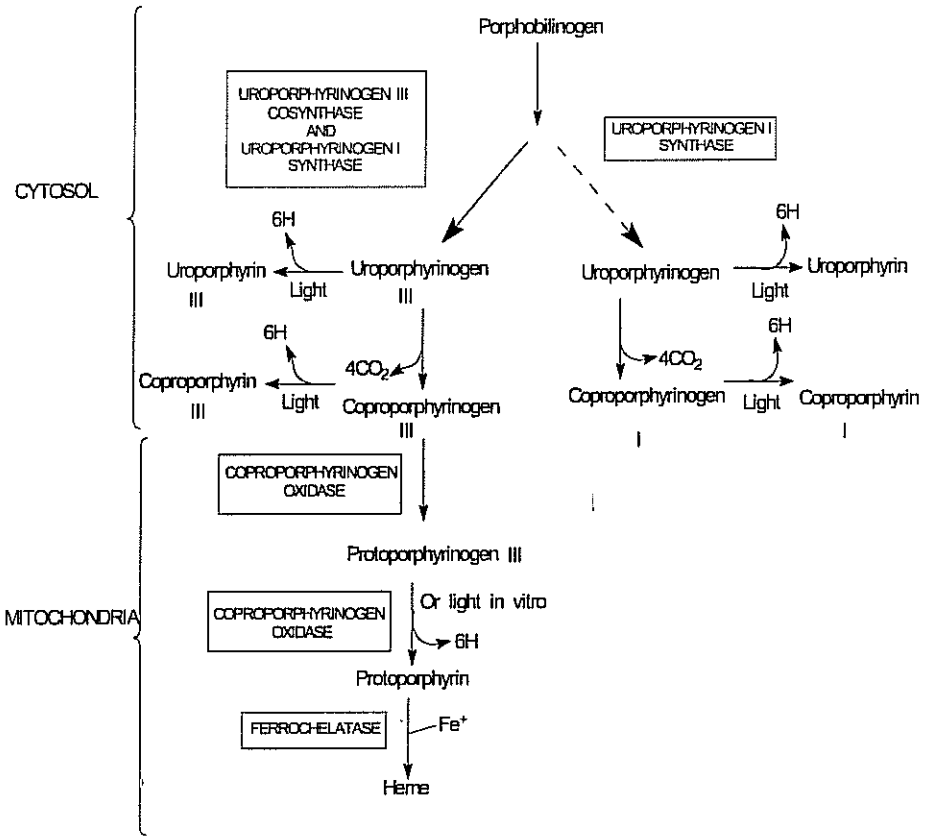
3-تشكل الهيم Formation of Heme

من أجل إتمام اصطناع الهيم يجب ادخال شاردة الحديدي إلى البروتوفيرين، حيث يتم ذلك بواسطة أنزيم هيم سنتاز أو فروشتالاز (**الشكل 8**).

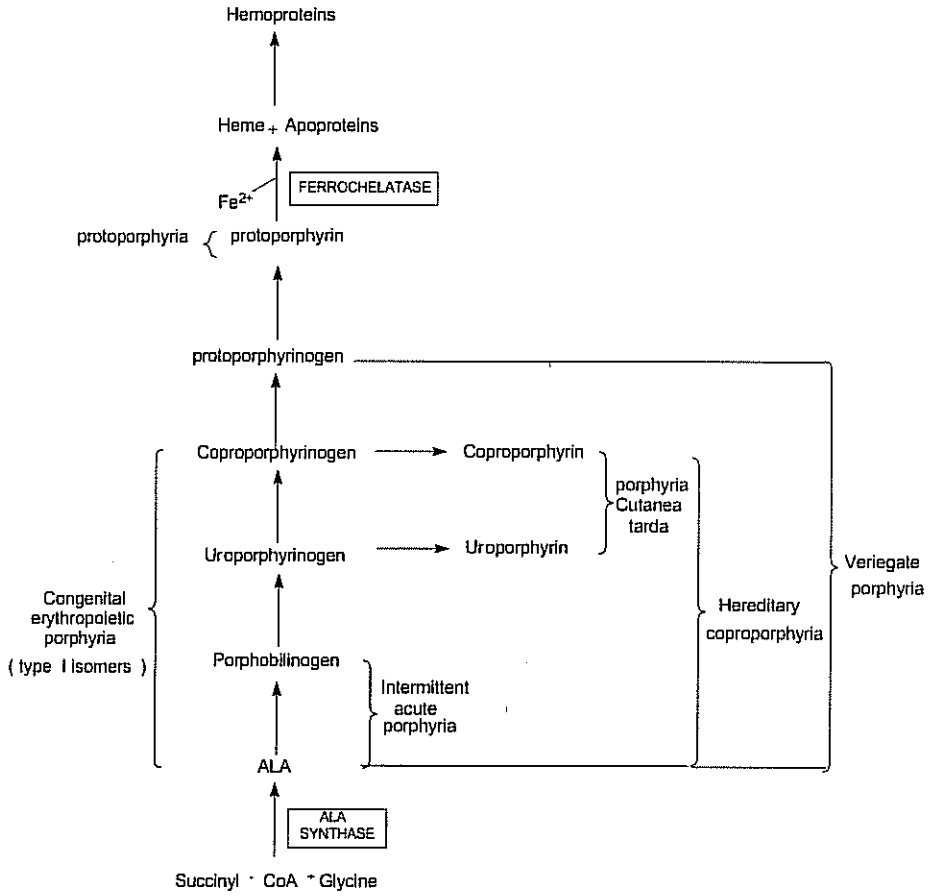
إن الشكل ٨ يلخص مراحل الاصطناع الحيوي للمشتقات البورفيرينيك انطلاقاً من البورفوبيلنيوجن. يتم اصطناع الهيم في أغلبية أنسجة الثدييات ما عدا الكريات الحمراء التي تحوي ميتوكوندريا.

إن البورفيرينوجينات الموصوفة سابقاً غير ملونة وهي تحوي ست ذرات هيدروجين زيادة عن البورفيرينات الملونة الموافقة.

تراقب عملية الاصطناع الحيوي للهيم عن طريق تنظيم اصطناع الأنزيم الأول، صانع المركب دلتا أمينولفولينات (**الشكل 5**). فالهيم يثبط اصطناع الأنزيم ALA، ومنه نستنتج أنه عندما يوجد كميات زائدة من الهيم فإنه يثبط اصطناع ALA، وعندما تنقص كمية الهيم يُنشط اصطناع ALA الشكل (9) يوضح مراحل اصطناع الهيم وتثبيطه أيضاً.



الشكل 8: مراحل الاصطناع الحيوي لمشتقات البورفرينكية من البورفو بيلونيوجين.



الشكل 9: تنظيم اصطناع الهيم والمركبات المتوسطة والانزيمات الداخلة في الاصطناع

وهي مرقمة من 2 الى 8 واتلافهاالمسبب للبروفيريا.

3-1 اضطرابات الاصطناع الحيوي للهيم:

عندما يحدث خلل في الاصطناع الحيوي للهيم فإن ذلك يؤدي إلى عواقب سيئة جداً، حيث ينتج عن ذلك أمرين هامين:

1- قلة اصطناع الهيم يؤدي إلى فقر الدم (anemia)

2- تراكم المركبات المرحلية خلال اصطناع الهيم يعتبر أمراً ساماً. ويعرف هذا الأمر بالبورفيريا porphyrias والتي تكون وراثية أو مكتسبة (ناتجة عن حالة تسمم بيئية).

والجدول رقم (10) يوضح نوع الانزيم المصاب ونوع البورفيريا والاعـراض والنتائج المخبرية الملاحظة.

الجدول رقم (10) أنواع البروفيريا

التنائج المخبرية الملاحظة	بويرفيرية		الانزيم المصاب
	الاعراض	النوع	
في البول PBG +	ألـــم بطنـــي وعلامات نفسية عصبية	بيرفيرية حادة متقطعة (كبد)	3- يوربورفيرينوجن I سنتاز
في البول يورفيرين + - PBG	حساسية جلدية	بيرفيرية مولدة الحمر الولادة	4- يوربورفرينوجن III كوستناز
في البول يورفرين + -PBG	حساسية ضوئية	البيرفيرية الجلدية	5- يوربوفيرينوجن أوكسيداز
في البول PBG+ يوربورفيرين + كوبورفيرين برازي +	حساسية جلديـة _ألـــم بطنـــي واضـــطراب عصبي	الكورفيرية الوراثية	6- كوبروفيرينوجن أوكسيداز
PBG بـــولي + يوربـــورفيرين بولي + يوربورفيربن برازي +	حساسية جلدية _ ألـــم بطنـــي واضـــطراب عصبي	برفيرنية مبرقشة	7- بروتوبورفيرينوجن أوكسيداز
طليعة اليورفيرين البرازي+ طليعـــة البـــورفيرين الكريـــات الحمراء	حساسية جلدية	يوربرفيرية	8- فيروشاتلاز

4-كيمياء خضاب الدم Hemoglobbbin chemistry

الهيموغلوبين بروتين معقد يحوي في تركيبه على عنصر الحديد، ويبلغ وزنه الجزيئي 66000، حيث يشكل الجزء البروتيني 96%من وزنه وهو عبارة عن الغلوبين، الجزء المتبقي 4% هو القسم الملحق ويسمى الهيم. تتراوح كمية الهيموغلوبين في الكريات الحمراء عند الانسان 30-40 %.

تتألف جزيئة الهيموغلوبين من ٤ وحدات، كل وحدة تحتوي على ألفا وبيتا سلسلة ببتيدية متعددة ومجموعة هيم واحدة، أي أن الجزيئة الكاملة للهيموغلوبين مؤلفة من أربع سلاسل هي ألفا الفا وبيتا بيتا.

تتعلق كمية الهيموغلوبين في الدم ككل بالدرجة الأولى بكمية الكريات الحمراء وترتبط كمية هذه الأخيرة قبل كل شيء بـ:

- فعالية النسج المولدة للكريات
- سرعة تفكك الكريات الحمراء
- عملية تخزين الكريات الحمراء في الكبد والطحال، ففي حالة زيادة الحموضة فإن عملية تخزين الكريات الحمراء في الأعضاء المذكورة تتضاعف.

4-1 مشتقات الهيموغلوبين

1-أوكسي هيموغلوبين Hbo2

يتشكل هذا المركب من الاتحاد المباشر للاوكسجين الجزيئي مع الهيموغلوبين، وذلك بواسطة إحدى الروابط التساندية الاضافية لذرة الحديد، يعتبر هذا المركب من أهم المشتقات، وهو مركب غير ثابت حيث يتفكك ويعطي هيموغلوبين واوكسجين وذلك لحظة الانخفاض الجزيئي للاكسجين، وهذا التحول ليس ارجاعي وذلك لعدم تغير القيمة الاتحادية للحديد.

2- كربوكسي هيموغلوبين HbCO

هو عبارة عن ارتباط الهيموغلوبين بغاز اوكسيد الكربون، هذا المركب أكثر ثباتاً من HbO_2 إذ يستطيع الـ CO طرد الأكسجين من الأوكسي هيموغلوبين ويحتل مكانه.

يتحول قسم كبير من الهيموغلوبين الى كربوكسي هيموغلوبين مما يؤدي الى:

- اضطرابات الوظيفة التنفسية.
- عدم وصول الاكسجين الى الدم والأعضاء .

وهذا هو سبب التأثير السمي المميت لـ CO.

3- الميتهيموغلوبين.

عندما تتأكسد ذرة الحديد الثنائية الى ثلاثية عن طريق بعض المؤكسدات فيتم الحصول على الميتهيموغلوبين، لايمكن للميتهيموغلوبين نقل الأكسجين من الرئتين الى النسج، لذا فإن تشكل كميات كبيرة منه في الدم تؤدي الى حالة تسمم تشبه تلك التي تنتج عن الكربوكسي هيموغلوبين.

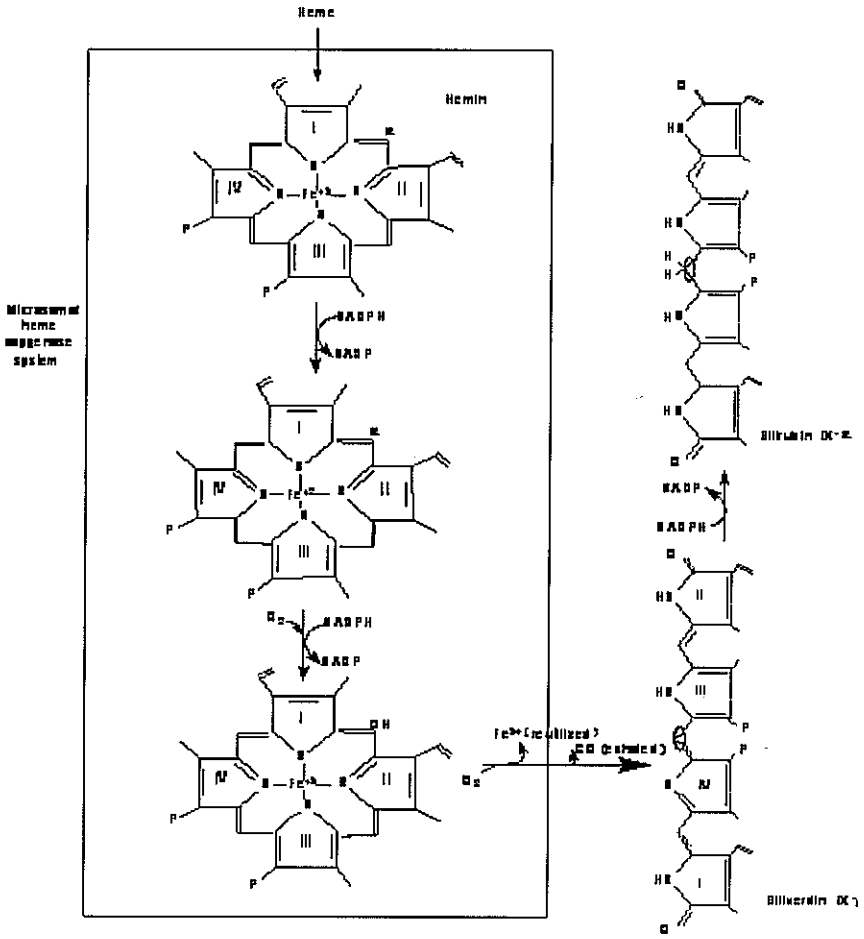
2-4 استقلاب الهيموغلوبين

تتحطم بالساعة عند الانسان البالغ في ظروف فيزيولوجية 1-2 $\times 10^8$ خلية حمراء، كذلك يُستقلب 6 غ من الهيموغلوبين في اليوم عند انسان يزن 70 كغ.

عندما يتدرك الهيموغلوبين ينقسم الى الجزء البروتيني (الغلوبين) الذي ربما يعاد استخدامه كما هو، أو يتفكك الى حموض أمينية، وكذلك يعطي الحديد الذي يستخدم من جديد أو يؤكسد إلى حديد ثلاثي.

يتم استقلاب الهيم بشكل عام ضمن نظام انزيمي يسمى هيم اوكسيجناز، عندما يصل الهيموبروتين الى مجموعة الهيم اوكسيجيناز، فإن الحديد يتأكسد الى حديد ثلاثي وهيمين، الهيمين الناتج يرتبط بشكل ضعيف مع الألبومين مشكلاً ميتامالبومين (Methamalbumine). كما هو مشار في المخطط (رقم10) فإن الهيمين يرجع الى هيم بواسطة NADH، وبواسطة جزيئة اخرى من NADPH يتم اضافة اكسجين الى

الجسر α متيليني بين حلقتي البيرول Iوll في البروفيرين وشاردة الحديدي تؤكسد من جديد الى حديد، وبوجود كمية أخرى من الاوكسجين فإن الحديد الثلاثي يتحرر وكـذلك CO ويتشكل بيلفيردين Biliverdine وذلك بفتح الحلقات الأربع.



الشكل 10: مخطط مجموعة هيم اوكسيجيناز والحصول على البيليروبين

عند الطيور والضفادع يطرح البيلفردين x-α 1 كما هو، أما عند الثدييات فـإن أنزيم بيلفردين ردكتاز يرجع الجسر المتيليني بين حلقتي البيرول III وIV الى زمـرة ميتيل لإعطاء البيلوربين 1x-α ذو لون أصفر. يستمر استقلاب البيلـوربين أولاً فـي الكبد الذي يمكن أن يقسم الى ثلاث مراحل:

1-دخول البيلوربين في الخلايا الكبدية.

2- اقتران البيلوربين بالشبكيات البلاسمية الداخلية الملساء.

3- طرح البيلوربين المرتبط بالصفراء.

وسيتم فيما يلي دراسة المراحل الثلاثة السابقة الذكر.

1 - امتصاص الكبد للبيلوربين:

ينحل البيلوربين في الماء والبلاسما، ويرتبط في البلاسما بشكل نوعي مع البروتين، أي مع الألبومين. تملك كل جزيئة ألبومين موقعي إلفة للبيلوربين، موقع عالي الإلفة وآخر منخفض. يمكن أن يرتبط في 100 مل بلاسما 25 مغ من البيلوربين مع الألبومين في الموقع ذي الألفة العالية، والزيادة من البيلوربين لاتستطيع الارتباط إلا بشكل ضعيف، وبالتالي تنفصل بسهولة وتطرح بالانسجة.

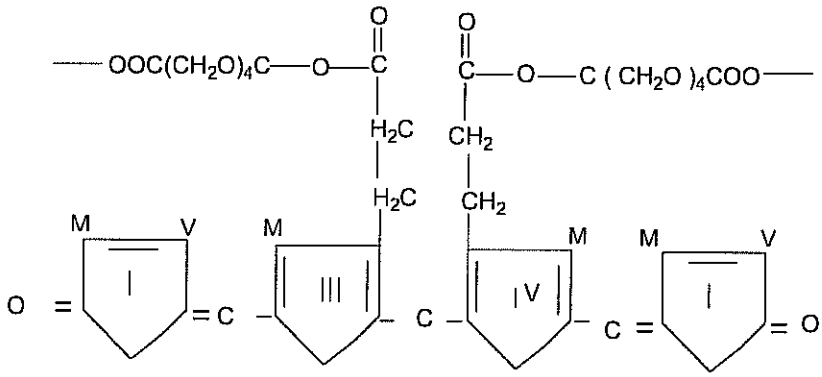
تتنافس بعض المركبات مثل المضادات الحيوية أو أدوية أخرى مع البيلوربين على موقع الارتباط ذو الألفة العالية، وبالتالي تستطيع هذه المركبات إزاحة البيلوربين من الألبومين مولدةً تأثيرات سريرية هامة.

في الكبد، على ما يبدو فإن البيلوربين ينفصل عن الألبومين ويصبح دخوله الخلايا الكبدية سهل على سطح جيبي بواسطة نظام نقل مشبع وبمردود عالي جداً. كذلك في الحالات المرضية تصبح سرعة استقلاب البيلوربين غير محدودة.

2- ارتباط البيلوربين في الكبد:

عند إضافة زمر قطبية الى البيلوربين، فإن انحلاليته في الماء تزداد، وبالتالي يطرح في الصفراء. تتم زيادة قطبية البيلوربين غالباً بارتباطه بحمض الغليكوروتيك وذلك بواسطة سلسلة تفاعلات أنزيمية.

يطرح البيلوربين المرتبط في الصفراء عند الثدييات على شكل بيلوربين دي غليكورونيد (**الشكل 11**).



الشكل 11 : إرتباط جزئية البيلوربين بجزئيتين حمض الغليكورونيك

يتشكل المركب المرحلي بيلوربين إحادي الغليكورونيد بواسطة انزيم يوريدين دي فوسفات غلوكورونات غلوكورونيل ترانس فراز(UDP-glucuronyl transferase) وهو انزيم موجود في الشبكة البلاسمية الملساء، والذي يوجد بأكثر من كيان **(الشكل 12)**.

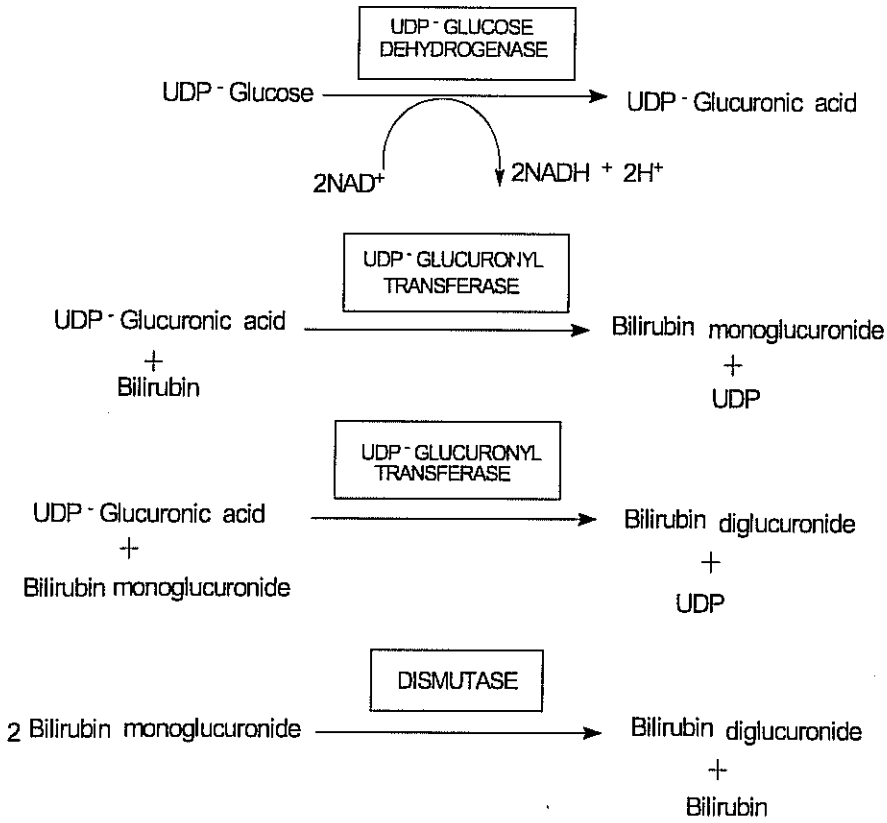
يتم تشكيل بيلوربين ثنائي الغليكورونيك في الأقنية الصفراء لغشاء الخلايا الكبدية بواسطة أنزيم UDP –غلوكورونيل ترانس فيراز **(الشكل 12)** أو بواسطة اندماج جزيئي بيلوربين إحادي الغليكورونيك بواسطة أنزيم ديسموتاز **(الشكل 12)**.

يمكن أن تزداد فعالية انزيم UDP غلوكورنيل ترانس فراز بواسطة عدد من الأدوية مثل الفينو باربيتال.

3- البيلوربين المفرز بالصفراء:

إن طرح البيلوربين المرتبط بالصفراء، يتم بآلية نقل فعالة التي تحد كلاً من سرعة تطور واستقلاب البيلوربين الكلي.

تتفاعل المجموعة ارتباط وطرح البيلوربين وفق جملة متكاملة ومنسقة ضمن ظروف فيزيولوجية. جميع البيلوربين المطرح في الصفراء هو بيلروبين مرتبط ويمكن أن نلاحظ بيلروبين غير مرتبط خاصة بعد المعالجة بالأشعة.



الشكل 12: ارتباط البيلوربين بحمض الغليكورونيك

5-اليرقان الناتج من فرط البيلروبين

عندما يتجاوز البيلروبين 1mg/dl(17 , 1μ mol/L) فإنه يوجد فرط بيلروبين إن فرط البيلروبين يمكن أن يكون بسبب الانتاج الزائد لكمية مرتفعة عن الكمية الطبيعية التي يفرزها الكبد، ويمكن أن يكون أيضاً ناتج عن إصابة كبدية تعيق طرح البيلروبين بالكميات الطبيعية:

نميز عادة أربع أنواع من اليرقان:

A- اليرقان الانسدادي الآلي:

يحصل هذا النوع من اليرقان نتيجة بعض العوامل المؤدية إلى إعاقة العصارة الصفراوية من الكبد إلى الأمعاء. مثل الحصوة الصفراوية انسداد الأوعية الصفراوية،

الأورام السرطانية المؤدية إلى تضيق واختناق القناة الصفراوية هذا يؤدي تجمع الصفراء في الأوعية الصفراوية ومنها تنتقل إلى الجملة البلغمية ومن ثم تصل إلى الدورة الدموية. أما نوع البيلوروبين المتجمع في هذه الحالة هو غالباً من النوع المرتبط مع حمض الغلوكورونيك وهو يستطيع الوصول بسهولة إلى الطريق البولي ومنه إلى الكليتين مما يؤدي إلى ارتفاع البيلوروبين في البول.

B-اليرقان الدموي الانحلالي :

ينشأ اليرقان الانحلالي نتيجة تفكك كميات كبيرة من الكريات الحمراء في خلايا الجملة الشبكية التساندية.إن سبب هذا اليرقان هو التسمم ببعض السموم (لدغة عقرب) والأدوية (سلفاميدات) والتأثيرات الاشعاعية المخبرية. يزداد تركيز البيلوروبين الحر من هذا النوع من اليرقان حيث أن البيلفرين الحر لايستطيع عبور القنيات الكلوية وبالتالي لايزداد بيلوروبين البول.

C – اليرقان الإنتاني الكبدي :

ينتج هذا النوع من اليرقان عن عدم استطاعة الخلايا الكبدية طرح البيلوروبين إلى الصفراء والسبب يعود إلى تخربات التهابية في الخلايا الكبدية ونتيجة لذلك فإن قسماً من البيلوروبين بشكل أحادي الغلوكورونيل وبشكل جزئي بيلوروبين حر يمتص إلى الدم وبالتالي يزداد تركيز البيلوروبين المباشر (المرتبط).

يعتبر البيلوروبين من المركبات الصعبة الانحلال في الماء لذلك فإنه يمكن أن يترسب في الحويصل الصفراوي على هيئة أملاح كلسية، وعليه يعتبر هذا الشكل جزءاً من الحموض الصفراوية التي تتشكل عند الإنسان.

D – اليرقان الوليدي (النووي):

توجد حالتان أساسيتان لليرقان في الوليد الجديد هما:

- إنتاج مفرط للبيلوروبين بسبب مرض انحلال دموي (وعادة ينجم هذا المرض عن عدم توافق الزمر الدموية).

- تشكل متأخر لسعة الاقتران الأنزيمية للكبد، وخاصة أنزيم بيلوروبين – UDP غلوكورونيل ترانس فراز. أي عدم قدرة الكبد على ربط البيلـوروبين الحـر بحمض الغلكورونيك. وبالتالي نلاحظ عند الأطفال حديثي الولادة ارتفاع نسبة البيلوروبين الحر وقد يصل إلى أعلى 250 ميكرومول/ل في الأيـام الخمـسة الأولى ومن ثم يعود إلى الوضع السوي حيث يتم اصطناع انزيم غلوكورونيل ترانس فراز.